



Terapia basada en incretinas

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Caso clínico

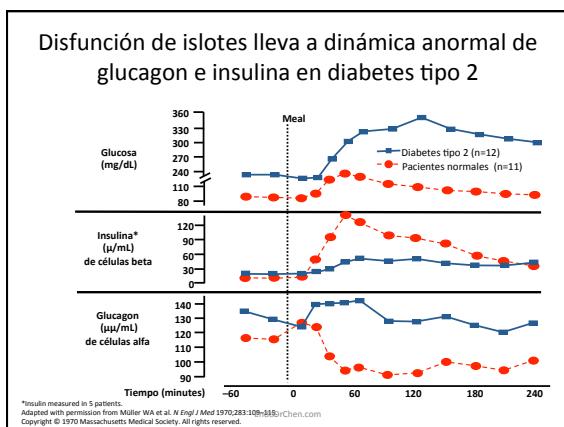
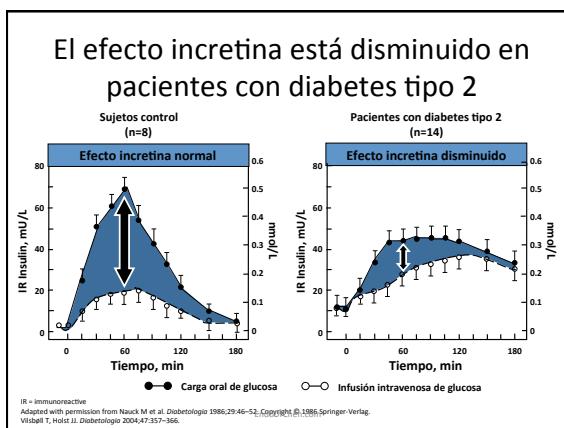
- Femenina de 58 años, con DM-2 diagnosticado hace unos 5 años.
- Tratamiento actual con metformin 500 mg tid
- Cursa asintomática. Peso 85 kg. Talla 160 cm.
- Presión arterial 130/80. No lesión de órgano blanco.
- Hba1c 7.8%. Tomó en alguna ocasión glibenclamida pero le dio hipoglicemias.
- Cuál opción terapéutica tenemos?

