

XXIX CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

A CORUÑA, 19-22 DE NOVIEMBRE DE 2008

MESA REDONDA: "NOVEDADES EN DIABETES"

ACTUALIZACIÓN DEL ANÁLOGO HUMANO DE GLP-1

Dr. Enrique González Sarmiento
Servicio de Medicina interna
Hospital Clínico Universitario. Valladolid

Grandes desafíos de la diabetes tipo 2

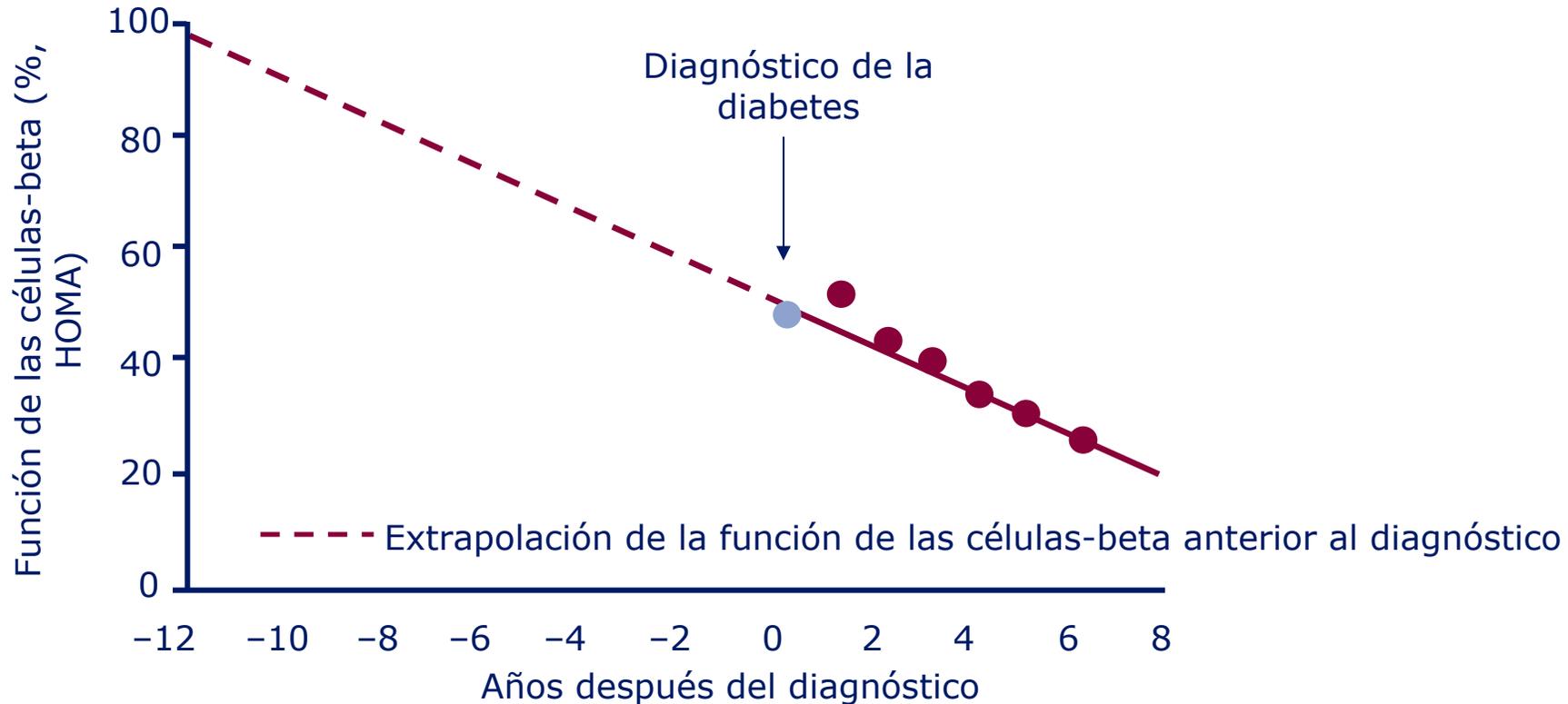
1. La diabetes es una enfermedad progresiva, caracterizada por:
 - Descenso de la función de las células-beta
 - Deterioro del control glucémico
 - Aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular
2. Los tratamientos para controlar la diabetes que se recomiendan en actualidad tienen sus inconvenientes como:
 - Hipoglucemia
 - Ganancia de peso
 - Tratamientos mediante regímenes complejos (múltiples dosificaciones a lo largo del día, y necesidad de autocontrol de la glucosa en sangre)

Grandes desafíos de la diabetes tipo 2: resultado final



el 43% de los enfermos
no
consiguen sus objetivos glucémicos
($\text{HbA}_{1c} < 7\%$)

Descenso progresivo de la función de la célula-beta



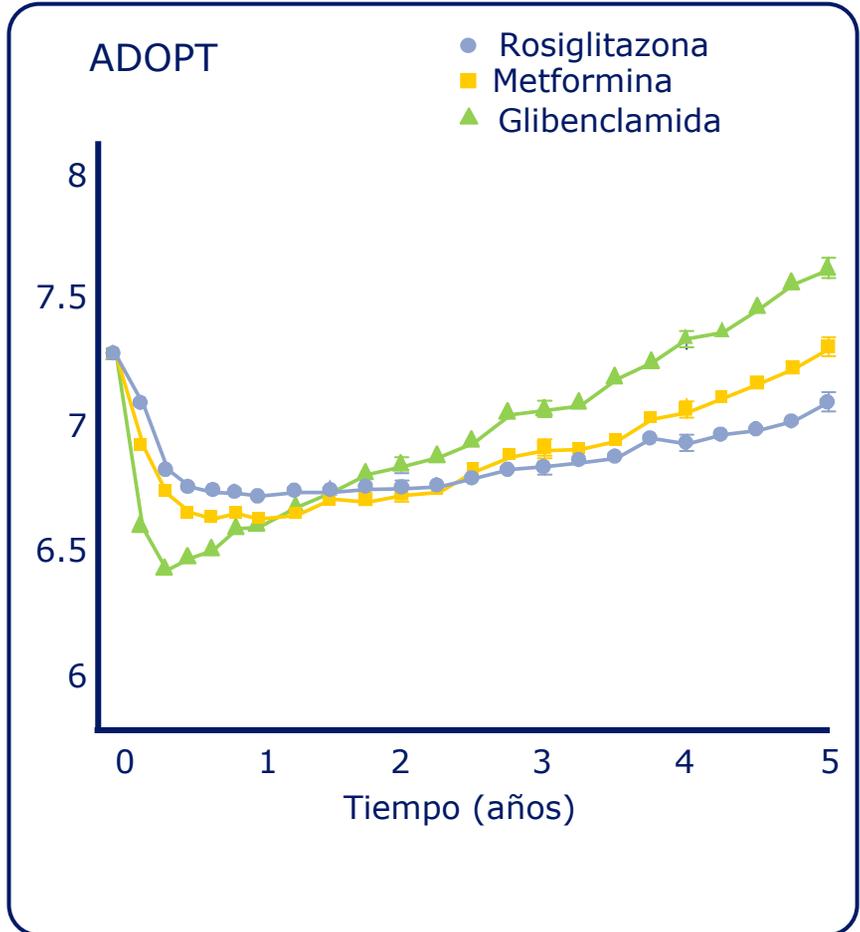
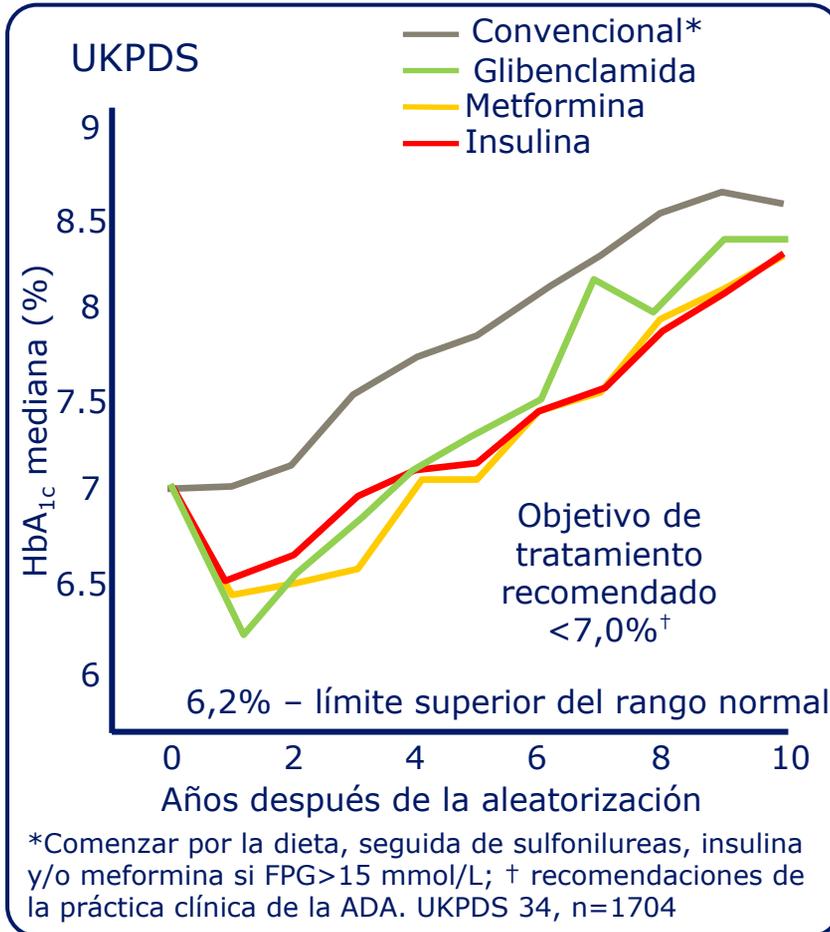
HOMA: evaluación del modelo homeostático

Lebovitz. *Diabetes Reviews* 1999;7:139-53 (los datos han sido extraídos de la población del estudio

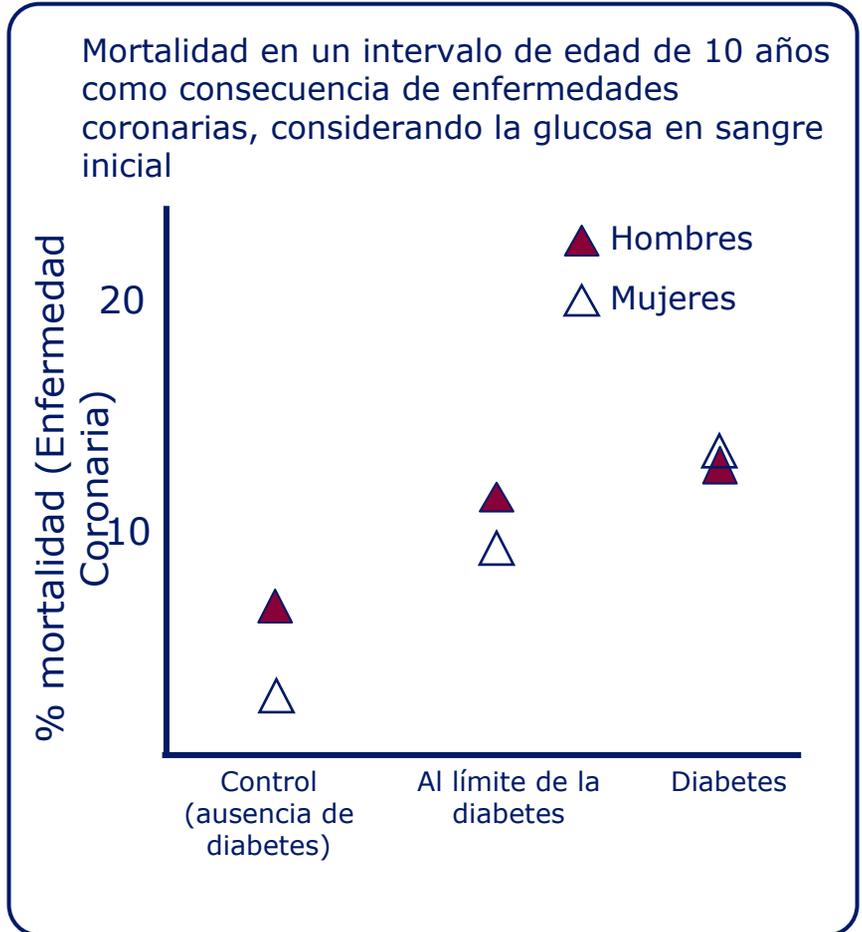
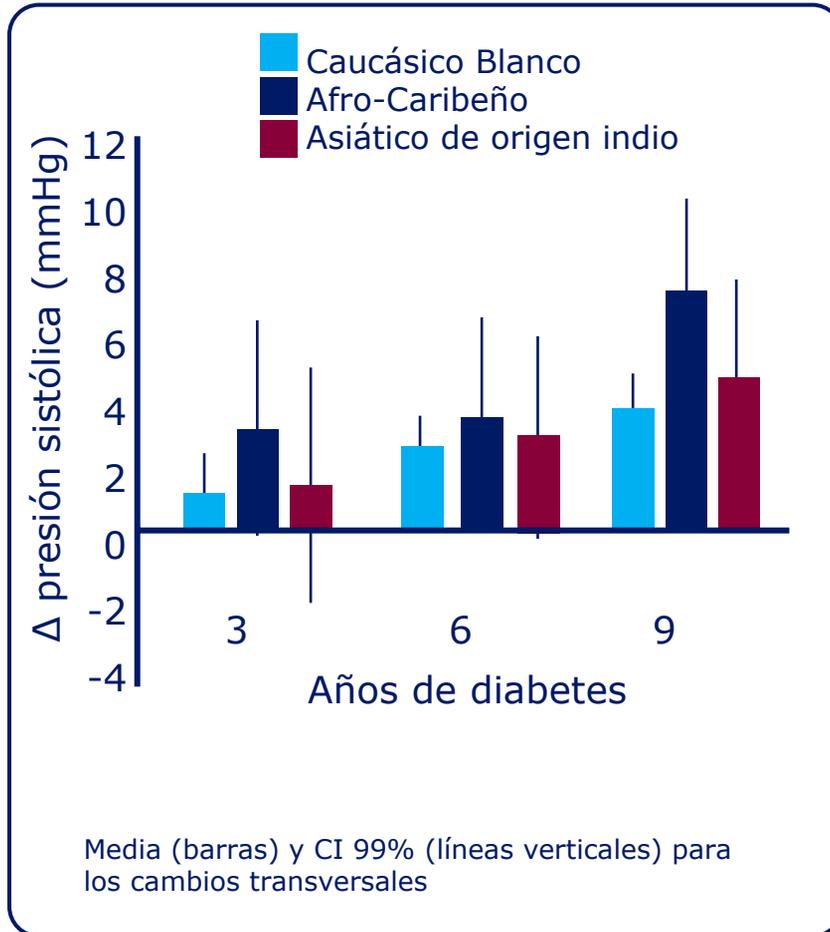
UKPDS: UKPDS 16.

