



Eficacia y seguridad de 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

Conflictos de interés

- He recibido honorarios por conferencias, advisory board y/o investigación clínica de:
 - Astra Zeneca
 - Novartis Pharma Logistics Inc
 - Novartis Oncology
 - Novo Nordisk
 - Merck Sharp & Dohme
 - Roche
 - Glaxo SmithKline
 - Sanofi Aventis
 - Boehringer
 - Organon
 - Abbott Nutrición

EndoDrChen.com

Cuál ha sido la promesa de las incretinas?

- Eficacia para reducir Hba1c
 - Por supuesto! Son antidiabéticos
- Efectos extraglicémicos
 - Perfil de lípidos, presión arterial
 - Diferencias en efectos entre análogos GLP-1 e I-DPP4
 - Peso
 - Mejoría en función cardíaca
 - El santo grial en DM... Preservación de células beta

EndoDrChen.com

EFICACIA

EndoDrChen.com

EVENTOS CARDIOVASCULARES

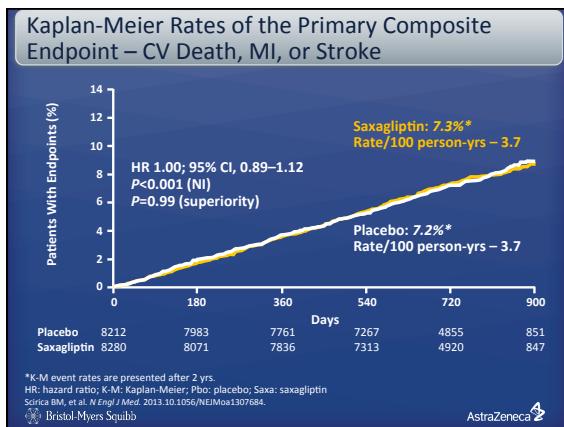
EndoDrChen.com

Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes
Recorded in Patients With Diabetes Mellitus—
Thrombolysis in Myocardial Infarction
(SAVOR-TIMI) 53 Study

Confidential. For Internal Use Only. Not to be shared outside of the BMS/AZ Alliance Diabetes Collaborative Teams. Any potential promotional messaging/product claims are subject to regulatory review and approval and local promotional practices and policies.



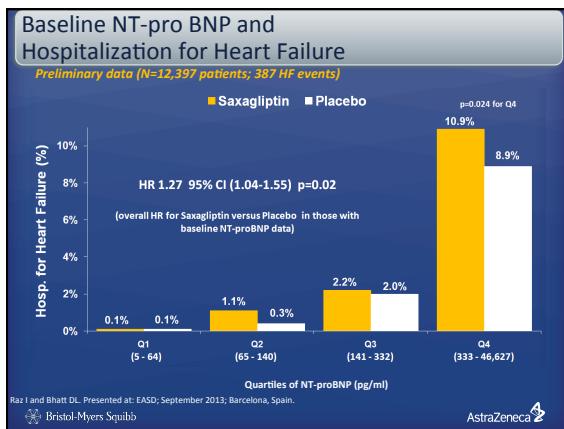
AstraZeneca

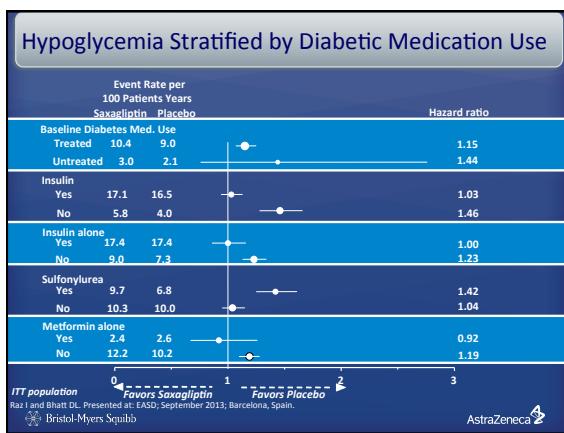
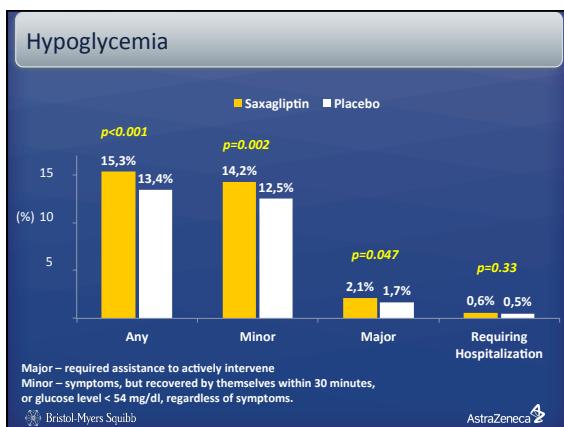


