

XXXI Congreso Nacional de la SEMI

II Congreso Ibérico de Medicina Interna

VII Congreso de la Sociedad Asturiana de Medicina Interna

Mesa redonda 12: Novedades en diabetes

LIRAGLUTIDA: PARÁMETROS DE CONTROL GLUCÉMICOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Dr. Miguel Camafort Babkowski

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Móra d'Ebre
Institut d'Investigació Sanitària "Pere Virgili". Universitat Rovira i Virgili

Liraglutida: *Análogo del GLP-1 humano*

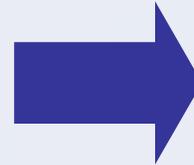
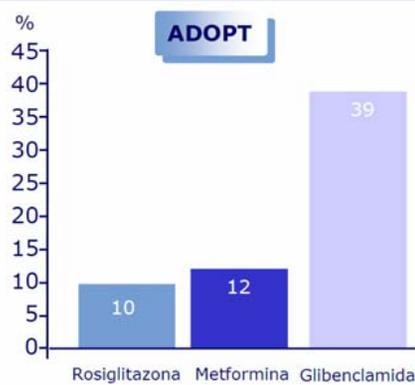
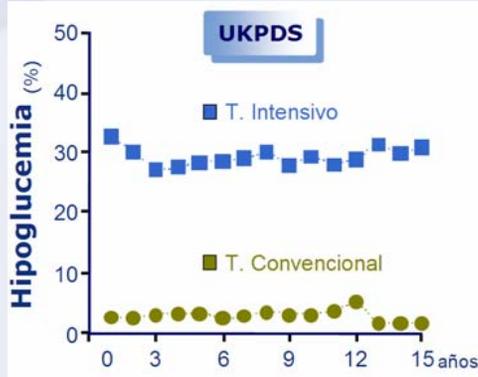
- **Desafíos de la diabetes tipo 2**
- Liraglutida
- Programa LEAD

Eficacia y seguridad

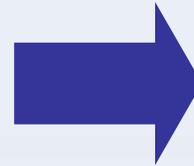
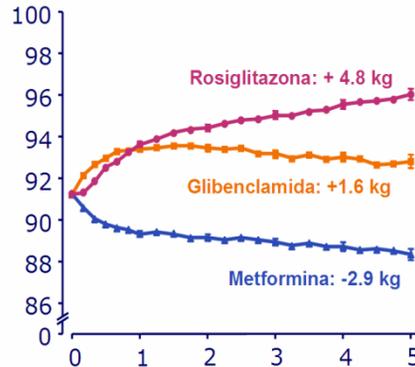
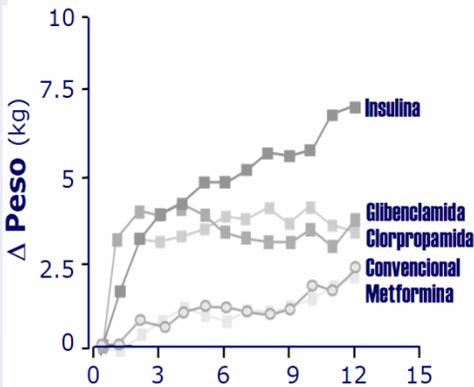
- Comparación con otras terapias antidiabéticas
- Efectos cardiovasculares de GLP-1
- Conclusiones

Desafíos en la DM2:

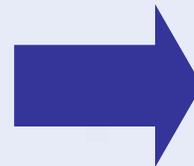
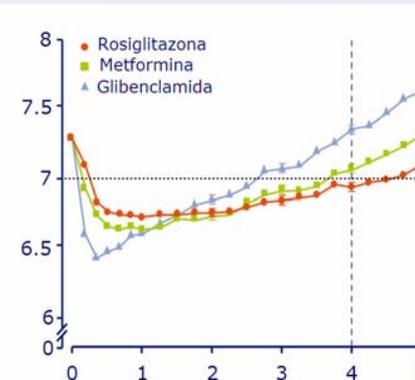
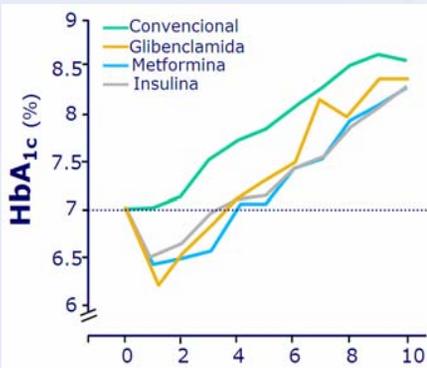
Limitaciones de los tratamientos previos



Hipoglucemias



Ganancia ponderal



Eficacia?

Liraglutida: *Análogo del GLP-1 humano*

- Desafíos de la diabetes tipo 2
- **Liraglutida**
- Programa LEAD

Eficacia y seguridad

- Comparación con otras terapias antidiabéticas
- Efectos cardiovasculares de GLP-1
- Conclusiones

Liraglutida: Estructura y propiedades

GLP-1 humano



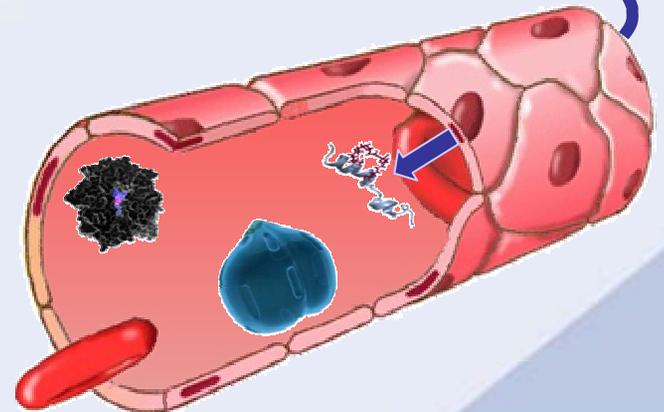
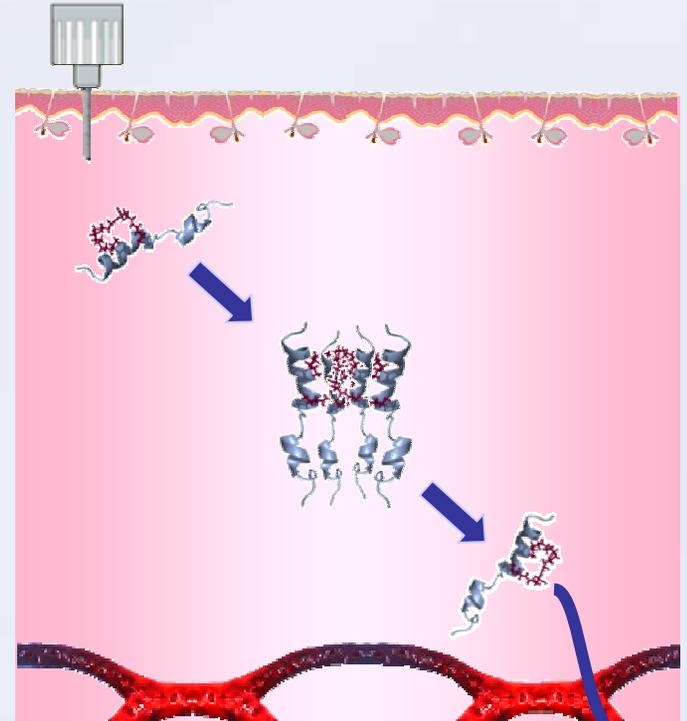
Vida media \approx 1.8 minutos

Liraglutida



Vida media \approx 13 horas

- Análogo de GLP-1 (homología \sim 97%)
- Auto-asociación en tejido subcutáneo
- Unión a albumina: resistente a DPP IV

