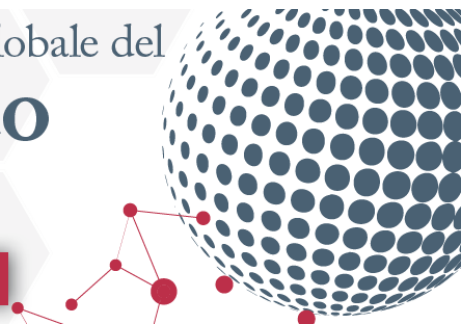


Gestione del rischio globale del
**diabetico
di tipo 2:**

un ruolo per i DPP4?



23 novembre 2019

Roma

Hotel Royal Santina



DPP-4i oltre il cardiovascolare: potenziali effetti sistemici

Gian Paolo Fadini

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

**University
of Padova**



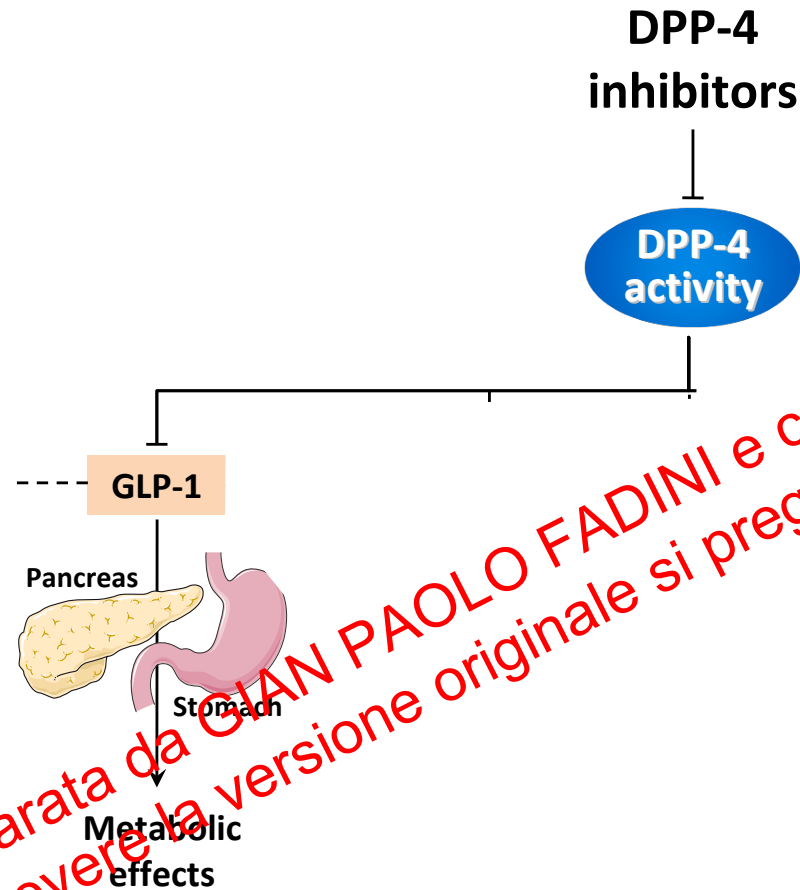
**Veneto Institute of
Molecular Medicine**

Il Prof. Gian Paolo Fadini dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Abbott
- AstraZeneca
- Boehringer
- Lilly
- MSD
- Mundipharma
- Novartis
- Novonordisk
- Sanofi
- Servier

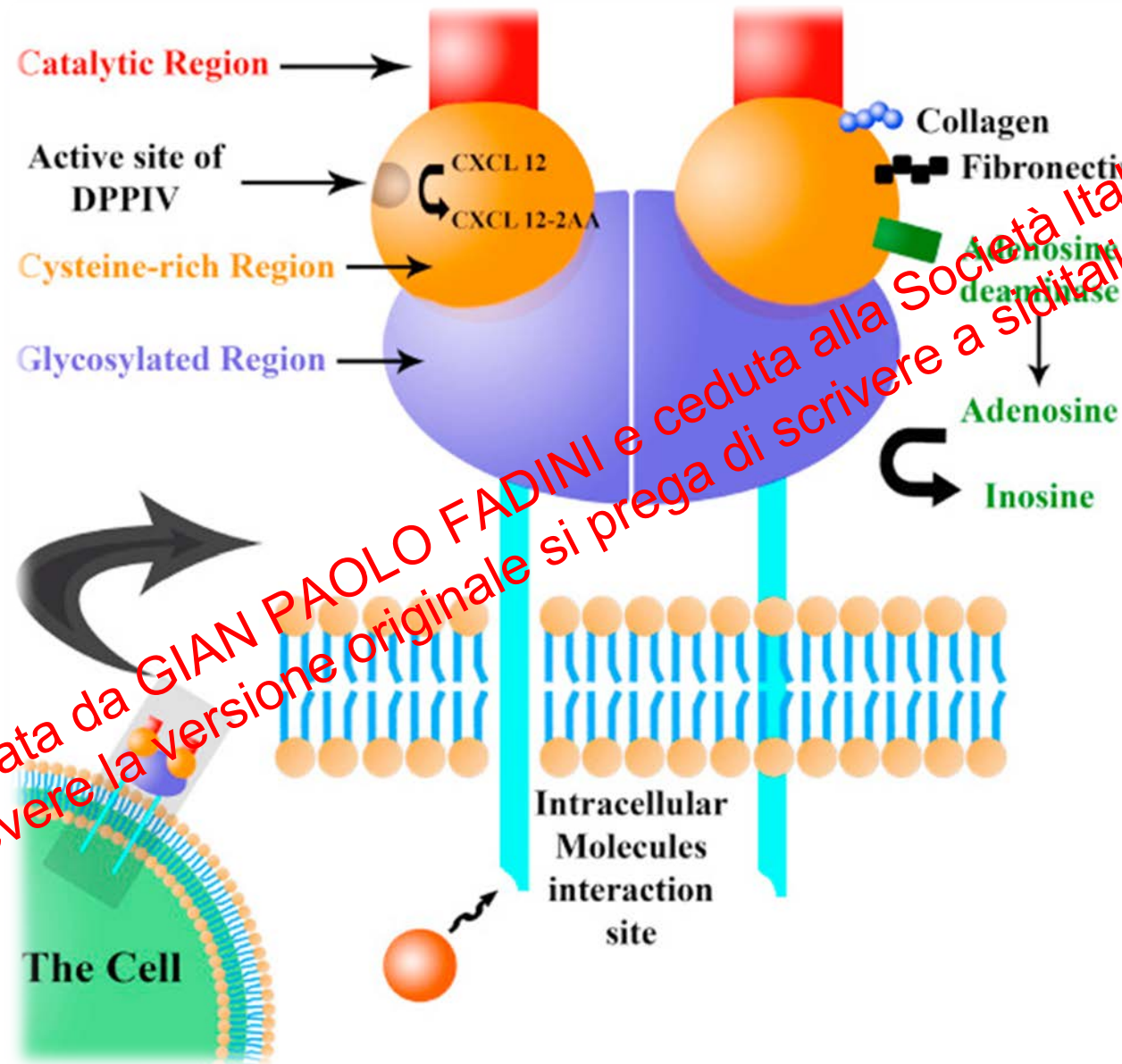
Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pleiotropismo dei substrati di DPP-4



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

CD26 / DPP-4



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

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

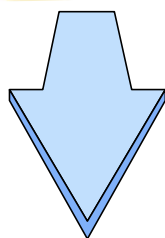
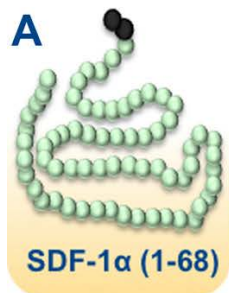


Effetti sistemici

- Modulazione delle cellule staminali midollari
- Effetti sull'eritropoiesi
- Protezione contro le fratture
- Possibili eventi avversi ?

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

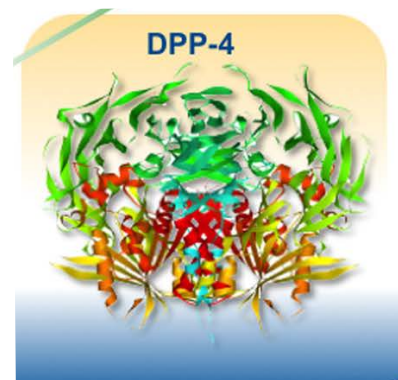
DPP-4 e cellule staminali



A major regulator of
stem cell egress
from the bone
marrow

Sitagliptin
Linagliptin
Saxagliptin
Vildagliptin

Increase
stem/progenitor cells

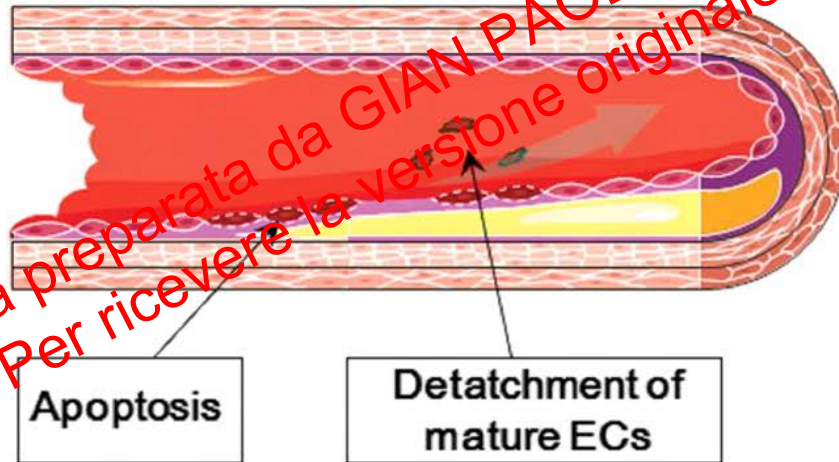


Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Cellule staminali circolanti

