



Gemelli

Andrea
Giaccari

UO Patologia
Endocrino-
Metabolica



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



IL DIABETOLOGO
del DOMANI

TERAPIA DEL DIABETE

EDUCAZIONE

dieta

att. fisica

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

terapia del Dt2: farmaci disponibili

sensibilizzanti

biguanidi
glitazoni

metformina
pioglitazone

secretagoghi

sulfoniluree

protratte

gliben. glime.

rapide

gliclaz. glipizide

glinidi

repaglinide

GLP-1

DPP-IV in.

sita/saxa/vildagliptin

agonisti

liraglutide exe albi

altri

inibitori α -glucosidasi

acarbosio

SGLT2-I

gliflozine

dapagliflozin cana

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

terapia del Dt2: farmaci disponibili

sensibilizzanti

biguanidi

glitazoni

metformina

pioglitazone

secretagoghi

sulfoniluree

protratte

gliben. glime.

rapide

gliclaz. glipizide

glinidi

repaglinide

GLP-1

DPP-IV in.

sita/saxa/vildagliptin

agonisti

liraglutide exelby

altri

inibitori α -glucosidasi

acarbiosio

SGLT2-I

gliflozine

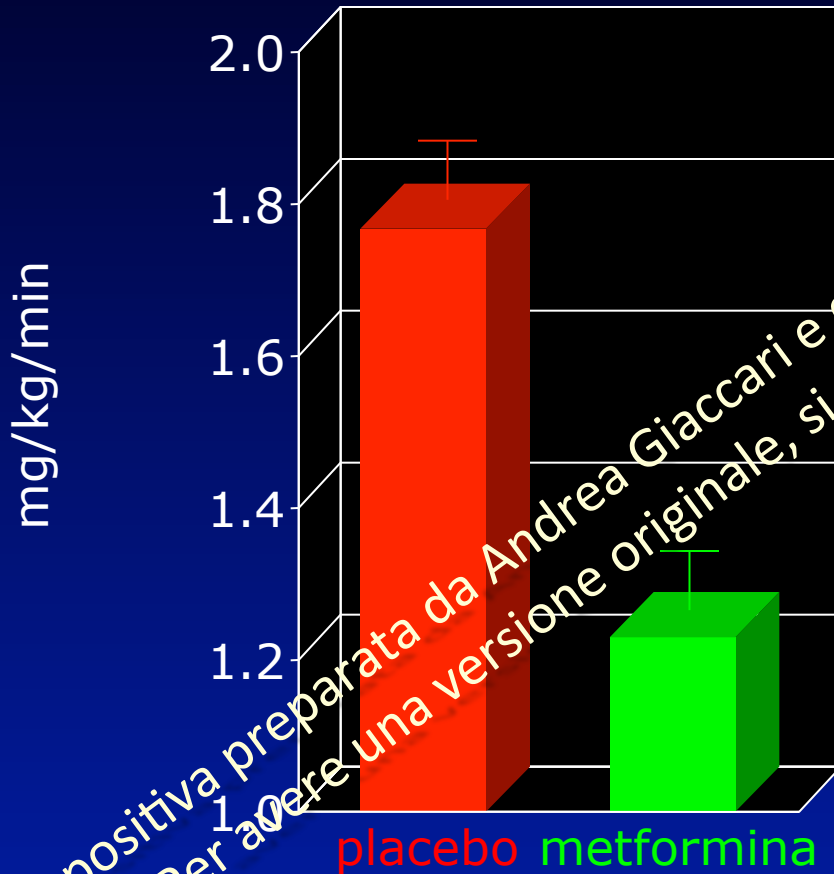
dapagliflozin canagliflozin

insulina

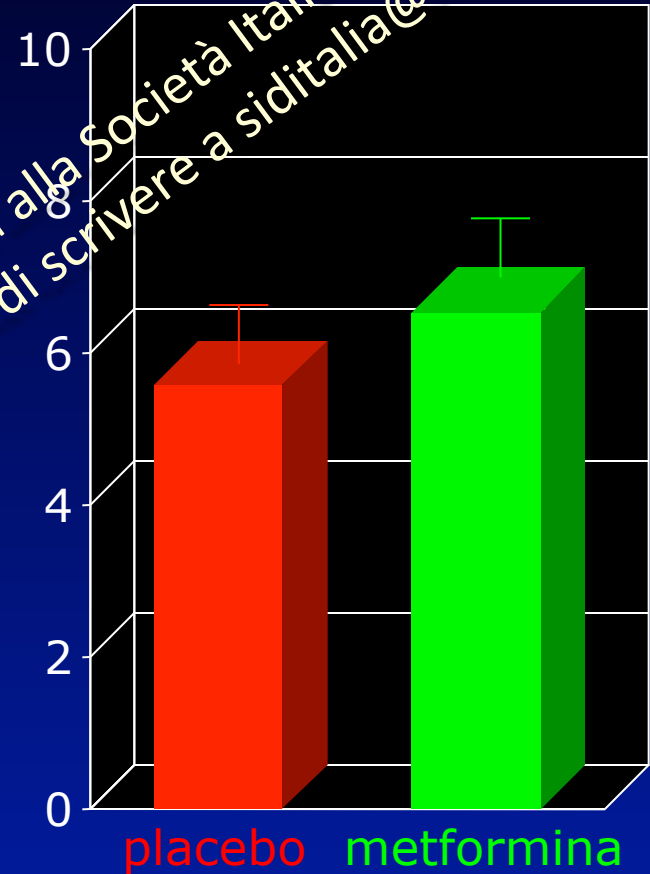
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

la metformina migliora insulino-resistenza (solo diabetici obesi)

produzione epatica



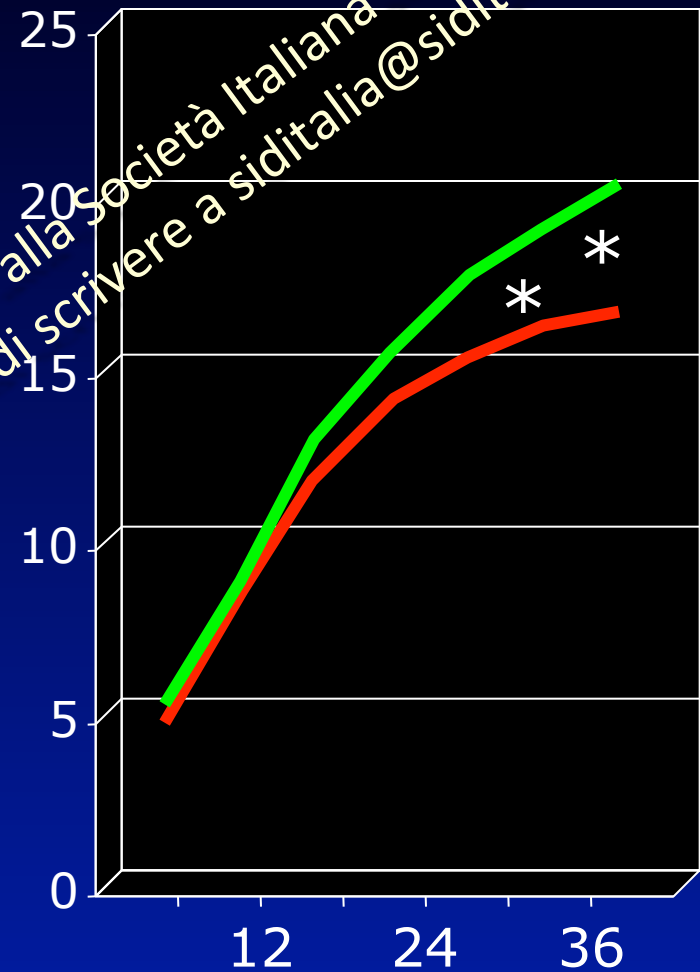
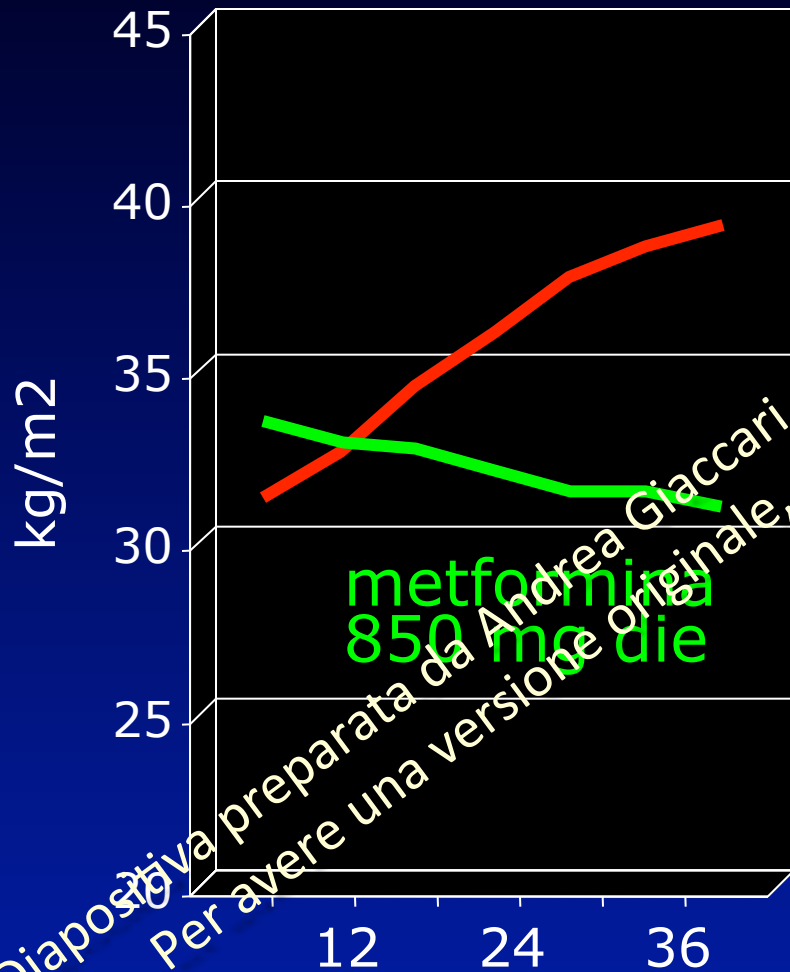
captazione periferica



