Metformin e inhibidores de DPP4 en hepatopatía

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

EndoDrChen.com

Agenda

- Enfermedad hepática no alcohólica
  - Impacto de metformin e inhibidores de DPP4
    - Cambios bioquímicos
    - Cambios por imágenes
    - Cambios hiostológicos

EndoDrChen.com

Introducción

- Es muy común la coexistencia de diabetes mellitus con NAFLD
- Aún cuando se encuentren normoglicémicos, estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar DM y enfermedad cardiovascular
- Se proyecta que para el 2020, NAFLD va a ser la causa más común de transplante hepático

EndoDrChen.com

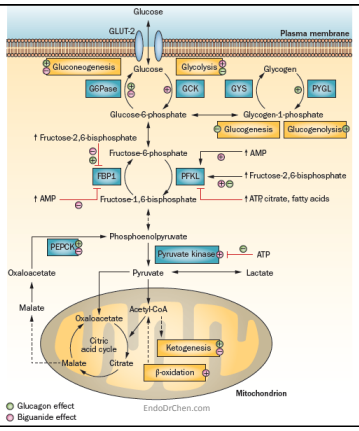
Introducción (2)

- Hay muy pocos tratamientos que han sido evaluados adecuadamente
- A pesar de todo esto… los estudios tienen un nivel de evidencia muy limitada
  - Estudios son muy pequeños, con 10-20 pacientes en la mayoría de los casos
  - Muchos son no controlados

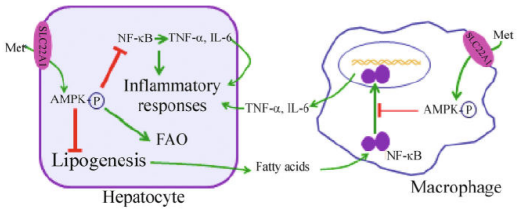
EndoDrChen.com

METFORMIN

EndoDrChen.com



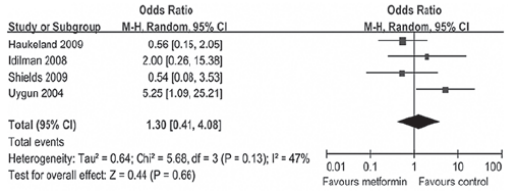
Mecanismo en NAFLD



EndoDrChen.com

Zheng J. Front Med. 2015;9:173

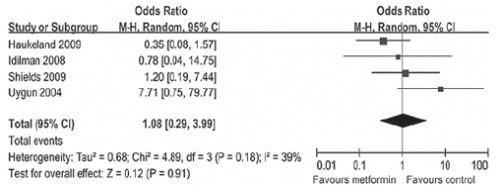
Metformin: hallazgo histológico esteatosis



