



Innovaciones en diabetes mellitus

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

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

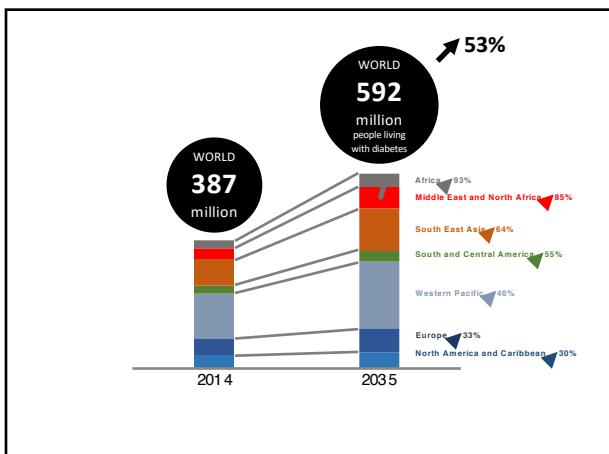
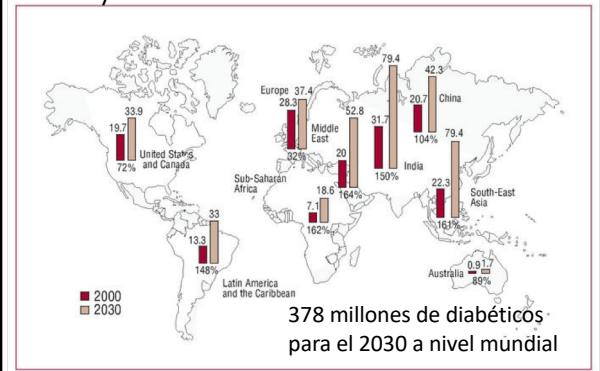
Conflictos de interés

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

Agenda

- Nuevos avances fisiopatológicos
- Nuevas terapias basadas en fisiopatología
- Efectos más allá del control glicémico
- Formas más fisiológicas de reemplazo de insulina
- Guías de tratamiento en el 2018

Proyecciones en el año 2000



Ticos pierden en promedio 13,2 años de vida por diabetes

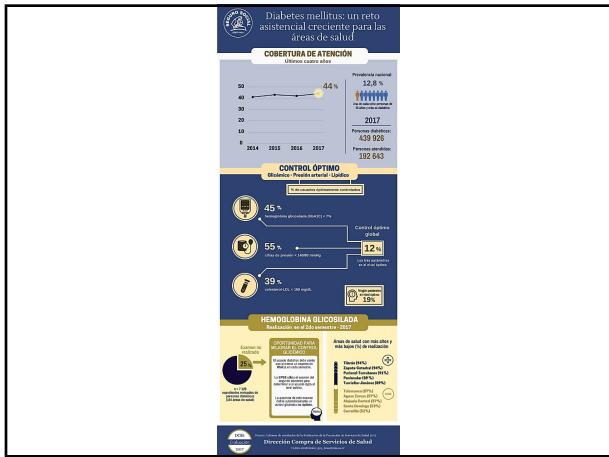


Maria Isabel Solis Ramirez Nov 12, 2014 | 06:32 PM 2859 CCSS

La población costarricense pierde en forma prematura 13.2 años, en promedio, por la diabetes; una enfermedad que se caracteriza por altos niveles de azúcar en la sangre y que produce daños en diferentes órganos del cuerpo humano.

De acuerdo con la última encuesta de riesgo cardiovascular hecha por la CCSS, un 10.5% de la población mayor de 20 años tiene este padecimiento y según lo destacó el doctor Roy Wong, epidemiólogo que estuvo a cargo de la encuesta, lamentablemente la prevalencia de diabetes en Costa Rica es muy semejante a la que presentan países como Canadá y Estados Unidos y es superior a la que tienen las naciones centroamericanas.

http://www.who.int/diabetes/country-profiles/cri_es.pdf



Costos para América Latina y Caribe en 2015

- Costo indirecto \$57.100.000.000
 - \$27.500.000.000 por muerte prematura
 - \$16.200.000.000 por discapacidad permanente
 - \$13.300.000.000 por discapacidad temporal
- Costo directo \$45.000.000.000 a \$66.000.000.000
 - Tratamiento complicaciones: \$26.000.000.000
 - Costo insulina: \$6-11.000.000.000
 - Antidiabéticos orales: \$4-6.000.000.000

Barcelo A. J Glob Health. 2017;7:201410

Costos LAC 2015

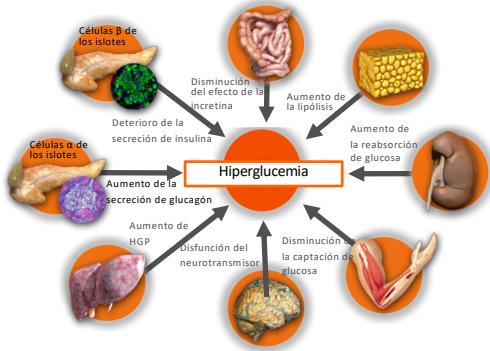
- Costo total: \$102.000.000.000 a \$123.000.000.000
- Similar al PIB para toda Guatemala!!!
- En promedio, costo por persona con DM por año es de \$1088-1818
- Gasto por sistema nacional de salud \$1061 por paciente

