



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Taller Hipoglicemiantes Orales

Dr. Rodrigo Ibaceta Watson

Diabetólogo y Nutriólogo

Hospital San Juan de Dios Los Andes

04 de Septiembre 2019

Caso 1

- Hombre, 54 años.
- Antecedentes:
 - Médicos:
 - Diabetes diagnosticada hace 4 años.
 - Infarto agudo al miocardio hace 2 semanas, se instaló stent en la coronaria derecha.
 - Hipertensión arterial.
 - Dislipidemia.
 - Familiares: Padre y abuela paterna diabetes. Padre IAM a los 58 años.
 - Tabaco suspendido hace 2 semanas (antes 10 cigarros al día)
 - Alcohol: 1 copa de vino tinto ocasional.
 - Alergias: nada
 - Cirugías: nada.
 - Actividad física: sedentario
 - Fármacos: Metformina 850mg-850mg, aspirina 100mg, Enalapril 10-10mg, Atorvastatina 40mg, Clopidogrel 75mg.
- MC: Control DM.
- Viene derivado por cardiología para optimizar control glicémico. Sin polidipsia, sin poliuria o baja de peso.

Caso 1

- Examen Físico:

- Peso 75kg, Talla 1,7m, IMC 26 kg/m²
- Presión arterial 120/80
- Escasos acrocordones
- Cardiopulmonar normal
- Pies sanos, pulsos conservados
- Resto sin hallazgos.

Laboratorio:

- A1C 8,4%, glicemia de ayuno 180 mg/dL.
- Colesterol total 220mg/dL, triglicéridos 120mg/dL, HDL 30mg/dL, LDL 150mg/dL.
- Creatinina 0.9 mg/dL



Caso 1

Diagnósticos:

- Diabetes de 4 años de evolución, regular control (A1C 8,4%).
- Infarto reciente (Muy alto riesgo cardiovascular)
- Sobrepeso
- Hipertensión arterial
- Dislipidemia

Caso 1: manejo

Diagnósticos:

- Diabetes de 4 años de evolución, regular control (A1C 8,4%).
- Infarto reciente (Muy alto riesgo cardiovascular)
- Sobrepeso
- Hipertensión arterial
- Dislipidemia

¿2º HGO?

Metformina

Cambios del estilo de vida



Beneficios cardiovasculares de la Metformina

➡ ¿Cuál es la evidencia ?



Beneficios cardiovasculares de la Metformina



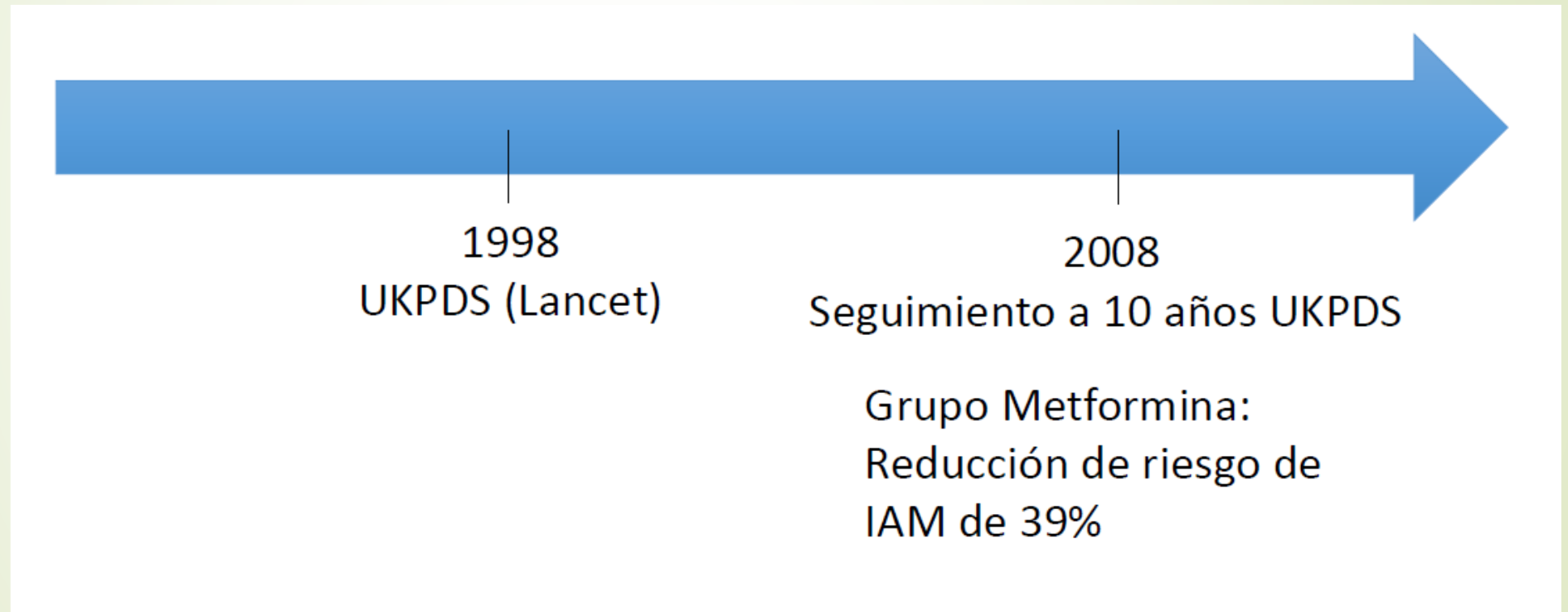
1998

UKPDS (Lancet)

Optimizar el control glicémico disminuye las complicaciones microvasculares.

RRR de infarto agudo al miocardio de 16% (NS).
¿Grupo Metformina mayor efecto?

Beneficios cardiovasculares de la Metformina

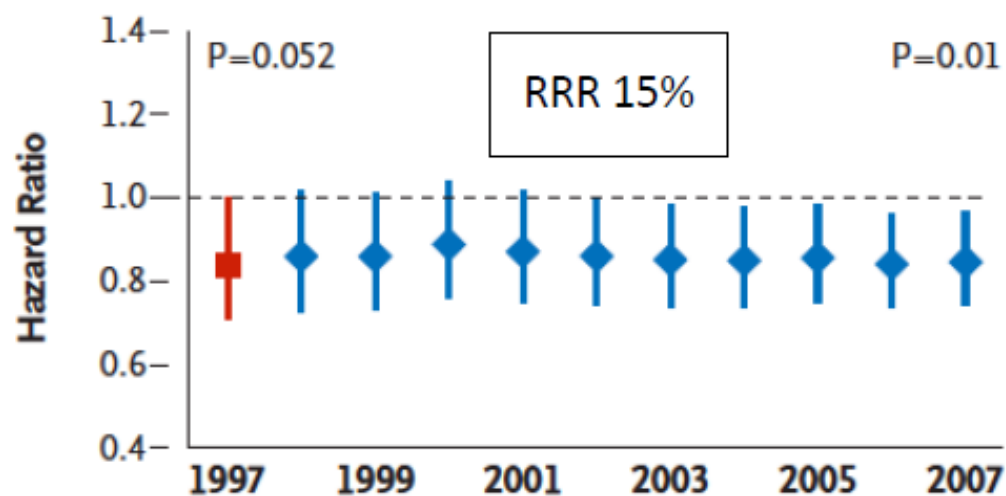


Seguimiento a 10 años UKPDS

Riesgo de IAM en el grupo intensivo vs standard

Sulfonilureas o insulina

C Myocardial Infarction

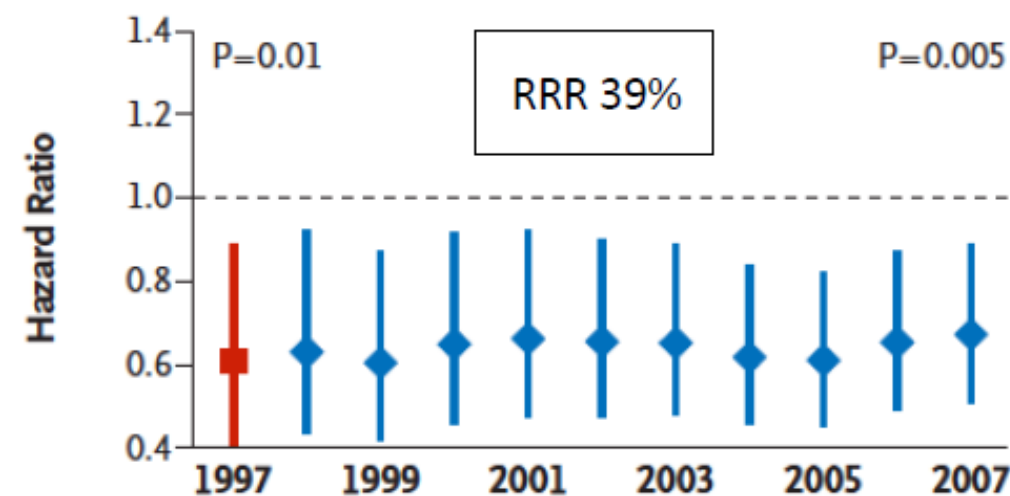


No. of Events

Conventional therapy	186	212	239	271	296	319
Sulfonylurea-insulin	387	450	513	573	636	678