Individual Components of the Composite Endpoints

Efficacy endpoint	Saxagliptin n (%) (N = 8,280)	Placebo n (%) (N = 8,212)	HR (95% CI)	P value
CV death	269 (3.2)	260 (2.9)	1.03 (0.87–1.22)	0.72
MI	265 (3.2)	278 (3.4)	0.95 (0.80–1.12)	0.52
Ischemic stroke	157 (1.9)	141 (1.7)	1.11 (0.88–1.39)	0.38
Hosp for UA	97 (1.2)	81 (1.0)	1.19 (0.89–1.60)	0.24
Hosp for HF	289 (3.5)	228 (2.8)	1.27 (1.07–1.51)	0.007
Hosp for coronary revasc.	423 (5.2)	459 (5.6)	0.91 (0.80–1.04)	0.18

*K-M event rates are presented after 2 yrs.
Sorica BM, et al. *N Engl J Med*. 2013;305(10):1056–1066. NEJMoa1307684.
Bristol-Myers Squibb AstraZeneca





ORIGINAL ARTICLE

Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes

William B. White, M.D., Christopher P. Cannon, M.D., Simon R. Heller, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Richard M. Bergenfelz, M.D., George L. Bakris, M.D., Alfonso T. Perez, M.D., Penny R. Fleck, M.B.A., Cyrus R. Mehta, Ph.D., Stuart Kupfer, M.D., Craig Wilson, Ph.D., William C. Cushman, M.D., and Faiez Zannad, M.D., Ph.D., for the EXAMINE Investigators*

Endocrinol. 2013;124(10):2533-2540.

End Point	Placebo (N = 2679)	Alogliptin (N = 2701)	Hazard Ratio for Alogliptin Group (95% CI)	P Value ^a
no. (%)				
Primary end point ^t	316 (11.8)	305 (11.3)	0.96 (≤1.16) [‡]	0.32
<hr/>				
Components of primary end point				
Death from cardiovascular causes	111 (4.1)	89 (3.3)	0.79 (0.60–1.04)	0.10
Nonfatal myocardial infarction	173 (6.5)	187 (6.9)	1.08 (0.88–1.33)	0.47
Nonfatal stroke	32 (1.2)	29 (1.1)	0.91 (0.55–1.50)	0.71
Principal secondary end point [§]	359 (13.4)	345 (12.7)	0.95 (≤1.14) [‡]	0.26
<hr/>				
Other end points				
Death from any cause	173 (6.5)	153 (5.7)	0.88 (0.71–1.09)	0.23
Death from cardiovascular causes [¶]	130 (4.9)	112 (4.1)	0.85 (0.66–1.10)	0.21

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

VIVIDD

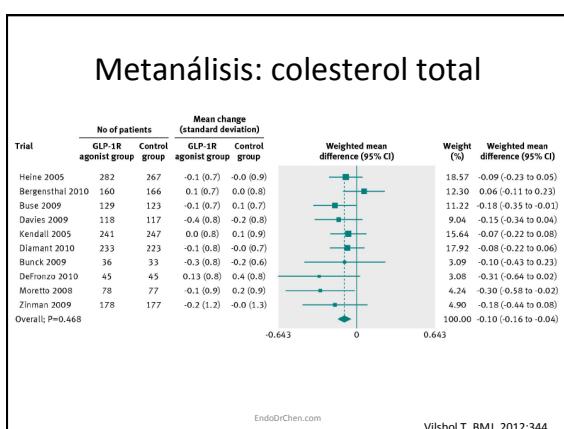
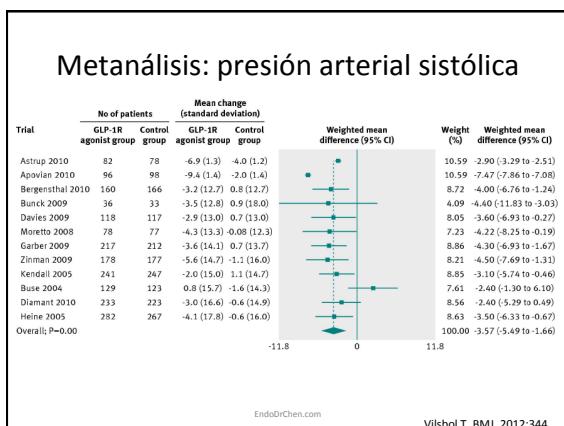
- Vildagliptin in ventricular dysfunction diabetes trial
- Estudio de no inferioridad en 254 pacientes con ICC, NYHA I-III
- Aumento en volumen ventricular izquierdo telediastólico y volumen telesistólico

