

GLITAZONAS Y INCRETINAS **en el tratamiento de la diabetes de** **tipo 2**

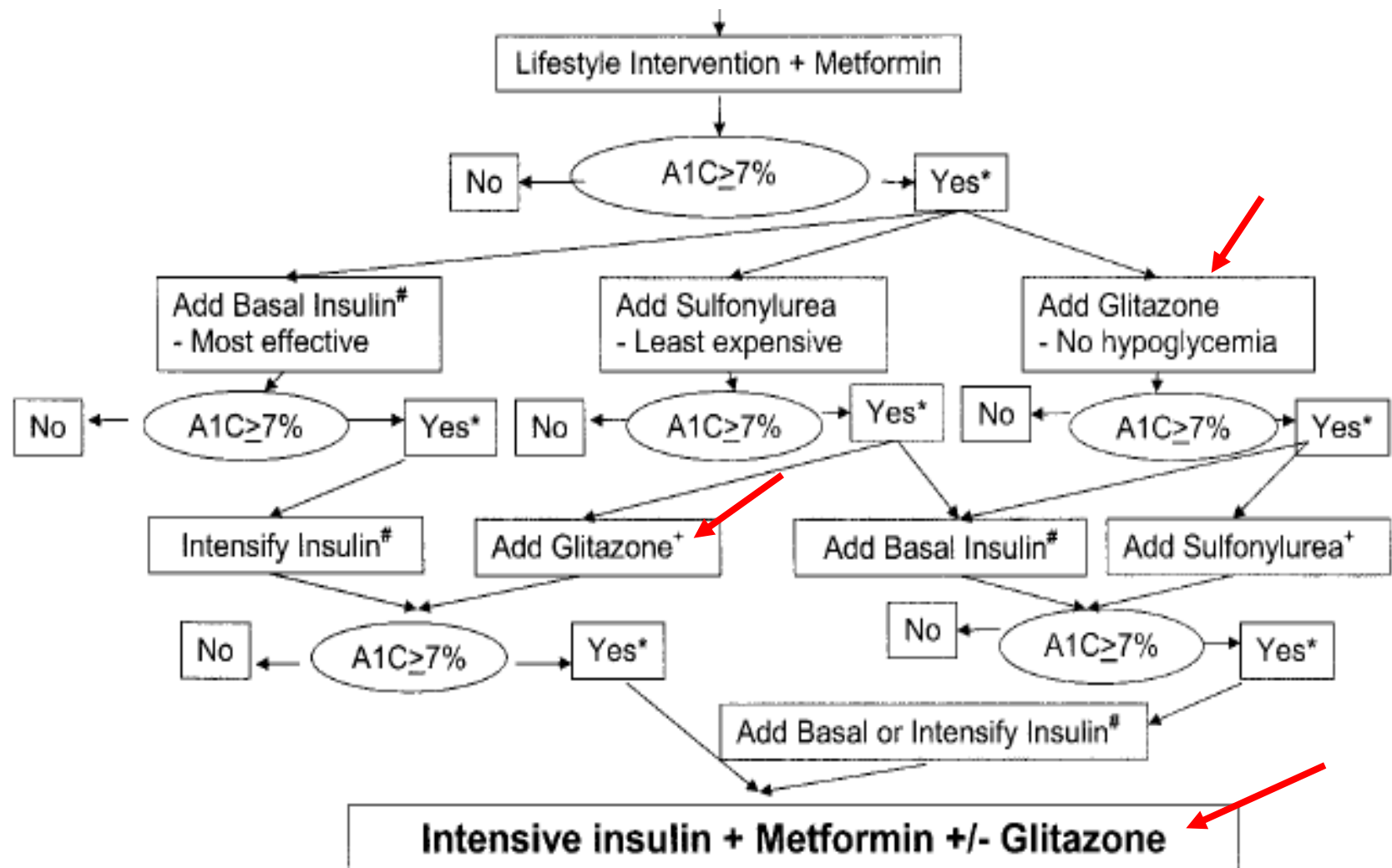
M. Font

Managua, 5 diciembre 2008



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

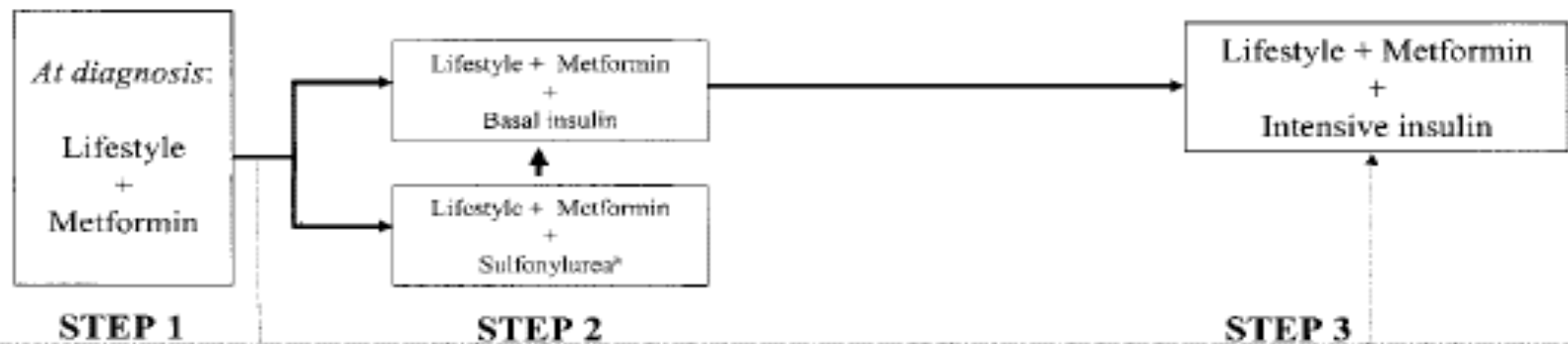
DIABETES CARE, VOLUME 29, NUMBER 8, AUGUST 2006



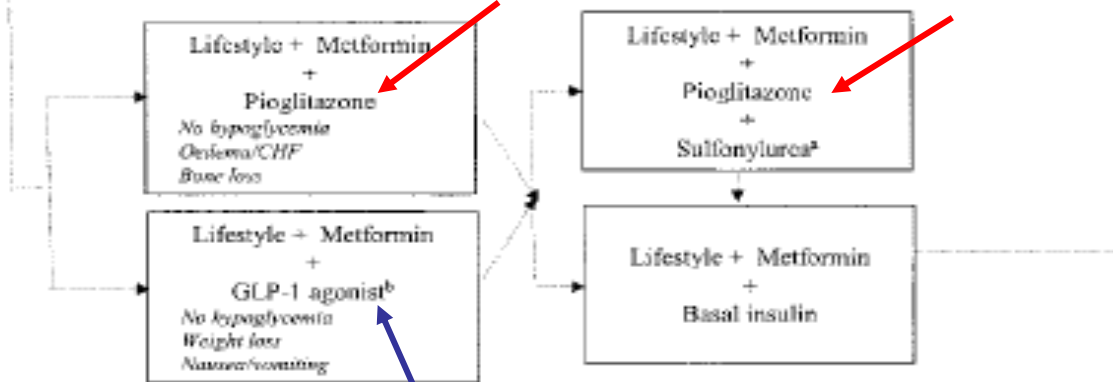
A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

DIABETES CARE, VOLUME 31, NUMBER 12, DECEMBER 2008

Tier 1: Well-validated core therapies



Tier 2: Less well validated therapies



b. Uso clinico limitado,
Seguridad incierta

QUE HA PASADO CON LAS GLITAZONAS?

1997: Comercialización de la Troglitazona, Rezulin ® (en UK y UA), un antidiabético oral con un nuevo mecanismo de acción: uniéndose a un receptor nuclear (PPAR), produce aumento de la sensibilidad a la insulina, captación de glucosa y disminución de la neoglucogénesis.

En diciembre del 1997 es retirado de UK por su hepatotoxicidad.

En USA, más de dos años después (febrero 2000) se retira después de haber producido al menos 57 muertes.

Las nuevas Glitazonas

En el año 2000 se aprueba en la Union Europea, (1999 en USA) la comercializacion de Rosiglitazona (Avandia®) y de Pioglitazona (Actos®).

Indicadas en el tratamiento del diabetes de tipo 2 en monoterapia; asociadas a sulfonilurea (SU) o a metformina; en triple terapia + (SU y Metformina).

Pioglitazona puede asociarse tambien a insulina.

