

# Liraglutida, concepto y situación en el esquema terapéutico de tratamiento para la DM2

José L. Bianchi Llave, DM, MSP  
Unidad metabólico-Vascular  
Servicio de M. Interna General  
H. "Punta de Europa". ALGECIRAS



# Agenda de la presentación

1. Fisiopatología de la Diabetes tipo 2
2. Efecto incretínico
3. Análogos del receptor de GLP-1
4. Liraglutida: Perfil de riesgo/beneficio
5. Situación de liraglutida en el esquema terapéutico de la DM2

# Agenda de la presentación

1. **Fisiopatología de la Diabetes tipo 2**
2. Efecto incretínico
3. Análogos del receptor de GLP-1
4. Liraglutida: Perfil de riesgo/beneficio
5. Situación de liraglutida en el esquema terapéutico de la DM2

**Predisposición genética**

**Hábito sedentario  
Y obesidad**



**Diabetes Mellitus tipo 2  
(DM2)**

# Fisiopatología de la DM2

## 1. Disfunción de las células $\beta$

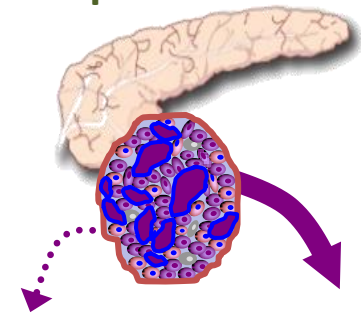
- Reducción función células  $\beta$
- Disminución masa células  $\beta$

## 2. Resistencia a la insulina

## 3. Secreción inadecuada glucagón

## 4. Intensa reducción del efecto incretínico

Disfunción del  
islote pancreático



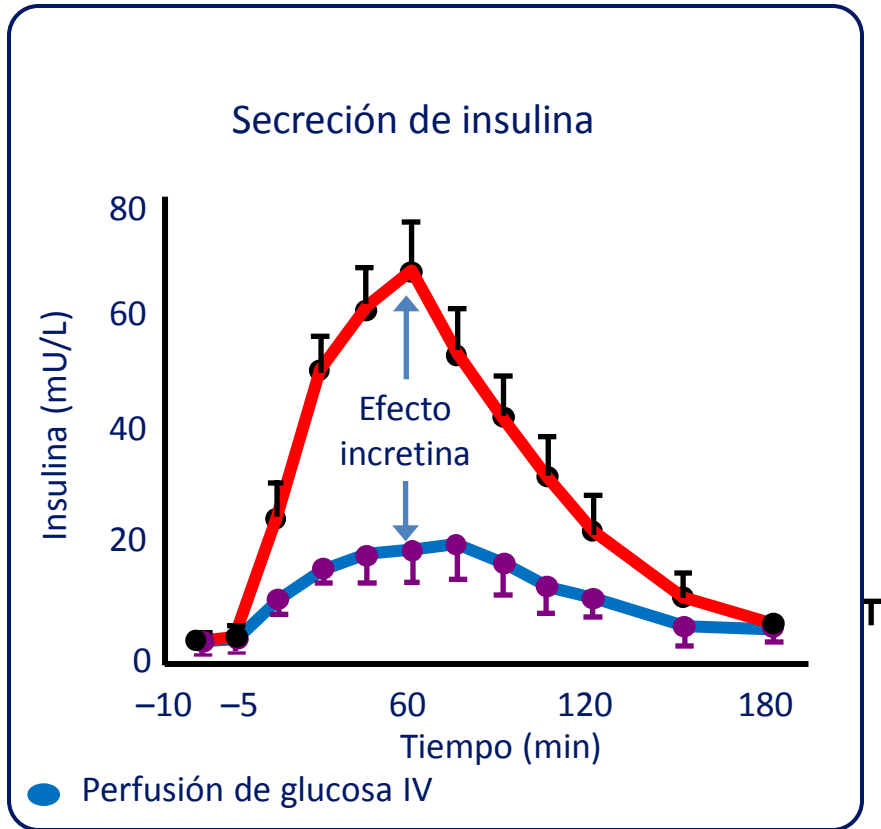
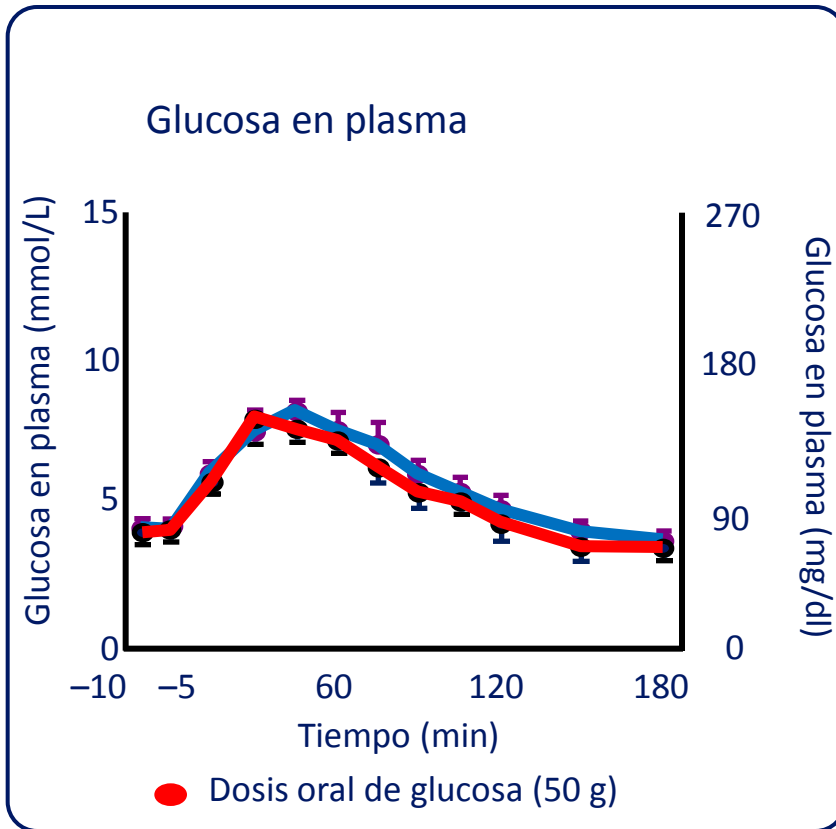
Insuficiente  
insulina

Excesivo glucagon

# Agenda de la presentación

1. Fisiopatología de la Diabetes tipo 2
- 2. Efecto incretínico**
3. Análogos del receptor de GLP-1
4. Liraglutida: Perfil de riesgo/beneficio
5. Situación de liraglutida en el esquema terapéutico de la DM2