Diabetes 1995;44:1249-58)

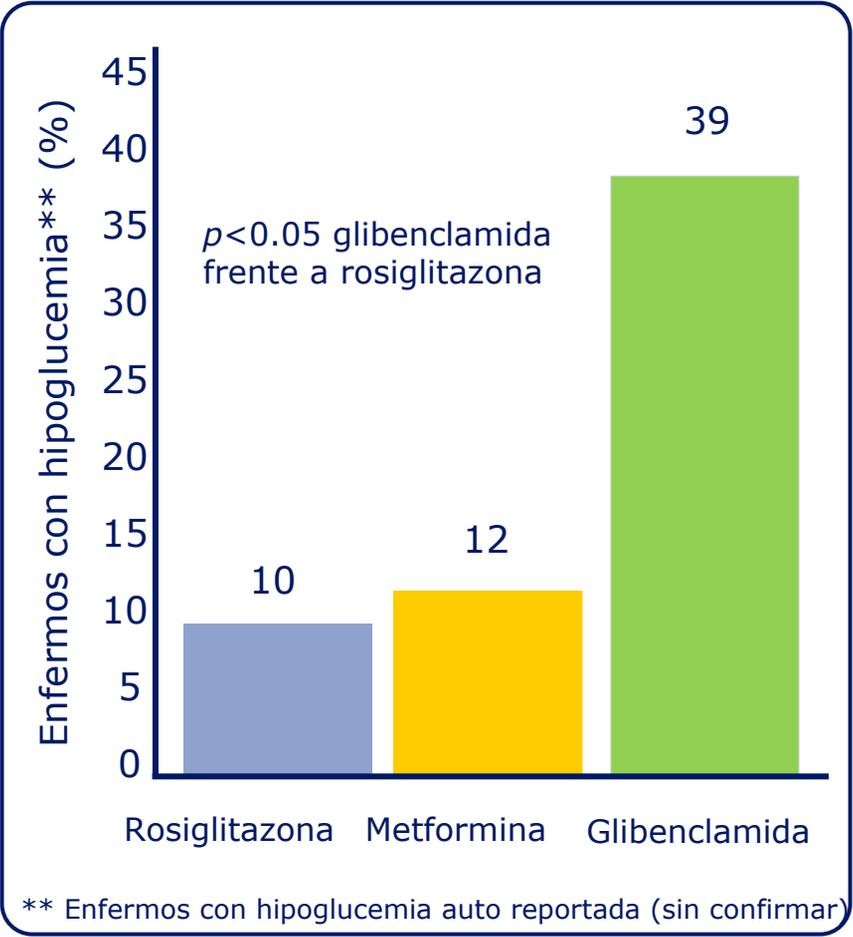
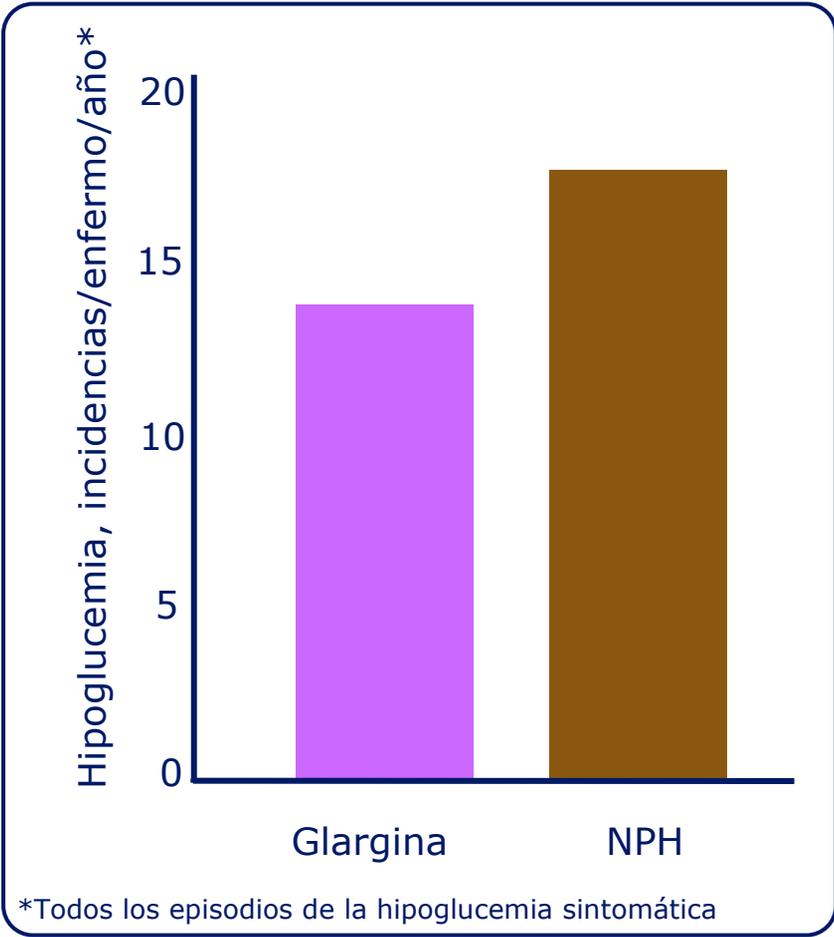
Deterioro del control glucémico a lo largo del tiempo



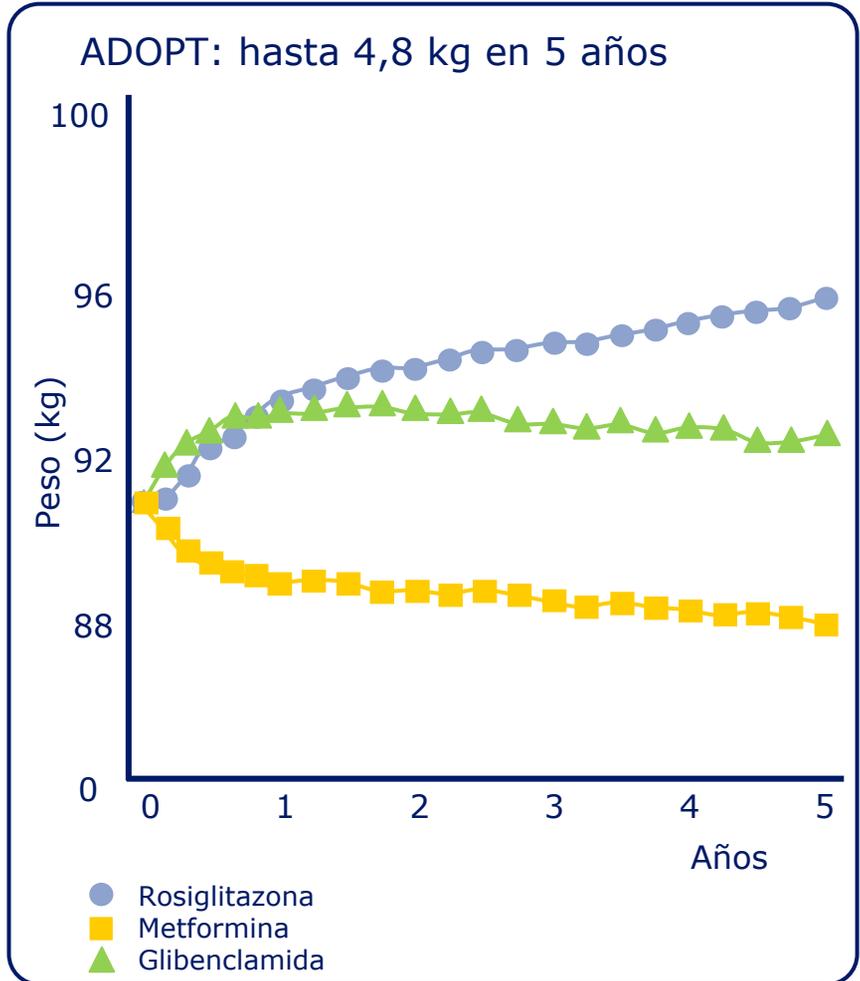
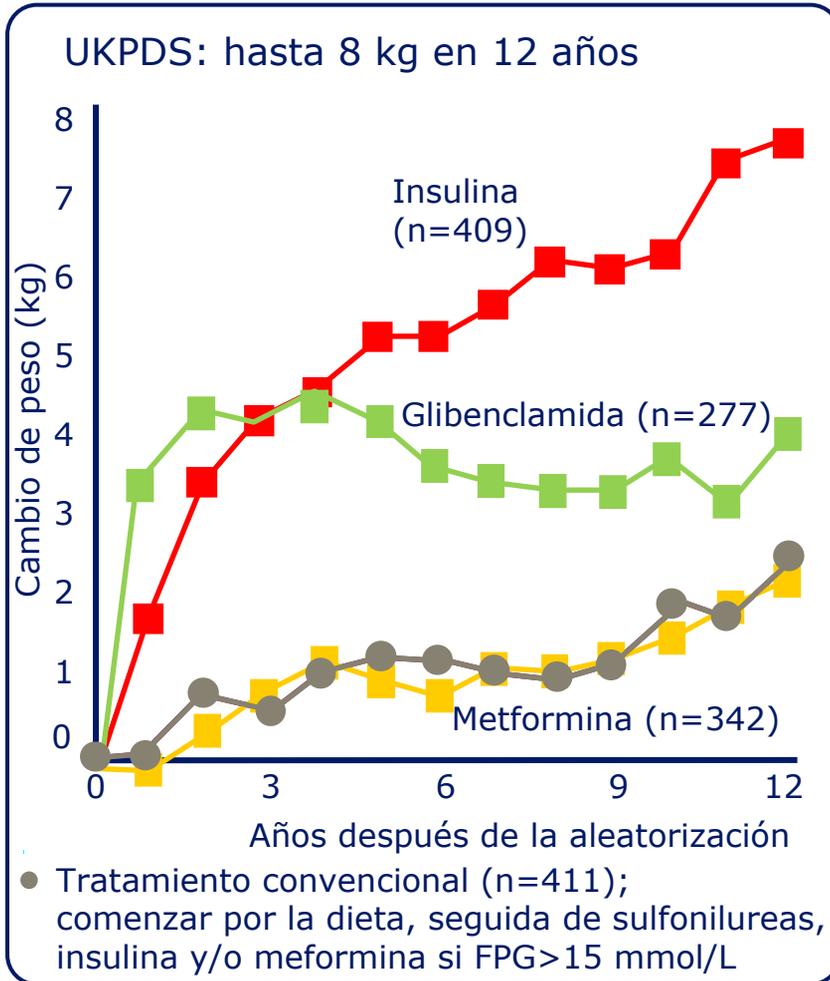
Incremento de la presión sistólica y de la mortalidad por enfermedades cardíacas



Los tratamientos actuales incrementan el riesgo de hipoglucemia



La mayoría de las terapias producen un aumento de peso a lo largo del tiempo



Necesidades no cubiertas de la diabetes tipo 2

Con el progreso de la diabetes de tipo 2:

La función de las células-beta se deteriora

La HbA_{1c}, la FPG y la PPG se elevan

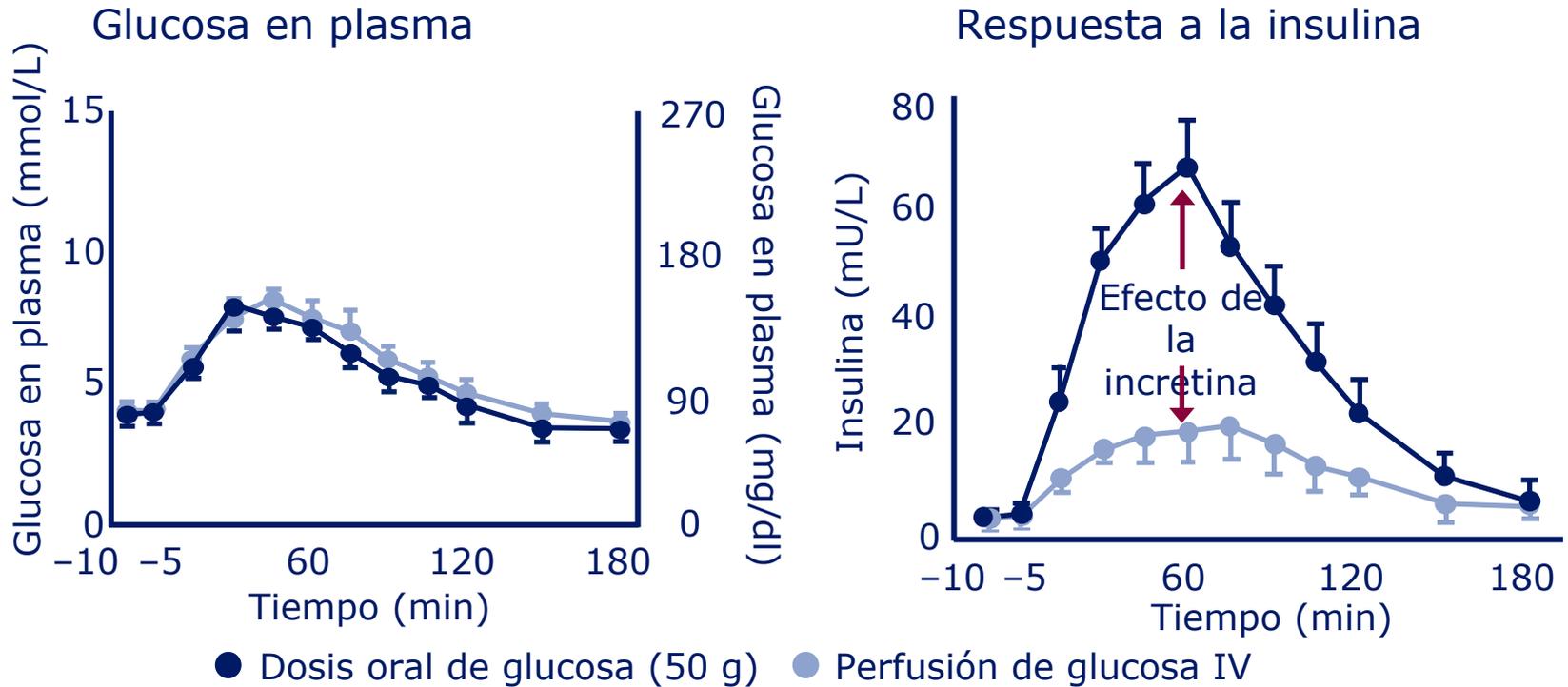
Las terapias actuales se asocian con la ganancia de peso y/o la hipoglucemia

La presión sistólica aumenta



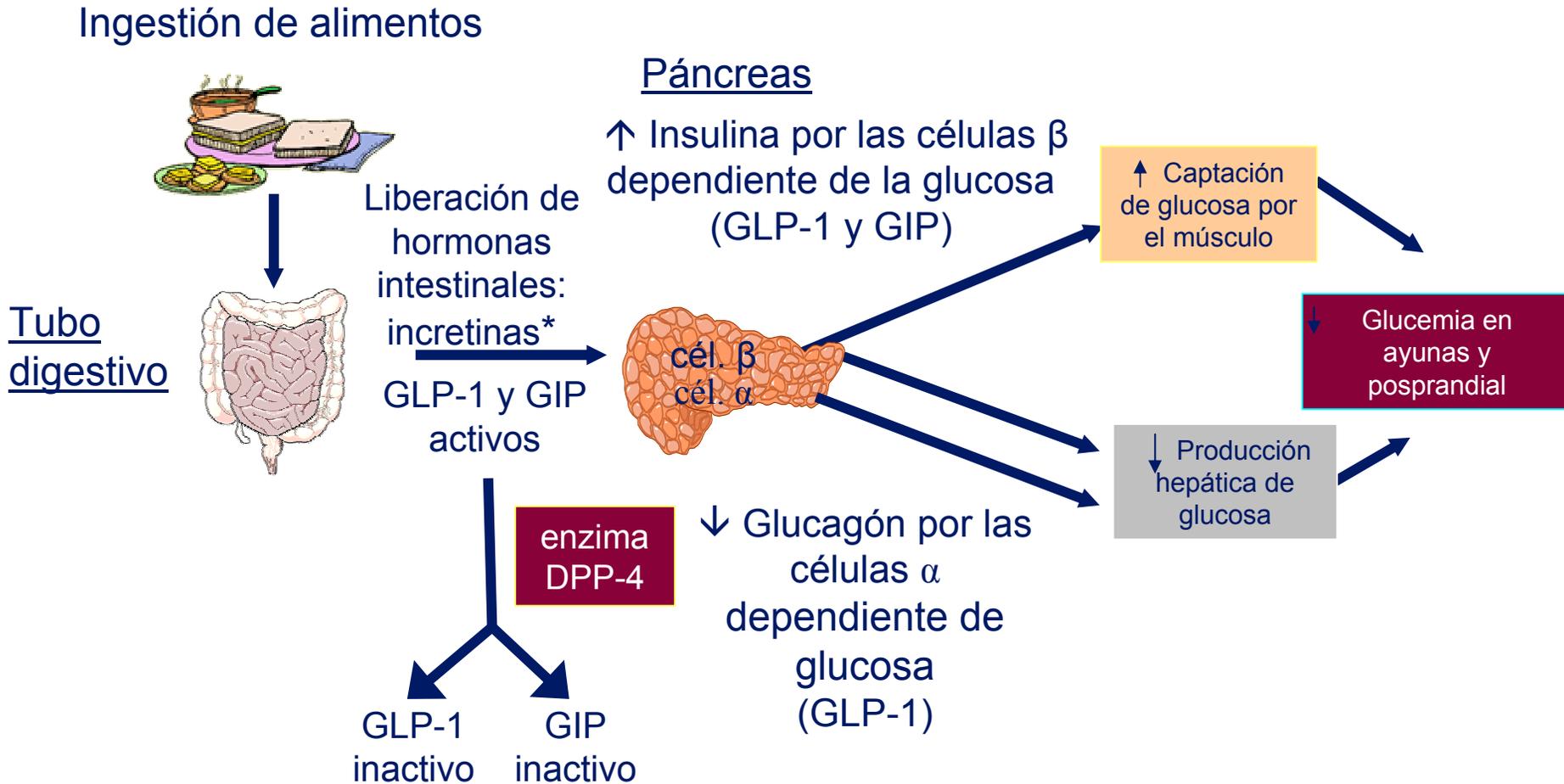
¿Existe una solución?

