

El futuro próximo en el Tto de la Diabetes

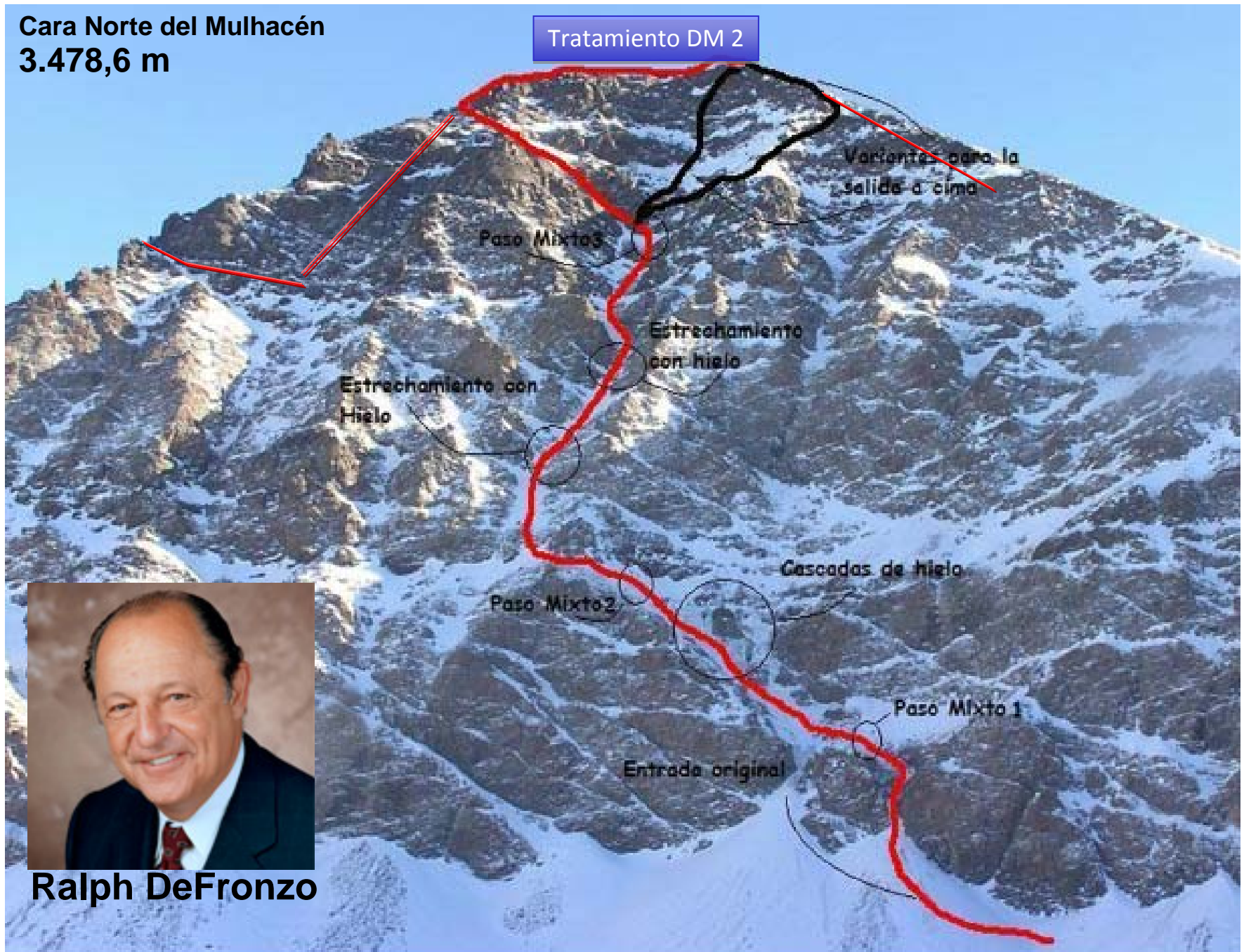
Nuevos ADOS. Nuevas Insulinas

Dr P Conthe
Médico Internista
H.G.U.Gregorio Marañón
Madrid



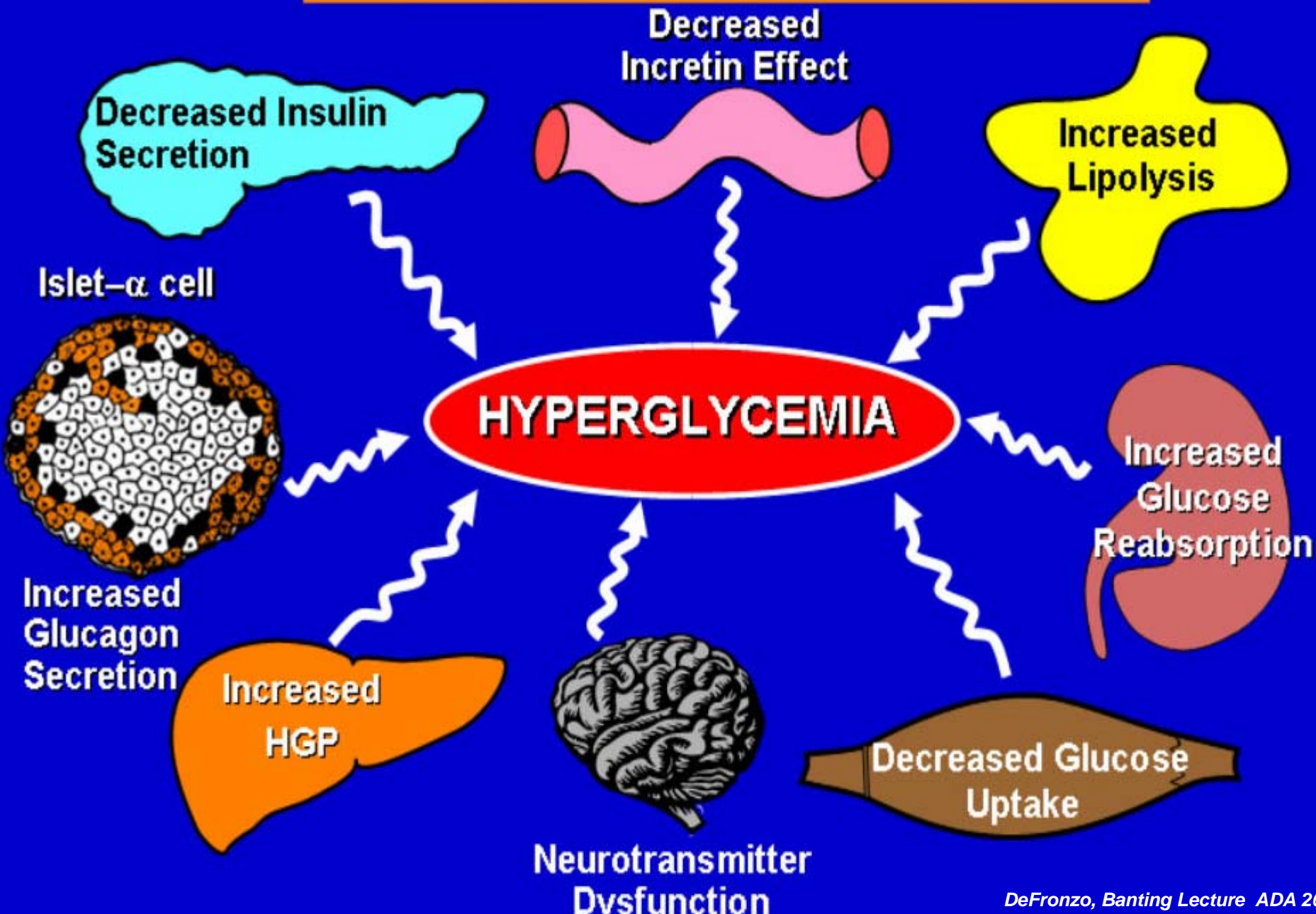
Cara Norte del Mulhacén
3.478,6 m

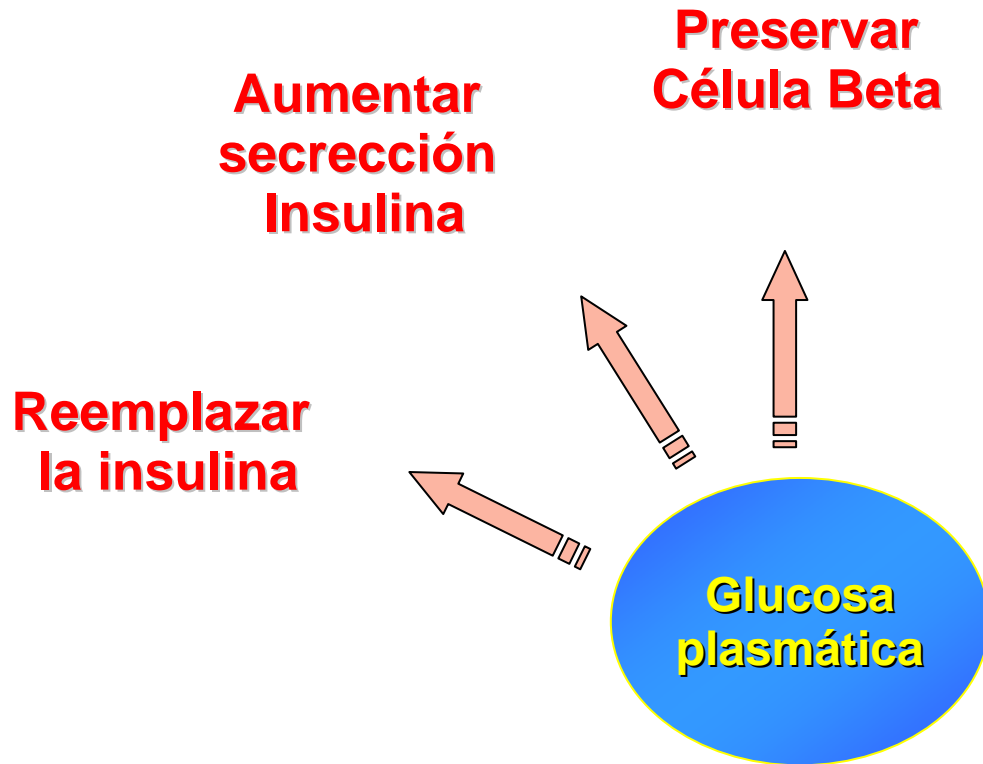
Tratamiento DM 2



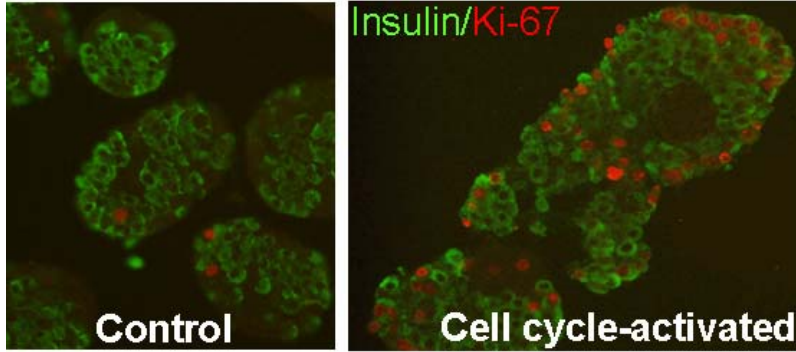
