

INCRETIN MIMETICOS

JF Gómez Cerezo

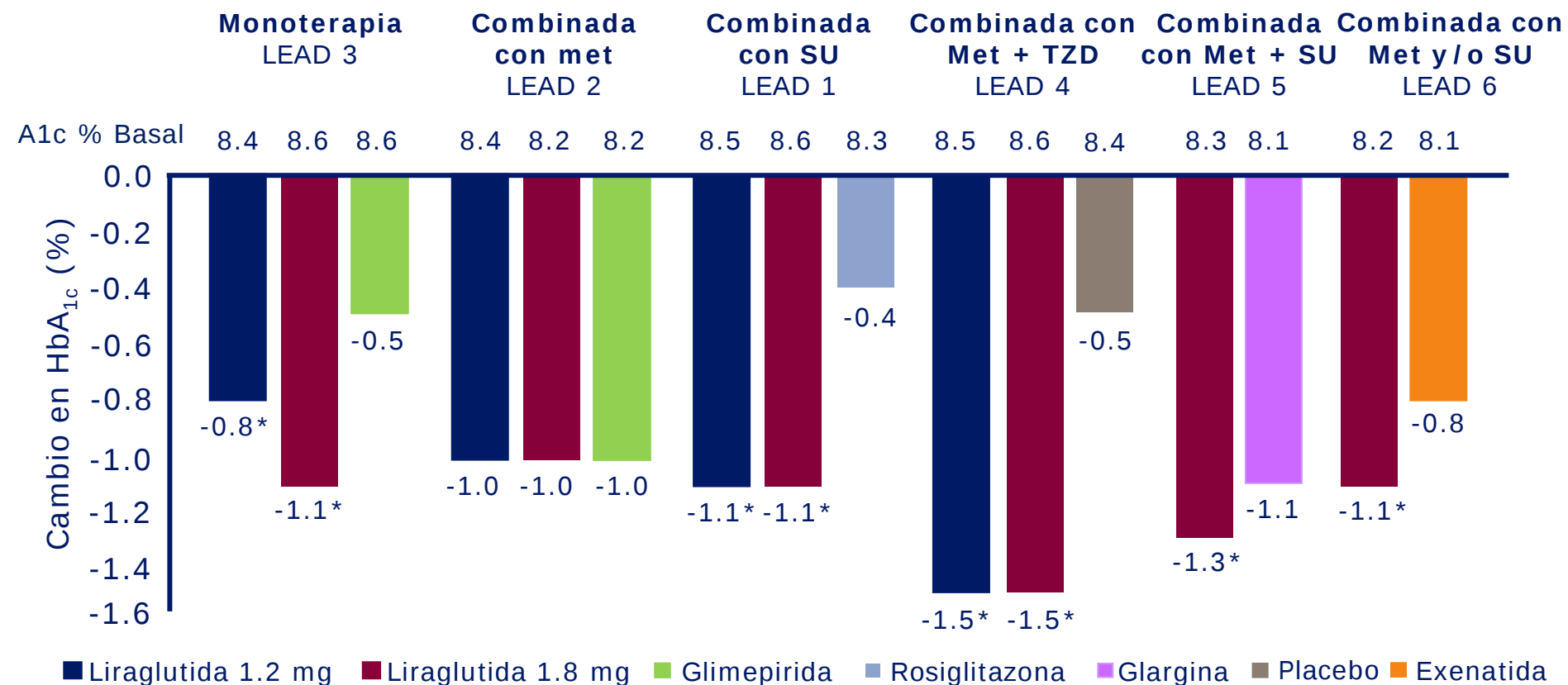


Drug/dose		Weeks	A1C (%)		Fasting glucose (mg/dL)	
			Baseline	ΔA1C	Baseline	ΔFG
Exenatide BID						
Moretto 2008 ¹⁷	5 mcg BID monotherapy	24	7.9		166	-17.5 ^a
	10 mcg BID monotherapy	24	7.8	→	154	-18.7 ^a
	Placebo	24	7.8		160	-5.2
DeFronzo 2005 ¹²	5 mcg BID + MET	30	8.3		176	-25 ^a
	10 mcg BID + MET	30	8.2	→	168	-10 ^a
	Placebo + MET	30	8.2		170	+14
Buse 2004 ¹⁰	5 mcg BID + SU	30	8.5		180	-5.4
	10 mcg BID + SU	30	8.6	→	178	-10.8 ^a
	Placebo + SU	30	8.7		195	+7.2
Zinman 2007 ²⁰	10 mcg BID + TZD ± MET	16	7.89	→	165	-28.6 ^a
	Placebo + TZD ± MET	16	7.91		159	+1.8
Kendall 2005 ¹⁵	5 mcg BID + MET + SU	30	8.5		182	-9.0 ^a
	10 mcg BID + MET + SU	30	8.5	→	178	-10.8 ^a
	Placebo + MET + SU	30	8.5		180	+14.4

LEAD publications

Study	Author	Journal	Status
LEAD 1 (SU)	Marre, <i>et al</i>	DIABETIC Medicine	Published
LEAD 2 (Met)	Nauck, <i>et al</i>	 Care	Published
LEAD 3 (Mono)	Garber, <i>et al</i>		Published
LEAD 4 (Met + TZD)	Zinman, <i>et al</i>	 Care	Published
LEAD 5 (Met + SU)	Russell-Jones, <i>et al</i>	Diabetologia	Published
LEAD 6 (head-to-head)	Buse, <i>et al</i>		Published