Endothelial damage

Risk factors



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

Editorial

Bone Marrow Takes Center Stage in Cardiovascular Disease

Filip K. Swirski, Matthias Nahrendorf

Circ Res 2016

Editorial

A Look at the Bone Marrow Predicts the Global Outcome

Gian Paolo Fadini

Circ Res 2015

Editorial

Task for Today: Complete the Puzzle of Circulating Stem Cells and the Atherosclerotic Burden

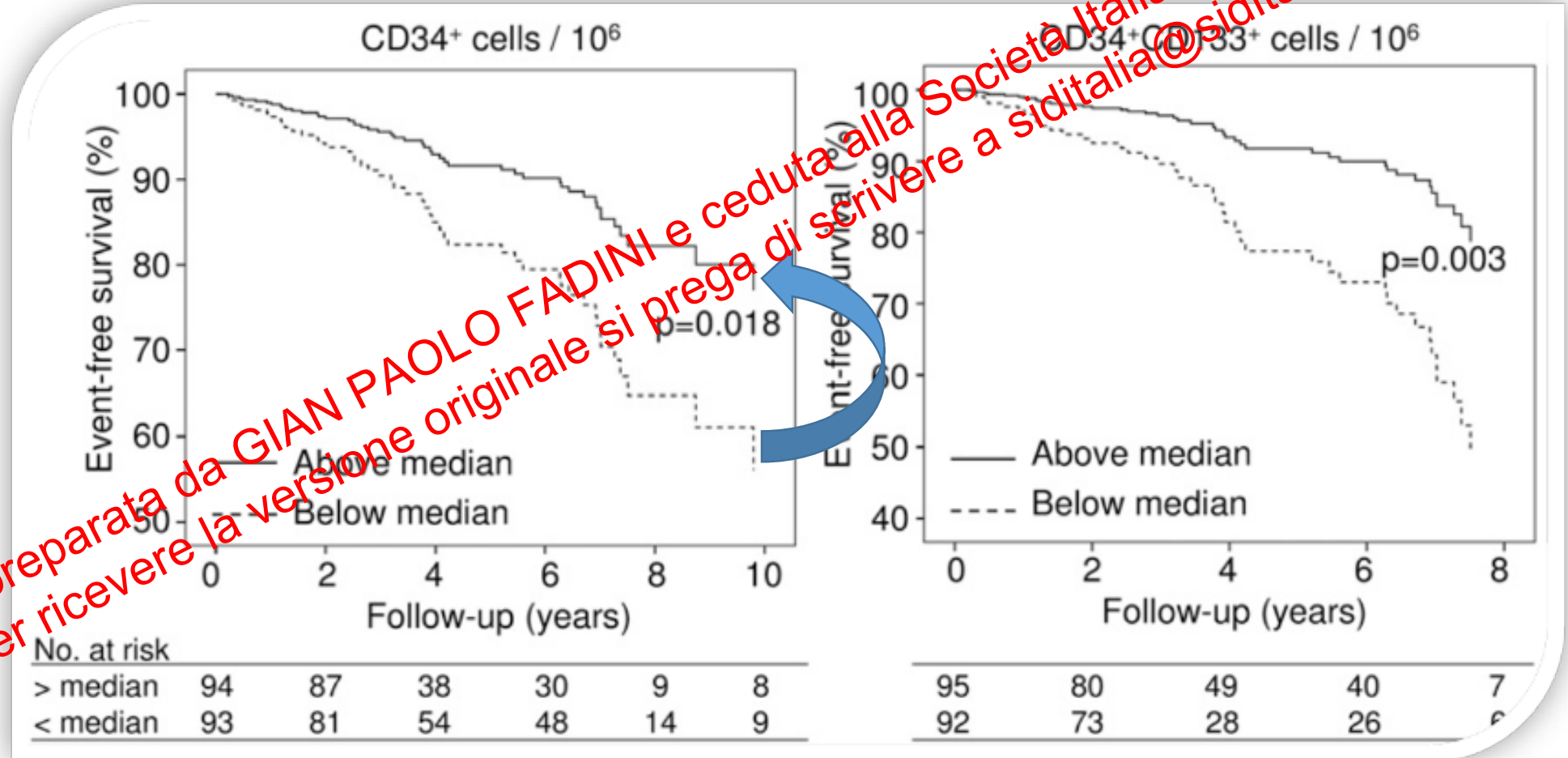
Gian Paolo Fadini

Circ Res 2016

Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Long-term Prediction of Cardiovascular Outcomes by Circulating CD34⁺ and CD34⁺CD133⁺ Stem Cells in Patients With Type 2 Diabetes

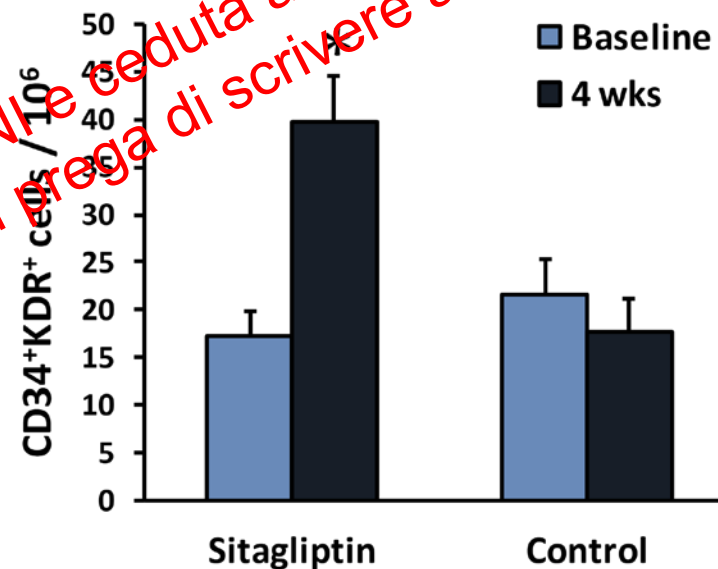
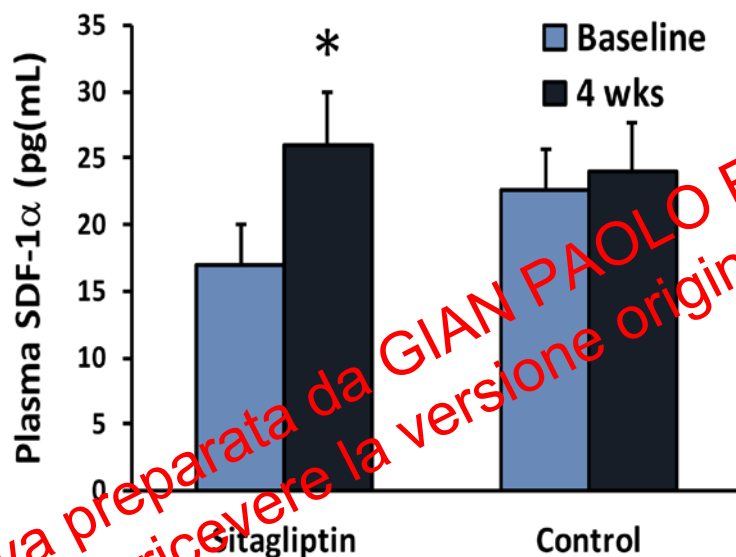
DOI: 10.2337/dc16-1755



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

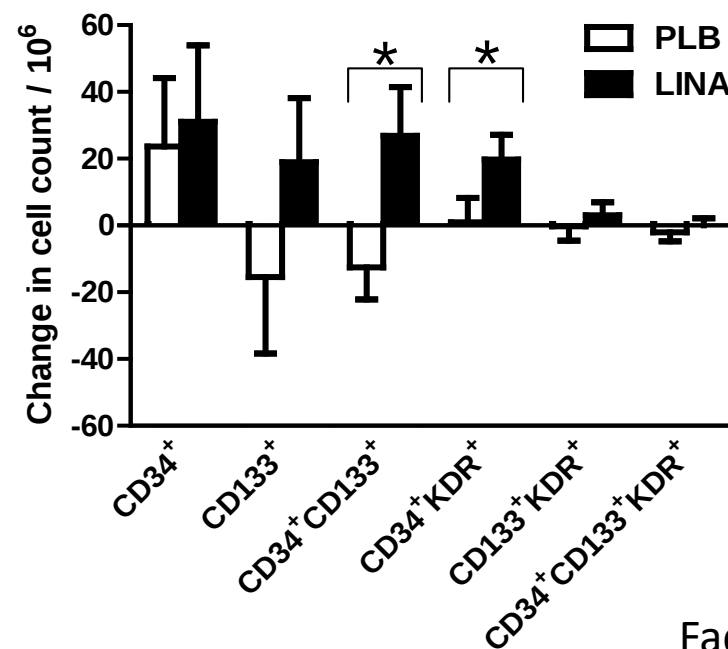
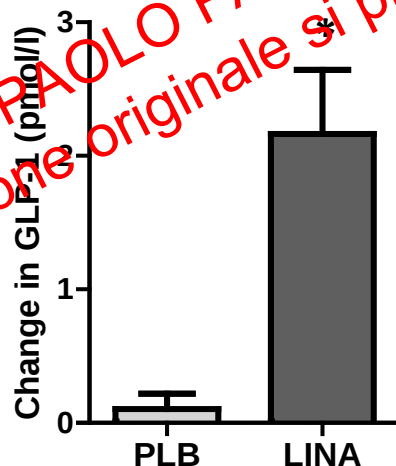
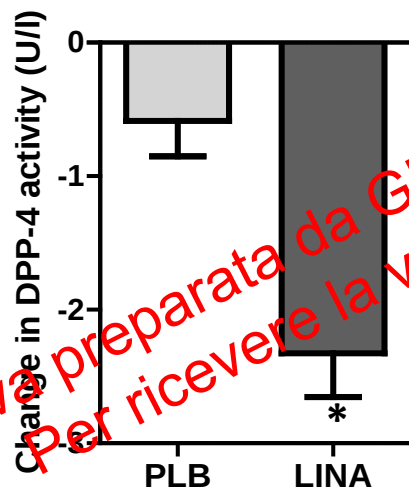
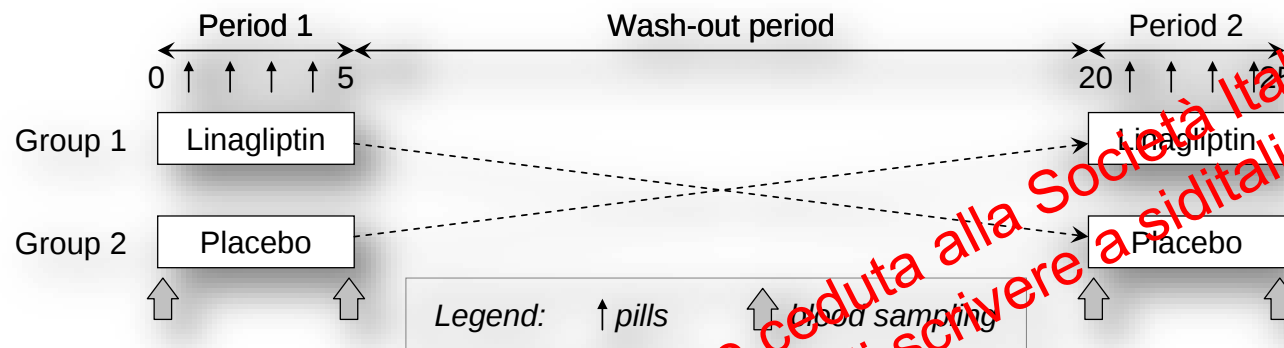
Sitagliptin & EPCs