Que se sabia de las glitazonas

Rosiglitazona y Pioglitazona fueron estudiadas evaluando solo la HbA1c (Hb glicosilada) y la glucemia en un numero limitado de estudios (8) con una duracion entre las 16 y 26 semanas. Pocos estudios llegaron hasta las 52 semanas

Efectos adversos (I)

**Aumento de peso; retencion de
liquidos, edema, empeoramiento de la
Insuficiencia cardiaca.**

**Controindicadas en pacientes con
Insuficiencia cardiaca.**

Fracturas oseas

Edema macular

Reacciones adversas de glitazonas en la base de datos de la OMS

<u>Principio Activo</u>	<u>n fichas</u>	<u>n muertes</u>	<u>% totale fichas</u>
Troglitazone	4873	601	12,33%
Rosiglitazone	2928	123	4,20%
Pioglitazone	2142	72	3,36%

Focus, Mayo 2002

Año 2005

Studio PROactive: 5218 pacientes diabeticos con enfermedad cardiovascular.

Duracion: 34,5 meses

Pioglitazona 15-45mg vs placebo

End-point 1 (agregado): (muerte, IMA-no fatal; Ictus, SCA, cirugia arterial (coronarias o piernas) y amputacion.

End-point 2 : muerte+ictus+IMA.

Resultados: No hubo diferencia significativa entre los dos grupos (1) pero si en el end-point 2 a favor de pioglitazona (301 casos vs 358).

Mayor numero de casos de IC(6%) con pioglitazona

Año 2006

- **Estudio ADOPT.** En 4.360 pacientes diabeticos tratados durante 4 años.
- **Farmacos: Rosiglitazona**, Metformina y gliburida
- **End-point:** tiempo de fallo de la monoterapia.
- **Ventaja para Rosiglitazona en la duracion del efecto terapeutico pero se observaron menos eventos cardiovasculares con gliburida.**
- **Mayor numero de casos de IC con Rosiglitazona. Incidencia **aumentada de fracturas** con Rosiglitaz. (9,3%) vs Metformina (5,1%) e gliburida (3,5%).**
- **Fracturas en brazo, mano, piè**

Año 2006

- **Estudio DREAM en pacientes con intolerancia a la glucosa (5.269 pacientes)**
- **Rosiglitazona 8 mg vs placebo durante 3 años**
- **End-point 1 : incidencia de diabetes y muerte:**
- **11,6% Rosiglitazona y 26%placebo**
- **Rosiglitazona (10,6%+1,1%)**
- **Placebo(25%+1,3%)**
- **IC con Rosiglitazona 4 veces superior respecto a placebo. Aumento de peso (2,2Kg)**

Año 2006

Revision Sistemática de Richter que incluía 22 estudios con Pioglitazona (6.200 pacientes)

Duración: de 26 semanas a 34 meses.

Pioglitazona no parece influenciar positivamente la mortalidad, morbilidad, la calidad de vida ni los costes. El control metabólico debido a la disminución de la HbA1c no muestra diferencias importantes respecto a otros antidiabéticos. Aumenta notablemente la incidencia de edema.

La relación R/B de Pioglitazona es incierta.

Año 2007

Revision Sistemática de Richter que incluía 18 estudios con Rosiglitazona (3.888 pacientes) Duración: media de 26 semanas.

- **Las mismas observaciones que la RS anterior, con un riesgo doble de edema respecto a control.**
- **Aumento del riesgo CV.**
- **Aumento de la incidencia de fracturas en las mujeres.**

Junio 2007

Metanálisis de Nissen.

**42 estudios que incluían 27.843
pacientes tratados con Rosiglitazona
(sola o asociada a otros AD).**

Resultados: Aumento del 43% del
riesgo de infarto y un riesgo de
mortalidad CV aumentada, al límite
de la significatividad