Barcelo A. J Glob Health. 2017;7:201410

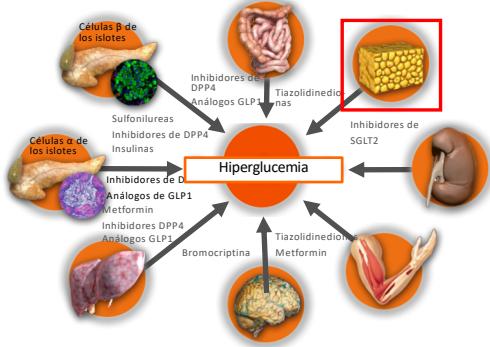
Consideraciones en tratamiento

- Todo lo que reduce glicemia y Hba1c reduce la aparición de complicaciones microvasculares
- Reducir la glucosa no se traduce en un beneficio a corto plazo en riesgo cardiovascular
- La causa de muerte principal en personas con diabetes es cardiovascular
- No es sino hasta los últimos 4 años que tenemos evidencia que los fármacos antidiabéticos pueden proveer protección cardiovascular

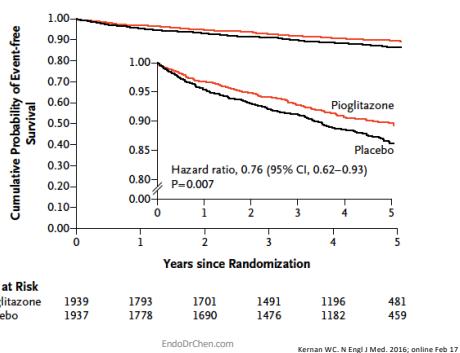
El octeto ominoso



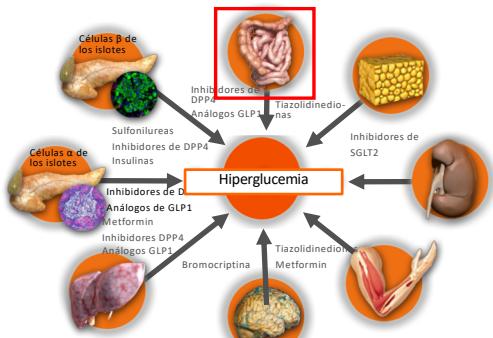
El octeto ominoso



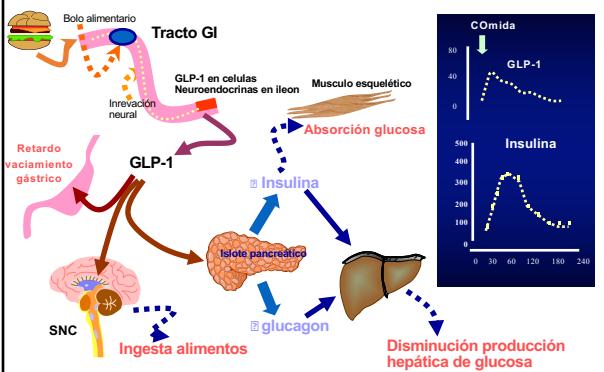
IRIS: pioglitazona en ictus

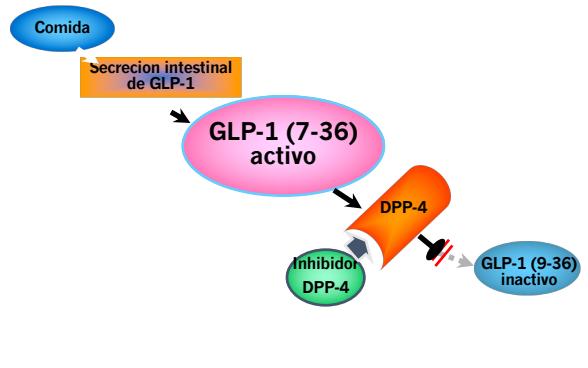


El octeto ominoso



GLP-1: regulación y acciones



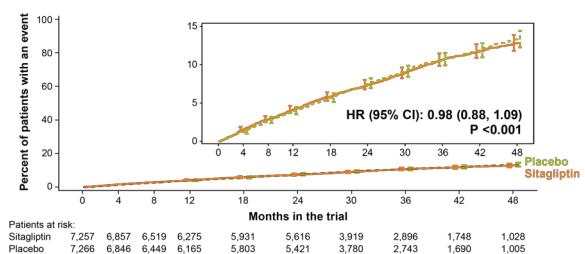
DPP-4

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.

