SID Società Italiana di Diabetologia

ROMA | 21 MAGGIO 2019

Terapia con analoghi del

GLP-1:

quando e perché

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Analoghi GLP-1: a che punto siamo?

Enzo Bonora

Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo

Università e Azienda Ospedaliera Integrata di Verona

Ringraziamento

Esprimo massima gratitudine alla **Società Italiana di Diabetologia** per avermi formato, guidato, stimolato, sostenuto e gratificato in 40 anni di professione (1979-2019).

SID è la mia casa e SID è nel mio cuore.

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Disclosures (last 10 years)

Advisory Boards

ABBOTT, ASTRAZENECA, BOEHRINGER INGELHEIM, BRISTOL-MYERS SQUIBB, BRUNO FARMACEUTICI, JANSSEN, JOHNSON&JOHNSON, LILLY, MSD, MUNDIPHARMA, NOVARTIS, NOVO NORDISK, ROCHE, SANOFI, SERVIER, TAKEDA

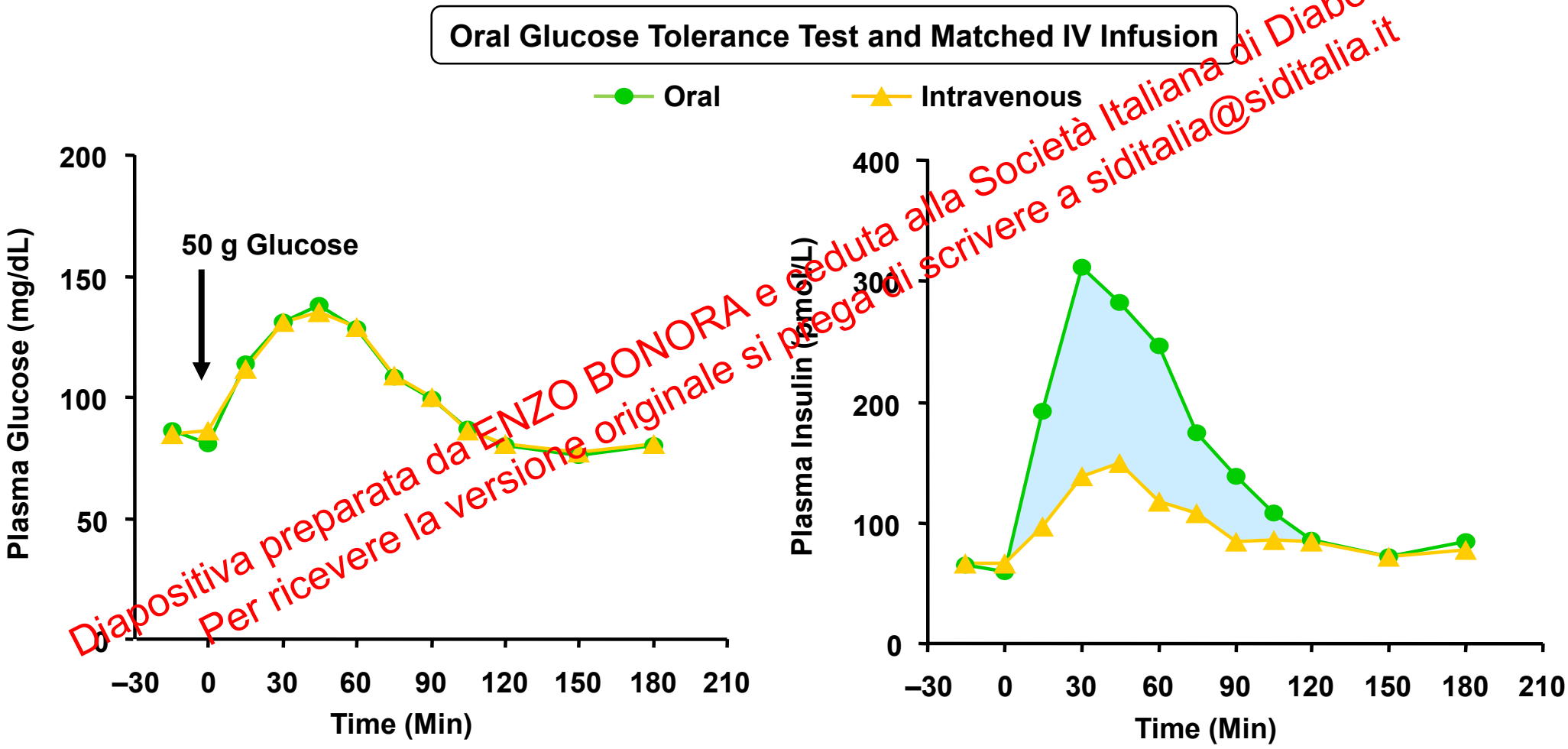
Research Grants

ASTRAZENECA, GENZYME, MENARINI DIAGNOSTICS, NOVO NORDISK, ROCHE DIAGNOSTICS, TAKEDA

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

The gastrointestinal 'Incretin Effect': different responses to oral vs. intravenous glucose

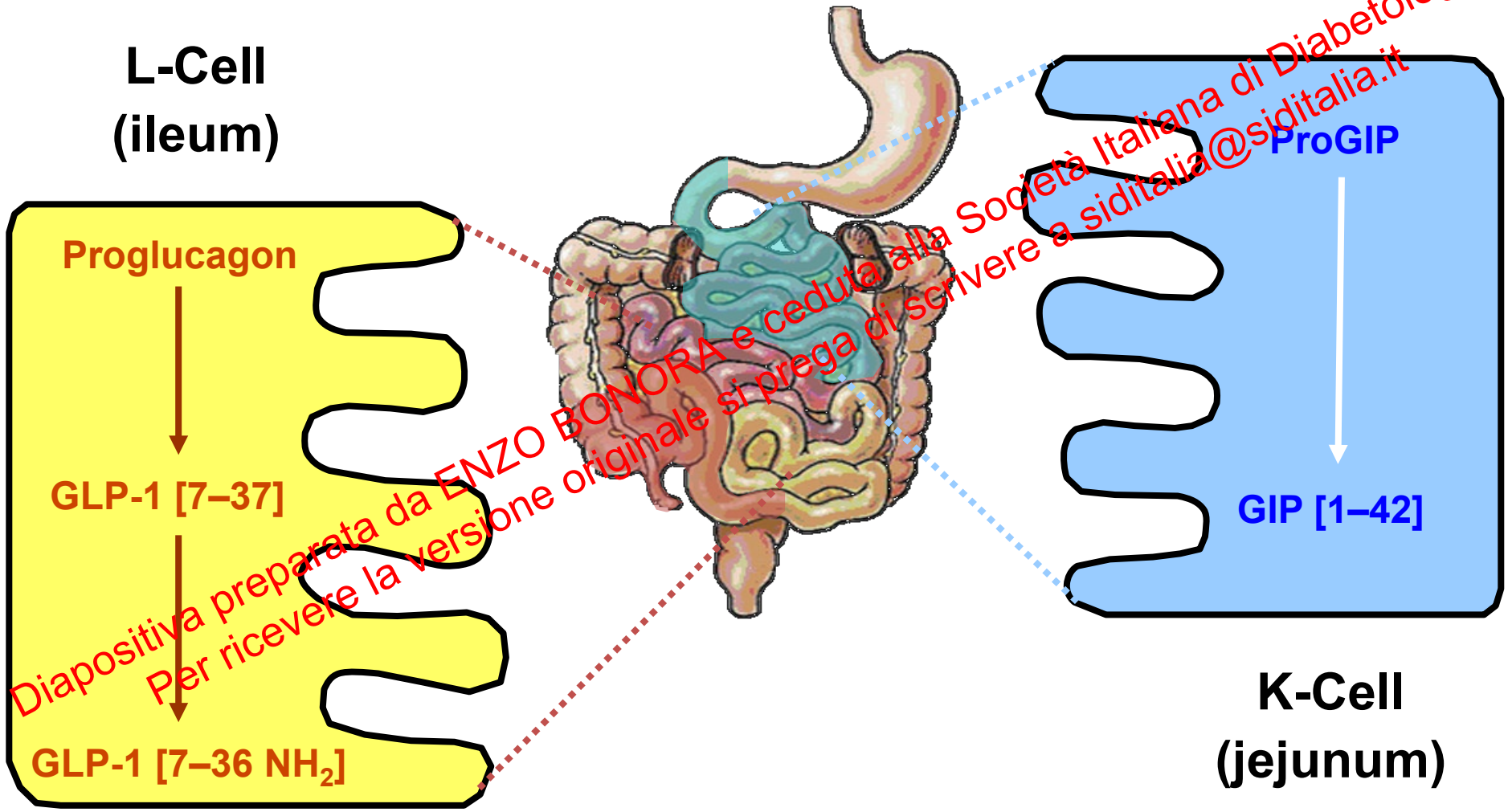
Nauck MA et al - J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 492–498



N=6

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

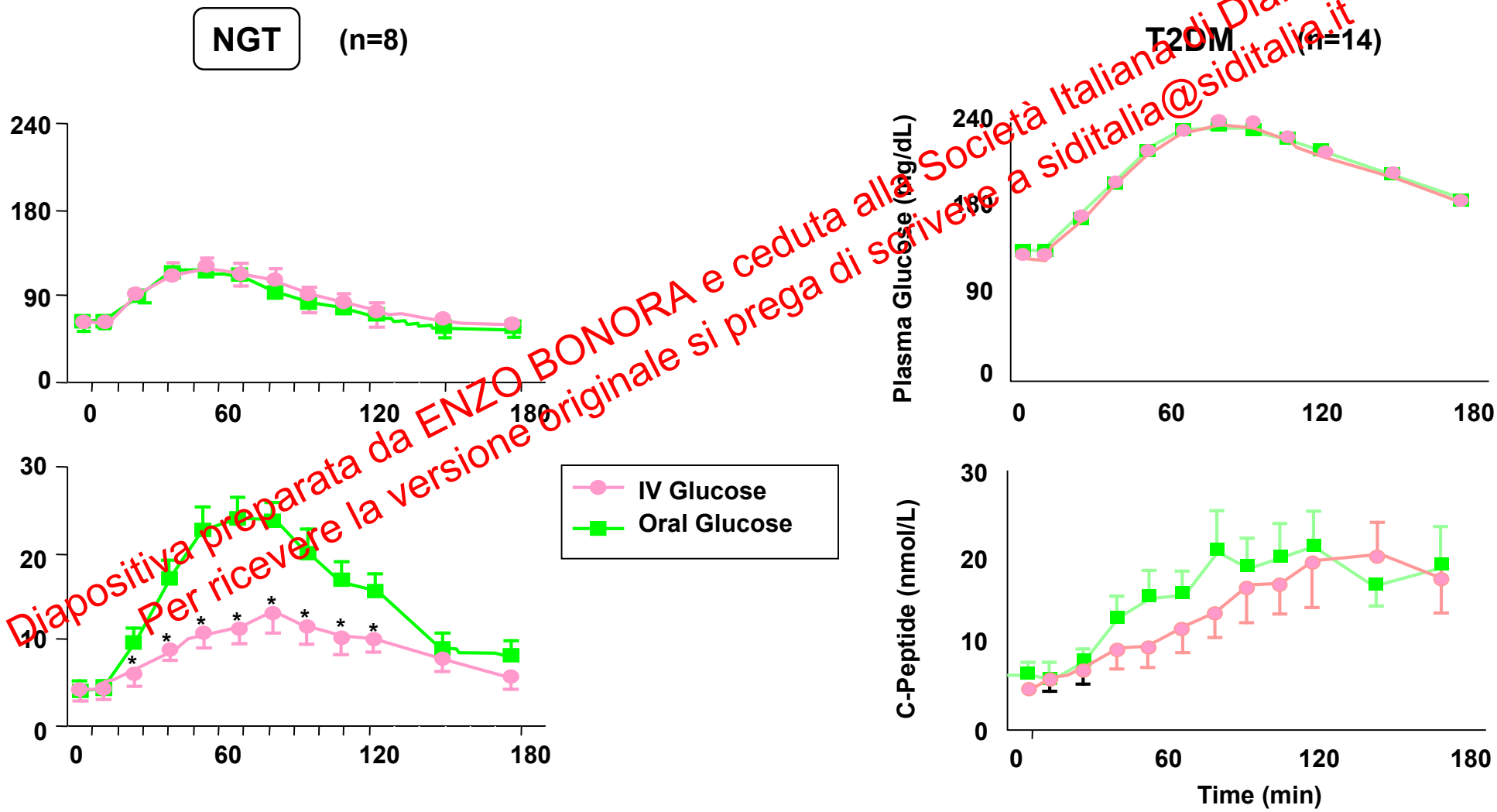
GLP-1 and GIP are synthesized and secreted from the gut in response to food intake



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

The Incretin Effect is Impaired in T2DM Leading to Reduced Beta-Cell Secretion

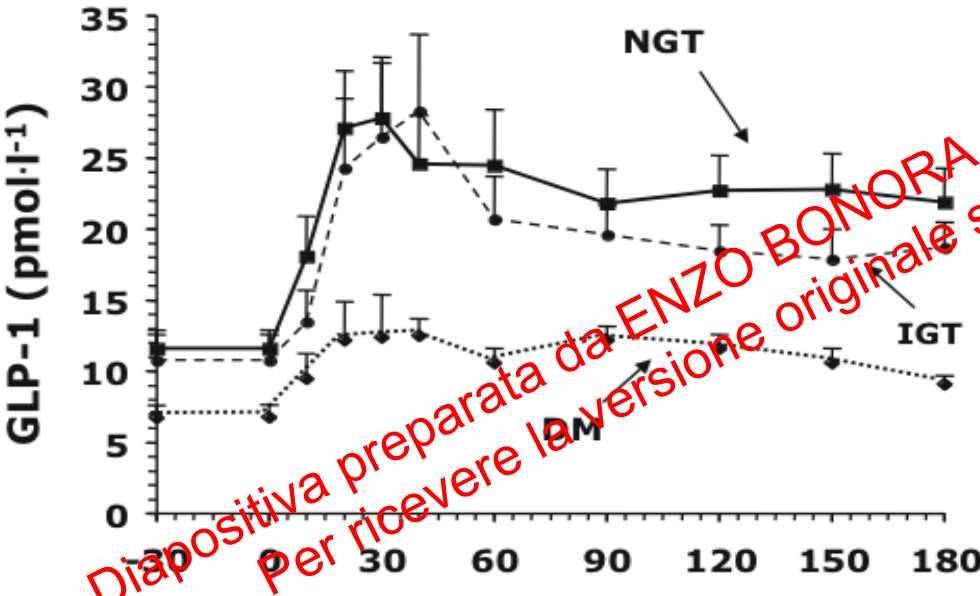
Nauck M et al - Diabetologia 1986; 29:46-52

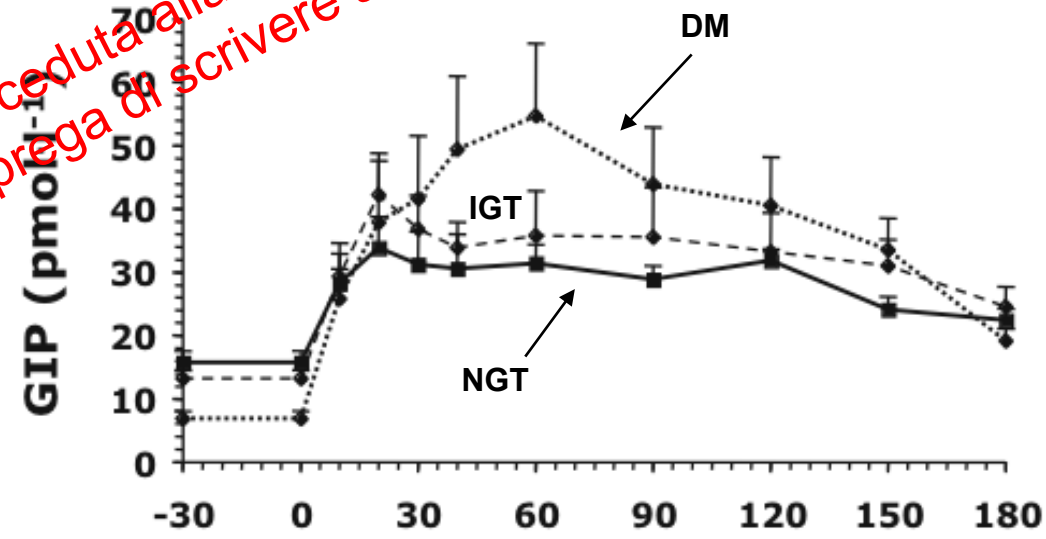


Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Discordant Behaviour of GLP-1 and GIP levels during OGTT in Type 2 Diabetes