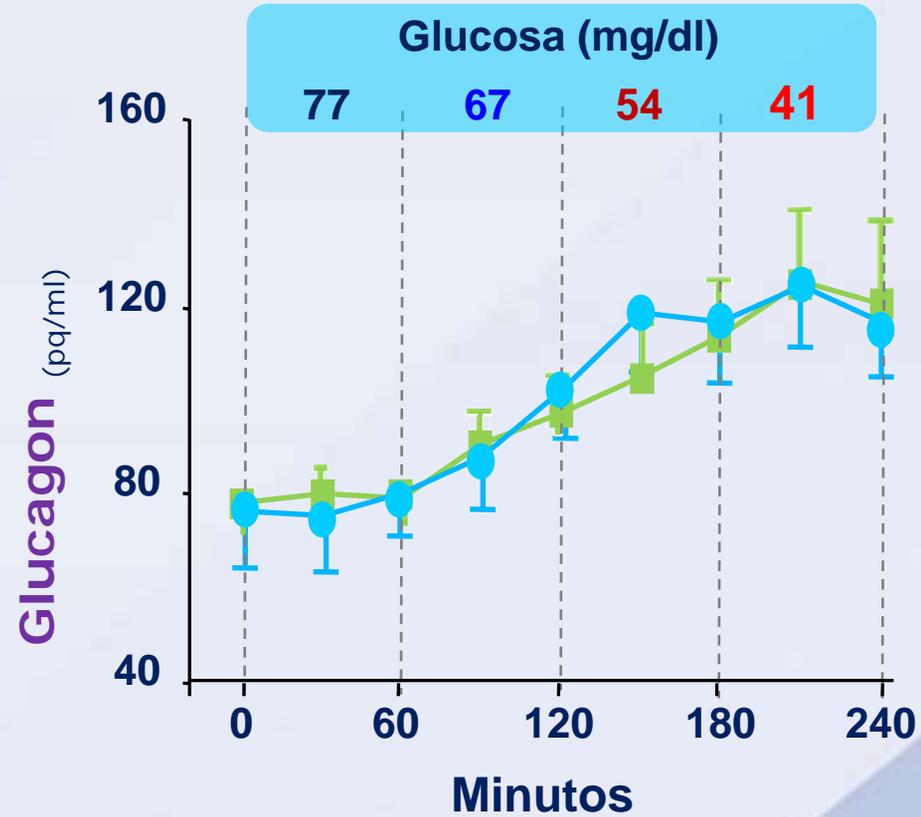
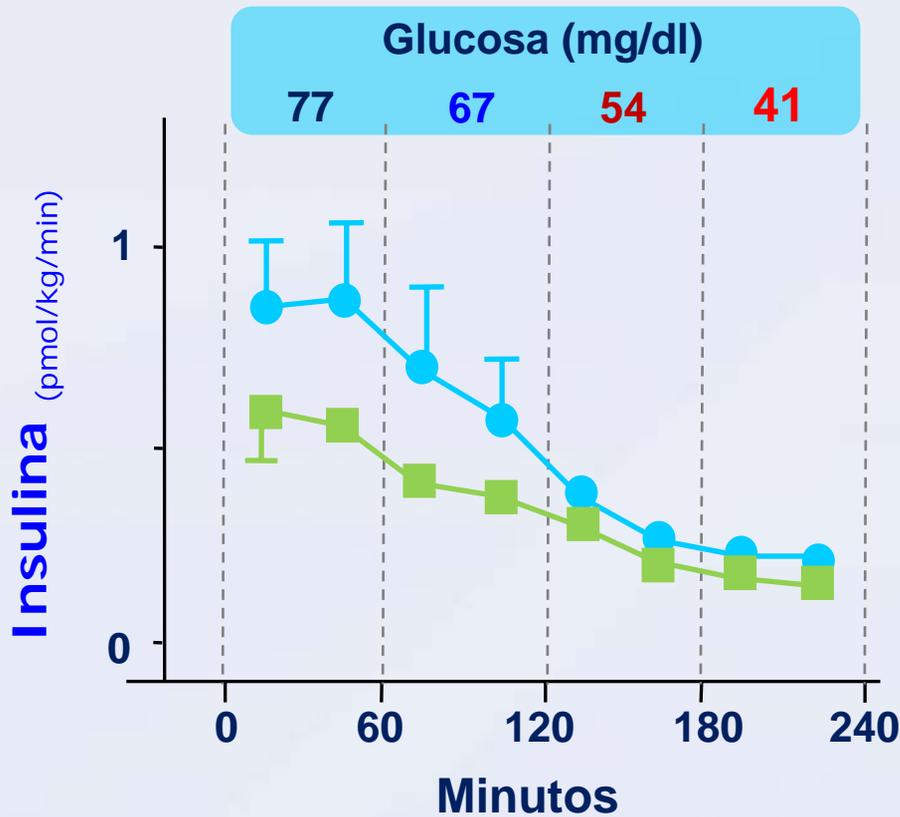


Liraglutida

Efecto normoglucemiante glucosa-dependiente

● Liraglutida

■ Placebo



Liraglutida: Estructura y propiedades

- Análogo de GLP-1 humano (homología = 97%)
- Capacidad de auto-asociación en tejido subcutáneo y unión al albumina → vida media permite **administración única diaria**
- Efecto insulínico glucosa-dependiente → **bajo riesgo de hipoglucemia**
- Descenso de apetito y retraso del vaciamiento gástrico → **pérdida de peso**
- Mejoría de presión arterial y marcadores de riesgo cardiovascular
- Mejoría de función células β

Liraglutida: *Análogo del GLP-1 humano*

- Desafíos de la diabetes tipo 2
- Liraglutida
- **Programa LEAD**

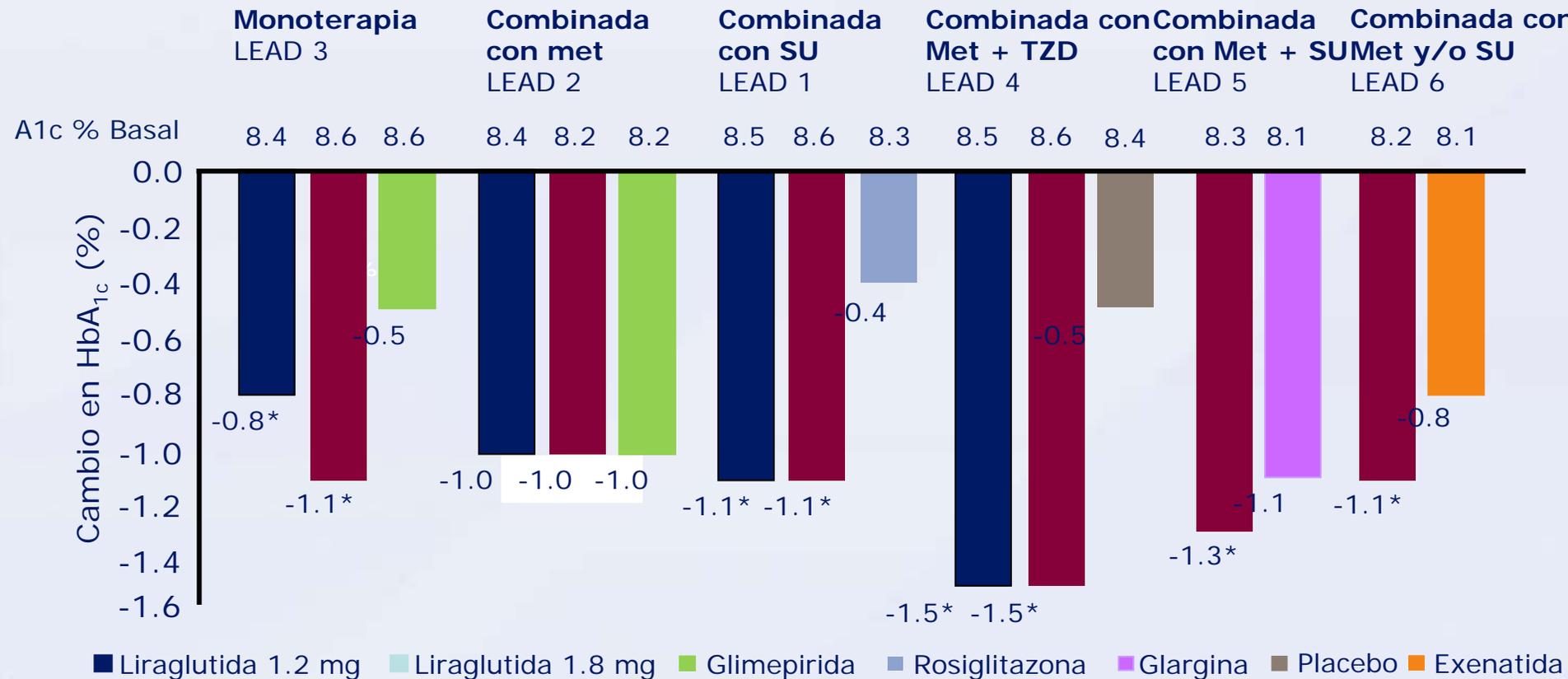
Eficacia y seguridad

- Comparación con otras terapias antidiabéticas
- Efectos cardiovasculares de GLP-1
- Conclusiones

Liraglutida : LEAD publicaciones

Estudio	Autor	Revista
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>	████████████████████

