

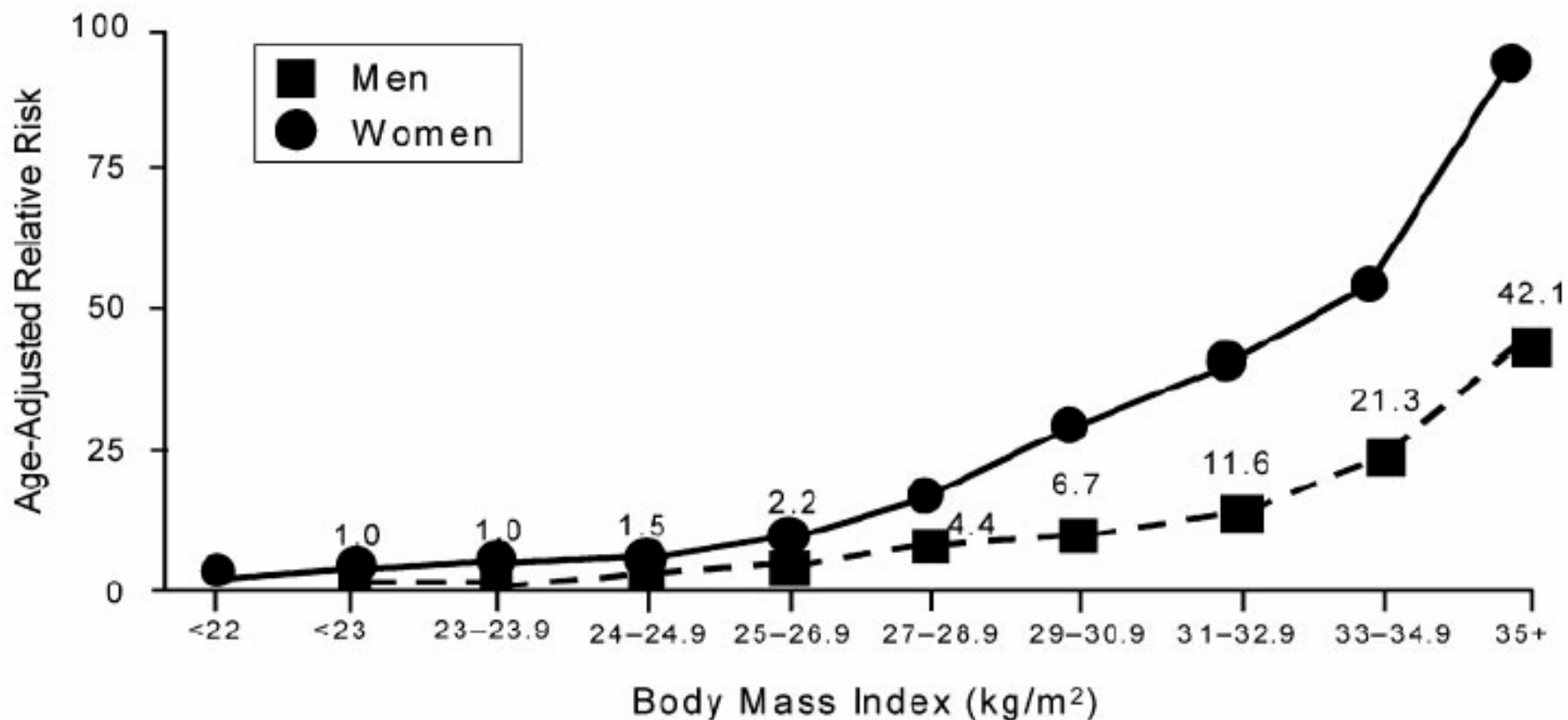


# DIABETES Y EL AUMENTO DE PESO ¿ UN VINCULO INEVITABLE?

Francisco José Tinahones  
Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica.  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria de  
Málaga

# AUMENTO DE RIESGO DE DIABETES EN FUNCIÓN DE BMI

J Clin Endocrinol Metab, June 2004, 89(6):2583–2589 2585



RIESGO DE ALTERACIONES METABOLISMO  
HIDROCARBONADO EN FUNCION DE LA OBESIDAD  
(IMC>30)

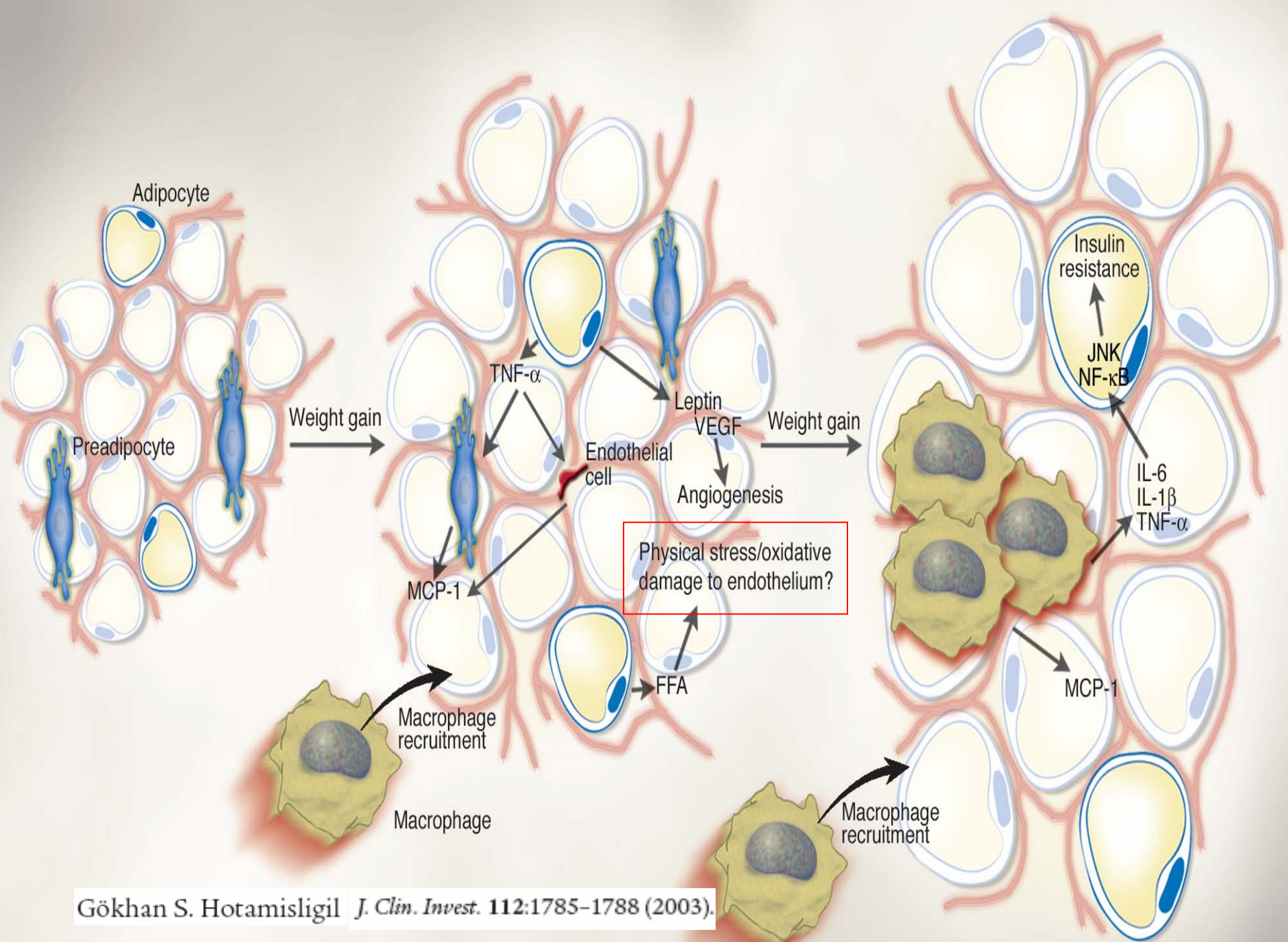
- IFG OR=1.37 (ns)
- IGT OR=2.11 (p=0.001)
- Diabetes no conocida OR=3.36 (p<0.0001)
- Diabetes conocida OR=3.03 (p=0.0072)

ESTUDIO PIZARRA. MALAGA

10-20 años de Obesidad >27.8 IMC incrementa el riesgo en 6.1

## THE SOTETSU STUDY

Sakurai Y et al. Am J Epidemiol 1999; 149:256-260



## **Cytokines:**

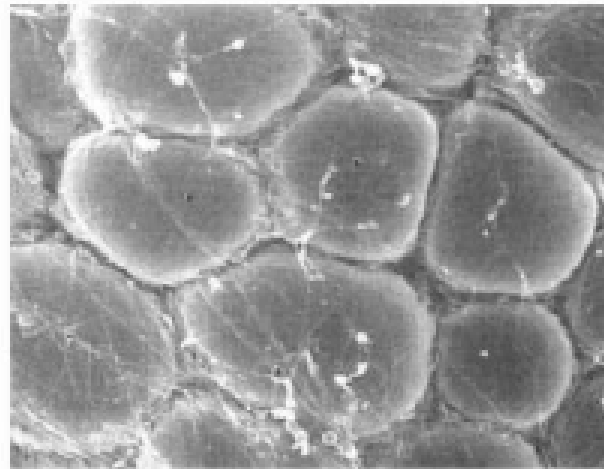
TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1

## **Hormones:**

Leptin, resistin, adiponectin,  
angiotensinogen

## **Complement factors:**

Adipsin, complement factor B, ASP



## **Prostacyclins:**

PGE<sub>2</sub>

## **Enzymes:**

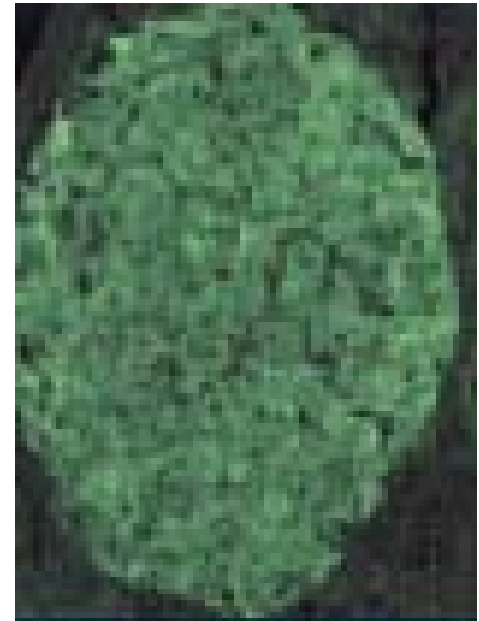
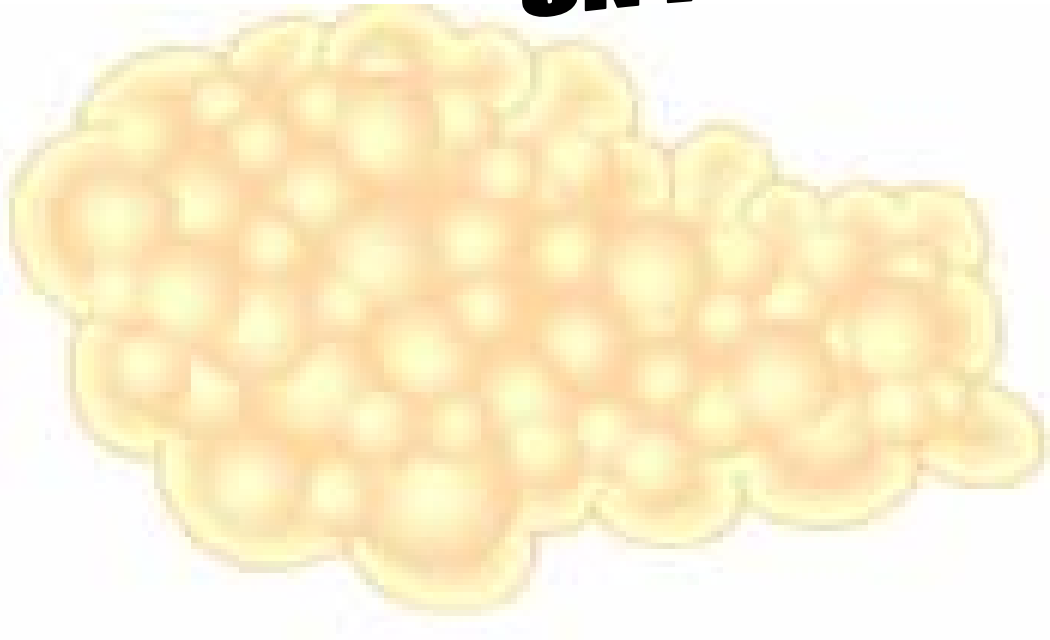
Cytochrome P450 aromatase,  
17 $\beta$ HSD, 11 $\beta$ HSD1, PAI-1, LPL,  
CETP, ACE

## **Growth factors:**

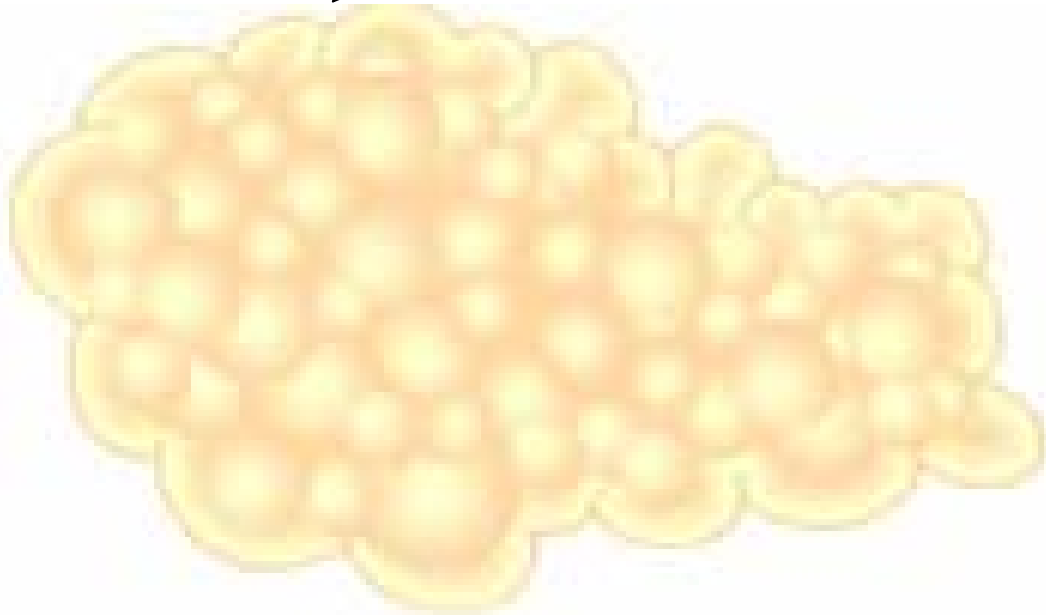
VEGF, HGF

# TEJIDO ADIPOSO Y ISLOTE DE LANGHERANS

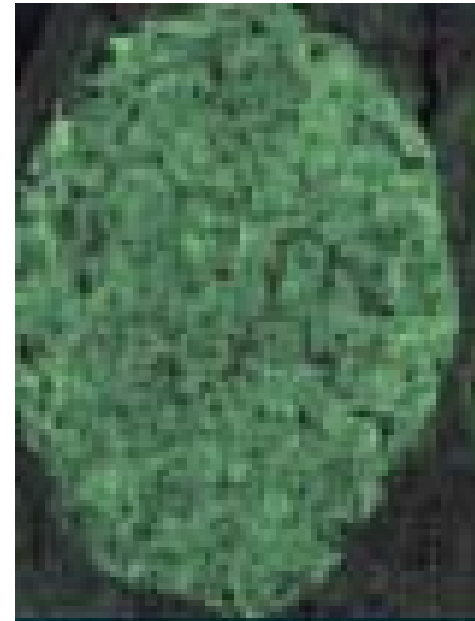
## UN PAREJA EN CRISIS




Nada, nada de adiponectina  
y mucha resistina, IL-6 y TNFalfa.



