

VII Congreso SEMERGEN Aragón



Atención Primaria, cruce de caminos

UN ANTES Y UN DESPUES EN EL TRATAMIENTO DE LA DM2

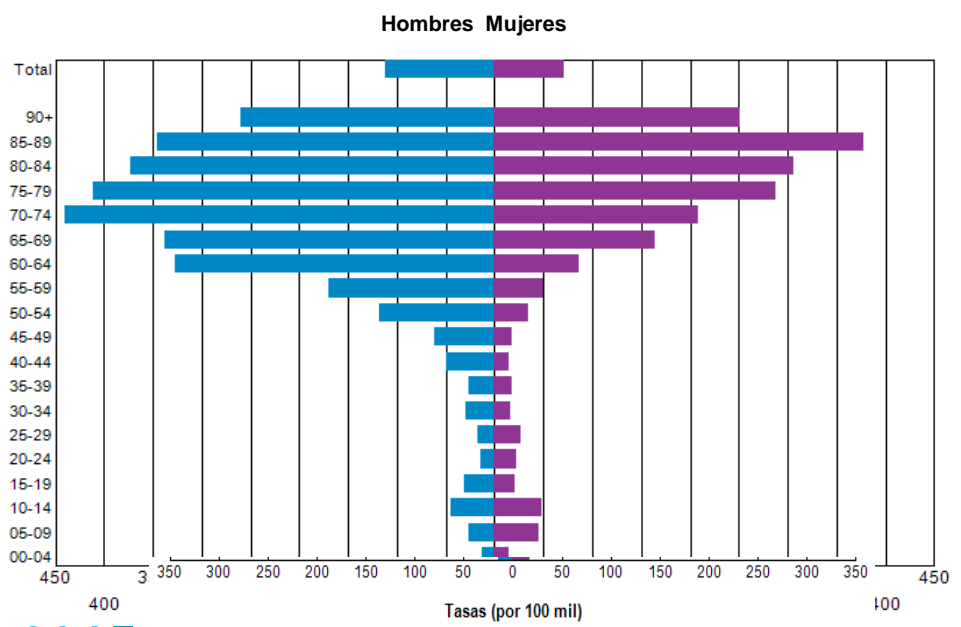
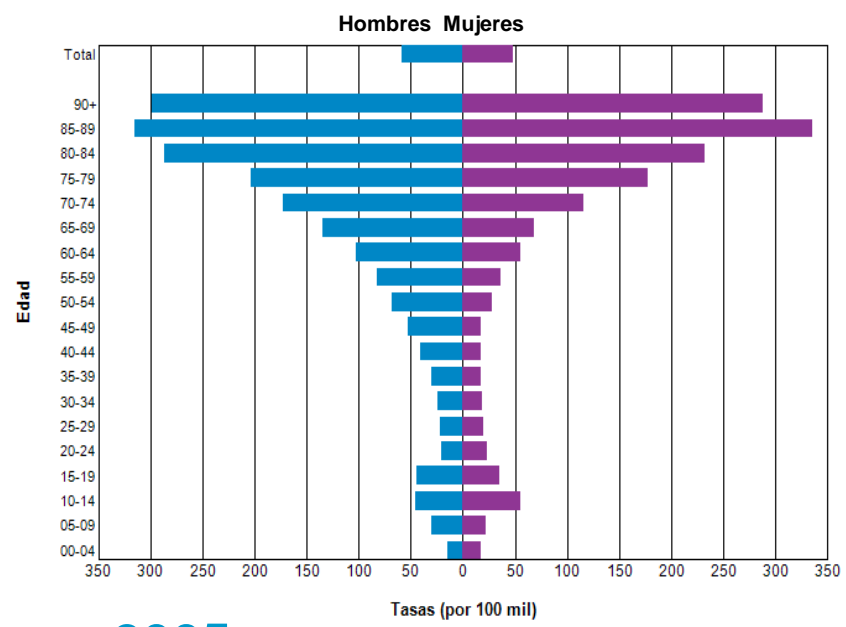
Alberto Tejedor

Catedrático de Medicina. UCM

*Jefe de Sección de Nefrología.
Hospital Gregorio Marañón*

TRATAMIENTO DE LA DM2: ¿DEBEMOS SEGUIR COMO HASTA AHORA?

