

VII Congreso SEMERGEN Aragón

Atención Primaria, cruce de caminos

#SEMERGENARAGON19

www.congresosemergenaragon.com
Info@congresosmergenaragon.com

21-23 de Noviembre
World Trade Center Zaragoza
ZARAGOZA 2019



¿SE HA MODIFICADO EL PARADIGMA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2?



salud Hospital Universitario Miguel Servet
servicio aragonés de salud

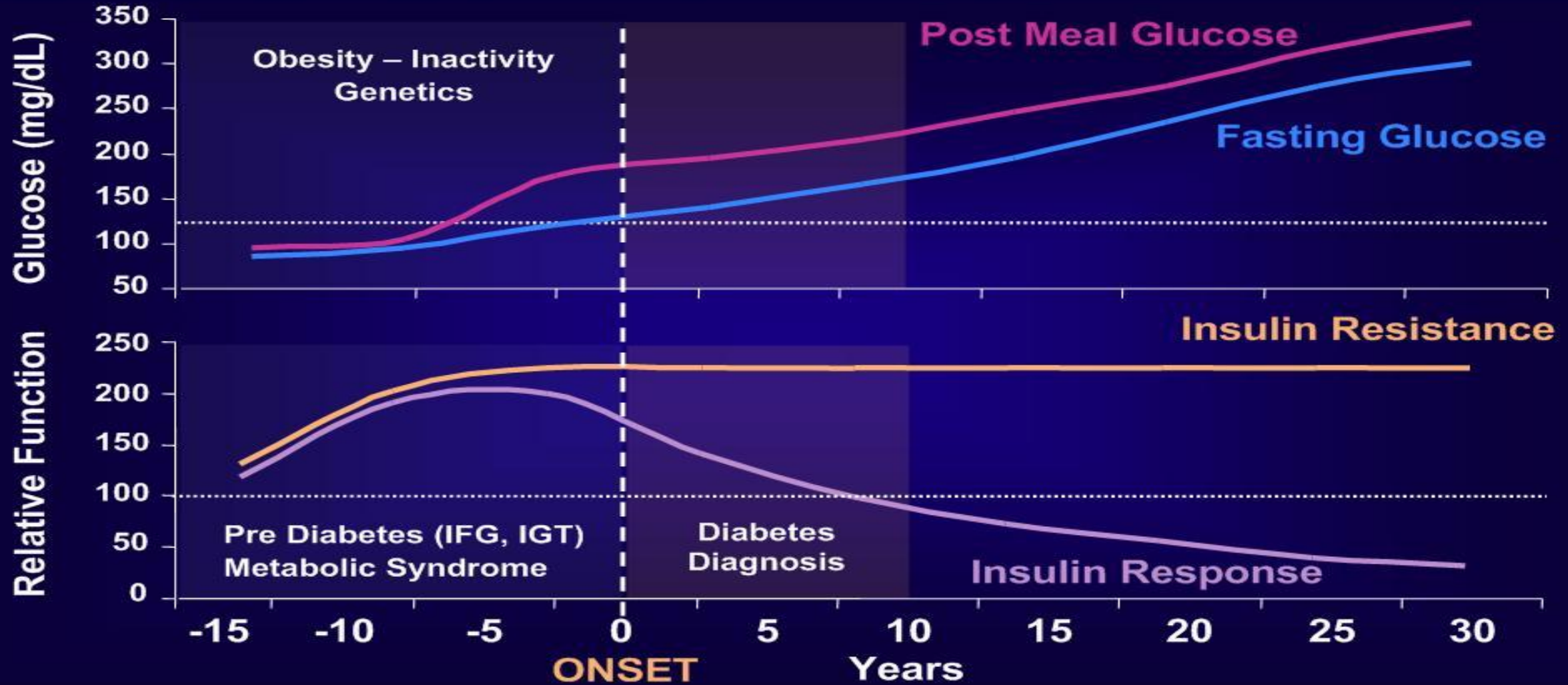
Fco.Javier Acha Pérez
Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Miguel Servet
Zaragoza



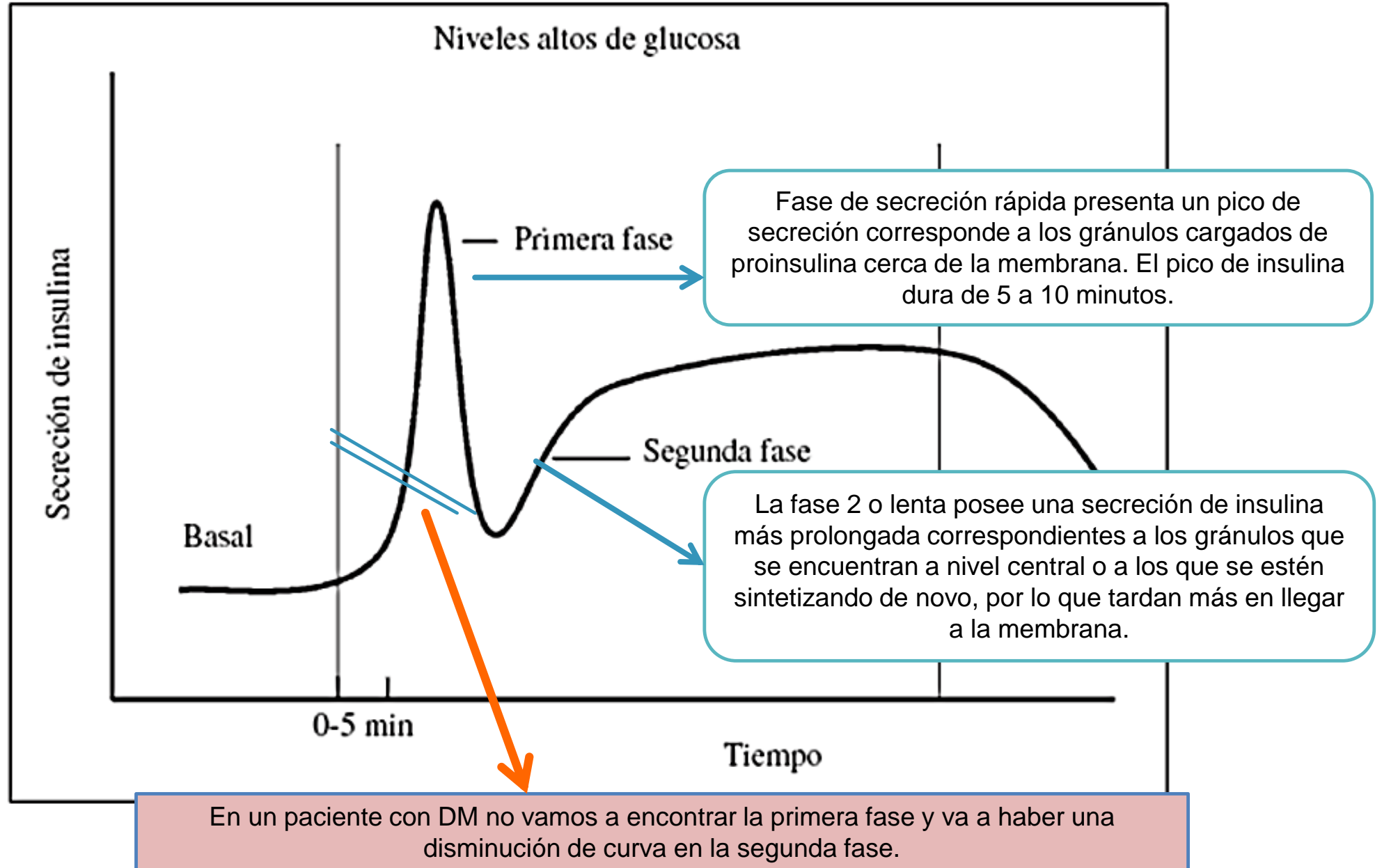
AGENDA

- 1.- FISIOPATOLOGIA DE LA DM TIPO 2. DE LO CLASICO A LO MODERNO.
- 2.- MEDICINA DE PRECISION DE LA DM TIPO 2.
- 3.- LA IMPORTANCIA DEL BUEN CONTROL METABÓLICO.
- 4.- ENSEÑANZAS DE LOS ESTUDIOS COMPOSIT.
- 5.- LIMITACIONES PARA CONSEGUIR EL CONTROL GLUCÉMICO. ¿CÓMO VAMOS DE ADHERENCIA?
- 5.-. RECOMENDACIONES DE LAS GUIAS DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS.
- 6.- UN NUEVO ISGLT2. ¿NOS APORTA ALGO NUEVO?

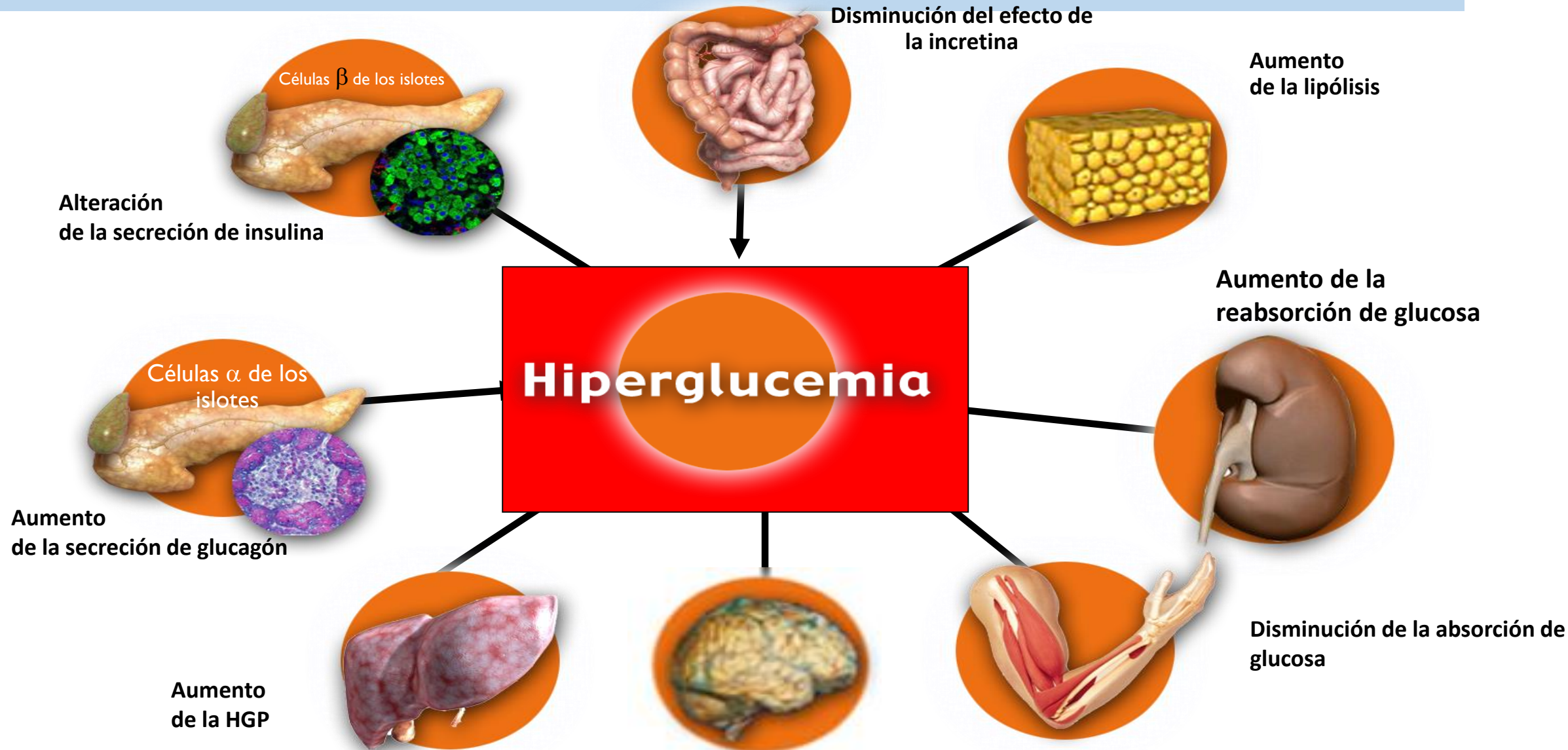
Natural History of Type 2 Diabetes



SECRECIÓN BIFÁSICA DE LA INSULINA



Mecanismos implícitos en la fisiopatología de la DM2



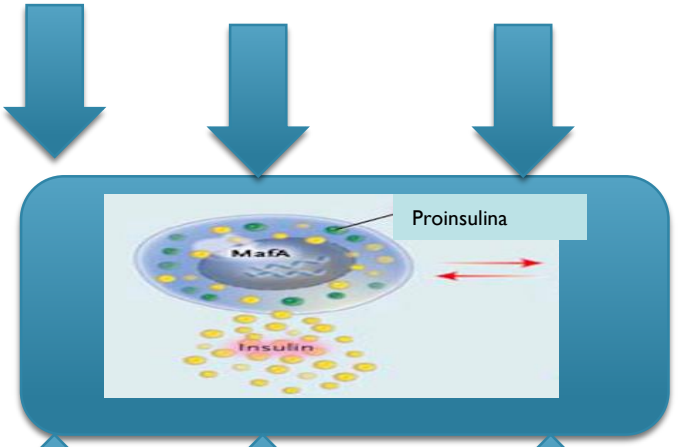
TOLERANCIA NORMAL A LA GLUCOSA

PREDIABETES
Masa Cels. Beta ↓ 40%
Pérdida de la primera fase-adquirida

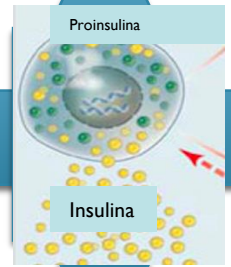
DM2
Masa Cels. Beta ↓ 60%
Capacidad secretoria ↓↓ multifactorial



Predisposición genética ← Epigenética →



Disminución secreción de la insulina



Perdida de la 1ª Fase
Aumento de proinsulina
Depósitos de Amilina
Alteración céls alfa
Alteración en las incretinas
Desdiferenciación céls beta
Susceptibilidad genética
Gluco-lipotoxicidad
Apoptosis
Estrés oxidativo
Inflamación
Otros factores (ILK1, UCP2, Obestatina)

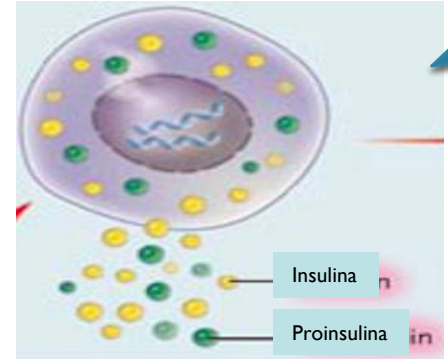
Resistencia a la insulina

Dieta Hipercalórica, Sedentarismo
Obesidad (IMC>30) y obesidad visceral
AGL
↑ Leptina
↓ Adiponectina
TNF-alfa
IL-6
PAI
Resistina
RBP4

Otros factores de riesgo ambientales
• Estrés emocional
• Pobreza
• Fármacos

Obesidad

Sedentarismo
Excesiva ingesta calórica
Edad



RI a nivel de tejidos



VII Congreso SEMERGEN Aragón



22-23 de Noviembre
World Trade Center Zaragoza
ZARAGOZA
2019
#SEMERGENARAGON19
www.congresoemergenciaragon.com
info@congresoemergenciaragon.com