Ralph DeFronzo

OMINOUS OCTET

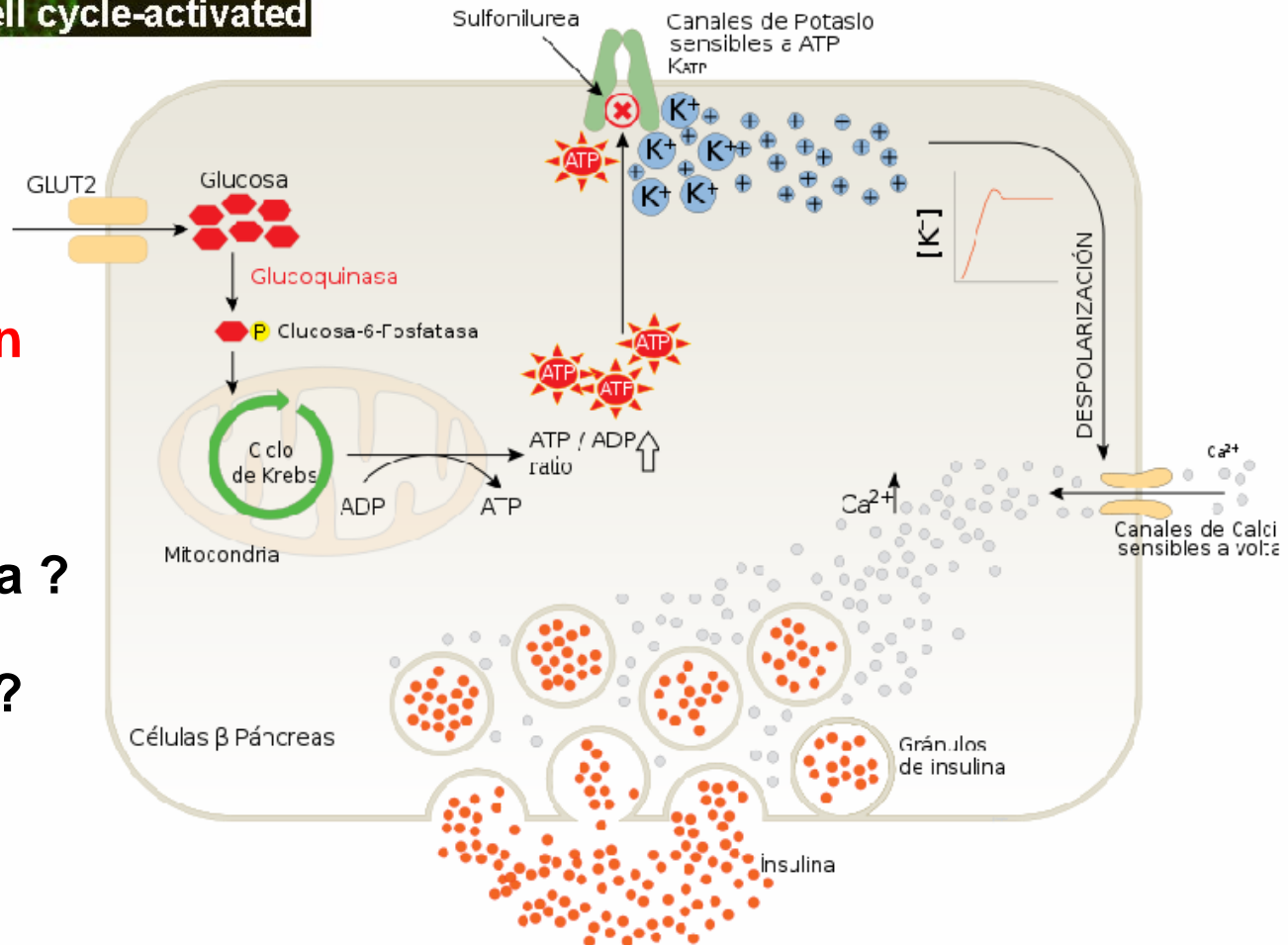




1.-Célula Beta Pancreática



Ac monoclonal OTELICISUMAB para preservar célula B en DM 1
Inmunomoduladores



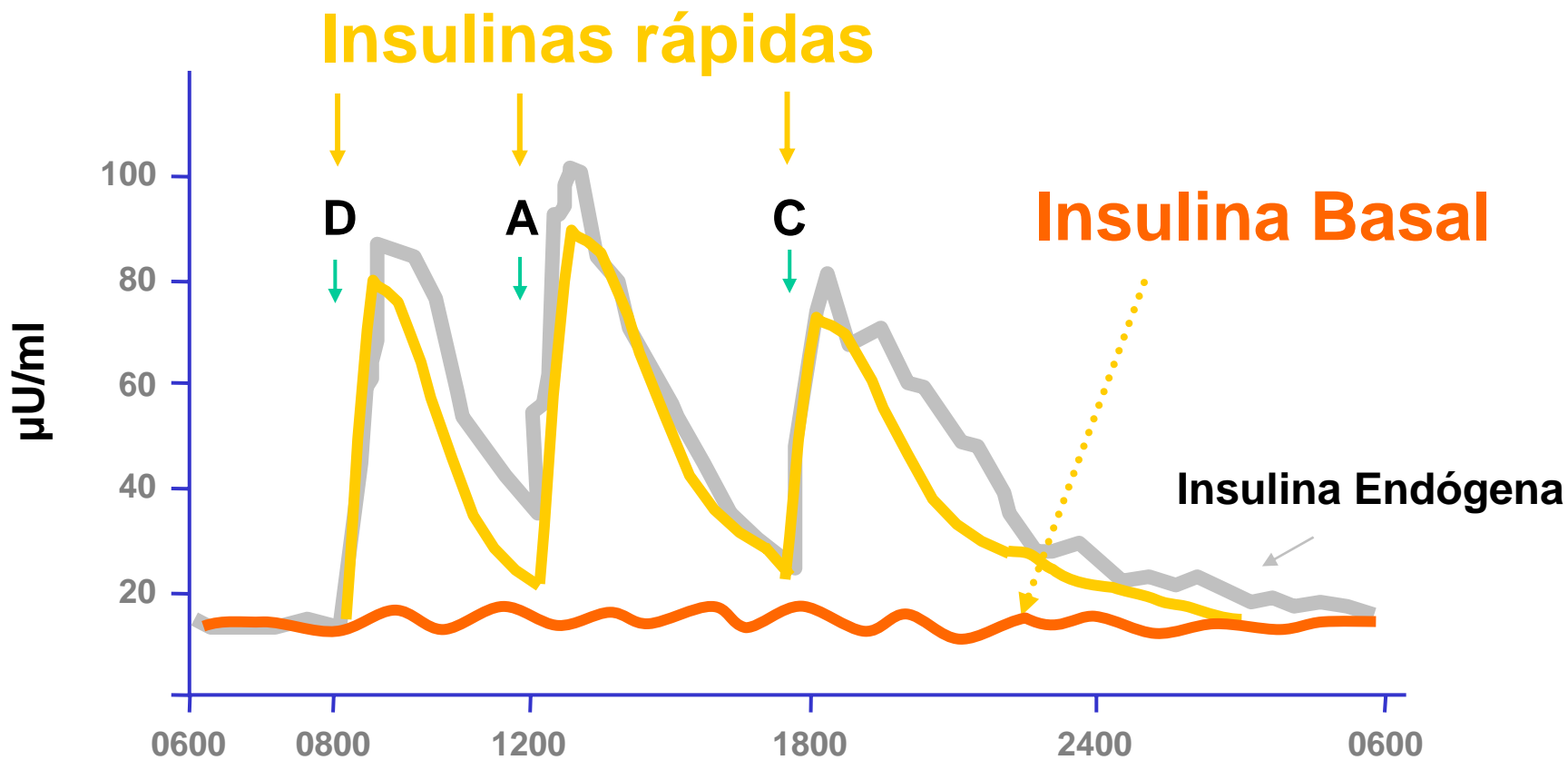
2.-Aumentar Secreción

Eritromicina ?

Inh de Fosfodiesterasa ?

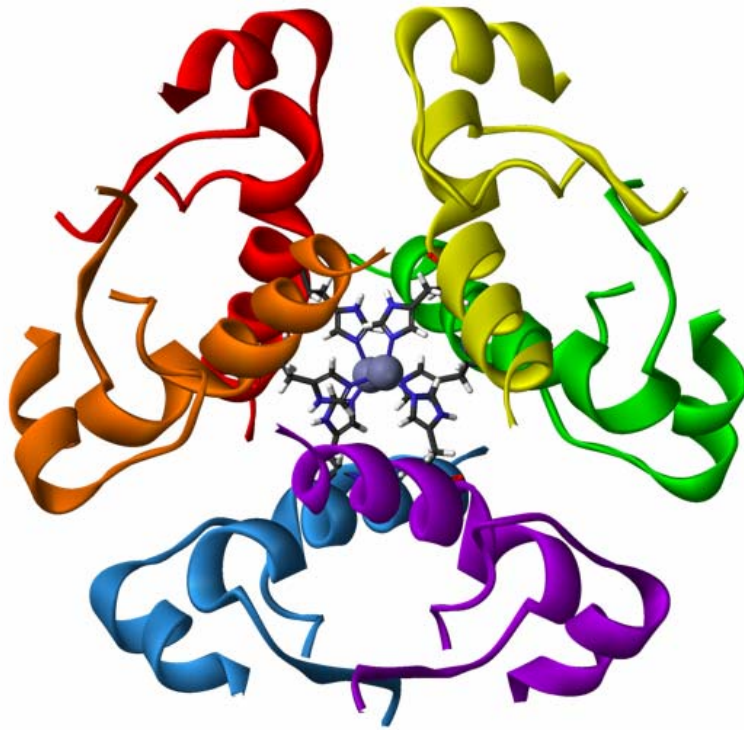
Esteres de succinato ?

