

Terapia con analoghi del GLP-1: quando e perché
I FASE - Bologna, 27 giugno 2019

Analoghi del GLP1 nei pazienti **Sovrappeso ed Obesi**

PAOLO SBRACCIA



TOR VERGATA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA



EASO COM
EASO Collaborating Centre for Obesity Management



Dipartimento di Medicina dei Sistemi
UOC di Medicina Interna
Centro per la Cura dell'Obesità
Policlinico Tor Vergata



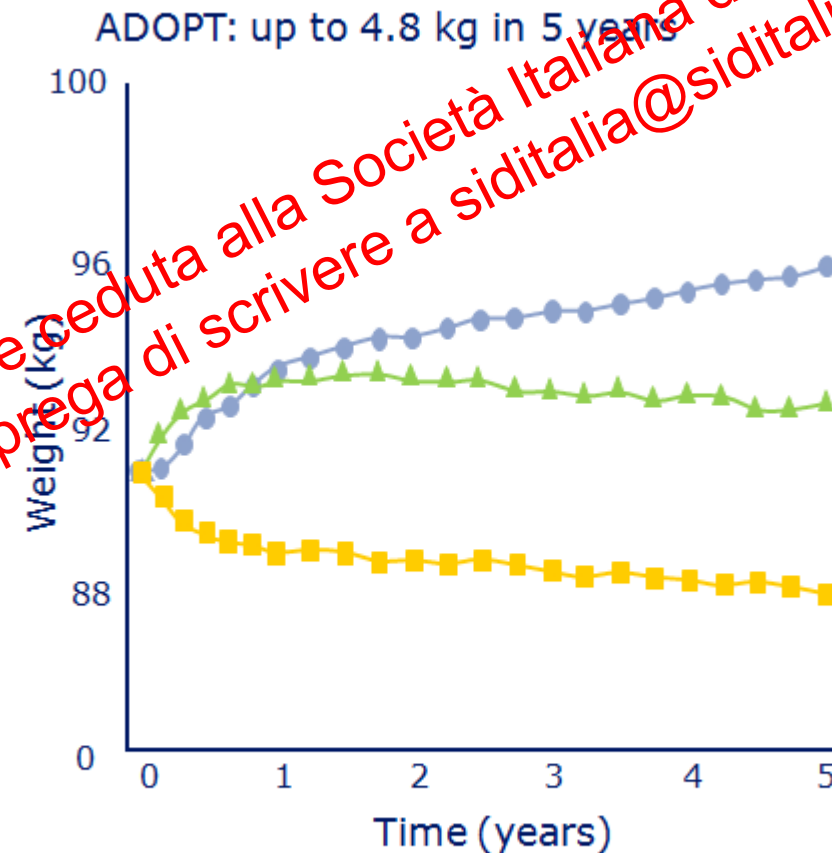
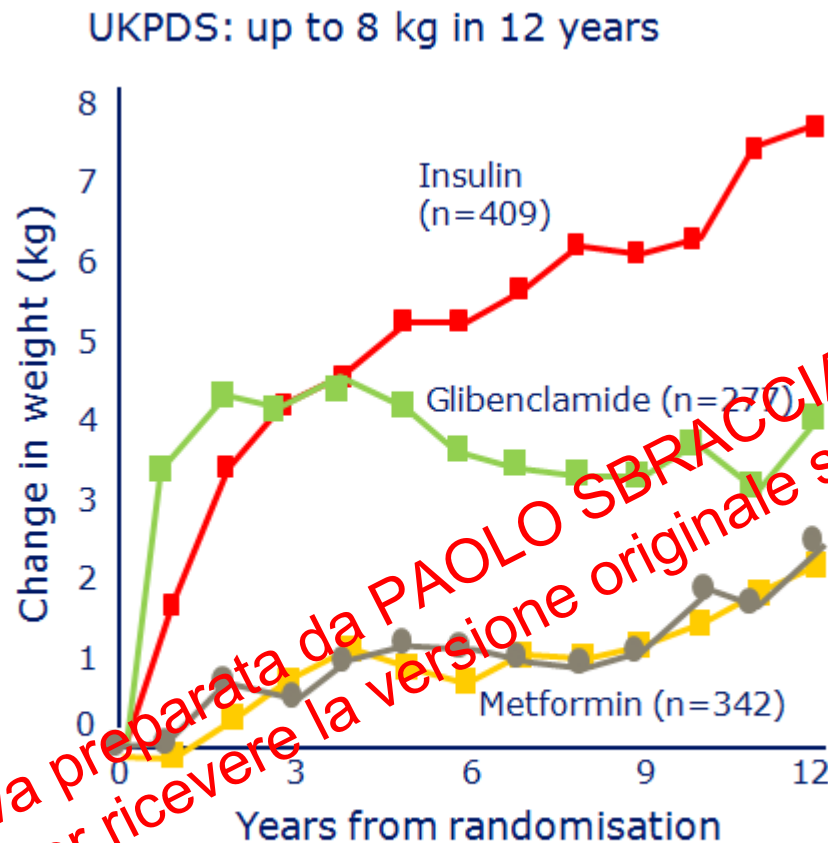
Diapositiva preparata da PAOLO SBRACCIA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi dalle seguenti Aziende Farmaceutiche:

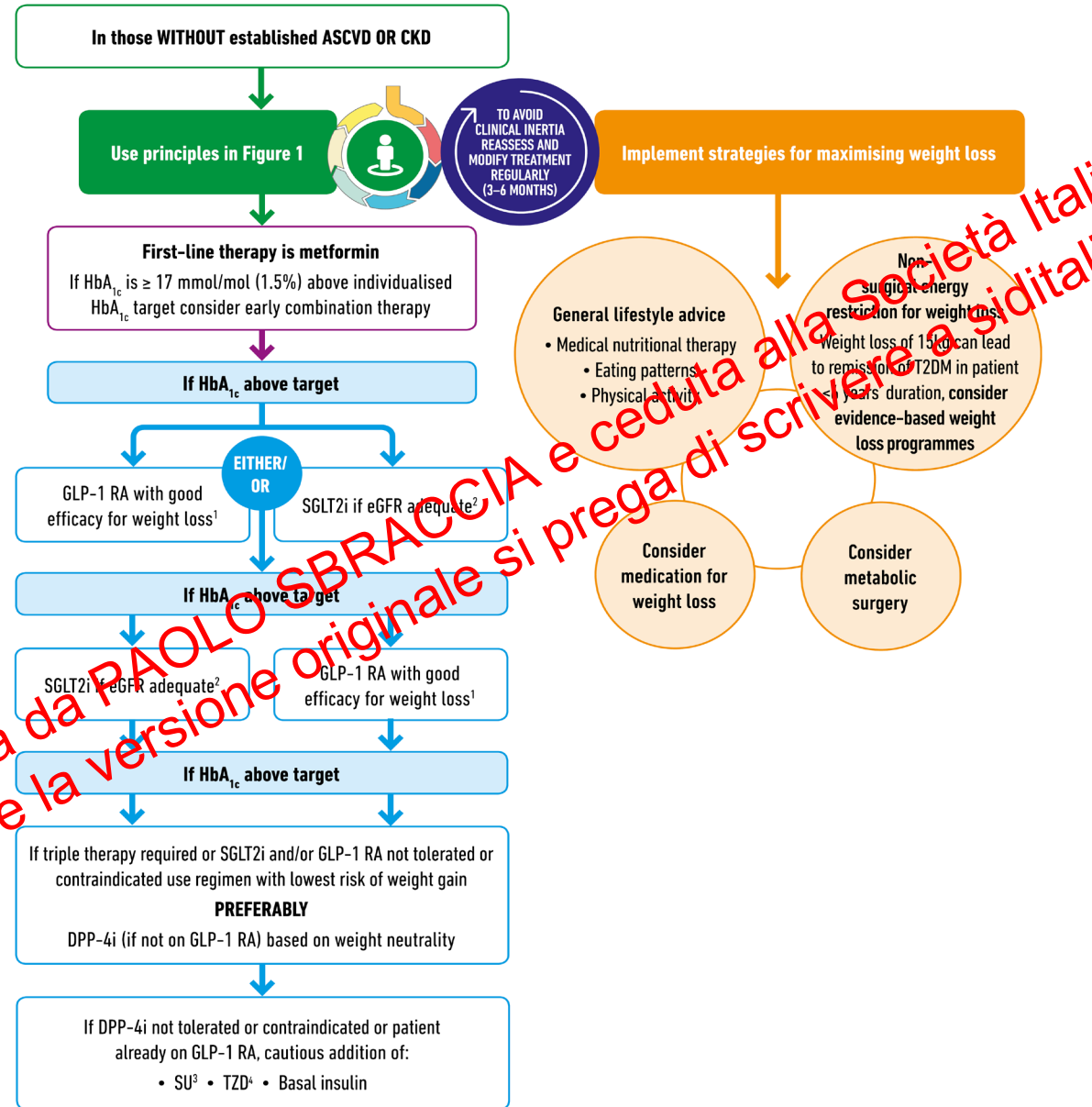
- Novo Nordisk
- Bruno Farmaceutici
- Orexigen
- Astra Zeneca

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

Most therapies result in weight gain over time



CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMISE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS



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

Analoghi del GLP1 nei pazienti Sovrappeso ed Obesi

- Cosa dicono i trial in relazione al BMI?
- Di quale entità è la perdita di peso?
- L'effetto anti-iperglicemico è correlato alla perdita di peso?
- A cosa è legata la perdita di peso?

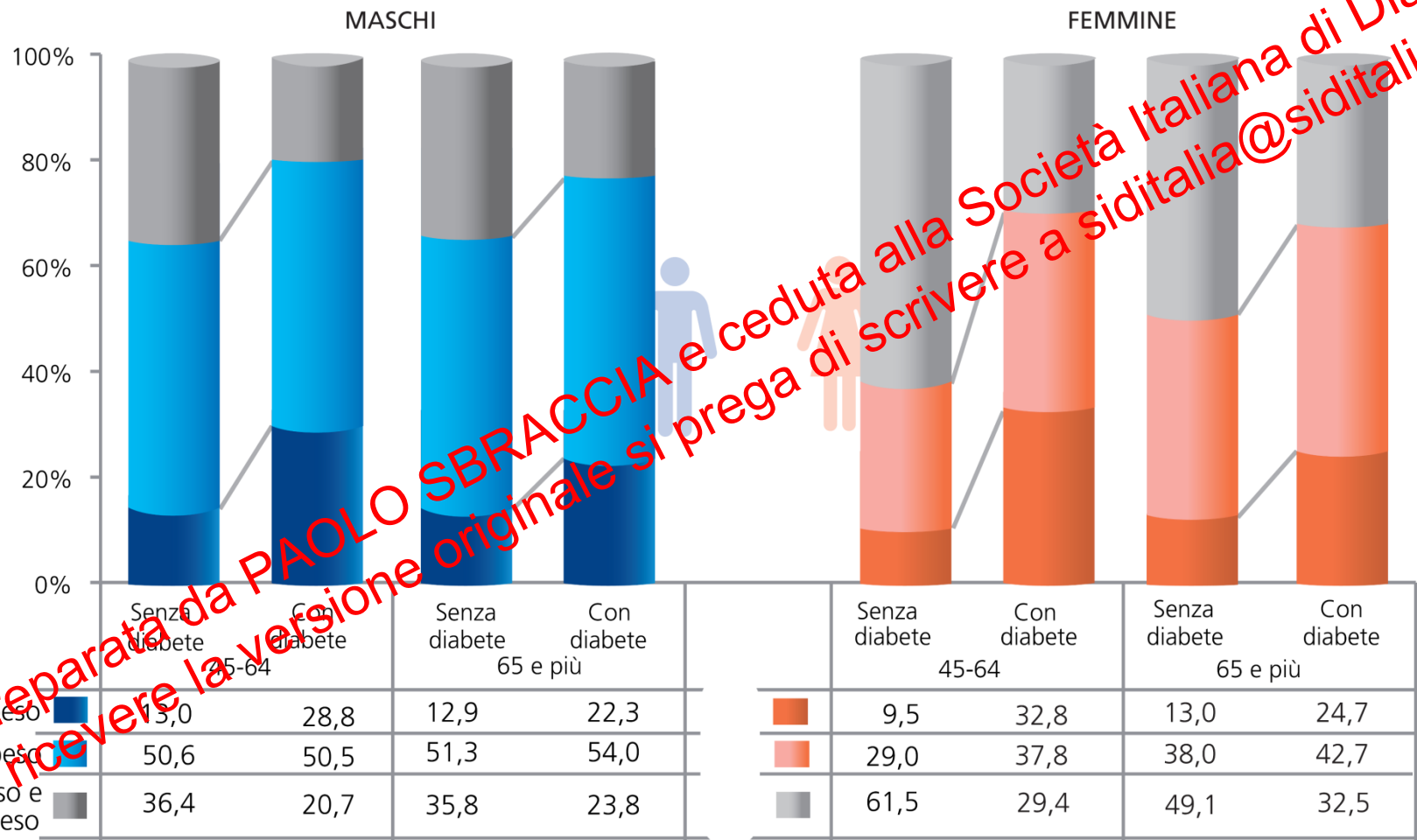
Diapositiva preparata da PAOLO SBRACCIA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Analoghi del GLP1 nei pazienti Sovrappeso ed Obesi

- **Cosa dicono i trial in relazione al BMI?**
- Di quale entità è la perdita di peso?
- L'effetto anti-iperglicemico è correlato alla perdita di peso?
- A cosa è legata la perdita di peso?

