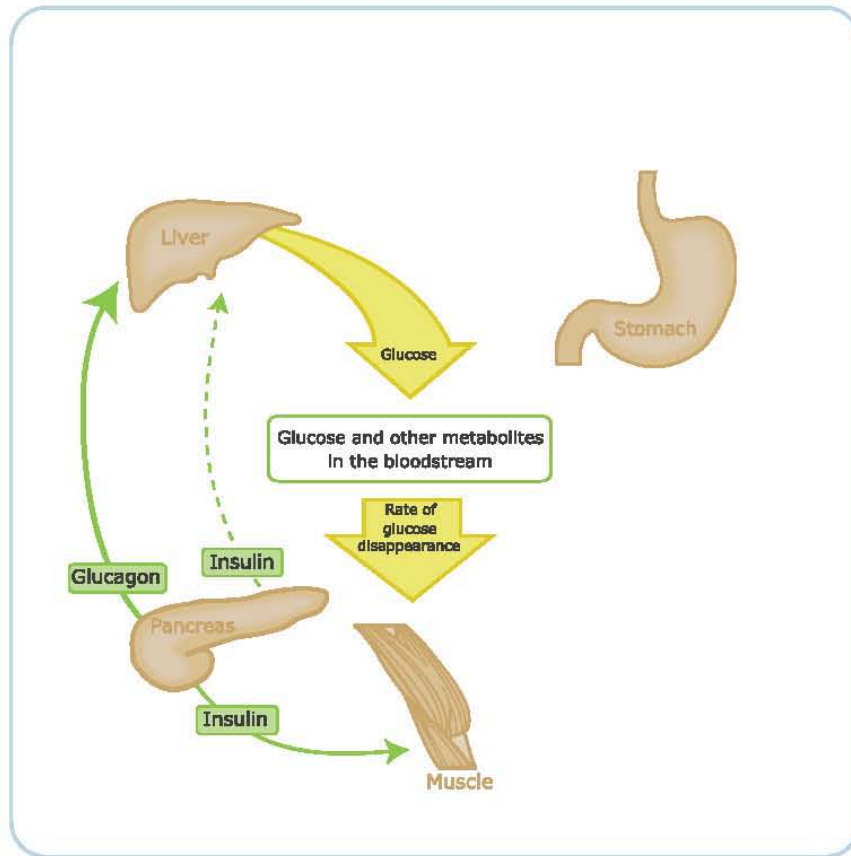


Μπορούν και πρέπει να αντικατασταθούν οι σουλφονουλουργίες;

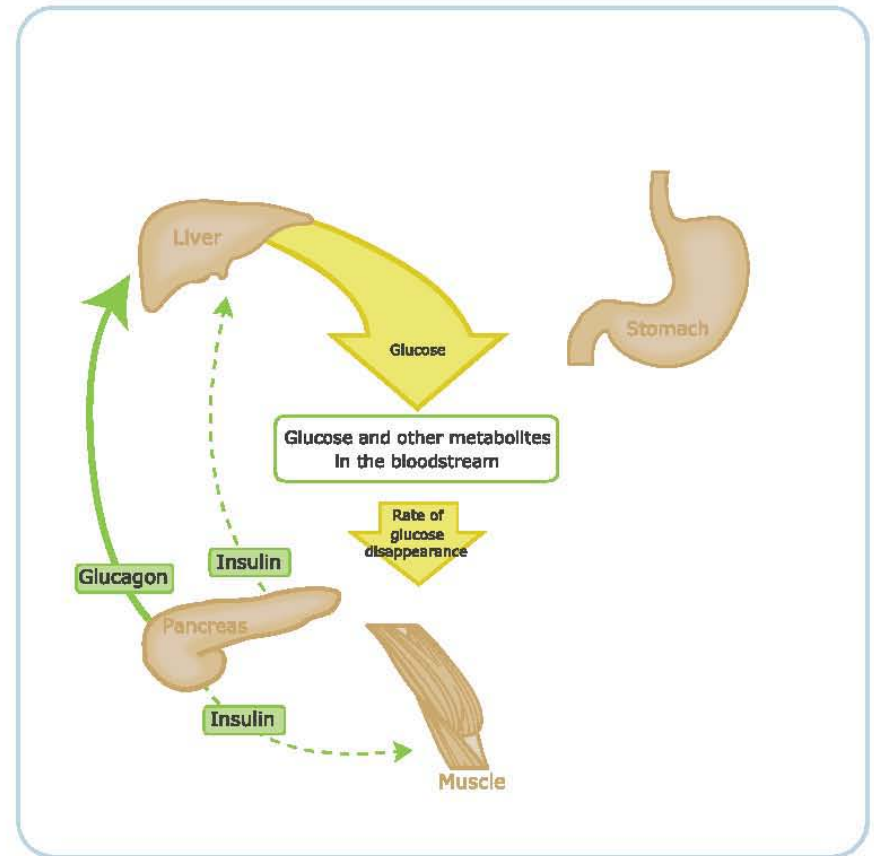
Εμμανουήλ Μ. Πάγκαλος
τ. Δντης Παθολογικής κλινικής
Ιατρικό Διαβαλκανικό κέντρο
Διαβητολογικό κέντρο «Αρεταίος»

Συσχέτιση της περιόδου νηστείας σε άτομα με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη

Non-diabetic individual

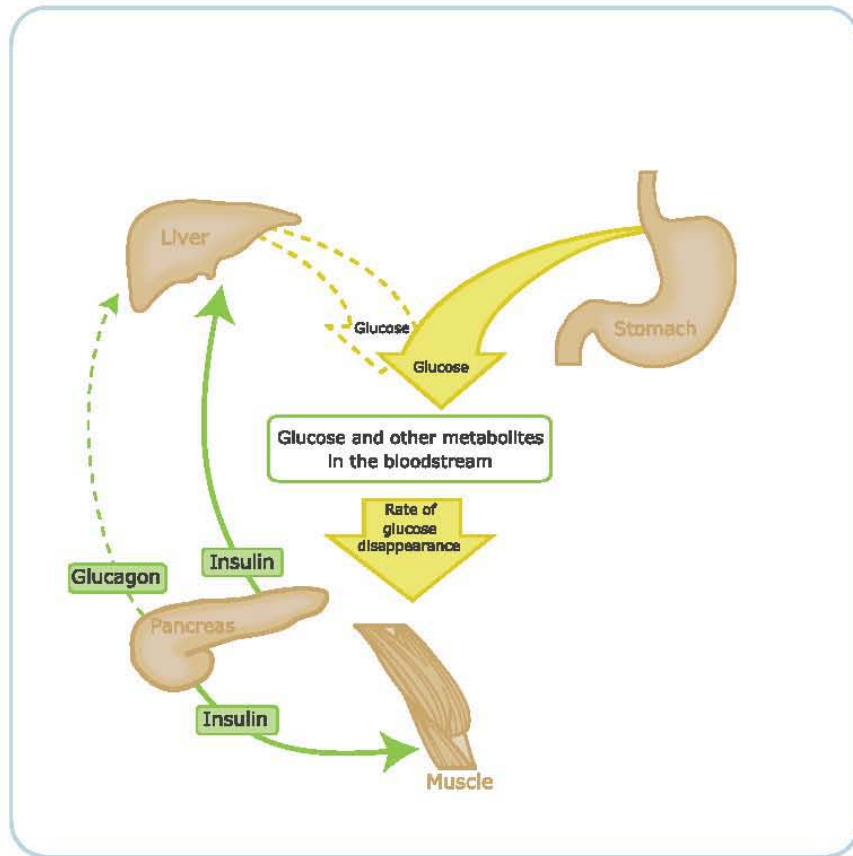


Diabetic individual

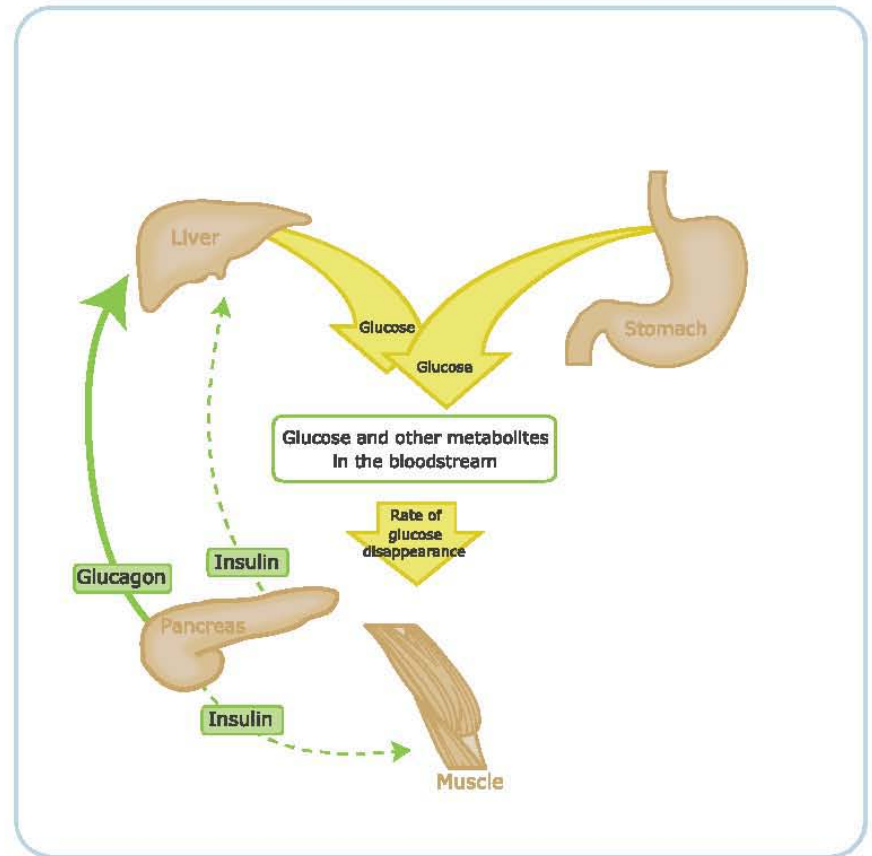


Συσχέτιση της μεταγευματικής περιόδου σε άτομα με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη

