



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

il RUOLO della
FARMACOLOGIA
tra l'ATTIVITÀ
PRECLINICA
e CLINICA

26 - 27 novembre 2014

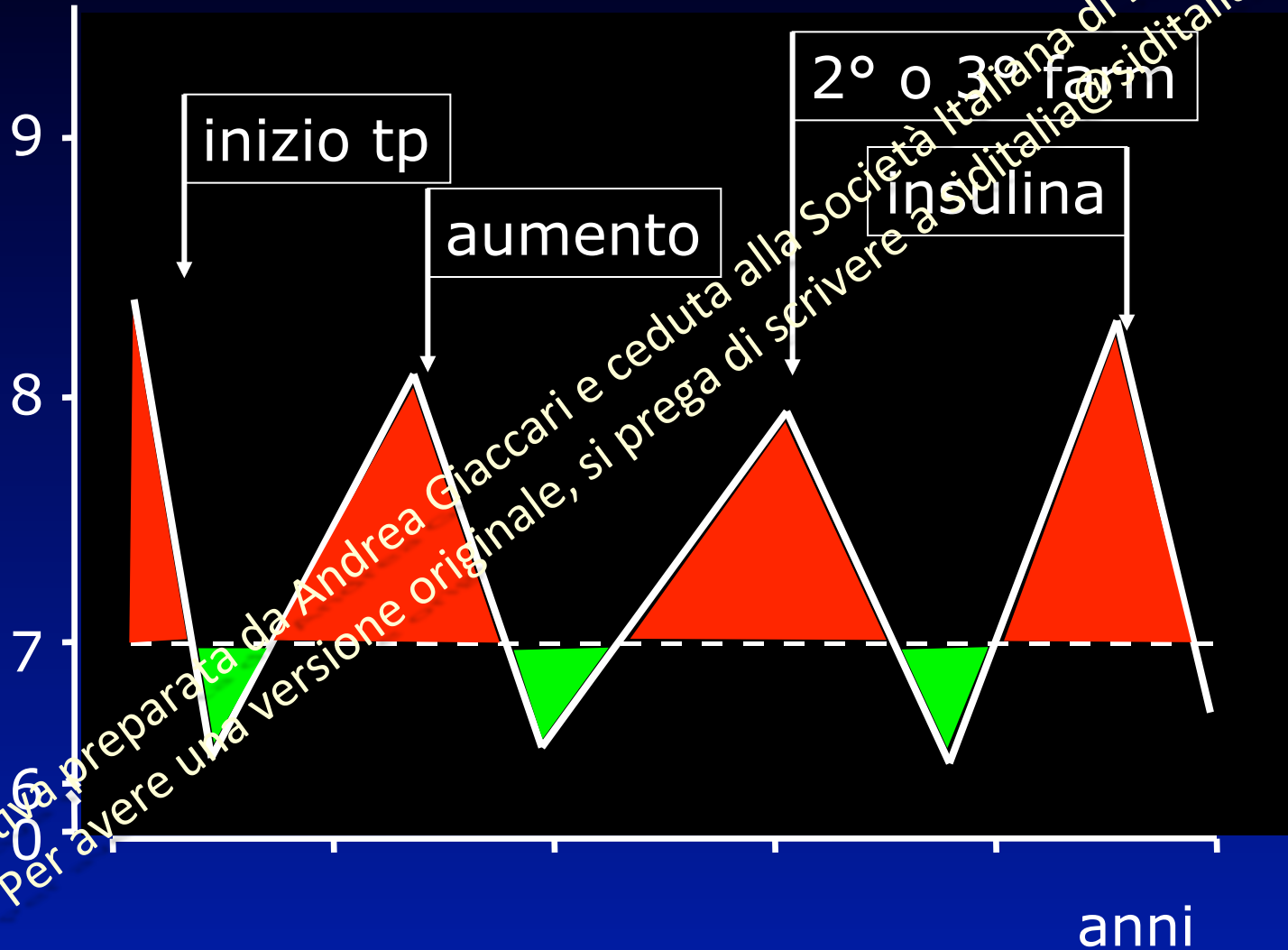
SIF incontra SID e SIE.
I nuovi antidiabetici
Benefici della persistenza di un
trattamento ipoglicemizzante orale
nella pratica clinica



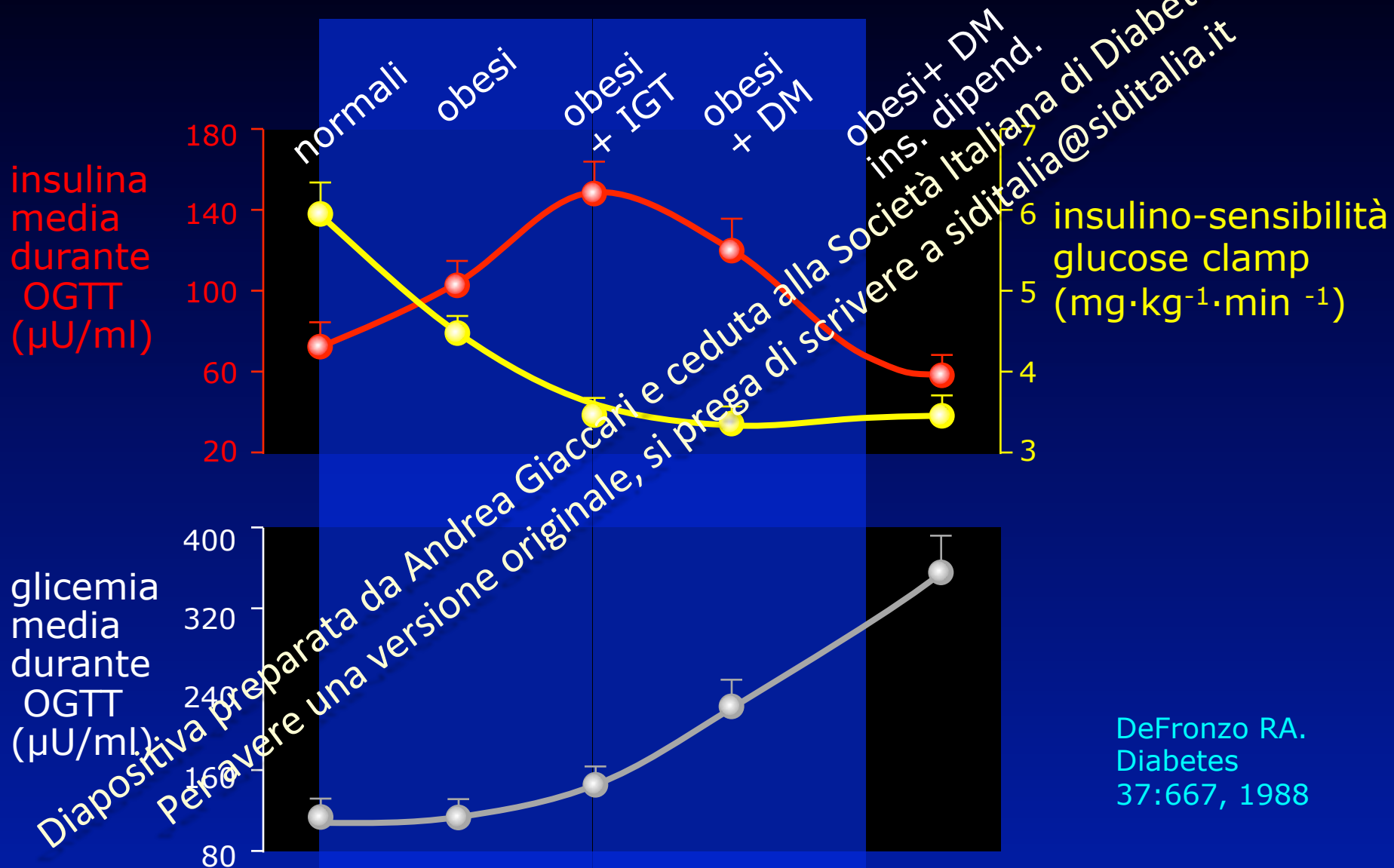
Gemelli

Diapositiva preparata da Angela Gascari e ceduta alla Società Italiana di Farmacologia.
Per avere una versione online, si prega di scrivere a sif@siditalia.it

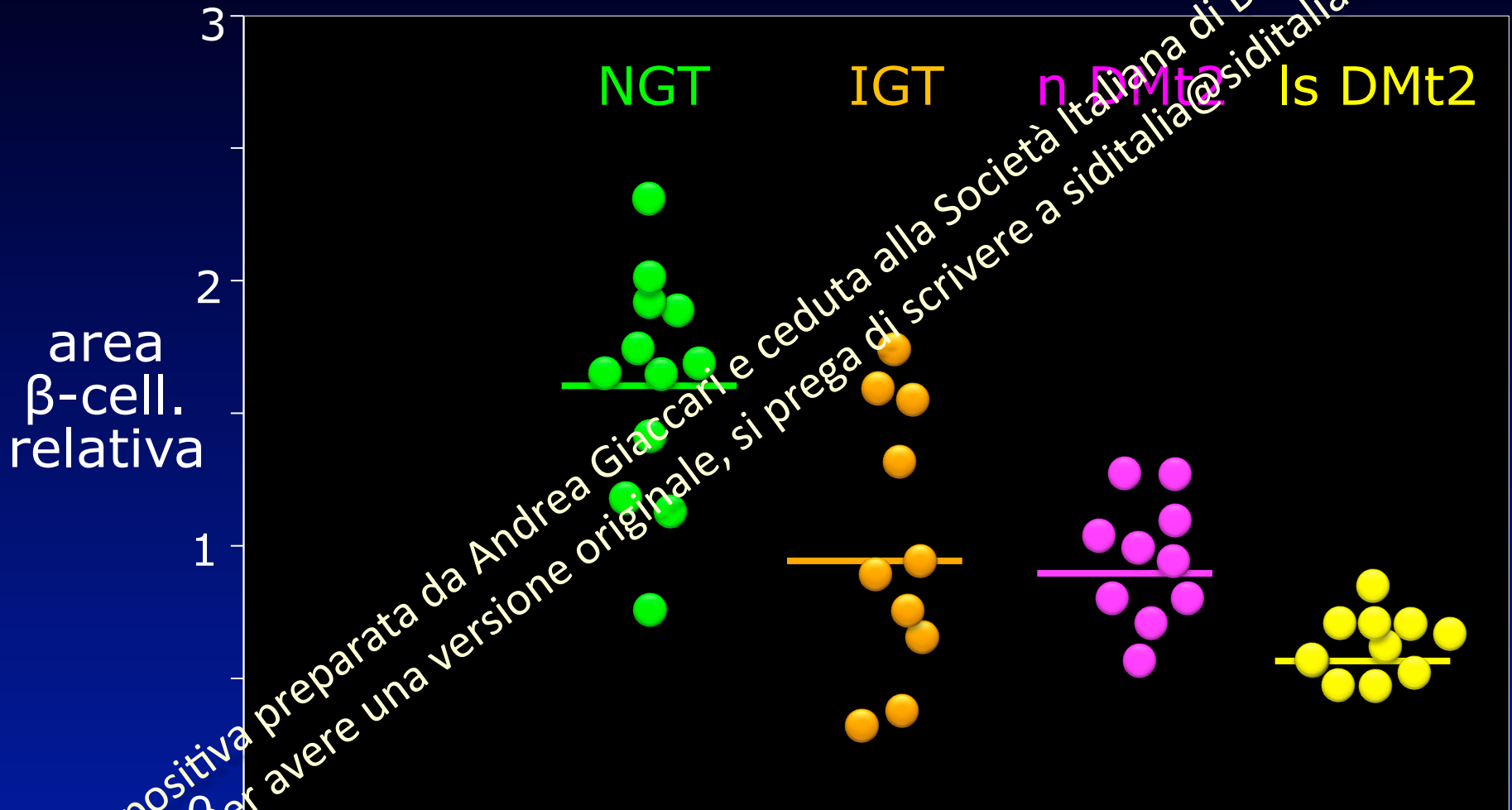
HbA_{1c} "storia naturale"



