



Quién debe ser el 2do agente para manejo de DM después de metformin?

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

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche

EndoDrChen.com

Agenda

- Cuándo pensar en un segundo agente?
- Pros y contras de diferentes alternativas
- Cómo decidir entre las diferentes alternativas?

EndoDrChen.com

Caso índice

- Masculino de 47 años con DM-2 de 6 años de evolución, tratamiento con metformin 500 mg tid con buena tolerancia. Asintomático.
- Peso 85 kg. Talla 168 cm.
- Presión 140/70 mm Hg, tratamiento con enalapril 20 mg bid.
- FO normal. No datos de lesión de órgano blanco. No enfermedad cardiovascular establecida.

EndoDrChen.com

Caso índice

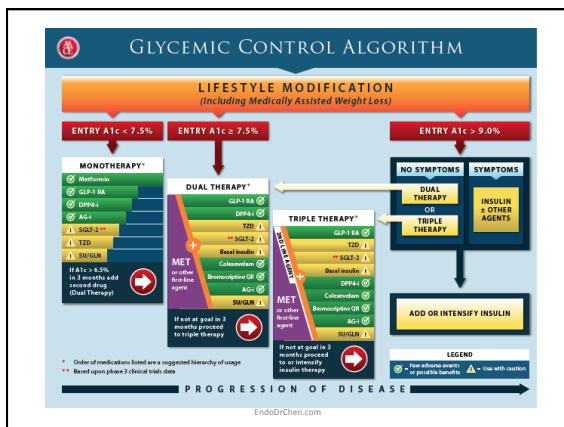
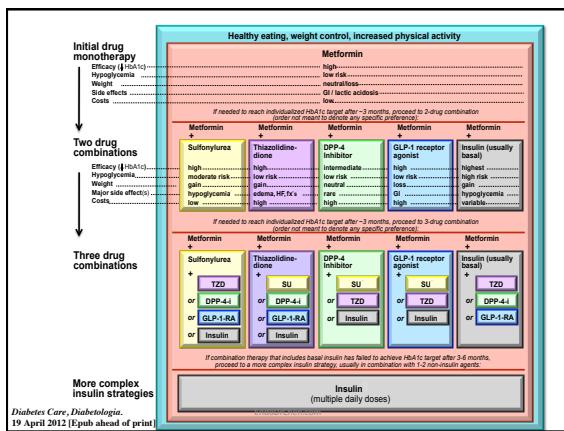
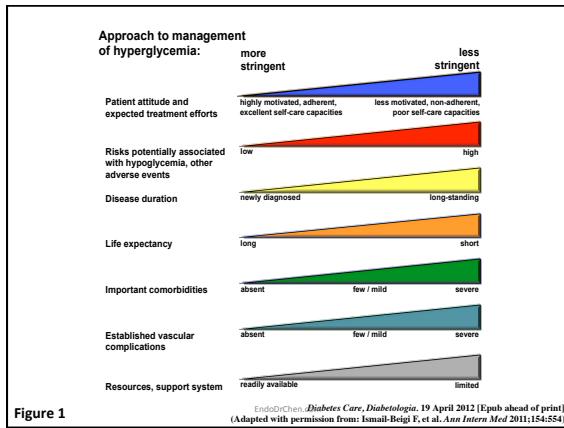
- Laboratorios:
 - Hba1c 7.8%
 - Microalbuminuria negativo.
 - Colesterol total 173 mg/dl
 - HDL 39 mg/dl
 - Triglicéridos 194 mg/dl
 - LDL 95.2 mg/dl
- Cuál es el siguiente paso?

EndoDrChen.com

Cuáles son las alternativas?