Las incretinas desempeñan un papel crucial en una respuesta normal de la insulina



- La respuesta a la insulina es mayor después de la toma de glucosa oral que de glucosa IV, a pesar de que la concentración de glucosa en plasma sea similar

Función de las incretinas en la homeostasis de la glucosa



*Las incretinas también se liberan todo el día en niveles basales

Efectos probados de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP

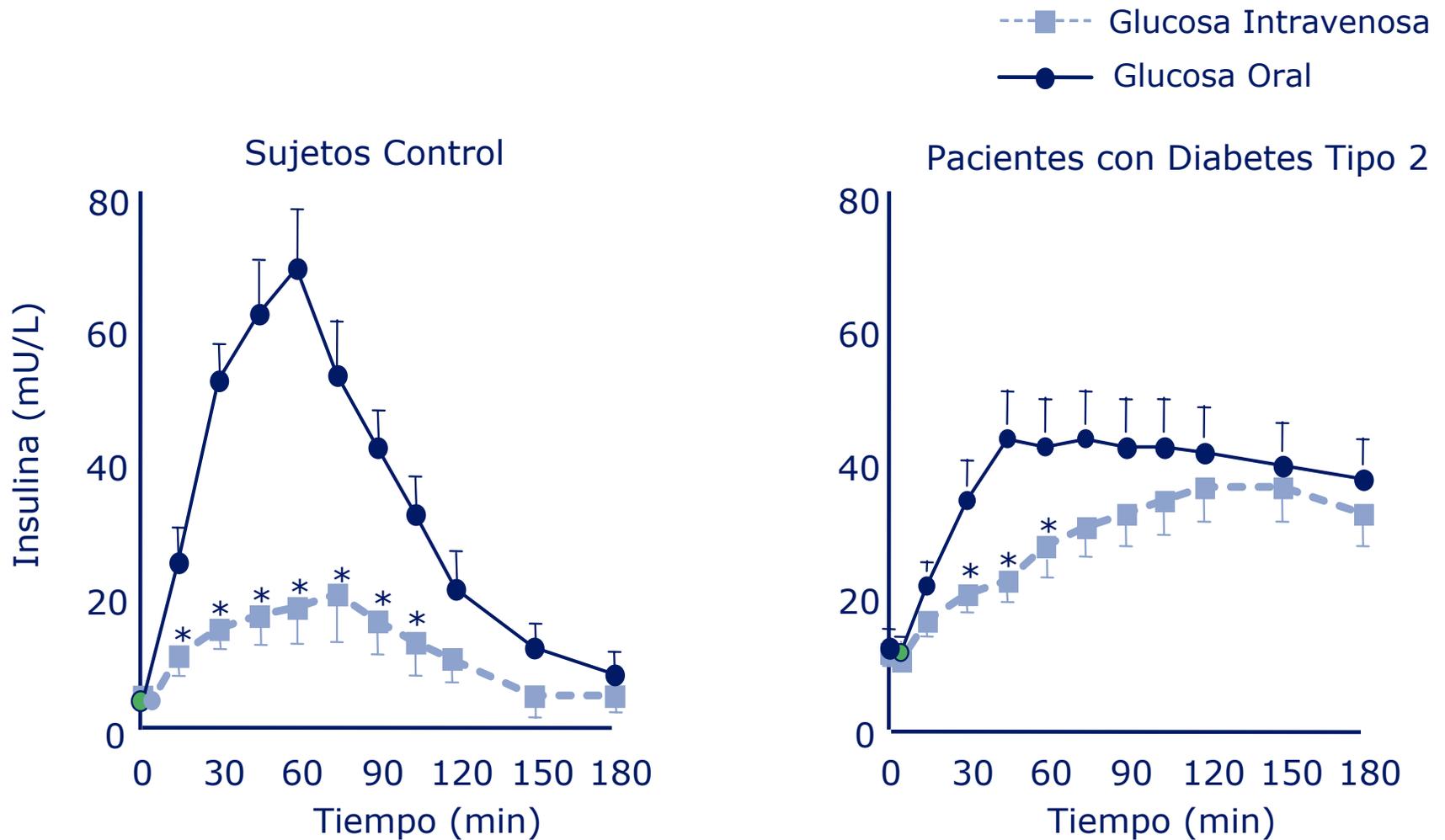
GLP-1

- Lo liberan las células L en el íleon y el colon
- Estimula la respuesta insulínica de las células β de manera dependiente de la glucosa
- Inhibe la secreción de glucagón por las células α de manera dependiente de la glucosa
- Inhibe el vaciamiento gástrico
- Reduce la ingestión de alimentos y el peso corporal
- Efecto sobre el recambio de células β en modelos preclínicos

GIP

- Lo liberan las células K en el duodeno
- Estimula la respuesta insulínica de las células β de manera dependiente de la glucosa
- No parece inhibir la secreción de glucagón por las células α
- Tiene efectos mínimos sobre el vaciamiento gástrico
- Carece de efectos significativos sobre la saciedad y el peso corporal
- Efecto sobre el recambio de células β en modelos preclínicos

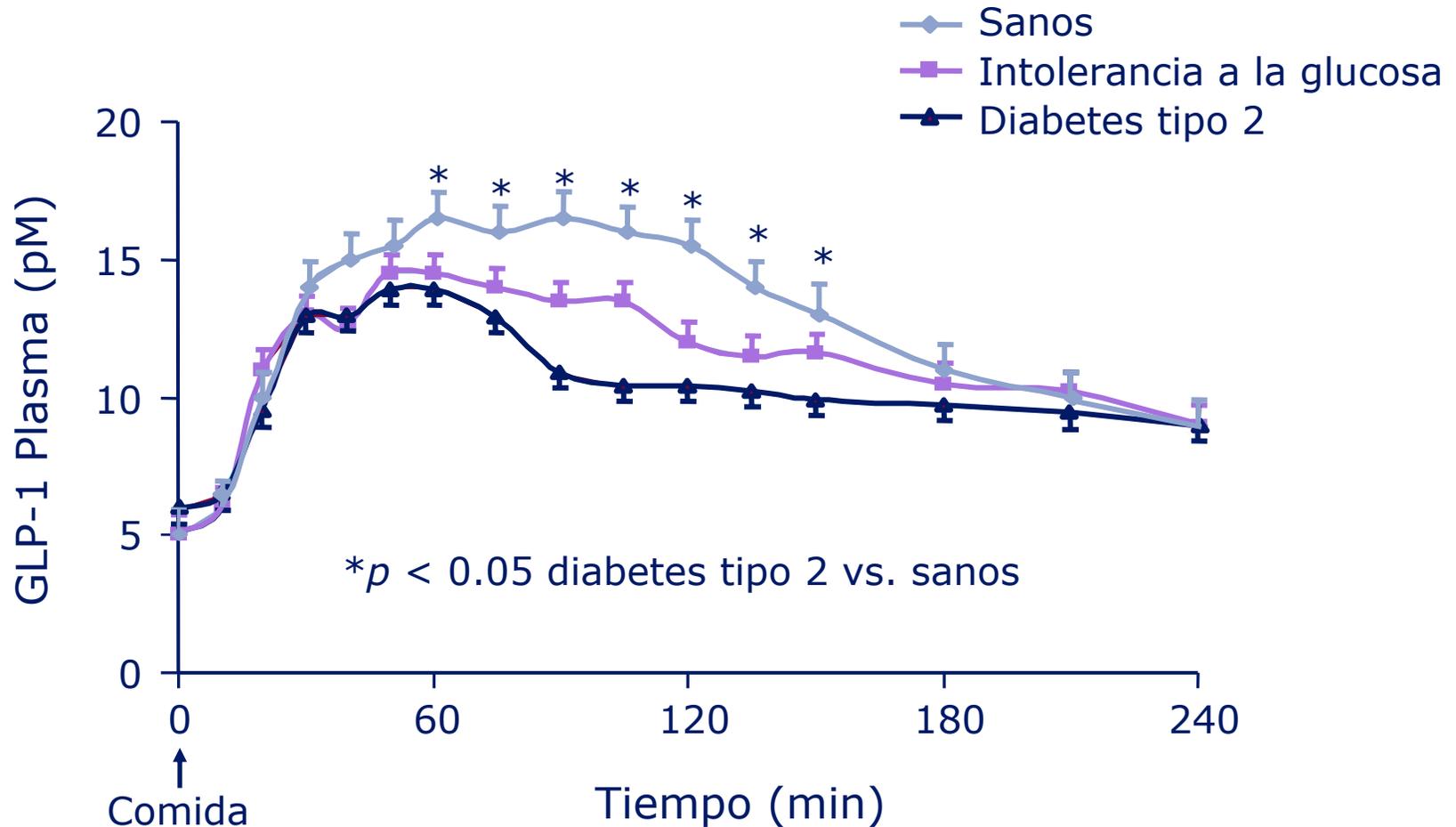
El efecto incretina está reducido en pacientes con diabetes tipo 2



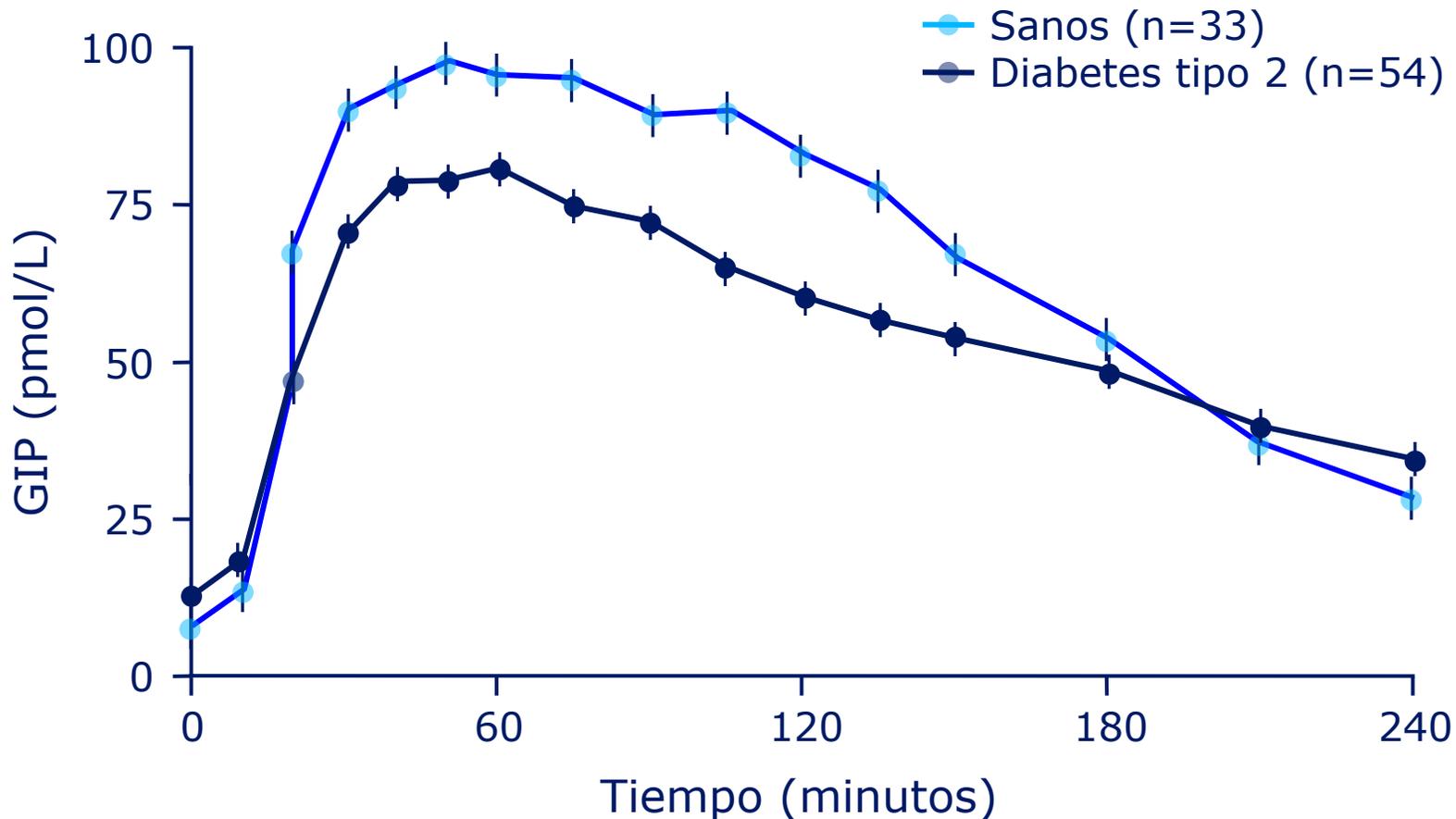
* $p \leq 0,05$ comparado con el valor respectivo después de una carga oral.

Nauck MA, et al. *Diabetologia*. 1986;29:46-52. Reimpresa con permiso de Springer-Verlag © 1986.

Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen afectada la secreción de GLP-1



Los niveles de GIP en la diabetes tipo 2 fueron normales al ajustar el sexo y el IMC



Inicio de comida en tiempo 0 y final de comida a los 10–15 minutos.

p=NS al corregir el IMC y el sexo

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

TNG: Tolerancia Normal a la Glucosa

Resumen de los ensayos: niveles y acciones del GLP-1 y el GIP en la DM tipo 2

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Niveles de incretinas

Acciones de las incretinas

GLP-1

↓ (p<0,05 frente a TNG)

Intactas

GIP

Intactos

↓ (p=0,047 frente a TNG)

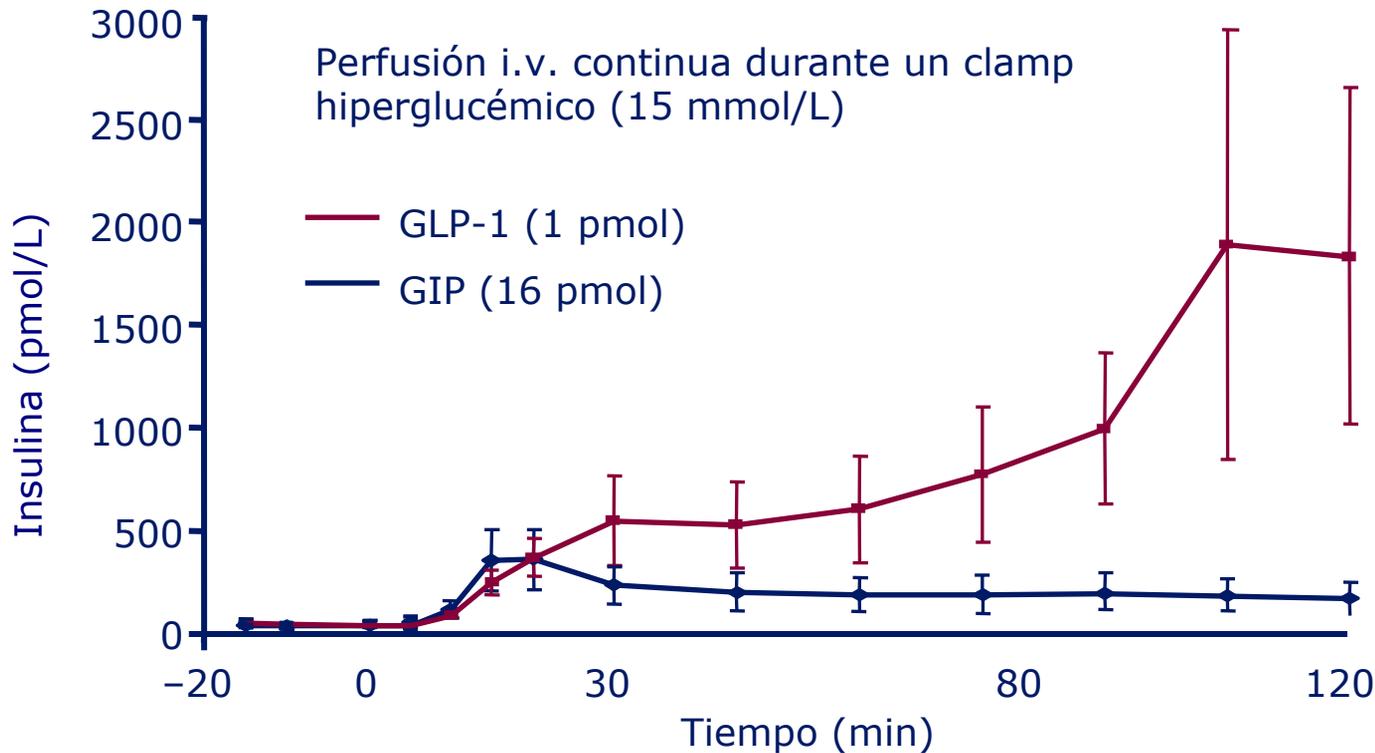
*Al corregirse el sexo y el IMC

Toft-Nielsen M-B et al *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717–3723; Nauck MA et al *J Clin Invest* 1993;91:301–307.

TNG: Tolerancia Normal a la Glucosa

En la diabetes tipo 2, la perfusión de GLP-1 incrementa notablemente la secreción de insulina

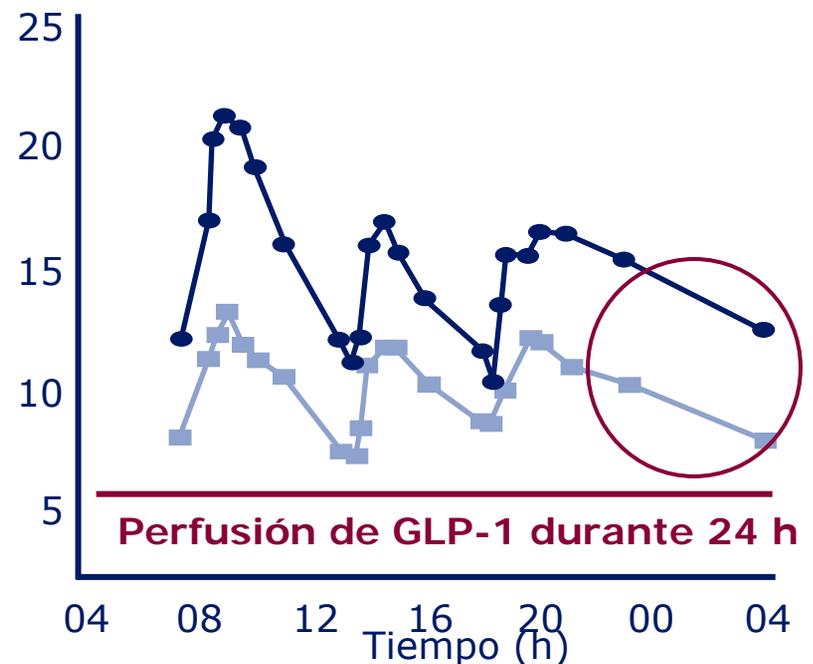
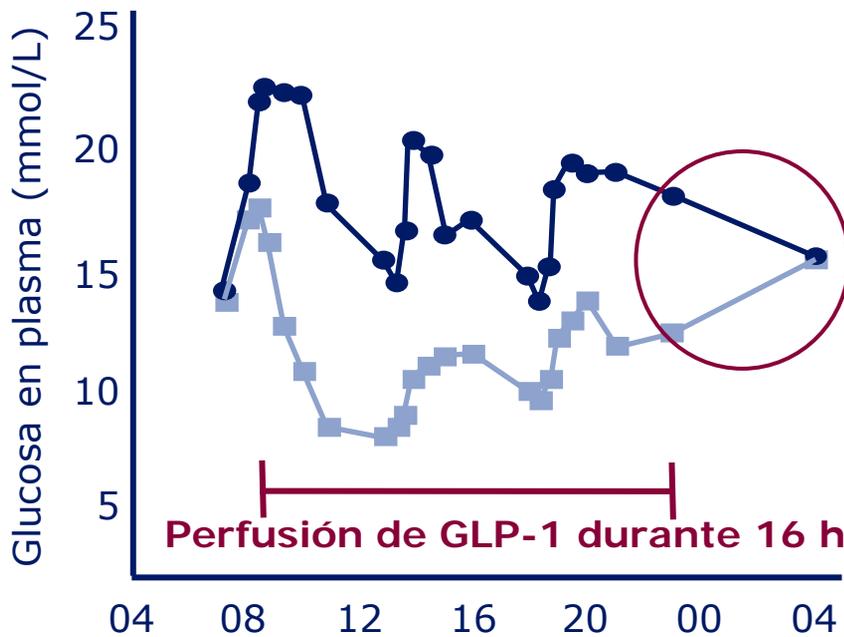
GLP-1 (pero no GIP) incrementa *tanto* la secreción inicial como la secreción tardía de insulina



Los datos son media±SEM.