Mortalidad por Diabetes Mellitus en la Comunidad de Madrid

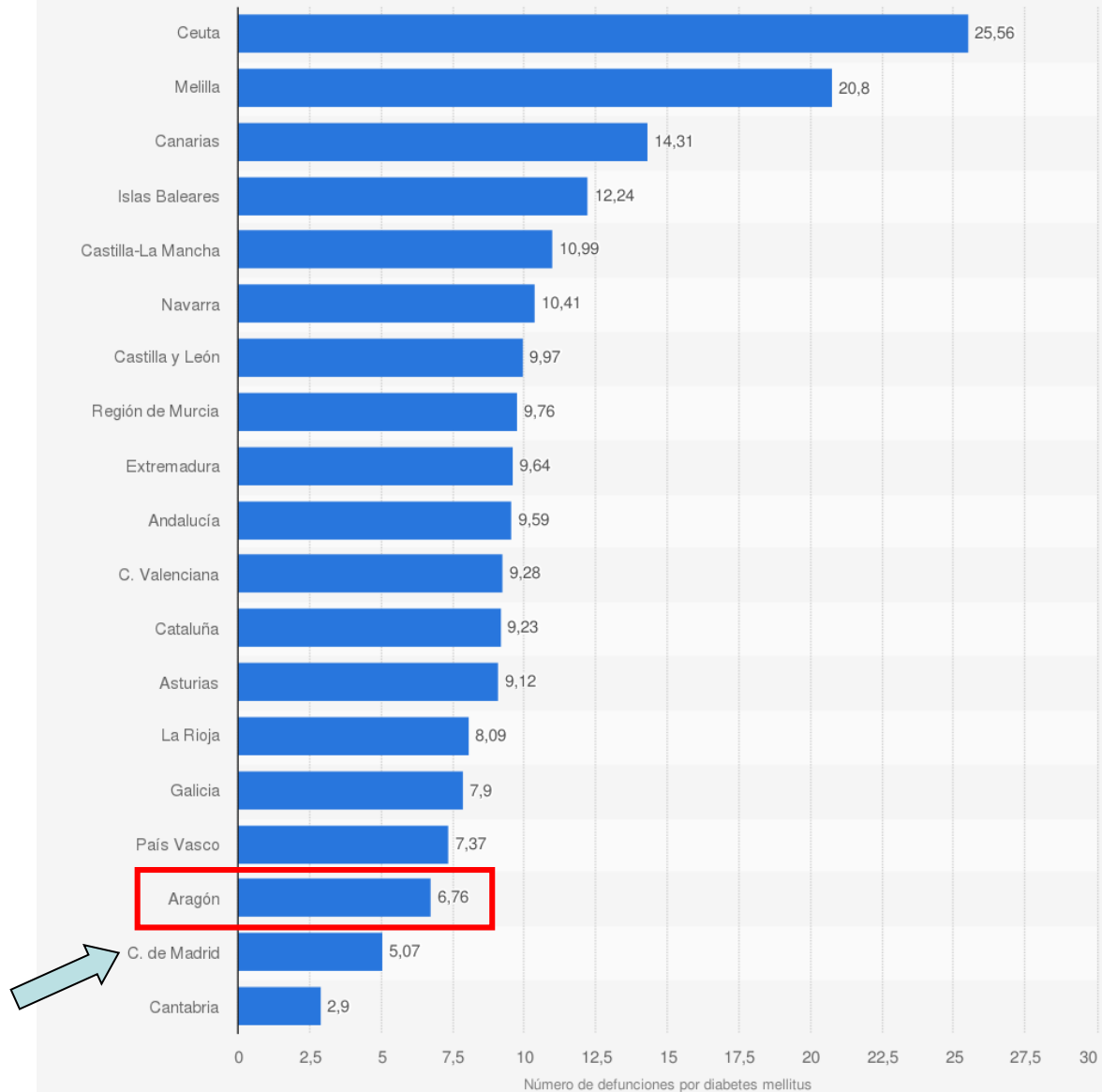


Mortalidad por Diabetes Mellitus en la Comunidad de Madrid

| Diabetes: Comunidad de Madrid | 2005 | | | 2015 | | |
|--|---------|---------|-------|---------|---------|-------|
| | Hombres | Mujeres | Total | Hombres | Mujeres | Total |
| Nº Muertes. CM. | 266 | 413 | 679 | 356 | 425 | 781 |
| Tasa Bruta de Mortalidad, por 100 mil. CM. | 9,2 | 13,4 | 11,3 | 11,5 | 12,7 | 12,1 |
| Tasa Truncada (35-64) de Mortalidad, por 100 mil. CM. | 2,3 | 1,4 | 1,8 | 1,6 | 0,5 | 1,0 |
| Tasa Ajustada de Mortalidad, por 100 mil. CM. | 8,4 | 6,7 | 7,5 | 7,7 | 4,6 | 5,9 |
| Tasa de Morbilidad Hospitalaria, por 100 mil. CM. | 58,9 | 48,4 | 53,5 | 112,9 | 71,7 | 91,4 |
| Contribución a la esperanza de vida, en años. CM.(2000 | 0,02 | 0,04 | 0,03 | -0,02 | 0,01 | -0,01 |
| Carga de Enfermedad. Años de Vida Ajustados por | - | - | - | 3.132 | 2.759 | 5.891 |
| Años Vividos con Discapacidad. CM. | - | - | - | 1.704 | 1.568 | 3.273 |
| Años de Vida Perdidos. CM. | - | - | - | 1.428 | 1.191 | 2.618 |

Fuente: Servicio de Informes de Salud y Estudios.

Número de fallecimientos por diabetes mellitus por cada 100.000 habitantes en España en 2016, por comunidad autónoma



Fuentes

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; España; 2016
INE (Spain)
© Statista 2019

Información adicional:

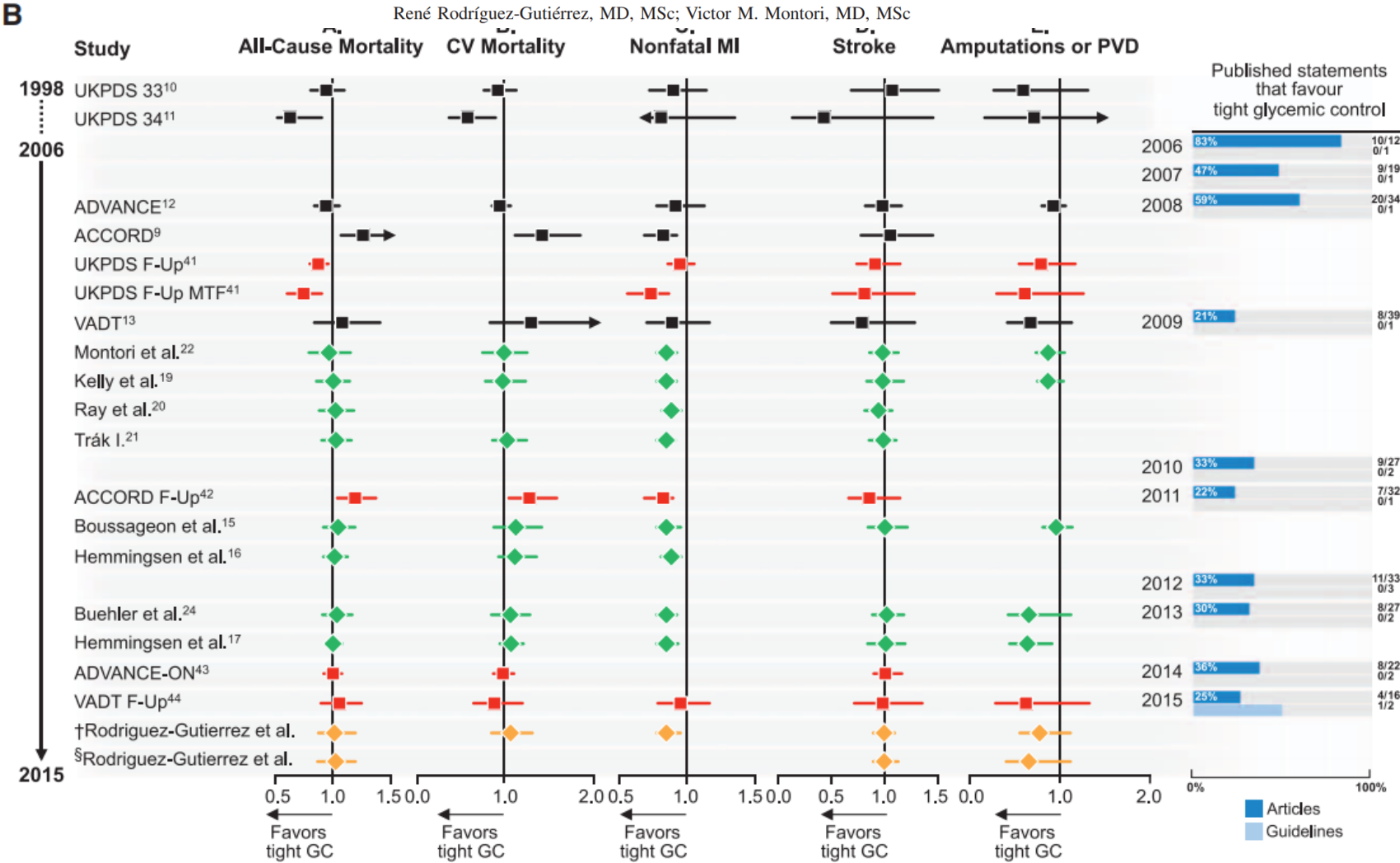
España; 2016

TRATAMIENTO DE LA DM2 : ¿TENEMOS EVIDENCIAS O TENEMOS FE?

Original Article

Glycemic Control for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Our Evolving Faith in the Face of Evidence

René Rodríguez-Gutiérrez, MD, MSc; Victor M. Montori, MD, MSc



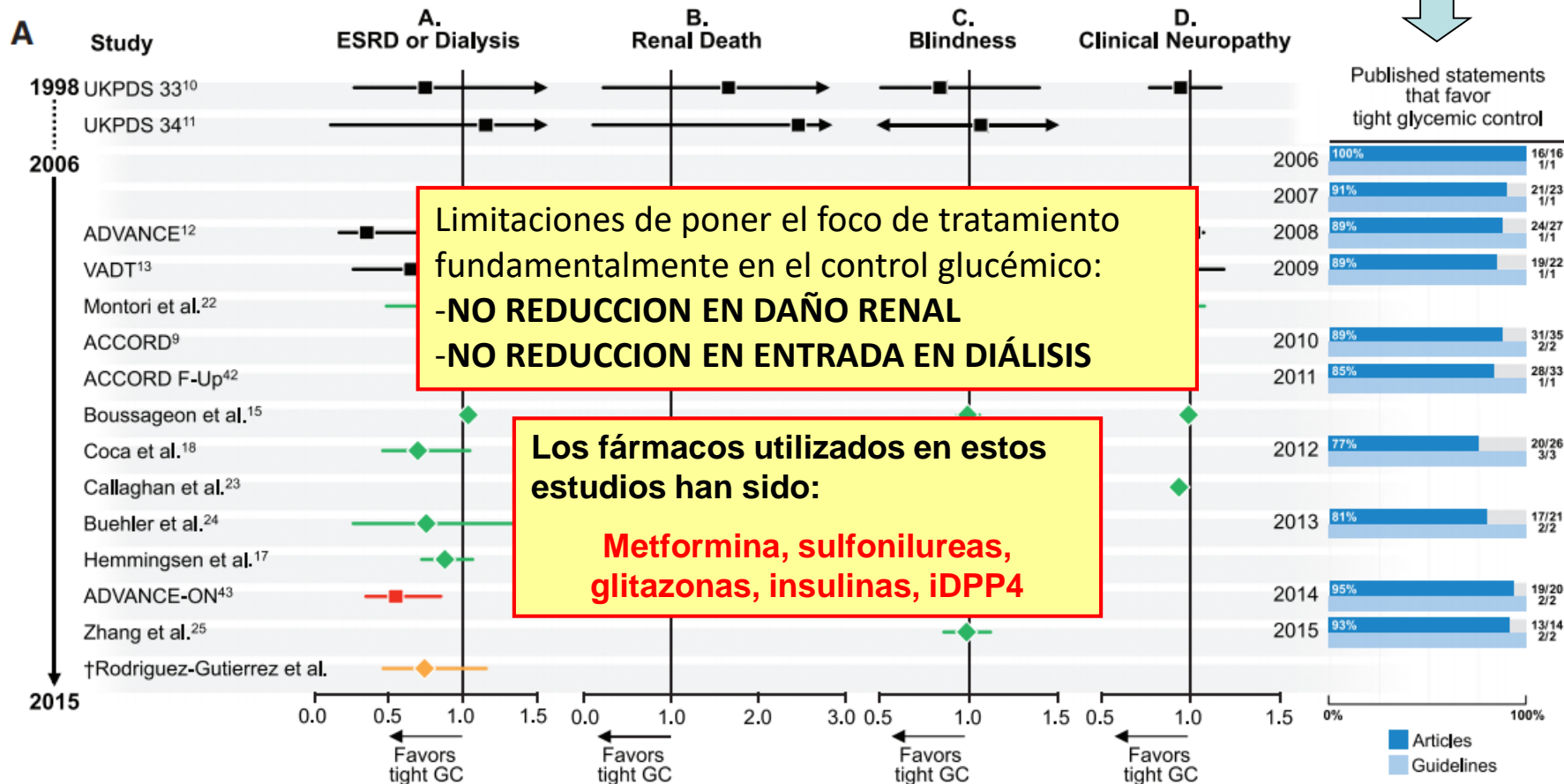
TRATAMIENTO DE LA DM2 : ¿TENEMOS EVIDENCIAS O TENEMOS FE?

