

EFFECTES CARDIOVASCULARS DELS NOUS FÀRMACS ANTIDIABÈTICS



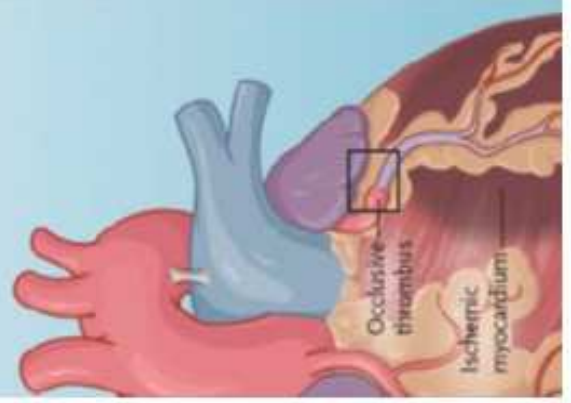
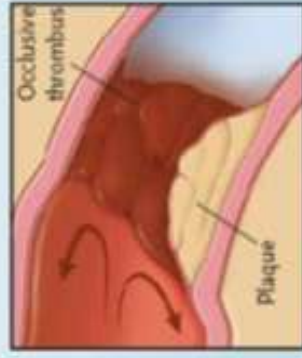
ACTUALITZACIÓ EN ENDOCRINOLOGIA

Dra. Sara Darnés

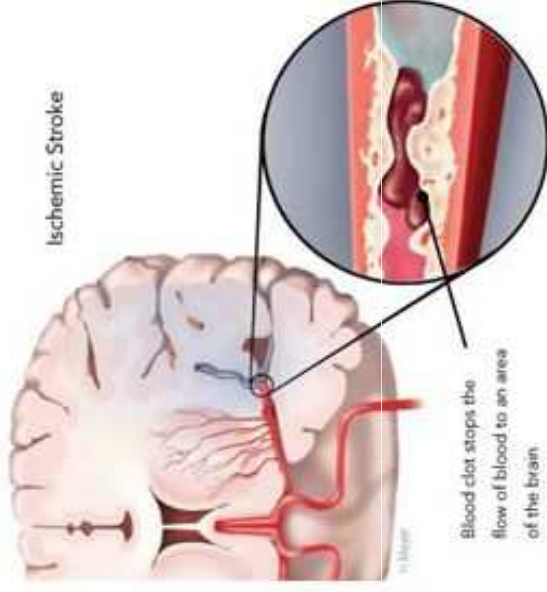
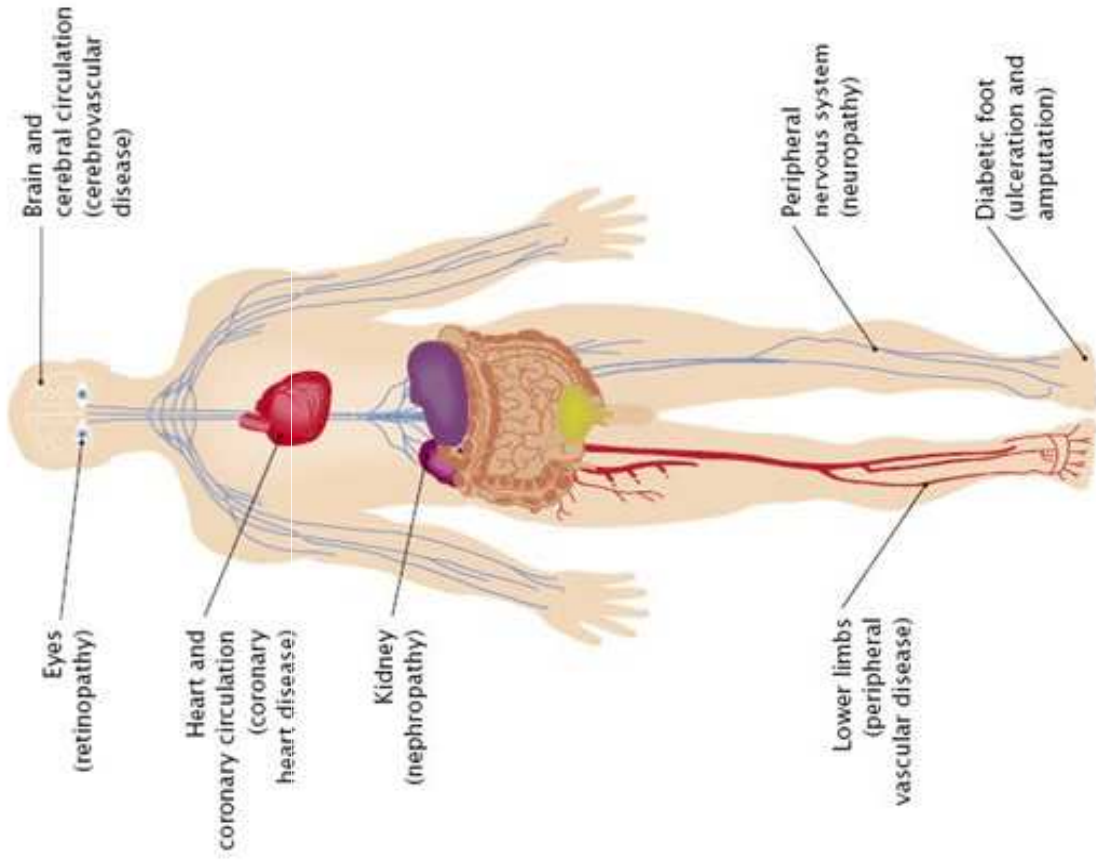
Cap Clínic de Cardiologia. Hospital de Figueres

