

NOVEDADES DIABETES-2009



Córdoba, 18-19 Febrero 2010

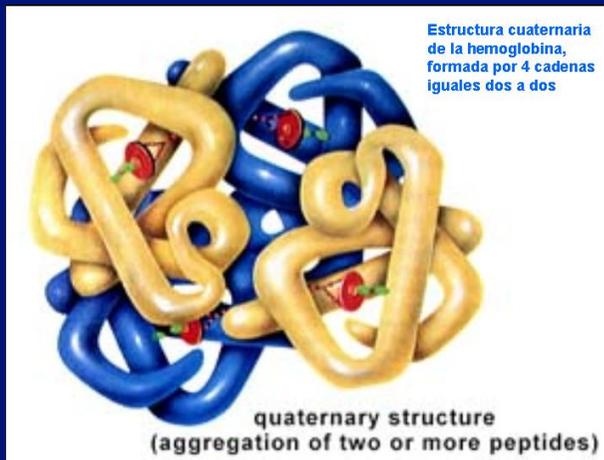
**Angel Sanchez Rodriguez
USAL**

ESQUEMA

- ✓ **La Hemoglobina Glicada: “*star in diabetes – 2009*”**
(Endocrinologist. January. 2010)
- ✓ **Las concentraciones de HbA1c más adecuadas para estabilizar el RCV y la mortalidad**
 - **Controles en pacientes críticos y con comorbilidad.**
- ✓ **Desmitificación de la terapia basada en incretinas.**
- ✓ **Algunas novedades genéticas, fisiopatológicas y terapéuticas.**

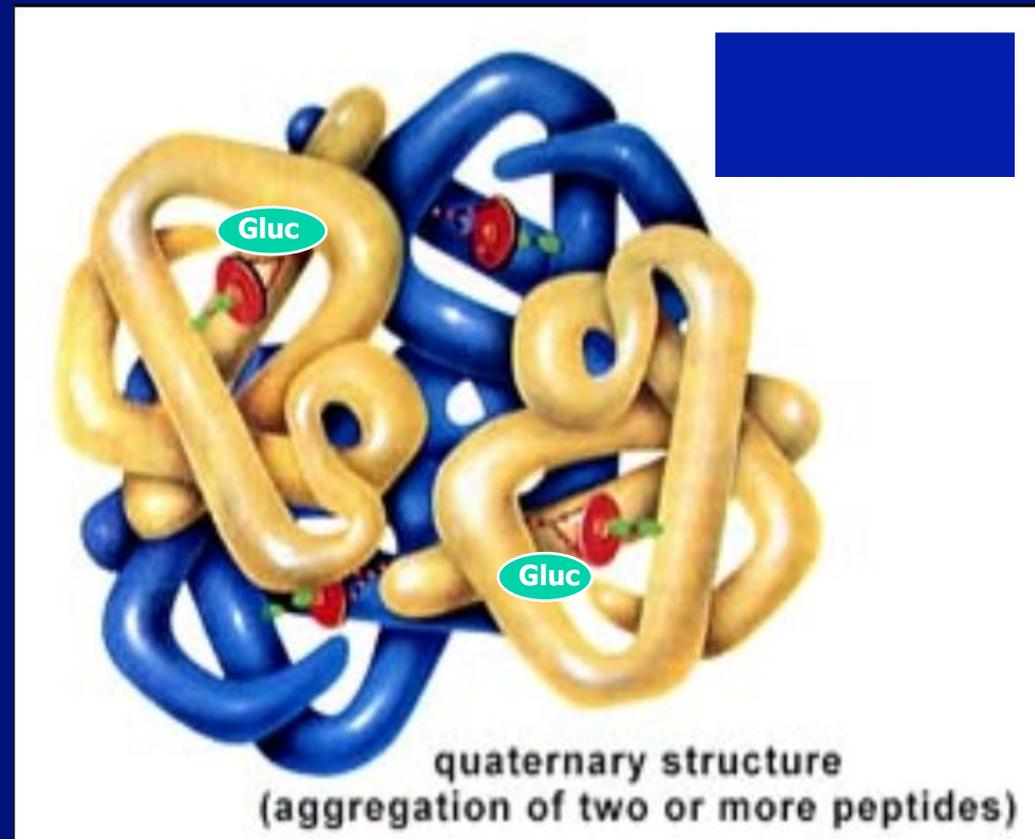
HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1C)

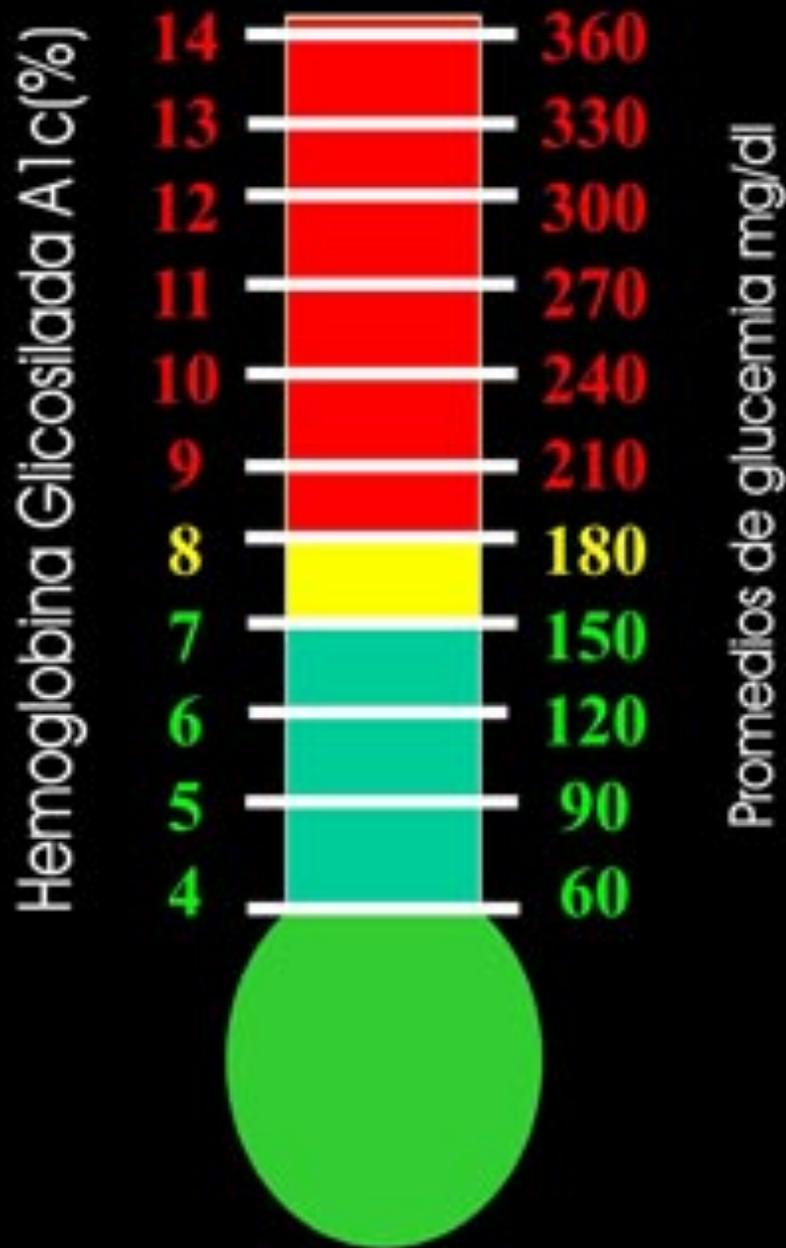
HbA



(IFCC) HbA_{1c} es el aducto estable de la glucosa sobre el aa valina N-terminal de la cadena-β de la Hemoglobina.

HbA_{1c}





- La HbA1c refleja la concentración de glucosa de aproximadamente 120 días (tiempo de vida de los hematíes).
- El porcentaje de HbA1c aumenta en proporción a las cifras de glucemia que le han precedido en las últimas 6-8 semanas.
- Por 1% de aumento de la HbA1c supone un incremento promedio de glucemia de aproximadamente 30 mg/dL.

HEMOGLOBINA GLICADA (HbA_{1c})

- ✓ **Expresa glucemias medias y riesgo de complicaciones**
- ✓ **Mejor estándar (DCCT / UKPDS)**
- ✓ **Menor variabilidad biológica**
- ✓ **No requiere ayunas ni tiempos séricos**
- ✓ **No se afecta por cambios agudos de los niveles de glucemia**
- ✓ **Útil para iniciar y controlar el tratamiento**

HEMOGLOBINA GLICADA (HbA_{1c}) PROBLEMAS

- ✓ No es posible usar en el embarazo
- ✓ Diferencias por edad y raza
- ✓ Diversidad en las hemoglobinopatías
- ✓ Método de referencia fiable comparativo

CONSENSO INTERNACIONAL

Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement

1. La HbA1c debe ser estandarizada a nivel mundial
2. IFCC se considera el método de referencia
3. Los resultados de A1c se deben informar en unidades IFCC (mmol/mol) y NGSP (%)
4. Los métodos utilizados deben tener CV<4% pero el objetivo final será CV<2%.
- 5.- En situaciones transitorias, informar en unidades previas y en NGSP/DCCT (%).

ESTANDARIZAR LA DETERMINACIÓN DE HbA1c

- Existen más de 30 métodos para HbA1c
 - Cromatografía intercambio iónico (HPLC)
 - Cromatografía de afinidad (boronato)
 - Inmunoturbidimétricos (mAb)
- Programas de Estandarización
 - Programas Estandarización Locales (DCMs)
 - USA: NGSP(DCCT/UKPDS) (1994)
 - Japón: JDS/JSCC (1995)
 - Suecia: Mono-S
 - Programa de Referencia:
 - IFCC (2001)

Autores

R. Goberna,
M. Aguilar-Diosdado¹,
K. Santos-Rey, J. Mateo

Servicio de Bioquímica Clínica.
Hospital Universitario
«Virgen Macarena». Sevilla.
¹Servicio de Endocrinología
y Nutrición. Hospital Universitario
«Puerta del Mar». Cádiz

Documento de consenso

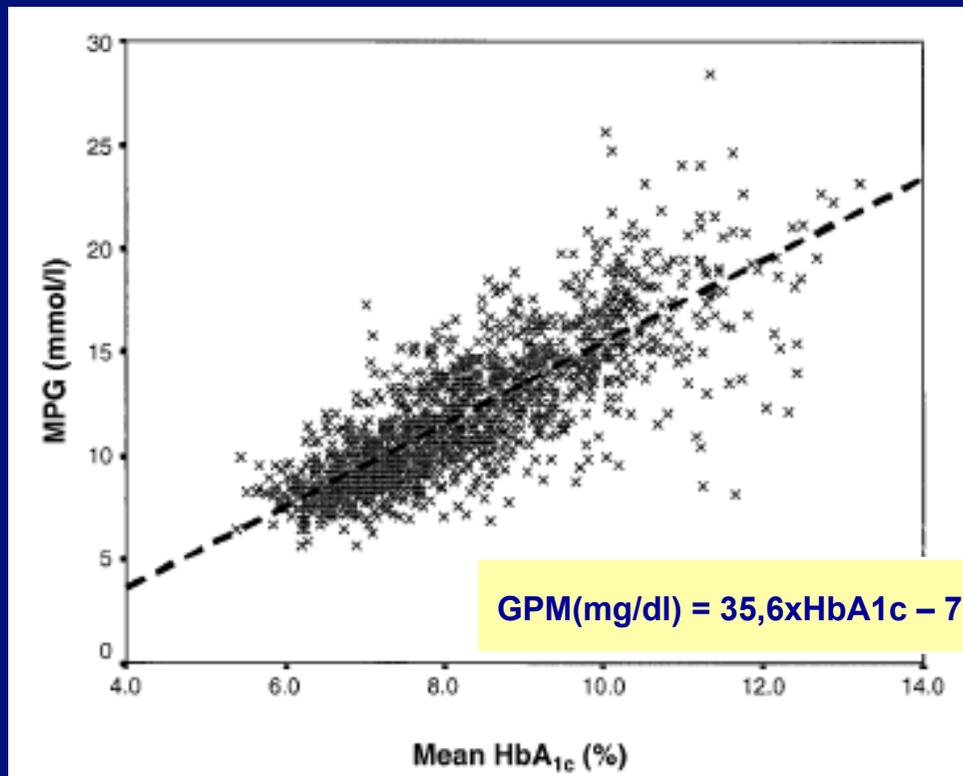
Documento de consenso para la armonización de resultados de HbA_{1c} en España

Consensus document for the harmonization of HbA_{1c}
results in Spain

RELACIÓN ENTRE GLUCOSA PLASMÁTICA MEDIA Y HBA1C

Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA_{1c}

Rohlfing CL et al. Diabetes Care 2002; 25: 275

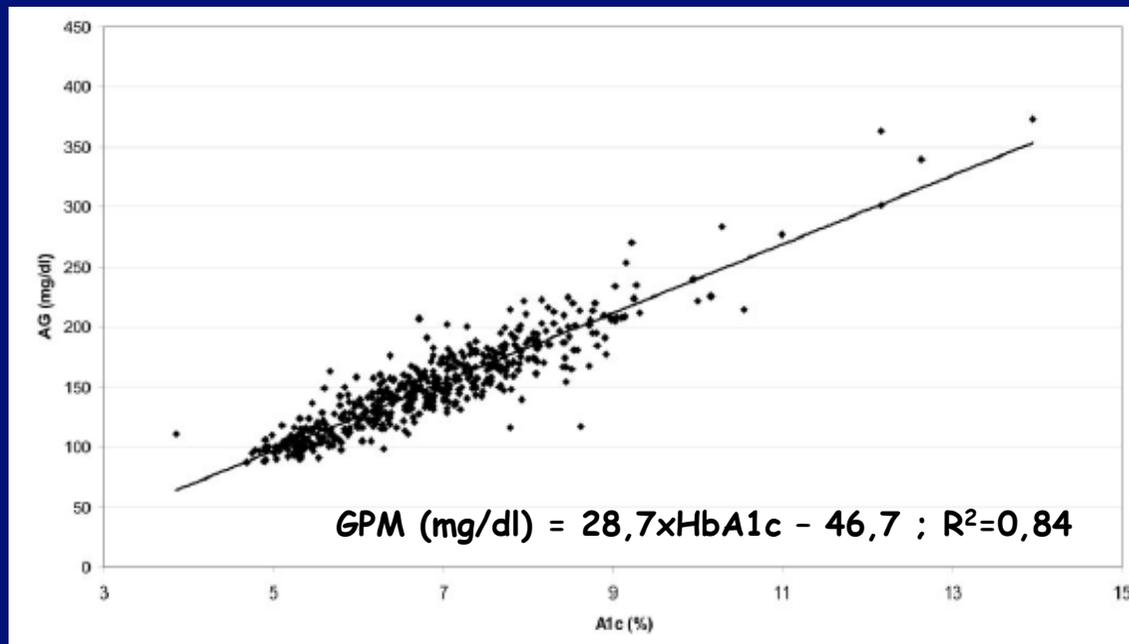


- Estudio retrospectivo DCCT
- Objetivo: Relación HbA_{1c} vs GP
- Diseño:
 - Pacientes 1439 DM-1
 - HbA_{1c} 26056 determ.
 - Perfil glucémico 7 puntos
 - Visita trimestral
 - Seguimiento medio 6,5 años

RELACIÓN ENTRE GLUCOSA PLASMÁTICA MEDIA ESTIMADA Y HBA1C

Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values

Estudio ADAG (A1c Derived Average Glucose)



- Estudio observacional multinacional:
 - US, Europa, África y Asia
- Objetivo: relación mat. HbA1c y GM
- Cohorte de 507 indiv. estables (cg)
 - 268 DM-1
 - 159 DM-2
 - 80 noDM
- GPM: 2700 det/indv. (MCGP+7p)
- HbA1c (NGSP) al inicio y al final
 - Cuatro Métodos
- Duración: 3 meses



Diabetes Care

International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes

The **International Expert Committee***

Corresponding author: David M. Nathan, dnathan@partners.org.