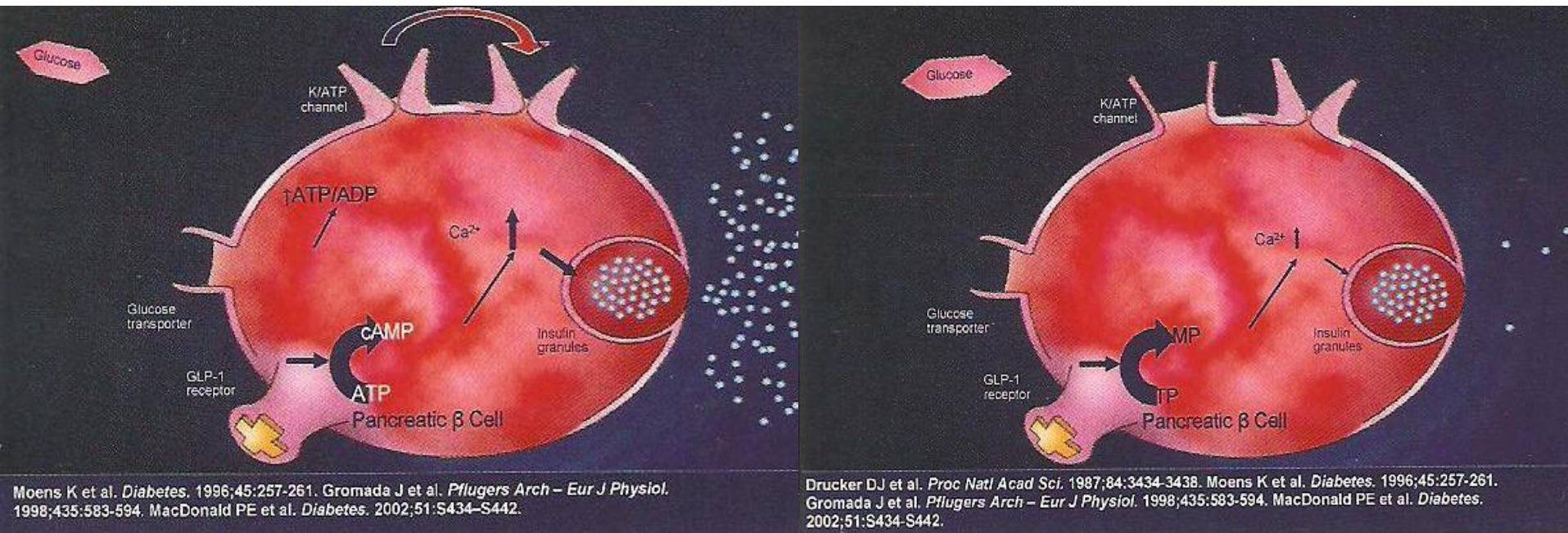
# Efecto incretínico



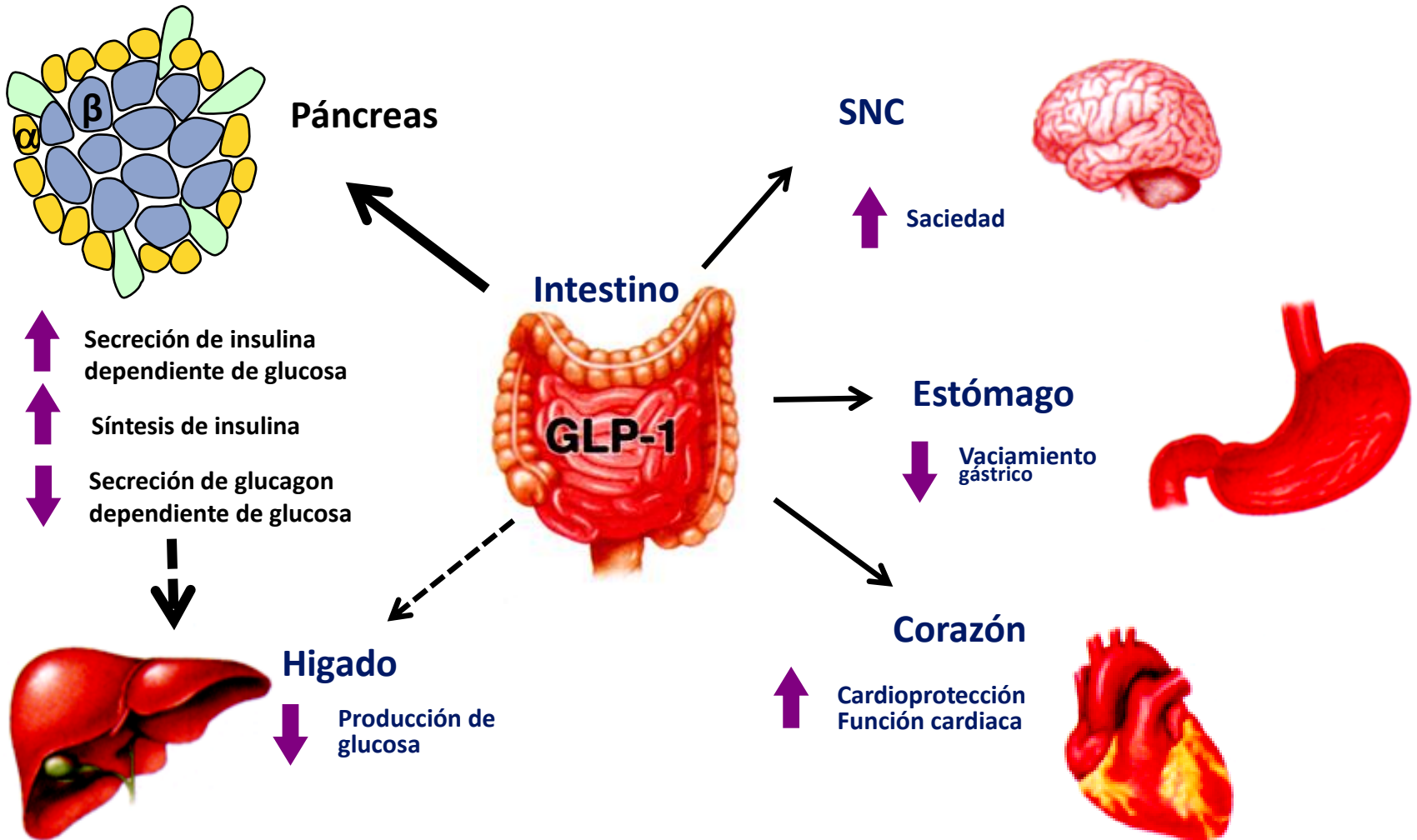
La respuesta a la insulina es mayor después de la toma de glucosa oral que de glucosa IV, a pesar de que la concentración de glucosa en plasma sea similar