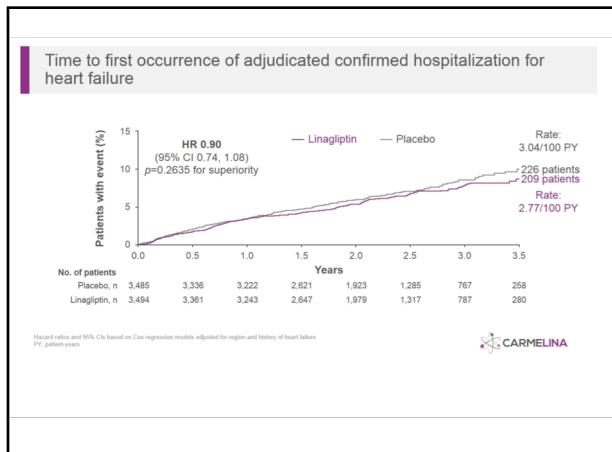
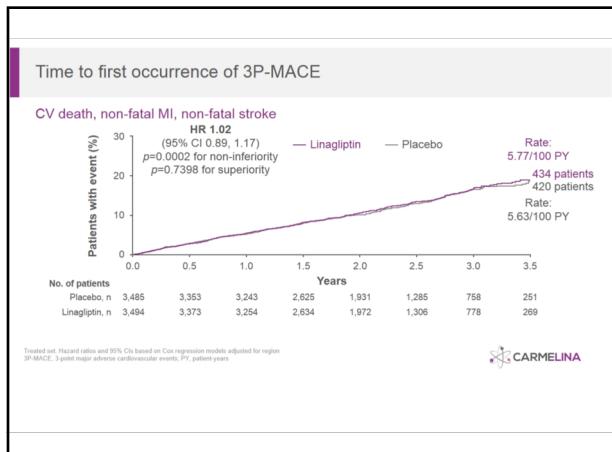
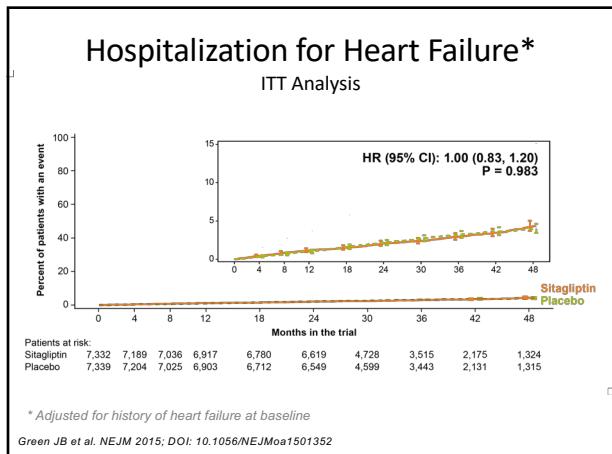
Scirica BM, et al. *N Engl J Med*. 2013;368(10):953-962.**Primary Composite Cardiovascular Outcome***

PP Analysis for Non-inferiority



* CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina

Green JB et al. *NEJM* 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501352

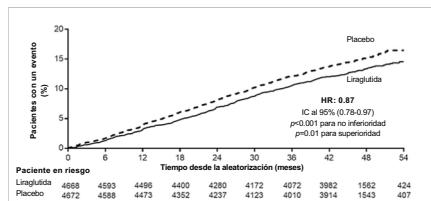


Inhibidores de DPP-4

- Insuficiencia cardíaca
 - Reportado con saxagliptina y alogliptina
 - No se presenta con sitagliptina
 - El mecanismo no está claro
 - Advertencia de FDA
 - Tener precaución en pacientes con falla cardíaca severa

EndoDrChen.com

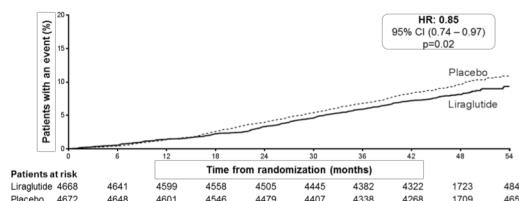
Desenlaces primarios
muerte por enfermedad CV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal



Las incidencias acumuladas se estimaron con el uso del método de Kaplan-Meier y las razones de riesgo con el uso del modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. El análisis de los datos se detiene a los 54 meses, ya que menos del 5% de los pacientes continúan en riesgo alrededor de 54 meses.
IC: intervalo de confianza; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio.

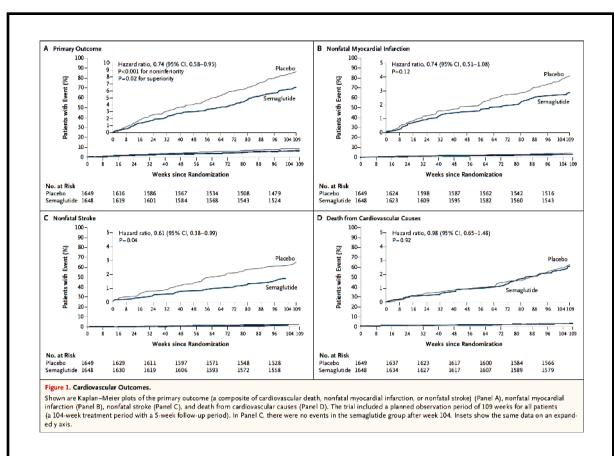
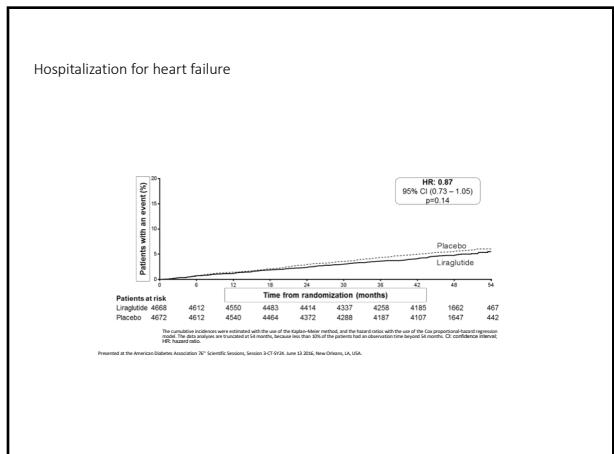
Maso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-322