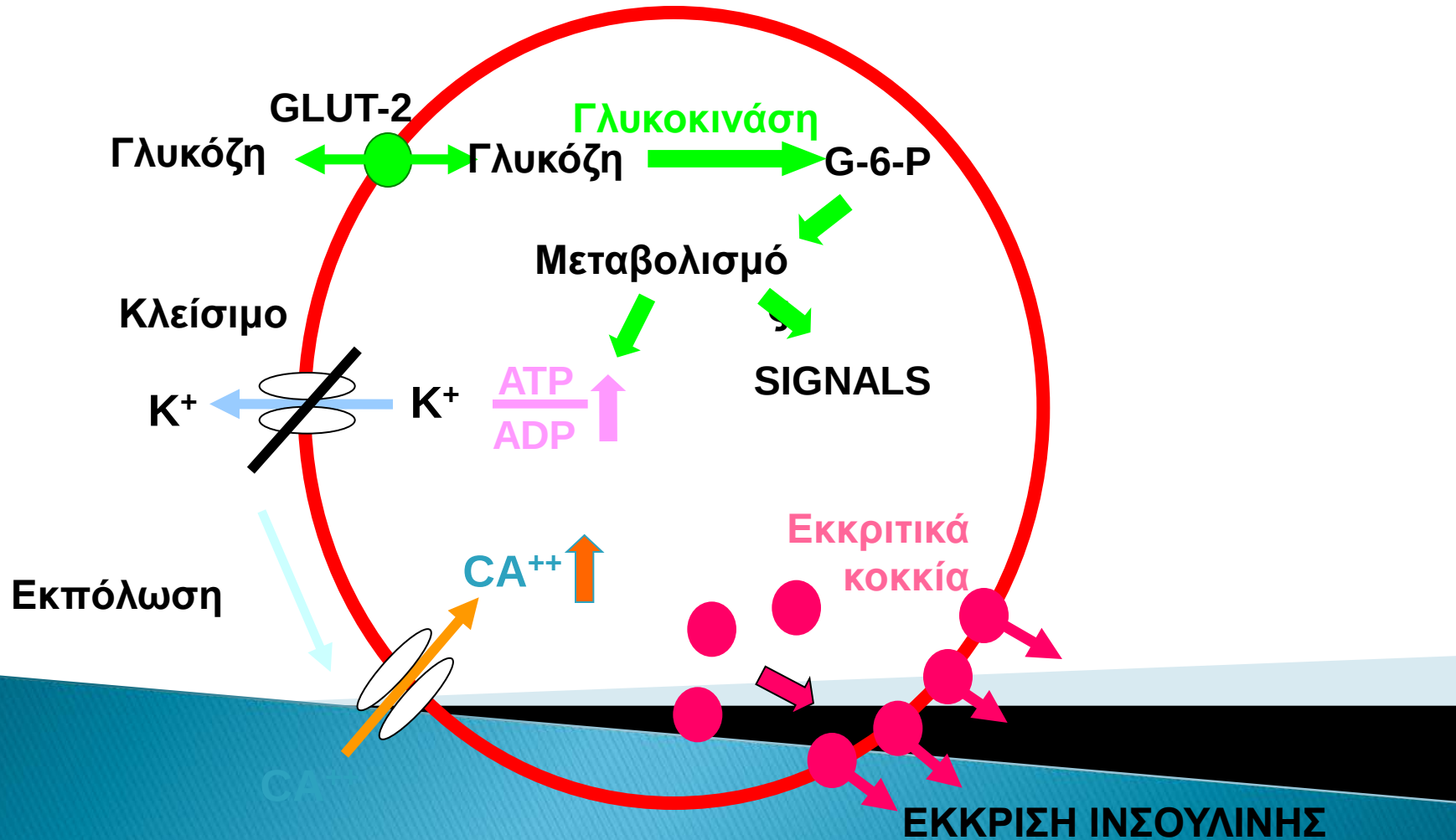
Non-diabetic individual



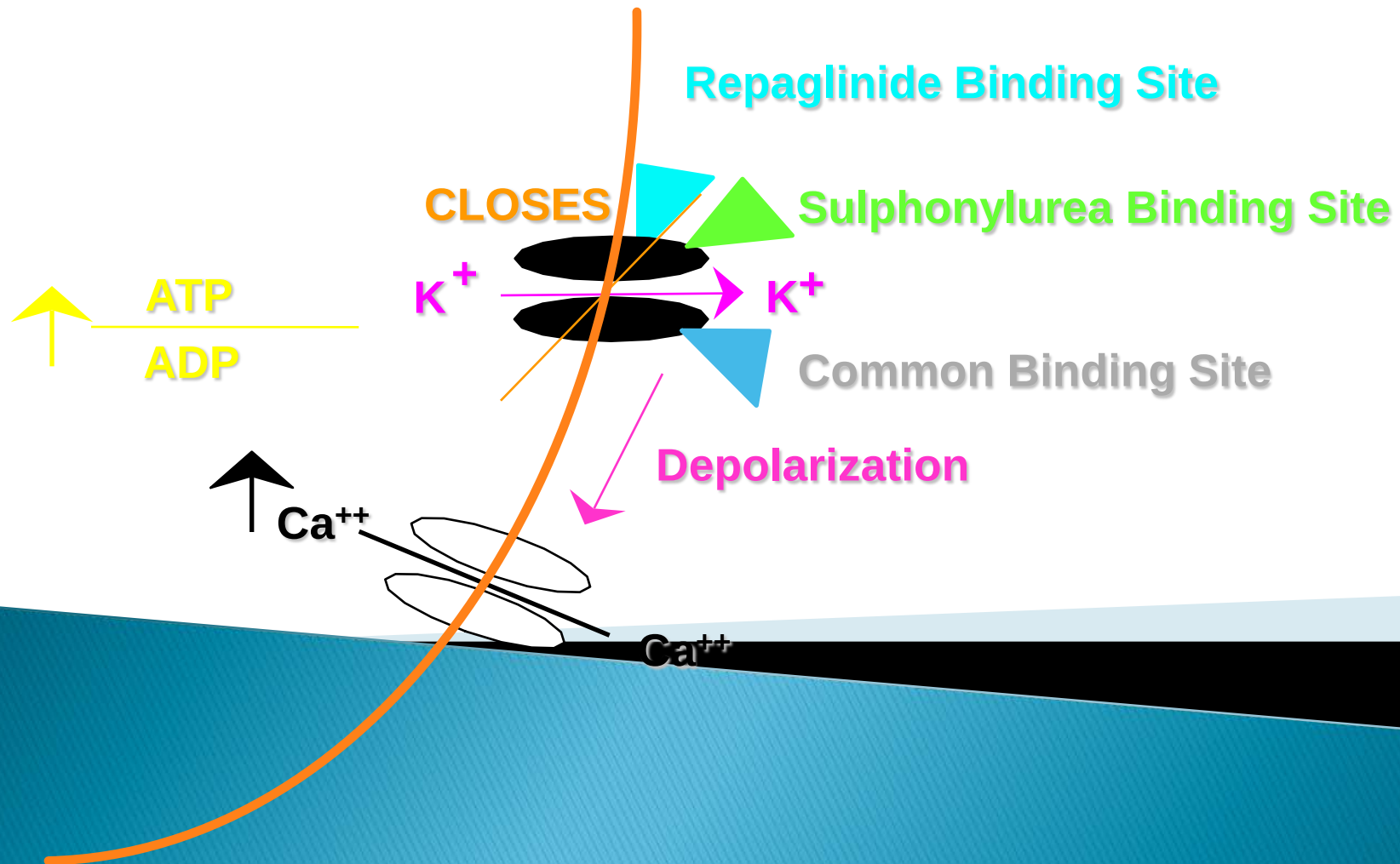
Diabetic individual



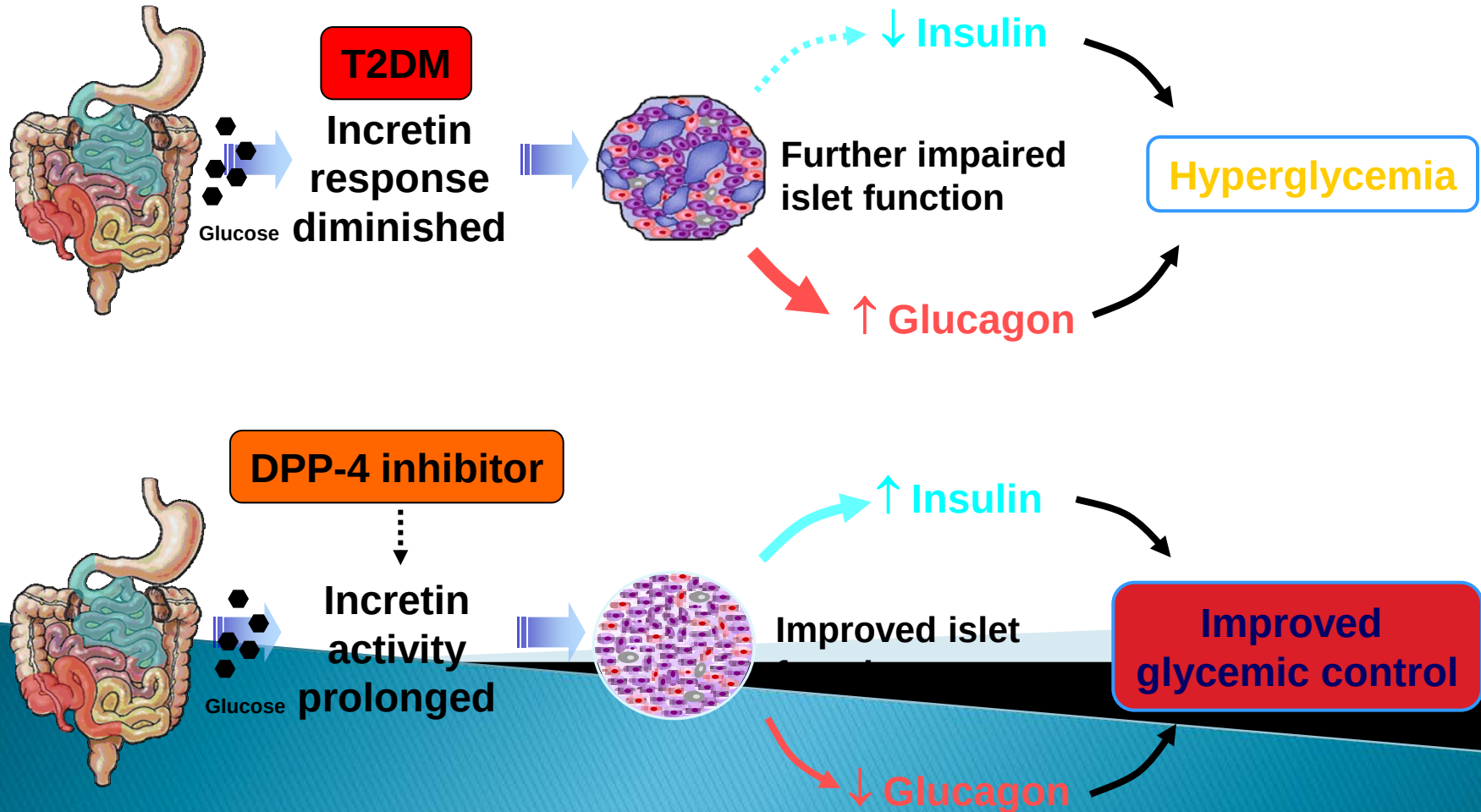
Έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα με την μεσολάβηση της γλυκόζης



Μηχανισμός Δράσης



Blocking DPP-4 Can Improve Incretin Activity and Correct the Insulin:Glucagon Ratio in T2DM



DPP-4=dipeptidyl peptidase-4; T2DM=type 2 diabetes mellitus

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

Changes in Prandial Glucagon Levels After a 2-Year Treatment With Vildagliptin or Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy

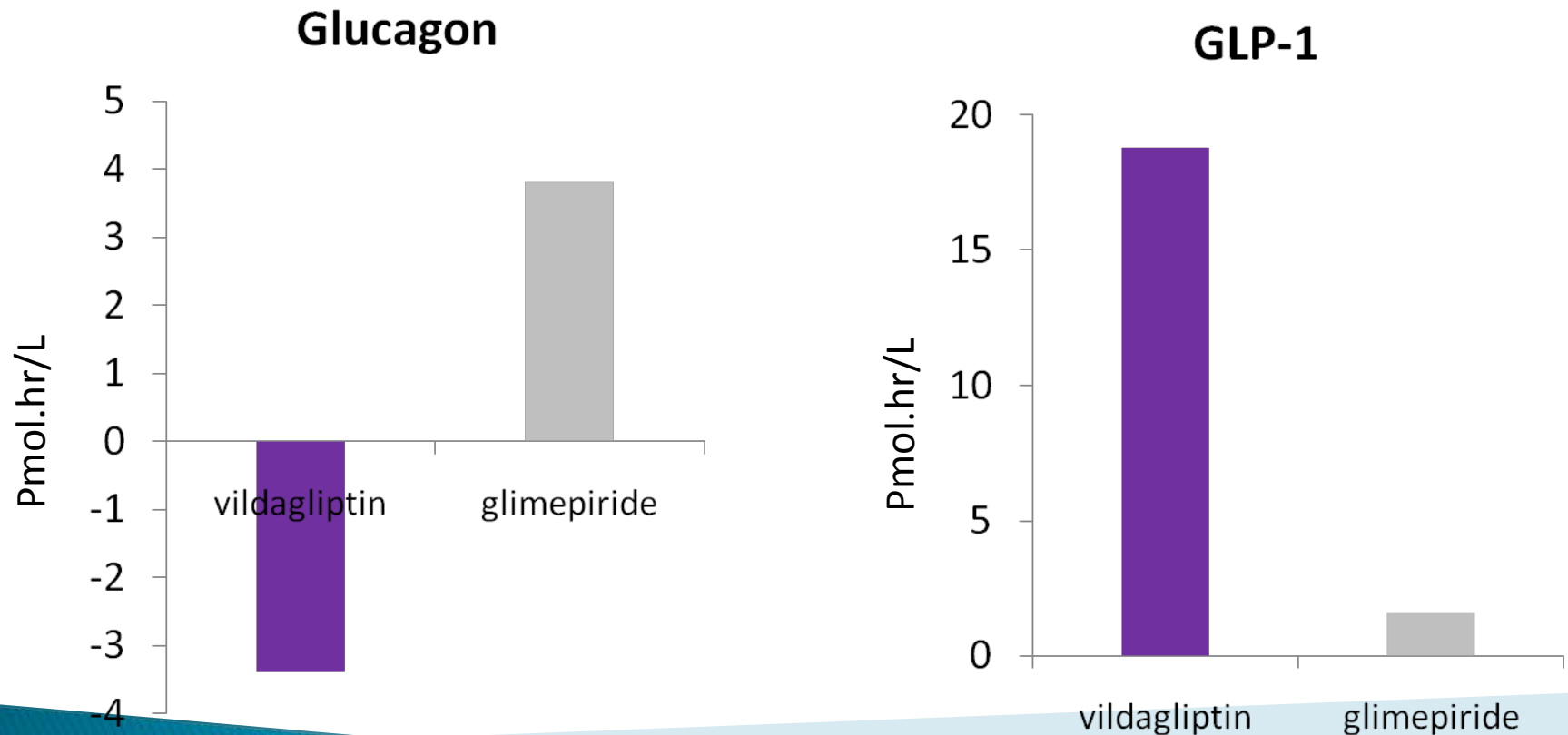
BO AHRÉN, MD, PHD¹
JAMES E. FOLEY, PHD²
ELE FERRANNINI, MD³
DAVID R. MATTHEWS, MD⁴