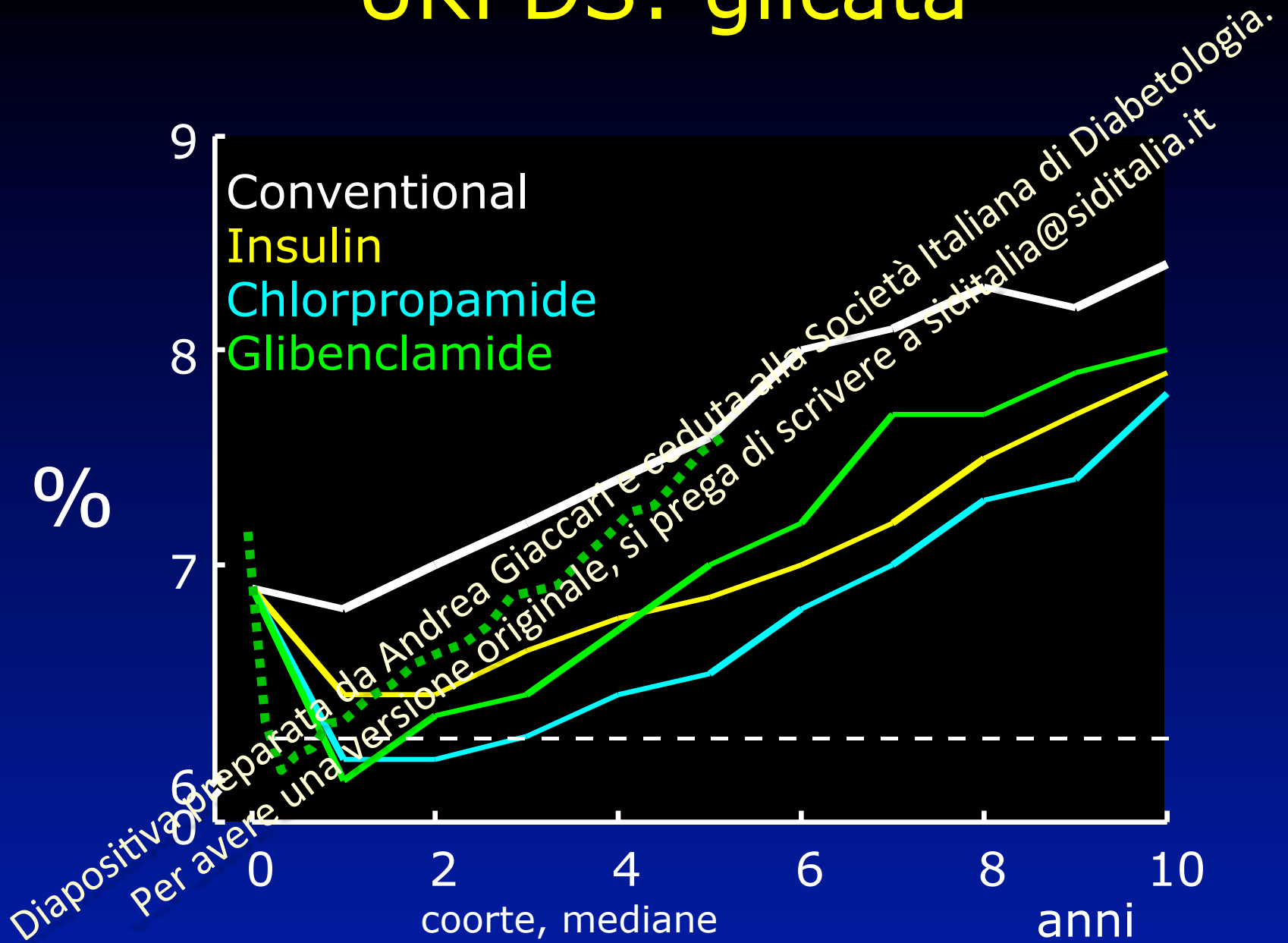
storia naturale del diabete tipo 2



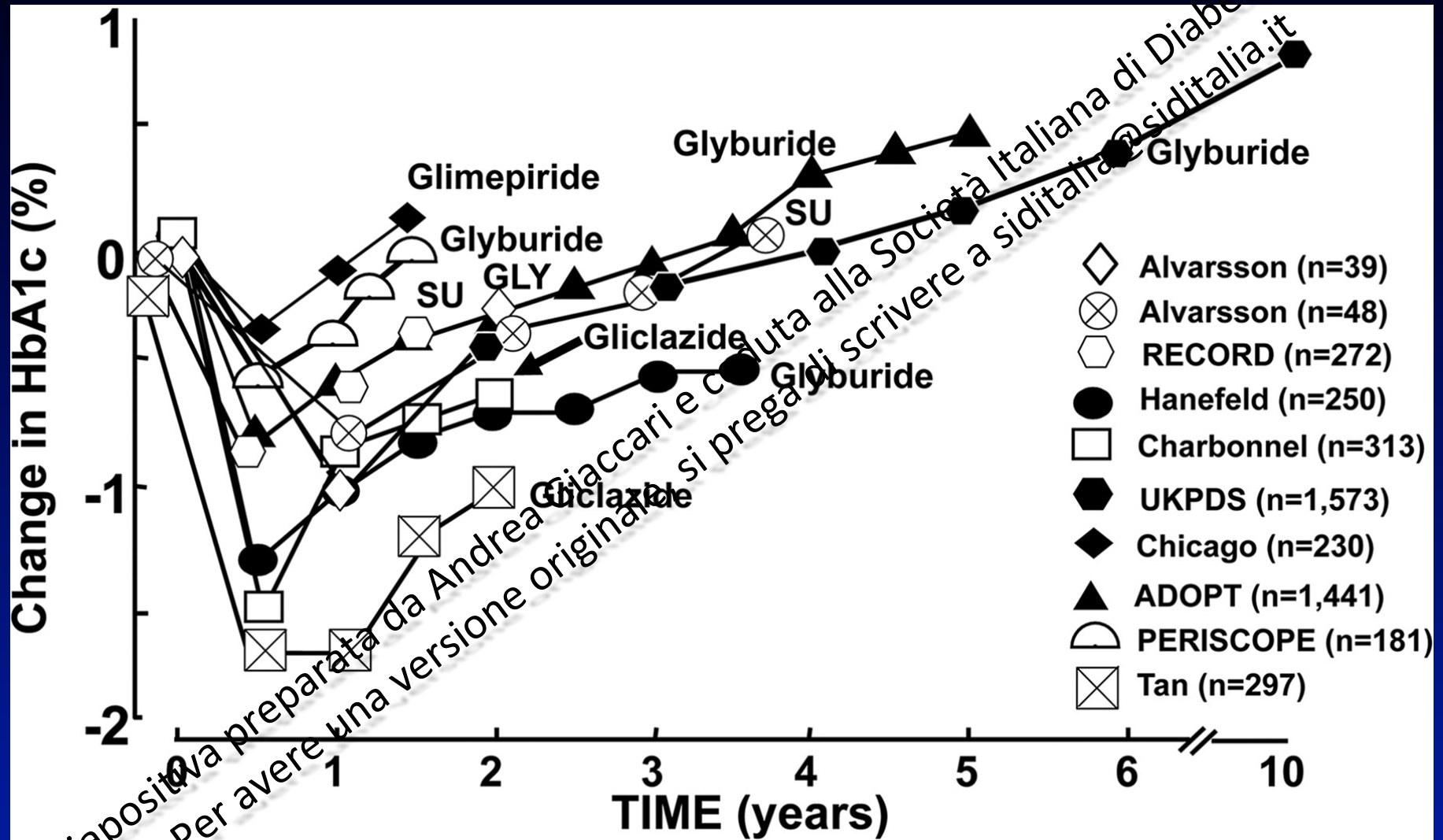
nel Dt2 si riduce massa β -cellulare



UKPDS: glicata



sulfoniluree portano a failure



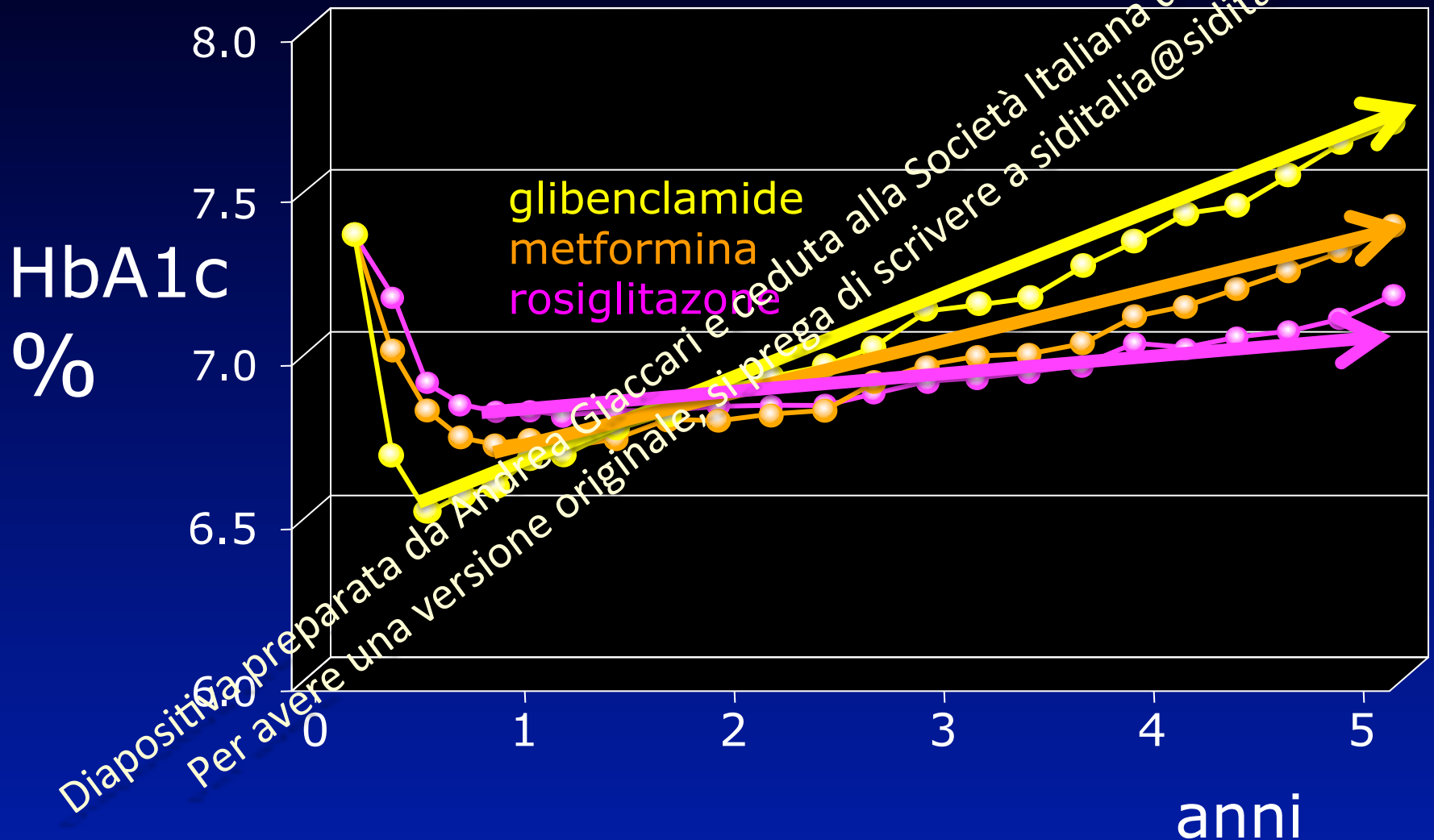
take home messages

- fino al 2000, il diabete era caratterizzato da un «inesorabile» declino della funzione beta-cellulare, spesso fino all'insulina-dipendenza
- serviva una terapia orale in grado di «preservare» tale funzione