All-cause death



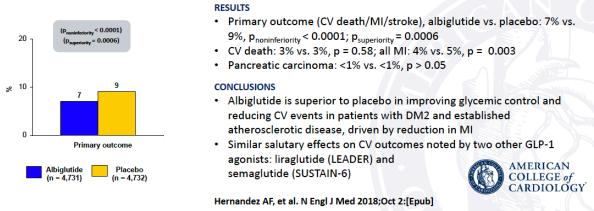
The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan-Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The analysis of the data was stopped at 54 months, because less than 5% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI: confidence interval; HR: hazard ratio.

Presented at the American Diabetes Association 76th Scientific Sessions, Session A-21-0578, June 12 2016, New Orleans, LA, USA.

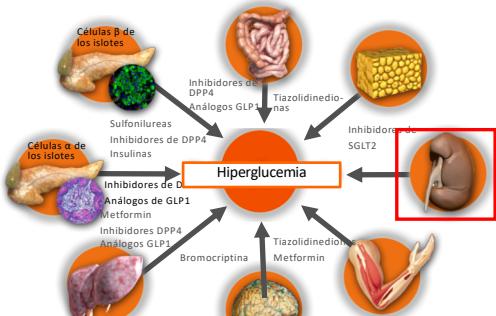


Harmony Outcomes

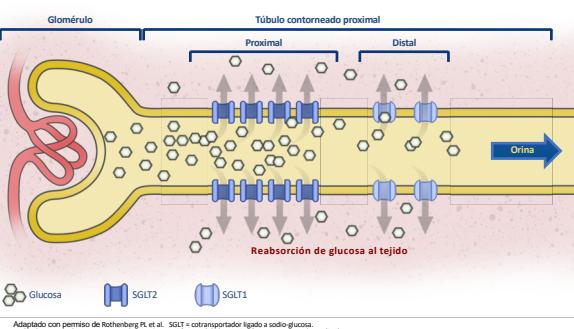
Trial Description: Patients at high risk for CV events were randomized in a 1:1 fashion to either albiglutide 30-50 mg once weekly or matching placebo. They were followed for a median of 1.6 years.



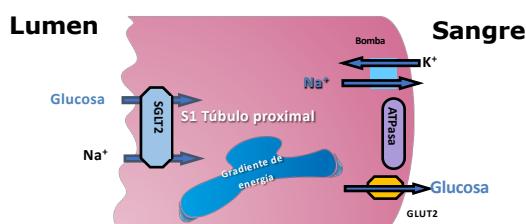
El octeto ominoso

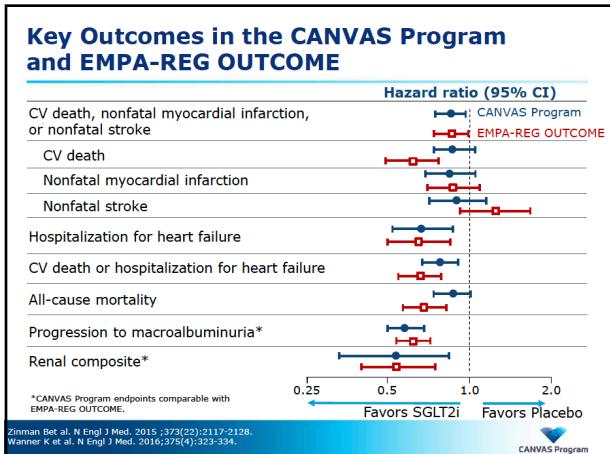
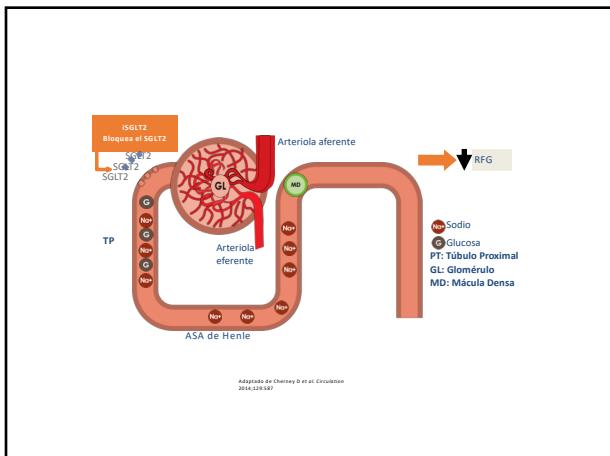
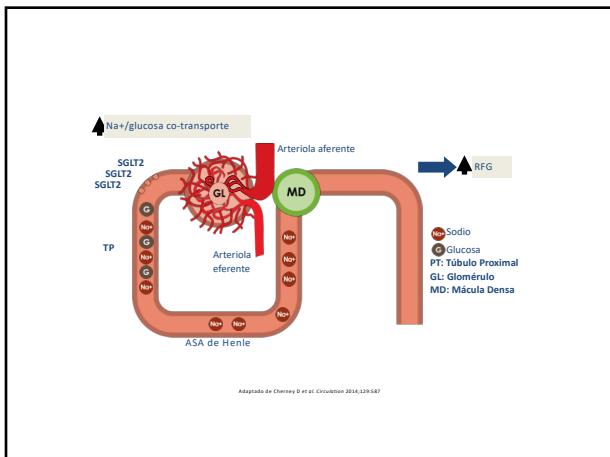