Metformina

D Myocardial Infarction



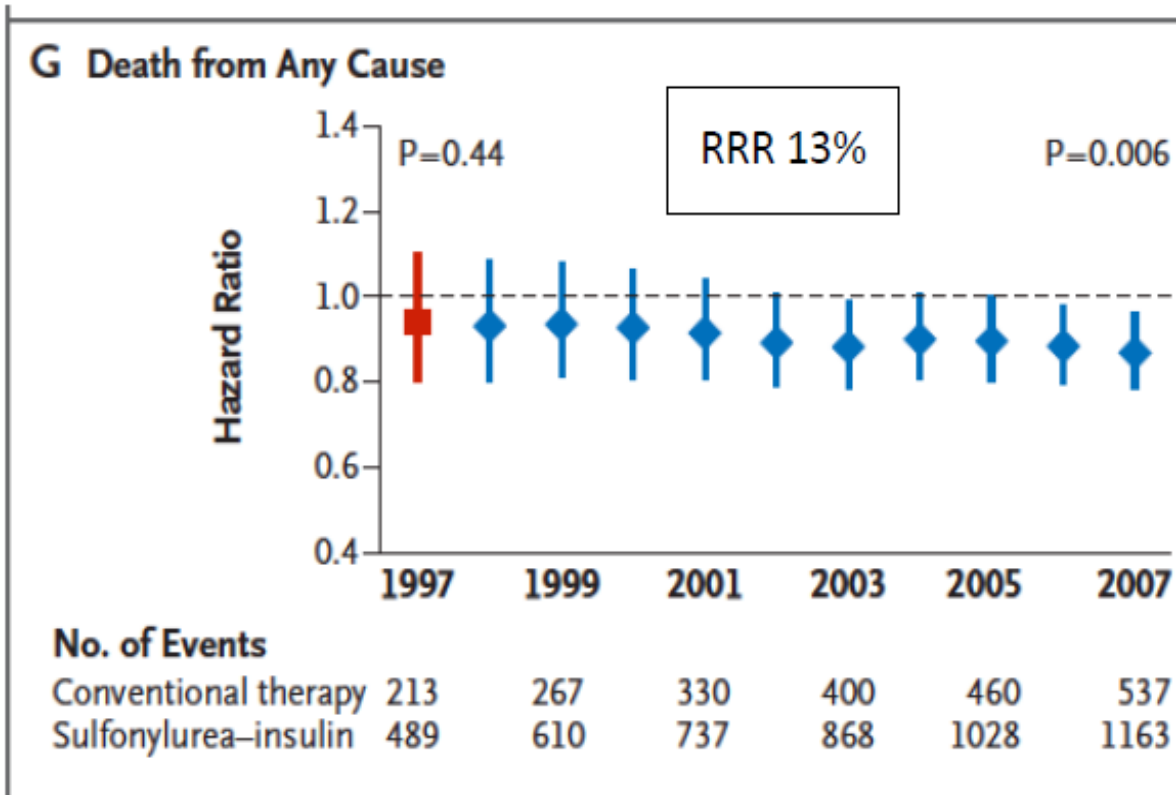
No. of Events

Conventional therapy	73	83	92	106	118	126
Metformin	39	45	55	64	68	81

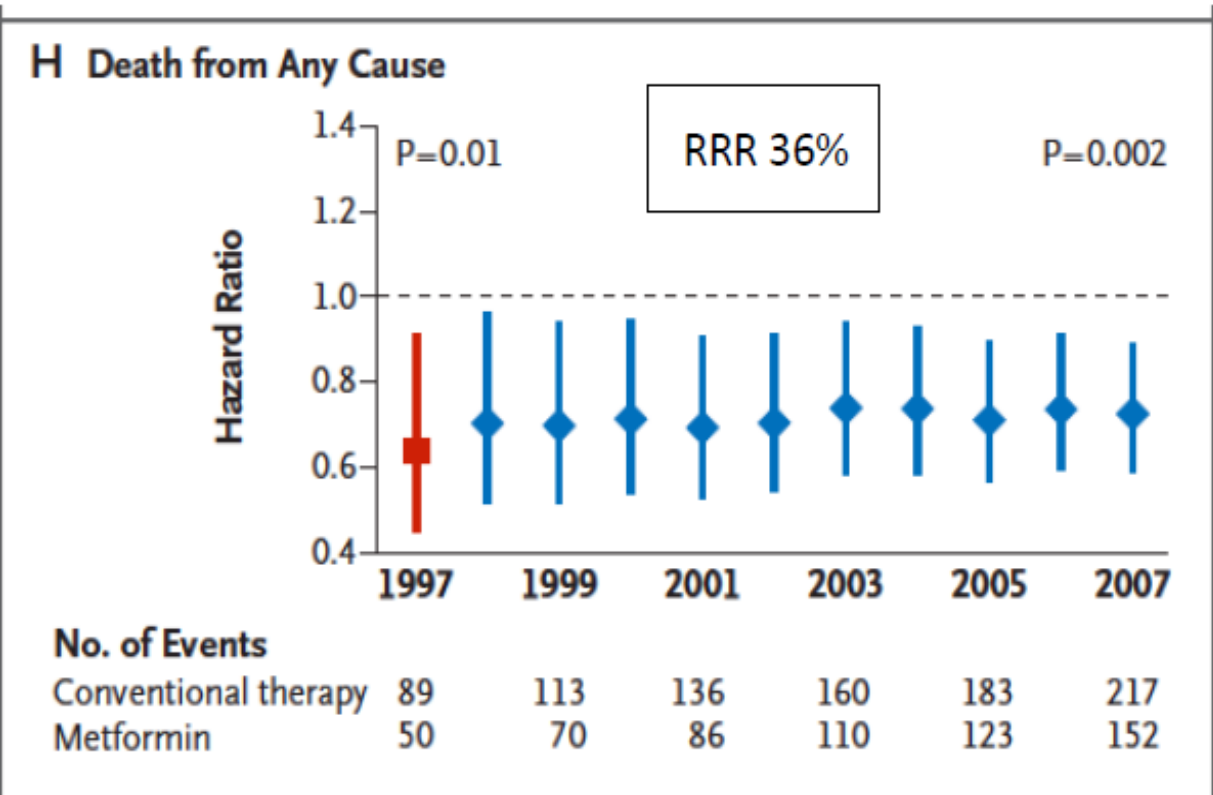
Seguimiento a 10 años UKPDS

Riesgo de muerte en el grupo intensivo vs standard

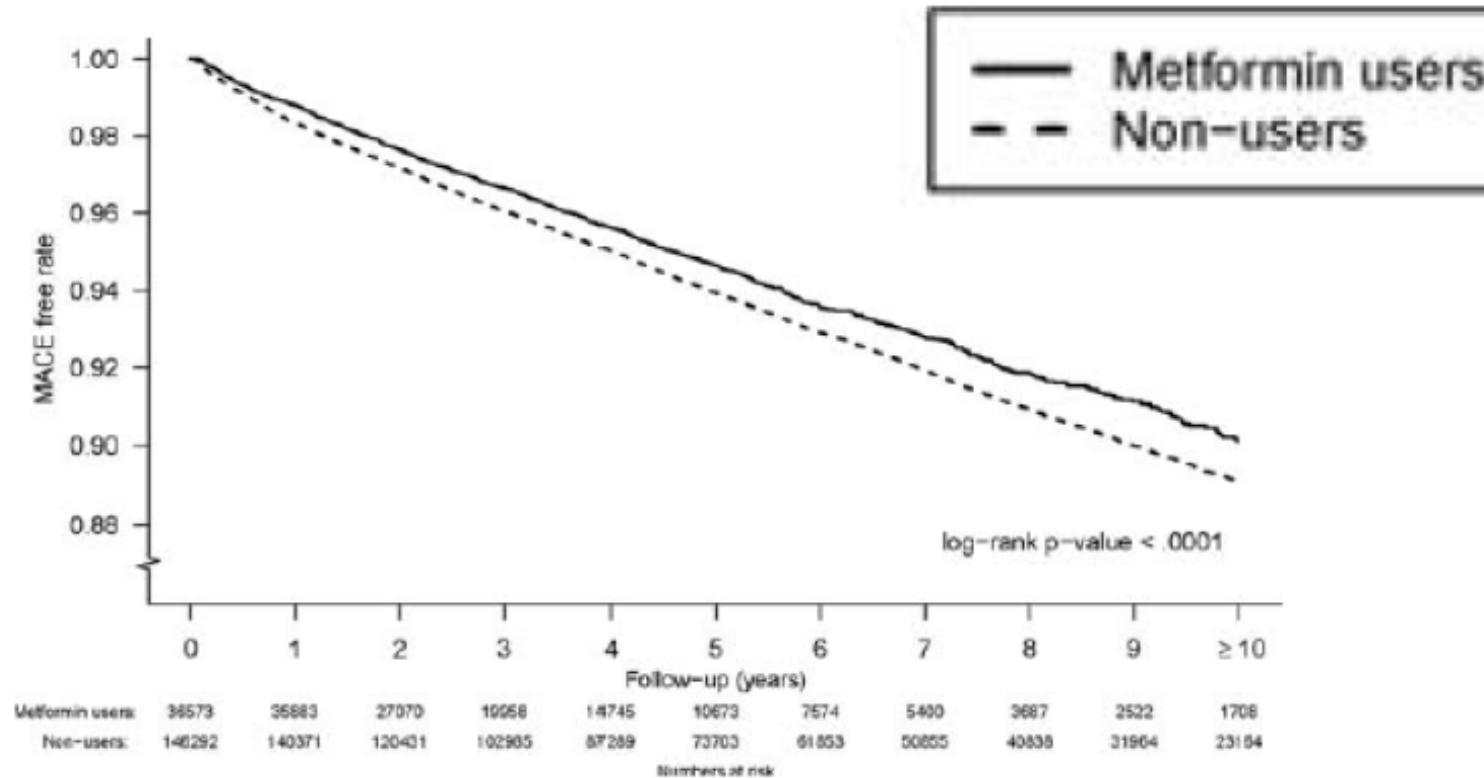
Sulfonilureas o insulina



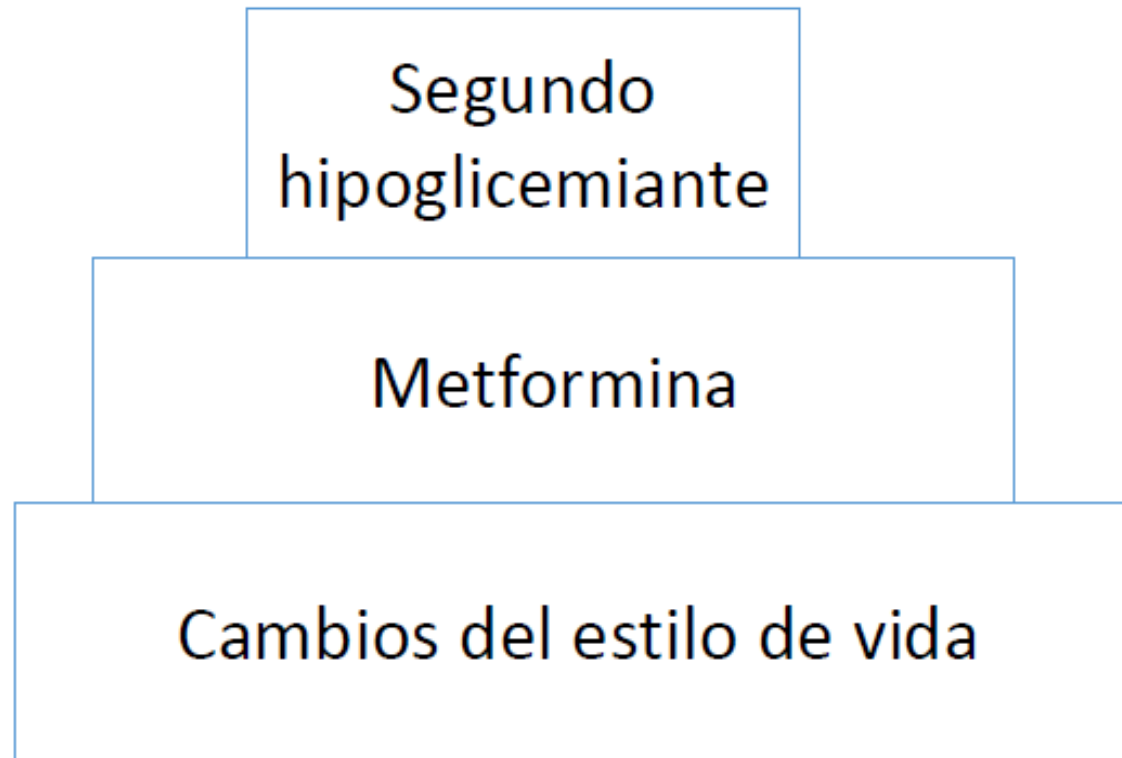
Metformina



Beneficios cardiovasculares de Metformina



Tratamiento de la diabetes 2: elección del segundo hipoglicemiante



GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)

**FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)
IF HbA_{1c} ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW**

ESTABLISHED ASCVD OR CKD

NO

WITHOUT ESTABLISHED ASCVD OR CKD

ASCVD PREDOMINATES

EITHER/ OR

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

SGLT2i with proven CVD benefit¹, if eGFR adequate²

If HbA_{1c} above target

If further intensification is required or patient is now unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV safety:

- Consider adding the other class (GLP-1 RA or SGLT2i) with proven CVD benefit
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin⁴
- TZD⁵
- SU⁶

HF OR CKD PREDOMINATES

PREFERABLY

SGLT2i with evidence of reducing HF and/or CKD progression in CVDs if eGFR adequate³

OR

If SGLT2i not tolerated or contraindicated or if eGFR less than adequate³ add GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

If HbA_{1c} above target

- Avoid TZD in the setting of HF
- Choose agents demonstrating CV safety:
- Consider adding the other class with proven CVD benefit¹
- DPP-4i (not saxagliptin) in the setting of HF (if not on GLP-1 RA)
- Basal insulin⁴
- SU⁶

COMPELLING NEED TO MINIMISE HYPOGLYCAEMIA

DPP-4i

GLP-1 RA

SGLT2i⁷

TZD

If HbA_{1c} above target

If HbA_{1c} above target