Original Article

Glycemic Control for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Our Evolving Faith in the Face of Evidence

René Rodríguez-Gutiérrez, MD, MSc; Victor M. Montori, MD, MSc

Si no saben lo que es **inercia**...
ésto es inercia



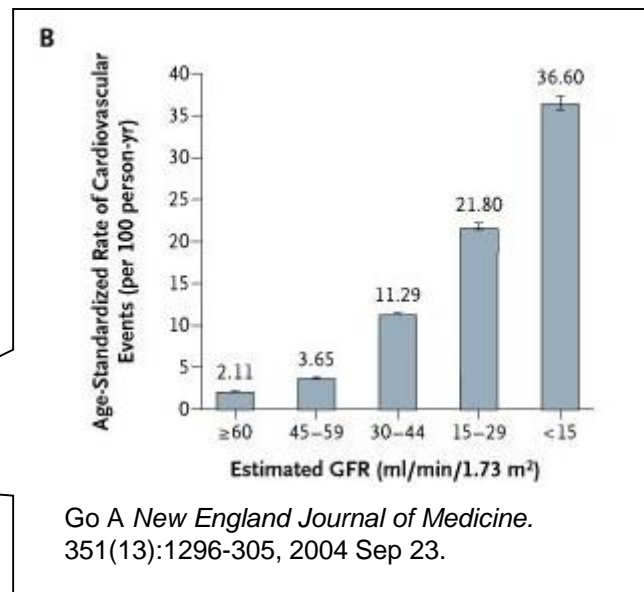
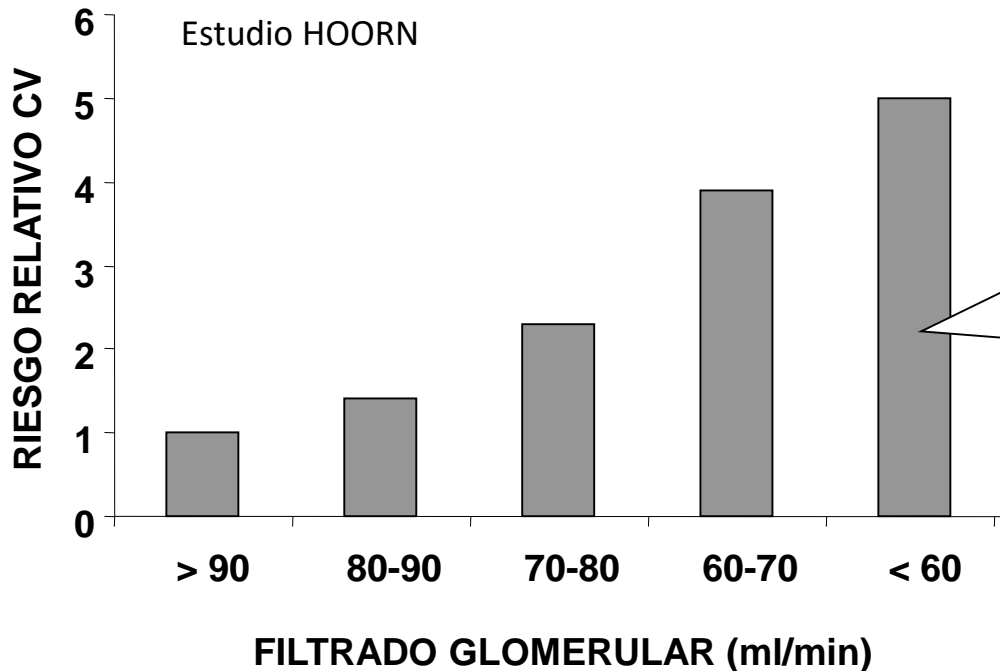
Limitaciones de poner el foco de tratamiento fundamentalmente en el control glucémico:
-NO REDUCCION EN DAÑO RENAL
-NO REDUCCION EN ENTRADA EN DIÁLISIS

Los fármacos utilizados en estos estudios han sido:
Metformina, sulfonilureas, glitazonas, insulinas, iDPP4

LO QUE NUNCA NOS DIJERON DE LA DIABETES Y EL RIÑÓN

- 1) En DM2 se **reabsorbe MAS GLUCOSA** de lo debido via **SGLT2**
- 2) Este exceso de glucosa aumenta la **demanda de Insulina** y causa **resistencia** progresiva y rebote en la acción de cualquier ADO
- 3) Este exceso de **glucosa trasportada lesiona a la célula tubular** y activa el **inflamasona** renal
- 4) El inflamasona activado es **detectable en sangre periférica**, en el hígado, en las placas de ateroma y en el corazón, donde produce **fibrosis progresiva**
- 5) El exceso de glucosa produce **hiperfiltración**. La resistencia a la insulina a nivel renal es letal para los **podocitos**. El resultado final es **proteínuria**
- 6) La hiperfiltración **NO DESAPARECE** al reducirse el filtrado: un paciente con un filtrado de 70 ml/min, puede tener un filtrado real de 55 ml/min

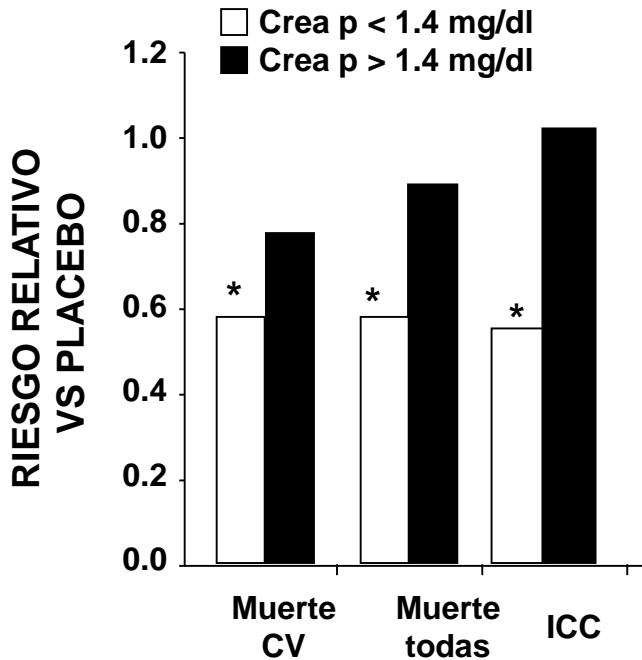
ESTUDIO HOORN: LA INSUFICIENCIA RENAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR



Δ riesgo de muerte CV
 Por cada descenso del FG de 5 ml/min **1.26 (1.12-1.42)**

Riesgo relativo acumulado a 10 años de mortalidad cardiovascular, ajustado por edad, sexo, factores de riesgo convencionales, homocisteína, CRP, factor vonWillebrand, sVCAM, microalbuminuria, y enfermedad CV previa

