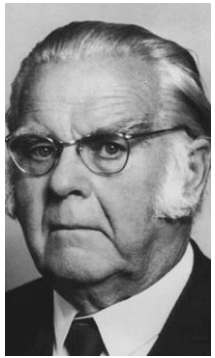
Farmacoterapia no DM tipo 2

Rogério Friedman
rfriedman@hcpa.edu.br

1921

Frederick Banting e Charles Best extraem insulina do pâncreas de cães, injetam em animais pancreatectomizados e provam o conceito. James Collip purifica o extrato para uso em humanos. Primeira injustiça na história da diabetologia.

1936 a 1950

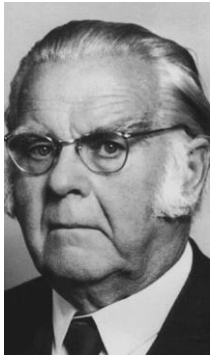


Hans Christian Hägedorn desenvolve a insulina NPH (“Neutral Protamine Hägedorn). Eli Lilly nos EUA e Nordisk, na Dinamarca, iniciam produção.

1947-1949

Primeiros estudos longitudinais epidemiológicos avaliando fatores de risco (Framingham, Twin Cities). Academia pede estudos de intervenção. Inicia a era do ECR.

1936 a 1950

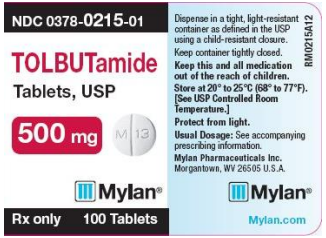


Hans Christian Hägedorn desenvolve a insulina NPH (“Neutral Protamine Hägedorn). Eli Lilly nos EUA e Nordisk, na Dinamarca, iniciam produção.

1947-1949

Primeiros estudos longitudinais epidemiológicos avaliando fatores de risco (Framingham, Twin Cities). Academia pede estudos de intervenção. Inicia a era do ECR.

1955



Tolbutamida é comercializada pela primeira vez

1957


THE CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION
LE JOURNAL DE
L'ASSOCIATION MÉDICALE CANADIENNE

CLINICAL EXPERIENCE WITH DBI (PHENFORMIN) IN THE MANAGEMENT OF DIABETES*

Fenformina nos EUA
Metformina na França

1958

Clorpropamida

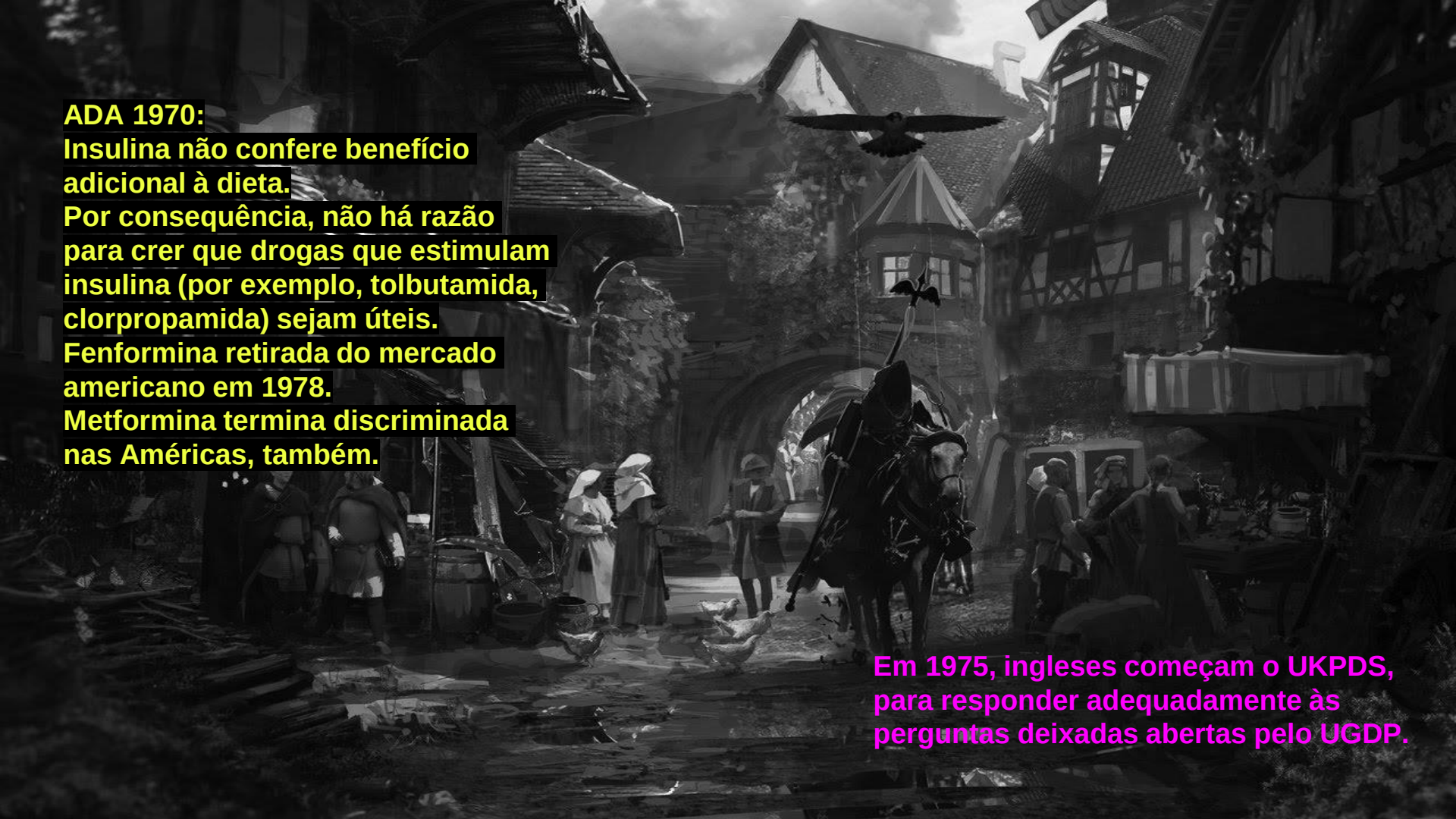
Perguntas se acumulavam. Controle da glicose? Como? Complicações do DM?





1959-1970: University Group Diabetes Program (UGDP)



ADA 1970:
Insulina não confere benefício adicional à dieta.
Por consequência, não há razão para crer que drogas que estimulam insulina (por exemplo, tolbutamida, clorpropamida) sejam úteis.
Fenformina retirada do mercado americano em 1978.
Metformina termina discriminada nas Américas, também.

Em 1975, ingleses começam o UKPDS, para responder adequadamente às perguntas deixadas abertas pelo UGDP.

1983

Segunda geração de sulfonilureias chega ao mercado. Meia vida mais curta, menor potência, menos hipoglicemia. ECR escassos. Alguns estudos com gliclazida.

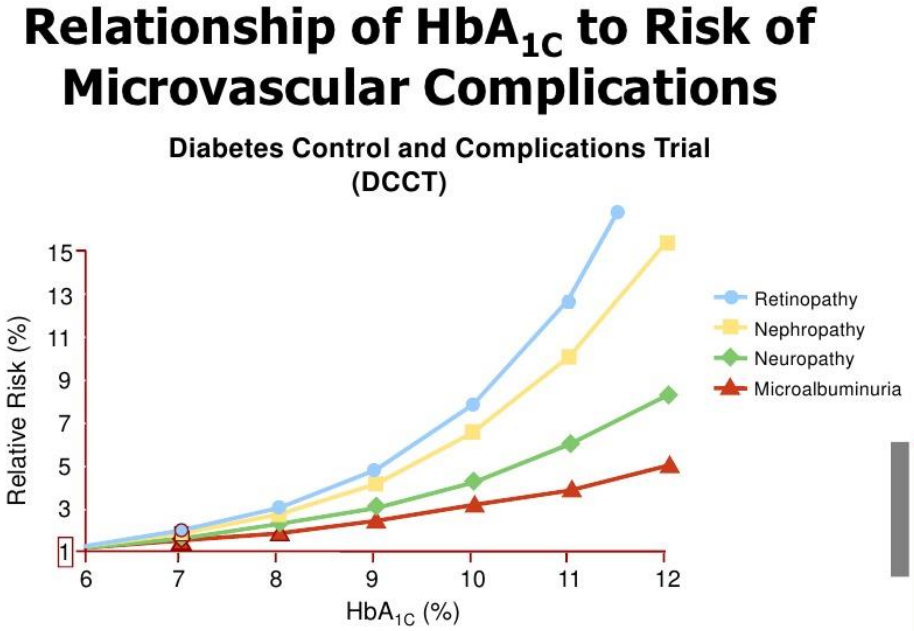
1993:

DCCT responde a questão do controle:

Melhor controle glicêmico reduz incidência de complicações microvasculares no DM tipo 1.