- Controlled, non-randomized clinical trial
- Comparing 4-week sitagliptin (n=16) vs no additional treatment (n=16)
- On top of metformin and/or SUs
- Type 2 diabetic patients.



Linagliptin & EPCs

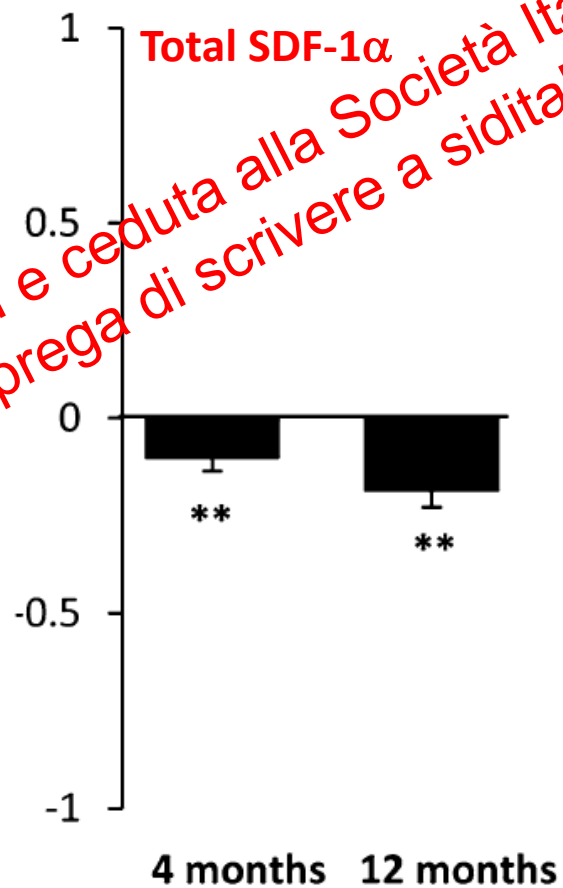
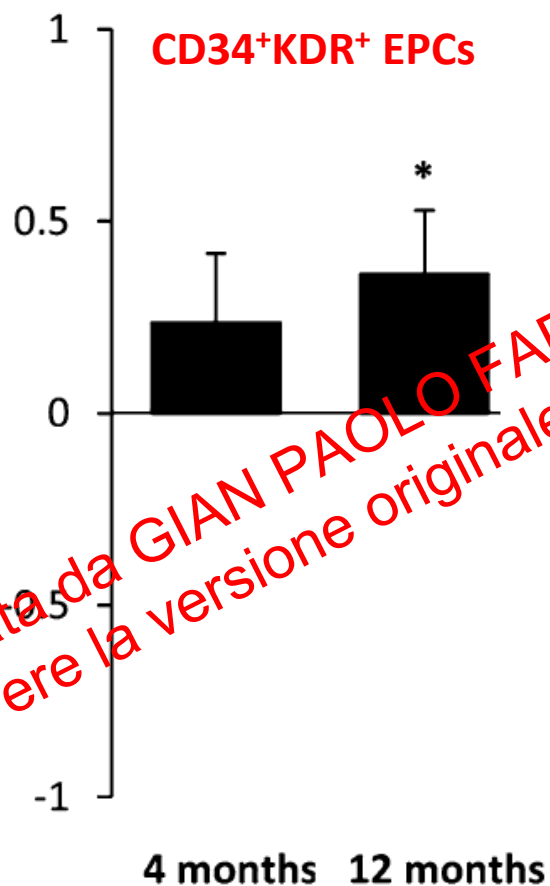
A randomized placebo-controlled cross-over trial to test the effects of 4-day linagliptin therapy on circulating EPCs in T2D



Vildagliptin & EPCs

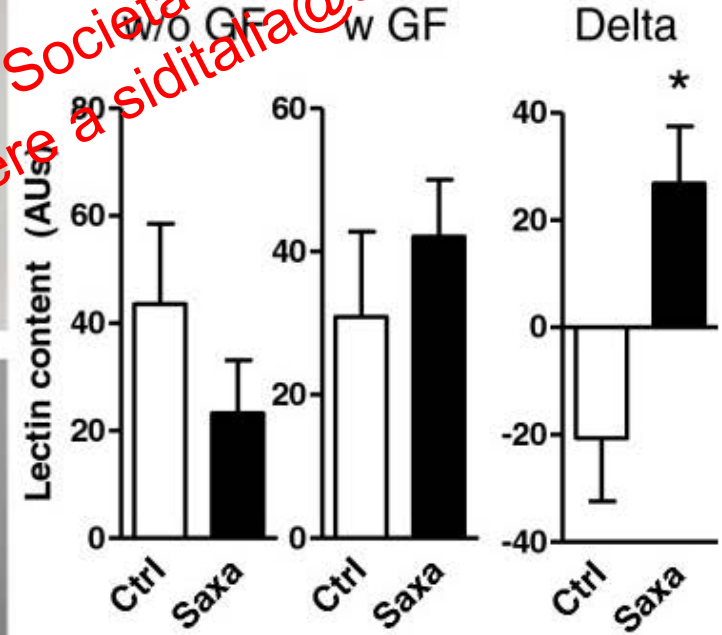
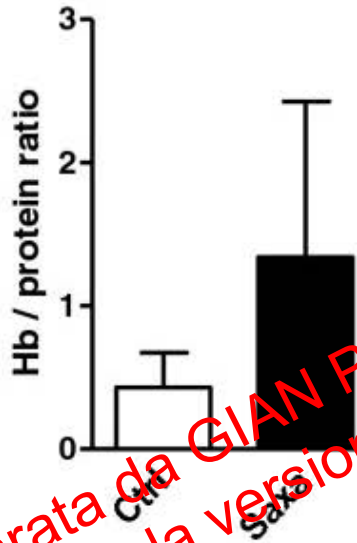
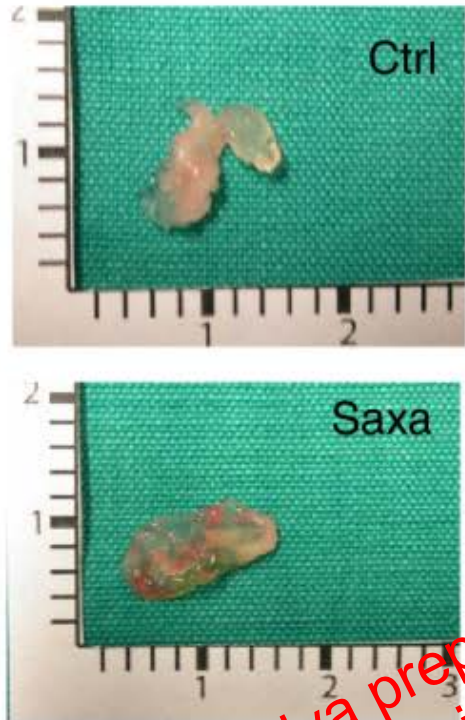
Vildagliptin vs glibenclamide RCT