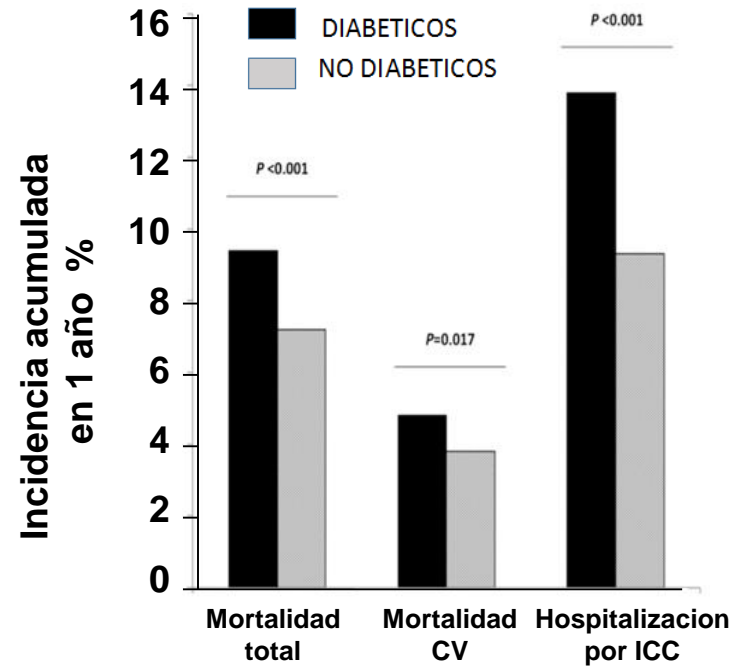
INSUFICIENCIA RENAL, INSUFICIENCIA CARDIACA Y DIABETES: ¿ALGO MAS QUE UNA COINCIDENCIA?



* p ≤ 0.05

Estudio HOPE

Mann JF Ann Intern Med 2001; 134:629-36



* p ≤ 0.001

Estudio ESC-HFA Heart Failure

Dauriz M et al. Diabetes Care 2017;40:671-8

**¿QUÉ TIENEN EN COMÚN LA ENFERMEDAD RENAL Y EL DAÑO
CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES?**

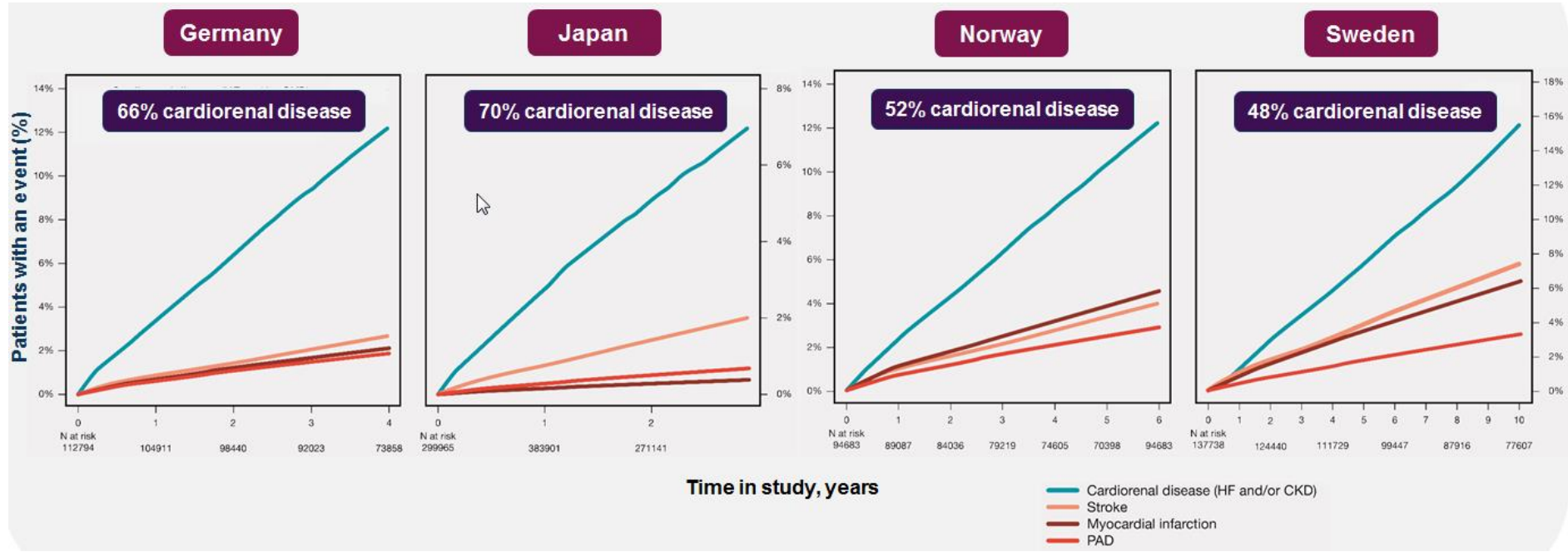
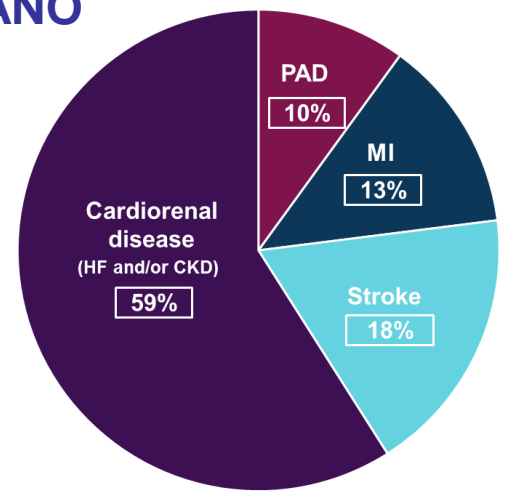
AMBAS EMPEORAN SI NO SE CONTROLA LA DIABETES...

**¿POR QUÉ NO MEJORAN DE MODO SIGNIFICATIVO CON EL
TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE LA DIABETES?**

ALGO EN LA DIABETES HACE QUE LA INSUFICIENCIA RENAL Y LA CARDIACA VAYAN DE LA MANO

Data from >1 million patients with T2D in registries from 4 countries across 2 continents were retrospectively evaluated.

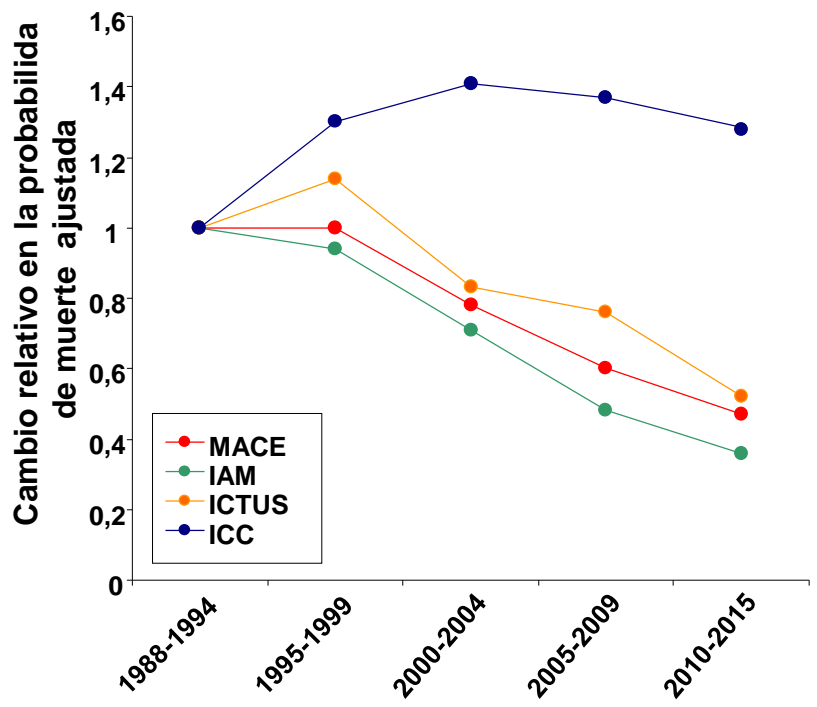
(mean follow-up of 4.3 years).