BERNARD ZINMAN, MD⁵
SYLVIE DEJAGER, MD, PHD⁶
VIVIAN A. FONSECA, MD, FRCP⁷

challenge was performed in selected centers at last treatment visit after administration of a morning dose of metformin plus 50 mg vildagliptin or up to 6 mg

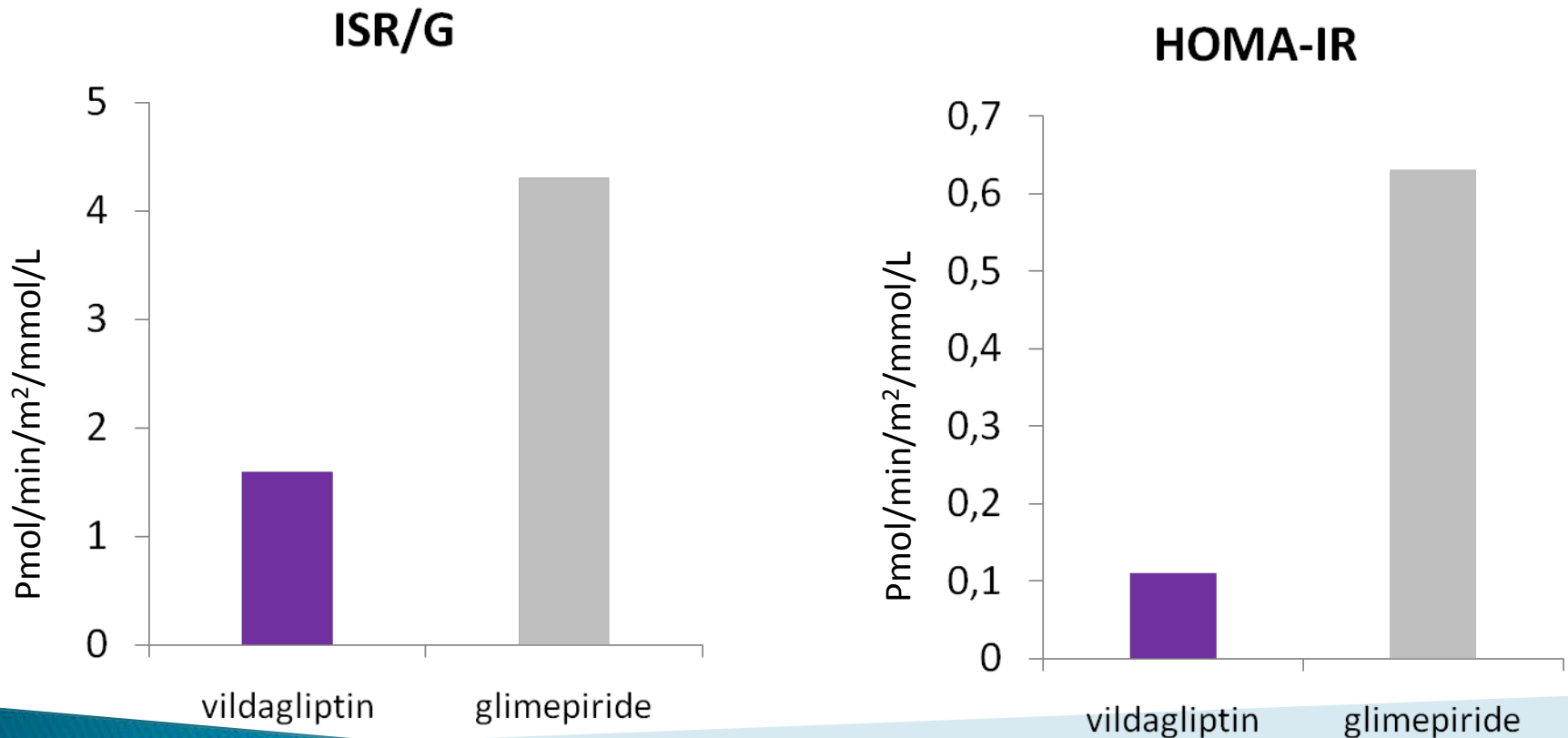
DIABETES CARE, VOLUME 33, NUMBER 4, APRIL 2010

Μεταβολές στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκαγόνης και GLP-1



Μεταβολές στη μεταγευματική AUCO-2 της Γλυκαγόνης και του GLP-1 μετά από έως και για 2 έτη (μέσος όρος 1,8 έτη) συμπληρωματικής θεραπείας με βιλνταγλιπτίνη (50 mg 2 φορές την ημέρα, n=137) ή γλιμεπιρίδη (έως και 6 mg, n=121) σε ασθενείς με ΣΔΤ2 ανεπαρκώς ρυθμιζόμενους μέσω προηγούμενης θεραπείας με μετφορμίνη. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι $\pm$ SD. $P < 0,001$ για τις διαφορές μεταξύ των ομάδων.

Μεταβολές στο ρυθμό έκκρισης ινσουλίνης



Μεταβολές στο ποσοστό έκκρισης ινσουλίνης, σε σχέση με τη γλυκόζη (ISR/G) και το μοντέλο HOMA-IR μετά από έως και για 2 έτη (μέσος όρος 1,8 έτη) συμπληρωματικής θεραπείας με βιλνταγλιπτίνη (50 mg 2 φορές την ημέρα, n=137) ή γλιμεπιρίδη (έως και 6 mg, n=121) σε ασθενείς με ΣΔΤ2 ανεπαρκώς ρυθμιζόμενους μέσω προηγούμενης θεραπείας με μετφορμίνη. Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι $\pm$ SD. $P < 0,002$ για τις διαφορές μεταξύ των ομάδων.

Διαφορές μεταξύ των φαρμάκων

- ▶ Αποτελεσματικότητα
- ▶ Διατήρηση λειτουργικότητας του β – κυττάρου
- ▶ Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Υπογλυκαιμία
 - Βάρος σώματος
 - Καρδιαγγειακά συμβάματα
- ▶ Κόστος

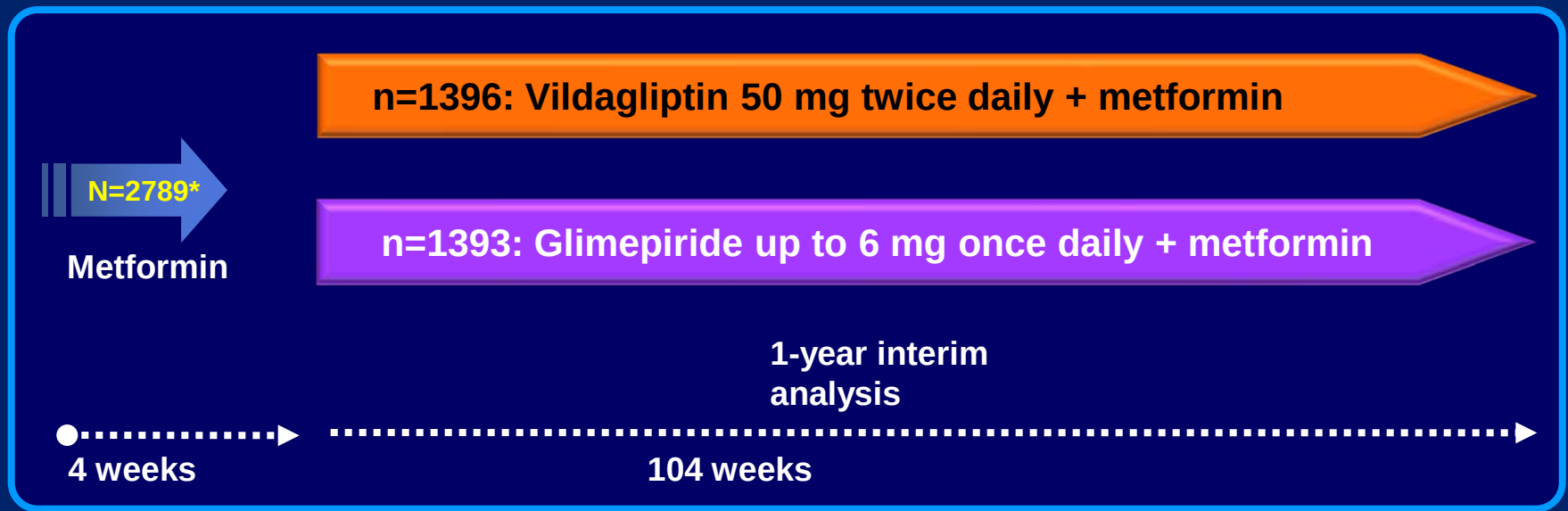
Head-to-head Study:

βιλνταγλιπτίνη έναντι σουλφονουλουρίας

Study purpose: to demonstrate long-term efficacy and safety of add-on therapy with vildagliptin vs glimepiride in patients with T2DM inadequately controlled with ongoing metformin monotherapy in a randomized, double-blind, multicenter study

Interim analysis: to demonstrate non-inferiority of vildagliptin vs glimepiride at 1 year

Target population: patients with T2DM inadequately controlled on a stable metformin monotherapy (metformin minimum dose 1500 mg/day; baseline HbA1c 6.5–8.5%)



*Randomized population.

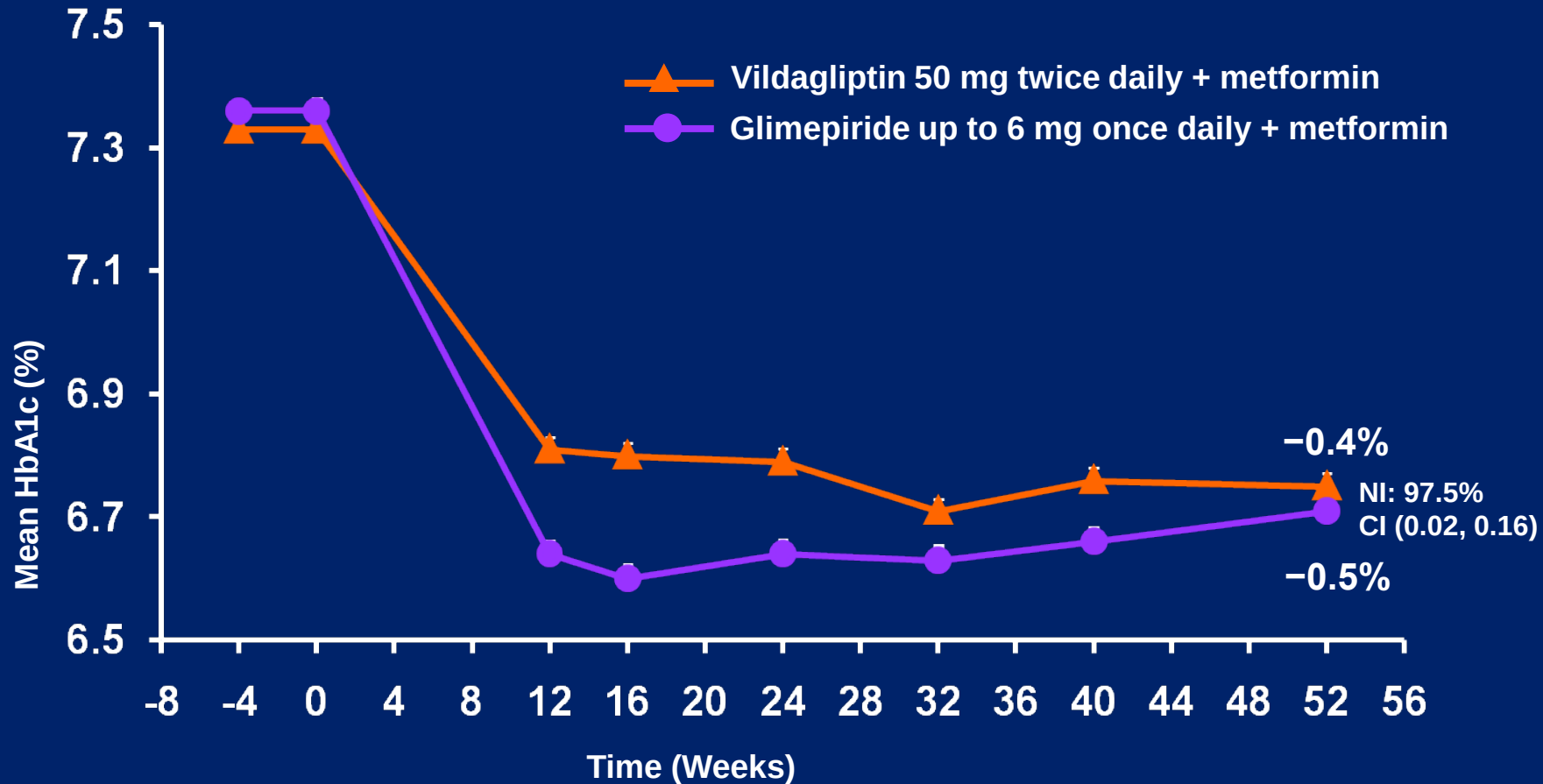
HbA1c=hemoglobin A1c; SU=sulfonylurea; T2DM=type 2 diabetes mellitus

