



Análogos de GLP-1 en el espectro de la diabetes tipo 2

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
 - Abbott Nutrición
 - Novartis Pharma Logistics Inc
 - Novartis Oncology
 - Novo Nordisk
 - Merck Sharp & Dohme
 - Roche
 - Glaxo SmithKline
 - Sanofi Aventis
 - Boehringer
 - Organon

EndoDrChen.com

Agenda

- Por qué los efectos de análogos GLP-1
- Diferencias entre los análogos de GLP-1
- Análogos de GLP-1 en
 - Naïve
 - 1 agente oral
 - 2 agentes oral
 - Combinado con insulina

EndoDrChen.com

Pregunta #1

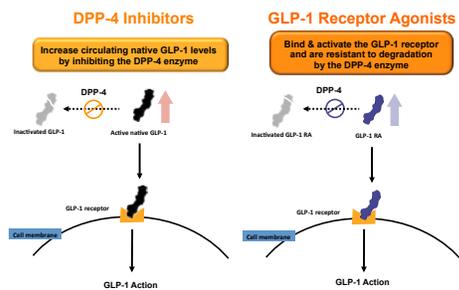
- Comparado con los inhibidores de DPP-4, los análogos de GLP-1...
1. Son igual de efectivos pero con más efectos adversos
 2. Son más efectivos en reducción de Hba1c con más efectos adversos
 3. Son menos efectivos pero producen pérdida de peso

EndoDrChen.com

SON IGUALES TODAS LAS TERAPIAS BASADAS EN INCRETINAS? ANÁLOGOS GLP-1 VS IDPP-4

EndoDrChen.com

Two Pharmacologic Approaches to Increasing GLP-1 Action in Patients



Images based upon: Fineman MS et al. Diabetes Obes Metr. 2012;14(10):946-954; Dicembrini I et al. Exp Diabetes Res. 2011;2011:288915; Aronoff RS et al. JAMA. 2007;298(2):194-206; Davidson JA. Mayo Clin Proc. 2010;85 (suppl 1):S27-S37; Shingleton SS et al. BMC Endocr Disord. 2005;5:20.

EndoDrChen.com

Pregunta #2

- En relación a los análogos de GLP-1...
1. Todos tienen el mismo perfil farmacológico
 2. Todos actúan sobre glicemias postprandiales
 3. Tienen vida media diferentes
 4. Todas las anteriores son correctas

EndoDrChen.com

ANÁLOGOS GLP-1: SON TODOS IGUALES?

EndoDrChen.com

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

- Liraglutide
- Albiglutide
- dulaglutide

Basado en exendin-4

- Exenatide bid
- Exenatide LAR
- lixisenatide

EndoDrChen.com

Sitio de acción

Glicemias postprandiales

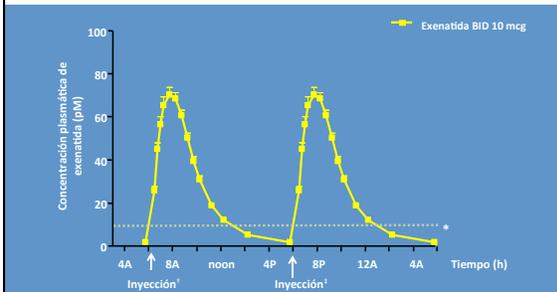
- Exenatide bid
- lixisenatide

Glicemias ayunas

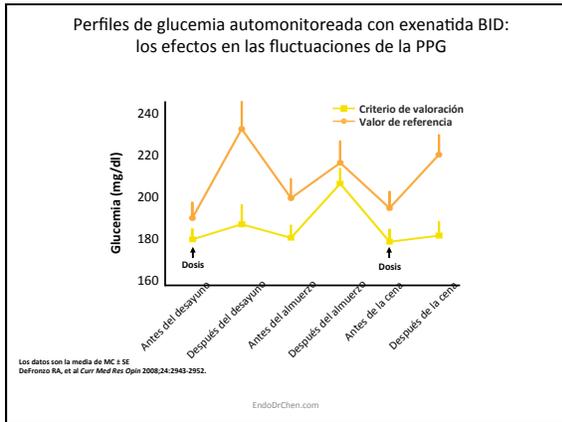
- Exenatide LAR
- Liraglutide
- Albiglutide