# Las acciones insulínótropicas de GLP-1 son glucosa-dependiente.

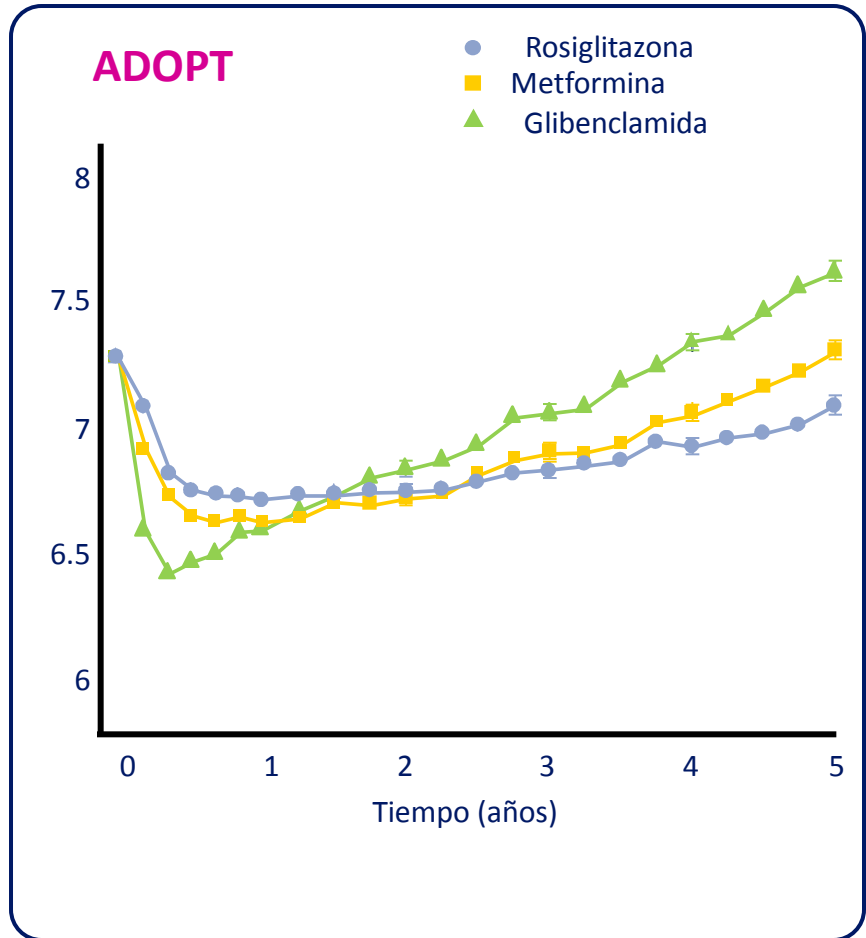
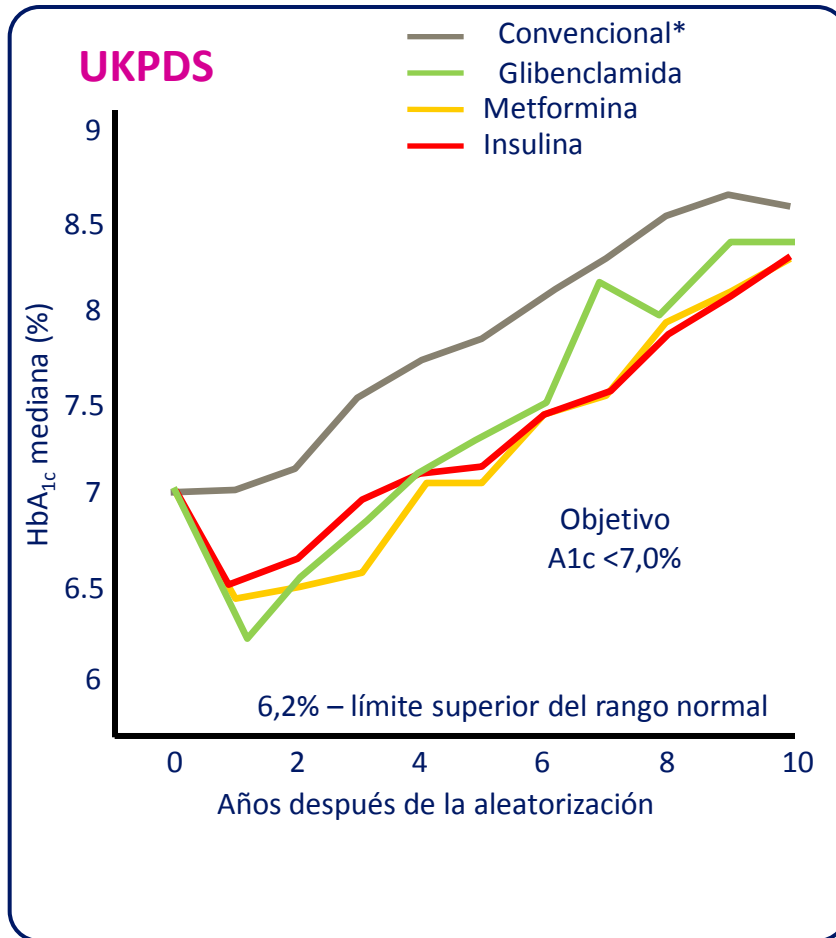
Limitación de la liberación de insulina en respuesta a la estimulación del receptor GLP-1 en ausencia de glucosa



