

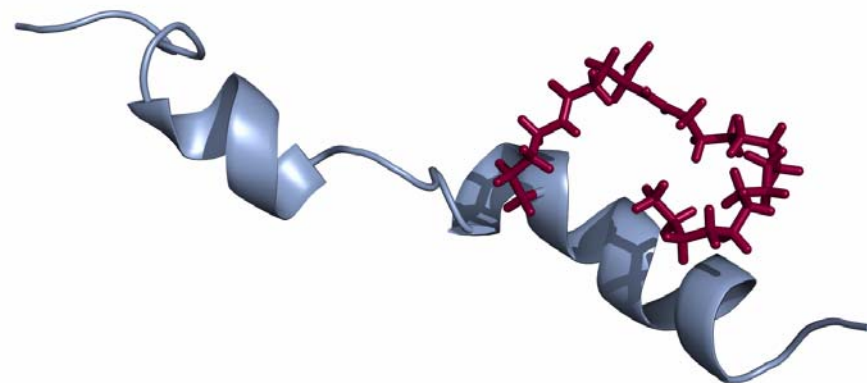


# XXXII Congreso Nacional de la SEMI

26-28  
Octubre  
2011

XIV Congreso de la  
Sociedad Canaria de Medicina Interna

Costa Meloneras



Javier Salvador  
Departamento de Endocrinología y Nutrición  
Clínica Universidad de Navarra  
Pamplona

## LIRAGLUTIDA: UNA PERSPECTIVA DE UN TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA DIABETES TIPO 2

# Conflictos de interés

- Consejo asesor nacional de Lilly y Boehringer-Ingelheim.
- Consejo asesor internacional de Lilly y Boehringer-Ingelheim.
- Conferencias financiadas por: Lilly, Boehringer-Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis.

# AGENDA

- . Necesidades y oportunidades
- . Eficacia de Liraglutida en la diabetes tipo 2
- . Liraglutida vs otros fármacos incretínicos
- . Efectos sobre factores de riesgo cardiovascular
- . Tolerancia y Seguridad
- . Resumen y Conclusiones

**NECESIDADES  
Y  
OPORTUNIDADES**

# Razones por las que necesitamos nuevos tratamientos para la diabetes tipo 2

Deterioro funcional de la célula beta

Deterioro progresivo del control metabólico

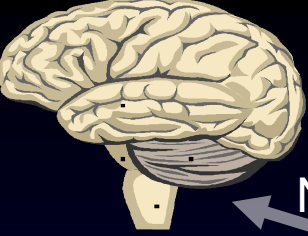
Aumento de factores de riesgo cardiovascular

Hipoglucemia y aumento de peso como  
efectos secundarios frecuentes



- 43% de pacientes no consiguen objetivos de HbA1c ( $<7.0\%$ )<sup>1</sup>
- La intervención terapéutica precoz es esencial

# ¡NUEVAS OPORTUNIDADES!



Neuroprotección

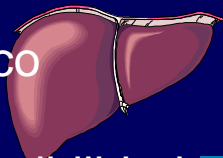
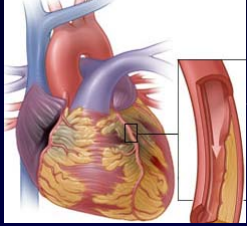
AGONISTA GLP-1

Saciedad  
Reducción  
ponderal

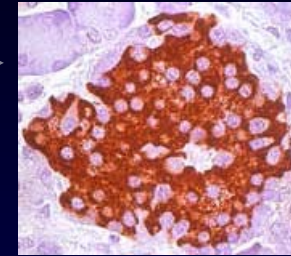
Protección  
cardiaca  
y  
vascular

Retardo  
vaciamiento  
gástrico

Perfil lipídico  
Esteatosis  
Insulinosenibilidad



↑ GLP-1



Supresión  
de  
glucagon



↑ GLP-1

INHIBIDOR  
DPP 4

↑ GIP

Trofismo

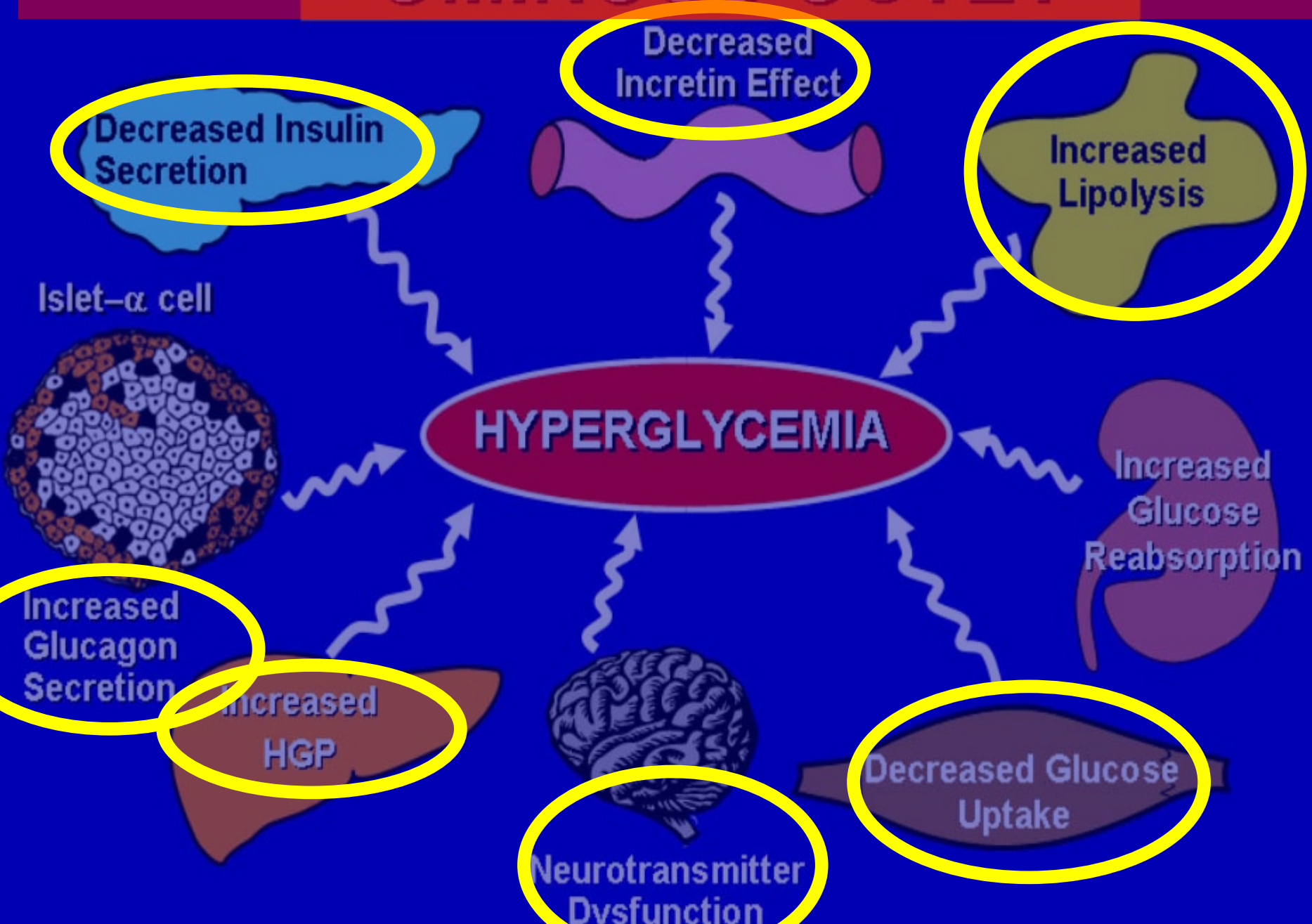
Insulina

CONTROL  
METABÓLICO

PRESERVACIÓN  
CELULA BETA



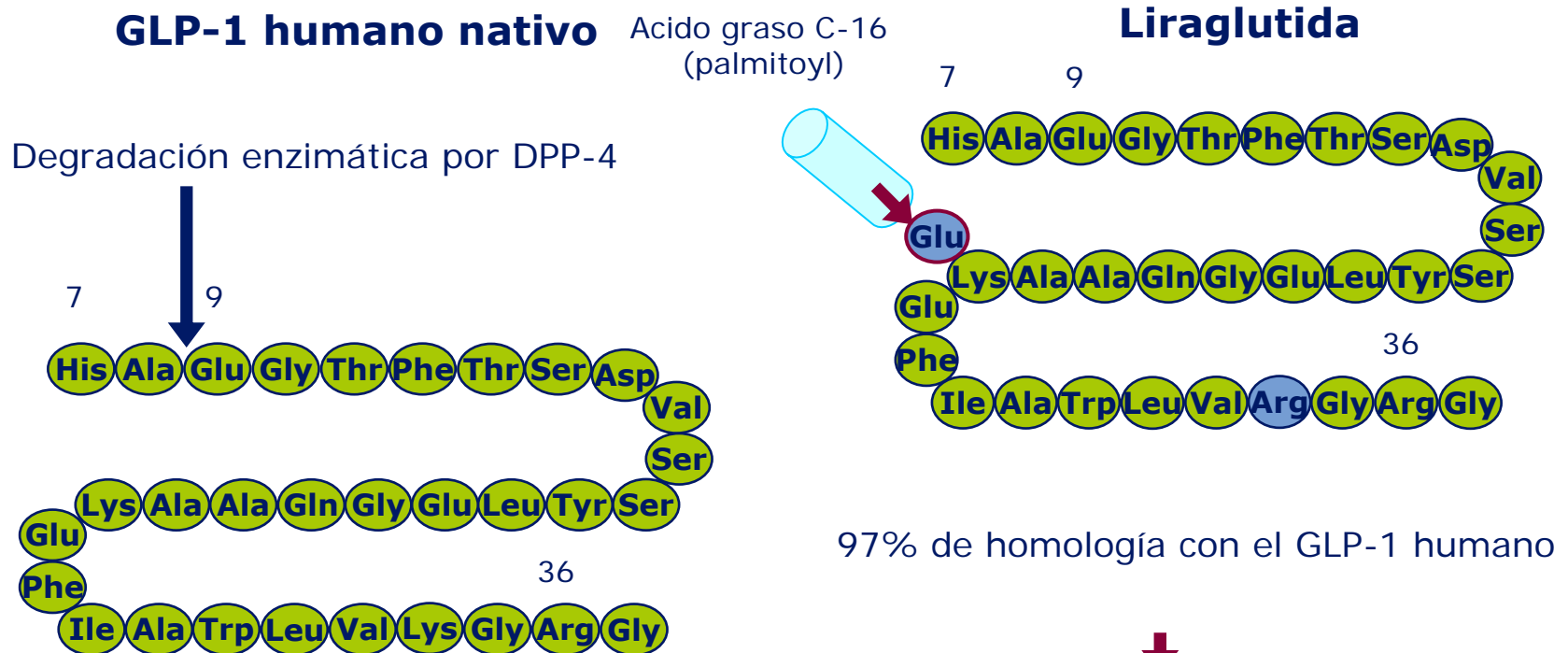
# AGONISTAS DE RECEPTOR GLP-1



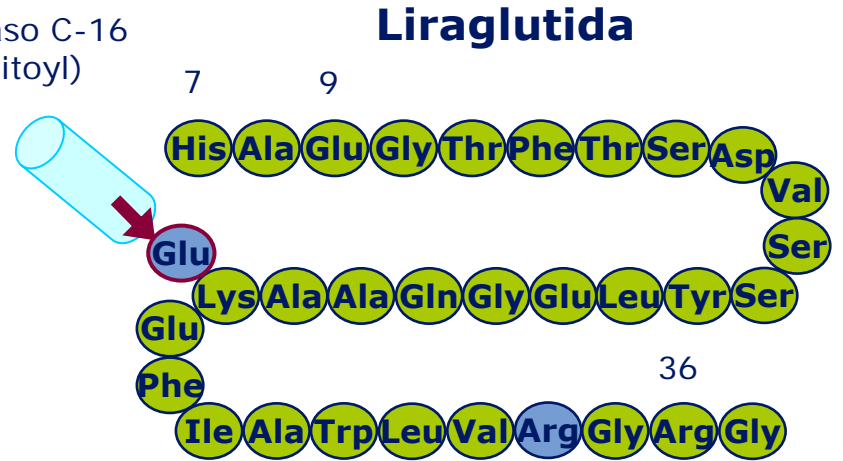
# EFICACIA DE LIRAGLUTIDA EN LA DIABETES TIPO 2