metformina in bambini obesi

(SGA, 8 anni)

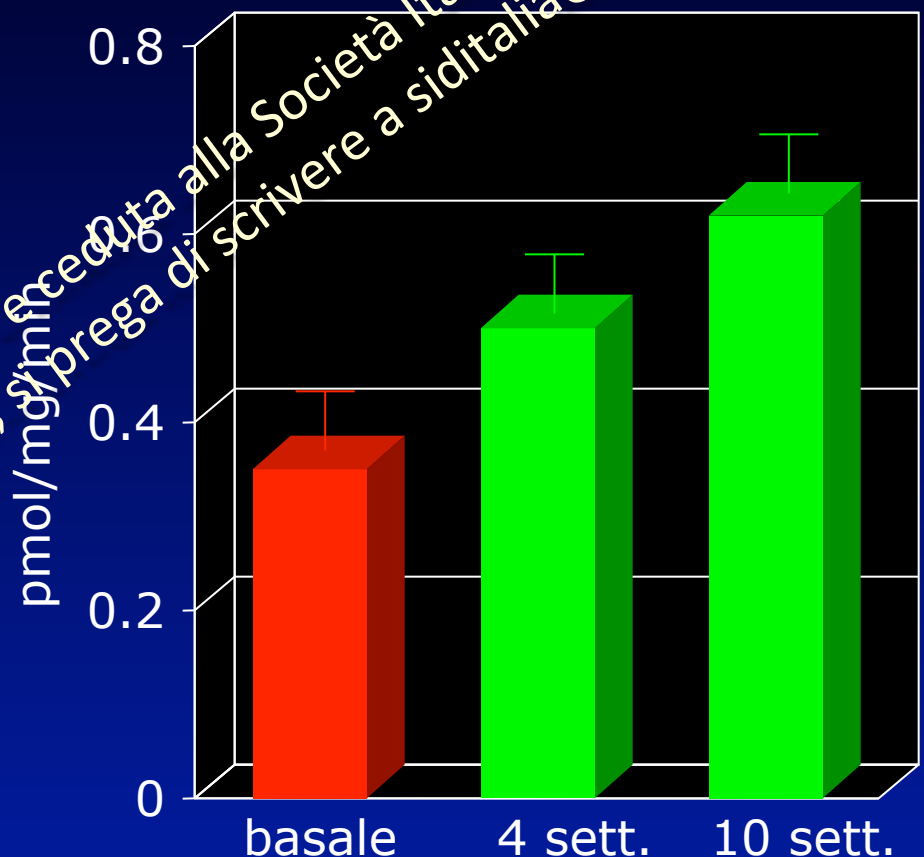
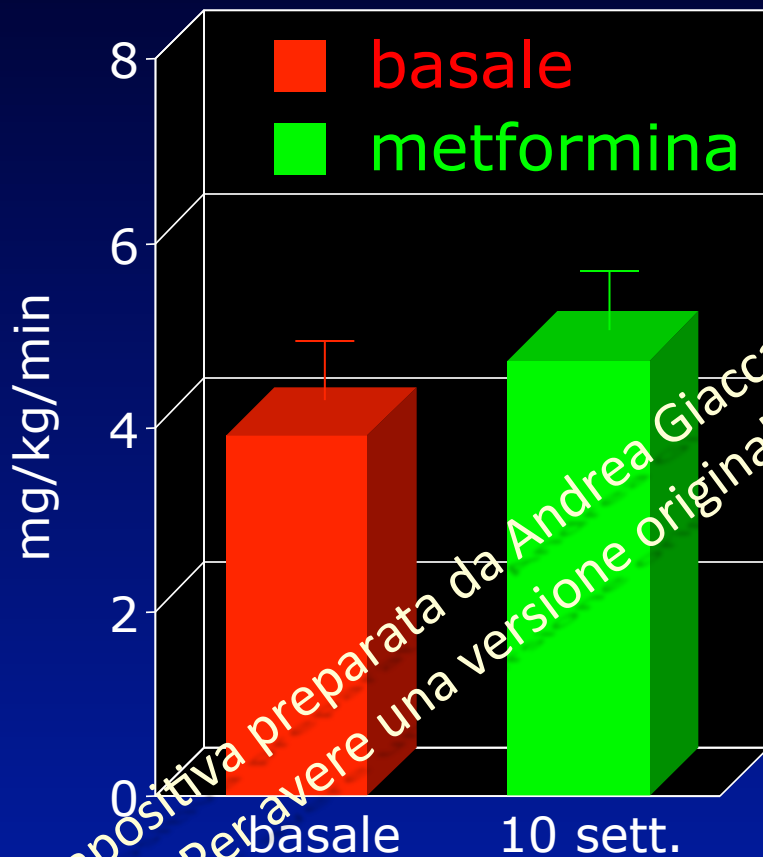
BMI



