

# VIII Giornate Astigiane

Asti 30 giugno 2 luglio 2011

## Gli inibitori del DPPIV

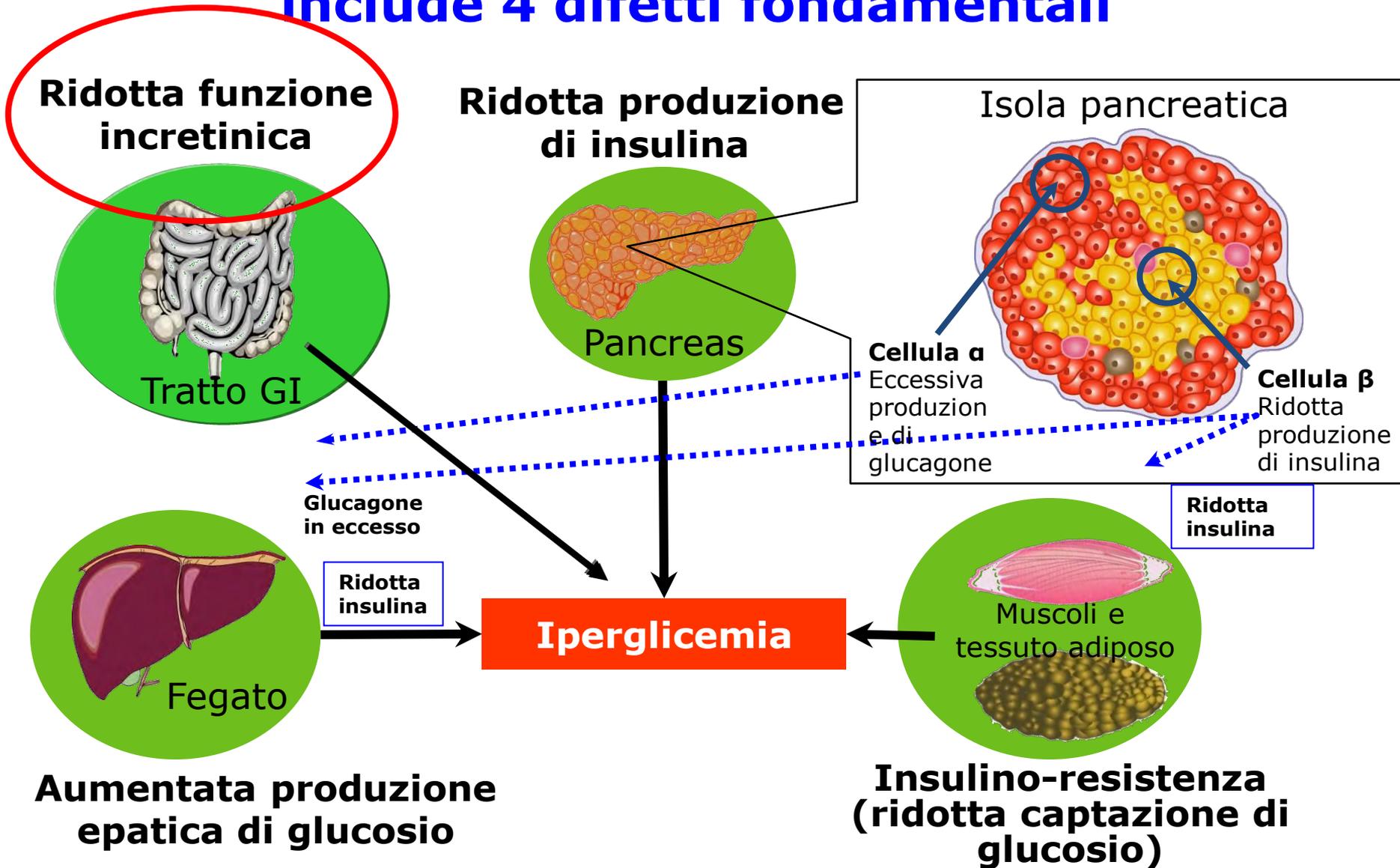
## Gli analoghi del GLP1: la Liraglutide



Azienda Ospedaliera di  
Desio e Vimercate

Giuseppe Marelli  
U.O.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche  
Ospedale di Desio (MB)

# La Fisiopatologia del diabete di tipo 2 include 4 difetti fondamentali



**La Barre. 1930 Am J Physiol. 91: 649**

**“Gut derived factors that increase  
Glucose stimulated insulin secretion”**

**In – Cret – In**

**Intestinal**

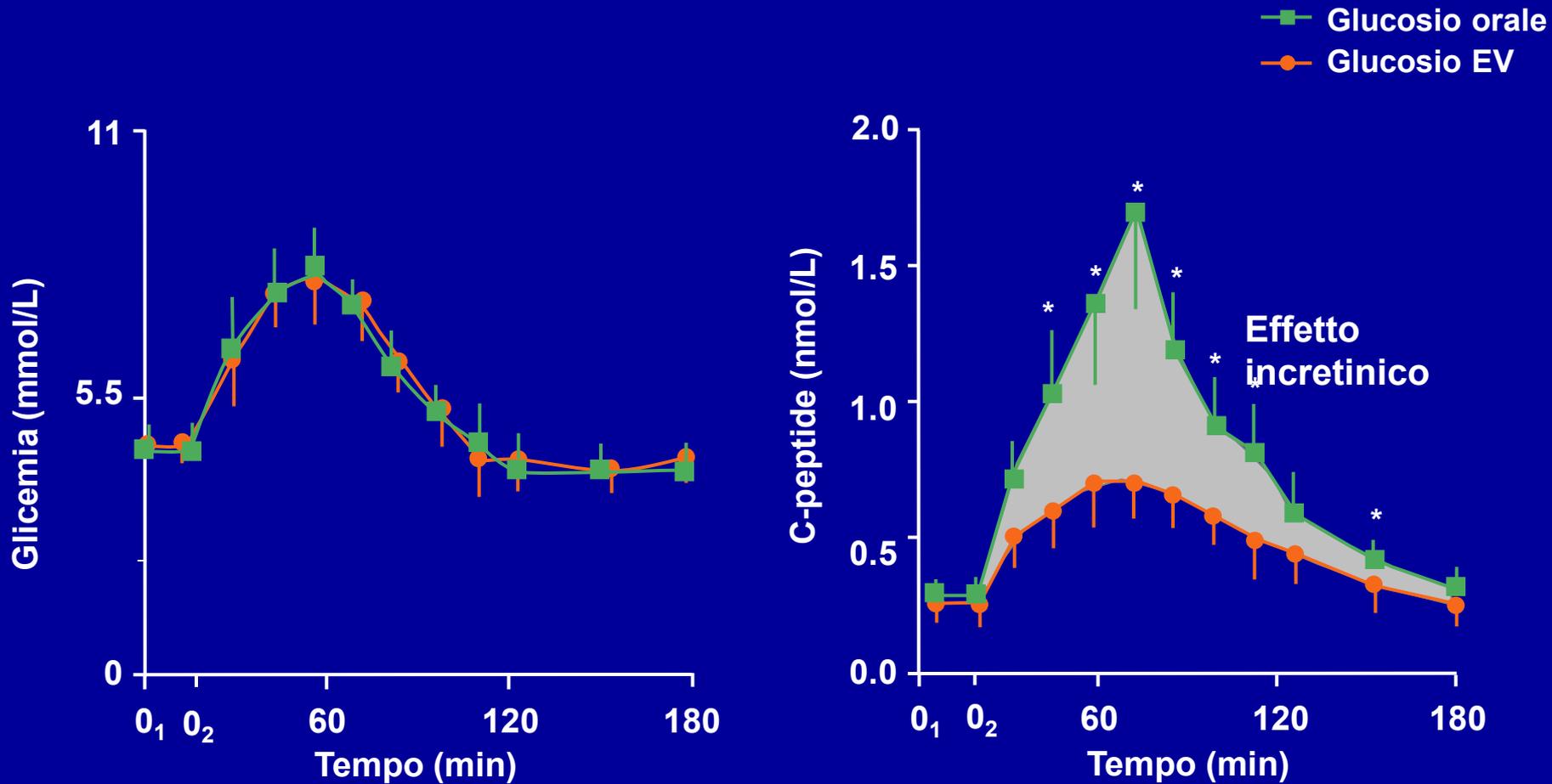
**Secretion**

**Insulin**

# Concetto di incretina

**Il concetto di incretina si sviluppa a partire dagli anni trenta del secolo scorso e definisce l'insieme di quelle sostanze, successivamente identificate come ormoni, responsabili del fenomeno per cui la risposta della secrezione di insulina ad una dose standard di glucosio è significativamente superiore se lo stesso glucosio viene somministrato per via orale rispetto alla via endovenosa.**

# L'effetto incretinico: differente risposta al glucosio orale ed EV



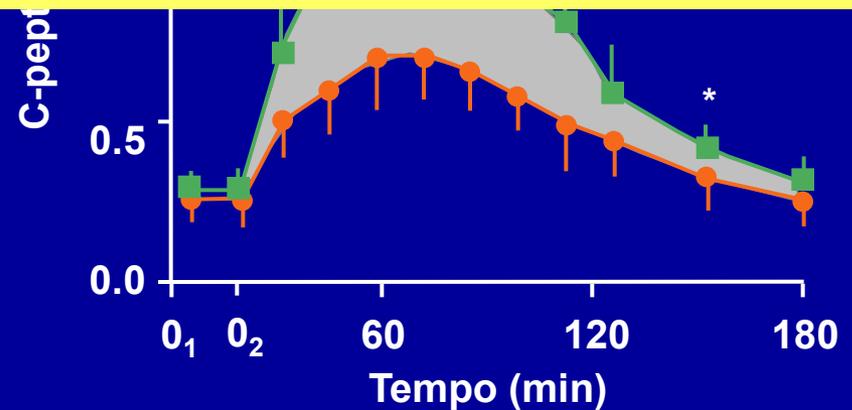
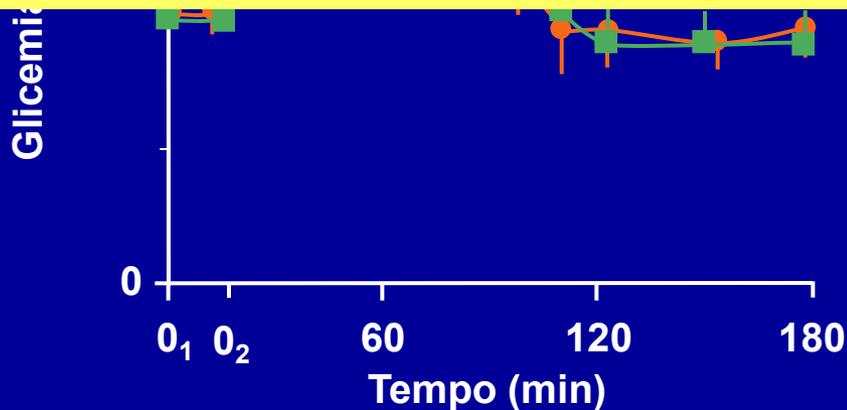
Mean  $\pm$  SE; N = 6; \* $P \leq 0.05$ ; 0<sub>1</sub>-0<sub>2</sub> = glucose infusion time.

Nauck MA, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-498. Copyright 1986, The Endocrine Society.

# L'effetto incretinico: differente risposta al glucosio orale ed EV

■ Glucosio orale  
● Glucosio EV

**L'effetto incretinico è responsabile per il 60% della secrezione totale d'insulina dopo un pasto**



Mean  $\pm$  SE; N = 6; \* $P \leq 0.05$ ; 0<sub>1</sub>-0<sub>2</sub> = glucose infusion time.

Nauck MA, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-498. Copyright 1986, The Endocrine Society.

# Le incretine principali sono 2: il GLP-1 ed il GIP

## – **Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)**

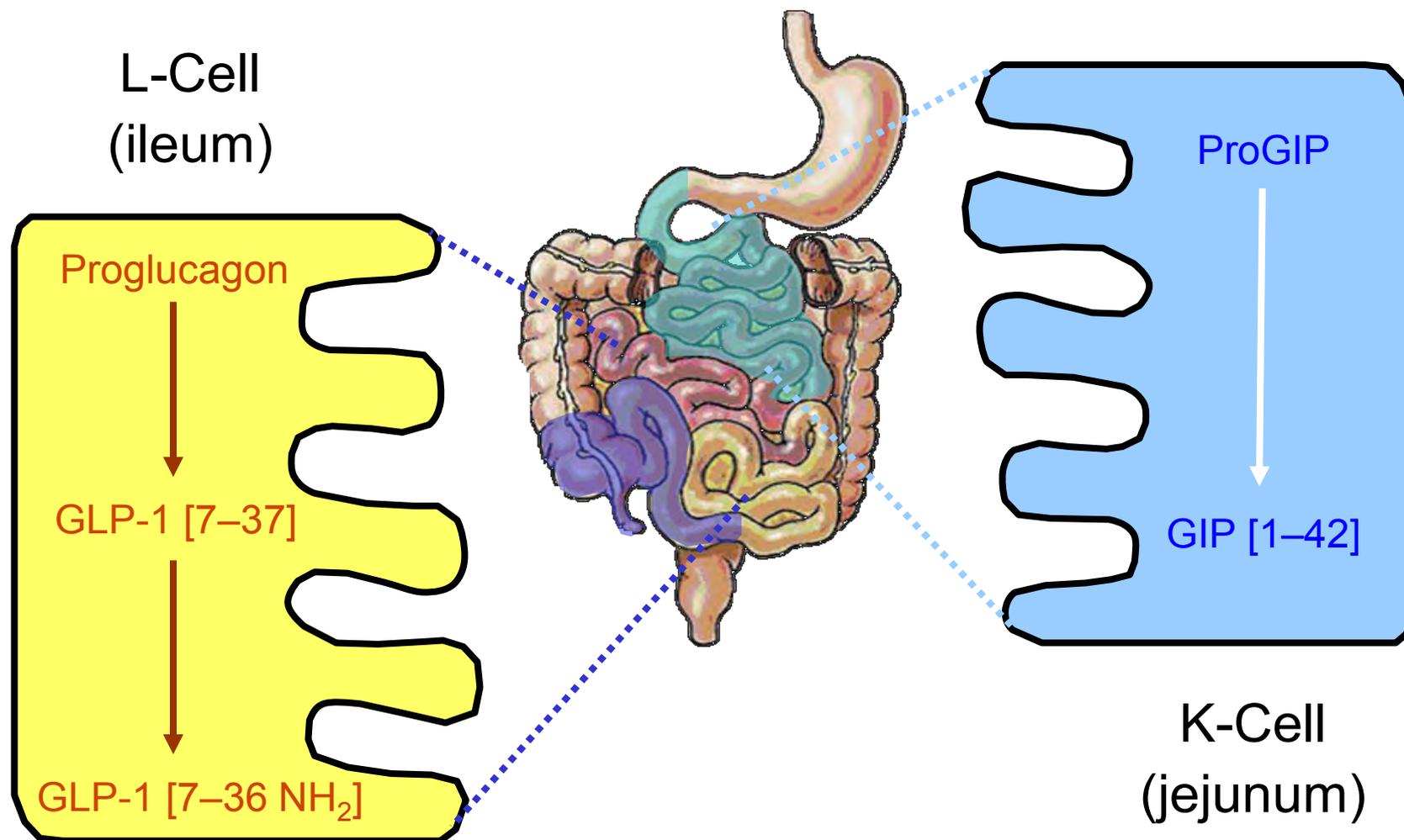
- Sintetizzato e rilasciato dalle cellule L dell'ileo
- Siti d'azione multipli: cellule  $\beta$  e  $\alpha$ , tratto GI, CNS, polmone e cuore
- Le azioni sono mediate da recettori specifici

## – **Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)**

- Sintetizzato e rilasciato dalle cellule K del digiuno
- Sito d'azione: prevalentemente  $\beta$  cellule pancreatiche; agisce anche sugli adipociti
- Le azioni sono mediate da recettori specifici

**Il GLP-1 è responsabile della maggior parte dell'effetto incretinico**

# GLP-1 and GIP Are Synthesized and Secreted from the Gut in Response to Food Intake

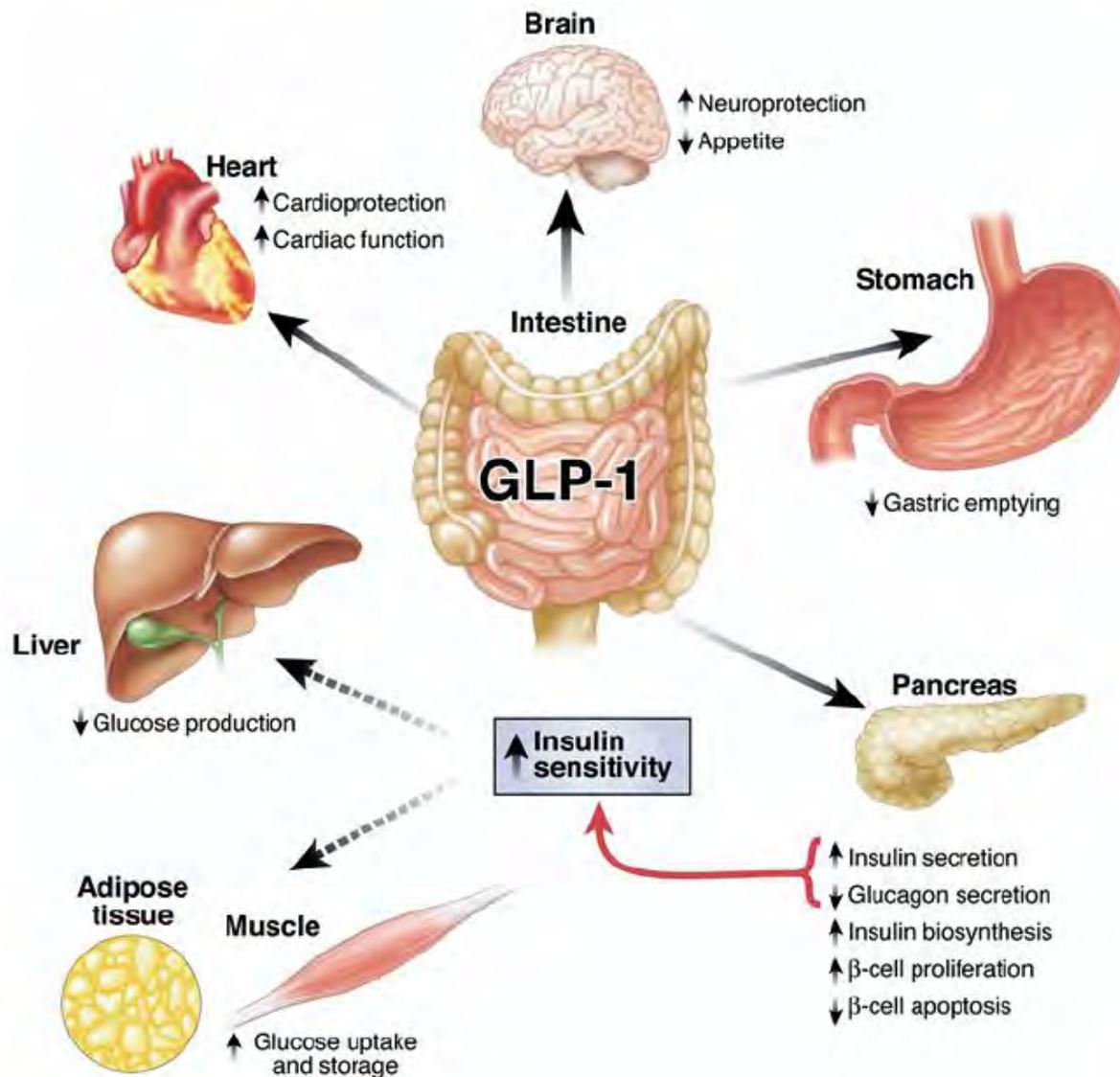


GIP=glucose-dependent insulinotropic peptide; GLP-1=glucagon-like peptide-1  
Adapted from Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2929–2940.

# **Azioni ed effetti del GLP-1**

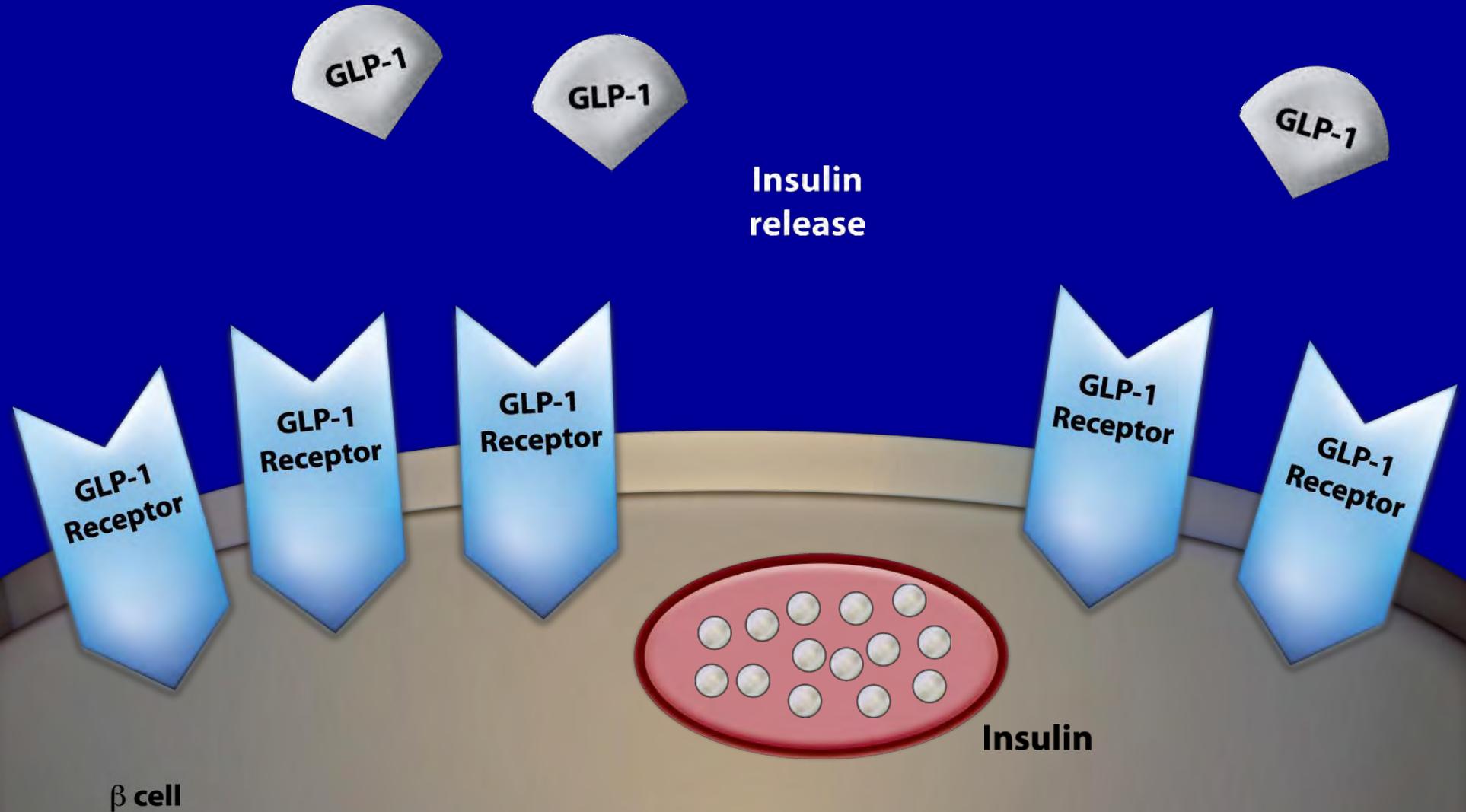
# Biology of Incretins: GLP-1 and GIP

LAURIE L. BAGGIO and DANIEL J. DRUCKER



# Effetto del GLP-1 sulle $\beta$ -Cellule in Soggetti Sani

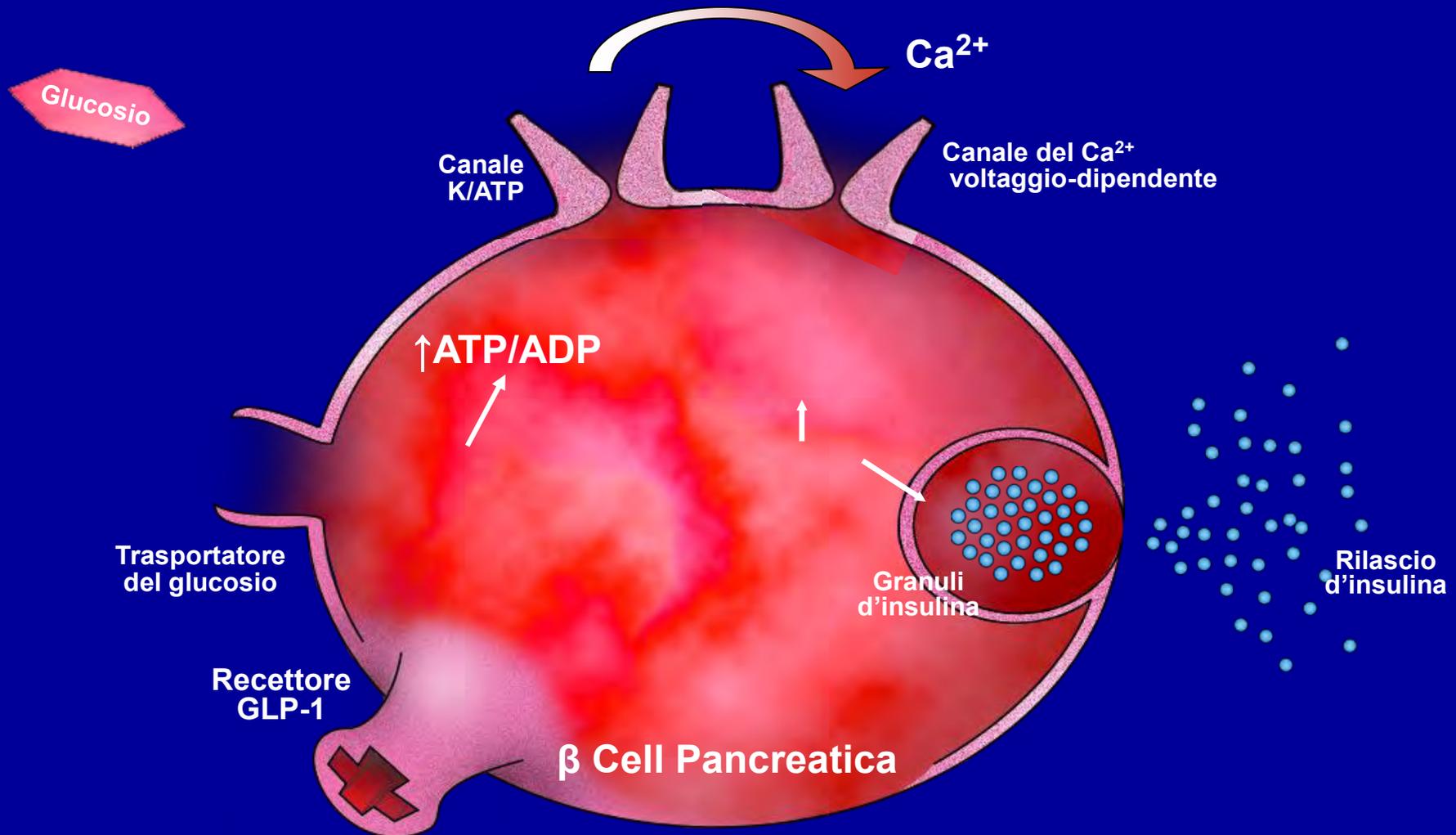
Postprandiale



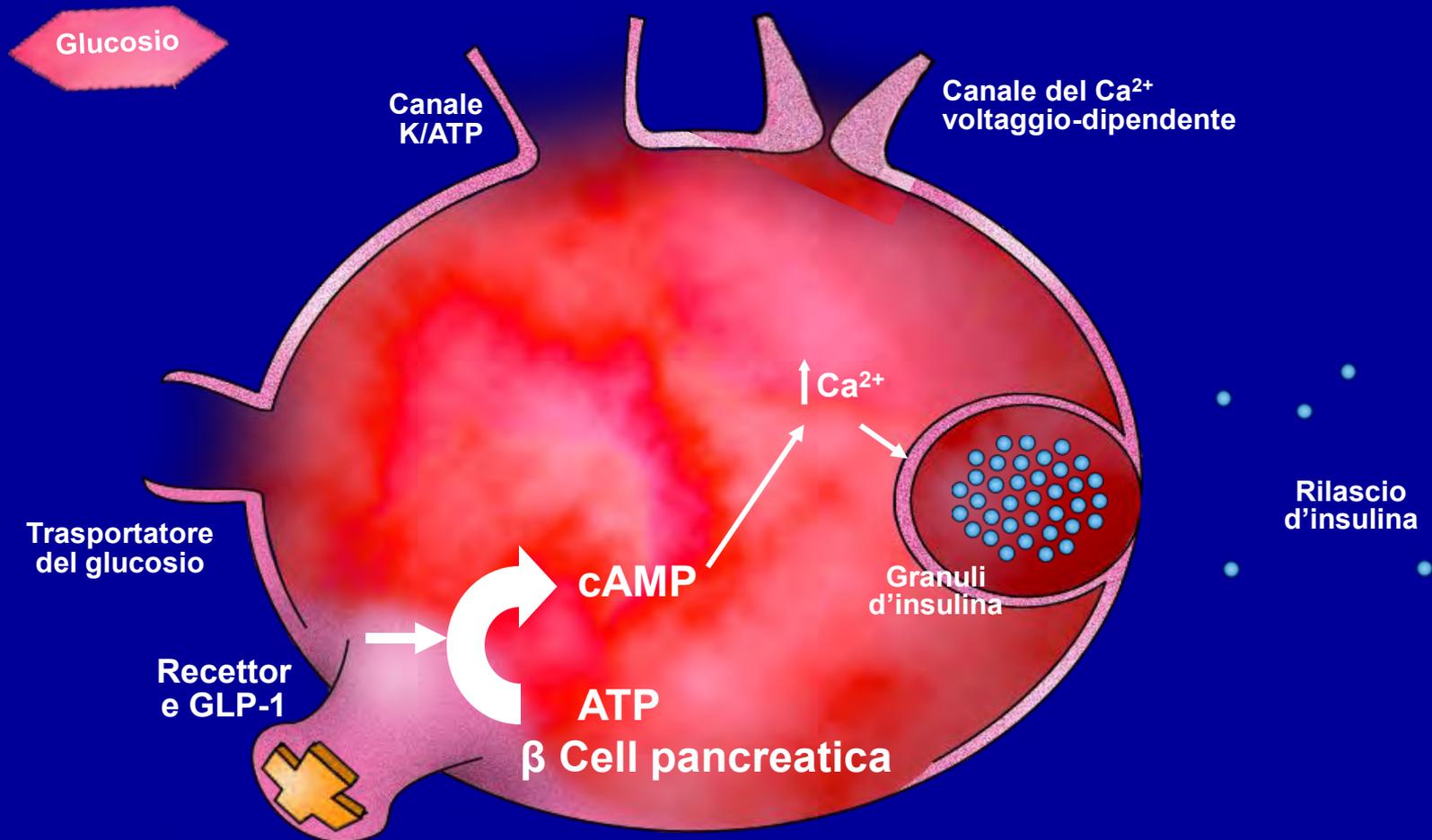
# Azioni multiple del GLP-1 che riducono la glicemia