Muscelli E et al - Diabetes 2008

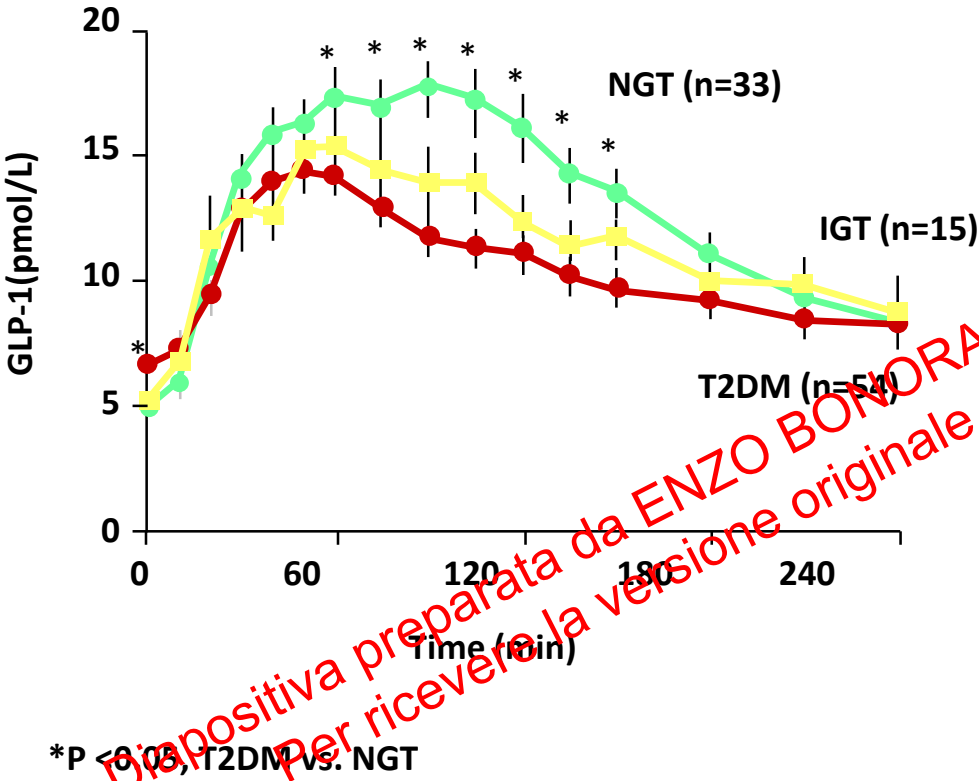


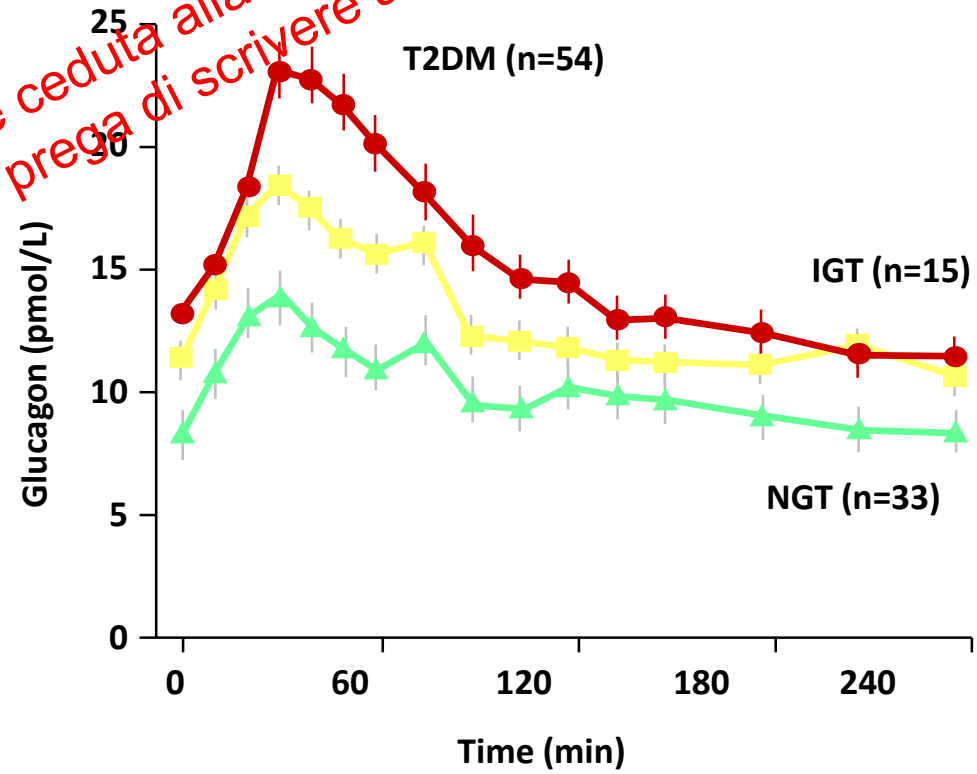


Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Decreased GLP-1 Response is Associated with Diminished Glucagon Suppression After Meal in T2DM

Toft-Nielsen M-B et al - J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3717

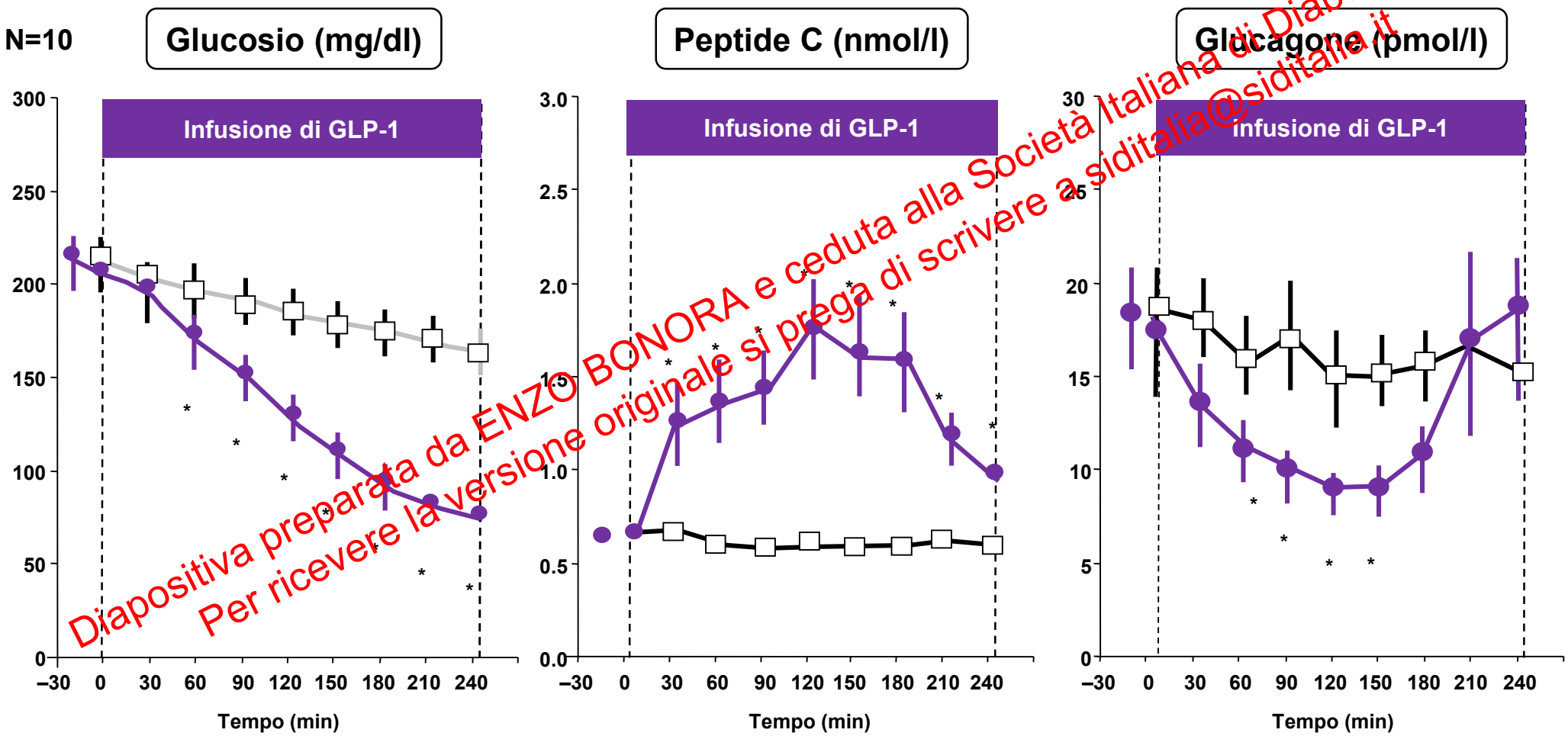




Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

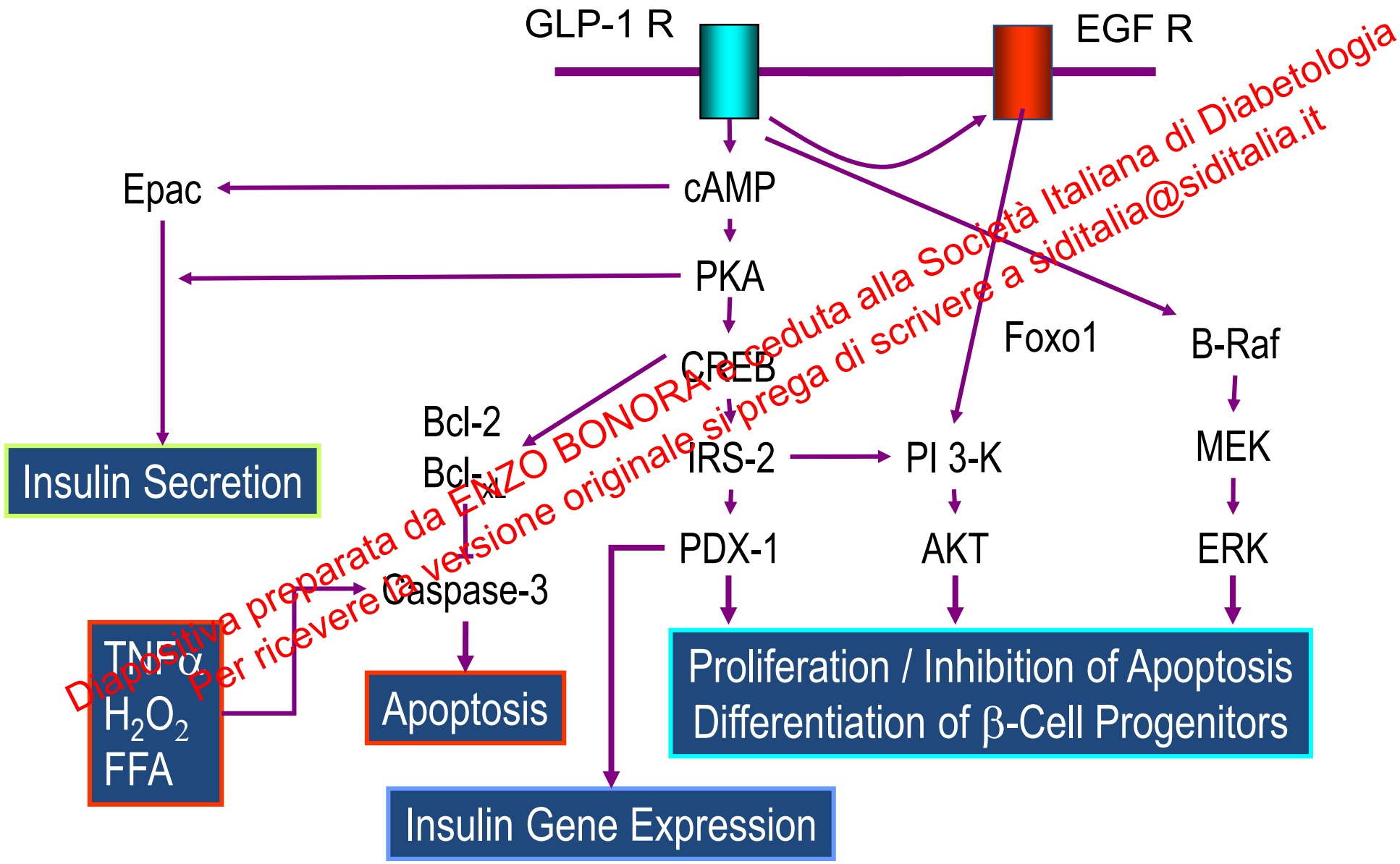
Il GLP-1 migliora la risposta dell'insulina e del glucagone nel T2DM

Nauck MA et al. Diabetologia 1993;36:741



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

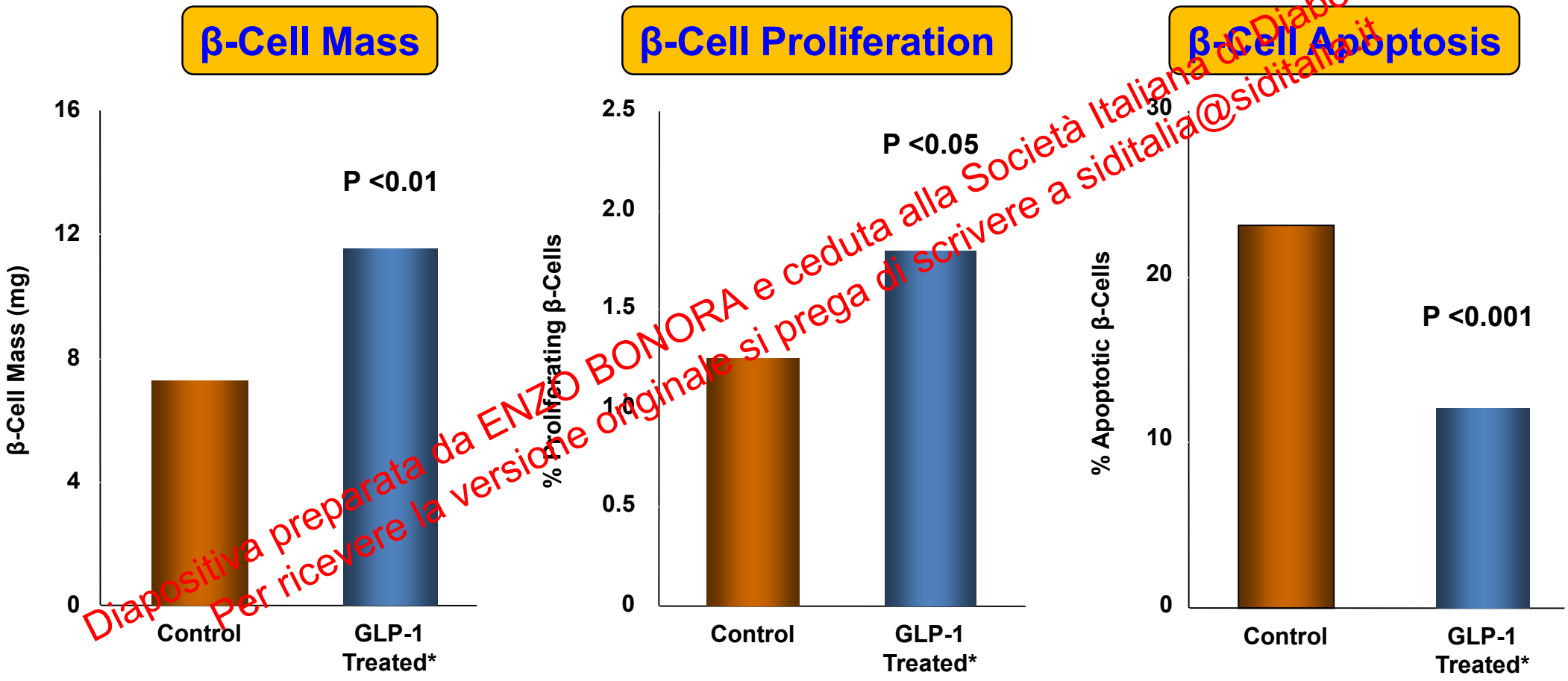
Mechanism of action of GLP-1 in beta-cells



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effect of GLP-1 on the beta-cells of ZDF rats

Farilla et al - Endocrinology 143: 4397, 2002



GLP-1 infused at 30 pmol/kg/min over 2 days

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

GLP-1 receptors in various tissues

Korner M et al - Nucl Med 2007

TABLE 2
GLP-1 Receptor Density in Receptor-Positive Human Normal Tissues

Organ	Tissue compartment	GLP-1 receptor density*	
Central nervous system	Neurohypophysis	5,207 ± 472	(n = 6)
	Leptomeninges	1,453 ± 276	(n = 6)
Normal pancreas	Islets	1,322 ± 143	(n = 24)
	Acini	693 ± 49	(n = 9)
Chronic pancreatitis	Islets	960 ± 251	(n = 6)
	Acini	567 ± 112	(n = 6)
Duodenum	Brunner's glands	2,752 ± 522	(n = 5)
Ileum	Myenteric plexus	887 ± 285	(n = 6)
Colon	Myenteric plexus	788 ± 84	(n = 9)
Breast	Ducts and lobuli	519 ± 136	(n = 3)
Lung	Small blood vessels	636 ± 164	(n = 11)
Kidney	Large- and medium-sized arteries	674 ± 127	(n = 2)

*Mean ± SEM of receptor-positive cases (dpm/mg tissue).