If HbA_{1c} above target

If HbA_{1c} above target

SGLT2i⁷ OR TZD

SGLT2i⁷ OR TZD

GLP-1 RA OR DPP-4i OR TZD

SGLT2i⁷ OR DPP-4i OR GLP-1 RA

If HbA_{1c} above target

Continue with addition of other agents as outlined above

If HbA_{1c} above target

Consider the addition of SU⁶ OR basal insulin⁴:

- Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
- Consider basal insulin with lower risk of hypoglycaemia⁷

COMPELLING NEED TO MINIMISE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS

EITHER/ OR

GLP-1 RA with good efficacy for weight loss⁸

SGLT2i⁷

If HbA_{1c} above target

SGLT2i⁷

GLP-1 RA with good efficacy for weight loss⁸

If HbA_{1c} above target

If triple therapy required or SGLT2i and/or GLP-1 RA not tolerated or contraindicated use regimen with lowest risk of weight gain

PREFERABLY

DPP-4i (if not on GLP-1 RA) based on weight neutrality

If DPP-4i not tolerated or contraindicated or patient already on GLP-1 RA, cautious addition of:
• SU⁶ • TZD⁵ • Basal insulin

COST IS A MAJOR ISSUE⁹⁻¹⁰

SU⁶

TZD⁵

If HbA_{1c} above target

TZD⁵

SU⁶

If HbA_{1c} above target

- Insulin therapy basal insulin with lowest acquisition cost
- OR**
- Consider DPP-4i OR SGLT2i with lowest acquisition cost¹⁰

1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVDs
4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper



Sulfonilureas

Efectos adversos:

- En general están descritos para Glibenclamida (gliburide)
 - Más hipoglicemias.
 - Mayor aumento de peso.
 - Mayor desgaste de la cél. Beta
 - Disminuye preconditionamiento isquémico a nivel de miocardio



Sulfonilureas y efectos cardiovasculares

Potencial aumento del riesgo:

- Inhibición de los canales de K-ATP.
 - Miocardio, músculo liso vascular, páncreas.
 - Inhibición del preconditionamiento cardíaco.
- Hipoglicemia.
 - Isquemia – arritmias.