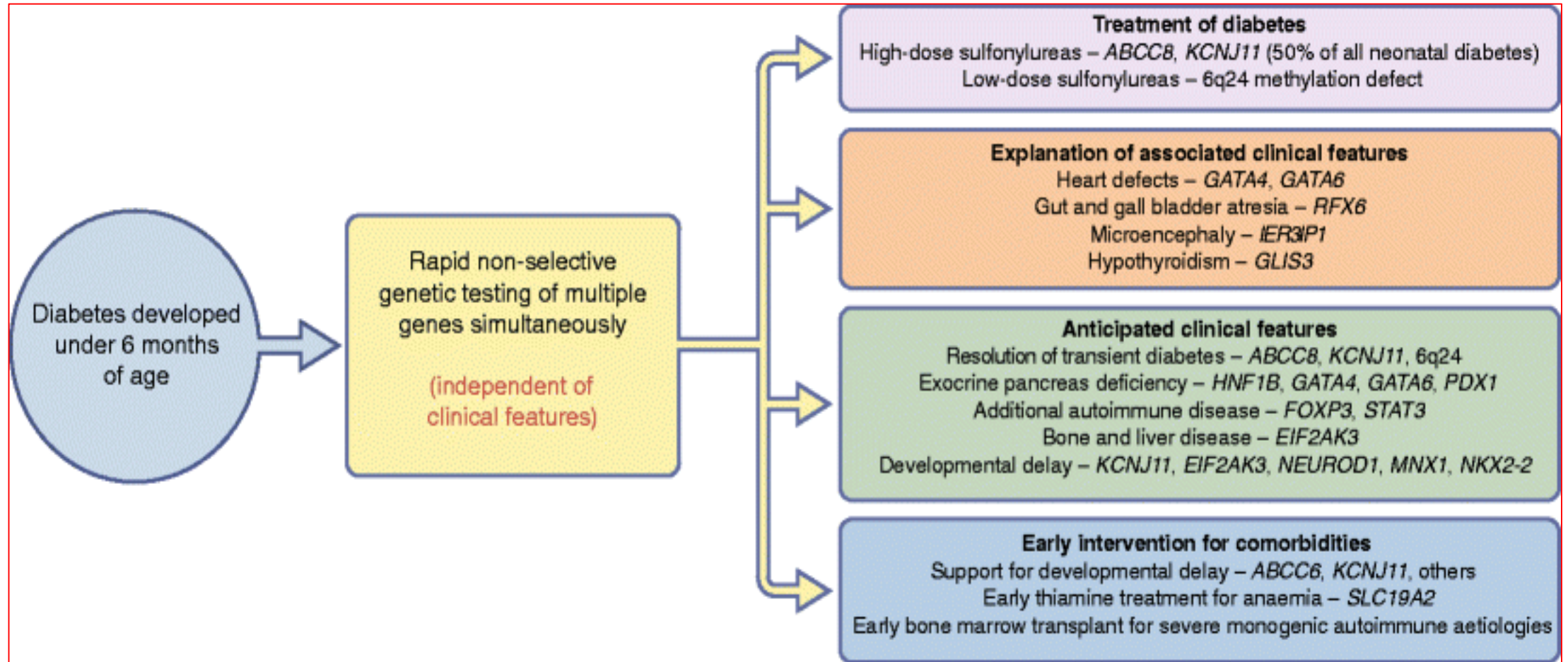


*Atención
Primaria, cruce
de caminos*

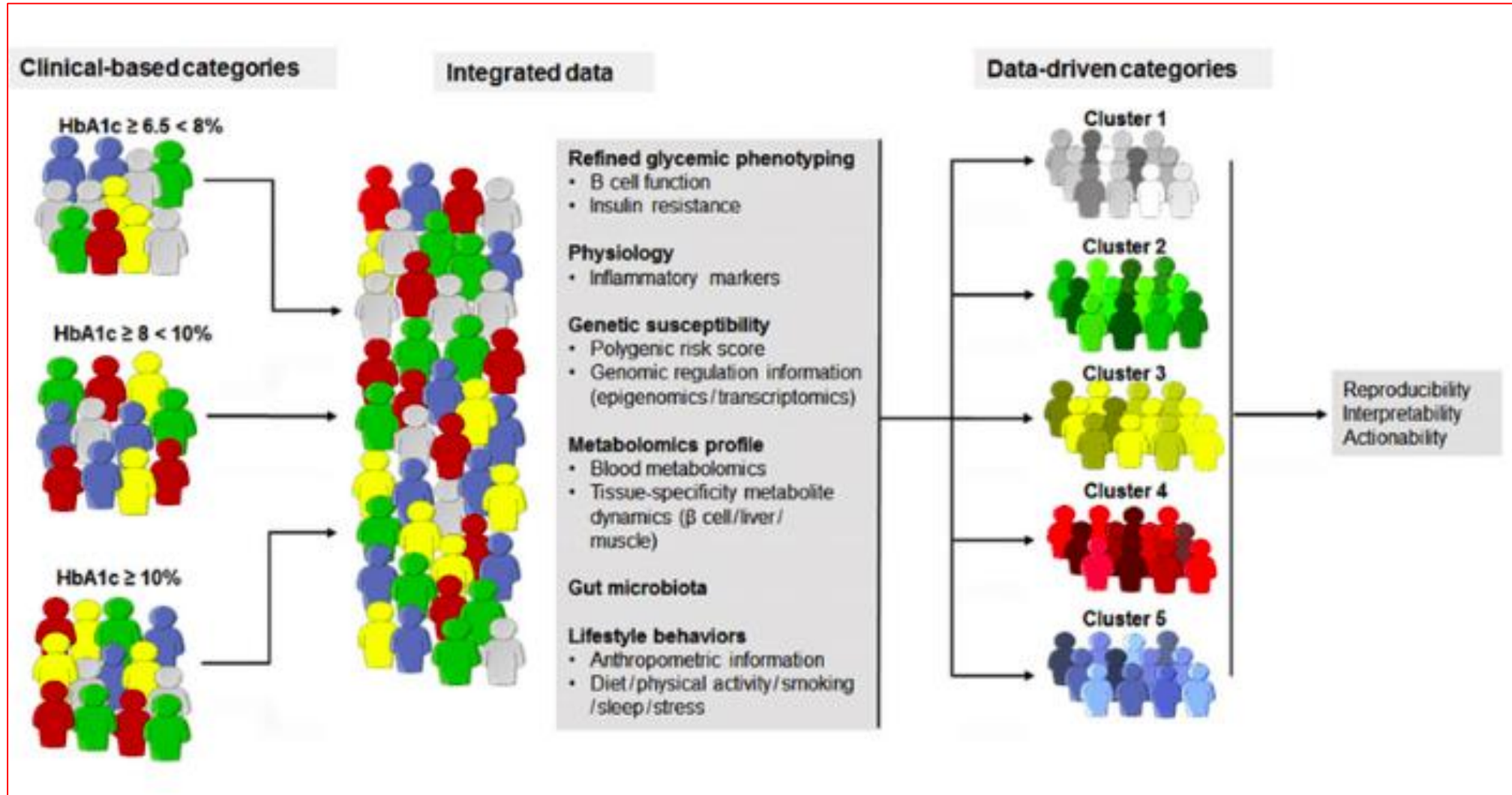
AGENDA

2.- MEDICINA DE PRECISION DE LA DM TIPO 2.

MEDICINA DE PRECISION EN LA DM TIPO 2

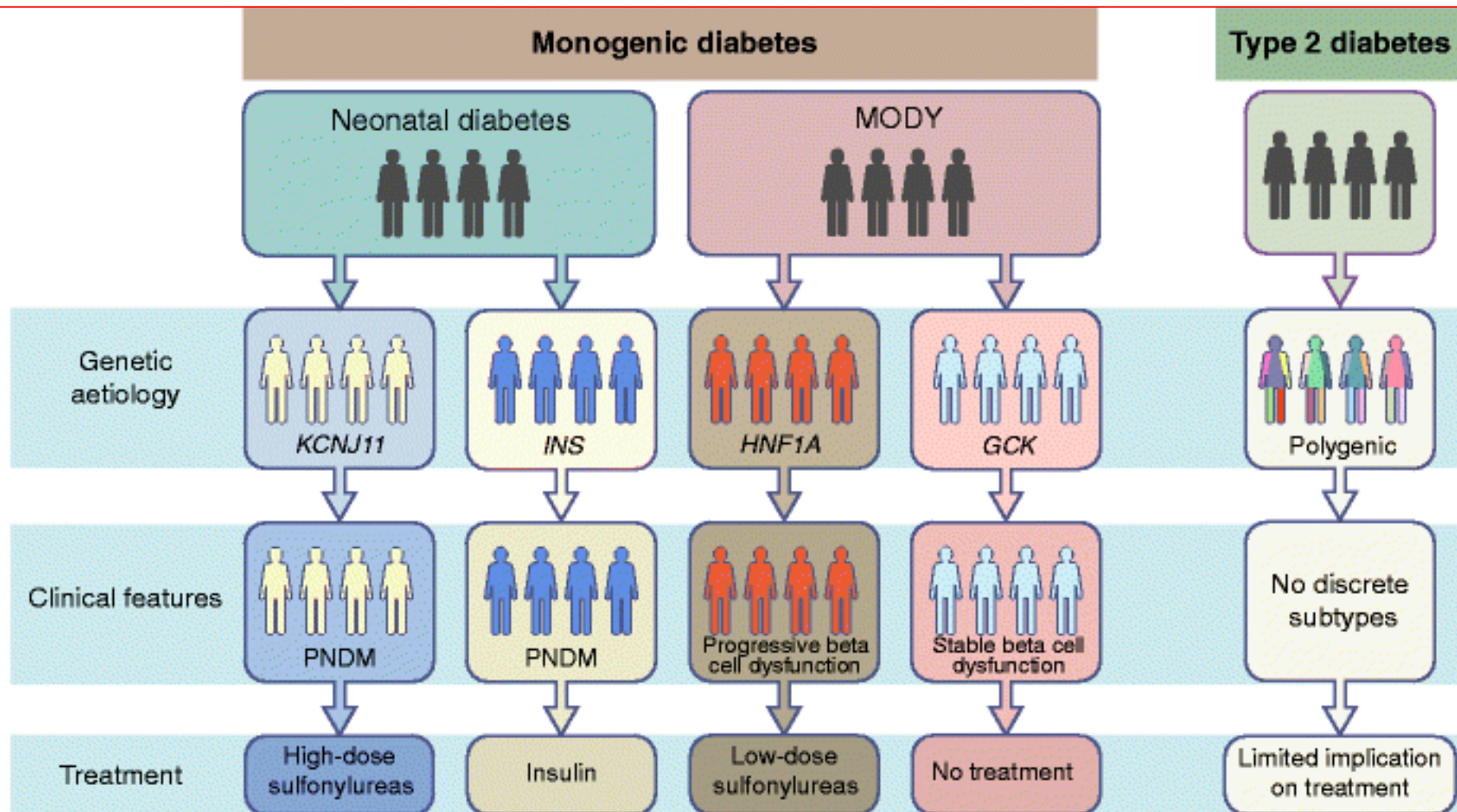


MEDICINA DE PRECISION EN LA DM TIPO 2

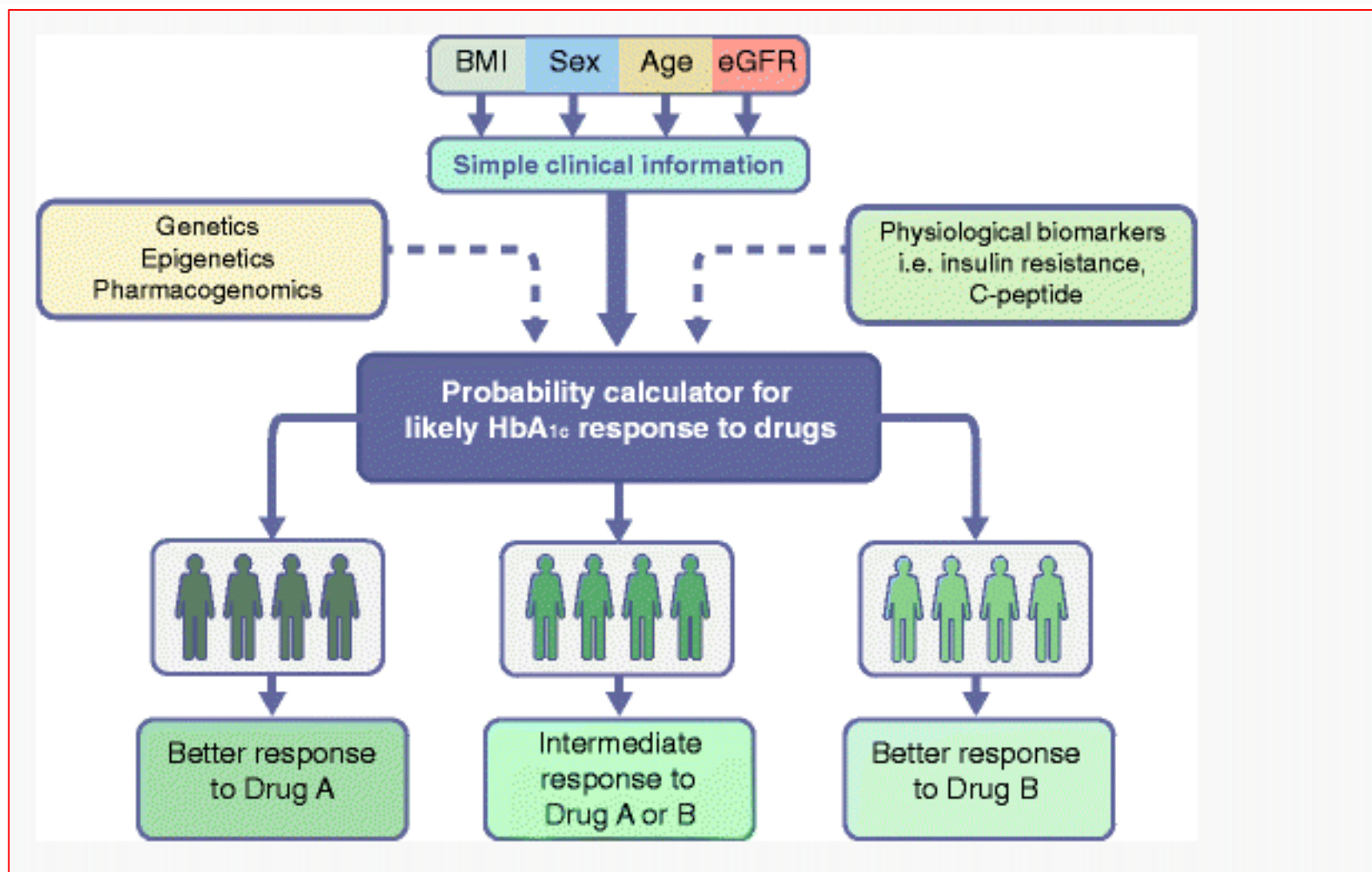




Precision diabetes: learning from monogenic diabetes



Precision diabetes: learning from monogenic diabetes



SISTEMA CRISP/Cas para corregir mutaciones

Cellular and Molecular Life Sciences
<https://doi.org/10.1007/s00018-019-03354-4>

Cellular and Molecular Life Sciences

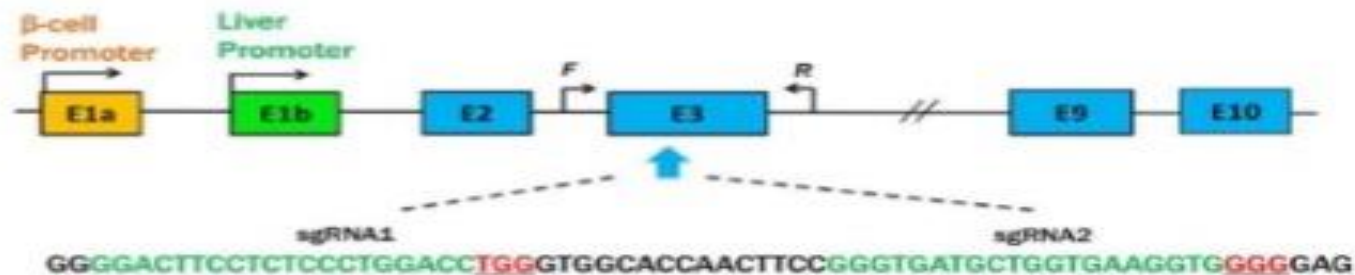
ORIGINAL ARTICLE



Genetic deletion of a short fragment of glucokinase in rabbit by CRISPR/Cas9 leading to hyperglycemia and other typical features seen in MODY-2

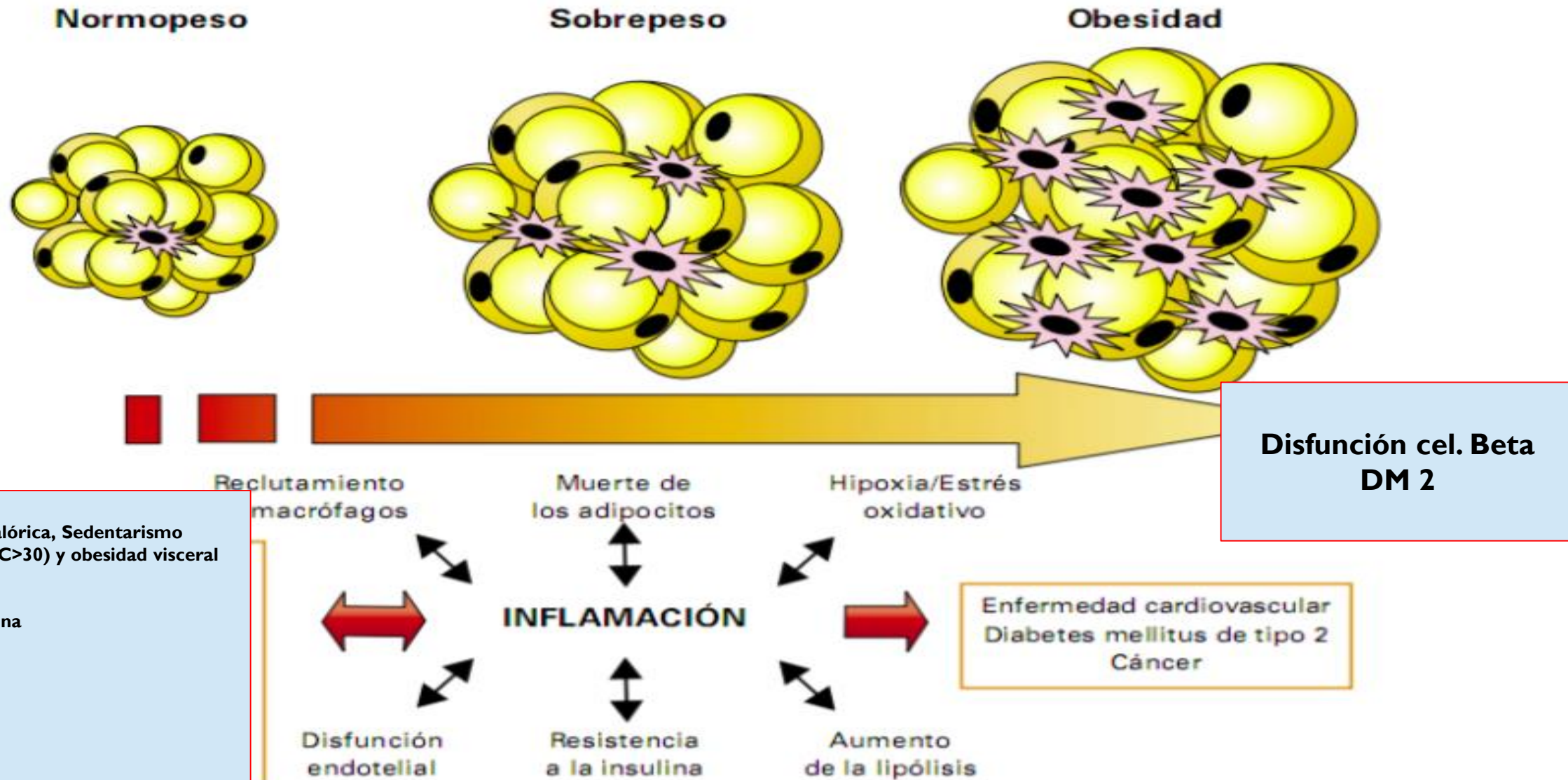
Yuning Song¹ · Tingting Sui¹ · Yuxin Zhang¹ · Yong Wang¹ · Mao Chen¹ · Jichao Deng¹ · Zhonglin Chai² · Liangxue Lai¹ · Zhanjun Li¹

