

# ***Nuevos fármacos y nuevas evidencias en el control glucémico del diabético***



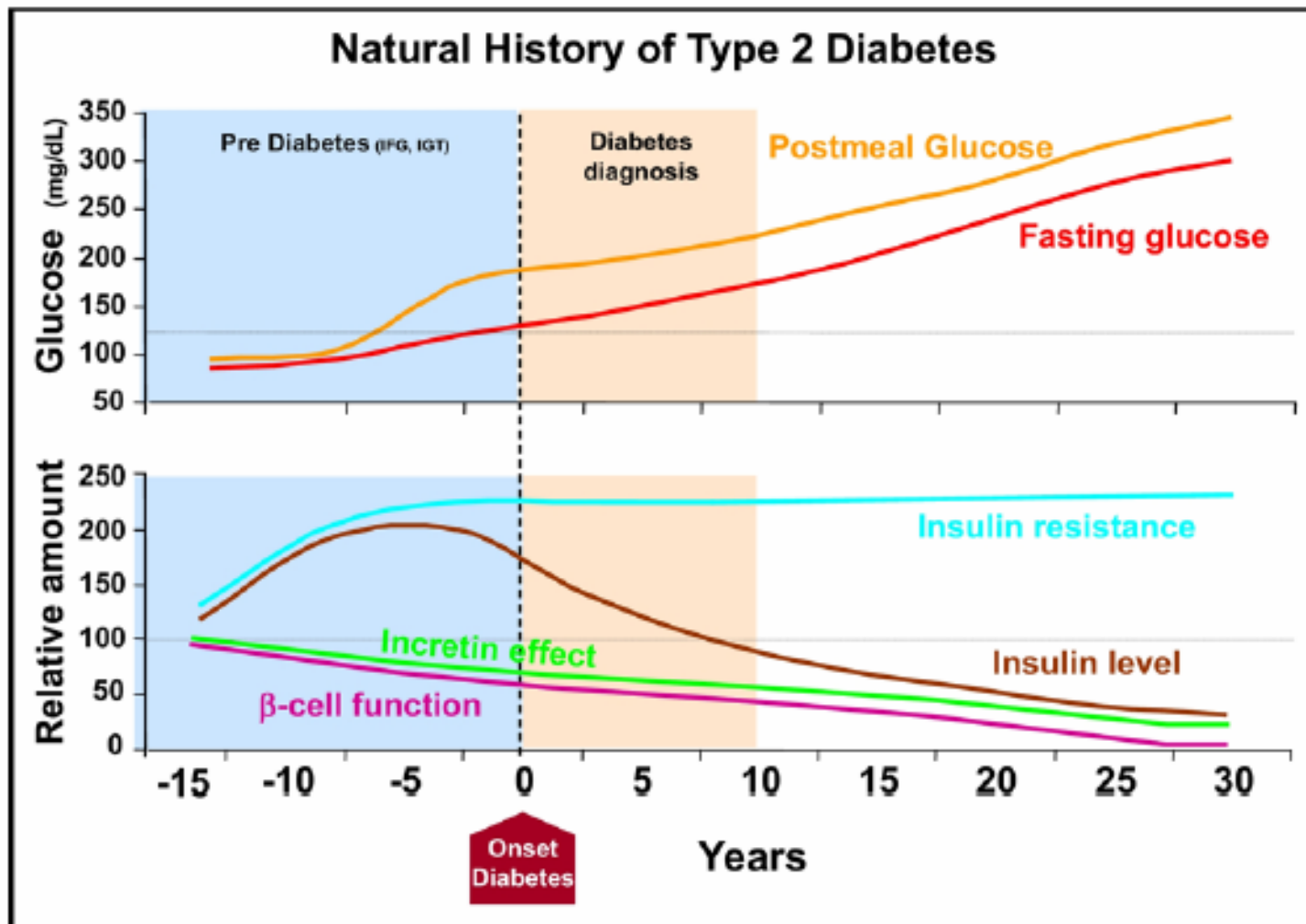
Reunión de la  
Sociedad Gallega  
de Medicina Interna

25 | 26 de Junio de 2010  
Hotel Monumento San Francisco  
Santiago de Compostela



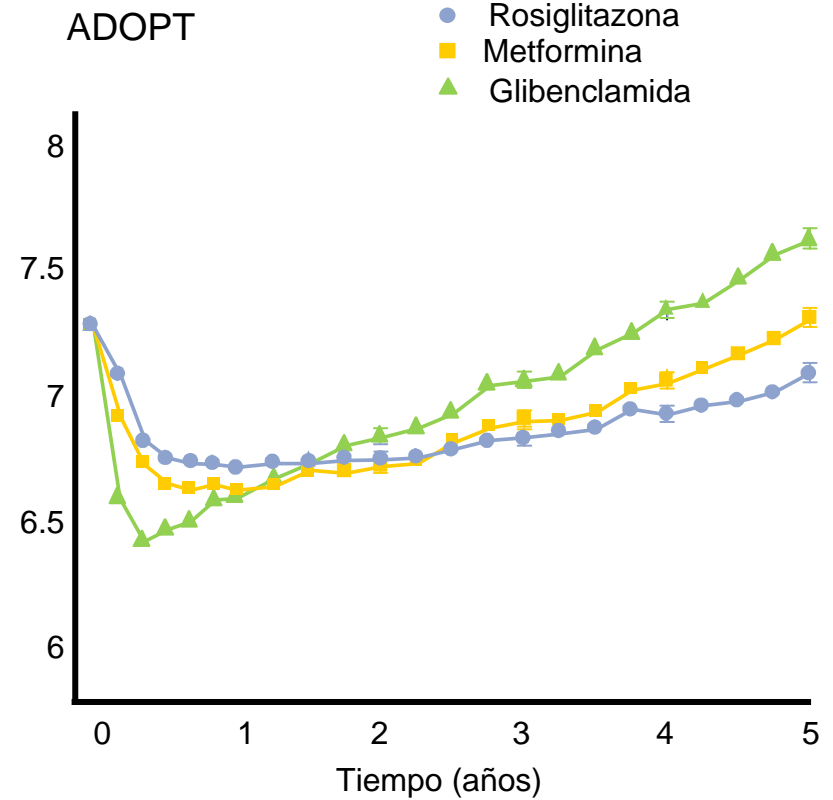
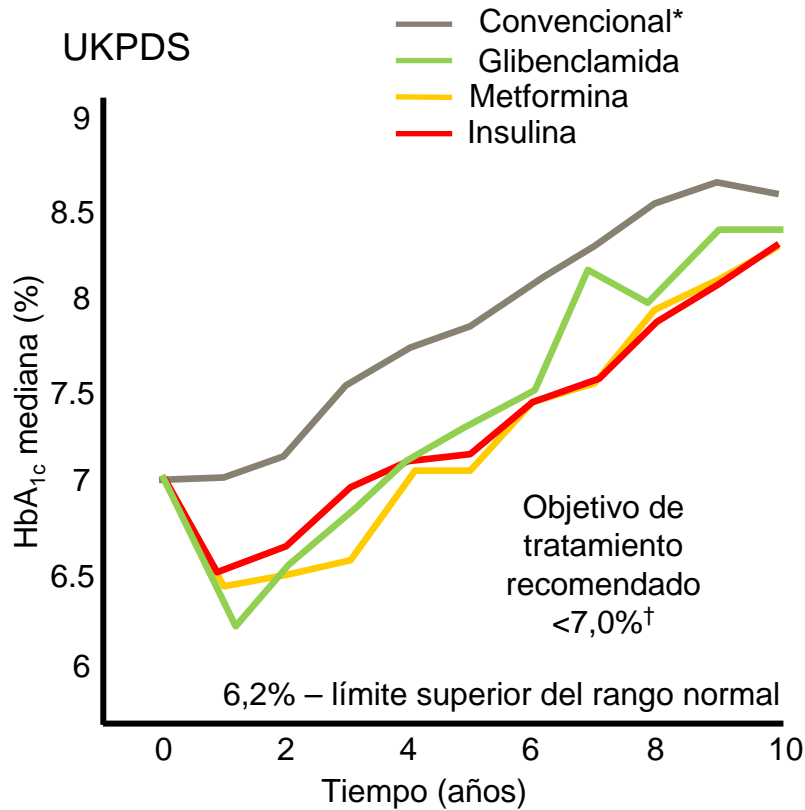
***26 de Junio de 2010  
Javier García Alegría  
Hospital Costa del Sol***

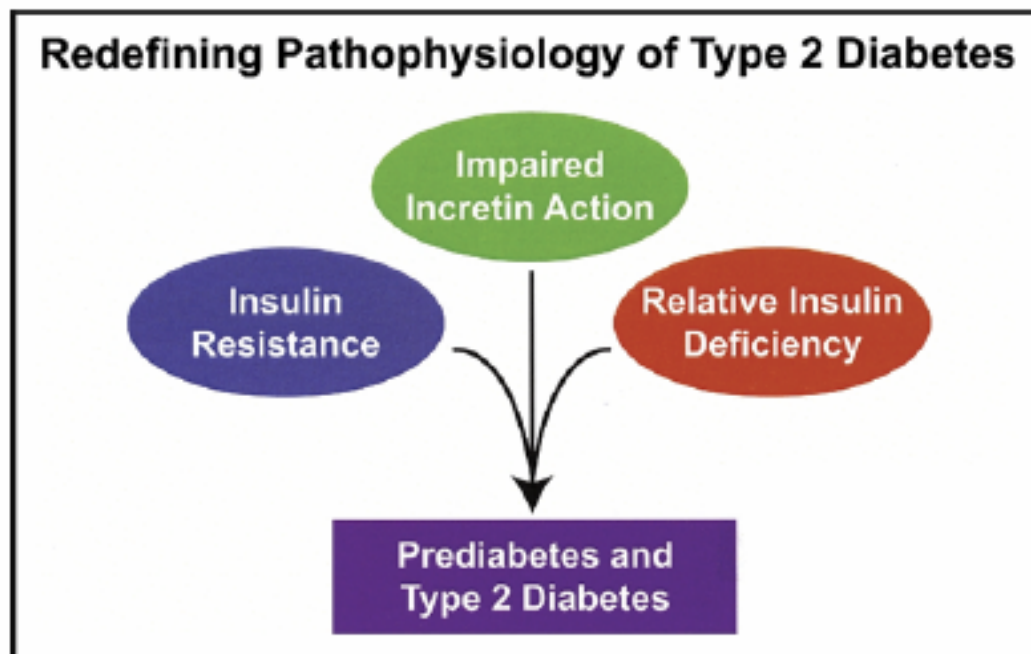




Representación conceptual de la historia natural de la DM2 con resistencia a insulina, deficiencia de la misma y reducción del efecto incretínico

# Deterioro del control glucémico con el tiempo

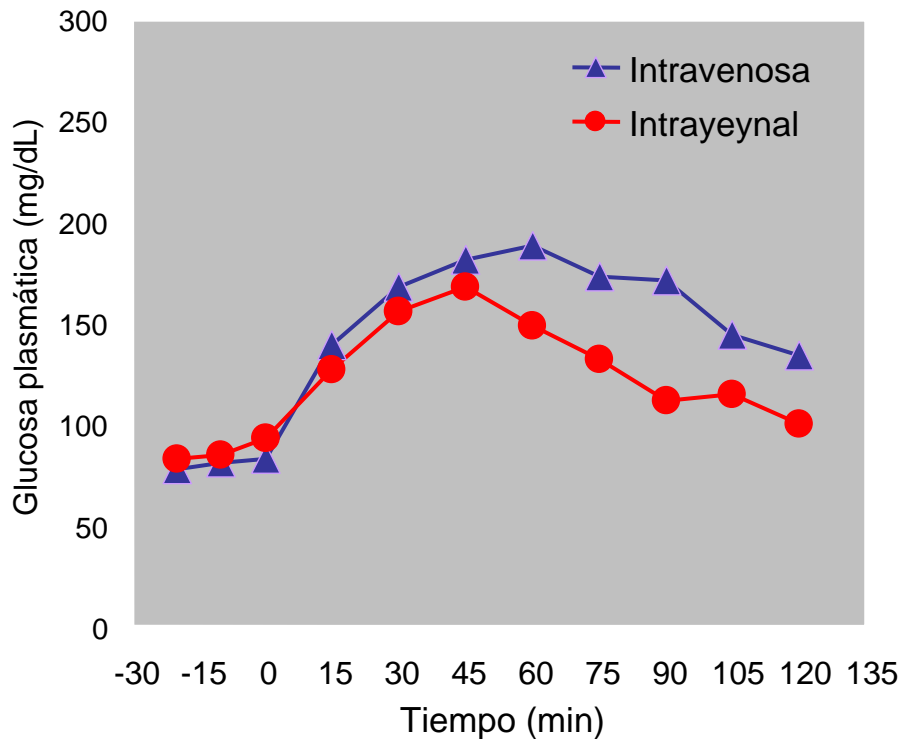




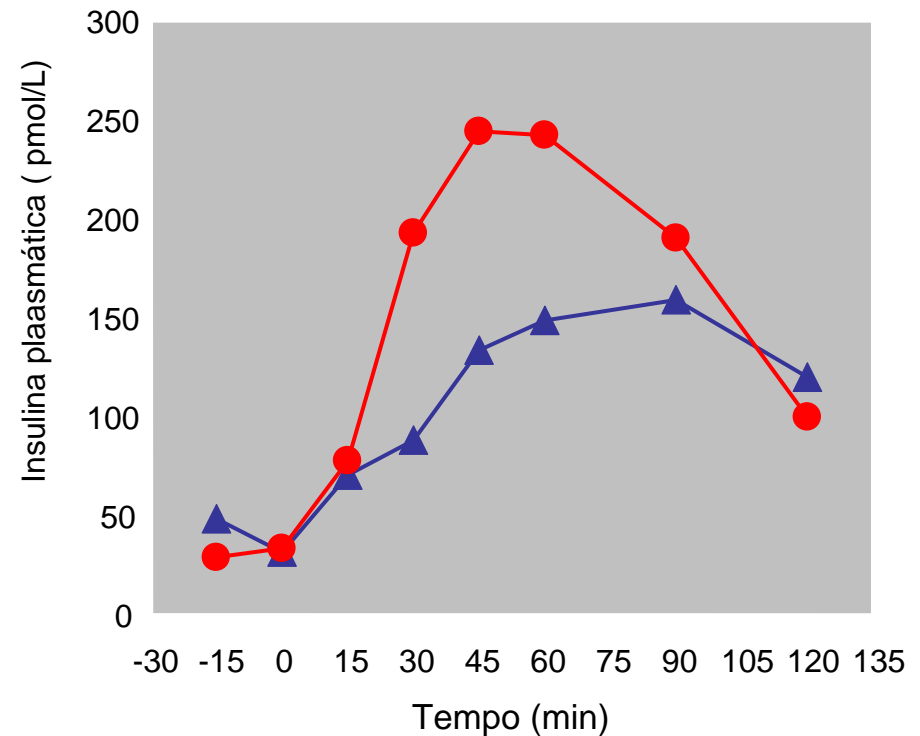
**Figure 1** Postulated role of insulin resistance,  $\beta$ -cell dysfunction, and an impaired incretin effect in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. (Adapted from *J Clin Endocrinol Metab*,<sup>23</sup> *Diabetes*,<sup>24,27</sup> *Eur J Clin Endocrinol*,<sup>25</sup> and *J Clin Invest*.<sup>26</sup>)