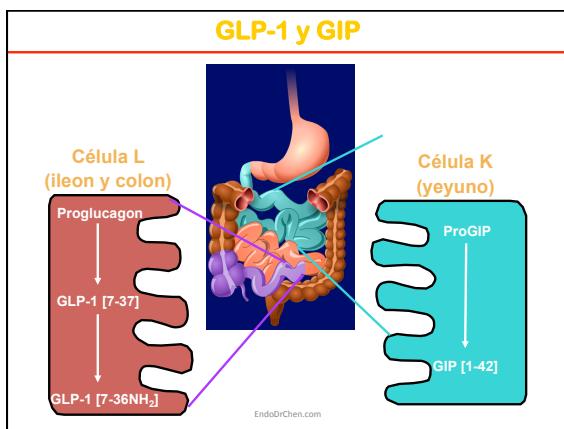
EndoDrChen.com

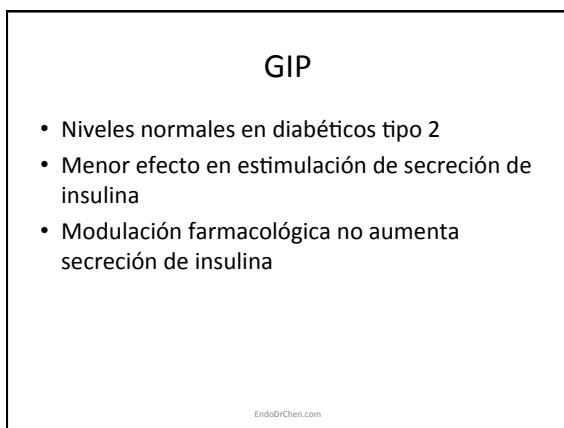
Agenda

- Efecto incretínico
- Inhibidores de DPP-4
- Análogos de GLP-1

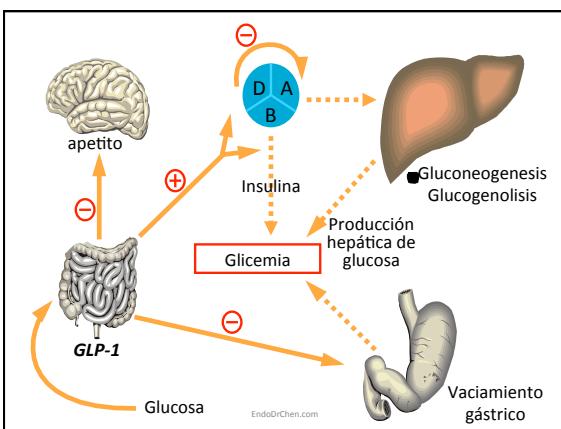
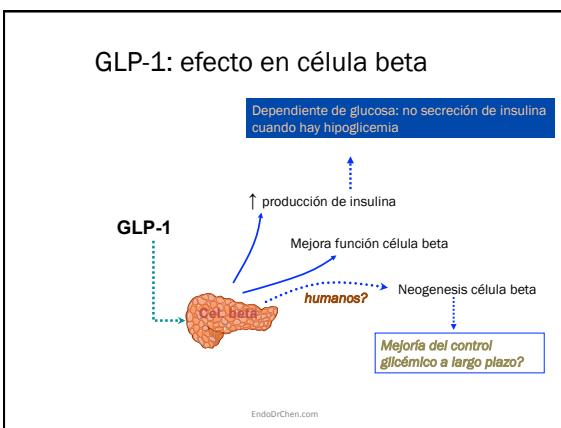
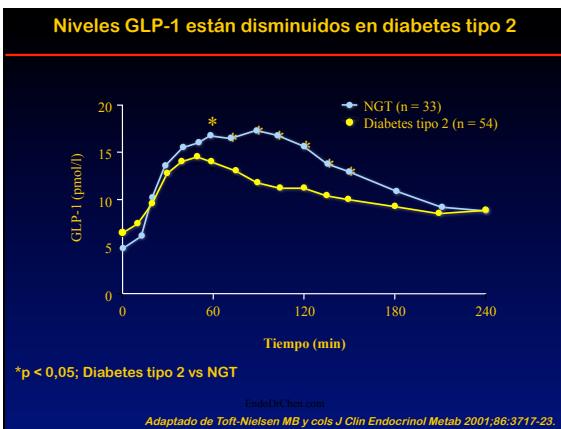
EndoDrChen.com



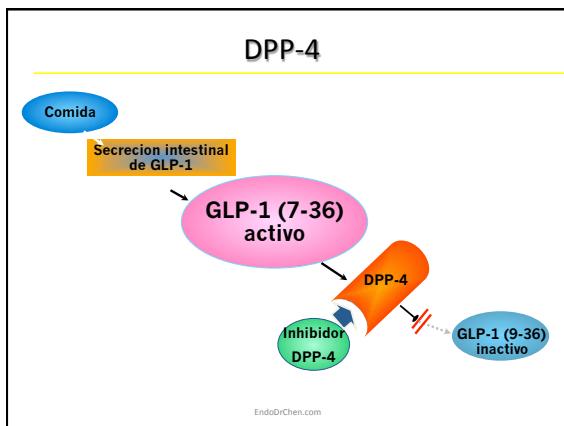


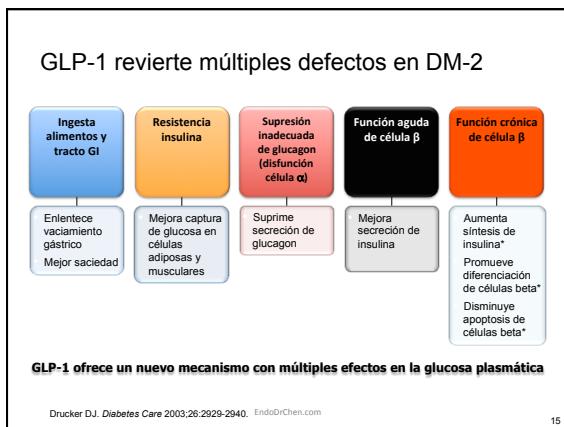










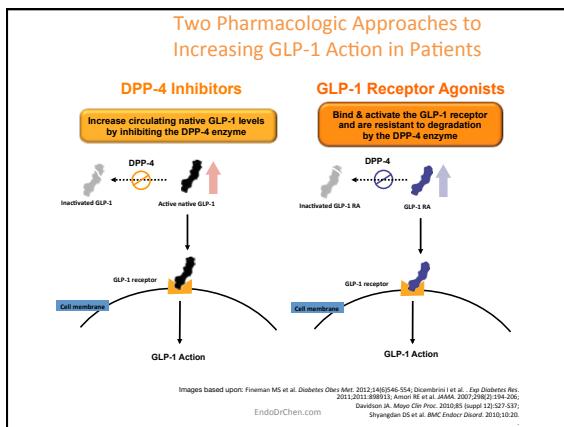




Beneficios vs otras terapias

- No hipoglicemias
- Pérdida o neutralidad sobre peso
- Efectos cardiovasculares
- Preservación de células beta

