



NUEVOS TRATAMIENTOS EN DIABETES MELLITUS GLARGINA U 300 Y LIXESENATIDE

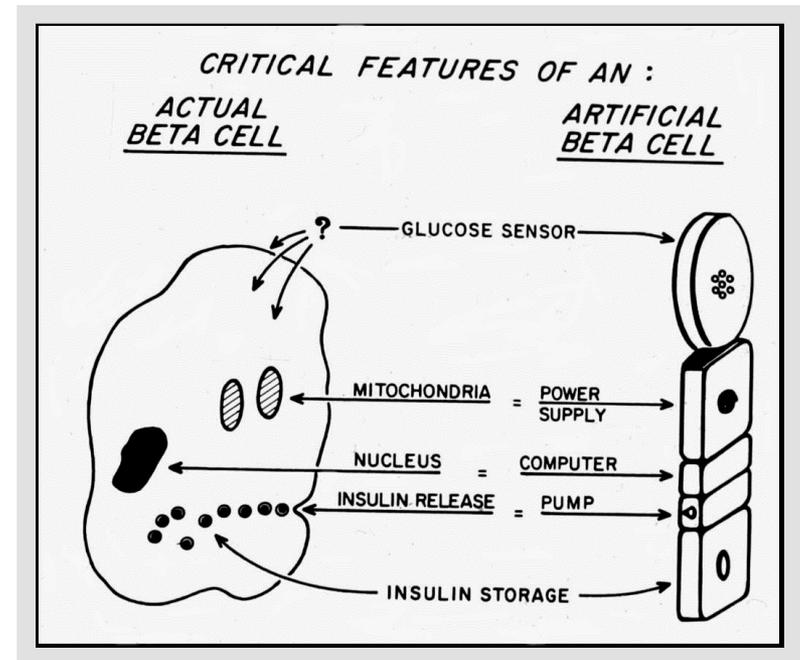
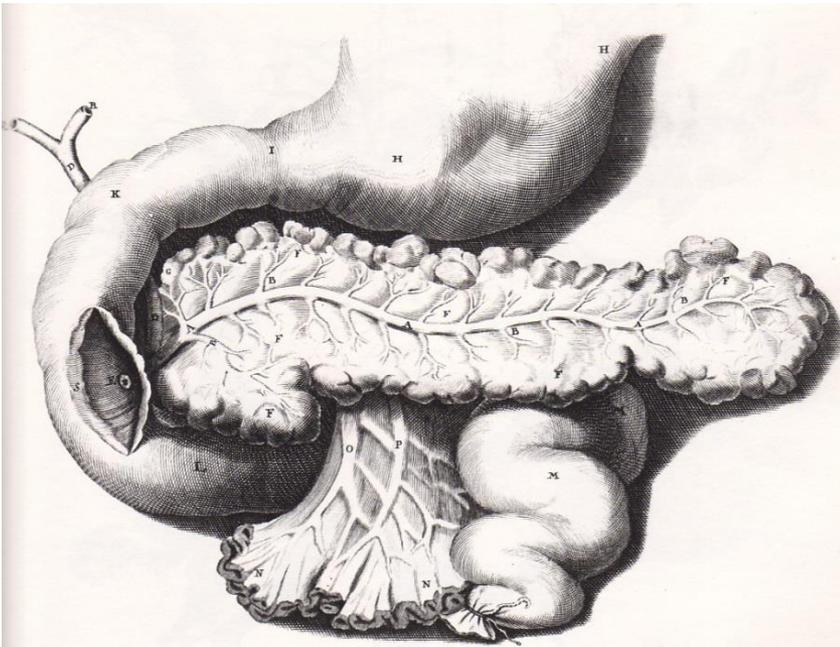
Dr. Helard Manrique

Endocrinólogo

Hospital Nacional Arzobispo Loayza

SOCIEDAD PERUANA DE ENDOCRINOLOGIA

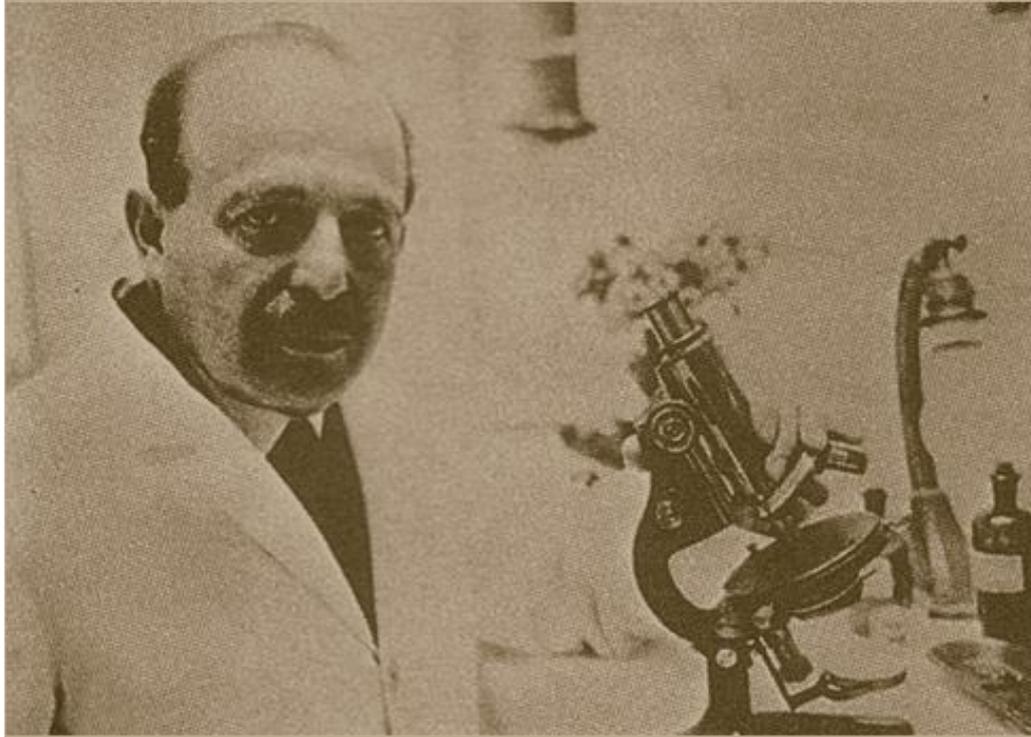
CIEN AÑOS DE TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA EN DIABETES: PASADO, PRESENTE Y FUTURO



Alberto de Leiva, MD, PhD, MHE, MA, FACE. Servicio de Endocrinología e Instituto de Investigaciones Biomédicas, Hospital de Sant Pau. Centro de Estudios de Historia de la Ciencia (CEHIC). Centro de Investigación Biomédica en Red: Biotecnología, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Instituto de Salud Carlos III. Universidad Autónoma de Barcelona, España

GEORG ZUELZER (1870-1949)

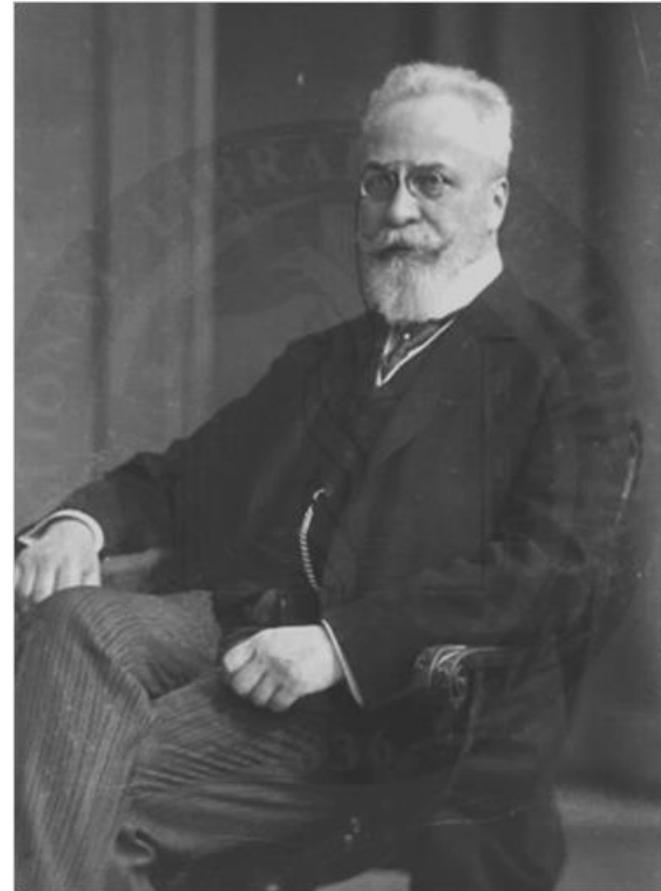
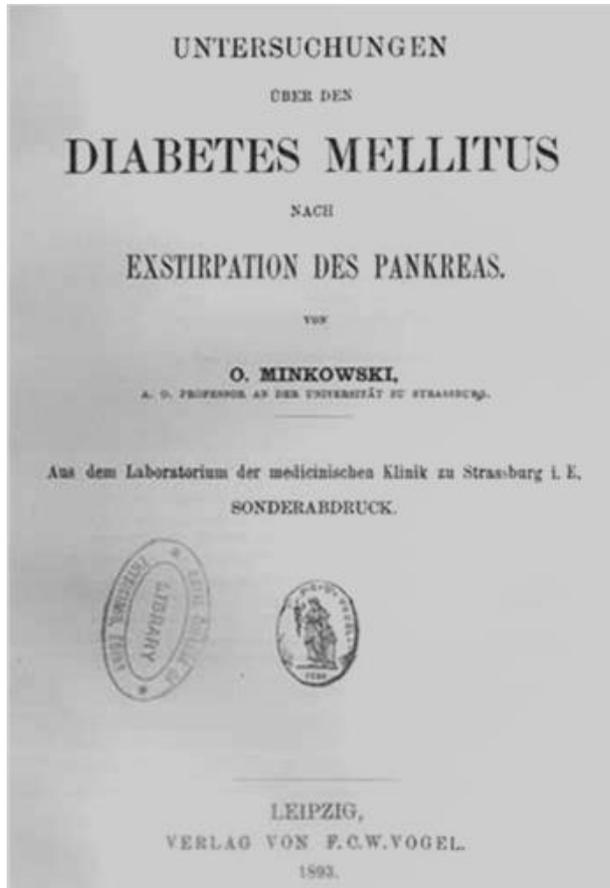
ACOMATOL US PATENT 1027790 (Awarded on May 28, 1912)



“First to produce, successfully, from the pancreas a preparation that eliminates sugar excretion in a shorter or longer period by iv administration”

(Forschbach J. Dtsch. Med. Wschr. 1909;35:2053-2055).

OSCAR MINKOWSKI (1858-1931)



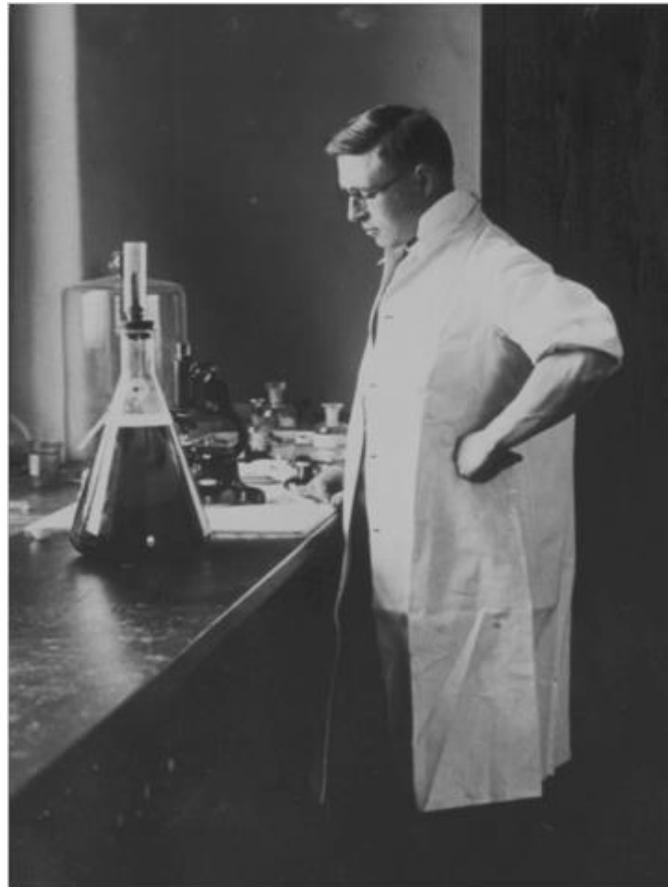
THE HISTORY OF THE DISCOVERY
OF INSULIN *

J. B. COLLIP, M.A., Ph.D.

J. Biol. Chem. 1923. LVI, No. 2. 513.

EDMONTON, CANADA

From Department of Biochemistry, of the University
of Alberta



ILETIN / INSULIN



FG Banting
(1891-1941)



CH Best
(1899-1978)



JB Collip
(1892-1965)



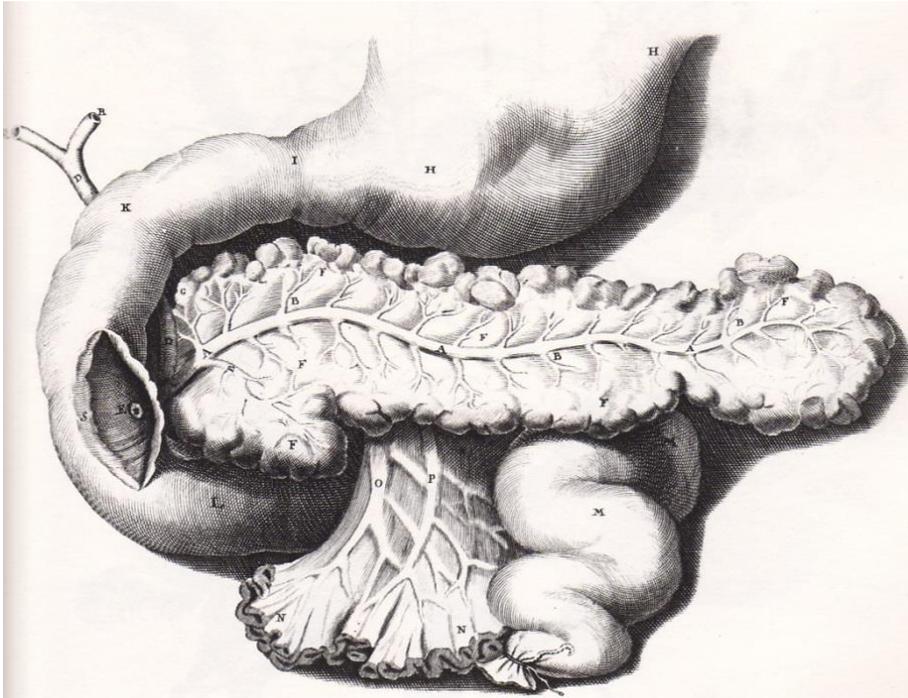
JJR Macleod
(1876-1935)



- Collip, unhappy, returned to Edmonton. Best was appointed Director of Insulin Production.
- On January 23, 1923, an American patent on both insulin and Toronto's method was awarded..Lilly agreed that the word "insulin" would be the generic name.
- Walden, a chemist from Lilly, evolved a method of purification by isoelectric fractionation which allowed large-scale production.
- Early in 1923 the supply of insulin was adequate to meet the requirements of various institutions selected for its clinical use.