# Liraglutida es un análogo de GLP-1 que se administra en una dosis diaria



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

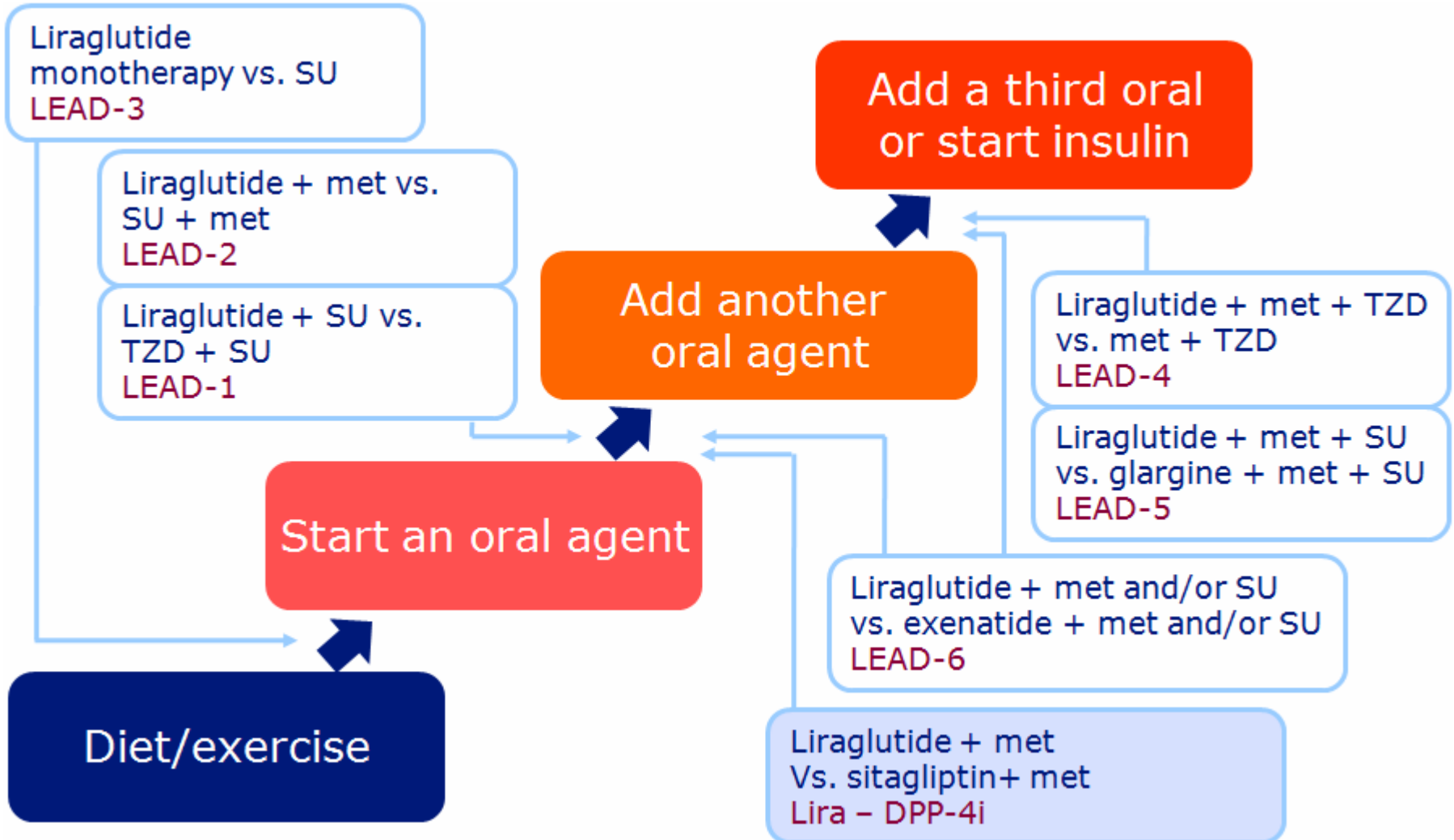


97% de homología con el GLP-1 humano

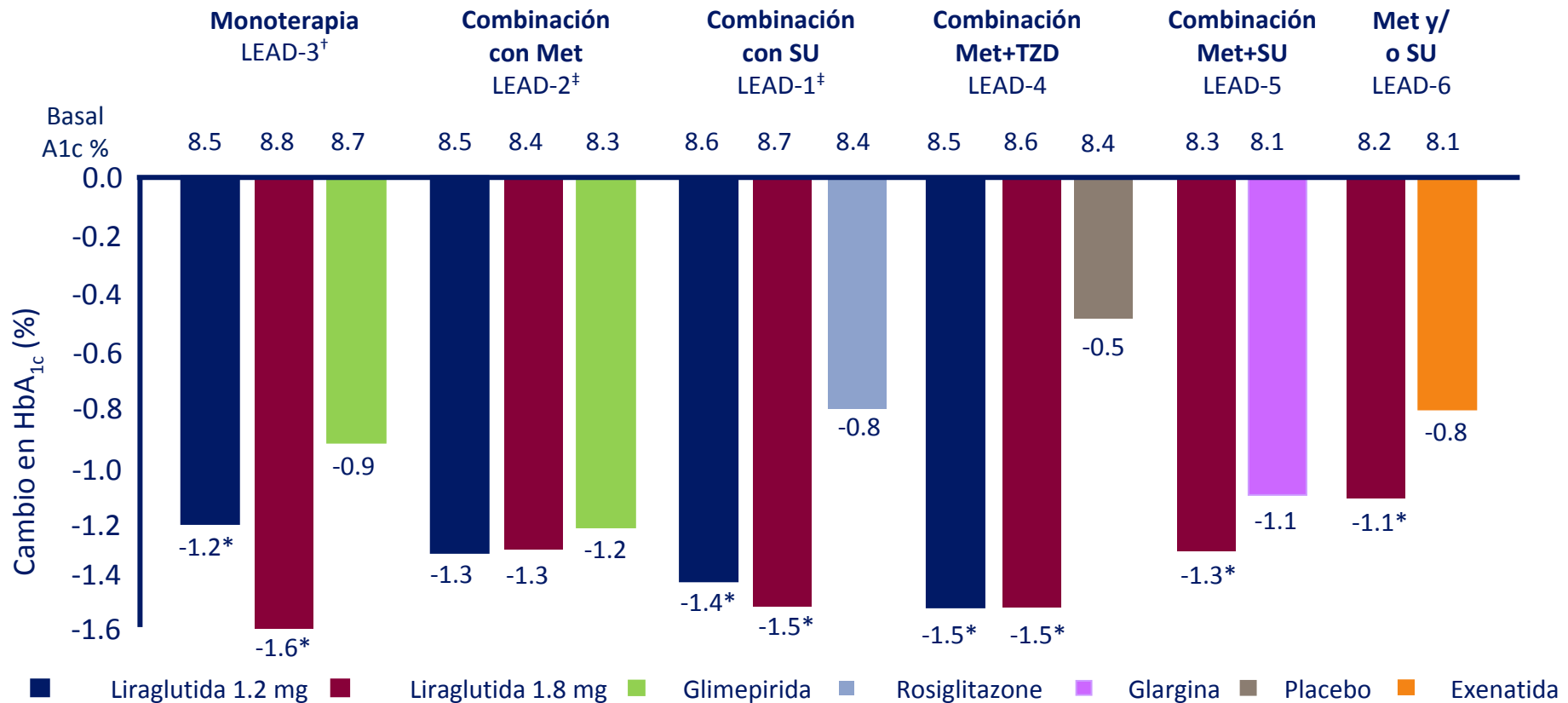
- **Absorción lenta del tejido subcutáneo**
- **Resistente a inactivación por DPP-4**
- **Larga vida media plasmática ( $T_{1/2} = 13 \text{ h}$ )**
- **Una inyección diaria ofrece cobertura de 24 h**

$T_{1/2}$ , half-life

# LEAD: Liraglutide Effect and Action in Diabetes

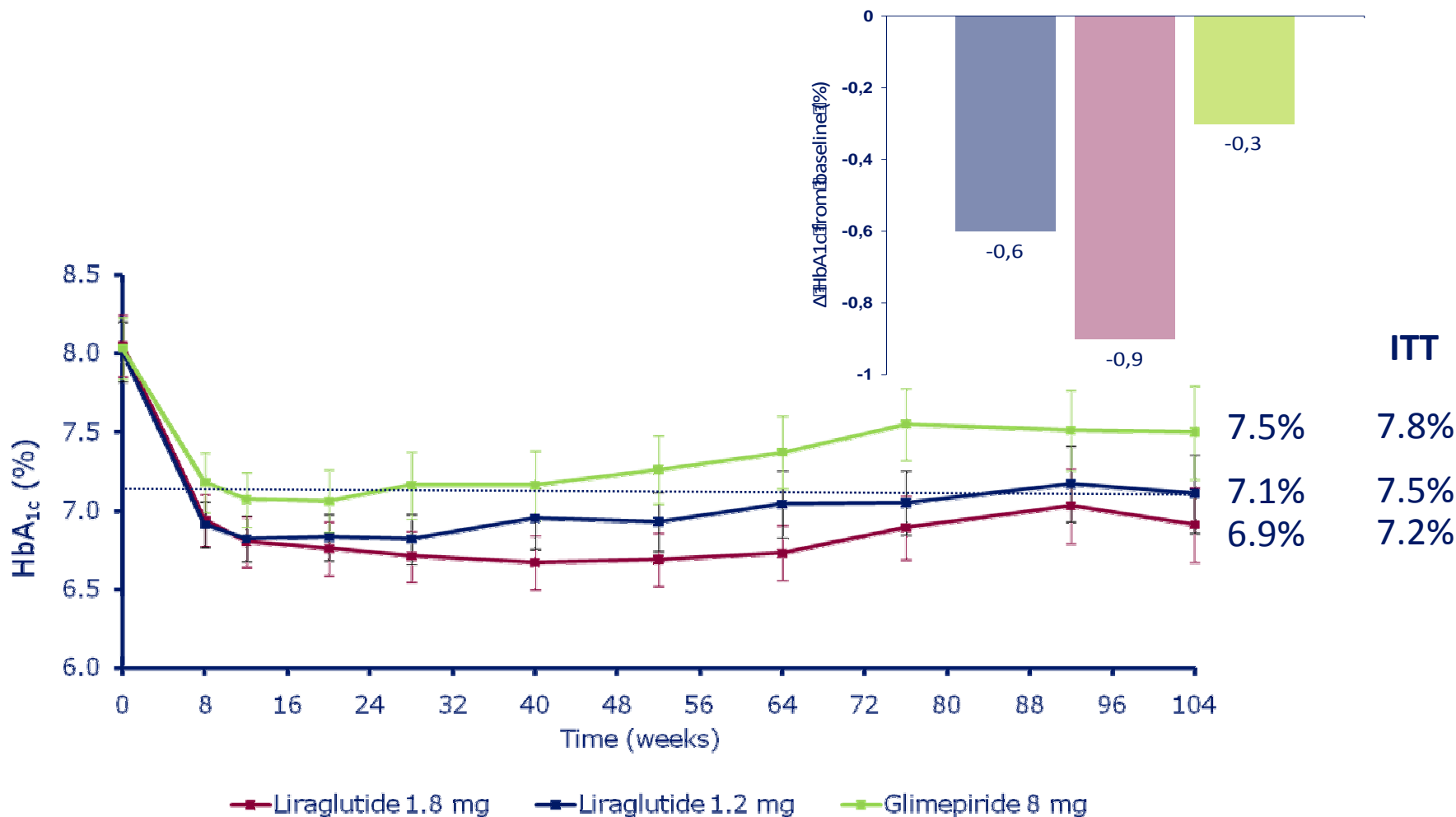


# Programa LEAD: La reducción en HbA<sub>1c</sub> con liraglutida es superior a la de otros comparadores

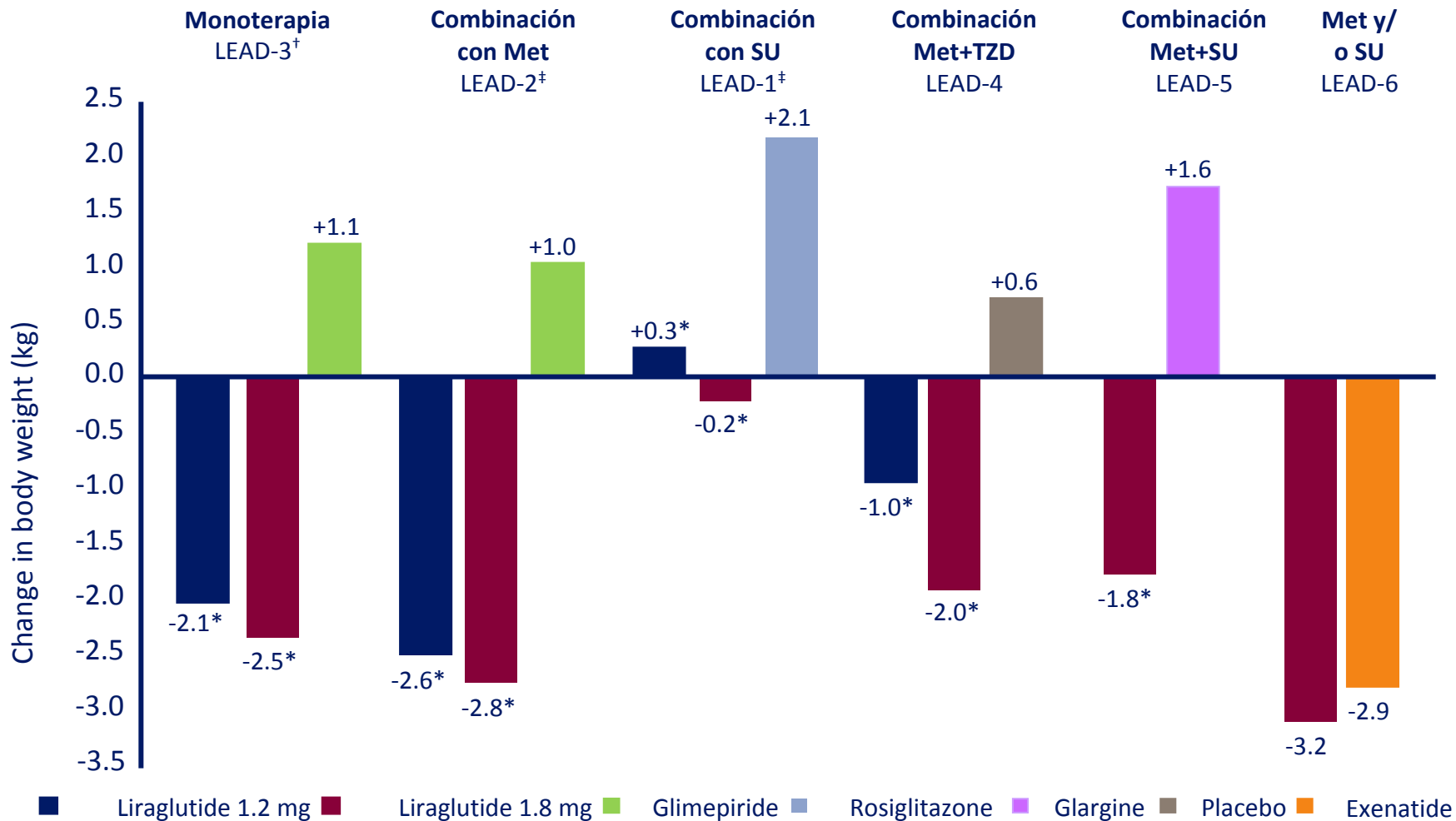


Todos los pacientes, excepto <sup>†</sup>sujetos previamente tratados con dieta y ejercicio, <sup>‡</sup>sujetos previamente tratados con monoterapia con AOs. \*Significativo vs. comparador