EndoDrChen.com



Terapia basada en incretinas

Inhibidores de DPP-4

- Sitagliptina
- Vildagliptina
- Linagliptina
- Saxagliptina
- Alogliptina

Análogos GLP-1

- Exenatide bid
- Liraglutide
- Exenatide semanal
- Lixisenatide
- Albiglutide
- Dulaglutide

EndoDrChen.com

INHIBIDORES DE DPP-4

EndoDrChen.com

Inhibidores de DPP-4

- Sitagliptina
 - Vildagliptina
 - Linagliptina
 - Saxagliptina
 - Alogliptin
- Hay alguna diferencia entre ellas?

EndoDrChen.com

Inhibidores de DPP-4

- Eficacia clínica:
 - No hay estudios comparativos directos
 - Comparaciones indirectas muestran eficacia similar
- Posología:
 - OD: sitagliptina, linagliptina, saxagliptina, alogliptina
 - Bid: vildagliptina
 - Por seguridad hepática en fase II
 - Semanal: omarigliptina

EndoDrChen.com

Diferencias cinéticas

- Inhibición del DPP-4
 - No relevante por tener vidas medias largas de inhibición
- Vía de eliminación
 - Renal: sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina
 - Reducir dosis 50% si AEC <50 cc/min
 - Hepático: linagliptina
 - No ajuste de dosis en insuficiencia renal
 - La ventaja se pierde en combinación con metformin

EndoDrChen.com

Diferencias cinéticas

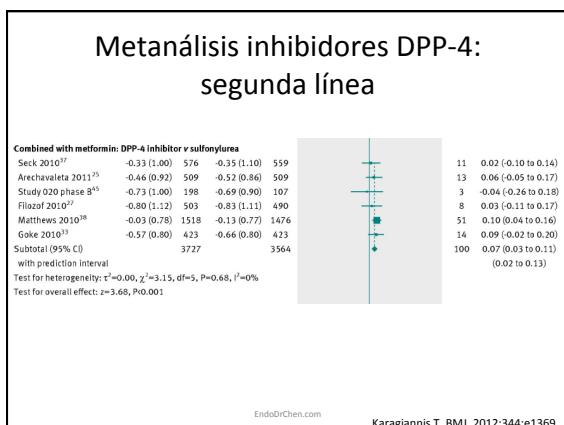
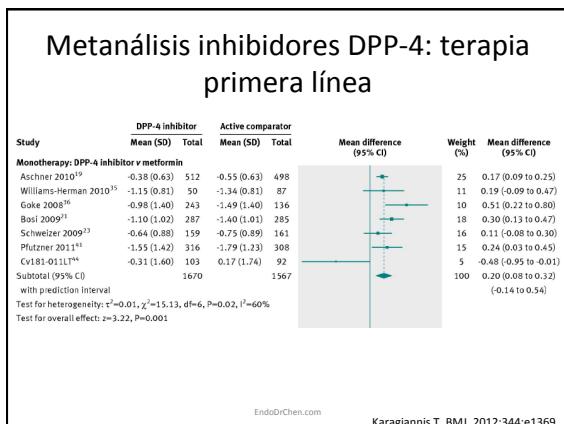
- Sustrato de citocromos:
 - CYP3A4: saxagliptina
 - Interacciones con inhibidores o inductores potentes como ketoconazole

