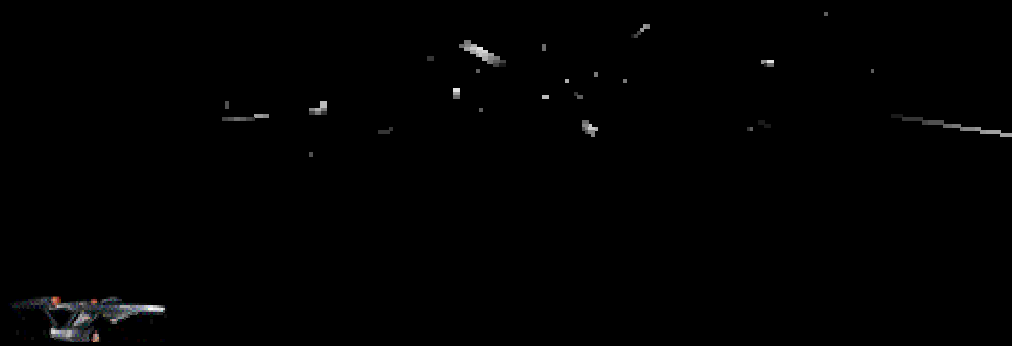


**VILDAGLIPTINA,
INHIBIDOR DE LA DPP-4
un nuevo potenciador del
islote pancreático**



Directrices de la ADA y la IDF: objetivos terapéuticos de HbA_{1c}, GA y GPP

Parámetro	Valor normal	Obj. ADA	Obj. IDF
GA, mg/dl (mmol/l)	<110 (<6,1)	90–130 (5,0–7,2)	<110 (<6,1)
GPP, mg/dl (mmol/l)	<140 (<7,8)	<180 (<10,0)	<145 (<8,1)
HbA_{1c}	4%–6%	<7%*	<6,5%

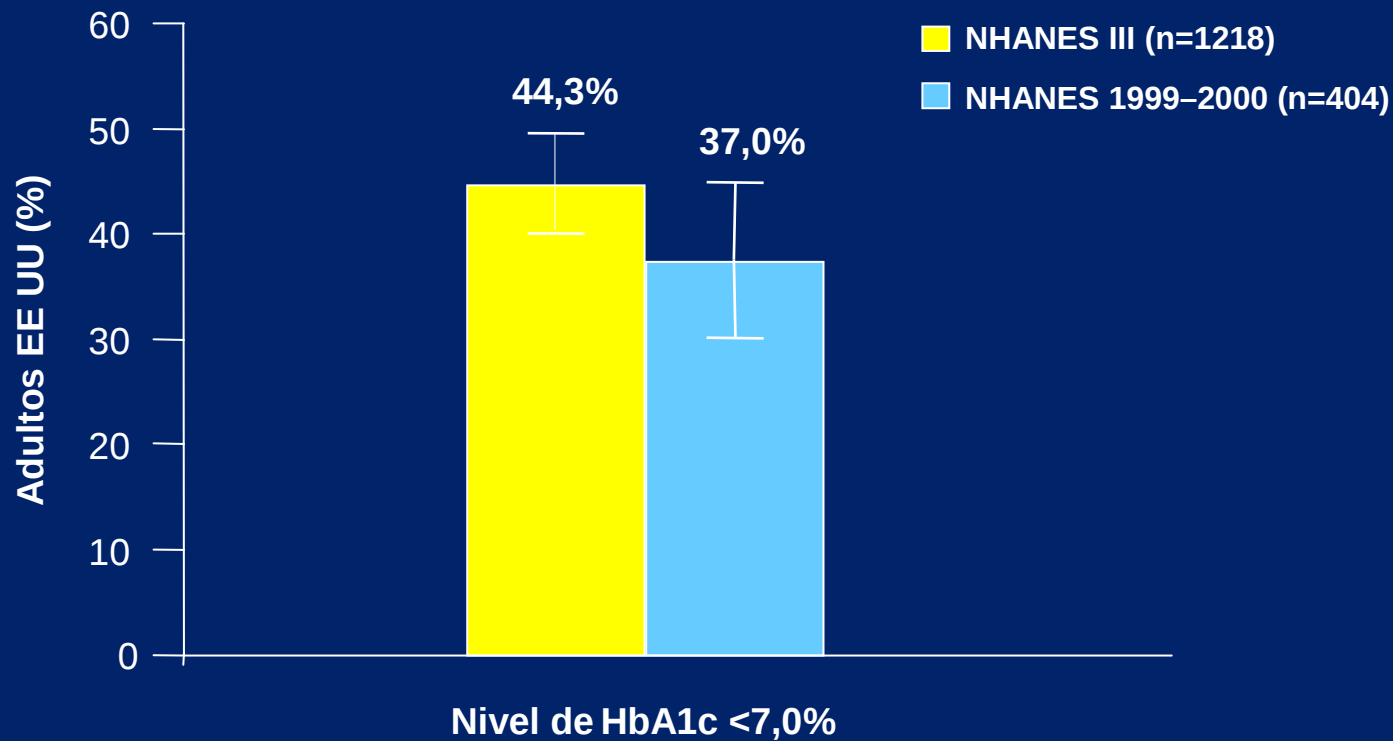
*El objetivo de HbA_{1c} de un paciente concreto es alcanzar un valor lo más cercano posible al normal (< 6%) sin hipoglucemia significativa.

ADA=American Diabetes Association; IDF=International Diabetes Federation.

ADA. *Diabetes Care*. 2007;30(supl 1):S4–S41; International Diabetes Federation. 2005:1–79.

La mayoría de los pacientes con DMT2 no alcanzan los objetivos de la HbA1c

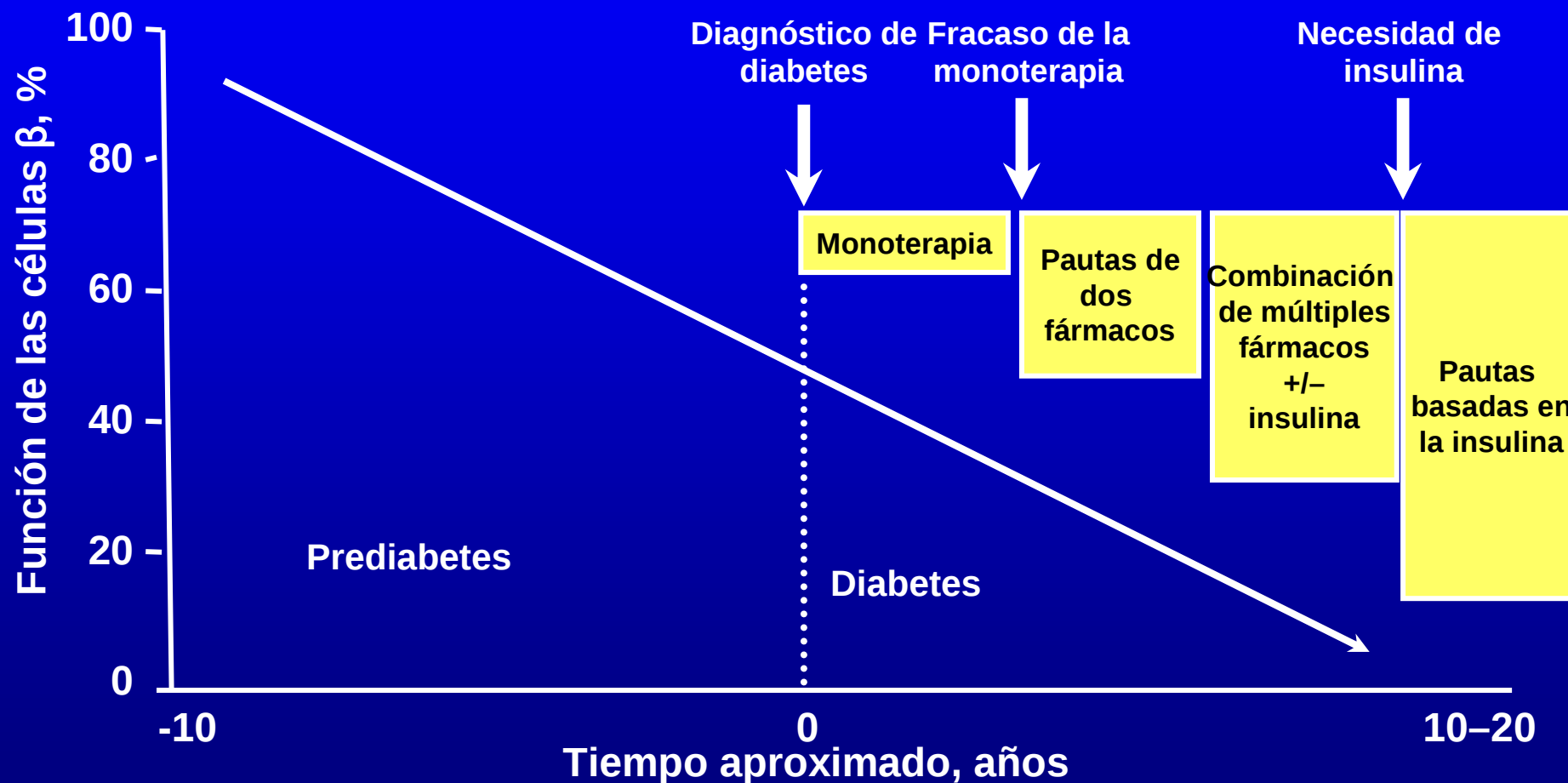
Los porcentajes de adultos con HbA1c <7,0% en NHANES III (1988–1994) y NHANES 1999–2000



