



Insulina + Análogos de GLP-1 en el Tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2

Sandro Corigliano

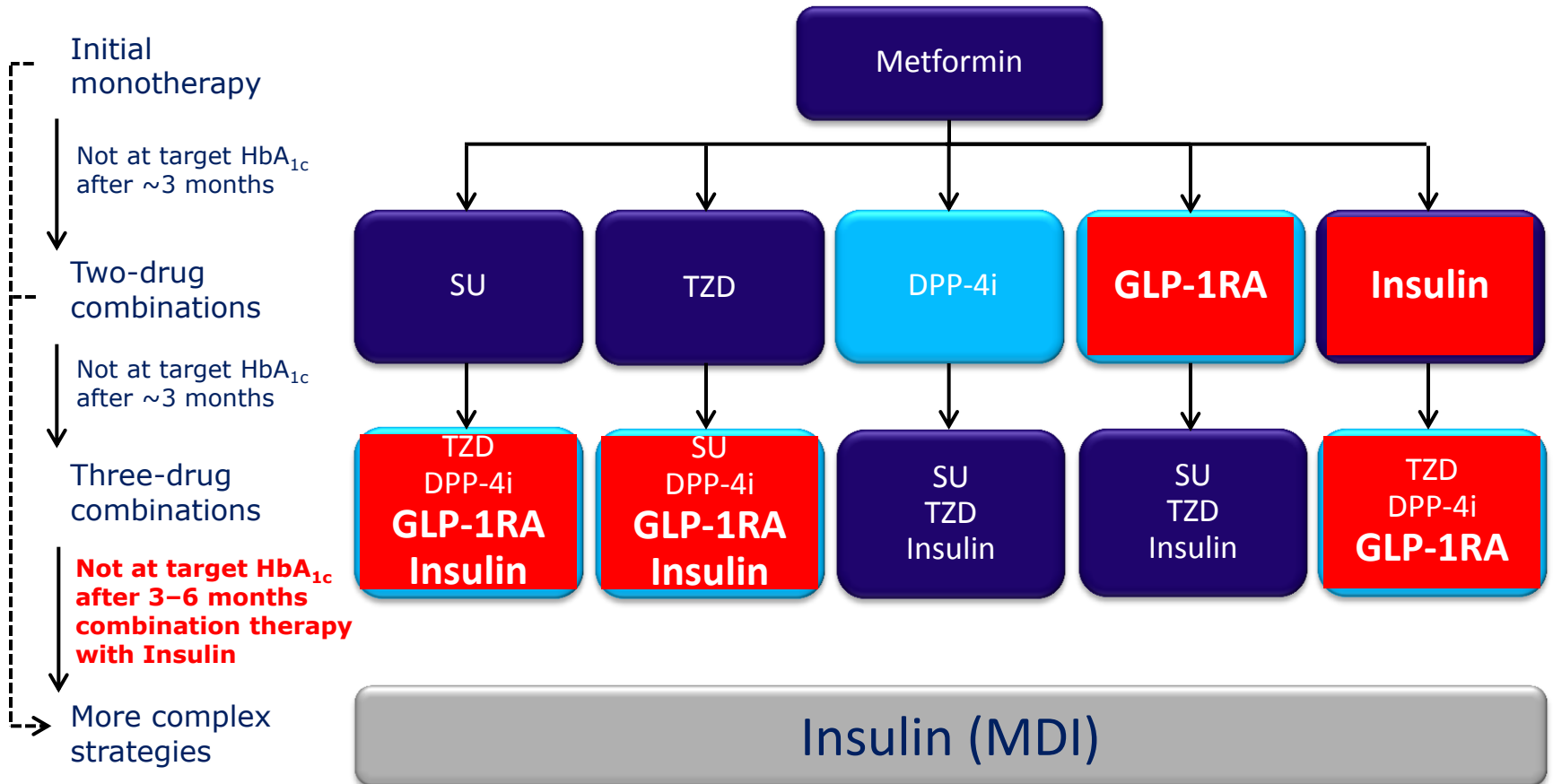
Clínica Anglo Americana

Sociedad Peruana de Endocrinología

26 de Noviembre 2014

ADA/EASD position statement 2012

Healthy eating, weight control, increased physical activity



ADA, American Diabetes Association; EASD, European Association for the Study of Diabetes; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; MDI, multiple daily injections; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione.



GLYCEMIC CONTROL ALGORITHM

LIFESTYLE MODIFICATION

(Including Medically Assisted Weight Loss)

ENTRY A1c < 7.5%

ENTRY A1c ≥ 7.5%

ENTRY A1c > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ **GLP-1 RA**
- ✓ DPP4-i
- ✓ AG-i
- ⚠ SGLT-2**
- ⚠ TZD
- ⚠ SU/GLN

If A1c > 6.5% in 3 months add second drug (Dual Therapy)



DUAL THERAPY*

- ✓ **GLP-1 RA**
 - ✓ DPP4-i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ ** SGLT-2
 - ⚠ Basal insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AG-i
 - ⚠ SU/GLN
- MET** or other first-line agent

If not at goal in 3 months proceed to triple therapy



TRIPLE THERAPY*

- ✓ **GLP-1 RA**
 - ⚠ TZD
 - ⚠ ** SGLT-2
 - ⚠ Basal insulin
 - ✓ DPP4-i
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AG-i
 - ⚠ SU/GLN
- 2ND LINE AGENT** + **MET** or other first-line agent

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy



NO SYMPTOMS

SYMPTOMS

DUAL THERAPY OR TRIPLE THERAPY

INSULIN ± OTHER AGENTS

ADD OR INTENSIFY INSULIN

* Order of medications listed are a suggested hierarchy of usage

** Based upon phase 3 clinical trials data

LEGEND



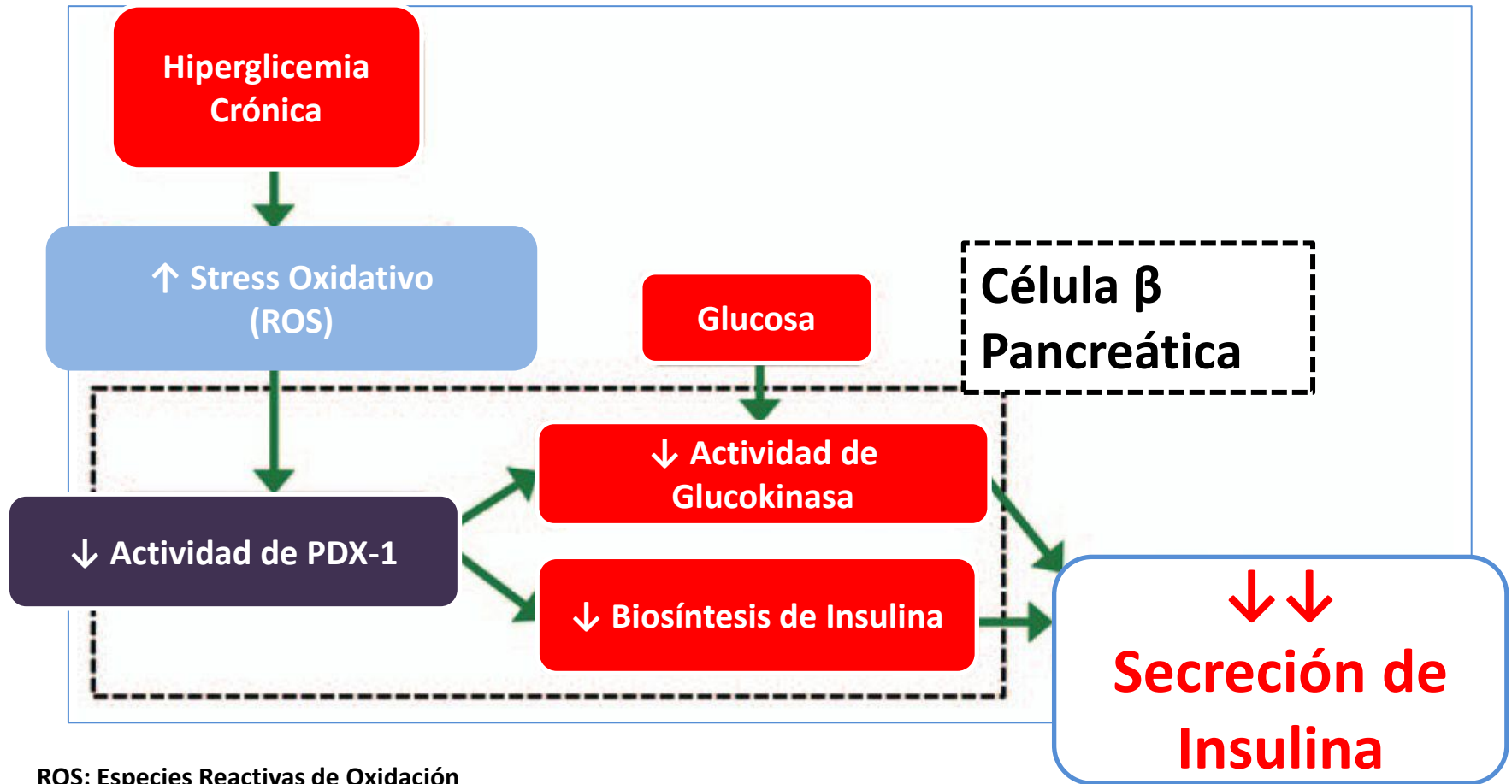
Few adverse events or possible benefits



Use with caution

PROGRESSION OF DISEASE

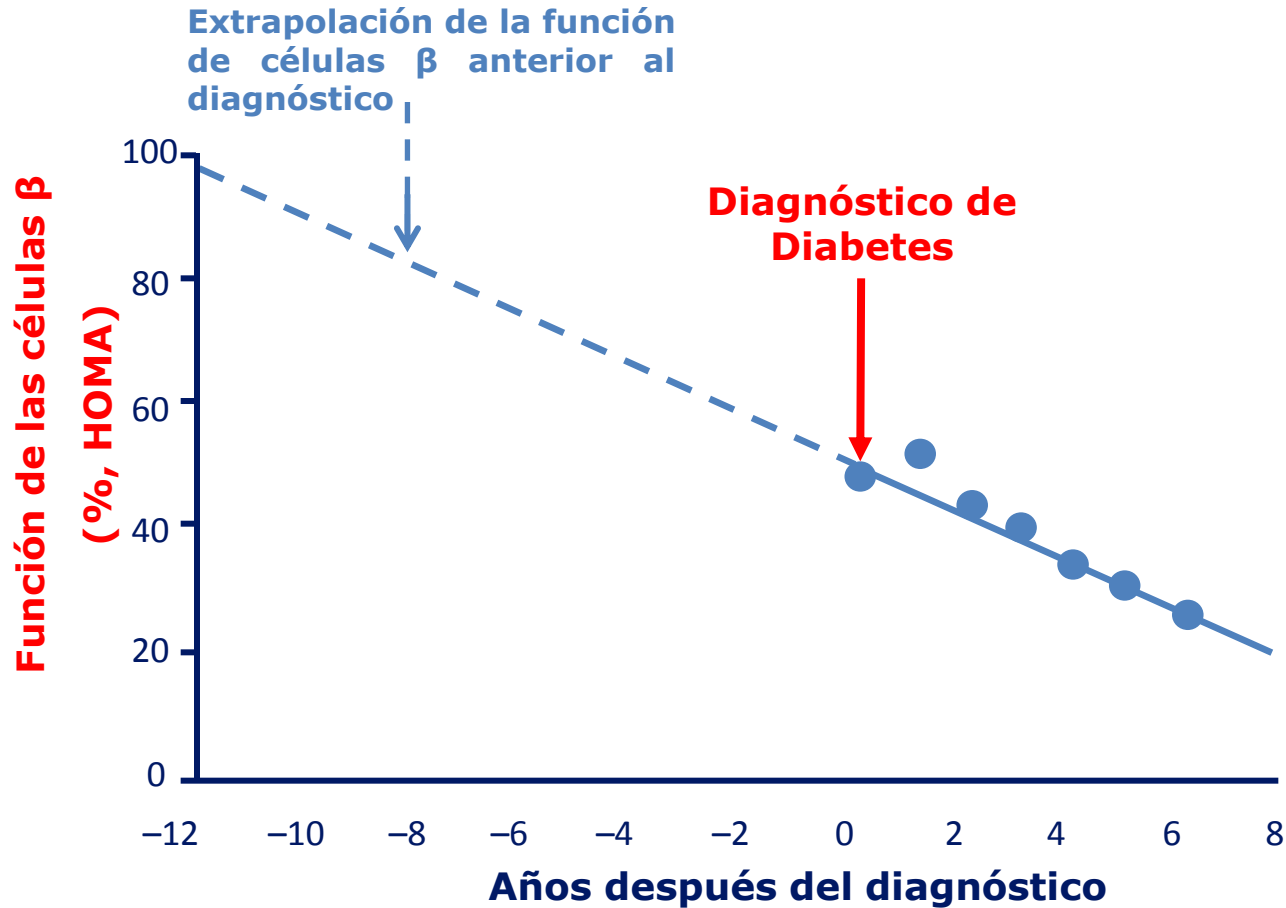
Mecanismos de Reducción de Secreción de Insulina Causados por Efectos Tóxicos de la Glucosa



ROS: Especies Reactivas de Oxidación

PDX-1: Pancreatic Duodenal Homebox-1

Descenso progresivo de la función de la Célula β

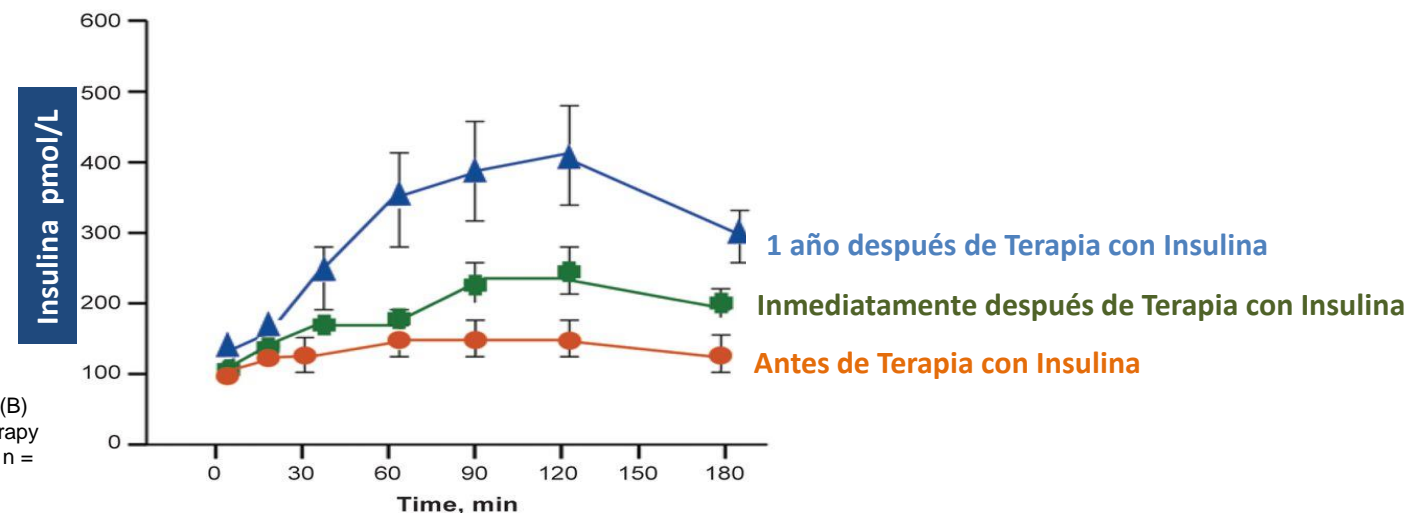
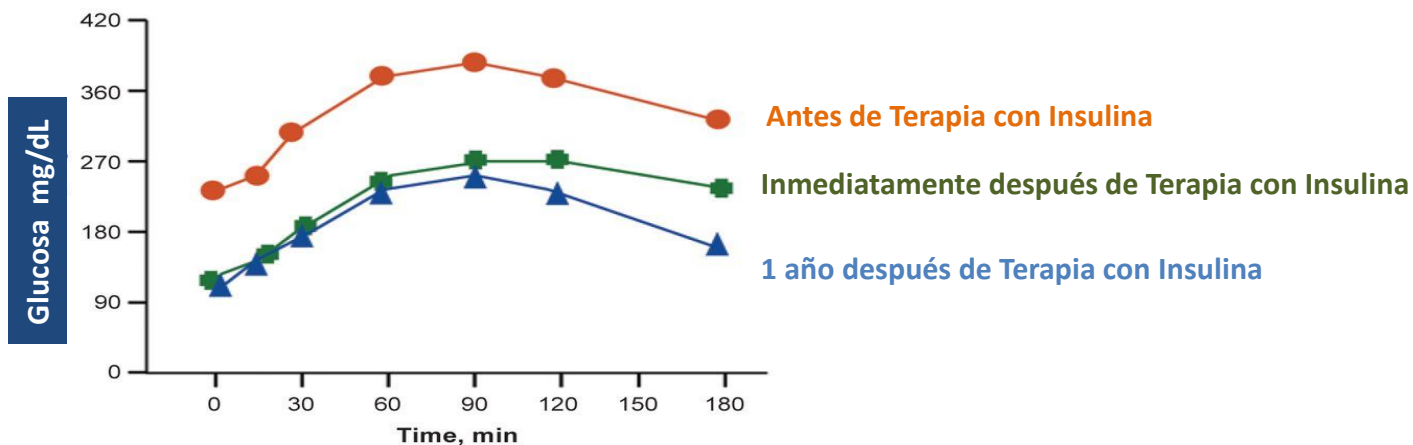


