

NOVEDADES EN ANALOGOS DE GLP-1

**José Ramón Calabuig
Hospital U. La Fe-Valencia**

Diabetes

- Sigue aumentando la prevalencia
- Aumento de las complicaciones micro y macrovasculares
- Aumento de la comorbilidad
- Aumento de los costes
- Aumento de las patologías prediabéticas
- Se necesitan nuevas opciones terapéuticas eficaces, seguras y simples

Antidiabético Ideal

- Larga duración y eficaz control de la diabetes
- Que prevenga la pérdida de células beta
- Incremente la masa de células beta y su función
- No aumente de peso , ni el RCV
- Disminuya los factores de RCV en el síndrome metabólico
- Evite la progresión de las complicaciones de la diabetes
- No sea caro

GLP-1

- Buen control metabólico, sobre todo de la glucemia postprandial
- No hipoglucemias
- Reducen el peso y por tanto las consecuencias del mismo
- Se pueden combinar con todo
- Tienen un efecto mantenido
- Precisan menos controles diarios de la glucemia
- Efectos gastrointestinales transitorios
- Son Caros

Incretinas

- 1902 Bayliss y Starling: extracto duodeno ingerido disminuye glucemia
- 1932 se introduce el termino incretina y en
- 1964 se demuestra su efecto oral y parenteral
- 1970 Se secuencian el GIP: células K (ID proximal)
- 1980 GLP-1 → células L porción distal ID
Vida media corta, minutos, al ser degradadas por las DPP-4 que los rompe generando dos fracciones sin actividad biológica
- 2005 EXENATIDE
- 2010 LIRAGLUTIDE, ALBIGLUTIDE, TASPOGLUTIDE

Terapias basadas en el sistema incretina

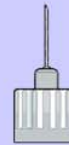
Terapias derivadas de las incretinas

Incretin-potenciadores



Inhibidores de DPP IV

Incretin-miméticos

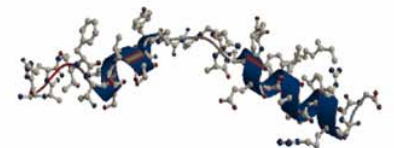


Agonistas del receptor GLP-1

Derivados de exendina



Análogos de GLP-1



EXENATIDE (BYETTA)

- 2005 en USA 2008 en España
- Actúa en el Receptor GLP-1 y reproduce sus acciones pancreáticas y extrapancreáticas
- Niveles máximos a los 90 minutos y duración máxima 240 minutos
- Pérdida de peso de 2'5 Kilos
- Mantenimiento de la pérdida de peso con el tiempo
- Reducción de los lípidos sin relación con la pérdida de peso
- Administración subcutánea dos veces al día
- Efectos secundarios GI.

Inconvenientes EXENATIDA

- Vida media corta 90-240 minutos
- Dos pinchazos diarios
- Efectos secundarios GI
- Reacciones locales a la inyección
- Techo terapéutico inferior a la Insulina
- Producción de anticuerpos
- Coste elevado

Exenatide Semanal

- Por encapsulación de microesferas de polímeros y que se degradan lentamente y liberan al fármaco de forma gradual
- Inconvenientes: reconstrucción previa a la administración. Precisa aguja de mayor calibre
- Mejores resultados que la administración dos veces al día

EXENATIDE SEMANAL- BYDUREON™

Estudios DURATION 1-2-3-4 comparándolo con Sitagliptina, pioglitazona o Insulina Glargina

Mejora el control de la glucemia a través del índice HBA1 con buena tolerancia y seguridad y con baja tasa de abandonos

