



37° Congresso
Società Italiana
di Endocrinologia

GEP XXXI Giornate
Endocrinologiche Pisane

10-12 aprile 2014

Effetti metabolici del GLP-1

Andrea Giaccari
Endocrinologia
e Malattie del
Metabolismo
UCSC - Roma



GLP-1 RA: differenze strutturali



Werner U, et al. Regul Pept 2010;164:58–64. Sanofi; data on file.

Kim et al. Diabetes Care 2007;30:1487-93.

Russell-Jones, D. Molecular and Cellular Endocrinology 297 (2009) 137–140



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 January 2014
EMA/CHMP/20616/2014
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Summary of opinion¹ (initial authorisation)

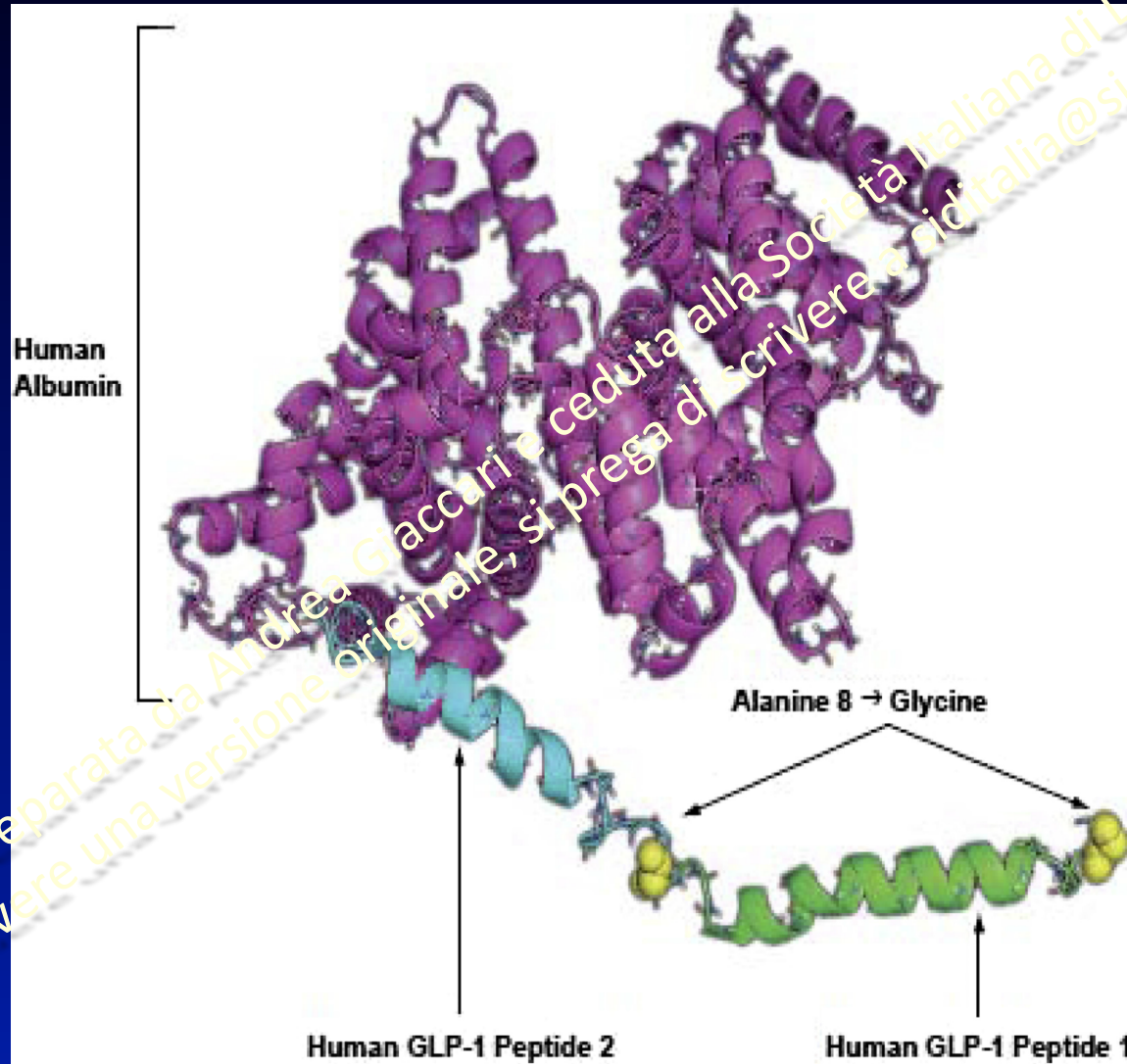
Eperzan
albiglutide

Rapporteur:
Co-rapporteur:
EMA PTL:
Italian Committee Member
EMA Clinical Expert
Start of the procedure:
Date of this report:
Deadline for comments:

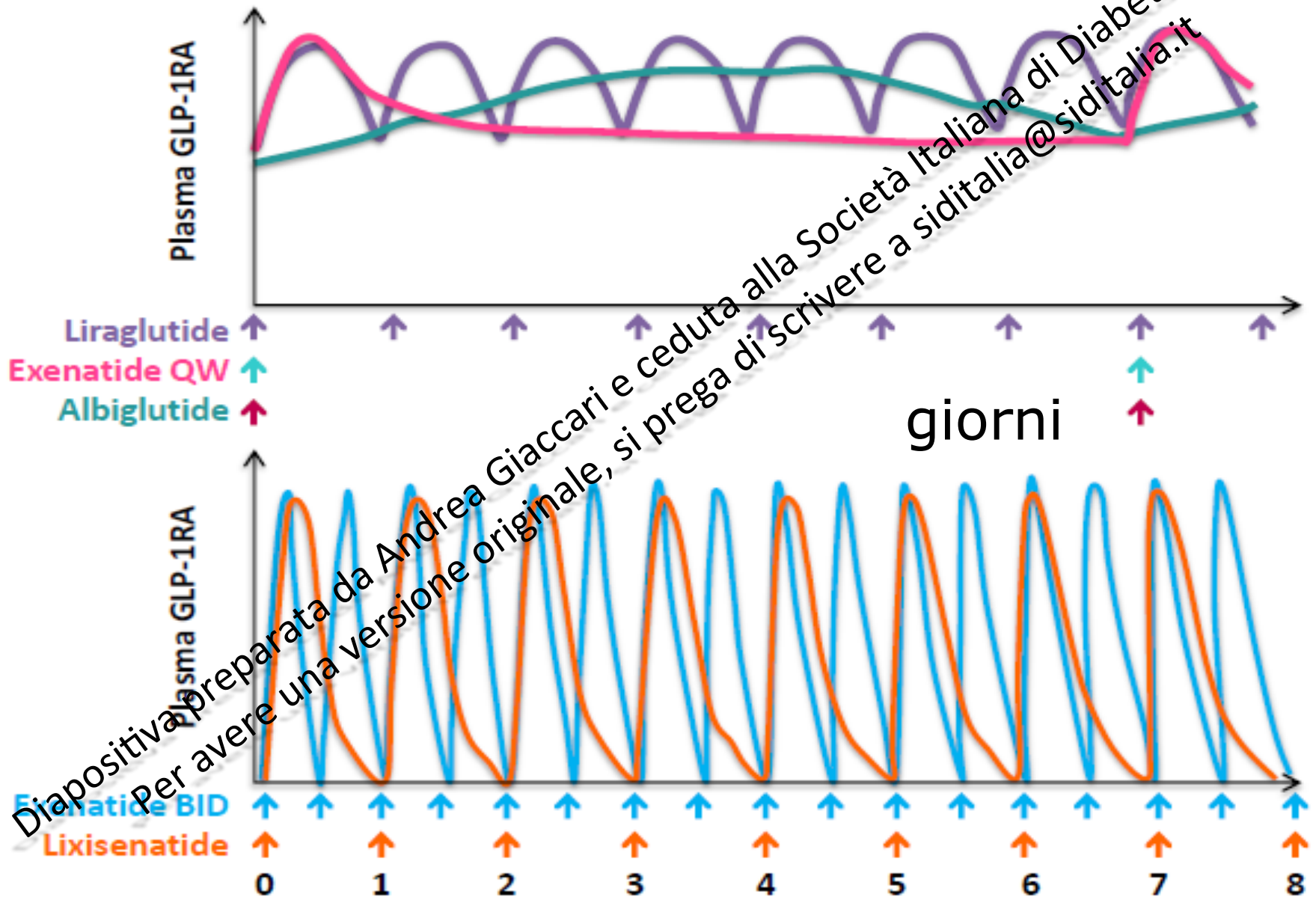
Kristina Dunder (SE)
Karsten Bruins Slot (NO)
Eberhard Blind
Daniela Melchiorri
Caterina Conte
27 March 2013
07 January 2014
13 January 2014

Documento preparato da Andrea Giaccari e ceduto alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

struttura di albiglutide



GLP-1 RA: farmacocinetica



Effetti metabolici del GLP-1: comparazione fra RA

- glicemia a digiuno
- Svuotamento gastrico
- glicemia post-prandiale
- HbA1c

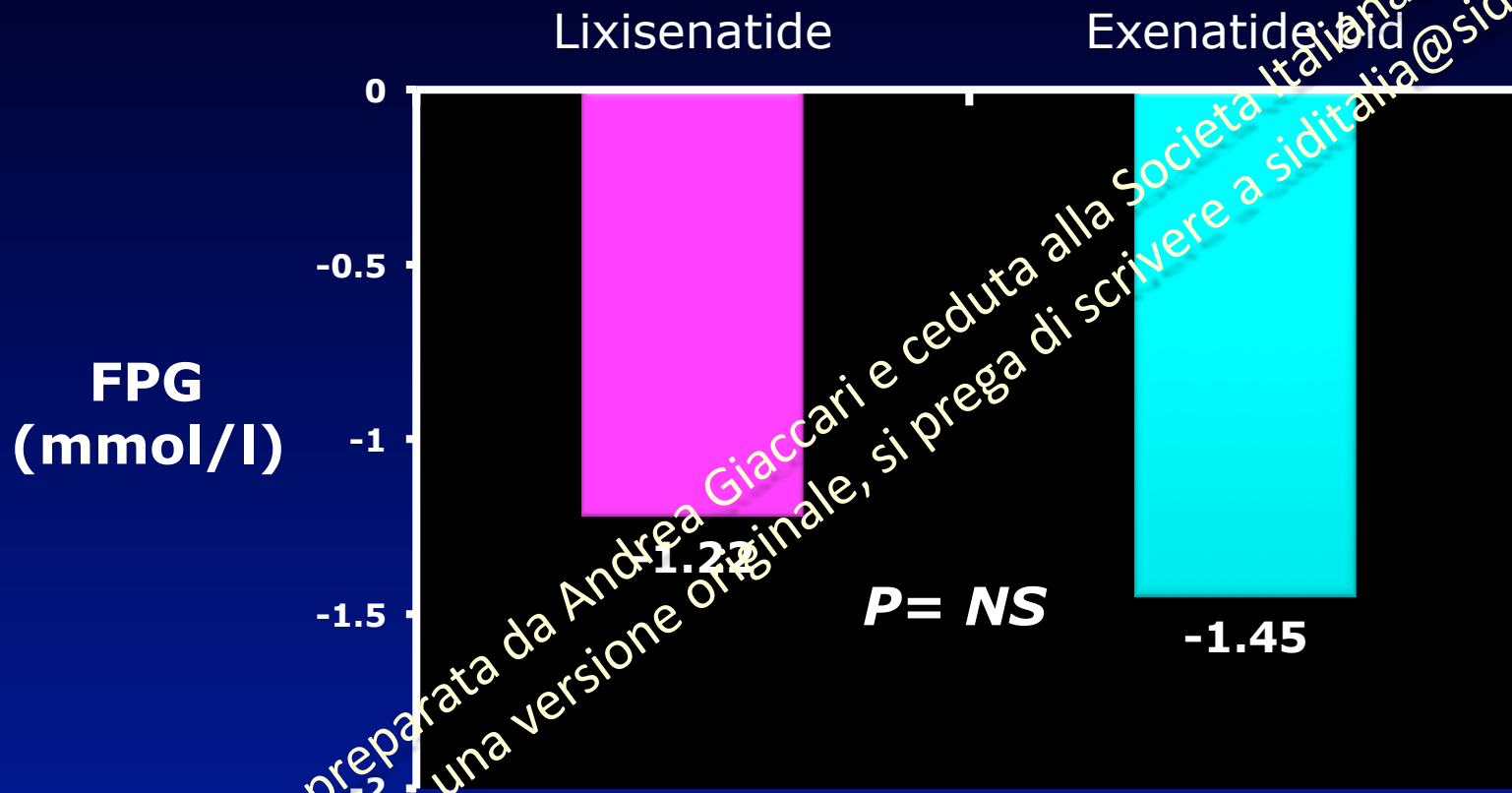
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effetti metabolici del GLP-1: comparazione fra RA

- glicemia a digiuno
- Svuotamento gastrico
- glicemia post-prandiale
- HbA1c

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

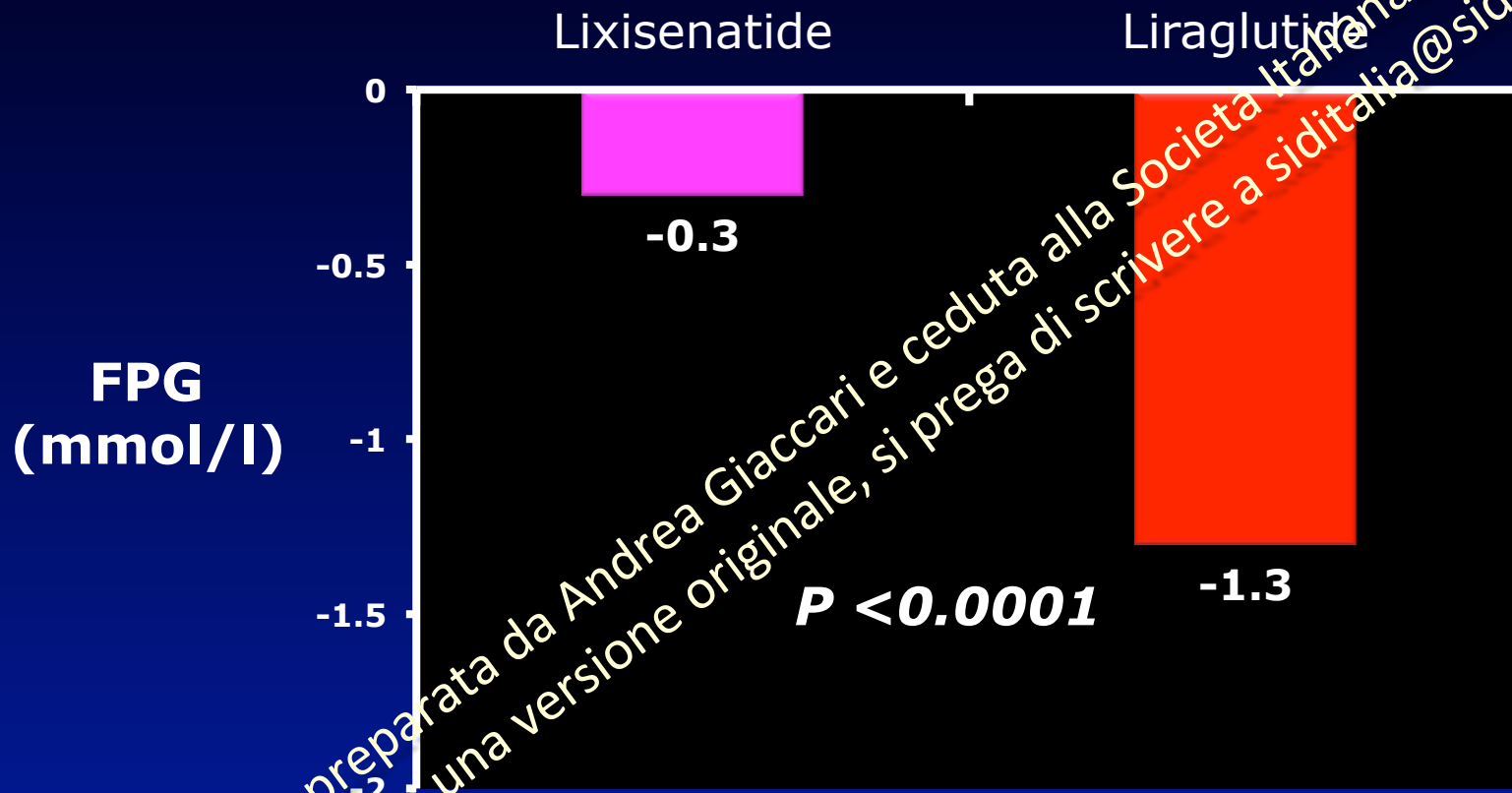
Confronto fra Lixisenatide once daily vs. Exenatide twice daily in add-on a metformina - GetGoal-X (26 settimane)



Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Confronto fra Lixisenatide vs. Liraglutide

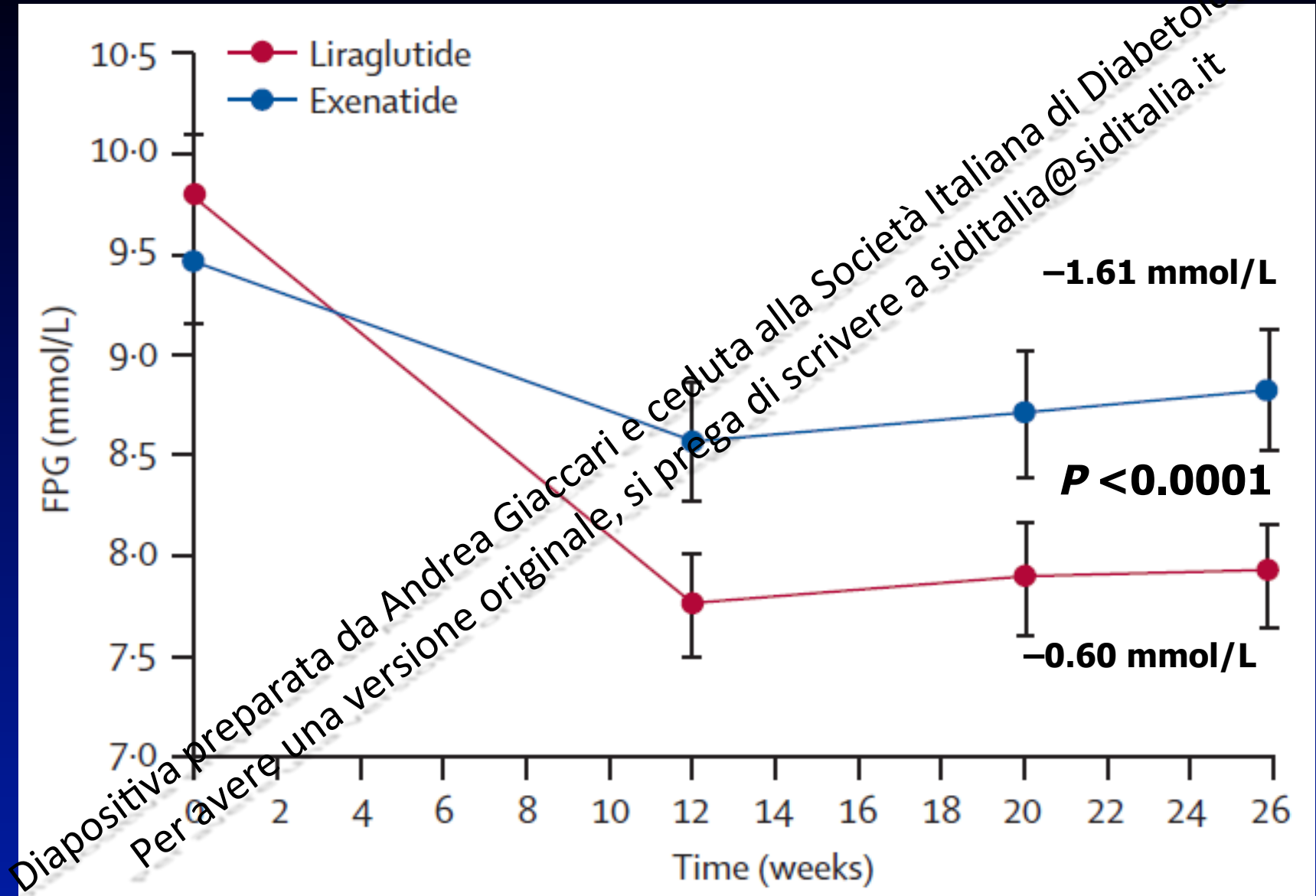
(4 settimane)



$P < 0.0001$

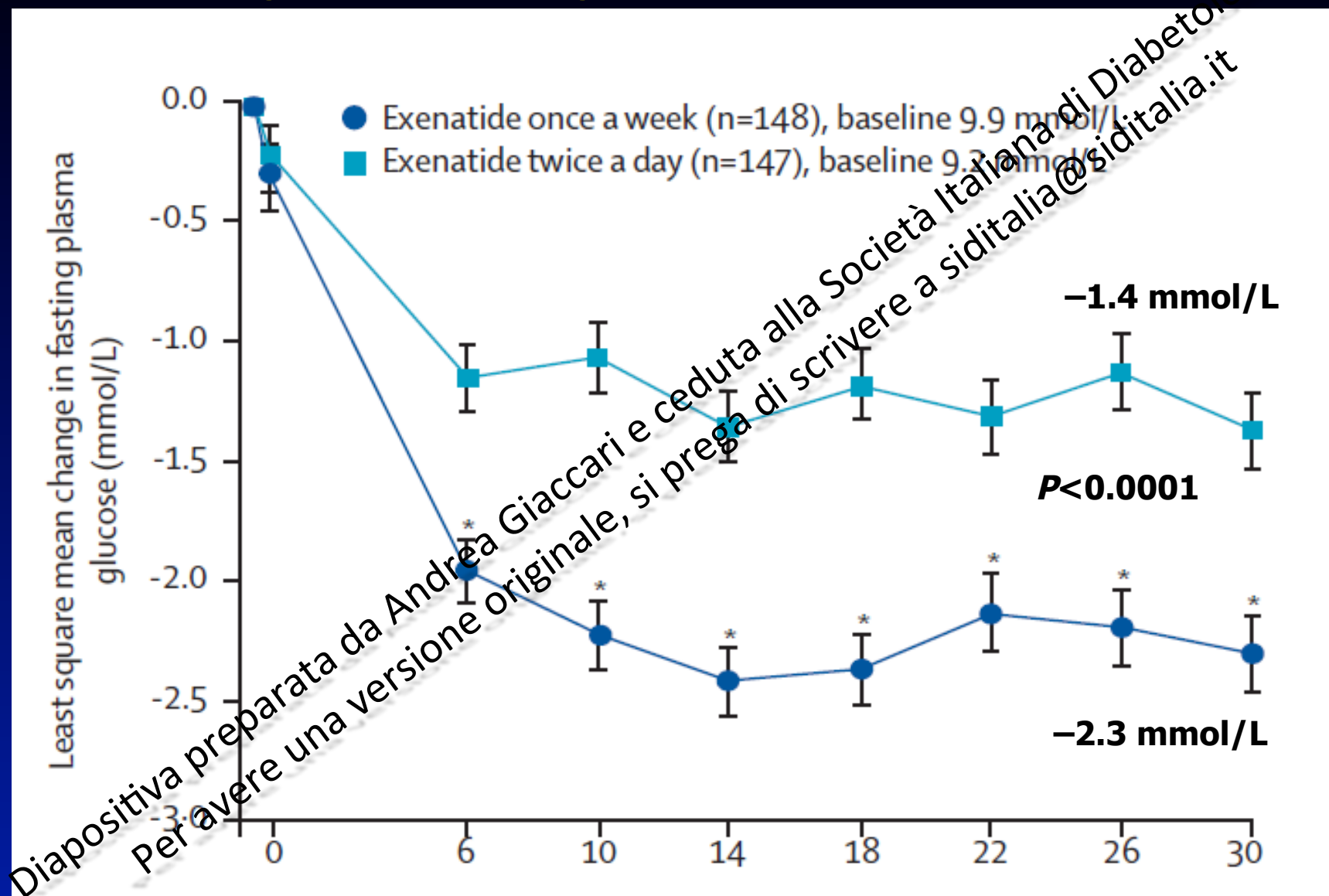
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Liraglutide vs. exenatide in add on a metformina e/o SU (LEAD-6): glicemia a digiuno

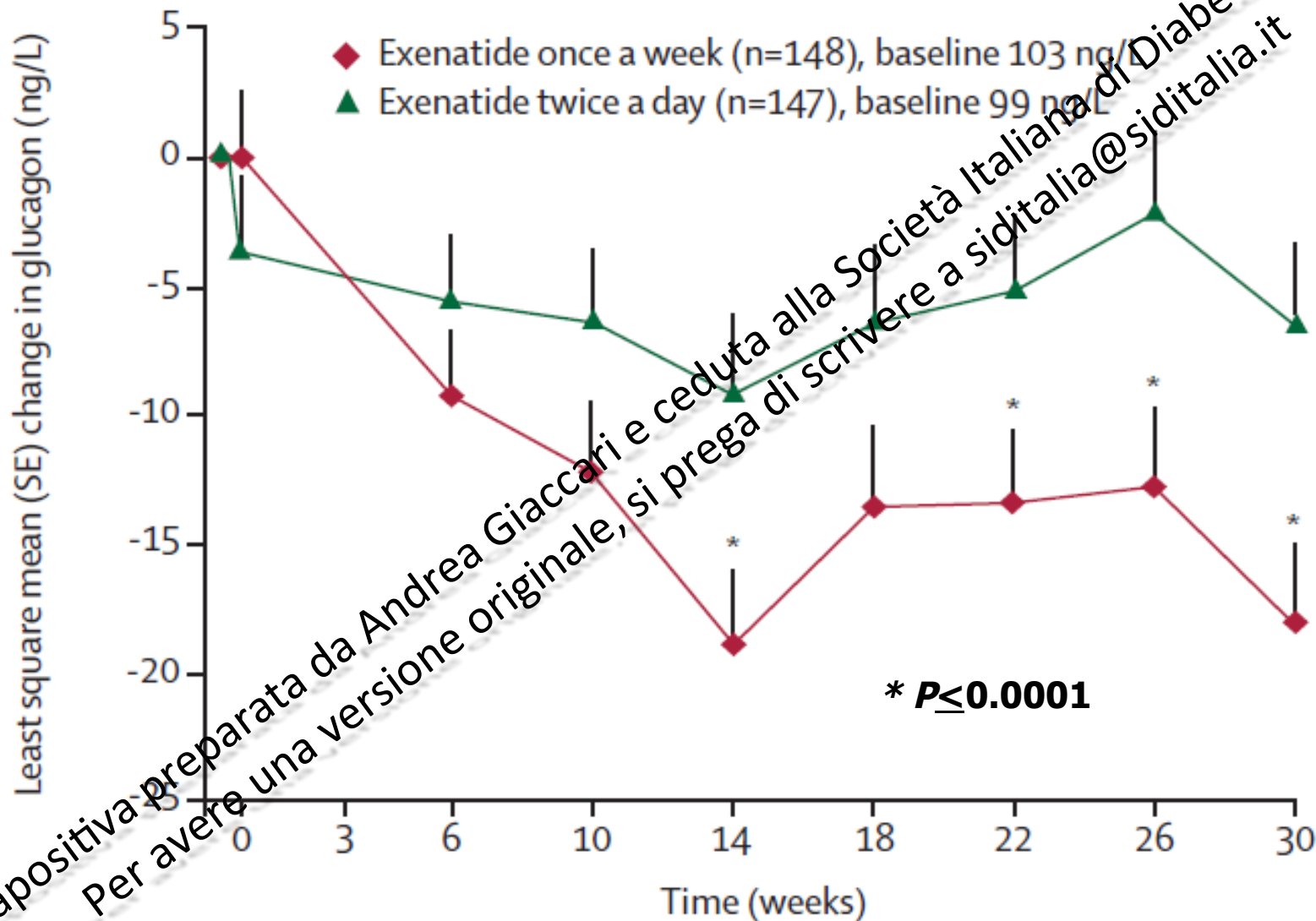


Exenatide vs. LAR

glicemia a digiuno (DURATION-1)



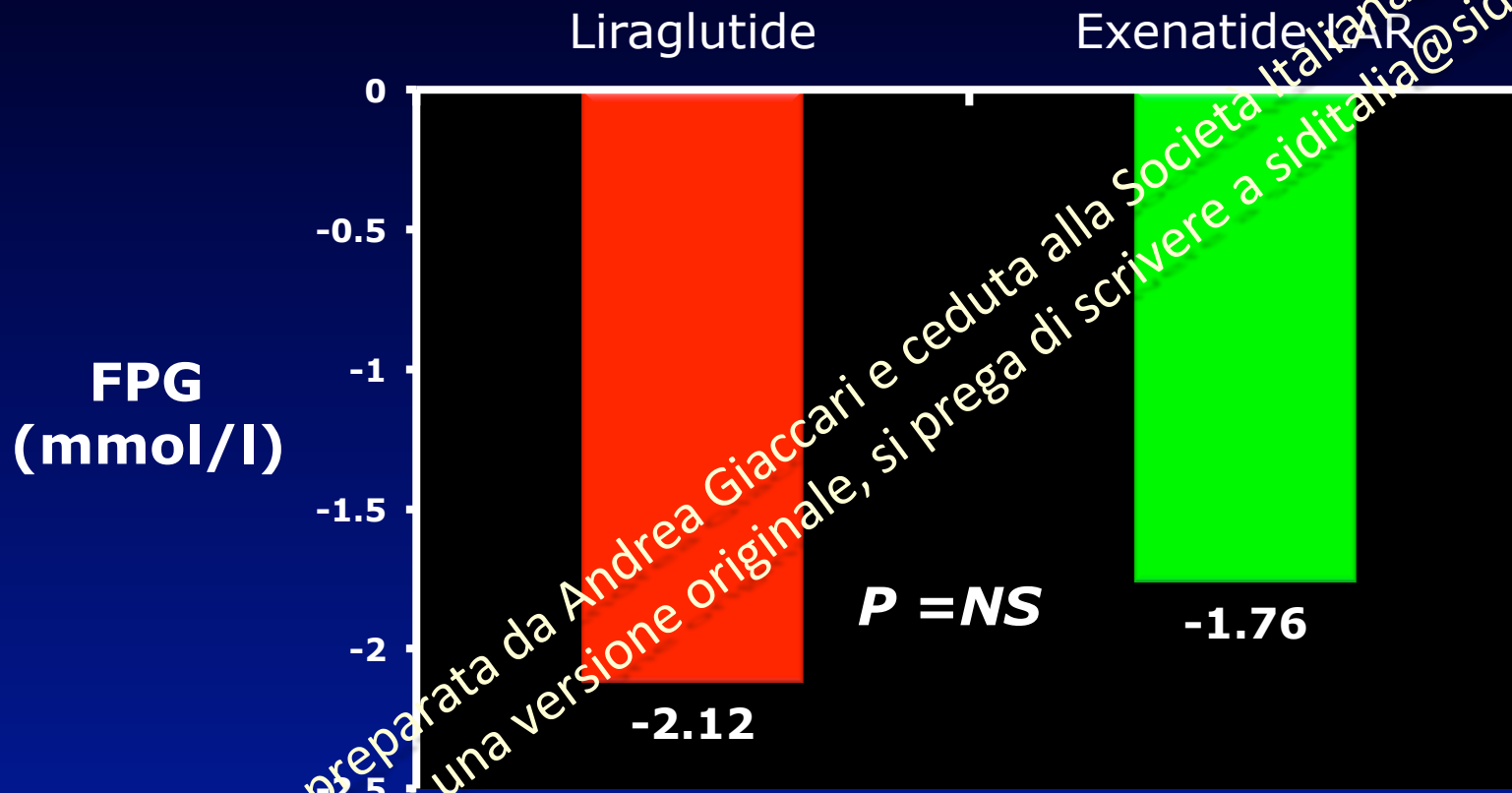
Exenatide vs. LAR: glucagone (DURATION-1)



Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

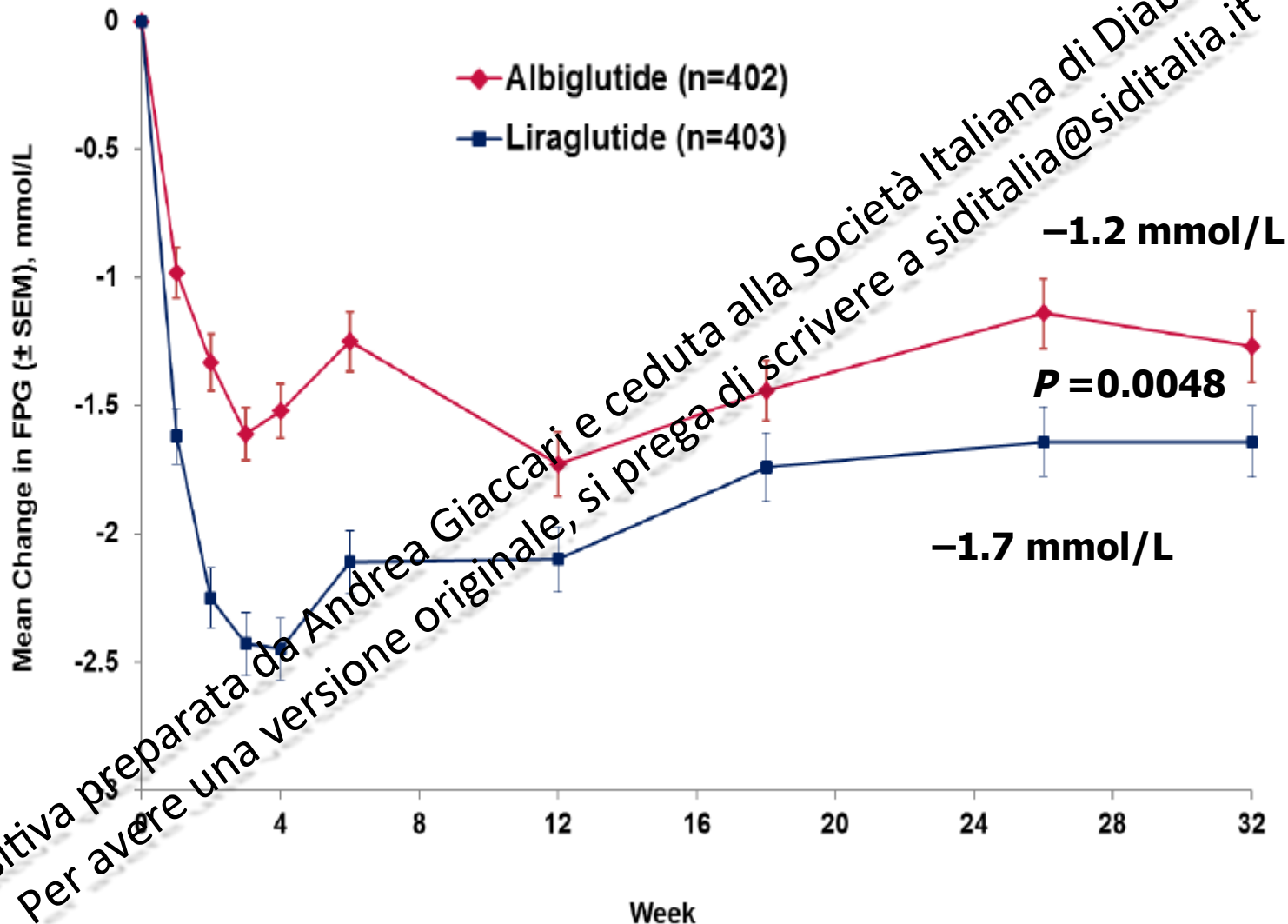
confronto fra Liraglutide vs. Exenatide LAR

(26 settimane: DURATION 6)



Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Liraglutide 1.8 mg vs. Albiglutide 50 mg add on a MET ± TZD ± SU (HARMONY-7)



Effetti metabolici del GLP-1: comparazione fra RA

- glicemia a digiuno

long acting più efficaci

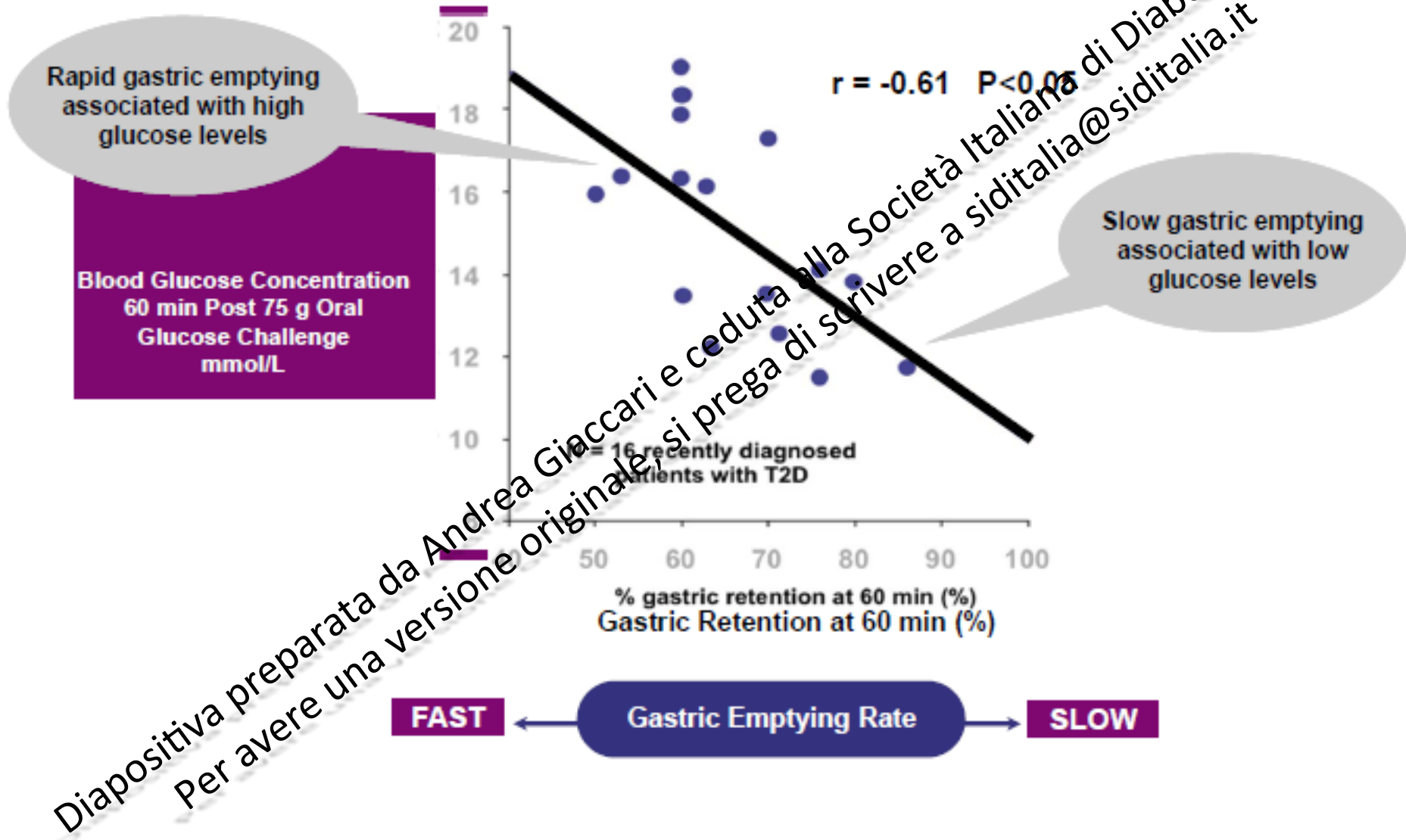
Diapositiva preparata da Andrea Giaccarelli ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effetti metabolici del GLP-1: comparazione fra RA

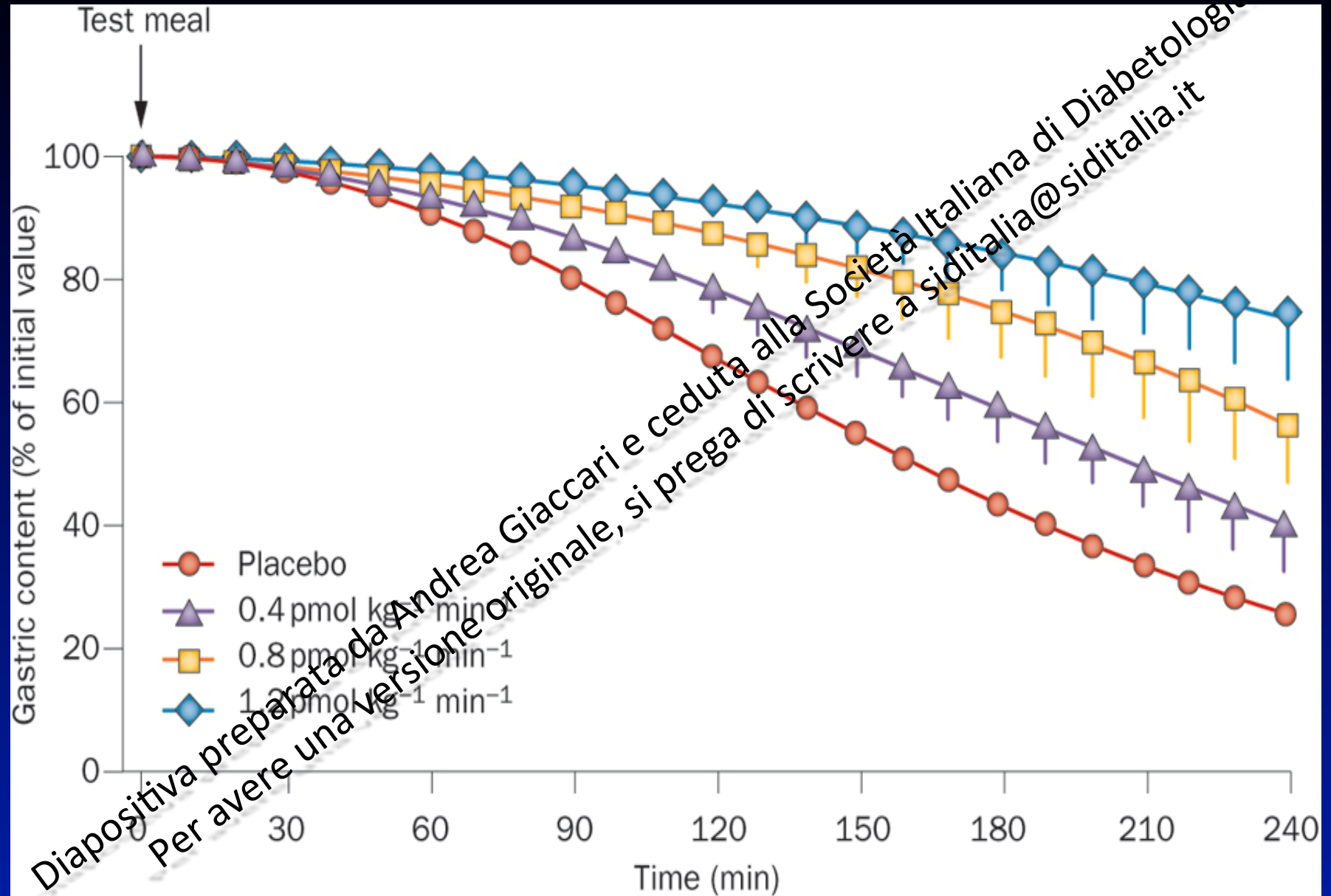
- ✓ glicemia a digiuno
- **Svuotamento gastrico**
- glicemia post-prandiale
- HbA1c

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

lo svuotamento gastrico è un importante determinante della glicemia post-prandiale.



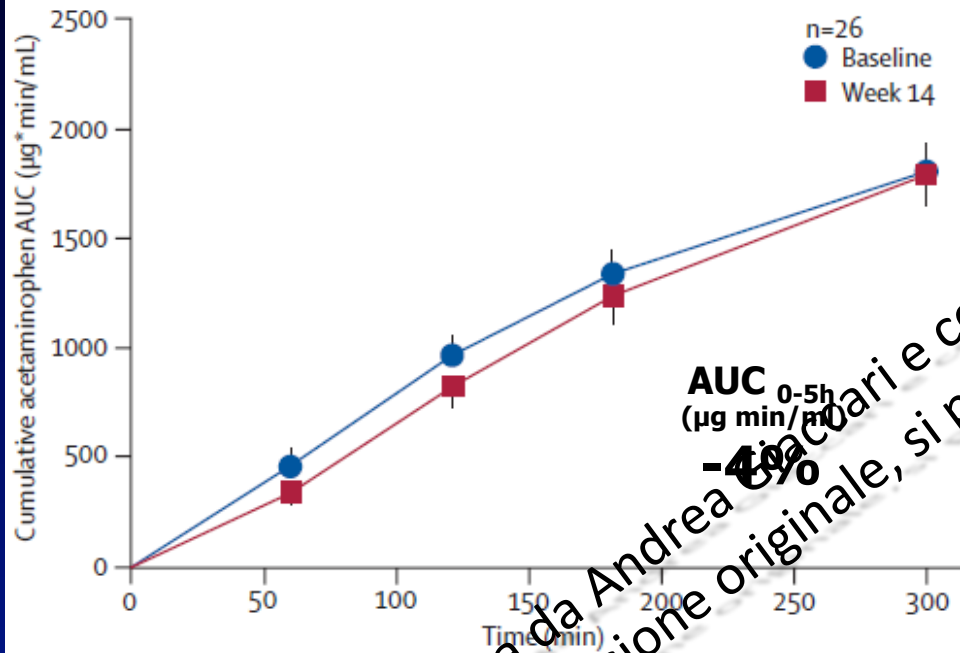
GLP-1 inibisce lo svuotamento gastrico



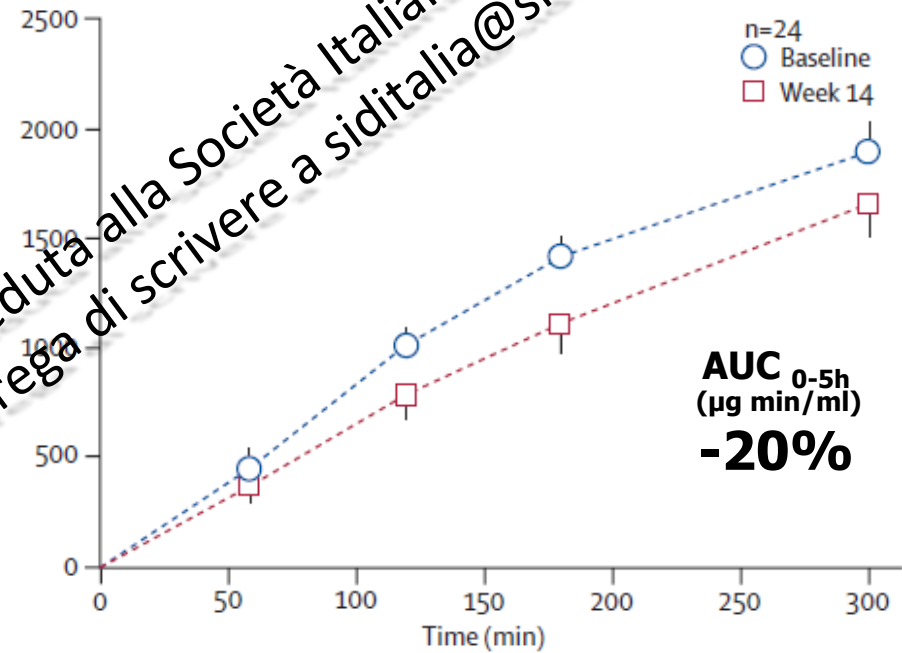
Meier JJ et al. *J. Clin. Endocrinol.* 88: 2716–2725, 2003

Exenatide LAR vs. exenatide svuotamento gastrico (paracetamolo)