B During myocardial infarction

Acute onset of chest pain



The major diabetic complications

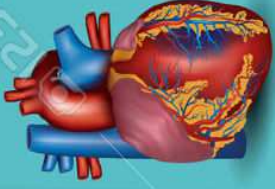


© Heart and Stroke Foundation of Canada

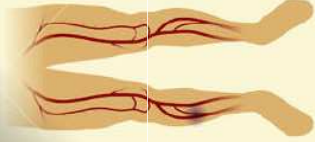


DIABETES

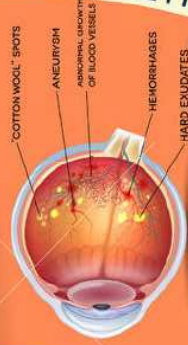
HEART ATTACK



PERIPHERAL ARTERY DISEASE



DIABETIC RETINOPATHY



CATARACTS



GLAUCOMA



STROKE



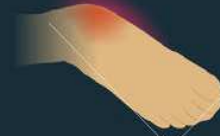
PERIPHERAL NEUROPATHY



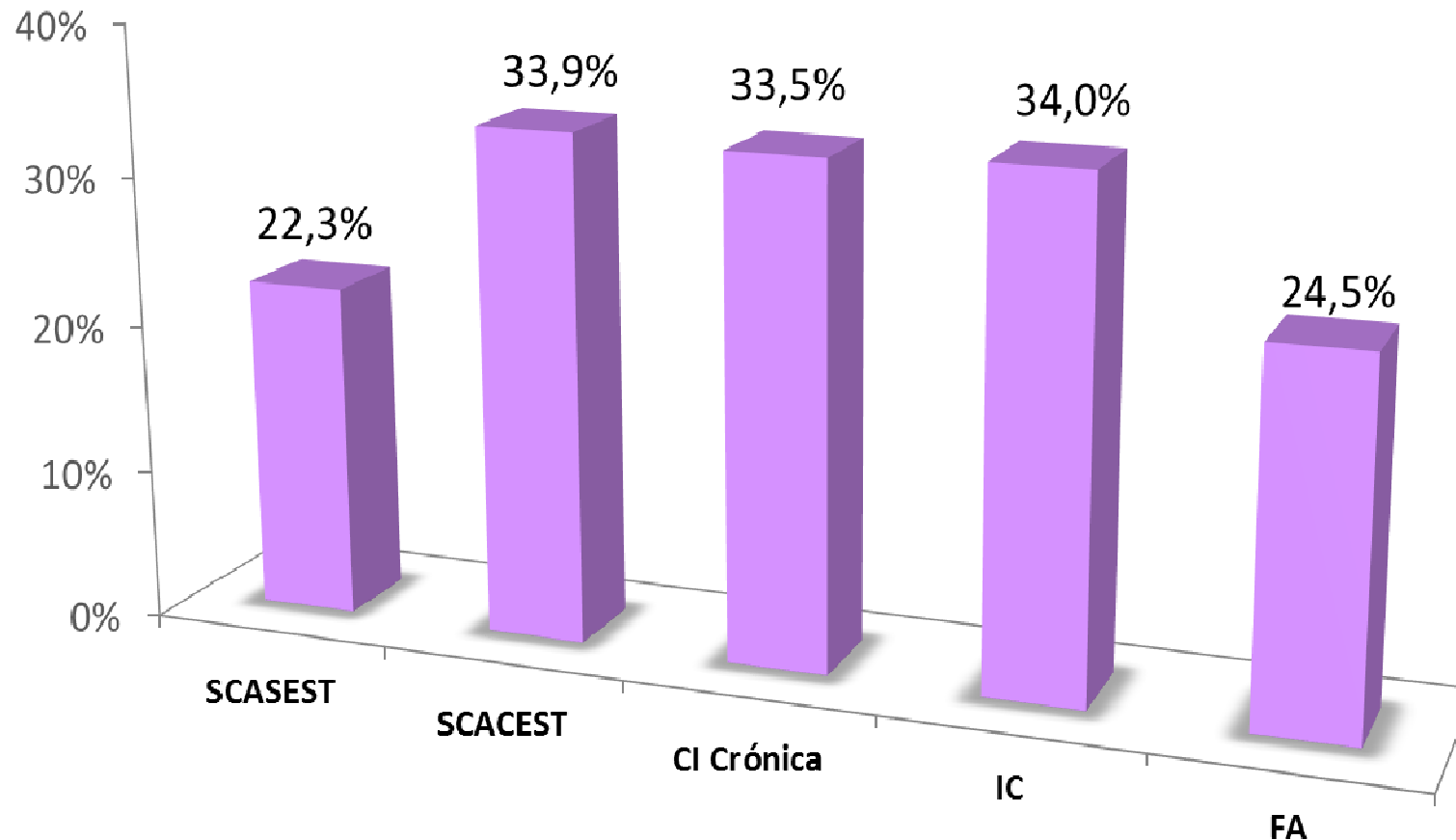
DIABETIC NEPHROPATHY



DIABETIC FOOT



Prevalència de la DM a las cardiopaties



CI: Cardiopatía isquémica

IC: Insuficiencia cardíaca

FA: Fibrilación auricular

SCASEST, Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

Barrabes et al. REC. 2015; 68: 98-106.
Zamorano et al. REC. 2014; 6: 538-544.
Comín-Colet et al. REC. 2014; 67: 283-293.
Gómez-Doblas et al. REC. 2014; 67: 259-269.

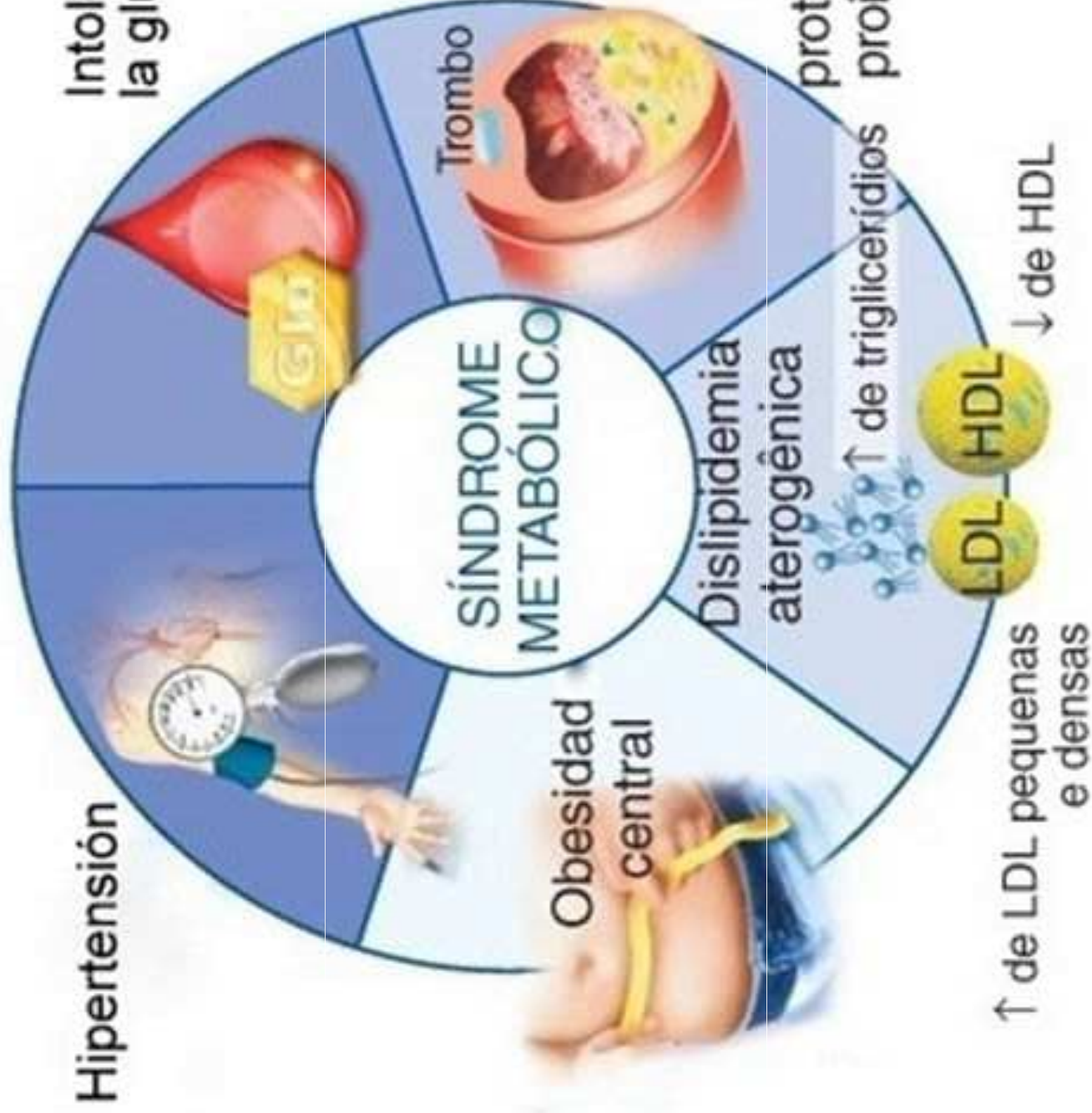
conexión
Diabetes y corazón



**Diabetes en Cardiología.
Del Riesgo a la Reducción de
la Morbilidad y Mortalidad**

Hipertensión

Intolerancia a la glucosa



Obesidad central

Trombo

SÍNDROME METABÓLICO

Dislipidemia aterogénica

Estado y protrombótico proinflamatorio

↑ de triglicéridos

↑ de LDL pequeñas e densas

↓ de HDL

LDL HDL

Assajos Clínic en DM2 1970-2009

Més vs menys control glicèmic intensiu

Assaig	Resultats	Punts a remarcar
1970 UGDP	Favorable	Pre estatines i antiHTA
1995 DIGAMI	Favorable	Pre estatines i antiHTA
1998 UKPDS	Favorable	Pre estatines i antiHTA
2004 DIGAMI 2	Neutral	
2005 PROactive		Increment IC
2008 ACCORD, ADVANCE, VADT 2009 RECORD	Consideracions de seguretat	Increment de mortalitat (ACCORD), Menor impacte a la mortalitat, Hipoglicèmia, IC