THE JOURNAL OF CLINICAL AND APPLIED RESEARCH AND EDUCATION

VOLUME 33

SUPPLEMENT 1

Diabetes

Care

JANUARY 2010

WWW.DIABETES.ORG/DIABETES CARE

SUPPLEMENT

1

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION:

Clinical Practice Recommendations

2010

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES

- ✓ $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 6,5\%$ (NGSP / DCCT)
- ✓ $\text{GPA} \geq 126 \text{ mgs/dl}$
- ✓ Glucemia plasmática $\geq 200 \text{ mgs/dl}$ a las 2 horas de una sobrecarga oral (75 grs)
- ✓ Determinación aislada de glucosa $\geq 200 \text{ mgs/dl}$ en pacientes con síntomas cardinales de hiperglucemia ó crisis hiperglucémicas.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS ADA (*Diabetes Care* 2010, 33)

Denominación	Glucemia Basal (mg/dl)	Glucemia casual (mg/dl)	Sobrecarga Oral Glucosa (mg/dl)	HbA1c (%)
DM	≥126	≥200	≥200	≥6,5
AGA	100-125			
ITG			140-199	
Normal	<100		<140	<5,7*

***HbA1c 5,7-6,4%: Riesgo de DM**

POBLACIÓN DE RIESGO DE DM

- El riesgo de DM basado en el valor glucémico es un *continuum*
- No existe un punto de corte definido para el incremento del riesgo
- Los estados de AGA y ITG desaparecen con la HbA1c diagnóstico
- **Medidas de prevención:**
 - Pacientes con valores de HbA1c 6.0-6.4%
 - Pacientes con valores de HbA1c <6.0% con otros FR de DM
- **Nivel de HbA1c para la intervención preventiva :**
 - Naturaleza de la intervención
 - Recursos disponibles
 - Tamaño de la población

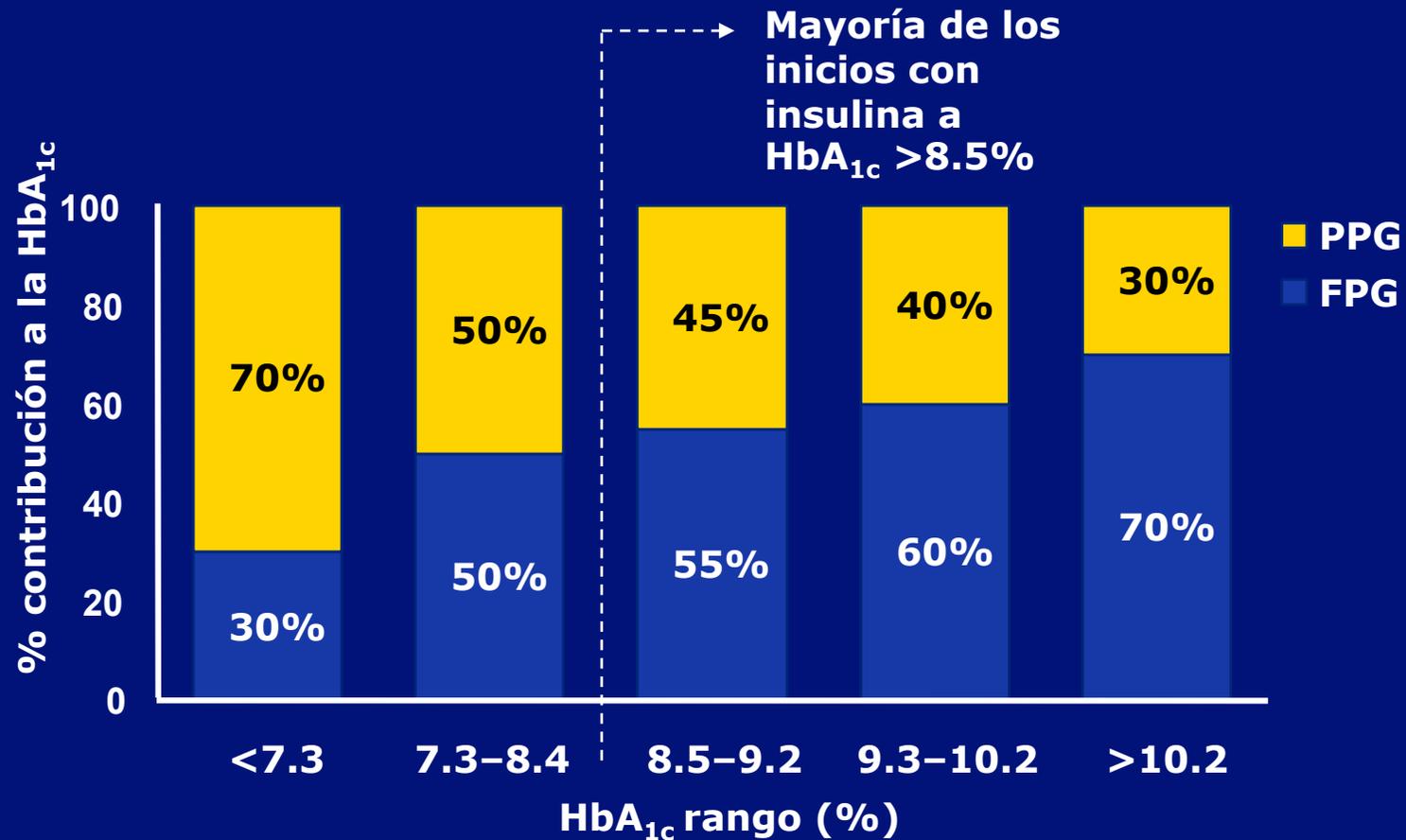
DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

HbA1c $\geq 6,5\%$

RECOMENDACIONES ACTUALES: OBJETIVO HbA_{1c}

- **HbA_{1c} < 7% (ADA/EASD)**
- **HbA_{1c} ≤ 6.5% (IDF, AACE, NICE)**

PARA ALCANZAR HbA_{1c}<7% NECESARIO EL CONTROL BASAL Y POSTPRANDIAL



avances en

Diabetología

Av Diabetol. 2010;26:000-0

Editorial

¿Hemoglobina A_{1c} en el diagnóstico de la diabetes mellitus? Pros y contras

Hemoglobin A_{1c} for the diagnosis of diabetes mellitus? Pros and cons

M. Aguilar Diosdado

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

...apoyar las conclusiones de este documento de la ADA, la EASD y la IDF...

Es preciso conocer el impacto que su aplicación conllevaría sobre la incidencia actual de diabetes, el coste sobre el sistema sanitario y la sensibilidad y especificidad para identificar la población subsidiaria de intervención preventiva.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DM TIPO 2

¿Qué concentraciones de HbA1c son las más adecuadas para reducir o no aumentar el riesgo CV y la mortalidad?

Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials

A position statement **of the** American Diabetes
Association **and** a scientific statement **of the**
American College **of** Cardiology Foundation **and the**
American Heart Association

Jay S. Skyler, MD, MACP¹, Richard Bergenstal, MD², Robert O. Bonow,
MD, MACC, FAHA³, John Buse, MD, PHD⁴, Prakash Deedwania, MD,
FACC, FAHA⁵, Edwin A.M. Gale, MD⁶, Barbara V. Howard, PHD^{6,7},
M. Sue Kirkman, MD⁸, Mikhail Kosiborod, MD, FACC⁹, Peter Reaven,
MD¹⁰ **and** Robert S. Sherwin, MD¹¹

Características	ACCORD	ADVANCE	VADT
Participantes	10.251	11.140	1.791
Edad media	62	56	60
Duración DM	10	8	11,5
Sexo	39/61	42/58	97,3
BMI	32	28	31
HbA ₁ C (m)	8,1%	7,2 %	9,4%
Insulina	35%	1,5 %	52%
Antecedentes	2 FRCV	1 FR	
Objetivos (I/S)	< 6 VS 7,0 – 7,9	≤ 6,5	<6%
FRCV	M. drogas	M. drogas	M. drogas
Duración seguim. (m)	3,5	5	5,6
HbA ₁ C (I/S)	6,4 vs 7,5	6,3 vs 7	6,9 vs 8,5

Características		ACCORD	ADVANCE	VADT
Insulina		77 vs 55	40 vs 24	89 vs 74
TZD		91 vs 58	17 vs 11	53 vs 42
Estatinas		88 vs 88	46 vs 48	85 vs 83
Aspirina		76 vs 76	57 vs 55	88 vs 86
Fumadores				
©Finalización del estudio				
PA	I	126/67	136/74	127/68
	S	127/68	138/74	125/69
Peso	I	3,5	-0,1	7,8
	S	0,4	-0,1	3,4
Hipoglucemia severa	I	16,2	2,7	21,2
	S	5,1	1,5	9,9

Características	ACCORD	ADVANCE	VADT
Objetivo Primario	IM no fatal ACV no fatal MCV	Macrovas + Microvascular	ACCORD + hosp ICC,Revasc,Ampu tacion i.a.p
Mortalidad			
HR OP(IC 95 %)	0,90 (0,78 – 1,04)	0,9 (0,82 – 0,98)	0,88 (0,74 – 1,05)
HR Mortalidad (IC 95 %)	1,22 (1,01 – 1,46)	0 93 (0,83 – 1,06)	1,07 (0,81 – 1,42)

IMPLICACIONES CLÍNICAS

- ✓ **No debe abandonarse el objetivo general $HbA_{1c} \leq 7\%$**
- ✓ El control de la DM implica **el tratamiento de todos los FRCV** y no solamente los de la hiperglucemia.
- ✓ **Podrían beneficiarse de tratamiento intensivo** los pacientes con DM 2 con duración corta sin aterosclerosis establecida.
- ✓ **Es menos eficaz el tratamiento intensivo** en DM de larga duración, historia conocida de severas hipoglucemias, complicaciones micro-macrovasculares avanzadas, edad avanzada, co-morbilidad, y enfermo frágil.
- ✓ Seguir las **recomendaciones de las guías clínicas** en estilos de vida, HTA, lípidos y antiagregación.

THE LANCET

[Close]

Articles

The Lancet, [Volume 373, Issue 9677](#), Pages 1765 - 1772, 23 May 2009
doi:10.1016/S0140-6736(09)60697-8

Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials

Dr [Kausik K Ray MD](#)  , [Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai MD](#)  , [Shanelle Wijesuriya BA](#)  , [Rupa Sivakumaran BA](#)  , [Sarah Nethercott BA](#)  , [David Preiss MRCP](#) , [Sebhat Ergou MD](#) , Prof [Naveed Sattar FRCPath](#) 

- 5 ensayos controlados que comprenden 33.040 pacientes.
- Objetivo: Observar efecto de un control intensivo de la glucosa sobre muerte y eventos cardiovasc. (IAM no fatal, E. coronaria [fatal y no fatal], ACV y mortalidad todas causas) frente a un régimen estándar.
- Concentración media de HbA1c 0,9% < en CI
- Resultados: ↓ 17% AM no fatal; ↓ 15% eventos E. coronarios,; sin efectos significativos sobre ACV y mortalidad por todas las causas (OR = 0,93; OR = 102)

REVIEW

Annals of Internal Medicine

Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes

Tanika N. Kelly, PhD; Lydia A. Bazzano, MD, PhD; Vivian A. Fonseca, MD; Tina K. Thethi, MD; Kristi Reynolds, PhD; and Jiang He, MD, PhD

Ann Intern Med. 2009;151:394-403.

- **5 ensayos examinando el efecto del control intensivo de glucosa sobre la ECV (27.802 pacientes).**
- **Objetivo: Valorar beneficios y riesgos.**
- **Conclusiones: El control intensivo de glucosa redujo el riesgo relativo 0,90 para eventos cardiovasculares, pero no el riesgo de muerte cardiovascular o la mortalidad por todas las causas; y aumentó el riesgo de severa hipoglucemia (RR 2,03).**

META-ANALYSIS

Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes

F. M. Turnbull • C. Abraira • R. J. Anderson • R. P. Byington • J. P. Chalmers •
W. C. Duckworth • G. W. Evans • H. C. Gerstein • R. R. Holman • T. E. Moritz •
B. C. Neal • T. Ninomiya • A. A. Patel • S. K. Paul • F. Travert • M. Woodward

- Valoración de 4 ensayos con 27.049 pacientes y 2.370 eventos vasculares mayores.
- El control estricto redujo el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en un 9% y en un 15% el IAM. La mortalidad por todas las causas no disminuyó ni tampoco la mortalidad cardiovascular. El control intensivo condujo a mayores hipoglucemias (HR 248).

El análisis por subgrupos sugirió la posibilidad de una efecto diferencial para eventos cardiovasculares mayores en pacientes con o sin enfermedad macrovascular (HR 1,00 vs HR 0,84)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 26, 2009

VOL. 360 NO. 13

Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators*

- **Objetivo:** Definir el rango óptimo de control glucémico en pacientes críticos.
- 6.140 pacientes (20% diabéticos UCI). C.I. 81-108 mgs/dL y C.C. < 180 mgs/dL.
- **End point:** mortalidad a los 90 días de randomización.
- **CI :** glucemia media 115 ± 18 ; **mortalidad 27,5%; hipoglucemia grave 6,8%.**
- **CC :** glucemia media 144 ± 23 ; **mortalidad 24,9%; hipoglucemia grave 0,5%.**
- **Conclusión:** El control glucémico intensivo incrementó la mortalidad frente al control glucémico menos estricto.

Article

Annals of Internal Medicine

Comorbidity Affects the Relationship Between Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Diabetes A Cohort Study

Sheldon Greenfield, MD; John Billimek, PhD; Fabio Pellegrini, MS;
Monica Franciosi, MSc; Giorgia De Berardis, MSc; Antonio Nicolucci,
MD; and Sherrie H. Kaplan, PhD, MPH

- **Objetivo:** Valorar beneficios diferenciales de pacientes con niveles altos o moderados o bajos de comorbilidad para niveles de HbA1c de 6,5 ó menor 7,00 ó menor.
- Se refieren datos de 2.613 pacientes.
- **Conclusión:** Los pacientes con **altos niveles de comorbilidad** tras control intensivo **tienen menos beneficios cardiovasculares** y por tanto la comorbilidad debe considerarse como un elemento para reducir la glucosa en pacientes con DM tipo 2.