reducciones en la HbA_{1c} con liraglutida

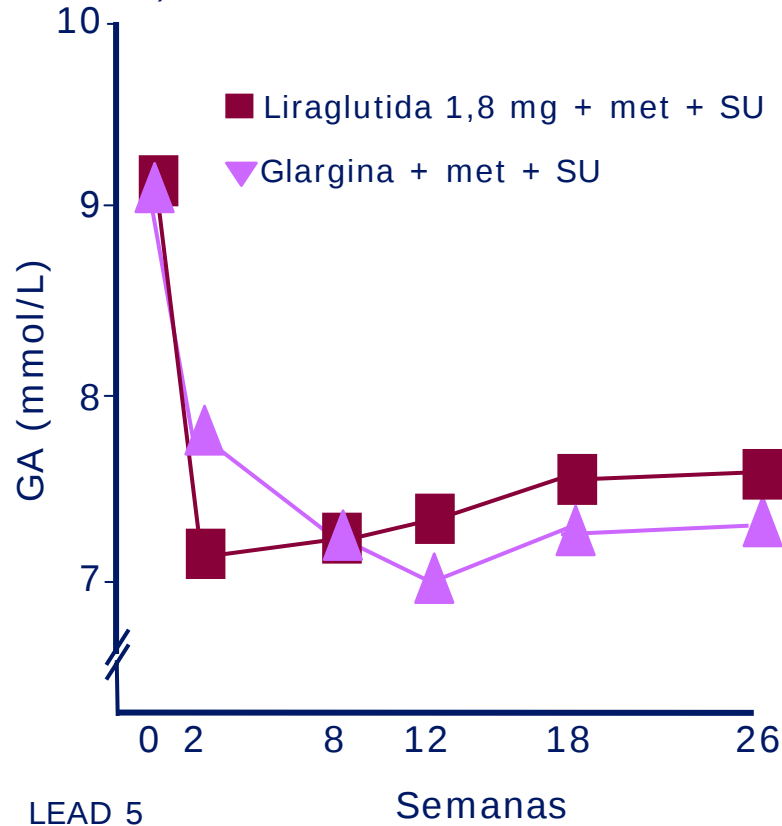


Significativo *vs. comparador

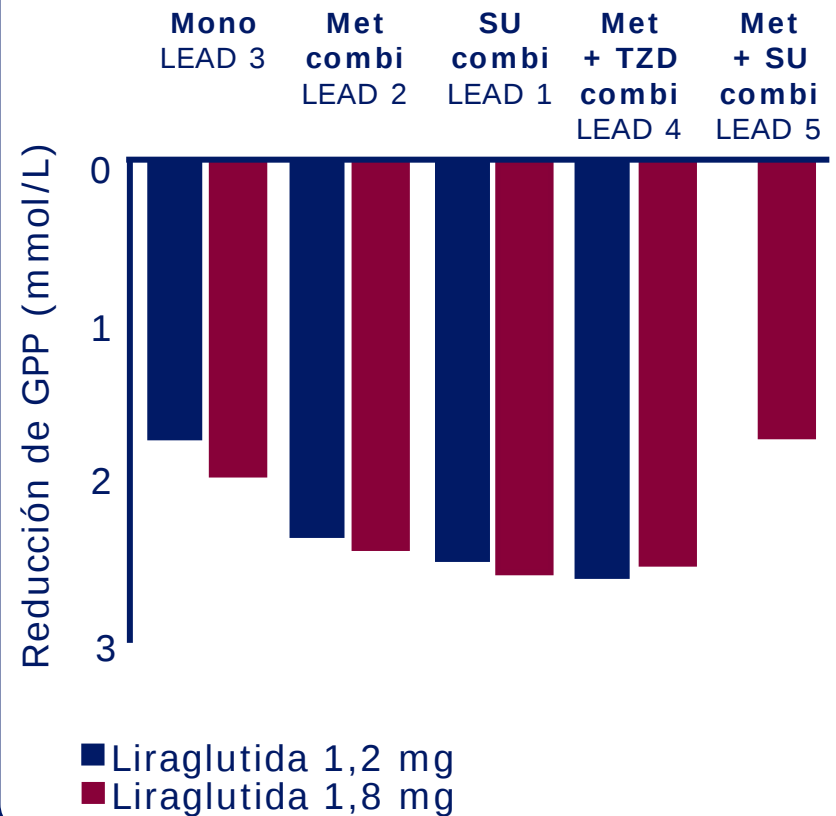
Marre et al. *Diabetic Medicine* 2009 (LEAD 1); Nauck et al, *Diabetes Care*, published online 10.23 37/dc08-1355 (LEAD 2); Garber et al, *The Lancet*, early online publication, 25 Sept 2008 (LEAD 3); Zinman et al. *Diabetes Care* 2009 (LEAD 4); Russell-Jones et al. *Diabetes* 2008;57(Suppl. 1):A159 (LEAD 5); Blonde et al. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl): A107 (LEAD 6).

Liraglutida reduce la GA y la GPP

Liraglutida reduce la GA (en menos de 2 semanas)