EXENATIDE SEMANAL- BYDUREONTM

7% prurito en el punto de inyección frente al 4%

20% náuseas frente al 35% la diaria

8% vómitos frente a 19%

16% hipoglucemias frente 22%

0,4% pancreatitis frente al 0.8%

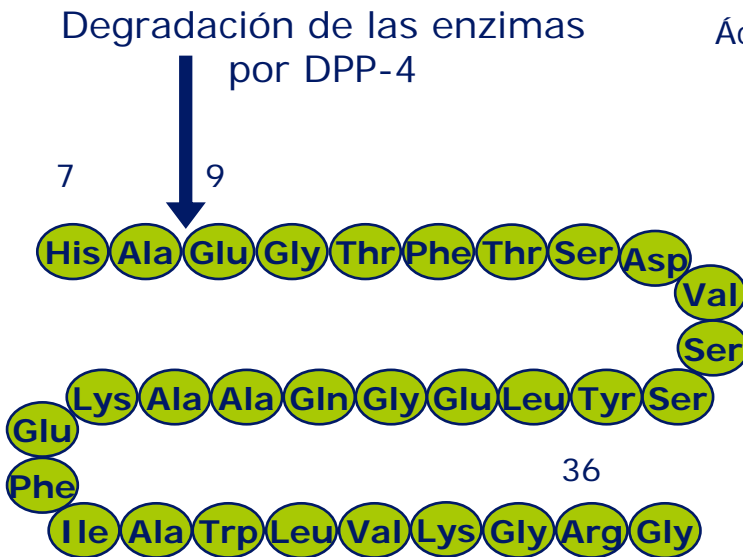
Idéntica Insuficiencia renal

Deshidratación

Neoplasia tiroidea

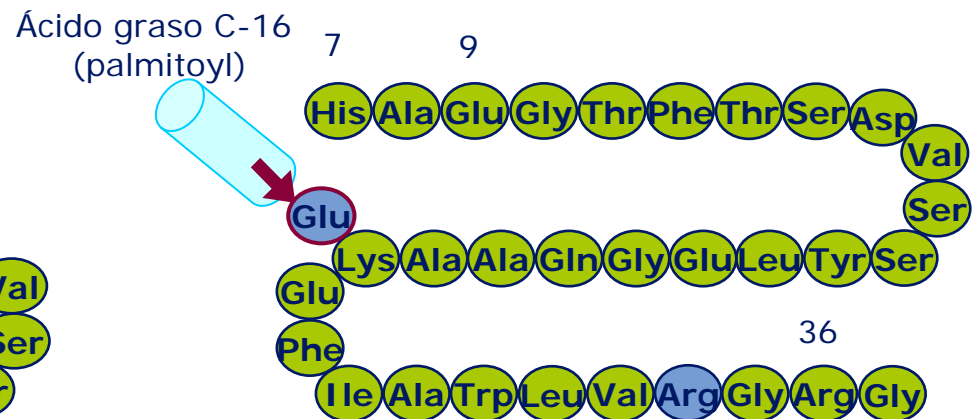
Liraglutida es un análogo humano de GLP-1 administrado 1 vez al día

