

Conflitto di interesse

Dichiaro di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

- *Eli Lilly Italia*
- *Daiichi Sankyo*
- *Incyte Pharmaceuticals*
- *Boehringer Ingelheim*

Razionale fisiopatologico delle terapie di combinazione nel diabete tipo 2



RIUNIONE ANNUALE CONGIUNTA SID - AMD CAMPANIA 2022

IL DIABETE AL CENTRO DI PERCORSI INNOVATIVI DI CURA

NAPOLI
Via Ponte di Tappia, 25

**HOTEL
MEDITERRANEO
RENAISSANCE**

08 OTTOBRE 2022

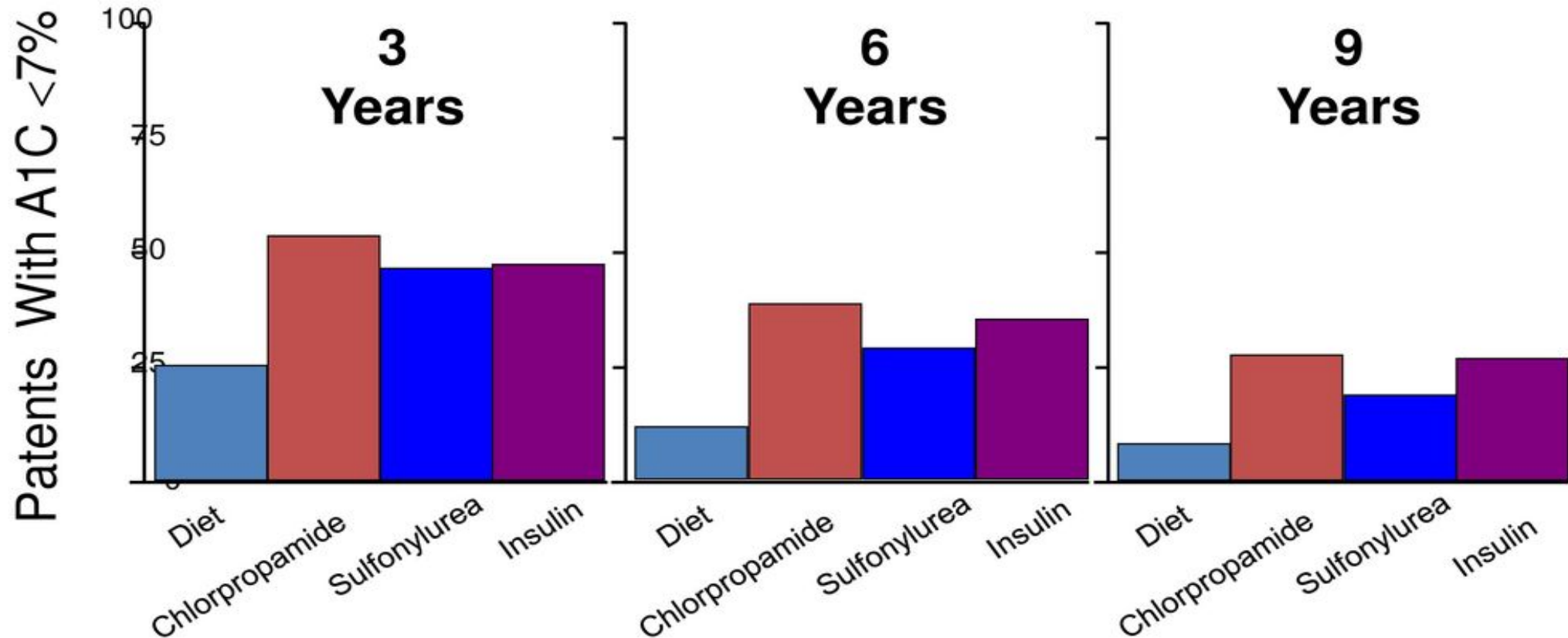
Olga Vaccaro

*Dipartimento di Medicina Clinica
e Chirurgia*

Università Federico II, Napoli

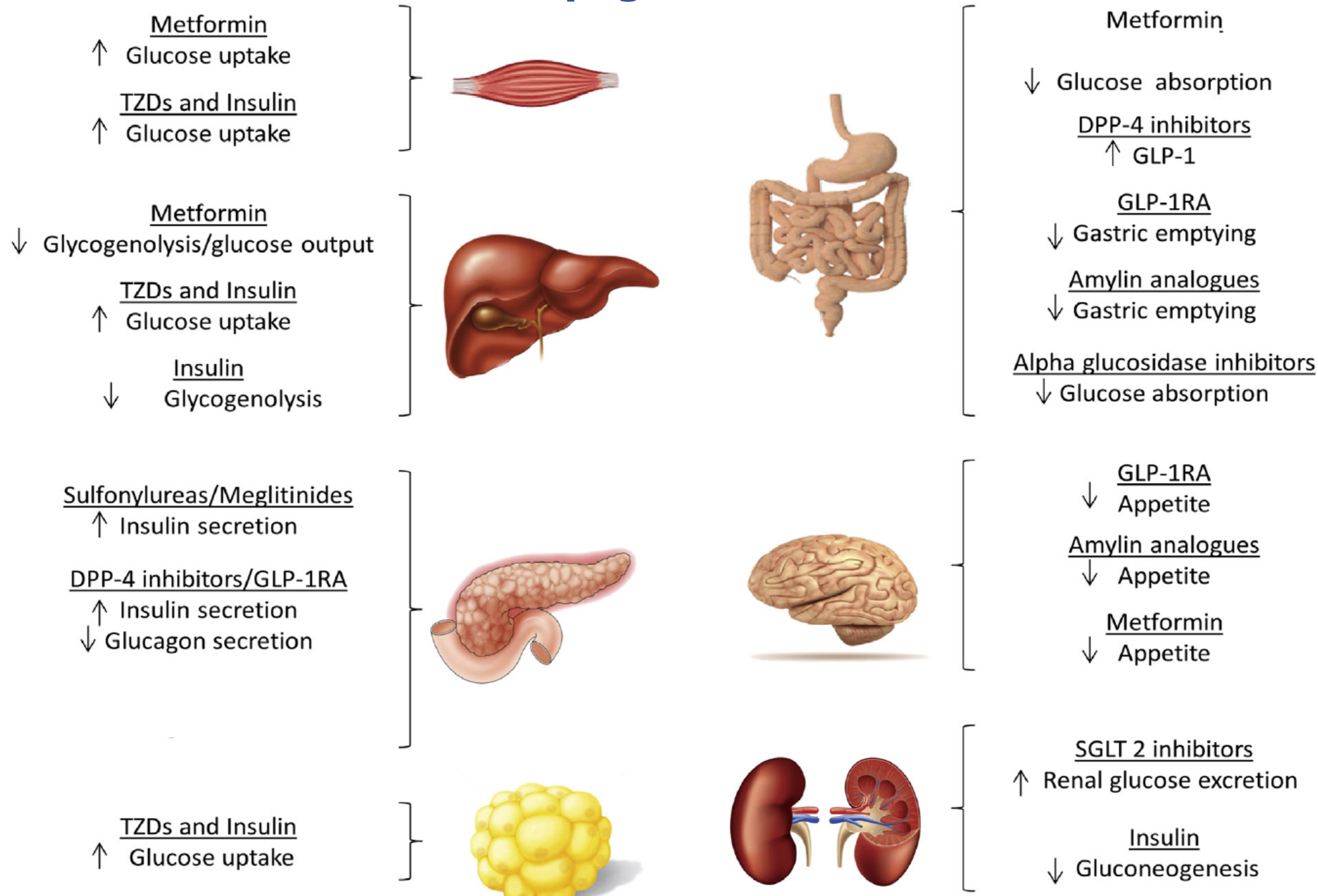


Monotherapy Is Not Durable – UKPDS 49



Turner RC et al. *JAMA*. 1999;281:2005-2012.