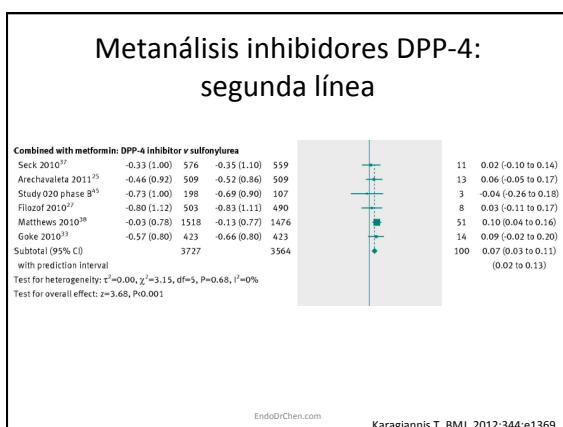
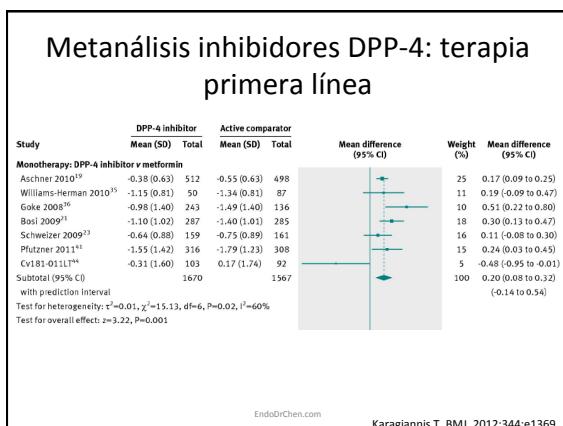
EndoDrChen.com

Análogos GLP-1

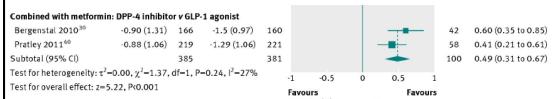
- No hay estudios aleatorizados controlados publicados con análogos de GLP-1
- Están en marcha

EndoDrChen.com





Metanálisis inhibidores DPP-4: segunda línea



EndoDrChen.com

Karagiannis T. BMJ. 2012;344:e1369

Network metanálisis de terapia segunda línea

Agente	HbA1c (95% IC)
Inhibidores-glucosidasa	0,66 (0,42-0,90)
Sulfonilureas	0,82 (0,70-0,95)
Glinidas	0,71 (0,43-1,01)
Glitazonas	0,82 (0,66-0,98)
Inhibidores de DPP-4	0,69 (0,61-0,79)
Análogos GLP-1	1,02 (0,86-1,17)
Insulina Basal	0,88 (0,56-1,21)
Insulina Bifásica	1,07 (0,69-1,46)

EndoDrChen.com

Liu SC. Diab Obes Metab. 2012;14:810

USO EN TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO?

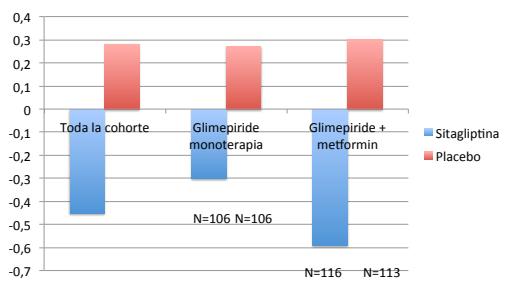
EndoDrChen.com

Metanálisis: eficacia luego de metformin más SU

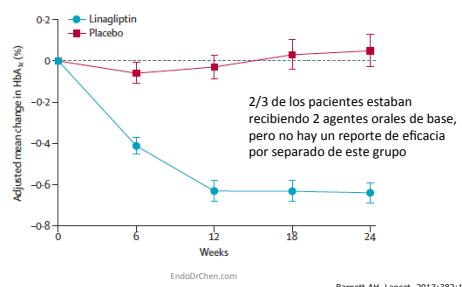
Hemoglobin A _{1c} change from baseline (%)			
Treatment (compared with placebo + Met + SU)	Studies	Direct estimate, WMD (95% CI)	MTC estimate MD (95% CrI)
Basal insulin + Met + SU	2 ^{14,48}	-1.22 (-2.33 to -0.10)	-1.17 (-1.57 to -0.81)
Biphasic insulin + Met + SU	NA	NA	-1.10 (-1.59 to -0.67)
TZD + Met + SU	2 ^{13,35}	-1.16 (-1.36 to -0.96)	-0.96 (-1.35 to -0.59)
DPP-4 + Met + SU	1 ³¹	-0.89 (-1.11 to -0.66)	-0.89 (-1.51 to -0.26)
AG inhibitor + Met + SU	3 ^{12,24,30}	-0.43 (-0.72 to -0.14)	-0.46 (-0.96 to 0.03)
GLP-1 + Met + SU	2 ^{14,48}	-0.96 (-1.14 to -0.89)	-1.06 (-1.45 to -0.69)
IAsp + Met + SU	NA	NA	-1.01 (-1.71 to -0.35)
Meglitinide + Met + SU	NA	NA	-0.18 (-2.08 to 1.71)
No. of RCTs included in MTC	21 RCTs ^{23,27,28,30,32-35,38,40-44,48,50,51,53-55,57}		
meta-analysis			

