

Sesión Bibliográfica

27/02/2023

Esther Fernández Pérez

GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer

Diabetes Care 2023;46:384–390 | <https://doi.org/10.2337/dc22-1148>

*Julien Bezin,^{1,2} Amandine Gouverneur,^{1,2}
Marine Pénichon,² Clément Mathieu,²
Renaud Garrel,³ Dominique Hillaire-Buys,⁴
Antoine Pariente,^{1,2} and Jean-Luc Faillie^{4,5}*

Los estudios preclínicos sugieren que los aGLP-1 tienen efectos específicos en la glándula tiroides, lo que podría implicar el desarrollo de cáncer de tiroides.

Los receptores de GLP-1 se expresan en tejidos tiroideos, y los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones demostraron un aumento del riesgo de cáncer medular dependiente del tiempo de exposición

La carcinogenicidad animal para los humanos no ha sido claramente demostrada

La Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (no la Agencia de Medicamentos) contraindicado liraglutida, dulaglutida, exenatida y semaglutida en pacientes con antecedentes personales o familiares de Ca medular de tiroides y neoplasia endocrina múltiples tipo 2.

En el LEADER con liraglutide → mayor número de Ca de tiroides, pero el riesgo no llegó a alcanzar la significación estadística (HR 1,66, IC 95% 0,40-6,95), igual que en un metanálisis de otros 12 ensayos clínicos con liraglutida

En el estudio más reciente, con uso de bases de datos EE. UU, se encontró una tendencia no significativa hacia el aumento riesgo de cáncer de tiroides con exenatida (OR 1,46, IC 95% 0,98-2,19)

OBJETIVO

Determinar si el uso de aGLP-1 se asocia con un mayor riesgo de cáncer de tiroides.

DISEÑO Y MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

Se utiliza la base de datos del Sistema de Seguro de Salud (SNDS) francés y se incluye una cohorte de pacientes DM tipo 2 con ADO de segunda línea (aGLP-1, iDPP-4 o T^o combinado con Met, SU, repaglinida, Inh α -glucosidasa, o TZD excepto Ins) entre 2006 y 2018

La entrada en la cohorte se definió como la fecha de primera dispensación de ADO de segunda línea.

Se identificó el cáncer de tiroides a través del dco al alta hospitalaria entre 2014 y 2018.

Se excluyeron pacientes con historia insuficiente (<8 años), antecedentes de cáncer, radioterapia, y embarazo en el año previo

Cada sujeto caso fue emparejado a un máximo de 20 sujetos controles según edad, sexo y duración de diabetes (0 y 8 años, y ≥ 8 años)

DISEÑO Y MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

- Para cada sujeto control, la fecha del cáncer de tiroides del sujeto del caso emparejado se consideró como la fecha índice, con los mismos criterios de exclusión que el sujeto caso
- El cáncer medular de tiroides fue identificado por una determinación de calcitonina/CEA o un tratamiento con vandetanib
- Se valoró el uso aGLP-1 en los 6 años anteriores con un período de retraso de 6 meses. Se consideró el uso actual y la duración acumulada (<1, 1 a 3, >3 años)
- El riesgo de cáncer de tiroides relacionado con el uso de aGLP-1 se estimó con un regresión logística condicional con ajuste por bocio, hipotiroidismo, hipertiroidismo, otros fármacos antidiabéticos
- Para seguir evaluando los riesgos potenciales se realizó un análisis de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (VigiBase)

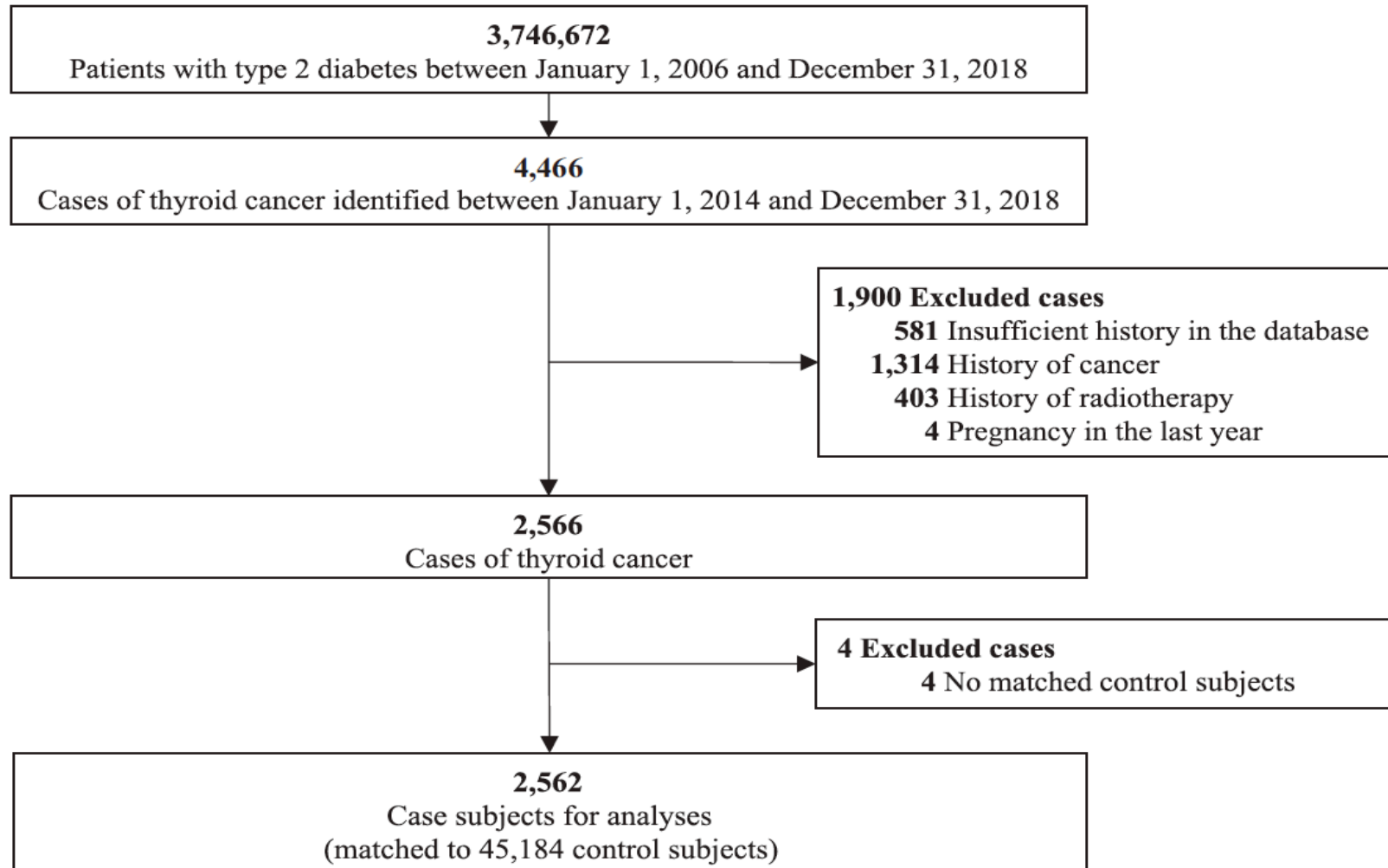


Figure 1—Flowchart of included case and control subjects.