COMORBIDITY IN DIABETES

Table 2. Association Between TIBI and Risk for Cardiovascular Events or Death

Outcome and TIBI Score	Univariate Analysis				Multivariate Cox Hierarchical Analysis	
	Events, <i>n</i>	Patients, <i>n</i>	Survival at 5 y (95% CI), %	Log-Rank P Value	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
Total cardiovascular events						
TIBI score <12	207	1498	83.7 (81.6–85.7)	<0.001	1.00	–
TIBI score ≥12	219	1115	76.6 (73.8–79.4)		1.52 (1.21–1.89)	<0.001
Total mortality						
TIBI score <12	74	1498	94.2 (92.9–95.5)	<0.001	1.00	–
TIBI score ≥12	94	1115	89.9 (88.0–91.9)		1.39 (0.97–1.99)	0.074

TIBI = Total Illness Burden Index.

* Adjusted for age, sex, smoking, body mass index, baseline levels of hemoglobin A_{1c}, and total cholesterol, and blood pressure.

CONCLUSIONES RECOMENDACIONES

- .1.- HbA1c < 7% para la mayoría de los pacientes

- .2.- HbA1c < 6.5%
 - sin hipoglucemias graves u otros efectos adversos
 - tiempo corto de evolución
 - esperanza de vida larga
 - sin enfermedad cardiovascular

- .3.- Hb A1c > 7%
 - hipoglucemias graves
 - esperanza de vida corta
 - complicaciones micro o macrovasculares avanzadas
 - pacientes críticos o con comorbilidad

TERAPÉUTICA

- ✓ Problemas en el tratamiento de la DM tipo 2.
- ✓ El tratamiento precoz y su *“legado metabólico”*.
- ✓ Desmitificación farmacológica tras valorar eficacia y seguridad.

NECESIDAD DE MODIFICAR EL TRATAMIENTO DE LA DM2

- En el diagnóstico de la DM2:
 - El 50% de pacientes tienen complicaciones¹
 - El 80% de pacientes tienen resistencia a la insulina²
 - Más de 50% de la función β se ha perdido³
- Control actual:
 - 2/3 de los pacientes no consiguen objetivos de HbA1c^{4,5}
 - La mayoría requiere polifarmacia para conseguir objetivos⁶
- Grandes ensayos han demostrado la necesidad del control a largo plazo para reducir las complicaciones

¹UKPDS Group. *Diabetologia* 1991;34:877–890. ²Haffner S, et al. *Diabetes Care* 1999;22:562–568.

³Holman RR, *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40:S21–S25. ⁴Saydah SH, et al. *JAMA* 2004;291:335–342.

⁵Liebl A, et al. *Diabetologia* 2002;45:S23–S28. ⁶Turner RC, et al. *JAMA* 1999;281:2005–2012.

EL USO PRECOZ DE TERAPIA DE COMBINACIÓN PUEDE MEJORAR LA CONSECUCCIÓN DE OBJETIVOS RESPECTO A LA TERAPIA CONVENCIONAL

El tratamiento convencional no consigue en la mayoría de los pacientes con DM2 el objetivo $HbA_{1c} < 7\%$

Tto. tradicional escalonado

Tto. combinado precoz



UKPDS

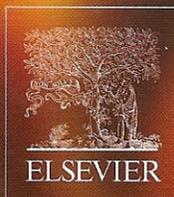
“la memoria del control glucémico pasa factura”

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.



Volume 20 Supplement 2 July 2009
ISSN 0953-6205

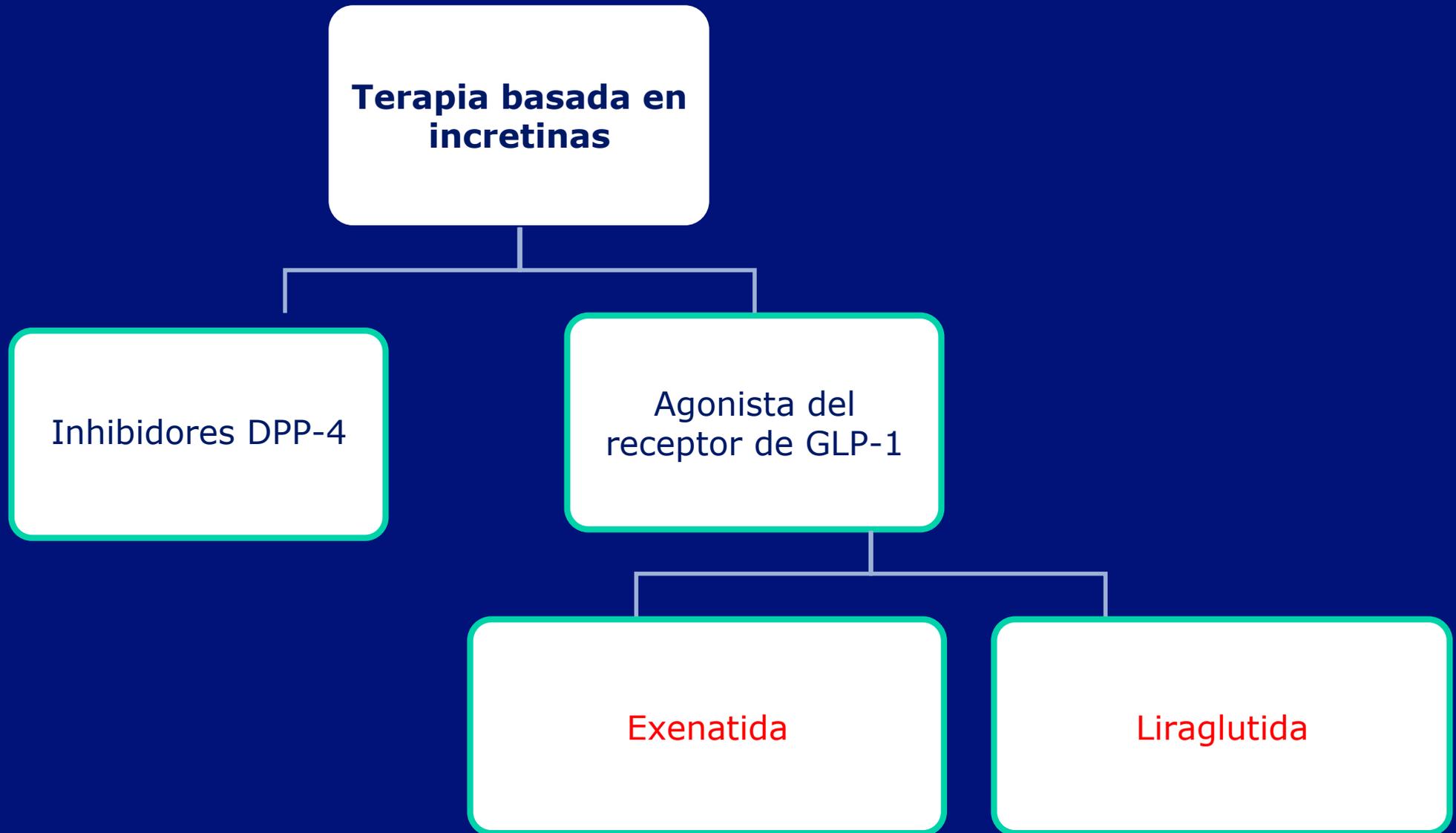
EUROPEAN JOURNAL OF
**INTERNAL
MEDICINE**

**Demystifying
Incretin Therapy
for Type 2 Diabetes**

GUEST EDITOR

Vivian A. Fonseca, MD
Professor of Medicine and Pharmacology
Tullis Tulane Alumni Chair in Diabetes
Chief, Section of Endocrinology
Tulane University Health Sciences Center
Tulane University School of Medicine
New Orleans, Louisiana

FAMILIA DE TERAPIA BASADA EN INCRETINAS



TERAPIA CON INCRETINAS (I)

- Pueden superar limitaciones de los tratamientos tradicionales: ganancia de peso e hipoglucemias.
- Opción terapéutica con efectos positivos sobre la función de las células Beta.
- Beneficia el control de la HbA1c y la glucemia basal y postprandial, ayudando a los pacientes a lograr objetivos glicémicos establecidos.
- Se comienzan a publicar resultados favorables sobre otros factores de riesgo vascular

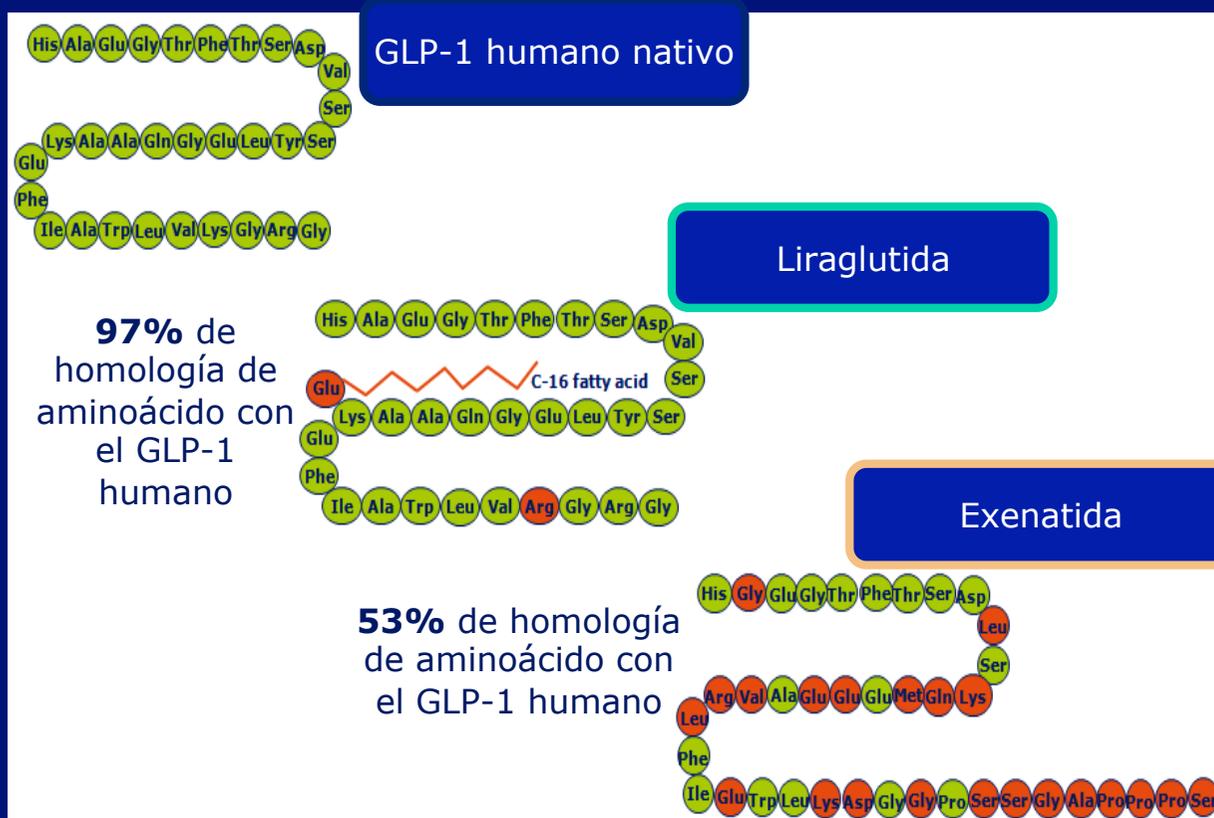
TERAPIA CON INCRETINAS (II)

- **La experiencia es aún limitada pero ya existen ensayos clínicos de duración valorable para evaluar la eficacia sostenida y la seguridad de esta terapéutica.**
- **Eficacia y excelente perfil de seguridad.**
- **Puede tratarse de una buena opción para el tratamiento de los pacientes con DM tipo 2 en segundo escalón.**

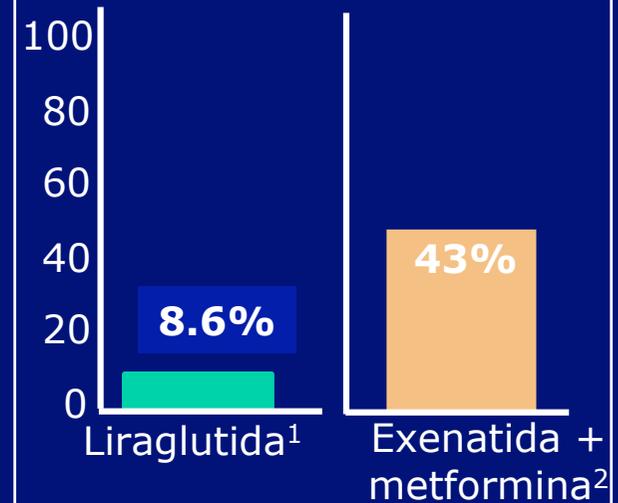
DIFERENCIAS ENTRE INCRETINMIMÉTICOS (IM) E INHIBIDORES DE LA DPP-4

INCRETINMIMÉTICOS	INHIBIDORES DE LA DPP-4
Estimulan la liberación de la insulina exclusivamente por vía GLP-1	No
Restituyen la secreción fisiológica de insulina (2 fases)	No aprobado
Mantienen la contrarregulación por glucagon en situación de hipoglucemia	No probado
Inhiben la motilidad digestiva	No
Disminuyen el peso corporal	Son neutros
Como efecto adverso inicial producen frecuentes náuseas	No
Inducen la formación de anticuerpos	No
Su administración es por vía subcutánea	Su administración es por vía oral

HOMOLOGÍA CON EL GLP-1 HUMANO ---INDUCCIÓN DE ANTICUERPOS



Porcentaje de enfermos con anticuerpos



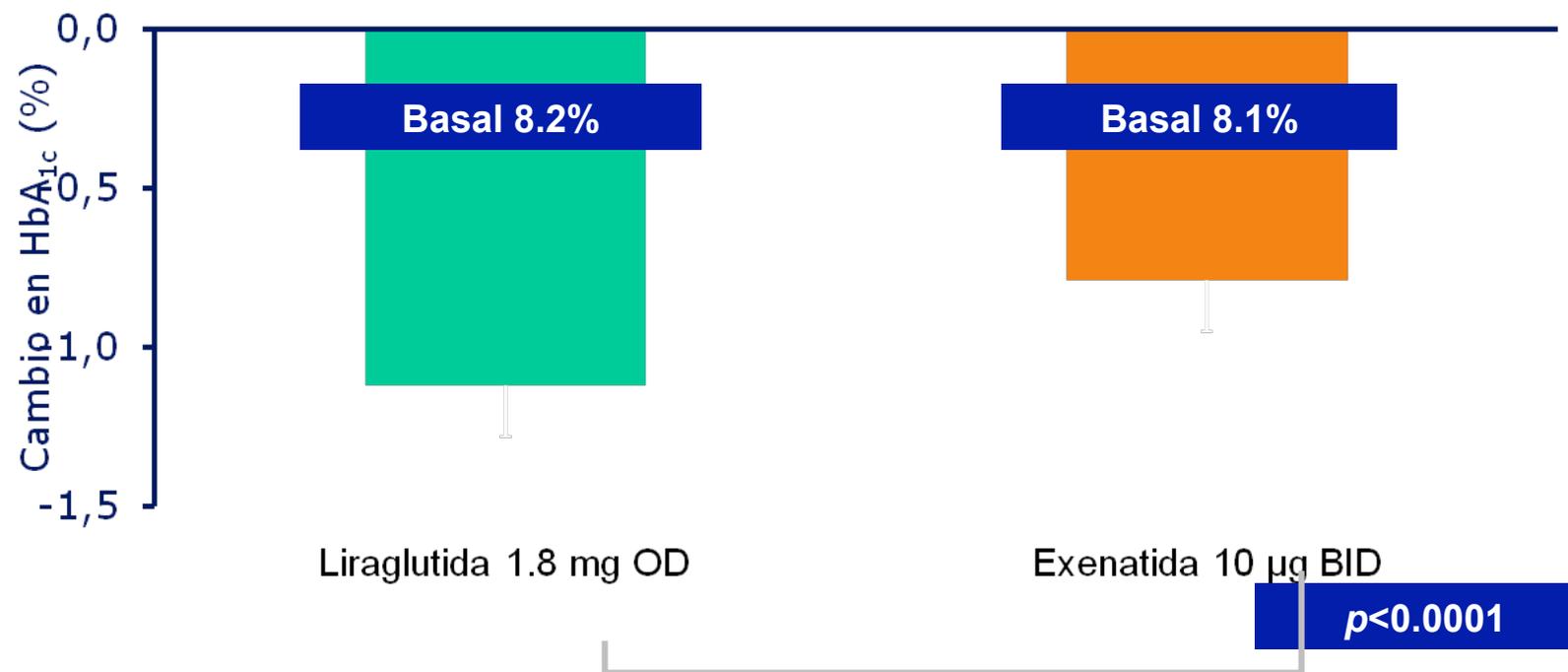
• No hay reducción de eficacia a causa de los anticuerpos con liraglutida

Duración del estudio: Liraglutide 26 semanas; exenatide 30 semanas.

