

*La triada de la glucosa (HbA1c,  
GPA y GPP) en el control glucémico  
integral del paciente diabético tipo  
II: Papel de los inhibidores de la  
DPP-4*

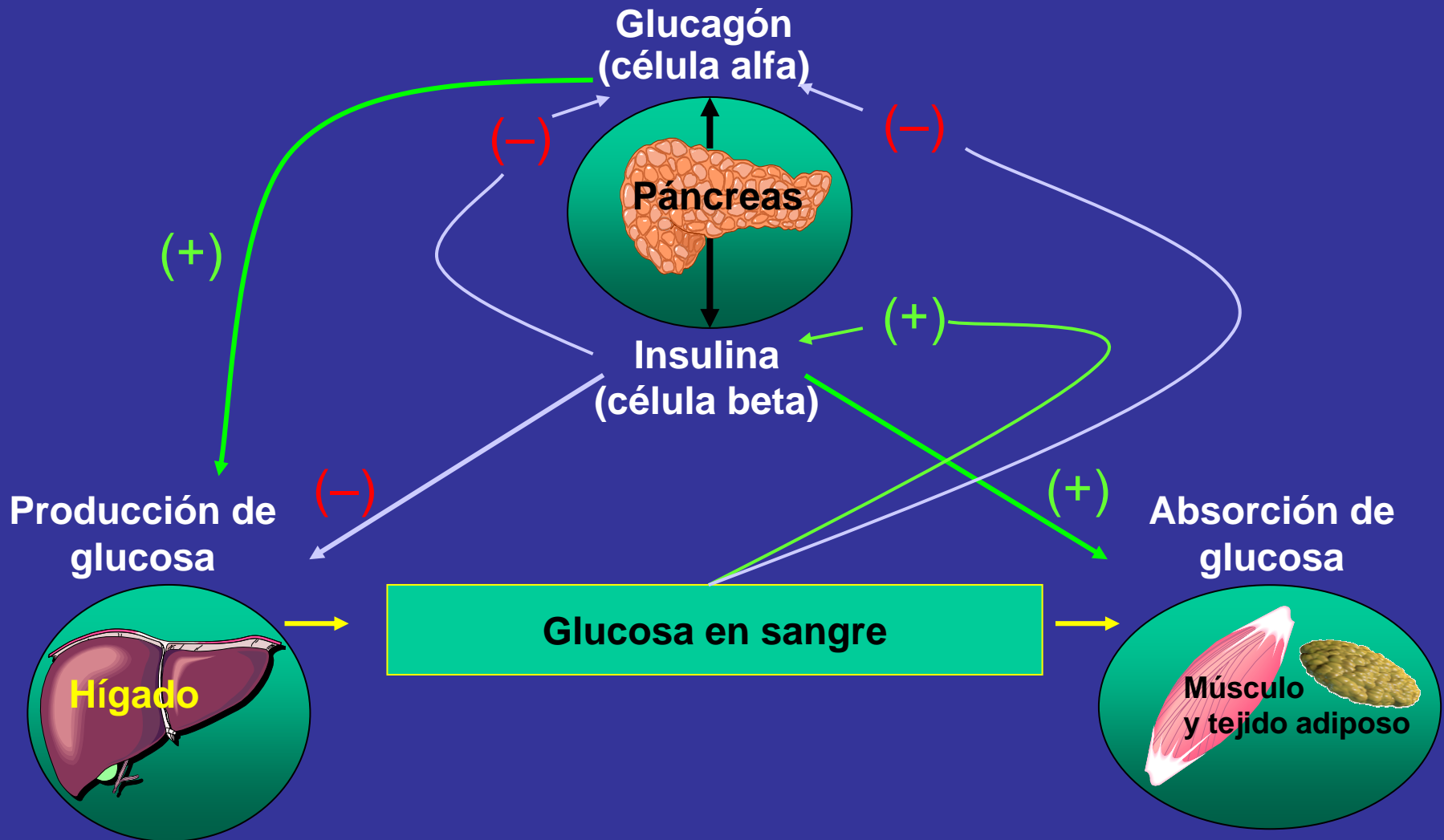
# Las células beta y alfa en el páncreas de las personas sanas

Células beta	Células alfa
<ul style="list-style-type: none"><li>• Constituyen alrededor del 60 % de la masa endocrina del páncreas<sup>1</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Constituyen alrededor del 35 % de la masa endocrina del páncreas<sup>1</sup></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Producen insulina y amilina<sup>2</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Producen glucagón<sup>2</sup></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• La insulina se secreta en respuesta a una glucemia alta<sup>2</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• El glucagón se secreta en respuesta a una glucemia baja<sup>2</sup></li></ul>

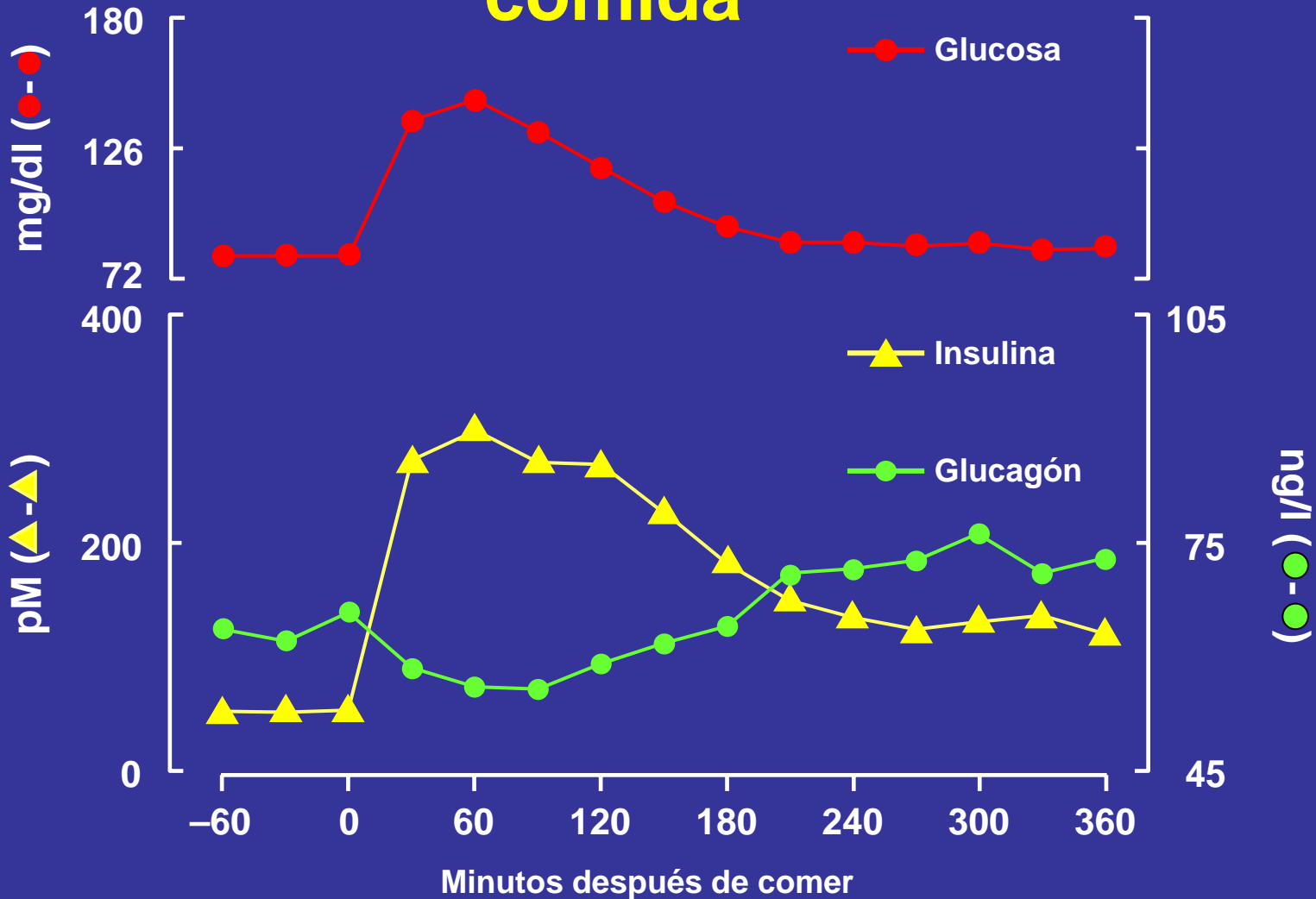
1. Cabrera O et al. PNAS. 2006;103:2334–2339.

2. Cleaver O et al. In: Joslin's Diabetes Mellitus. Lippincott Williams & Wilkins; 2005:21–39.

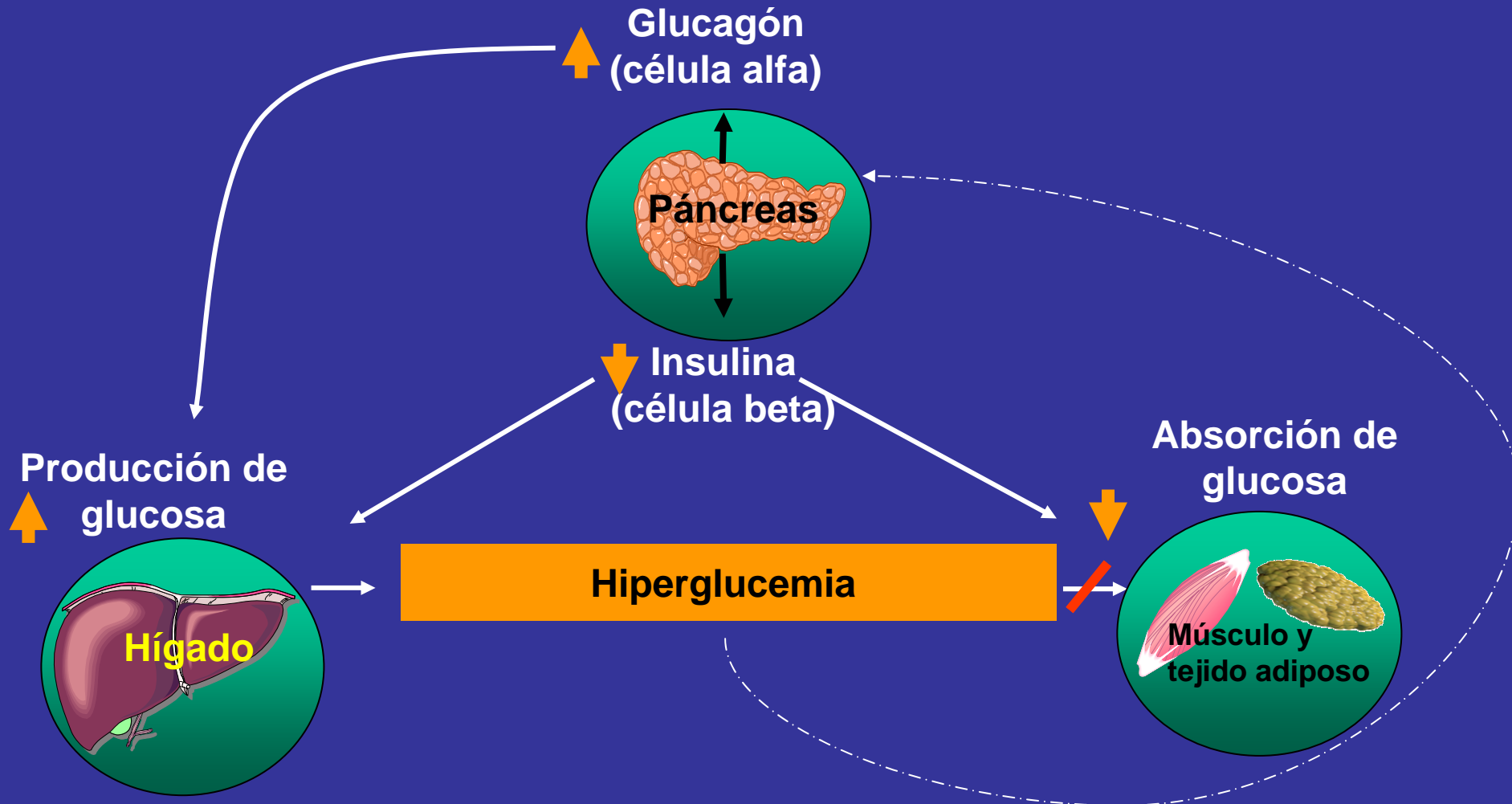
# La insulina y el glucagón regulan la homeostasis normal de la glucosa



# En las personas sanas, la insulina aumenta y el glucagón disminuye en respuesta a la comida



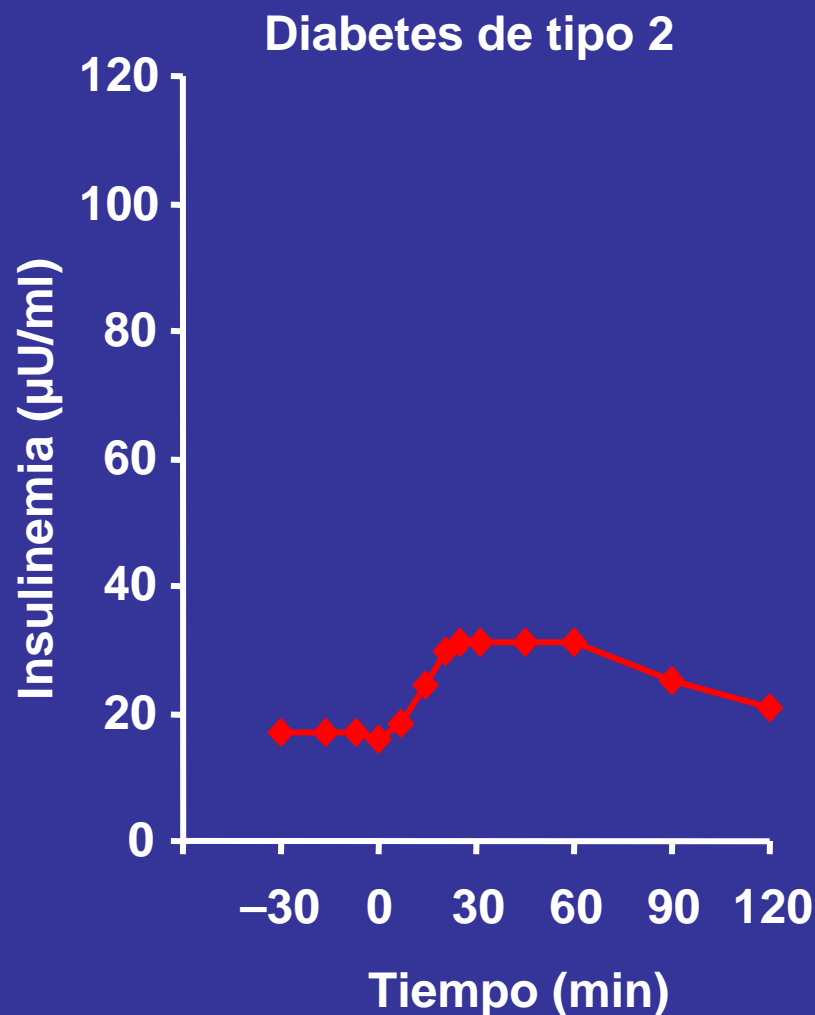
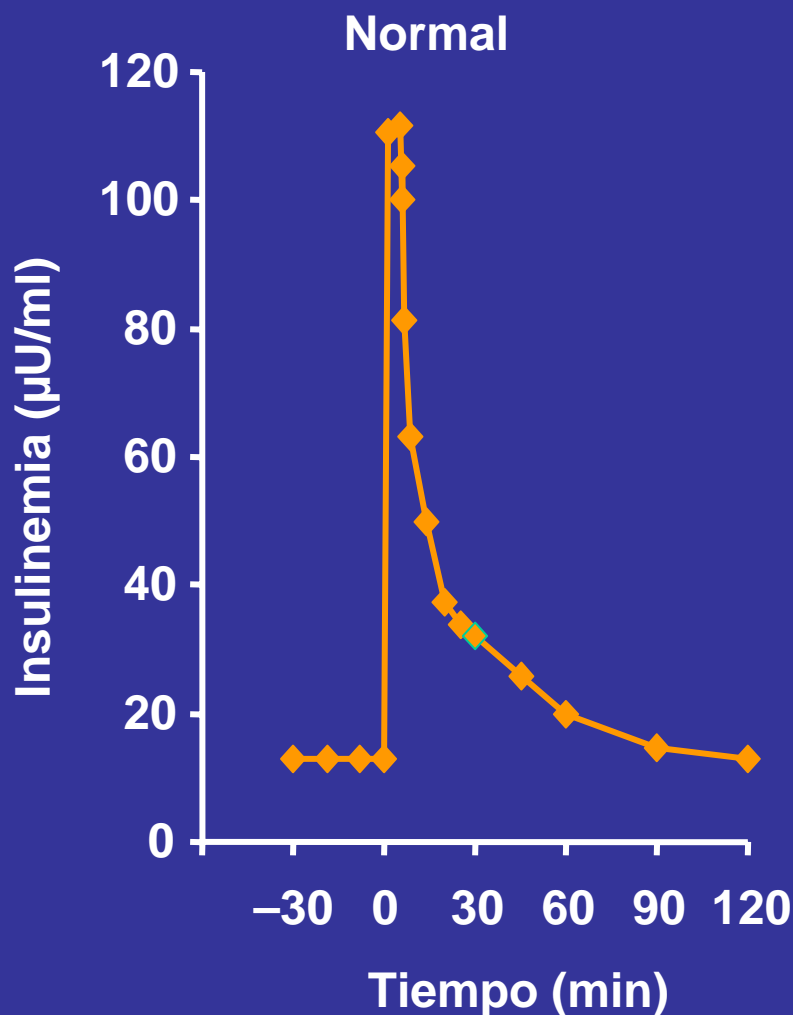
# La fisiopatología de la diabetes de tipo 2 abarca la disfunción de las células de los islotes y la resistencia a la insulina



Buse JB et al. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Saunders, 2003:1427–1483; Buchanan TA. *Clin Ther*. 2003;25(suppl B):B32–B46; Powers AC. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. McGraw-Hill, 2005:2152–2180; Rhodes CJ. *Science*. 2005;307:380–384.

Adaptado de Kahn CR, Saltiel AR. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005:145–168.