la metformina aumenta AMPK

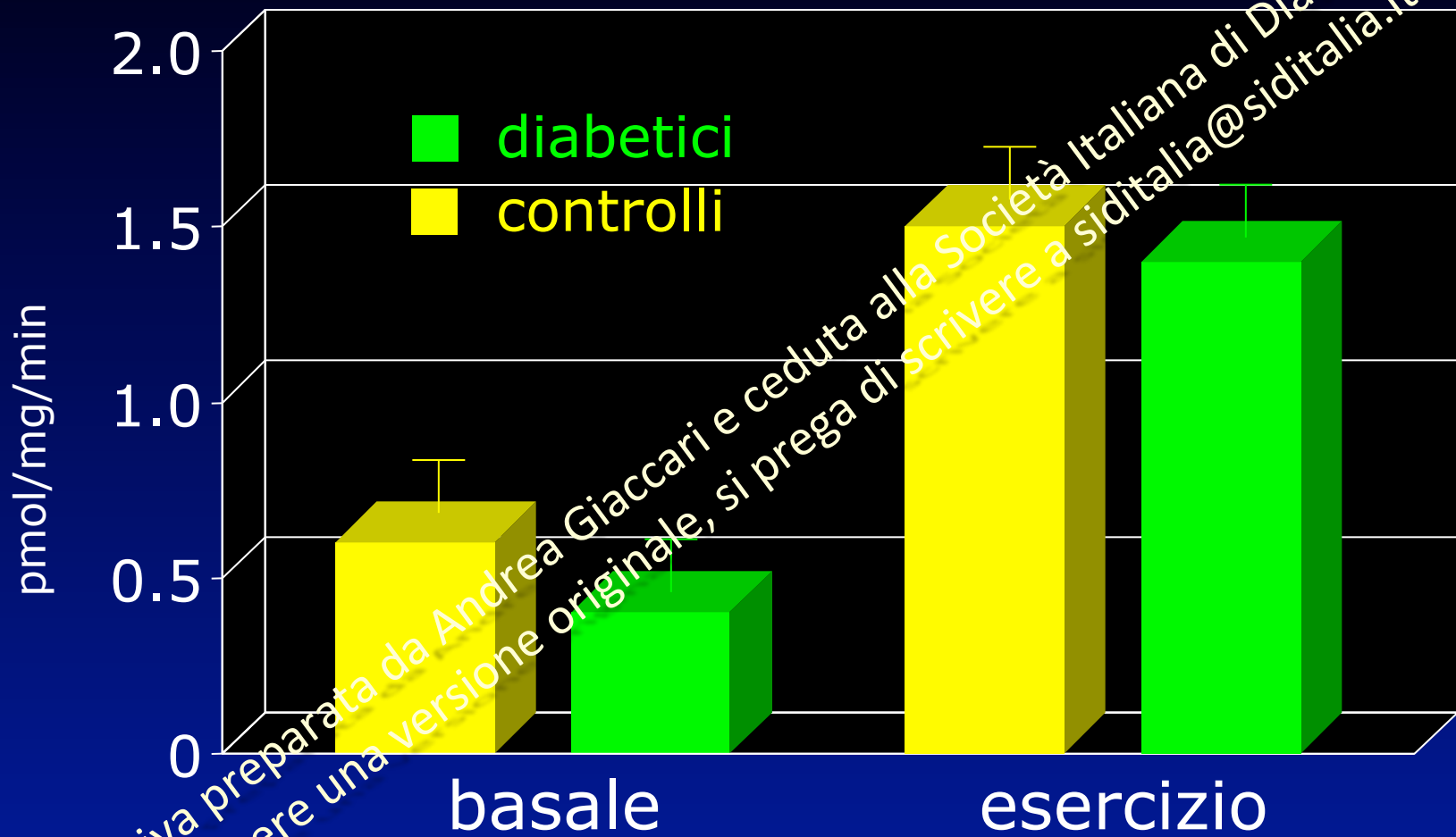
(biopsie su pazienti diabetici)

