



Le terapie del futuro

Andrea Giaccari

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

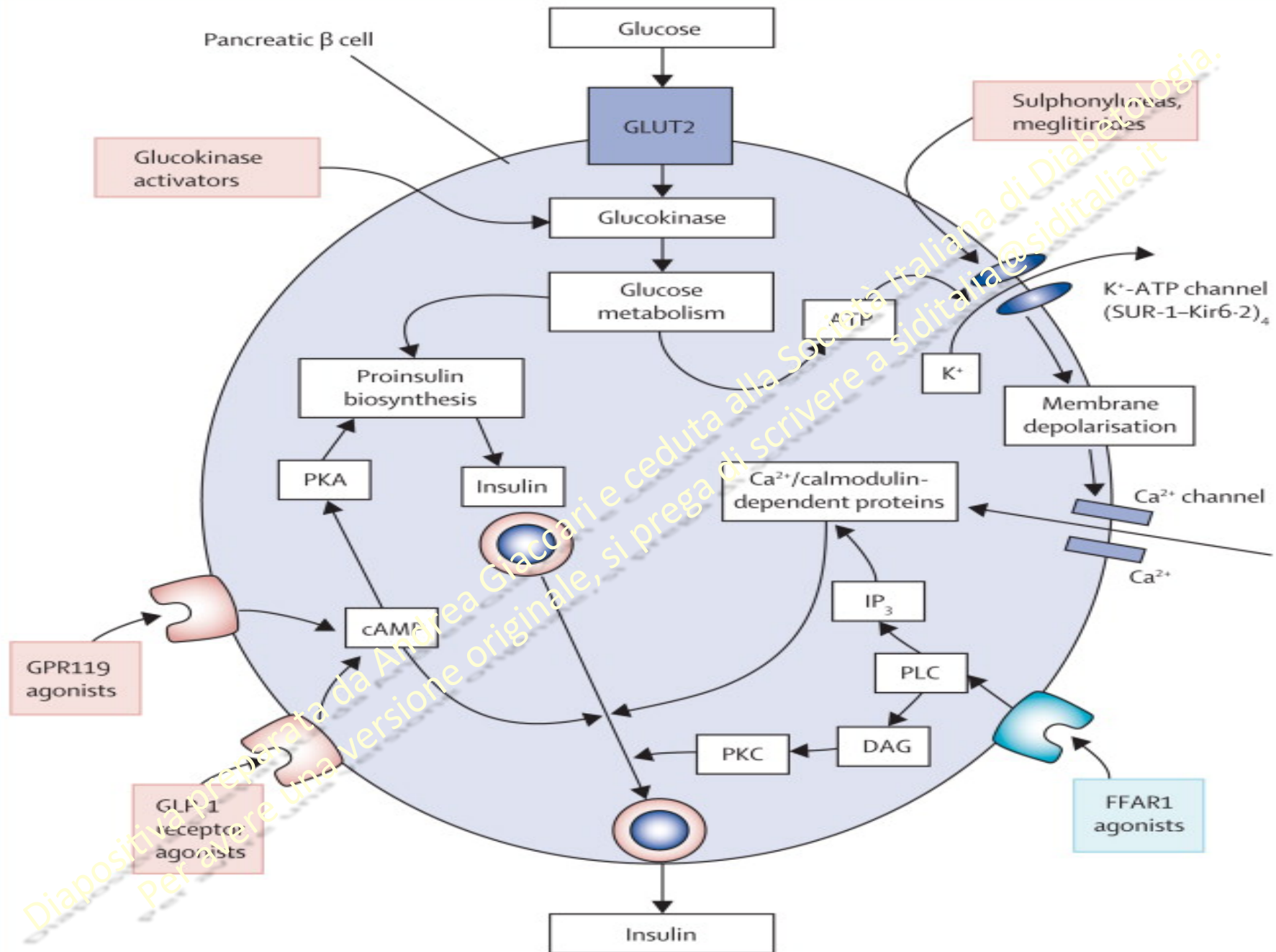
possibili nuove classi di farmaci

meccanismo	classe
secrezione di insulina	FFAR1 / GPR40
	GPR119
	Attivatori Glucokinasi
aumento beta cellule	betatrophin(s)
	FOXO1
produzione di glucosio	Glucagon-receptor antagonists
	Oxyntomodulina
	modulatori enzimi HGP
	CPT1A
insulino-resistenza	modulatori AMP kinase
	PTPN1
	FGF21
infiammazione	IKK β -NF κ B
	Antagonisti recettore Interleukina 1 β
cortisolo	inibitori 11 β -HSD1
azioni coordinate	Glucagon and GLP-1 Coagonist

possibili nuove classi di farmaci

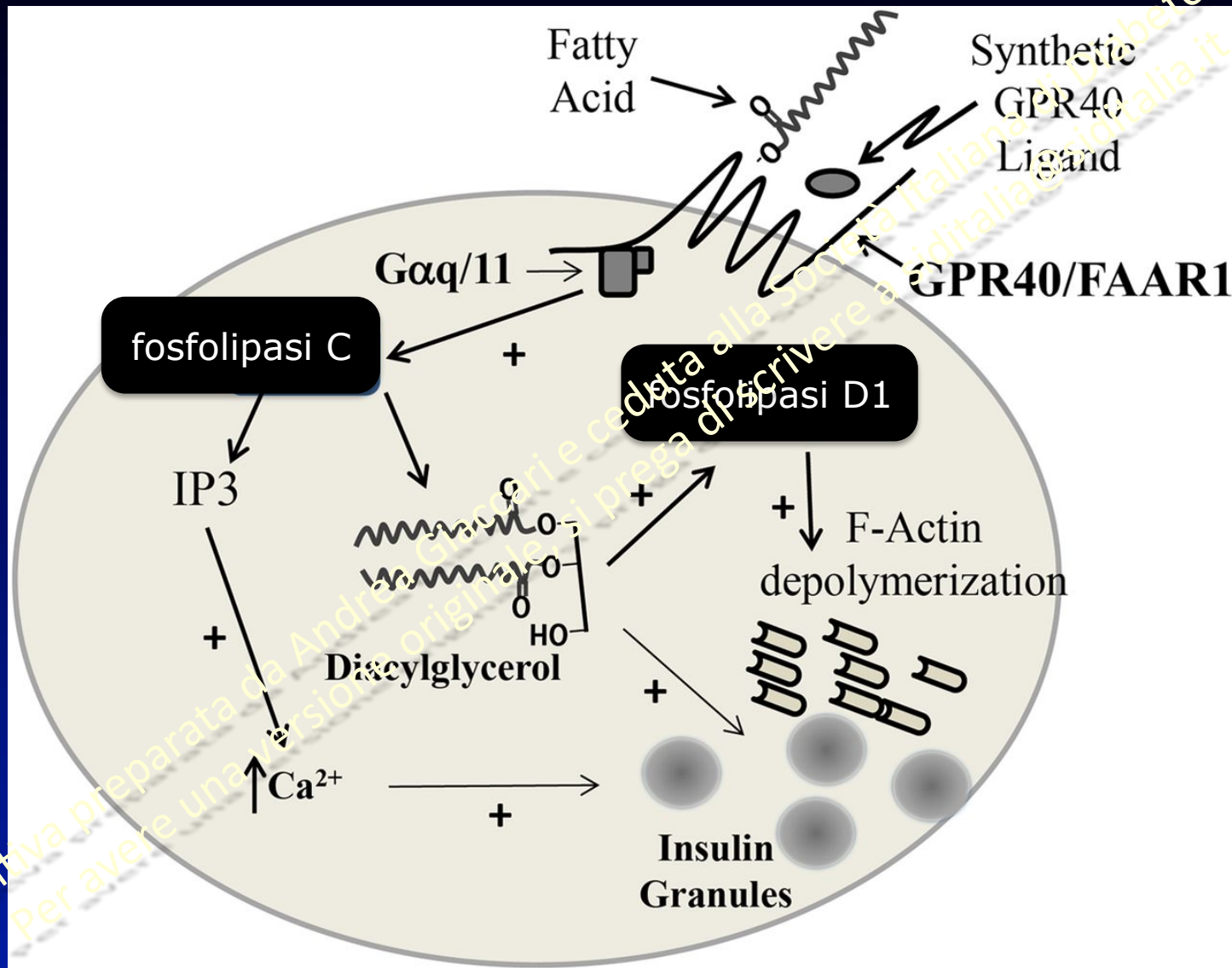
meccanismo	classe
secrezione di insulina	FFAR1 / GPR40
	GPR119
	Attivatori Glucokinasi
aumento beta cellule	
produzione di glucosio	
insulino-resistenza	
infiammazione	
cortisolo	
azioni coordinate	

Kahn SE et al. Lancet, in press



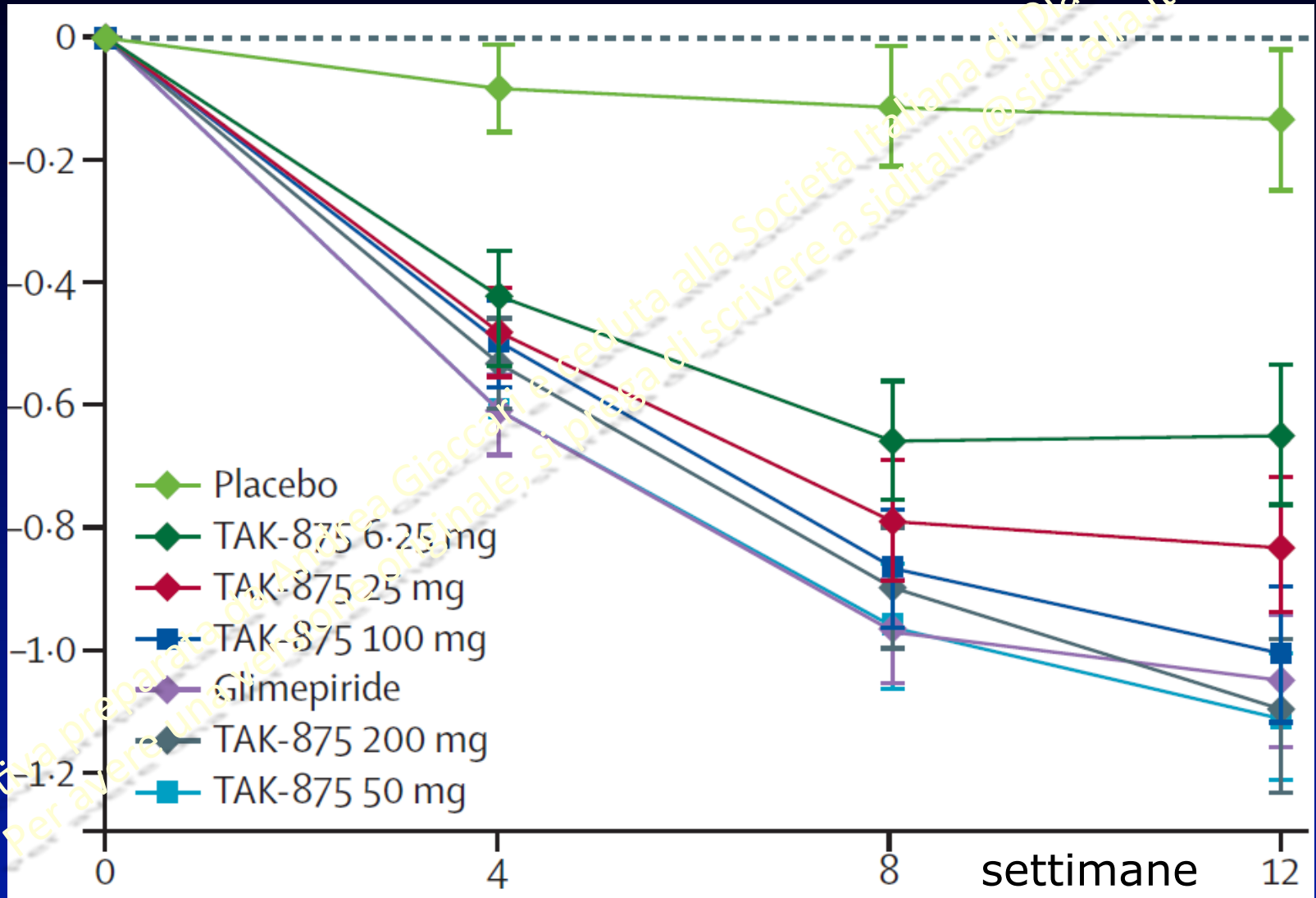
FFAR1 / GPR40 stimola la secrezione di insulina

(recettore per FFA o G-protein-coupled receptor 40)