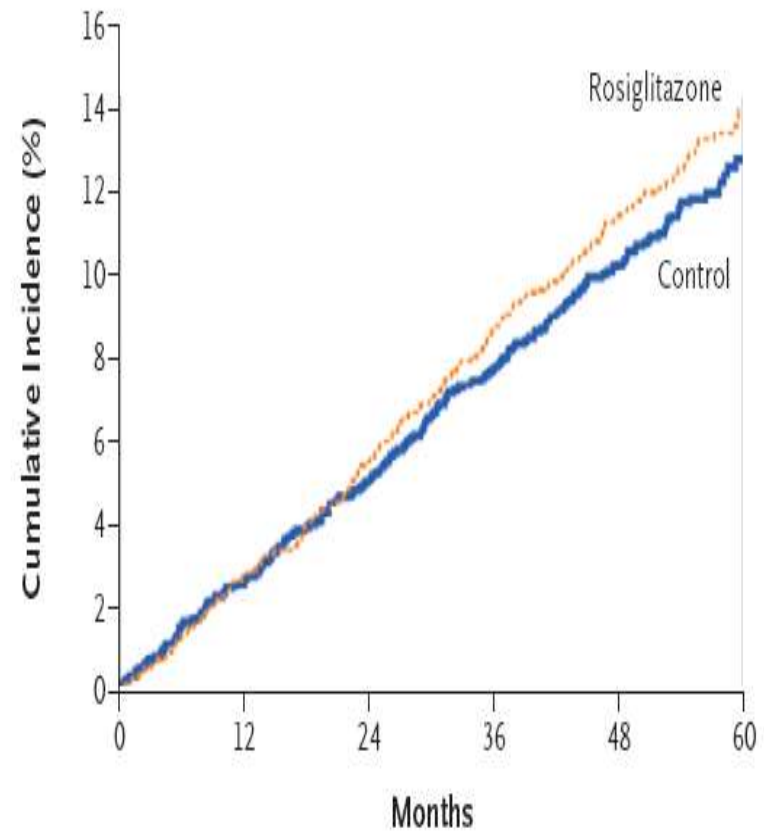
Año 2007

**Reanálisis de Diamond et al
concluye que el riesgo de IMA y
de muerte CV con Rosiglitazona
es incierto.**

Estudio RECORD. Julio 2007

- **Análisis intermedio de un estudio con 4.447 pacientes no controlados con Metformina o SU, se añade Rosiglitazona + (Metformina o SU) vs Metformina + SU.**
- **End point: hospitalización o muerte CV.**
- **Aumento no significativo del end point. Aumento del riesgo de IC**

B Adjudicated plus Pending Primary Events



Metanálisis de Sighn

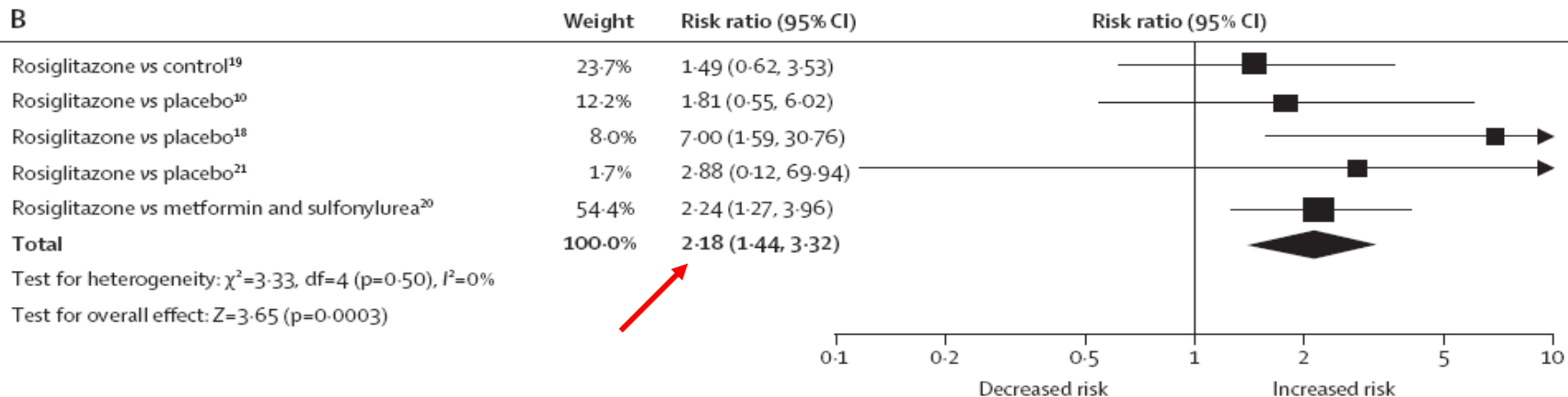
septiembre 2007

- **Selecciona solo los estudios con 12 meses de duración que hayan monitorado eventos CV y den resultados numericos de todos los efectos adversos. Solo 4 estudios seleccionados(14.291 pacientes) de los140 revisados.**
- **Rosiglitazona aumenta el riesgo de IMA y de ICC pero no incrementa la mortalidad CV**