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

ADOPT: confronto durata in monoterapia

pazienti neodiagnosticati, naïve a farmaci



ROSIGLITAZONE: rischio per infarto del miocardio

RECORD

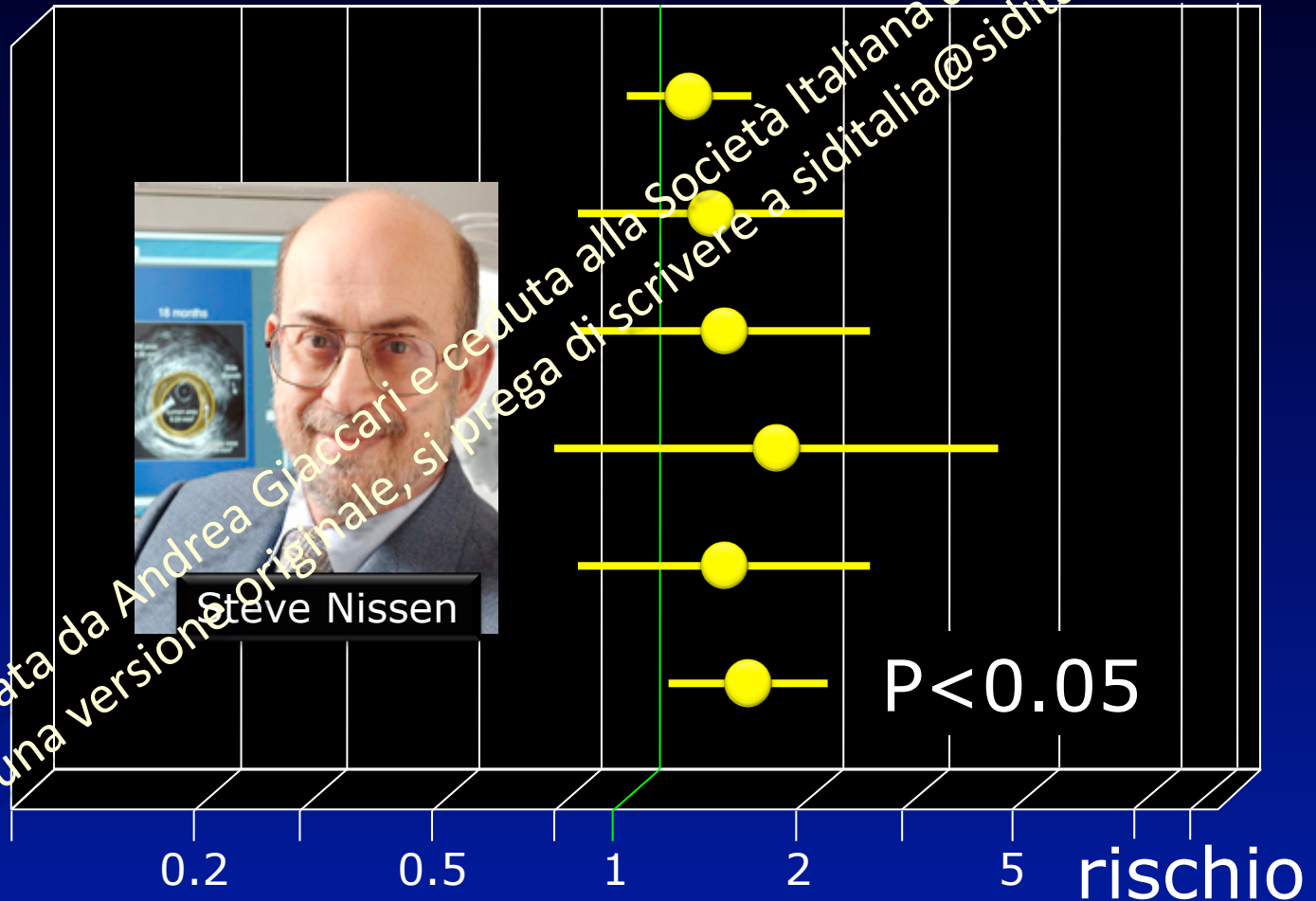
ADOPT

DREAM

3 bracci

2 bracci

tutti



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



ROSIGLITAZIONE
2000-2010

aveva promesso di
salvare le β -cellule,
fu accusato di
uccidere le persone

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

NEWS

FDA panel advises easing restrictions on rosiglitazone

Miriam E Tucker

Bethesda, Maryland

A joint Food and Drug Administration advisory panel has voted to ease the current stringent restriction on prescription of the antidiabetic drug rosiglitazone (marketed by GlaxoSmithKline as Avandia). Despite lingering concerns about its cardiovascular

infarction, or stroke; cardiovascular death; myocardial infarction; stroke; and all causes of death—were significant.

Panel members said that they were somewhat reassured by the readjudication, but they also expressed concern that the trial's open label design, its use of active comparators, and its many

take home messages

- l'unico trial di «durability» è stato condotto su un farmaco non più disponibile
- esistono evidenze su altri farmaci?

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

Studio Odyssee: disegno

studio prospettico, osservazionale, sul mondo reale
(richiesto da autorità sanitarie Francesi)
pazienti arruolati da 1100 MMG della Francia
metropolitana

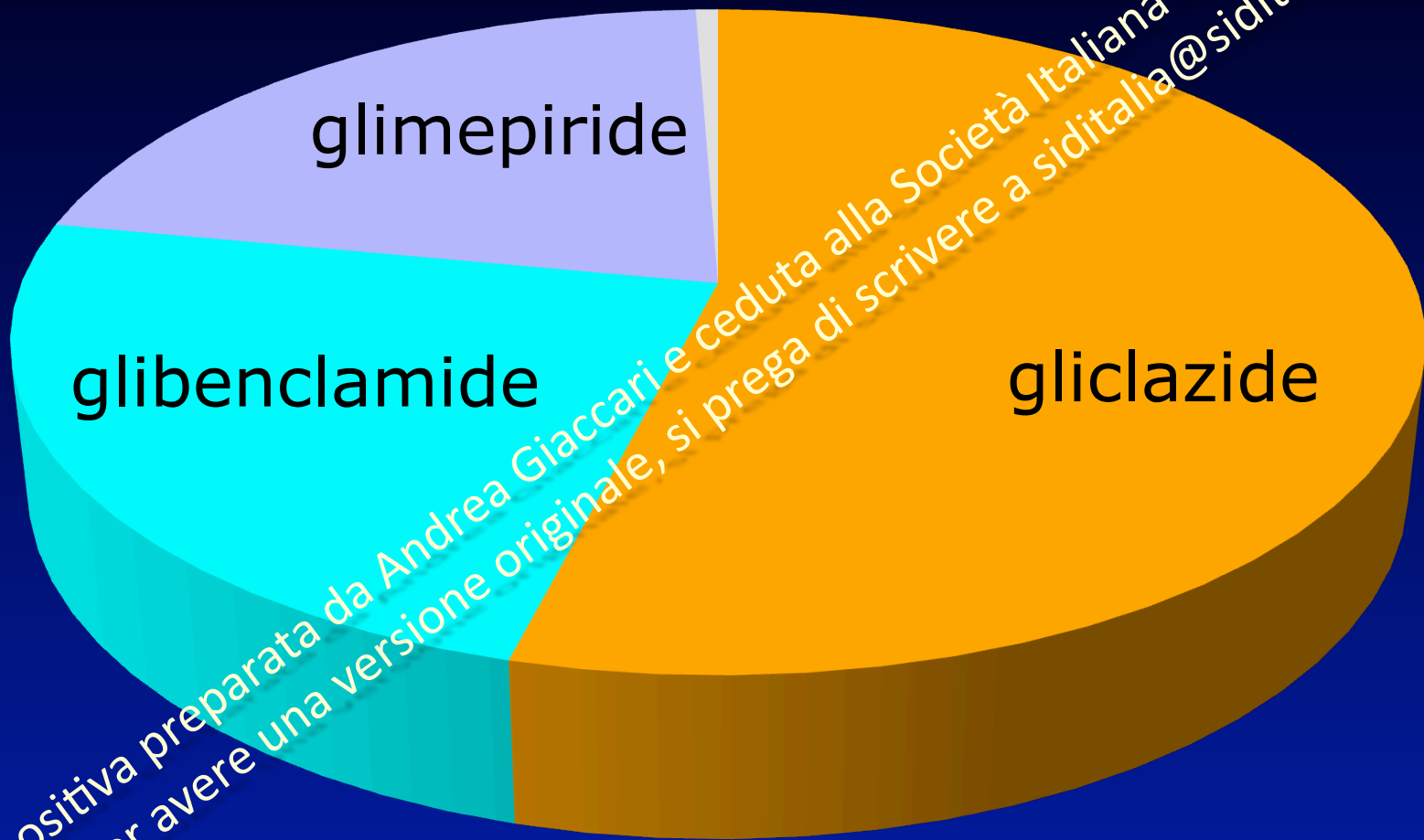
pazienti con diabete tipo 2, con impegno a follow-up
trimestrale, che necessitavano una duplice terapia,
che hanno iniziato

metformina + sitagliptin

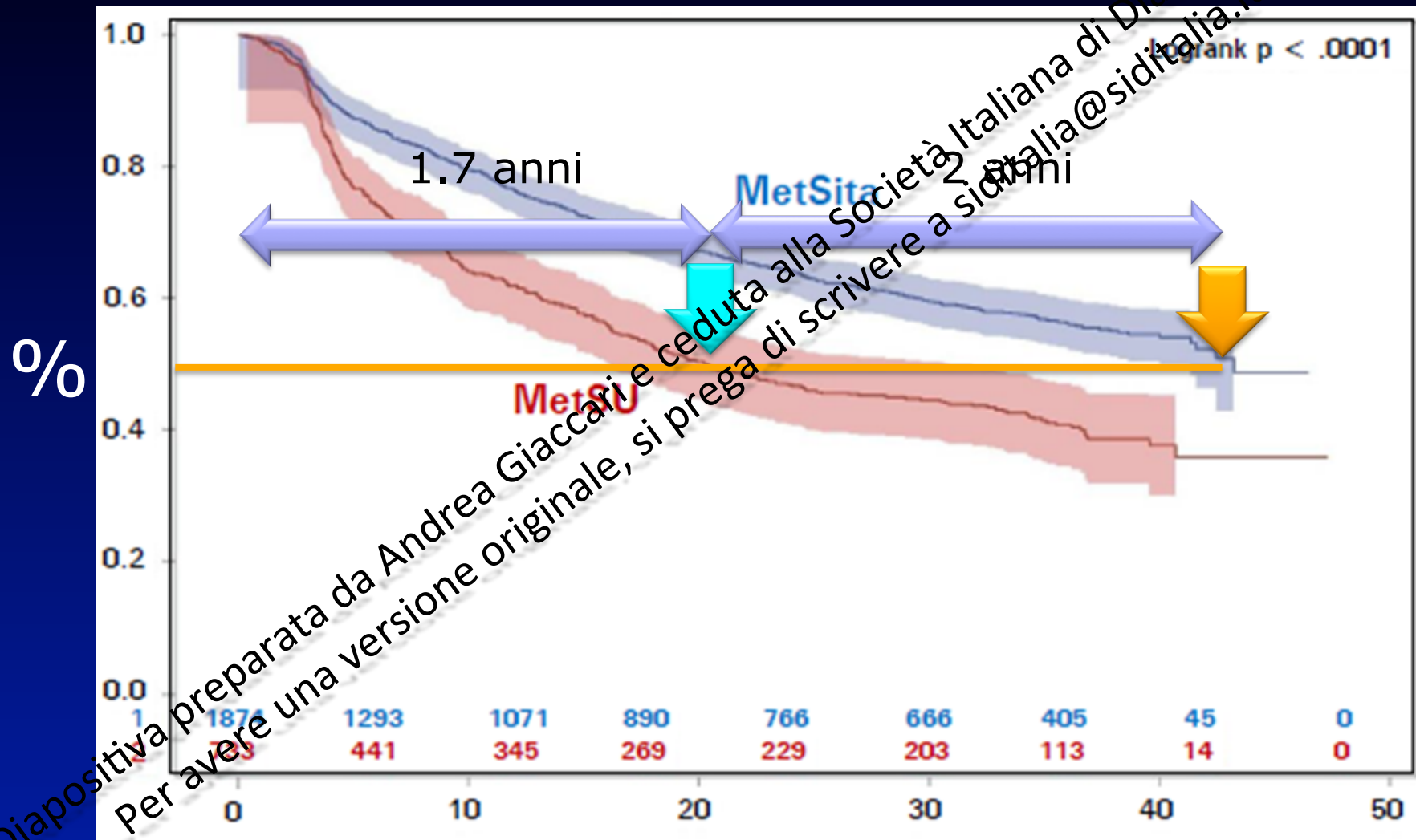
oppure

metformina + sulfonilurea

Studio Odyssee: utilizzo sulfoniluree.