Farmaci ipoglicemizzanti e siti di azione

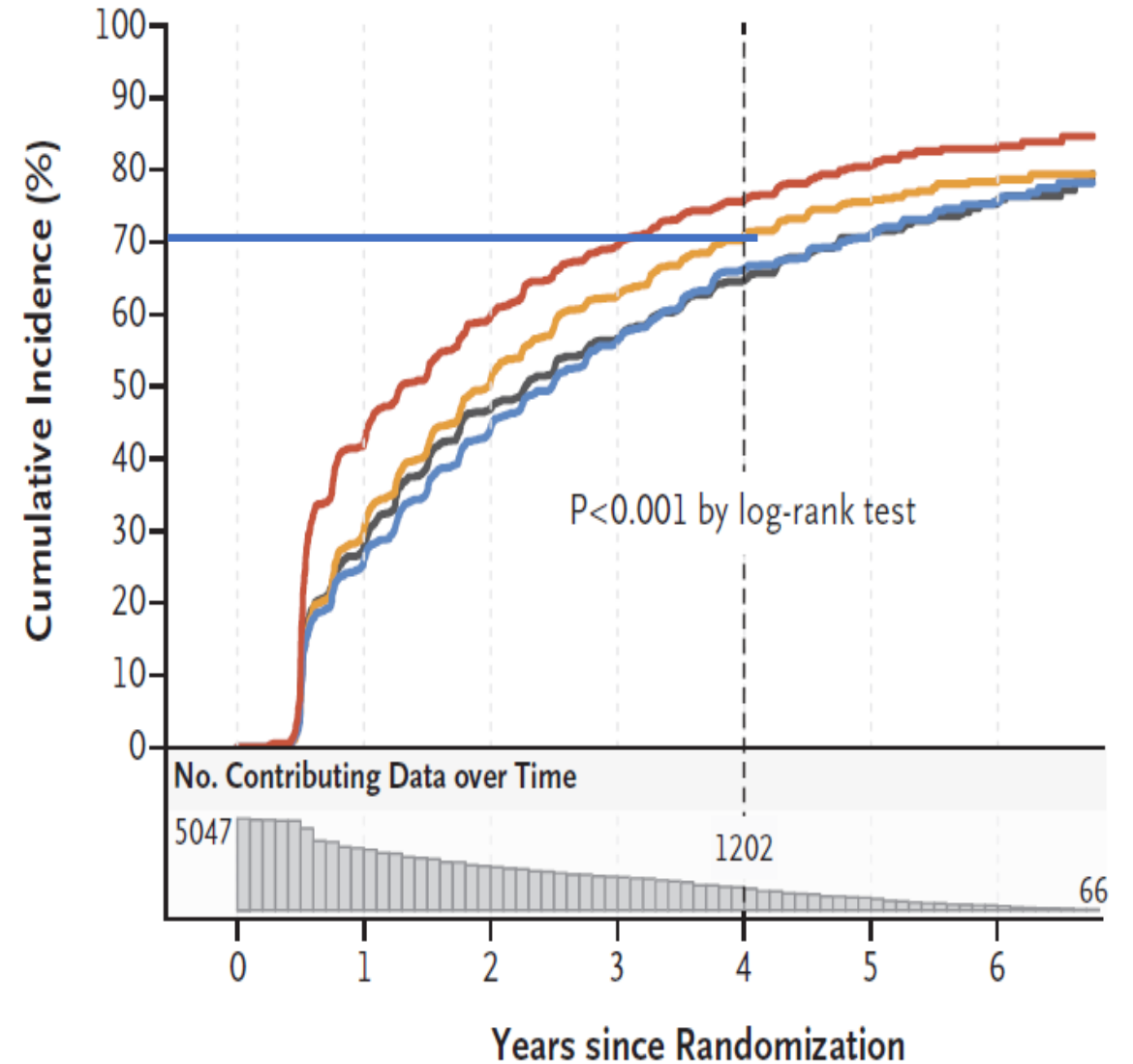
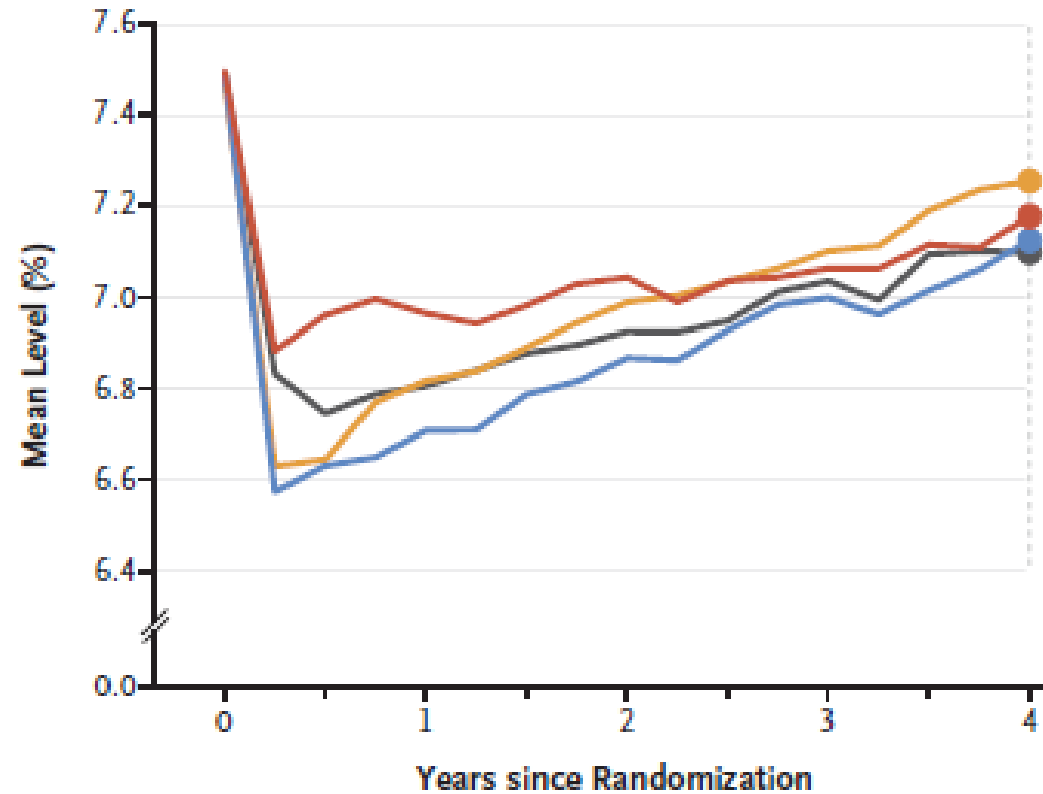


Potenziali vantaggi della terapia di combinazione

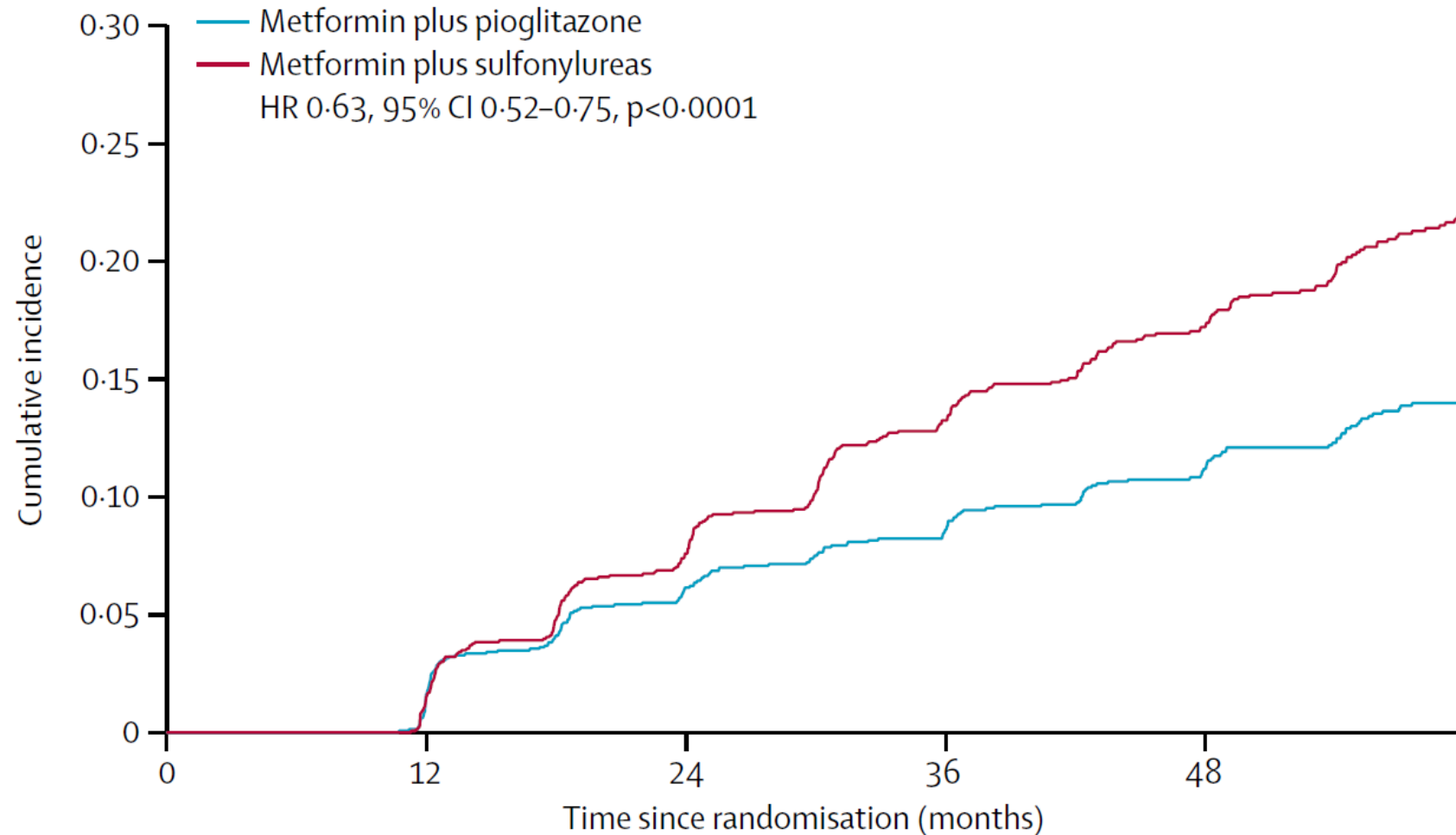
- Aumentare la durabilità del controllo glicemico
- Ridurre gli effetti collaterali del trattamento
- Ridurre l'inerzia terapeutica
- Agire contemporaneamente su diversi meccanismi fisiopatologici del diabete tipo 2
- Ottenere benefici aggiuntivi al controllo glicemico (protezione cardiovascolare e renale, controllo del peso, miglioramneto della NAFLD)
- Migliorameto della qualità della vita