Seguretat dels nous fàrmacs hipoglicèmians

Requeriment pels nous assajos clínics d'esdeveniments cardiovasculars des de 2008

- 17 Desembre 2008 FDA anuncia les noves recomanacions per avaluar el risc cardiovascular en fàrmacs per al tractament de la DM2
- Abans de la seva comercialització els fàrmacs i biològics per al tractament de la DM2 han d'aportar evidència que el tractament no incrementarà el risc d'esdeveniments cardiovasculars com IAM
- 12 Maig 2012 EMA: Guia d'investigació de productes mèdics per al tractament i la prevenció de la DM



Assajos clínics de seguretat CV dels antidiabètics

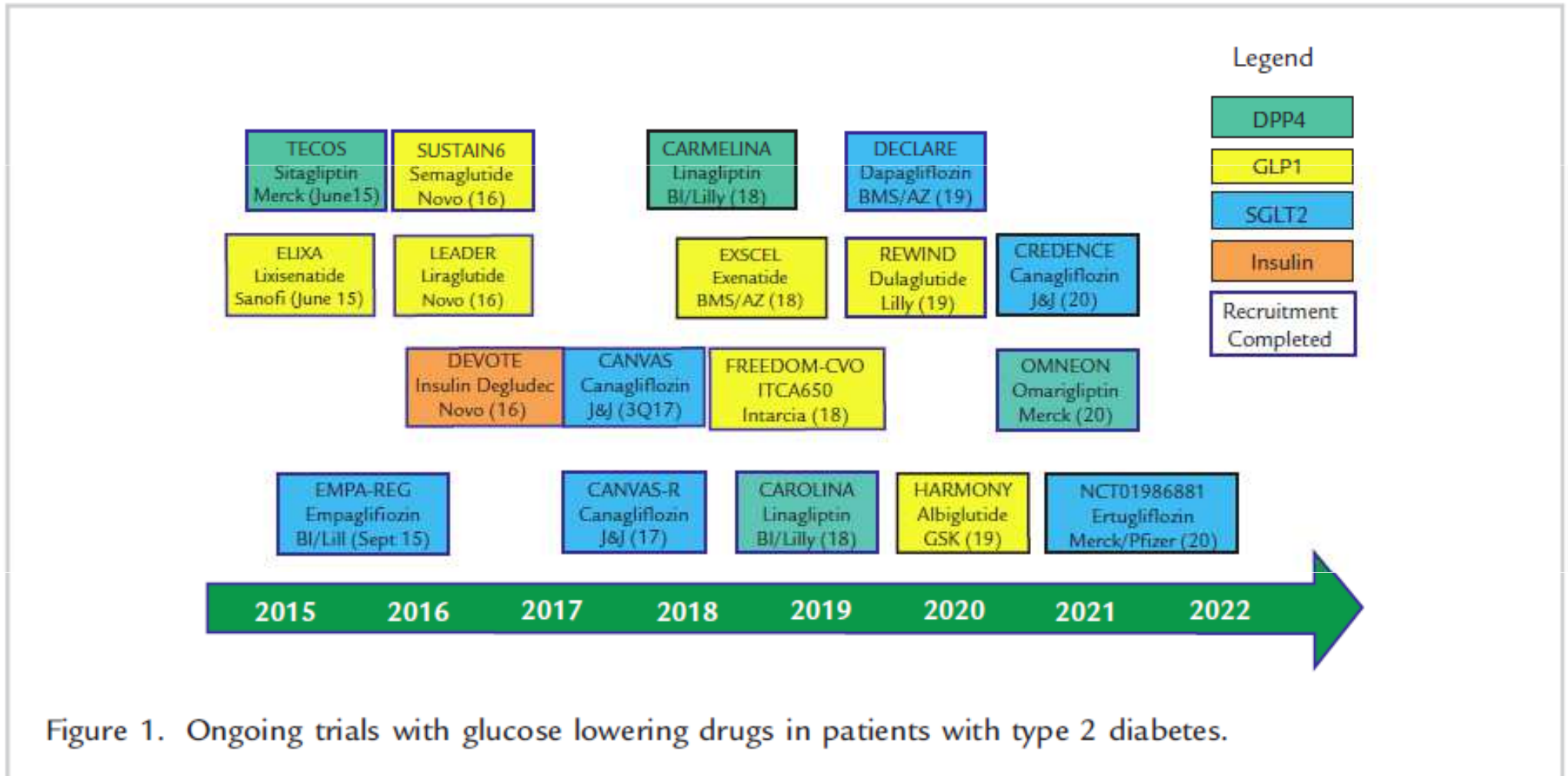


Figure 1. Ongoing trials with glucose lowering drugs in patients with type 2 diabetes.

Assajos Clínics en DM2 a partir 2008...

Resultats neutres

- Pacients DM2 + alt risc CV o amb malaltia CV
- Objectius 1: Mort cardiovascular o IAM no fatal o Ictus
- No diferències significatives
- Seguiment 2-3 anys



Assajos clínics recents d'ADO en DM2

Resultats sorprenents i favorables

- Inhibidors SGLT2 (Set 2015): Reducció 14% mort CV o MI o Ictus. Inici ràpid. Més important en reducció IC



- Agonistes receptor GLP1 (Juny 2016): Reducció 13% mort CV o MI o Ictus. Inici lent



ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H.,
Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D.,
and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