- Sulfonilureas
- Inhibidores de DPP-4
- Análogos de GLP-1
- Pioglitazona
- Insulinas
- Inhibidores de SGLT-2

EndoDrChen.com



Sulfonilureas

Pros

- Baratos
- Amplia experiencia en su uso
- Reducciones en Hba1c hasta 2%

Contras

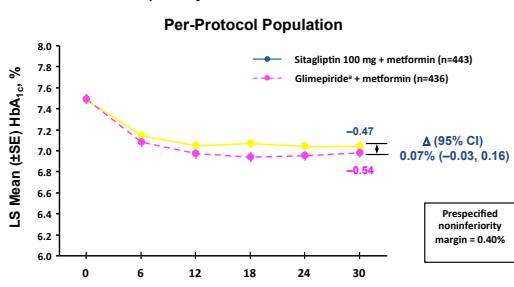
- Hipoglicemia
- Aumento de peso
- Agotamiento pancreático
- Seguridad cardiovascular?

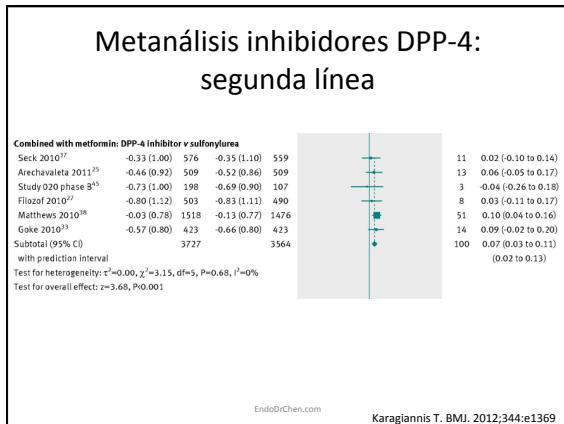
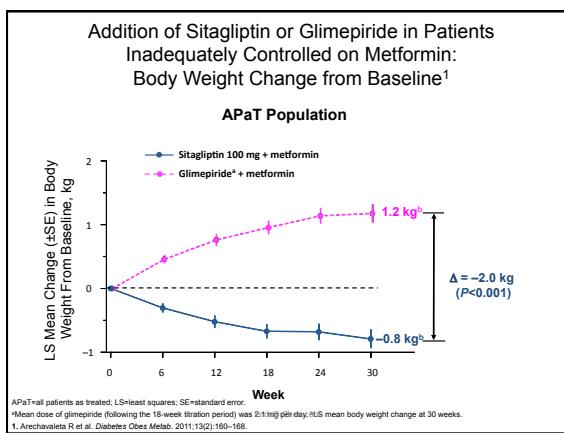
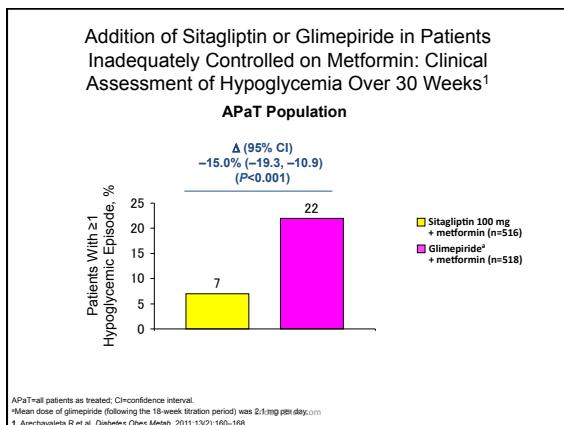
EndoDrChen.com

INHIBIDORES DE DPP-4

EndoDrChen.com

HbA_{1c}-Lowering Efficacy of Sitagliptin at Week 30 Was Noninferior to That of Glimepiride in Patients Inadequately Controlled on Metformin¹





Inhibidores de DPP-4

- Muy bien tolerados en general
- Fallo a través del tiempo similar a sulfonilureas
- Precaución en ICC severa
- Eventos pancreáticos ya no son una preocupación