¹LEAD1,2,3,4,5; meta análisis de la formación de anticuerpos; Datos en el archivo;

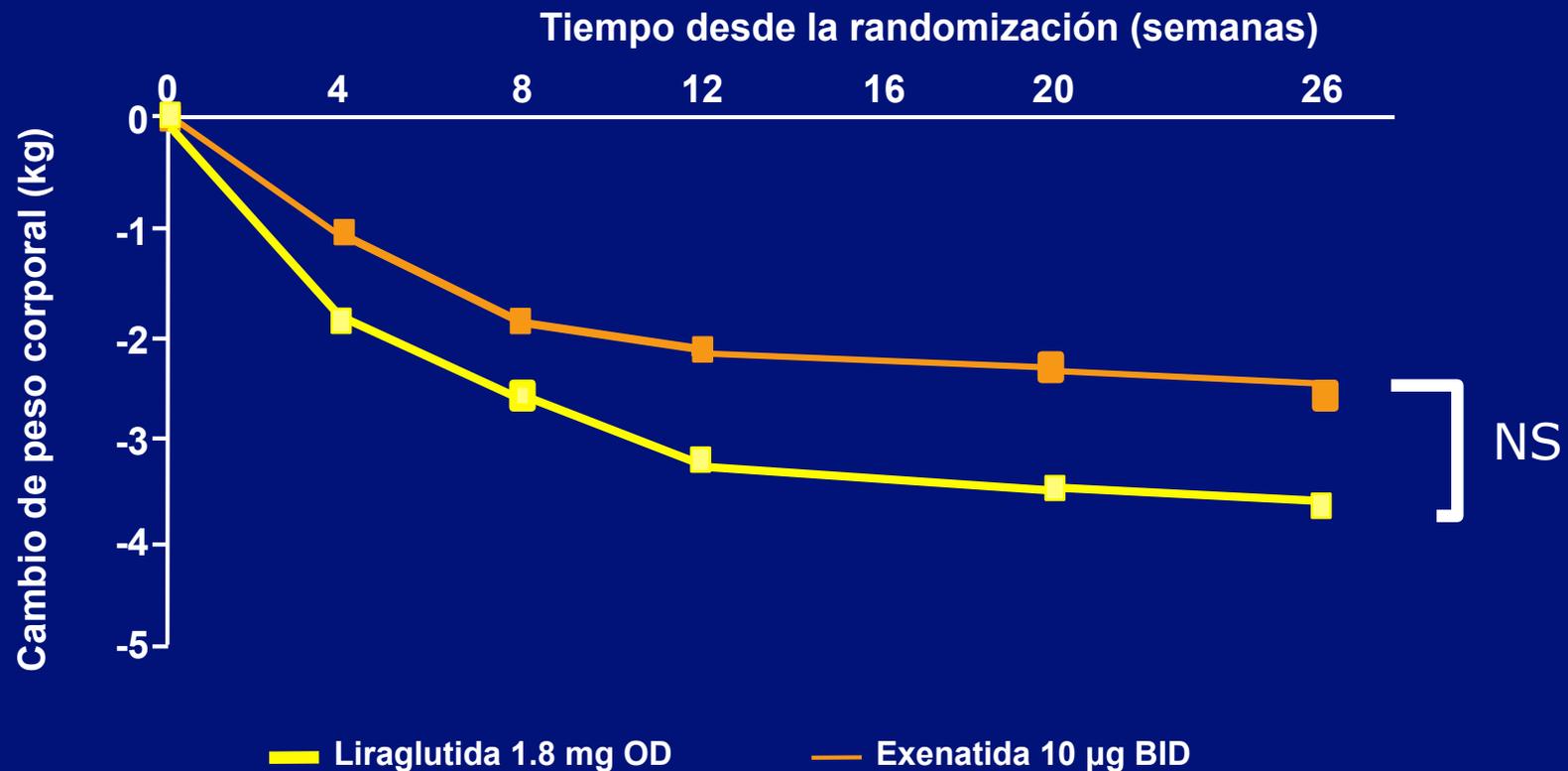
²DeFronzo *et al. Diabetes Care* 2005;28:1092

COMPARACIÓN DIRECTA DE LIRAGLUTIDA CON EXENATIDA: REDUCCIÓN DE LA HbA_{1c}

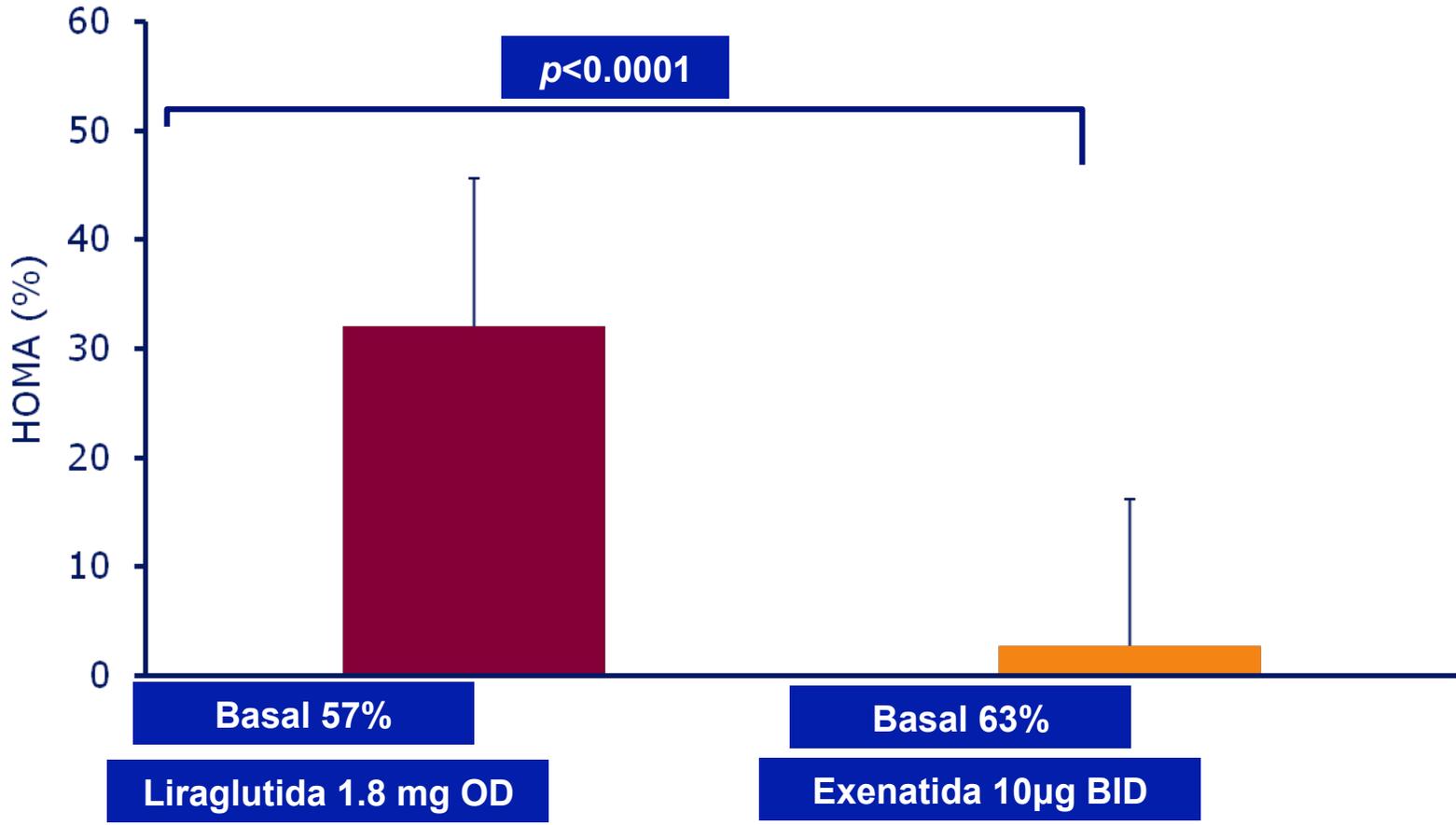


Tanto liraglutida como exenatida se combinaron con met y/o SU

PÉRDIDA DE PESO TANTO CON LIRAGLUTIDA COMO CON EXENATIDA (SUJETOS QUE RECIBEN METFORMINA)



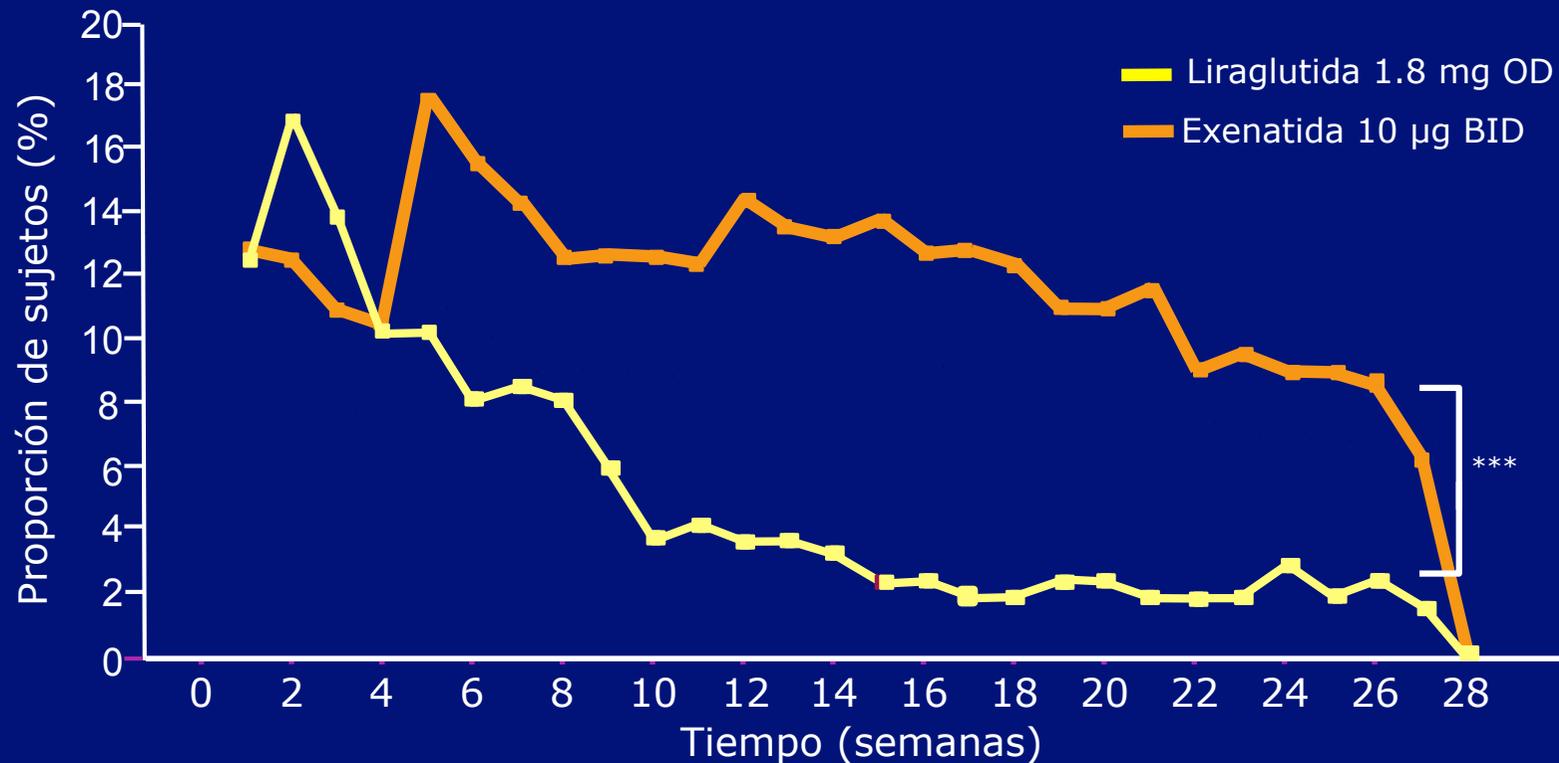
FUNCION CELULAS BETA



Blonde et al. Can J Diabetes 2008;32(Suppl): A107 (LEAD 6).

EFECTOS COLATERALES

Proporción de sujetos con náusea por semana y tratamiento



*** $p < 0.0001$ para diferencias en tratamiento (ratio para liraglutida vs exenatida, 0.448)

ESTUDIO DE EXENATIDE LAR

Effects of Once-Weekly Dosing of a Long-Acting Release Formulation of Exenatide on Glucose Control and Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes

DENNIS KIM, MD¹
LEIGH MACCONELL, PHD¹
DONGLIANG ZHUANG, PHD¹
PRAJAKTI A. KOTHARE, PHD²

MICHAEL TRAUTMANN, MD³
MARK FINEMAN, MS¹
KRISTIN TAYLOR, PHD¹

and insulin resistance (3,4). Further use of many antihyperglycemic medications is associated with weight gain. Incretin hormones, intestinally

CONCLUSIONS — Exenatide LAR offers the potential of 24-h glycemic control and weight reduction with a novel once-weekly treatment for type 2 diabetes.