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

Percentuale di soggetti obesi in relazione a presenza di diabete



BMI nei principali Trial

LEAD

Liraglutide

BMI: 33-34
BMI >25= 89-92%

DURATION

Exenatide

BMI: 32-35
BMI >25= 90-93%

HARMONY

Albiglutide

BMI: 32-33

REWIND

Liraglutide

BMI: 32-34

SUSTAIN

Semaglutide
(oral/sc)

BMI: 31.5-32.5

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

Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes

LEADER

Body-mass index

0.15

≤30	3574	241/1743 (13.8)	261/1831 (14.3)	0.96 (0.81–1.15)
>30	5757	367/2920 (12.6)	431/2837 (15.2)	0.82 (0.71–0.94)



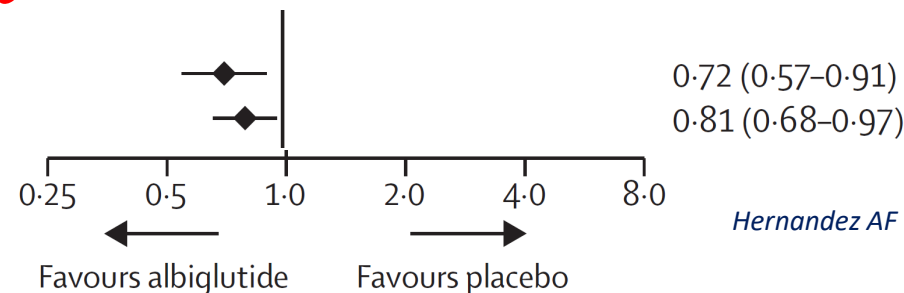
Marso SP et al, N Engl J Med 2016

HARMONY

Baseline BMI (kg/m²)

0.435

<30	3613	116/1788 (6.5%)	164/1825 (9.0%)
≥30	5800	219/2914 (7.5%)	262/2886 (9.1%)



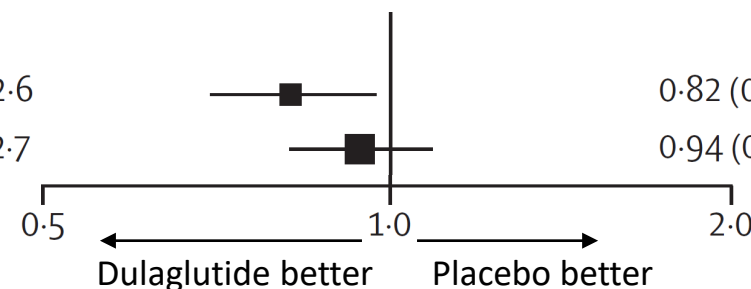
Hernandez AF et al, Lancet 2018

REWIND

BMI (kg/m²)

0.21

≥32	254/2281 (11.1%)	2.1	308/2302 (13.4%)	2.6	0.82 (0.69–0.96)
<32	346/2667 (12.7%)	2.5	355/2650 (13.4%)	2.7	0.94 (0.81–1.09)



Gerstein HC et al, Lancet 2019

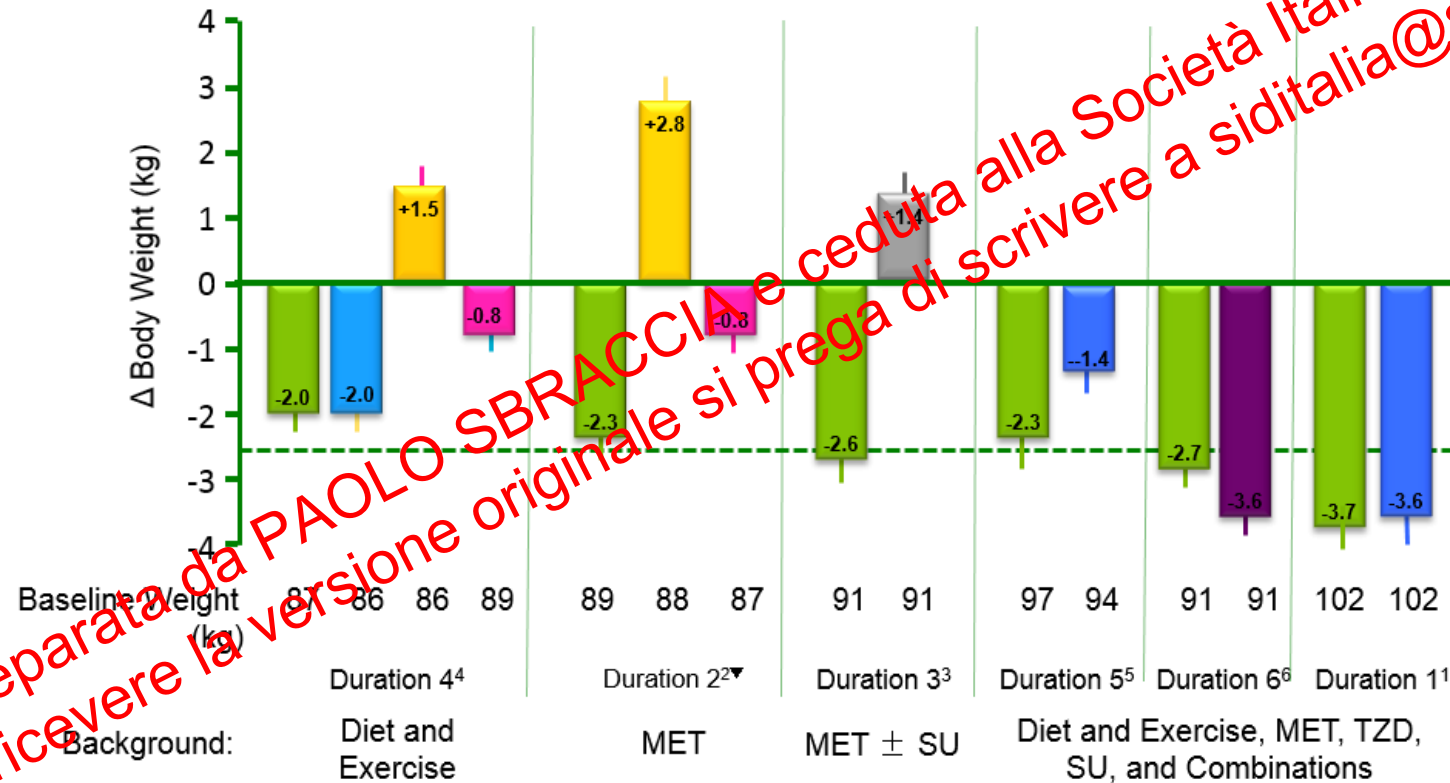
Analoghi del GLP1 nei pazienti Sovrappeso ed Obesi

- Cosa dicono i trial in relazione al BMI?
- **Di quale entità è la perdita di peso?**
- A cosa è legata la perdita di peso?
- L'effetto anti-iperglicemico è correlato alla perdita di peso?

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

Effect of Exenatide QW on Body Weight at Trial Endpoint in Patients with Type 2 Diabetes

■ Exenatide QW 2mg
 ■ Pioglitazone 45 mg
 ■ Sitagliptin 100 mg
 ■ Metformin 2500 mg
■ Insulin Glargine
 ■ Exenatide BID 10 mcg
 ■ Liraglutide 1.8 mg

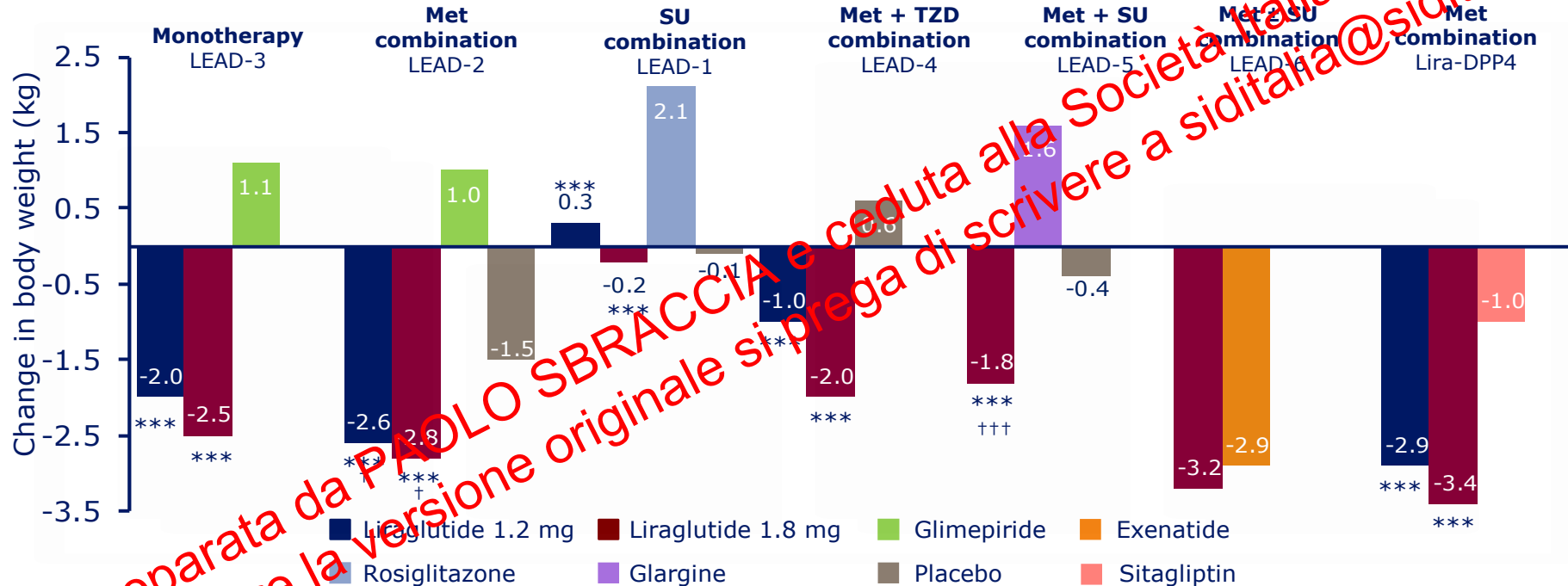


Drucker 2008; Blevins 2011; Bergenstal 2010; Russell-Jones 2012; Diamant 2010; Buse 2013

▼ Insulin Glargine Treat to Target A1c ≤7.0%

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

Liraglutide: effects on body weight



* $p \leq 0.01$, **** $p \leq 0.0001$ vs. active comparator; $^{\dagger}p \leq 0.01$, $^{+++}p \leq 0.0001$ vs. placebo.