Meta de HbA1c 7,0 %.

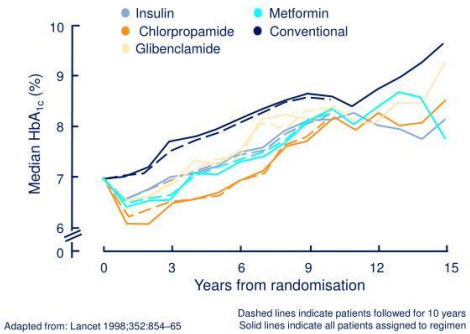
DCCT e EDIC sugerem que bom controle possa impactar DCV



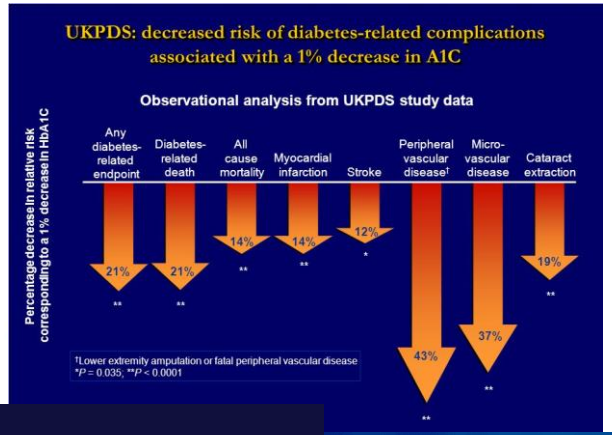
Skyler JS. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996;25:243-254.


UKPDS
1997

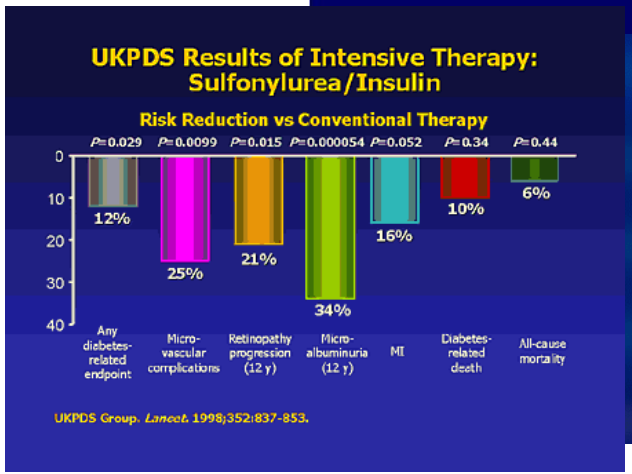
UKPDS 34: intensive therapy reduced HbA_{1c}

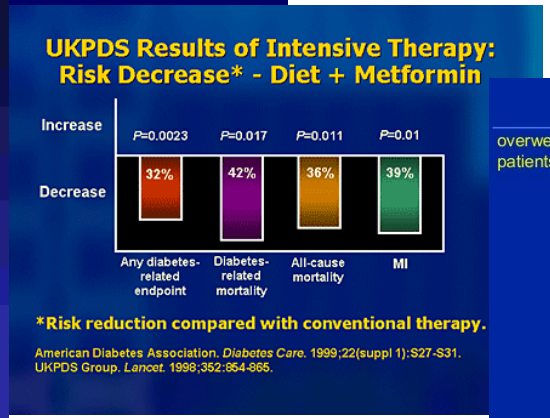


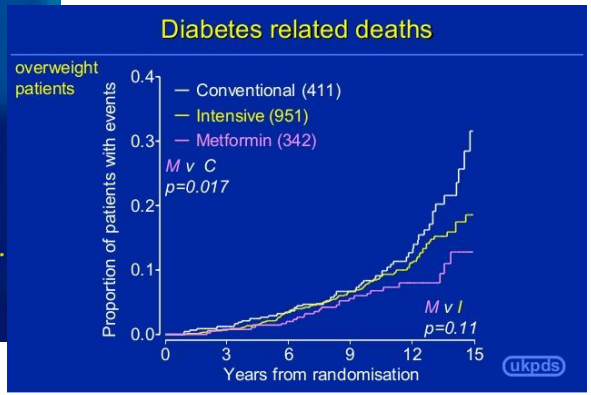
Adapted from: Lancet 1998;352:854–65



3500 pacientes
Mais de 10 anos de acompanhamento
Distingue obesos de não obesos
Primeiro ECR examinando modificação de fatores de risco e morbi-mortalidade em DM2.