EndoDrChen.com

Li Y. Biomedical Rep. 2013;1:57-64

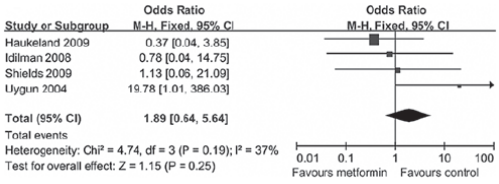
Metformin: inflamación en histología



EndoDrChen.com

Li Y. Biomedical Rep. 2013;1:57-64

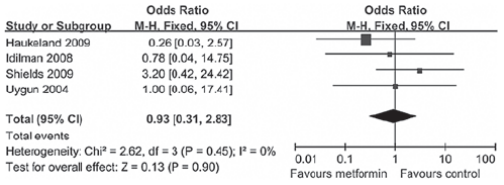
Metformin: abalonamiento hepatocelular



EndoDrChen.com

Li Y. Biomedical Rep. 2013;1:57-64

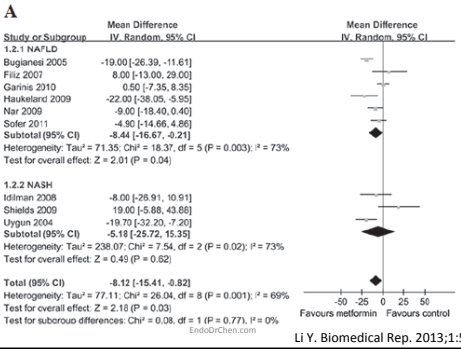
Metformin: fibrosis



EndoDrChen.com

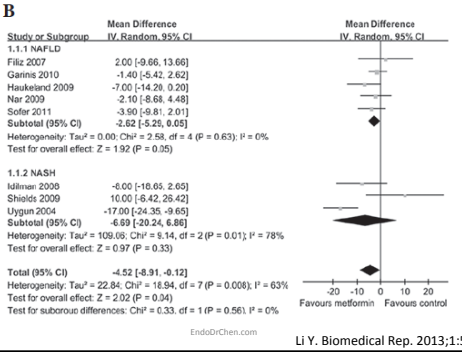
Li Y. Biomedical Rep. 2013;1:57-64

Metformin: cambios en ALT



Li Y. Biomedical Rep. 2013;1:57-64

Metformin: cambios en AST

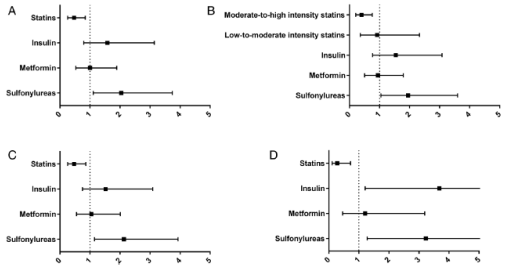


Li Y. Biomedical Rep. 2013;1:57-64

METFORMIN VS OTRAS INTERVENCIONES

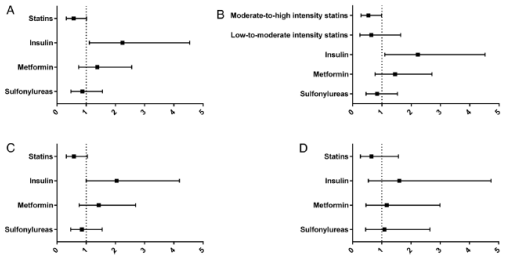
EndoDrChen.com

Metformin vs otras terapias en fibrosis



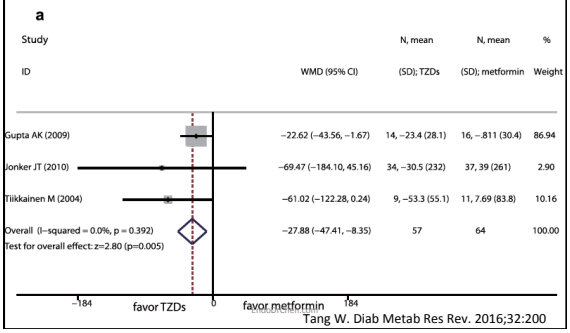
Nascimbeni F. BMJ Open Gastroenterol. 2016;3:e000075

Metformin vs otras terapias en NASH



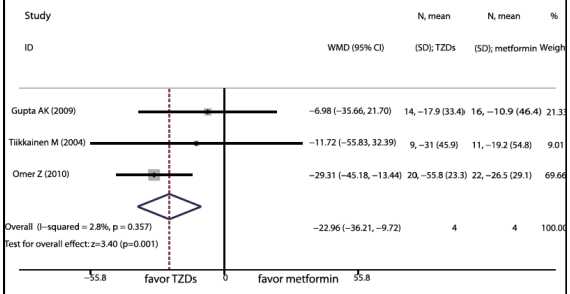
Nascimbeni F. BMJ Open Gastroenterol. 2016;3:e000075

TZD vs metformin: grasa intrahepática



Tang W. Diab Metab Res Rev. 2016;32:200

TZD vs metformin: ALT



Tang W. Diab Metab Res Rev. 2016;32:200

Qué indican las guías?

19. Metformin has no significant effect on liver histology and is not recommended as a specific treatment for liver disease in adults with NASH. (Strength – 1, Evidence - A)

Chalasani N. Hepatology. 2012;55:2006

SEGURIDAD EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA

Metformin en hepatopatía sin cirrosis

	NAFLD group (n = 62)				ALD group (n = 17)		
	Pre-treatment	Post-treatment	P value		Pre-treatment	Post-treatment	P value
HbA1c (%)	8.57 ± 1.23	7.99 ± 1.22	<0.001	HbA1c (%)	8.29 ± 1.77	7.79 ± 1.42	0.099
AST (IU/L)	52.7 ± 25.3	55.5 ± 29.4	0.491	AST (IU/L)	66.5 ± 28.3	63.1 ± 22.0	0.563
ALT (IU/L)	79.2 ± 45.4	74.7 ± 41.5	0.398	ALT (IU/L)	88.0 ± 67.4	63.0 ± 26.1	0.083
γGT (IU/L)	112.0 ± 80.4	115.4 ± 95.7	0.713	γGT (IU/L)	232.8 ± 144.7	163.8 ± 102.3	0.023