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

*Glucosa plasmática*

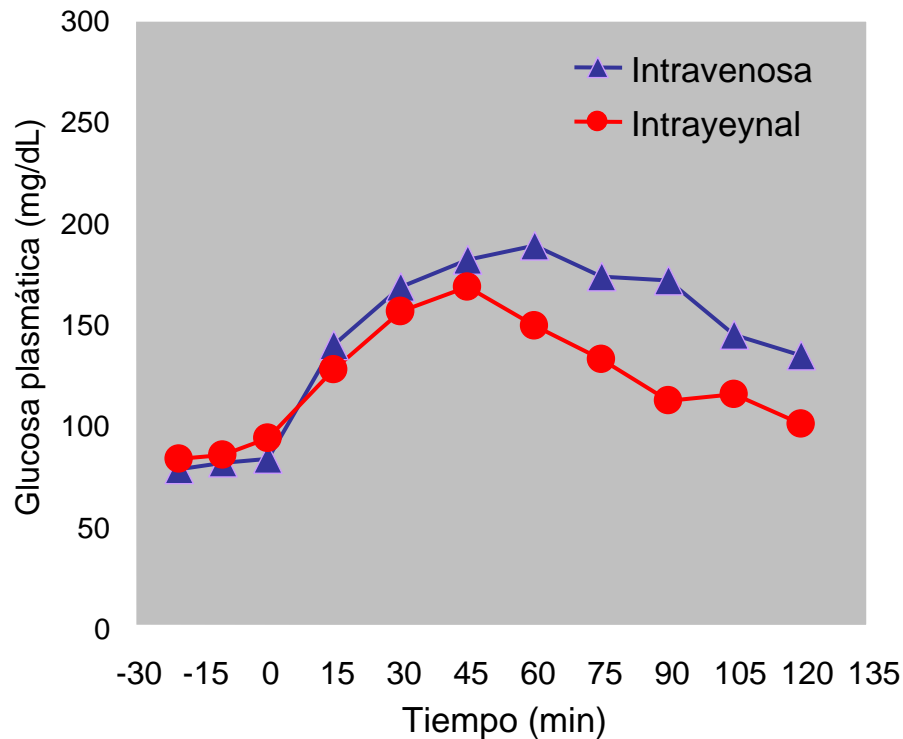


*Insulina plasmática*

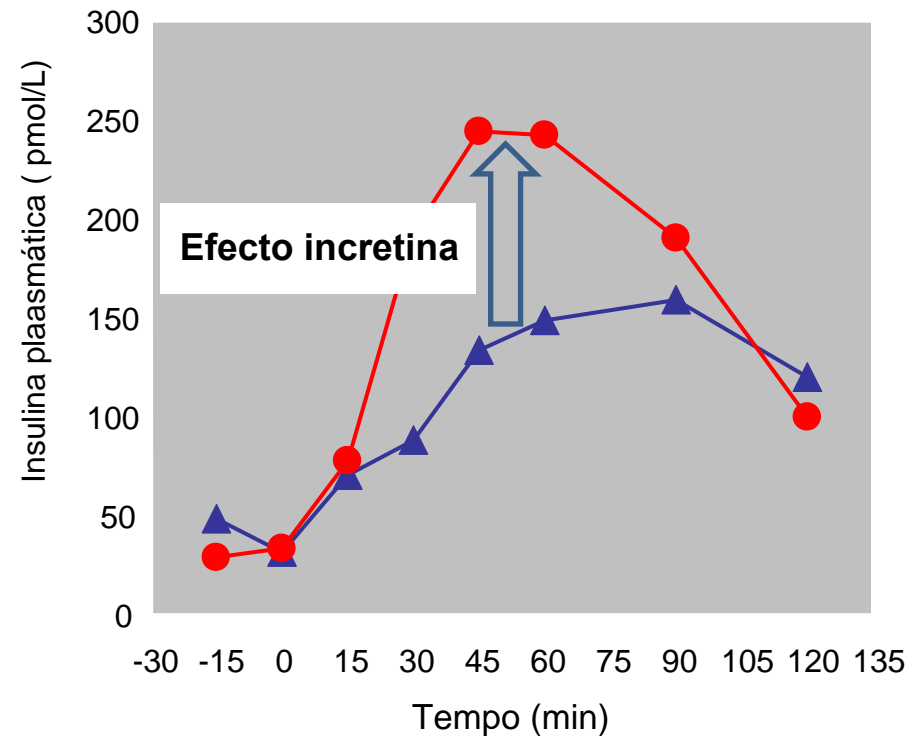


# Una observación fundamental: La secreción de insulina es mayor con la glucosa oral comparada con la intravenosa

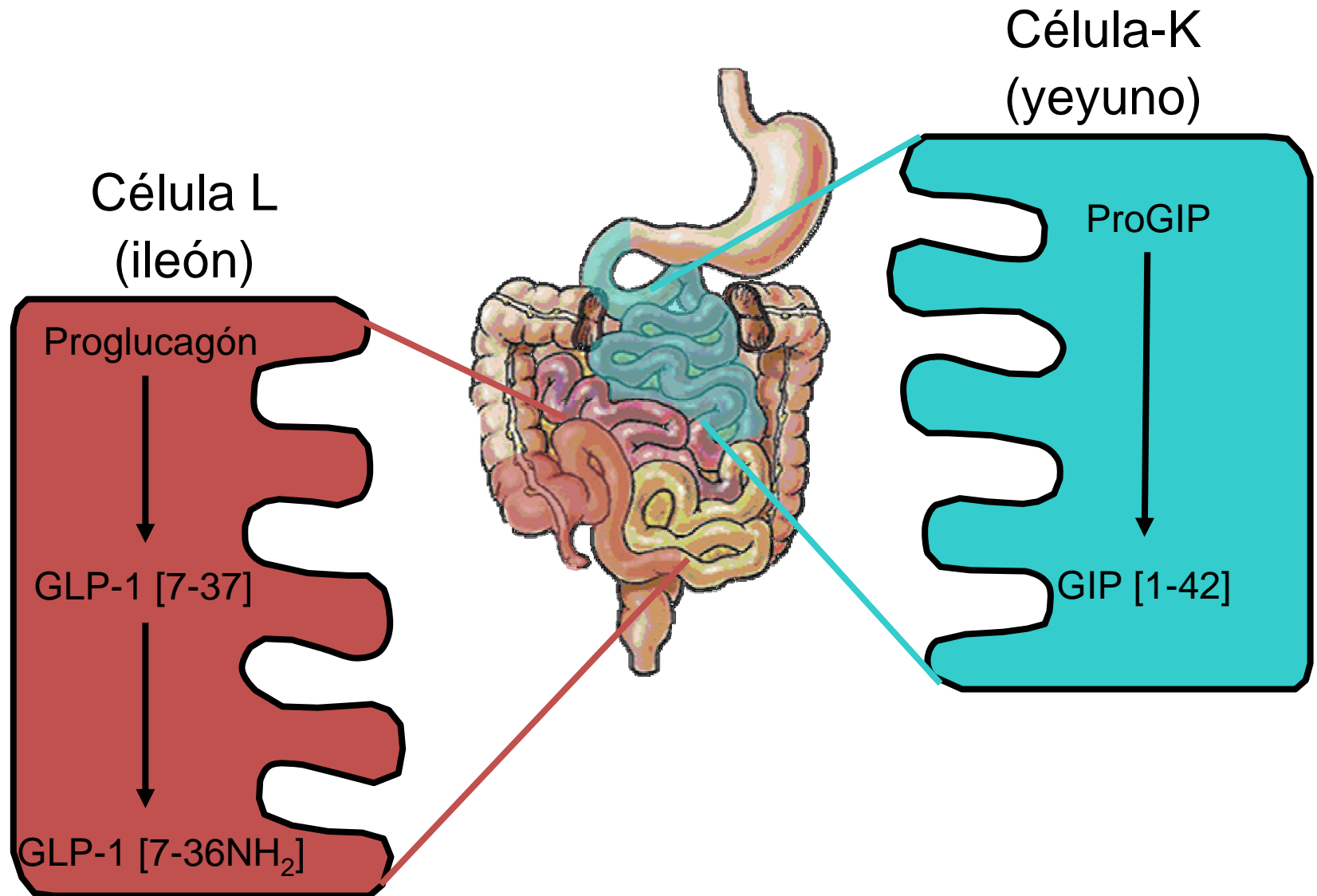
*Glucosa plasmática*



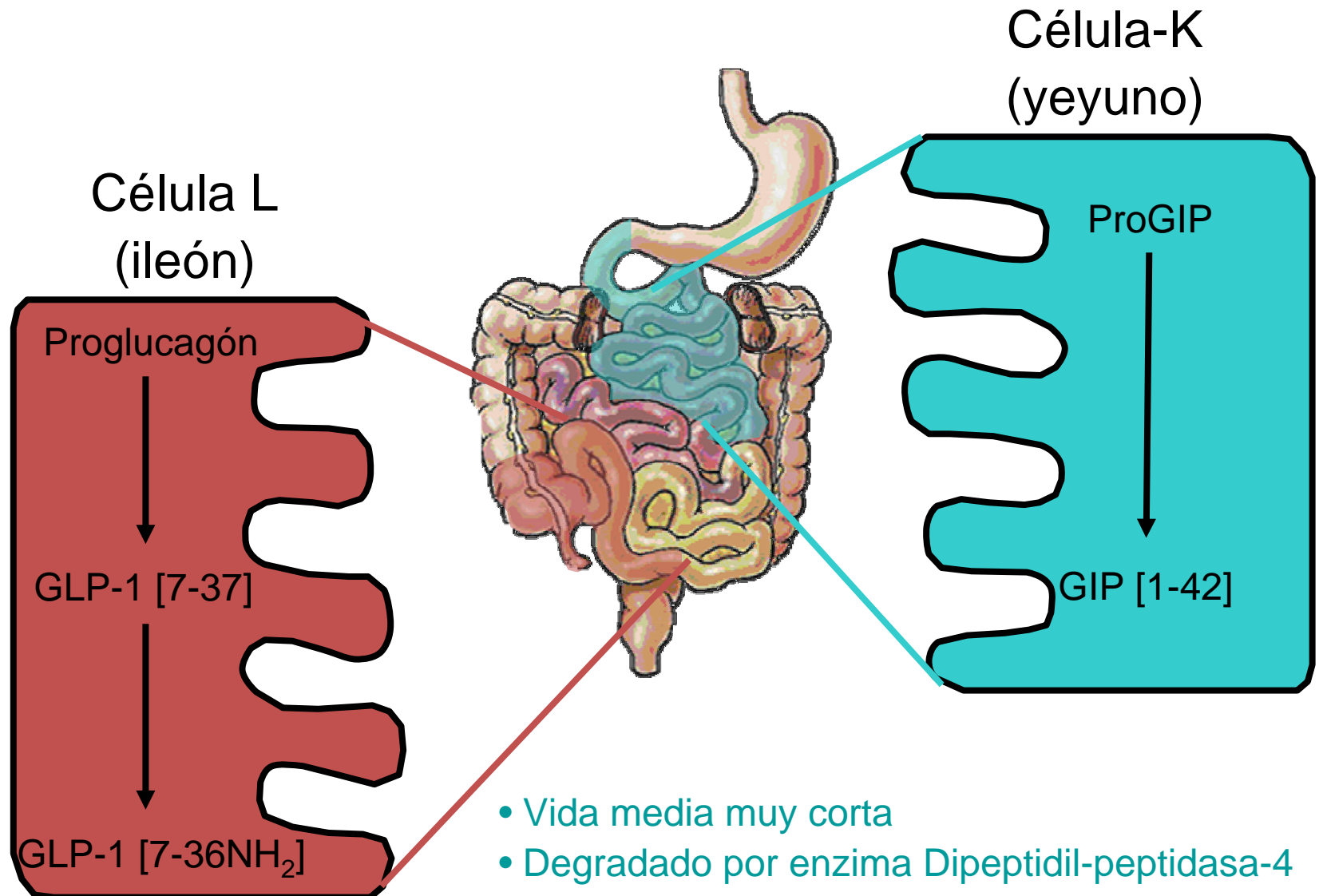
*Insulina plasmática*



# Síntesis y Secreción de GLP-1 y GIP



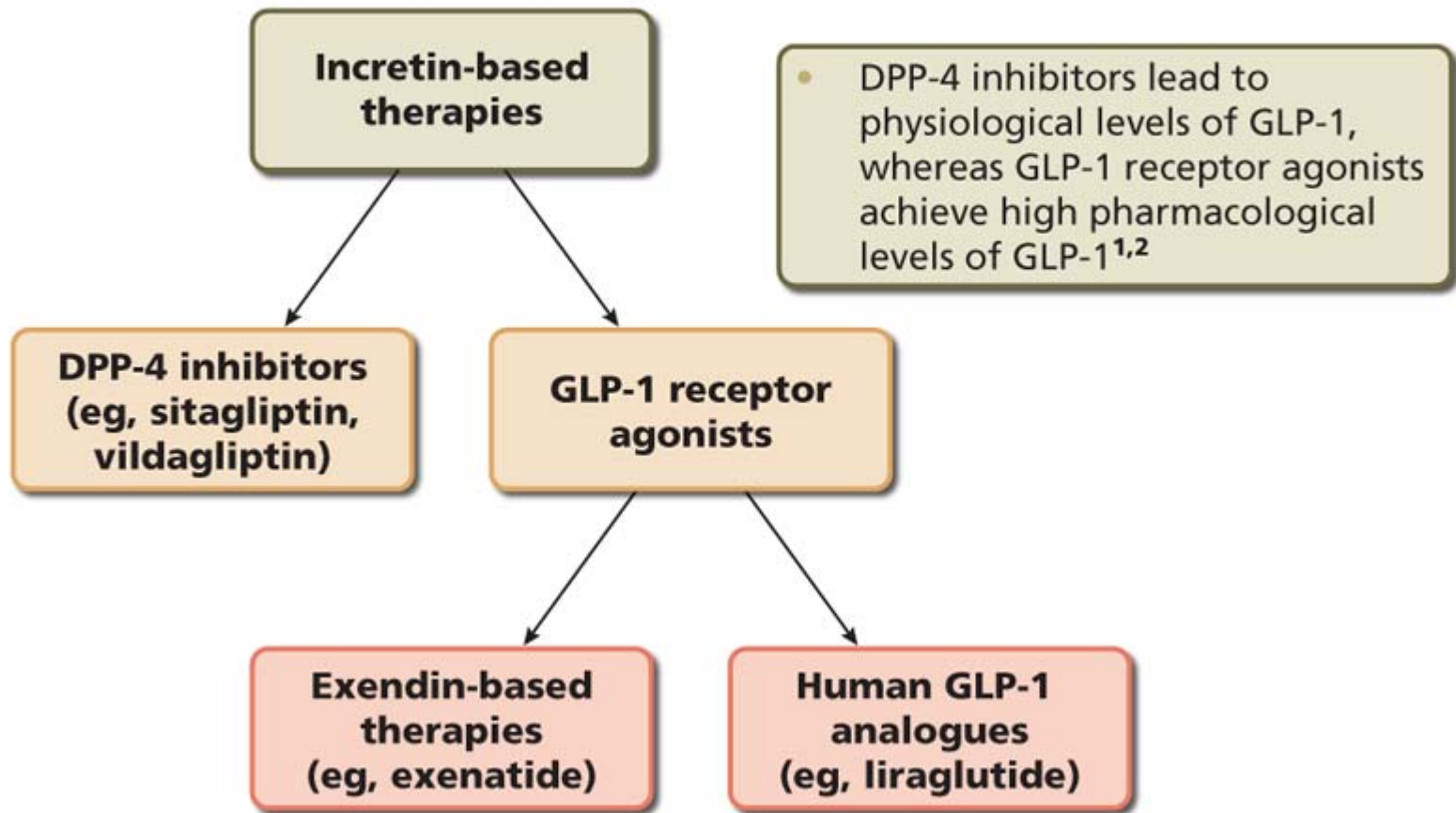
# Síntesis y Secreción de GLP-1 y GIP



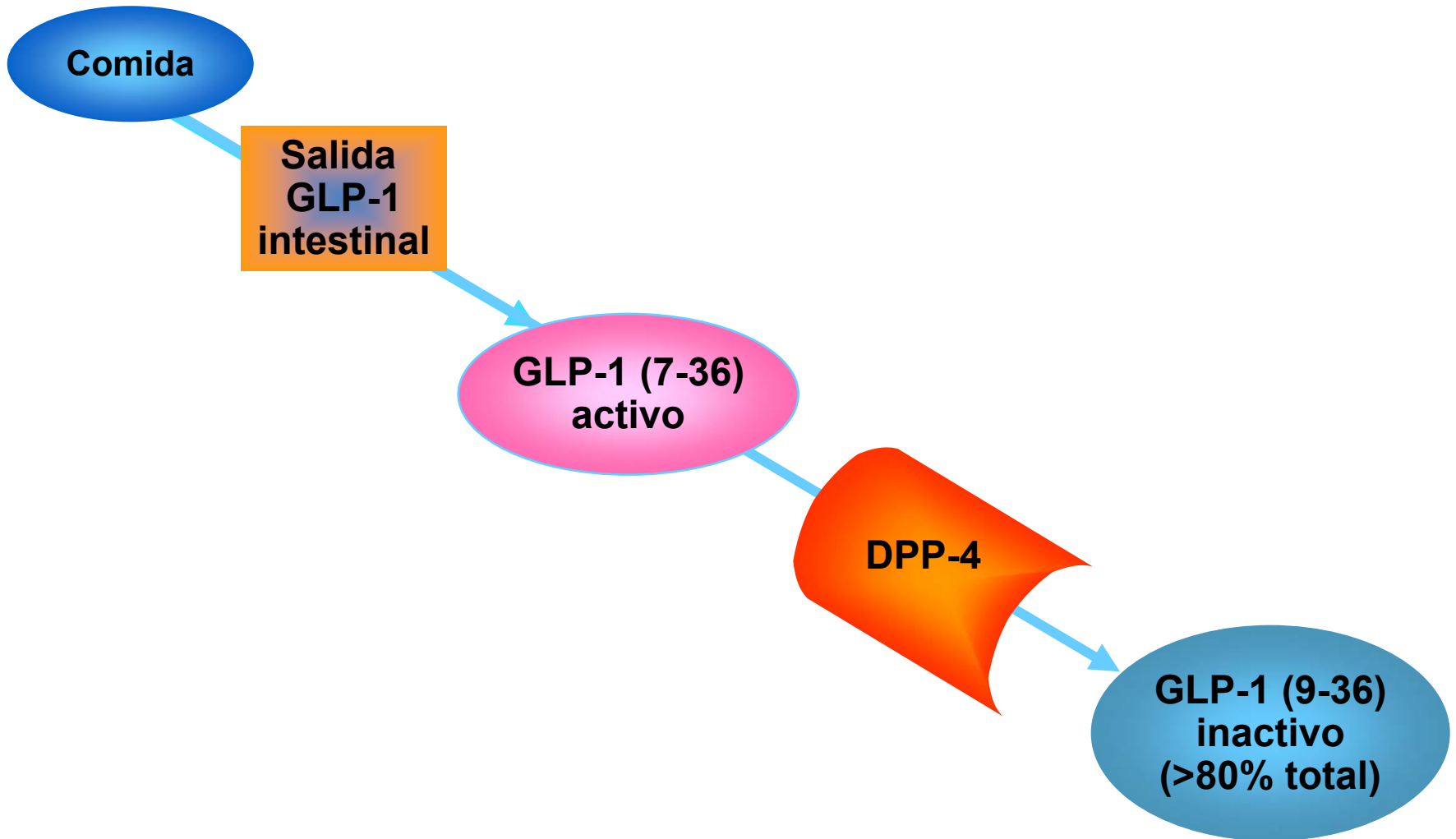


# The Family of Incretin-Based Therapies

---

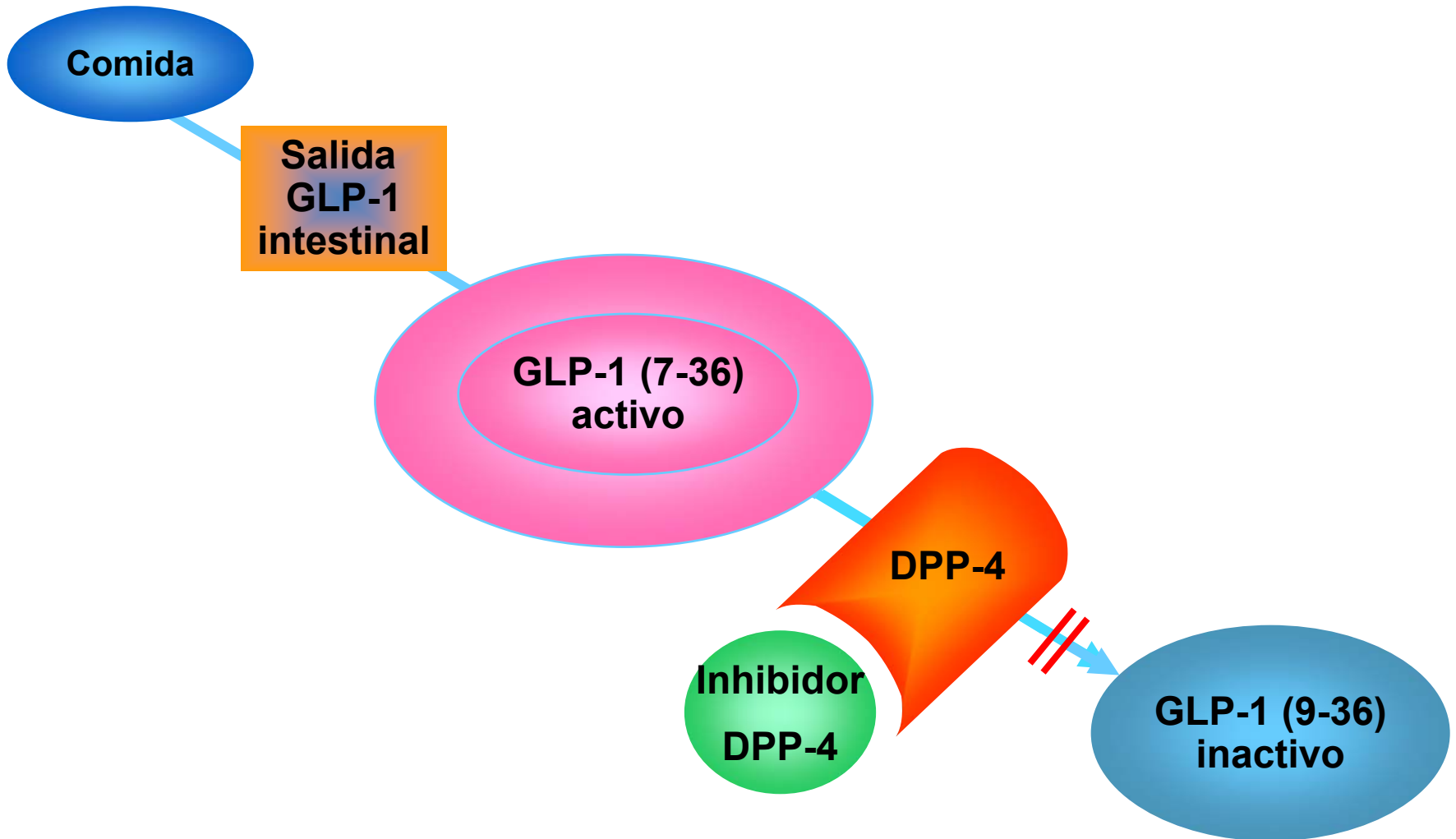


# Secreción e inactivación de GLP-1

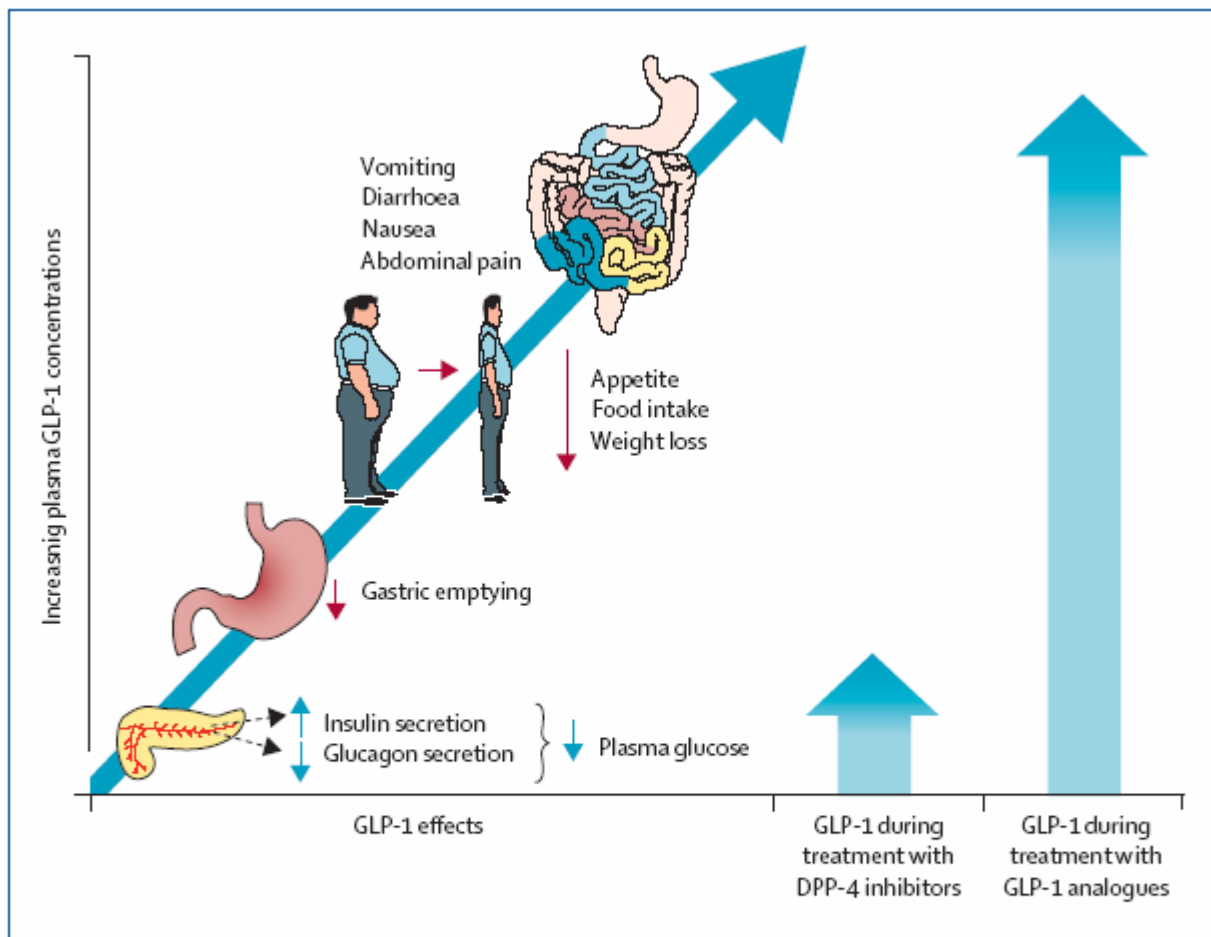


Adaptado de Deacon CF, et al. *Diabetes*. 1995;44:1126-1131.

# Secreción e inactivación de GLP-1



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



**Figure: Dose-response relation for effects of GLP-1**

With modestly raised GLP-1 concentrations there are important effects on pancreatic  $\beta$  and  $\alpha$  cells. Higher concentrations, which can be achieved with GLP-1 analogues, slow gastric emptying and reduce appetite and food intake. Even higher concentrations induce side-effects such as nausea, diarrhoea, and vomiting. Modified from reference 3.