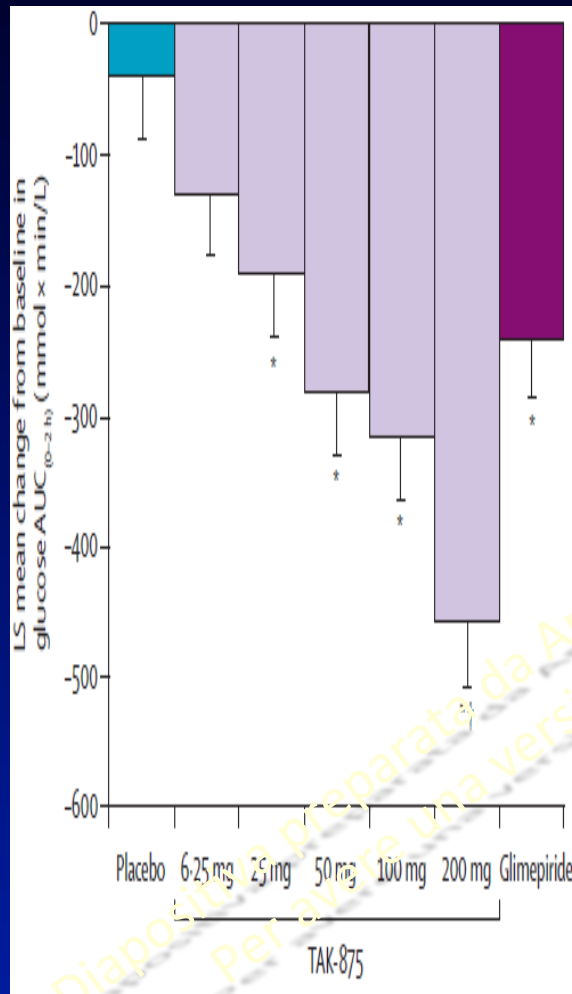
Trial con attivatore GPR 40 / FFAR 1 add-on a metformina, vs. glimepiride 4 mg