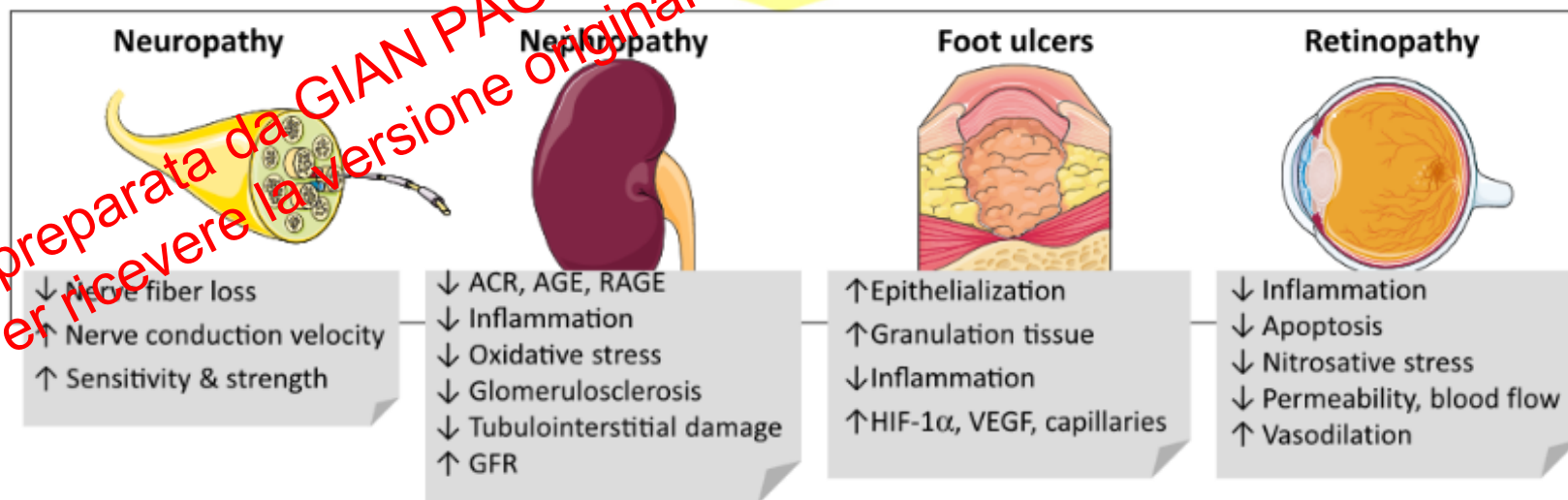
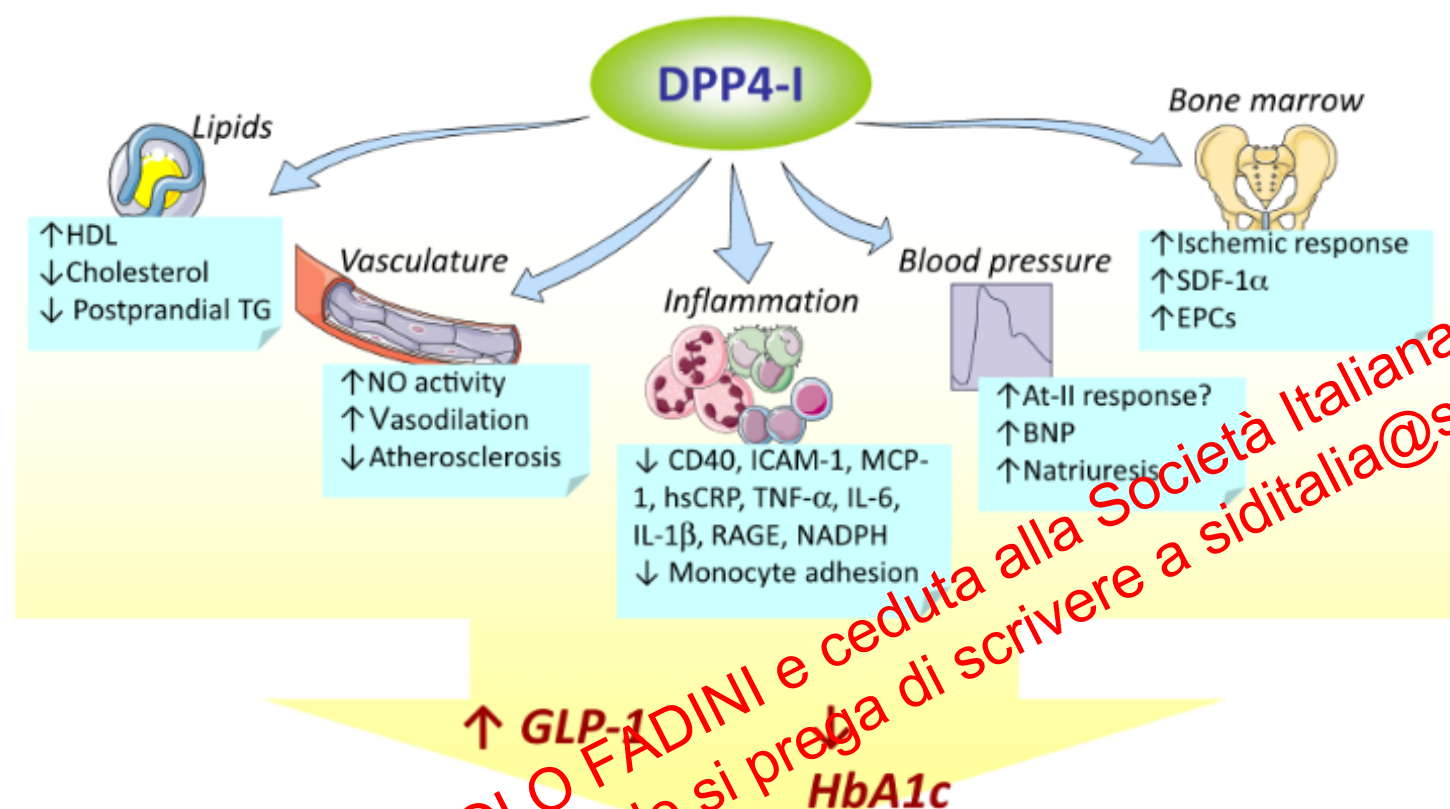
Glibenclamide subtrated effect (β -coefficient)



Saxagliptin & EPCs

EPCs stimulated ex vivo with saxagliptin increased their angiogenic potential in vivo





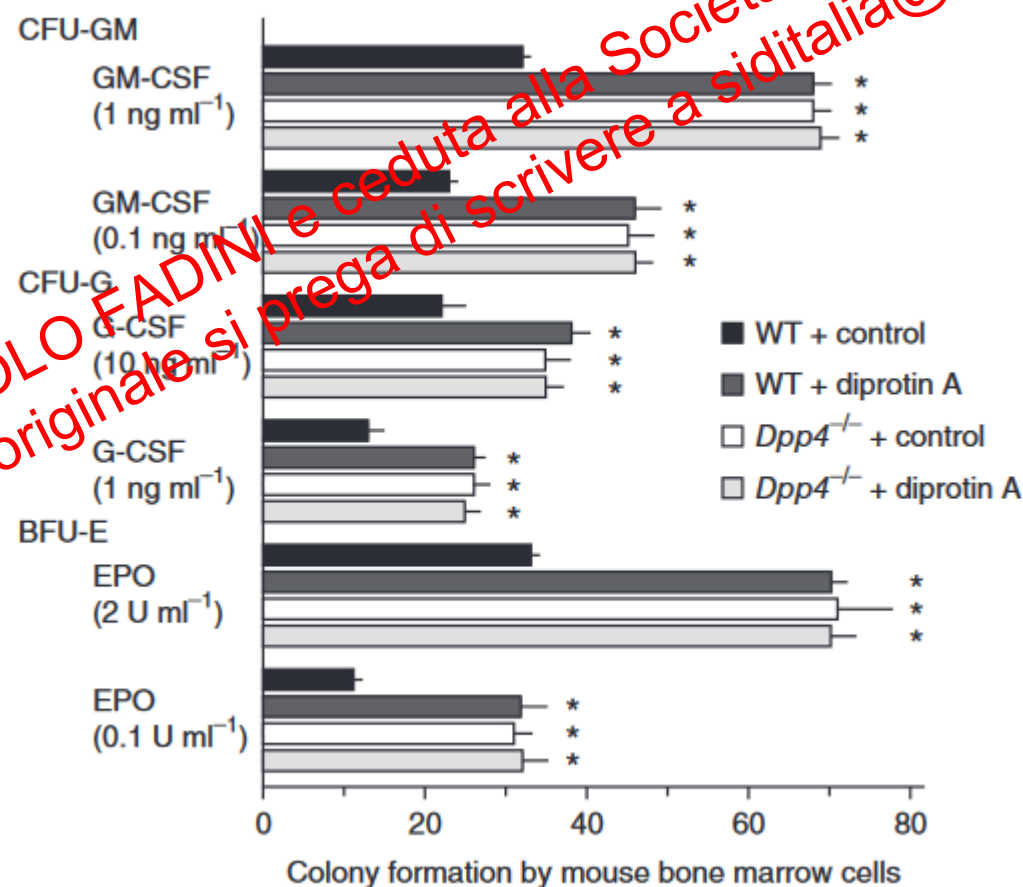
DPP-4i e mielopoiesi

ARTICLES

Dipeptidylpeptidase 4 negatively regulates colony-stimulating factor activity and stress hematopoiesis

Hal E Broxmeyer^{1,5}, & Timothy B Campbell^{1,4}

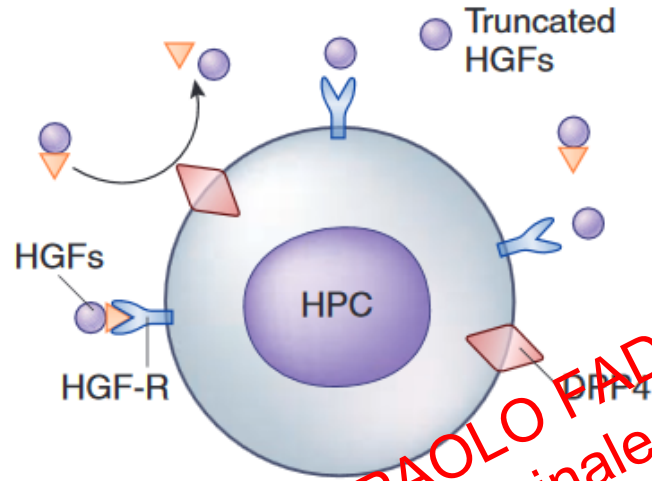
nature
medicine



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

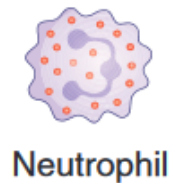
DPP-4i e mielopoiesi

Hematopoietic compartment after stress
(myeloablative chemotherapy)



HGF activity (G-CSF, EPO, TPO)