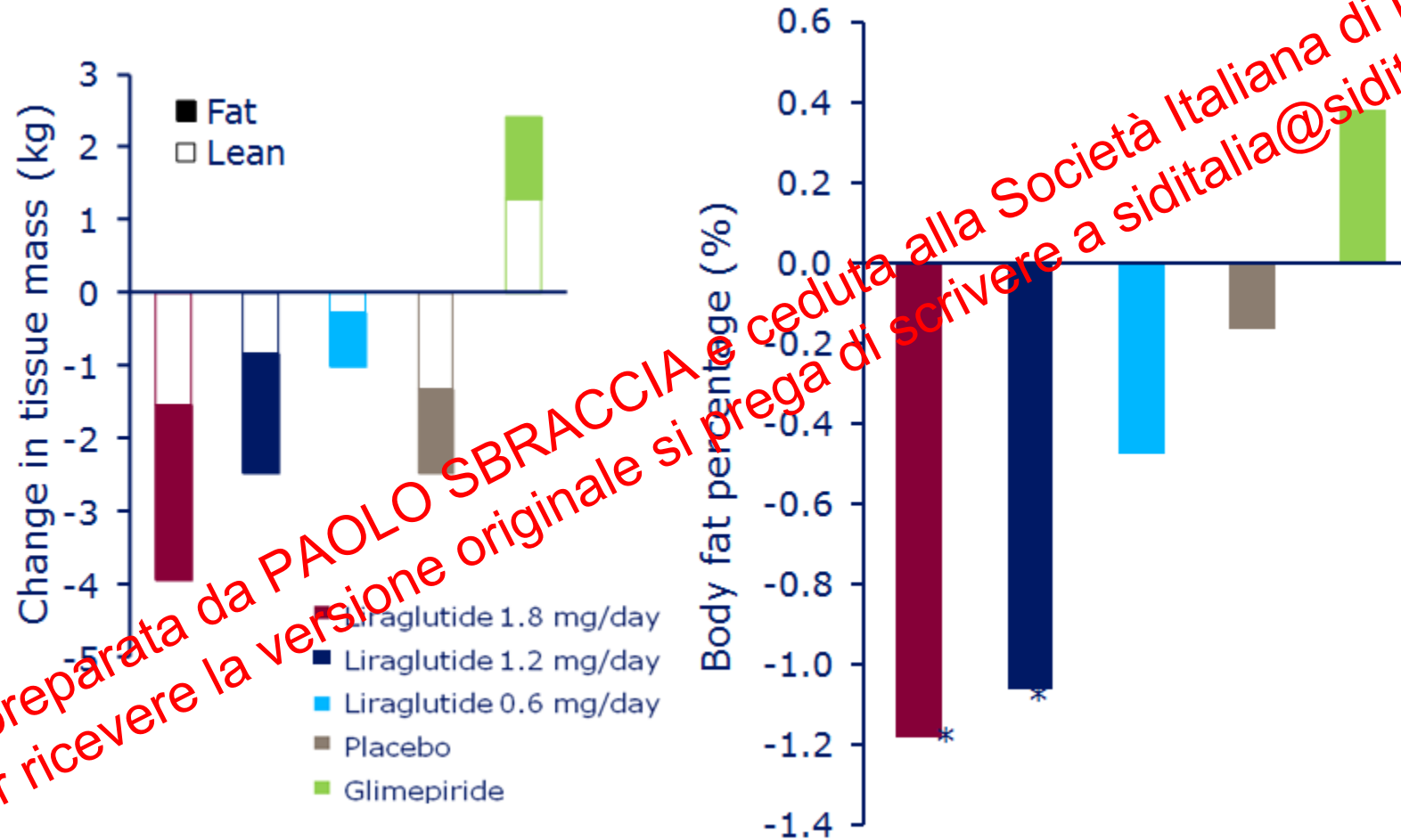
[Active comparators vs. placebo not shown.] Data from core trials.

Moran et al. *Diabet Med.* 2009;26:268–278 (LEAD-1); Nauck et al. *Diabetes Care.* 2009;32:84–90 (LEAD-2); Garber et al. *Lancet.*

2009;373:473–481 (LEAD-3); Zinman et al. *Diabetes Care.* 2009;32:1224–1230 (LEAD-4); Russell-Jones et al. *Diabetologia.*

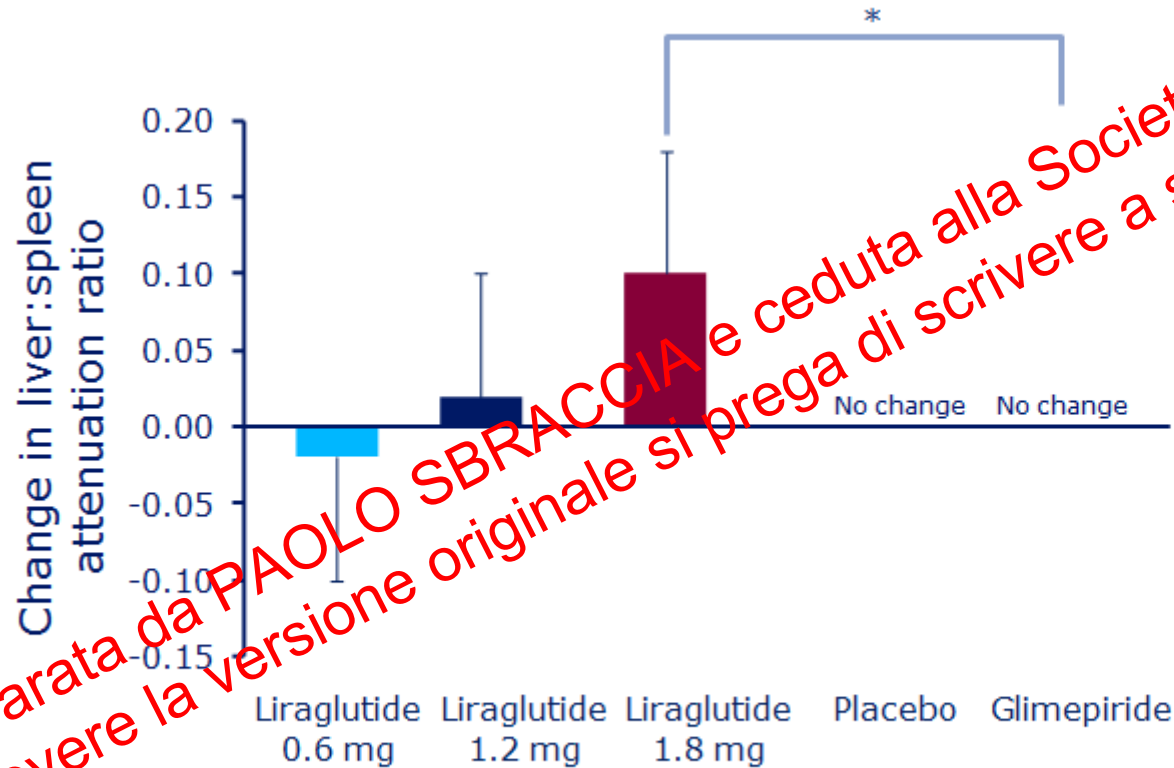
2009;52:2046–2055 (LEAD-5); Buse et al. *Lancet.* 2009;374:39–47 (LEAD-6); Pratley et al. *Lancet.* 2010;375:1447–1456 (lira vs. sita).

Change in body tissue (LEAD-2) DEXA



* $p < 0.05$ for treatment difference in changes vs. glimepiride

Hepatic steatosis: change in liver:spleen attenuation ratio (LEAD-2)



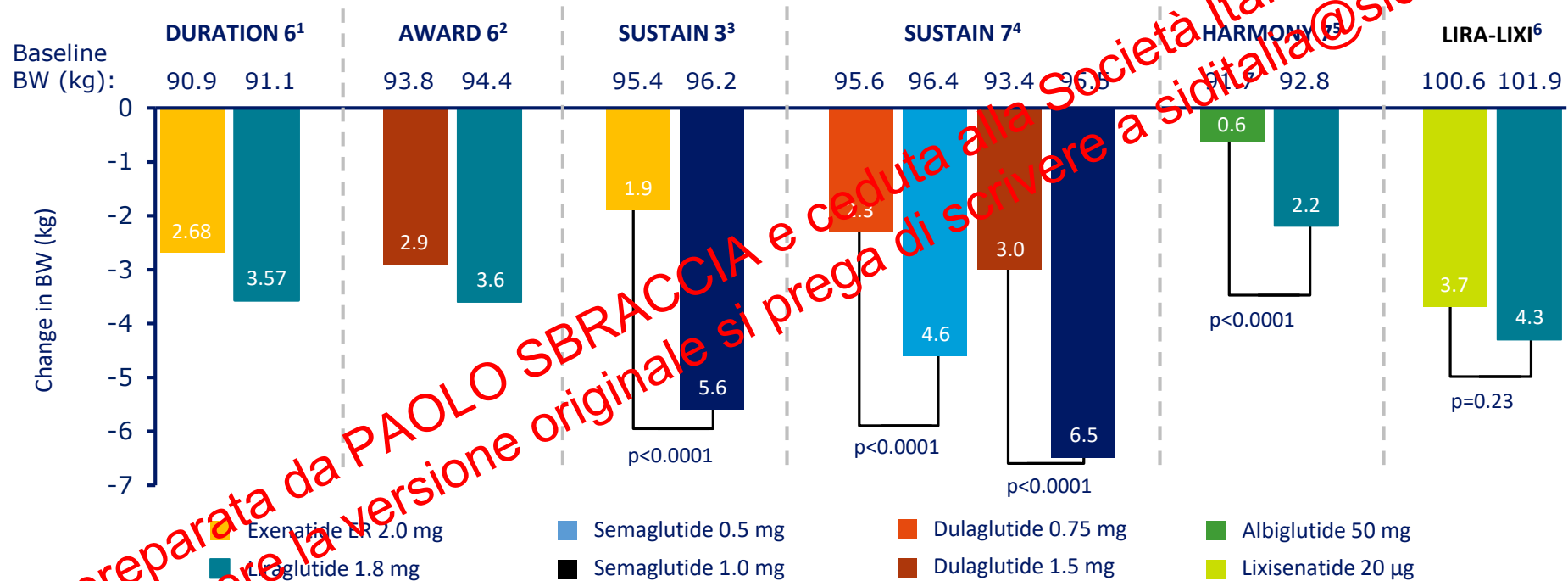
* $p < 0.045$ for treatment difference in changes vs. glimepiride

Mean $\pm$ 2SE

Nauck et al. *Diabetes Care* 2009;32:84-90 (LEAD-2; change in liver:spleen attenuation ratio)