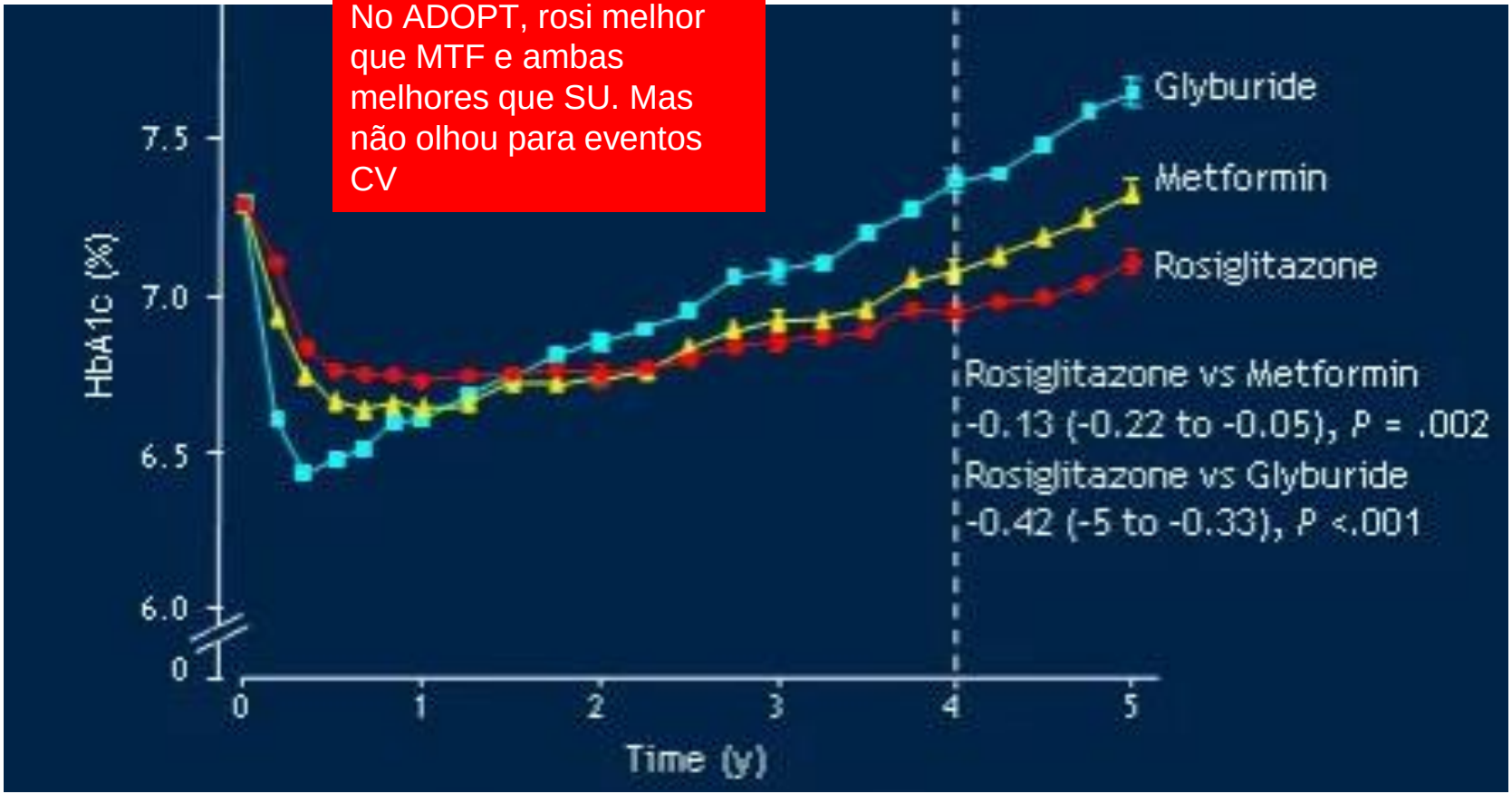




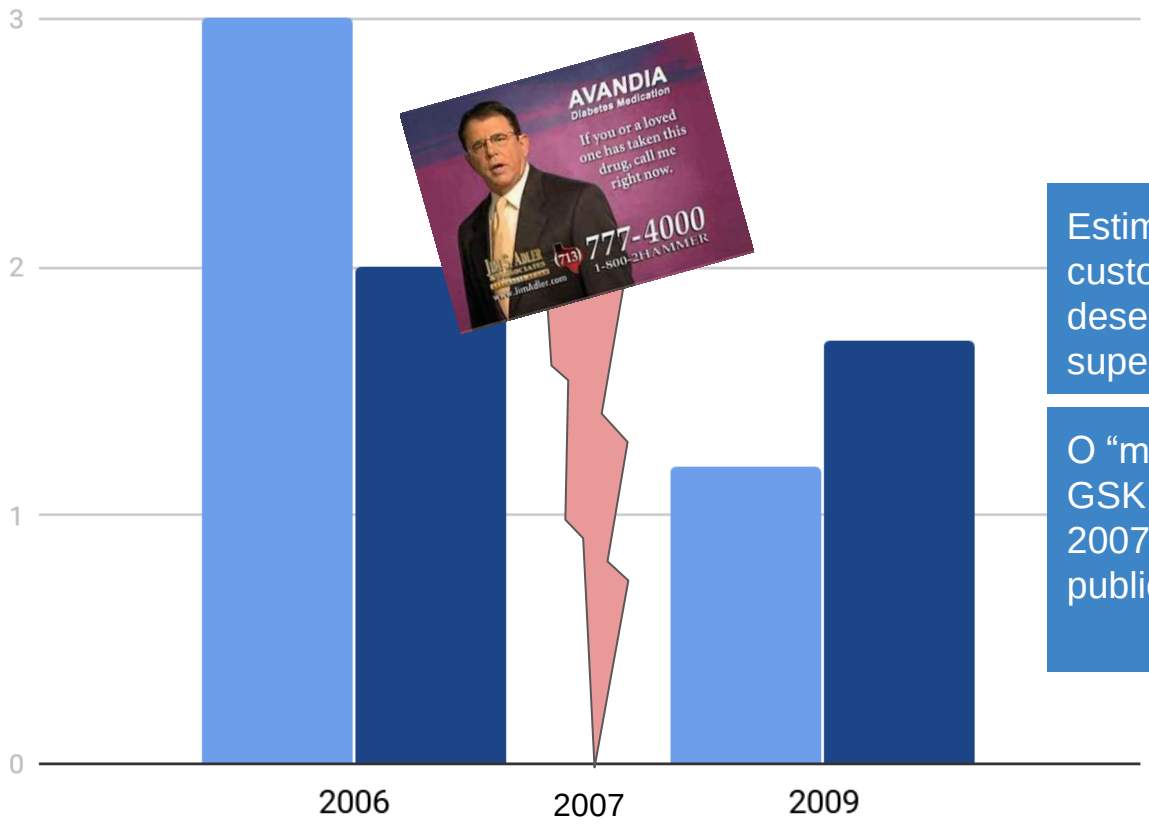
1990	Primeira glitazona (tiazolidinediona): troglitazona. Atua em PPAR-gama. Reduz insulinemia, reduz resistência insulínica. Ganho de peso. Em pós-marketing: mortes por hepatotoxicidade. Retirada em 1997.
1996	Inibidores da alfa-glucosidase: acarbose. Redução de eventos CV em pre-diabetes
1996	Meglitinidas. Ação mais rápida e breve que SUs. Menor incidência de hipoglicemias (?). Menor ganho de peso (?)
1999	Rosiglitazona. Sem hepatotoxicidade. Edema. Ganho de peso.

2002 ADOPT

No ADOPT, rosi melhor que MTF e ambas melhores que SU. Mas não olhou para eventos CV



2007 – metanálise Nissen no NEJM. Maior mortalidade CV com rosiglitazona?

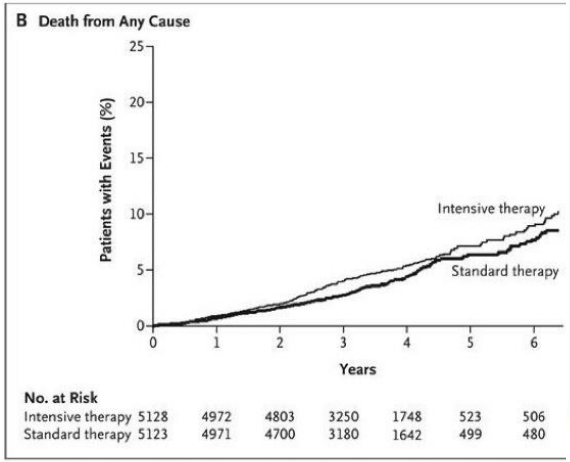


Estima-se que o custo de desenvolvimento foi superior a US$ 2 bi

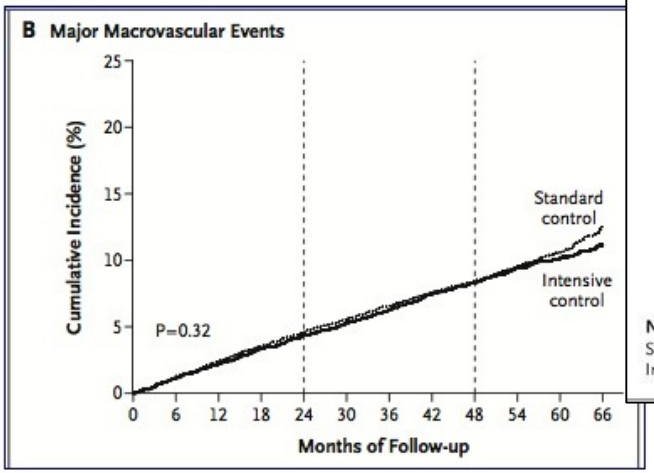
O “market share” da GSK caiu 40% em 2007, após publicação no NEJM

FDA e EMEA passam a exigir ECRs de segurança cardiovascular para submissões de novos agentes anti-hiperglicemiantes.

2008 - ano de grandes ECRs em DM2

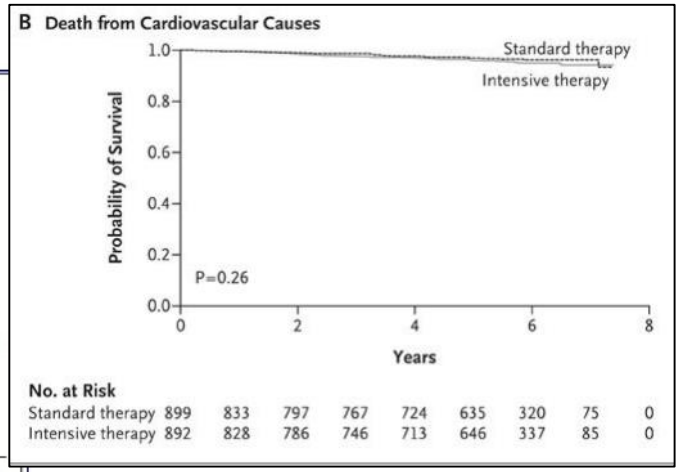


ACCORD N Engl J Med 2008;358:2545-59.