3.-Reemplazar Insulina



Pauta basal-bolus

Insulina: Perfil a lo largo del día



Insulina oral (análogo NN1952)

GIPET (Gastrointestinal Permeation Enhancement)

Limitaciones:

Degradación enzimática
Absorción limitada
Interferencia ingesta
Coste ?

En DM tipo 1 y 2

Fase I

> 80 pacientes

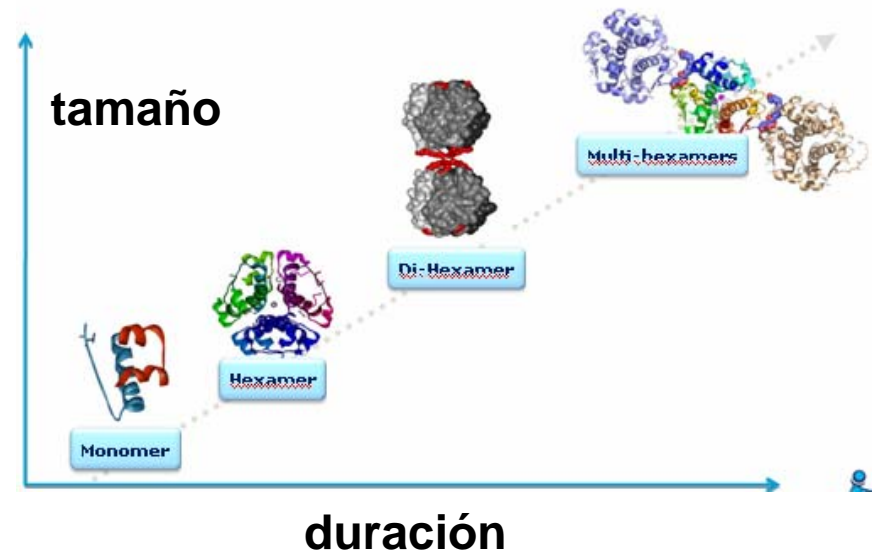
Análogos de acción ultralarga

DEGLUDEC (**SIBA, NNC1250**)

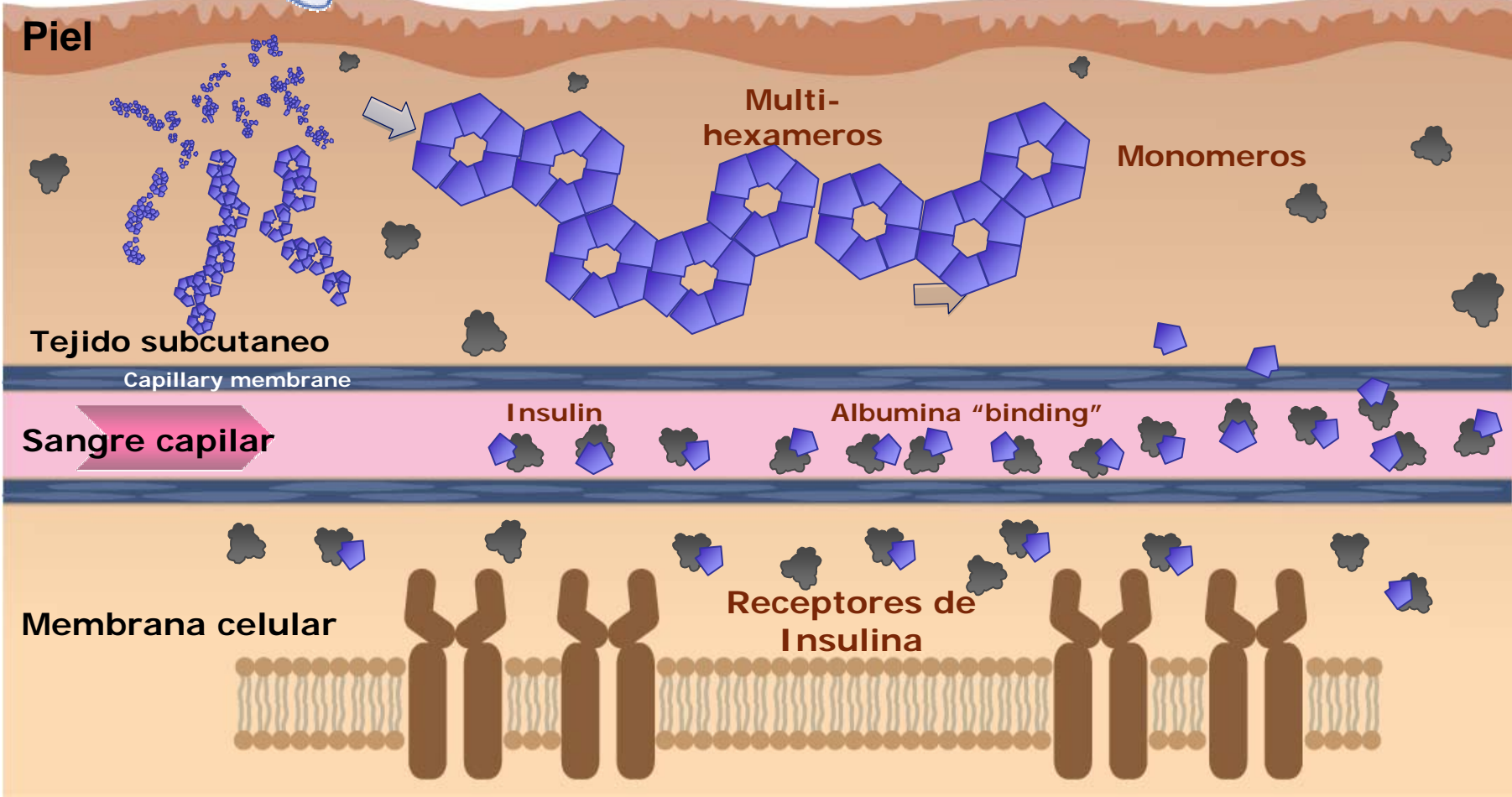
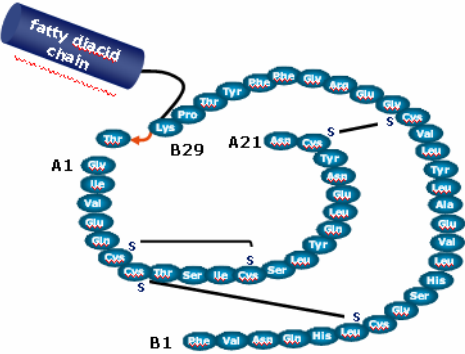
Programa de ensayos clínicos

