



Actualización y novedades en terapias orales en DM-2

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

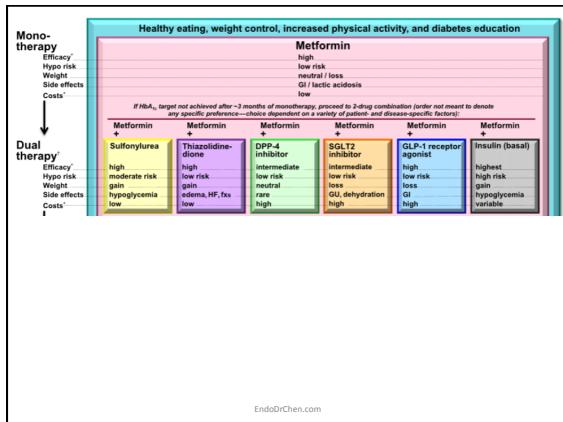
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Genzyme
- 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

Agenda

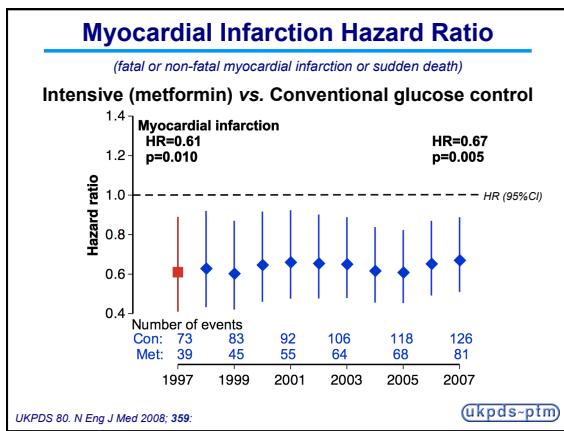
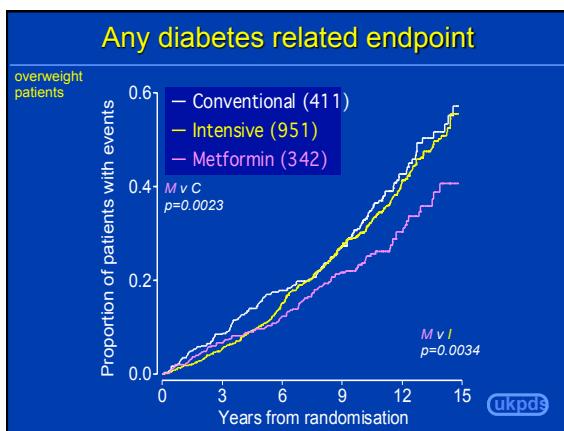
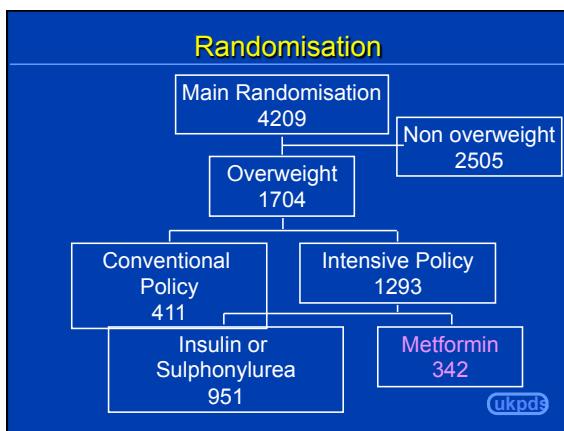
- Qué hay de nuevo en las guías?
- Actualización en
 - metformin
 - Sulfonilureas
 - tiazolidinedionas
 - Inhibidores de SGLT-2

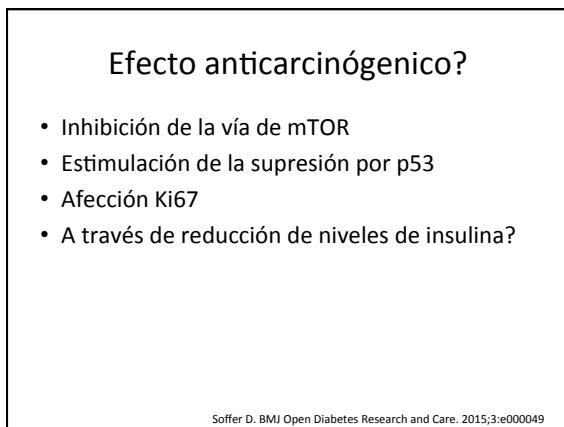
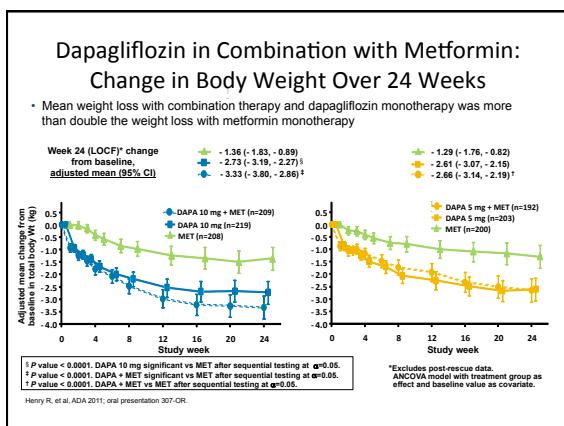
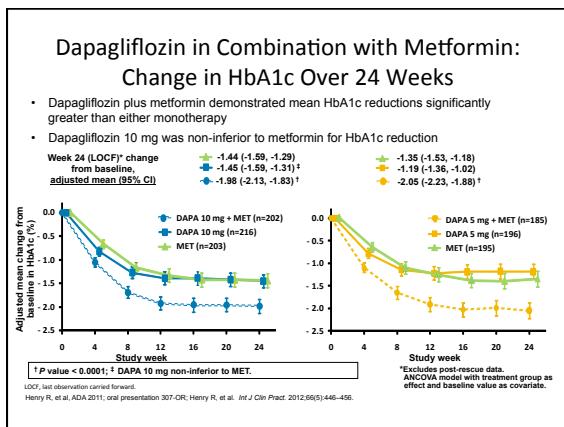