— Sitagliptin — Glimepiride — Liraglutide — Glargine

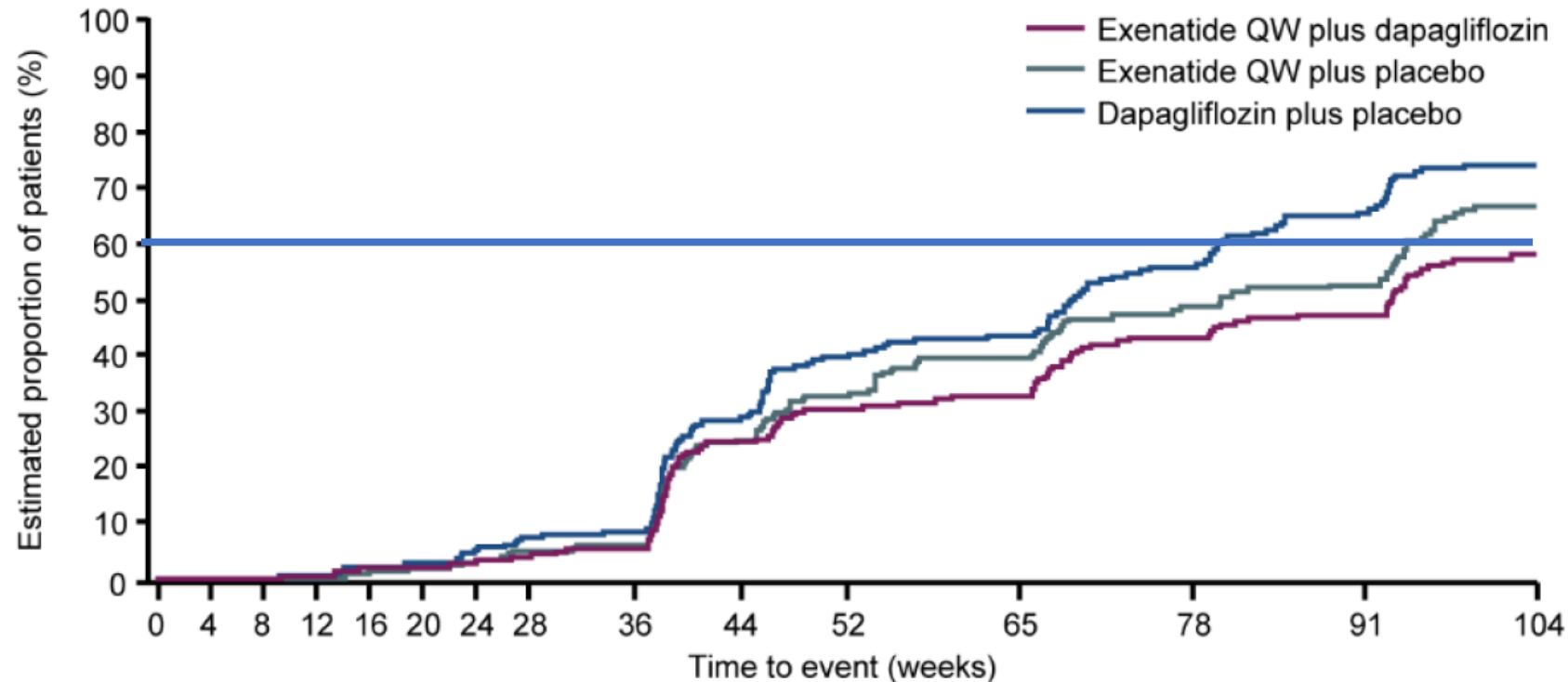
Mean Glycated Hemoglobin Level

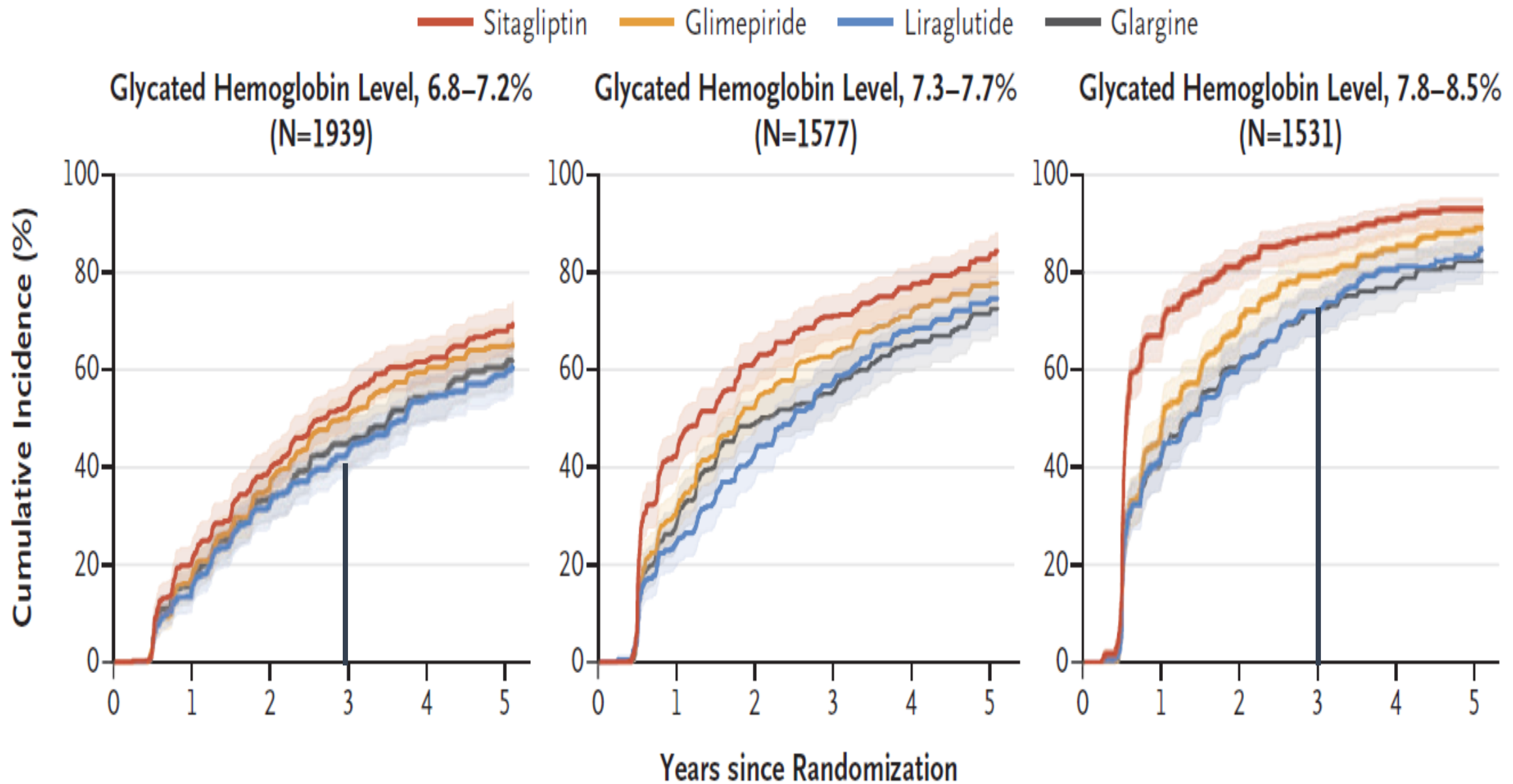


Incidenza cumulativa di fallimento secondario (HbA1c > 8 %) nello studio TOSCA.IT