EndoDrChen.com
McIntosh B. Open Medicine. 2012;6(2):e62

Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin



Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial



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 ¹
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%

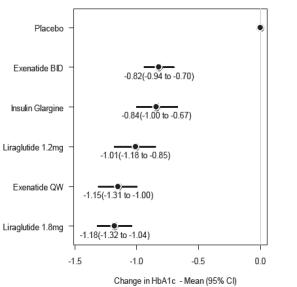
1. Buse JB. Ann Intern Med. 2011;154:103

EndoDrChen.com

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

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

Network metanálisis: reducción Hba1c



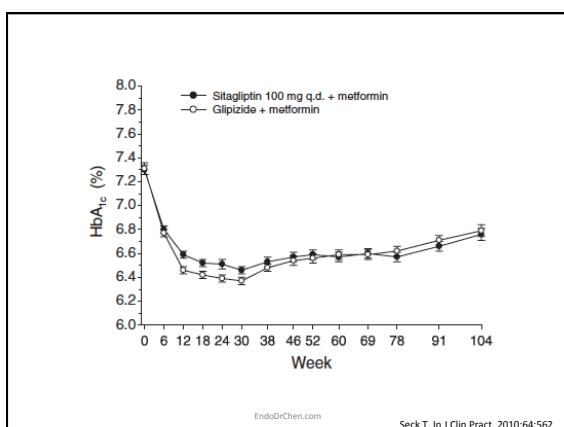
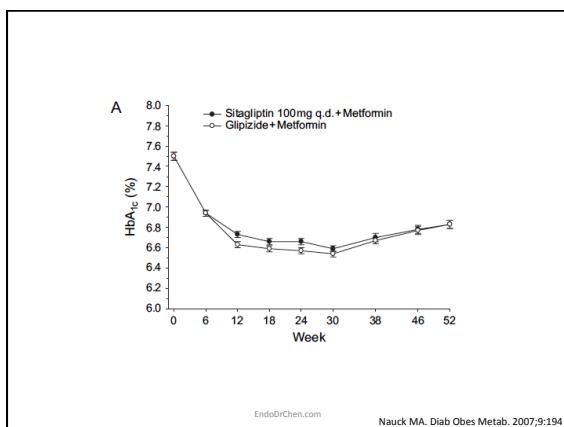
EndoDrChen.com

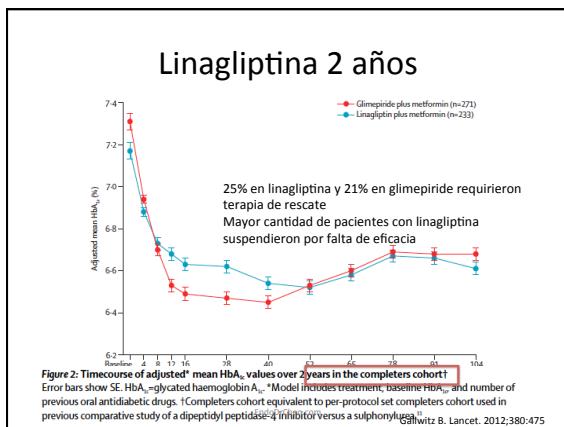
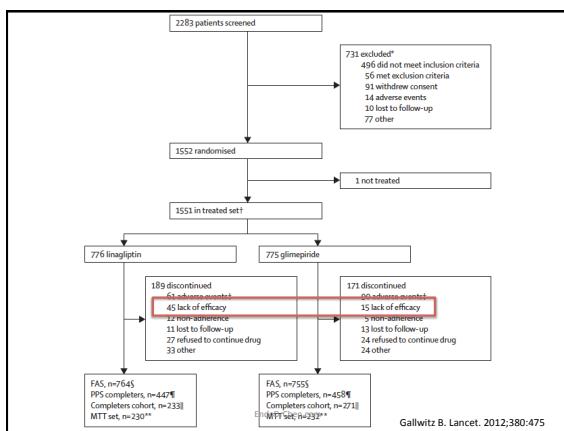
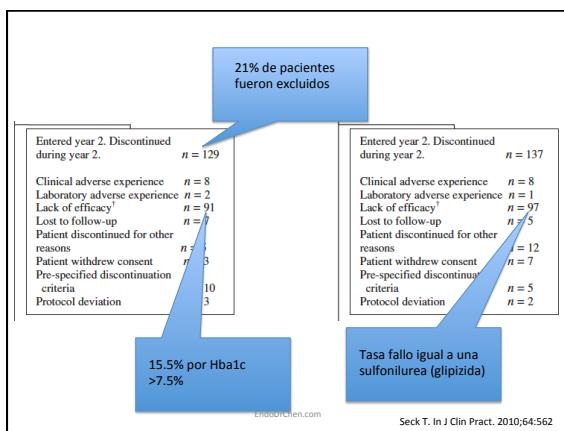
Scott DA. ISPOR 2011.