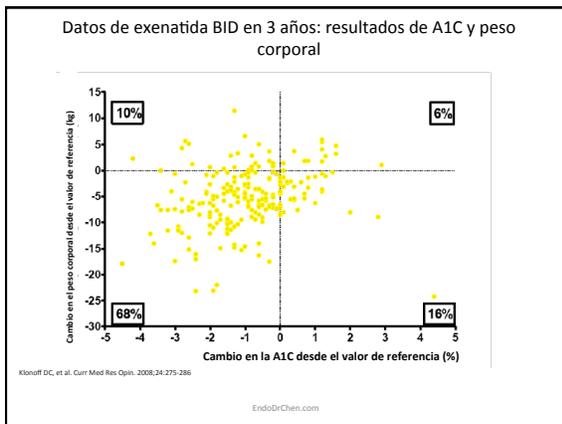
EndoDrChen.com

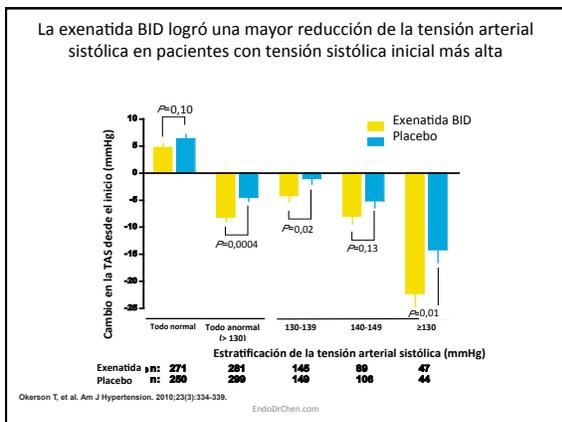
Perfil farmacocinético de Exenatida BID

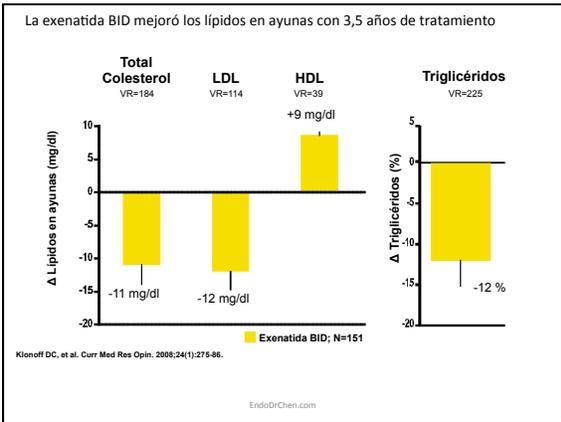


Los datos son medias geométricas ± EE. *Concentración efectiva mínima; ¹Primera inyección de exenatida dos veces al día; ²Segunda inyección de exenatida dos veces al día (10/11/2011).
Blasi E, et al. J Clin Pharmacol 2005;45:570-577; Datos de archivo, Amylin Pharmaceuticals, LLC