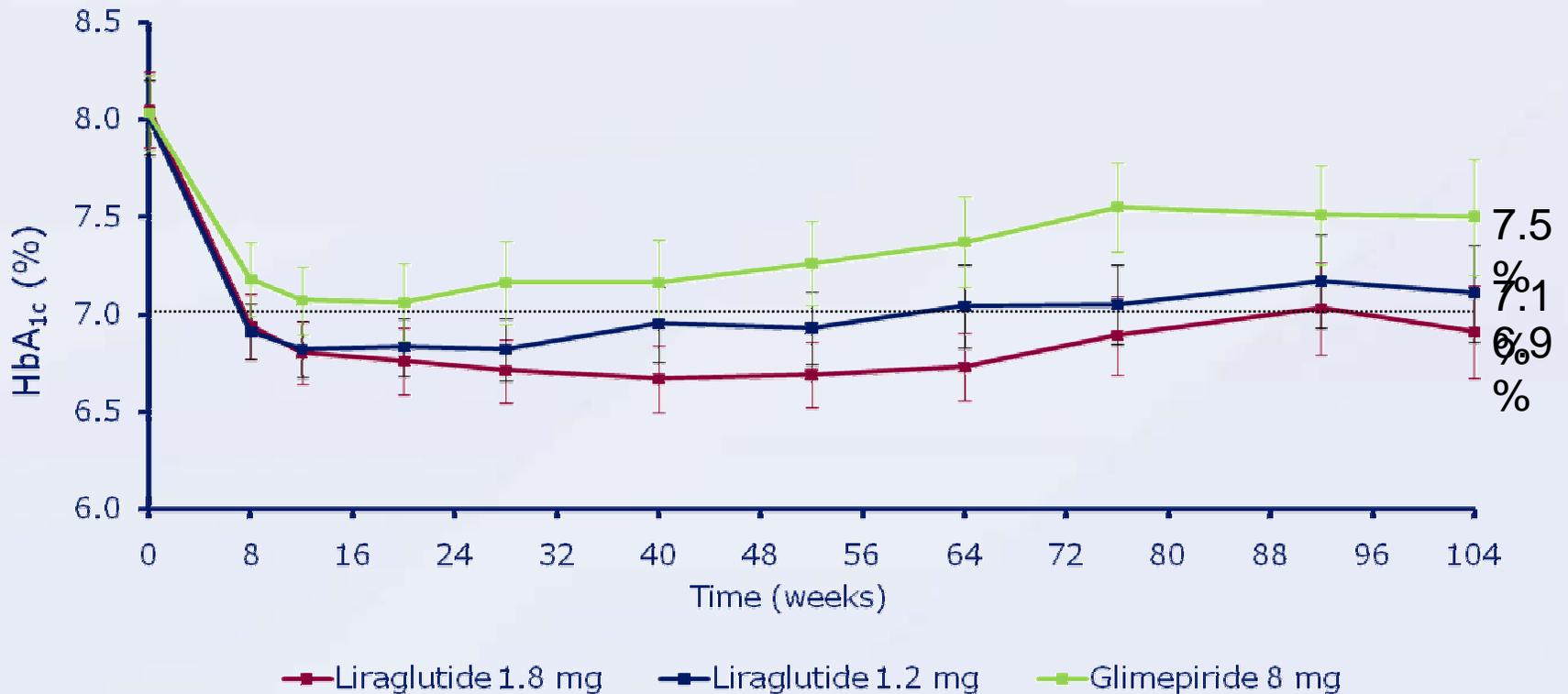
Programa LEAD: Reducciones en la HbA1c con liraglutida



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)

Resultados: HbA1c a 104 semanas

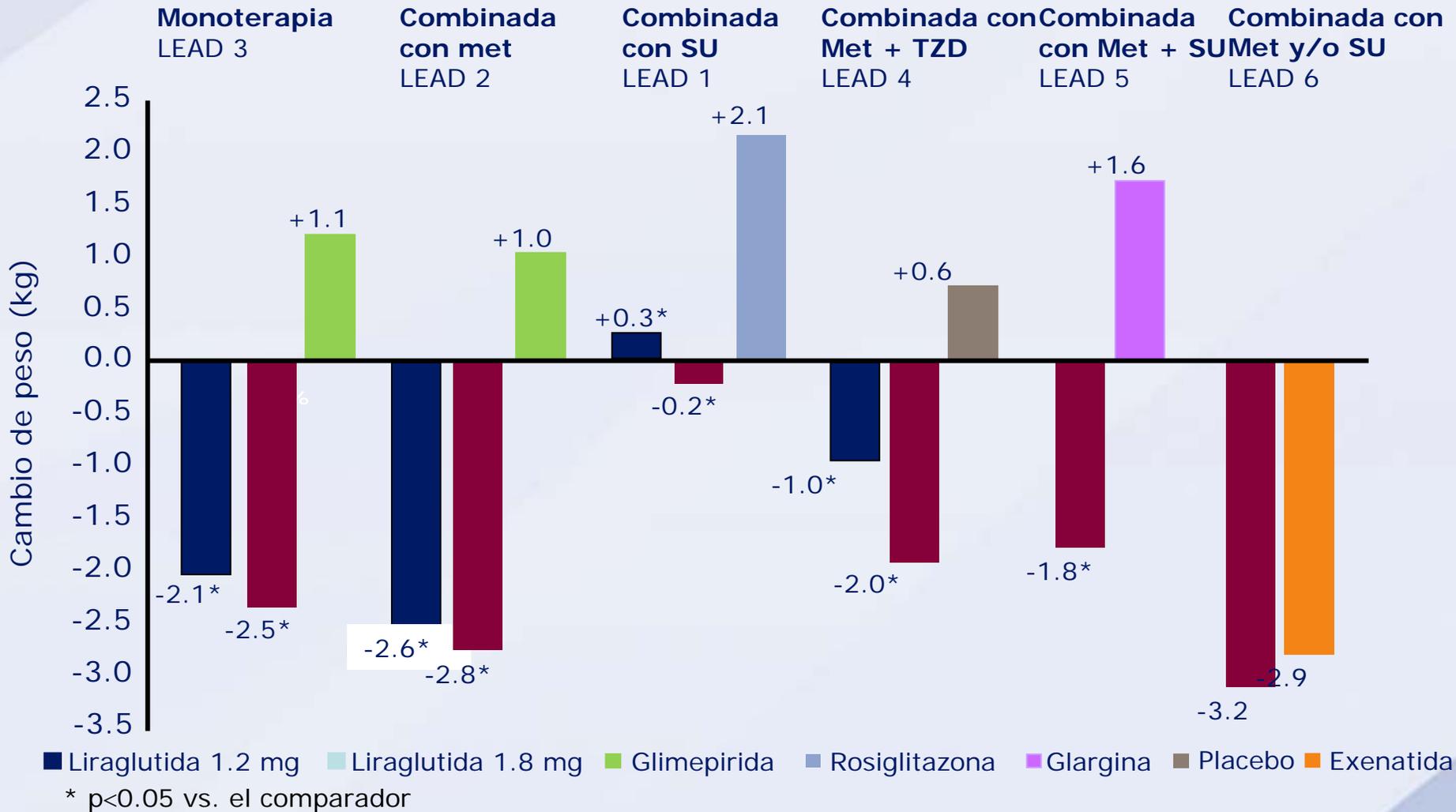


Pacientes que completaron el estudio a 2 años (PP)

Media \pm 2SE

Datos de archivo (LEAD 3 extensión a 2 años)

Programa LEAD: reducción de peso con liraglutida



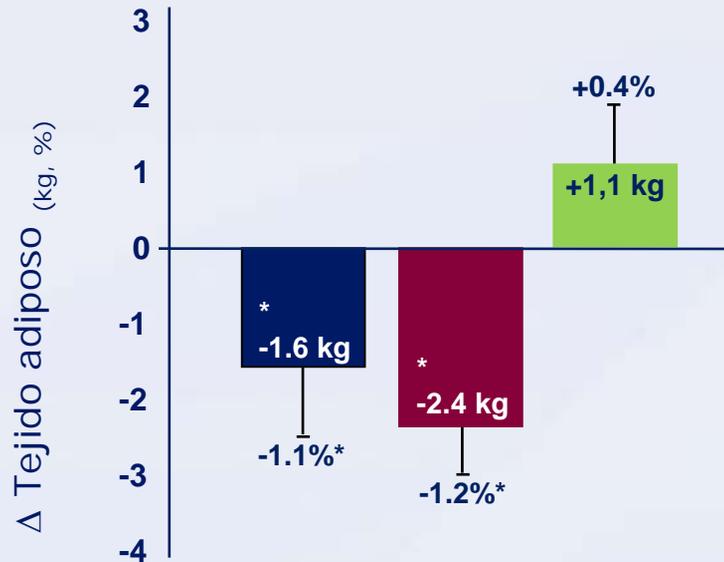
LEAD: Liraglutide Effect and Action in Diabetes. All studies 26 weeks' duration (LEAD 3=52 weeks); all RCT; all with double dummy except LEAD 5 vs. glargine. Marre *et al. Diabetic Medicine* 2009; 26: 268–78 (LEAD 1); Nauck *et al. Diabetes Care* 2009; 32: 84–90 (LEAD 2); Garber *et al. Lancet* 2009; 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)