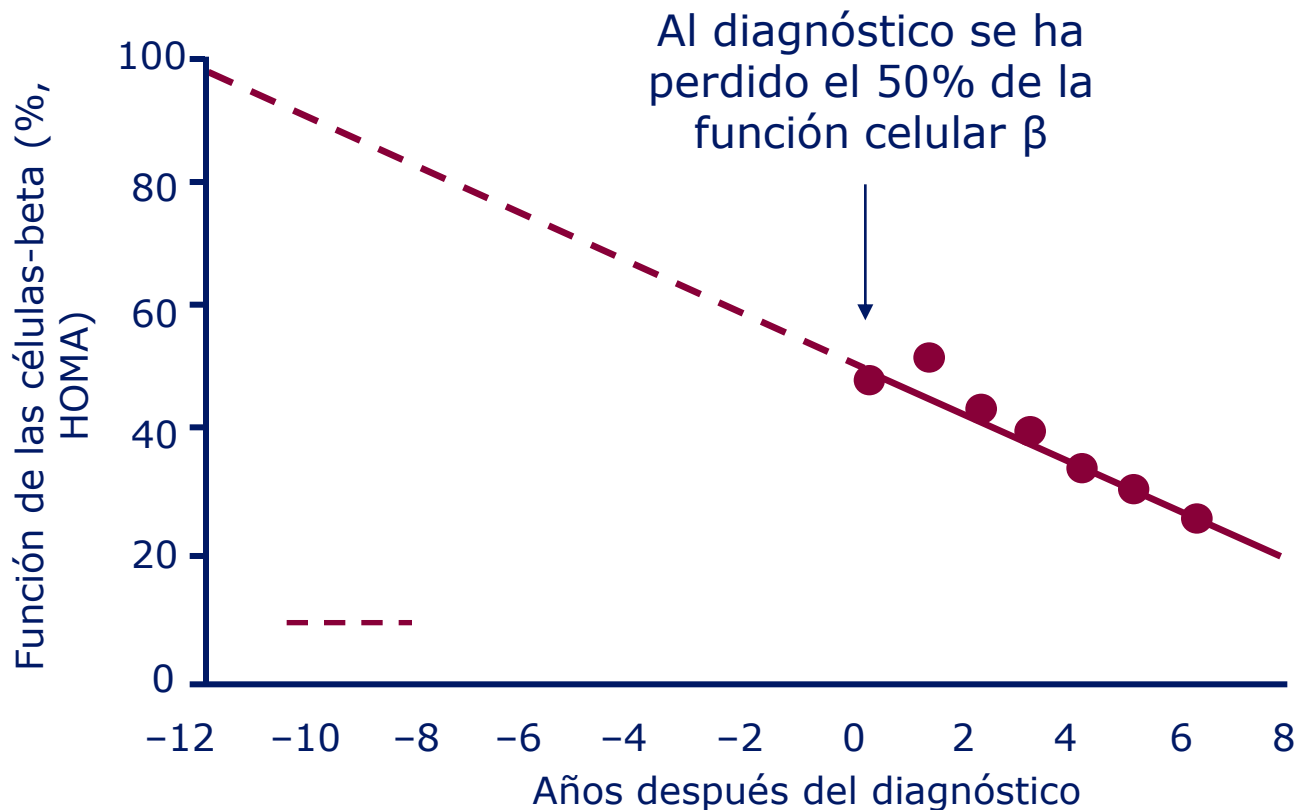
# Hormonas incretinas



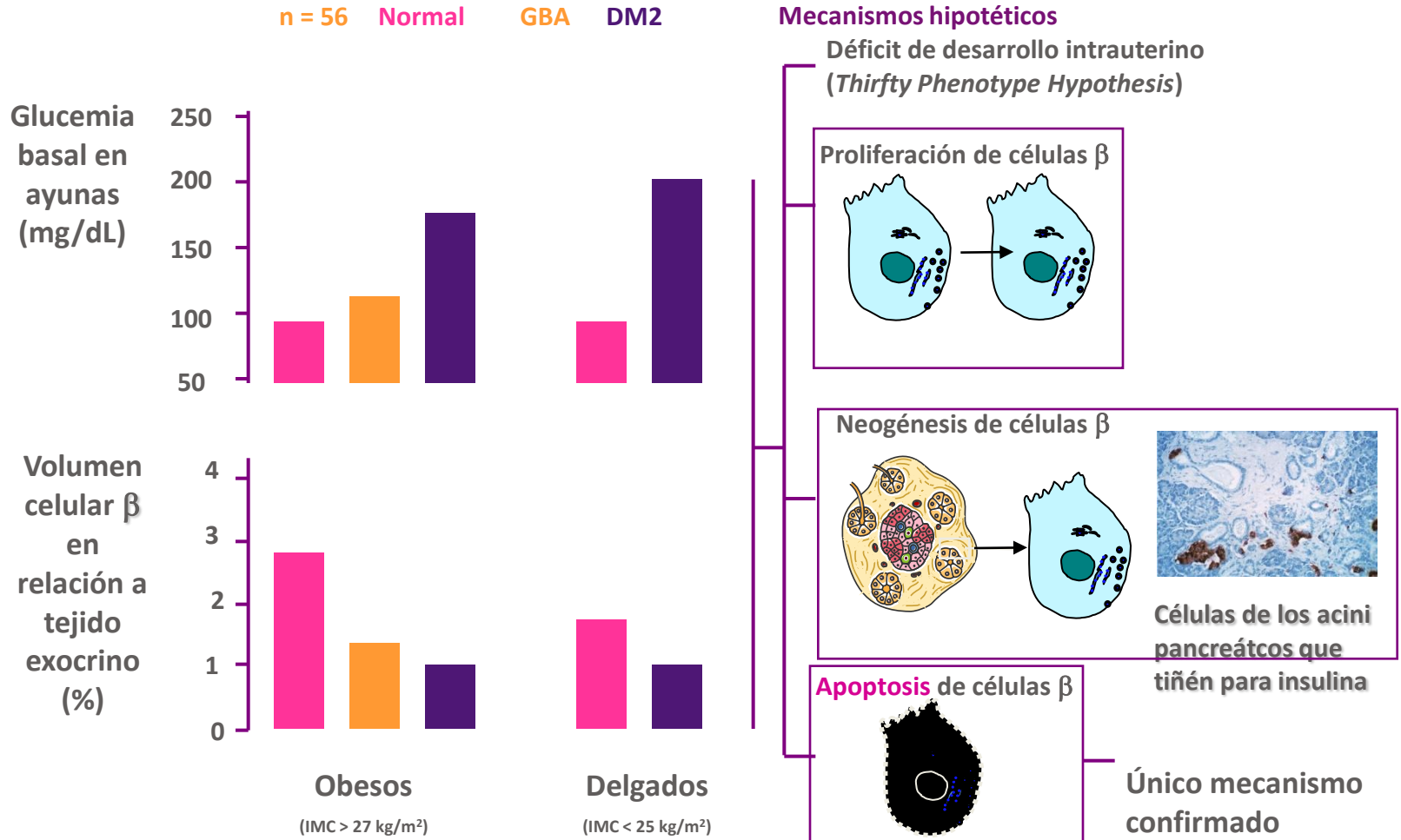
# Independientemente del tto. De la DM2, el control glucémico se deteriora a lo largo del tiempo



# Además de la RI, disfunción de las células $\beta$ : principal causa de progresión de la DM2



# El volumen células $\beta$ reducido un 50% en DM2

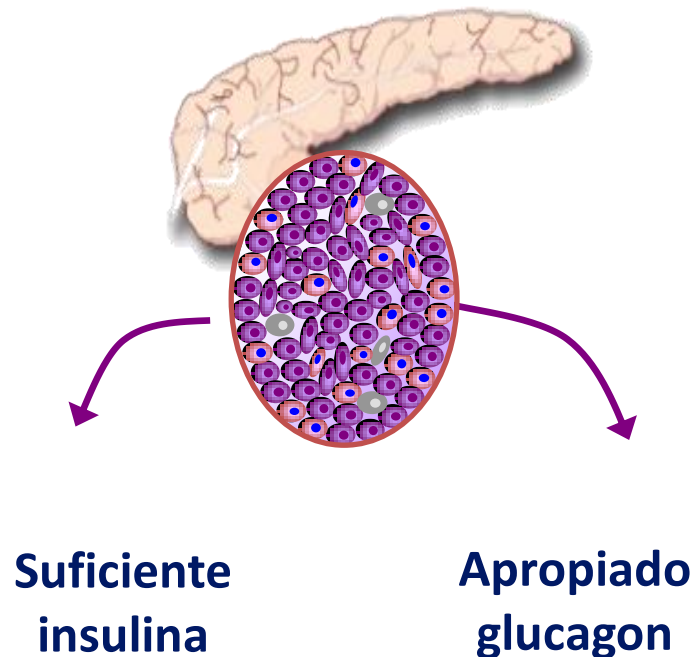


# Objetivo del tratamiento del diabético es

- Mejorar el **control** de la glucemia
  - Reducir resistencia insulina
  - Reducir glucemia basal y posprandial
- Prevenir deterioro de la función y la masa de las **células  $\beta$**  con el tiempo

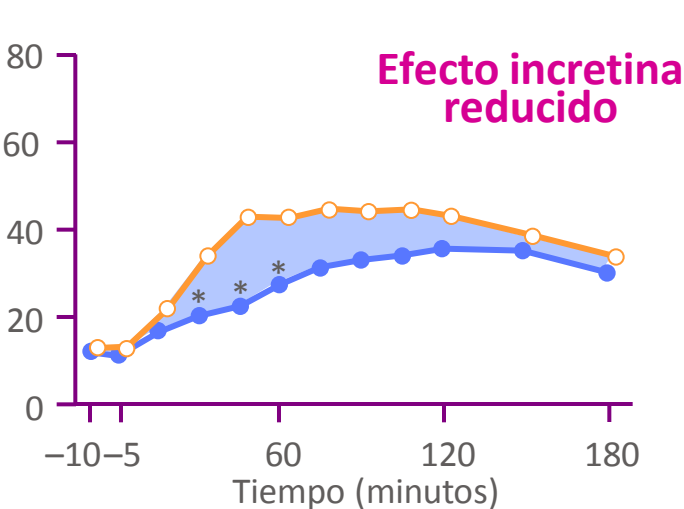
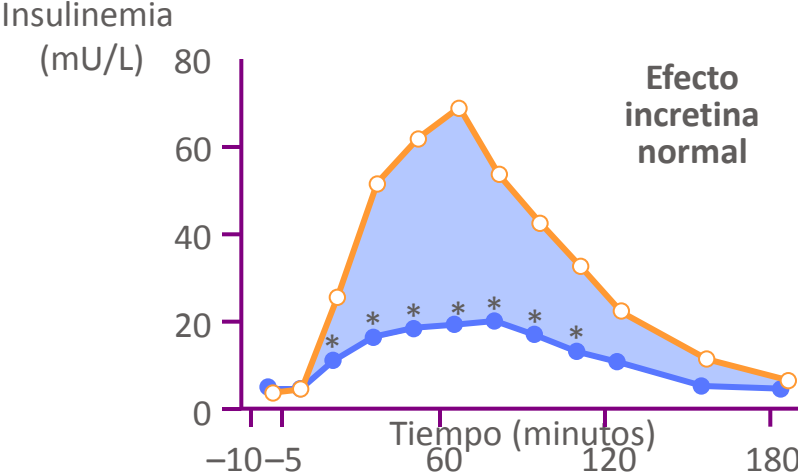
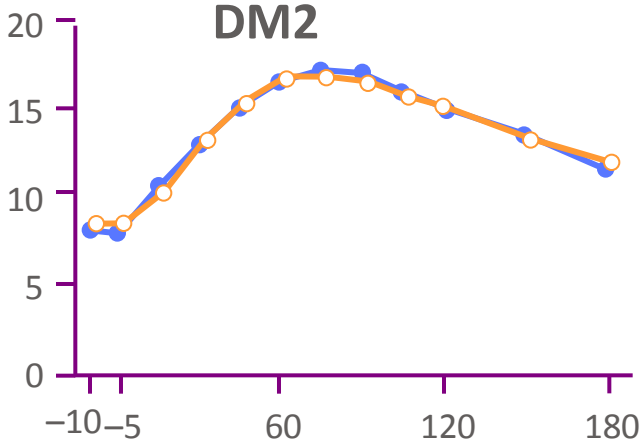
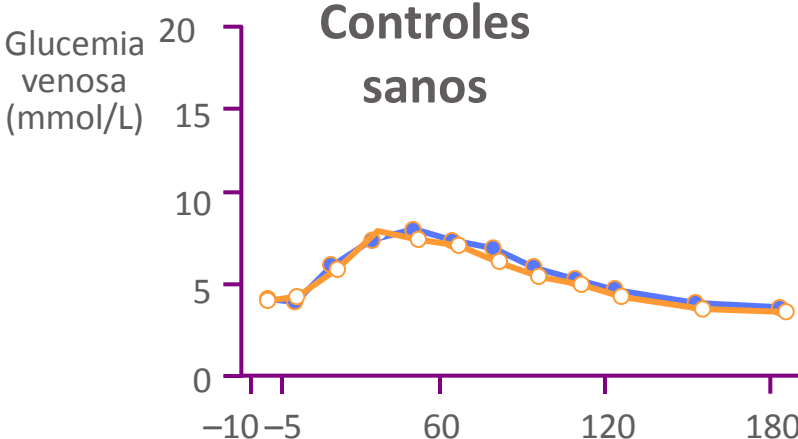
# La evaluación de la célula $\beta$ se realiza