Exenatide LAR

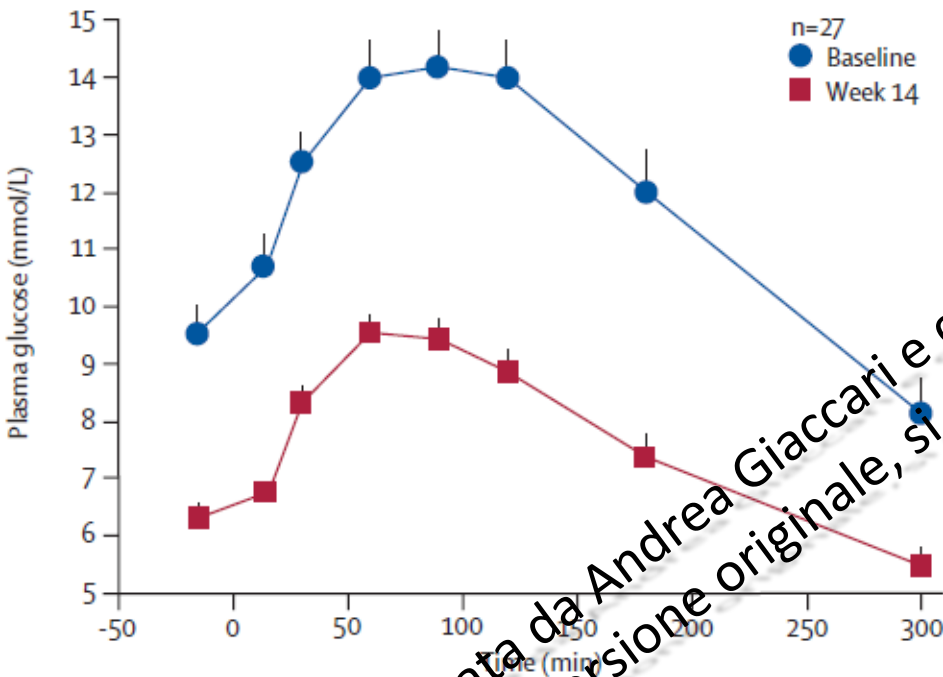


Exenatide

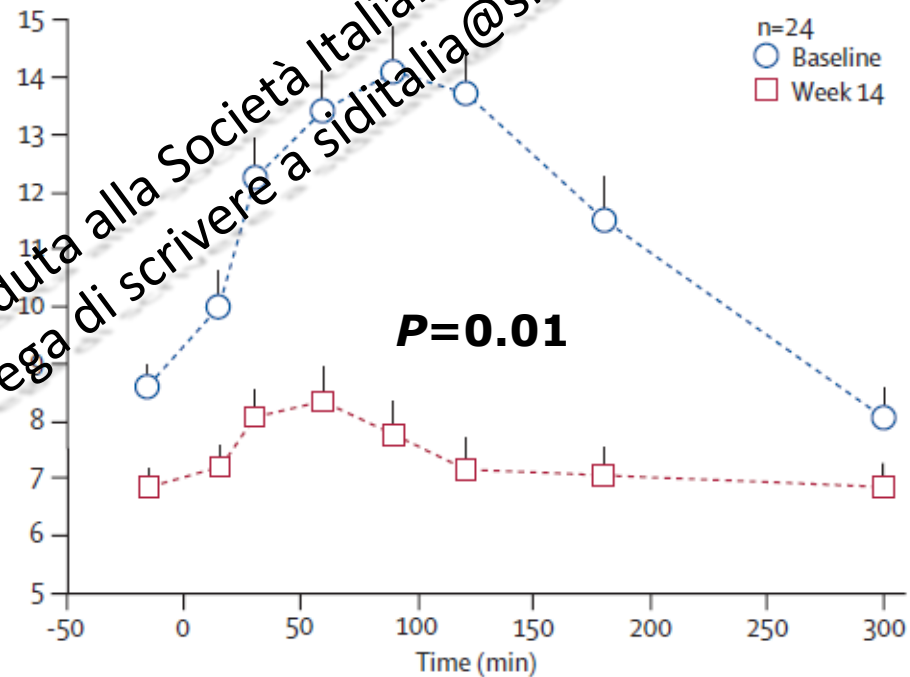


Exenatide LAR vs. exenatide pasto misto (DURATION-1)

Exenatide LAR



Exenatide



Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effetti metabolici del GLP-1: comparazione fra RA

- ✓ glicemia a digiuno
- **Svuotamento gastrico**

short acting più efficaci

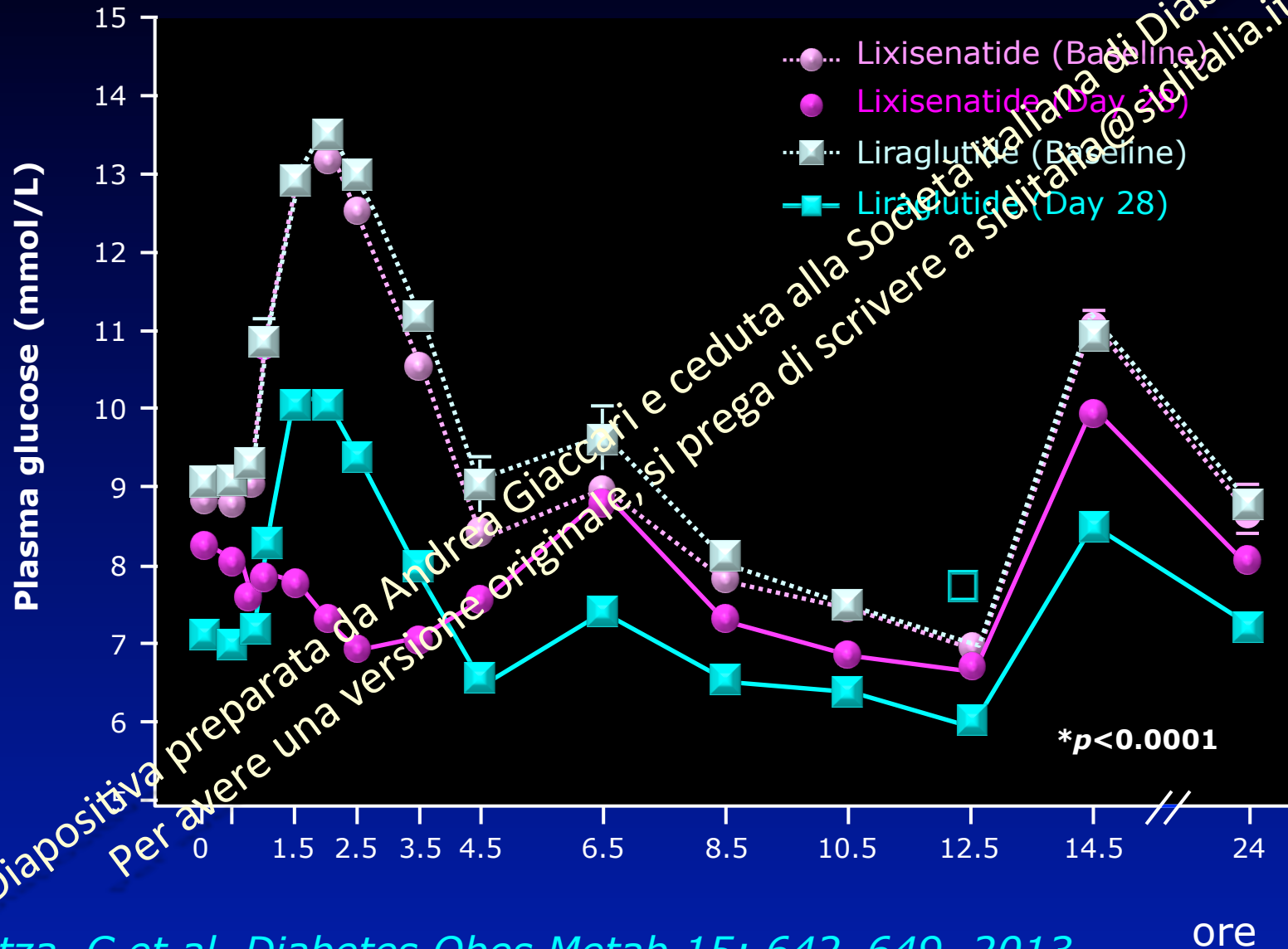
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effetti metabolici del GLP-1: comparazione fra RA

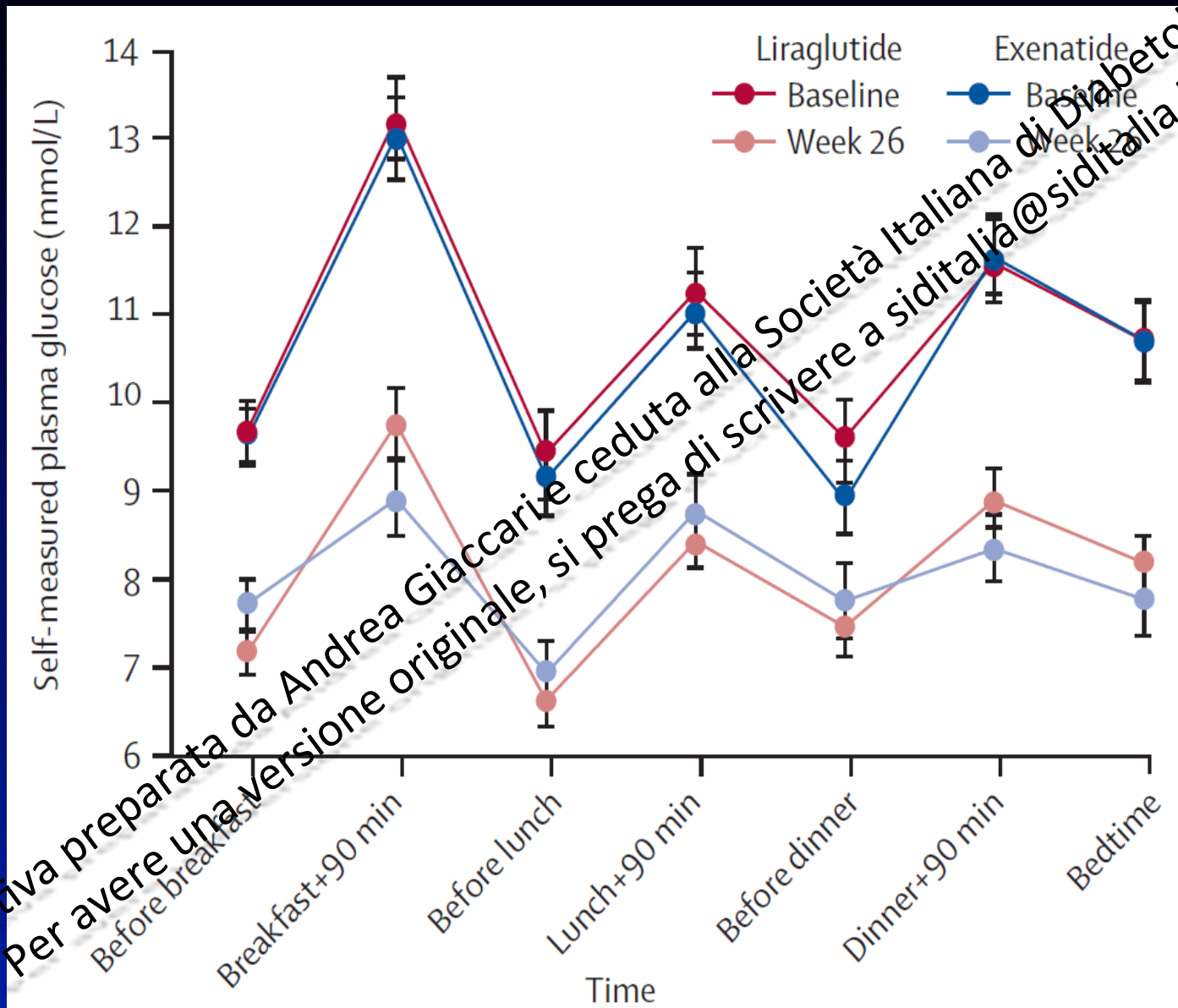
- ✓ glicemia a digiuno
- ✓ Svuotamento gastrico
- glicemia post-prandiale
- HbA1c

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

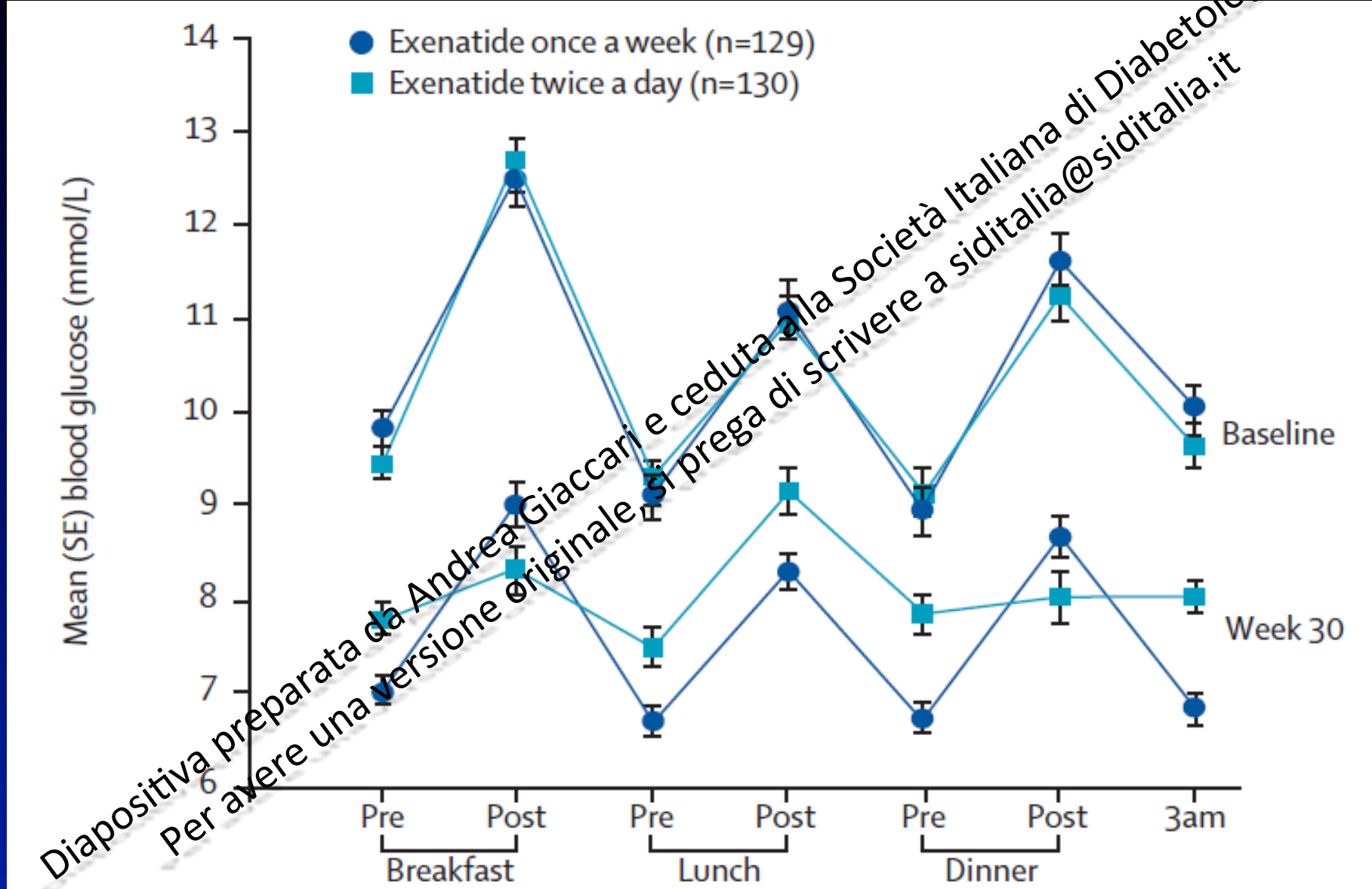
Lixisenatide vs. Liraglutide: profilo glicemico



Liraglutide vs. exenatide in add on a metformina e/o SU profilo glicemico (LEAD-6)



Exenatide vs. LAR: profilo glicemico (DURATION-1)



Effetti metabolici del GLP-1: comparazione fra RA

- ✓ glicemia a digiuno
 - ✓ Svuotamento gastrico
 - glicemia post-prandiale
- short acting più efficaci