Programa LEAD: liraglutida

Reducción de grasa visceral

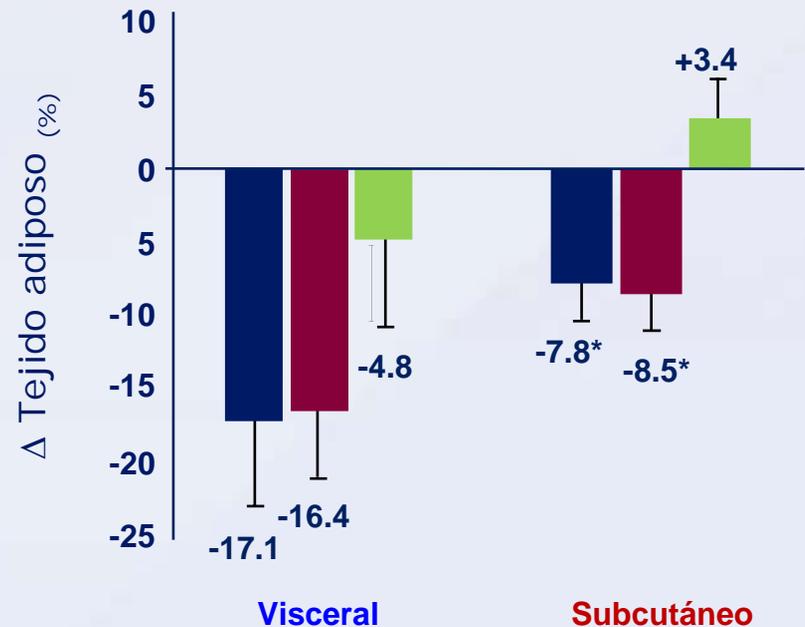
Metformina 2000 mg/d +

- Glimepirida 4 mg/d
- Liraglutida 1.2 mg/d
- Liraglutida 1.8 mg/d



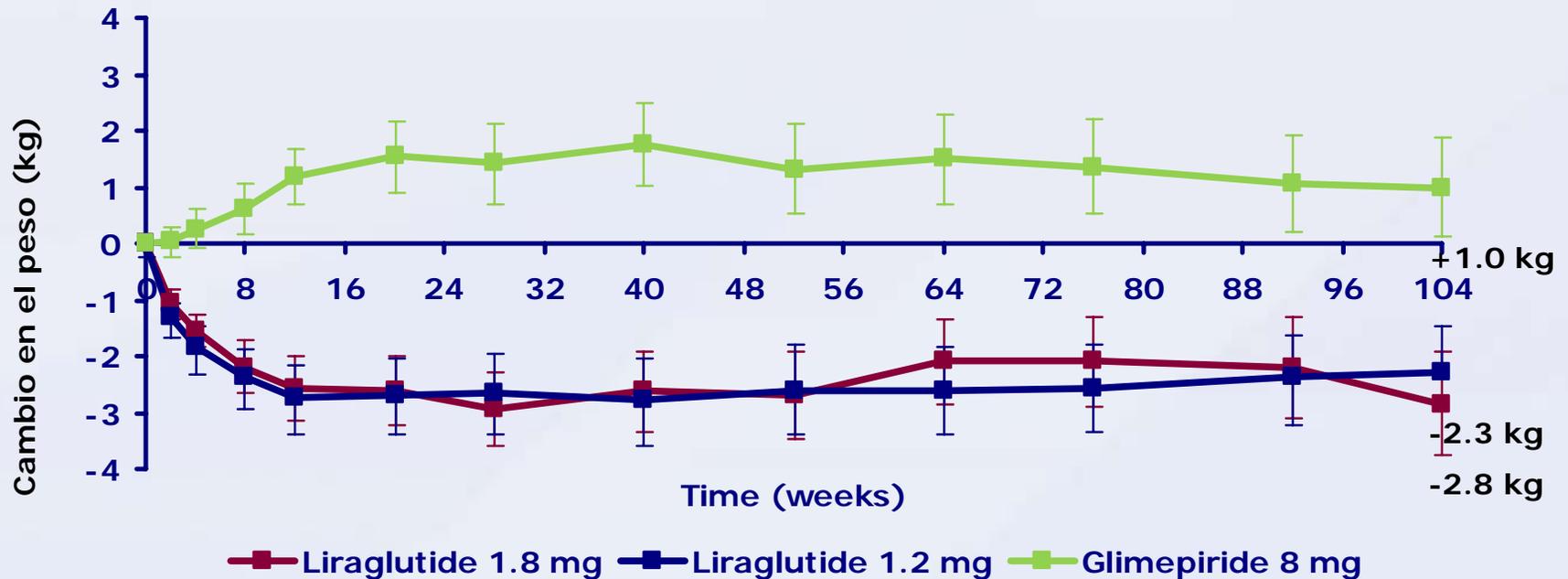
Tejido adiposo corporal medido por densitometría dual de rayos X (DEXA)

■ El 86% de la pérdida de peso es tejido adiposo



Tejido adiposo medido por tomografía computarizada (TAC)

Cambio en el peso corporal en el tiempo: Pacientes que completan 2 años de estudio



- La circunferencia de la cintura disminuye 3,0 cm con liraglutida 1,8 mg y aumenta 0,4 cm con glimepirida ($p < 0.0001$)

Los datos son medias (SD)

Garber et al. Diabetes 2009; 58 (Suppl. 1): A42 (abstract 162-OR)