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Domanda per televoter

Su quale di questi organi/tessuti non sembra esercitarsi un'azione significativa di GLP-1 e dei suoi analoghi:

a) Fegato

b) Tessuto adiposo

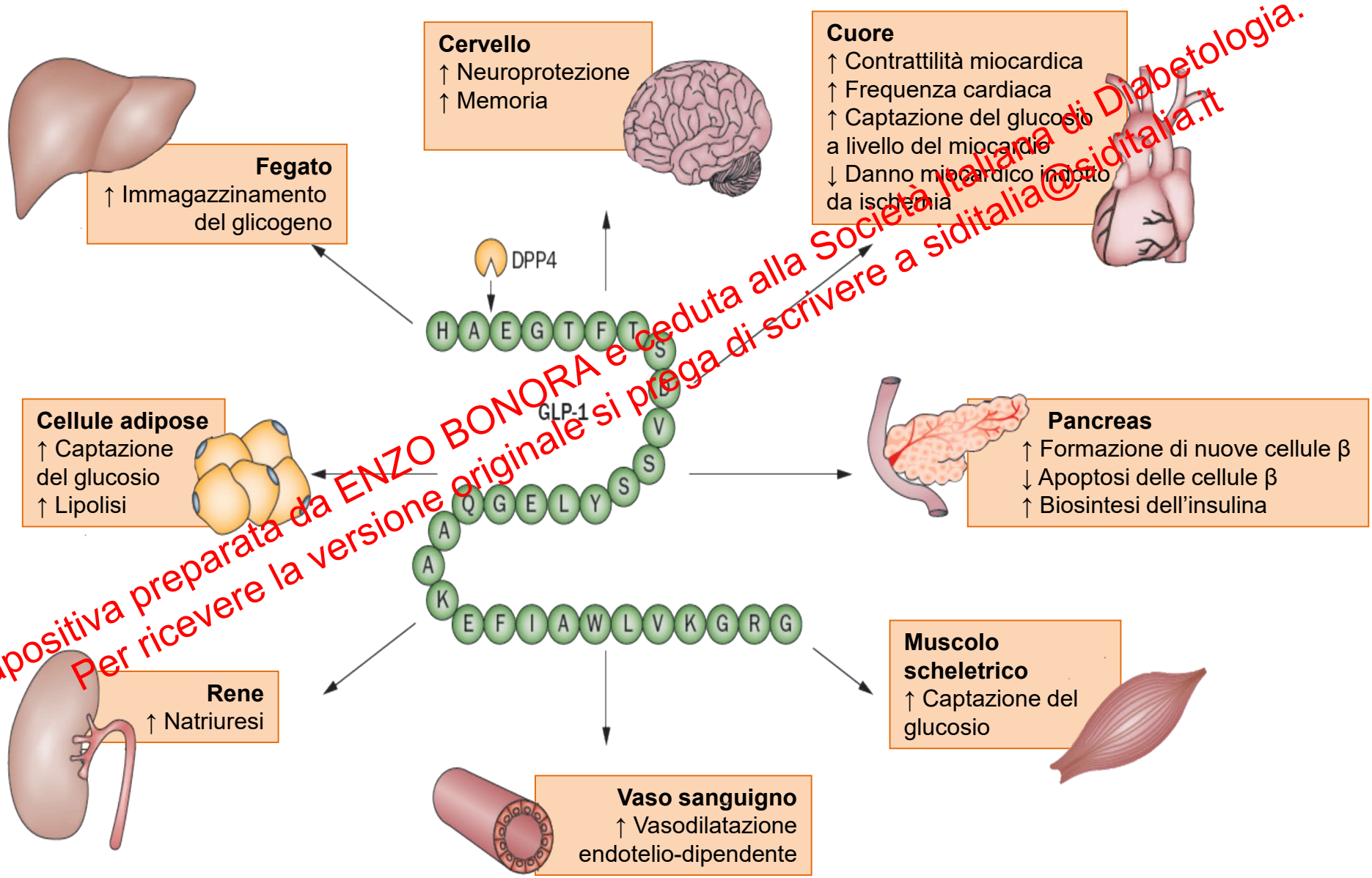
c) Polmone

d) Muscolo scheletrico

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

GLP-1: un ampio spettro di azioni biologiche

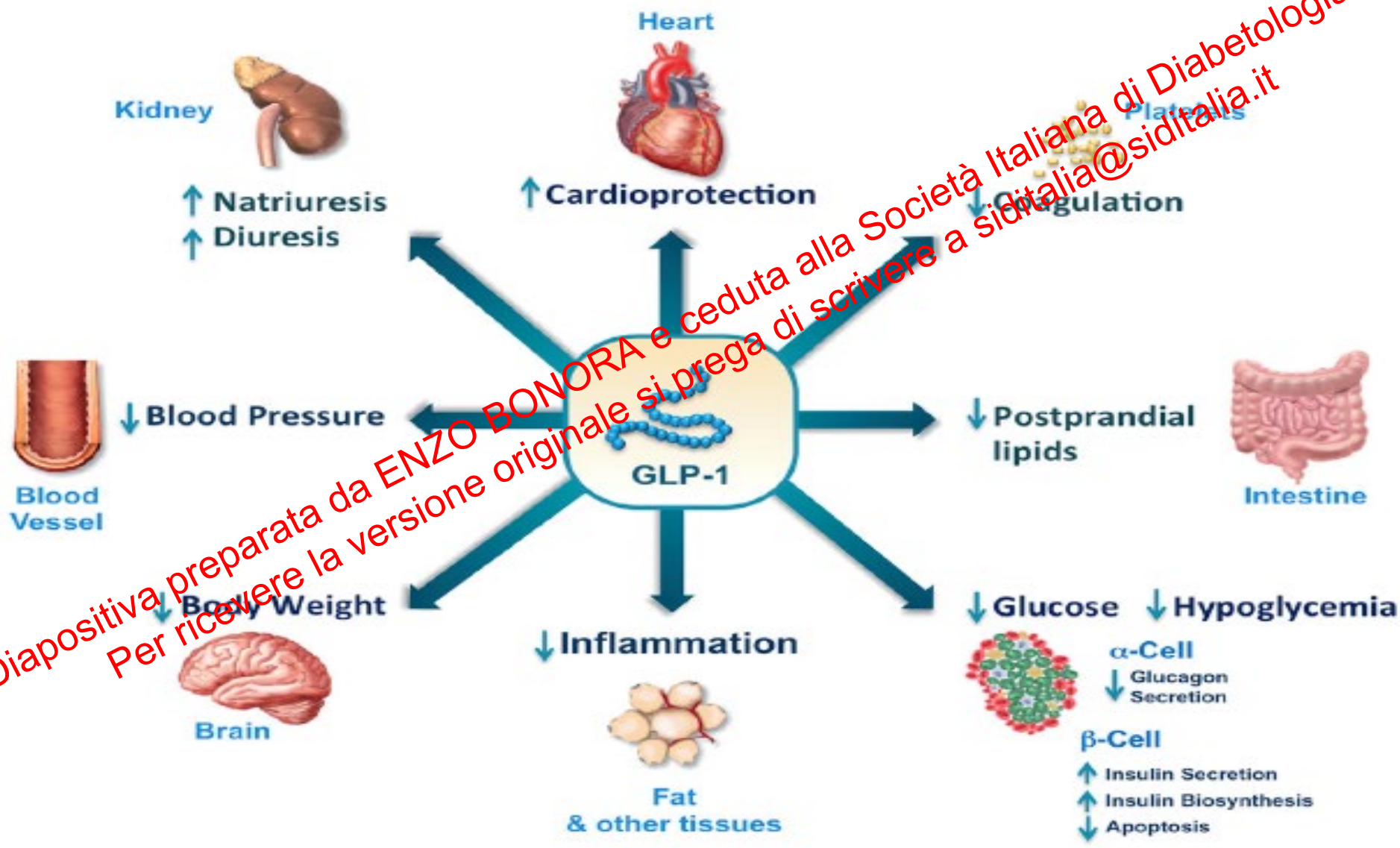
Meier JJ - Nat Rev Endocrinol 2012; 8:728-42



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pleiotropic effects of GLP-1

Drucker DJ - Cell Metabolism 2016; 24:15

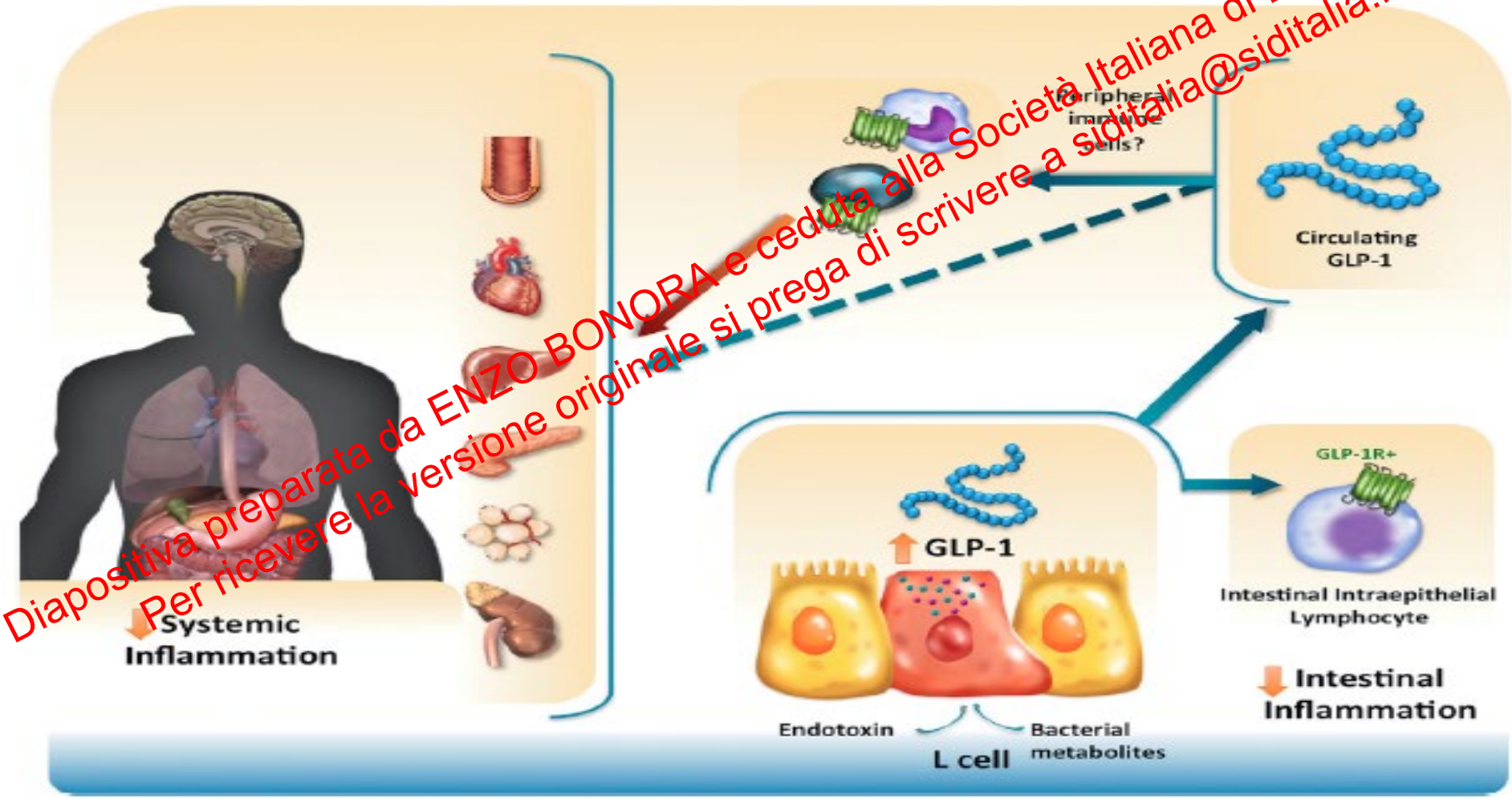


Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Direct and indirect actions of GLP-1 as a local and systemic anti-inflammatory molecule

Drucker DJ - Cell Metabolism 2016; 24:15

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Domanda per televoter

La perdita di peso conseguente all'uso di analoghi di GLP-1 è verosimilmente legata a:

a) Riduzione dell'introito di cibo per ritardato svuotamento gastrico

b) Azione diretta sui centri della fame e della sazietà

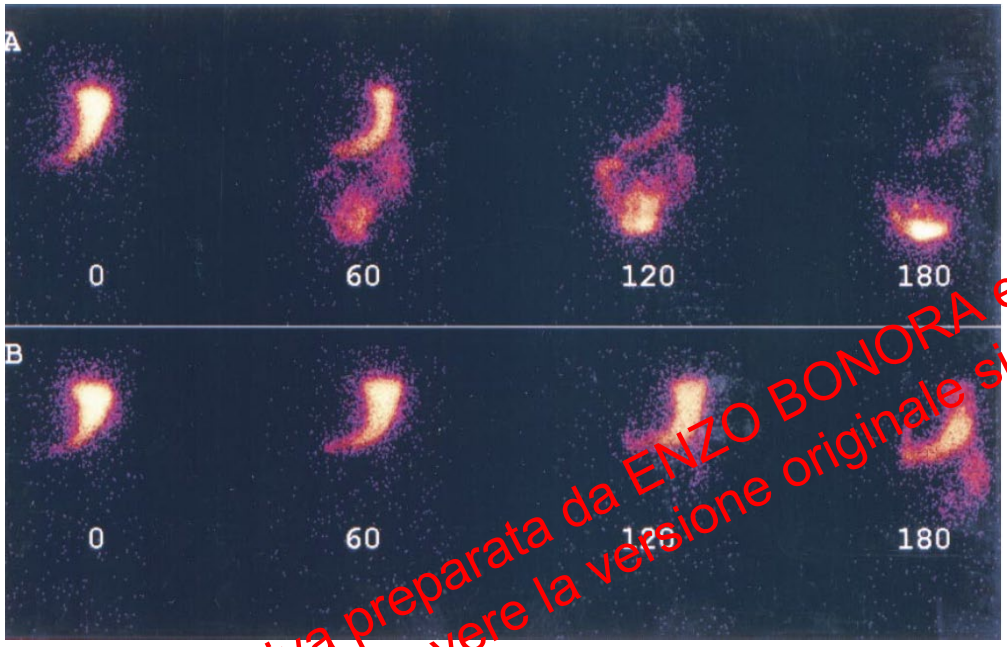
c) Cambiamento del microbiota con possibile effetto anti-obesità

d) Tutte le precedenti

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

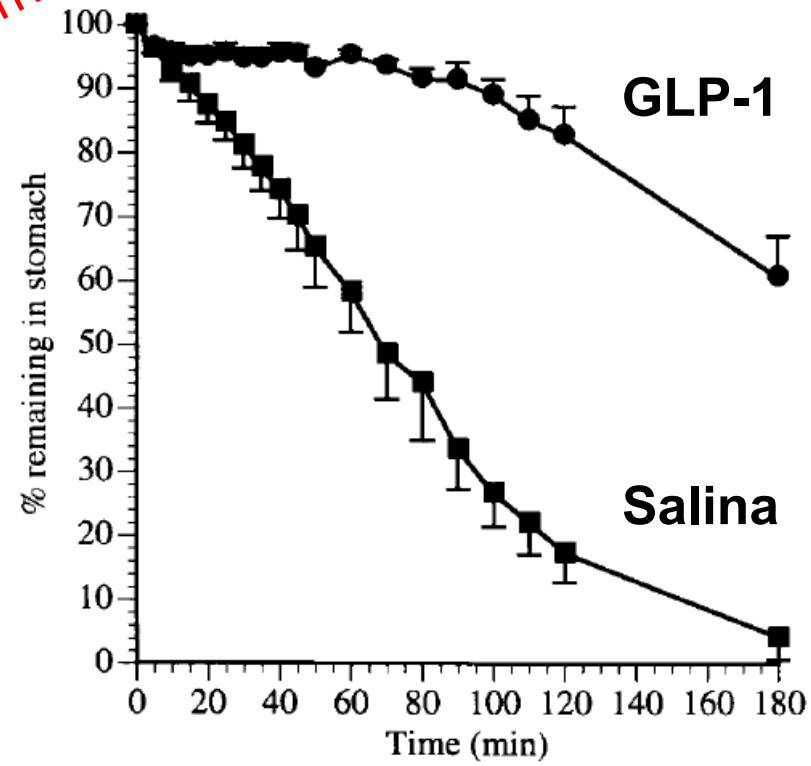
GLP-1 Decreases Gastric Emptying after Meal