Reducción de la GPP media



Autoregulación

- **SI LA GLUCEMIA LLEGA A 100 mg / dl**

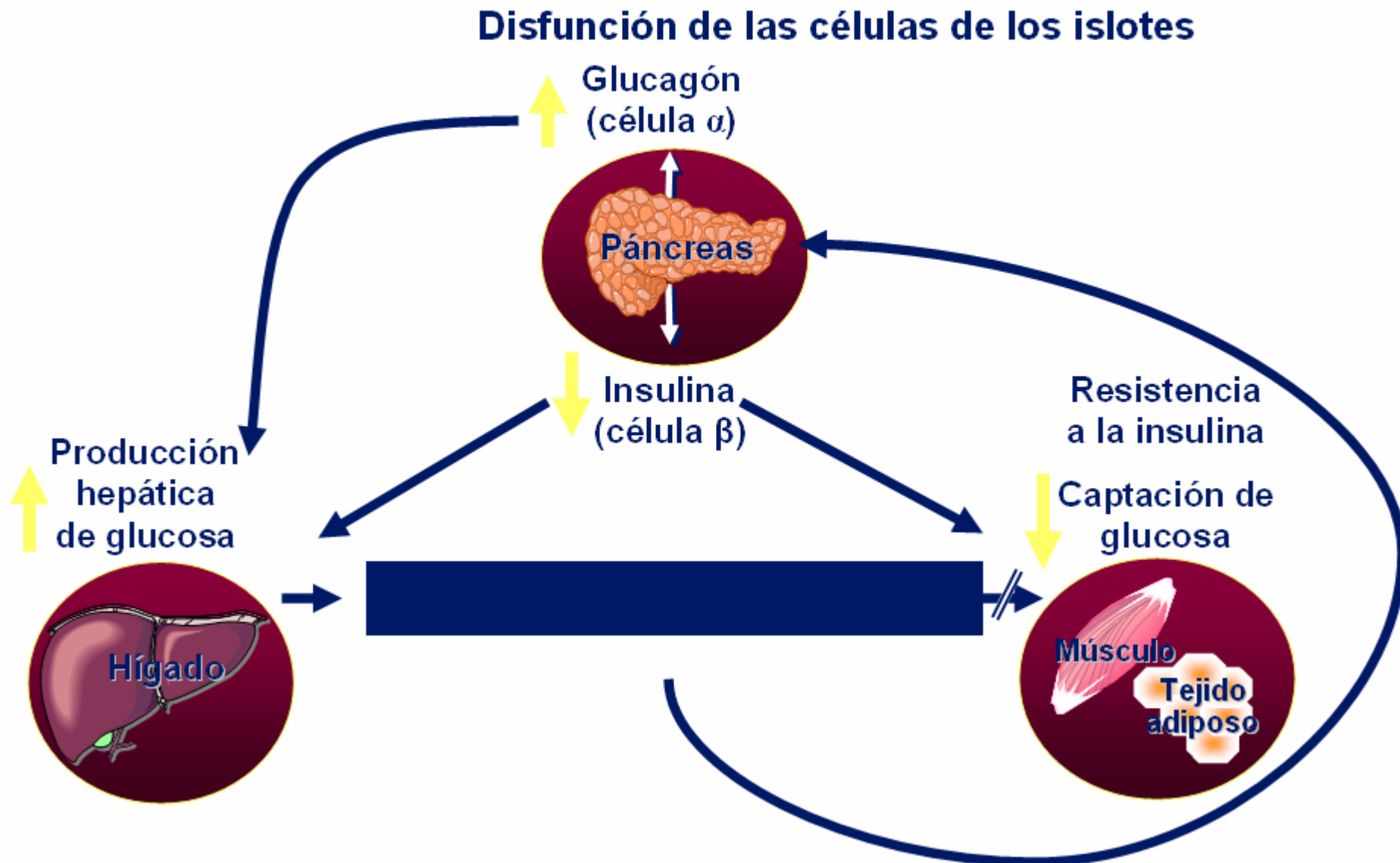


- **LIBERACIÓN DE INSULINA SE
DETIENE**

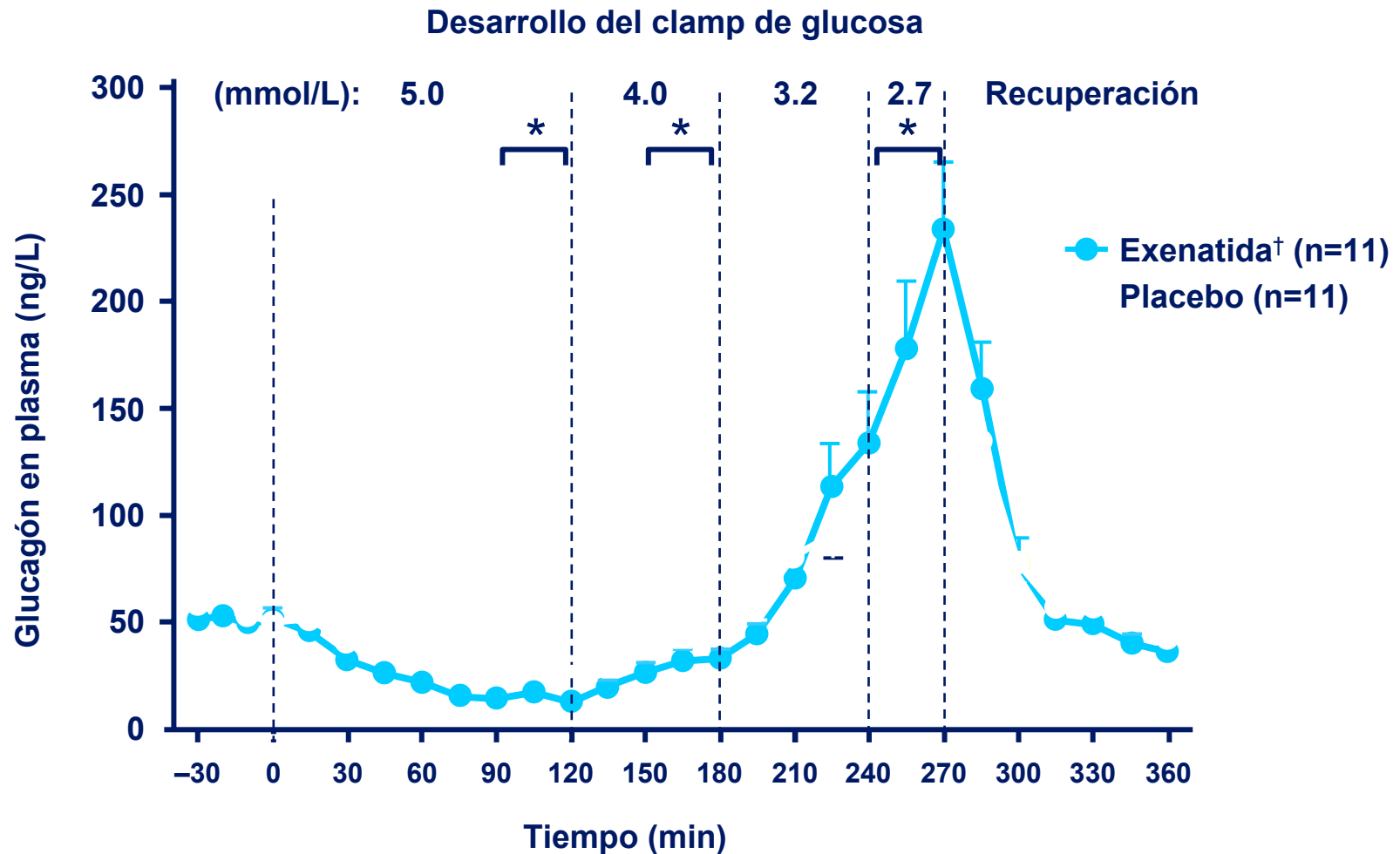


ESCASO RIESGO HIPOGLUCEMIA

Principales defectos fisiopatológicos en la diabetes tipo 2



Análogos del GLP-1 aumentan la secreción de glucagón en condiciones hipoglucémicas



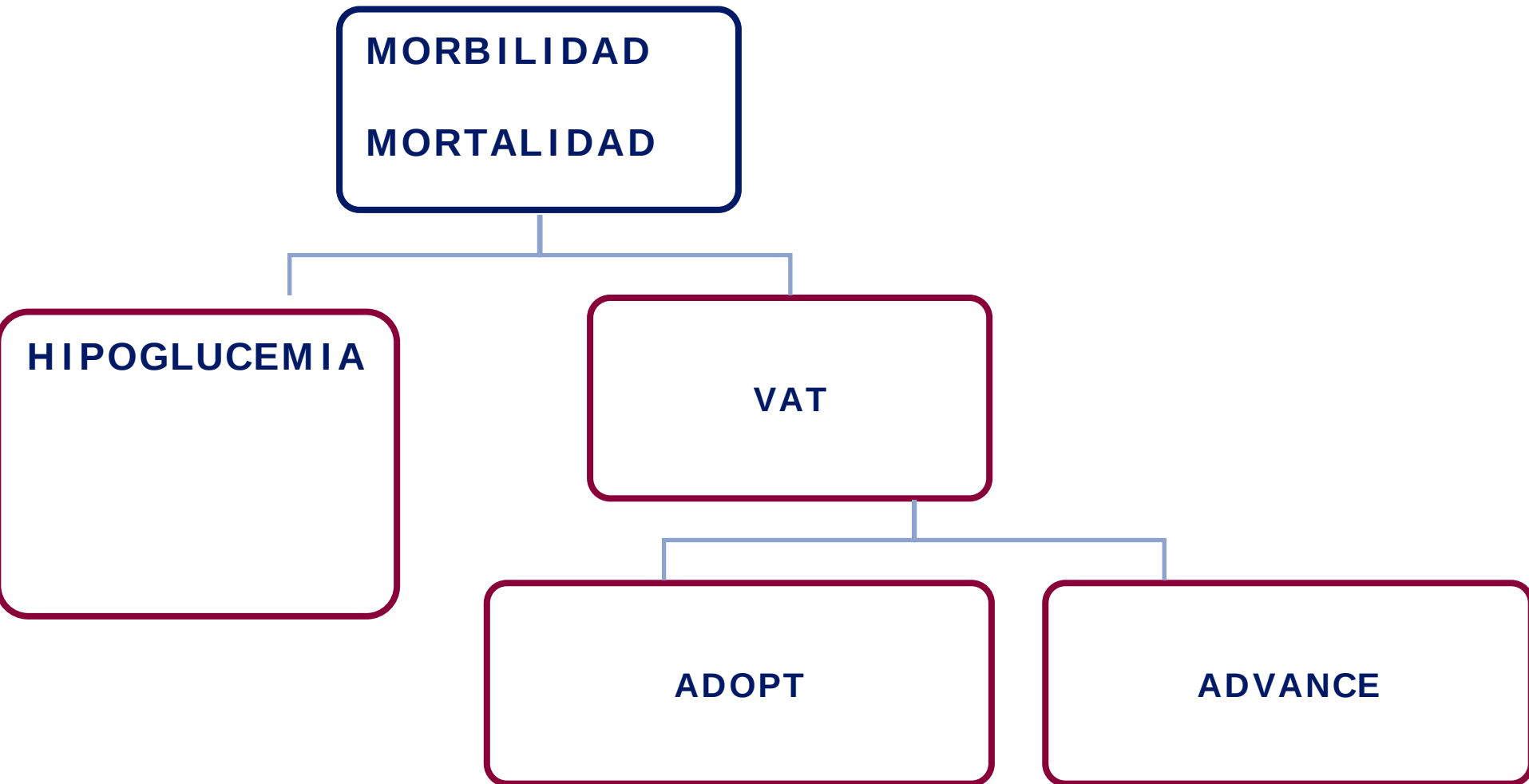
GLP-1=péptido-1 similar al glucagón

* $P < 0,05$

[†]Infusión de exenatida a .066 pmol/kg/min durante 270 minutos.

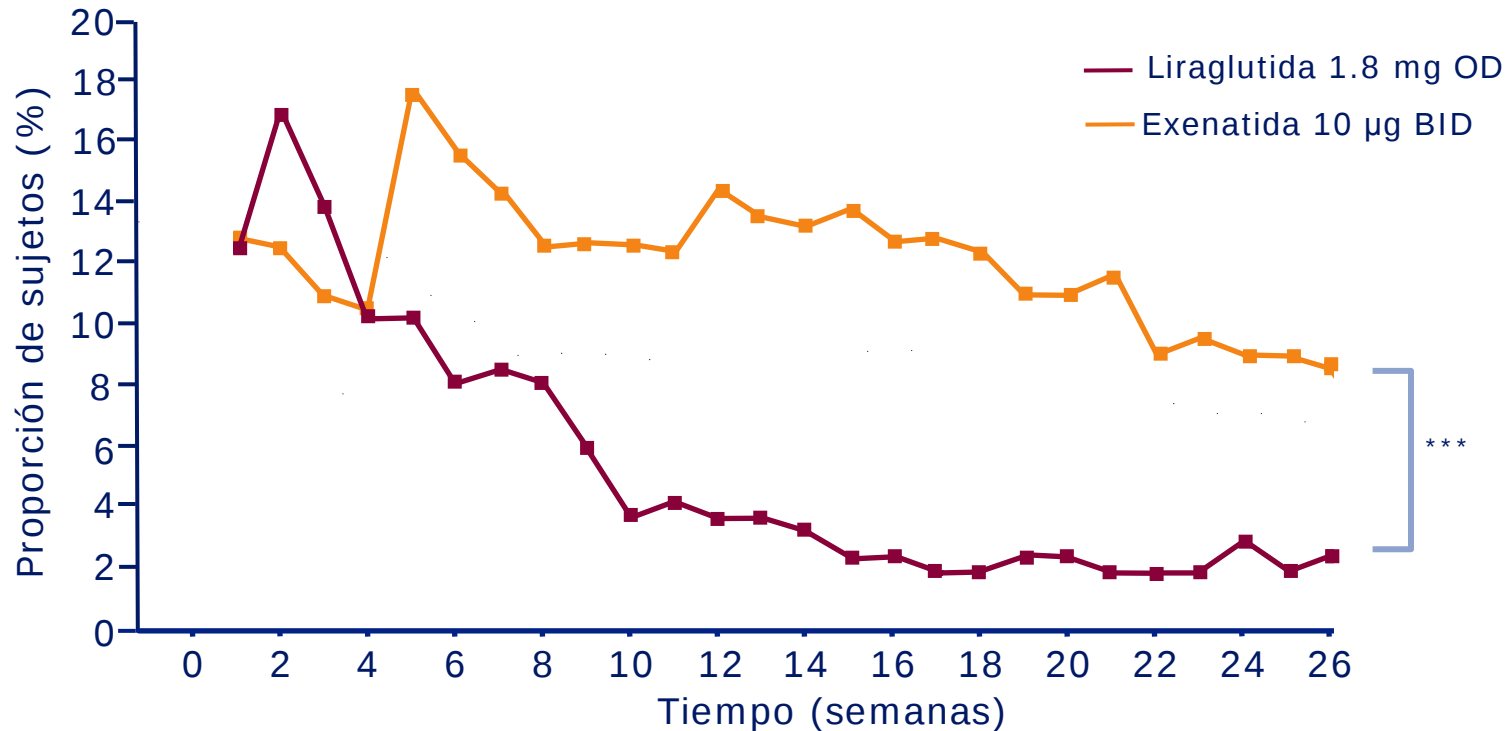
Adaptado de Degn KB, et al. *Diabetes*. 2004; 54: 2397–2403.