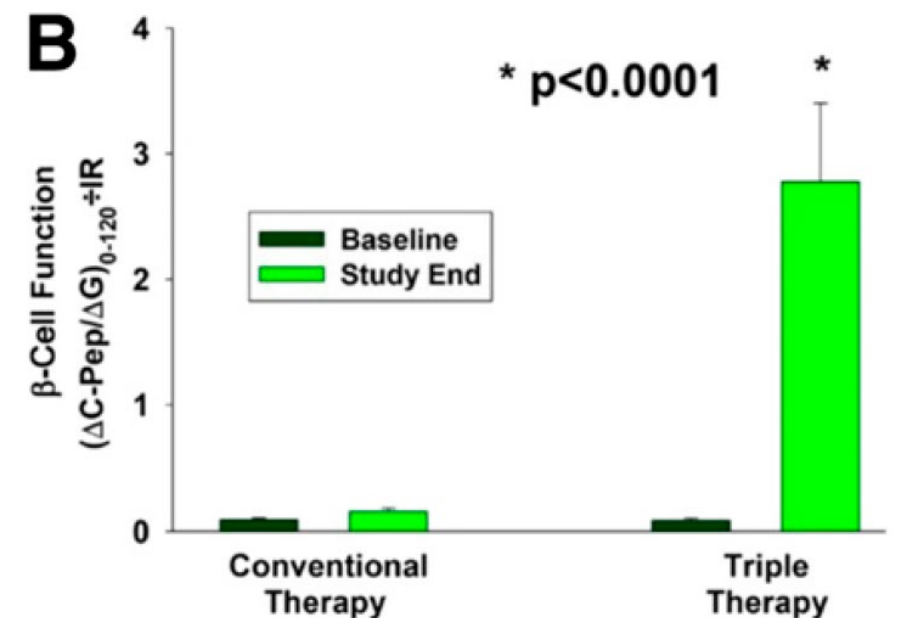
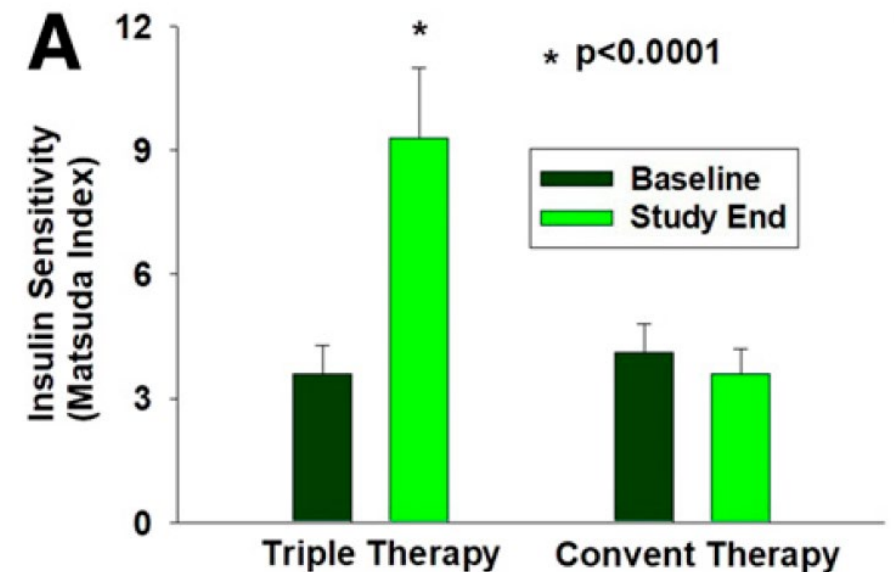
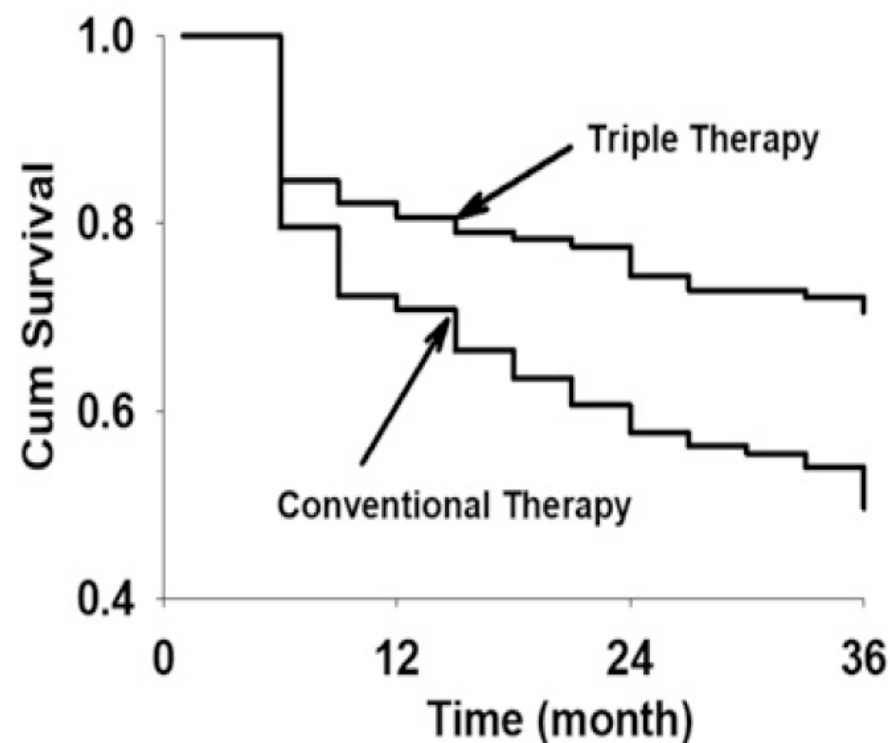


Proporzione di pazienti che interrompe il trattamento a causa di insufficiente compenso glicemico (fallimento secondario)– DURATION-8

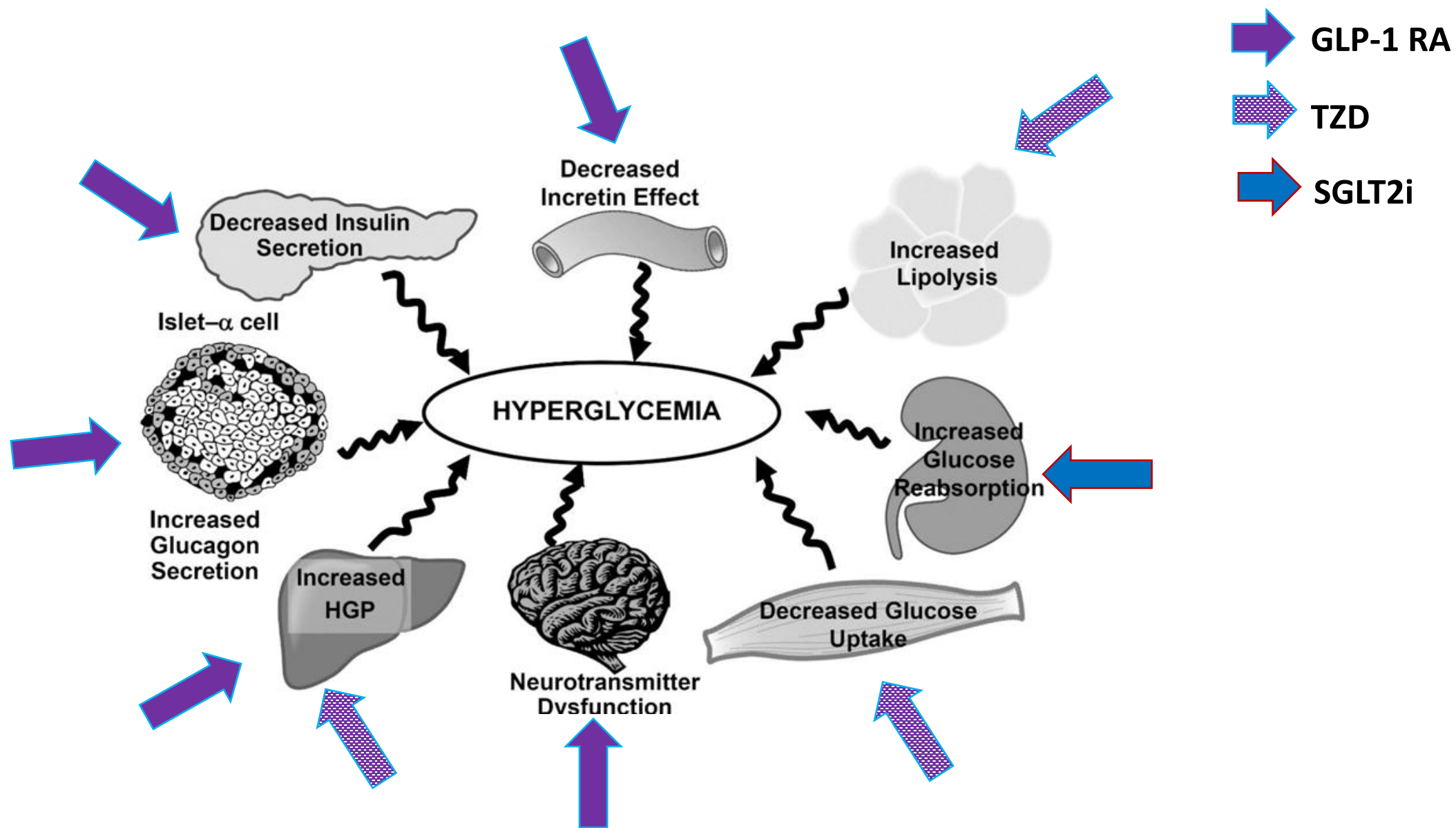




Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes.