Ferrannini E, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2008; Epub ahead of print.

Βιλνταγλιπτίνη έναντι Σουλφονουλουρίας

Duration: 52 weeks
Add-on to met:
vilda vs glim

Add-on Treatment to Metformin (~1.9 g Mean Daily)

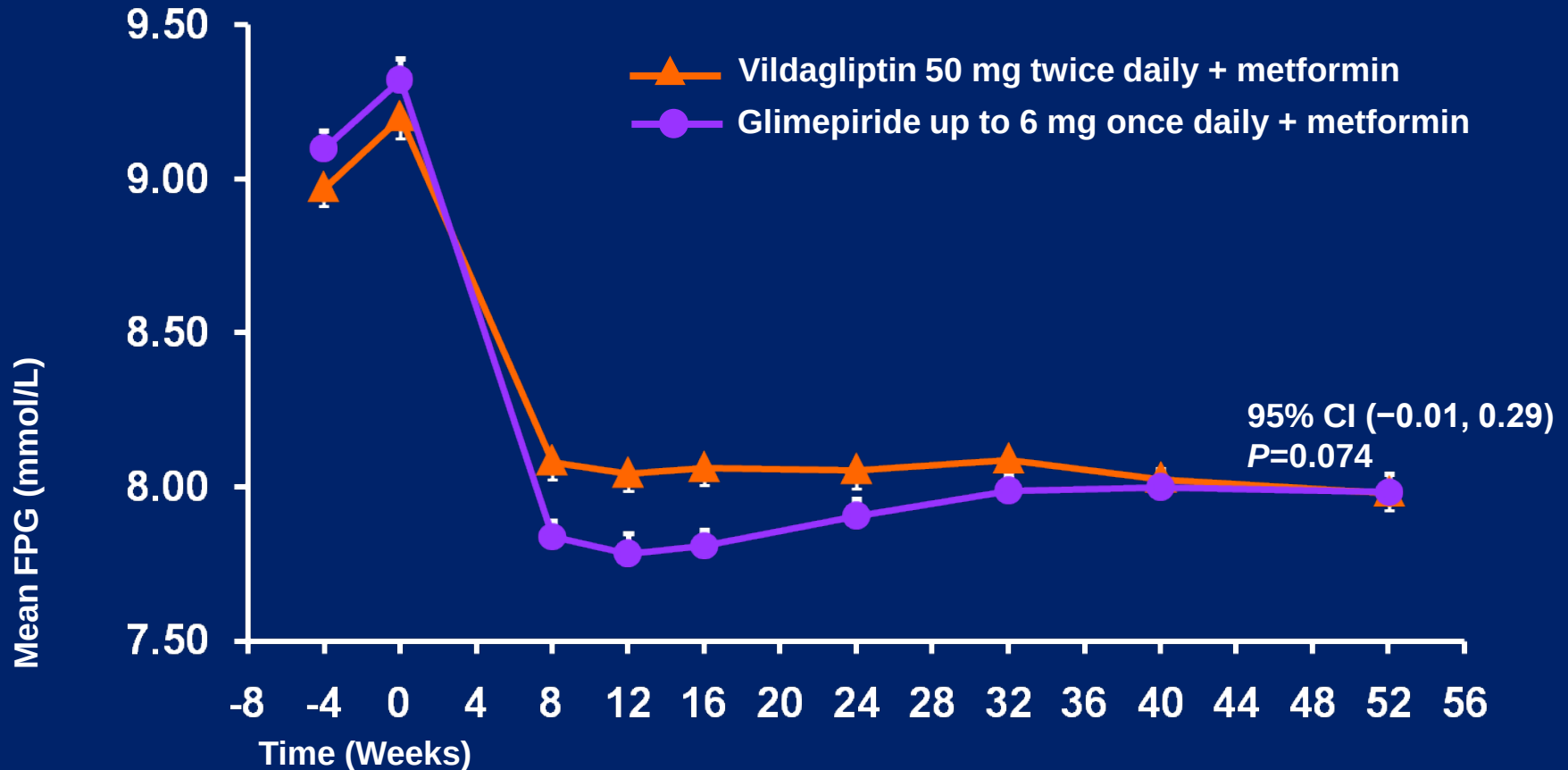


CI=confidence interval; glim=glimepiride; HbA1c=hemoglobin A1c; met=metformin; NI=not inferior; vilda=vildagliptin
Per protocol population. Vildagliptin (n=1396); glimepiride (n=1393).
Ferrannini E, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2008; Epub ahead of print.

Βιλνταγλιπτίνη έναντι Σουλφονουλουρίας

Duration: 52 weeks
Add-on to met:
vilda vs glim

Add-on Treatment to Metformin (~1.9 g Mean Daily)



Glim=glimepiride; met=metformin; vilda=vildagliptin

Per protocol population. Vildagliptin (n=1396); glimepiride (n=1393).

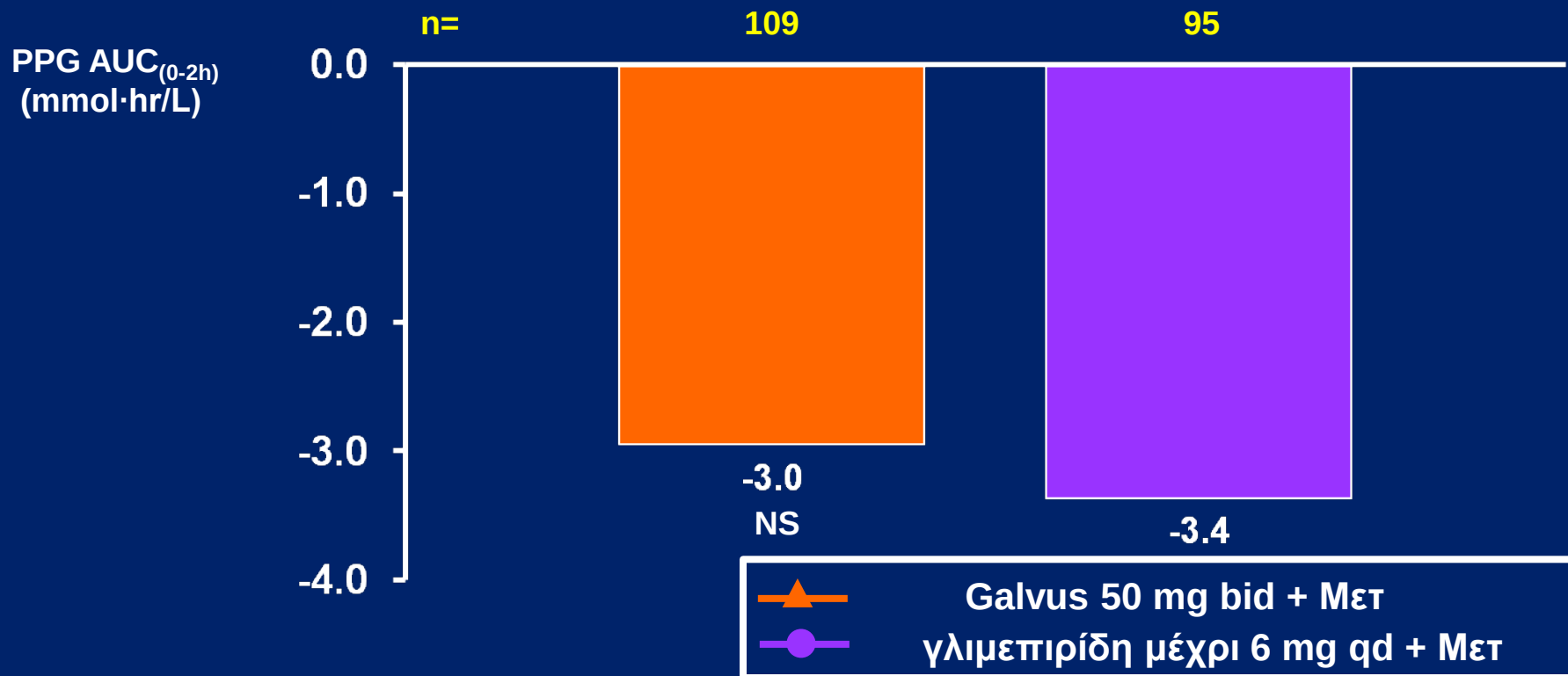
Ferrannini E, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2008; Epub ahead of print.

Data on file, Novartis Pharmaceuticals, LAF237A2308 52-week interim analysis.

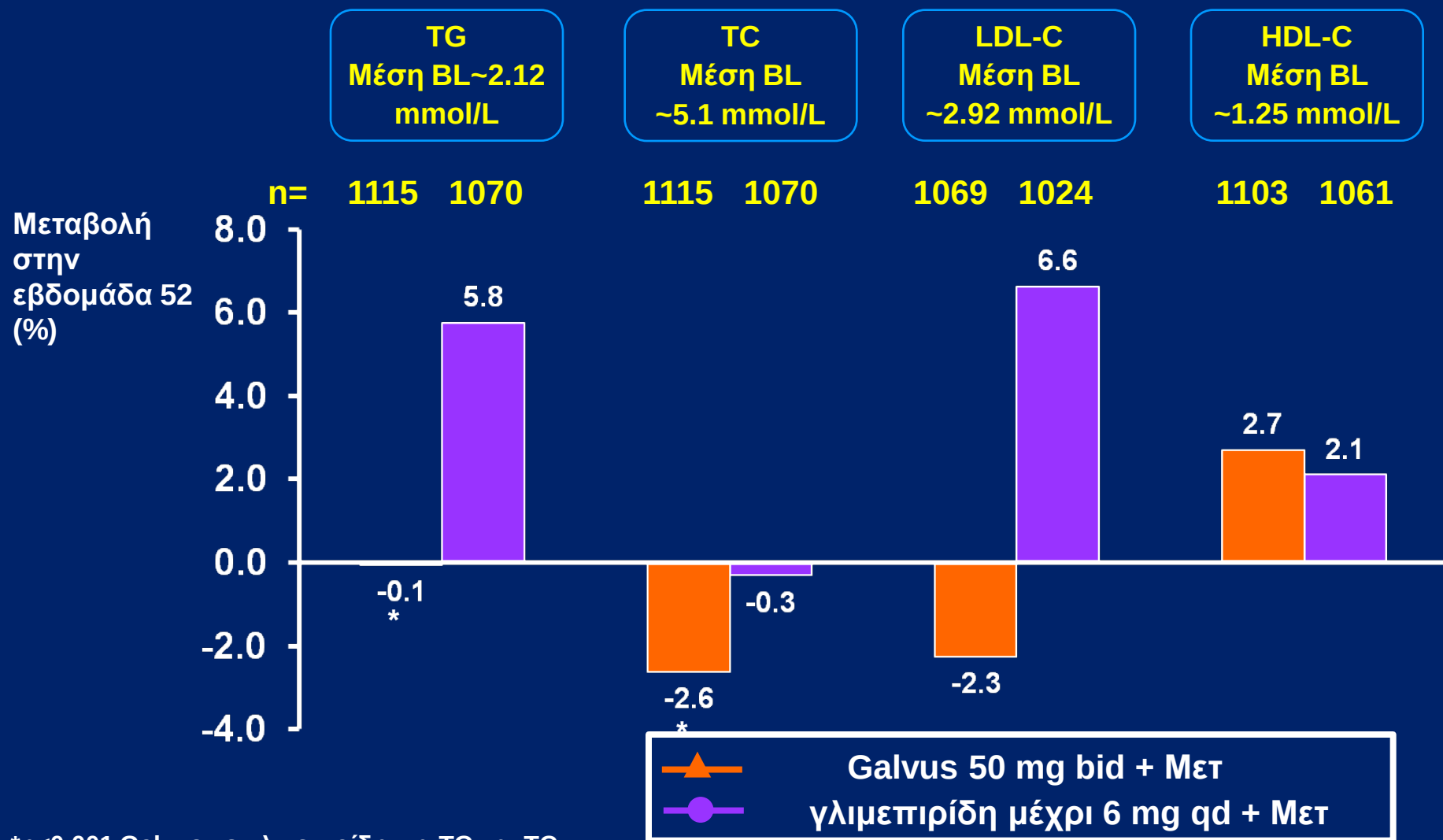
Μεταβολή στην PPG AUC_(0-2h)