# Efecto sostenible de Liraglutida sobre HbA1c en estudio LEAD-3 (2-yr completers)

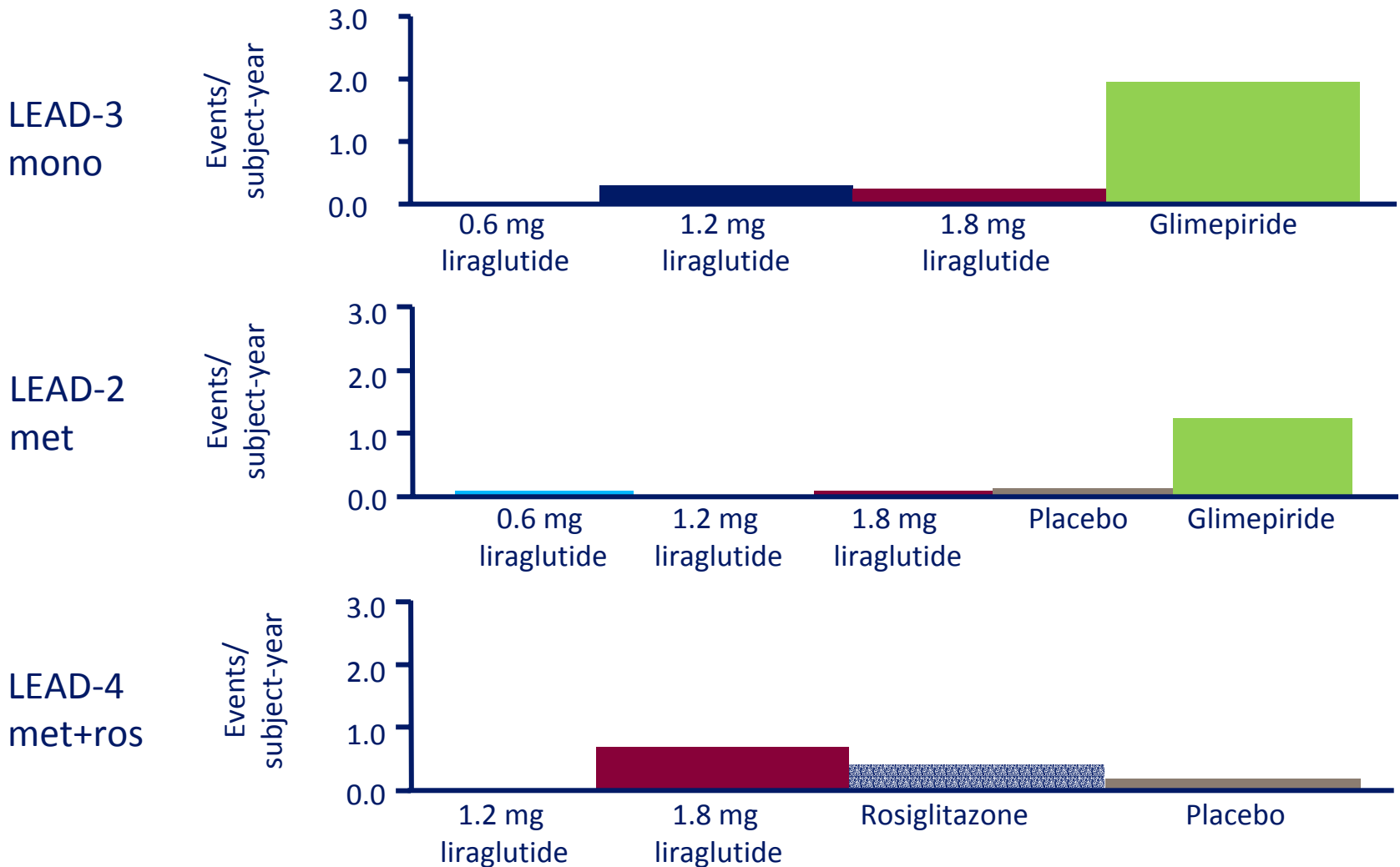


# Programa LEAD: Los agonistas de receptor GLP-1 son los únicos que inducen reducción de peso

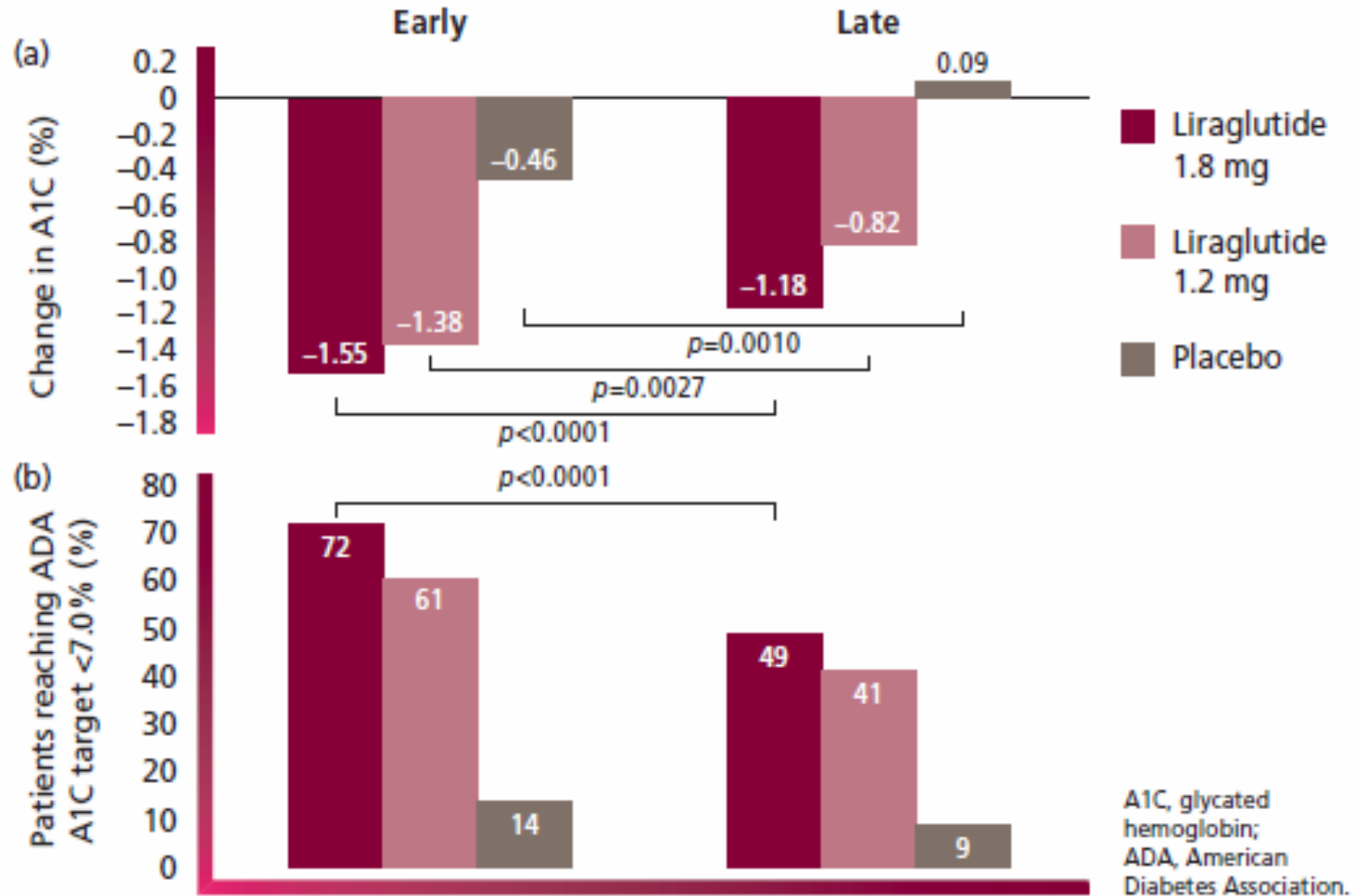


All subjects. \*Significant vs. comparator

# Liraglutida no induce hipoglucemia



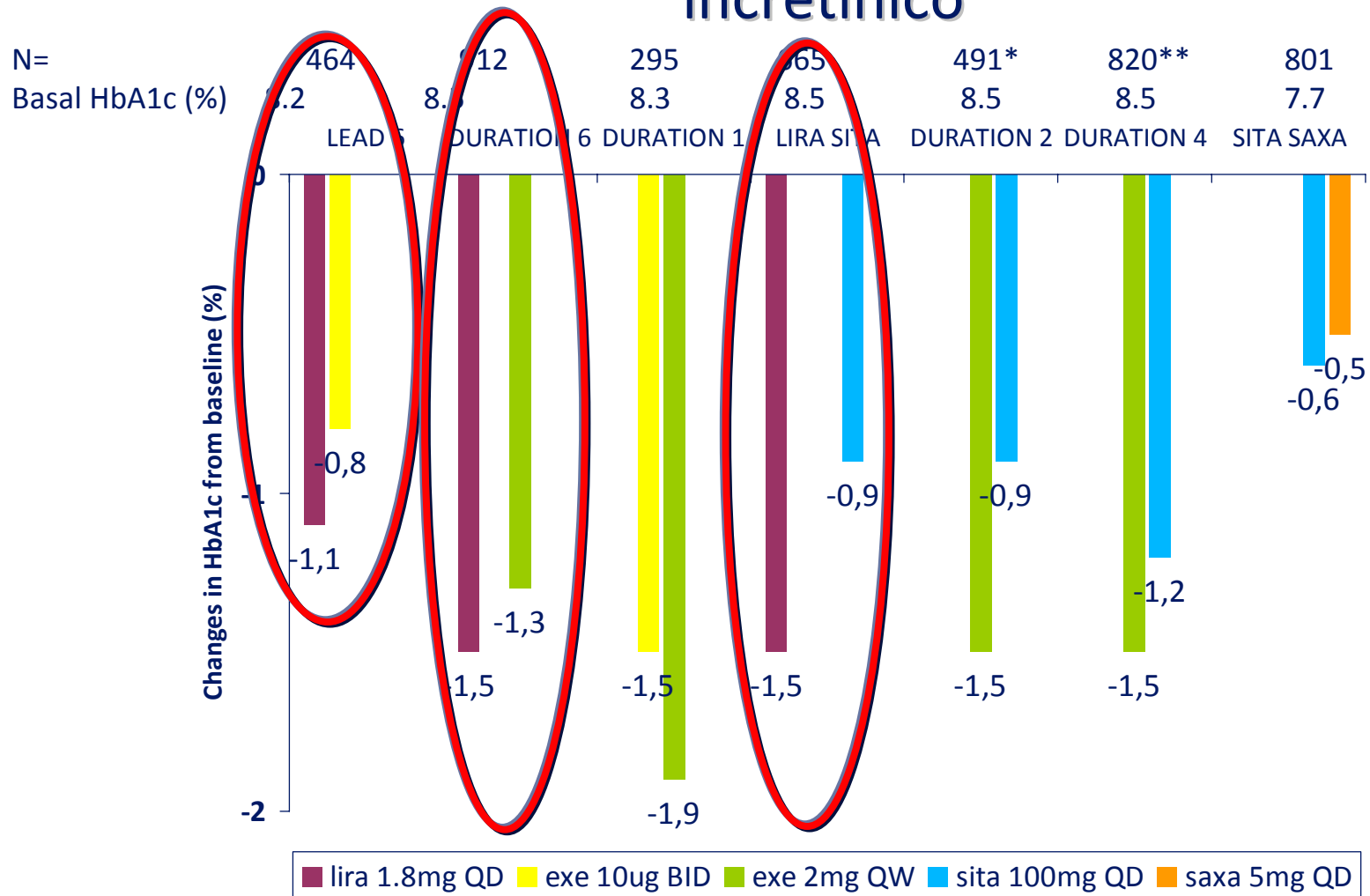
# La respuesta a Liraglutida es mejor en estadios precoces de la diabetes



**LIRAGLUTIDA**  
**VS**  
**OTROS FÁRMACOS INCRETÍNICOS**



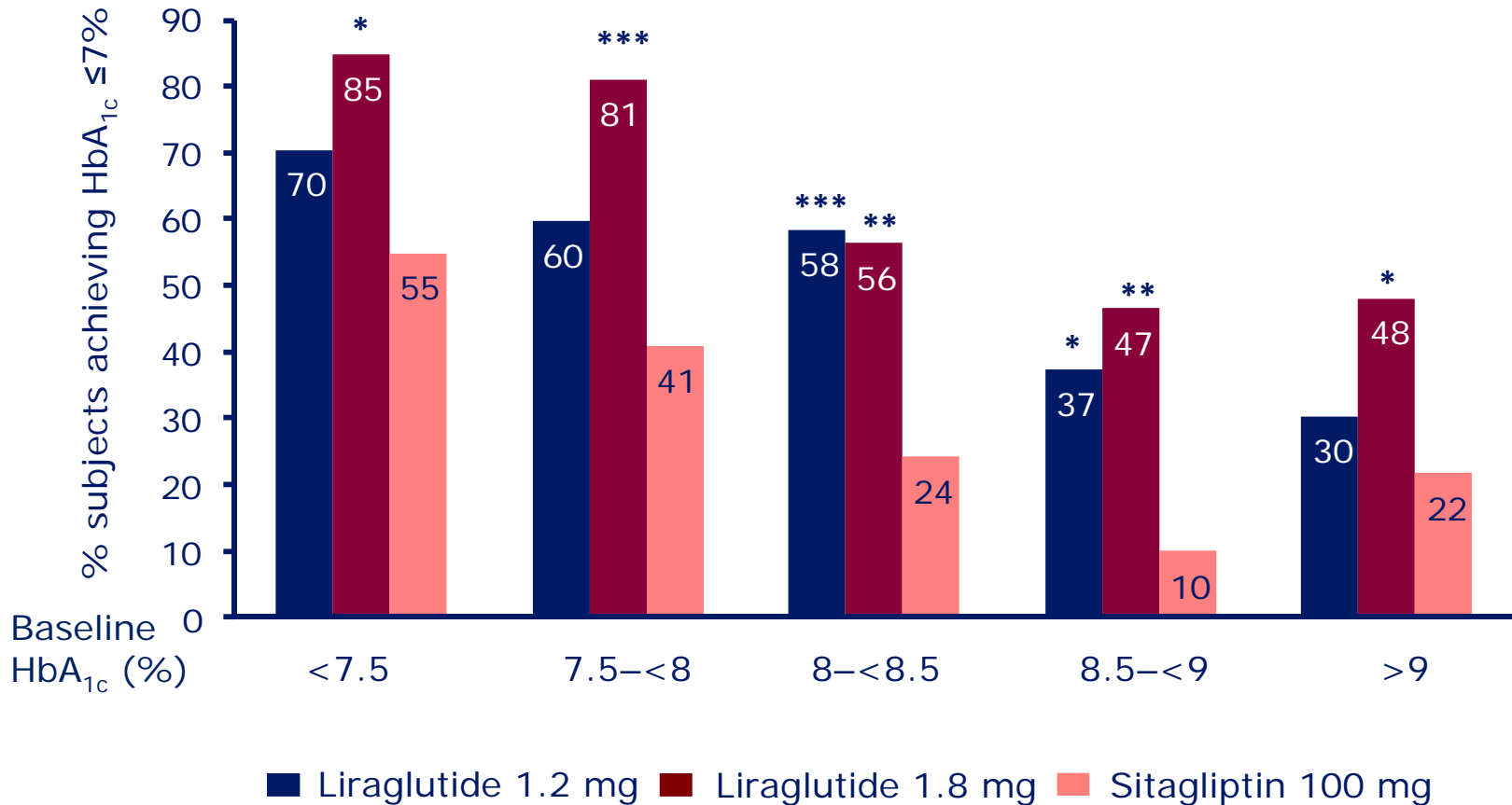
# El efecto de Liraglutida sobre HbA1c es superior a otros fármacos que actúan a través del sistema incretínico