- ◆ Il GLP-1 ha azioni multiple che contribuiscono a ridurre l'iperglicemia:
  - Stimolazione glucosio-dipendente della secrezione insulinica
  - Soppressione glucosio-dipendente della secrezione di glucagone
  - Rallentamento dello svuotamento gastrico
  - Miglioramento della funzionalità  $\beta$ -cellulare
  - Incremento della massa e della funzionalità  $\beta$ -cellulare, e della neogenesi delle isole (studi animali)
- ◆ Inoltre il GLP-1 è associato alla riduzione dell'assunzione di cibo ed alla perdita di peso

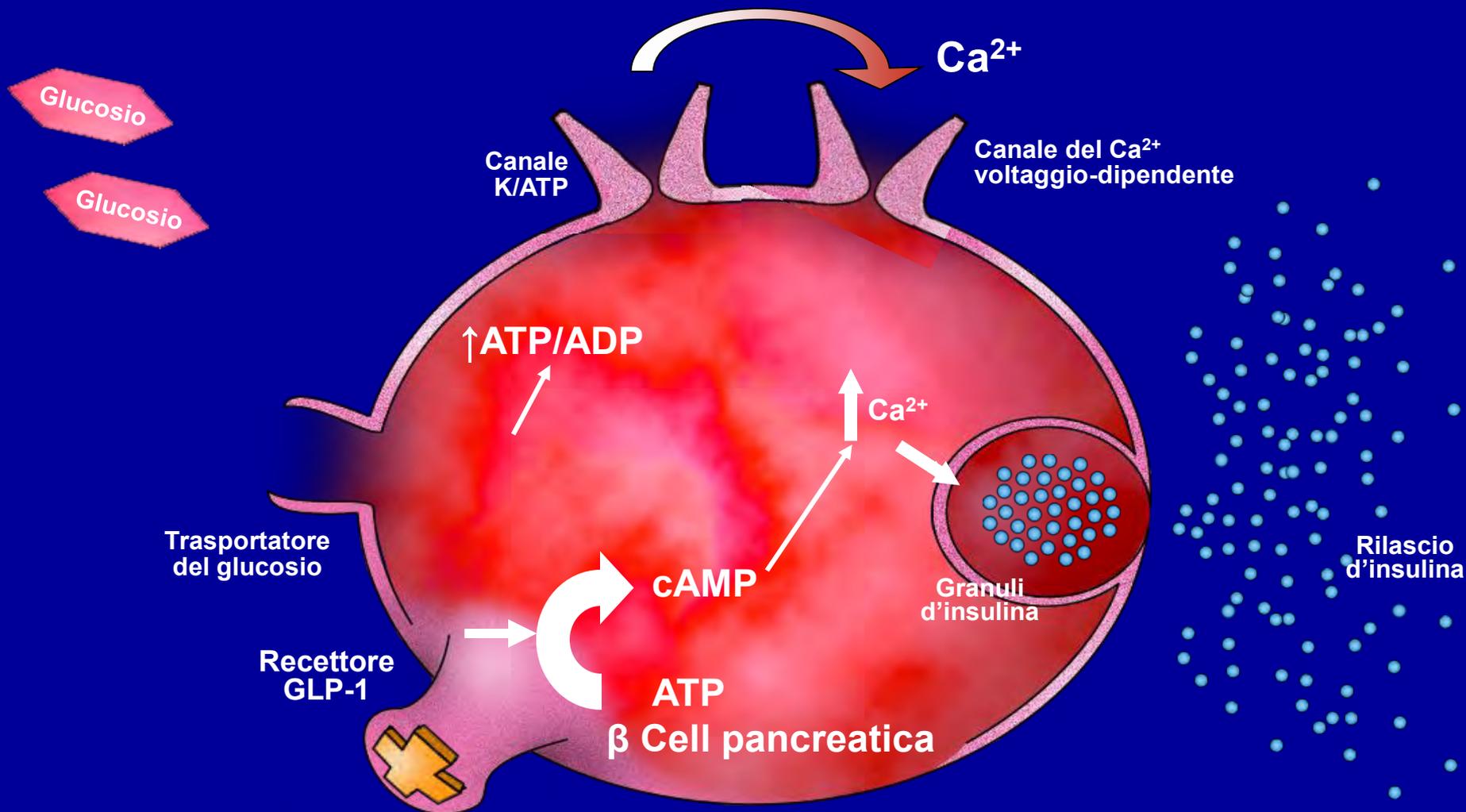
# Il glucosio stimola la secrezione insulinica



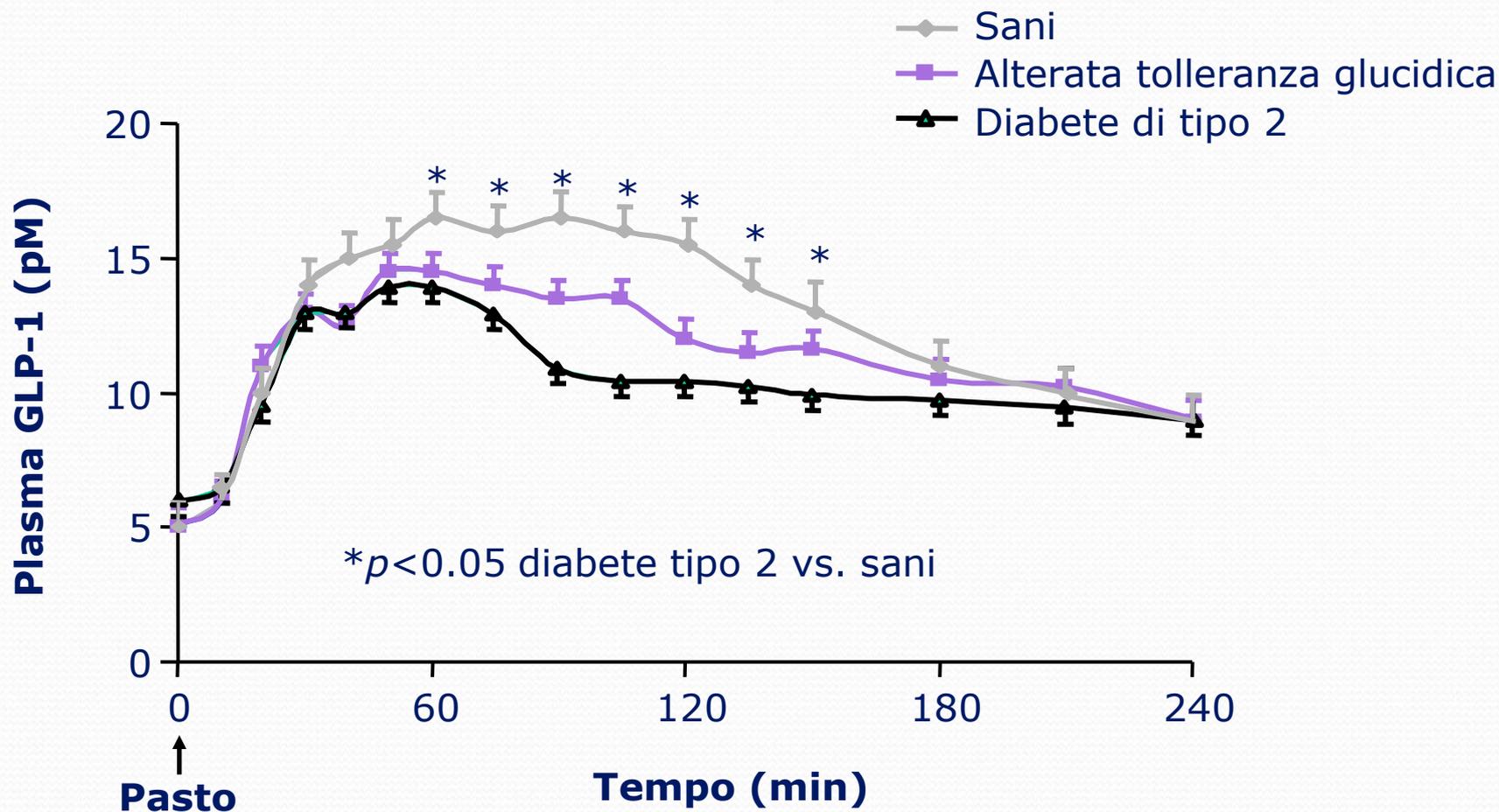
# Una quantità limitata d'insulina è rilasciata in risposta alla stimolazione del recettore del GLP-1 in assenza di glucosio



# L'azione insulinotropica del GLP-1 è glucosio-dipendente



# I pazienti con diabete mellito tipo 2 hanno un'alterata secrezione di GLP-1







Perché, se le incretine si conoscono dal 1930 il loro utilizzo è stato realizzato solo ora ??



Domanda .... ???

# GLP-1 nativo è Rapidamente Degradato dalle Dipeptidil Peptidase IV (DPP-IV)

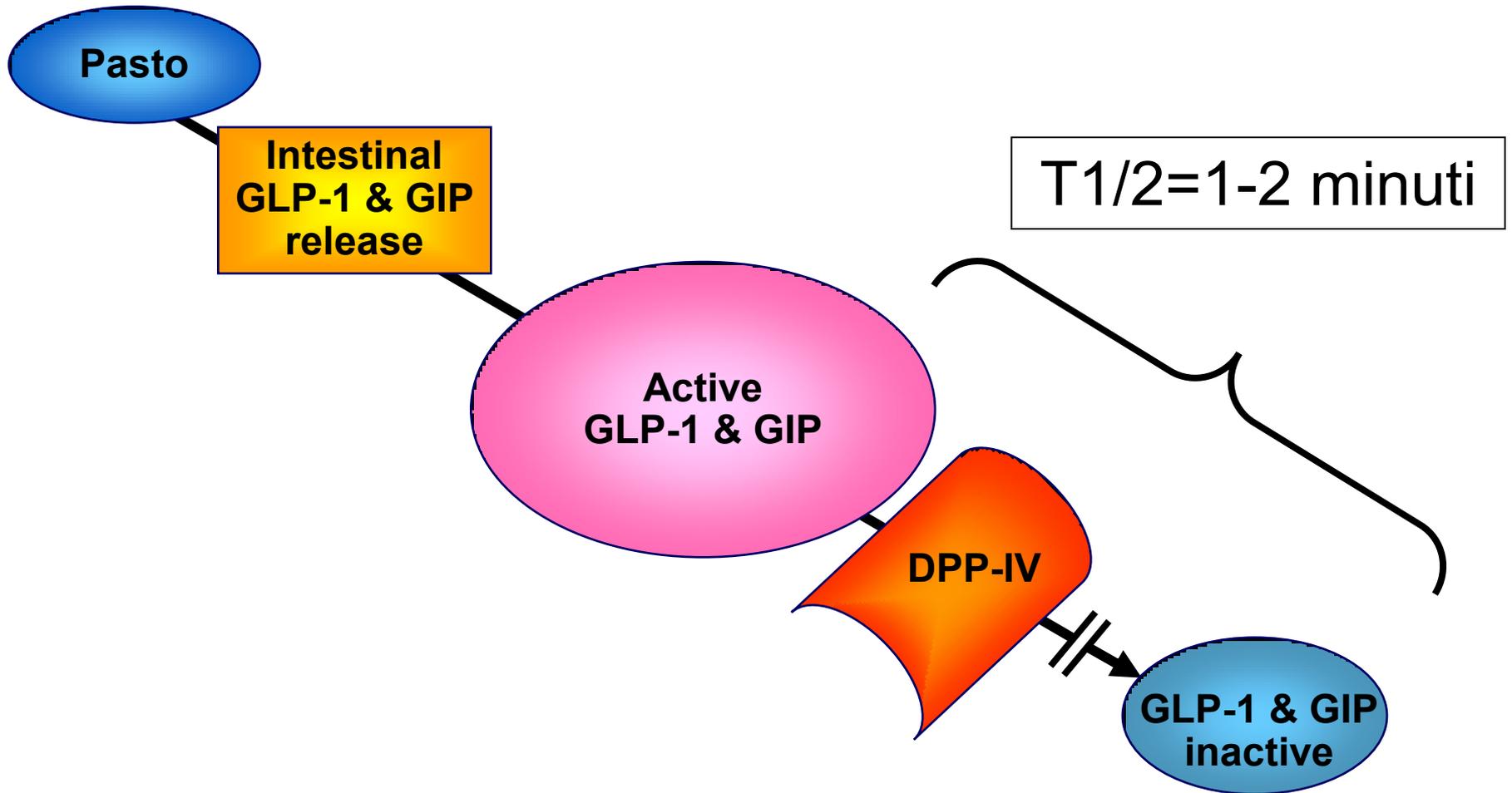


Ileo umano,  
L-Cellule producenti  
GLP-1

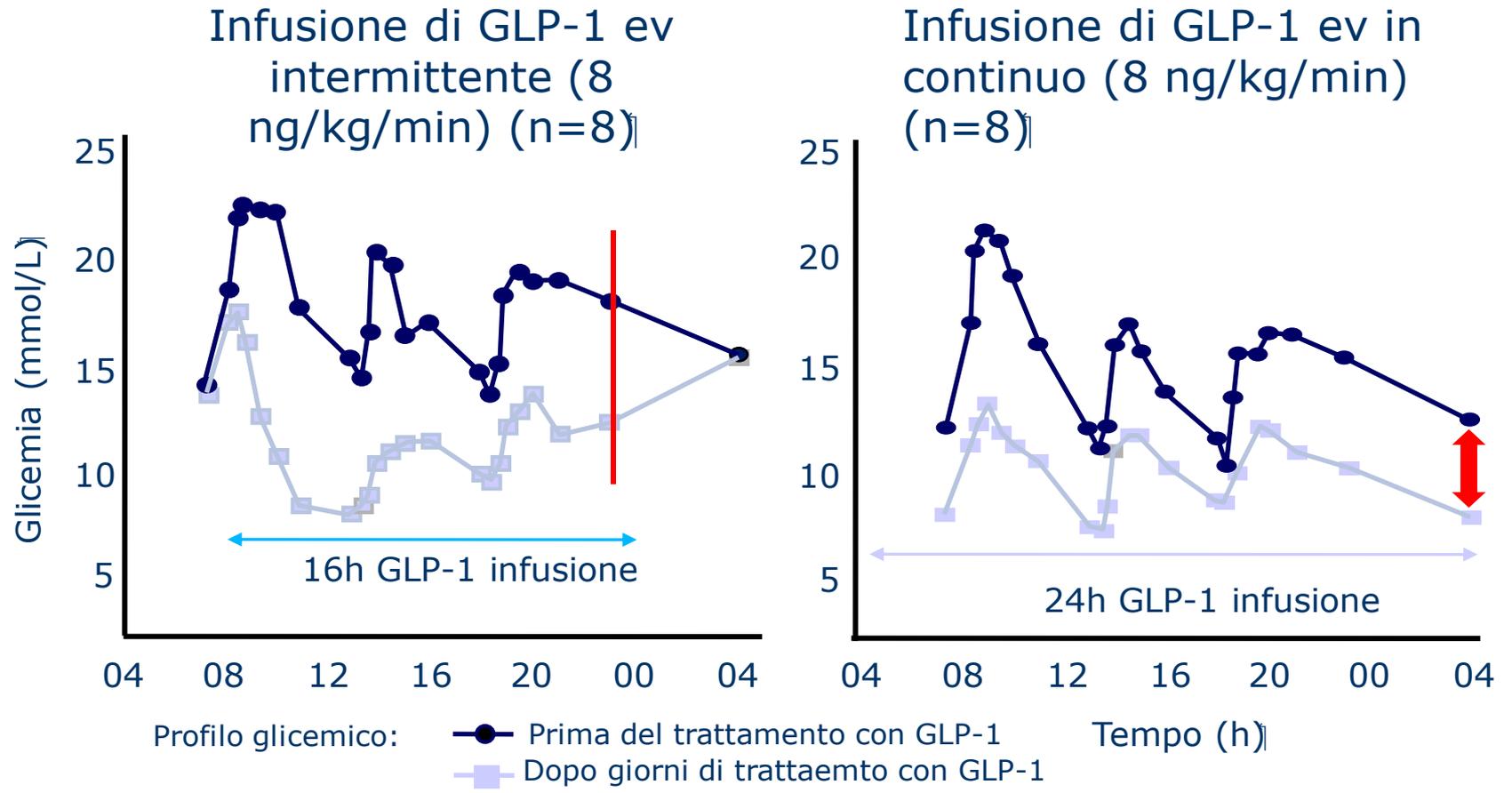
Capillari,  
Di-Peptidyl  
Peptidase-IV  
(DPP-IV)

Doppia colorazione istochimica per DPP-IV (rosso) e GLP-1 (verde) nell'intestino (ileo) umano

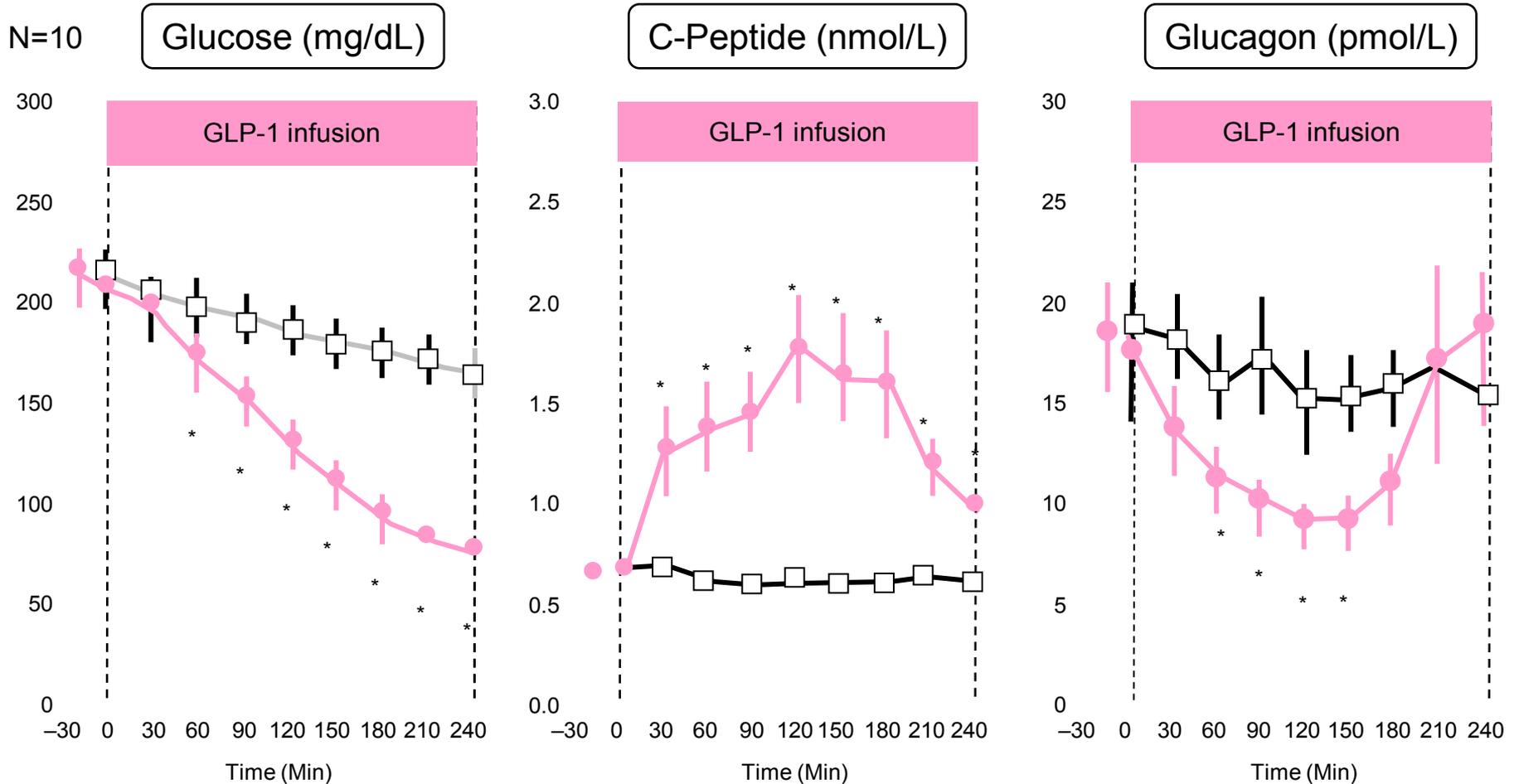
# L'intervento della DPP-IV inattiva il GLP-1



# Il GLP-1 nativo deve essere somministrato in maniera continua per mantenere il pieno potenziale terapeutico



# GLP-1 Restores Insulin and Glucagon Responses in a Glucose-Sensitive Manner in Patients with T2DM



GLP-1=glucagon-like peptide-1; T2DM=type 2 diabetes mellitus

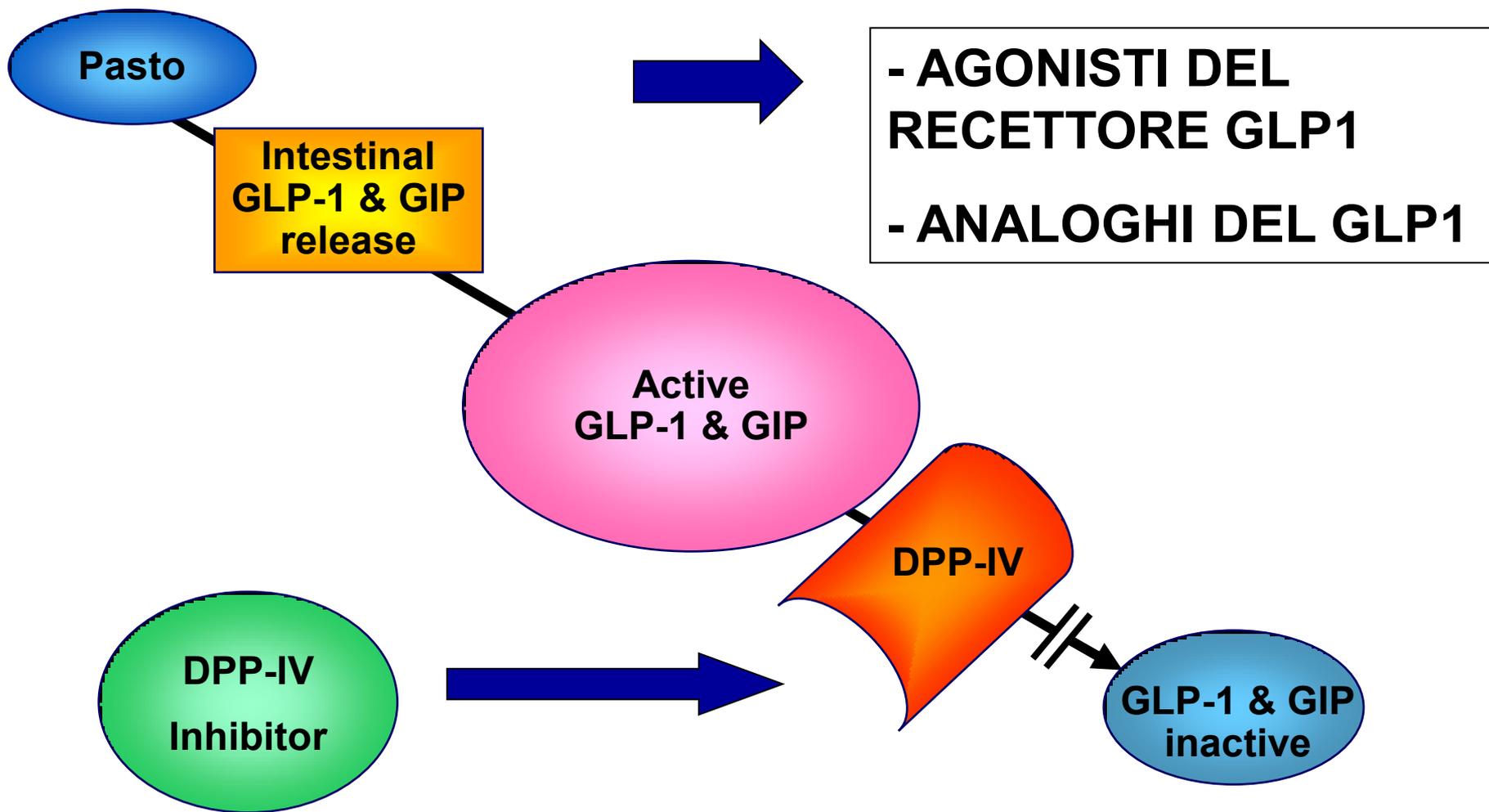
\* $P < 0.05$

†

Adapted from Nauck MA, et al. *Diabetologia*. 1993; 36: 741–744.

—●— GLP-1<sup>†</sup> —□— Placebo

# Lo sviluppo della ricerca clinica



La ricerca ?