Table 1—Baseline characteristics of case and control subjects at the beginning of the lag time period

	Case subjects, <i>n</i> = 2,562	Control subjects, <i>n</i> = 45,184
Age, years, median (IQR)	64 (56–71)	64 (57–71)
Sex		
Male	845 (33.0)	14,813 (32.8)
Female	1,717 (67.0)	30,371 (67.2)
Duration of diabetes (years)		
0–1	296 (11.5)	4,345 (9.6)
2–3	316 (12.3)	4,744 (10.5)
4–5	352 (13.7)	5,565 (12.3)
6–7	313 (12.2)	5,275 (11.7)
≥8	1,285 (50.2)	25,255 (55.9)
Antidiabetes drugs		
GLP-1 RA	307 (12.0)	4,348 (9.6)
DPP-4 inhibitors	1,040 (40.6)	17,778 (39.3)
Insulins	494 (19.3)	9,124 (20.2)
Metformin	2,037 (79.5)	35,700 (79.0)
Sulfonylureas	1,118 (43.6)	20,462 (45.3)
Repaglinide	387 (15.1)	6,182 (13.7)
α-Glucosidase inhibitors	193 (7.5)	3,683 (8.2)
Thiazolidinediones	159 (6.2)	3,582 (7.9)
Comorbidities		
Goiter	95 (3.7)	125 (0.3)
Hypothyroidism	613 (23.9)	5,933 (13.1)
Hyperthyroidism	144 (5.6)	220 (0.5)
Coronary heart disease	206 (8.0)	3,667 (8.1)
Stroke	63 (2.5)	1,085 (2.4)
Hypertension	1,926 (75.2)	31,144 (68.9)
Peripheral artery occlusive disease	71 (2.8)	1,299 (2.9)
Chronic kidney disease	58 (2.3)	893 (2.0)
Obesity	302 (11.8)	3,812 (8.4)
Smoker	622 (24.3)	9,336 (20.7)
Concomitant drugs		
β-Blocking agents	508 (19.8)	8,023 (17.8)
Diuretics	862 (33.7)	13,636 (30.2)
Calcium channel blockers	602 (23.5)	9,436 (20.9)
ACE inhibitors	720 (28.1)	11,516 (25.5)
Angiotensin II receptor blockers	966 (37.7)	15,140 (33.5)
Lipid-lowering drugs	1,505 (58.7)	25,829 (57.2)
Platelet aggregation inhibitors	879 (34.3)	15,080 (33.4)
Other antithrombotic agents	316 (12.3)	4,472 (9.9)
Opioids	799 (31.2)	12,389 (27.4)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	1,135 (44.3)	17,939 (39.7)

Data are *n* (%) unless otherwise indicated.

- Mediana de edad era 64 años (IQR 56-71 para el caso y 57-71 para sujetos de control)
- Casi dos tercios eran mujeres (67,0% y 67,2%, respectivamente)
- Los casos eran más propensos que los controles a tener bocio (3,7% vs. 0,3 %), hipotiroidismo (23,9 % frente a 13,1 %), hipertiroidismo (5,6 % frente a 0,5 %) hipertensión (75,2% vs. 68,9%)
- 307 (12,0%) caso y 4.348 (9,6%) control habían estado expuestos a aGLP-1
- 253 (82,4%) caso y 3.524 (81,0%) control habían estado expuestos a liraglutida y 82 (26,7%) caso y 1.125 (25,9%) control a exenatida

Table 2—Adjusted HRs for association between use of GLP-1 RA or DPP-4 inhibitors and risk of all thyroid cancer or medullary thyroid cancer

	All thyroid cancer			Medullary thyroid cancer		
	Case subjects, n = 2,562	Control subjects, n = 45,184	Adjusted HR (95% CI)*	Case subjects, n = 398	Control subjects, n = 6,993	Adjusted HR (95% CI)*
Current exposure model						
GLP-1 RA						
Nonuser	2,255 (88.0)	40,836 (90.4)	Reference	343 (86.2)	6,347 (90.8)	Reference
Past user	100 (3.9)	1,628 (3.6)	1.20 (0.96–1.50)	20 (5.0)	237 (3.4)	1.45 (0.84–2.50)
Current user	207 (8.1)	2,720 (6.0)	1.46 (1.23–1.74)	35 (8.8)	409 (5.9)	1.76 (1.16–2.69)
DPP-4 inhibitors						
Nonuser	1,522 (59.4)	27,406 (60.7)	Reference	231 (58.0)	4,217 (60.3)	Reference
Past user	387 (15.1)	6,462 (14.3)	1.07 (0.94–1.22)	66 (16.6)	999 (14.3)	1.12 (0.81–1.55)
Current user	653 (25.5)	11,316 (25.0)	1.10 (0.99–1.22)	101 (25.4)	1,777 (25.4)	1.15 (0.88–1.50)
Cumulative exposure model						
GLP-1 RA						
Nonuser	2,255 (88.0)	40,836 (90.4)	Reference	343 (86.2)	6,347 (90.8)	Reference
≤1 year	117 (4.6)	1,767 (3.9)	1.22 (0.99–1.50)	23 (5.8)	278 (4.0)	1.57 (0.96–2.55)
1–3 years	112 (4.4)	1,419 (3.1)	1.58 (1.27–1.95)	20 (5.0)	203 (2.9)	1.78 (1.04–3.05)
>3 years	78 (3.0)	1,162 (2.6)	1.36 (1.05–1.74)	12 (3.0)	165 (2.4)	1.61 (0.85–3.06)
DPP-4 inhibitors						
Nonuser	1,522 (59.4)	27,406 (60.7)	Reference	231 (58.0)	4,217 (60.3)	Reference
≤1 year	333 (13.0)	5,209 (11.5)	1.12 (0.99–1.28)	58 (14.6)	798 (11.4)	1.33 (0.97–1.84)
1–3 years	310 (12.1)	5,918 (13.1)	0.96 (0.84–1.10)	48 (12.1)	882 (12.6)	0.98 (0.69–1.39)
>3 years	397 (15.5)	6,651 (14.7)	1.19 (1.04–1.35)	61 (15.3)	1,096 (15.7)	1.11 (0.79–1.55)

*Adjustment for social deprivation index, goiter, hypo- and hyperthyroidism in the last year, and use of other antidiabetes drugs in the last 6 years considered by therapeutic class.

El riesgo de cáncer medular de tiroides fue mayor con aGLP-1 (HR 1,78, IC 95 % 1,04–3,05) durante 1–3 años

El riesgo con iDPP-4 está cerca de la significación pero débil (HR 1,10, IC 95 % 0,99–1,22) y significativo pero débil para acumulativo >3 años (HR 1,19, IC 95% 1,04–1.35)

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio con investigación del riesgo de cáncer de tiroides con los principales aGLP-1 en una gran base de datos

Los hallazgos no son consistentes con lo informado en ensayos controlados aleatorizados, que no mostraron un aumento en riesgo de cáncer de tiroides con los diferentes aGLP-1 individualmente o dentro un metanálisis, debido a la falta de poder estadístico

Los análisis de Farmacovigilancia complementarios proporcionan resultados consistentes

Varios estudios en roedores de ambos sexos demostraron que la exposición a exenatida, liraglutida y dulaglutida se asoció con cáncer medular de tiroides. El aGLP-1 influye en la expresión del gen regulador de la calcitonina produciendo una hiperplasia de células C

CONCLUSIÓN

- Los resultados de este estudio poblacional a nivel nacional sugieren que el uso de aGLP-1 está asociado con un aumento riesgo de cáncer de tiroides.
- El aumento del riesgo fue mayor durante 1 a 3 años de uso de aGLP-1 y permaneció elevado para > 3 años
- Los médicos debemos ser conscientes de este potencial riesgo al iniciar un aGLP-1 y monitorizar a los pacientes expuestos.

Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment and Risk of Atrial Fibrillation: Scandinavian Cohort Study

Diabetes Care 2023;46:351–360 | <https://doi.org/10.2337/dc22-0714>

Arvid Engström,¹ Viktor Wintzell,¹
Mads Melbye,^{2,3,4,5} Anders Hviid,^{6,7}
Björn Eliasson,⁸ Soffia Gudbjörnsdottir,^{8,9}
Kristian Hveem,^{4,10,11} Christian Jonasson,^{4,10}
Henrik Svanström,^{1,6} Björn Pasternak,^{1,6}
and Peter Ueda¹

- ☐ *¿Por qué realizamos este estudio?*
- ☐ *¿Cuál es la pregunta específica que queríamos responder? ¿El uso de inhibidores de SGLT2 está asociado con una reducción riesgo de FA de nueva aparición?*
- ☐ *¿Qué encontramos?*
- ☐ *¿Cuáles son las implicaciones de nuestros hallazgos?*

- La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más prevalente con un gran impacto sobre la morbi-mortalidad
- Los pacientes con DM 2 tiene un mayor riesgo de FA mediado por comorbilidades como obesidad, HTA, ERC e IC
- La diabetes tipo 2 afecta la remodelación del miocardio y a las propiedades eléctricas del corazón, aumentando el desarrollo de FA
- Los iSGLT2 en los ensayos aleatorios controlados han demostrado beneficio en situaciones asociadas con FA (enf. aterosclerótica, IC, ERC), reducción de peso y PA
- Estudios experimentales indican que los iSGLT2 podrían proteger contra la fibrosis cardíaca, remodelación eléctrica y la inflamación del miocardio, bajar los niveles de urato y mejorar hemodinámica. Por lo tanto, se ha sugerido que los ISGLT2 podrían proteger contra la FA

DISEÑO Y MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

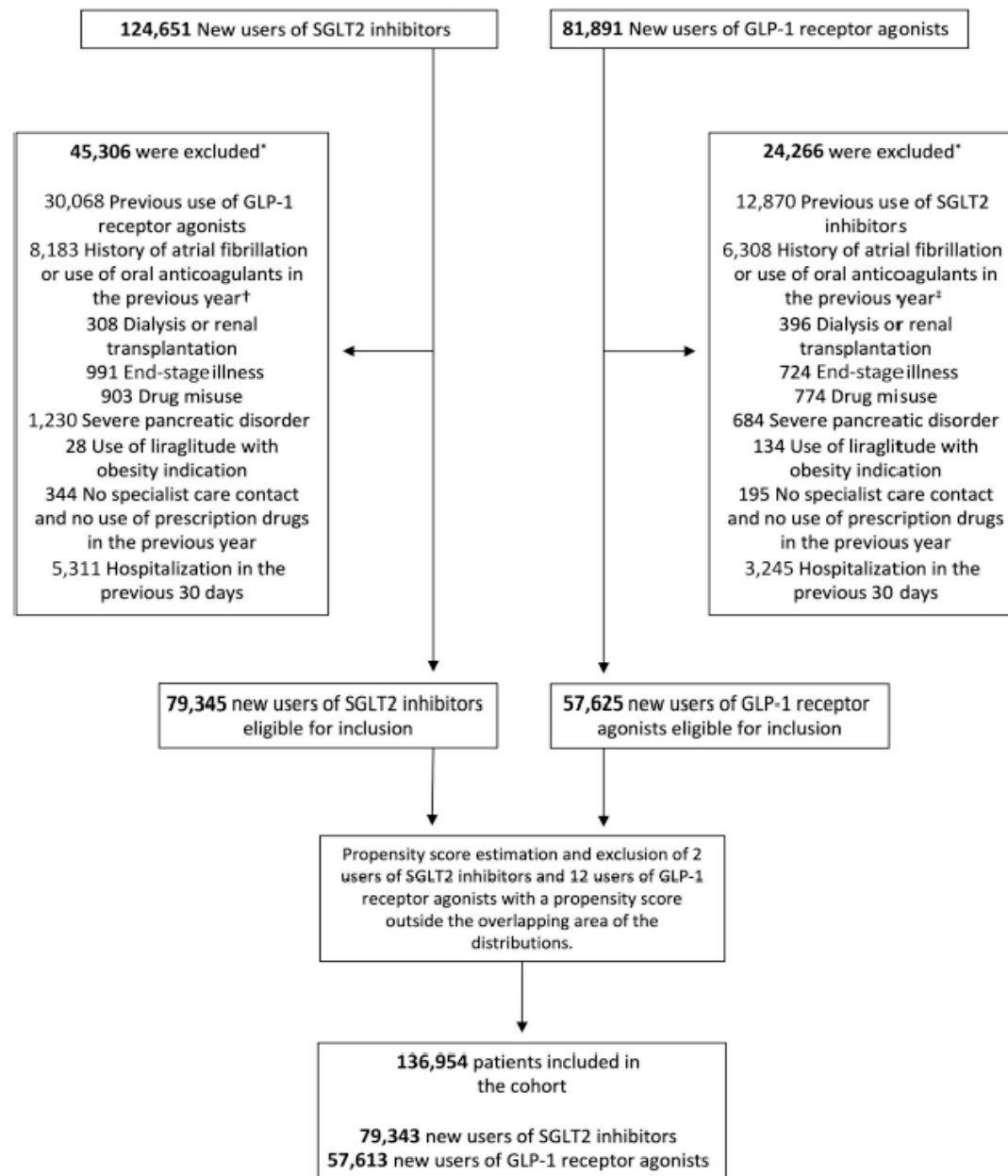
- Utiliza registros nacionales en Dinamarca, Noruega y Suecia desde 2013 hasta 2018
- Incluye pacientes entre 35–84 años, sin antecedentes de FA a los que se les recetó un iSGLT2 o un comparador activo (aGLP-1).