N Engl J Med 2008;358:2560-72.

ADVANCE



VADT

O controle intensivo do DM2 não parece aumentar mortalidade cardiovascular, mas também não a reduz. Questões levantadas: hipoglicemia, janela de oportunidade (intensificar nos primeiros 5-10 anos), uso de glitazona nos ensaios, manejo de outros fatores.

Glicose

HAS, lipídios, inflamação, disfunção endotelial, massa corporal, hiperinsulinemia

Células esponjosas

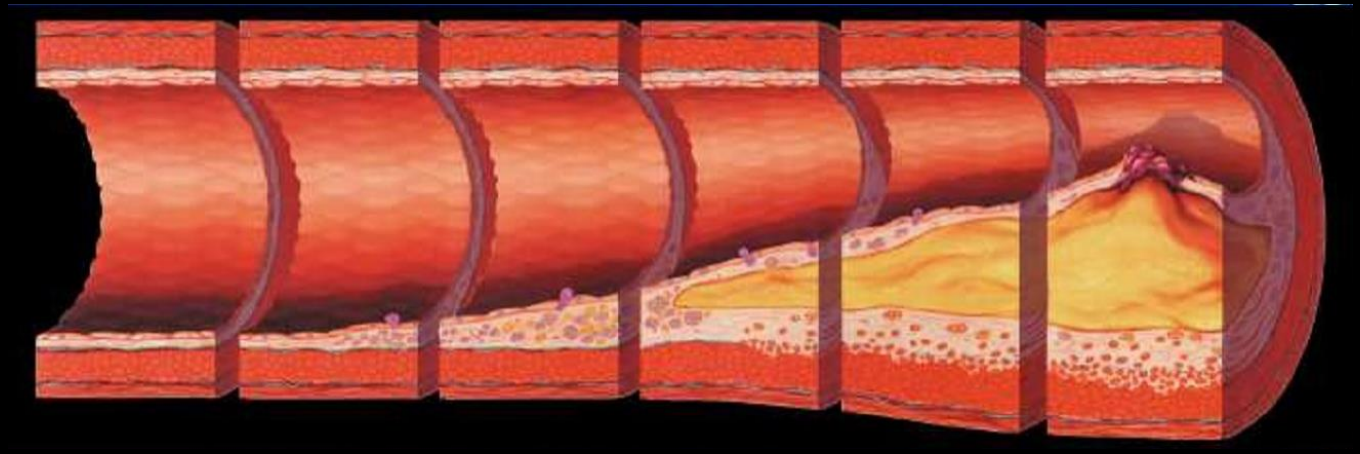
Estria gordurosa

Lesão intermediária

Ateroma

Placa fibrosa

Lesão complicada (ruptura)



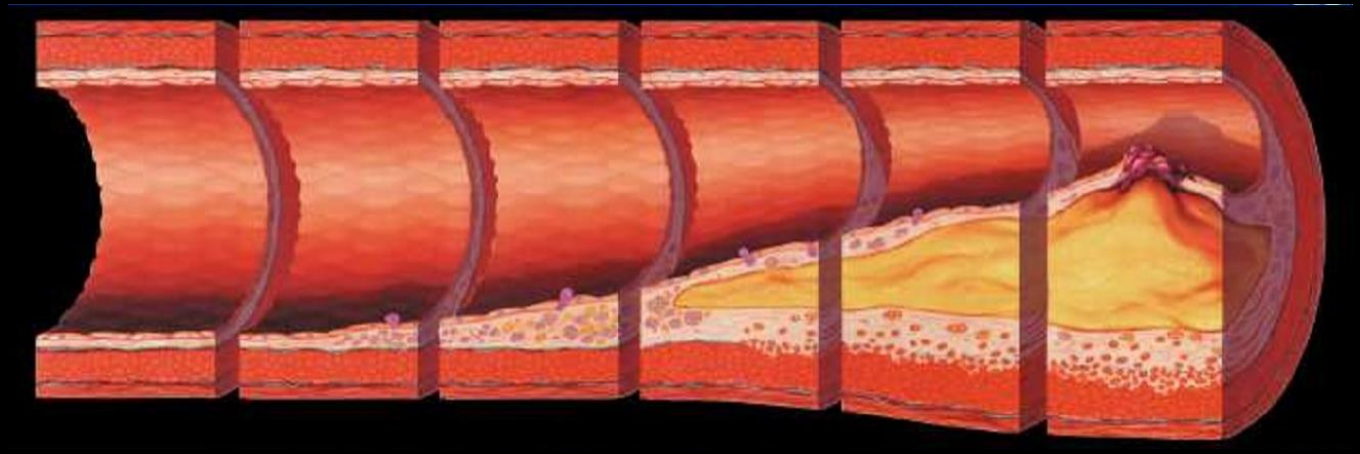
10 anos

20-30 anos

30+ anos

Janela de oportunidade para controle da glicemia

Possibilidade de dano por hipoglicemia. Risco de eventos aumenta progressivamente.



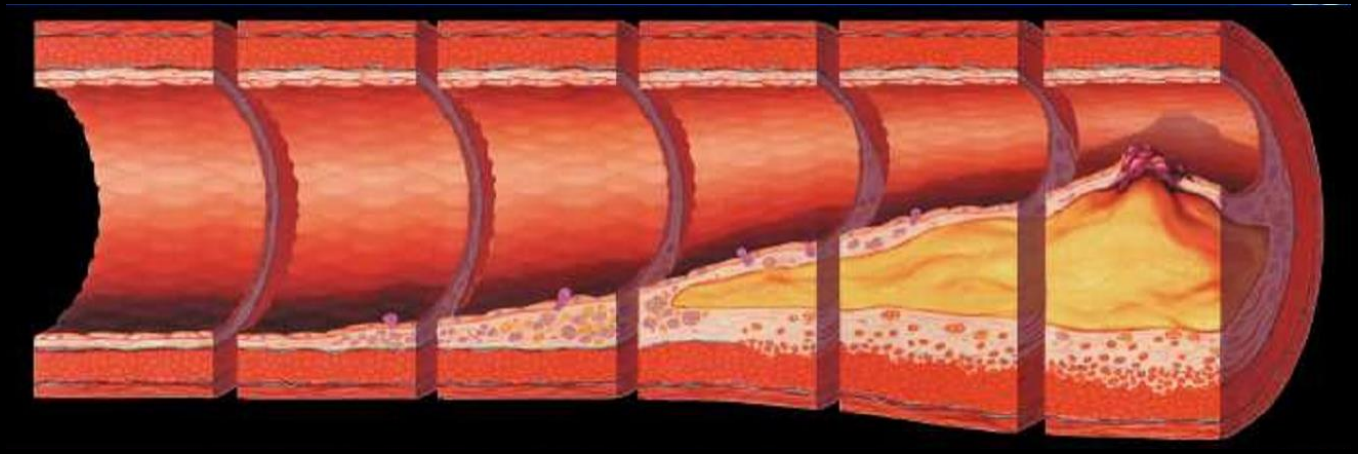
10 anos

20-30 anos

30+ anos

HAS, lipídios, inflamação, disfunção endotelial, massa corporal, hiperinsulinemia

Células esponjosas | Estria gordurosa | Lesão intermediária | Ateroma | Placa fibrosa | Lesão complicada (ruptura)

