

Inhibidores DPP-4

***Reunión del Grupo de Trabajo de Riesgo
Vascular
Córdoba 19 de Febrero de 2010***

***Javier García Alegría
Hospital Costa del Sol***

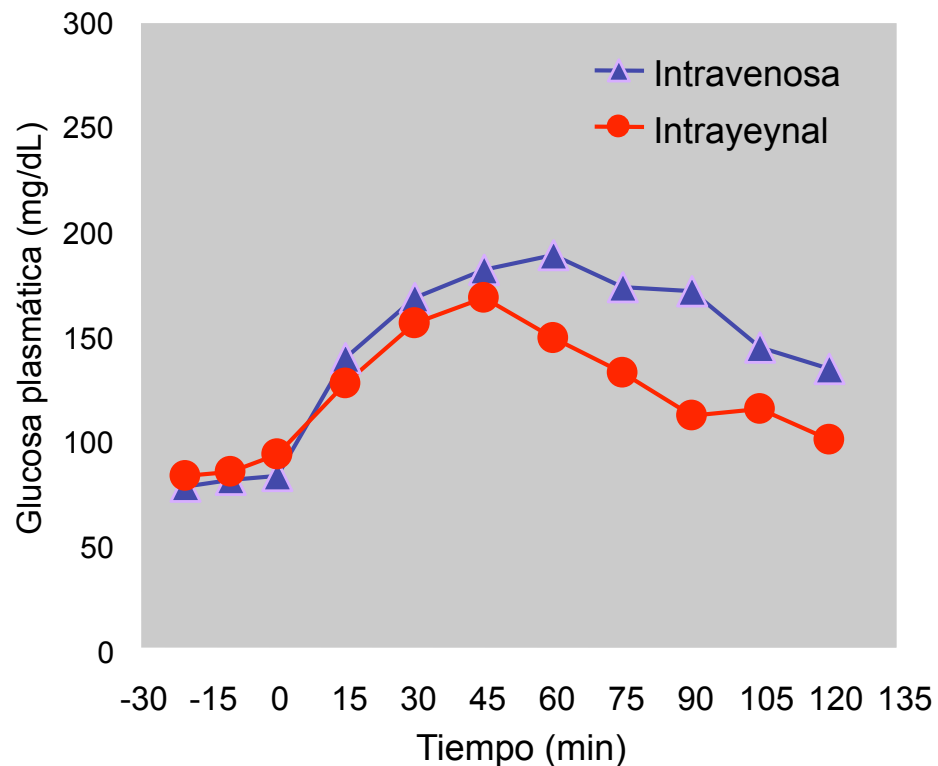


Inhibidores DPP-4

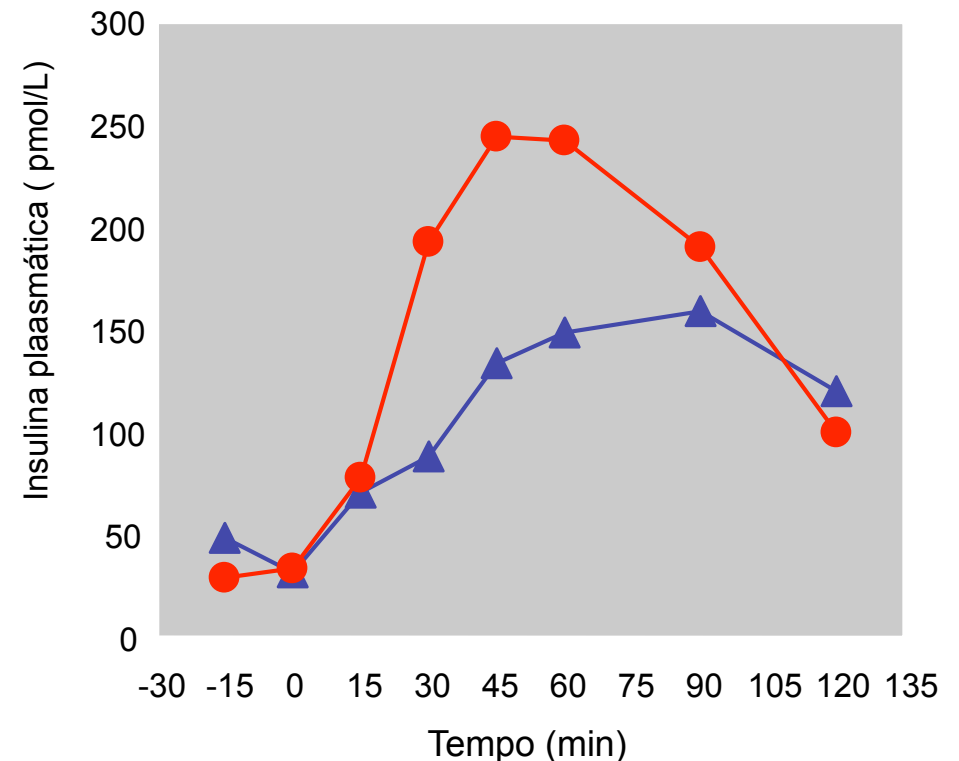
1. Fisiopatología
2. Evidencia clínica
3. Seguridad
4. Situación en consensos
5. Interrogantes y conclusiones

Una observación fundamental: La secreción de insulina es mayor con la glucosa oral comparada con la intravenosa

Glucosa plasmática



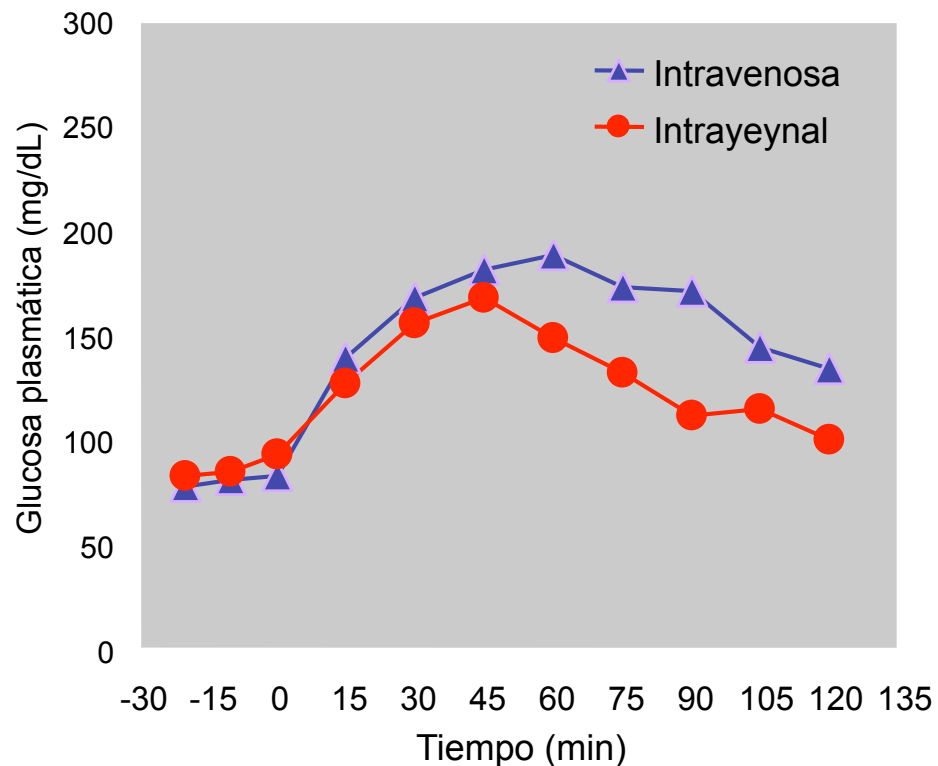
Insulina plasmática



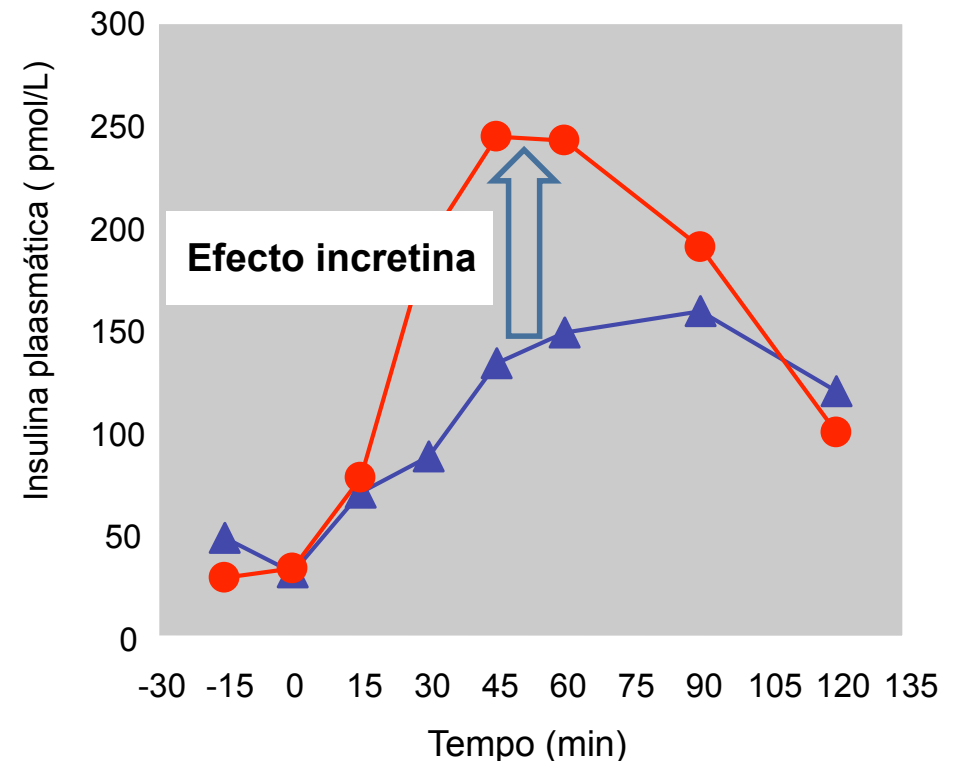
Adaptado de McIntyre N, et al. *Lancet*. 1964;41:20-21.

Una observación fundamental: La secreción de insulina es mayor con la glucosa oral comparada con la intravenosa