# Dalla saliva di una lucertola un farmaco antidiabete

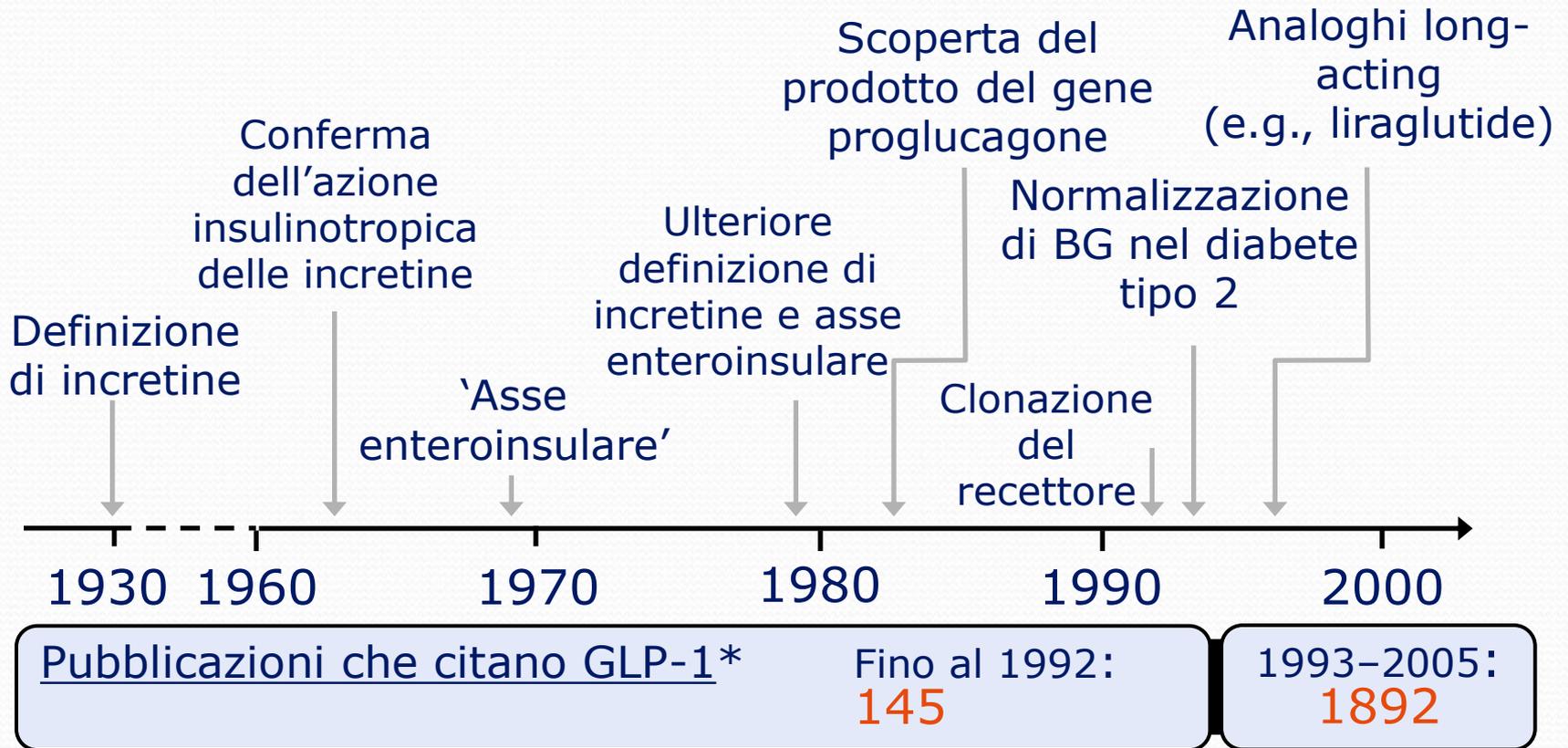


L'animale ha un metabolismo lentissimo, mangia solamente tre volte l'anno e il particolare enzima che gli consente la digestione potrebbe permettere la regolazione del glucosio nei diabetici

Si è scoperto che la sua digestione è finemente regolata dall'enzima **exendin-4**, rilasciato dalle sue ghiandole salivari. Ma questo enzima presenta alcune caratteristiche di regolazione del glucosio molto simili a quelle che ha un ormone umano, il Glp-1

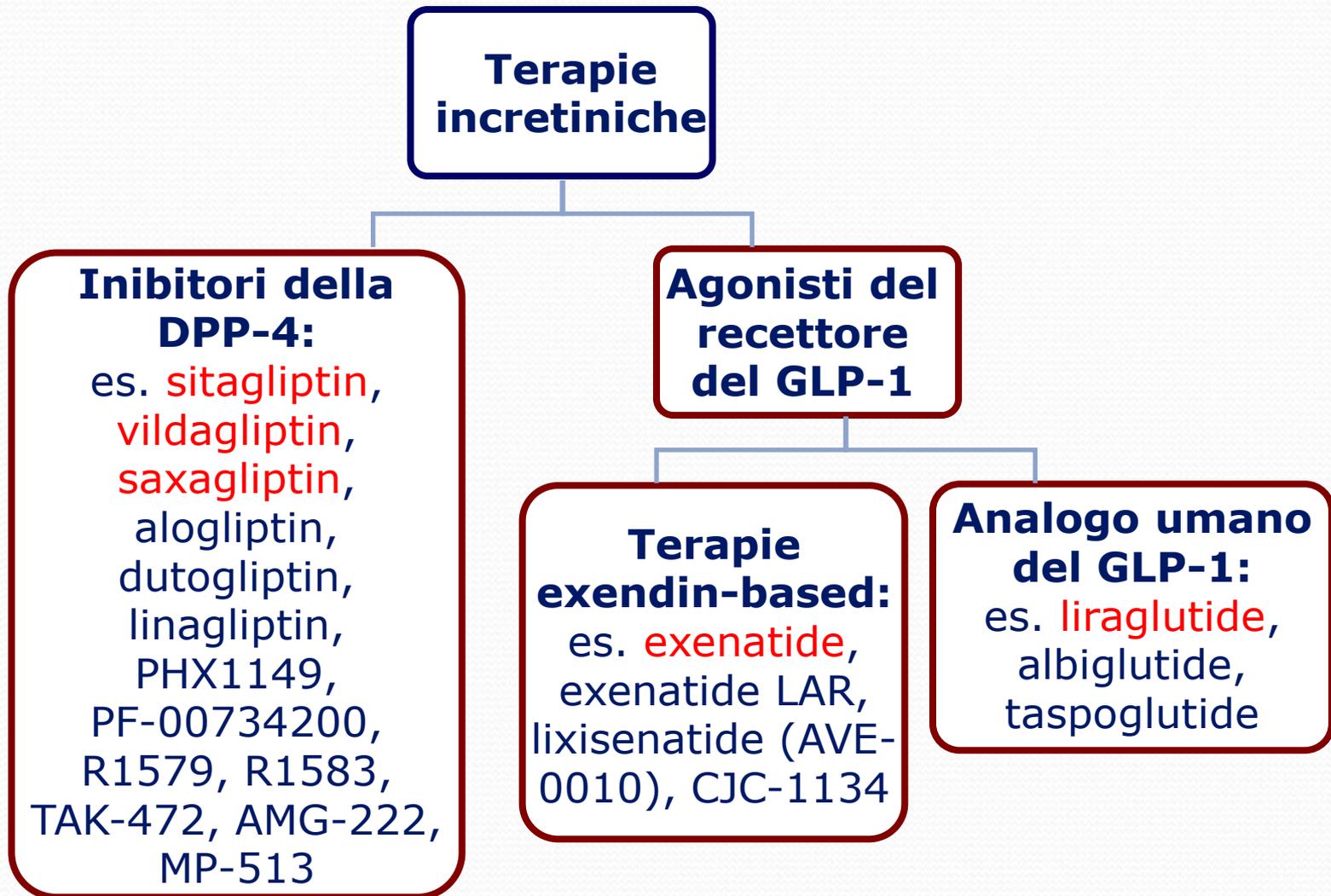
Gila Monster

# Storia del GLP-1



\*Pubmed search for 'GLP-1 or glucagon-like-peptide-1'.

# La famiglia delle incretine



# **Gli inibitori della DPPIV**

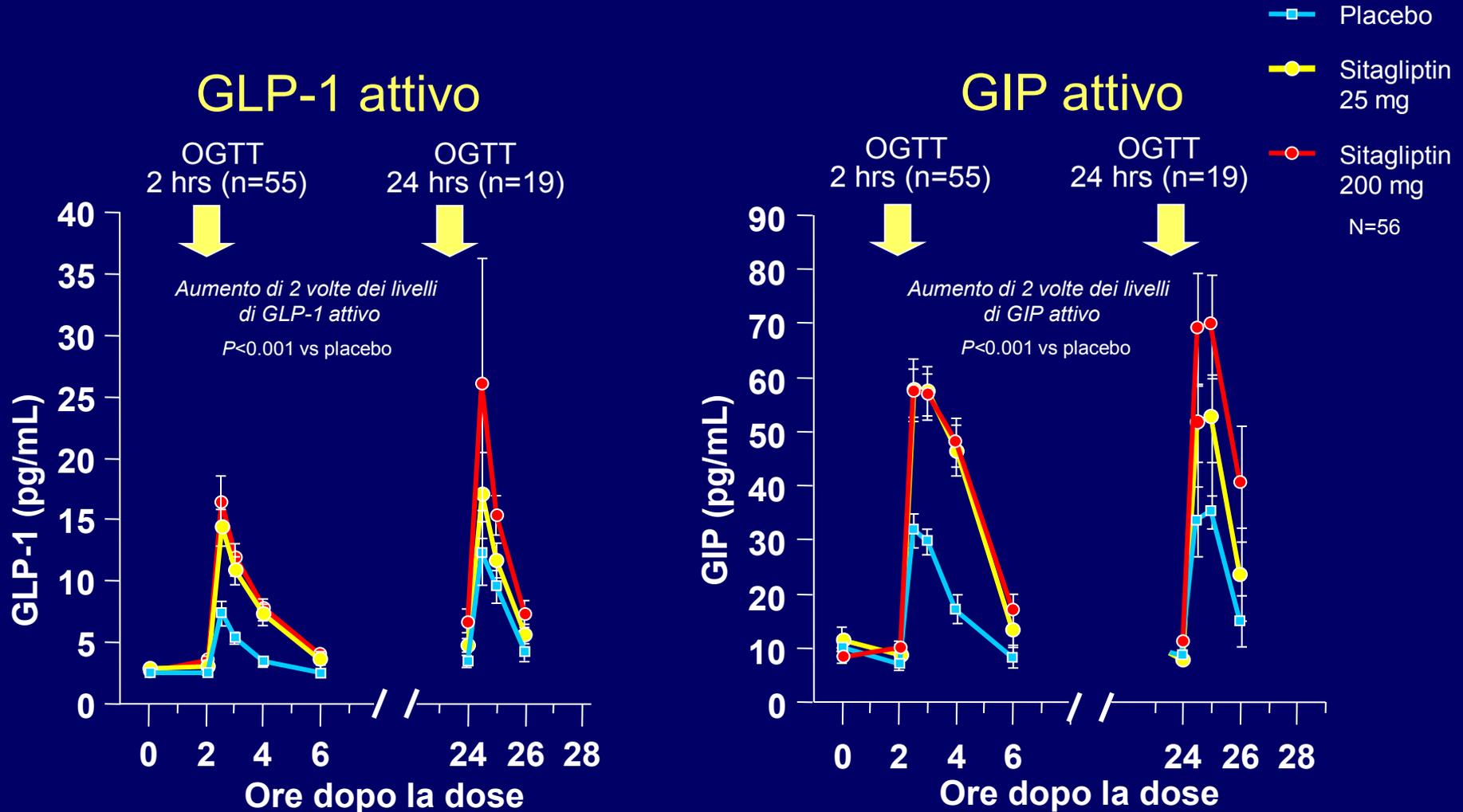
**Sitagliptin**

Vildagliptin

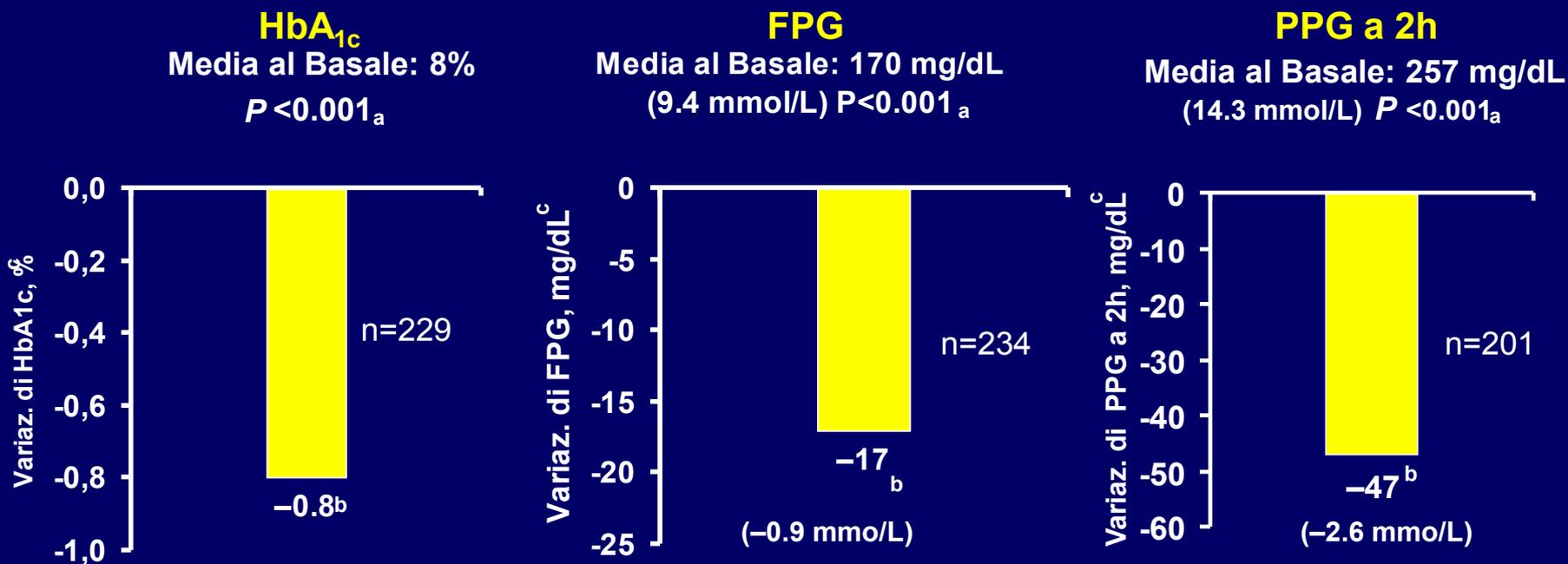
Saxagliptin

# Una dose singola di Sitagliptin aumenta i livelli di GLP-1 e GIP attivi nelle 24 ore

Studio Crossover in pazienti con Diabete di tipo 2



# Risultati dello studio a 24 settimane di sitagliptin vs placebo: HbA<sub>1c</sub>, FPG, e PPG a 2 ore



• Sitagliptin ha prodotto miglioramenti significativi su HbA<sub>1c</sub>, FPG, e PPG a 2 ore rispetto al gruppo trattato con placebo

<sup>a</sup>Confronto con placebo

<sup>b</sup>Valori medi LS corretti rispetto alla pregressa terapia ipo-orale e valori al basale

<sup>c</sup>Differenza vs placebo

# Sitagliptin vs Metformina in pazienti con Diabete Tipo 2: razionale ed obiettivi

## Razionale

- Molti pazienti affetti da diabete tipo 2 non mantengono un adeguato compenso glicemico nel tempo<sup>1</sup>
- La metformina è una terapia iniziale comune per i pazienti con diabete tipo 2<sup>2</sup>
- Sitagliptin è il primo inibitore della DPP4 (dipeptidyl peptidase-4) approvato, ed è risultato efficace nel migliorare il compenso glicemico mantenendo un buon profilo di sicurezza

## Obiettivi

- Primario<sup>3</sup>
  - Confrontare l'efficacia nella riduzione della HbA1c, il profilo di sicurezza e la tollerabilità di sitagliptin con quello della metformina dopo 24 settimane di trattamento in pazienti con diabete tipo 2 non compensati adeguatamente dal punto di vista glicemico
- Secondario<sup>3</sup>
  - Confrontare la tollerabilità gastro-intestinale (GI) di sitagliptin con quella della metformina dopo 24 settimane di trattamento

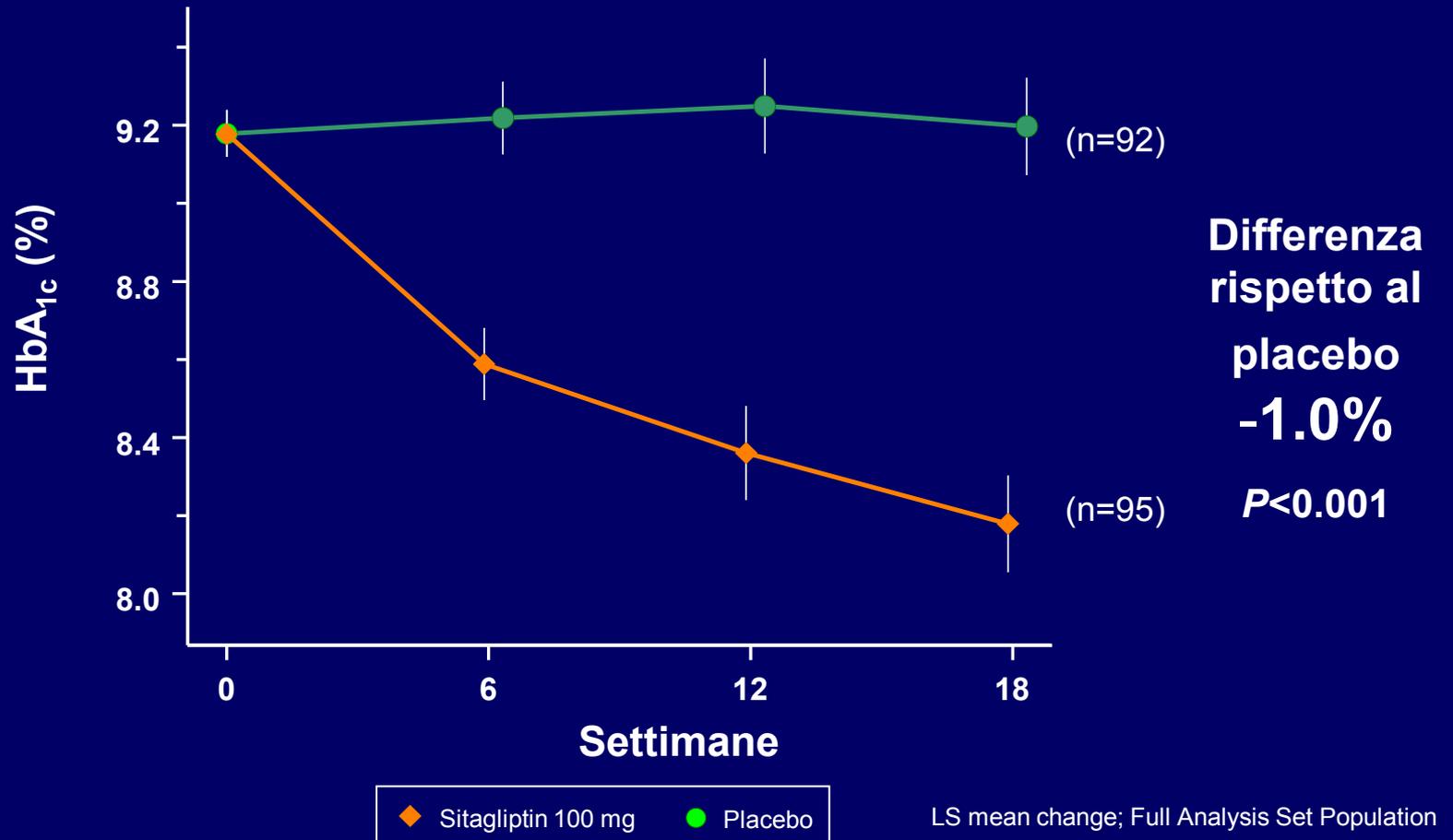
1. Ford ES et al. *Diabetes Care*. 2008;31(1):102–104.

2. Goldstein B et al. *Diabetes Care*. 2007;30(8):1979–1987.

3. Aschner P et al. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(3):252-61.

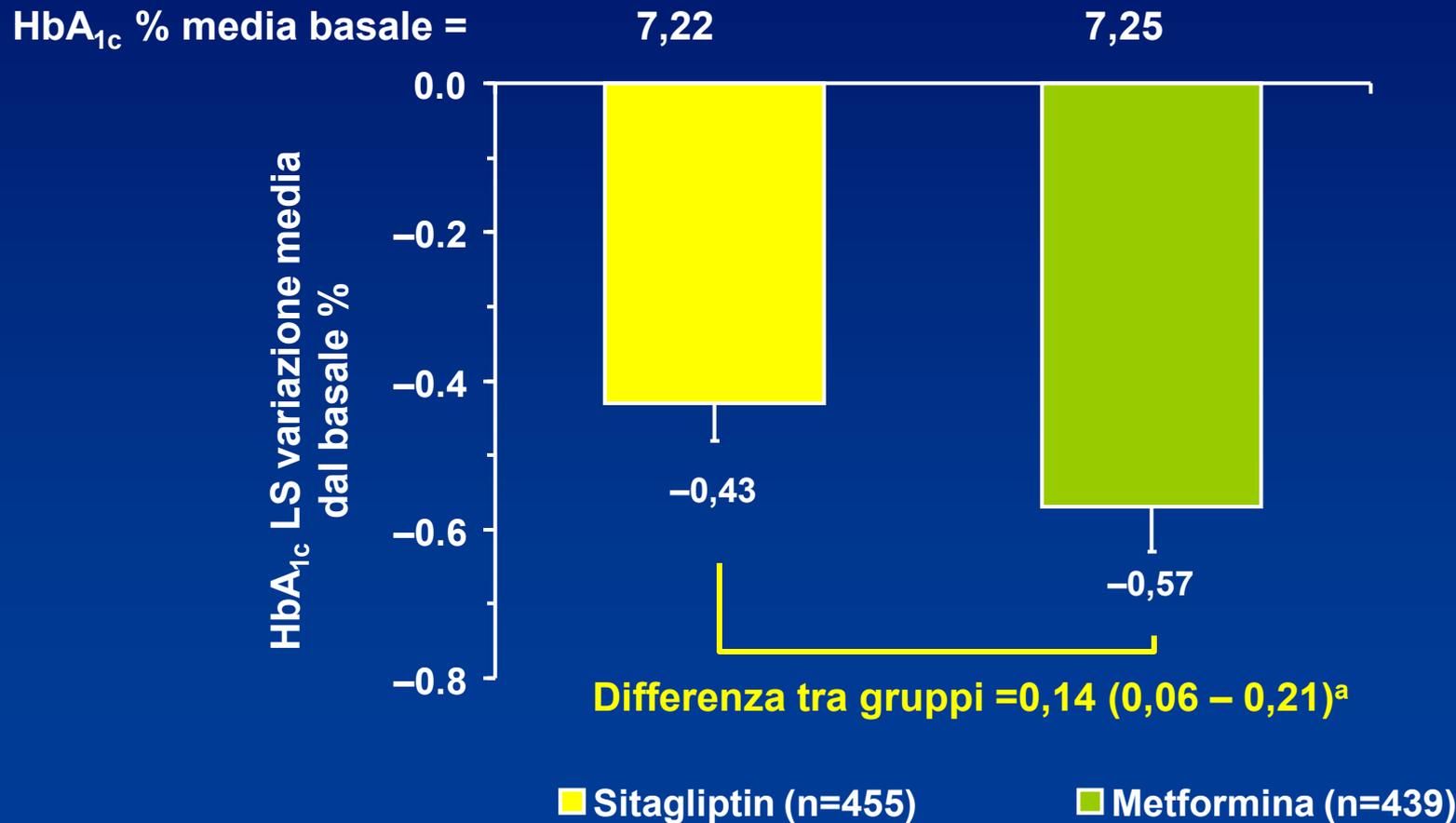
# Studio di Add-on di Sitagliptin alla terapia basale con Metformina

PN053 Effetti sulla HbA<sub>1c</sub> a 18 settimane



# Sitagliptin vs Metformina in pazienti con Diabete Tipo 2: variazione della Hba1c dal basale alla settimana 24

Popolazione Per-Protocollo (Settimana 24)



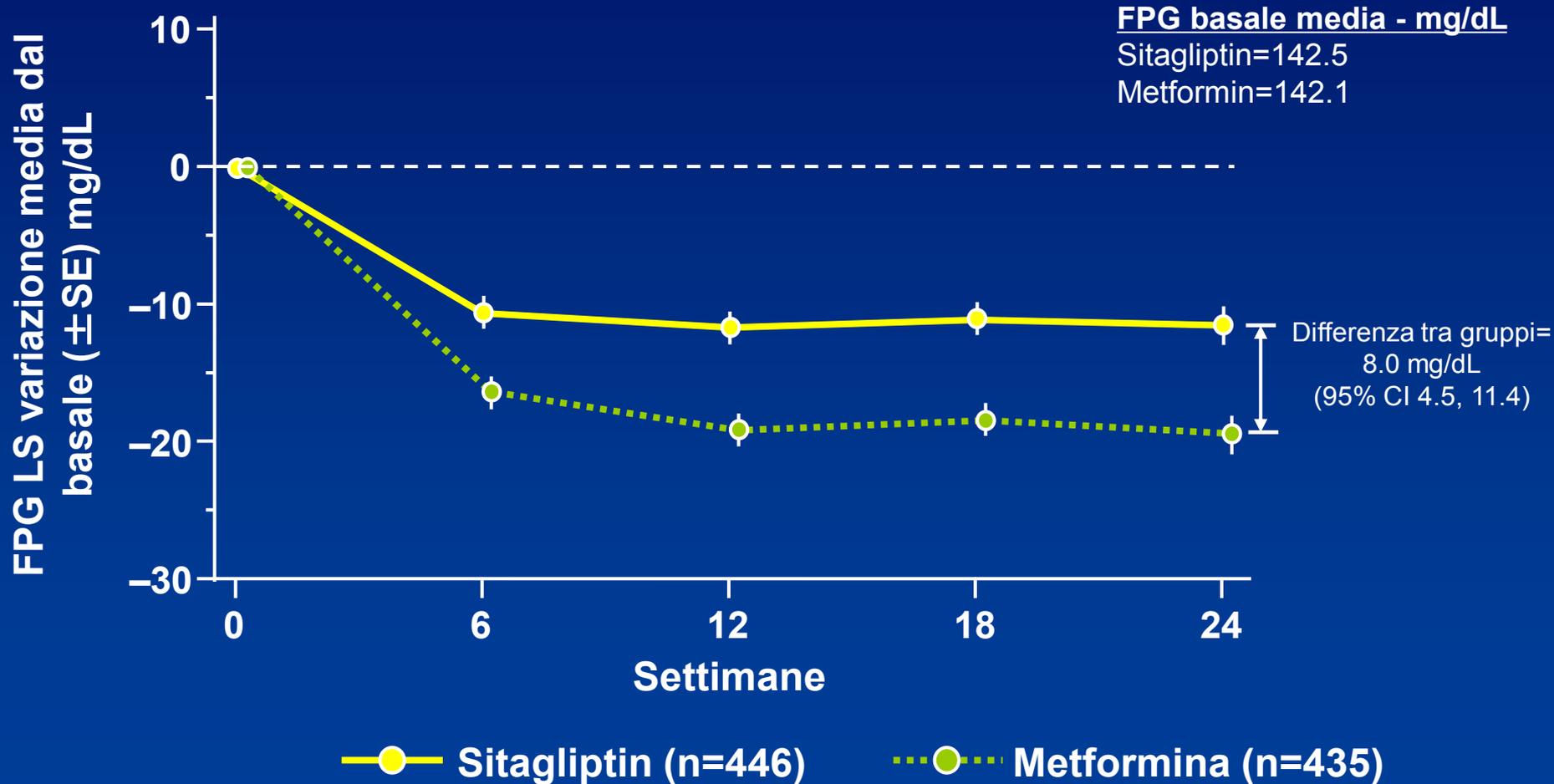
<sup>a</sup>Margine prespecificato di non inferiorità = 0,40%.

LS=least-squares.

Aschner P et al. *Diabetes Obes Metab.* 2010 ;12(3):252-61.