HOMA: evaluación del modelo homeostático

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)

Niveles de Glucosa e Insulina (TTGO)

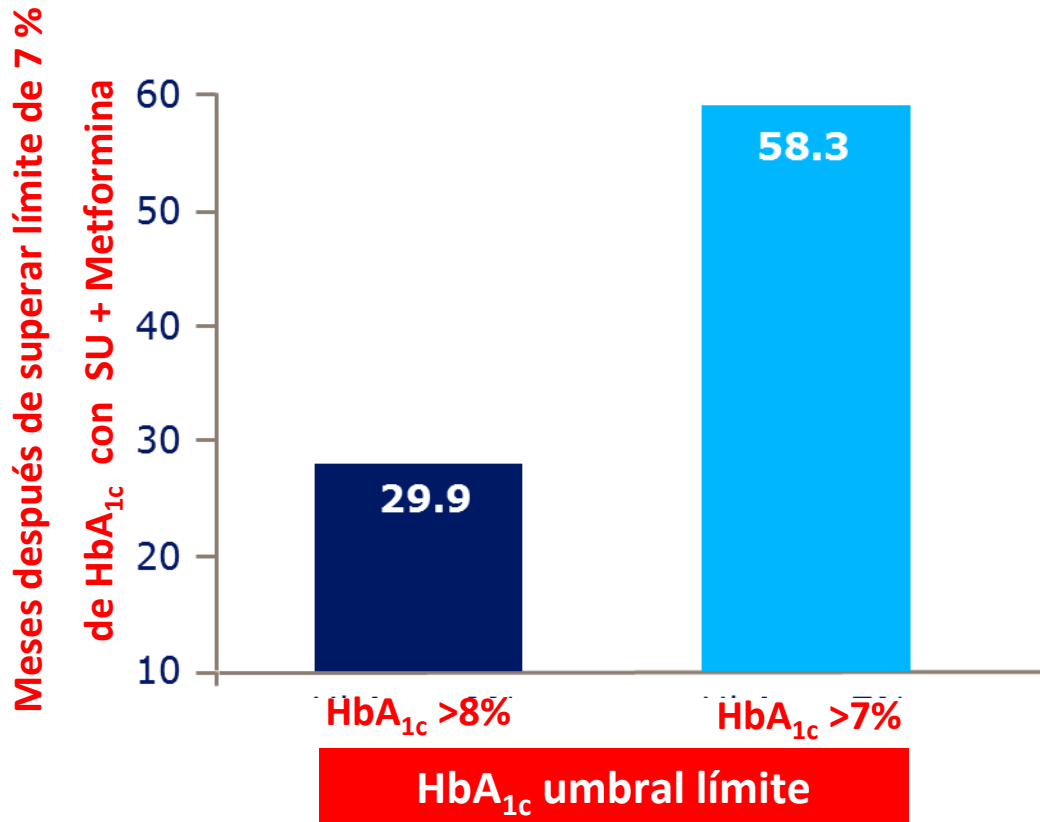
Antes, Inmediatamente Después y 1 año Después de Iniciar Tx con Insulina



Means \pm SE for serum glucose (A) and insulin (B) concentrations during OGTT before insulin therapy (\circ , n = 16) immediately after insulin therapy (\square , n = 16) and at 1-year follow-up (\blacktriangle , n = 14).

Demuestran los Efectos de la Terapia Intensiva con Insulina a Corto Plazo en Pacientes con reciente Diagnóstico de Dm 2

El uso de Insulina se retrasa a pesar de la elevación de HbA_{1c}



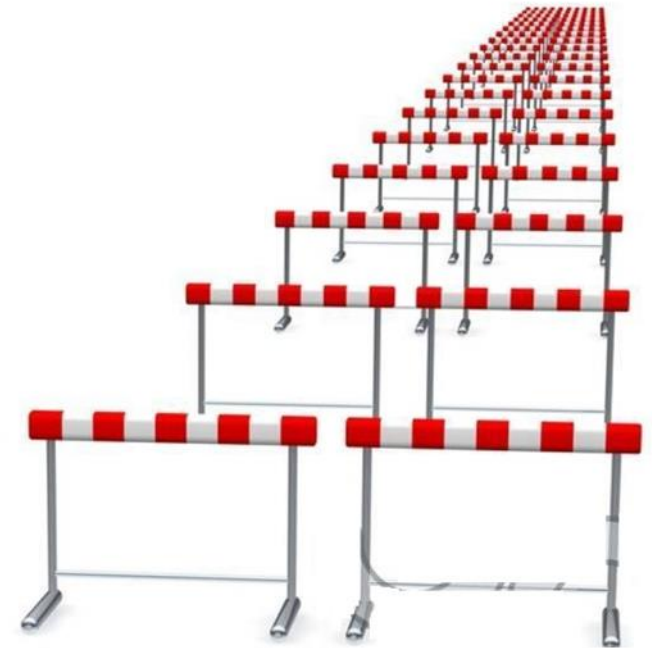
Puede tomar más de 5 años iniciar Insulina a pesar de la elevación de HbA_{1c}

SU, sulfonilurea

Brown et al. *Diabetes Care* 2004;75:1535-40

Barreras para usar Insulina

- **Temor a Hipoglicemia**^{1,2,3}
- **Falta de Insulinas que se adapten al requerimiento individual de cada paciente**¹
- **Regímenes de Insulina restrictivos**^{2,3}
- **Percepción de que la enfermedad es más severa al usar Insulina**^{1,2,3}
- **Proveedor de salud falla en explicar riesgos y beneficios**^{3,4}



1. Korytkowski. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:S18-24;
2. 2. Rubin and Peyrot. *J Clin Psychol* 2001;57:457-78;
3. 3. Polonsky et al. *Diabetes Care* 2005;28:2543-5;
4. 4. Rubin. *Am J Med* 2005;118(Suppl. 5A):S27-34

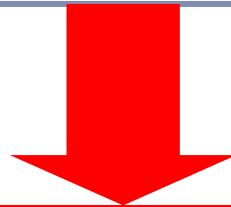
Necesidades no cubiertas de la Diabetes mellitus tipo 2

Con el progreso de la Diabetes

La función de las células β se deteriora

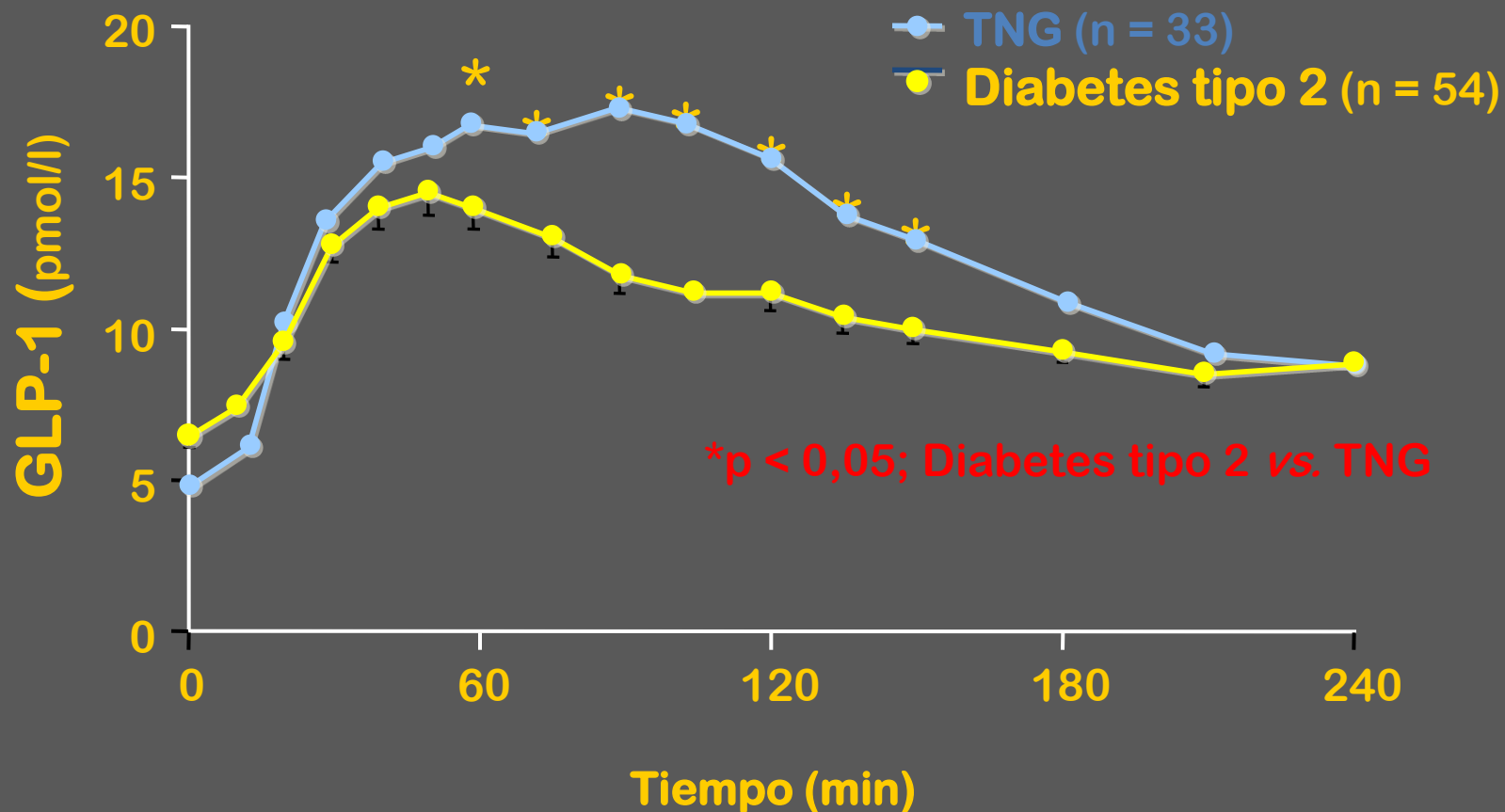
HbA_{1c}, FPG y PPG se elevan

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



¿Existe una solución?

En la Diabetes tipo 2 disminuyen los niveles de GLP-1

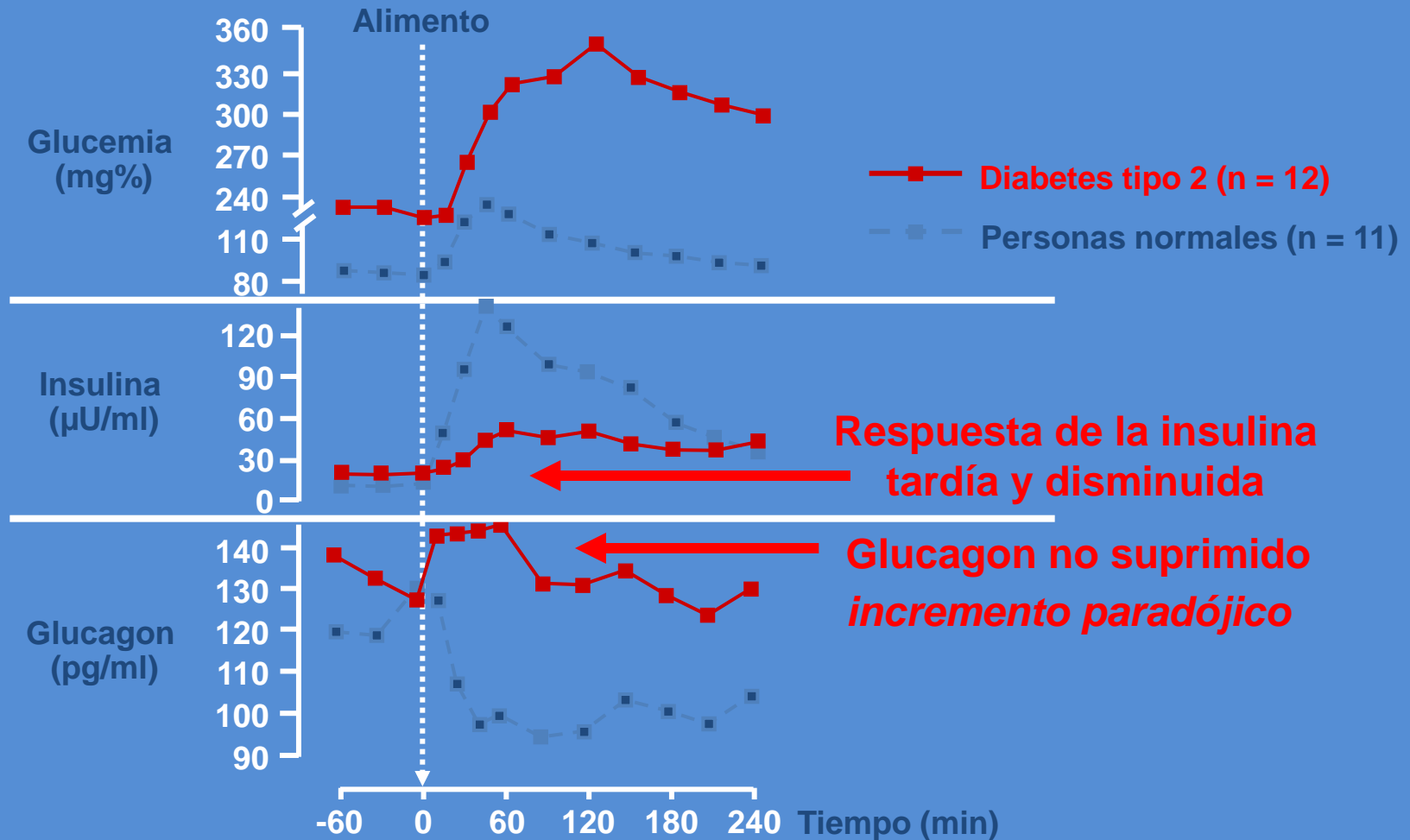


*p < 0,05; Diabetes tipo 2 vs. TNG

Test de comida de 240 minutos

Inicio de comida en 0 y fin de comida
entre minuto 10 y 15

Secreción Insulina y Glucagon Post-Ingesta en Personas Sin y Con Diabetes tipo 2



Agonistas GLP-1 presentan múltiples efectos directos sobre la fisiología humana

Páncreas

↑ Secreción de insulina
(dependiente de la glucosa) y Sensibilidad de las células β

↑ Síntesis de la insulina

↓ Secreción de Glucagon
(dependiente de la glucosa)