Reabsorción de glucosa en una persona no diabética
(glucosa plasmática <180 mg/dL
o <10 mmol/L)

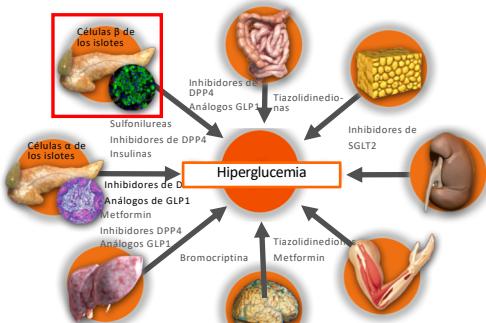


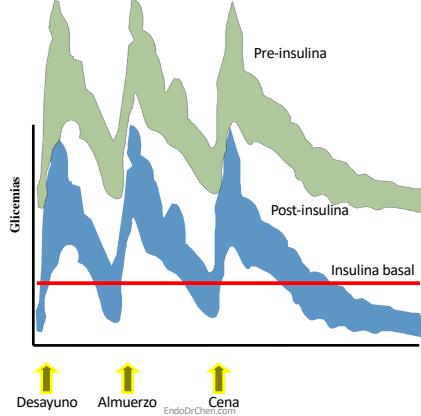
SGLT2 permite la reabsorción de glucosa renal





El octeto ominoso

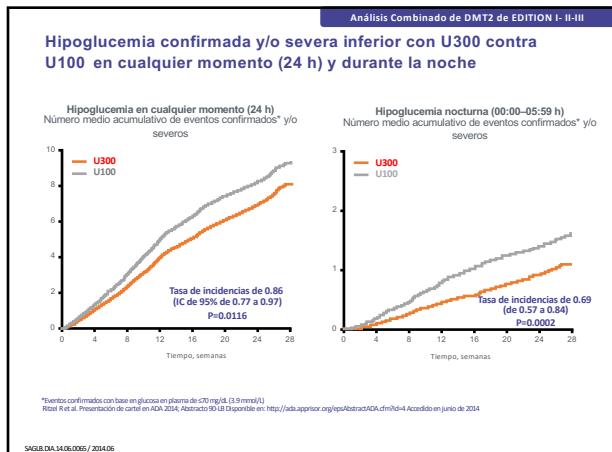
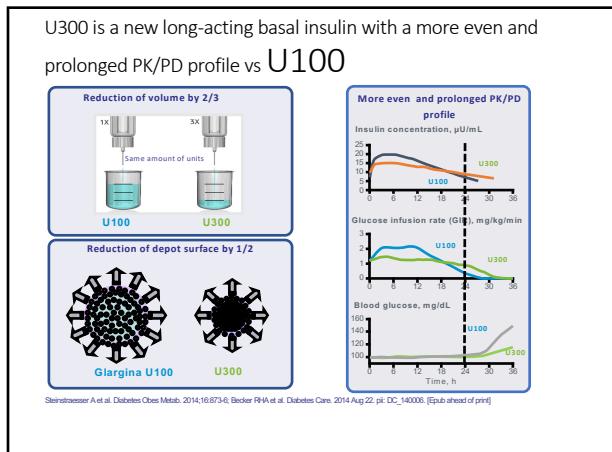
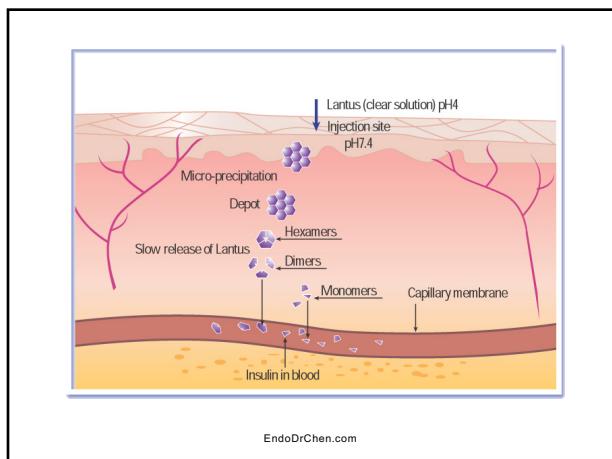




