Insulina e GLP-1 RAS: insieme o separati?

What comes first? Insulina o GLP-1 RAs?

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

SID
fondata nel 1964
Società Italiana di Diabetologia

Gemelli
Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche

Catania
Mercure Catania Excelsior
10 ottobre 2017

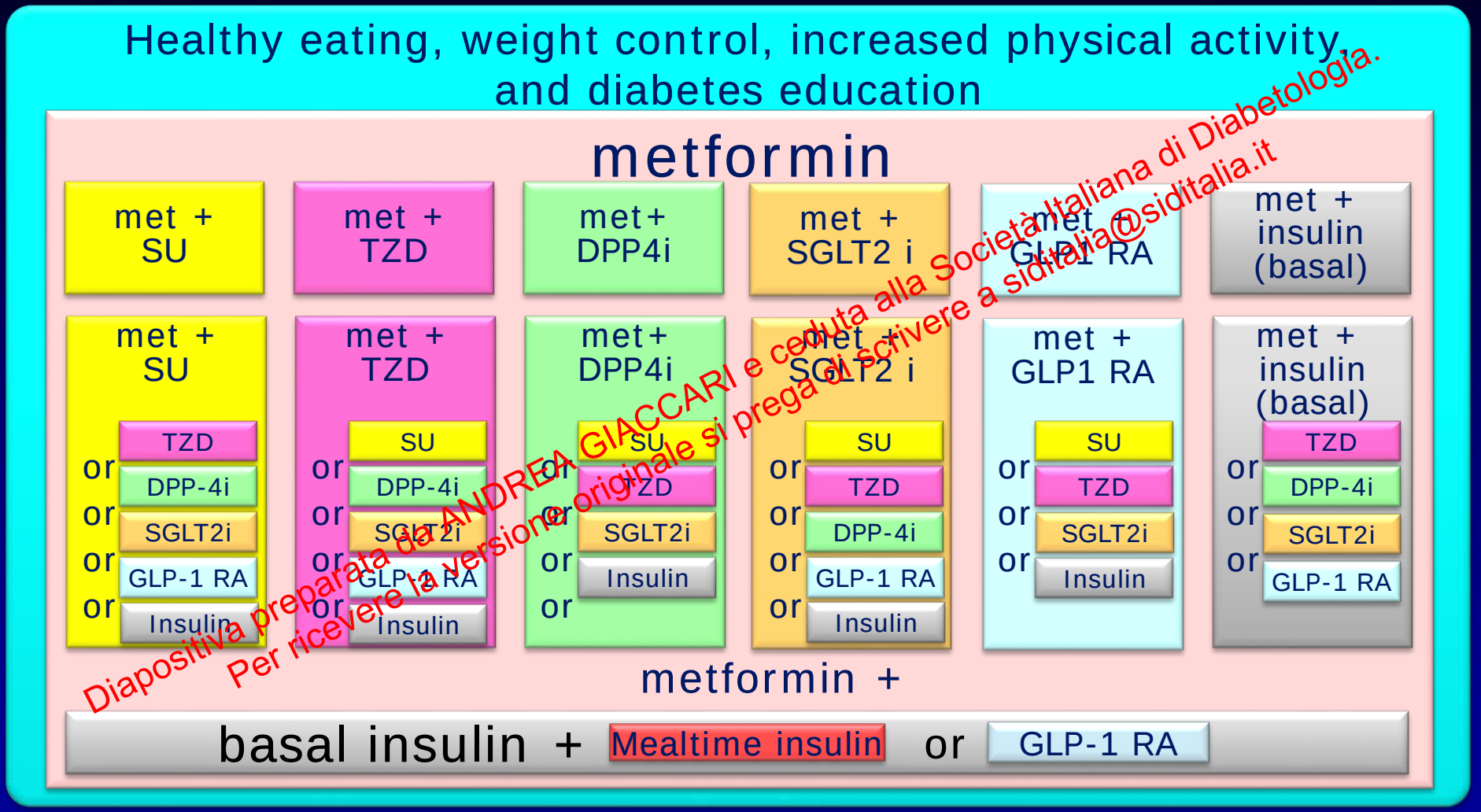
Andrea Giaccari
andrea.giaccari@unicatt.it

conflitto di interessi

- Il dr. Andrea Giaccari dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:
  - Astra Zeneca
  - Boehringer Ingelheim
  - Eli-Lilly
  - MSD
  - Sanofi
  - Takeda