EL CONTROL INTENSIVO DE LA DIABETES SE ASOCIA



La náusea con liraglutida es transitoria

Proporción de sujetos con náusea por semana y tratamiento



*** $p < 0.0001$ para diferencias en tratamiento (rate ratio para liraglutida vs exenatida, 0.448)

Real-life prevalence of pancreatitis during treatment with exenatide or sitagliptin

Cases of acute pancreatitis in all patients initiated on exenatide (n=27.996) or sitagliptin (n=16.297) registered in a large commercial insurance database (Ingenix, United Health, US) in the years 2005-2008.

The exenatide and sitagliptin cohorts are compared to two matched cohorts of patients in the same database treated with metformin or glyburide (glibenclamide).

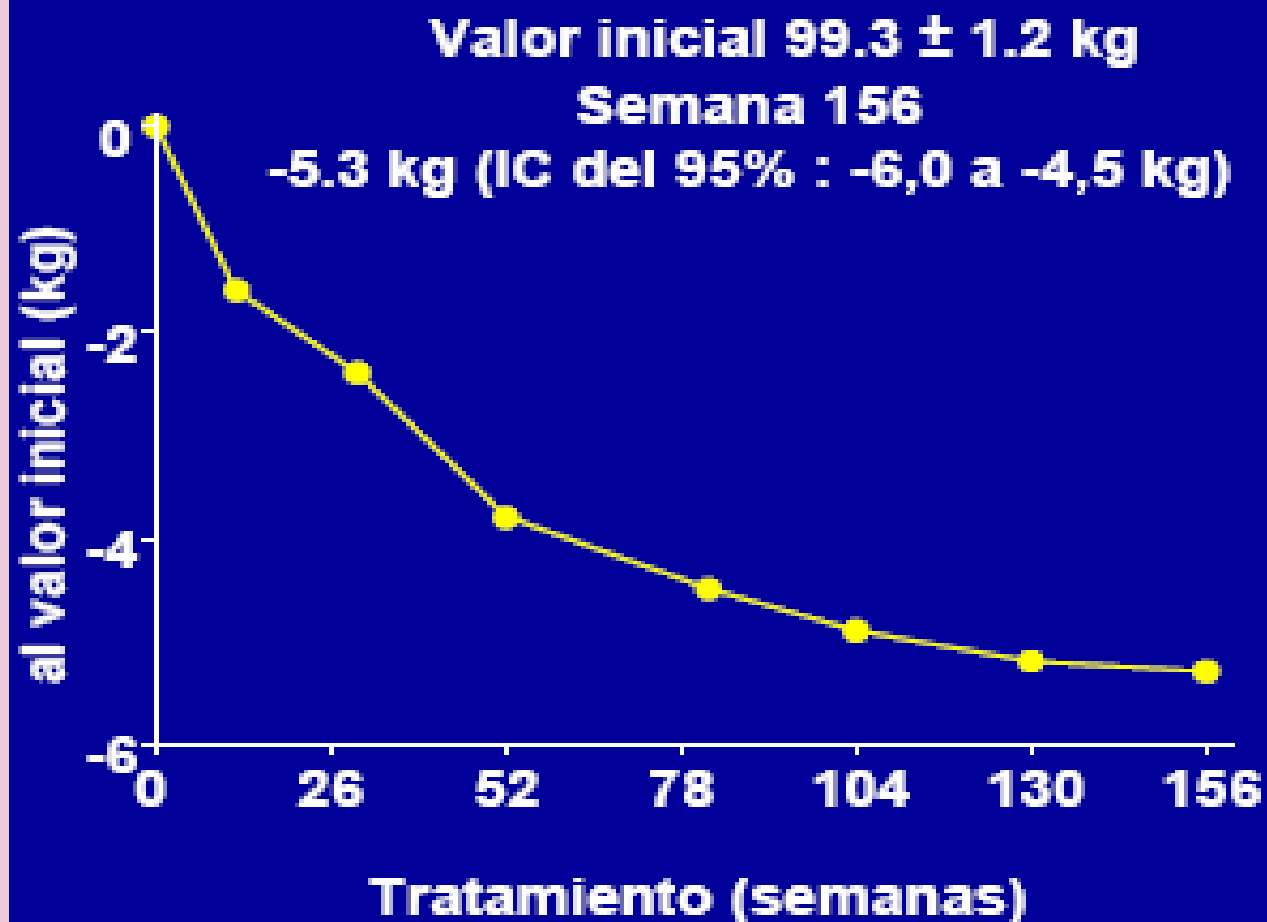
	No. of cases	No. of patients	Absolute risk (%)	Relative risk	95% CI
Drug pair 1					
- Exenatide	37	27,996	0.13	1.0	0.6–1.7
- Metformin/glyburide	36	27,983	0.13	1.0	Ref
Drug pair 2					
- Sitagliptin	19	16,267	0.12	1.0	0.5–2.0
- Metformin/glyburide	19	16,281	0.12	1.0	Ref