Glucosa plasmática

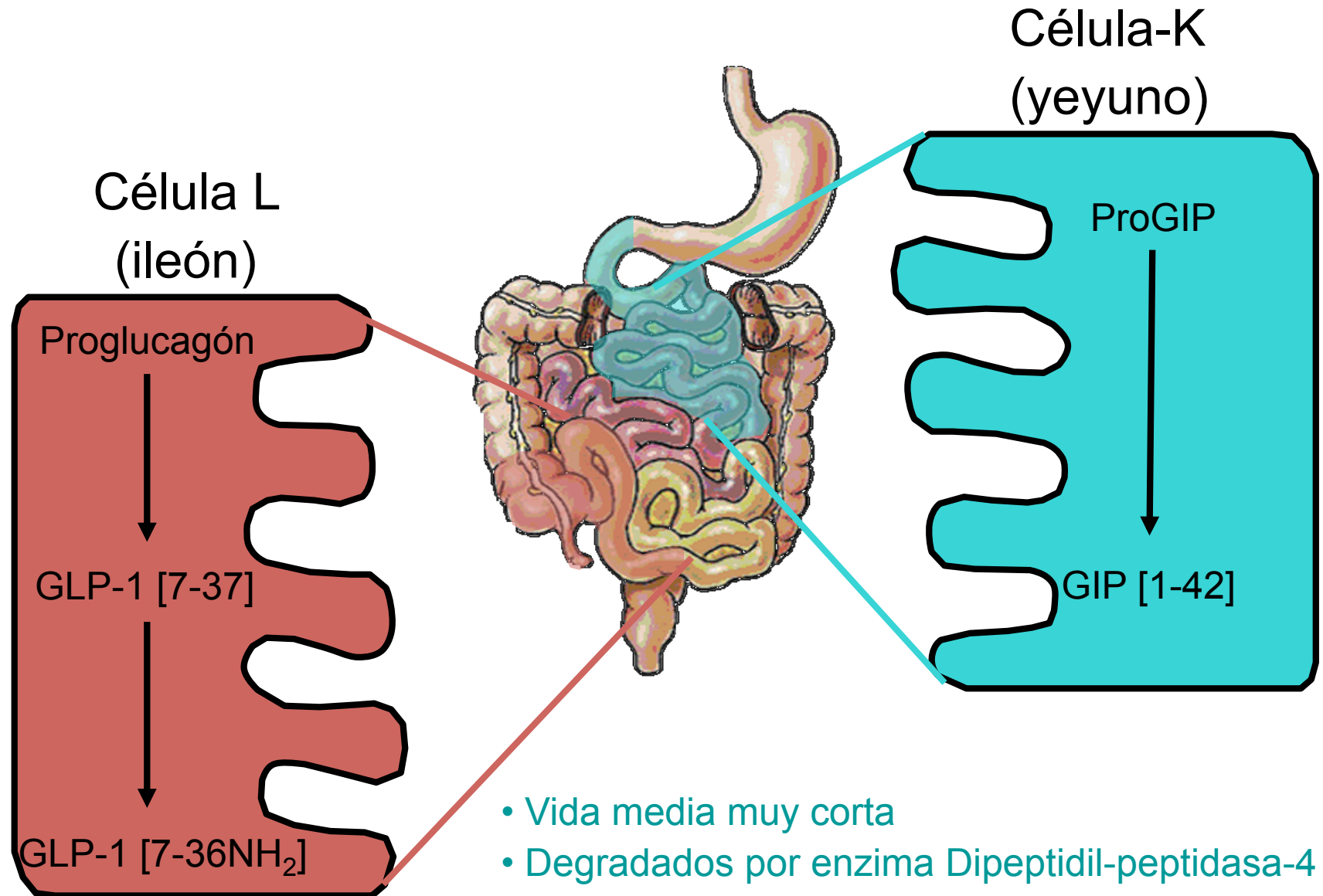


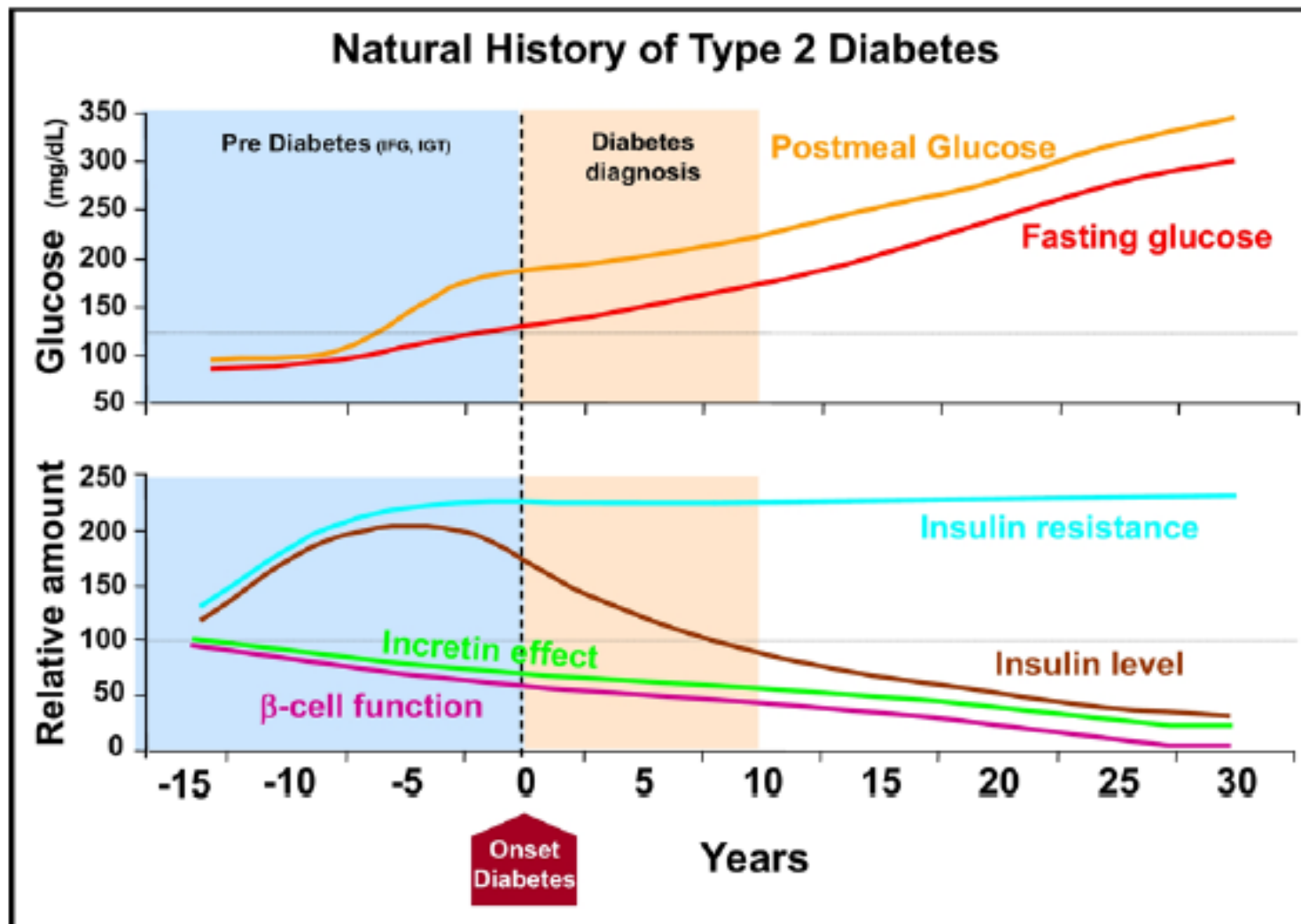
Insulina plasmática



Adaptado de McIntyre N, et al. *Lancet*. 1964;41:20-21.

Síntesis y Secreción de GLP-1 y GIP





Representación conceptual de la historia natural de la DM2 con resistencia a insulina, deficiencia de la misma y reducción del efecto incretínico

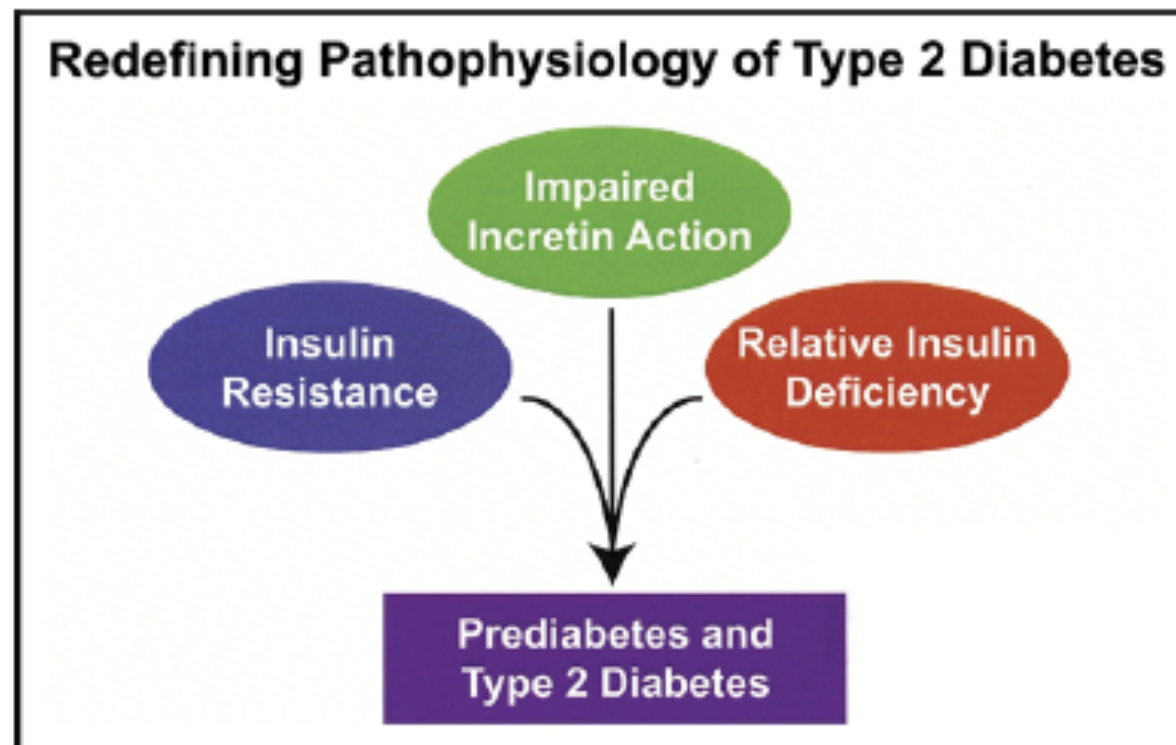
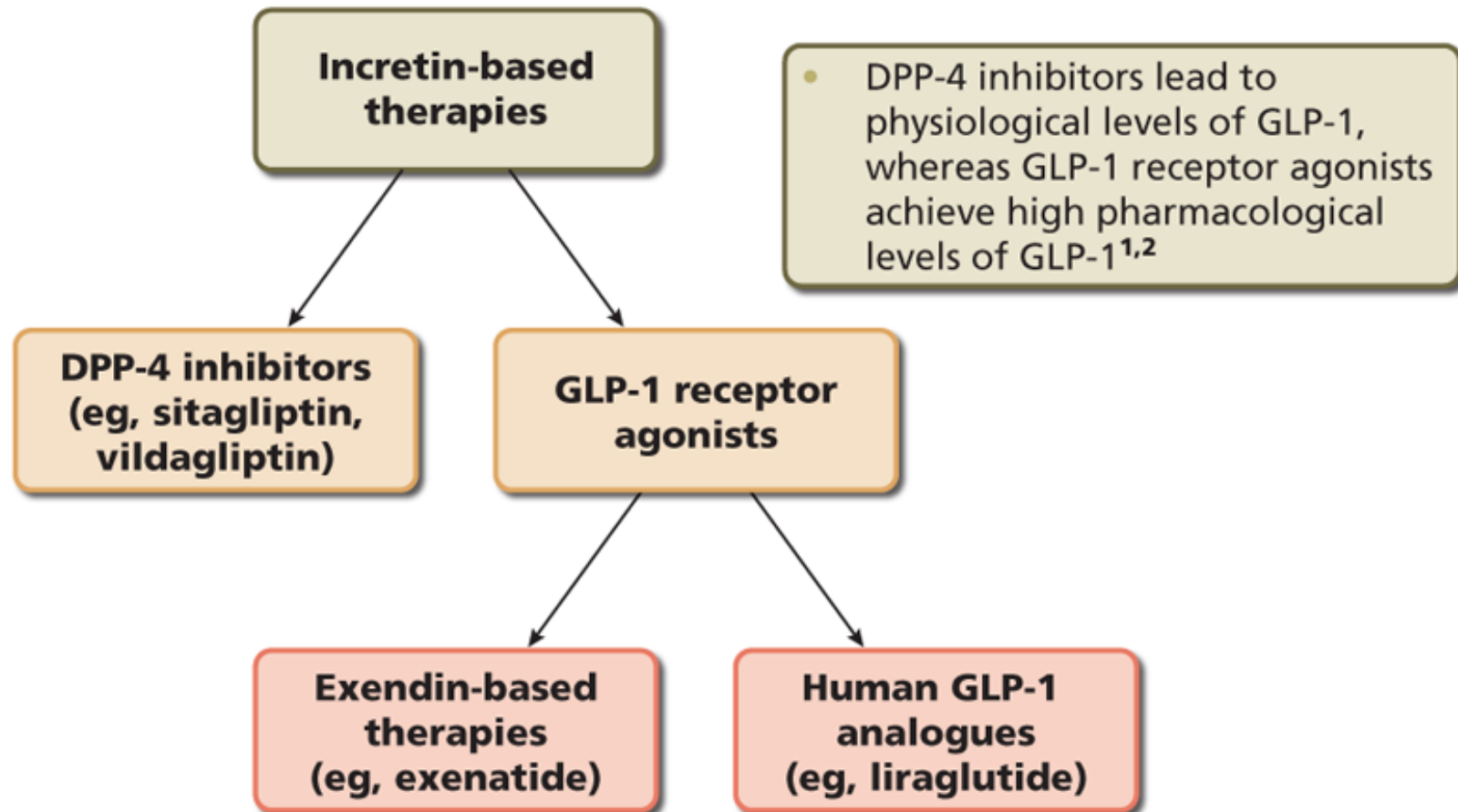
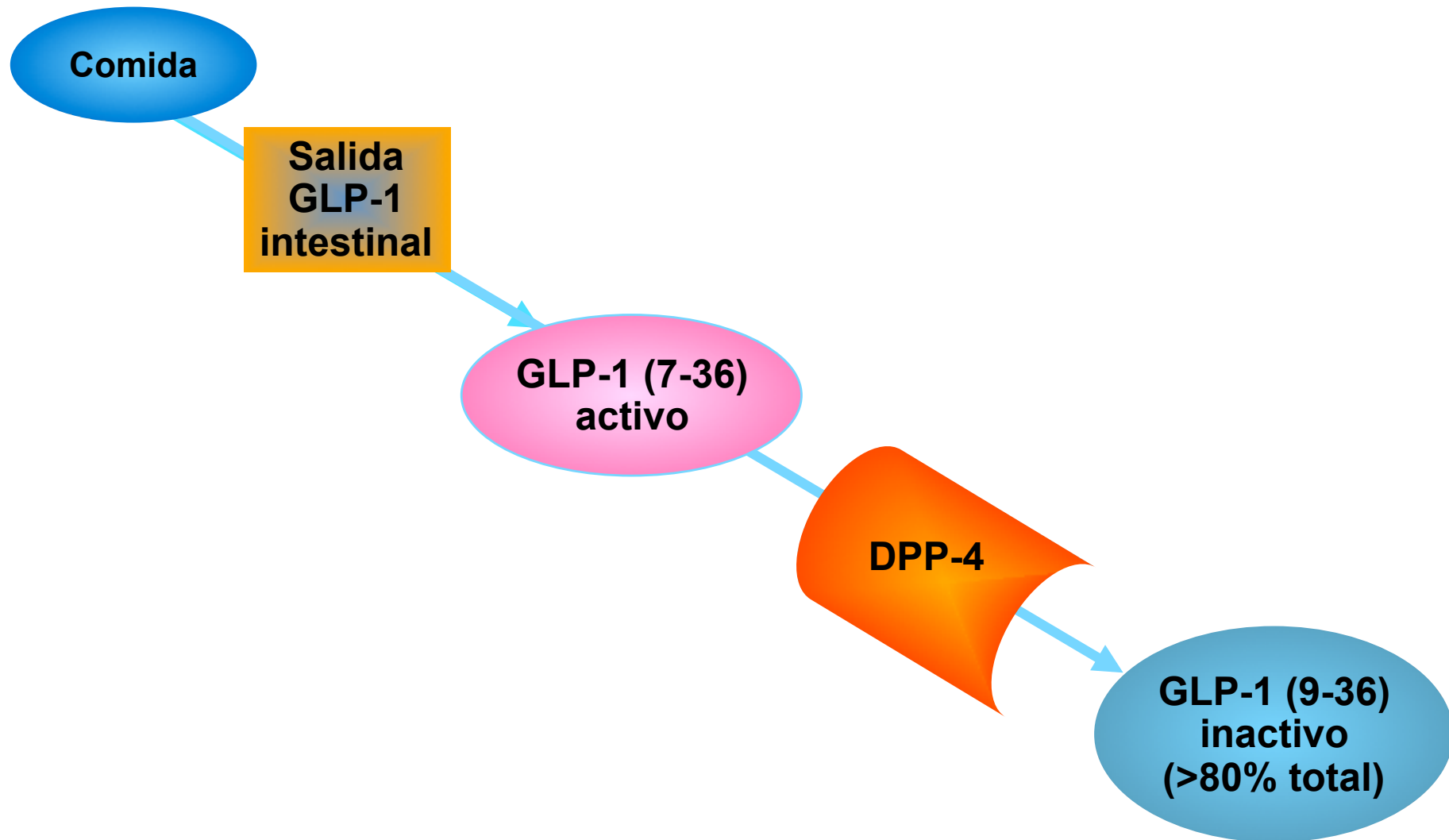


Figure 1 Postulated role of insulin resistance, β -cell dysfunction, and an impaired incretin effect in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. (Adapted from *J Clin Endocrinol Metab*,²³ *Diabetes*,^{24,27} *Eur J Clin Endocrinol*,²⁵ and *J Clin Invest*.²⁶)