Επιπρόσθετη θεραπεία στη μετ (μέση δόση την ημέρα ~1.9 g)

Μεταβολή από BL την εβδ. 52
(μέση BL ~24.5 mmol/L)



Galvus: Αποτέλεσμα στα Λιπίδια

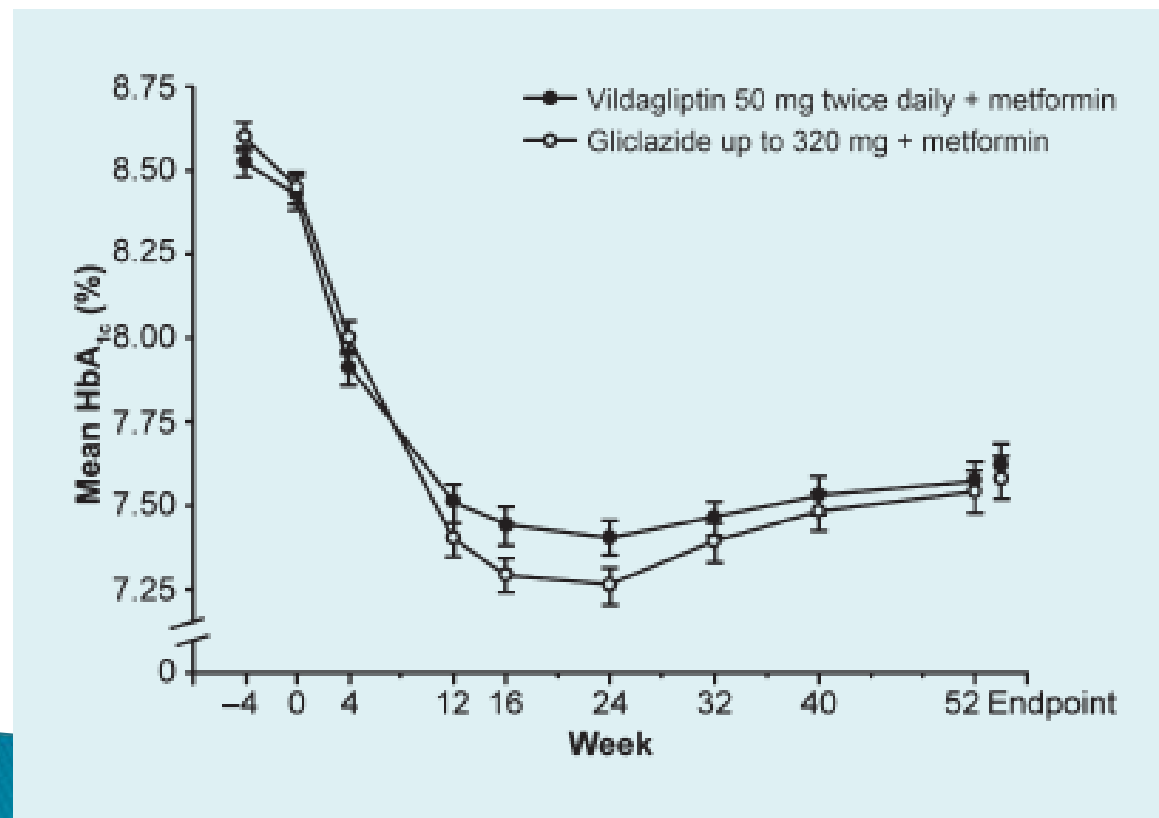


* $p \leq 0.001$ Galvus vs γλιμεπιρίδη για TG και TC

Data on file, Novartis Pharmaceuticals, LAF237A2308 52-week interim analysis

A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study

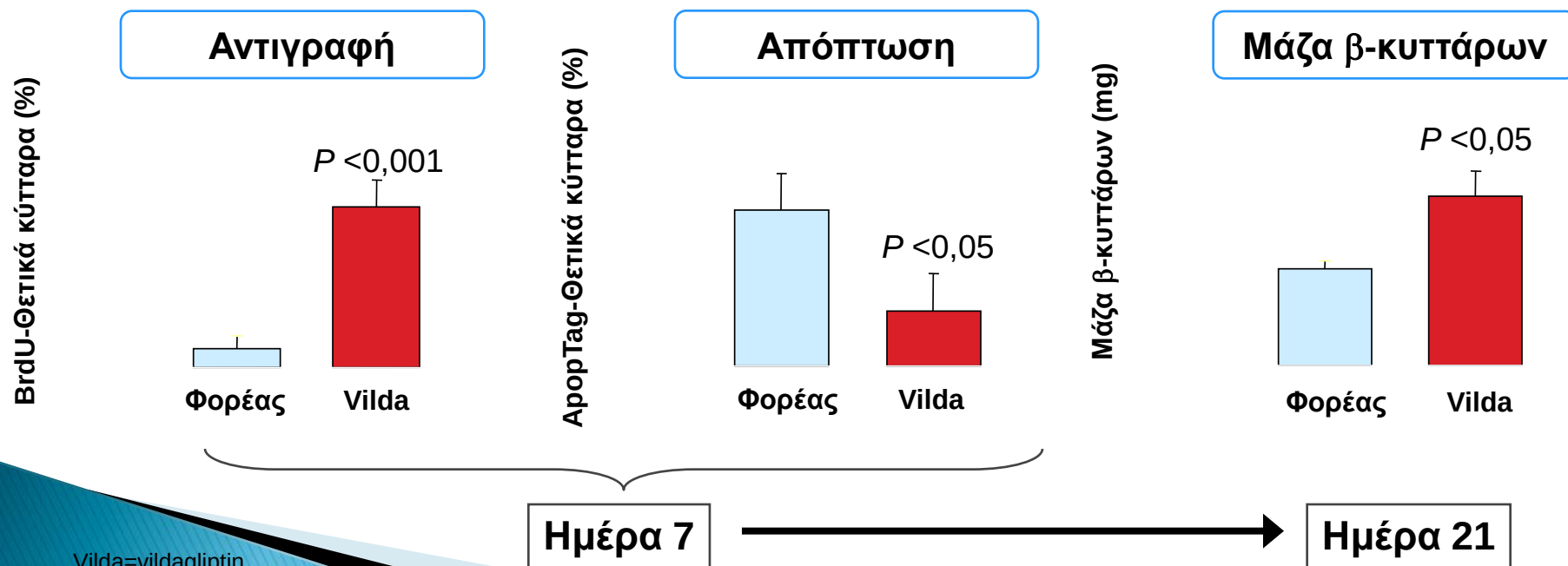
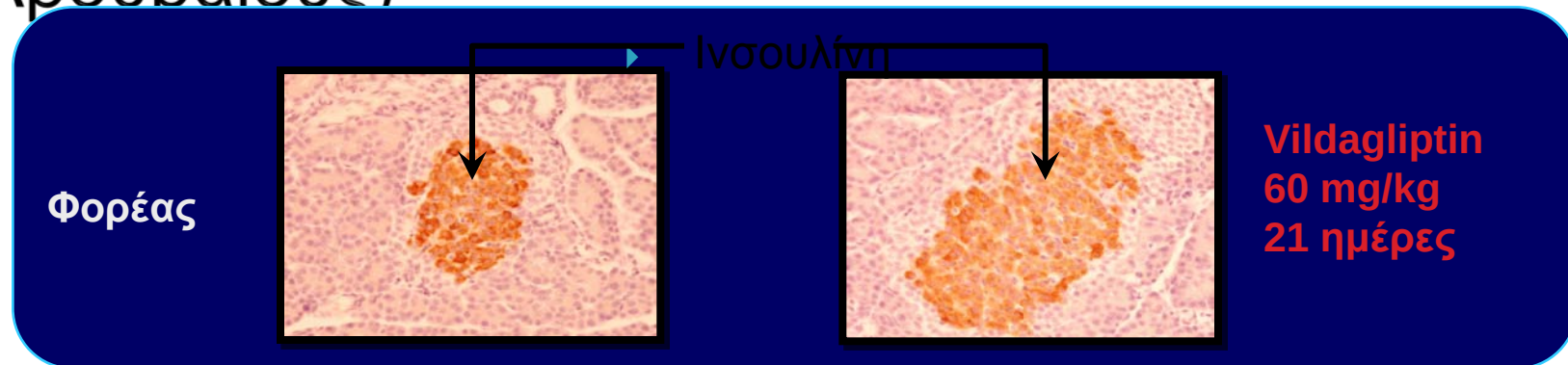
C. Filozof and J.-F. Gautier*



Διαφορές μεταξύ των φαρμάκων

- ▶ Αποτελεσματικότητα
- ▶ Διατήρηση λειτουργικότητας του β – κυττάρου
- ▶ Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Υπογλυκαιμία
 - Βάρος σώματος
 - Καρδιαγγειακά συμβάματα
- ▶ Κόστος