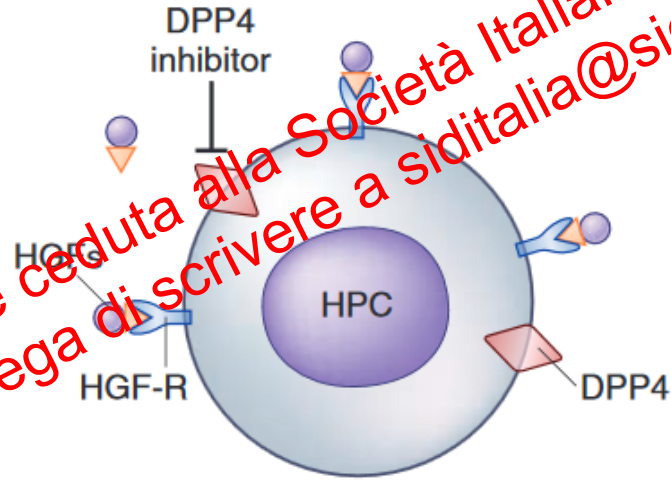
Decreased hematopoietic recovery



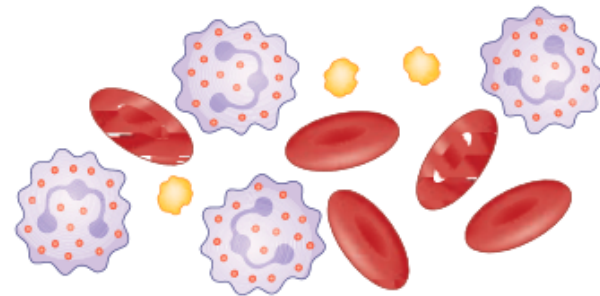
Platelet



Hematopoietic compartment after stress
with DPP4 inhibition



Hematopoietic cell proliferation
and survival



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

DPP-4i e mielopoiesi

Stem Cells and Development, Vol. 22, No. 7 | Clinical Trial

In Vivo DPP-4 Inhibition to Enhance Engraftment of Single-Unit Cord Blood Transplants in Adults with Hematological Malignancies

Sherif S. Farag , Shivani Srivastava, Steven Messinger, Chuanam, Jennifer Schwartz, Michael J. Robertson, Rafat Abonour, Kenneth Cornetta, Lisa Wood, Angie Secrest, R. Matthew Strother, David R. Jones, and Hal E. Broxmeyer

Published Online: 21 Dec 2012 | <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0636>

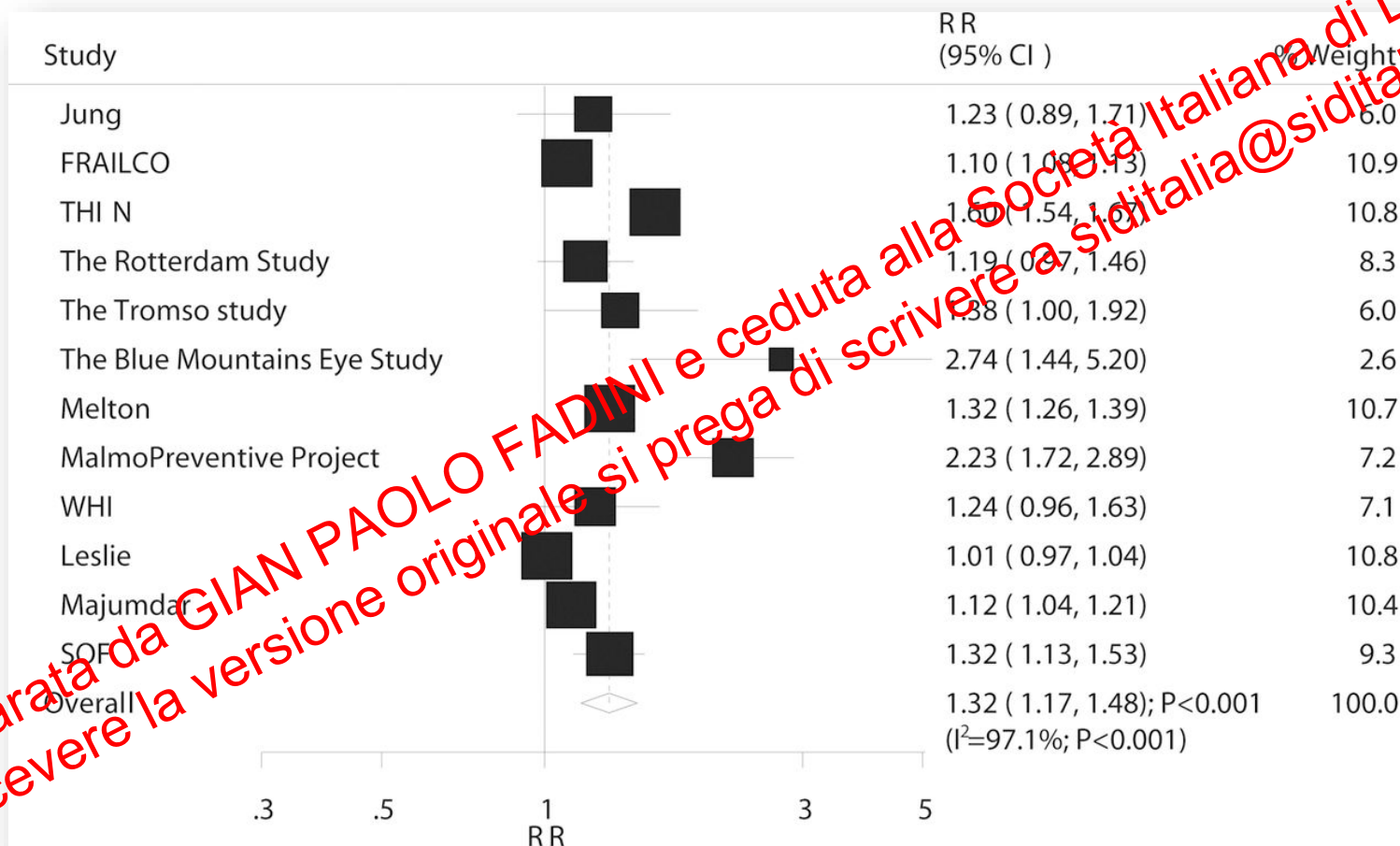
Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FARDINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

In quale condizione di utilizzo dei DPP-4i potrebbe essere utile stimolare l'eritropoiesi?

- a) Trapianto di midollo
- b) Popolazione anziana
- c) Insufficienza renale
- d) Tutti i precedenti

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

Diabete tipo 2 e rischio di fratture



Farmaci e rischio di fratture

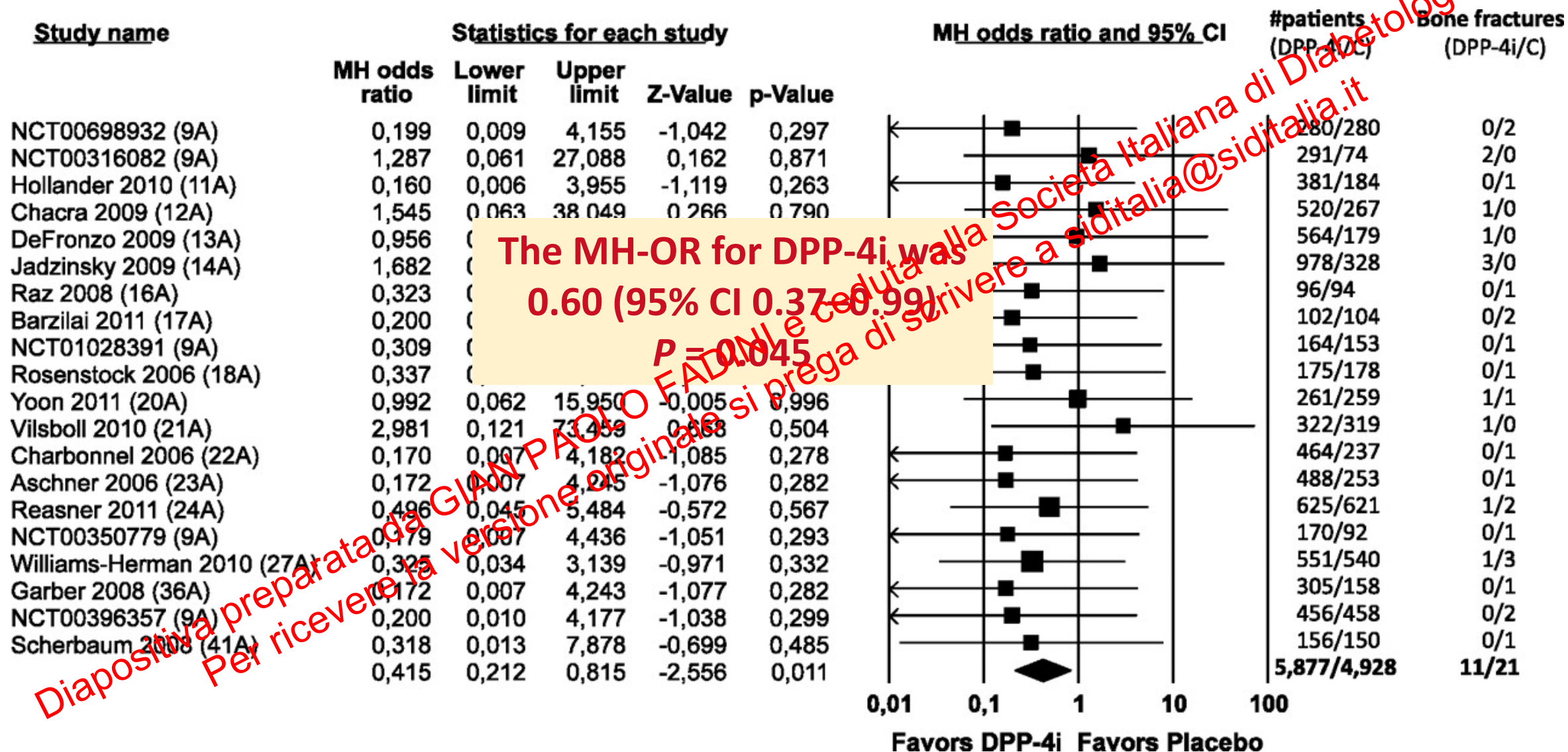
QuestionNow! (qnow.it)

Quale/i di questi farmaci sono stati associati ad un aumentato rischio di fratture?