gliptine: tempo al cambio di terapia

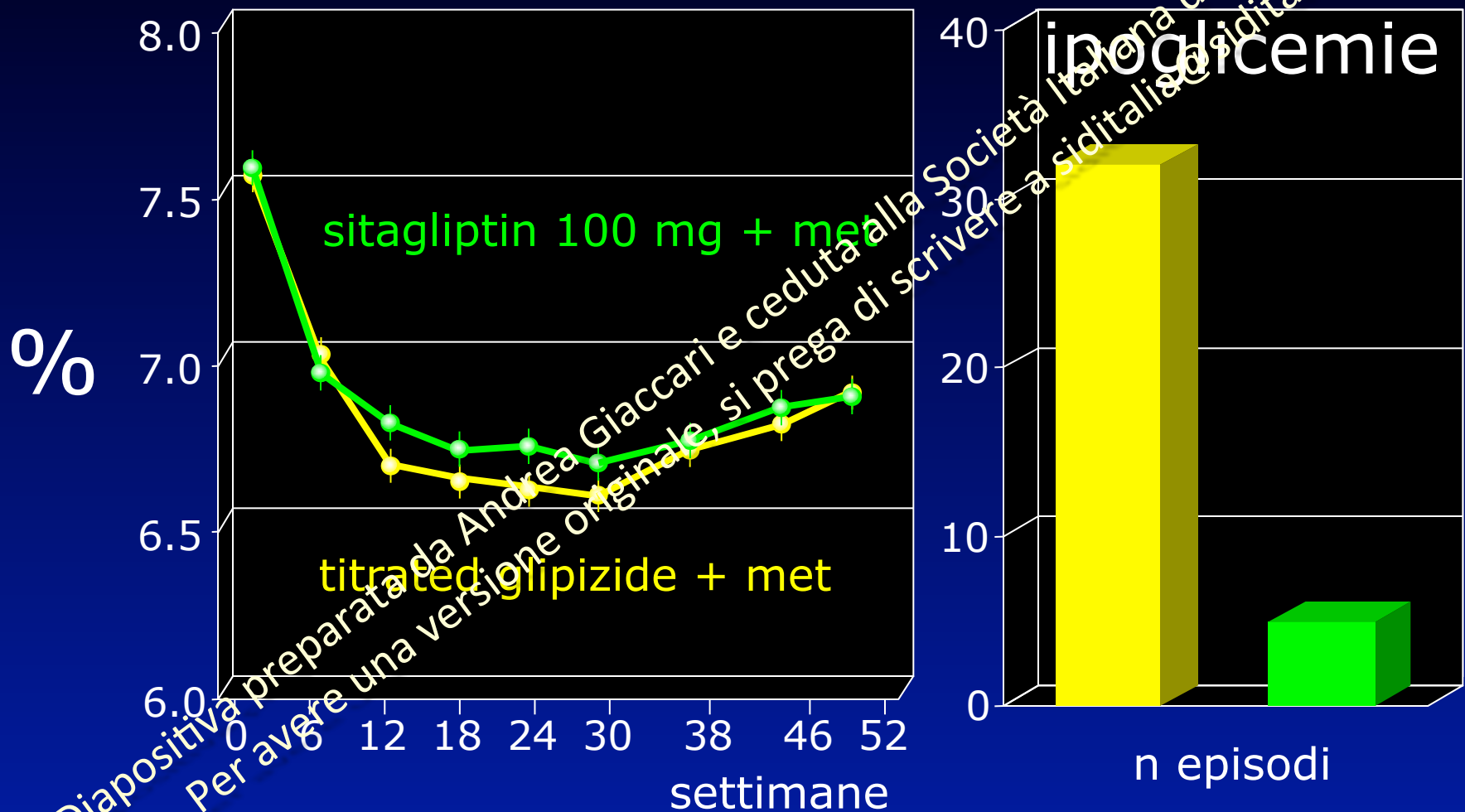


Studio Odyssee: motivi cambio terapia

	MetSita (1864)	MetSU (733)
	N = 433	N = 215
Motivazioni specifiche		
<i>inefficacia</i>	69.5% (301)	64.2% (138)
<i>tollerabilità</i>	13.2 % (57)	11,6% (25)
<i>ipoglicemia</i>	4.2 % (18)	13.5% (29)
<i>altri eventi</i>	1.6 % (7)	2,8% (6)
<i>scarsa aderenza</i>	4.4 % (19)	4.7% (10)
<i>altro</i>	12.5 % (54)	17.7% (38)

gliptina vs. sulfonilurea

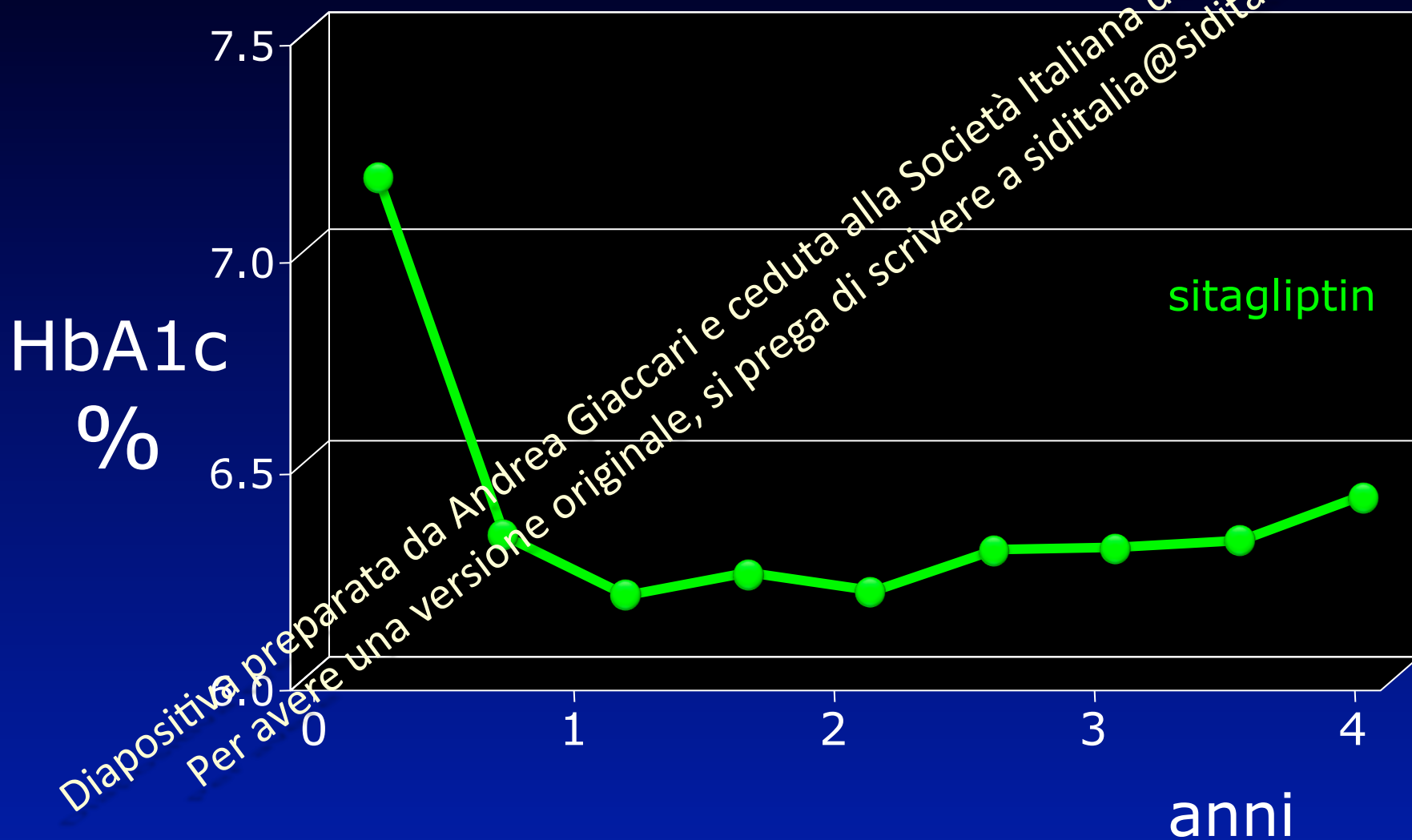
meno ipoglicemie a parità di controllo
pazienti in fallimento con solo metformina