HbA1c=hemoglobina A1c

Adaptado de Saydah SH, et al. JAMA. 2004; 291: 335–342.

La consecución del objetivo se hace más difícil según progresa la enfermedad

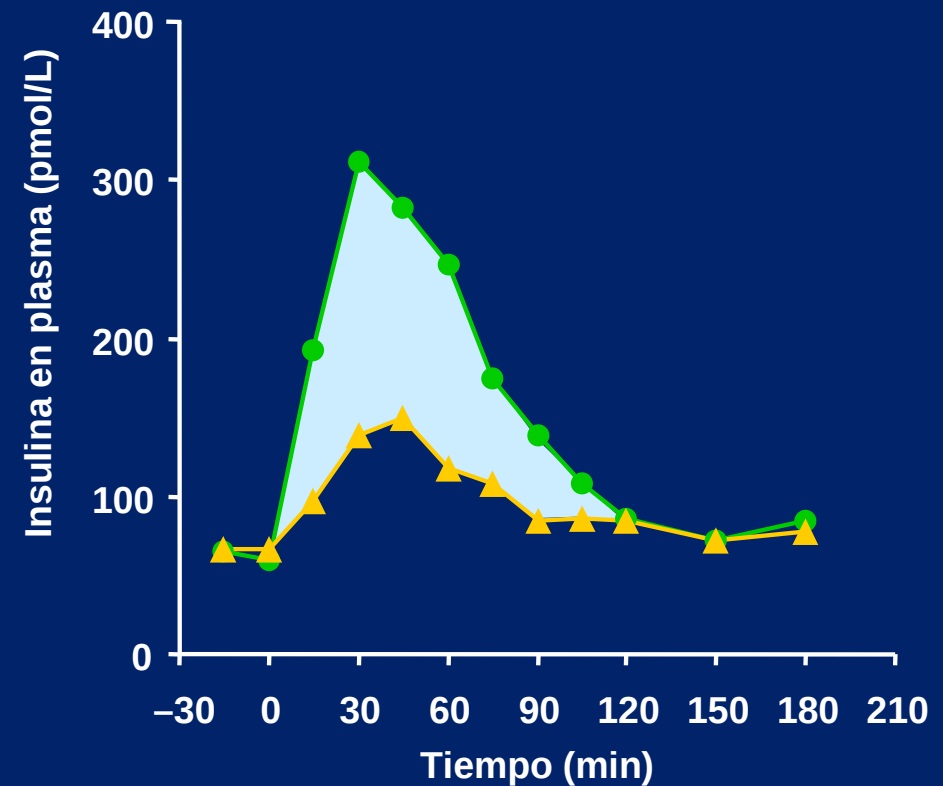
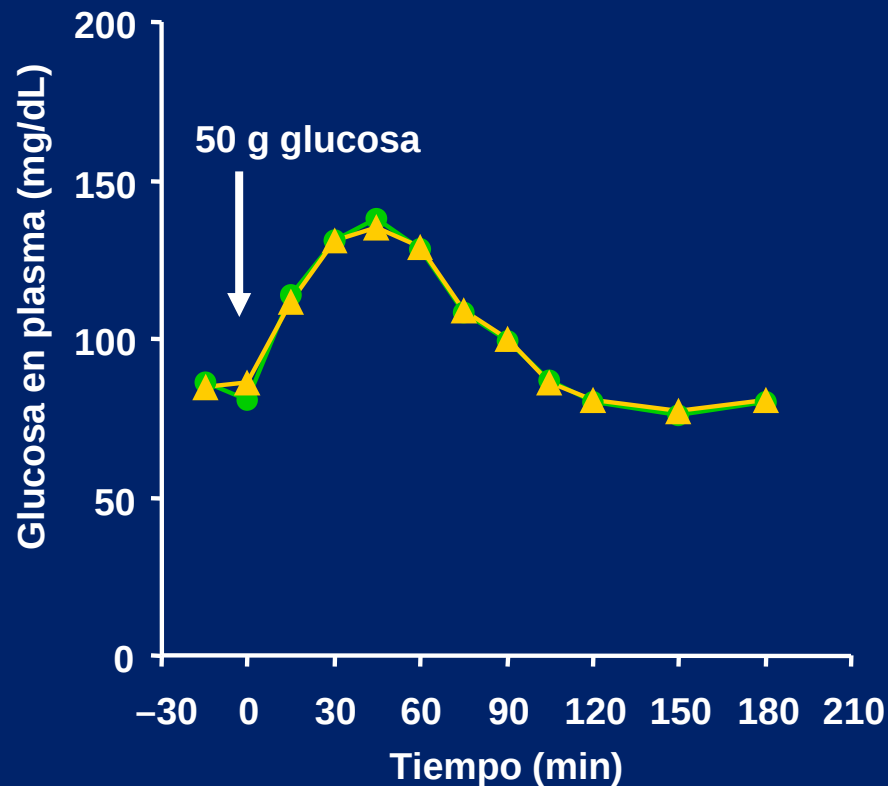


NHANES=National Health and Nutritional Examination Survey.

Lebovitz HE. *Med Clin N Am.* 2004;88:847–863; Turner RC et al. *JAMA.* 1999;281:2005–2012; UKPDS 16. *Diabetes.* 1995;44:1249–1258; Warren RE. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;65:S3–S8; Resnick HE et al. *Diabetes Care.* 2006;29:531–537; Koro CE et al. *Diabetes Care.* 2004;27:17–20.