- **Función:** Determinación de la hemoglobina A1c (**HbA1c**)
- **Masa:**
  - Modelo de homeostasis  $\beta$  (**HOMA- $\beta$** )
  - **P. funcionales:**  
Tolerancia a alimentos o sobrecarga de glucosa IV



# Efecto incretina: disminuido en pacientes DM2

○ Glucosa VO (50 g/400 ml)  
● Glucosa EV isoglucémica

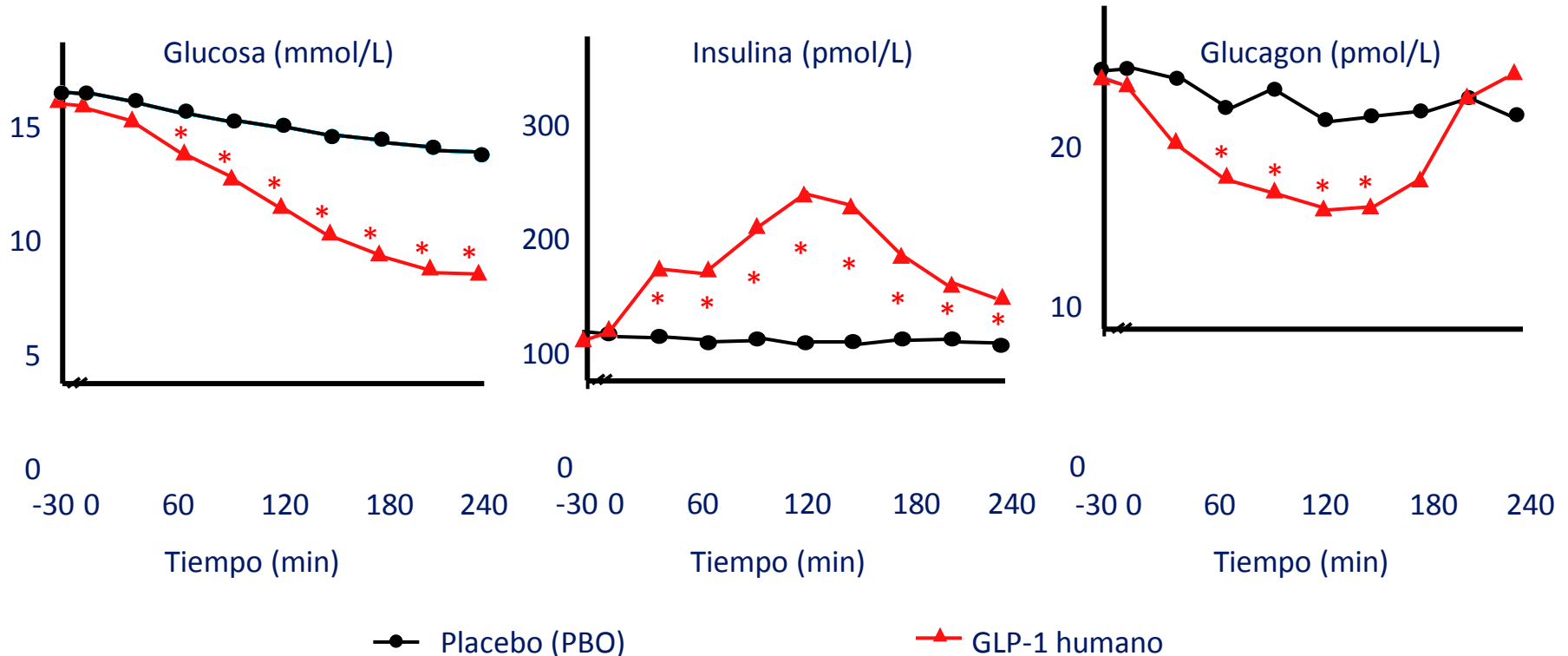


\*p < 0,05 frente al valor respectivo tras la carga oral  
Modificado de Nauck M et al Diabetologia 1986;29:46-52.

# Agenda de la presentación

1. Fisiopatología de la Diabetes tipo 2
2. Efecto incretínico
- 3. Análogos del receptor de GLP-1**
4. Liraglutida: Perfil de riesgo/beneficio
5. Situación de liraglutida en el esquema terapéutico de la DM2

# GLP-1 aumenta la insulina y reduce el glucagon de manera glucosa dependiente



- Efectos de una infusión IV de 4 horas de GLP-1 (1.2 pmol/kg/min) en 10 pacientes con diabetes T2

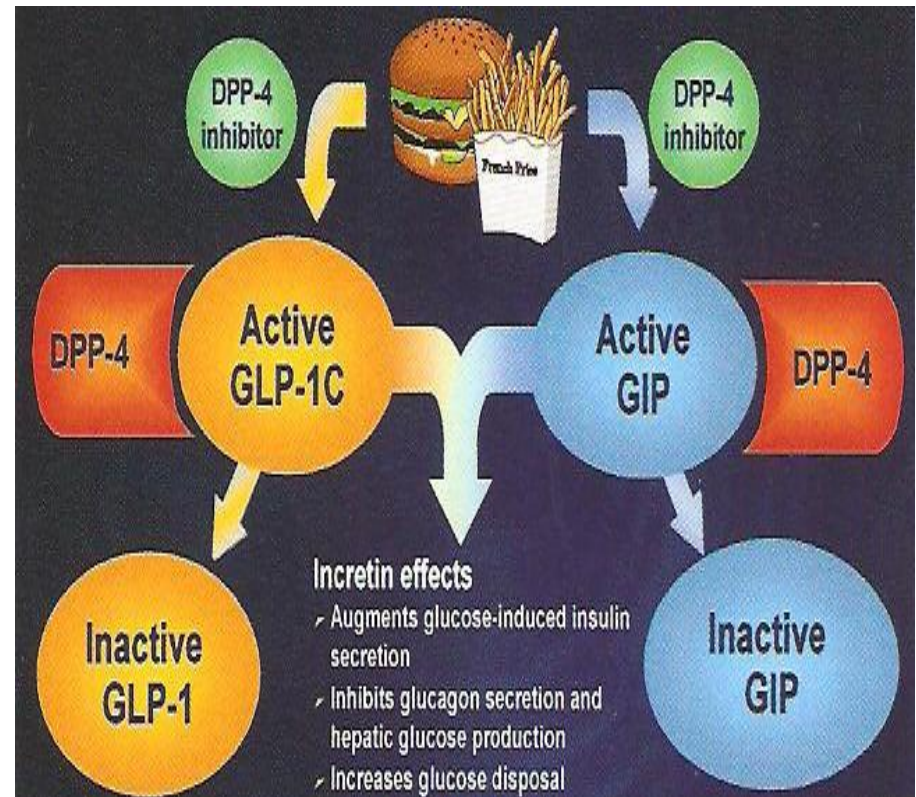
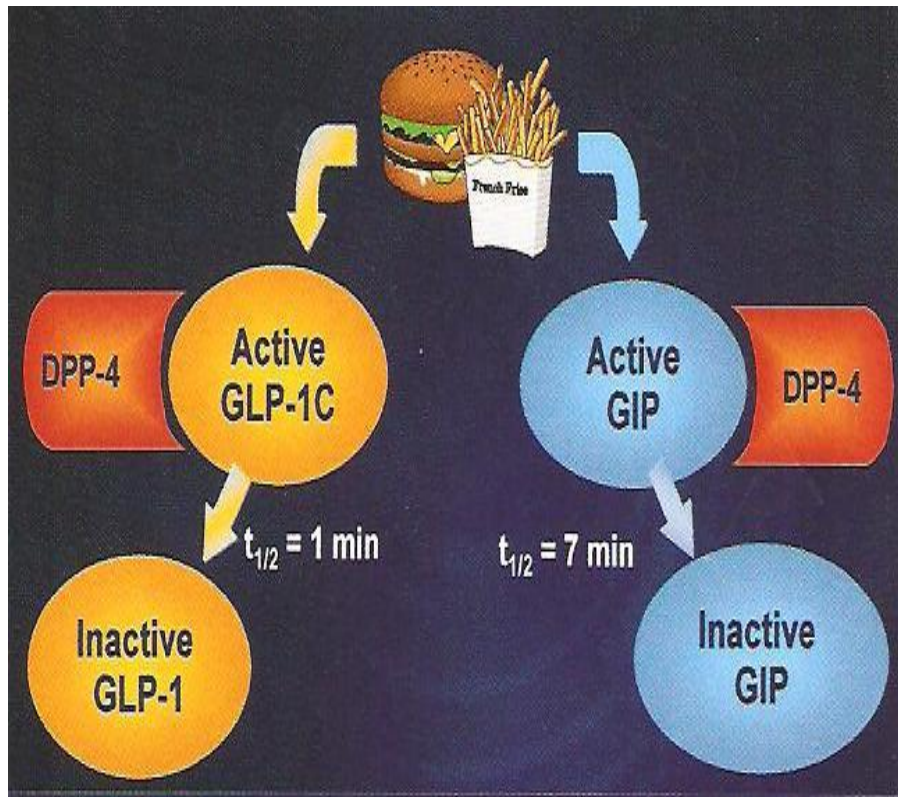
Mean (SE); n=10; \* $p < 0.05$ .