Received: 26 February 2019 / Revised: 22 October 2019 / Accepted: 23 October 2019
© Springer Nature Switzerland AG 2019

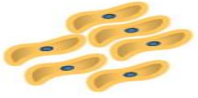
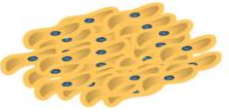
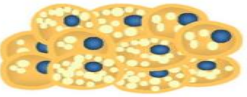
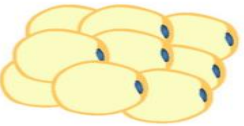


CRISP: Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas

FUTURO: INVESTIGAR OTRAS DIANAS TERAPÉUTICAS- PREVENCIÓN



EXPRESIÓN DE ADIPOCITOQUINAS SEGÚN EL LINAJE CELULAR QUE COMPONE EL TEJIDO ADIPOSO

	NORMAL	OBESIDAD
 Preadipocitos Preconfluentes	PAI-1 ++ IL-6 ++ ASP ++	PAI-1 ++++ IL-6 ++++ ASP ++++
 Preadipocitos	IL-6 ++ TNF-alfa +	IL-6 ++++ TNF-alfa ++
 Adipocito inmaduro	IL-6 ++ TNF-alfa + Resistina + Leptina ++	IL-6 ++++ TNF-alfa ++ Resistina +++ Leptina ++++
 Adipocito maduro	IL-6 ++ TNF-alfa + Resistina + Leptina ++ AGT ++ Adiponectina ++++	IL-6 ++++ TNF-alfa ++ Resistina +++ Leptina ++++ AGT ++++ Adiponectina +

VII Congreso SEMERGEN Aragón



22-23 de Noviembre
World Trade Center Zaragoza
ZARAGOZA
2019
#SEMERGENARAGON19
www.congresoemergenciaragon.com
info@congresoemergenciaragon.com



*Atención
Primaria, cruce
de caminos*

AGENDA

3.- LA IMPORTANCIA DEL BUEN CONTROL METABÓLICO.

LA GRAN LECCIÓN DEL UKPDS

- En el estudio UKPDS 33 se evaluó el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares con un control intensivo de la glucosa en sangre, mediante terapia con sulfonilurea o insulina, en comparación con el tratamiento convencional con dieta¹. Tras 10 años de seguimiento de la cohorte de supervivientes de UKPDS, se examinó si existía un beneficio microvascular continuado con un mejor y más temprano control de la glucosa, y si esa terapia tenía un efecto a largo plazo en los resultados macrovasculares².

UKPDS

Tratamiento intensivo

**14 vs.
12,7 años**

(tto. Convencional, p=0,029)



25%

(vs. tto. convencional, p=0,0099)
RA: 8,6 (intensivo) vs.
11,4 (convencional)



15%

(vs. tto. convencional, p=0,01)
RA: 16,8 (intensivo) vs.
19,6 (convencional)



13%

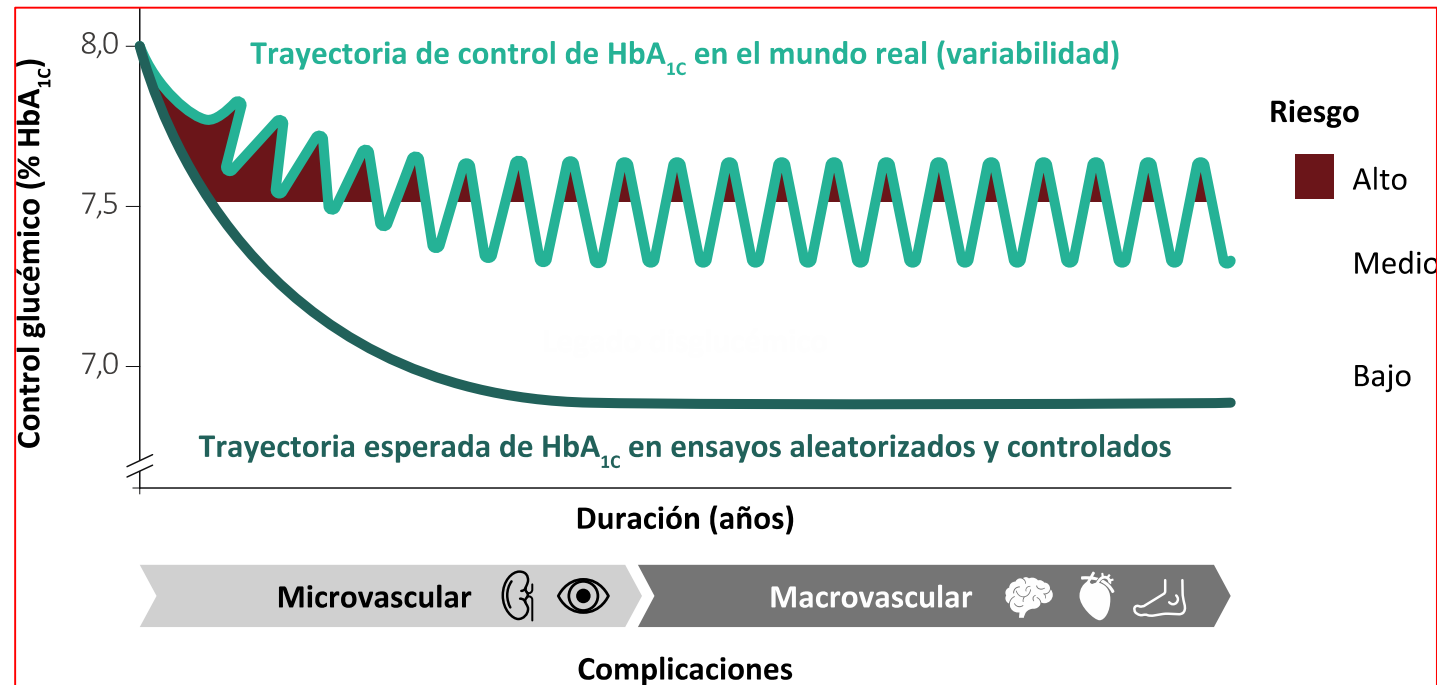
(vs. tto. convencional, p=0,007)
RA: 26,8 (intensivo) vs.
30,3 (convencional)



- El control glucémico intensivo redujo las complicaciones microvasculares y los eventos relacionados con la diabetes²
- Además, después de un seguimiento adicional de 10 años, se observó un descenso de IAM y de la mortalidad².

IAM, INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO; UKPDS, UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY; RA, RIESGO ABSOLUTO.

UN CONTROL GLUCÉMICO ESTRICTO Y PRECOZ PODRÍA REDUCIR EL RIESGO DE COMPLICACIONES MICRO Y MACROVASCULARES



- Representación esquemática de los efectos de un control glucémico precoz e intensivo en la prevención inicial de las complicaciones microvasculares, y en la prevención posterior de complicaciones macrovasculares.
- La no consecución inicial de un adecuado control glucémico y/o el deterioro posterior del control conlleva un legado disglucémico de complicaciones de la diabetes.

Table 2. Risk Reductions in Diabetes Complications With Intensive Therapy Compared With Conventional Therapy in Type 1 Diabetes (DCCT and DCCT/EDIC) and in Type 2 Diabetes (All Other Studies)

Source	Mean Duration of Follow-up, y	Difference in Mean HbA _{1c} Between Intensive vs Conventional Therapy, % ^a (Intensive vs Conventional)	Clinical Outcomes	Hazard Ratio Intensive vs Conventional Therapy (95% CI) ^a
Type 1 diabetes				
DCCT, ⁴² 1993	6.5	2.0 (-7 vs 9)	Retinopathy development	0.24 (0.15-0.38)
			Retinopathy progression	0.46 (0.34-0.61)
			Microalbuminuria ^b	
			Neuropathy ^b	0.43 (0.27-0.71)
EDIC, ⁴³ 2015	23	0.1 (NS) (-7.9 vs 8.0) ^c	Ocular surgery ^d	0.63 (0.45-0.88)
EDIC, ⁴⁴ 2014	22		hL/min/1.73 m ²	0.50 (0.31-0.82)
EDIC, ⁴⁵ 2005	17			0.43 (0.21-0.88)
EDIC, ⁴⁶ 2015	27			0.67 (0.46-0.99)
Type 2 diabetes				
UKPDS, ⁴⁷ 1998	10	0.9 (7 vs 7.9)	Advanced microvascular ^e	0.75 (0.60-0.93)
			Myocardial infarction	0.84 (0.71-1.0)
UKPDS-follow-up, ⁴⁸ 2008	20	<0.1 (NS) (-8.0) ^c	Advanced microvascular ^e	0.76 (0.64-0.89)
			Myocardial infarction	0.85 (0.74-0.97)
Kumamoto et al, ⁴⁹ 1995	6	2.3 (7.1 vs 9.4)	Retinopathy	0.31 (0.13-0.76)
			Microalbuminuria	0.30 (0.11-0.86)
ACCORD, ⁵⁰ 2010	3.5	1.1 (6.4 vs 7.5)	Microalbuminuria	0.81 (0.70-0.94)
ACCORD, ⁵¹ 2008			MACE	0.90 (0.78-1.04)
			Mortality	1.22 (1.01-1.46)
ADVANCE, ⁵² 2008	5.0	0.67 (-6.5 vs 7.3)	MACE	0.94 (0.84-1.06)
			Advanced microvascular ^e	0.86 (0.77-0.97)
ADVANCE-follow-up, ⁵³ 2014	9.9	0.08 (NS) (-7.2 vs 7.4) ^c	MACE	1.0 (0.92-1.08)
VADT, ⁵⁴ 2009	5.6	1.5 (6.9 vs 8.4)	Major CVD ^f	0.88 (0.74-1.05)
VADT-follow-up, ⁵⁵ 2015	9.8	0.2-0.3 ^c	Major CVD	0.83 (0.70-0.99)

**BUEN CONTROL
FARMACOS CON SEGURIDAD CV
SIN HIPOGLUCEMIAS**

The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study)

Diabetes Care 2019;42:416–426 | <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>

Neda Laiteerapong,¹ Sandra A. Ham,² Yue Gao,¹ Howard H. Moffet,³ Jennifer Y. Liu,³ Elbert S. Huang,¹ and Andrew J. Karter³

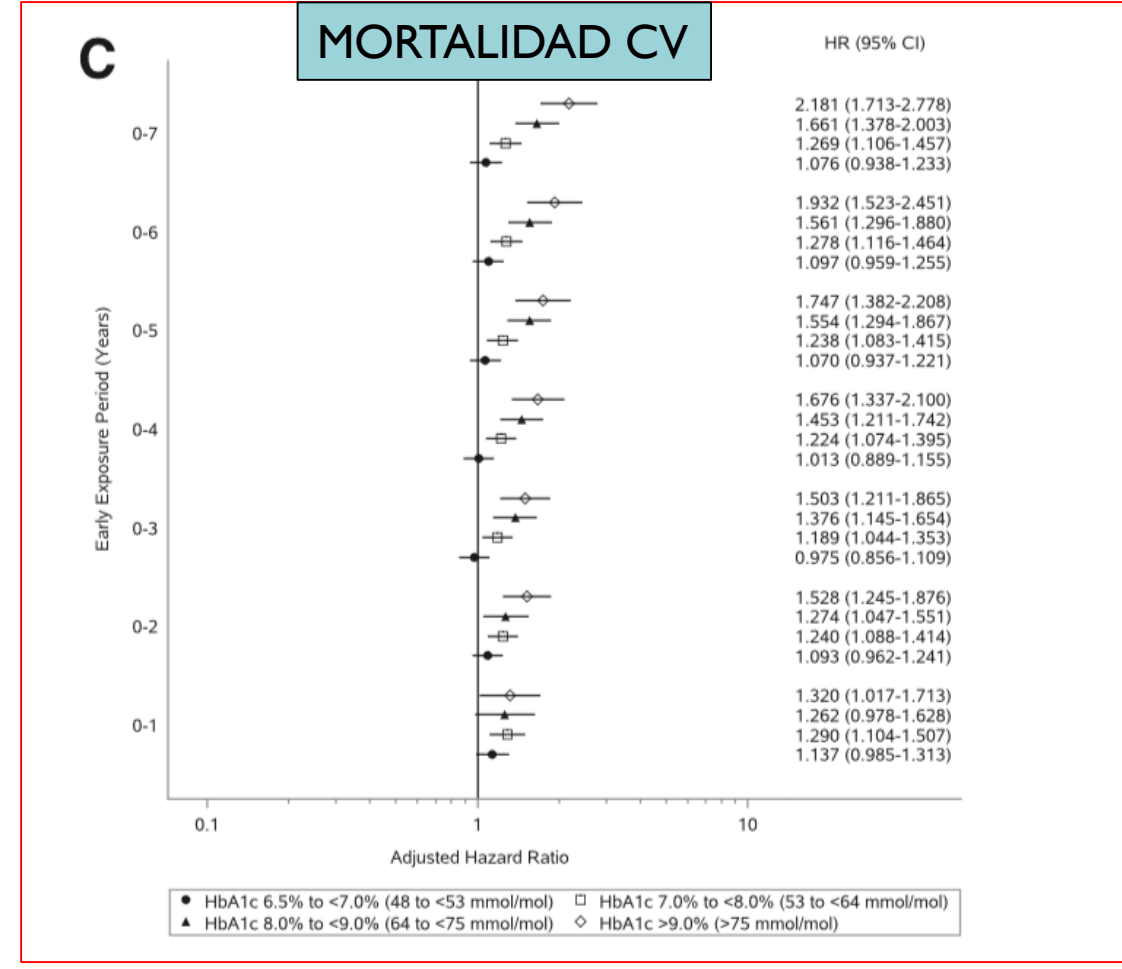
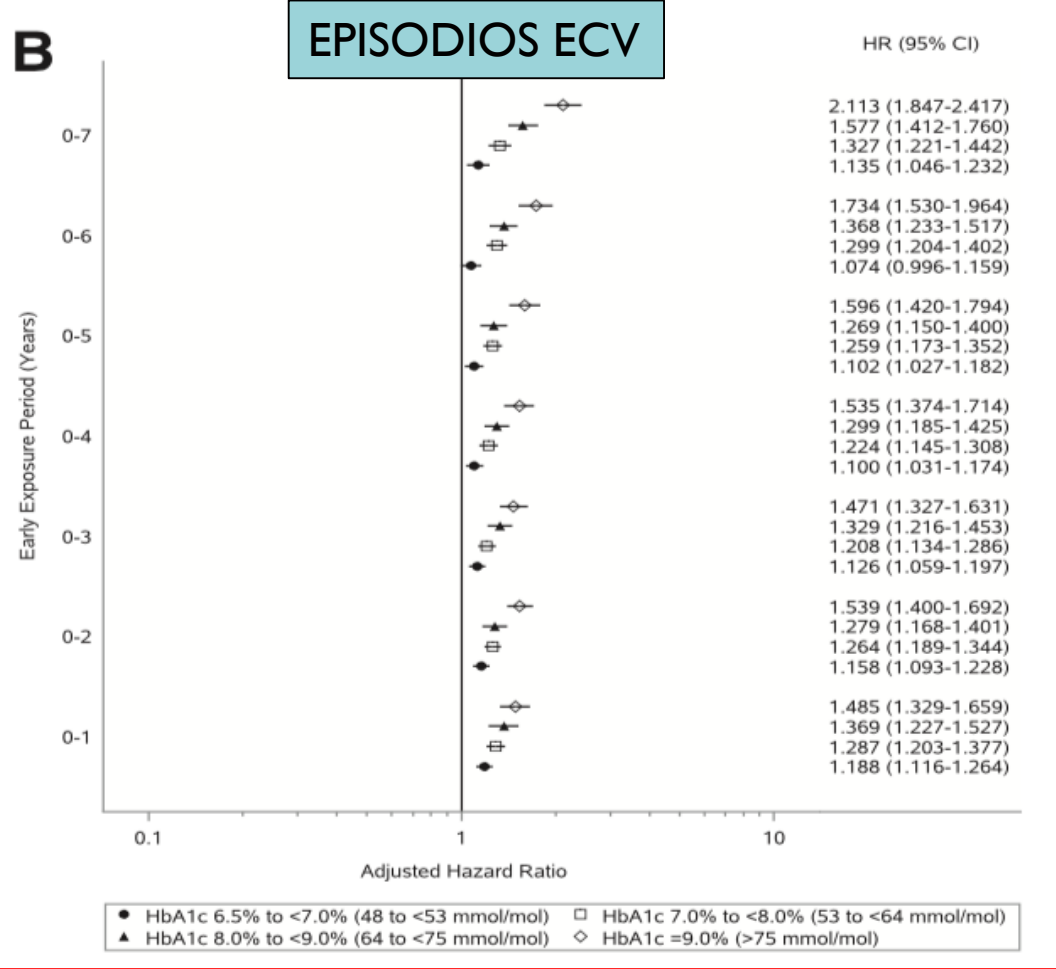
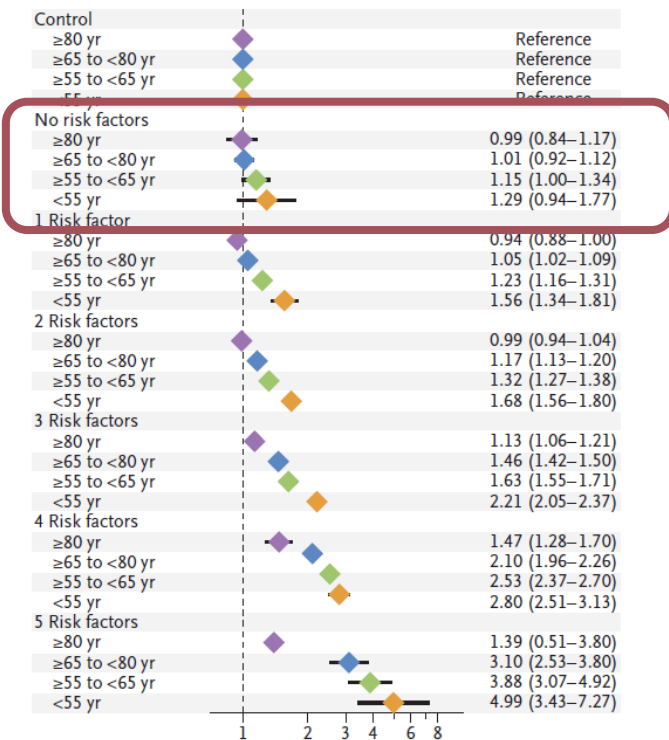