HbA1c
%

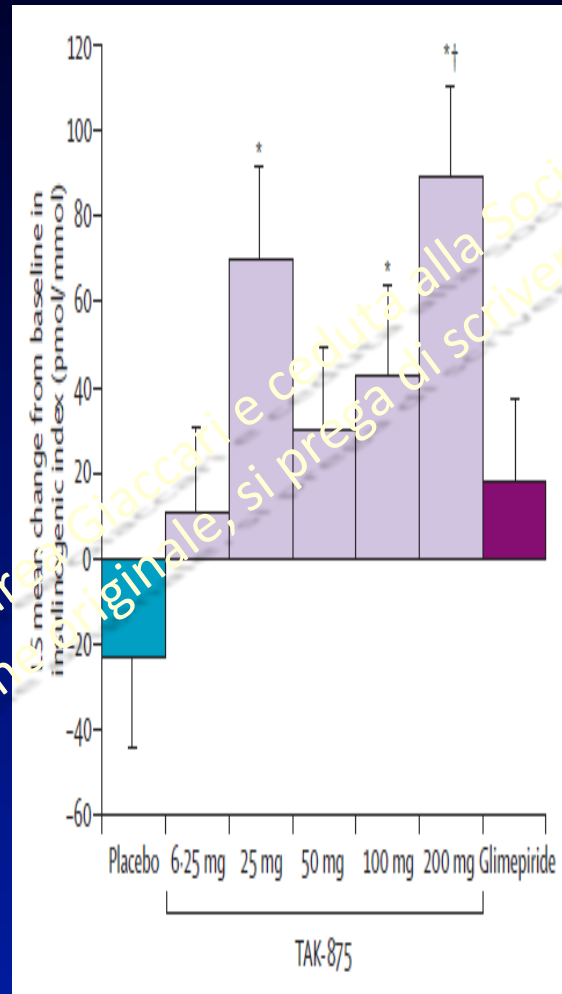


Trial con attivatore GPR 40 / FFAR 1 add-on a metformina, vs. glimepiride 4 mg

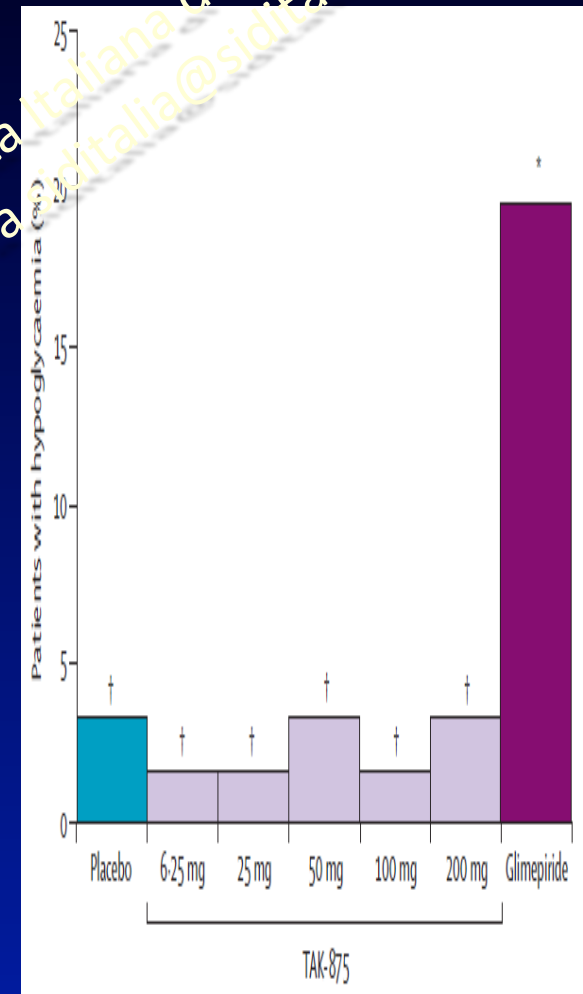
AUC glicemia



ind. insulinogenico

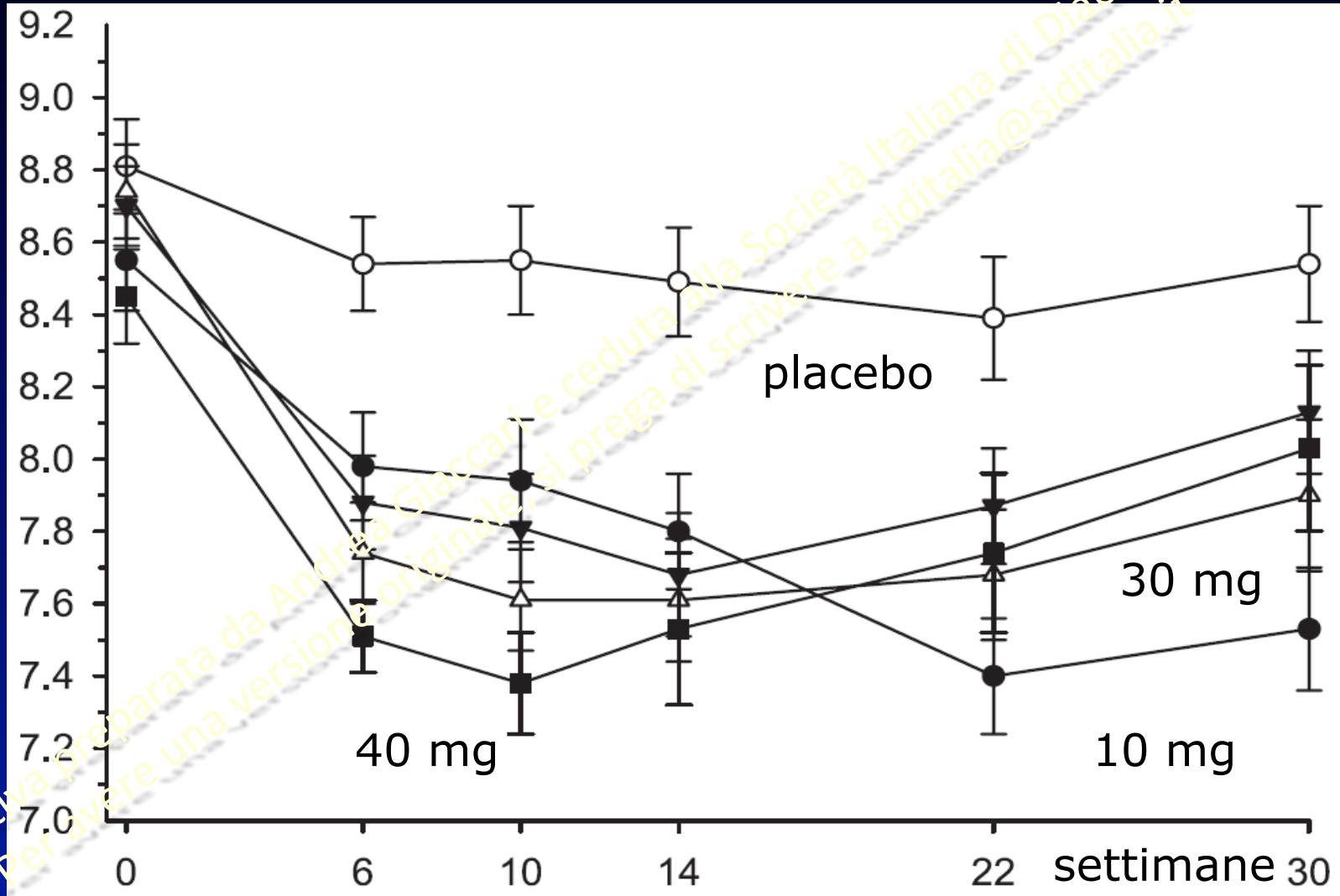


ipoglicemia



Trial di efficacia di attivatore glucokinasi add-on a glargine $\pm$ metformina

HbA1c
%

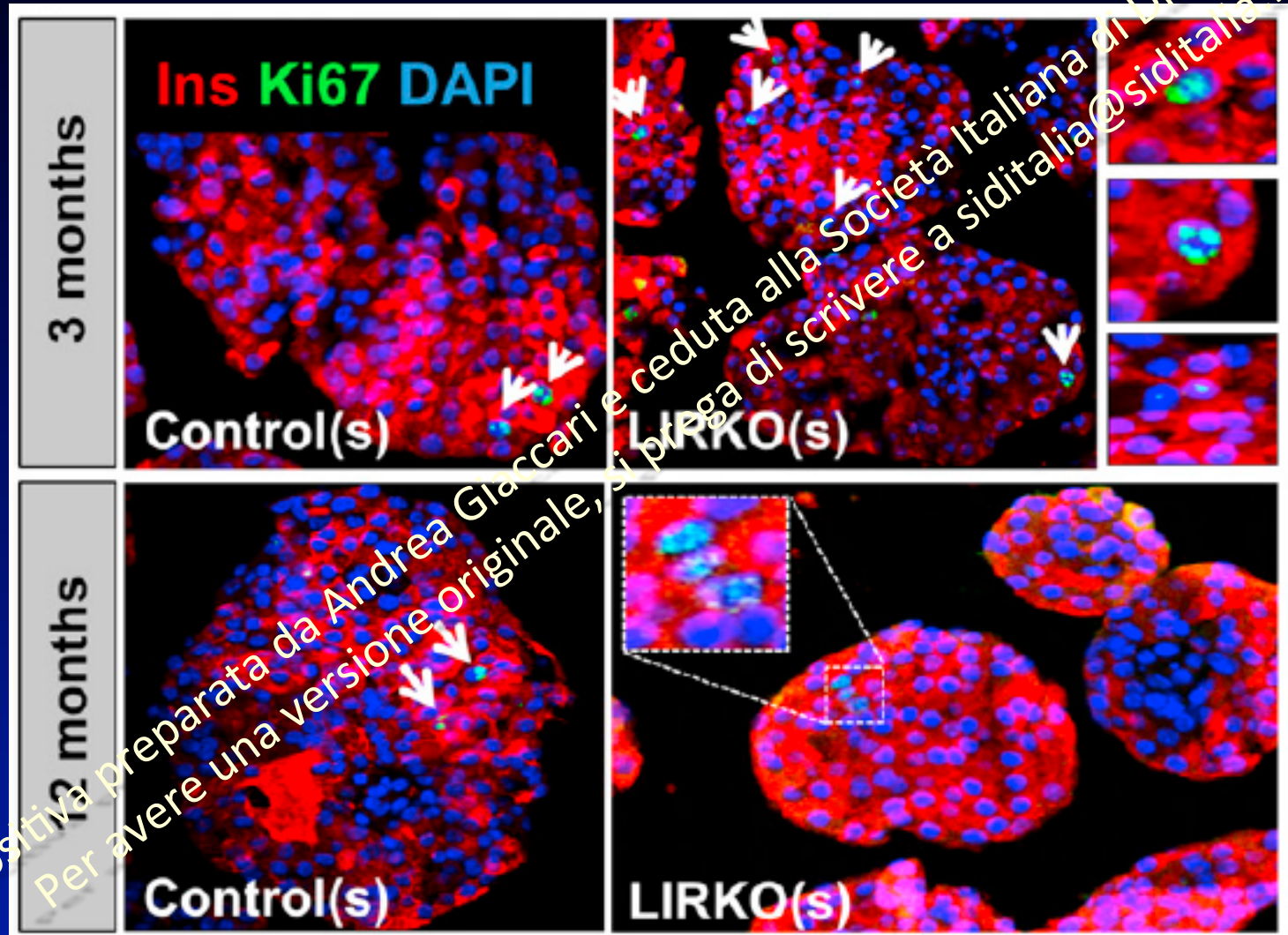


possibili nuove classi di farmaci

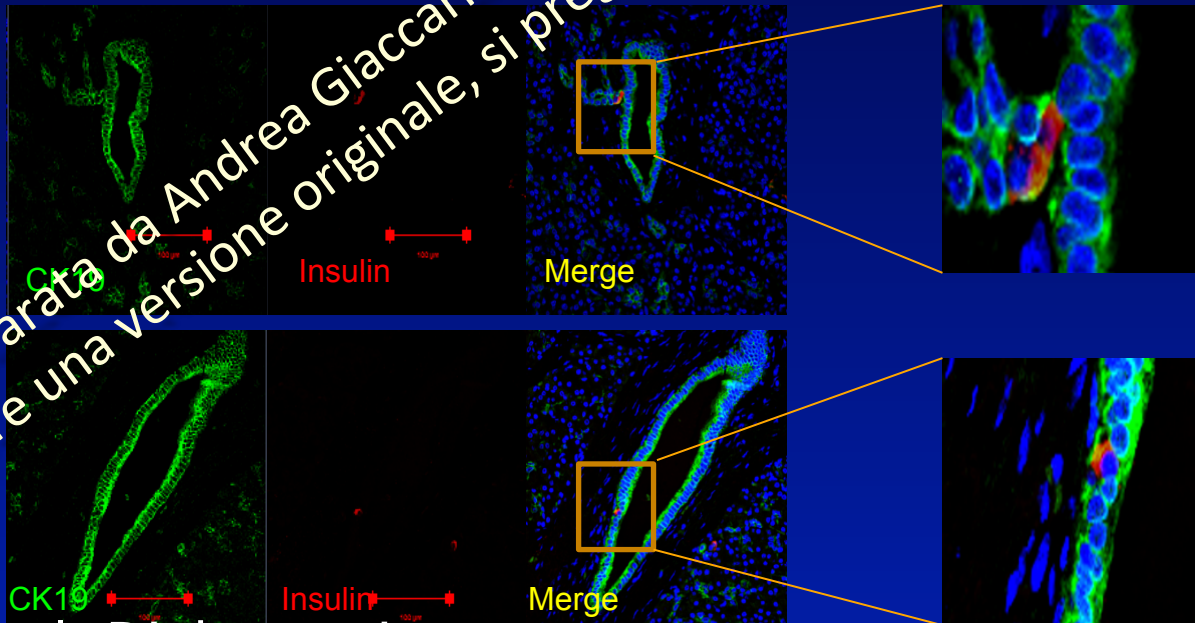
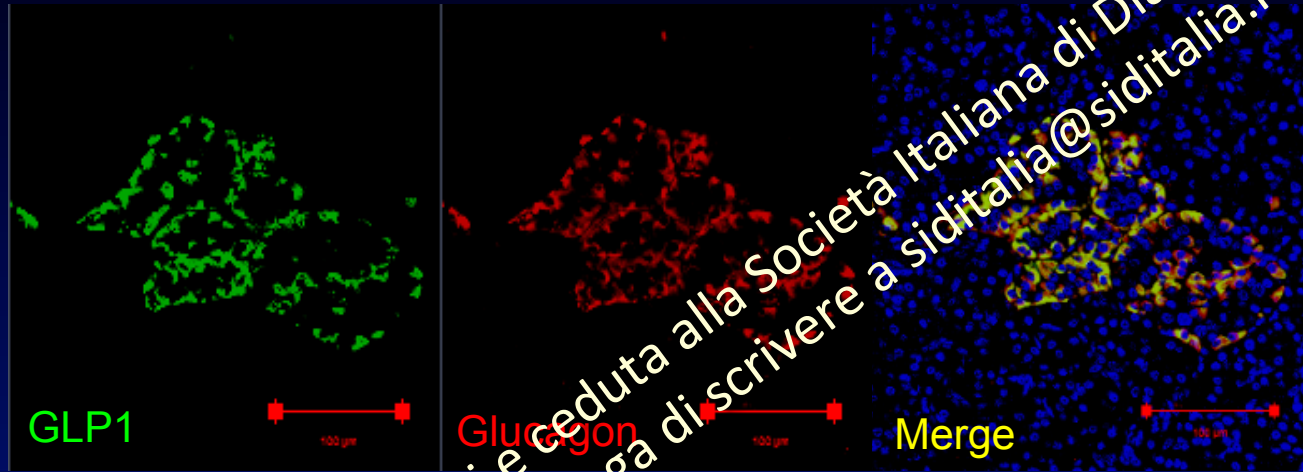
meccanismo	classe
secrezione di insulina	
aumento beta cellule	betatrophin(s)
	FOXO1
produzione di glucosio	
insulino-resistenza	
infiammazione	
cortisolo	
azioni coordinate	

Kahn SE et al. Lancet, in press

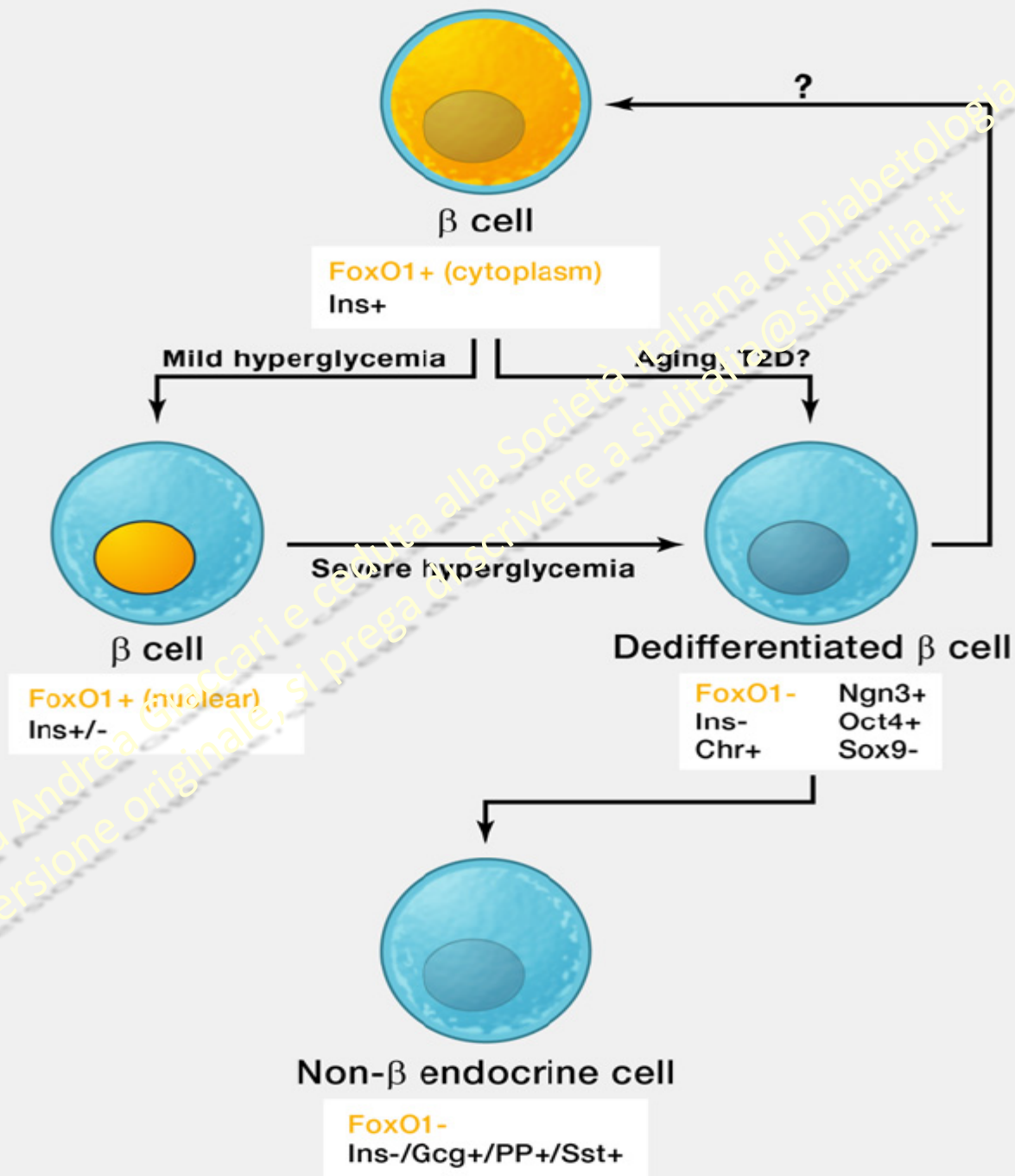
LIRKO (insulino-resistenza epatica) determina iperplasia b-cellulare



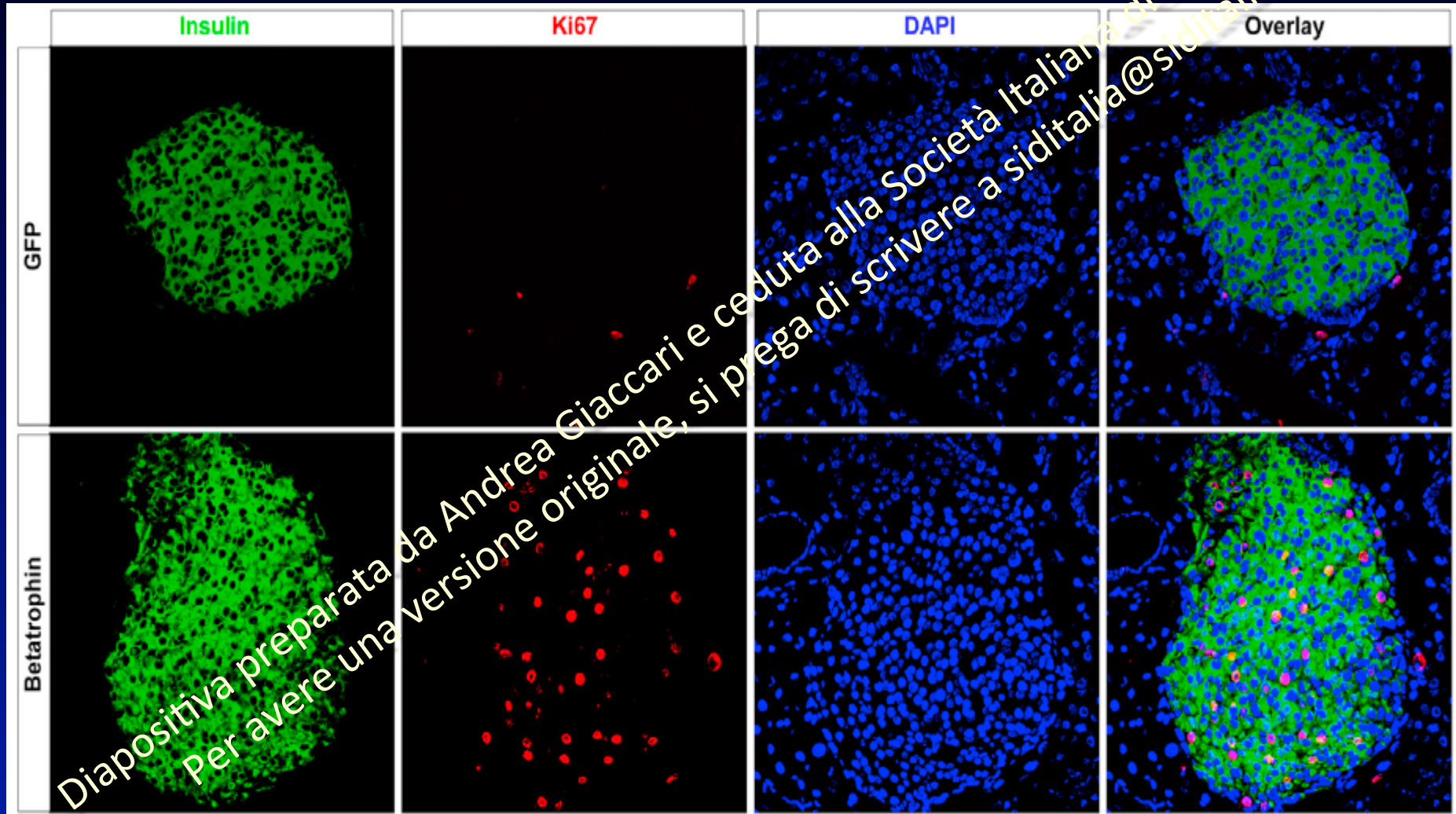
transdifferenziazione e neogenesi nelle insule umane