GLP-1 humano endógeno



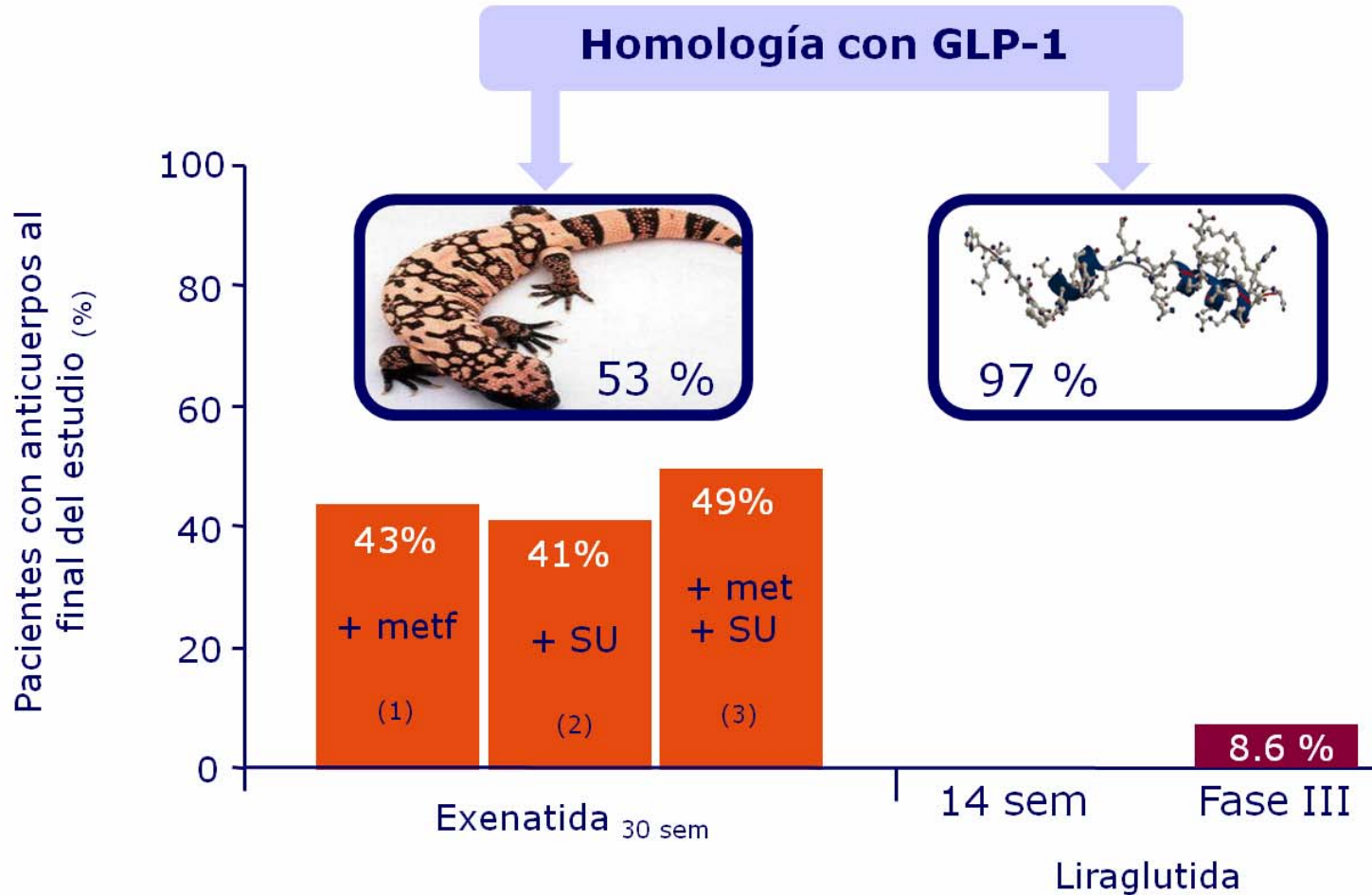
$T_{1/2} = 1.5-2.1$ min

Liraglutida



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

Liraglutida vs. Exenatida: inmunogenicidad



(1) DeFronzo RA et al. *Diabetes Care* 28:1092, 2005

(2) Buse JB et al. *Diabetes Care* 27:2628, 2004

(3) Kendall DM et al. *Diabetes Care* 28:1083, 2005

(4) LEAD 1-5

Liraglutida(VICTOZA)

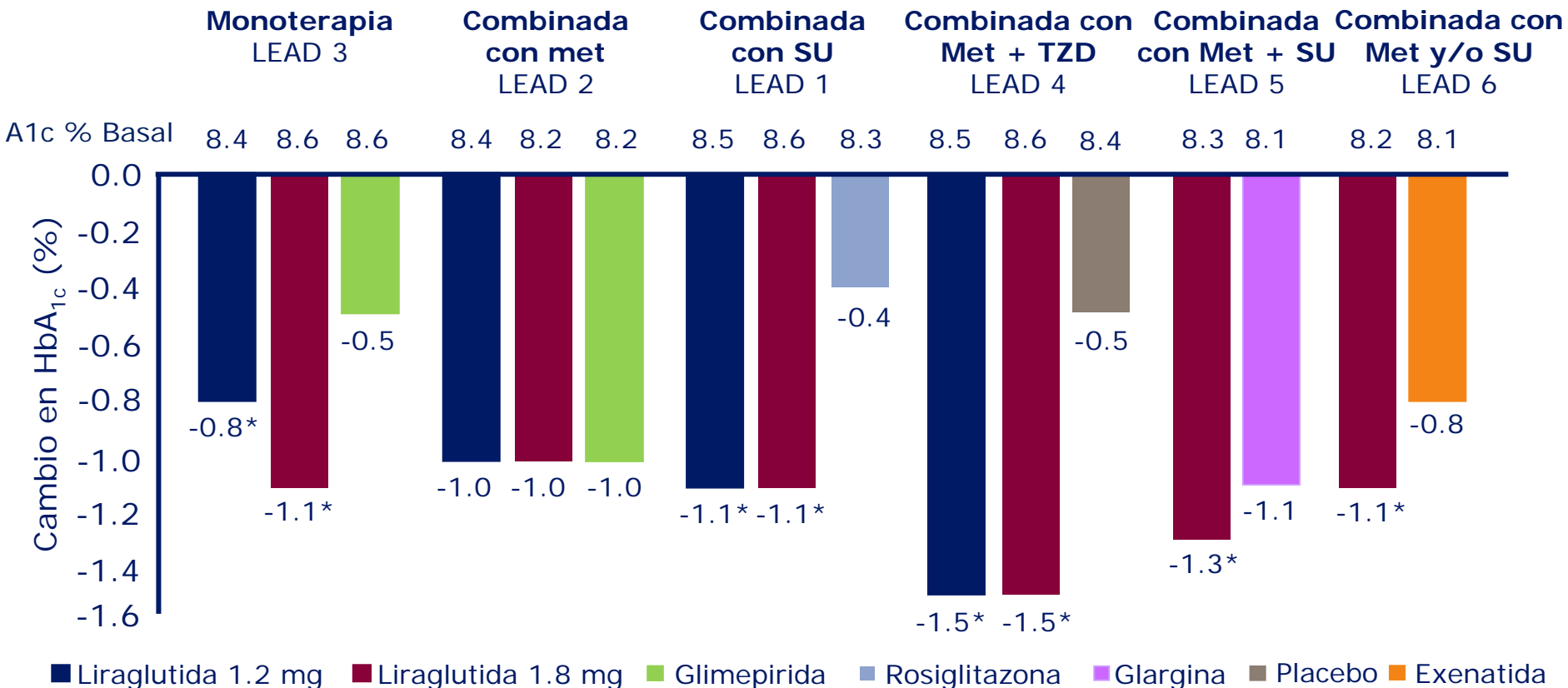
- Capacidad de auto-asociación en tejido subcutáneo y unión a la albumina → vida media larga que permite **administración única diaria**
- Efecto insulínico glucosa-dependiente → **bajo riesgo de hipoglucemia**
- Descenso de apetito y retraso del vaciamiento gástrico → **pérdida de peso**
- **Mejora la función de las células Beta y previene su apoptosis**
- Mejoría de presión arterial y marcadores de riesgo cardiovascular
- Primer GLP-1 de administración única diaria
- No precisa inyectarse en relación con las comidas