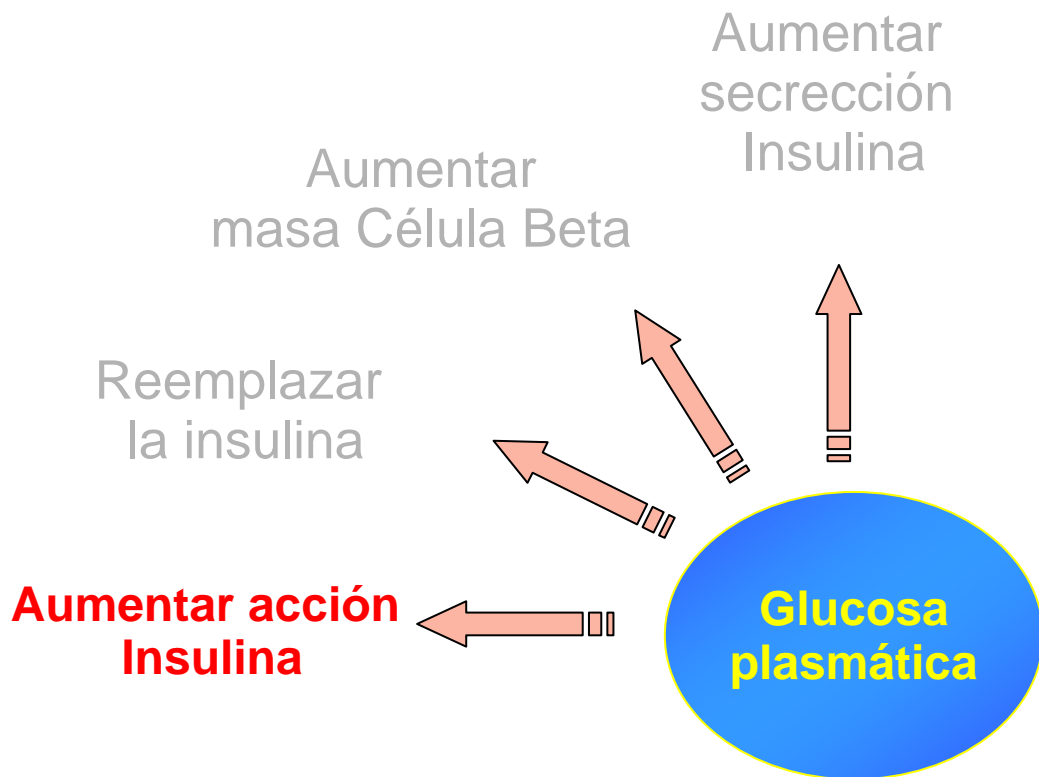
Fase III

> 7000 pacientes tratados



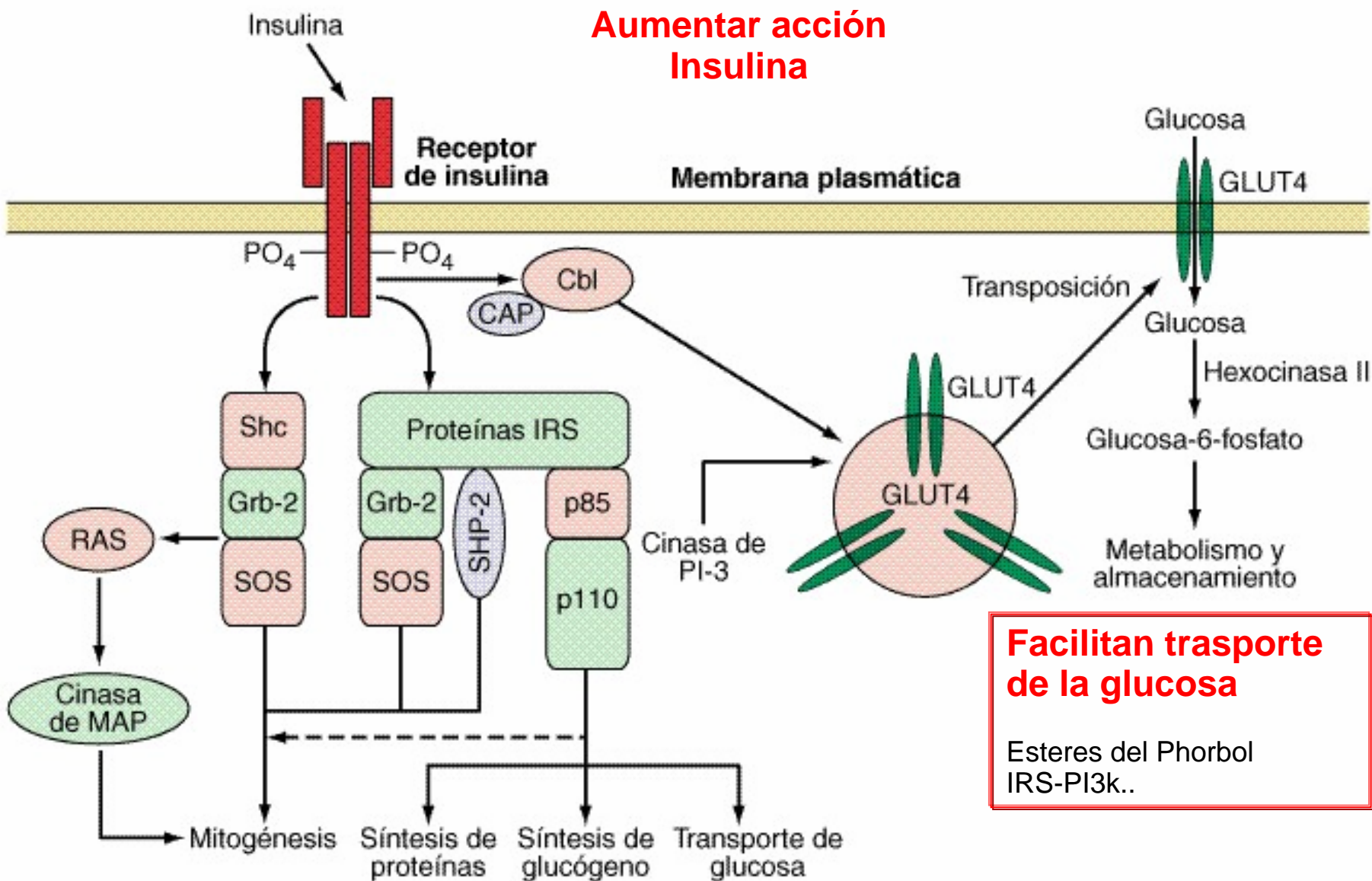
Insulina ultra lenta Degludec







Aumentar acción Insulina



Facilitan transporte de la glucosa

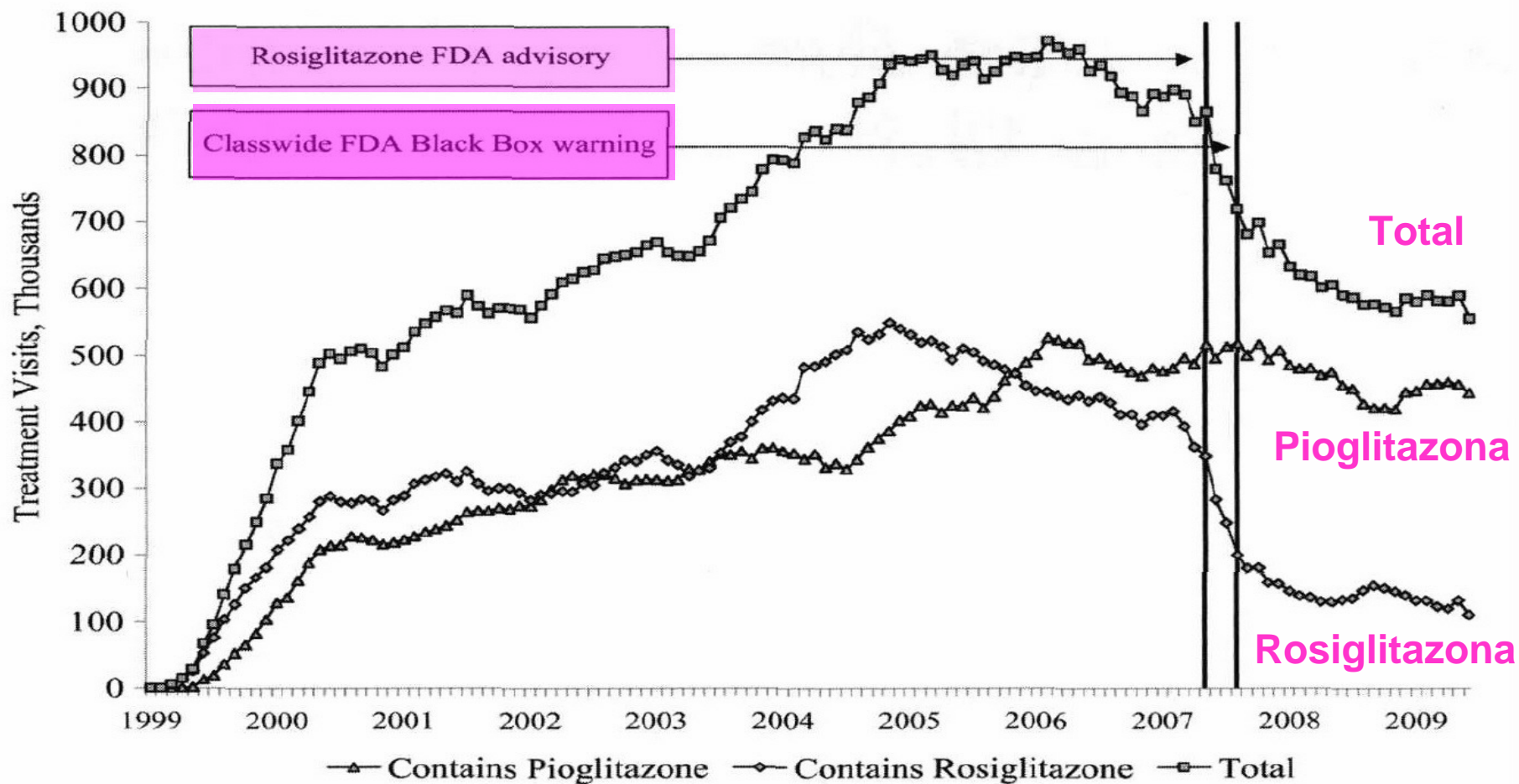
Esteres del Phorbol
IRS-PI3k..

Activan la señal Insulínica

IGF-1

PPAR agonistas (moduladores PPAR gama y alfa)

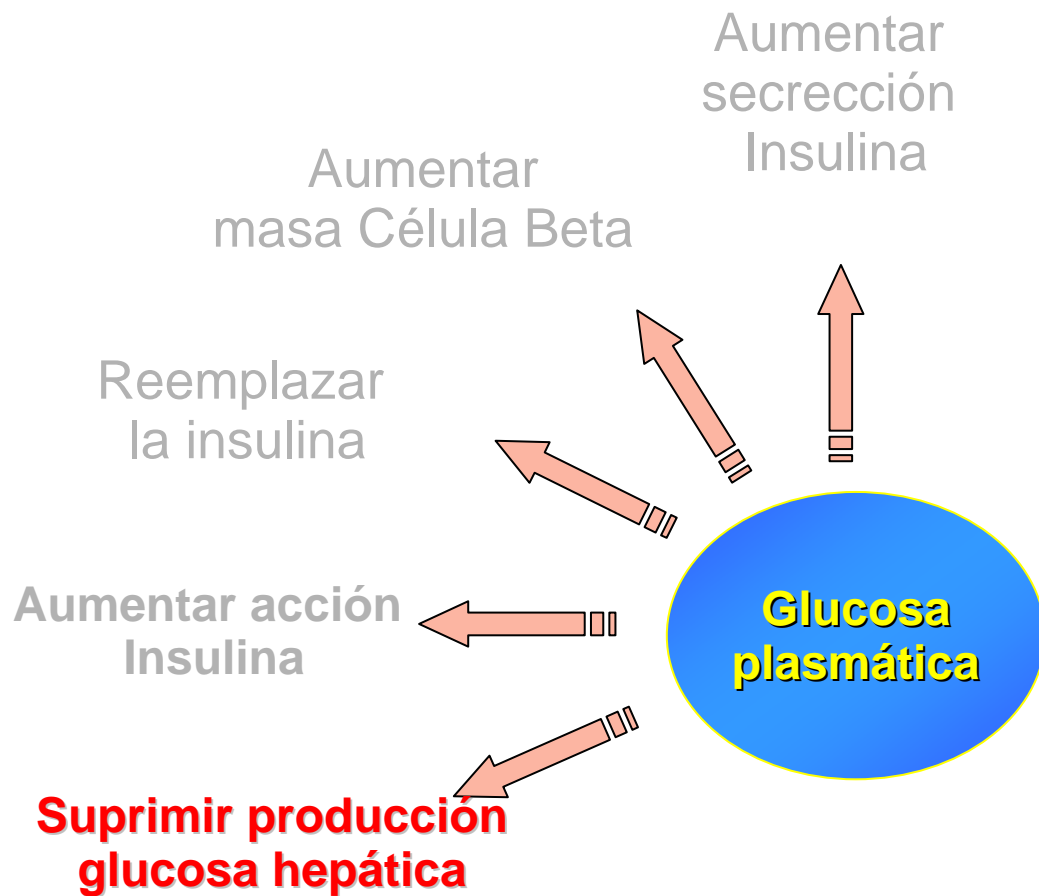
Uso de Glitazonas en USA por médicos americanos 1999- 2009