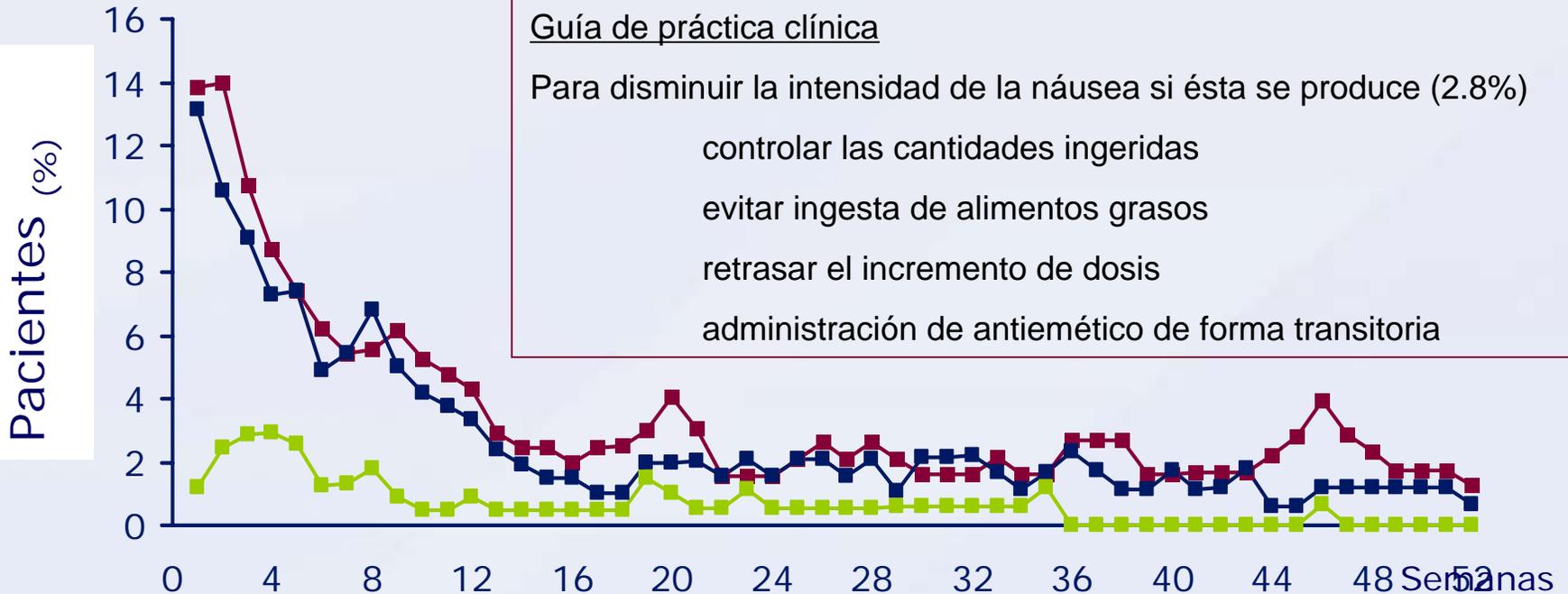
Programa LEAD: liraglutida

Efectos adversos: náusea

■ Liraglutida 1.2 mg

■ Liraglutida 1.8 mg

■ Glimepirida



Proporción de sujetos con náusea por semana y tratamiento

Liraglutida *Análogo del GLP-1 humano*

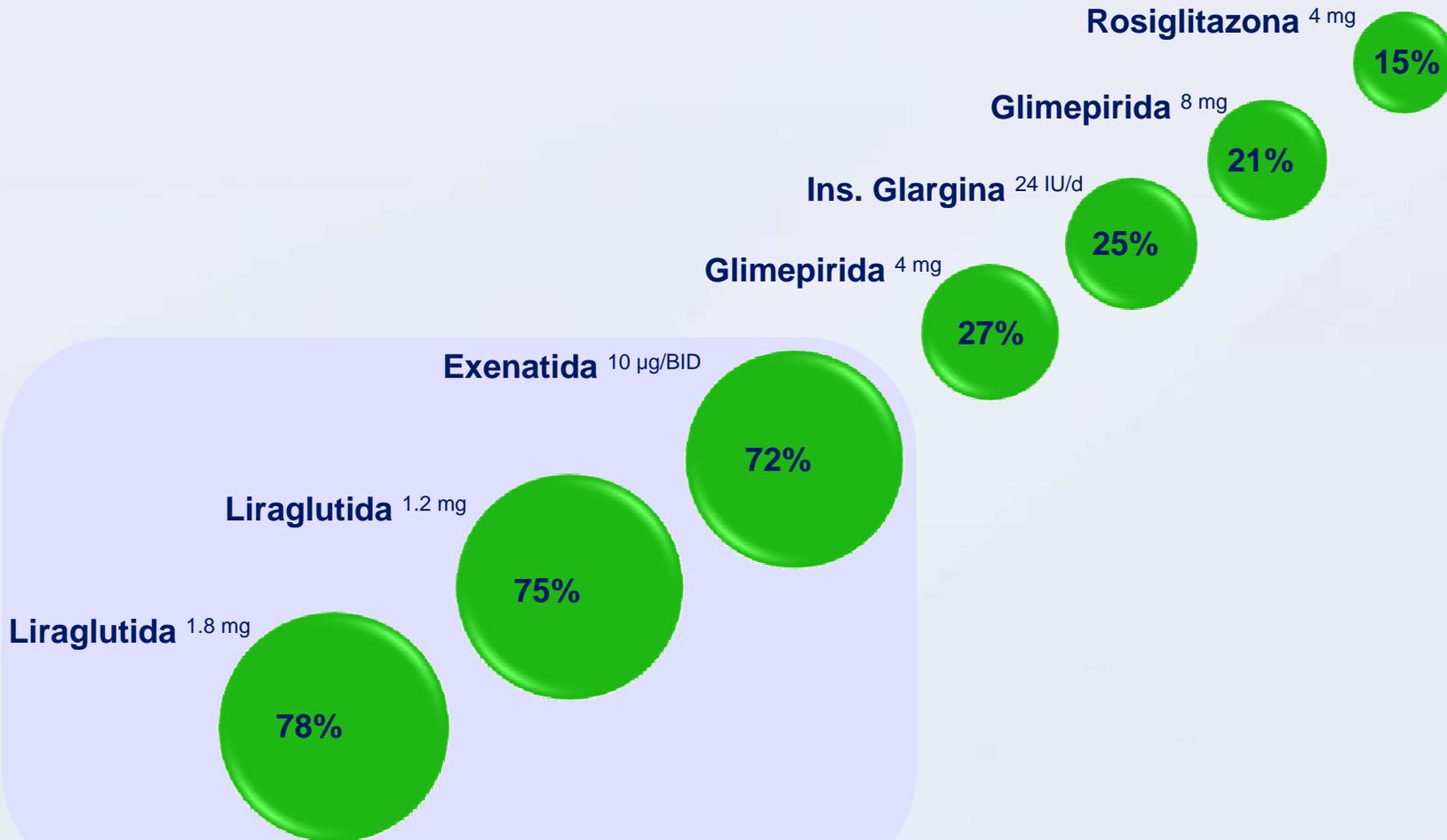
- Desafíos de la diabetes tipo 2
- Liraglutida
- Programa LEAD

Eficacia y seguridad

- **Comparación con otras terapias antidiabéticas**
- Efectos cardiovasculares de GLP-1
- Conclusiones

Liraglutida vs. terapias antidiabéticas

Resultados combinados



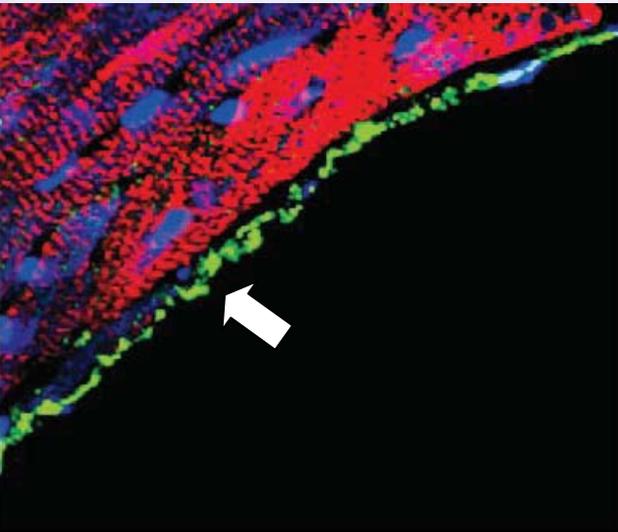
Liraglutida *Análogo del GLP-1 humano*

- Desafíos de la diabetes tipo 2
- Liraglutida
- Programa LEAD

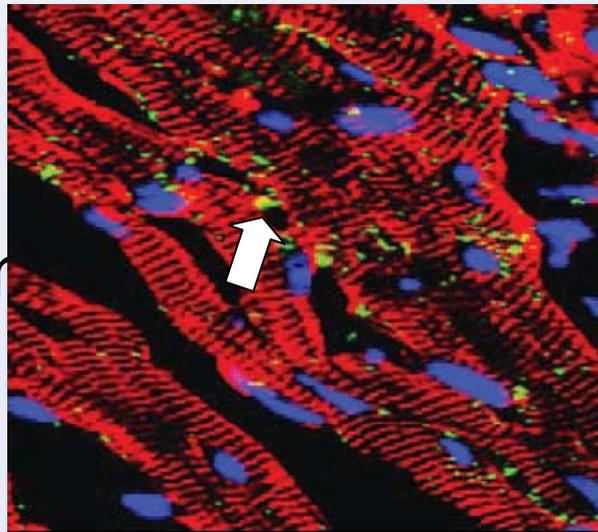
Eficacia y seguridad

- Comparación con otras terapias antidiabéticas
- **Efectos cardiovasculares de GLP-1**
- Conclusiones

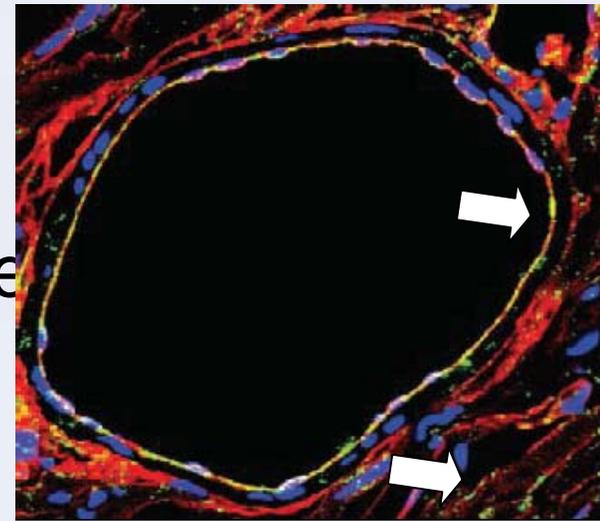
Distribución del Receptor de GLP 1



Endocardio



Cardiomiocitos



**Endotelio y célula
muscular lisa**

El GLP-1 tiene efectos mediados por su unión al receptor y efectos independientes de esta unión



- Acción inotrópica
- Captación de glucosa
- Ischemic preconditioning
- Leve acción vasodilatadora