CI, confidence interval

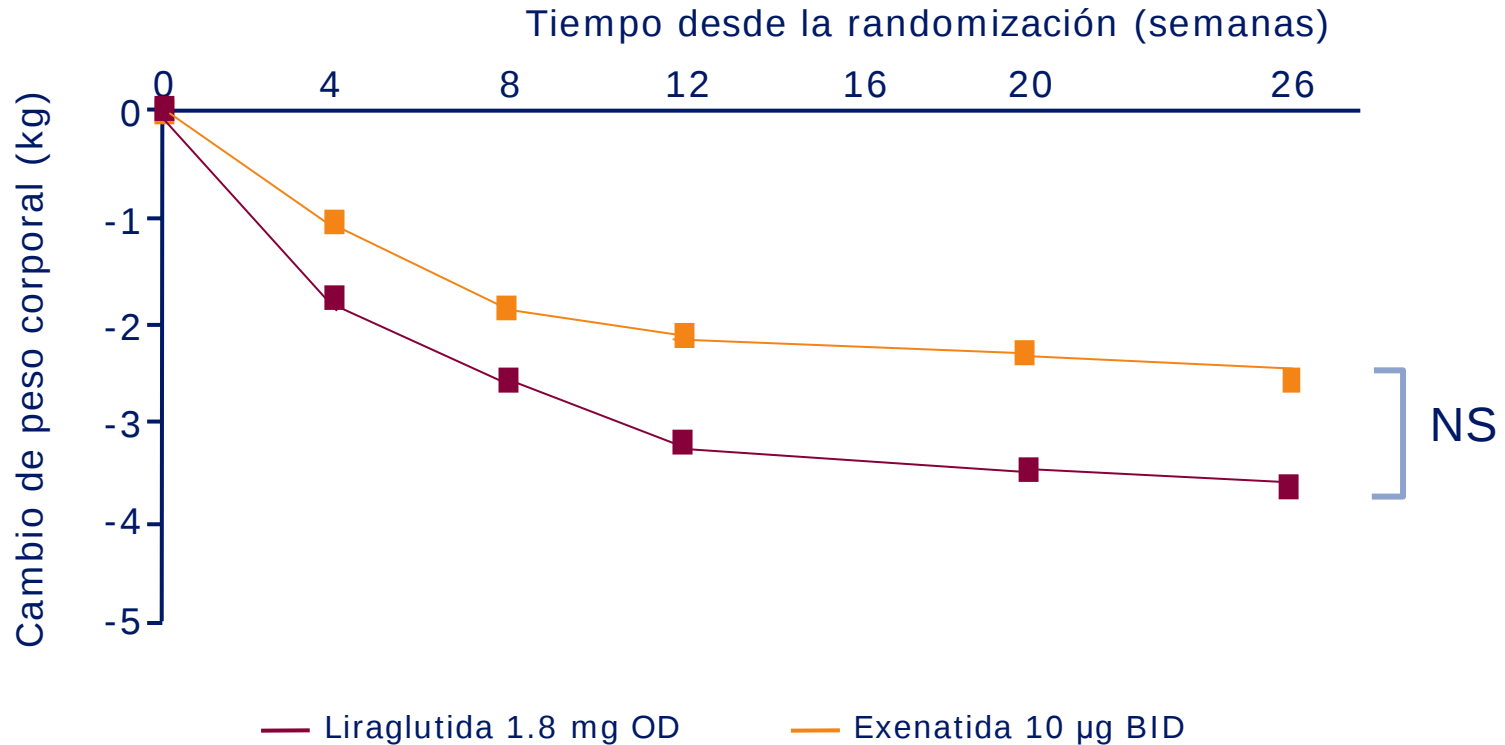
- **ENLENTECE EL VACIADO GASTRICO**
- **SACIEDAD A NIVEL HIPOTALÁMICO**

PÉRDIDA DE

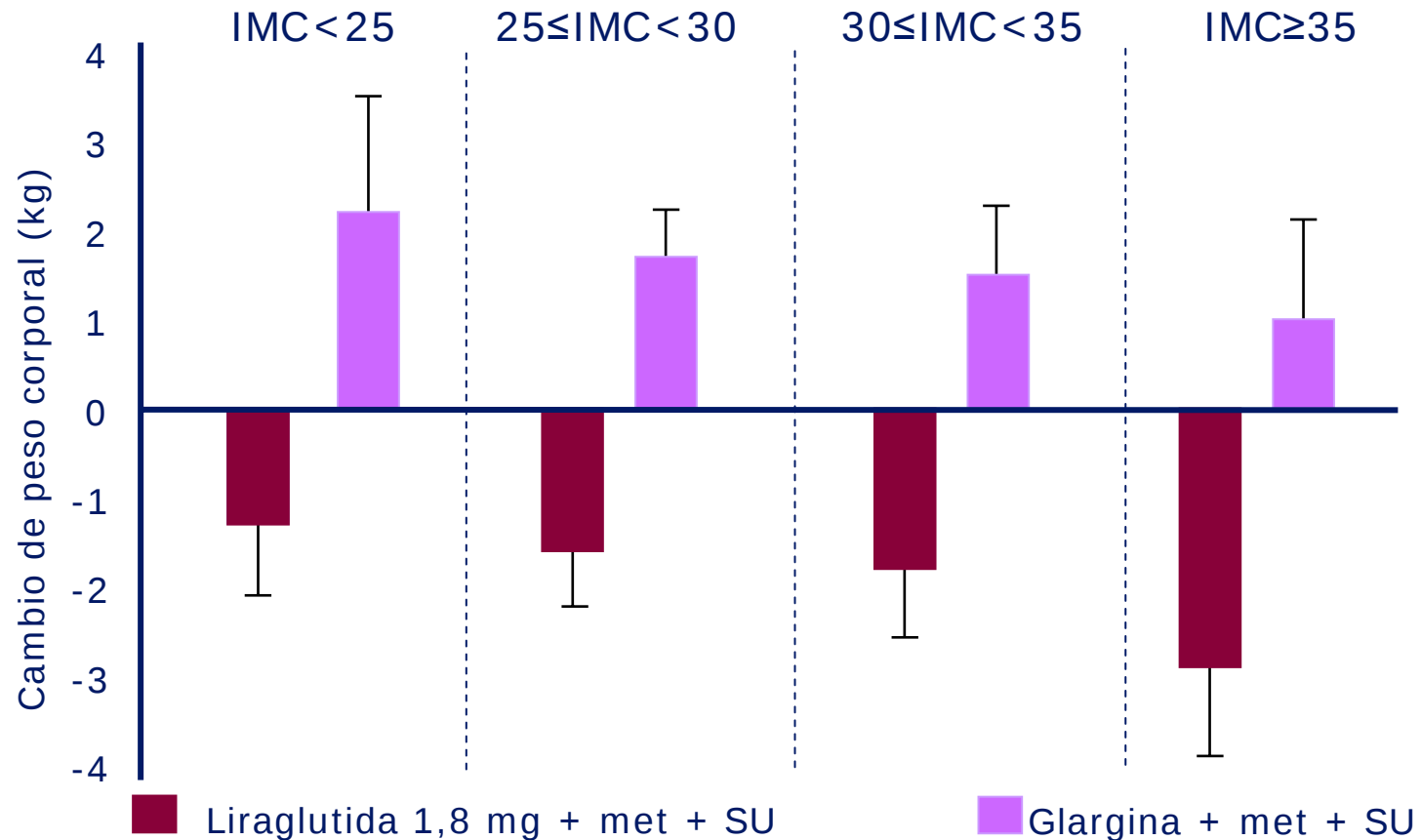
PESO



Pérdida de peso tanto con liraglutida como con exenatida (sujetos que reciben metformina)