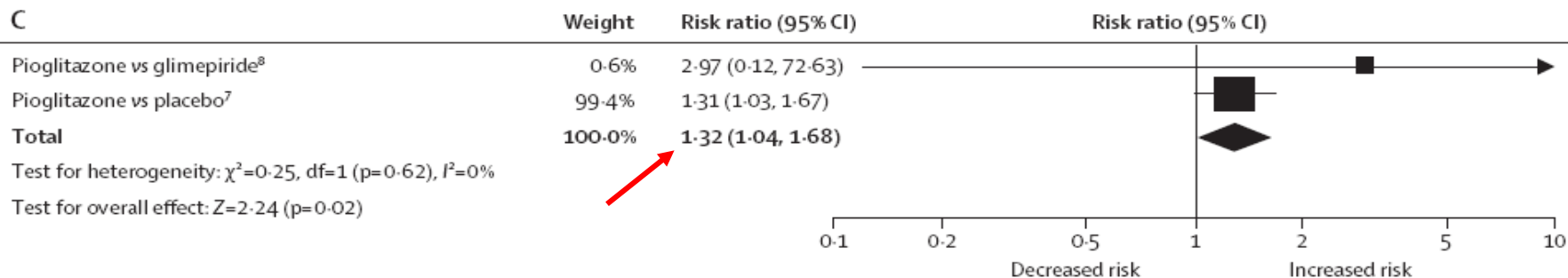
Metanálisis de Lago*: 7 estudios y 20.191 pacientes.

Riesgo aumentado de ICC pero no de muerte vascular con glitazonas. **Sept 2007**

B



C



Metanálisis de Lincoff septiembre 2007

Metanálisis de 16 estudios (16.390 pacientes). Pioglitazona De 4 meses a 3,5 años.

End point agregado: muerte+ IMA+ ictus: 4,4% con Pioglitazona vs 5,7 en los controles.

ICC: 2,3% con pioglitazona vs 1,8% en el grupo control.

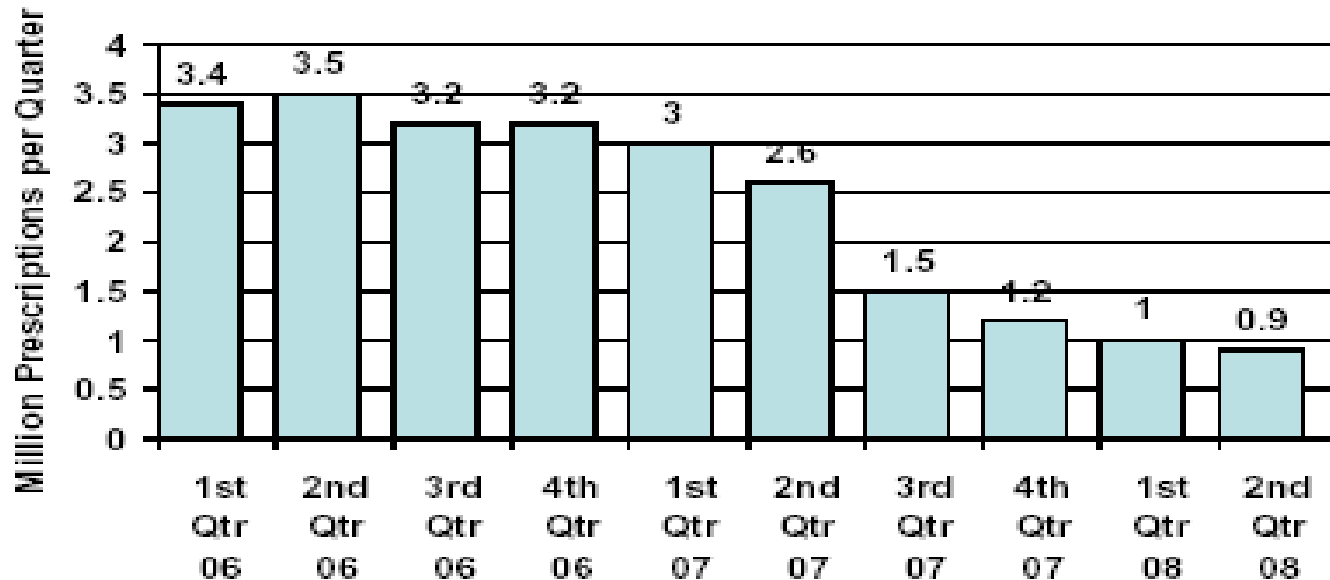
No se observa aumento de la mortalidad.

La respuesta de las agencias reguladoras y comunicacion del riesgo

- **18 octubre 2007** la Agencia europea (EMEA) publica la revisione sobre glitazonas: **B/R favorable.**
- **Modifica el RCP de Rosiglitazone añadiendo en las precauciones:** “posible aumento del riesgo de enfermedad isquemica y de fracturas
- **Uso Controindicado con insulina.**
- **En enero 2008** el EMEA **contraindica rosiglitazone** en pacientes con cardiopatia isquemica, SCA o arteriopatia periferica.
- **Desde el 1.09.2003 a hoy: 15 modificaciones de RCP**

Petition to Immediately Ban Diabetes Drug Rosiglitazone (AVANDIA) (HRG Publication #1848)

Quarterly Change in Avandia U.S. Prescriptions



Data from IMS; Article about increased risk of heart attacks published 5/07

TRATAMIENTO INTENSO O TRATAMIENTO STANDARD DE LA DIABETES?