captazione periferica



attività AMPK

l'esercizio fisico aumenta AMPK



AMPK = protein chinasi attivata da AMP

LETTER

doi:10.1038/nature13270

Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase

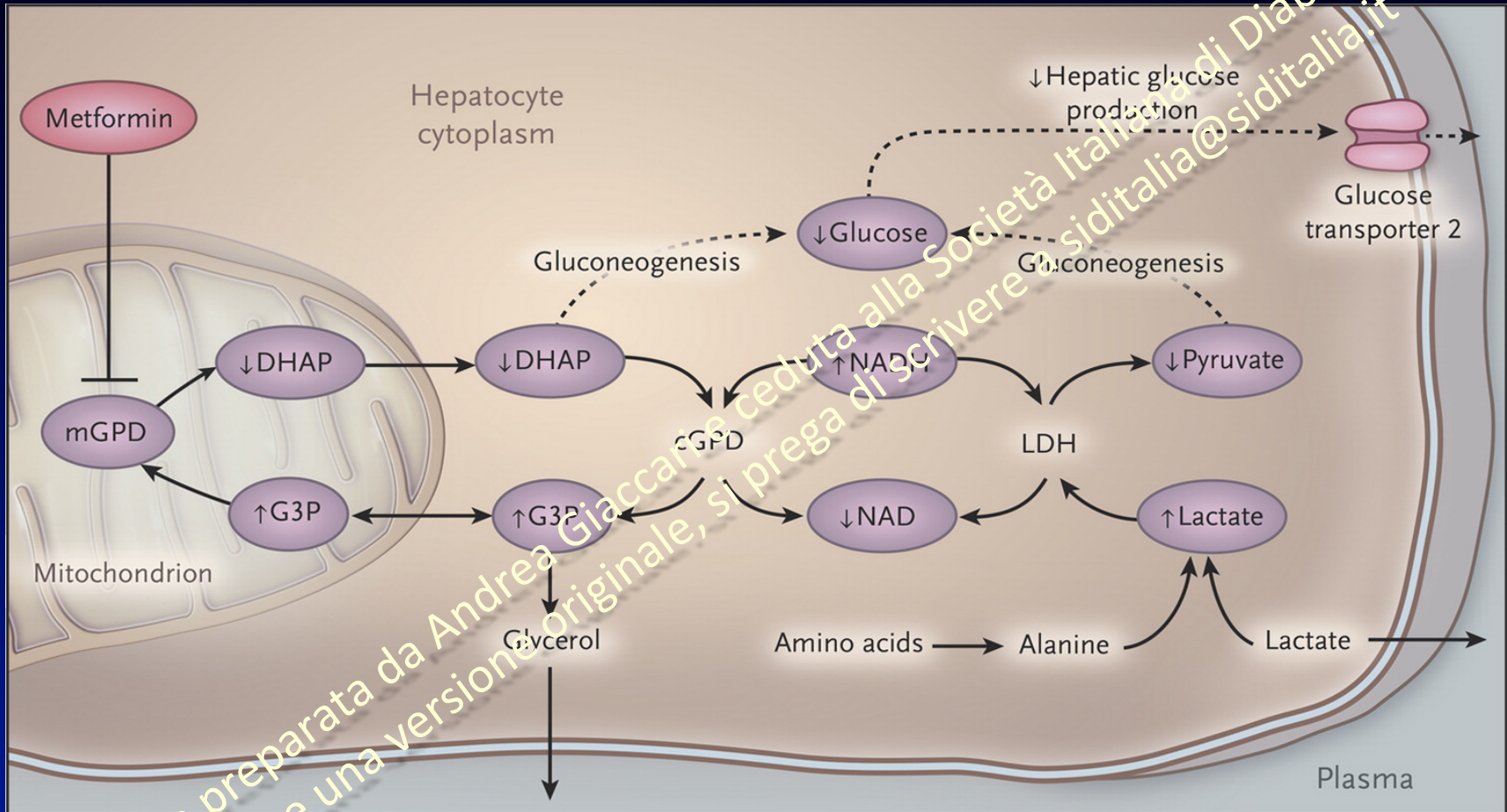
Anila K. Madiraju^{1,2,3}, Derek M. Erion^{1,2,3}, Yasmeen Rezaee¹, Xian-Man Zhang¹, Demetrios T. Braddock⁴, Ronald A. Albright⁴, Brett J. Prigaro⁵, John L. Wood⁶, Sanjay Bhanot⁷, Michael J. MacDonald⁸, Michael J. Jurczak¹, Joao-Paulo Camporez¹, Hui-Young Lee¹, Gary W. Cline¹, Varman T. Samuel¹, Richard G. Kibbey^{1,2} & Gerald I. Shulman^{1,2,3,9}

Nature

2014 Jun 26;510(7506):542-6

Diapositiva preparata da Andrea
Per avere una versione originale scrivere a siditalia@siditalia.it

How Metformin Suppresses Hepatic Gluconeogenesis: A Model.