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

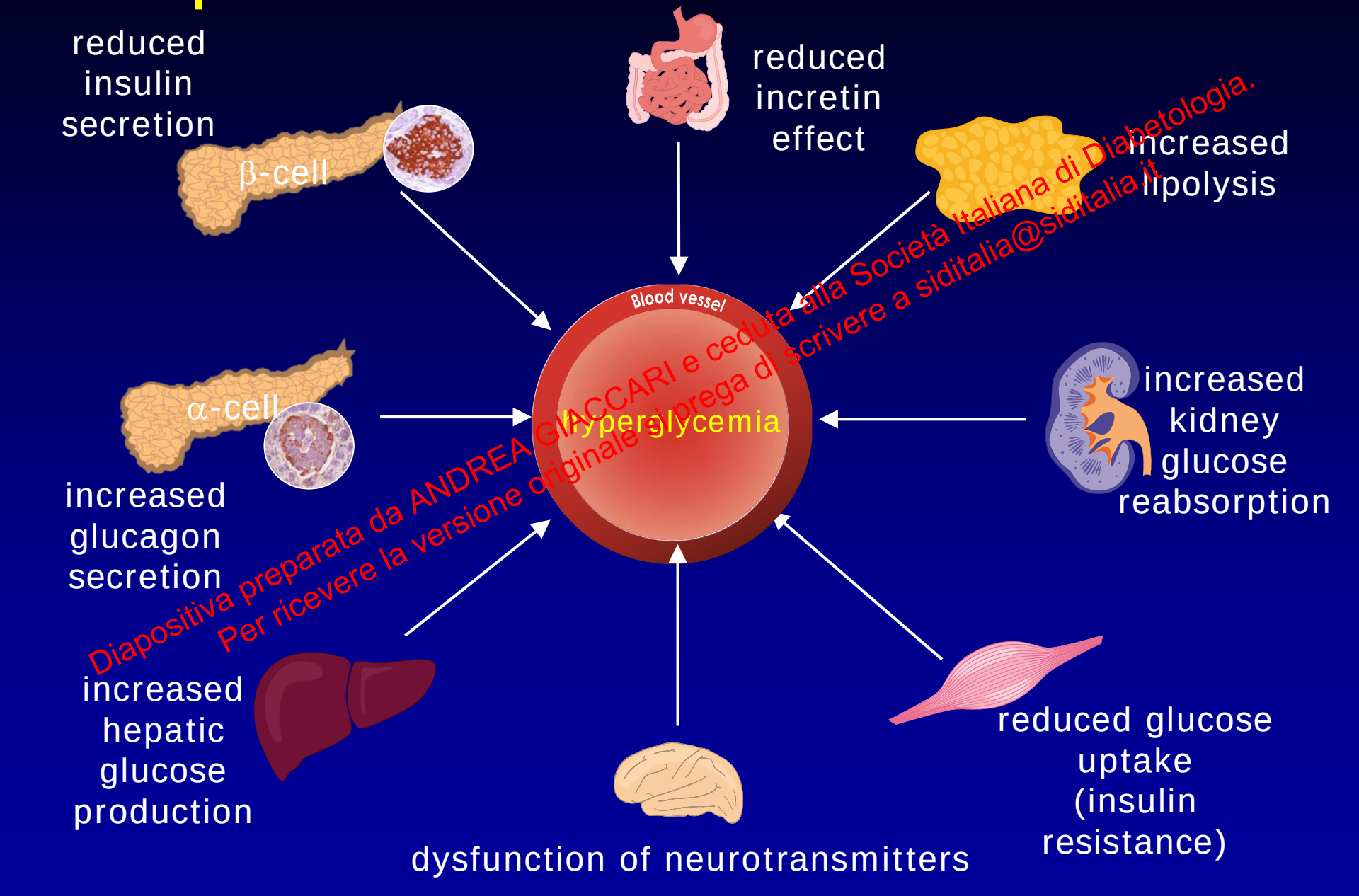
ADA treatment guidelines 2017



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

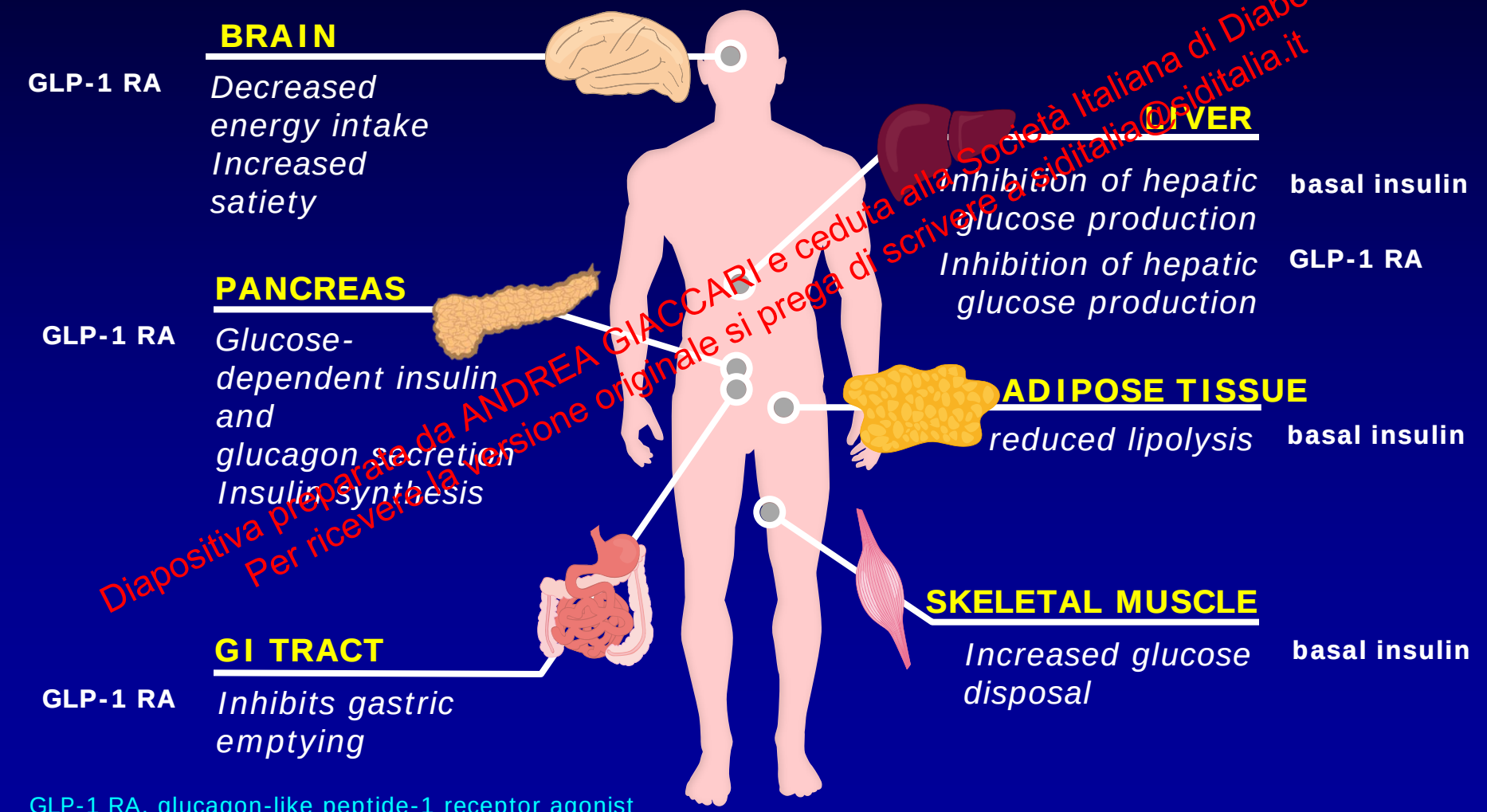
ADA, American Diabetes Association; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i, sodium glucose co-transporter-2 inhibitor; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione
Adapted from American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40(Suppl.1):S64–S74

Ralph DeFronzo's ominous octet



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

actions of basal insulin and a GLP-1 RA target the pathophysiology of type 2 diabetes

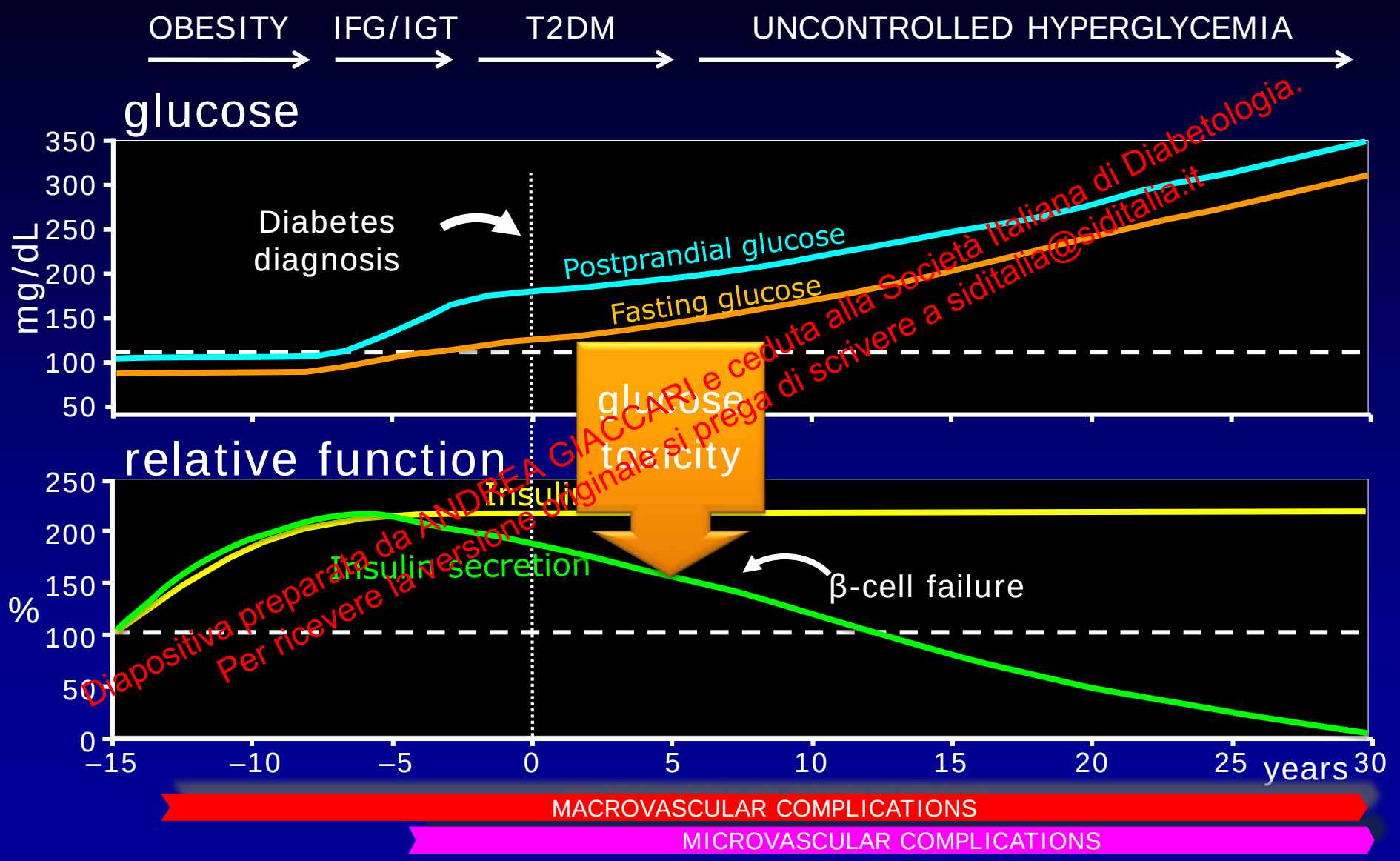


Diapositiva preparata da ANDREA GIACCARI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist

1. Baggio & Drucker. *Gastroenterol* 2007;132:2131–57; 2. Niswender. *Postgrad Med* 2011;123:27–37

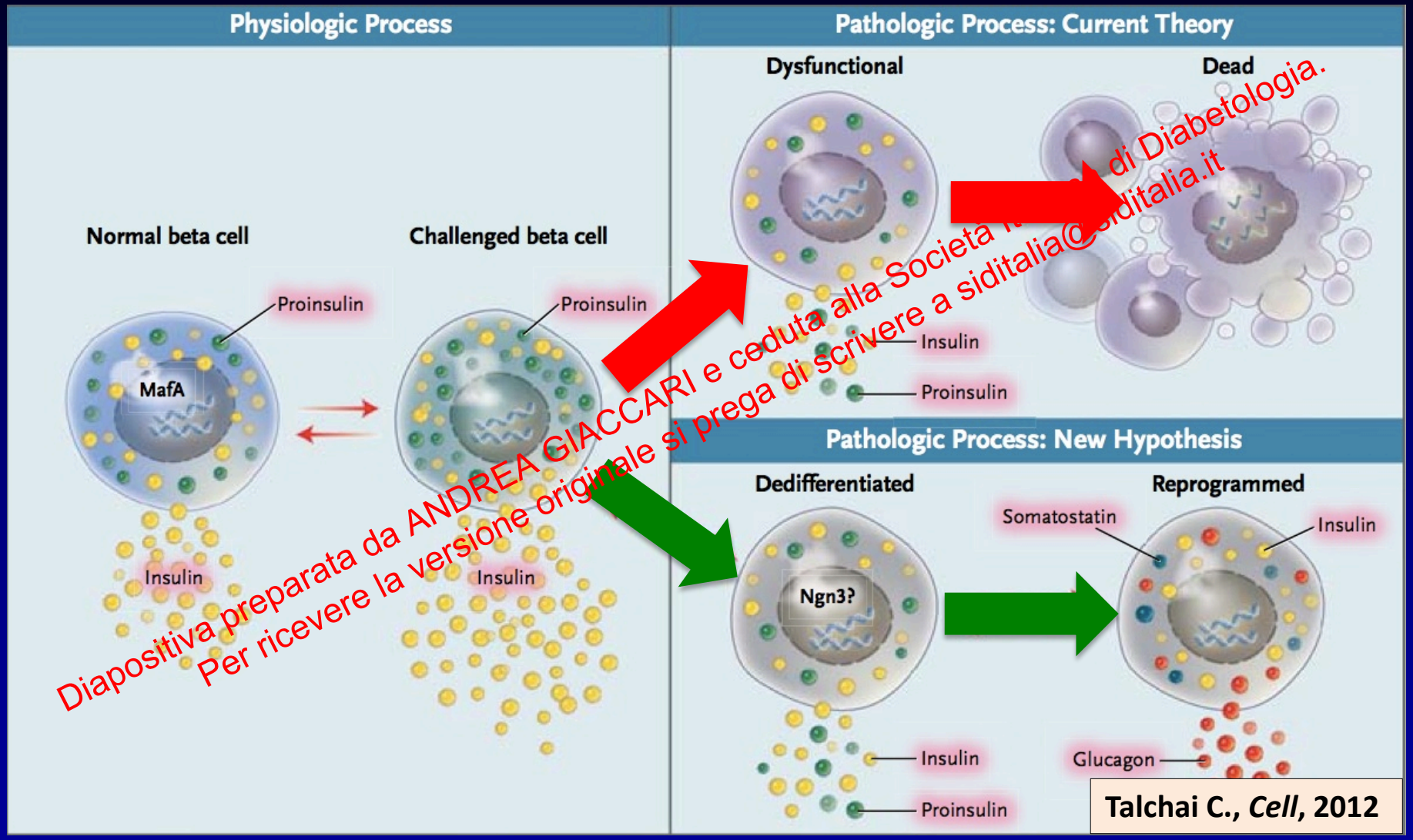
diabetes is a progressive disease



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

1. Bailey T. The AmJMedicine 126:S10, 2013

La Dedifferenziazione come principale meccanismo nella patogenesi del Diabete di Tipo 2