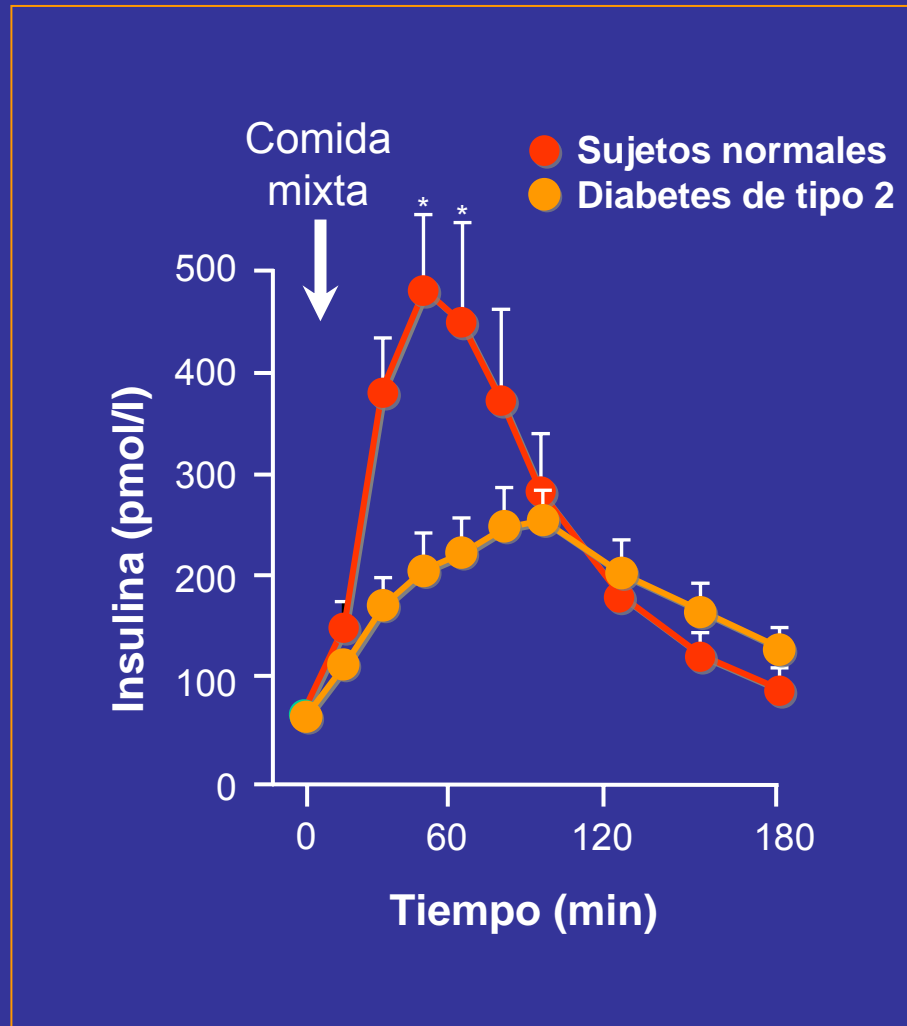
# La primera fase de la respuesta de la insulina a la glucosa IV desaparece en la diabetes de tipo 2



*n = 9 normales; n = 9 diabéticos de tipo 2*

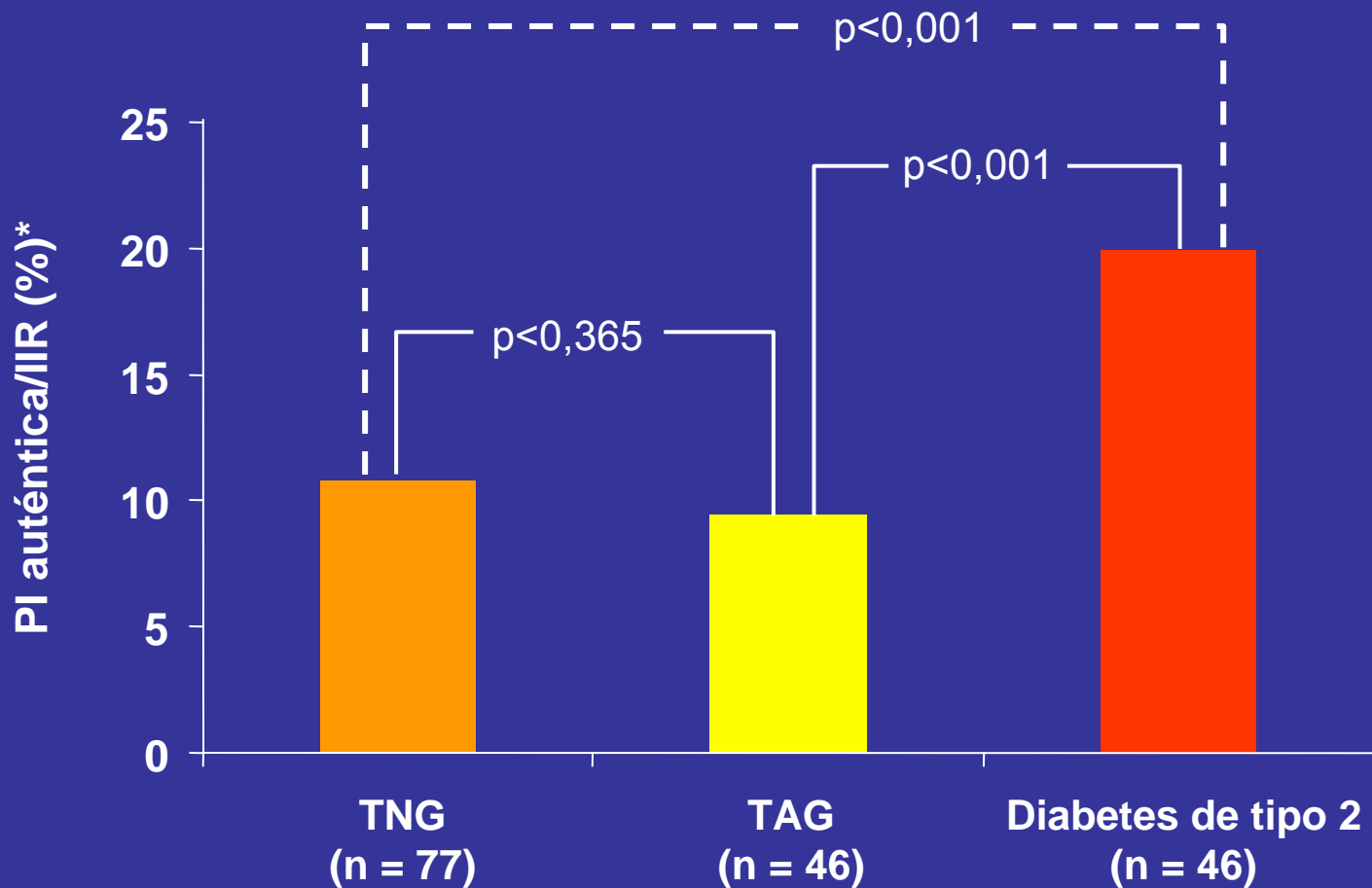
*Adaptado de Pfeifer MA et al. Am J Med. 1981;70:579–588.*

# La función de las células beta es anormal en la diabetes de tipo 2



\* $p < 0,05$  entre grupos.

# La relación proinsulina:insulina en ayunas es elevada en los pacientes con diabetes de tipo 2



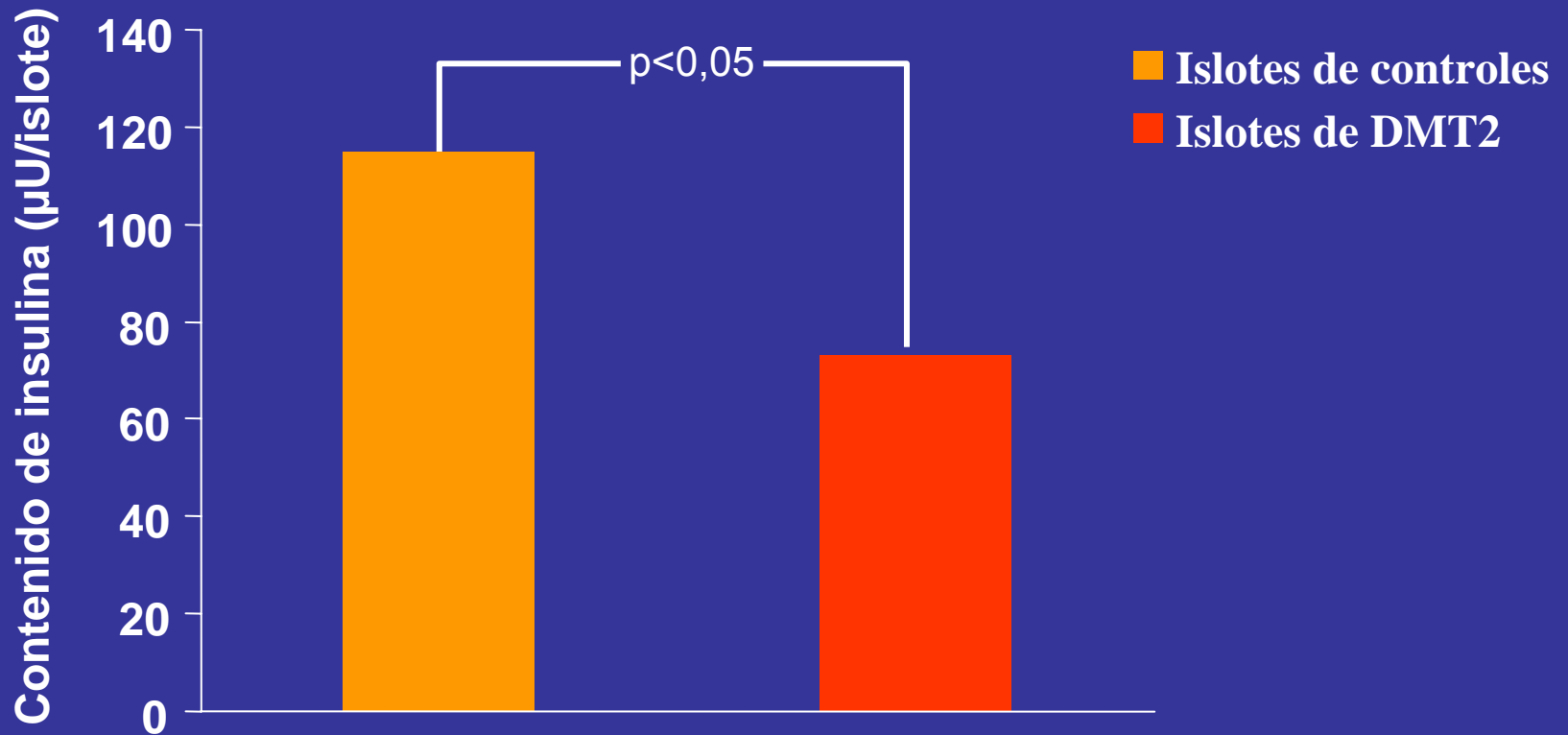
TNG=tolerancia normal a la glucosa; TAG=tolerancia alterada a la glucosa.

\*Se muestran las medias geométricas. PI = proinsulina; IIR = insulina inmunorreactiva.

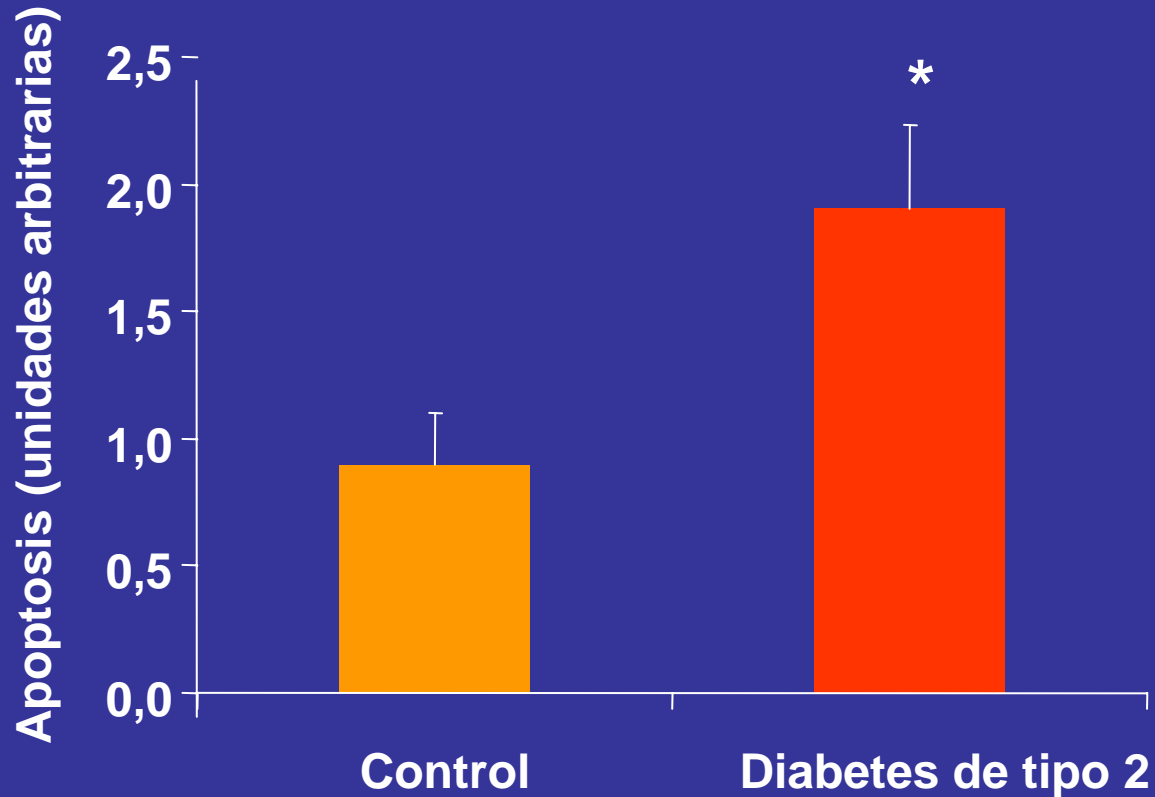
Saad MF et al. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70:1247-1253.



# Bajo contenido de insulina en la DM2



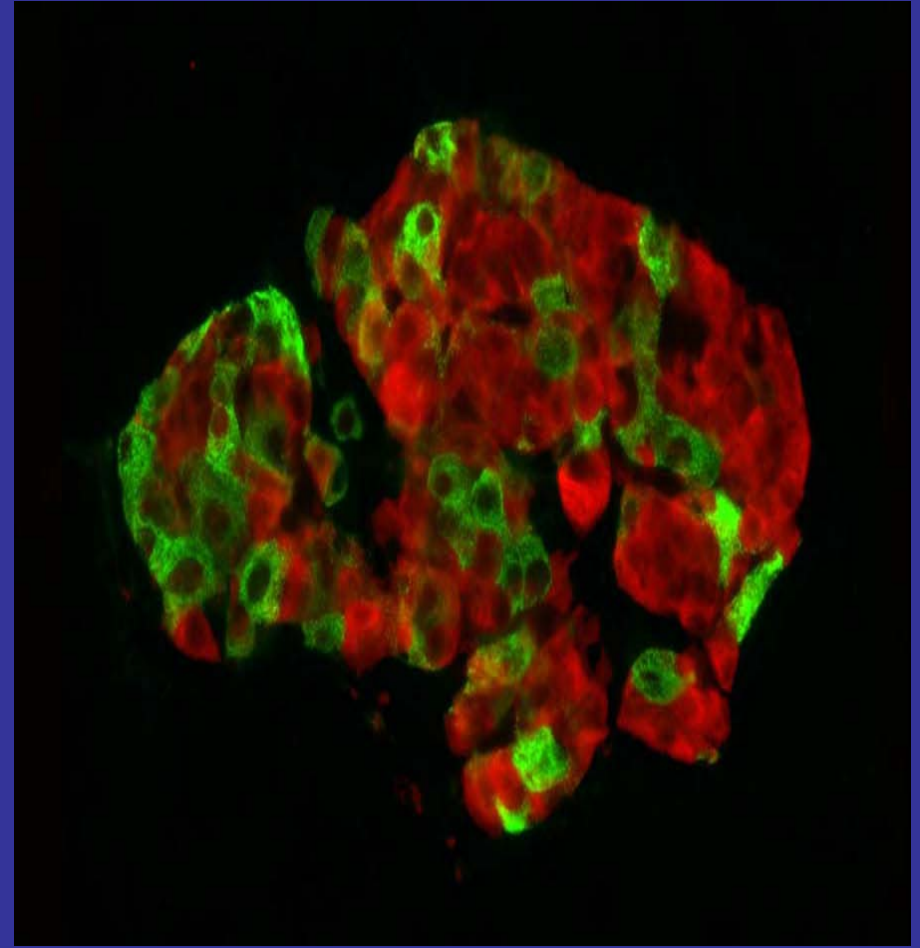
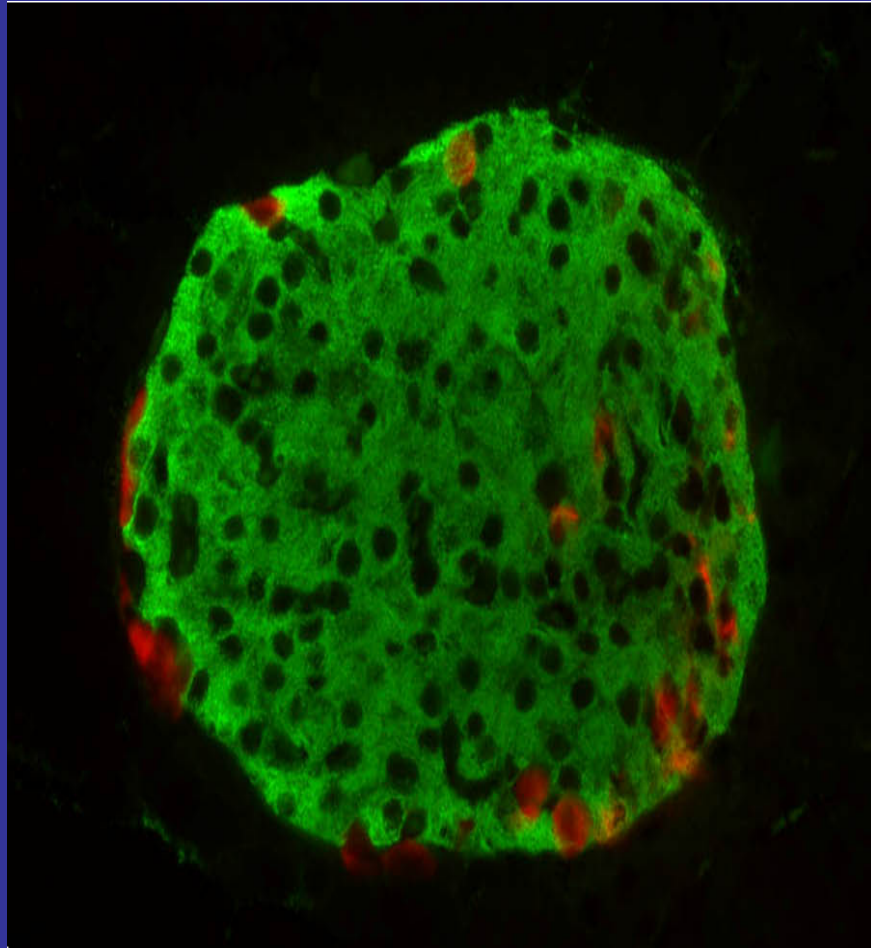
# Aumento de la apoptosis de las células beta en la diabetes de tipo 2



\* $p < 0,05$ .