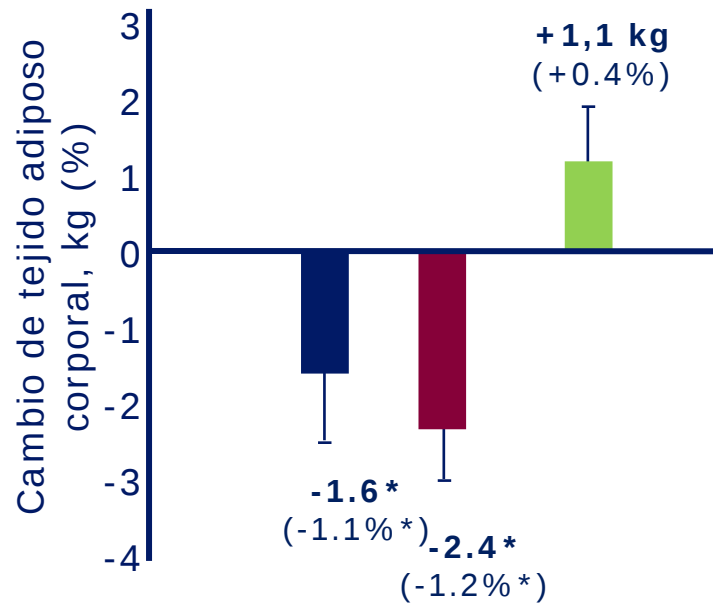


La pérdida de peso con liraglutida aumenta con un IMC inicial más alto

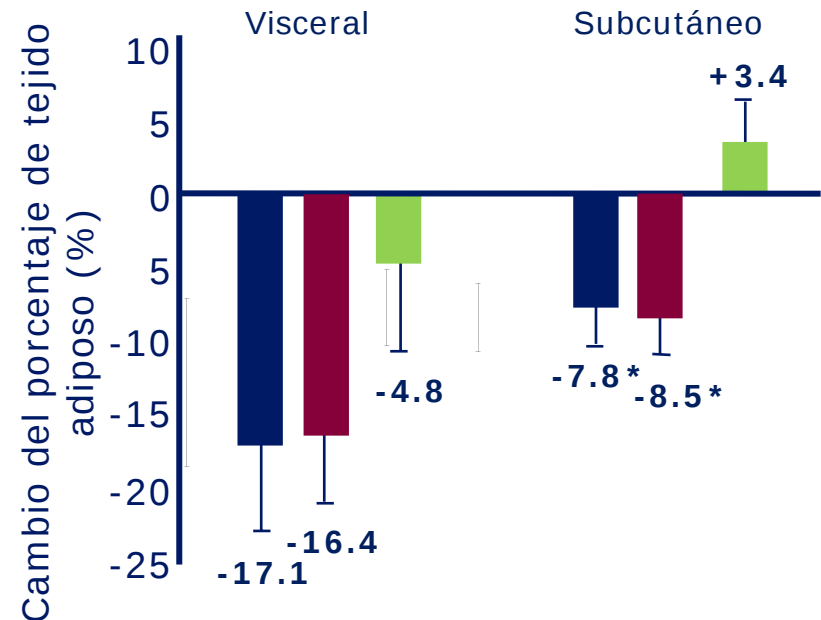


Liraglutida reduce la grasa visceral

Cambio en el tejido adiposo corporal
DEXA scan



Tejido adiposo visceral vs. subcutáneo
CT scan



■ Liraglutida 1,2 mg + met

■ Liraglutida 1,8 mg + met

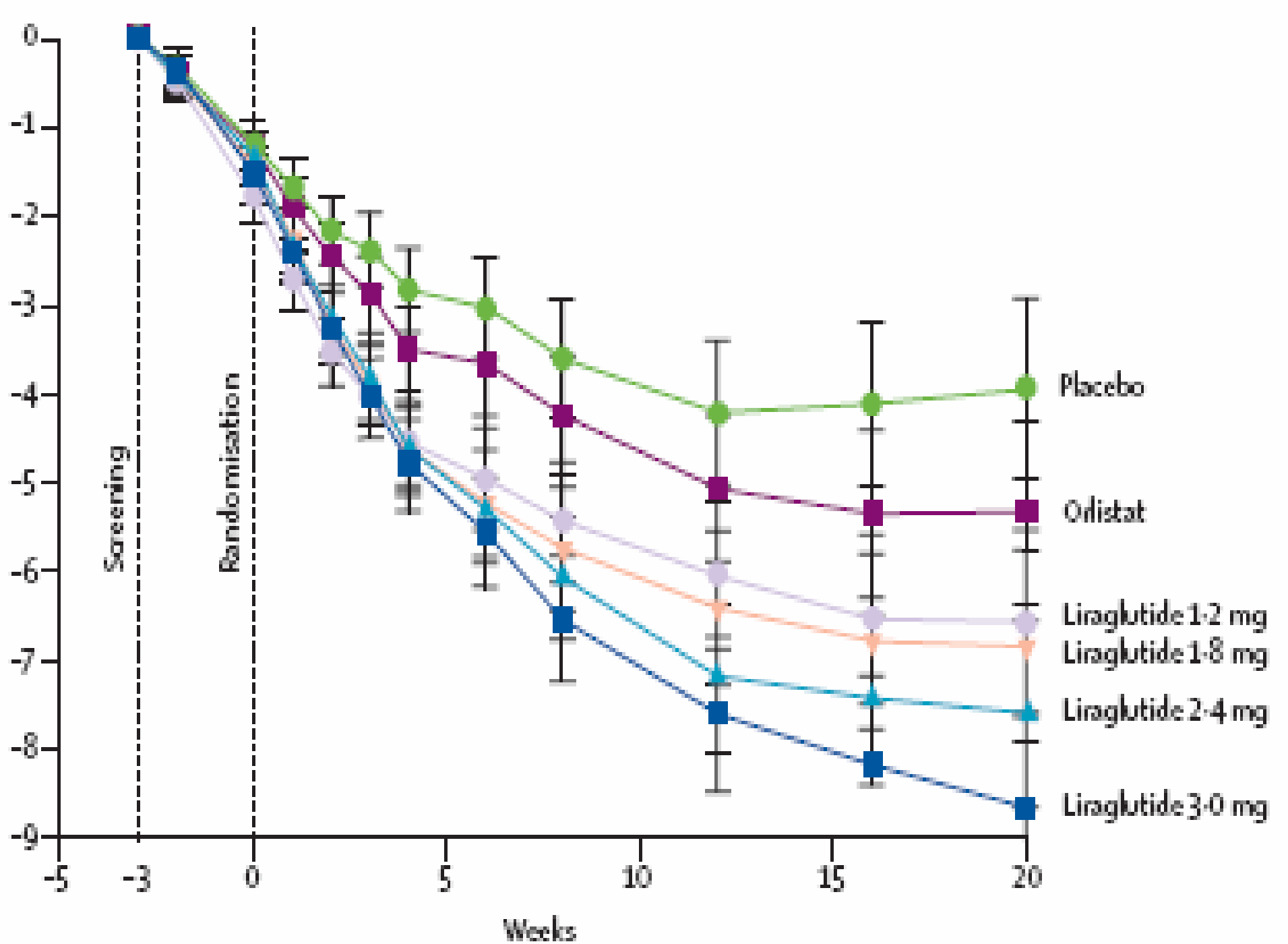
■ Glimepirida + met

- El 86% de la pérdida de peso es tejido adiposo (liraglutida 1,8 mg)



Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study

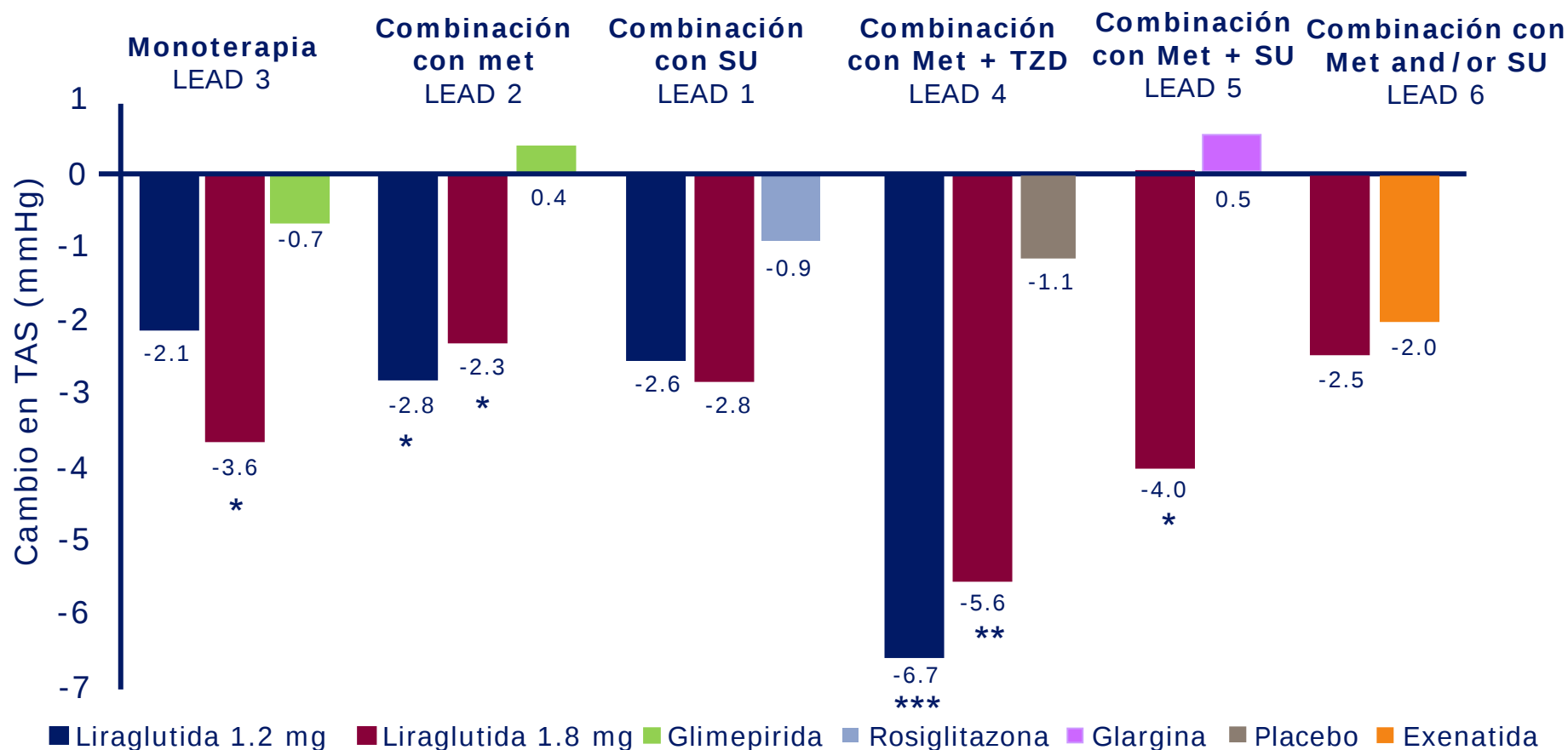
*Arne Astrup, Stephan Rössner, Luc Van Gaal, Aila Rissanen, Leo Niskanen, Mazin Al Hakim, Jesper Madsen, Mads F Rasmussen, Michael EJ Lean,
on behalf of the NN8022-1807 Study Group**