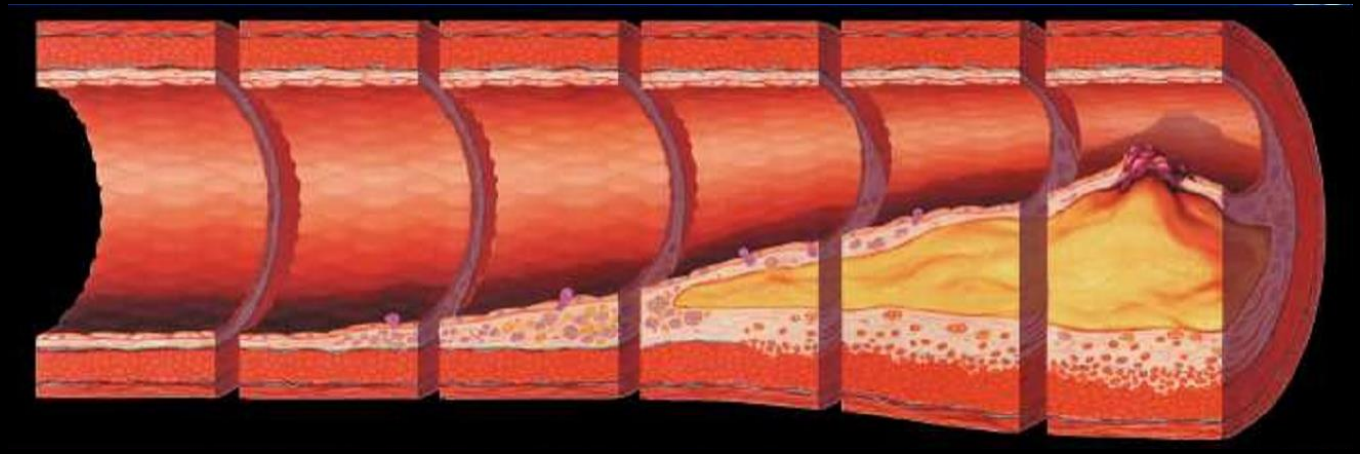


10 anos | 20-30 anos | 30+ anos

Drogas específicas

~~HAS~~, ~~lipídios~~, inflamação, disfunção endotelial, massa corporal, hiperinsulinemia

Células esponjosas | Estria gordurosa | Lesão intermediária | Ateroma | Placa fibrosa | Lesão complicada (ruptura)



10 anos | 20-30 anos | 30+ anos

?

?

HAS, lipídios, inflamação, disfunção endotelial, massa corporal, hiperinsulinemia

Células esponjosas

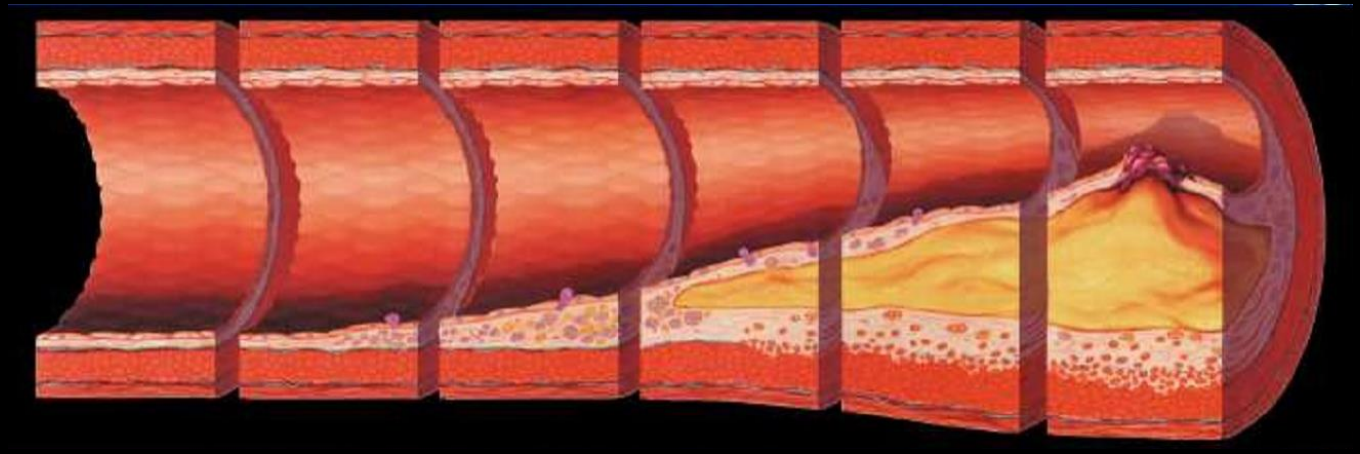
Estria gordurosa

Lesão intermediária

Ateroma

Placa fibrosa

Lesão complicada (ruptura)