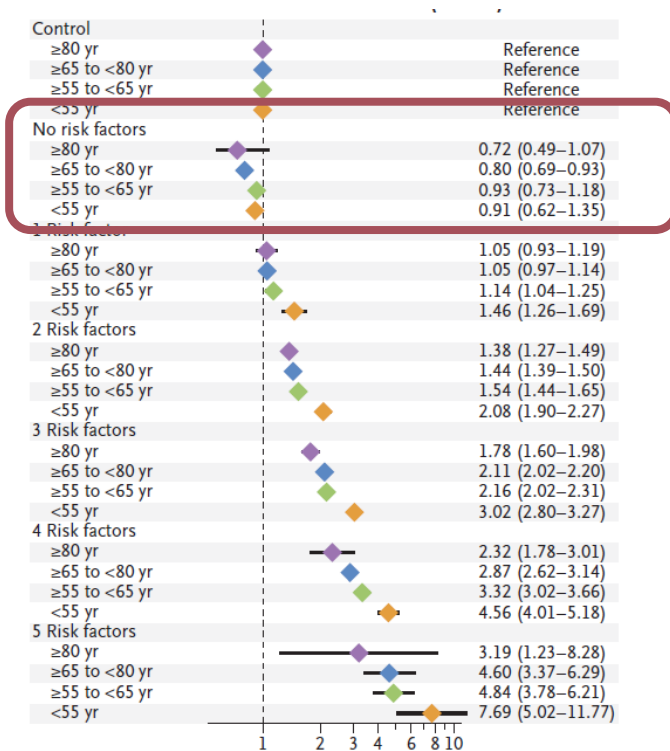
Figure 2—A: Microvascular events (vs. HbA_{1c} <6.5% [<48 mmol/mol]). **B:** Macrovascular events (vs. HbA_{1c} <6.5% [<48 mmol/mol]). **C:** Mortality (vs. HbA_{1c} <6.5% [<48 mmol/mol]). HRs adjusted for year of diagnosis, age at diagnosis, sex, race/ethnicity, BMI, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, HDL cholesterol, smoking status, HbA_{1c} after each early exposure period, and comorbidity.

REGISTRO NACIONAL SUECO DE DIABETES:

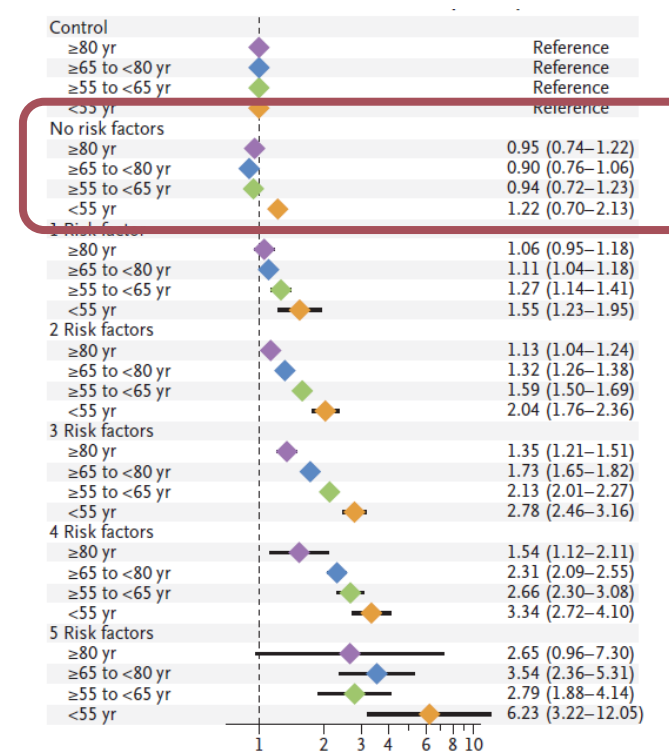
Mortalidad



Infarto agudo de miocardio



Ictus



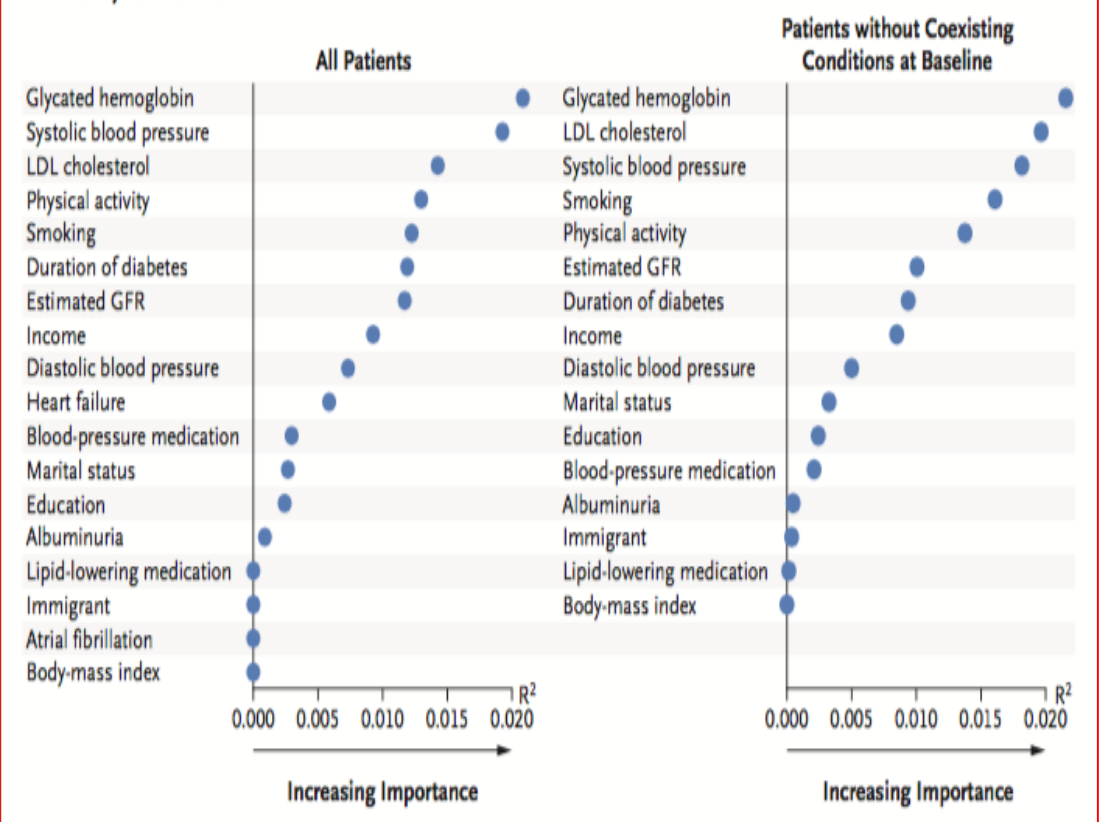
Los pacientes DM2 con los **5 FR controlados no mostraron un mayor riesgo** de mortalidad, IAM o ictus comparado con la población general

Rawshani A et al. N Engl J Med. 2018;379:633-644.

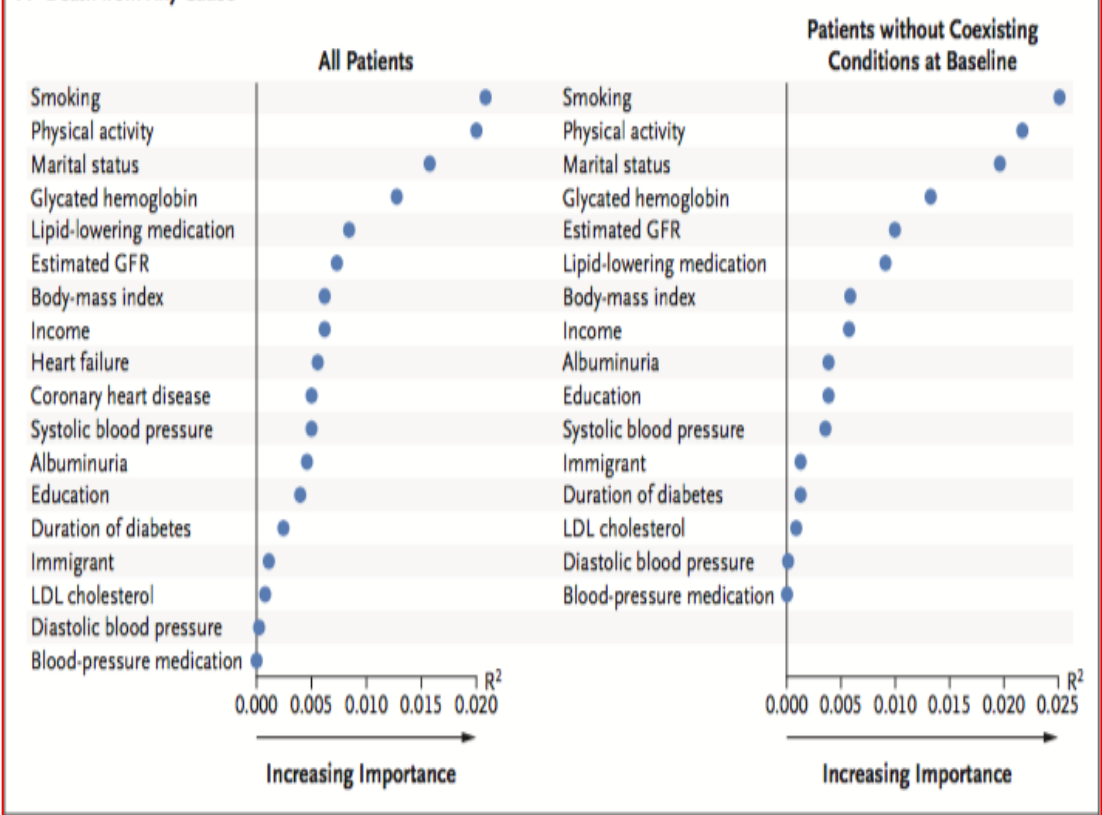
Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

Aidin Rawshani, M.D., Araz Rawshani, M.D., Ph.D., Stefan Franzén, Ph.D.,
 Naveed Sattar, M.D., Ph.D., Björn Eliasson, M.D., Ph.D., Ann-Marie Svensson, Ph.D.,
 Björn Zethelius, M.D., Ph.D., Mervete Miftaraj, M.Sc.,
 Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc., Annika Rosengren, M.D., Ph.D.,
 and Soffia Gudbjörnsdottir, M.D., Ph.D.

B Acute Myocardial Infarction



A Death from Any Cause



Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes

N Engl J Med

Volume 373(18):1720-1732 October 29, 2015

Table 3. Adjusted Hazard Ratios for Death from Any Cause and Death from Cardiovascular Causes among Patients with Type 2 Diabetes versus Controls, According to Time-Updated Mean Glycated Hemoglobin Level or Renal Disease Status and Time-Updated Age Category in Model 3.*

Variable	Death from Any Cause				Death from Cardiovascular Causes			
	<55 Yr	55–64 Yr	65–74 Yr	≥75 Yr	<55 Yr	55–64 Yr	65–74 Yr	≥75 Yr
Time-updated mean glycated hemoglobin level†								
Reference	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
≤6.9%	1.92 (1.75–2.11)	1.40 (1.34–1.46)	1.11 (1.08–1.14)	0.95 (0.94–0.96)	2.18 (1.81–2.64)	1.57 (1.46–1.70)	1.13 (1.08–1.18)	0.92 (0.90–0.94)
7.0–7.8%	2.00 (1.77–2.27)	1.55 (1.47–1.63)	1.25 (1.21–1.29)	1.03 (1.02–1.05)	2.59 (2.04–3.28)	1.92 (1.75–2.10)	1.34 (1.27–1.41)	1.02 (0.99–1.04)
7.9–8.7%	2.50 (2.17–2.87)	1.71 (1.60–1.83)	1.56 (1.49–1.62)	1.20 (1.18–1.23)	3.76 (2.93–4.82)	2.16 (1.93–2.41)	1.86 (1.75–1.98)	1.15 (1.11–1.19)
8.8–9.6%	2.92 (2.44–3.49)	2.31 (2.13–2.52)	1.84 (1.74–1.95)	1.34 (1.29–1.39)	4.06 (2.94–5.61)	2.96 (2.58–3.40)	2.22 (2.03–2.43)	1.29 (1.23–1.36)
≥9.7%	4.23 (3.56–5.02)	2.77 (2.51–3.05)	2.48 (2.31–2.67)	1.55 (1.47–1.63)	5.38 (3.89–7.43)	3.51 (2.99–4.11)	3.10 (2.78–3.45)	1.42 (1.32–1.53)
Time-updated renal disease								
Reference	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Normoalbuminuria	1.87 (1.70–2.04)	1.27 (1.22–1.32)	0.96 (0.94–0.99)	0.83 (0.82–0.84)	2.19 (1.82–2.62)	1.43 (1.33–1.55)	0.95 (0.91–1.00)	0.79 (0.78–0.81)
Microalbuminuria	2.61 (2.19–3.10)	1.88 (1.75–2.02)	1.44 (1.38–1.50)	1.04 (1.02–1.07)	4.26 (3.19–5.70)	2.38 (2.11–2.69)	1.55 (1.44–1.66)	1.01 (0.97–1.04)
Macroalbuminuria	3.78 (3.03–4.71)	2.88 (2.65–3.13)	2.14 (2.04–2.24)	1.40 (1.37–1.44)	5.58 (3.79–8.20)	3.81 (3.33–4.35)	2.62 (2.44–2.81)	1.37 (1.32–1.42)
Stage 5 chronic kidney disease	14.63 (9.53–22.48)	7.19 (5.75–8.98)	5.97 (5.29–6.73)	3.31 (3.02–3.62)	30.03 (16.08–56.10)	9.22 (6.40–13.29)	5.45 (4.43–6.70)	2.45 (2.11–2.86)
Time-updated eGFR and stage 5 chronic kidney disease								
Reference	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
>90 ml/min	2.07 (1.90–2.26)	1.47 (1.41–1.54)	1.17 (1.13–1.21)	0.88 (0.86–0.91)	2.47 (2.08–2.94)	1.56 (1.43–1.69)	1.02 (0.96–1.09)	0.72 (0.69–0.76)
>60–90 ml/min	1.92 (1.69–2.17)	1.30 (1.24–1.36)	0.96 (0.93–0.99)	0.81 (0.80–0.82)	2.59 (2.05–3.27)	1.60 (1.47–1.74)	1.04 (1.00–1.10)	0.77 (0.75–0.78)
>45–60 ml/min	3.84 (2.68–5.50)	2.60 (2.35–2.88)	1.48 (1.41–1.55)	1.02 (1.00–1.04)	5.56 (2.98–10.38)	3.83 (3.29–4.45)	1.75 (1.63–1.89)	1.02 (1.00–1.05)
>30–45 ml/min	5.52 (3.05–9.97)	4.00 (3.44–4.64)	2.42 (2.26–2.58)	1.37 (1.34–1.41)	8.59 (3.21–22.97)	4.72 (3.69–6.04)	2.94 (2.68–3.24)	1.39 (1.35–1.44)
15–30 ml/min	18.79 (11.50–30.72)	6.98 (5.75–8.48)	4.21 (3.84–4.62)	2.21 (2.12–2.30)	35.03 (16.63–73.79)	8.96 (6.59–12.19)	4.58 (3.97–5.28)	2.13 (2.01–2.25)
Stage 5 chronic kidney disease	14.70 (9.57–22.59)	7.23 (5.79–9.04)	6.09 (5.40–6.87)	3.33 (3.04–3.64)	30.26 (16.20–56.52)	9.30 (6.45–13.40)	5.57 (4.53–6.86)	2.48 (2.13–2.89)