Mezza T. et al. Diabetes, in press

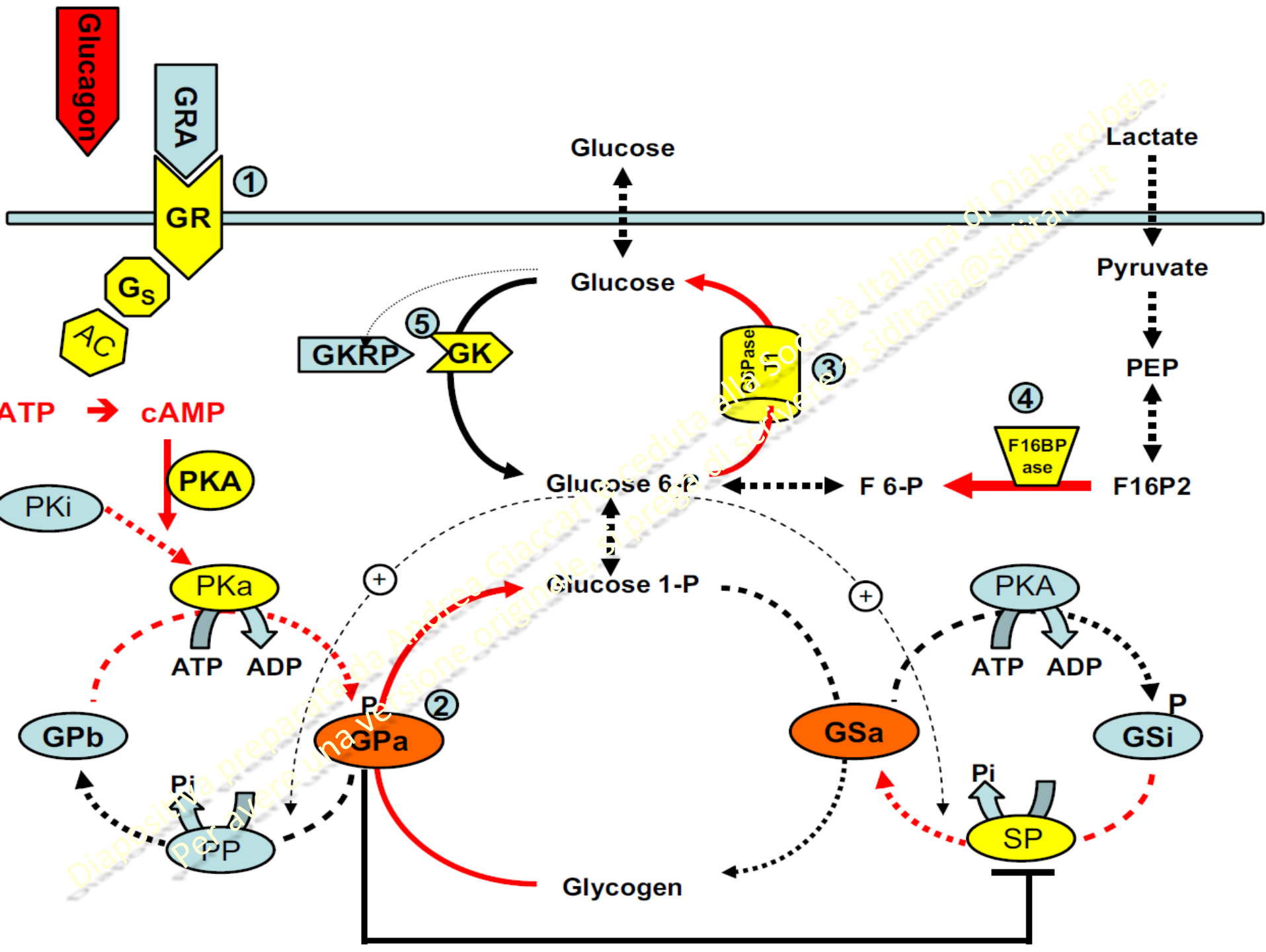


un fattore epatico (betatrofina) stimola la replicazione b-cellulare

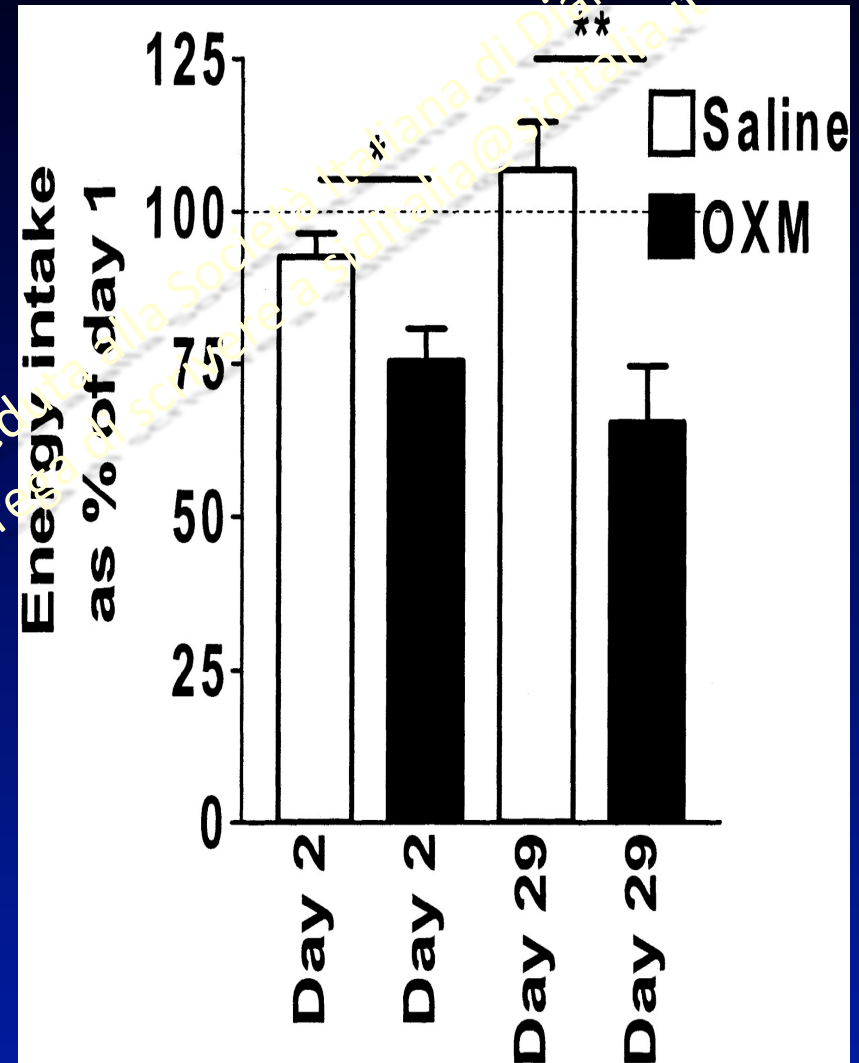
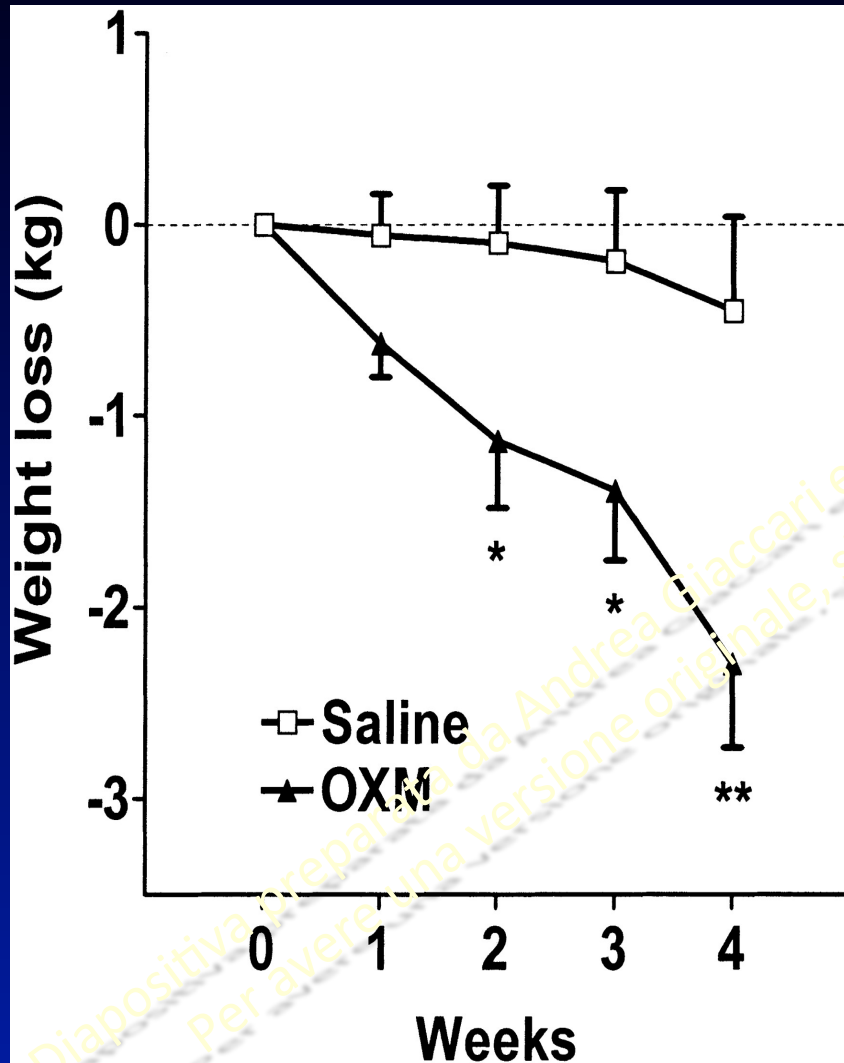


possibili nuove classi di farmaci

meccanismo	classe
secrezione di insulina	
aumento beta cellule	
produzione di glucosio	Glucagon-receptor antagonists
	Oxyntomodulina
	modulatori enzimi HGP
	CPT1A
insulino-resistenza	
infiammazione	
cortisolo	
azioni coordinate	