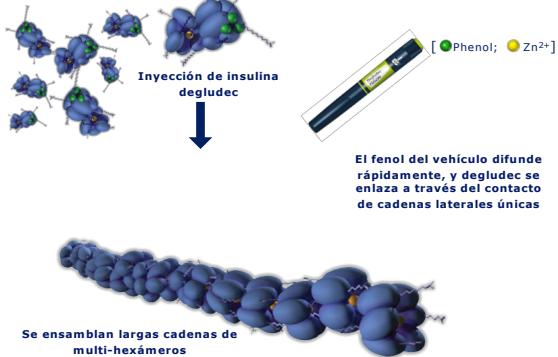
Análogos de insulina basales

Tipo insulina	Inicio acción	Pico acción	Duración acción
Glargina U100	6-8 horas	---	20 horas
Glargina U300		Más plano	24 horas
Detemir		6-7 horas	12-20 horas
Degludec			40 horas

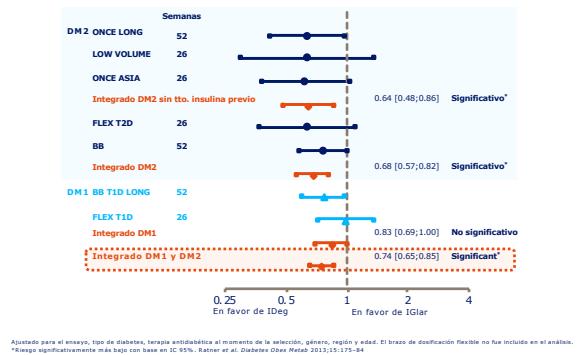
EndoDrChen.com



Insulina degludec: después de la inyección



Metaanálisis preestablecido: hipoglucemia nocturna confirmada



Microinfusoras de insulina (bombas)

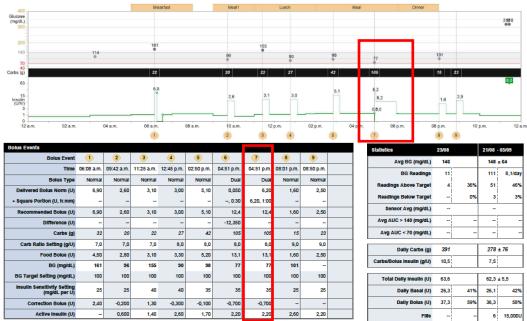




Basal		Maximum Basal Rate: 2.00 U/hr	
Temp Basal Type:		Percent of Basal	
Standard	Pattern A (active)	Pattern B	
24-Hour Total: 0.700 U	24-Hour Total: 0.110 U	24-Hour Total: -	
TIME: 0.325	TIME: 0.225	TIME: -	
4:00: 0.050	5:00: 0.335	-	-
6:00: 0.450	7:00: 0.300		
9:00: 0.400	10:00: 0.200		
14:00: 0.525	15:00: 0.250		
16:00: 0.250	19:00: 0.275		

Carbohydrate Ratio (g/U)	Insulin Sensitivity (mg/dL per U)	Blood Glucose Target (mg/dL)
TIME: U/Hr	TIME: Sensitivity	TIME: Low High
0:00: 0	0:00: 50	0:00: 120 140
8:00: 11.0		
11:00: 11.0		

Tipo de bolo



Sensores

Monitoreo continuo de glucosa

- Se basa en electrodos enzimáticos amperométricos en el espacio intersticial
- Como tal requiere calibración al menos cada 12 horas
 - Determinar la sensibilidad in vivo de cada sensor
 - Ajustar la sensibilidad del sensor conforme va pasando la vida media de ésta

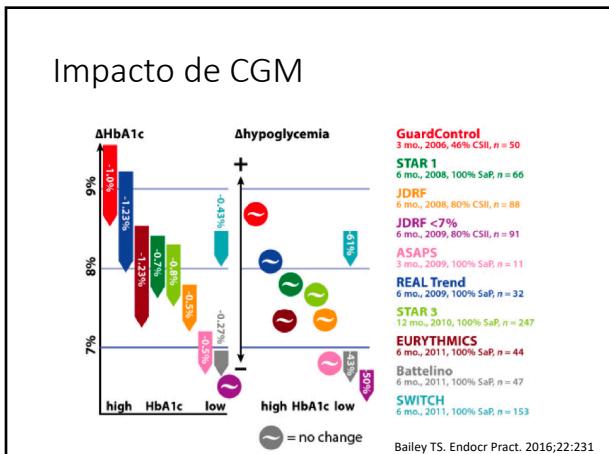
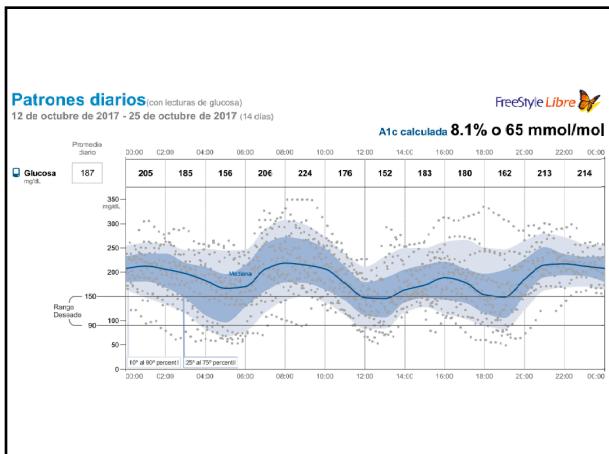