ANÁLOGOS GLP-1 MÁS AGENTES ORALES

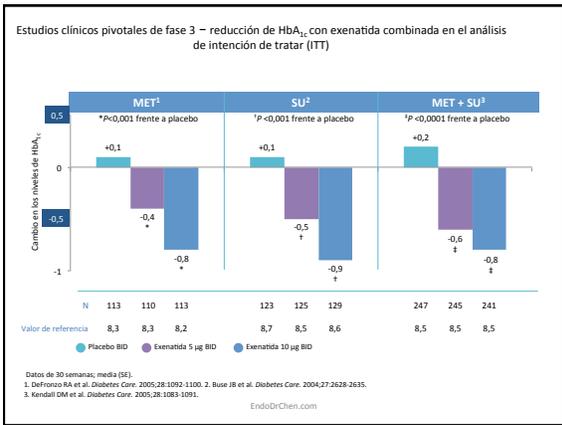
EndoDrChen.com

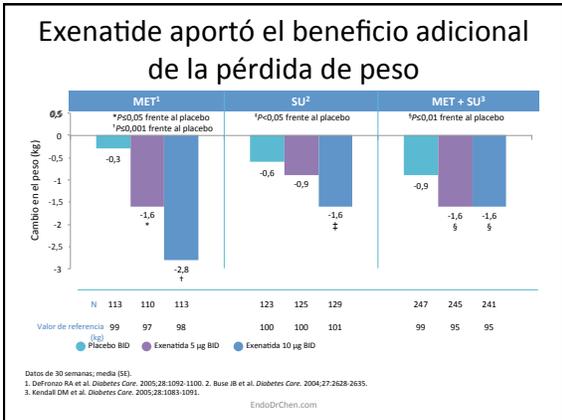
EXENATIDE VS SITAGLIPTINA EN MONOTERAPIA

EndoDrChen.com

EXENATIDE MÁS AGENTES ORALES

EndoDrChen.com





Decisión clínica

- Si no alcanzo la meta de Hba1c después de 2 agentes orales (metformin +SU), mi elección sería:

1. Insulina basal
2. Inhibidor de DPP-4
3. Análogo GLP-1
4. Pioglitazon
5. Insulina premezcla

EndoDrChen.com

Pregunta #3

- Comparado con el uso de insulina basal...
1. Análogos de GLP-1 son menos efectivos
 2. Análogos de GLP-1 producen más hipoglicemia
 3. Análogos de GLP-1 logra buen control sin hipoglicemia y sin aumento de peso

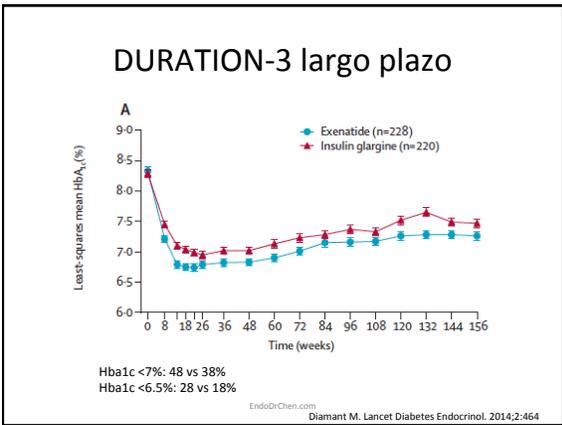
EndoDrChen.com

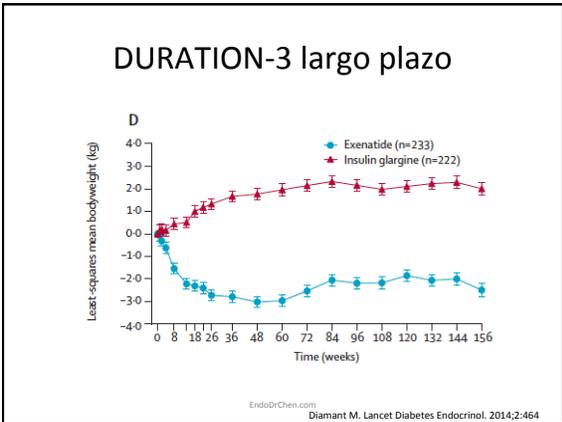
ANÁLOGOS GLP-1 VS INSULINA BASAL

EndoDrChen.com

ESTUDIOS A LARGO PLAZO CON EXENATIDE LAR VS INSULINA BASAL

EndoDrChen.com





Pregunta #4

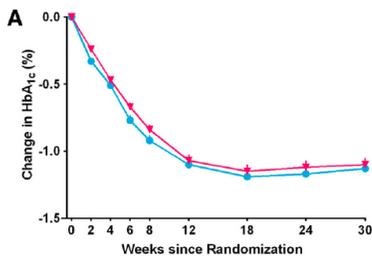
- Después de falla a antidiabéticos orales más insulina basal, la siguiente opción terapéutica es:
 1. Análogo GLP-1
 2. Bolos de insulina
 3. Inhibidores de DPP-4
 4. Inhibidores de SGLT-2