Table 1. Differences between the ACCORD and ADVANCE Studies.**Junio 2008**

Characteristic	ACCORD	ADVANCE
Outcome (intensive vs. standard)		
Median glycated hemoglobin at study end (%)	6.4 vs. 7.5†	6.4 vs. 7.0†
Death		
From any cause (%)	5.0 vs. 4.0†	8.9 vs. 9.6
From cardiovascular causes (%)	2.6 vs. 1.8†	4.5 vs. 5.2
Nonfatal myocardial infarction (%)	3.6 vs. 4.6†	2.7 vs. 2.8
Nonfatal stroke (%)	1.3 vs. 1.2	3.8 vs. 3.8
Major hypoglycemia requiring assistance (ACCORD), or severe hypoglycemia (ADVANCE) (%/yr)	3.1 vs. 1.0†	0.7 vs. 0.4
Weight gain (kg)	3.5 vs. 0.4	0.0 vs. -1.0†
Current smoking (%)	10 vs. 10	8 vs. 8

* Duration of diabetes is the median for the ACCORD trial and the mean for the ADVANCE trial.

† The comparison of the intervention with the standard therapy was significant.

Uso de Glitazonas en ambos estudios: 92% (I) 58%(S) 17%(I) 11%(S)

UNA NUEVA CLASE: LAS INCRETINAS

Son hormonas intestinales que estimulan la secreción de insulina.

2 tipos de hormonas: GIP (polipeptido insulínico dependiente de glucosa) y el péptido 1 glucagón-like (GLP-1**). Son rápidamente degradadas por el enzima DPP-4.**

La concentración de incretinas aumenta con la ingestión de alimentos.

EXENATIDA

Mimetiza la acción de la GLP-1

Indicación: en doble terapia con Metformina o con SU.

En triple terapia asociada a SU+Metformina

Suministración subcutánea 5-20 mcg/día una hora antes de las comidas

EXENATIDA

La eficacia de exenatida ha sido evaluada en 7 estudios:

4 respecto a placebo

3 respecto a insulina

Todos los estudios han evaluado la disminucion de HbA1c

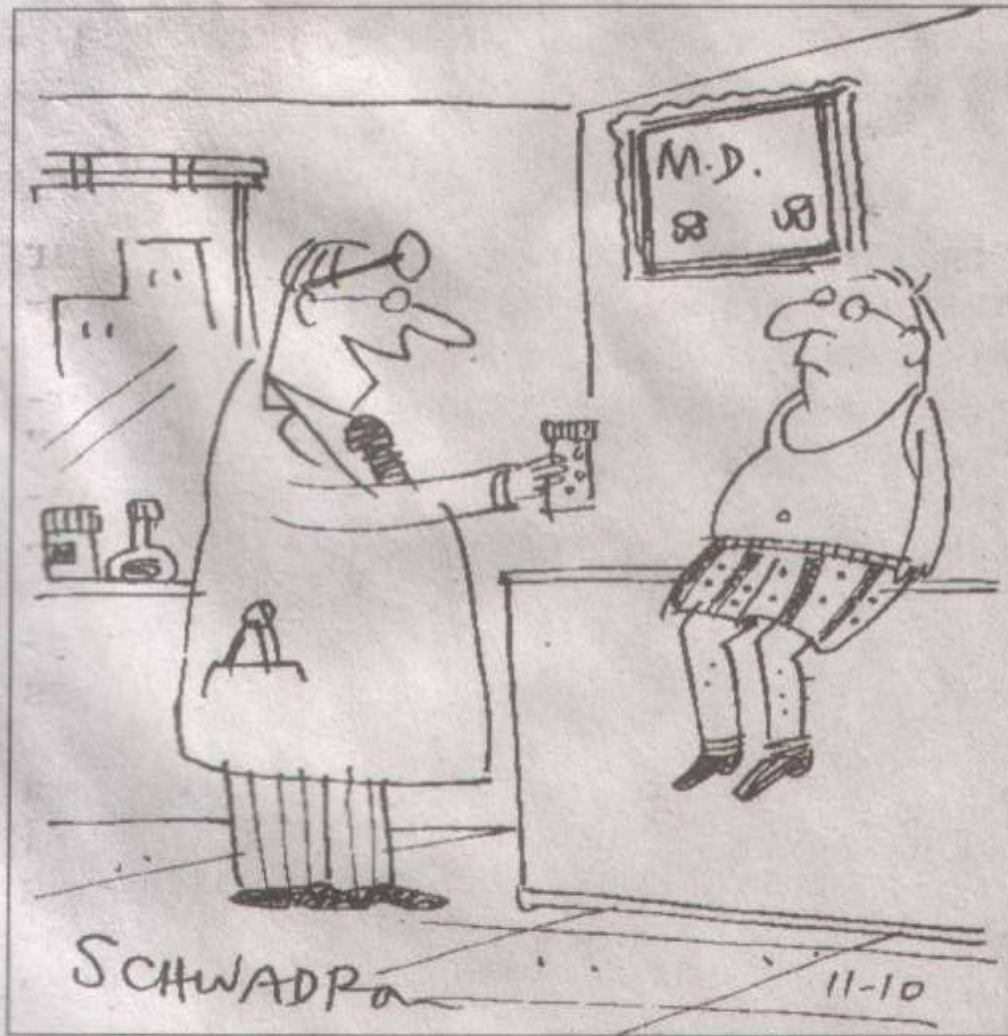
Duracion maxima: 30 semanas (excepto la extension de un estudio que ha durado 3 años).