## Treatment of type 2 diabetes with incretin-based therapies

# Aplicación clínica de las terapias basadas en incretinas

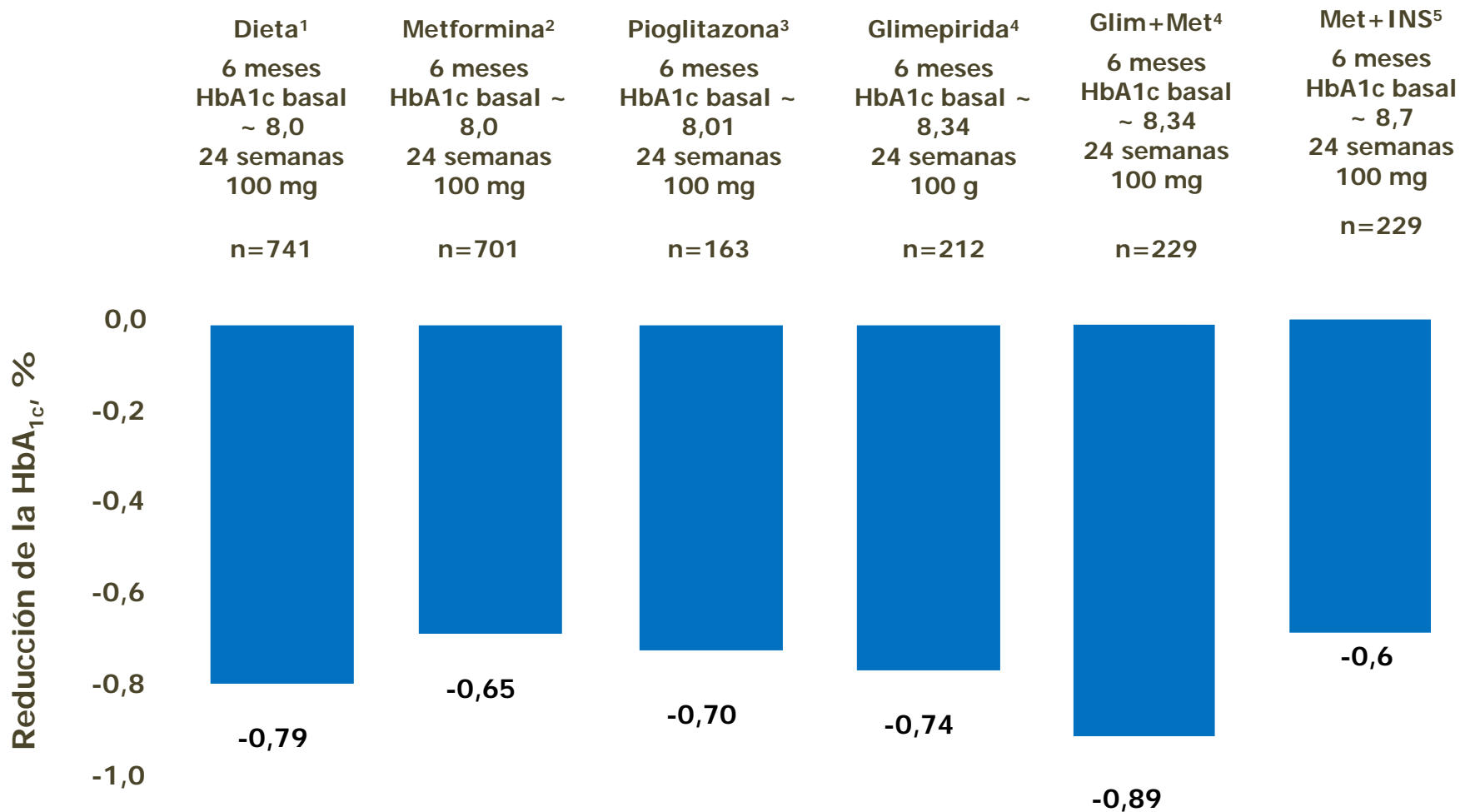
## Resumen de los efectos clínicos

	<b>Inhibidores DPP4 (Sit, Vild, Sax, Alo)</b>	<b>Análogos GLP-1 (Exe, Lira)</b>
<b>Reducción</b>	0,5-1 %	0,6-1.5%
<b>Peso</b>	Neutro	Reducción sostenida
<b>Efectos gastrointestinales</b>	No significativos	Frecuentes, especialmente al inicio
<b>Administración</b>	Oral	Subcutánea
<b>Hipoglucemia</b>	Baja frecuencia	Baja frecuencia
<b>Otros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora la secreción de insulina inducida por la comida</li> <li>• Uso en insuficiencia renal con dosis ajustada</li> </ul>	Múltiples mecanismos de acción <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor secreción insulina</li> <li>• Menor de glucagón</li> <li>• Reducción ingesta</li> <li>• Reducción vaciamiento gástrico</li> <li>• Pérdida de peso</li> </ul>

# Inhibidores de DDP4: 2010

Molécula	Situación	Ensayos en marcha	Compañía
Sitagliptina	Disponible	62	MSD
Vildagliptina	Disponible	11	Novartis
Saxagliptina	USA	7	BMS-Astra
Alogliptina	Pendiente FDA	4	Takeda
Linagliptina	Fase III	5	Boehringer-Ingelheim

# Sitagliptina



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

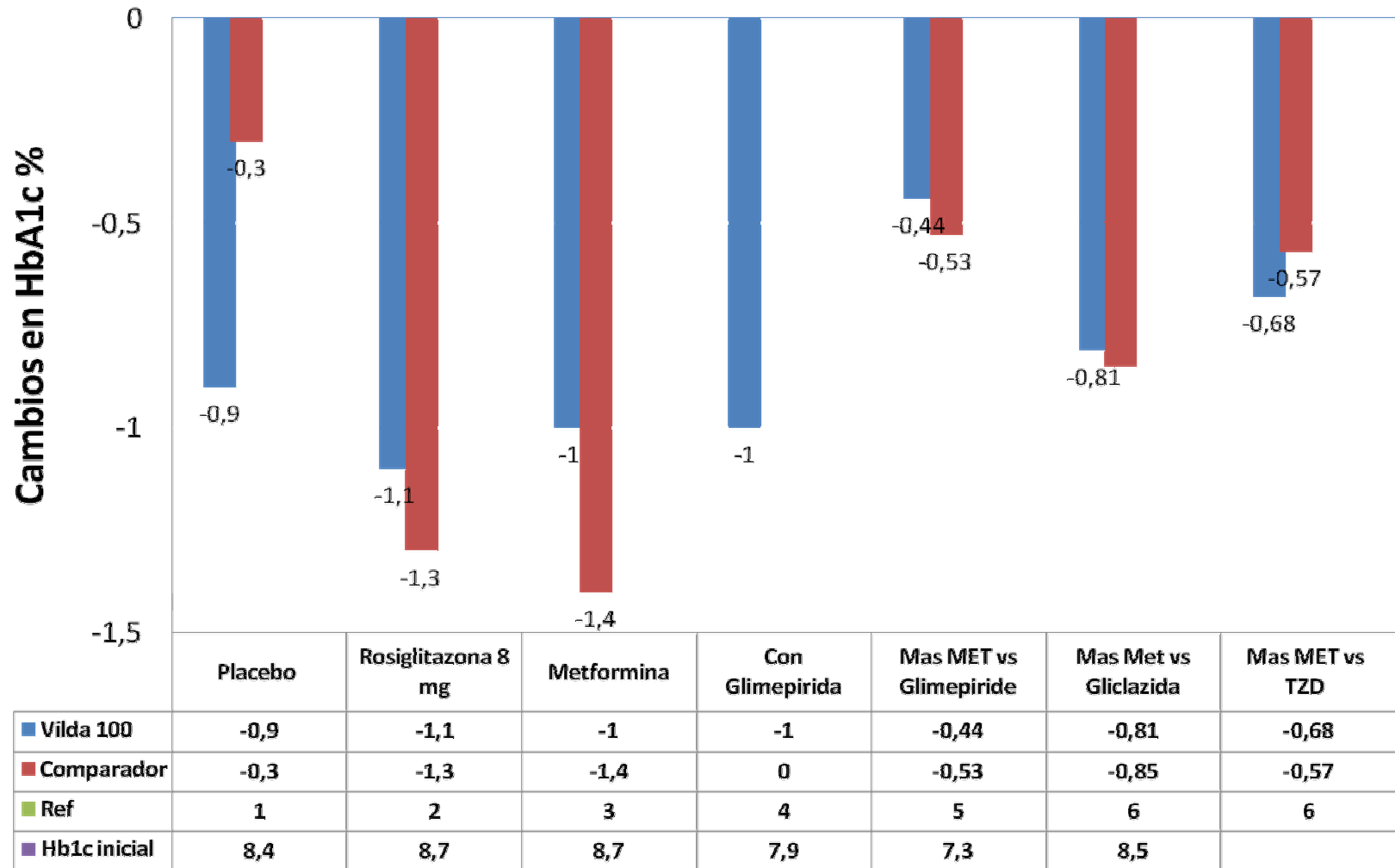
2) Charbonnel B. Diabetes Care. 2006;29:2632-7.

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

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

5) Visboll T. Diabetes Obes Metab 2010; 12: 167.

# Vildagliptina

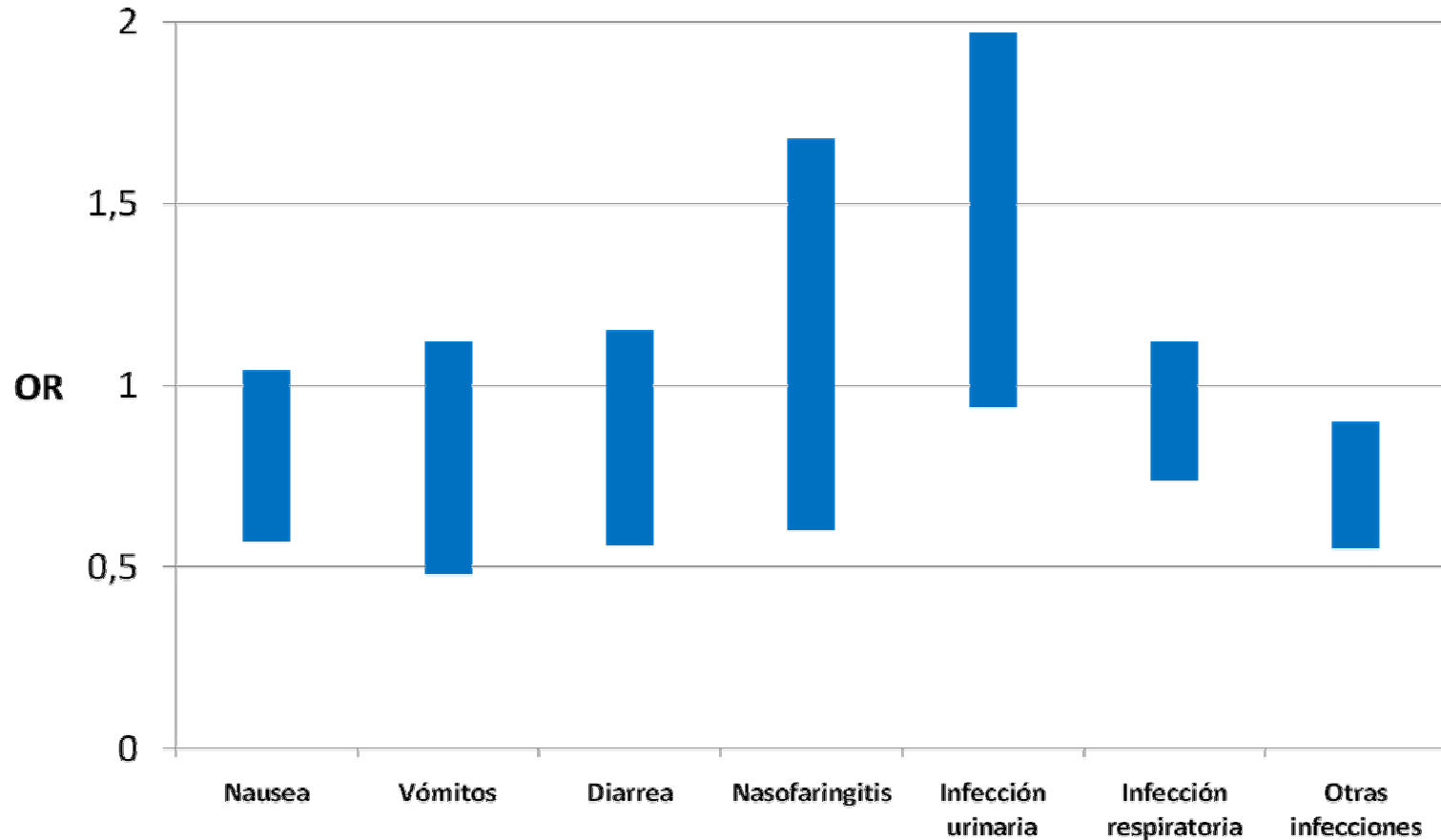


- 1) Sherbaum WA. Diabetes Obesity Metab 2008; 10: 1.114
- 2) Rosentock J. Diabetes Care 2007; 30:217.
- 3) Schweizer A. Diabetic Medicine 2007; 24: 955.
- 4) Kikuchi. Diabetes Res Clin Prac 2010, may.

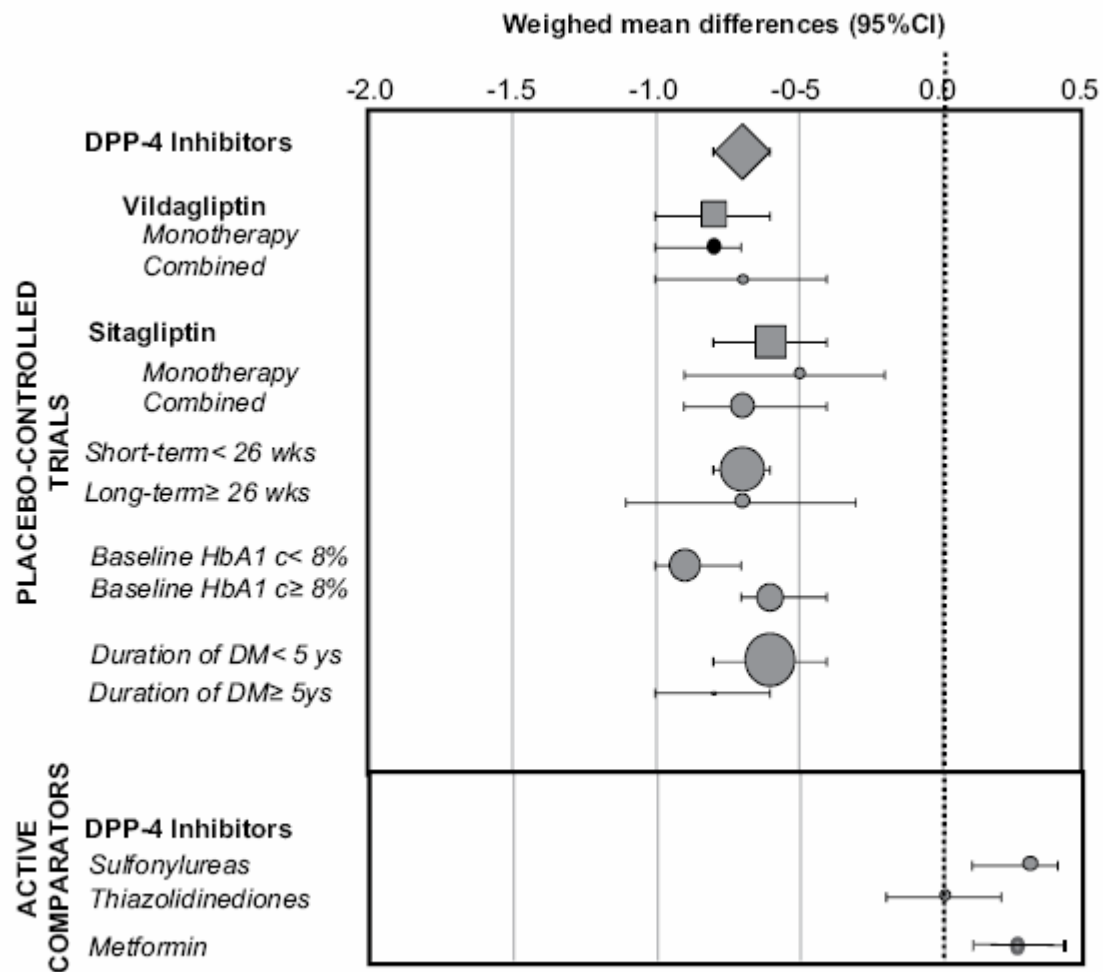
- 5) Ferrarinni E. Diabetes Obes Metab 2009; 11: 1
- 6) Filozof. Diabet Med 2010; 27: 318.
- 7) Blonde L. Diabetes Obes Metab 2009; 11: 978.



# Efectos secundarios de DPP4 (Sitagliptina/Vildagliptina)



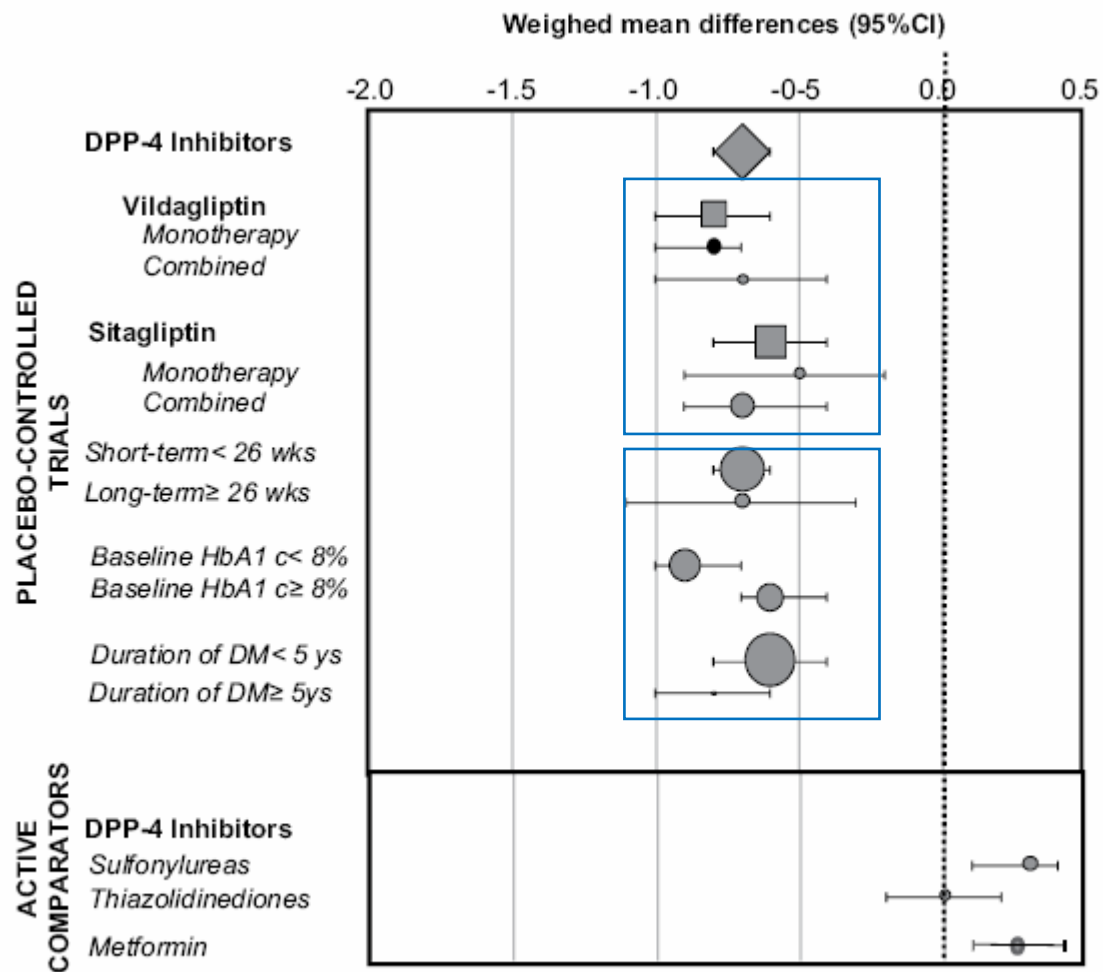
Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in Type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials  
Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Manucci E.