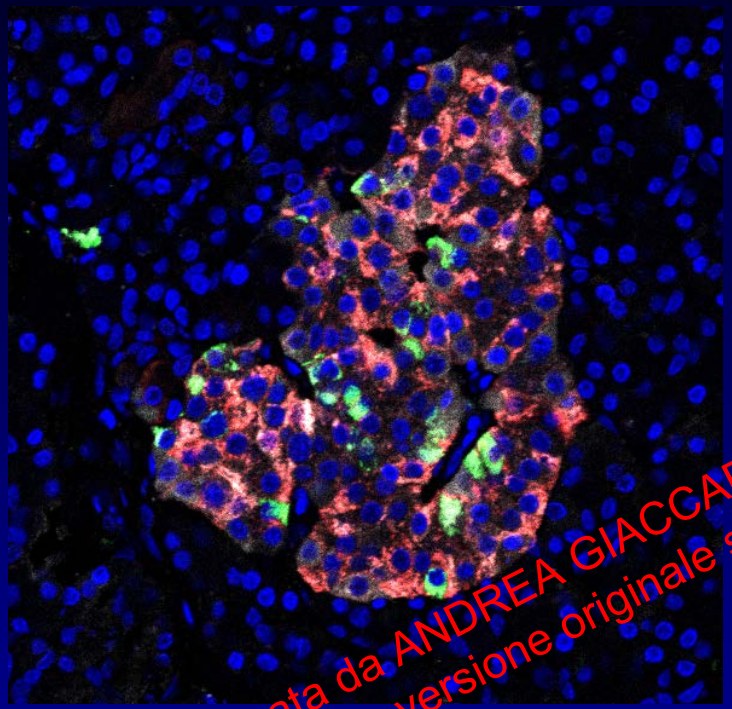


Diapositiva preparata da ANDREA GIACCARI e ceduta alla Societa [illegible] di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Adpted from Dor Y., NEJM, 2013

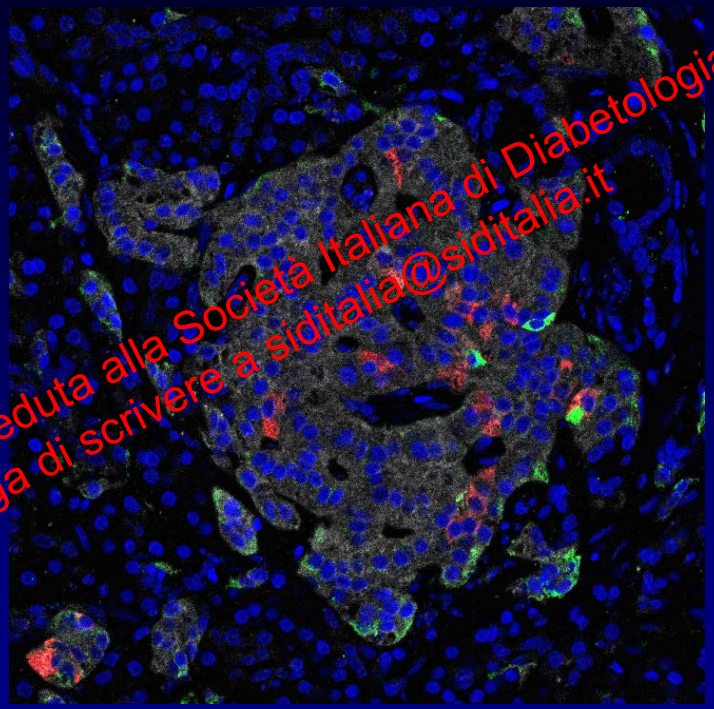
La dedifferenziazione beta cellulare nell'uomo

NON DIABETICO



INSULINA
GLUCAGONE-PP-SMS
SINAPTOFISINA (cell endocrina)
NUCLEI

DIABETICO



INSULINA
GLUCAGONE-PP-SMS
SINAPTOFISINA (cell endocrina)
NUCLEI

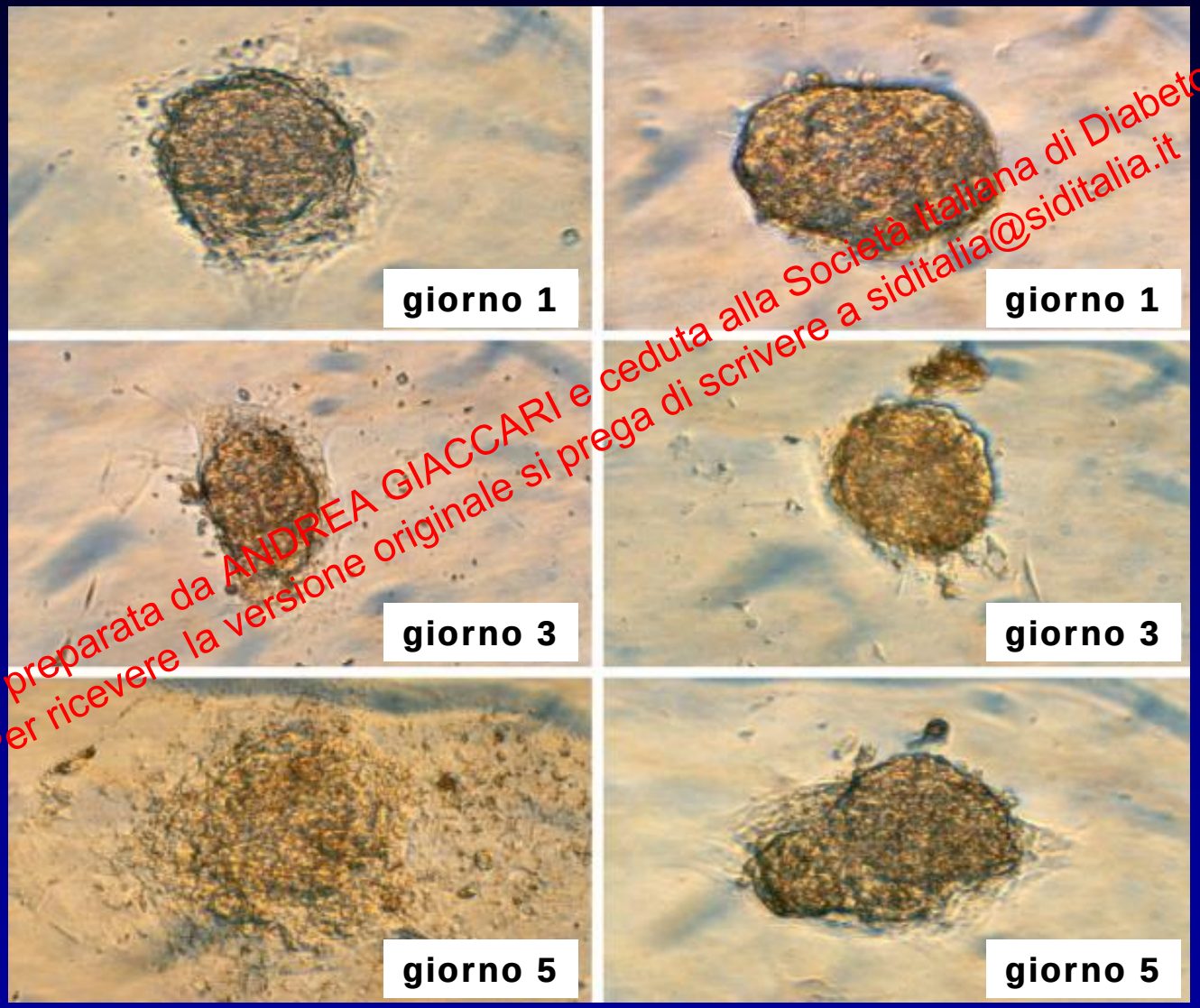
Diapositiva preparata da ANDREA GIACCARI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