GLP-1RAs reduce Body Weight

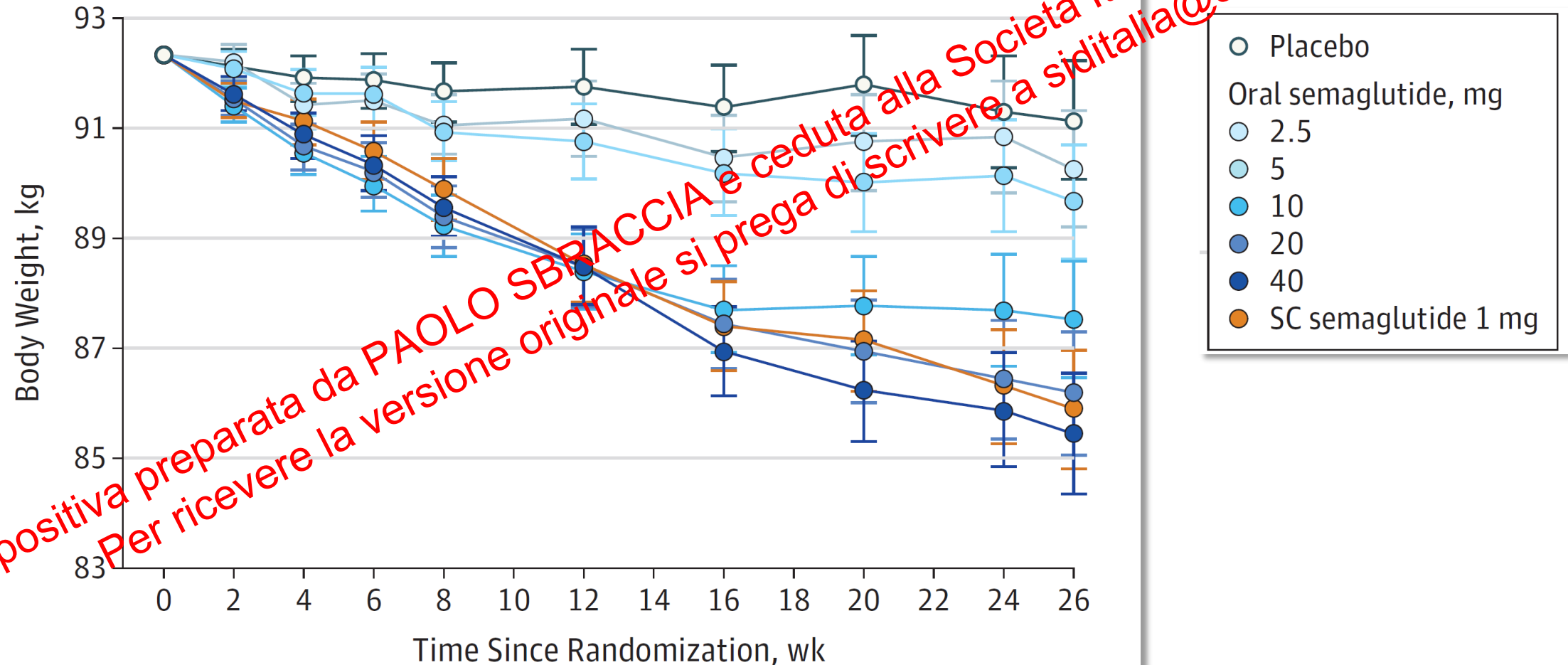
• RESULTS FROM COMPARATIVE TRIALS



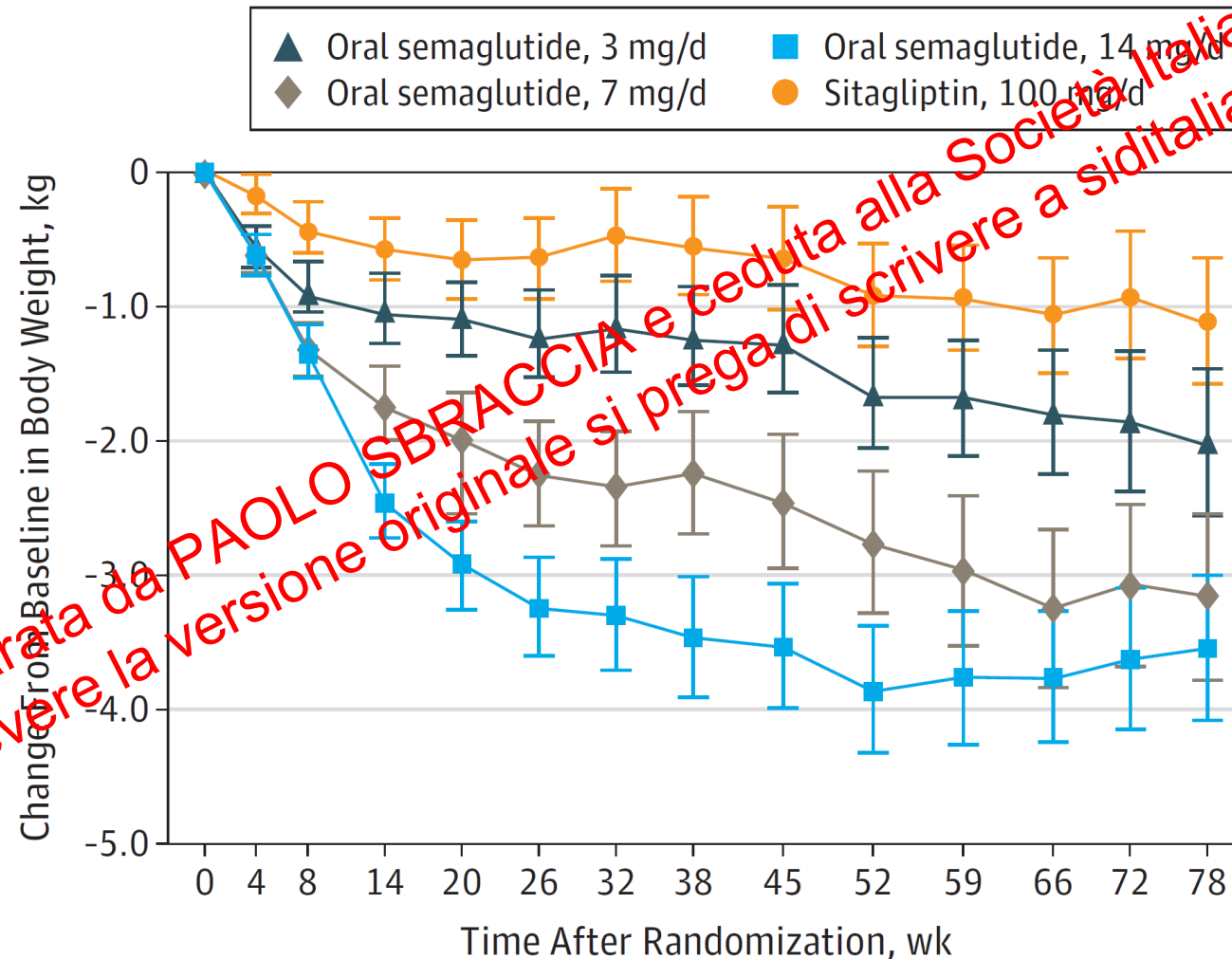
- 1. Buse JB et al. *Lancet* 2013;381:117–24; 2. Dungan KM et al. *Lancet* 2014;384:1349–57; 3. Ahmann AJ et al. *Diabetes Care* 2018;41:258–66; 4. Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:275–86; 5. Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:289–97; 6. Nauck M et al. *Diabetes Care* 2016;39:1501–9.

EFFECT OF ORAL SEMAGLUTIDE COMPARED WITH PLACEBO AND SUBCUTANEOUS SEMAGLUTIDE ON GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Change in body weight over 26 wk



EFFECT OF ADDITIONAL ORAL SEMAGLUTIDE VS SITAGLIPTIN ON GLYCATED HEMOGLOBIN IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES UNCONTROLLED WITH METFORMIN ALONE OR WITH SULFONYLUREA - PIONEER 3

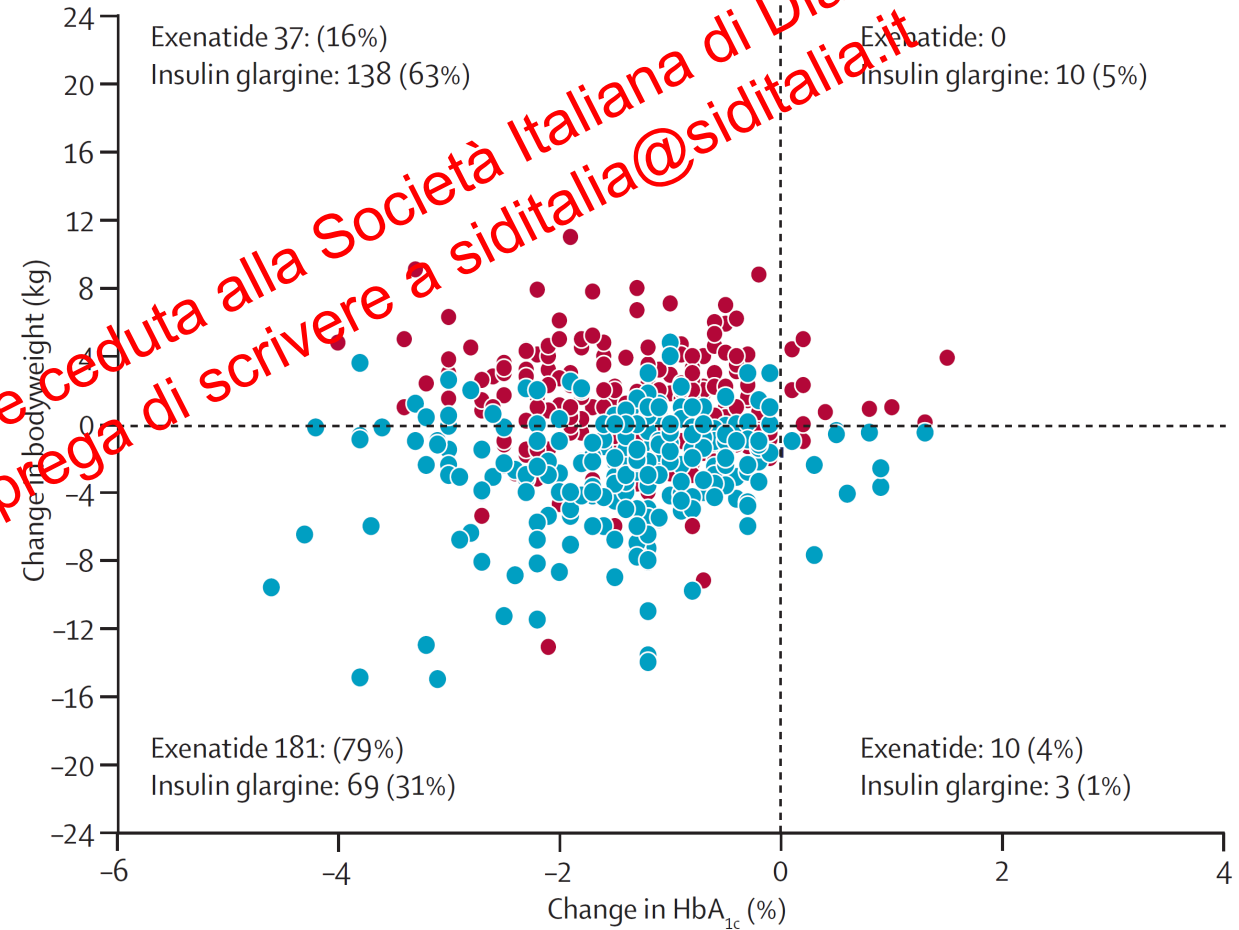
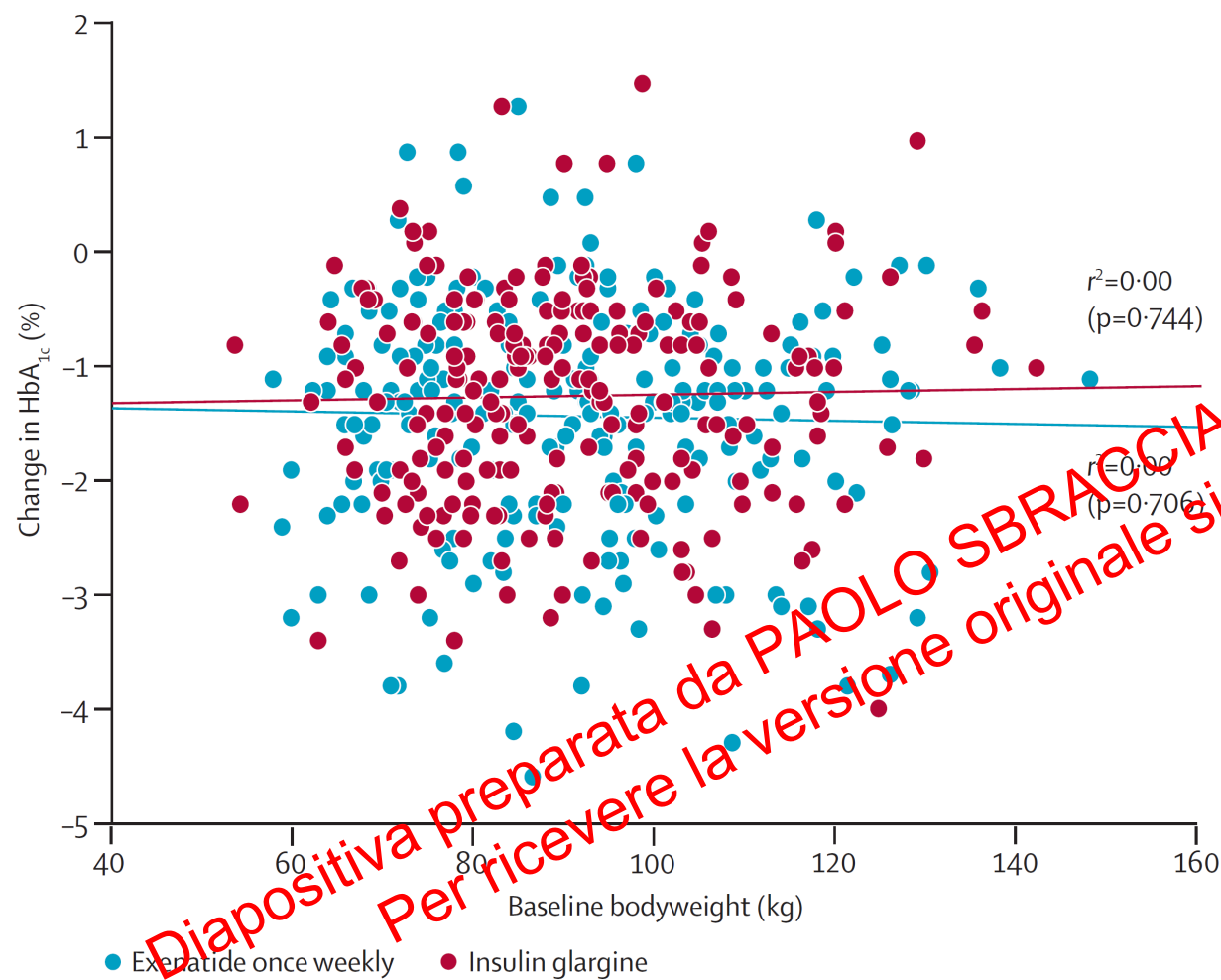