The Family of Incretin-Based Therapies

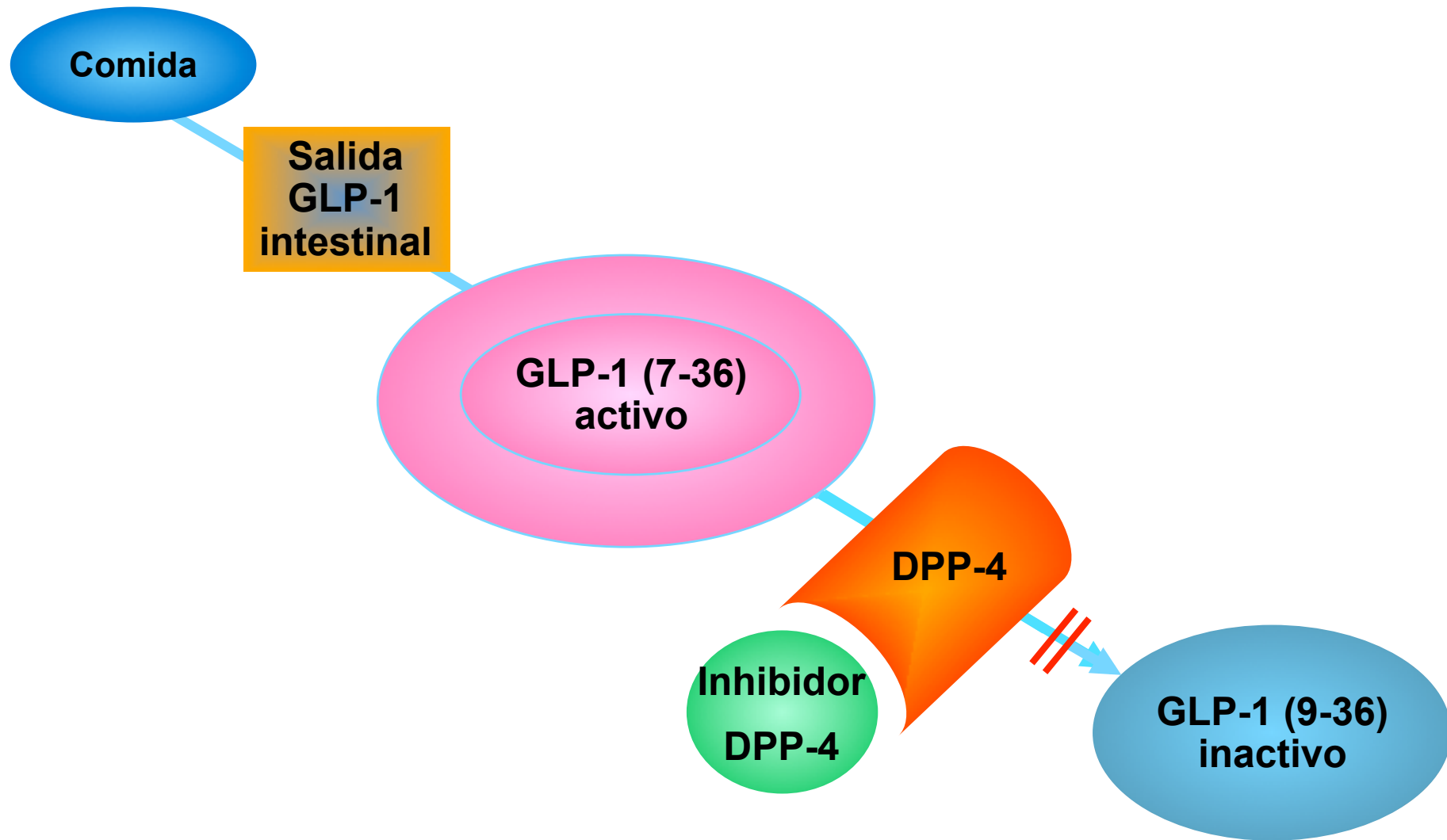


Secreción e inactivación de GLP-1



Adaptado de Deacon CF, et al. *Diabetes*. 1995;44:1126-1131.

Secreción e inactivación de GLP-1



Adaptado de Deacon CF, et al. *Diabetes*. 1995;44:1126-1131.

Inhibidores de DDP-4:acciones

1. Aumentan los niveles basales y prandiales de GLP-1
2. Reducen la glucosa basal y prandial
3. Mejoran la función beta y alfa pancreática en la DM2
4. Incrementan la masa de células beta (en animales de experimentación)
5. Aumentan la sensibilidad a insulina

Ahren B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin-diabetes control and potential adverse events.

Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2009; 23: 487-498.

Inhibidores de DDP4: 2010

Molécula	Situación	<i>Ensayos realizado s</i>	<i>Ensayos en marcha</i>	Compañía
<i>Sitagliptina</i>	<i>Disponible</i>	<i>94</i>	<i>62</i>	<i>MSD</i>
<i>Vildagliptina</i>	<i>Disponible</i>	<i>62</i>	<i>11</i>	<i>Novartis</i>
<i>Saxagliptina</i>	<i>USA</i>	<i>19</i>	<i>7</i>	<i>BMS-Astra</i>
<i>Alogliptina</i>	<i>Pendiente FDA</i>	<i>13</i>	<i>4</i>	<i>Takeda</i>
<i>Linagliptina</i>	<i>Fase III</i>	<i>14</i>	<i>5</i>	<i>Boehringer- Ingelheim</i>

Inhibidores de DDP4: 2010

Molécula	Situación	<i>Ensayos realizado s</i>	<i>Ensayos en marcha</i>	Compañía
<i>Sitagliptina</i>	<i>Disponible</i>	<i>94</i>	<i>62</i>	<i>MSD</i>
<i>Vildagliptina</i>	<i>Disponible</i>	<i>62</i>	<i>11</i>	<i>Novartis</i>
<i>Saxagliptina</i>	<i>USA</i>	<i>19</i>	<i>7</i>	<i>BMS-Astra</i>
<i>Alogliptina</i>	<i>Pendiente FDA</i>	<i>13</i>	<i>4</i>	<i>Takeda</i>
<i>Linagliptina</i>	<i>Fase III</i>	<i>14</i>	<i>5</i>	<i>Boehringer- Ingelheim</i>

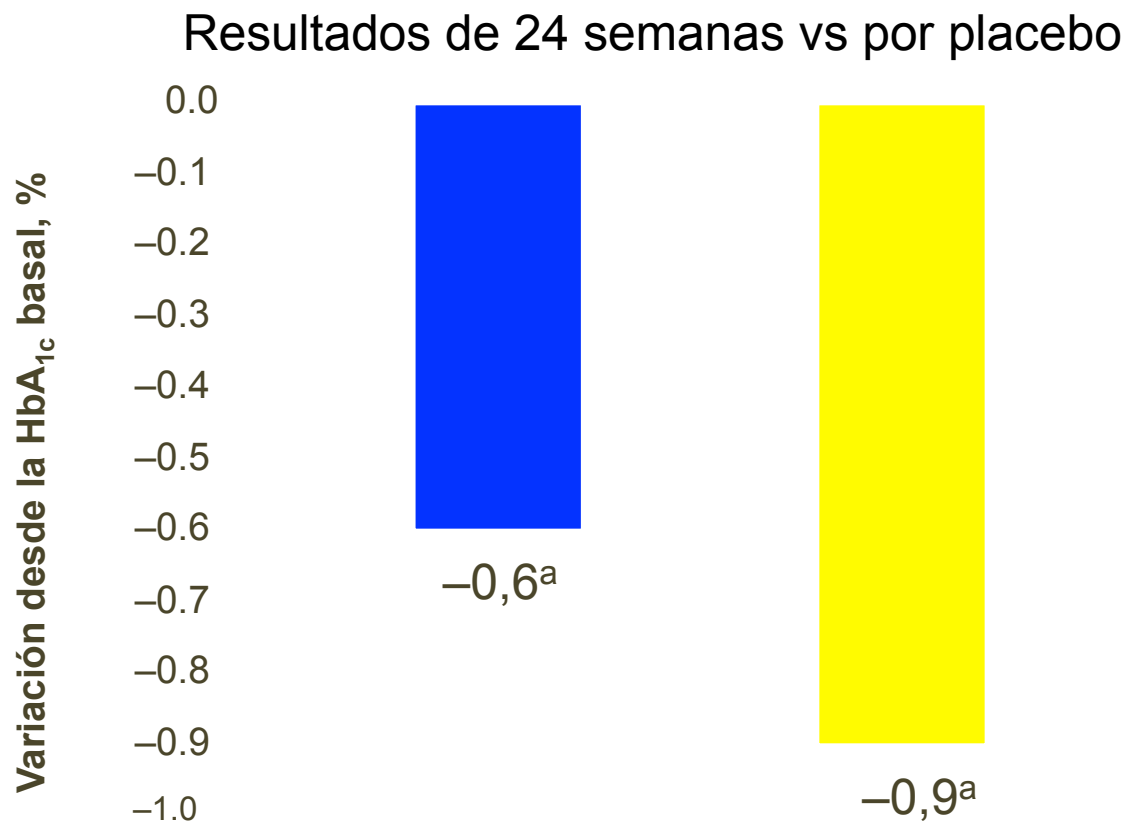
Inhibidores de DDP4: metabolización

Fármaco	Metabolización
<i>Sitagliptina</i>	<i>Excreción no modificada por vía renal</i>
<i>Vildagliptina</i>	<i>Hidrolizada en 80% a un compuesto inactivo que se elimina por orina, 20% no modificada</i>
<i>Saxagliptina</i>	<i>Metabolizada en hígado</i>

Ahren B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin-diabetes control and potential adverse events.

Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2009; 23: 487-498.

Adición de sitagliptina 100 mg una vez al día a SU o SU + metformina: resultados de la HbA_{1c}



■ Sitagliptina 100 mg 1 v/d más glimepirida^b (n = 102)

■ Sitagliptina 100 mg 1 v/d más glimepirida^b más metformina^c (n = 115)

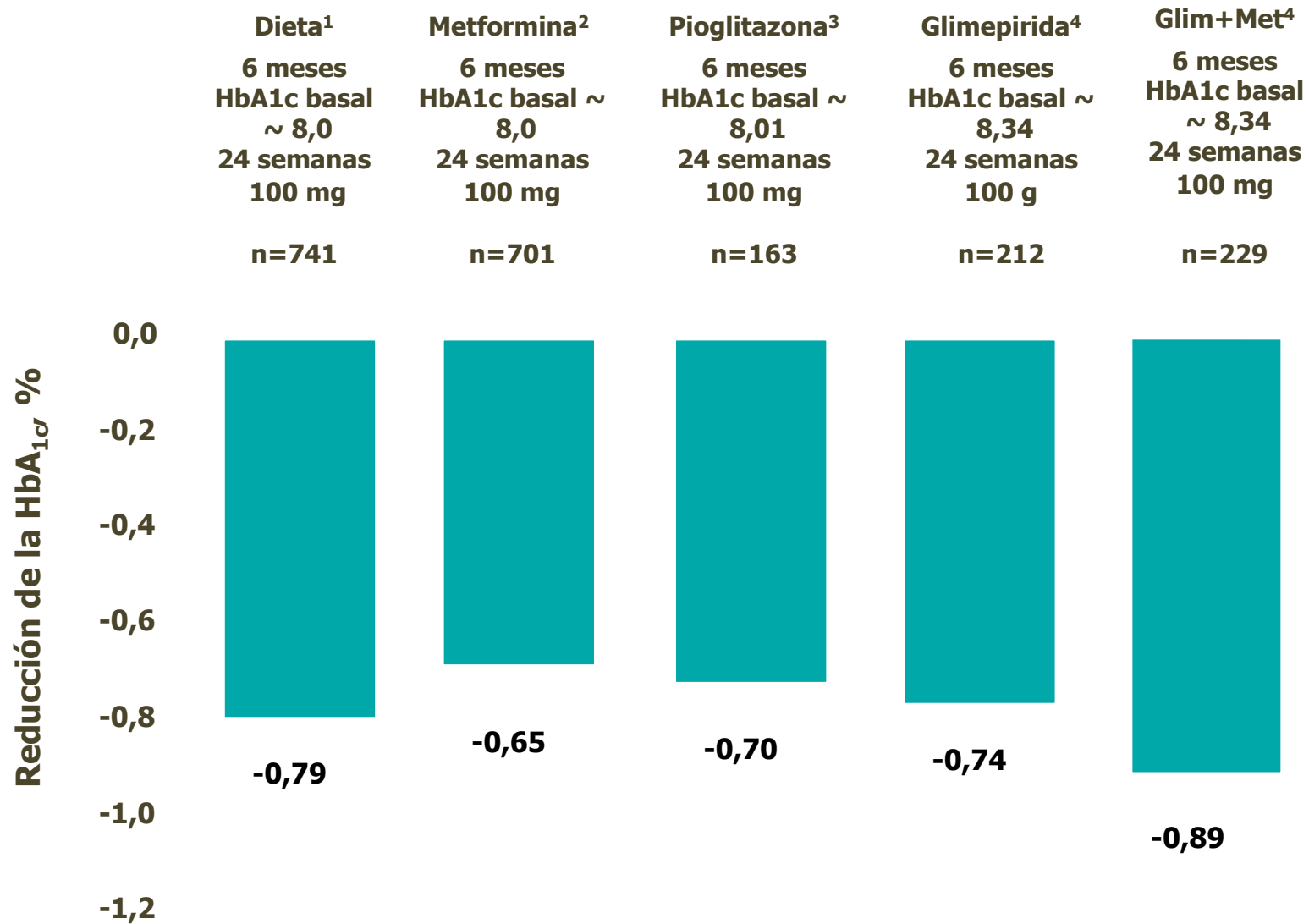
^a $P < 0,001$ frente al placebo.

^bGlimepirida = ≥ 4 –8 mg/día.

^cMetformina = 1500–3000 mg/día.

Hermansen K et al. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:733–745.

Sitagliptina



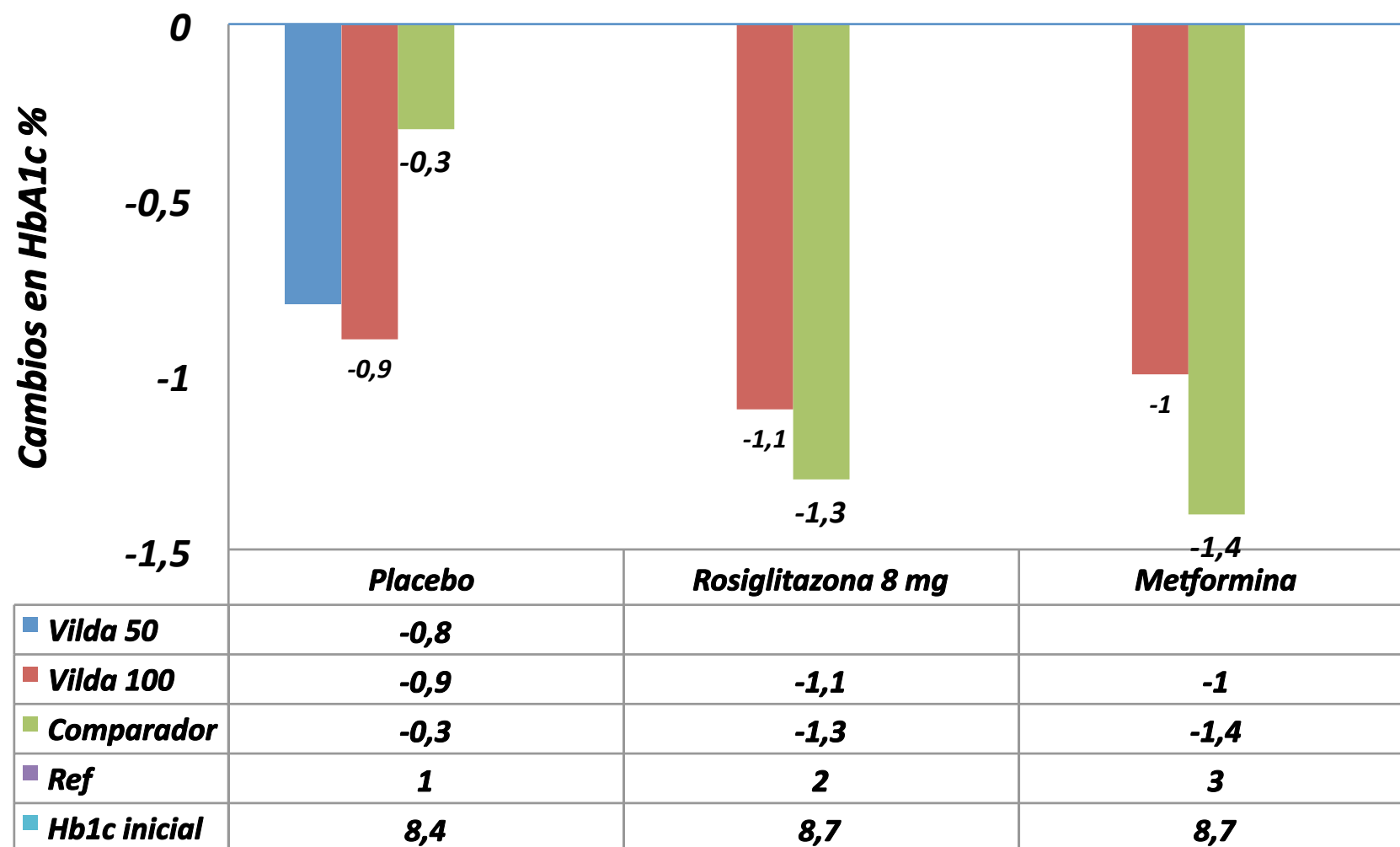
1) Aschner P. Diabetes Care 2006; 29:2638-43

2) Charbonnel B. Diabetes Care. 2006;29:2632-7.