↑ Masa de las células β *



Cerebro

↓ Ingesta de energía*

Hígado

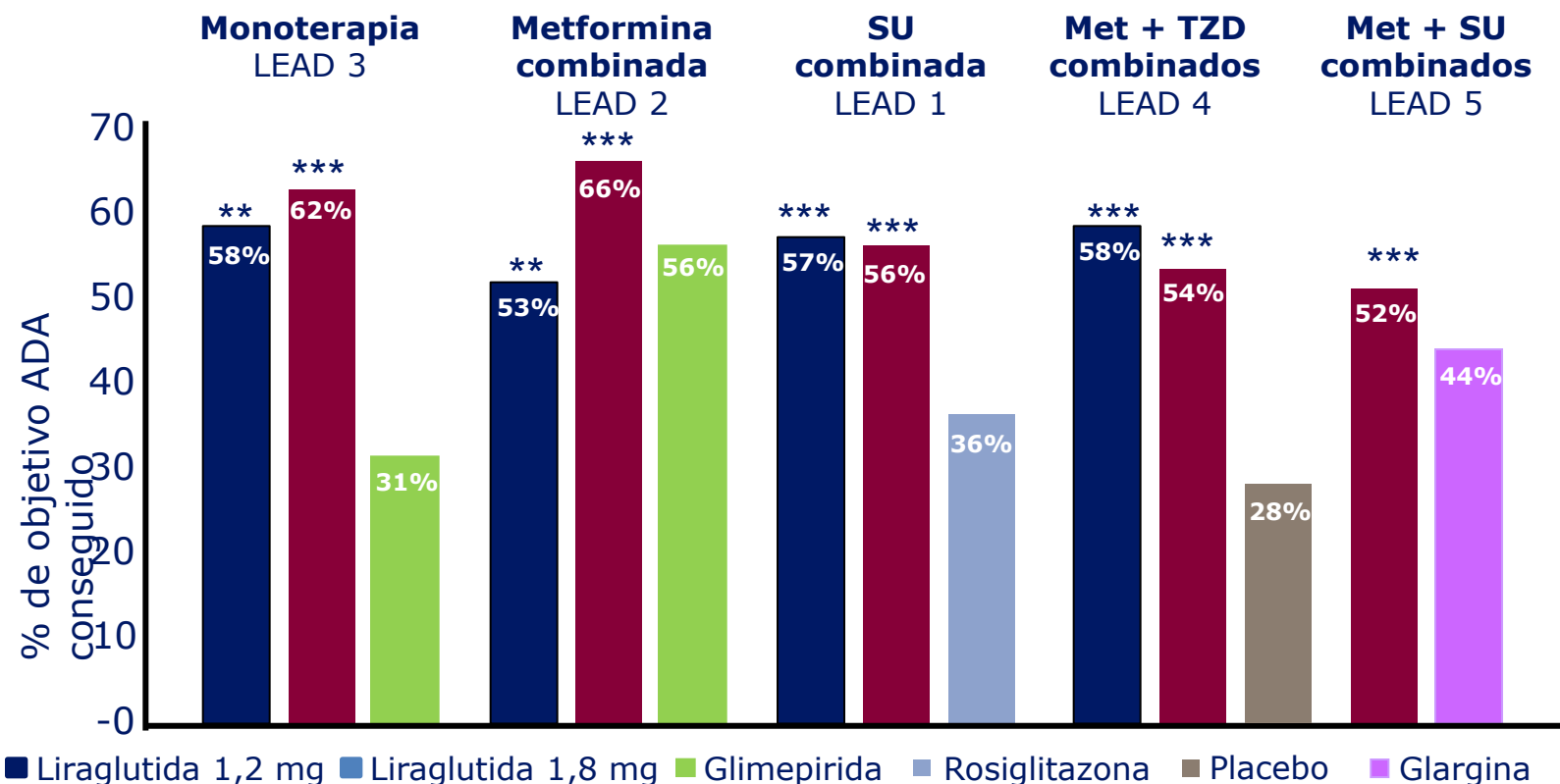
↓ Producción de glucosa hepática

Tracto Gastrointestinal

↓ Motilidad

*en estudios con animales

Porcentaje de enfermos que alcanzan objetivos ADA al asociar Liraglutida

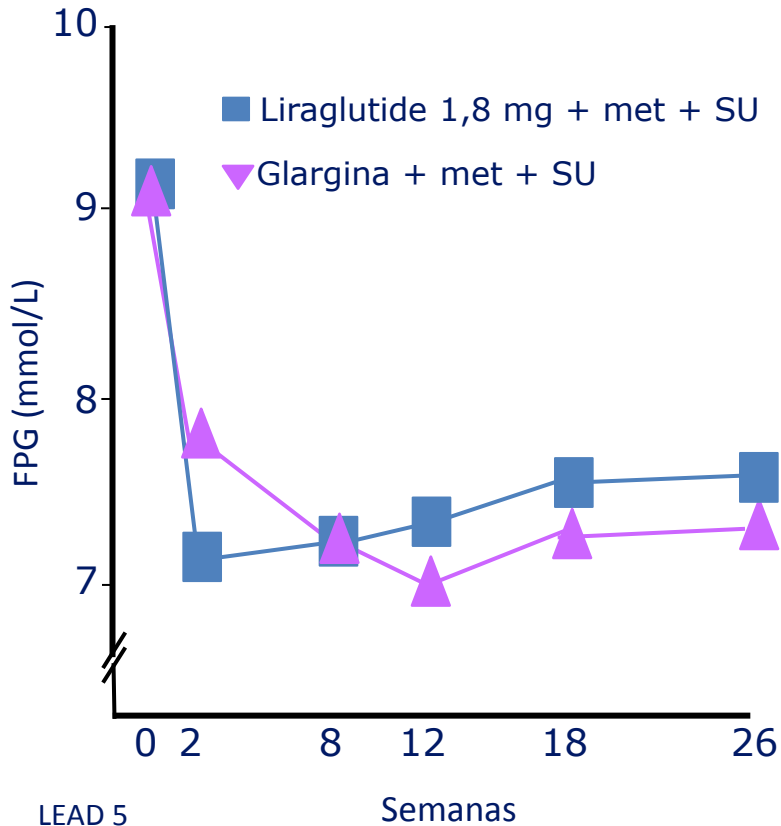


*** $p < 0.0001$ ** $p < 0,001$ frente al comparador;

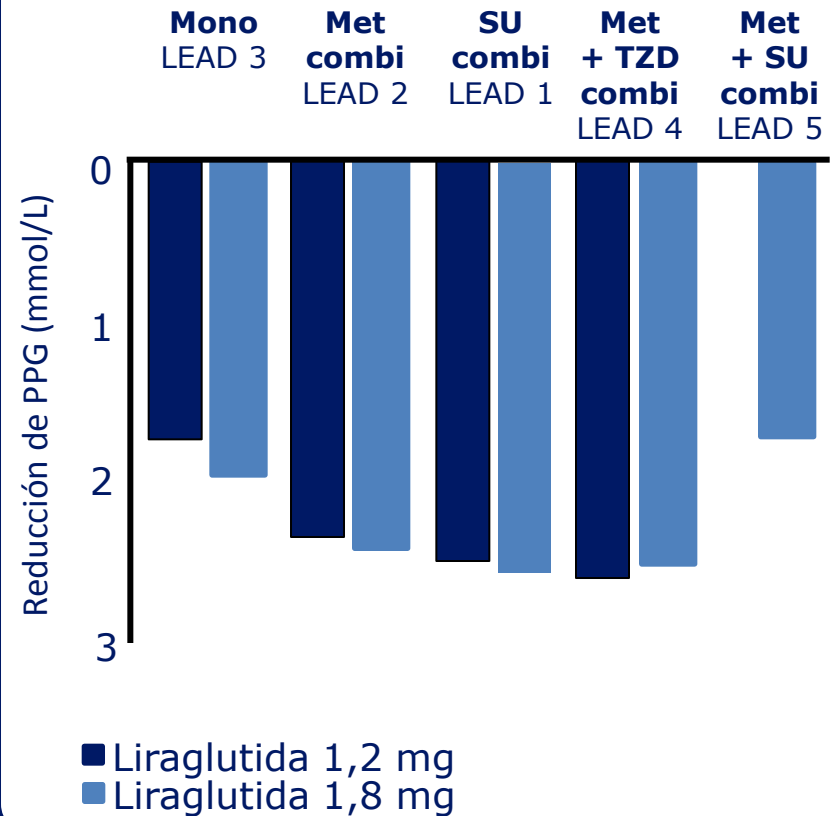
Enfermos que han conseguido los objetivos de ADA de la HbA_{1c} para la población global (LEAD 4,5) complemento para la dieta y fracaso del ejercicio o la mitad de la dosis máxima de 1 ADO (LEAD 3); o complemento para la monoterapia (LEAD 2,1).

Agonistas GLP-1 reducen la FPG y la PPG

Liraglutide reduce la FPG (en menos de 2 semanas)

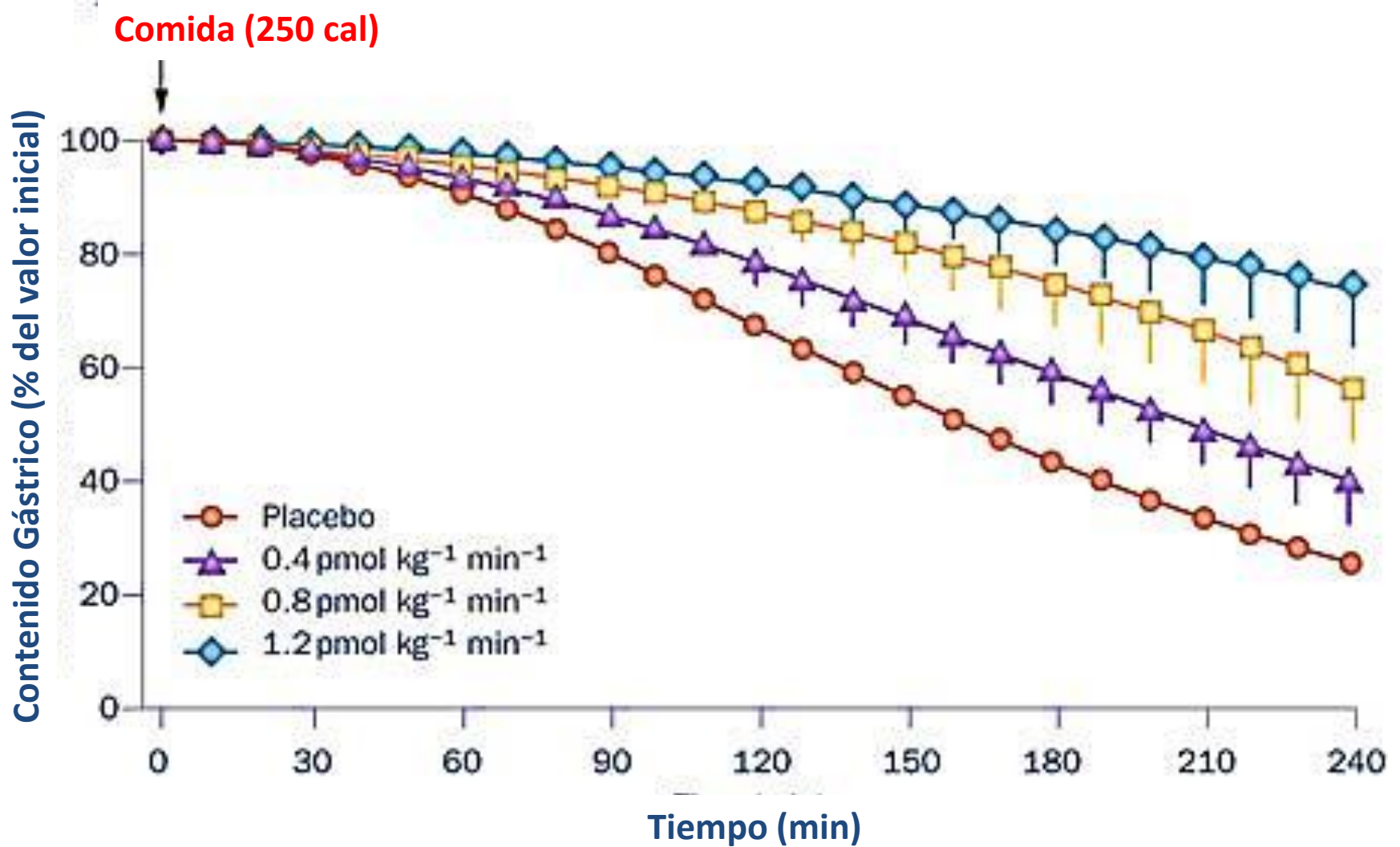


Reducción de la PPG media en 3 comidas



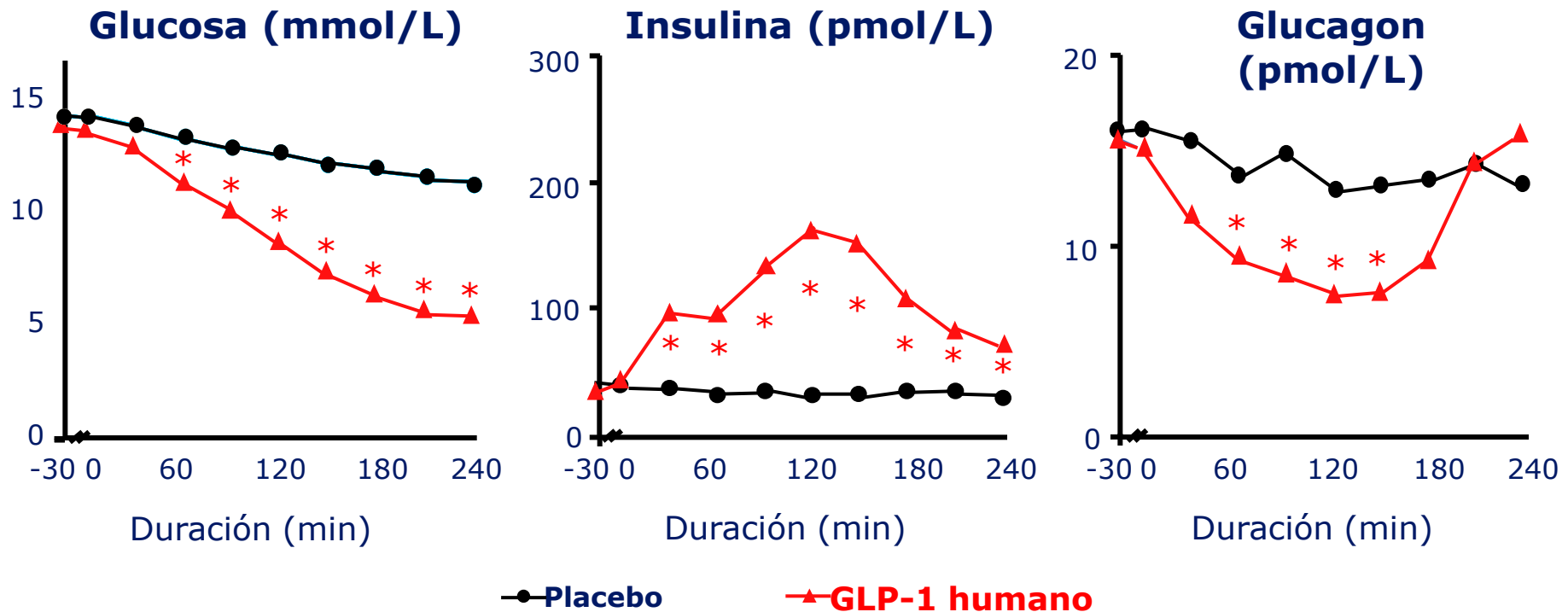
Marre *et al. Diabetes* 2008;57(Suppl. 1):A4 (LEAD 1); Nauck *et al. Diabetes Care* 2008 published online 10.23 37/dc08-1355(LEAD 2); Garber *et al. The Lancet*, early online publication, 25 Sept 2008 (LEAD 3); Zinman *et al. Diabetologia* 2008;51(Suppl. 1): Poster 898 (LEAD 4); Russell-Jones *et al. Diabetes* 2008;57(Suppl. 1):A159 (LEAD 5).