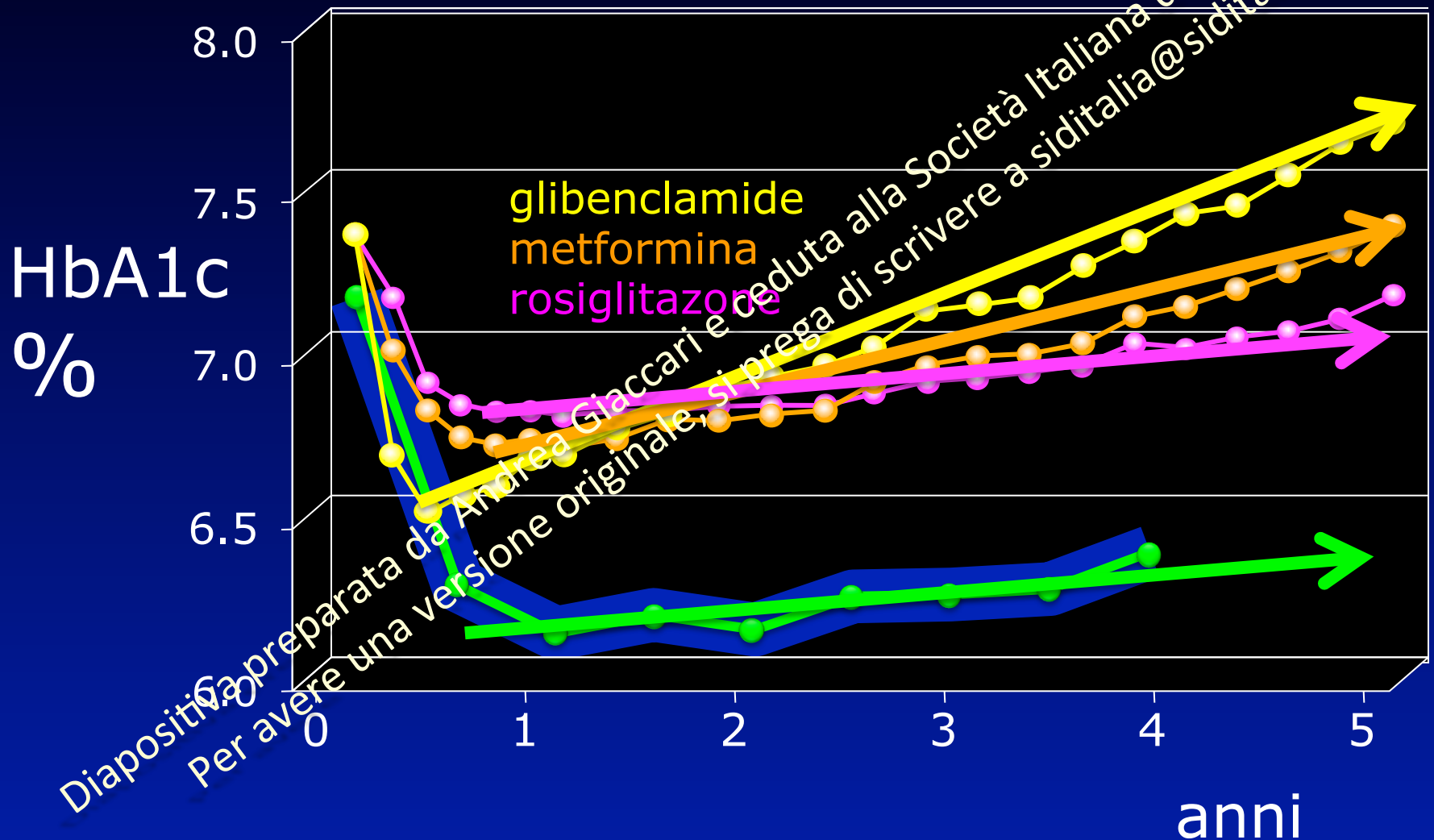
ipoglicemie

n episodi

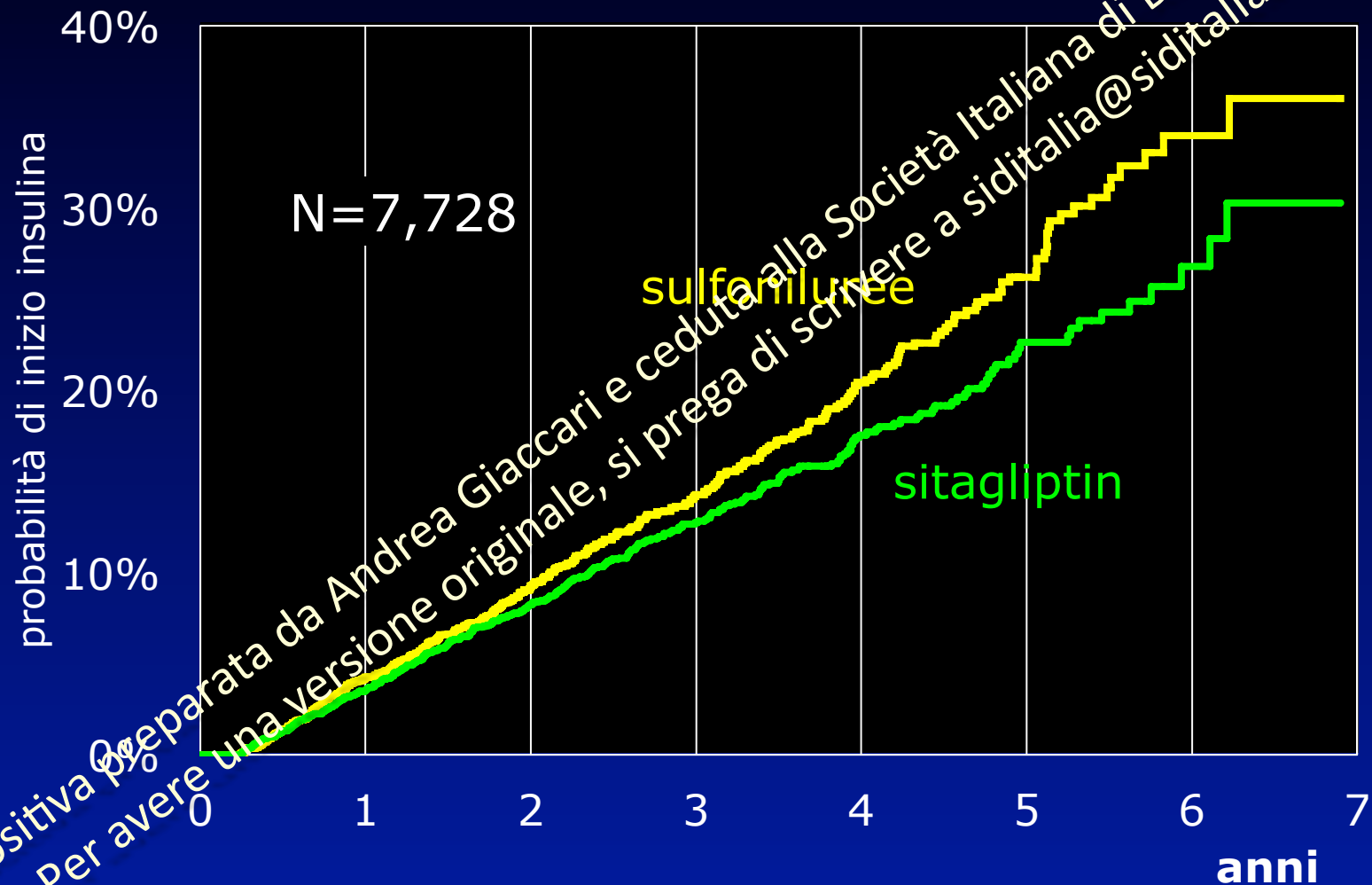
gliptine: durability in pazienti naïve a terapia (anziani fragili, anche con IRC)



ADOPT: confronto durata in monoterapia



gliptine: tempo all'uso di insulina



take home messages

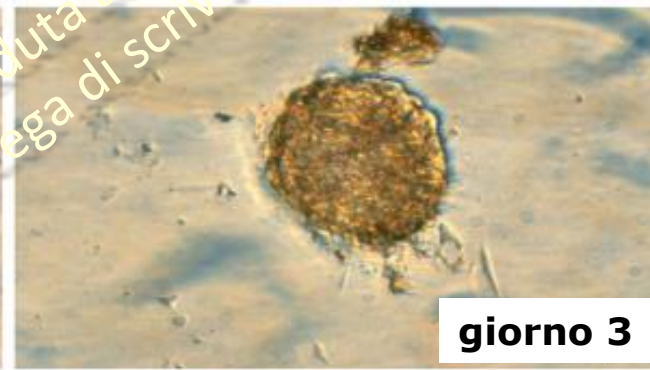
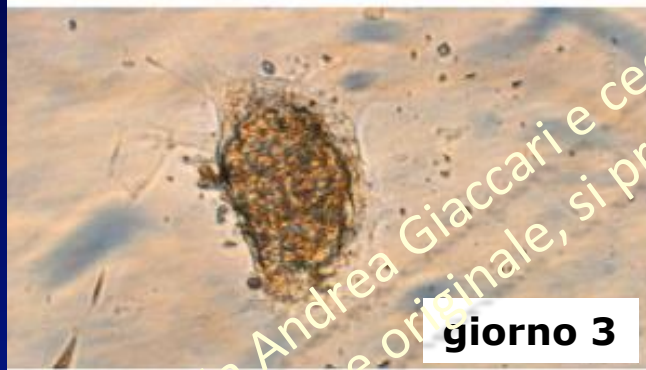
- seppure in assenza di uno specifico trial, le gliptine (incretine?) sembrano capaci di conservare nel tempo la secrezione di insulina
- quali meccanismi?

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

GLP-1 preserva isole in vitro.

controllo

GLP-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

Insulina media durante OGTT ($\mu\text{U/ml}$)

insulino-sensibilità glucose clamp ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)

glicemia media durante OGTT ($\mu\text{U/ml}$)

normali obesi obesi + IGT obesi + DM

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

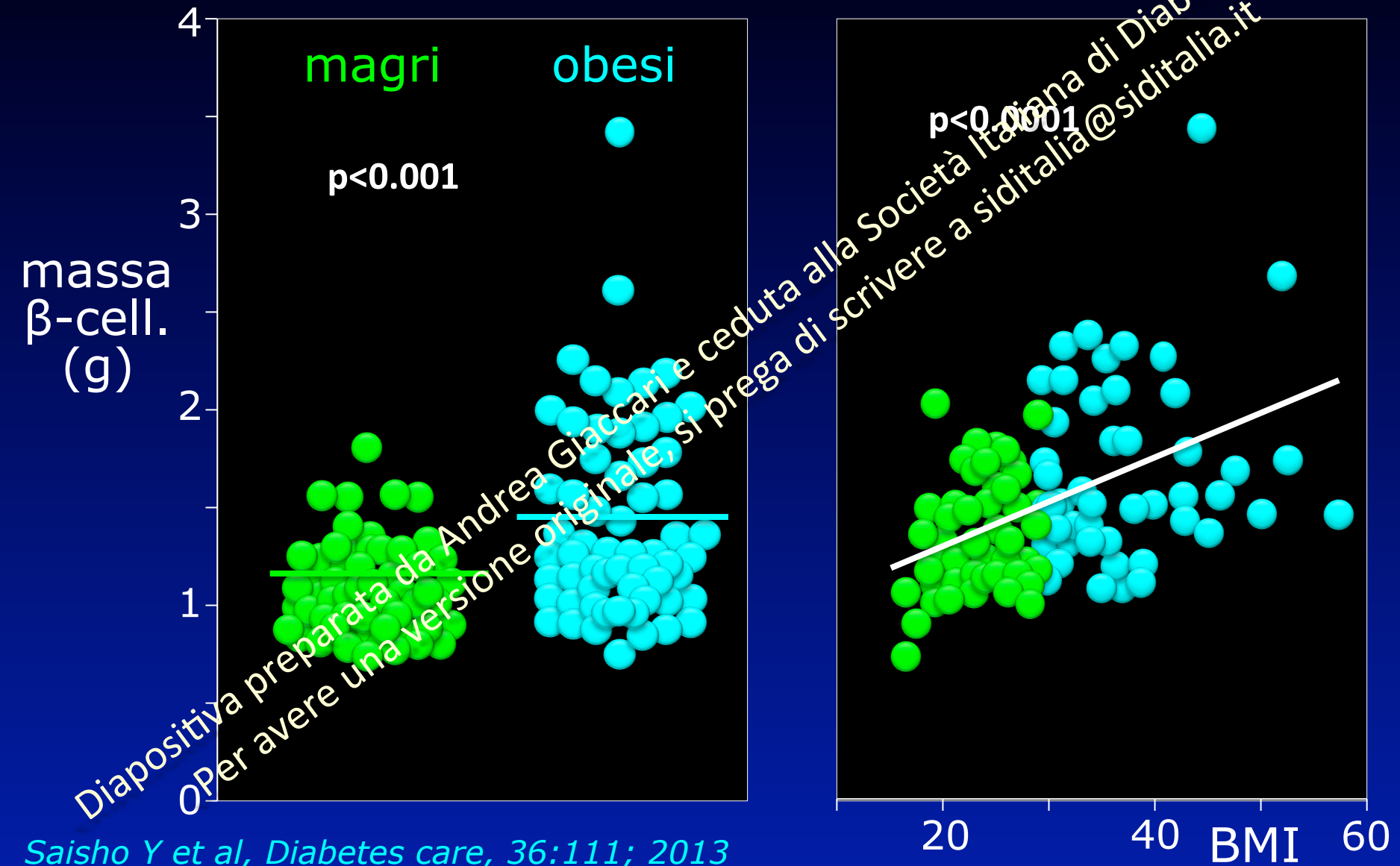
DeFronzo RA. Diabetes 37:667, 1988

The figure consists of three vertically stacked line graphs sharing a common x-axis with four categories: 'normali', 'obesi', 'obesi + IGT', and 'obesi + DM'. The top graph shows 'Insulina media durante OGTT ($\mu\text{U/ml}$)' on the left y-axis (20 to 180) and 'insulino-sensibilità glucose clamp ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)' on the right y-axis (3 to 6). The middle graph shows 'glicemia media durante OGTT ($\mu\text{U/ml}$)' on the left y-axis (80 to 400). The bottom graph shows 'glicemia media durante OGTT ($\mu\text{U/ml}$)' on the left y-axis (80 to 400). All graphs show a general trend of increasing values from 'normali' to 'obesi + DM'. The top graph has two data series: a red line with circles and a yellow line with circles. The middle graph has a single grey line with circles. The bottom graph has a single grey line with circles.