METFORMIN

Metformin

- Por qué metformin es primera línea?
 - Protección cardiovascular?
 - Pérdida de peso?
 - Costo
 - Tolerabilidad?
 - Beneficios adicionales
 - Inducción ovulación
 - Antineoplásico???





Metformin y cáncer ginecológico								
	Overall Adjusted HR*	HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol)		HbA1c 7.0–9.4% (53–80 mmol/mol)		HbA1c ≥9.5% (≥80 mmol/mol)		95% CI
		95% CI	Adjusted HR*	95% CI	Adjusted HR*	95% CI	Adjusted HR*	
Breast cancer								
Combination† vs metformin only	0.85	0.69 to 1.04	0.96	0.51 to 1.82	0.83	0.62 to 1.11	1.06	0.73 to 1.55
Non-metformin drugs vs metformin only	0.89	0.74 to 1.09	0.87	0.55 to 1.37	0.98	0.75 to 1.30	0.84	0.57 to 1.25
All cancers combined	0.92	0.77 to 1.10	1.07	0.61 to 1.88	0.85	0.66 to 1.10	1.15	0.83 to 1.60
Combination† vs metformin only	0.93	0.79 to 1.11	0.98	0.65 to 1.48	1.00	0.78 to 1.28	0.85	0.60 to 1.20

*Adjusted for: age of index diabetes diagnosis, race/ethnicity, ERT status, statin use, Charlson comorbidity index, and outpatient utilization.
†Combination includes metformin use.

Soffer D. BMJ Open Diabetes Research and Care. 2015;3:e000049

Metformin y CA próstata: metanálisis de estudios observacionales					
Factor	No. of studies	Summary RR (95%CI)	Heterogeneity, <i>I</i> ²	Model	
Recurrence	All	5	1.20 (1.00-1.44)	24.50%	
	Study design			Fixed-effects	
	Cohort	2	1.53 (0.91-2.55)	59.40%	Random-effects
	Nested case-control	3	1.09 (0.87-1.35)	0%	Fixed-effects
	Quality of study			Random-effects	
	Low	3	1.09 (0.87-1.35)	0%	Fixed-effects
	High	2	1.53 (0.91-2.55)	59.40%	Random-effects
All-cause mortality	All	4	1.26 (0.75-1.21)	83.70%	Random-effects
	Study design			Random-effects	
	Cohort	2	1.32 (0.49-3.59)	92.70%	Random-effects
	Nested case-control	2	1.23 (0.59-2.56)	75.60%	Random-effects

Hwang IC. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(2):595-600

Meformin y sobrevida en CA páncreas avanzado						
Clinical factors	n=183	mOS (95% CI) (months)	HR	95% CI	P ^a	
Recent-onset DM	Yes 73	9.8 (7.1 – 12.5)	0.789	0.574 – 1.083	0.142	
	No 110	7.9 (6.2 – 9.5)	1			
Antidiabetic medication	Yes 134	9.1 (7.0 – 11.2)	0.674	0.472 – 0.962	0.203	
	No 49	8.4 (6.6 – 10.2)	1			
Metformin	Yes 56	11.0 (7.3 – 14.8)	0.693	0.492 – 0.977	0.036	
	No 127	7.9 (6.0 – 9.7)	1			
Sulfonylurea	Yes 62	9.9 (6.6 – 13.1)	0.894	0.643 – 1.244	0.507	
	No 121	7.9 (6.2 – 9.5)	1			
Insulin	Yes 43	7.4 (3.8 – 8.3)	0.782	0.542 – 1.127	0.187	
	No 140	8.8 (7.3 – 10.4)	1			

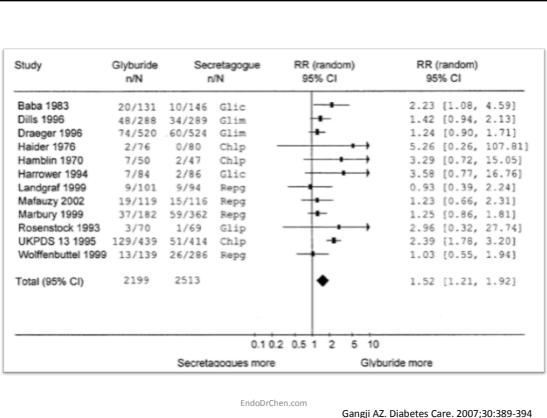
DM, diabetes mellitus; OS, overall survival.
^aCox proportional hazard model