LA DEDIFFERENZIAZIONE COLPISCE IL 30% DELLE BETA CELLULE DEI SOGGETTI DIABETICI

Cinti F. et al.: JCEM 101:1044. 2016

GLP-1 preserva isole in vitro

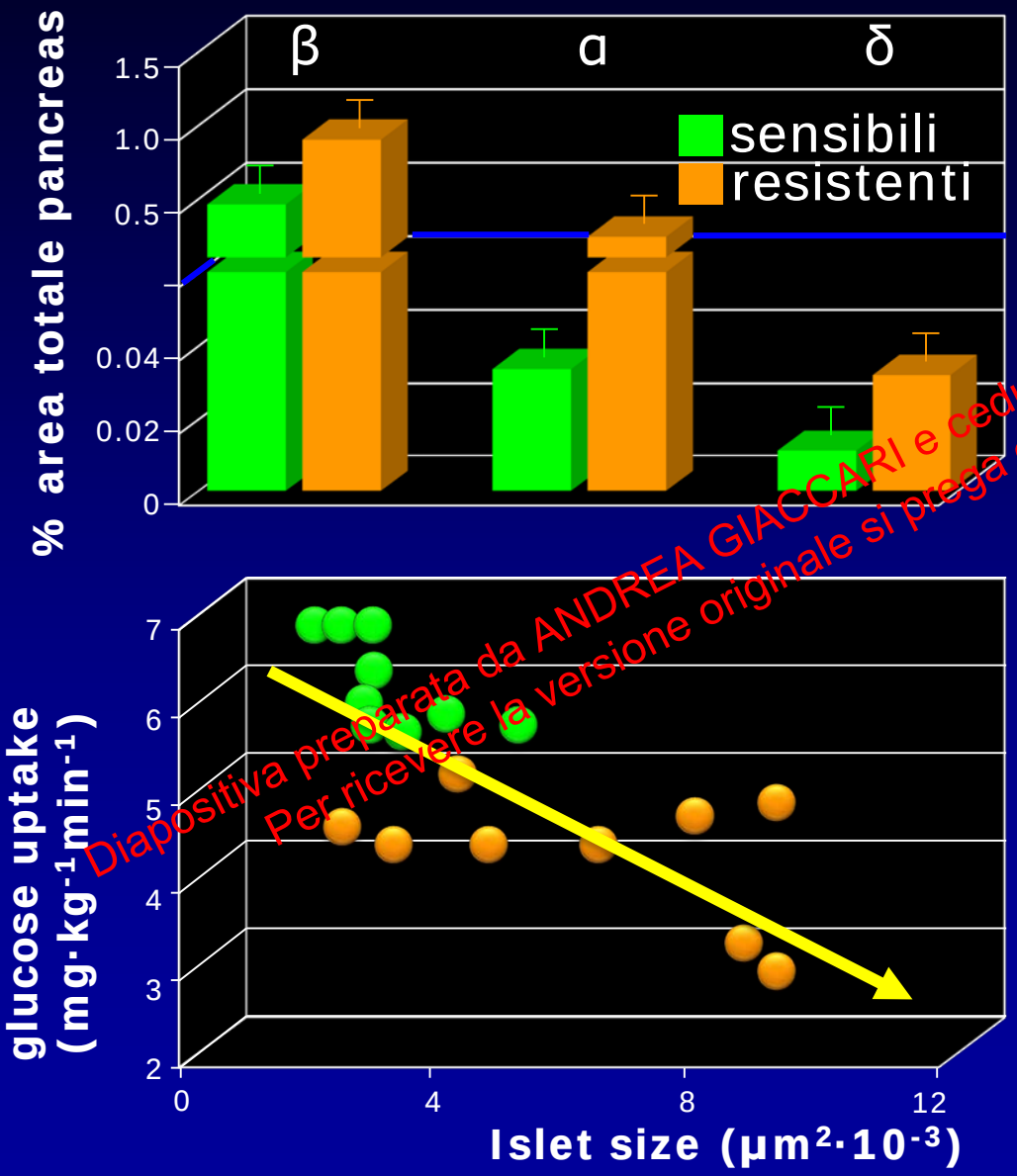
controllo GLP-1

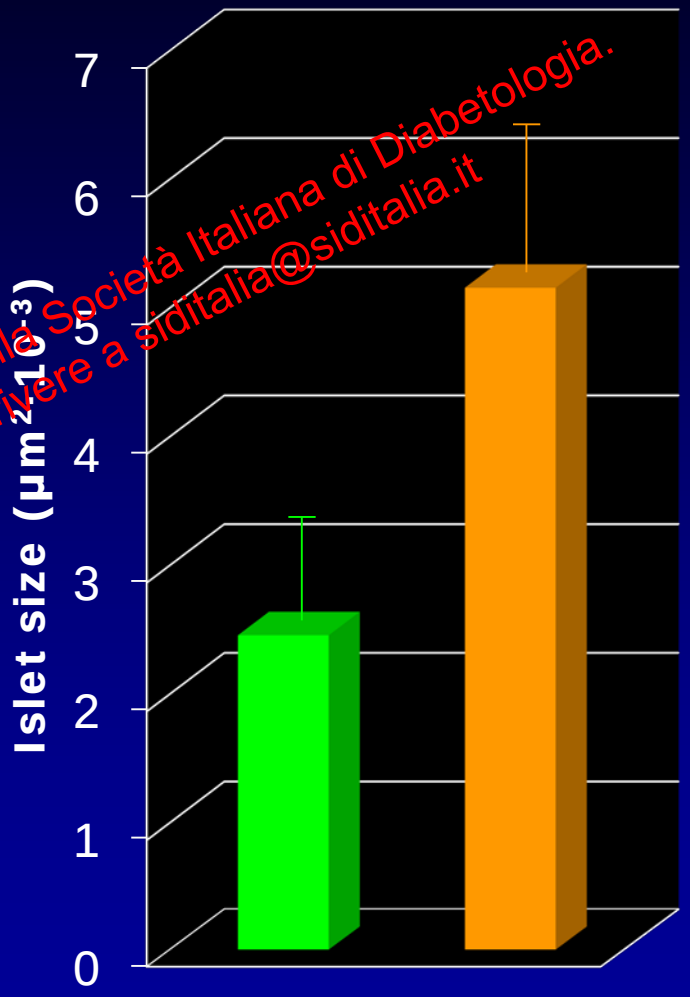


Diapositiva preparata da ANDREA GIACCARI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Farilla L, Bulotta A, ..., Di Mario U, ..., Perfetti R. *Endocrinology* 144:5149; 2003

insulino-resistenza correla con massa

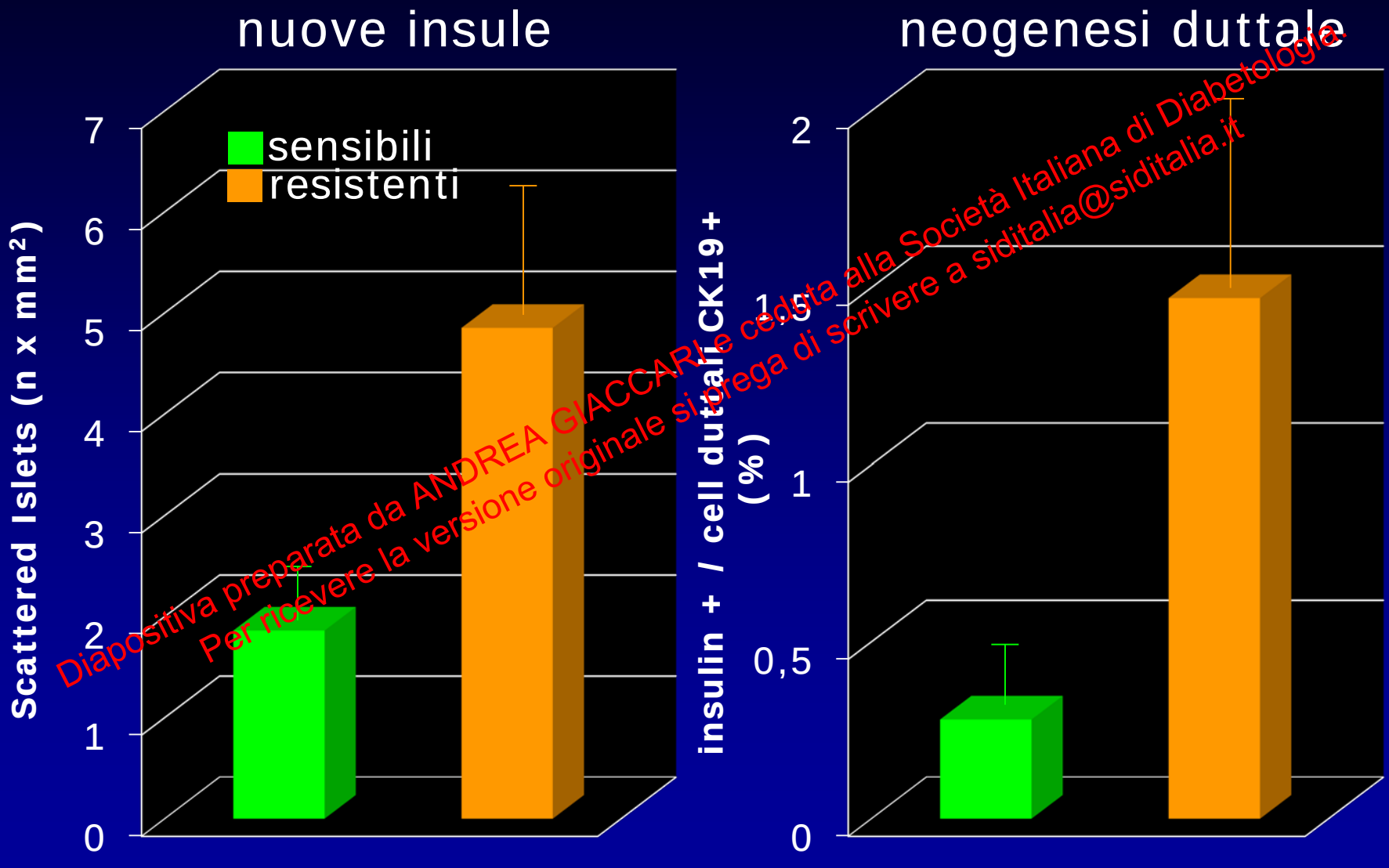




Diapositiva preparata da ANDREA GIACCARI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Mezza T Diabetes 63;994; 2014