Las GPC en el período de estudio recomiendan iSGLT2 y/o aGLP-1 como hipoglucemiante de segunda o tercera línea (ambos en alto RCV)

- Se utilizó regresión logística de Cox y se estimó HR para el uso de iSGLT2 versus aGLP-1, condicionado a 61 covariables que incluían características sociodemográficas, comorbilidades, comedificaciones, hospitalizaciones y visitas a atención especializadas

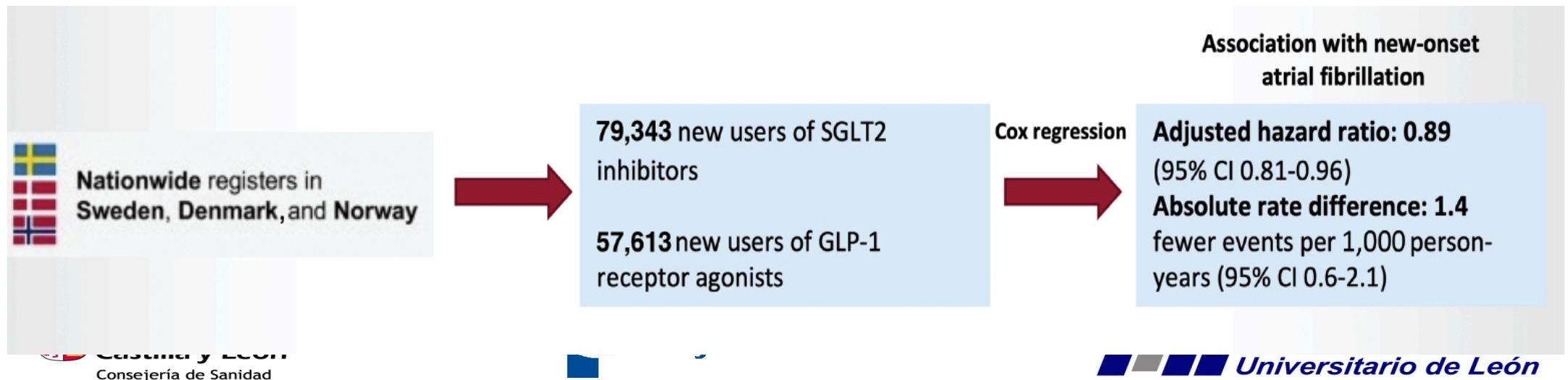
Criterios de exclusión:

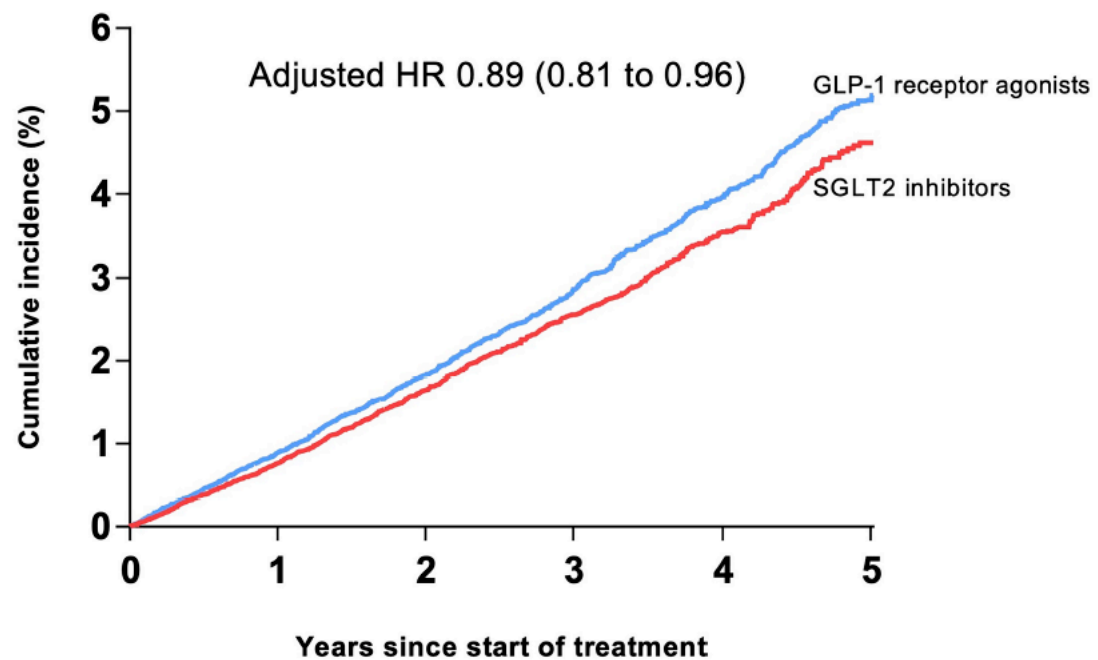
- Antecedentes de FA
 - Anticoagulantes orales en el año previo a la inclusión
 - Antecedentes de diálisis o trasplante renal, enfermedad terminal
 - Abuso de drogas
 - Trastornos pancreáticos graves
 - Ingreso hospitalario por cualquier motivo dentro de los 30 días anteriores al inicio del estudio
 - No contacto con atención especializada
 - Uso del fármaco en el año anterior
 - Uso de liraglutida con indicación de obesidad
- Los pacientes fueron seguidos desde inicio del tratamiento hasta aparición de evento, emigración, muerte, 5 años de seguimiento, o final del estudio



RESULTADOS

- 79.343 nuevos usuarios de iSGLT2 (59,2 % dapagliflozina, 40,0 % empagliflozina, 0,8% canagliflozina, <0,1% ertugliflozina)
- 57.613 con aGLP-1
- La edad media de 61 años y el 60% eran hombres
- La tasa de incidencia ajustada de FA de nueva aparición fue de 8,6 por 1.000 años-persona para iSGLT2 en comparación con 10,0 por 1000 años-persona para aGLP-1
- No heterogeneidad estadísticamente significativa de HR se entre subgrupos de pacientes con y sin antecedentes de Insuficiencia cardíaca o enfermedad cardiovascular





HR fue de 0,89 (IC del 95 % 0,81–0,96), y la diferencia de tasas fue de 1,4 eventos menos por 1000 años-persona (IC 95% 0,6-2,1).

Number at risk						
SGLT2 inhibitors	79,701	51,935	31,209	17,537	8,216	1,878
GLP-1 receptor agonists	57,422	43,234	31,288	21,366	12,237	5,034

DISCUSIÓN

- Un metanálisis de 31 ensayos aleatorizados controlados → 25% RRR de FA en pacientes que recibieron un iSGLT2 en comparación recibir placebo u otro medicamento para reducir la glucosa
- El DECLARE → fue el que tuvo más peso en el metanálisis, los aleatorizados a dapagliflozina → reducción significativa de riesgo de FA (HR 0,81 [IC 95 % 0,68–0,95]).
El resultado fue consistente en pacientes con y sin antecedentes de FA al inicio del estudio.
- El CREDENCE → incluyó pacientes con DM tipo 2 y enfermedad renal crónica, tratados con canagliflozina frente a placebo → efecto protector de canagliflozina frente a FA (HR 0,76 [IC 95% 0,53–1,10]),
Esta asociación solo fue estadísticamente significativa entre los pacientes sin antecedentes de FA al inicio del estudio (HR 0,64 [IC 95 % 0,43–0,96])

FORTALEZAS

- Menor riesgo de confusión al restringir el análisis a nuevos usuarios de los fármacos del estudio
- El uso de registros nacionales de tres países que incluye 140,000 pacientes de la práctica clínica habitual fortalece la generalización de los hallazgos y las estimaciones fueron consistentes entre varios análisis de sensibilidad.
- El uso de aGLP-1 como comparador activo redujo el riesgo de confusión. Durante el período de estudio, los resultados de los ensayos muestran efectos similares de iSGLT2 y aGLP-1, y las guías clínicas recomiendan el uso de estas dos clases de fármacos en situaciones clínicas similares y en una etapa similar de diabetes tipo 2
- Se observa un ligero aumento en la FC con aGLP1 y preocupación por mayor riesgo de taquiarritmias aunque varios metanálisis han proporcionado datos en contra, apuntando hacia un efecto neutral del aGLP-1 sobre el riesgo de FA