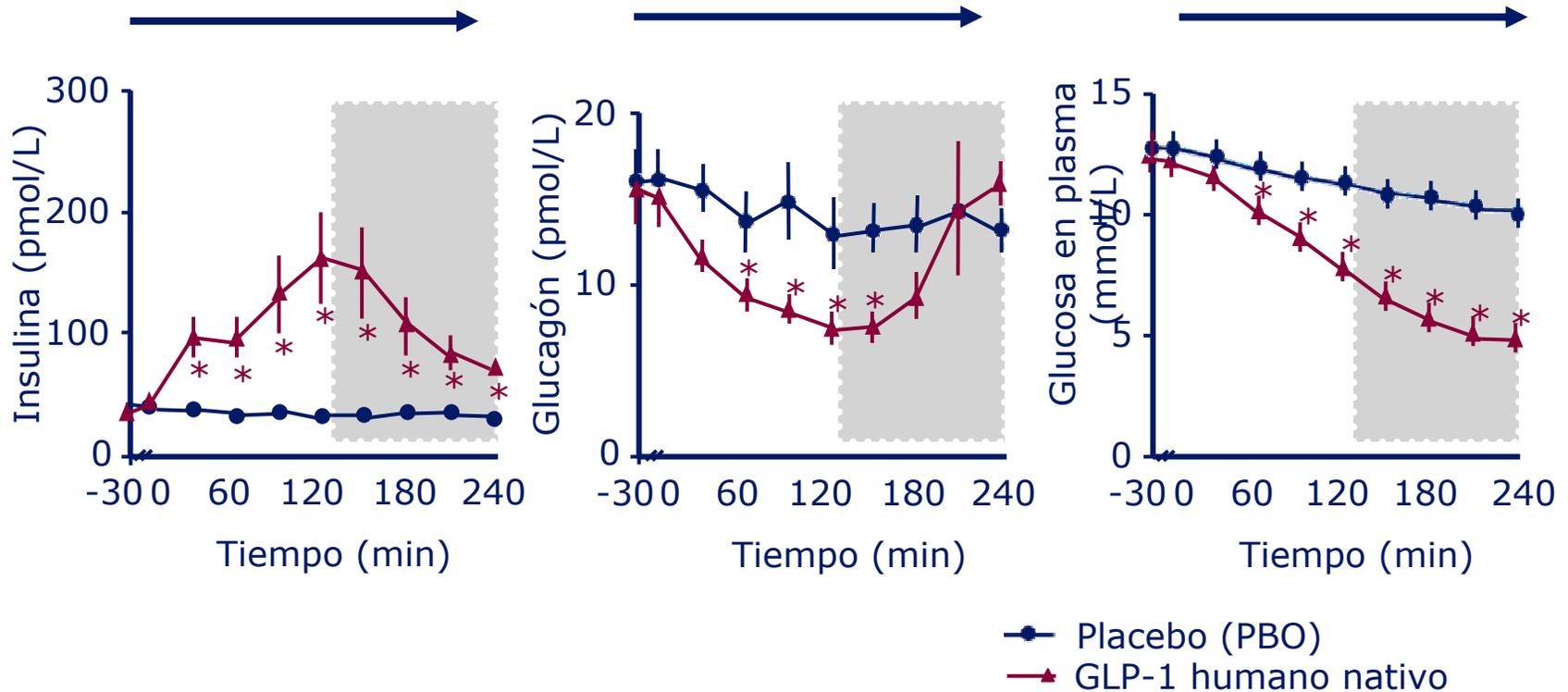
Vilsbøll *et al.* *Diabetologia* 2002;45:1111-9

Se requiere la perfusión continua de GLP-1 para un control de 24 horas de glucosa



Perfiles de glucosa en la sangre: ● Antes del tratamiento con GLP-1 nativo humano
■ Después de 7 días de tratamiento GLP-1 nativo humano

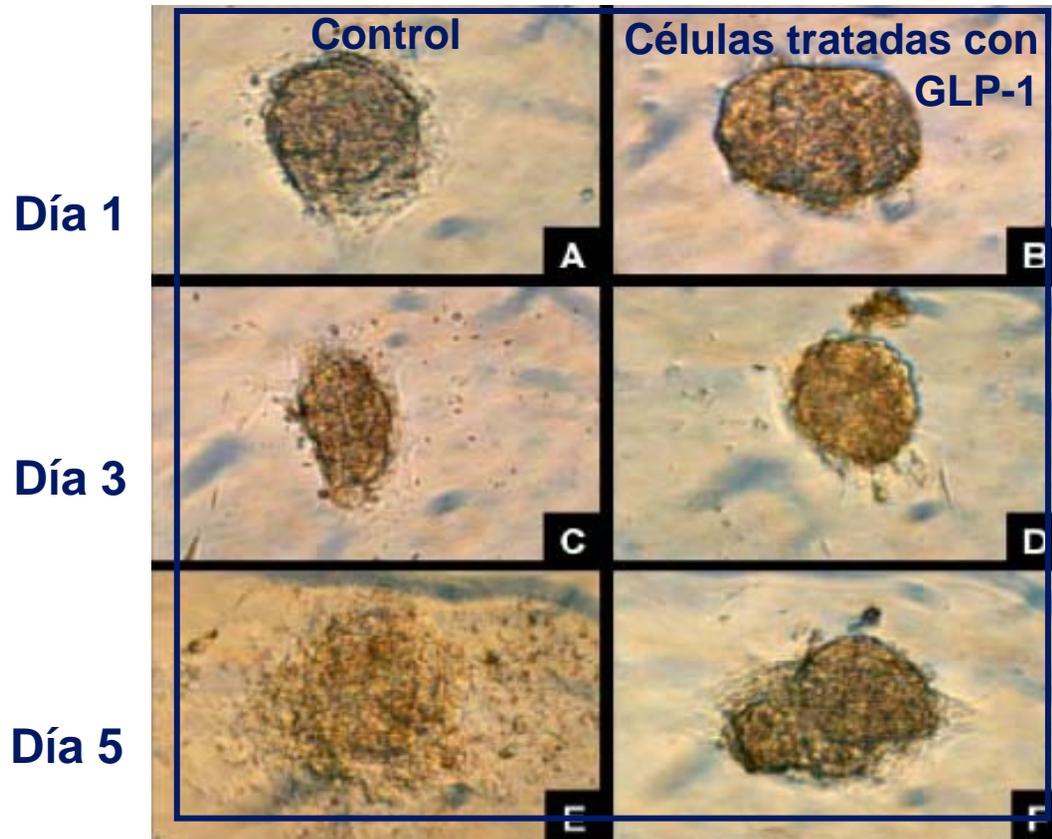
El GLP-1 incrementa la insulina, y reduce el glucagón; descendiendo los niveles de glucemia (este efecto remite al alcanzar niveles de glucosa normales)



Media (SE); n=10; * $p < 0.05$.

Nauck et al. *Diabetologia* 1993;36:741-4

El GLP-1 preservó la morfología de las células de los islotes humanos *in vitro*



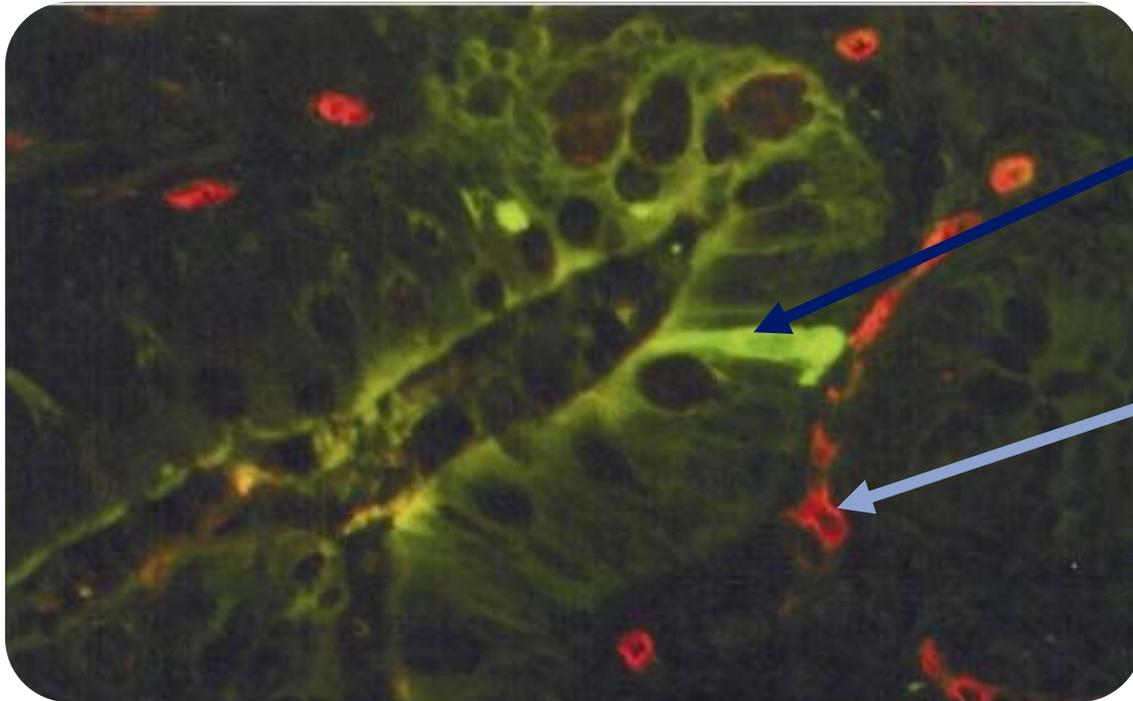
Los islotes tratados con GLP-1 en cultivo pudieron mantener su integridad durante más tiempo.

Efectos del GLP-1 sobre las células beta

- Agudo
 - Estimula la secreción de insulina glucosa dependiente
- Subagudo*
 - Estimula la transcripción de proinsulina y la biosíntesis de insulina
- Crónico*
 - Estimula la proliferación y neogénesis de las células beta desde las células precursoras ductales y disminuye la apoptosis
 - Incrementa la expresión de Glut-2 y GK

**In vitro* o en roedores

El GLP-1 nativo es rápidamente degradado por la enzima DPP-IV



Human ileum,
GLP-1 producing
L-cells

Capillaries,
DPP-IV (Di-Peptidyl
Peptidase-IV)

Double immunohistochemical staining for DPP-IV (red) and GLP-1 (green) in the human ileum

El potencial terapéutico de GLP-1 está limitado por su rápida inactivación

Rápida inactivación (DPP-IV),
Vida media de eliminación corta
(~1-2 min)

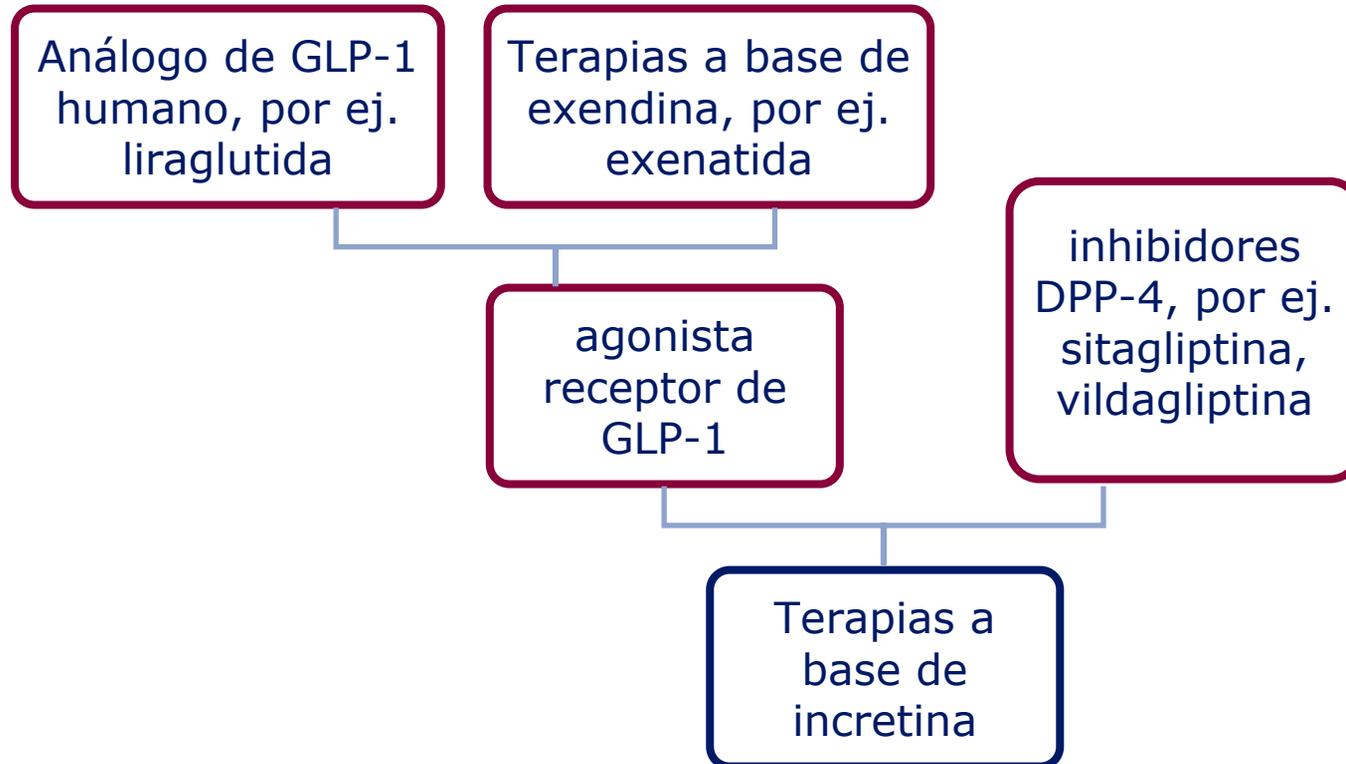


El GLP-1 debe administrarse en forma
continua (infusión)