**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.

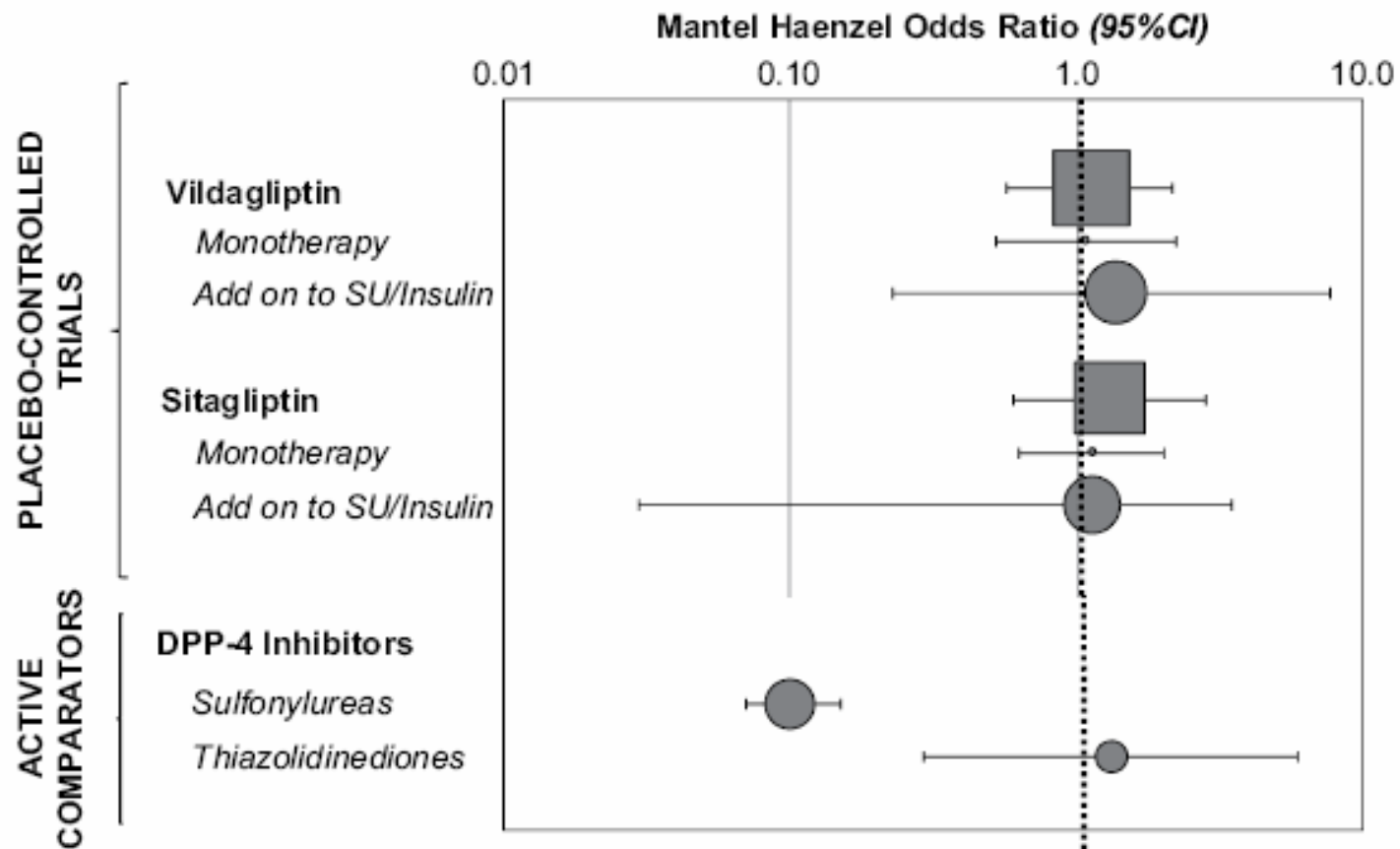


Figure 3 Mantel–Haenszel odds ratio (with 95% CI) for any hypoglycemia (logarithmic scale).

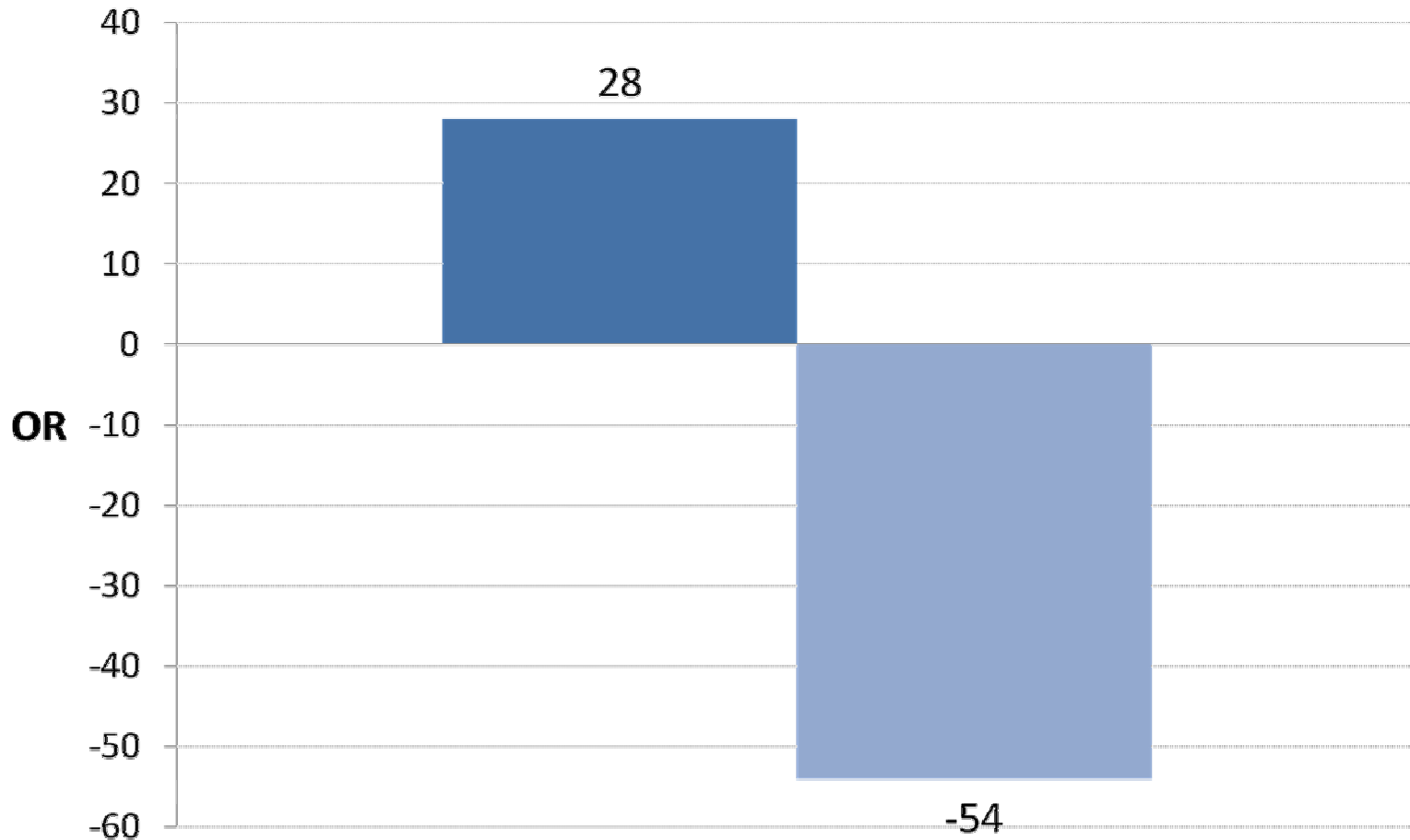
## Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials

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

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

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 (3º 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)	

# 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.

# DDP-4: Puntos a reseñar

- Estimulan la secreción de insulina de manera glucosa-dependiente
- No causan hipoglucemia
- Reducen la secreción de glucagón de la DM2
- Disminuyen la glucemia basal y postprandial
- Tienen efecto neutro sobre el peso
- Son bien tolerados

**Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)**

Thornberry NA, Gallwitz B

[Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2009; 23: 479-486](#)

# 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. **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.](#)

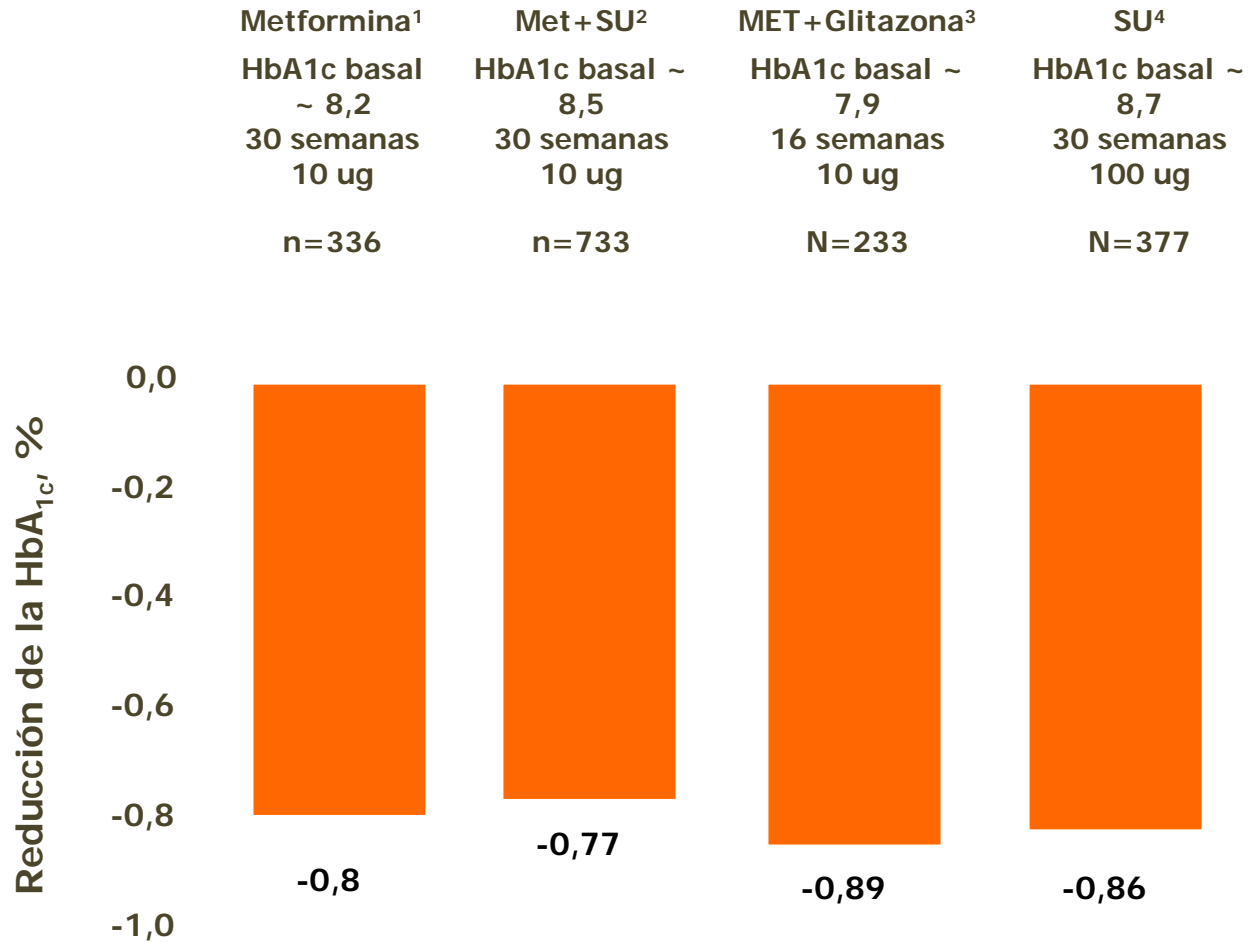


# Aplicación clínica de las terapias basadas en incretinas

## Resumen de los efectos clínicos

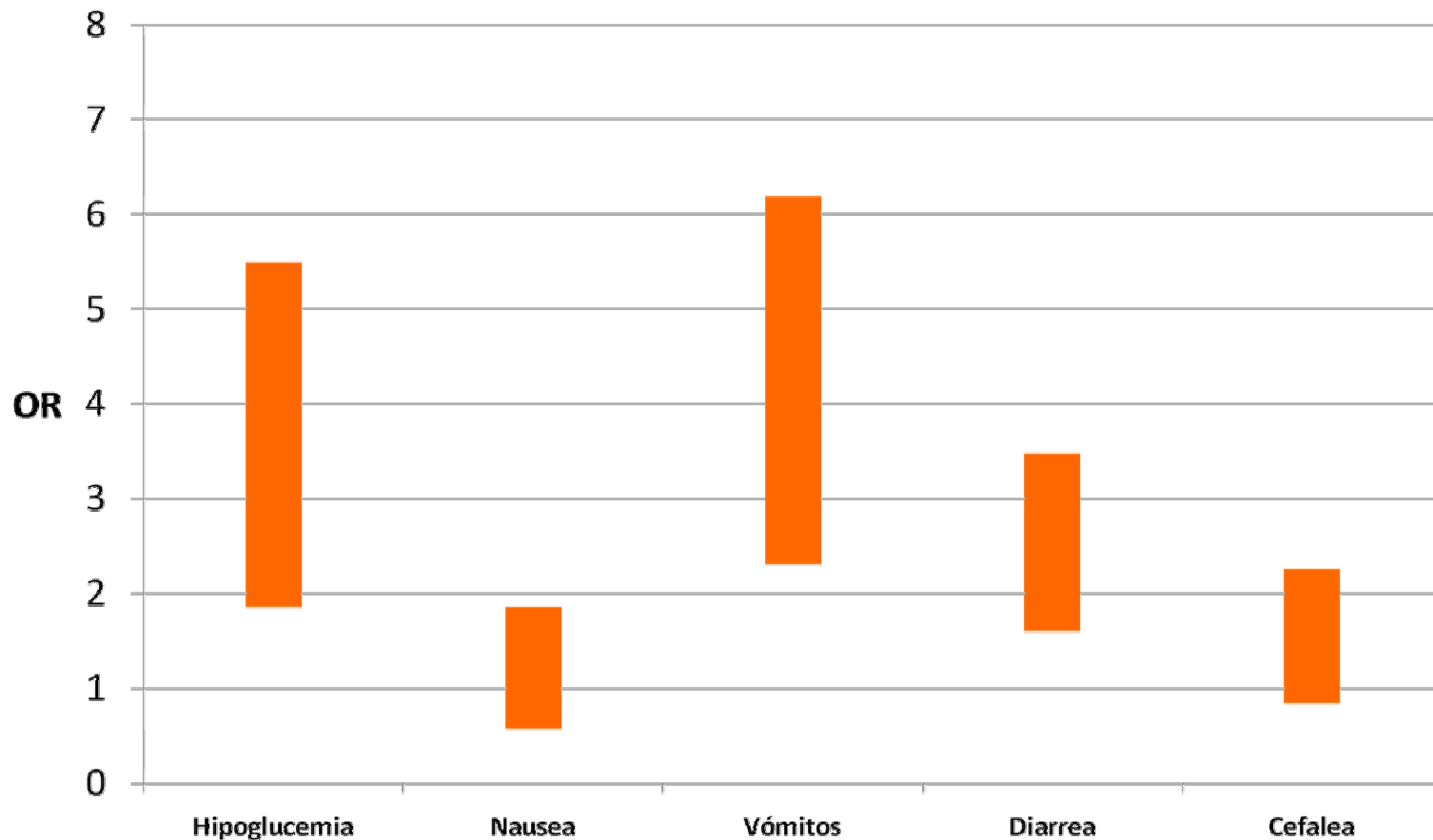
	<b>Inhibidores DPP4 (Sit, Vild, Sax, Alo)</b>	<b>Análogos GLP-1 (Exe, Lira)</b>
<b>Reducción</b>	0,5-1 %	0,6-1.5%
<b>Peso</b>	Neutro	Reducción sostenida
<b>Efectos gastrointestinales</b>	No significativos	Frecuentes, especialmente al inicio
<b>Administración</b>	Oral	Subcutánea
<b>Hipoglucemia</b>	Baja frecuencia	Baja frecuencia
<b>Otros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora la secreción de insulina inducida por la comida</li> <li>• Uso en insuficiencia renal con dosis ajustada</li> </ul>	<p>Múltiples mecanismos de acción</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor secreción insulina</li> <li>• Menor de glucagón</li> <li>• Reducción ingesta</li> <li>• Reducción vaciamiento gástrico</li> <li>• Pérdida de peso</li> </ul>

# Exenatide



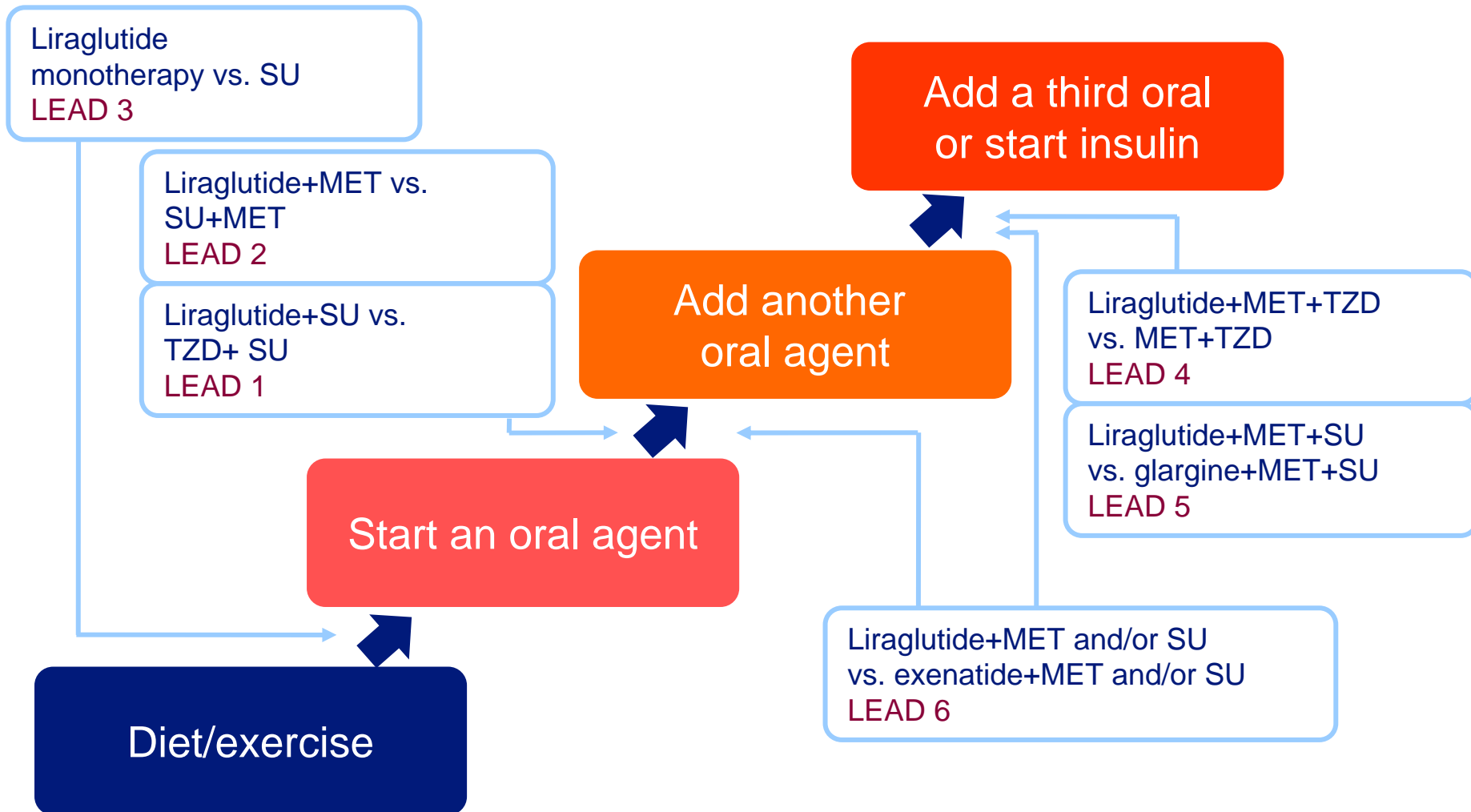
- 1) De Fronzo. Diabetes Care 2005; 28; 1092.
- 2) Kendall. Diabetes Care 2005; 28; 1083.
- 3) Zinman. Ann Inter Med 2007; 146: 477.
- 4) Buse. Diabetes Care 2004; 27: 2628.

# Exenatide: efectos adversos



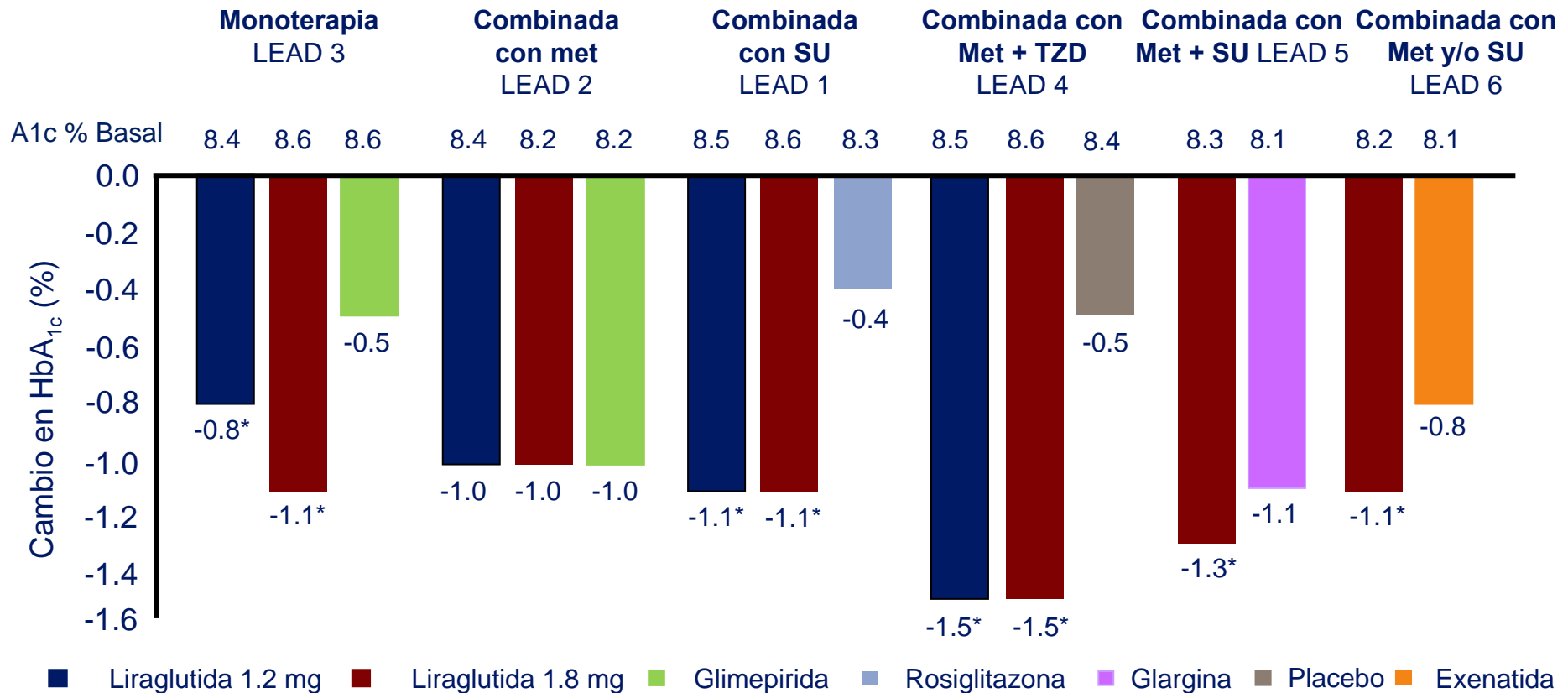
Norris SL. Exenatide efficacy and safety: a systematic review.  
Diabetic Medicine 2009; 26: 837

# LEAD covers the continuum of T2D care, compared with standard treatments



LEAD: Liraglutide Effect and Action in Diabetes. All studies 26 weeks' duration (LEAD 3=52 weeks); all RCT; all with double dummy except LEAD 5 vs. glargine. Studies NN2211-1436, -1572, -1573 and -1697 presented as Marre *et al. Diabetes* 2008;57(Suppl. 1): A4 (LEAD 1); Nauck *et al. Diabetes Care*; accepted for publication 2008 (LEAD 2); Garber *et al. Lancet* 2008; online early publication 25 Sept 2008 (LEAD 3); Russell-Jones *et al. Diabetes* 2008;57(Suppl. 1):A159 (LEAD 5); Blonde *et al. Can J Diabetes* 2008;32(Suppl):A107 (LEAD 6).