EndoDrChen.com

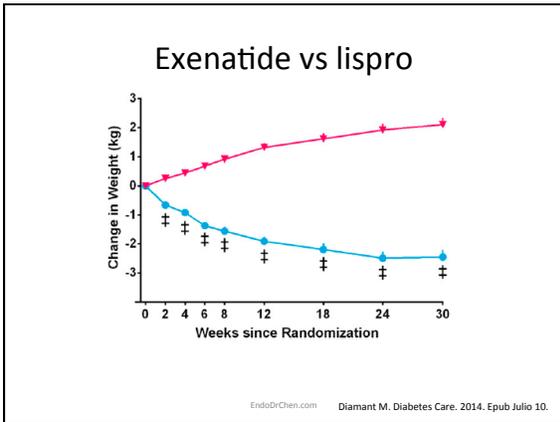
ANÁLOGOS GLP-1 VS INSULINA BOLOS

EndoDrChen.com

Exenatide vs lispro

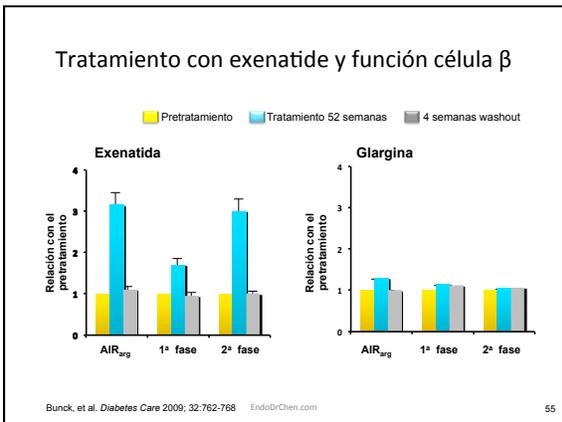


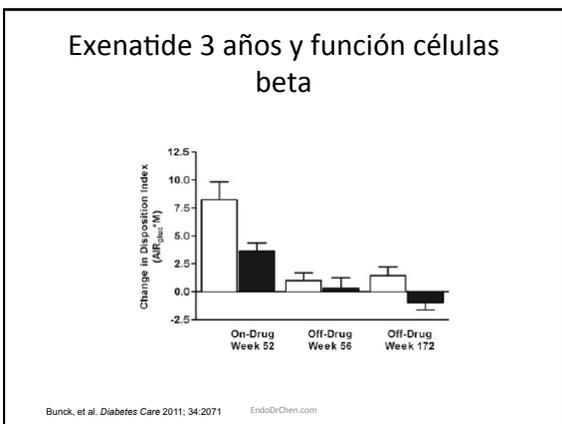
EndoDrChen.com Diamant M. Diabetes Care. 2014. Epub Julio 10.



- ### Exenatide vs lispro
- 22% con Acs positivos para exenatide
 - No diferencias en eficacia ni seguridad
 - Hipoglicemias:
 - Menores: 30% exenatide y 41% lispro
 - Confirmados no nocturnos: 15% exe y 34% lispro
 - Nocturnos: 25% exe y 27% lispro
- EndoDrChen.com Diamant M. Diabetes Care. 2014. Epub Julio 10.