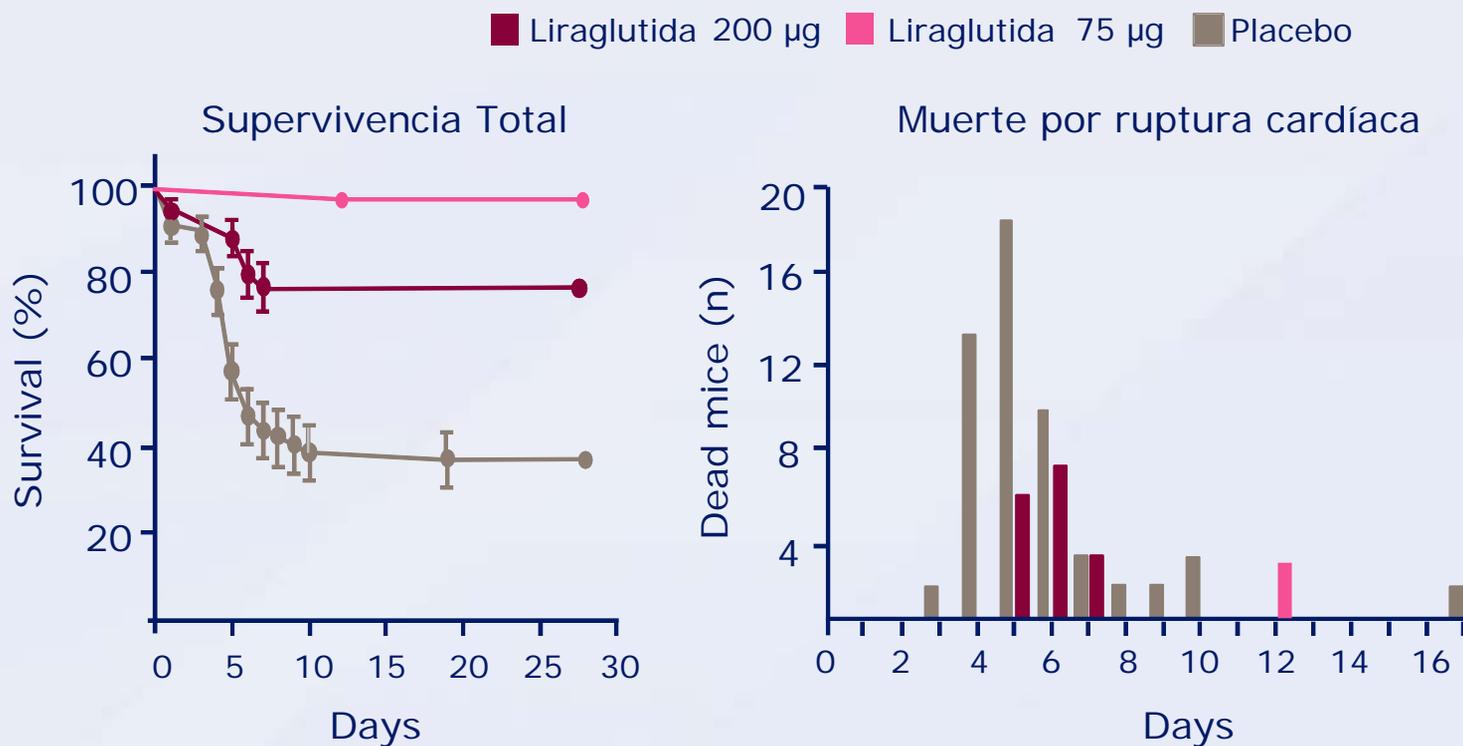
- Acción no-inotrópica
- Modesta captación de glucosa
- Recuperación post-isquémica
- Vasodilatación mediante NO/cGMP rutas

Contenidos

1. **Efectos beneficiosos sobre el miocardio**
 2. Mejora en la función endotelial
3. Mejora en los biomarcadores de riesgo CV
4. Reducción de la presión arterial sistólica

Liraglutida incrementa la supervivencia y reduce la mortalidad debida a ruptura cardíaca en ratones

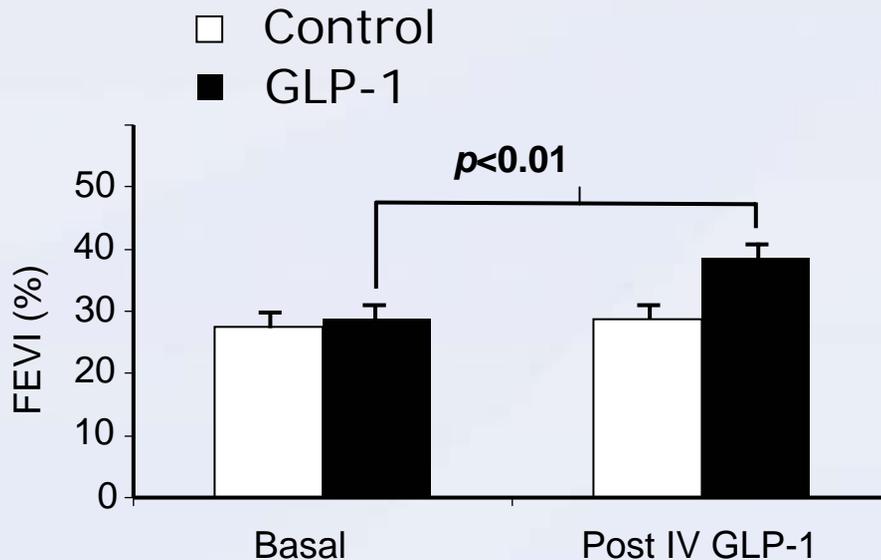
- Liraglutida mejoró la supervivencia, con un pico de efecto entre los días 3 a 5 después del infarto de miocardio



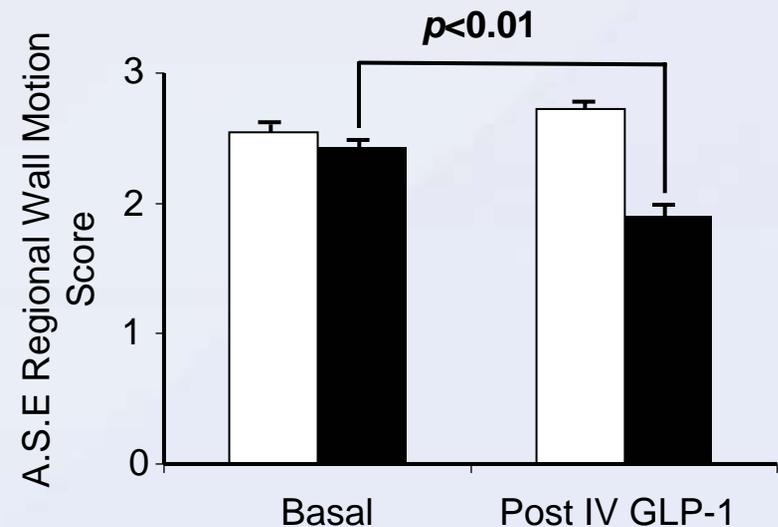
n=60 por grupo

El GLP-1 nativo mejora la función ventricular izquierda en pacientes con alto riesgo cardíaco

Cambio medio(%) en fracción de eyección de Ventrículo Izquierdo(FEVI)



Cambio medio en el score de motilidad de la pared por secciones



Media \pm DE.

Post IV GLP-1 = post 72-h infusion IV GLP-1

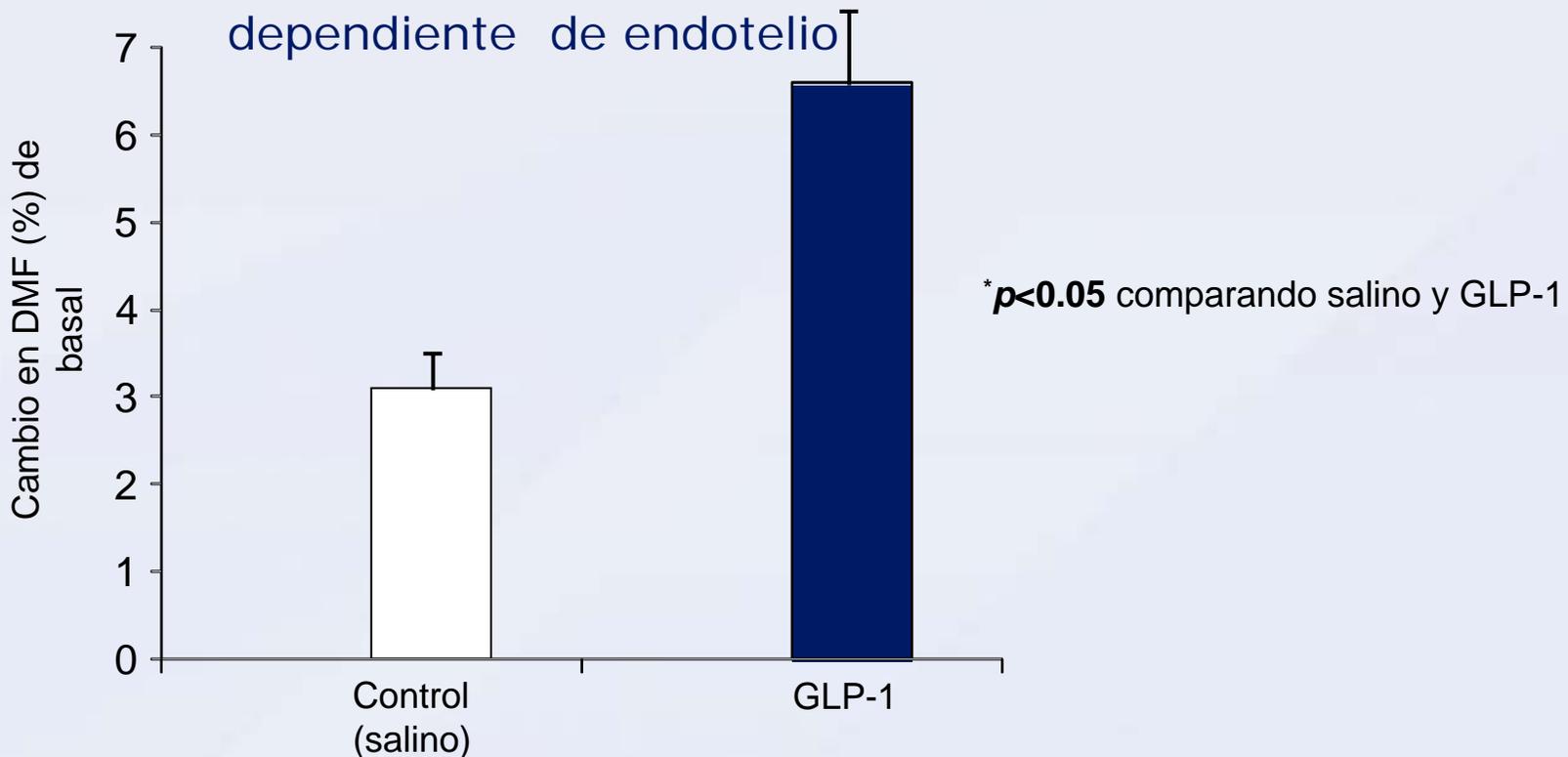
A.S.E. = American Society of Echocardiography