Inadecuado para tratar una
enfermedad crónica como la diabetes
tipo 2

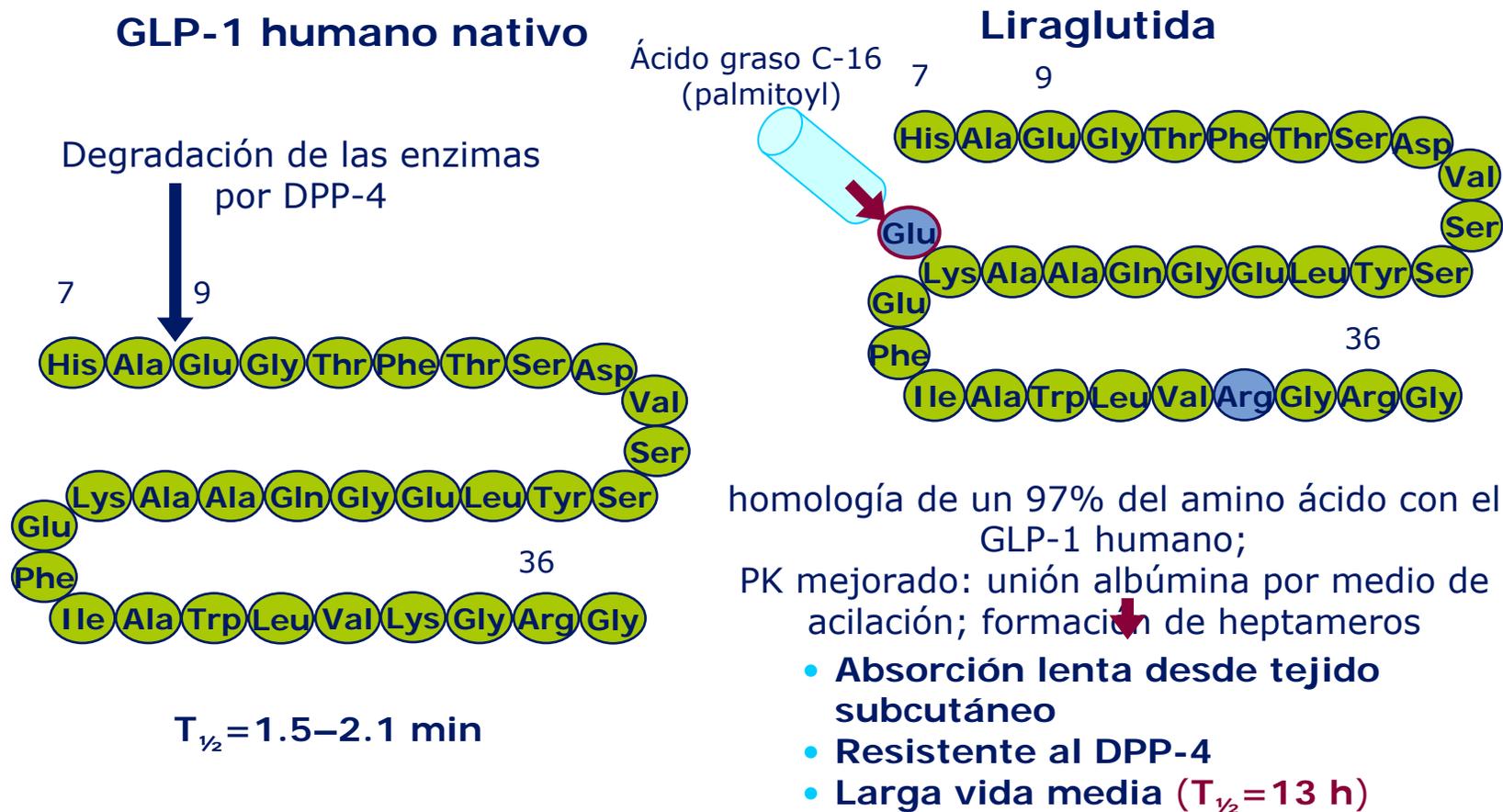
Familia de terapias a base de incretina



Estrategias actuales para mejorar el potencial terapéutico del GLP-1

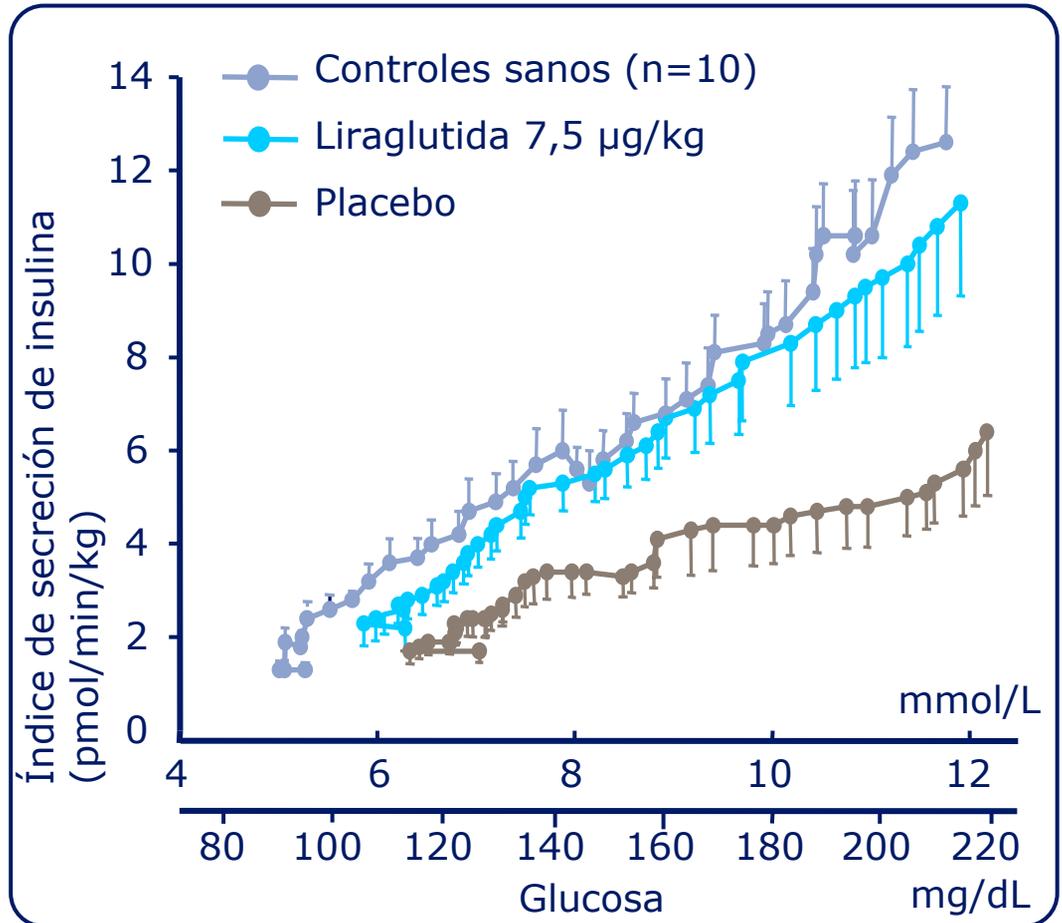
- Agentes que imitan las acciones del GLP-1 (incretin-miméticos)
 - Derivados de GLP-1 resistentes a la DPP-IV
 - Liraglutide
 - Péptidos novedosos que imitan algunas de las acciones glucorreguladoras de GLP-1
 - Exenatida
- Agentes que prolongan la actividad del GLP-1 endógeno
 - Inhibidores de la DPP-IV

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



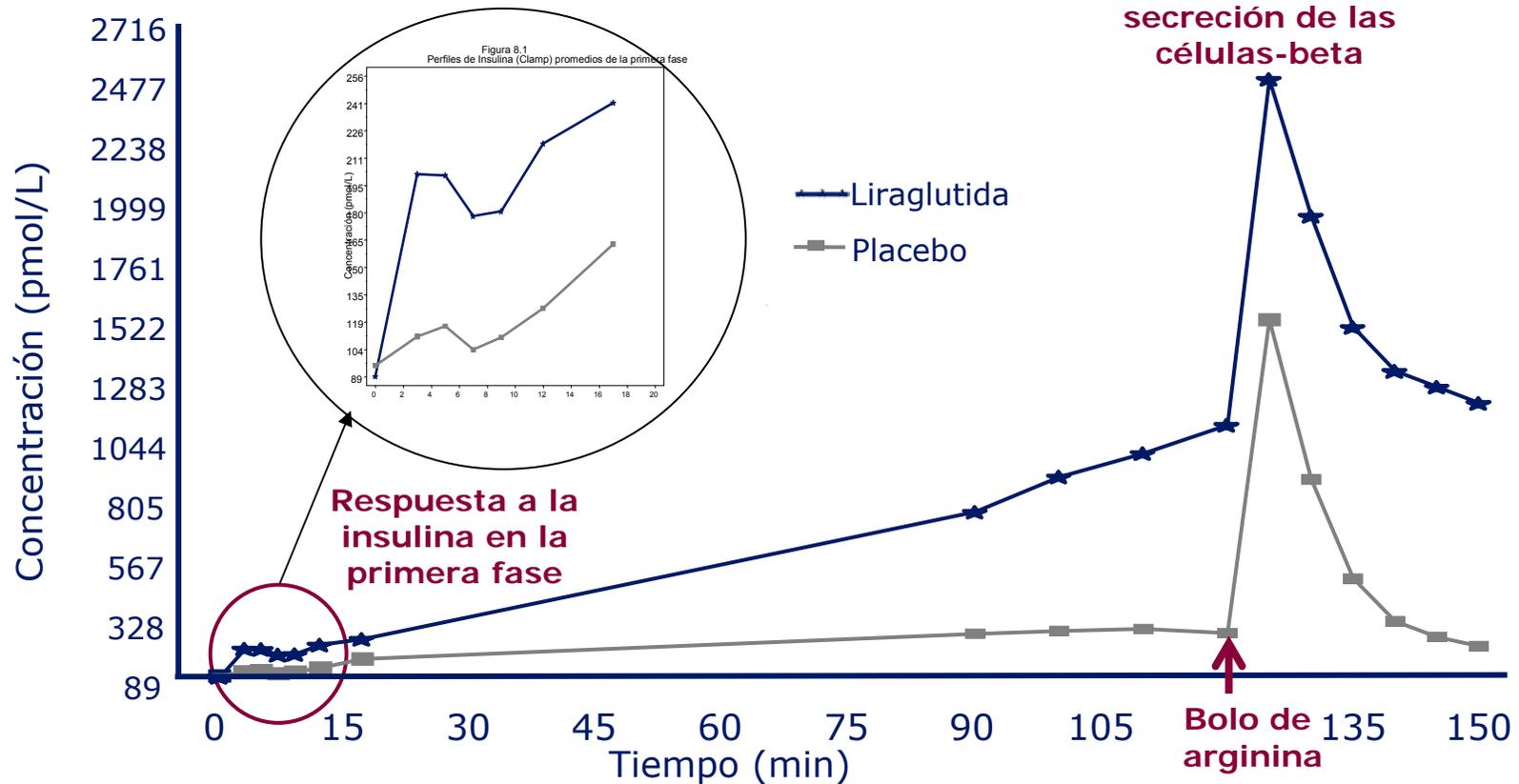
Una sola dosis de liraglutida es capaz de restaurar la sensibilidad a la glucosa de las células-beta

- Los enfermos con diabetes tipo 2 han recibido una sola inyección de liraglutida o de placebo 9 h antes de la prueba
- Se midió la secreción de insulina
- La capacidad de respuesta de las células-beta ante una glucemia elevada ha sido restaurada al nivel de los voluntarios sanos por el liraglutida



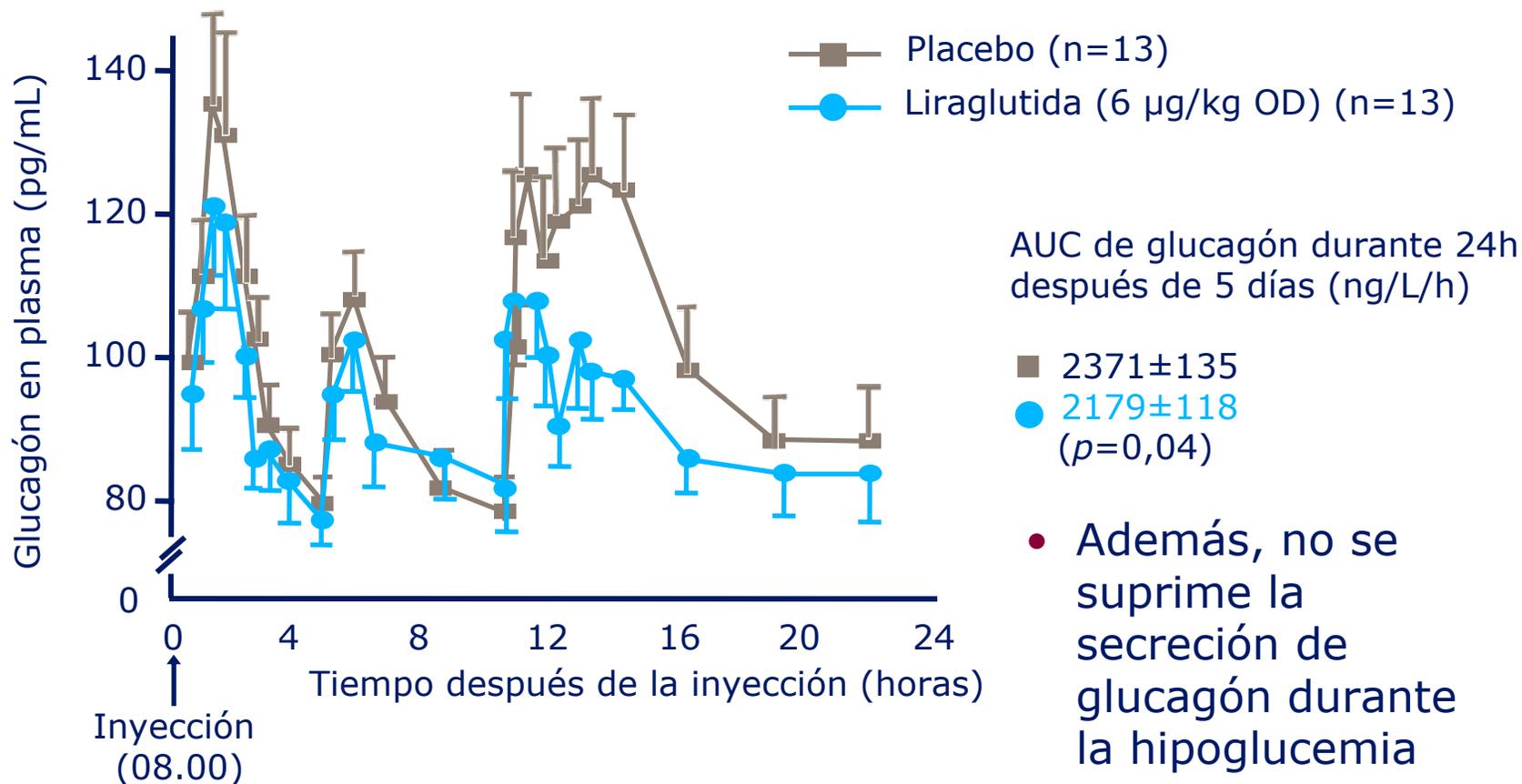
Liraglutida mejora la secreción de insulina en la primera fase y la capacidad máxima de secreción de insulina de las células-beta

Perfiles de clamp promedio para la insulina



Según la medición de la respuesta a la insulina en la primera fase y la capacidad máxima de secreción de las células-beta. Perfiles promedios de insulina durante los bolos de glucosa (insertos), clamp hiperglucémico y prueba de estimulación de la arginina.

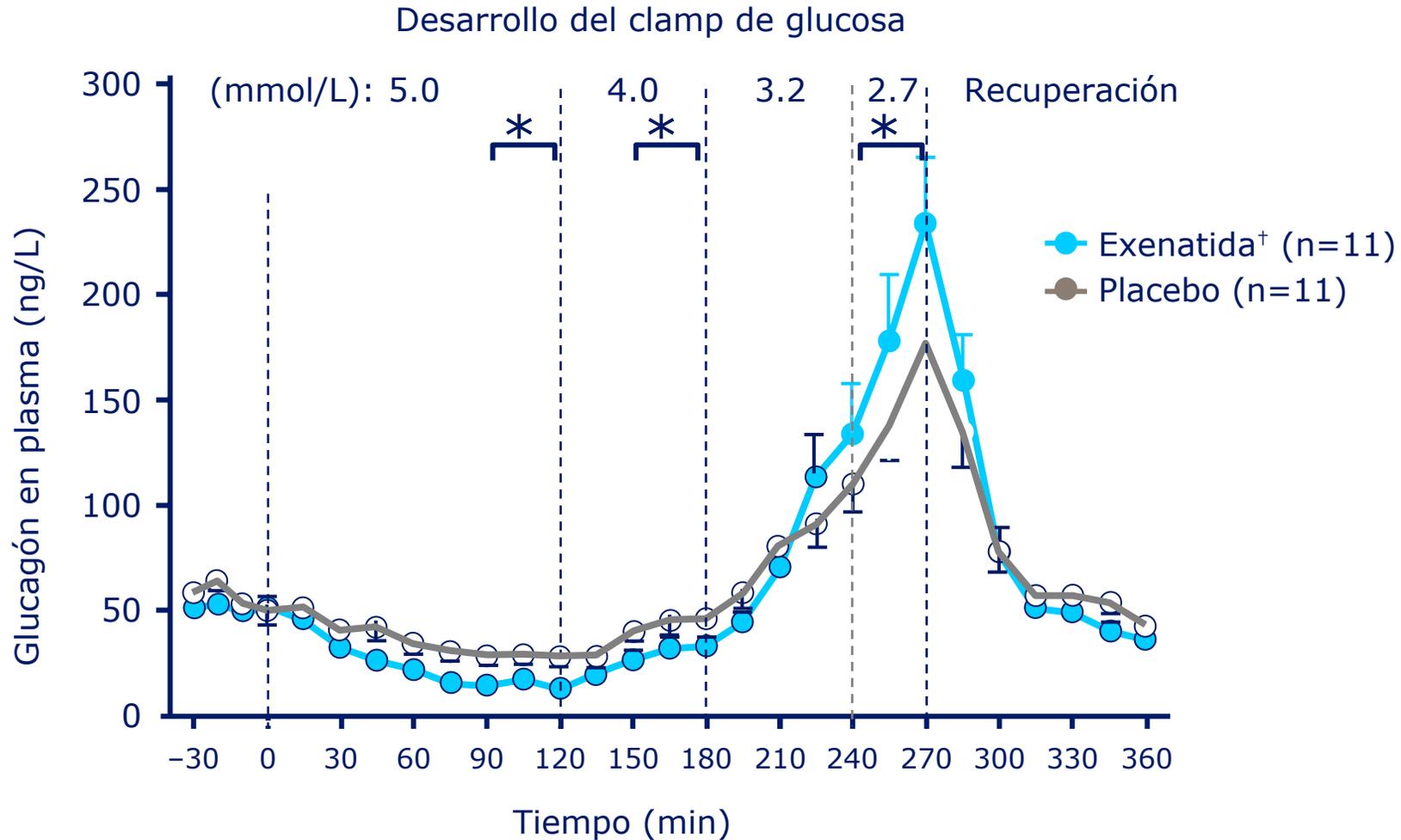
Efecto sobre las células alfa: liraglutida suprime la secreción de glucagón



Los datos son un media±SEM.