Source: IMS Health, National Disease and Therapeutic Index™, 1999-2009



Glitazonas



Alberto Sols (GK)



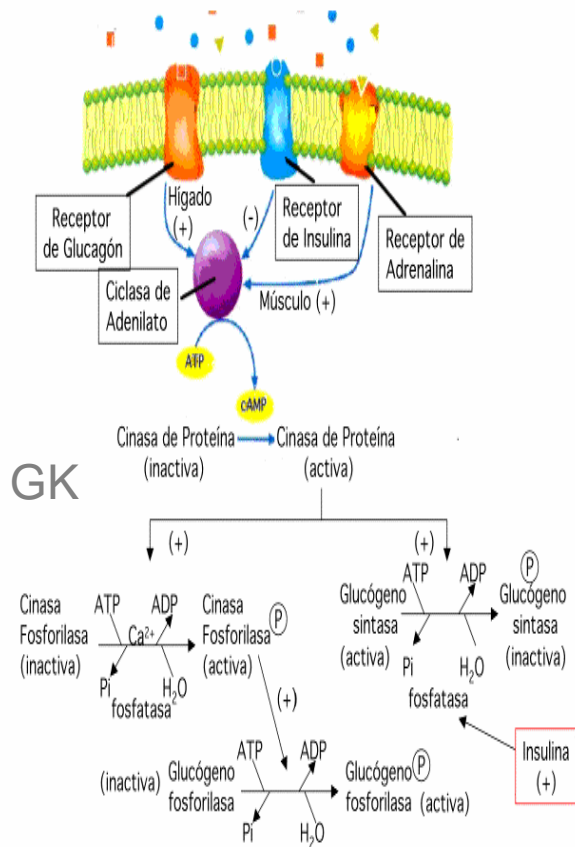
Activador selectivo de glucokinasa

AZD1656

3-[[5-(azetidín-1-ylcarbonyl)pirazín-2-yl]oxy]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metilpirazín-2-yl)benzamida

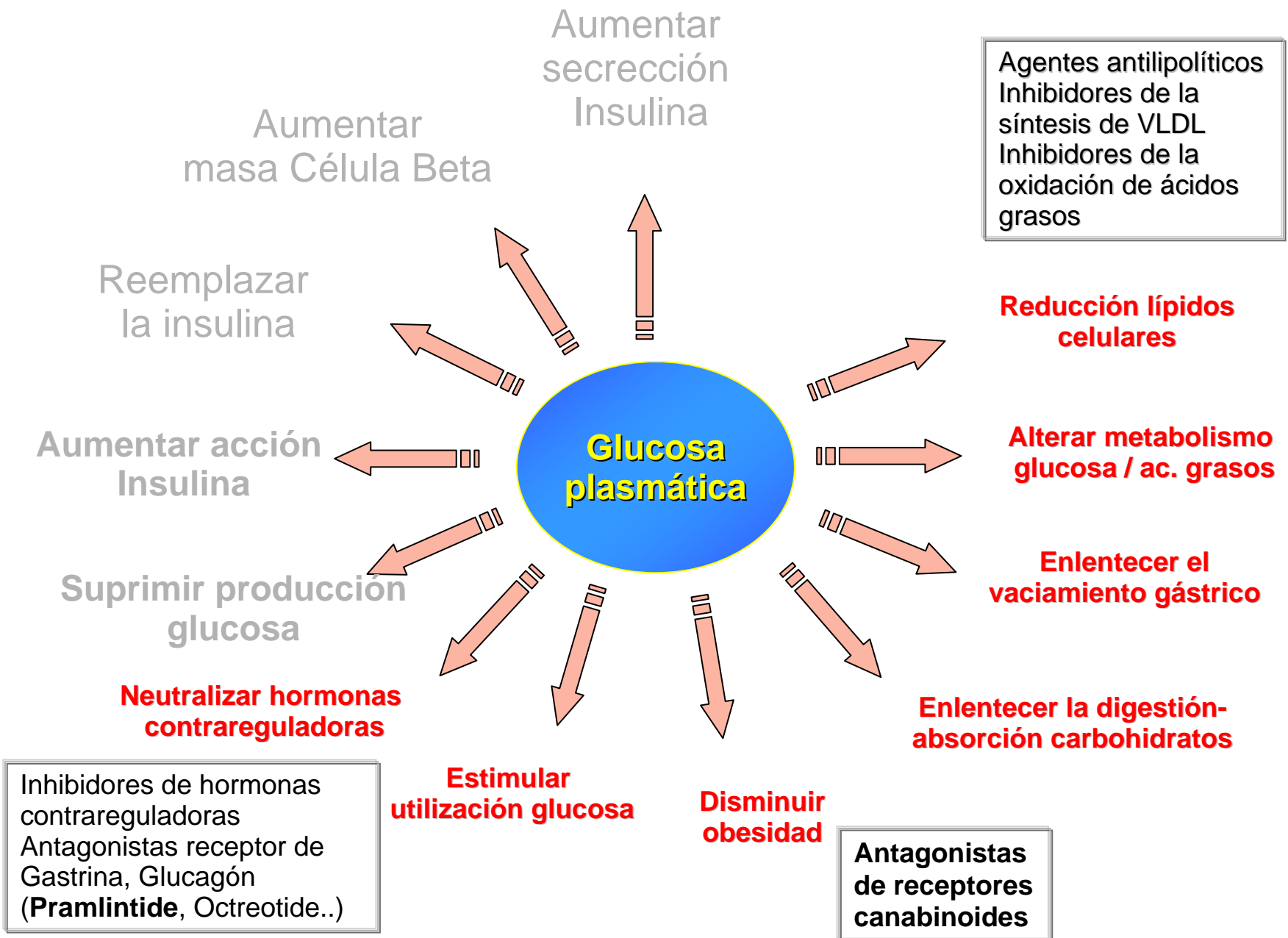
La GK juega importante papel en regulación de la secreción de Insulina y controla la glucemia

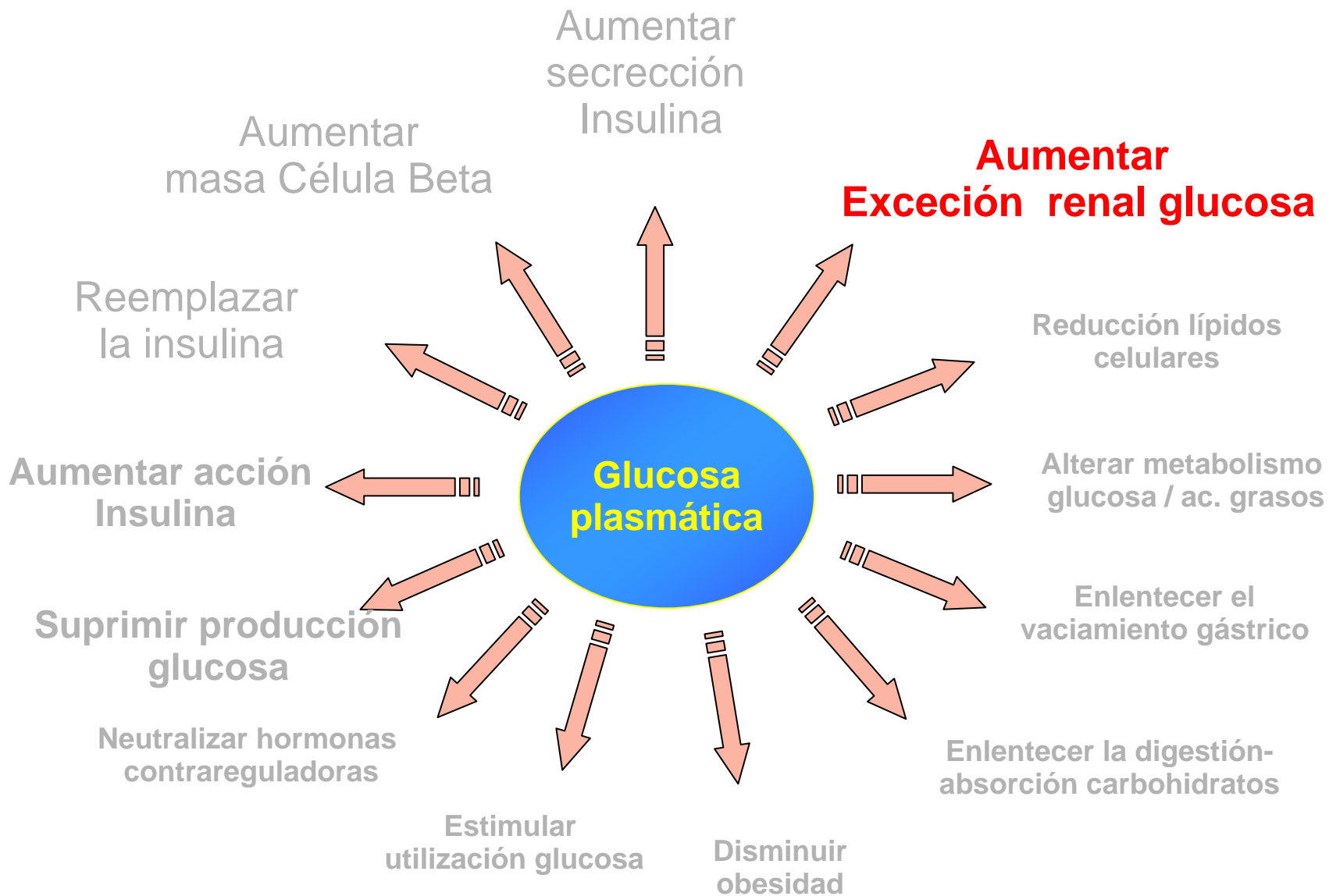
La GK está presente en la célula beta pancreática y hepatocido y su actividad condiciona la captación y producción de glucosa por el hígado