Tasa de Vaciamiento Gástrico durante la administración IV de 0.4, 0.8, or 1.2 pmol·kg⁻¹·min de GLP-1 o Placebo en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 tras Ingesta de Comida



Efecto de GLP-1 es Dependiente de Niveles de Glucosa

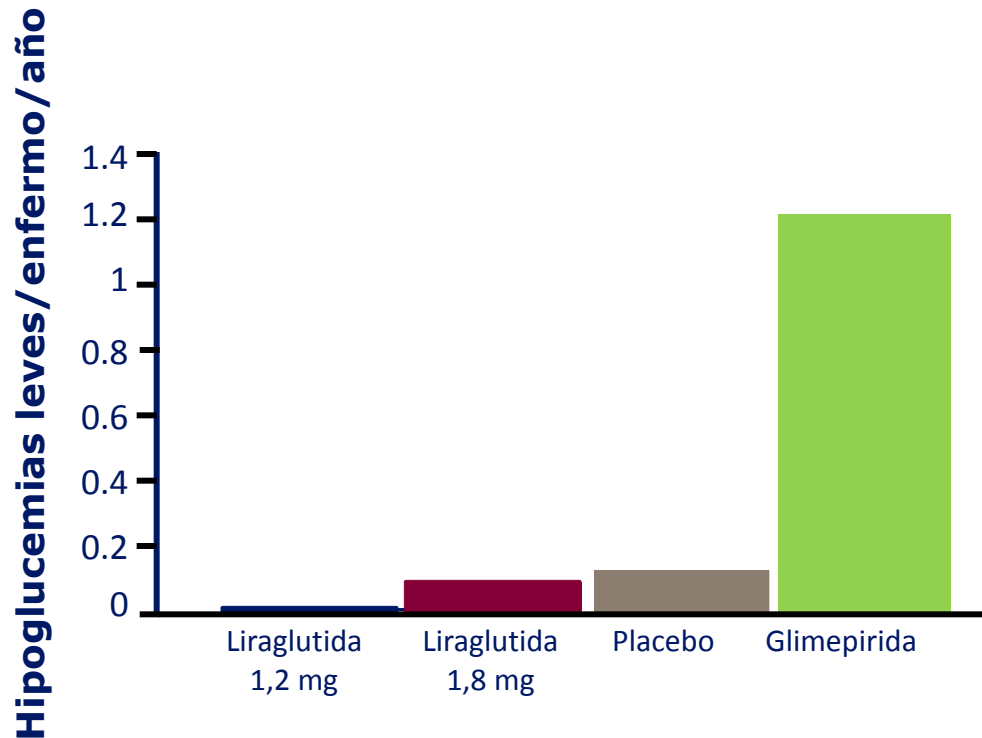
Efecto de infusión de GLP-1 (1.2 pmol/kg/min) durante 4 horas en pacientes con Diabetes tipo 2



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

GLP-1, glucagon-like peptide-1; SE, standard error
Nauck M et al. *Diabetologia* 1993;36:741-744

Liraglutida* presenta un Bajo Riesgo de Hipoglucemia



- Los incidentes hipoglucémicos leves se encuentran en el nivel del placebo (LEAD 2)
- 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)

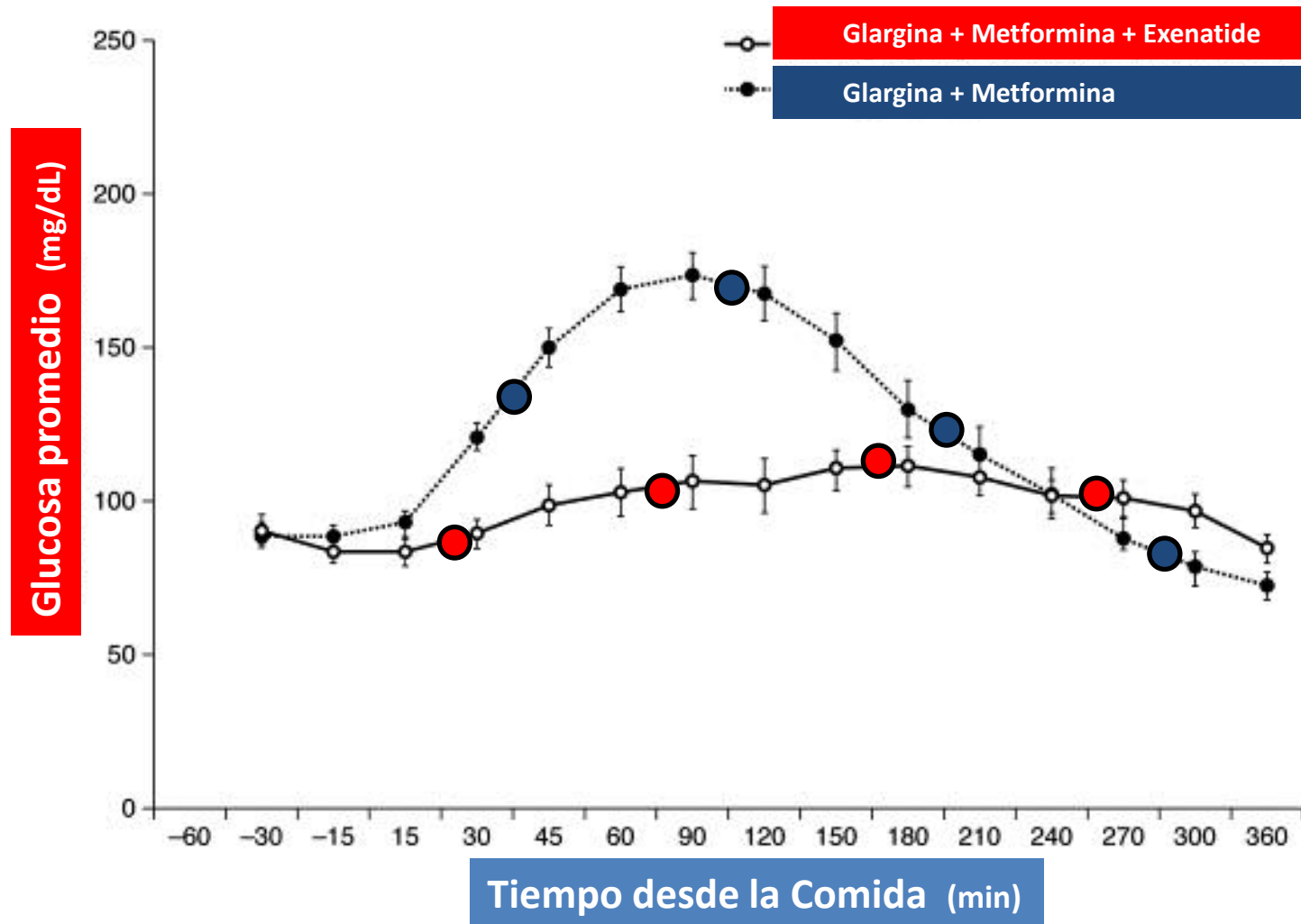
* combinado con Metformina

Beneficios Potenciales de la Combinación **Insulina basal + Agonista GLP-1**

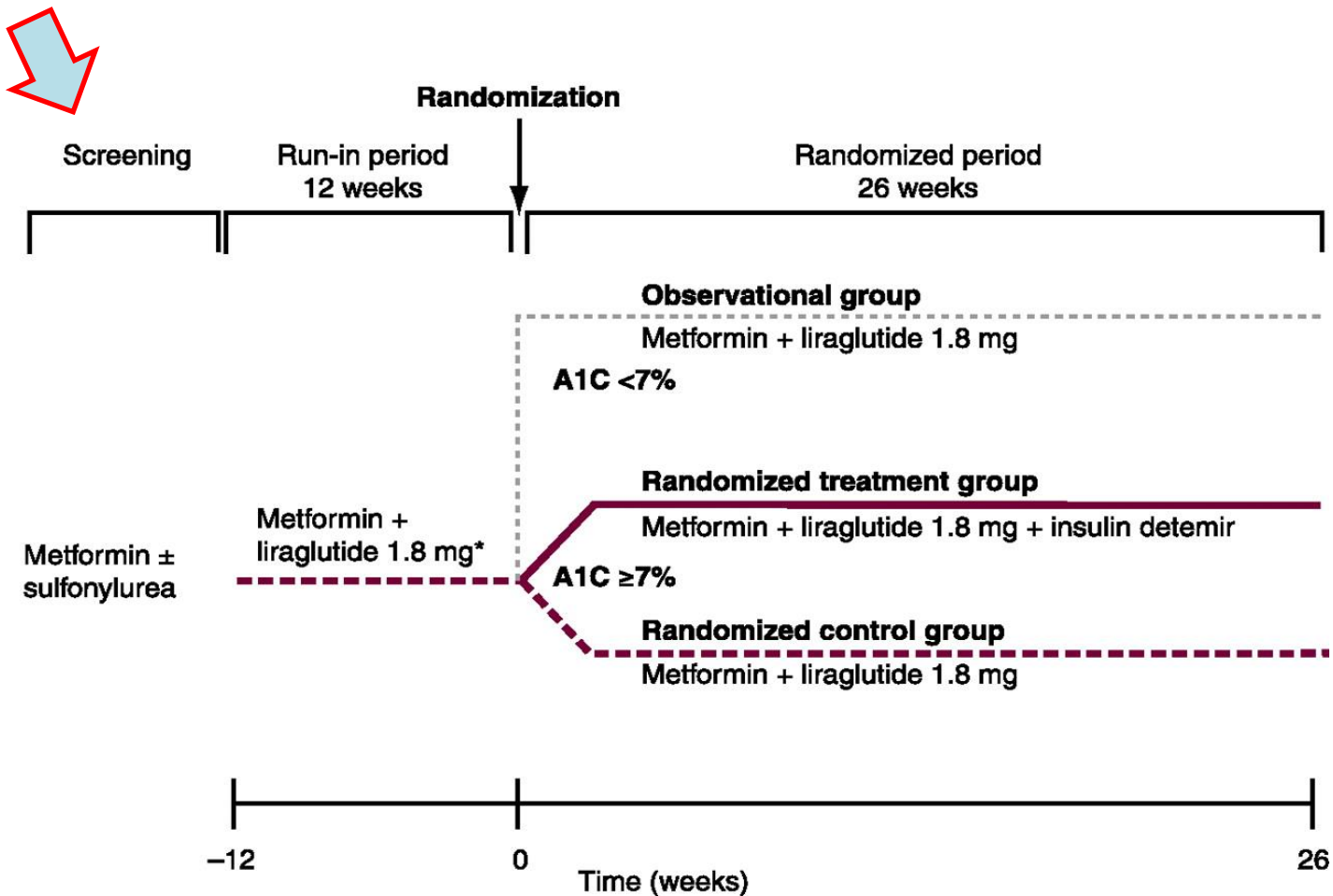
- Insulina basal para conseguir meta de glicemia de ayuno
- **GLP-1 para reducir excursión post-prandial**
(inhibición de vaciado gástrico, estimulación de secreción de insulina glucosa dependiente, supresión de hiper glucagonemia)
- Menos riesgo de Hipoglicemia con GLP-1 que con bolos de Insulina rápida
- El efecto potencial de GLP-1 de disminución de peso podría contrarrestar el de aumento de peso con Insulina
- La combinación podría llevar a disminuir dosis de Insulina y así bajaría el riesgo de Hipoglicemia

Mejoría en la Glucosa Postprandial al Agregar Exenatide o Sitagliptina a Terapia de Combinación de Insulina Glargina + Metformina

Promedios de Glucosa plasmática tras 4 semanas de Tratamiento.



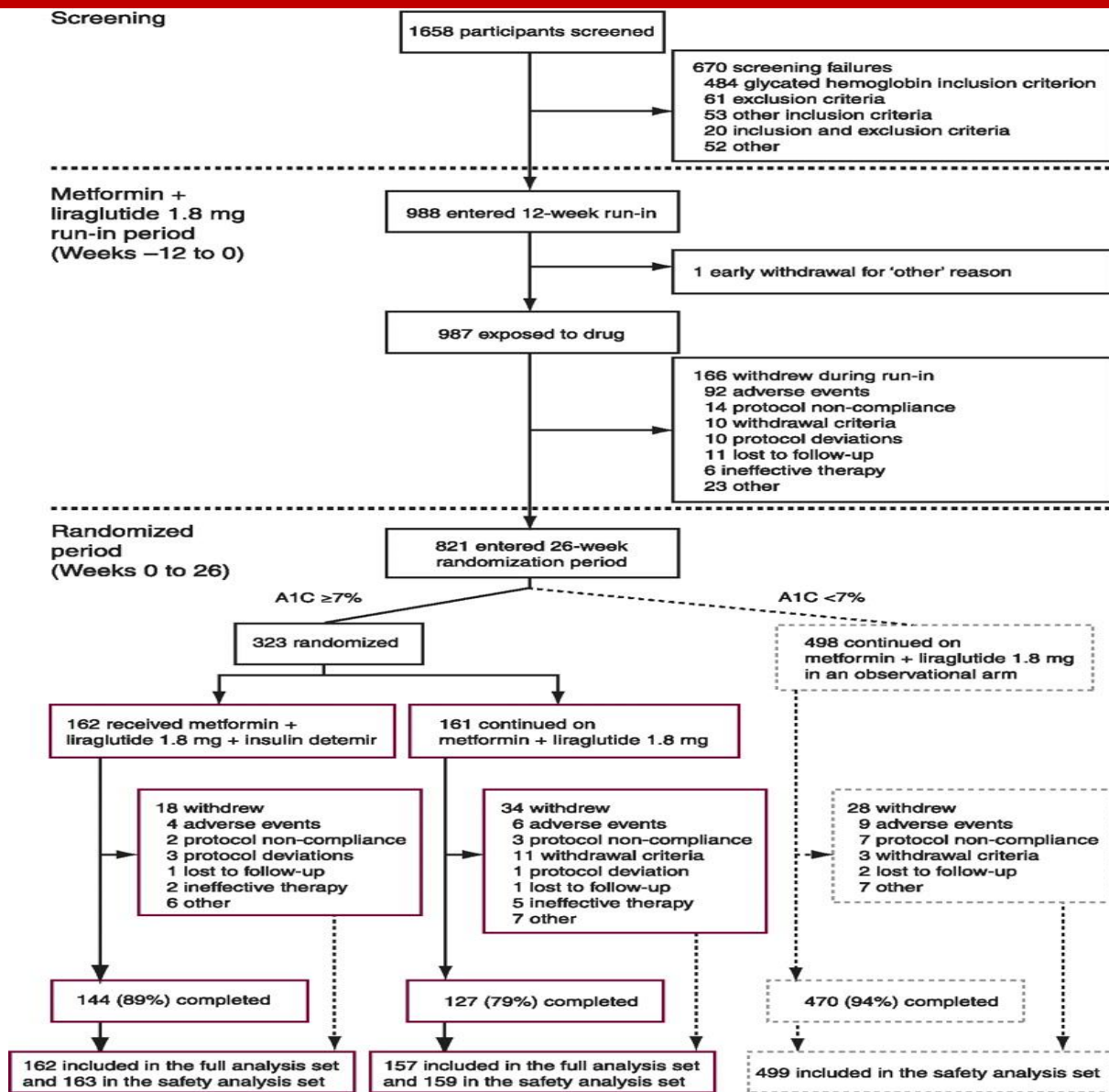
Intensificación Secuencial de Tx con Metformina Con Liraglutida Seguida de Adición de Insulina para Alcanzar Meta de HbA1c



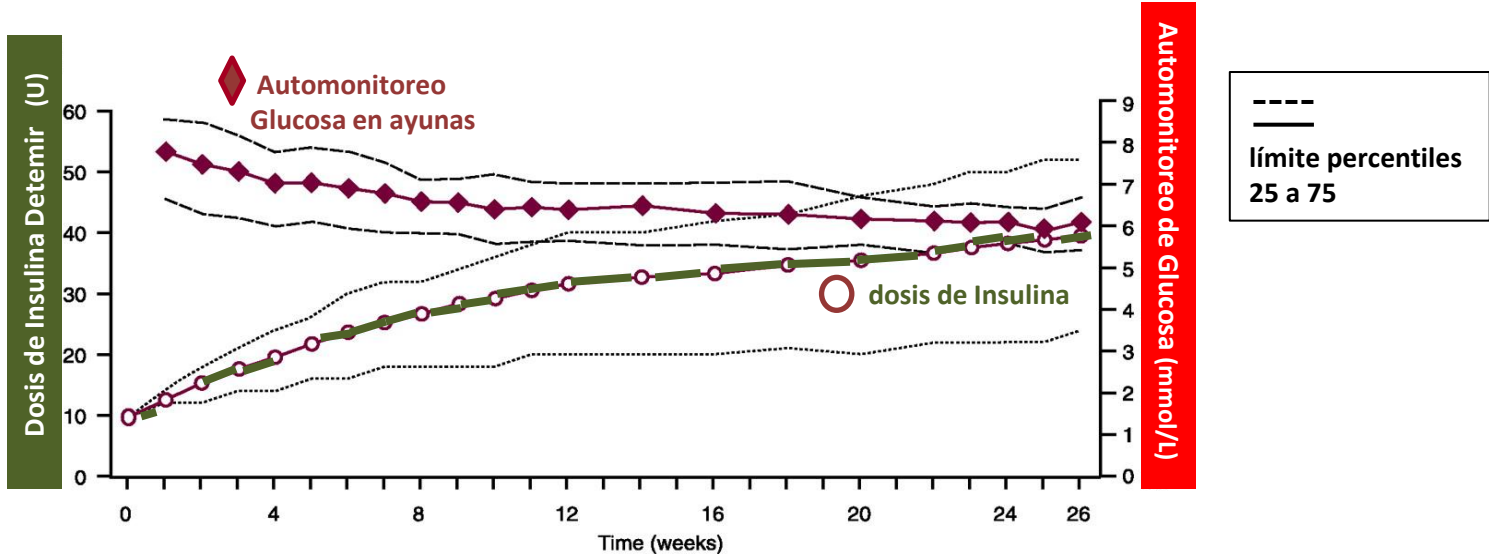
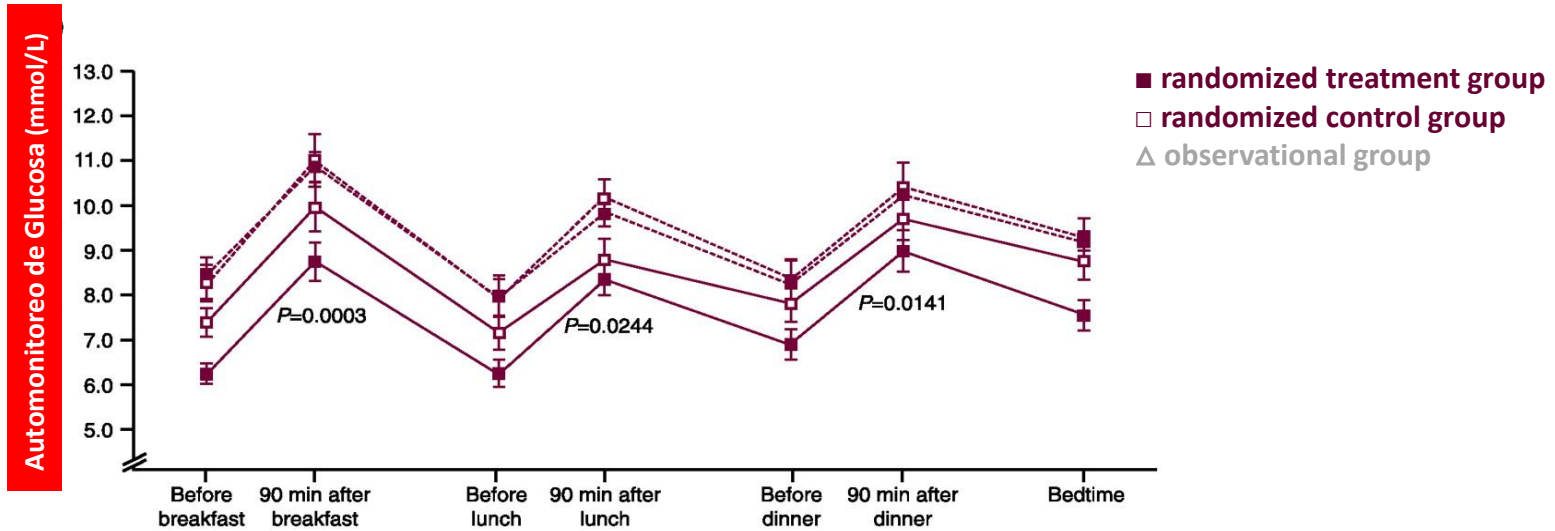
*Liraglutide initiated at 0.6 mg/day and titrated in weekly increments of 0.6 mg/day to final dose of 1.8 mg/day.