Dejn et al. *Diabetes* 2004;53:1187-94

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



GLP-1=péptido-1 similar al glucagón

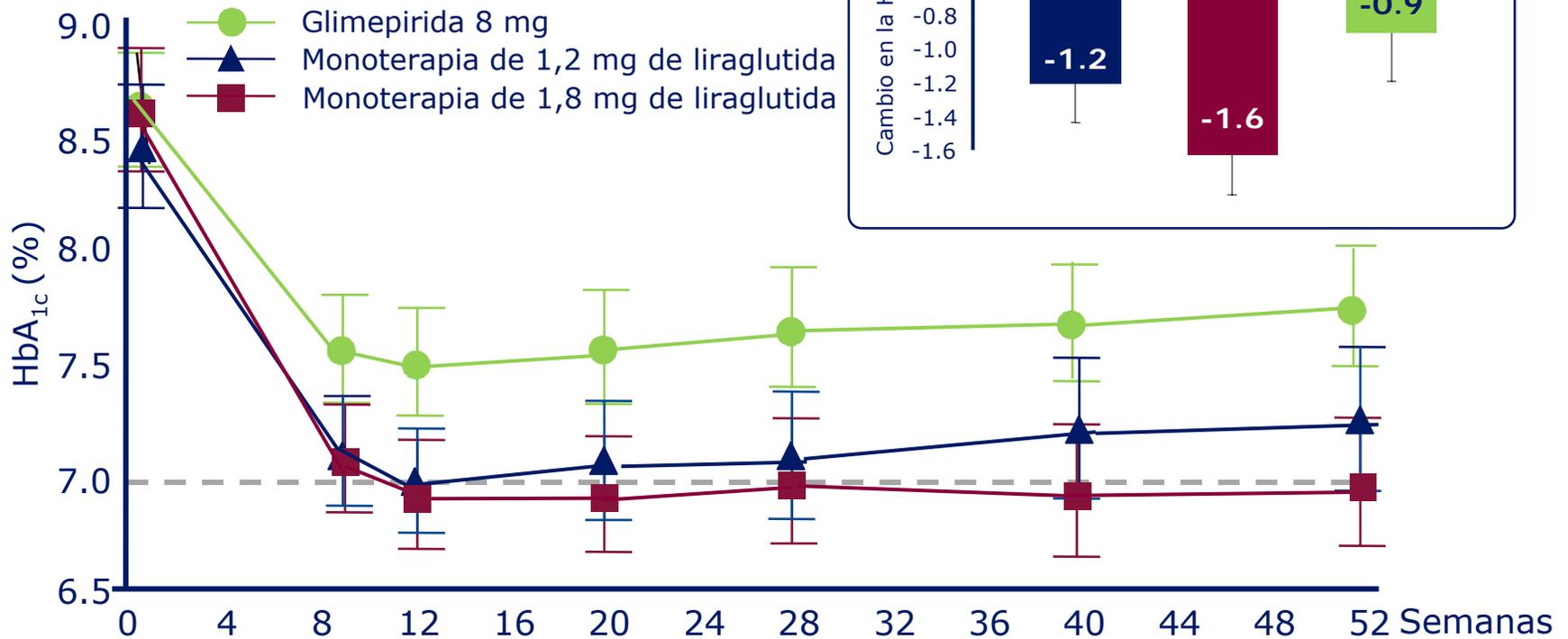
* $P < 0,05$

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

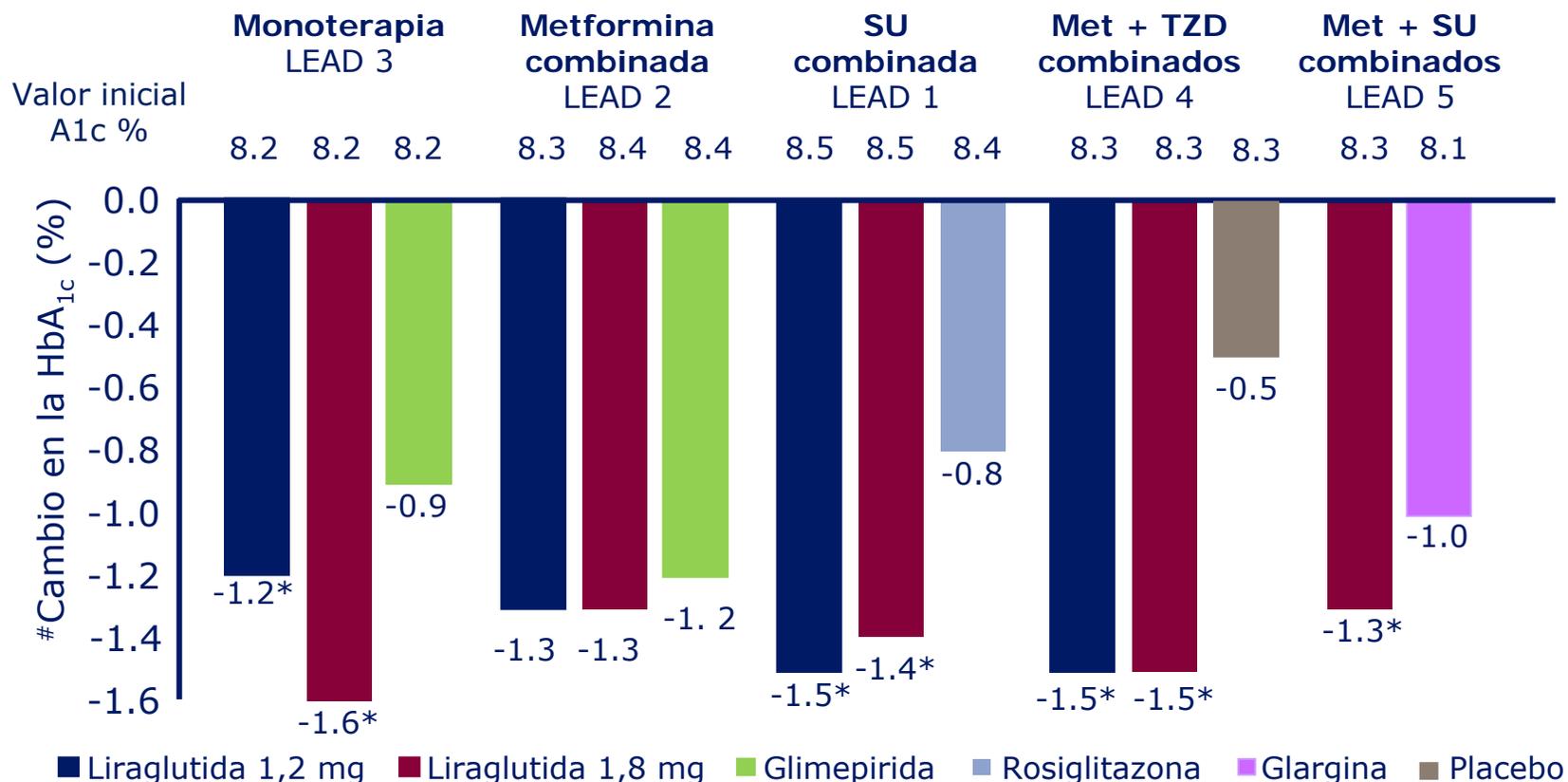
Adaptado de Degn KB, et al. *Diabetes*. 2004; 54: 2397-2403.

HbA_{1c} sostenida <7,0% durante 52 semanas con liraglutida en monoterapia

LEAD 3, pacientes tratados previamente con dieta y ejercicio



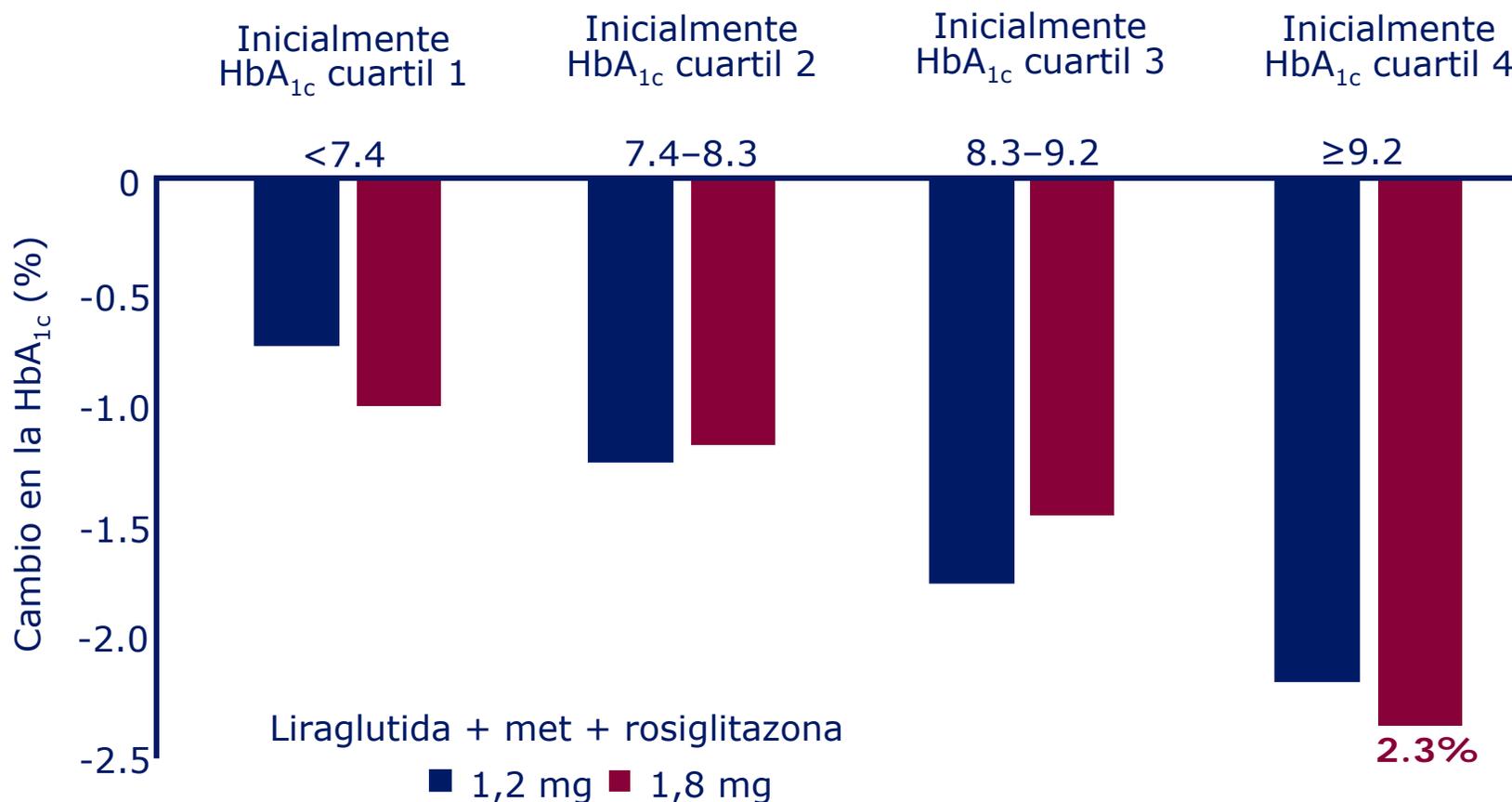
Reducciones en la HbA_{1c} con liraglutida



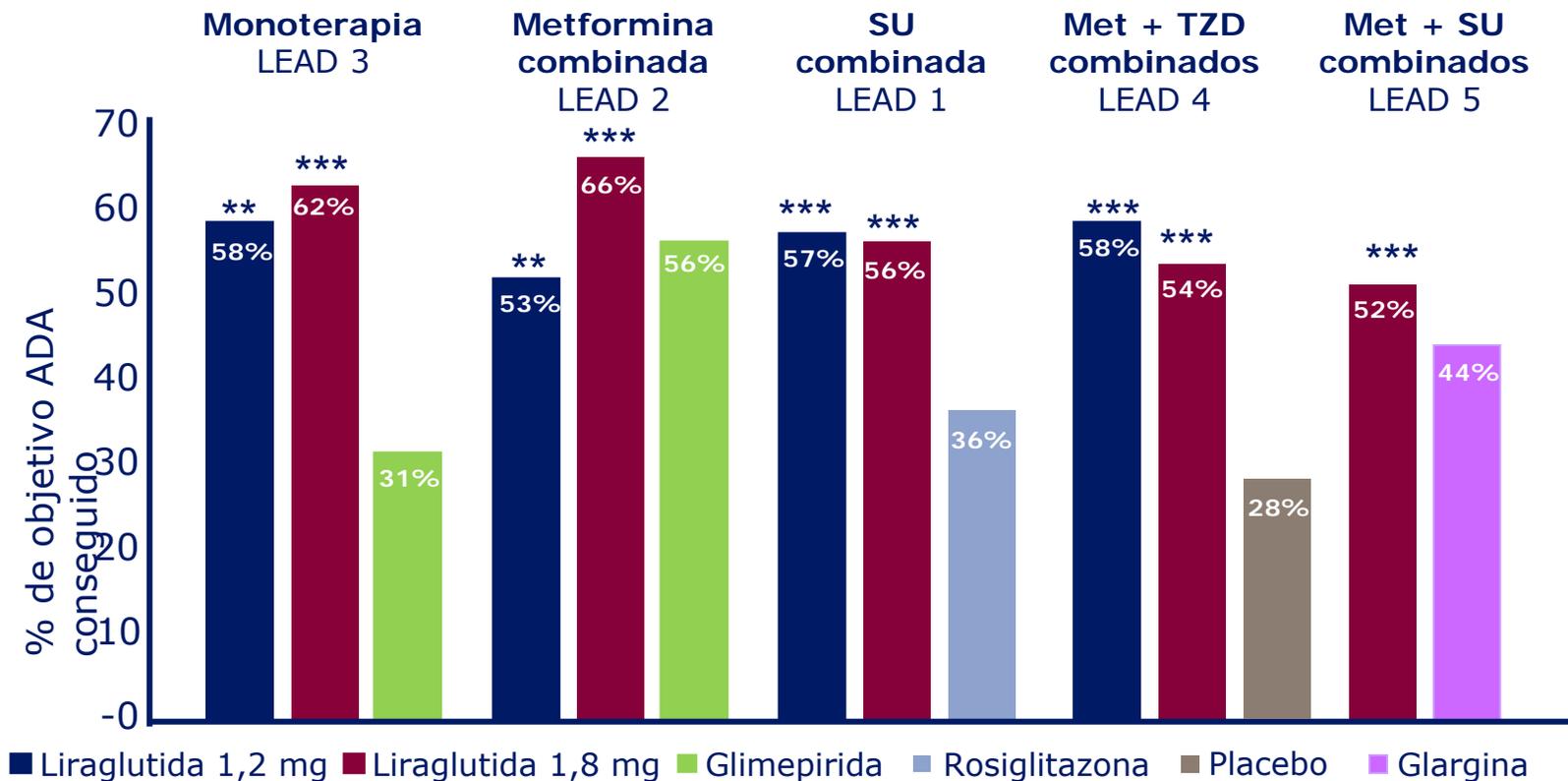
Significativo *frente a comparador; #Cambio en la HbA_{1c} desde valor inicial para la población global (LEAD 4,5) complemento para la dieta y fracaso del ejercicio (LEAD 3); o complemento para las anteriores monoterapias con ADO (LEAD 2,1).

Datos presentados originalmente por Marre *et al. Diabetes* 2008;57(Supl. 1):A4 (LEAD 1); Nauck *et al. Diabetes* 2008;57(Supl. 1):A150 (LEAD 2); Garber *et al. Diabetes* 2008;57(Supl. 1):LB3 (LEAD 3); Zinman *et al. Diabetologia* 2008;51(Supl. 1): Poster 898 (LEAD 4); Russell-Jones *et al. Diabetes* 2008;57(Supl. 1):A159 (LEAD 5).