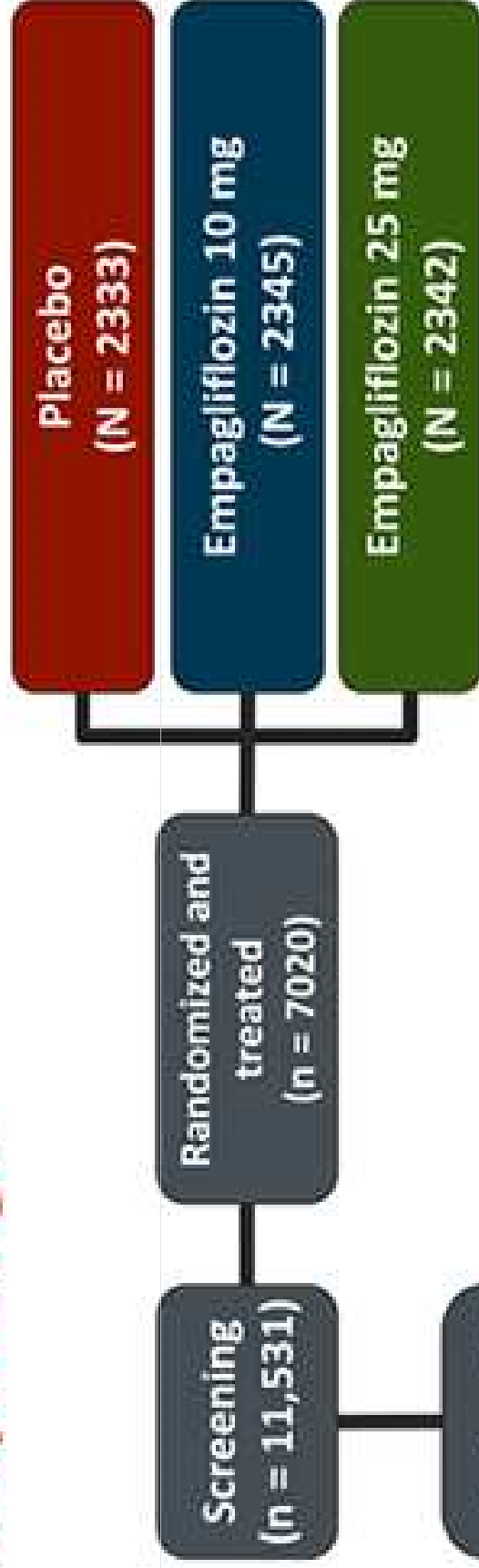
ABSTRACT

BACKGROUND



EMPA-REG OUTCOME®

Study Design



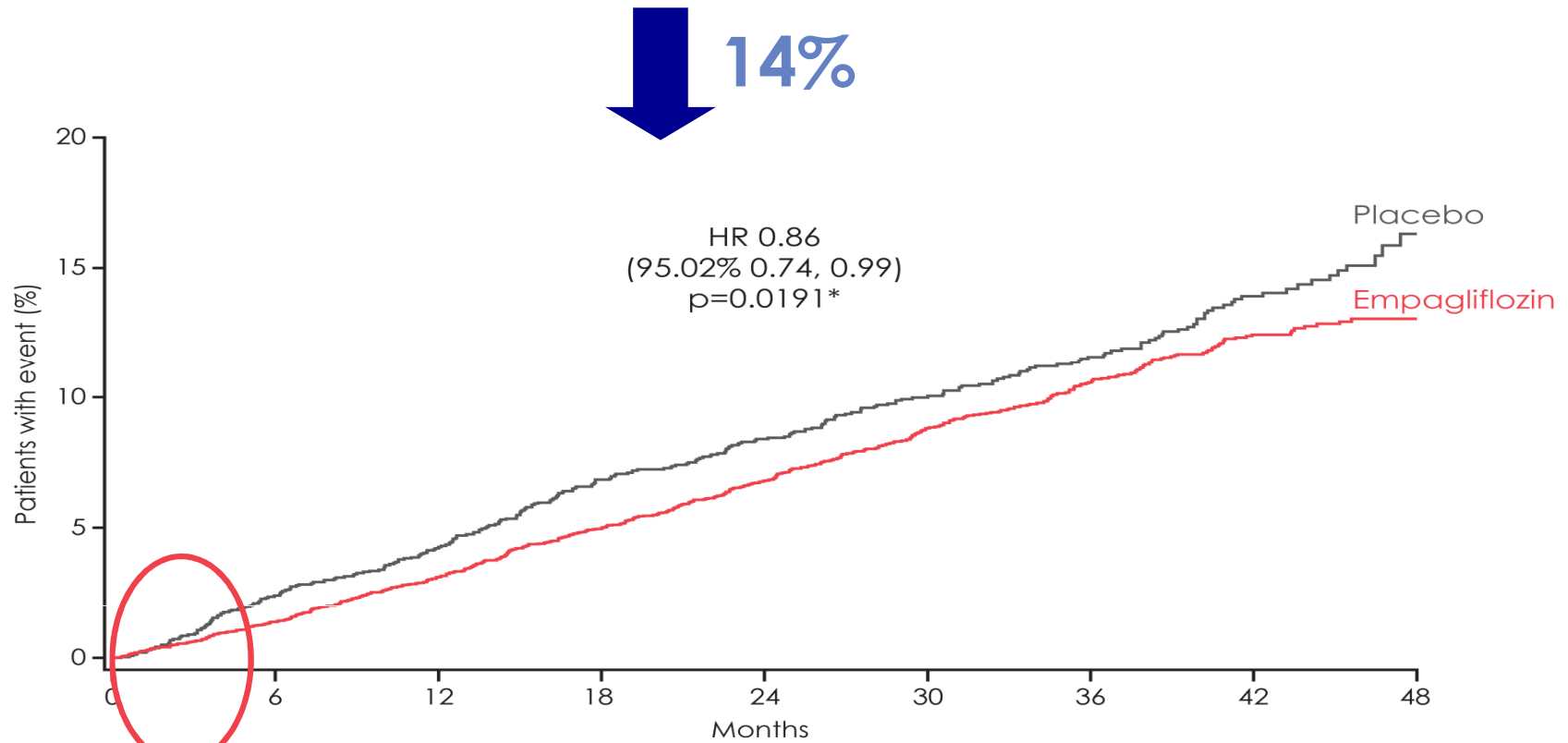
Adults with
type 2
diabetes
and
established
CVD

BMI \leq 45 kg/m²;
HbA_{1c} 7%–10%;
eGFR \geq 30
mL/min/1.73m²

- Study medication was given in addition to standard of care
- Primary outcome: 3-point MACE: (Time to first occurrence of CV death, non-fatal MI or non-fatal stroke)