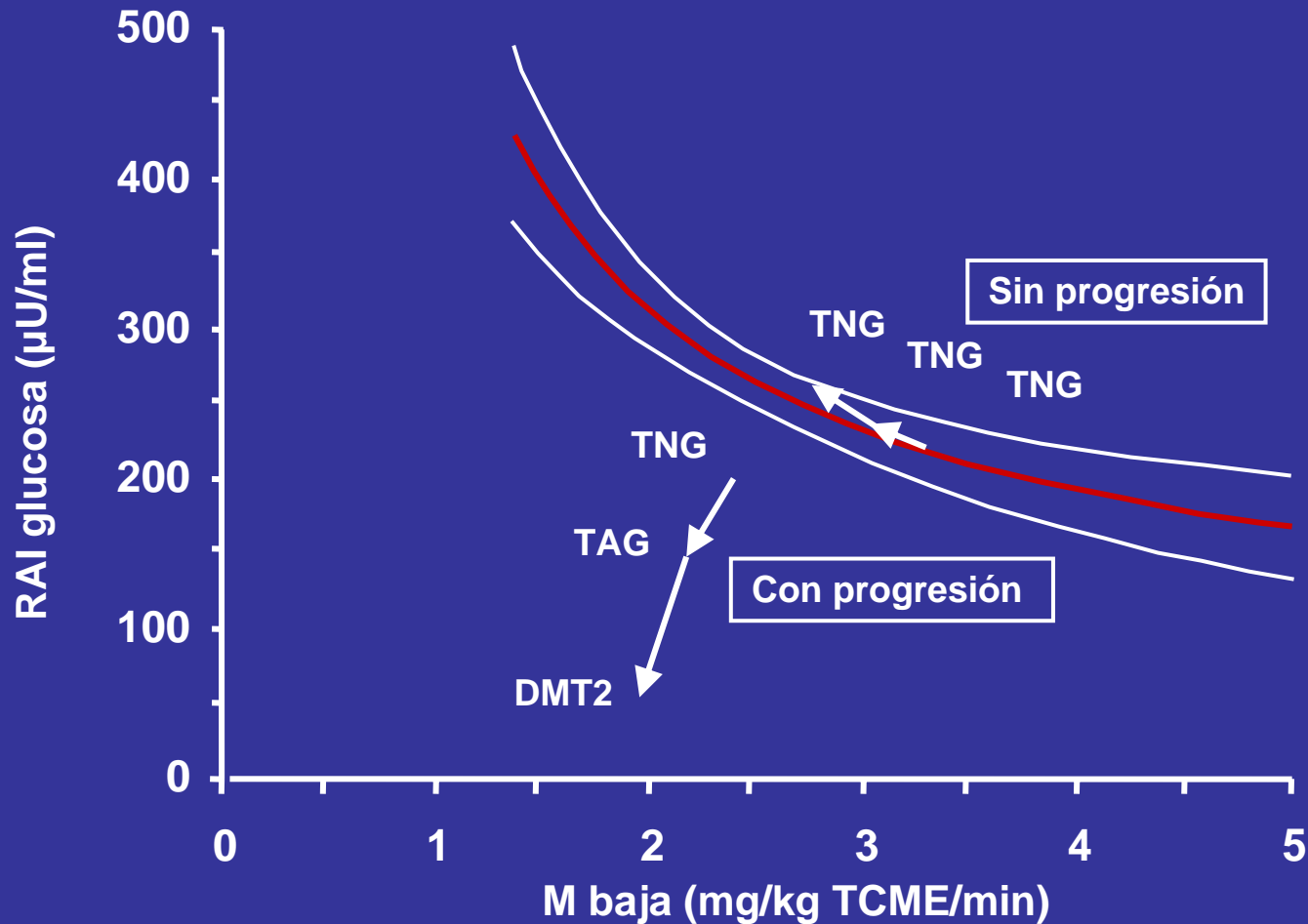
Adaptado de Marchetti P et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5535–5541.

# Descenso células beta, incremento de células alfa



Tiempo

# Relación entre la secreción y la acción de la insulina durante la evolución de la DM2

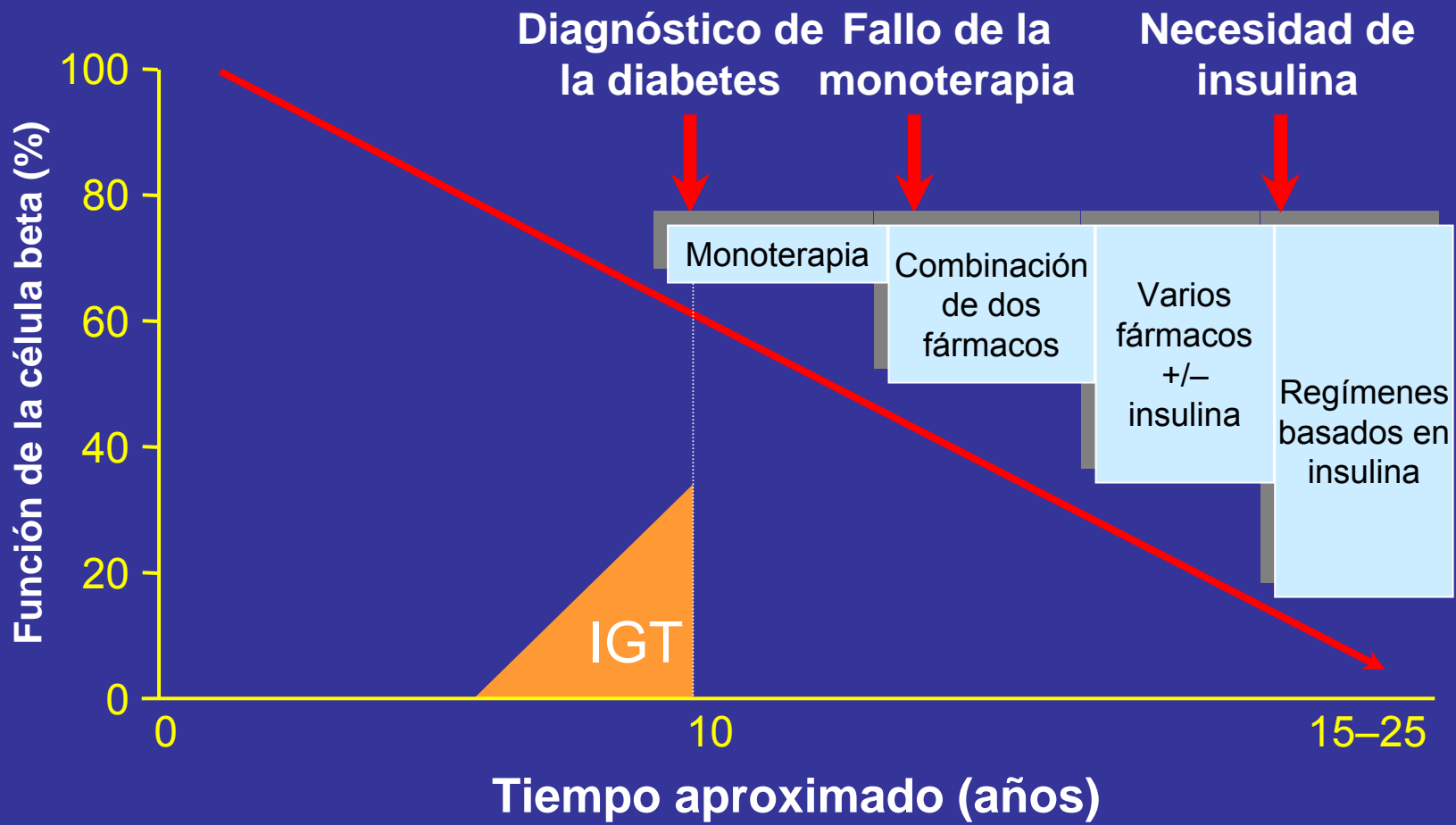


*n = 277 indios pima; TNG = tolerancia normal a la glucosa; TAG = tolerancia alterada a la glucosa; DMT2 = diabetes mellitus de tipo 2; TCME = tamaño corporal metabólico estimado.*

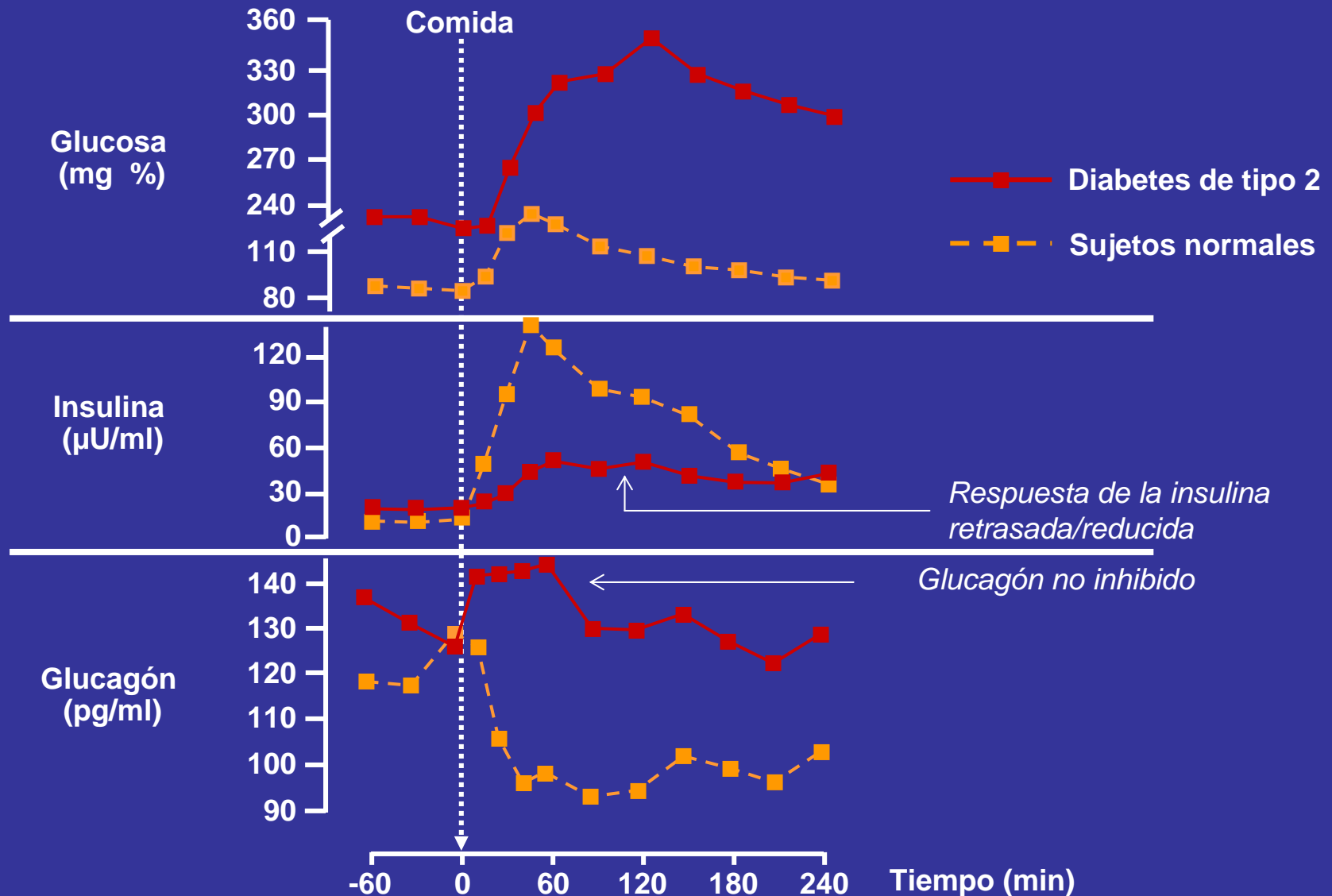
*Alteración de la función de las células beta, medida por la respuesta aguda de la insulina a la glucosa (RAI glucosa) en relación a los cambios de la sensibilidad a la insulina, determinada mediante la técnica del pinzamiento a una concentración baja de insulina (M baja).*

*Adaptado de Weyer C et al. J Clin Invest. 1999;104:787-794.*

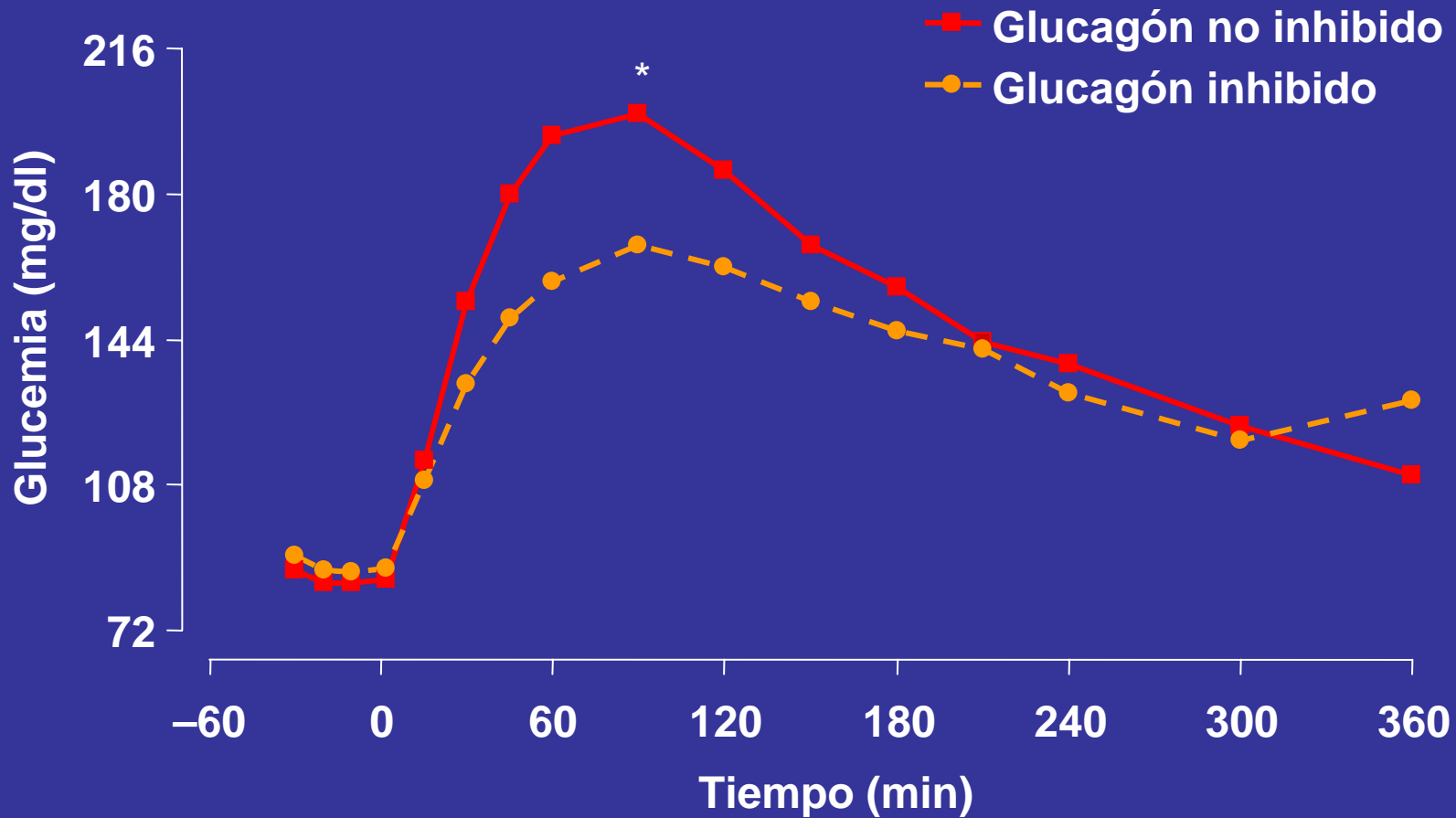
# Implicaciones teóricas para la terapia durante la pérdida progresiva de células beta en la diabetes tipo 2



# La dinámica de la insulina y del glucagón en respuesta a la comida es anormal en la DM2



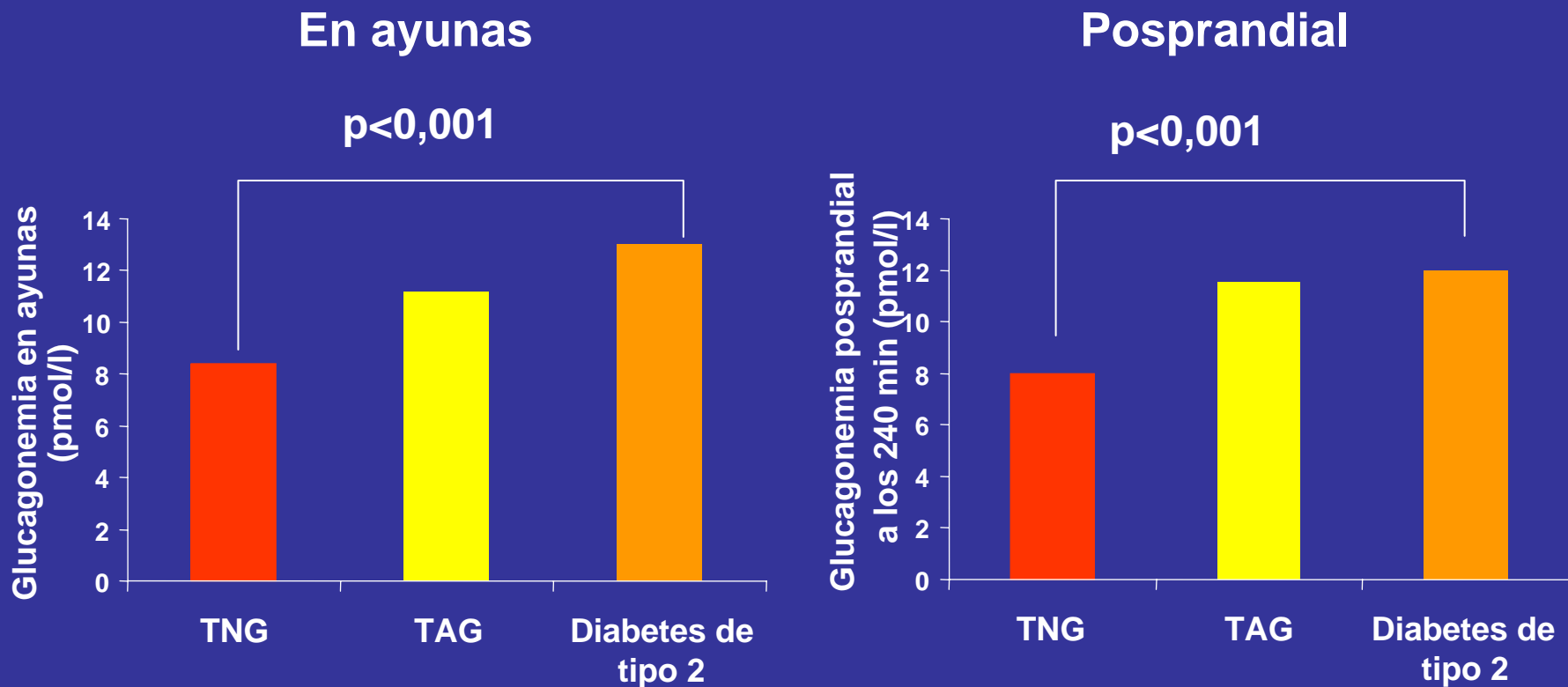
# La ausencia de inhibición del glucagón produce hiperglucemia posprandial en la diabetes de tipo 2



\* $p < 0,001$ ;  $n = 9$  (7 varones, 2 mujeres).