EndoDrChen.com

ANÁLOGOS DE GLP-1

EndoDrChen.com

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

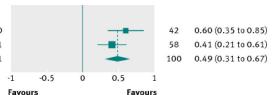
3. Garber A. Lancet. 2009;373:473

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

Metanálisis inhibidores DPP-4: segunda línea

Combined with metformin: DPP-4 inhibitor v GLP-1 agonist

	Bergenfelz 2010 ⁵⁹	Pratley 2011 ⁶⁰	Subtotal (95% CI)
Bergenfelz 2010 ⁵⁹	-0.90 (1.31) 166	-1.5 (0.97) 160	-0.90 (1.31) 385
Pratley 2011 ⁶⁰	-0.88 (1.06) 219	-1.29 (1.06) 221	-0.88 (1.06) 381
Test for heterogeneity: $\chi^2=0.00$, $\text{df}=1$, $P=0.94$, $I^2=27\%$			
Test for overall effect: $z=5.22$, $P<0.001$			



EndoDrChen.com

Karagiannis T. BMJ. 2012;344:e1369

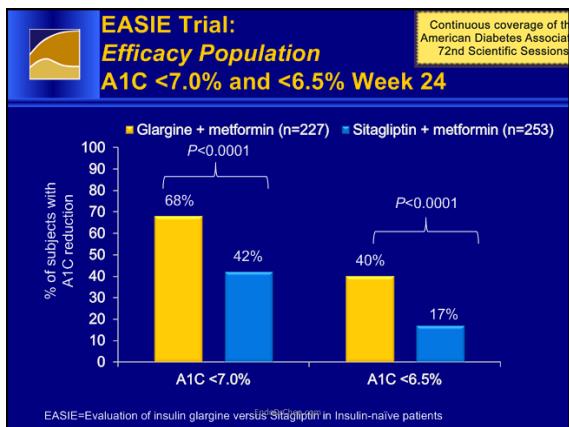
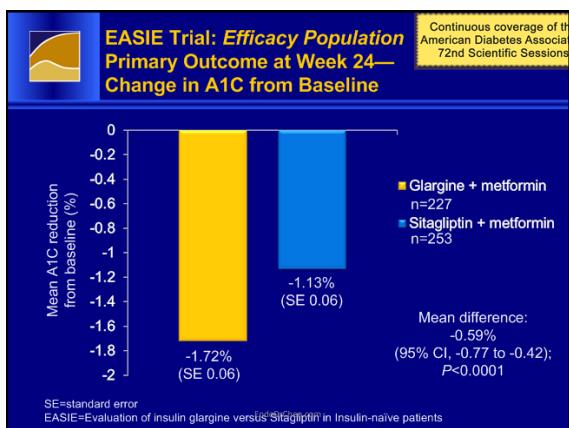
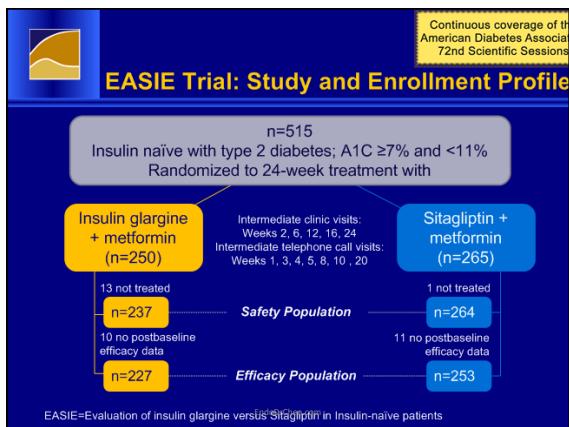
Consideraciones