Sistema de monitoreo flash (Freestyle Libre)

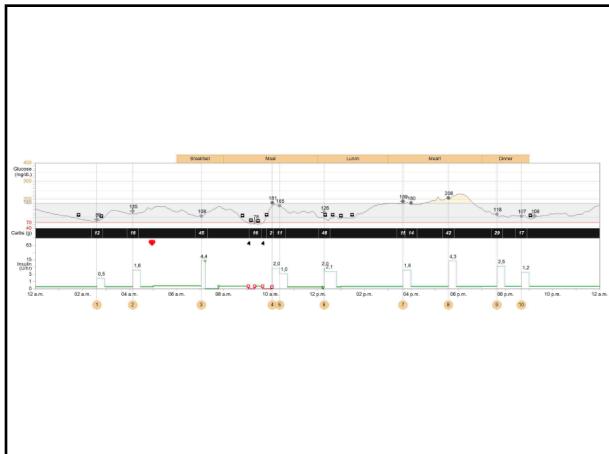
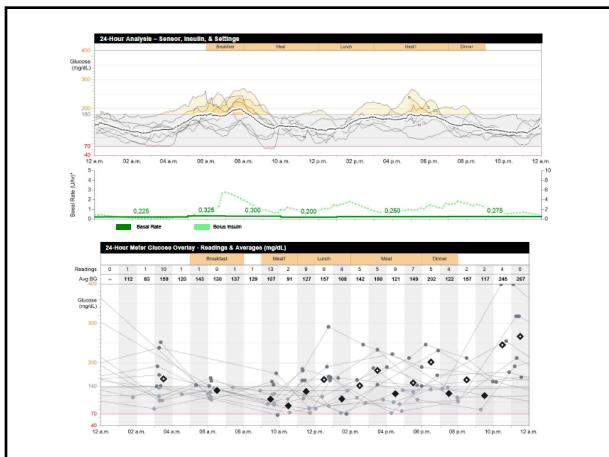
- Monitoreo continuo de glucosa en espacio intersticial calibrado de fábrica
- Exactitud similar a los CGMS calibrados por el paciente
- No tiene alarmas
- Da la lectura a demanda
- Da un perfil de las últimas 8 horas a partir de las lecturas de glucosa cada 15 minutos
- Cada sensor dura 14 días

Bonora B. J Endocrinol Invest. 2016;39:139





CSII + CGM (Sensor augmented pump therapy)



Parameter	Run-in Period	Study Period
Sensor glucose, mean (SD) [median], mg/dL	150.2 (22.7) [150.1]	150.8 (13.7) [149.9]
Percentage of time with glucose level in range, mean (SD); median (IQR)		
Sensor glucose values		
>300 mg/dL	2.3 (4.2); 1.3 (0.2-2.6)	1.7 (1.9); 0.9 (0.5-2.1)
>180 mg/dL	27.4 (13.7); 26.7 (16.0-37.2)	24.5 (9.2); 24.1 (17.3-29.8)
71-180 mg/dL	66.7 (12.2); 67.8 (59.0-75.1)	72.2 (8.8); 73.4 (67.7-78.4)
≤70 mg/dL	5.9 (4.1); 5.2 (3.0-7.6)	3.3 (2.0); 2.9 (1.7-4.3)
≤50 mg/dL	1.0 (1.1); 0.6 (0.2-1.3)	0.6 (0.6); 0.4 (0.2-0.8)
Sensor glucose values at night time only ^a		
>180 mg/dL	26.8 (15.2); 26.4 (15.3-35.8)	21.6 (9.9); 20.6 (13.6-28.5)
71-180 mg/dL	66.8 (14.0); 67.0 (57.6-75.2)	75.3 (9.8); 76.4 (69.0-83.1)
≤70 mg/dL	6.4 (5.3); 5.4 (2.3-8.5)	3.1 (2.2); 2.6 (1.7-4.2)

Asociado además a descenso de HbA1c de 7.4% a 6.9%

Bergenstein RM. JAMA. 2016; online sep 15.