Contenidos

1. Efectos beneficiosos sobre el miocardio
- 2. Mejora en la función endotelial**
3. Mejora en los biomarcadores de riesgo CV
4. Reducción de la presión arterial sistólica

El GLP-1 nativo mejora la función endotelial en pacientes con DM2

Efecto de GLP-1 en la vasodilatación dependiente de endotelio



Media \pm DE.

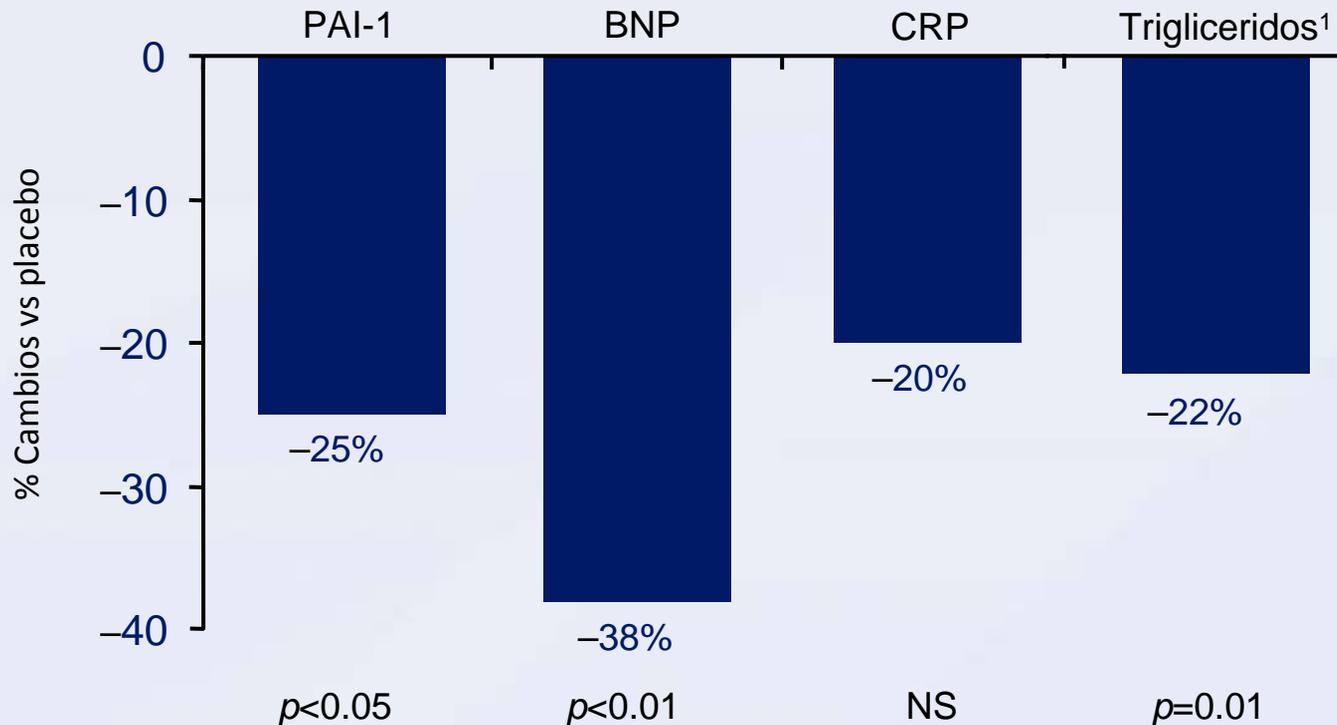
DMF = Dilatación mediada por flujo (vasodilatación dependiente de endotelio)

Contenidos

1. Efectos beneficiosos sobre el miocardio
2. Mejora en la función endotelial
3. **Mejora en los biomarcadores de riesgo CV**
4. Reducción de la presión arterial sistólica

Liraglutida mejora los biomarcadores de riesgo cardiovascular

14 semanas de tratamiento con liraglutida 1.90 mg/d



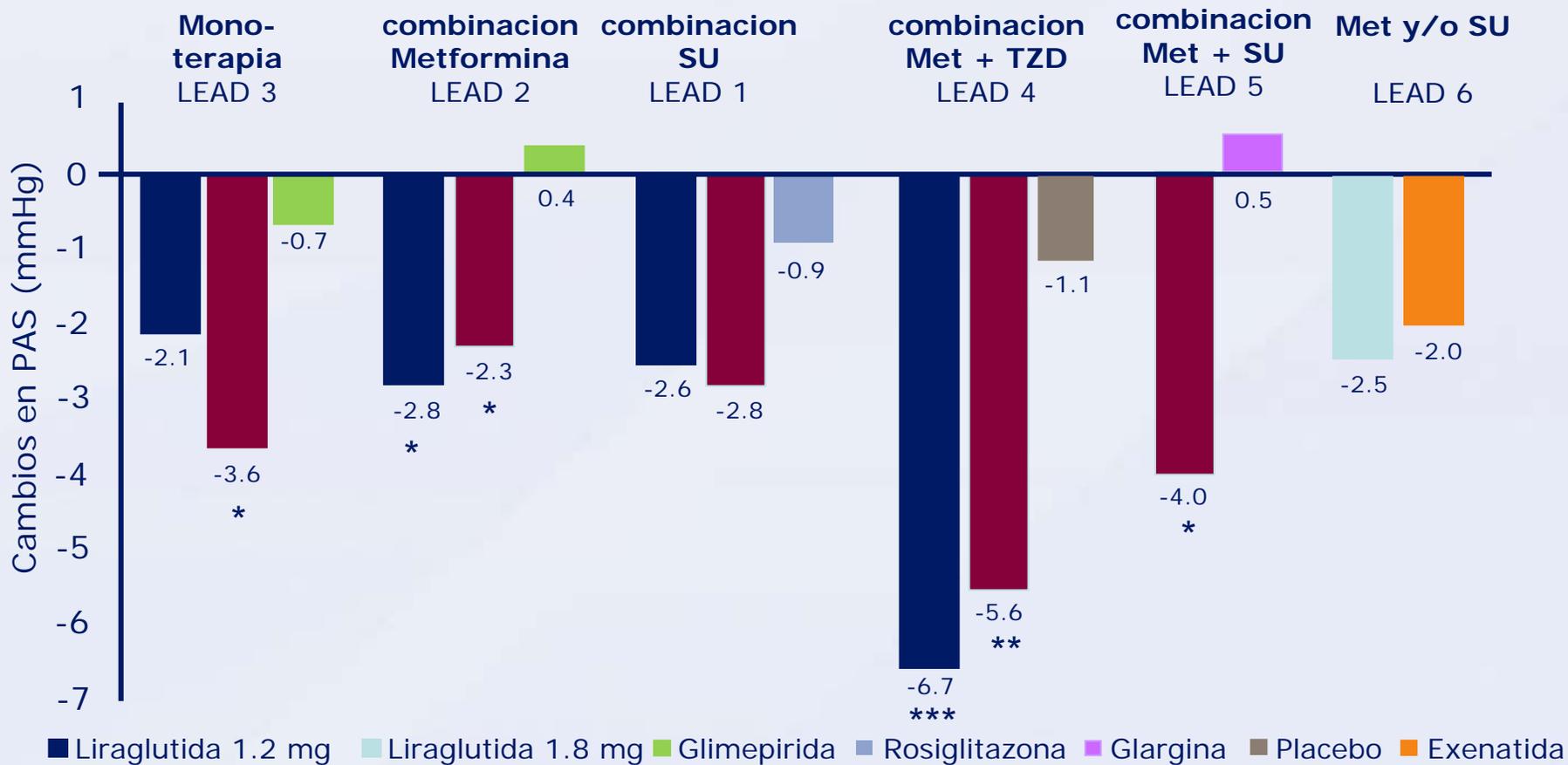
p vs. placebo;