Pues si que estamos  
buenos ¡



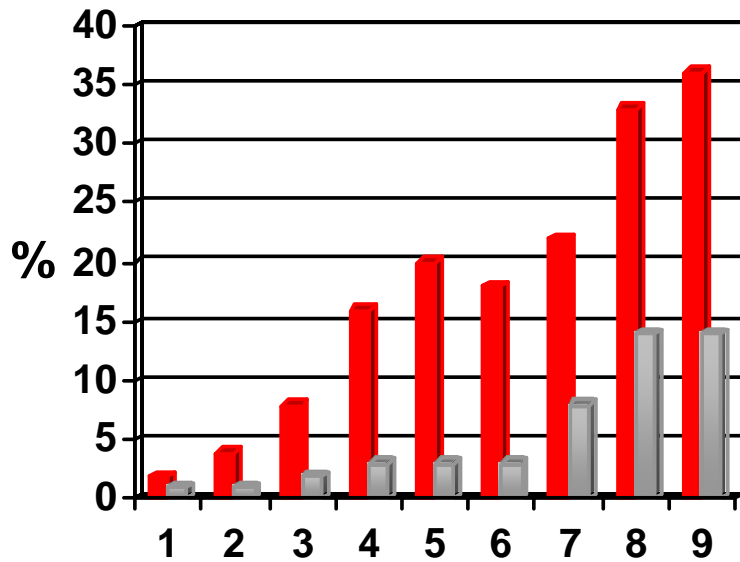




**TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y EL  
AUMENTO DE PESO  
¿ UN VINCULO INEVITABLE?**

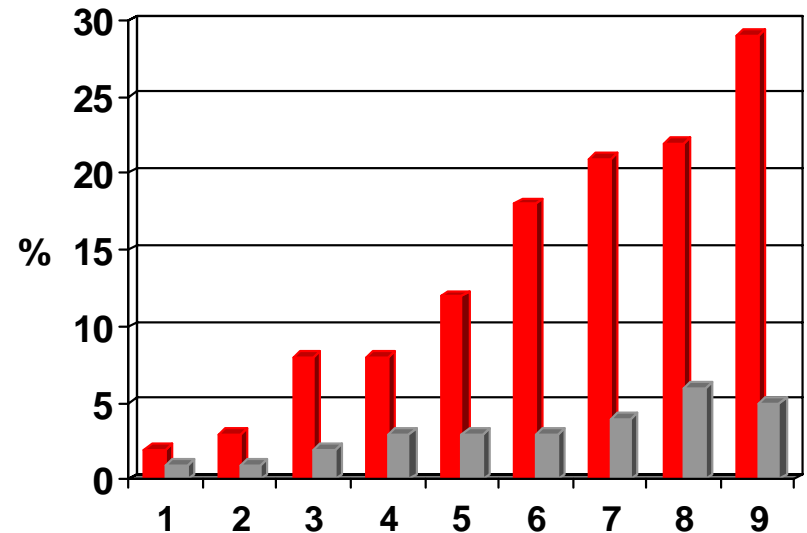
Francisco José Tinahones  
Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica.  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria de  
Málaga

# Ganancias de peso > 5 de IMC DCCT



Años de Seguimiento

Mujeres



Años de Seguimiento

Hombres

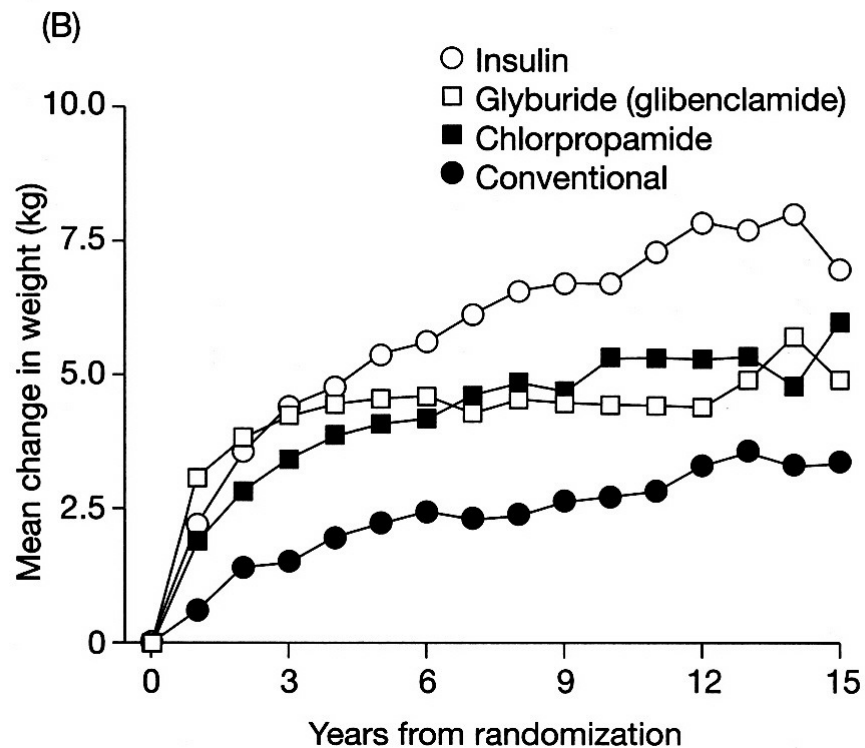


Tratamiento Intensivo

Tratamiento Convencional

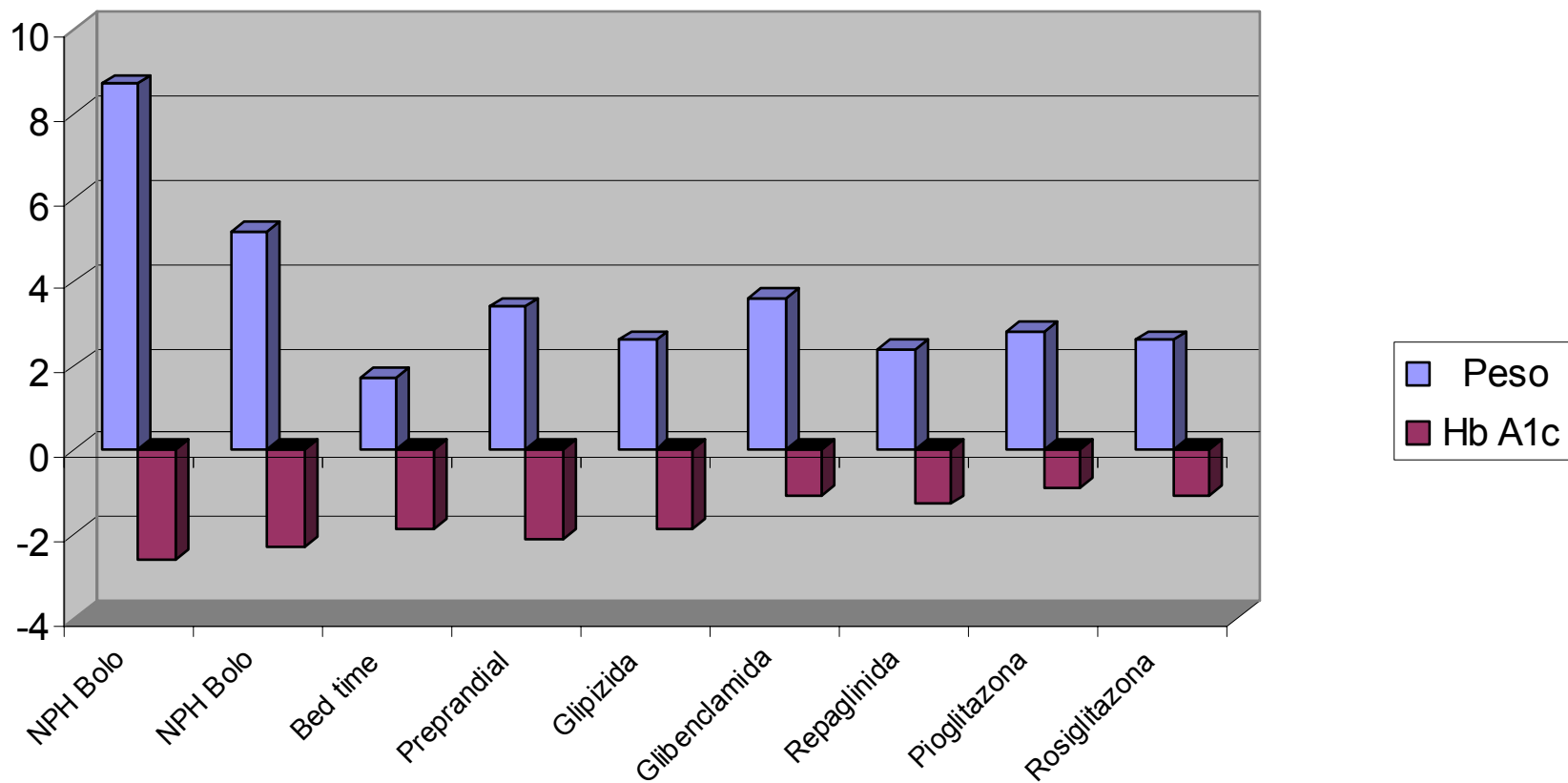
# CAMBIO DE PESO- TRAT DIABETES TIPO II

UKPDS



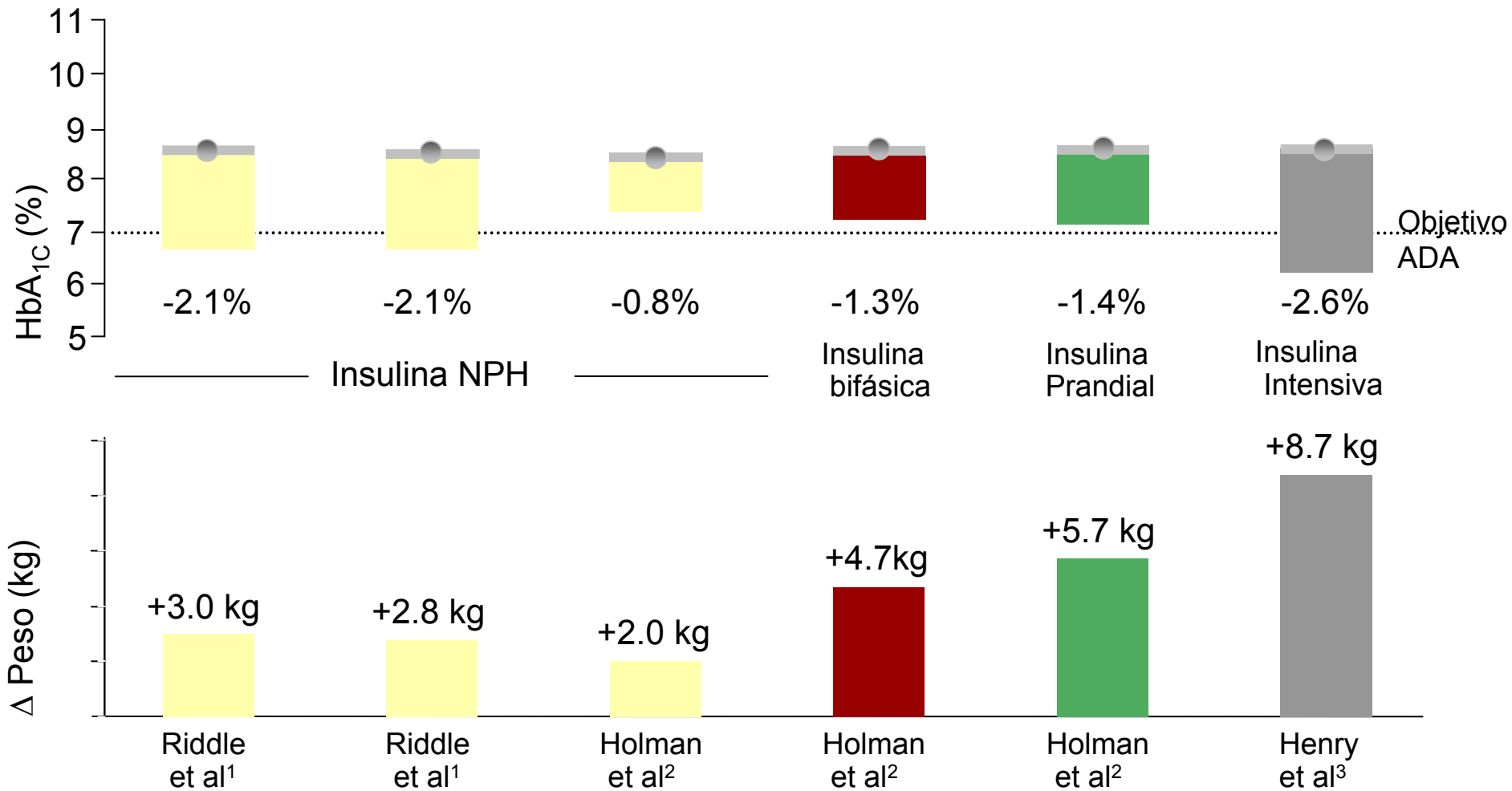
UKPDS 34. *Lancet* 1998;352:854–65. n=el la línea de referencia;

# DESCENSO DE Hb A1c INCREMENTO DE PESO



↓ 1% Hemoglobina glicosilada = 2,17 Kilogramos

# Regímenes de Insulina - Ganancia de Peso



1. Riddle MC, et al. *Diabetes Care*. 2003;26:3080-3086. 2. Holman RR, et al. *N Engl J Med*. 2007;357:1716-1730. 3. Henry RR, et al. *Diabetes Care*. 1993;16:21-31.