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

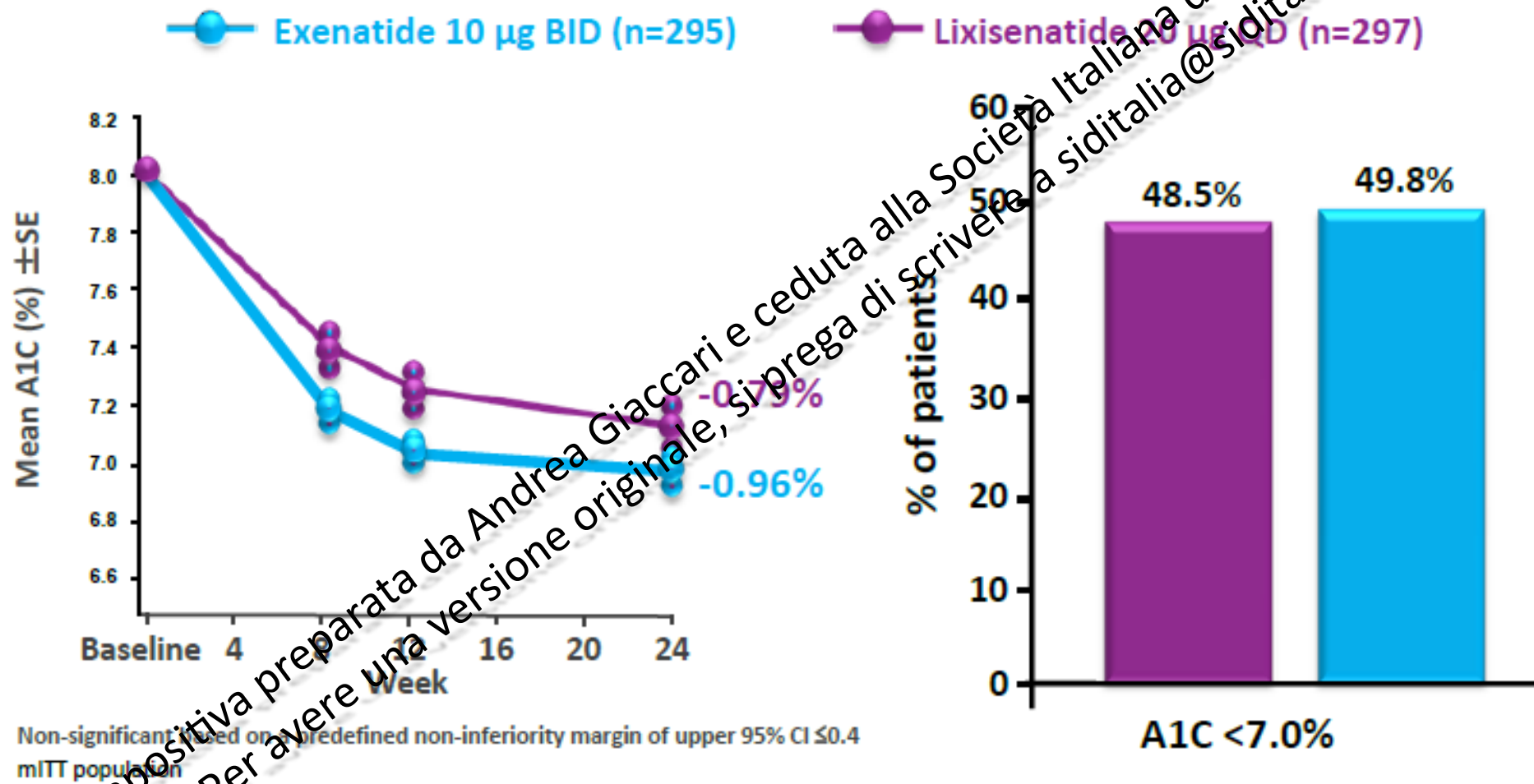
Effetti metabolici del GLP-1: comparazione fra RA

- ✓ glicemia a digiuno
- ✓ Svuotamento gastrico
- ✓ glicemia post-prandiale

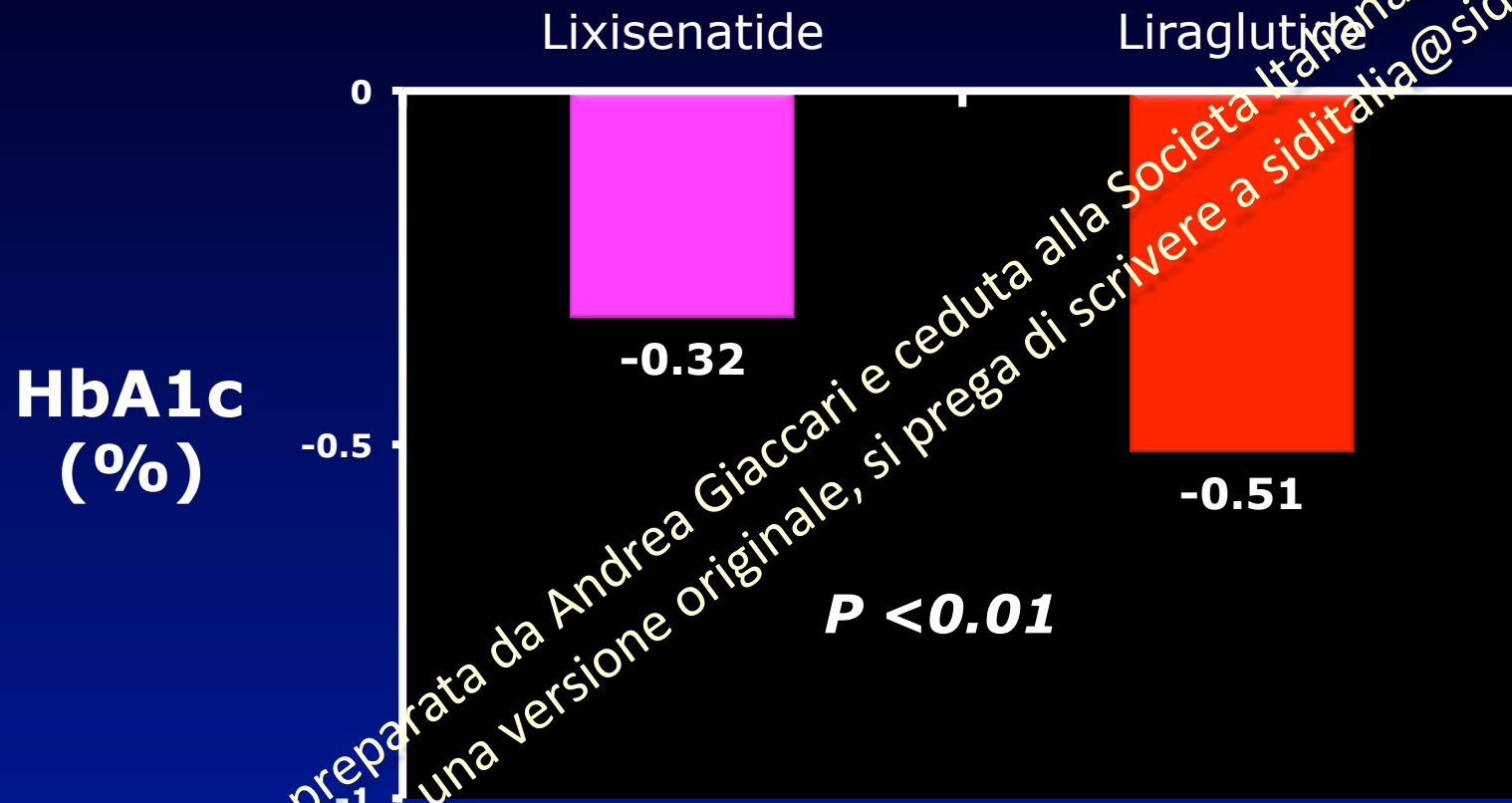
• **HbA1c**

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Lixisenatide vs. Exenatide, add on a metformina (GetGoal-X)

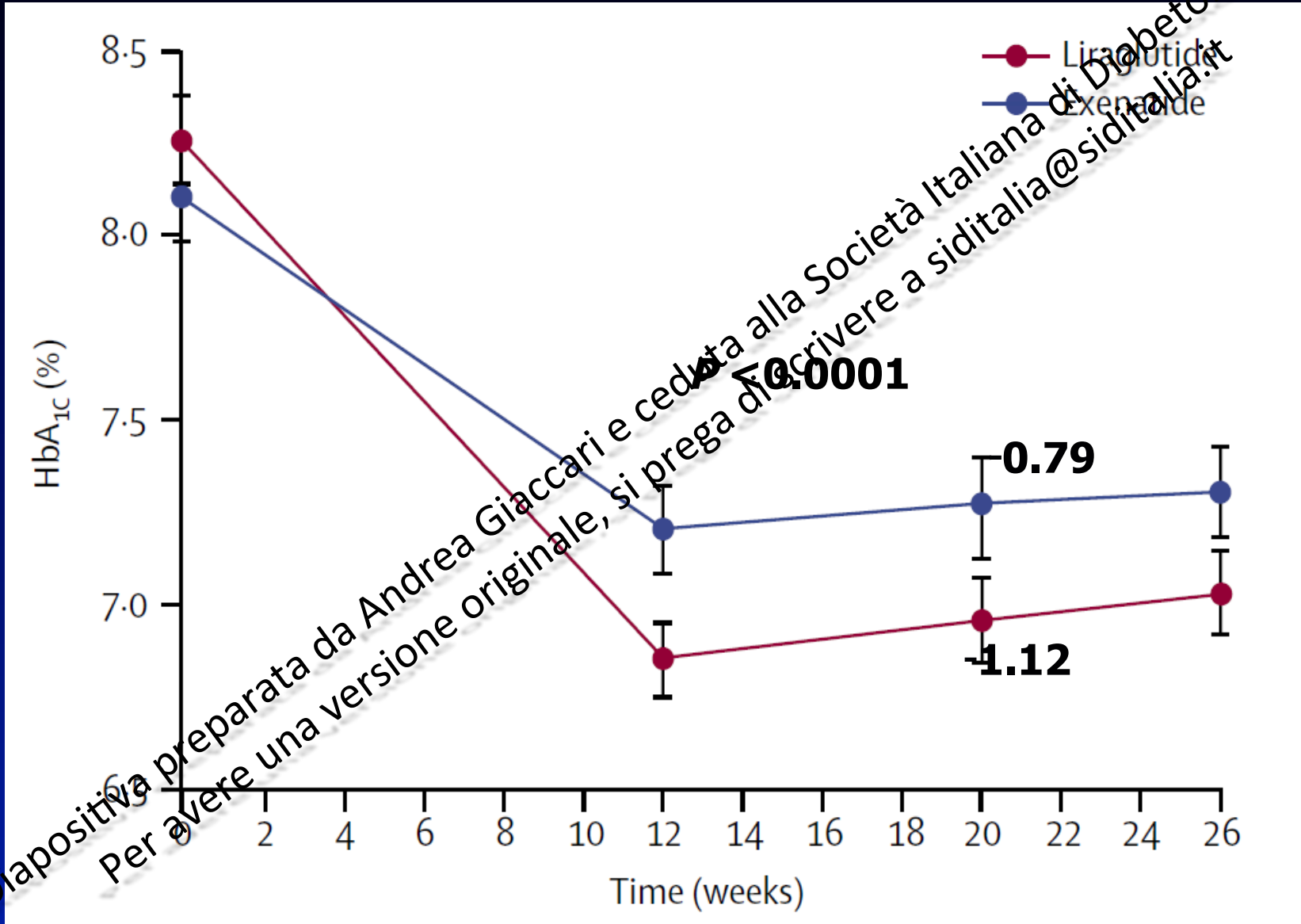


Lixisenatide vs. liraglutide: HbA1c 28 gg

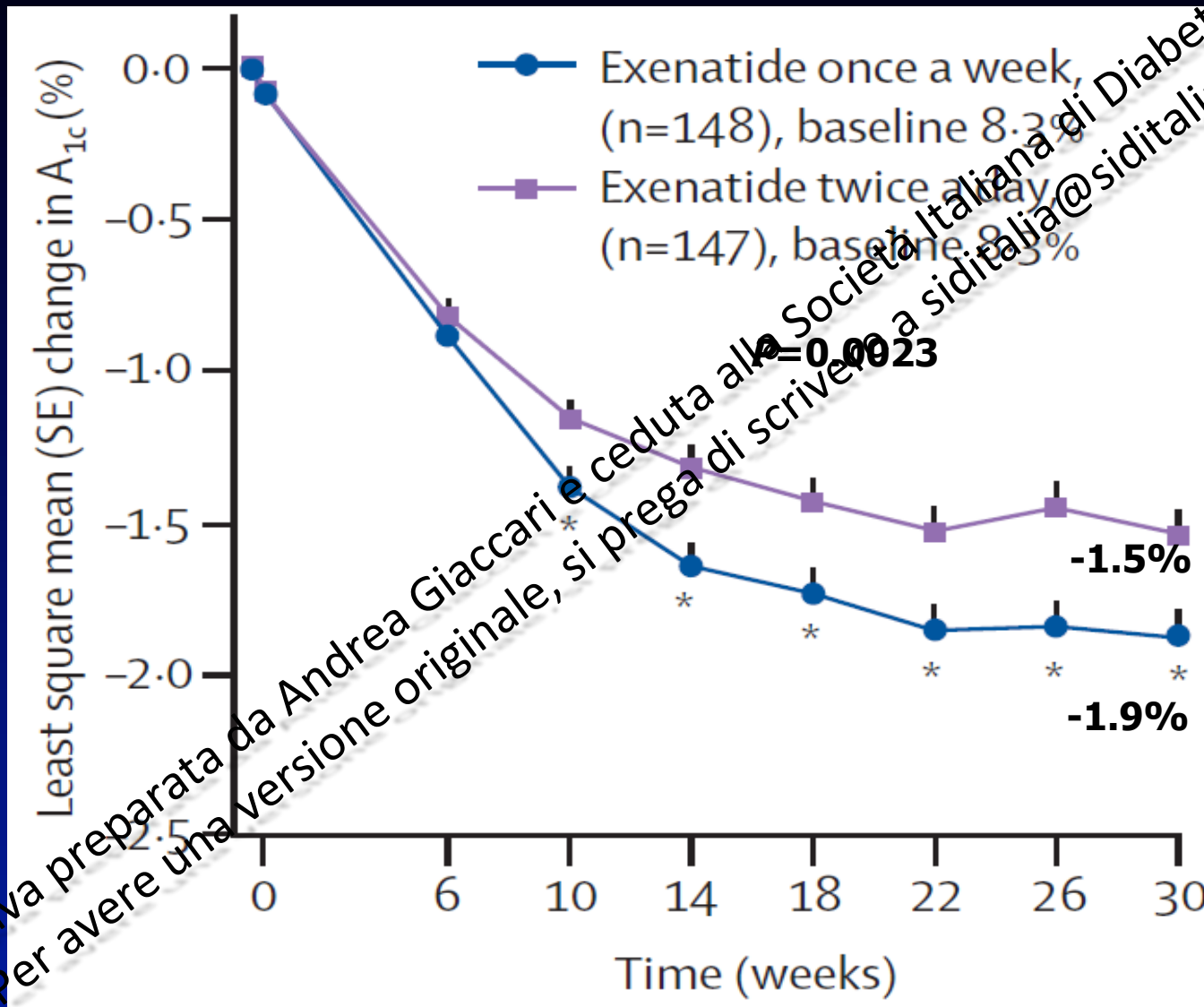


Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

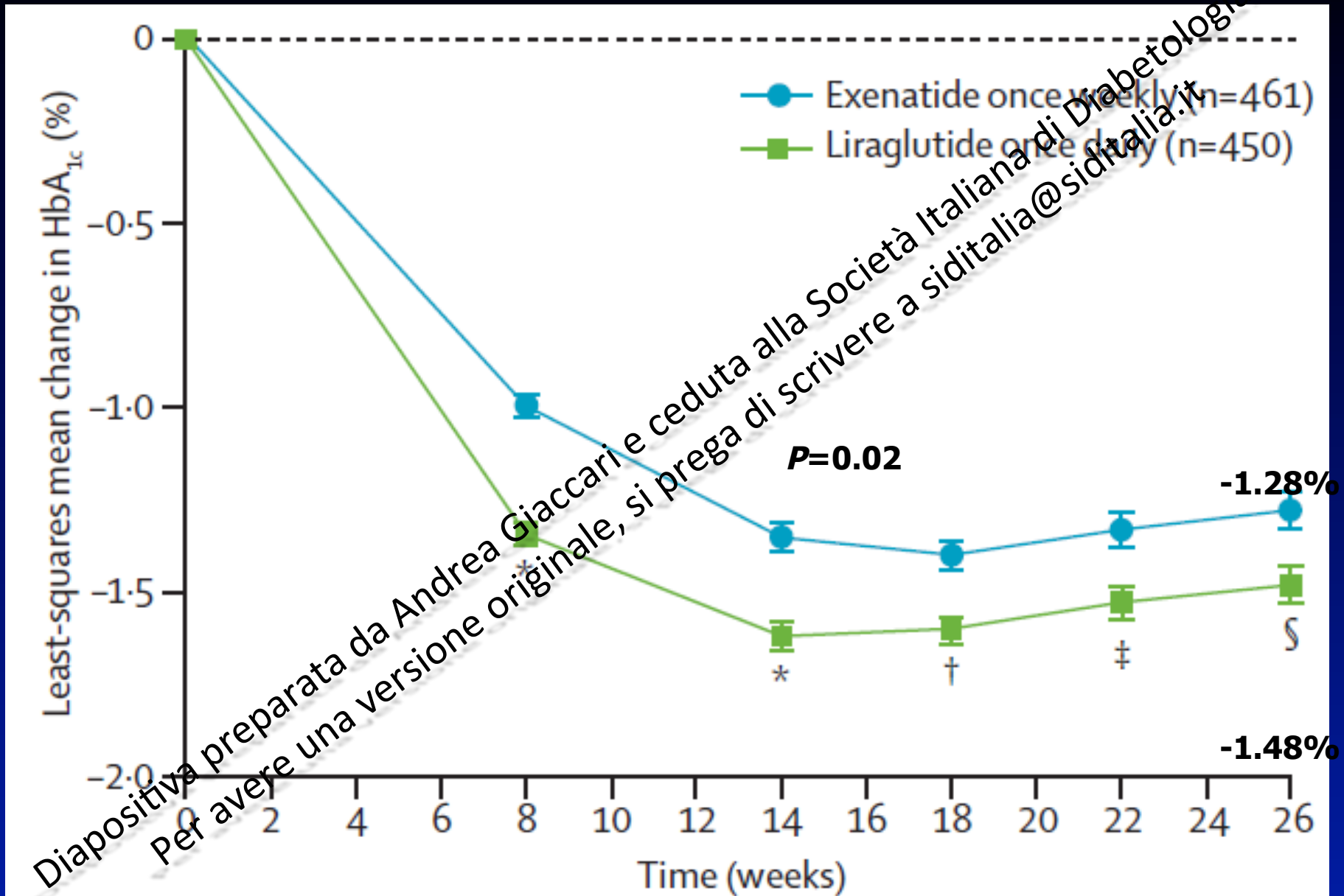
Liraglutide vs. exenatide in add on a metformina e/o SU (LEAD-6)