LIMITACIONES

- 1- Aunque Códigos de validación para resultados CV en los registros escandinavos tienen alta validez, el sueco y el danés tienen valores predictivos positivos de >95%, y pudo haber una clasificación errónea aunque es poco probable que produzca diferencias entre los usuarios de iSGLT2 y a GLP-1.
- 2- Los criterios de exclusión incluyeron un diagnóstico previo de FA y uso de anticoagulantes orales en el año anterior. Es probable que se haya excluido a algunos pacientes que usaban anticoagulantes para afecciones distintas de FA; esto puede limitar marginalmente la generalización de los resultados
- 3- La definición de exposición se basó en recetas retiradas, y la baja adherencia puede sesgar los resultados
- 4- Pacientes que iniciaron dapagliflozina o empagliflozina contribuyeron la mayor parte del tiempo de seguimiento, y los resultados se aplican principalmente a estos iSGLT2.
- 5- Mediana tiempo de seguimiento de iSGLT2 en fue de 1,6 años, con 25% de pacientes seguidos por ≥ 2.8 años.
- 6- Aunque incluyó una amplia gama de características de pacientes puede haber alguna no medida y llevar a un sesgo de confusión residual

CONCLUSIÓN

En este estudio de cohortes utilizando datos a nivel nacional de tres países, el uso de iSGLT2, en comparación con aGLP-1, se asoció con una moderada reducción del riesgo de FA de nueva aparición

Sleep Duration and Risks of Incident Cardiovascular Disease and Mortality Among People With Type 2 Diabetes

Diabetes Care 2023;46:101–110 | <https://doi.org/10.2337/dc22-1127>

Han Han,¹ Ying Wang,² Tongtong Li,¹
Chengwu Feng,¹ Catherine Kaliszewski,³
Yang Su,¹ Yinfan Wu,² Jian Zhou,⁴
Liang Wang,³ and Geng Zong^{1,4}

- La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con diabetes y modificaciones del estilo de vida y el control metabólico son esenciales para la gestión del riesgo
- La duración de sueño insuficiente o prolongada es más común entre las personas con diabetes que aquellos sin diabetes y se ha relacionado con peor control metabólico y mayor prevalencia de complicaciones microvasculares
- Estas observaciones sugieren el impacto potencial de sueño inapropiado (corto o largo) en la salud a largo plazo de las personas con diabetes, especialmente en el riesgo ECV
- Hay estudios sobre la duración inadecuada del sueño y el aumento de mortalidad total por ECV, pero son escasos y se limitan a diseños transversales

OBJETIVO

Evaluar la asociación de duración habitual del sueño con riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica(ASCVD), incluida la enfermedad coronaria (CAD), accidente cerebrovascular isquémico y enfermedad arterial periférica (PAD), y la mortalidad por ECV en diabetes tipo 2 en Reino Unido

Valorar si los factores relacionados con la progresión y manejo de la diabetes modifican estas asociaciones

DISEÑO Y MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

Estudio poblacional prospectivo que incluye >500 000 participantes de 40 a 69 años durante 2006–2010. Completan un cuestionario, realizan una entrevista y se toman constantes y muestras biológicas en Inglaterra, Escocia y Gales

Se incluyen 26.839 participantes con diabetes tipo 2 identificados a través de historial médico autoinformado, medicación, registros de hospitalización y niveles anormales de glucosa

La duración habitual del sueño fue autoinformada con la pregunta: “¿Aproximadamente cuántos horas duermes cada 24 horas? (por favor incluya siestas).”

Se usó 7 h/día como referencia.

Se agruparon como <7 (corto), 7-9 (intermedio) y >9 h/día (largo) para los análisis estratificados

Se excluyeron:

- Valores inusuales de duración del sueño (<4 o >12 h/día)
- CVD prevalente (incluida la insuficiencia cardíaca)
- Cáncer al inicio

Table 1—Baseline characteristics of people with type 2 diabetes by sleep duration (n = 18,876)

	Habitual sleep duration, h/day					
	≤5 (n = 1,375)	6 (n = 3,924)	7 (n = 6,135)	8 (n = 5,320)	9 (n = 1,435)	≥10 (n = 687)
Age, years	59.0 (53.0 to 63.0)	59.0 (53.0 to 64.0)	60.0 (54.0 to 65.0)	61.0 (56.0 to 65.0)	63.0 (58.0 to 66.0)	61.0 (54.0 to 65.0)
Women	594 (43.2)	1,498 (38.2)	2,316 (37.8)	2,032 (38.2)	597 (41.6)	289 (42.1)
White British	1,022 (74.3)	3,034 (77.3)	4,996 (81.4)	4,370 (82.1)	1,218 (84.9)	539 (78.5)
Townsend deprivation index	0.7 (−2.5 to 3.5)	−0.8 (−3.0 to 2.3)	−1.6 (−3.3 to 1.3)	−1.6 (−3.4 to 1.5)	−1.5 (−3.2 to 1.5)	−0.1 (−2.9 to 3.3)
Higher education*	444 (32.3)	1,534 (39.1)	2,598 (42.3)	2,036 (38.3)	487 (33.9)	210 (30.6)
Family history of CVD	805 (58.5)	2,267 (57.8)	3,649 (59.5)	3,153 (59.3)	891 (62.1)	394 (57.4)
Poor self-rated health	302 (22.0)	540 (13.8)	426 (6.9)	442 (8.3)	178 (12.4)	177 (25.8)
BMI, kg/m ²	31.7 (28.3 to 35.8)	31.1 (27.9 to 35.3)	30.5 (27.3 to 34.3)	30.4 (27.2 to 34.2)	31.1 (27.9 to 35.0)	32.2 (28.3 to 36.9)
Regular physical activity†	532 (38.7)	1,680 (42.8)	2,776 (45.2)	2,441 (45.9)	629 (43.8)	267 (38.9)
Missing	343 (24.9)	824 (21.0)	1,093 (17.8)	1,067 (20.1)	265 (18.5)	162 (23.6)
Healthy diet‡	257 (18.7)	754 (19.2)	1,239 (20.2)	1,056 (19.8)	296 (20.6)	122 (17.8)
Missing	122 (8.9)	244 (6.2)	257 (4.2)	247 (4.6)	63 (4.4)	45 (6.6)
Current smoker	204 (14.8)	476 (12.1)	610 (9.9)	558 (10.5)	135 (9.4)	82 (11.9)
Current drinker	1,079 (78.5)	3,263 (83.2)	5,334 (86.9)	4,540 (85.3)	1,192 (83.1)	546 (79.5)
Usually having insomnia	930 (67.6)	1,697 (43.2)	1,605 (26.2)	1,243 (23.4)	379 (26.4)	217 (31.6)
Ever naps	770 (56.0)	2,280 (58.1)	3,408 (55.6)	3,332 (62.6)	1,088 (75.8)	572 (83.3)
Depression	328 (23.9)	571 (14.6)	618 (10.1)	626 (11.8)	210 (14.6)	205 (29.8)
Antihypertensive medication	767 (55.8)	2,137 (54.5)	3,254 (53.0)	2,966 (55.8)	842 (58.7)	419 (61.0)
Cholesterol-lowering medication	852 (62.0)	2,454 (62.5)	3,818 (62.2)	3,469 (65.2)	975 (67.9)	440 (64.0)
Diabetes medication						
Oral antidiabetic drugs only	670 (48.7)	1,885 (48.0)	2,909 (47.4)	2,563 (48.2)	753 (52.5)	345 (50.2)
Insulin	159 (11.6)	400 (10.2)	567 (9.2)	540 (10.2)	149 (10.4)	97 (14.1)
Neither	546 (39.7)	1,639 (41.8)	2,659 (43.3)	2,217 (41.7)	533 (37.1)	245 (35.7)
Diabetes complications§	246 (17.9)	644 (16.4)	957 (15.6)	876 (16.5)	297 (20.7)	140 (20.4)
Diabetes duration, years	4.0 (1.0 to 7.0)	4.0 (1.0 to 7.1)	3.0 (1.0 to 7.0)	4.0 (1.0 to 8.0)	4.0 (1.0 to 8.8)	4.0 (1.0 to 9.0)
HbA _{1c} , mmol/mol	50.1 (43.5 to 59.1)	50.3 (44.0 to 58.4)	50.2 (43.9 to 58.1)	49.9 (43.9 to 57.4)	50.3 (44.3 to 58.3)	50.8 (44.3 to 61.1)
Individualized HbA _{1c} targets not achieved	423 (30.8)	1,229 (31.3)	1,899 (31.0)	1,568 (29.5)	390 (27.2)	240 (34.9)
Missing	124 (9.0)	282 (7.2)	393 (6.4)	348 (6.5)	95 (6.6)	48 (7.0)
LDL cholesterol ≥100 mg/dL	760 (55.3)	2,158 (55.0)	3,251 (53.0)	2,797 (52.6)	733 (51.1)	376 (54.7)
Missing	112 (8.1)	289 (7.4)	434 (7.1)	319 (6.0)	100 (7.0)	40 (5.8)
BP ≥140/90 mmHg	742 (54.0)	2,183 (55.6)	3,510 (57.2)	3,153 (59.3)	868 (60.5)	375 (54.6)