Näslund et al. - Am J Physiol 1999; 277: R910-R916



Salina

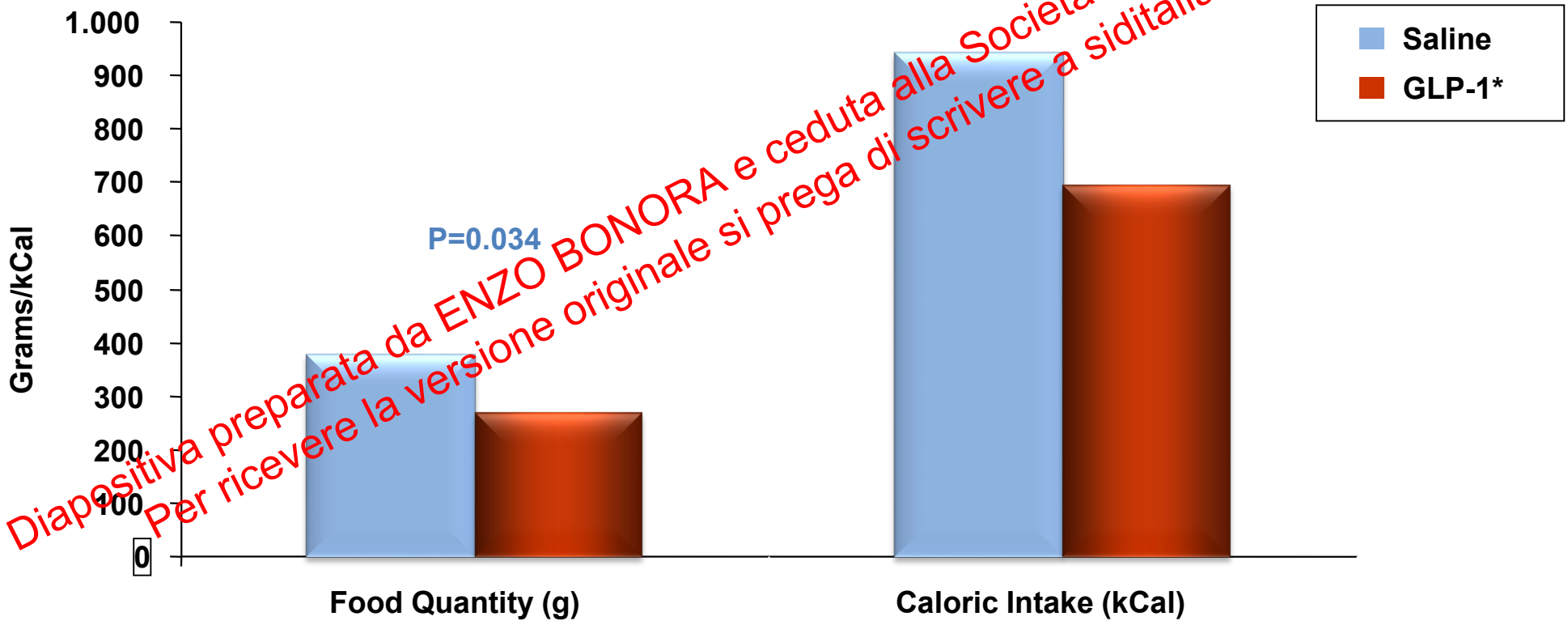
GLP-1



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

GLP-1 Infusion Leads to Significant Decreases in Eating Behaviors

Gutzwiller JP et al - Am J Physiol 1999; 276: R1541-R1544

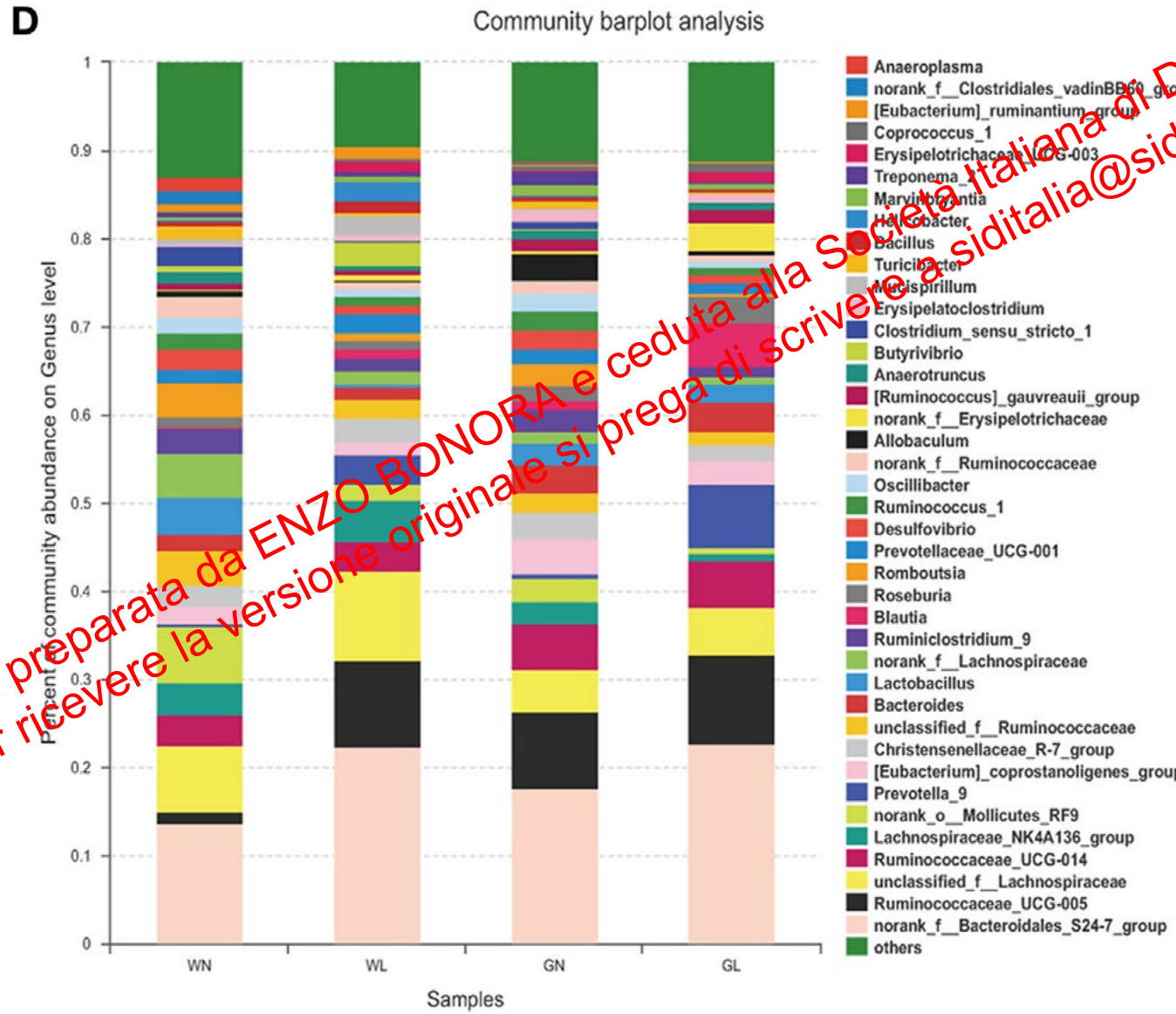


Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

n=12

Liraglutide alters the gut microbiota of Wistar and Goto-Kakizaki rats

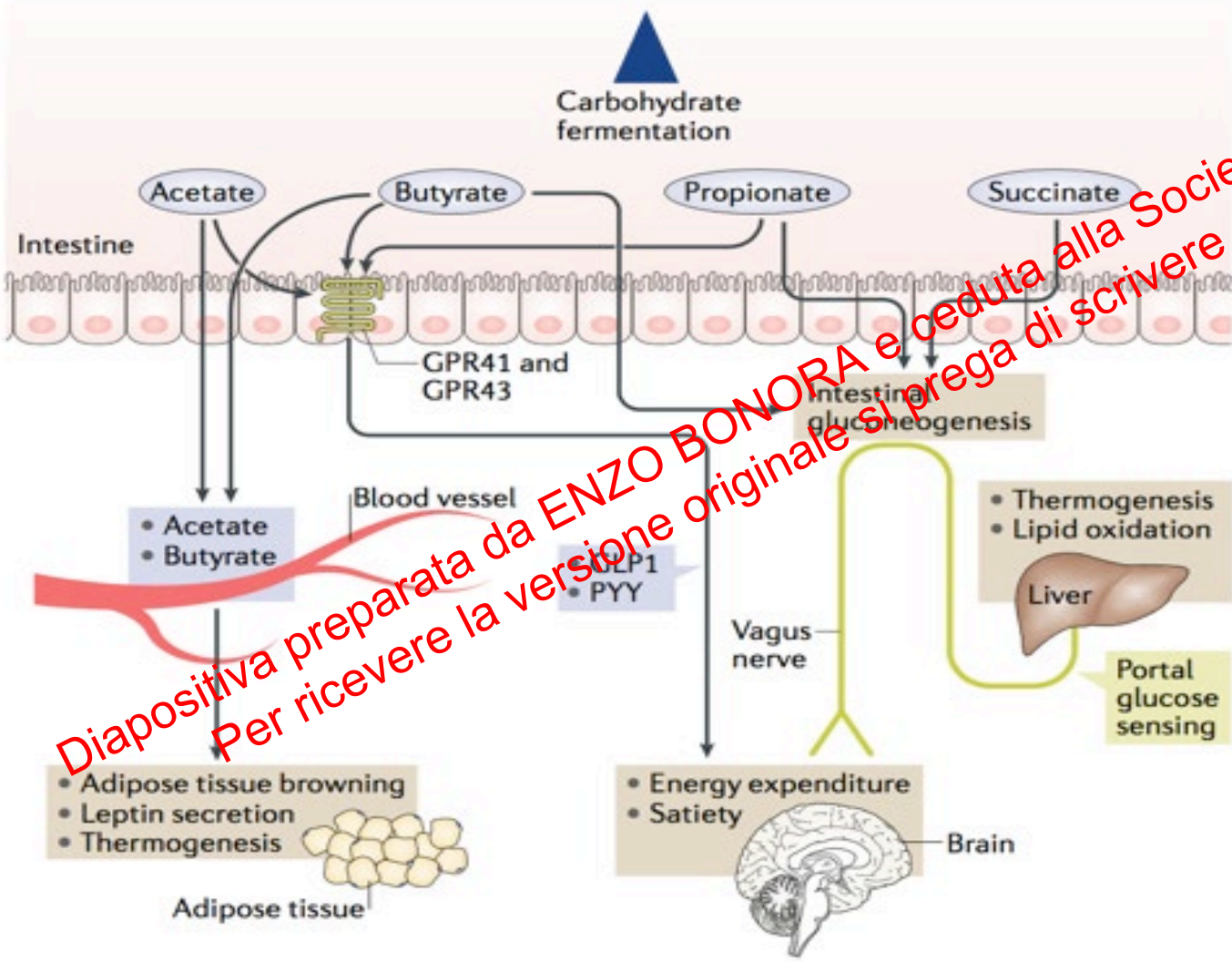
Zhao L et al - Front Endocrinol 2018; 9:233



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Metabolites derived from carbohydrate fermentation by microbiota influences body weight

Canfora E et al - Nat Rev Endocrinol 2019



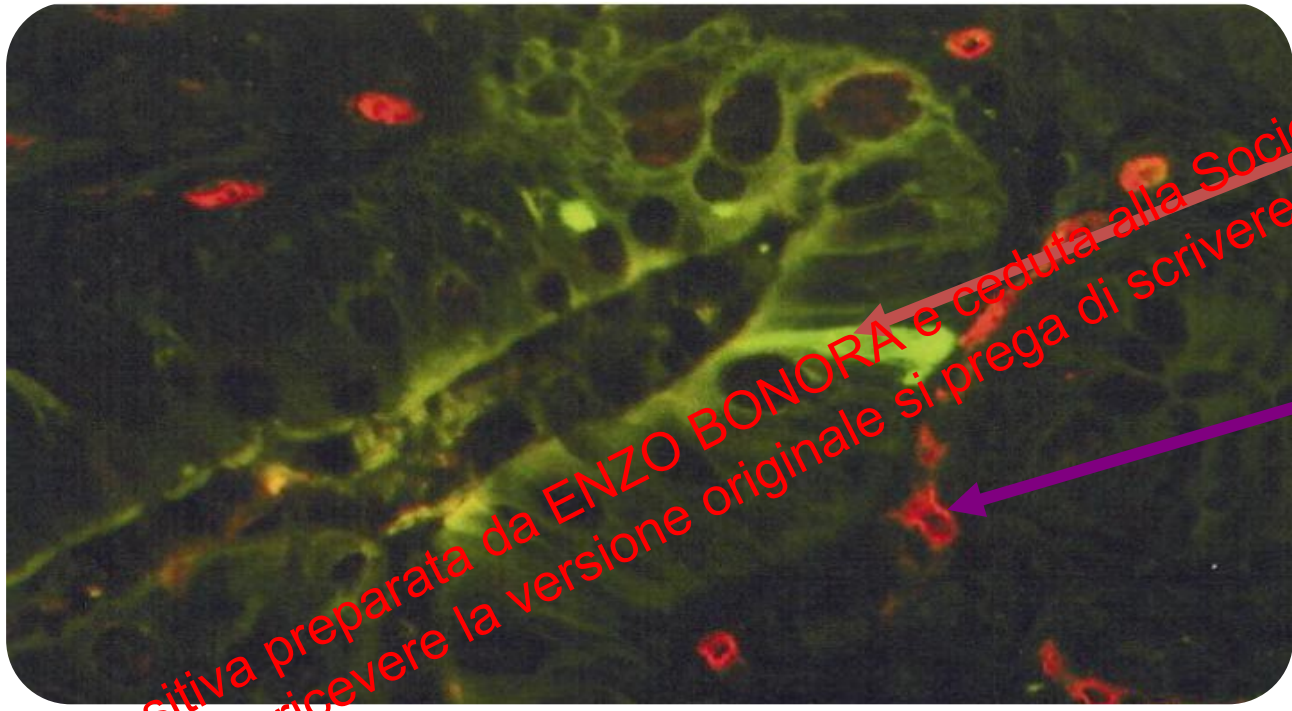
- Propionate, butyrate and succinate induce intestinal gluconeogenesis, thereby beneficially regulating energy homeostasis

- Acetate and butyrate have also been demonstrated to induce satiety via a central mechanism and to increase thermogenesis in adipose tissue and liver as well as to induce adipose tissue browning and leptin secretion

- In addition, acetate, propionate and butyrate stimulate the secretion of the satiety hormones glucagon-like peptide 1 (GLP1) and peptide YY (PYY) in a G protein-coupled receptor (GPR) dependent manner.