Agregar GLP1RA a insulina

Citation	Treatment duration	Background treatment*	Randomly assigned treatment	HbA1c (%)		Body Wt (kg)		Δ Insulin dose (total daily)	
				BE	Δ	BE	Δ	BE	Δ
GLP-1 receptor agonist added to insulin									
Buse et al. [52]	30 weeks	InsGlar ± MET ± PIO	EXEN (N=138) PIO (N=123)	8.32	11.7	95.4	11.8	49.5 U	113 U
				8.50	11.0	93.4	11.0	47.4 U	120 U
Simo et al. [53]	24 weeks	SU + BasalIns†	1133 (N=154) PIO (N=157)	8.54	10.77	65.9	10.4	24.9 U	11.39 U
				8.52	10.11	65.6	10.1	24.1 U	10.11 U

EndoDrChen.com

Agregar insulina a GLP1RA

Citation	Treatment duration	Background treatment*	Randomly assigned treatment	HbA1c (%)		Body Wt (kg)		Δ Insulin dose (total daily)	
				BL	Δ	BL	Δ	BL	Δ
Insulin added to GLP-1 receptor agonist									
Riddle et al. [54]	24 weeks	MET + EXEN	EXEN + InsGlar (N=17)	7.8	-1.35	NR	+0.4	NR	0.50 U/kgd
			PIOJ+ InsGlar (N=17)	10.5	NR	NR	+4.1	NR	0.56 U/kgd
Blevins et al. [55]	24 weeks	EXEN + MET ± SU or	InsGlar (N=168)	8.2	-1.4	102.3	+0.7	NR	38 U/d
Arakaki et al. [56]		EXEN + MET ± PIO	ILPS (N=171)	8.2	-1.2	101.6	+0.3	NR	31 U/d
deVries et al. [57]†	26 weeks	MET + LIRA	InsDet (N=162)	7.6	-10.5	96.0	+0.2	NA	
			<Control> (N=161)		+0.02	95.3	+1.0		
Bain et al. [58]†	52 weeks	MET + LIRA	InsDet (N=130)	7.6	-10.5	NR	+0.1	NA	
			<Control> (N=92)		+0.01	NR	+1.0		

EndoDrChen.com

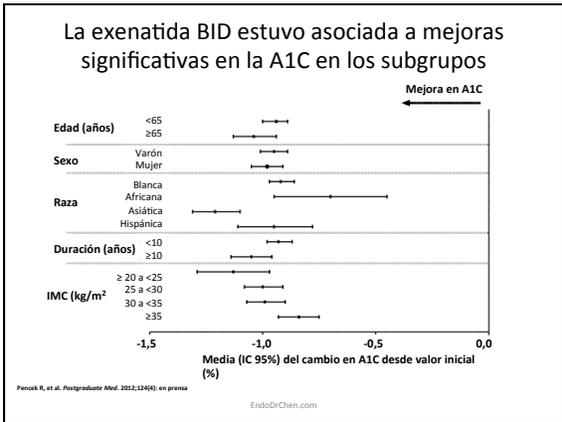
Pregunta #5

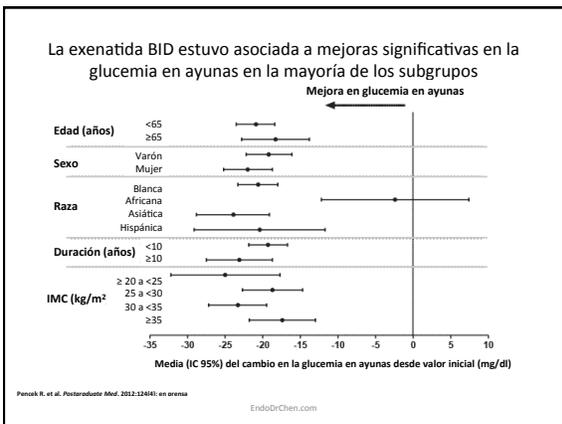
- Los análogos de GLP-1 son más efectivos en...
1. Paciente de recién diagnóstico
 2. Paciente más joven
 3. Paciente más obeso
 4. Todas las anteriores son correctas