# Programa LEAD: reducciones en la HbA<sub>1c</sub> con liraglutida



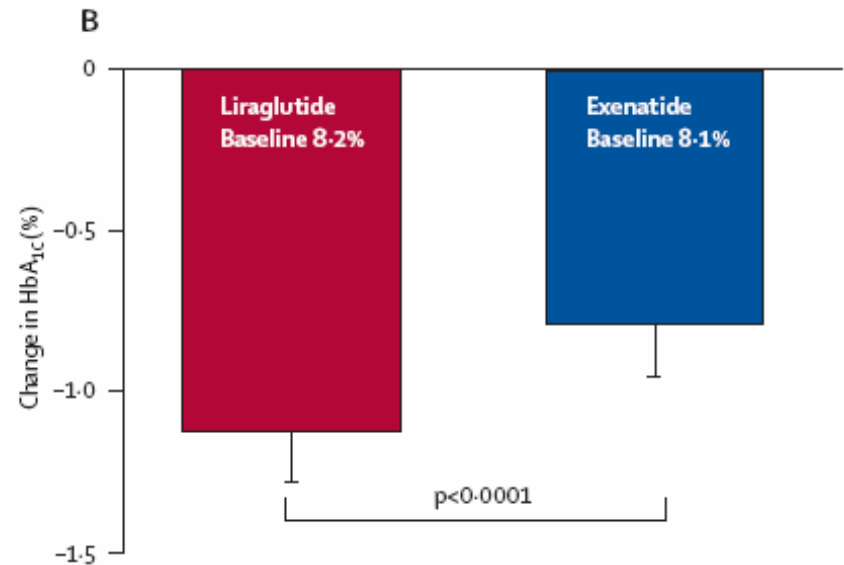
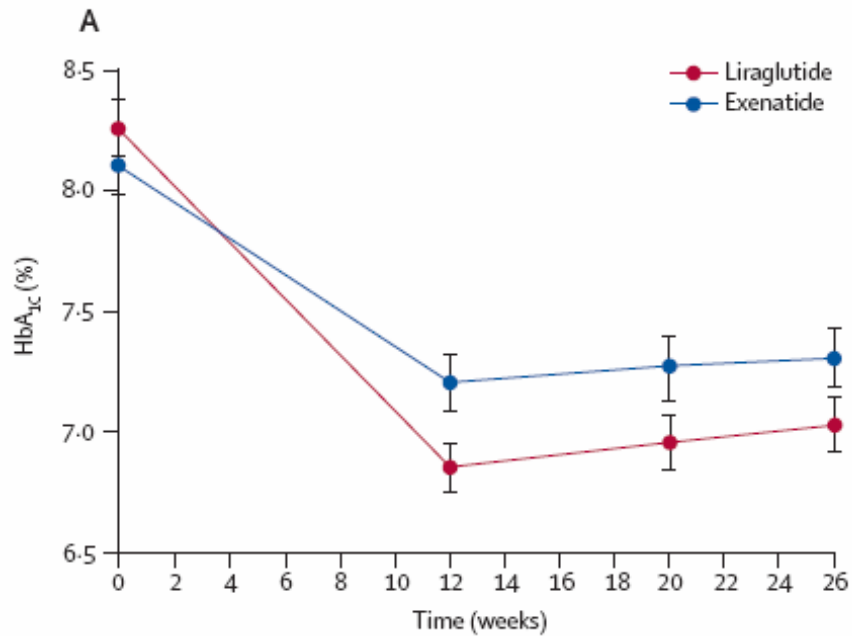
Significativo \*vs. comparador

Marre *et al. Diabetic Medicine* 2009 (LEAD 1); Nauck *et al. Diabetes Care*, published online 10.23 37/dc08-1355 (LEAD 2); Garber *et al. The Lancet*, early online publication, 25 Sept 2008 (LEAD 3); Zinman *et al. Diabetes Care* 2009 (LEAD 4); Russell-Jones *et al. Diabetes* 2008;57(Suppl. 1):A159 (LEAD 5); Blonde *et al. Can J Diabetes* 2008;32(Suppl): A107 (LEAD 6).

# Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)

Published Online  
June 8, 2009  
DOI:10.1016/S0140-6736(09)60659-0

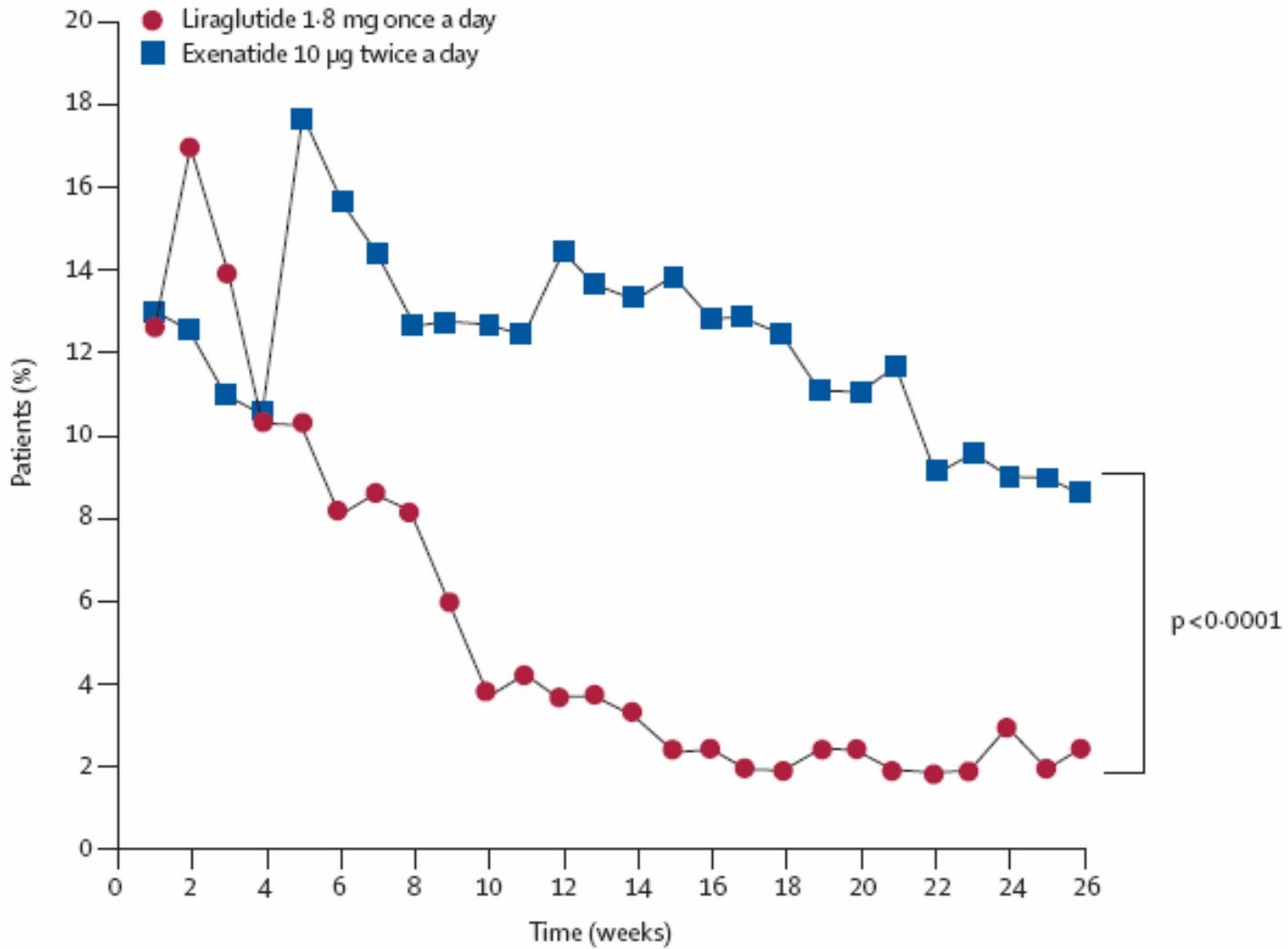
John B Buse, Julio Rosenstock, Giorgio Sesti, Wolfgang E Schmidt, Eduard Montanya, Jason H Brett, Marcin Zychma, Lawrence Blonde, for the LEAD-6 Study Group\*



# Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)

Published Online  
June 8, 2009  
DOI:10.1016/S0140-6736(09)60659-0

John B Buse, Julio Rosenstock, Giorgio Sesti, Wolfgang E Schmidt, Eduard Montanya, Jason H Brett, Marcin Zychma, Lawrence Blonde, for the LEAD-6 Study Group\*



## Exenatide y Agonistas GLP-1 de larga acción: Similitudes y diferencias

Propiedades	Exenatide	Agonistas GLP1 larga acción: Liraglutide Exenatide semanal
Secreción de insulina y glucagón dependiente	SI	SI
Enlentecido vaciamiento gástrico	SI	Poco o nada
Peso	Pérdida	Pérdida
HbA1c	1%	1.5%
Descenso en glucosa basal	Modesto	Bueno
Descenso en glucosa postprandial	Bueno	Modesto
Efectos cardiovasculares	Mejora (si pérdida de peso)	Mejoría
Efectos secundarios frecuentes	Náusea	Menos frecuente
Pancreatitis	Rara	Rara
Dosificación	2/día	1/día-semana
Carcinoma medular en roedores	Baja o pequeña señal	Señal



# Resumen de incretinas en las Guías

## INHIBIDORES DPP4



-



2º escalón



3 er escalón o en situaciones especiales (riesgo hipoglucemia)



Monoterapia  
Doble  
Triple

## AGONISTAS GLP-1

+ MET “menos validada” (EXE)

-

3 er escalón o en situaciones especiales (obesidad IMC > 35) (EXE)

Monoterapia  
Doble  
Triple

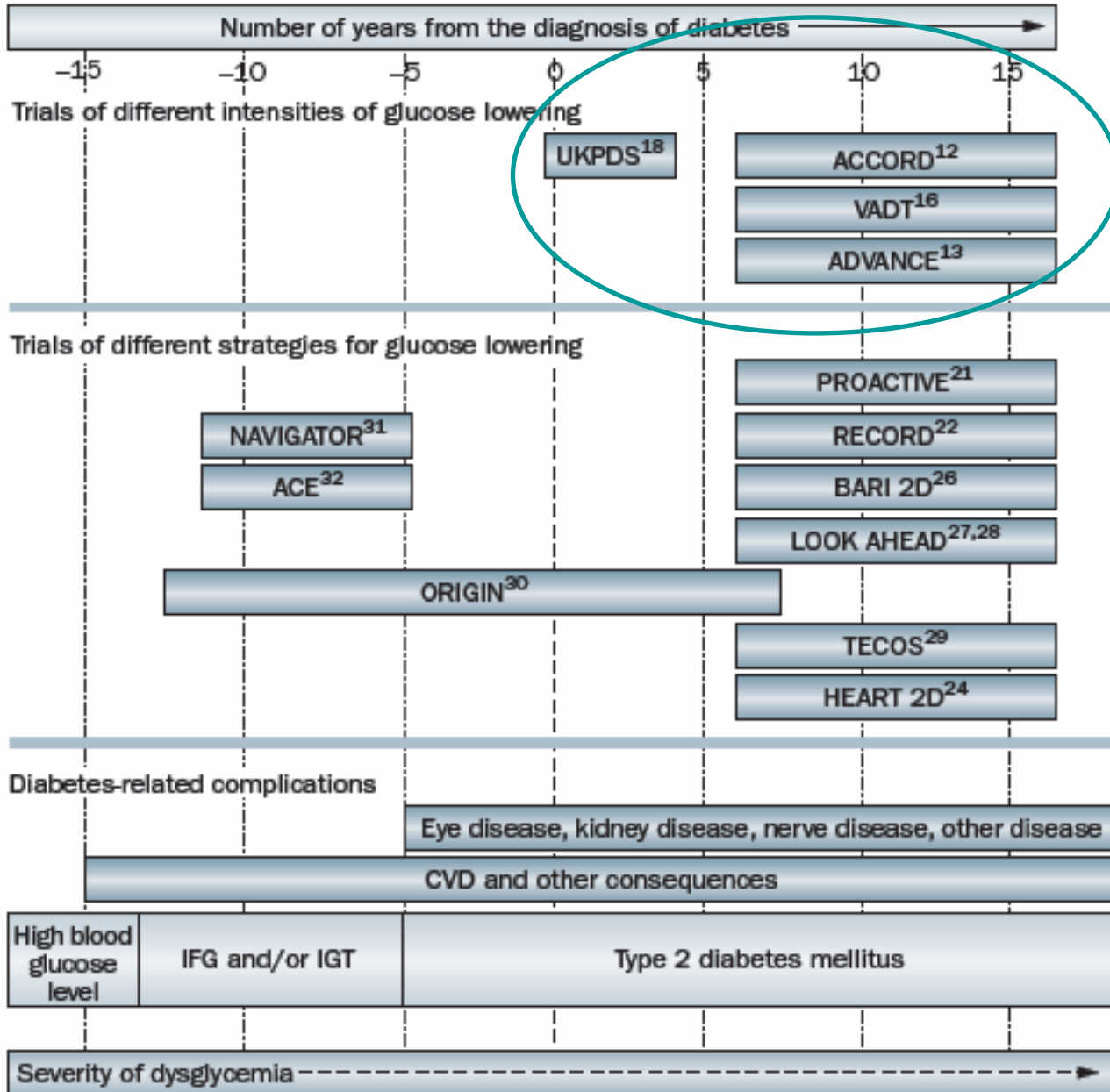
**American Association of Clinical Endocrinologists/ American College  
of Endocrinology**

**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)

# Ensayos de control glucémico en la DM2



# Ensayos de control Glucémico

	ADVANCE	ACCORD	VADT	UKPDS	UKPDS Obesos
Año	2008	2008	2009	1998	1998
Edad	66	62	60	53	53
Seguimient	5	3.5	5.6	10	10
Duración	8	10	11.5	0	0
ECV	32%	35%	40%	0	0
HbA1c	7.5	8.3	9.4	7.1	7.2
HbA1c final intervención	6.5	6.4	6.9	7	7

Montori VM, Fernández-Balsells M. Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Time for an Evidence-Based About-Face?.

**Ann Intern Med. 2009;150:803-808.**

# Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Time for an Evidence-Based About-Face?

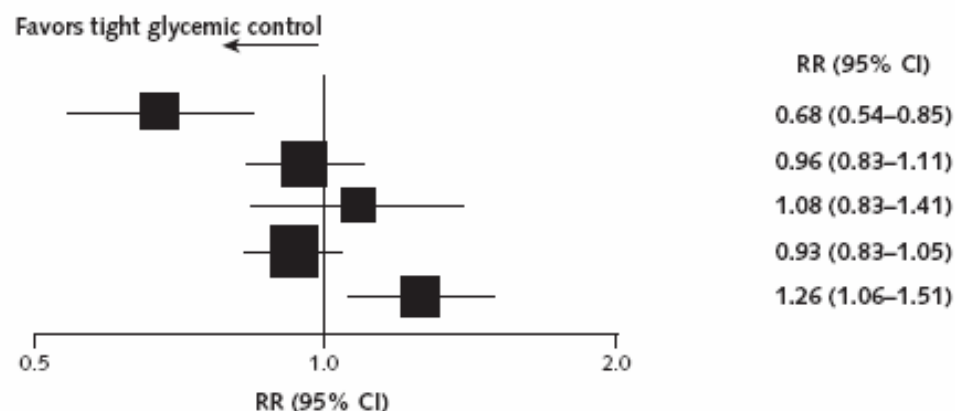
Victor M. Montori, MD, MSc, and Mercè Fernández-Balsells, MD

*Ann Intern Med.* 2009;150:803-808.

## A. Macrovascular Complications

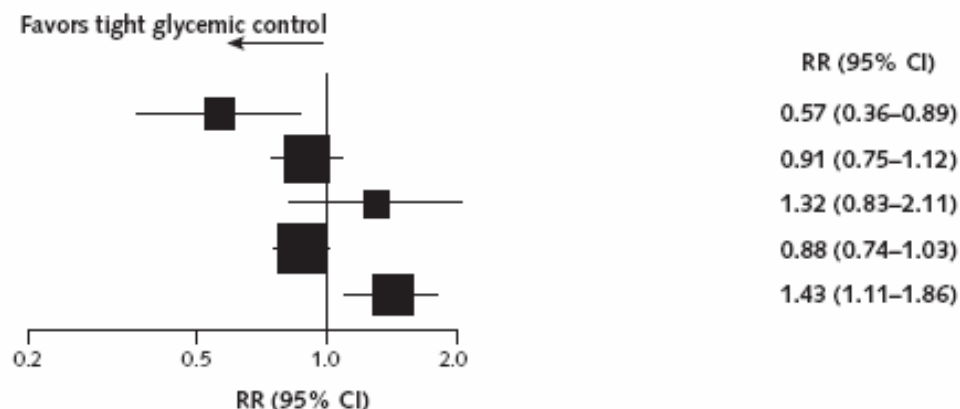
### All-Cause Mortality

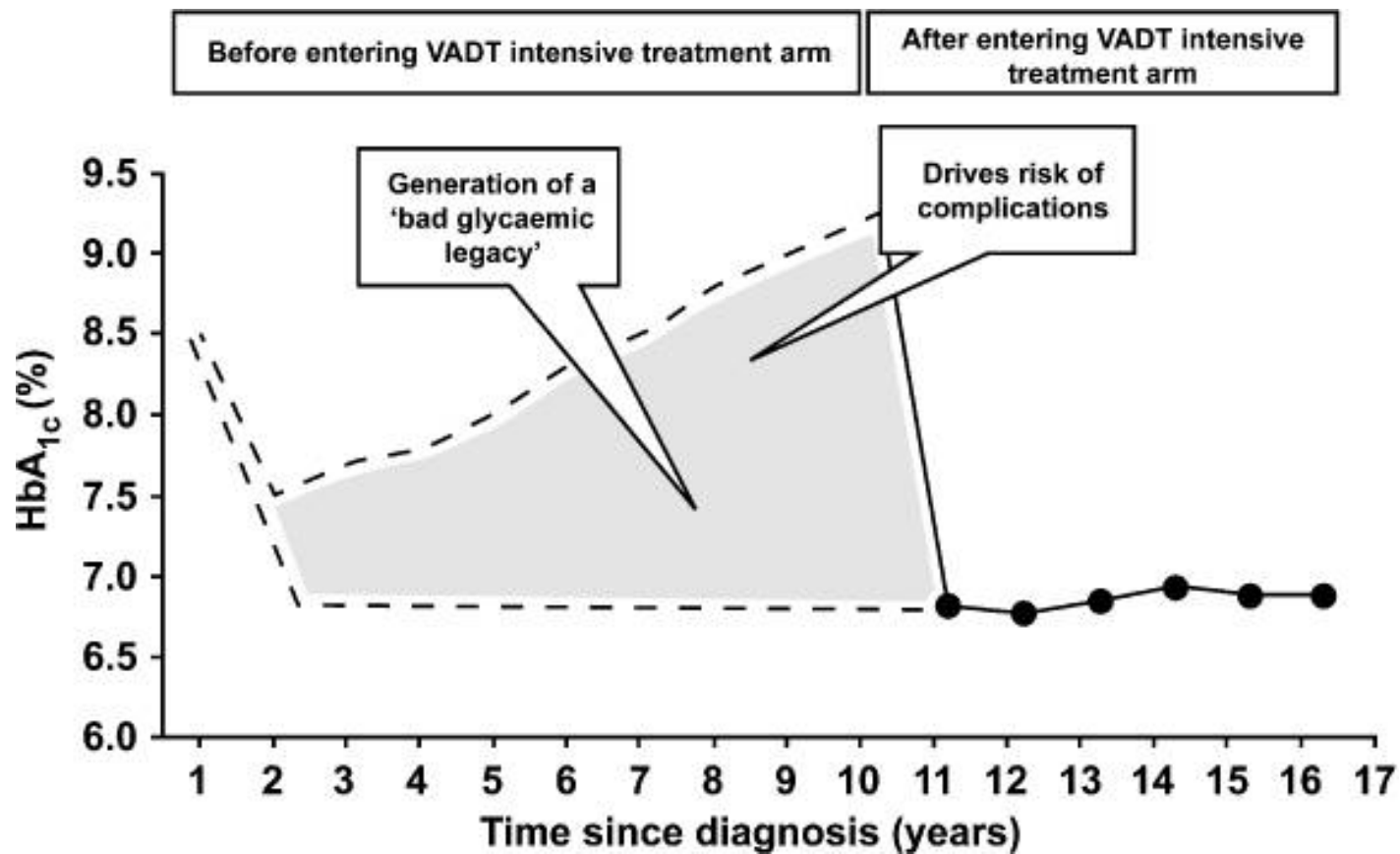
Study	IGC, n/n	CGC, n/n
UKPDS(c), 1998 (3)	190/1293	89/411
UKPDS(a), 1998 (4)	489/2729	213/1138
VADT, 2009 (2)	102/892	95/899
ADVANCE, 2008 (1)	498/5571	533/5569
ACCORD, 2008 (5)	257/5128	203/5123



### Cardiovascular Mortality

Study	IGC, n/n	CGC, n/n
UKPDS(b), 1998 (3)	25/342	53/411
UKPDS(a), 1998 (4)	276/2729	126/1138
VADT, 2009 (2)	40/892	33/899
ADVANCE, 2008 (1)	253/5571	289/5569
ACCORD, 2008 (5)	135/5128	94/5123





Del Prato SD, LaSalle J, Matthaai S, Bailey CJ.