EndoDrChen.com

Asakawa M. SpringerPlus. 2015;4:346

Metformin en cirrosis

	LC group (n = 19)		
	Pre-treatment	Post-treatment	P value
HbA1c (%)	8.12 ± 1.29	7.38 ± 1.24	0.006
AST (IU/L)	60.4 ± 30.9	64.5 ± 33.3	0.628
ALT (IU/L)	49.5 ± 28.4	44.5 ± 24.3	0.483
γGT (IU/L)	277.6 ± 310.4	212.7 ± 277.5	0.237

EndoDrChen.com

Asakawa M. SpringerPlus. 2015;4:346

INHIBIDORES DE DPP-4

EndoDrChen.com

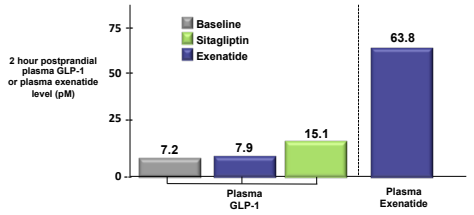
Terapia basado en incretinas

- Efectos muy disímiles con los análogos de GLP1 vs inhibidores de DPP4
- Modelos animales muy difíciles de extrapolar a seres humanos
- Las mayores diferencias se presentan precisamente en los efectos extrapancreáticos
- Cómo diferenciar efecto del análogo de GLP-1 de la pérdida de peso que inducen?

EndoDrChen.com

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

2-Hour Postprandial Active GLP-1 Concentrations During A Standard Meal Test At Baseline and After 2 Weeks of Exenatide or Sitagliptin (Left Panel) and 2-Hour Plasma Concentration for Exenatide (Right Panel) (N= 61)



EndoDrChen.com

Adapted from: DeFronzo RA, et al. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:2943-2952.

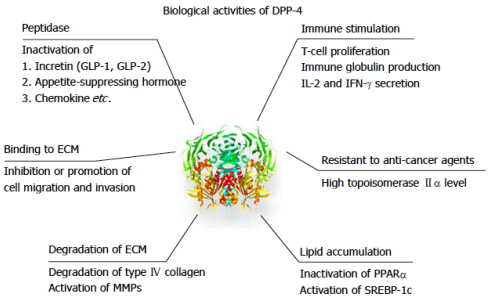
Por qué efectos beneficiosos del iDPP-4?

- El hígado es uno de los tejidos que más expresa DPP4
- Expresado en las zonas acinares 2 y 3, similar a CYP y GGT, lo que sugiere que está involucrado en la regulación del metabolismo hepático
- DPP4 puede ligarse a la matriz extracelular especialmente colágeno tipo I y II, lo que puede modular interacción de hepatocito con matriz extracelular

EndoDrChen.com

Itou M. World J Gastroenterol. 2013;19:2298

Mecanismos de iDPP4



EndoDrChen.com

Itou M. World J Gastroenterol. 2013;19:2298

DPP4 en hepatopatía

- Niveles de DPP4 están aumentados en cirrosis y carcinoma hepatocelular por aumento de su expresión
- Ratas KO para DPP4 tienen menores niveles de citoquinas hepáticas proinflamatorias y profibróticas y menor grado de esteatosis