# Sitagliptin vs Metformina in pazienti con Diabete Tipo 2: variazione della FPG dal basale a settimana 24

## Popolazione Per-Protocollo

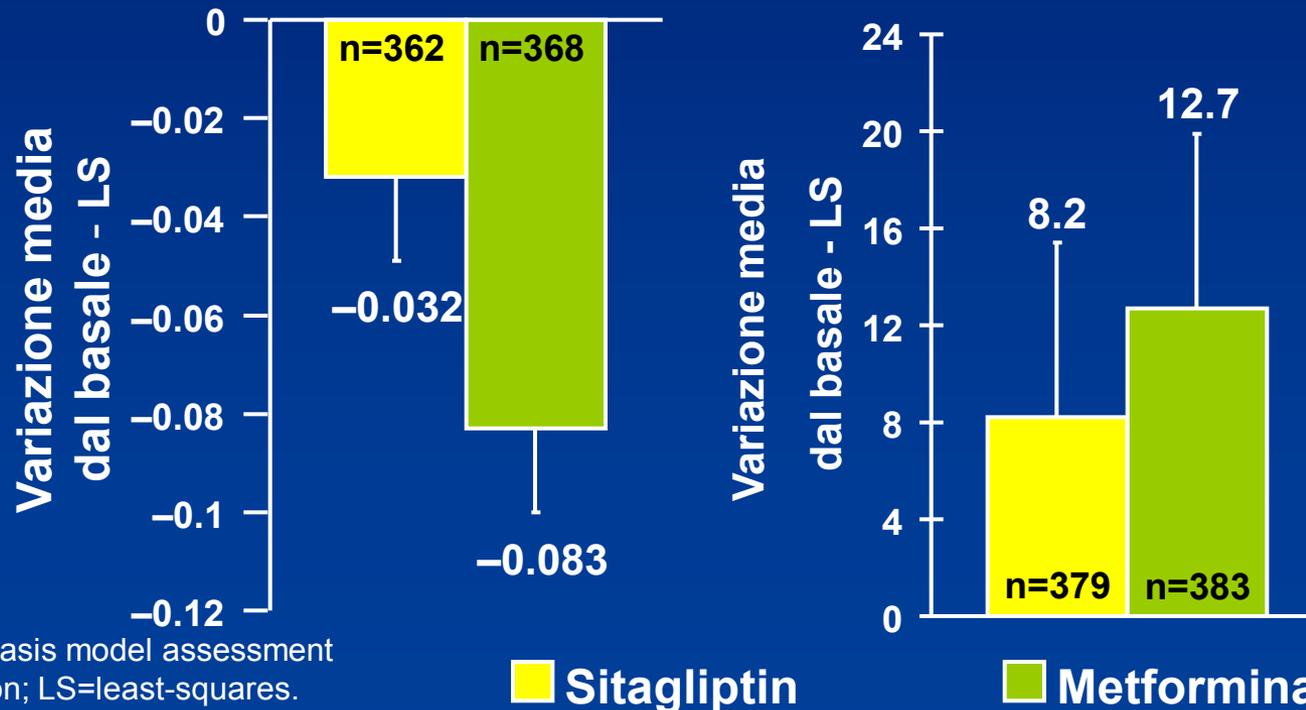


CI=confidence interval; FPG=fasting plasma glucose; LS=least-squares.

# Sitagliptin vs Metformina in pazienti con Diabete Tipo 2: Markers della funzione Beta-Cellulare alla settimana 24

Popolazione Per-Protocollo (Settimana 24)

	Ratio Proinsulina/ Insulina	HOMA-β
<b>Basale<sup>a</sup></b>		
Sitagliptin	0.313 (0.240)	80.2 (77.0)
Metformina	0.298 (0.242)	90.5 (94.4)



<sup>a</sup>Media (SD).

HOMA-β=homeostasis model assessment of beta-cell function; LS=least-squares.

Aschner P et al. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Mar;12(3):252-61.

# Sitagliptin vs Metformina in pazienti con Diabete Tipo 2: Incidenza di Ipoglicemia

## Popolazione di APaT

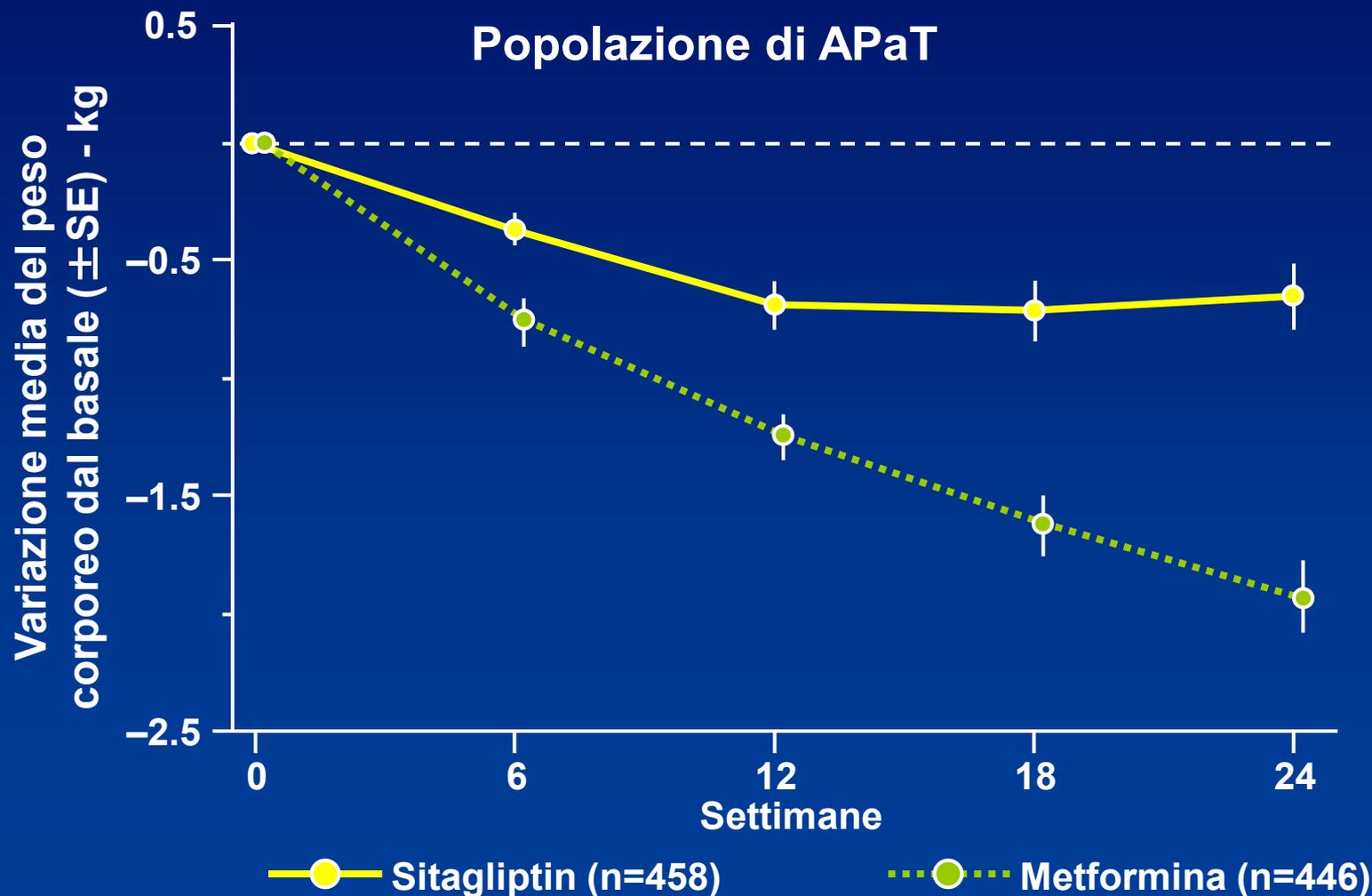
Trattamento	Numero totale di episodi	Pazienti con almeno 1 episodio		
		n/N (%)	Differenza vs. Metformina (95% CI)	P
<b>Episodi di ogni tipo</b>				
Sitagliptin	17	9/528 (1.7)	-1.6 (-3.6, 0.4)	0.116
Metformina <sup>a</sup>	23	17/522 (3.3)		
<b>Episodi richiedenti assistenza Medica o marcatamente severi<sup>b</sup></b>				
Sitagliptin	2	2/528 (0.4)	0.4 (-0.4, 1.4)	0.500
Metformina	0	0/522 (0.0)		

<sup>a</sup>Non è incluso un paziente la cui esperienza di ipoglicemia è stata riportata nel documento degli eventi avversi ma non nel documento della valutazione clinica dell'ipoglicemia.

APaT= All Patient as Treated

CI=confidence interval.

# Sitagliptin vs Metformina in pazienti con Diabete Tipo 2: variazioni del peso corporeo nelle 24 settimane



SE=standard error. APaT= All Patients as Treated

Aschner P et al. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Mar;12(3):252-61.

# Terapia aggiuntiva di Sitagliptin alla terapia insulinica combinata o meno con Metformina: variazioni dal basale della PPG a due ore dal pasto e FPG

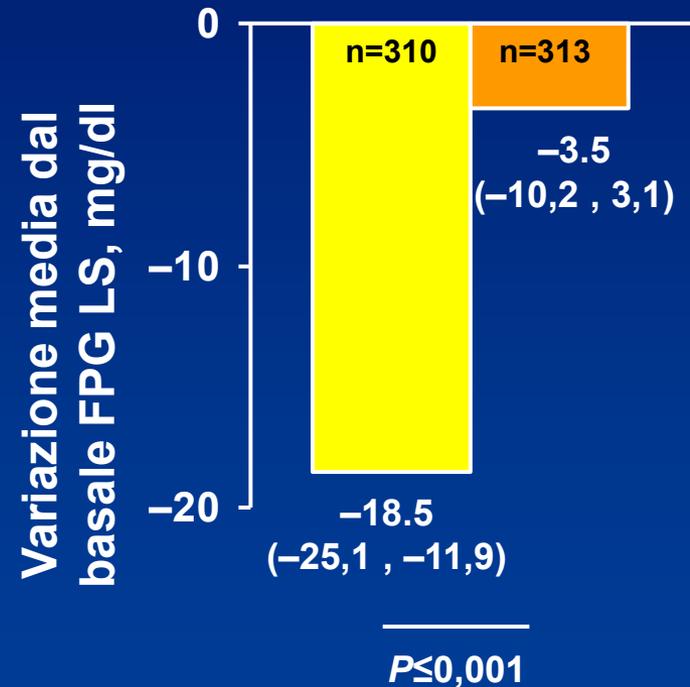
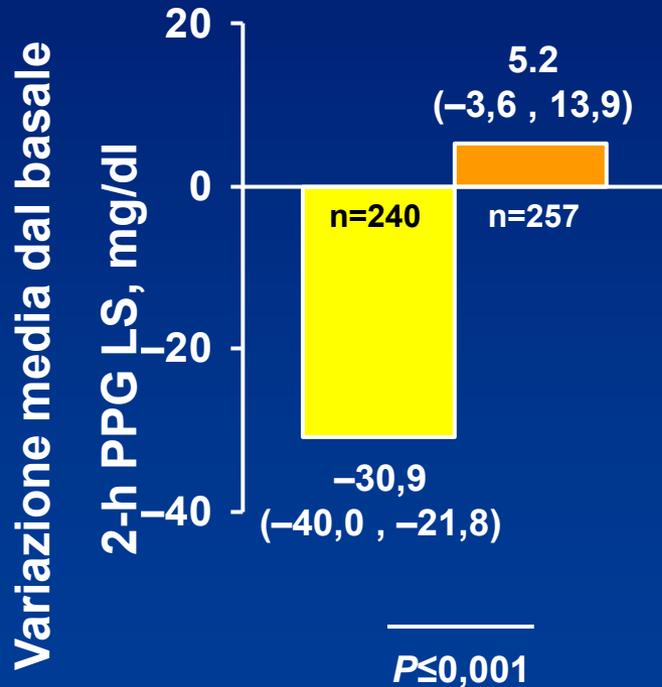
Popolazione FAS a 24 settimane (LOCF)<sup>a</sup>

PPG Media  
basale, mg/dl

290,9    292,1

FPG Media  
basale, mg/dl

175,8    179,1



Sitagliptin

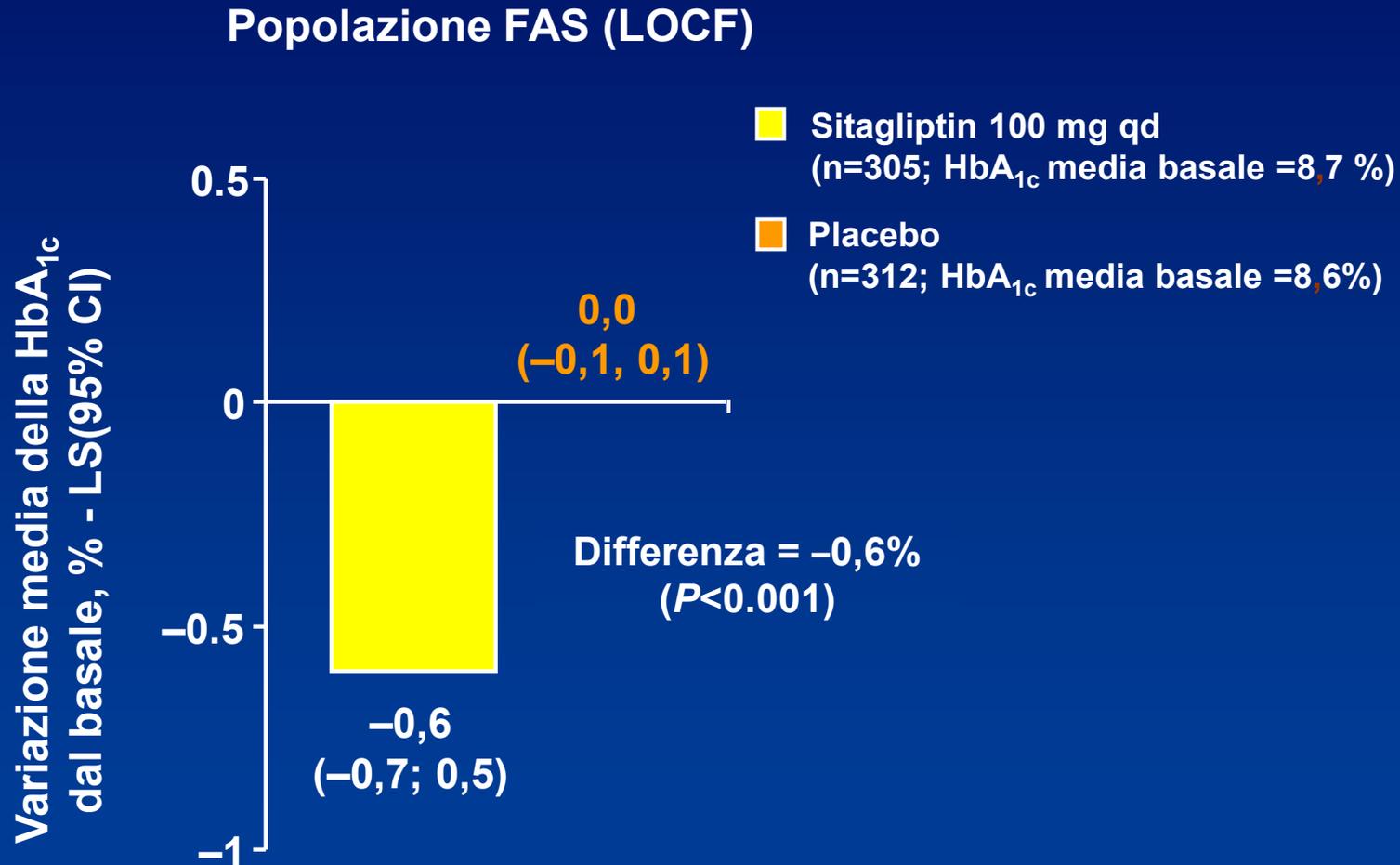
Placebo

<sup>a</sup>Esclusi i dati dopo terapia rescue.

FAS=full analysis set; FPG=glicemia a digiuno; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; PPG=glicemia post-prandiale.

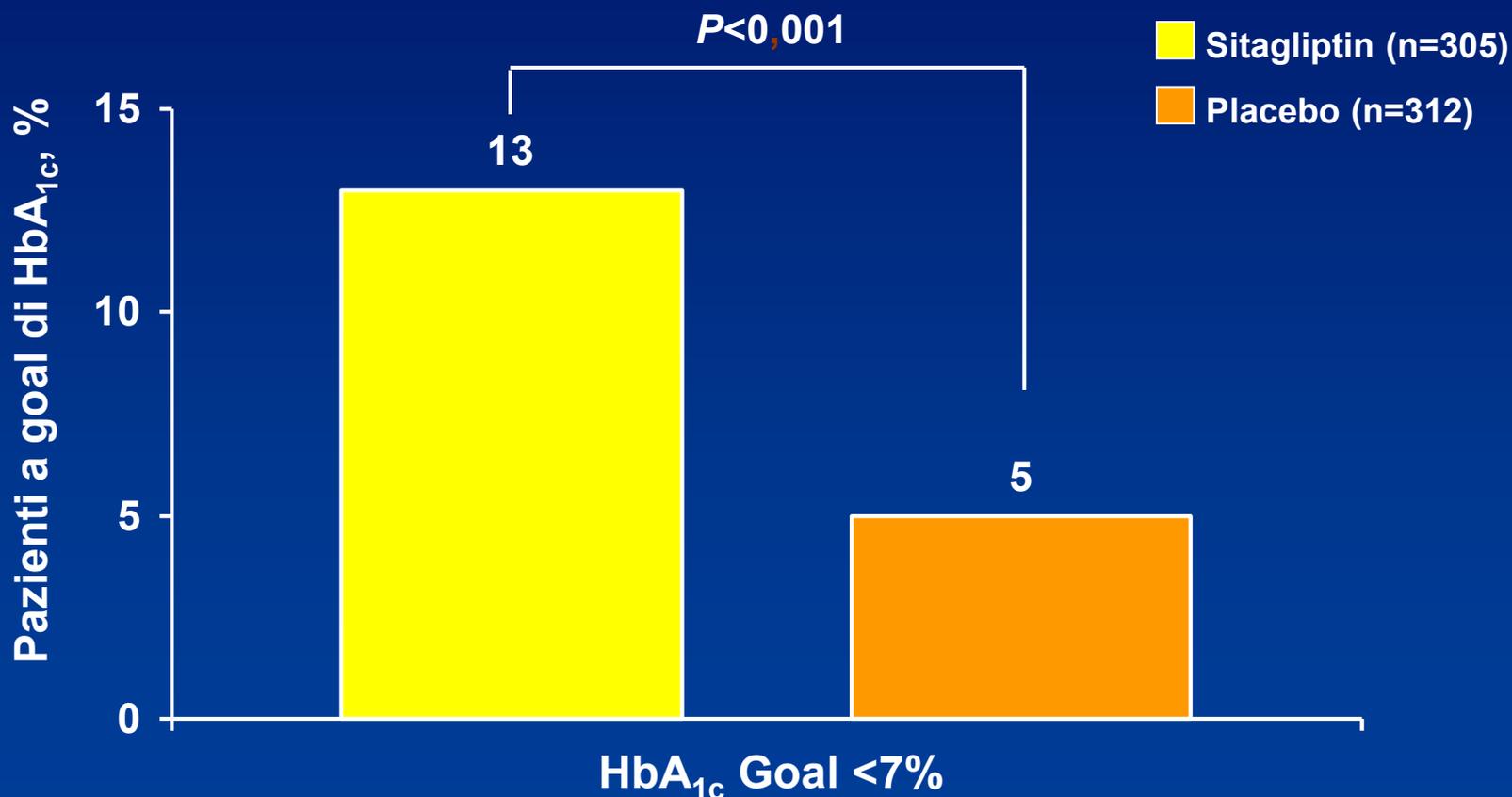
Viltsbøll T et al. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(2):167-177.

# Terapia aggiuntiva di Sitagliptin alla terapia insulinica combinata o meno con Metformina: variazione della HbA1c dal basale a settimana 24



# Terapia aggiuntiva di Sitagliptin alla terapia insulinica combinata o meno con Metformina: proporzione di pazienti con HbA1c a goal

Popolazione FAS a settimana 24 (LOCF)<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Esclusi i dati dopo terapia rescue.

FAS=full analysis set; LOCF=last observation carried forward.

Vilsbøll T et al. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(2):167–177.

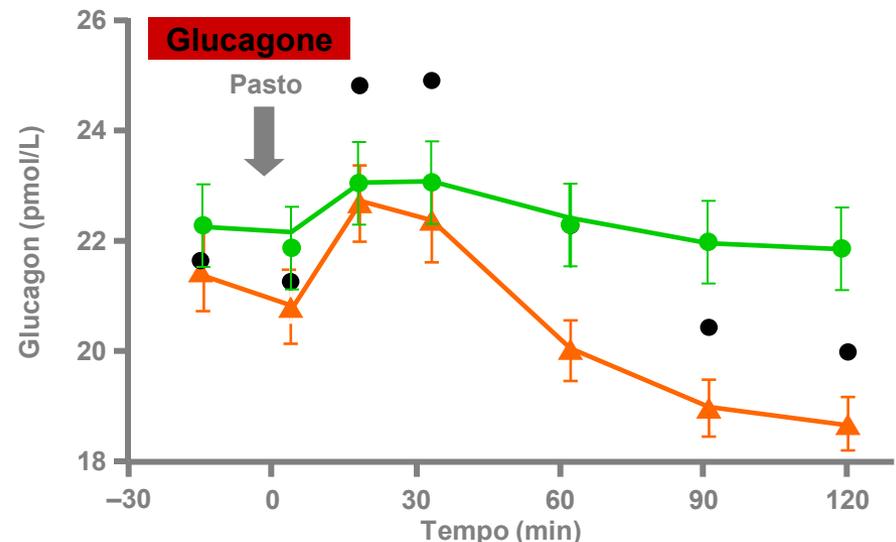
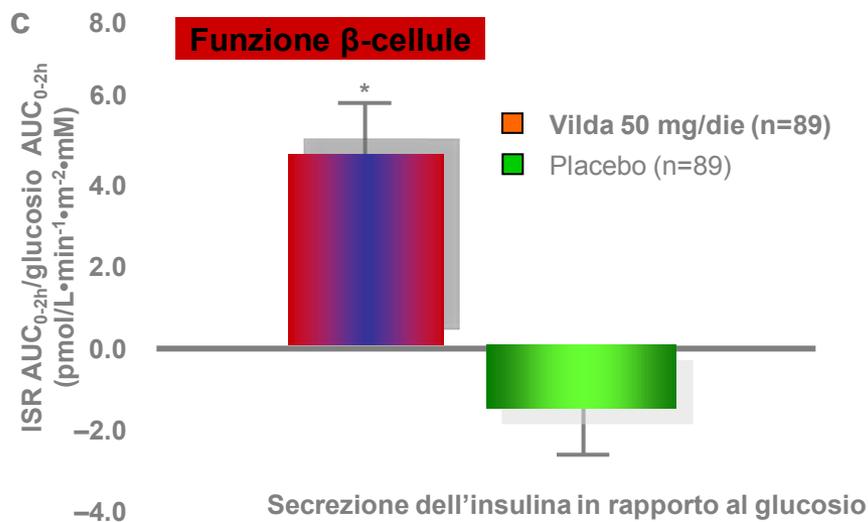
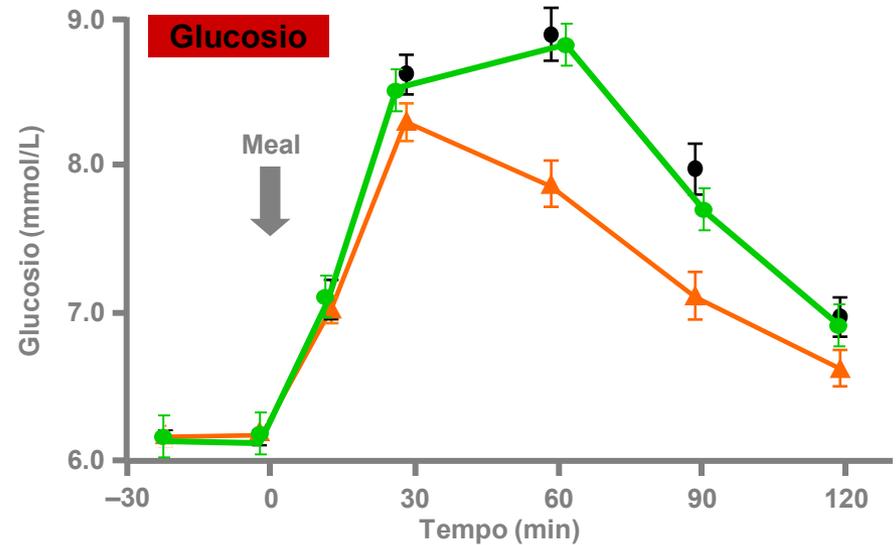
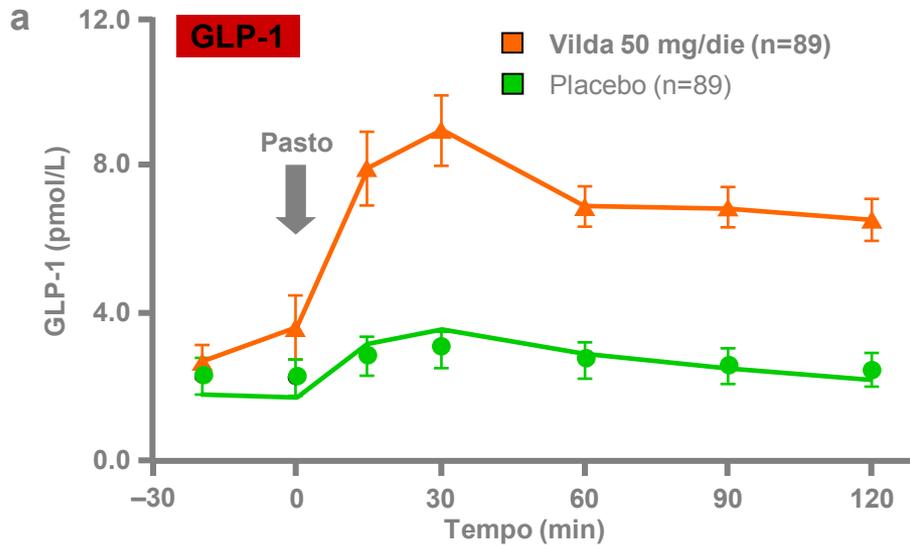
# **Gli inibitori della DPPIV**

Sitagliptin

**Vildagliptin**

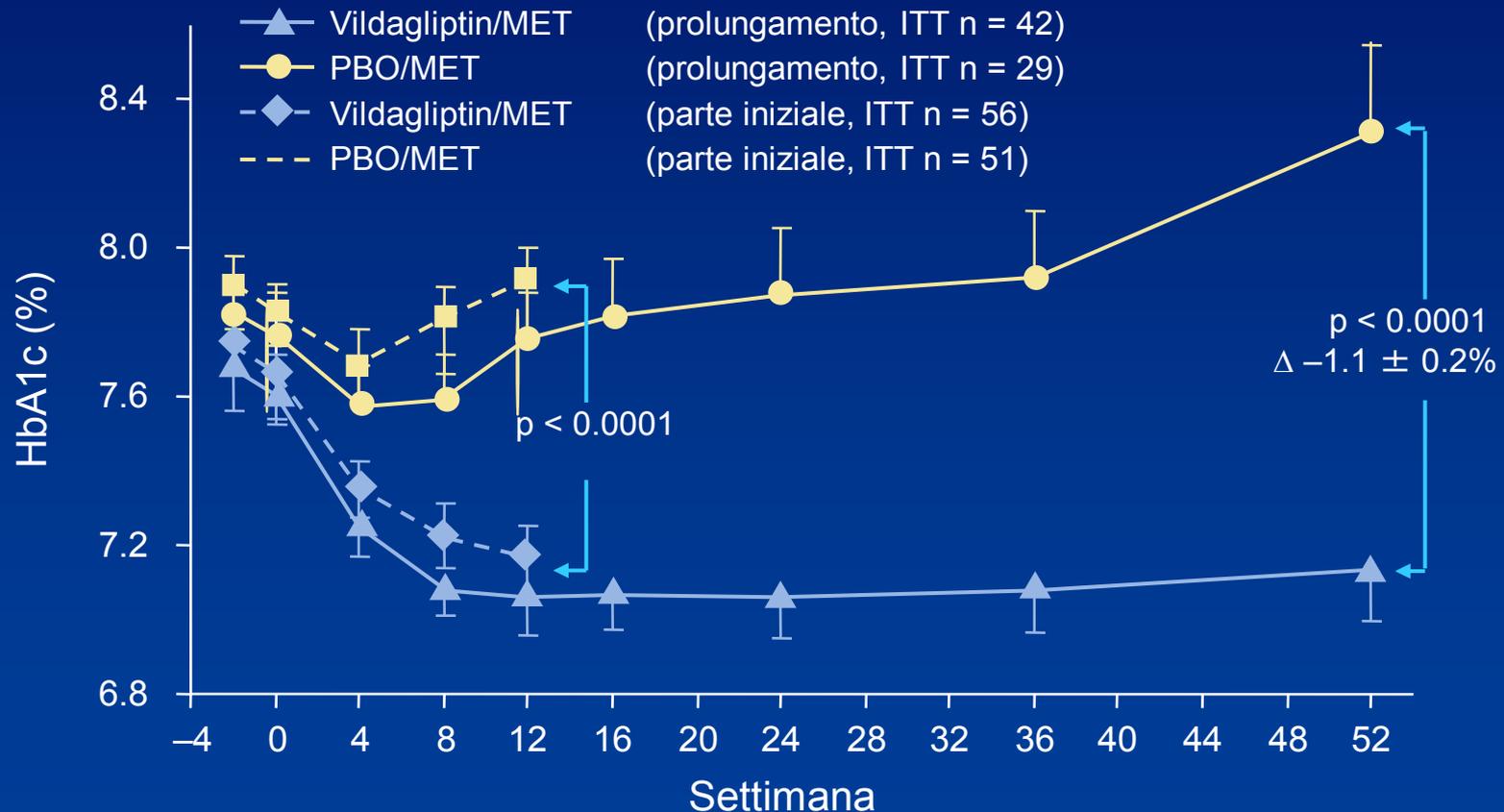
Saxagliptin

# Vildagliptin in monoterapia



AUC= area sotto la curva; GLP-1=glucagon-like peptide-1; IGT=Intolleranza al glucosio; ISR=velocità di secrezione dell'insulina; ITT=intention to treat; vilda=vildagliptin. \*P=0.002 vs placebo. Rosenstock J et al *Diabetes Care* 2008; 31: 30-35