DeVries J H et al. Dia Care 2012;35:1446-1454

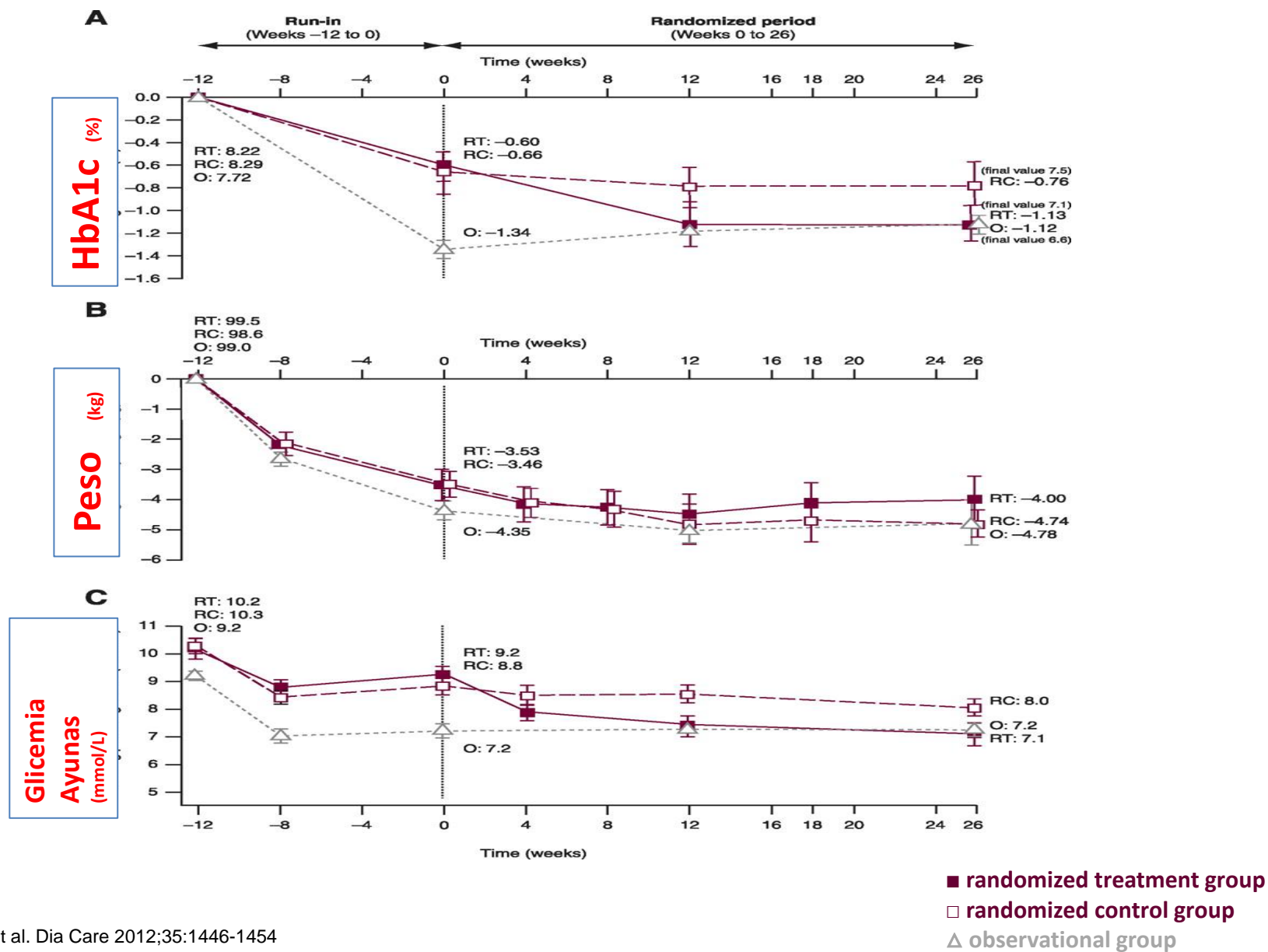
Intensificación Secuencial de Tx con Metformina Con Liraglutida Seguida de Adición de Insulina para Alcanzar Meta de HbA1c



Intensificación Secuencial de Tx con Metformina Con Liraglutida Seguida de Adición de Insulina para Alcanzar Meta de HbA1c



Intensificación Secuencial de Tx con Metformina Con Liraglutida Seguida con Adición Randomizada de Insulina para Alcanzar Metas de HbA1c

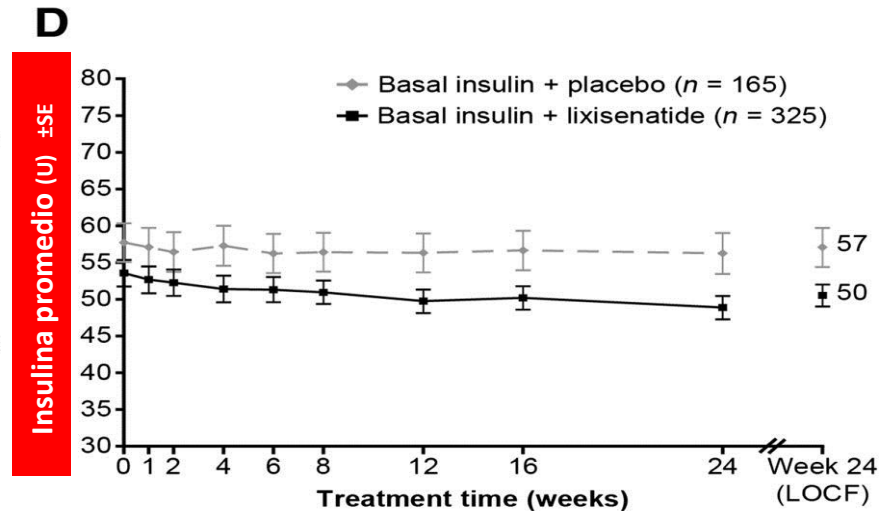
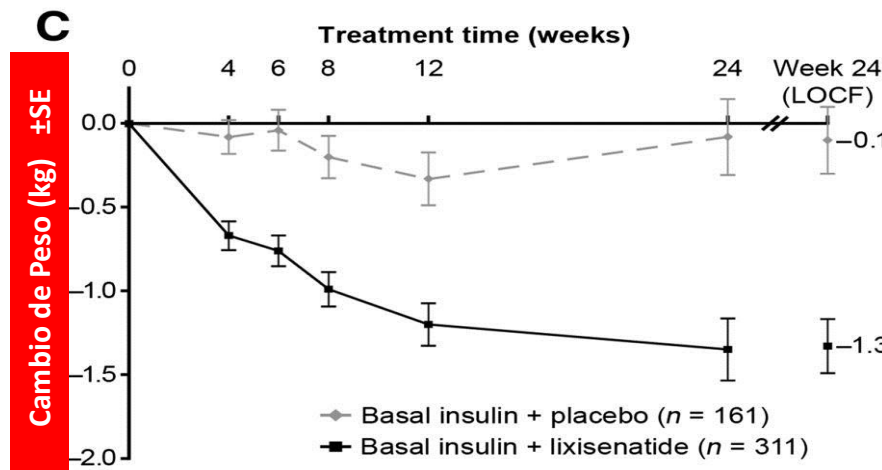
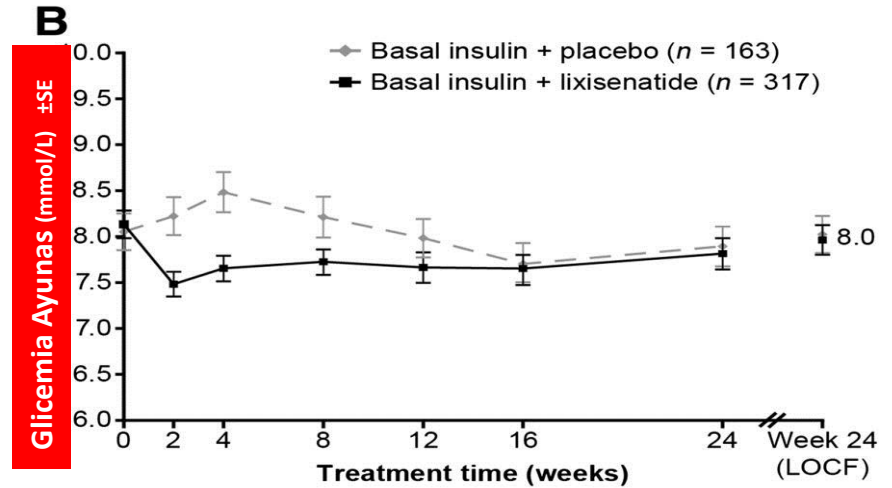
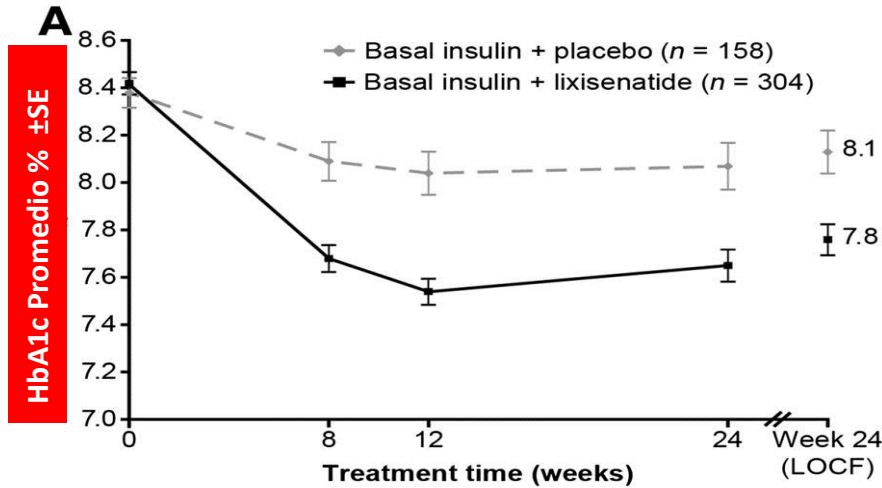


Lixisenatida QD en Diabetes mellitus tipo 2 Inadecuadamente Controlada con Insulina Basal

Comparación a 24 semanas, randomizada, placebo-control (GetGoal-L)

* con o sin Metformina

Respuesta Clínica a la Terapia desde el Inicio hasta las 24 Semanas



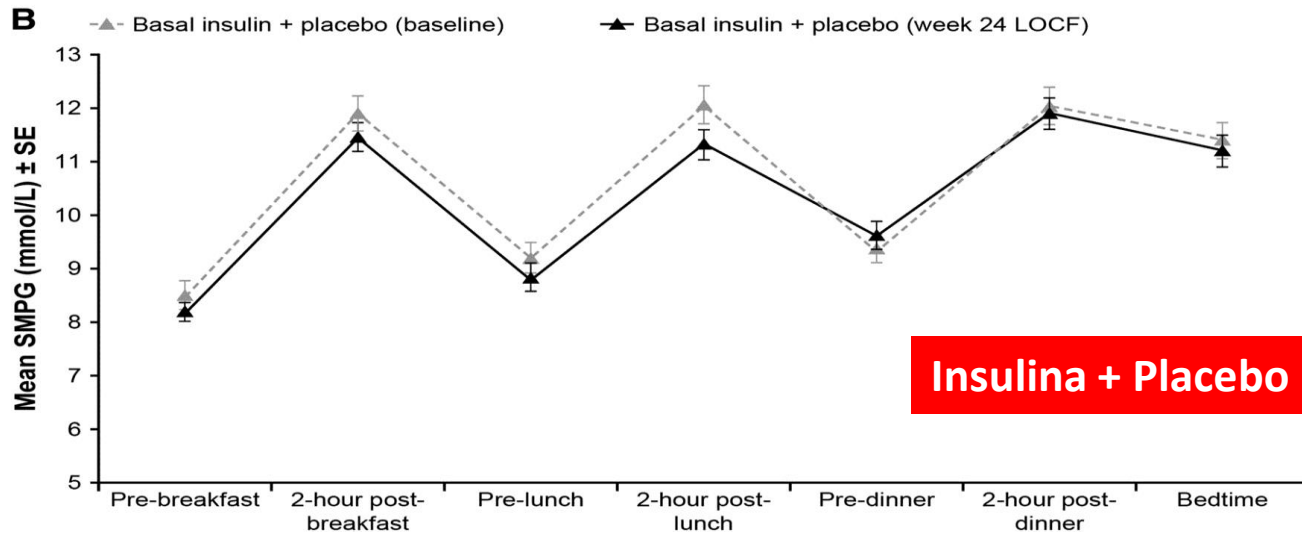
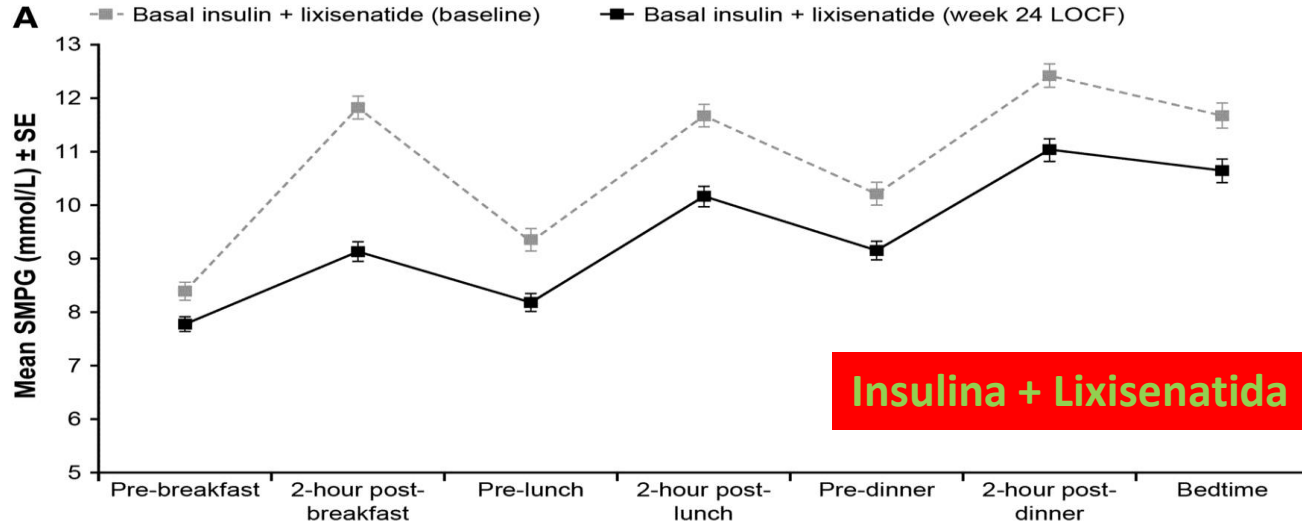
Lixisenatida QD en Diabetes mellitus tipo 2 Inadecuadamente Controlada con Insulina Basal

Comparación a 24 semanas, randomizada, placebo-control (GetGoal-L)