SOSTENIBILIDAD CONTROL A LARGO PLAZO

EndoDrChen.com

Characteristic	Sitagliptin 100 mg 0.4 + metformin		Glipizide + metformin	
	(N = 588)	(N = 584)	(N = 588)	(N = 584)
Age (years)	56.8 (9.3)	56.6 (9.8)		
Sex, n (%)				
Male	336 (57.1)	358 (61.3)		
Female	252 (42.9)	226 (38.7)		
Race, n (%)				
Caucasian	432 (73.5)	434 (74.3)		
Black	41 (7.0)	35 (6.0)		
Hispanic	43 (7.3)	46 (7.9)		
Asian	50 (8.6)	49 (8.4)		
Other	22 (3.7)	20 (3.4)		
Body weight (kg)	89.5 (17.4)	89.7 (17.5)		
Body mass index (kg/m ²)	31.2 (6.0)	31.3 (5.2)		
Duration of diabetes mellitus (years)	6.5 (6.1)	6.2 (5.4)		
Use of OHA at screening, n (%)				
Dual therapy	177 (30.1)	159 (27.2)		
Monotherapy	386 (65.6)	397 (68.0)		
Absence	25 (4.3)	28 (4.8)		
HbA _{1c} , % (range)	7.7 (0.9) (6.1–11.0)	7.6 (0.9) (5.8–10.5)		
HbA _{1c} distribution at baseline, n (%)				
HbA _{1c} < 8%	375 (64.0)	381 (65.5)		
HbA _{1c} ≥ 8 to <9%	151 (25.8)	141 (24.2)		
HbA _{1c} ≥ 9%	60 (10.2)	60 (10.3)		
FPG (mmol/l)	9.2 (2.3)	9.1 (2.3)	Nauck MA. Diab Obes Metab. 2007;9:194	





	Linagliptin	Glimepiride	Difference (linagliptin-glimepiride)		
			Adjusted* mean (SE %)	CI mean (SE %)	p value
HbA_{1c} in full analysis set (LOCF)					
n	764	755
Mean at baseline (SE, %)	7.69% (0.03)	7.69% (0.03)
Change from baseline					
Mean (SE, %)	-0.21% (0.03)	-0.41% (0.03)
Adjusted* mean (SE, %)	-0.16% (0.03)	-0.36% (0.03)	0.20% (0.05)	0.09-0.30†	0.0004‡
HbA_{1c} in PPS completers (OC)					
n	477	458
Mean at baseline (SE, %)	7.43% (0.04)	7.53% (0.04)
Change from baseline					
Mean (SE, %)	-0.37% (0.04)	-0.61% (0.04)
Adjusted* mean (SE, %)	-0.35% (0.04)	-0.53% (0.04)	0.17% (0.05)	0.07-0.28†	0.0001‡
HbA_{1c} in the completers cohort					
n	233	271
Mean at baseline (SE, %)	7.17% (0.04)	7.31% (0.04)
Change from baseline					
Adjusted* mean (SE, %)	-0.56% (0.03)	-0.63% (0.03)	0.08% (0.04)	0.00-0.15§	0.0468¶

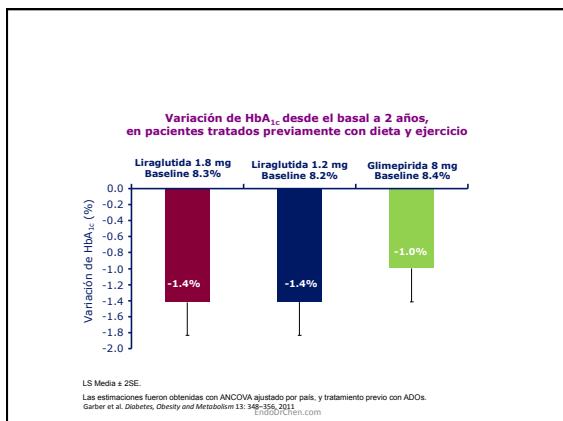
HbA_{1c}=glycated haemoglobin A_{1c}. LOCF=last observation carried forward. PPS=per-protocol set. OC=observed cases.
*Model includes treatment, baseline HbA_{1c}, and number of previous oral antidiabetic drugs. †97.5% CI. ¶p<0.0125, one-sided. §95% CI. ¶p<0.05, two-sided.