- **Eficacia similar a Insulinas.**
- **Efectos adversos: nausea (50%), vomito, dispepsia e hipoglicemia.**
- **Pancreatitis y insuficiencia renal.**

SITAGLIPTIN y VILDAGLIPTIN

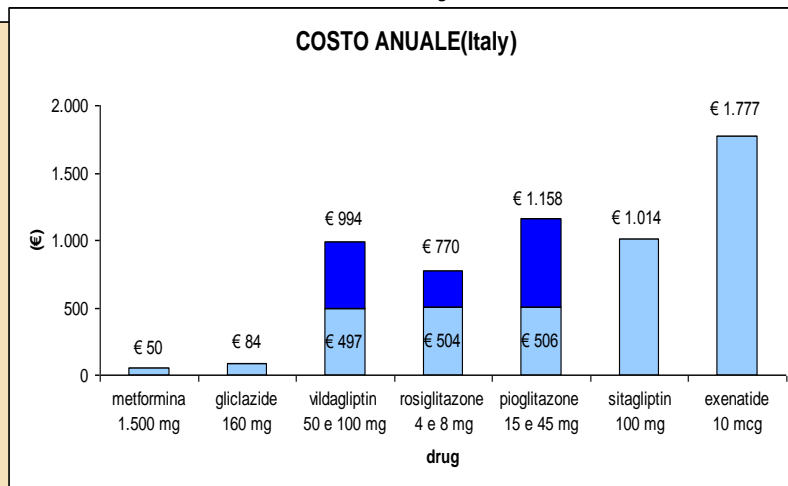
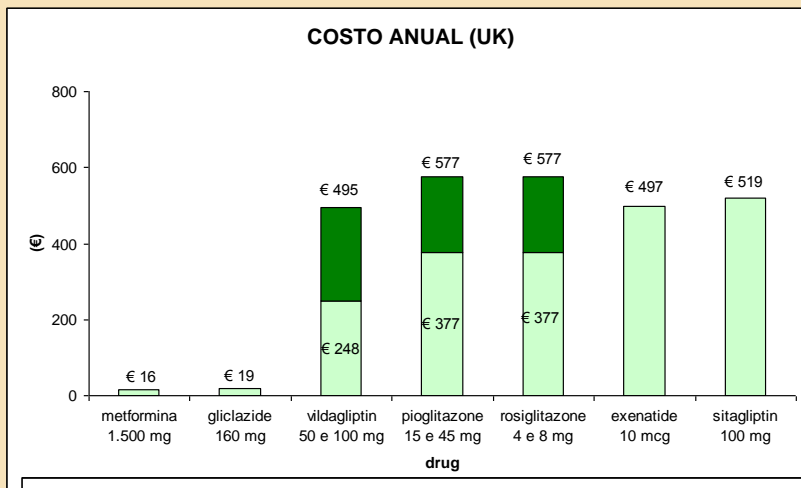
- **Son inhibidores del enzima DPP-4, potencian la síntesis de insulina y disminuyen la producción de glucagón.**
- **Uso en asociación a metformina, a glitazonas o a SU (Vildagliptin).**
- **La reducción de HbA1c lograda respecto al placebo era de 0,7% y 0,6% respectivamente.**
- **Efectos adversos: aumento infecciones, artralgia, tos, cefaleas, aumento transaminasas**

9 to 5



"The good news is this drug's side effects are no worse than your original symptoms."