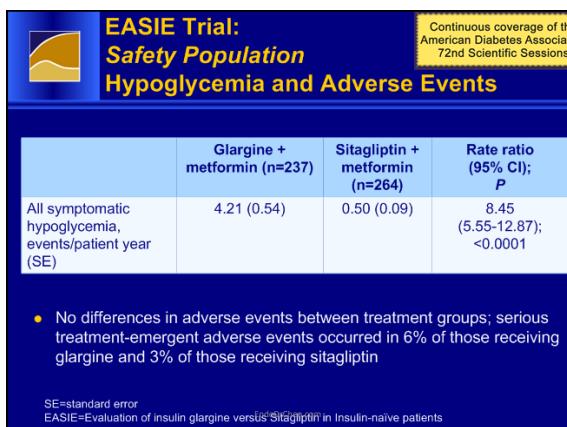
- Costo
- Parenteral
- Náuseas como efecto adverso
- Reducción de hba1c, pérdida de peso y presión arterial

EndoDrChen.com

INSULINAS

EndoDrChen.com





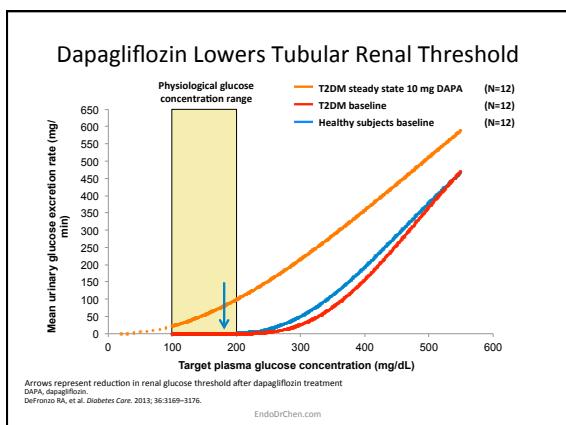
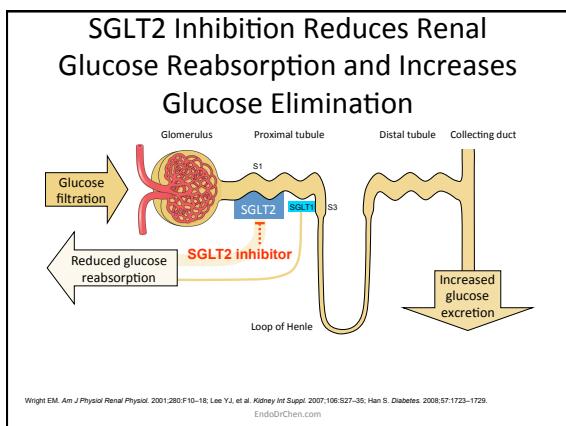
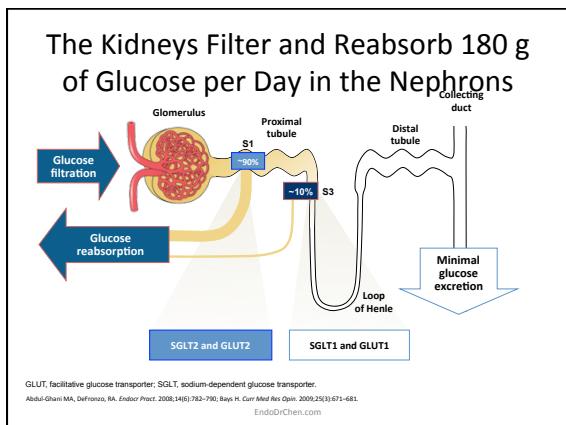
consideraciones