# CUARTILES DE AUMENTO DE PESO TRAS TRATAMIENTO INTENSIVO Y FACTORES DE RIESGO

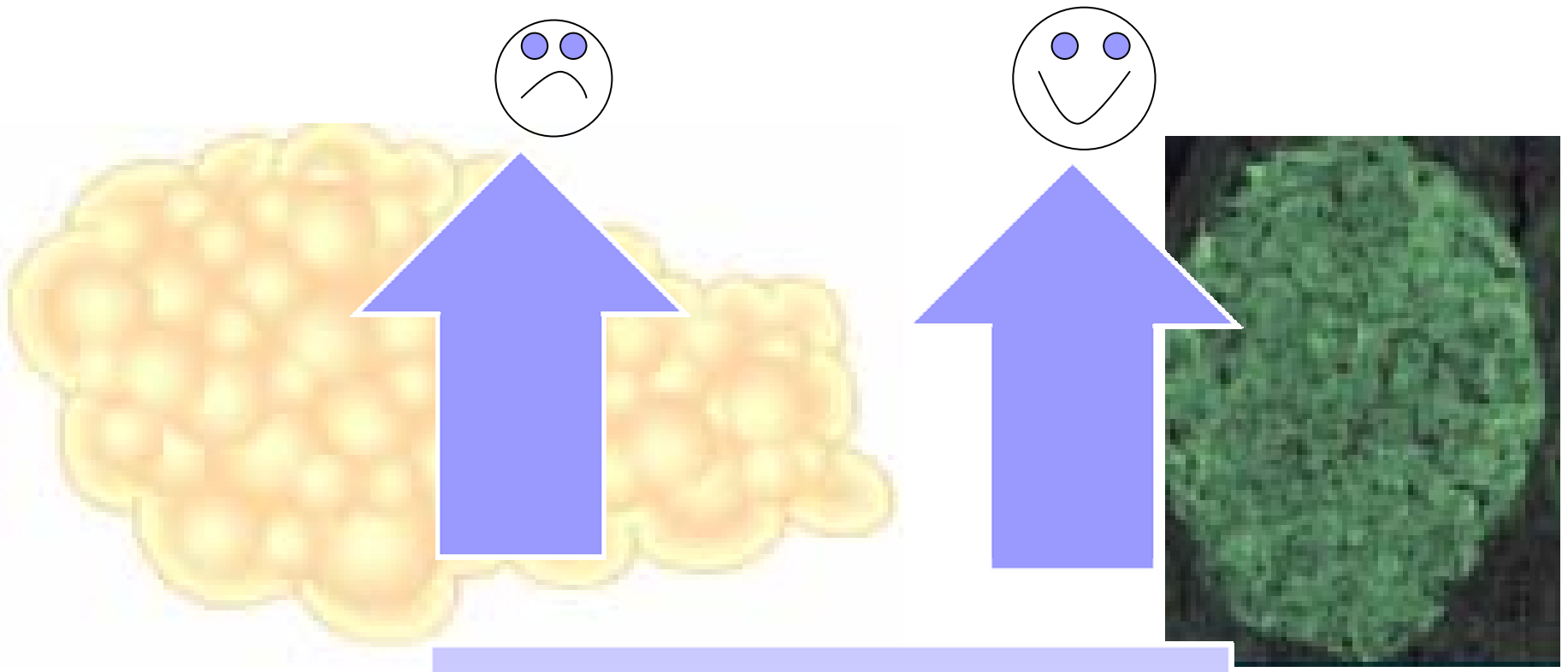
	Quartiles of weight gain			
	1	2	3	4
HbA <sub>1c</sub>	7.3	7.2	7.1	7.3
BMI	24	25	27	31
Systolic BP (mmHg)	113	117	115	120*
TG (mmol/l)	0.79	0.82	0.91	0.99*
LDL cholesterol (mmol/l)	2.74	2.79	2.92	3.15*
HDL cholesterol (mmol/l)	1.40	1.34	1.29	1.27*

DCCT

# MECANISMOS DE INCREMENTO DE PESO DE INSULINA Y SECRETAGOGOS

- Reducción de glucosuria ?
- Efecto anabólico ?
- Incremento del apetito. Resistencia central a la insulina?
- Compensación de la hipoglucemias?

# TRATAMIENTO DIABETES TIPO II

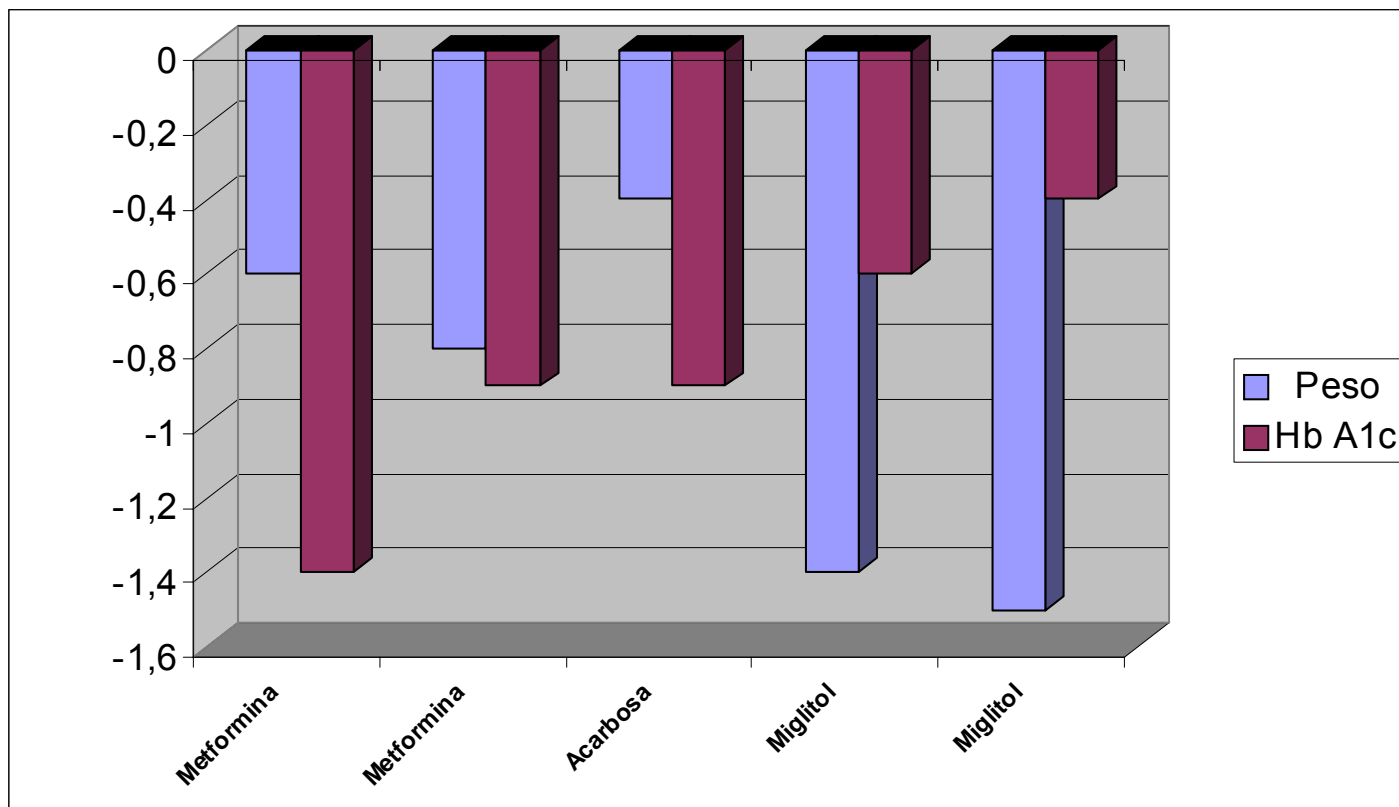




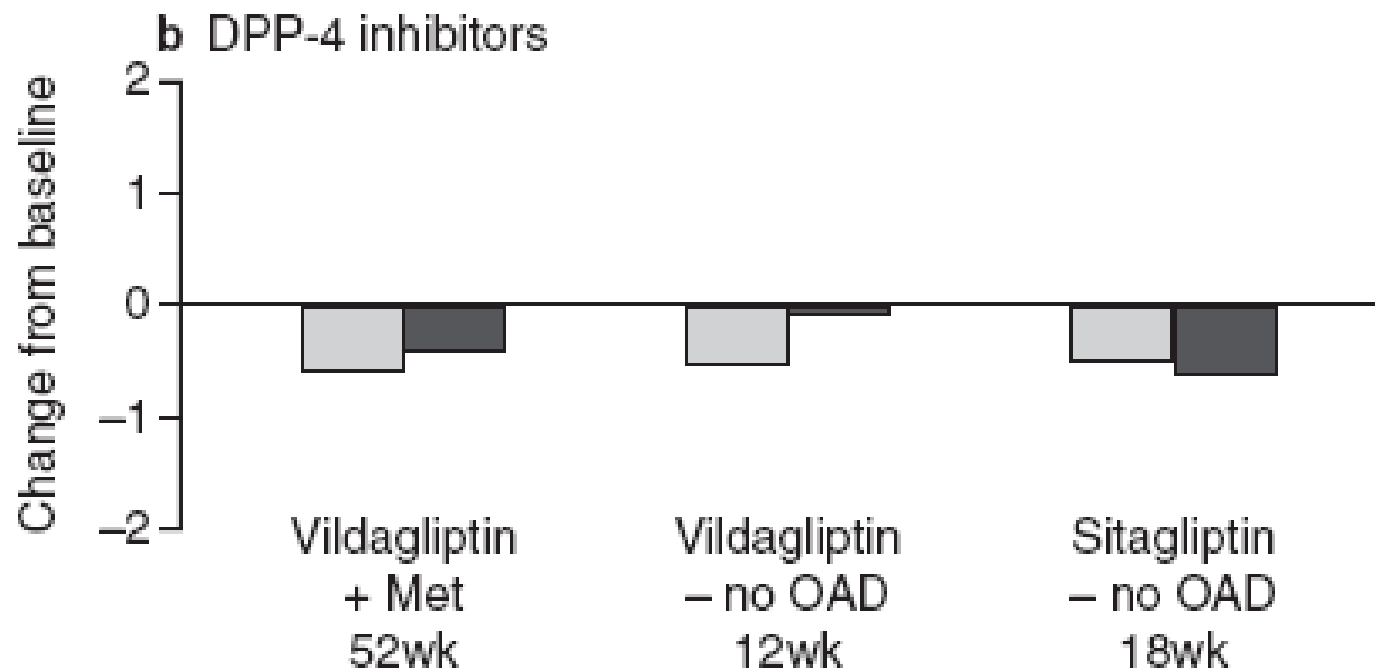


TODOS LOS ADOS ELEVAN EL  
PESO?


# DESCENSO DE Hb A1c – PESO (Kgr)



# Inhibidores de DDP4

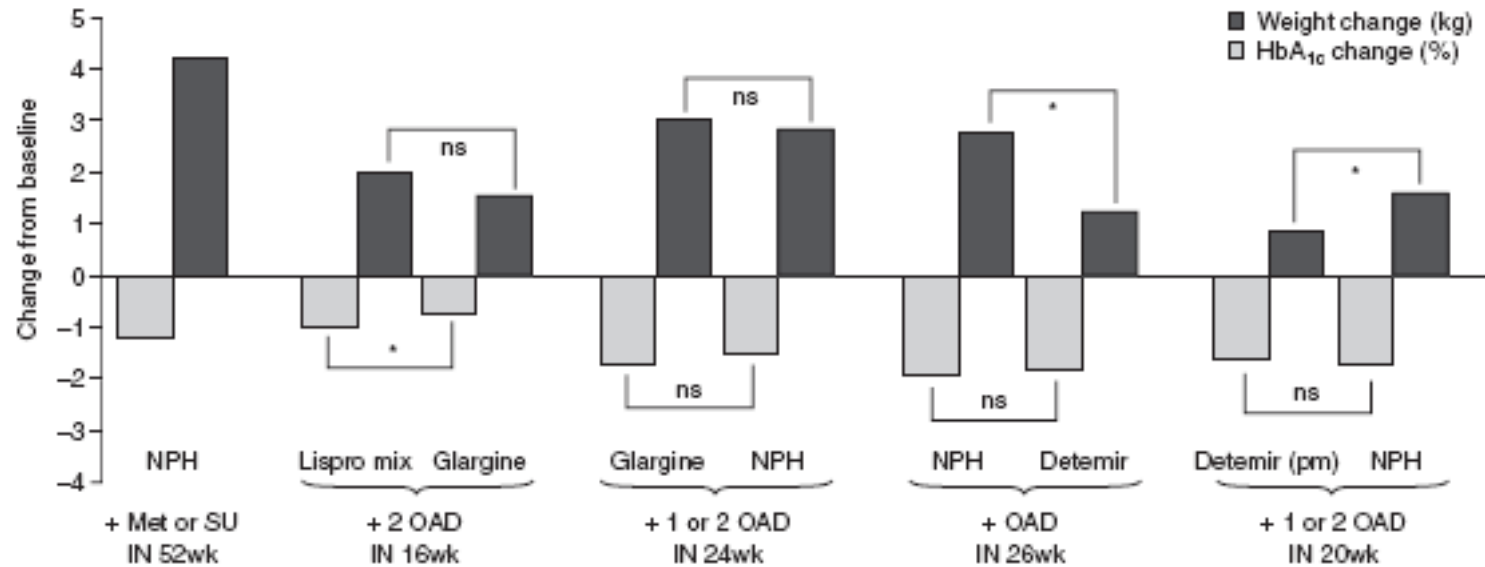


■ Weight change (kg)  
■ HbA<sub>1c</sub> change (%)