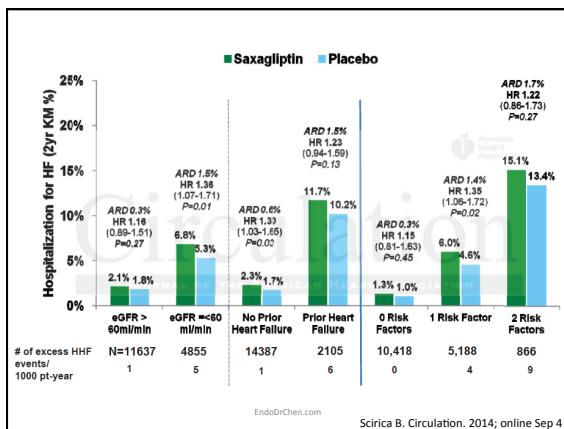
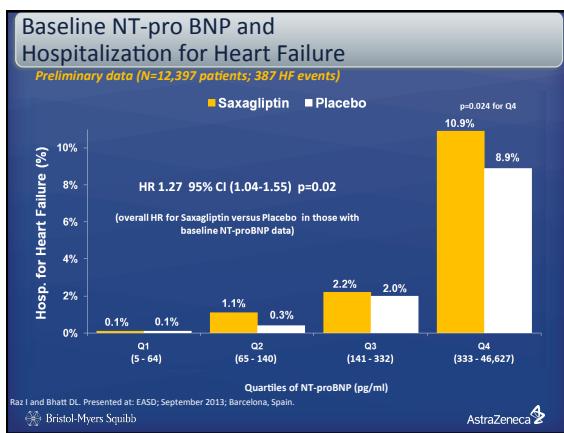
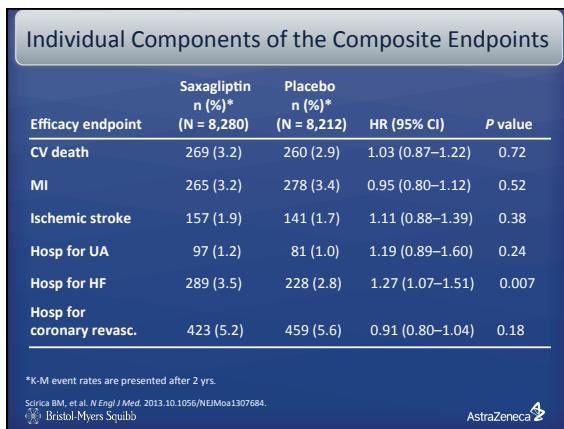
EndoDrChen.com

Otras diferencias

- Seguridad cardiovascular:
 - Estudios publicados: SAVOR, EXAMINE, TECOS
 - Todos los demás en curso
- Terapia combinada:
 - Metformin liberación rápida: sitagliptina, vildagliptina, linagliptina
 - Metformin XR: saxagliptina

EndoDrChen.com

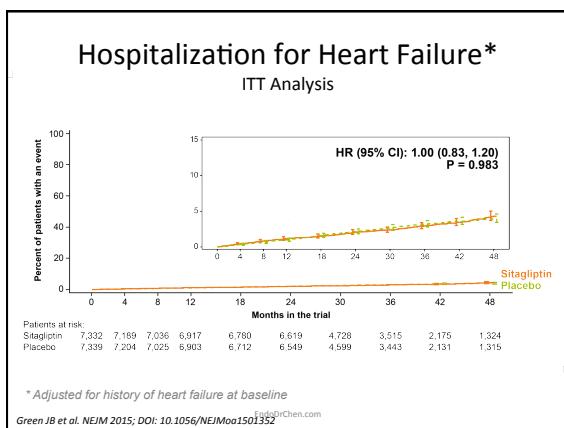




EXAMINE e ICC

- Análisis post hoc eliminando el punto final de muerte del punto primario
- HR de falla cardíaca 1.19 ($p = 0.22$)
- Consideraciones:
 - Cambiaron la definición de falla cardíaca
 - Análisis post hoc
- Cuando se combinan los datos de SAVOR y EXAMINE HR 1.24 (IC 1.07-1.45)

EndoDrChen.com
EASD Barcelona 2013



Eventos adversos

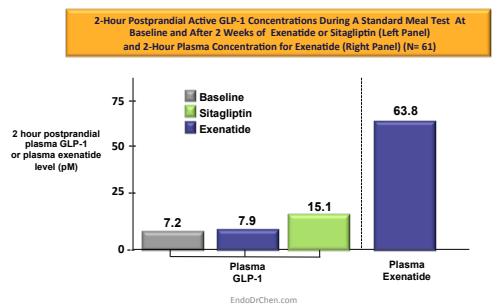
- Muy bien tolerados
- Sin efectos adversos gastrointestinales
- Sin hipoglicemias
- Seguridad pancreática, los estudios recientes descartan asociación con pancreatitis o cáncer de páncreas

EndoDrChen.com

ANÁLOGOS DE GLP-1

EndoDrChen.com

GLP-1 RA Plasma Levels are Much Higher Than GLP-1 Levels Achieved with a DPP-4 Inhibitor



Cómo podemos diferenciar los análogos de GLP-1?