Analoghi del GLP1 nei pazienti Sovrappeso ed Obesi

- Cosa dicono i trial in relazione al BMI?
- Di quale entità è la perdita di peso?
- **L'effetto anti-iperglicemico è correlato alla perdita di peso?**
- A cosa è legata la perdita di peso?

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

Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial

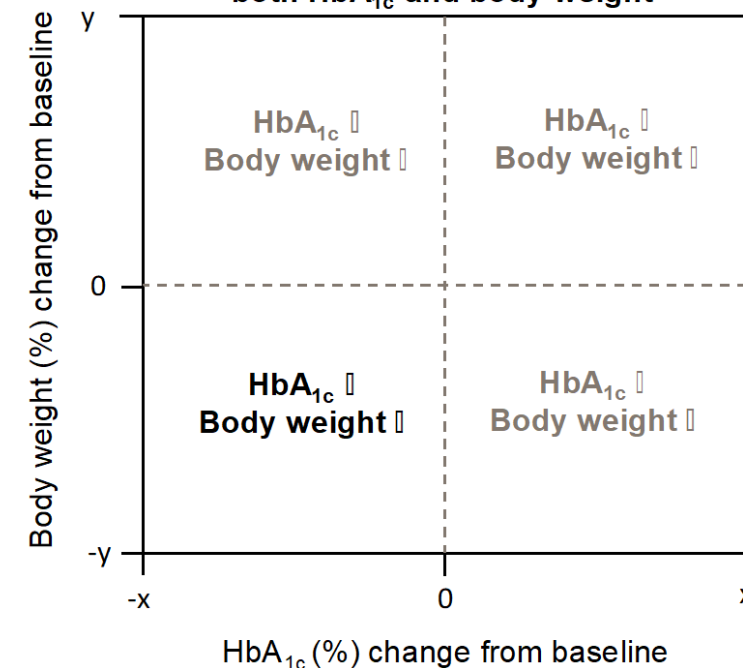
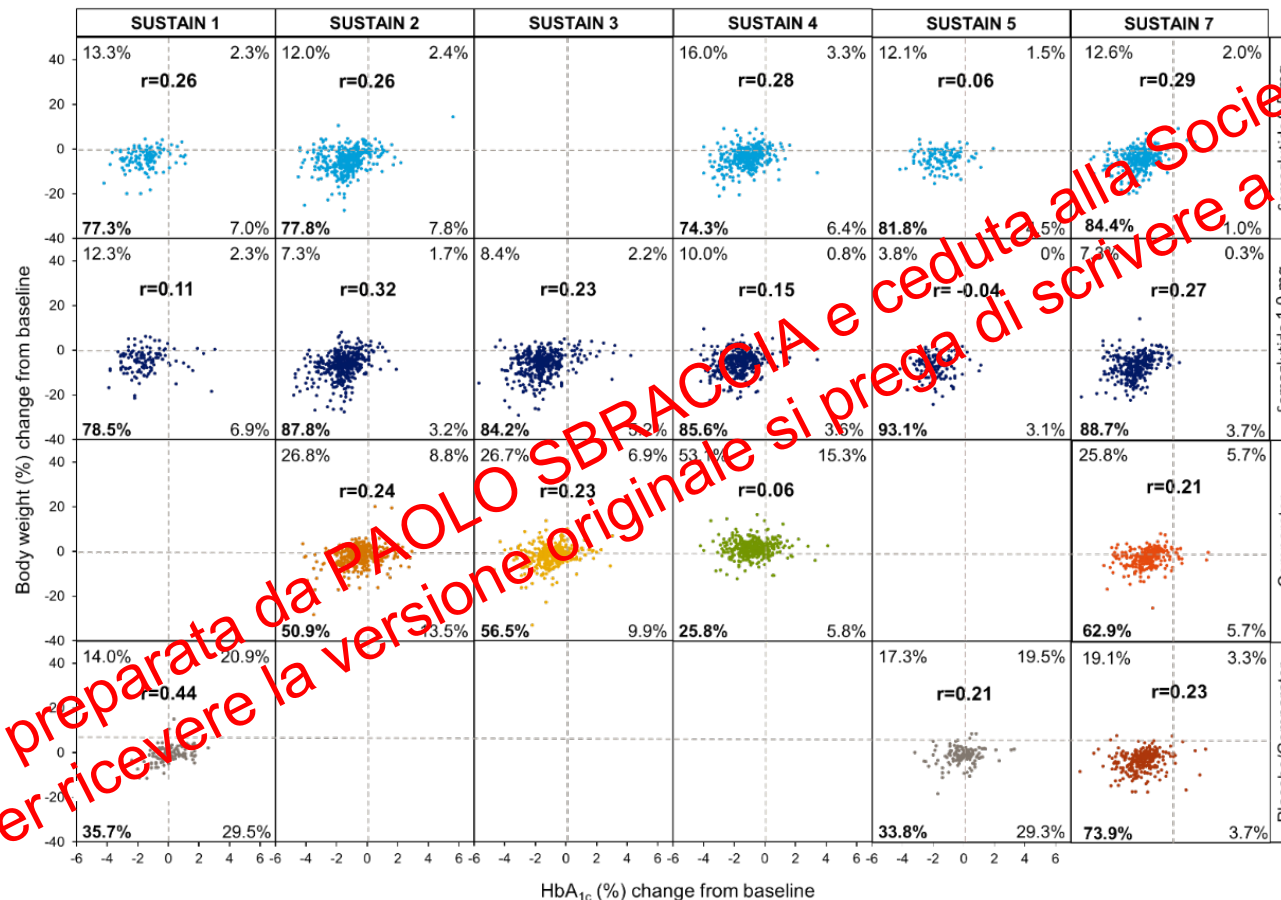