Liraglutida reduce en mayor medida la HbA_{1c} en enfermos mal controlados



Porcentaje de enfermos que alcanzan objetivos ADA al asociar liraglutida

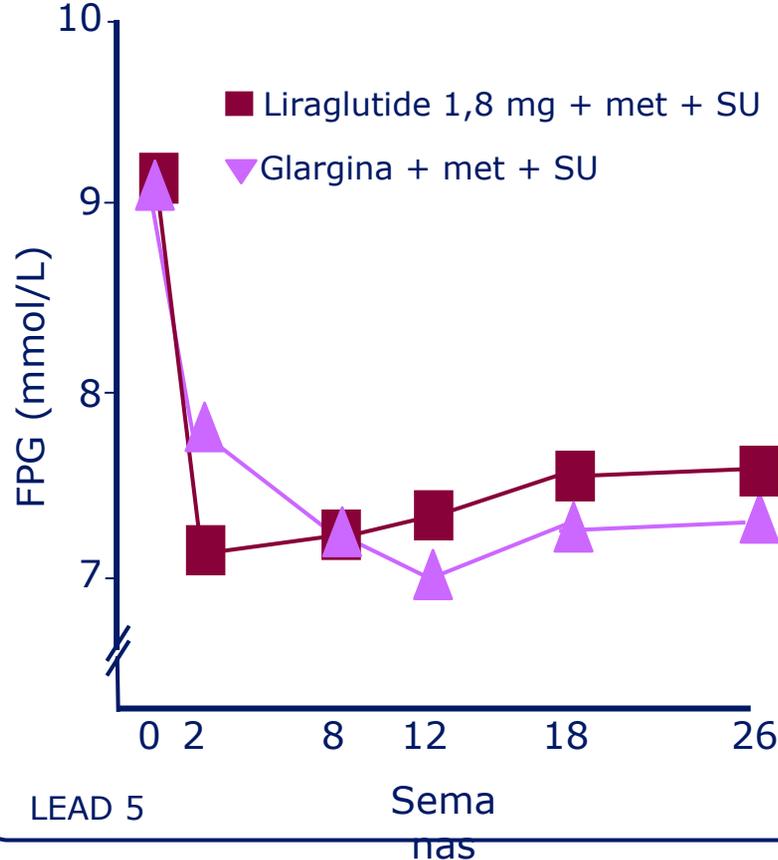


*** $p < 0.0001$ ** $p < 0,001$ frente al comparador; Enfermos que han conseguido los objetivos de ADA de la HbA_{1c} para la población global (LEAD 4,5) complemento para la dieta y fracaso del ejercicio o la mitad de la dosis máxima de 1 ADO (LEAD 3); o complemento para la monoterapia (LEAD 2,1).

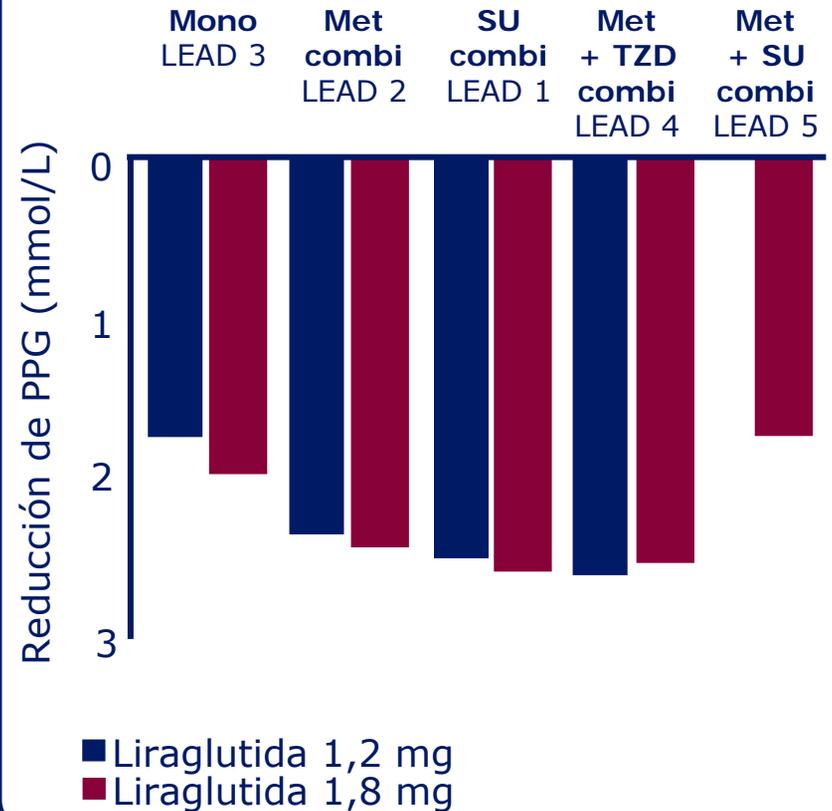
Datos presentados originalmente como Marre *et al. Diabetes* 2008;57(Supl. 1):A4 (LEAD 1); Nauck *et al. Diabetes* 2008;57(Supl. 1):A150 (LEAD 2); Garber *et al. Diabetes* 2008;57(Supl. 1):LB3 (LEAD 3); Russell-Jones *et al. Diabetes* 2008;57(Supl. 1):A159 (LEAD 5); estudios a lo largo de 26 semanas (LEAD 3=52 semanas).

El liraglutida reduce la FPG y la PPG

El liraglutide reduce la FPG (en menos de 2 semanas)

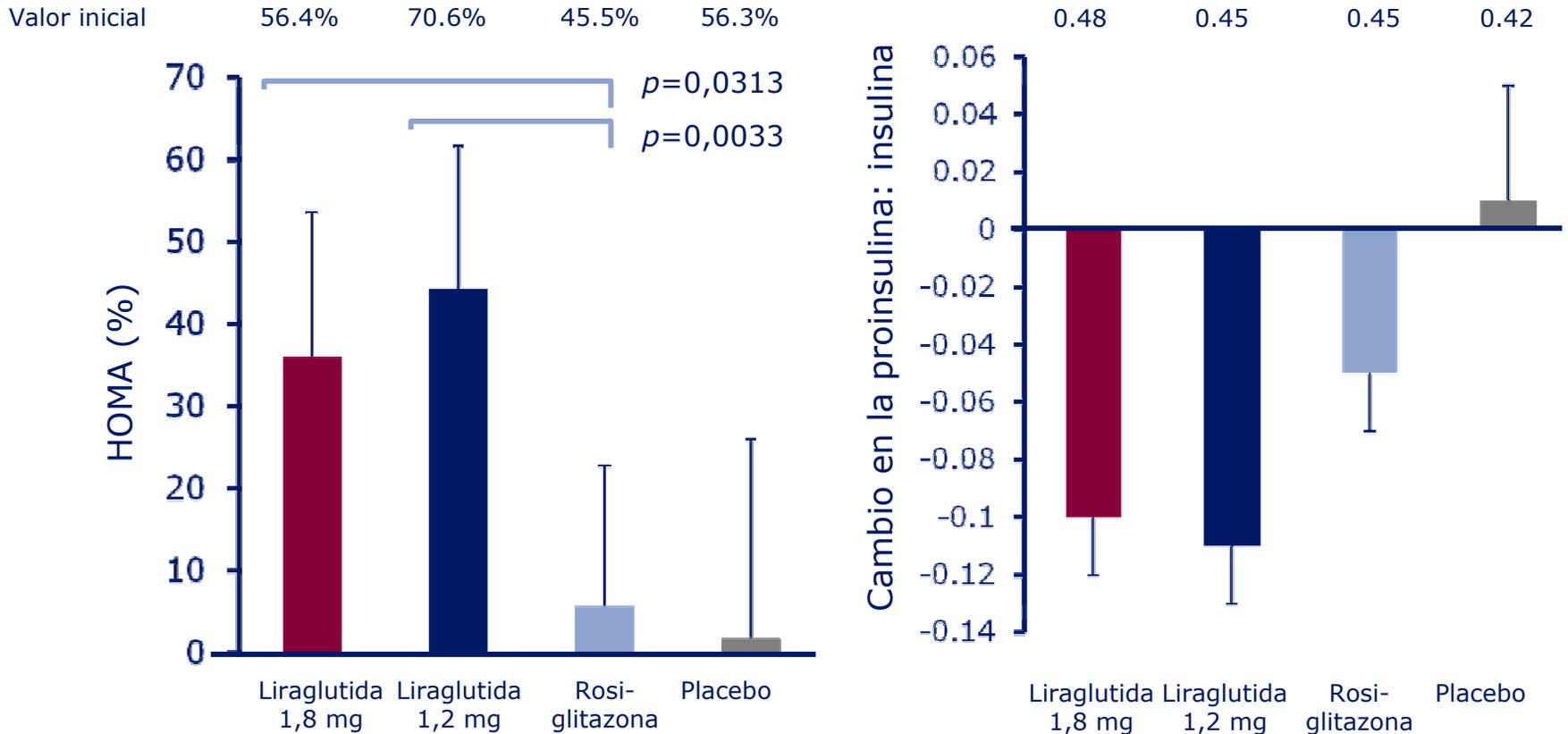


Reducción de la PPG media en 3 comidas

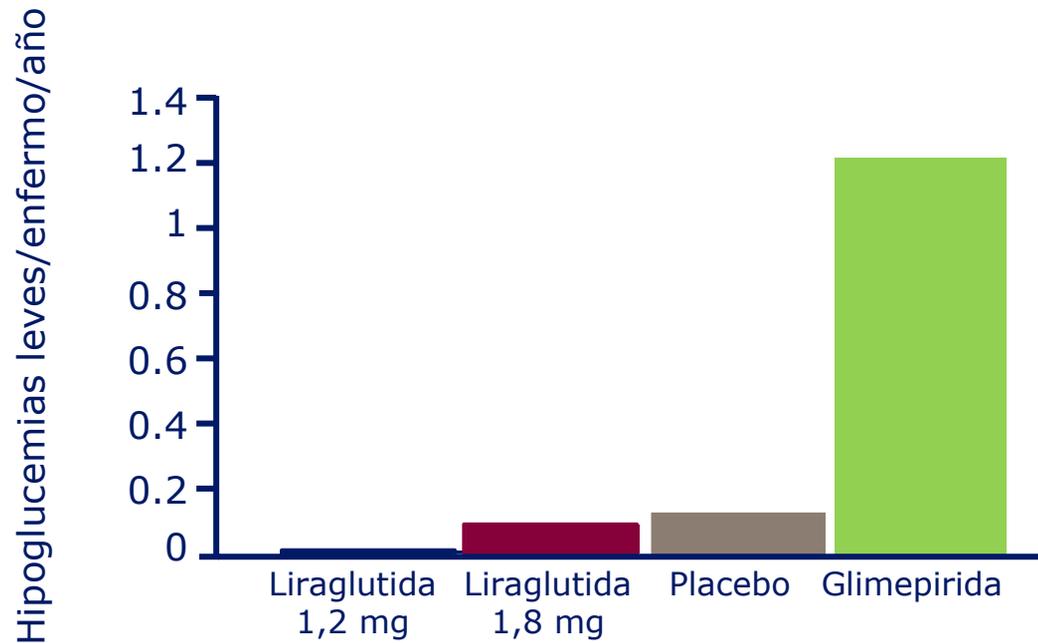


Datos presentados originalmente como Marre *et al. Diabetes* 2008;57(Supl. 1):A4 (LEAD 1); Nauck *et al. Diabetes* 2008;57(Supl. 1):A150 (LEAD 2); Garber *et al. Diabetes* 2008;57(Supl. 1):LB3 (LEAD 3); Zinman *et al. Diabetologia* 2008;51(Supl. 1): Poster 898 (LEAD 4); Russell-Jones *et al. Diabetes* 2008;57(Supl. 1):A159 (LEAD 5).

Liraglutida mejora la función de las células-beta según las mediciones de HOMA-B e índice de proinsulina:insulina

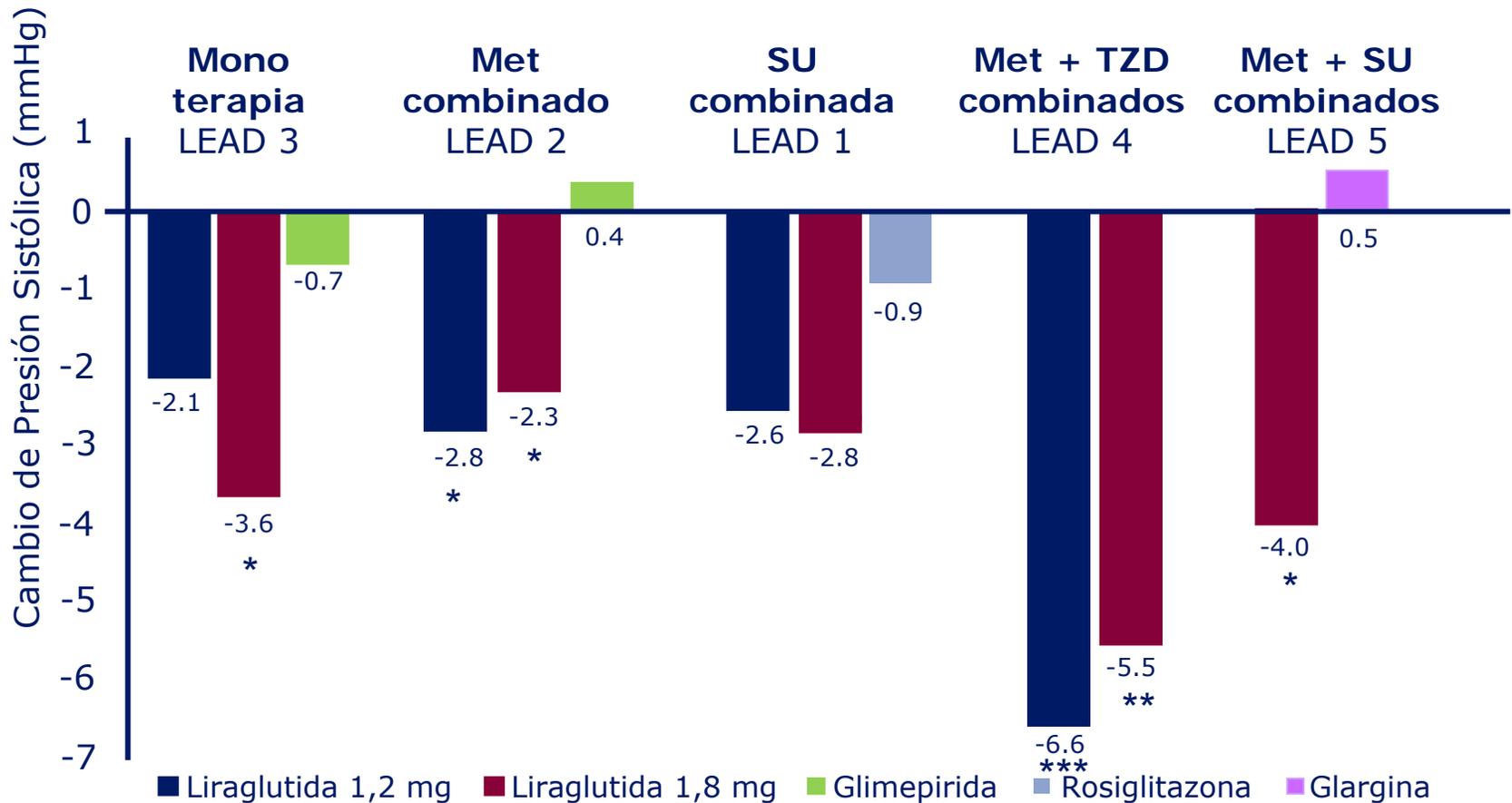


El liraglutida combinado con metformina presenta un bajo riesgo de hipoglucemia



- Los incidentes hipoglucémicos leves se encuentran en el nivel del placebo (LEAD 2, véase arriba)
- Existe un riesgo pequeño, aunque incrementado, de sufrir una hipoglucemia leve cuando se combina con SUs (1,0 incidente por sujeto cada segundo año; LEAD 1)

Utilizado en tratamiento de la diabetes tipo 2, liraglutida reduce de manera constante la presión sistólica

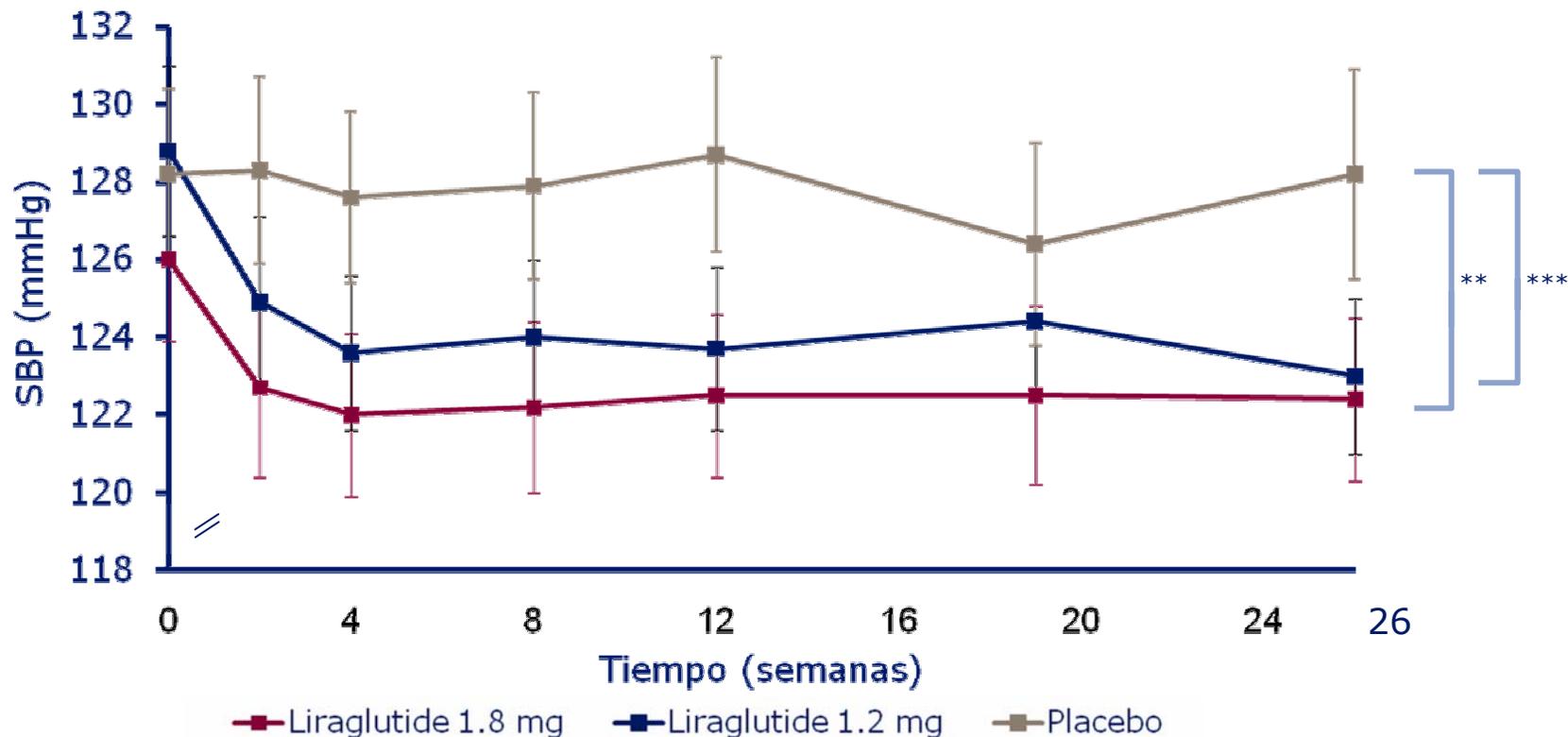


*** $p < 0.0001$ ** $p < 0.001$ * $p < 0,05$ frente a valor basal

Datos presentados originalmente como Colagiuri *et al.* *Diabetes* 2008;57(Supl. 1):A16.