N= 18. 876

Seguimiento promedio de 11,0 a 12,0 años

**2570 casos de enf cardiovascular
aterosclerótica (ASCVD)**

598 muertes por ECV

Table 3—Sensitivity analyses for the association of sleep duration with CVD events among people with type 2 diabetes

Habitual sleep duration (h/day)	ASCVD incidence		CAD incidence		Ischemic stroke incidence		PAD incidence		CVD mortality	
	Cases/PY	HR (95% CI)	Cases/PY	HR (95% CI)	Cases/PY	HR (95% CI)	Cases/PY	HR (95% CI)	Cases/PY	HR (95% CI)
Excluding participants with undiagnosed diabetes†										
≤5	198/13,075	1.30 (1.10, 1.53)	109/13,075	1.28 (1.02, 1.59)	50/13,075	1.73 (1.23, 2.44)	40/13,075	1.02 (0.71, 1.46)	48/14,171	1.50 (1.07, 2.12)
6	513/37,038	1.24 (1.10, 1.39)	304/37,038	1.28 (1.10, 1.49)	104/37,038	1.30 (1.00, 1.69)	117/37,038	1.15 (0.90, 1.47)	119/39,942	1.36 (1.06, 1.75)
7	635/59,060	1.00 (Ref)	368/59,060	1.00 (Ref)	127/59,060	1.00 (Ref)	148/59,060	1.00 (Ref)	133/62,562	1.00 (Ref)
8	612/51,332	1.02 (0.91, 1.14)	340/51,332	0.99 (0.86, 1.15)	137/51,332	1.14 (0.90, 1.46)	146/51,332	1.02 (0.81, 1.28)	139/54,659	1.09 (0.86, 1.38)
9	182/14,039	1.00 (0.85, 1.18)	92/14,039	0.90 (0.72, 1.14)	42/14,039	1.18 (0.83, 1.68)	52/14,039	1.12 (0.81, 1.54)	52/15,059	1.32 (0.96, 1.83)
≥10	122/6,375	1.46 (1.20, 1.78)	60/6,375	1.30 (0.99, 1.72)	33/6,375	2.06 (1.39, 3.05)	31/6,375	1.40 (0.95, 2.09)	36/7,068	1.88 (1.29, 2.74)
P for trend		0.11		0.01		0.95		0.55		0.86
Excluding cases that occurred within the first year‡										
≤5	205/15,068	1.26 (1.07, 1.48)	114/15,068	1.23 (0.99, 1.52)	51/15,068	1.71 (1.22, 2.39)	41/15,068	1.00 (0.70, 1.42)	50/16,287	1.43 (1.03, 1.99)
6	550/44,079	1.20 (1.07, 1.35)	331/44,079	1.24 (1.07, 1.44)	110/44,079	1.28 (0.99, 1.65)	120/44,079	1.07 (0.84, 1.36)	136/47,458	1.36 (1.08, 1.73)
7	699/70,325	1.00 (Ref)	407/70,325	1.00 (Ref)	137/70,325	1.00 (Ref)	165/70,325	1.00 (Ref)	151/74,530	1.00 (Ref)
8	670/60,307	1.04 (0.93, 1.15)	374/60,307	1.01 (0.87, 1.16)	149/60,307	1.18 (0.93, 1.48)	158/60,307	1.00 (0.81, 1.25)	152/64,155	1.06 (0.85, 1.33)
9	188/16,004	0.98 (0.83, 1.15)	101/16,004	0.93 (0.75, 1.16)	41/16,004	1.11 (0.78, 1.57)	51/16,004	1.02 (0.74, 1.41)	57/17,132	1.32 (0.97, 1.80)
≥10	124/7,347	1.40 (1.15, 1.70)	56/7,347	1.13 (0.85, 1.50)	36/7,347	2.17 (1.49, 3.15)	34/7,347	1.42 (0.98, 2.07)	40/8,080	1.89 (1.32, 2.70)
P for trend		0.14		0.01		0.86		0.46		0.81
Excluding participants with higher severity of diabetes§										
≤5	160/12,098	1.25 (1.04, 1.50)	90/12,098	1.19 (0.93, 1.51)	41/12,098	1.69 (1.17, 2.46)	30/12,098	1.00 (0.66, 1.50)	31/13,026	1.17 (0.78, 1.75)
6	439/36,940	1.14 (1.01, 1.29)	268/36,940	1.17 (0.99, 1.37)	88/36,940	1.21 (0.92, 1.60)	91/36,940	1.03 (0.78, 1.35)	106/39,549	1.32 (1.01, 1.71)
7	603/59,890	1.00 (Ref)	362/59,890	1.00 (Ref)	116/59,890	1.00 (Ref)	135/59,890	1.00 (Ref)	122/63,317	1.00 (Ref)
8	553/51,296	0.99 (0.88, 1.11)	315/51,296	0.95 (0.82, 1.11)	120/51,296	1.13 (0.87, 1.46)	125/51,296	0.97 (0.76, 1.23)	114/54,425	0.98 (0.76, 1.27)
9	154/13,141	0.97 (0.81, 1.16)	80/13,141	0.87 (0.68, 1.11)	37/13,141	1.21 (0.84, 1.76)	41/13,141	1.09 (0.76, 1.55)	44/14,002	1.32 (0.93, 1.86)
≥10	91/5,913	1.32 (1.05, 1.65)	43/5,913	1.08 (0.79, 1.49)	24/5,913	1.81 (1.16, 2.84)	24/5,913	1.41 (0.91, 2.20)	27/6,445	1.75 (1.15, 2.68)
P for trend		0.14		0.02		0.94		0.44		0.70
Excluding participants self-rating poor health										
≤5	170/11,564	1.43 (1.20, 1.70)	88/11,564	1.29 (1.01, 1.63)	46/11,564	1.85 (1.30, 2.62)	36/11,564	1.35 (0.92, 1.98)	42/12,525	1.62 (1.13, 2.31)
6	453/37,939	1.17 (1.04, 1.32)	275/37,939	1.21 (1.04, 1.42)	91/37,939	1.13 (0.87, 1.48)	96/37,939	1.12 (0.86, 1.46)	111/40,637	1.35 (1.05, 1.74)
7	653/65,282	1.00 (Ref)	384/65,282	1.00 (Ref)	138/65,282	1.00 (Ref)	140/65,282	1.00 (Ref)	138/69,054	1.00 (Ref)
8	614/55,230	1.03 (0.92, 1.15)	353/55,230	1.02 (0.88, 1.18)	135/55,230	1.08 (0.85, 1.37)	135/55,230	1.01 (0.80, 1.28)	132/58,710	1.02 (0.80, 1.29)
9	172/13,980	1.03 (0.87, 1.22)	95/13,980	1.00 (0.79, 1.25)	39/13,980	1.10 (0.77, 1.58)	43/13,980	1.11 (0.79, 1.58)	46/14,955	1.24 (0.88, 1.73)
≥10	100/5,366	1.56 (1.26, 1.93)	50/5,366	1.37 (1.02, 1.85)	27/5,366	1.98 (1.30, 3.01)	25/5,366	1.68 (1.09, 2.60)	29/5,900	1.91 (1.27, 2.87)
P for trend		0.23		0.16		0.78		0.86		0.57