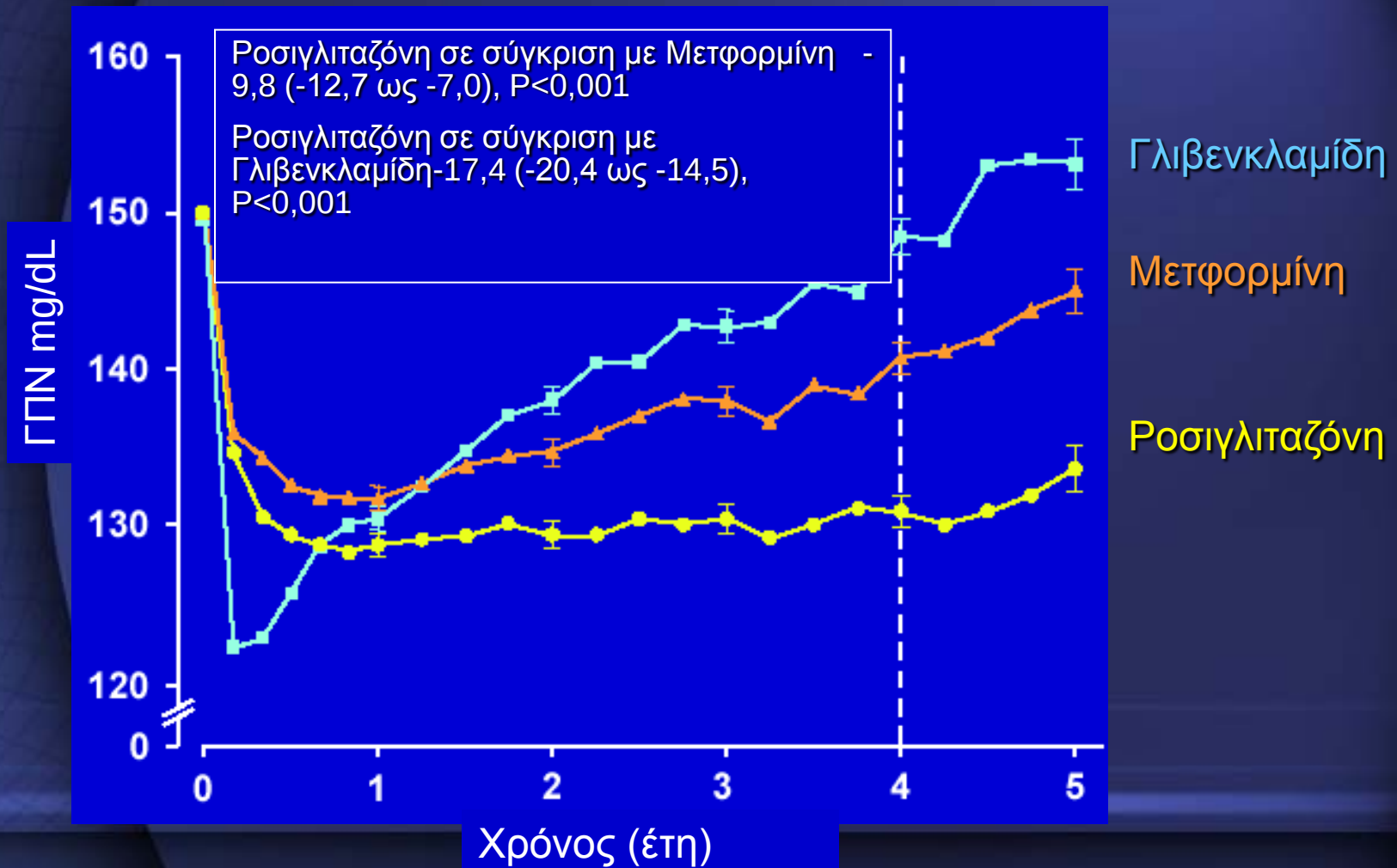
Vildagliptin: Βελτιώνει τη Μάζα των β-κυττάρων (Μοντέλο Παγκρεατικής Αύξησης σε Νεογέννητους Αρουραίους)

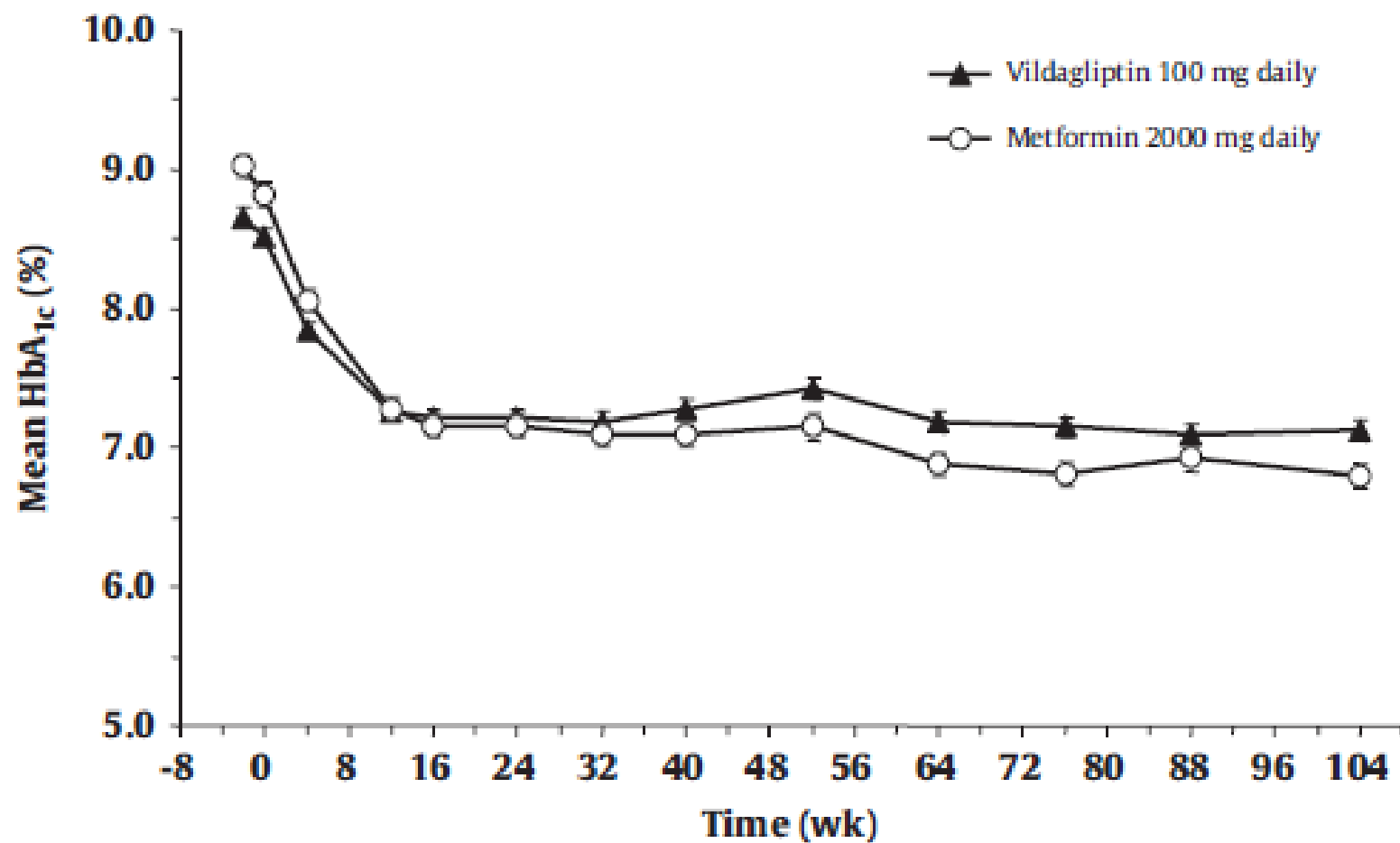


Vilda=vildagliptin

Duttaroy A, et al. *Diabetes*. 2005, (Suppl 1): A141. Abstract 572-P and poster presented at ADA.

Διατήρηση γλυκαιμικού ελέγχου (ΓΠΝ) στο χρόνο





Διαφορές μεταξύ των φαρμάκων

- ▶ Αποτελεσματικότητα
- ▶ Διατήρηση λειτουργικότητας του β – κυττάρου
- ▶ Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Υπογλυκαιμία
 - Βάρος σώματος
 - Καρδιαγγειακά συμβάματα
- ▶ Κόστος

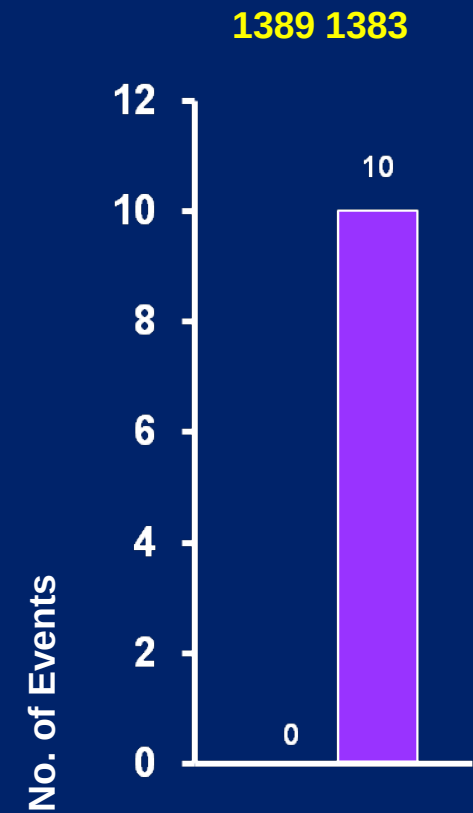
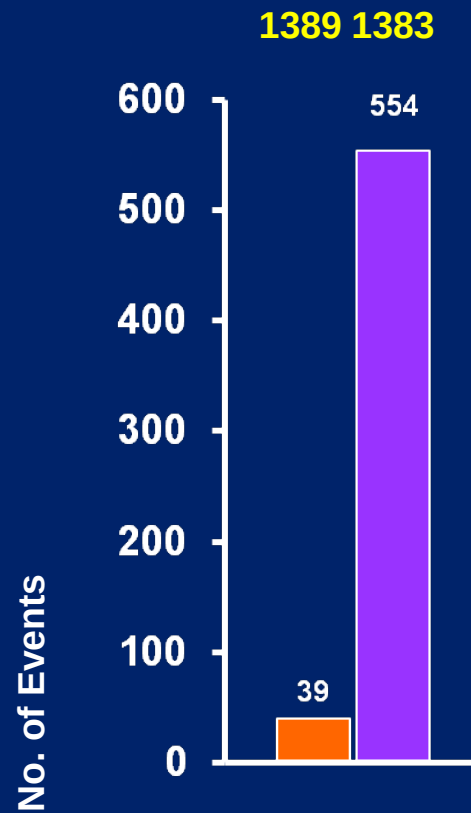
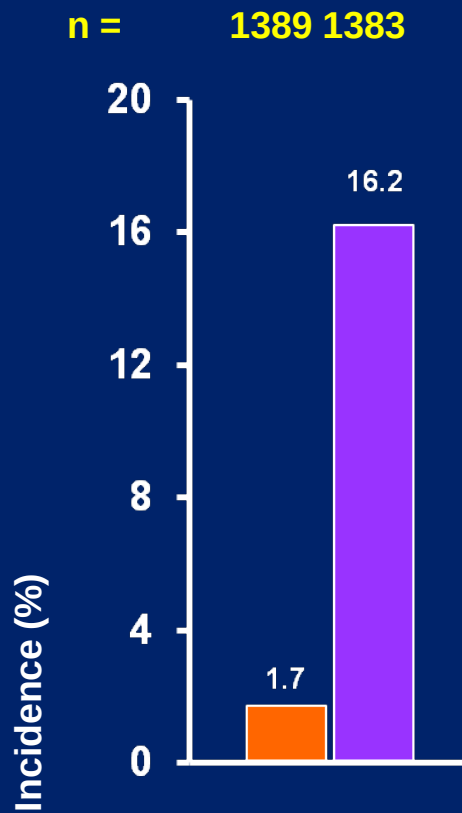
Βιλνταγλιπτίνη έναντι Σουλφονουλουρίας

Duration: 52 weeks
Add-on to met:
vilda vs glim

**Patients with
≥1 Hypos (%)**

**Number of
Hypoglycemic
Events**

**Severe Events
(Grade 2 and
Suspected Grade 2)**



■ Vildagliptin 50 mg twice daily + metformin
■ Glimepiride up to 6 mg once daily + metformin

Glim=glimepiride; met=metformin; vilda=vildagliptin
Safety population.

Ferrannini E, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2008; Epub ahead of print.