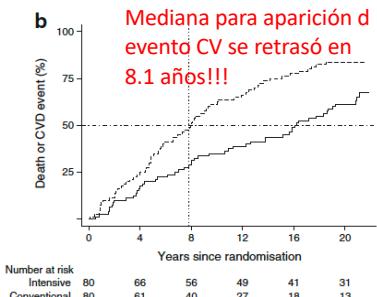
Intervención multifactorial

STENO-2: seguimiento 21 años



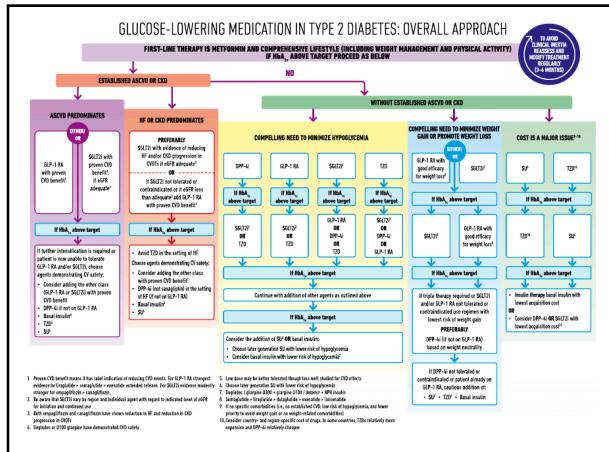
Gaede P. Diabetologia. 2016;59:2298

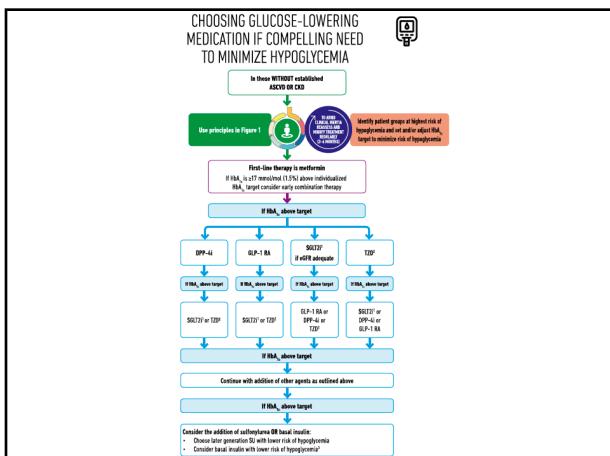
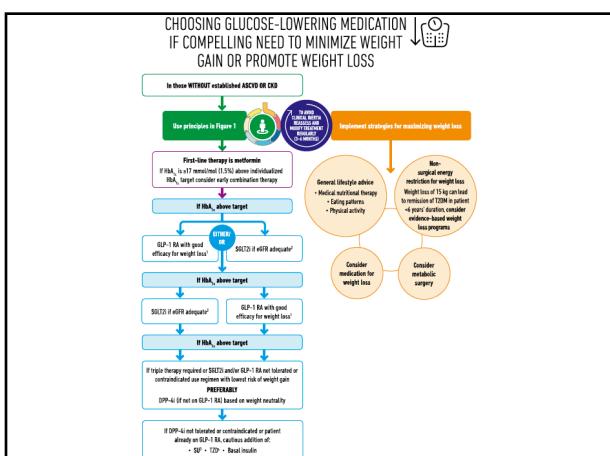
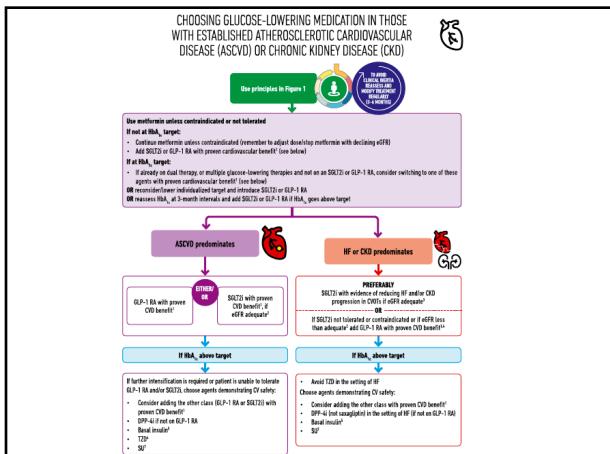
STENO-2: seguimiento 21 años

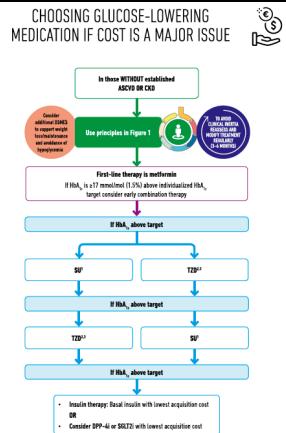


Gaede P. Diabetologia. 2016;59:2298

Guías 2018: aplicando la mejor evidencia para cada paciente







Conclusiones

- Los nuevos tratamientos en DM no deben ser efectivos en reducir glucosa sino que deben proveer beneficios adicionales
 - Peso
 - Presión arterial
 - Reducción de eventos cardiovasculares y nefroprotección
- Fármacos nuevos son más seguros
- Grandes avances hacia una microinfusora de asa cerrada para diabéticos insulinopénicos

Puede descargar la presentación en:



www.EndoDrChen.com

Preguntas...

chenku2409@gmail.com