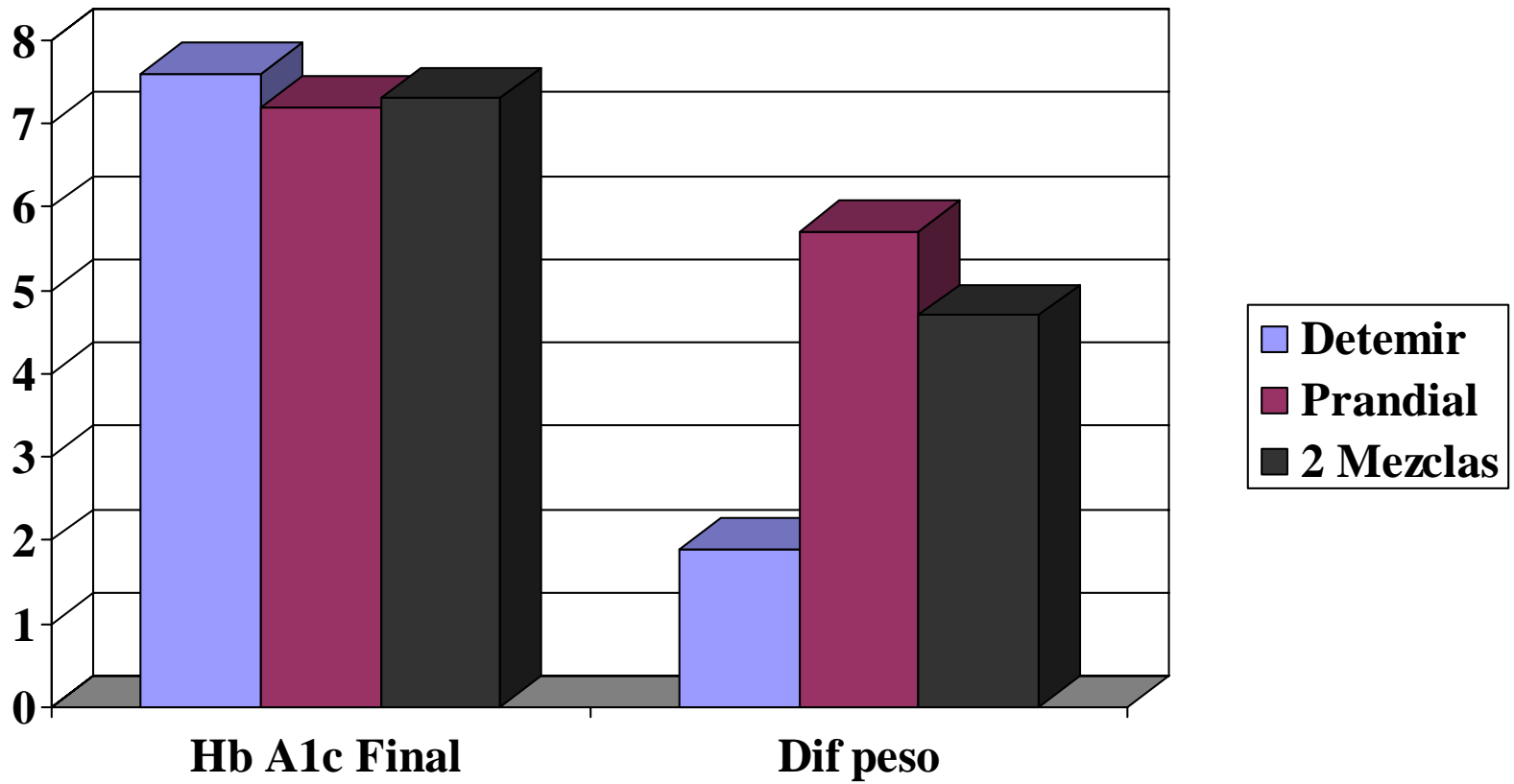


TODOS LAS INSULINA ELEVAN EL  
PESO ?

# Insulinas y peso

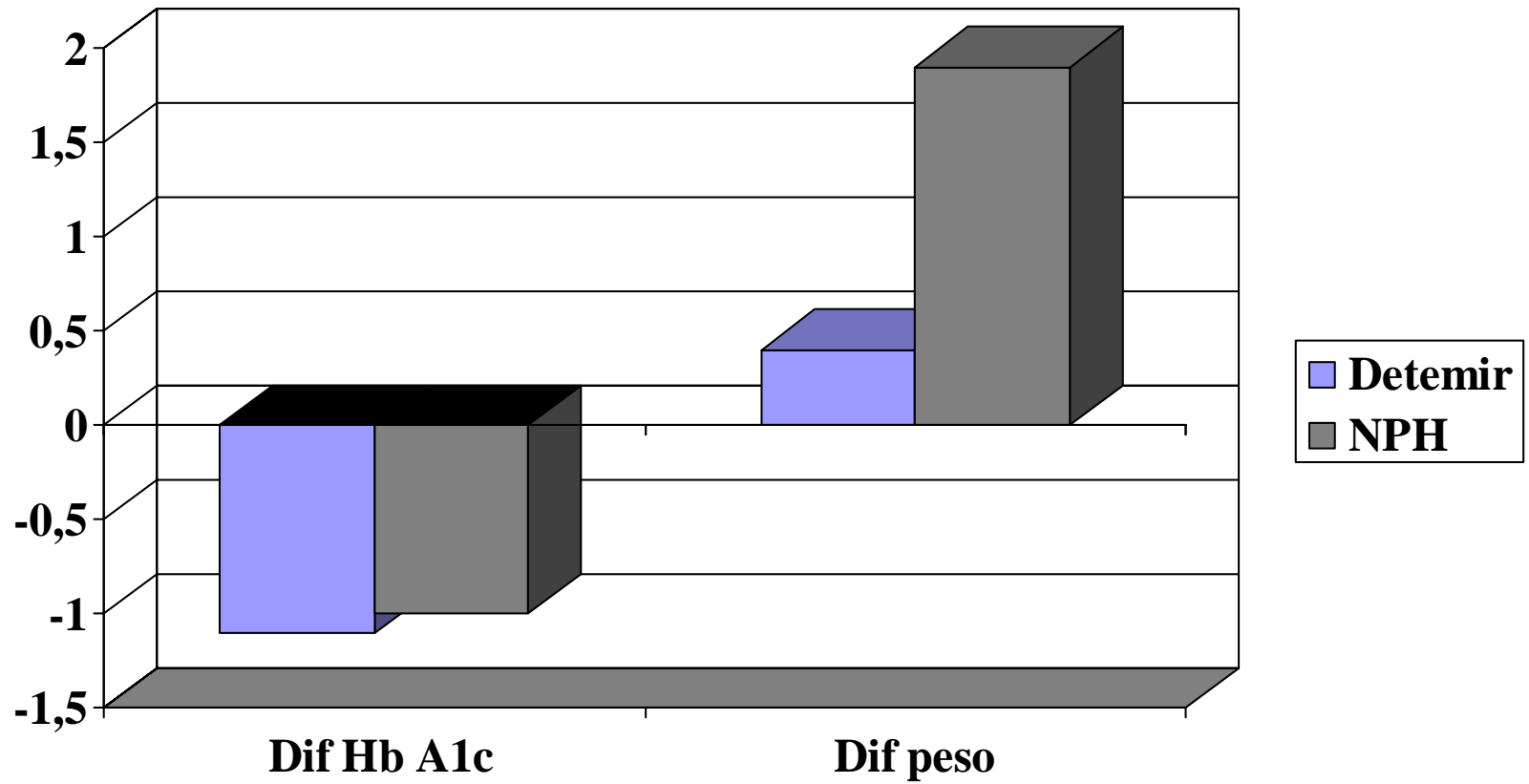


Drug Safety 2007; 30 (12)



N Engl J Med 2007;357:1716–30.

## ESTUDIO PREDECTIVE



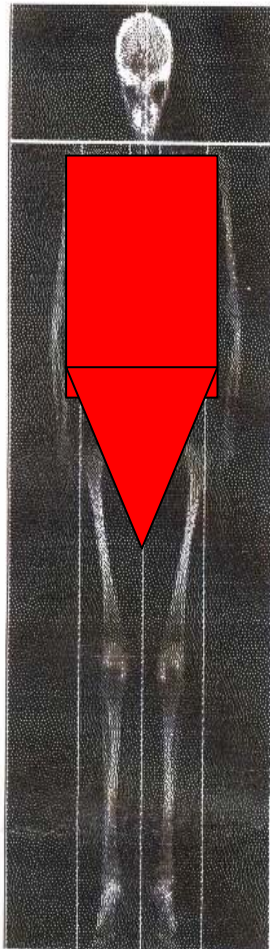


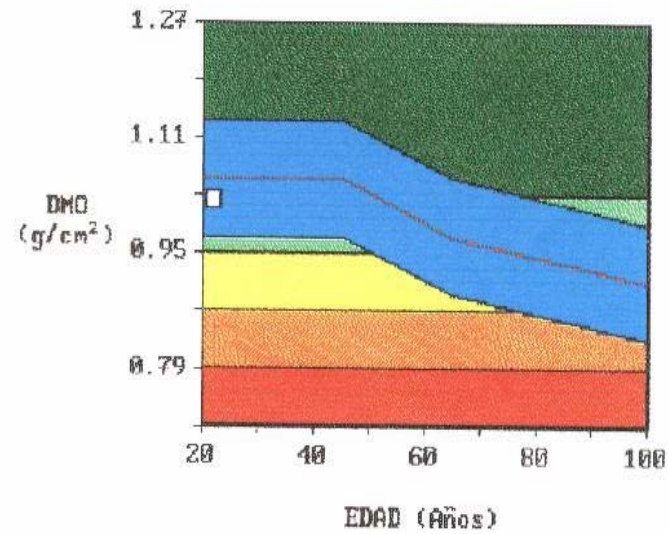
IMAGEN NO PARA DIAGNOSIS

0.15ma:Rápido DPXMD 4.8x9.6mm 1.68mm

713187:423/67 275.69:206.15:145.36

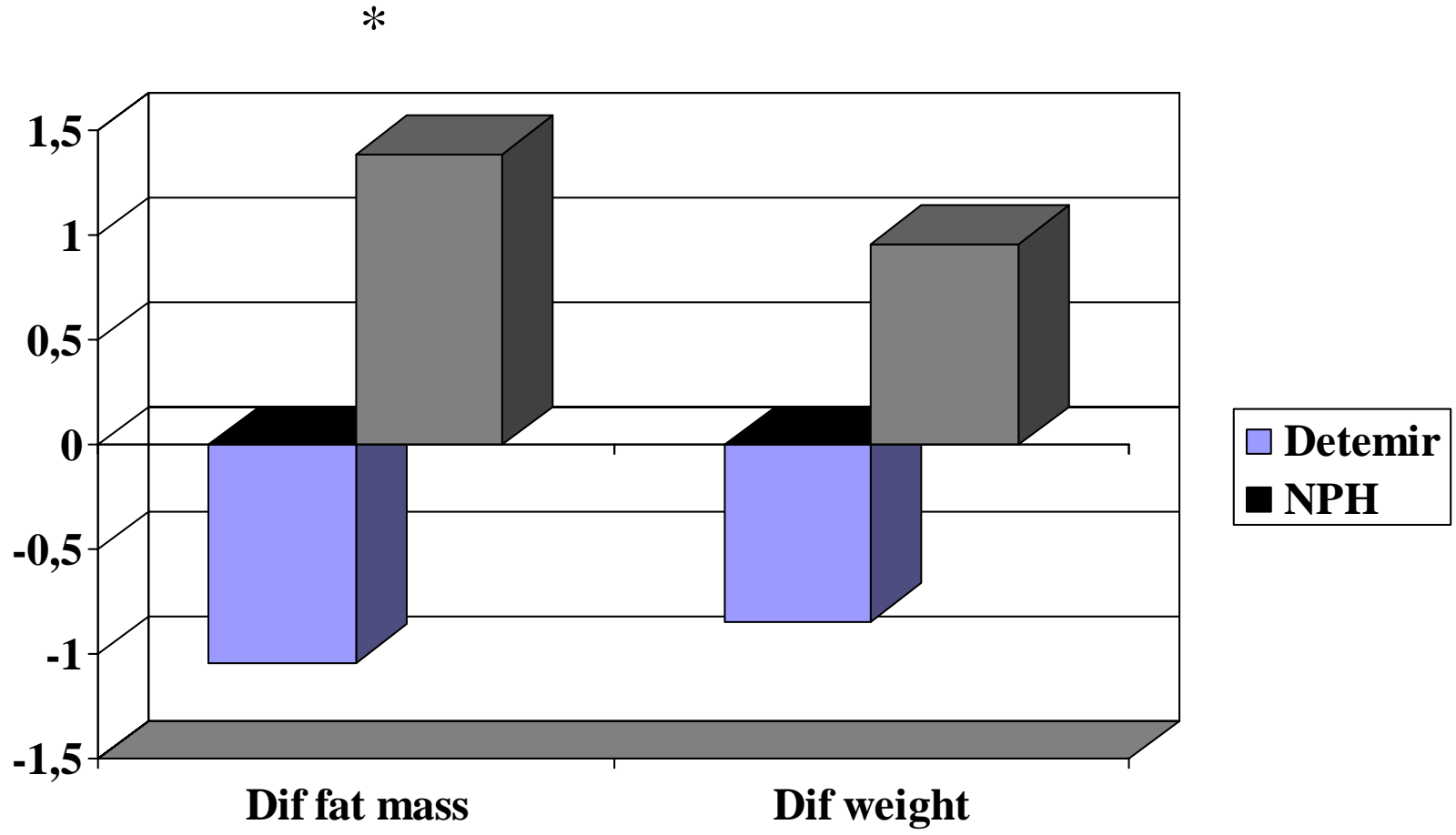
Adiposo % = 16.1(1.361)

COMPLETO Comparada con referencia



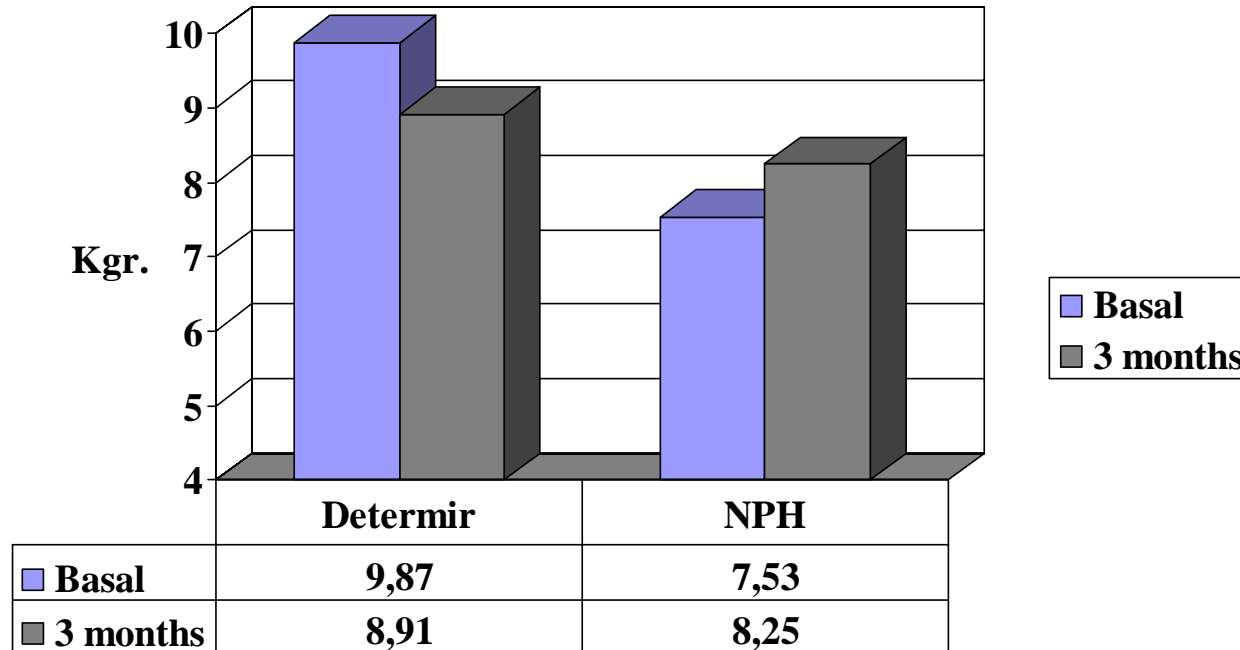
Zona	DMO <sup>1</sup> g/cm <sup>2</sup>	Adulto-Joven <sup>2</sup>		Similar Edad <sup>3</sup>	
		%	T	%	Z
COMPLETO	1.025	92	-1.1	97	-0.3





Tinahones et al. Obesity and Metabolism 2008; 4:165-168.