3) Rosenstock JB. Clin Ther. 2006;28:1556-68

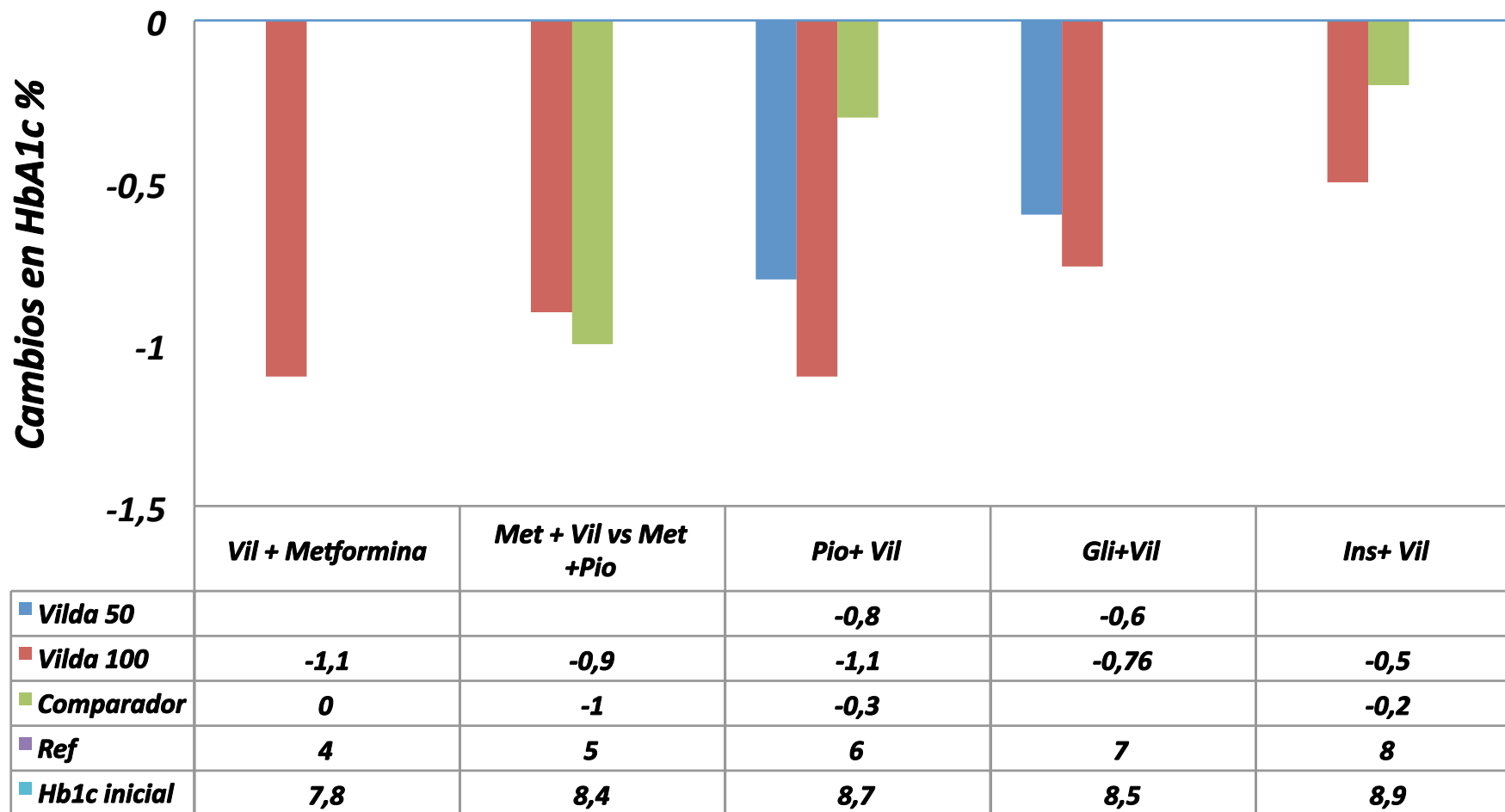
4) Hermansen K. Diabetes Obes Metab. 2007;9:733-45.

Vildagliptina: Monoterapia



- 1) Sherbaum WA. Diabetes Obesity Metabolims 2008; 10: 1.114
- 2) Rosentock J. Diabetes Care 2007; 30:217.
- 4) Schweizer A. Diabetic Medicine 2007; 24: 955.

Vildagliptina: en asociación



4) Ahrén B. Diabetes Care 2004; 24: 955.

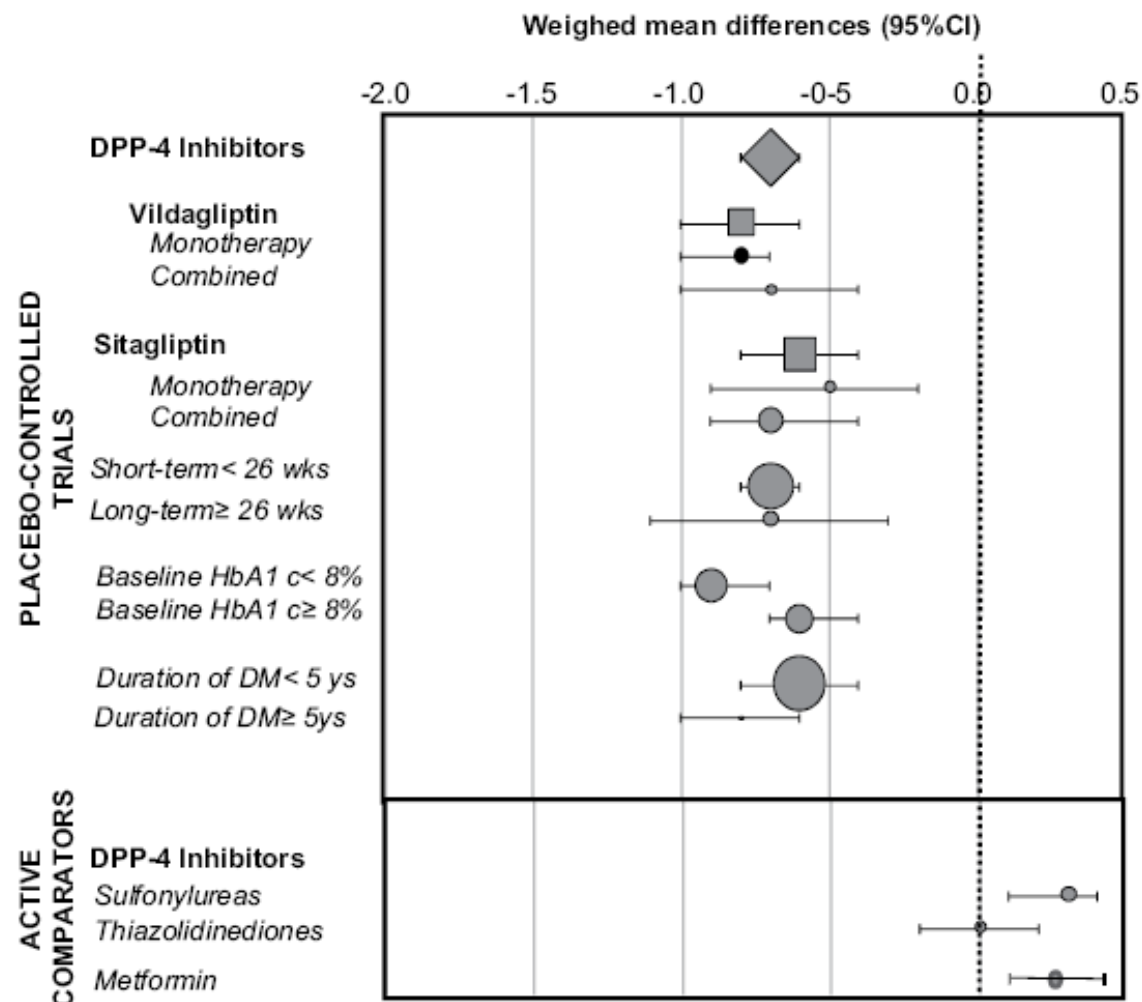
5) Bolli G. Diabetes Obesity Metabolism 2008; 10: 82.

6) Garber AJ. Diabetes Obesity Metabolism 2007; 9: 166.

7) Garber AJ. Diabetes Obesity Metabolism 2008; 10: 1.047.

8) Fonsezca V. Diabetología 2007; 50: 1..

INDICACIONES DE FICHA TECNICA EN ESPAÑA	SITAGLIPTINA	VILDAGLIPTINA
Monoterapia por intolerancia o contraindicación de metformina	SI	
Terapia doble (2º escalón) a: Metformina Sulfonilureas Glitazona	SI SI SI	SI SI SI
Terapia triple (3 escalón) con: -Metformina-Sulfonilureas - Metformina-Glitazona	SI SI	
Terapia adicional a insulina (con/sin metformina)	SI	
Limitaciones de uso	Ins. Renal moderada-grave Insuficiencia hepática grave > 75 años (precaución)	

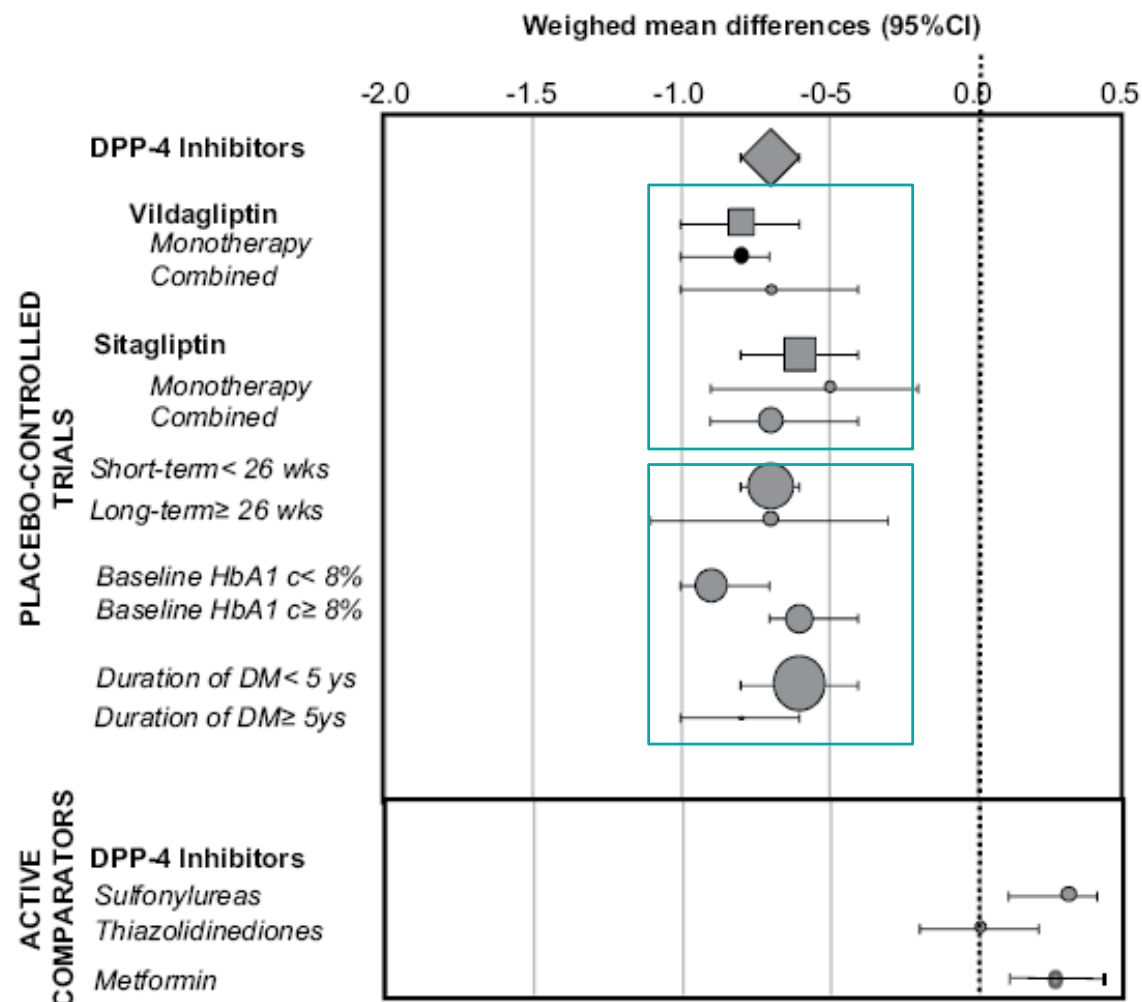


41 ensayos (9 no publicados)

Cambio HbA1c= - 0,7 (0,6-0,8)

Figure 2 Standardized differences (with 95% CI) of mean HbA1c at endpoint.

Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials
Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Manucci E.



41 ensayos (9 no publicados)

Cambio HbA1c= - 0,7 (0,6-0,8)

Figure 2 Standardized differences (with 95% CI) of mean HbA1c at endpoint.

Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials
 Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Manucci E.

Nutr Met Cardiovasc Dis 2009, doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.015

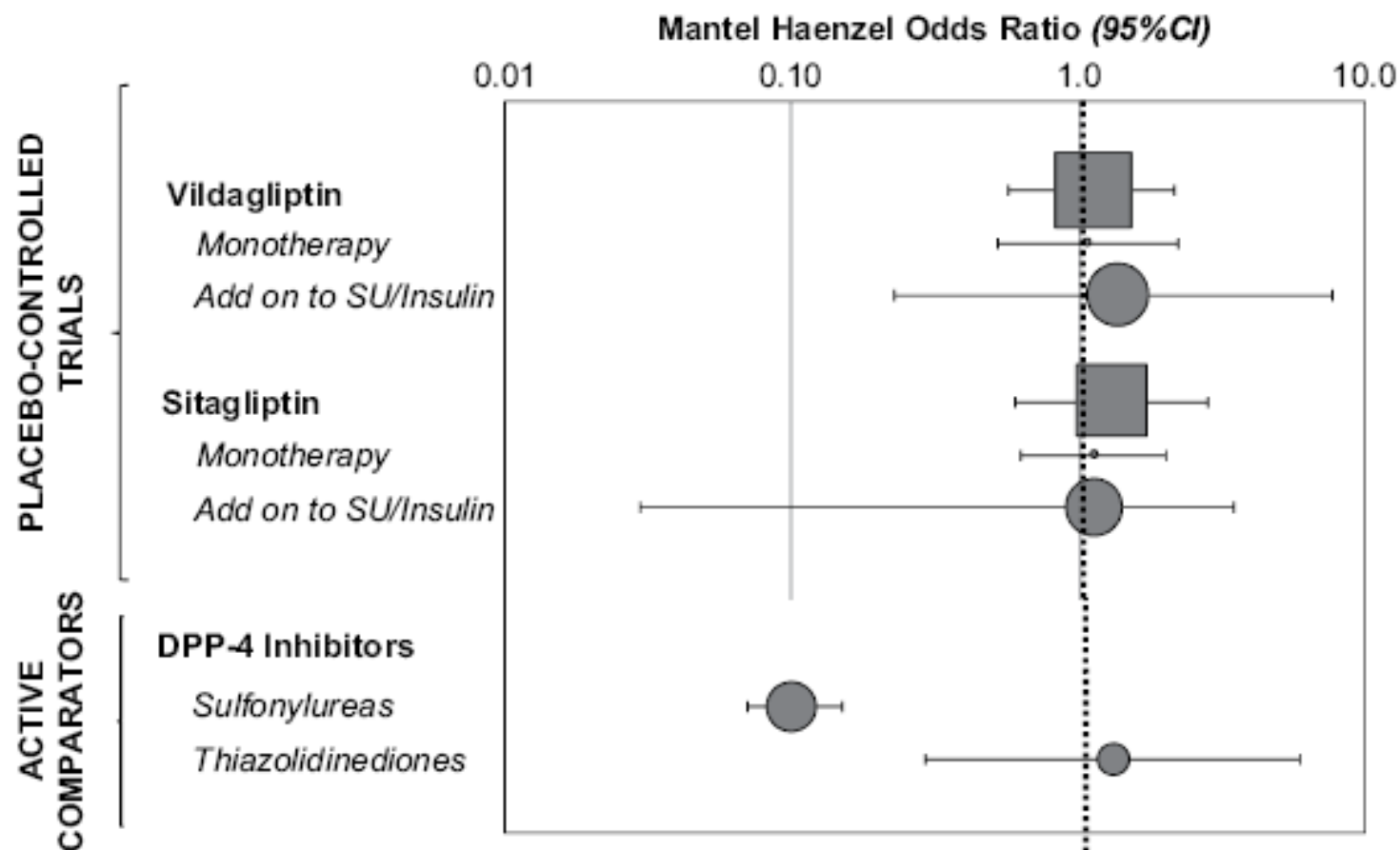


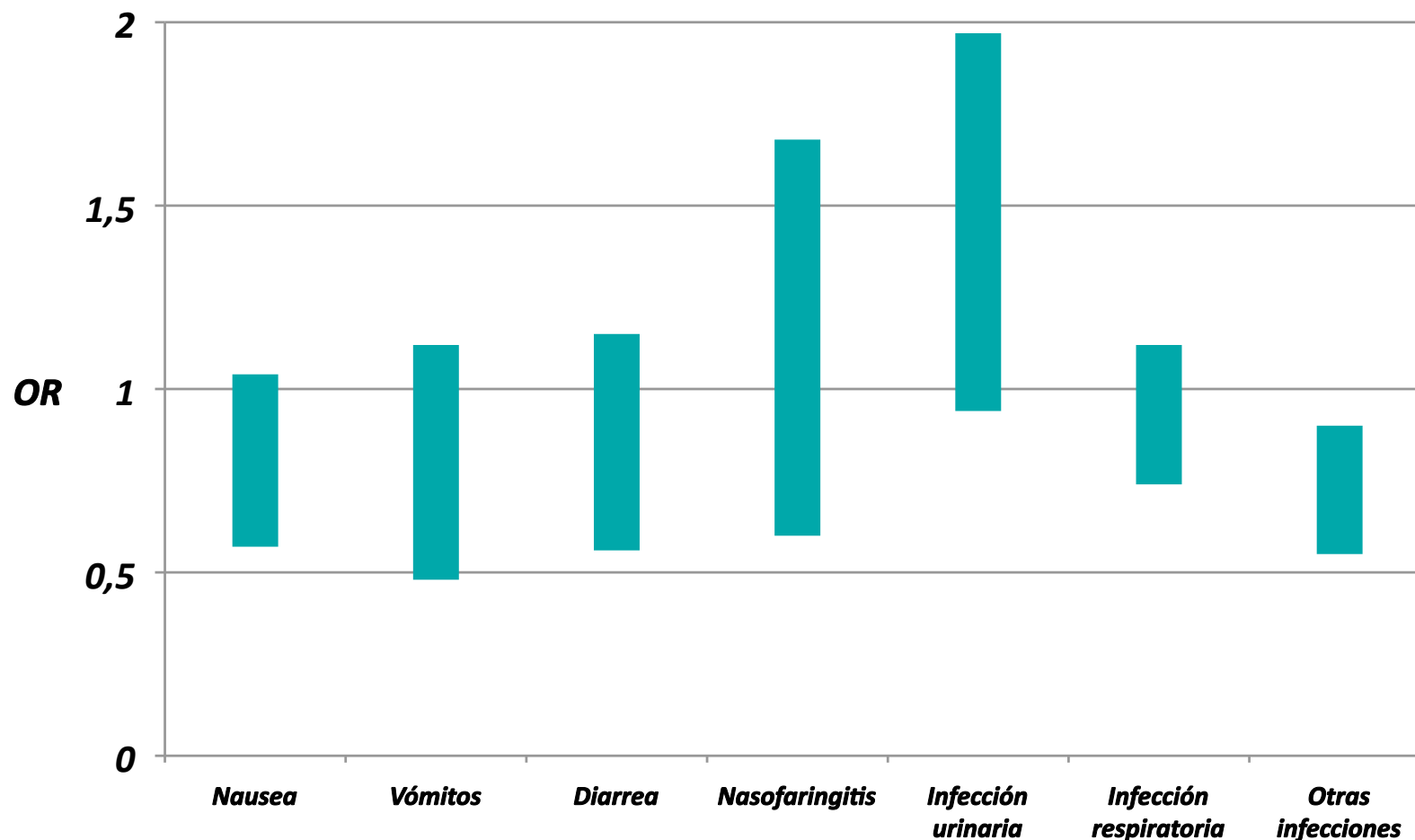
Figure 3 Mantel–Haenszel odds ratio (with 95% CI) for any hypoglycemia (logarithmic scale).

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials

M. Monami*, I. Iacomelli, N. Marchionni, E. Mannucci

Nutr Met Cardiovasc Dis 2009, doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.015

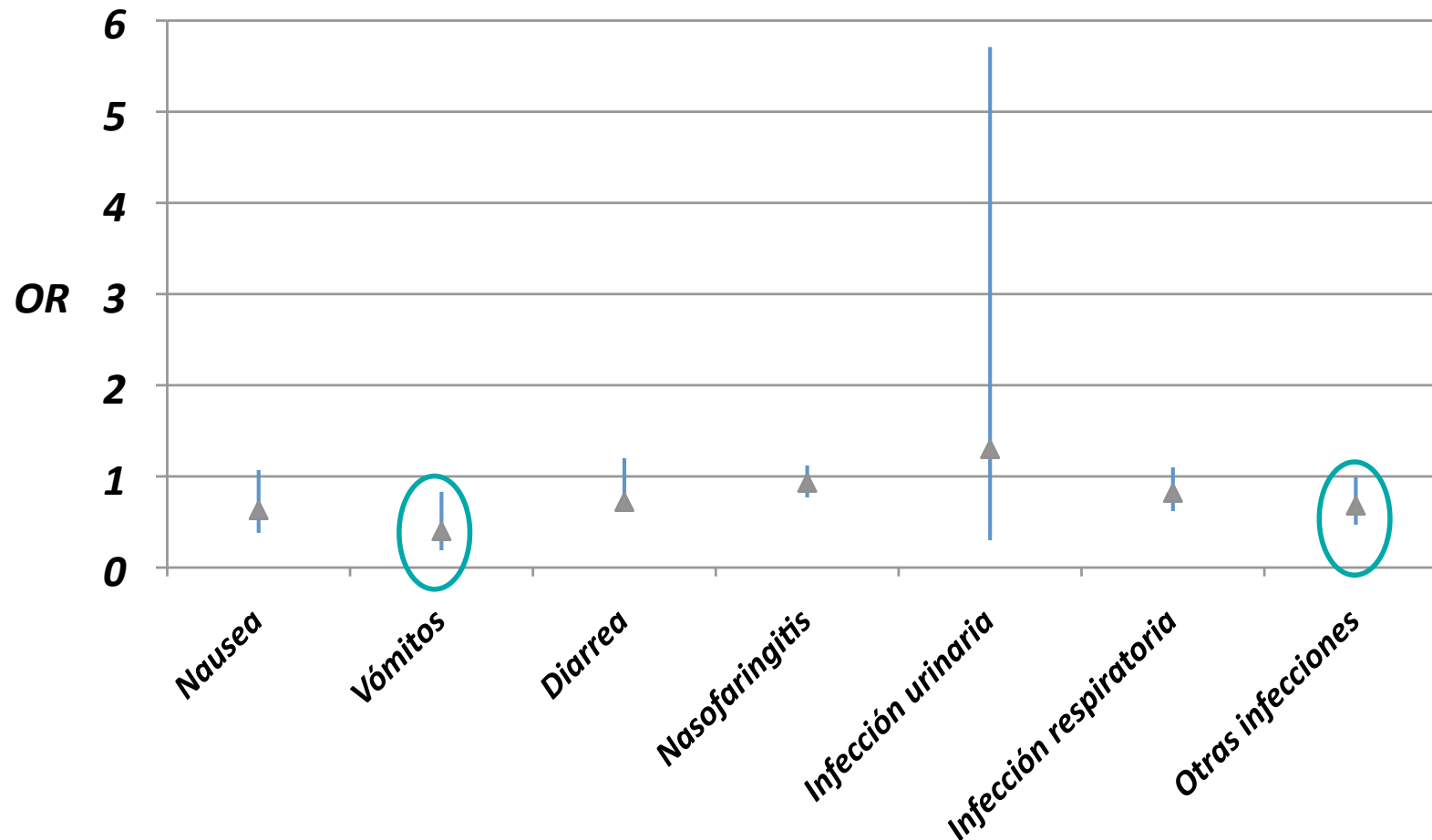
Efectos secundarios de DPP4 (Sitagliptina/ Vildagliptina)



Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in Type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials
Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Manucci E.

Nutr Met Cardiovasc Dis 2009, doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.015

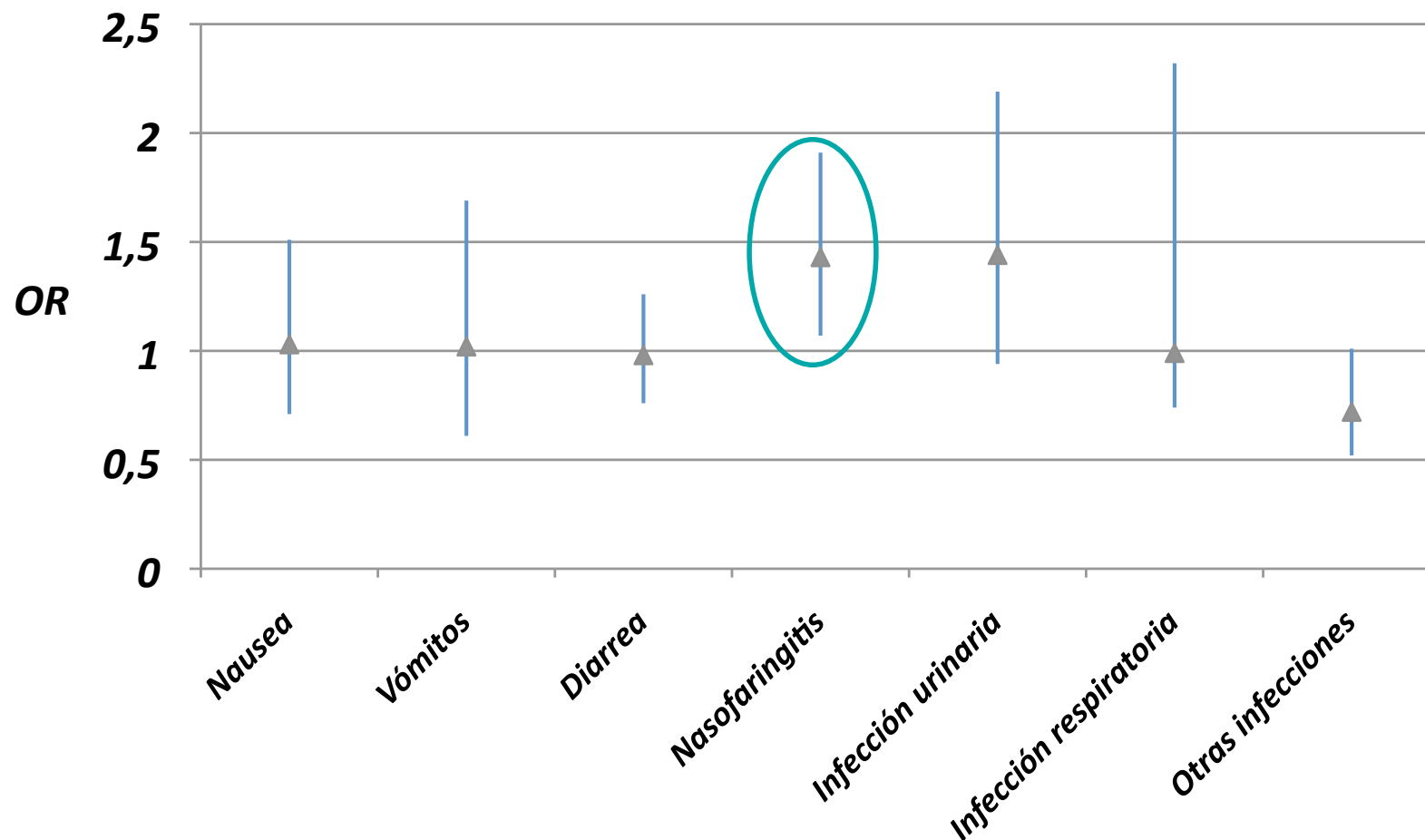
Efectos secundarios Vildagliptina



Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in Type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials
Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Manucci E.