\*, this study also had one additional arm, i.e. add-on pioglitazone to ongoing metformin

\*\* , this study also has 2 additional arms, i.e. monotherapy metformin, pioglitazone

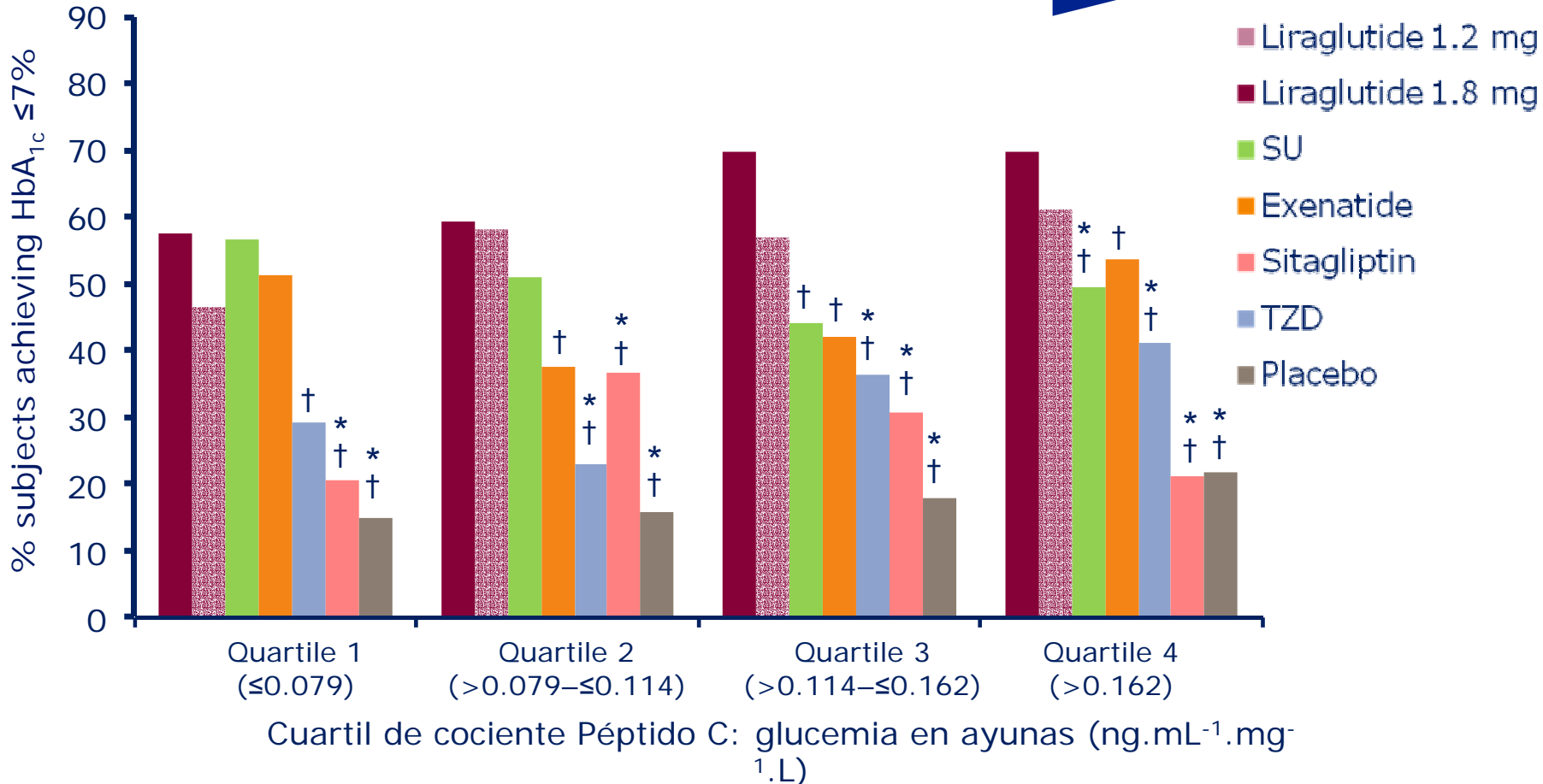
# Liraglutida es superior a sitagliptina en conseguir objetivos de HbA1c en todos los rangos de control metabólico



Analysis includes data from the Lira vs. DPP-4i study; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p = 0.0001$  vs. sitagliptin

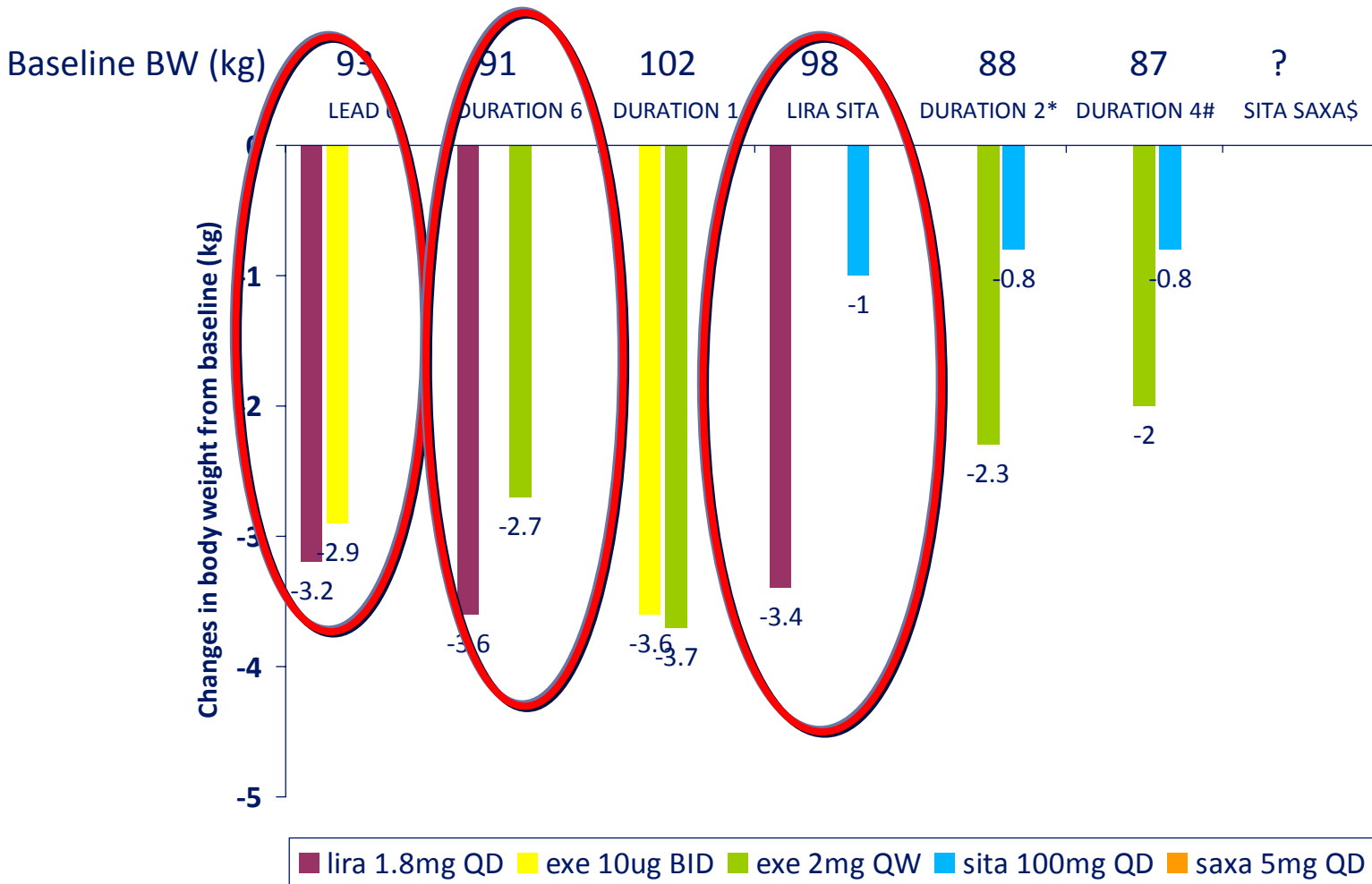
# Meta-analysis: Liraglutide alcanza mayor número de pacientes en objetivo de HbA<sub>1c</sub> en cualquier estadio funcional de célula beta

Mayor función estimada de célula beta



\* $p < 0.05$  vs. liraglutide 1.2 mg, † $p < 0.05$  vs. liraglutide 1.8 mg

# El efecto de Liraglutida sobre el peso corporal es superior al de sitagliptina y comparable a exenatida

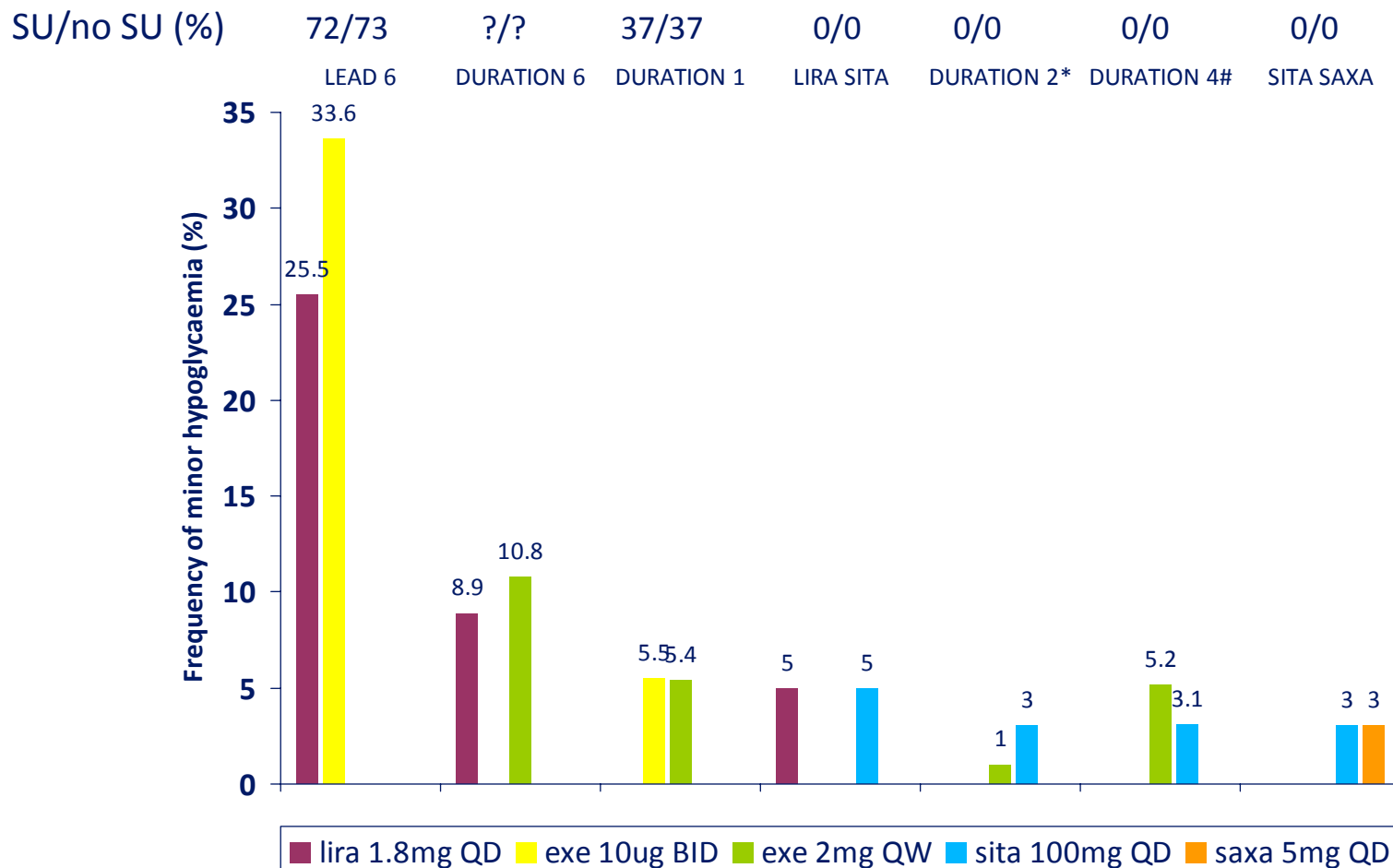


\*, this study also had one additional arm, i.e. add-on pioglitazone to ongoing metformin