Change in HbA_{1c} and body weight

- SUSTAIN 1–5 AND 7^{1,2}

Vs. Pbo Sita Ex LAR Glar +glar /pbo Dula

Body weight

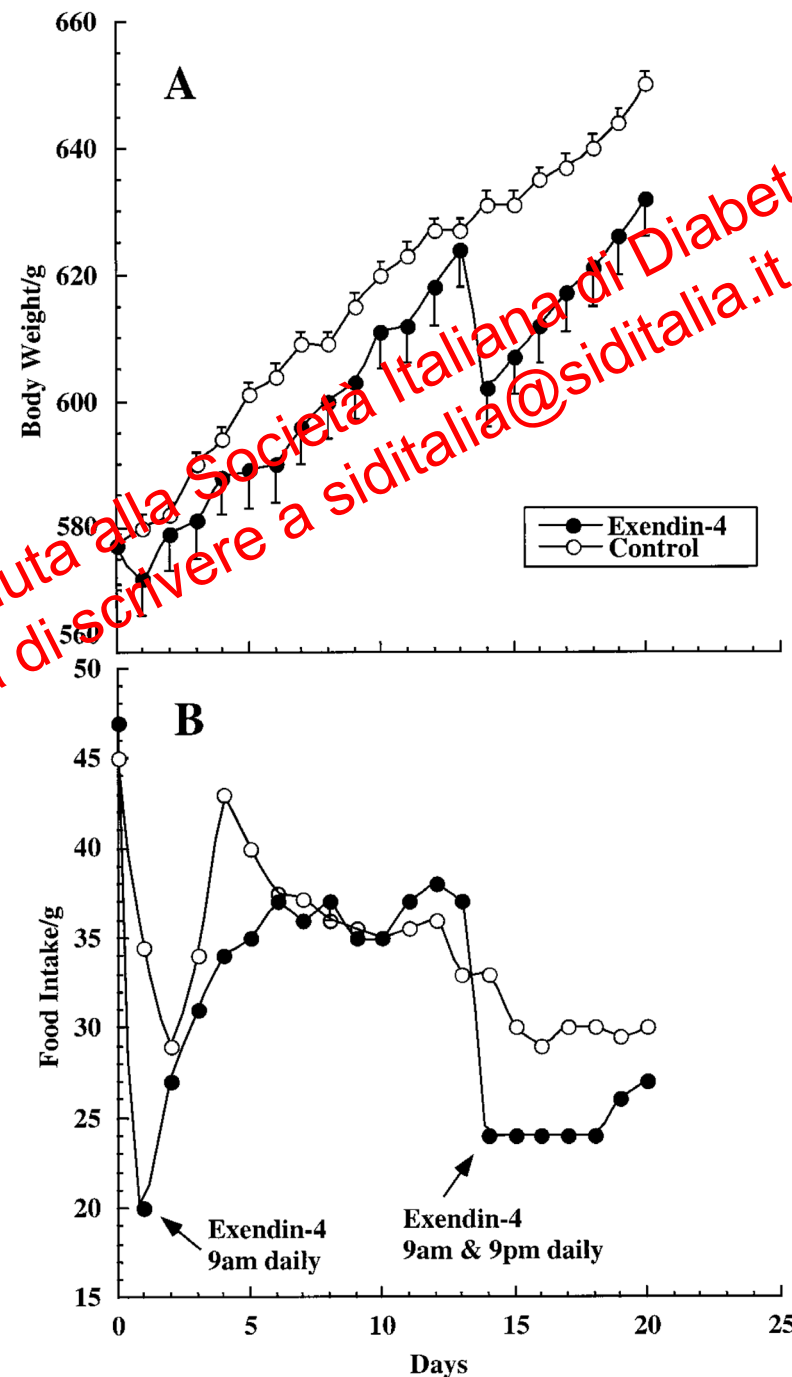


Analoghi del GLP1 nei pazienti Sovrappeso ed Obesi

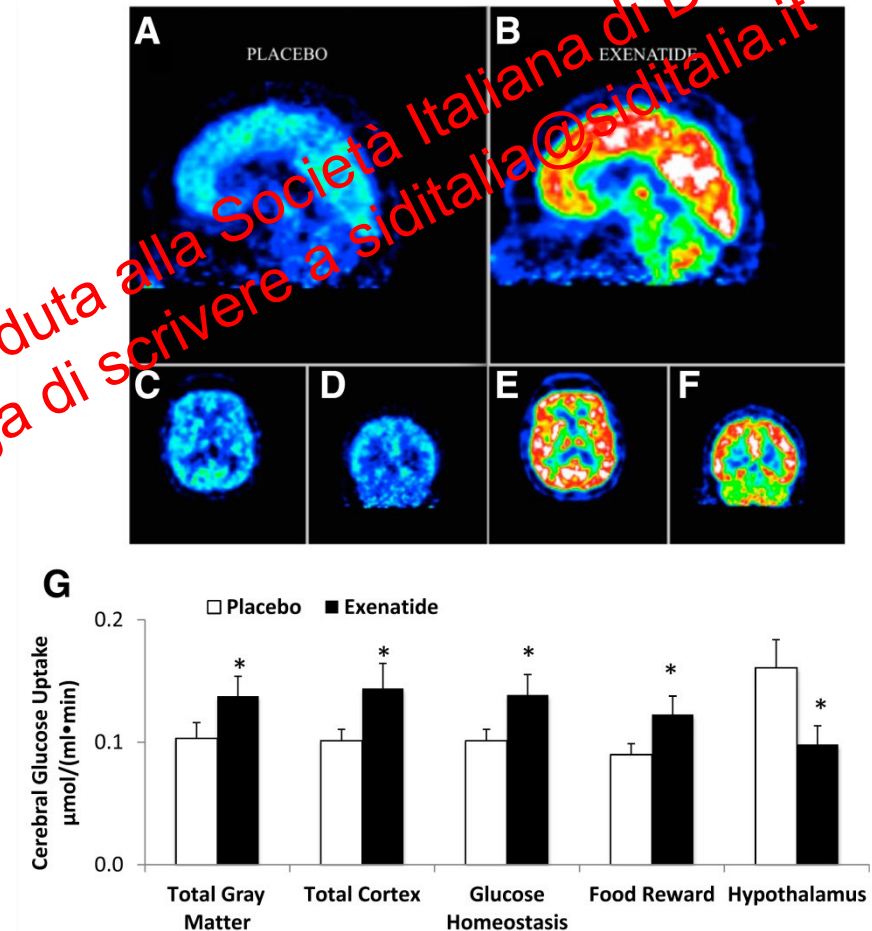
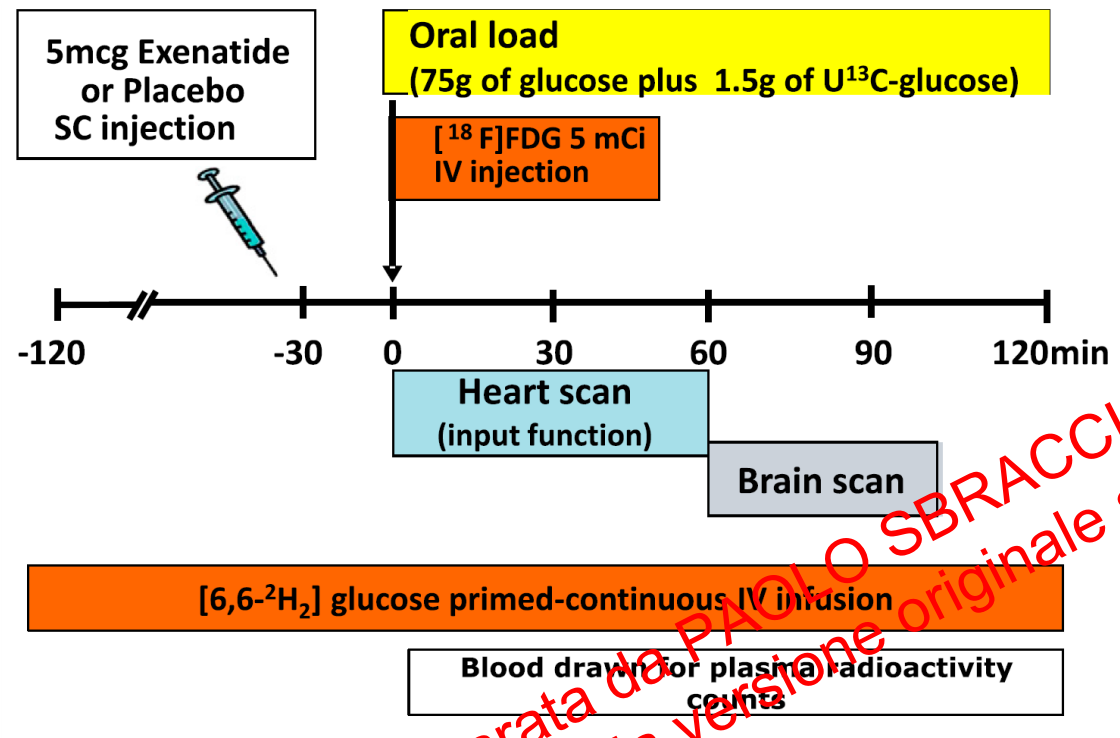
- Cosa dicono i trial in relazione al BMI?
- Di quale entità è la perdita di peso?
- L'effetto anti-iperglicemico è correlato alla perdita di peso?
- **A cosa è legata la perdita di peso?**

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

EXENDIN-4 DECELERATES FOOD INTAKE, WEIGHT GAIN, AND FAT DEPOSITION IN ZUCKER RATS



EXENATIDE REGULATES CEREBRAL GLUCOSE METABOLISM IN BRAIN AREAS ASSOCIATED WITH GLUCOSE HOMEOSTASIS AND REWARD SYSTEM



THE ARCUATE NUCLEUS MEDIATES GLP-1 RECEPTOR AGONIST LIRAGLUTIDE-DEPENDENT WEIGHT LOSS

- GLP-1R expression

- Absent on NPY/AgRP
- Present on POMC/CART

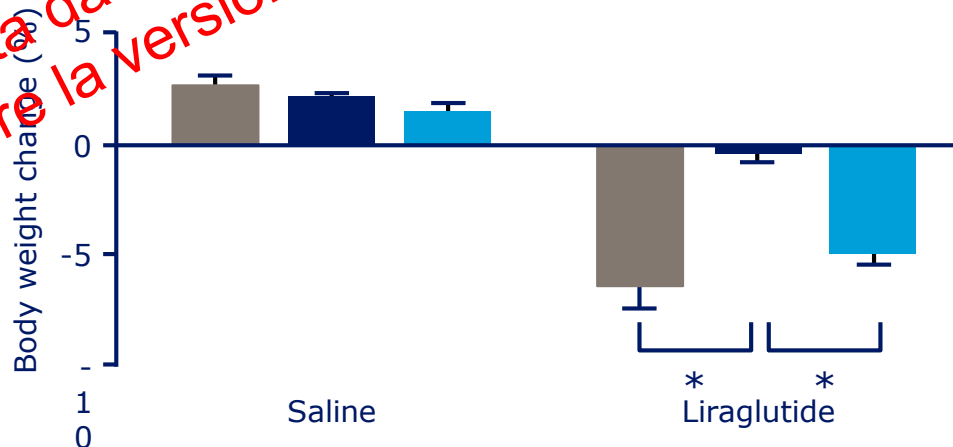
Fluorescently labeled liraglutide in the mouse brain