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Native GLP-1 is Rapidly Degraded by DPP-4



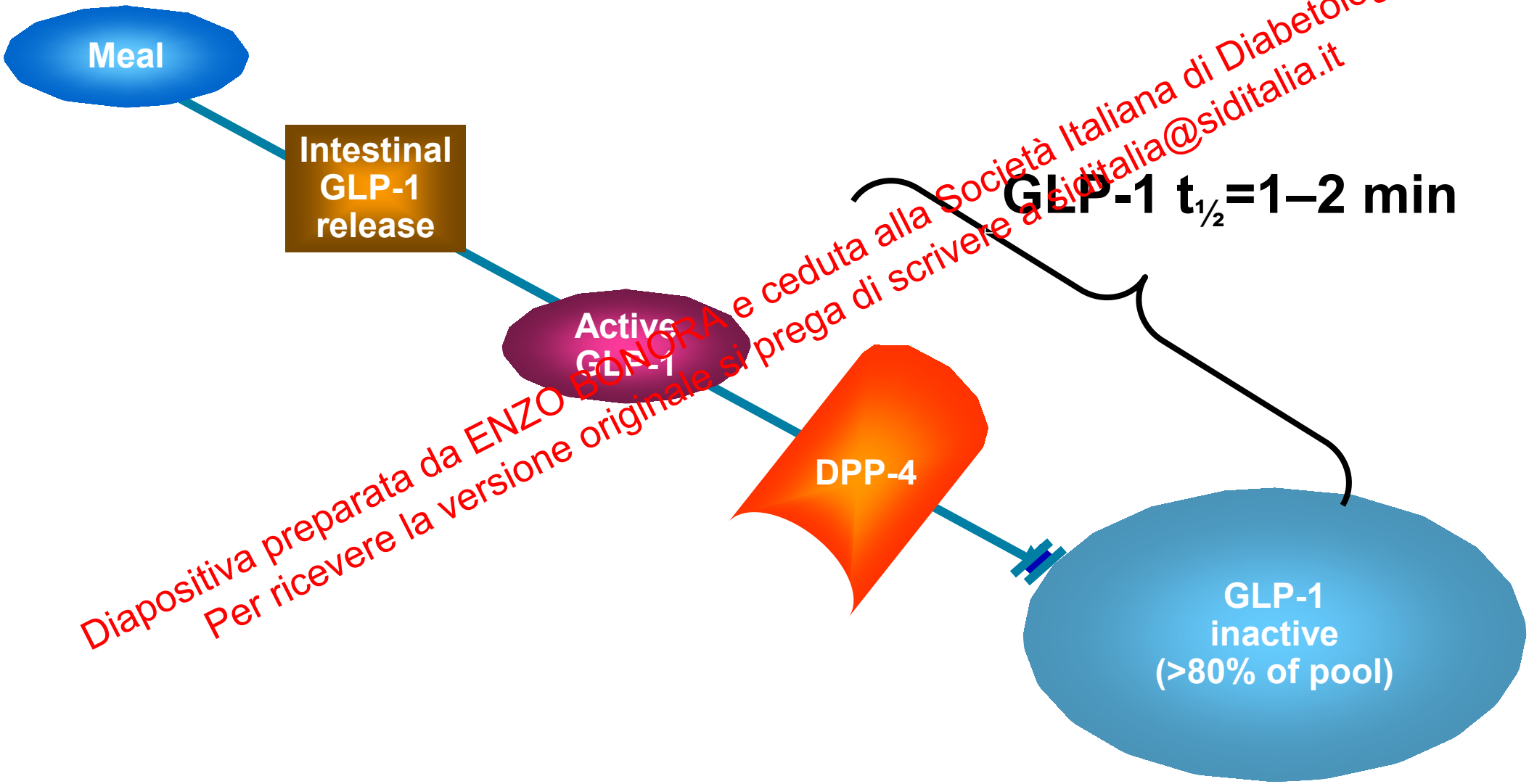
Human ileum,
GLP-1 producing
L-cells

Capillaries, DPP-4
(Di-Peptidyl
Peptidase-4)

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Double immunohistochemical staining for DPP-IV (red) and
GLP-1 (green) in the human ileum

Rapid degradation of active GLP-1 by DPP-4



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Development of exenatide: an incretin mimetic

Exenatide (Exendin-4)

- Synthetic version of salivary protein found in the Gila Monster
- Approximately 50% identity with human GLP-1
  - Binds to known human GLP-1 receptors on β cells *in vitro*
  - Resistant to DPP-IV inactivation

Exenatide	H **G** E G T F T S D **L** S **K** **Q** **M** E **E** **E** A **V** **R** **L** F I **E** W L **K** **N** G **G** P **S** **S** **G** A P P P S – NH_2
GLP-1 Human	H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V K G R – NH_2

Site of DPP-IV Inactivation

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Adapted from Nielsen LL, et al. *Regulatory Peptides*. 2004;117:77-88.; Fineman MS, et al. *Diabetes Care*. 2003;26:2370-2377. Reprinted from *Regulatory Peptides*, 117, Nielsen LL, et al, Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycaemic control of type 2 diabetes, 77-88, 2004, with permission from Elsevier for English use only.

GLP-1 Receptor Agonists

Prandial
(short and prolonged acting)

- Exenatide (BID)
- Lixisenatide (daily)

Non prandial
(long and very long acting)

- Liraglutide (daily)
- Exenatide LAR (weekly)
- Dulaglutide (weekly)
- Albiglutide (weekly)
- Semaglutide (weekly)

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Comparison of Prandial (Short-acting) vs. Non-prandial (Long-acting) GLP-1 RAs

Meier JJ - Nat Rev Endocrinol 2012; 8:728-742

Parameters	Prandial GLP-1 receptor agonists	Non-prandial GLP-1 receptor agonists
Compounds	Exenatide BID Lixisenatide	Liraglutide, Exenatide LAR Dulaglutide, Albiglutide Semaglutide
Half-life	2–5 hours	12h–several days
Effects		
Fasting blood glucose levels	Modest reduction	Strong reduction
Postprandial hyperglycaemia	Strong reduction	Modest Reduction
Fasting insulin secretion	Modest stimulation	Strong stimulation
Postprandial insulin secretion	Reduction	Modest stimulation
Glucagon secretion	Reduction	Reduction
Gastric emptying rate	Deceleration	No effect
Blood pressure	Reduction	Reduction
Heart rate	No effect or small increase (0–2 bpm)	Moderate increase (2–5 bpm)
Body weight reduction	1–5kg	2–5kg
Induction of nausea	20–50% attenuates slowly (weeks to many months)	20–40% attenuates quickly (~4–8weeks)

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Domanda per televoter

Fra i vari agonisti del recettore GLP-1 la maggiore analogia molecolare con il GLP- 1 nativo è posseduta da:

a) Exenatide

b) Lixisenatide

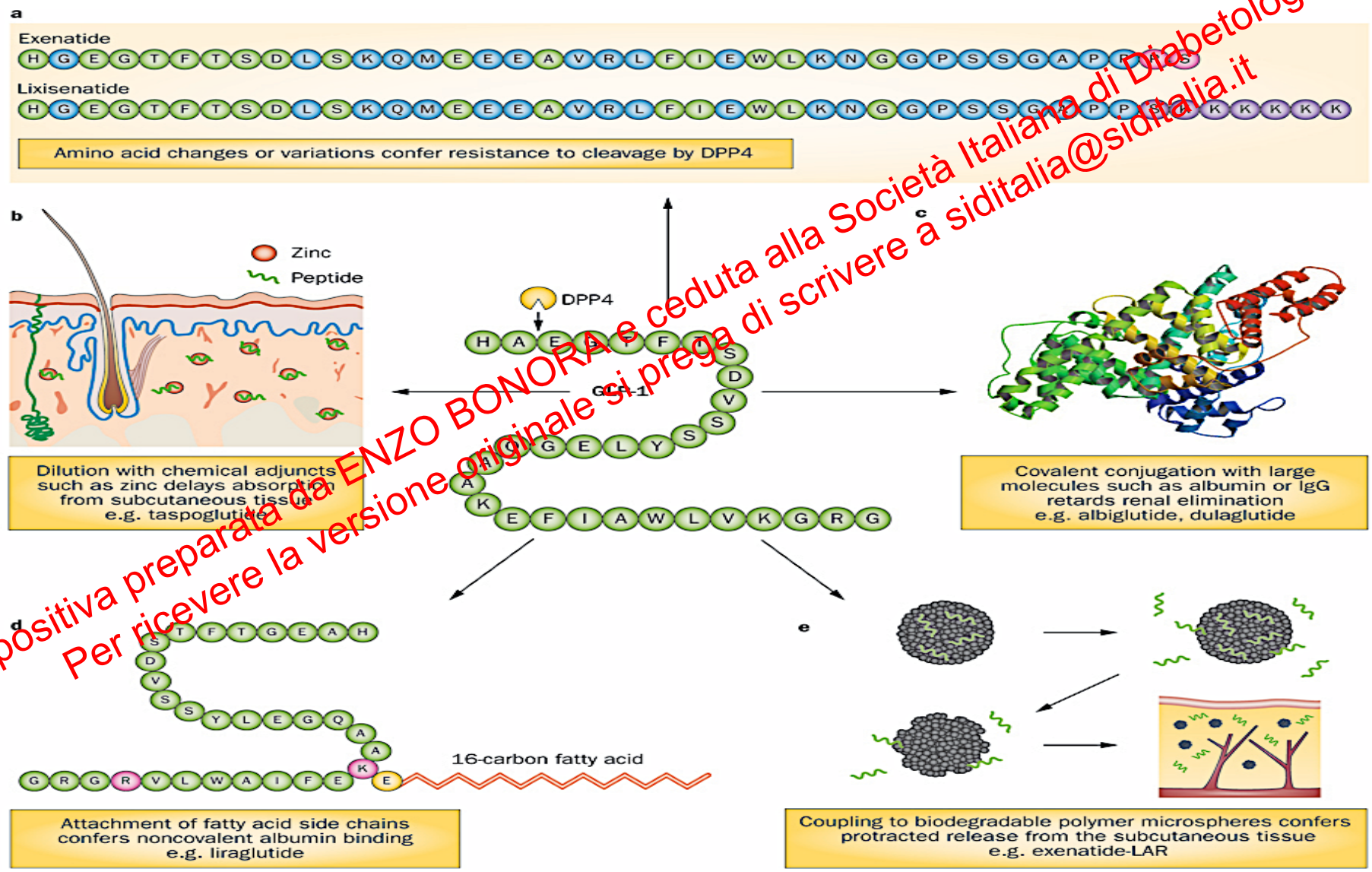
c) Liraglutide

d) Sono tutti molto simili

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Strategies to develop GLP-1 receptor agonists

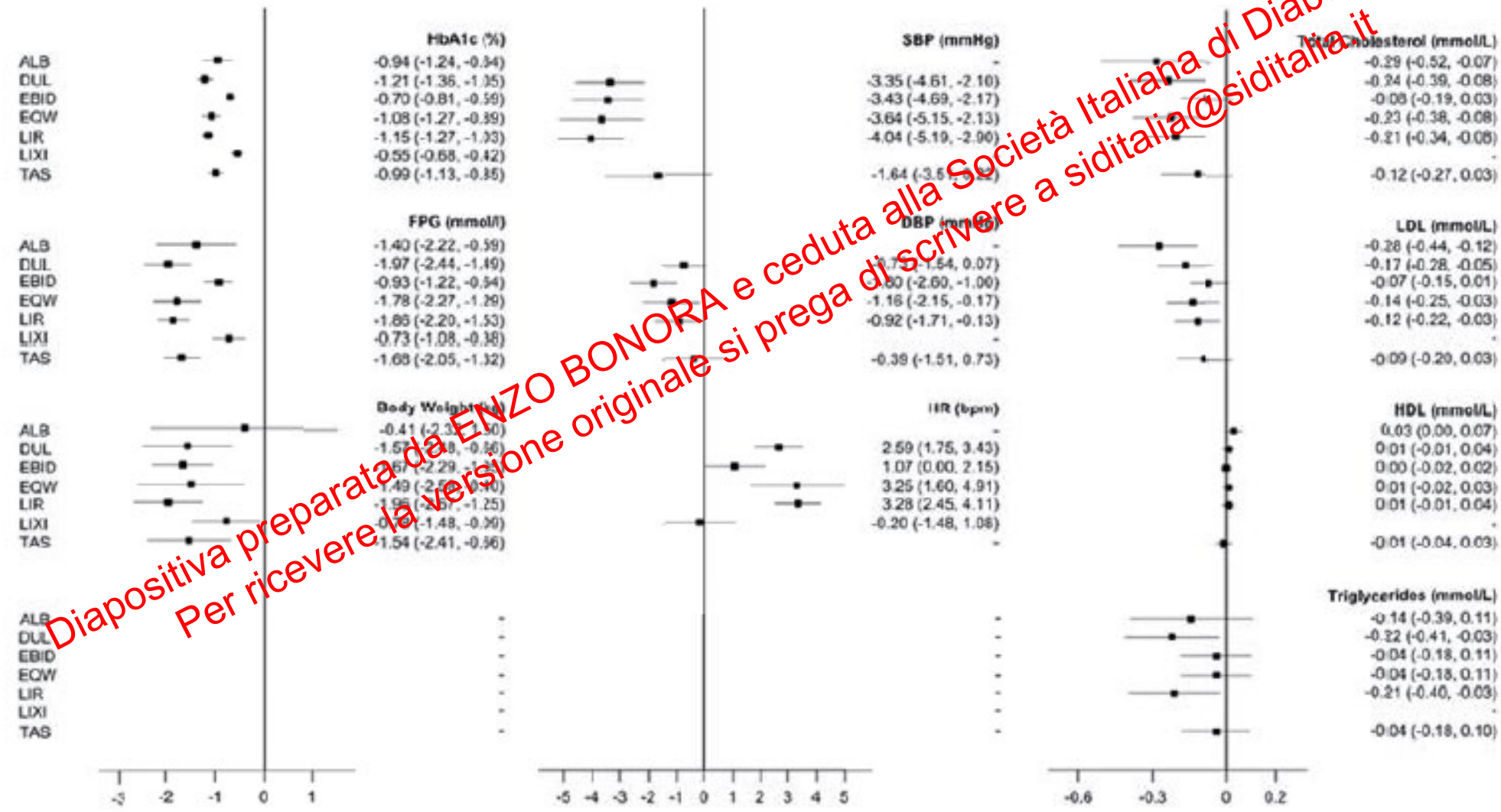
Meier JJ – Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 728-742



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Efficacy of GLP-1RAs - A systematic review and mixed treatment comparison analysis

Hitke ZZ et al – Diab Obes Metab 2017; 19: 524

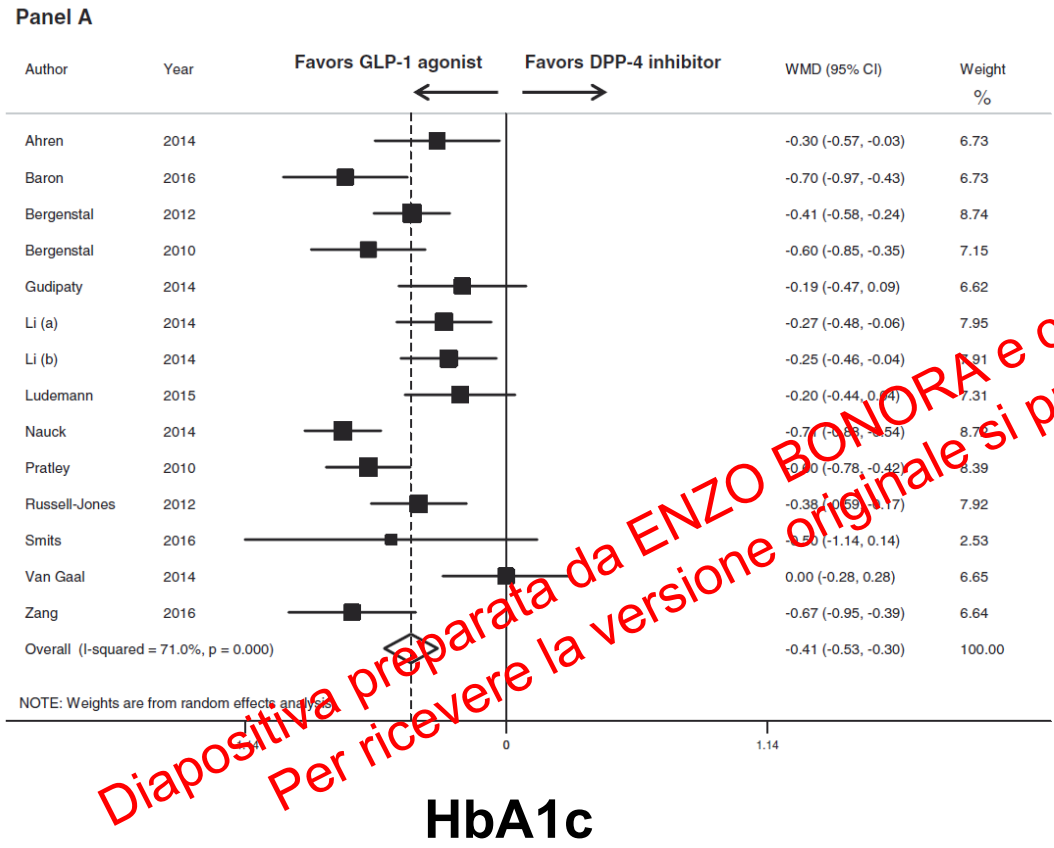


Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

GLP-1RAs vs. DPP-4 added to metformin
Meta-analysis on the effect on HbA1c and BW