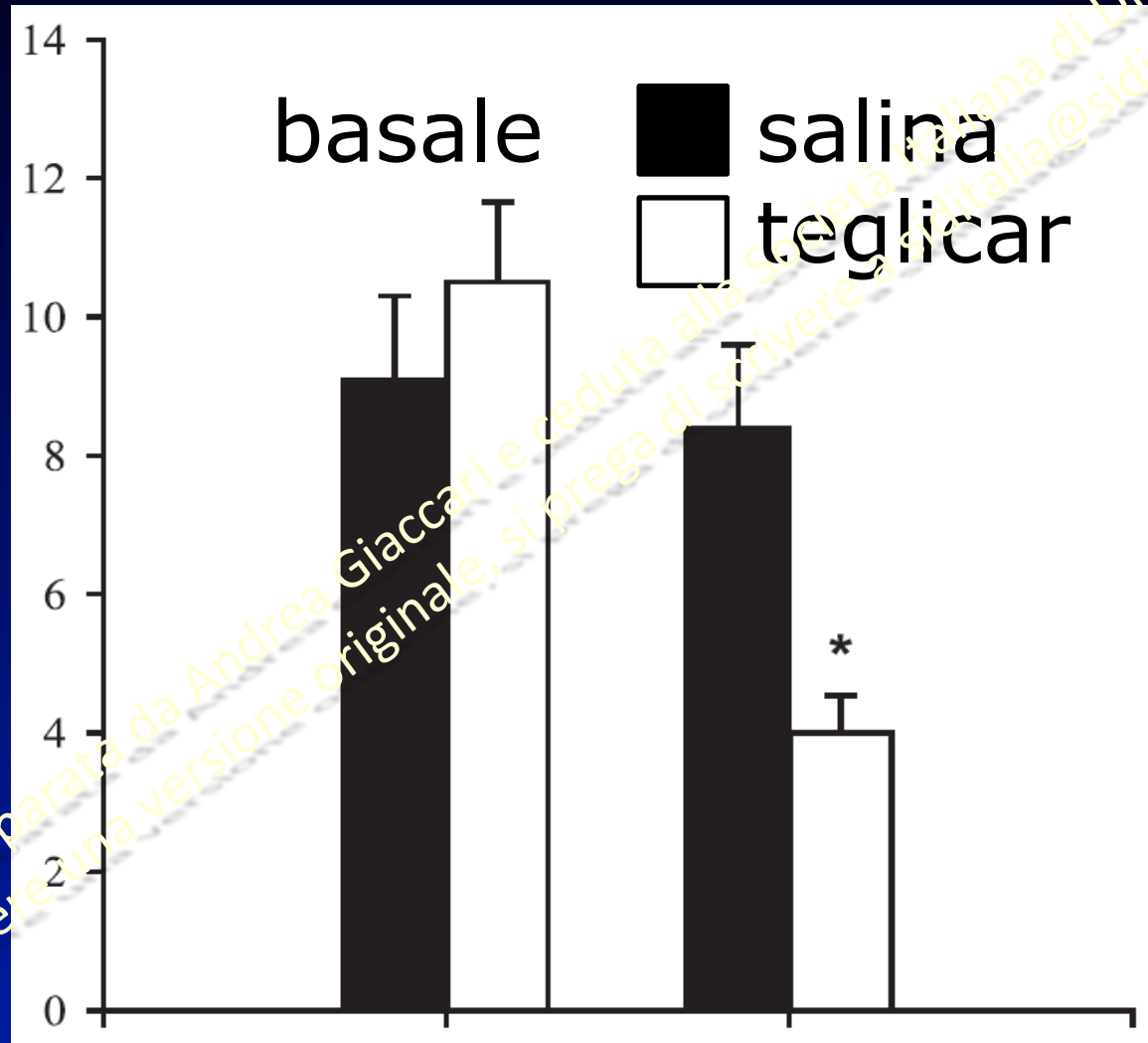


oxyntomodulina riduce introito calorico



inibizione della gluconeogenesi

con un inibitore della carnitine palmitoyl-transferase 1



mg/kg/min

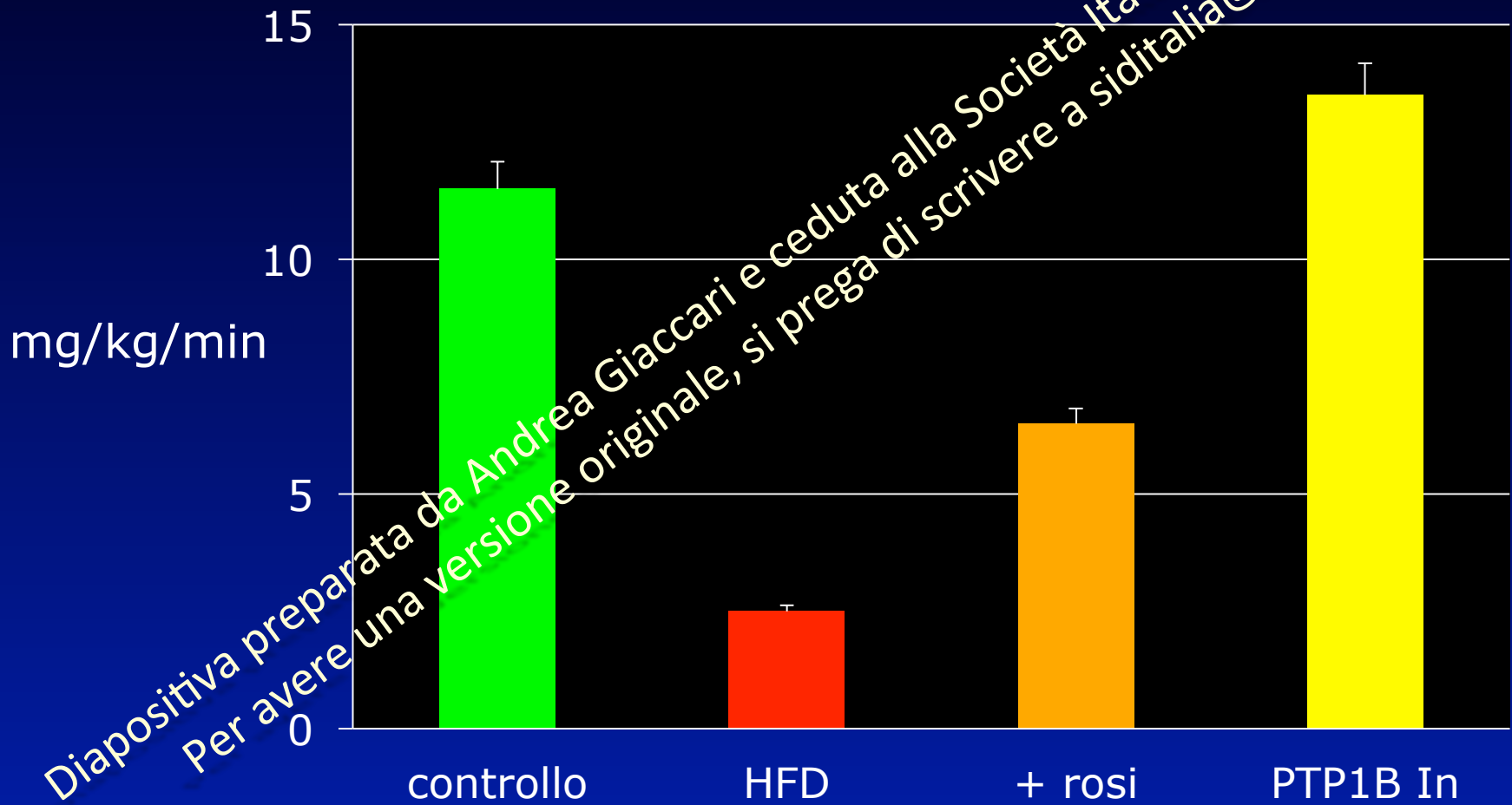
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

possibili nuove classi di farmaci

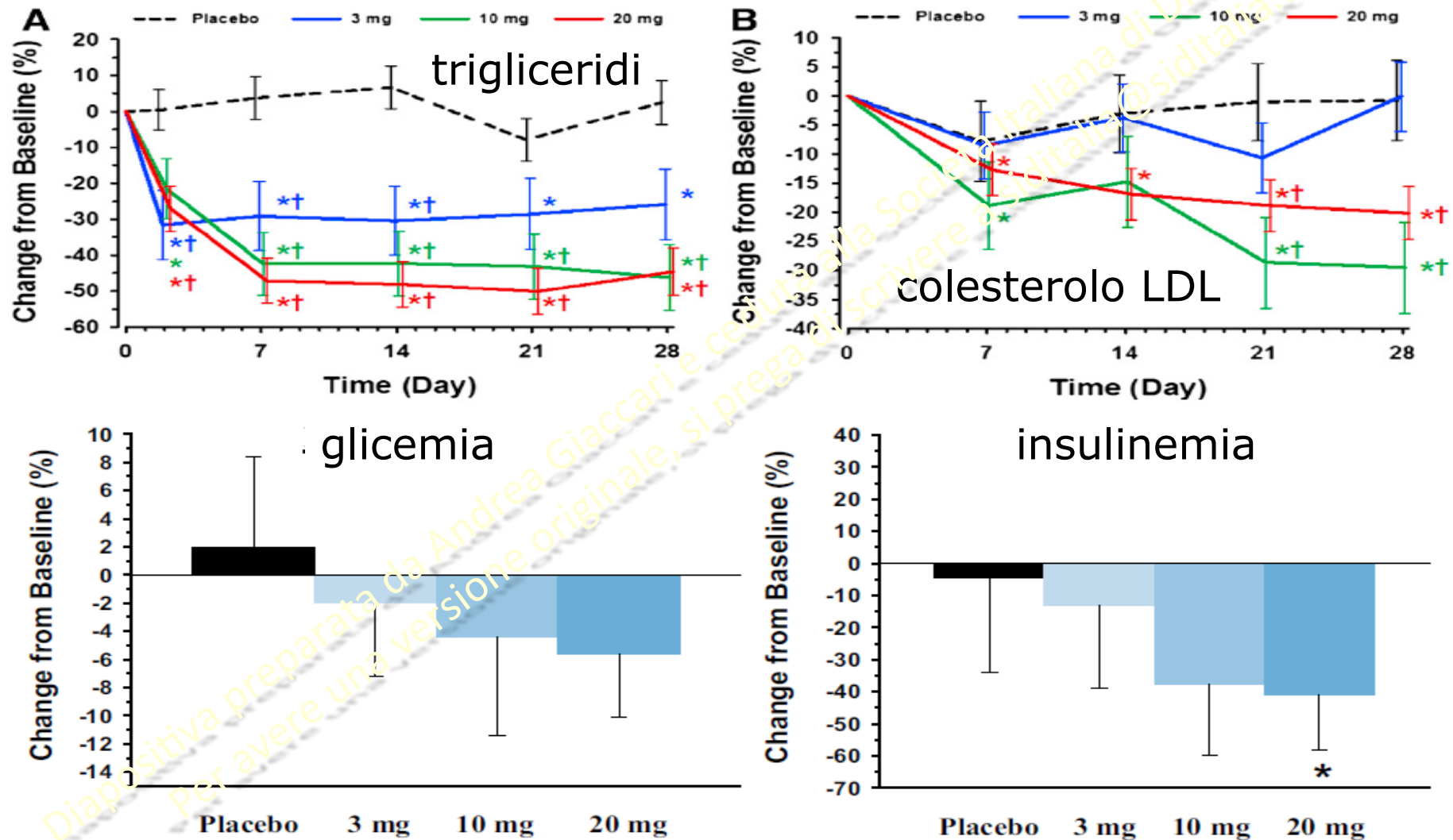
meccanismo	classe
secrezione di insulina	
aumento beta cellule	
produzione di glucosio	
insulino-resistenza	modulatori AMP kinase
	PTPN1
	FGF21
infiammazione	
cortisolo	
azioni coordinate	

l'inibizione della Protein tyrosine phosphatase 1B migliora insulino-resistenza

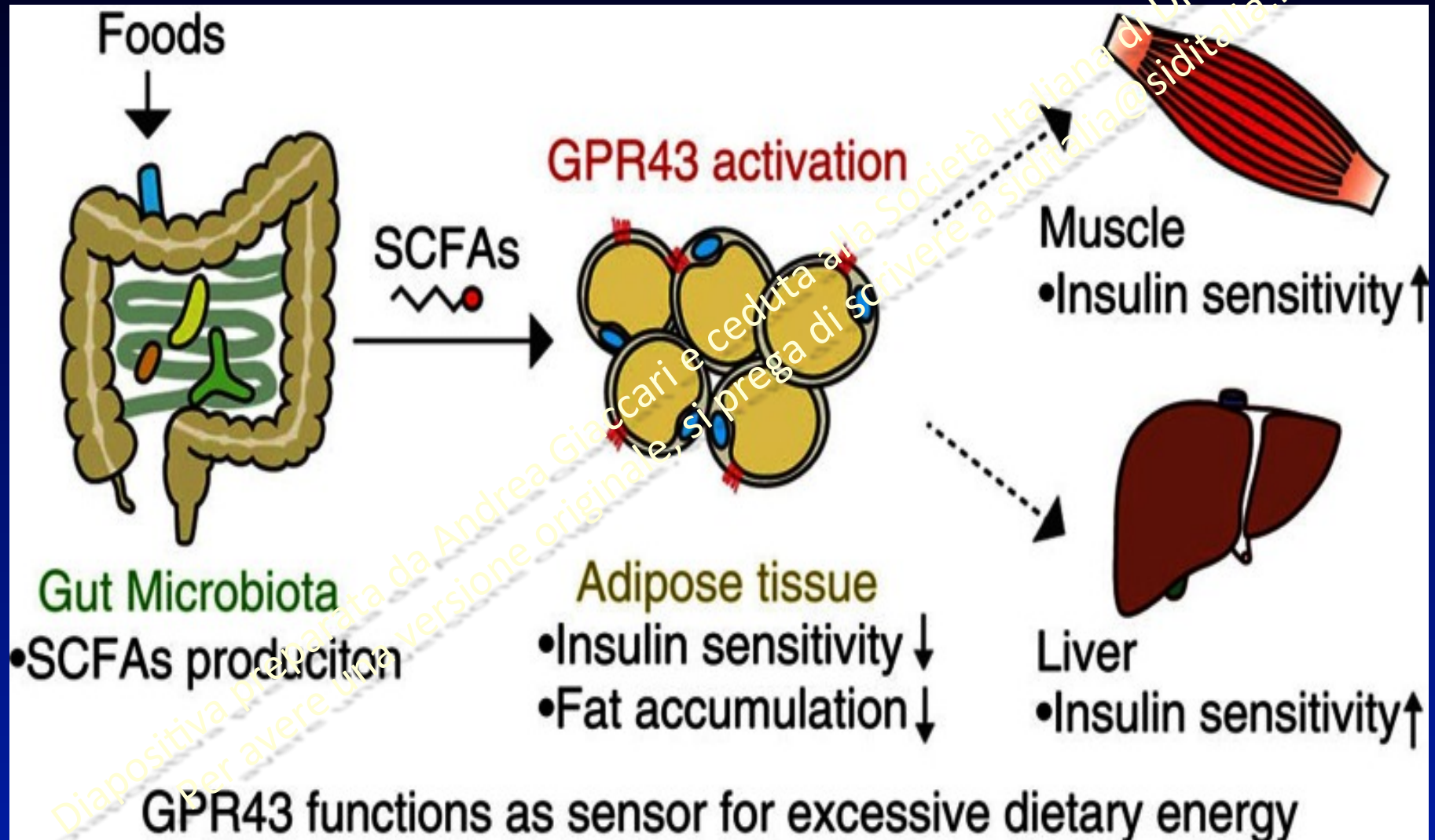
insulino-sensibilità (clamp)



effetti dell'FGF21 sull'uomo (pazienti con diabete tipo 2)



possibile effetto di GPR43 FFAR2



possibili nuove classi di farmaci

meccanismo	classe
secrezione di insulina	
aumento beta cellule	
produzione di glucosio	
insulino-resistenza	
infiammazione	IKK β -NF κ B
	Antagonisti recettore Interleukina 1 β
cortisolo	
azioni coordinate	