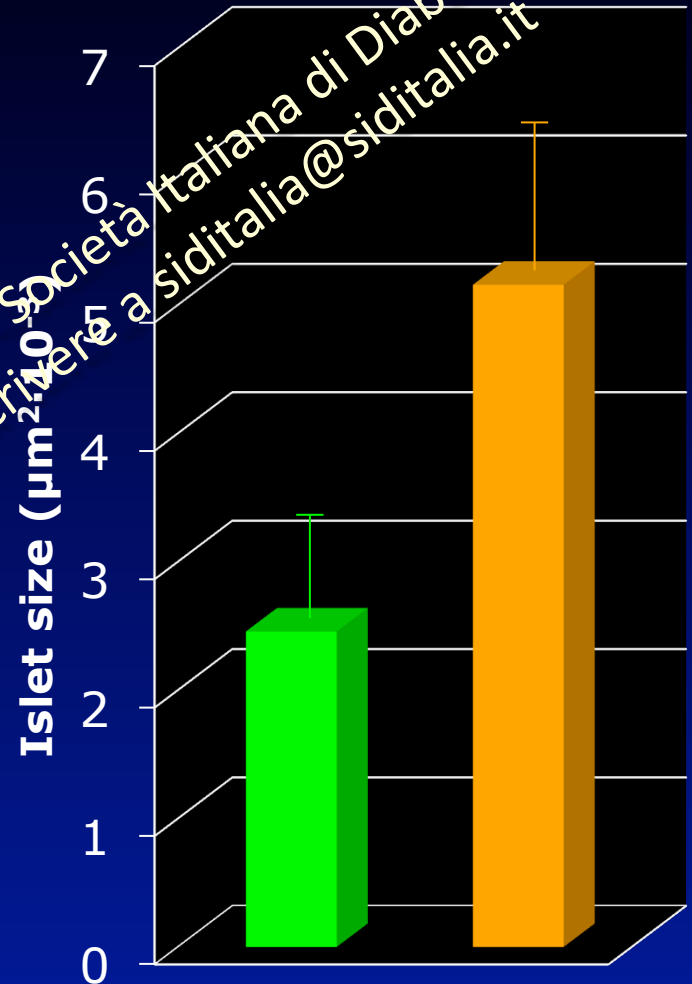
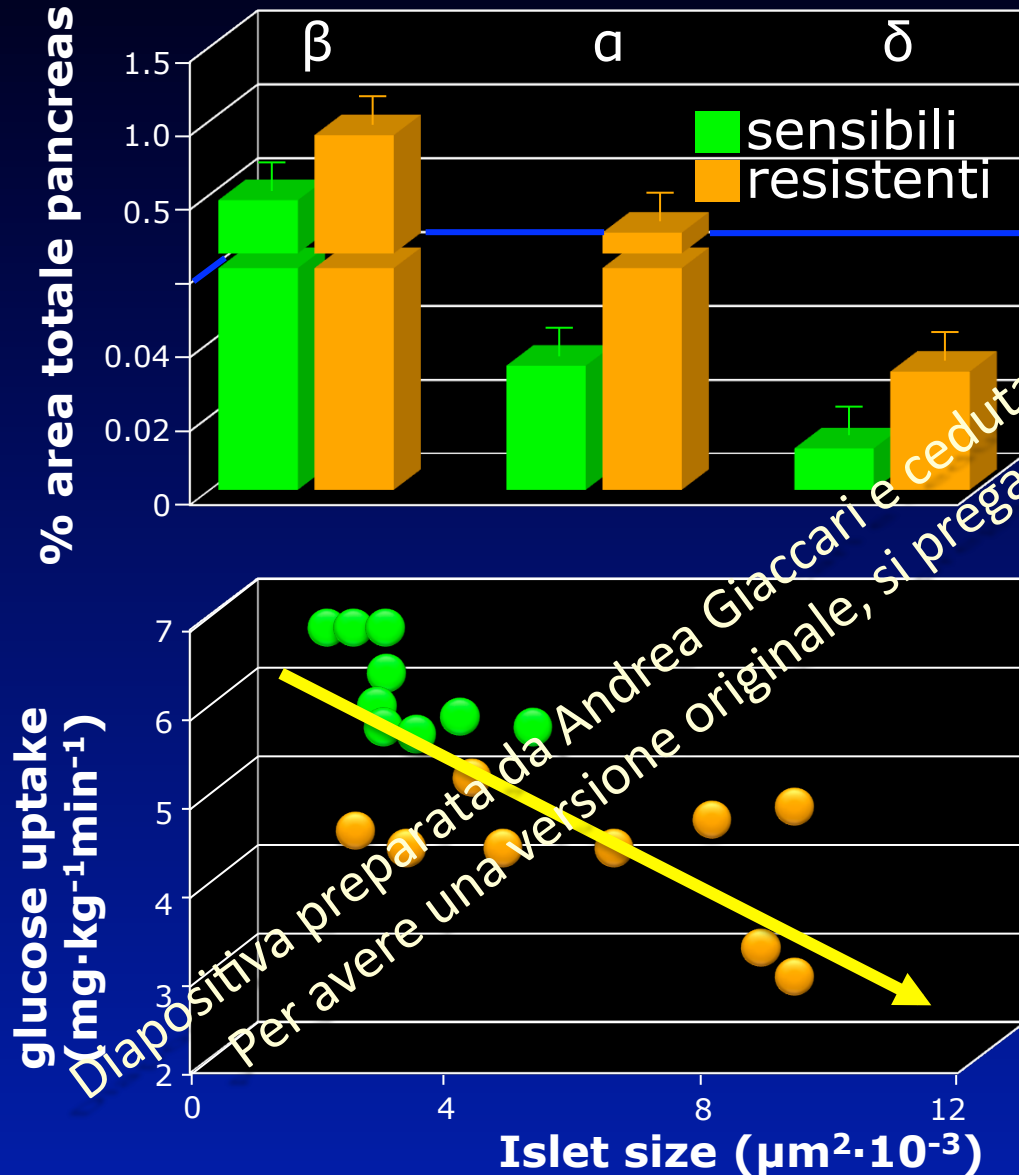
Gruppo	Insulina media OGTT ($\mu\text{U/ml}$) [Red Line]	Insulina media OGTT ($\mu\text{U/ml}$) [Yellow Line]	Insulino-sensibilità ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	Glicemia media OGTT ($\mu\text{U/ml}$)
normali	~75	~140	~4.2	~100
obesi	~105	~85	~4.5	~100
obesi + IGT	~150	~45	~4.8	~160
obesi + DM	~125	~35	~4.0	~240

DeFronzo RA.
Diabetes
37:667, 1988

obesità aumenta massa β -cell.

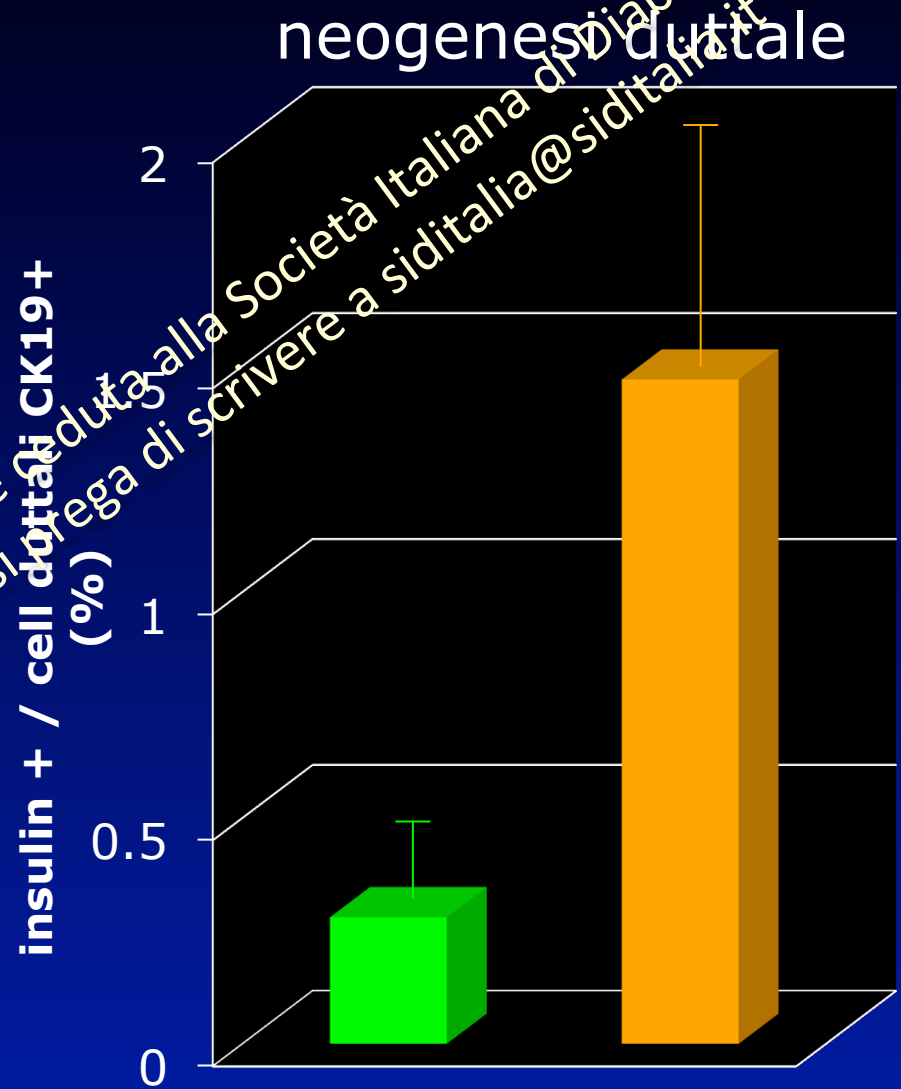
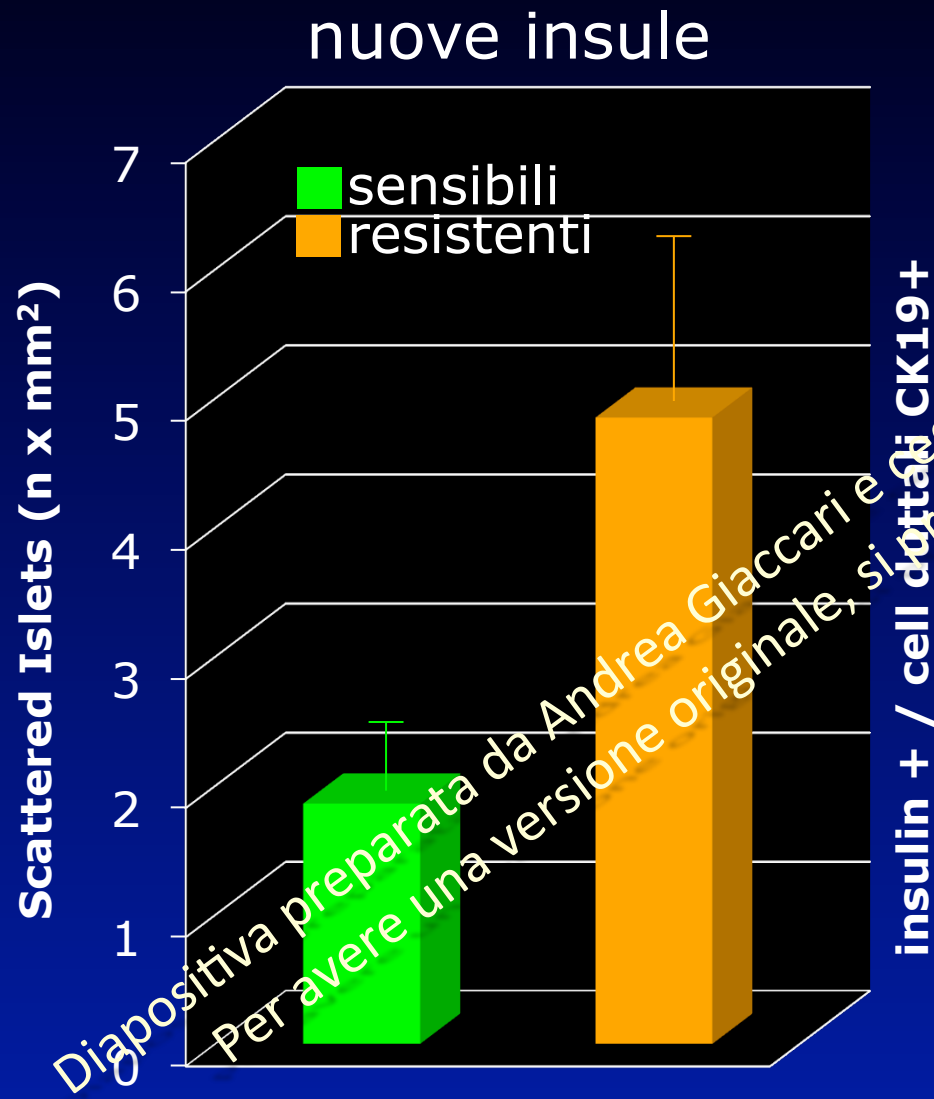