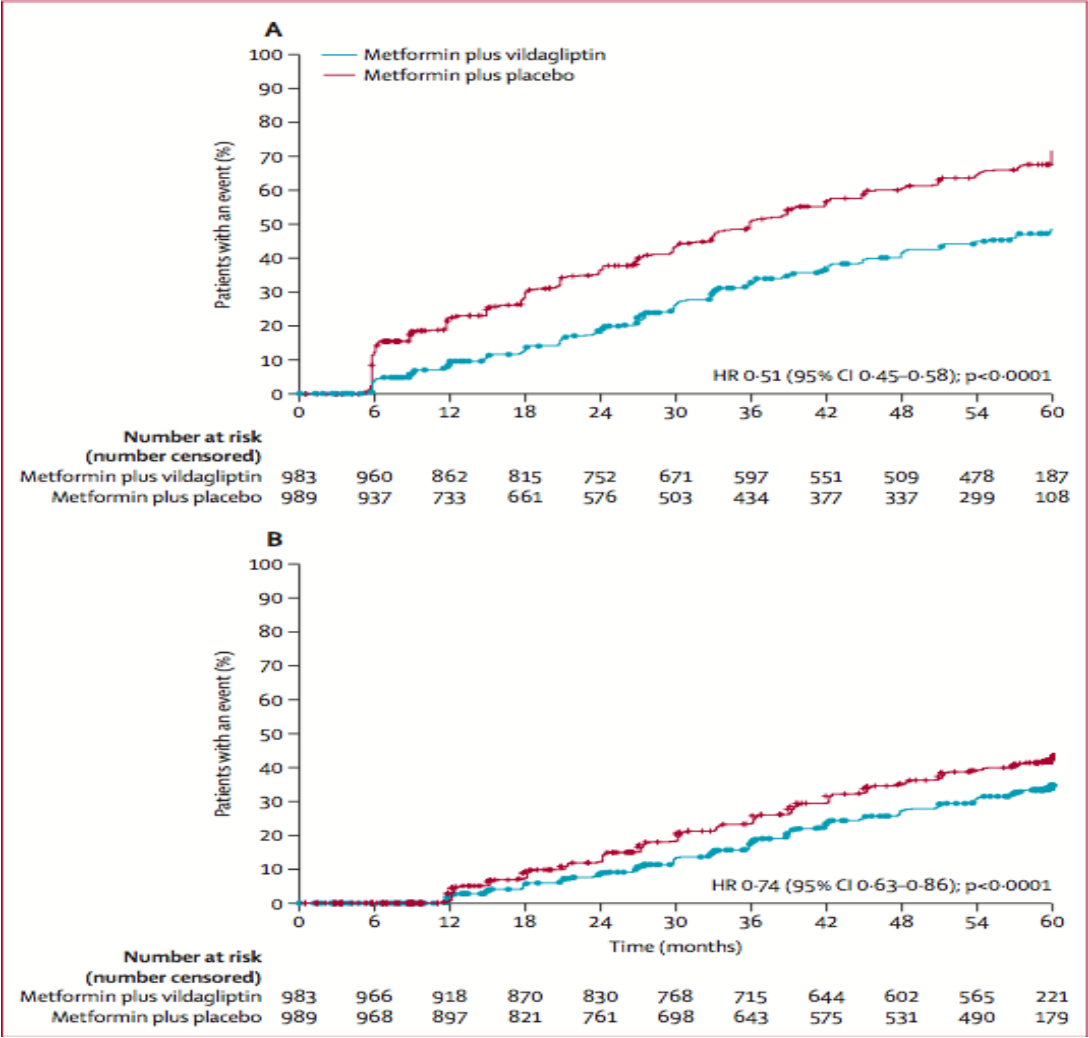
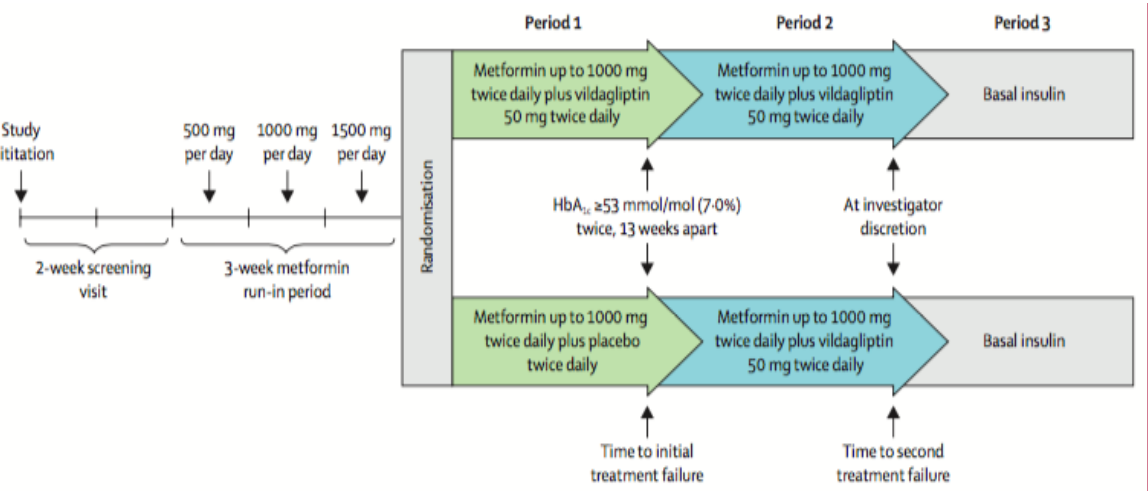
* The analysis, based on Cox regression, was adjusted for time-updated age, sex, country of birth (Sweden or other), educational level, and status with respect to a history of coexisting conditions at baseline and was stratified according to duration of diabetes in the diabetes group (0 to 1 years, >1 to 5 years, >5 to 10 years, >10 to 20 years, or >20 years), with controls assigned to the same stratification category as the patients in the diabetes group with whom they were matched, in accordance with model 3 of the survival analysis (see the Supplementary Appendix). The term “time-updated” refers to the value recorded closest to the time of each event. Numbers in parentheses are 95% confidence intervals. P values for the interaction term between time-updated mean glycated hemoglobin or renal disease status and time-updated age categories were less than 0.001 in all models. The term eGFR denotes estimated glomerular filtration rate.

† Molar equivalents for the glycated hemoglobin levels are as follows: 6.9% or lower, 52 mmol per mole or lower; 7.0 to 7.8%, 53 to 62 mmol per mole; 7.9 to 8.7%, 63 to 72 mmol per mole; 8.8 to 9.6%, 73 to 82 mmol per mole; and 9.7% or higher, 83 mmol per mole or higher.



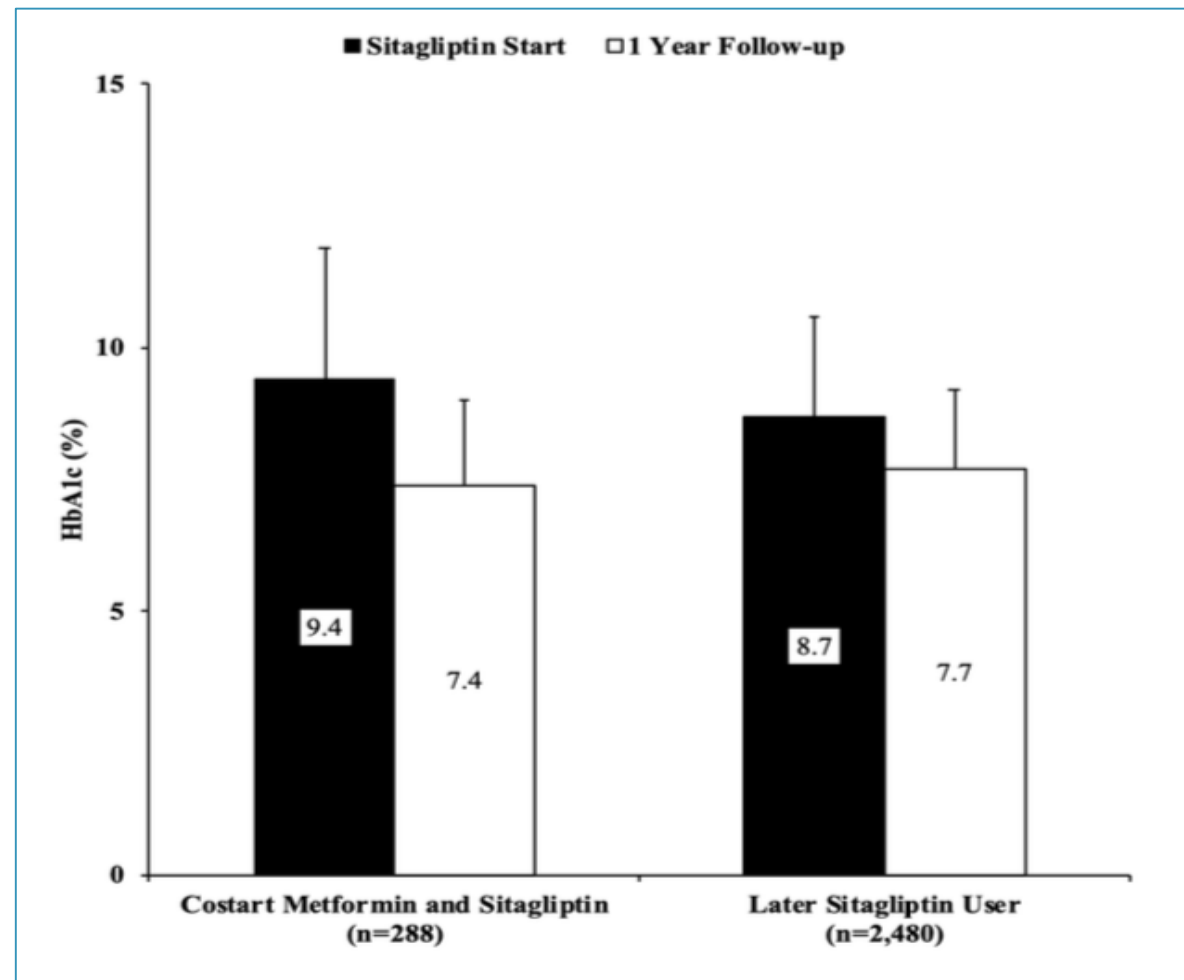
Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial

David R Matthews, Päivi M Paldanius, Pieter Proot, YannTong Chiang, Michael Stumvoll, Stefano Del Prato, for the VERIFY study group



Costarting sitagliptin with metformin is associated with a lower likelihood of disease progression in newly treated people with type 2 diabetes: a cohort study

S. A. Campbell^{1,2}, P. E. Light^{1,2} and S. H. Simpson^{1,3}



VII Congreso SEMERGEN Aragón



22-23 de Noviembre
World Trade Center Zaragoza
**ZARAGOZA
2019**
#SEMERGENARAGON19
www.congresosemergenaragon.com
info@congresosemergenaragon.com



*Atención
Primaria, cruce
de caminos*

AGENDA

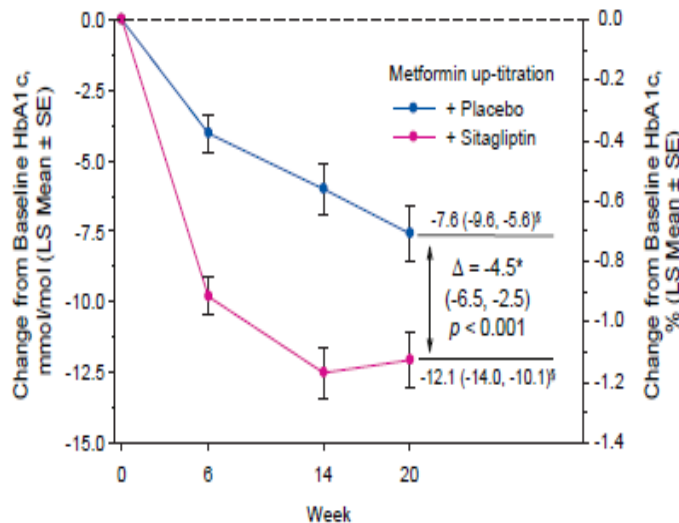
4.- ENSEÑANZAS DE LOS ESTUDIOS COMPOSIT.

COMPOSIT-M

Estudio de fase 3 para caracterizar la seguridad y la eficacia de la maximización de dosis de metformina con el inicio simultáneo de tratamiento con sitagliptina versus no iniciarlo, en pacientes con DMT2 que no habían alcanzado los objetivos de HbA1c con una dosis submáxima de metformina.

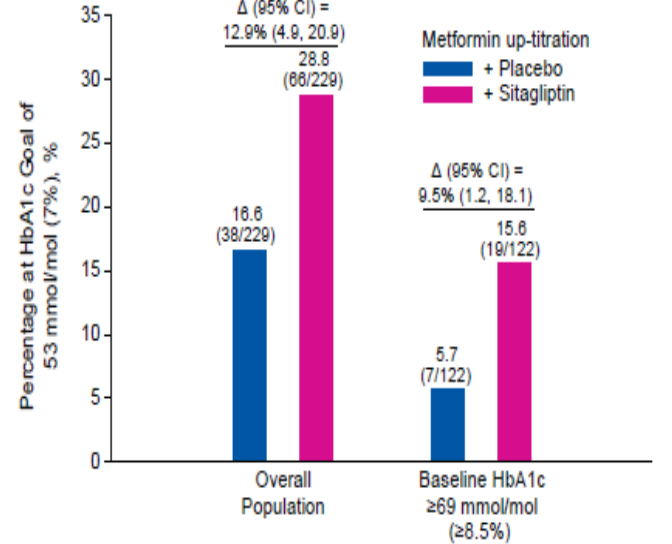
RESULTADOS

Cambio desde HbA1c basal hasta la semana 20



[†]LS mean (95% CI) change from baseline.

Participantes que alcanzaron HbA1 < 7% en la semana 20



CONCLUSIONES

- El aumento de la metformina a una dosis de máxima eficacia (2000 mg / día) se asoció con:

- Una reducción clínicamente significativa en HbA1c
- Objetivo de HbA1c alcanzado por el 16,6% y 5,7% de la población general y la subpoblación con HbA1c basal ≥ 69 mmol / mol ($\geq 8.5\%$), respectivamente

- En comparación con la maximización de metformina sola, la adición de sitagliptina simultánea con la maximización de la dosis de metformina resultó en:

- Mayor reducción de HbA1c
- Mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c tanto en la población general como en la subpoblación con HbA1c basal ≥ 69 mmol / mol ($\geq 8.5\%$)

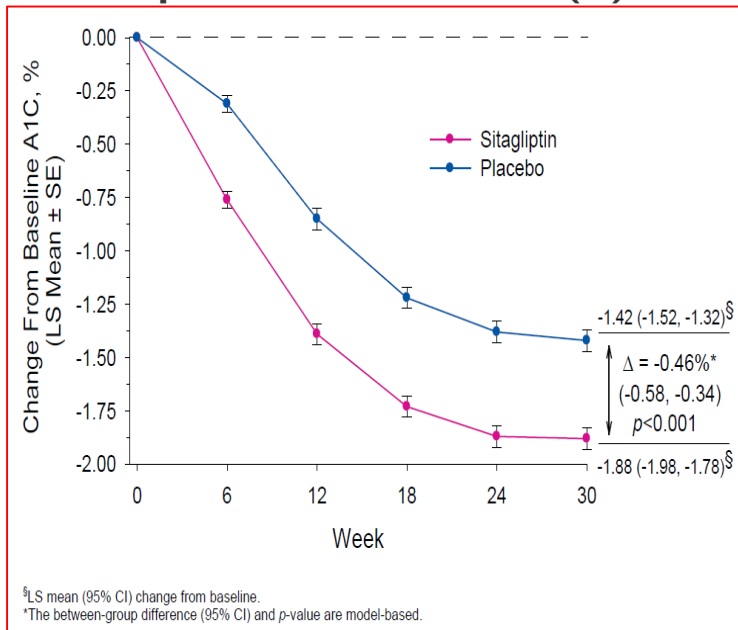
- No hubo diferencias notables en los perfiles de seguridad entre los dos enfoques de intensificación de AHA

COMPOSIT-I

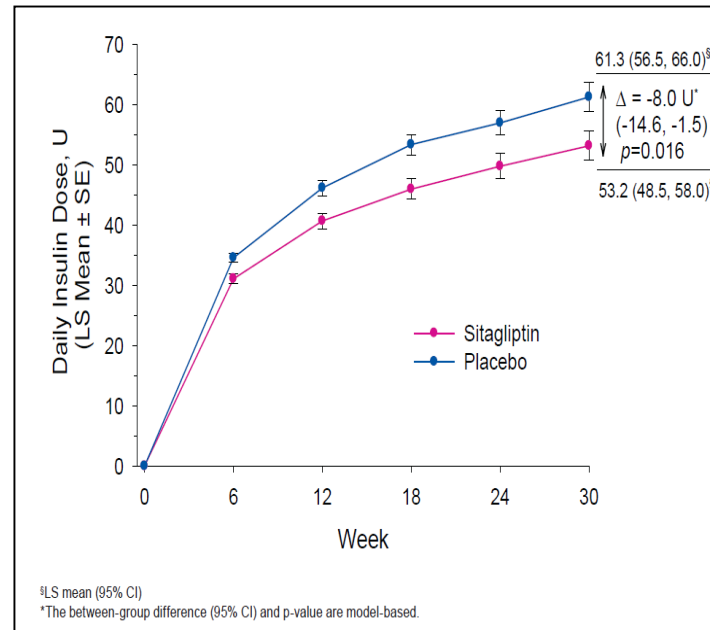
Este estudio se diseñó para evaluar el efecto sobre la eficacia glucémica y la hipoglucemia de mantener el iDPP-4 sitagliptina cuando se empieza y se ajusta intensivamente el tratamiento con insulina glargina.