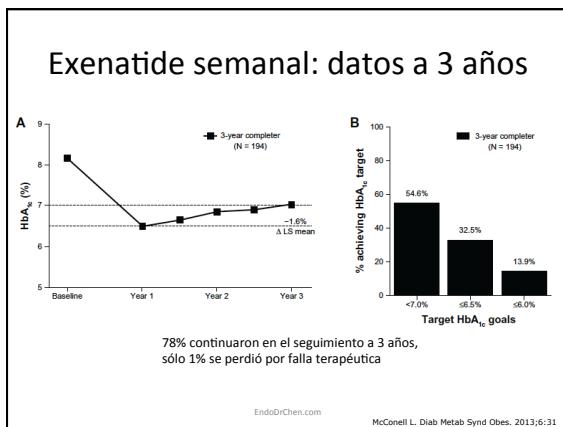
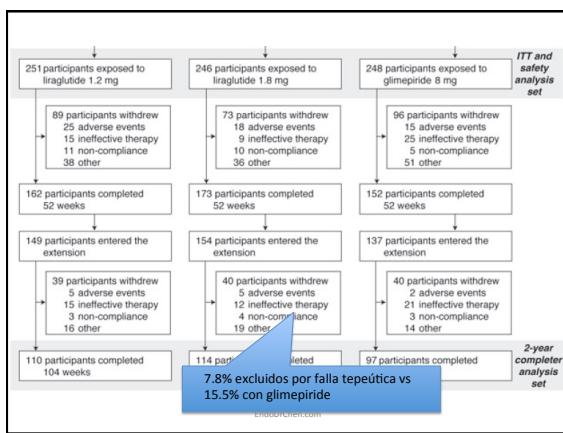
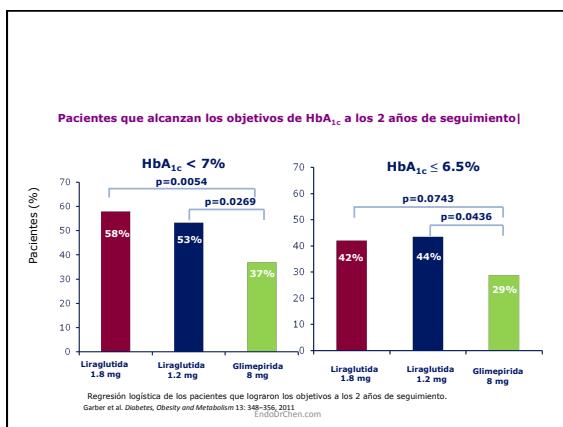
EndoDrChen.com Gallwitz B. Lancet. 2012;380:475

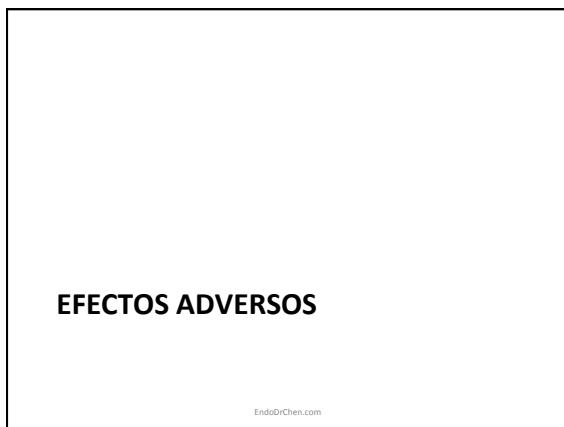
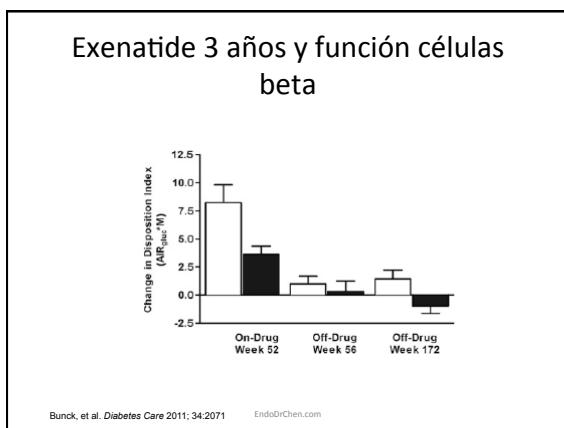
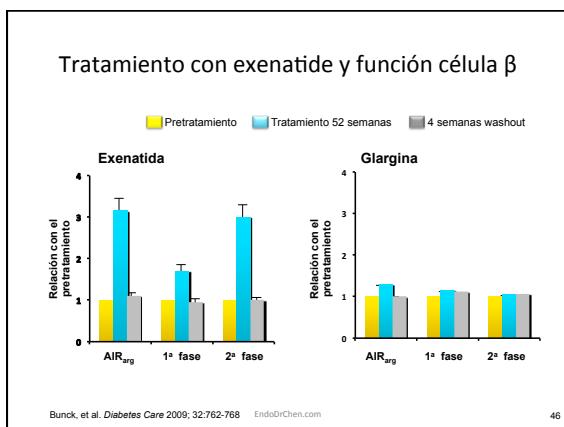
Sostenibilidad control

- Preservación de células beta demostrado en modelos animales con análogos de GLP-1
- Los niveles de GLP-1 alcanzados con inhibidores de DPP-4 probablemente no sean suficientes para alterar la historia natural de la enfermedad
- No tenemos evidencia que comparado con SU tengamos mejor sostenibilidad del control a largo plazo