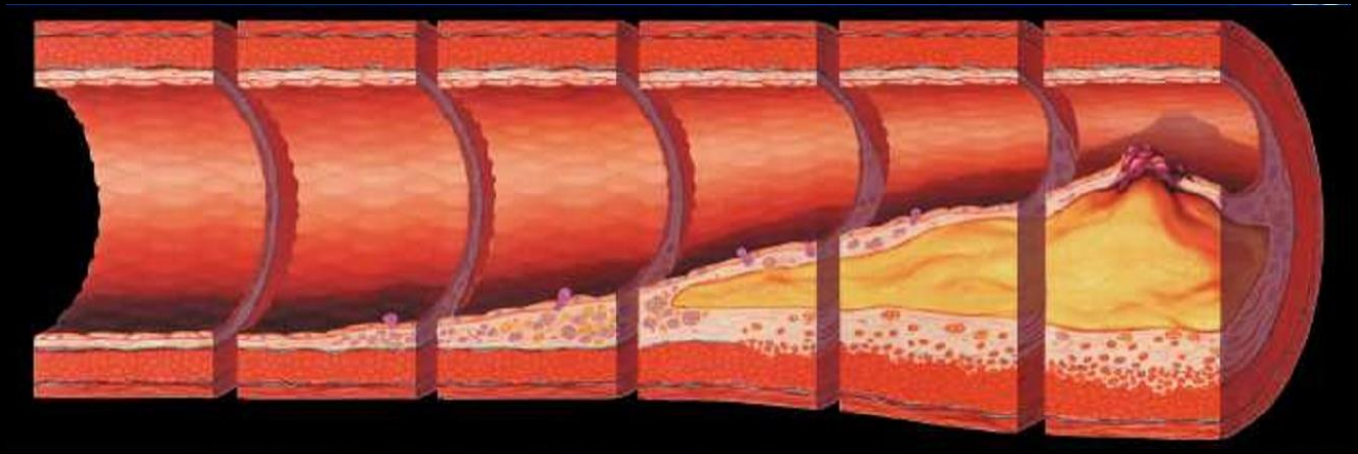
10 anos

20-30 anos

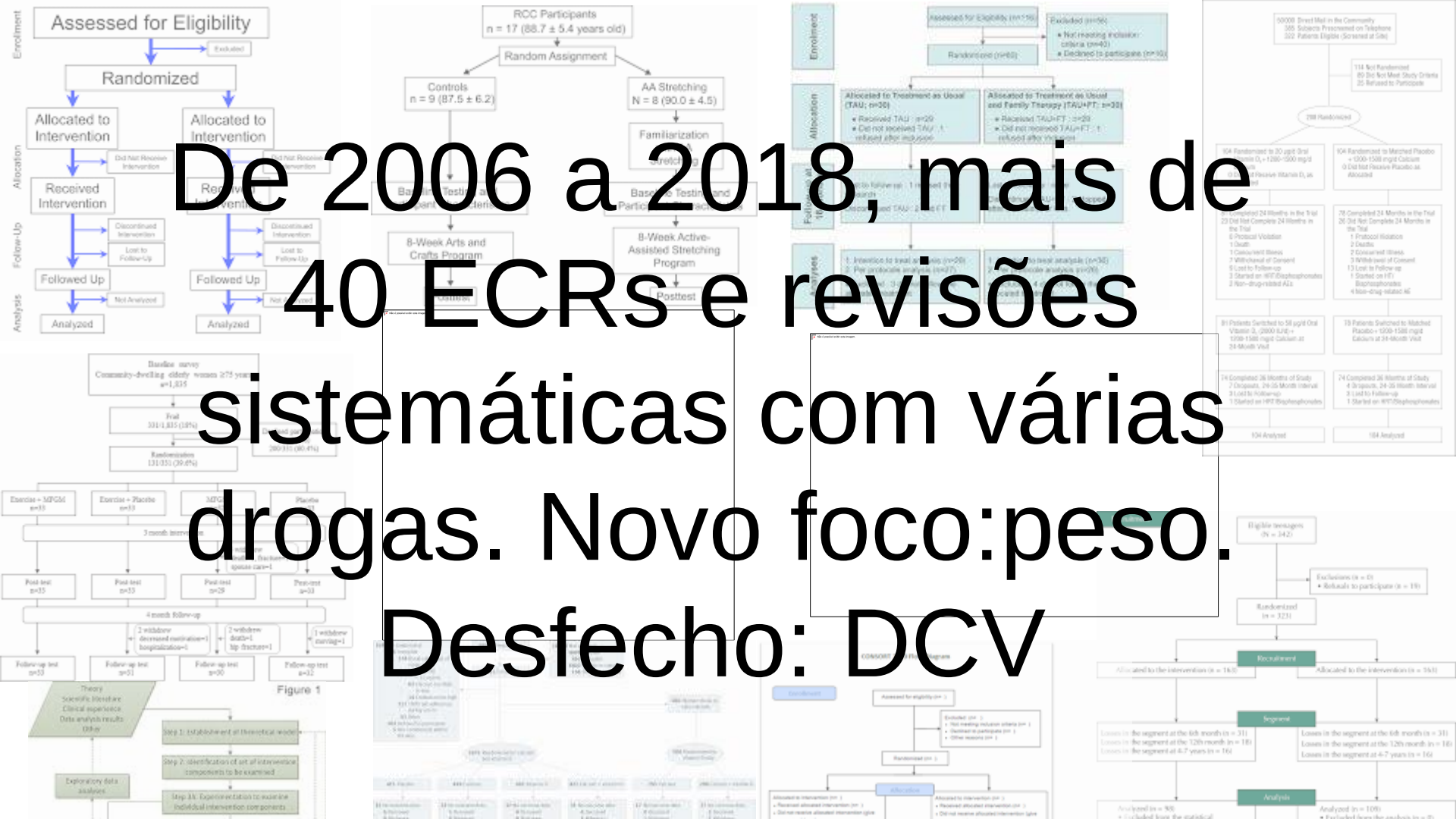
30+ anos

HAS, lipídios, inflamação, disfunção endotelial, massa corporal, hiperinsulinemia

Células esponjosas | Estria gordurosa | Lesão intermediária | Ateroma | Placa fibrosa | Lesão complicada (ruptura)



10 anos | 20-30 anos | 30+ anos


De 2006 a 2018, mais de 40 ECRs e revisões sistemáticas com várias drogas. Novo foco:peso. Desfecho: DCV

2006: era dos incretinomiméticos

Análogos do GLP1:

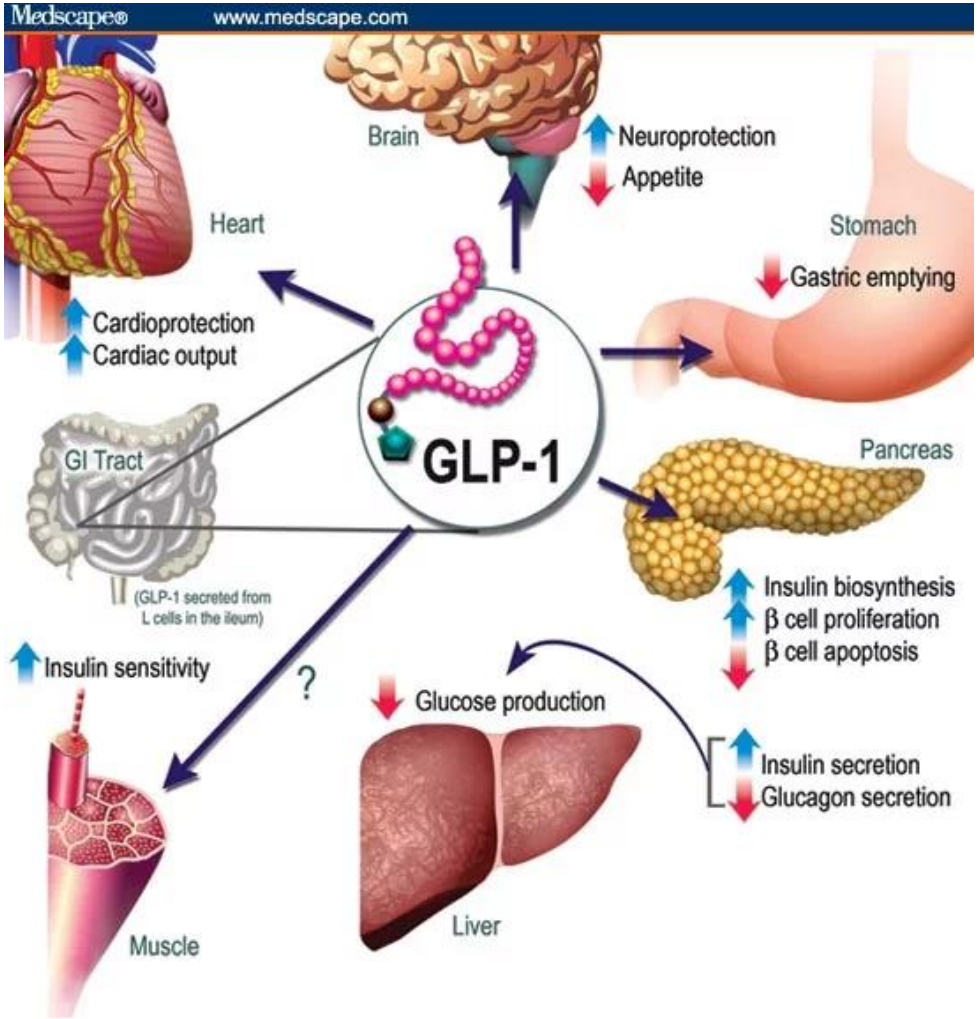
Exenatida
Liraglutida
Dulaglutida
Lixisenatida
Semaglutida

Maior potência.
Induzem perda de peso.

Bloqueadores da DPP4 (aumentam vida plasmática do GLP1 nativo):

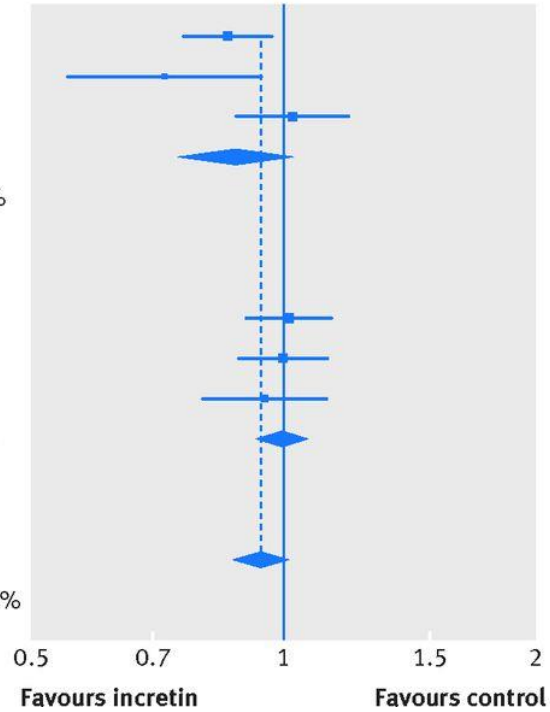
Sitagliptina
Vildagliptina
Saxagliptina
Linagliptina

Menor potência.
Não induzem ganho de peso.



Incretinomiméticos não aumentam mortalidade CV. Lira e Sema podem ser protetoras.