insulino-resistenza correla con massa

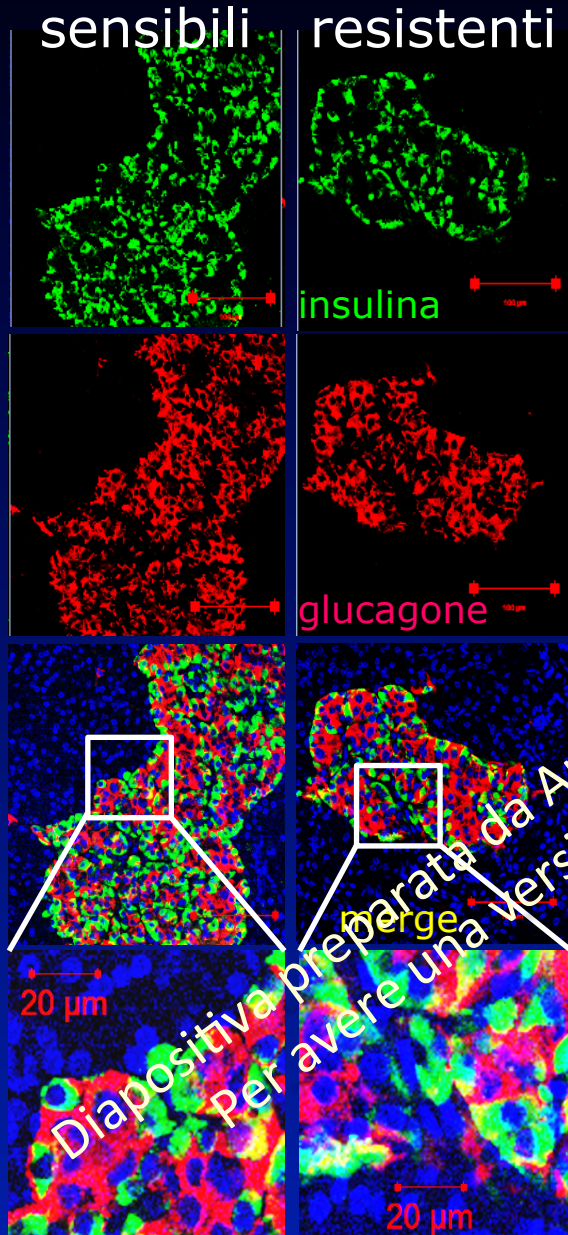


Mezza T Diabetes
63;994; 2014

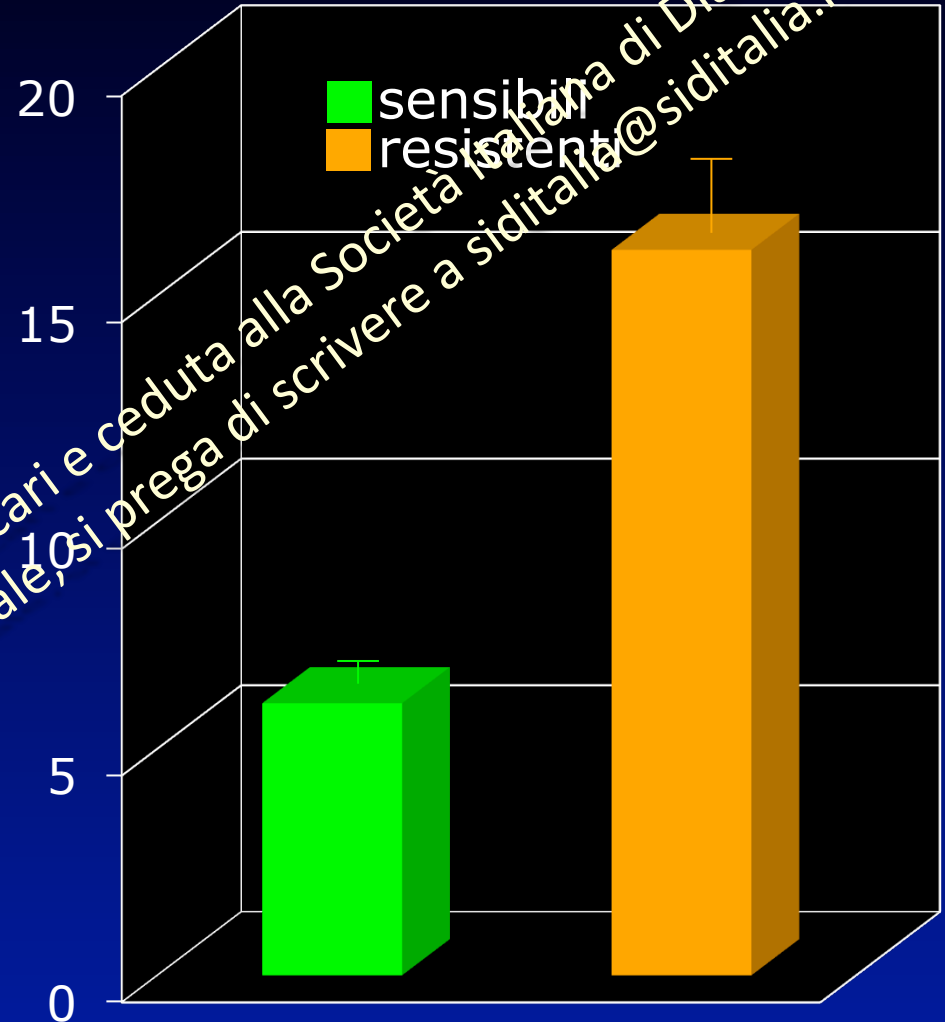
insulino-resistenza e neogenesi



transdifferenziazione glucagone -> insulina

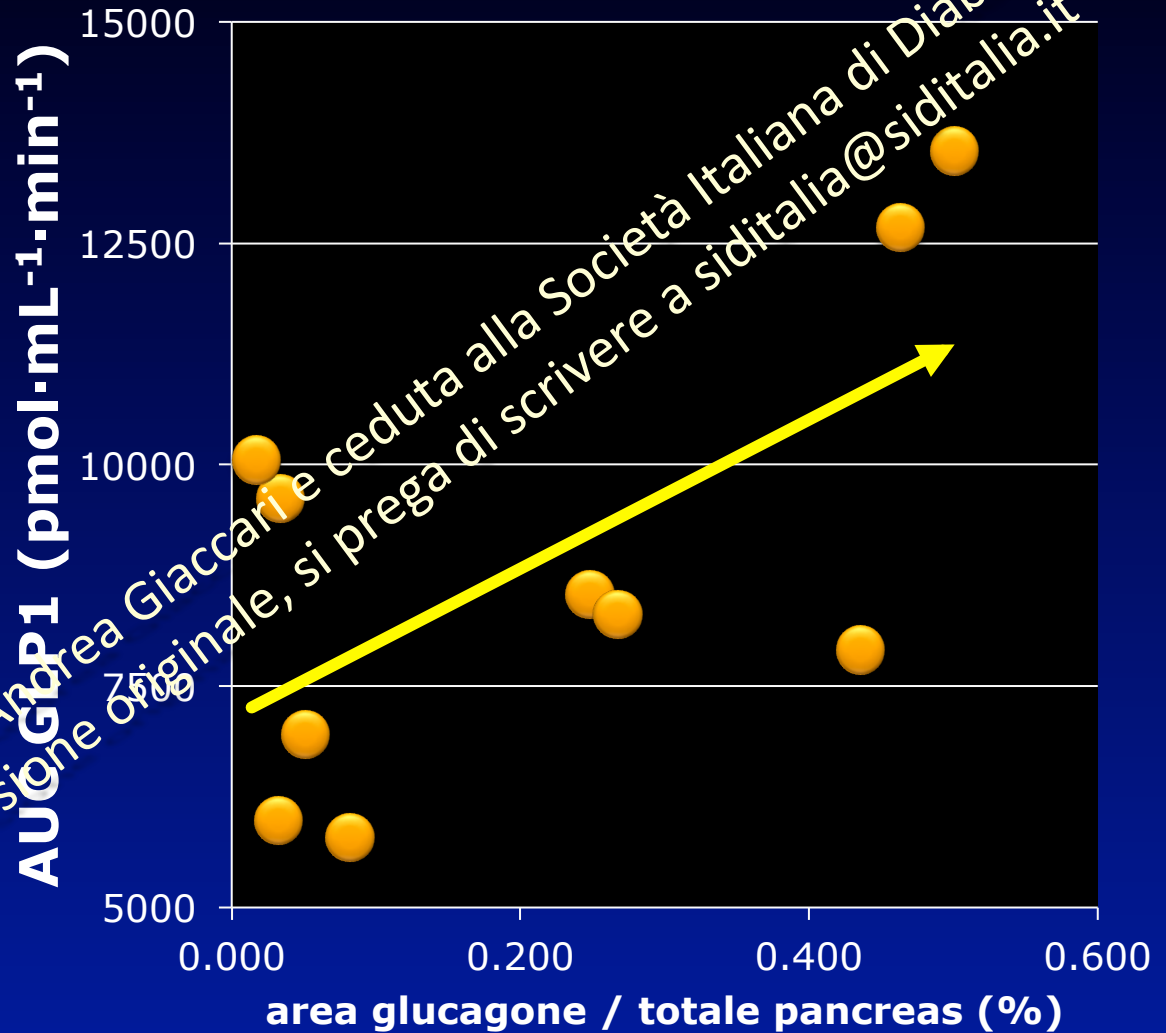
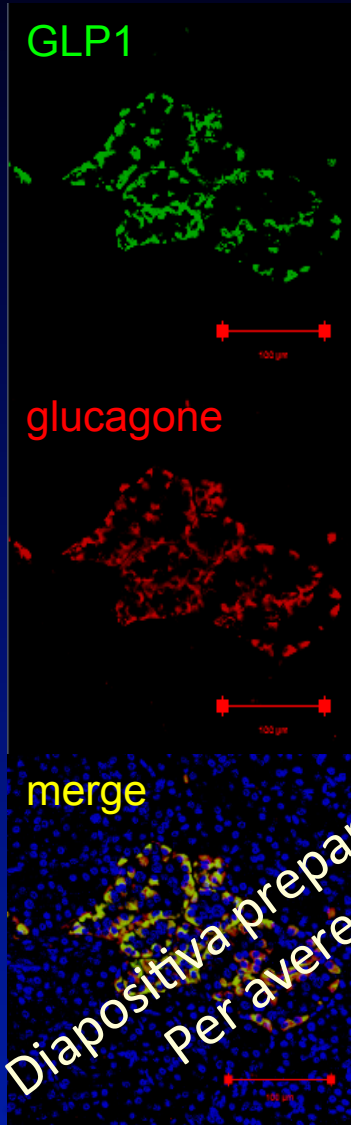


double positive/total cells (%)