Effetto di diversi farmaci sugli elementi dell'ottetto

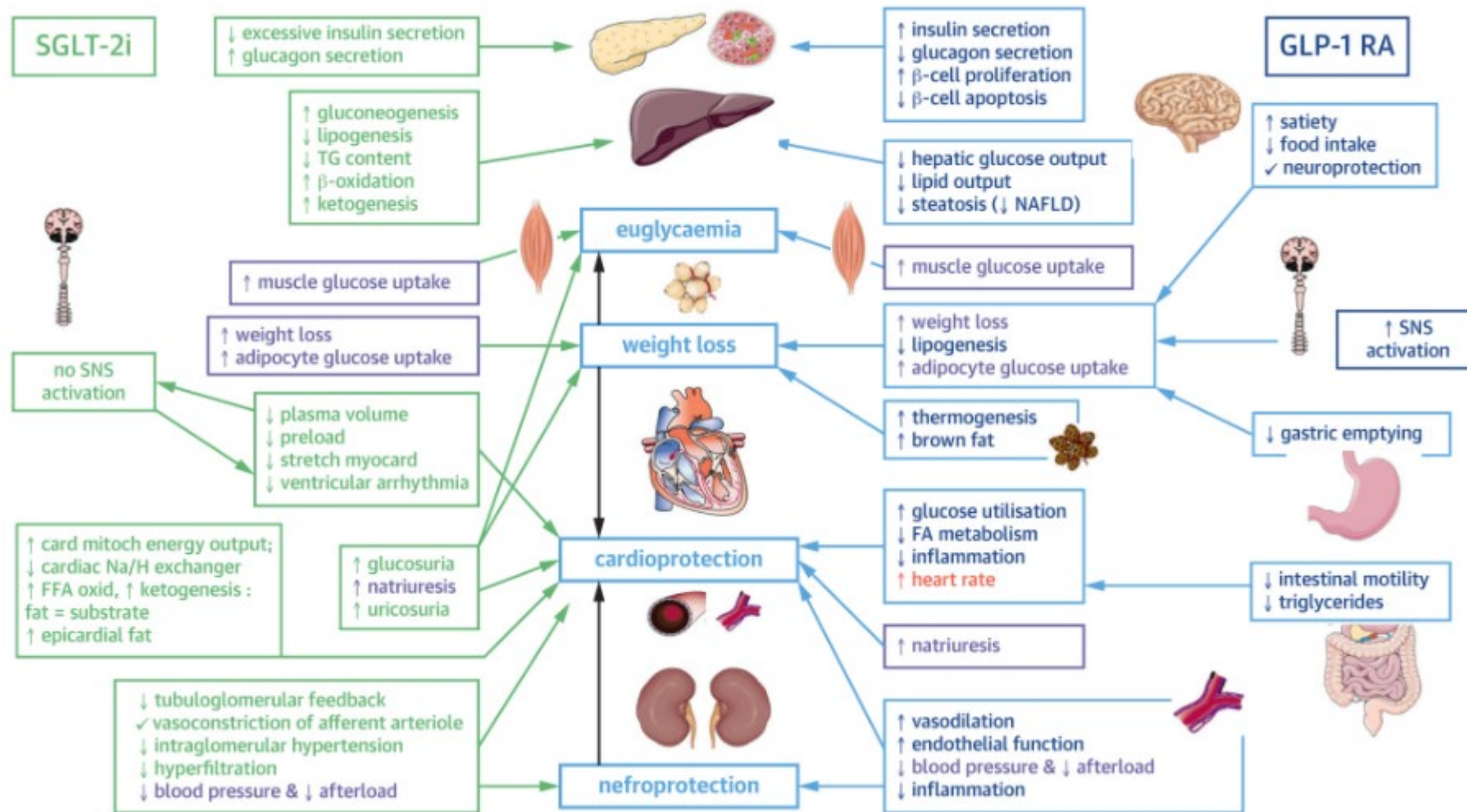


- Le associazioni che comprendono GLPI-RA, SGLT2i e pioglitazone, sono quelle con maggiore durability dell'effetto ipoglicemizzante
- Probabilmente queste terapie andrebbero introdotte più precocemente nella storia naturale della malattia

Potenziali vantaggi della terapia di combinazione

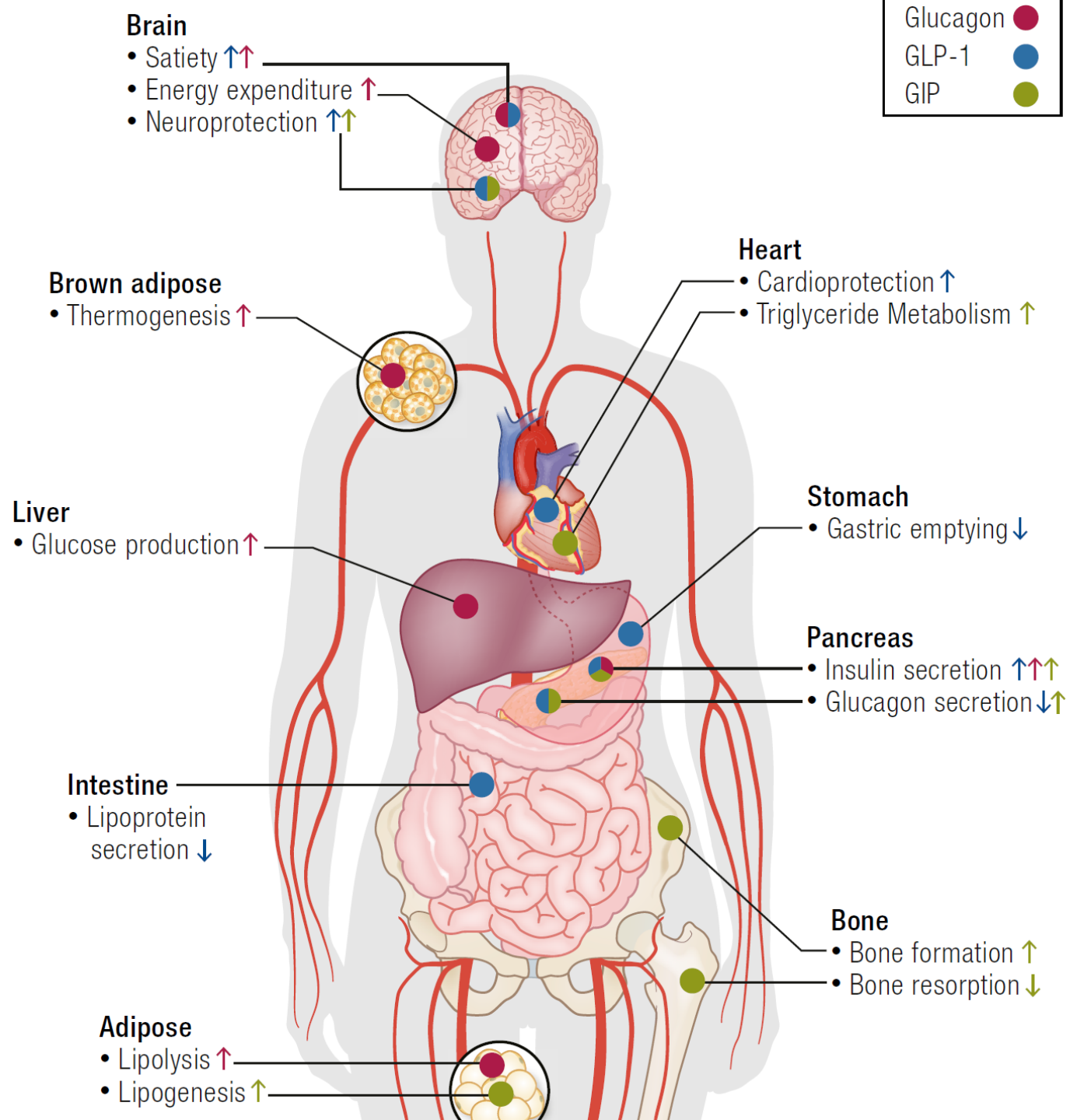
- Aumentare la durabilità del controllo glicemico
- Ridurre gli effetti collaterali del trattamento
- Ridurre l'inerzia terapeutica
- Agire contemporaneamente su diversi meccanismi fisiopatologici del diabete tipo 2
- Ottenere benefici aggiuntivi al controllo glicemico (protezione cardiovascolare e renale, controllo del peso, miglioramneto della NAFLD)
- Migliorameto della qualità della vita