EFICACIA Y COSTE DE LOS ANTIDIABETICOS

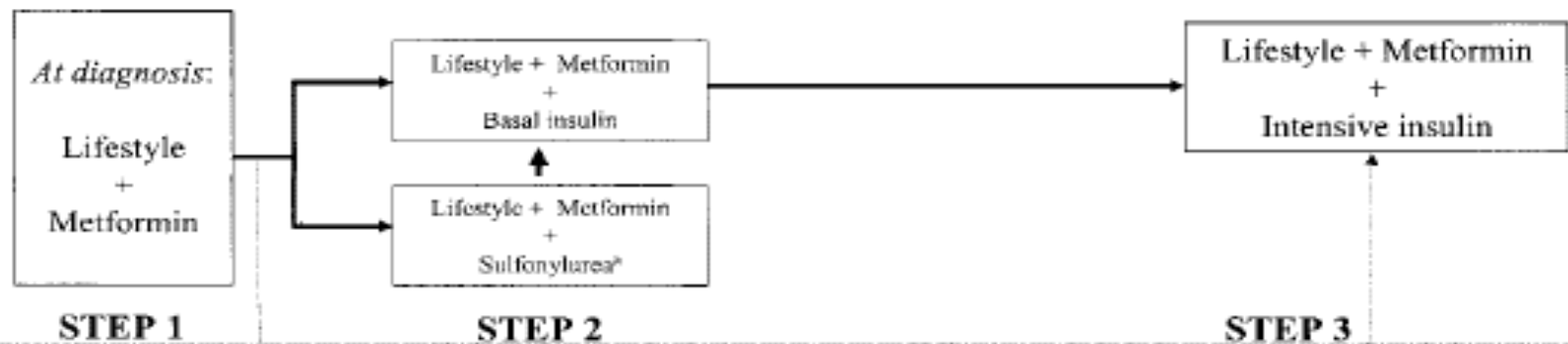


Terapia	Disminucion de HbA1c
Disminucion de peso, aumento de la actividad fisica	
	1-2%
Metformina	1-2%
Sulfonilureas	1-2%
Insulina	1,5-3,5%
Pioglitazona	0,5-1,4%
Exenatida	0,5-1%
Sitagliptin	0,5-0,8%
Vildagliptin	0,5-0,8%

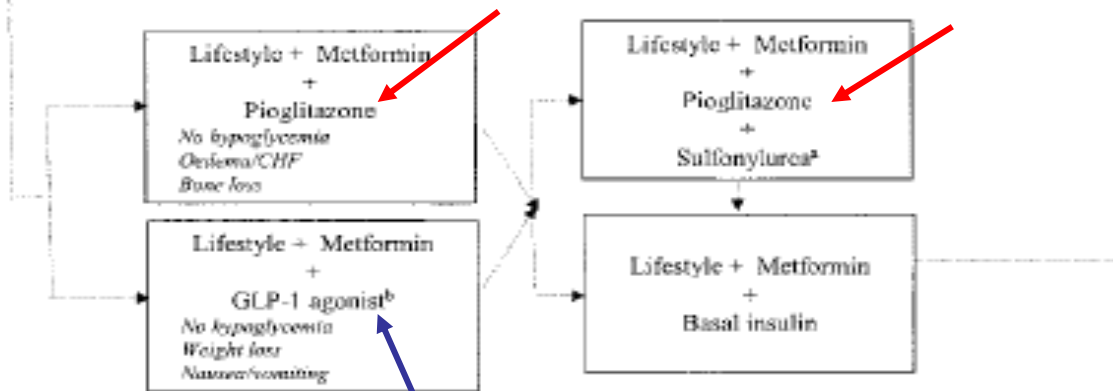
A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

DIABETES CARE, VOLUME 31, NUMBER 12, DECEMBER 2008

Tier 1: Well-validated core therapies



Tier 2: Less well validated therapies



b. Uso clinico limitado,
Seguridad incierta

Mensajes clave

- **El control de la glucemia disminuye las complicaciones microvasculares del diabetes (retinopatía, nefropatía) pero no parece disminuir las macrovasculares.**
- **Es necesario un abordaje multifactorial a la diabetes que incluya todos los factores de riesgo cardiovascular**

Gracias por su atención