RESULTADOS

Variación de la A1C con respecto al valor basal (%)



Dosis de insulina (unidades)



CONCLUSIONES

Después de 30 semanas, en los participantes con diabetes de tipo 2 y un control insuficiente de la glucemia con metformina (≥ 1500 mg/día) y sitagliptina (100 mg/día), **el comienzo y el ajuste intensivo de la insulina basal manteniendo el tratamiento con sitagliptina**, en comparación con la suspensión de dicho tratamiento dio lugar a:

- Una mayor reducción de la A1C y la GPA con respecto al valor basal
- Un mayor porcentaje de participantes con una A1C $< 7,0\%$
- Una dosis diaria menor de insulina

VII Congreso SEMERGEN Aragón



22-23 de Noviembre
World Trade Center Zaragoza
ZARAGOZA
2019
#SEMERGENARAGON19
www.congresoemergenciaragon.com
info@congresoemergenciaragon.com



*Atención
Primaria, cruce
de caminos*

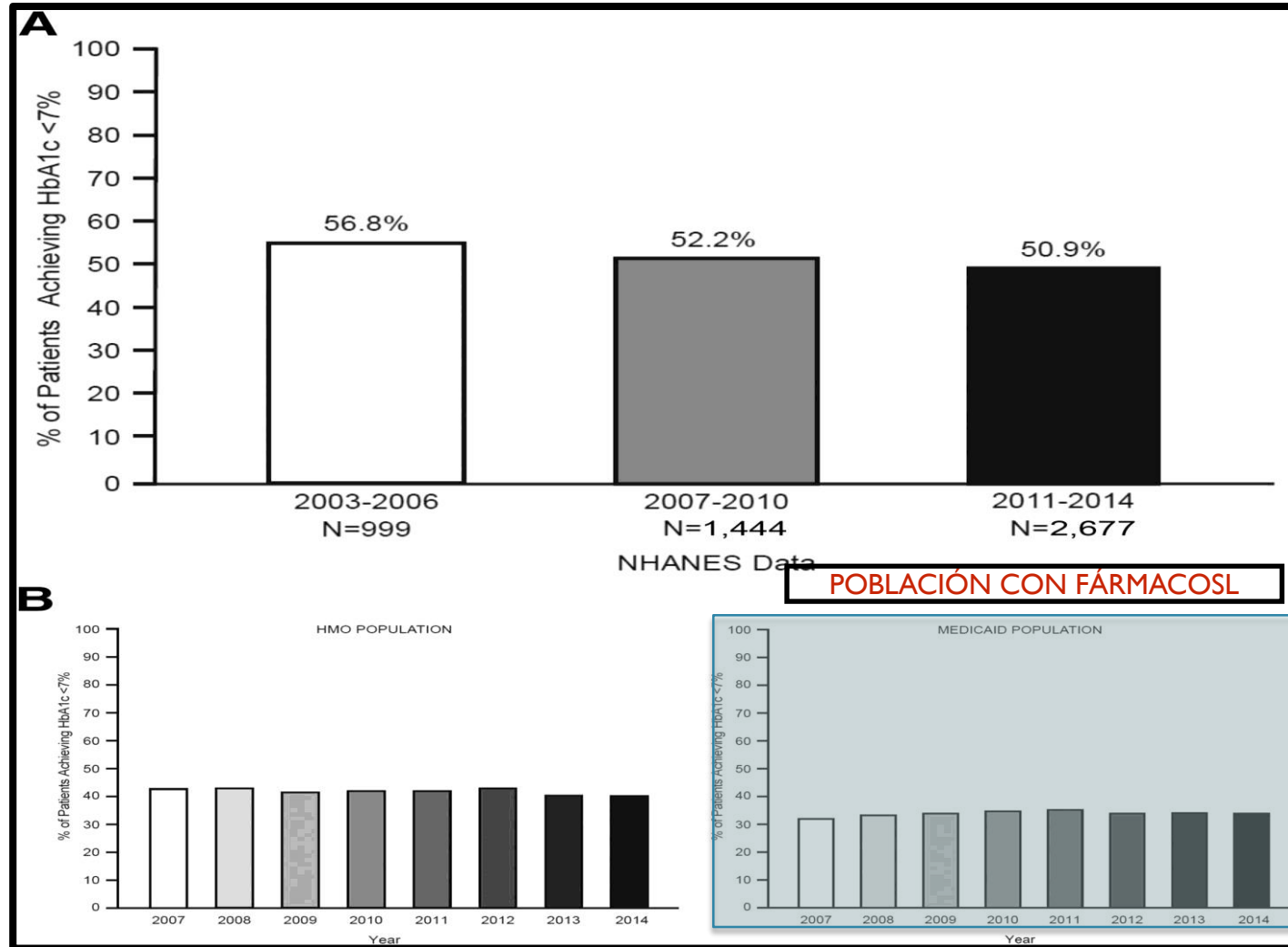
AGENDA

5.- LIMITACIONES PARA CONSEGUIR EL CONTROL GLUCÉMICO. ¿CÓMO VAMOS DE ADHERENCIA?

Control of Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care in Catalonia (Spain)

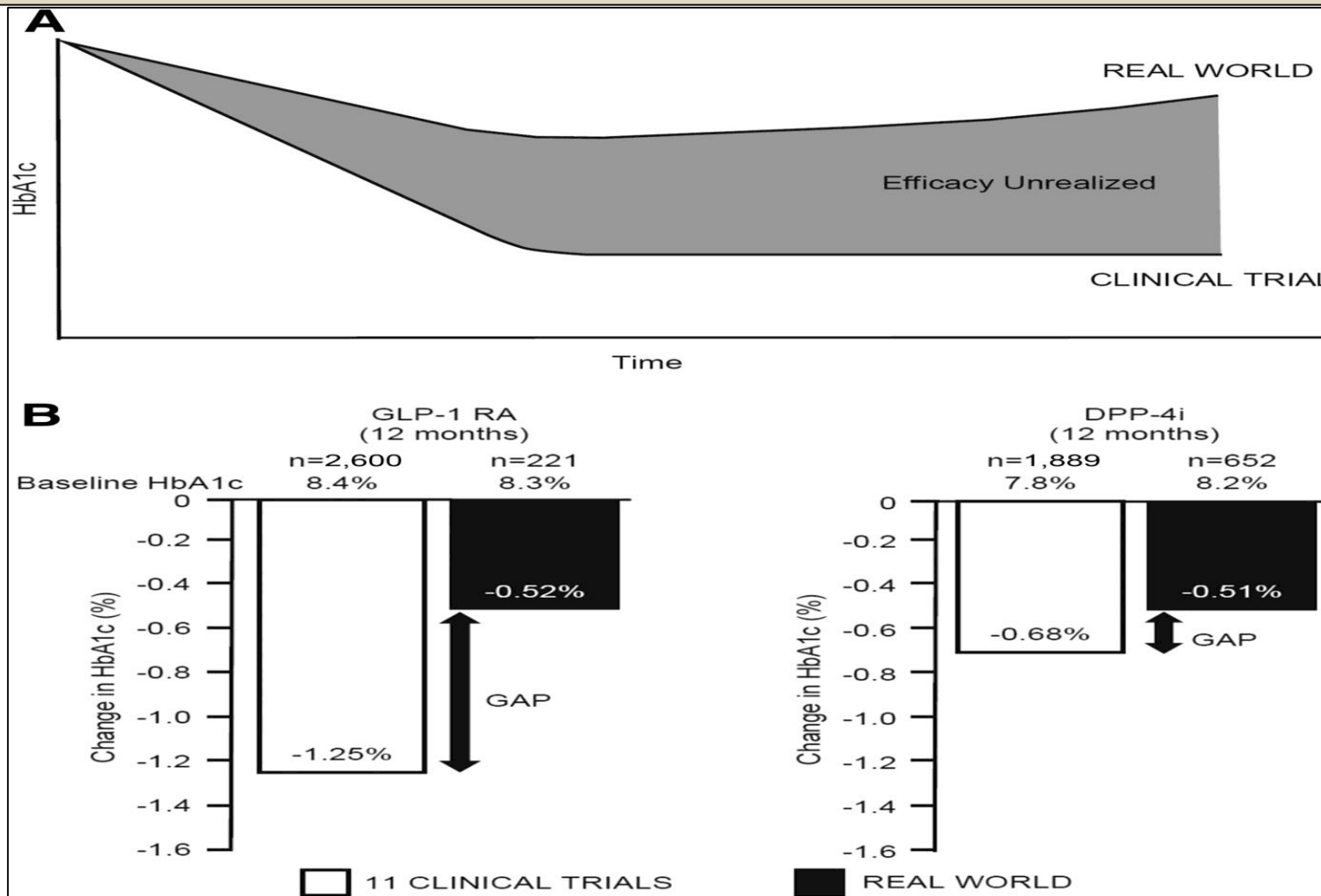
	Total (%)	Men (%)	Women(%)	Age < 65 (%)	Age ≥ 65 (%)
HbA _{1c} ≤ 7%	56.1	55.8	56.5	51.8	58.5
HbA _{1c} ≤ 8%	79.6	79.1	80.1	74.2	82.5
HbA _{1c} > 10%	5	5.2	4.7	8	3.3
IMC <30 kg/m ²	45.4	39.0	52.7	51.5	42.1
No fumadores	65.9	45.1	88.8	51.2	73.7

PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES ALCANZANDO HBA1C <7% SOBRE EL LA ÚLTIMA DÉCADA NO HA MEJORADO



Steven V. Edelman, and William H. Polonsky Dia Care 2017;40:1425-1432

LAS REDUCCIONES EN ENSAYOS CLÍNICOS ESTRECHAMENTE CONTROLADOS NO SE ESTÁN TRADUCIENDO EN RESULTADOS DE HBA1C EN EL MUNDO REAL.



Steven V. Edelman, and William H. Polonsky Dia Care 2017;40:1425-1432



Determinants of Adherence to Diabetes Medications: Findings From a Large Pharmacy Claims Database

Diabetes Care 2015;38:604–609 | DOI: 10.2337/dc14-2098

M. Sue Kirkman,¹ Megan T. Rowan-Martin,² Rebecca Levin,³ Vivian A. Fonseca,⁴ Julie A. Schmittiel,⁵ William H. Herman,⁶ and Ronald E. Aubert⁷

Table 2—Odds ratios, 95% CI, and P values for multivariate model of factors associated with diabetes medication adherence

	Odds ratio	95% CI	P
Patient factors			
Patient exposure to diabetes therapy			
New to therapy vs. continuing therapy	0.39	0.38, 0.40	<0.0001
Patient age-group (years)			
25–44 vs. 45–64	0.51	0.49, 0.53	<0.0001
65–74 vs. 45–64	1.27	1.23, 1.30	<0.0001
>75 vs. 45–64	1.41	1.37, 1.44	<0.0001
Patient sex			
Male vs. female	1.14	1.12, 1.16	<0.0001
Patient education			
Vocational vs. high school equivalent	1.06	0.92, 1.22	0.4105
College grad vs. high school equivalent	1.20	1.17, 1.23	<0.0001
Graduate school vs. high school equivalent	1.41	1.36, 1.46	<0.0001
Patient income			
\$30k to \$60k vs. <\$30k	0.93	0.91, 0.95	<0.0001
>\$60k vs. <\$30k	1.27	1.23, 1.30	<0.0001
Patient geographic region			
Midwest vs. West	1.12	1.08, 1.16	<0.0001
Northeast vs. West	1.04	1.00, 1.08	0.0448
South vs. West	1.00	0.97, 1.03	0.9475
Prescription factors			
Prescription drug channel: mail vs. retail	2.09	2.04, 2.13	<0.0001
Total pill burden	1.22	1.21, 1.22	<0.0001
Out-of-pocket costs (30 days)	0.89	0.89, 0.89	<0.0001
Prescriber factors			
Specialty: endocrinologist vs. primary care	1.01	0.96, 1.07	0.6076
Specialty: other specialist vs. primary care	0.91	0.89, 0.94	<0.0001
Prescriber age	1.002	1.002, 1.003	0.004

CONCLUSIONS Several demographic, clinical, and potentially modifiable system-level factors were associated with adherence to antidiabetic medications. Patients typically perceived to be healthy (those who are younger, new to diabetes, and on few other medications) may be at risk for nonadherence. For all patients, efforts to reduce out-of-pocket costs and encourage use of mail order pharmacies may result in higher adherence.

VII Congreso SEMERGEN Aragón



22-23 de Noviembre
World Trade Center Zaragoza
ZARAGOZA
2019
#SEMERGENARAGON19
www.congresoemergenciaragon.com
info@congresoemergenciaragon.com



*Atención
Primaria, cruce
de caminos*

AGENDA

5.-. RECOMENDACIONES DE LAS GUIAS DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS.



Individualizar los objetivos de control glucémico, de forma **dinámica** durante la evolución de la diabetes, para conseguir un **control adecuado**



Prescribir **dieta y ejercicio físico** en cualquier momento de la evolución de la diabetes, **adaptando** según las **comorbilidades**



Proponer **educación diabetológica personalizada**, como pilar de la asistencia integral a la persona con diabetes



Valorar emplear **terapia combinada de inicio**, según el control glucémico y las comorbilidades



Intensificar precozmente el tratamiento farmacológico (**cada 3 meses** hasta conseguir el objetivo)



Priorizar la elección de terapias **que reduzcan el peso** o que no lo incrementen, y con **bajo riesgo de hipoglucemia**



La presencia de **enfermedad cardiovascular establecida** o de **enfermedad renal diabética** debe ser uno de los factores determinantes para la selección del tratamiento



El tratamiento intensivo de otros factores de riesgo cardiovascular (**dislipemia e hipertensión arterial**) es prioritario



Se recomienda una **detección sistemática** de complicaciones microvasculares y de **otras comorbilidades** asociadas a la diabetes tipo 2: insuficiencia cardíaca, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, hígado graso no alcohólico



Remitir a especialista en Endocrinología y Nutrición para valoración, si IMC > 35 Kg/m² en pacientes candidatos a cirugía bariátrica, complicaciones relevantes (macrovasculares, microvasculares, enfermedad renal diabética) o mal control metabólico a pesar de optimización en Atención Primaria

ALGORITMO TERAPIA DM2 CENTRADO EN EL CONTROL GLUCÉMICO

Fármacos indicados según orden de prioridad

Grado de evidencia E salvo para metformina

Cambios estilo de vida (± terapia pérdida ponderal médico- quirúrgica)

ECV establecida o nefropatía

Si

Ver algoritmo complicaciones

Insuficiencia renal
=FG límite para empleo

MET 30

ISGLT2**
45

Liraglutida
Semaglutida
Dulaglutida

15

Exenatida LAR
50

Lixisenatida
30

IDPP4*
SU 30

GLIN#
PIO#

No

**HbA_{1c} inicio < 7.5%
monoterapia**

**HbA_{1c} inicio ≥ 7.5%
doble terapia**

Triple terapia

Evaluar adherencia

**IMC
(kg/m²)
< 25**

**MET^A
IDPP4 / ISGLT2^o
Otros**

**IDPP4 / ISGLT2^o
MET^{A+} Otros**

**IDPP4 +
ISGLT2
Otros
Insulina basal**

25 - 30

**MET^A
ISGLT2
IDPP4
Otros**

**MET^{A+}
ISGLT2
IDPP4
Otros**

**MET^{A+}
ISGLT2 +
IDPP4
Otros
Insulina basal**

IDPP4 + MET: HbA_{1c} 0,5-1% > objetivo ↔ ISGLT2 arGLP1

>30

**MET^A
ISGLT2 / arGLP1
IDPP4
Otros**

**arGLP1 ▲ / ISGLT2
MET^{A+}
IDPP4
Otros**

**arGLP1 +
ISGLT2
IDPP4
Otros
Insulina basal**

Intensificar cada 3 meses si no se alcanza objetivo HbA_{1c}

HbA_{1c} inicio > 9%

Clinica cardinal + pérdida de peso

No

Si

**Terapia dual
ó
Triple terapia**

**Insulina basal
±
MET ±
ADO ±
arGLP1**

Asociar o intensificar insulino terapia (ver algoritmo insulinización)

Si HbA_{1c} inicio > 10%. considerar insulina bolo-basal

Otros fármacos: SU, GLIN, PIO. Evitar si riesgo de hipoglucemias (SU, repaglinida) o de insuficiencia cardiaca o fracturas (PIO).