Comparación dormir 7 h/día con ≤5 y ≥10 h/día

1,26 y 1,41 → ASCVD

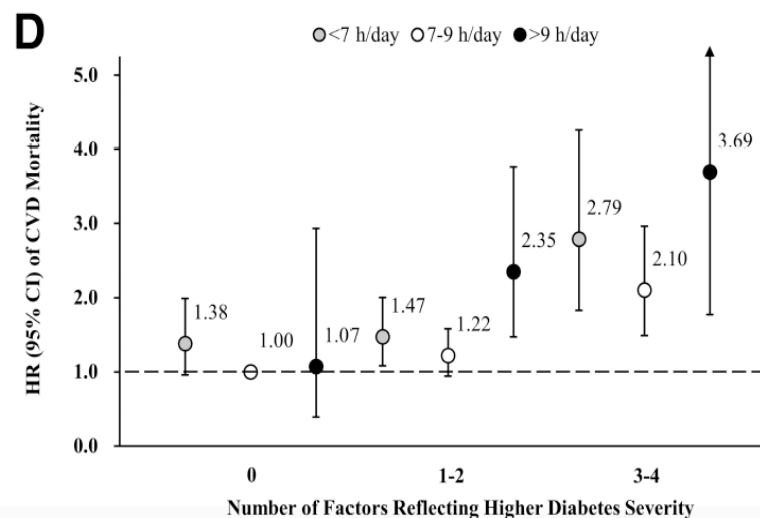
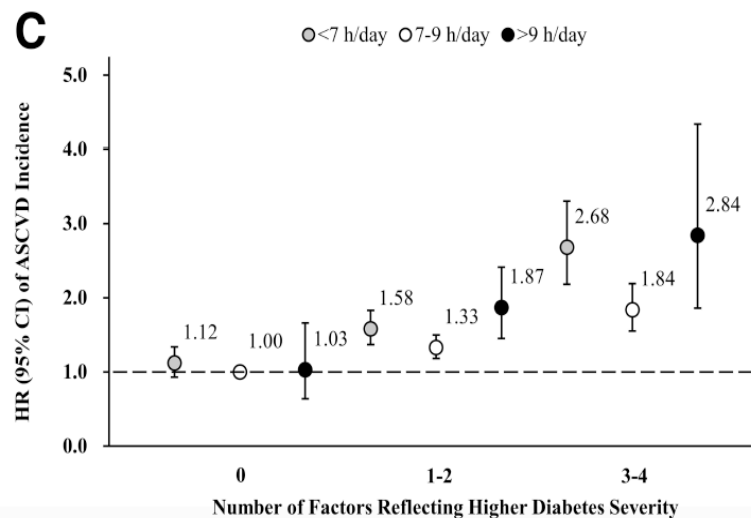
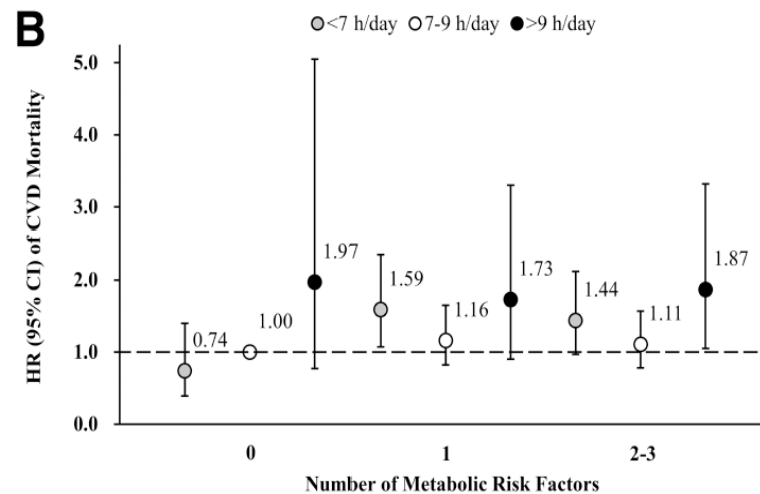
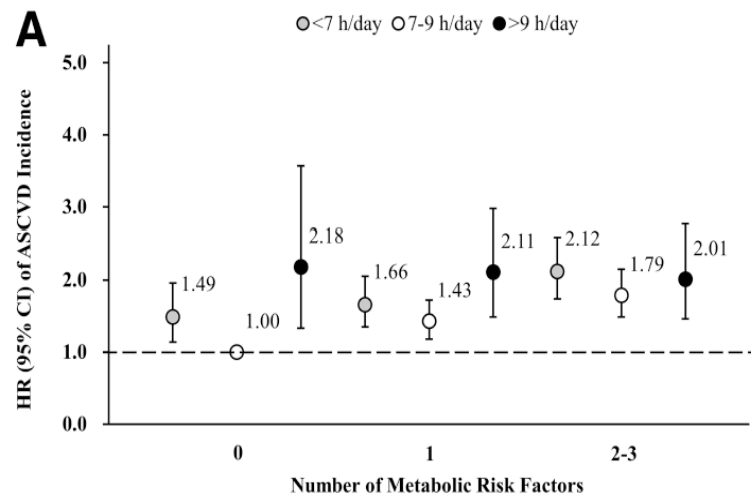
1,22 y 1,16 → enfermedad a coronaria

1,70 y 2,08 → ictus isquémico

1,02 y 1,45 → enfermedad arterial periférica

1,42 y 1,85 → mortalidad por ECV

Se observaron resultados similares en la mayoría de los análisis de sensibilidad y en los análisis conjuntos de la duración del sueño y control metabólico o estado de gravedad de la diabetes.