Nutr Met Cardiovasc Dis 2009, doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.015

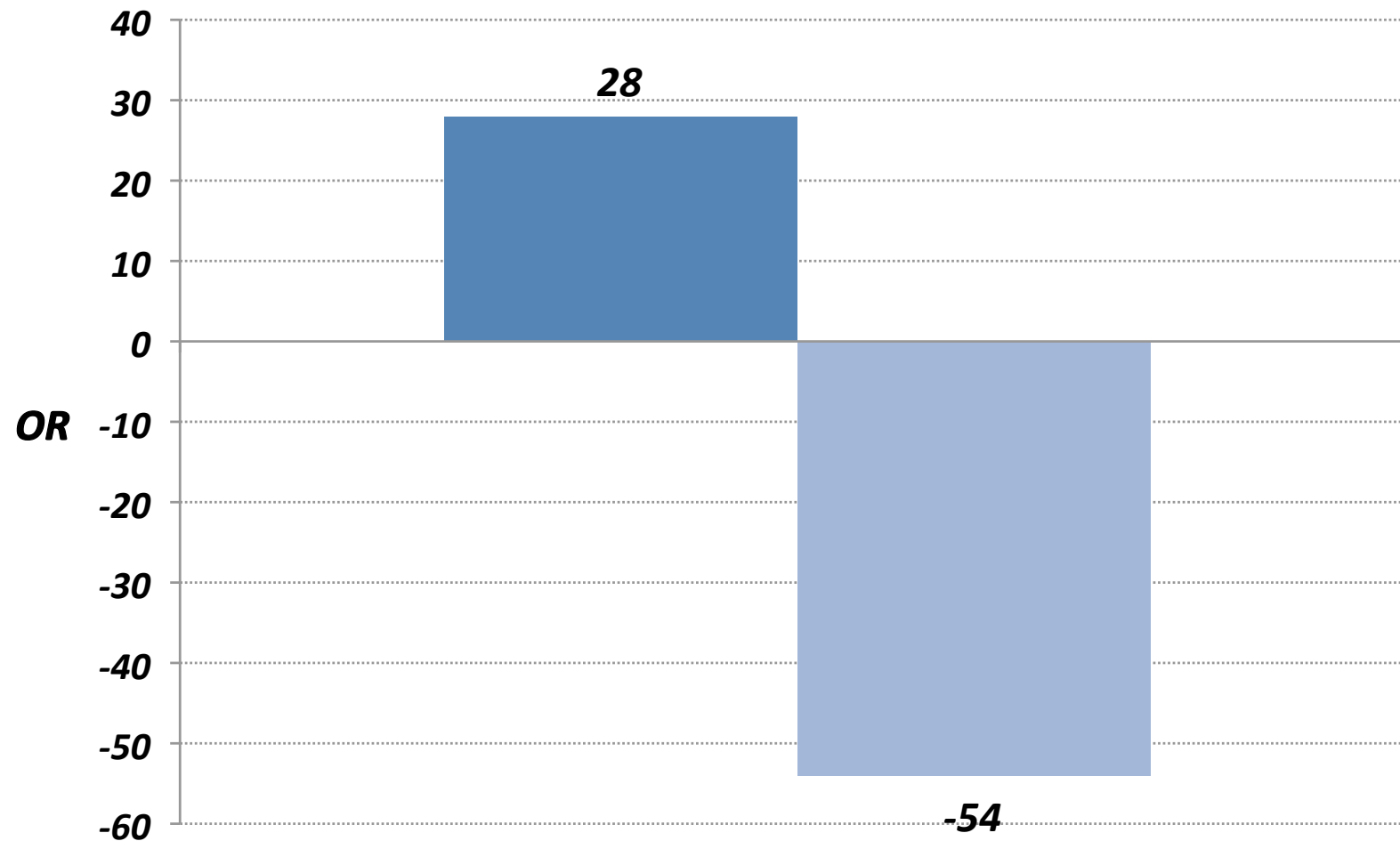
Efectos secundarios Sitagliptina



Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in Type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials
Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Manucci E.

Nutr Met Cardiovasc Dis 2009, doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.015

Mortalidad cardiovascular: Rangos con los datos disponibles



Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in Type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials
Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Manucci E.

Consensos

1

- ***ADA/EASD 2008-2009***

2

- ***Canadian Diabetes Association 2008***

3

- ***National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008-2009***

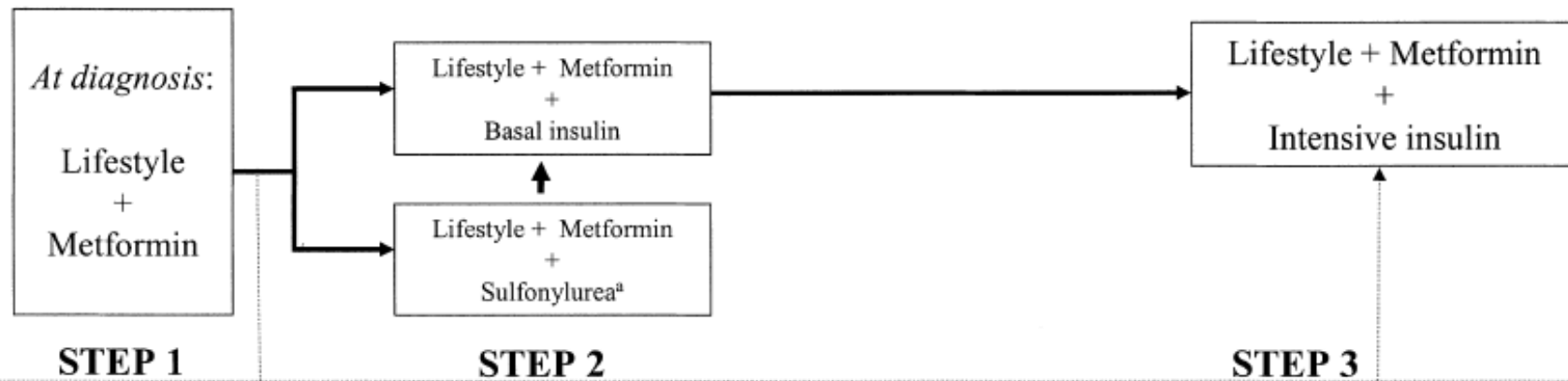
4

- ***American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2009***

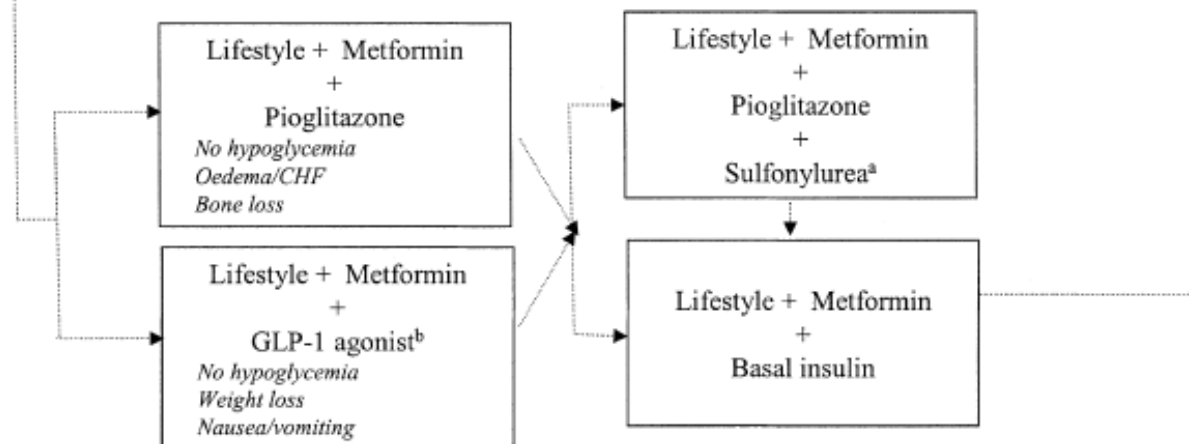
5

- ***International Diabetes Center 2008***

Tier 1: Well-validated core therapies



Tier 2: Less well validated therapies



Algoritmo para el control metabólico en la DM2

A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

Nathan DM et al. Diabetes Care 2009; 32:193–203.

Canadian Journal of Diabetes

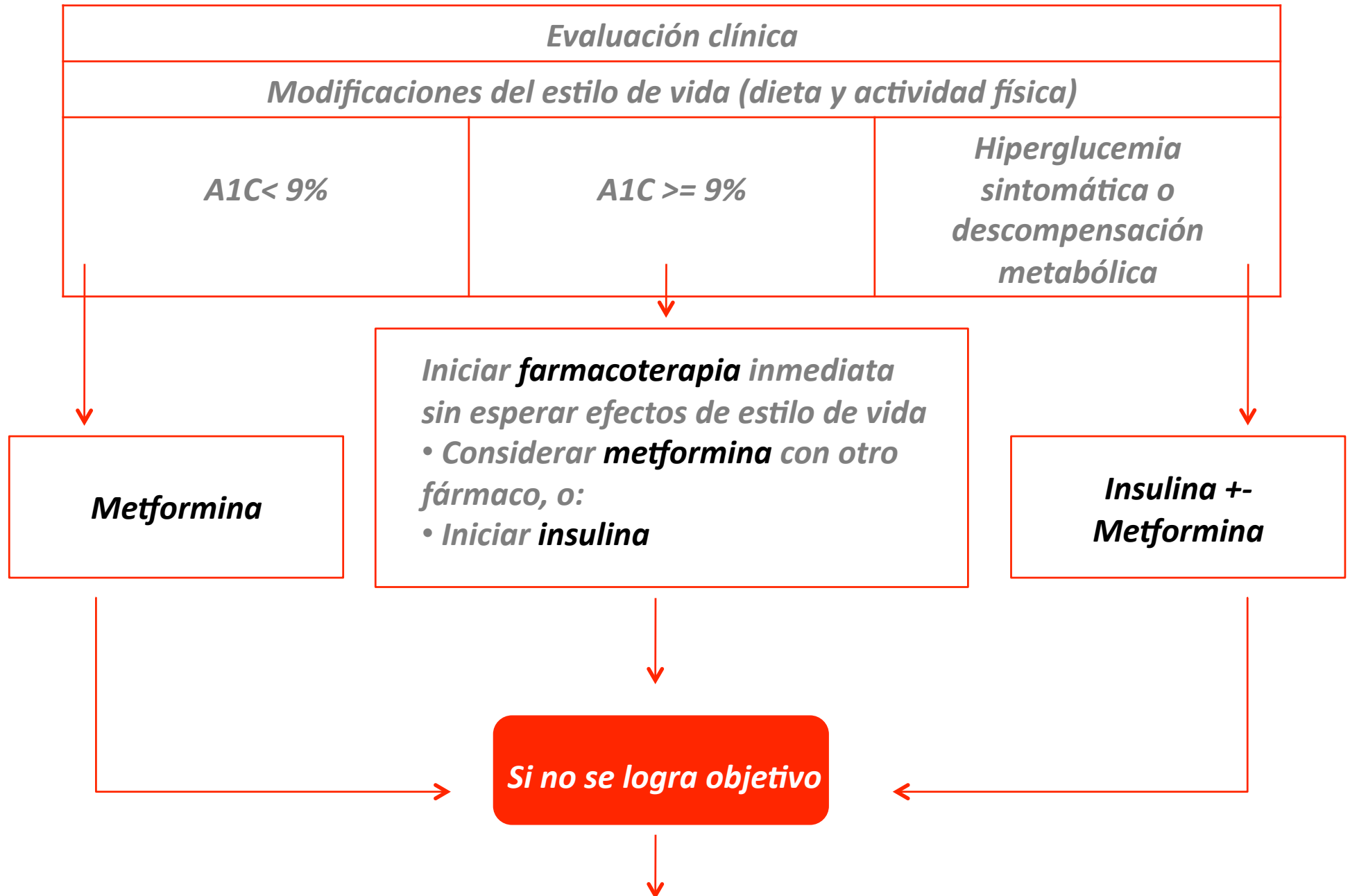
Canadian Diabetes Association
2008 Clinical Practice Guidelines
for the Prevention and Management
of Diabetes in Canada

Publications Mail Agreement #00033407
Canada Post: Please return undeliverable
address notices to Canadian Diabetes Association,
330 University Avenue, Suite 1000, Toronto, ON M5G 3B1

A Publication of the Professional Sections of the Canadian Diabetes Association

<http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>

Canadian Diabetes Association
Tratamiento farmacológico de la Diabetes tipo 2





**Asociar el fármaco que mejor se adapte al paciente basado en estas ventajas y desventajas
(orden alfabético)**

Clase	A1c	Hipoglucemia	Otras ventajas	Otras desventajas
Inhibidor alfa-glucosidasa	+	Rara	Mejora control postprandial Efecto neutro en peso	Efectos gastrointestinales
Agente incretínico Inhibidor DPP4	+ a ++	Rara	Mejora control postprandial Efecto neutro en peso	Agentes nuevos (seguridad a largo plazo desconocida)
Insulina	+++	Si	Dosis no limitada Regímenes flexibles	Ganancia de peso
Secretagogos Glinidas Sulfonilurea	+ a ++ ++	Si Si	Mejora control postprandial Las nuevas tienen menos hipoglucemias	3 o 4 dosis/día Ganancia de peso
Glitazonas	++	Rara	Monoterapia duradera	Requiere 6-12 semanas para máximo efecto Ganancia de peso Edema, IC, fracturas
Agentes reductores del peso	+	No	Pérdida de peso	Efectos digestivos (orlistat) Taquicardia/HTA (sibutramina)

+ = < 1 %
++ = 1-2%
+++ = > 2%



Si no se logra objetivo



Tratamiento farmacológico de la Diabetes tipo 2

5. Los siguientes antidiabéticos (orden alfabético), deberían ser considerados como hipoglucemiantes:

- | | |
|--|--------------------------------|
| <i>• Alfa-glucosidasa inhibidores</i> | <i>Grado B, Nivel 2</i> |
| <i>• Análogos premezclados (insulina aspart bifásica e insulina lispro/protamina) en vez de premezclas de regular/NPH</i> | <i>Grado B, Nivel 2</i> |
| <i>• DPP-4 Inhibidor</i> | <i>Grado A, Nivel 1</i> |
| <i>• Glinidas (repaglinide, nateglinide) en vez de sulfonilureas</i> | <i>Grado B, Nivel 2</i> |
| <i>• Análogos de acción rápida (aspart, glulisine, lispro) en vez de insulina regular</i> | <i>Grado B, Nivel 2</i> |

TYPE 2 DIABETES

National clinical guideline for management
in primary and secondary care (update)

This is an update of the following
NICE (inherited) clinical guidelines on
Type 2 diabetes which were published in 2002:
E – retinopathy; F – renal disease; G – blood glucose;
H – management of blood pressure and blood lipids

The recommendations on thiazolidinediones (R40 to R43, chapter 10), GLP-1 mimetic (exenatide) (R44 to R46, chapter 10) and insulin therapy (R49 to R55), chapter 11) have been updated and replaced by NICE short clinical guideline 87 'Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes' (available at www.nice.org.uk/CG87shortguideline). This short guideline contains details of the methods and evidence used to develop the updated recommendations. Chapters 10 and 11 should be read in conjunction with the short guideline.