Diabetes Care 30:1487–1493, 2007

POSIBLES INDICACIONES SELECTIVAS

- ✓ **Diabetes tipo 2 con Obesidad**
- ✓ **Insuficiente control con ADOs**
- ✓ **Hipoglucemias indeseables**
- ✓ **Si la pérdida de peso es una consideración mayor y el nivel de HbA1c es inferior a 8%**
- ✓ **Con FCRV asociados**
- ✓ **Con reserva pancreática**

INHIBIDORES DE DDP4 (ENERO 2010)

Molécula	Situación
Sitagliptina	2007
Vildagliptina	2008
Saxagliptina	2009 (USA)
Alogliptina	Pendiente FDA
Linagliptina	Fase III
Melogliptina	Fase II
Dutogliptina	Fase III

INHIBIDORES DDP 4

Dosis Vía oral	Sitagliptina 100mg	Alogliptina 25mg	Saxagliptina 5mg	Vildagliptina 50mg BiD
Vida media (T1/2)	12.4h	12.5 a 21.2h	22 a 38h	13 a 24h
Inh DDP4 a las 24h	80%	78%	55%	50%
Eliminación	Renal	Renal	Hepática y renal Metabólico activo	Renal>> hepática Metabólico inactivo
Ajuste renal dosis	Si	Si	?	si
Relación ingesta	No	No	?	No

INHIBIDORES DDP 4

	Insuficiencia renal			Insuficiencia hepatica	
	Leve CICr > 50 ml/min	Moderada CICr >30 <50 ml/min	Severa CICr <30 ml/min	Leve/mod	Severa
Sitagliptina	✓	½ dosis	½ dosis	✓	Sin experiencia clinica
Vildagliptina	✓	No recomendado (falta experiencia)	No recomendado (falta experiencia)	✓§	No recomendado
Saxagliptina	✓*	½ dosis*	½ dosis*	✓	✓
Alogliptina	✓	½ dosis	½ dosis	?	?

§ Valoracion funcion hepatica previa al inicio de vildagliptina

* Valoracion de la funcion renal previa y posteriormente al inicio Saxagliptina

EFICACIA VILDAGLIPTINA VS SITAGLIPTINA

Estudio descriptivo abierto (6 meses) (Edad 62 a. IMC 29.7)

	Sitagliptina 100mg (n=29)		Vildagliptina 50mg /12h (n=34)		P= NS
	inicio	6 meses	inicio	6 meses	
G. Basal*	8,2	7,9	9,6	8,0	
G .Pprandial *	8,0	7,7	10,7	7,5	
HbA1c	8,0 *Mmol/L	7,4	7,9	7,0	

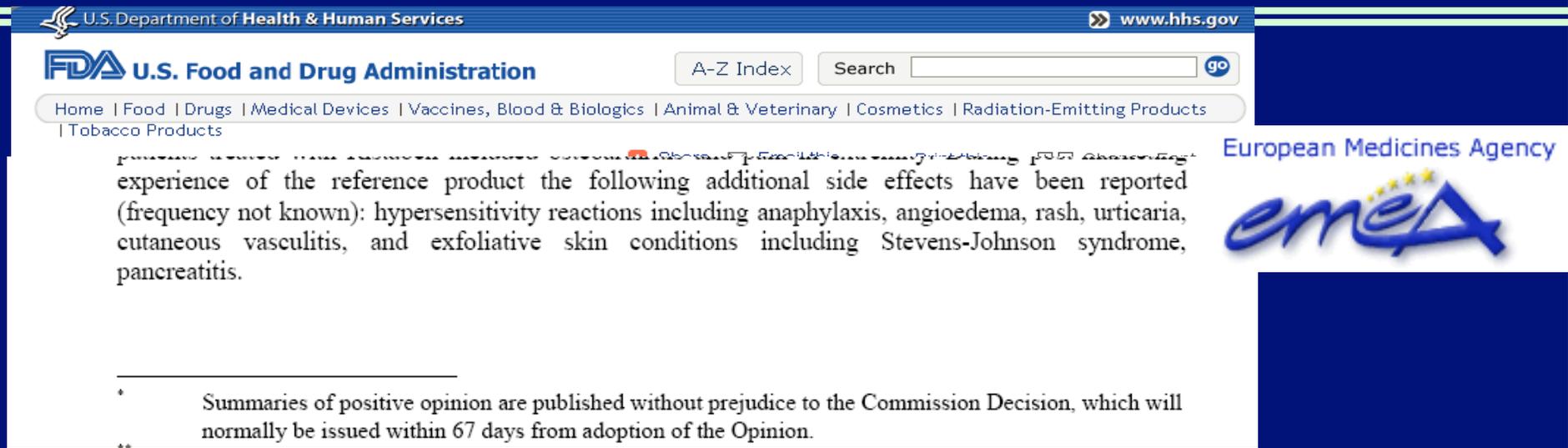
No diferencias aparentes entre Sitagliptina y Vildagliptina en GB, GPP y HbA1c

SEGURIDAD (SITA vs VILDA)

	Sita	Comparador	Vilda	Comparador
Hipoglucemia (%)	1,8	1,5	1,4	1,2
Nauseas (%)	2,1	1,4	3,4	5,2
Diarrea (%)	3,6	2,8	4	9,9
Cefalea (%)	3,6	3,1	6,3*	4,4*
Nasofaringitis (%)	5,3*	4,5*	7,3	7,3
Infecciones urinarias (%)	3,1	2,6	3,6	1,3

* Diferencias significativas (p<0,05)

SEGURIDAD (PANCREATITIS)



The screenshot shows the FDA website interface. At the top, it says "U.S. Department of Health & Human Services" and "www.hhs.gov". Below that is the "FDA U.S. Food and Drug Administration" logo and a search bar. A navigation menu includes "Home", "Food", "Drugs", "Medical Devices", "Vaccines, Blood & Biologics", "Animal & Veterinary", "Cosmetics", "Radiation-Emitting Products", and "Tobacco Products". The main content area displays text about side effects: "experience of the reference product the following additional side effects have been reported (frequency not known): hypersensitivity reactions including anaphylaxis, angioedema, rash, urticaria, cutaneous vasculitis, and exfoliative skin conditions including Stevens-Johnson syndrome, pancreatitis." To the right, the "European Medicines Agency" logo is visible. At the bottom of the screenshot, a footnote states: "Summaries of positive opinion are published without prejudice to the Commission Decision, which will normally be issued within 67 days from adoption of the Opinion."

AERS: Adverse Events Reporting System (FDA) Septiembre 2009

Pacientes tratados con sitagliptina Octubre de 2006 y febrero de 2009

88 casos de pancreatitis aguda post-comercialización

2 casos de pancreatitis hemorrágica o necrotizante

EMA junio 2009

Actualizó ficha de Sitagliptina e incluyó pancreatitis en el apartado post-comercialización de efectos secundarios.

SEGURIDAD (PANCREATITIS)

Increased Risk of Acute Pancreatitis and Biliary Disease Observed in Patients With Type 2 Diabetes

Estudio retrospectivo de bases de datos de seguridad clinica y tratamientos farmacologicos

1999-2005 : 7 mill no DM2 / 352.633 DM2

Pancreatitis

T.Incidencia (x 1000000) DM2 (422) No DM2 (149)

RR 2.83 (IC 2.61-3.09)

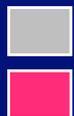
Enf Biliar

T.Incidencia (x 100000) DM2 (1411) no DM2 (737)

RR 1.91 (IC 1.84-1.99)

INHIBIDORES DPP-4 Y GPC

GPC	1º escalón	2º escalón	3º escalón
ADA-EASD	no recomendado	no recomendado	no recomendado
NICE	no recomendado	recomendado	recomendado
CDA	no recomendado	recomendado	recomendado
AACE/ACE	recomendado	recomendado	recomendado



recomendado

no recomendado

ALGORITMO CANADIAN DIABETES ASSOCIATION 2008

Intervenciones sobre estilos de vida
(dieta y actividad física)

Metformina

Fármacos sin esperar efecto estilos de vida
• Metformina + otros F
• Insulina

Insulina ± Metformina

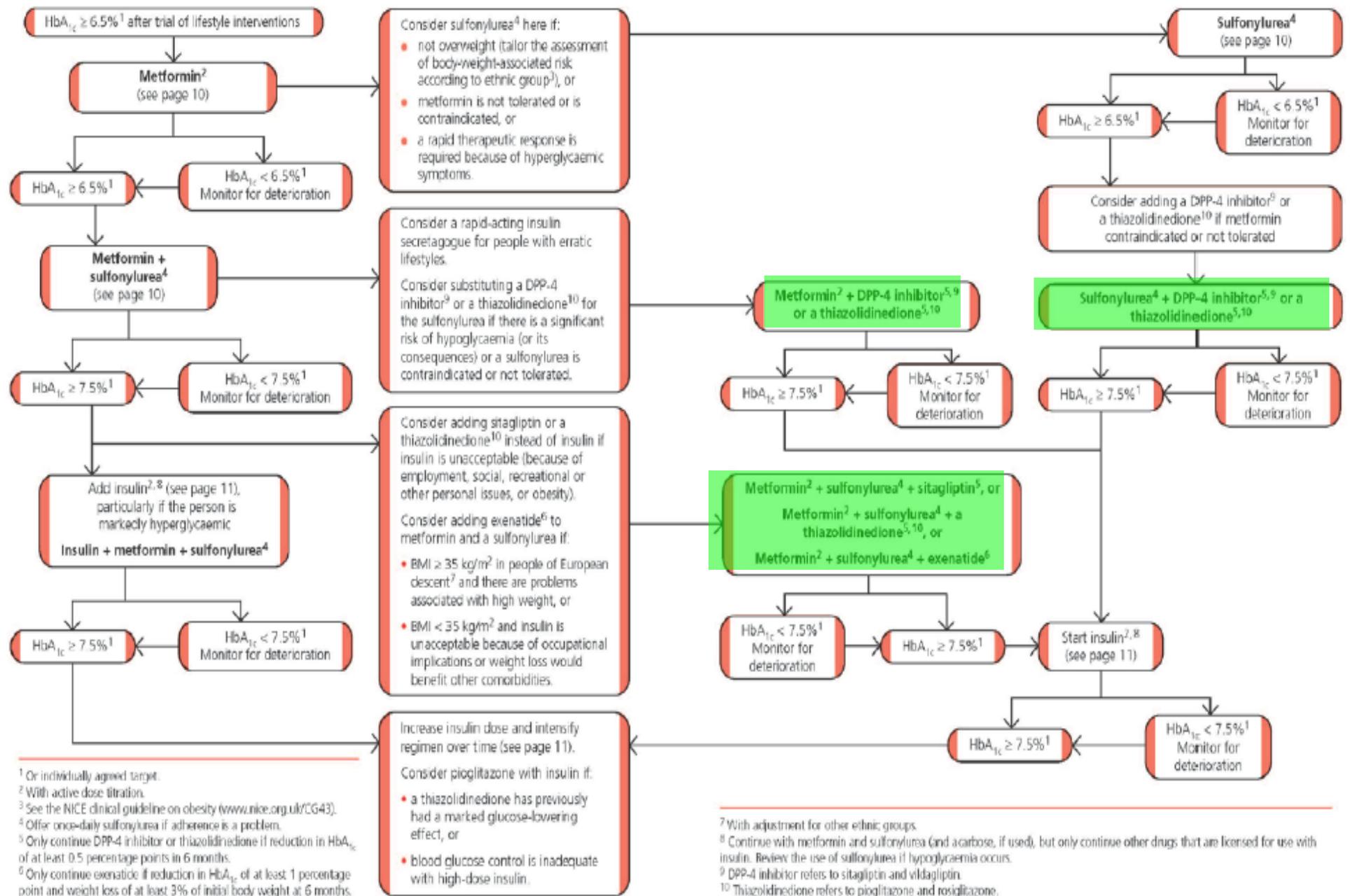
ESTILOS de VIDA

Familia	HbA1c	Hipos	Ventajas	Inconvenientes
Glitazona	↓↓	Rara	Monoterapia persistente	Necesita 6-12 semanas para máx efecto Aumento de peso Edema, I.Cardíaca, fracturas en mujeres
Inhib Alfaglucos	↓	Rara	Control glucemia postprandial Peso neutral	Efectos gastrointestinal
Inhib DPP4	↓ o ↓↓	Rara	Control glucemia postprandial Peso neutral	Nuevo (seguridad desconocida)
Insulina	↓↓↓	Si	No tope de dosis Pautas flexibles	Ganancia peso
Meglitinida	↓ o ↓↓	Sí	Control glucemia postprandial	Requiere 2-3 dosis
Sulfonilurea	↓↓	Sí	Las nuevas menos hipoglucemias	Ganancia peso
Perdida peso	↓	No	Pérdida peso	Efectos gastrointest inal (Orlistat) Aumento frec cardíaca (sibutramina)

- Añadir otro F de diferente clase
- Añadir insulina basal bedtime a los FC
- Intensificar la dosis de insulina

1.2 Care pathway

Blood-glucose-lowering therapy





AAACE/ACE DIABETES ALGORITHM *For Glycemic Control*

**A1C Goal
≤ 6.5%***

LIFESTYLE MODIFICATION

A1C 6.5 – 7.5%^{}**

Monotherapy

MET	TZD ²	DPP4 ¹	AGI ³
-----	------------------	-------------------	------------------

↓ 2-3 Max^{***}

MET	+	GLP-1 or DPP4 ¹
		TZD ²
TZD	+	Glinide or SU ⁵
		GLP-1 or DPP4 ¹
MET	+	Colesevelam
		AGI ³

↓ 2-3 Max^{***}

MET + GLP-1 or DPP4 ¹	+	TZD ²
		Glinide or SU ^{4,7}

↓ 2-3 Max^{***}

INSULIN ± Other Agent(s) ⁶

A1C 7.6 – 9.0%

Dual Therapy³

MET	+	GLP-1 or DPP4 ^{1,10} or TZD ²
		SU or Glinide ^{4,5}

↓ 2-3 Max^{***}

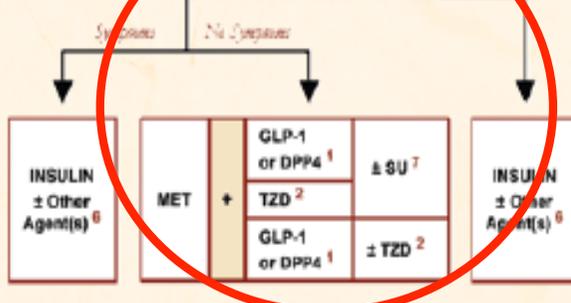
MET	+	GLP-1 or DPP4 ¹	+ TZD ²
		GLP-1 or DPP4 ¹	+ SU ⁷
		TZD ²	

↓ 2-3 Max^{***}

INSULIN ± Other Agent(s) ⁶

A1C > 9.0%

Drug Name | Under Treatment



AAACE Algorithm for Glycemic Control Subcommittee
 Co-Chairpersons:
 Hobina M. Rodbard, MD, FACP, MACE
 Paul S. Jellinger, MD, MACE
 Zofia J. Sztramec, MD, FACE
 Jaime A. Davidson, MD, FACP, MACE
 Daniel Ertter, MD, FACP, FACE
 Ari J. Lerner, MD, PhD, FAHA
 James R. Gaskin, II, MD, PhD
 Sewjee G. Unnikrishnan, MD, FACP, FACE
 Yelena Iordacheanu, MD, FACP, FACE
 Edward S. Horton, MD, FACE
 Leticia Labovitz, MD, FACE
 Philip Levy, MD, MSc
 Eric S. Mayzell, MD, FACP, FACE
 Steffy S. Schwartz, MD, FACE

- ¹ May not be appropriate for all patients
- ^{**} For patients with diabetes and A1C < 6.5%, pharmacologic Rx may be considered
- [†] If A1C goal not achieved safely
- ¹ DPP4i: 1 PPG and 1 PPG or GLP-1 R: 1 PPG
- ² TZD if metabolic syndrome and/or nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)
- ³ AGI: 1 PPG
- ⁴ Glinide if 1 PPG or SU if 1 PPG
- ⁵ Low-dose omeprazole recommended
- ⁶ a) Discontinue insulin secretagogue with multiple insulin
b) Can use prandial with prandial insulin
- ⁷ Decrease secretagogue by 50% when added to GLP-1 or DPP4
- ⁸ If A1C < 6.5%, combination Rx with agents that cause hypoglycemia should be used with caution
- ⁹ If A1C > 9.0%, in patients on Dual Therapy, insulin should be considered
- ¹⁰ GLP-1 not approved for initial combination Rx

ALGORITMOS

Dieta + ejercicio

↓ A1c > 7%

Metformina

↓ A1c > 7%

**Añadir Sulfonilurea*
o glitazona, o glinida, o inhibidor DPP-4, o
inhibidor α -glucosidasas**

↓ A1c > 7%

**Añadir insulina basal o tercer
fármaco oral o agonista GLP-1***

↓ A1c > 7%

**Metformina
+ insulina**

(dos o más inyecciones)

Crterios mayores de Insulinización

- Hiperglucemia severa
- Cetosis
- Pérdida de peso
- Embarazo

**Insulina en monoterapia
(dos o más inyecciones)**

A1c > 7

%

El objetivo de A1c < 7% (o < 53 mmol/mol) se debe individualizar según las características del paciente.