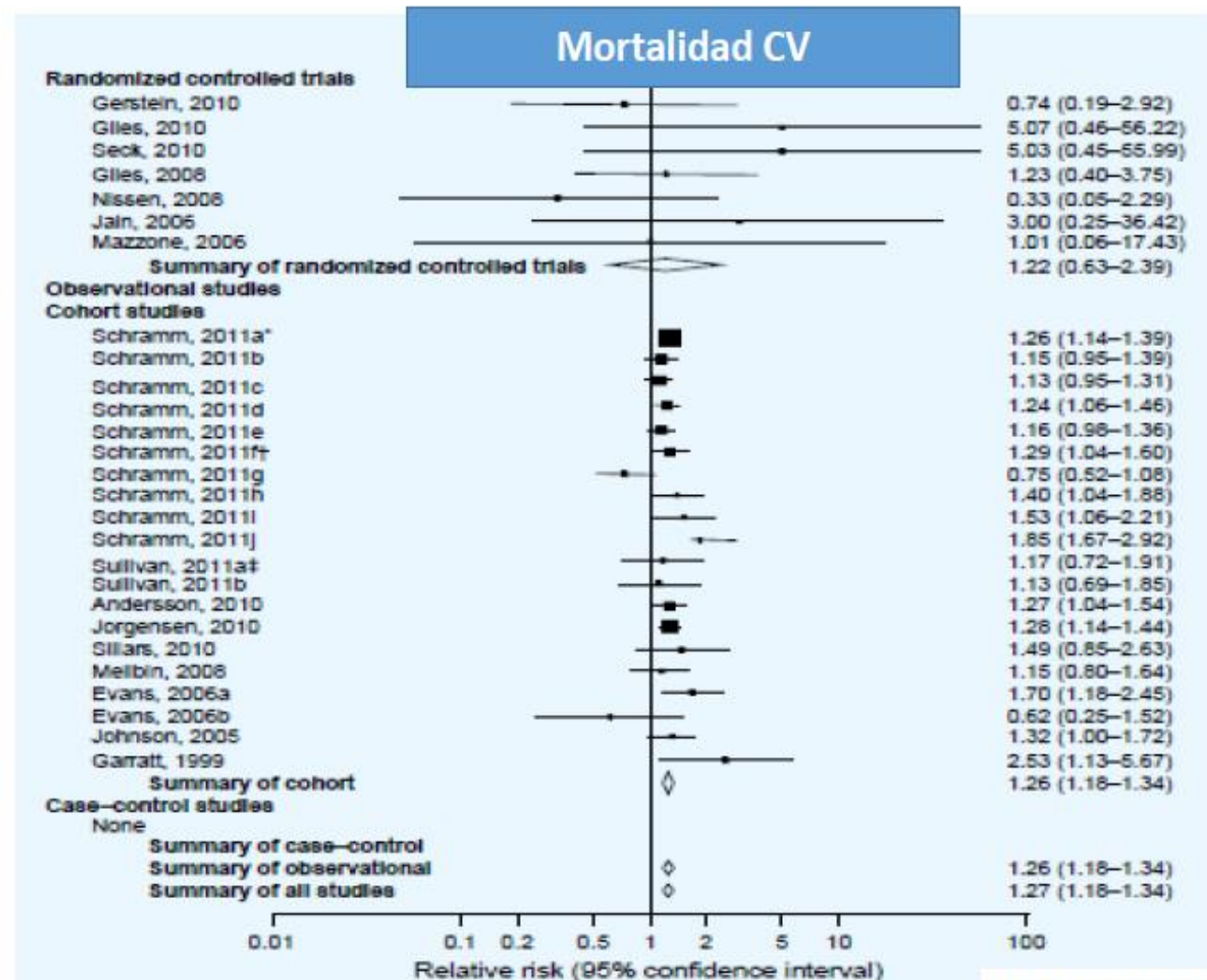
Systematic Review

Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis

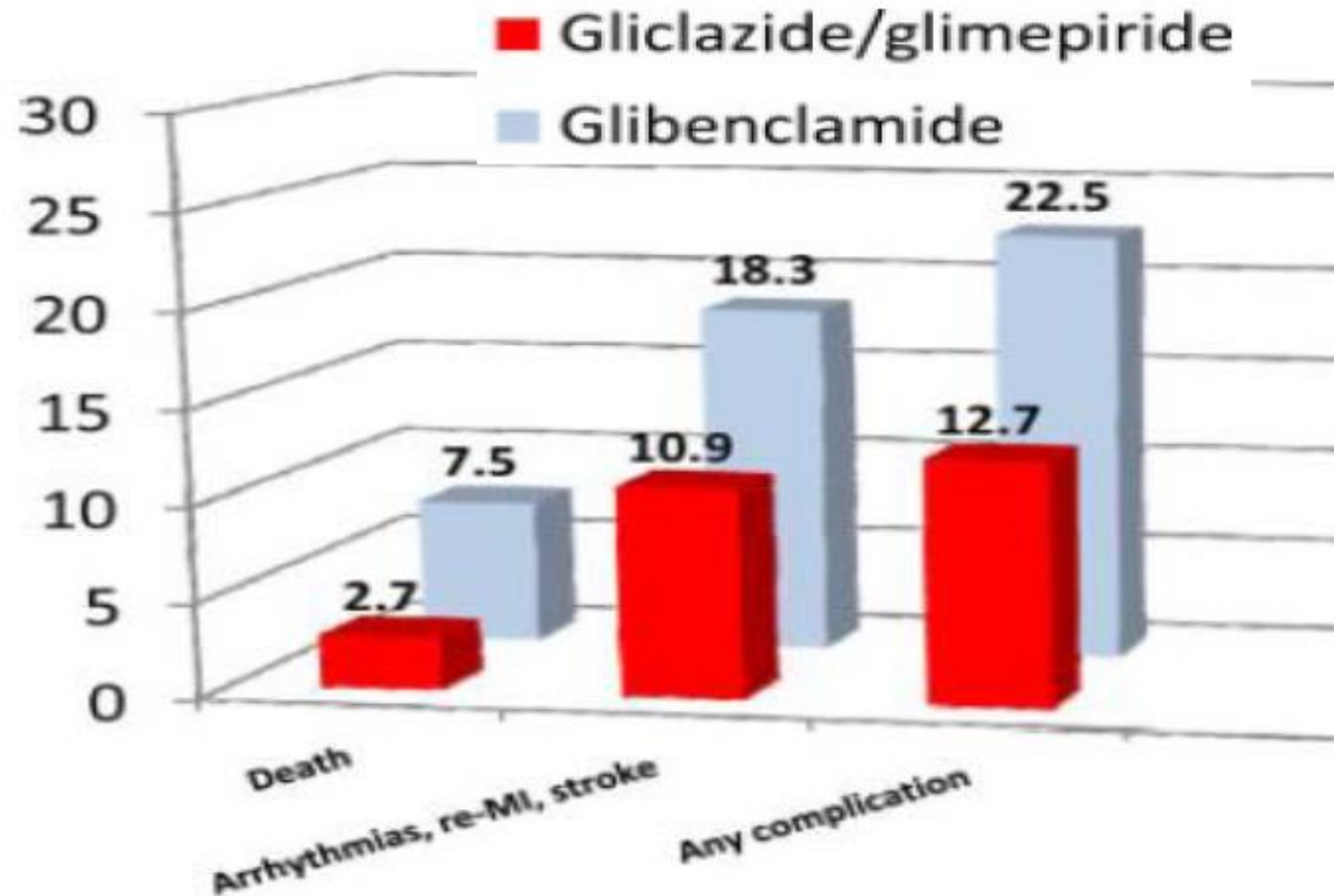
RCT
RR 1.22 (0.63–2.39)

Observacionales
RR 1,26 (1,17-1,35)

Global
RR 1.27 (1.18–1.34)



Complicaciones post IAM en usuarios de distintas sulfonilureas.



Inhibidores de DPP4

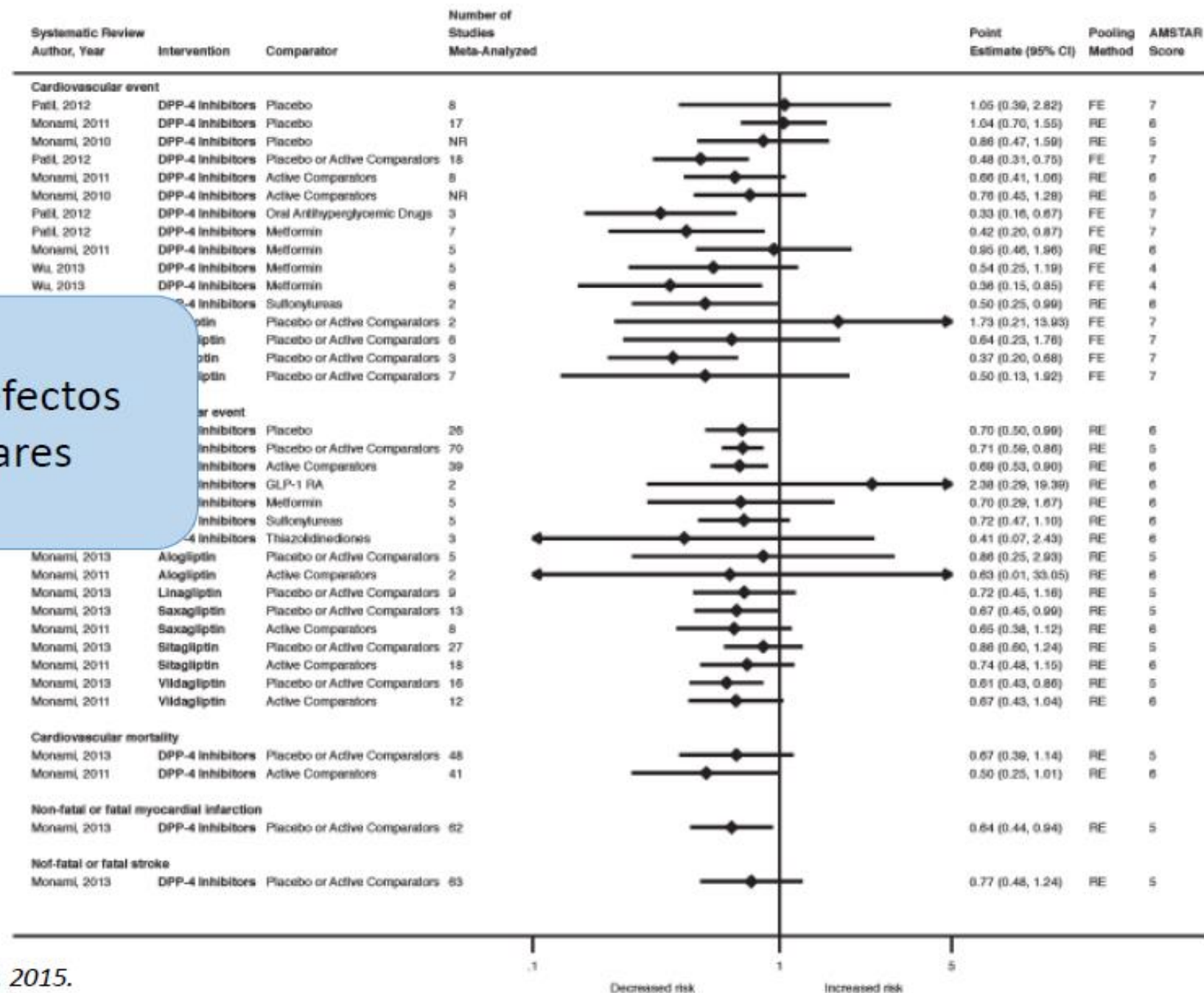
- Bajo riesgo de hipoglicemias
- ¿Seguridad cardiovascular?
 - No hay aumento de eventos cardiovasculares (NEUTRO)
 - Saxagliptina y Alogliptina más hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Inhibidores de DPP4 y efectos cardiovasculares:

Estudios de seguridad cardiovascular

Estudio	Droga estudiada	HR	Comentarios	Referencia
TECOS	Sitagliptina	0.98 (0.88–1.09)		NEJM 2015
SAVOR-TIMI	Saxagliptina	1 (0,89-1,12)	Aumento de las hospitalizaciones por Insuficiencia cardíaca (HR:1.27;95%CI:1.07–1.51)	NEJM, 2013
EXAMINE	Alogliptina	0.96 (<1.16)	Análisis post hoc: aumento de las hospitalizaciones por IC.	NEJM 2013

Intervention: DPP-4 Inhibitors
Outcome: Macrovascular Events



Inhibidores de DPP4 y efectos
 neutros cardiovasculares

Inhibidores de SGLT2 y efectos cardiovasculares

- Aumentan la glucosuria y natriuresis:
 - Balance calórico negativo y baja de peso.
 - Disminución de la presión arterial.
- Bajo riesgo de hipoglicemias.

Inhibidores de SGLT2 y efectos cardiovasculares

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

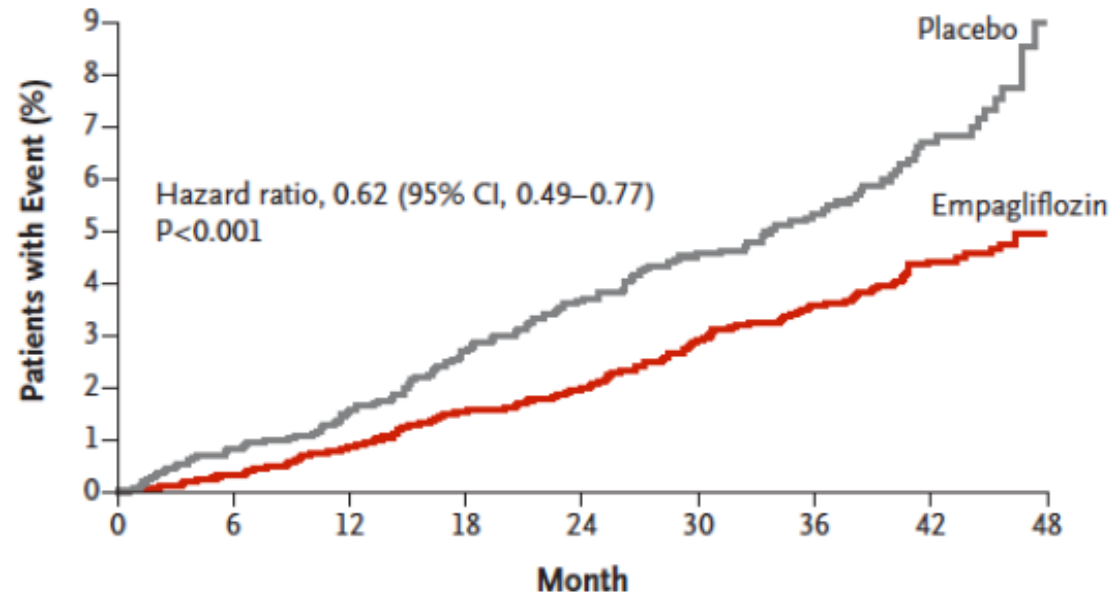
ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