Meccanismi fisiologici dei nuovi agenti farmacologici

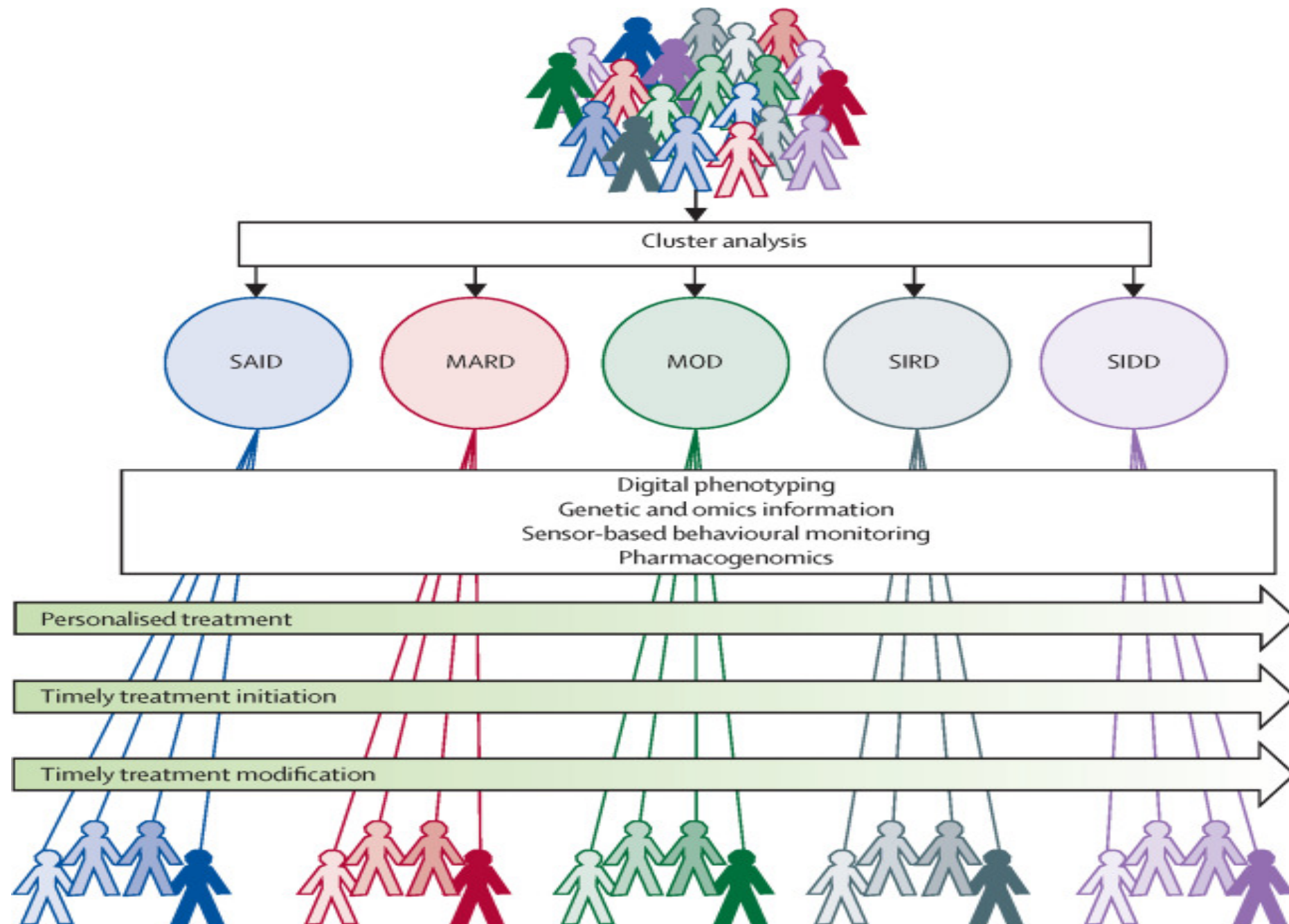


Effetto dei farmaci ipoglicemizzanti sulla NAFLD

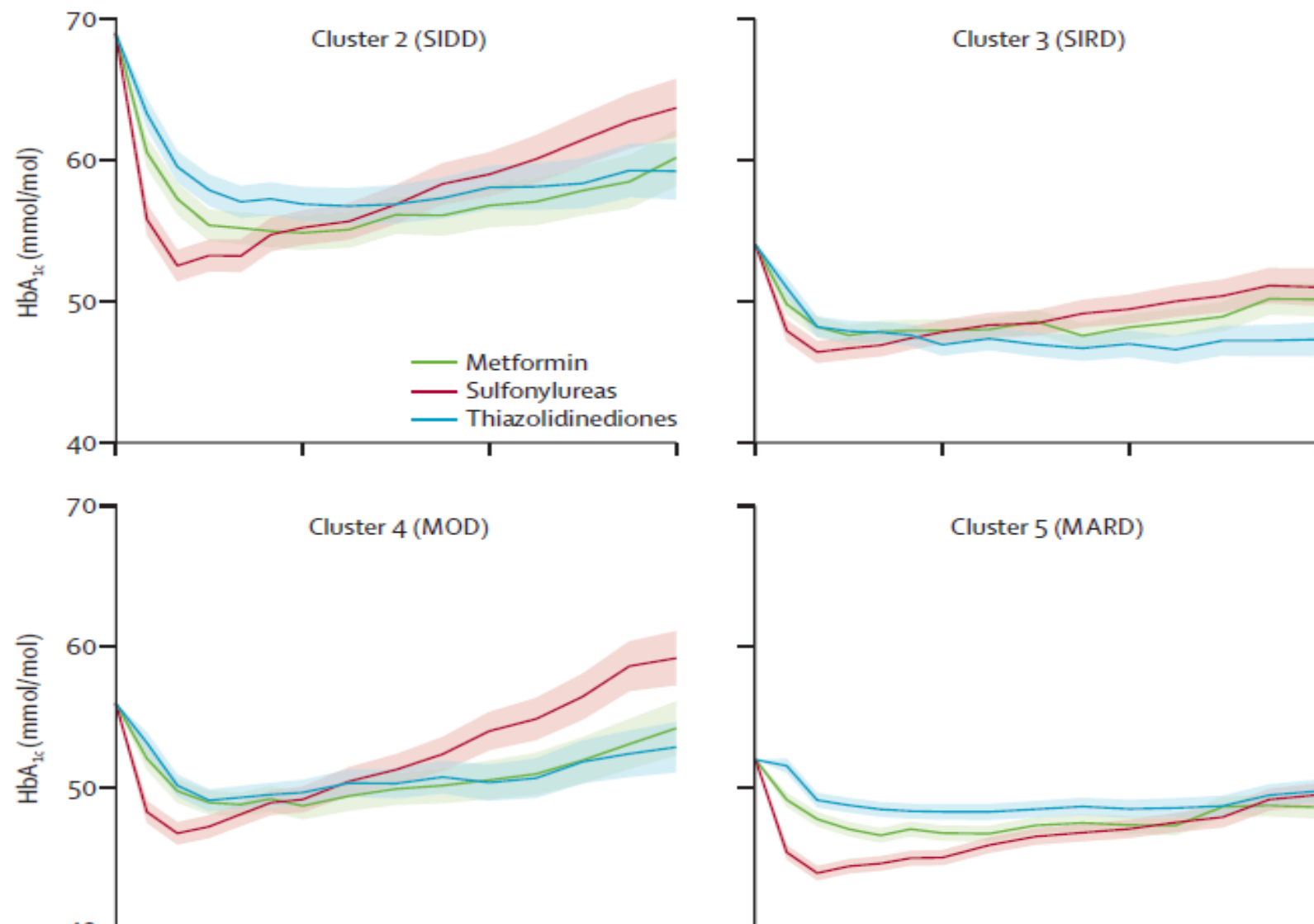
Author	CVD risk	Effect on liver fat	Effect on liver histology
Pioglitazone	↓	↓	Improved
GLP-1RAs			
Liraglutide	↓	↓	Improved
Semaglutide	↓	↓	Improved
SGLT2 inhibitors			
Dapagliflozin	↓	↓	?
Empagliflozin	↓	↓	?
Canagliflozin	↓	↓	?
DPP-IV inhibitors			
Sitagliptin	Neutral	Unchanged	?
Vildagliptin	Neutral	mild↓	?
Metformin	?*	Unchanged	Neutral
Insulin	?**	↓	?



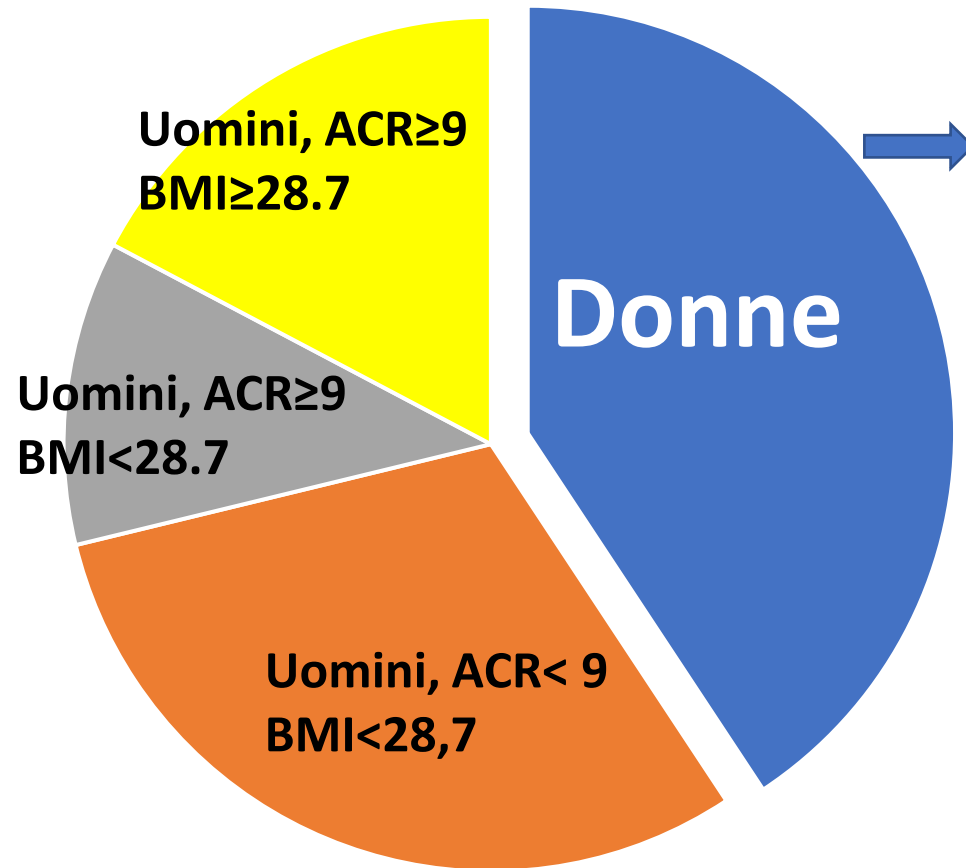
- Personalizzazione della terapia



Risposta terapeutica secondo i clusters



Incidenza di MACE in diversi fenotipi di pazienti con diabete tipo 2 – TOSCA.IT Study