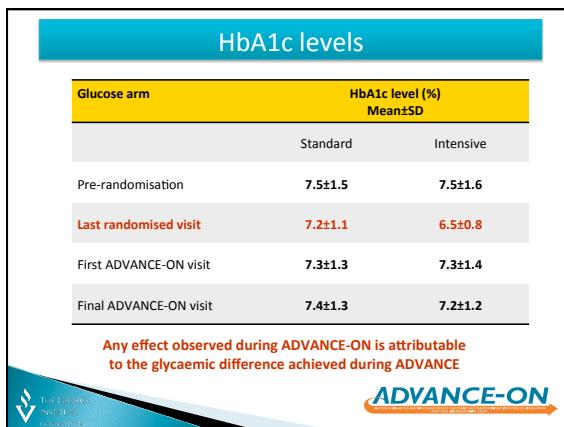
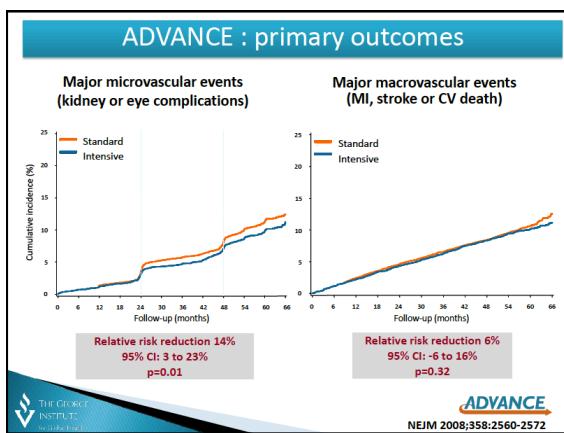
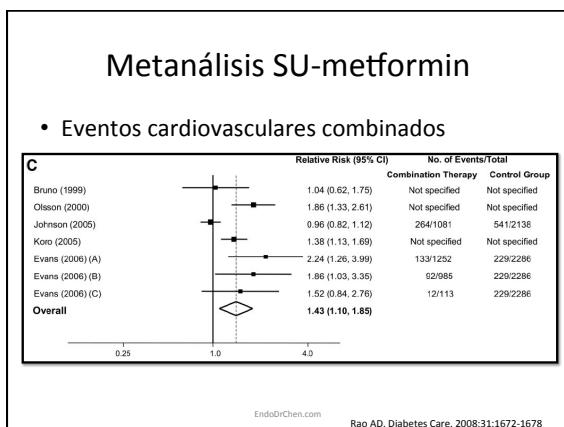
Choi Y. Cancer Res Treatment. 2015;epub.

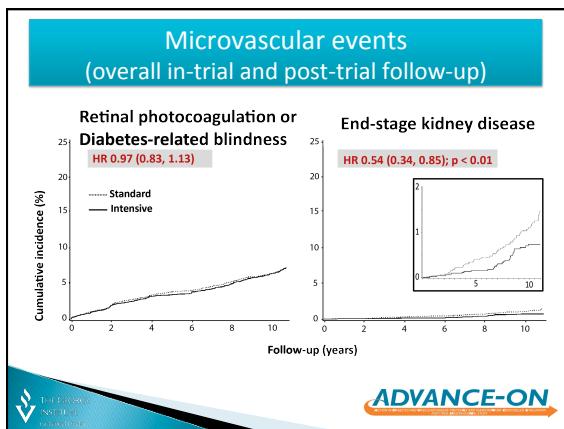
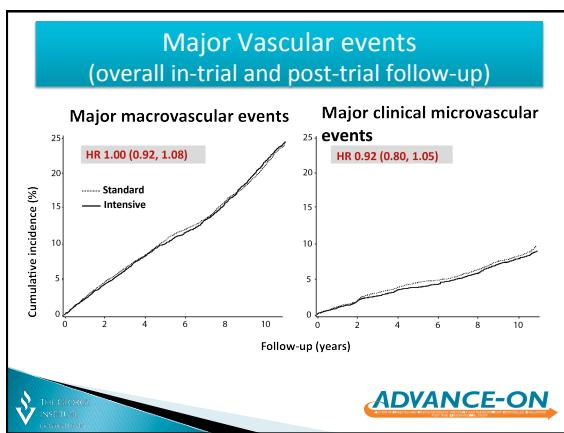
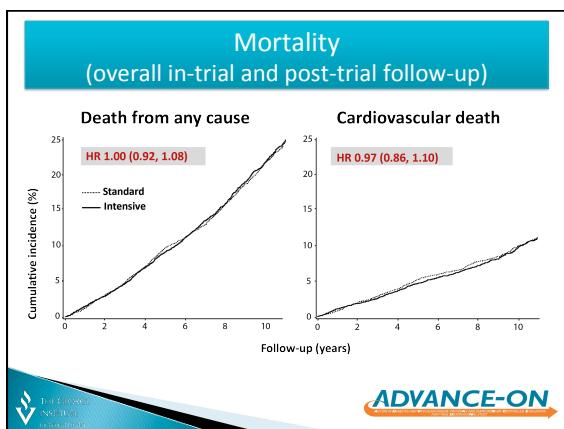
SULFONILUREAS