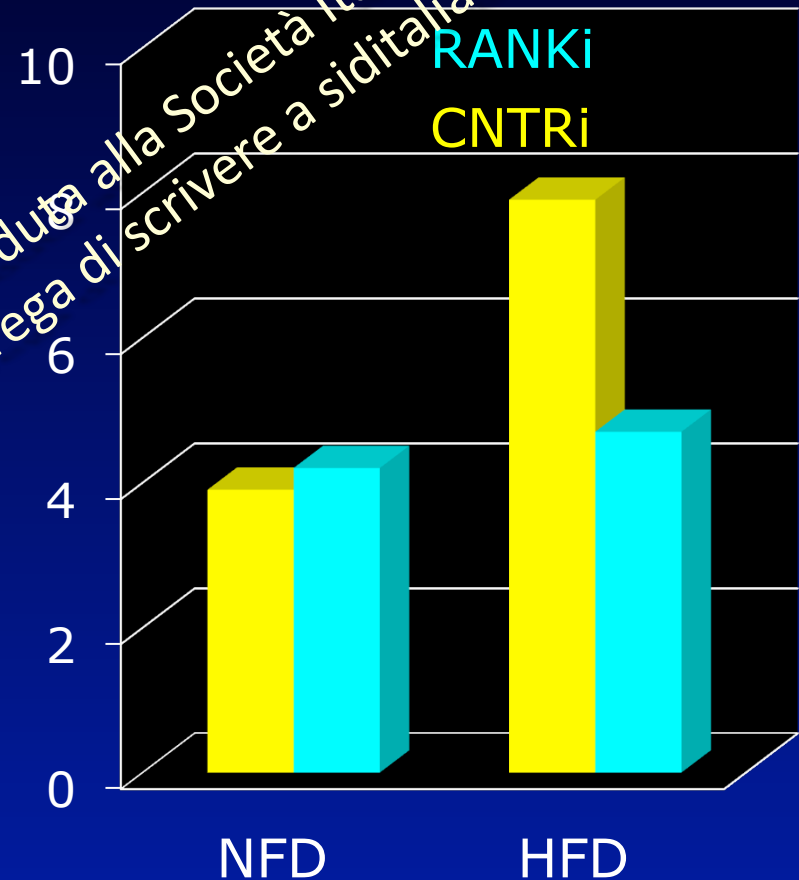
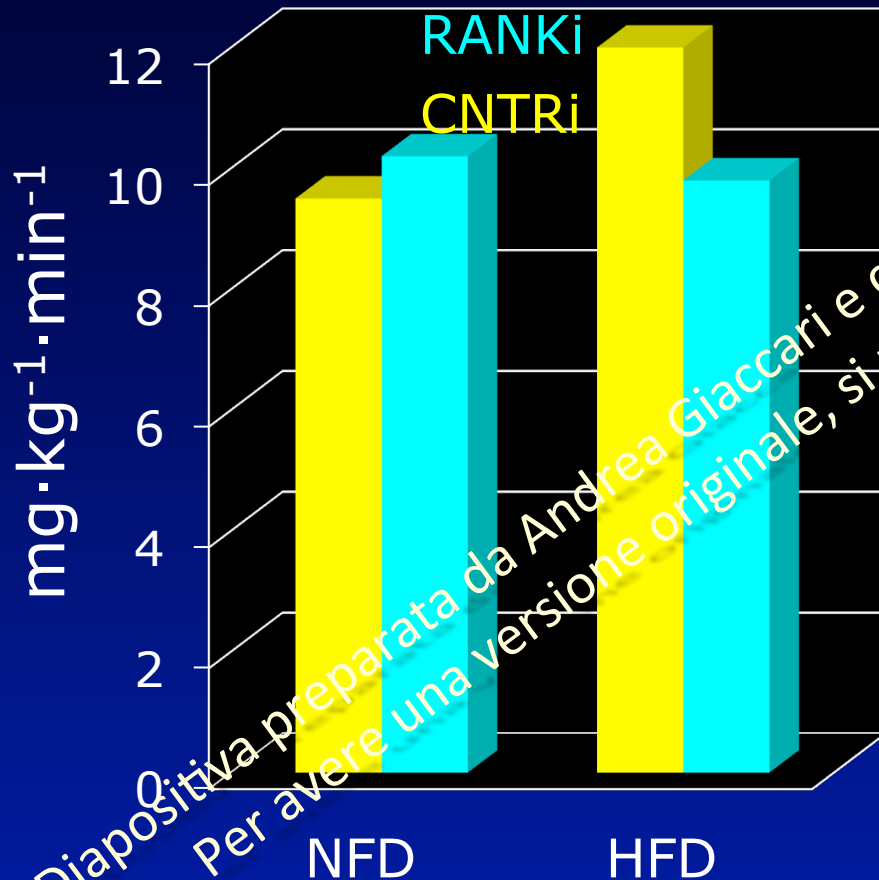
Kahn SE et al. Lancet, in press

Blockade of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus

Stefan Kiechl^{1,16}, Jürgen Wittmann², Andrea Giaccari^{3,4}, Michael Knoflach¹, Peter Willeit^{1,5}, Aline Bozec⁶, Alexander R Moschen⁷, Giovanna Muscogiuri³, Gian Pio Sorice³, Trayana Kireva⁶, Monika Summerer⁸, Stefan Wirtz⁹, Julia Luther⁶, Dirk Mielenz², Ulrike Billmeier⁹, Georg Egger¹⁰, Agnes Mayr¹¹, Friedrich Oberhollenzer¹⁰, Florian Kronenberg⁸, Michael Orthofer¹², Josef M Penninger¹², James B Meigs^{13,14}, Enzo Bonora¹⁵, Herbert Tilg⁷, Johann Willeit¹ & Georg Schett^{6,16}

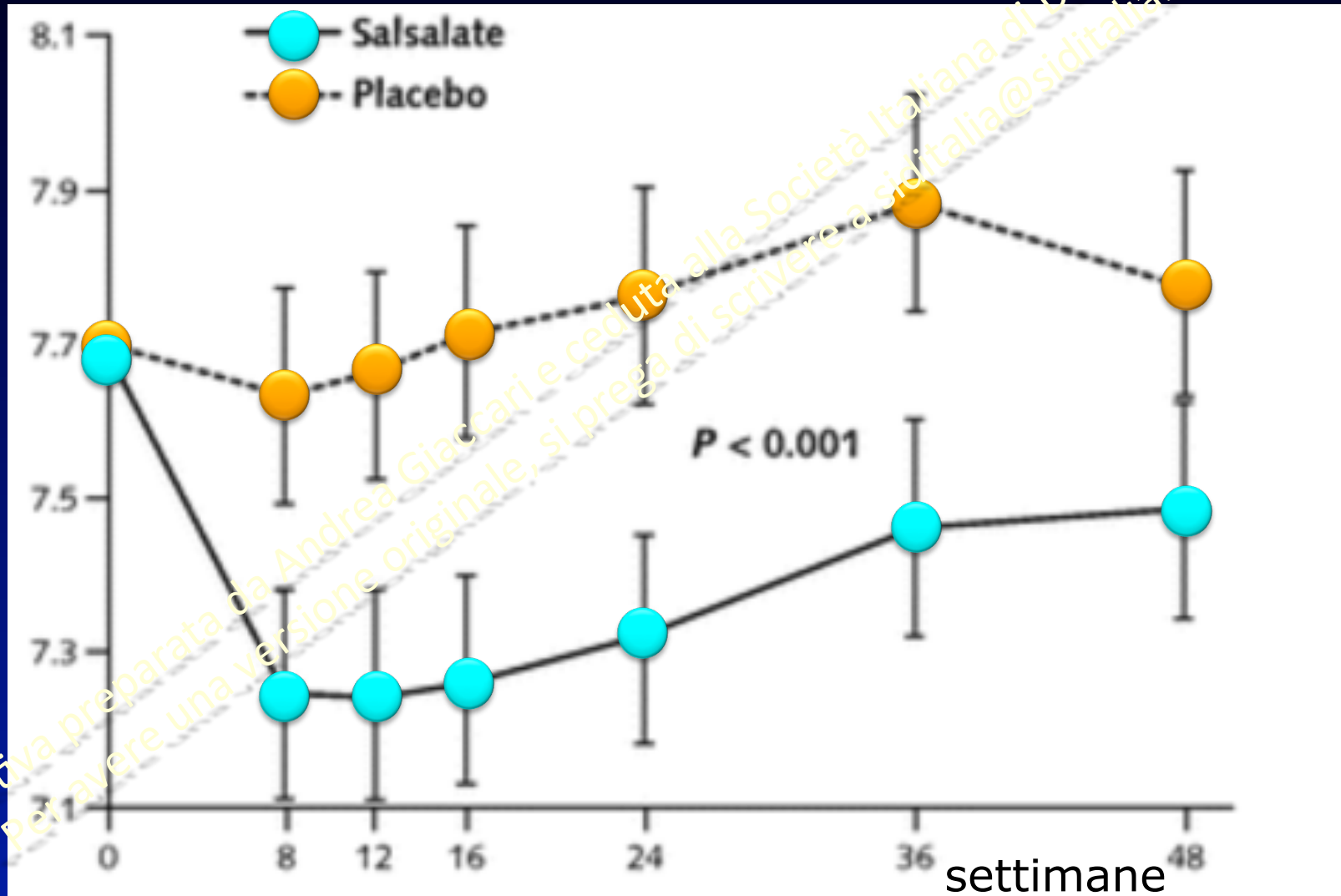
clamp: fegato

basale



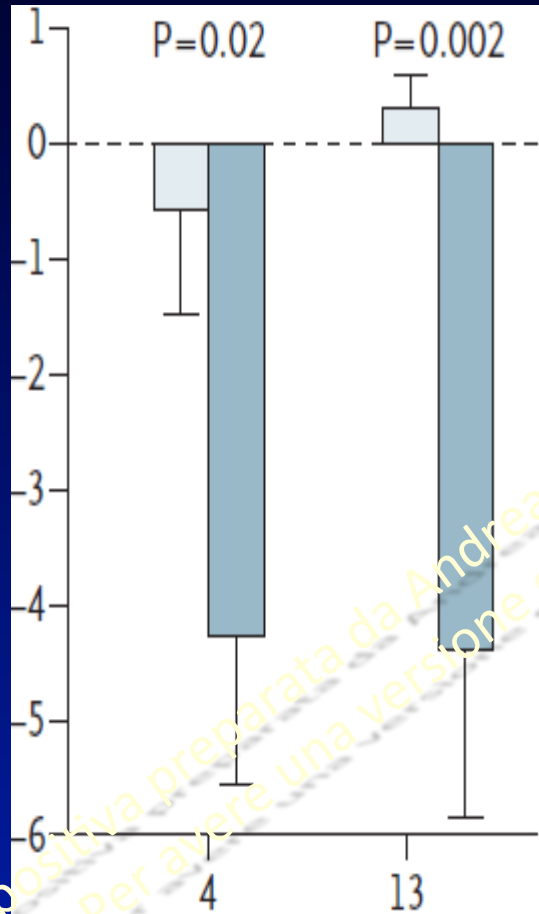
trial clinico con salsalato (un salicilato) add-on a terapia in corso