Todos estos efectos se mantuvieron a las 104 semanas

Liraglutida : LEAD publicaciones

Study	Author	Journal	
LEAD-1 (SU)	Marre <i>et al</i>	DIABETIC Medicine	
LEAD-2 (Met)	Nauck <i>et al</i>	██████████ Care	
LEAD-3 (Mono)	Garber <i>et al</i>	████████████████████	
LEAD-4 (Met + TZD)	Zinman <i>et al</i>	██████████ Care	
LEAD-5 (Met + SU)	Russell-Jones <i>et al</i>	Diabetologia	
LEAD-6 (vs exenatide)	Buse <i>et al</i>	████████████████████	
LEAD-6 (switch)	Buse <i>et al</i>	██████████ Care	
1860 (vs sitagliptin)	Pratley <i>et al</i>	████████████████████	

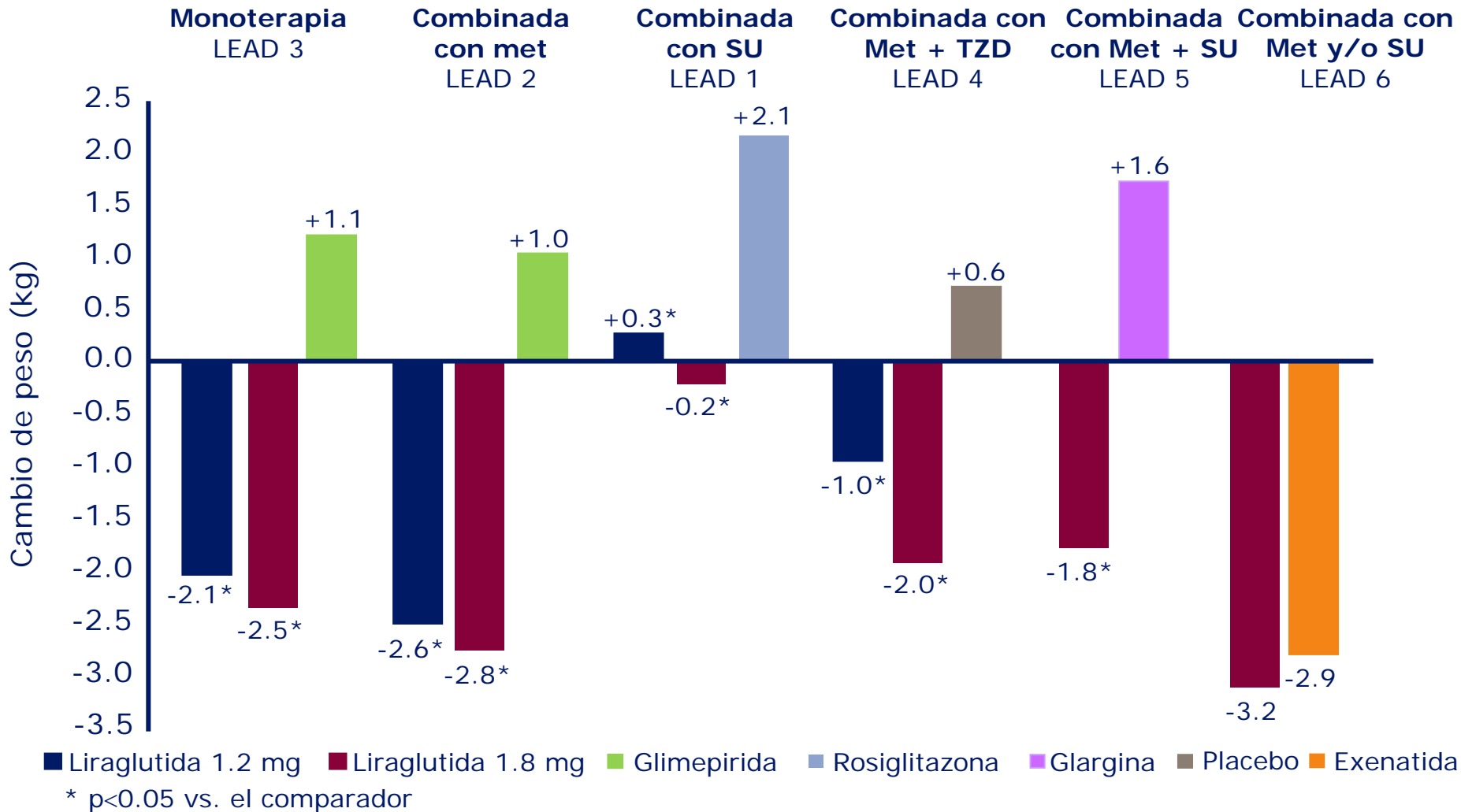
Programa LEAD: reducciones en la HbA_{1c} con liraglutida