EndoDrChen.com

Itou M. World J Gastroenterol. 2013;19:2298

EFECTO DE LOS INHIBIDORES DE DPP-4 EN NAFLD

EndoDrChen.com

Alogliptina: estudio no controlado

Changes	HbA1c range, %			
	5.5-6.5 (n=14)	6.6-7.2 (n=12)	7.3-11.8 (n=13)	Total
Fasting IRI, μU/ml				
Month 0	12.7 (6.1-48.6)	11.5 (6.5-17.2)	13.6 (11.5-19.3)	12.6 (6.5-19.3)
Month 12	9.6 (8.0-17.4)	9.3 (6.2-23.1)	12.1 (9.1-16.0)	10.4 (8.0-17.7)
P-value	0.6378	0.4328	0.1330	0.5029
Type 4 collagen 7S, ng/ml				
Month 0	3.7 (2.8-4.7)	3.7 (2.6-4.8)	4.8 (3.5-6.8)	3.7 (3.1-5.2)
Month 12	3.4 (3.3-3.7)	3.6 (3.1-4.0)	3.7 (3.3-4.5)	3.7 (3.3-4.5)
P-value	0.2547	0.5828	0.8887	0.6249
Ferritin, ng/ml				
Month 0	124.7 (85.2-205.0)	211.5 (53.0-380.0)	155.0 (31.5-286.0)	155.0 (47.0-342.0)
Month 12	100.7 (54.5-137.0)	137.0 (40.3-251.5)	102.0 (19.0-251.0)	108.0 (36.0-191.0)
P-value	0.0035	0.0844	0.0869	0.0003

Data are the median values (interquartile range). HbA1c, haemoglobin A1c; IRI, immunoreactive insulin.

EndoDrChen.com

Mashitani T. Biomedical Rep. 2016;4:183

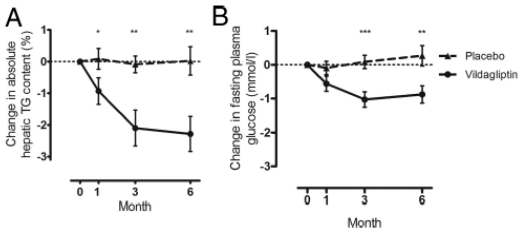
Vildagliptina y función hepática

	Baseline	1 month	3 months	6 months
Total (n=224)				
Body weight (kg)	62.9±13.5	62.4±11.8	63.9±13.5	63.4±14.3
AST (U/L)	28±17	27±17	26±14	28±16
ALT (U/L)	30±25	28±23	27±19	28±22
γGTP (U/L)	46±49	45±49	46±53	48±59
HbA1c (%)	7.9±1.2	7.5±1.0***	7.3±1.0***	7.2±1.0***
With Liver injury (n=44)				
Body weight (kg)	69.3±17.8	69.3±13.7	73.8±19.0	71.7±18.0
AST (U/L)	51±25	45±30*	42±24*	45±29*
ALT (U/L)	65±36	54±38**	49±30***	52±36**
γGTP (U/L)	84±74	76±71	82±91	88±102
HbA1c (%)	8.1±1.3	7.6±1.2***	7.4±1.1***	7.1±1.0***

EndoDrChen.com

Macauley M. J Clin Endocrinol Metab. 2015. Epub Feb 15

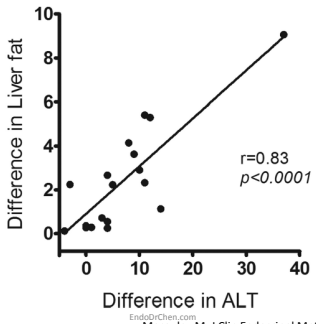
Vildagliptina y contenido intrahepático de triglicéridos



EndoDrChen.com

Macauley M. J Clin Endocrinol Metab. 2015. Epub Feb 15

Correlación de contenido intrahepático de trilgicéridos y ALT



EndoDrChen.com

Macauley M. J Clin Endocrinol Metab. 2015. Epub Feb 15

Sitagliptina: fibrosis

	Sitagliptin (n = 25)			Placebo (n = 22)			Difference
	Baseline	Post-treatment	*p* value	Baseline	Post-treatment	*p* value	(*p* value)
FIBROSpect II index	21.0 (16.8)	21.7 (15.7)	0.7460	18.6 (19.0)	22.4 (19.4)	0.0306	3.0 (0.3057)
α2 macroglobulin	189.7 (56.1)	167.9 (60.7)	0.7680	157.7 (38.1)	157.1 (39.6)	0.8319	1.2 (0.8636)
Hyaluronic acid	57.7 (52.2)	61.6 (45.0)	0.6223	70.3 (125.3)	94.7 (153.9)	0.0125	20.5 (0.0911)
Tissue inhibitor metaloproteinase type 1	877.7 (228.9)	875.9 (266.1)	0.9710	812.0 (149.8)	848.9 (180.3)	0.1489	38.3 (0.4221)

Data are expressed as means (± SD) or mean difference with *p* values in parentheses. Associated *p* values are from the *t* test.