# Vildagliptin riduce significativamente HbA1c nel corso di 1 anno



MET = metformina; PBO = placebo; ITT = intent to treat

Adapted from Ahrén B et al. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2874–2880

# Vildagliptin in associazione: favorevole profilo di sicurezza e tollerabilità

## Vildagliptin in associazione a metformina:

- Frequenza complessiva di eventi avversi simile a metformina in monoterapia
- Attenuazione dei disturbi GI
- Nessun aumento di eventi ipoglicemici

## Vildagliptin in associazione a glimepiride:

- Frequenza complessiva di eventi avversi simile alla SU in monoterapia
- Incidenza di eventi ipoglicemici: 1.2% con 50 mg/die e 3.6% con 50 mg bid (nessuno grave) in confronto a 0.6% con il placebo aggiunto a una SU (1 sospetto grado 2)

## Vildagliptin in associazione a insulina:

- Frequenza complessiva di eventi avversi simile a l'insulina in monoterapia
- Il numero e la gravità di eventi ipoglicemici con vildagliptin sono considerevolmente e significativamente più bassi di quelli dell'insulina

## Associazione iniziale vildagliptin/pioglitazone

- Frequenza complessiva di eventi avversi simile al braccio di trattamento Pio 30 mg/die
- Eventi ipoglicemici: 1 vs. 0 eventi (associazione dose alta vs. Pio)
- Nessuna significativa variazione ponderale in confronto al braccio Pio
- Meno eventi edema-correlati rispetto al braccio Pio (7 vs. 11%)

## Alcuni aspetti particolari: effetti sul peso corporeo

- Il trattamento con vildagliptin non determina una variazione significativa del peso corporeo rispetto al basale sia se utilizzato in monoterapia che in associazione<sup>1</sup>
- Gli inibitori della DPP4 hanno un effetto neutro sul peso corporeo<sup>2</sup>
- Sitagliptin e vildagliptin non hanno determinato incremento ponderale<sup>3</sup>

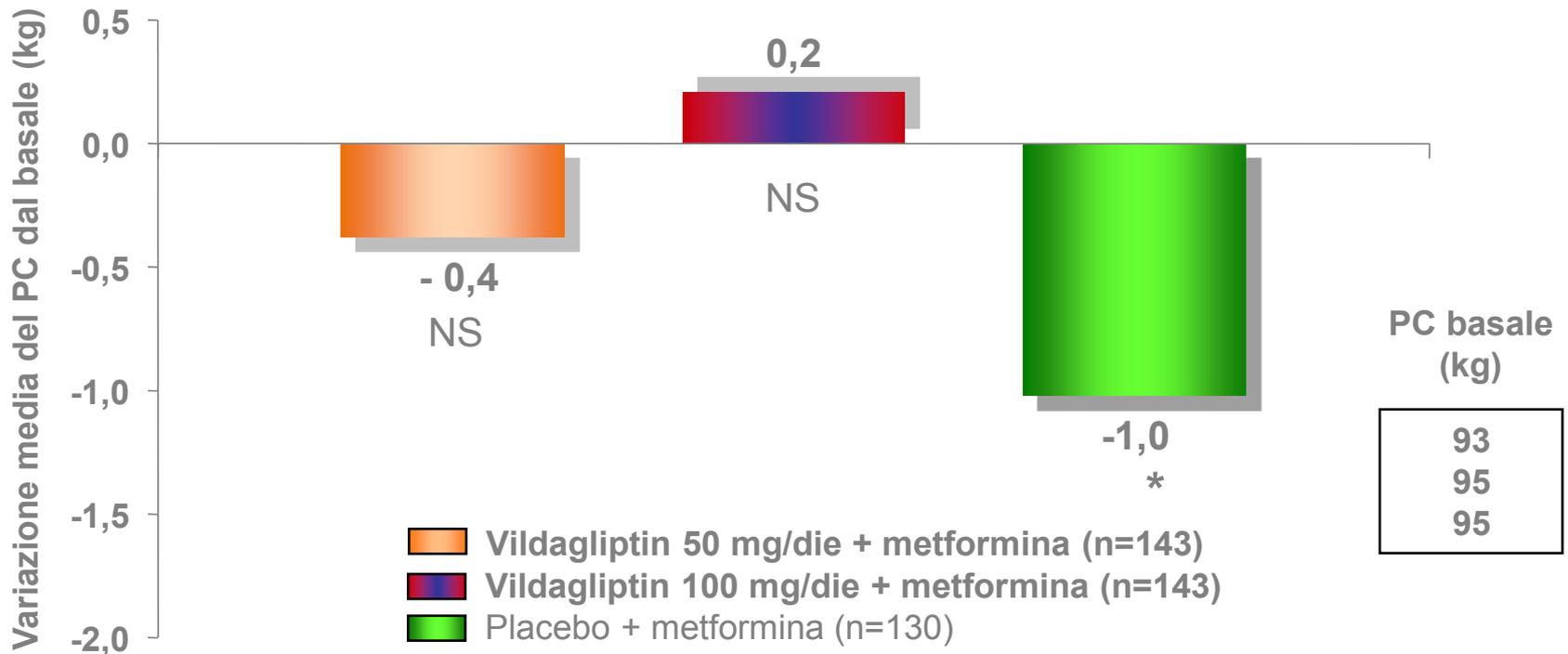
<sup>1</sup>Hennes S and Keam SJ, *Drugs* 2006; 66: 1989-2001

<sup>2</sup>Amori RE et al, *JAMA* 2007; 298: 194-206

<sup>3</sup>Richter B et al, *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Apr 16;(2): CD006739

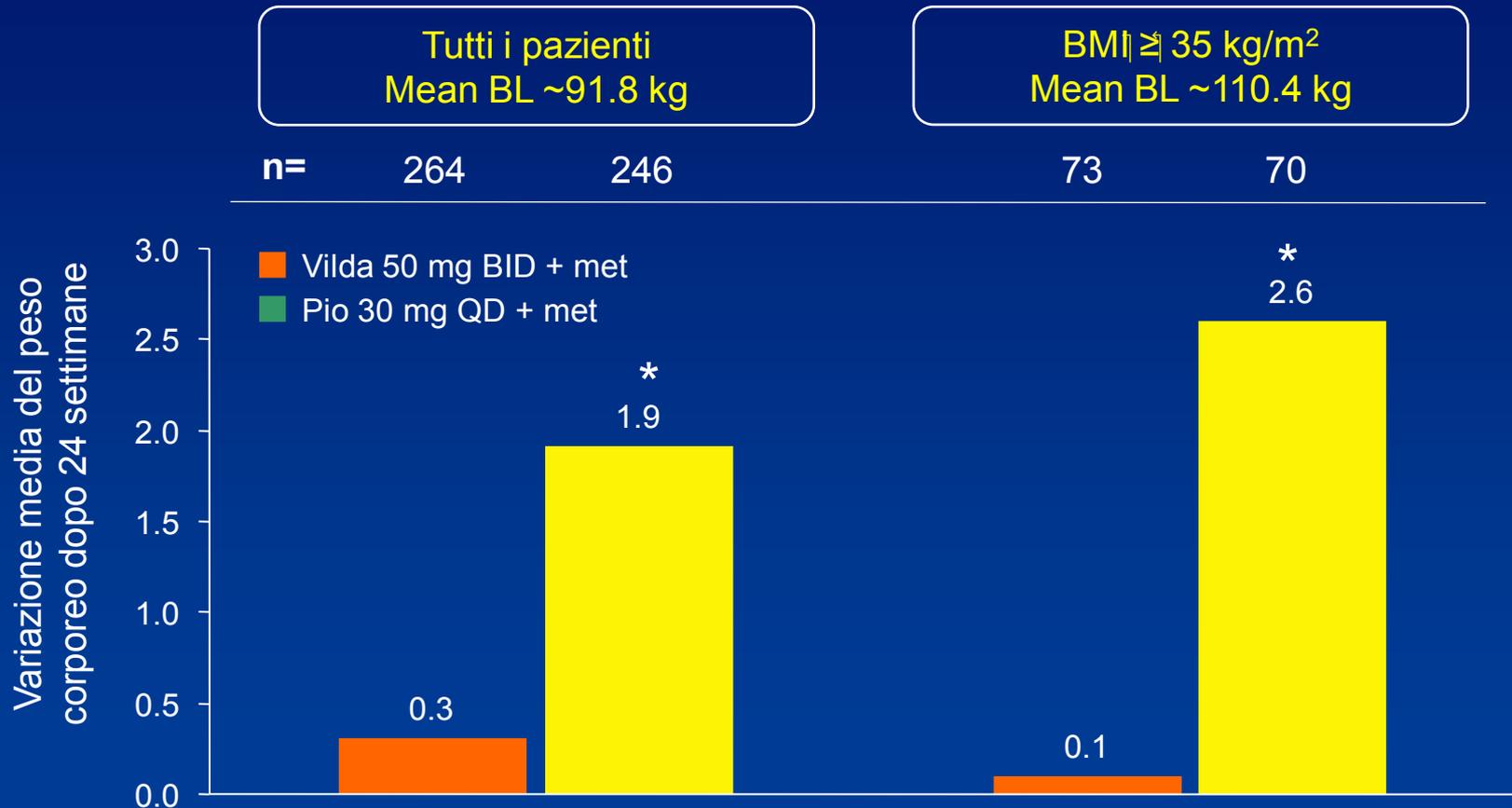
# Vildagliptin in associazione a metformina Nessun aumento ponderale (24 sett)

Associazione a metformina (media giornaliera 2.1 g)



PC = peso corporeo

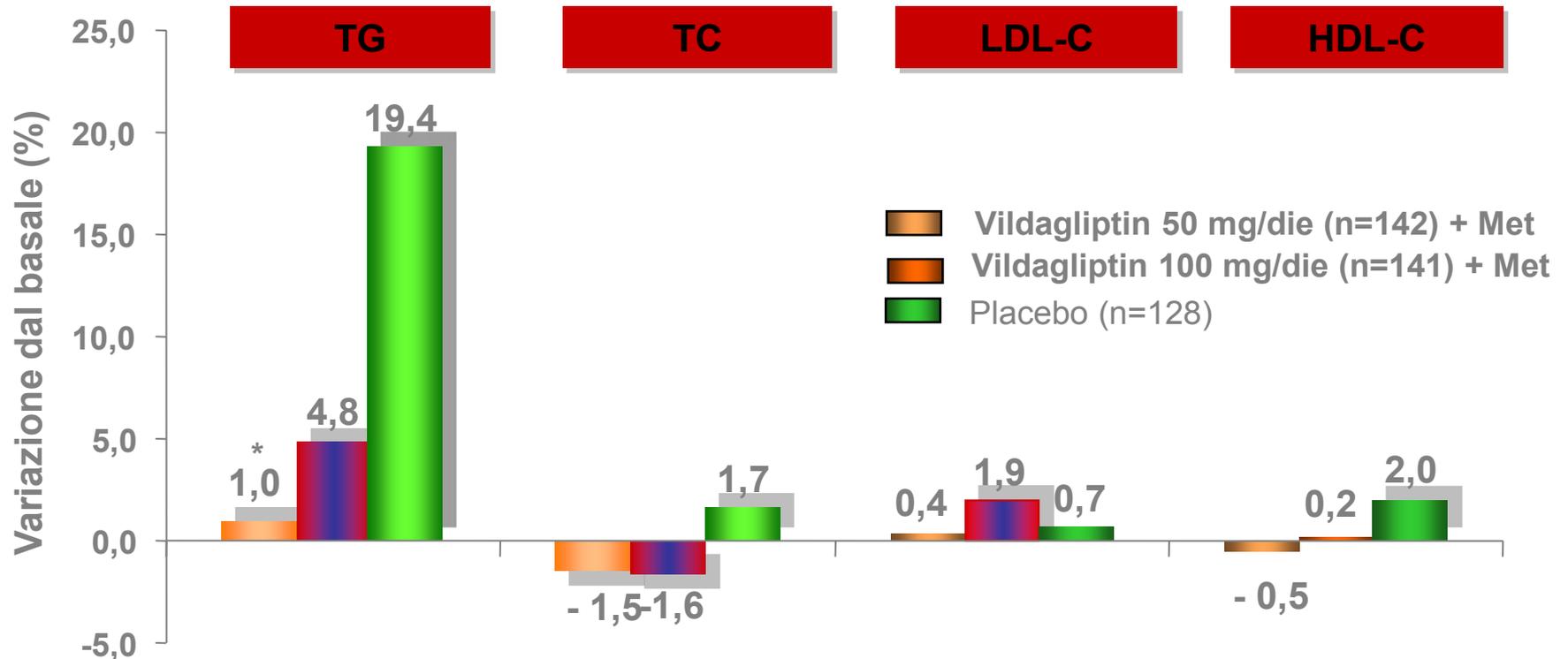
# Alcuni aspetti particolari: effetti sul peso corporeo, vildagliptin vs pioglitazone



\*P < 0.001 vs pioglitazone. Per protocol population.  
Adjusted mean change derived from analysis of covariance model.

# Vildagliptin in associazione a metformina Profilo di neutralità sui lipidi (24 sett)

Associazione a metformina (media giornaliera 2.1 g)



BL= basale; HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol;  
TC= colesterolo totale; TG= trigliceridi

Popolazione ITT primaria; n si riferisce al numero di pazienti con test dei TG

\*P=0.014 vs placebo; nessun altro valore ha raggiunto significatività statistica

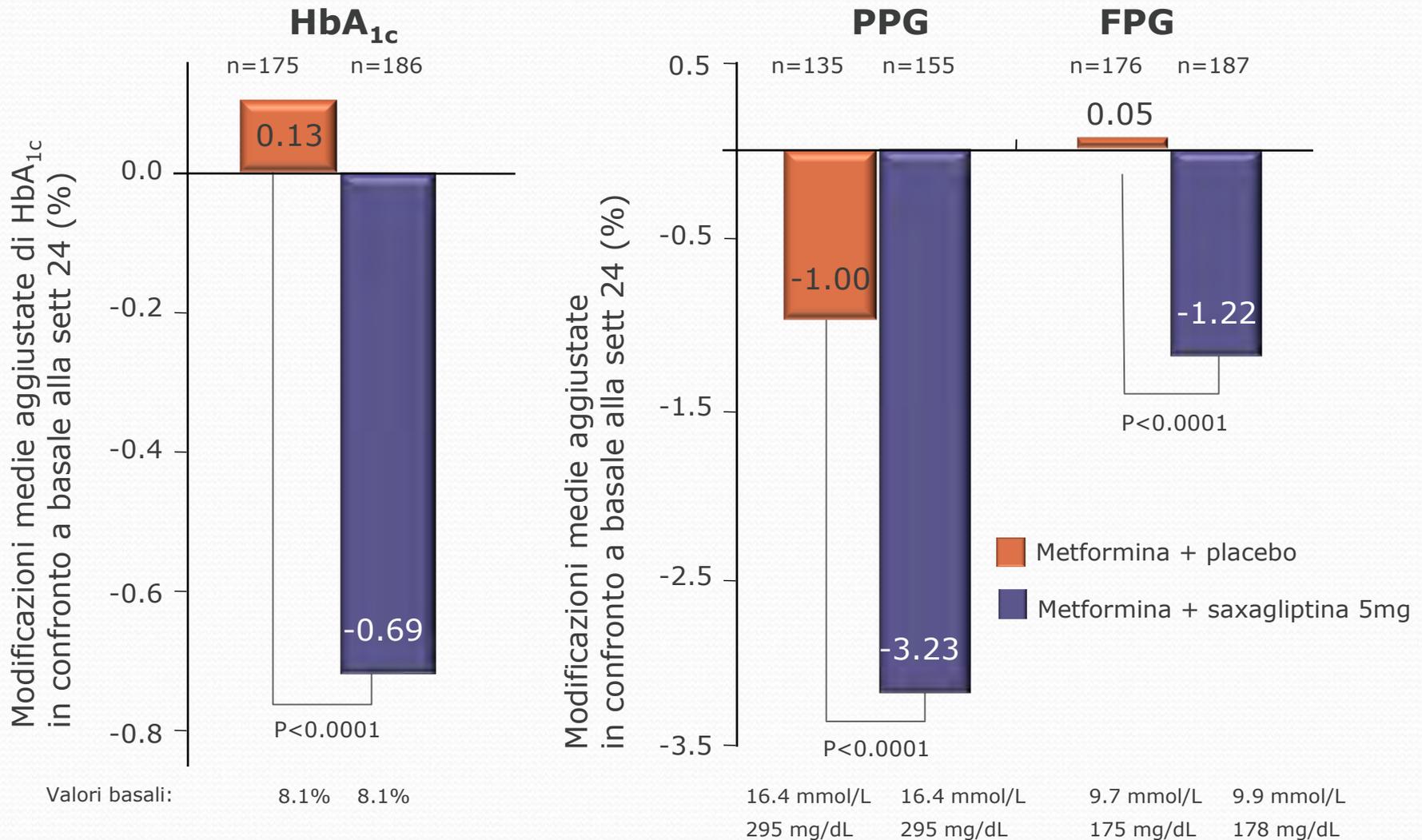
# **Gli inibitori della DPPIV**

Sitagliptin

Vildagliptin

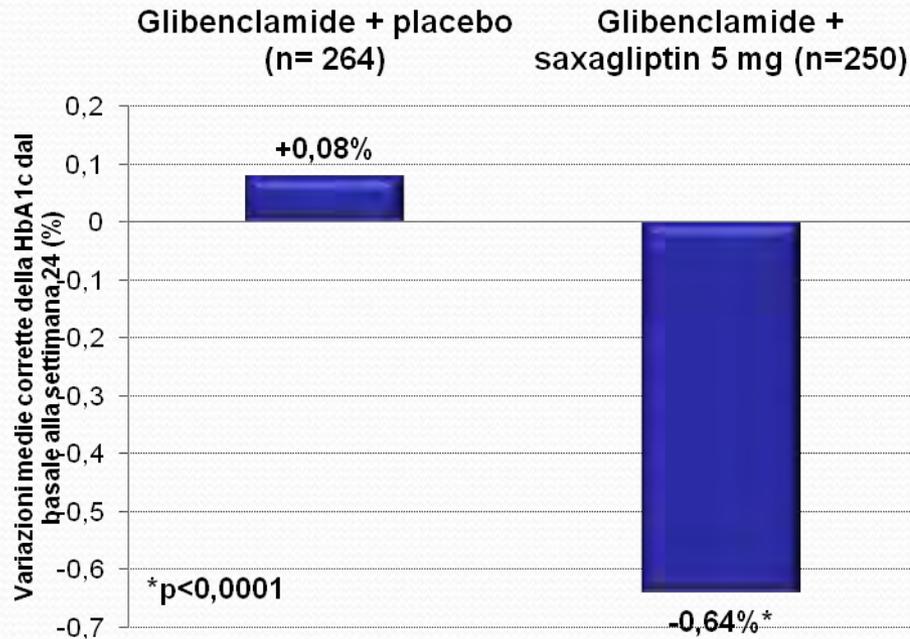
**Saxagliptin**

# Saxagliptin 5 mg in add-on a metformina riduce significativamente HbA<sub>1c</sub>, PPG e FPG (24 settimane)



# Saxagliptin 5 mg associato a sulfaniluree (SU) riduce significativamente l'HbA1c

## Variazioni dell'HbA1c a 24 settimane Saxagliptin 5 mg + SU vs SU + placebo



Studio randomizzato in doppio cieco, controllato vs placebo in pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con dosi stabili di glibenclamide (7,5 mg/die) e valori basali di HbA1c  $\geq 7\%$  e di FPG  $\geq 140$  mg/dL (o MFWBG  $\geq 131$  mg/dL).

Trattamento *add-on* di 24 settimane con Saxagliptin (vari dosaggi) o placebo; dati relativi ai gruppi placebo e saxagliptin 5 mg/die.

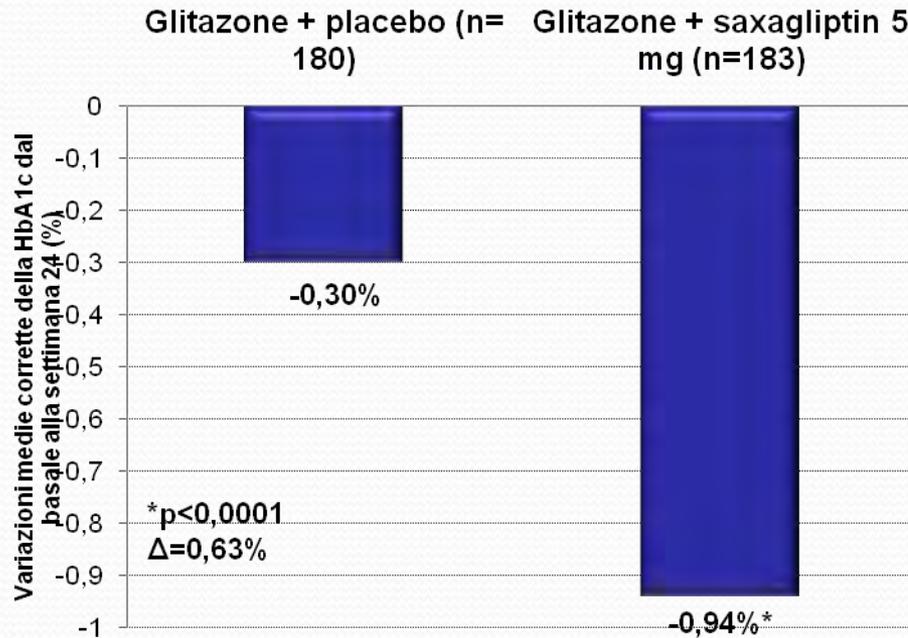
Nel gruppo placebo veniva incrementato il dosaggio di glibenclamide fino a 15 mg/die.

Dosaggio medio finale di glibenclamide: gruppo placebo: 14,6 mg; gruppo saxagliptin 5 mg: 7,4 mg.

MFWBG: glicemia totale media a digiuno (*mean fasting whole blood glucose*).

# Saxagliptin 5 mg associato a glitazoni (TZD) riduce significativamente l'HbA1c

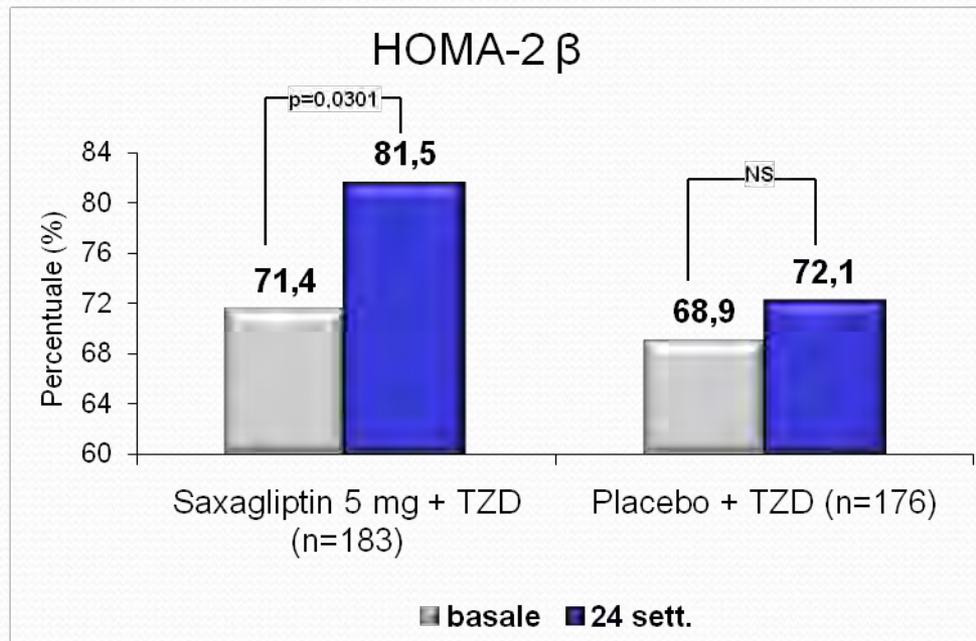
## Variazioni dell'HbA1c a 24 settimane Saxagliptin 5 mg + TZD vs TZD + placebo



Studio randomizzato in doppio cieco, controllato vs placebo in pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento da almeno 12 settimane con dosi stabili di pioglitazone (30 o 45 mg/die) o di rosiglitazone (4 o 8 mg/die) e valori basali di HbA1c  $\geq 7\%$  e  $\leq 10,5\%$ . Trattamento add-on di 24 settimane con saxagliptin (vari dosaggi) o placebo; dati relativi ai gruppi placebo e saxagliptin 5 mg/die.