N Engl J Med 2015; 373:2117-2128

Inhibidores de SGLT2 y efectos cardiovasculares: Empagliflozina

B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

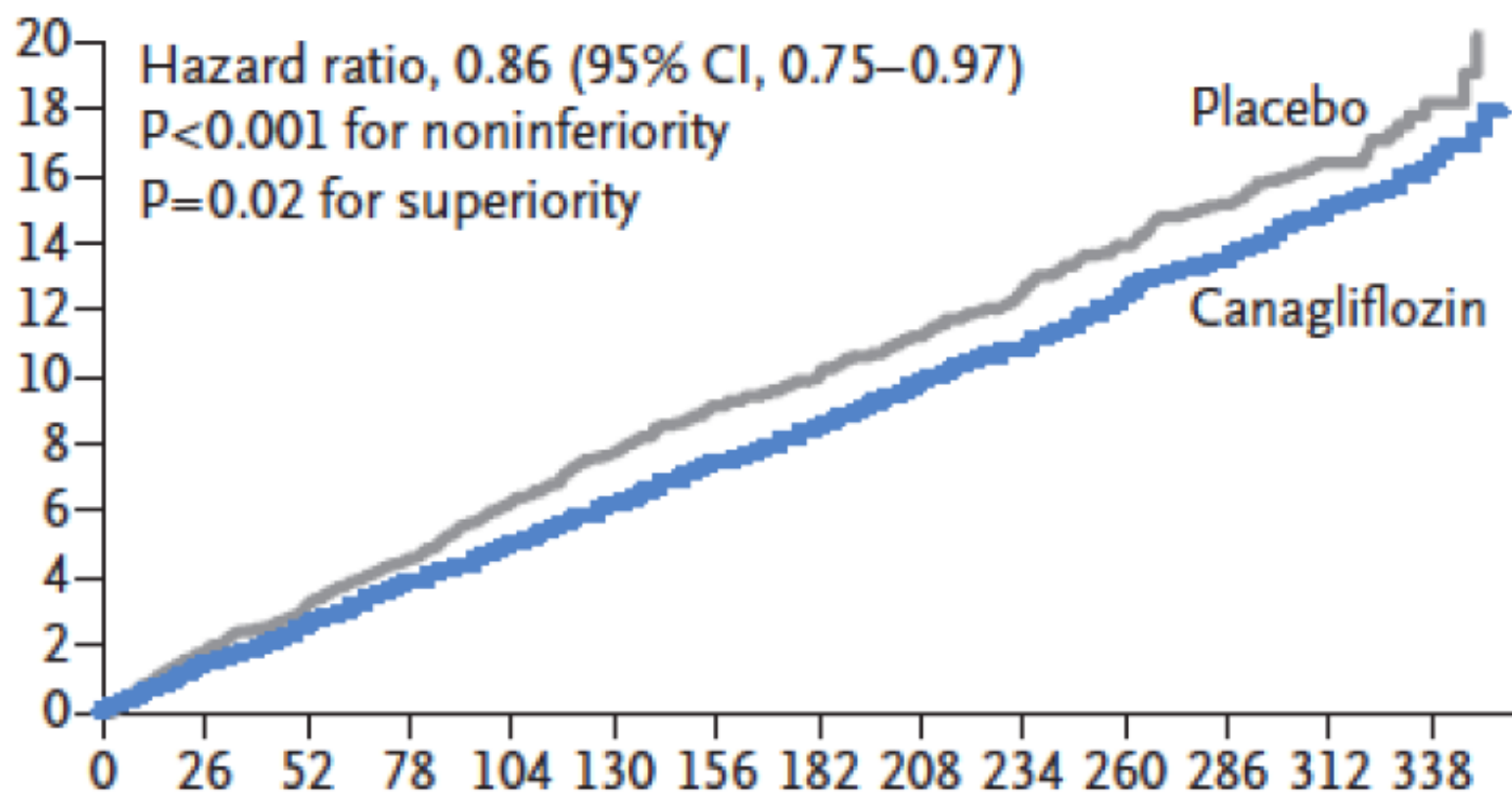
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

ORIGINAL ARTICLE

Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

Inhibidores de SGLT2 y efectos cardiovasculares: Canagliflozina

Death from Cardiovascular Causes, Nonfatal Myocardial Infarction, or Nonfatal Stroke



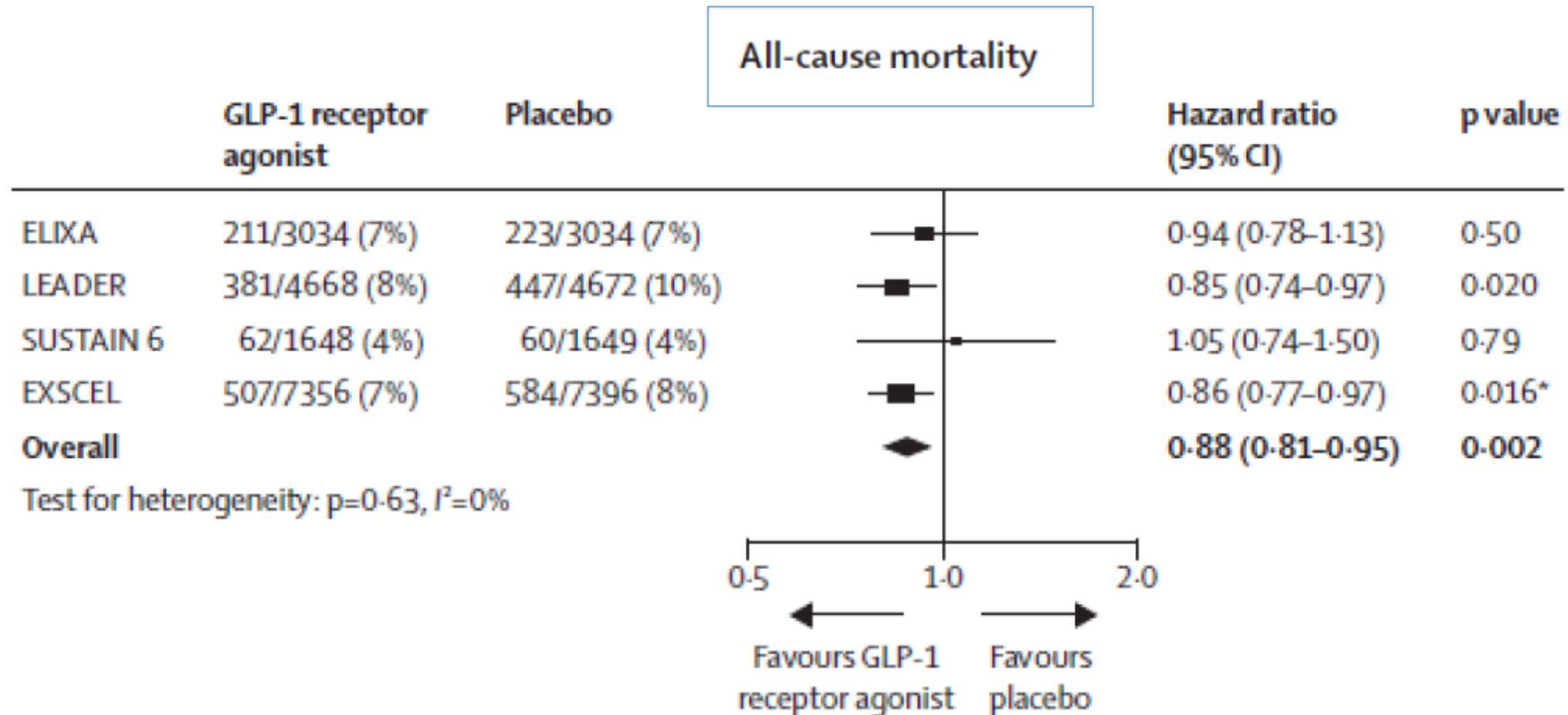
Inhibidores de SGLT2 y efectos cardiovasculares: Mortalidad CV

Placebo	-	-	0.94 (0.75 to 1.20) 1 study; 5238 patients	1.00 (0.90 to 1.10) $i^2=21.3\%$ 5 studies; 37076 patients	0.63 (0.51 to 0.78) $i^2=0.0\%$ 4 studies; 8609 patients
0.75 (0.33 to 1.70)	Metformin	1.62 (0.72 to 3.68) $i^2=0.0\%$ 2 studies; 3199 patients	1.81 (0.39 to 8.47) $i^2=0.0\%$ 2 studies; 5135 patients	2.84 (0.12 to 69.08) 1 study; 286 patients	-
1.20 (0.72 to 1.90)	1.60 (0.77 to 3.30)	Sulfonylurea	1.12 (0.58 to 2.16) $i^2=0.0\%$ 8 studies; 8213 patients	0.48 (0.21 to 1.10) $i^2=0.0\%$ 6 studies; 7387 patients	0.24 (0.03 to 2.21) $i^2=0.0\%$ 2 studies; 2264 patients
0.92 (0.73 to 1.20)	1.20 (0.55 to 2.80)	0.78 (0.48 to 1.30)	TZD	-	1.02 (0.09 to 11.18) 1 study; 598 patients
1.00 (0.91 to 1.10)	1.30 (0.60 to 3.10)	0.85 (0.46 to 1.38)	1.10 (0.85 to 1.40)	DPP4 inhibitor	-
0.61 (0.50 to 0.76)	0.81 (0.36 to 1.90)	0.52 (0.31 to 0.88)	0.66 (0.49 to 0.91)	0.61 (0.48 to 0.77)	SGLT2 inhibitor

Análogos de GLP1 y efectos cardiovasculares:

- Promueven la baja de peso.
- Disminución de la presión arterial.
- Disminución de la inflamación a nivel miocárdico y vascular.
- Menor agregación plaquetaria.