# ABDOMINAL VISCERAL FAT



Tinahones et al. Obesity and Metabolism 2008; 4:165-168



EXISTEN FARMACOS  
HIPOGLUCEMIANTES QUE PRODUZCAN  
DESCENSO **SIGNIFICATIVO** DE PESO?

# SUPER-METFORMINA





# ANALOGOS DE GLP1

# Desarrollo de Exenatida: Un Incretin-Mimético

## Exenatida (Exendina-4)

- Versión sintética de la proteína presente en la saliva del monstruo de Gila
- Identidad de aproximadamente 50% con el GLP-1 humano
  - Se une a los receptores humanos conocidos de GLP-1 en las células  $\beta$  *in vitro*
  - Resistente a la inactivación por DPP-IV

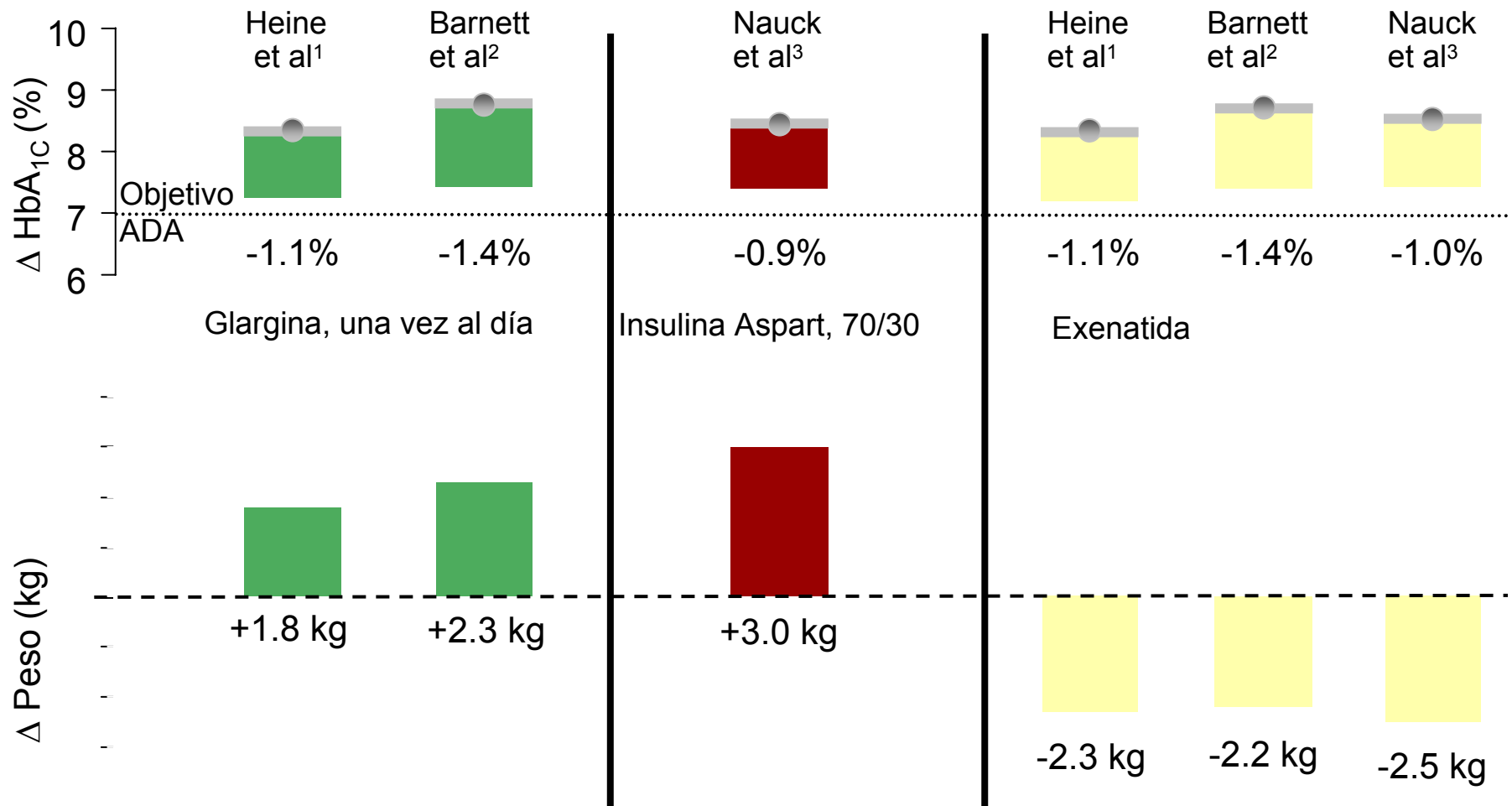


Sitio de Inactivación de DPP-IV

Adaptado de Nielsen LL, et al. *Regulatory Peptides*. 2004;117:77-88.; Fineman MS, et al. *Diabetes Care*. 2003;26:2370-2377.

# Variaciones en Glucemia y Peso . Estudios Comparativos:

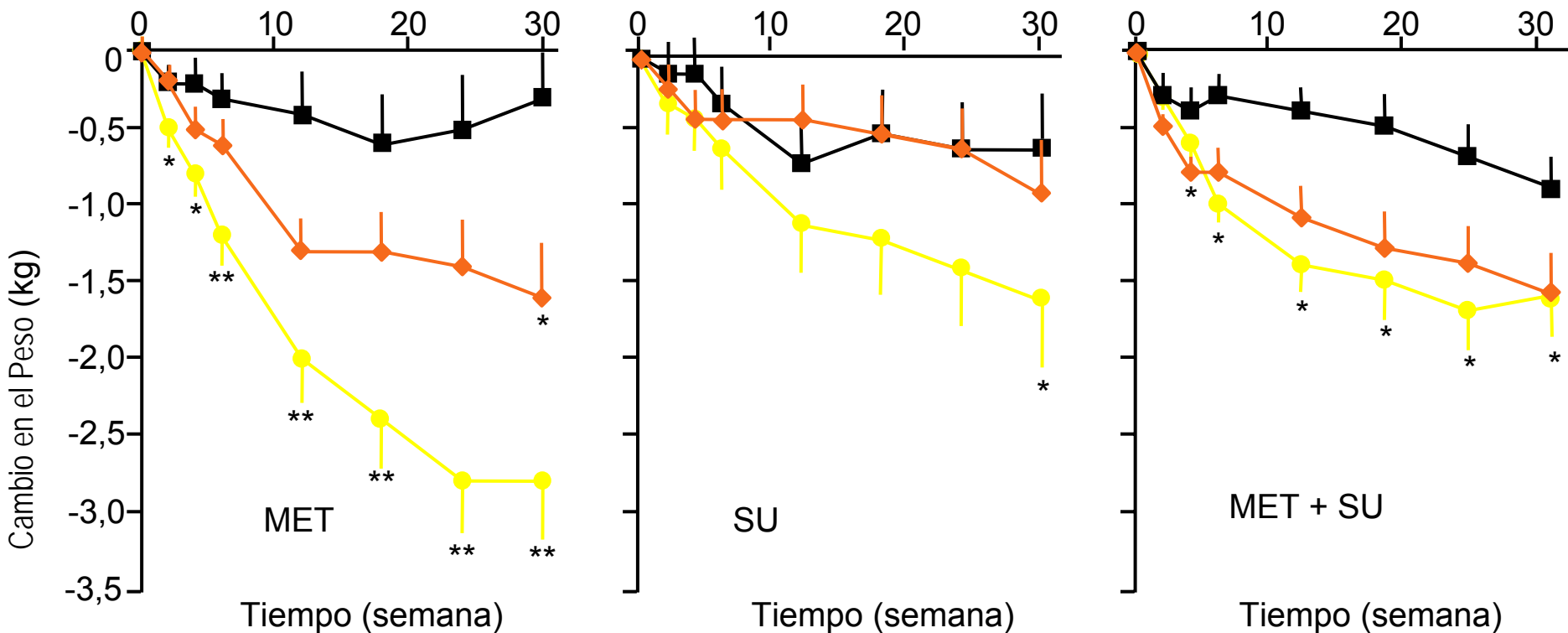
## Exenatida vs Insulina



1. Heine RJ, et al. *Ann Int Med.* 2005;143:559-569. 2. Barnett AH, et al. *Clin Ther.* 2007;29:2333-2348.  
 3. Nauck M, et al. *Diabetologia.* 2007;50(2):259-267.

# Estudios Clínicos en Fase 3: Exenatida Redujo el Peso Corporal a lo Largo de 30 Semanas

- Placebo 2 x día
- ◆ Exenatida 5  $\mu$ g 2 x día
- Exenatida 10  $\mu$ g 2 x día



Población ITT; Media (EE); MET (N = 336), SU (N = 377), MET + SU (N = 733); \* $p < 0,05$  vs placebo; \*\* $p < 0,001$  vs placebo.

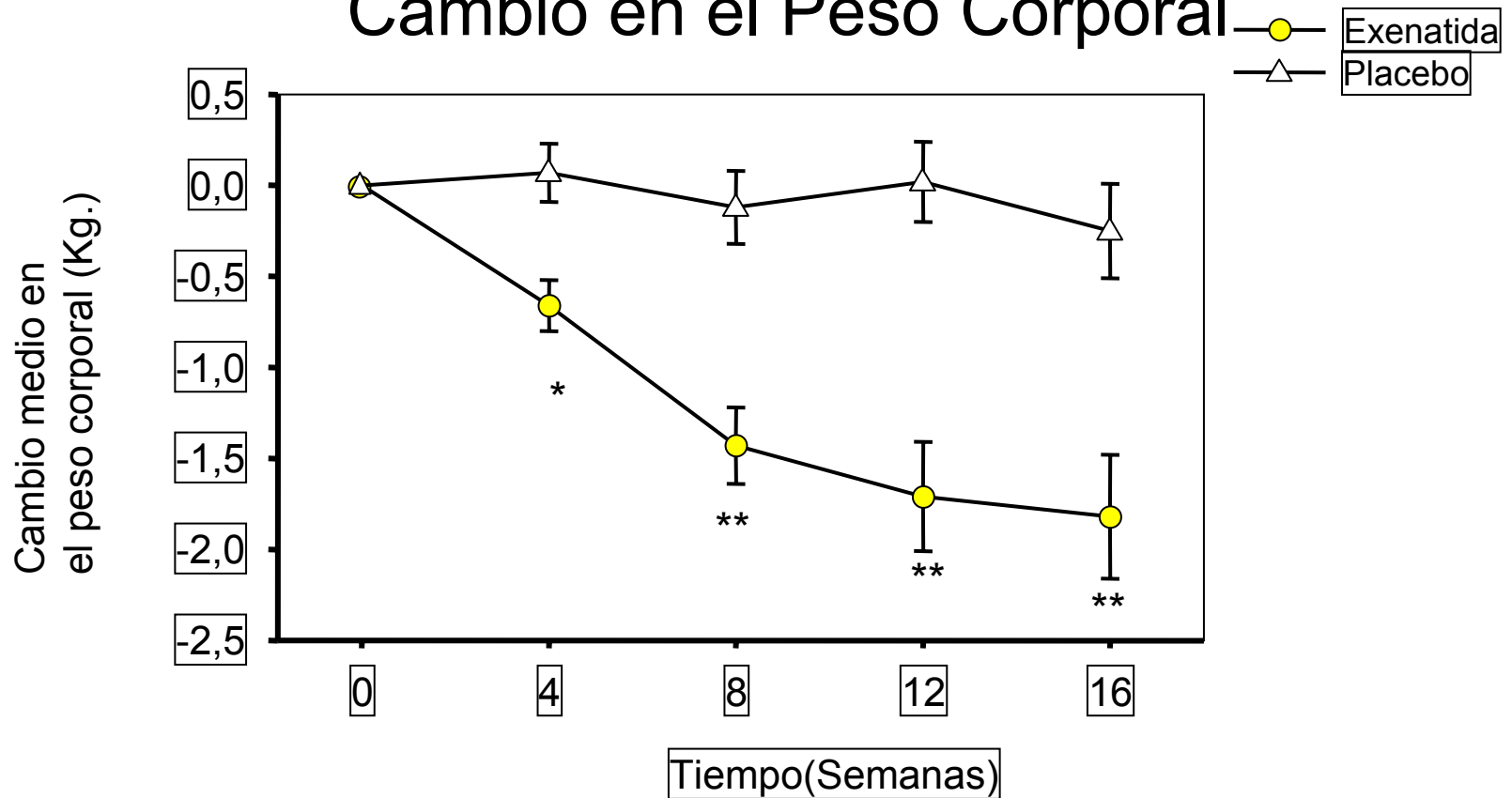
El peso basal medio osciló de 95 kg a 101 kg en todas las ramas del estudio.

DeFronzo RA, et al. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-1100.; Buse JB, et al. *Diabetes Care*. 2004;27:2628-2635.; Kendall DM, et al.

*Diabetes Care*. 2005;28:1083-1091. Reproducido con permiso de American Diabetes Association.