	Study/subgroup	No of events/total: Incretin	No of events/total: Control	Odds ratio M-H (95% CI)	Weight (%)	Odds ratio M-H (95% CI)
	GLP-1 agonists					
Liraglutida	Marso 2016 (LEADER)	608/4668	694/4672		21	0.86 (0.76 to 0.97)
Semaglutida	Marso 2016 (SUSTAIN-6)	108/1648	146/1649		8	0.72 (0.56 to 0.94)
Lixisenatida	Pfeffer 2015 (ELIXA)	397/3034	389/3034		16	1.02 (0.88 to 1.19)
	Subtotal	1113/9350	1229/9355		45	0.88 (0.74 to 1.04)
	Test for heterogeneity: τ^2=0.01, χ^2=6.22, df=2, P=0.04, I^2=68%					
	Test for overall effect: z=1.50, P=0.13					
	DPP-4 inhibitors					
Não causam dano	Green 2015 (TECOS)	609/7332	602/7339		20	1.01 (0.90 to 1.14)
	Scirica 2013 (SAVOR-TIMI 53)	613/8280	609/8212		21	1.00 (0.81 to 1.12)
	White 2013 (EXAMINE)	305/2701	316/3679		14	0.95 (0.81 to 1.13)
	Subtotal	1527/18 313	1527/18 230		55	0.99 (0.92 to 1.07)
	Test for heterogeneity: τ^2=0.00, χ^2=0.37, df=2, P=0.83, I^2=0%					
	Test for overall effect: z=0.13, P=0.89					
	Total (95% CI)	2640/27 663	2756/27 585		100	0.94 (0.87 to 1.03)
	Test for heterogeneity: τ^2=0.01, χ^2=10.01, df=5, P=0.07, I^2=50%					
	Test for overall effect: z=1.37, P=0.17					
	Test for subgroup differences: χ^2=1.74, df=1, P=0.19, I^2=43%					



BMJ 2017

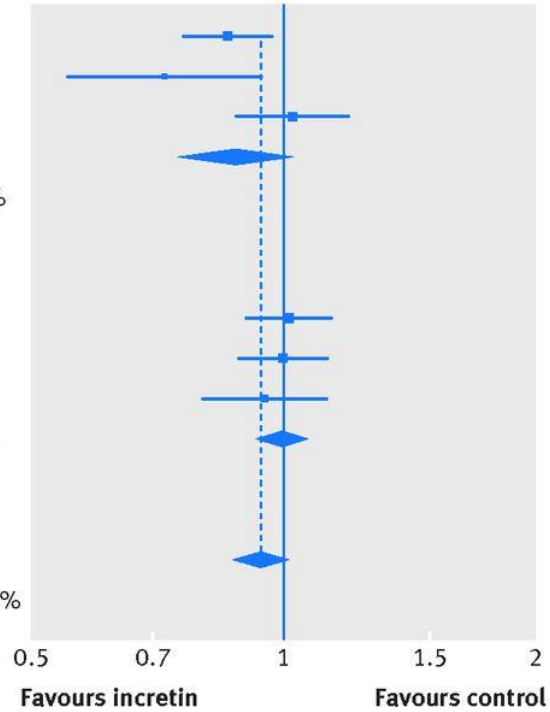
Incretinomiméticos não aumentam mortalidade CV. Lira e Sema podem ser protetoras.

Liraglutida

Semaglutida

Peso?
Inflamação
Pressão?
Função VE?

Study/subgroup	No of events/total: Incretin	No of events/total: Control	Odds ratio M-H (95% CI)	Weight (%)	Odds ratio M-H (95% CI)
GLP-1 agonists					
Marso 2016 (LEADER)	608/4668	694/4672		21	0.86 (0.76 to 0.97)
Marso 2016 (SUSTAIN-6)	108/1648	146/1649		8	0.72 (0.56 to 0.94)
Pfeffer 2015 (ELIXA)	397/3034	389/3034		16	1.02 (0.88 to 1.19)
Subtotal	1113/9350	1229/9355		45	0.88 (0.74 to 1.04)
Test for heterogeneity: τ^2=0.01, χ^2=6.22, df=2, P=0.04, I^2=68%					
Test for overall effect: z=1.50, P=0.13					
DPP-4 inhibitors					
Green 2015 (TECOS)	609/7332	602/7339		20	1.01 (0.90 to 1.14)
Scirica 2013 (SAVOR-TIMI 53)	613/8280	609/8212		21	1.00 (0.81 to 1.12)
White 2013 (EXAMINE)	305/2701	316/3679		14	0.95 (0.81 to 1.13)
Subtotal	1527/18 313	1527/18 230		55	0.99 (0.92 to 1.07)
Test for heterogeneity: τ^2=0.00, χ^2=0.37, df=2, P=0.83, I^2=0%					
Test for overall effect: z=0.13, P=0.89					
Total (95% CI)	2640/27 663	2756/27 585		100	0.94 (0.87 to 1.03)
Test for heterogeneity: τ^2=0.01, χ^2=10.01, df=5, P=0.07, I^2=50%					
Test for overall effect: z=1.37, P=0.17					
Test for subgroup differences: χ^2=1.74, df=1, P=0.19, I^2=43%					