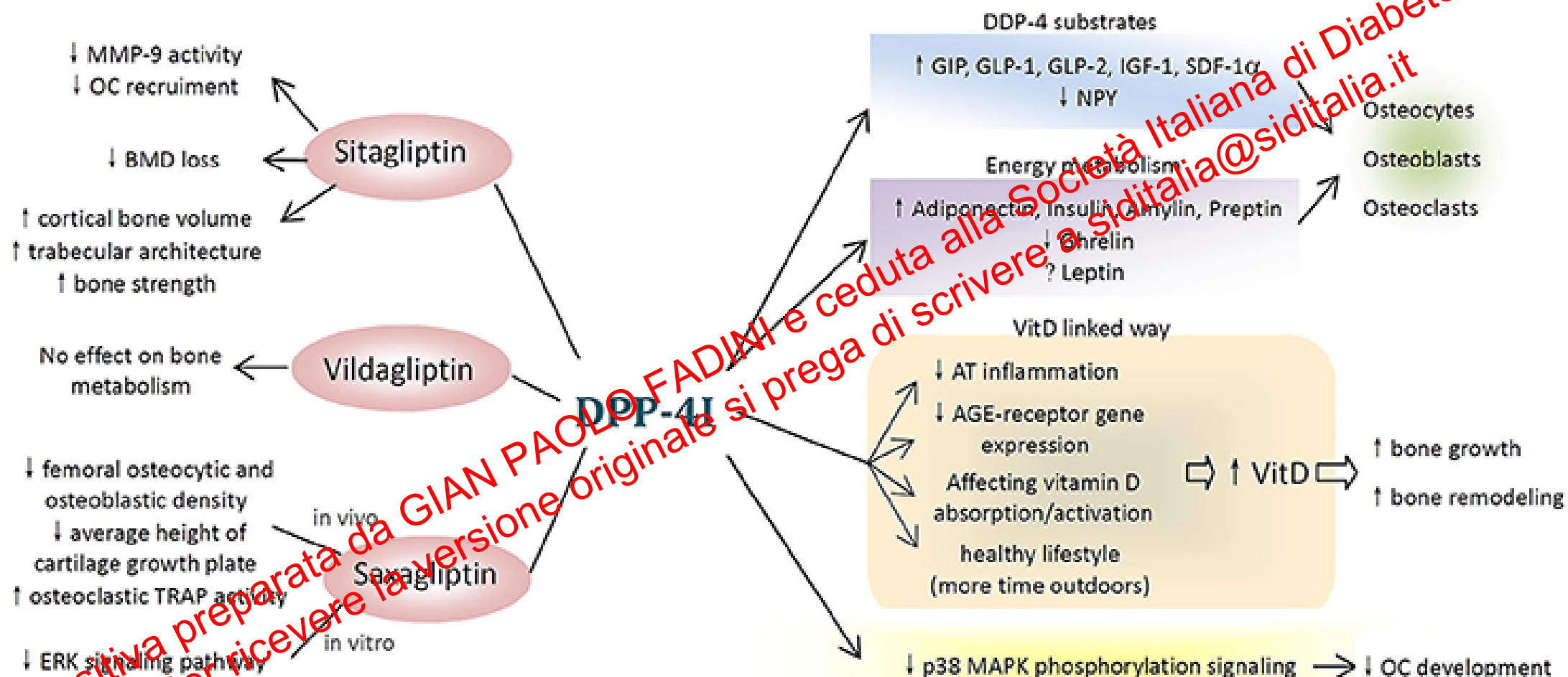
- a) Pioglitazone
- b) Sitagliptin
- c) Metformina
- d) Tutti i precedenti

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

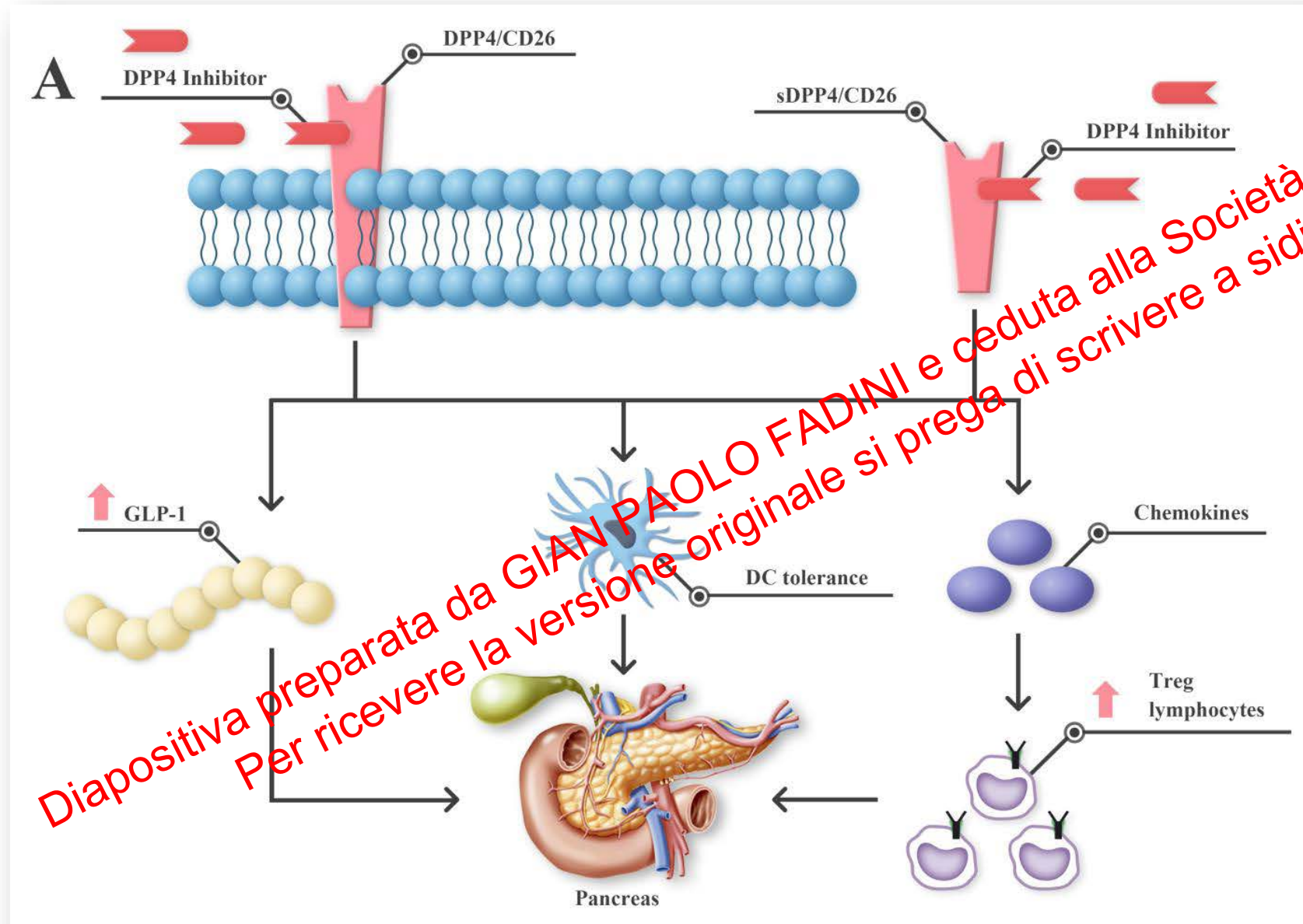
DPP-4i e rischio di fratture



DPP-4i e biologia dell'osso



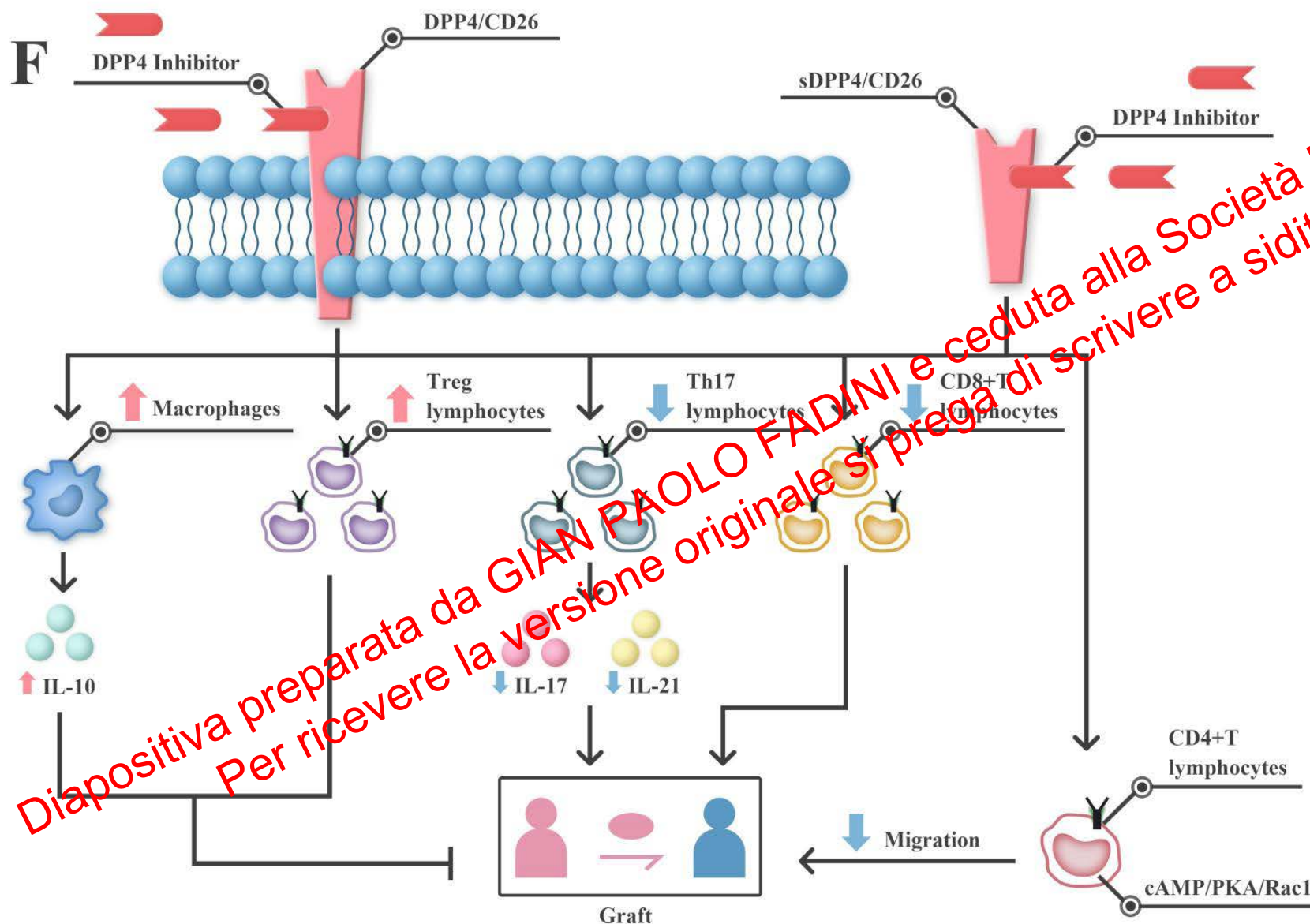
Induzione di tolleranza intra-pancreatica?