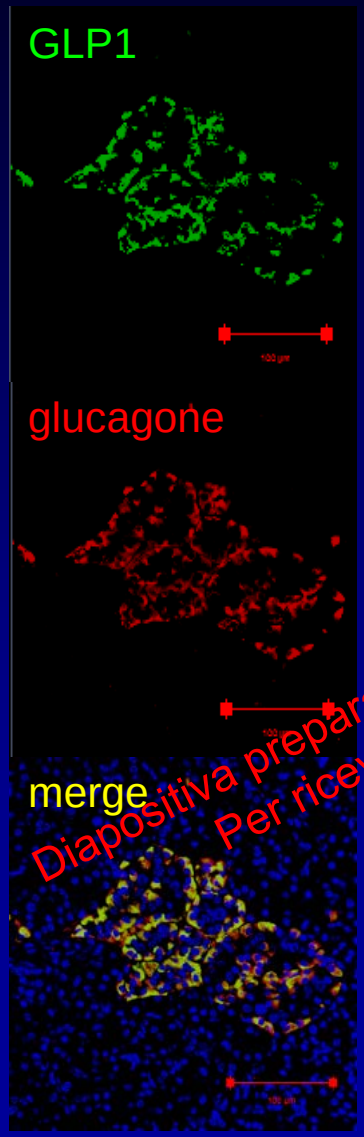
insulino-resistenza e neogenesi

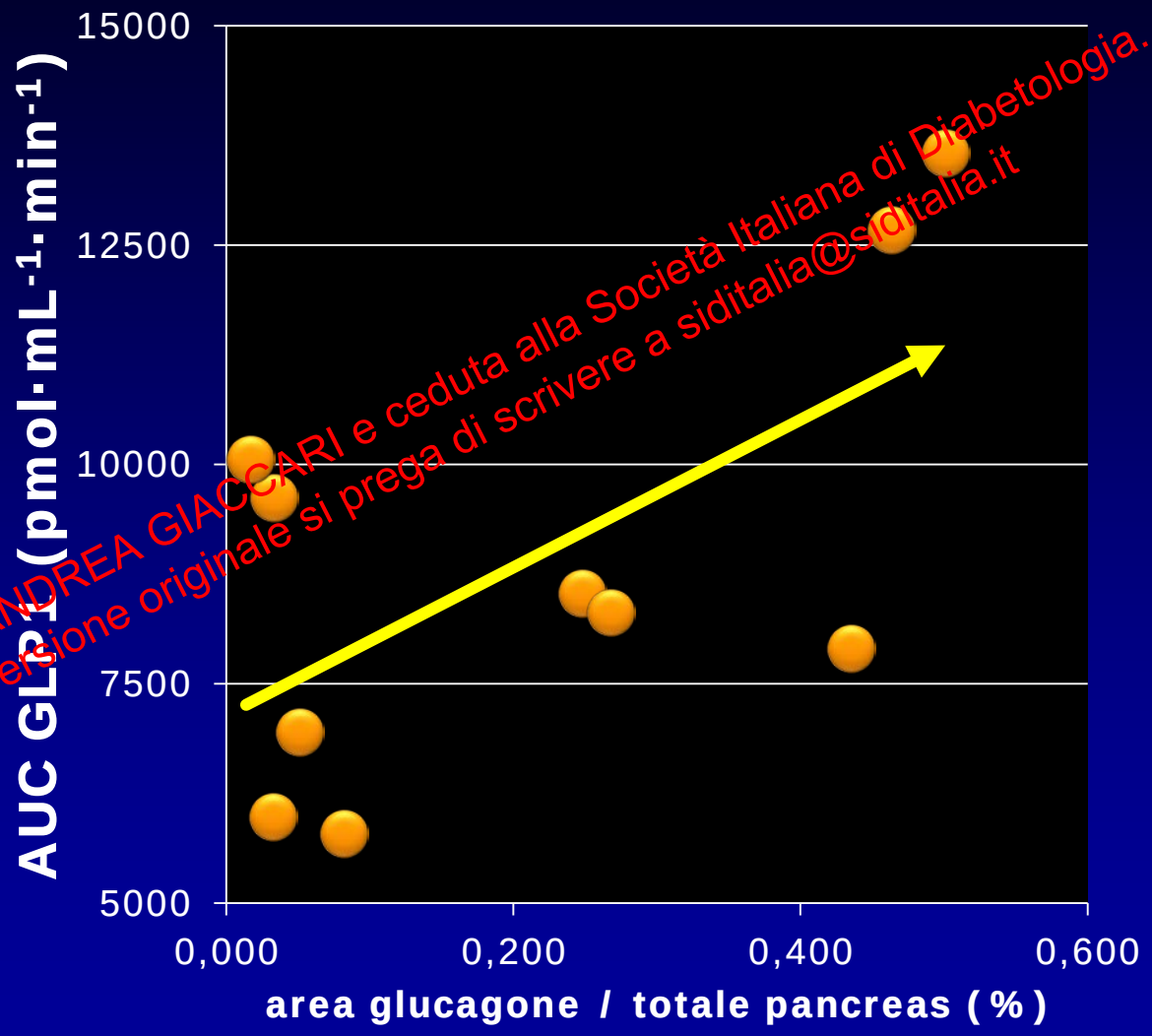


Diapositiva preparata da ANDREA GIACCARI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Mezza T Diabetes 63;994; 2014

GLP-1 intrainsulare correla con secrezione





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

Mezza T Diabetes 63;994; 2014

summary

progressive beta-cell failure is the main cause of the progression of hyperglycemia

treatment of diabetes should be oriented to beta-cell preservation

GLP-1 RA can potentially preserve beta-cells

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

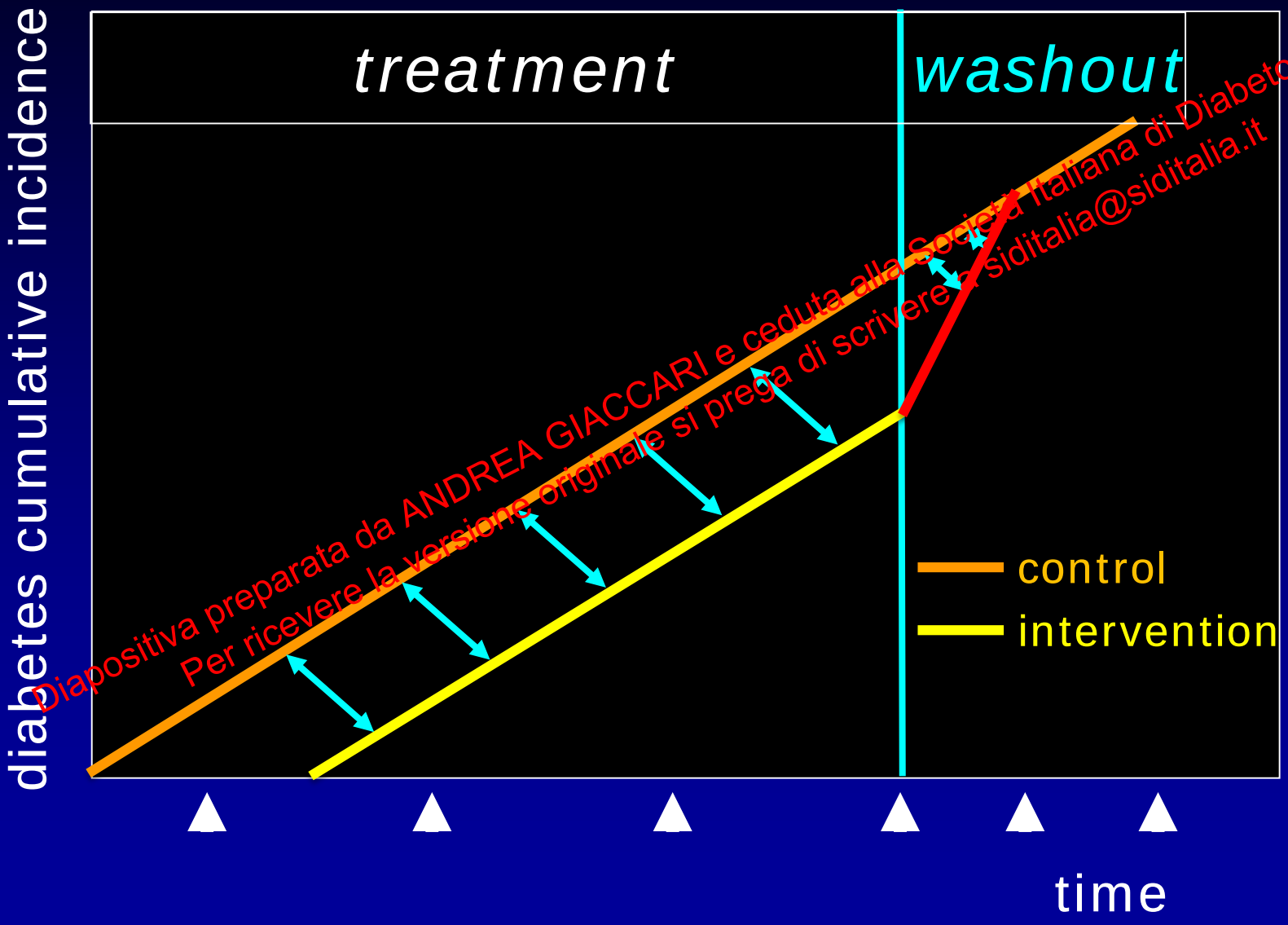
Per rallentare il declino beta cellulare

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

l'inizio precoce di una terapia farmacologica significa

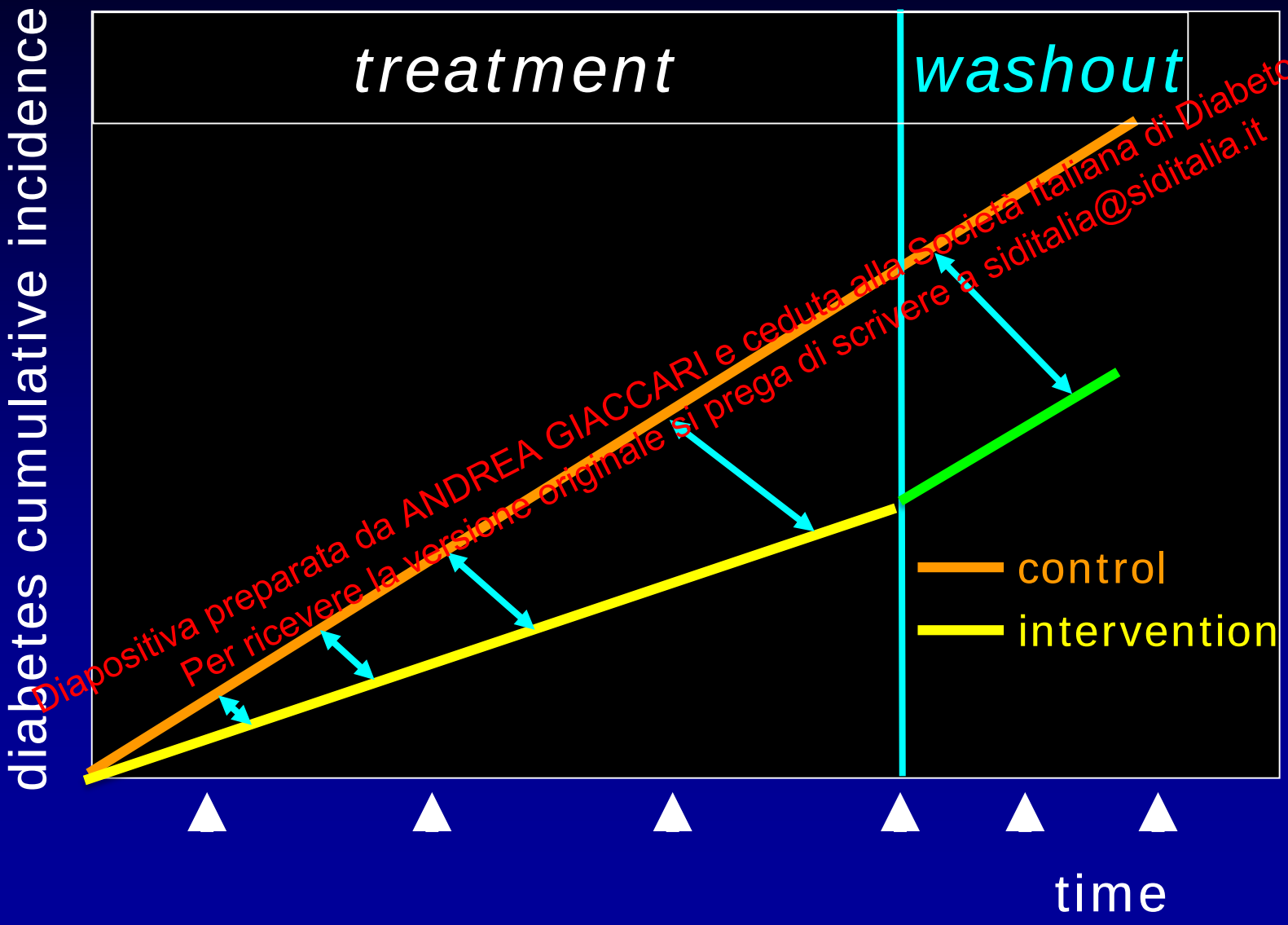
- ritardare la progressione del diabete?
- o è solo pretrattamento?