OBJECTIU PRIMARI: Mort CV o IM o Ictus

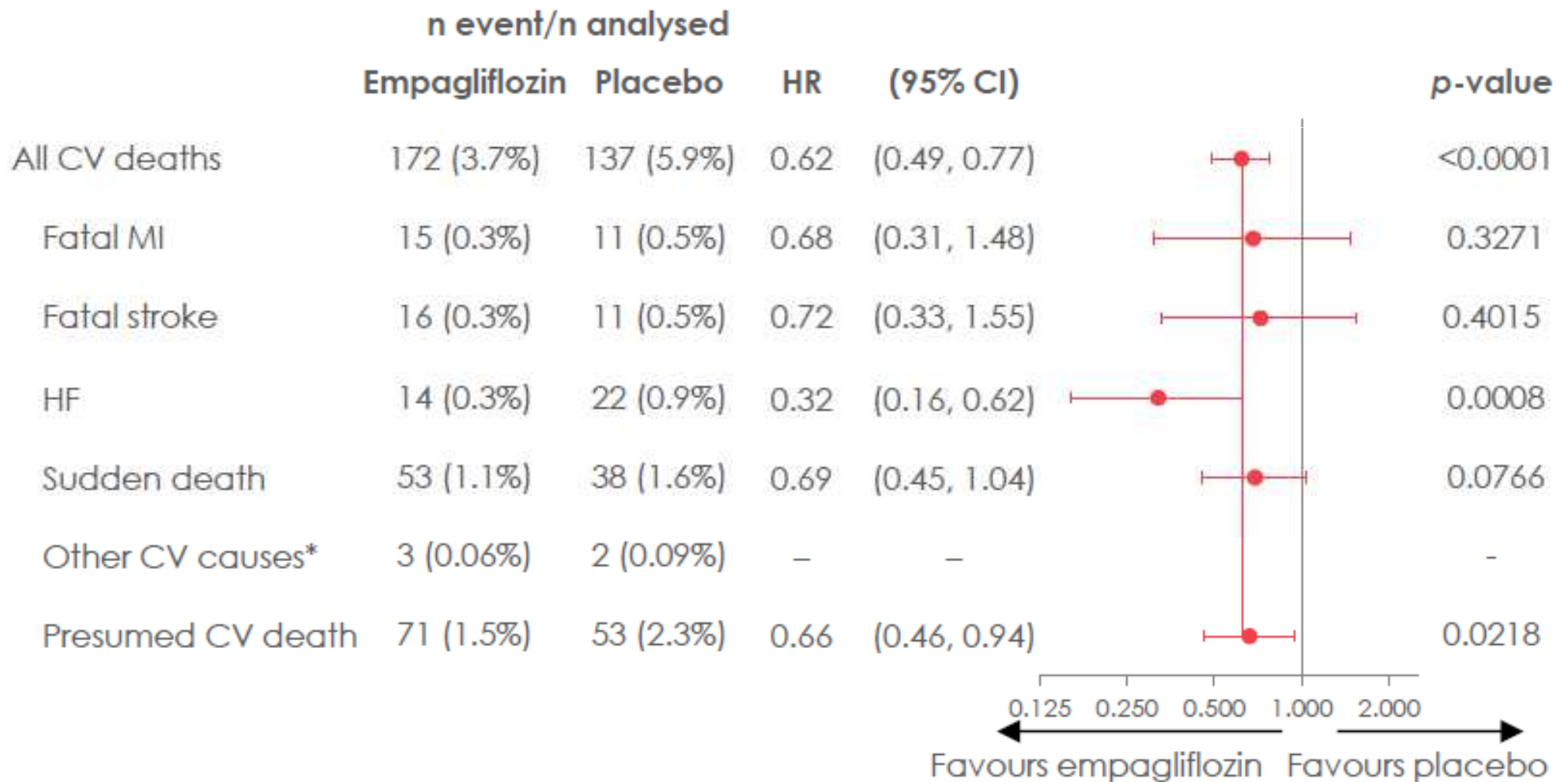
Q240 A: 3-point MACE pooled



No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

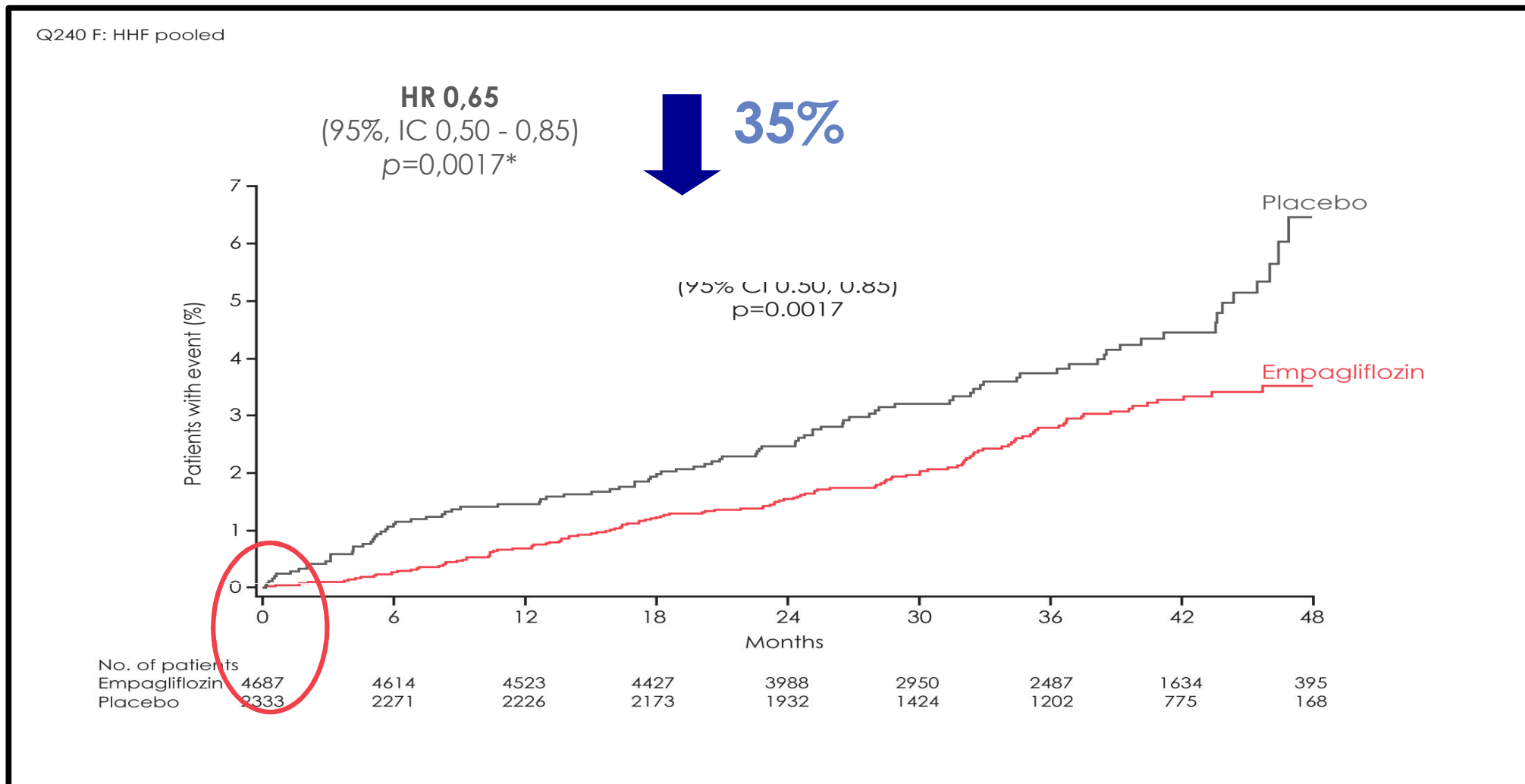


All categories of CV death contributed to the risk reduction

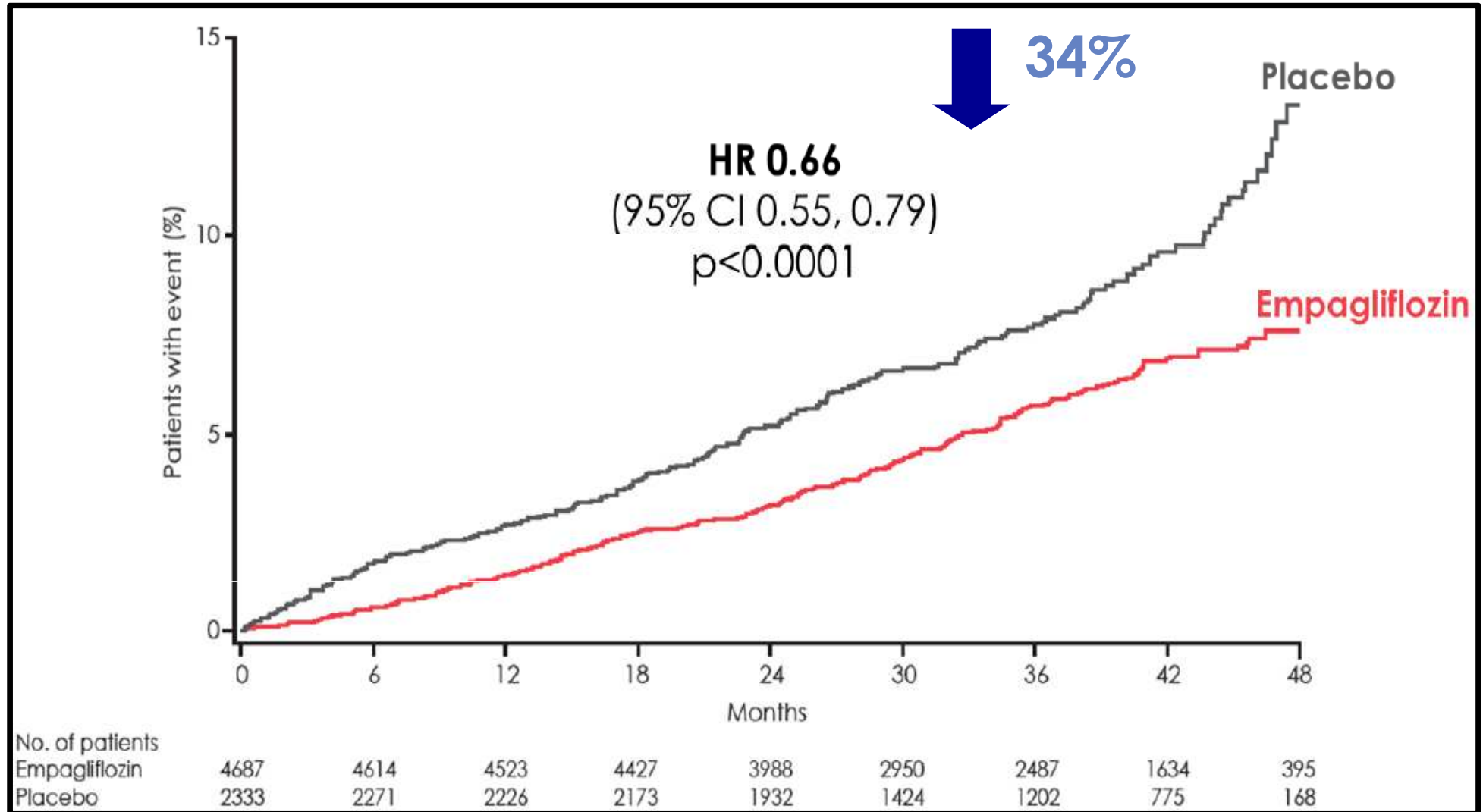


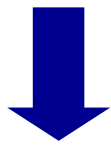
*Due to CV causes other than MI, stroke, HF or sudden death
Data on file. For internal use only