HbA1c
%

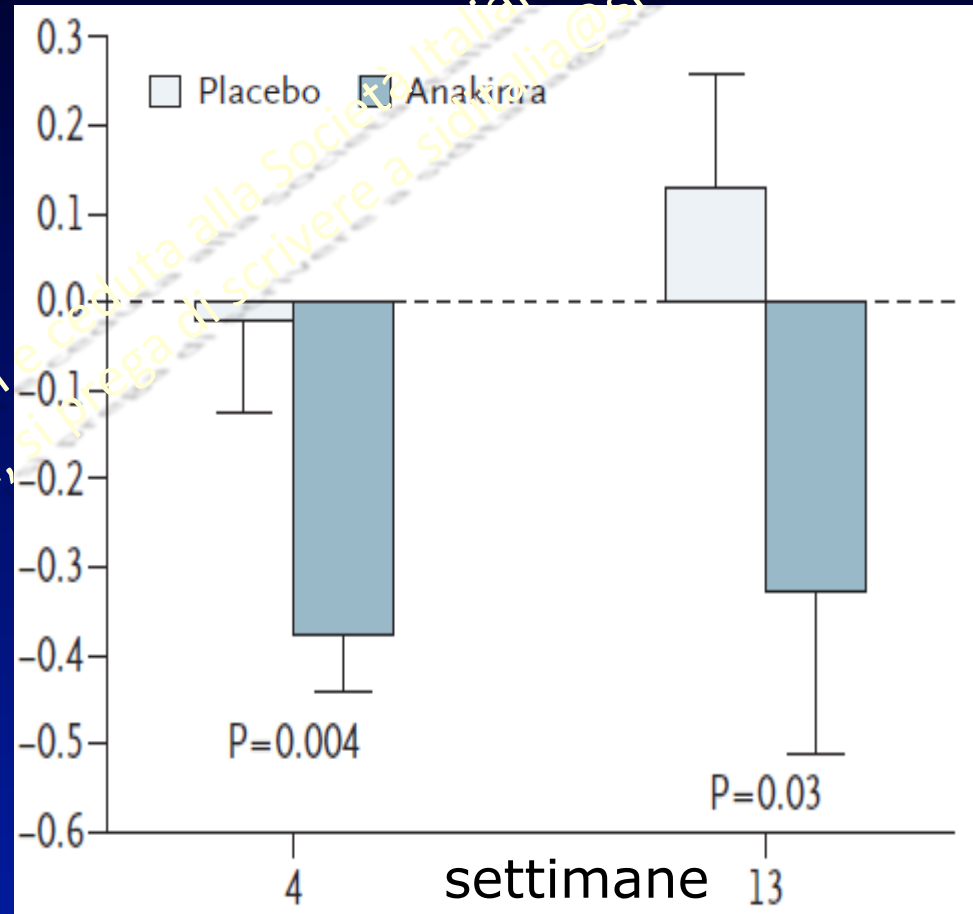


trial clinico con Interleukin-1 R. A. add-on a terapia in corso

CRP



HbA_{1c}

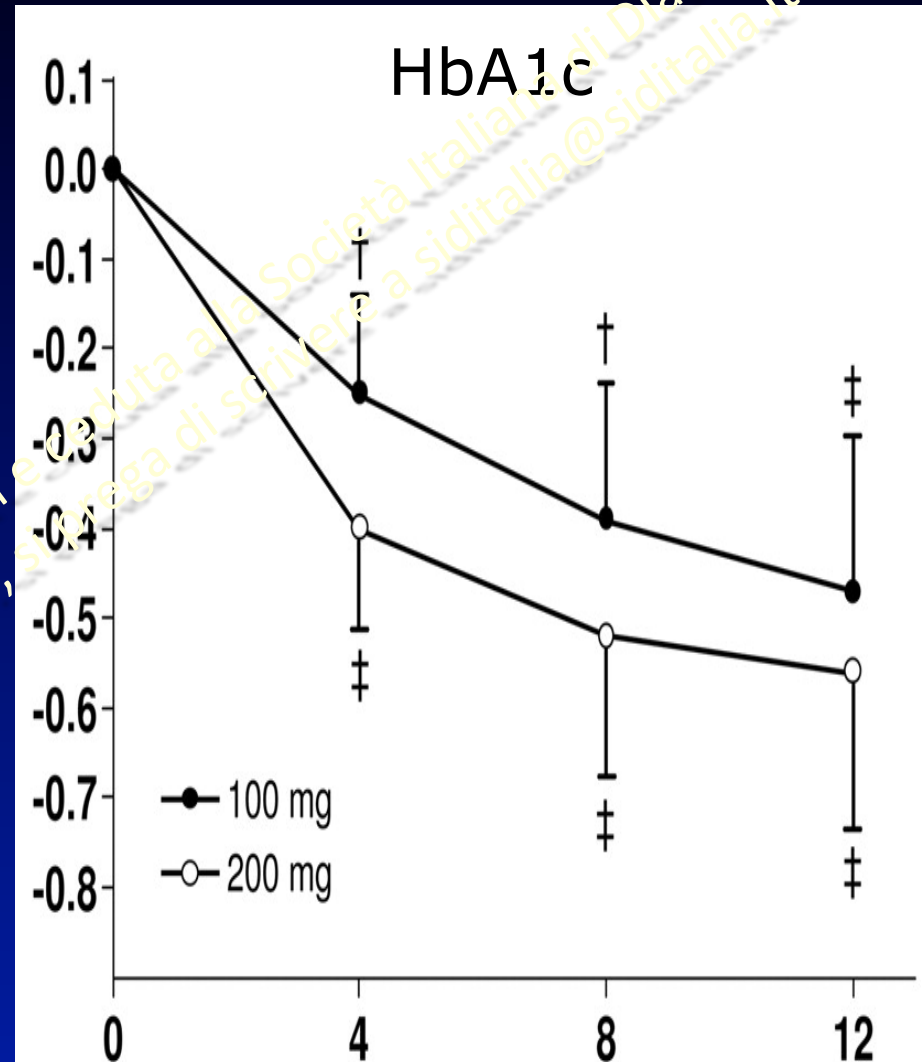
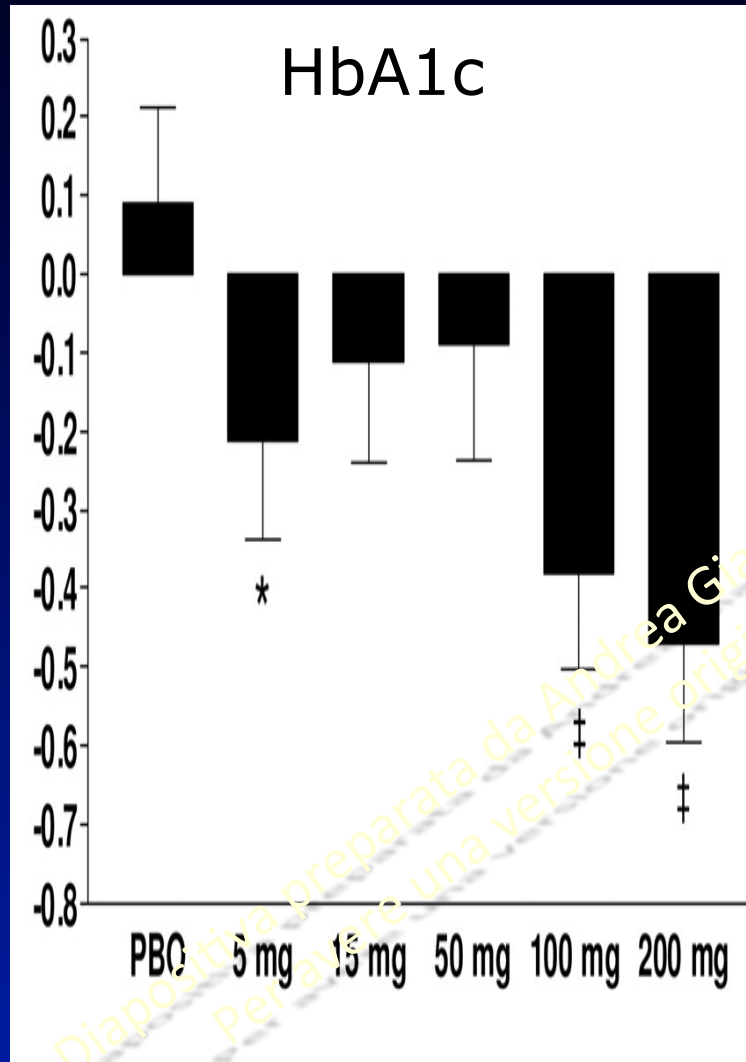


possibili nuove classi di farmaci

meccanismo	classe
secrezione di insulina	
aumento beta cellule	
produzione di glucosio	
insulino-resistenza	
infiammazione	
cortisolo	inibitori 11 β -HSD1
azioni coordinate	

Kahn SE et al. Lancet, in press

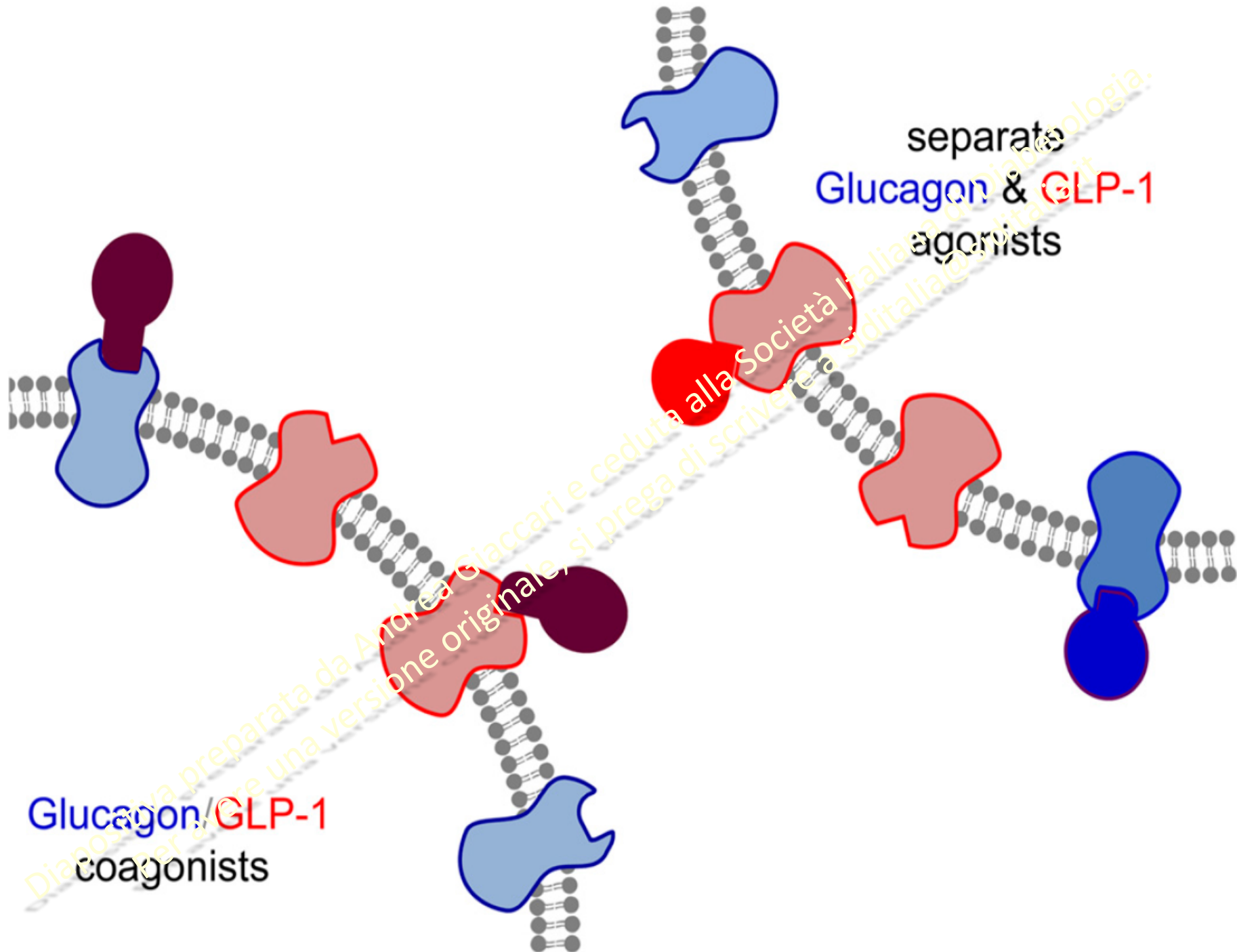
trial clinico con inibitori 11 β -HSD1 add-on a metformina