#, this study also has 2 additional arms, i.e. monotherapy metformin, pioglitazone

\$, only baseline BMI mentioned in paper (31 kg/m<sup>2</sup>)

# La frecuencia de hipoglucemias en tratamiento con Liraglutida no es significativa si no se asocia a sulfonilureas

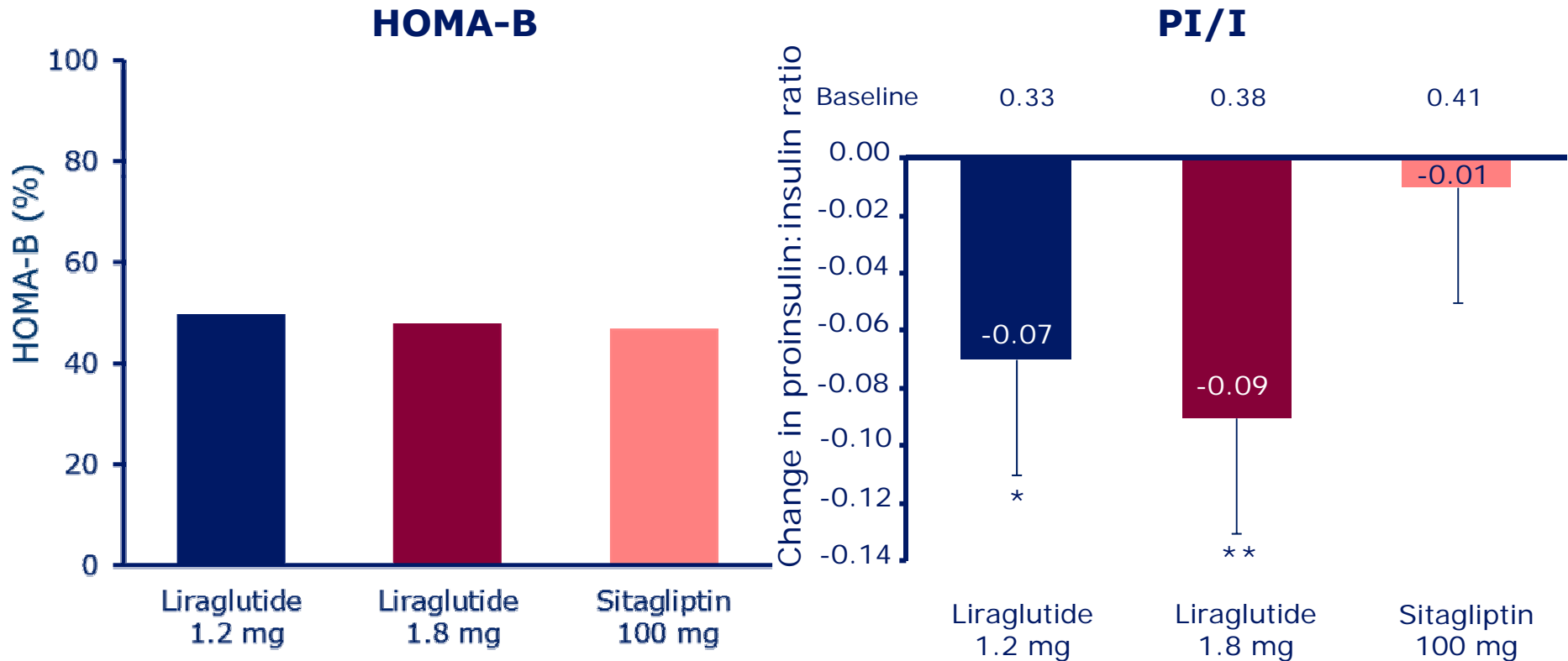


\*, this study also had one additional arm, i.e. add-on pioglitazone to ongoing metformin

#, this study also has 2 additional arms, i.e. monotherapy metformin, pioglitazone

# Liraglutida induce mejoría de parámetros de función de célula beta respecto a sitagliptina

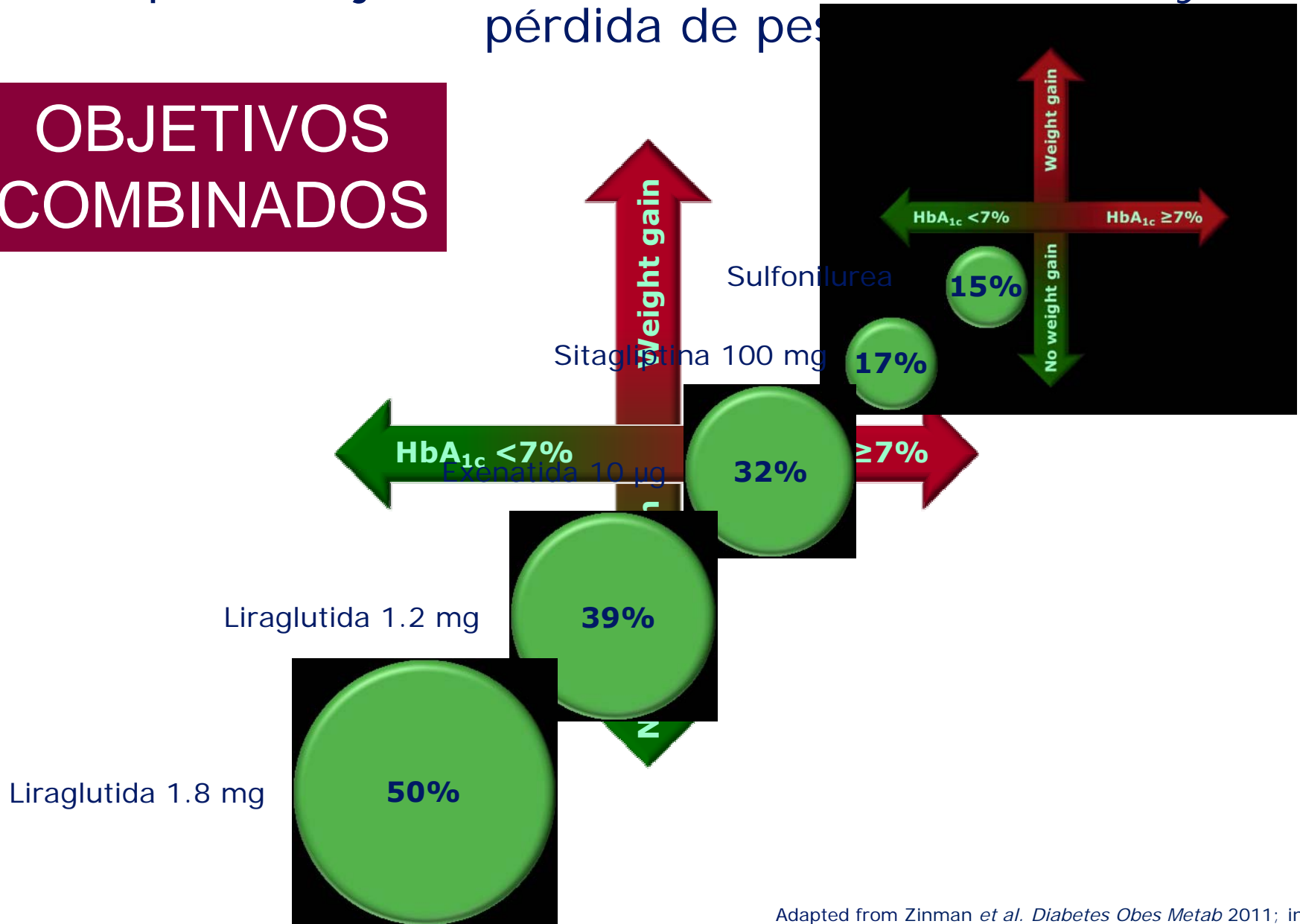
- Liraglutida induce una mejoría 6 veces mayor que sitagliptina de parámetros de estimación de función de célula beta



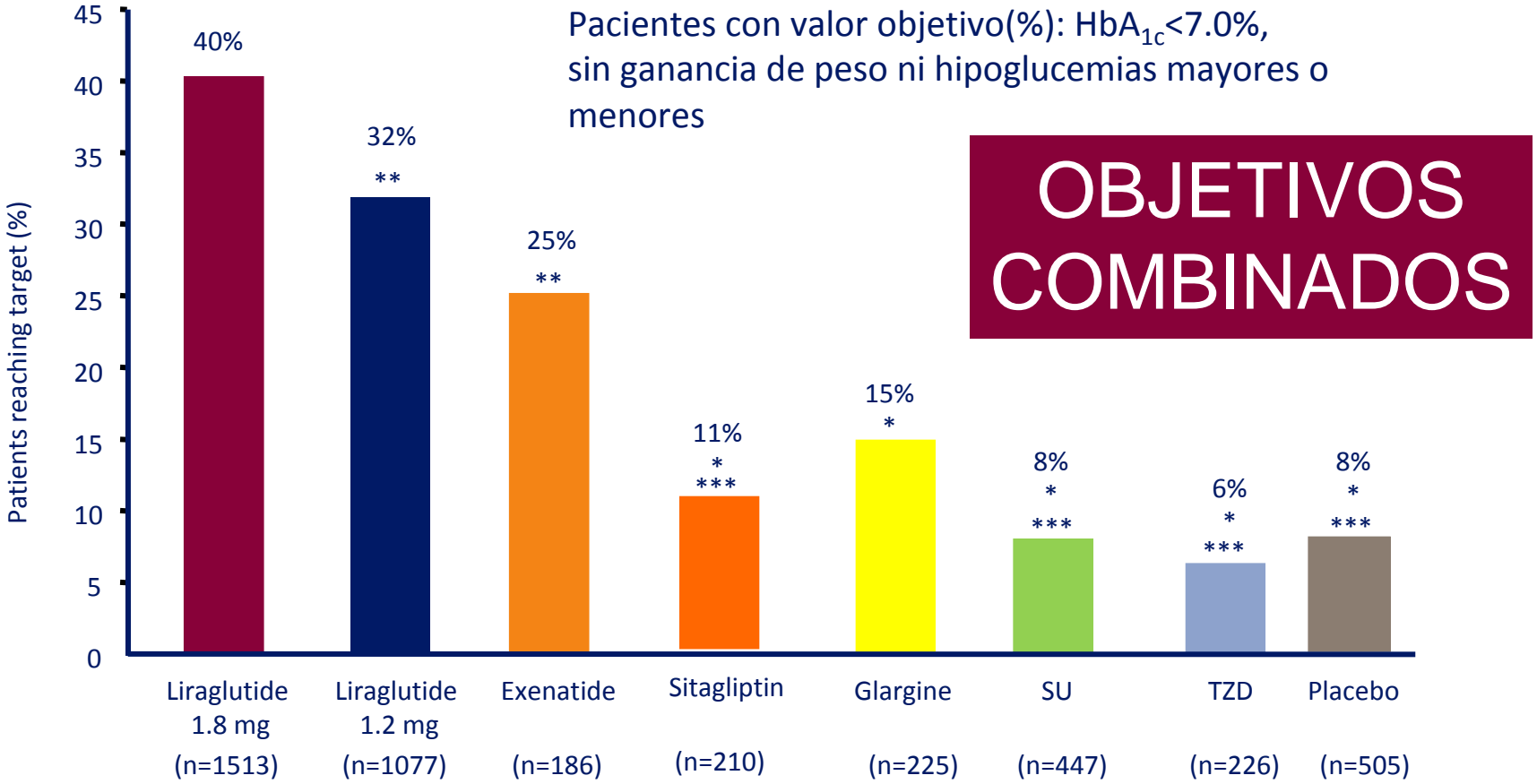
Barras oscuras = valores basales; Barras claras = Variación desde el basal en semana 52  
\* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.001$ , \*\*\* $p < 0.0001$  vs. sitagliptin

Los análogos de GLP-1 muestran mayor porcentaje de combinación de HbA<sub>1c</sub><7% y pérdida de peso

## OBJETIVOS COMBINADOS



# Liraglutida alcanza mayor número de pacientes con triple objetivo compuesto que exenatida y otros fármacos



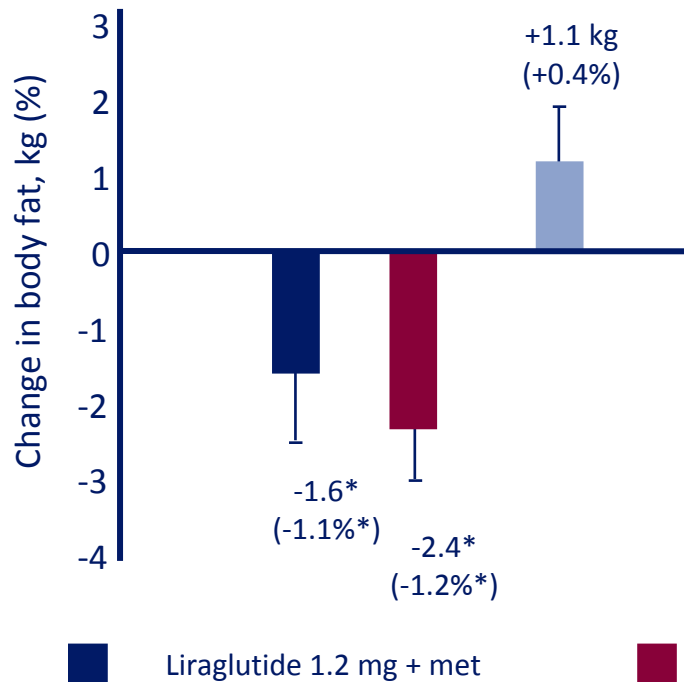
\*p<0.01 vs. liraglutide 1.8 mg; \*\*p<0.001 vs liraglutide 1.8 mg; \*\*\*p<0.0001 vs liraglutide 1.2 mg  
 Based on meta-analysis of LEAD 1–6. Adjusted for previous treatment, baseline values and randomisation LOCF, ITT