Hospitalització per Insuficiència cardíaca

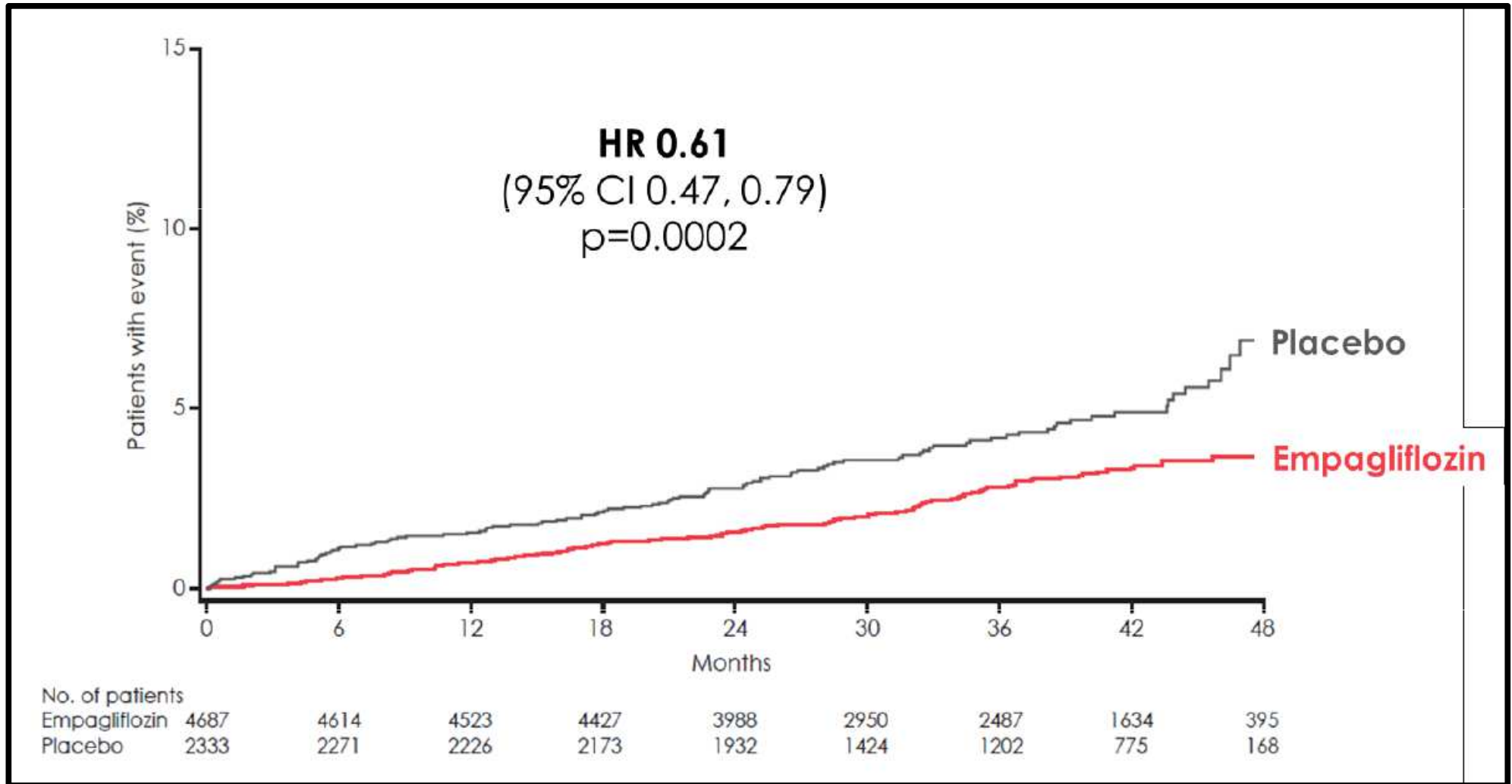


Hospitalització per Insuficiència Cardíaca o mort d'origen CV





39% Hospitalització per IC o mort per IC





2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Empagliflozin should be considered in patients with type 2 diabetes in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life.

Ia

B

Recently, empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, reduced hospitalization for HF and mortality, but not myocardial infarction or stroke, in patients with diabetes at high cardiovascular risk, some of whom had HF.¹³⁰ In the absence of other studies with drugs from this group, the results obtained with empagliflozin cannot be considered as a proof of a class effect.



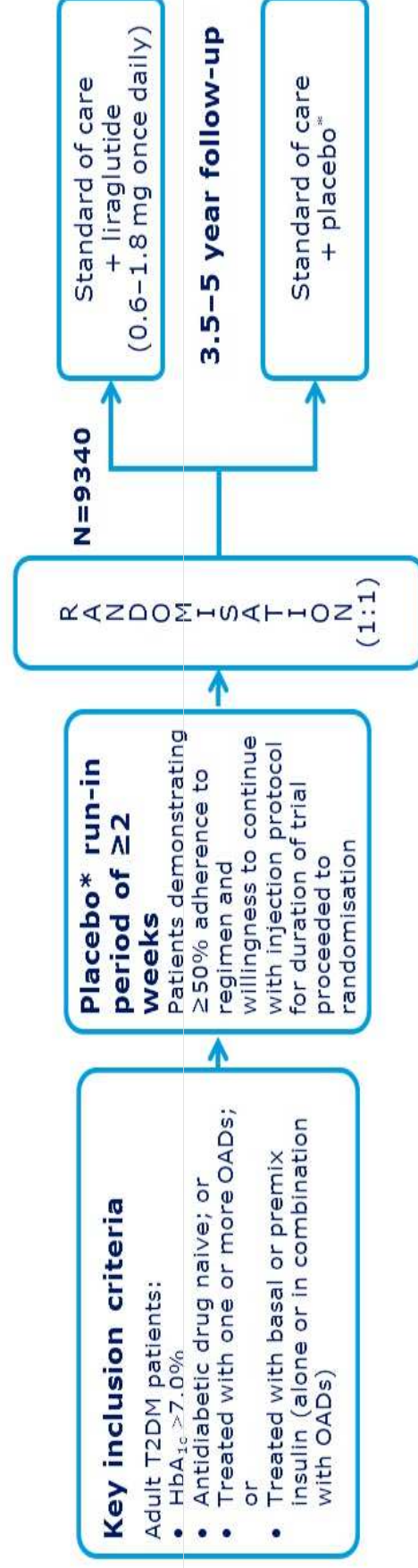
Design of the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) trial

Steven P Marso, Neil R Poulter, Steven E Nissen, Michael A Nauack, Bernard Zinman, Gilbert H Daniels, Stuart Pocock, William M Steinberg, Richard M Bergenstal, Johannes FE Mann, Lasse Steen Ravn, Kirstine Brown Frandsen, Alan C Moses, John Buse; on behalf of the LEADER investigators

25 September 2013
10.45–12.15
Barcelona
Bernard Hall
Abstract 74

LEADER[®]
Liraglutide Effect and Action in Diabetes:
Evaluation of Cardiovascular outcome Results