Evidencia clínica de los beneficios cardiovasculares de GLP1



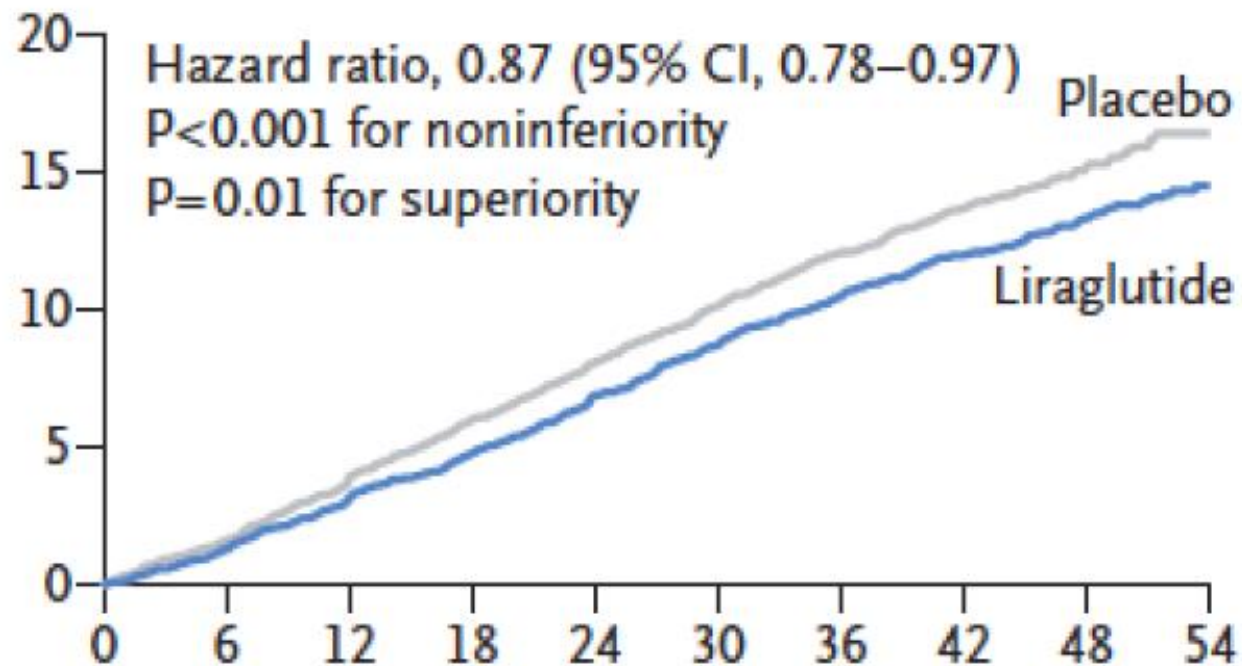
Evidencia clínica de los beneficios cardiovasculares de GLP1

Estudio	Droga estudiada	HR	n	Comentarios	Referencia
ELIXA	Lixisenatide 20ug	1.02 (0.89–1.17)	6068	IAM reciente - A1C 7,7% Seguimiento 2,1 años	NEJM 2015
LEADER	Liraglutide 1,8mg	0.87 (0.78–0.97)	9340	Alto riesgo o enf CV conocida – A1C 8,7% Menos complicaciones microvasculares. Seguimiento 3,8 años	NEJM, 2016
SUSTAIN	Semaglutide semanal	0.74 (0.58–0.95)	3297	Alto riesgo o enf CV conocida – A1C 8,7% Menos nefropatía, aumento de la retinopatía. Seguimiento 2,1 años	NEJM 2016
EXSCEL	Exenatide ER semanal	0.91 (0.83-1.0)	14752	Alto riesgo o enf CV conocida – A1C 8% Seguimiento 3,2 años	NEJM 2017

ORIGINAL ARTICLE

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Primary Outcome

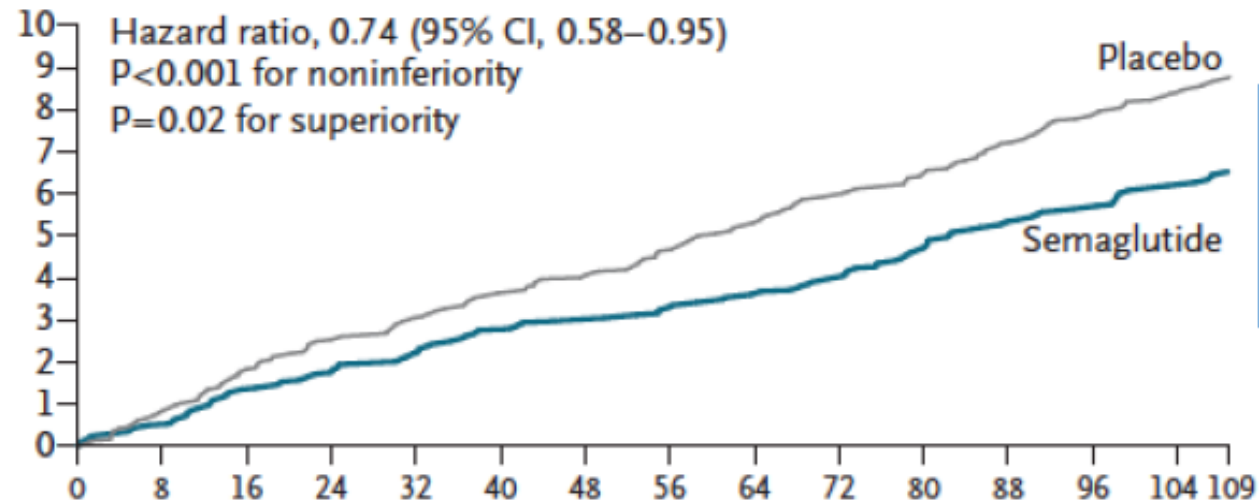


↓ A1c 0,4%

ORIGINAL ARTICLE

Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

Primary Outcome



↓ A1c 0,7-1%

Conclusiones caso 1

Posible aumento del riesgo cardiovascular	Neutras	Menor riesgo cardiovascular
Sulfonilureas	Inhibidores DPP4	Inhibidores SGLT2
		Análogos GLP1
		Metformina

Caso 2

Hombre, 42 años. Trabajo sedentario

Antecedentes:

- Médicos:
 - DM diagnosticada hace 10 meses con hiperglicemia sintomática (A1C 10%).
- Familiares: Padre y 4/5 tios paternos con DM. Sin historia de hipoacusia. Abuelo materno fallece por IAM a los 52 años
- Medicamentos: Glibenclamida 5mg cada 12 hrs, atorvastatina 10mg, Metformina 850mg en la noche.
- Alergias nada
- Tabaco no
- Alcohol: 1v/sem, cerveza o vino, hasta 6 latas
- Actividad física: futbol 1-2v/sem

Motivo de Consulta: Control DM

Anamnesis:

Paciente consultó hace 10 meses por hiperglicemia sintomática. Se inició tratamiento con glibenclamida y metformina. Desde entonces sin controles, asintomático.

Historia de peso: Peso habitual 120 kg. Bajó 9 kg en 3 meses previo al diagnóstico de diabetes.



Caso 2

Examen Físico:

- 125.5 kg 1.81 mts IMC 38 Kg/m²
- Presión arterial 160/100 mmHg
- Acantosis ++
- Pies sanos, pulsos conservados
- Resto sin hallazgos.

Laboratorio:

- A1C 7%, glicemia de ayuno 143 mg/dL.
- TSH 4.05
- Colesterol total 180mg/dL, triglicéridos 85mg/dL, HDL 46mg/dL, LDL 117mg/dL.
- SGOT 90 SGPT120 GGT 52
- Creatinina 0.88 mg/dL Na 142mEq/L K 4.5 mEq/L



Caso 2

Diagnósticos:

- Diabetes 2
- Obesidad severa (IMC 38 kg/m²)
- Hipertensión arterial
- Dislipidemia

Hipoglicemiantes orales y cambios en el peso

Aumento de peso

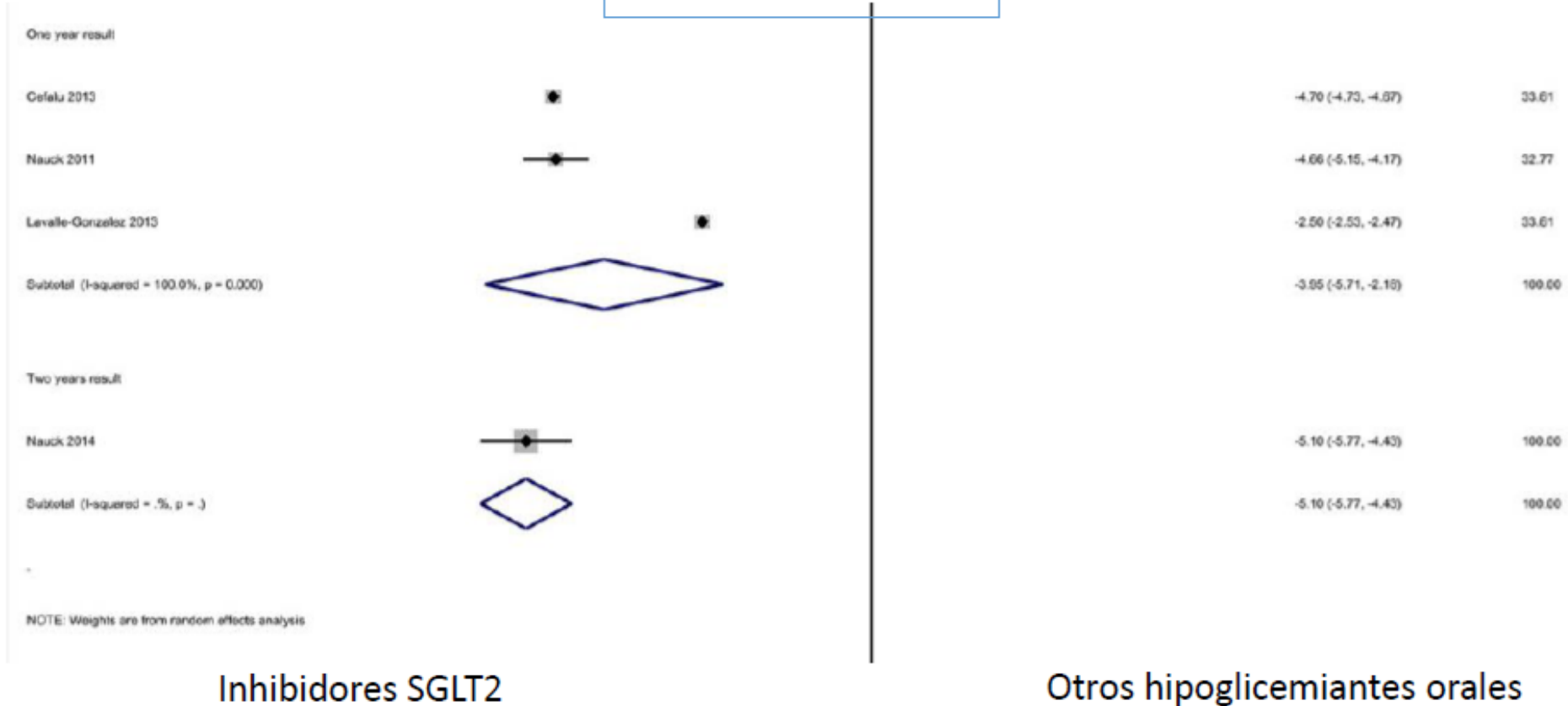
- Tolbutamida (2.8 kg)
- Pioglitazona (2.6 kg)
- Glimepiride (2.1 kg)
- Gliclazida (1.8 kg)
- Gliburide o Glibenclamida (2.6 kg)
- Glipizide (2.2 kg)
- Nateglinide (0.3 kg)