* El segundo o tercer fármaco oral se elegirá en función de las características del paciente y las ventajas e inconvenientes de cada fármaco. En algunos casos se puede optar por añadir insulina basal en el segundo escalón. Ocasionalmente, como alternativa a la insulinización, puede utilizarse un agonista de GLP1 en asociación con metformina y/o sulfonilurea si IMC > 30 kg/m² (35 según la guía NICE 2008)

Inhibidores DPP-4

INDICACIONES

Paciente ideal

- **Diabetes tipo 2 no muy evolucionada**
- **Pacientes con sobrepeso / obesidad**
- **Pacientes en riesgo de hipoglucemia**
 - hipoglucemias previas (asintomáticas)
 - trabajos de riesgo (alturas, maquinaria, conductores)
 - sociales (ancianos, monoparentales, Ramadán)
 - alto riesgo CV

Controlar

- **I. renal moderada – grave**
- **Hepatopatía (vildagliptina)**
- **No en embarazo y lactancia**
- **No en descompensaciones agudas**

NUEVA TERAPÉUTICA: INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN TUBULAR DE GLUCOSA

Eventos que facilitan su valoración:

- **Hipoglucemia**
- **Aumento de peso**
- **Aumento de la resistencia insulínica**

Fármacos en fase III:

- **DAPAGLIFLOZIN**
- **REMOGLIFLOZIN**
- **SERGLIFLOZIN**

OBJETIVO TERAPEUTICO: RESCATE CELULAS BETA

- Prevención efecto tóxico
 - desequilibrio oxidativo
 - actuación tejido graso
- ▣ Reprogramación y transplante celular
 - péptido viral
 - f de transcripción.
 - c.mesenquimales
- Generación células beta (análogos GLP 1 ?)

TABLE 1. Genetic variants associated with type 2 diabetes at genome-wide levels of statistical significance, ordered by chromosome (Chr)

Marker	Chr	Description	Gene region	Function	Risk allele	Odds ratio	P value	Reference
rs10923931	1	Intronic	<i>NOTCH2</i>	Transmembrane receptor implicated in pancreatic organogenesis	T	1.13	4.1×10^{-8}	11
rs7578597	2	Missense: <i>T1187A</i>	<i>THADA</i>	Thyroid adenoma; associates with PPAR	T	1.15	1.1×10^{-9}	11
rs4607103	3	38 kb upstream	<i>ADAMTS9</i>	Secreted metalloprotease expressed in muscle and pancreas	C	1.09	1.2×10^{-8}	11
rs4402960	3	Intronic	<i>IGF2BP2</i>	Growth factor binding protein; pancreatic development	T	1.14	8.9×10^{-16}	28
rs1801282	3	Missense: <i>P12A</i>	<i>PPARG</i>	Transcription factor involved in adipocyte development	C	1.19	1.5×10^{-7}	29
rs10010131	4	Intron-exon junction	<i>WFS1</i>	Endoplasmic reticulum transmembrane protein	G	1.15	4.5×10^{-5}	28
rs7754840	6	Intronic	<i>CDKALI</i>	Homologous to CDK5RAP1, CDK5 inhibitor; islet glucotoxicity sensor	C	1.12	4.1×10^{-11}	28
rs864745	7	Intronic	<i>JAZF1</i>	Transcriptional repressor; associated with prostate cancer	T	1.10	5.0×10^{-14}	11
rs13266634	8	Missense: <i>R325W</i>	<i>SLC30A8</i>	β -cell zinc transporter ZnT8; insulin storage and secretion	C	1.12	5.3×10^{-8}	28
rs10811661	9	125 kb upstream	<i>CDKN2A/B</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitor and p15 tumor suppressor; islet development	T	1.20	7.8×10^{-15}	28
rs12779790	10	Intergenic region	<i>CDC123-CAMK1D</i>	Cell cycle/protein kinase	G	1.11	1.2×10^{-10}	11
rs7903146	10	Intronic	<i>TCF7L2</i>	Transcription factor; transactivates proglucagon and insulin genes	T	1.37	1.0×10^{-48}	30
rs1111875	10	7.7 kb downstream	<i>HHEX</i>	Transcription factor involved in pancreatic development	C	1.13	5.7×10^{-10}	28
rs5219	11	Missense: <i>E23K</i>	<i>KCNJ11</i>	Kir6.2 potassium channel; risk allele impairs insulin secretion	T	1.14	6.7×10^{-11}	31
rs2237892	11	Intronic	<i>KCNQ1</i>	Encodes the pore-forming α subunit of I_{Ks} K^+ channel	C	1.42	2.5×10^{-40}	32
rs7961581	12	Intronic	<i>TSPAN8-LGR5</i>	Cell surface glycoprotein implicated in GI cancers	C	1.09	1.1×10^{-9}	11
rs8050136	16	Intronic	<i>FTO</i>	Alters BMI in general population	A	1.17	1×10^{-12}	28
rs757210	17	Intronic	<i>HNF1B</i>	Transcription factor involved in pancreatic development	A	1.12	5×10^{-6}	28

**Florez JC. "Novel Genetic Findings applied to the clinic in type 2 diabetes".
Endocrinol Nutr. 2009**

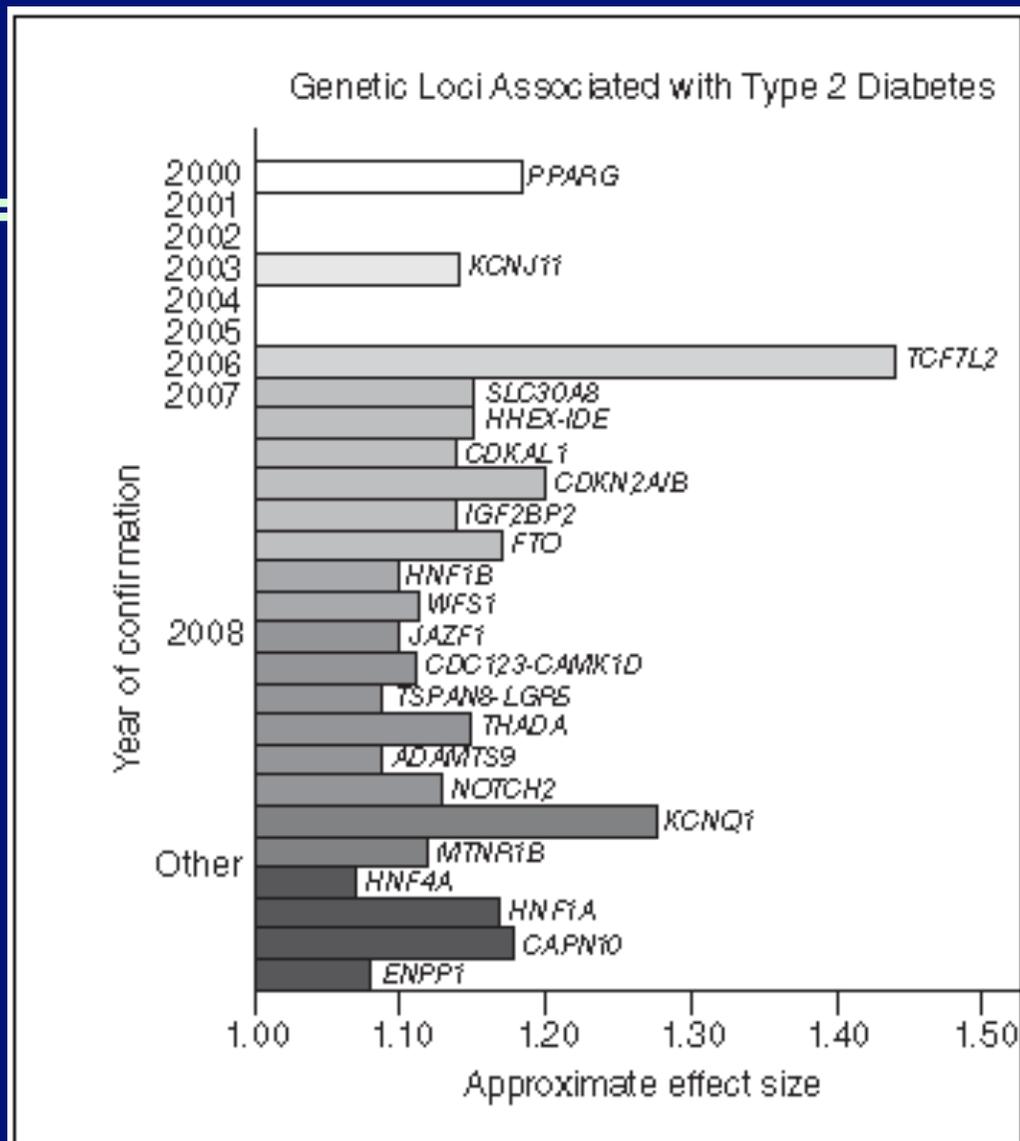


Fig. 1. Type 2 diabetes-associated loci, plotted by year of definitive publication and approximate effect size. Genes implicated in type 2 diabetes by functional and genetic evidence but short of genome-wide significance are shown at the bottom.

OBESIDAD Y DIABETES

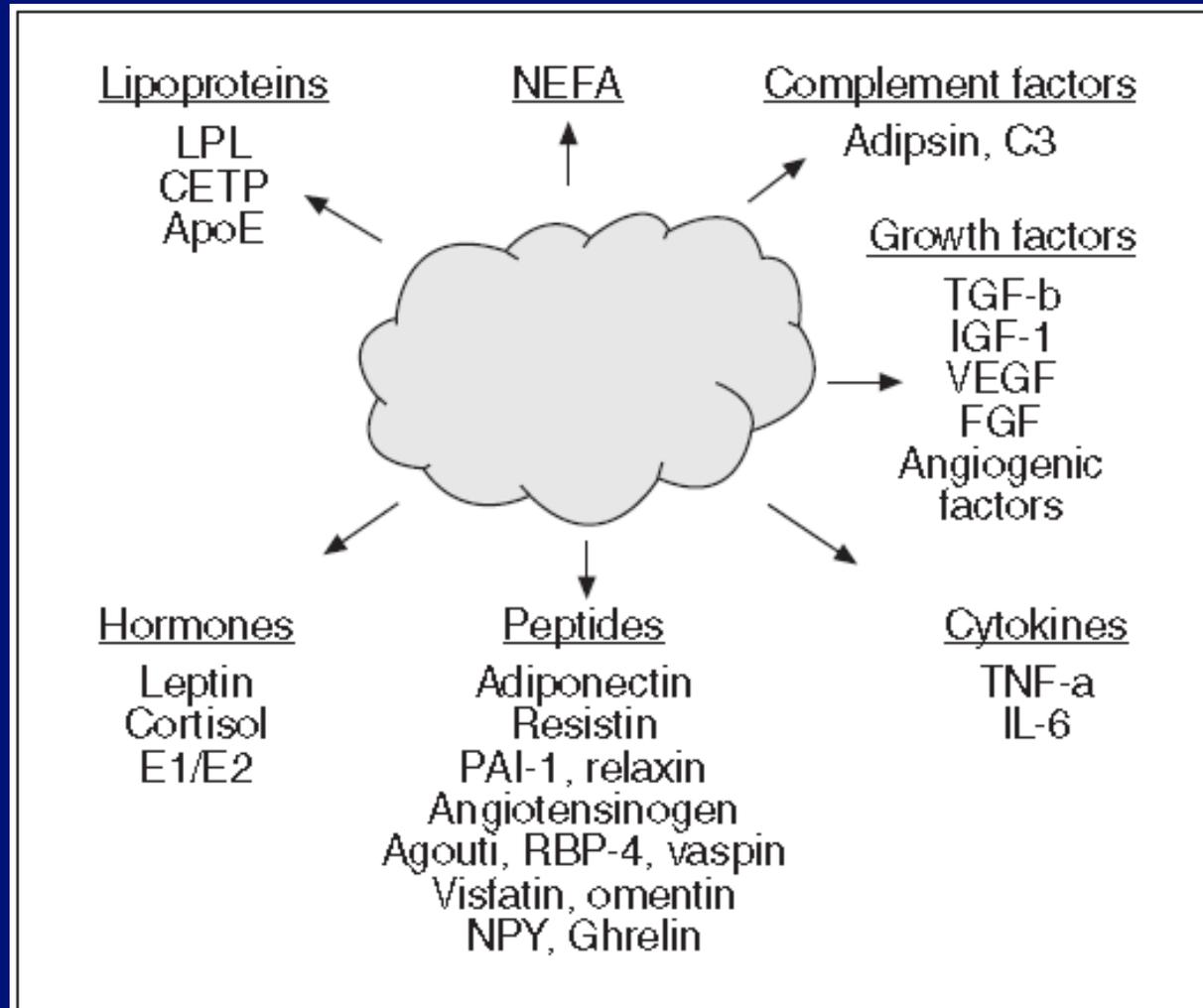
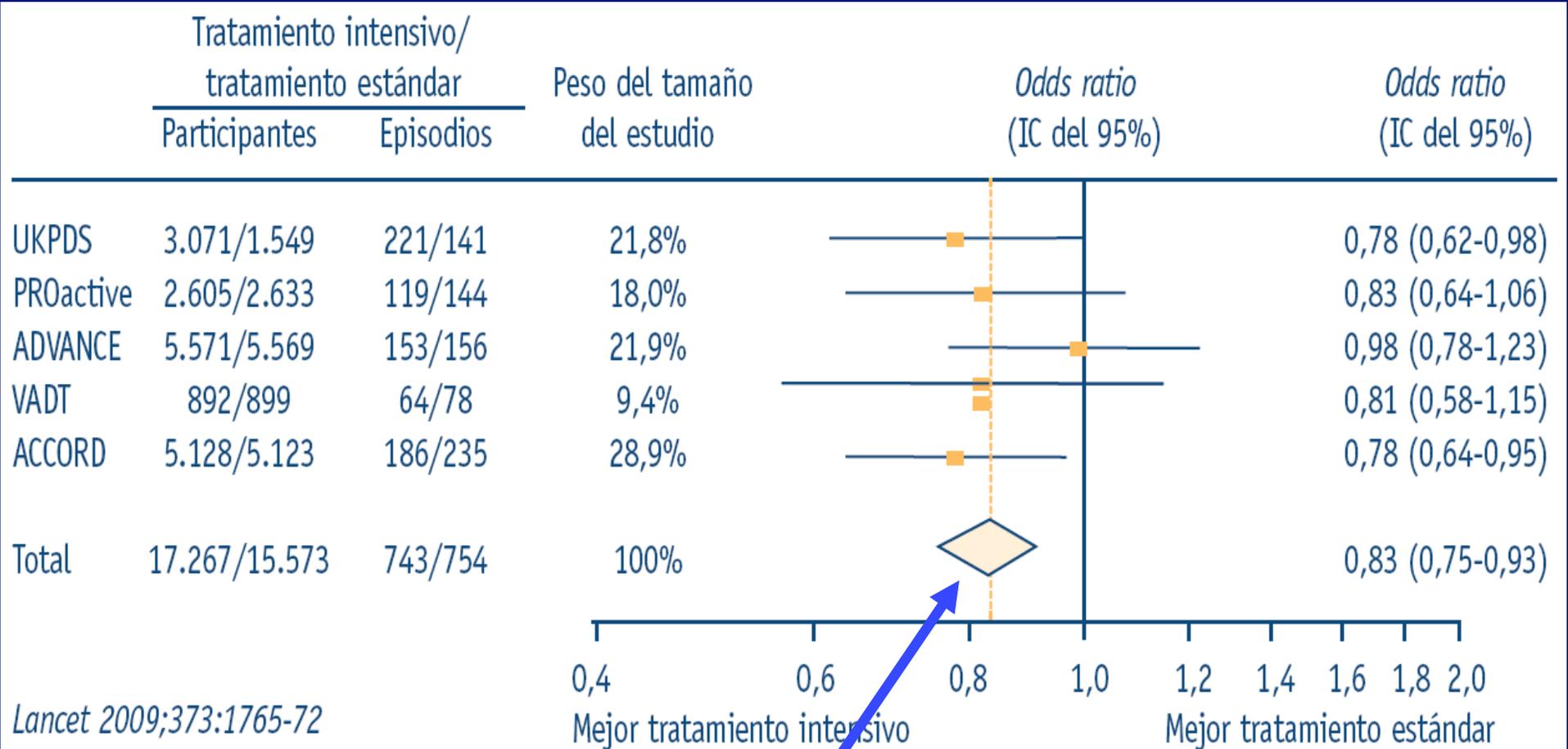