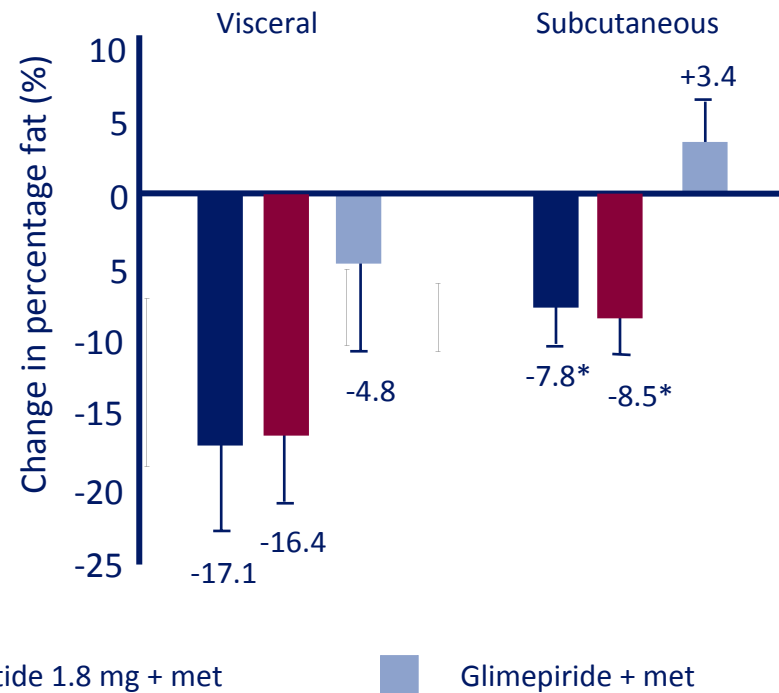
**EFECTOS SOBRE  
FACTORES DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR**

# Liraglutida reduce la grasa visceral en pacientes con diabetes tipo 2

Cambio en grasa corporal  
DEXA scan



Cambio en grasa visceral y subcutánea  
CT scan

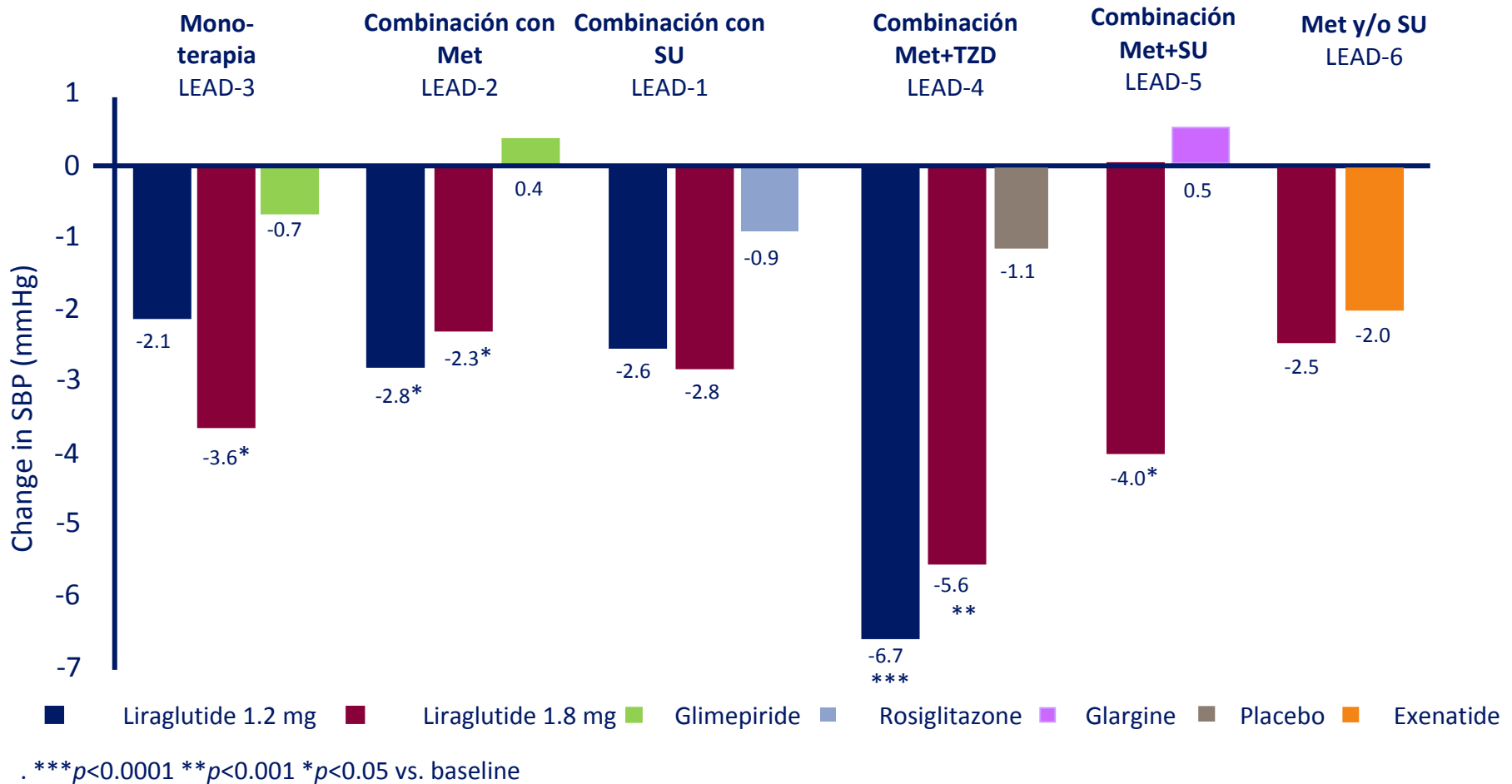


- El 86% de la pérdida de peso tras Liraglutida 1.8 mg es masa grasa)

Data are mean±SEM; \*p<0.05 vs. glim+met; n=160.

LEAD 2 substudy, originally presented as Jendle *et al. Diabetes* 2008;57(Suppl. 1):A32.

# Liraglutida reduce la presión arterial sistólica en el programa LEAD

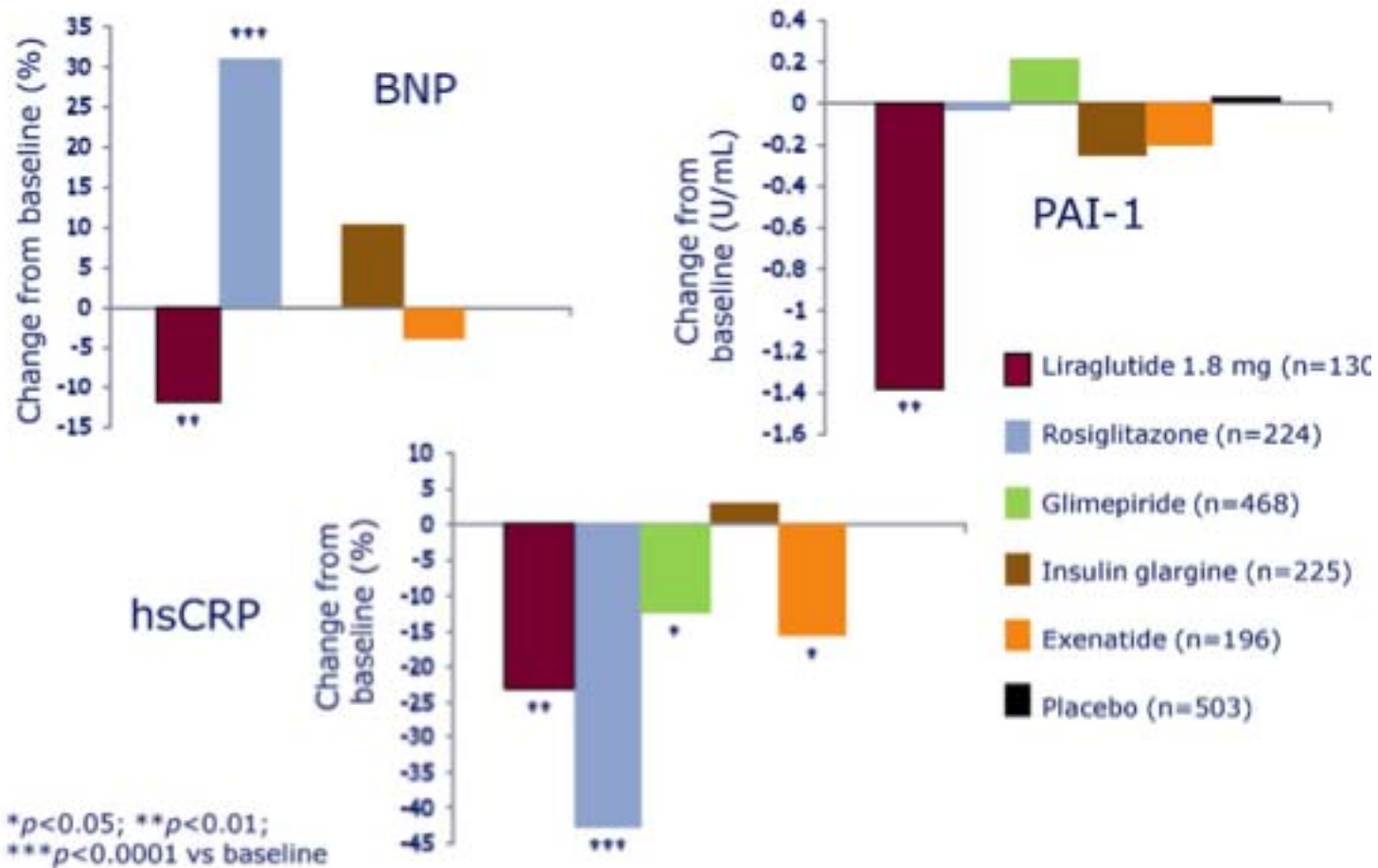


# Liraglutida ejerce un impacto positivo sobre el perfil lipídico

Parámetro	Liraglutida 1.8 mg	Rosiglitazona	Glimepirida	Glargina	Exenatida	Placebo
Apo B (%) ‡,††	-0.7	1.8	1.6	3.1	2.0	2.9
TC (mmol/L) §,‡‡	-0.13**	0.29**	-0.05	0.02	-0.05	0.01
LDL (mmol/L) §,‡‡	-0.20**	0.06	-0.12*	-0.07	-0.15*	-0.13*
VLDL (mmol/L) §,‡‡	0.10**	0.22***	0.12**	0.12**	0.16**	0.16***
HDL (mmol/L) §,‡‡	-0.04***	0.02	-0.04**	-0.04**	-0.05**	-0.03*
FFA (mmol/L) ¶,‡‡	-0.09**	N/A	-0.05**	N/A	-0.03	-0.06*
TG (mmol/L) §,‡‡	-0.20**	-0.05	-0.16	-0.15	-0.05	0.02

Meta-análisis de: §LEAD 1-6; †LEAD 1-3, 5-6; ¶LEAD 2,3,6; ††porcentaje de cambios del basal a la semana 26; ‡‡cambio de basal a semana 26; \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  \*\*\* $p < 0.0001$  vs. baseline

# Otros efectos de Liraglutida sobre factores de riesgo cardiovascular



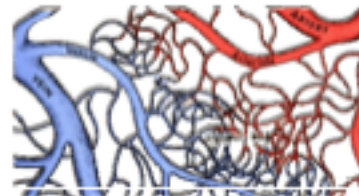
# Cardiovascular Actions of GLP-1

↑ Cardiac output  
↑ Stroke volume  
Improved contractility  
Improved left ventricular ejection fraction