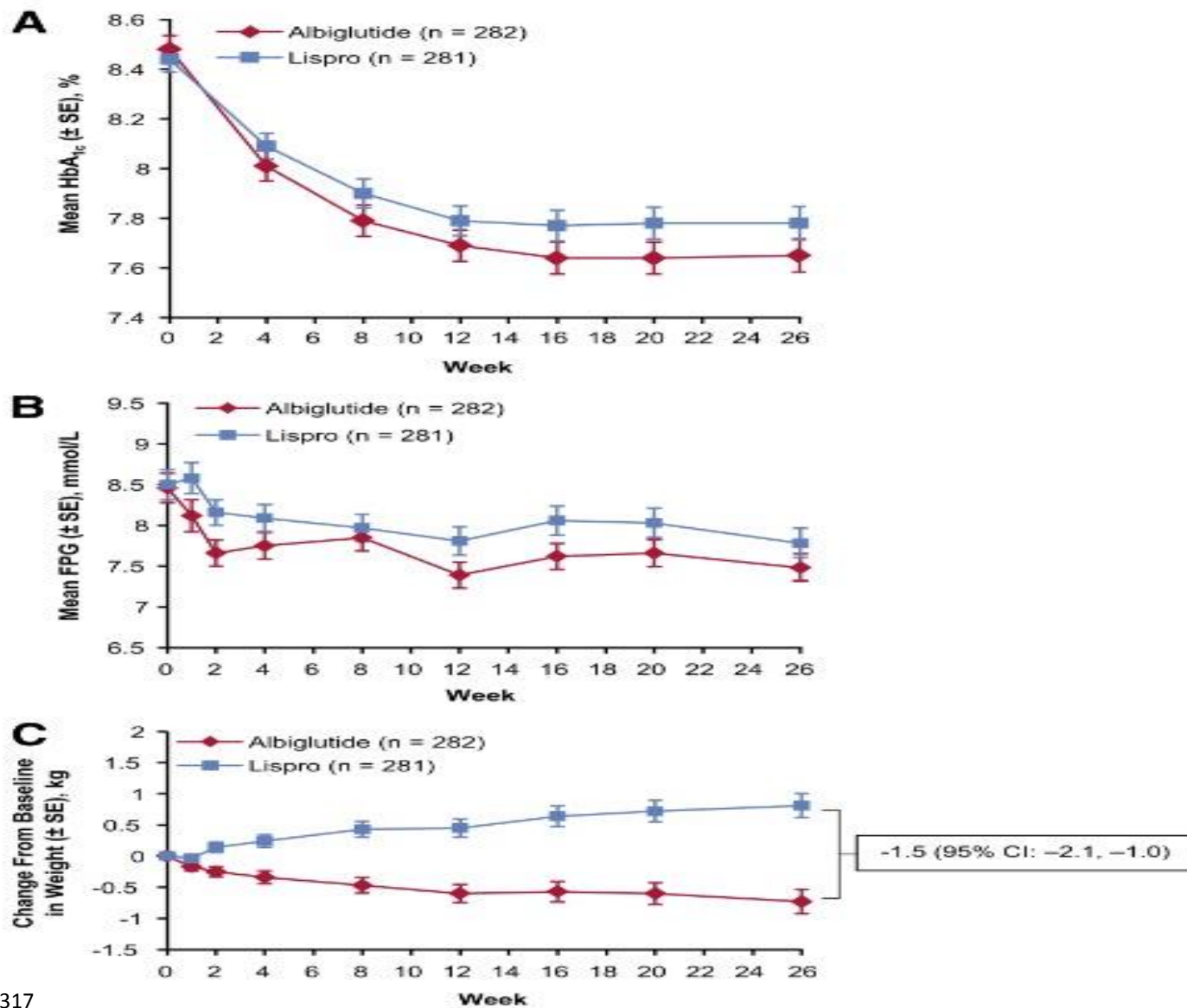
* con o sin Metformina

Promedio de Automonitoreo de siete puntos (mmol/L)

(Mean seven-point SMPG)