Global Partnership for Effective Diabetes Management. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management.

Int J Clin Pract. 2010 Feb;64(3):295-304.

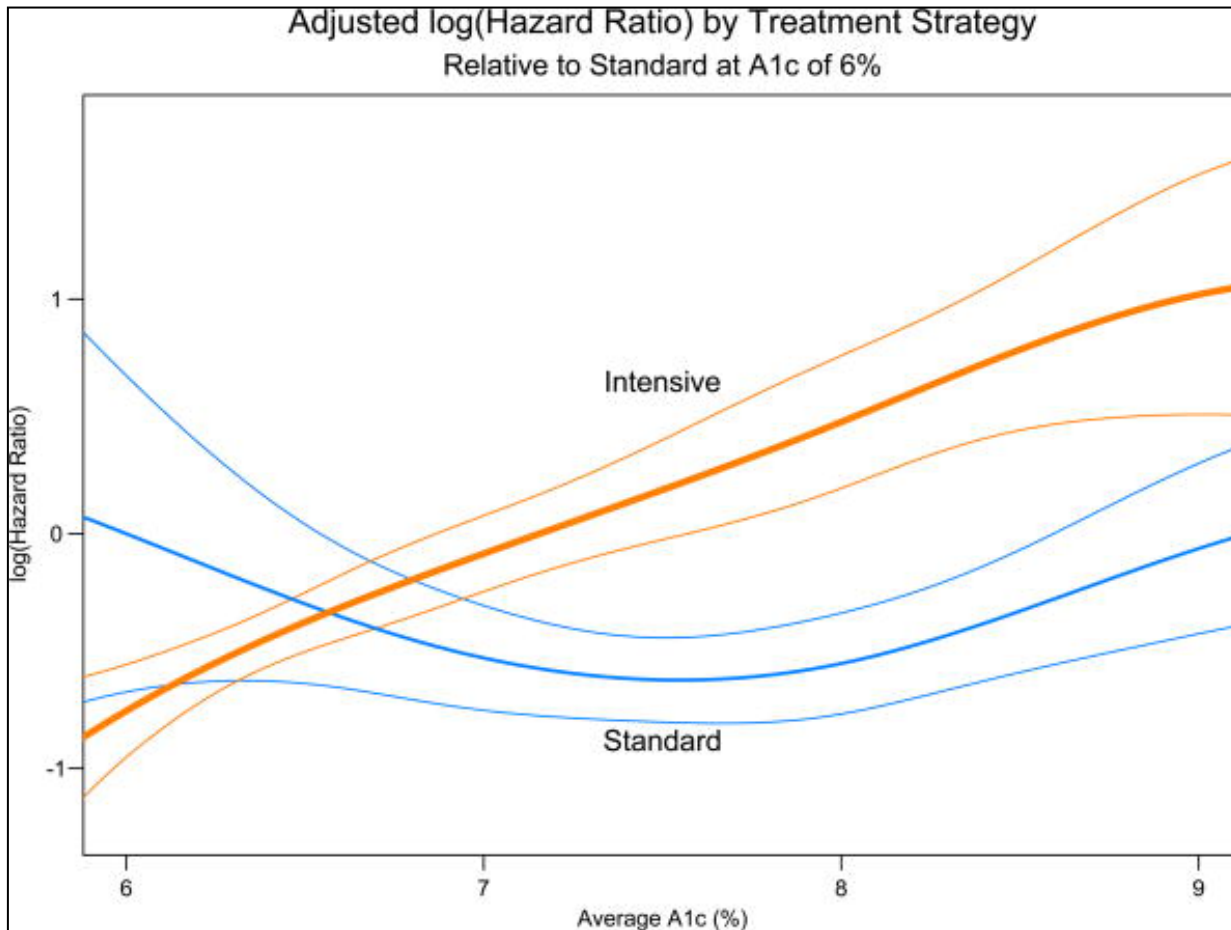


Figure 1 . Spline curves displaying the risk of all-cause mortality with the two treatment strategies over the range of average A1C from 6.0 to 9.0%.

**Epidemiologic Relationships Between A1C and All-Cause Mortality During a Median 3.4-Year Follow-up of Glycemic Treatment in the ACCORD Trial.**

Diabetes Care. 33(5):983-990, May 2010.  
DOI: 10.2337/dc09-1278

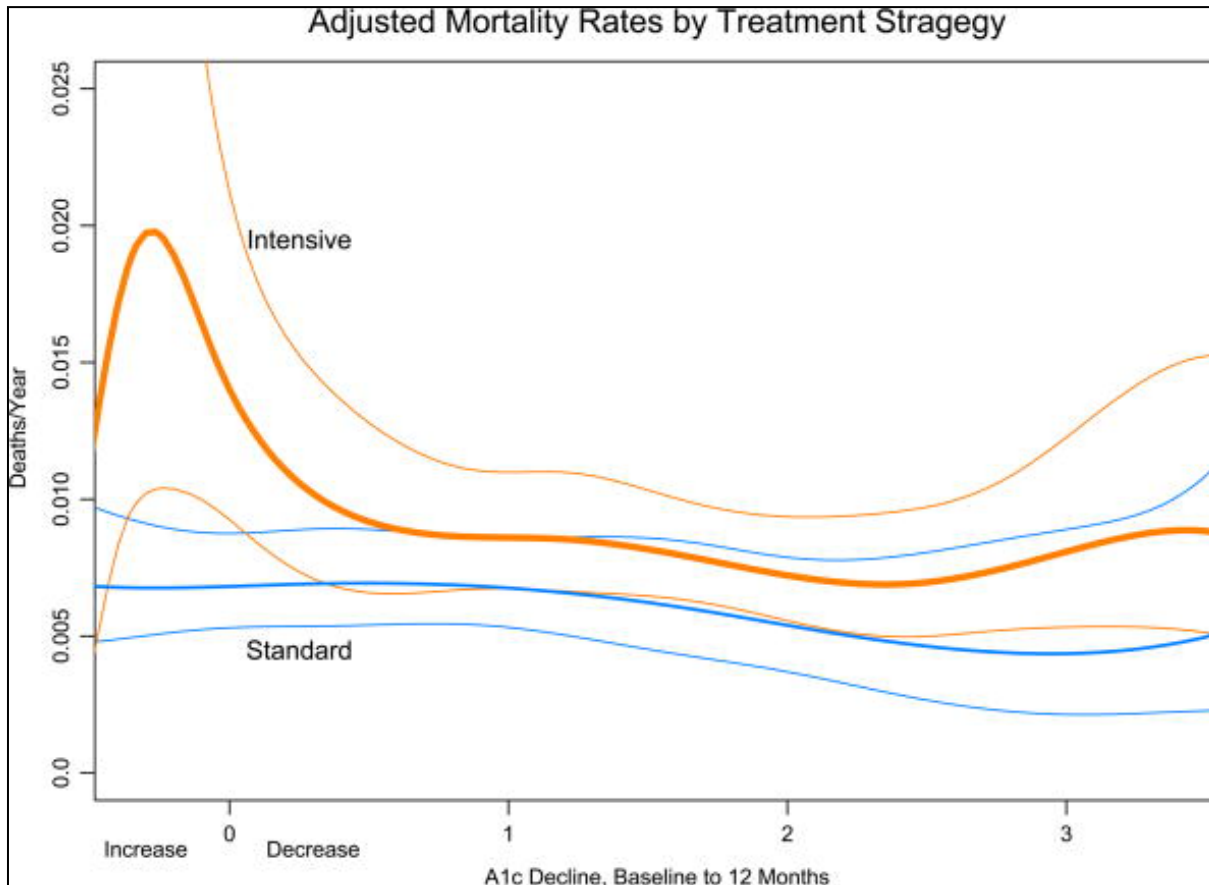


Figure 2 . Curves displaying all-cause mortality rates by treatment for the whole period of follow-up, over a range of decreases in A1C from baseline in the 1st year of treatment ;as a percentage of A1C

**Epidemiologic Relationships Between A1C and All-Cause Mortality During a Median 3.4-Year Follow-up of Glycemic Treatment in the ACCORD Trial.**

Diabetes Care. 33(5):983-990, May 2010.  
DOI: 10.2337/dc09-1278



## Conclusiones

1. Demora mas de 1-2 años entre reducción de HbA1c y la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo sugiere que hay factores distintos a la HbA1c.
2. La medida glucémica mas fuertemente relacionada con la mortalidad fue la HbA1c media en el estudio (1% incremento del 20%).
3. Ultima HbA1c se relaciona con la mortalidad (1% incrementa 14% mortalidad) y descenso en primer año (1% menor descende la mortalidad 15%)
4. La mortalidad en el grupo intensivo es mayor con HbA1c > 7% (objetivo no logrado)

**Epidemiologic Relationships Between A1C and All-Cause Mortality During a Median 3.4-Year Follow-up of Glycemic Treatment in the ACCORD Trial.**

Diabetes Care. 33(5):983-990, May 2010.  
DOI: 10.2337/dc09-1278

# Individualización del tratamiento en la DM2

- 1. Duración de la DM**
- 2. Estadio de la enfermedad**
- 3. Expectativa de vida**
- 4. Riesgo de hipoglucemia**
- 5. Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular**

Del Prato SD, LaSalle J, Matthaei S, Bailey CJ.

Global Partnership for Effective Diabetes Management. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management.

Int J Clin Pract. 2010 Feb;64(3):295-304.

# Individualización del tratamiento en la DM2: escenarios clínicos

- **Diagnóstico reciente sin complicaciones**
  - **Obesos**
  - **No obesos**
- **Historia de control inadecuado**
  - **Sin complicaciones**
  - **Enfermedad cardiovascular**
- **Individuos con riesgo de hipoglucemia**

# Individualizando los 10 pasos para conseguir mejores objetivos en la DM2 en función del tipo de paciente

1. Considerar cuando es apropiada una HbA1C de 6.5-7%
2. Monitorizar cada 3 meses
3. Evaluar y tratar todos los factores de riesgo
4. Referir a unidad especializada
5. Evaluar disfunción de célula beta e insulinoresistencia

# Individualizando los 10 pasos para conseguir mejores objetivos en la DM2 en función del tipo de paciente

6. Conseguir una HbA1c en 6 meses
7. Tras 3 meses usar tratamiento combinado
8. Considerar iniciar con insulina si HbA1c > 9%
9. Usar hipoglucemiantes con acciones complementarias
10. Tratamiento y aproximación multidisciplinaria con educación y autocuidados

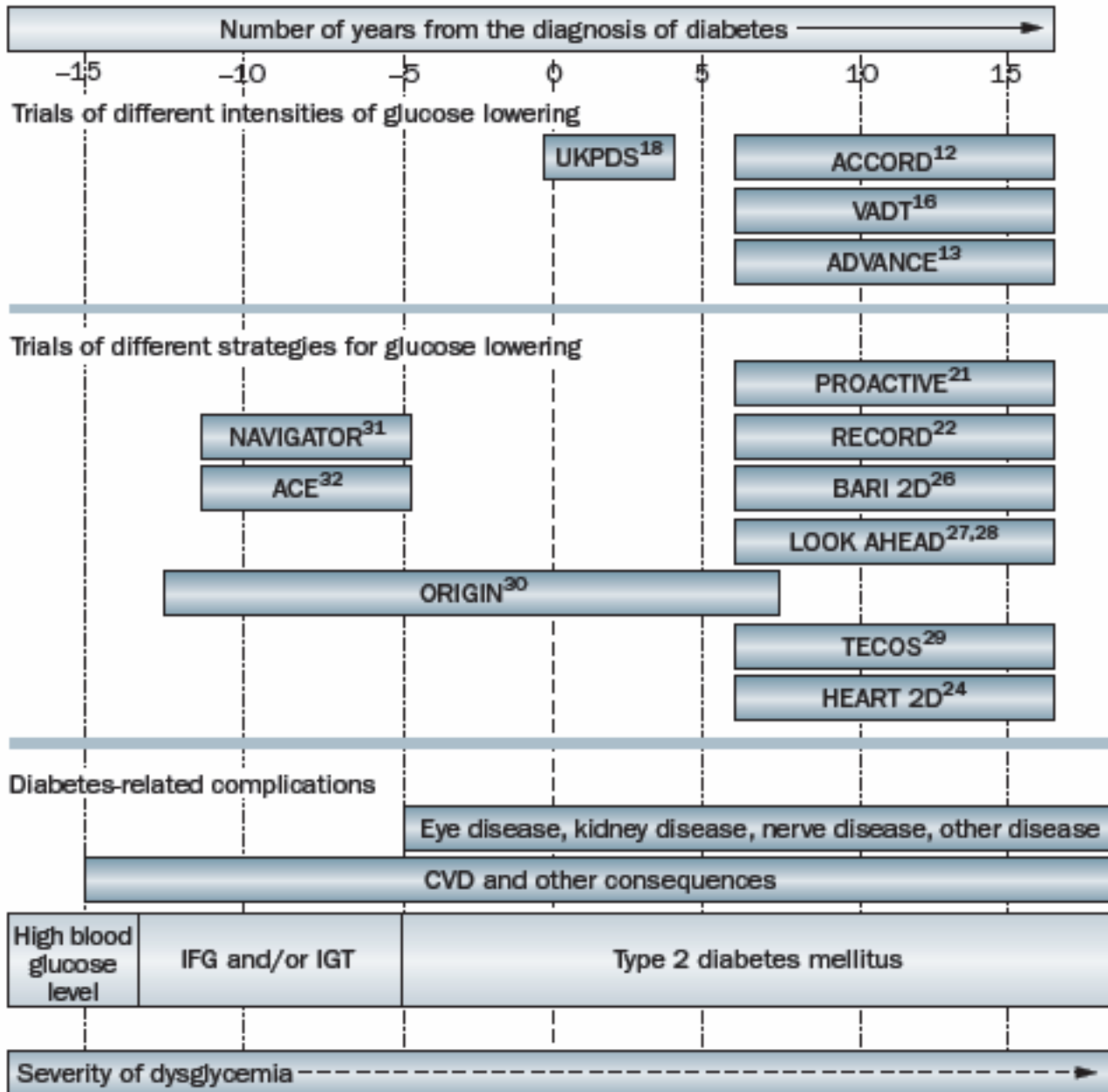
# Tratamiento hipoglucemiante

Individualizar el tratamiento basándose en la:

1. Edad
2. Tiempo de evolución
3. Características del paciente
4. Comorbilidad
5. Objetivos terapéuticos
6. Probabilidad de beneficio
7. Sencillez
8. Potenciales efectos adversos
9. Costos

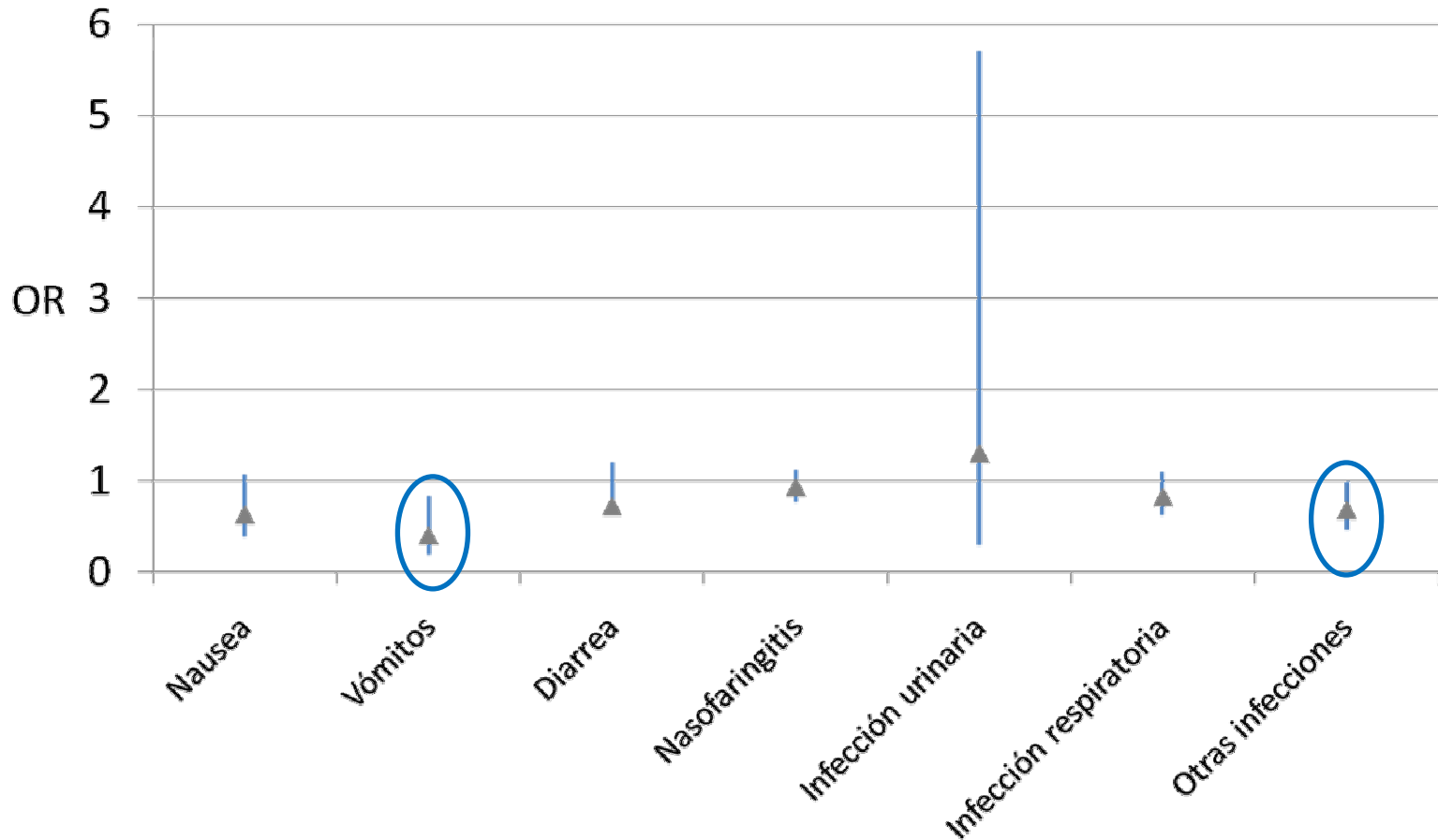


# Ensayos de control glucémico en la DM2





# 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.

# Aplicación clínica de las terapias basadas en incretinas

## Resumen de los efectos clínicos

	<b>Inhibidores DPP4 (Sit, Vild, Sax, Alo)</b>	<b>Análogos GLP-1 (Exe, Lira)</b>
<b>Reducción</b>	0,5-1 %	0,6-1.5%
<b>Peso</b>	Neutro	Reducción sostenida
<b>Efectos gastrointestinales</b>	No significativos	Frecuentes, especialmente al inicio
<b>Administración</b>	Oral	Subcutánea
<b>Hipoglucemia</b>	Baja frecuencia	Baja frecuencia
<b>Otros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora la secreción de insulina inducida por la comida</li> <li>• Uso en insuficiencia renal con dosis ajustada</li> </ul>	Múltiples mecanismos de acción <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor secreción insulina</li> <li>• Menor de glucagón</li> <li>• Reducción ingesta</li> <li>• Reducción vaciamiento gástrico</li> <li>• Pérdida de peso</li> </ul>

## Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Time for an Evidence-Based About-Face?