Prueba de un "efecto incretina" gastrointestinal: diferentes respuestas a la glucosa oral e intravenosa

Prueba de tolerancia oral a la glucosa e infusión intravenosa pareada



N=6

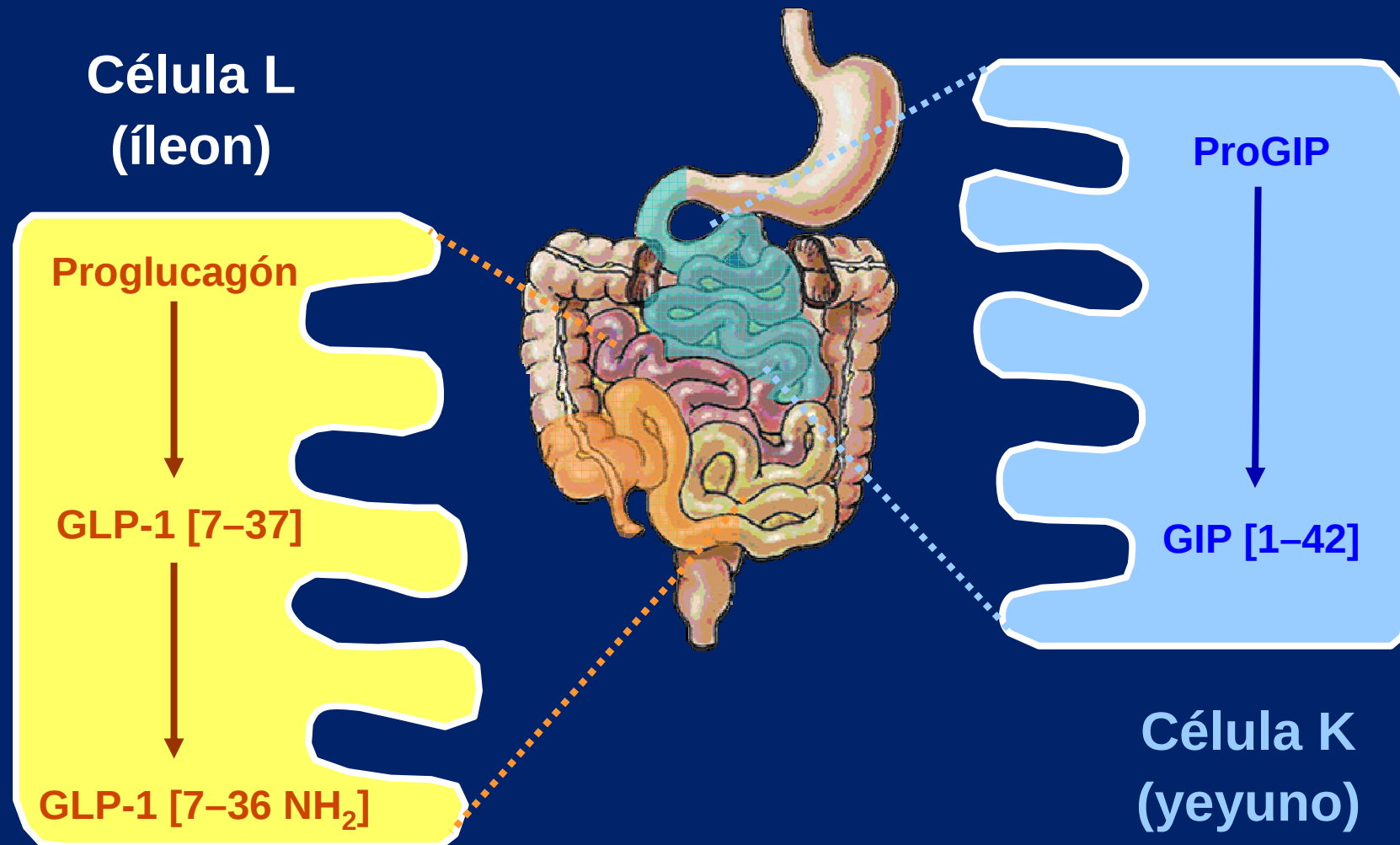
● Oral

▲ IV

IV=intravenosa

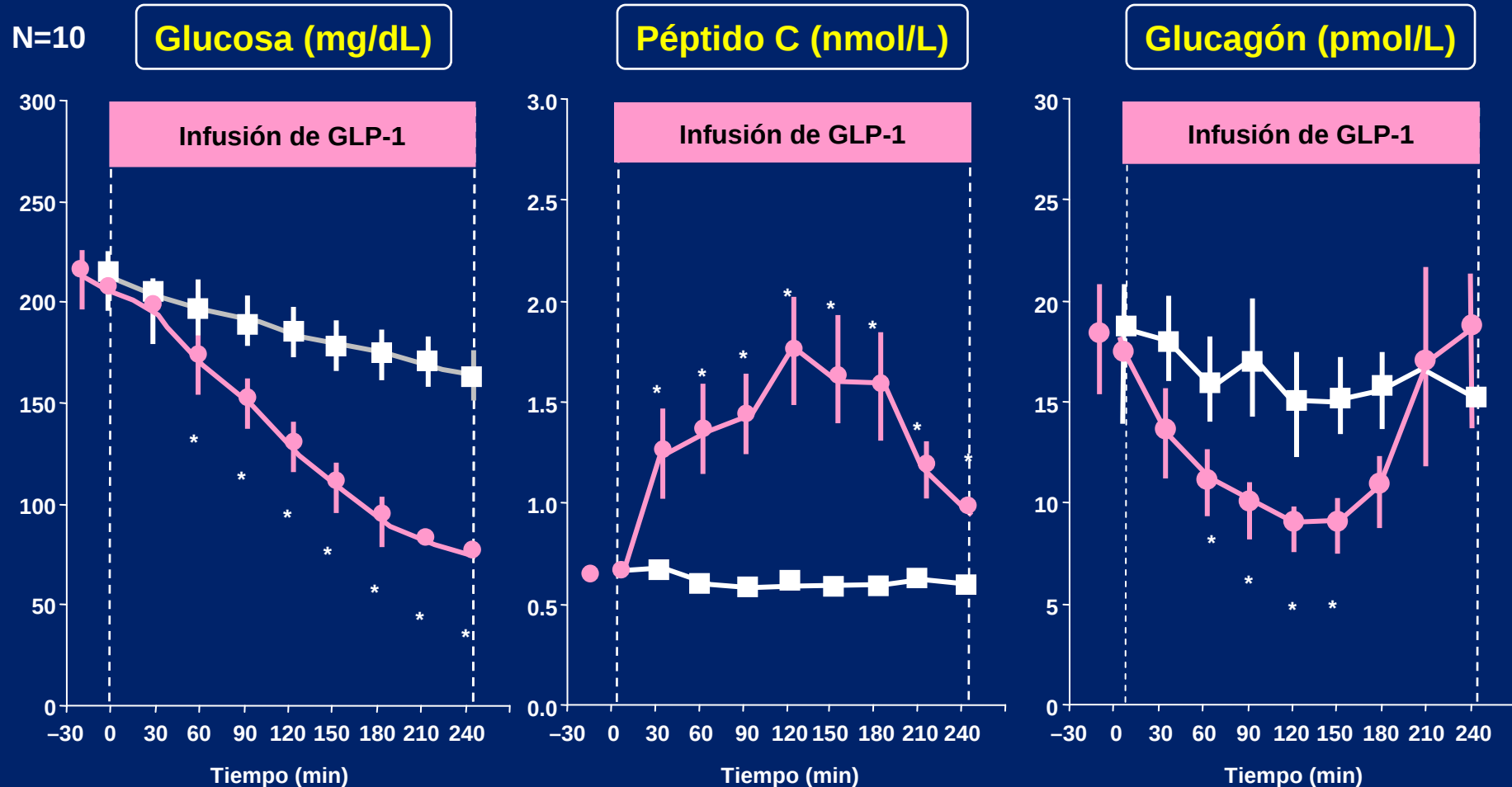
Adaptado de Nauck MA, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63: 492-498.