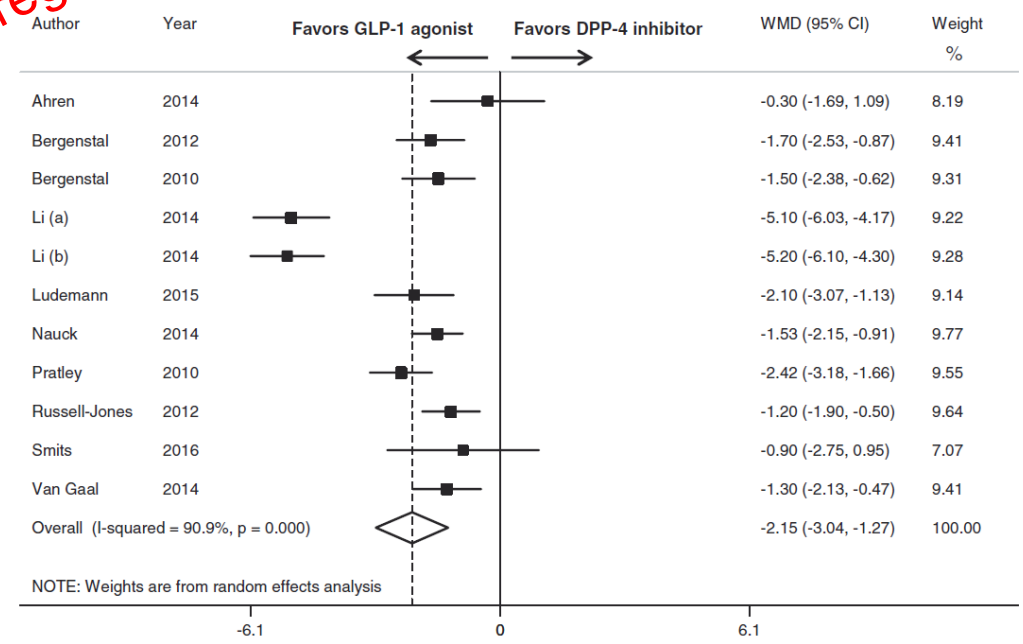
Tran S et al – Diab Obes Metab 2018; 20 (suppl 1): 68-76

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



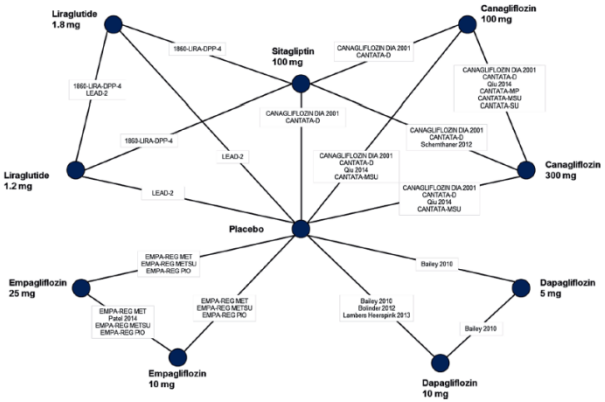
HbA1c

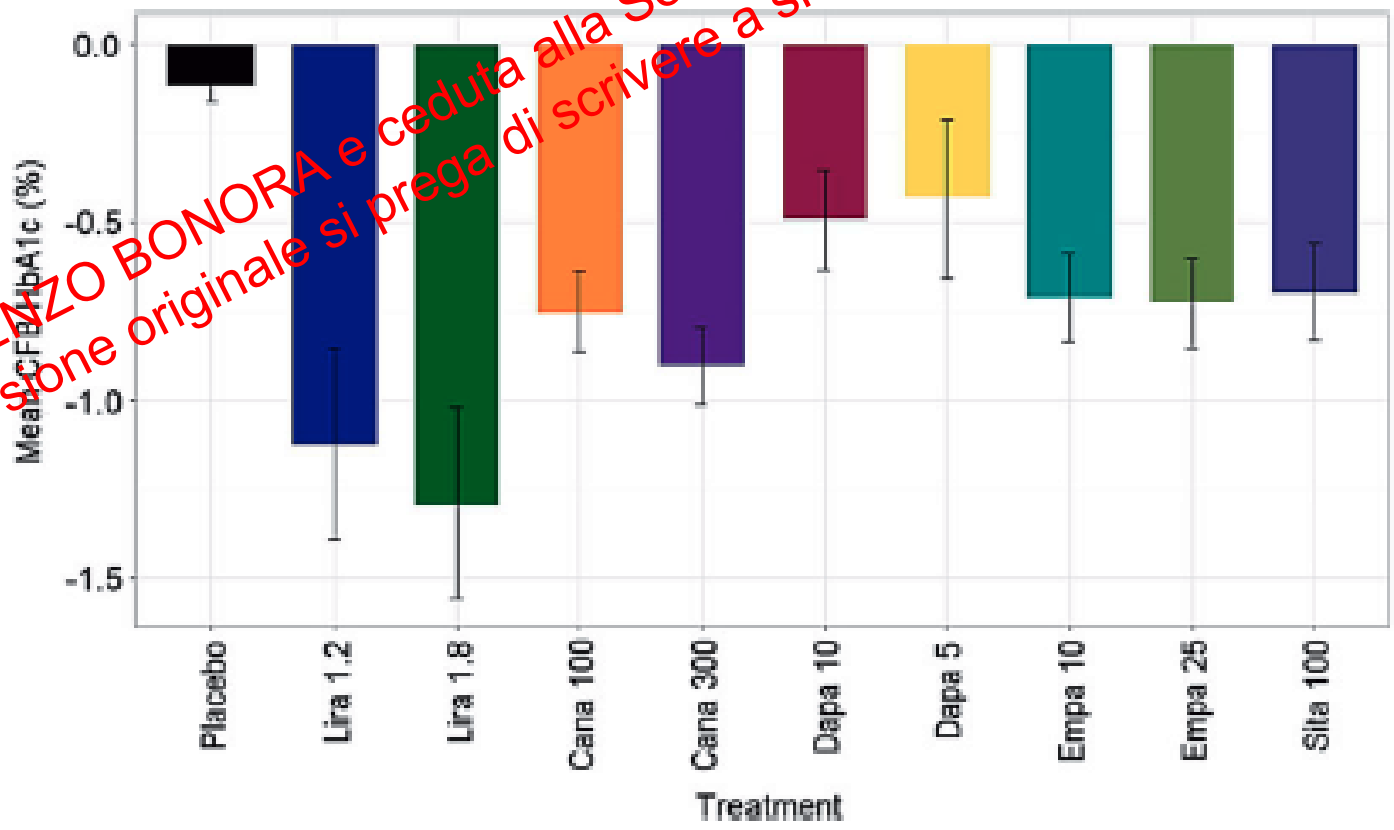
Body Weight



Effect on HbA1c of Liraglutide vs. SGLT-2 or Sitaglitpin Network meta-analysis

Lorenzi M et al – Diabetes Ther 2017; 8:85





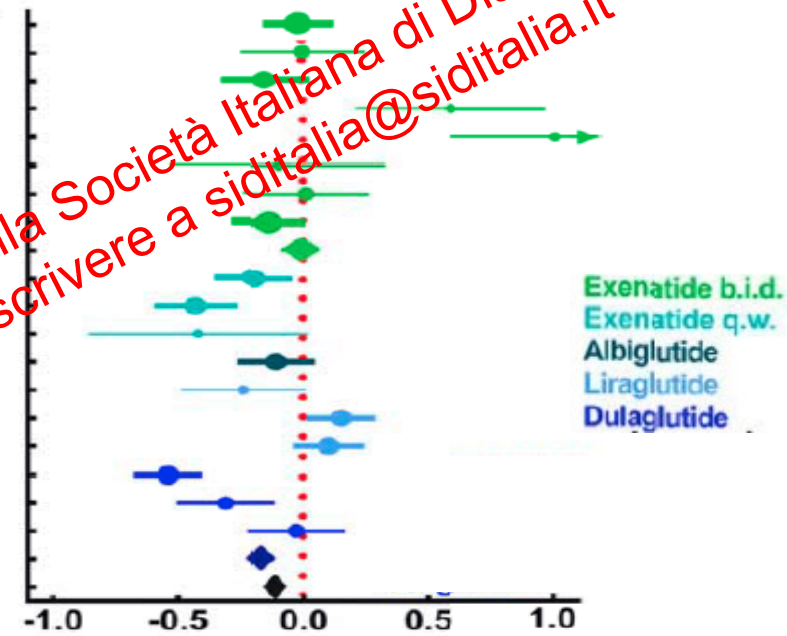
Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

GLP-1RAs vs. insulin - Meta-analysis

Abd El Aziz MS et al – Diabet Obes Metab 2017; 19: 216

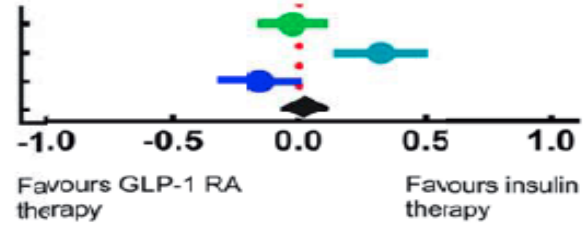
A GLP-1 RA versus insulin treatment (OGLM background)

Study	Duration of action	Difference in means	Lower Limit	Upper Limit	Z-value	p-value
Heine et al. 2005 [44]	short	-0.02	-0.16	0.12	-0.24	0.81
Barnett et al. 2007 [33]	short	0.00	-0.25	0.25	0.00	1.00
Nauck et al. 2007 [47]	short	-0.15	-0.33	0.03	-1.63	0.10
Bergenstal et al. 2009 a [34]	short	0.59	0.21	0.97	3.02	0.0026
Bergenstal et al. 2009 b [34]	short	1.01	0.59	1.43	4.72	< 0.0001
Bunck et al. 2009 [35]	short	-0.10	-0.53	0.33	-0.46	0.65
Davies et al. 2009 [36]	short	0.01	-0.24	0.26	0.08	0.94
Gallwitz et al. 2011 [41]	short	-0.14	-0.29	0.01	-1.87	0.061
All short-acting GLP-1 RAs		**-0.02**	**-0.09**	**0.06**	**-0.39**	**0.70**
Diamant et al. 2010 [40]	long	-0.20	-0.35	-0.05	-2.57	0.010
Inagaki et al. 2012 [45]	long	-0.43	-0.60	-0.26	-5.06	< 0.0001
Davies et al. 2013 [37]	long	-0.42	-0.86	0.02	-1.87	0.061
Weissman et al. 2014 [50]	long	-0.11	-0.27	0.05	-1.39	0.16
Russell-Jones et al. 2009 [49]	long	-0.24	-0.49	0.01	-1.89	0.059
D'Alessio et al. 2015 [36]	long	0.15	0.01	0.29	2.12	0.034
Gough et al. 2015 [43]	long	0.10	-0.04	0.24	1.37	0.17
Araki et al. 2015 [32]	long	-0.51	-0.63	-0.40	-7.66	< 0.0001
Giorgino et al. 2015 a [42]	long	-0.31	-0.51	-0.12	-3.13	0.0018
Giorgino et al. 2015 b [42]	long	-0.03	-0.22	0.16	-0.30	0.76
All long-acting GLP-1 RAs		**-0.17**	**-0.22**	**-0.12**	**-6.24**	**< 0.0001**
All GLP-1 RAs		**-0.12**	**-0.16**	**-0.07**	**-5.30**	**< 0.0001**



B GLP-1 RA versus rapid-acting insulin (basal insulin + OGLM background)

Study	Duration of action	Difference in means	Lower Limit	Upper Limit	Z-value	p-value
Diamant et al. 2014 [39]	short	-0.03	-0.17	0.11	-0.42	0.67
Mathieu et al. 2014 [46]	long	0.32	0.13	0.51	3.37	0.0008
Rosenstock et al. 2014 [48]	long	-0.16	-0.33	0.01	-1.89	0.059
All GLP-1 RAs		**0.02**	**-0.09**	**0.11**	**0.34**	**0.73**



Δ Change in HbA_{1c} vs. baseline [%] (± 95 % confidence interval)

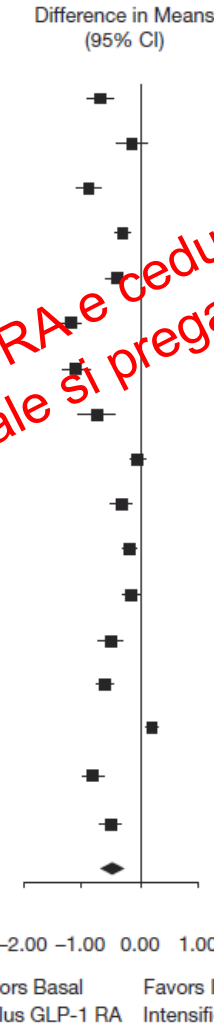
Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

GLP-1RA added to basal insulin provides a better or not inferior glucose control vs. insulin intensification
Meta-analysis

Wysham CH et al – Postgraduate Med 2017; 129: 436

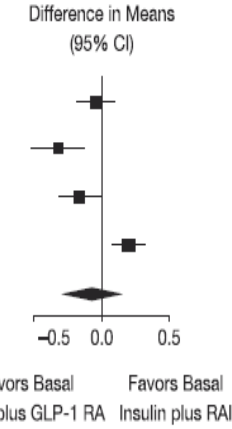
a

	Difference in Means	95% CI	p value
Buse et al.[13]	−0.69	−0.92 to −0.46	<0.0001
Li et al.[20]	−0.14	−0.41 to 0.13	0.30
Seino et al.[17]	−0.88	−1.11 to −0.65	<0.0001
Riddle et al.[15]	−0.30	−0.45 to −0.15	0.0001
Riddle et al.[14]	−0.40	−0.60 to −0.20	0.0001
Ahmann et al.[23]	−1.19	−1.39 to −0.99	<0.0001
Buse et al.[18]	−1.10	−1.35 to −0.85	<0.0001
de Wit et al.[19]	−0.74	−1.07 to −0.41	<0.0001
Diamant et al.[26]	−0.04	−0.18 to 0.10	0.59
Mathieu et al.[28]	−0.32	−0.52 to −0.12	0.002
Rosenstock et al.[16]	−0.17	−0.30 to −0.04	0.01
Rosenstock et al.[25]	−0.16	−0.32 to 0.00	0.05
Aroda et al.[43]	−0.50	−0.70 to −0.30	<0.0001
Lingvay et al.[42]	−0.59	−0.73 to −0.45	<0.0001
Rosenstock et al.[45]	0.20	0.09 to 0.31	0.0006
Seino et al.[17]	−0.81	−0.99 to −0.63	<0.0001
Yang et al.[44]	−0.51	−0.69 to −0.33	<0.0001
Overall	**−0.48**	**−0.67 to −0.30**	**<0.0001**



c

	Difference in Means	95% CI	p value
Diamant et al.[26]	−0.04	−0.18 to 0.10	0.59
Mathieu et al.[28]	−0.32	−0.52 to −0.12	0.002
Rosenstock et al.[25]	−0.16	−0.32 to 0.00	0.05
Rosenstock et al.[45]	0.20	0.9 to 0.31	0.0006
Overall	**−0.07**	**−0.29 to 0.15**	**0.5**