- Estructura química
- Duración de acción
- Sitio de acción

EndoDrChen.com

Estructura química

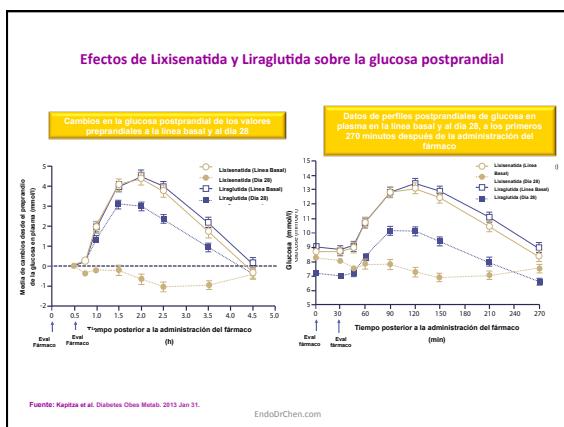
Basado en GLP-1 nativo	Basado en exendin-4
<ul style="list-style-type: none"> Liraglutide Albiglutide dulaglutide 	<ul style="list-style-type: none"> Exenatide bid Exenatide LAR lixisenatide

EndoDrChen.com

Sitio de acción

Glicemias postprandiales	Glicemias ayunas
<ul style="list-style-type: none"> Exenatide bid lixisenatide 	<ul style="list-style-type: none"> Exenatide LAR Liraglutide Albiglutide

EndoDrChen.com



Análogos GLP-1: monoterapia

	Exenatide bid ¹	Exenatide semanal ²	Liraglutide ³	Lixisenatide ⁴
HbA1c basal (%)	7.8 ± 1.0	8.2 ± 1.0	8.3 ± 1.1	7.98 ± 0.9
Duración de DM (años)	2 ± 3	7 ± 5	5.3 ± 5.1	1.4 (0.2-21.5)
Duración del estudio	24 semanas	3 años	52 semanas	12 semanas
Reducción de HbA1c	0.9 ± 0.1	1.4 ± 0.08	1.6 ± 0.15%	0.54 ± 0.05
% HbA1c <7%	46%	50%	62%	52%
Reducción en peso (kg)	3.1 ± 0.3	2.3 ± 0.6	2.26 kg	2 (no dif con placebo)
Síntomas GI	10% (náuseas)	18.6% (náusea)	51%	32.5%

1. Moretto TJ. Clin Ther. 2008;30:1448

EndoDrChen.com

3. Garber A. Lancet. 2009;373:473

2. McConnell L. Diab Metab Synd Obes. 2013;6:31

4. Fonseca VA. Diabetes Care. 2012;35:1225

Análogos GLP-1: agregado a metformin

	Exenatide bid ¹	Exenatide semanal ²	Liraglutide ³	Lixisenatide ⁴
HbA1c basal (%)	8.02 ± 0.8	8.3 ± 1.1	8.3 ± 1.1	8.03 ± 0.8
Duración de DM (años)	6.8 ± 4.9	8.0 ± 6.0	5.3 ± 5.1	6.8 ± 5.5
Duración del estudio	24 semanas	84 semanas (extensión)	52 semanas	24 semanas
Reducción de HbA1c	0.96 ± 0.05	1.2 ± 0.1	0.71 ± 0.09	0.79 ± 0.05
% HbA1c <7%	49.8%	44.6%	51%	48.5%
Reducción en peso (kg)	3.98 ± 0.23	2.1 kg	2.26 kg	2.96 ± 0.23
Síntomas GI	50.6%	44.6%	51%	43.1%