Los GLP-1 y GIP se sintetizan y secretan desde el intestino como respuesta a la ingesta alimentaria



GIP=péptido insulínico glucodependiente; GLP-1=péptido-1 similar al glucagón
Adaptado de Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2929–2940.

El GLP-1 restaura las respuesta insulínica y del glucagón de forma sensible a la glucosa en pacientes con DMT2



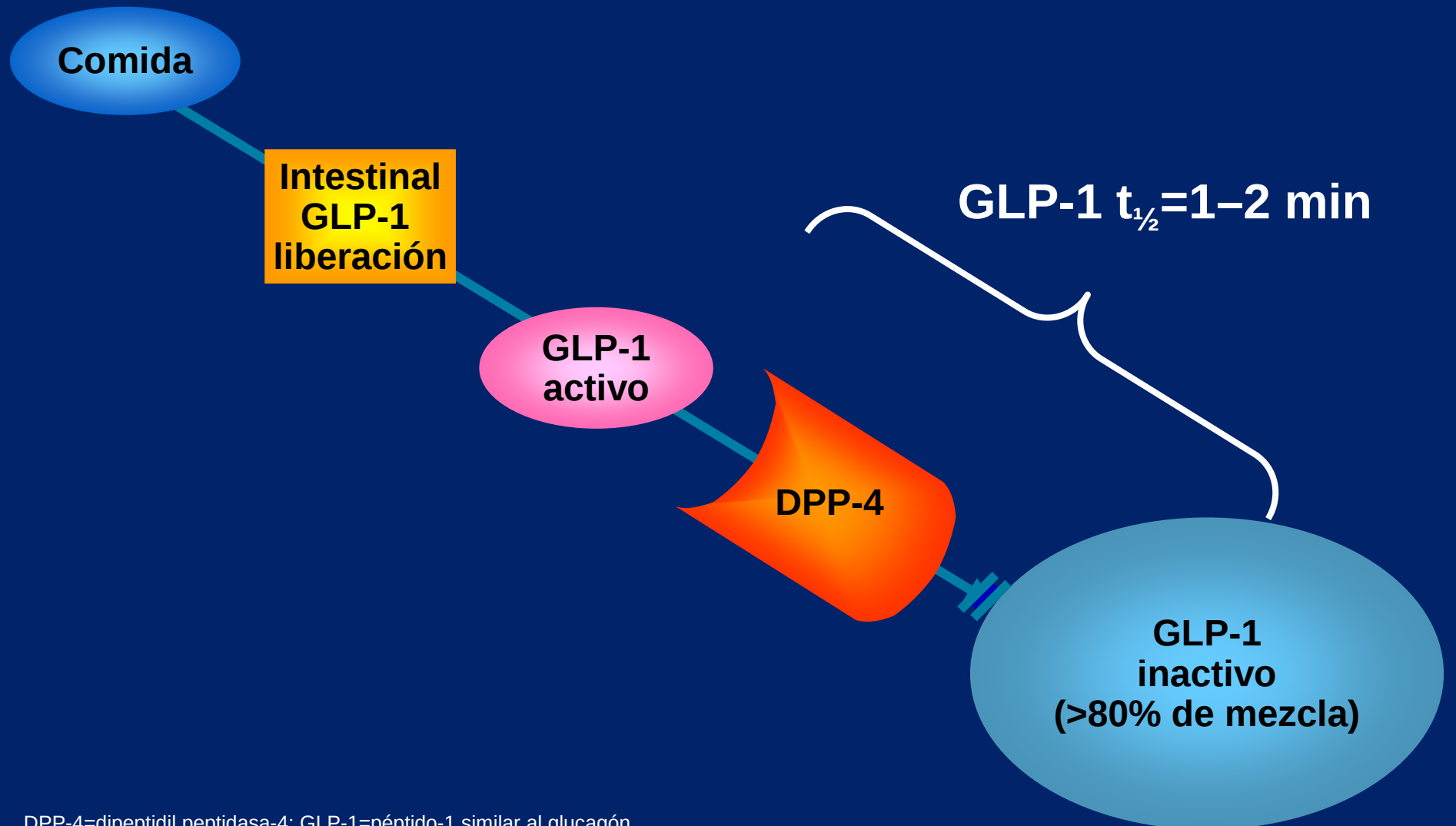
GLP-1=péptido-1 similar al glucagón; T2DM=diabetes mellitus tipo 2

* $P < 0,05$

†Infusión de GLP-1(7-36 amida) 1.2 pmol/kg/min durante 240 minutos.

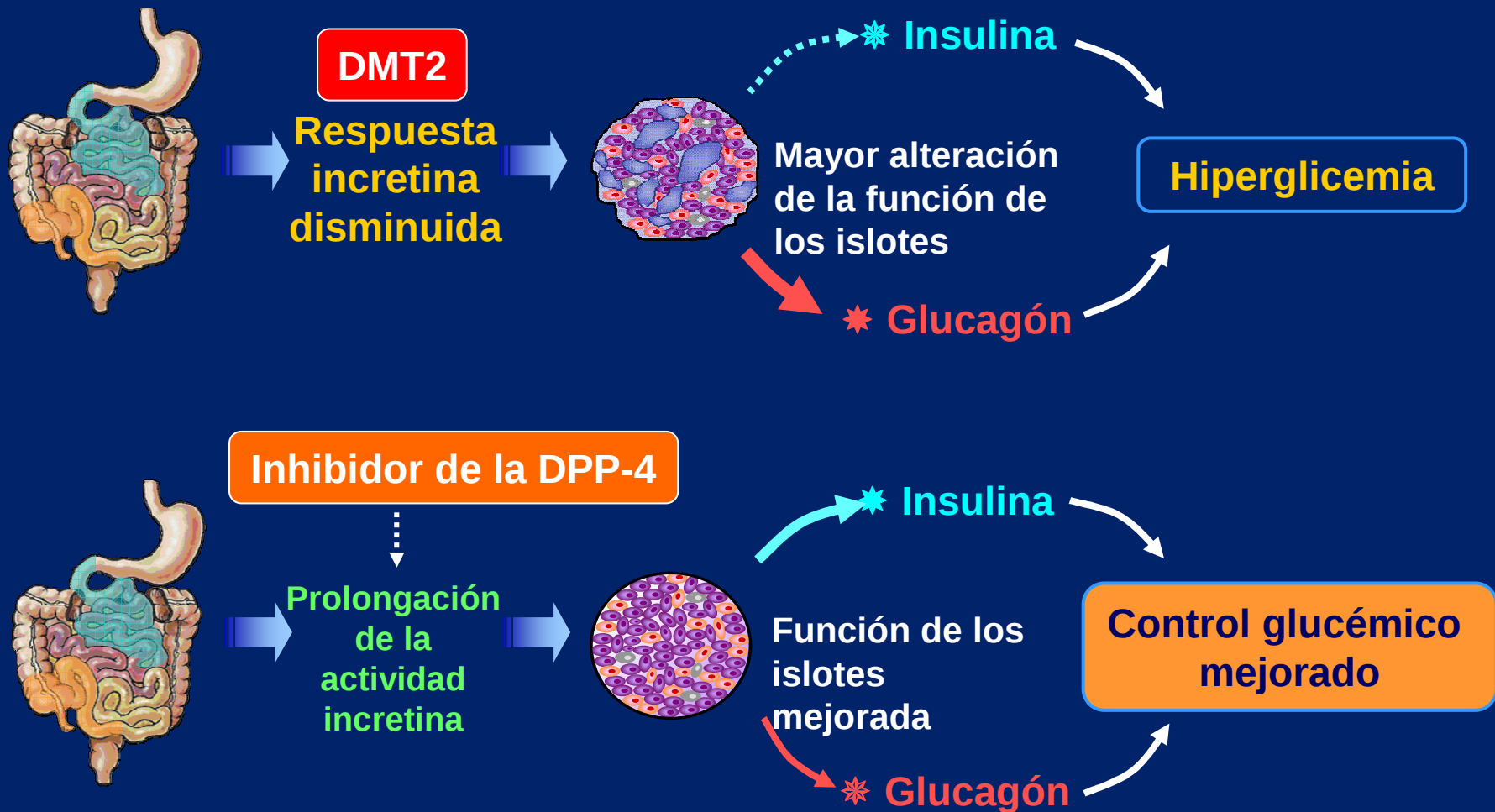
Adaptado de Nauck MA, et al. *Diabetologia*. 1993; 36: 741-744.