RIESGO CARDIOVASCULAR

***REDUCEN LA PRESIÓN
ARTERIAL SISTÓLICA***

Liraglutida consistentemente reduce la presión arterial sistólica



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

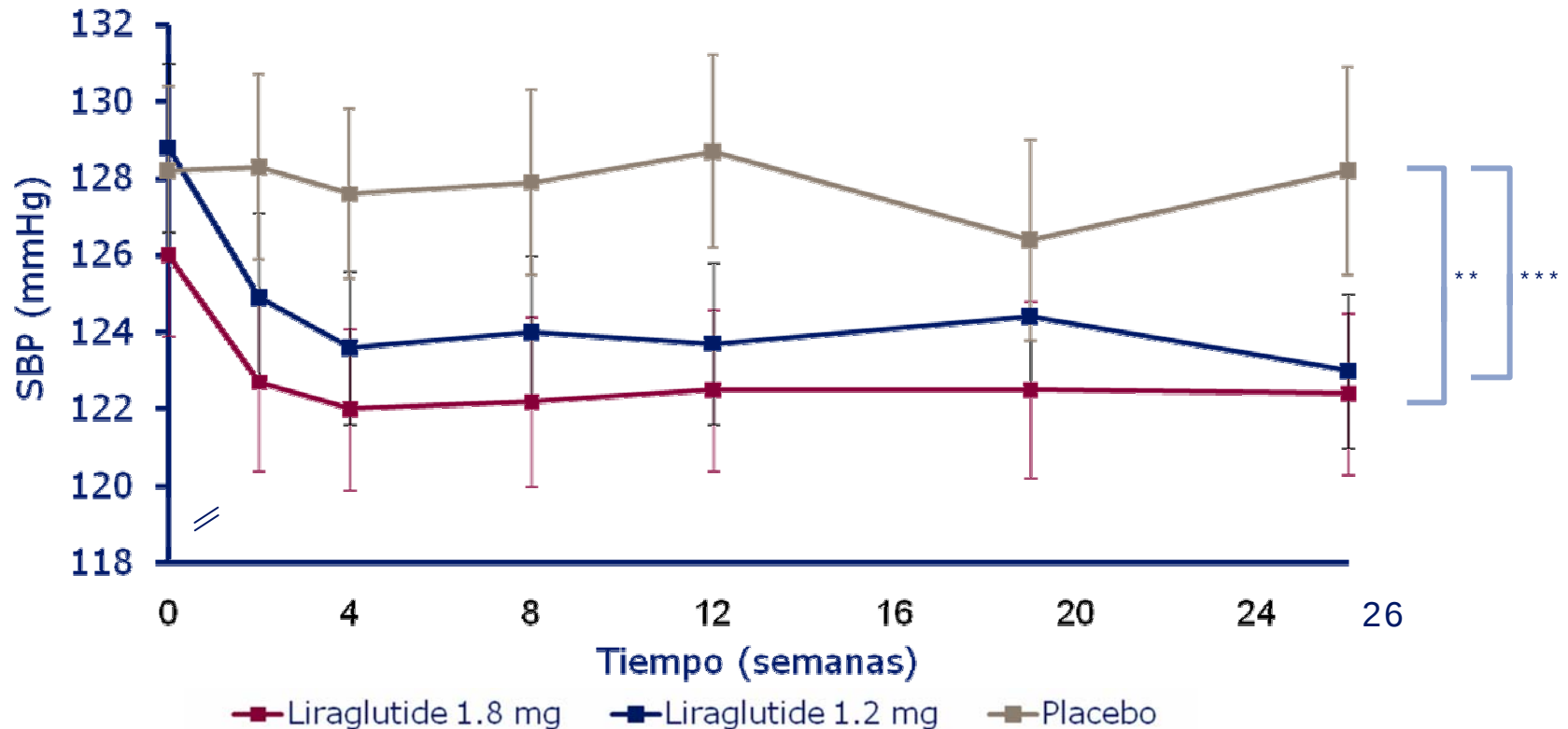
Marre et al. *Diabetic Medicine* 2009 (LEAD 1); Nauck et al, *Diabetes Care*, published online 10.23 37/dc08-1355 (LEAD 2); Garber et al, *The Lancet*, early online publication, 25 Sept 2008 (LEAD 3); Zinman et al. *Diabetes Care* 2009 (LEAD 4); Russell-Jones et al. *Diabetes* 2008;57(Suppl. 1):A159 (LEAD 5); Blonde et al. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl): A107 (LEAD 6).

EXENATIDE

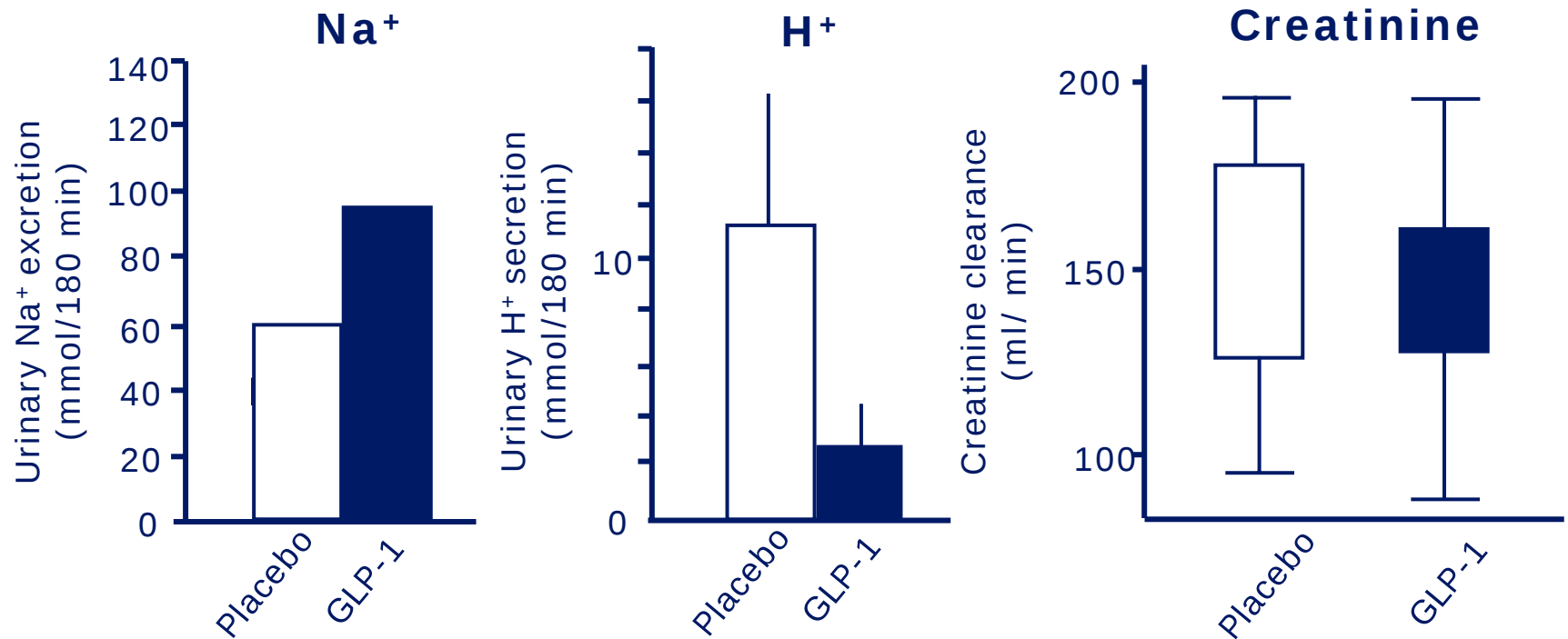
Presión arterial sistólica (mmHg)	$129,3 \pm 1,0$	$-3,5 \pm 1,2$	-2%	-5,9 a -1,0	0,0063
Presión arterial diastólica (mmHg)	$79,2 \pm 0,6$	$-3,3 \pm 0,8$	-4%	-4,9 a -1,7	$\leq 0,0001$

Utilizado en el tratamiento de la DT2, liraglutida reduce la presión sistólica antes de que se produzcan efectos importantes sobre el peso

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



GLP-1 enhances sodium excretion in obese men



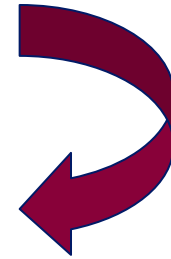
$p < 0.05$

EXENATIDA REDUCE F. DE RIESGO CARDIOVASCULAR

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

Factor de riesgo cardiovascular	Valor inicial (Media $\pm$ EEM)	Variación con respecto al valor inicial (Media $\pm$ EEM)	Media variación	Intervalo de confianza del 95%	valor de p
Triglicéridos (mg/dl)	225,1 $\pm$ 11,6	-44,4 $\pm$ 12,1	-12%	-68,3 a -20,5	0,0003
Colesterol total (mg/dl)	184,4 $\pm$ 3,0	-10,8 $\pm$ 3,1	-5%	-17,0 a -4,6	0,0007
cHDL (mg/dl)	38,6 $\pm$ 0,8	8,5 $\pm$ 0,6	+24%	7,2 a 9,7	<0,0001
cLDL (mg/dl)	113,7 $\pm$ 2,7	-11,8 $\pm$ 2,9	-6%	-17,5 a -6,1	<0,0001