Reproducido de Shah P et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4053–4059.

# La glucagonemia en ayunas y posprandial es elevada en los pacientes con tolerancia alterada a la glucosa o con diabetes de tipo 2



TNG = tolerancia normal a la glucosa, n = 33; TAG = tolerancia alterada a la glucosa, n = 15; DMT2 = diabetes mellitus de tipo, n=54.

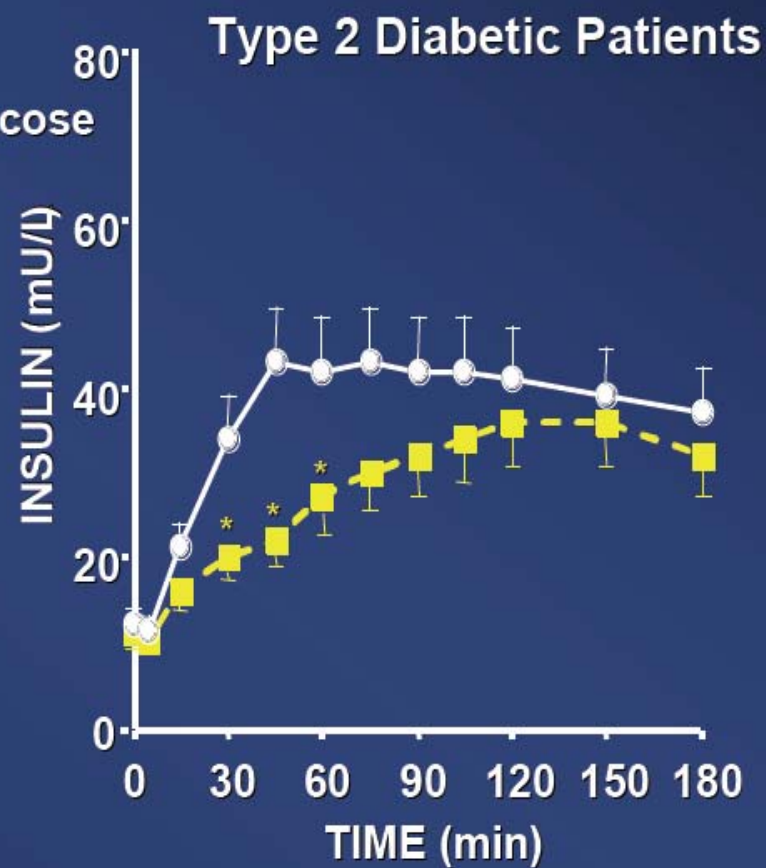
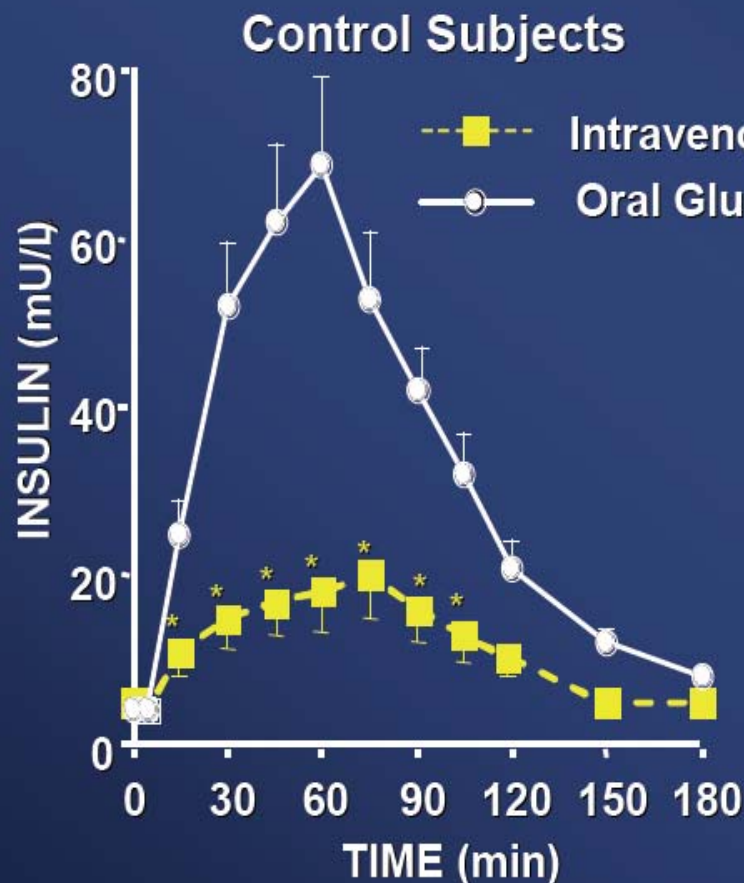
Toft-Nielsen M-B et al. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3717–3723.



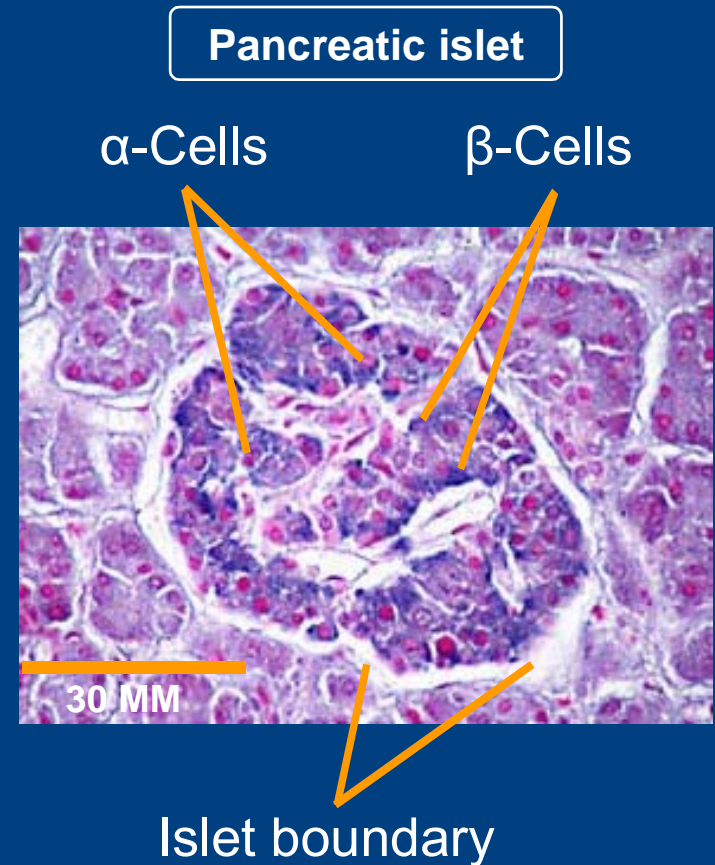
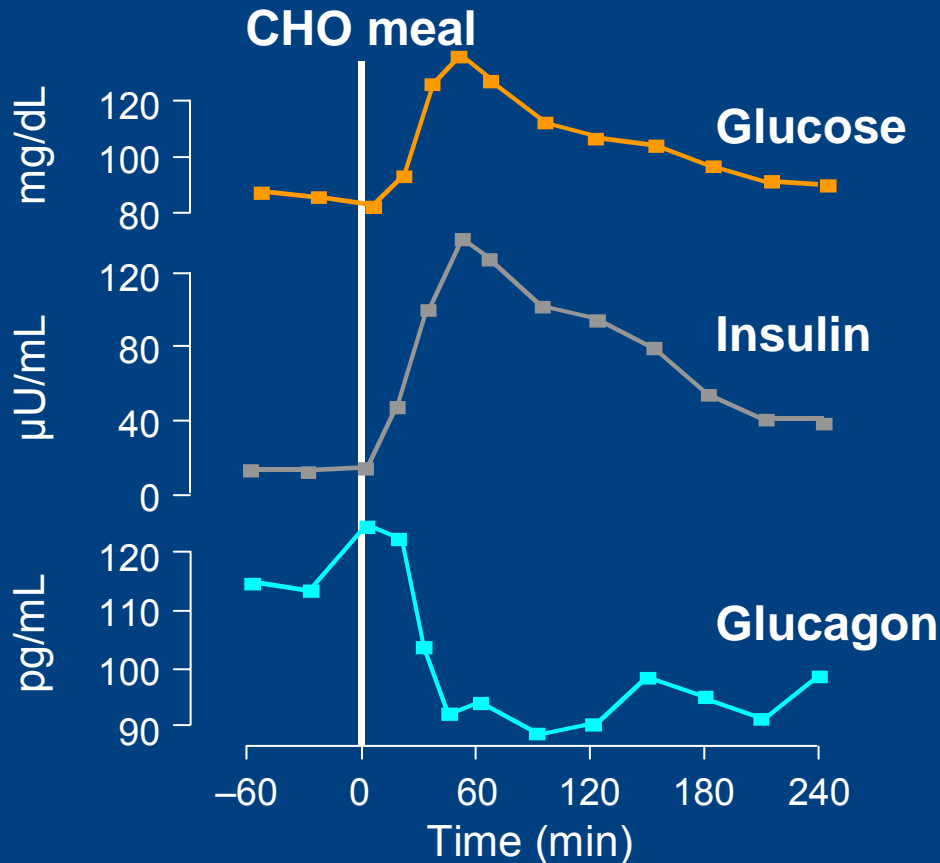
# Type 2 Diabetes is a Multi-Hormonal Disease

- **Pancreatic hormones**
  - Insulin (b-cell)
  - Glucagon (a-cell)
  - Amylin (b-cell)
- **Intestinal Hormones (Incretins)**
  - GLP-1 (L-cells)
  - GIP (K-cells)

# Reduced Incretin Effect in Type 2 Diabetic patients



# Reciprocal Response of Insulin and Glucagon in Postprandial Period in Persons Without Diabetes

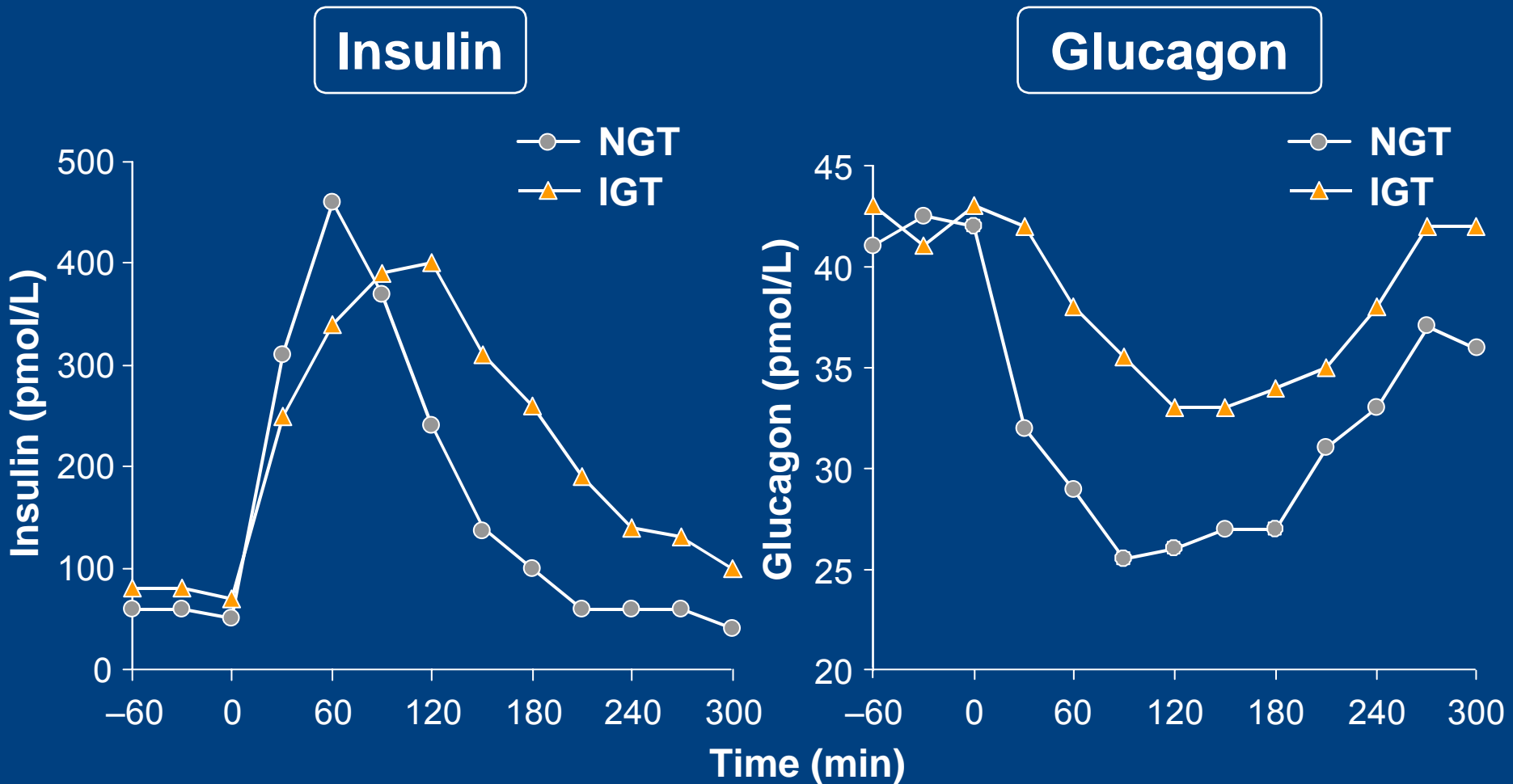


Photomicrograph courtesy of Michael Sarras, PhD,  
Rosalind Franklin University of Medicine and Science.

CHO = carbohydrate

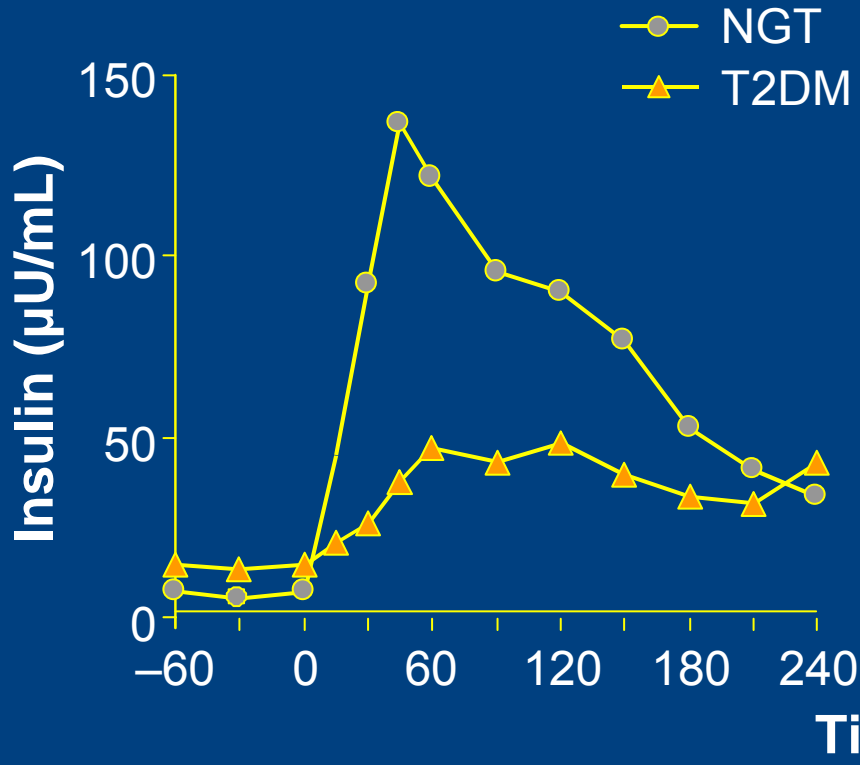
Unger RH. *N Engl J Med.* 1971;285:443-449.