Se ha desarrollado activadores de GK para el tratamiento de DM 2 in monoterapia y en combinación con otros fármacos (> 8 estudios en curso Fase III)

new target for anti-diabetic drugs 2010







VIA FERRATA

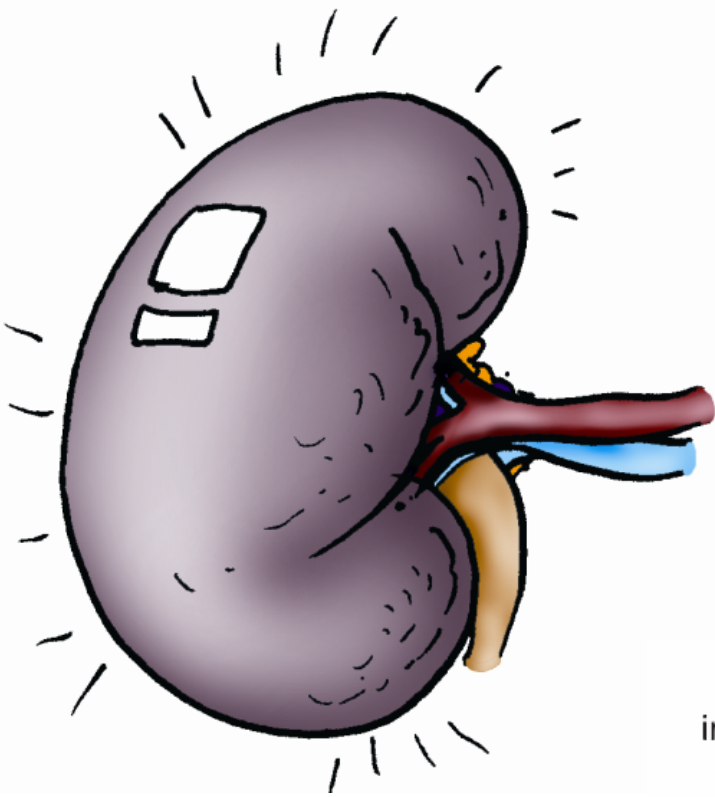
La manera más segura de escalar una montaña que brinda la mejor oportunidad de acceder a espectaculares escenarios montañosos

Papel CLAVE del Riñón en balance de Glucosa

Producción de glucosa (20%, en corteza)

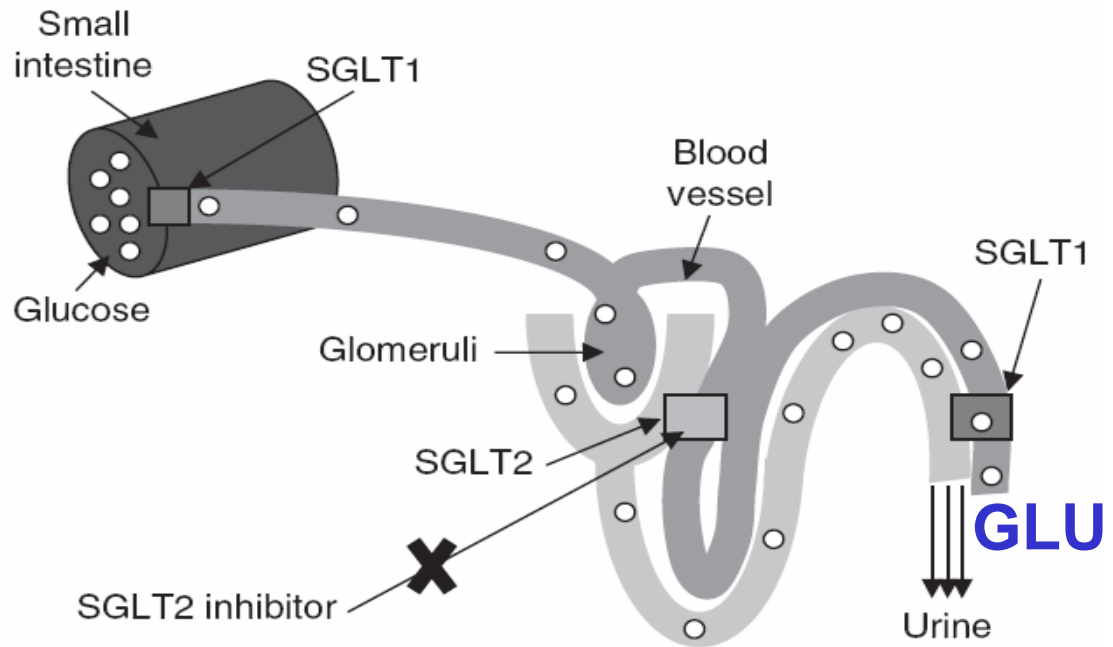
Consumo de Glucosa (en médula)

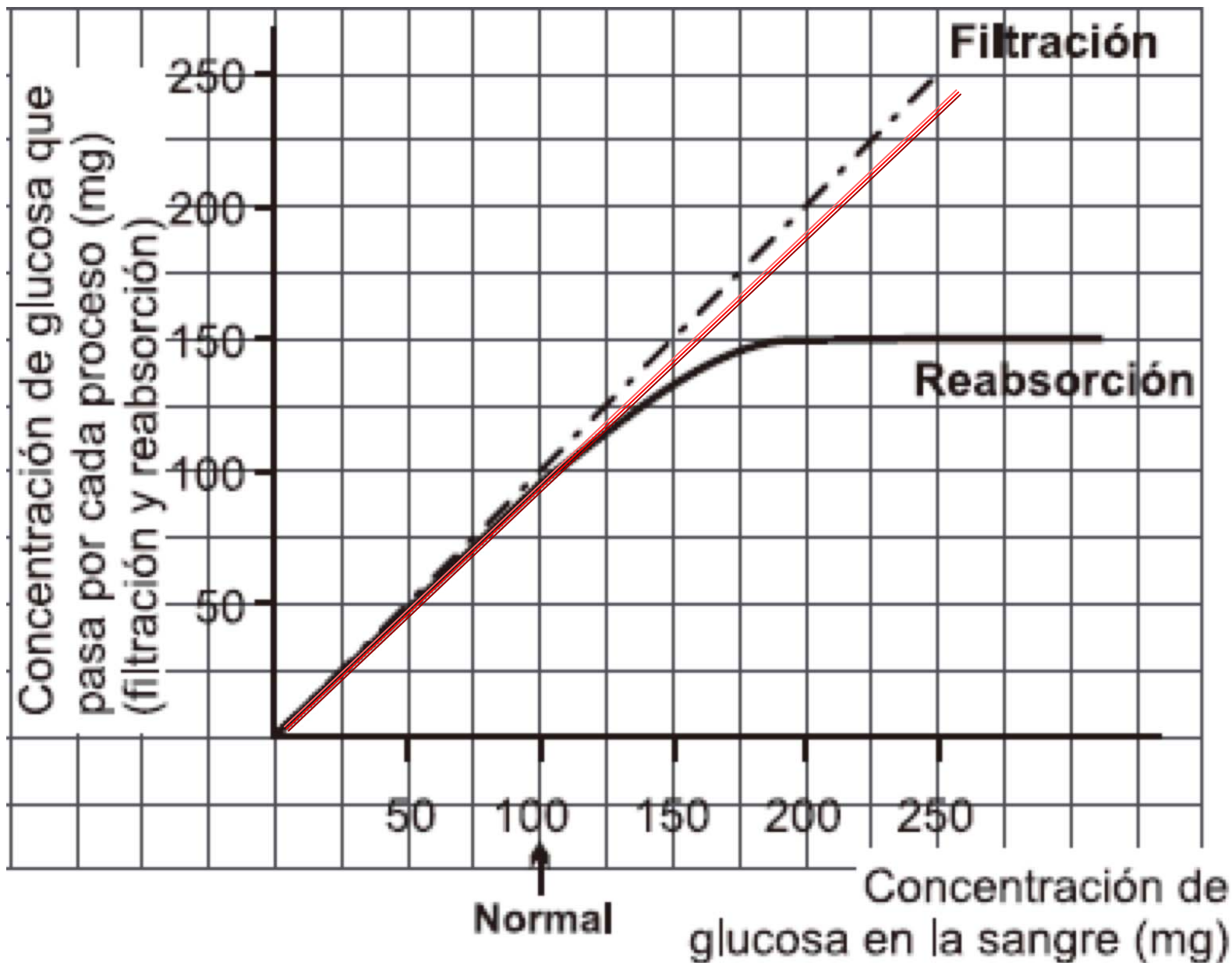
Filtración y Reabsorción de Glucosa (180 gr/día)