Published by
**Royal College
of Physicians**
Setting higher medical standards

Type 2 diabetes

The management of type 2 diabetes

**This guideline partially updates
NICE clinical guideline 66 and replaces it**

Issue date: May 2009

Type 2 diabetes: NICE clinical guideline

2.1 *Newer agents for blood glucose control*

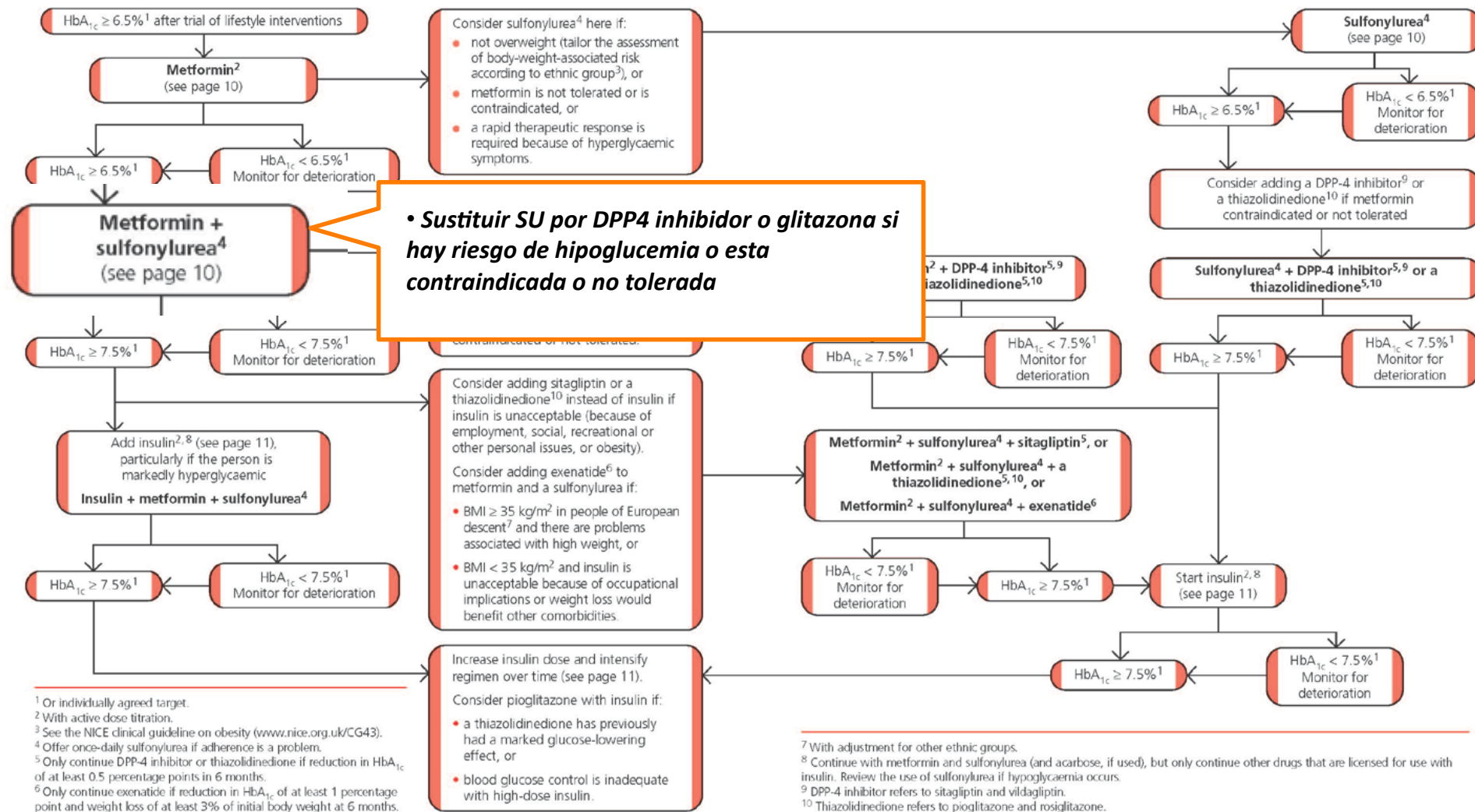
2.1.1 Introduction

The four classes of drugs considered by the GDG are:

- the oral DPP-4 inhibitors, sitagliptin and vildagliptin
- the oral thiazolidinediones, pioglitazone and rosiglitazone, with respect to safety as well as clinical effectiveness
- the GLP-1 mimetic exenatide, which is given by injection twice daily
- the injectable long-acting insulin analogues, insulin detemir and insulin glargine.