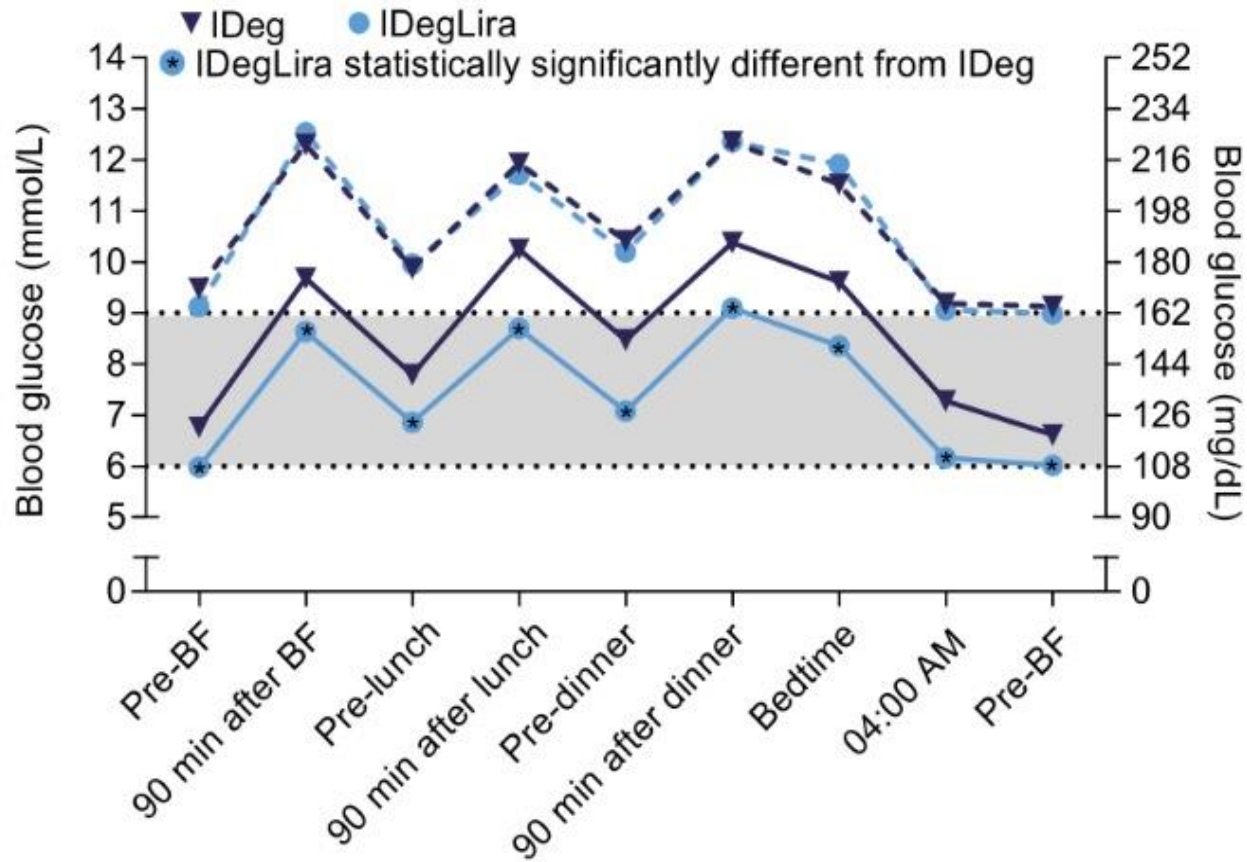


Glargina + Albiglutide semanal vs Glargina + Lispro TID



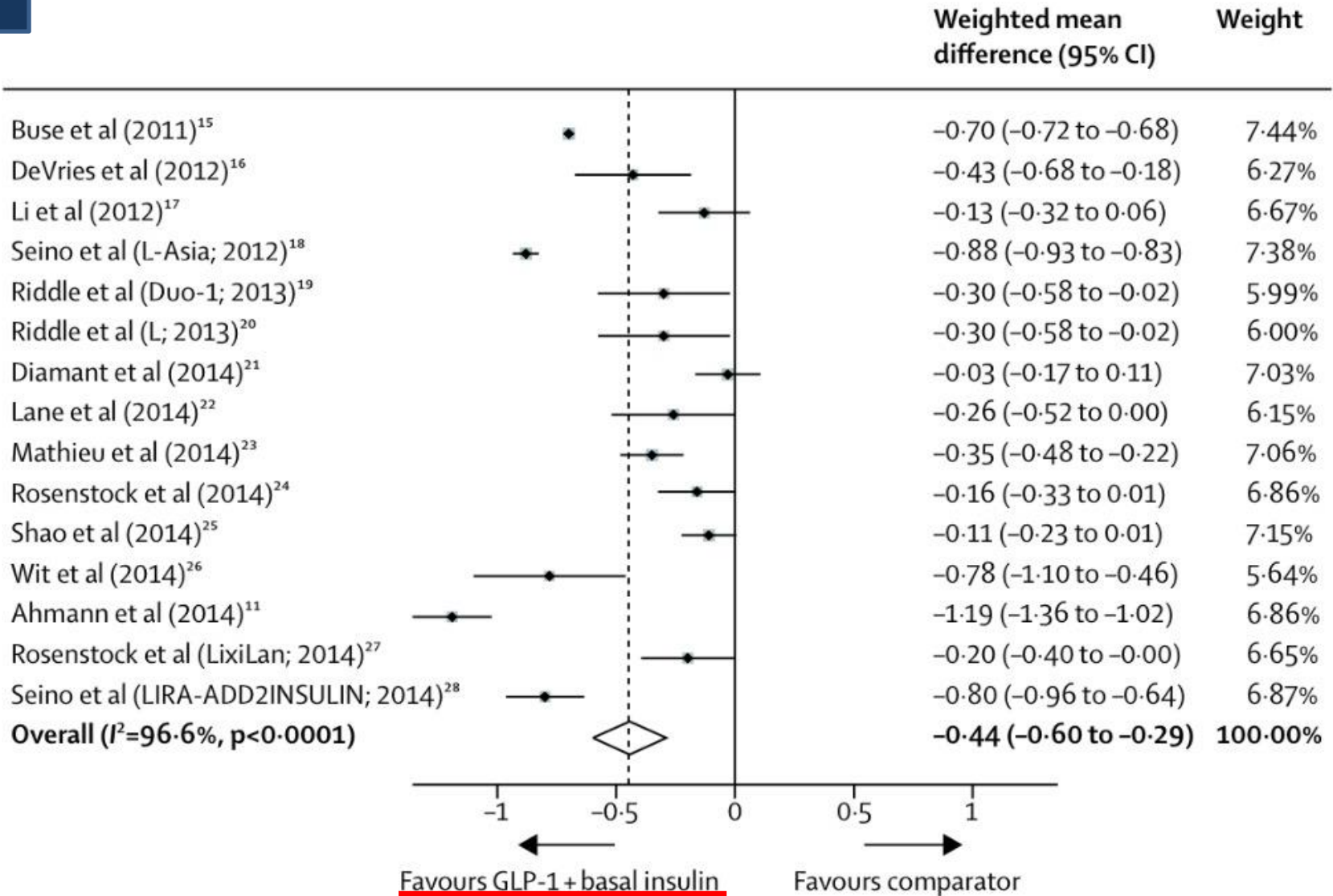
IDegLira

Combinación Fija Insulina Basal - Análogo GLP-1



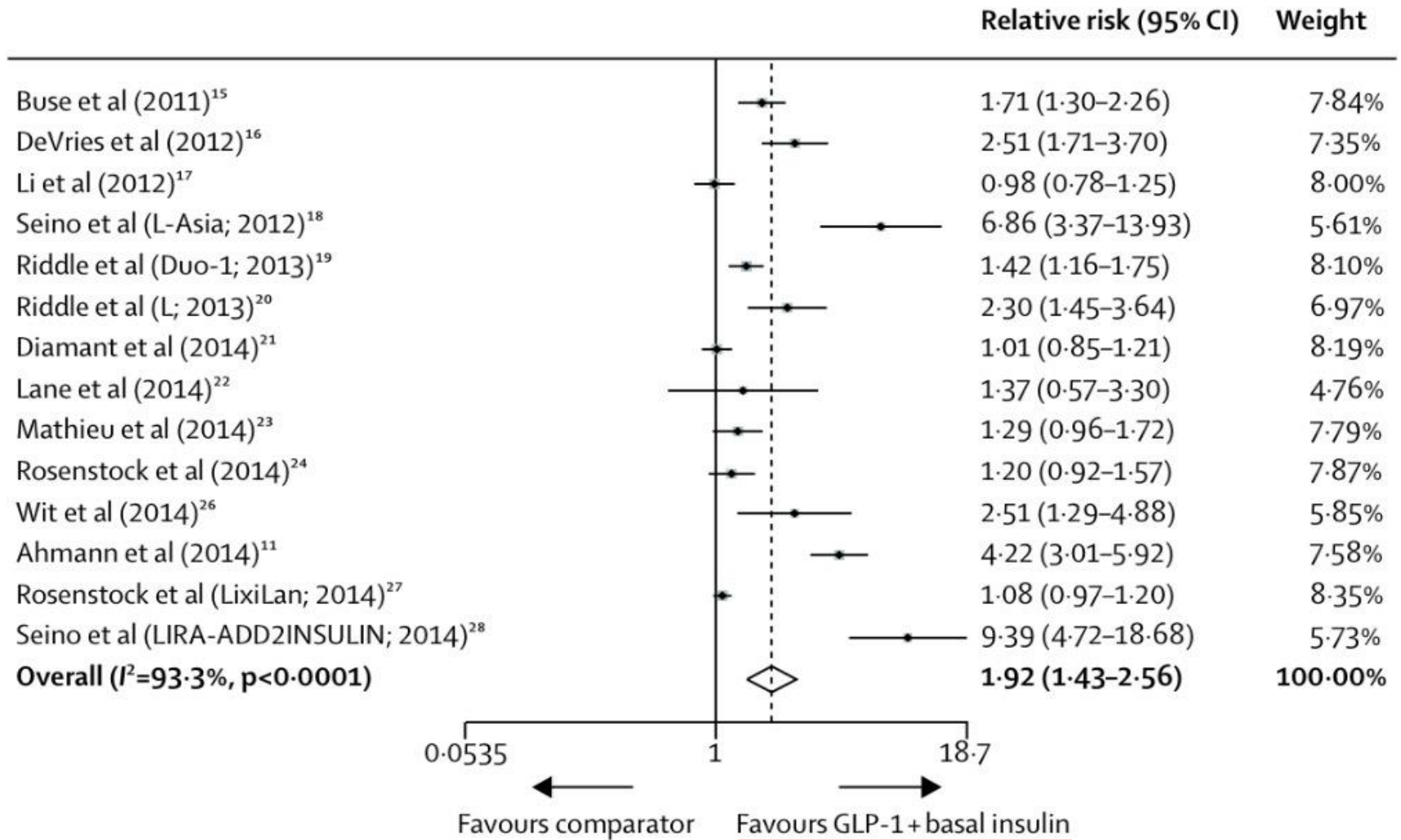
Automonitoreo de 9 puntos

Reducción de HbA1c en Estudios con **Insulina + GLP-1**



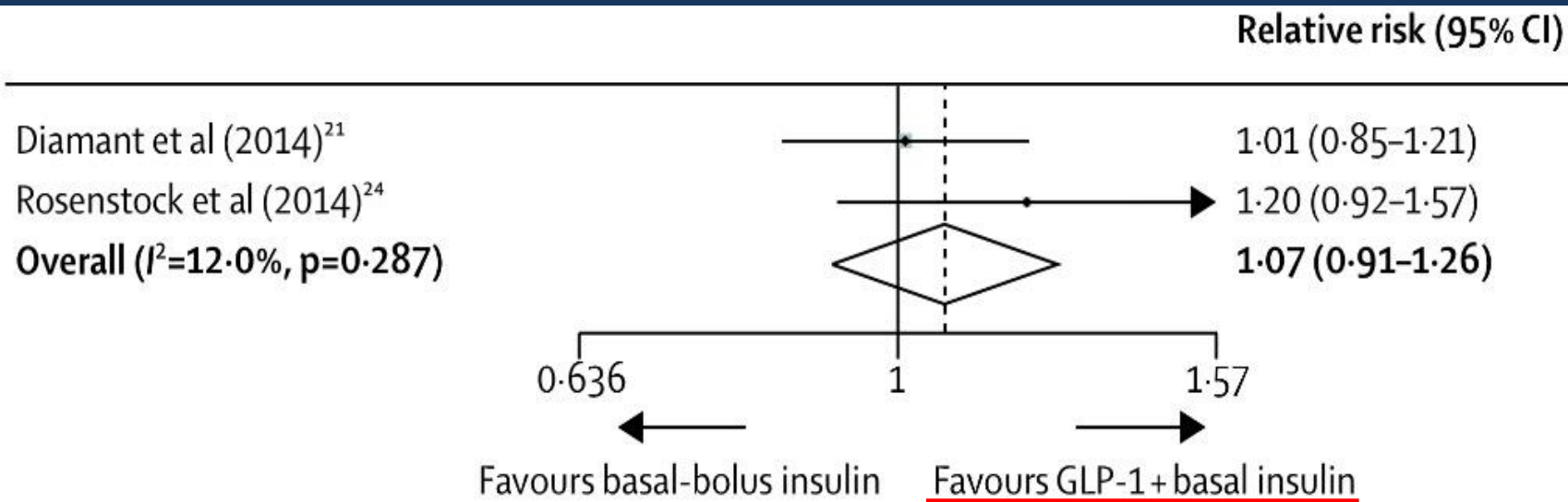
Reducción de HbA1c a < 7%

Estudios con Insulina + GLP-1 vs Diversos Comparadores



Reducción de HbA1c a < 7%

Estudios que **favorecen Insulina + GLP-1** vs Insulina basal-bolus



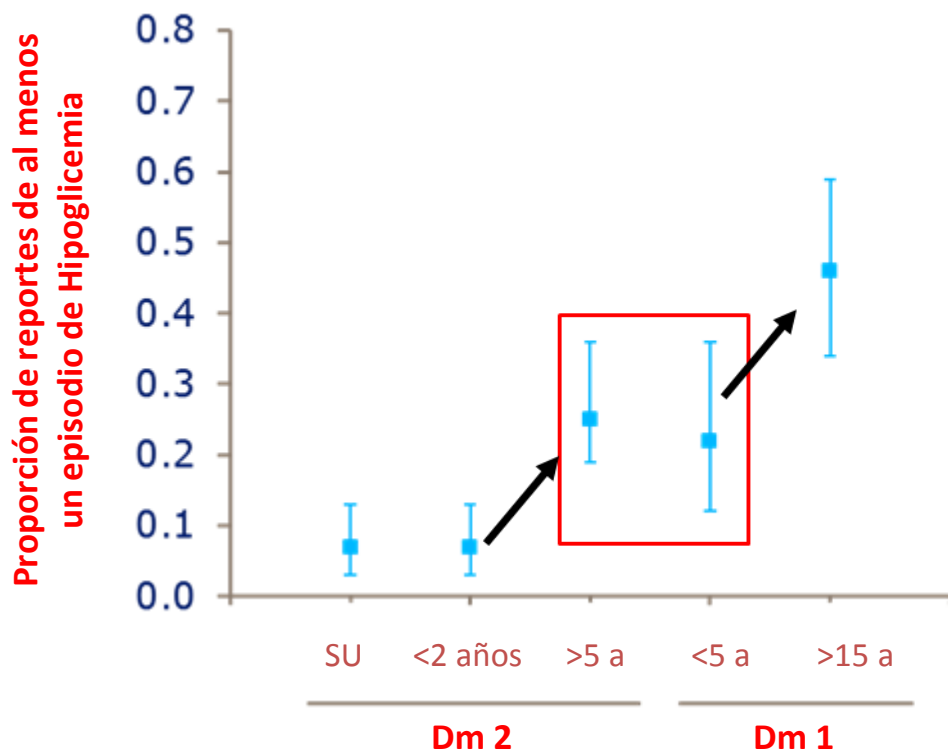
Estudios con GLP-1 + Insulina

¿Beneficio adicional a Disminución de Glucosa?

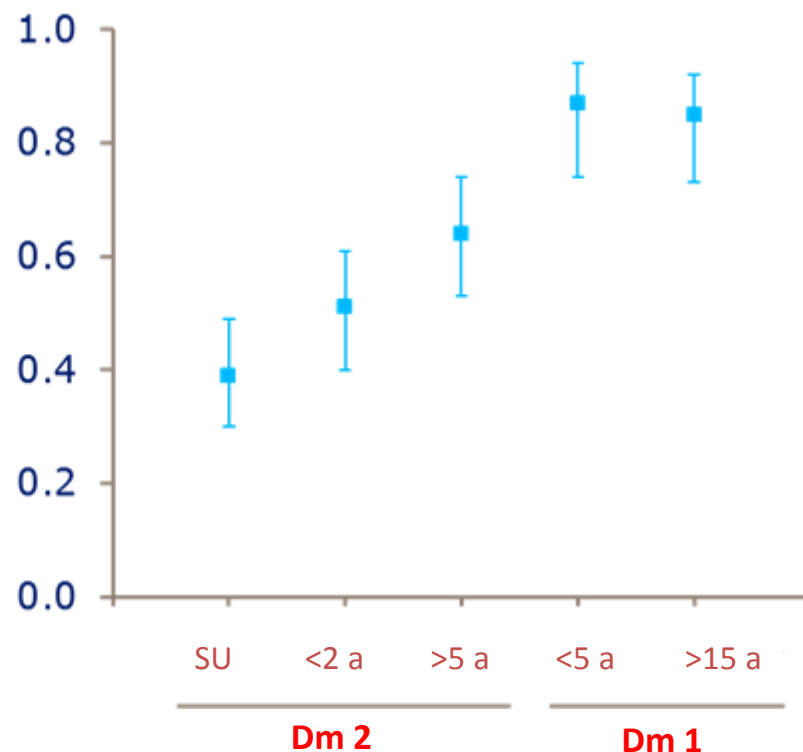
Study	GLP-1RA added to insulin regimen	Treatment duration	A1C: change from baseline (%)	Incidence of hypoglycemia	Insulin dose: change from baseline
Yoon et al., 2009 (ref. 5)	With exenatide (n = 188)	27 months	-0.54	4% of patients, no severe episodes	Mean insulin dose decreased by 14.8% (prandial insulin -55.7%, basal insulin unchanged)
Nayak et al., 2010 (ref. 26)	With exenatide (n = 57)	12 months	Minor but significant decrease (P = 0.001)	No severe episodes	Decreased significantly from 144 units/day at baseline to 55 units/day at 12 months. At 3 months, 25% came off insulin
Buse et al., 2011 (ref. 6)	With 10 µg exenatide b.i.d. (n = 137)	30 weeks	-1.74	1.4 episodes/patient-year	Increase of 13 units/day
	With placebo (n = 122)		-1.04	1.2 episodes/patient-year	Increase of 20 units/day
Lind et al., 2012 (ref. 7)	With liraglutide or exenatide (n = 65)	7 months	-1	<4.0 mmol/L = 0.24 episodes/patient-month, <3.0 mmol/L = 0.068 episodes/patient-month, 1 severe episode reported	Decreased from 91.1 to 52.2 units/day
Lane et al., 2011 (ref. 8)	With 1.2 or 1.8 mg liraglutide (n = 15)	12 weeks	-1.4	No severe episodes	-28%
Seino et al., 2012 (ref. 10)	With lixisenatide (n = 154)	24 weeks	-0.77	42.9% of patients, no severe episodes	-1.39 units/day
	With placebo (n = 157)		+0.11	23.69% of patients, no severe episodes	-0.11 units/day

Al aumentar la duración de terapia con Insulina en Dm 2, la Hipoglicemia Severa se asemeja a la de Dm 1

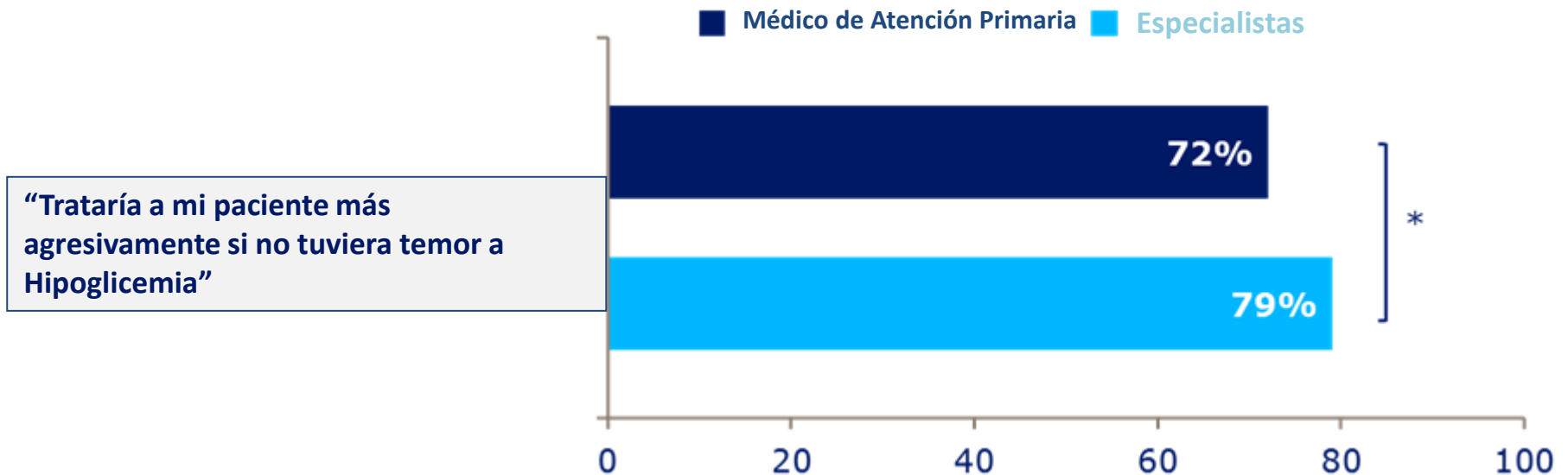
Hipoglicemia Severa



Hipoglicemia Leve



Hipoglicemia es una Barrera para el Manejo Efectivo de la Glicemia



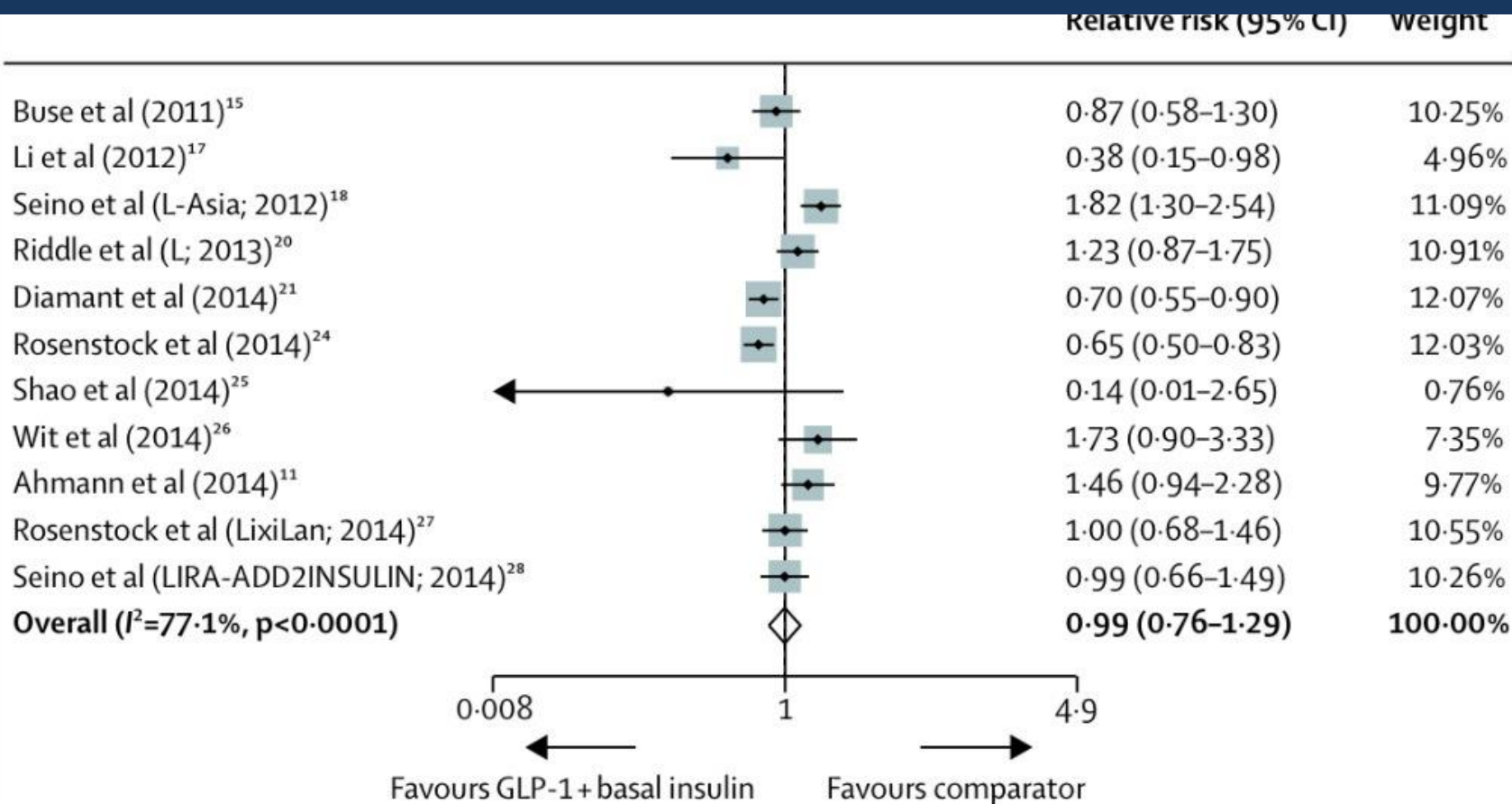
- Gran temor a Hipoglicemia
- Promedio de 6.5 días de Hipoglicemia en 12 meses¹
- **75.5% de Médicos trataría a los pacientes más ambiciosamente si no hubiera precaución respecto de eventos de Hipoglicemia²**