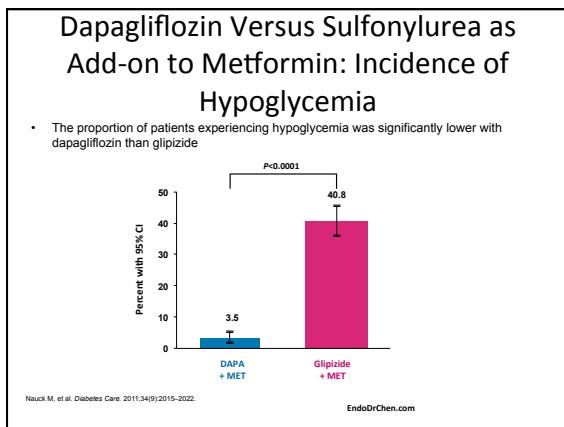
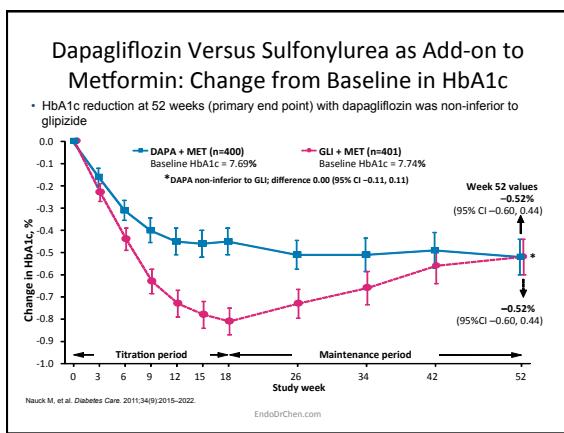
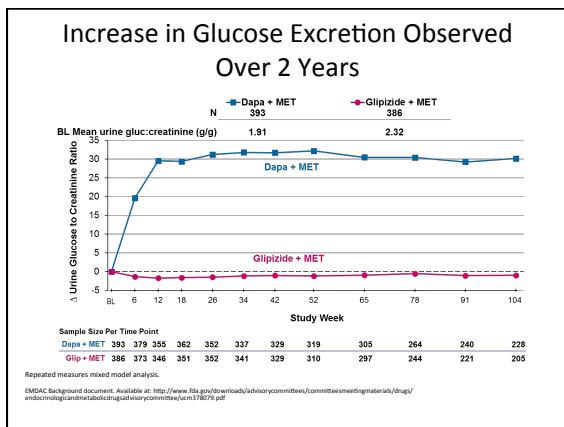
- No hay tope en eficacia
- Hipoglicemia
- Estigmas y mitos alrededor de insulina
- Requiere titulación de dosis

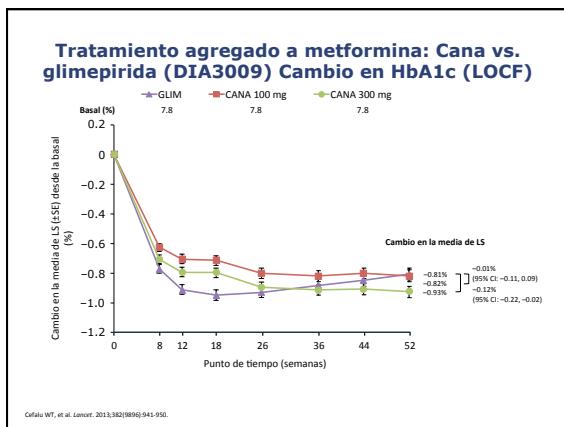
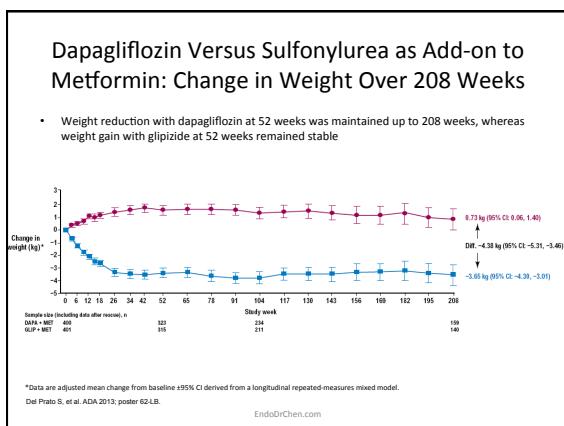
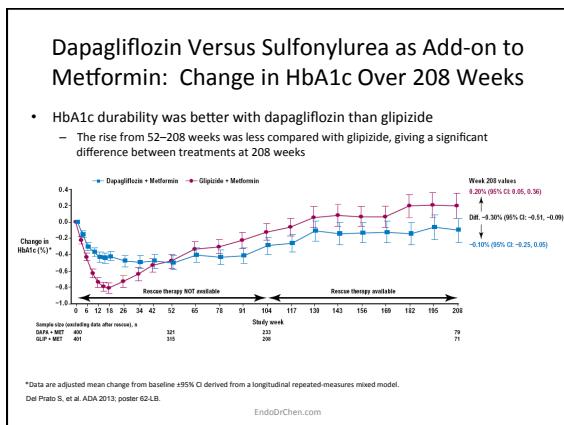
EndoDrChen.com