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

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

- DPP-4 disminuye GLP-1 activo y GIP. Los **análogos** prolongan y potencian efecto GLP-1 potencia

- Inhibición** de DPP-4 aumenta GLP-1 activo y GIP para disminuir la glucosa



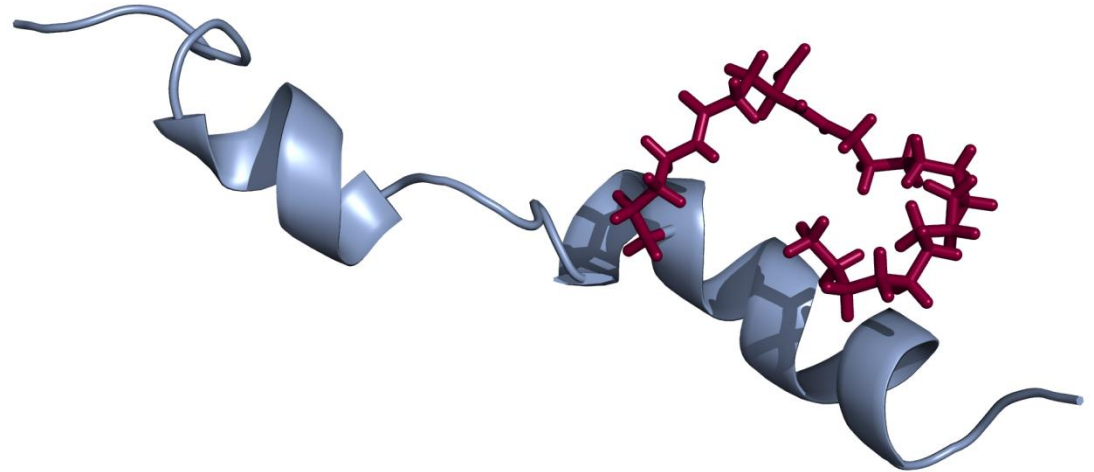
# Agenda de la presentación

1. Fisiopatología de la Diabetes tipo 2
2. Efecto incretínico
3. Análogos del receptor de GLP-1
- 4. Liraglutida: Perfil de riesgo/beneficio**
5. Situación de liraglutida en el esquema terapéutico de la DM2

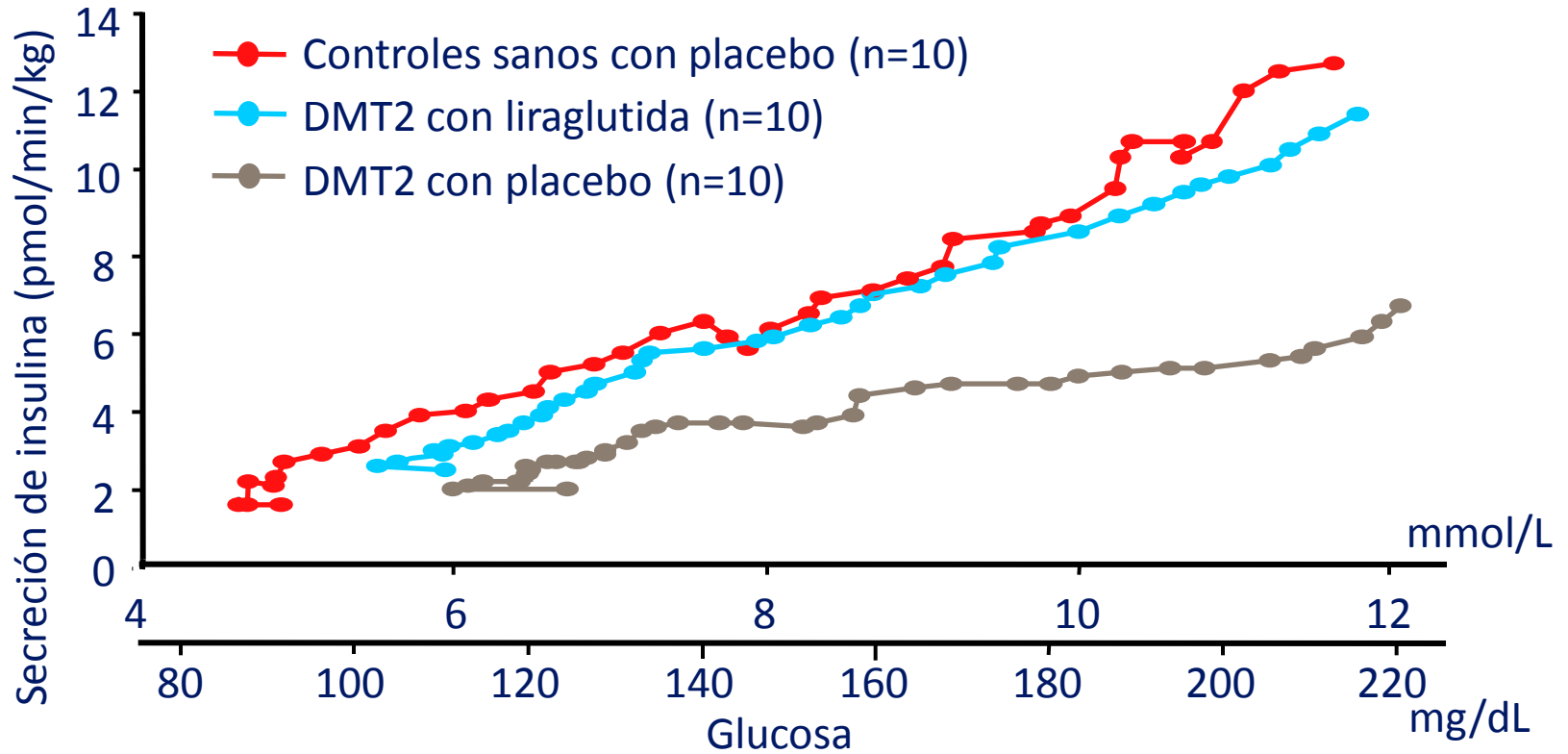
# Liraglutida: análogo del receptor GLP-1