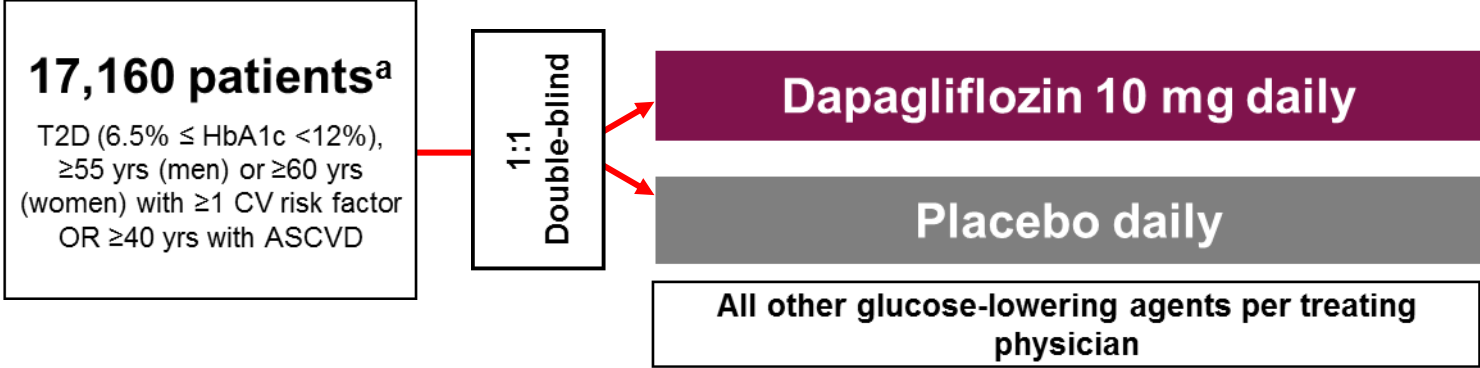
Birkeland KI: Cardiorenal Disease is the Most Common First CV Manifestation in T2D and Associated With Increased Mortality: Large Multinational Observational Study

LOS TRATAMIENTOS INTEGRADOS PARA EL CONTROL DEL RCV EN LA DIABETES, HAN REDUCIDO LA MORTALIDAD ASOCIADA A TODAS LAS PATOLOGIAS EXCEPTO LA ICC, CUYA MORTALIDAD NO HA VARIADO EN 27 AÑOS

EVENTOS CV EN DMT2: EVOLUCION EN EL TIEMPO



EL ESTUDIO DECLARE CONFIRMA LOS EFECTOS A NIVEL CARDIACO Y RENAL DE INHIBIR EL TRASPORTE DE GLUCOSA EN EL RIÑON



- Primary safety endpoint**
- Composite of CV death, nonfatal MI, or nonfatal ischemic stroke (MACE)
- Primary efficacy endpoints**
- MACE
 - Composite of hospitalization for heart failure or CV death

- Secondary endpoints**
- Renal composite endpoint (sustained ≥40% decrease in eGFR to eGFR <60 mL/min/1.73 m² and/or ESRD and/or renal or CV death)
 - All-cause mortality

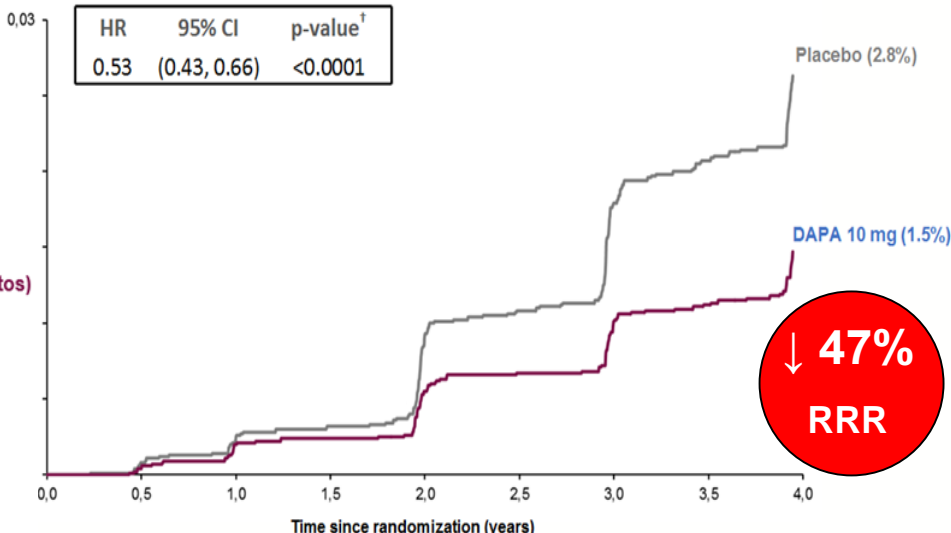
EN EL ESTUDIO DECLARE, EL TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA DEMUESTRA EL BENEFICIO RENAL DE INHIBIR EL TRASPORTE DE GLUCOSA: FILTRADO GLOMERULAR

VARIABLE RENAL COMPUESTA:

- Reducción del FG en un 40%,
- Inicio de diálisis o
- Muerte por causa renal
- Muerte Cardiovascular

VARIABLE COMBINADA:

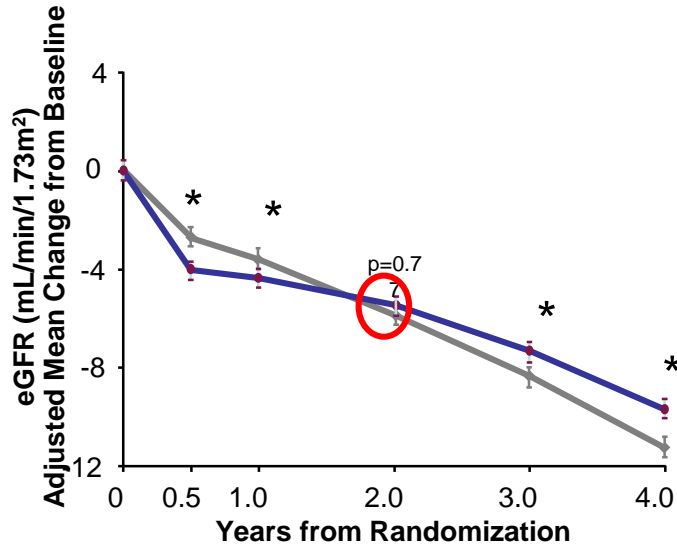
- Reducción del FG en un 40%,
- Inicio de diálisis o
- Muerte por causa renal



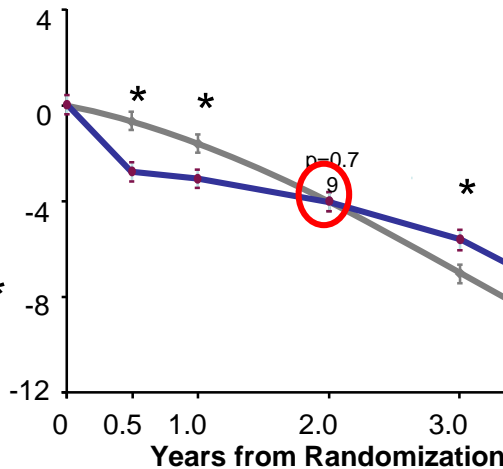
| | N en riesgo | | | | | | | | |
|------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 180 | 360 | 540 | 720 | 900 | 1080 | 1260 | 1440 |
| DAPA 10 mg | 8582 | 8533 | 8436 | 8347 | 8248 | 8136 | 8009 | 7534 | 5472 |
| Placebo | 8578 | 8508 | 8422 | 8326 | 8200 | 8056 | 7932 | 7409 | 5389 |

¿¿¿QUE ES LO QUE OCURRE A LOS DOS AÑOS DE EMPEZAR EL TRATAMIENTO CON iSGLT₂ ??!?