Significativo *vs. comparador

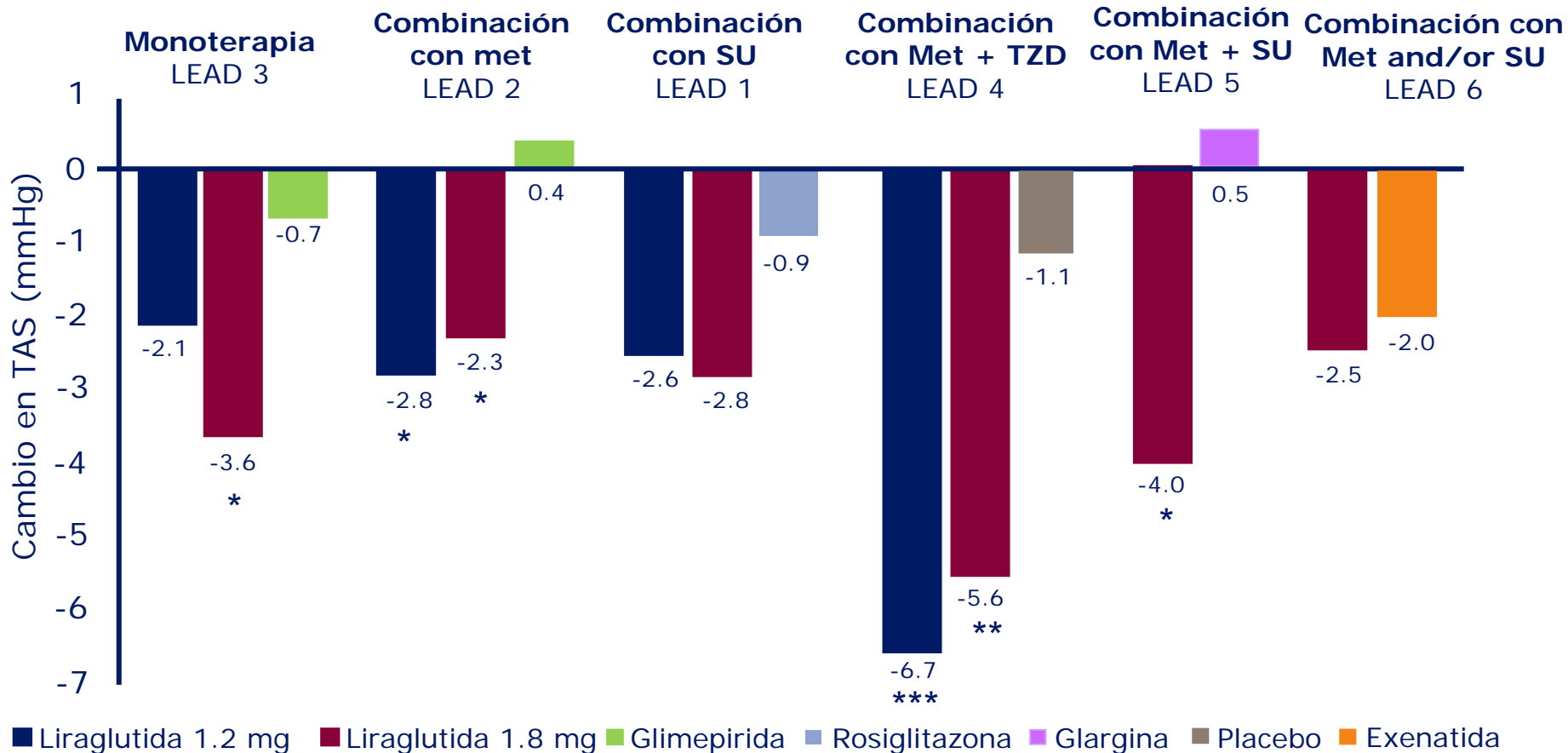
LEAD: Liraglutide Effect and Action in Diabetes. All studies 26 weeks' duration (LEAD 3=52 weeks); all RCT; all with double dummy except LEAD 5 vs. glargine. Marre *et al. Diabetic Medicine* 2009; 26: 268–78 (LEAD 1); Nauck *et al. Diabetes Care* 2009; 32: 84–90 (LEAD 2); Garber *et al. Lancet* 2009; 373 (9662): 473–481 (LEAD 3); Zinman *et al. Diabetes Care* 2009; 32:1224–1230, 2009; (LEAD 4); Russell-Jones *et al. Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55 (LEAD 5); Buse *et al. Lancet* 2009; 374: 39–47 (LEAD 6)

Programa LEAD: reducción de peso con liraglutida



LEAD: Liraglutide Effect and Action in Diabetes. All studies 26 weeks' duration (LEAD 3=52 weeks); all RCT; all with double dummy except LEAD 5 vs. glargine. Marre *et al. Diabetic Medicine* 2009; 26: 268–78 (LEAD 1); Nauck *et al. Diabetes Care* 2009; 32: 84–90 (LEAD 2); Garber *et al. Lancet* 2009; 373 (9662): 473–481 (LEAD 3); Zinman *et al. Diabetes Care* 2009; 32: 1224–1230 (LEAD 4); Russell-Jones *et al. Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55 (LEAD 5); Buse *et al. Lancet* 2009; 374: 39–47 (LEAD 6)