Macrophage

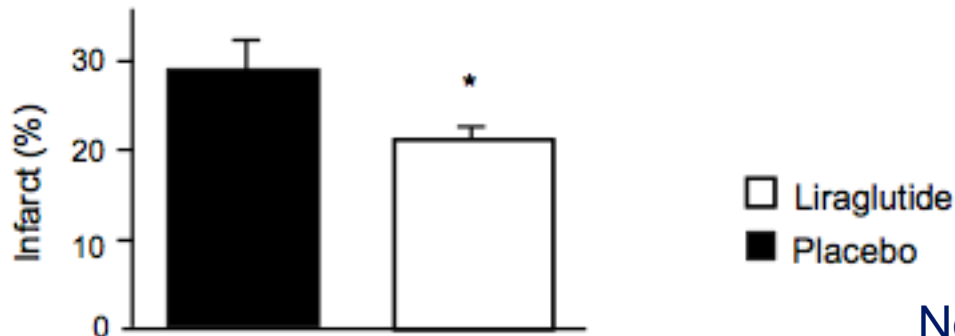
↑ Cholesterol efflux



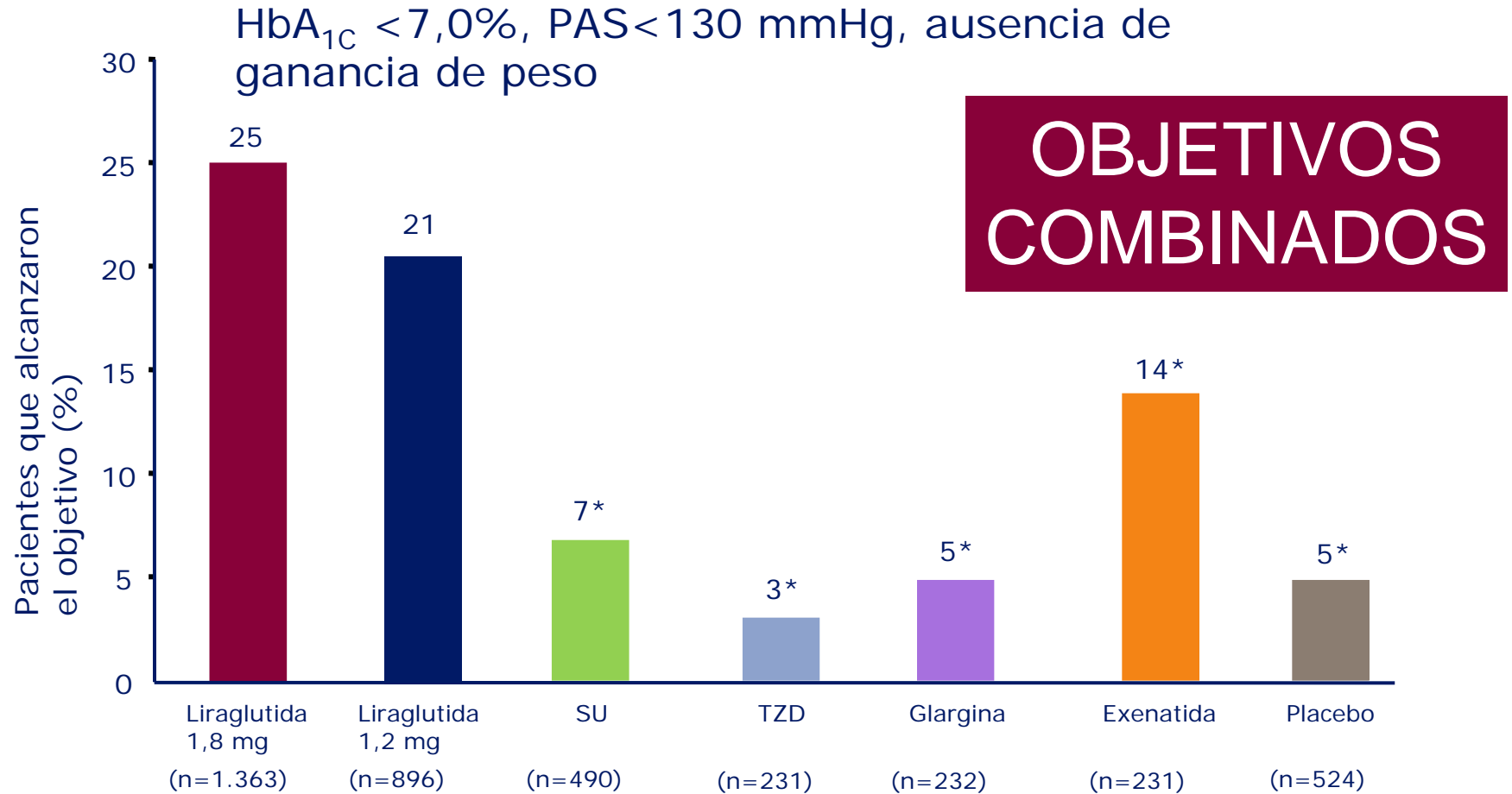
Improved endothelial function  
Vasodilation  
↓ Blood pressure



\* $p < 0.05$  vs. placebo  
Arrows represent extent of infarct



# Liraglutida alcanza mayor número de pacientes con triple objetivo compuesto (con PA) que exenatida y otros fármacos

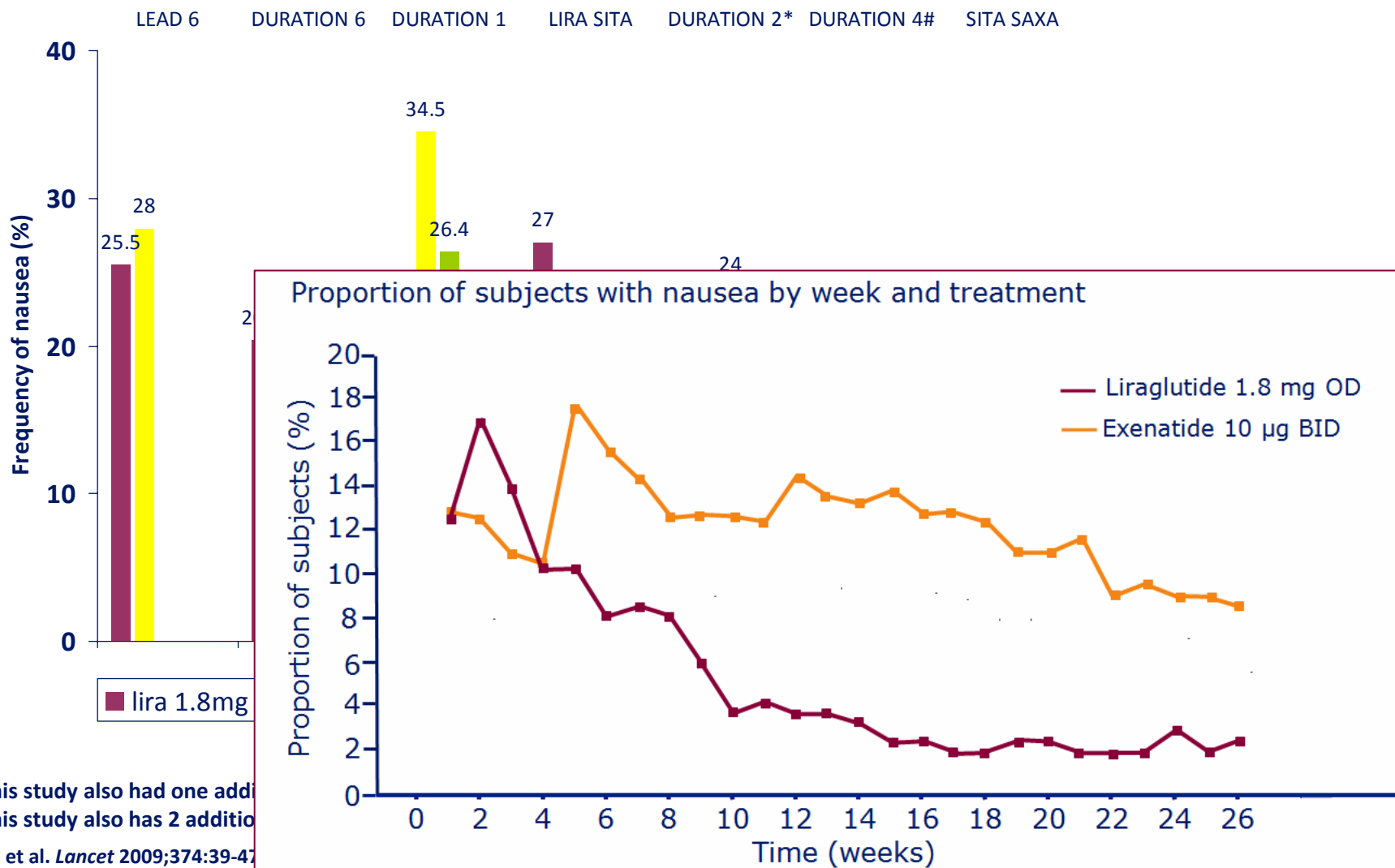


\* $p < 0,01$  frente a liraglutida 1,8 mg

# TOLERANCIA Y SEGURIDAD



# Las náuseas durante tratamiento con liraglutida, exenatida y otros fármacos de acción incretínica



\*, this study also had one additional subject with nausea  
 #, this study also has 2 additional subjects with nausea

# SEGURIDAD

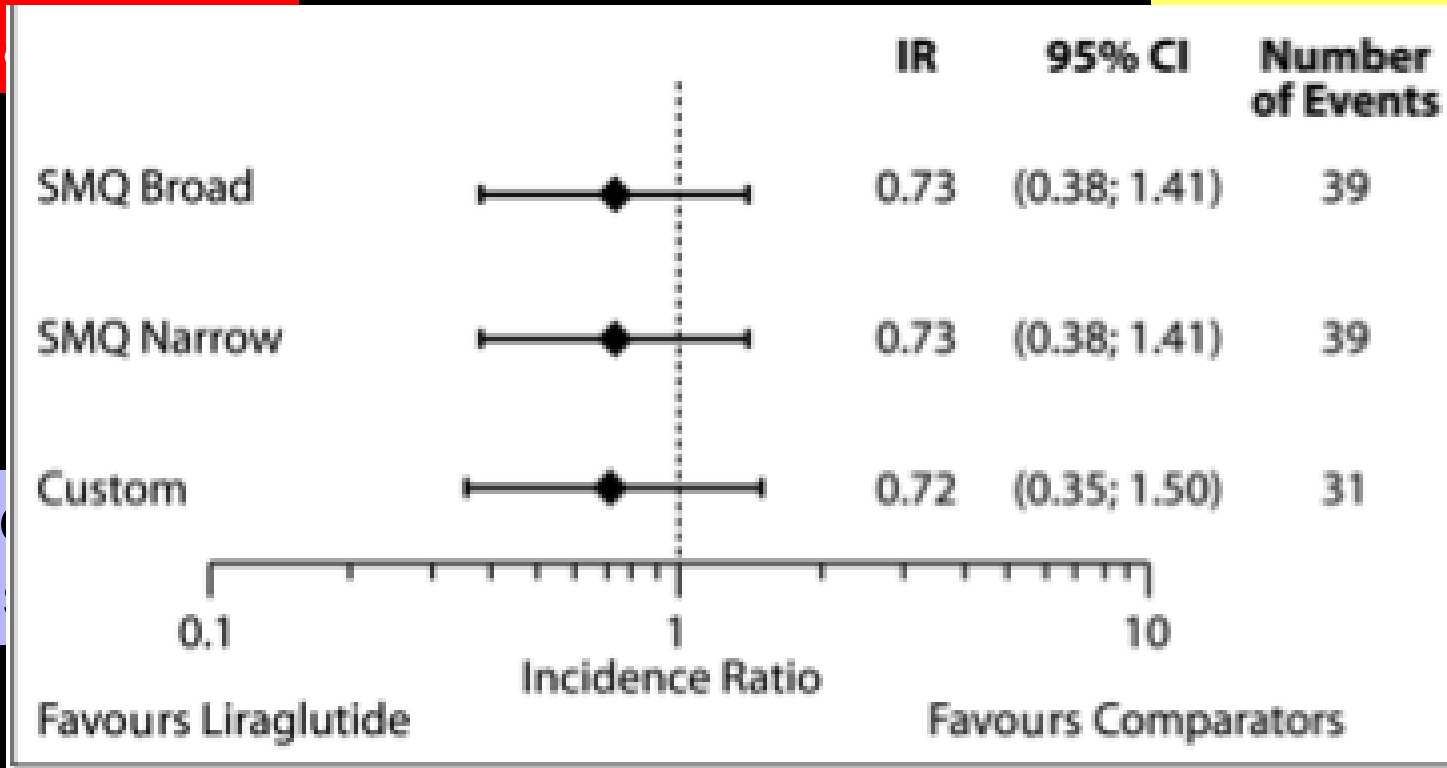
- Liraglutida y pancreatitis
  - 14 casos de pancreatitis reportados en ensayos con Liraglutide (1.6/1000) y 1 en comparadores (0.7/1000).
  - Numero de casos esperados en DM2 (1.5-4.5/1000): 9-26 en grupo Liraglutida y 2-7 en comparadores
  - Sin información suficiente para relación causal
  - Mayoría de pacientes con múltiples factores de riesgo de pancreatitis
- Liraglutida y carcinoma medular de tiroides
  - Celulas C de roedores expresan receptores de GLP-1.
  - Tumores en roedores con concentraciones 6 veces superiores a las de pacientes tratados
  - Células C de primates y humanos expresan bajo nivel de receptores de GLP-1
  - No evidencia de relación Liraglutida-calcitonina
  - Se requieren mas estudios a largo plazo

# RESUMEN Y CONCLUSIONES

Control glucémico seguro

Reducción de inflamación

Reducción de riesgo de enfermedad cardiovascular



Reducción de peso

Reducción de riesgo de enfermedad del páncreas

REDUCCION DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Control Metabólico  
+  
Reducción de peso

Control de glucemia pre y postprandial  
Sin hipoglucemias  
Asociable

# LIRAGLUTIDA

Efectos sobre supervivencia  
de la célula beta ?

Efectos adicionales metabólicos  
y cardiovasculares

Facilidad de  
dosificación

Vía subcutánea

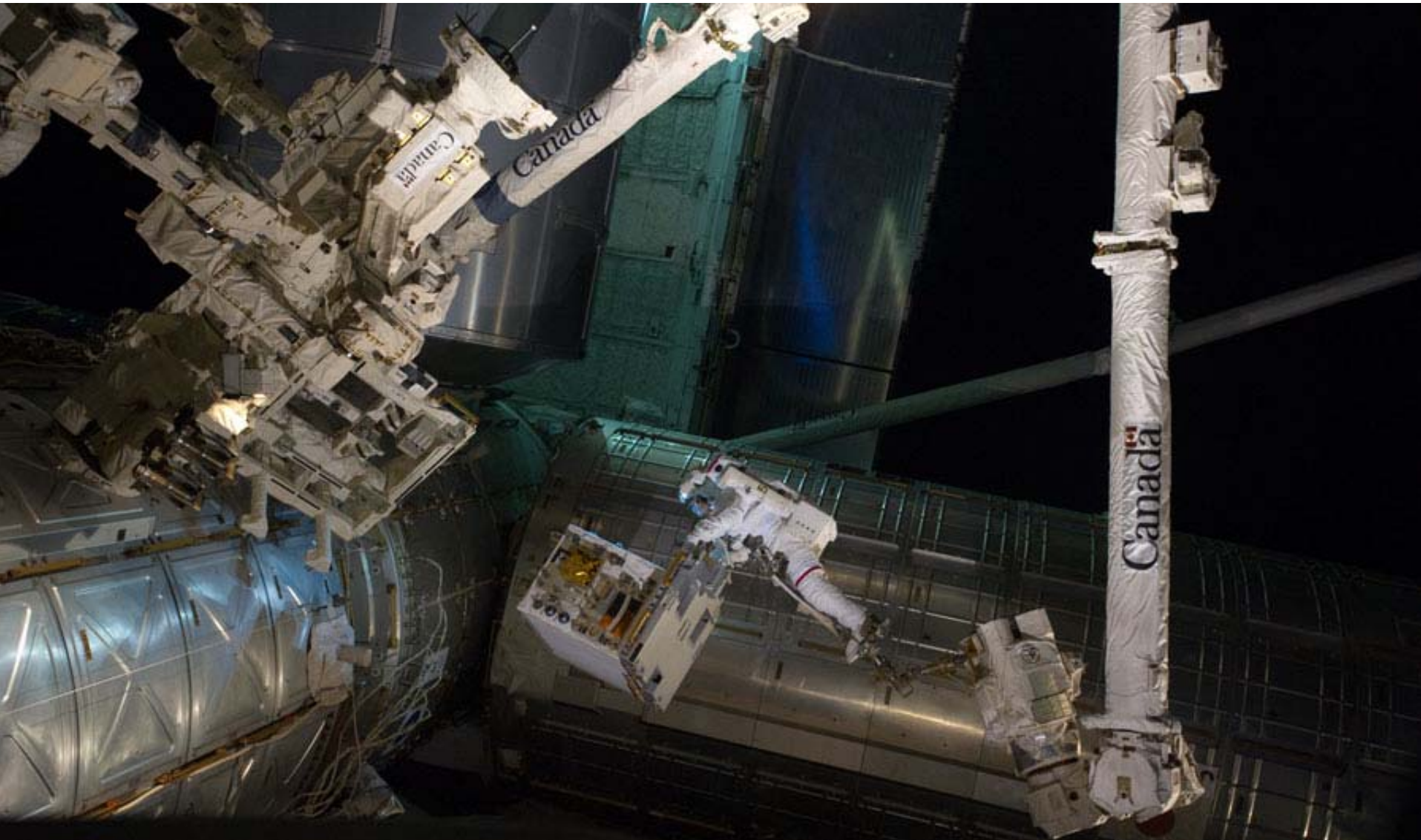
Aplicación a lo  
largo del algoritmo  
terapéutico