# Inappropriate Insulin and Glucagon Responses to Glucose in Individuals With IGT

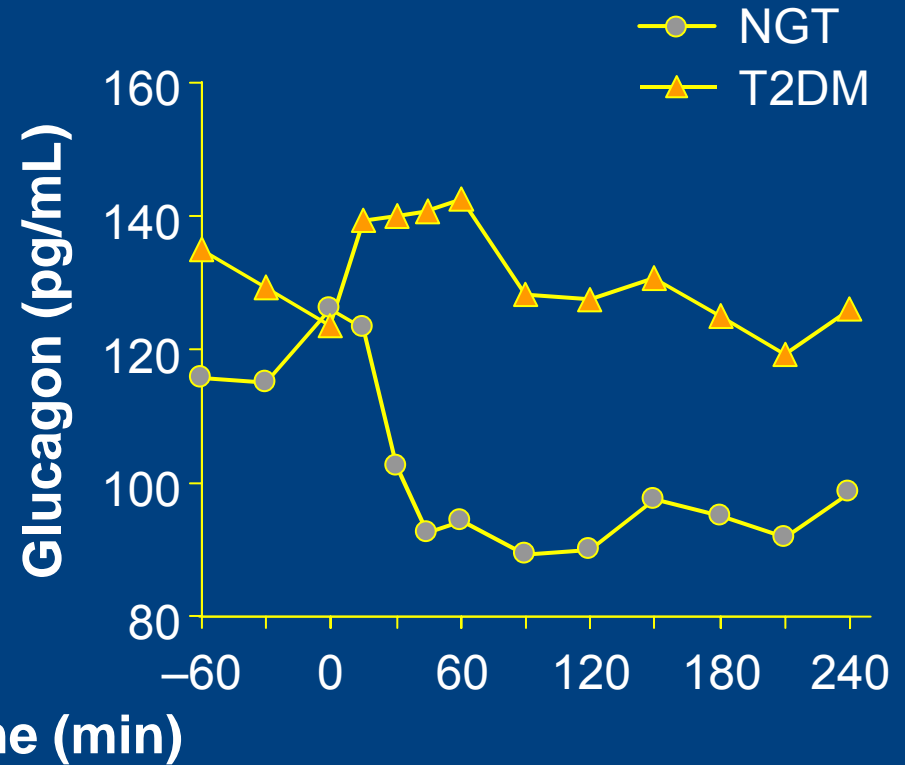


# Inappropriate Insulin and Glucagon Responses to Glucose in Patients With T2DM

## Insulin



## Glucagon



**El eje de las incretinas:  
Potencial papel  
terapéutico**

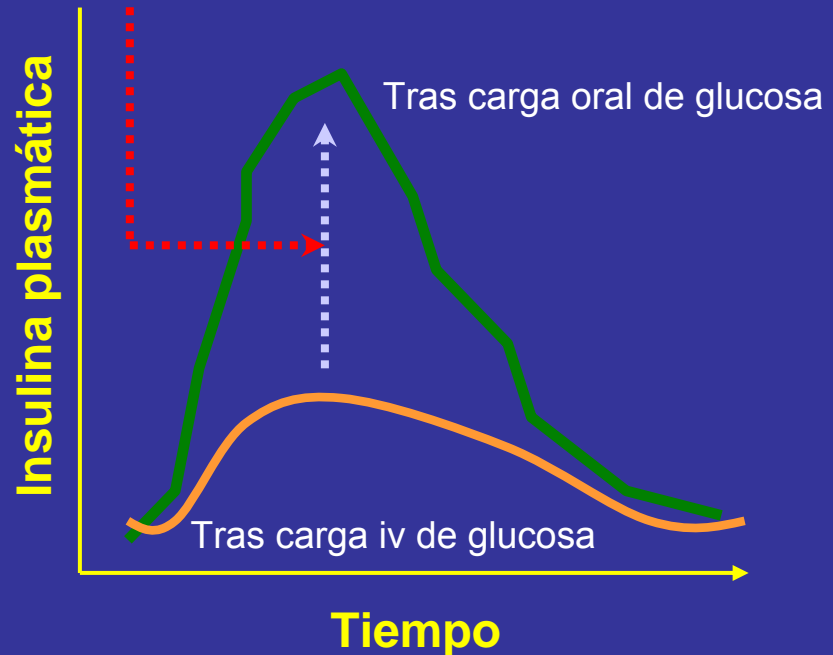
# Incretinas

- Incretinas
  - Hormonas insulino-trópicas, procedentes de la mucosa intestinal
  - Liberadas en respuesta a la ingesta; estimulan la secreción de insulina

# Explicación fisiológica de la respuesta a las incretinas

## Incretinas

- GLP-1
- GIP
- ? Otras incretinas



*IV=intravenoso*

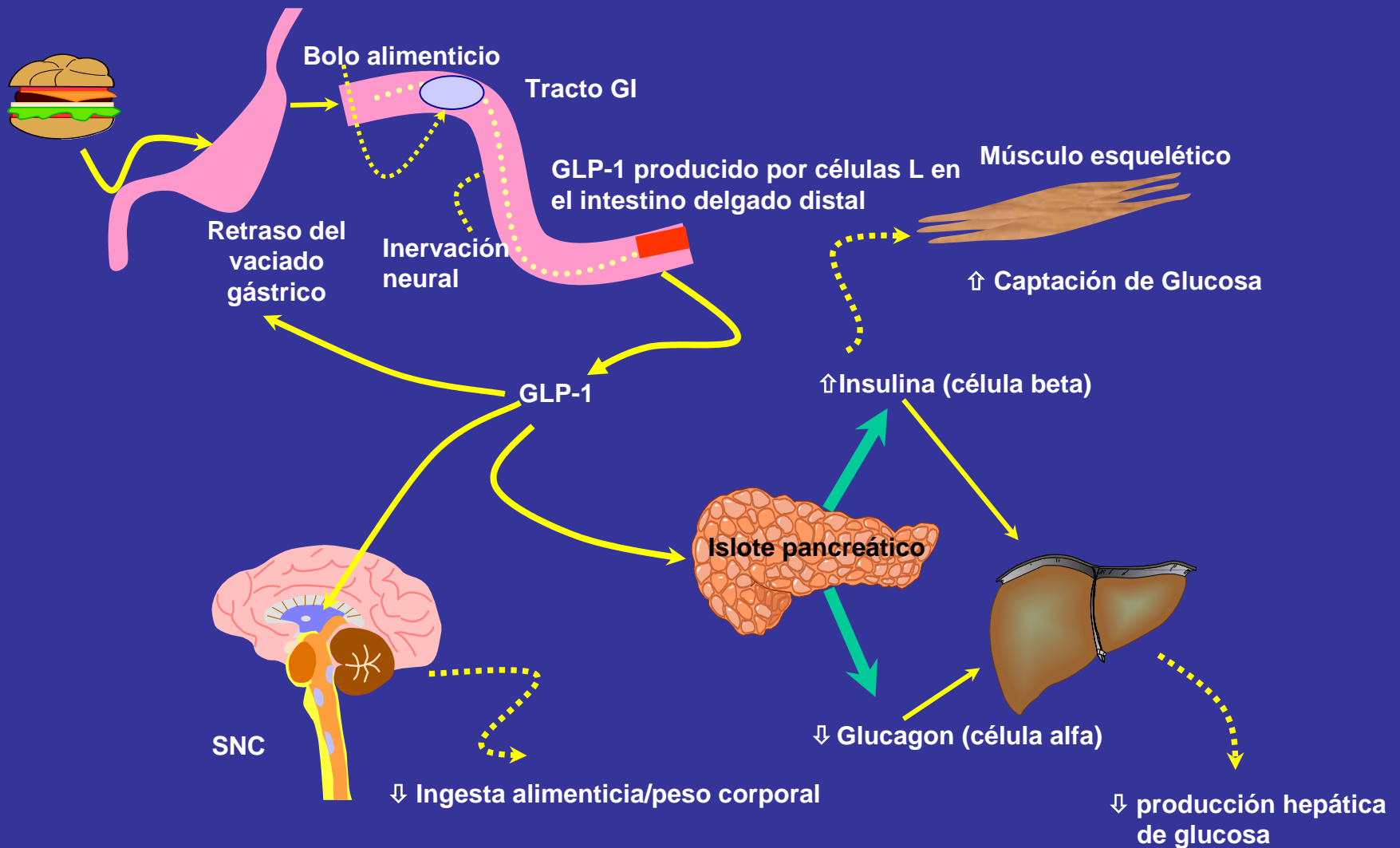
*Adaptado de Vilsbøll T, Holst JJ Diabetologia 2004;47:357–366; Brubaker PL, Drucker DJ Endocrinology 2004;145:2653–2659.*



# Características del GLP-1

- Potencia la secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática, de forma dependiente de la glucosa
- Promueve la formación de células beta
- Inhibe la apoptosis de las células beta
- Inhibe
  - Secreción de glucagón
  - Motilidad y secreción gastrointestinal
  - Apetito e ingesta

# Regulación y acciones del GLP-1



# GLP-1: Efectos potenciales sobre las células beta

**GLP-1**  
(producido por las células L del intestino delgado distal)

Efecto dependiente de glucosa: no se estimula la secreción de insulina cuando se induce hipoglucemia

Aumento de la síntesis de insulina

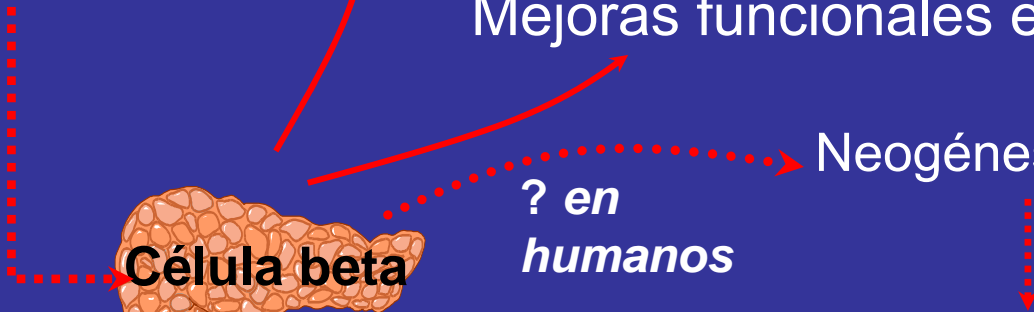
Mejoras funcionales en la célula beta

Neogénesis de células Beta

? en humanos

Célula beta

**¿Mejoras a largo plazo del control glucémico?**



# Resumen

- **La célula beta en la diabetes tipo 2: un importante objetivo terapéutico**
- **El eje de las incretinas: potencial papel terapéutico**
- **Inhibición de la DPP-4 y GLP-1 como estrategias terapéuticas**

*GLP-1=péptido similar al glucagón 1; DPP-4=dipeptidil peptidasa IV*

*Adaptado de UKPDS Group Diabetes 1995;44:1249–1258; Buchanan TA Clin Ther 2003;25(suppl B):B32–B46; Vilsbøll T, Holst JJ Diabetologia 2004;47:357–366.*

# Inactivación del GLP-1

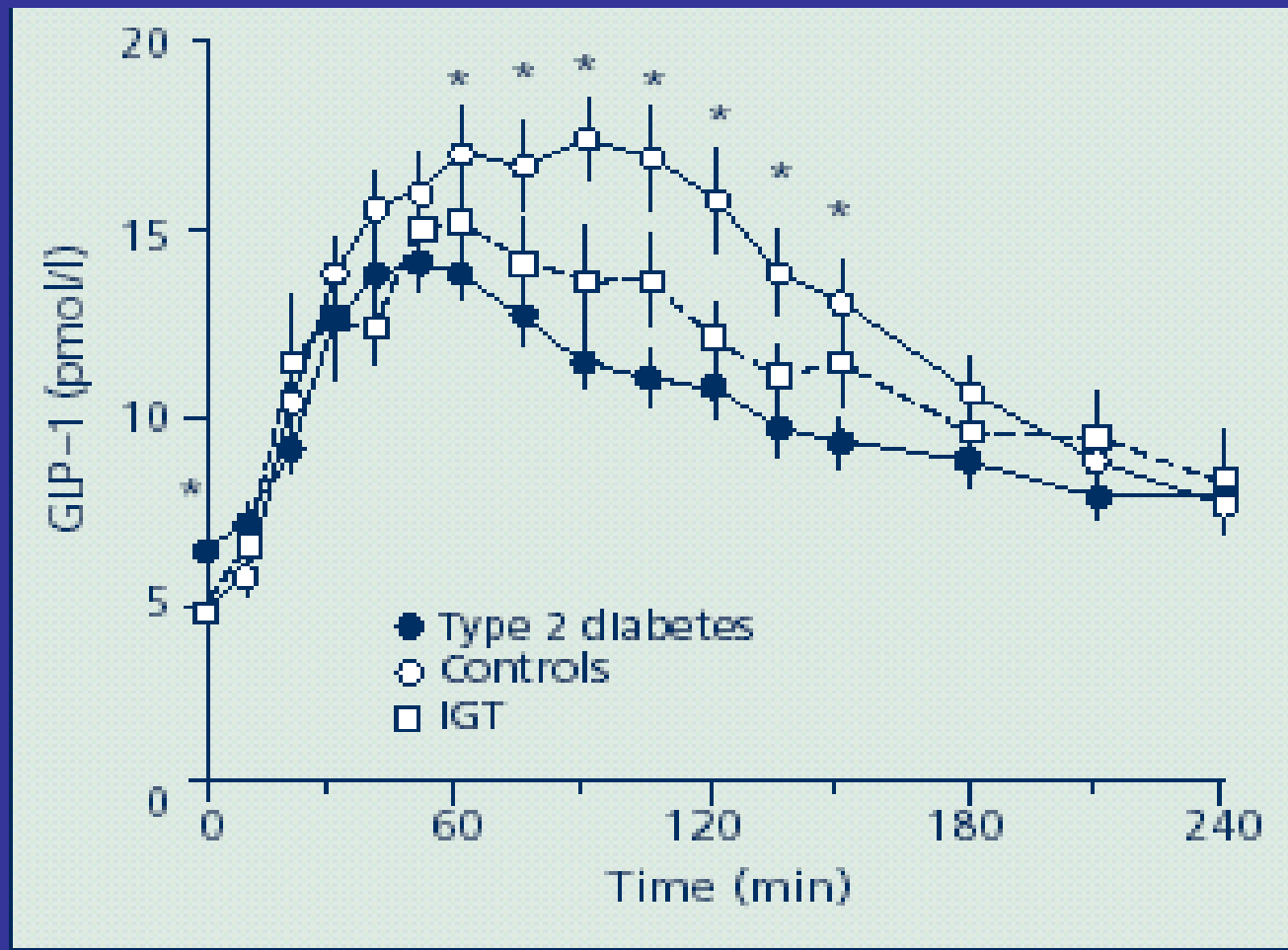
**GLP-1**

**DPP-4 secciona  
los aminoácidos N-terminal**

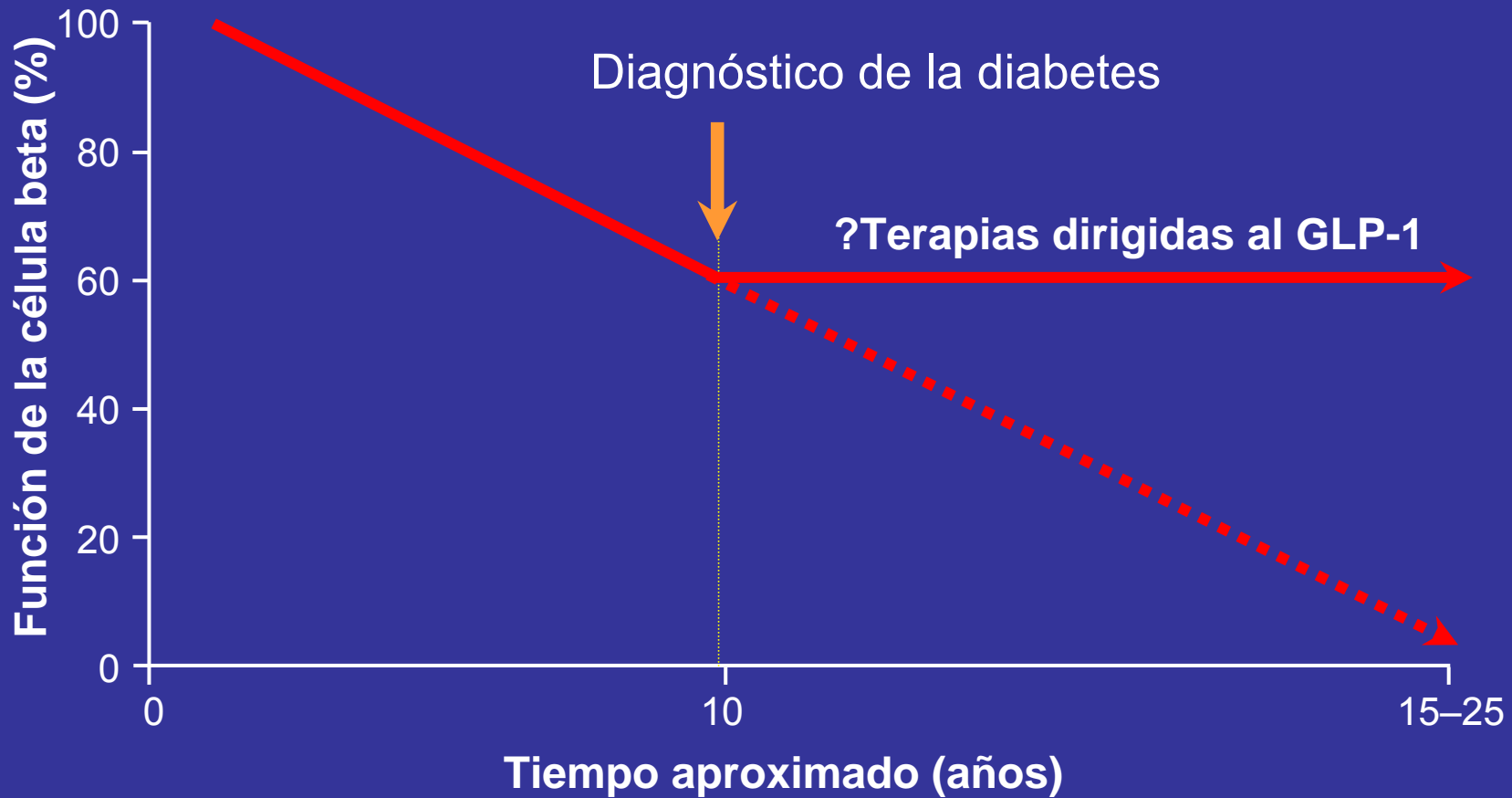
**GLP-1  
Inactivo**

*Adaptado de Ahrén B Curr Diabetes Rep 2003;3:365–372;  
Deacon CF et al J Clin Endocrinol Metab 1995;80:952–957;  
Weber AE J Med Chem 2004;47:4135–4141.*