Fig 1. Cytokines, chemokines, acute phase proteins and other inflammation-related proteins secreted from adipose tissue.



MUCHAS GRACIAS

PROBABILIDAD DE IM NO FATAL, CON CONTROL INTENSIVO DE LA GLUCEMIA VS CONTROL ESTÁNDAR META-ANÁLISIS (Ray et al.) (33.040 PACIENTES)

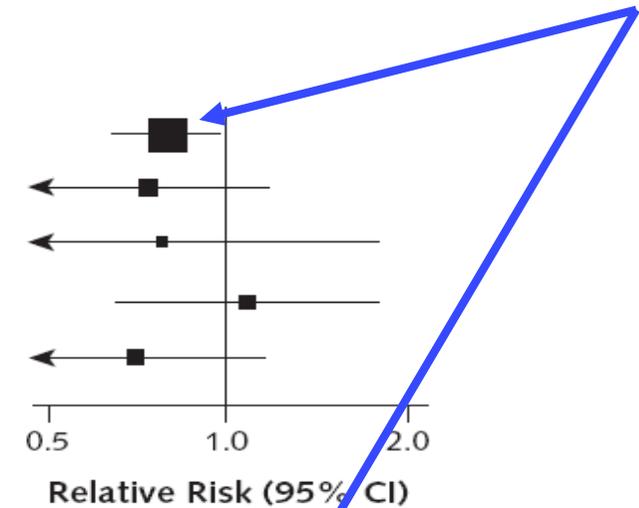


PROBABILIDAD DE IM (FATAL Y NO FATAL), ICTUS (FATAL Y NO FATAL) Y ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA META-ANÁLISIS (Kelly et al.)

A. Early Trials

UKPDS

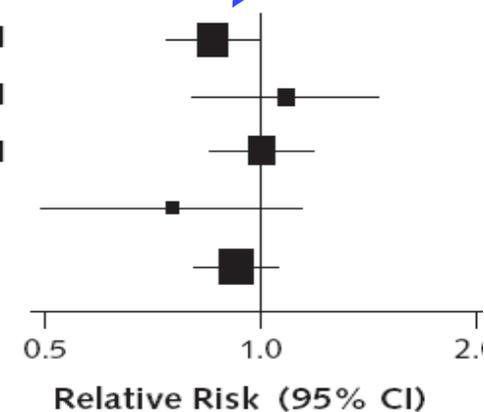
Event	Events/Total, <i>n/n</i>	
	Intensive	Conventional
Nonfatal MI	221/3071	141/1549
Fatal MI	250/3071	150/1549
Nonfatal stroke	120/3071	60/1549
Fatal stroke	49/3071	24/1549
PAD	35/3071	27/1549



B. Recent Trials

ACCORD, ADVANCE, VADT

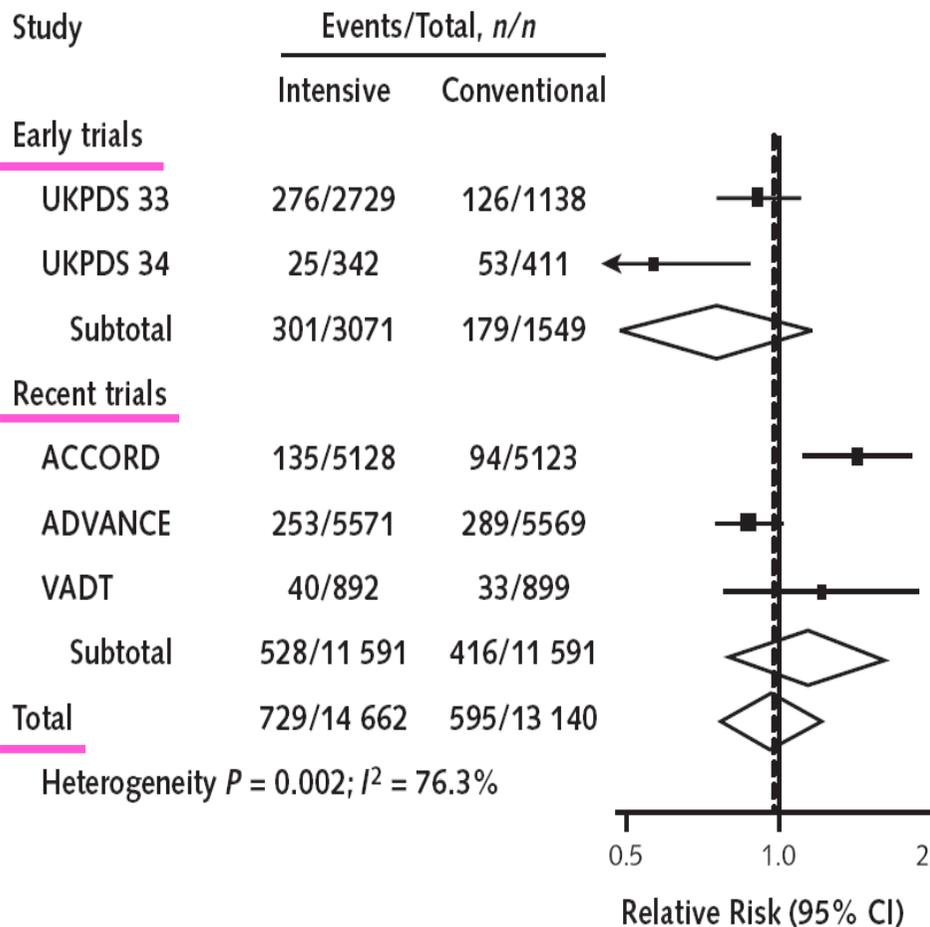
Event	Events/Total, <i>n/n</i>	
	Intensive	Conventional
Nonfatal MI	390/11 591	457/11 591
Fatal MI	290/11 591	287/11 591
Nonfatal stroke	303/11 591	302/11 591
Fatal stroke	39/11 591	52/11 591
PAD	374/6463	406/6468



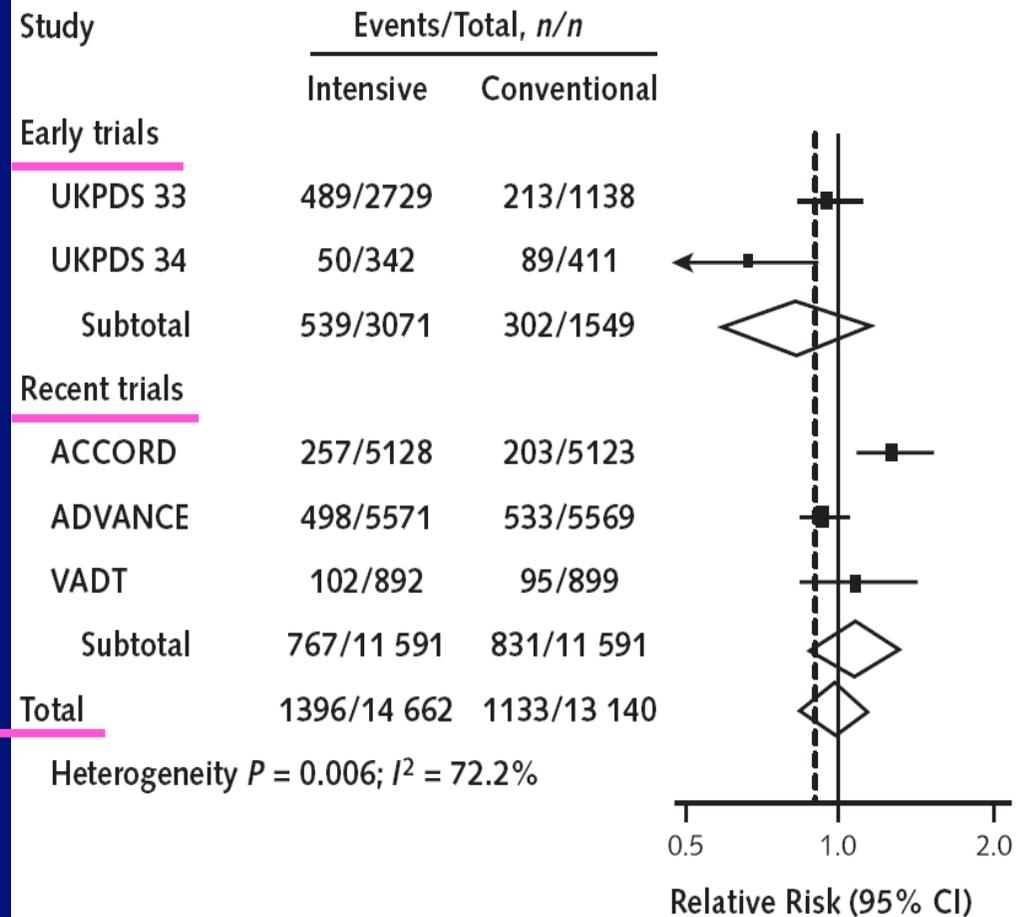
MORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD GLOBAL

META-ANÁLISIS (Kelly et al.)

E. Cardiovascular Disease Mortality



F. All-Cause Mortality



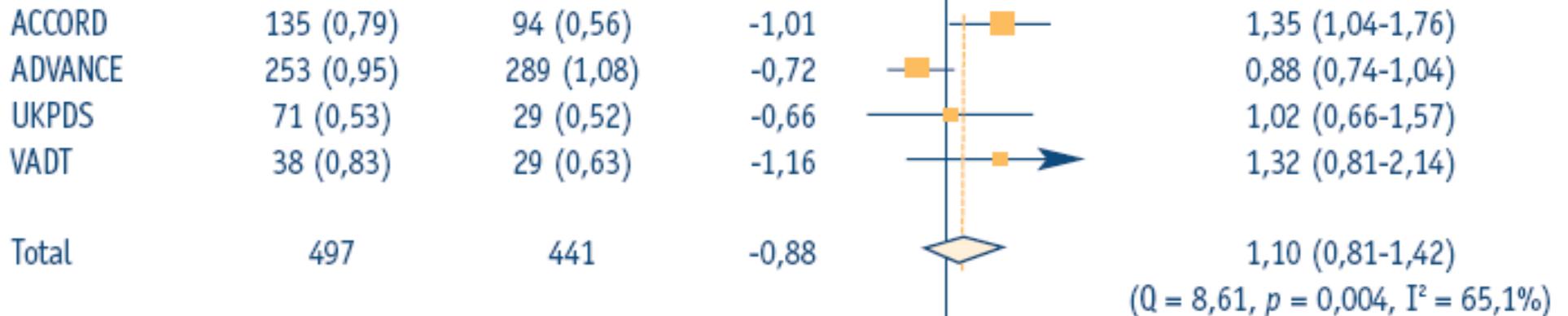
EFECTO DEL CONTROL INTENSIVO DE LA GLUCEMIA SOBRE LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y TOTAL