EFEECTO PROTECTOR



CÉLULA BETA

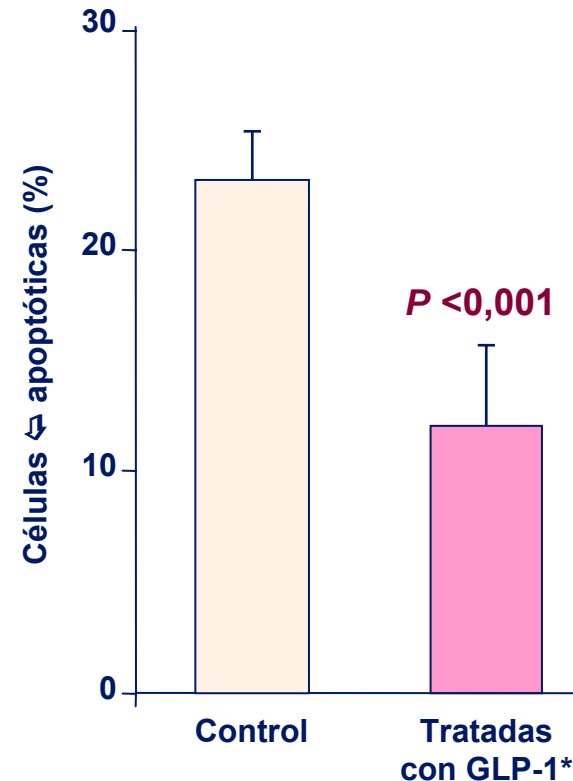
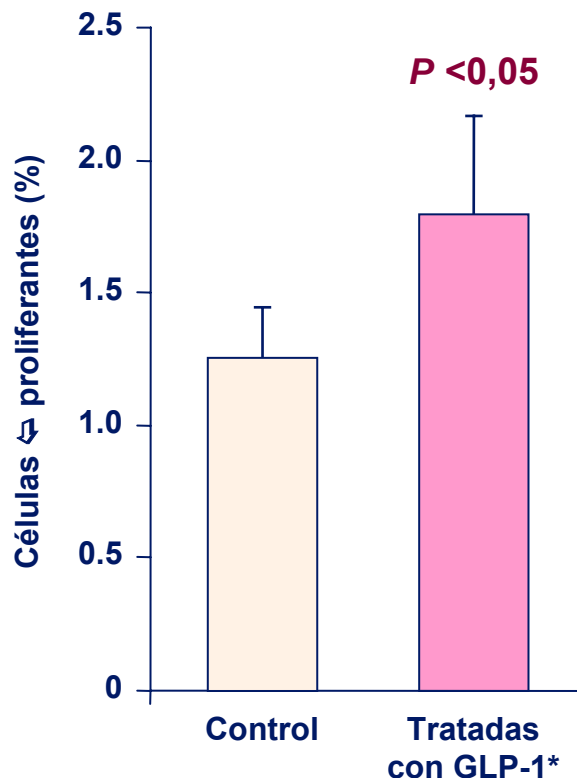
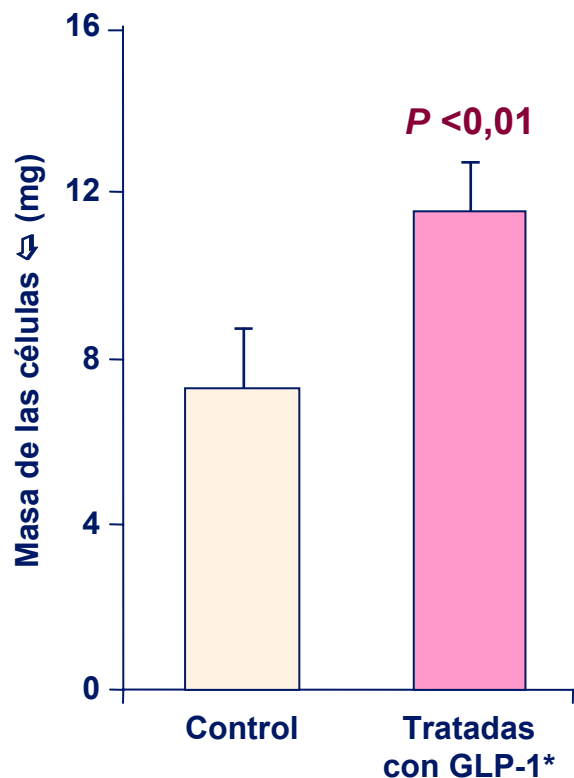
El GLP-1 mejora la masa de las células ⇐ en ratas de Zucker

N=16

Masa de las células ⇐

Proliferación de células ⇐

Apoptosis de células ⇐



GLP-1=péptido-1 similar al glucagón

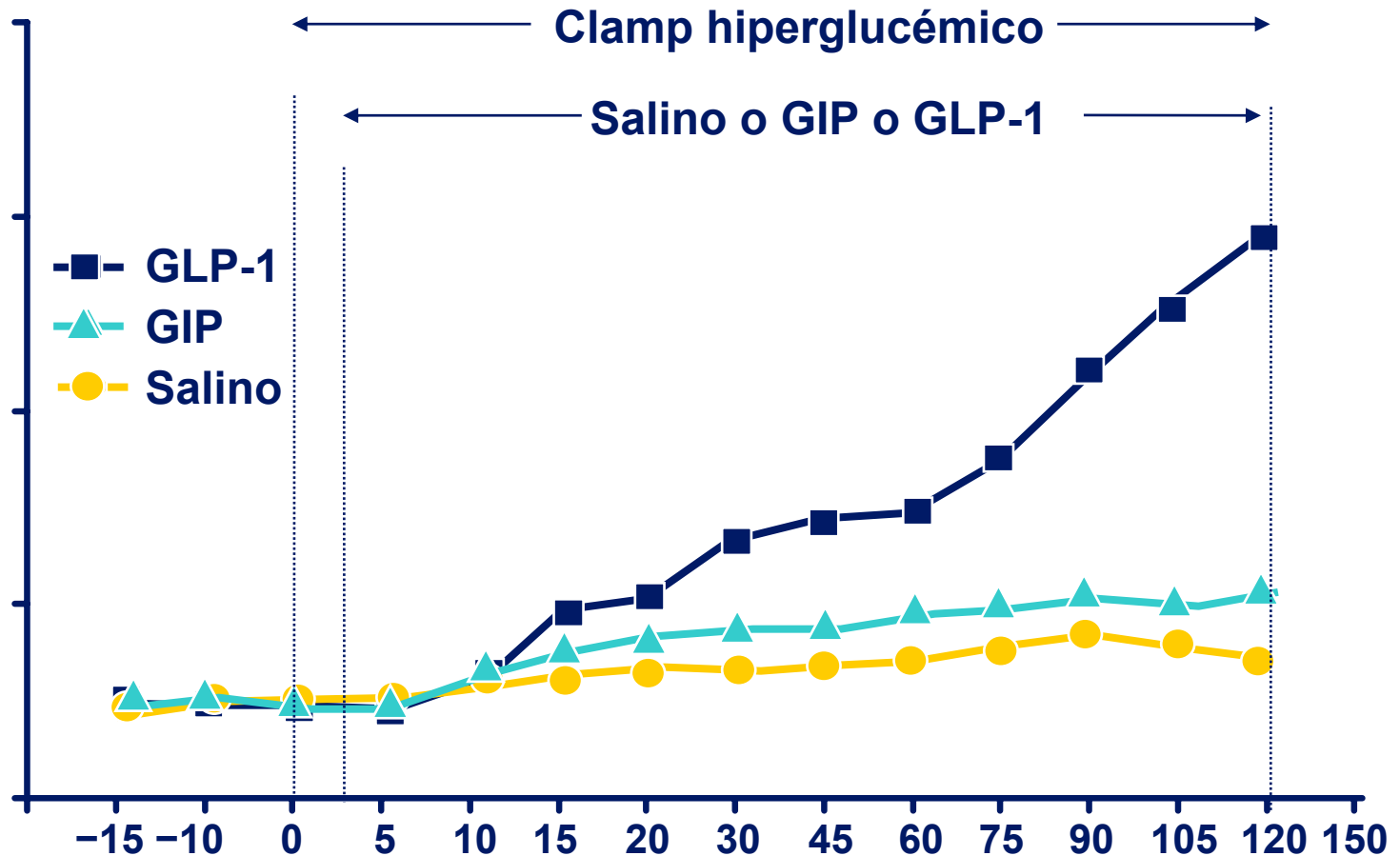
*Infusión de GLP-1 a 30 pmol/kg/min durante 2 días.

Adaptado de Farilla L, et al. *Endocrinology*. 2002; 143: 4397–4408.

Futuro incretín-miméticos

- **¿Será este efecto el que justifique su empleo en las fases iniciales de la diabetes tipo 2 ?**
- **En diabetes tipo 1 su uso precoz puede preservar la masa celular beta y prolongar los períodos de remisión**

Los efectos insulíntrópicos diferentes del GLP-1 y GIP en los pacientes de DMT2



Conclusiones

- EFICACES
- SEGUROS
- PIERDE PESO
- BUEN PERFIL CARDIOVASCULAR
- POTENCIAL DE PRESERVACION DE LA CELULA BETA