EndoDrChen.com







SEGURIDAD PANCREATICA Y ONCOLÓGICA

EndoDrChen.com

Pancreatitis

- SAVOR y EXAMINE evaluaron de forma prospectiva y de manera predefinida la incidencia de pancreatitis. No diferencias significativas.
- EMEA y FDA se pronunciaron en cuanto a seguridad en riesgo de pancreatitis
- No hay datos suficientes para afirmar que hay aumento en riesgo de cáncer de páncreas

EndoDrChen.com

Liraglutida y carcinoma medular de tiroides

The diagram illustrates the distribution of GLP-1 receptors on C-cells in rodent and human thyroids. In rodents, numerous small dots representing receptors are scattered across the surface of many C-cells. A callout box states: "En roedores, la densidad de células C es >45 veces la de los humanos". Below this, another box notes: "Los roedores tienen más receptores de GLP-1 sobre la superficie celular (1600–13,000/C-cell). En humanos, los receptores de GLP-1 raramente son detectables (0–105/C-cell)".

Roedores

Humanos

receptor de GLP-1

célula C

En roedores, la densidad de células C es >45 veces la de los humanos

Los roedores tienen más receptores de GLP-1 sobre la superficie celular (1600–13,000/C-cell). En humanos, los receptores de GLP-1 raramente son detectables (0–105/C-cell)

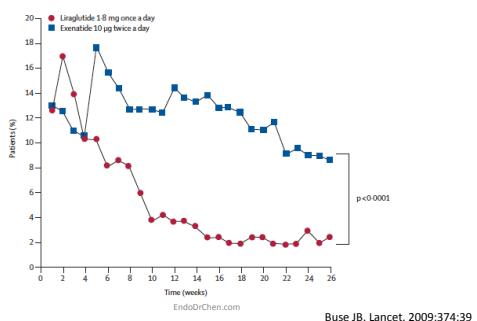
Bjerre Knudsen et al. *Endocrinology* 2010;151:1473–86

EndoDrChen.com

SEGURIDAD: NÁUSEAS

EndoDrChen.com

Incidencia de náuseas



Buse JB. Lancet. 2009;374:39

SON TODAS LAS TERAPIAS BASADAS EN INCRETINAS IGUALES?

EndoDrChen.com

Inhibidores de DPP-4

- Cómo se pueden diferenciar?
- Farmacocinética
 - Excreción renal con todos los agentes renales excepto linagliptina
 - Interacciones con citocromos: saxagliptina
- Farmacodinamia: no mucha diferencia
- Seguridad: no mucha diferencia. Pancreatitis sitagliptina? Elevación transaminasas vildagliptina?

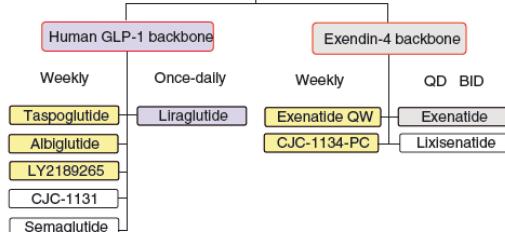
EndoDrChen.com

Diferencias entre inhibidores de DPP-4

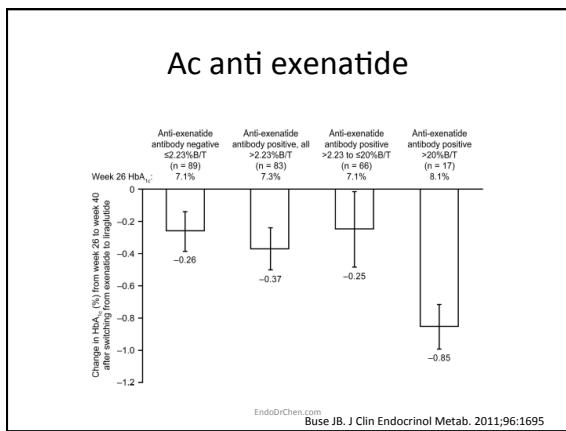
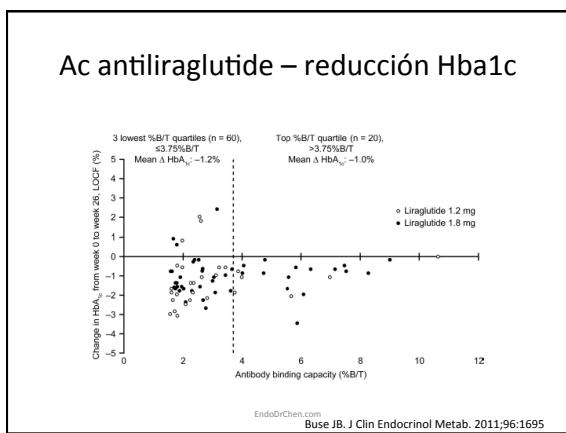
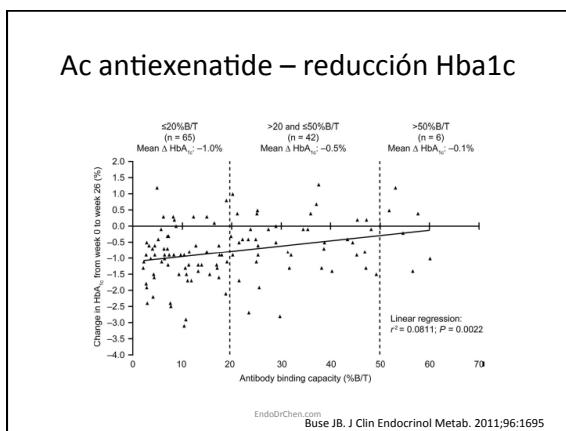
- En la práctica clínica, realmente no hay mucha diferencia y no hay un claro factor diferenciador para escoger entre los diferentes agentes
- Únicamente tener cuidado con AEC y ajustar la dosis en caso necesario