La inhibición de la DPP-4 incrementa los GLP-1 activos



DPP-4=dipeptidil peptidasa-4; GLP-1=péptido-1 similar al glucagón
Adaptado de Rothenberg P, et al. *Diabetes*. 2000; 49(suppl 1): A39. Abstract 160-OR.
Adaptado de Deacon CF, et al. *Diabetes*. 1995; 44: 1126-1131.

El bloqueo de la DPP-4 puede mejorar la actividad incretina y corregir la relación insulina: glucagón en la DMT2



DPP-4=dipeptidil peptidasa-4; T2DM=diabetes mellitus tipo 2

Adaptado de Unger RH. *Metabolism*. 1974; 23: 581–593. Ahrén B. *Curr Enzyme Inhib*. 2005; 1: 65–73.

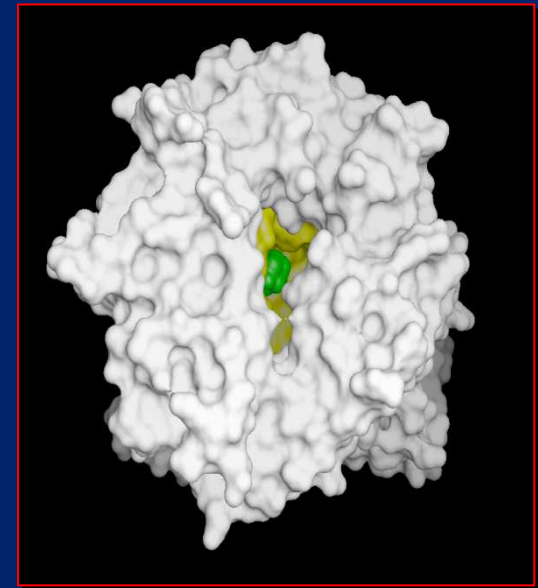
Vildagliptina: un potenciador de los islotes pancreáticos

- **Vildagliptina, un nuevo mecanismo de acción: inhibe la DPP-4, incrementando los niveles de GLP-1 en ayunas y postprandial**
- **Vildagliptina actúa fisiológicamente sólo cuando los niveles de glucosa están elevados**
- **Vildagliptina es un potenciador de los islotes pancreáticos**
 - incrementa la sensibilidad de la secreción de glucagón a la glucosa
 - incrementa la sensibilidad de la secreción de la insulina a la glucosa
 - incrementa la primera fase de la respuesta de la insulina
 - incrementa la capacidad de secretar insulina
- **No se metaboliza por el citocromo P CYP 450 por lo que no interacciona con los fármacos más comunmente prescritos**

Vildagliptina

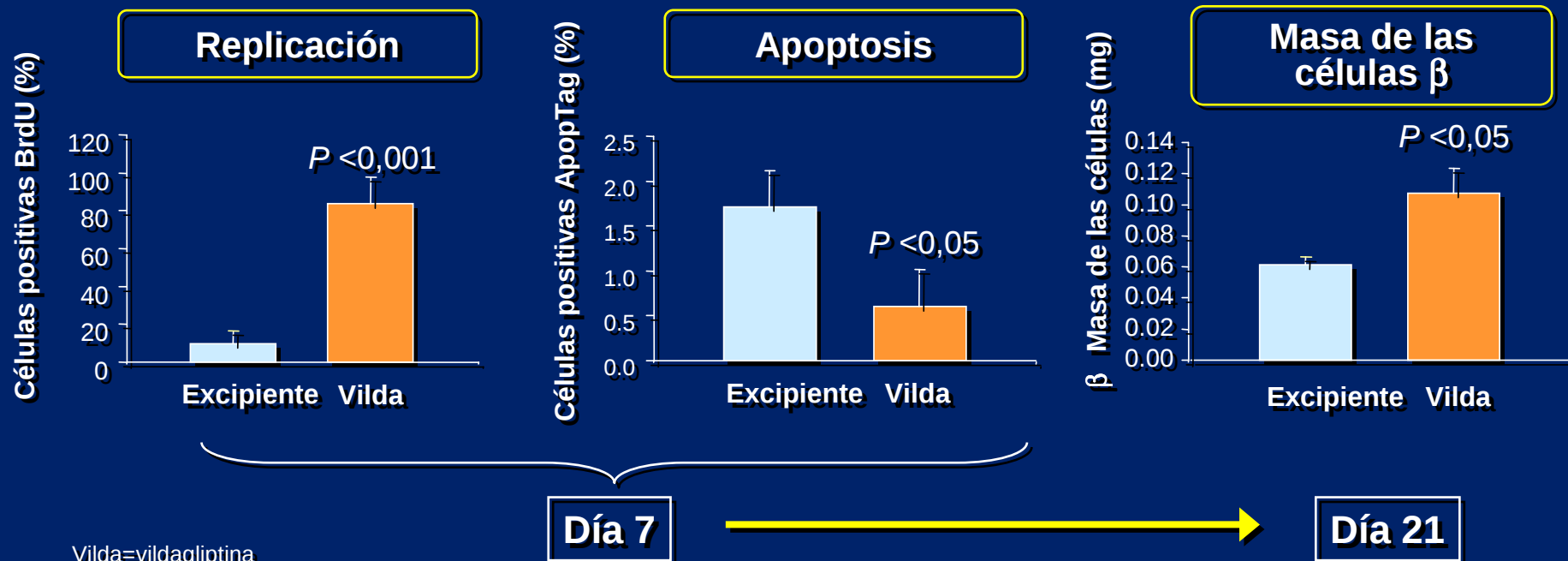
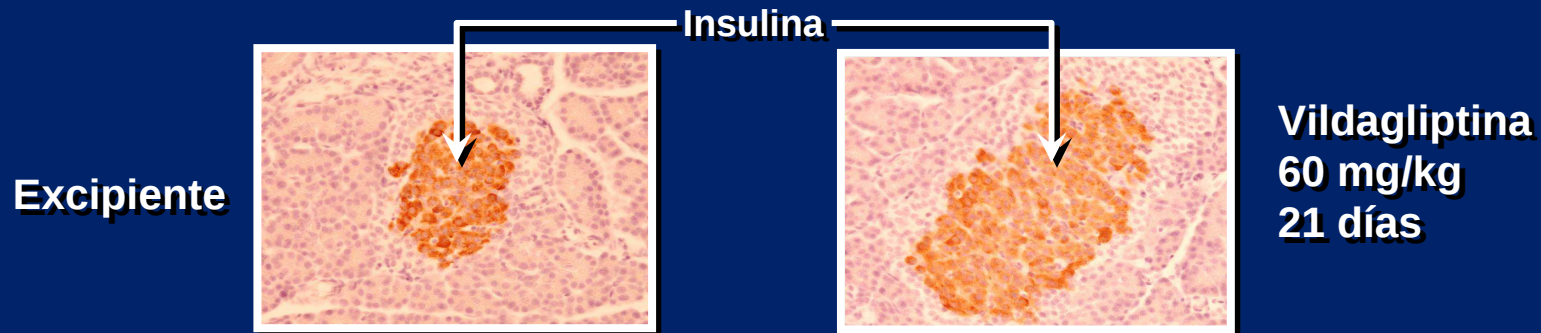
Farmacocinética /metabolismo