■ Cluster 1 ■ Cluster 2
■ Cluster 3 ■ Cluster 4

Hazard Ratio (95% IC) thre points MACE

CLUSTER 4 vs 1	5.63 (3.42-9.27)
CLUSTER 3 vs 1	2.35 (1.39-3.96)
CLUSTER 2 vs 1	1.80 (1.13-2.88)

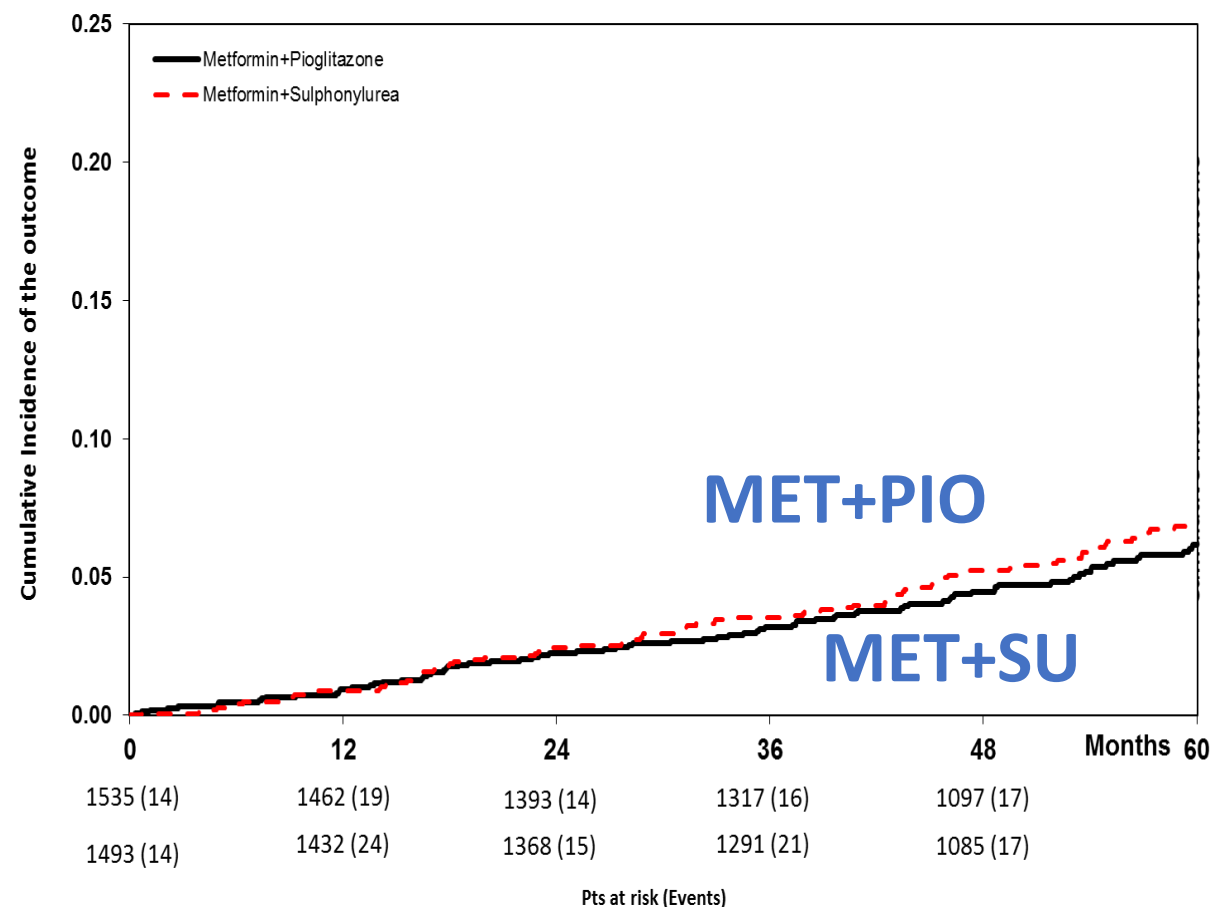
Vaccaro O, JCEM 2019

Caratteristiche di sottogruppi (Cluster) a diverso rischio cardiovascolare

	Cluster 4 (N=487)	Cluster 2 (N=1148)
Età (anni)	62.0 ± 6.6	61.8±6.5
Durata diabete (Anni)	7.7 ± 5.2	8.7 ± 5.8
IMC (Kg/m ²)	32.6 ± 3.0	31.1 ± 5.0
Circonferenza vita (cm)	111.9 ± 9.0	103.1 ± 11.7
HbA1c (%)	7.8 ± 0.5	7.6 ± 0.5
LDL-Cholesterololo (mg/dl)	101.8 ± 32.3	101.4 ± 30.6
HDL-Cholesterololo (mg/dl)	41.4 ± 9.5	44.3 ± 11.4
Trigliceridi (mg/dl)	167.6 ± 73.3	140.9 ± 64.6
Pressione arteriosa sistolica (mm/Hg)	137.1 ± 15.1	132.5 ±1 4.0
Microalbuminuria (%)	236 (54.0)	0 (0.0)

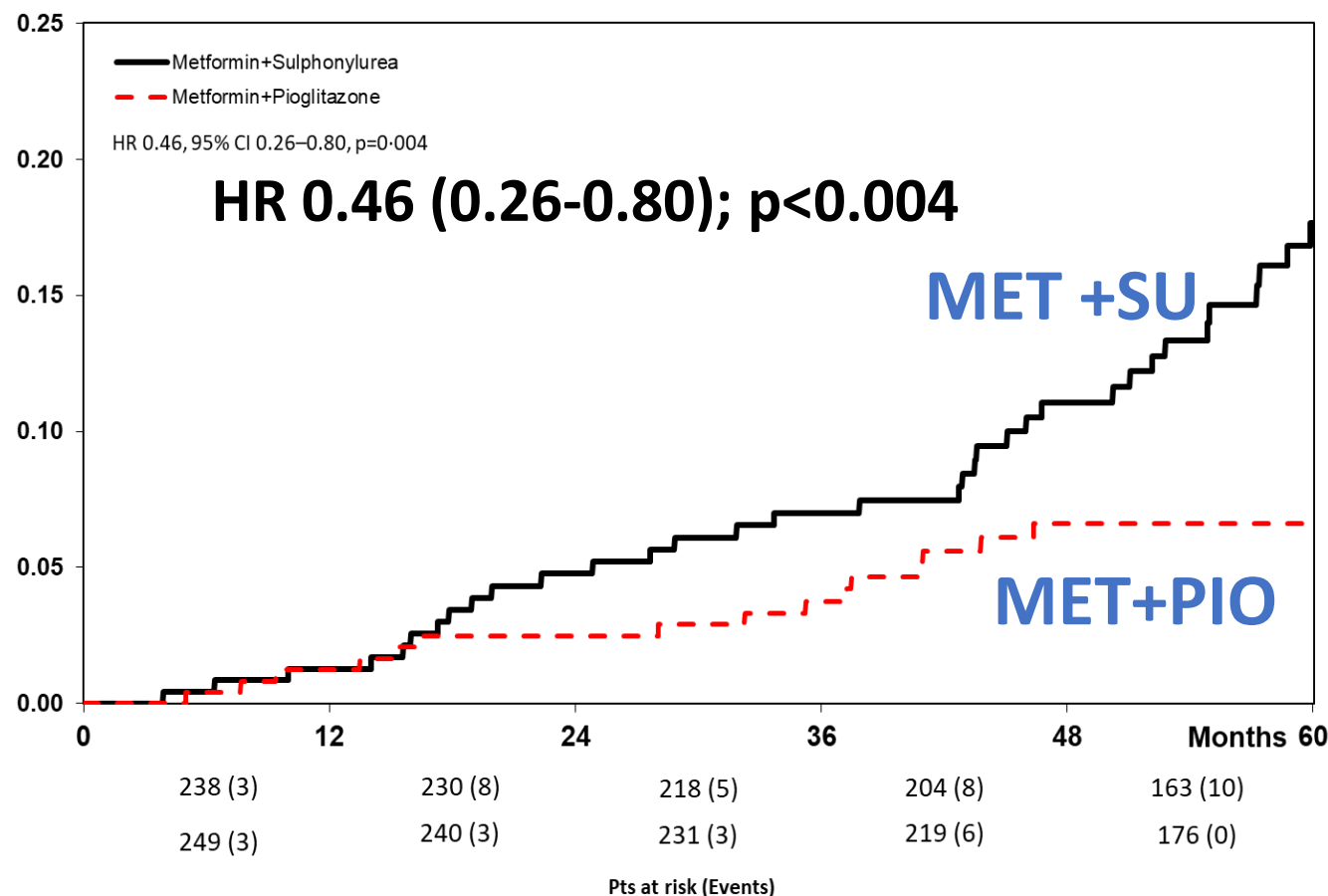
Incidenza dell'outcome primario (eventi CV + morte per tutte le cause) secondo il braccio di trattamento nel gruppo ad alto rischio