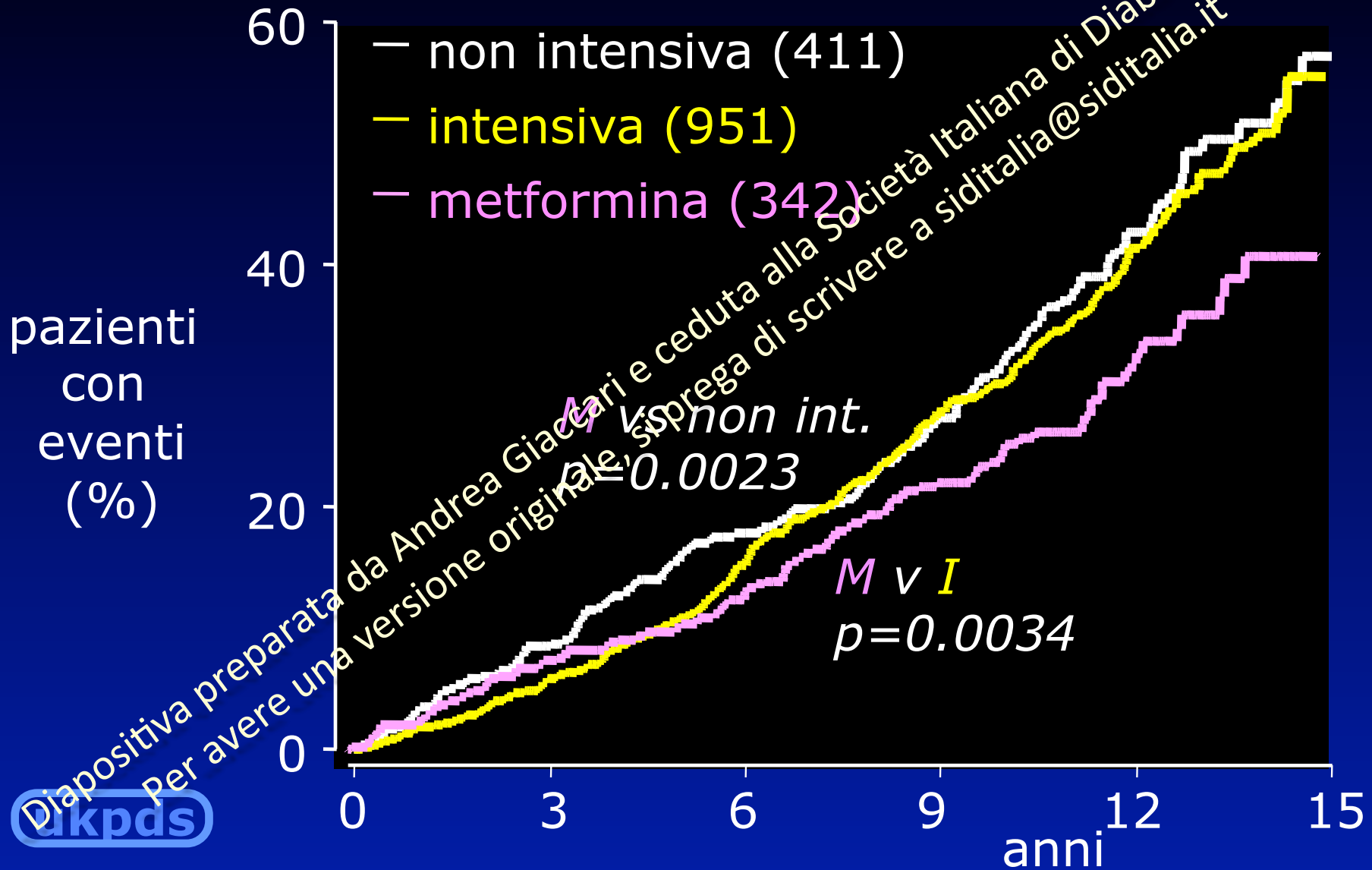
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it.