- **Rápida absorción**
- **Inhibición DPP4 rápida, altamente selectiva y dosis dependiente**
- **Biodisponibilidad > 80%, no efecto comida**
- **Baja unión a proteínas plasmáticas (9%)**
- **Excreción**
 - **85% orina, 15% heces**
- **No interacciones farmacológicas**



Extructura cristalográfica de vildagliptin (verde) se une a el lugar activo de DPP-4 humana (amarillo)

Vildagliptina: mejora la masa de las células β (modelo de crecimiento pancreático en ratas neonatas)



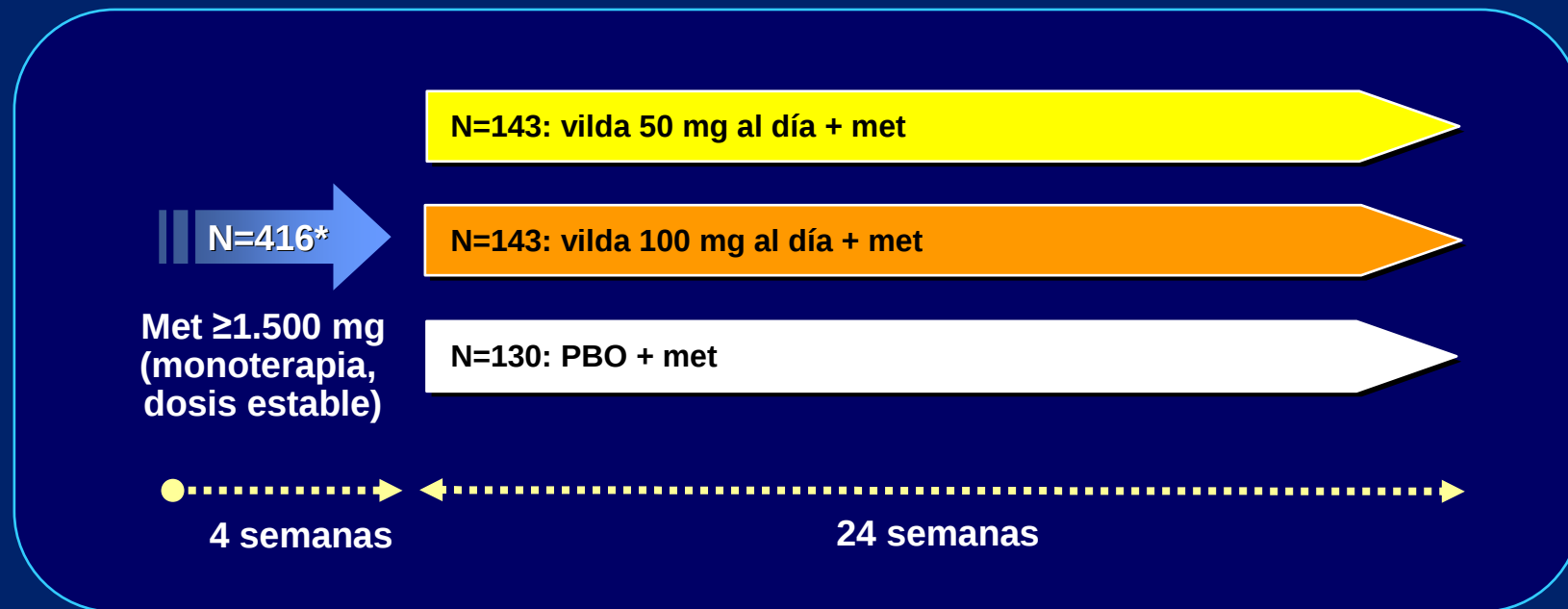
Vilda=vildagliptina

Duttaroy A, et al. *Diabetes*. 2005; 54 (suppl 1): A141. Resúmenes 572-P y poster presentado en la ADA

Vildagliptina complementaria a la metformina: diseño y objetivo del estudio

Objetivo: demostrar una reducción superior de HbA1c con vildagliptina + metformina frente a la monoterapia con metformina

Población diana: DMT2 en dosis máxima de metformina;
HbA1c 7,5%–11%



HbA1c=hemoglobina A1c; met=metformina; PBO=placebo; DMT2=diabetes mellitus tipo 2; vilda=vildagliptina

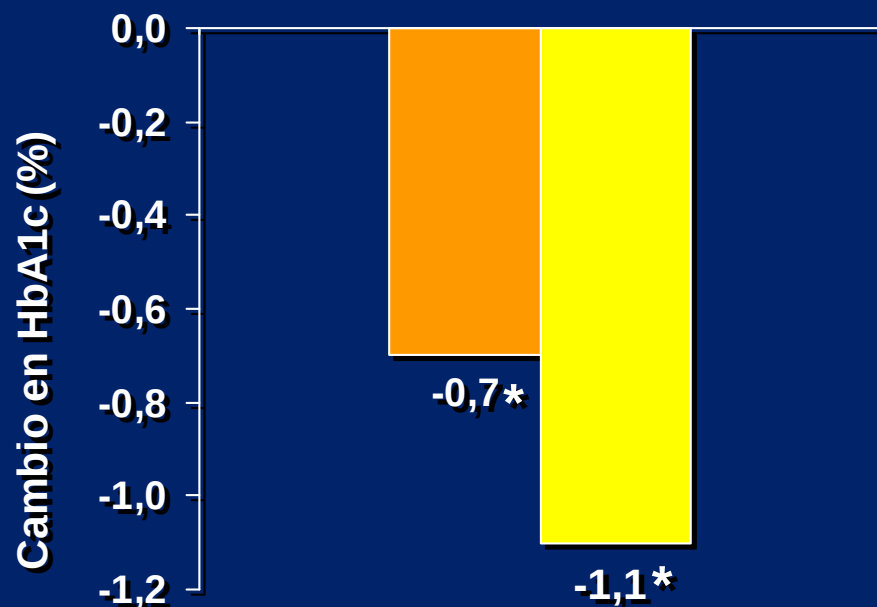
*El número de pacientes se refiere a la población principal ITT (intención de tratar).

Bosi E, et al. *Diabetes Care*. 2007; Feb 2 [Epub].

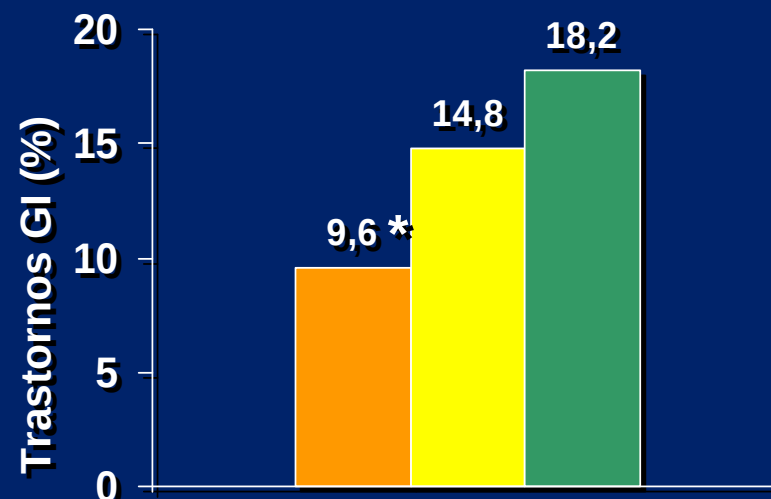
Vildagliptina con metformina: mejor control glucémico con menos efectos secundarios GI

Terapia complementaria a la metformina (media de 2,1 g al día)

Diferencia media frente a PBO



% trastornos GI



GI=gastrointestinal; HbA1c=hemoglobina A1c; met=metformina; PBO=placebo; vilda=vildagliptina

Población principal ITT (intención de tratar).