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

- **Diabete tipo 1**
- **LADA**

Induzione di tolleranza al graft ?



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

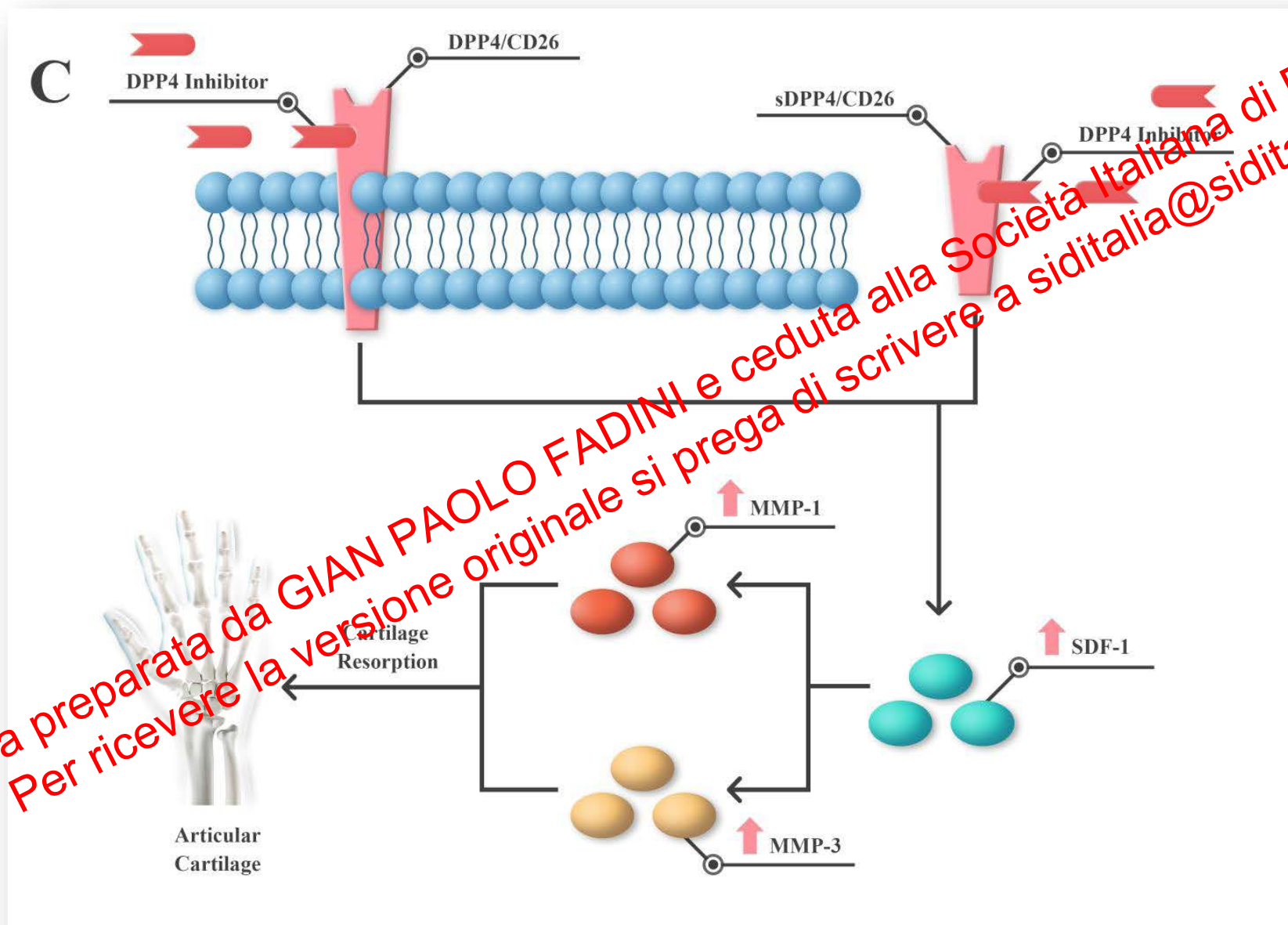
- *Tx pancreas*
- *Tx rene*
- ...

Possibili eventi avversi

- Artrite
- Pemfigoide
- Infezioni?

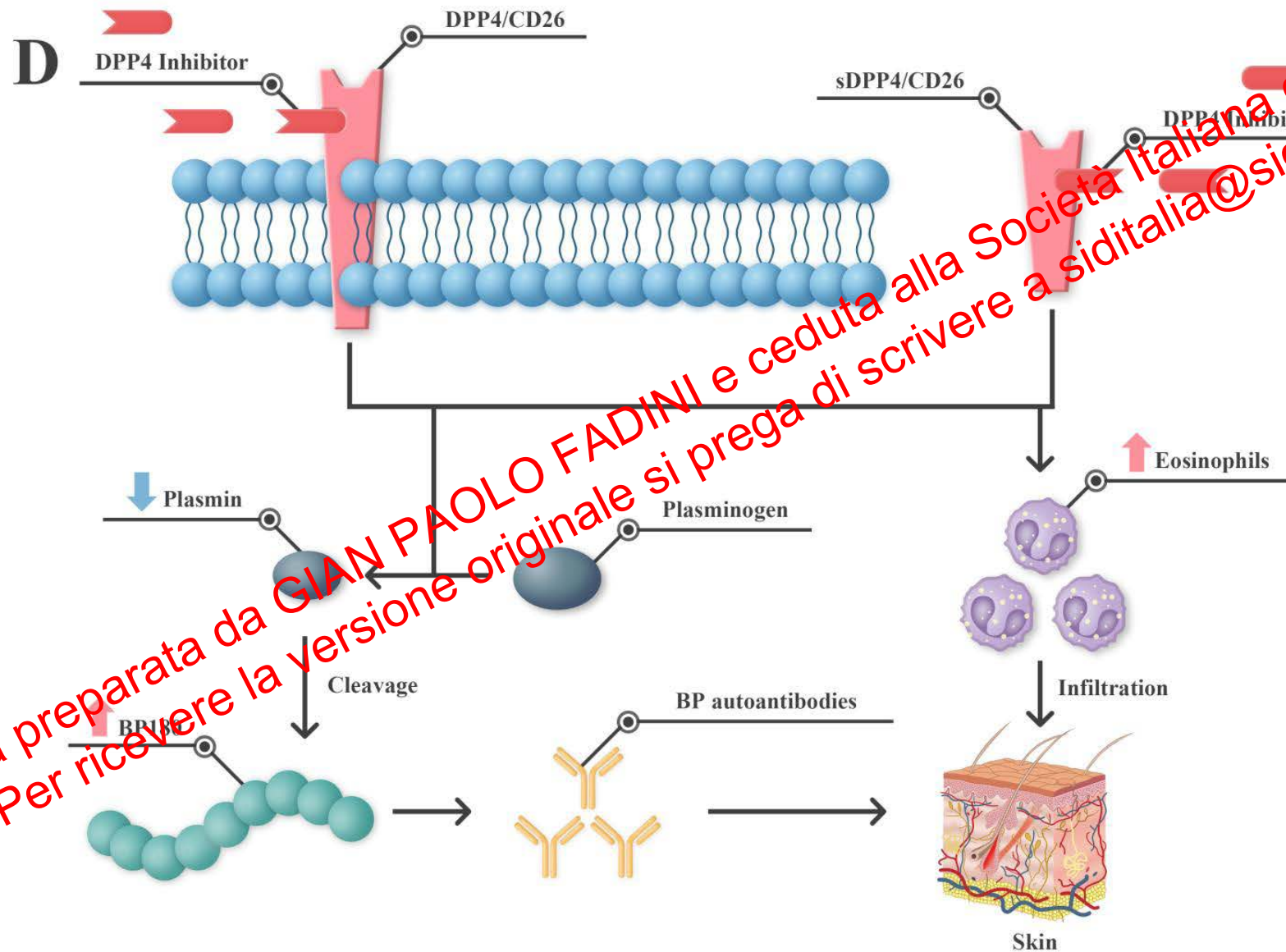
Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Danno articolare ?