A y B: Asociación de duración del sueño con riesgo de ASCVD y mortalidad por ECV entre participantes con control metabólico variable

C y D: Asociación de duración del sueño con Riesgo de ASCVD y mortalidad por ECV entre participantes con gravedad de la diabetes

DISCUSIÓN

Hay asociación en forma de J entre la duración del sueño y la mortalidad por ECV ya presente en otros estudios prospectivos recientes entre personas con diabetes tipo 2.

Duraciones cortas y largas de sueño se asociaron con mal control glucémico, peor perfil metabólico, y mayor prevalencia de ECV

La diabetes se asocia con comorbilidades como insomnio, SAHS, depresión, HTA que podrían interferir en la duración del sueño y ser un posible factor de confusión

Las duraciones cortas o largas de sueño con aumento del riesgo de ASCVD parecen ser más evidente entre las personas con mayor gravedad de la diabetes, duración más prolongada o tratamiento con insulina

FORTALEZAS

Estudio prospectivo con un tamaño muestral grande y con un fenotipo extenso de mediciones que permitió un análisis detallado de los subtipos de ASCVD

LIMITACIONES

Duración del sueño fue autoinformada, y pudo haber una clasificación errónea

Aunque la duración prolongada del sueño se asoció con la mayoría de los resultados de CVD en nuestro estudio y falta evidencia sobre la relación causal entre la duración prolongada del sueño y restos de ECV

La duración inapropiada del sueño y la progresión de la diabetes podría ser bidireccional, lo que probablemente esté asociado con mayor ASCVD

CONCLUSIÓN

En aquellas personas con inadecuada duración del sueño se debe priorizar esfuerzos de intervención porque son un grupo de alto riesgo para la ECV y mortalidad.

Al igual que se incide en otros factores de riesgo modificables como la dieta o el ejercicio, es imperativo evaluar las posibles intervenciones para ayudar a mejorar la duración y calidad del sueño y reducir la carga de ECV

Valorar factores que afectan duración del sueño en las personas con diabetes y proporcionar enfoque integral basados en la evidencia para reducir ECV

Duraciones cortas y largas de sueño se asociaron significativamente con mayor riesgo de Incidencia y mortalidad por ECV. Resaltar un papel independiente de dormir durante 7–9 h/día en el cuidado de la diabetes y es una llamada para utilizar estrategias efectivas y seguras para dormir en esta población.

IMPORTANCE OF 24-HOUR PHYSICAL BEHAVIORS FOR TYPE 2 DIABETES

SITTING/BREAKING UP PROLONGED SITTING

Limit sitting. Breaking up prolonged sitting (every 30 min) with short regular bouts of slow walking/simple resistance exercises can improve glucose metabolism.



STEPPING

- An increase of only 500 steps/day is associated with 2-9% decreased risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality.
- A 5- to 6-min brisk-intensity walk per day equates to ~4 years' greater life expectancy.



SLEEP

Aim for consistent, uninterrupted sleep, even on weekends.



Quantity - Long (>8 h) and short (<6 h) sleep durations negatively impact A1C.



Quality - Irregular sleep results in poorer glycemic levels, likely influenced by the increased prevalence of insomnia, obstructive sleep apnea, and restless leg syndrome in people with type 2 diabetes.



Chronotype - Evening chronotypes (i.e., night owl: go to bed late and get up late) may be more susceptible to inactivity and poorer glycemic levels vs. morning chronotypes (i.e., early bird: go to bed early and get up early).

SWEATING (MODERATE-TO-VIGOROUS ACTIVITY)

- Encourage ≥ 150 min/week of moderate-intensity physical activity (i.e., uses large muscle groups, rhythmic in nature) OR ≥ 75 min/week vigorous-intensity activity spread over ≥ 3 days/week, with no more than 2 consecutive days of inactivity. Supplement with two to three resistance, flexibility, and/or balance sessions.
- As little as 30 min/week of moderate-intensity physical activity improves metabolic profiles.



Physical function/frailty/sarcopenia

- The frailty phenotype in type 2 diabetes is unique, often encompassing obesity alongside physical frailty, at an earlier age. The ability of people with type 2 diabetes to undertake simple functional exercises in middle age is similar to that in those over a decade older.



STRENGTHENING

Resistance exercise (i.e., any activity that uses the person's own body weight or works against a resistance) also improves insulin sensitivity and glucose levels; activities like tai chi and yoga also encompass elements of flexibility and balance.

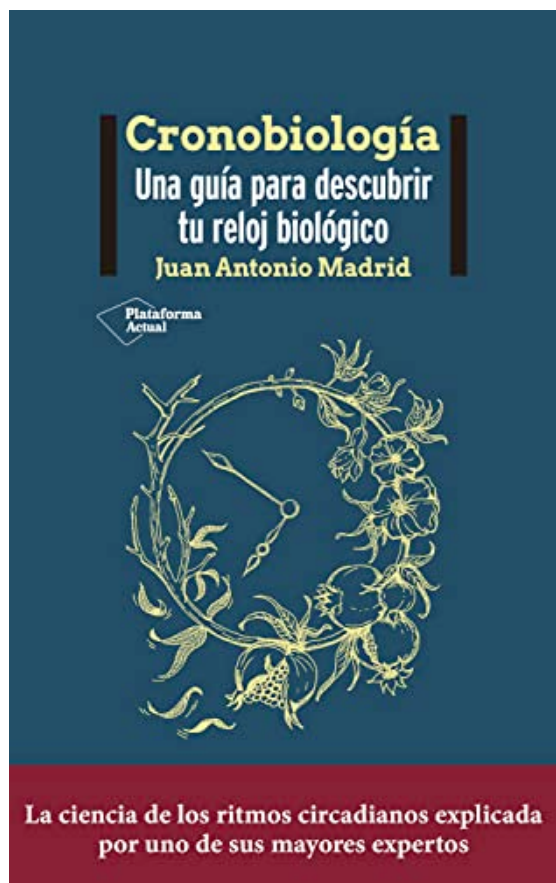


	Glucose/insulin	Blood pressure	A1C	Lipids	Physical function	Depression	Quality of life
SITTING/BREAKING UP PROLONGED SITTING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
STEPPING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
SWEATING (MODERATE-TO-VIGOROUS ACTIVITY)	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
STRENGTHENING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
ADEQUATE SLEEP DURATION	↓	↓	↓	↓	?	↓	↑
GOOD SLEEP QUALITY	↓	↓	↓	↓	?	↓	↑
CHRONOTYPE/CONSISTENT TIMING	↓	?	↓	?	?	↓	?

IMPACT OF PHYSICAL BEHAVIORS ON CARDIOMETABOLIC HEALTH IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES

Recommendation

5.55 Consider screening for sleep health in people with diabetes, including symptoms of sleep disorders, disruptions to sleep due to diabetes symptoms or management needs, and worries about sleep. Refer to sleep medicine and/or a qualified behavioral health professional as indicated. **B**



Treinta años, dos meses y un día podría ser el tiempo que ha pasado dormida una persona que acaba de cumplir 90 años

“La diferencia está en que durante el sueño vivimos hacia dentro, mientras que cuando estamos despiertos vivimos hacia fuera pero *ambas son formas reales de vida*”