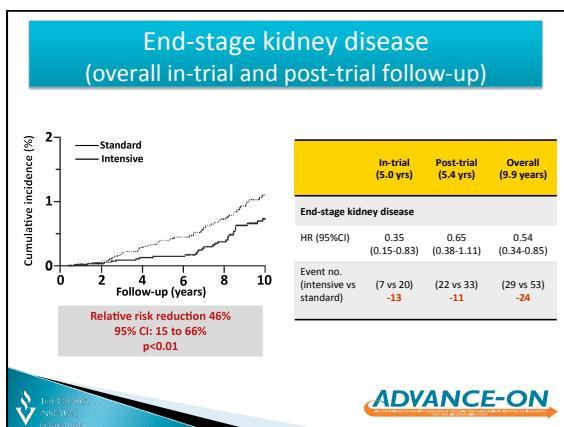
Sulfonilureas

- No todas son iguales
- Afinidad por célula beta pancreática
- Selectividad por lecho pancreático
- Agotamiento pancreático?









- ### Tiazolidinedionas
- El fin de la historia de rosiglitazona:
 - FDA se pronunció que no aumenta el riesgo cardiovascular
 - Pioglitazona: estudios epidemiológicos más recientes hablan que no aumenta el riesgo de cáncer de vejiga
 - Realmente son fármacos de muy poco uso en nuestro medio

INHIBIDORES DE SGLT-2

Cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT) y manejo renal normal de la glucosa

- 180 g/día/1.73 m² es la carga de glucosa filtrada.¹
- SGLT2 transporta 90% de la glucosa filtrada fuera del lumen tubular.¹⁻⁴
- SGLT1 transporta el 10% restante de la glucosa filtrada.¹⁻⁴
 - SGLT1 es el SGLT principal en el intestino delgado.^{1,2}

Glomerulo Túbulo contorneado proximal Túbulo contorneado distal Conducto colector

La glucosa es filtrada en el glomerulo

SGLT2

SGLT1

La glucosa se reabsorbe en la circulación sistémica

Asa de Henle

Orina

Glucosa no detectable en orina

SGLT = cotransportador de sodio-glucosa.

1. Wright EM et al. *J Intern Med*. 2007;261(1):32-43. 2. Karai Y et al. *J Clin Invest*. 1994;93(3):397-404. 3. Goto K et al. *Am J Physiol*. 1995;270(49):C930-C931. 4. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(1):F10-F18.

SGLT2 permite la reabsorción de glucosa renal

Lumen Sangre

Glucosa SGLT2

Na⁺

Bomba

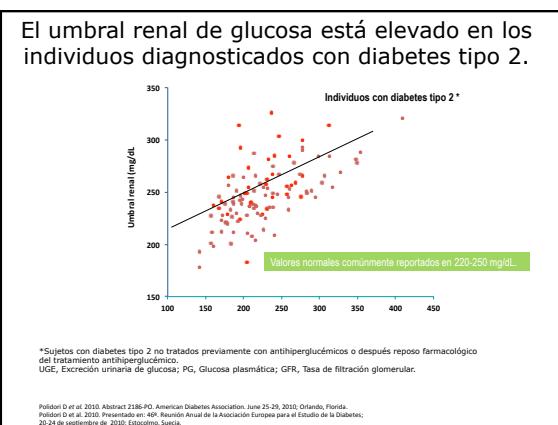
K⁺

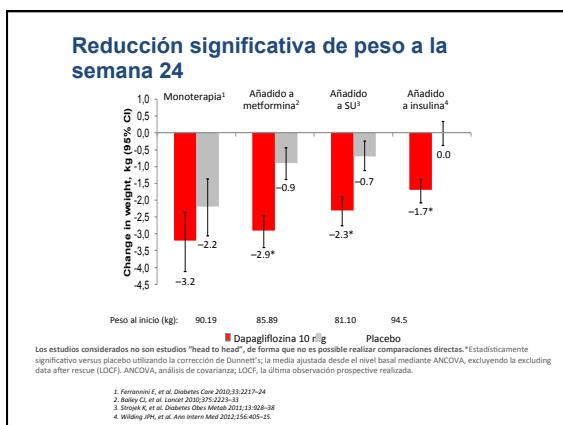
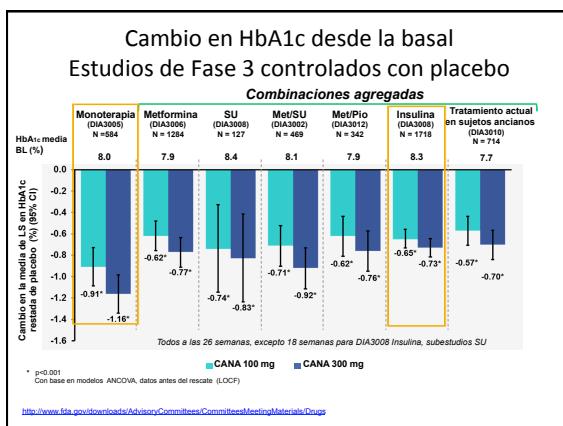
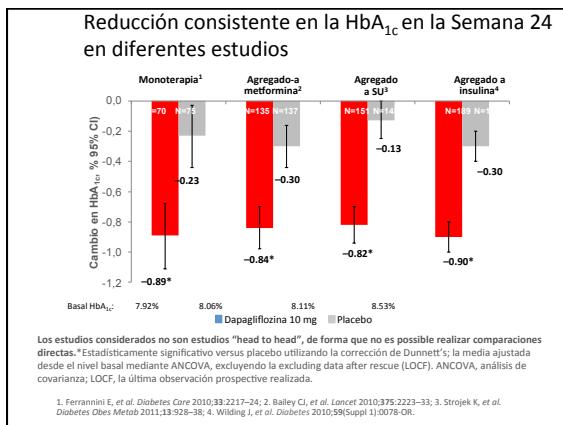
ATPase