Baja de peso

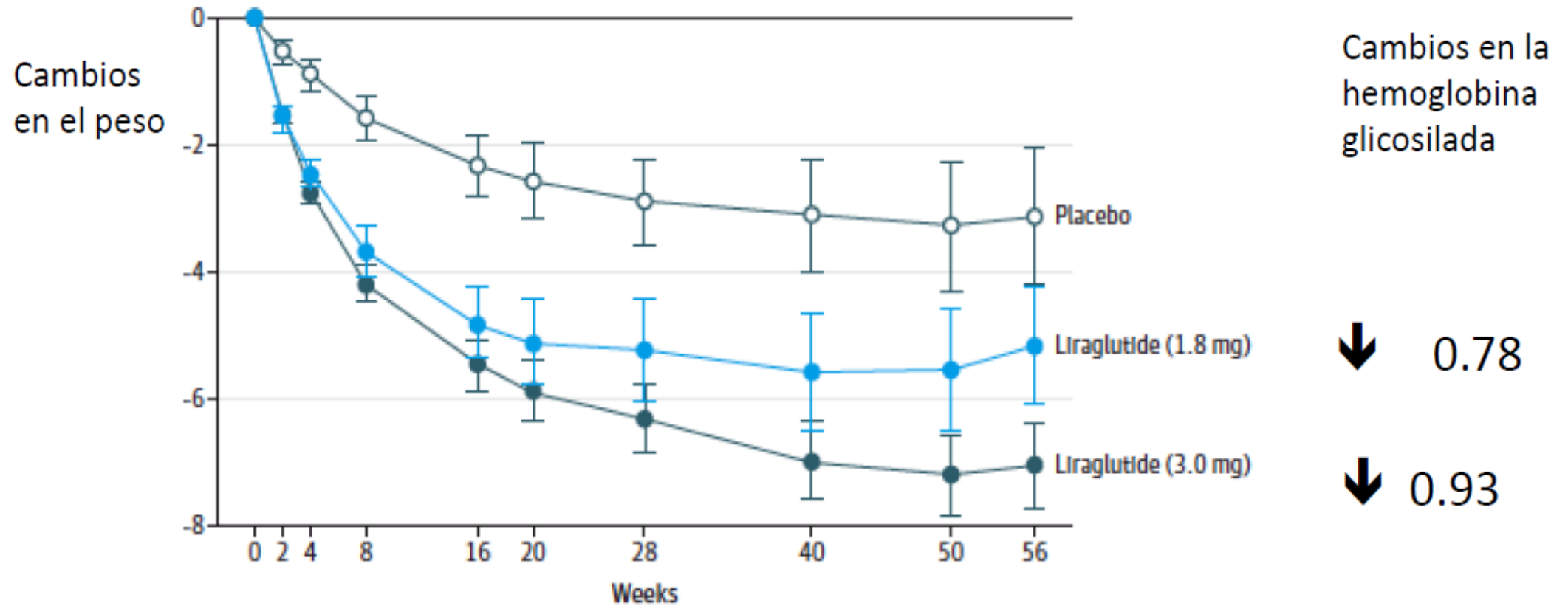
- Metformina (1.1 kg)
- Acarbosa (0.4 kg)

Inhibidores de SGLT2 en el manejo del diabético obeso

↓ 2.4-2.9 kg



Liraglutide en el manejo del diabético obeso



Manejo del diabético obeso

Objetivo primario: manejo de la obesidad

- Programa “Why wait”
 - 12 semanas
 - Cambios intensivos del estilo de vida + Ajuste de fármacos
 - Resultados:
 - Baja de peso de 11.9% al año.
 - Baja de A1C de 7.5% a 6.6%.
 - Mejoría en la presión arterial y perfil lipídico.

Conclusiones Caso 2

- 42 años, obeso severo, diabetes de menos de 1 año de evolución
- Manejo farmacológico orientado al control glicémico y al manejo de la obesidad.

Metformina + Inhibidor de SGLT2 o Análogo de GLP1

- Considerar derivación precoz a cirugía bariátrica.

Caso 3

Hombre, 84 años.

Motivo de consulta: hipoglicemia severa

Antecedentes:

- DM de larga data (diagnosticada a los 40 años)
 - Fondo de ojo 2016: Retinopatía diabética con amaurosis en OI y baja agudeza visual en OD
 - Refiere función renal normal
 - Usa insulina hace 20 años
- Cardiopatía coronaria: Cirugía revascularización miocárdica + valvuloplastia hace 3 años
- Fármacos: Carvedilol 25mg, Atorvastatina 40mg, Aspirina 100 mg , Novomix 16 unidades pre desayuno - 14 unidades pre almuerzo - 8 unidades pre cena.
- Alergias nada
- Colescistectomía, prostatectomía
- Tabaco no
- Alcohol: no

Caso 3

Anamnesis:

Ayer presentó una hipoglicemia severa (HGT de 44) con compromiso de conciencia. Fue atendido por HELP en su domicilio. Autovalente, pasa la mayor parte del día acompañado

Examen Físico:

- Peso 71.5kg Talla 1.64m IMC 26.5
- 145/85
- Discreta lipodistrofia en abdomen
- Pies sanos
- Ritmo regular, 2 tiempos, soplo sistólico 3/6 foco aórtico.

Laboratorio:

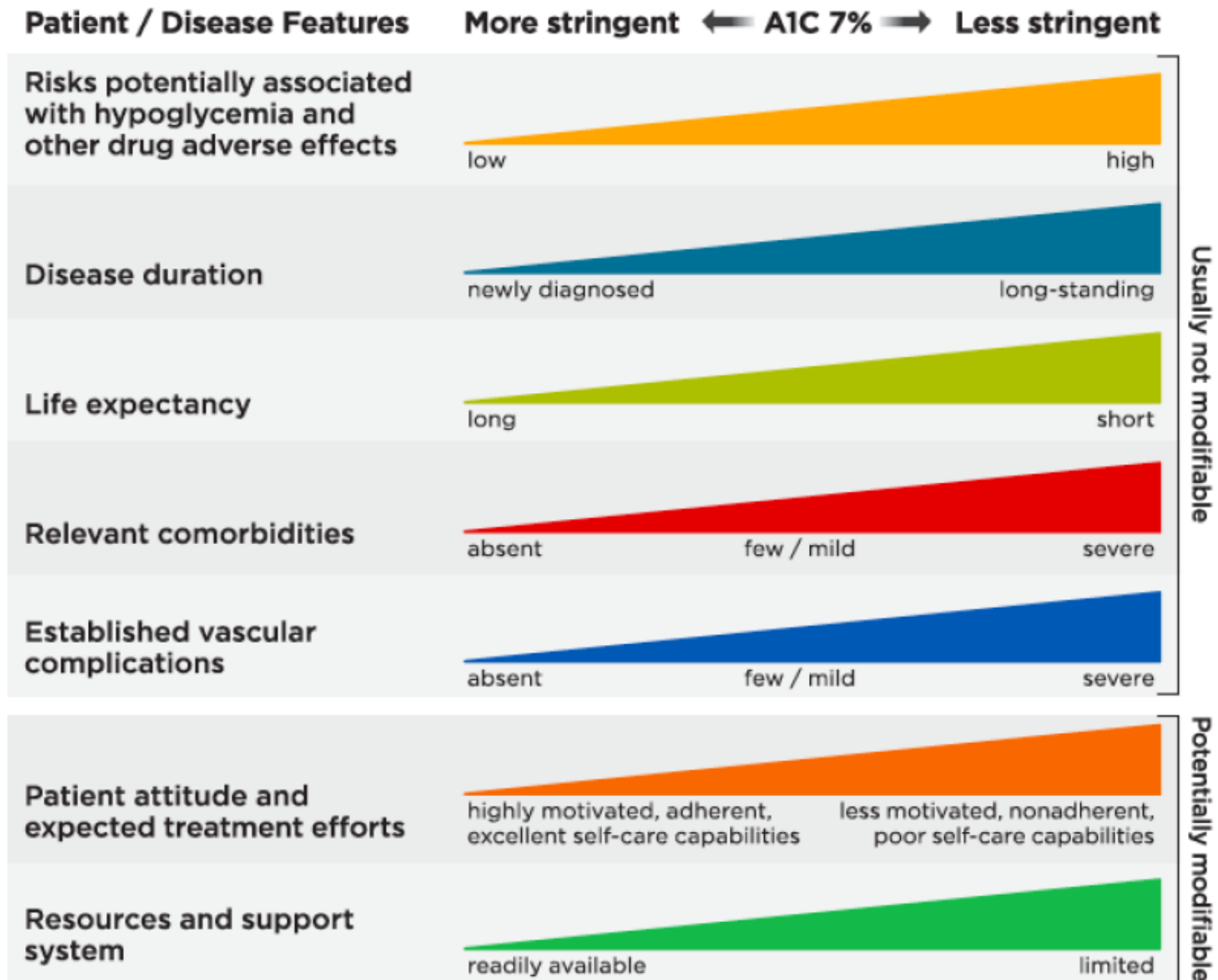
- A1C 7%
- Creatinina 0,7 mg/dL



Caso 3: diagnósticos

- 84 años
- Diabetes de larga data (44 años de evolución)
 - Microangiopatía (retinopatía)
 - Macroangiopatía (Cardiopatía coronaria)
- Hipoglicemia severa secundaria a insulina.
- Amaurosis ojo izquierdo, baja agudeza visual a derecha.