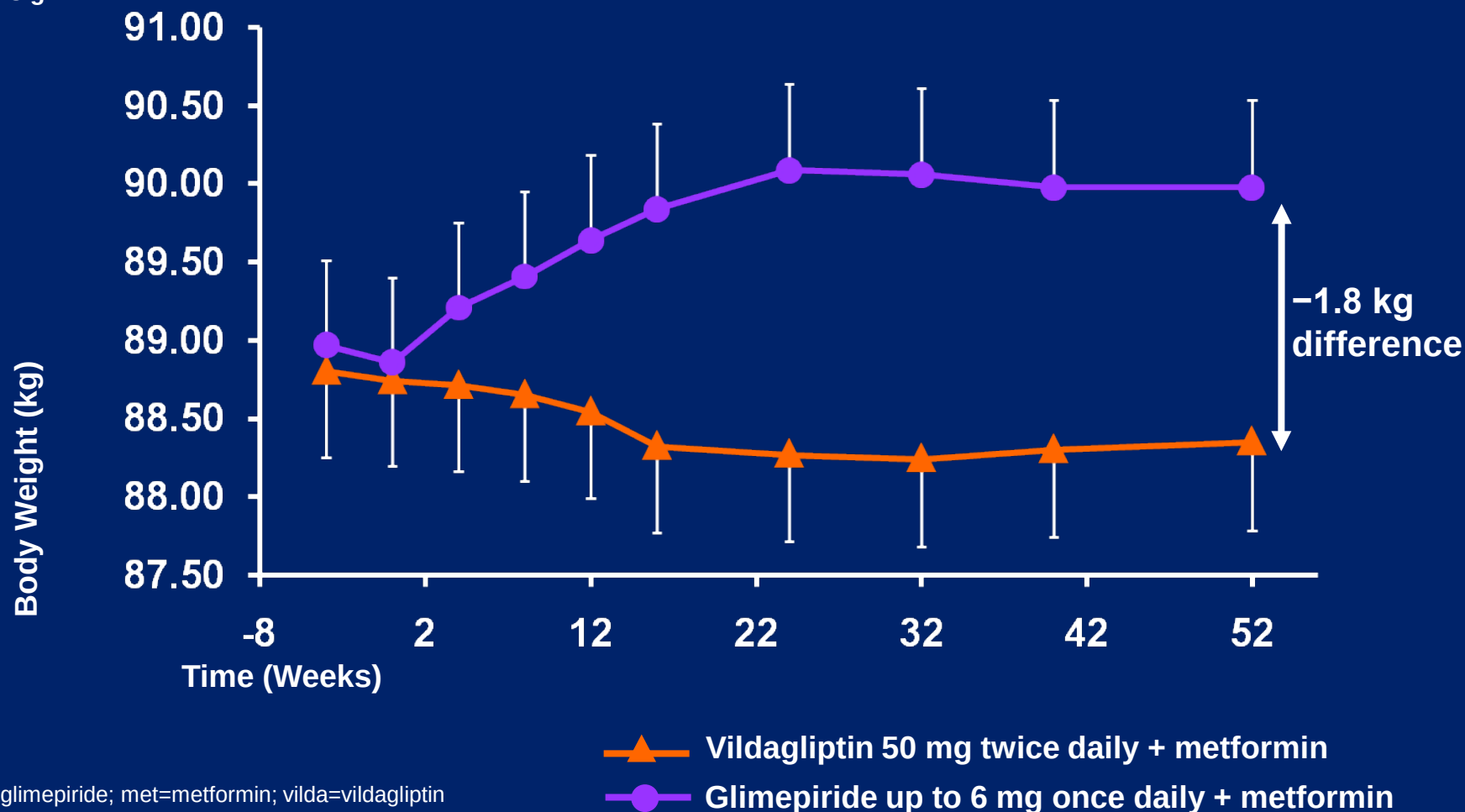
Διαφορές μεταξύ των φαρμάκων

- ▶ Αποτελεσματικότητα
- ▶ Διατήρηση λειτουργικότητας του β – κυττάρου
- ▶ Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Υπογλυκαιμία
 - Βάρος σώματος
 - Καρδιαγγειακά συμβάματα
- ▶ Κόστος

Βιλνταγλιπτίνη έναντι Σουλφονουλουρίας

Duration: 52 weeks
Add-on to met:
vilda vs glim

Add-on Treatment to Metformin (~1.9 g Mean Daily)



Glim=glimepiride; met=metformin; vilda=vildagliptin
Per protocol population. Vildagliptin (n=1396); glimepiride (n=1393).
Ferrannini E, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2008; Epub ahead of print.
Data on file, Novartis Pharmaceuticals, LAF237A2308.

Διαφορές μεταξύ των φαρμάκων

- ▶ Αποτελεσματικότητα
- ▶ Διατήρηση λειτουργικότητας του β – κυττάρου
- ▶ Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Υπογλυκαιμία
 - Βάρος σώματος
 - Καρδιαγγειακά συμβάματα
- ▶ Κόστος

Is the Combination of Sulfonylureas and Metformin Associated With an Increased Risk of Cardiovascular Disease or All-Cause Mortality?

A meta-analysis of observational studies

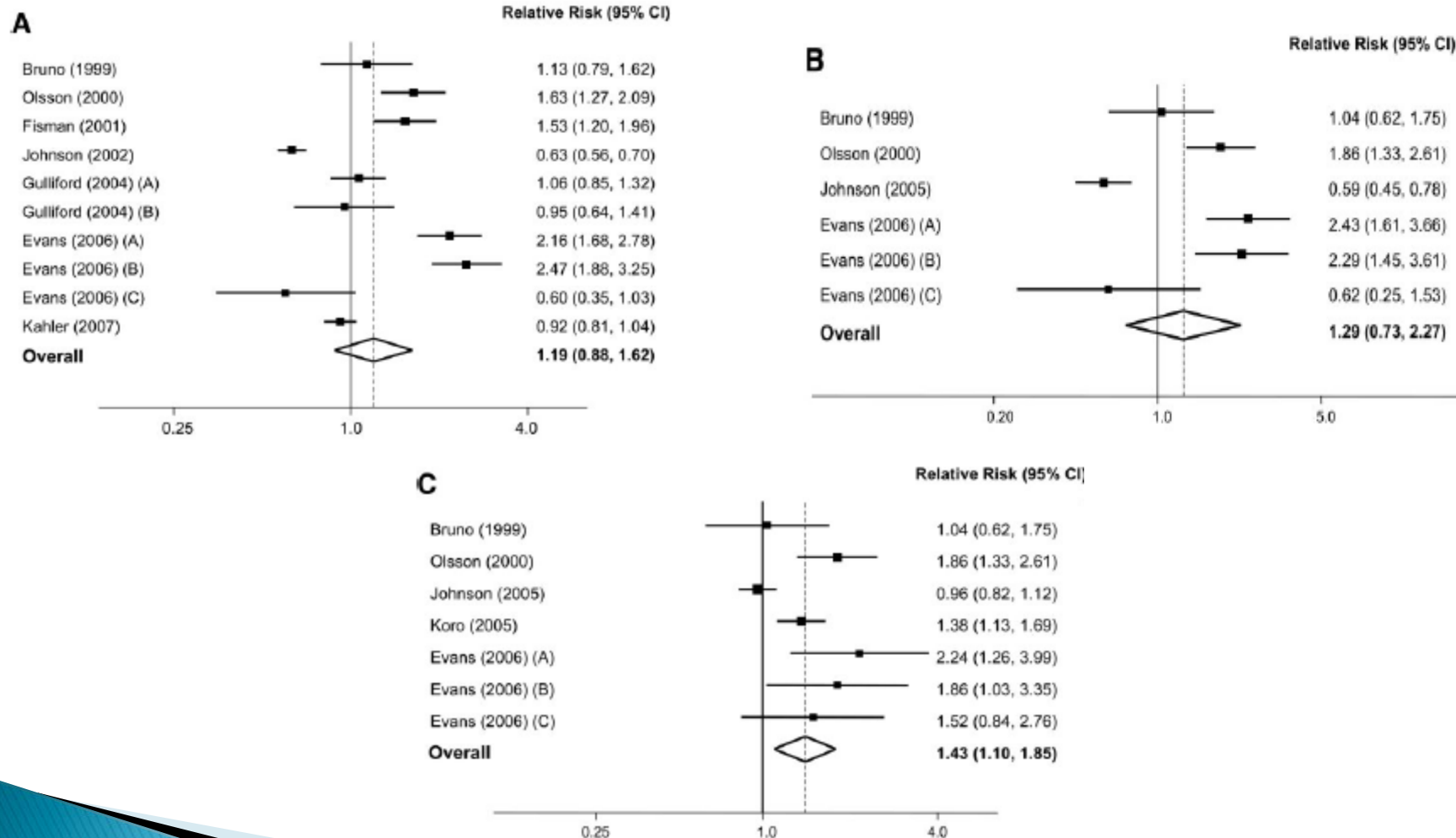
AJAY D. RAO, MD¹
NITESH KUHADIYA, MBBS²

KRISTI REYNOLDS, PHD, MPH^{2,3}
VIVIAN A. FONSECA, MD¹

rather than a beneficial effect, a finding attributed by the investigators to be due to chance (1). In the UKPDS, self-management

DIABETES CARE, VOLUME 31, NUMBER 8, AUGUST 2008

Figure 1—RR estimates and 95% CIs for all-cause mortality (A), CVD mortality (B), and composite end point of CVD hospitalizations or CVD mortality (C) associated with combination therapy of metformin and sulfonylurea by study and pooled along with proportion of events for each outcome.



Διαφορές μεταξύ των φαρμάκων

- ▶ Αποτελεσματικότητα
- ▶ Διατήρηση λειτουργικότητας του β – κυττάρου
- ▶ Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Υπογλυκαιμία
 - Βάρος σώματος
 - Καρδιαγγειακά συμβάματα
- ▶ Κόστος

Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population

A. Schweizer¹, S. Dejager², J. E. Foley³, A. Couturier³, M. Ligueros-Saylan³ & W. Kothny³

Diabetes, Obesity and Metabolism 12: 485–494, 2010.