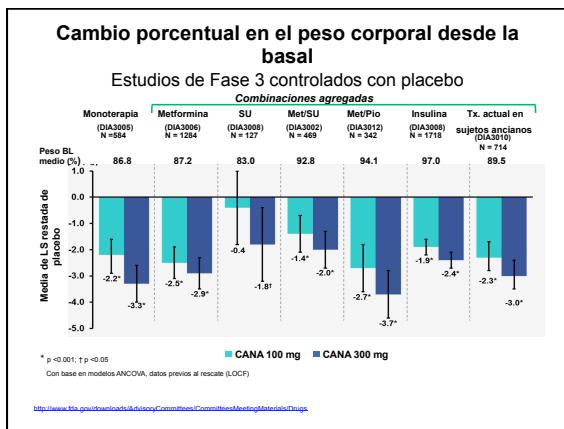
Gradiente de energía

Glucosa GLUT2

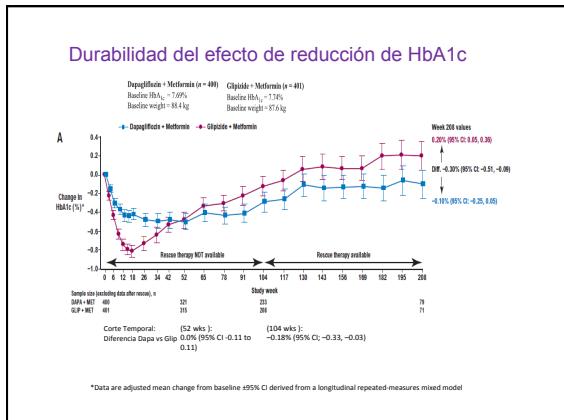
Adaptado de R.A DeFronzo et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14:145.

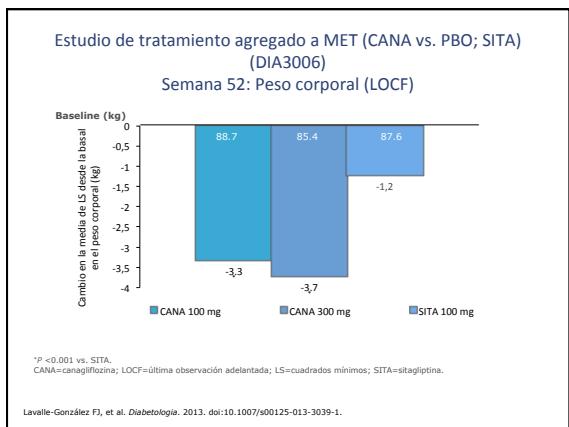
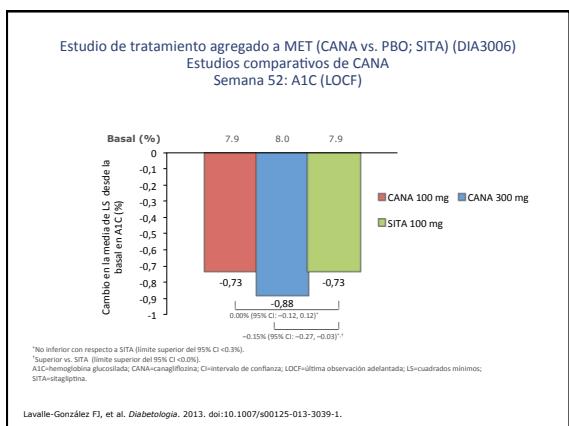
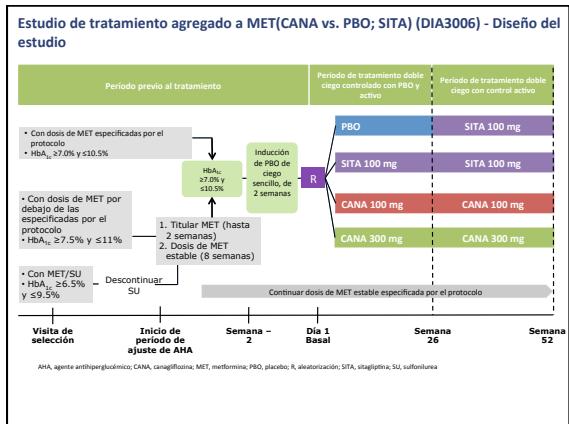