* $p < 0.05$

1. Peyrot et al. *Diabetes* 2011;60(Suppl. 1):A225; 2. Peyrot et al. *Diabetic Medicine* 2012;29:682–89

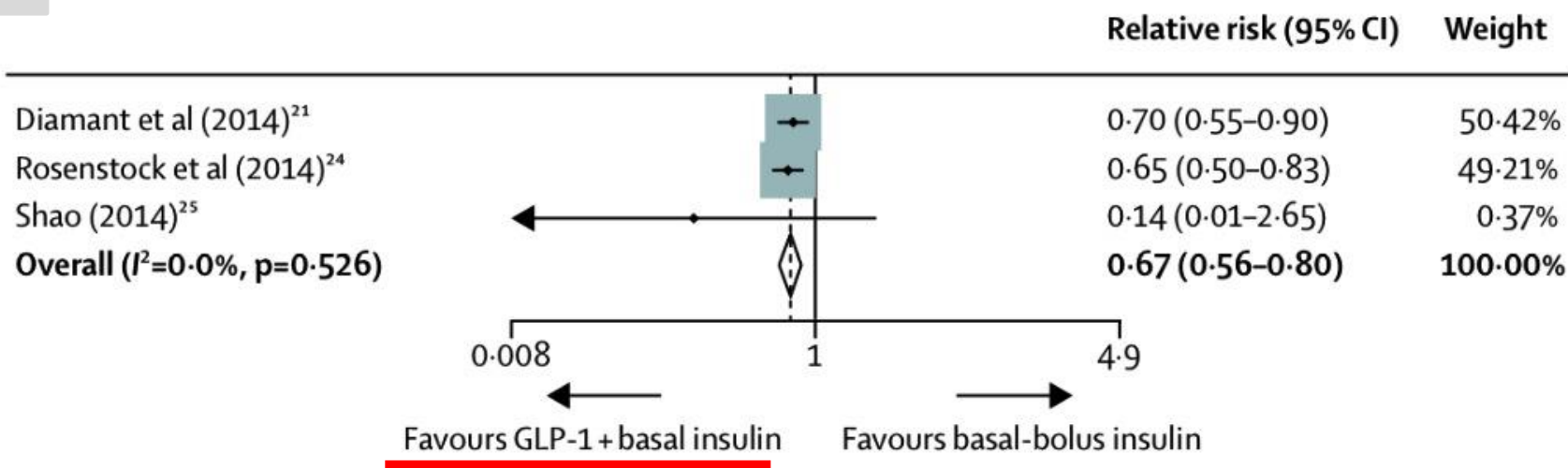
Hipoglicemia

Estudios con **Insulina + GLP-1** vs otros antidiabéticos



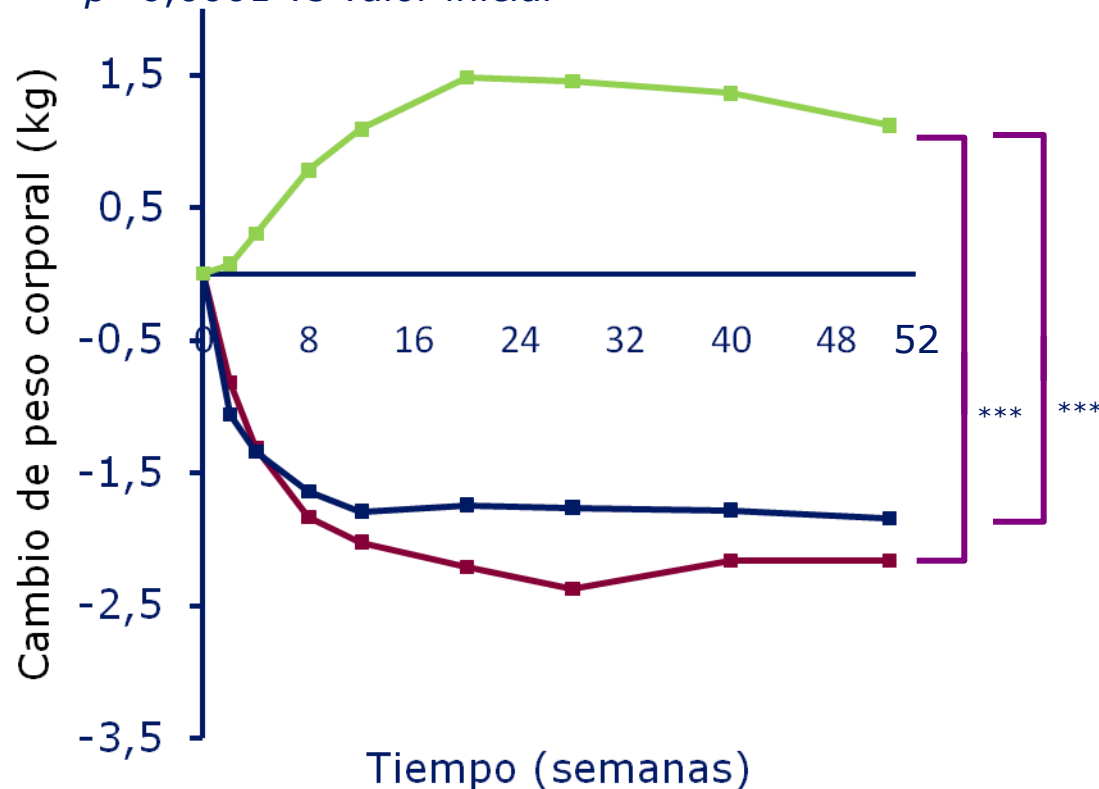
Hipoglicemia

Estudios que favorecen Insulina + GLP-1 vs Insulina basal-bolus



Reducción de Peso Prolongada a lo largo de 52 semanas con Liraglutida

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

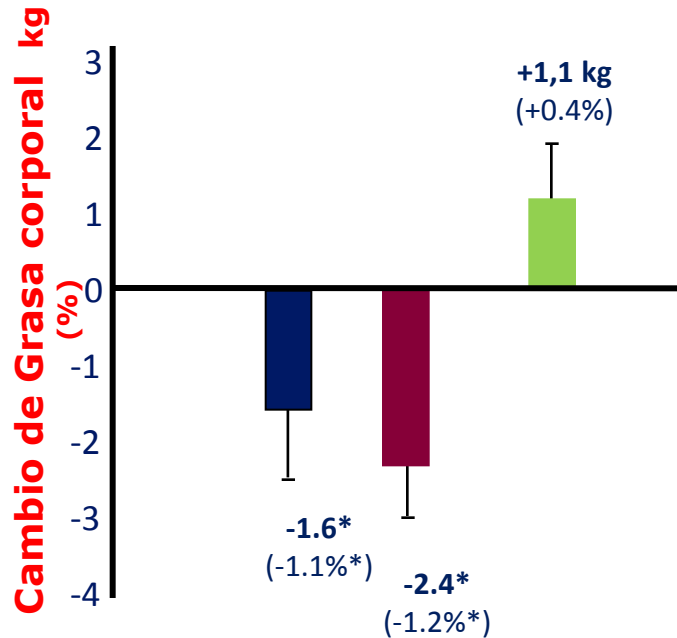


- La circunferencia de la cintura ↓ desde inicio de estudio en 3,0 cm con Liraglutida 1,8 mg
- La circunferencia de la cintura ↑ en 0,4 cm con Glimepirida ($p < 0,0001$)

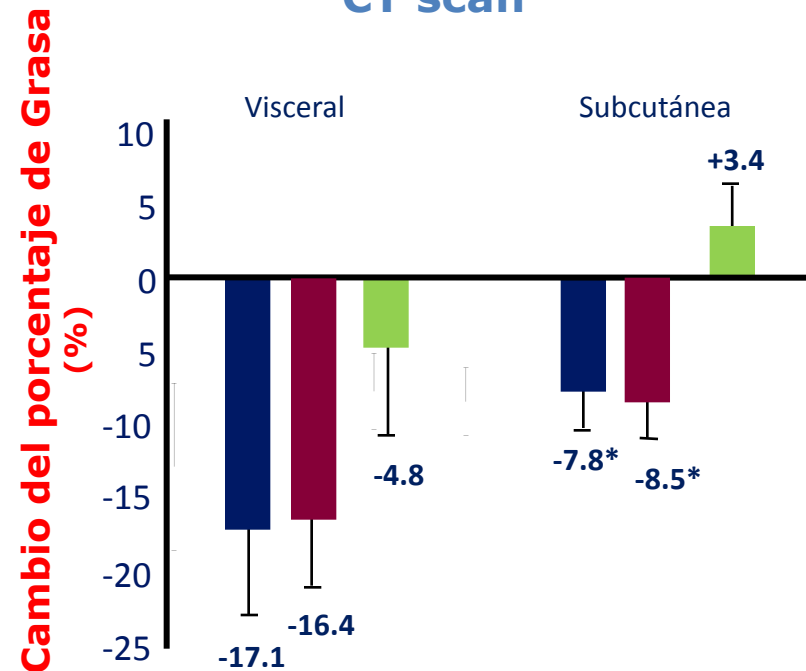


Tx GLP-1 reduce la Grasa visceral

Cambio de Grasa corporal DEXA scan



Grasa visceral vs grasa subcutánea CT scan



■ Liraglutida 1,2 mg + Met

■ Liraglutida 1,8 mg + Met

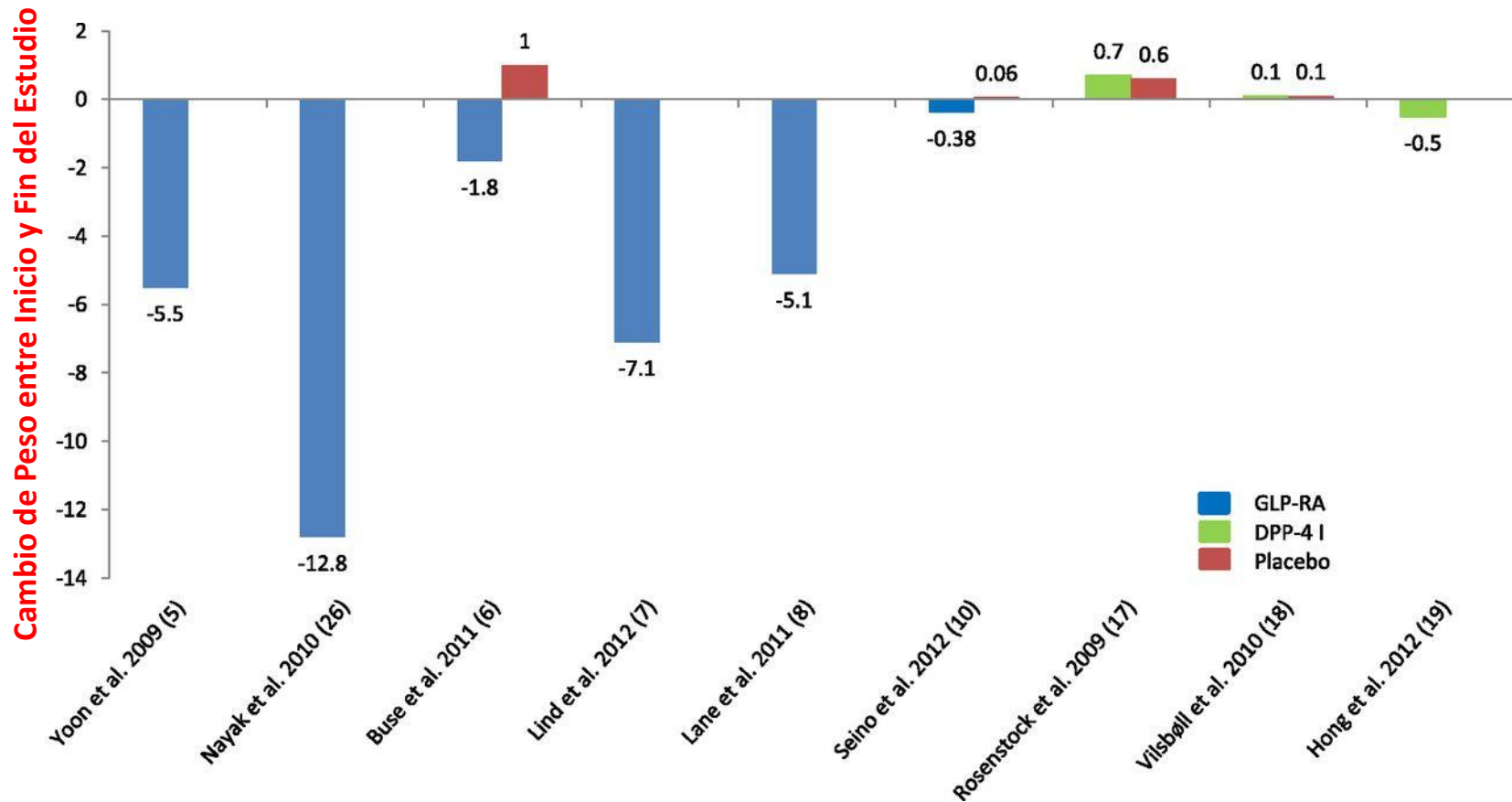
■ Glimepirida + Met

***2/3 de la pérdida de peso fue tejido graso (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.

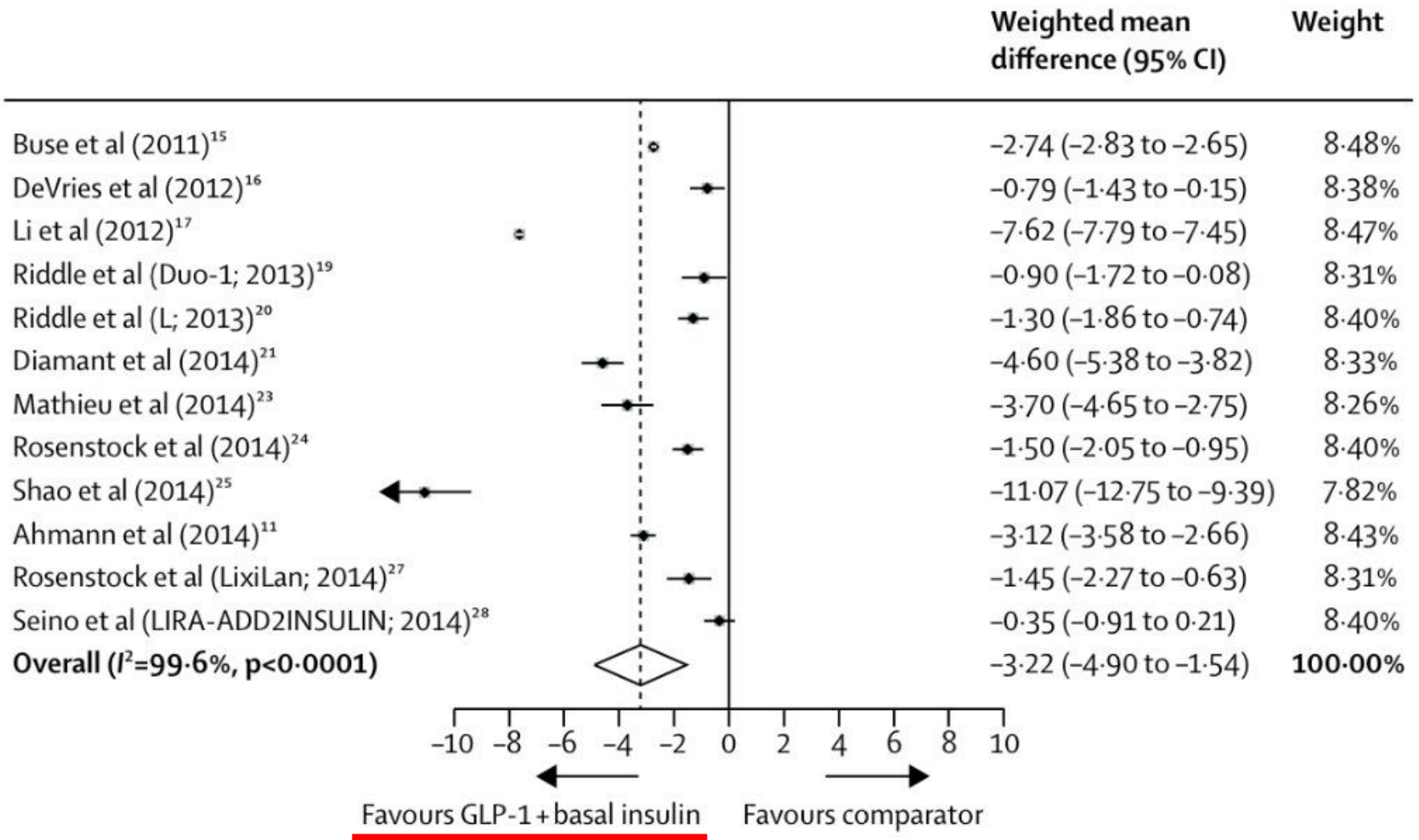
Cambio de Peso en Terapias que Asocian Incretinas + Insulina



Vora J Dia Care 2013;36:S226-S232

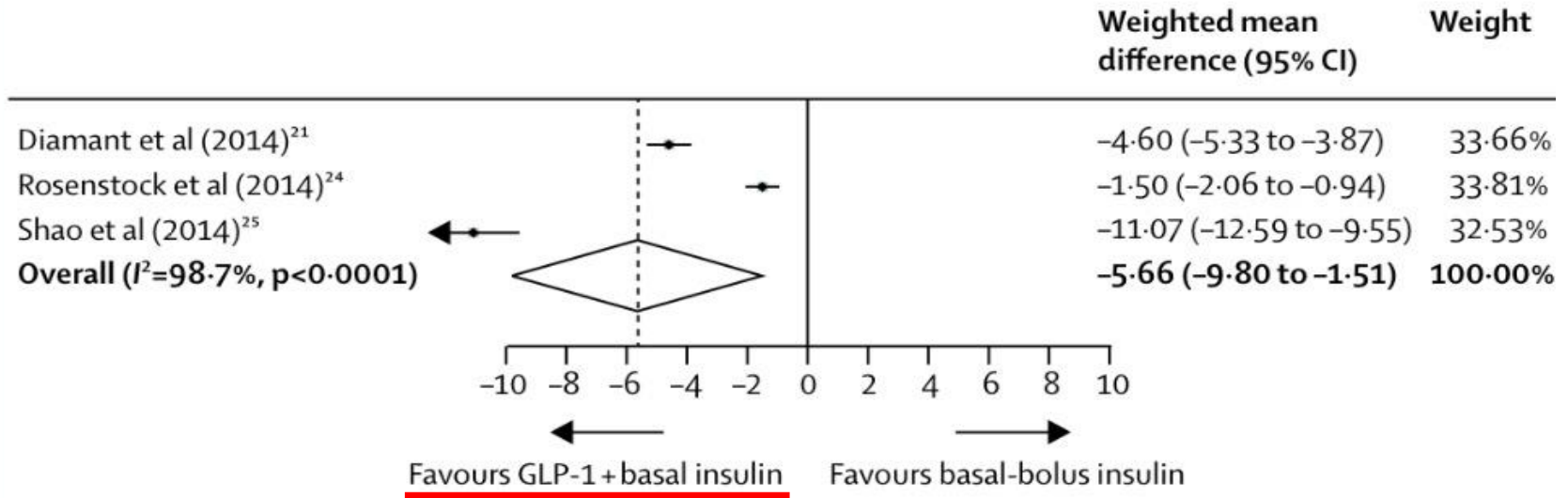
Cambio de Peso

Estudios con Insulina + GLP-1 vs otros antidiabéticos



Cambio de Peso

Estudios que favorecen Insulina + GLP-1 vs Insulina basal-bolus



La asociación de Insulina Basal + Análogo del Receptor de GLP-1 en el Tratamiento de Diabetes mellitus tipo 2:

- **Mejora la Glicemia en Ayunas y Post-Prandial**
 - **Consigue reducciones significativas de la HbA_{1c}**
 - **Disminuye el riesgo de Hipoglicemia que se presenta con Insulina Basal sola o asociada a Insulina de acción rápida**
 - **Contrarresta el efecto de ganancia de peso de Insulina e inclusive permite pérdida de peso significativa**
- **Habría que confirmar si hay otros efectos como preservación de célula β o efectos sobre lípidos, Presión Arterial u otros**