Victor M. Montori, MD, MSc, and Mercè Fernández-Balsells, MD

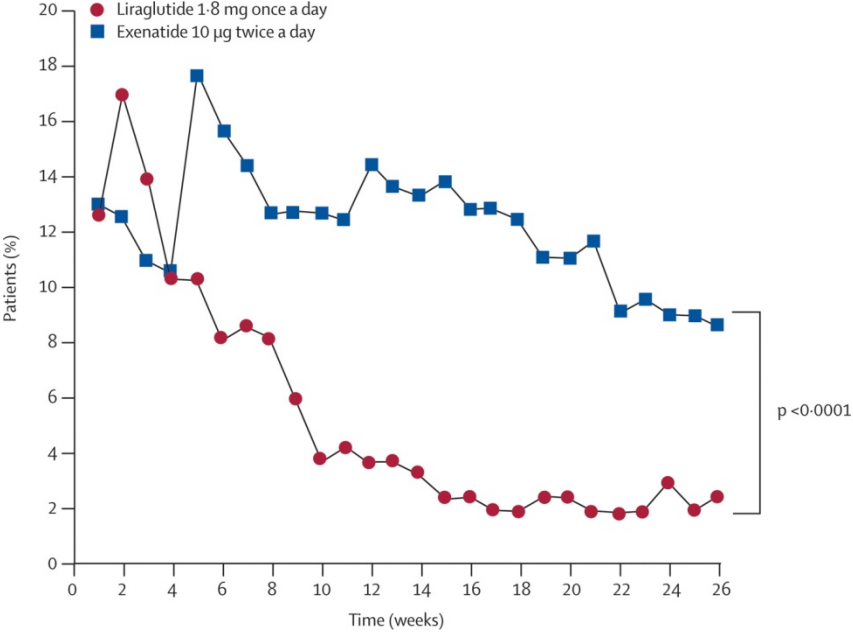
*Ann Intern Med.* 2009;150:803-808.

- HbA1c: es un objetivo individual
- Razonable para la mayoría mantener entre 7-7.5% (glucemia promedio=150-160 mg/dl)

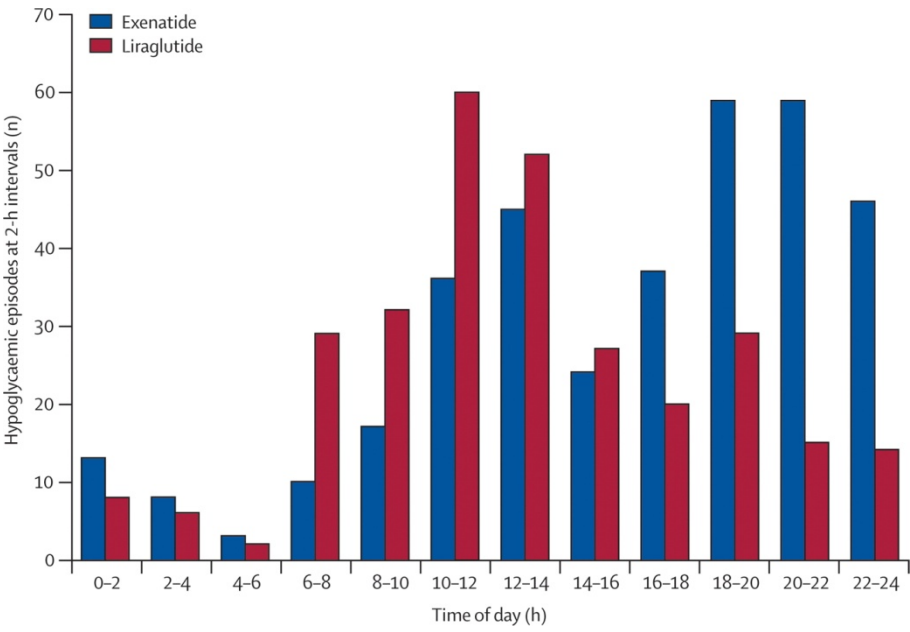
# Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)

Buse JB, et al for the LEAD-6 Study Group

Lancet 2009; 374: 39



**Proporcion de pacientes con nausea**



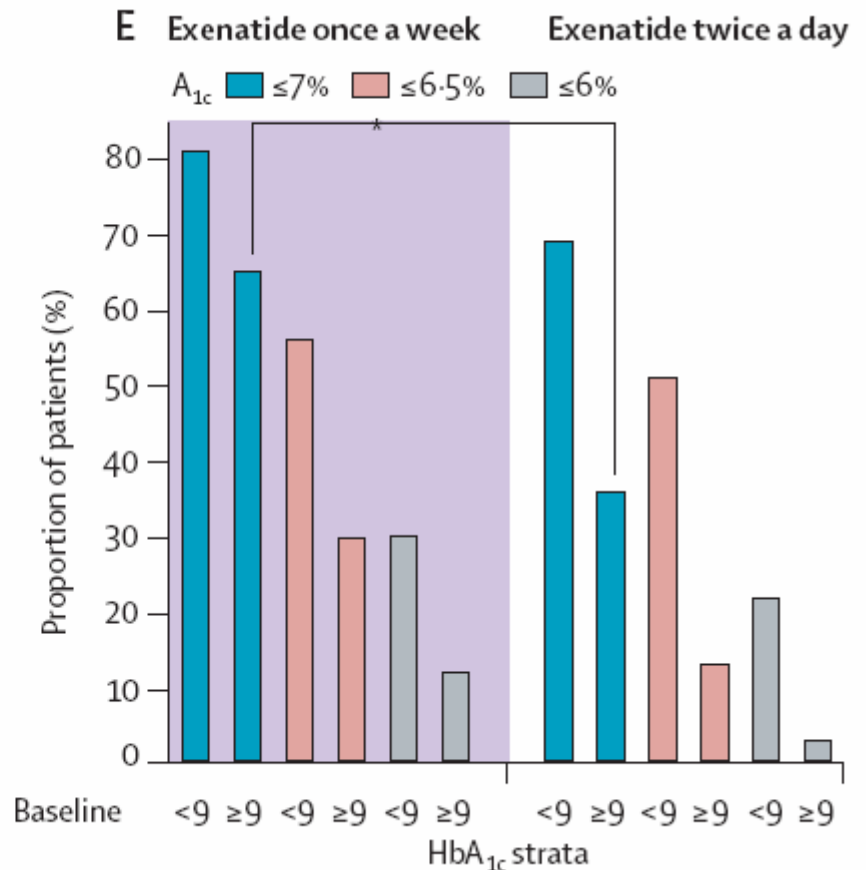
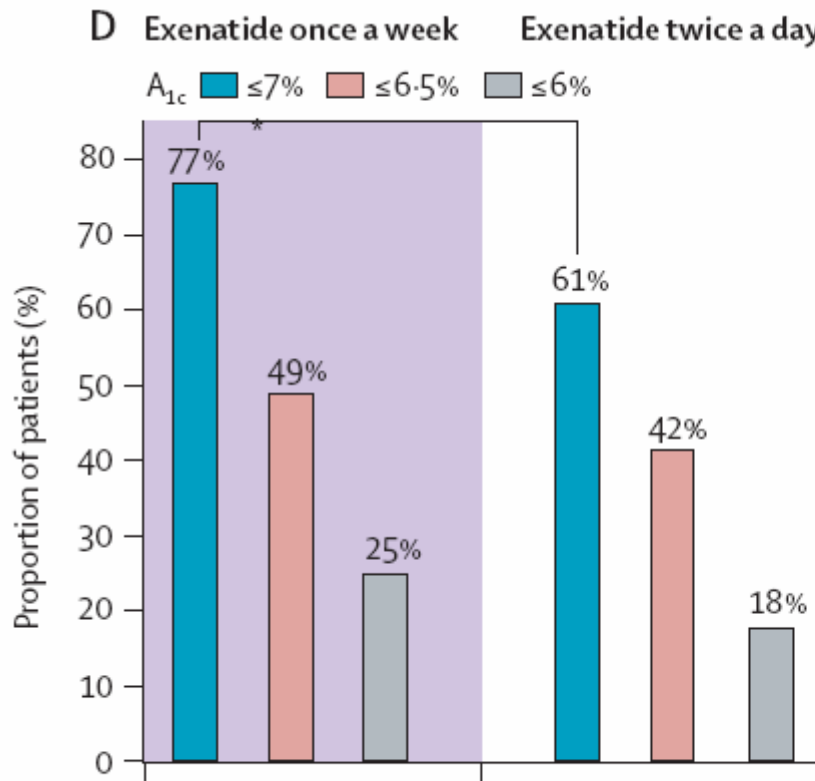
**Número de hipoglucemias menores**



# Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study

Lancet 2008; 372: 1240-50

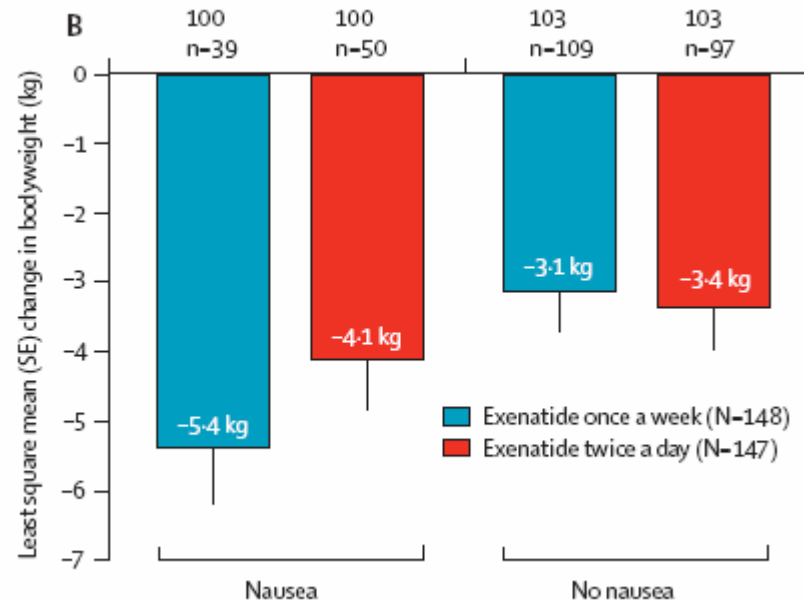
Daniel J Drucker, John B Buse, Kristin Taylor, David M Kendall, Michael Trautmann, Dongliang Zhuang, Lisa Porter, for the DURATION-1 Study Group





# Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study

Daniel J Drucker, John B Buse, Kristin Taylor, David M Kendall, Michael Trautmann, Dongliang Zhuang, Lisa Porter, for the DURATION-1 Study Group



# Conclusions

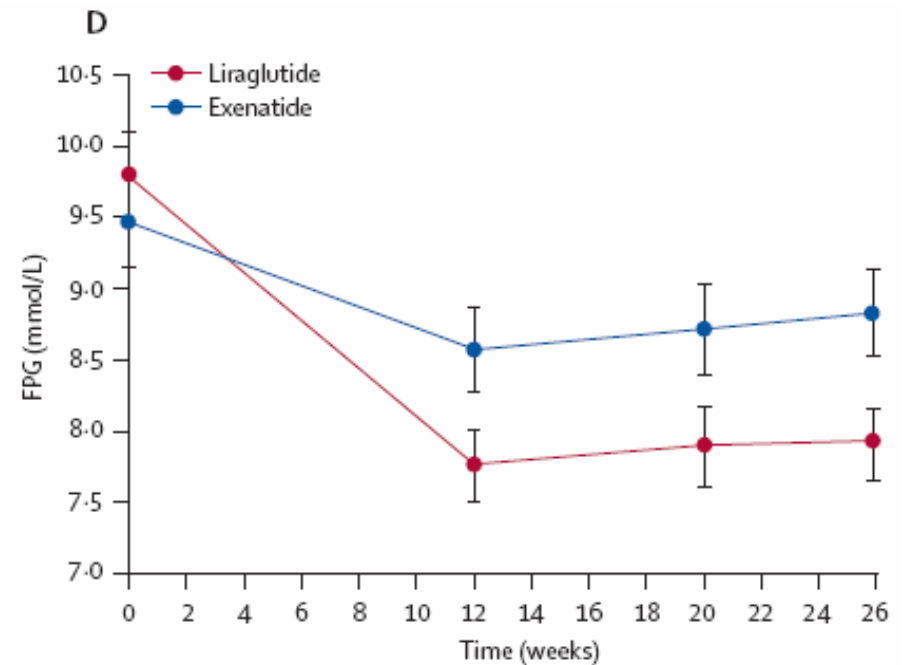
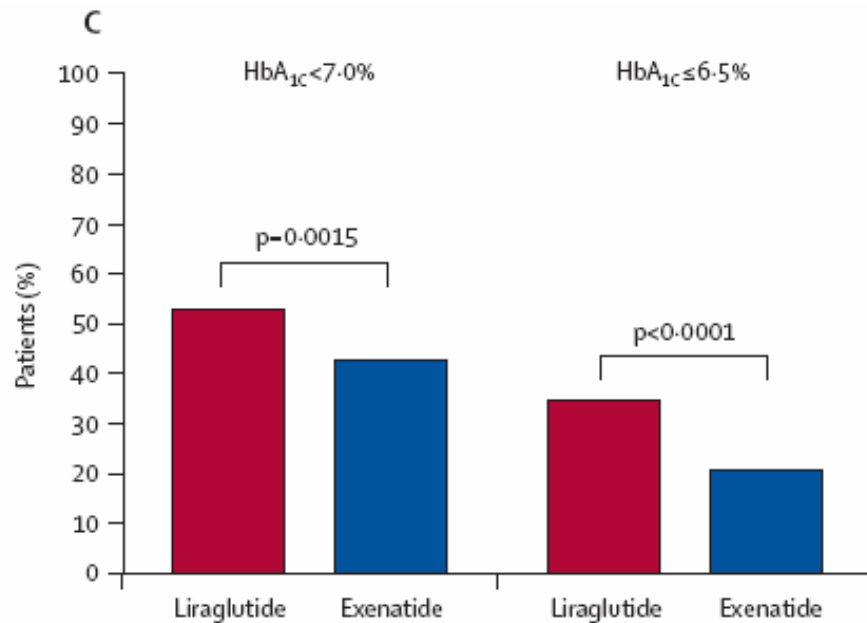
---

- GLP receptor agonists are a major step forward in the therapy of type 2 diabetes
- GLP receptor agonists provides multiple clinical benefits
  - Significant, sustained reductions in HbA<sub>1c</sub>, FPG, and PPG levels
  - Clinically meaningful and sustained reduction in body weight
  - Systolic blood pressure reduction
  - Significantly greater improvements in beta-cell function
  - Good safety and tolerability (low risk of hypoglycaemia, mild side effects)
- GLP-1 receptor agonist treatment is recommended by the ADA and EASD to be used in addition to metformin
- Long-term clinical endpoint studies are needed to further explore the promising potential of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes

# Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)

Published Online  
June 8, 2009  
DOI:10.1016/S0140-6736(09)60659-0

John B Buse, Julio Rosenstock, Giorgio Sesti, Wolfgang E Schmidt, Eduard Montanya, Jason H Brett, Marcin Zychma, Lawrence Blonde, for the LEAD-6 Study Group\*





# Agentes hipoglucemiantes en la DM2

Clase	Descenso HbA1c	Hipoglucemia	Peso	Factores Riesgo Vascular	Dosis/día	Comorbilidad Contraindicación
Metformina	1.5			Mínimo	2	Riñón, hígado
Insulina	1,5-2,5	↑	↑	TG	1-4	No
Sulfonilureas	1.5	↑	↑		1	No
Glitazonas	0.5-1		↑	Variable	1	No
Repaglinida	1-1.5	↑	↑		3	Insuficiencia cardíaca
Nateglinida	0.5-1	↑	↑		3	
Inb . glucosidasa	0.5-0.8			Mínimo	3	
Agonistas GLP-1	0.8			Mejoría	1-2	Riñon
Inhibidor DPP4	0.6-0.8				1	

Drucker DJ. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 Diabetes: Evaluation of the risk and benefits. Diabetes Care 2010; 33: 428.

# Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Time for an Evidence-Based About-Face?

Victor M. Montori, MD, MSc, and Mercè Fernández-Balsells, MD

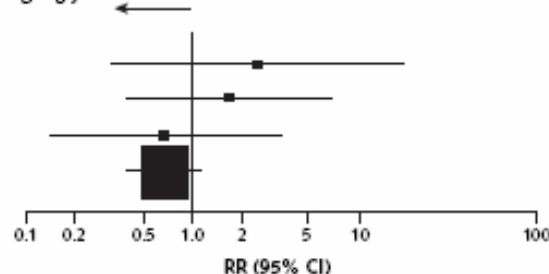
*Ann Intern Med.* 2009;150:803-808.

## B. Microvascular Complications

### Death due to Renal Causes\*/Need for Renal Replacement†

Study	IGC, n/n	CGC, n/n
UKPDS(b), 1998 (3)*†	2/342	1/411
UKPDS(a), 1998 (4)*†	8/2729	2/1138
VADT, 2009 (2)*	2/892	3/899
ADVANCE, 2008 (1)†	22/5571	33/5569

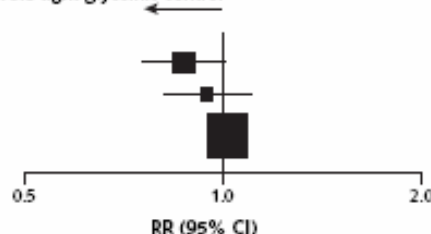
Favors tight glycemic control ←



### Neuropathy (Any\*, New or Worsening†, or Vibration Threshold >25 V)

Study	IGC, n/n	CGC, n/n
UKPDS(a), 1998 (4)	398/2729	190/1138
VADT, 2009 (2)*	202/892	218/899
ADVANCE, 2008 (1)†	2353/5571	2311/5569

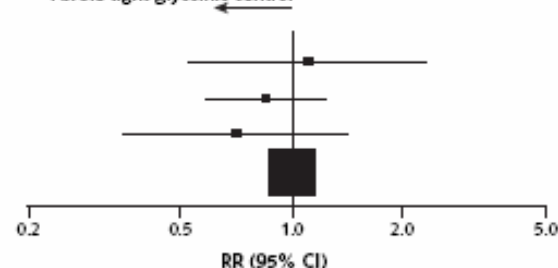
Favors tight glycemic control ←



### Progression to Macular Edema, Visual Deterioration\*, or Blindness†

Study	IGC, n/n	CGC, n/n
UKPDS(b), 1998 (3)†	12/342	13/411
UKPDS(a), 1998 (4)†	78/2729	38/1138
VADT, 2009 (2)	12/892	17/899
ADVANCE, 2008 (1)*	3033/5571	3015/5569

Favors tight glycemic control ←



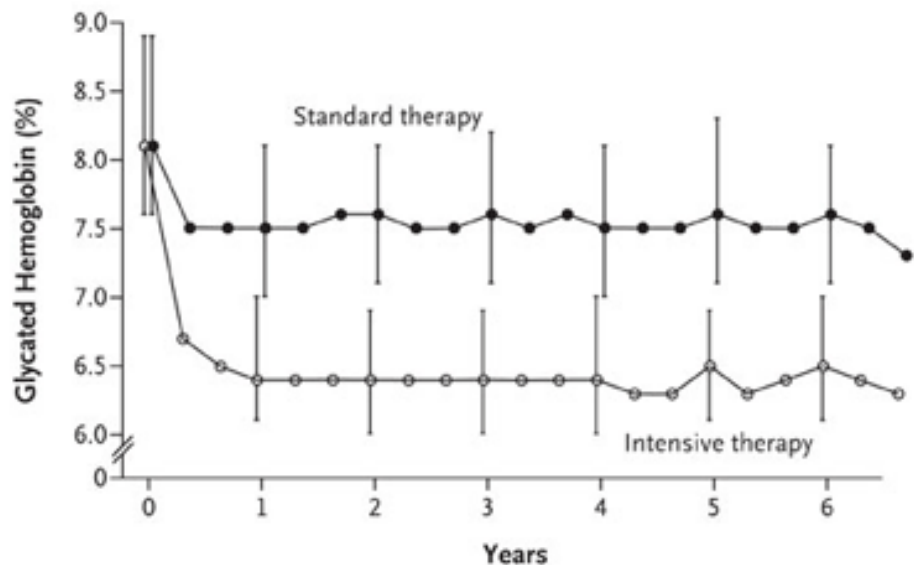
# Sistema de 2º paso tratamiento

## DM2

1. Eficacia sobre el control glucémico (Hb A<sub>1c</sub>)
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

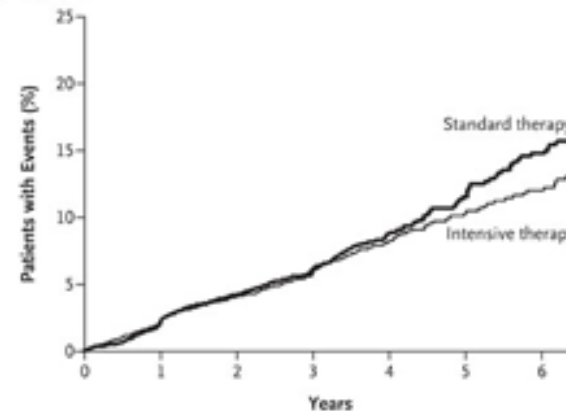
# ACCORD NEJM 2008



**No. at Risk**

Standard therapy	5109	4774	4588	3186	1744	455	436
Intensive therapy	5119	4768	4585	3165	1706	476	471