Efectos gastrointestinales  
transitorios leves

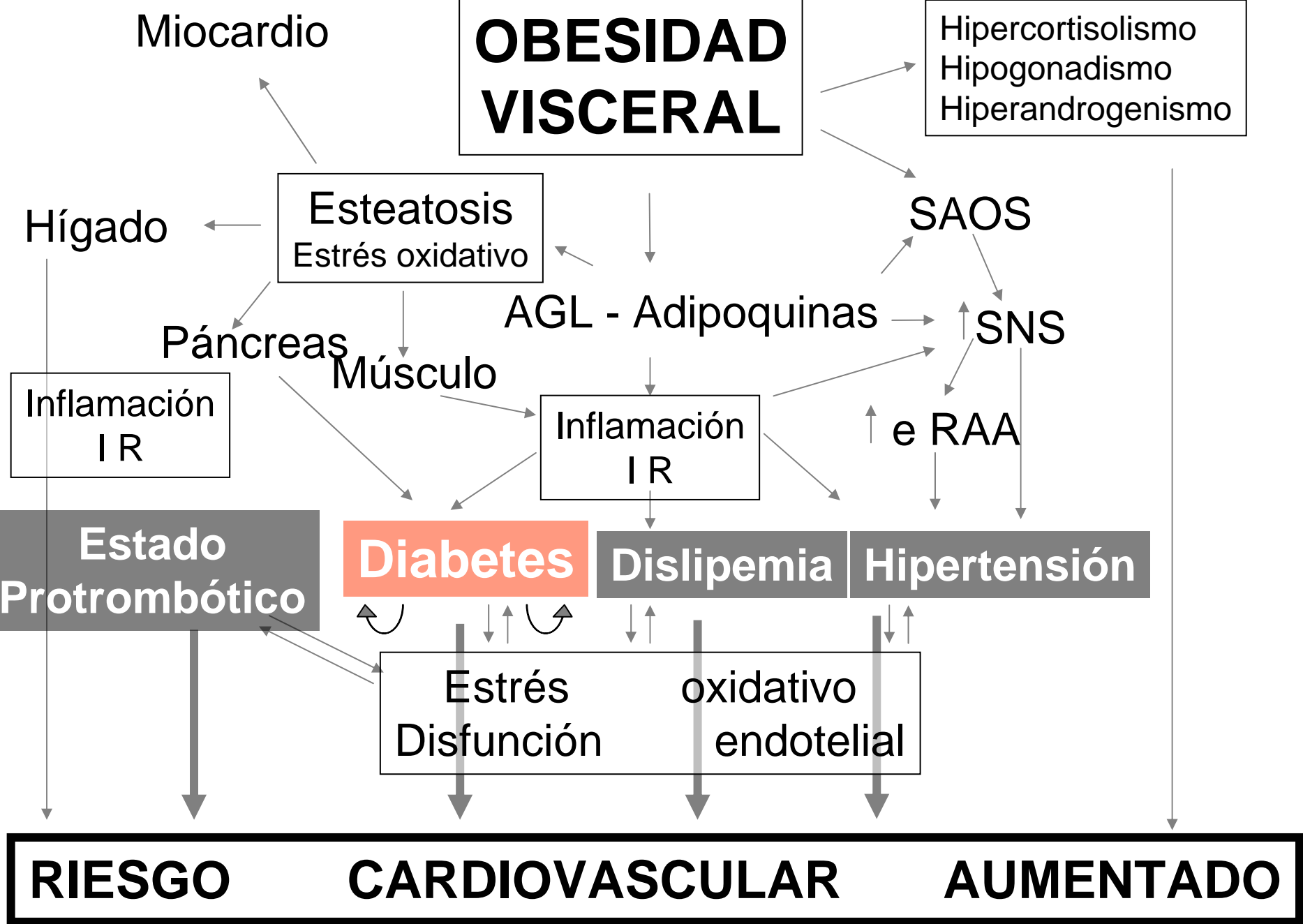
NO DATOS DE SEGURIDAD  
A LARGO PLAZO

# CONCLUSIONES

- Liraglutida actúa sobre múltiples mecanismos implicados en la fisiopatología de la diabetes tipo 2.
- Además de reducir HbA1c, induce pérdida de peso sin hipoglucemias, salvo que se combine con sulfonilureas
- Posee mayor capacidad de disminuir HbA1c y peso y de obtener objetivos combinados que otros fármacos comercializados con efecto sobre el sistema incretínico, como los inhibidores de DPP4.
- Mejora el perfil de factores de riesgo cardiovascular y ofrece potenciales efectos cardioprotectores y en otros tejidos.
- Su tolerancia es muy aceptable mejorando con la duración del tratamiento tanto en monoterapia como en asociación.
- Aun cuando no existen evidencias que relacionen su uso al desarrollo de pancreatitis u otras alteraciones, son necesarios más estudios a largo plazo antes de concluir definitivamente en este sentido.

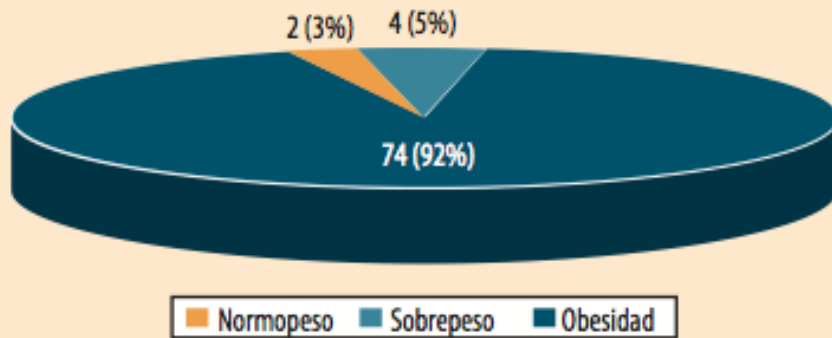


MUCHAS GRACIAS

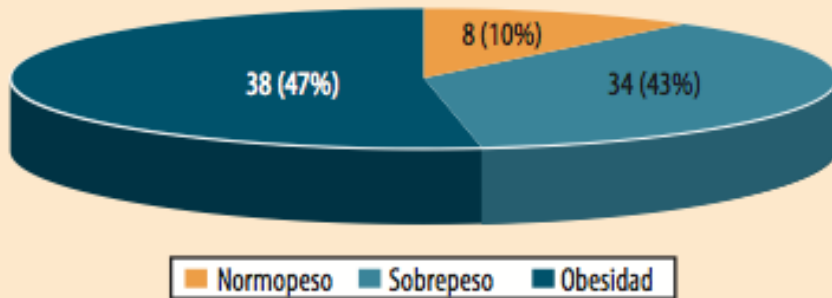




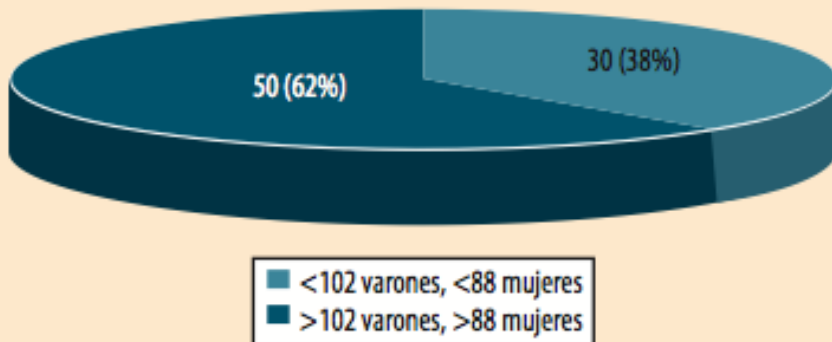
**Obesidad por BOD POD®**



**Obesidad por IMC**



**Obesidad por circunferencia abdominal**



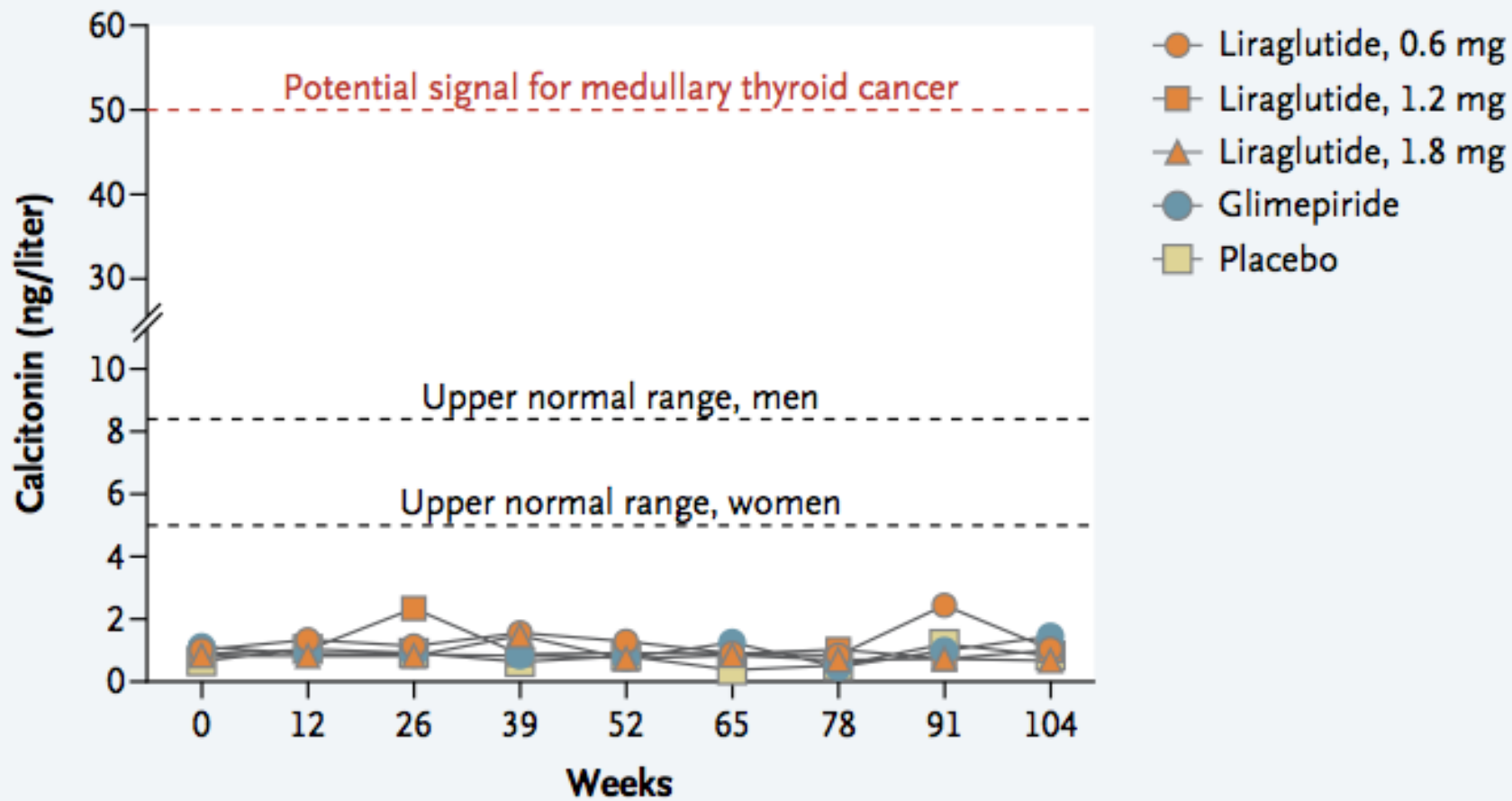
El valor de IMC infraestima la prevalencia de obesidad en la DM2

n=80

Laguna et al. Av Diabetol 2010

# Pancreatitis and Liraglutide

- Preclinical studies
  - Long-term studies in mice, rats and monkeys showed no adverse effects on the pancreas
- Clinical Studies (update 2011)
  - In the completed liraglutide trials – 14 cases of pancreatitis were reported
  - N=10 cases of acute pancreatitis (n=9 liraglutide vs n=1 comparator) and n=4 cases of chronic pancreatitis
  - Incidence rate: liraglutide 1.6 (n=7653) vs comparator 0.7 (n=1979)
  - In a T2DM population with a background pancreatitis incidence of 1.5-4.5 events/1000 person-years of exposure, 9-26 cases of acute pancreatitis in the liraglutide arm would be expected and 2-7 in the comparator arm
  - Majority of cases: limited information to ascertain a causal relationship
  - Most patients had multiple risk factors (gallstones, hyperlipidemia, past history of pancreatitis, potentially harmful medications etc.)



**Geometric Mean Calcitonin Values in 1079 Patients in a 2-Year Trial in Which Liraglutide, Glimepiride, or Placebo Was Added to Metformin Therapy.**