META-ANÁLISIS CONTROL

Mortalidad total



Mortalidad cardiovascular



COMORBIDITY IN DIABETES

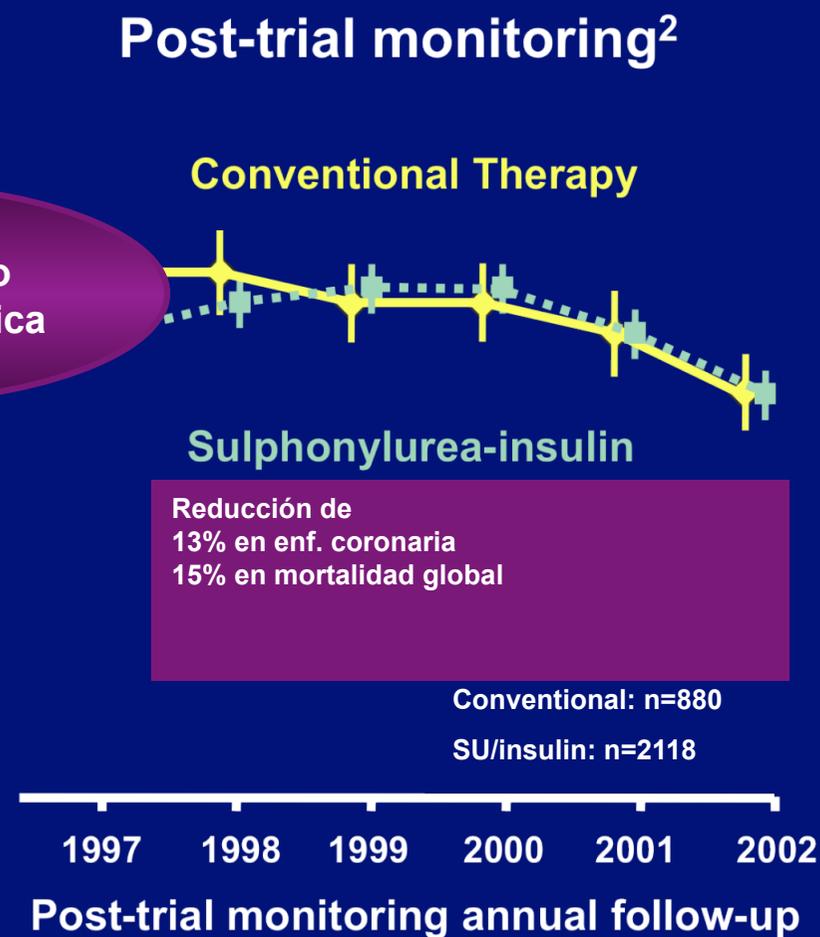
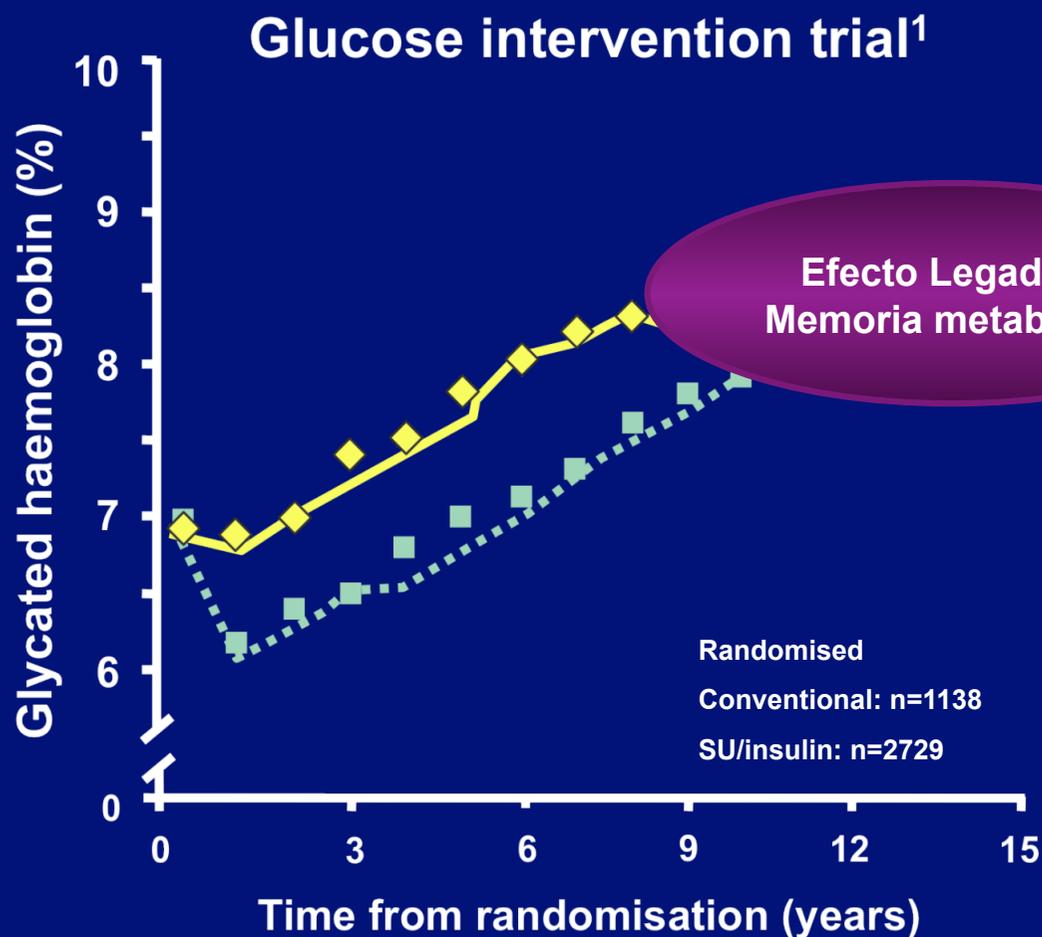
Table 1. Baseline Patient Characteristics, by Comorbidity Level

Characteristic	Comorbidity Level		P Value*
	Low to Moderate (TIBI Score <12)	High (TIBI Score ≥12)	
Patients, <i>n</i>	1498	1115	
Mean age (SD), <i>y</i>	61.7 (10.5)	64.3 (9.5)	<0.001
Men, %	58.3	50.2	<0.001
Mean body mass index (SD), <i>kg/m</i> ²	27.5 (4.3)	28.4 (4.7)	<0.001
Smoking status, %			<0.001
Never smoked	43.0	46.9	
Current smoker	17.4	16.5	
Former smoker	34.5	35.3	
Unknown	5.1	1.3	
Mean diabetes duration (SD), <i>y</i>	9.7 (8.0)	11.9 (9.0)	<0.001
HbA _{1c} level ≤7.0%, %	52.4	46.9	0.009
Mean HbA _{1c} level (SD), %	7.2 (1.7)	7.4 (1.7)	0.021
Mean total cholesterol level (SD)			0.002
<i>mmol/L</i>	5.5 (1.1)	5.6 (1.1)	
<i>mg/dL</i>	213 (41)	218 (42)	
Mean systolic blood pressure (SD), <i>mm Hg</i>	143.2 (17.6)	144.4 (18.4)	0.115
Mean diastolic blood pressure (SD), <i>mm Hg</i>	82.9 (8.5)	82.5 (8.6)	0.31

HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; TIBI = Total Illness Burden Index.

* *P* values refer to the Pearson chi-square and Mann-Whitney *U* tests for categorical and continuous variables, respectively.

UKPDS POST-TRIAL



Glucose intervention trial

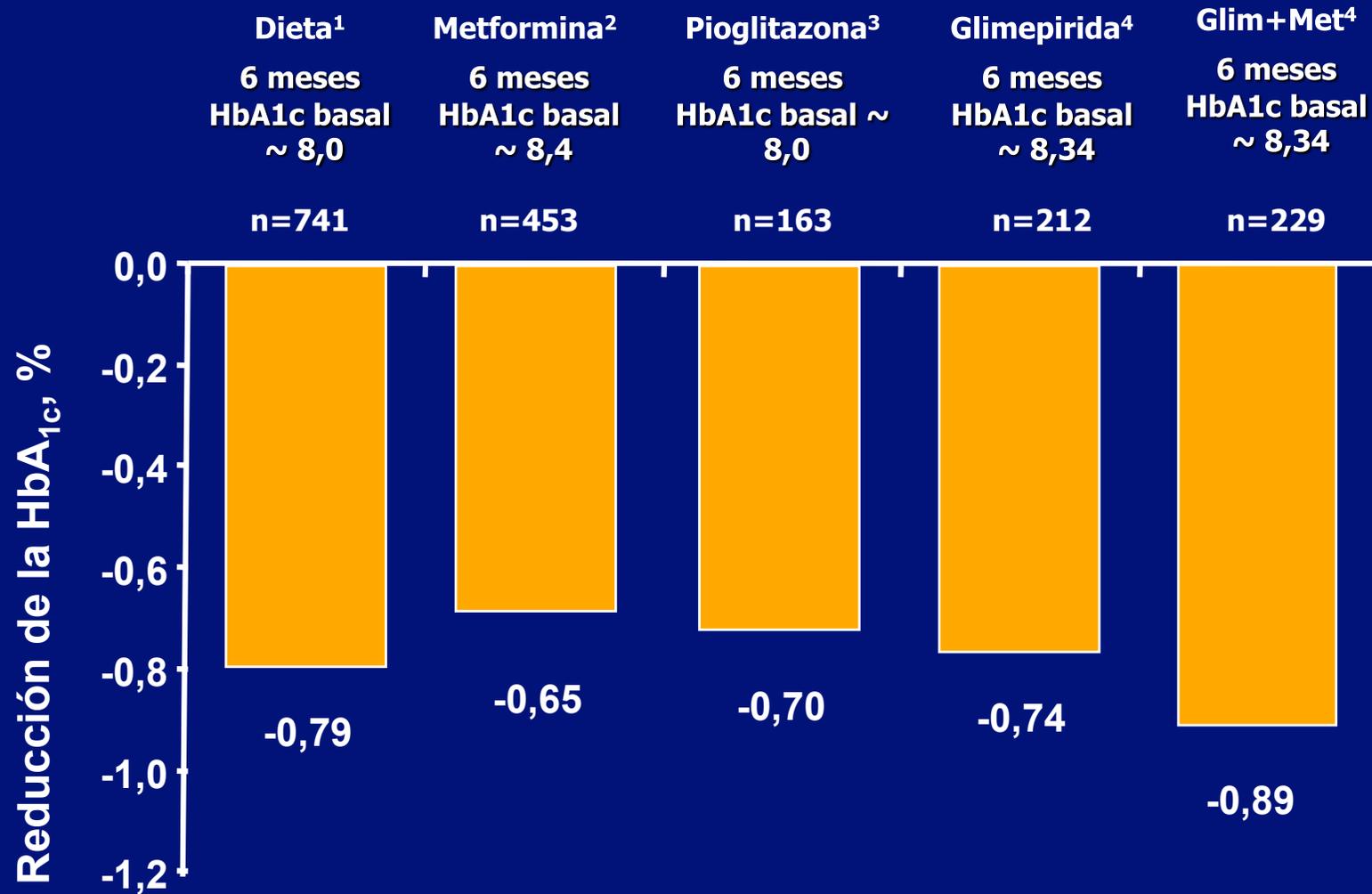
Patients followed for 10 years: — (yellow) - - - - - (dotted blue)

All patients designated to regimen: ◆ (yellow) ■ (blue)

¹UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837–853.

²Holman R, et al. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.

EFICACIA SITAGLIPTINA

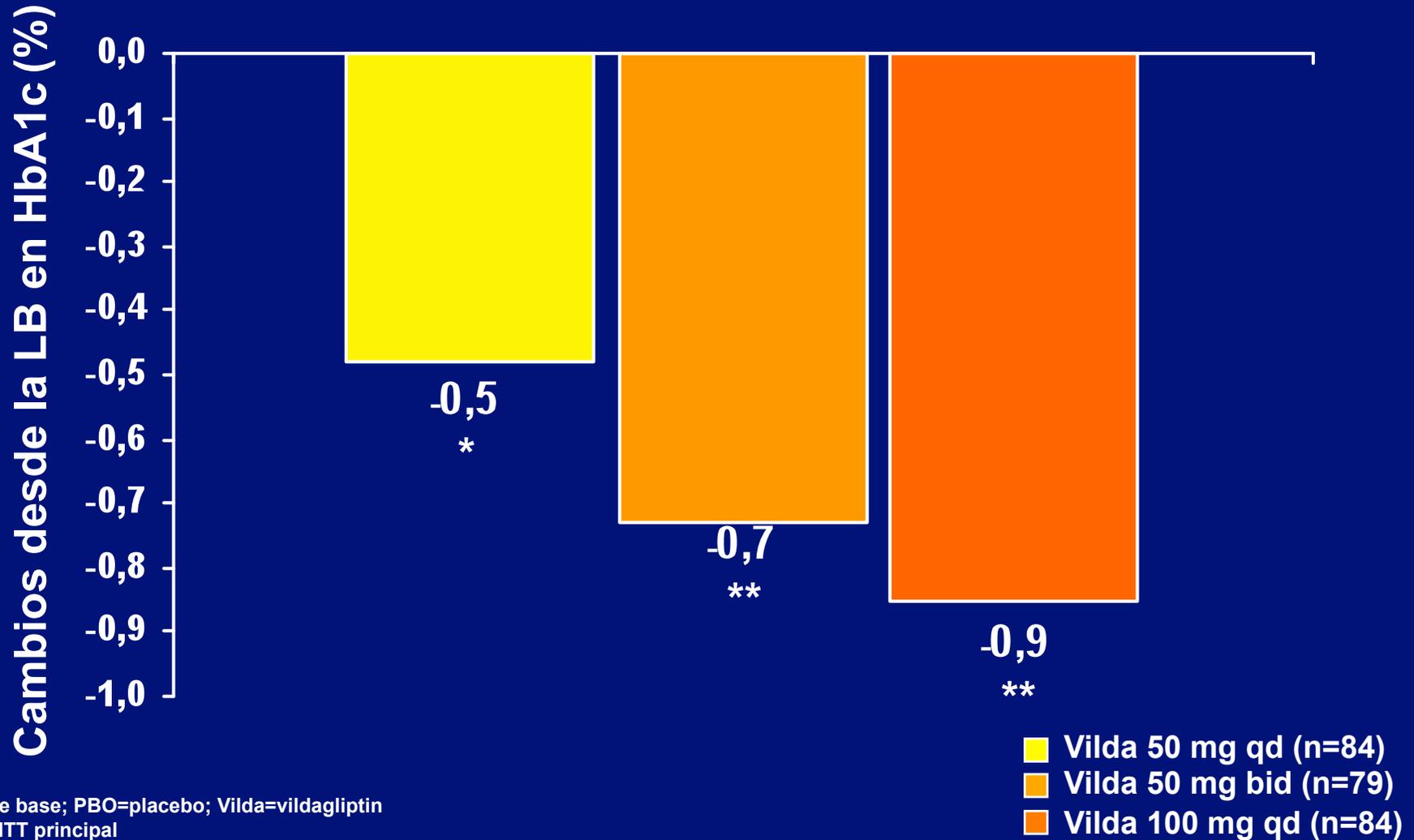


1. Aschner P et al. *Diabetes care* 2006; 29:2638-43 , 2. Charbonnel B et al. *Diabetes Care*. 2006;29:2632-7, 3. Rosenstock JB et al. *Clin Ther*. 2006;28:1556-68 , 4. Hermansen K et al. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:733-45.

EFICACIA VILDAGLIPTINA

Duración: 24 semanas

Cambios en HbA1c vs PBO



LB=línea de base; PBO=placebo; Vilda=vildagliptin
Población ITT principal

* $P=0,01$; ** $P<0,001$ vs PBO

Pi-Sunyer FX, et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 76: 132-138.