possibili nuove classi di farmaci

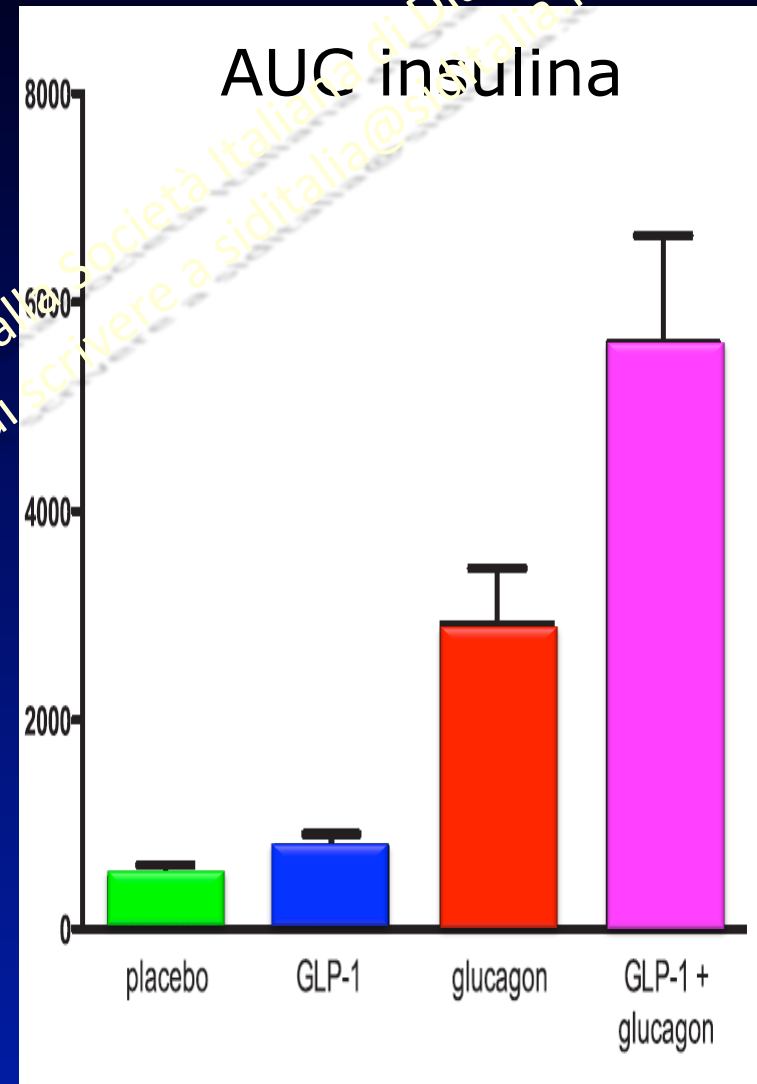
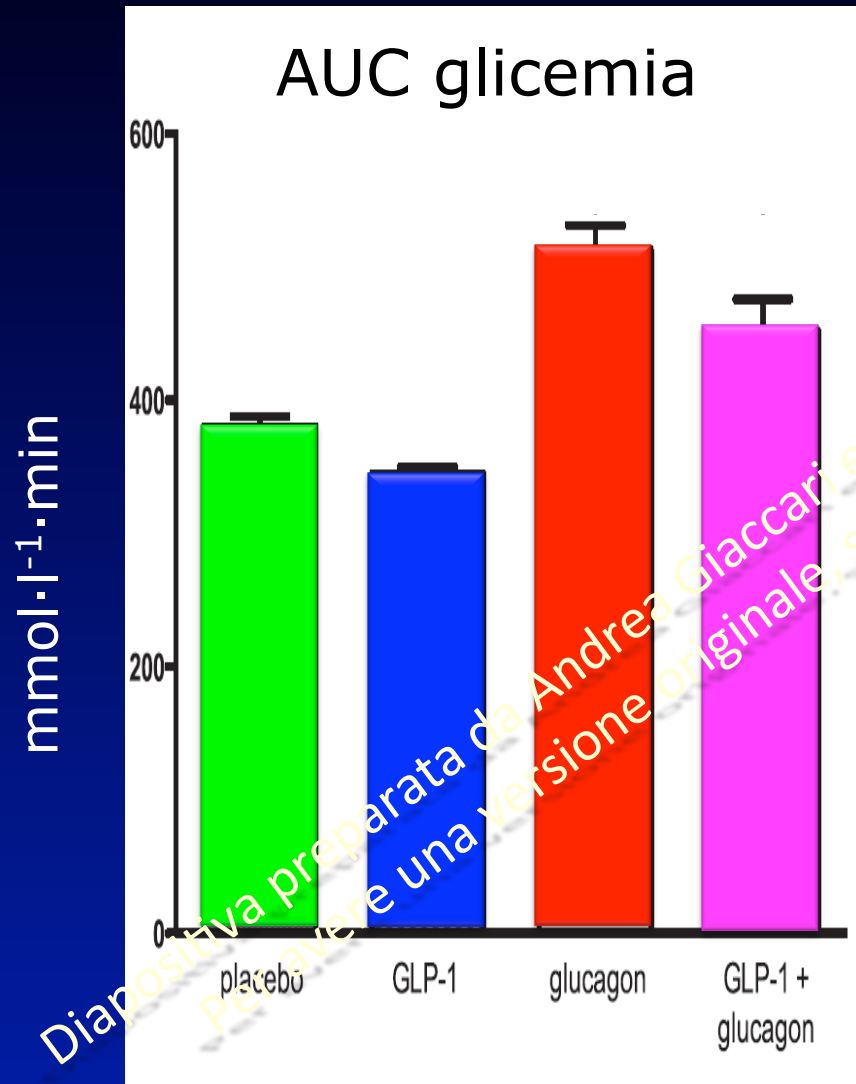
meccanismo	classe
secrezione di insulina	
aumento beta cellule	
produzione di glucosio	
insulino-resistenza	
infiammazione	
cortisolo	
azioni coordinate	Glucagon and GLP-1 Coagonist

Kahn SE et al. Lancet, in press



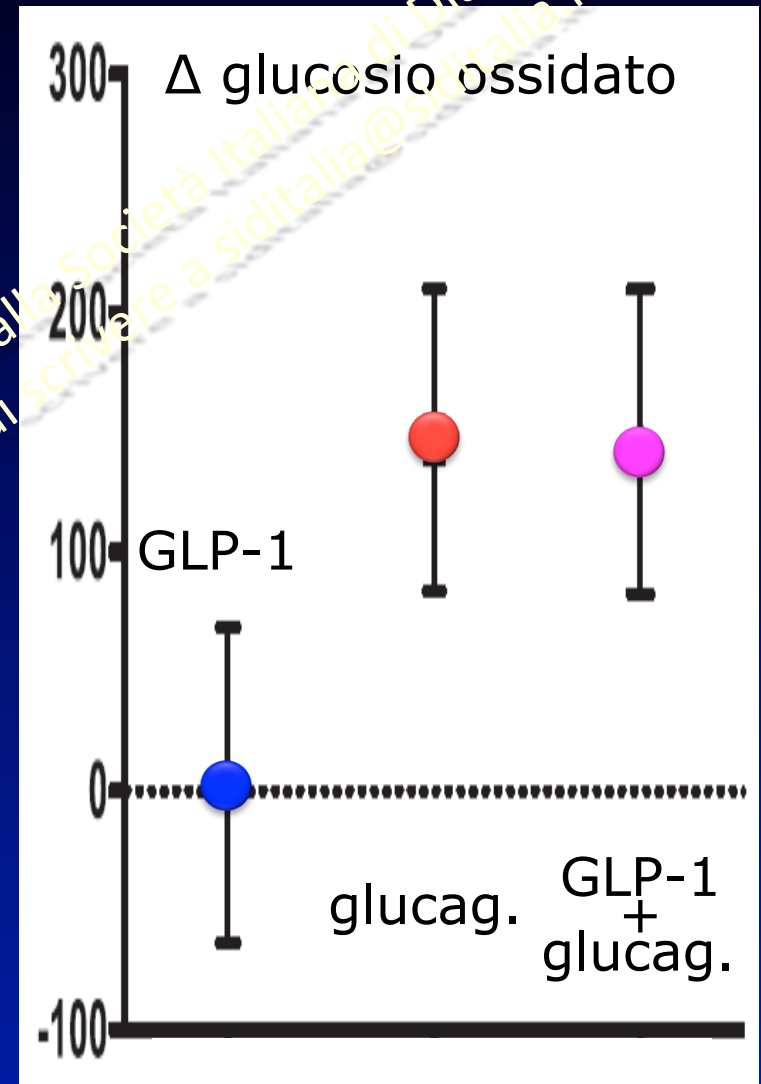
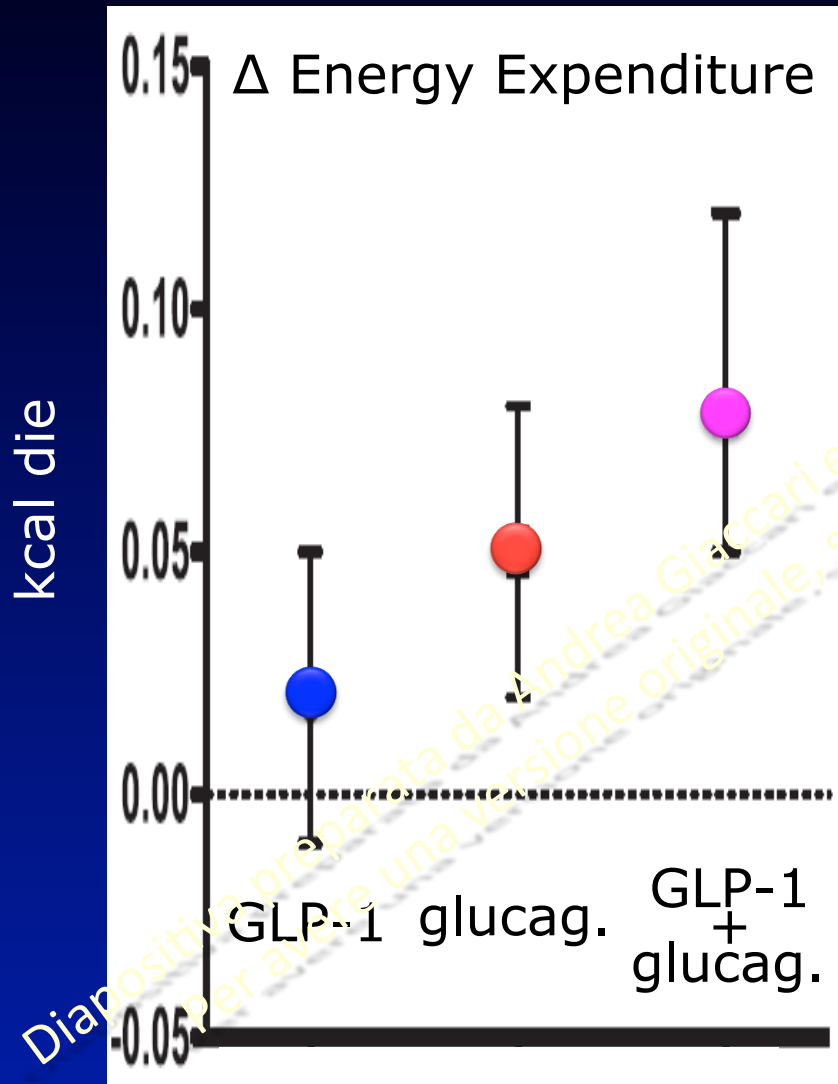
trial clinico GLP-1 + glucagone

(soggetto sani)



trial clinico GLP-1 + glucagone

(soggetto sani)



possibili nuove classi di farmaci

meccanismo	classe
secrezione di insulina	FFAR1 / GPR40
	GPR119
	Attivatori Glucokinasi
aumento beta cellule	betatrophin(s)
	FOXO1
produzione di glucosio	Glucagon-receptor antagonists
	Oxyntomodulina
	modulatori enzimi HGP
	CPT1A
insulino-resistenza	modulatori AMP kinase
	PTPN1
	FGF21
infiammazione	IKK β -NF κ B
	Antagonisti recettore Interleukina 1 β
cortisolo	inibitori 11 β -HSD1
azioni coordinate	Glucagon and GLP-1 Coagonist



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

DIABETE RICERCA STA CERCANDO TE.

AIUTA LA RICERCA OGGI. AVVICINA LA CURA DI DOMANI.
ASSOCIATI A DIABETE RICERCA CON 10 EURO.



Vieni a trovarci sul sito:

www.diabetericerca.org