(Murray I. The search for insulin. Scottish Medical Journal 1969;14:286-295)

MÁS DE CIEN AÑOS DE TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA EN DIABETES: PERIODO I (1906-1923)

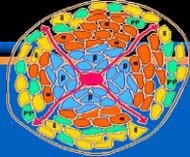


Alberto de Leiva, MD, PhD, MHE, MA, FACE. Servicio de Endocrinología e Instituto de Investigaciones Biomédicas, Hospital de Sant Pau. Centro de Estudios de Historia de la Ciencia (CEHIC). Centro de Investigación Biomédica en Red: Biotecnología, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Instituto de Salud Carlos III. Universidad Autónoma de Barcelona, España



Fisiopatología de la Diabetes tipo 2

Modificado de De Fronzo



Disfunción de célula β

↓ Insulina

Aumento de la reabsorción de glucosa



Disfunción de la célula α con Glucagón



↑

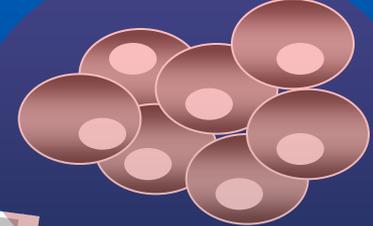
Producción Hepática de glucosa



↑

HIPERGLUCEMIA

lipólisis



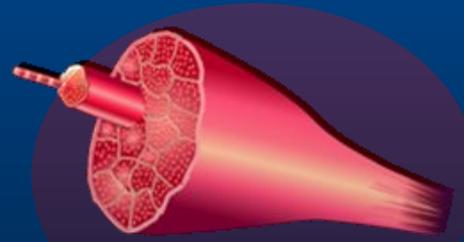
Disfunción de neurotransmisores



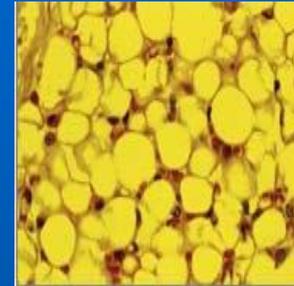
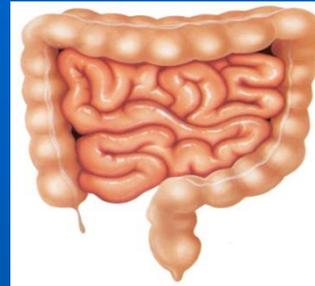
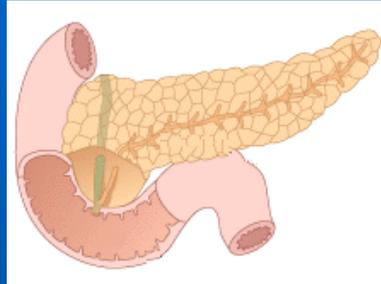
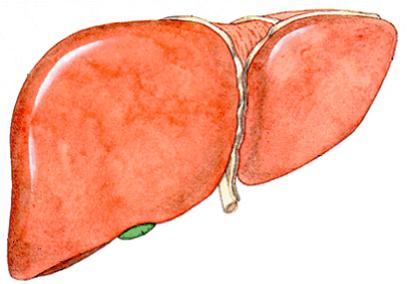
Disfunción del Sistema Incretínico



Captación periférica de glucosa



Hipoglicemiantes orales DM



Biguanidas

Metformina

Sulfonilúreas

Glibenclamida
Glimepirida
Glicazida

Inhibidores de la α -glicosidasa

Acarbosa

Tiazolidinedionas (glitazonas)

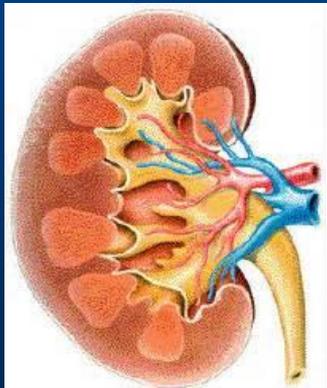
Pioglitazona

Incretinas

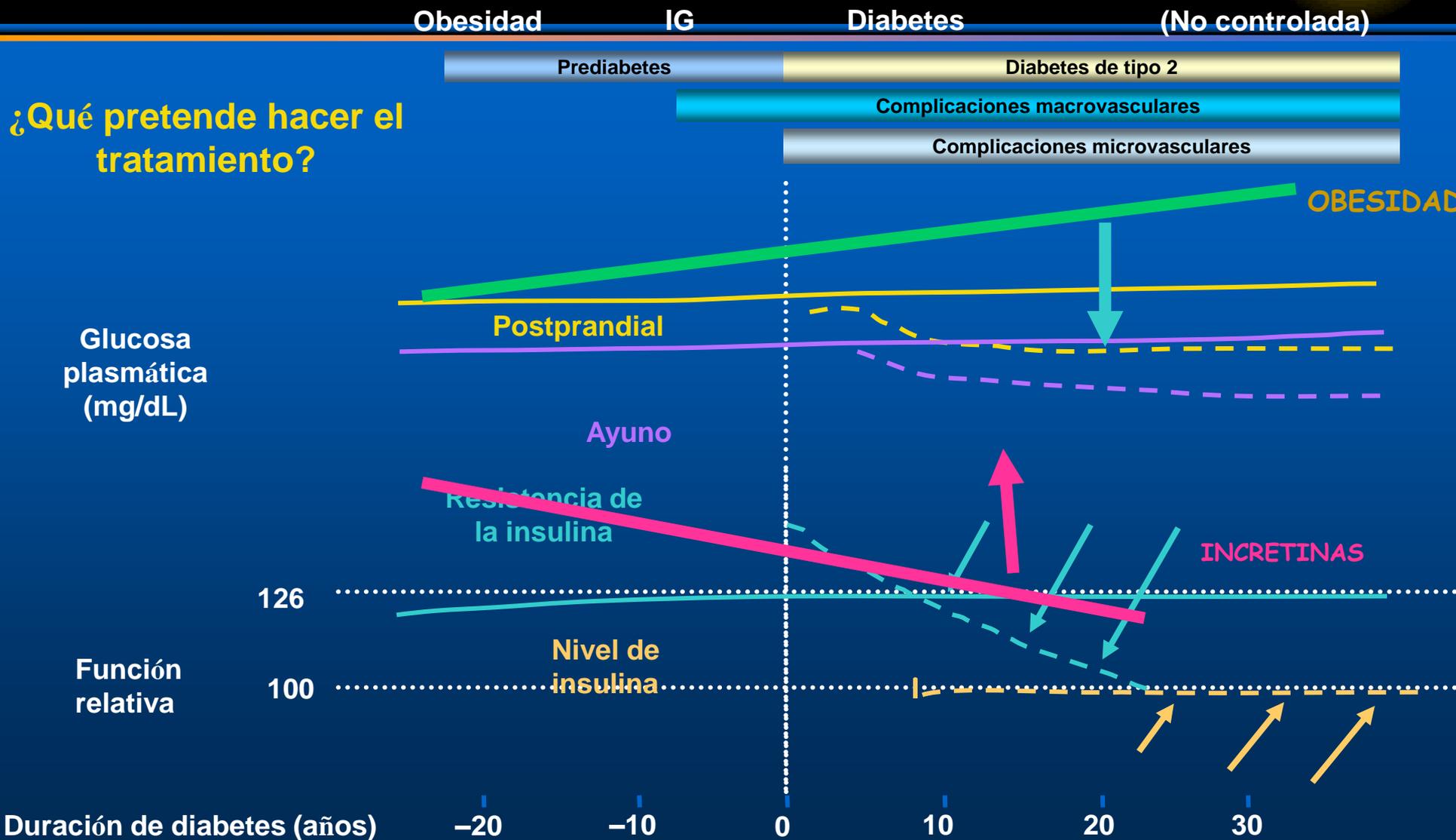
Linagliptina
Sitagliptina
Saxagliptina
Vildagliptina

Inhibidores SGLT 2

Análogos GLP1



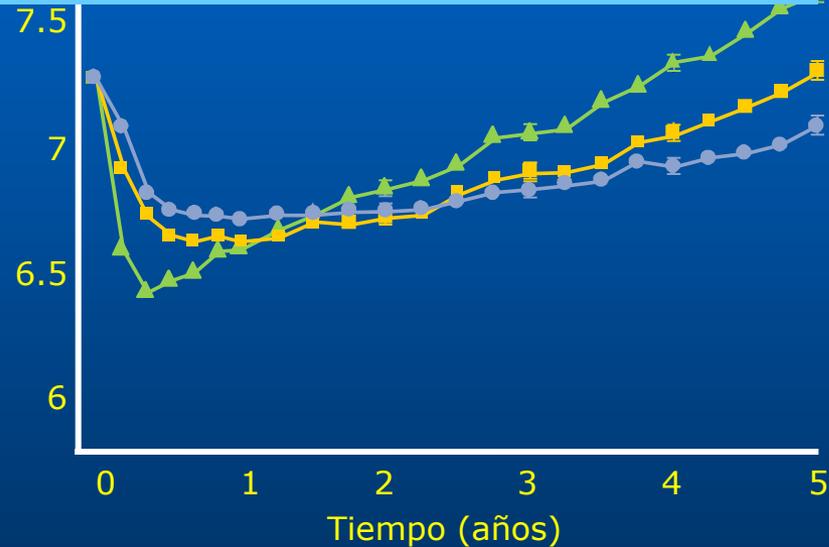
Modificación del avance de la enfermedad mediante el tratamiento



Deterioro del control glucémico a lo largo del tiempo



HASTA AQUÍ LA MAYORÍA DE LOS FARMACOS, SALVO LA INSULINA, FUERON HALLADOS EN FORMA CASUAL, APROVECHANDOSE LUEGO SU POTENCIAL HIPOGLUCEMIANTE



*Comenzar por la dieta, seguida de sulfonilureas, insulina y/o meformina si FPG>15 mmol/L; [†] recomendaciones de la práctica clínica de la ADA. UKPDS 34, n=1704

OBJETIVOS METABOLICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2



RANGO DE A1C

Beigi NEJM 366;14 April 5,

2012



MAS INTENSIVO:
6%

FACTORES A CONSIDERAR

MENOS INTENSIVO:
8%

MUY MOTIVADO, ADHERENTE,

EDUC

ADECU

BA

COR

LAR

N

N

ASPECTOS PSICOSOCIALES

EFICACIA

BAJO RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

EFEECTO SOBRE EL PESO (DESCENSO O NEUTRAL)

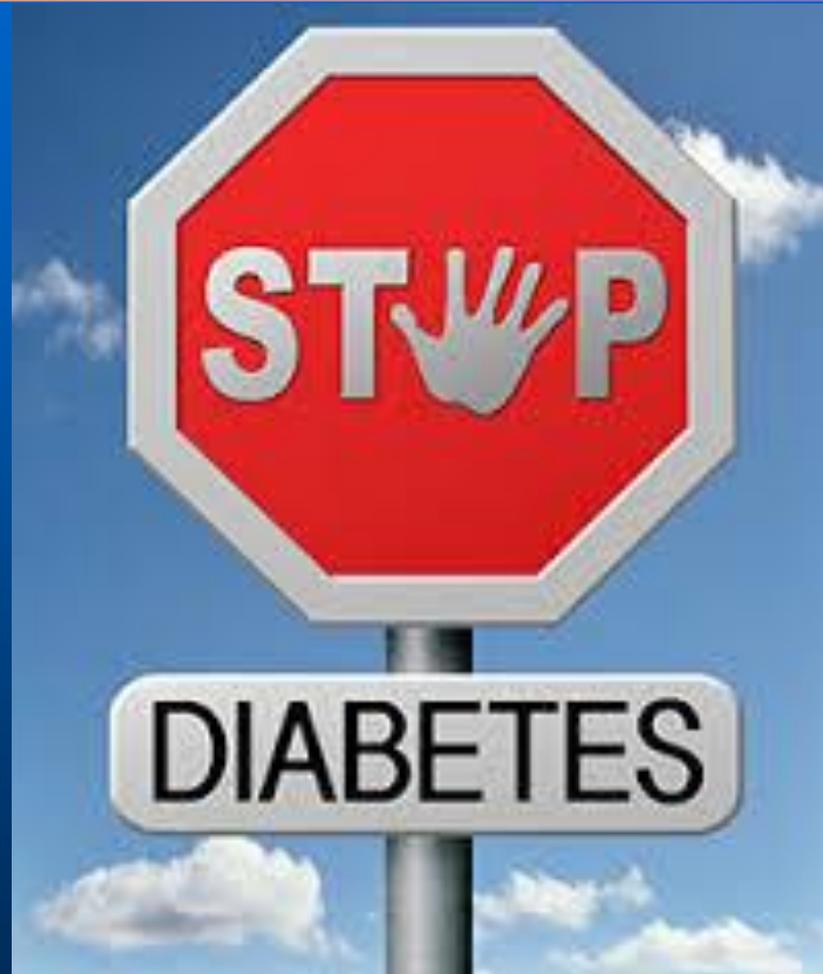
EFECTOS COLATERALES (GI/ACIDOSIS LACTICA)

BAJO COSTO

PPOCO MOTIVADO,

ADO

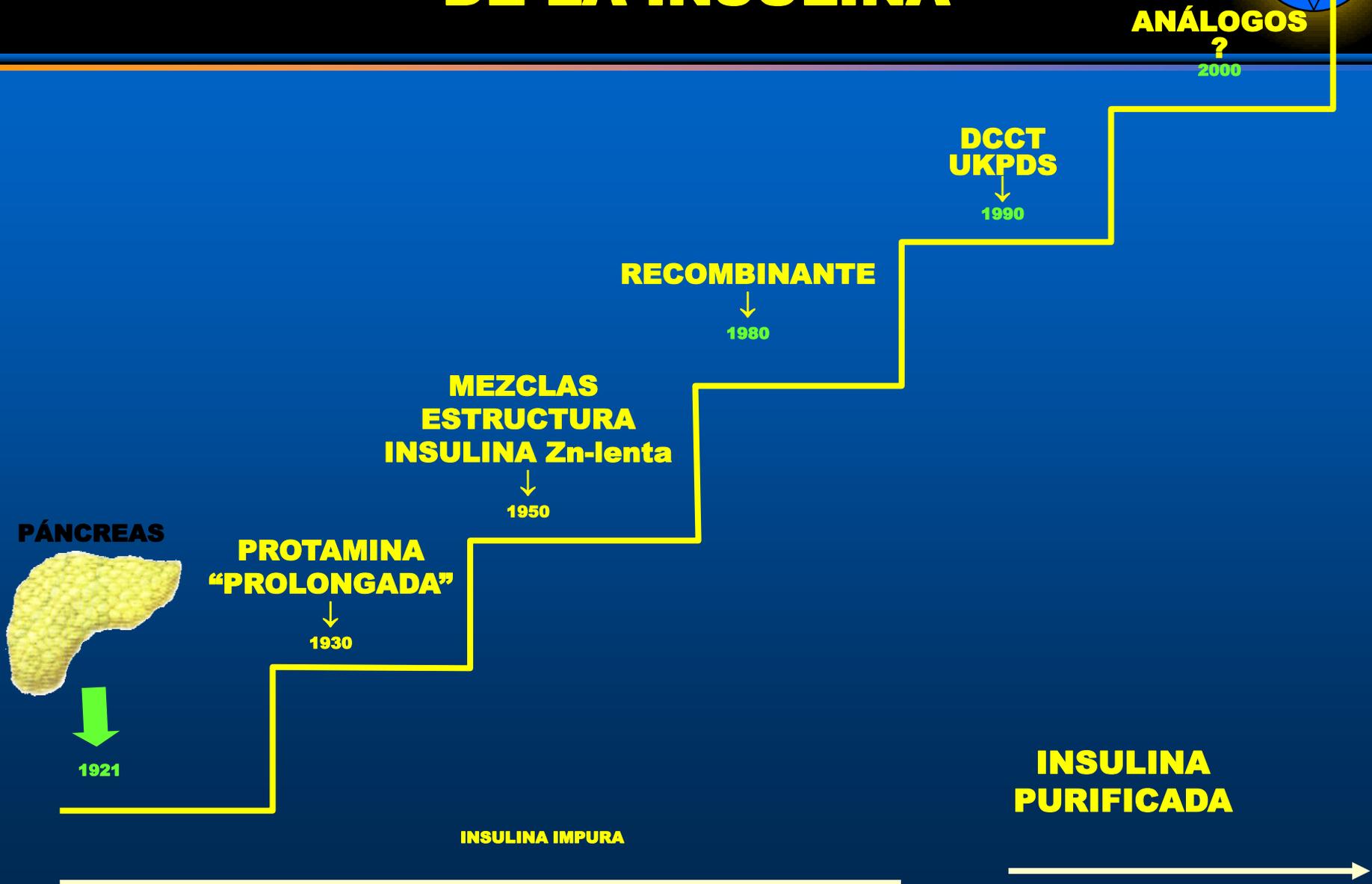
RAS





Insulinas :
« Se parecen pero NO son iguales »

LA EVOLUCIÓN DEL CONOCIMIENTO DE LA INSULINA





DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS

Diabetes Metab Res Rev 2014; 30: 104–119.

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/dmrr.2469

REVIEW ARTICLE



Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made?