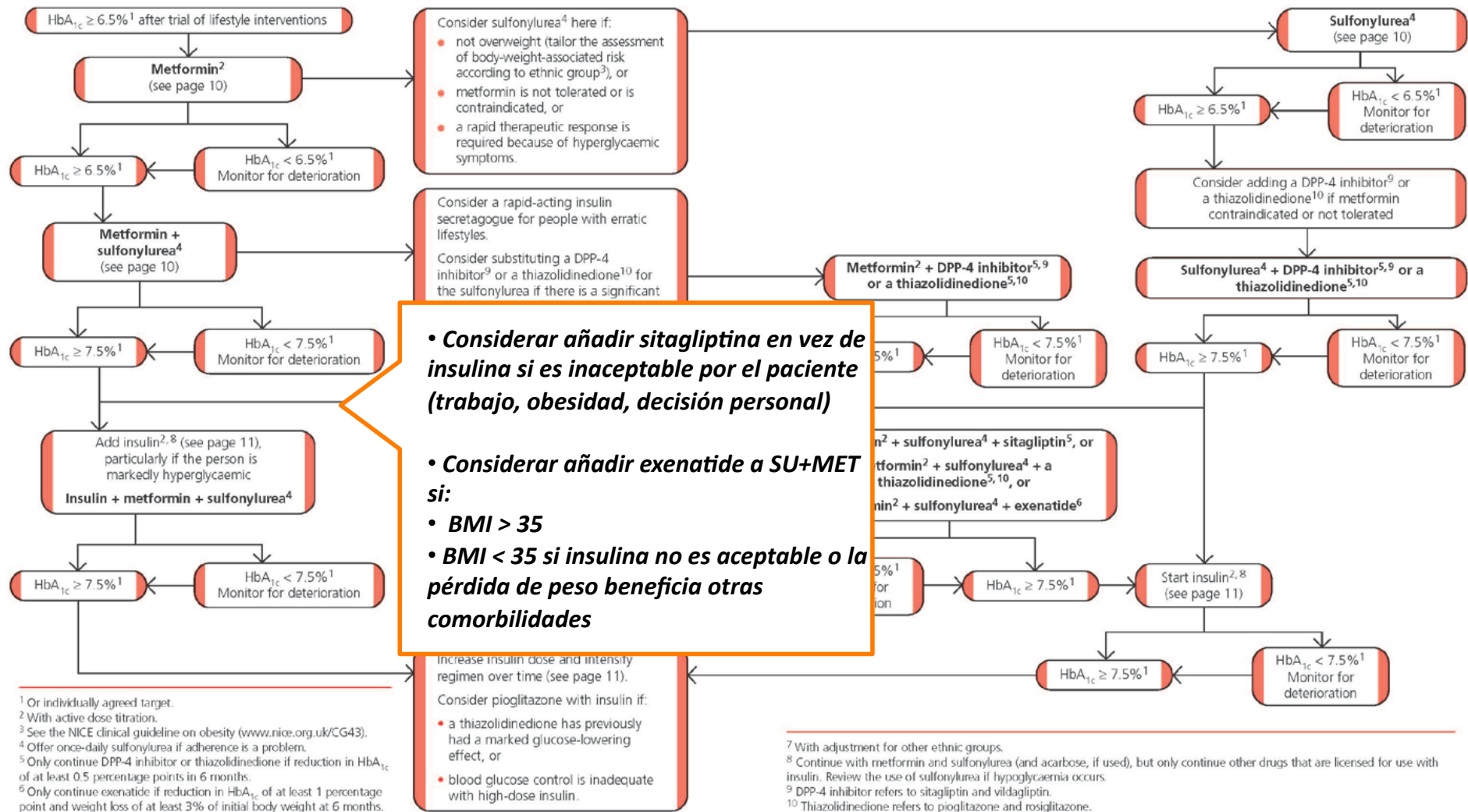
Algoritmo de cuidados

Blood-glucose-lowering therapy



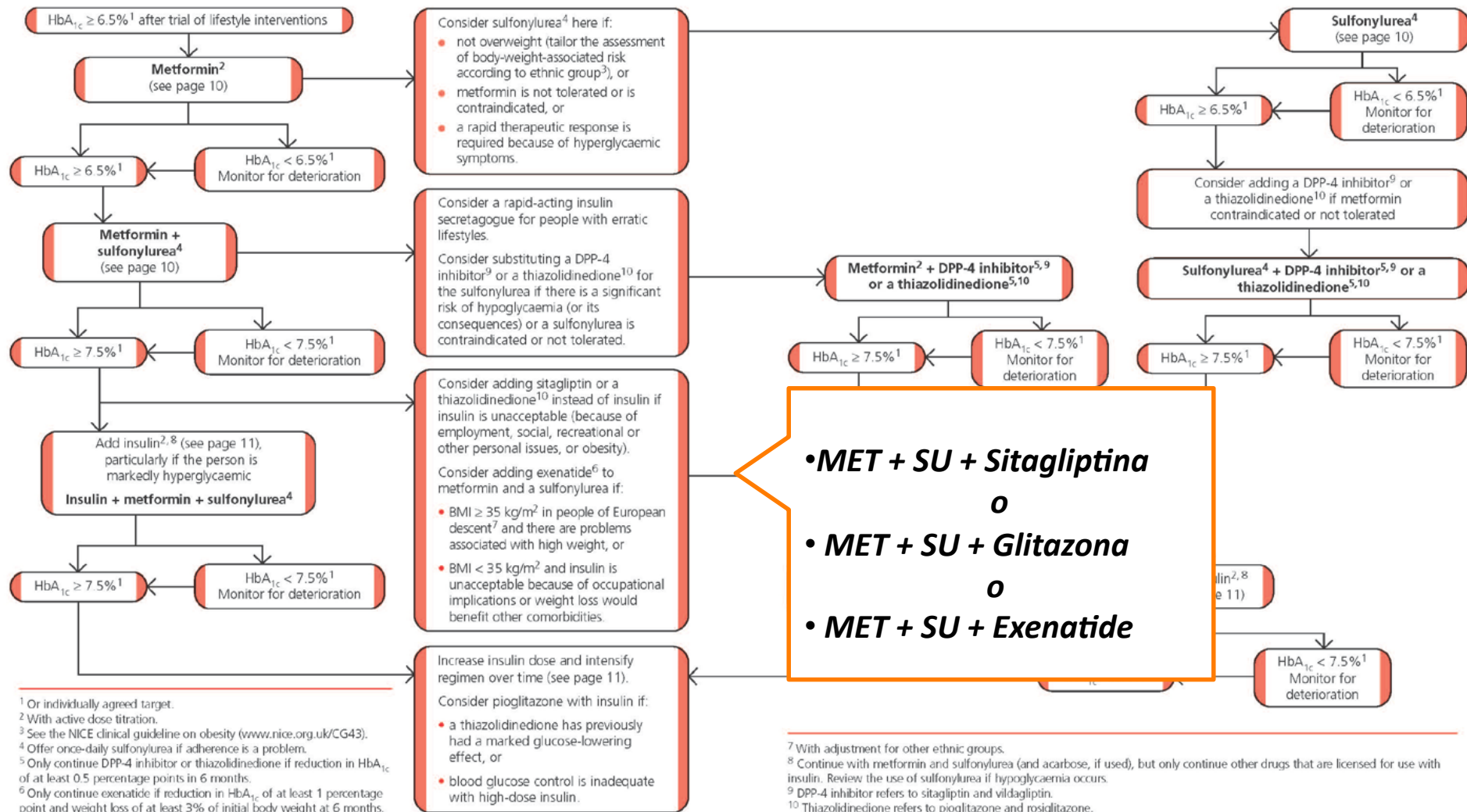
Algoritmo de cuidados

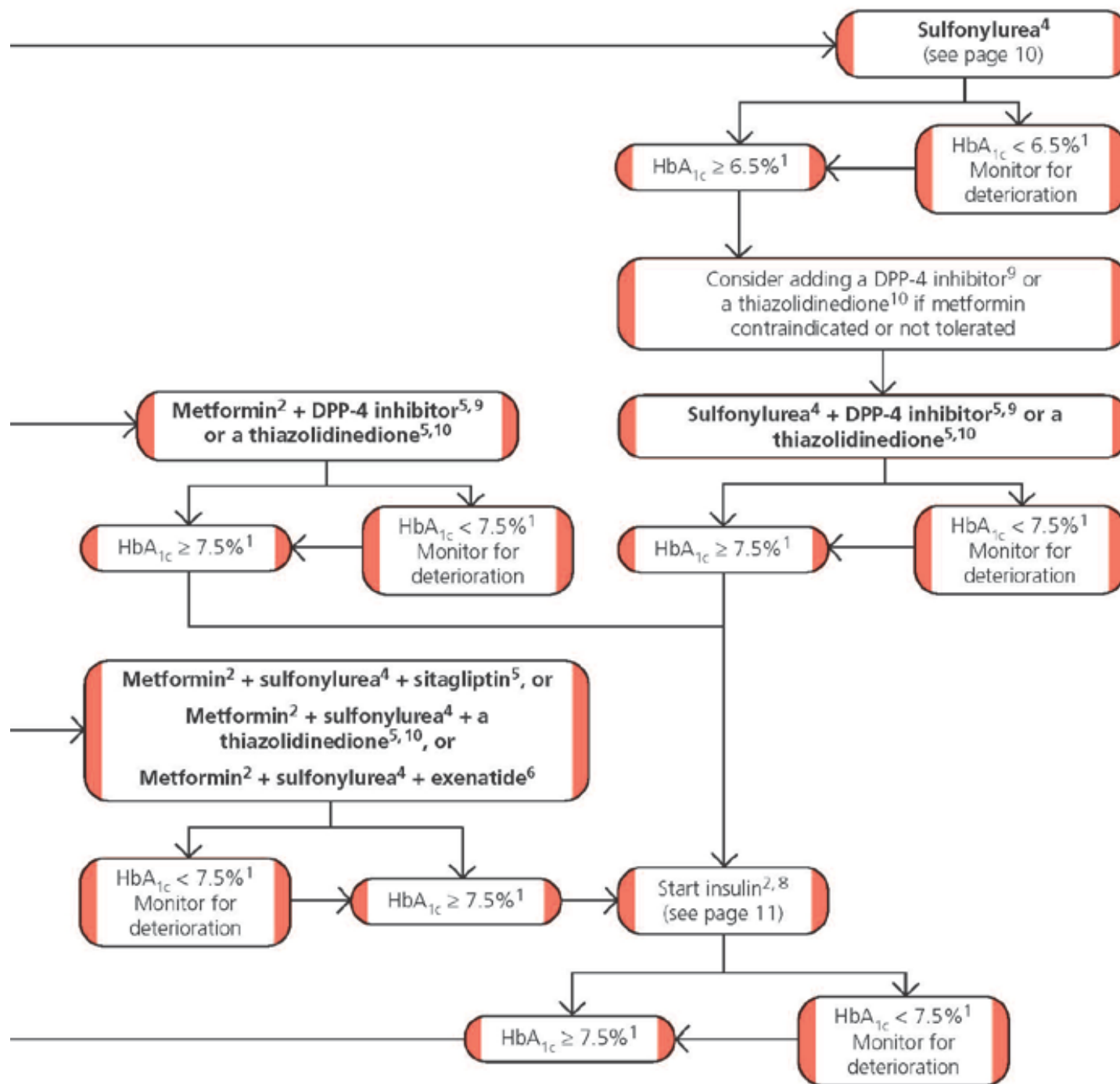
Blood-glucose-lowering therapy

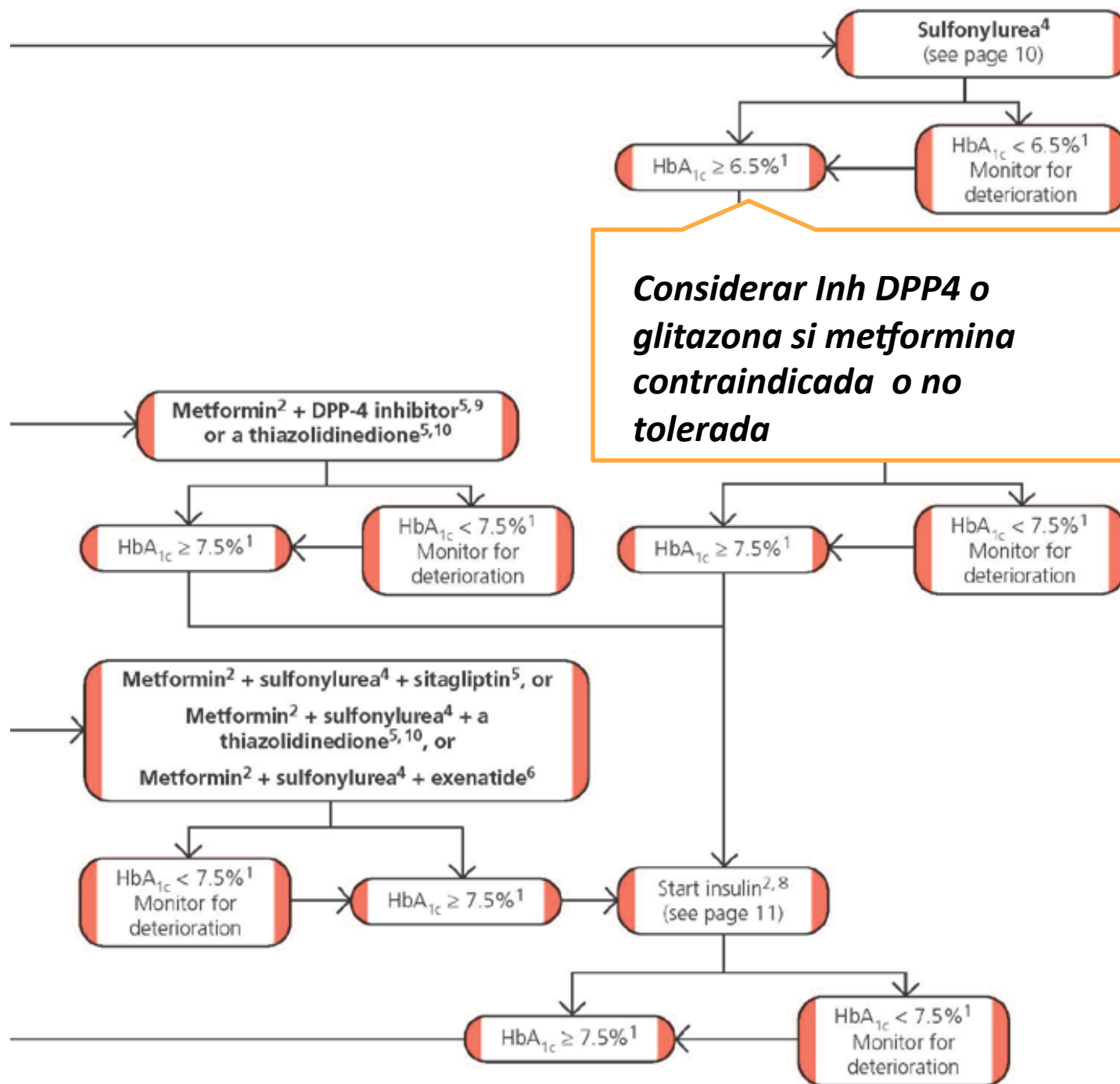


Algoritmo de cuidados

Blood-glucose-lowering therapy







**STATEMENT BY AN
AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/
AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY
CONSENSUS PANEL ON TYPE 2 DIABETES MELLITUS:
AN ALGORITHM FOR GLYCEMIC CONTROL**

ENDOCRINE PRACTICE Vol 15 No. 6 September/October 2009

***American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of
Endocrinology***

Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control

Prioridades en la selección de la medicación

- 1. Minimizar el riesgo de hipoglucemia***
- 2. Reducir el riesgo de ganancia de peso***
- 3. Incluir los fármacos aprobados***
- 4. Seleccionar en base a la HbA1c y beneficio potencial reductor***
- 5. Considerar glucemia basal y postprandial***
- 6. Tener en cuenta los costes totales del tratamiento (medicaciones, tiras reactivas, hipoglucemias, efectos secundarios y complicaciones de diabetes)***

AACE Guía Diabetes tipo 2 2009

HbA1c 6,5%-7,5%

<i>Monoterapia</i>				
<u><i>MET</i></u>	<i>DDP4</i>	<i>GLP-1</i>	<i>TZD</i>	<i>Inh Glu</i>

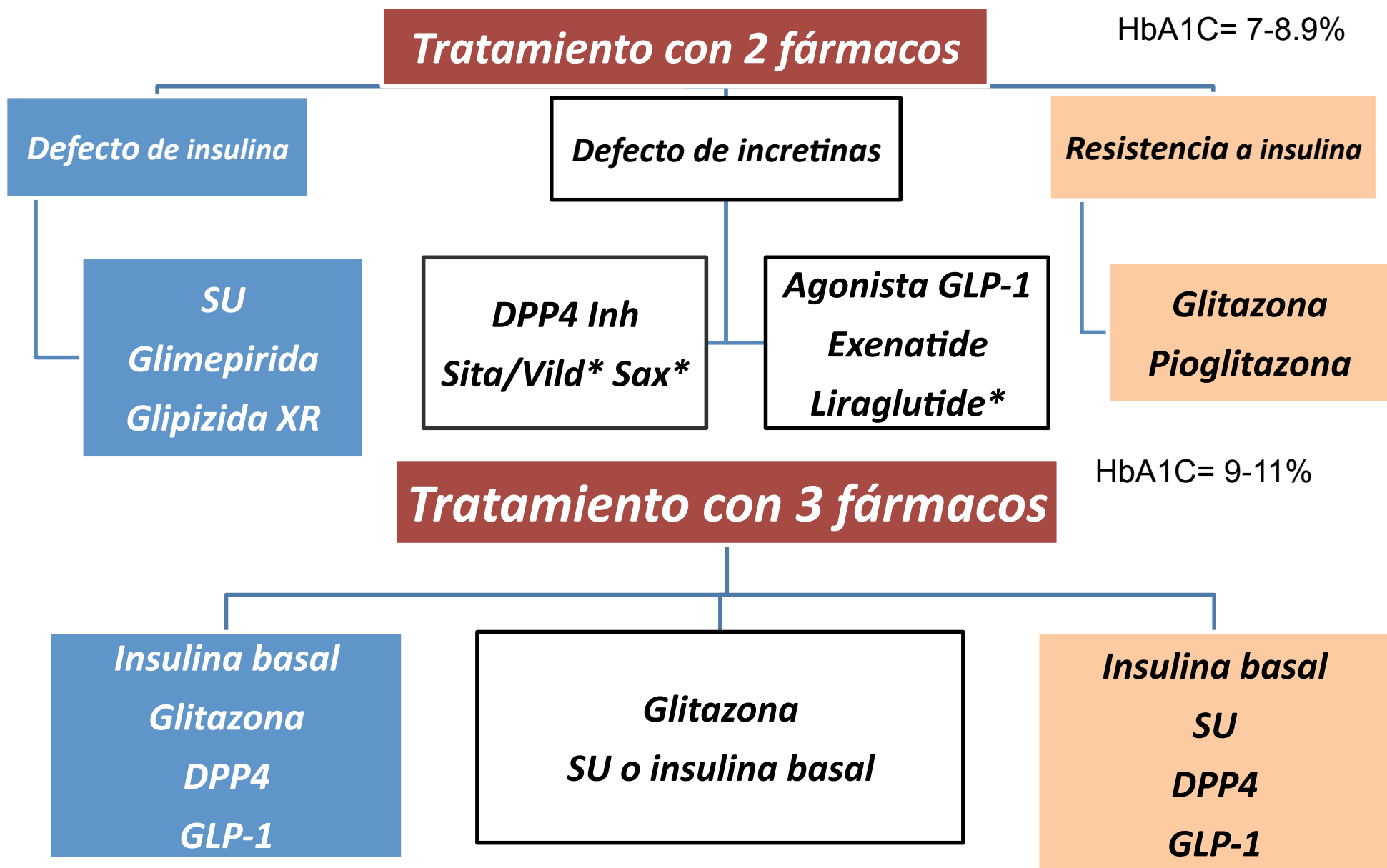
<i>Terapia doble</i>		
<i>MET</i>	<i>+</i>	<i>GLP-1 o DPP4</i>
		<i>TZD</i>
		<i>GLIN o SU</i>
<i>TZD</i>	<i>+</i>	<i>GLP1 o DPP4</i>
<i>MET</i>	<i>+</i>	<i>Colesevelam</i>
		<i>Inh Glu</i>

AACE Guía Diabetes tipo 2 2009

HbA1c 7,6-9 %

Terapia doble			
<u>MET</u>	+	GLP-1 o DPP4 o TZD	
		SU o Glinidas	
Terapia triple			
MET	+	GLP-1 o DPP4	+ TZD
		GLP-1 o DPP4	+ SU
		TZD	

International Diabetes Center
Tratamiento de la Diabetes tipo 2: Control glucémico



Sistema de 2º paso tratamiento DM2

1. *Eficacia sobre el control glucémico (Hb A_{1c})*
2. *Prevención compl. microvasculares (Micro)*
3. *Prevención compl. macrovasculares (Macro)*
4. *Mecanismo de acción atractivo (MOA)*
5. *Efectos adversos potencialmente serios (EAS)*
6. *Efectos adversos frecuentes y/o molestos (EAF)*
7. *Seguridad cardiovascular (SCV)*
8. *Efecto sobre el peso corporal (Peso)*
9. *Riesgo de hipoglucemias (Hipos)*
10. *Necesidad de auto-monitorización de glucemia (AMNG)*
11. *Durabilidad del control glucémico*
12. *Coste tratamiento por día*

- -2 el peor posible
- -1 algo negativo
- 0 neutro
- +1 moderadamente positivo
- +2 el mejor posible

Sistema de Puntuación

Terapia	SU/ DPP4	GZNs Glinidas Mimético	Insulina	Inh.	Incretin
HbA_{1c}	1	1	1-2	1	1-2
Micro	0-2	0	2	0	0
Macro	-1	1	1	0	0
MOA	0	0-1	1	1	2
EAS	1	-1	1	1-2	-1
EAF	1	-1	1	1-2	-1
SCV	-1	-1	1	0	0
Peso	-1	-1/-2	-2	0	2
Hipos	-1	1-2	-2	1-2	1-2
AMNG	-1	2	-2	2	2
Durabilidad	-2	1	0	0-1	0
Coste	2	-1	-1	-1	-2
Σ	-2 a 0 (-1)	0 a 3 (1.5)	1 a 2 (1)	6 a 10 (8)	4 a 8 (6)

Inhibidores DDP-4: Investigación pendiente

1. Necesidad de estudios de seguridad y eficacia a largo plazo
2. Estudios de eventos cardiovasculares
3. Comparación directa con agonistas GLP-1
4. Estudios de asociación con insulina
5. Perfilar las diferencias entre ellos basados en su distinta estructura
6. Estudios de efectos sobre función pancreática a largo plazo

Thornberry NA, Gallwitz B. **Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4).** [Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2009; 23: 479-486.](#)

Ahren B. **Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin-diabetes control and potential adverse events.** [Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2009; 23: 487-498.](#)

Nauck MA, et al. **Incretin-based therapies. Viewpoints on the way to consensus.** [Diabetes Care 2009; 32 \(supl 2\): S223-S213.](#)

DDP-4: Resumen

- Estimulan la secreción de insulina de manera glucosa-dependiente
- No causan hipoglucemia
- Disminuyen la glucemia basal y postprandial
- Tienen efecto neutro sobre el peso, hígado graso, efectos gastrointestinales, insuficiencia hepática e insuficiencia cardíaca
- Son bien tolerados y sin interacciones
- Son una buena opción en segundo escalón de tratamiento

Endocrine Practice 2009; 15 (6): 541-559.

Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2009; 23: 479-486