EndoDrChen.com

Cui J. J Hepatol. 2016;65:369

Sitagliptina: histología

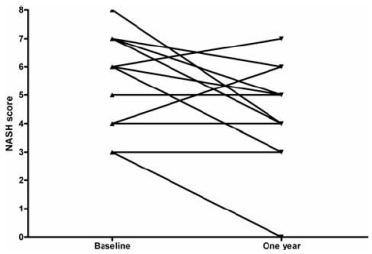


Fig. 1. — Changes in NASH scores in paired liver biopsies (n = 15) before and after one year of treatment with sitagliptin.

EndoDrChen.com

Yilmaz Y. Acta Gastroenterol Belg. 2012;75:240

Sitagliptina

	Baseline	One year	P
Steatosis	2.33 ± 0.72	1.93 ± 0.88	0.054
Lobular inflammation	1.73 ± 0.70	1.47 ± 0.83	0.33
Ballooning	1.53 ± 0.64	1.07 ± 0.70	0.014
Fibrosis	1.67 ± 1.54	1.60 ± 1.59	0.77
NASH score	5.64 ± 1.60	4.50 ± 1.83	0.04

EndoDrChen.com
Yilmaz Y. Acta Gastroenterol Belg. 2012;75:240

Sitagliptina

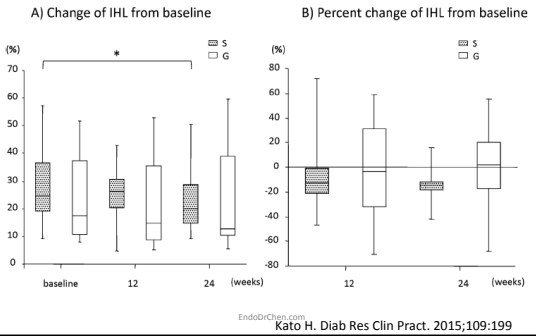
	Baseline	One year	P
BMI, kg/m²	30.7 ± 5.6	29.7 ± 5.2	0.044
AST, U/L	46 ± 19	30 ± 10	0.003
ALT, U/L	65 ± 22	40 ± 21	0.001
Serum glucose, mg/dL	126 ± 37	125 ± 32	0.97
Serum insulin, μU/mL	17.2 (7.84-33.20)	17.32 (11.04-23.24)	0.91*
HOMA-IR	5.66 (2.18-8.52)	5.09 (4.16-7.23)	0.73*
Triglycerides, mg/dL	158 (126-190)	153 (121-247)	0.27*
Total cholesterol, mg/dL	223 ± 58	221 ± 54	0.76
HDL cholesterol, mg/dL	45 ± 14	43 ± 15	0.46
LDL cholesterol, mg/dL	137 ± 52	142 ± 41	0.31
HbA1c, %	6.7 ± 1.3	6.5 ± 1.7	0.61

EndoDrChen.com
Yilmaz Y. Acta Gastroenterol Belg. 2012;75:240

INHIBIDORES DE DPP-4 VS OTRAS TERAPIAS

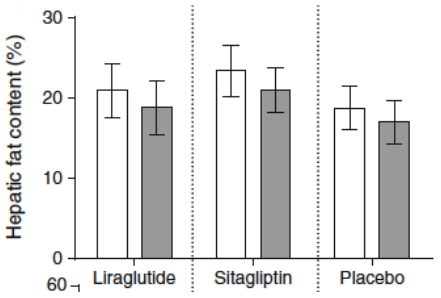
EndoDrChen.com

Sitagliptina vs glimepiride



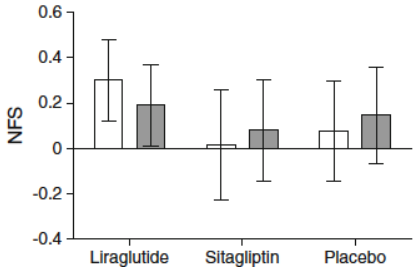
Kato H. Diab Res Clin Pract. 2015;109:199