▲ A favor arGLP1: dificultad de control de la ingesta, IMC > 35 kg/m², distancia a objetivo de HbA_{1c} > 1%, riesgo ↑ fracturas, infecciones genitales repetición

*Ajuste de dosis en IR salvo linagliptina; **dapaglifozina FG 60

#No requiere ajuste de dosis en IR

En IR avanzada, vigilar dosis de repaglinida por riesgo de hipoglucemia

ECV: enfermedad cardiovascular; MET: metformina; SU: sulfonilureas; GLIN: repaglinida; PIO: pioglitazona;

°Si hipertensión arterial o necesidad de evitar ganancia ponderal. ISGLT2: dapaglifozina, empaglifozina, canaglifozina, ertuglifozina (aprobado por European Medicines Agency)

Comorbilidad

+MET
30

Insuficiencia renal
- FG límite para empleo

Beneficio

Seguridad

MACE



Empagliflozina^A
Canagliflozina^C
45
Liraglutida^A
Semaglutida^{1A}
15

MORTALIDAD CV



Empagliflozina^C
45
Liraglutida^C
15

INSUFICIENCIA CARDIACA



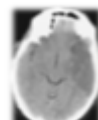
Empagliflozina^C
Canagliflozina^C
45
Dapagliflozina^{2†C}
60

ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA



Empagliflozina^C
Canagliflozina
45
Dapagliflozina^{2†C}
60
Liraglutida^C
Dulaglutida^{2C}
Semaglutida^{1C}
15

ACV



Semaglutida^{1C}
15
PIO#^C Δ

Dapagliflozina^{2C}
60
Exenatida LAR^A
50
Dulaglutida^{2C}
15
iDPP4*^{A-C}
Lixisenatida^A
30
PIO#^A Δ
SU^C Δ
30
GLIN#^C Δ

Canagliflozina^C
45
Dapagliflozina^{2C}
60
arGLP1^{DP}
iDPP4*^A
Lixisenatida^A
30
PIO#^A Δ
SU^C Δ
30
GLIN#^C Δ

arGLP1^{DP} ^{A-C}
Sitagliptina*^A
Lixisenatida^A
SU^C Δ
30
GLIN#^C Δ

*Ajuste de dosis en IR salvo Lixiglitina;
No requiere ajuste de dosis en ERC; † Evidencia basada en estudios observacionales
(1) Aprobado por European Medicines Agency
(2) Dulaglutida, dapagliflozina, y lixiglitina no han finalizado ensayo de seguridad CV
Vildagliptina no tiene ensayo de seguridad CV

Exenatida LAR^C
50
iDPP4*^{A-C}
PIO#^C
SU^C Δ
30
GLIN#^C Δ

Liraglutida^C
15
Canagliflozina^C
Empagliflozina^C
45
Dapagliflozina^{2†C}
60
arGLP1^{DP} ^{A-C}
iDPP4*^{A-C}
Lixisenatida^C
SU^C Δ
30
GLIN#^C Δ

Δ Evitar si riesgo de hipoglucemias Δ Contraindicado si Dx o sospecha de ICC

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN: GRUPO DE TRABAJO DE DIABETES OBJETIVOS DE CONTROL INDIVIDUALIZADO

Objetivo general HbA_{1c} <7%^A

Objetivo más exigente^C
HbA_{1c} <6,5%
Evitar hipoglucemia

No fragilidad
Bajo riesgo de hipoglucemia
Sin comorbilidades asociadas
Alta motivación y autocuidado
Alto nivel de recursos
Elevada esperanza de vida

Fragilidad
Elevado riesgo de hipoglucemia
Comorbilidades asociadas (micro/macrovasculares)
Baja motivación y autocuidado
Bajo nivel de recursos
Esperanza de vida reducida

Objetivo menos exigente^B
HbA_{1c} <8-8,5%

Niveles de evidencia en la diapositiva 16

HbA_{1c}, HEMOGLOBINA GLUCOSILADA; DM, DIABETES MELLITUS.

VII Congreso SEMERGEN Aragón



22-23 de Noviembre
World Trade Center Zaragoza
ZARAGOZA
2019
#SEMERGENARAGON19
www.congresoemergenciaragon.com
info@congresoemergenciaragon.com



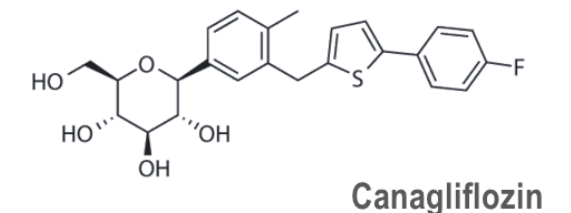
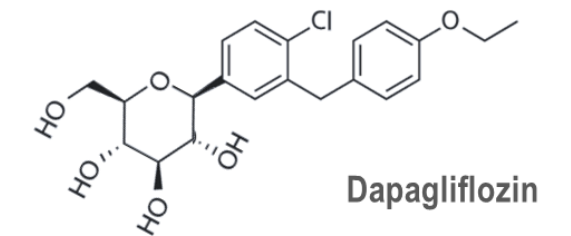
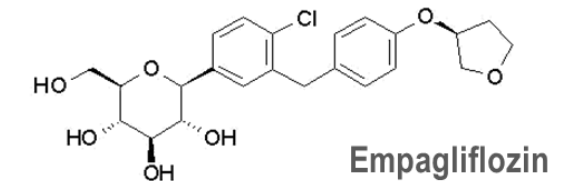
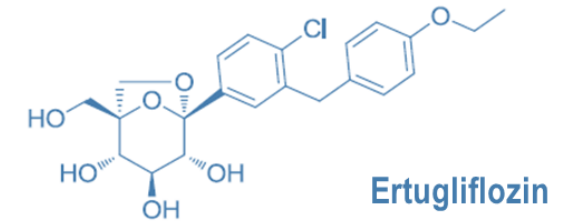
*Atención
Primaria, cruce
de caminos*

AGENDA

6.- UN NUEVO ISGLT2. ¿NOS APORTA ALGO NUEVO?

IN VITRO POTENCY AND SELECTIVITY OF VARIOUS SGLT2I¹

Compound	SGLT2 IC ₅₀ , nmol/L	SGLT1 IC ₅₀ , nmol/L	SGLT2/SGLT1 selectivity
Empagliflozin ^{1,2}	3.1	8,300	2,700
Ertugliflozin ^{1,3}	0.9	1,960	2,200
Dapagliflozin ^{1,2}	1.2	1,400	1,200
Canagliflozin ^{1,4}	4.2	663	160
Sotagliflozin ⁵	1.8	36	20



Adapted with permission from Mudaliar S et al.¹

SGLT = sodium-glucose cotransporter; IC₅₀ = half maximal inhibitory concentration.

1. Mudaliar S et al. *Diabetes Care*. 2015;38:2344–2353. 2. Grempler R et al. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:83–90. 3. Mascitti V et al. *J Med Chem*. 2011;54:2952–2960. 4. Kuriyama C et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;351:423–431. 5. Zambrowicz B et al. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92:158–169.

STEGLATRO®
(ertugliflozina)



SEGLUROMET®
(ertugliflozina y metformina HCl)



Ertugliflozina¹ está indicada en adultos de 18 años en adelante con diabetes mellitus de tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia:

Monoterapia

en monoterapia en pacientes en los que el uso de metformina se considere inadecuado debido a intolerancia o contraindicaciones.

Tratamiento adicional

además de otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes

VERTIS: ERTUGLIFLOZIN PHASE 3 CLINICAL TRIAL PROGRAM

7 TRIALS SUPPORT INITIAL REGULATORY SUBMISSIONS

Add-on to Diet and Exercise

VERTIS MONO¹
ERTU Monotherapy
N=461

VERTIS SITA²
ERTU + SITA
(Initial Combo)
N=291

Add-on to MET

VERTIS SU³
ERTU vs
Glimepiride
N=1,326

VERTIS MET⁴
ERTU added to MET
N=621

VERTIS FACTORIAL⁵
ERTU ± SITA
Factorial Study
N=1,233

Add-on to Dual Combination of MET and SITA

VERTIS SITA^{2,6}
ERTU vs Placebo
N=463

Special Population

VERTIS CV⁷
CV Outcomes Trial
N=~8,000

VERTIS Renal⁸
ERTU vs Placebo
N=468

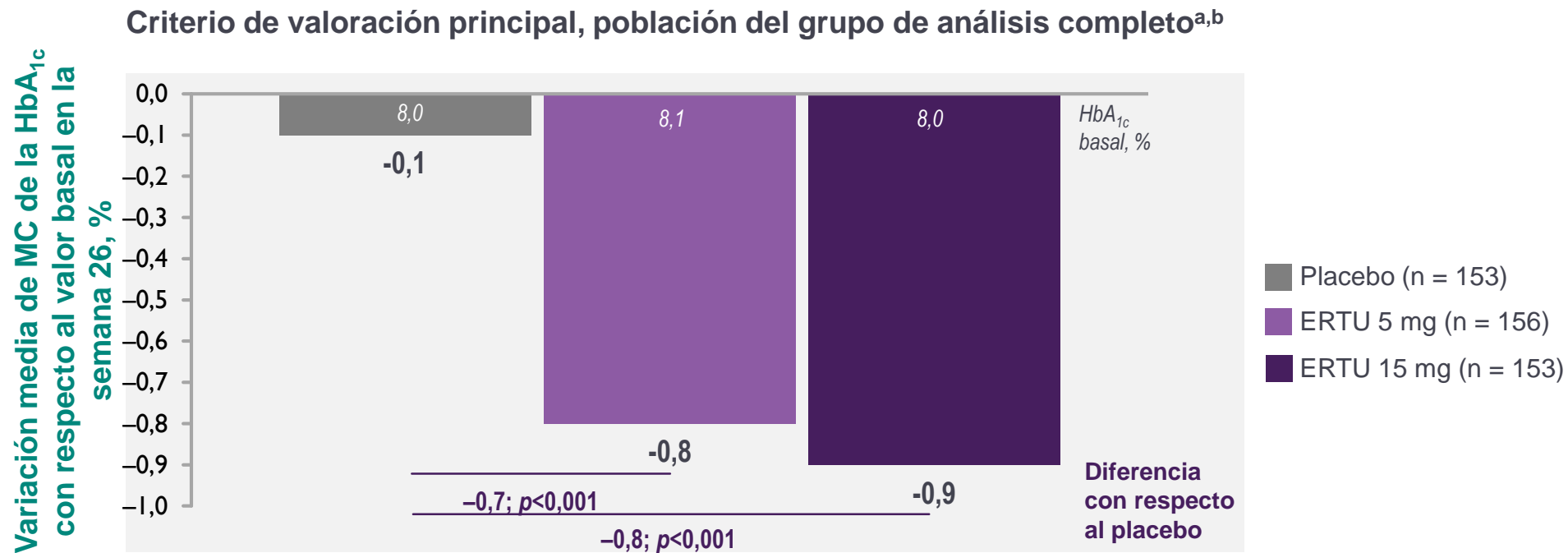
VERTIS ASIA⁹
ERTU added to MET
N=495

9 trials in ~13.000 subjects in >40 countries

T2DM = type 2 diabetes mellitus; ERTU = ertugliflozin; SITA = sitagliptin; MET = metformin; CV = cardiovascular.

1. **VERTIS MONO**. Terra SG et al. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:721–728. 2. **VERTIS SITA**. Miller S et al. *Diabetes Ther*. 2018 Feb;9(1):253-268. 3. **VERTIS SU** Hollander P et al. *Diabetes Ther*. 2018 Feb;9(1):193-207. 4. **VERTIS MET**. Rosenstock J et al. *Diabetes Obes Metab*. 2017;1–10. 5. **VERTIS FACTORIAL**. Pratley RE et al. *Diabetes Obes Metab*. 2017. [Epub ahead of print] 6. **VERTIS SITA2** Dagogo-Jack S et al. *Diabetes Obes Metab*. 2017;1–11. 7. **VERTIS CV** Clinical Trial. Website: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881>. April, 2018. 8. **VERTIS RENAL**. Grunberger G et al. *Diabetes Ther*. 2018 Feb;9(1):49-66. 9. **VERTIS ASIA** trial NCT02630706. Accessed via <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02630706>. April, 2018.

VERTIS SITA2: REDUCCIONES DE LA HbA_{1c} EN LA SEMANA 26¹

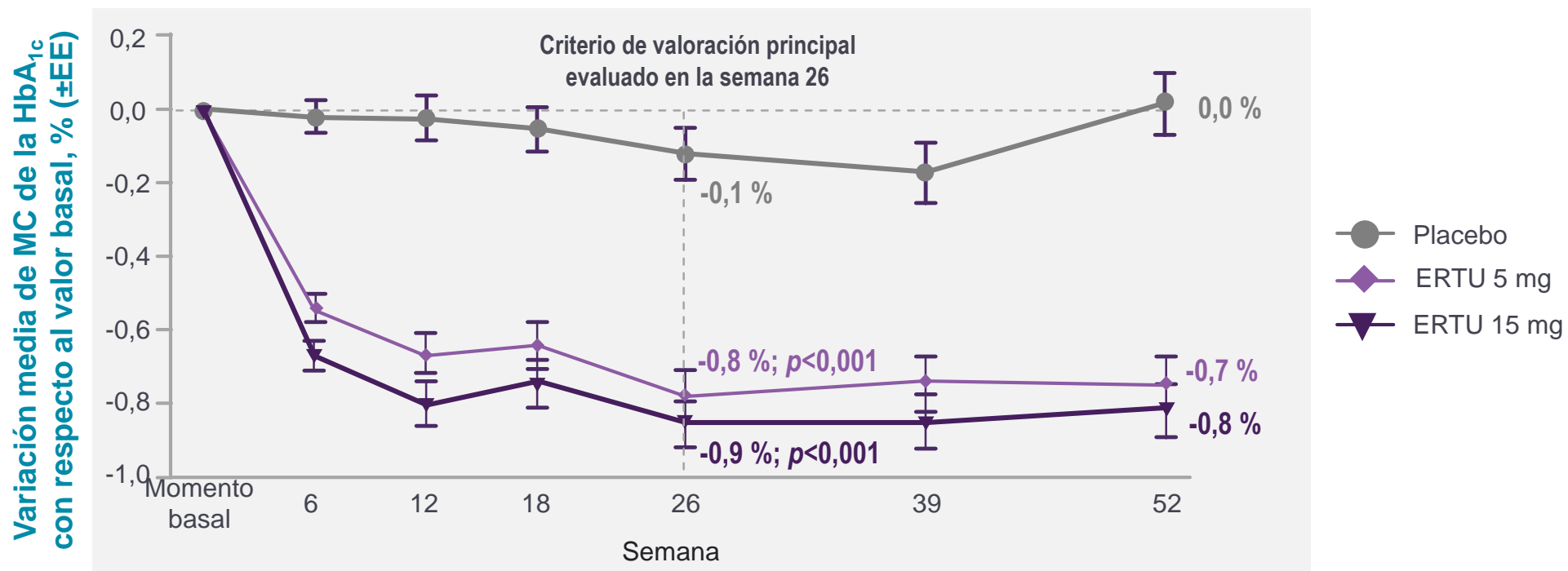


^aLa población está formada por todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio y contaban con al menos 1 determinación de la variable de análisis (en el periodo basal o posterior a este). No se imputaron los datos omitidos. ^bMedias de MC ajustadas por tratamiento, tiempo, antidiabético anterior, FGe basal e interacción entre tiempo y tratamiento.

ERTU = ertugliflozina; MC = mínimos cuadrados.

Tras 26 de tratamiento, ertugliflozina redujo significativamente los niveles de HbA_{1c} vs. placebo

VERTIS SITA2: EFICACIA HIPOGLUCEMIANTE DURANTE 52 SEMANAS^{I,A,B}



Adaptado con autorización de Dagogo-Jack S y col.¹

^a La población incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados que contaron con al menos una determinación de la variable de valoración. ^bMedias de MC ajustadas por tratamiento, tiempo, antidiabético anterior, FGe basal e interacción entre tiempo y tratamiento.