# Saxagliptin 5 mg migliora la funzione delle cellule $\beta$ come dimostrato dall'aumento di HOMA-2 $\beta$

## Saxagliptin e funzione pancreatica (cellule $\beta$ )

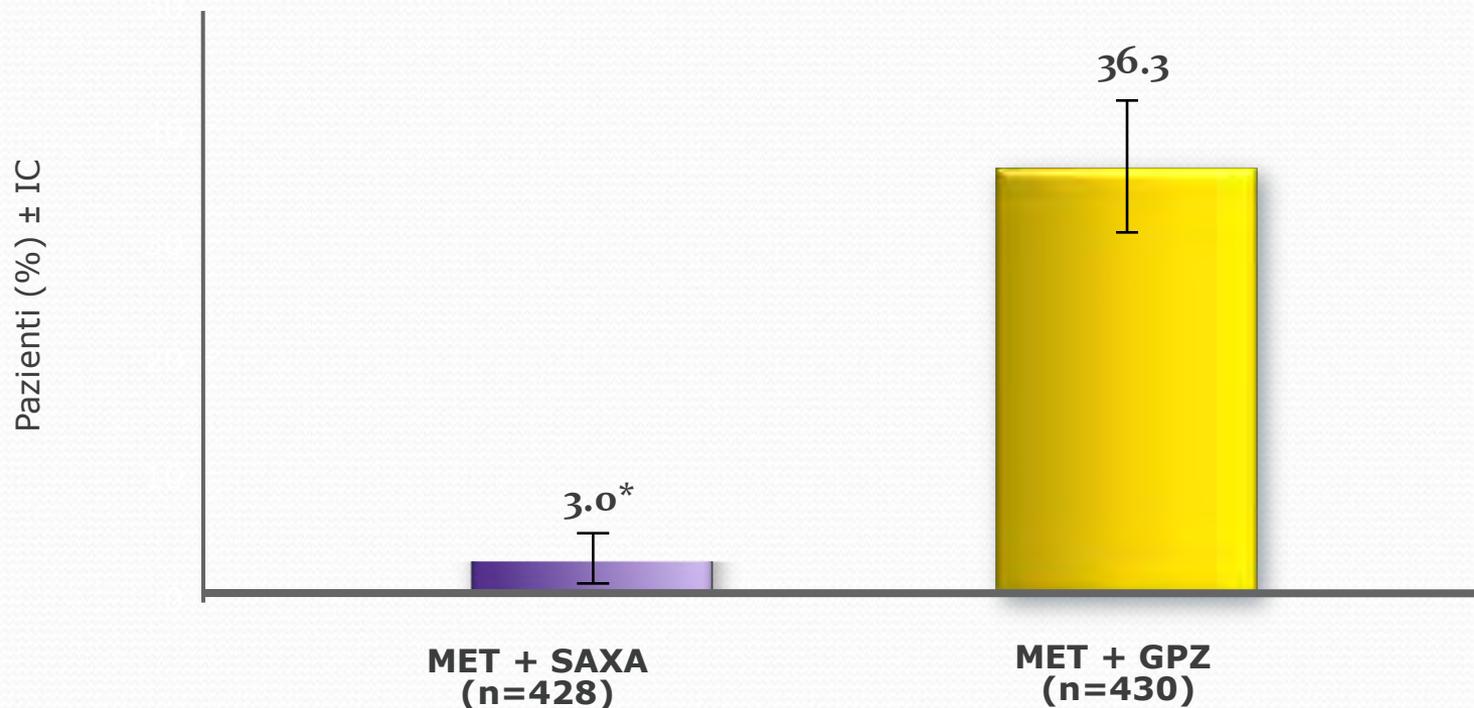


Studio randomizzato in doppio cieco, controllato vs placebo in pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento da almeno 12 settimane con dosi stabili di pioglitazone (30 o 45 mg/die) o di rosiglitazone (4 o 8 mg/die) e valori basali di HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$  e  $\leq 10,5\%$ . Trattamento add-on di 24 settimane con saxagliptin (vari dosaggi) o placebo; dati relativi ai gruppi placebo e saxagliptin 5 mg/die

HOMA: Homeostasis Model Assessment

# Un numero significativamente inferiore di pazienti presenta ipoglicemia con saxagliptin vs SU in terapia di associazione con metformina<sup>1</sup>

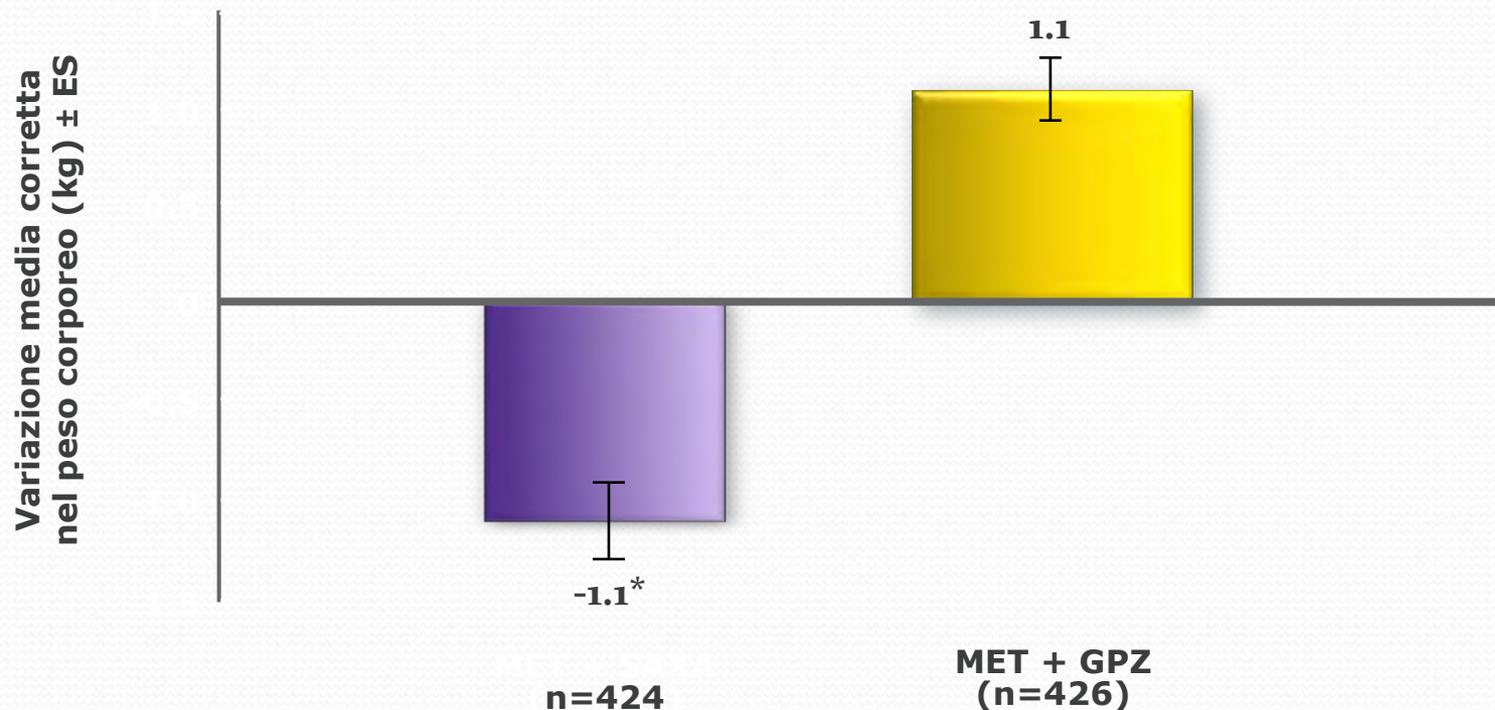
Pazienti (%) con almeno 1 episodio ipoglicemico alla settimana 52 (analisi di sicurezza)



**Eventi ipoglicemici gravi:  
0 con saxagliptin vs 13 con glipizide**

# Differenza significativa nella variazione di peso per saxagliptin vs SU in terapia di associazione a metformina<sup>1</sup>

Variatione media corretta nel peso corporeo: basale fino a settimana 52  
(analisi di sicurezza)



\*p<0.0001

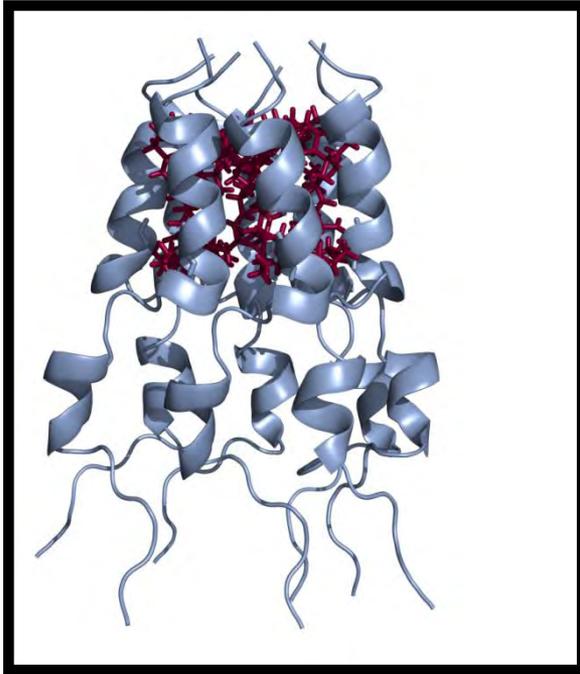
GPZ: glipizide; MET: metformina; SAXA: saxagliptin

1. Göke B, et al. Int J Clin Pract. 2010; in press

# Sommario degli effetti degli inibitori della DPP-4 in pazienti con DM2

## Inibitori della DPP-4

- **Prevengono la degradazione del GLP-1**
- **Migliorano la secrezione insulinica**
- **Riducono i livelli di glucagone**
- **Riducono la glicemia post-prandiale**
- **Riducono la glicemia a digiuno**
- **Riducono l'HbA1c**
  
- **Hanno una azione glucosio dipendente e quindi non provocano ipoglicemie**
- **Sono neutri sul peso**



Liraglutide

# Liraglutide è un analogo once-daily del GLP-1 umano

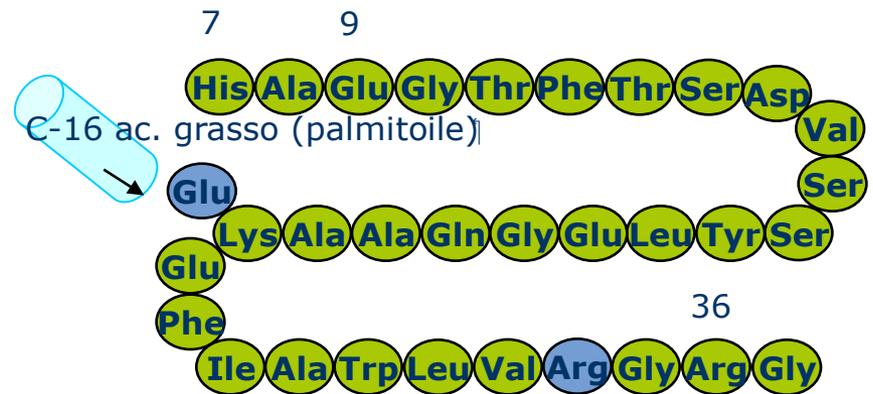
## GLP-1 nativo umano



Degradazione enzimatica da parte del DPP-4

$T_{1/2} = 1.5 - 2.1$  min

## Liraglutide

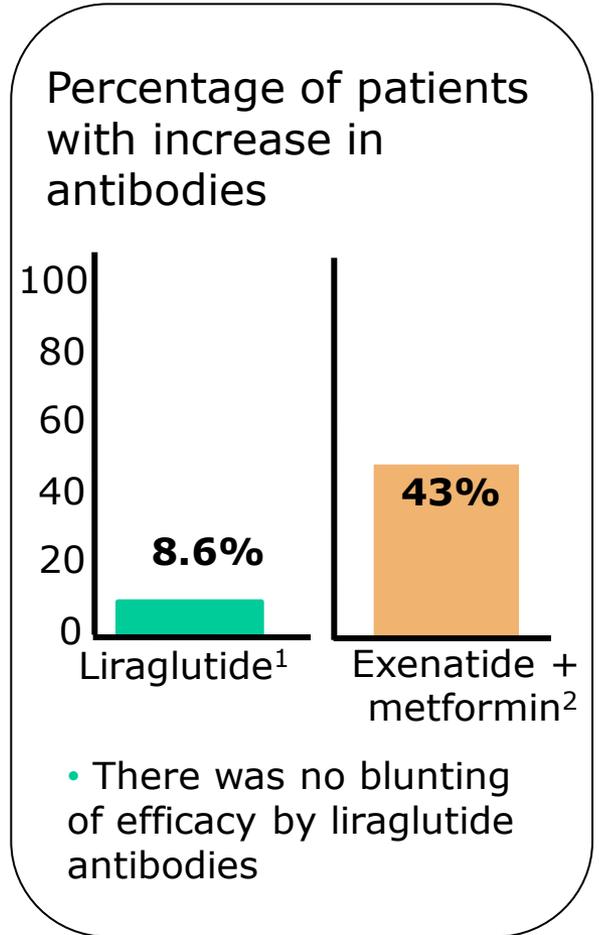
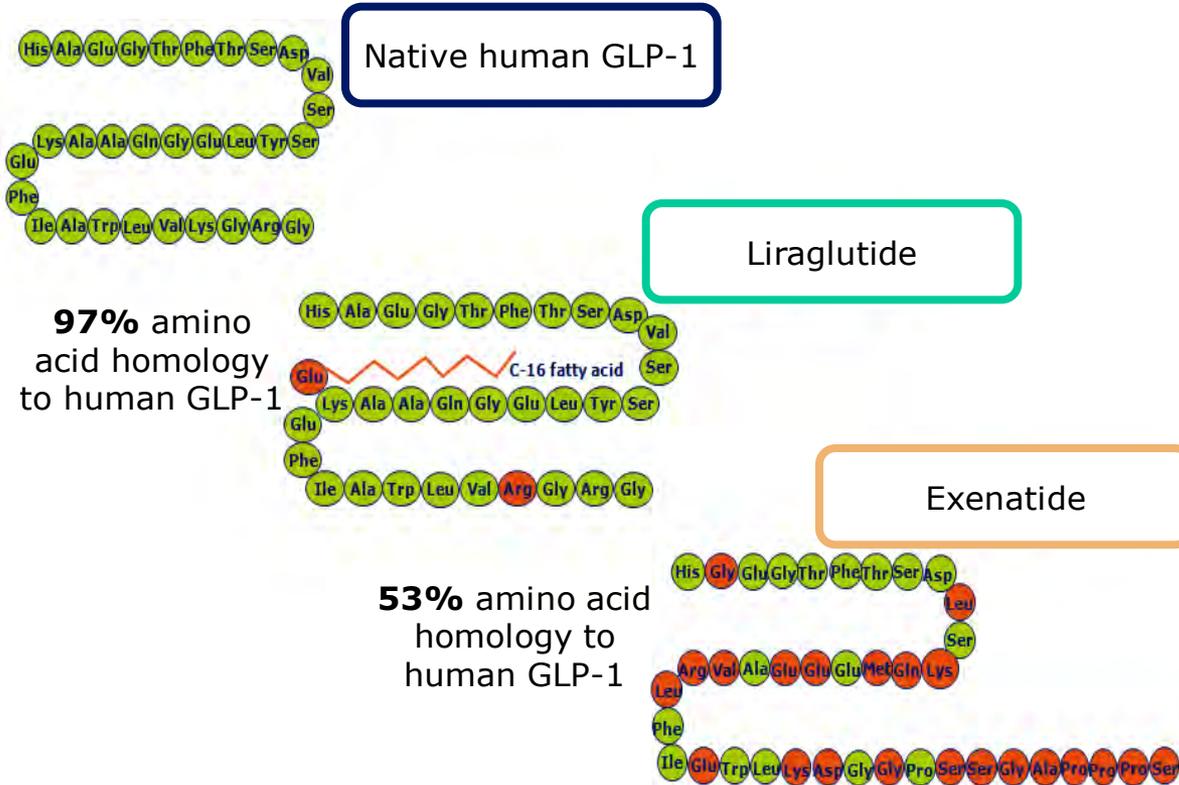


**97%** degli Aa sono omologhi al GLP-1 umano;  
PK migliorata: legame all'albumina tramite acilazione; auto-associazione



- Lento assorbimento dal sottocute
- Resistente al DPP-4
- Lunga emivita ( **$T_{1/2} = 13$  h**)

# Struttura degli agonisti del GLP-1R



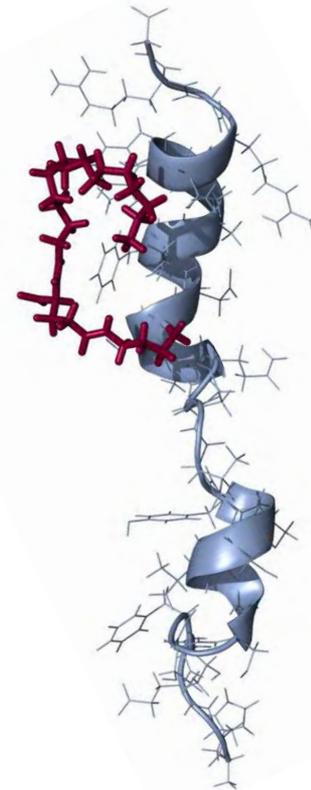
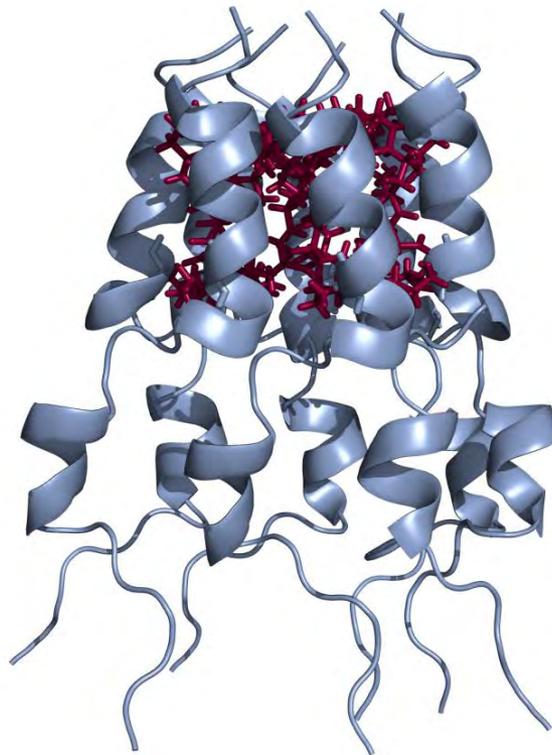
Study duration: Liraglutide 26 weeks; exenatide 30 weeks.

<sup>1</sup>LEAD1,2,3,4,5 meta-analysis of antibody formation; Data on file; <sup>2</sup>DeFronzo *et al. Diabetes Care* 2005;28:1092

# Liraglutide has a delayed absorption from the subcutis

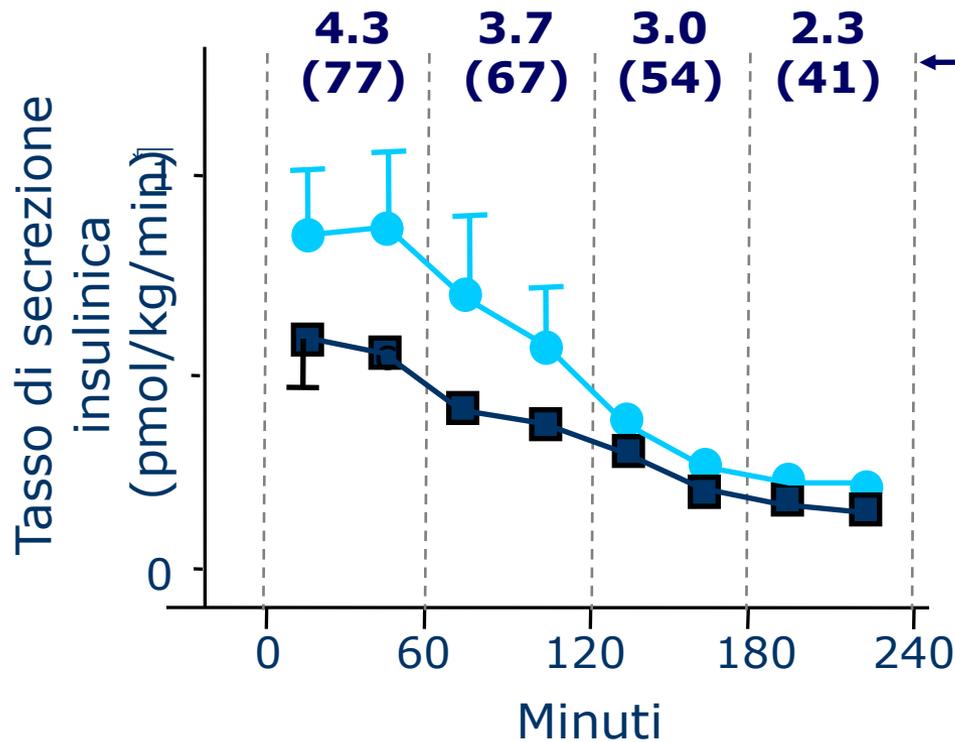
**Heptamer in the pharmaceutical formulation and in the subcutis**

**Monomer or albumin bound in the blood**



■ Peptide moiety  
■ Fatty acid

# Liraglutide causa secrezione insulinica glucosio dipendente

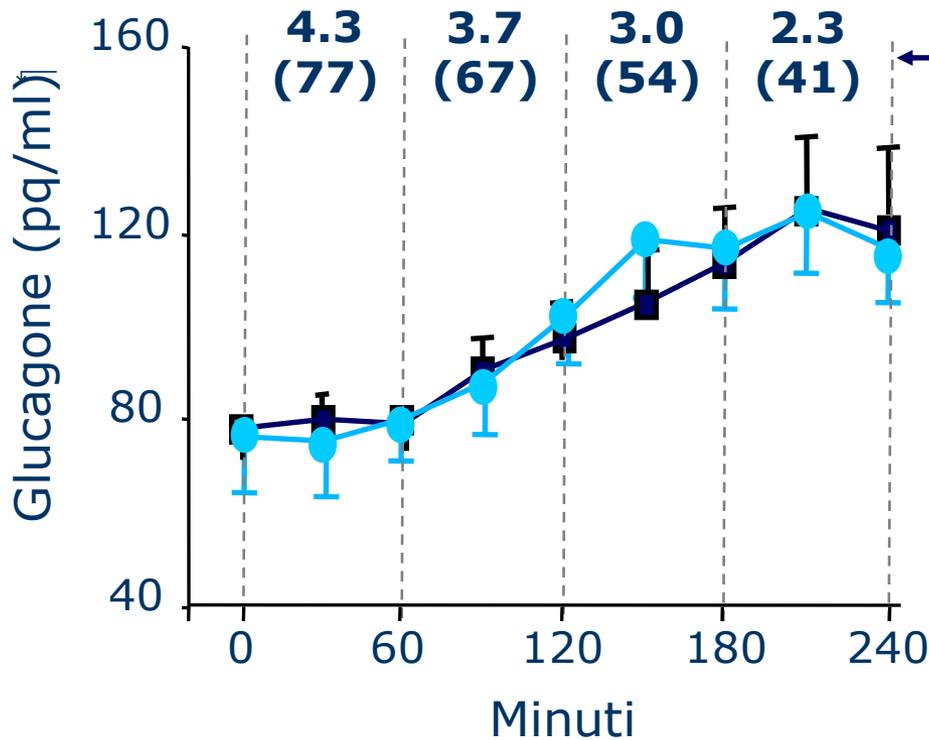


← *Plateau glicemico controllato mmol/l (mg/dl)*

- Clamps ipoglicemici in 11 pazienti con diabete tipo 2 dopo iniezione di liraglutide o placebo
- Ai livelli glicemici più elevati, la secrezione insulinica era significativamente maggiore con liraglutide rispetto al placebo

- Liraglutide (7.5 µg/kg di peso corporeo) (n=11)
- Placebo (n=11)

# Liraglutide non sopprime la secrezione di glucagone durante l'ipoglicemia

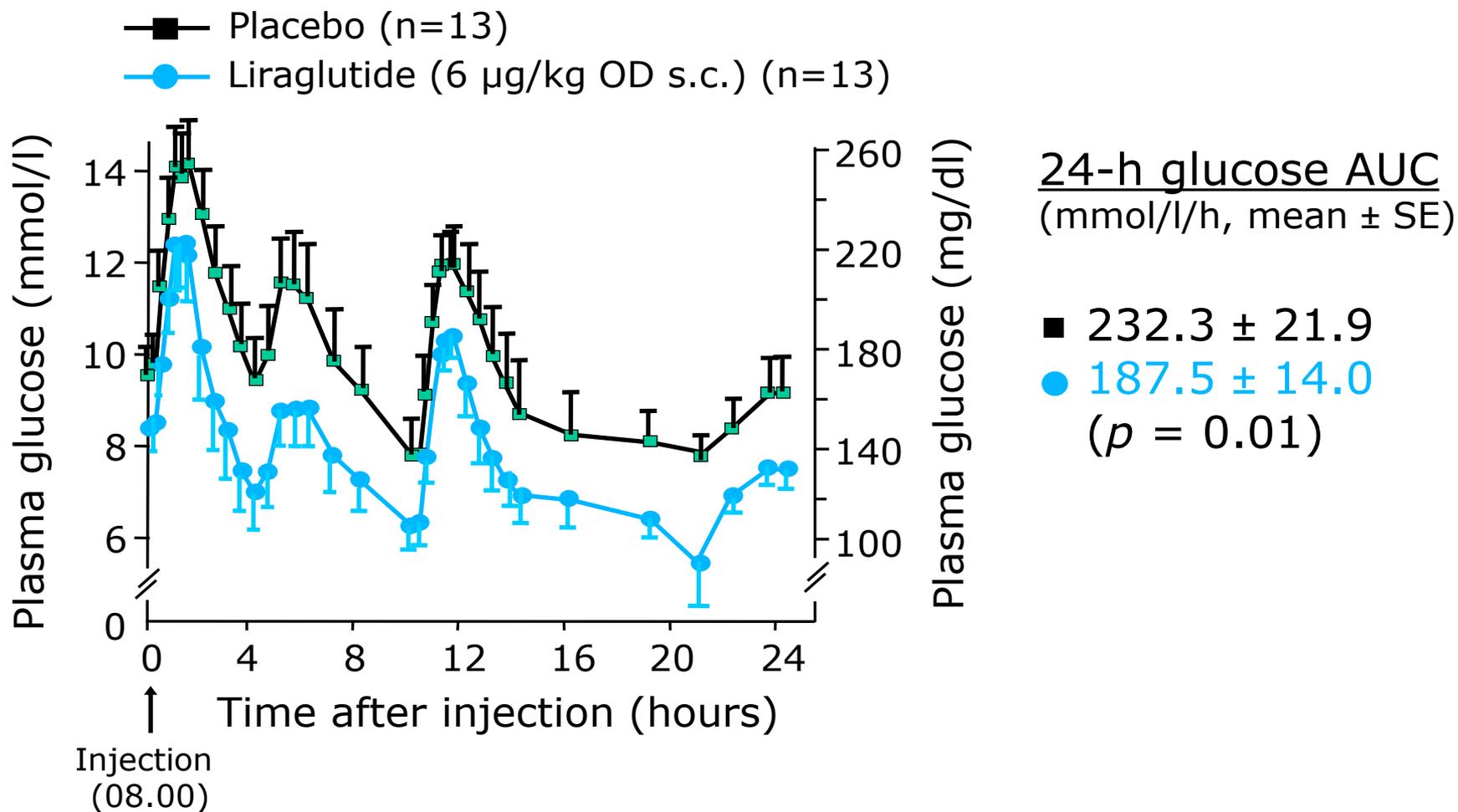


Plateau glicemico controllato  
mmol/l (mg/dl)

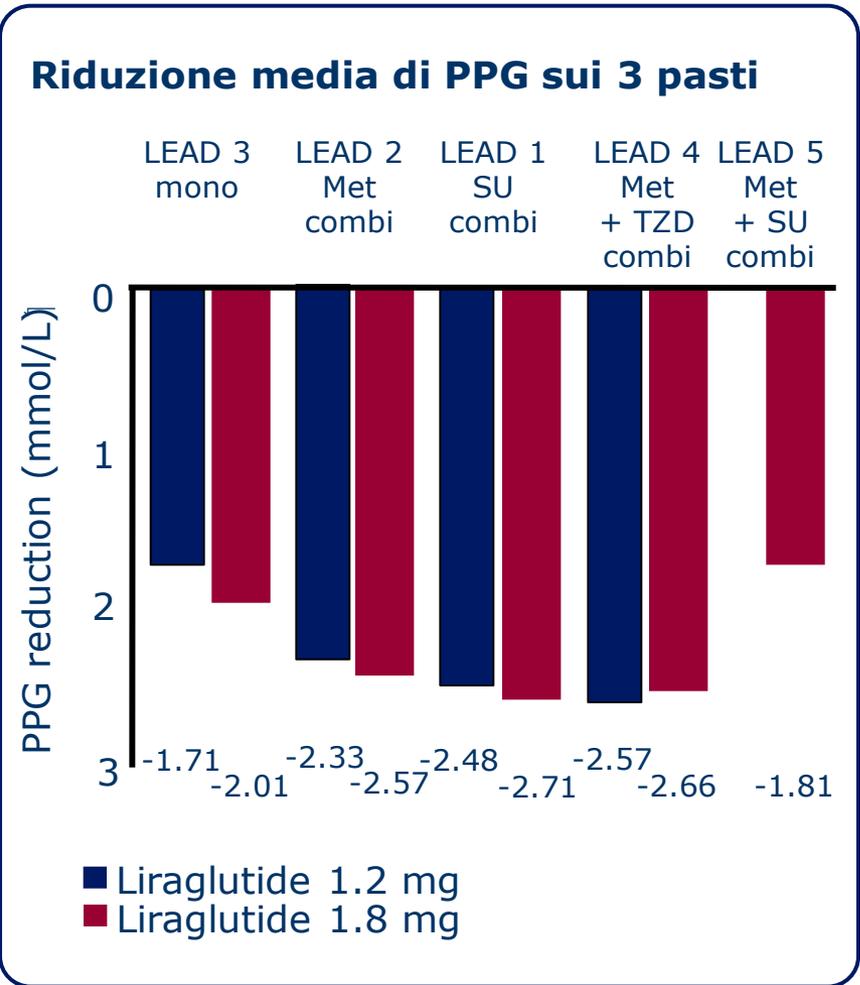
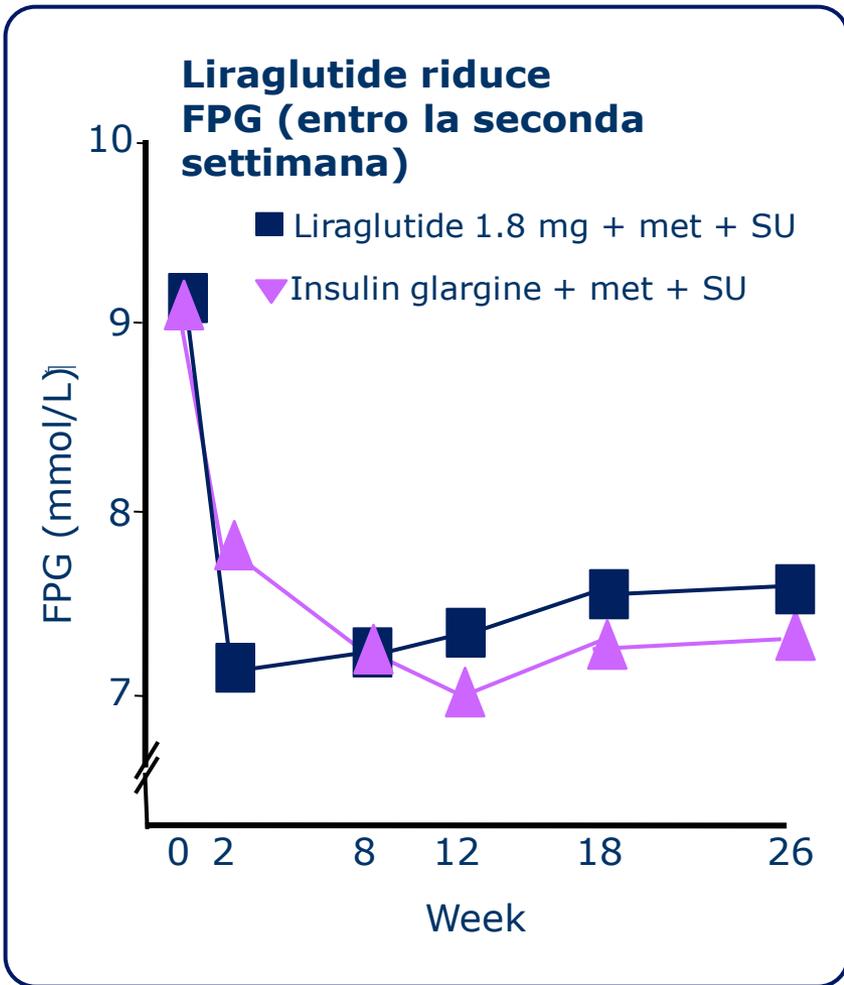
- Liraglutide non altera la secrezione di glucagone in risposta ad ipoglicemia indotta<sup>1</sup>
- Il tasso di infusione di glucosio è simile per liraglutide e placebo<sup>1</sup>
- La risposta contro-regolatoria all'ipoglicemia è inalterata