Papel del SGLT2

Responsable del 90% de la reabsorción renal en tubulo proximal



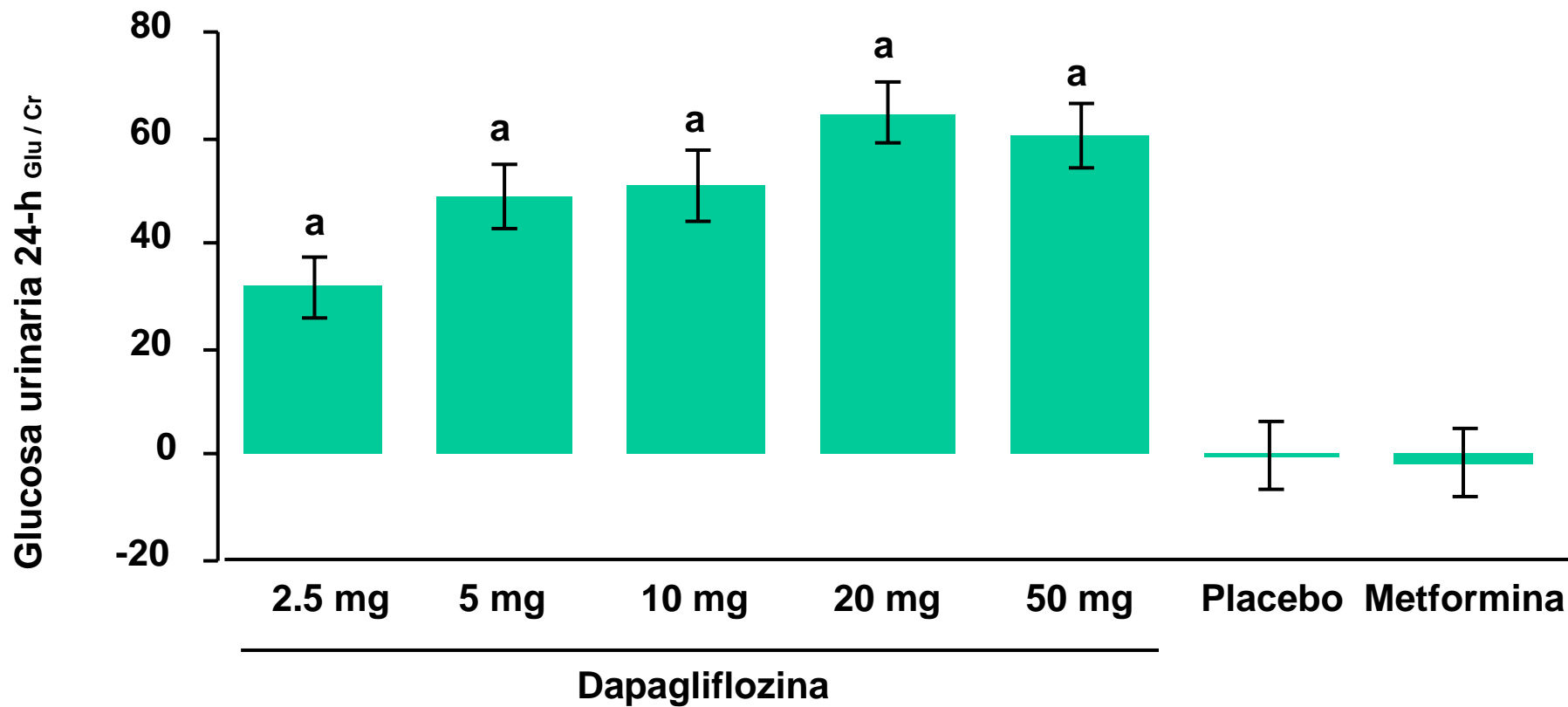


Inhibidores de reabsorción renal de glucosa en desarrollo

Dapagliflozina Bristol-Myers Squibb/Astrazeneca Compuesto en fase de investigación más avanzada No comercializado todavía para uso clínico	Fase III
Canagliflozina Mitusbishi Tanabe Pharma y Johnson & Johnson No hay datos clínicos disponibles	Fase III
10773 Boehringer-Ingelheim No hay datos clínicos disponibles	Fase III
ASP-1941 Astellas Pharma Inc. y Kotobuki No hay datos clínicos disponibles	Fase III
LX4211 Lexicon Bien tolerado ↑ excreción de glucosa dosis dependiente	Fase II
Sergliflozina Kissei/Glaxo Smith Kline Bien tolerado ↑ excreción de glucosa al administrar 3 veces/día Investigación suspendida	Fase II
Remogliflozina Kissei/Glaxo Smith Kline Bien tolerado ↓ glucemia ↓ presión arterial ↑ excreción de glucosa Sin interacciones con metformina Investigación suspendida	Fase II
AVE 2268 Sanofi-Aventis Bien tolerada Excreción de glucosa con dosis de 600 y 1.200 mg Investigación suspendida	Fase II
TS-033 Taisho Investigación suspendida	Fase II



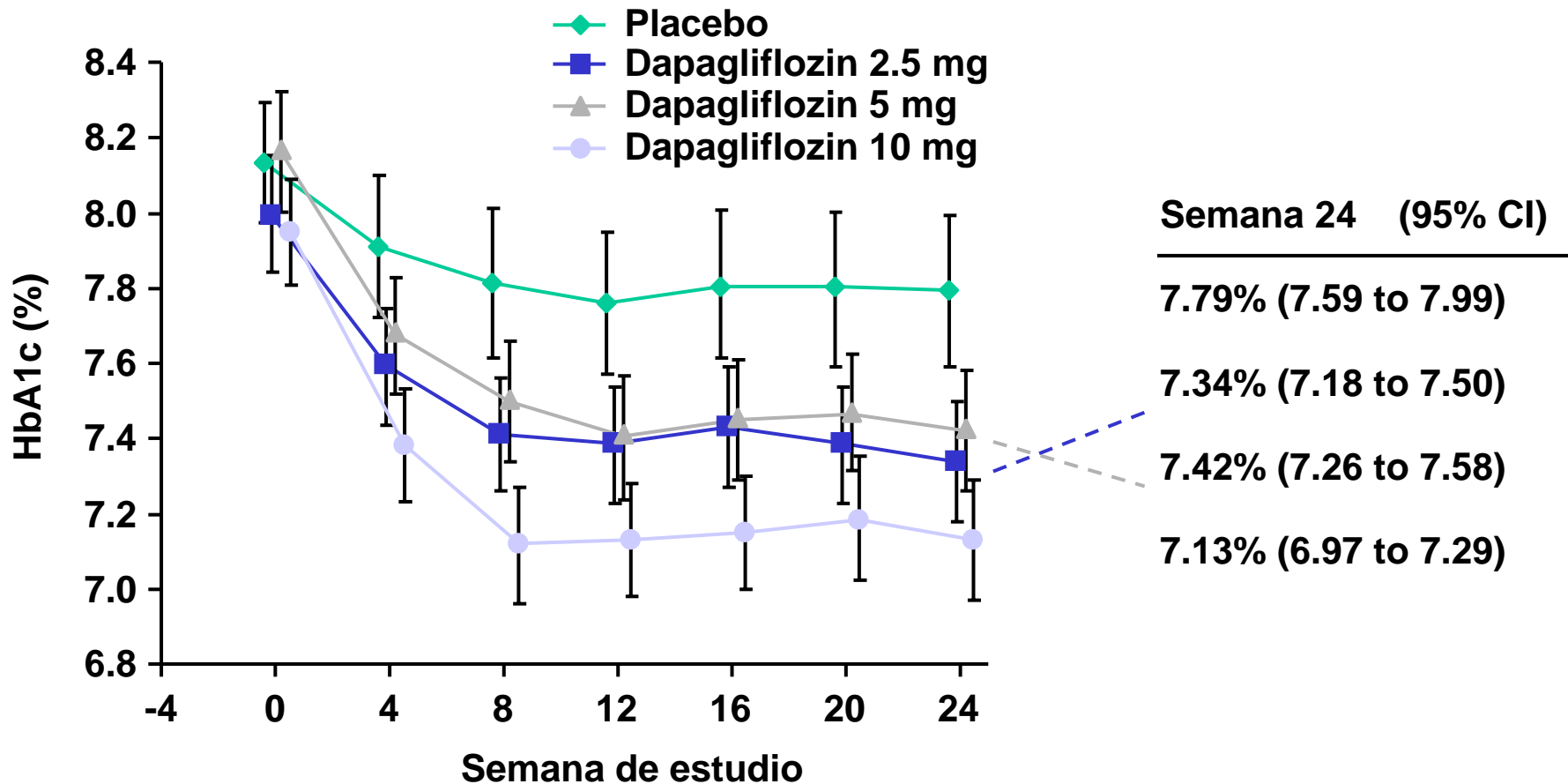
Cambios de glucosuria (Glu / Cr) y dosis de dapagliflocina a 12 semanas



Estudio fase 2 b

Asociado a Metformin

HbA1c (%) cambios respecto al nivel basal



Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise

A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Effect of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control With Metformin: A Randomised, Double-blind, Placebo-Controlled Trial

Lancet. 2010;375:2223-2233

A Study of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes on High Doses of Insulin Plus Insulin Sensitizers: Applicability of a Novel Insulin-Independent Treatment

Diabetes Care. 2009;32:1656-1662

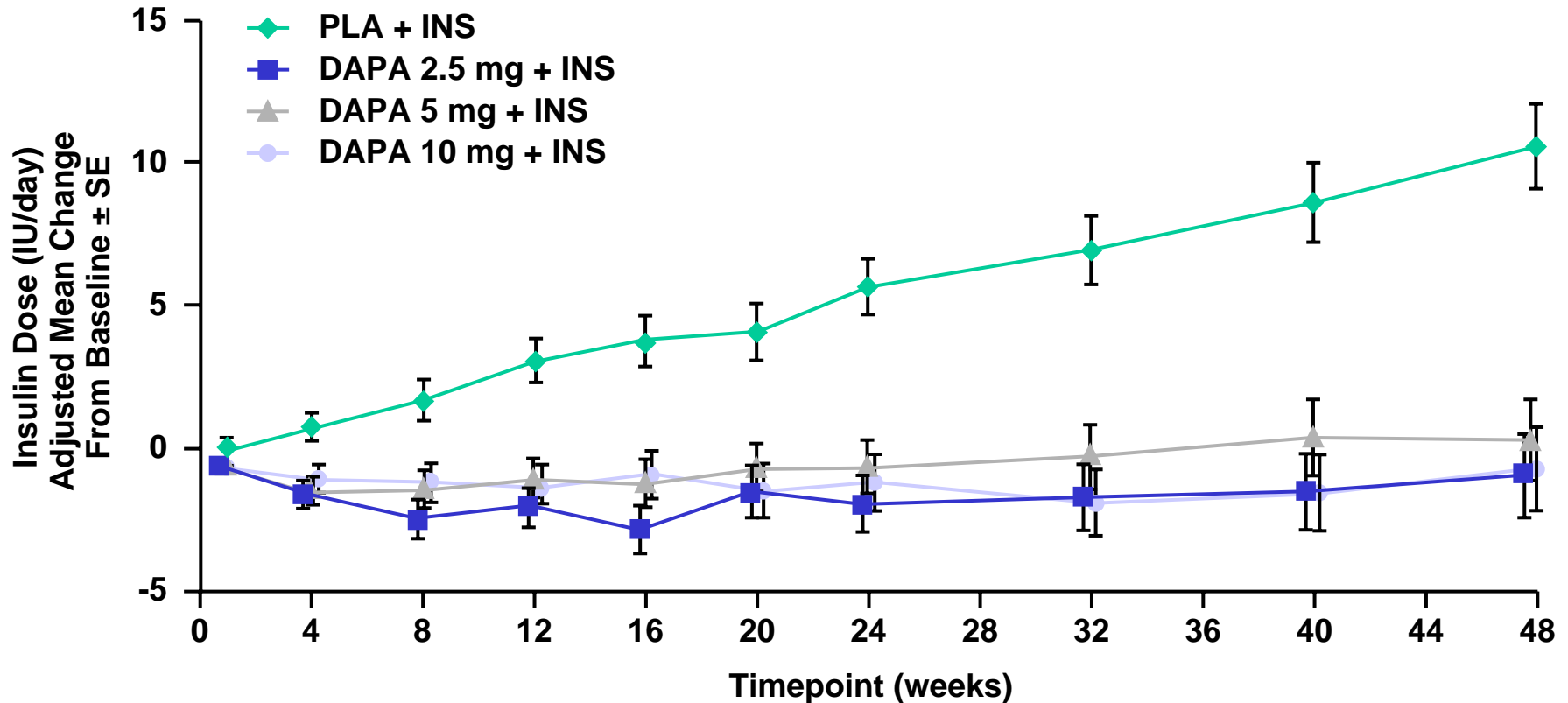
Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Poorly Controlled on Insulin Therapy—Efficacy of a Novel Insulin-Independent Treatment (24 weeks)