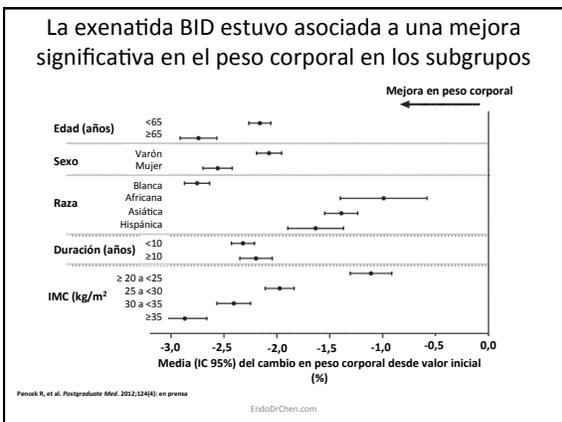
EndoDrChen.com

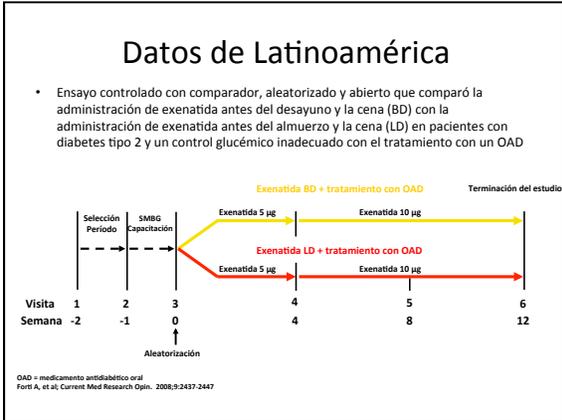
EN QUÉ PACIENTES SON MÁS EFECTIVOS LOS ANÁLOGOS GLP-1?

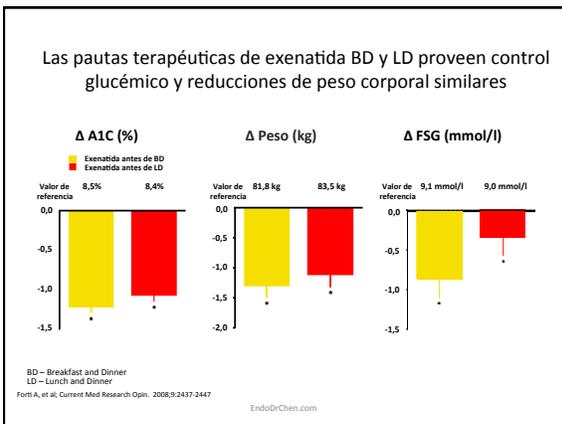
EndoDrChen.com

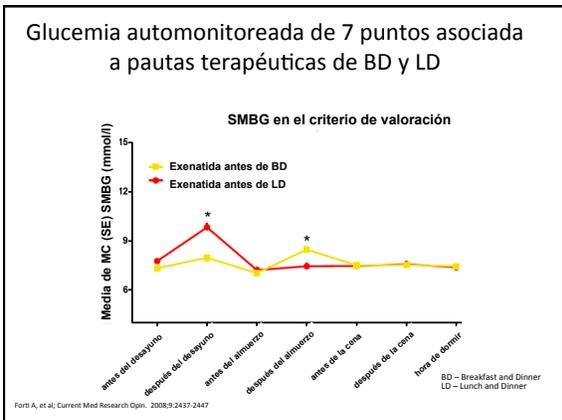












Pregunta #6

- En relación a efectos adversos de análogos de GLP-1
- 1. hay una clara asociación con pancreatitis y cáncer de páncreas
- 2. Las náuseas tienden a mejorar a través de las semanas
- 3. Está contraindicado en pacientes con tiroidopatía