Liraglutida consistentemente reduce la presión arterial sistólica

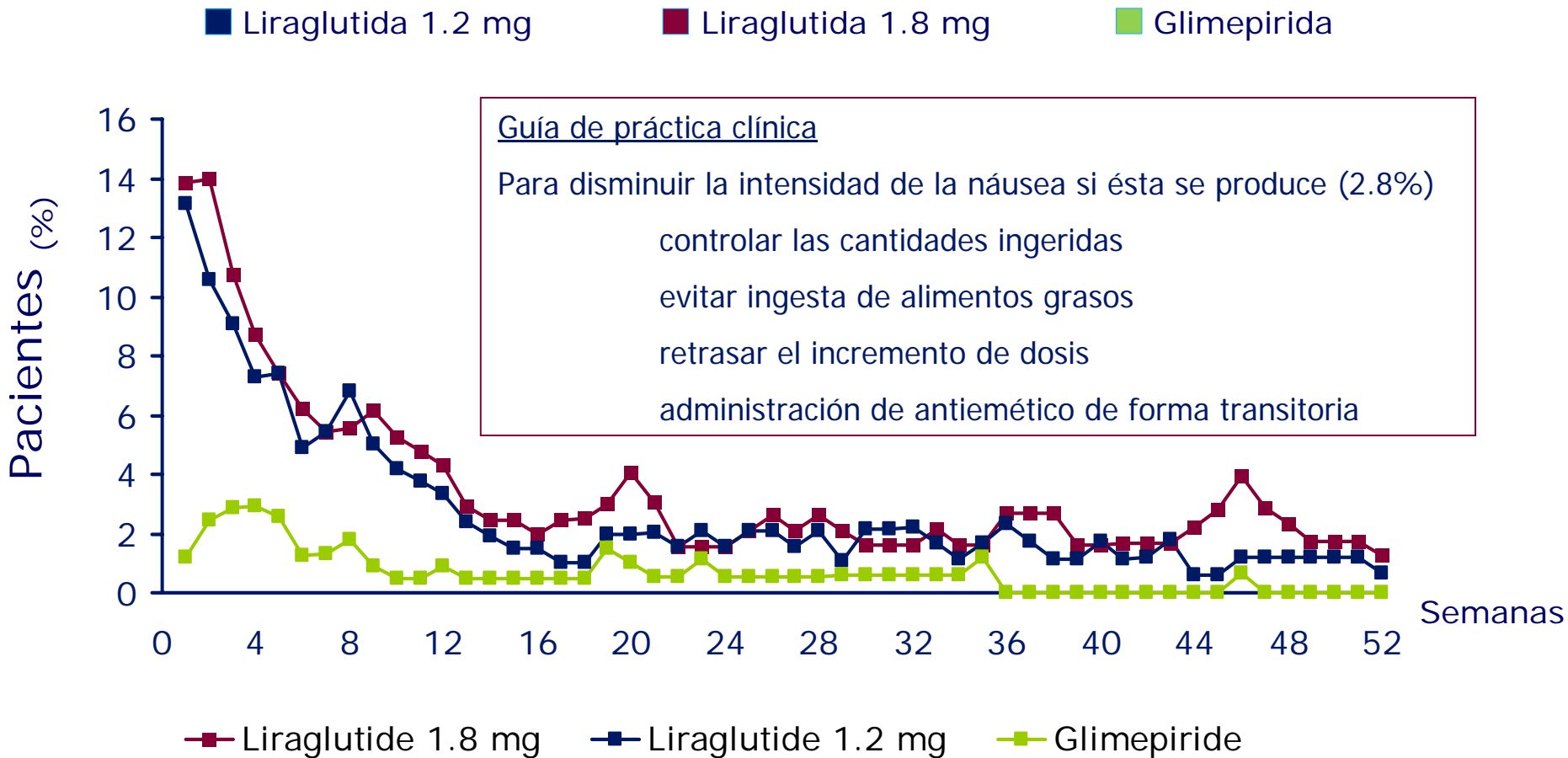


*** $p < 0.0001$ ** $p < 0.001$ * $p < 0.05$ vs. basal

LEAD: Liraglutide Effect and Action in Diabetes. All studies 26 weeks' duration (LEAD 3=52 weeks); all RCT; all with double dummy except LEAD 5 vs. glargine. Marre *et al. Diabetic Medicine* 2009; 26: 268–78 (LEAD 1); Nauck *et al. Diabetes Care* 2009; 32: 84–90 (LEAD 2); Garber *et al. Lancet* 2009; 373 (9662): 473–481 (LEAD 3); Zinman *et al. Diabetes Care* 2009; 32: 1224–1230 (LEAD 4); Russell-Jones *et al. Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55 (LEAD 5); Buse *et al. Lancet* 2009; 374: 39–47 (LEAD 6)

Programa LEAD: liraglutida

Efectos adversos: náusea



Pancreatitis: frecuencia y factores de riesgo

Incidencia de pancreatitis en la población general

- **EU: 0.04–0.5 casos/** 1000 persona-año¹
- US: 0.5–0.8 casos de hospitalización por 1000 personas-año
- **US: Aprox 1.5 casos** 1000 persona-año²

Otros factores de riesgo de pancreatitis

- Obesidad, alcohol, hipertriglicidiremia y litiasis biliar ^{3,4}

Pancreatitis incidencia en pacientes diabéticos tipo 2

- **Los DT2 tienen 2.8 más riesgo** de desarrollar pancreatitis que la población general
- Equivale a aproximadamente a 4.2 casos por 1000 pacientes/año²

Antecedentes poblacionales

1. Yadav *et al.* Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006; 33(4):323–30.
2. Noel *et al.* Increased risk of acute pancreatitis observed in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(5):834–8.
3. Linares *et al.* Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008; 37(1): 13–2.
4. Martinez *et al.* Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatology* 2004; 4: 42–8.