Guías ADA 2017



Hipoglicemias en el adulto mayor

Hemoglobin A1C	≤7% (53 mmol/mol)
	N = 17

Hypoglycemia Duration (min/5 days)

<70 mg/dL	292 ± 306
-----------	-----------

<60 mg/dL	146 ± 225
-----------	-----------

<50 mg/dL	76 ± 184
-----------	----------

Nocturnal hypoglycemia duration (10 pm–6 am)	119 ± 207
--	-----------

Hipoglicemias en el adulto mayor

Hemoglobin A1C	≤7% (53 mmol/mol) N = 17	7.1%-8% (54-64 mmol/mol) N = 27	8.1%-9% (65-75 mmol/mol) N = 14	>9% (76 mmol/mol) N = 7
Hypoglycemia Duration (min/5 days)				
<70 mg/dL	292 ± 306	292 ± 244	280 ± 260	246 ± 222
<60 mg/dL	146 ± 225	157 ± 183	160 ± 174	162 ± 168
<50 mg/dL	76 ± 184	91 ± 139	74 ± 115	56 ± 70
Nocturnal hypoglycemia duration (10 pm-6 am)	119 ± 207	132 ± 205	147 ± 144	175 ± 201

Para disminuir el riesgo de hipoglicemia necesito elegir fármacos de menor riesgo.

Hipoglicemiantes en el adulto mayor:

Metformina

- Bajo riesgo de hipoglicemia.
- Clearance > 30 ml/min.
- Sin contraindicaciones relacionadas con el tiempo de evolución o el peso del paciente.
- Bajo costo.

Hipoglicemiantes en el adulto mayor: Inhibidores de DPP4

- Bajo riesgo de hipoglicemia.
- Neutro en efectos cardiovasculares.
- Neutro en peso.
- Algunas se pueden usar en pacientes con falla renal (Ej: Linagliptina).
- Alto costo.

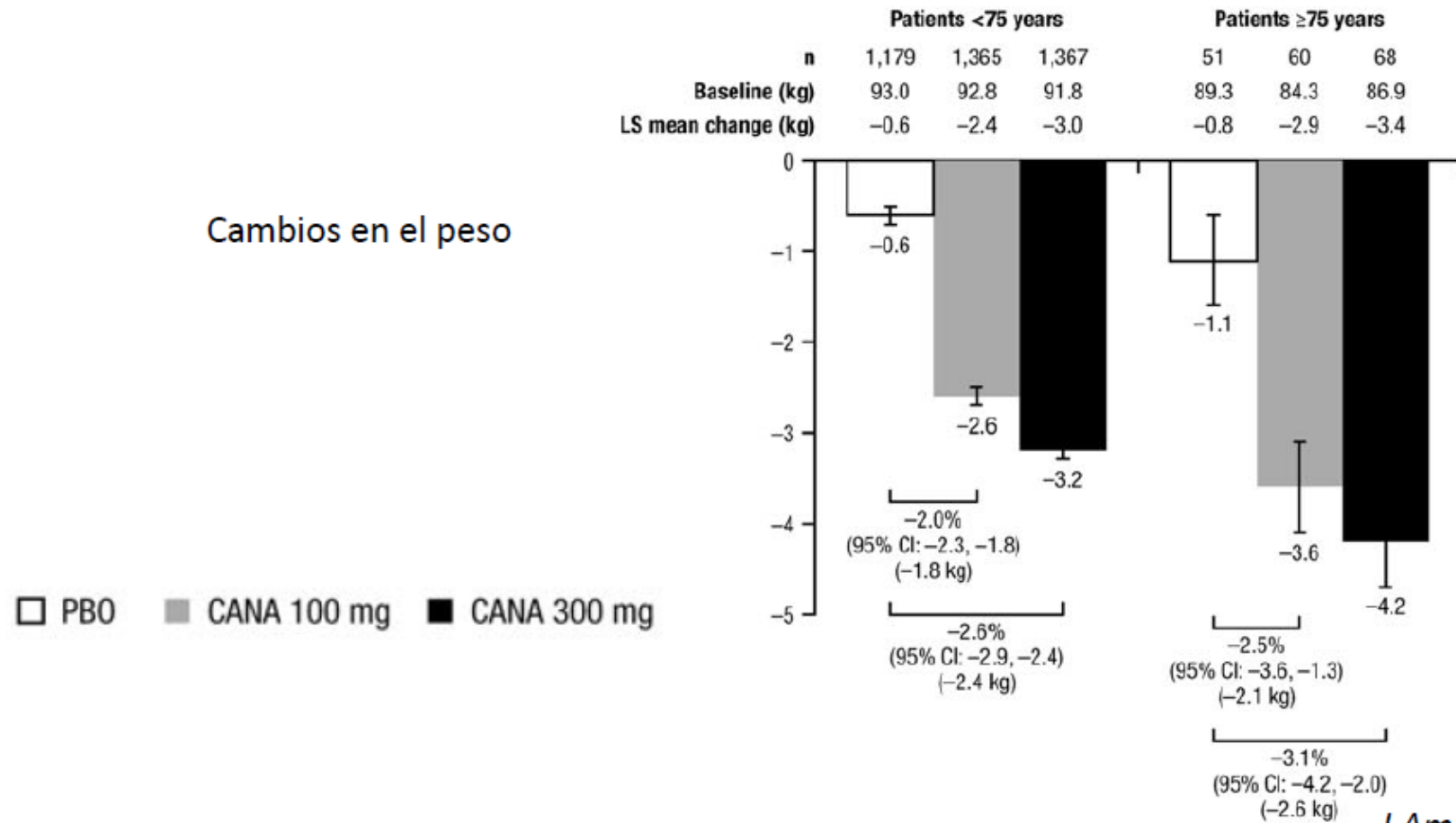
Hipoglicemiantes en el adulto mayor: Análogos GLP1

- Bajo riesgo de hipoglicemia.
- Efecto protector cardiovascular.
- Baja de peso.
- Muy alto costo.

Hipoglicemiantes en el adulto mayor: Inhibidores de SGLT2

- Riesgos potenciales:
 - Infecciones genito-urinarias
 - Depleción de volumen
 - Insuficiencia renal
 - Caídas
 - Fracturas
- Beneficios:
 - Vía oral, una vez al día.
 - Costo intermedio.
 - Bajo riesgo de hipoglicemias.
 - Beneficios cardiovasculares.

Hipoglicemiantes en el adulto mayor: Inhibidores de SGLT2



Resultados del algoritmo de simplificación en adulto mayor

Characteristic	Baseline, Mean (SD)
Duration of hypoglycemia (<70 mg /dL glucose), min/5-d CGM	277 (252)
(Range)	(5-1060)
HbA _{1c} (%)	7.7 (1.2)
Insulin dose, unit/kg	0.76 (0.41)
Daily insulin injections, No.	3.7 (1.3)



Resultados del algoritmo de simplificación en adulto mayor

Basal



- Use análogos
- En la mañana
- Evite la premezcla

Prandial



- Intente cambio por HGO (Ej MTF)
- Suspenda insulina prandial si $< 10\text{U/dosis}$

Resultados del algoritmo de simplificación

Characteristic	Baseline, Mean (SD)	5 Month, Mean (SD)
Duration of hypoglycemia (<70 mg /dL glucose), min/5-d CGM	277 (252)	111 (184)
(Range)	(5-1060)	(0-900)
HbA _{1c} (%)	7.7 (1.2)	7.5(0.9)
Insulin dose, unit/kg	0.76 (0.41)	0.43 (0.3)
Daily insulin injections, No.	3.7 (1.3)	1.0 (0.3)

Resultados del algoritmo de simplificación

Characteristic	Baseline, Mean (SD)	5 Month, Mean (SD)
Duration of hypoglycemia (<70 mg /dL glucose), min/5-d CGM	277 (252)	111 (184)
(Range)	(5-1060)	(0-900)
HbA _{1c} (%)	7.7 (1.2)	7.5(0.9)
Insulin dose, unit/kg	0.76 (0.41)	0.43 (0.3)
Daily insulin injections, No.	3.7 (1.3)	1.0 (0.3)

Resultados del algoritmo de simplificación

Characteristic	Baseline, Mean (SD)	5 Month, Mean (SD)
Duration of hypoglycemia (<70 mg /dL glucose), min/5-d CGM	277 (252)	111 (184)
(Range)	(5-1060)	(0-900)
HbA _{1c} (%)	7.7 (1.2)	7.5(0.9)
Insulin dose, unit/kg	0.76 (0.41)	0.43 (0.3)
Daily insulin injections, No.	3.7 (1.3)	1.0 (0.3)

Conclusiones caso clínico 3

En adultos mayores con alto riesgo de hipoglicemias:

- Simplificar esquema de tratamiento, privilegiando fármacos con bajo riesgo de hipoglicemia.
- Insulina basal (Glargina) + Metformina + Linagliptina
- Control 2 meses después:
 - A1C 7,7%
 - Sin episodios documentados de hipoglicemia.



➡ MUCHAS GRACIAS!!!