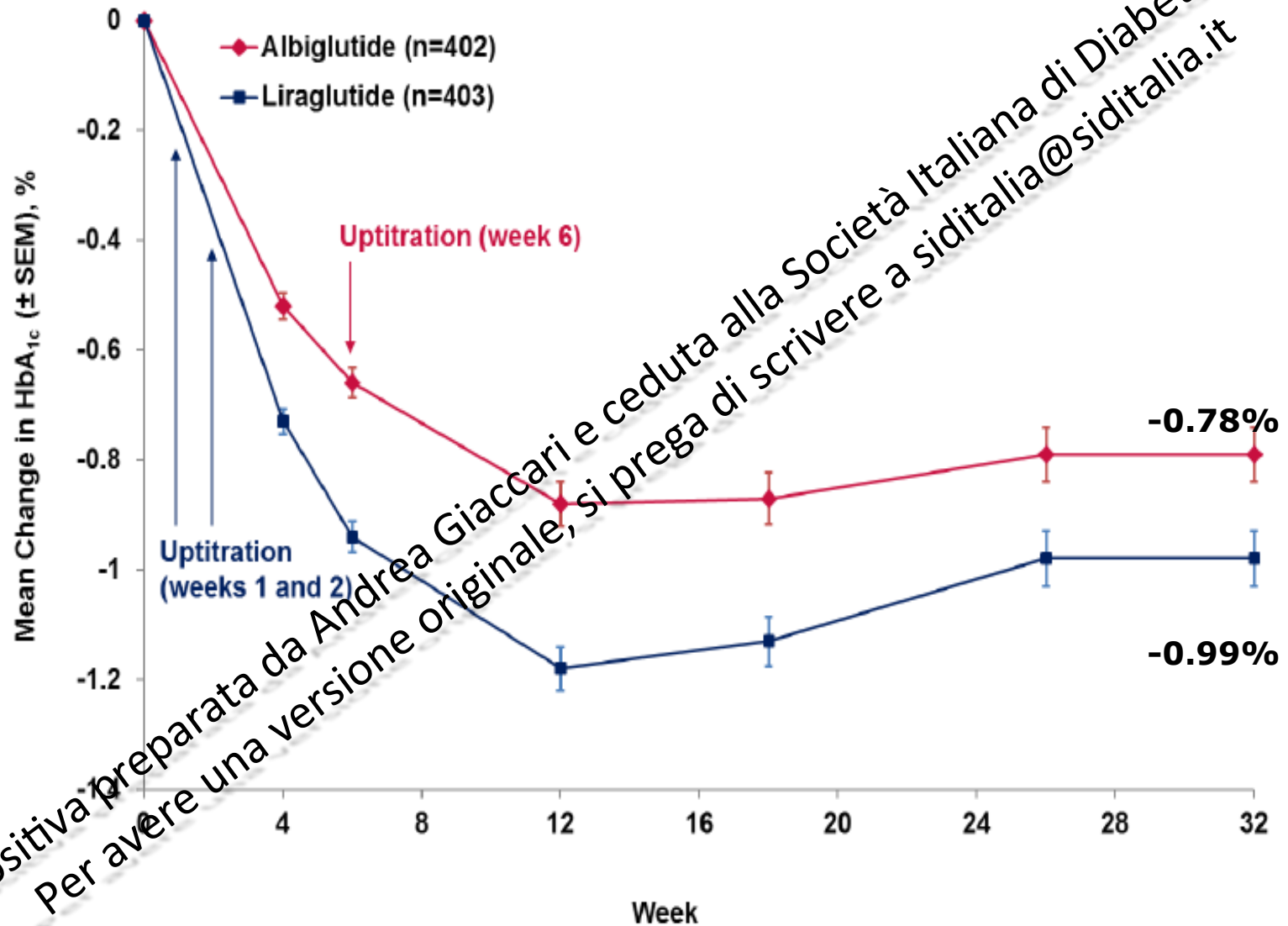
Exenatide vs. LAR: DURATION-1



Exenatide LAR vs. Liraglutide: DURATION-6



Liraglutide vs. Albiglutide: HARMONY-7



Effetti metabolici del GLP-1: comparazione fra RA

- ✓ glicemia a digiuno
- ✓ Svuotamento gastrico
- ✓ glicemia post-prandiale

- **HbA1c**

dipende dai singoli studi

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

differenze fra "short" e "long" acting GLP1-RA

	short	long
glicemia a digiuno	+	+++
svuotamento gastrico	+++	+
glicemia post-prandiale	+++	++
HbA1c	++/+++	++/+++

Diapositiva preparata da Andrea Giacari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

take home messages

- struttura dell'agonista influenza farmacodinamica
- short agiscono su post-prandiale
- long agiscono su glicemia a digiuno
- parte degli effetti è probabilmente legata alla perdita di peso
- **NON ESISTONO STUDI DI TERAPIA PERSONALIZZATA!**

Diapositiva preparata da Andrea Giacari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

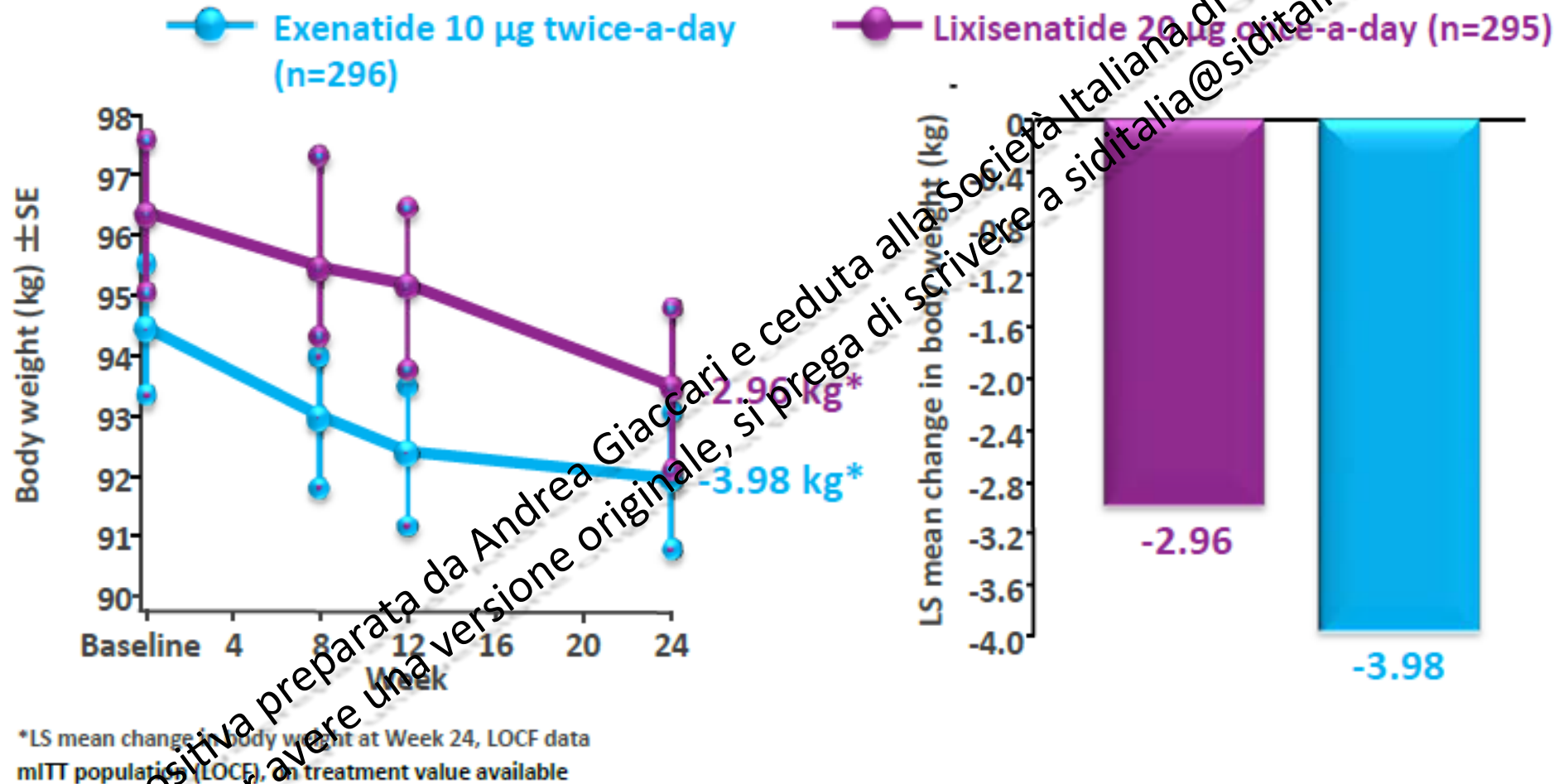
Comparison of short-acting versus long-acting GLP-1RA

Effects on

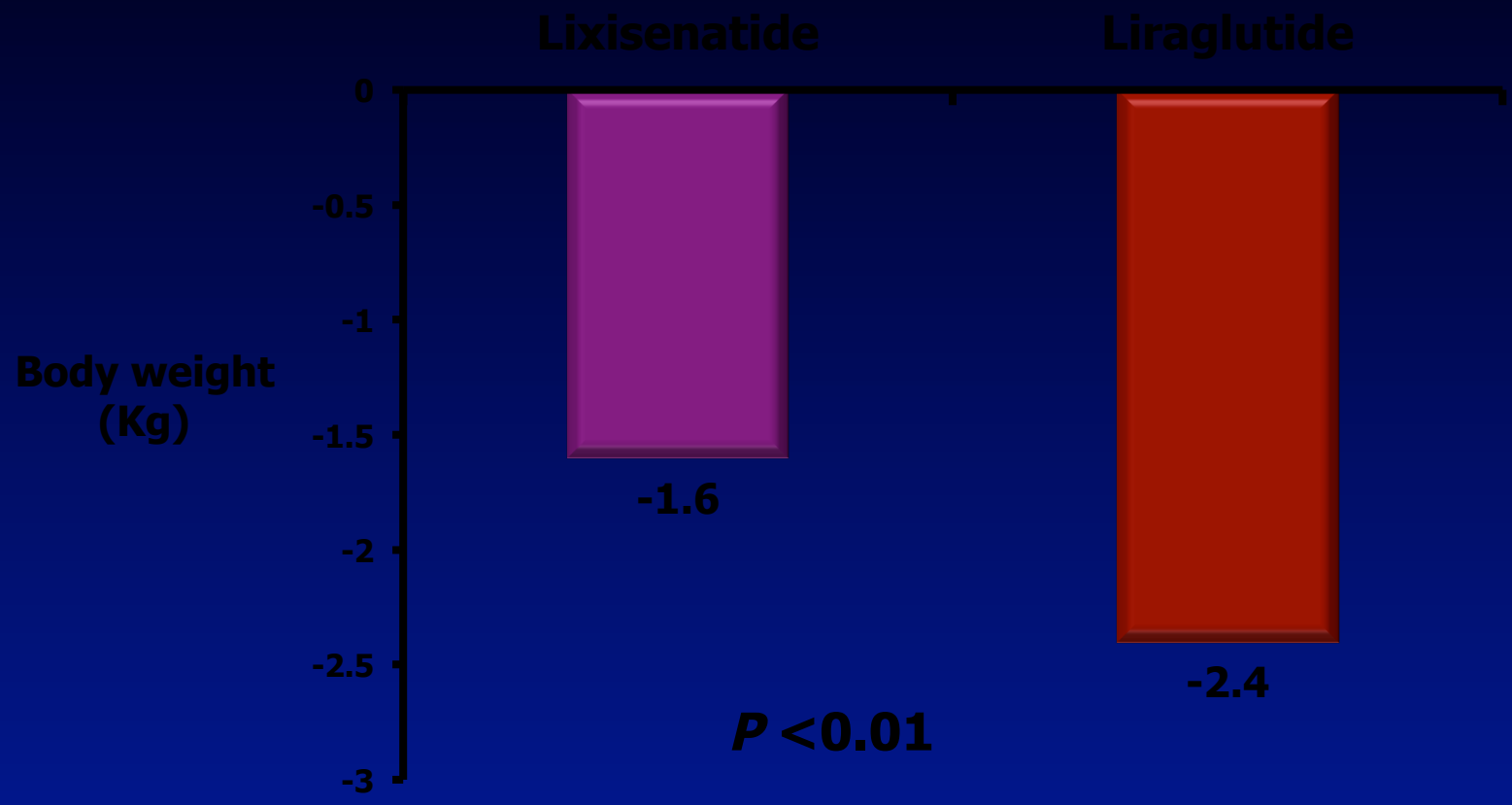
- Fasting blood glucose levels
- Gastric emptying rate
- Postprandial hyperglycaemia
- HbA1c
- Body weight reduction
- Tolerability

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

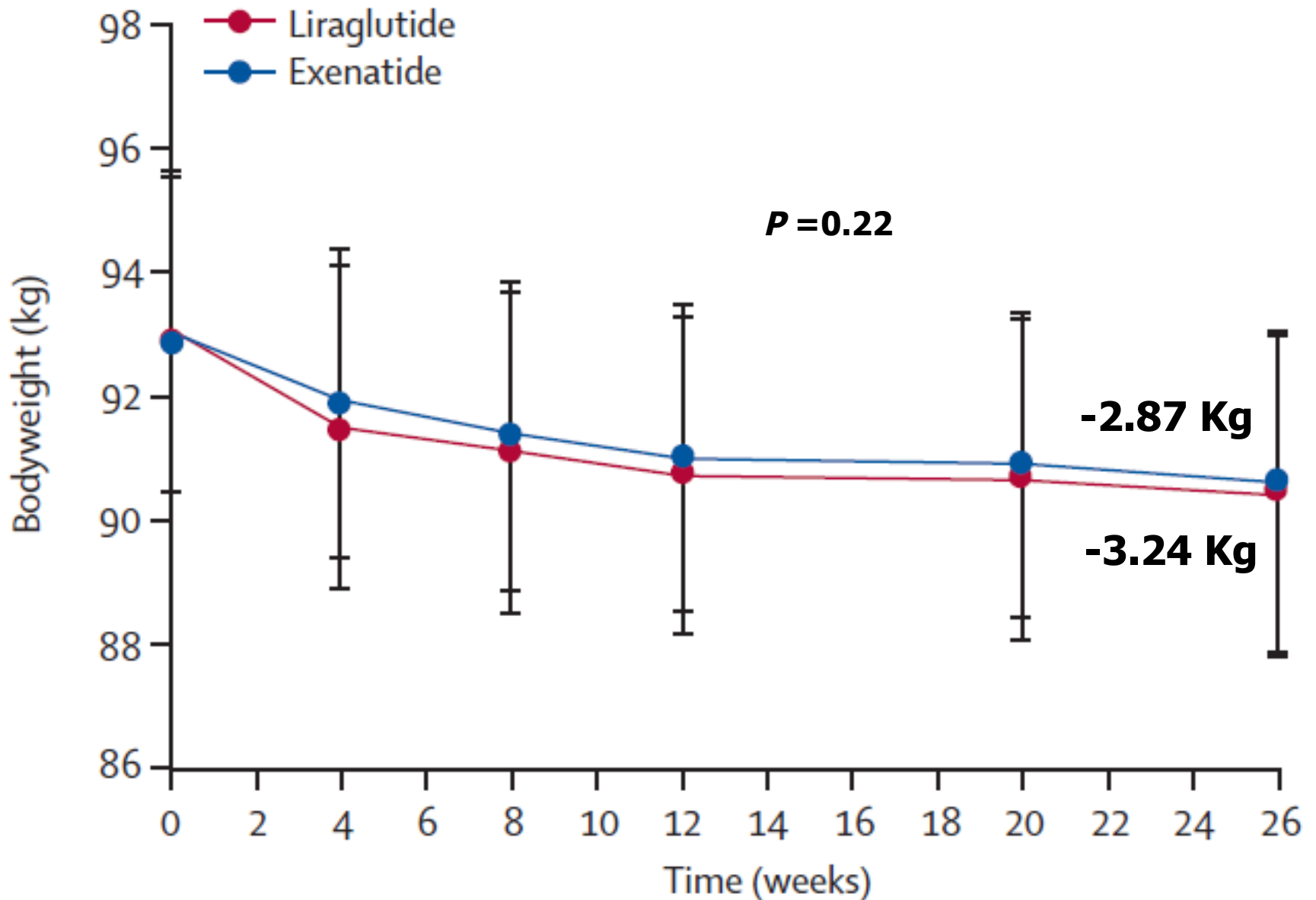
Efficacy of Lixisenatide once daily vs. Exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin - GetGoal-X