- Liraglutide (7.5 µg/kg di peso corporeo) (n=11)
- Placebo (n=11)

# Liraglutide once-daily assicura una copertura delle 24 ore



# Effetto di liraglutide su FPG e PPG



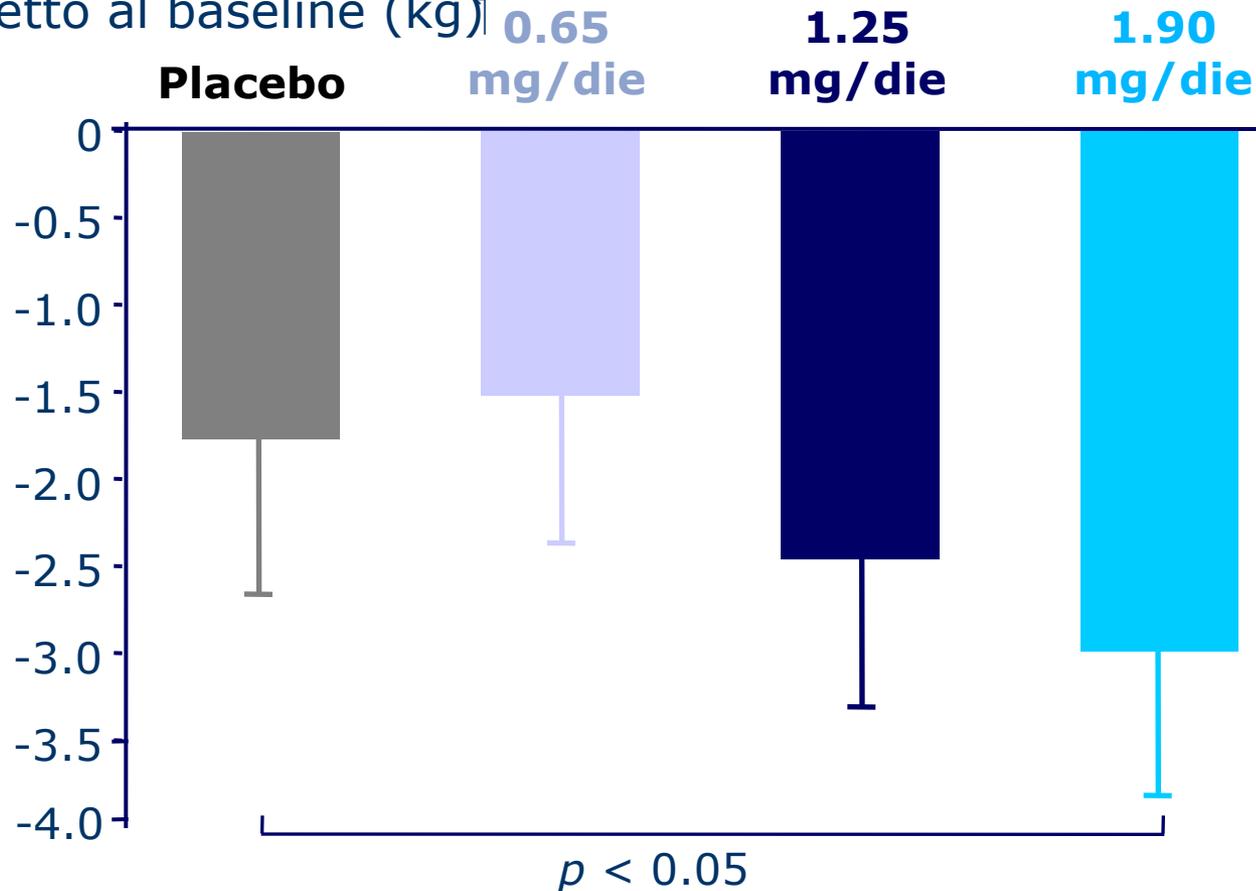
Marre et al. Diabetes 2008; 57 (Suppl. 1): Abstract 13-OR; Nauck et al. Diabetes Care. 2009;32:84-90; Garber et al., Lancet 2008 Published online September 25, 2008; Russell-Jones et al. Diabetes 2008; 57 (Suppl. 1): Abstract 536-P; Zinman et al. Diabetologia 2008; 51(Suppl.1):P898



**C'è una ragione di più ...  
Oltre la glicemia:  
il peso corporeo, la PA, la  
circonferenza addominale,...**

# Studio di fase 2: liraglutide riduce il peso in modo dose-dipendente

Riduzione del peso rispetto al baseline (kg)

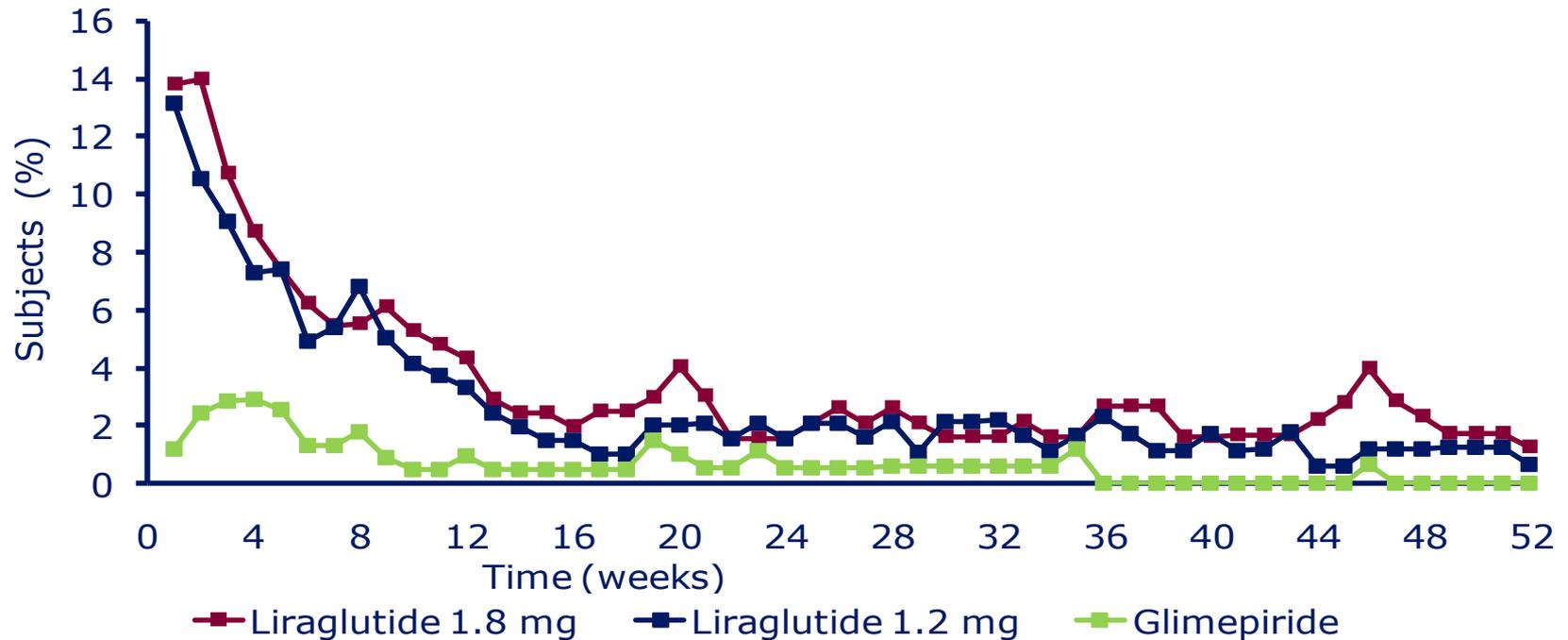


- Riduzione di 3 kg vs. baseline
- Riduzione di 1.2 kg vs. placebo

Dati come media + 95% CI

# Frequency of nausea

Proportion of subjects with nausea by week and treatment – safety population



- La nausea è transitoria e di intensità lieve-moderata

Data are mean

# L'esperienza del centro di Desio

## EFFICACIA DELLA TERAPIA CON LIRAGLUTIDE DOPO 4 MESI DI TRATTAMENTO SUL PROFILO CARDIOMETABOLICO

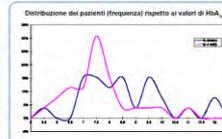
Vilei V., Marelli G.  
U.O. Diabetologia e Malattie Metaboliche - Ospedale di Desio (MB)

### INTRODUZIONE

Incidenza e prevalenza del diabete di tipo 2 sono in costante aumento nel mondo, in parte alimentate da un concomitante incremento dell'obesità nella popolazione (1). Le terapie con i farmaci della famiglia delle incretine ormai rappresentano una valida opzione terapeutica per il diabetologo nella pratica clinica quotidiana. La Liraglutide, analogo del GLP-1, controlla la glicemia regolando la funzione insulinare principalmente stimolando la secrezione di insulina in modo glucosio dipendente. Inoltre inibisce lo svuotamento gastrico e riduce l'assunzione di cibo, contribuendo ad un maggior controllo del peso corporeo (2). Altri effetti positivi sono a carico della pressione arteriosa e del profilo lipidico.

### OBBIETTIVO

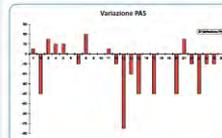
Valutare l'efficacia di un trattamento con Liraglutide (analogo del GLP-1) nella pratica clinica. Inoltre, volevamo valutare quanto la nostra esperienza clinica su questo Farmaco fosse aderente ai risultati pubblicati negli studi randomizzati che hanno supportato lo sviluppo clinico e sperimentale della Liraglutide, particolarmente per quanto riguarda i parametri extra-pancreatici, rilevanti per il profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti (peso corporeo, pressione sistolica, quadro lipidico).



Il grafico sopra presentato, che riporta la distribuzione percentuale dei pazienti secondo i loro valori di HbA<sub>1c</sub>, si osserva lo spostamento della curva del risultato a 4 mesi verso i valori di euglicemia, rispetto al basale



I dati sul controllo del peso corporeo, in accordo con quanto riportato in letteratura (3), sono risultati particolarmente evidenti nei pazienti che al basale avevano i valori più alti. Nel grafico si osserva il fenomeno come uno spostamento verso sinistra della curva che rappresenta i risultati al follow up.



In media, la PAS nel gruppo di pazienti analizzato risultava diminuita in modo statisticamente significativo, dopo quattro mesi rispetto al basale (6,9 mmHg). Nel grafico sono riportati i risultati di questo parametro per tutti i pazienti osservati.

### CONCLUSIONI

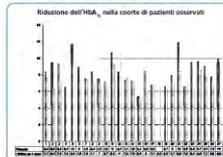
I dati ottenuti dalla nostra esperienza confermano la riduzione statisticamente significativa dell'HbA<sub>1c</sub>, del peso corporeo, del BMI e della PAS dopo solo 4 mesi di terapia. Se ricerchiamo inoltre i soggetti in cui tutti i parametri osservati risultano migliorati, ovvero coloro che hanno avuto una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> senza aumento di peso e con un decremento dei valori pressori (End Point Combinato), possiamo osservare che il 30% dei pazienti (8 su 27) ha beneficiato di questa condizione favorevole. La tabella seguente riporta i loro valori:

pz	riduzione glicemia%	Incremento peso Kg	riduzione PAS mmHg
2	-3,1	-5	-40
7	-0,1	-2	-10
15	-0,2	-5	-40
20	-0,9	0	-40
23	-3,1	-5	-40
24	-0,9	0	-10
25	-1,4	-3	-10
27	-4,1	-3	-15

### CASISTICA

31 pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 (17 maschi; 14 femmine) con età media 61,74 ± 01

### RISULTATI



La riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> nella coorte di pazienti osservati (1,02%) raggiungeva livelli statisticamente significativi. Il 76% circa dei pazienti rispondeva alla terapia con una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>. Nel grafico è possibile osservare la variazione del valore per singoli pazienti

### BIBLIOGRAFIA

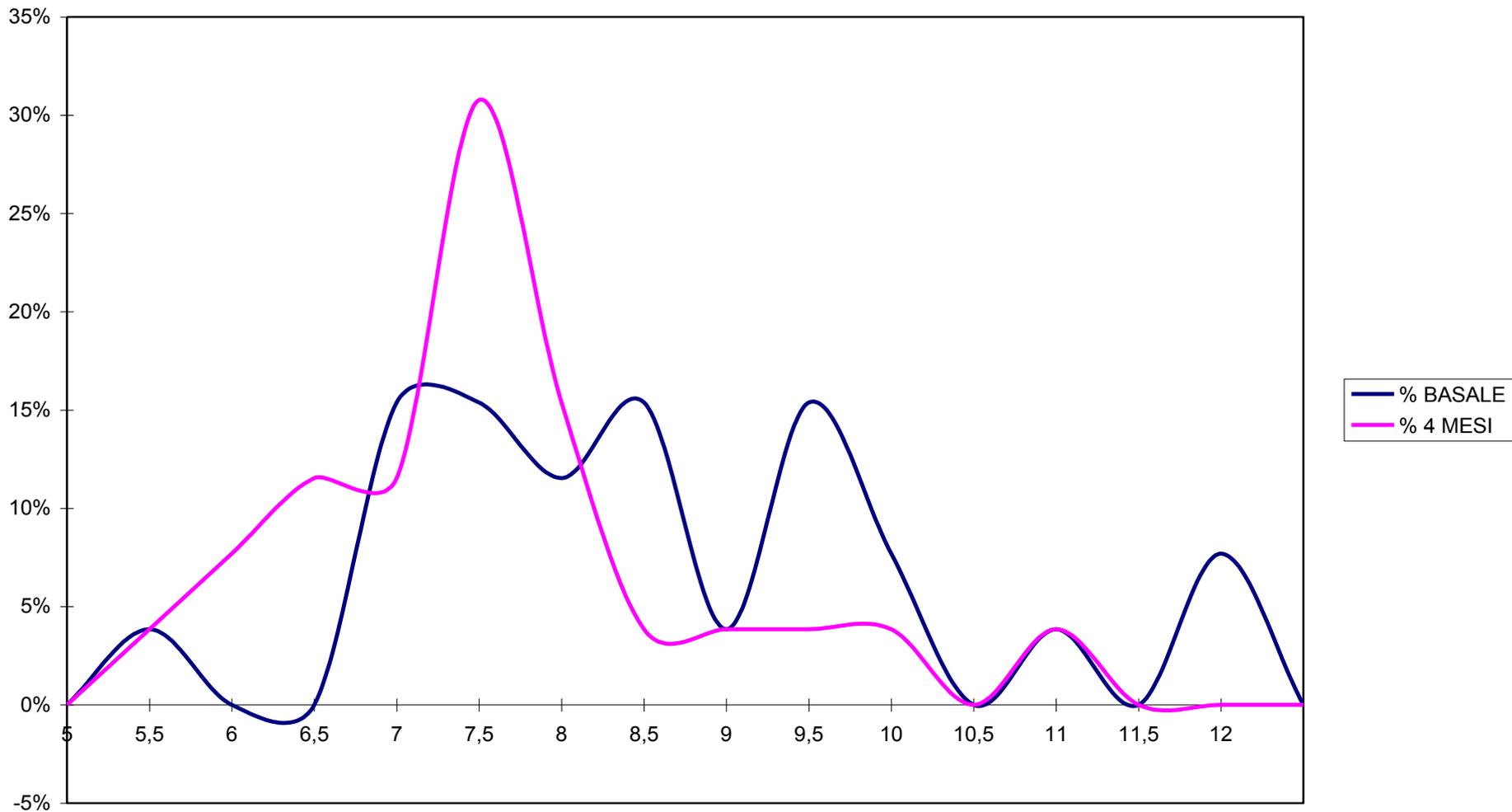
- (1) IDF Diabetes Atlas, 2009
- (2) Nauck et al. Diabetes 2003;52(suppl. 1):A128.
- (3) Russell-Jones et al. Diabetes 2008;57(suppl. 1):A159.

## **Variazioni dopo 4 mesi**

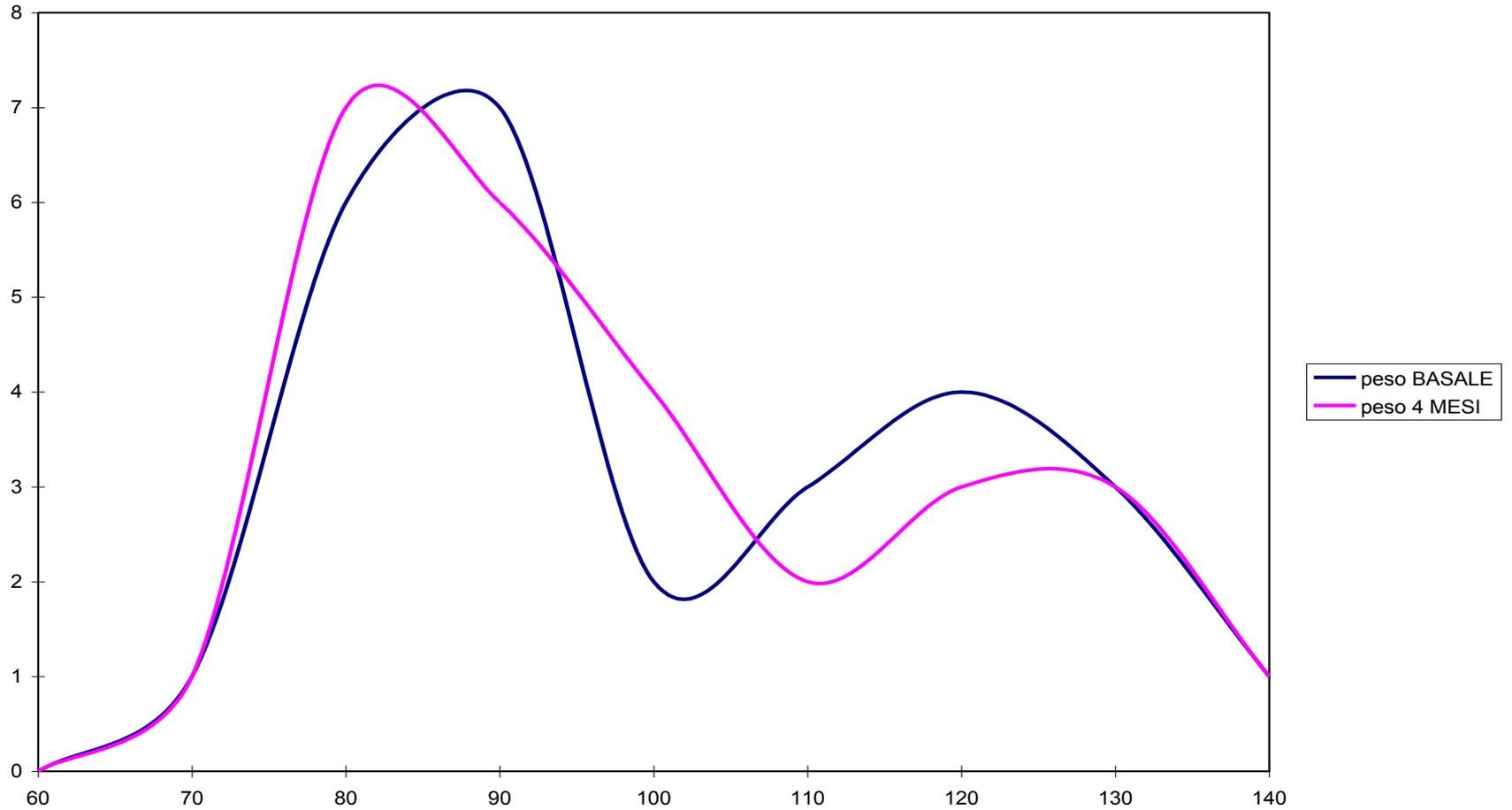
	<b>PESO</b>	<b>BMI</b>	<b>CV</b>	<b>HBA1C</b>
media	-1,740741	-0,648148	-0,75	-1,023077
Min	-10	-3,9	-11	-4,1
Max	3	1,1	9	2,2
STD	2,739913	1,027458	4,973262	1,482513
Pz	27	27	16	26

**76,9% pz riportano una riduzione della Emoglobina glicosilata dopo 4 mesi**

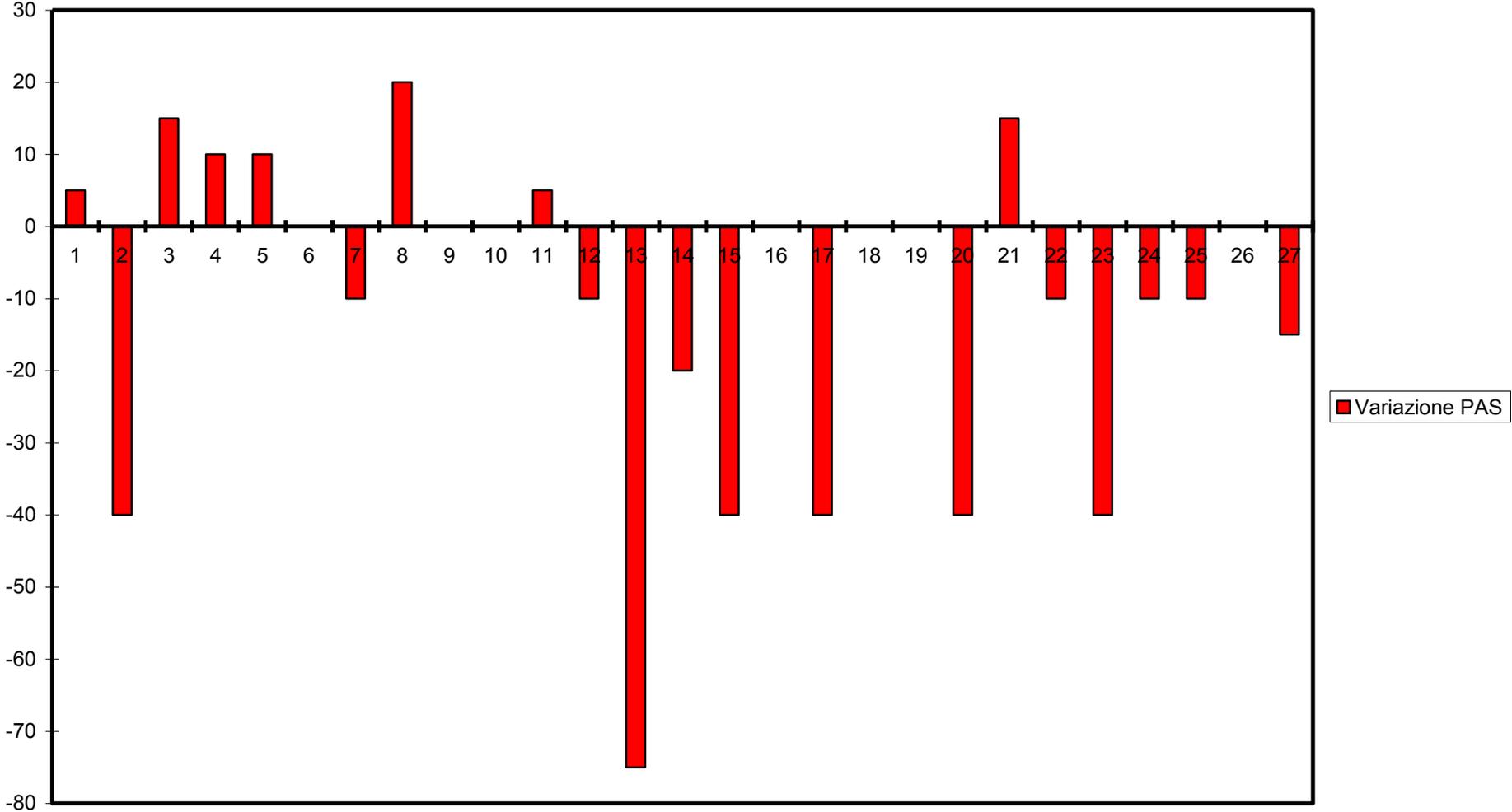
# Distribuzione dei pazienti (frequenza) rispetto ai valori di HbA1c



# Controllo del peso corporeo



# Variation of PAS



## **End Point Combinato: riduzione dell'HbA1c senza incremento ponderale e con decremento dei valori pressori**

<b>pz</b>	<b>riduzione glicata</b>	<b>no incremento peso</b>	<b>riduzione PAS</b>
<b>2</b>	<b>-3,1</b>	<b>-5</b>	<b>-40</b>
<b>7</b>	<b>-0,1</b>	<b>-2</b>	<b>-10</b>
<b>15</b>	<b>-0,2</b>	<b>-5</b>	<b>-40</b>
<b>20</b>	<b>-0,9</b>	<b>0</b>	<b>-40</b>
<b>23</b>	<b>-3,1</b>	<b>-5</b>	<b>-40</b>
<b>24</b>	<b>-0,9</b>	<b>0</b>	<b>-10</b>
<b>25</b>	<b>-1,4</b>	<b>-3</b>	<b>-10</b>
<b>27</b>	<b>-4,1</b>	<b>-3</b>	<b>-15</b>

**30% pz (8 su 27) presenta riduzione di glicata,  
no incremento di peso, riduzione della PSA**



# XVII Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia

La malattia, la tecnologia: quale aiuto per la cura  
della persona con diabete?