1. Rosenstock J. Diabetes Care. 2013;36:2945

EndoDrChen.com

3. Garber A. Lancet. 2009;373:473

2. Diamant M. Diabetes Care. 2012;35:683

Análogos GLP-1: agregado a insulina

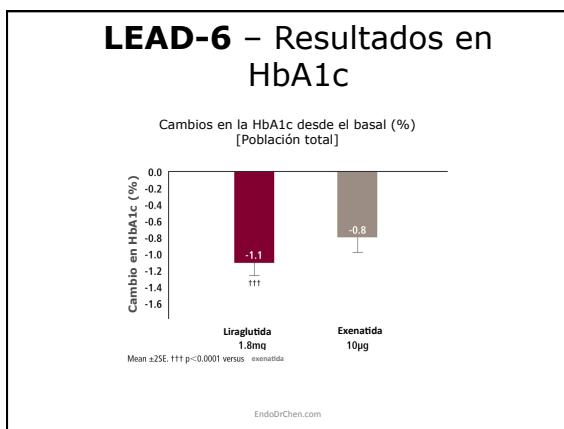
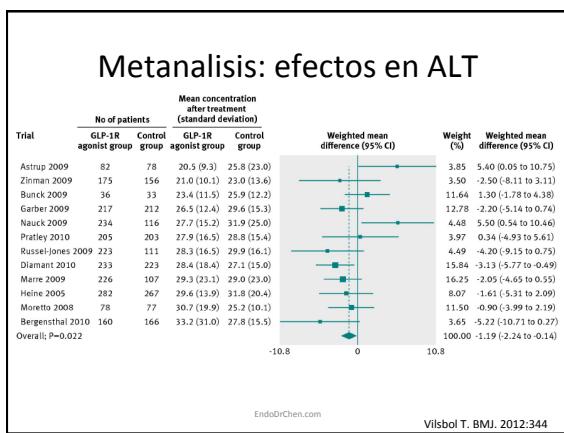
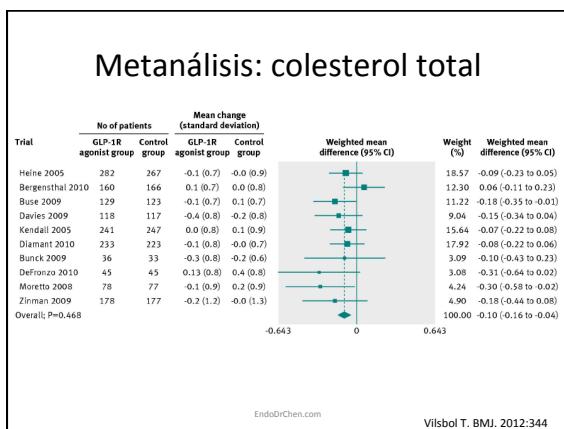
	Exenatide bid ¹	Exenatide semanal	Liraglutide ²	Lixisenatide ³
HbA1c basal (%)	8.32 ± 0.35	NA	8.2 ± 0.7	8.4%
Duración de DM (años)	12 ± 7	NA	8.6 ± 5.8	12.5 ± 7
Duración del estudio	30 semanas	NA	24 semanas	24 semanas
Reducción de HbA1c	0.69% (IC 0.46-0.93)	NA	0.52% (IC 0.36-0.68)	0.4% (IC 0.6-0.2%)
% HbA1c <7%	60%	NA	43%	28.3%
Reducción en peso (kg)	1.8 (1.1-2.5)	NA	0.79 (0.08-1.49)	1.3 (1.8-0.7)
Síntomas GI	41% (Náusea)	NA	14.1%	40.2%

1. Buse JB. Ann Intern Med. 2011;154:103

EndoDrChen.com

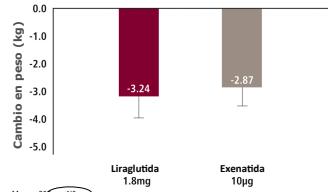
3. Riddle MC. Diabetes Care. 2013;36:2489

2. DeVries JH. Diabetes Care. 2012;35:1446



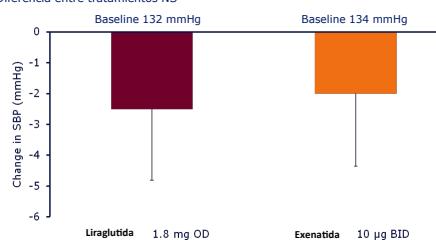
LEAD-6 cambios en el peso corporal

¹ Cambio en peso corporal desde el basal (Kg) [Población total]



EndoDrChen.com

Diferencia entre tratamientos NS



Mean (2SE)
Buse et al. Lancet 2009; DOI:10.1016/S0140-6736(09)60659-0 (LEAD-6)



ELIXA: Cardiovascular Outcomes for Lixisenatide Vs Placebo

No increased risk for lixisenatide vs placebo for:

Primary composite outcome: CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, hospitalization for UA	Lixisenatide 13.4% HR=1.02 (95% CI: 0.89-1.17)	Placebo 13.2%
Primary outcome plus hospitalization for heart failure	HR=0.97 (95% CI: 0.85-1.10)	
Hospitalization for heart failure	HR=0.96 (95% CI: 0.75-1.23)	
All-cause mortality	HR=0.94 (95% CI: 0.78-1.13)	