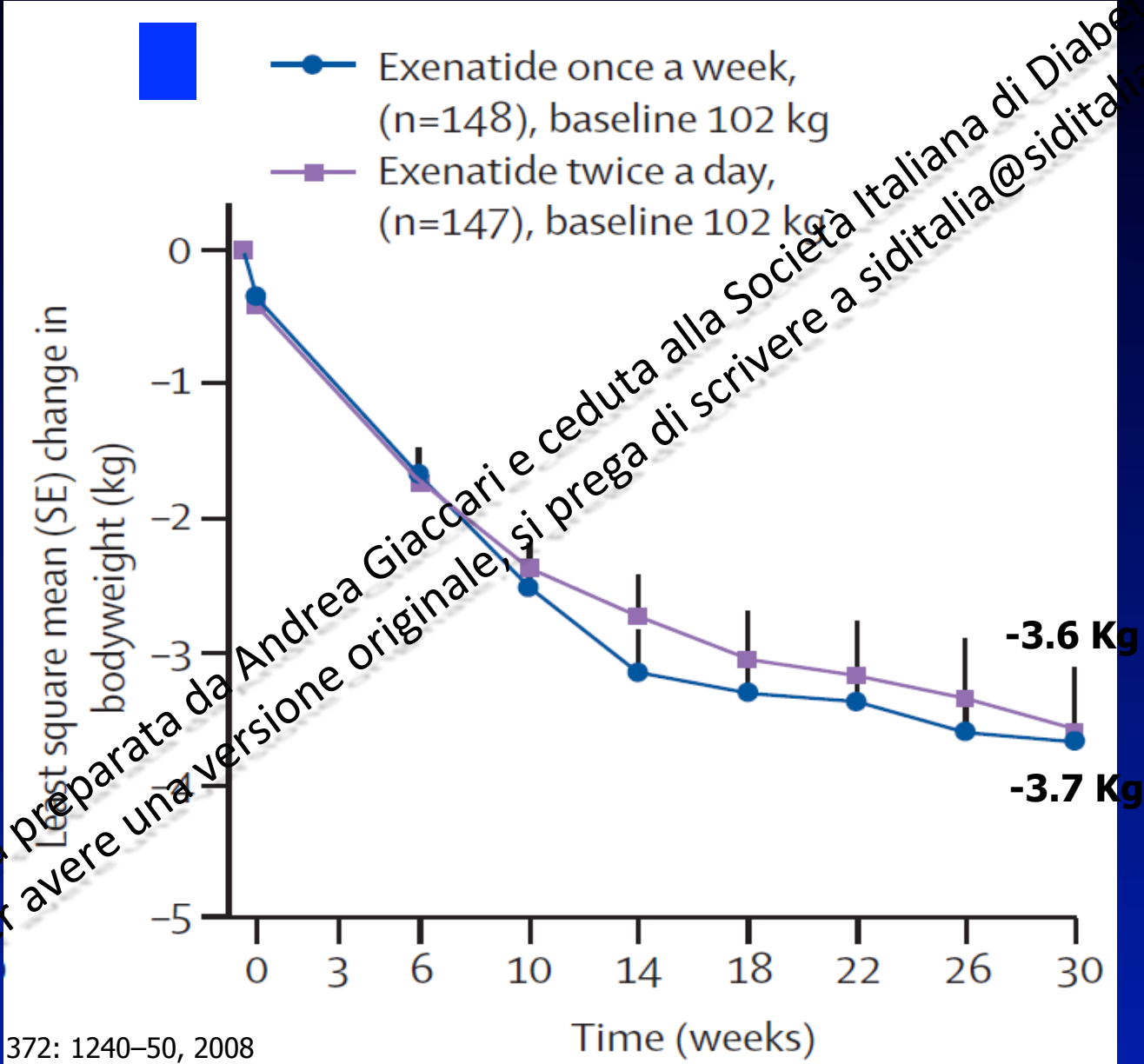
Lixisenatide once daily vs. liraglutide in patients with type 2 diabetes: Body weight change over 28 days



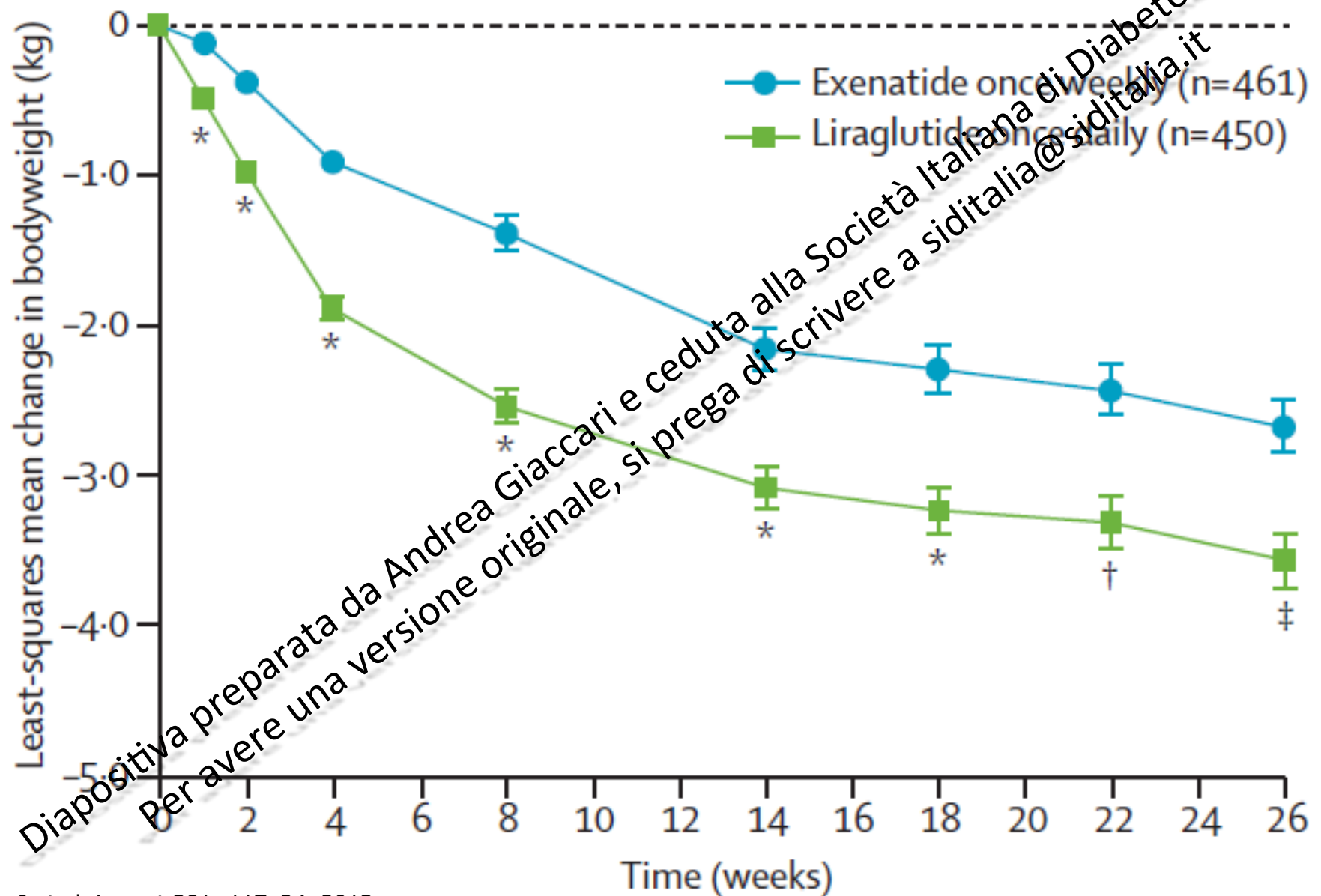
Liraglutide vs. exenatide as add on to metformin and/or SU (LEAD-6): Body weight change over 26 weeks



Exenatide OW versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: Body weight change over 26 weeks



Exenatide OW versus Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: Body weight change over 26 weeks-DURATION-6



Liraglutide vs. Albiglutide 50 mg OW for the treatment of type 2 diabetes: Body weight change over 32 weeks-HARMONY-7



Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Comparison of short-acting versus long-acting GLP-1RA

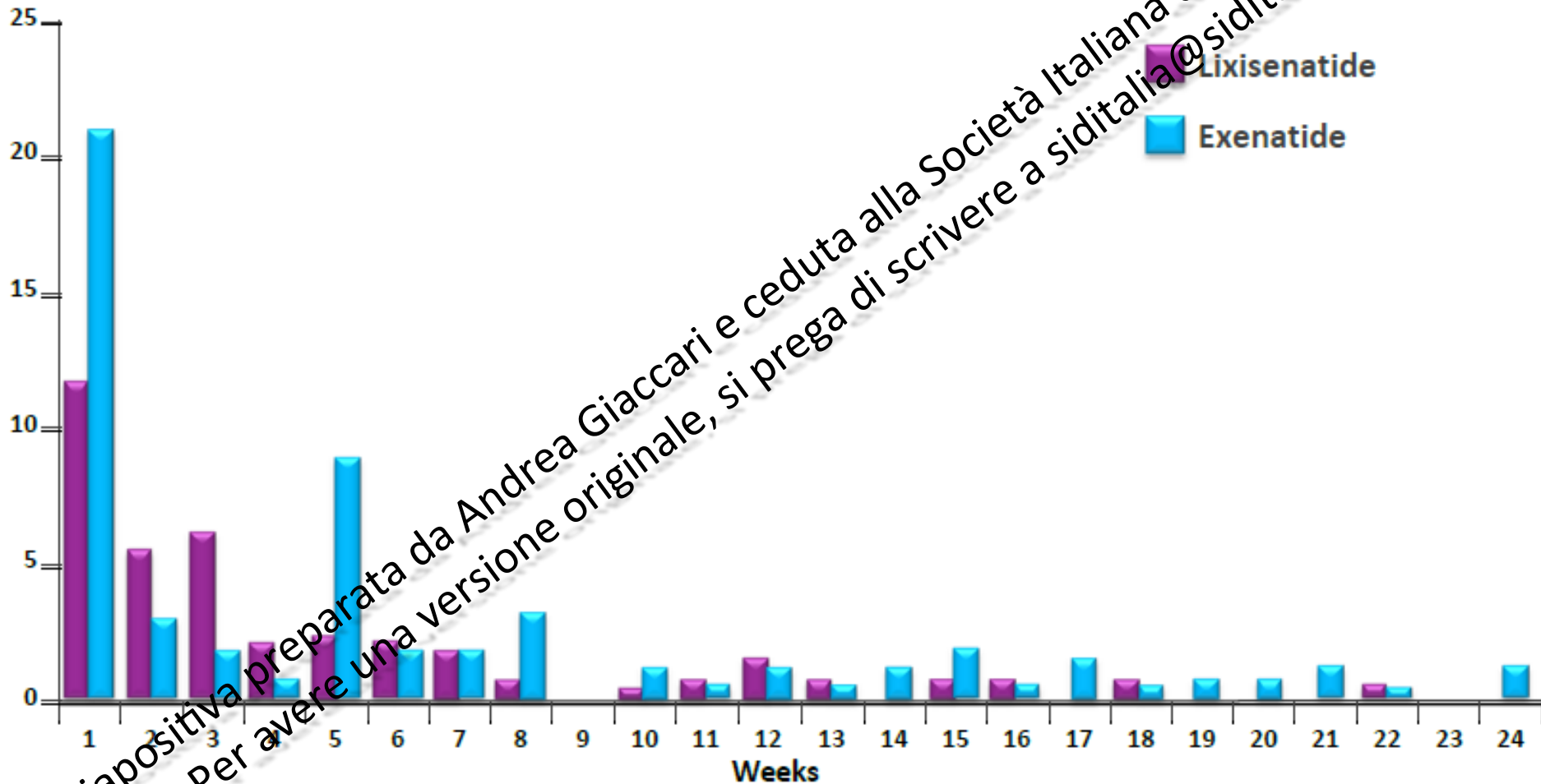
Effects on

- Fasting blood glucose levels
- Gastric emptying rate
- Postprandial hyperglycaemia
- HbA1c
- Body weight reduction
- Tolerability

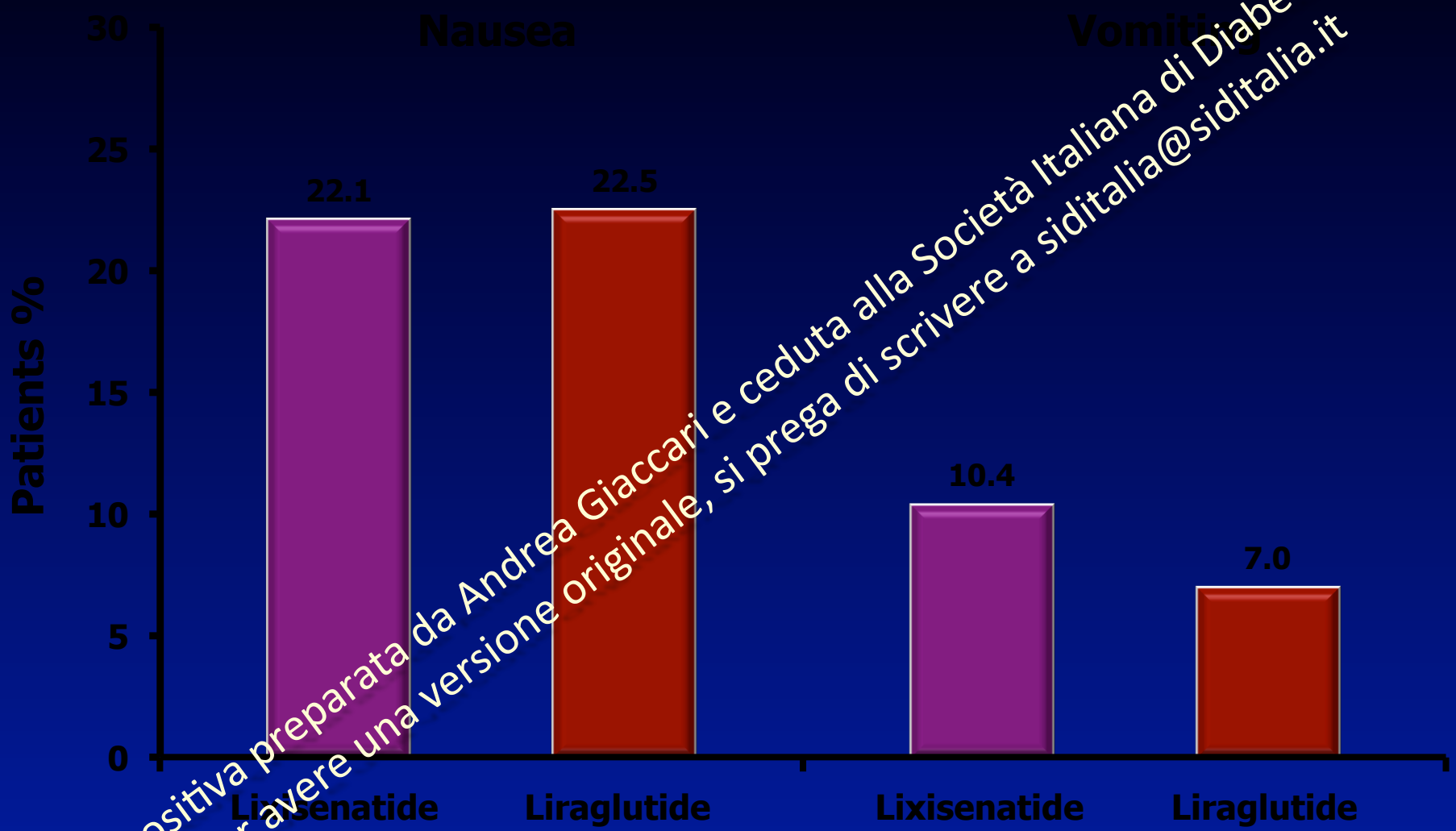
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Efficacy of Lixisenatide once daily vs. Exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin - GetGoal-X