PAI-1 = Inhibidor de activación de plasminogeno; BNP = péptido natriuretico B; CRP = proteína C reactiva

Contenidos

1. Efectos beneficiosos sobre el miocardio
2. Mejora en la función endotelial
3. Mejora los biomarcadores de riesgo CV
4. **Reducción de la presión arterial sistólica**

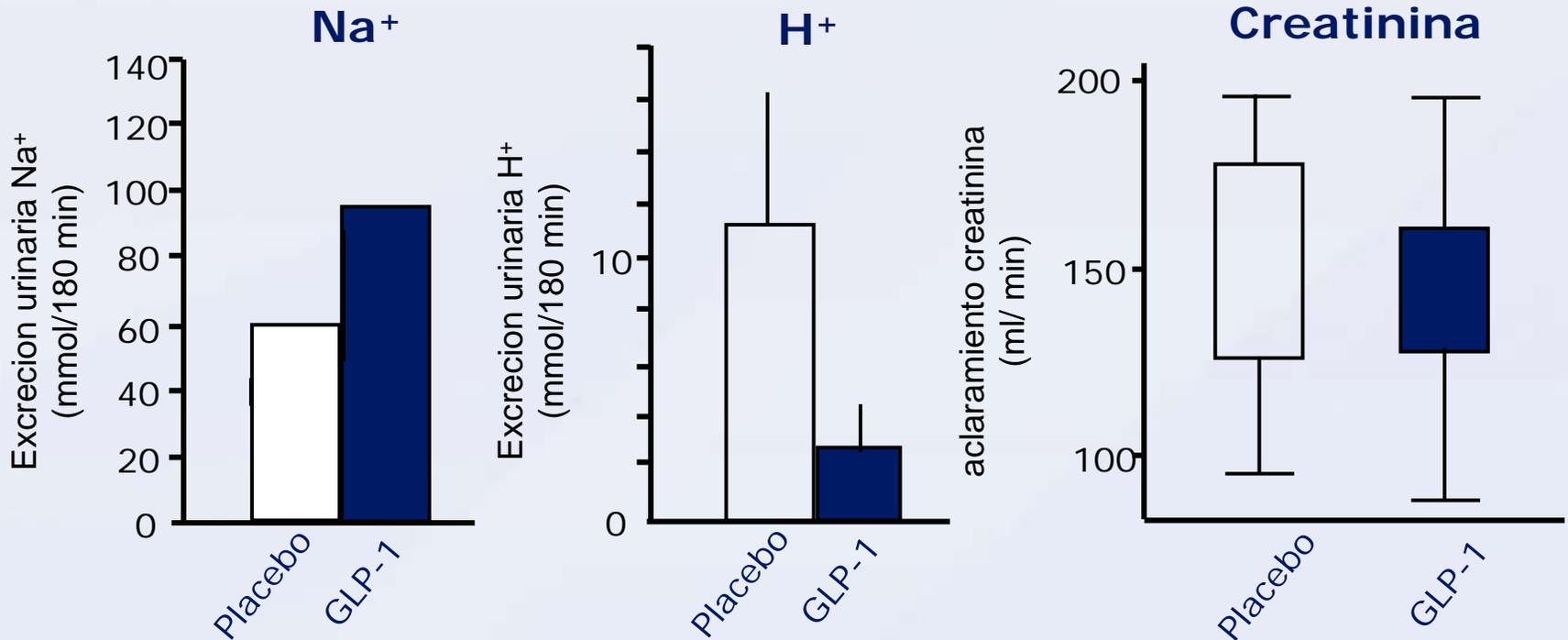
Liraglutida reduce consistentemente la presión arterial sistólica



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

Marre M, et al. *Diabetic Medicine* 2009; 10.1111/j.1464-5491.2009.02666.x (LEAD-1); Nauck MA, et al. *Diabetes Care* 2009; 32; 84–90 (LEAD-2); Garber A, et al. *Lancet* 2009; 373 (9662): 473–481 (LEAD-3); Zinman B, et al. *Diabetologia* 2008; 51 (Suppl. 1): S359 (Abstract 898) (liraglutide 1.8 mg, LEAD-4); Zinman B, et al. *Diabetes Care in press* (liraglutide 1.2 mg, LEAD-4); data on file (LEAD-5); Blonde et al. *Can J Diabetes* 2008; 32 (Suppl.): Abstract 107 (LEAD-6)

GLP-1 mejora la excreción de sodio en hombres obesos



$p < 0.05$

Liraglutida *Análogo del GLP-1 humano*

- Desafíos de la diabetes tipo 2
- Liraglutida
- Programa LEAD

Eficacia y seguridad

- Comparación con otras terapias antidiabéticas
- Efectos cardiovasculares de GLP-1
- **Conclusiones**

Resumen

- **GLP-1:**

- Protege al miocardio de la isquemia en animales
- Mejora la función de Ventrículo Izquierdo en pacientes con alto riesgo cardíaco
- Mejora la función endotelial en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2
- Mejora la excreción de sodio en obesos

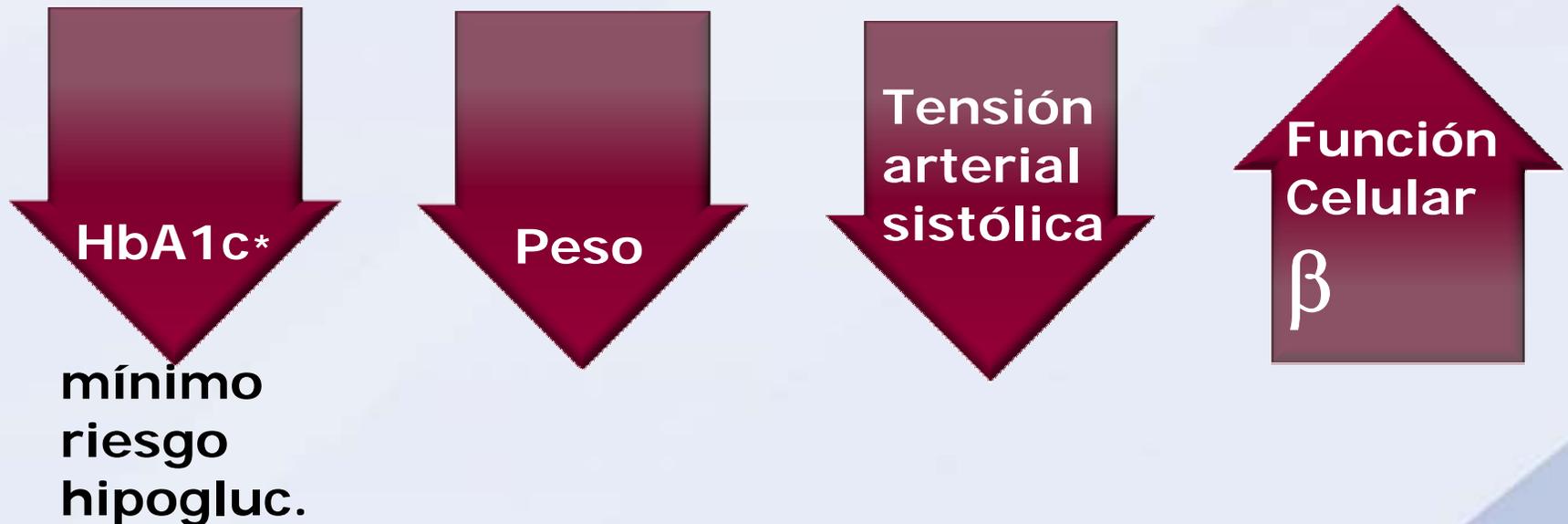
- **Liraglutida:**

- Mejora la función del miocardio y la supervivencia en modelos animales de IM
- Mejora los biomarcadores de riesgo cardiovascular en diabetes tipo 2
- Reduce la presión sistólica en el tratamiento de la diabetes tipo 2

Conclusiones: Resumen

Liraglutida

en administración en única dosis diaria ejerce efectos beneficiosos significativos y sostenidos:



XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

II Congreso Ibérico de Medicina Interna

OVIEDO

17-20 Noviembre 2010

Auditorio-Palacio de Congresos
"Príncipe Felipe"

VII Congreso de la Sociedad
Asturiana de Medicina Interna

¡Muchas Gracias!