David R. Owens^{1*}

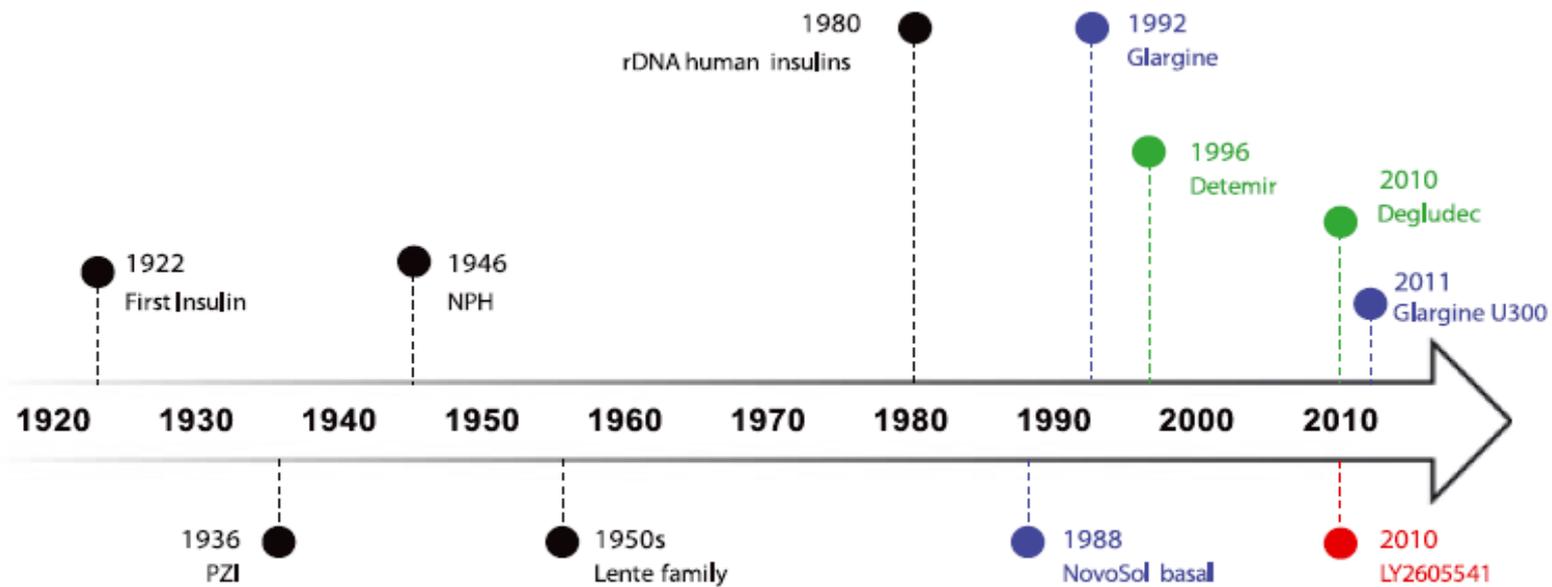
Glenn Matfin²

Louis Monnier³

¹*Diabetes Research Group
Swansea University, Swansea
Wales, UK*

Summary

Insulin remains the most effective and consistent means of controlling blood glucose levels in diabetes. Since 1946, neutral protamine Hagedorn (NPH) has been the predominant basal insulin in clinical use. However, absorption is variable due to the need for resuspension and the time–action profile (peak activity 4–6 h after subcutaneous administration) confer an increased



Change in isoelectric point towards neutral pH

Acylation of insulin with fatty acids C14-C16

PEGylated insulin



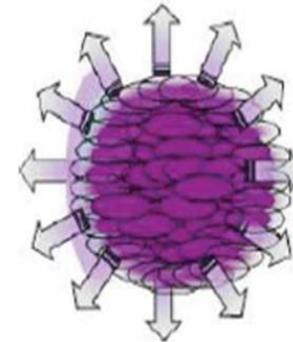
GLARGINA U 3000



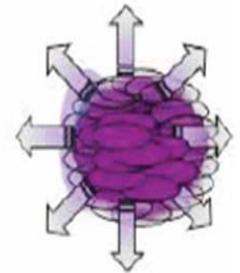
Glargina U 300 es una nueva formulación que contiene insulina glargina en una concentración de 300 U / ml en lugar de la habitual 100 U / ml, lo que altera sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas

Tras la inyección subcutánea, U300 forma un depósito subcutáneo compacto con una menor área de superficie para producir una liberación más gradual y prolongada en comparación con insulina glargina

Depot: U300 forms a compact subcutaneous depot with a smaller surface area to produce more gradual and prolonged release compared with U100 (Lantus) [50]



Lantus®



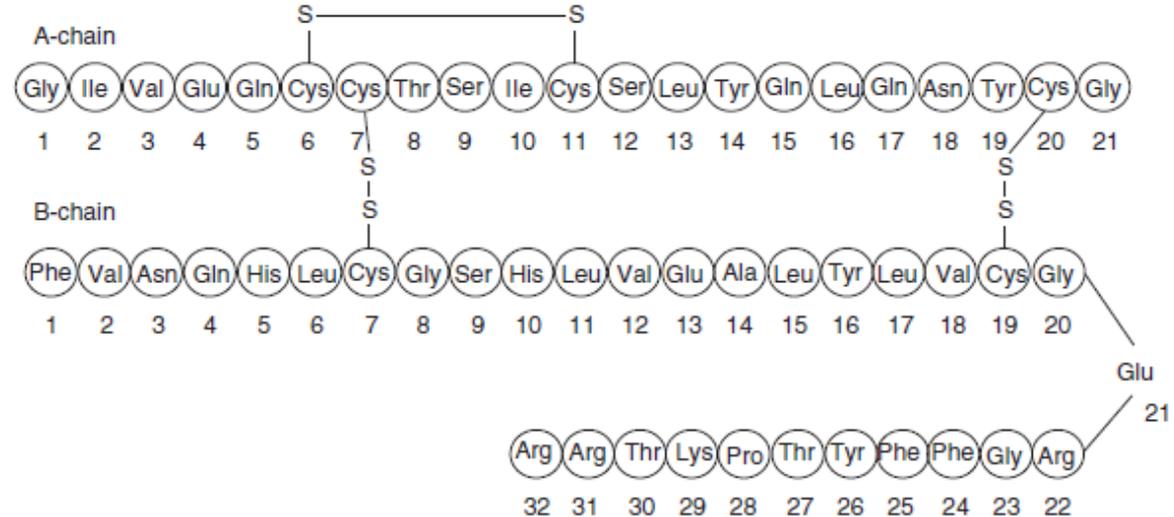
U300



Drug name
Phase
Indication
Pharmacology description
Route of administration
Chemical structure:
Human insulin amino acid structure versus Lantus/U300 [49]

Toujeo® (insulin glargine [rDNA origin] injection, 300 U/ml
Phase III
Type 1 and type 2 diabetes mellitus
Long-acting recombinant insulin analog

Subcutaneous injection



La farmacocinética / perfil dinámico de U300 es dependiente de la dosis, y el control de la glucosa fue evidente hasta a 36 h después de la inyección



En mayo de 2014, un expediente de autorización de comercialización fue aceptada por la EMA, y, en julio de 2014, la FDA aceptado una solicitud de nuevo fármaco para U 300.

U300 muestra un perfil más plano que U100, con menor variación intra-individual.



En ESTUDIOS Fase I y II en pacientes con DM1, el control glucémico se mantuvo durante 32 a 34 h con U300 con respecto a 29 h con U100. U300 también se asoció con menos fluctuación y una mayor reproducibilidad en concentraciones de INSULINA.

En contraste con U100, U300 en la administración de la mañana frente a la tarde no influyó en el frecuencia de los eventos hipoglucémicos.



New Insulin Glargine 300 Units/mL
Versus Glargine 100 Units/mL
in People With Type 2 Diabetes
Using Oral Agents and Basal
Insulin: Glucose Control and
Hypoglycemia in a 6-Month
Randomized Controlled Trial
(EDITION 2)



CrossMark

*Hannele Yki-Järvinen,¹
Richard Bergenstal,² Monika Ziemer,³
Marek Wardecki,⁴ Isabel Muehlen-
Bartmer,³ Emmanuelle Boelle,⁵
and Matthew C. Riddle,⁶ on behalf of the
EDITION 2 study investigators*

October 21, 2014



OBJECTIVE

To compare the efficacy and safety of new insulin glargine 300 units/mL (Gla-300) with glargine 100 units/mL (Gla-100) in people with type 2 diabetes using basal insulin (≥ 42 units/day) plus oral antihyperglycemic drugs (OADs).

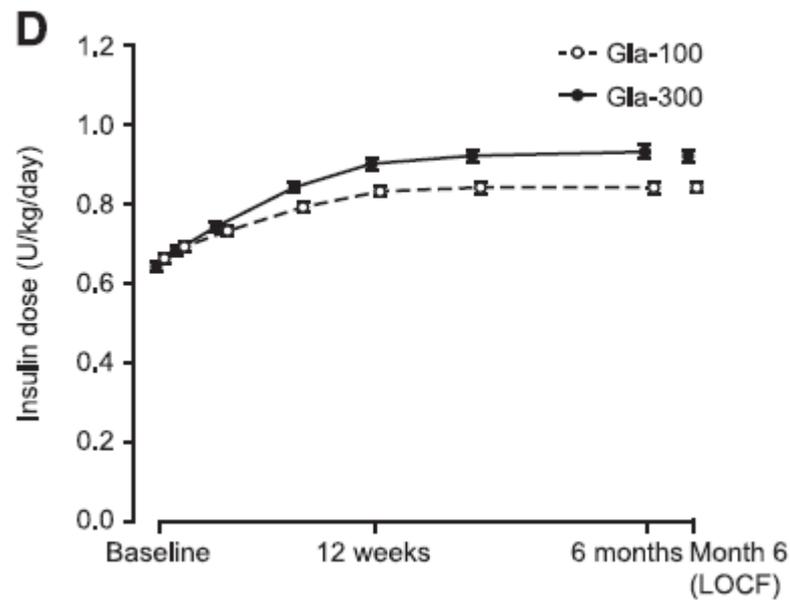
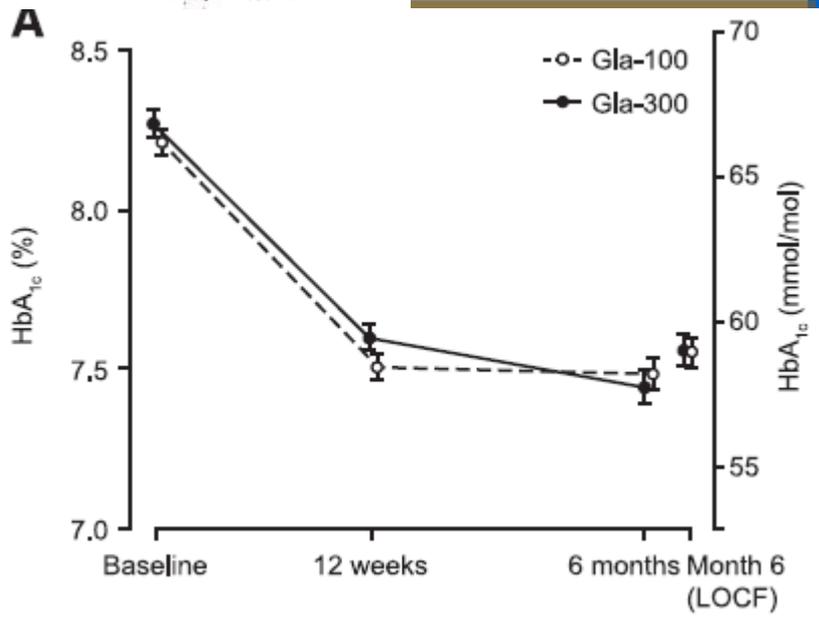
RESEARCH DESIGN AND METHODS

EDITION 2 was a multicenter, open-label, two-arm study. Adults receiving basal insulin plus OADs were randomized to Gla-300 or Gla-100 once daily for 6 months. The primary end point was change in HbA_{1c}. The main secondary end point was percentage of participants with one or more nocturnal confirmed (≤ 3.9 mmol/L [≤ 70 mg/dL]) or severe hypoglycemic event from week 9 to month 6.



Table 1—Baseline demographics (randomized population)

	Gla-300 <i>n</i> = 404	Gla-100 <i>n</i> = 407
Age, years	57.9 (9.1)	58.5 (9.2)
Gender (male), <i>n</i> (%)	187 (46.3)	185 (45.5)
Ethnic group, <i>n</i> (%)		
Caucasian	378 (93.6)	383 (94.1)
Black	20 (5.0)	16 (3.9)
Asian/Oriental	3 (0.7)	7 (1.7)
Other	3 (0.7)	1 (0.2)
Body weight, kg	98.7 (22.3)	98.0 (20.8)
BMI, kg/m ²	34.8 (6.6)	34.8 (6.1)
Duration of diabetes, years	12.7 (7.1)	12.5 (7.0)
Duration of basal insulin treatment, years	3.78 (3.73)	3.83 (3.34)
Previous basal insulin dose		
units/kg/day	0.66 (0.22)	0.68 (0.25)
units/day	64.07 (25.59)	65.69 (26.14)
Previous basal insulin, <i>n</i> (%)		
Insulin glargine	301 (74.9)	332 (82.8)
NPH	101 (25.1)	69 (17.2)
Previous basal insulin injections, <i>n</i> (%)		
Once daily	315 (78.4)	322 (80.1)
Twice daily	83 (20.6)	76 (18.9)
More than twice daily	4 (1.0)	4 (1.0)
Prior use of insulin glargine, <i>n</i> (%)	304 (75.2)	337 (82.8)
OAD treatment*, <i>n</i> (%)		
Biguanides	383 (94.8)	381 (93.6)
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors	31 (7.7)	51 (12.5)
Sulfonylureas	8 (2.0)	2 (0.5)
Thiazolidinediones	6 (1.5)	14 (3.4)
Combinations of OADs	5 (1.2)	10 (2.5)
Other	11 (2.7)	16 (3.9)
HbA _{1c}		
%	8.26 (0.86)	8.22 (0.77)
mmol/mol	66.8 (9.4)	66.3 (8.4)





Los estudio Fase III

Indicaron que la U300 ofrece un nivel similar de control de la glucemia a U100 pero con una menor tasa de eventos hipoglucémicos, en particular los episodios nocturnos. tomado en conjunto, estos datos sugieren que la U300 representa una mejor opción de tratamiento de U100, y puede esperarse que U300 U100 reemplazará gradualmente en muchos pacientes



-
En los ensayos clínicos EDITION, los pacientes que recibieron U300 tuvieron menos eventos hipoglucémicos que los del U100 grupos. El meta-análisis de EDICIÓN 1, 2 y 3 demostró que la frecuencia de pacientes que tenían al menos un evento hipoglucémico en cualquier momento era de aproximadamente 6% más bajos en el grupo U300

Para hipoglucemia nocturna, que es de especial interés debido a la ausencia de factores de confusión tales como la ingesta de hidratos de carbono, las dosis de insulina en bolo y actividad física la diferencia entre U300 y U100 fue mayor. Por lo tanto, U300 grupo se considera que es superior a U100 con respecto a la hipoglucemia.