Mezza T Diabetes 63;994; 2014

GLP-1 intrainsulare correla con secrezione

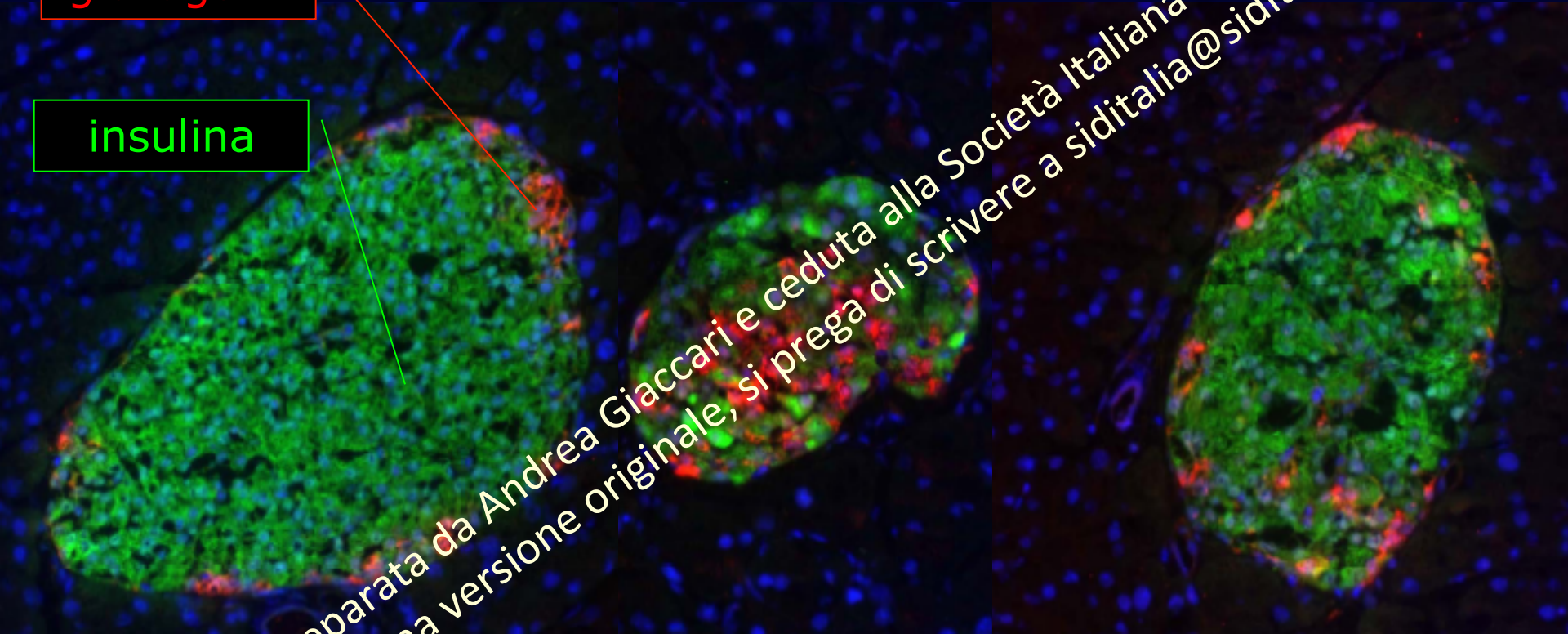


Mezza T Diabetes 63;994; 2014

analogo della gliptina preserva β -cell.

glucagone

insulina



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

Controllo

STZ

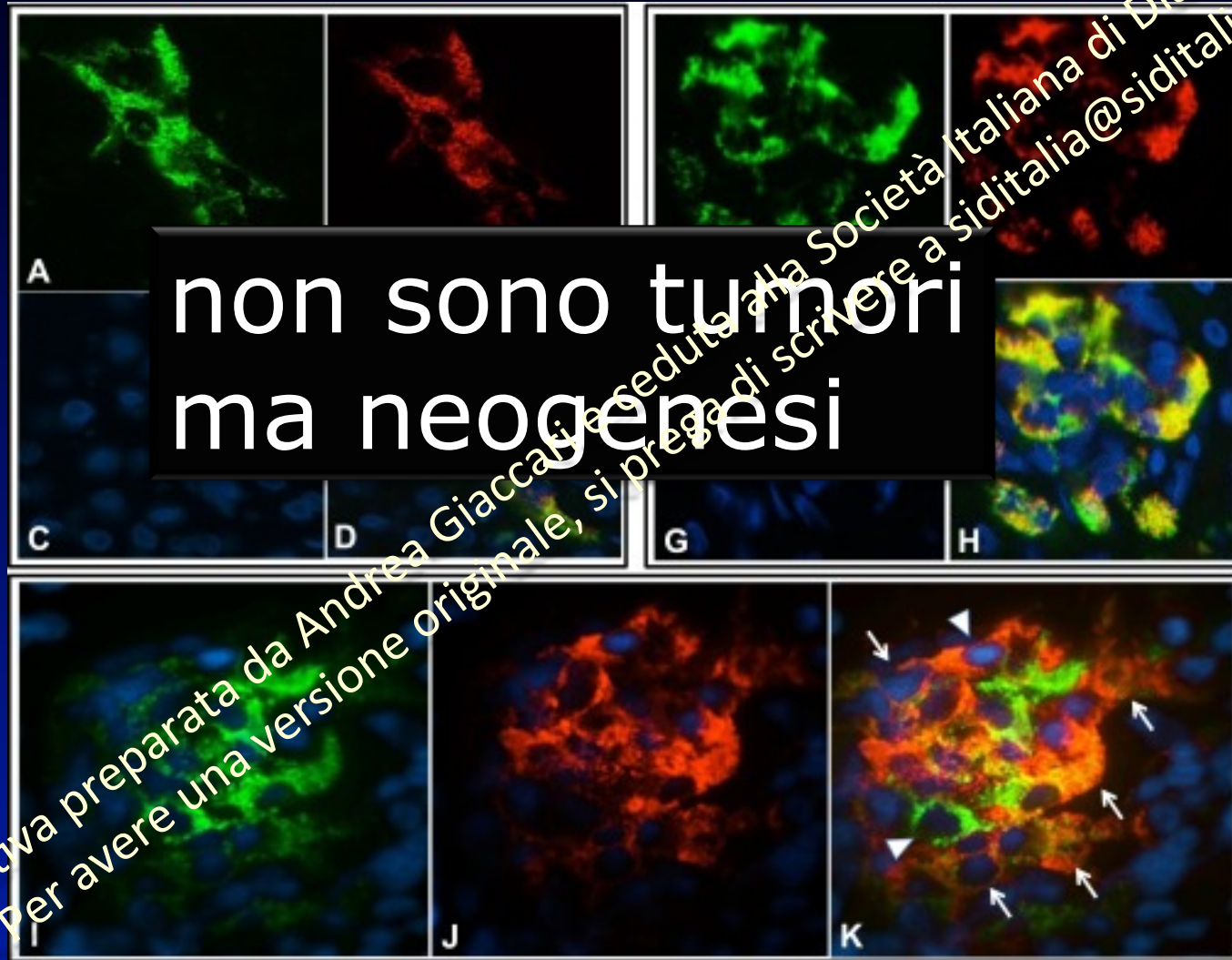
STZ +
analogo

take home messages

- la neogenesi insulare è il meccanismo principale di «preservazione» beta-cellulare
- il principale driver è probabilmente il GLP-1, anche intracellulare

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

co-localizzazione glucagone-insulina

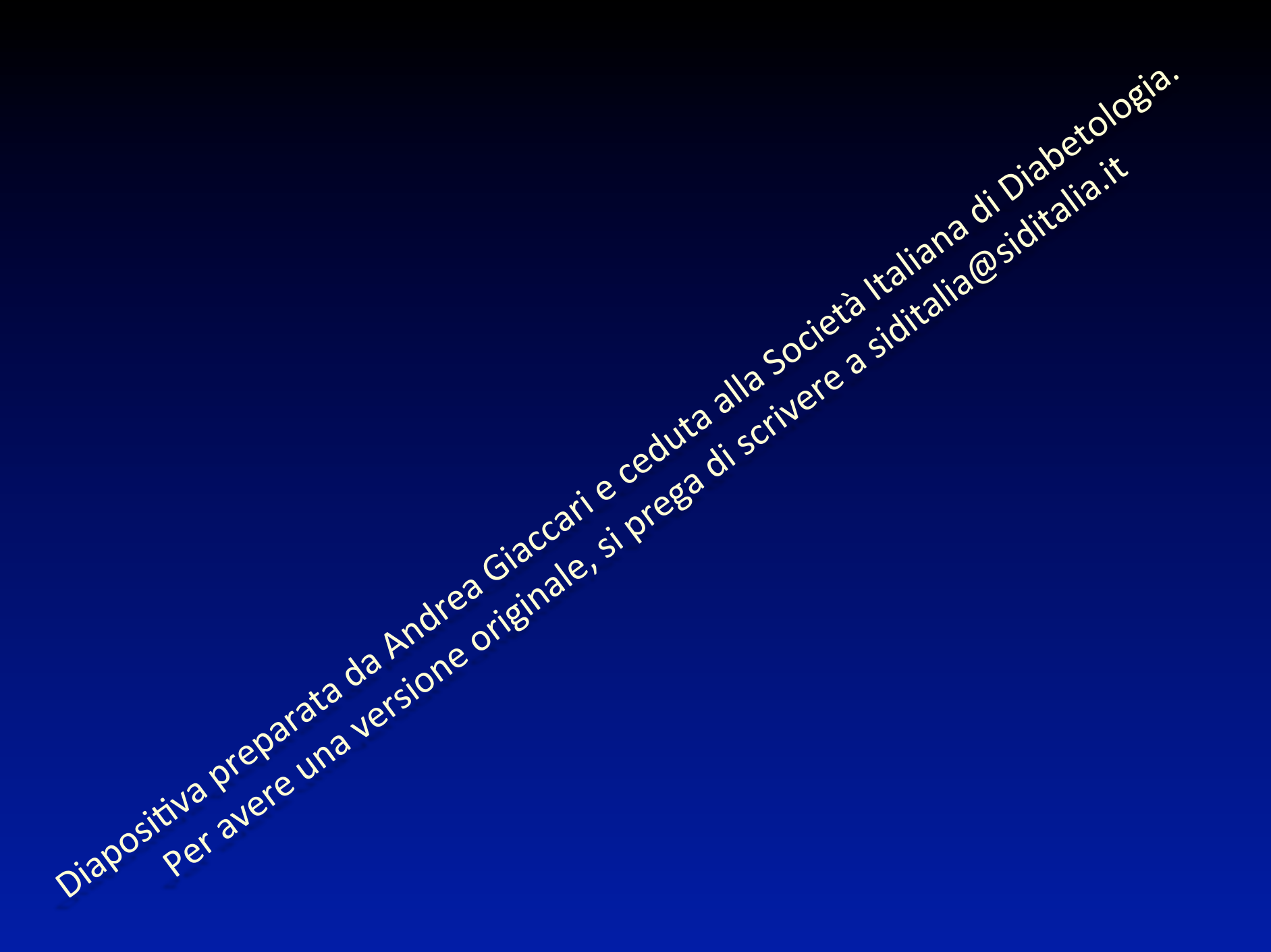


Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

conclusioni

- la persistenza di un trattamento ipoglicemizzante orale nella pratica clinica è uno dei primi obiettivi
- allo stato, seppure in assenza di evidenze definitive, le incretine (gliptine) sembrano «persistenti»
- probabilmente attraverso la promozione di una fisiologica neogenesi

Diapositiva preparata da Andrea Ciaccarelli e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per altre versioni originali si prega di scrivere a edit@siditalia.it



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