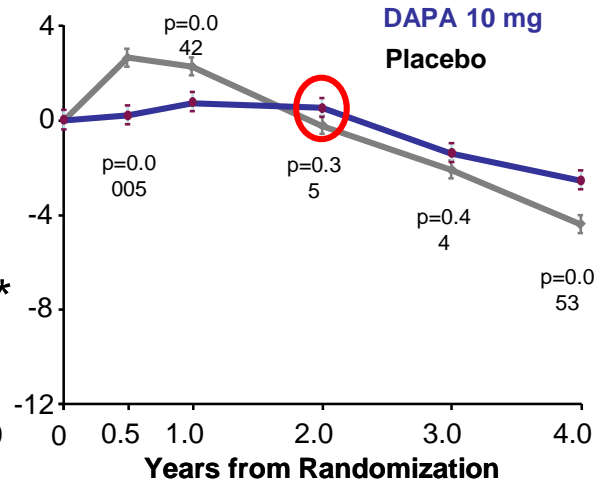
Baseline eGFR ≥90
mL/min/1.73 m²



Baseline eGFR 60 to <90
mL/min/1.73 m²



Baseline eGFR <60
mL/min/1.73 m²

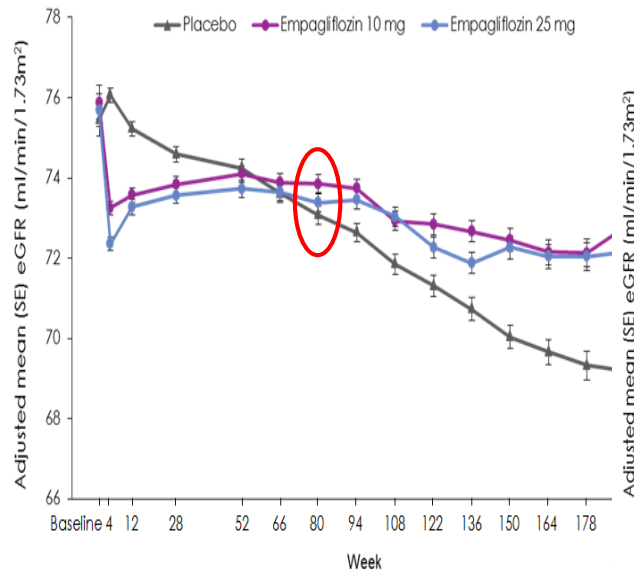


*p<0.0001.

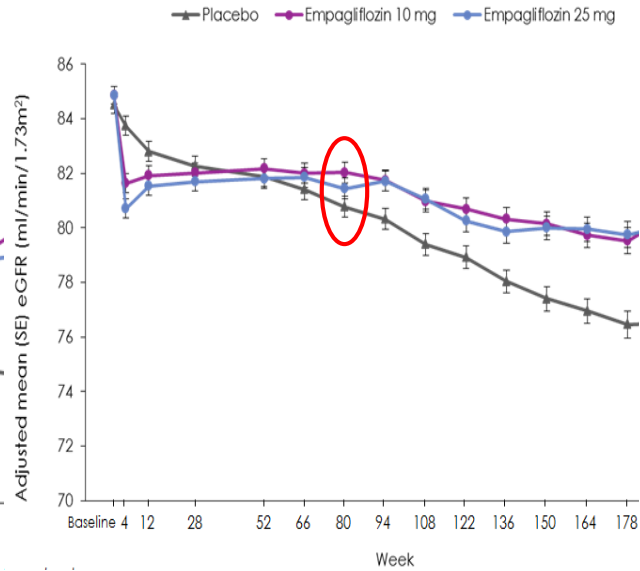
DAPA = dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

¿¿¿QUE ES LO QUE OCURRE A LOS DOS AÑOS DE EMPEZAR EL TRATAMIENTO CON iSGLT₂ ??!?

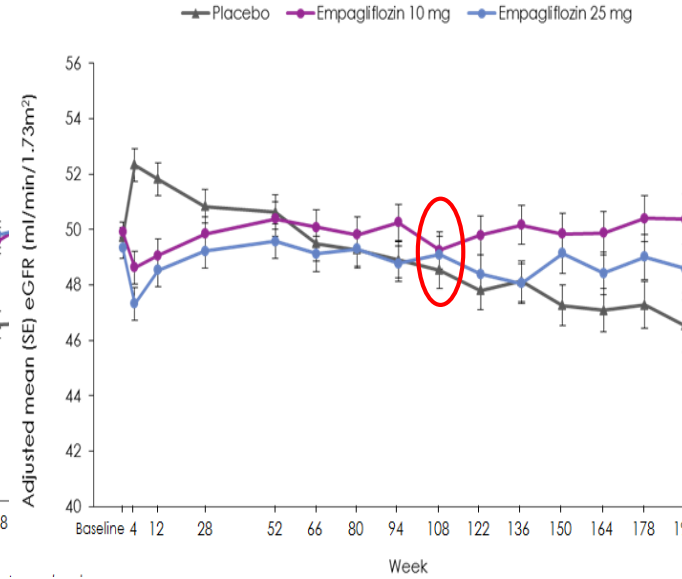
TODOS



Baseline eGFR ≥60 mL/min/1.73 m²



Baseline eGFR <60 mL/min/1.73 m²

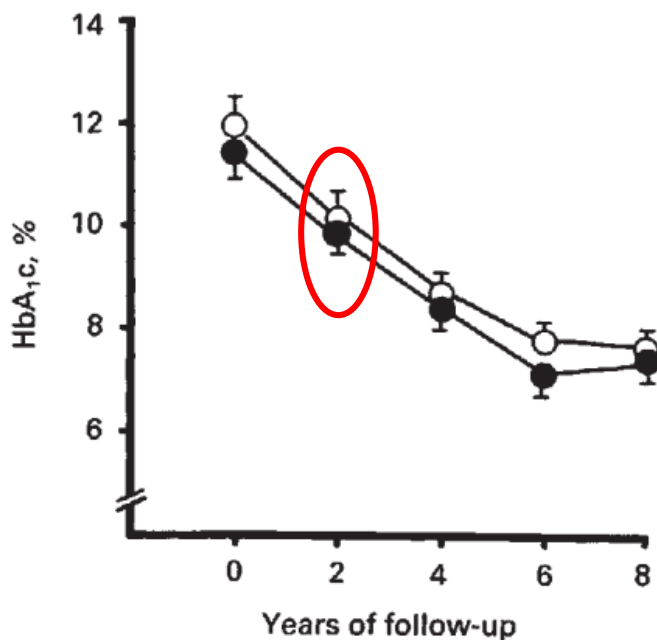


¡¡EMPAREG!!

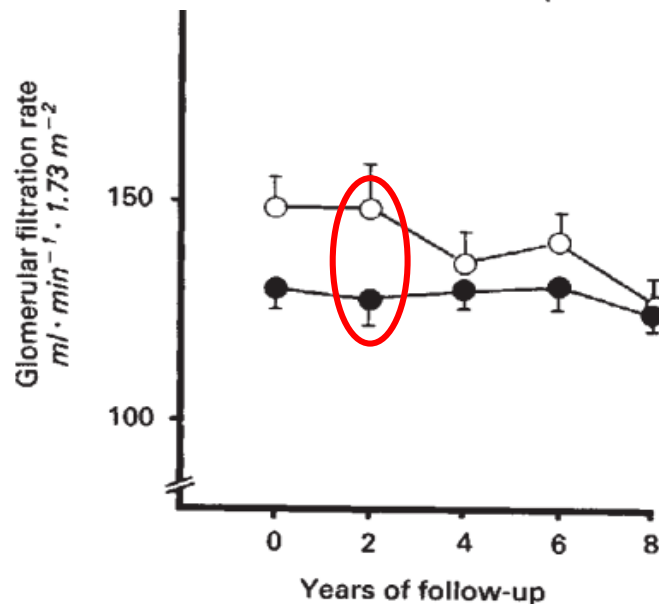
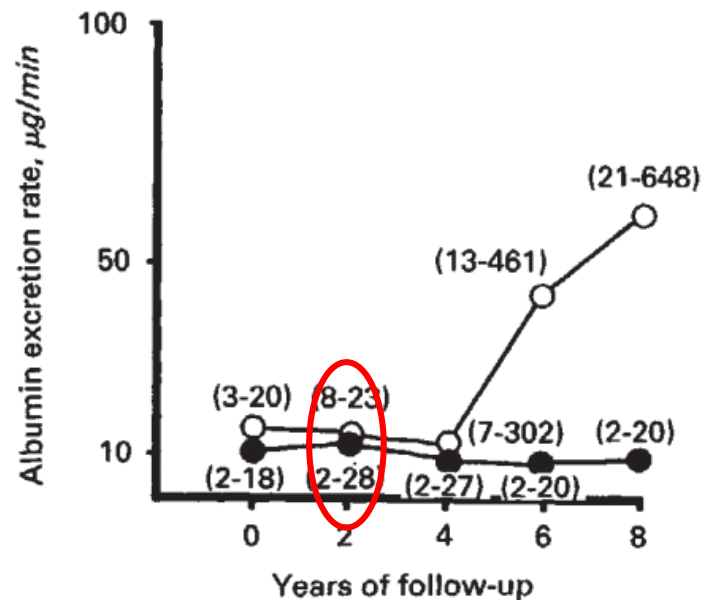
¿QUE ES LO QUE PASA A LOS DOS AÑOS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO?

Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy—An 8-year prospective study

SUSANNE RUDBERG, BENGT PERSSON and GISELA DAHLQUIST

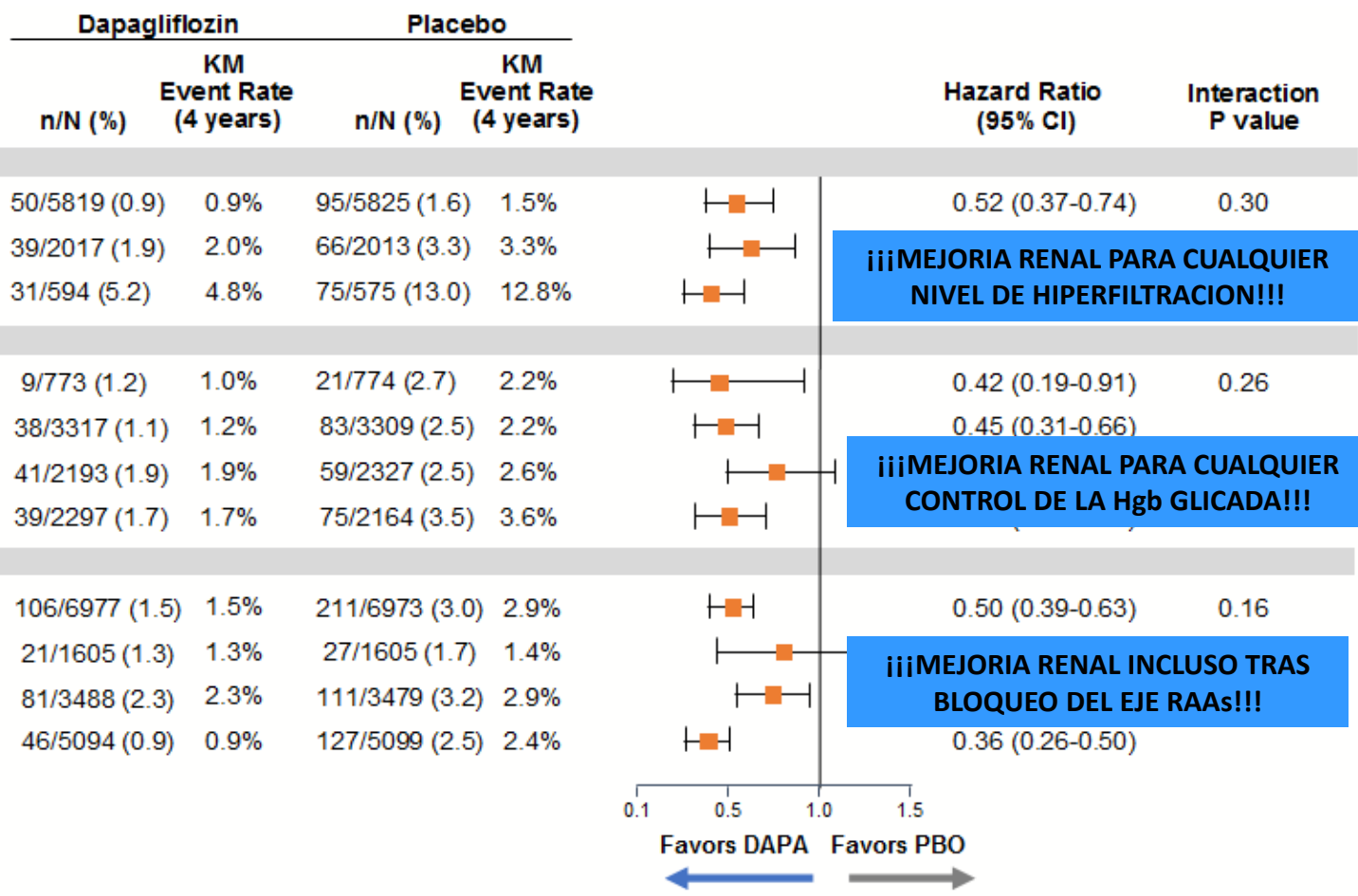


75 pacientes diabéticos suecos, insulino-dependientes, fueron seguidos durante 8 años desde el diagnóstico de su diabetes.



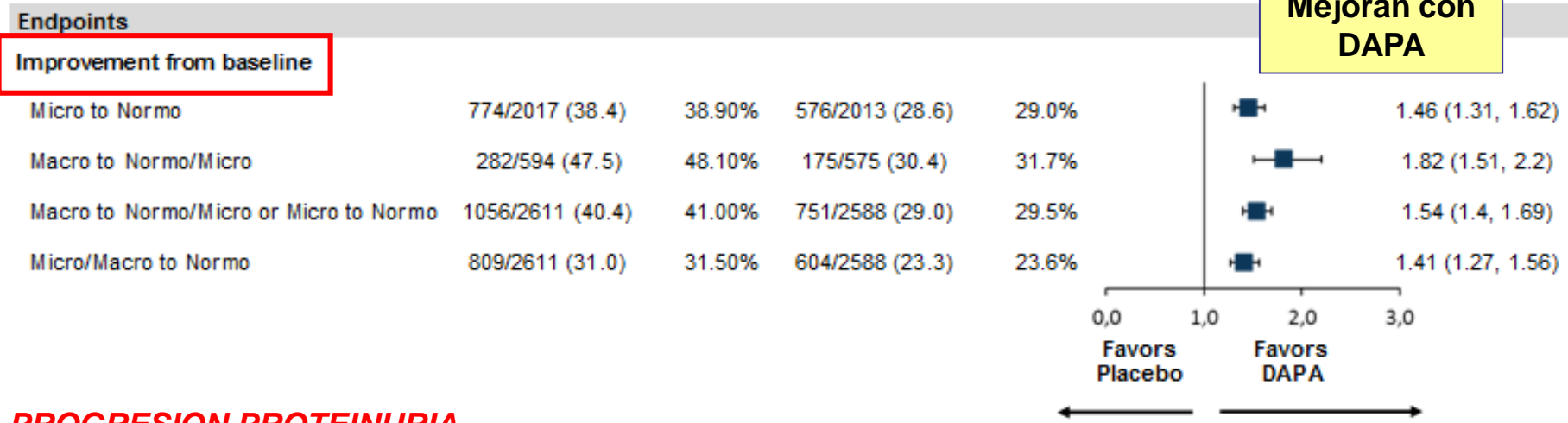
EN EL ESTUDIO DECLARE, EL TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA CONFIRMA EL BENEFICIO RENAL DE INHIBIR EL TRASPORTE DE GLUCOSA

| | Dapagliflozin | | Placebo | | Hazard Ratio (95% CI) | P value |
|---|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|---------|
| | n/N (%) | Event Rate (4 years) | n/N (%) | Event Rate (4 years) | | |
| Secondary Renal Composite Outcome | | | | | | |
| eGFR decrease ≥40% to <60; ESRD; or renal or CV death | 370/8582 (4.3) | 4.2% | 480/8578 (5.6) | 5.3% | 0.76 (0.67-0.87) | <0.0001 |
| Renal-specific Outcome† | | | | | | |
| eGFR decrease ≥40% to <60; ESRD; or renal death | 127/8582 (1.5) | 1.5% | 238/8578 (2.8) | 2.6% | 0.53 (0.43-0.66) | <0.0001 |
| Individual Components | | | | | | |
| eGFR decrease ≥40% to <60 | 120/8582 (1.4) | 1.4% | 221/8578 (2.6) | 2.5% | 0.54 (0.43-0.67) | <0.0001 |
| End stage renal disease (ESRD) | <u>6</u> /8582 (0.1) | 0.1% | <u>19</u> /8578 (0.2) | 0.2% | 0.31 (0.13-0.79) | 0.013 |
| Renal death | <u>6</u> /8582 (0.1) | 0.1% | <u>10</u> /8578 (0.1) | 0.1% | 0.60 (0.22-1.65) | 0.32 |
| CV death | 245/8582 (2.9) | 2.7% | 249/8578 (2.9) | 2.7% | 0.98 (0.82-1.17) | 0.83 |
| ESRD or renal death | 11/8582 (2.9) | 0.1% | 27/8578 (0.3) | 0.3% | 0.41 (0.20-0.82) | 0.012 |