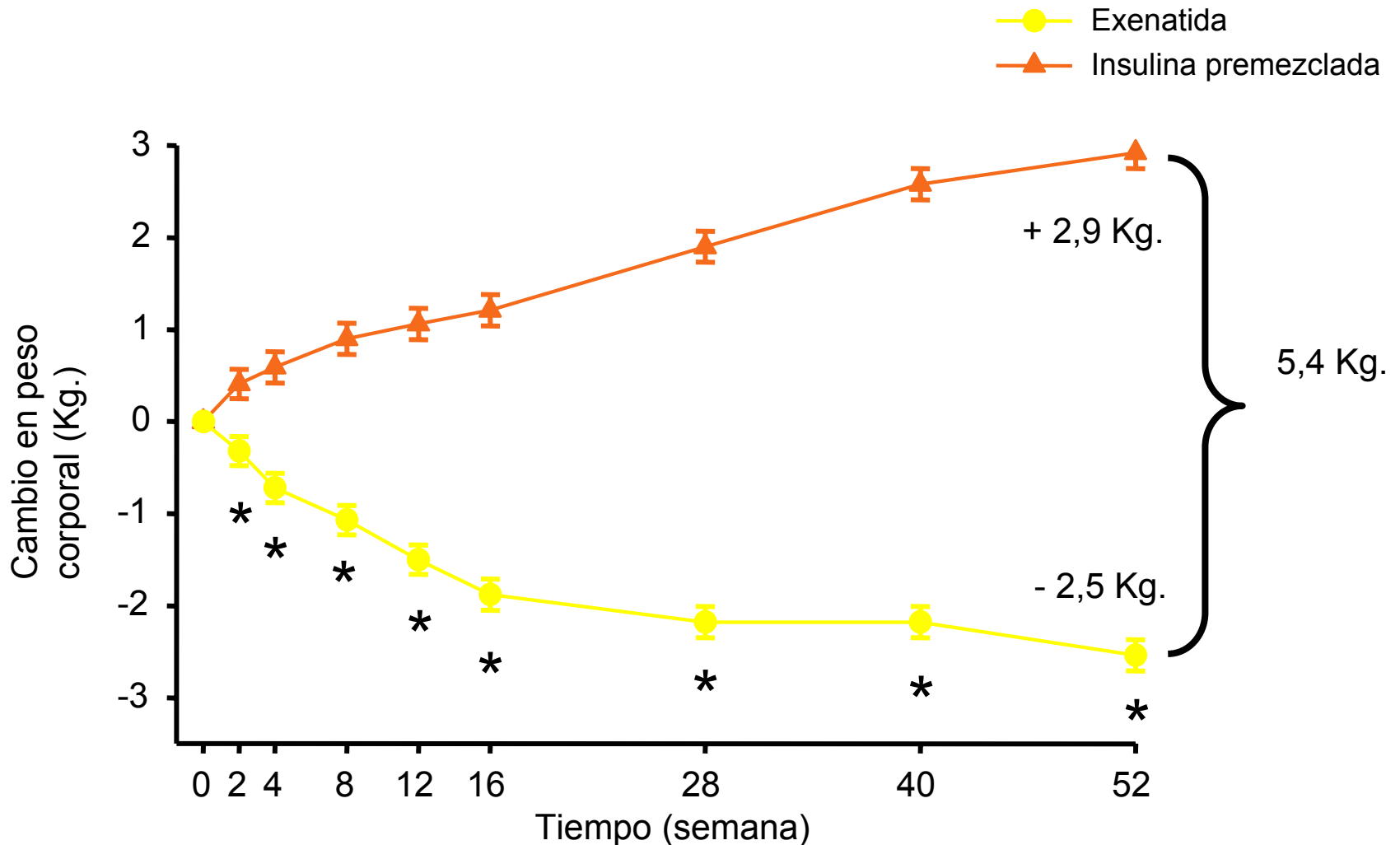
# Exenatida en Combinación con TZD: Cambio en el Peso Corporal



Muestra de pacientes ITT, Gráfico muestra la media  $\pm$  EE. \*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.001$ . Peso en la línea basal para toda la muestra ITT (Media  $\pm$  DE), exenatide:  $97.5 \pm 18.8$  kg, placebo:  $96.9 \pm 19.0$  kg.

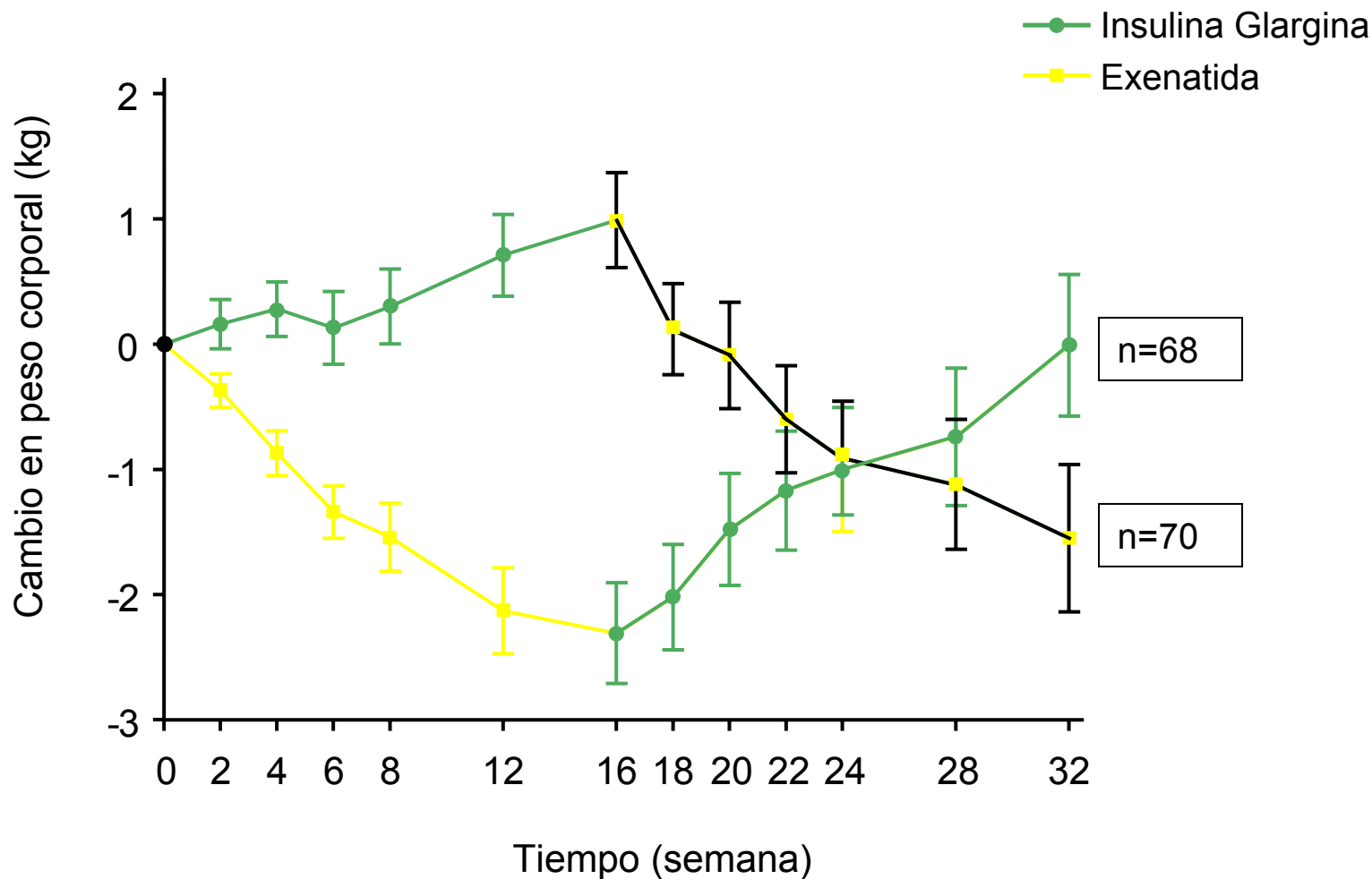
Zinman B, et al. *Ann Intern Med.* 2007;146:477-485. Copyright © 2007 Annals of Internal Medicine. Reproducido con permiso de Annals of Internal Medicine.

# Estudio comparativo de exenatida frente a insulina aspart bifásica: Cambio en el peso corporal



Muestra ITT, se muestra la media (EE)  $p < 0,001$ , exenatida frente a insulina premezclada en puntos después del inicio.

# Estudio Cruzado de Exenatida/Insulina Glargina: etemporal del Peso Corporal durante el tratamiento

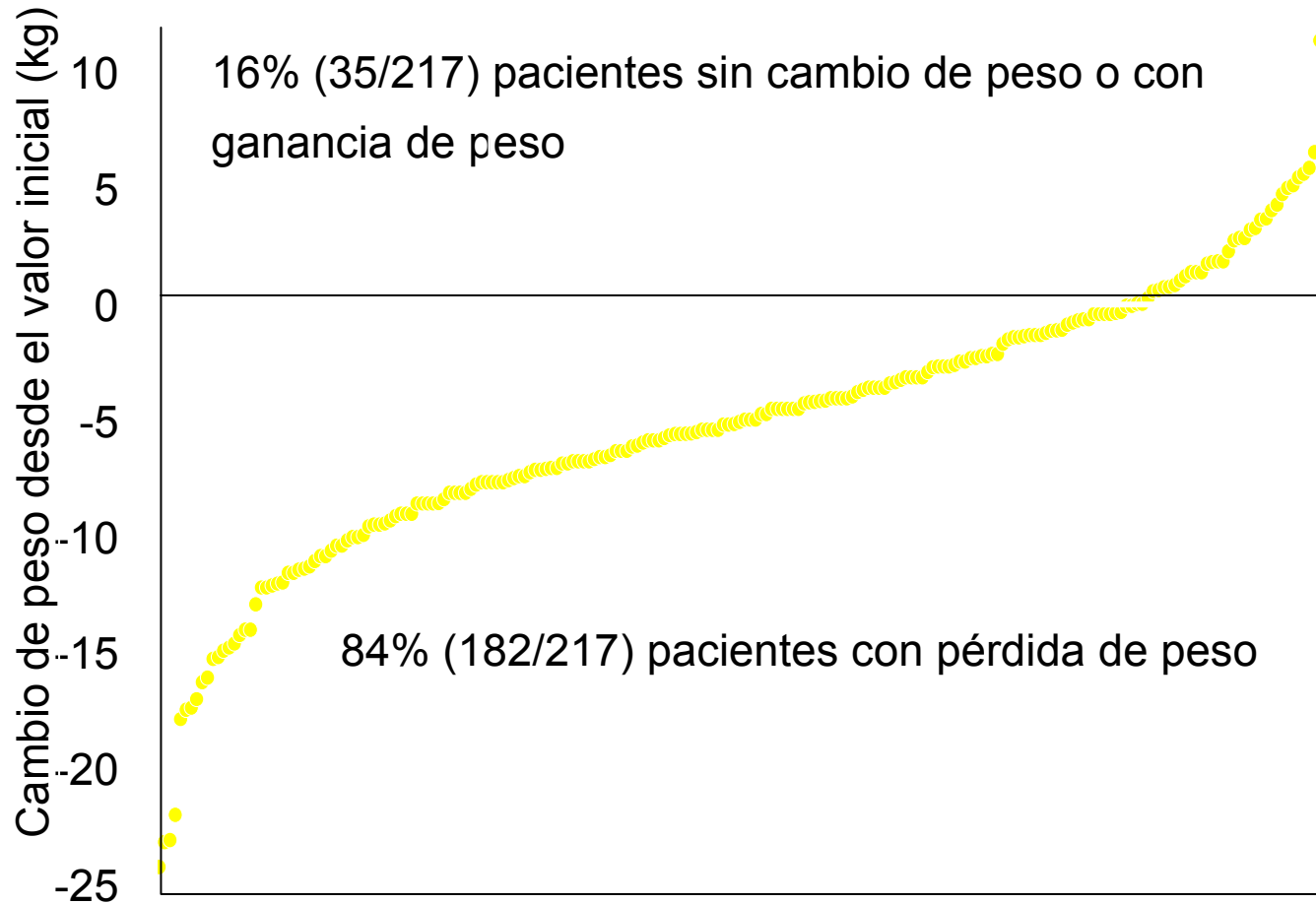


N=138.

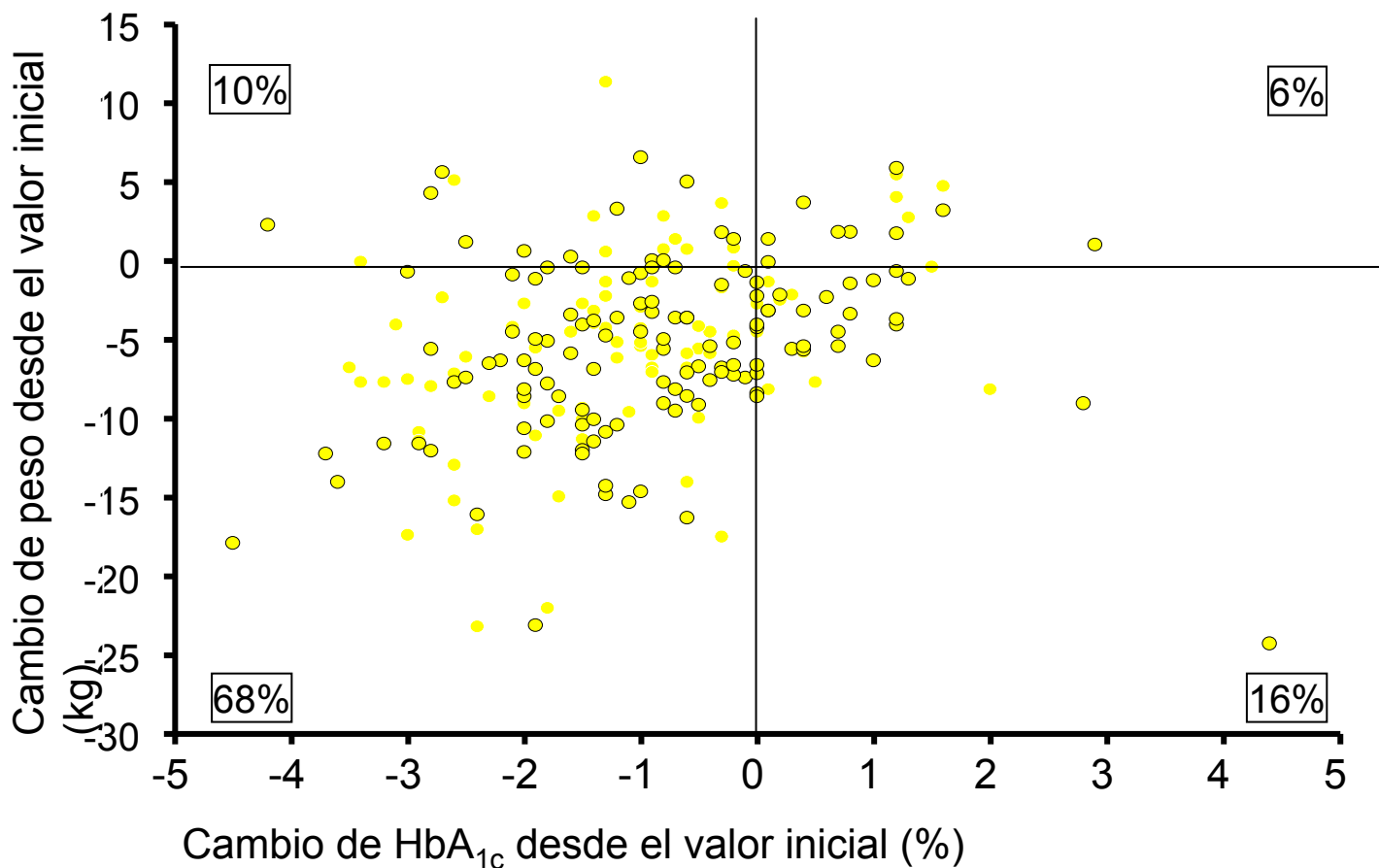
Muestra ITT, media mínimos cuadrados  $\pm$  EEM.

Barnett AH, et al. *Clin Ther.* 2007;29:2333-2348.