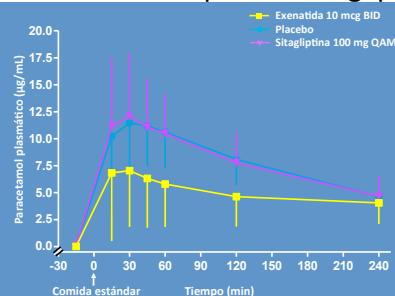
ELIXA: Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With Lixisenatide
HR=hazard ratio

EndoDrChen.org Reffert MA, et al. Presented at the American Diabetes Association 76th Scientific Sessions, June 5-9, 2015, Boston, Massachusetts.

ANÁLOGOS GLP-1 VS IDPP-4 EN MONOTERAPIA

EndoDrChen.com

El vaciamiento gástrico fue más lento con exenatida que con sitagliptina



Pacientes con DMT2; población evaluable, $n = 61$ en todos los grupos de tratamiento; media \pm desviación estándar (DE); el paracetamol fue administrado inmediatamente antes de una comida estándar. DeFronzo RA, et al. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2943-2952

Exenatida redujo la ingesta media de calorías

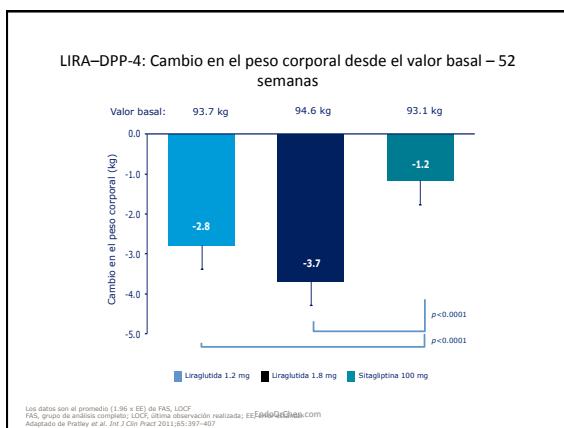
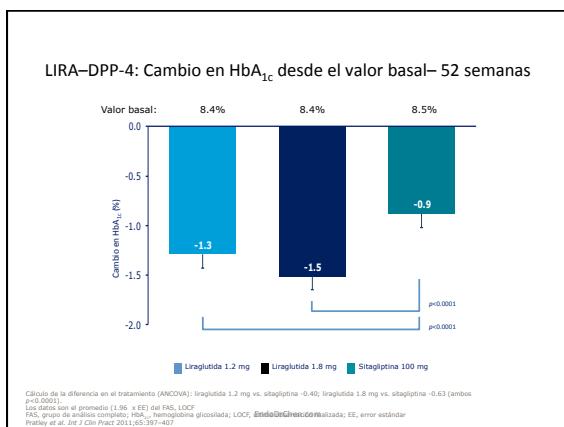


- Exenatida redujo la ingesta de calorías, incrementó la saciedad, y redujo el hambre durante una comida a voluntad

Pacientes con D2T; cohorte evaluable de alimentación a voluntad; $n=25$; los datos son medios $\text{LS} \pm \text{SE}$; kcal indica kilo-calorías