# GLP-1 release following meal: comparison of control, T2DM & IGT



# Potencial del tratamiento basado en GLP-1 para preservar el islote pancreático y revertir la historia natural de la diabetes tipo 2

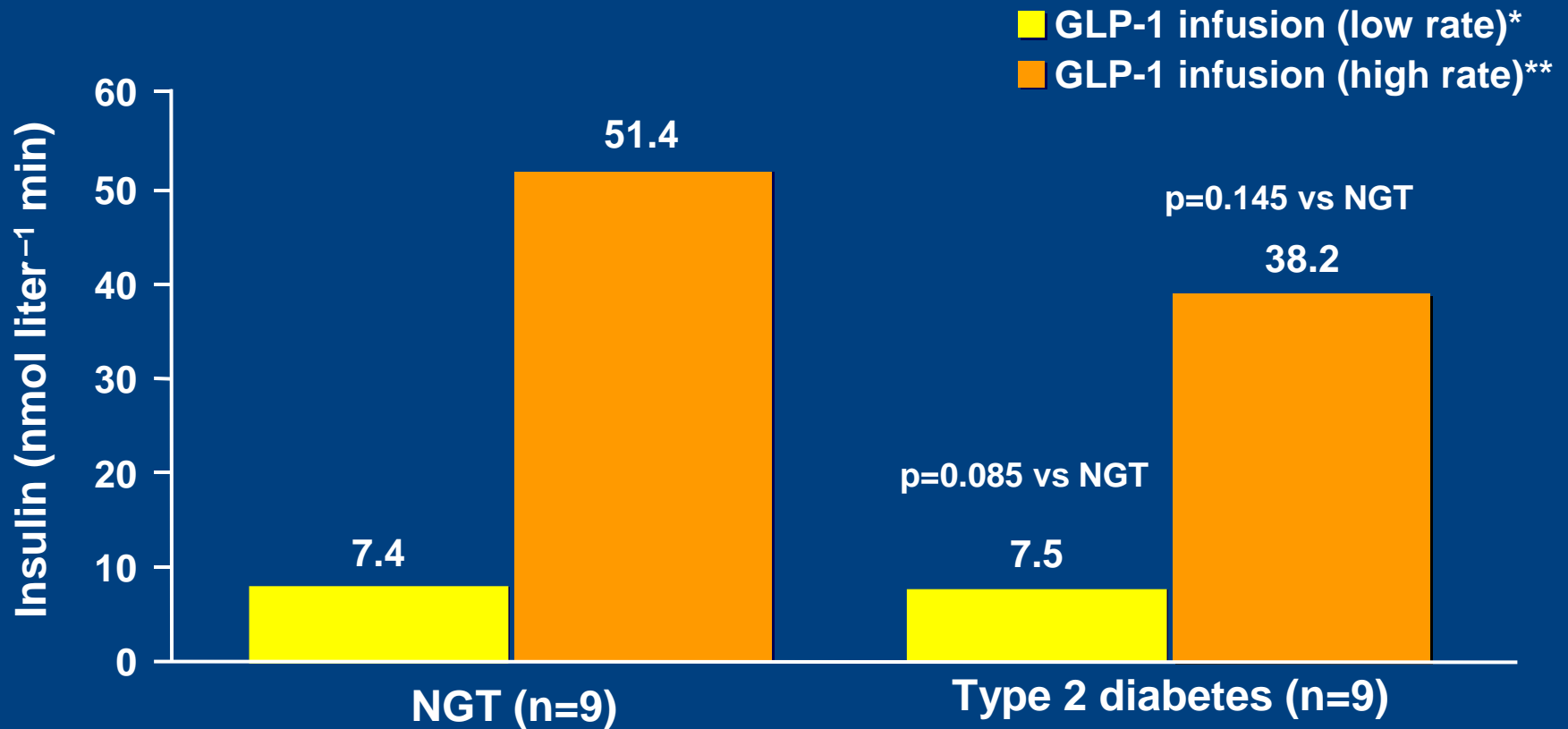


Adaptado de UKPDS Group Diabetes 1995;44:1249–1258; Porte D Jr, Kahn SE Diabetes 2001;50 (suppl 1):S160–S163; Brubaker PL, Drucker DJ Endocrinology 2004;145(6):2653–2659.

# **Administración de GLP-1 e inhibición de la DPP-4 como estrategias terapéuticas**



# GLP-1 Action Is Preserved in Type 2 Diabetes



\*Low rate=0.4 pmol kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>.

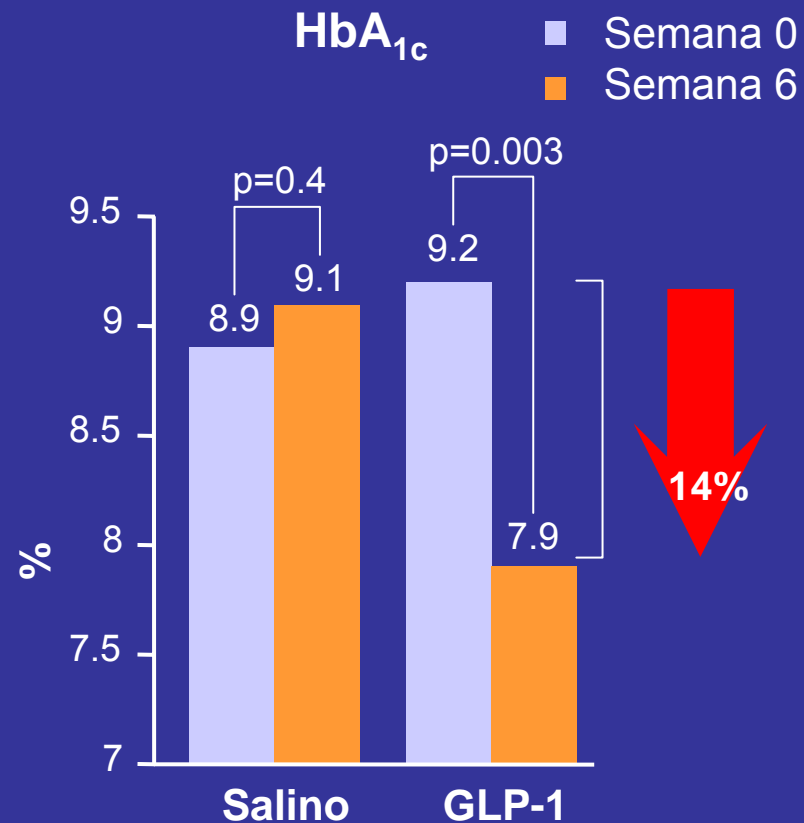
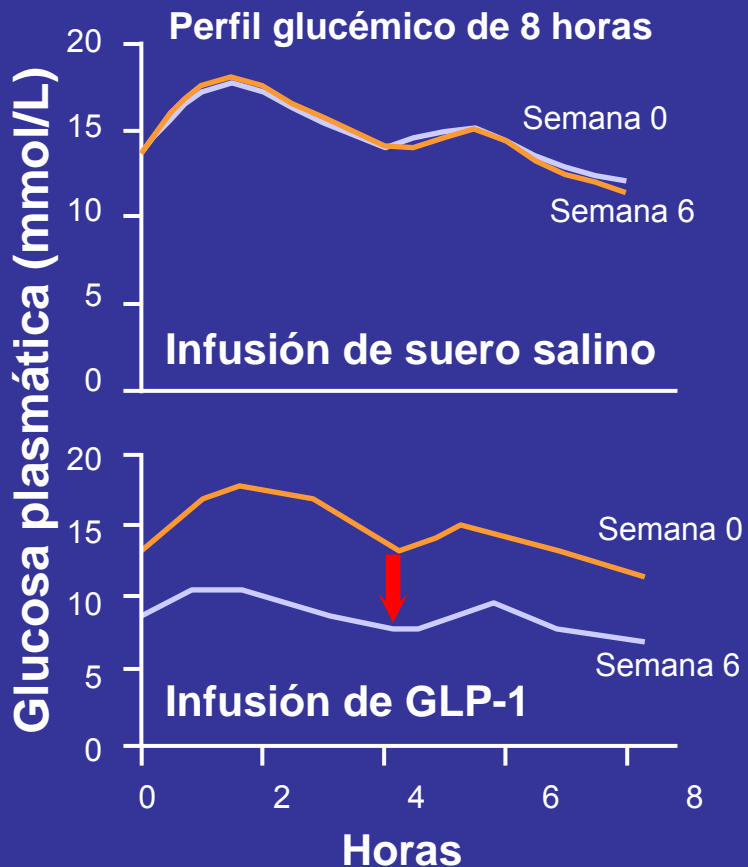
\*\*High rate=1.2 pmol kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>.

NGT=normal glucose tolerance.

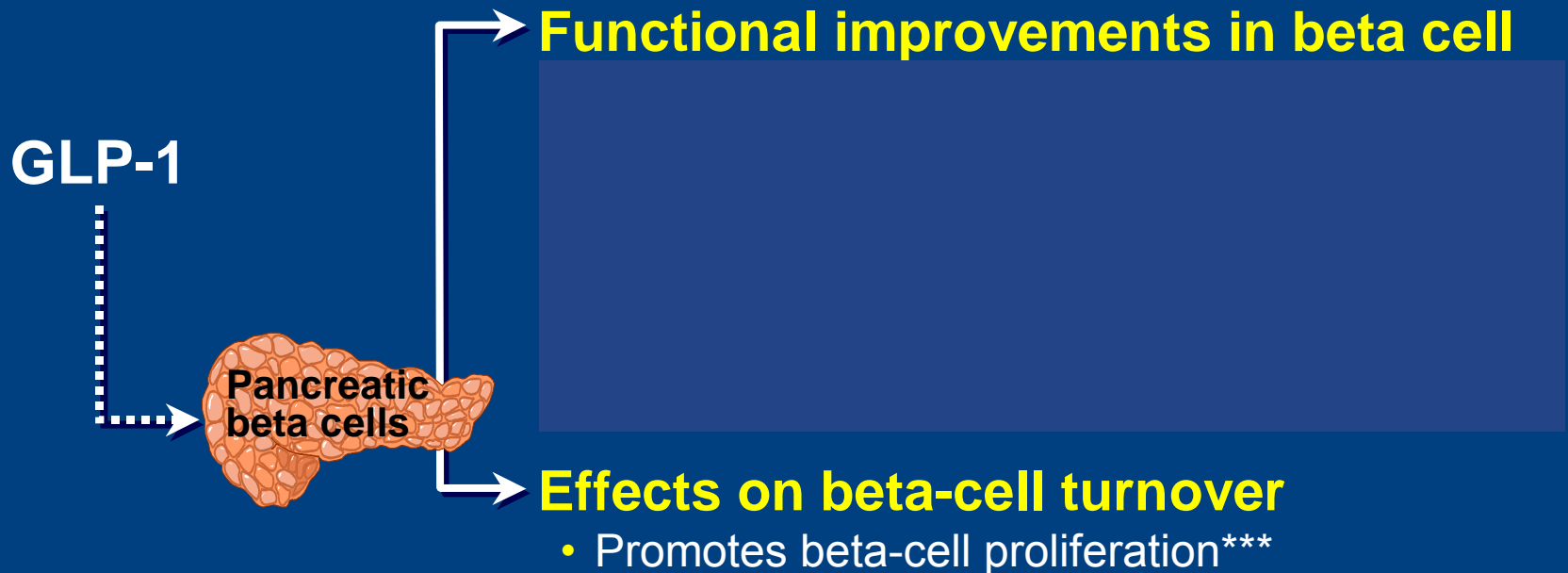
Nauck MA et al. *J Clin Invest.* 1993;91:301–307.

# Mejora rápida y marcada en el control glucémico tras la infusión de GLP-1

Diseño: 20 pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada tratados con una infusión subcutánea de suero salino (n=10) o GLP-1 (n=10) durante 6 semanas



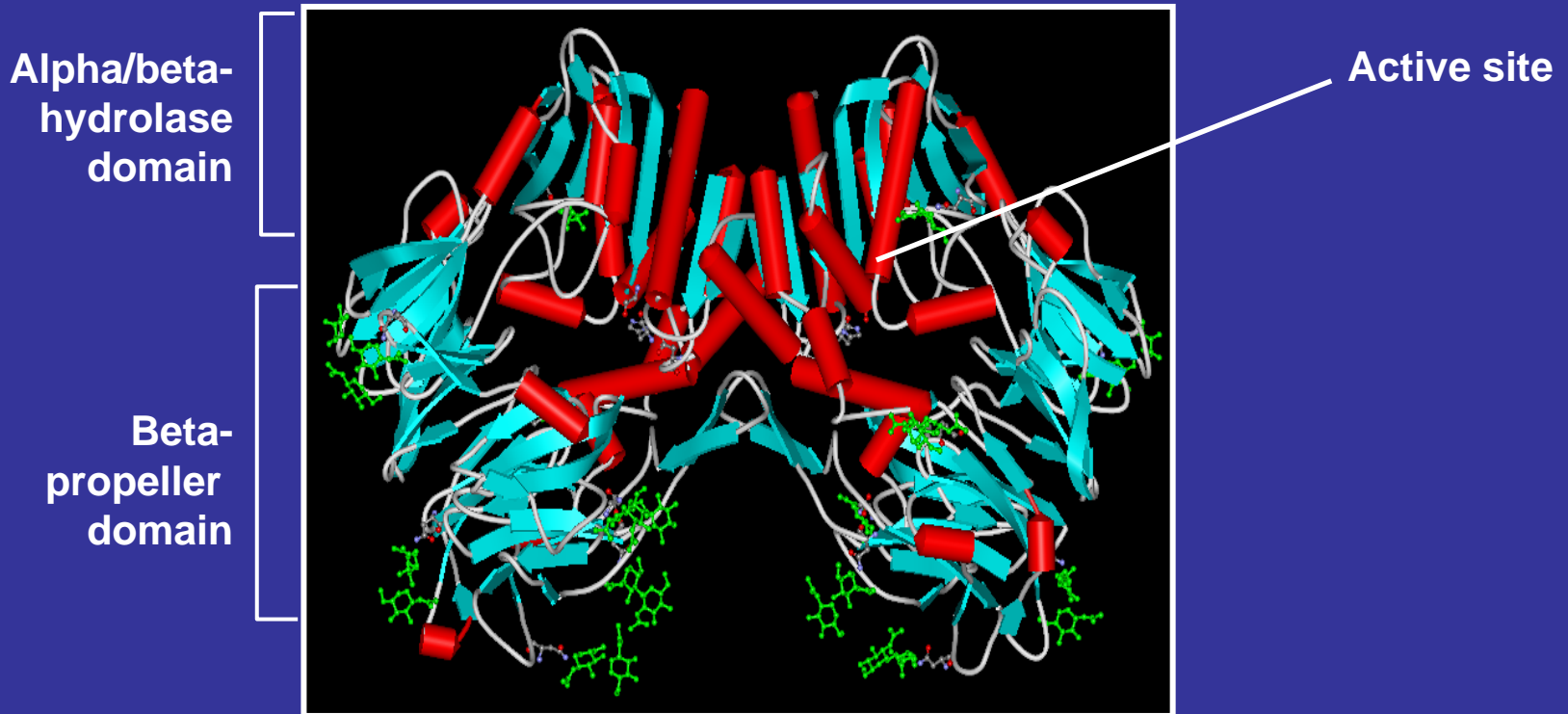
# GLP-1 Improves Multiple Aspects of Beta-Cell Function and Turnover



\*\*\*In vitro and ex vivo studies in rodent models.

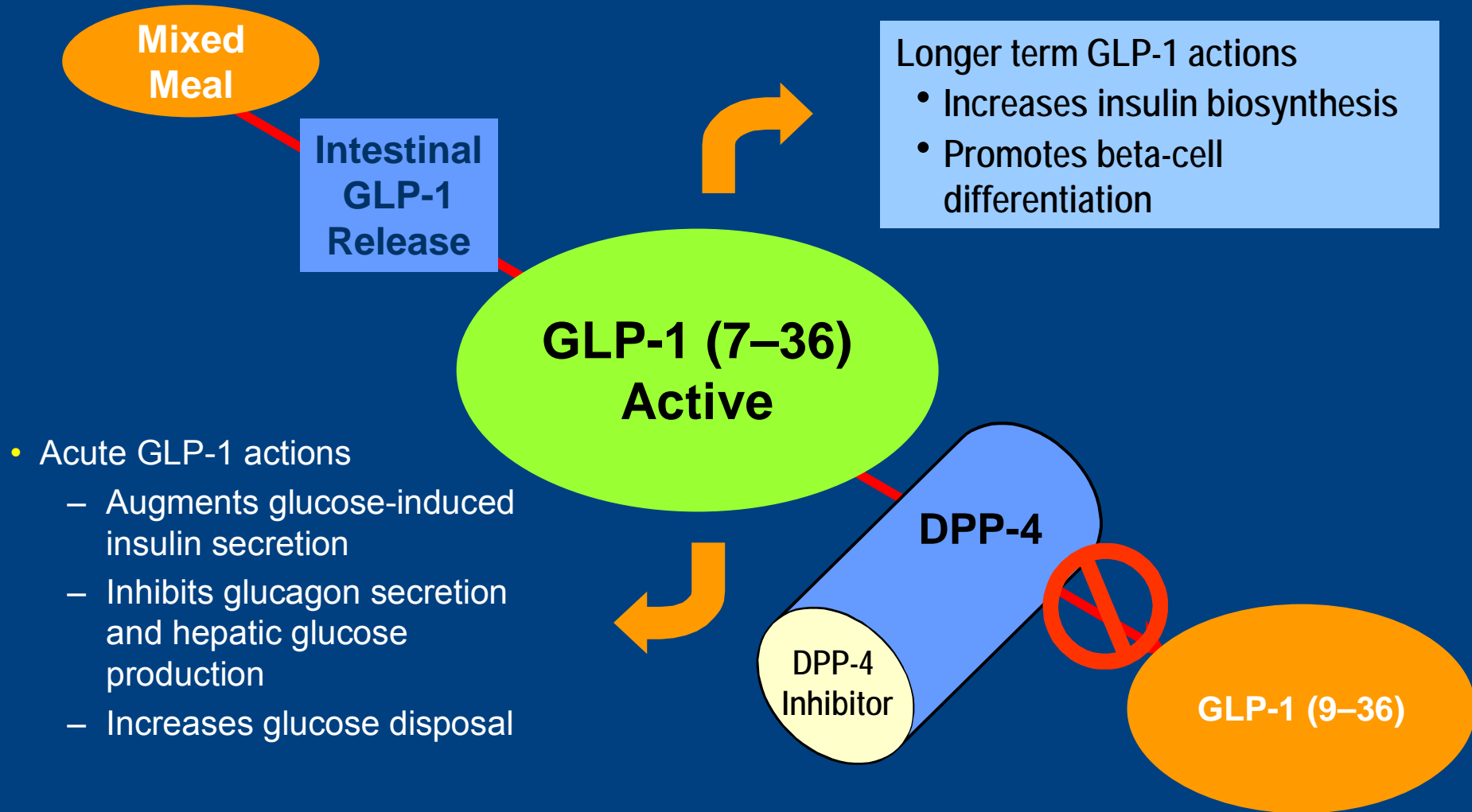
Quddusi S et al. *Diabetes Care*. 2003;26:791–798; Drucker DJ. *Mol Endocrinol*. 2003;17:161–171; Holz GG, Chepurmy OG. *Curr Med Chem*. 2003;10:2471–2483; Zhou J et al. *Diabetes*. 1999;48:2358–2366; Farilla L et al. *Endocrinology*. 2002;143:4397–4408; Turrel C et al. *Diabetes*. 2001;50:1562–1570.

# Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-4)

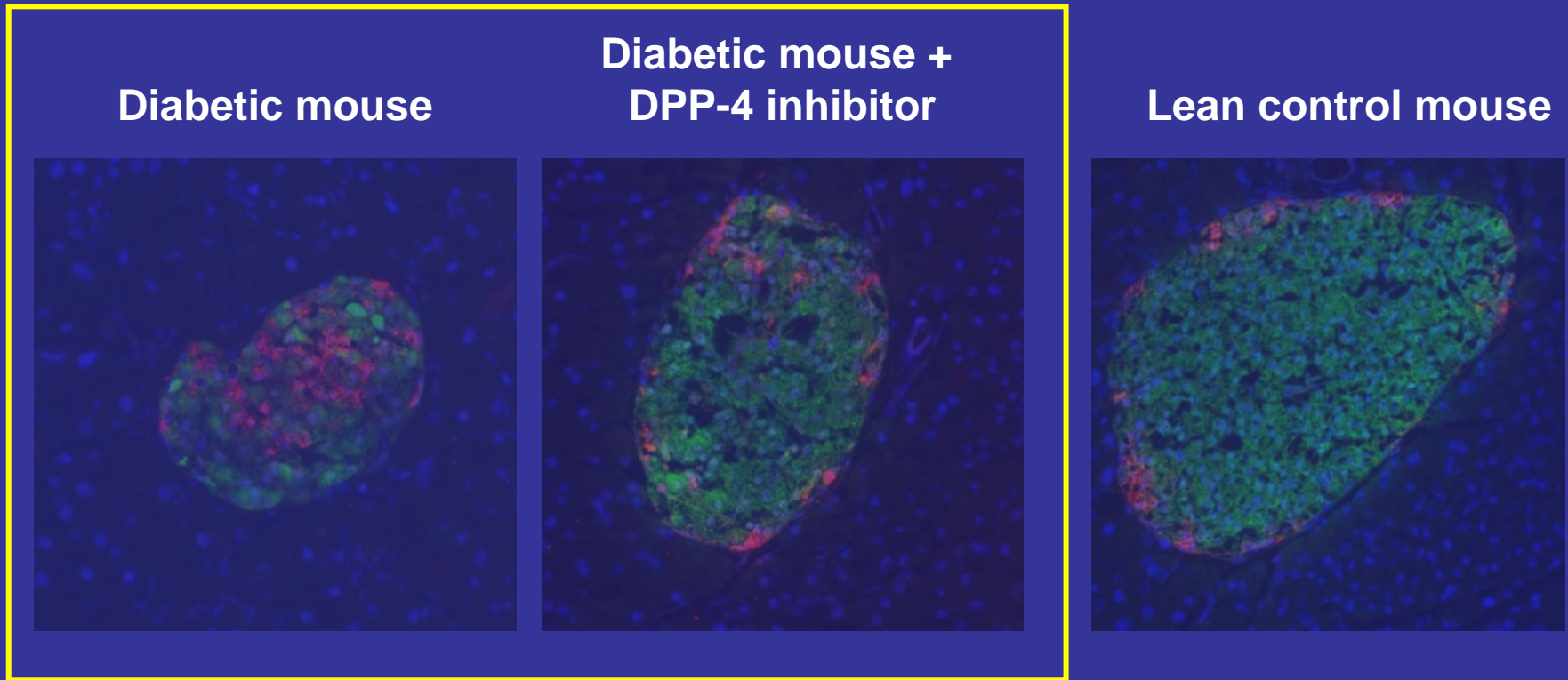


- DPP-4 is a serine protease of the prolyl oligopeptidase enzyme family that exists in 2 forms
  - Membrane-bound
  - Soluble

# Inhibition of DPP-4 Increases Levels of Intact Biologically Active GLP-1



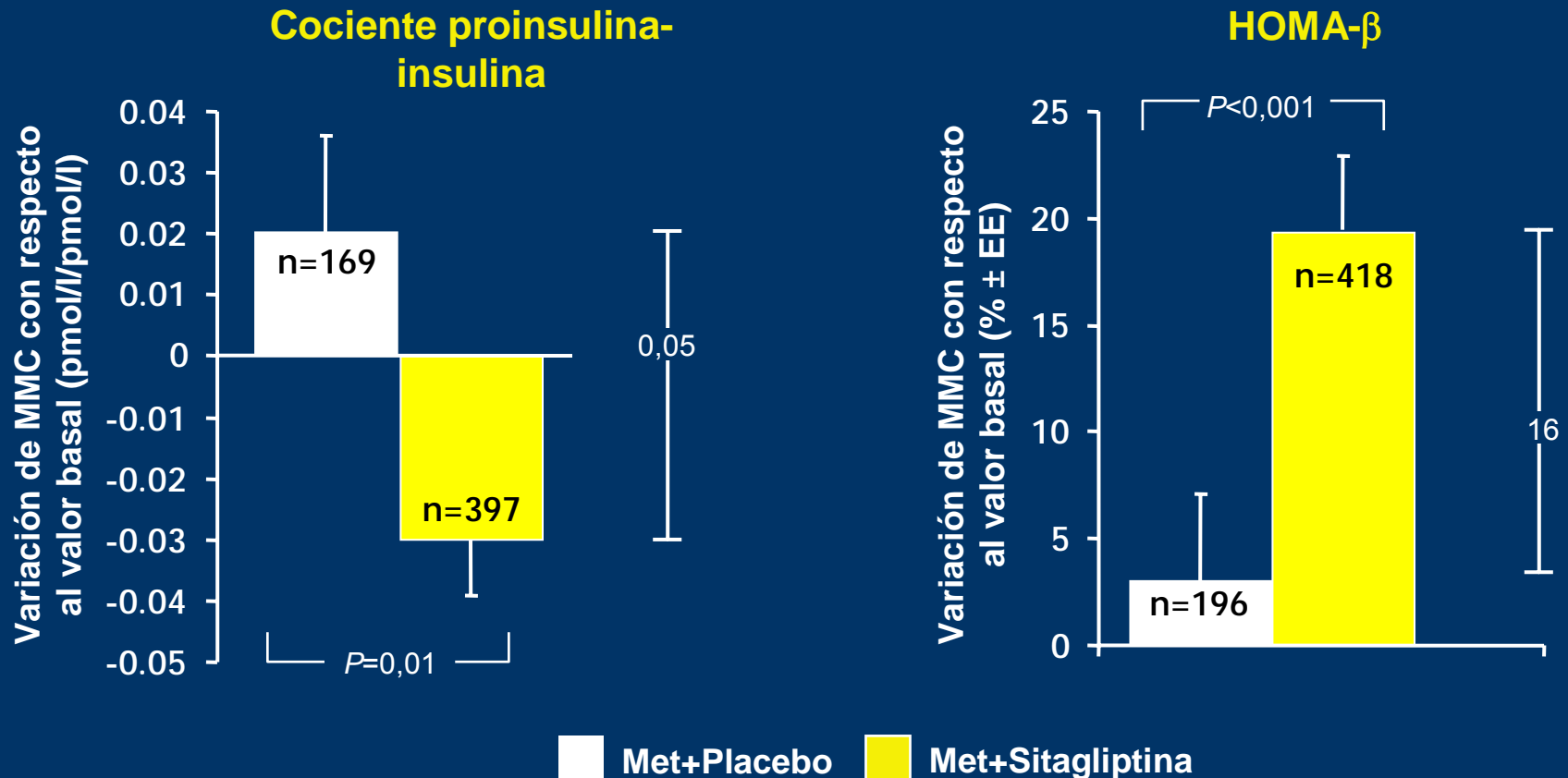
# DPP-4 Inhibitor Restored Pancreatic Islet Beta Cells in Diabetic Mice



**Green:** Insulin-producing beta cell

**Red:** Glucagon-producing alpha cell

# Mediciones de la función de las células beta en la semana 24

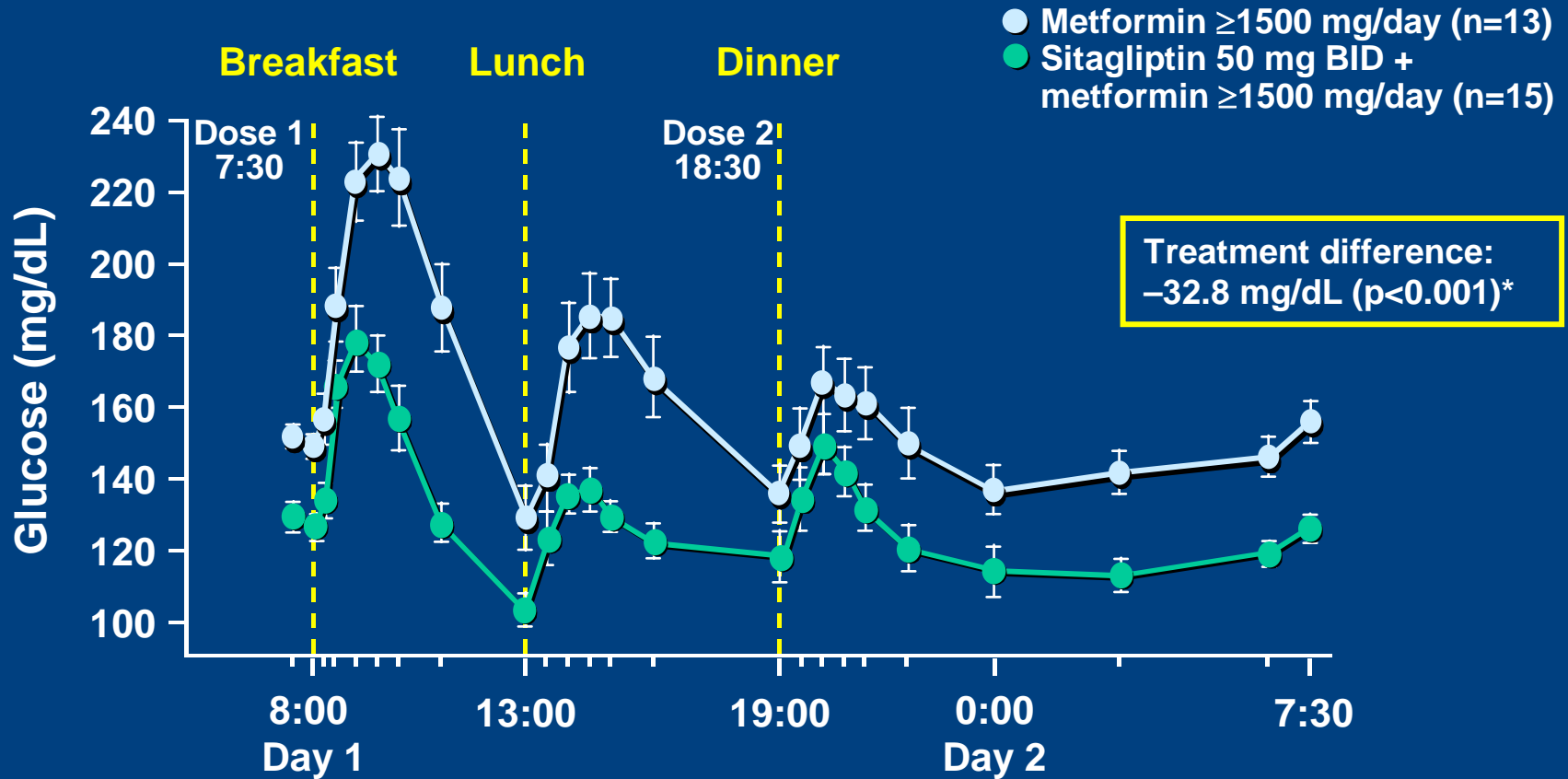


Basal: cociente proinsulina-insulina (sitagliptina = 0,357 pmol/l/pmol/l, placebo = 0,369 pmol/l/pmol/l),  
HOMA- $\beta$  (sitagliptin = 46,4%, placebo = 45,1%)  
Población de todos los pacientes según el tratamiento recibido  
MMC = media de mínimos cuadrados; HOMA- $\beta$  = *homeostasis model assessment- $\beta$*   
Charbonnel et al. *Diabetes Care*. 2006;29:2638–2643.

## Add-On Therapy to Metformin Study

# Sitagliptin Improved 24-Hour Glucose Profile vs Metformin Alone

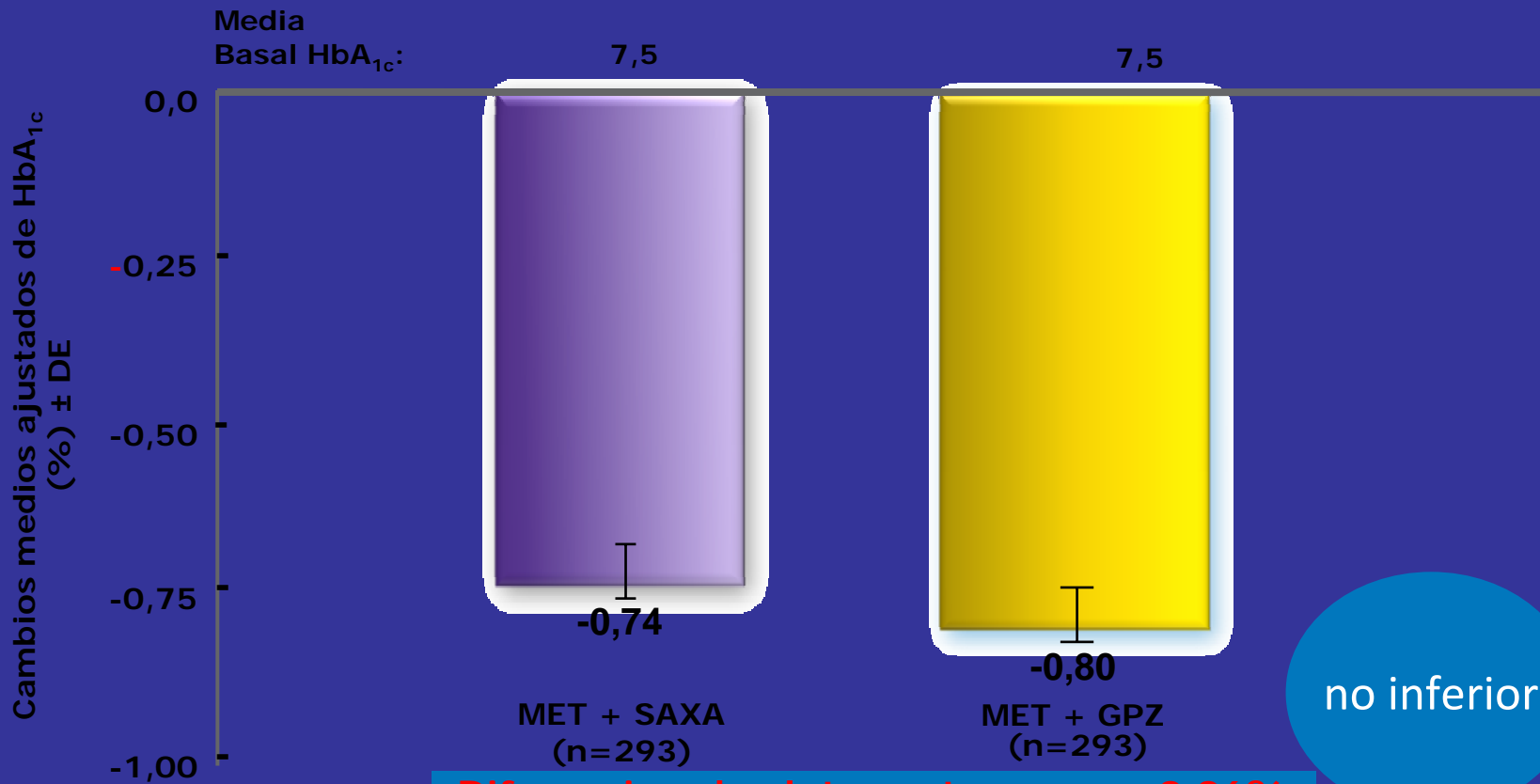
### Period 1 Results



\*Least-squares mean difference in weighted mean glucose.

Adapted from Brazg RL et al. Poster presented at the 65th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10–14, 2005; San Diego, Calif.