Popolazione totale



Vaccaro O, Lancet DE 2017

Cluster 4

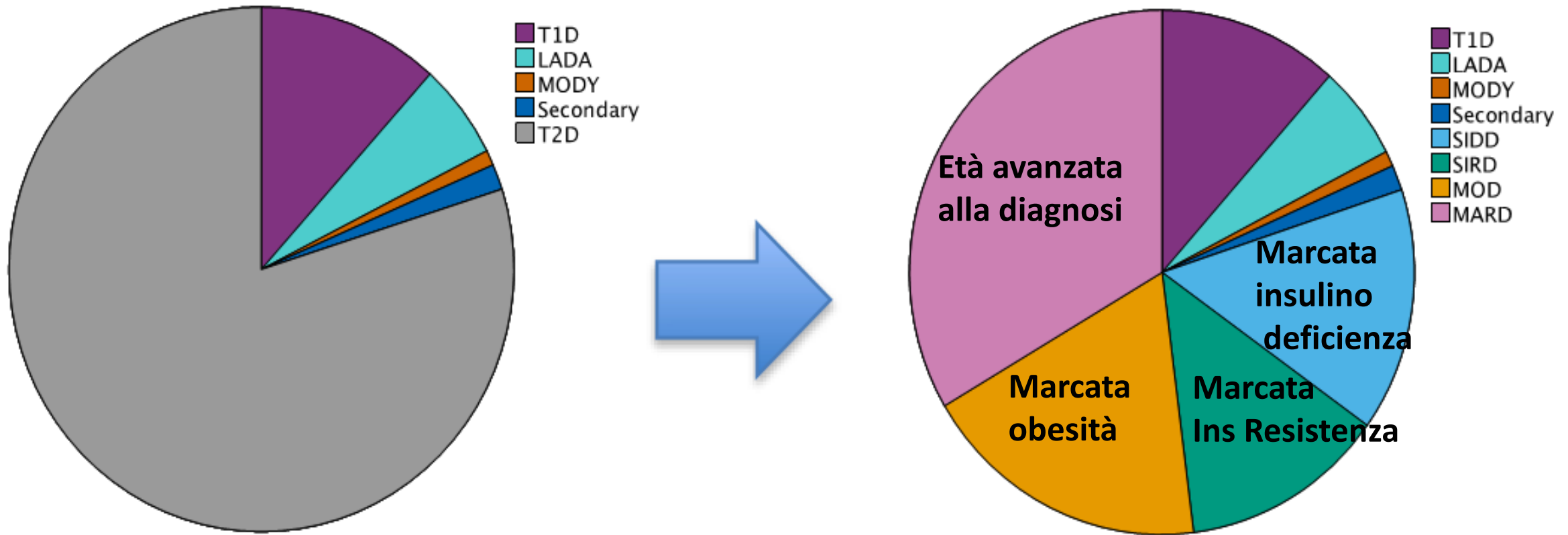


Vaccaro O, JCEM 2019

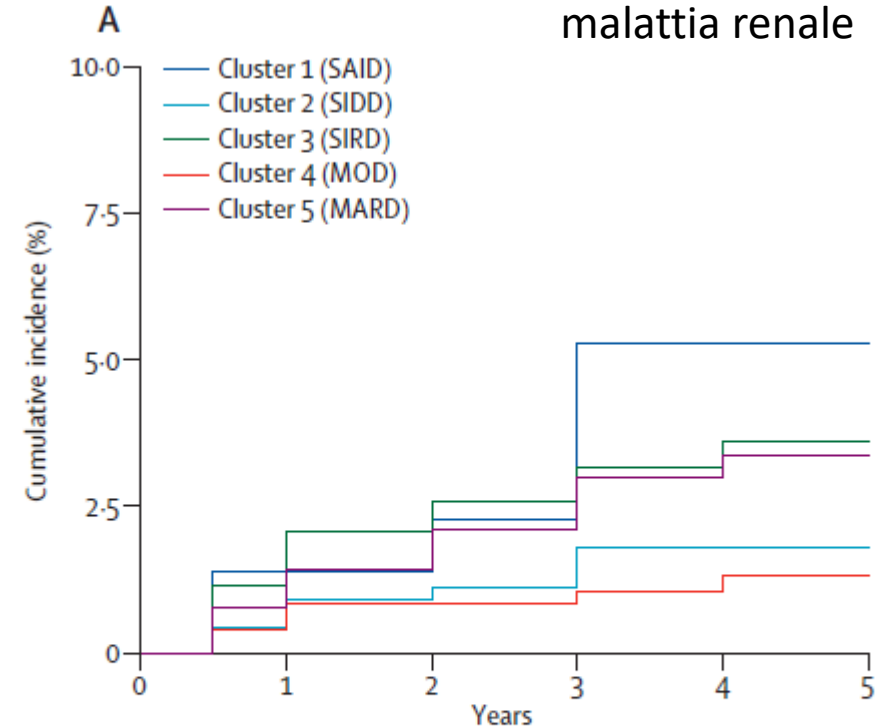
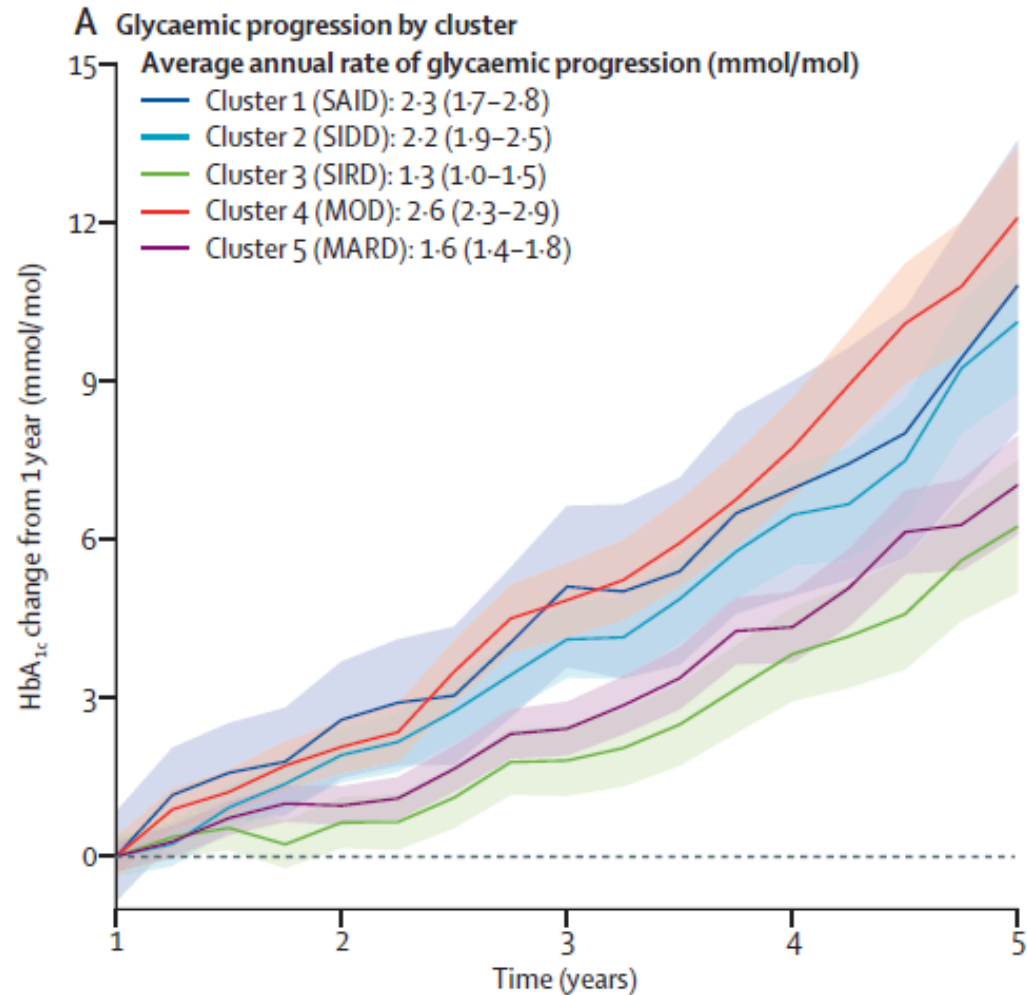
L'utilizzo ottimale della combinazione dei farmaci ipoglicemizzanti richiede certamente una comprensione sempre migliore dei meccanismi di azione ed un uso razionale, ma comprende anche una migliore fenotipizzazione del paziente

Grazie per l'attenzione

Lo spettro dei sottogruppi di diabete – Un passo avanti verso la terapia personalizzata del diabete



Progressione della emoglobina glicata e della malattia renale secondo i clusters nello studio ADOPT



Number at risk						
Cluster 1 (SAID)	155	127	112	97	80	38
Cluster 2 (SIDD)	758	614	522	423	344	138
Cluster 3 (SIRD)	743	644	559	499	428	153
Cluster 4 (MOD)	808	674	559	450	366	125
Cluster 5 (MARD)	1230	1080	995	897	769	297

DUAL GIP AND GLP-1 RECEPTOR AGONIST MAIN COMBINED EFFECTS