Casos publicados de pancreatitis

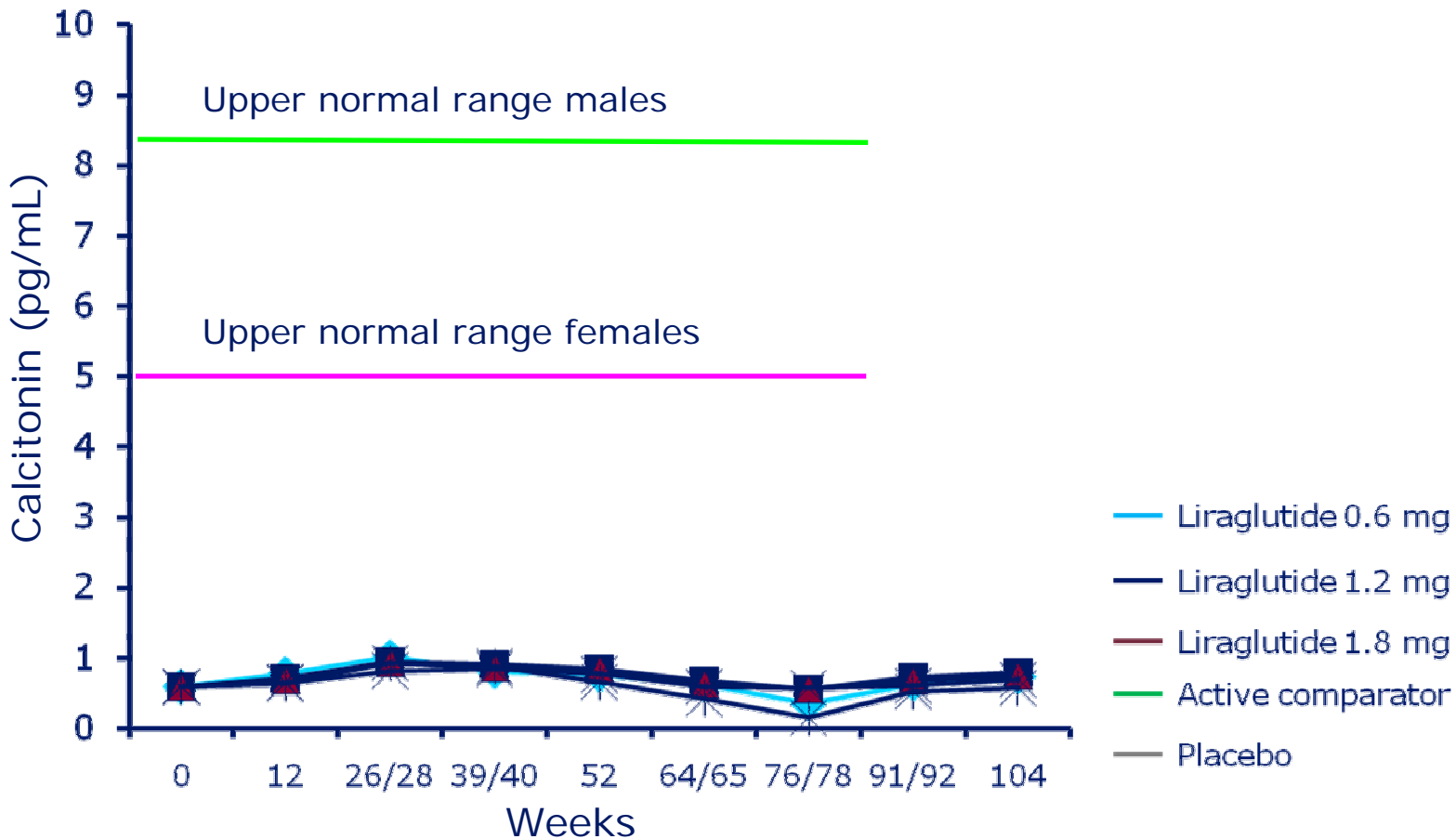
LEAD 1 1 caso: 1 pancreatitis crónica, publicado en Diabetic Medicine	A los 157 días Continuó el tratamiento con Liraglutida
LEAD 2 2 casos Publicado en Diabetes care	1 caso con Liraglutida, a los 50 días y discontinuó el tratamiento 1 caso con Glimpirida , a los 63 días y discontinuó el tratamiento
LEAD 3 2 casos Publicado en Lancet	1 caso con Liraglutida 1.2mg , a los 197 días y continuó el tratamiento 1 caso Liraglutida 1.8 mg a los 313 días y discontinuó el tratamiento
LEAD 6 1 caso pancreatitis crónica (Lancet) 1 caso pancreatitis aguda	1 caso con Liraglutida 1.8mg , a los 88 días y continuó el tratamiento 1 caso Liraglutida 1.8 mg a los 419 días y discontinuó el tratamiento
LEAD 3-ext 1 caso	1 caso con liraglutide 1.8 mg; a los 669 días. Ocurrió como complicación de una colonoscopia