Diabetes. 2010;59(suppl 1):A21-A22.

Sustained Effectiveness of Dapagliflozin Over 48 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Poorly Controlled With Insulin

Diabetes. 2010;59

Dosis requerida de Insulina (48 semanas)



Mean insulin dose escalated over 48 weeks in patients receiving placebo but was stable in those receiving dapagliflozin

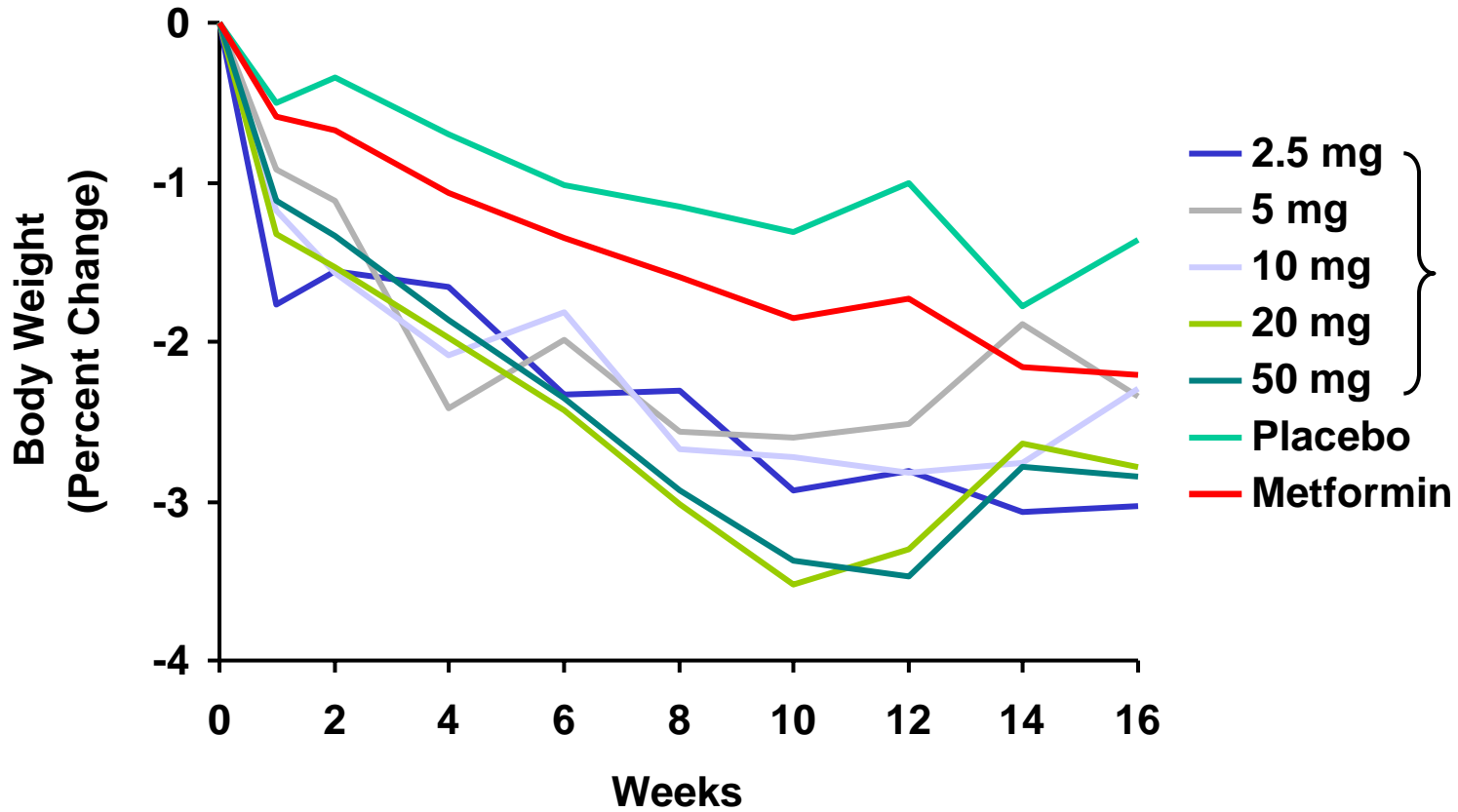
Efectos adversos estudios 2b

AE, n (%)	Dapagliflozin					Placebo	Metformin
	2.5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	50 mg		
Urinary tract infection	3 (5)	5 (9)	5 (11)	4 (7)	4 (7)	3 (6)	4 (7)
Nausea	3 (5)	4 (7)	3 (6)	2 (3)	3 (5)	3 (6)	6 (11)
Headache	4 (7)	3 (5)	2 (4)	3 (5)	1 (2)	6 (11)	2 (4)
Diarrhea	1 (2)	1 (2)	1 (2)	4 (7)	1 (2)	4 (7)	7 (13)

Estudio en Monoterapia a 24 semanas

	Placebo (N=75)	Dapagliflozin		
		2.5 mg QAM (N=65)	5 mg QAM (N=64)	10 mg QAM (N=70)
HbA1c (%) ^{a,b}	-0.23 (0.10)	-0.58 (0.11)	-0.77 (0.11) ^e	-0.89 (0.11) ^f
FPG (mg/dL) ^{a,b}	-4.1 (3.9)	-15.2 (4.2)	-24.1 (4.3) ^e	-28.8 (4.0) ^f
Weight (kg) ^{a,b}	-2.2 (0.4)	-3.3 (0.5)	-2.8 (0.5)	-3.2 (0.4)
Urinary glucose:creatinine (g/g) ^{c,d}	0.96 (2.87)	12.12 (2.98)	17.68 (3.28)	33.80 (3.08)
Vital signs				
Seated systolic BP (mm Hg) ^c	-0.9 (1.8)	-4.6 (1.8)	-2.3 (1.9)	-3.6 (1.9)
Seated diastolic BP (mm Hg) ^c	-0.7 (1.0)	-2.8 (1.1)	-1.7 (1.1)	-2.0 (1.1)

Phase 2b: Reducción de peso media en 16 semanas



Crean sustancia para diabéticos que ayuda a bajar de peso

Según un estudio, la dapagliflozina podría ser considerado como una nueva opción terapéutica para pacientes que no consigan igualar sus niveles de glucosa en sangre con el tradicional tratamiento con metformina

Viernes 25 de junio de 2010

EFE | El Universal

00:43

Comenta la Nota

30
tweets

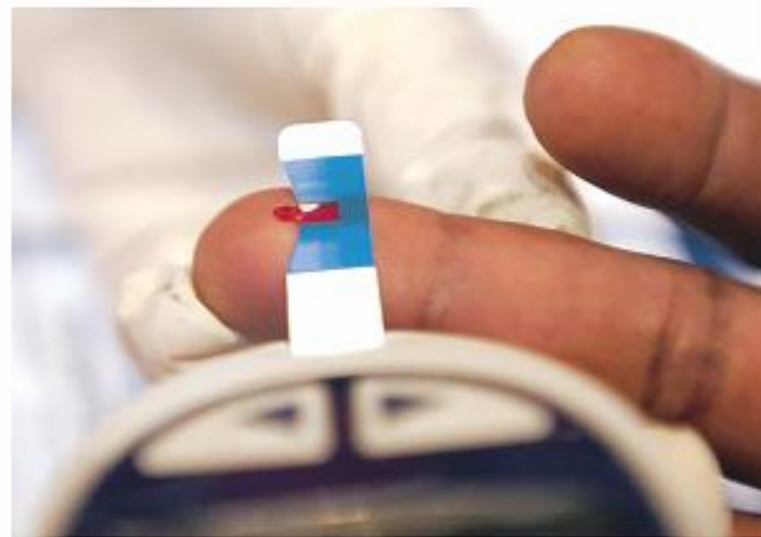
retweet

10
shares

Share 

Un nuevo medicamento para pacientes con diabetes tipo 2 que no son insulino dependientes mejora el control de la glucosa en sangre y contribuye a bajar de peso, según un estudio que publica hoy "The Lancet" .

El medicamento, la dapagliglozina, podría ser considerado como una nueva opción





Conclusiones

Múltiples posibles vías de actuación.....pero hay dificultades para el desarrollo clínico de algunas

Habrán nuevas Insulinas (ultra lentas, oral?..)

Pósible éxito de los Activadores de Glucocinasa y nuevas Glitazonas

Mayor impacto próximo será para los Inhibidores de reabsorción renal de glucosa



Glifocinas

Insulinas ultralentas

Nuevas glitazonas

Agonistas Glucokinasa

2° Aguja DONDESTAESTE

Otras variantes de salida más fáciles

Tto Diabétes

Subida