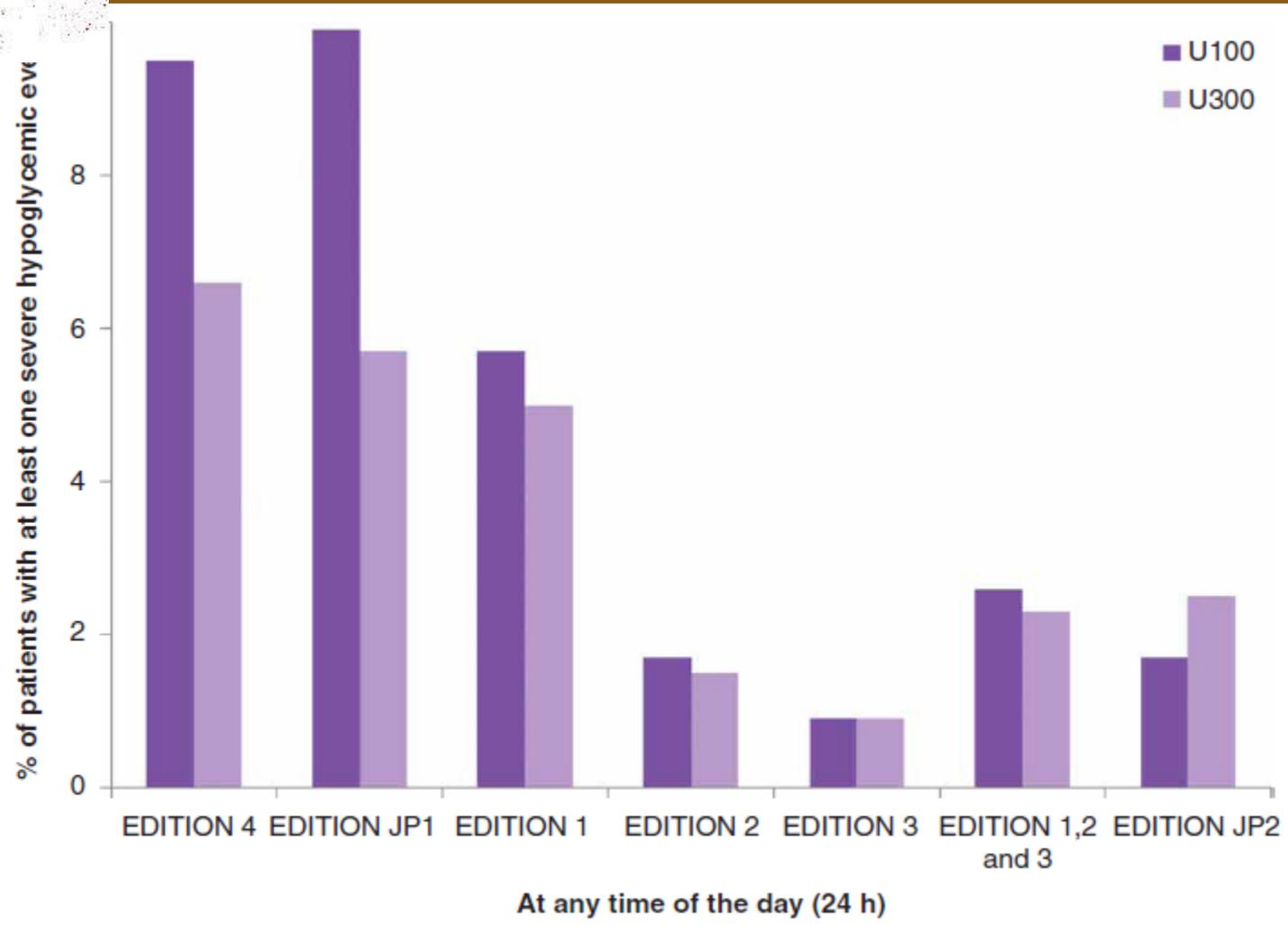
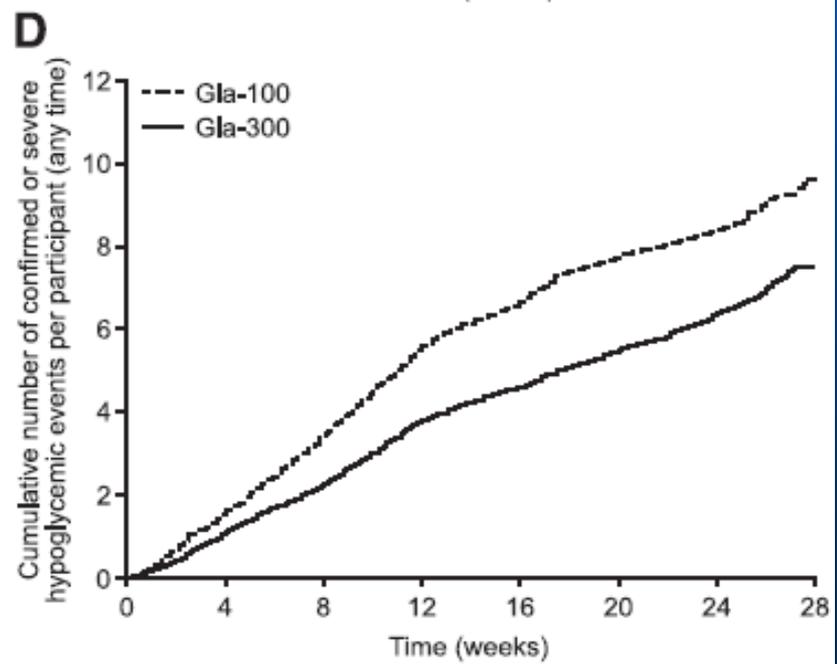
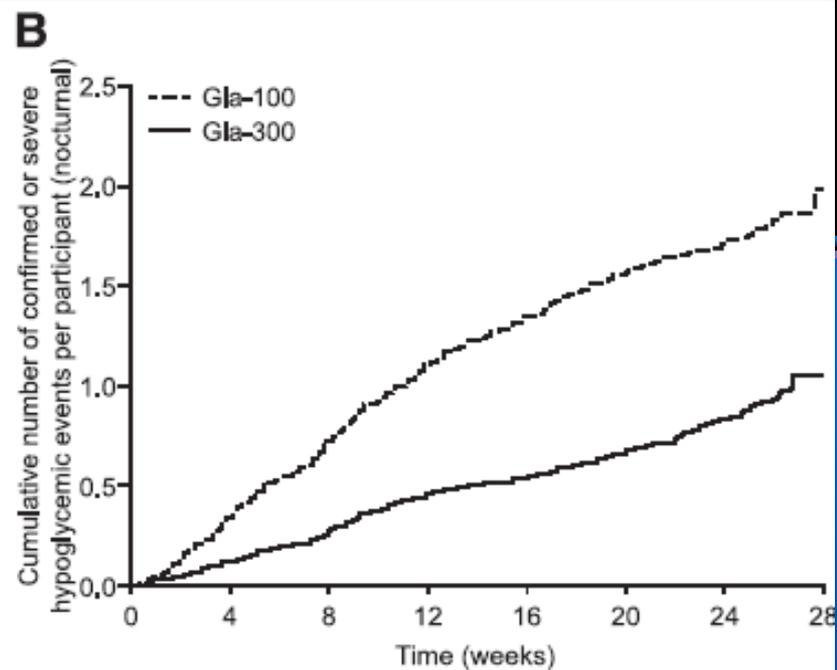


Figure 2. Frequency of patients who reported at least one severe hypoglycaemic event from baseline to month 6





El desarrollo de nuevos análogos de insulina basal de acción prolongada, incluyendo U300, degludec insulina y PEGlispro, refleja la necesidad de productos que se asocian con una menor variabilidad , y un reducido número de eventos hipoglucémicos.

Se cree que estas desventajas se puede superar mediante el diseño de análogos que son óptimamente absorbida, de tal manera que el perfil PK es plana y prolongada,



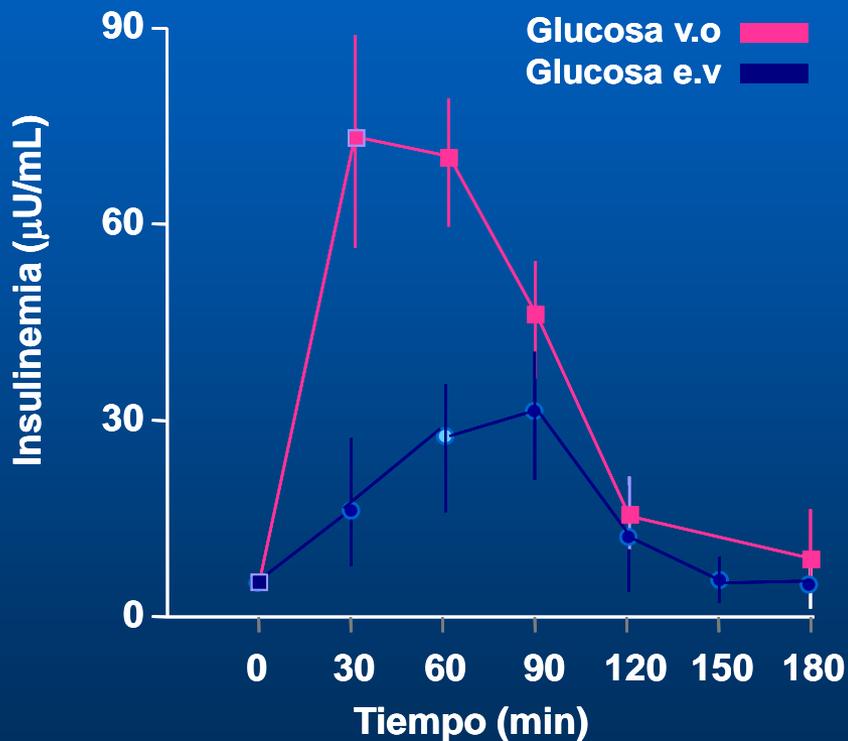
LIXESENATIDE

El efecto incretina está alterado DM2.

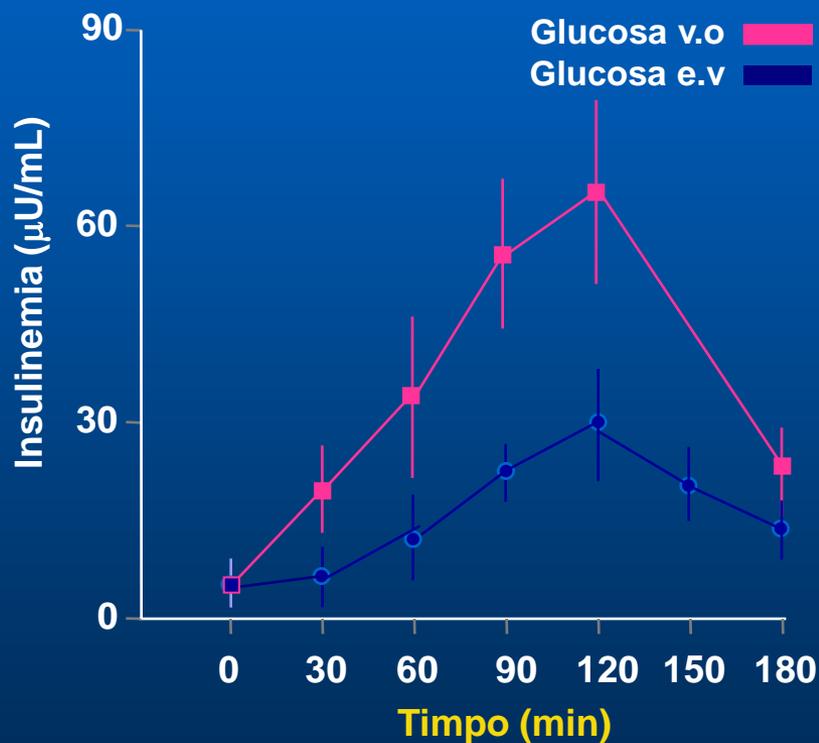


Respuesta de insulina plasmática a carga de glucosa oral y e.v.

Sujetos sanos



Pacientes DM2



Efecto incretina disminuido DM2.

Síntesis y secreción de incretinas: GLP-1 and GIP

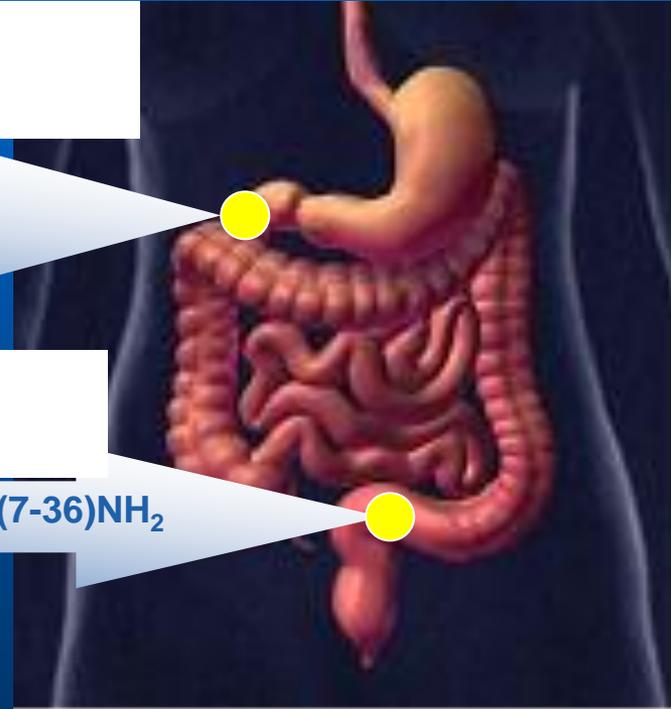


**Células K – Tracto GI proximal
(duodeno y yeyuno)**

ProGIP → GIP

**Células L – Tracto GI distal
(ileón y colon)**

Proglucagon → GLP-1 → GLP-1 (7-36)NH₂



GI = Gastrointestinal

GLP-1 = glucagon-like peptide 1

**GIP = glucose-dependent insulinotropic
polypeptide**

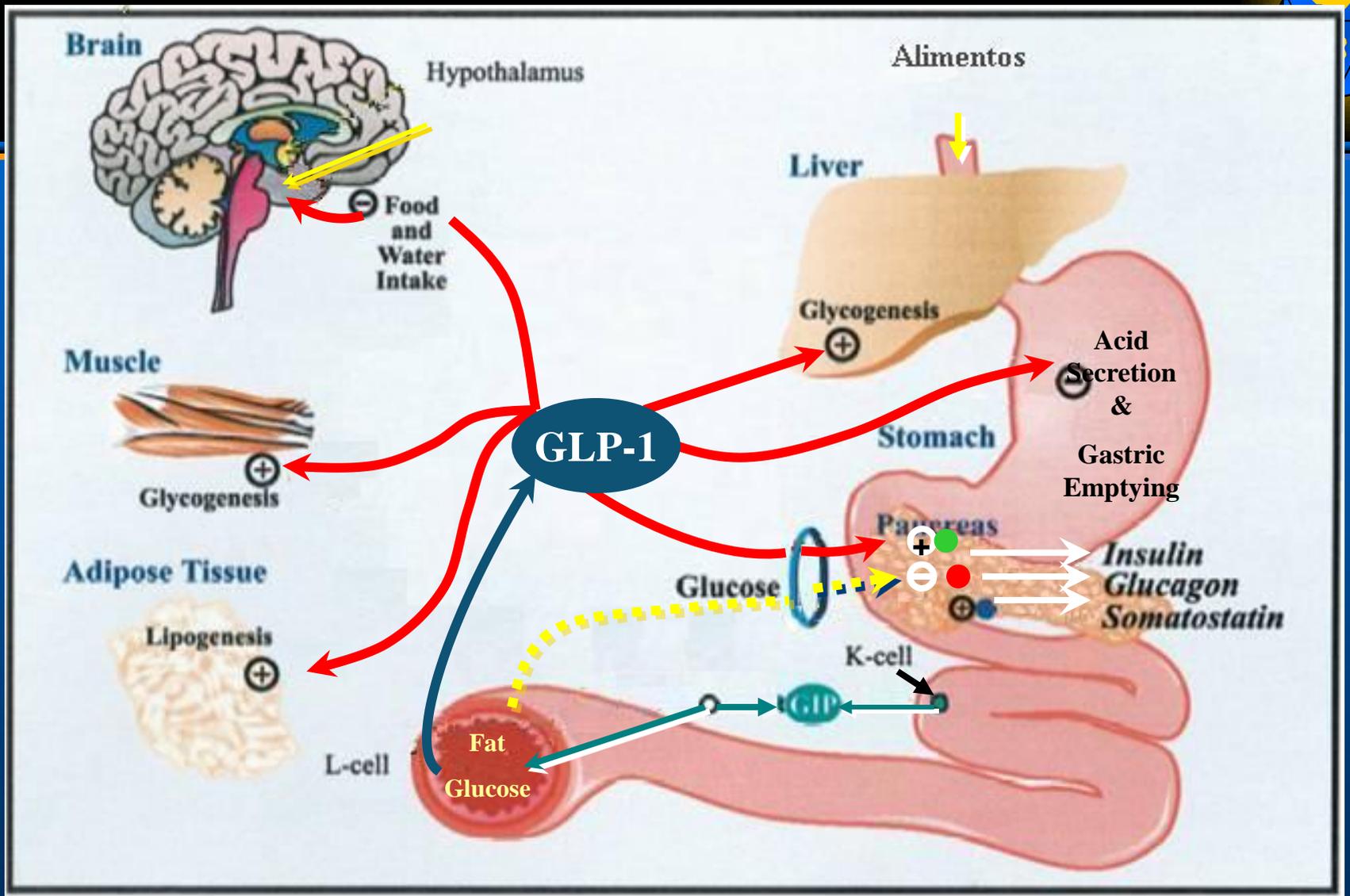
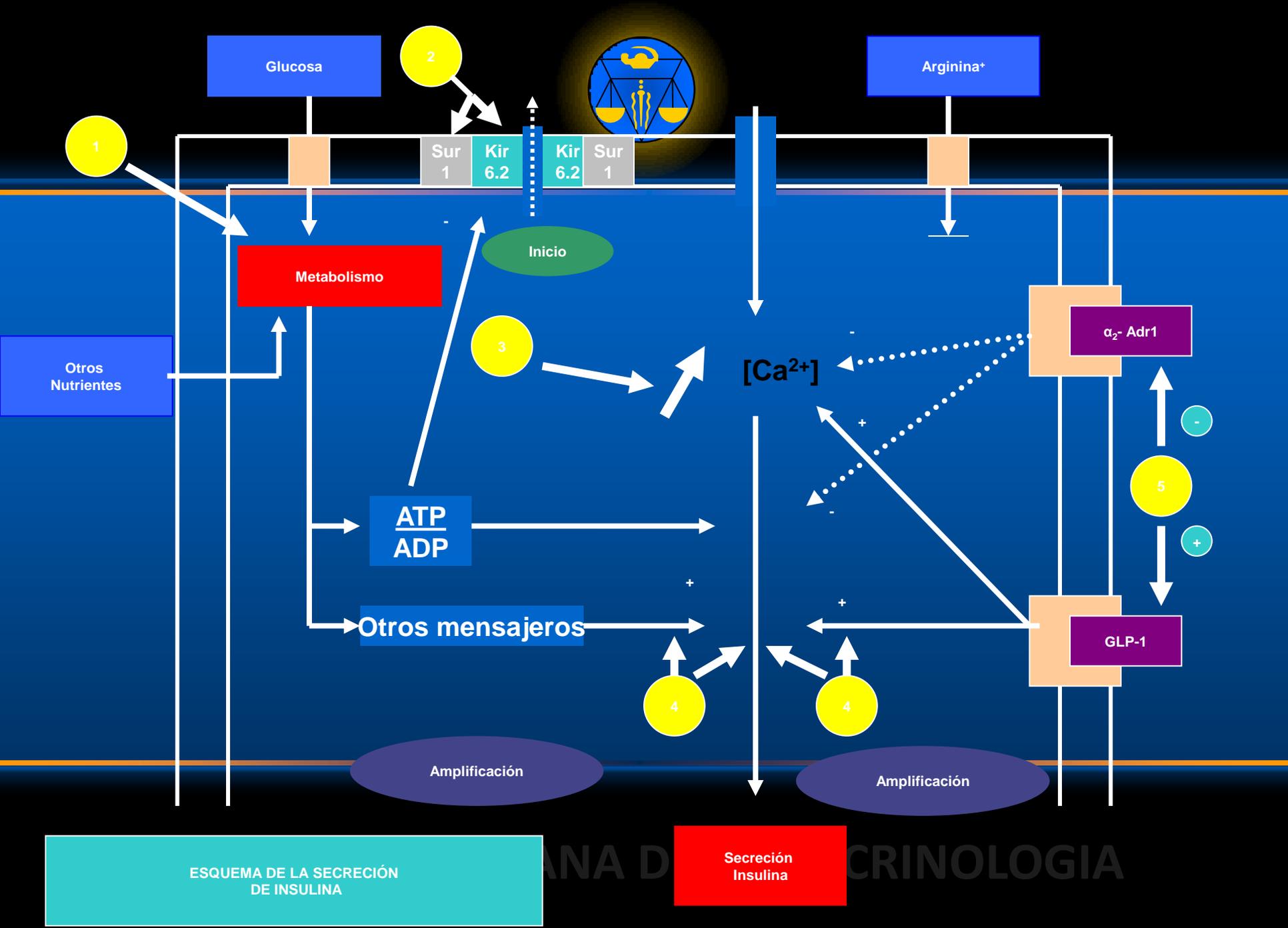