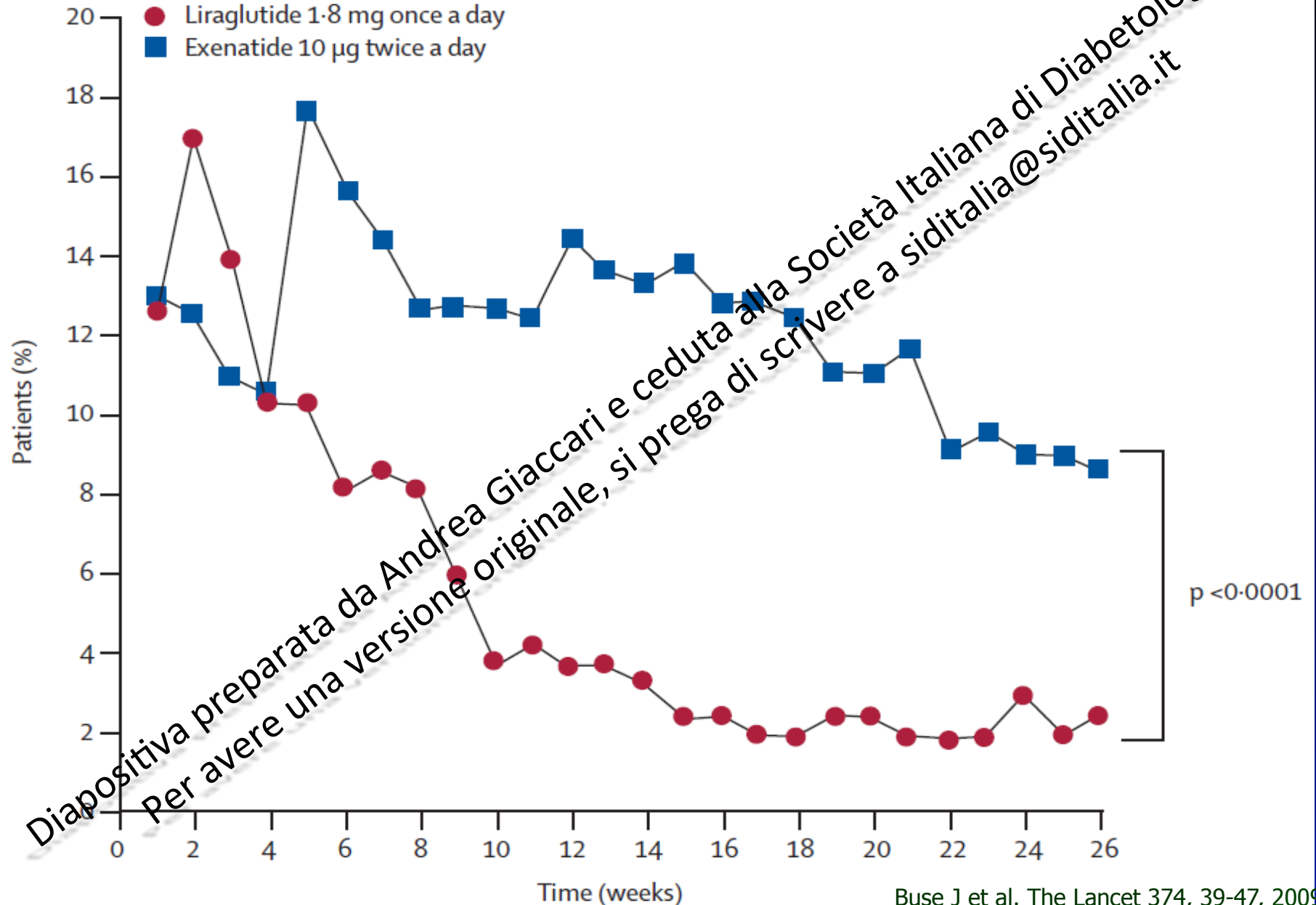
% of patients with nausea



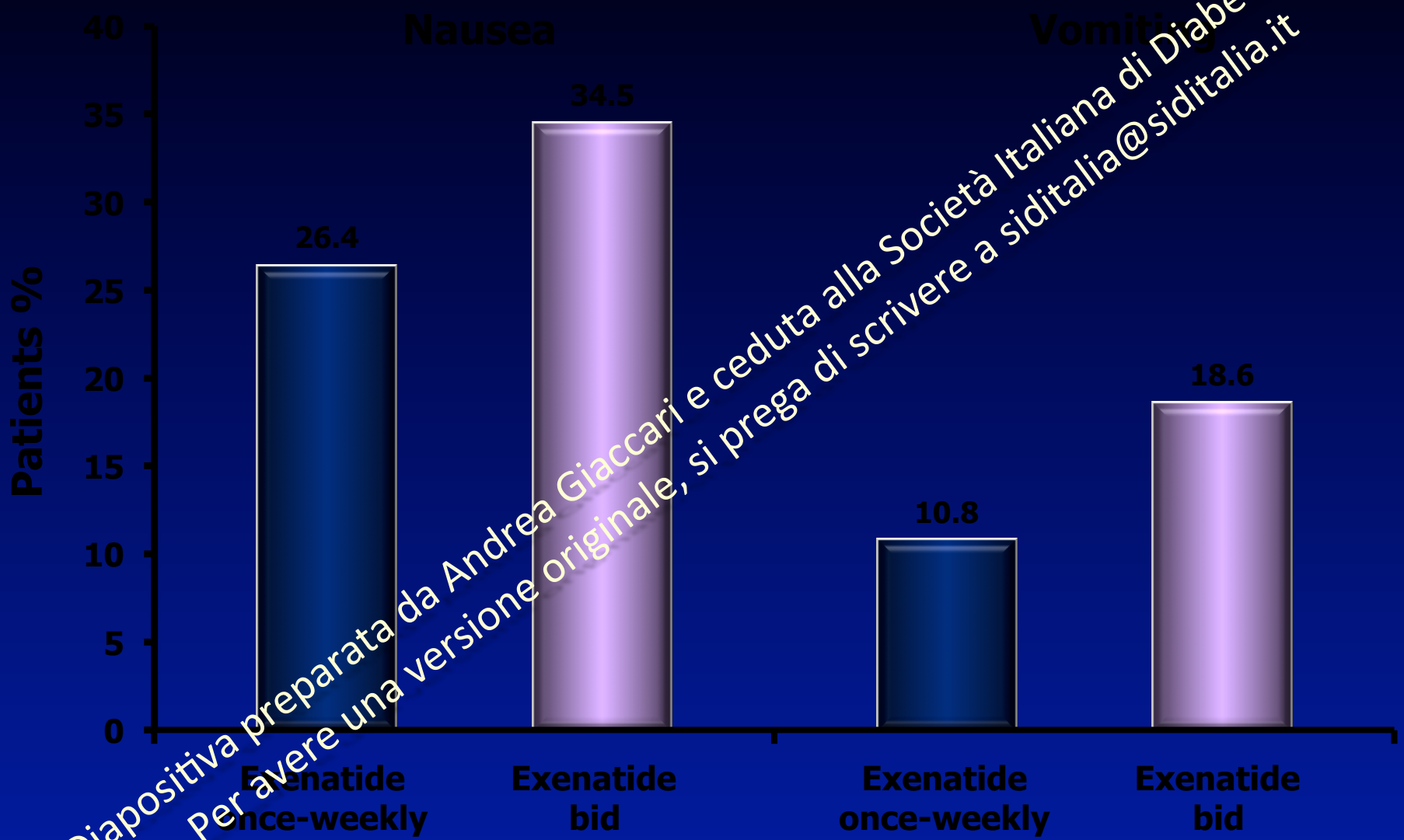
**Lixisenatide once daily vs. liraglutide in patients with type 2 diabetes:
Proportion of patients with an episode of nausea or vomiting**



Proportion of patients with an episode of nausea between baseline and week 26 – LEAD-6

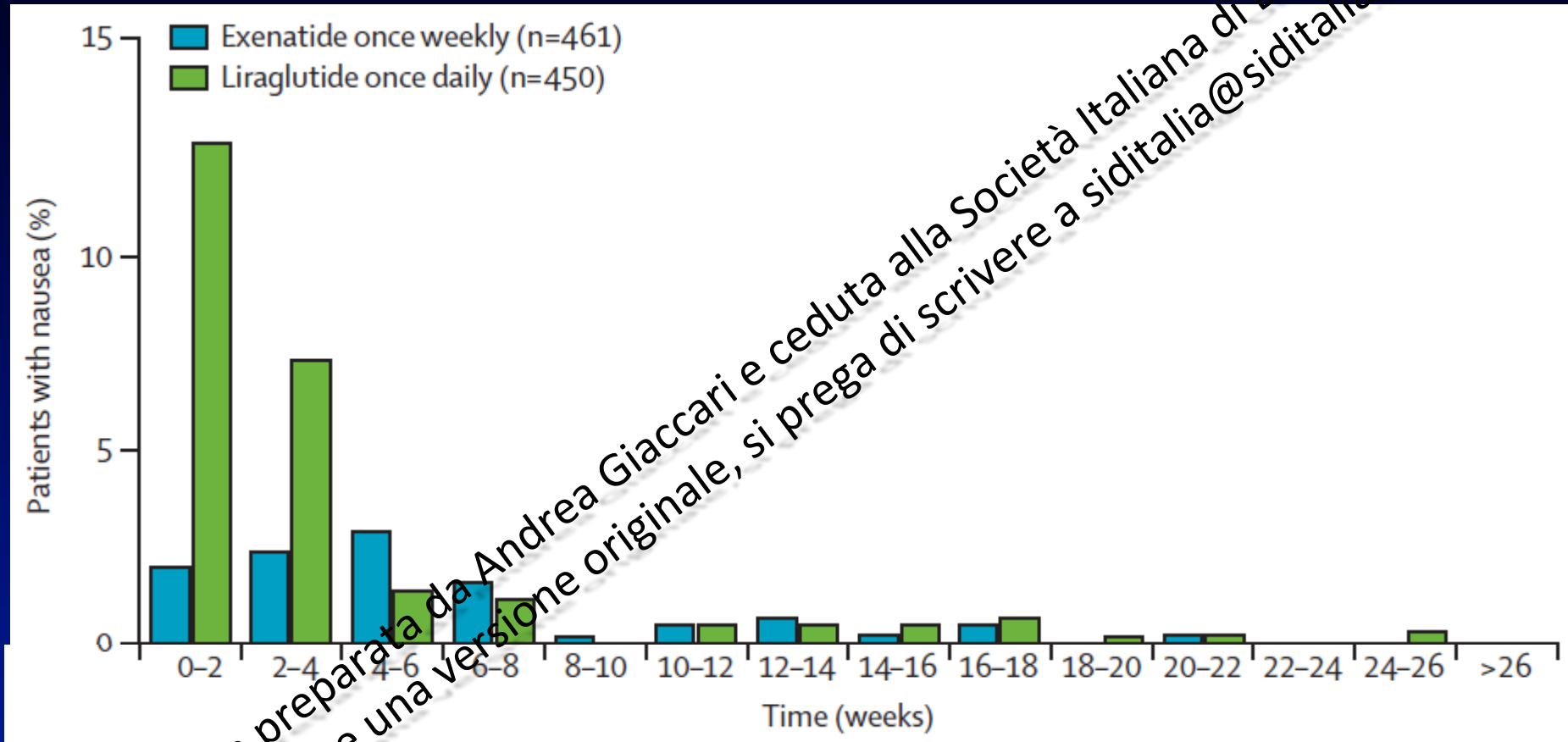


Exenatide OW versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: Proportion of patients with an episode of nausea or vomiting- DURATION-1

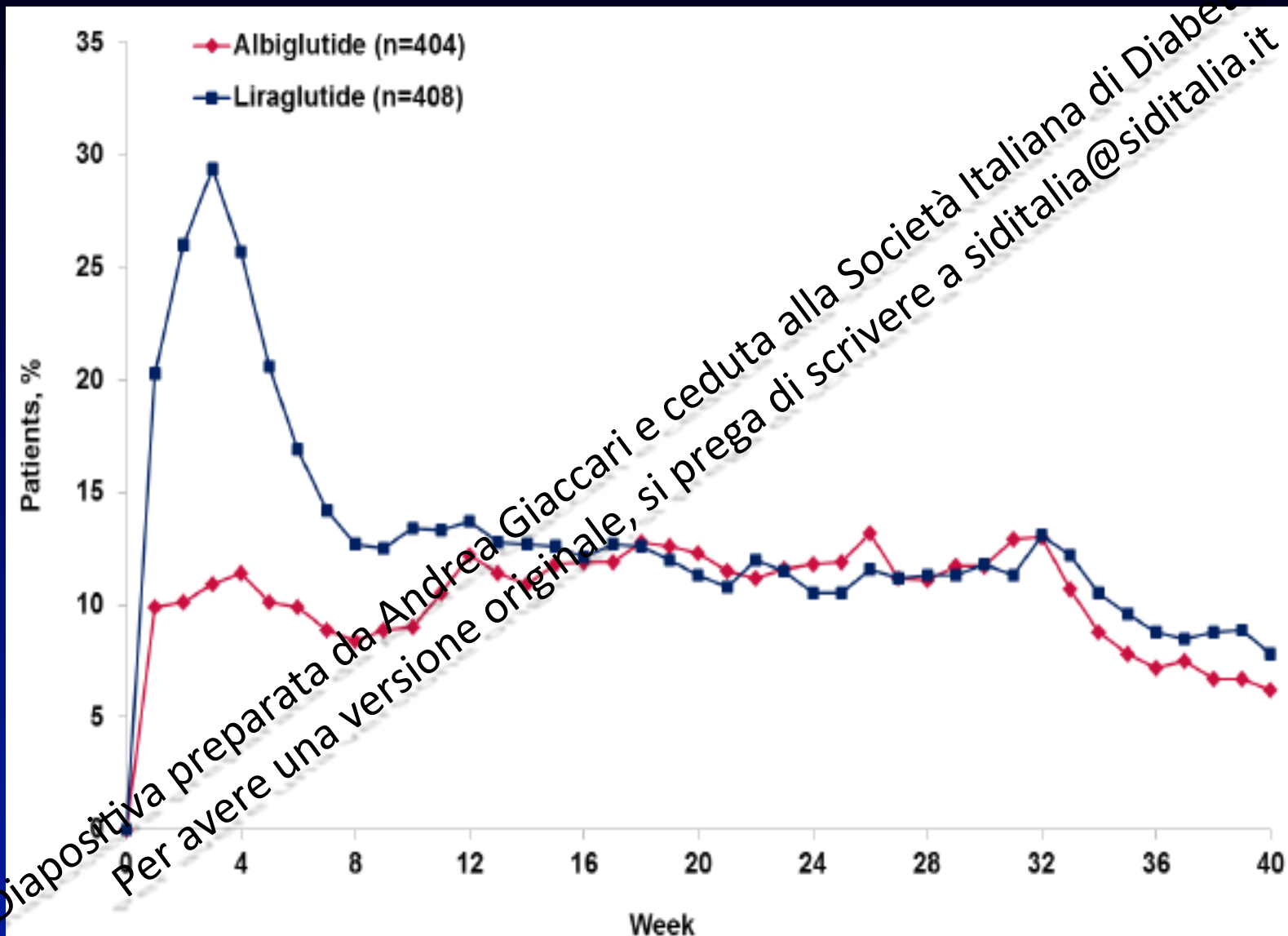


Exenatide OW versus Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes:

Proportion of patients with an episode of nausea-DURATION-6



Liraglutide vs. Albiglutide 50 mg OW for the treatment of type 2 diabetes: Time course of incidence of nausea/vomiting over 32 weeks-HARMONY-7



Relative differences between short and long-acting GLP-1R agonists

	Short-acting GLP-1 receptor agonists	Long-acting GLP-1 receptor agonists
FPG reduction	+	+++
PPG reduction	+++	++
HbA1c reduction	++	+++
Body weight reduction	++	++
Gastric emptying rate	+++	+
Fasting glucagon secretion	+ / Neutral	++
GI effects	++	+
Compliance	+	++

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it