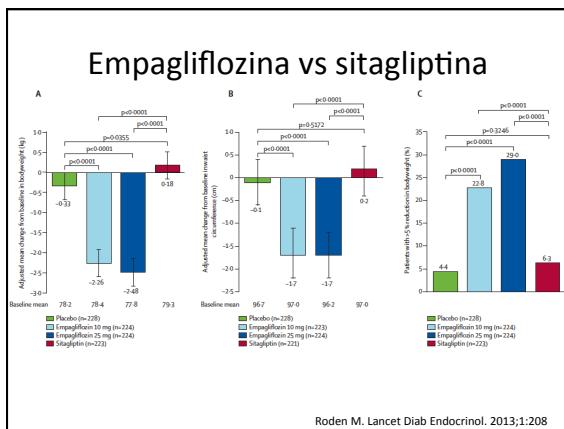
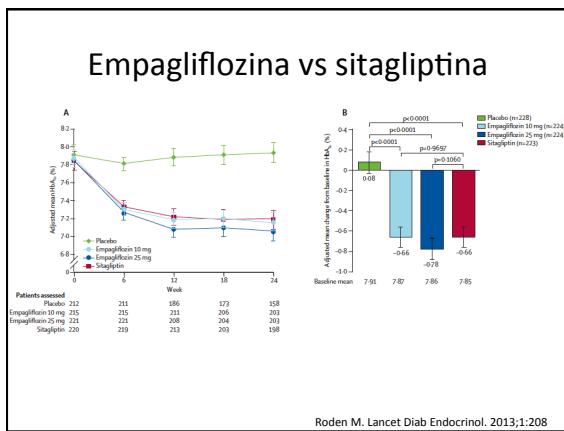
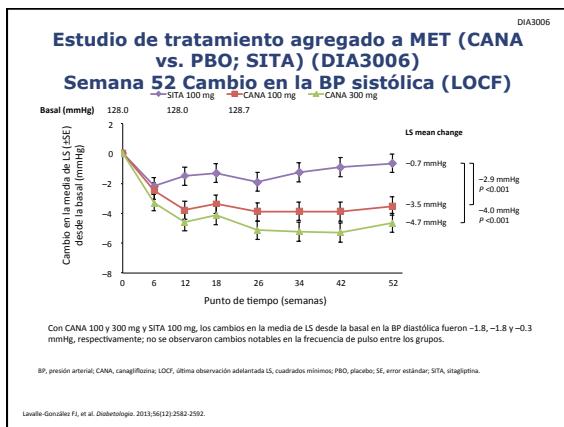




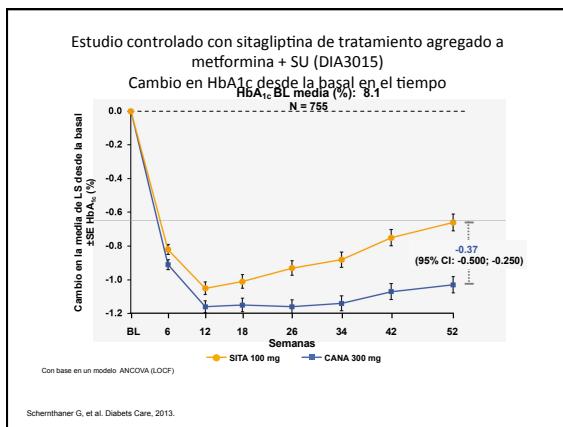
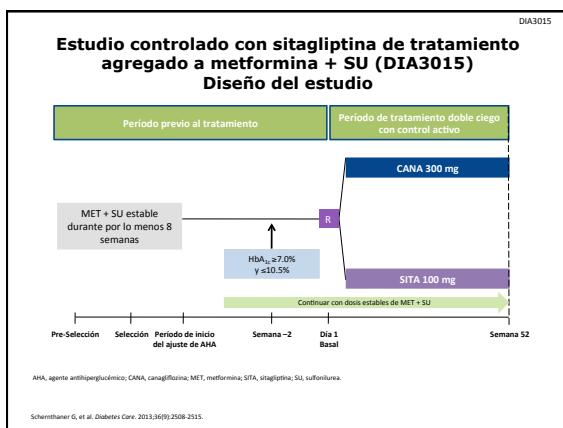
INHIBIDORES DE SGLT-2 VS COMPARADORES ACTIVOS EN SEGUNDA LÍNEA