Diagrama que resume las acciones de GLP-1 Kieffer T.J , Habener J.F. End Rev. 876-913, 1999

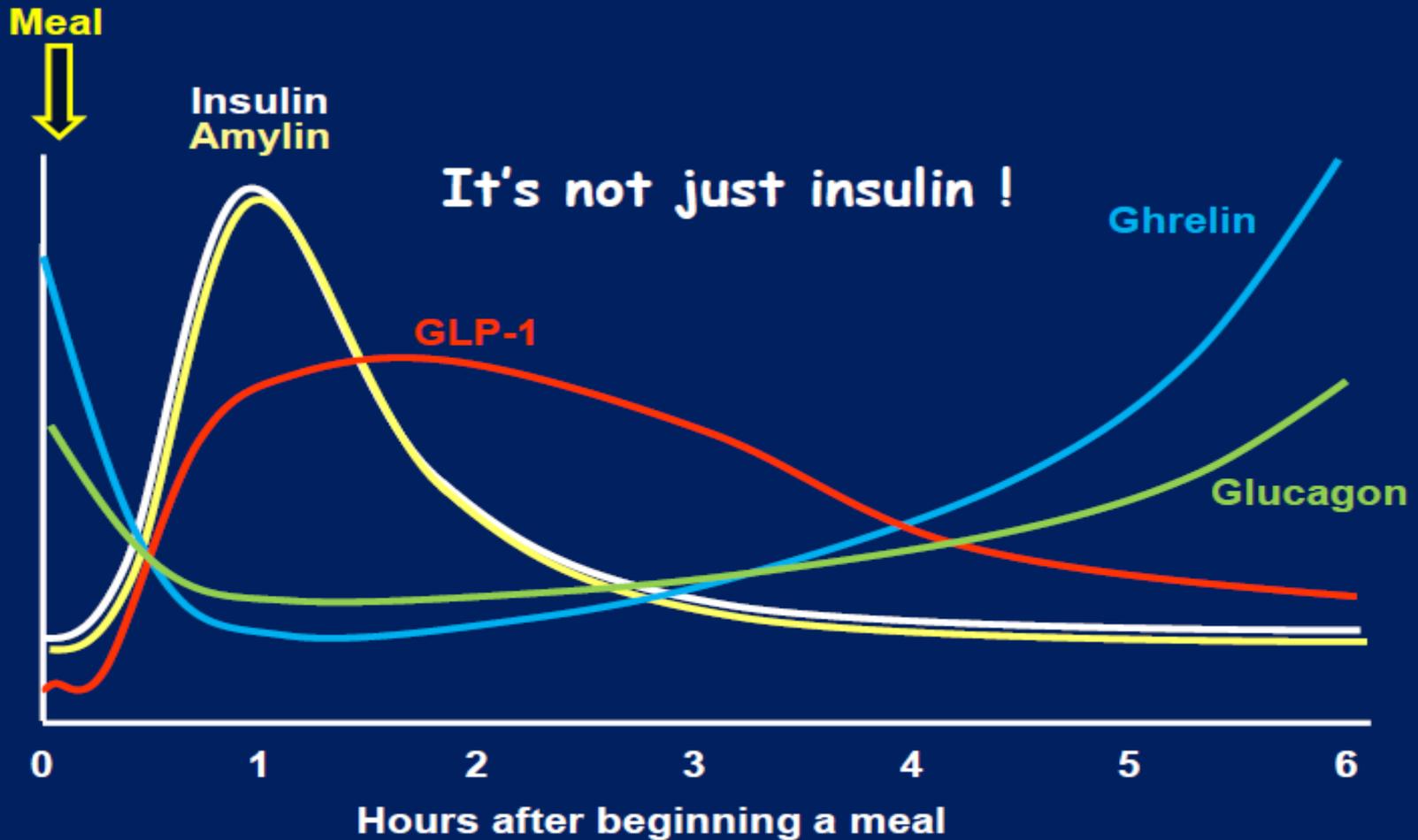


ESQUEMA DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

Secreción Insulina

CRINOLOGIA

Patrones de Hormonas que regulan la glucosa plasmática y la ingesta de alimentos



Acciones del GLP-1



Páncreas

- ↑ Síntesis y secreción de insulina
- ↓ Secreción de glucagon
- ↑ Secreción de somatostatina
- ↑ Expresión de genes que modifican la función de la célula β
- ↑ Proliferación y neogénesis de la célula β
- ↑ Sobrevida de la célula β

CNS

- ↑ Saciedad
- ↓ Ingesta de alimentos
 - Proliferación de las células nerviosas y la neogénesis
- ↑ Aprendizaje y memoria
- ↑ Sobrevida de las células nerviosas

Estómago / Intestino

- ↓ Vaciamiento gástrico
- ↓ Motilidad intestinal

Hígado / Tejido adiposo / Músculo

- ↑ Síntesis de glucógeno
- ↑ Lipogénesis

Corazón

Cardioprotección
(función / estructura)

VIAS PARA MEJORAR LA ESTIMULACION DEL RECEPTOR DE INSULINA



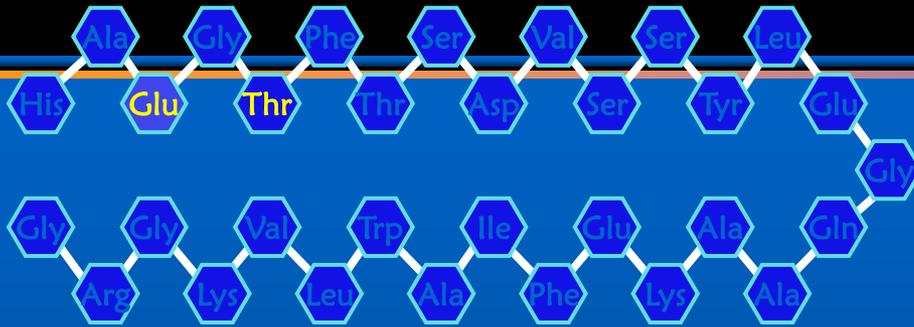
- Infusión Crónica de GLP1
- Inhibidores DPP4
- Agonistas de GLP1 de acción corta: **Exenatide**
- Agosnistas de GLP 1 de acción larga: **Liraglutide y Exenatide Semanal**
- Agonistas de acción Intermedia: **Lixesenatide**

EFECTOS DE LOS AGENTES GLP1



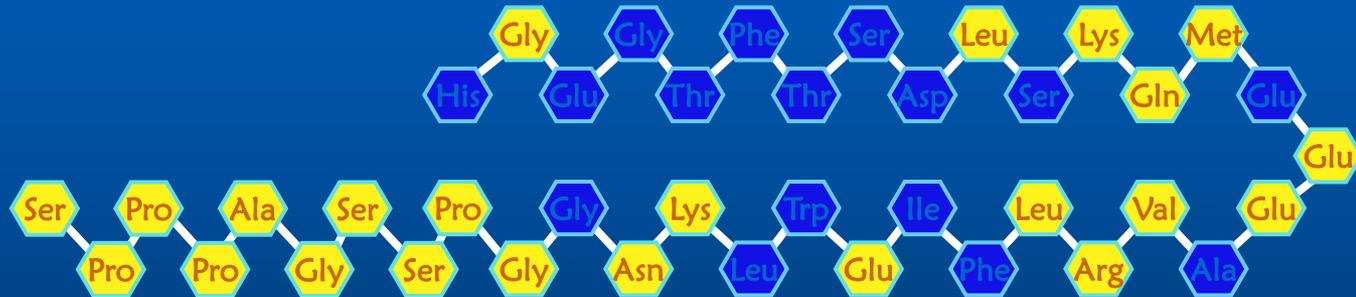
	Agonistas	Inhibidores	DPP 4
■ Potencia la secreción de insulina	++	+	
■ Suprime Glucagon	++	+	
■ Reduce la ingesta calórica	++	+	
■ Vaciamiento gástrico lento	+ ó ++	+	

LIXESENATIDE: Nuevo Agonista receptor GLP1.



GLP-1(7-37) nativo

Exenatide (exendin-4)



LIXESENATIDE



50% homología GLP-1 nativo

The



48 Countries
806 sites
(75 to 150 sites/study)

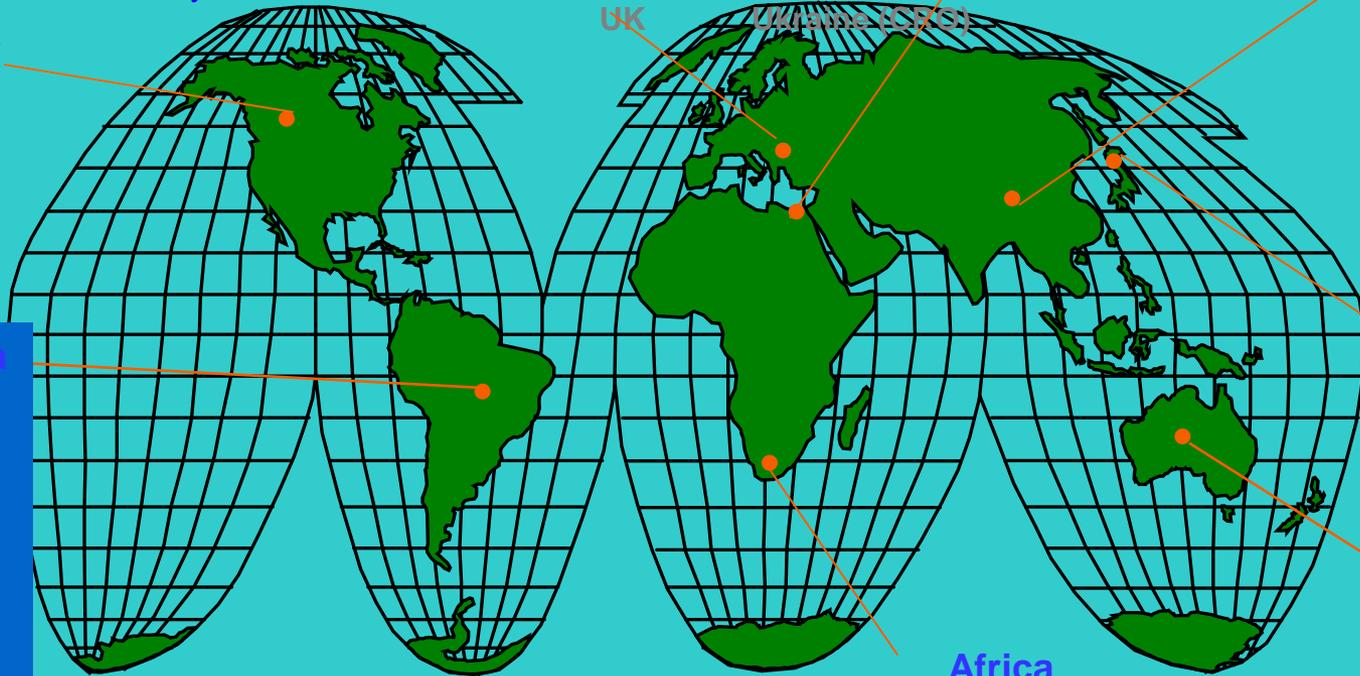
9 studies, 3845 patients

North America

Canada
USA

South America

Argentina
Brazil
Chile
Colombia
Costa Rica
Mexico
Peru
Venezuela
Guatemala



Europe

Austria Belgium
Bulgaria Croatia Czech republic
Denmark Finland France
Greece Germany Hungary
Italy Norway Poland
Romania Russia
Spain Sweden Slovakia
UK Ukraine The Netherlands