reduces plasma glucose, but no prevention



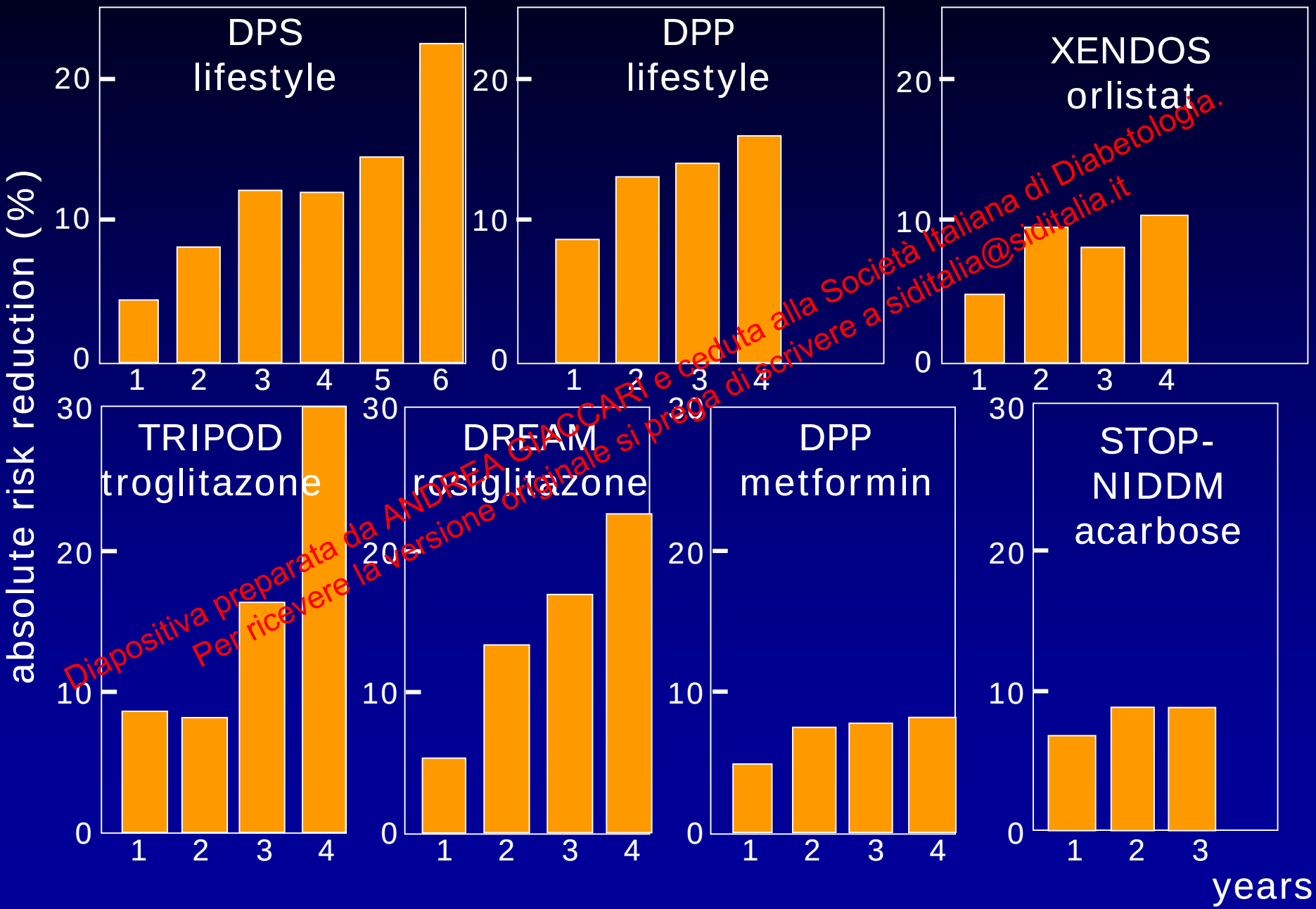
Diapositiva preparata da ANDREA GIACCARI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a: siditalia@siditalia.it

prevention of diabetes



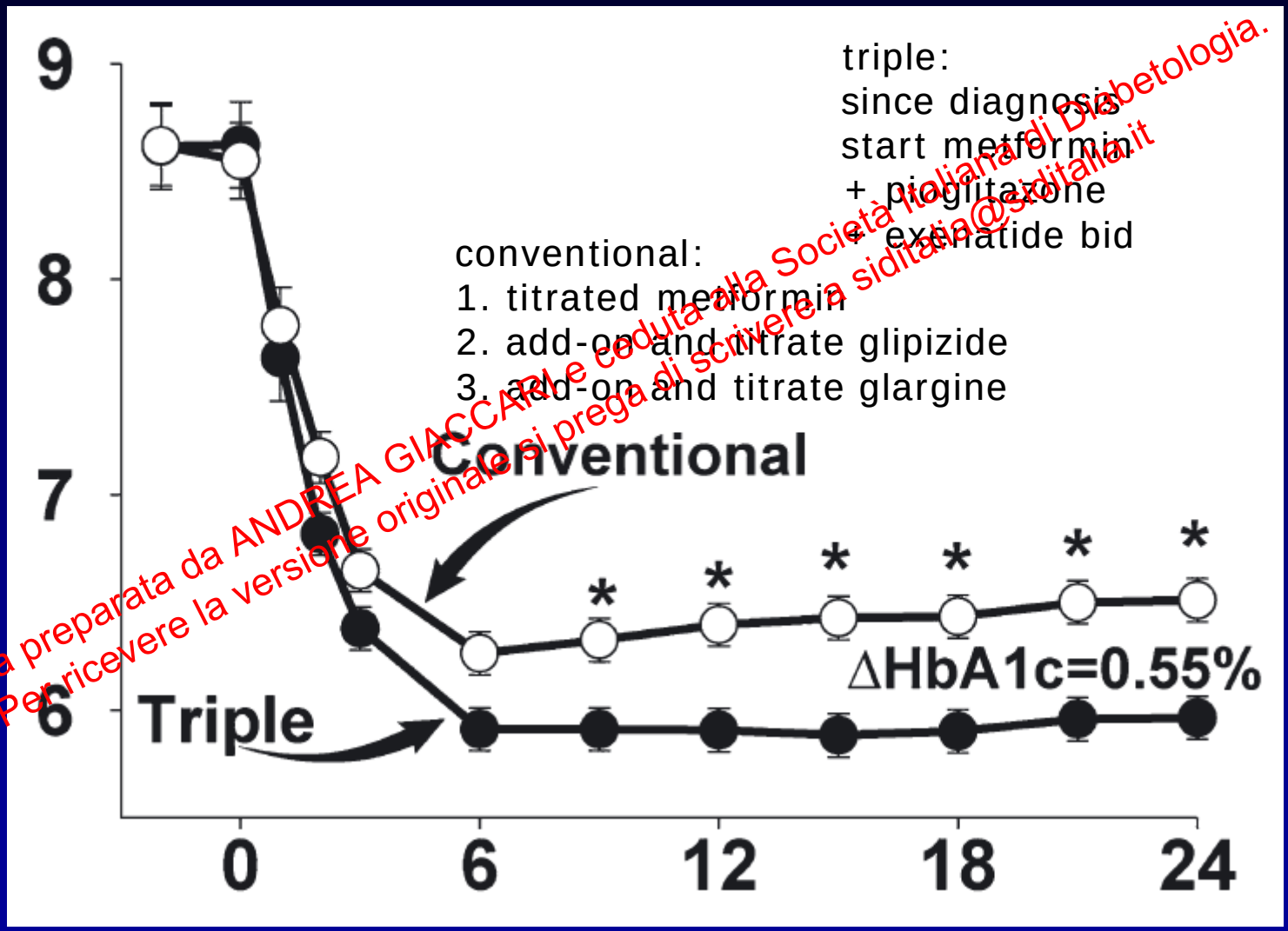
Diapositiva preparata da ANDREA GIACCARI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