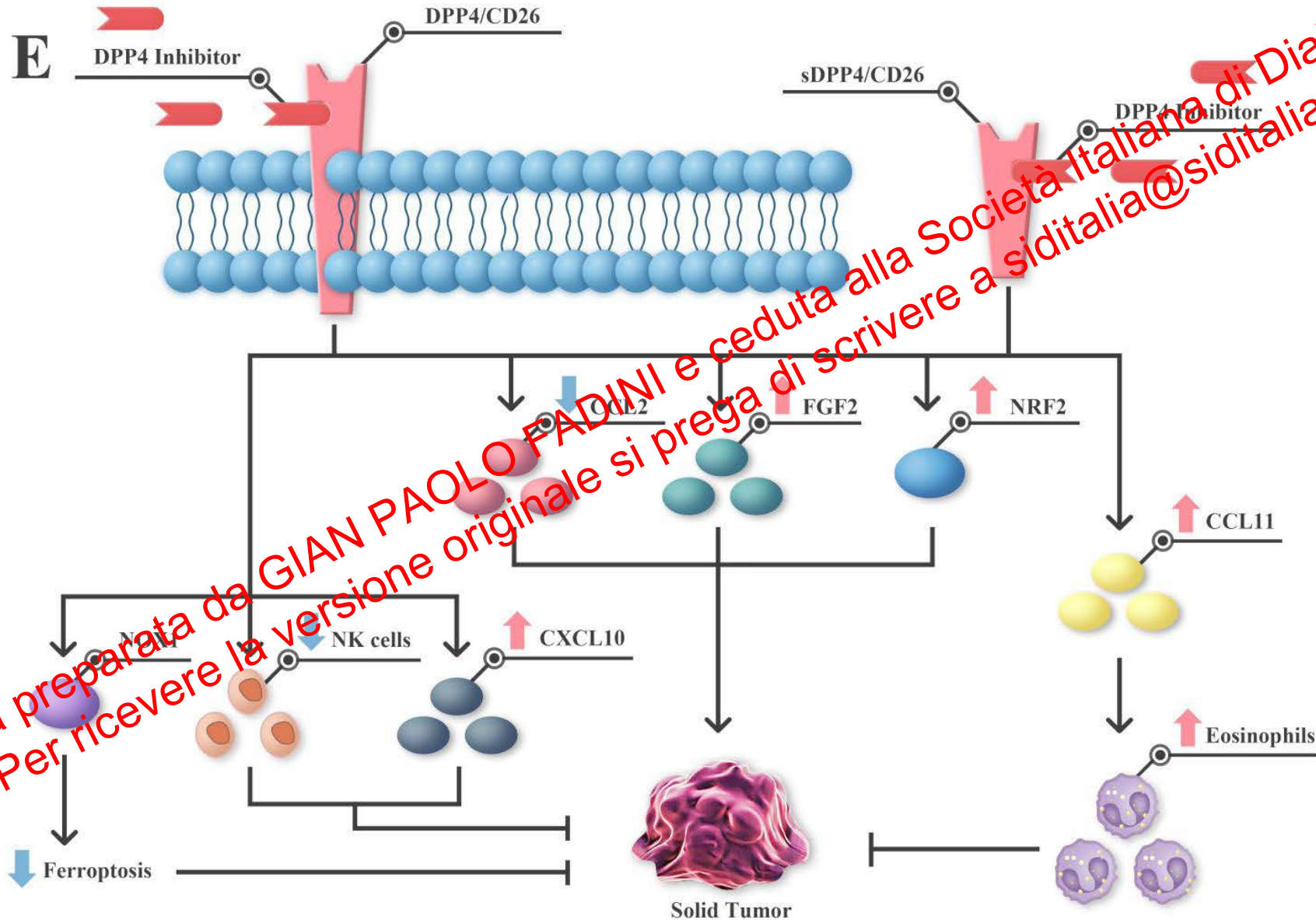
Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Infiammazione cutanea ?



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

Sorveglianza immunologica ?

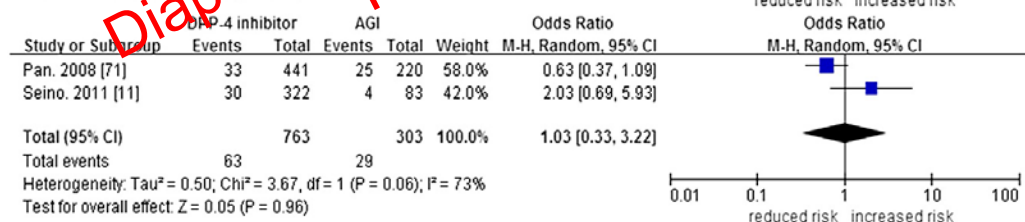
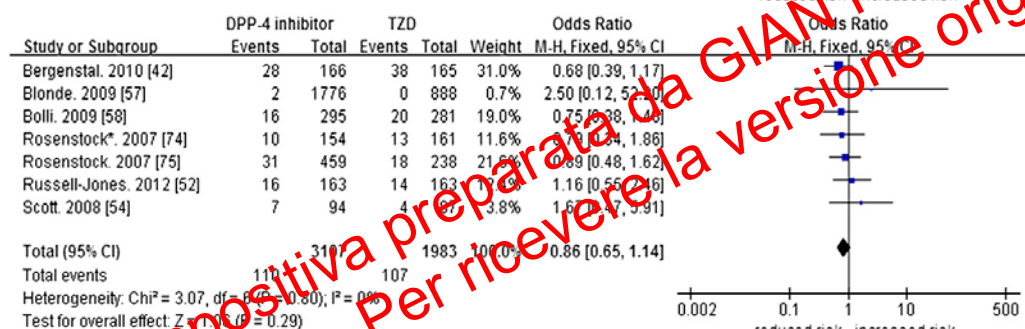
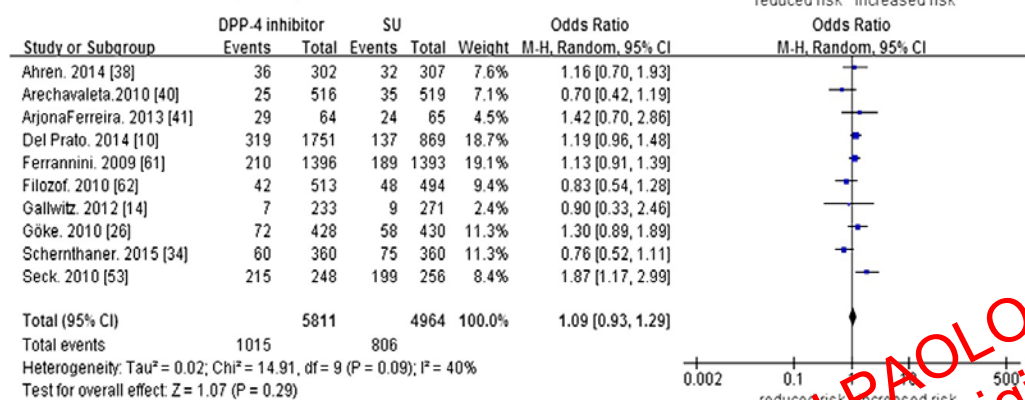
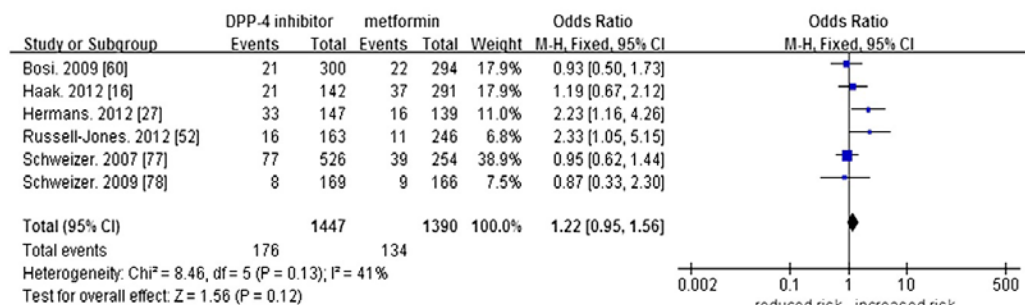


Come varia il rischio infettivo in corso di terapia con DPP-4i?

- a) Aumenta
- b) Diminuisce
- c) Non varia
- d) Dipende dal tipo di infezione

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

DPP-4i e infezioni ?



Vs Placebo

OR = 0.97 (95% CI: 0.91; 1.04)

Vs Metformin

OR = 1.22 (95% CI: 0.95; 1.56)

Vs SU

OR = 1.09 (95% CI: 0.93; 1.29)

Vs thiazolidinedione

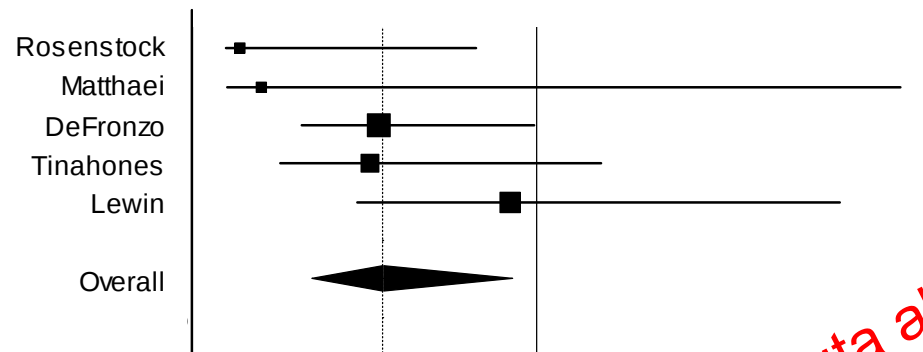
OR = 0.86 (95% CI: 0.65; 1.14)

Vs alpha glucosidase inhibitor

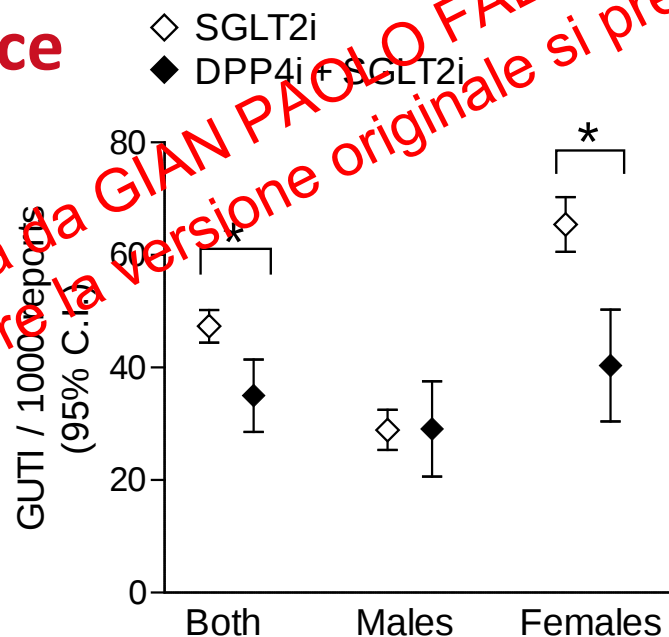
OR = 1.03 (95% CI: 0.33; 3.22)

DPP-4i + SGLT-2i

Trials



Pharmacovigilance



Conclusioni

- Molteplicità di substrati di CD26 / DPP-4
- Effetti pleiotropici extraglicemici
- Sicurezza nota dai CVOTs
- Possibili effetti indesiderati molto rari
- Possibile modulazione immunologica

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