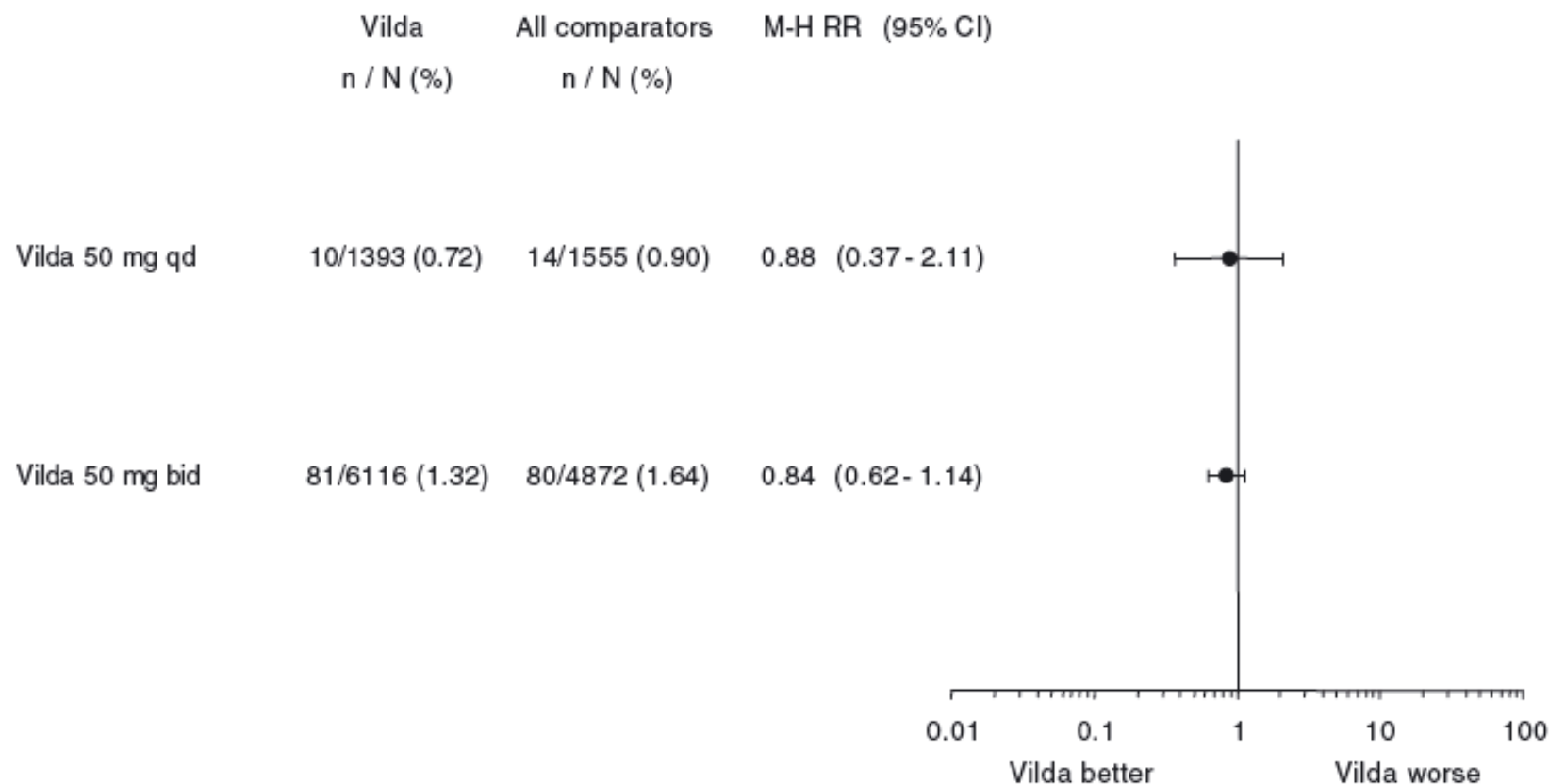
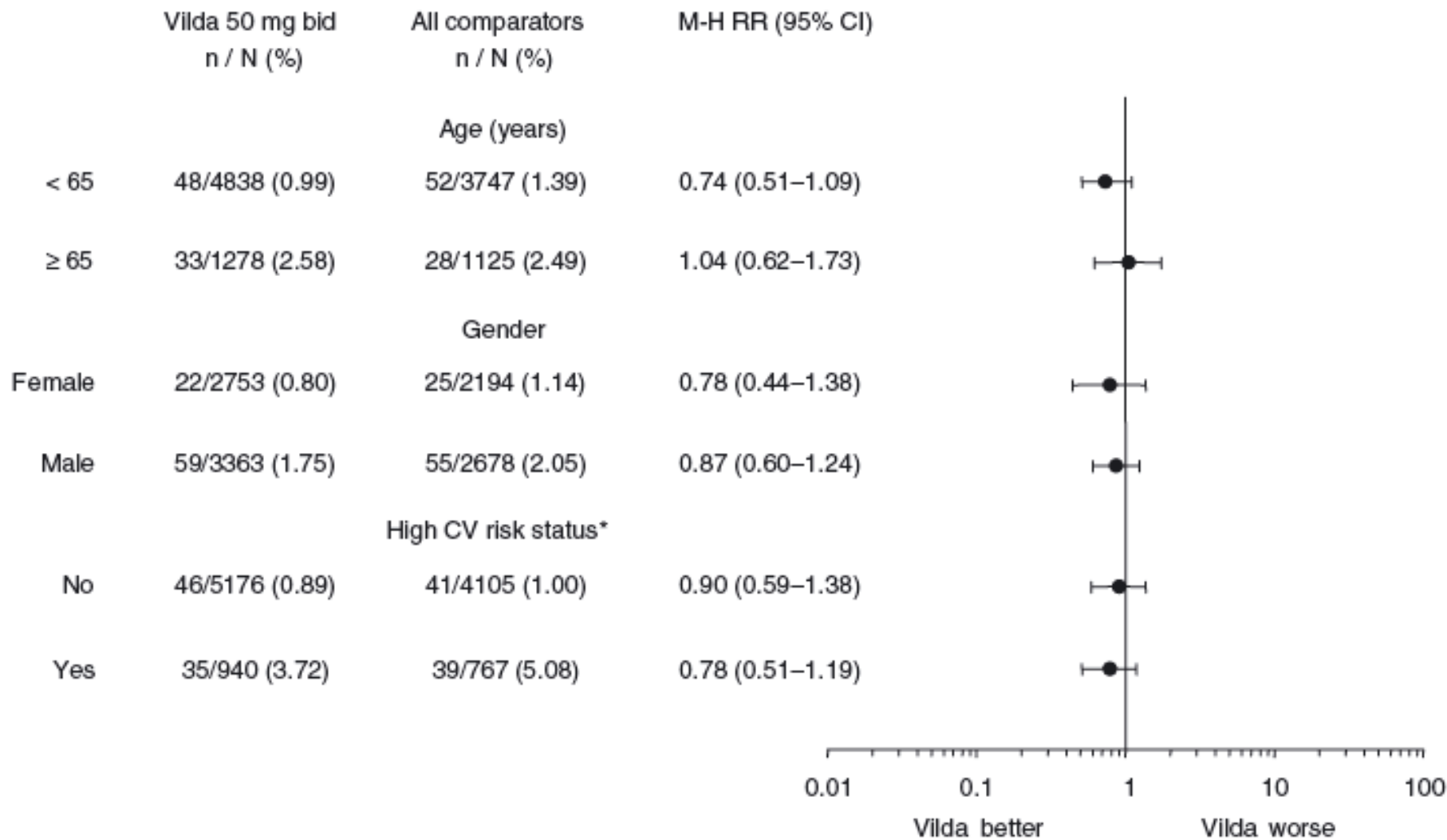
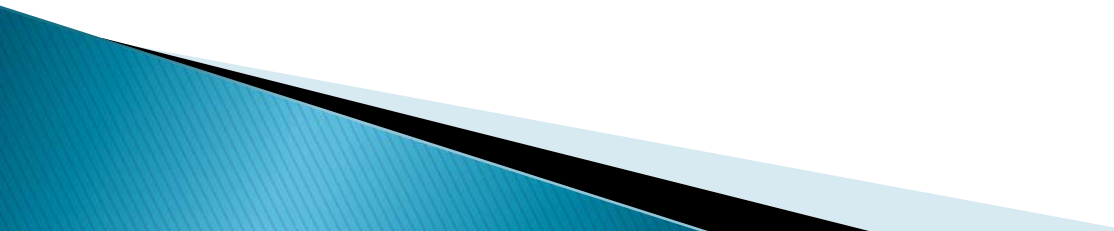


Figure 1. Incidences and risk ratios for adjudicated cardiovascular and cerebrovascular events [composite endpoint consisting of ACS, TIA (with imaging evidence of infarction), stroke and CCV death] with vildagliptin (50 mg qd or 50 mg bid) vs. all comparators (placebo and active comparators). Vilda, vildagliptin; M-H RR, Mantel-Haenszel risk ratio. Test for heterogeneity: $Q = 1.55$, $p = 0.956$ and $I^2 = 0.00$ (vildagliptin 50 mg qd); $Q = 4.08$, $p = 0.982$ and $I^2 = 0.00$ (vildagliptin 50 mg bid).



Διαφορές μεταξύ των φαρμάκων

- ▶ Αποτελεσματικότητα
 - ▶ Διατήρηση λειτουργικότητας του β – κυττάρου
 - ▶ Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Υπογλυκαιμία
 - Βάρος σώματος
 - Καρδιαγγειακά συμβάματα
 - ▶ Κόστος
- 

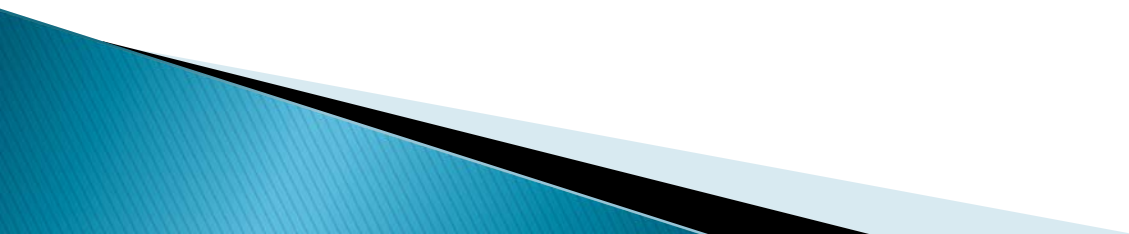
Διαφορές μεταξύ των φαρμάκων

	βιλνταγλιπτίνη	σουλφονουλουρία
Αποτελεσματικότητα	✓	✓
B-κύτταρο	✓	
υπογλυκαιμία	✓	
Βάρος σώματος	✓	
CVD	;	;
κόστος		✓

Comparative evaluation of incretin-based antidiabetic medications and alternative therapies to be added to metformin in the case of monotherapy failure†

Michael A Nauck*, Irfan Vardarli

Journal of Diabetes Investigation Volume 1 Issue 1/2 February/April 2010



βαθμονόμηση

1. Μείωση HbA1c
 2. Μικροαγγειοπάθεια
 3. Μακροαγγειοπάθεια
 4. Τρόπος δράσης
 5. Επιπλοκές επικίνδυνες για την ζωή
 6. Μη ευχάριστες επιπλοκές
 7. Καρδιαγγειακή έκβαση
 8. Βάρος σώματος
 9. Υπογλυκαιμία
 10. Απαίτηση τακτικού ελέγχου της γλυκόζης
 11. Διατήρηση της λειτουργικότητας β-κυττάρου
 12. Κόστος
- 

Table 1 | Scoring system to describe the value of different antidiabetic drug classes when combined with metformin

Drug class parameter	Sulfonylureas	Thiazolidinediones	α -Glucosidase inhibitors	Insulin	DPP-4 inhibitors	Incretin mimetics	P-value
<i>(a) Without assigning a weight to the parameters</i>							
Efficacy regarding glycemic control	1.1 ± 0.1^{cd}	1.1 ± 0.2^{cd}	0.0 ± 0.2^{abdef}	$1.9 \pm 0.1^{abc,ef}$	0.7 ± 0.2^{cdf}	1.4 ± 0.2^{cd}	<0.001
Prevention of microvascular complications	1.2 ± 0.2^{bcdef}	0.5 ± 0.2^{ad}	0.2 ± 0.1^{abd}	$1.9 \pm 0.1^{ac,ef}$	0.2 ± 0.1^{ad}	0.4 ± 0.2^{ad}	<0.001
Prev. of macrovascular complications	$-0.4 \pm 0.1^{bcd,f}$	0.4 ± 0.2^a	$0.6 \pm 0.2^{a,ef}$	$0.6 \pm 0.2^{a,ef}$	0.0 ± 0.1^{cd}	0.1 ± 0.1^{acd}	<0.001
Attractive mode(s) of action	$-0.4 \pm 0.3^{bcde,f}$	0.9 ± 0.2^a	$0.3 \pm 0.1^{a,ef}$	0.8 ± 0.2^a	1.2 ± 0.1^{ac}	1.4 ± 0.2^{ac}	<0.001
Potential for seriously harmful AE	0.3 ± 0.3^{bc}	$-0.7 \pm 0.3^{a,c,e}$	1.2 ± 0.2^{abdf}	0.0 ± 0.4^{ce}	0.9 ± 0.2^{bdf}	0.0 ± 0.2^{ce}	<0.001
Potential to cause unpleasant SE	0.0 ± 0.2^e	-0.9 ± 0.3^e	-0.8 ± 0.4^e	-0.2 ± 0.3^e	$1.3 \pm 0.3^{ab,cd,f}$	-0.6 ± 0.2^e	<0.001
Proven cardiovascular safety	-0.3 ± 0.2^{cd}	-0.4 ± 0.2^{cd}	$0.9 \pm 0.2^{ab,ef}$	$0.6 \pm 0.2^{ab,ef}$	-0.2 ± 0.2^{cd}	-0.1 ± 0.1^{cd}	<0.001
Effects on bodyweight	$-1.3 \pm 0.1^{b,c,e,f}$	$-1.9 \pm 0.1^{a,c,d,e,f}$	0.4 ± 0.1^{abdf}	$-1.5 \pm 0.2^{b,c,e,f}$	$0.2 \pm 0.1^{ab,df}$	$1.8 \pm 0.1^{a,b,c,d,e}$	<0.001
Potential to cause hypoglycemia	$-1.5 \pm 0.1^{b,c,e,f}$	1.3 ± 0.2^{ad}	1.4 ± 0.2^{ad}	$-1.9 \pm 0.1^{b,c,e,f}$	1.4 ± 0.2^{ad}	1.4 ± 0.2^{ad}	<0.001
Need for glucose self-monitoring	$-1.0 \pm 0.1^{bcde,f}$	$1.3 \pm 0.2^{a,c,e}$	$1.3 \pm 0.2^{ab,de,f}$	-1.9 ± 0.1^{ac}	$1.4 \pm 0.2^{ab,c}$	1.4 ± 0.2^{ac}	<0.001
Potential for durability of glycemic control	$-1.3 \pm 0.2^{bcde,f}$	$1.2 \pm 0.2^{a,c,e}$	$0.0 \pm 0.2^{ab,de,f}$	0.6 ± 0.2^{ac}	$0.6 \pm 0.1^{ab,c}$	0.9 ± 0.2^{ac}	<0.001
Drug costs per day	$1.9 \pm 0.1^{bcde,f}$	$-0.9 \pm 0.2^{a,c,d,f}$	$0.3 \pm 0.2^{ab,de,f}$	$-0.4 \pm 0.2^{ab,c,ef}$	$-1.3 \pm 0.1^{a,c,d,f}$	$-1.8 \pm 0.1^{a,b,c,d}$	<0.001
Σ	-1.8 ± 0.8	1.9 ± 1.1	5.7 ± 1.0	0.5 ± 0.9	6.4 ± 0.6	6.4 ± 0.5	<0.001
Rank	6	4	3	5	1	1	