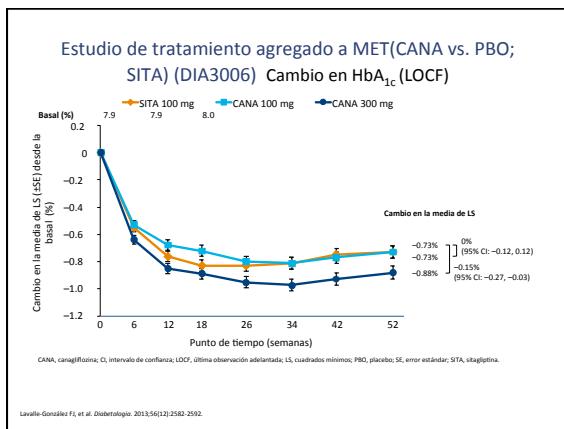
INHIBIDORES DE SGLT-2

EndoDrChen.com









consideraciones

- Pérdida de peso, reducción de Hba1c y presión arterial
- Precaución con vulvovaginitis e hipotensión postural. LDL?
- Puede combinarse con cualquier terapia
- Sin hipoglicemias

EndoDrChen.com

Clase terapéutica	Ventajas	Desventajas
Sulfonilureas	Menor costo, amplia experiencia	Hipoglicemias, aumento de peso, glibenclamida puede acelerar agotamiento pancreático y está cuestionado en riesgo cardiovascular, costo
Inhibidores de DPP-4	Muy bien tolerados, administración vía oral, neutros en peso, no producen hipoglicemia	Precaución en falla cardíaca severa
Análogos GLP-1	Mayor reducción de Hba1c, pérdida de peso, no produce hipoglicemia	Administración parenteral, efectos adversos gastrointestinales, costo
Tiazolidinedionas	Muy bien toleradas	Aumento de peso, mayor riesgo de falla cardíaca y fracturas

EndoDrChen.com

Clase terapéutica	Ventajas	Desventajas
Insulina	No hay límite en eficacia, administración sencilla con dispositivos tipo lapicero	Aumento de peso e hipoglicemias, requiere titulación de dosis
Inhibidores de SGLT-2	Control de Hba1c, pérdida de peso, reducción de presión arterial	Mayor riesgo de vulvovaginitis, balanoprostitis y en algunas ocasiones infecciones urinarias. Pequeño aumento de colesterol LDL. En adultos mayores y usuarios de diuréticos de asa pueden producir hipotensión.

Cómo escoger?

- Costo
 - Vía de administración
 - Morbilidades asociadas
 - Enfermedad coronaria
 - ICC
 - Insuficiencia renal
 - Efecto sobre peso
 - hba1c

Conclusiones

- El segundo agente se debe agregar a los 3 meses de haber iniciado la terapia si no se logra alcanzar la meta de Hba1c
 - Los agentes orales en general tienen reducciones similares de Hba1c cuando se agregan a metformin, con muy pequeñas diferencias
 - Análogos de GLP-1 e insulinas son las que más pueden reducir Hba1c
 - Individualizar la decisión del segundo agente