BMJ 2017

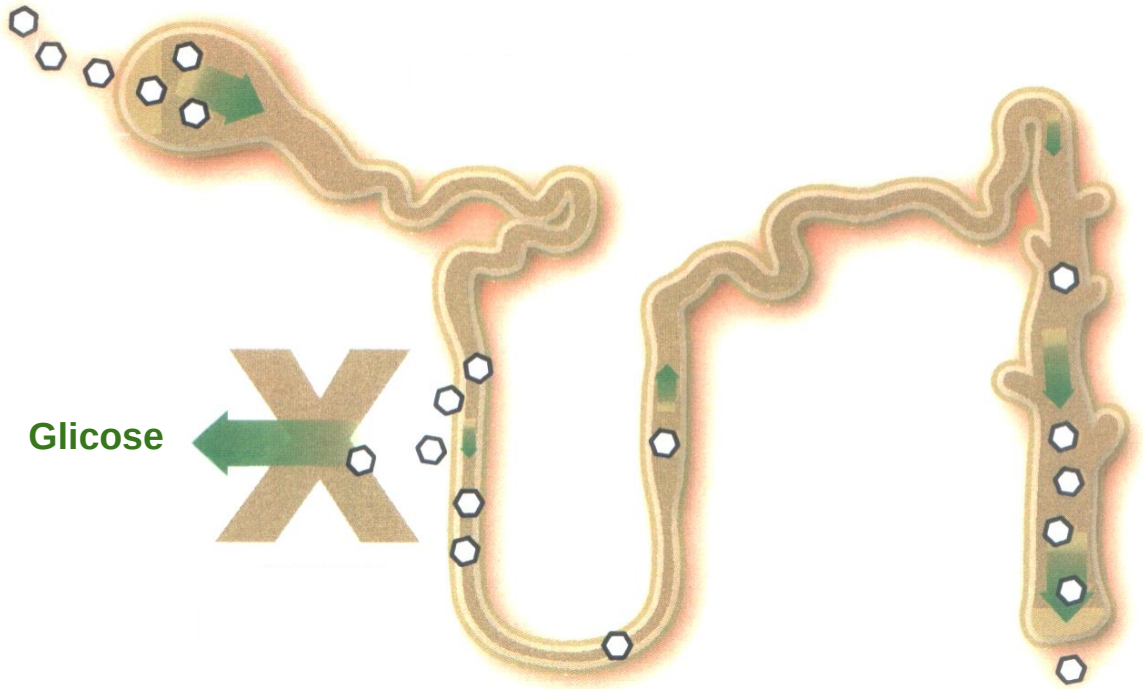
2009-2010

Inibidores do SGLT-2

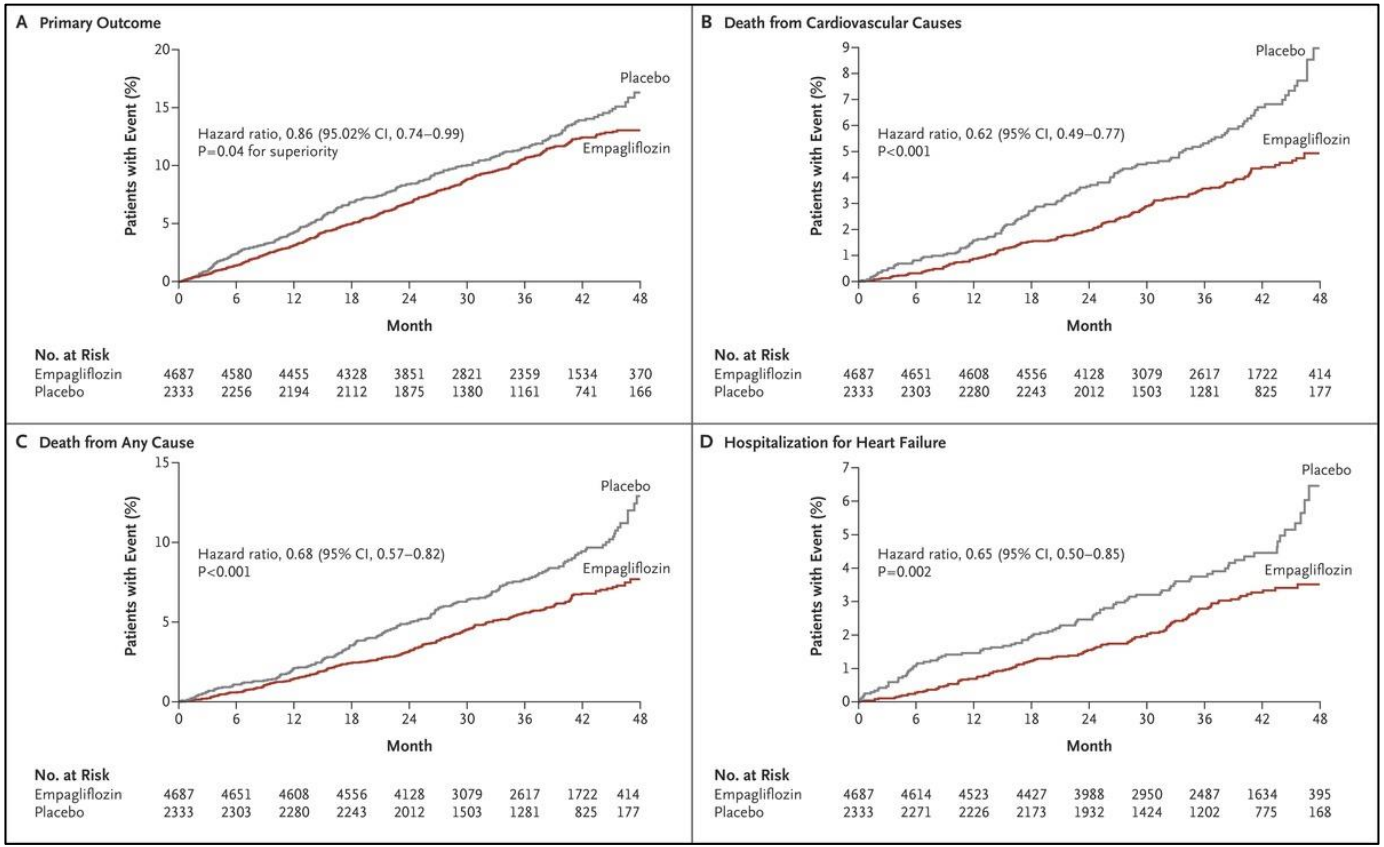
Conceito: indução de glicosúria por inibição da reabsorção tubular de glicose.

Efeito esperado: redução da glicemia.

Efeito inesperado: modesta redução de peso.



2015: Empaglifozina reduz incidência de eventos cardiovasculares maiores, morte por qualquer causa e hospitalização por ICC em comparação a placebo (EMPA-REG)



A era das especulações:

Efeito não pode ser pelo controle glicêmico (tempo, momento).

Pacientes de muito alto risco (DM2 e DCV prévia)

Peso?

Pressão arterial?

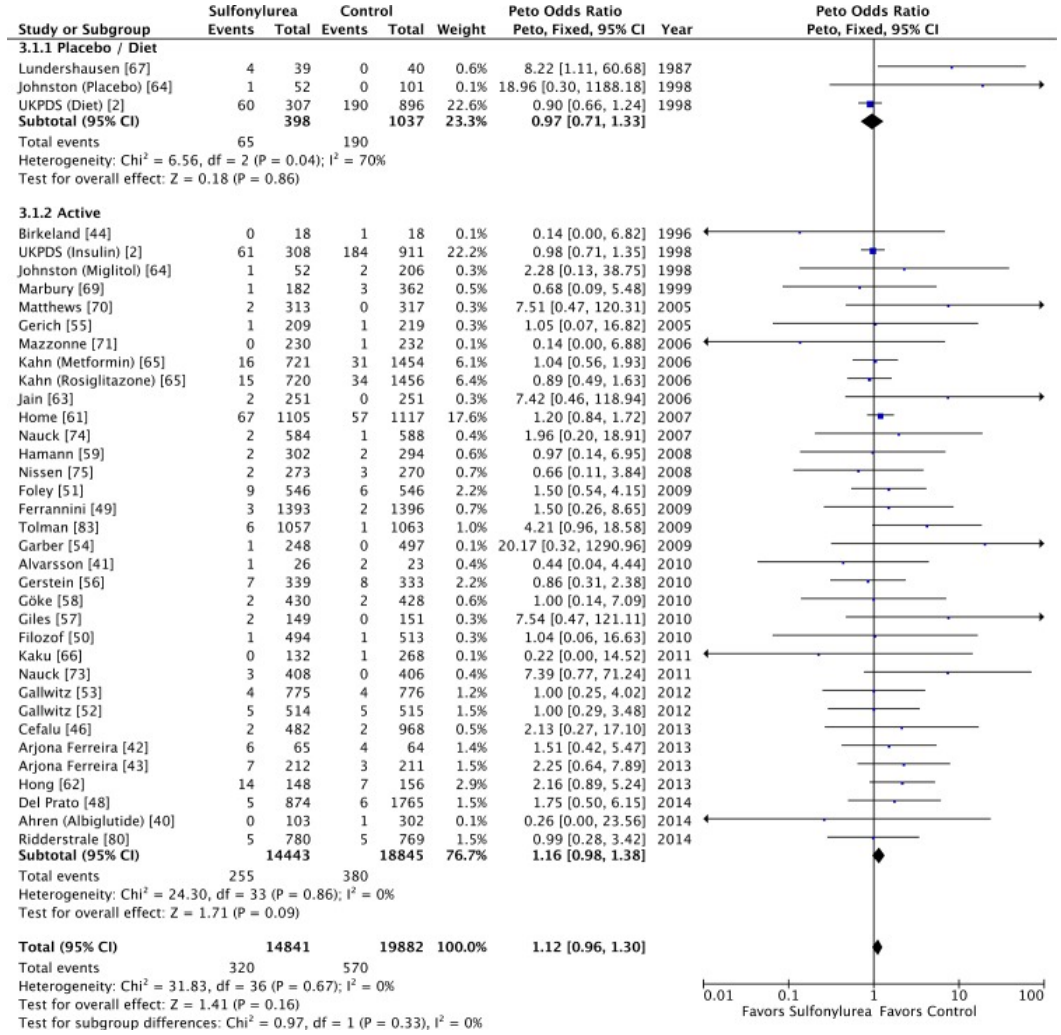
Risco de cetoacidose.

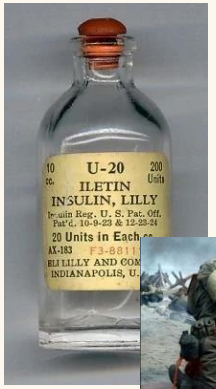
Zinmann et al, NEJM, 2015

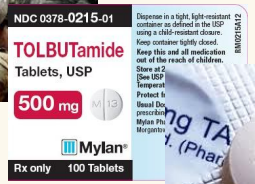
Rados et al, HCPA 2016:

Sulfonilureias NÃO aumentam mortalidade geral ou cardiovascular em pacientes com DM2.

PLOs Med 2016




U-20
ILETIN
INSULIN, LILLY
20 Units in Each


NDC 0378-0215-01
TOLBUTamide
Tablets, USP
500 mg
Mylan
Rx only 100 Tablets


DIABINESE
CLORPROPAMIDA
250 mg
VIA ORAL
60


NPH


Regular
Insulin


Humalog


Lantus
insulin glargine
(rDNA origin)
injection
100

Lantus

Levemir


WHAT'S NEXT?


Jardiance
25 mg
Filmtabletten
Empagliflozin
Zum Einnehmen.
100 x 1 Filmtablette


veja
PARECE MILAGRE!


AVANDIA