*P <0,05 frente a PBO.

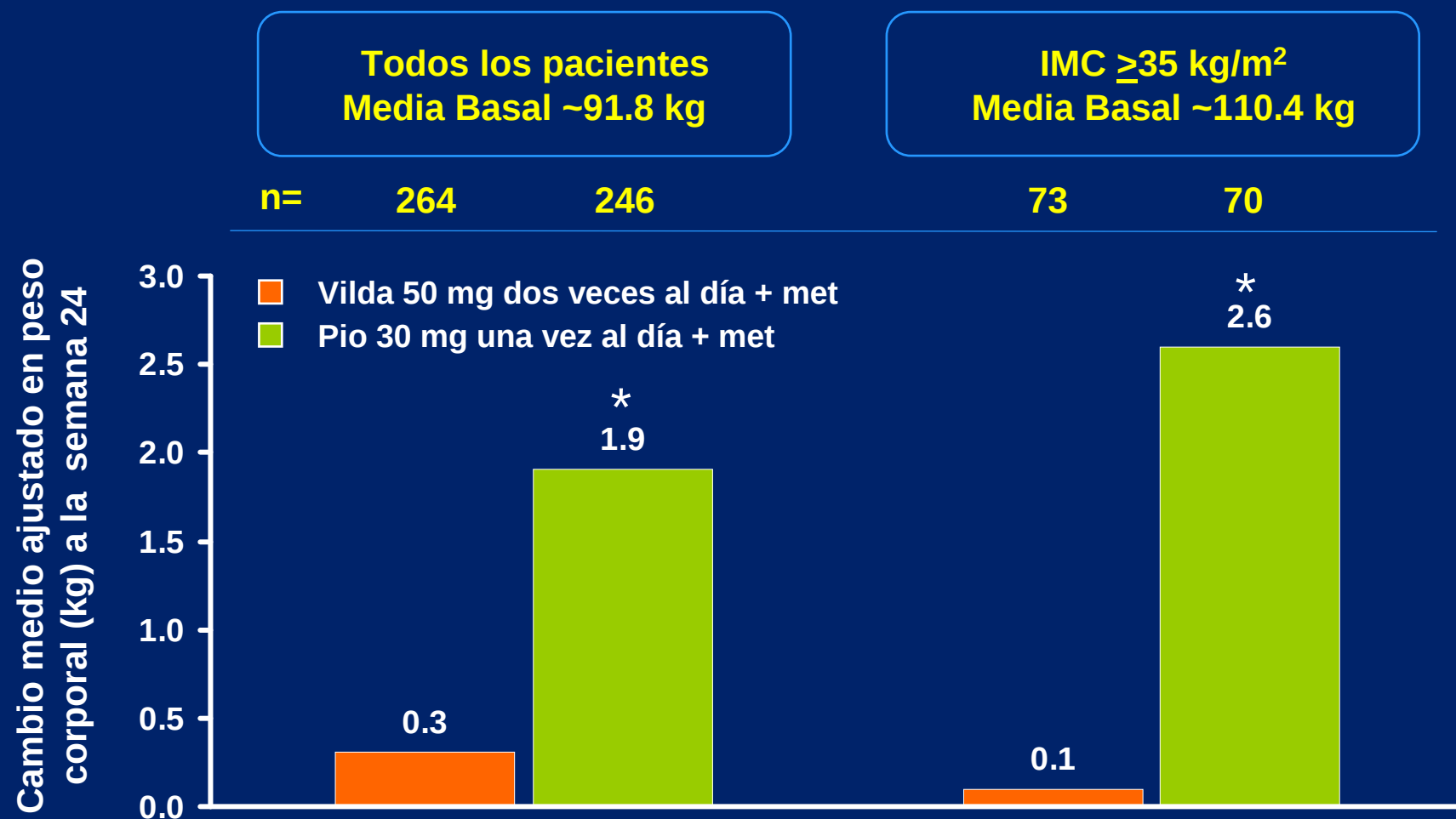
Bosi E, et al. Diabetes Care. 2007; 30: 890-895

Garber AJ, et al. Presentación oral en la reunión anual de la ADA; junio 9-13, 2006;

Washington, DC. 121-OR.

- Vilda 50 mg al día + met (n=143)
- Vilda 50 mg bid + met (n=143)
- PBO + met (n=130)

Vildagliptina añadida a Metformina: Neutro respecto al peso



IMC= Índice Masa Corporal; met=metformina; pio=pioglitazona; vilda=vildagliptina

* $P < 0.001$ vs pioglitazona. Población por protocolo.

Cambio medio ajustado derivado del modelo de análisis de covarianza.

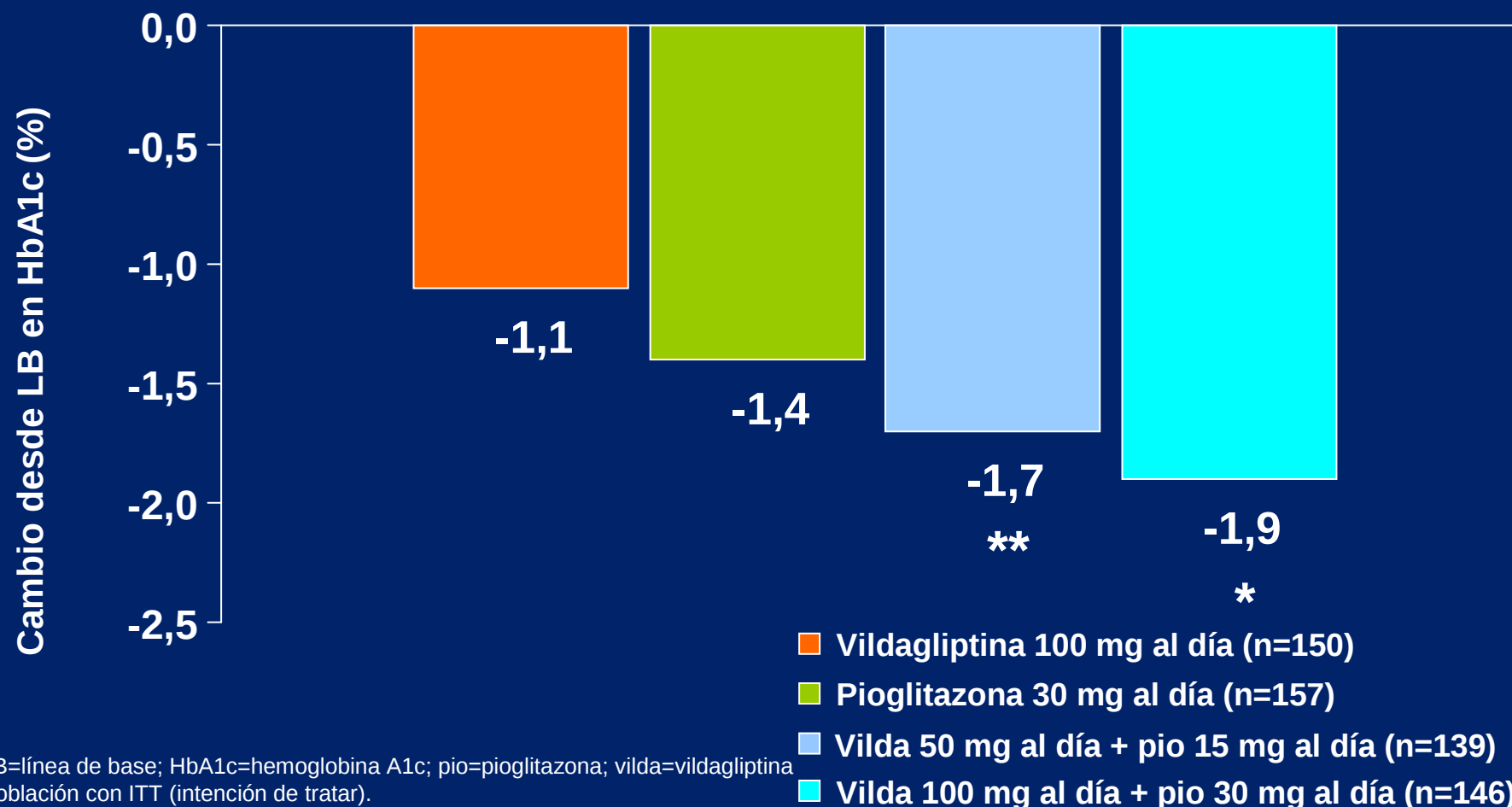
Bolli G, et al. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 82-90.