# El 84% de los Pacientes que Completaron 3 años de Tratamiento Mostraron Pérdida de Peso



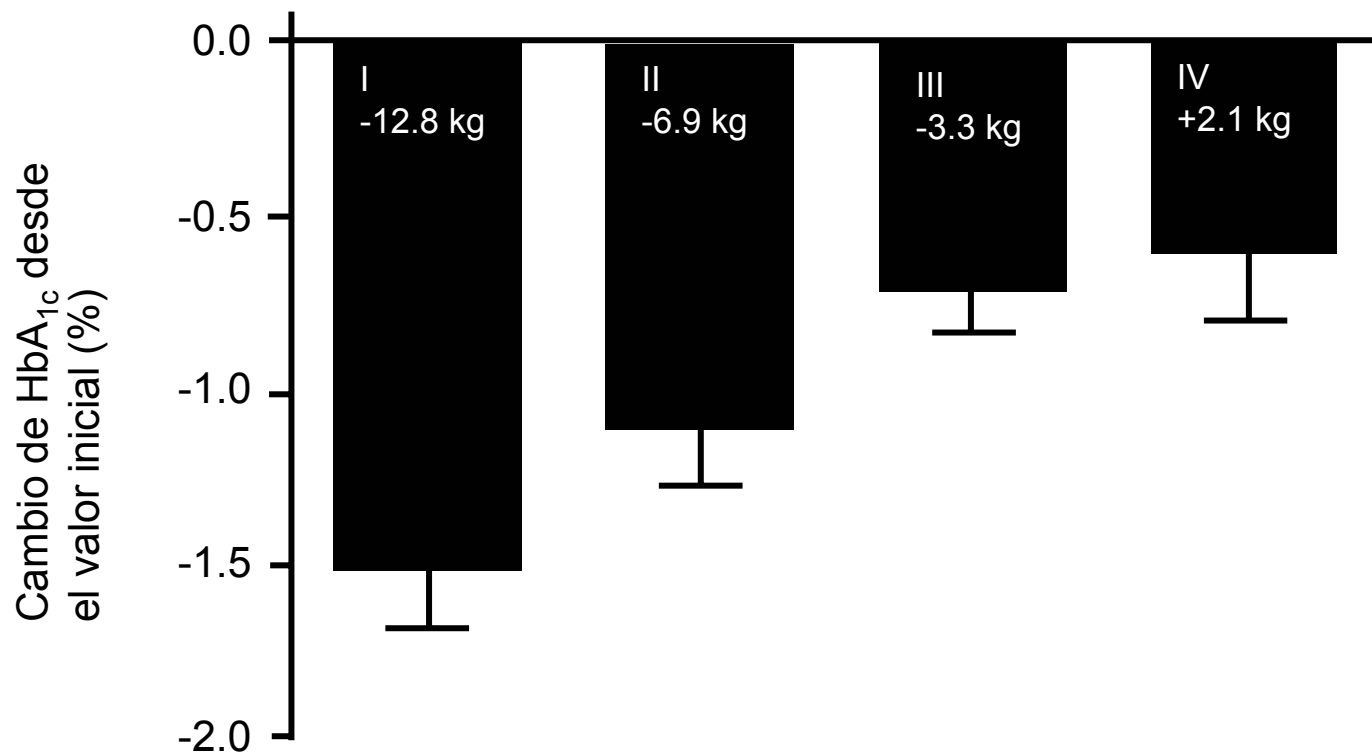
# El 68% de los Pacientes que Completaron 3 Años de Tratamiento Presentaban Pérdida de Peso y Reducción de HbA<sub>1c</sub>



N=217.

Klonoff DC, et al. *Curr Med Res Opin* 2008;24:275-286.

## Variación de HbA<sub>1c</sub> Estratificada en Cuartiles de Variación de Peso a los 3 Años



N=217.

Klonoff DC, et al. *Curr Med Res Opin* 2008;24:275-286.; Kendall DM, et al. Presented at: 67th ADA Annual Scientific Sessions; June 22-26, 2007; Chicago, IL.

# Liraglutida es un análogo de GLP-1 humano, de una administración diaria

## GLP-1 humano nativo

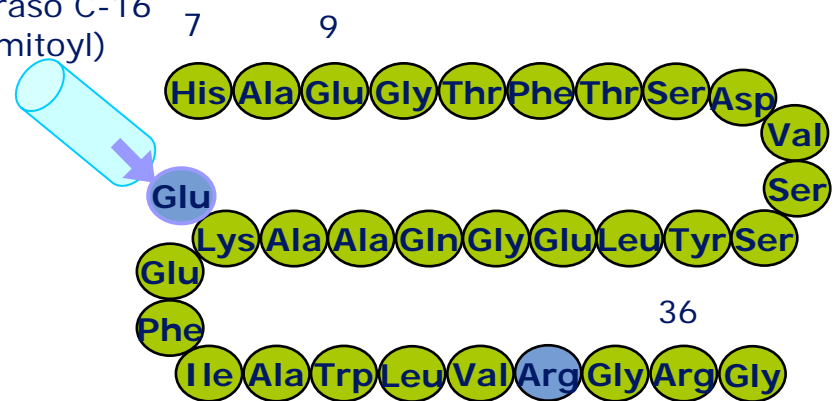
Degradación de las enzimas por DPP-4



$T_{1/2} = 1.5-2.1$  min

## Liraglutida

Ácido graso C-16 (palmitoyl)

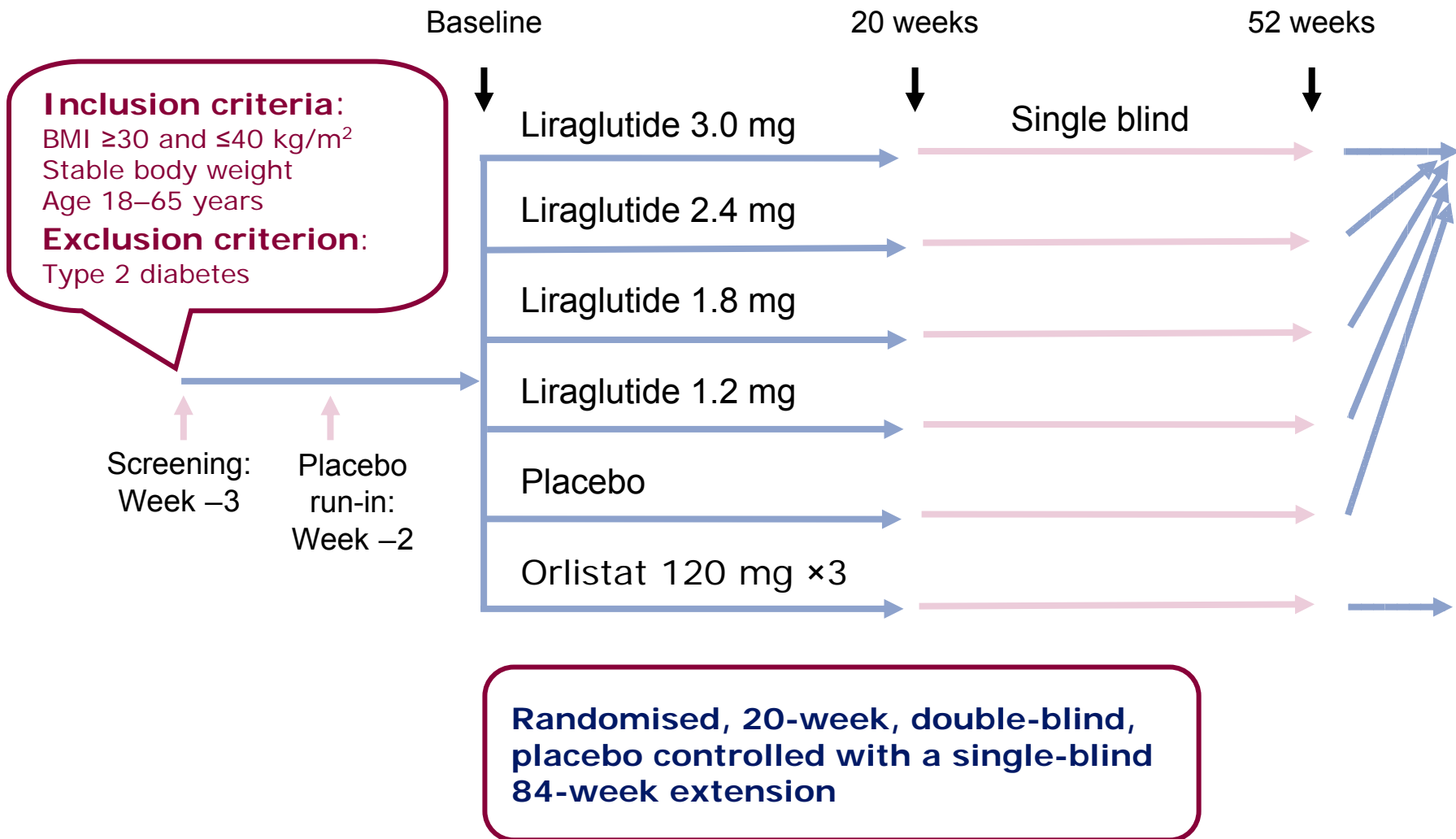


homología de un 97% del amino ácido con el GLP-1 humano;

PK mejorado: unión albúmina por medio de acilación; formación de heptámeros

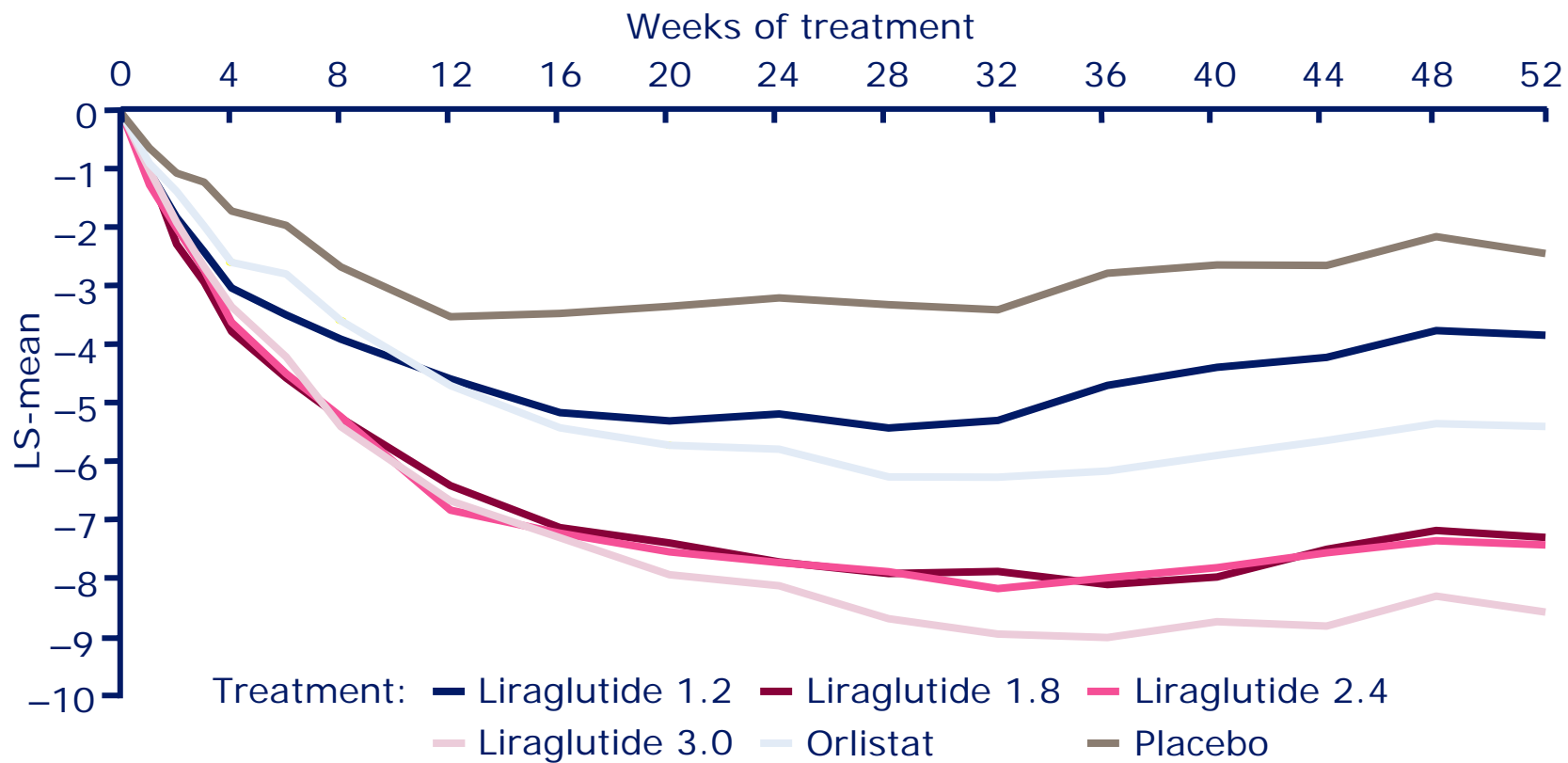
- Absorción lenta desde tejido subcutáneo
- Resistente al DPP-4
- Larga vida media ( $T_{1/2} = 13$  h)