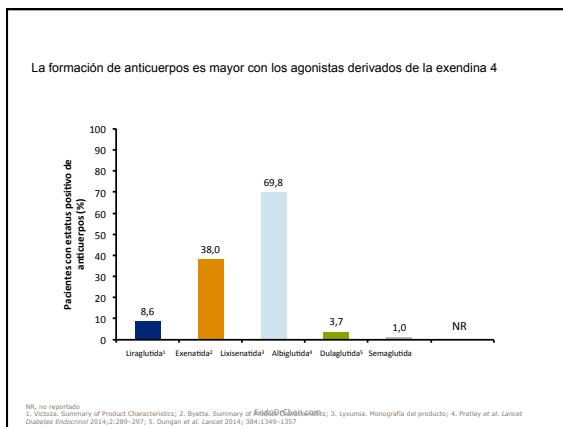
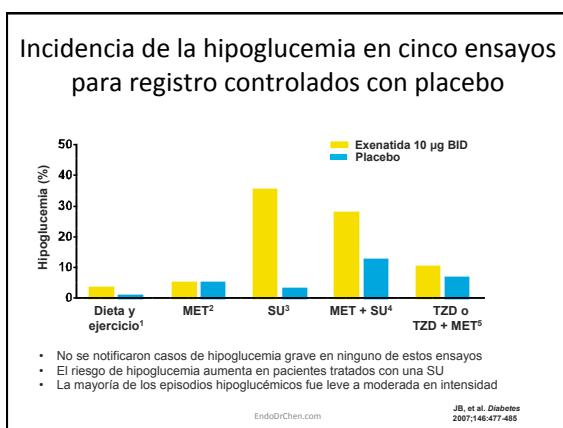
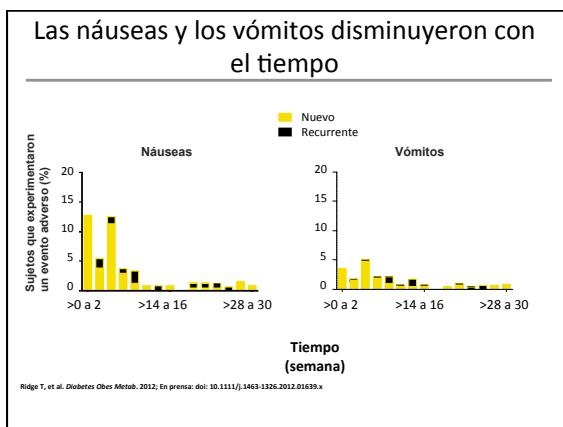
1. Datos de archivo, Amylin Pharmaceuticals, Inc; 2. DeFrönzo RA; et al. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2943-2952;

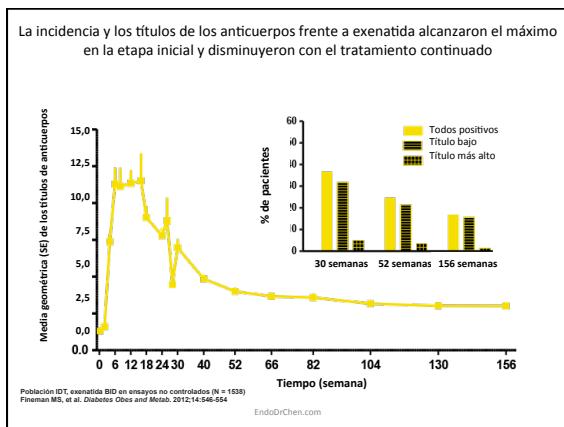
3. MacConell L, et al. *Obesity* 2006;14(Suppl 3):S294 (abstract 844-P)



PERFIL DE SEGURIDAD

EndoOriChen.com





	Inhibidores de DPP-4	Análogos de GLP-1
Eficacia en reducción de Hba1c	✓✓✓	✓✓✓
Reducción de eventos cardiovasculares	-	?
Mejoría en parámetros intermedios cardiovasculares	-	✓✓
Falla cardíaca	X?	✓?
Sostenibilidad del control glicémico	✓	✓✓✓
Tolerabilidad	✓✓✓	✓
Pérdida de peso	✓	✓✓✓

EndoDrChen.com

Diferencias entre las terapias basadas en incretinas

Análogos de GLP-1

- Más potente en reducción de Hba1c
- Pérdida de peso
- Mejoría perfil de lípidos y presión arterial
- Náuseas y vómitos como efecto adverso
- Administración parenteral
- Sostenibilidad control a largo plazo

Inhibidores de DPP-4

- Menos potentes en reducción de Hba1c
- Neutro en peso
- Neutro en presión arterial y perfil de lípidos
- Muy bien tolerados
- Administración vía oral
- No sostienen control a largo plazo

EndoDrChen.com

Conclusiones

- Los inhibidores DPP-4 son un grupo homogéneo efectivo y muy bien tolerado
- Los análogos de GLP-1 son más potentes que los inhibidores de DPP-4 en reducción de Hba1c y además logran pérdida de peso y mejoría otros parámetros cardiovasculares
- Pueden ser utilizados en todo el espectro de la diabetes tipo 2
- Efecto adverso principal náuseas y vómitos

EndoDrChen.com

Caso clínico

- Femenina de 58 años, con DM-2 diagnosticado hace unos 5 años.
- Tratamiento actual con metformin 500 mg tid
- Cursa asintomática. Peso 85 kg. Talla 160 cm.
- Presión arterial 130/80. No lesión de órgano blanco.
- Hba1c 7.8%. Tomó en alguna ocasión glibenclamida pero le dio hipoglícemias.
- Cuál opción terapeútica tenemos?

EndoDrChen.com

Preguntas...

chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com

EndoDrChen.com