EndoDrChen.com

PERFIL DE SEGURIDAD

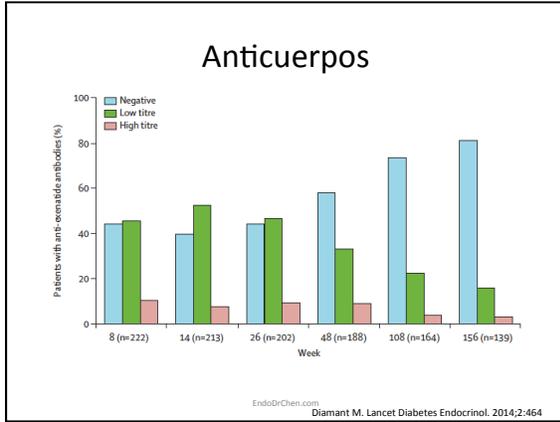
EndoDrChen.com

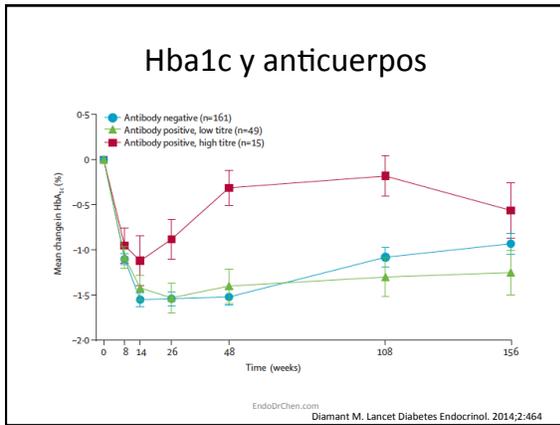
Eventos adversos en estudios clínicos de exenatida BID

Evento adverso	Monoterapia con exenatida BID n= 155	Exenatida BID con MET y/o una SU n= 963	Exenatida BID con una TZD n= 121
Náuseas	8%	44%	40%
Vómitos	4%	13%	13%
Diarrea	1%	13%	6%
Sensación de temblor	-	9%	-
Mareos	1%	9%	-
Cefalea	4%	9%	6%
Dispepsia	3%	6%	7%

Exenatida BID (5 µg y 10 µg); MET, metformina; SU, sulfonilurea; TZD, tiazolidinediona
Población por intención de tratar (ITT). Incidencia general *p<0.001.
Moretto T, et al. Clin Ther. 2008;30:1449-1460. Datos archivados en Amylin Pharmaceuticals, LLC; Exenatida BID [Prescribing Information], San Diego, CA: Amylin Pharmaceuticals, LLC; 2011

EndoDrChen.com





Medscape Medical News
FDA Sides With EMA on Incretin Diabetes Drugs
 Megan Brooks
 August 01, 2013

5 comments

EDITORS' RECOMMENDATIONS

- EU Agency Has No New Concerns on Incretin Diabetes Drugs**
- Pancreatic Cancer and Incretins: No Signal as Yet at NIDDK**
- BMJ Digs Deep Into Incretins and Pancreatic Cancer Debate**

DRUG & REFERENCE INFORMATION
 Diabetic Lumbosacral Plexopathy

The US Food and Drug Administration (FDA) agrees with the European Medicines Agency (EMA) that available data do not confirm recent concerns over an increased risk for pancreatic side effects with glucagonlike peptide-1 (GLP-1)-based diabetes therapies, a spokeswoman for the FDA told *Medscape Medical News* today.

The EMA announced their conclusions, based on the evidence to date, on July 26, as reported by *Medscape Medical News*.

"There is no change in evidence regarding the risks," concluded the EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), which has finalized a review of GLP-1-based diabetes therapies, also known as incretins. These comprise 2 classes of medicines: GLP-1 agonists and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors.

EndoDrChen.com

Conclusiones

- 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 adversos principal náuseas y vómitos

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

FORMA DE PAGO:
 Banco de Costa Rica
 Colones: 001-0233954-8
 Cuenta Cliente: 15201001029395418

Dólares: 001-0233954-1
 Cuenta Cliente: 15201001029395418

Asociación Pro Estudio de la Diabetes, Endocrinología y Metabolismo
 Cédula jurídica: 3-002.53.30.62

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

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

TRÁMITE DE APROBACIÓN:
 15 créditos de recertificación emitidos por la EMO del Colegio de Médicos
 Interés Nacional e Institucional por la CCSS

DIRIGIDO A:
 Cuerpo médico
 Profesionales afines a la salud
 Estudiantes

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