prevention trials in diabetes



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

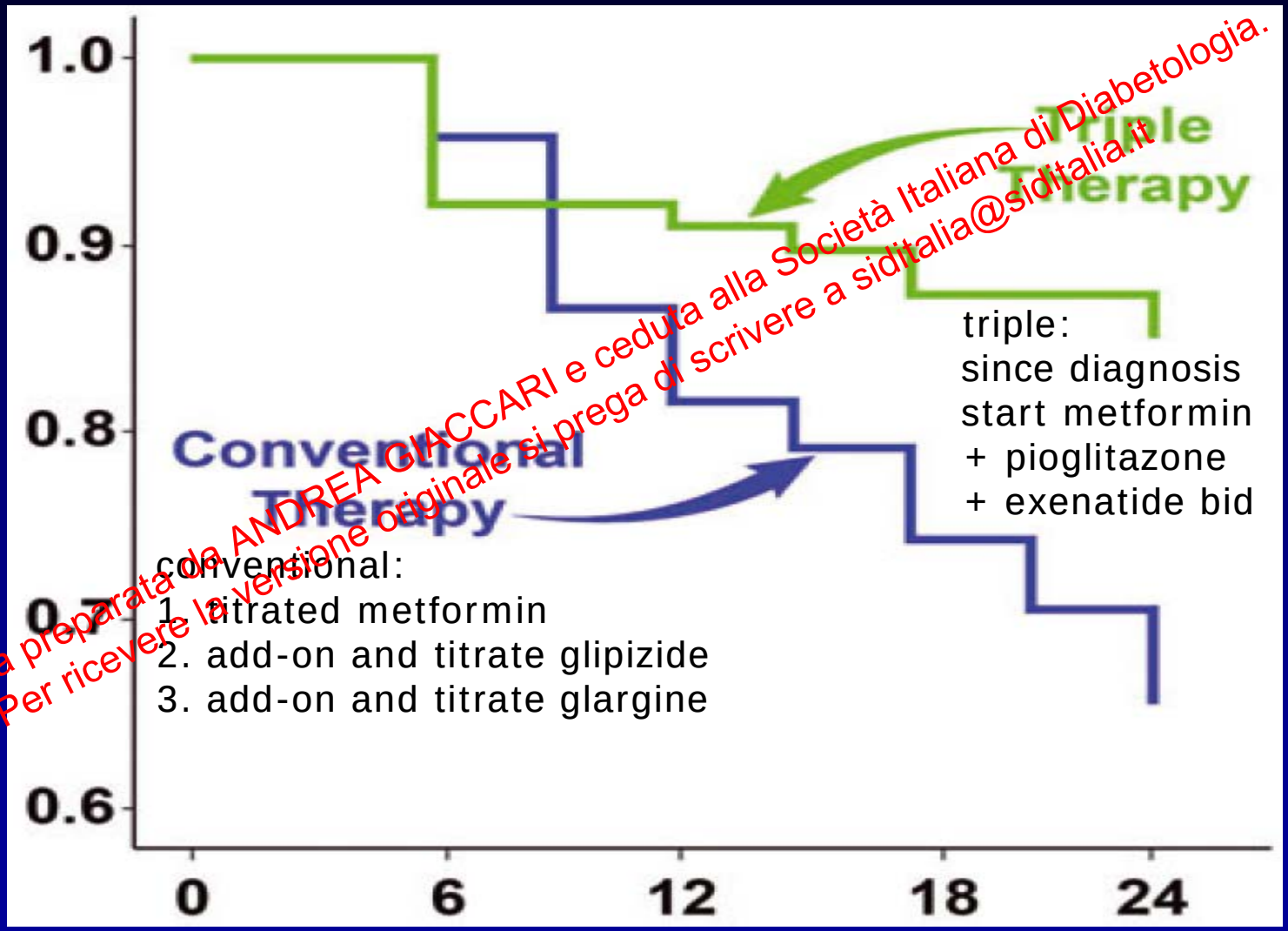
triple therapy from diagnosis



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

Abdul-Ghani MA et al.: DOM 17:268, 2015

failure of triple vs. conventional



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

Abdul-Ghani MA et al.: DOM 17:268, 2015

summary

progressive beta-cell failure is the main cause of the progression of hyperglycemia

treatment of diabetes should be oriented to beta-cell preservation

GLP-1 RA can potentially preserve beta-cells

an early intervention with GLP-1 RA(together with metformin and pioglitazone) slows diabetes progression

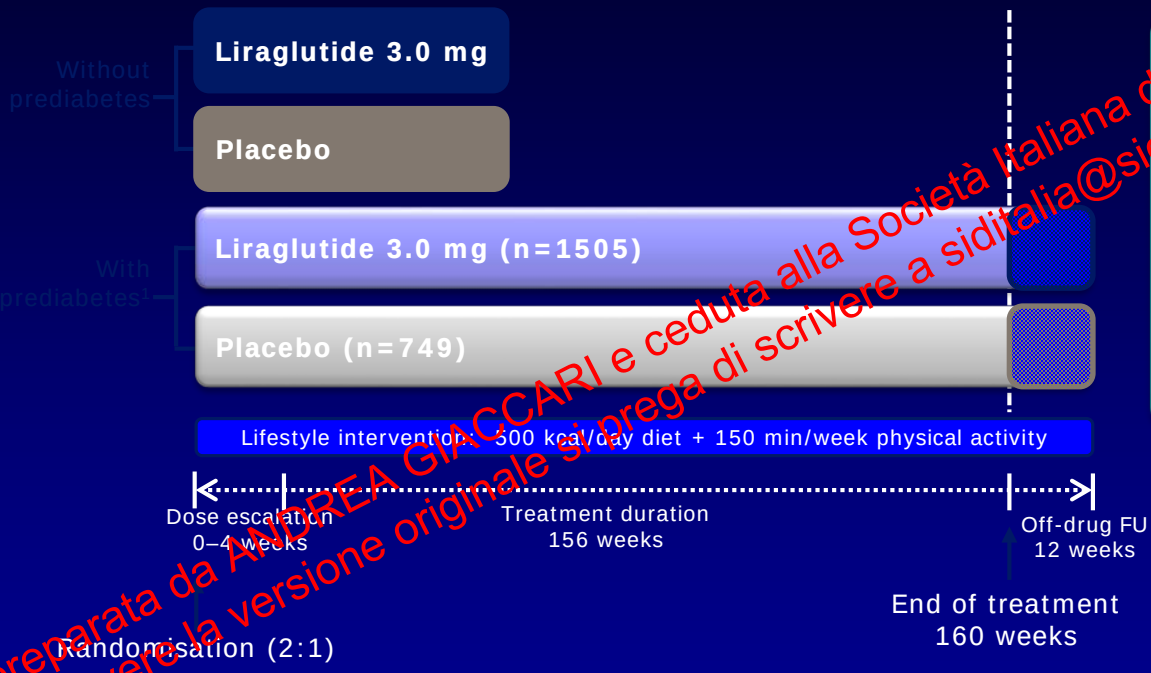
Diapositiva preparata da ANDREA GIACCARI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

SCALE Obesity and Prediabetes

Liraglutide 3.0 mg in weight management (160 weeks)

Inclusion criteria:

- ≥18 years
- Stable BW
- BMI ≥30 kg/m² or ≥27 kg/m² + comorbidities



Trial information

- June 2011 to March 2015
- Randomised controlled double-blind study
- 191 sites in 27 countries

Trial objective

- Efficacy of liraglutide 3.0 mg (after 160 weeks of treatment) in delaying the onset of type 2 diabetes in participants with obesity or overweight with comorbidities, and diagnosed with prediabetes at screening

Key endpoints

- Primary: time to onset of type 2 diabetes
- Secondary: weight measures, glycaemic control variables, cardiometabolic risk factors, HRQoL, safety and tolerability

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

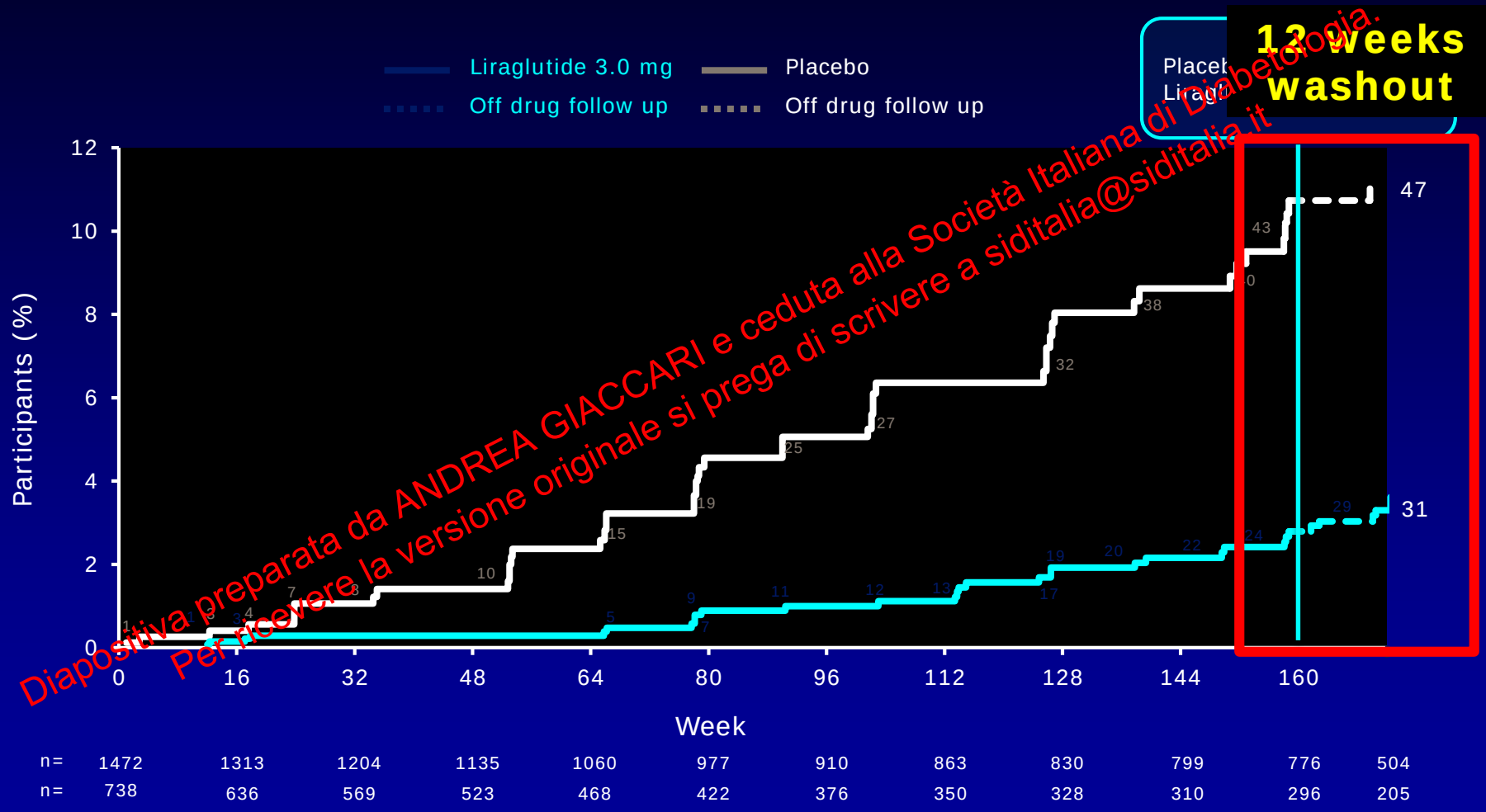
1. ADA. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl. 1):S11–61.