## **EFFETTI TERAPEUTICI DI LIRAGLUTIDE: ESPERIENZA MULTICENTRICA LOMBARDA A BREVE TERMINE.**

Cristiana Scaranna, Silvia Bonfadini", Felice Paleari", Olga E. Disoteo^, Gianluigi Pizzi^, Cristina Romano°, Ivano Franzetti°, Elena Lunati\*, Emanuela Orsi\*, Alessandro R. Dodesini §, Roberto Trevisan §, Anna Pulcina#, Antonio C. Bossi#

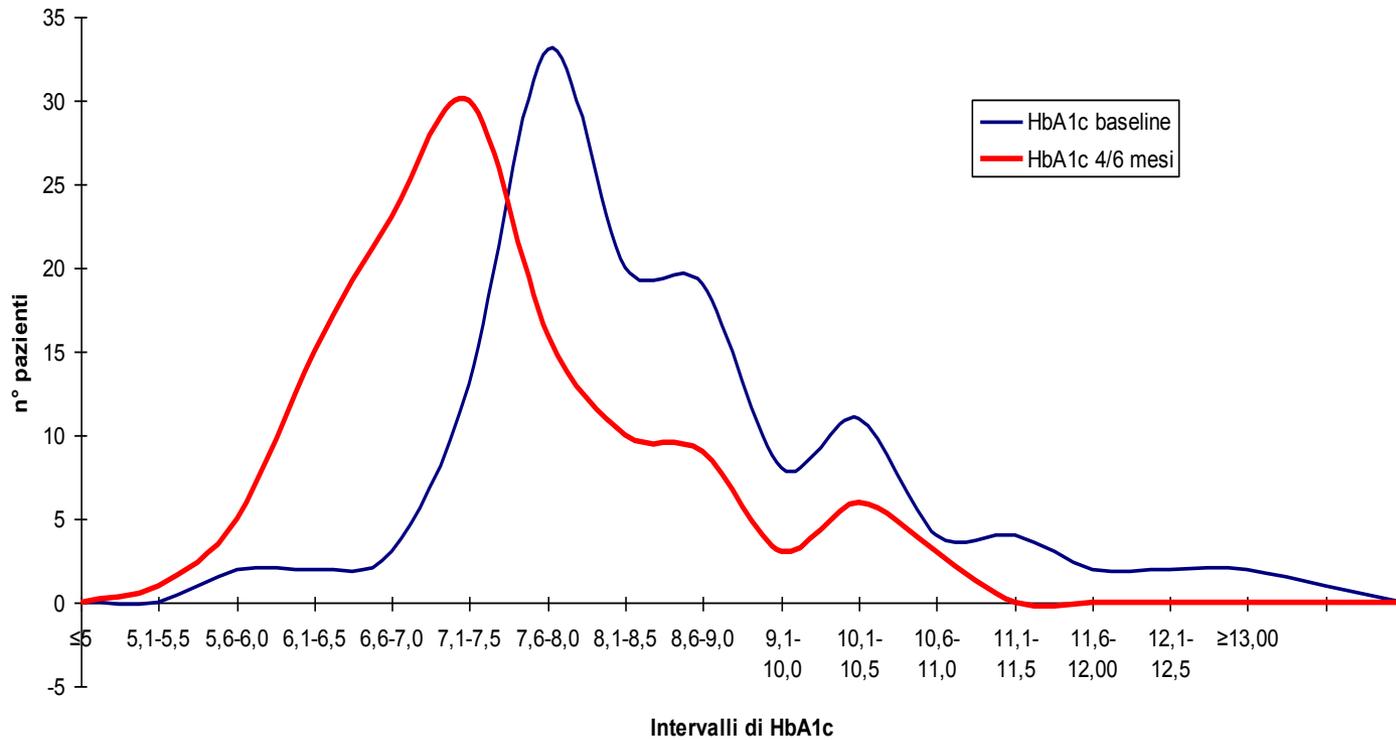
*Università degli Studi di Milano Bicocca; " U.O.S. Diabete e Malattie Metaboliche - Ospedale San Gerardo Monza; ^SSD Diabetologia, AO Ospedale Niguarda, Milano; ° UOS Diabetologia A.Ospedaliera Universitaria Varese; \*Fondazione Policlinico IRCCS, Milano; §USC Diabetologia Ospedali Riuniti, Bergamo; # U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, A.O. Ospedale Treviglio (Bg)*

# MATERIALI E METODI

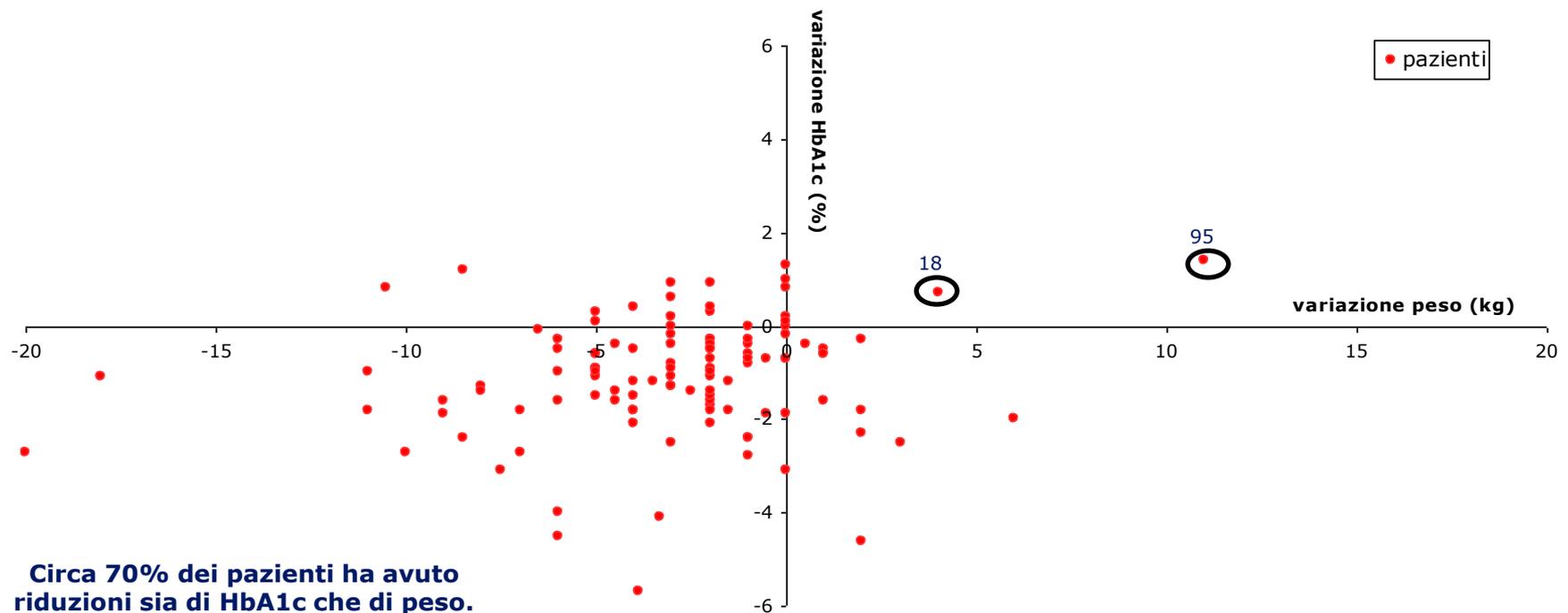
- **6 centri hanno partecipato alla raccolta dati (per un totale di 128 pazienti):**
  - Ospedale S. Gerardo di Monza
  - Ospedale Niguarda di Milano
  - Ospedale Policlinico di Milano
  - Ospedale di Varese
  - Ospedali Riuniti di Bergamo
  - Ospedale di Treviglio-Caravaggio (Bg)
- **Abbiamo messo a confronto:**
  - parametri metabolici: HbA1c, glicemia a digiuno-fasting plasma glucose: FPG
  - parametri antropometrici: peso, BMI, circonferenza vita (CV) rilevati all'inizio della terapia con Lira e dopo i primi 4-6 mesi di trattamento.

# Distribuzione dei pazienti (n=126) in funzione dei valori di HbA1c al *baseline* e dopo 4-6 mesi di trattamento con liraglutide

Distribuzione in funzione dei valori di glicata al baseline e dopo 4-6 mesi di trattamento con liraglutide

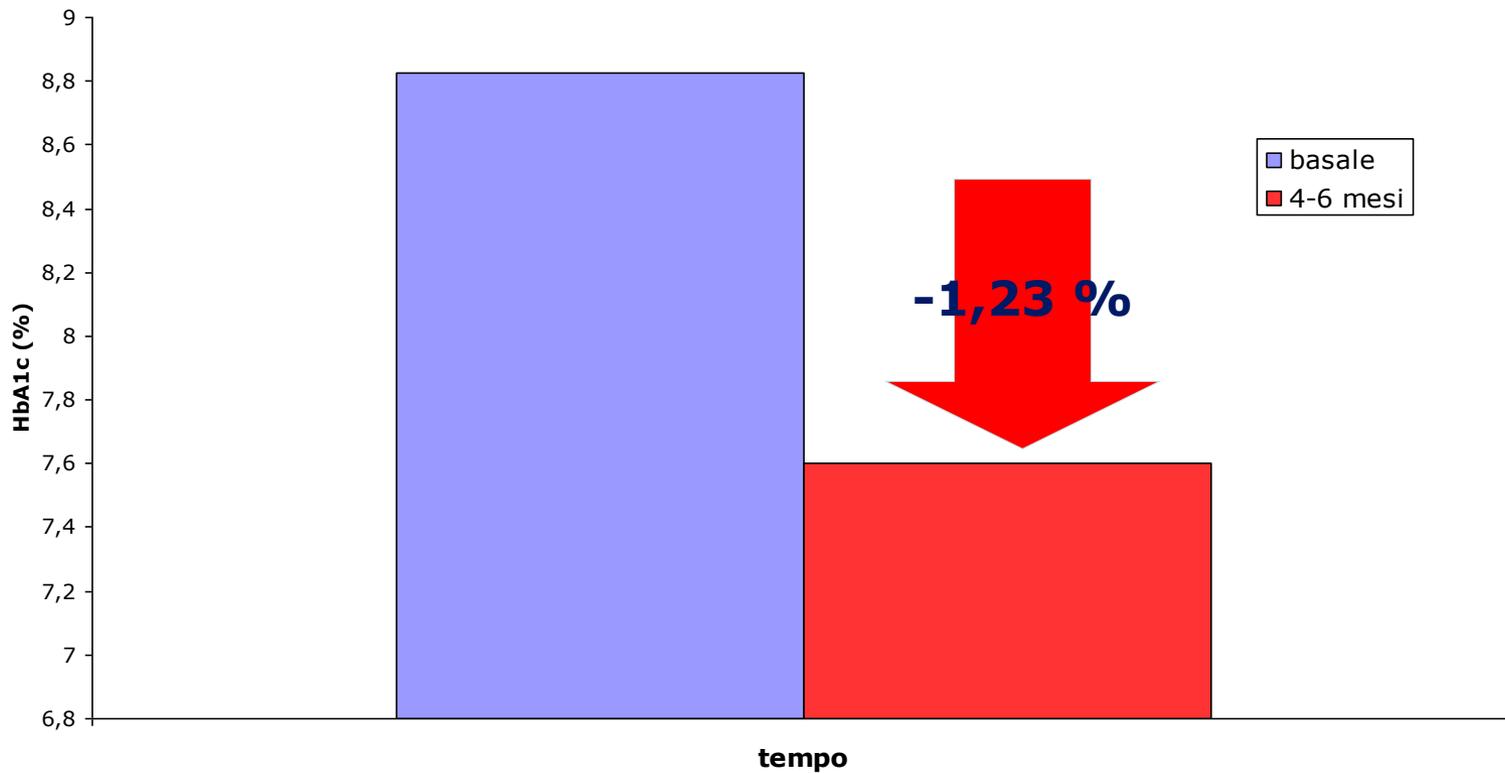


# Distribuzione dei pazienti in funzione della riduzione dell' HbA1c e del peso al follow-up di 4-6 mesi di trattamento con liraglutide (n=113)

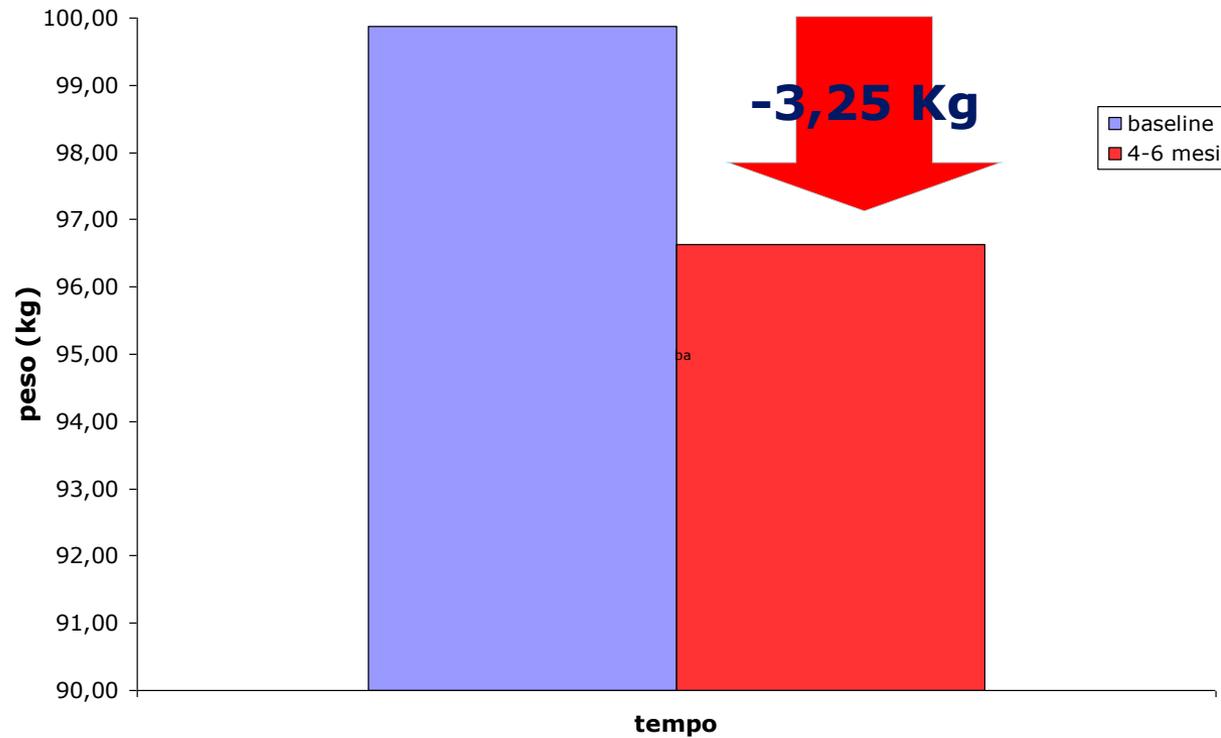


# Riduzione media della glicata 4-6 mesi di trattamento con liraglutide (n=109 pazienti con HbA1c $\geq 7,5$ al basale, come da indicazioni AIFA)

Riduzione HbA1c dopo 4-6 mesi di trattamento con liraglutide

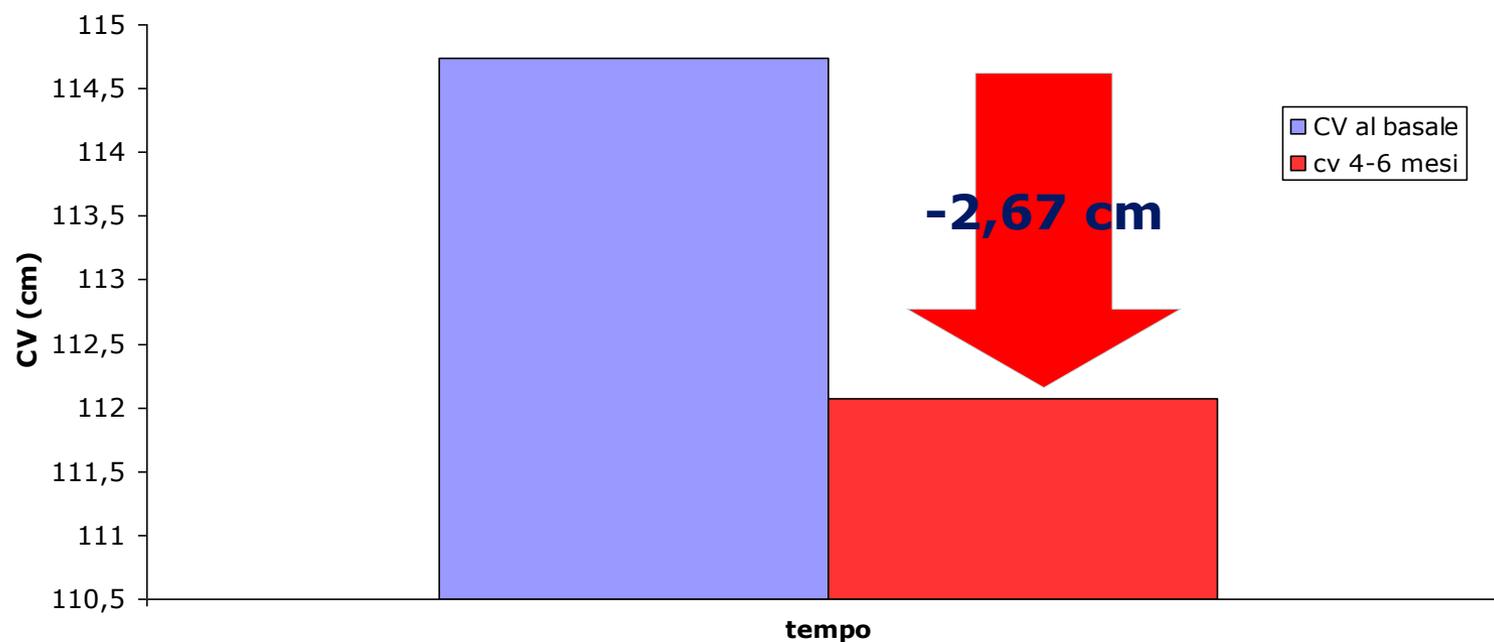


## Riduzione media del peso dopo 4-6 mesi di trattamento con liraglutide (n=115)



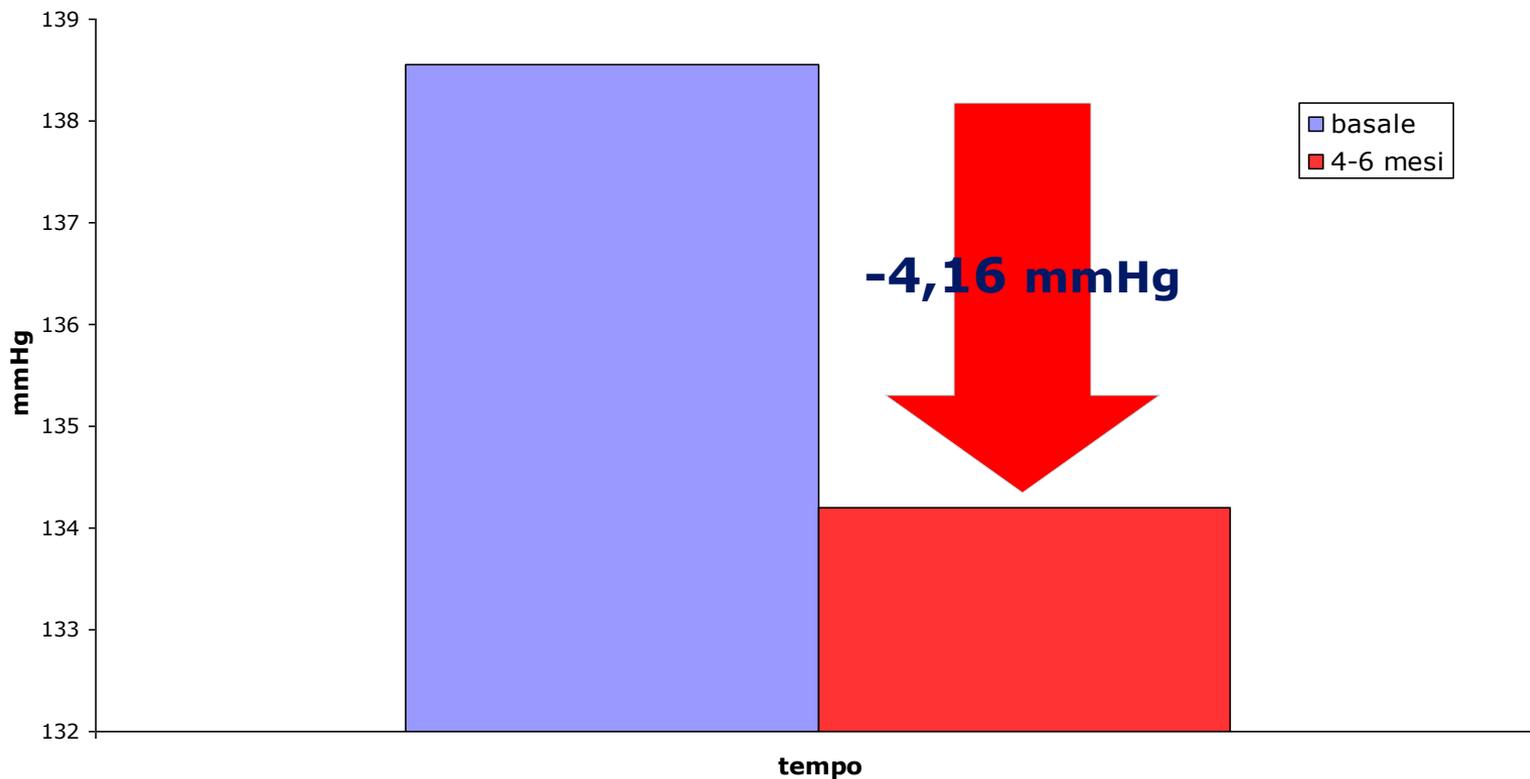
## Riduzione media della circonferenza vita (CV) dopo 4-6 mesi di trattamento con liraglutide (n=112)

Riduzione circonferenza vita (CV) dopo 4-6 mesi di trattamento con liraglutide



## Riduzione media della PAS (mmHg) dopo 4-6 mesi di trattamento con liraglutide (n=72)

Riduzione della PAS dopo 4-6 mesi di trattamento con liraglutide



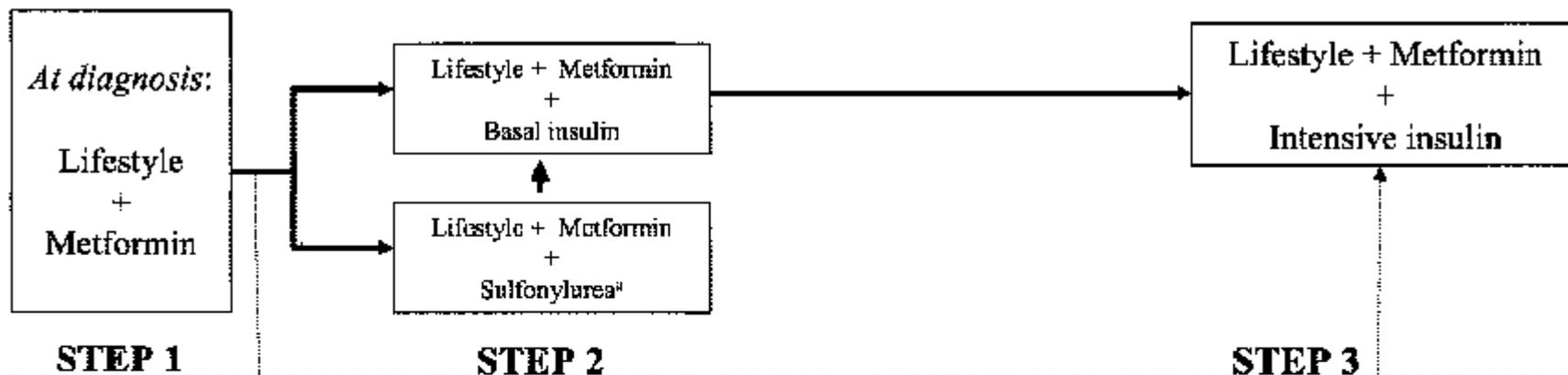


Le incretine  
quando ??

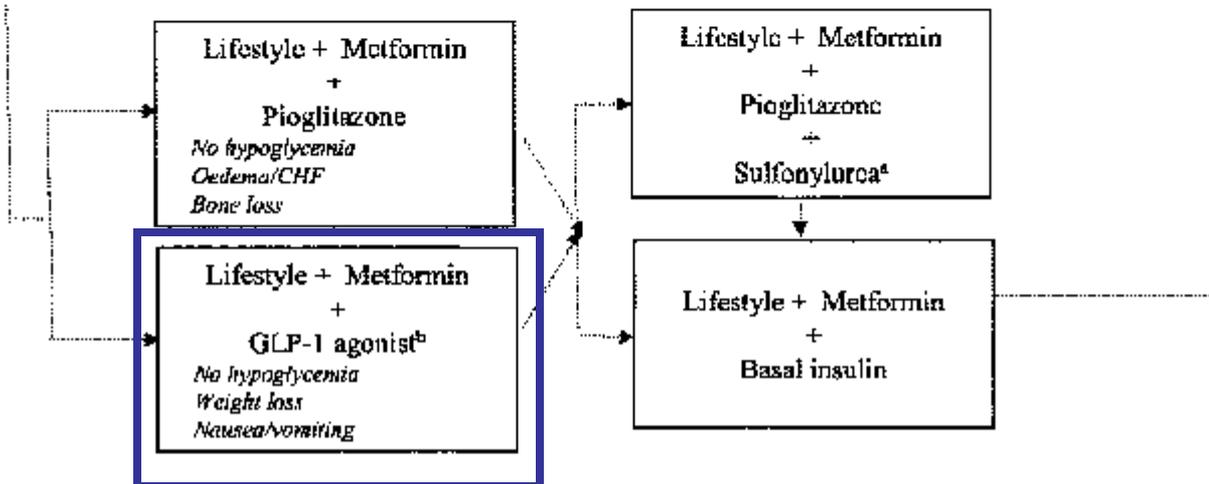


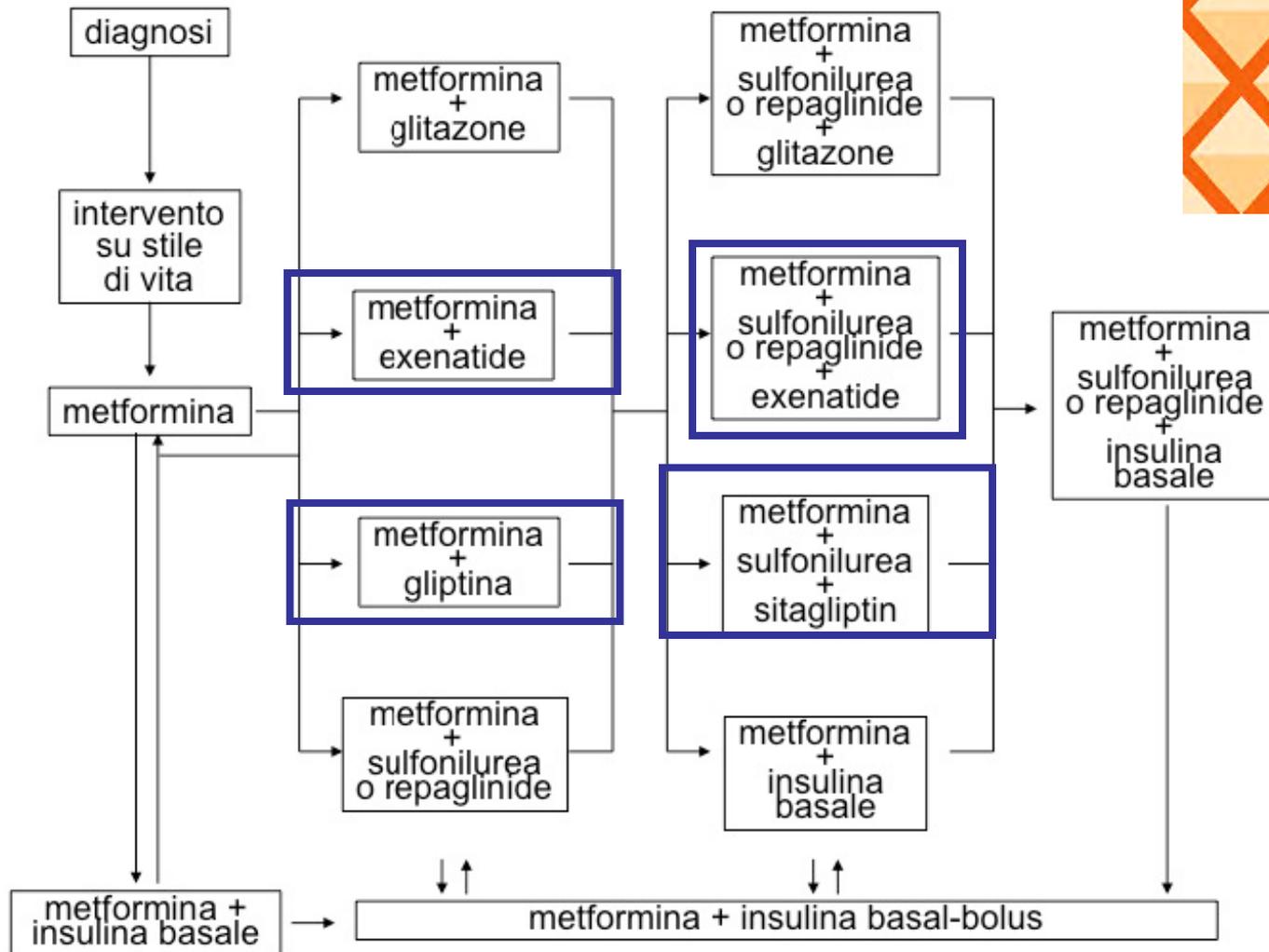
# Raccomandazioni ADA/EASD:

## Tier 1: Well-validated core therapies



## Tier 2: Less well validated therapies







*Grazie*