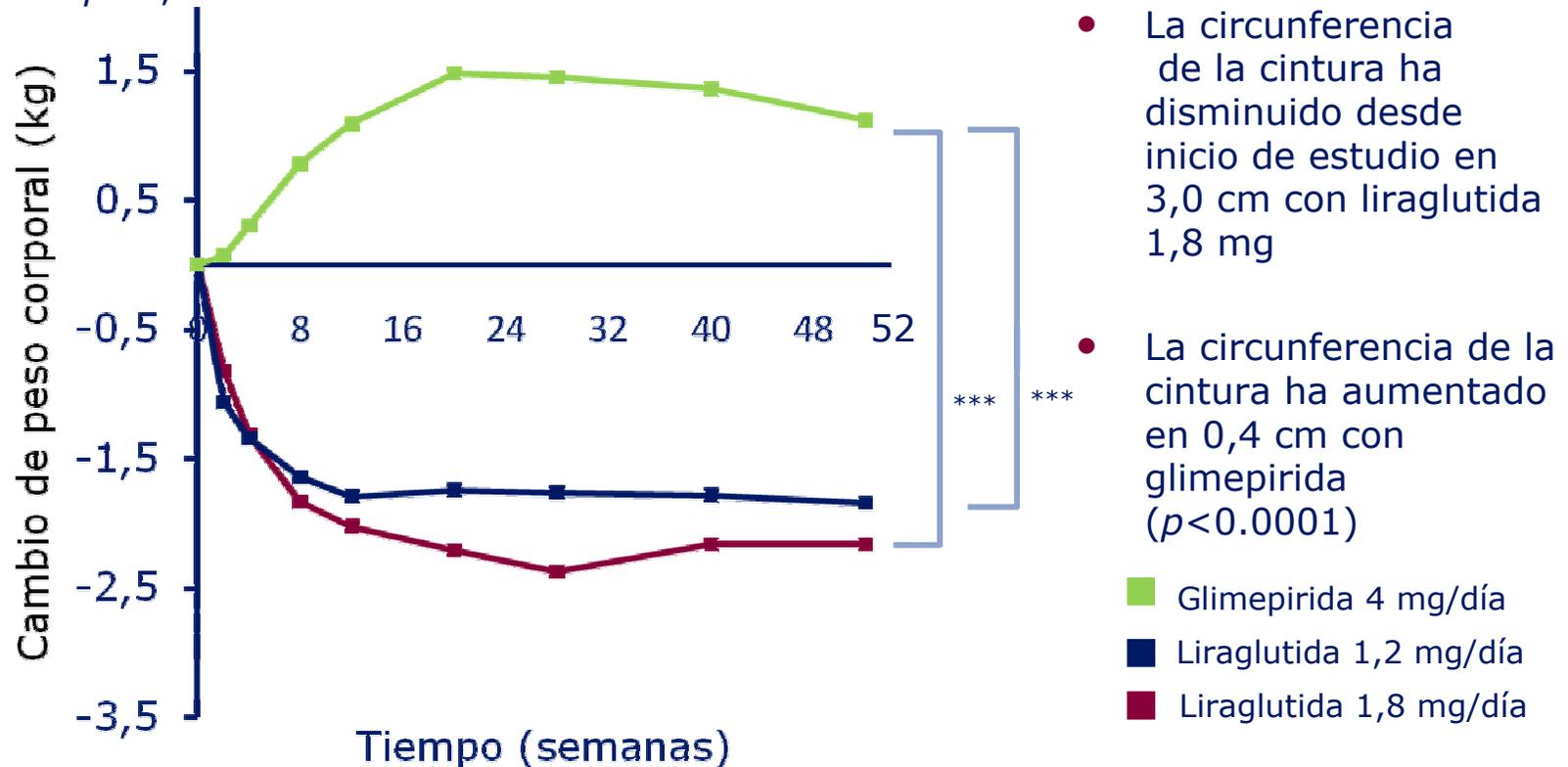
Utilizado en tratamiento de la diabetes tipo 2, liraglutida reduce la presión sistólica antes de que se produzcan efectos importantes sobre el peso

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



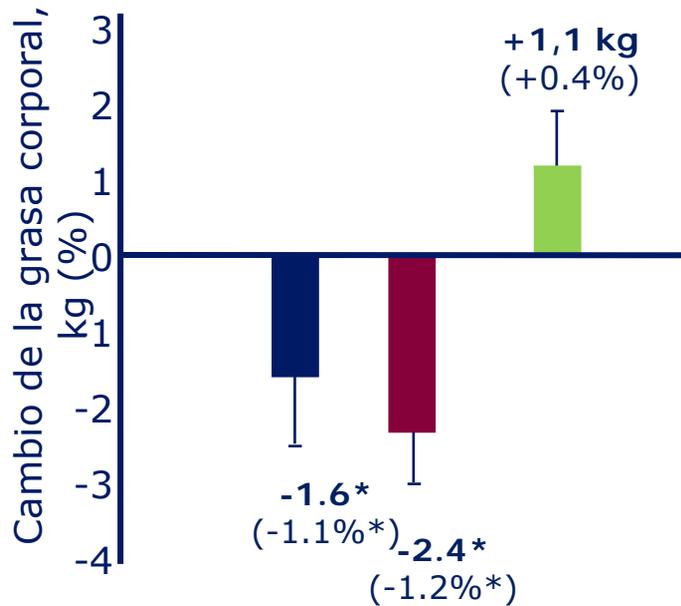
Reducción de peso prolongada a lo largo de 52 semanas con liraglutida

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

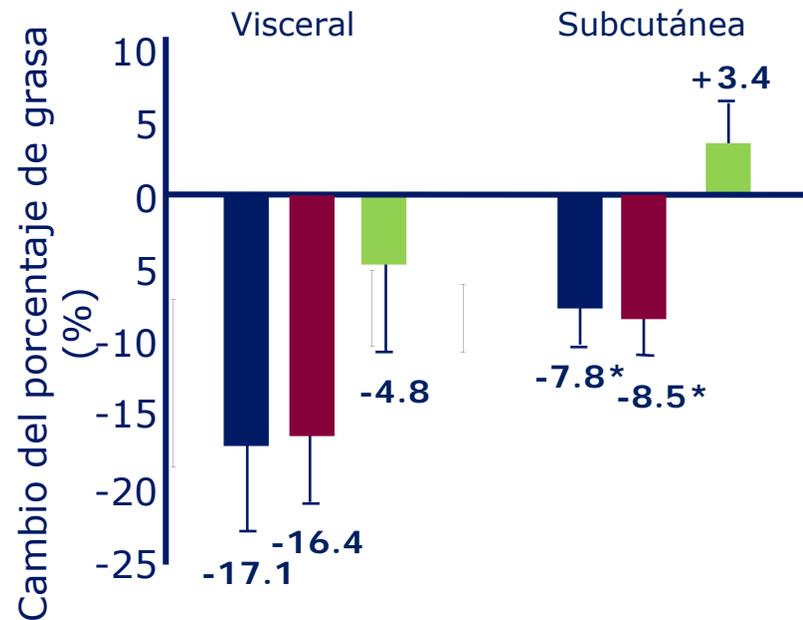


Liraglutida reduce la grasa visceral

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

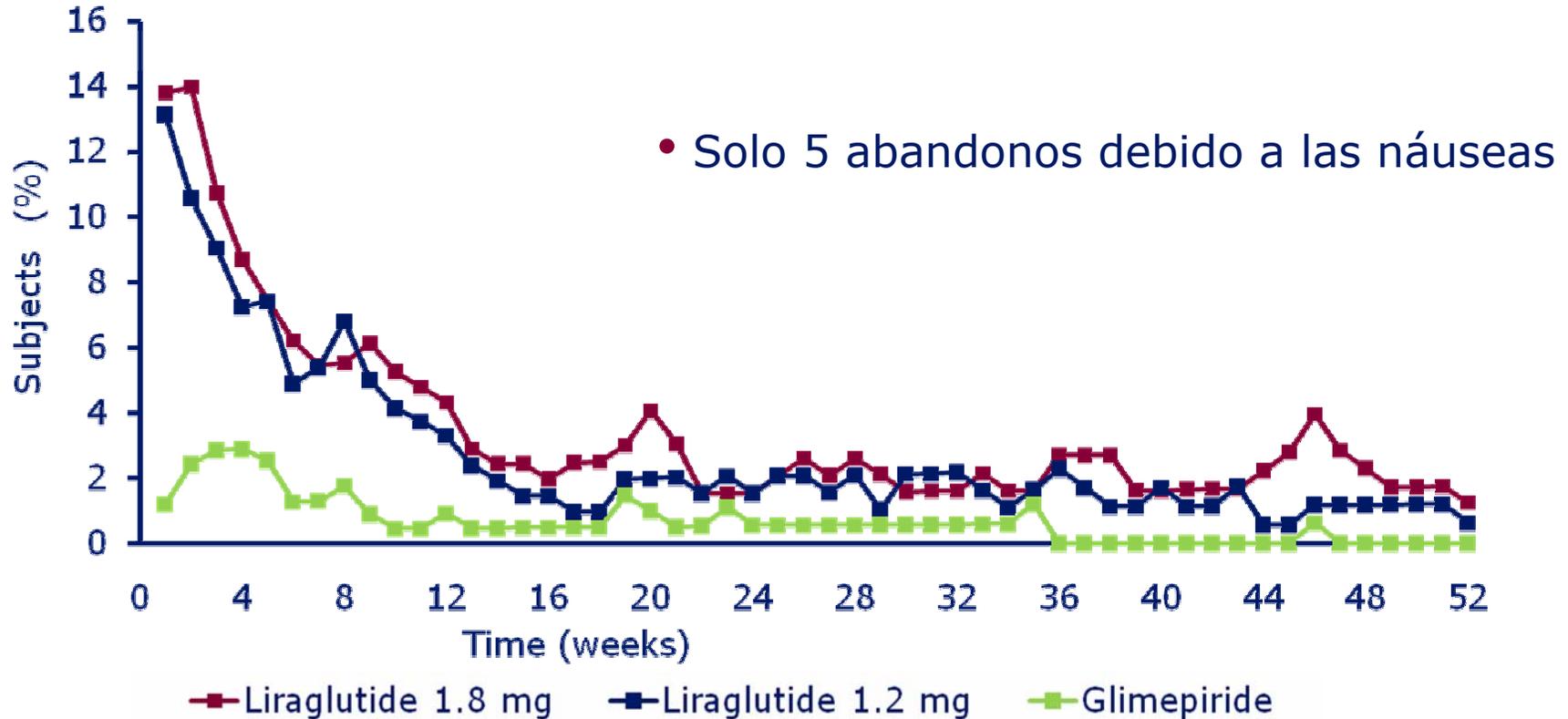
- 86% de la pérdida de peso corporal eran tejidos grasos (liraglutida 1,8 mg)

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.

Las náuseas con liraglutide son transitorias

Proporción de sujetos con náuseas por semana y tratamiento - población de seguridad



Necesidades no cubiertas de la diabetes tipo 2: Resumen

Cuando se utiliza liraglutida para tratar la diabetes tipo 2, **mejora:**

La función de las células-beta

Todos los parámetros glucémicos, con un efecto prolongado sobre la HbA_{1c} y con un pequeño riesgo de hipoglucemia

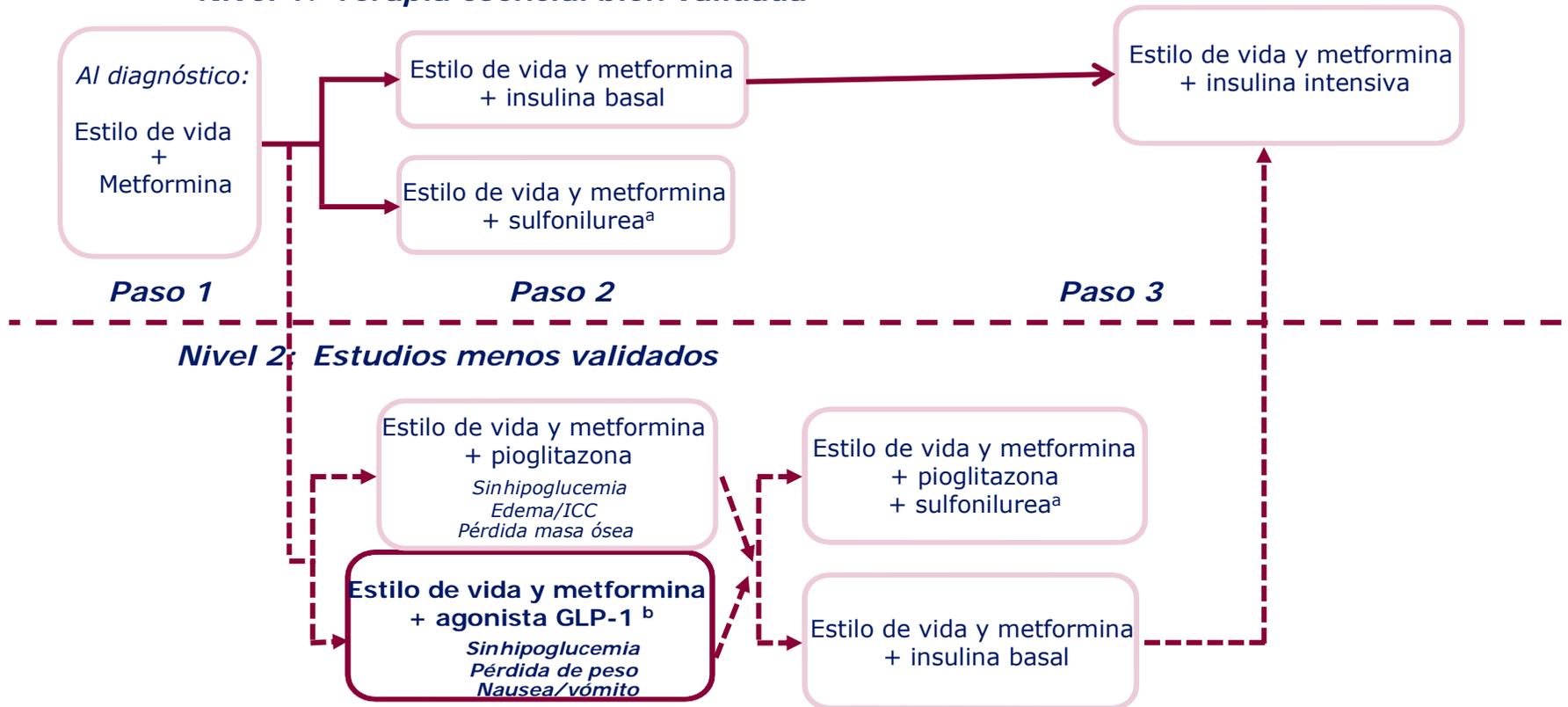
El peso corporal

La presión sistólica

Algoritmo para el tratamiento de la diabetes tipo 2 ADA / EASD

- Reforzar las intervenciones sobre el estilo de vida en cada visita y medir la HbA_{1C} cada 3 meses hasta que sea $<7\%$, y después cada 6 meses por lo menos. Las intervenciones se deben cambiar si la HbA_{1C} es $\geq 7\%$.

Nivel 1: Terapia esencial bien validada



Nathan et al., *Diabetes Care* 2008;31:1-11.

^aSulfonilureas diferentes a glibenclamida (gliburida) o clorpropamida.

^bUso clínico insuficiente para tener confianza sobre su seguridad.

XXIX CONGRESO NACIONAL DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

A CORUÑA, 19-22 DE NOVIEMBRE DE 2008

**MESA REDONDA: "NOVEDADES EN
DIABETES"**

ACTUALIZACIÓN DEL ANÁLOGO HUMANO DE GLP-1

Muchas gracias