Sitagliptina vs liraglutide vs placebo



Smits MM. Diabetologia. 2016; online Sep 15

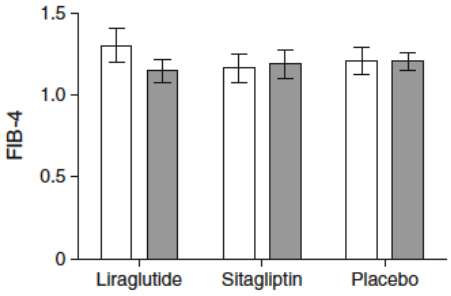
Sitagliptina vs liraglutide vs placebo



NFS: edad, IMC, DM, AST, ALT, Pks, albúmina

Smits MM. Diabetologia. 2016; online Sep 15

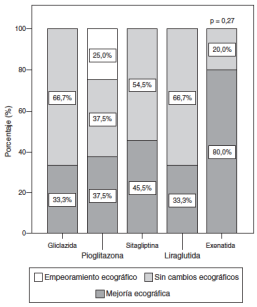
Sitagliptina vs liraglutide vs placebo



FIB-4: edad, Pks, ALT, AST

Smits MM. Diabetologia. 2016; online Sep 15

Sitagliptina vs otras terapias: evaluación por ultrasonido



Garcia Diaz E. Endocrinol Nutr. 2016;

CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS EN HEPATOPATÍA

Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores de DPP-4[a]

	T_{max} de absorción (mediana)	Biodisponibilidad	Vida media ($t_{1/2}$) a la dosis clínicamente relevante	Distribución	Metabolismo	Eliminación
Sitagliptina (Merck)[1]	1–4 horas	~87%	12.4 horas	38% unido a proteínas	~16% metabolizado	Renal 87% (79% intacto)
Vildagliptina (Novartis)[2]	1.7 horas	85%	~2–3 horas	9.3% unido a proteínas	69% metabolizado principalmente renal (metabolito inactivo)	Renal 85% (23% intacto)
Saxagliptina (BMS/AZ)[3]	2 horas (4 horas para el metabolito activo)	≥75%[4]	2.5 horas (fármaco original) 3.1 horas (metabolito)	Baja unión a proteínas	Hepático (metabolito activo) CYP3A4/5	Renal 75% (24% como compuesto original; 36% como metabolito activo)
Alogliptina (Takeda)[5]	1-2 horas	100%	~21 horas	Unión a proteínas 20–30%	<7% metabolizado	Renal 76% (60–70% intacto)
Linagliptina (BI)[6]	1.5 horas	~30%	$T_{1/2}$ eficaz ~12 horas $T_{1/2}$ terminal >100 horas	Unión a proteínas dependiente de la concentración: 1 nM: 99% (DPP-4) ≥30 nM: 75%–89%	~13% metabolizado	Heces 80% Renal 5%

[a]Los estudios farmacocinéticos se realizaron en diferentes sistemas de ensayo y no deben compararse.

DPP-4 = dipeptidil peptidasa 4.

1. JANUVIA WPC. 2. EUSPC for Galvus. 3. EUSPC for Onglyza. 4. EPAR for Onglyza. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf. Accessed November 11, 20104. 5. EUSPC for Vipidia. 6. EUSPC for Trajenta.

46

Cambios farmacocinética

Compuesto	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
Sitagliptina		No cambio	
Vildagliptina	No cambio	No cambio	No cambio
Saxagliptina	AUC 10% mayor	AUC 38% mayor	AUC 77% mayor
5-OH saxagliptina	AUC 22% menor	AUC 7% menor	AUC 33% menor
Linagliptina	AUC24h menor	AUC24 h menor	AUC24h similar
Alogliptina		No cambio	

EndoDrChen.com

Scheen AJ. Clin Pharmacokinet. 2014;53:773

Seguridad

- No cambios en seguridad medido por elevación de transaminasas o bilirrubinas con ninguno de los inhibidores de DPP-4

EndoDrChen.com

Scheen AJ. Clin Pharmacokinet. 2014;53:773

Consideraciones

- A la hora de interpretar datos…
- Pequeñas variaciones en la ingesta calórica pueden impactar en hígado graso
- Cómo diferenciar efectos relacionados al peso de aquellos que son por el fármaco?
  - Metformin
- Algunos de los estudios con inhibidores de DPP4 muestran pequeñas pérdidas de peso
- Si no hay grupo control, cómo diferenciarlo?

EndoDrChen.com

Conclusiones

- Efectos de metformin e inhibidores de DPP4
  - Mejoría bioqúimica: ALT y esto puede verse reflejado en scores de fibrosis como marcador sustituto
  - Mejoría por imágenes como resonancia y ultrasonido
  - Alguno datos de mejoría de cambios histológicos como abalonamiento: sitagliptina (peso?)
  - No han demostrado reducción de fibrosis

EndoDrChen.com

Preguntas…
chenku2409@gmail.Com
EndoDrChen.Com

EndoDrChen.com