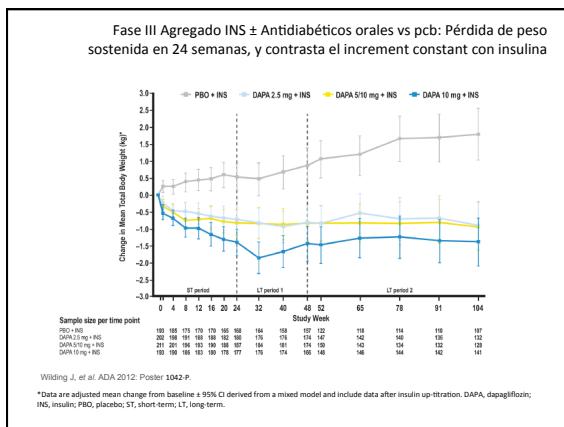
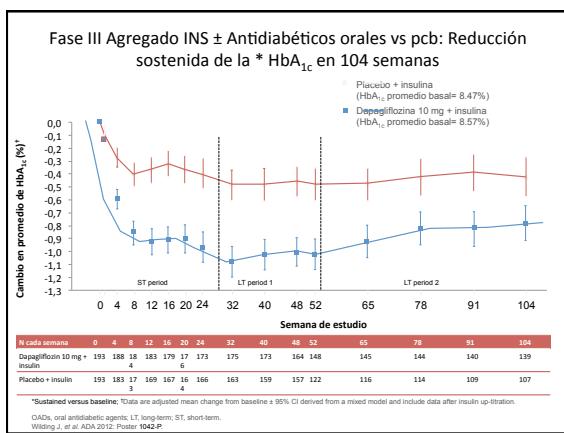
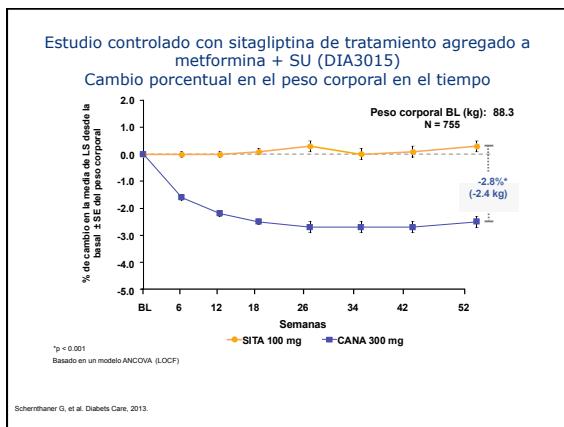


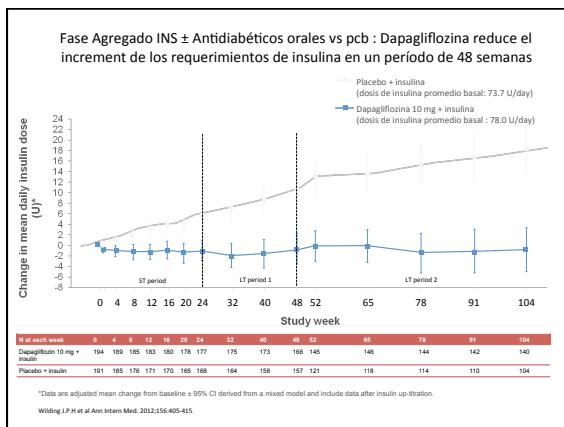




INHIBIDORES DE SGLT-2 COMO TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO







EVENTOS ADVERSOS

Dapagliflozina - Infecciones de Vías Urinarias

- Se observó un leve incremento en infecciones de vías urinarias con dapagliflozina vs. placebo

	Estudios controlados con Placebo (corto plazo)		Estudios controlados con Placebo (corto y largo plazo)	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
Infecciones de Vías Urinarias, n (%)	N=2360 110 (4.7)	N=2295 81 (3.5)	N=2026 174 (8.6)	N=1956 121 (6.2)
Mujeres, n (%)	N=1003 85 (8.5)	N=952 64 (6.7)	N=852 121 (14.2)	N=799 86 (10.8)
Hombres, n (%)	N=1357 25 (1.8)	N=1343 17 (1.3)	N=1174 53 (4.5)	N=1157 35 (3.0)

EMDAC Background document. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologycardio/metabolic/drugadvisorycommittee/ucm073079.pdf>

Dapagliflozina - Infecciones Micóticas Genitales				
• Las infecciones genitales se reportaron más frecuentemente con dapagliflozina vs. placebo				
	Estudios controlados con Placebo (corto plazo)		Estudios controlados con Placebo (corto y largo plazo)	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
Infección genital n (%)	N=2360 130 (5.5)	N=2295 14 (0.6)	N=2026 156 (7.7)	N=1956 19 (1.0)
Mujeres, n (%)	N=1003 84 (8.4)	N=952 11 (1.2)	N=852 98 (11.5)	N=799 15 (1.9)
Hombres, n (%)	N=1357 46 (3.4)	N=1343 3 (0.2)	N=1174 58 (4.9)	N=1157 4 (0.3)

EMDAC Background document. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeemeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm38079.pdf>

Canagliflozina – Infecciones Urinarias y Genitales			
Incidencia de Infecciones Urinarias y Genitales (DS1)			
	Placebo	Canagliflozina 100 mg	Canagliflozina 300 mg
Infecciones Genitales – Hombres	0.6%	4.2%	3.7%
Infecciones Genitales - Mujeres	3.2%	10.4%	11.4%
Infecciones Urinarias	4.0%	5.9%	4.3%

1. Kwon H. Canagliflozin: Clinical Efficacy and Safety. FDA Slides for the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting January 10, 2013. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteeMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicalandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm336233.htm> Accesado Agosto 2, 2014.
2. Dose Selection for the January 2013 Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteeMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicalandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm334549.htm> Accesado Agosto 2, 2014