BW, body weight; EOT, end of treatment; FU, follow-up; HRQoL, health-related quality of life.

le Roux *et al*. *Lancet* 2017 (Published Online 22 February 2017). DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7

Participants diagnosed with T2DM over time

Kaplan–Meier plot: 0–160 weeks



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

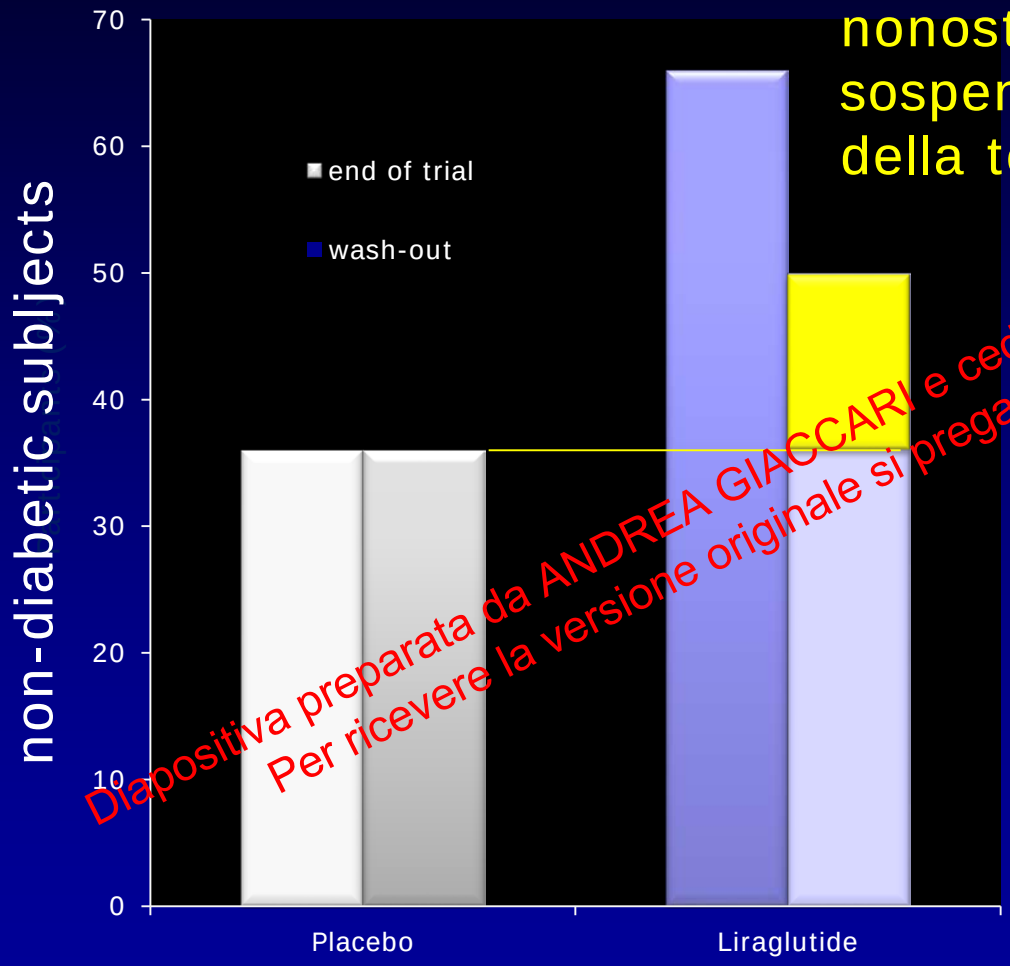
Full analysis set. Numbers in the figure correspond to the accumulated number of diagnosed participants.
T2DM, type 2 diabetes mellitus.

le Roux *et al*. *Lancet* 2017 (Published Online 22 February 2017). DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7

Regression to normoglycaemia over time

0–172 weeks

Pazienti NGT nonostante la sospensione della terapia



Regression of prediabetes at week 160:

- While on treatment, liraglutide 3.0 mg increased the likelihood of regression to normoglycaemia:
  - OR = 3.6 [95% CI, 3.0, 4.4], $p<0.0001$
  - Corresponding to a NNT of ~3

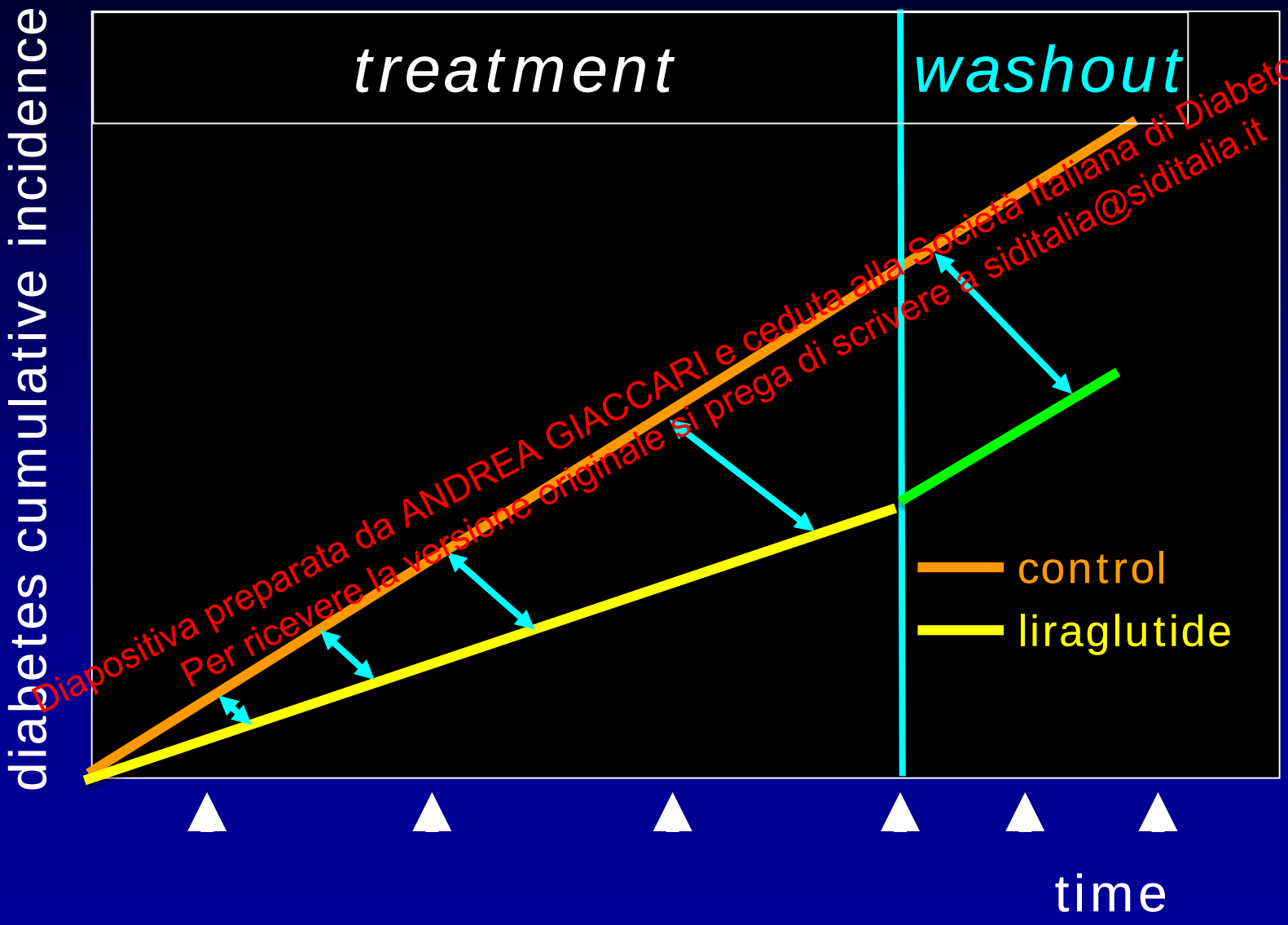
Regression of prediabetes at week 172:

- Liraglutide 3.0 mg increased the likelihood of normoglycaemia:
  - OR = 1.9 [95% CI, 1.6, 2.3], $p<0.0001$

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

Full analysis set, last observation carried forward. Statistical analysis is logistic regression (OR with 95% CI).
CI, confidence interval; NNT, number needed to treat; OR, estimated odds ratio
le Roux *et al*. *Lancet* 2017 (Published Online 22 February 2017). DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7

liraglutide prevents diabetes



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

summary

progressive beta-cell failure is the main cause of the progression of hyperglycemia

treatment of diabetes should be oriented to beta-cell preservation

GLP-1 RA can potentially preserve beta-cells

liraglutide prevents diabetes (in obese subjects)

liraglutide should be considered among the earliest therapeutic approaches in diabetes, at least in obese subjects

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

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