Normal mice

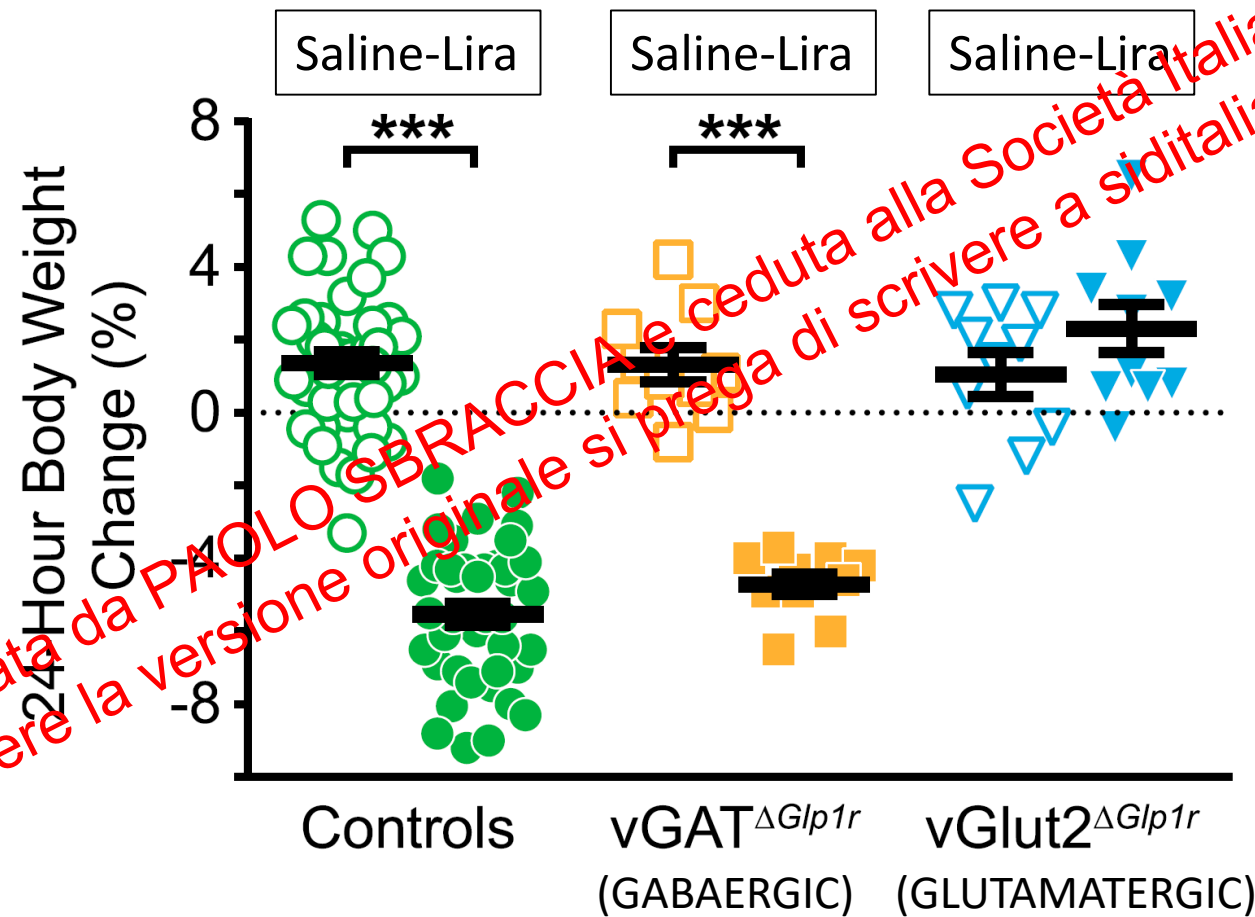


GLP-1R^{-/-} mice



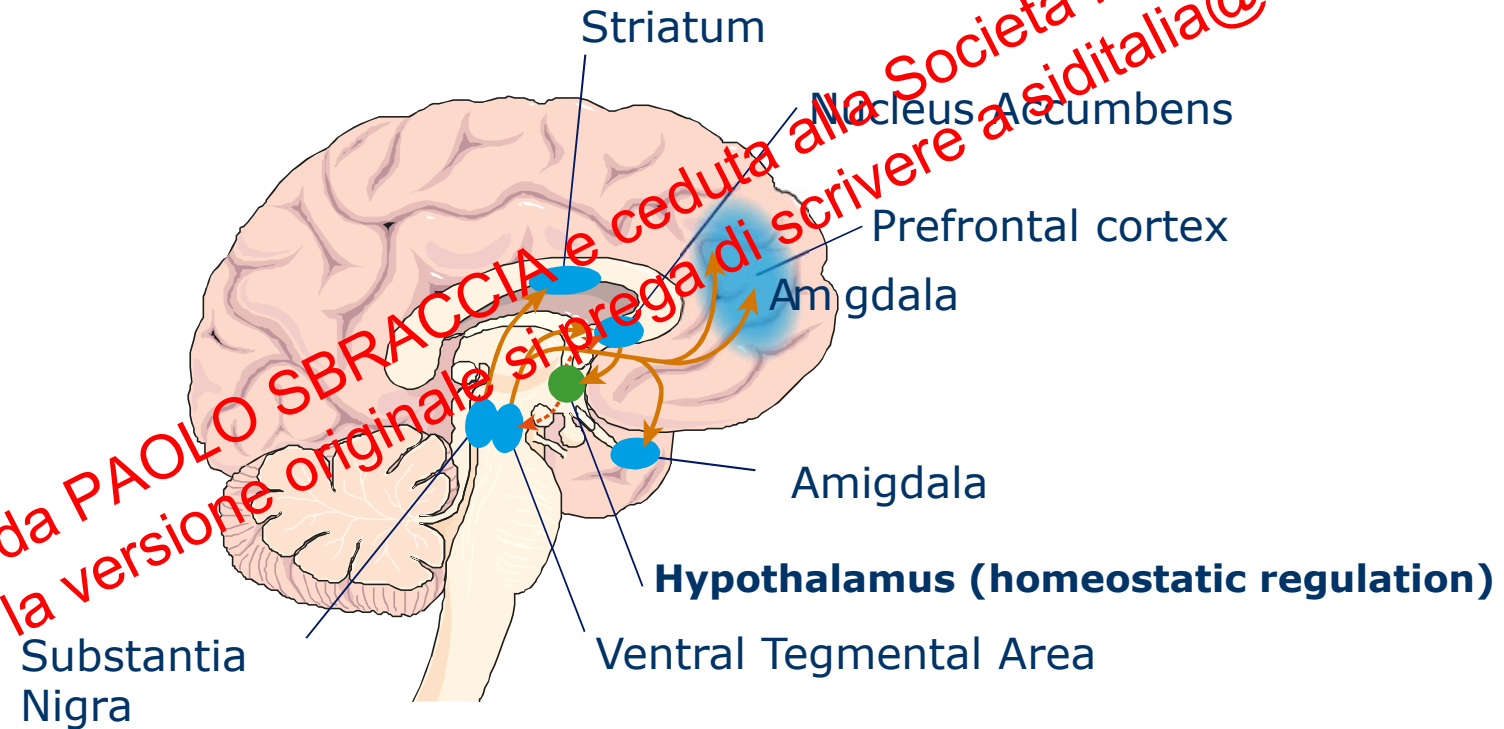
Control
Peripheral nervous system GLP-1R^{-/-}
Brain GLP-1R^{-/-}

Liraglutide Modulates Appetite and Body Weight Through Glucagon-Like Peptide 1 Receptor–Expressing Glutamatergic Neurons



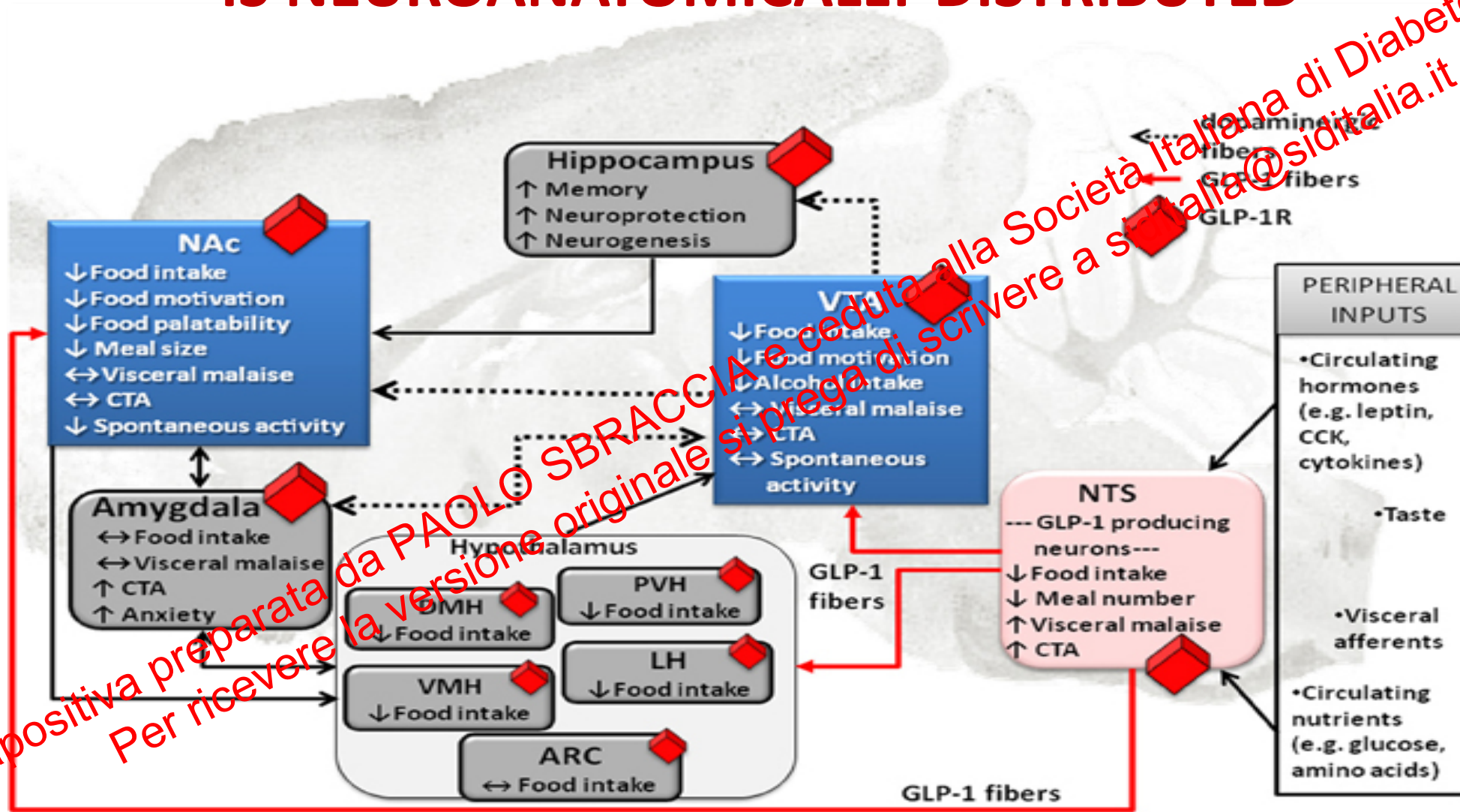
Diapositiva preparata da PAOLO SBRACCIA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Hedonic Regulation of Appetite is Another Important Aspect of Food Intake



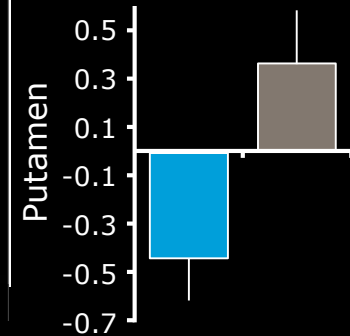
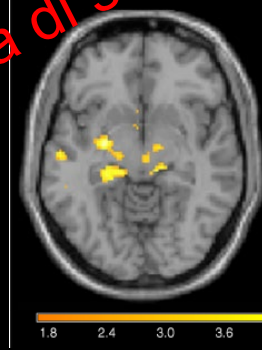
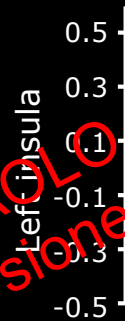
Diapositiva preparata da PAOLO SBRACCIA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

EFFECT OF GLP-1 ON FOOD INTAKE AND ASSOCIATED BEHAVIORS IS NEUROANATOMICALLY DISTRIBUTED



Liraglutide Reduces Brain Activity Related to Highly Desirable Food Cues

- Liraglutide 1.8 mg decreased activation of the:
 - Parietal cortex in response to highly desirable food images
 - Insula and putamen, areas involved in the reward system



Farr et al. Diabetologia 2016;59:954-65

Analoghi del GLP1 nei pazienti Sovrappeso ed Obesi

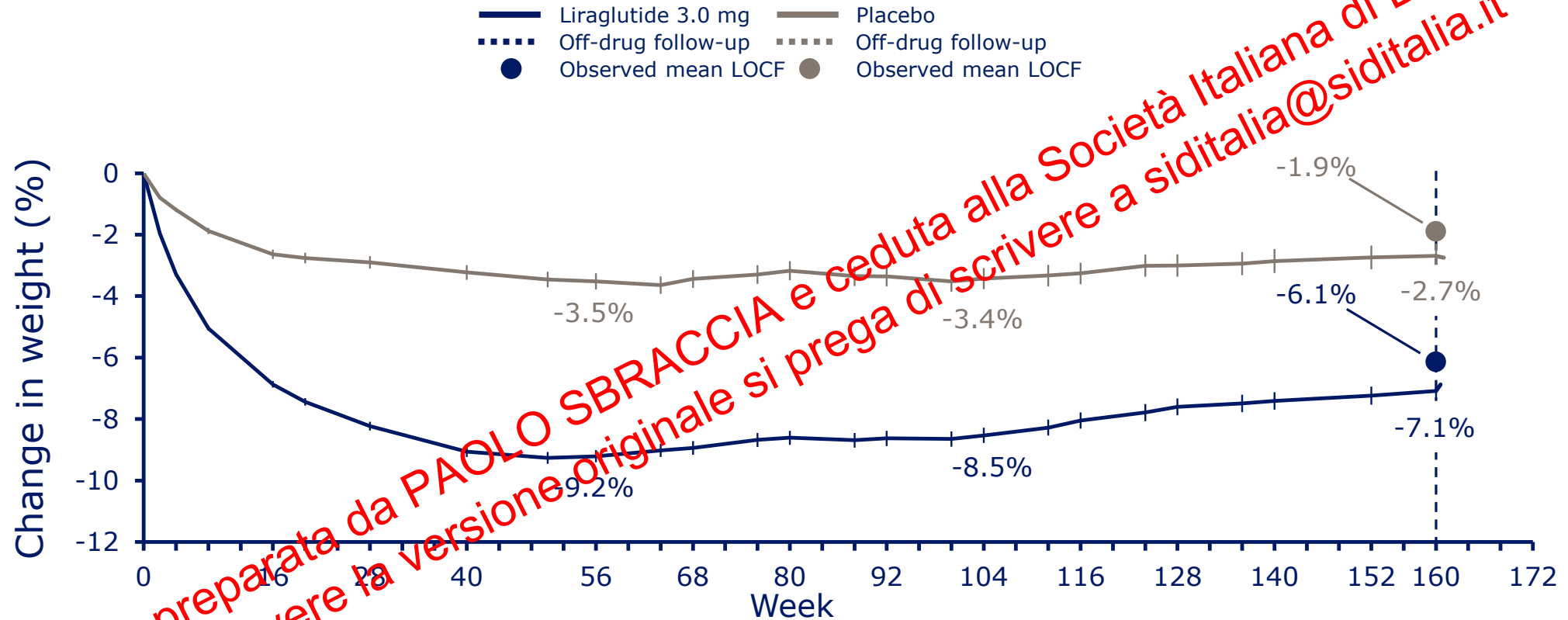
- Cosa dicono i trial in relazione al BMI?
- Di quale entità è la perdita di peso?
- L'effetto anti-iperglicemico è correlato alla perdita di peso?
- A cosa è legata la perdita di peso?

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

• E se mettessimo al primo posto la perdita di peso?