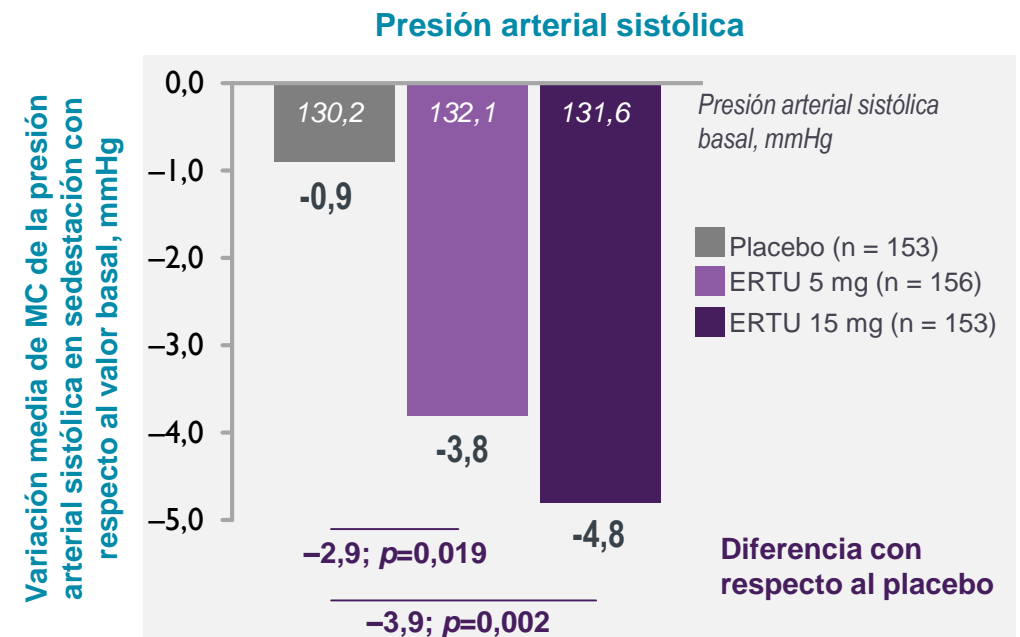
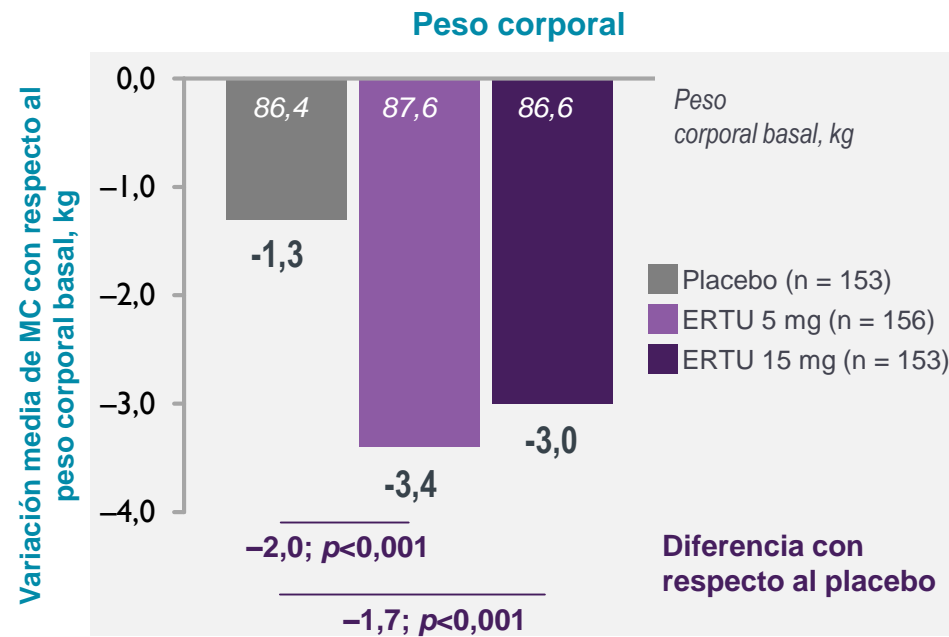
EE = error estándar; ERTU = ertugliflozina; IC = intervalo de confianza; MC = mínimos cuadrados.

Tras 52 de tratamiento, se mantuvieron los niveles de reducción de HbA_{1c} con ertugliflozina vs. placebo

VERTIS SITA2:

REDUCCIONES DEL PESO CORPORAL Y LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA EN LA SEMANA 26¹

Criterios de valoración secundarios, población del grupo de análisis completo^{a,b}



Ertugliflozina no está indicada para reducir el peso corporal ni la presión arterial sistólica.

^aLa población está formada por todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio y contaban con al menos una determinación de la variable de análisis (en el periodo basal o posterior a este).

^bMedias de MC ajustadas por tratamiento, tiempo, antidiabético anterior, FGe basal e interacción entre tiempo y tratamiento.

ERTU = ertugliflozina; MC = mínimos cuadrados.

Tras 26 de tratamiento, ertugliflozina redujo significativamente el peso y la PAS vs. placebo

Ertu Results in the Context of other SGLT2 Ph 3 Results:

Indirect Comparison of Monotherapy Data

Diabetes Ther
<https://doi.org/10.1007/s13300-019-0566-x>



ORIGINAL RESEARCH

Ertugliflozin Compared to Other Anti-hyperglycemic Agents as Monotherapy and Add-on Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis

Ann M. McNeill · Glenn Davies · Eliza Kruger · Stacey Kowal ·
Tim Reason · Flavia Ejzykowicz · Hakima Hannachi · Nilo Cater ·
Euan McLeod

Primary objective: to indirectly compare ertugliflozin to other SGLT2i in patient populations with inadequately controlled (HbA1c>7.0%) and previously treated with either diet/exercise, metformin alone or metformin plus a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4i).

ERTUGLIFLOZIN: CLINICAL SUMMARY

Ertu Results in the Context of other SGLT2 Ph 3 Results:

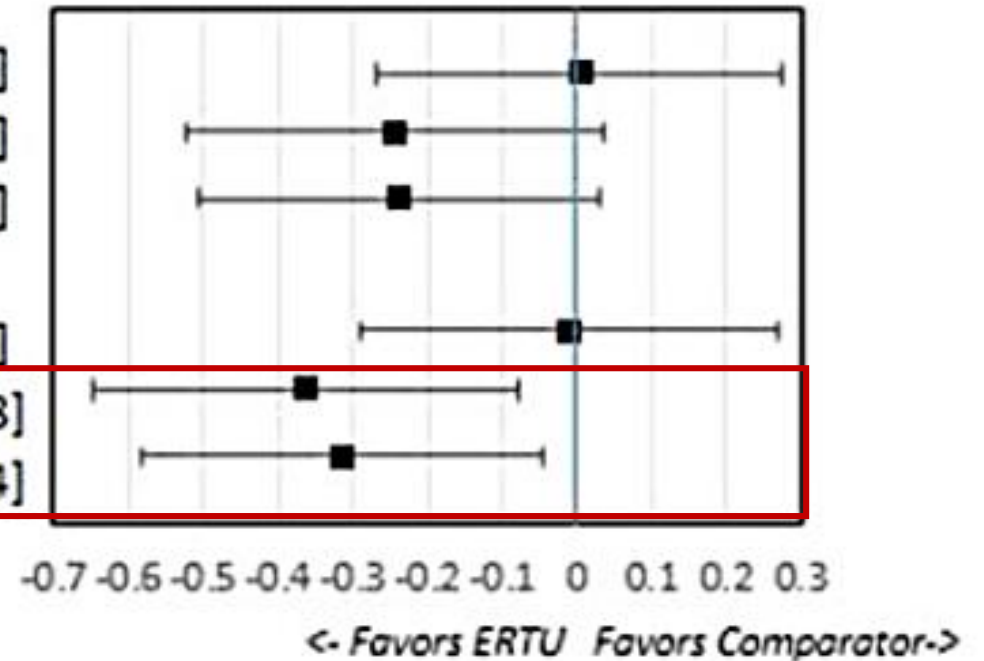
Indirect Comparison of Monotherapy Data

Low-dose SGLT2i

ERTU 5 mg v CANA 100 mg	0.01 [-0.27, 0.28]
ERTU 5 mg v DAPA 5 mg	-0.24 [-0.52, 0.04]
ERTU 5 mg v EMPA 10 mg	-0.24 [-0.51, 0.03]

High-dose SGLT2i

ERTU 15 mg v CANA 300 mg	-0.01 [-0.29, 0.27]
ERTU 15 mg v DAPA 10 mg	-0.36 [-0.65, -0.08]
ERTU 15 mg v EMPA 25 mg	-0.31 [-0.58, -0.04]



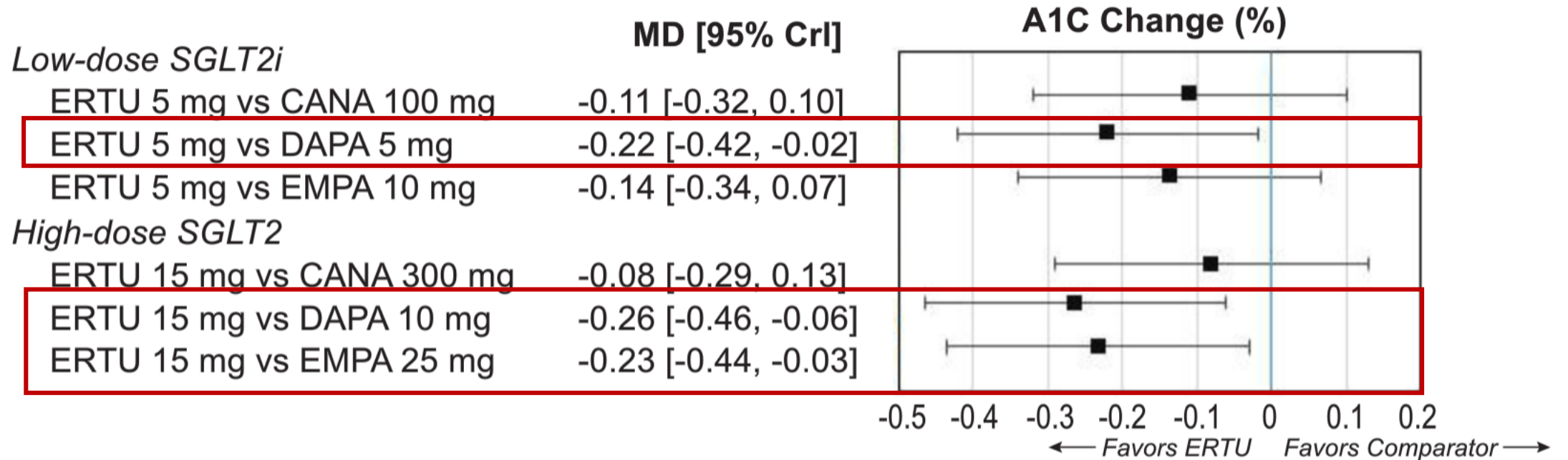
Head-to-head trials were not conducted against other SGLT-2i

ERTUGLIFLOZIN: CLINICAL SUMMARY

Ertu Results in the Context of other SGLT2 Ph 3 Results:

Indirect Comparison of Dual therapy Data

Comparison (add on to MET)



Head-to-head trials were not conducted against other SGLT-2i

METHODS



This study is a multicenter, prospective, randomized, event-driven trial in patients with T2DM and established atherosclerotic CVD.



Randomization
1:1:1
N=8,246

Placebo

Ertugliflozin 5 mg QD

Ertugliflozin 15 mg QD

Primary endpoint (non-inferiority vs placebo)

- Time to first MACE (CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke)

Secondary endpoints (superiority vs placebo)

- Time to first:
- CV death/HF hospitalization
 - CV death
 - Renal death, dialysis/transplant, doubling of serum creatinine

SELECTED INCLUSION CRITERIA

- Age ≥ 40 years with T2DM
- At least 1 of the following at least 3 months before screening visit:
 - MI, PCI, CABG, ischemic stroke, or PAD
- HbA1c 7.0–10.5%

SELECTED EXCLUSION CRITERIA

- T1DM or history of ketoacidosis
- eGFR < 30 ml/min/1.73 m²
- CV event, PCI, or PAI between screening and randomization, or any CV surgery within 3 months of screening
- NYHA Class IV HF symptoms (following protocol amendment, Class III–IV prior to amendment)

CABG: coronary artery bypass graft; CV: cardiovascular; CVD: cardiovascular disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HbA1c: glycated hemoglobin; HF: heart failure; MACE: major adverse cardiac events; MI: myocardial infarction; NYHA: New York Heart Association; PAD: peripheral arterial disease; PAI: percutaneous artery intervention; PCI: percutaneous coronary intervention; QD: once daily; SGLT2: sodium-glucose co-transporter 2; T1DM: type 1 diabetes mellitus; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

VERTIS CV: BASELINE CHARACTERISTICS AND COMPARISON TO OTHERS CVOTS FOR SGLT2I

Demographic characteristics	
N	8.238
Age, years	64.4 ± 8.1
Male, %	70
Race, %	
White	87.8
Black	2.9
Asian	6.0
Other	3.3
Region, %	
Europe	56.2
Clinical characteristics	
T2D Duration, years	12.9 ± 8.3
HbA1c, %	8.3 ± 0.9
BMI, kg/m ²	32.0 ± 5.4
eGFR, mL/min per 1.73m ²	76.0 ± 20.9
≥ 90 (%)	24.8
60 to < 90 (%)	53.3
30 to < 60 (%)	21.6
Established CVD, %	
Myocardial infarction	47.9
Coronary revascularization, %	
CABG	22.0
PCI	41.4
Stroke	21.0
Peripheral artery disease	18.8
History of heart failure	23.1

Data are n (%) or mean ± SD, unless otherwise shown. BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass graft; CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate (calculated via Modification of Diet in Renal Disease equation); HbA1c, glycated hemoglobin; HF, heart failure; PCI, percutaneous coronary intervention. * Percentage based on 7020 patients. † Less than 60 mL/min per 1.73 m². ‡ Ischemic stroke.

VERTIS CV: BASELINE CHARACTERISTICS AND COMPARISON TO OTHERS CVOTS FOR SGLT2I

	VERTIS-CV	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE
	Ertugliflozin	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
Demographic characteristics				
N	8.238	7.020	10.142	17.160
Age, years	64.4 ± 8.1	63.1 ± 8.6	63.3 ± 8.3	63.8 ± 6.8
Male, %	70	72	64.2	62.6
Race, %				
White	87.8	72	78.3	79.6
Black	2.9	5	3.3	3.5
Asian	6.0	22	12.7	13.4
Other	3.3	1	5.7	3.5
Region, %				
Europe	56.2	41.1	NA	44.5
Clinical characteristics				
T2D Duration, years	12.9 ± 8.3	NA	13.5 ± 7.8	NA
HbA1c, %	8.3 ± 0.9	8.1 ± 0.8	8.2 ± 0.9	8.3 ± 1.2
BMI, kg/m ²	32.0 ± 5.4	30.6 ± 5.3	32.0 ± 5.9	32.1 ± 6.0
eGFR, mL/min per 1.73m ²	76.0 ± 20.9	74 ± 21	76.5 ± 20.5	86.1 ± 21.8
≥ 90 (%)	24.8	22	24.4	39.9
60 to < 90 (%)	53.3	52	55.5	50.9
30 to < 60 (%)	21.6	26	19.8	9.1 †
Established CVD, %	99.9	> 99%	65.6	40.6
Myocardial infarction	47.9	47	29.2	20.9
Coronary revascularization, %				
CABG	22.0			
PCI	41.1			
Stroke	21.0			
Peripheral artery disease	18.8			
History of heart failure	23.1	10.1 *	14.4	9.9

HF, n/N 1900/8238 (23.1)

HFrEF (≤40%)* 278/1433 (19.4)

HFpEF (>40%)* 1155/1433 (80.6)

* Percentage based on the 1433 patients with a history of heart failure and ejection fraction data available.

Data are n (%) or mean ± SD, unless otherwise shown. BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass graft; CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate (calculated via Modification of Diet in Renal Disease equation); HbA1c, glycated hemoglobin; HF, heart failure; PCI, percutaneous coronary intervention. * Percentage based on 7020 patients. † Less than 60 mL/min per 1.73 m². ‡ Ischemic stroke.

Cannon et al. *American heart journal* 2018; 206: 11-23. Zinman et al. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102. Fitchett et al. *Eur Heart J* 2016;37:1526-34. Neal et al. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:926-35. Mahaffey et al. *Circulation* 2018;137:323-34. Neal et al. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. Raz et al. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1102-10.



AGENDA

- 1.- FISIOPATOLOGIA DE LA DM TIPO 2. DE LO CLASICO A LO MODERNO.
- 2.- MEDICINA DE PRECISION DE LA DM TIPO 2.
- 3.- LA IMPORTANCIA DEL BUEN CONTROL METABÓLICO.
- 4.- ENSEÑANZAS DE LOS ESTUDIOS COMPOSIT.
- 5.- LIMITACIONES PARA CONSEGUIR EL CONTROL GLUCÉMICO. ¿CÓMO VAMOS DE ADHERENCIA?
- 5.-. RECOMENDACIONES DE LAS GUIAS DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS.
- 6.- UN NUEVO ISGLT2. ¿NOS APORTA ALGO NUEVO?