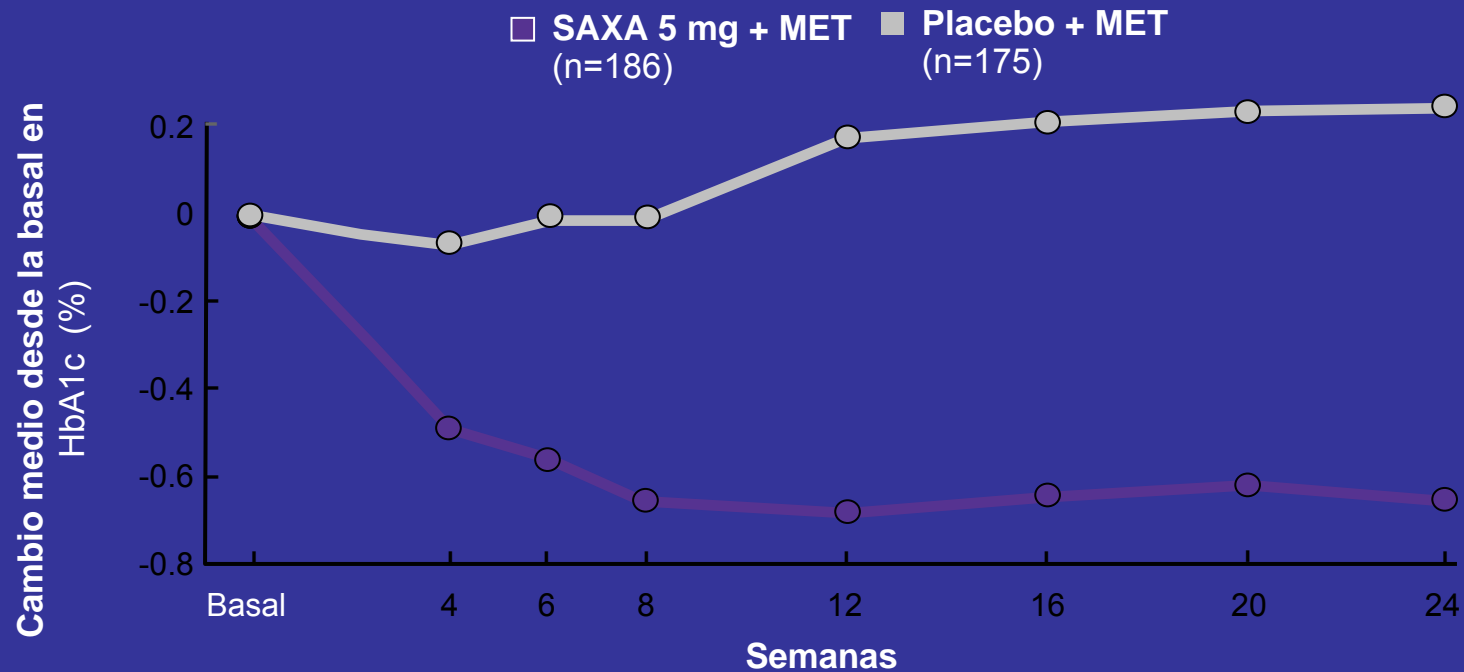




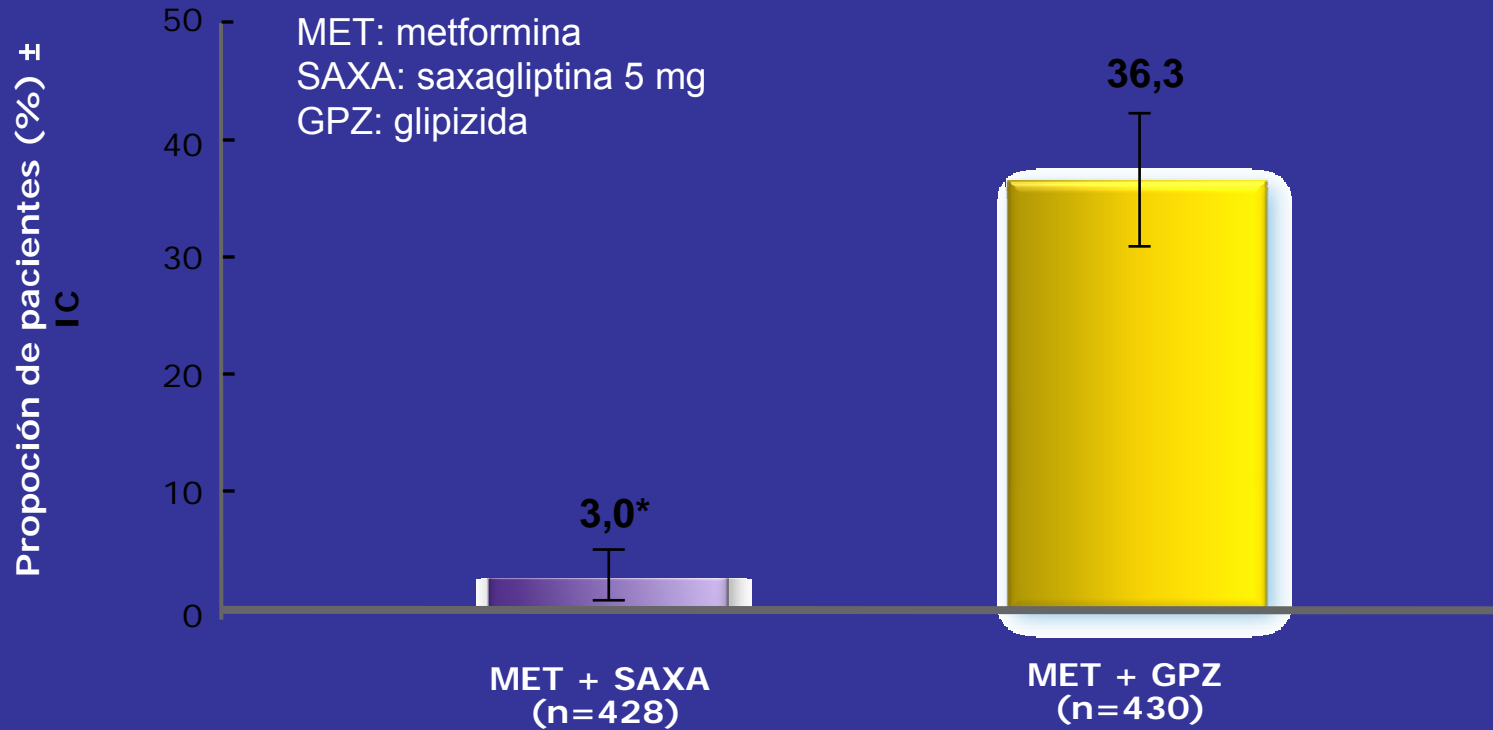
Diferencias absolutas entre grupos 0,06%  
IC 95% -0,05, 0,16

no inferior

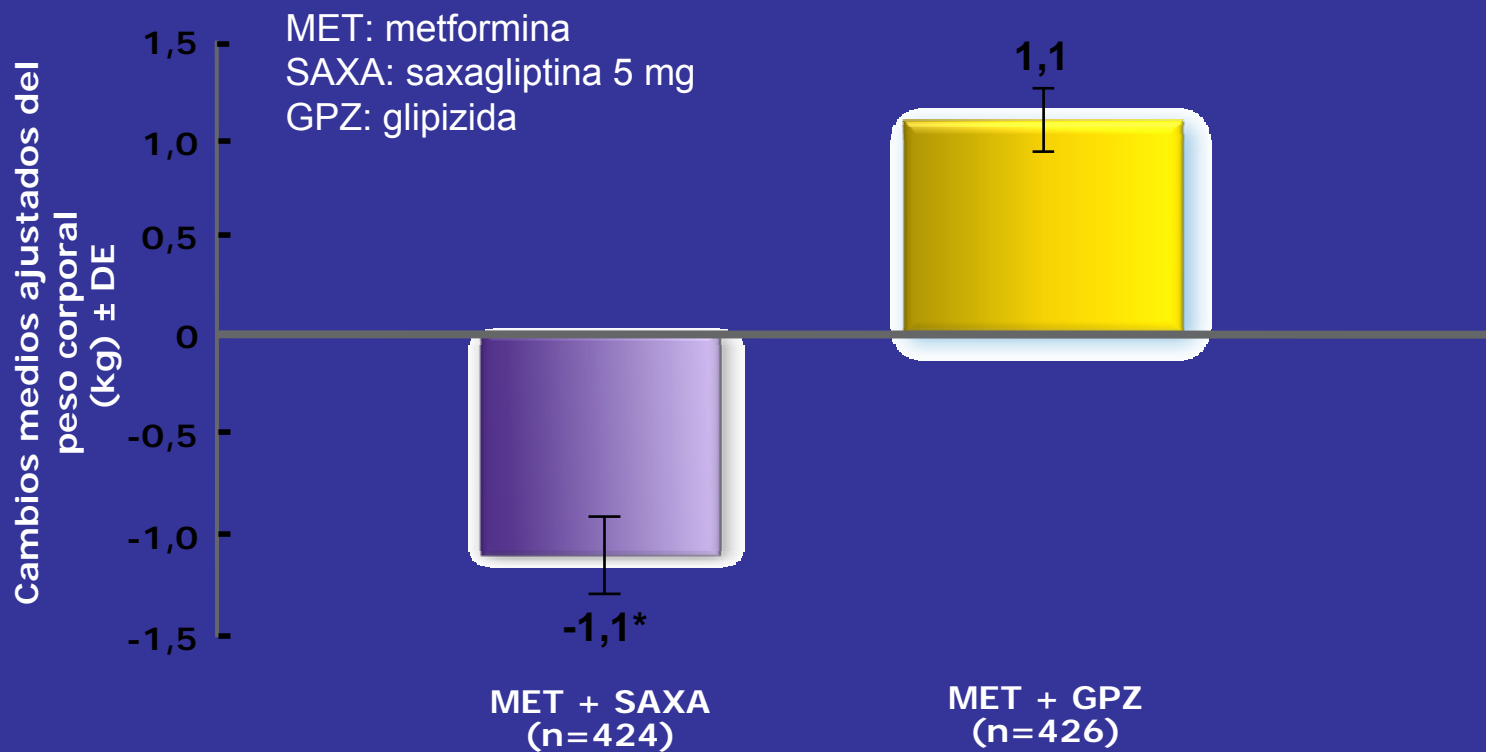
# Evolución comparativa con placebo en el cambio medio de la HbA1c desde la basal



## Proporción de pacientes (%) con $\geq 1$ episodio de hipoglucemia a la semana 52



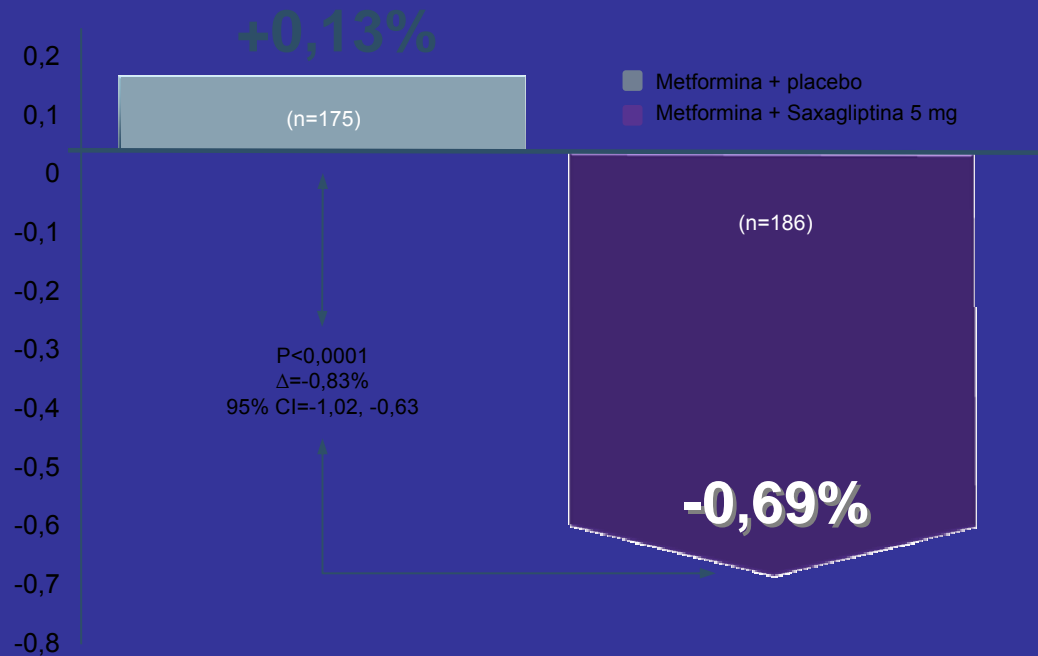
## Cambios medios ajustados del peso corporal: basal a semana 52



\*p<0,0001.

# Eficacia de saxagliptina en adición a metformina (MET)

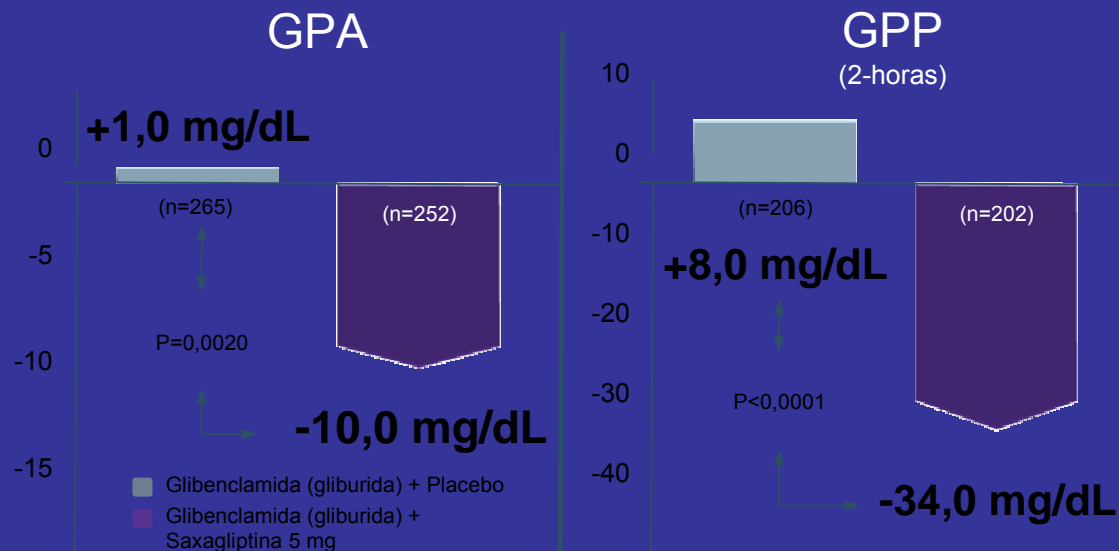
## Cambio de los niveles de GPA y GPP hasta la semana 24



Ensayo de fase 3 aleatorizado, multicéntrico, multinacional, doble-ciego, controlado con placebo y en pacientes adultos con diabetes tipo 2 que no presentaban un control glucémico adecuado ( $HbA_{1c} \geq 7\%$  y  $\leq 10\%$ ) con metformina en monoterapia. Dosis de metformina en la inclusión de 1500-2500 mg.  $HbA_{1c}$ : basal promedio 8,1%.

# Eficacia de saxagliptina en adición a sulfonilurea (SU)

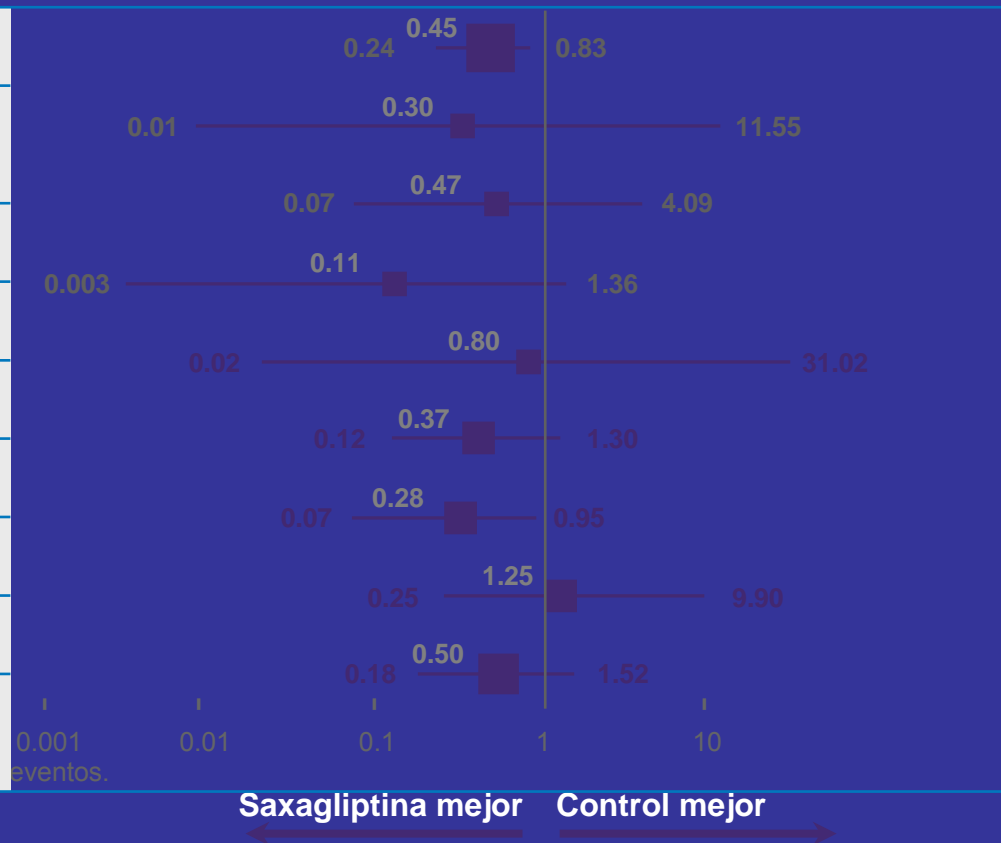
## Cambios de los niveles de GPA y GPP hasta la semana 24



Relación de tasa de incidencia de muerte CV/IM/ictus reportada por el investigador comparada con la relación de tasa de incidencia conjunta

Índice de Saxagliptina frente al control

Fase 2/3 conjunta
Estudio de rango de dosis de la Fase 2 (-008)
Monoterapia* (-011)
Monoterapia* (-038)
MOA (-041)
+ metformina (-014)
+ sulfonilurea (-040)
+ tiazolidindionas (-013)
Combinación inicial con metformina* (-039)



# Gracias!