Middle East

Egypt
Israel
Morocco
Tunisia
Turkey

Asia

China
India
Malaysia
Philippines
South Korea
Taiwan
Thailand

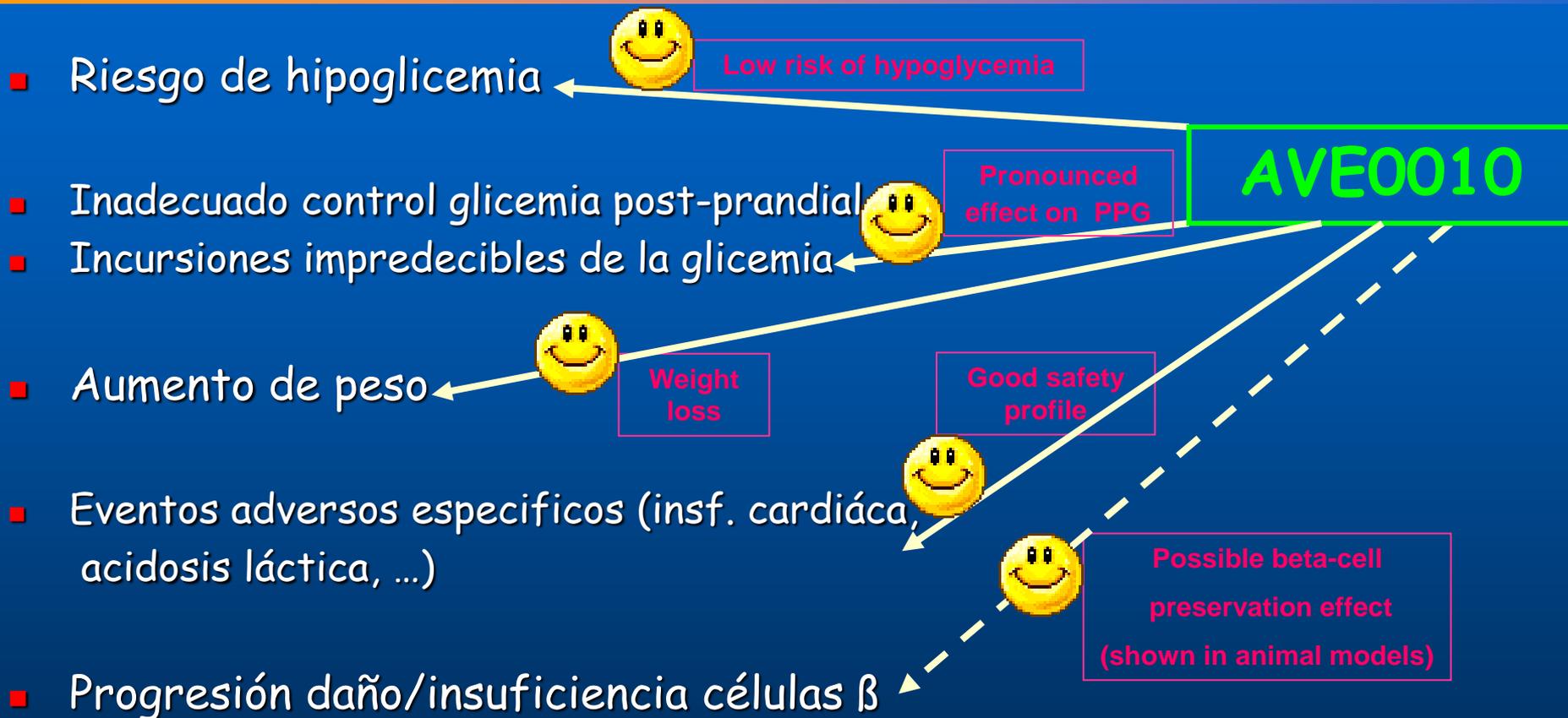
Japan

Australia

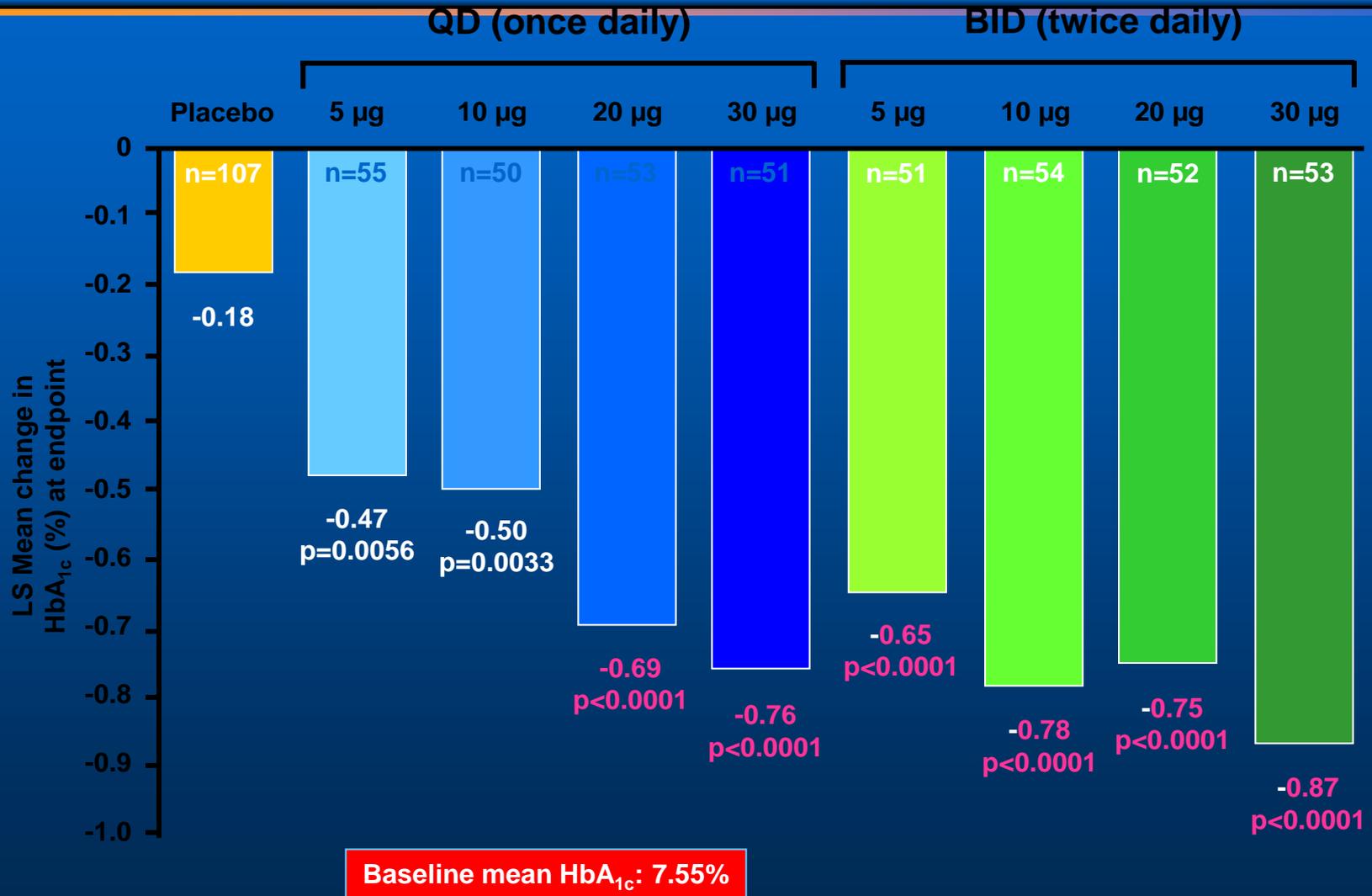
Africa

South Africa

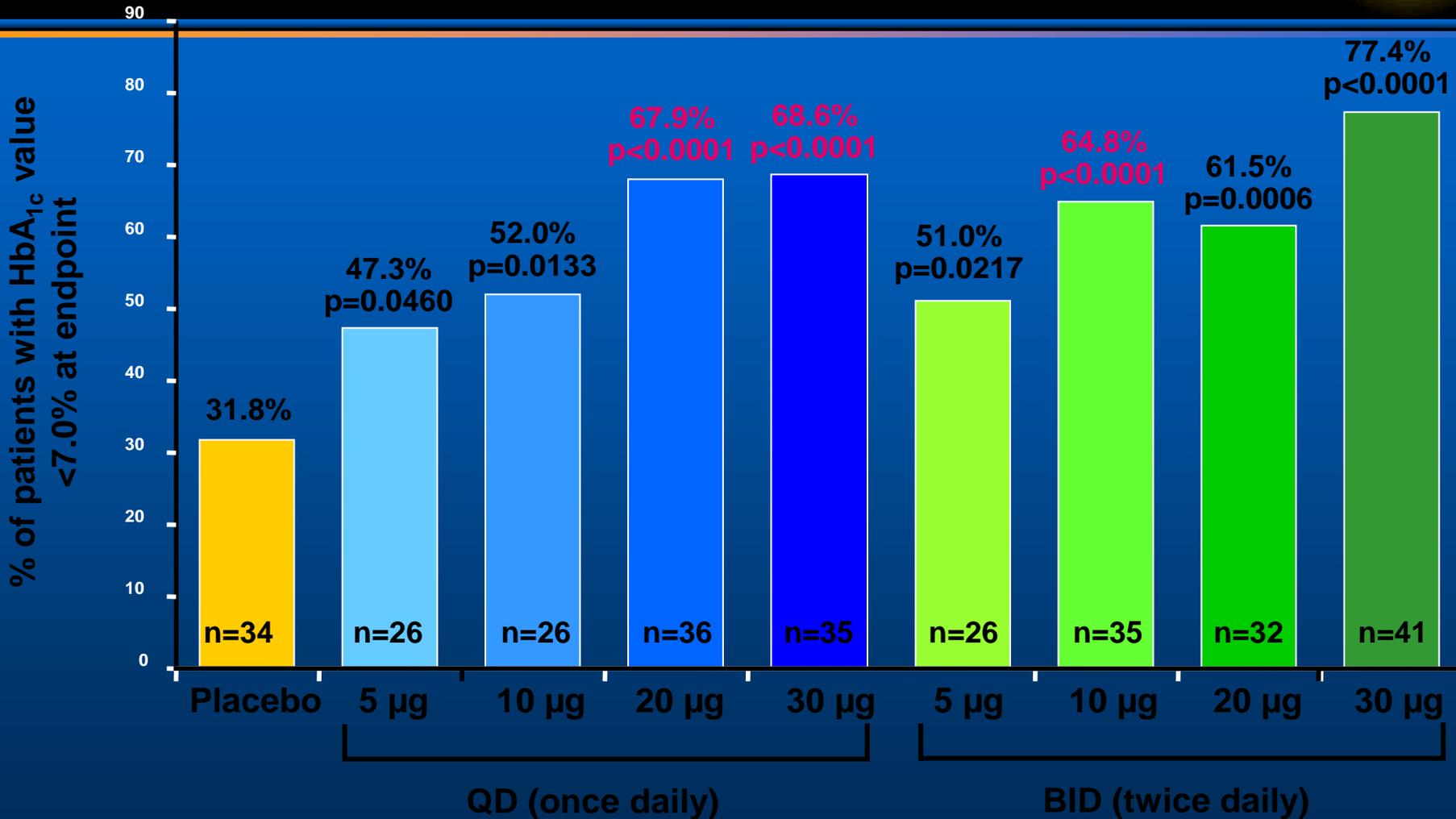
Ventajas de LIXESENATIDE vs/ limitantes hipoglicemiantes orales.



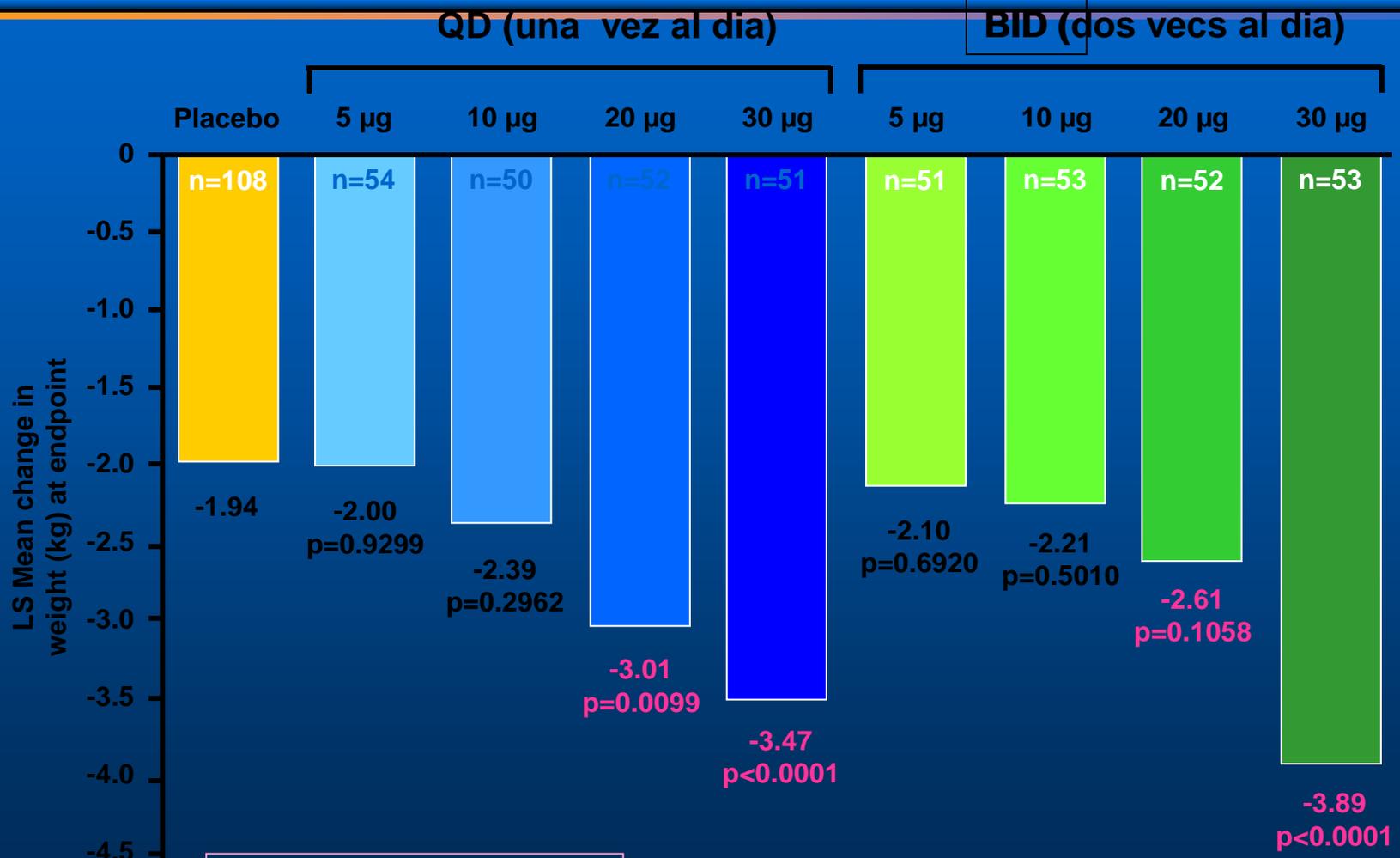
La disminución de la HbA_{1c} es dosis dependiente



Dos tercios de los pacientes que recibieron LIIXESENATIDE 20 & 30 µg QD objetivon HbA_{1c} <7.0%.

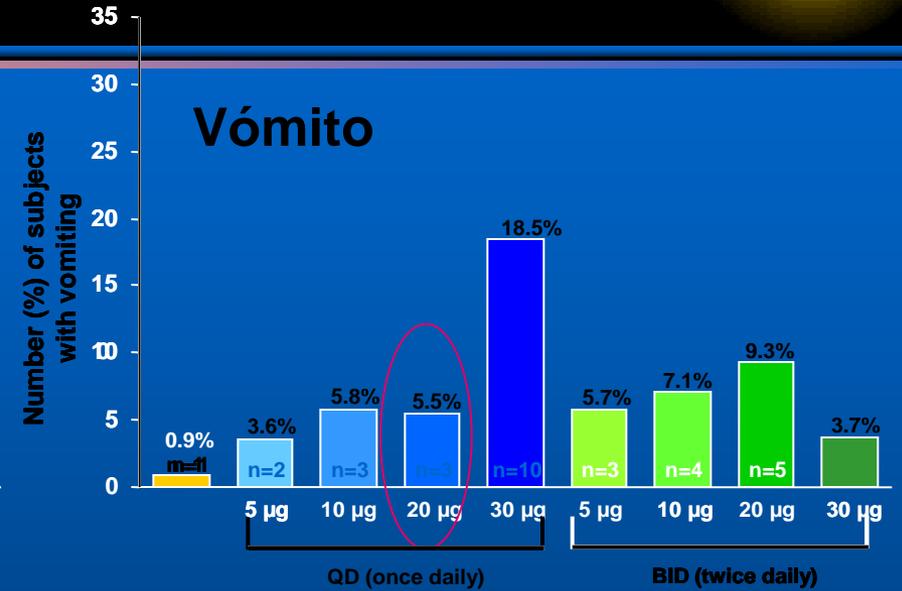
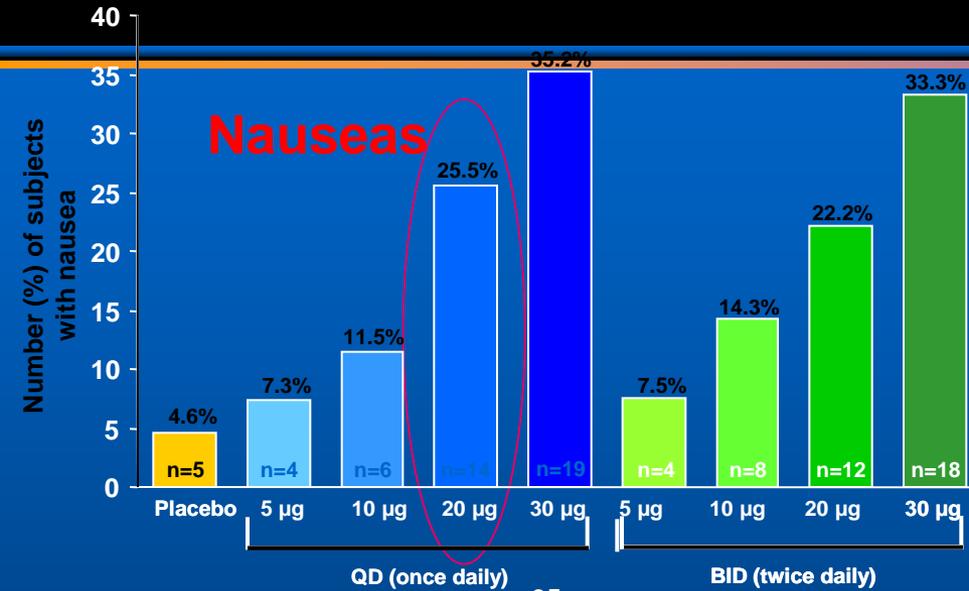