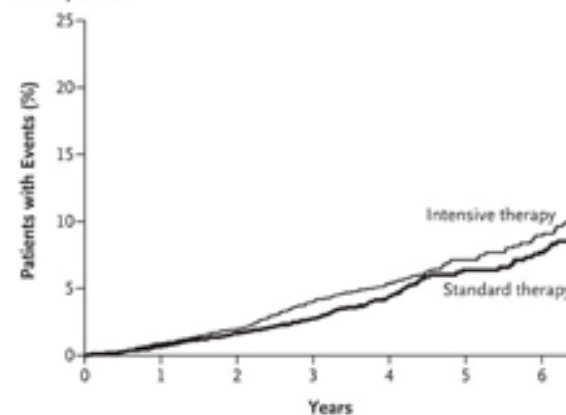
**A Primary Outcome**



**No. at Risk**

Intensive therapy	5128	4843	4390	2839	1337	475	448
Standard therapy	5123	4827	4262	2702	1186	440	395

**B Death from Any Cause**



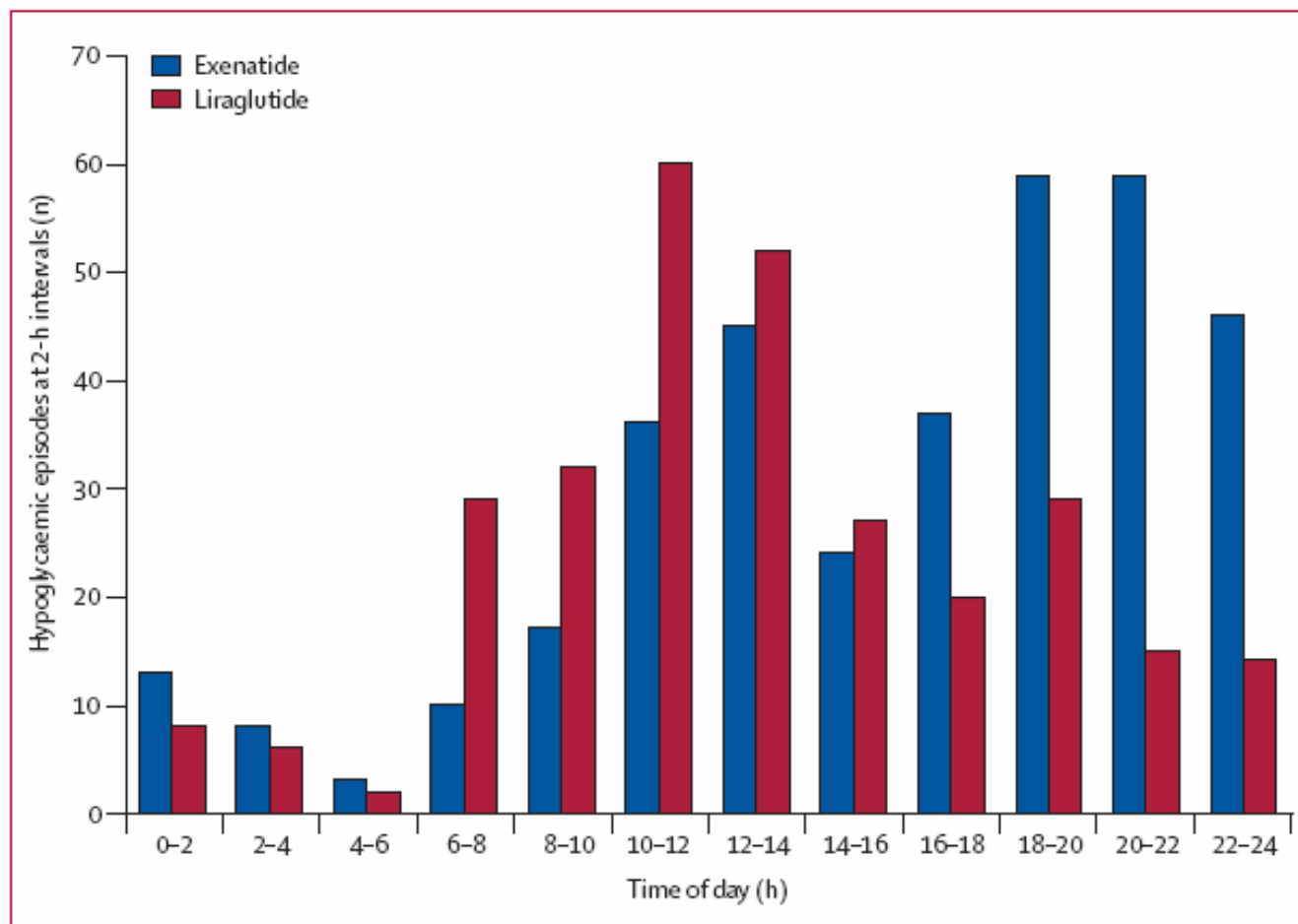
**No. at Risk**

Intensive therapy	5128	4972	4803	3250	1748	523	506
Standard therapy	5123	4971	4700	3180	1642	499	480

# Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)

Published Online  
June 8, 2009  
DOI:10.1016/S0140-  
6736(09)60659-0

John B Buse, Julio Rosenstock, Giorgio Sesti, Wolfgang E Schmidt, Eduard Montanya, Jason H Brett, Marcin Zychma, Lawrence Blonde, for the LEAD-6 Study Group\*



**Figure 4:** Number of minor hypoglycaemic episodes at 2-h intervals  
Liraglutide 1.8 mg once a day or exenatide 10 µg twice a day.

# Sistema de Puntuación

Terapia	SU/ Glinidas	GZNs	Insulina	Inh. DPP4	Incretin Mimético
HbA <sub>1c</sub>	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

∑

**-2 a 0**  
**(-1)**

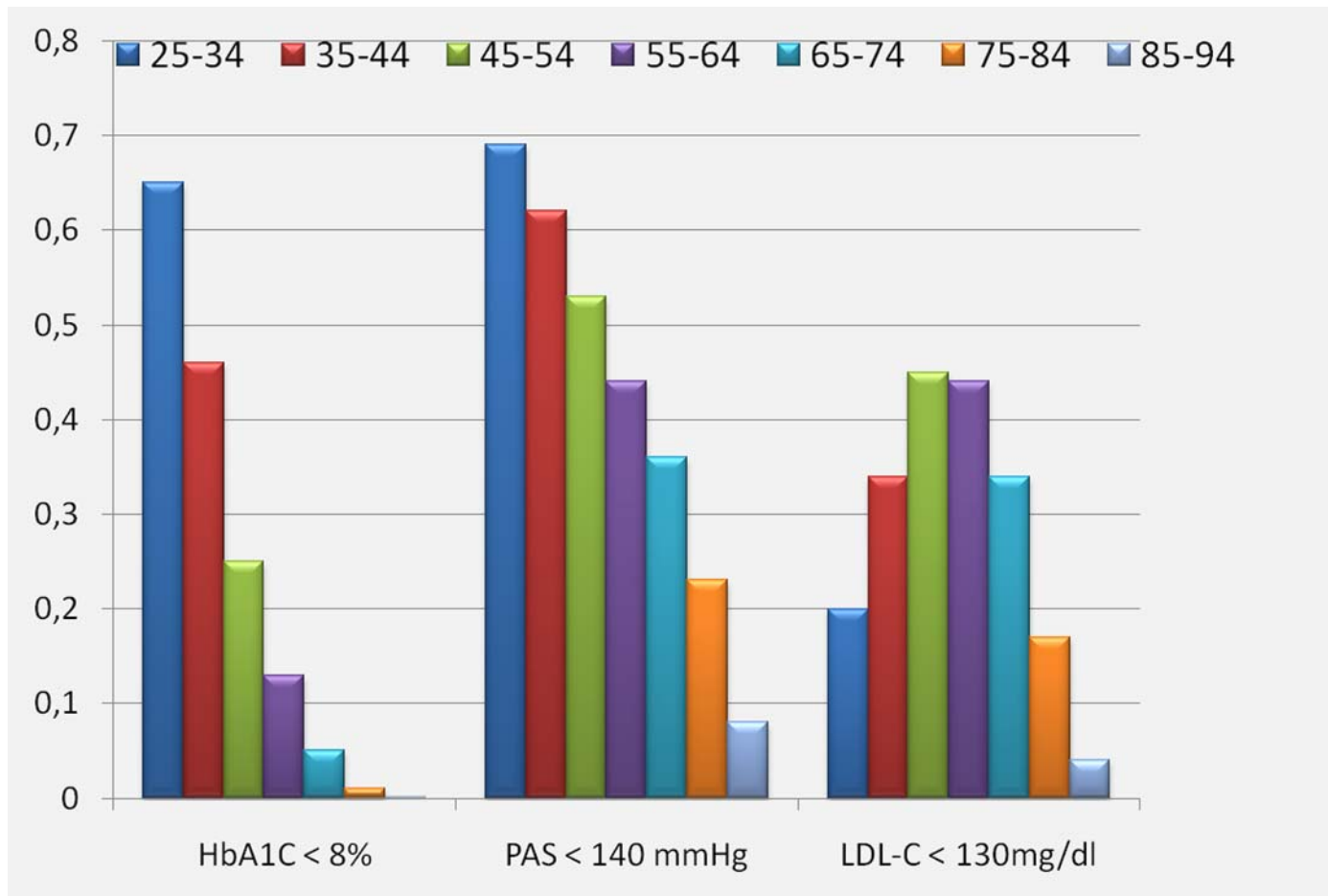
**0 a 3**  
**(1.5)**

**1 a 2**  
**(1)**

**6 a 10**  
**(8)**

**4 a 8**  
**(6)**

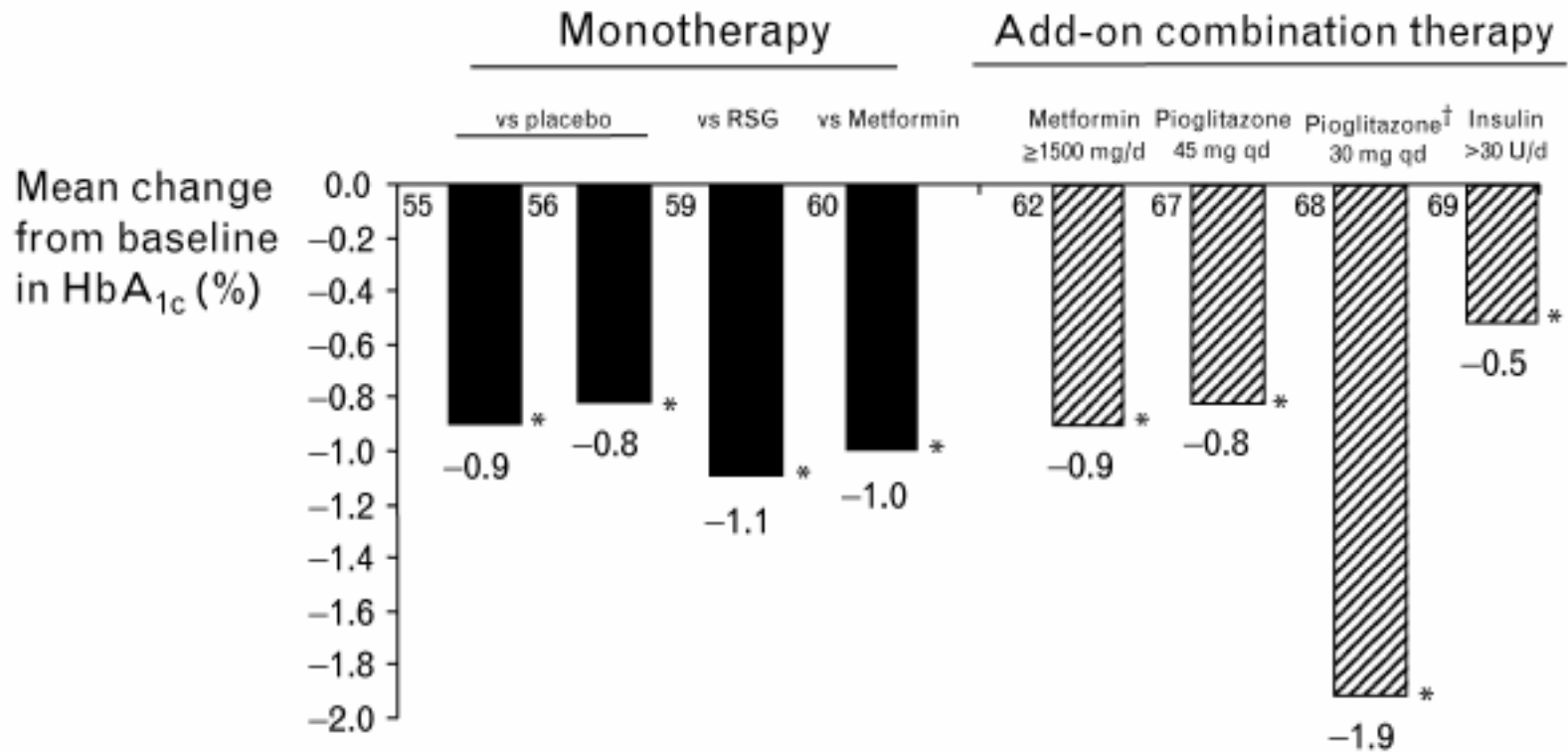
# Años de vida ajustados a calidad (QALY) según la edad en la DM2



Aron D, et al. Summary measures of quality of diabetes care: comparison of continuous weighted performance measurement and dichotomous thresholds.

International Journal for Quality in Health Care 2007; 19: 29-36.

# Vildagliptin efficacy in monotherapy and add-on combination therapy



Study duration (wk)	24	24	24	52	24	24	24	24
n (ITT population)	380	340	697	780	416	398	592	256
<b>Baseline HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>8.4</b>	<b>8.3</b>	<b>8.7</b>	<b>8.7</b>	<b>8.4</b>	<b>8.7</b>	<b>8.8</b>	<b>8.5</b>

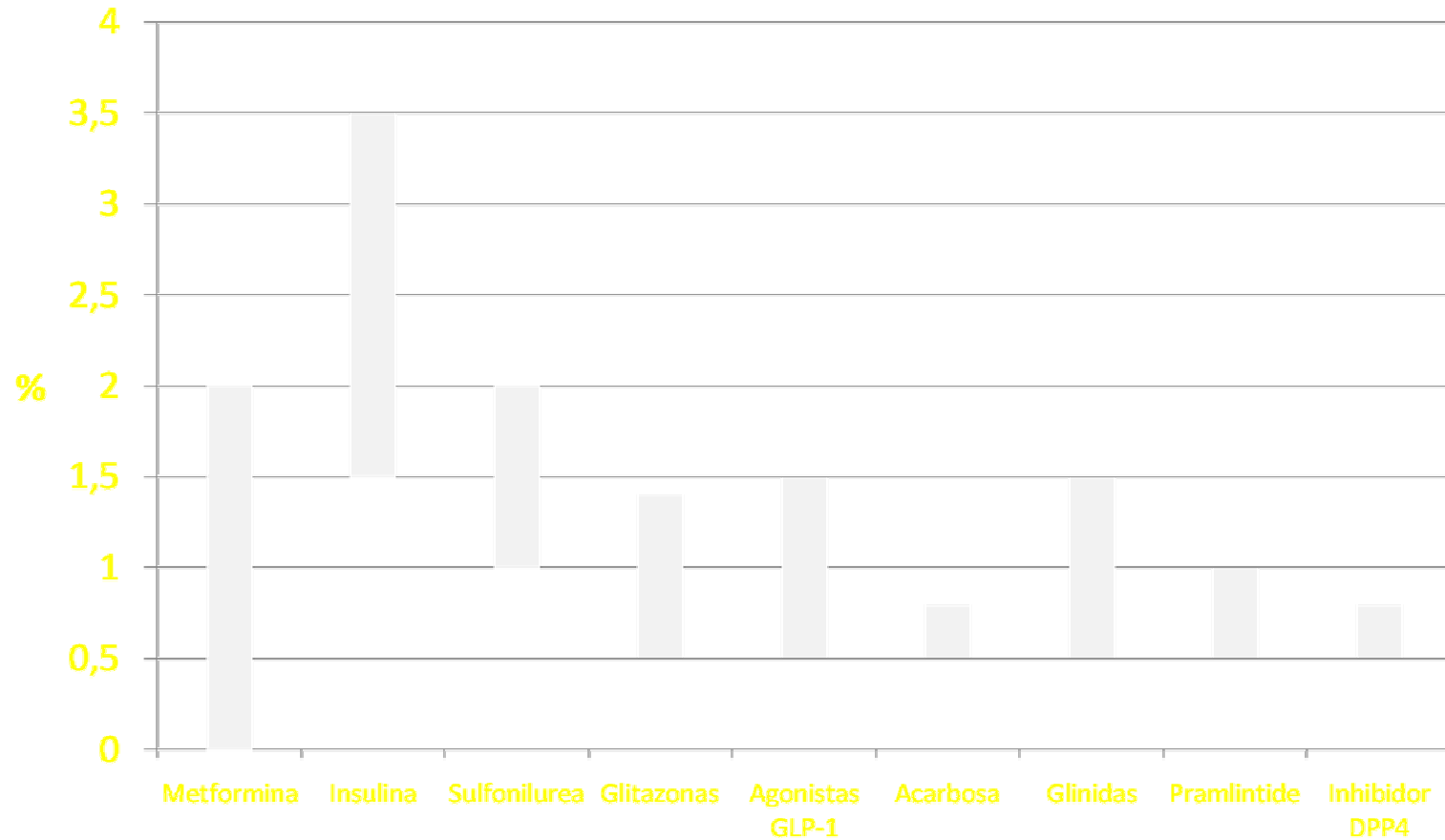
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the management of type 2 diabetes mellitus

Rosenstock J; Zinman B.

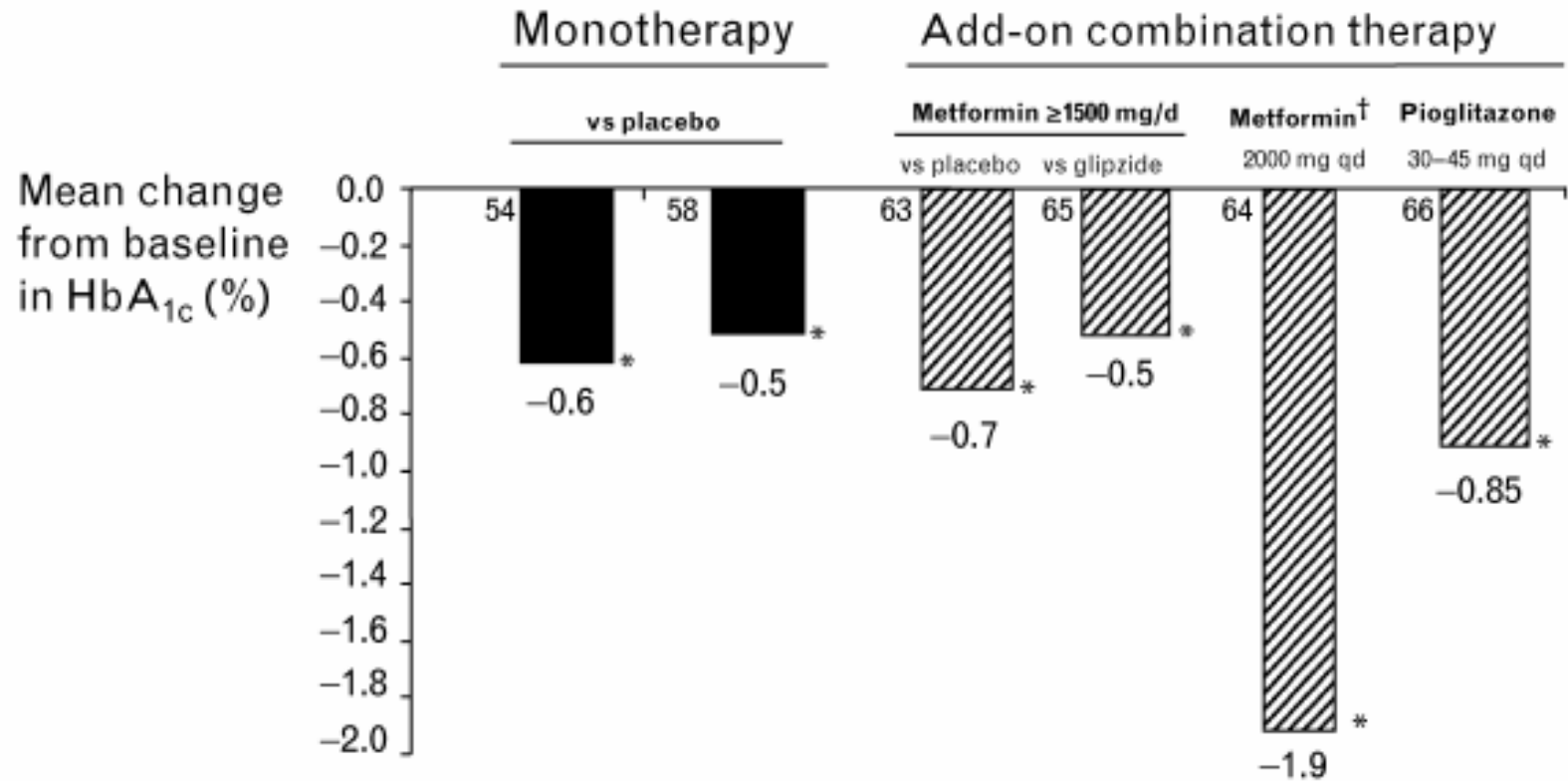
Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2007, 11:98-107



# Reducción de HbA1C



# Vildagliptin efficacy in monotherapy and add-on combination therapy



Study duration (wk)	24	18	24	52	24	24
n (ITT population)	711	495	677	1135	1056	337
<b>Baseline HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>8.0</b>	<b>8.1</b>	<b>8.0</b>	<b>7.7</b>	<b>8.8</b>	<b>8.1</b>

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the management of type 2 diabetes mellitus. Rosenstock J; Zinman B.

Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2007, 14:98-