Study design: LEADER



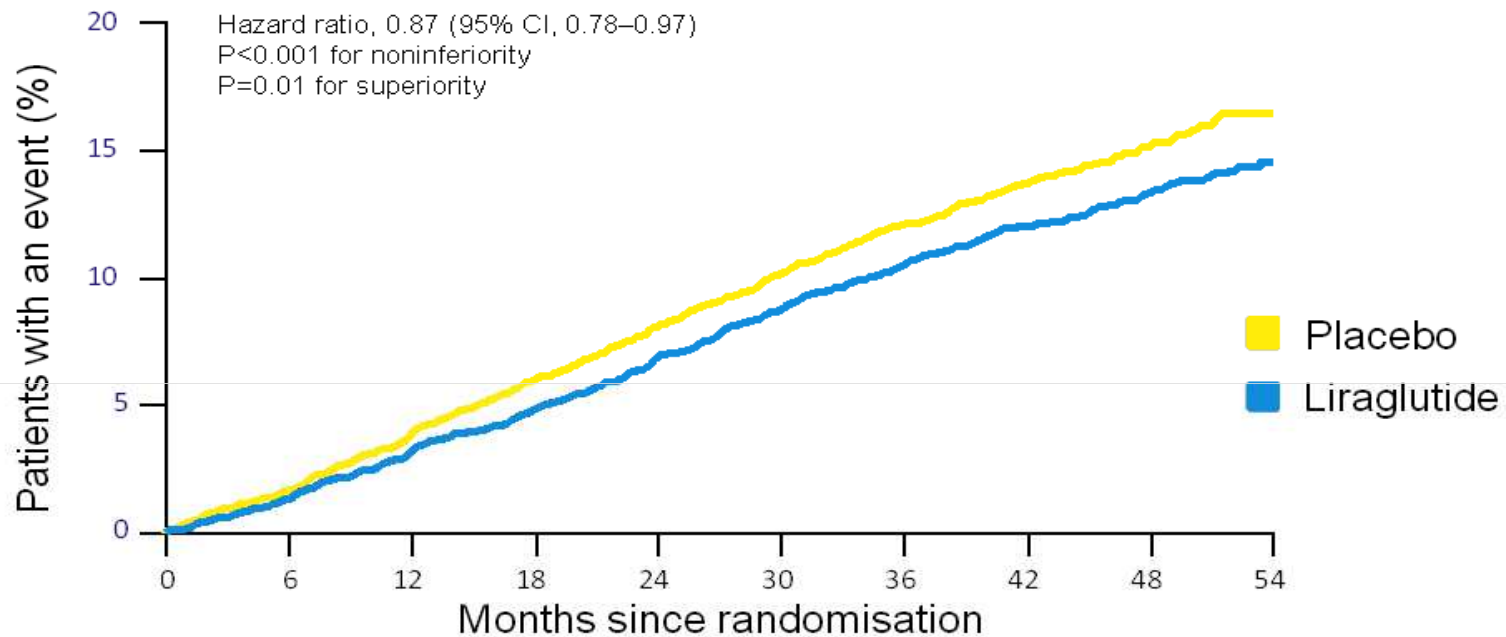
LEADER[®]
Liraglutide Effect and Action in Diabetes:
Evaluation of Cardiovascular outcome Results

*Daily single-blind SC injection of placebo
HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; OAD, oral antidiabetic drug; SC, subcutaneous; T2DM, type 2 diabetes mellitus
Clinicaltrials.gov available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179048>, accessed 4 July 2013

Leader trial

LEADER trial: Primary Outcome

First occurrence of CV death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke in the time-to-event analysis in patients with type 2 diabetes and high CV risk.



Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) trial




Adapted from: Marso SP *et al.*, NEJM 2016



Sustain 6 Trial

- Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (NEJM setembre 2016)
- 3297 pacients amb DM2 i malaltia CV establerta, malaltia renal o tots dos randomitzats a Semaglutide (0.5-1 mg) o placebo setmanal.
- Objectiu primari: Mort CV, IM no fatal o ictus
- Reducció 26%. Descens de 8.9% a 6.6%

SGLT2 Inhibitor Outcomes Trials:

	EMPA-REG Outcome	CANVAS	CANVAS-R	CREDENCE	DECLARE	Ertugliflozin* CVOT
n	7020	4330	5700	3700	17276	3900
Interventions (randomization)	EMPA/PBO (2:1)	CANA/PBO (2:1)	CANA/PBO (1:1)	CANA/PBO (1:1)	DAPA/PBO (1:1)	ERTU/PBO (2:1)
 Key inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> Established vascular complications HbA1c 7.0–10.0% Age ≥18 years 	<ul style="list-style-type: none"> Established vascular complications (age >30) or ≥2 CV risk factors (age >50 years) HbA1c 7.0–10.5% 	<ul style="list-style-type: none"> Established vascular complications or ≥2 CV risk factors HbA1c 7.0–10.5% Age >30 years 	<ul style="list-style-type: none"> Stage 2 or 3 CKD and microalbuminuria and on ACEi/ARB HbA1c 6.5–10.5% Age >30 years 	<ul style="list-style-type: none"> High risk for CV events (established CVD or MRF) Age ≥40 years 	<ul style="list-style-type: none"> Established vascular complications HbA1c 7.0–10.5% Age ≥40 years
 Primary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> CV death Non-fatal MI Non-fatal stroke 	<ul style="list-style-type: none"> CV death Non-fatal MI Non-fatal stroke 	<ul style="list-style-type: none"> Progression of albuminuria 	<ul style="list-style-type: none"> ESKD Serum creatinine doubling Renal/CV death 	<ul style="list-style-type: none"> CV death Non-fatal MI Non-fatal ischemic stroke 	<ul style="list-style-type: none"> CV death Non-fatal MI Non-fatal stroke
 Target no. events	691	≥420	NA	NA	1390	NA

Noveno nivel del esquema

≥20 yrs in Japan and also ≤65 years in India. Trials not commercialized in Spain.

Séptimo nivel del esquema

– Octavo nivel del esquema

ACEi=angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB=angiotensin II receptor blocker; CANA=canagliflozin; CKD=chronic kidney disease; DAPA=dapagliflozin; EMPA=empagliflozin; ERTU=ertugliflozin; ESKD=end stage kidney disease; HbA1c=glycated hemoglobin; MI=myocardial infarction; MRF=Multiple risk factors; PBO=placebo; NA=not available.

Breu comparació dels darrers assajos clínics...

	SAVOR-TIMI 53 saxagliptina	ELIXA Lixisenatide	EMPAREG Empaglifocin	LEADER Leraglutide	SUSTAIN 6 Semaglutide
	iDPP4	ARGLP1 im	ISGLT2 oral/24h	ARGLP1 im/24h	ARGLP1 Mi/setmanal
Reducció OP MACE	Neutre CV	No Neutre CV	14%	13%	26%
Mort CV			38%	22%	
IM			NS	< ratlla sig	< ratlla sig
Ictus			NS	NS	< sig
Revasc				< sig	< sig
IC	Augment risc Neutre sita		Reducció 35%		
MS			< ratlla sig		

= Octavo nivel del esquema

Noveno nivel del esquemaClick to edit Master text styles

- Séptimo nivel del esquema

- Octavo nivel del esquema

Noveno nivel del esquemaClick to edit Master text styles

Què podem deduir...dels estudis previs?

Empaglifocina, Leraglutide i Semaglutide tenen seguretat i EFECTES BENEFICIOSOS CV en pacients DM2

- Mecanismes d'acció diferents entre iGLP2 i AR GLP1
- AR GLP1 = Mecanisme d'acció "lent". Major impacte en Ictus, IM, necessitat de revascularització...Impacte a la placa d'ateroma. Endarreriment o regressió de l'aterosclerosi
- ISGLT2 = Mecanisme d'acció "ràpid"...desenvolupament o agudització IC, reducció MS...Impacte a l'estabilització de la membrana cel.lular...mecanisme en canals iònics? Glucagó? Cossos cetònics? Menys acció sobre placa d'ateroma ja establerta