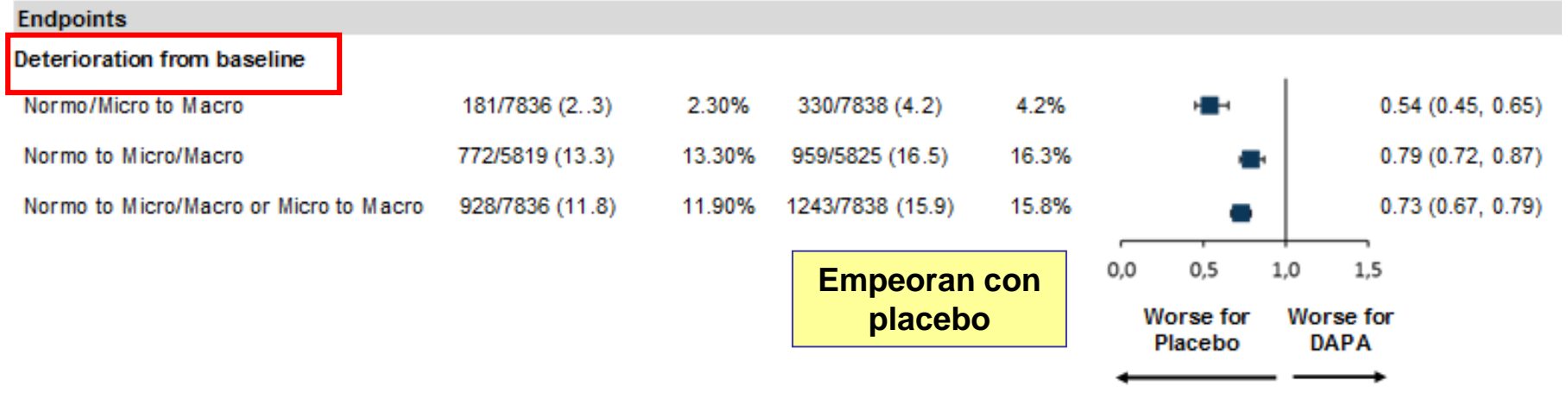


EN EL ESTUDIO DECLARE, EL TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA DEMUESTRA EL BENEFICIO RENAL DE INHIBIR EL TRASPORTE DE GLUCOSA: PROTEINURIA

REVERSION PROTEINURIA



PROGRESION PROTEINURIA



| Evento | Dapa 10mg (N=8,574) | Placebo (N=8,569) | |
|---|------------------------|----------------------|---|
| Amputaciones, % | 1.4% | 1.3% | ● |
| Cetoacidosis diabética (adjudicada), %* | 0.3% | 0.1% | ◀ |
| Fracturas, % | 5.3% | 5.1% | |
| Malignidades, %: | | | ● |
| • Malignidades totales | 5.6% | 5.7% | ● |
| • Cáncer de vejiga (adjudicado)* | 0.3% | 0.5% | ◀ |
| • Cáncer de mama (adjudicado) | 0.4% | 0.4% | ● |
| Depleción de volumen, % | 2.5% | 2.4% | ● |
| Daño renal agudo, %* | 1.5% | 2.0% | ◀ |
| Infecciones genitales, %* | 0.9% | 0.1% | ◀ |
| ITUs, % | 1.5% | 1.6% | ● |
| Gangrena de Fouriner (N) | 1 | 5 | ● |
| Hipoglucemia grave, %* | 0.7% | 1.0% | ◀ |

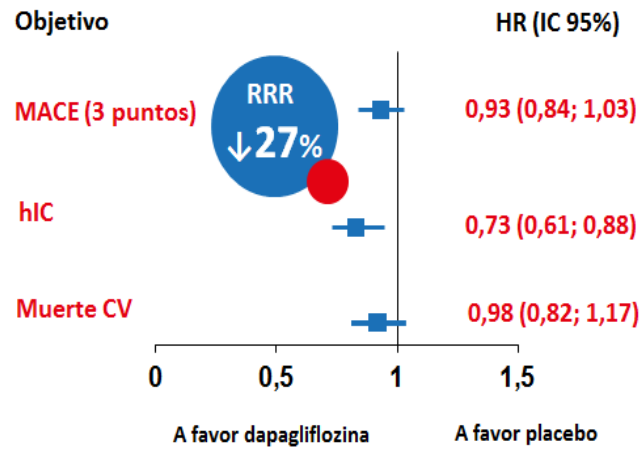
RAZONES PARA UN CAMBIO DE PARADIGMA

1. Desde el primer momento el exceso de transporte de glucosa en la diabetes altera la función renal
2. La nefropatía diabética sólo se hace visible a partir del 2º año
3. La inhibición del transporte renal de glucosa **evita el daño renal** y **reduce la proteinuria**, sea cual sea el momento de la introducción del tratamiento, incluso si no se detectan clínicamente factores de riesgo diferentes de la DM2
4. Este efecto no se observa con la mayoría de los antidiabéticos orales al uso, por lo que parece esencialmente relacionado con su **mecanismo de acción renal**
5. Es urgente revisar las indicaciones de uso precoz de estos fármacos para no retrasar su inicio

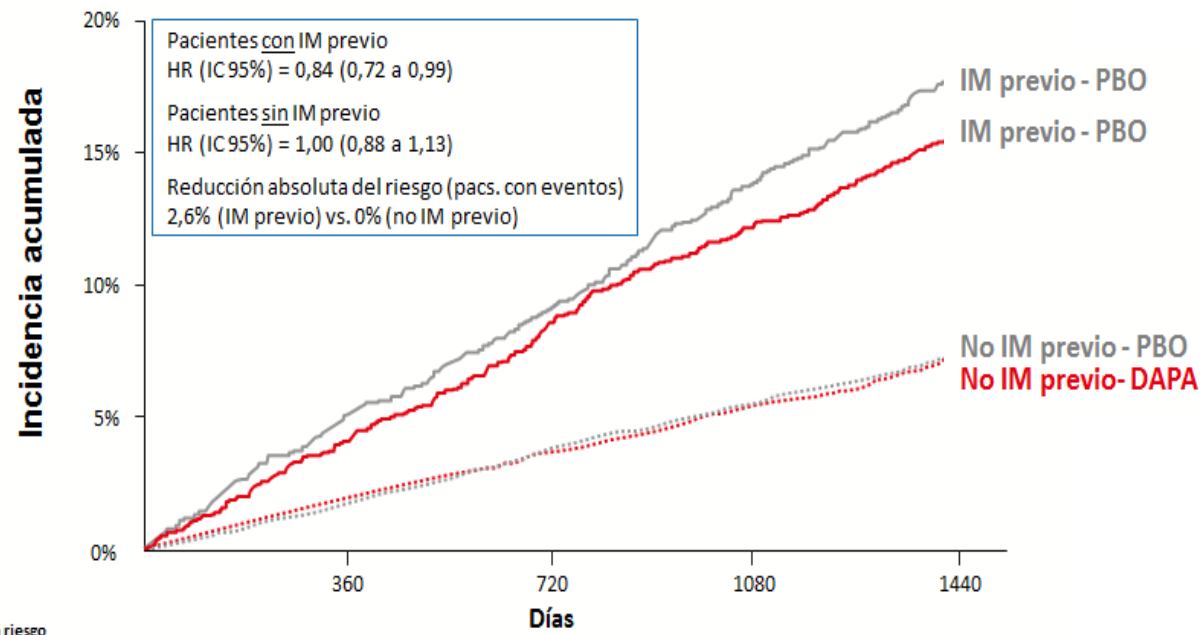
CON EL DECLARE APRENDIMOS ALGO MAS: LA REDUCCION DE MACE POR iSGLT₂ SE OBSERVA CUANDO EL PACIENTE TIENE ADEMAS DE LA DIABETES UNA ARTERIOSCLEROSIS ESTABLECIDA

En el subgrupo del DECLARE con IAM previo, la reduccion de MACE fue similar a la observada en el EMPAREG

DECLARE



Objetivo primario – MACE



1 riesgo