SEGURIDAD TIROIdea

- **No evidencia** de estimulación de células C (evaluada mediante niveles de calcitonina) después de 2 años de exposición a liraglutida
- **No hay evidencia** de incremento de carcinoma medular de tiroides , después de 840.000pacientes/año tratados con exenatide
- **No hay evidencia** que apoye que los agonistas de GLP-1 aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de células C

Niveles de calcitonina en los LEAD

- Compared with variations during study (see placebo curve), differences between comparators are extremely small and far within normal ranges



ALBIGLUTIDE-ALBUGON (GSK)

- Formado por la unión de GLP-1 con albúmina recombinante humana
- Mas resistente a DPP-4
- Vida media de 5 días
- Administración semanal 30 mg o mensual 100 mg
- Menos efectos gastrointestinales con el semanal que con el mensual
- Menos pérdida de peso que con E y con L
- Menor aparición de anticuerpos
- Es mas potente que la E y la L y mejor tolerado
- No pancreatitis

TASPOGLUTIDE (Roche-Ipsen)

- Administración semanal
- Mas potente que Exenatide
- Menos perdida de peso que con Liraglutide
- Reduce mas la Hemoglobina Glicosilada
- Menos nauseas y vómitos
- Formado por la unión de GLP-1 con dos albúminas lo que lo hace mas estable y alarga su vida media manteniendo la potencia
- Detención ensayo en Sept.2010 por fenómenos de hipersensibilidad

EXENIDA-4 AVE 0010

- Es un derivado de Exenida-4 de 44 aminoácidos
- Resistente a la degradación DDP-4
- 4 veces mas potente que el receptor de GLP-1
- Vida media superior a exenetida
- Administración cada 24 horas
- En fase III

La Medicina podrá estar ganando la batalla del control de la glucosa, pero quizá está perdiendo la guerra contra la diabetes

Al paciente diabético hay que verlo de una forma integral ya que puede presentar otras patologías

Efectos extrapancreaticos de los GLP-1

Sobre el S. nervioso, endotelio, corazón, riñón, pulmón y tubo digestivo

- Inhibe la sensación de apetito tanto a nivel cerebral como por disminución del vaciamiento gástrico lo que produce una disminución de peso.
- La presencia de receptores GLP-1 en el miocardio ha mostrado efectos beneficiosos sobre el sistema vascular y la función miocárdica.

Efectos antiaterogénicos de los GLP-1

- Reducen la glucosa y el peso
- Reducen colesterol total, LDL y triglicéridos, aumentan HDL
- Reducen la PCR ultrasensible
- Mejoran la función endotelial
- Bajan la TA sistólica

Impact of GLP-1 and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes

Tanto Exenatide como Liraglutide inducen significativa pérdida de peso y reducen la presión arterial sistólica, no la diastólica.

Liraglutide tiene efectos mas positivos sobre el metabolismo lipídico.

Las dos tienen efectos sobre el endotelio vascular, con efecto vasodilatador y mejoran la función cardiaca tanto en el infarto de miocardio como en I. cardiaca congestiva.

Faltan mas estudios para ver la disminución de la mortalidad

Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes

Tras 6 meses de tratamiento se demuestra que baja la **PA sistólica**, no la diastólica frente a placebo (3.8 mmHg o Insulina 4 mmHg) con poca relación con la pérdida de peso

Association of pancreatitis with glucagon-like-peptide1 agonist use

Se ha visto casos de **pancreatitis aguda** con exenatide y liraglutide y hasta hoy no con Albiglutide y Taspoglutide, pero el n° es tan pequeño que se necesitan mas estudios para esta afirmación

Effects of exenatide/Liraglutide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without prediabetes

Evidente disminución de la ingesta calórica y pérdida de peso en **pacientes obesos no diabéticos** pero con alteración de la tolerancia a la glucosa

Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes

Exenatide reduce la elevación postprandial de triglicéridos, apolipoproteína B y colesterol LDL y aporta un efecto adicional para la reducción de RCV

Once-weekly GLP-1. how to they differ from exenatide and liraglutide

Comparan exenatide y liraglutide diarios y los aspectos farmacocinéticos, de eficacia y seguridad de las dosis semanales: Albiglutide/Albugon, exenatide semanal y Taspoglutide

Avance en investigación

Las células L secretan la hormona GLP-1 en el intestino tras la ingesta de alimento indicando al páncreas que genere más insulina y al cerebro que deje de ingerir comida

Liberan otras hormonas que tienden a reducir la ingesta de comida, como es el péptido YY y la oxintomodulina

Buscar sustancias que incrementen la liberación de GLP-1 lo que se ha conseguido en células cultivadas al añadirles GLUTAMINA

Futuro de las GPL-1

Investigar las posibilidades de:

Mejorar la esteatosis hepática

Protección cardiovascular

Neuroprotección: Alzheimer

Efectos osteogénicos

Sobre todo en

OBESIDAD: Sin obesidad la prevalencia de diabetes sería de un 50%

Muchas Gracias