# DISEÑO DEL ESTUDIO





# PERDIDA DE PESO LIRAGLUTIDE 52 SEMANAS



# PERDIDA DE PESO 52 SEMANAS LIRAGLUTIDE

## ■ Liraglutide treatment (2.4 mg, OD):

- 50% of patients lost >5% body weight
- 29% of patients lost >10% body weight

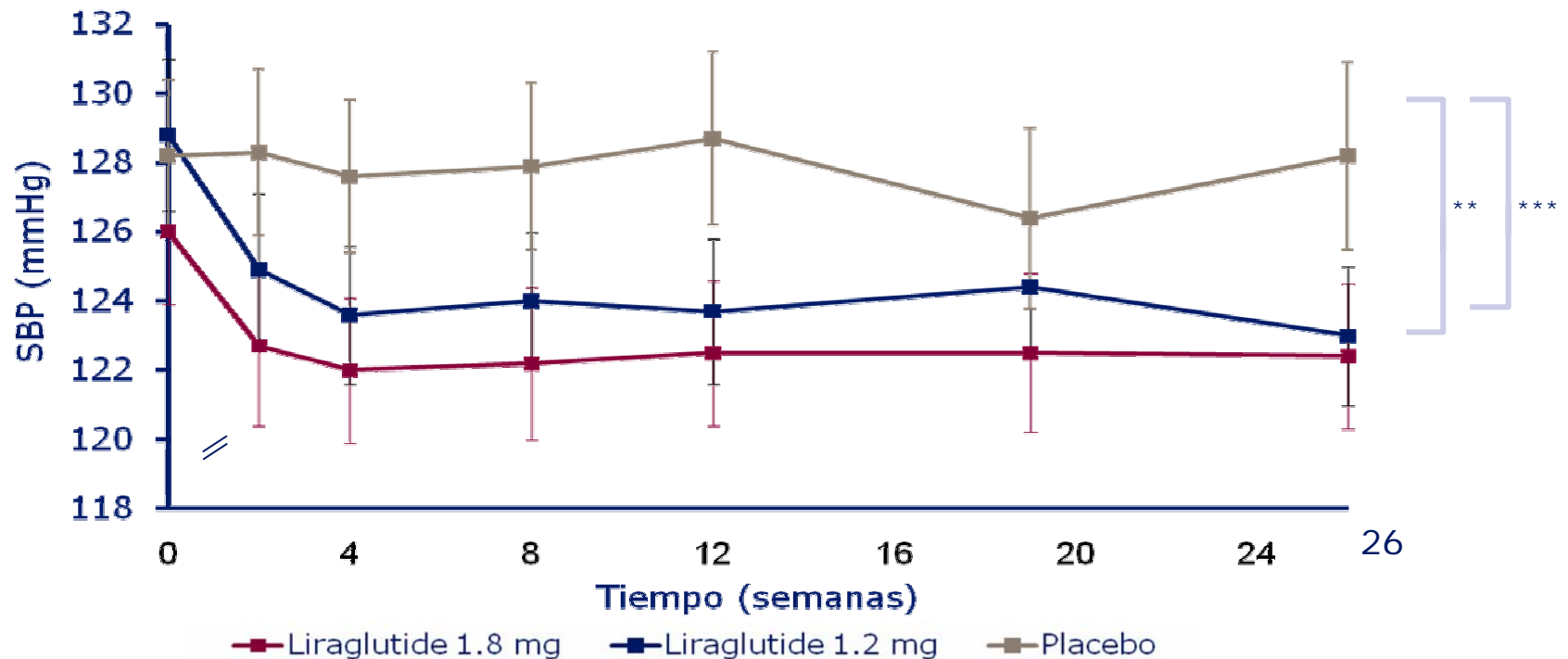
## ■ Liraglutide treatment (3.0 mg, OD):

- 75% of patients lost >5% body weight
- 37% of patients lost >10% body weight
- Weight loss of 5.8 kg compared to placebo\*
- Weight loss 3.8 kg greater than orlistat\*

\* $p < 0.005$

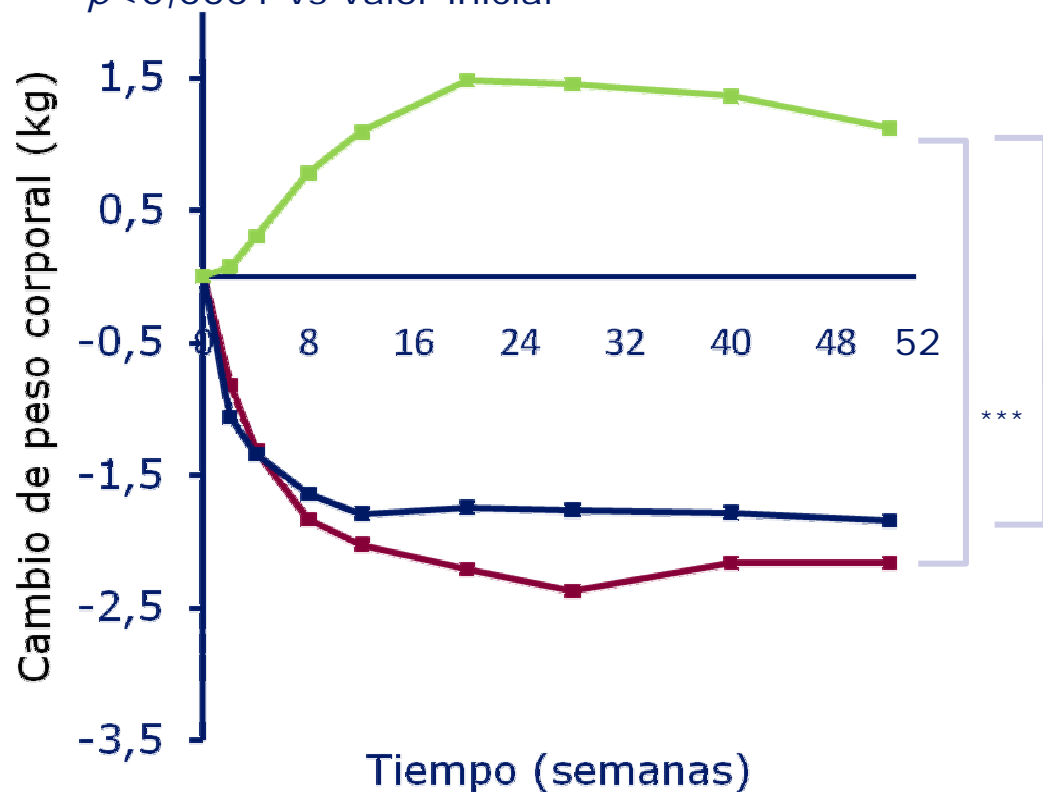
# Liraglutida- presión sistólica

\*\* $p < 0,001$  y \*\*\* $p < 0,0001$  vs valor inicial



# Reducción de peso prolongada a lo largo de 52 semanas con liraglutida

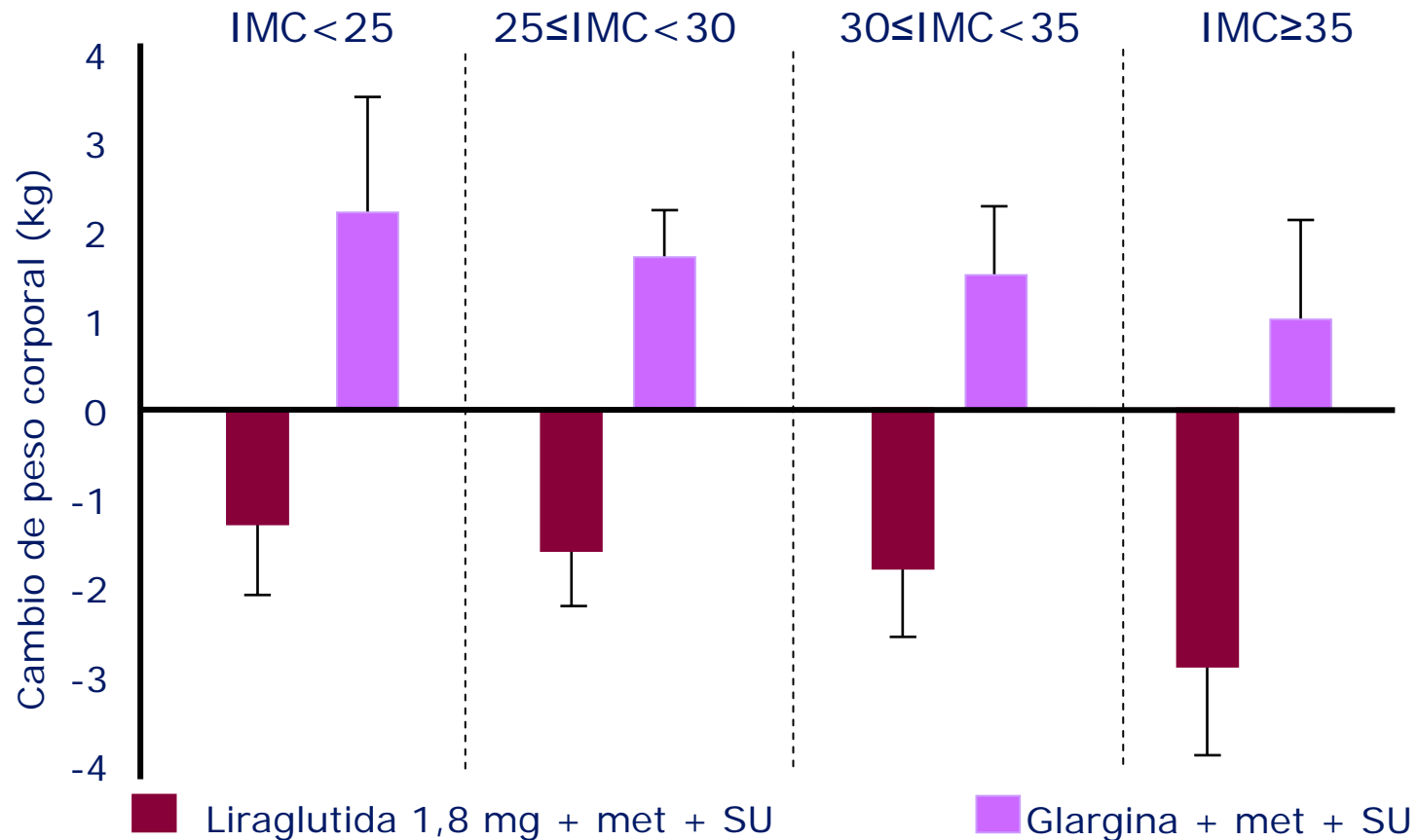
\*\*\* $p < 0,0001$  vs valor inicial



- La circunferencia de la cintura ha disminuido desde inicio de estudio en 3,0 cm con liraglutida 1,8 mg
- La circunferencia de la cintura a aumentado en 0,4 cm con glimepirida ( $p < 0.0001$ )

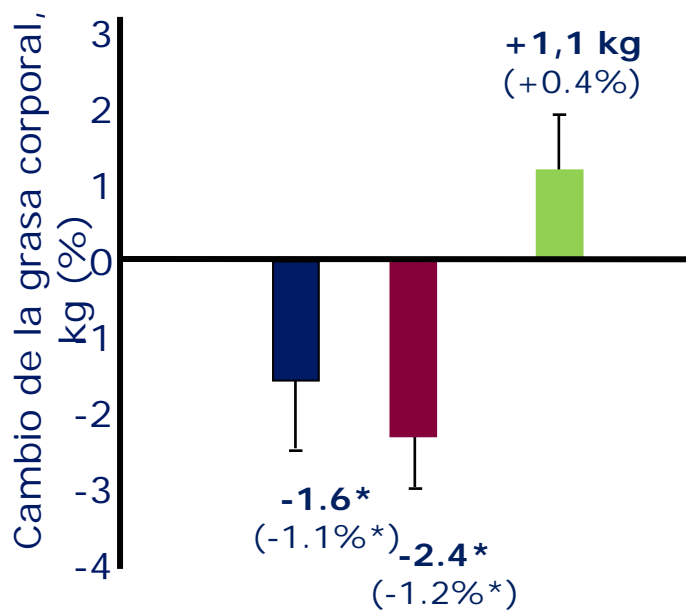
- Glimepirida 4 mg/día
- Liraglutida 1,2 mg/día
- Liraglutida 1,8 mg/día

# La pérdida de peso con liraglutida aumenta con un IMC inicial más alto

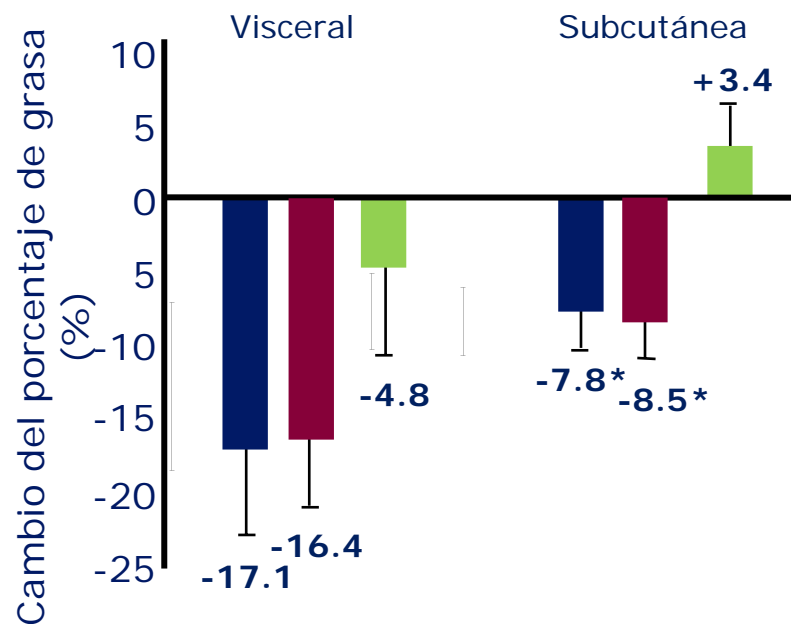


# Liraglutida reduce la grasa visceral

Cambio de la grasa corporal  
DEXA scan



Grasa visceral vs grasa subcutánea  
CT scan



■ Liraglutida 1,2 mg + met

■ Liraglutida 1,8 mg + met

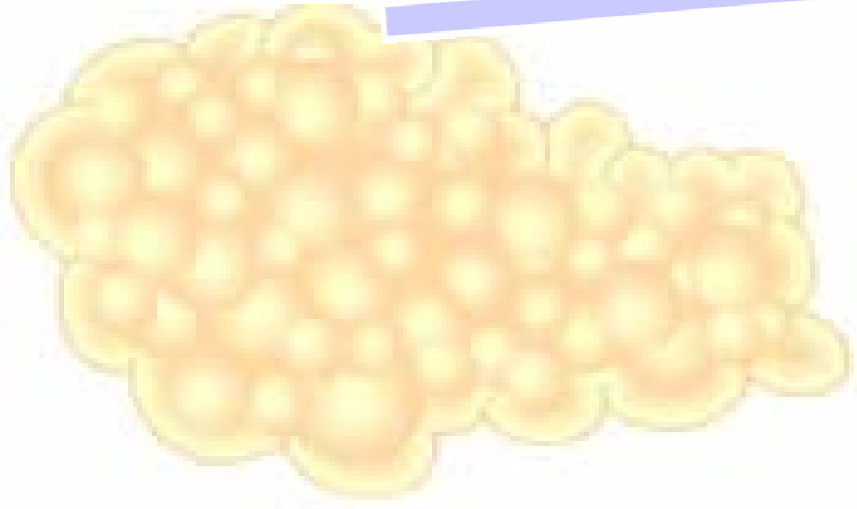
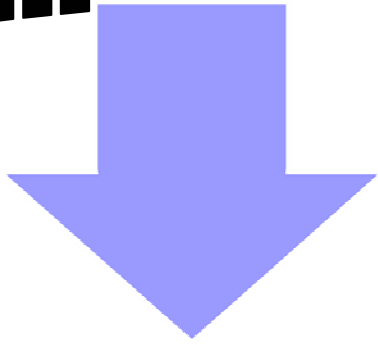
■ Glimepirida + met

- 86% de la pérdida de peso corporal eran tejidos grasos (liraglutida 1,8 mg)

Los datos son una media ± SEM; \*p < 0,05 frente a glim + met; n = 160.

LEAD 2 subestudio, presentado originalmente por Jendle *et al.* *Diabetes* 2008;57(Supl. 1):A32.

# Tratamiento Diabetes tipo II



# Deterioro del control glucémico a lo largo del tiempo