Parks and Rosebraugh, N Engl J Med 2010; 362-9

- Aprobado por FDA el 25 de Enero de 2010
- Reducción HbA1c en un 0.8 a 1.4%
- Bajo riesgo de **hipoglucemia** (vs SU)
- Pérdida de **peso**



# Liraglutida restaura la secreción de insulina al nivel de los sujetos sanos



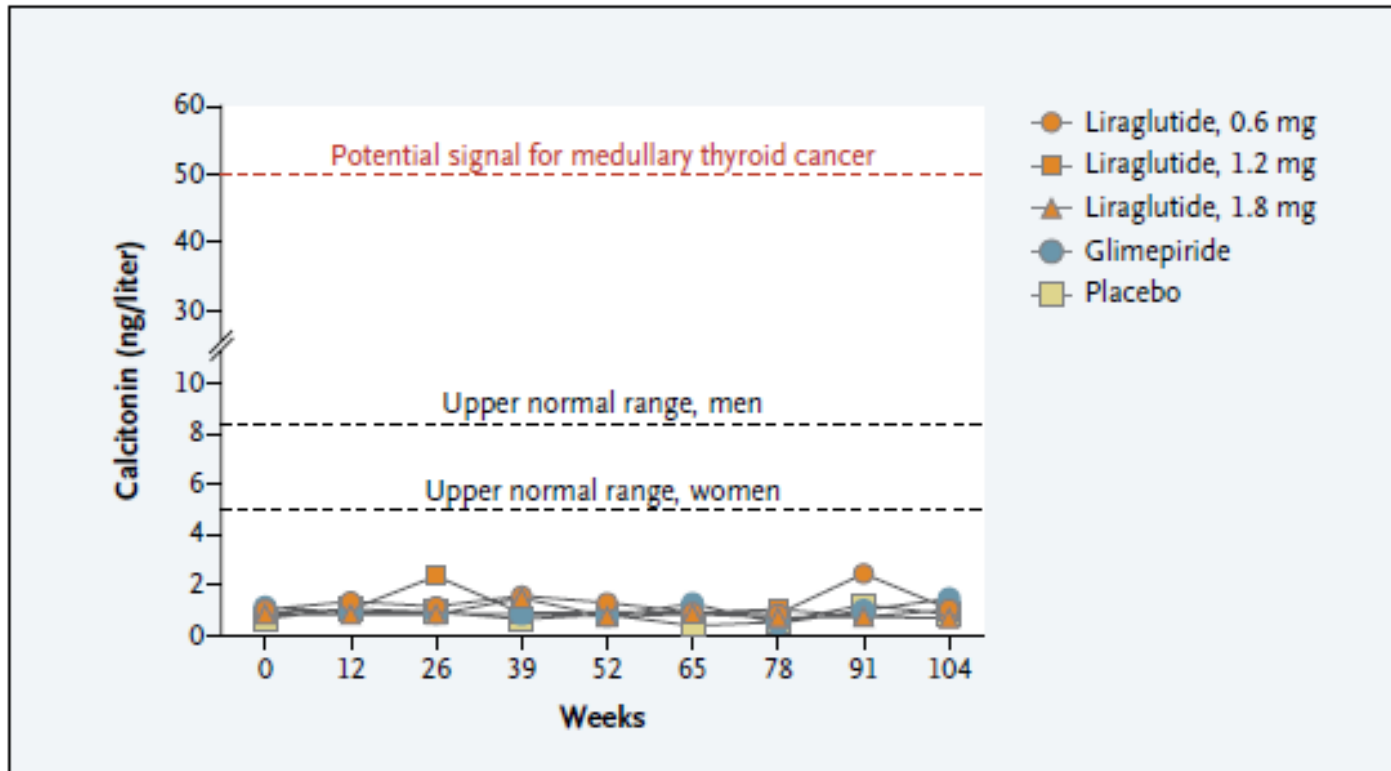
Data are mean±SEM;  
Chang *et al. Diabetes* 2003;52:1786–91

# Weighing Risks and Benefits of Liraglutide — The FDA's Review of a New Antidiabetic Therapy

Mary Parks, M.D., and Curtis Rosebraugh, M.D., M.P.H.

- Hiperplasia focal células C en roedores
- Pancreatitis
- Náuseas / vómitos
- Seguridad cardiovascular

# Niveles de calcitonina en pacientes con liraglutida, glimepirida o placebo



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

Data from weeks 0 through 52 are from the randomized, double-blind treatment period. Data after week 52 are from an open-label, voluntary extension period. Data are not available for all patients at every time point. Nonstimulated calcitonin values of 50 ng per liter or higher suggest a possible signal for medullary thyroid cancer.<sup>2</sup>

# Riesgo/Beneficio preautorización de liraglutida

- Posible riesgo de **pancreatitis**
  - ❖ En relación con mecanismo de acción
  - ❖ DM2 → Riesgo x 3 de pancreatitis
  - ❖ E. fase 2 y 3: 7/4257 ptes vs 1/2381 ptes
  - ❖ *Vigilancia epidemiológica*
- **Náuseas/vómitos** (Dd pancreatitis) **transitoria**
- **Seguridad cardiovascular** poscomercialización