EndoDrChen.com

GLP-1 receptor agonists SC administered peptides



EndoDrChen.com



Lixisenatide

- 56-60% a las 12 semanas
- 70% a las 24 semanas tienen Acs positivos contra exenatide
 - 70% por debajo del nivel de cuantificación
- No diferencias en EAs entre los que tienen o no Acs
- Estudios a corto plazo al parecer indican que no hay diferencia en eficacia si hacen Acs

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

EndoDrChen.com

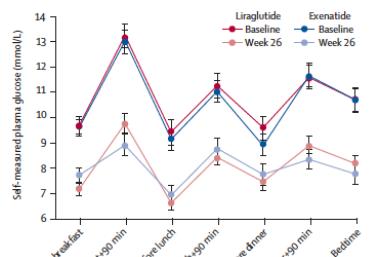
2. Fonseca VA. Diabetes Care. 2012;35:1225

Exenatide semanal

- Extensión a 84 semanas mostró que los pacientes con Acs:
 - Títulos altos (10%): $-0.44 \pm 0.21\%$
 - Títulos bajos (33%): $-1.20 \pm 0.12\%$
 - Títulos negativos (53%): $-1.25 \pm 0.11\%$

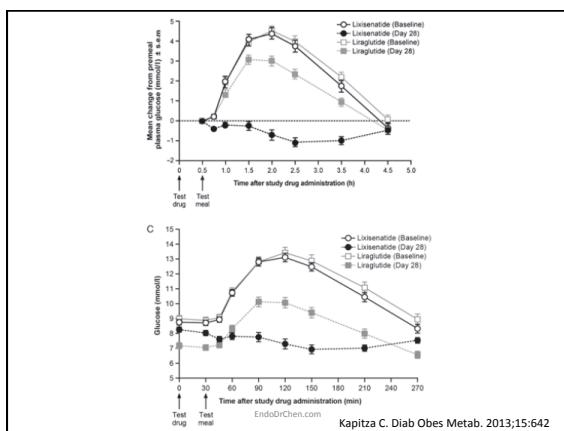
EndoDrChen.com

Perfil de glicemias



EndoDrChen.com

Buse JB. Lancet. 2009;374:39



Diferencias entre análogos GLP-1

- Hay diferencias en pérdida de peso, náuseas
- Los de acción prolongada tienden a actuar más sobre glicemia en ayunas y los de acción corta sobre postprandiales. Lixisenatide a pesar de ser una vez al día actúa más en postprandiales
- Menos náuseas con liraglutide
- Antigenicidad

EndoDrChen.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

**X CONGRESO
ENDOCRINOLOGÍA**

Centroamérica y el Caribe

28 al 30 de agosto, 2014

INCLUYE:
Certificado de participación
Acceso a las charlas expuestas
Almuerzos y refrigerios los tres días
Actividad social

HORARIO:
De 7:30 a.m. - 4:00 p.m.

TRAMITE DE APROACION
15 créditos de recertificación emitidos por la EMC del Colegio de Médicos
Interés Nacional e Institucional por la COSS

BANCO DE PAGO:
Banco de Costa Rica
Colones: 001-0293956-8
Cuenta Cliente: 15201001029395683

Dólares: 001-0293954-1
Cuenta Cliente: 15201001029395418

Asociación Pro Estudio de la Diabetes,
Endocrinología y Metabolismo
Cédula Jurídica: 5-002 53 30 02

DIRIGIDO A:
Cuerpo médico
Profesionales afines a la salud
Estudiantes

PRECIO:
\$ 225 antes del 16 de julio, 2014
\$ 250 Inscripción

Metamorfosis por la salud...

INSCRIBASE A: endocrinocr2014@medicos.cr

Tel: 2487 4318

ASOCIACIÓN PRO ESTUDIO DE LA DIABÉTIS, ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Preguntas...

chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com

EndoDrChen.com