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

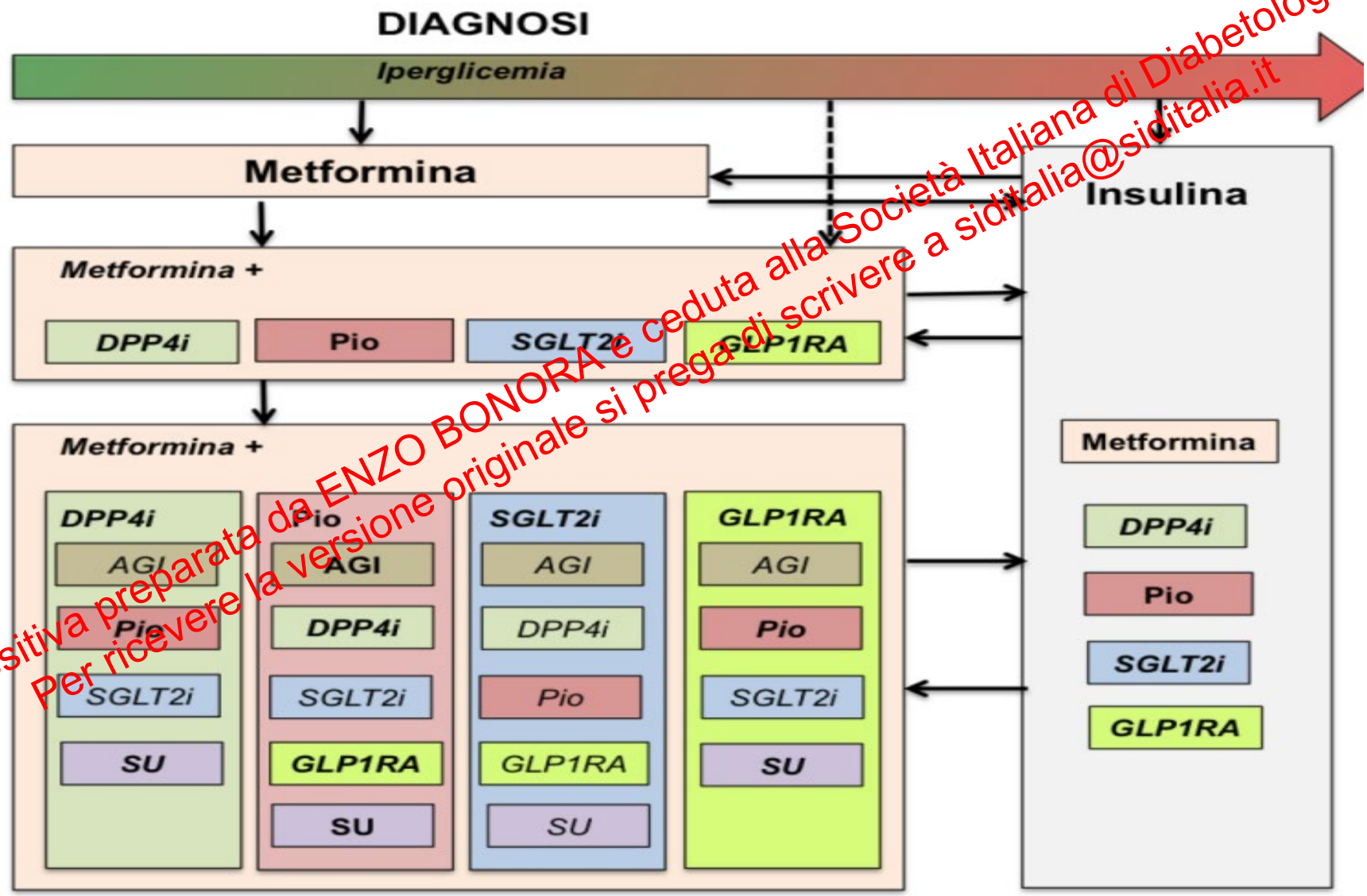
Target terapeutici nel diabete ed effetti dei GLP-1 RA

Target terapeutico	Effetti favorevoli dei GLP-1 RA
Elevata HbA1c	Sì
Iperglicemia a digiuno	Sì
Iperglicemia post-prandiale	Sì
Prevenzione dell'ipoglicemia	Sì
Eccesso ponderale	Sì
Ipertensione	Sì
Dislipidemia aterogena	Sì
Trombofilia	Sì
Cronica media infiammazione	Sì
Stress ossidativo	Sì

Sono indicati nella gran parte dei pazienti con diabete tipo 2

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

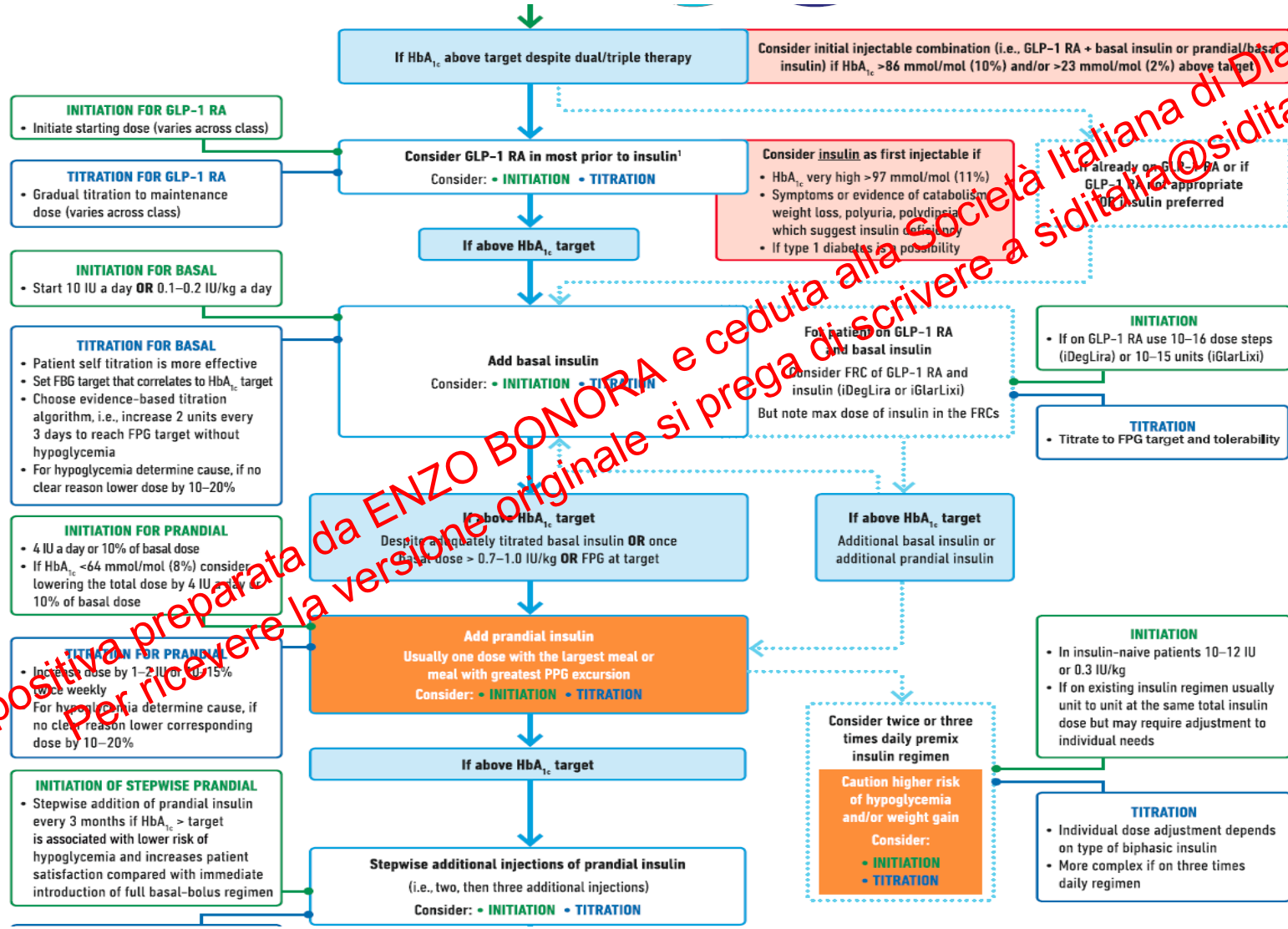
Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito - 2018



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Algoritmo terapeutico nel diabete tipo 2: se si deve usare un farmaco iniettabile

Consensus ADA-EASD 2018



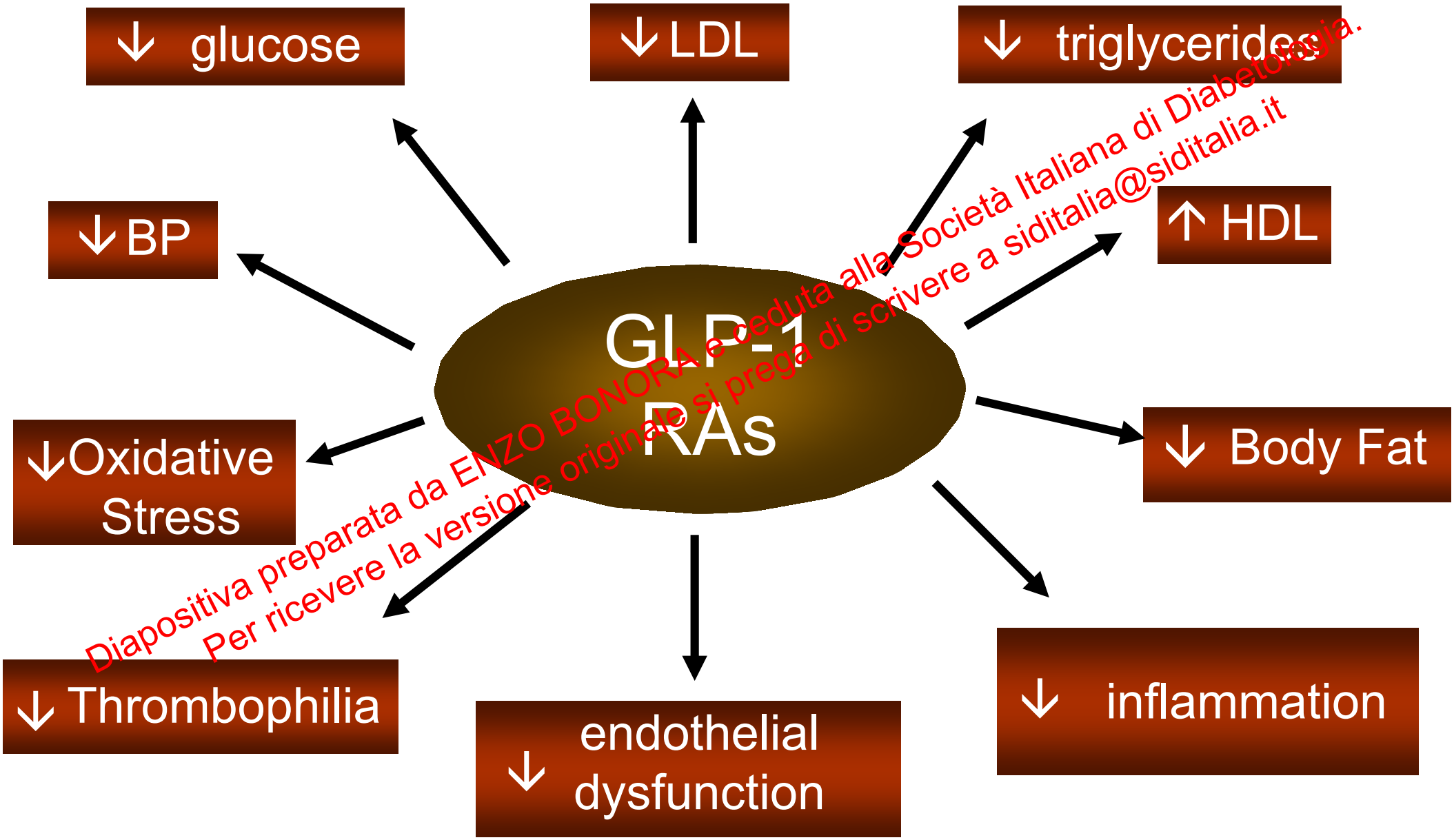
Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Iniezione: GLP-1 RA contro terapia insulinica

	GLP-1 RA	Insulina
Iniezioni settimanali	1 (formulazione settimanale) 7 (formulazione giornaliera)	7 (solo basale) 28 (MDI)
Iniezioni per anno	52 o 365	Possono essere fino a 1460
Titolazione dose	No o limitata a 2-3 step	Si
Flessibilità nel momento della iniezione	Sì (soprattutto nelle long acting)	No (solo con le basali lunghe)
Relazione iniezione/pasto	No (nelle long acting)	Sì con MDI
Automonitoraggio glicemico	Sporadico	Quotidiano (più volte)
Possibili lipodistrofie	No	Sì
Rischio ipoglicemia	No (tranne che quando associati a SU o insulina)	Elevato

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a sidit alia@sidit alia.it

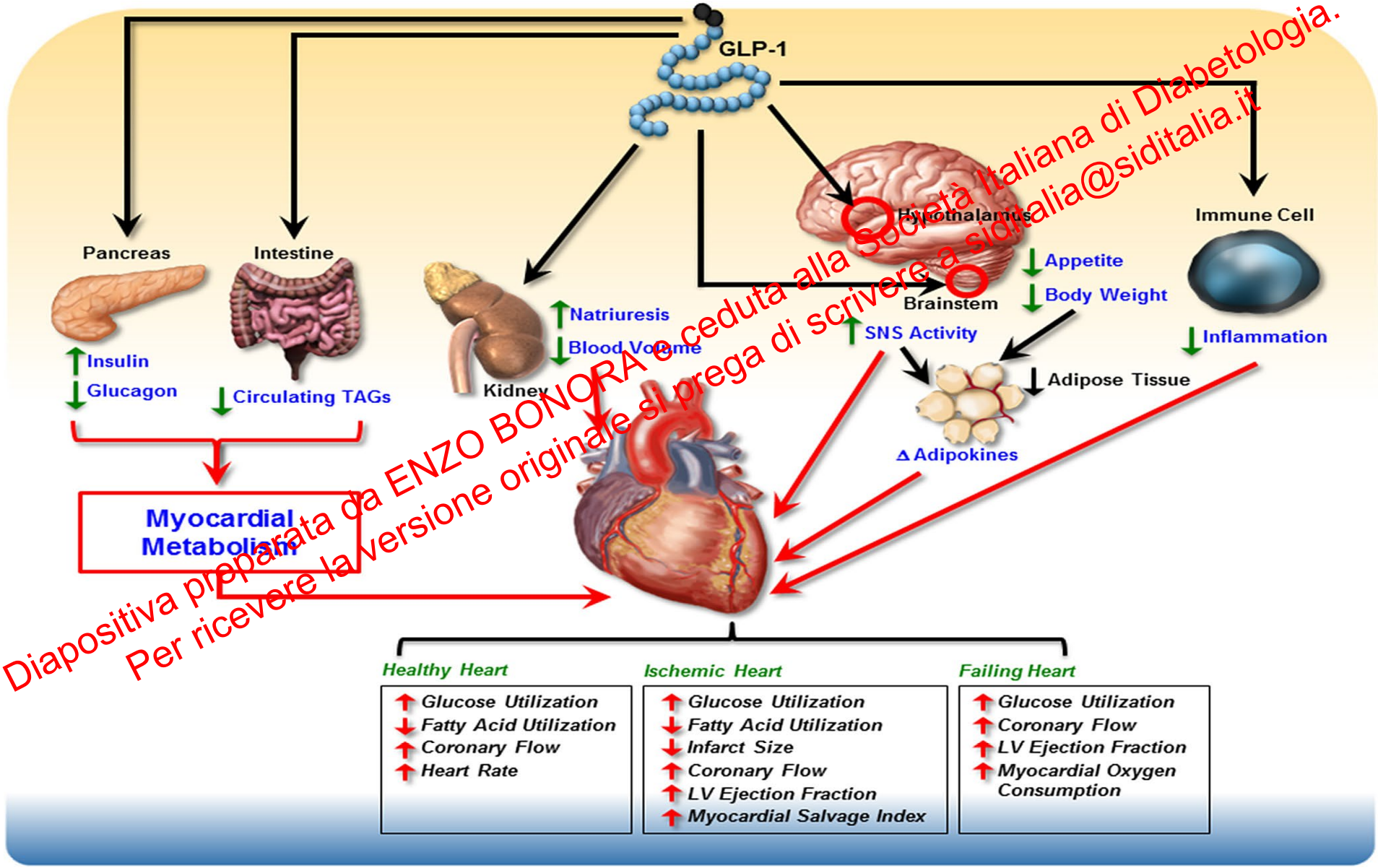
The several beneficial effects of GLP-1 RAs



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Several favorable cardiovascular effects of GLP-1RAs