Change in body weight (%)

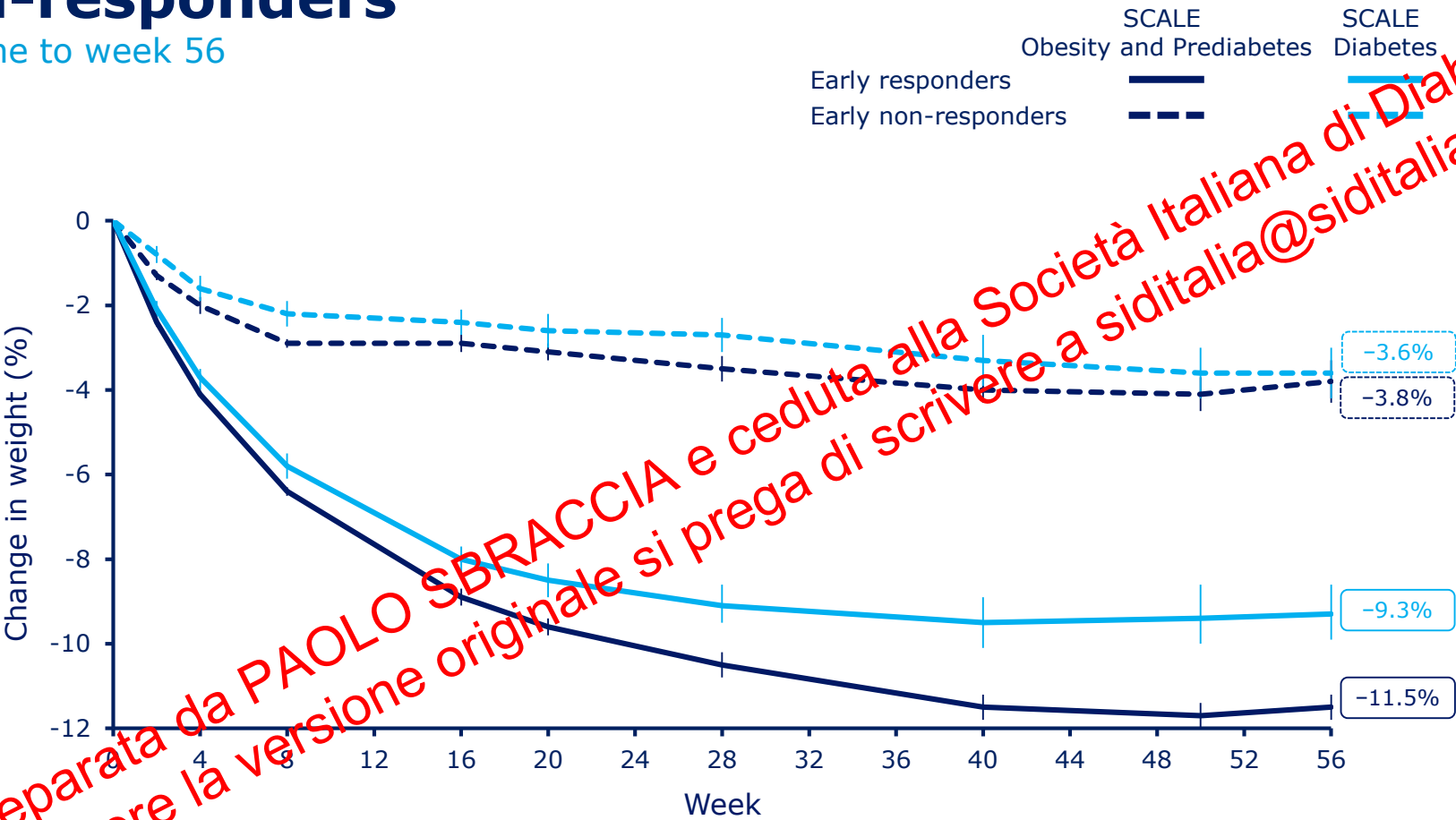
SCALE Obesity and Prediabetes: 0–172 weeks



Full analysis set, fasting visit data only. Line graphs are observed means ($\pm$ SE)
ETD, estimated treatment difference; LOCF, last observation carried forward; SE, standard error

Change in body weight for early responders and non-responders

Baseline to week 56

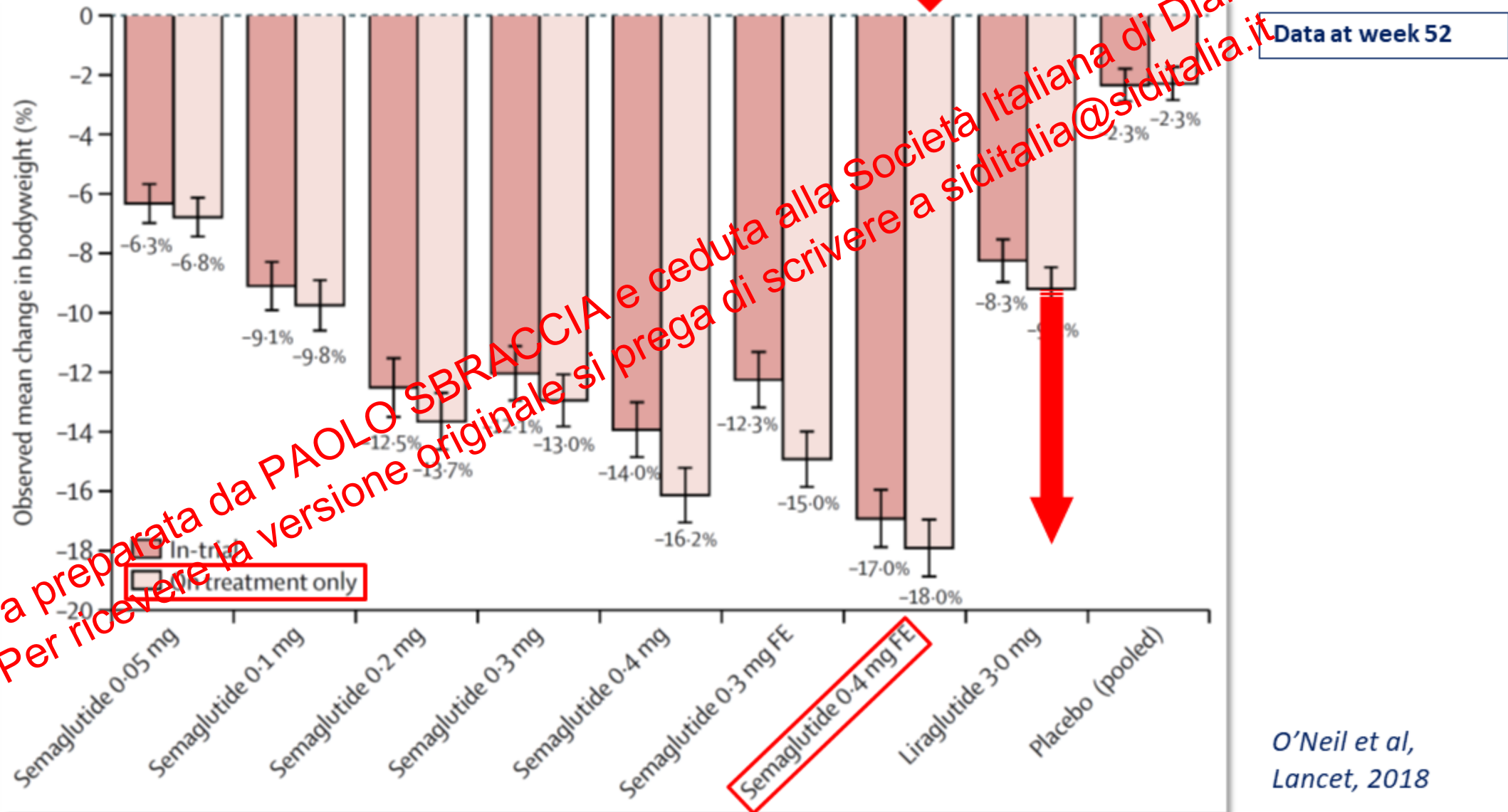


Early responders, individuals who achieved $\geq 5\%$ weight loss from baseline at 16 weeks; early non-responders, individuals who achieved $< 5\%$ weight loss from baseline at 16 weeks.

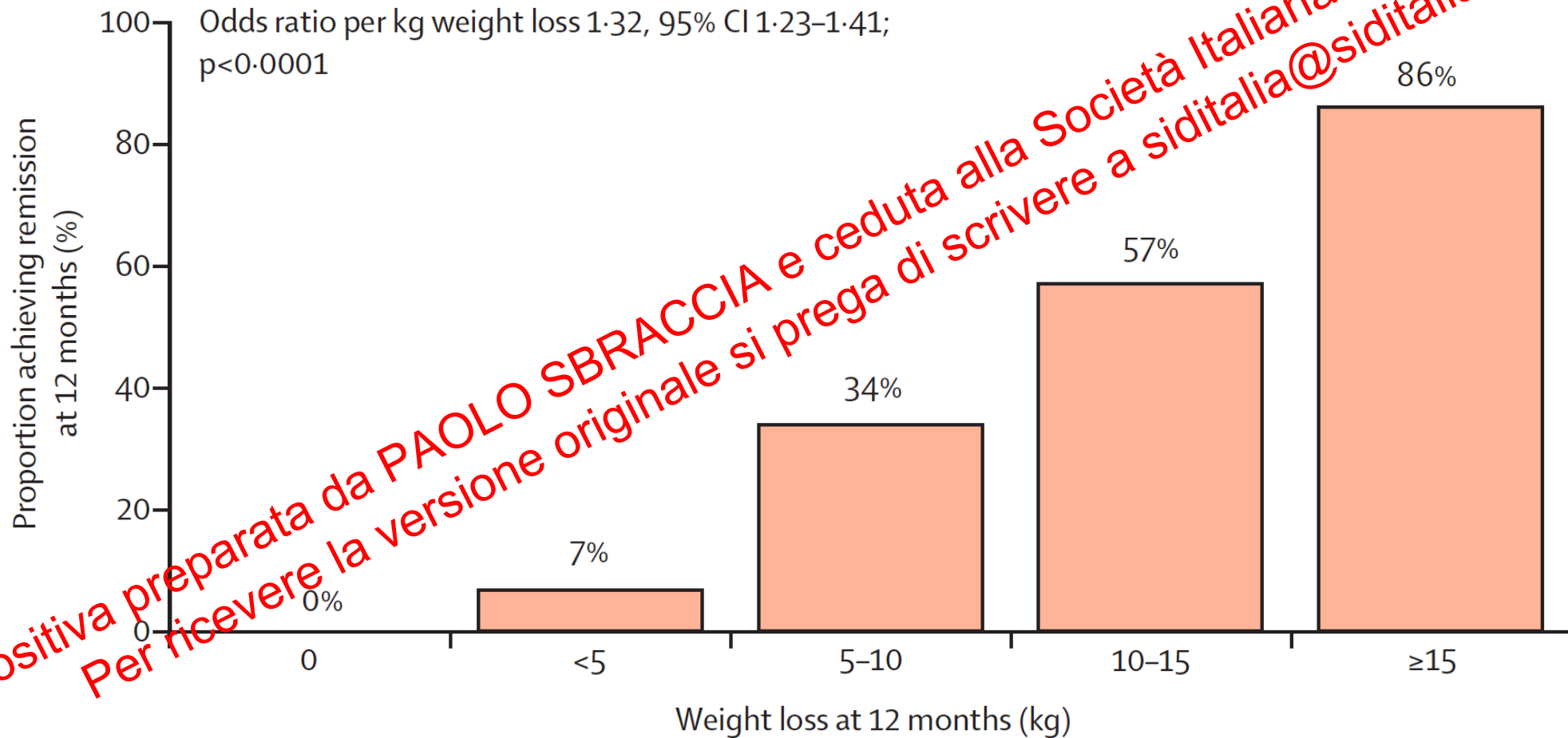
Week 56 completers, FAS, fasting visit data only. Line graphs are observed means ($\pm 95\%$ CI). CI, confidence interval; FAS, full analysis set

Blüher *et al.* IDF 2015. 30 November–4 December 2015, Vancouver, Canada. Poster 0208-P.

EFFICACY AND SAFETY OF SEMAGLUTIDE COMPARED WITH LIRAGLUTIDE FOR WEIGHT LOSS IN PATIENTS WITH OBESITY



Primary Care-led Weight Management for Remission of Type 2 Diabetes (DiRECT)



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

POSSIAMO PUNTARE ANCORA DI PIÙ SUL CALO PONDERALE?

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