La pérdida de peso es dosis dependiente

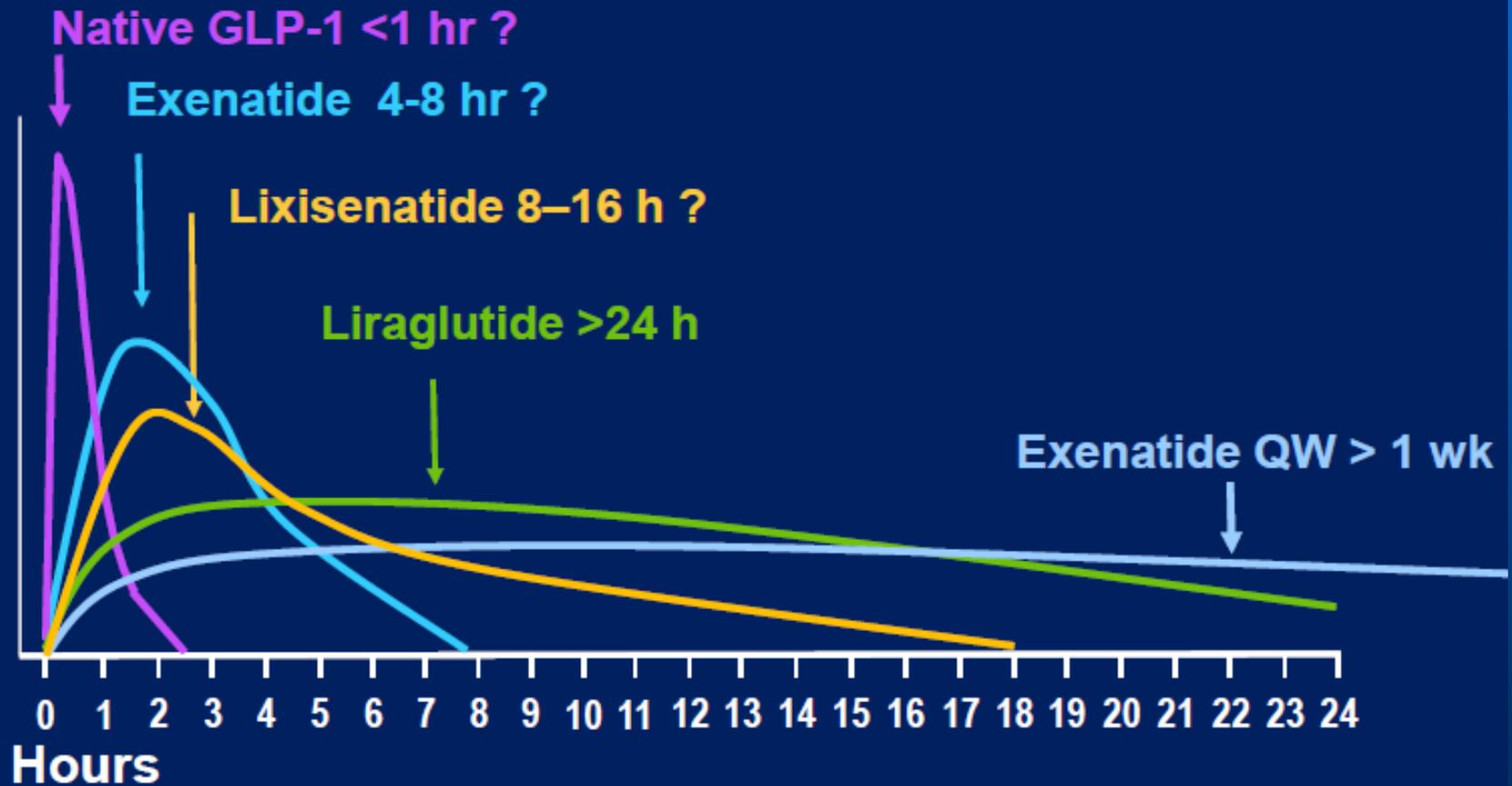


Baseline mean weight: 89 kg
Baseline mean BMI: 32 kg/m²

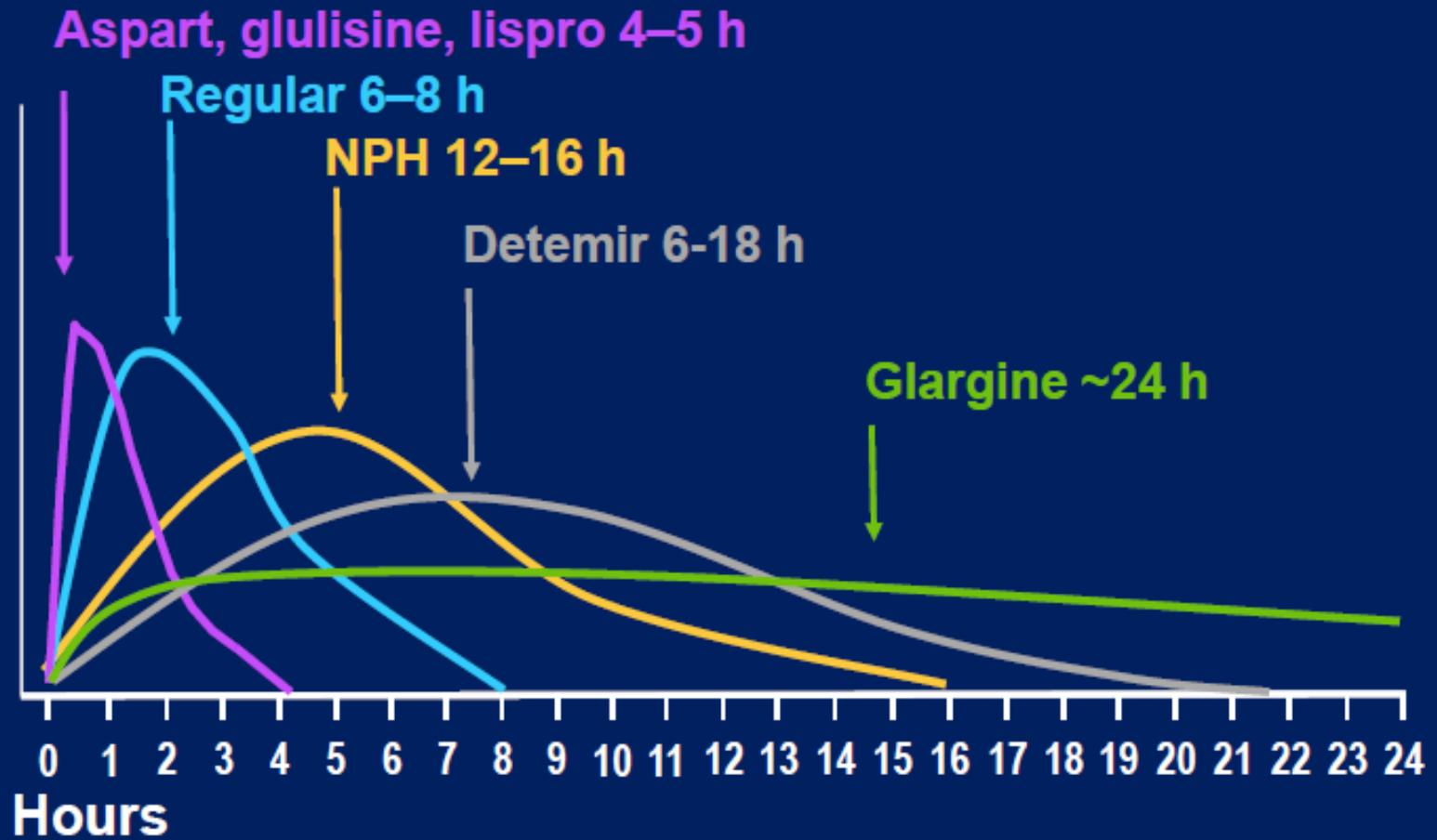
Principales eventos adversos: Gastrointestinales.



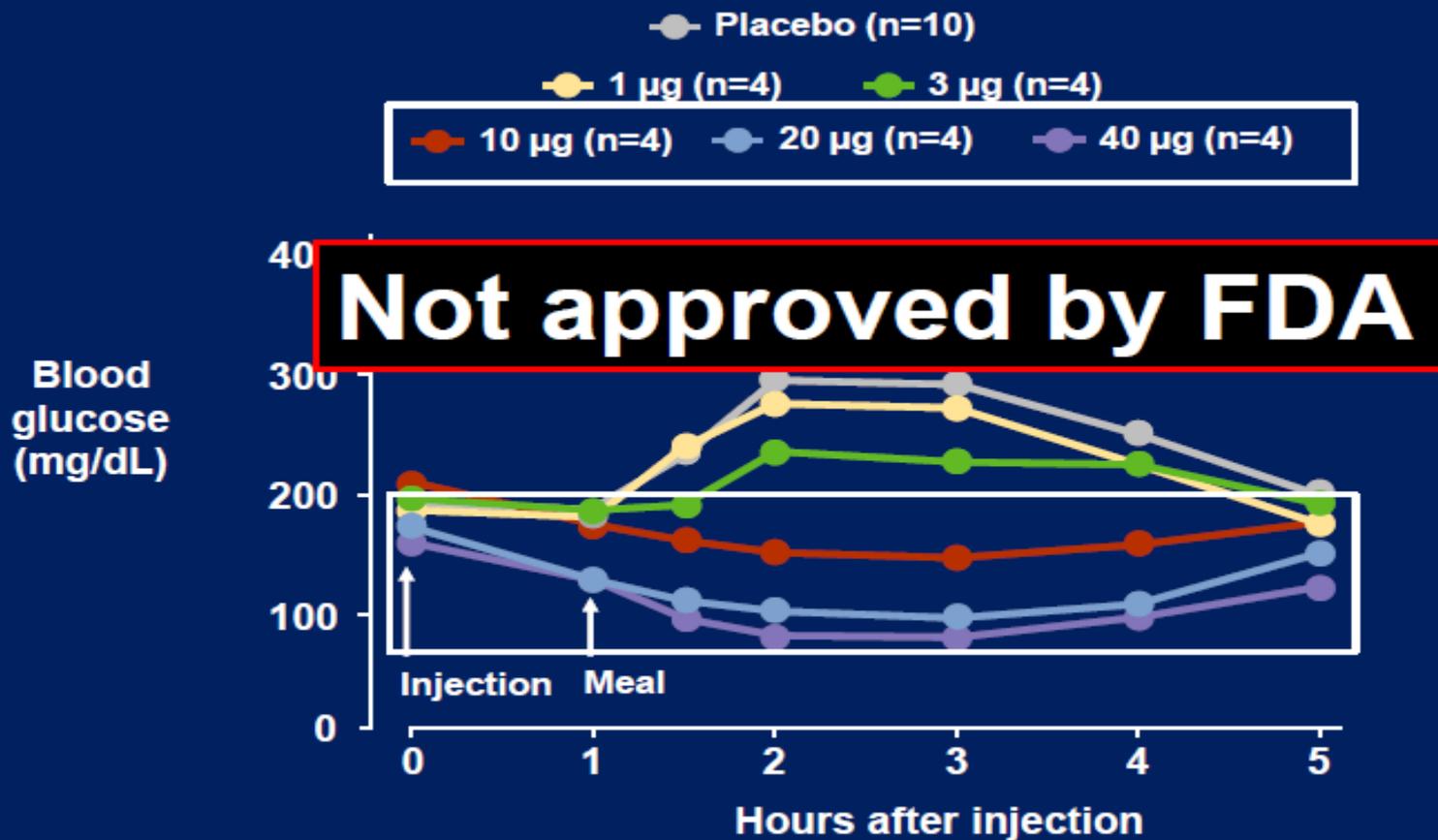
GLP 1: Diferente tiempo de acción

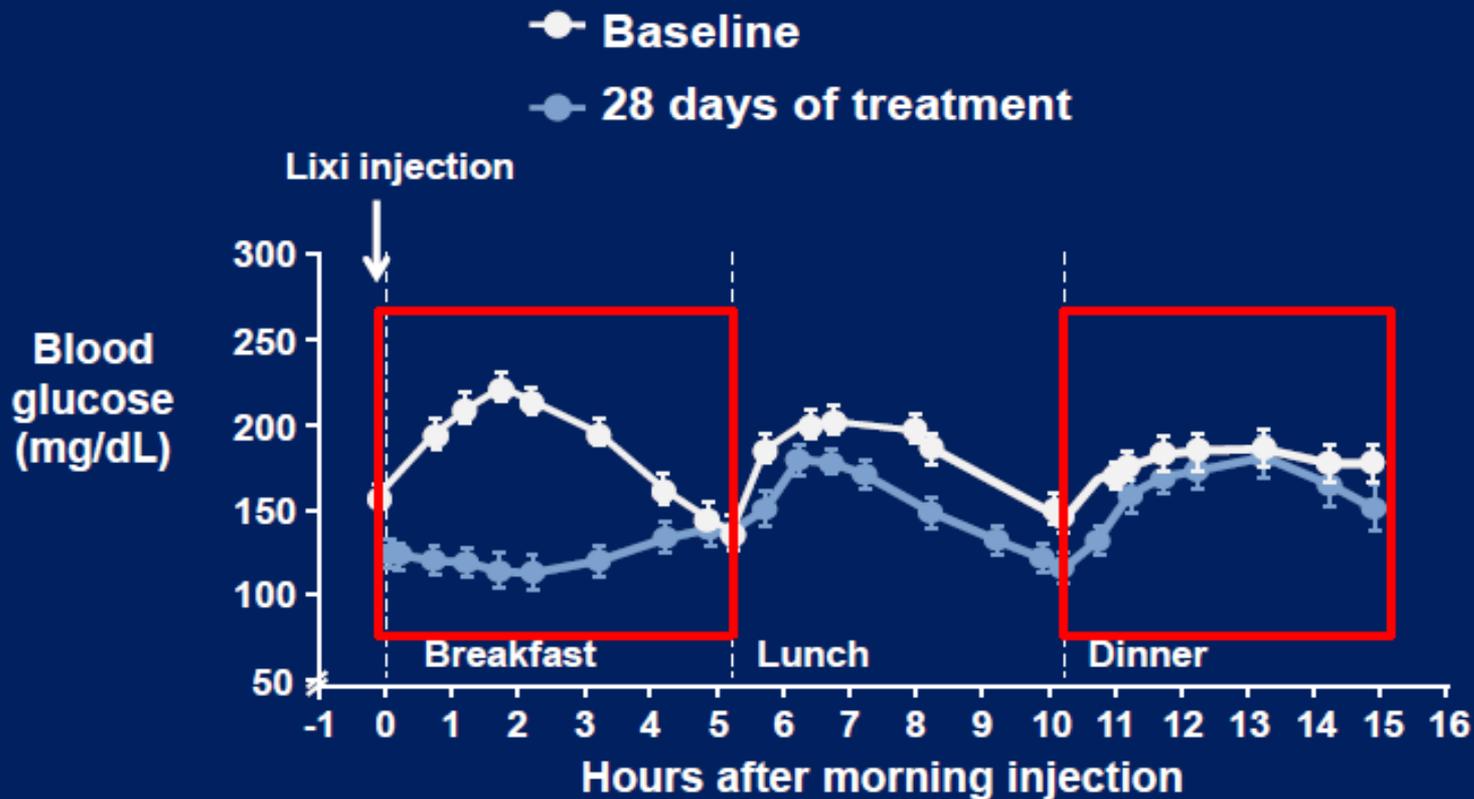


Perfiles de acción de las insulinas



Monodosis de lixesenatide y control de glucosa postprandial





**Strong effect on postprandial increment after breakfast,
less after lunch and none after dinner**

LIXESENATIDE



En la insulinización temprana, LIXESENATIDE provee el mejor control de la glucosa postprandial con una sola dosis, al ser combinada con Glargina da como resultado una reducción importante de la HbA1c y pérdida de peso.

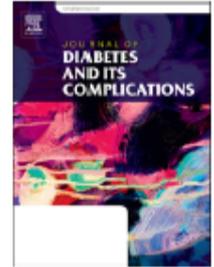
Combinación ideal control Basal y Prandial una nueva propuesta



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Diabetes and Its Complications

journal homepage: WWW.JDCJOURNAL.COM



Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis

Bernard Charbonnel ^{a,*}, Monica Bertolini ^b, Francisco J. Tinahones ^c,
Manuel Puig Domingo ^d, Melanie Davies ^e

^a *Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France*

^b *Sanofi, Paris, France*

^c *CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, and Hospital Virgen de la Victoria, Malaga, Spain*

^d *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain*

^e *Diabetes Research Centre, University of Leicester, Leicester, UK*



Table 1
Baseline characteristics.