Diabetes i Risc Cardiovascular

Perspectives i missatges dels Assajos clínics recents. Impacte clínic

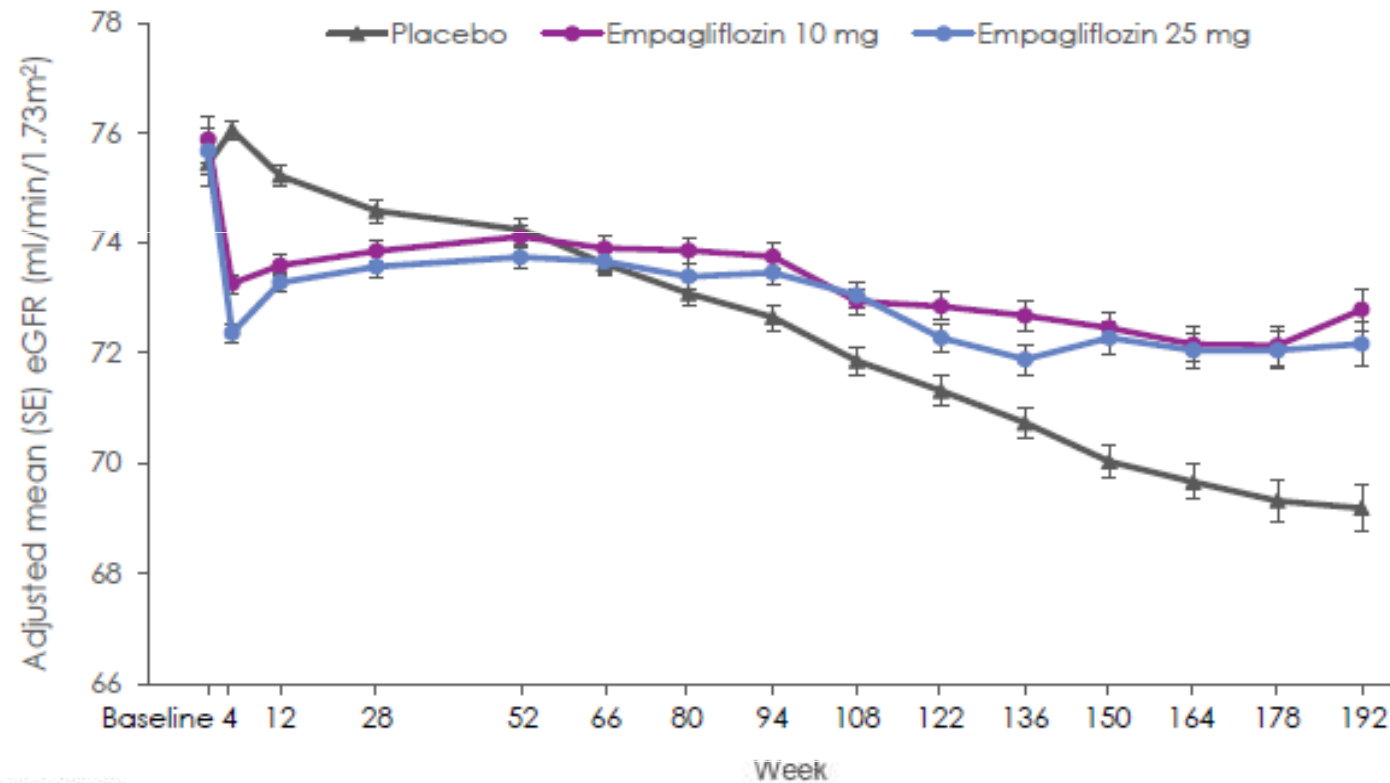
- Major interès en estudis que perfilin el mecanisme d'acció d'aquests nous fàrmacs per redefinir o "afinar" el tractament en cada situació clínica i pacient en concret.
- Valorar els resultats dels nous estudis que combinen Agonistes dels receptors *GLP1* i inhibidors *SGLT2*.
- Mentrestant... tenim la possibilitat d'utilitzar aquests fàrmacs per tractar pacients *DM2* i amb alt risc *CV* que són vulnerables a presentar esdeveniments *CV* adversos.



Moltes gràcies!!



eGFR (CKD-EPI) over 192 weeks



No. analyzed

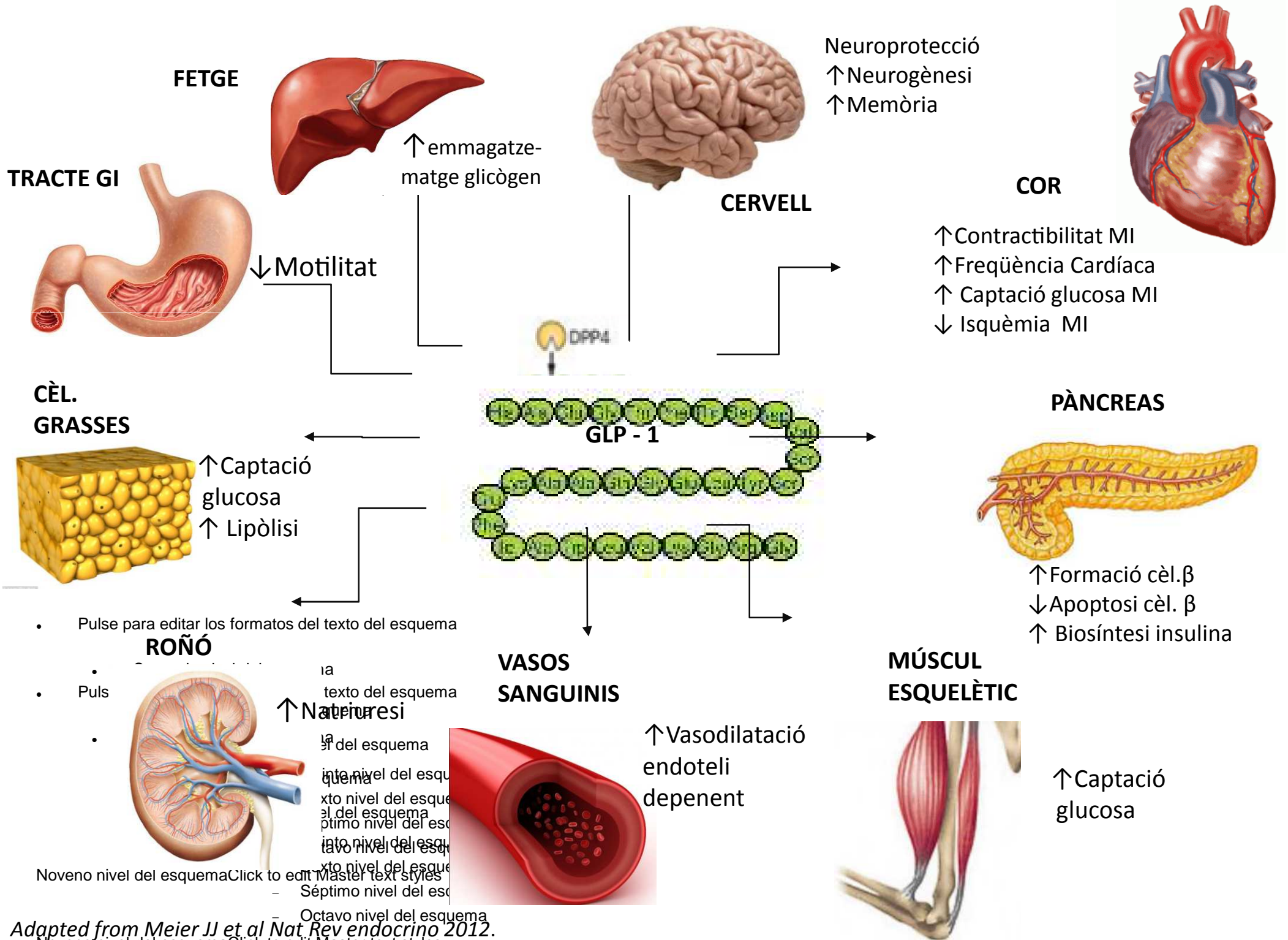
	Baseline	4	12	28	52	66	80	94	108	122	136	150	164	178	192
Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozin 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524

No. in follow-up for adverse/outcome events

	Baseline	4	12	28	52	66	80	94	108	122	136	150	164	178	192
Total	7020	7020	6996	6931	6864	6765	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3488	2707	1703

Prespecified mixed model repeated measures analysis in all patients treated with ≥ 1 dose of study drug. All participants in the study were able to reach the study visit at week 94; patient numbers declined thereafter based on study design.
 eGFR, estimated glomerular filtration rate; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.
 Wanner C et al. N Engl J Med 2016;doi:10.1056/NEJMoa1515920





• Pulse para editar los formatos del texto del esquema

• **ROÑÓ**

• **↑ Natriuresi**

• Puls

• **↑ Vasodilatació endoteli dependent**

• **↑ Captació glucosa**

• **↑ Captació glucosa**

• **↑ Captació glucosa**

• **↑ Captació glucosa**

• **↑ Captació glucosa**

• **↑ Captació glucosa**

• **↑ Captació glucosa**

• **↑ Captació glucosa**