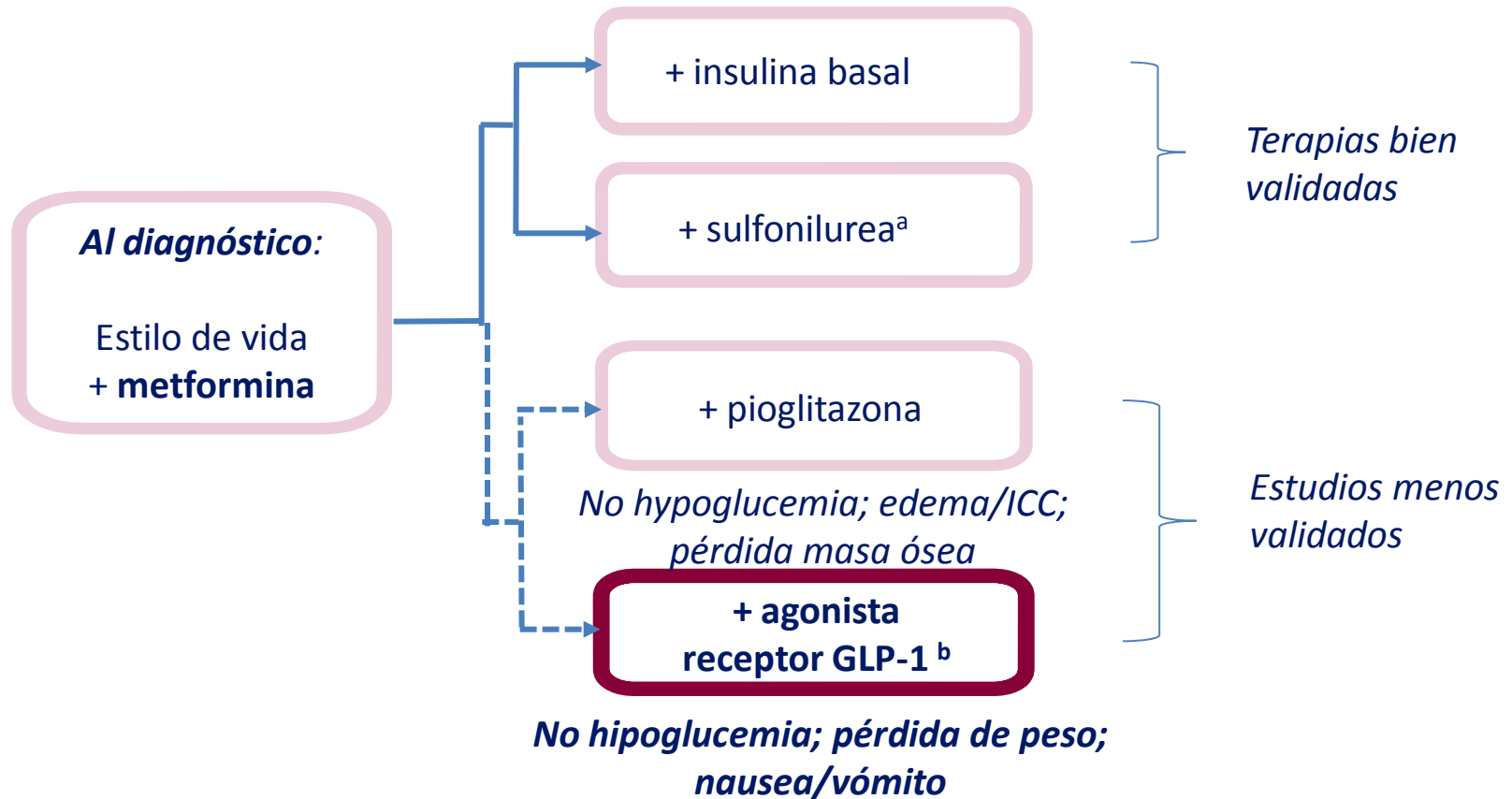
# POSICIÓN FDA

- LOS RIESGOS DE SEGURIDAD **POTENCIALES NO SUPERAN** A LOS ASOCIADOS AL RESTO DE FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DM2
- LIRAGLUTIDA NO SE ACONSEJA COMO FÁRMACO DE 1ª LÍNEA
- **INDIVIDUALIZAR** SU USO

# Agenda de la presentación

1. Fisiopatología de la Diabetes tipo 2
2. Efecto incretínico
3. Análogos del receptor de GLP-1
4. Liraglutida: Perfil de riesgo/beneficio
5. **Situación de liraglutida en el esquema terapéutico de la DM2**

# La ADA y la EASD recomiendan los agonistas del receptor de GLP-1 añadido a metformina



<sup>a</sup>Sulfonilureas diferentes a glibenclamida (gliburida) o clorpropamida.

<sup>b</sup>Uso clínico insuficiente para tener confianza sobre su seguridad.

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

ADA = American Diabetes Association; EASD = European Society for the Study of Diabetes



# AAACE/ACE DIABETES ALGORITHM *For Glycemic Control*

**A1C Goal  
≤ 6.5%\***

## LIFESTYLE MODIFICATION

**A1C 6.5 – 7.5%<sup>\*\*</sup>**

*Monotherapy*

|                  |                   |       |                  |                  |
|------------------|-------------------|-------|------------------|------------------|
| MET <sup>1</sup> | DPP4 <sup>1</sup> | GLP-1 | TZD <sup>2</sup> | AGI <sup>3</sup> |
|------------------|-------------------|-------|------------------|------------------|

↓ 2-3 Max<sup>\*\*\*</sup>

*Dual Therapy*

|     |   |                            |
|-----|---|----------------------------|
| MET | + | GLP-1 or DPP4 <sup>1</sup> |
|     |   | TZD <sup>2</sup>           |
| TZD | + | GLP-1 or DPP4 <sup>1</sup> |
|     |   | Glinide or SU <sup>5</sup> |
| MET | + | Colesevelam                |
|     |   | AGI <sup>3</sup>           |

↓ 2-3 Max<sup>\*\*\*</sup>

*Triple Therapy*

|                                  |   |                              |
|----------------------------------|---|------------------------------|
| MET + GLP-1 or DPP4 <sup>1</sup> | + | TZD <sup>2</sup>             |
|                                  |   | Glinide or SU <sup>4,7</sup> |

↓ 2-3 Max<sup>\*\*\*</sup>

**INSULIN ± Other Agent(s)<sup>6</sup>**

**A1C 7.6 – 9.0%**

*Dual Therapy<sup>6</sup>*

|     |   |                              |
|-----|---|------------------------------|
| MET | + | GLP-1 or DPP4 <sup>1</sup>   |
|     |   | TZD <sup>2</sup>             |
|     |   | SU or Glinide <sup>4,5</sup> |

↓ 2-3 Max<sup>\*\*\*</sup>

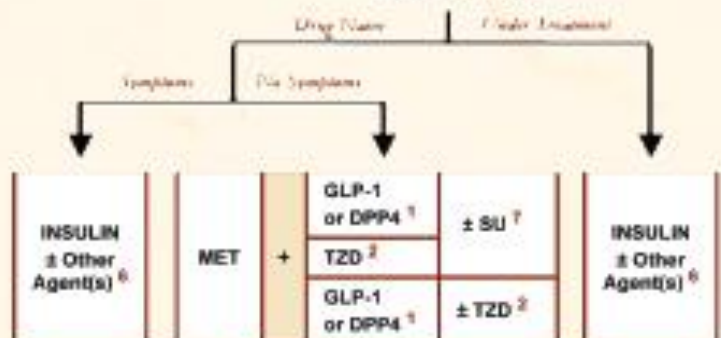
*Triple Therapy<sup>6</sup>*

|     |   |                            |                    |
|-----|---|----------------------------|--------------------|
| MET | + | GLP-1 or DPP4 <sup>1</sup> | + TZD <sup>2</sup> |
|     |   | GLP-1 or DPP4 <sup>1</sup> | + SU <sup>7</sup>  |
|     |   | TZD <sup>2</sup>           |                    |

↓ 2-3 Max<sup>\*\*\*</sup>

**INSULIN ± Other Agent(s)<sup>6</sup>**

**A1C > 9.0%**



**AAACE/ACE Algorithms for Glycemic Control Committee**

**Cochairpersons:**  
 Helesa W. Rodbard, MD, FACP, MACE  
 Paul S. Jellinger, MD, MACE

Zachary T. Bloomgarden, MD, FACE  
 Jaime A. Davidson, MD, FACP, MACE  
 Daniel Einhorn, MD, FACP, FACE  
 Alan J. Garber, MD, PhD, FACE  
 James R. Gavin II, MD, PhD  
 George Grunberger, MD, FACP, FACE  
 Yehuda Handelsman, MD, FACP, FACE  
 Edward S. Horton, MD, FACE  
 Harold Labovitz, MD, FACE  
 Philip Levy, MD, MACE  
 Eli S. Moghissi, MD, FACP, FACE  
 Stanley S. Schwartz, MD, FACE

- \* May not be appropriate for all patients
- \*\* For patients with diabetes and A1C < 6.5%, pharmacologic Rx may be considered
- \*\*\* If A1C goal not achieved safely
- <sup>1</sup> Preferred initial agent
- <sup>2</sup> DPP4 if ↑ PPG and ↓ PPG or GLP-1 if ↓ PPG
- <sup>3</sup> AGI if ↓ PPG
- <sup>4</sup> Glinide if ↓ PPG or SU if ↓ PPG
- <sup>5</sup> Low-dose secretagogues recommended
- <sup>6</sup> a) Discontinue insulin secretagogues with mid-dose insulin  
 b) Can use pramlintide with prandial insulin
- <sup>7</sup> Decrease secretagogues by 50% when added to GLP-1 or DPP-4
- <sup>8</sup> If A1C < 6.5%, combination Rx with agents that cause hypoglycemia should be used with caution
- <sup>9</sup> If A1C > 8.5%, in patients on Dual Therapy, Insulin should be considered

# CONCLUSIONES

1. DM2: Multifactorial y **progresiva** → Buscar nuevas terapias
2. Liraglutida: Evidencia existente provee combinación de **eficacia y seguridad**
3. EASD y ADA recomiendan los agonistas del receptor GLP-1 como opción en el **tratamiento temprano** después de metformina



**Muchas gracias por  
vuestra atención**