Combinación inicial de vildagliptina y pioglitazona: 1,9% de reducción en HbA1c

Duración: 24 semanas

Combinación inicial con pioglitazona

Reducción media de
HbA1c desde LB ~8,7%



LB=línea de base; HbA1c=hemoglobina A1c; pio=pioglitazona; vilda=vildagliptina
Población con ITT (intención de tratar).

* $P < 0,001$, ** $P < 0,05$ (frente a pio 30 mg)

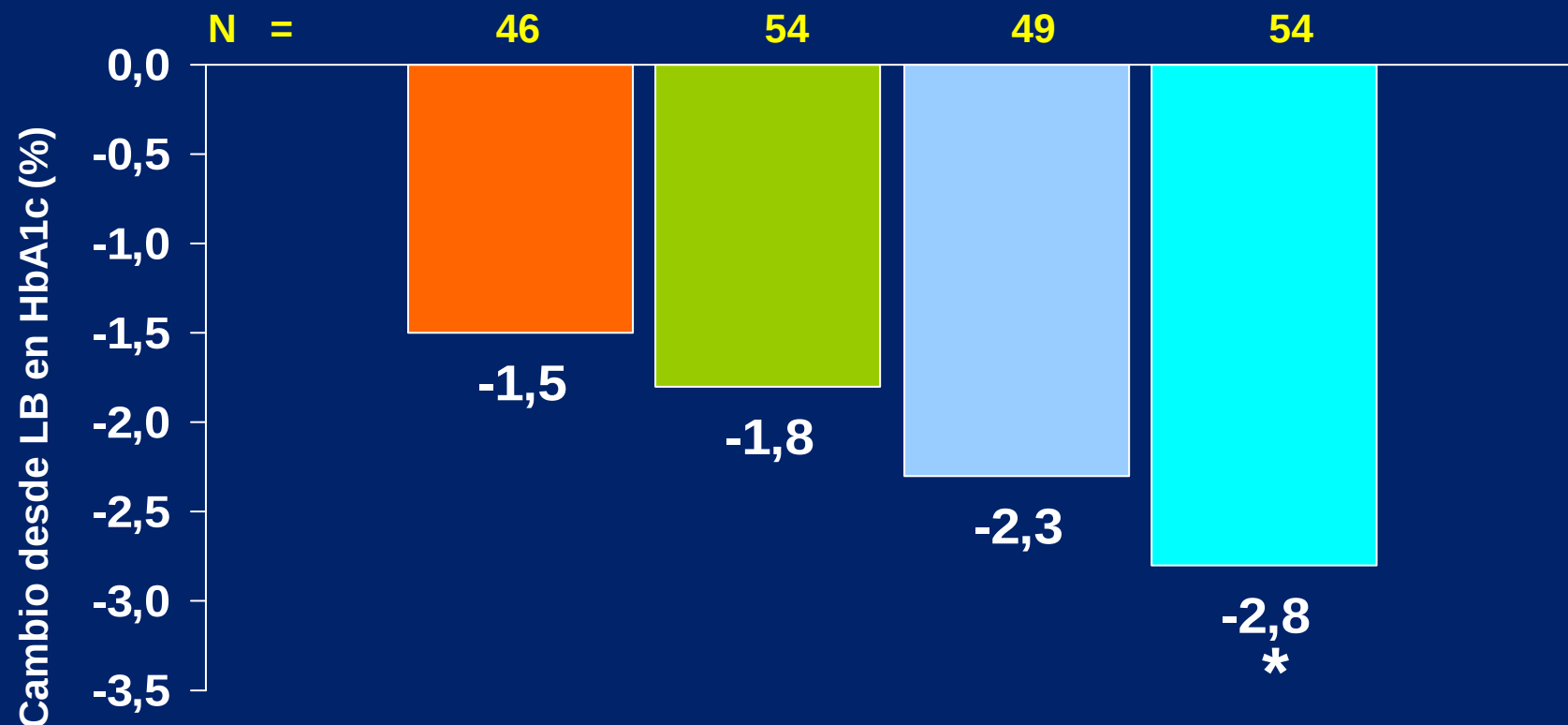
Rosenstock J, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9: 175–185.

Combinación inicial con vildagliptina y pioglitazona: reducción de HbA1c -2,8% en pacientes con nivel basal elevado

Duración: 24 semanas

Combinación inicial con pioglitazona

Reducción media de
HbA1c desde LB >9%



- Vildagliptina 100 mg al día
- Pioglitazona 30 mg al día
- Vilda 50 mg al día+ pio 15 mg al día
- Vilda 100 mg al día+ pio 30 mg al día

LB=línea de base; HbA1c=hemoglobina A1c; pio=pioglitazona; vilda=vildagliptina
Población ITT (intención de tratar).

*P <0,001 (frente a pio 30 mg).

Rosenstock J, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9: 175–185.

Vildagliptina: eficacia

- Vildagliptina consigue **reducciones adicionales de -1,1% de HbA1c** en pacientes no controlados con metformina en monoterapia.
- Vildagliptina **es tan efectiva como glitazonas y sulfonilurea** en la disminución de HbA1c,
- **Eficacia clínicamente significativa en combinación** con otros ADOs: SU y TZD con disminuciones HbA1c > 1.4%
- La **combinación fija de vildagliptina y metformina demostró la bioequivalencia con la combinación libre**, reduciendo toxicidad digestiva de metformina.

Vildagliptina: seguridad y tolerabilidad

- **Bien tolerada en combinación:**

- **Bajo riesgo de hipoglucemia y sin eventos hipoglucémicos severos**
 - Similar a placebo en combinación con metformina y TZD
 - Bajo riesgo en combinación con SU
- **Neutro respecto al peso**
- **Vildagliptina atenúa los efectos GI de metformina**
- **La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y transitorias, no fue necesario interrumpir el tratamiento.**

Efectos adversos	Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$)	Frecuentes ($>1\%$ a $< 10\%$)
Vildagliptina añadida a metformina	Fatiga	Temblor, Cefalea, Mareos, Náuseas

Indicaciones terapéuticas

Eucreas (Vildagliptina 50 mg / Metformina 850 ó 1000 mg, BID)

En pacientes no controlados con la dosis máxima tolerada de metformina o en pacientes en tratamiento con vildagliptina y metformina en comprimidos individuales

Galvus (Vldagliptina 50 mg, 2 veces al día)

Como terapia dual por vía oral en combinación con metformina, una sulfonilurea o una tiazolidindiona

No autorizada en España como monoterapia

Insuficientes ensayos clínicos como para aconsejar terapia combinada con Insulina