Canagliflozina: Incidencia de Fracturas por Fragilidad*		
Fracturas por Fragilidad (independientemente de la adjudicación) en Todo el Programa Fase 3: Corte de Datos al 31 de Enero de 2012		
	Todo Canagliflozina (N=6177)	Todo No-Canagliflozina (N=3262)
Total	1.30% (n=80)	1.10% (n=36)
Miembro Superior	0.53% (n=33)	0.28% (n=9)
Húmero	0.18% (n=11)	0.06% (n=2)
Muñeca	0.15% (n=9)	0.06% (n=2)
Columna (Torácica/Lumbar)	0.11% (n=7)	0.03% (n=1)

*Excluye fracturas de mano/dedos, pies/dedos, cráneo, huesos faciales, escápula y rótula

Kwon H. Canagliflozin: Clinical Efficacy and Safety. FDA Slides for the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting January 10, 2013. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteeMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicalandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm336233.htm> Accesado Agosto 2, 2014. EFFICACY AND SAFETY OF SGLT-2 INHIBITORS Riser Taylor and Harris PHARMACOTHERAPY Volume **, Number **, 2013

Dapagliflozina: Eventos de Fracturas

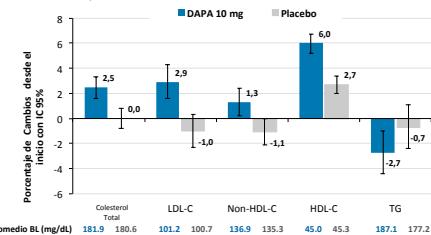
- La proporción de pacientes con fracturas fue pequeña y equilibrada durante el tratamiento con Dapagliflozina versus placebo

Eventos, n (%)	Colección de datos en estudios controlados con Placebo(corto-plazo)		Colección de datos en estudios controlados con Placebo(corto-plazo y largo-plazo)	
	DAPA 10 mg	PBO	DAPA 10 mg	PBO
	N=2360 8 (0.3)	N=2295 17 (0.7)	N=2026 23 (1.1)	N=1956 32 (1.6)

BL = Basal; DAPa = Dapagliflozina; PBO = Placebo.
EMDAC Documento de referencia disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committees/meetingmaterials/drugs/etiologicalagentsandendocrinologyandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm376797.pdf>.

Dapagliflozina: Cambios en Lípidos

- Después de 24 semanas de tratamiento con Dapagliflozina 10 mg, se observaron pequeños cambios en el promedio de lípidos en ayuno comparativamente con los valores iniciales.

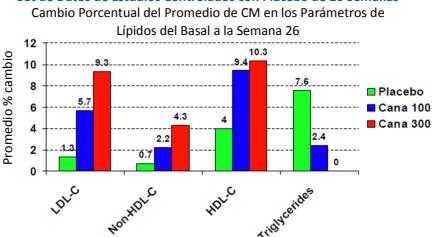


BL = Basal; DAPA = Dapagliflozina; HDL-C = Colesterol HDL; IC = Intervalo de Confianza; LDL-C = Colesterol LDL; Non-HDL-C = Colesterol No-HDL; TG = Triglicéridos
EMDAC data presentation. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committees/meetingmaterials/drugs/etiologicalagentsandendocrinologyandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm376958.pdf>

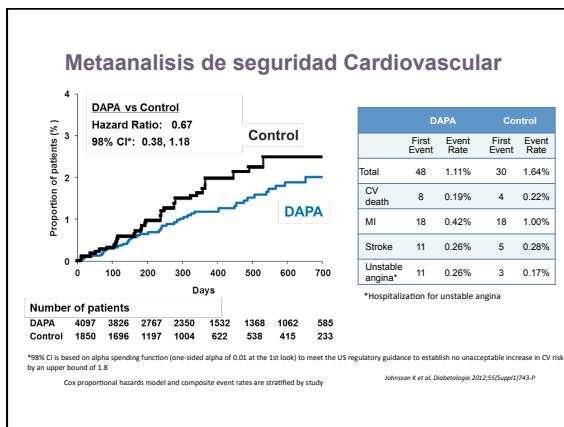
EFLICACY AND SAFETY OF SGLT-2 INHIBITORS Riser Taylor and HarrisPHARMACOTHERAPY Volume **, Number **, 2013

Canagliflozina: Cambios en Lípidos

Set de Datos de Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas



Can = Canagliflozina; CM = Cambios mínimos; HDL-C = Colesterol HDL; LDL-C = Colesterol LDL; LS = Least squares ; Non-HDL-C = Colesterol No-HDL; TG= Triglicéridos
1. Avioli H. Canagliflozina: Clinical Efficacy and Safety. FDA Slides for the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting January 10, 2013. <http://www.fda.gov/advisorycommittees/committees/meetingmaterials/slides-presentations/metabolic-drug-advisory-committee/ucm352231.htm> Accessed August 2, 2014.
2. William T Cefalu. Lancet 2013



Conclusiones

- Metformin sigue siendo un buen antidiabético, pero su evidencia no es tan riguroso como puede uno suponer
- No todas las sulfonilureas son iguales
- Inhibidores de SGLT-2 son una alternativa en terapia oral con pérdida de peso, reducción de presión arterial y eficacia similar o mayor comparado con otros agentes

Preguntas...
chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com