Characteristic	Lixisenatide + basal insulin (n = 665)	Placebo + basal insulin (n = 533)
Mean age, years (SD)	57.4 (9.8)	56.9 (10.1)
Male, n (%)	306 (46.0)	268 (50.3)
Mean weight, kg (SD)	82.8 (21.2)	81.3 (21.2)
Mean BMI, kg/m ²	30.6 (6.5)	30.0 (6.5)
Mean diabetes duration, years (SD)	11.8 (7.1)	11.4 (7.0)
OAD use, n (%)	558 (83.9)	447 (83.9)
Metformin ^a	485 (68.8)	353 (64.5)
Sulfonylureas ^a	108 (15.3)	111 (20.3)
Thiazolidinediones ^a	27 (3.8)	27 (4.9)
Mean duration of OAD use, years (SD)	6.3 (5.4)	5.9 (4.9)
Insulin use at baseline, n (%)	437 (65.7)	306 (57.4)
Insulin use at screening, n (%)		
Insulin glargine ^b	260 (53.9)	175 (53.7)
Insulin detemir ^b	65 (13.5)	61 (18.7)
NPH ^b	152 (31.5)	85 (26.1)
Premix insulin ^{b,c}	5 (1.0)	5 (1.5)
Mean duration of insulin use, years (SD)	2.0 (3.2)	1.9 (3.5)
Mean HbA _{1c} , % (SD)	8.2 (0.9)	8.1 (0.8)
Mean FPG, mg/dL (SD)	134.4 (42.2)	133.2 (42.0)

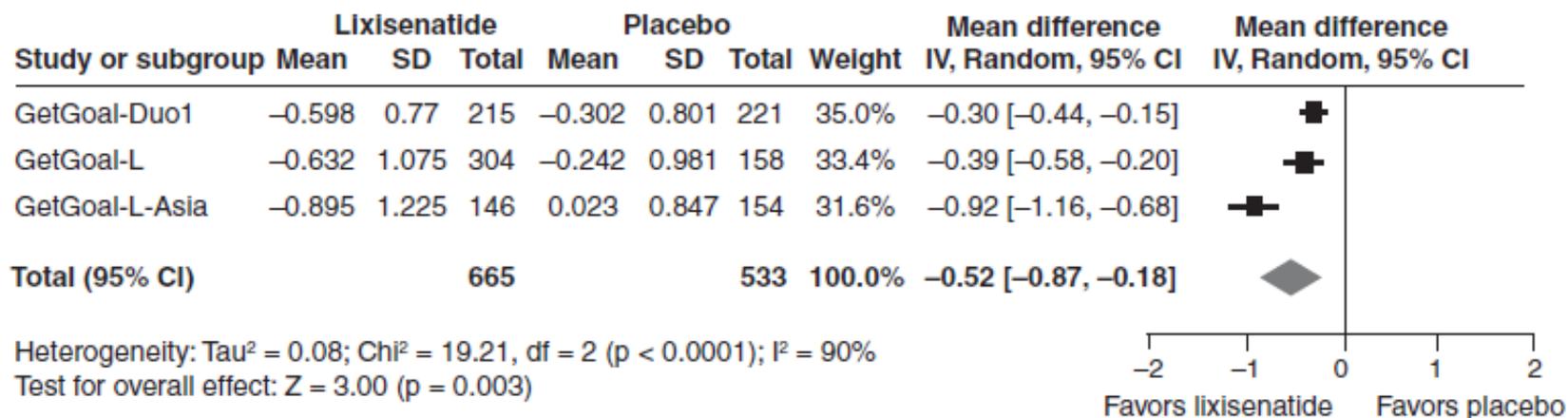
BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; NPH, neutral protamine Hagedorn; OAD, oral antidiabetic; SD, standard deviation.

^a Safety population data for GetGoal-Duo1, GetGoal-L and GetGoal-L-Asia (lixisenatide arm, n = 705; placebo arm, n = 547).

^b Safety population data for GetGoal-L and GetGoal-L-Asia (lixisenatide arm, n = 482; placebo arm, n = 326); patients from GetGoal-Duo1 are excluded as they were insulin-naïve at baseline.

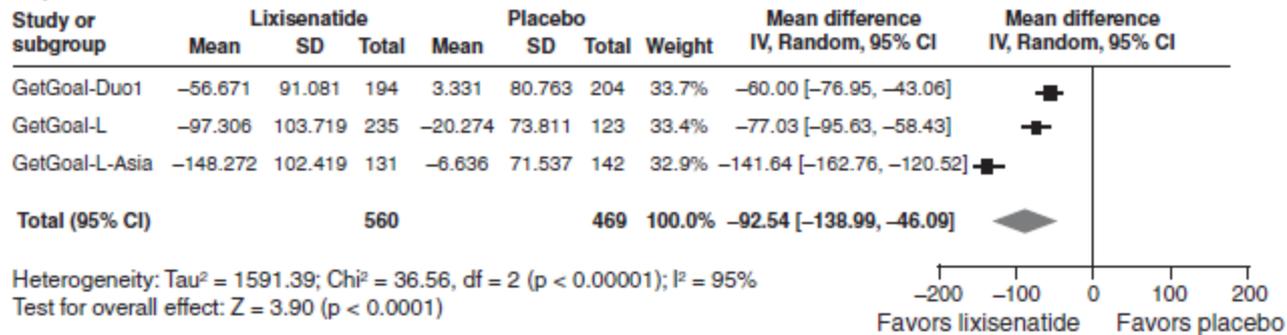


B. Charbonnel et al. / Journal of Diabetes and Its Complications xxx (2014) xxx–xxx

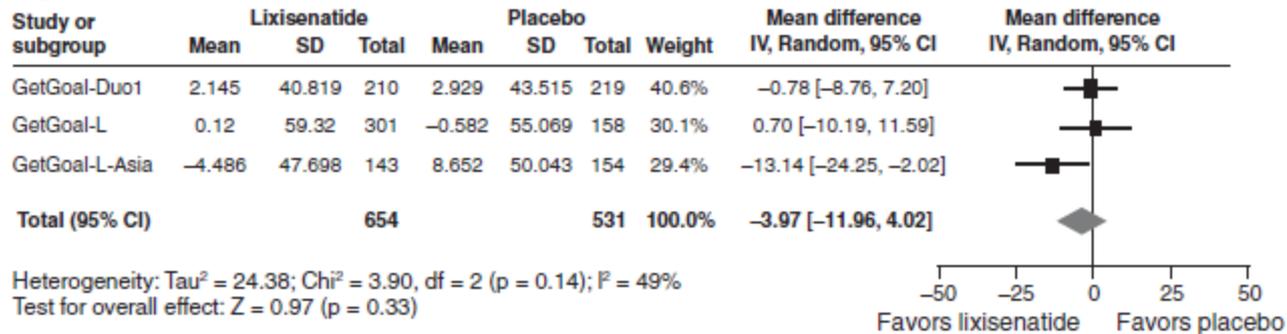




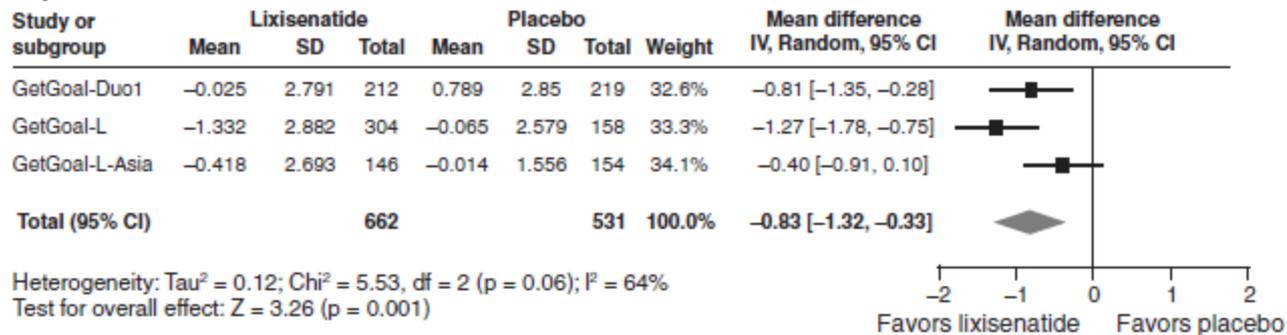
A) Change In PPG: meal-test (mg/dL)



B) Change In FPG (mg/dL)



C) Change In weight (kg)



Conclusiones estudios fase II.



■ Eficacia

- Reducción significativa HbA1c: 2/3 pacientes con LIXESENATIDE 20 y 30 mg.

■ Peso

- Clara respuesta dosis-dependiente.
- Baja de PESO 3 kg en 3 meses.

■ Tolerancia

- Fue bien tolerada con baja incidencia de eventos GI.
- 20 mg se asoció con menos eventos GI severos al compararla con exenatide.
- La incidencia de náuseas disminuye con el tiempo.

Long-term placebo-controlled outcome trials of GLP-1 agents

TECOS

Sitagliptin CV outcome study

2008-2014

14,000 patients with T2DM and known CVD

CAROLINA

Cardiovascular outcome study of **linagliptin** versus glimepiride in patients with type 2 diabetes

2010-2018

6000 patients with T2DM and high CV risk

LEADER

Liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of CV outcome results - a long-term evaluation

2010-2016

8800 patients with T2DM and high CV risk

EXSCEL

Exenatide study of CV event lowering: a trial to evaluate CV outcomes after treatment with **exenatide once-weekly** in patients with T2DM

2010-2017

9500 patients with T2DM

ELIXA

Evaluation of CV outcomes in patients with T2DM after acute coronary syndrome during treatment with **Lixisenatide**

2010-2013

6000 patients with T2DM and acute coronary syndrome

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUCAGON



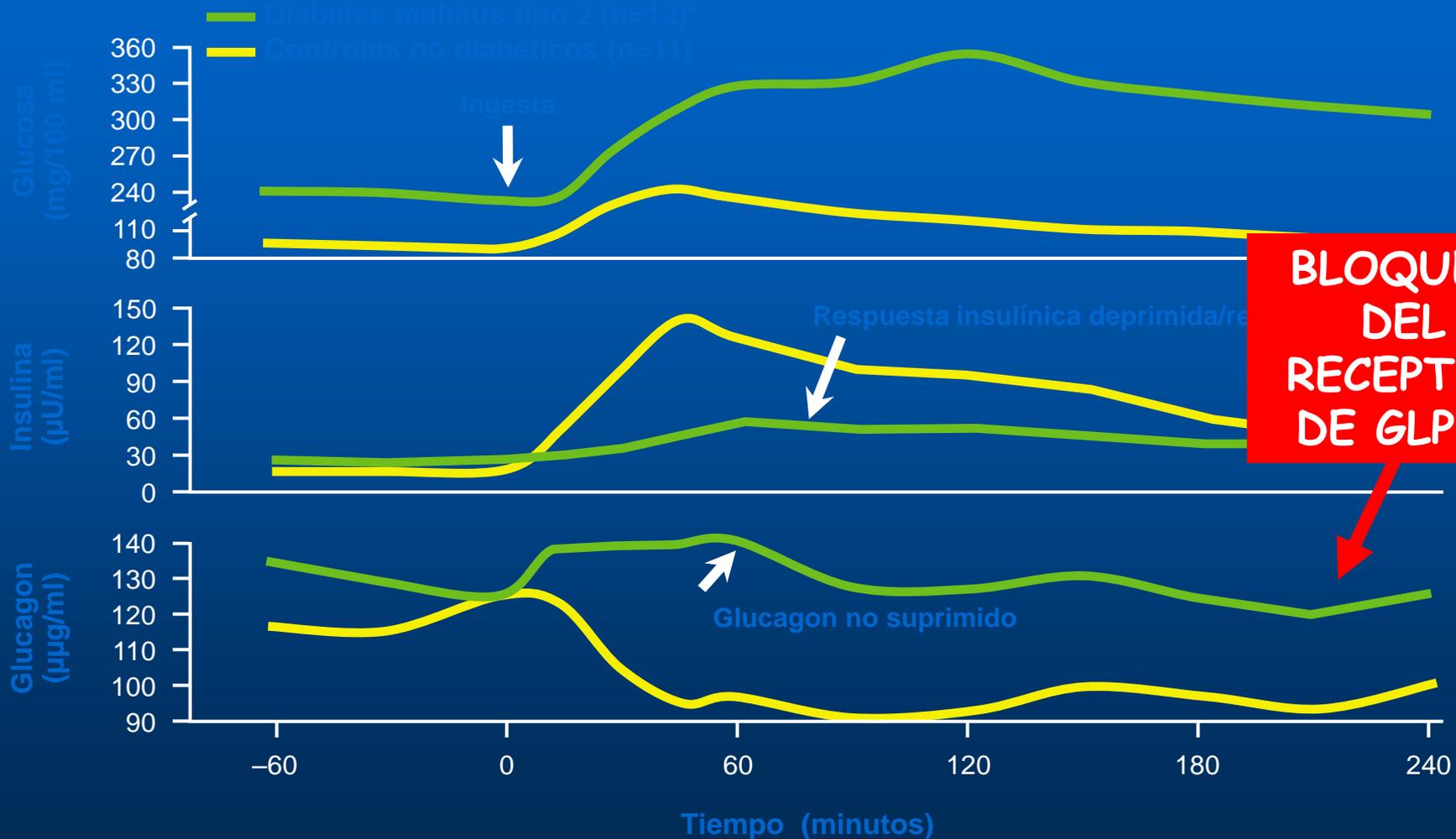
Bloquea el efecto de Glucagon a nivel hepático impidiendo la glucogenólisis y neoglucoogénesis.

El efecto es similar a la administración de GLP-1

Los inconvenientes serían un incremento importante de tipo "rebote" en la glucagonemia (HIPERGLUCAGONEMIA) y la pérdida de un mecanismo de defensa para la hipoglucemia

Respuesta de insulina y glucagon a una ingesta importante de carbohidratos en la diabetes tipo 2

2



*Insulin medida en cinco pacientes

Adaptado de Müller WA et al *N Engl J Med* 1970;283:109-115.

PEPTIDOS HIBRIDOS: AGONISTAS DE GLP-1 + ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUCAGON



Bloquea el efecto de Glucagon a nivel hepático impidiendo la glucogenólisis y neoglucogénesis.

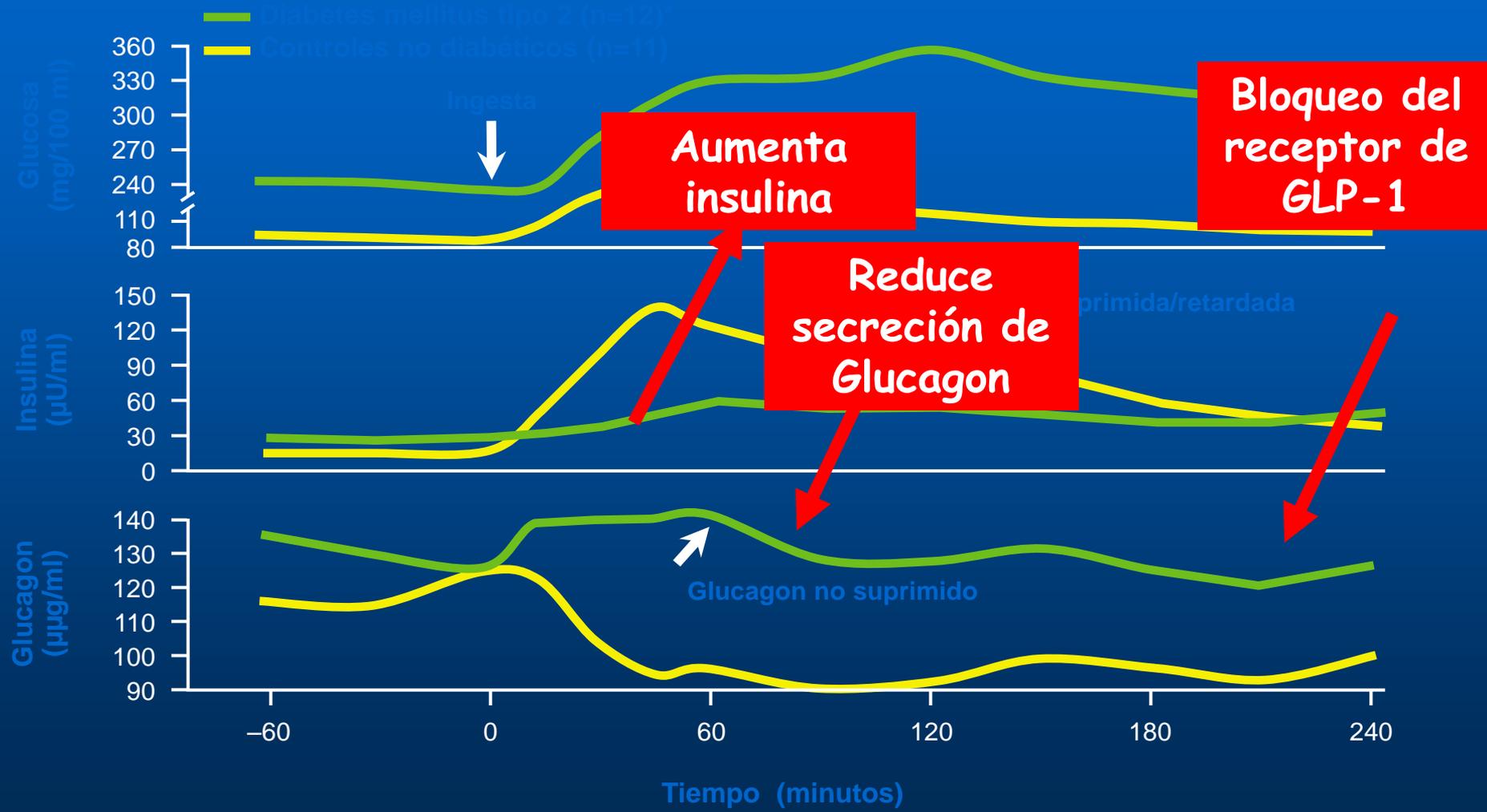
La co-participación de un análogo de GLP-1 evitaría la hiper glucagonemia

DAPD reduce glucemia, mejora la tolerancia pero presenta, a pesar el análogo de GLP-1, hiper glucagonemia

Respuesta de insulina y glucagon a una ingesta importante de carbohidratos en la diabetes tipo 2



2



*Insulin medida en cinco pacientes

Adaptado de Müller WA et al *N Engl J Med* 1970;283:109-115.



GRACIAS