Ussher JR and Drucker DJ - Circulation Research 2014; 114:1788



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

CVD (MACE) reduction in RCTs exploring GLP-1 RA safety or benefit in T2DM

ELIXA, NEJM 2015 - LEADER, NEJM 2016 - SUSTAIN-6, NEJM 2016

EXSCEL, NEJM 2017 - HARMONY, Lancet 2018

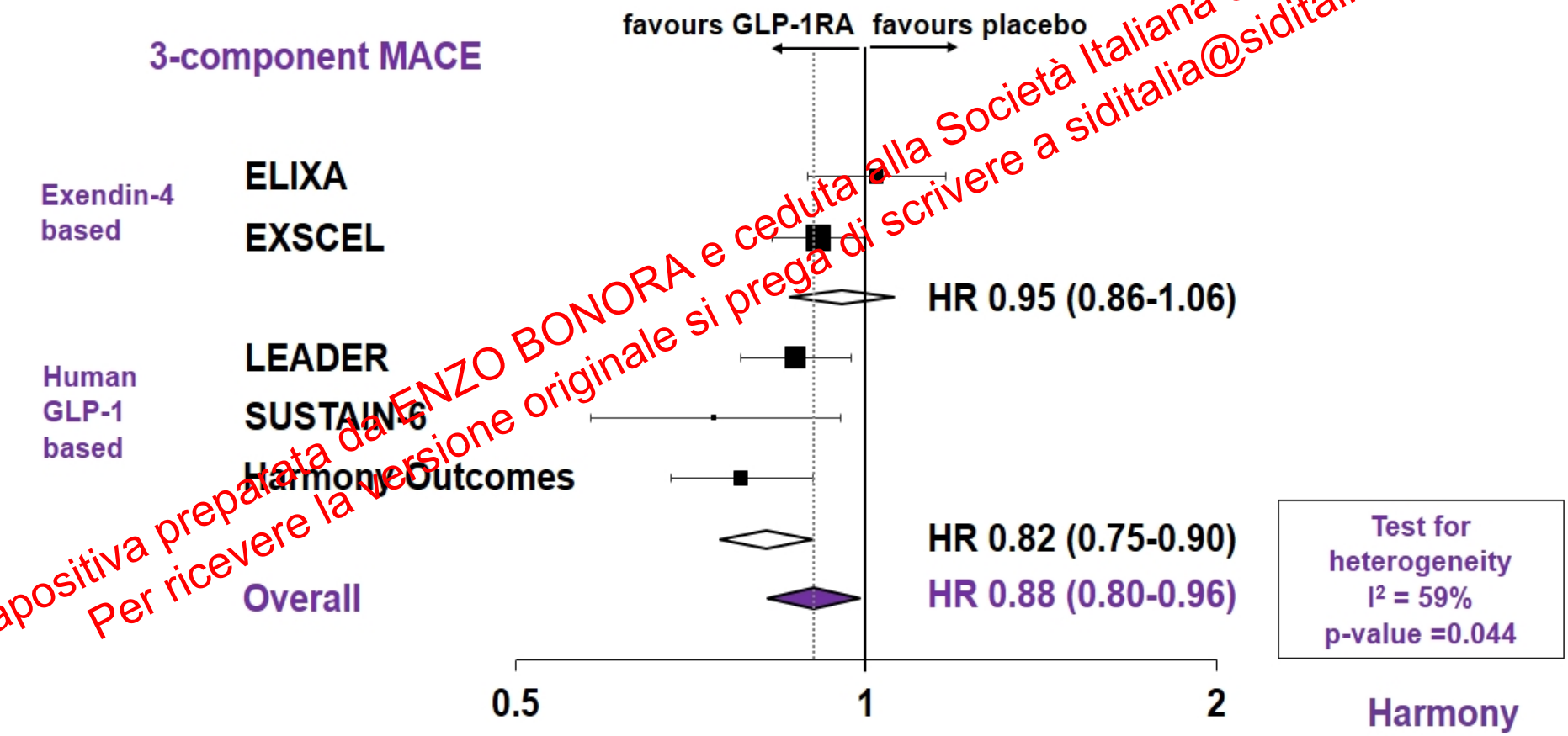
	Mean HbA1c difference (%)	HR	95% CI	P values
ELIXA (Lixisenatide vs. Placebo)	0.2	1.02	0.89-1.17	NS
LEADER (Liraglutide vs. Placebo)	0.3	0.87	0.78-0.97	**0.01**
SUSTAIN 6 (Semaglutide vs. Placebo)	0.8	0.74	0.58-0.95	**0.001**
EXSCEL (Exenatide LAR vs. Placebo)	0.4	0.91	0.83-1.00	0.06
HARMONY (Albiglutide vs. Placebo)	0.5	0.78	0.68-0.90	**0.006**

A press release anticipated that dulaglutide was able to prevent CVD when compared to placebo in the REWIND study despite most subjects (69%) had no prior CVD.

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effect of GLP-1RA on MACE - Meta-analysis

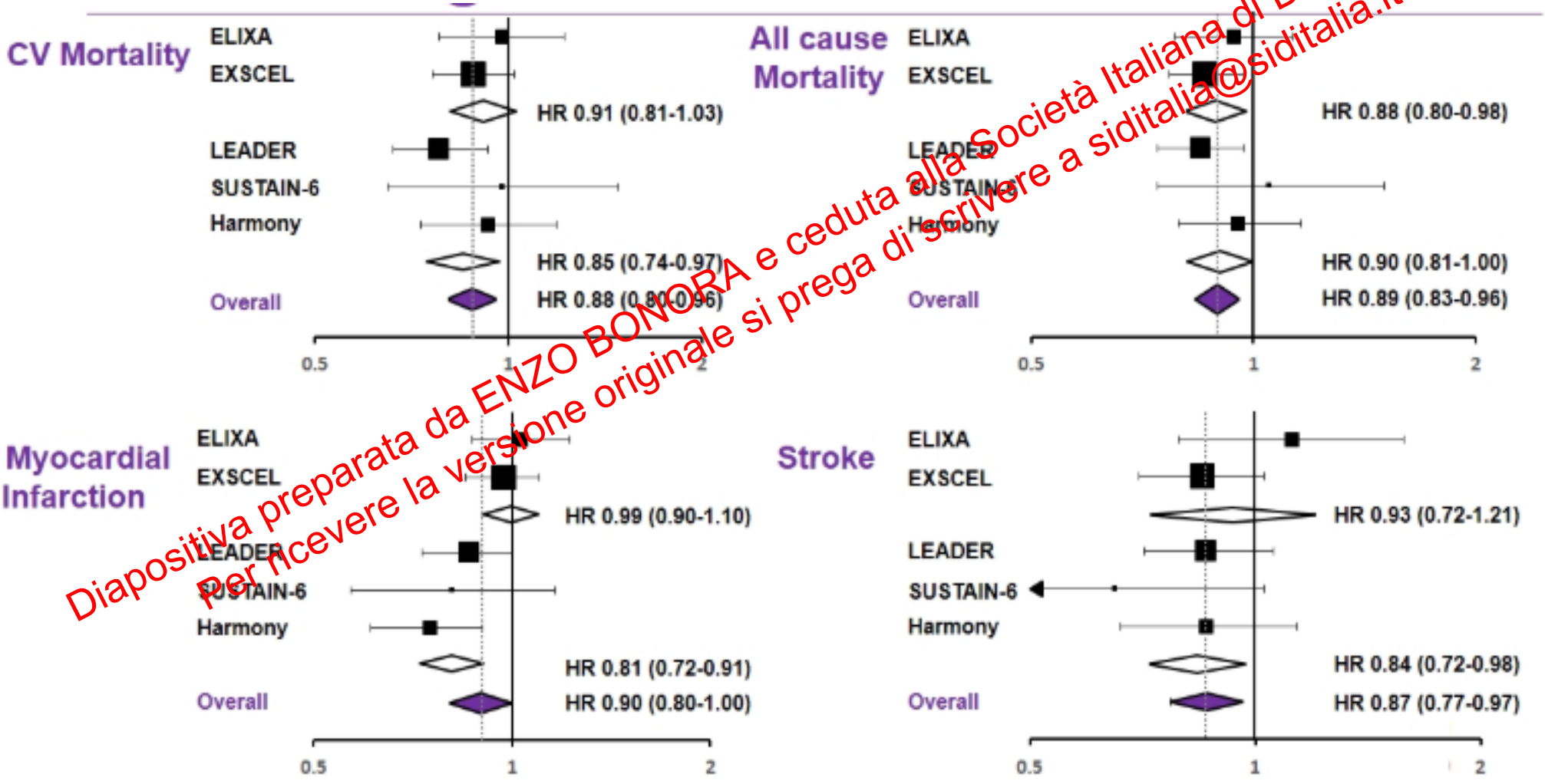
Leiter L et al - Presentation of HARMONY-Outcomes at EASD 2018



Diapositiva prepatata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effect of GLP-1RA on CVD outcomes
Meta-analysis

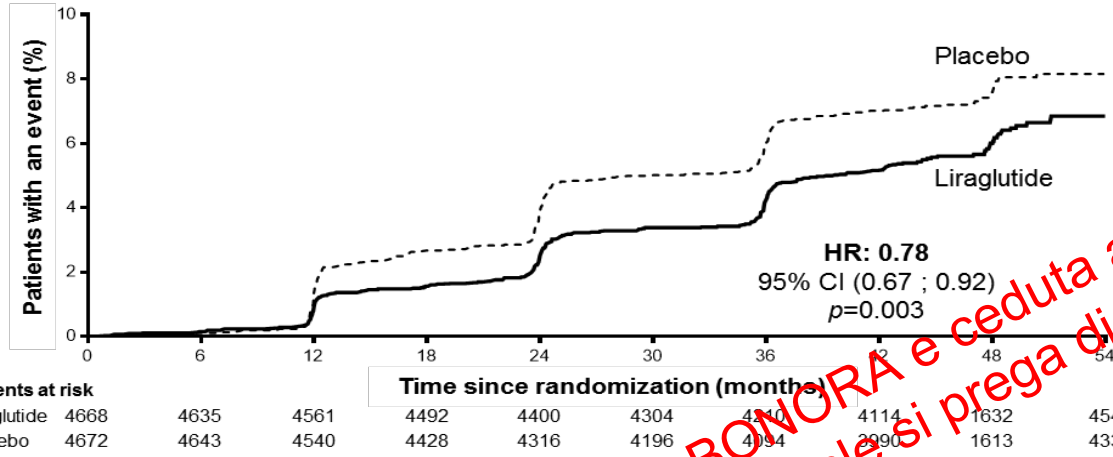
Leiter L et al - Presentation of HARMONY-Outcomes at EASD 2018



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Not only benefits for the heart but also for the kidney with GLP-1 RA

Incidence of macroalbuminuria, doubling of serum creatinine*, ESRD, renal death



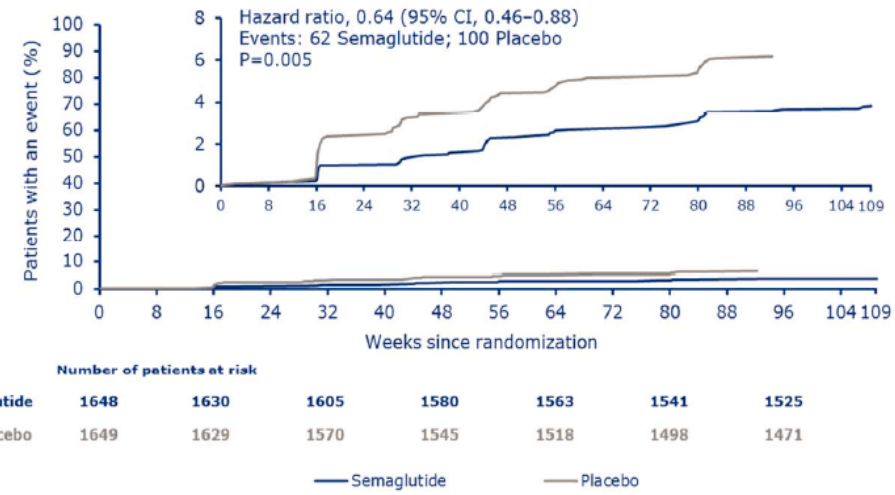
Patients at risk

Liraglutide	4668	4635	4561	4492	4400	4304	4210	4114	1632	454
Placebo	4672	4643	4540	4428	4316	4196	4094	3990	1613	433

LEADER

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

B. New or worsening nephropathy



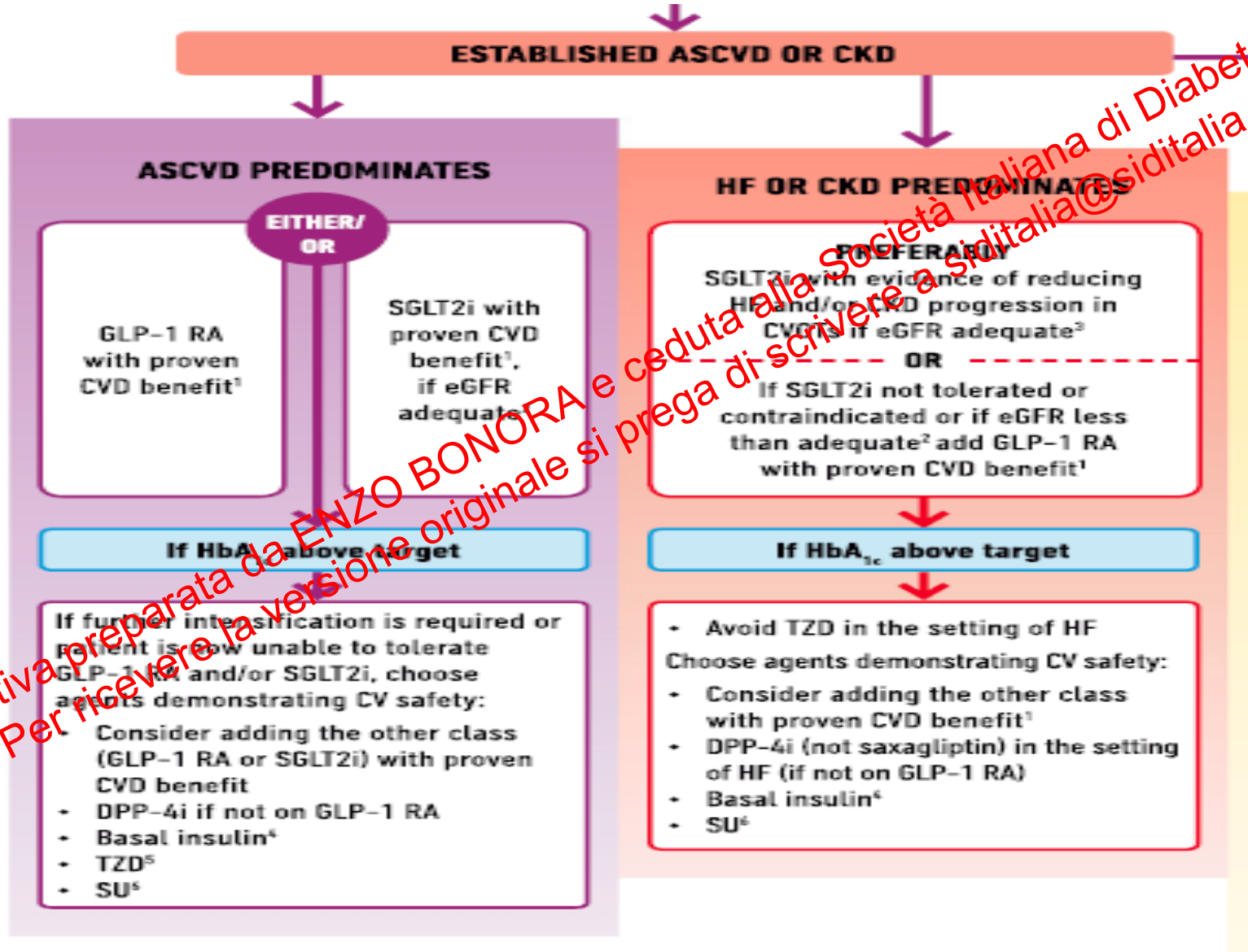
SUSTAIN 6

Number of patients at risk

Semaglutide	**1648**	**1630**	**1605**	**1580**	**1563**	**1541**	**1525**
Placebo	1649	1629	1570	1545	1518	1498	1471

Algoritmo terapeutico nel diabete tipo 2: CVD/CKD

Consensus ADA-EASD 2018



Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Dogma

Principio che si accoglie per vero e per giusto, senza discussione

In caso di malattia cardiovascolare, salvo controindicazioni, mancanza di indicazioni, intolleranza o effetti avversi accertati si devono usare anche SGLT-2i e/o GLP-1RA

A prescindere dal fatto che il soggetto sia ben compensato (cambio terapia!)

A prescindere dal fatto che il paziente sia in terapia insulinica (cambio terapia!)

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Virtù degli analoghi GLP-1 in diabetologia

- Efficacia nel ridurre la glicemia superiore a tutti i farmaci orali
- Efficacia confermata più a lungo rispetto ad altri farmaci antidiabete
- Efficacia nel ridurre la glicemia almeno pari, se non superiore all'insulina (alternativa alla basale, alternativa alla prandiale)
- Indicati in combinazione con MET, SU, PIO, SGLT-2, INS
- Disponibilità di combinazioni fisse con insulina
- Nessun rischio diretto di ipoglicemia
- Efficacia nel ridurre il peso corporeo
- Altri benefici extra-glicemici (pressione, lipidi, infiammazione, ecc.)
- Prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori
- Miglioramento di numerosi outcome renali (prevenzione della nefropatia)
- Possibilità di utilizzo anche con GFR nettamente ridotto (fino a 15 ml/min)
- Buona tollerabilità (soprattutto con i preparati a più lunga durata)
- Convenienti per il paziente (ancora di più con i settimanali)

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Tutto bellissimo ma sono poco utilizzati in Italia

Questa però è un'altra storia

che racconterò nel secondo incontro del corso

(ottobre 2019)

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it