Forciniti E. N Engl J Med 2014;371:1547-1548.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

tutti gli eventi legati al diabete (solo pazienti obesi)



STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

2009-2010

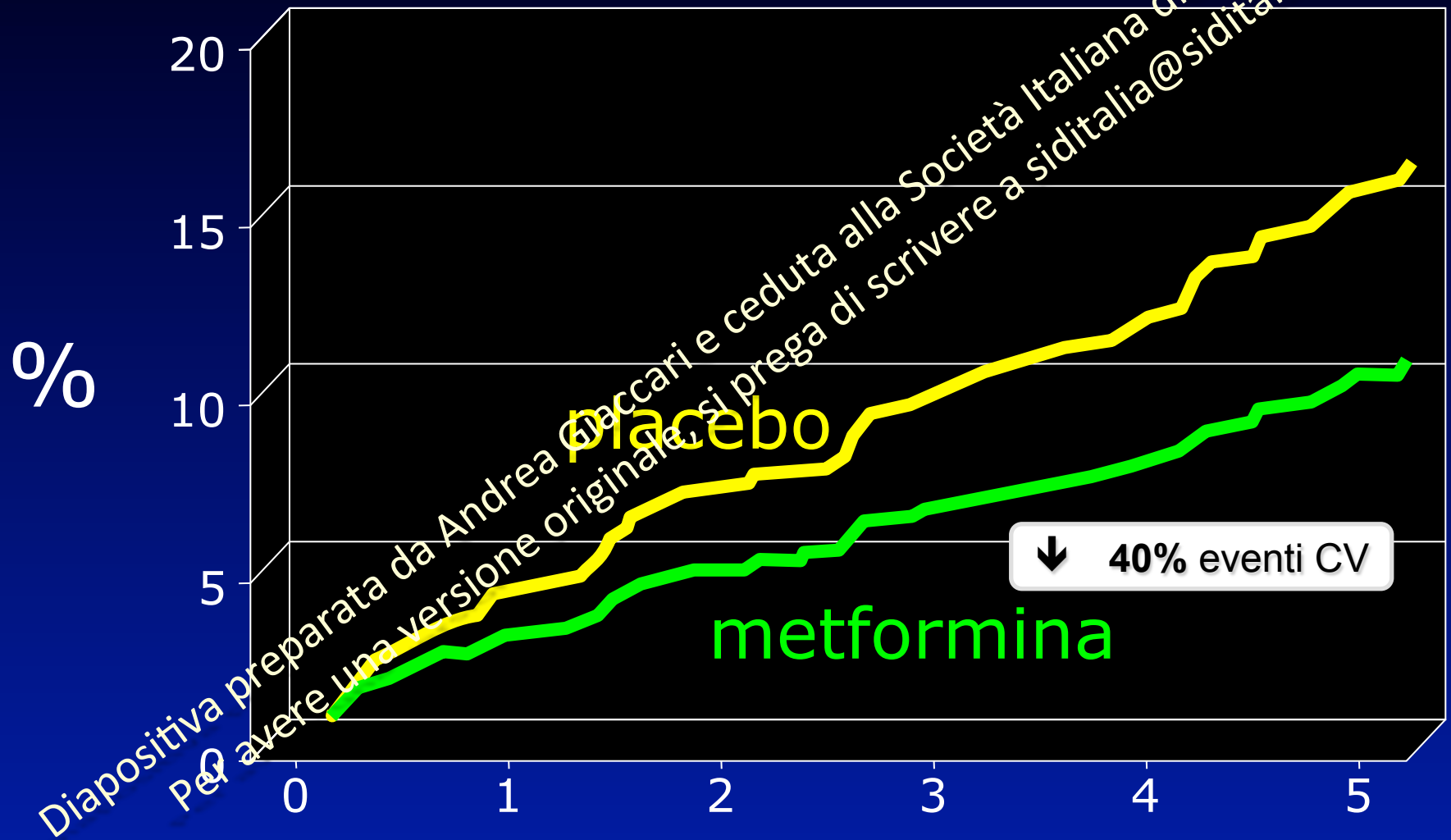


Il farmaco di prima scelta per il trattamento dei diabetici tipo 2 è la metformina: in presenza di sovrappeso (II A) e di normopeso (VI B)

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

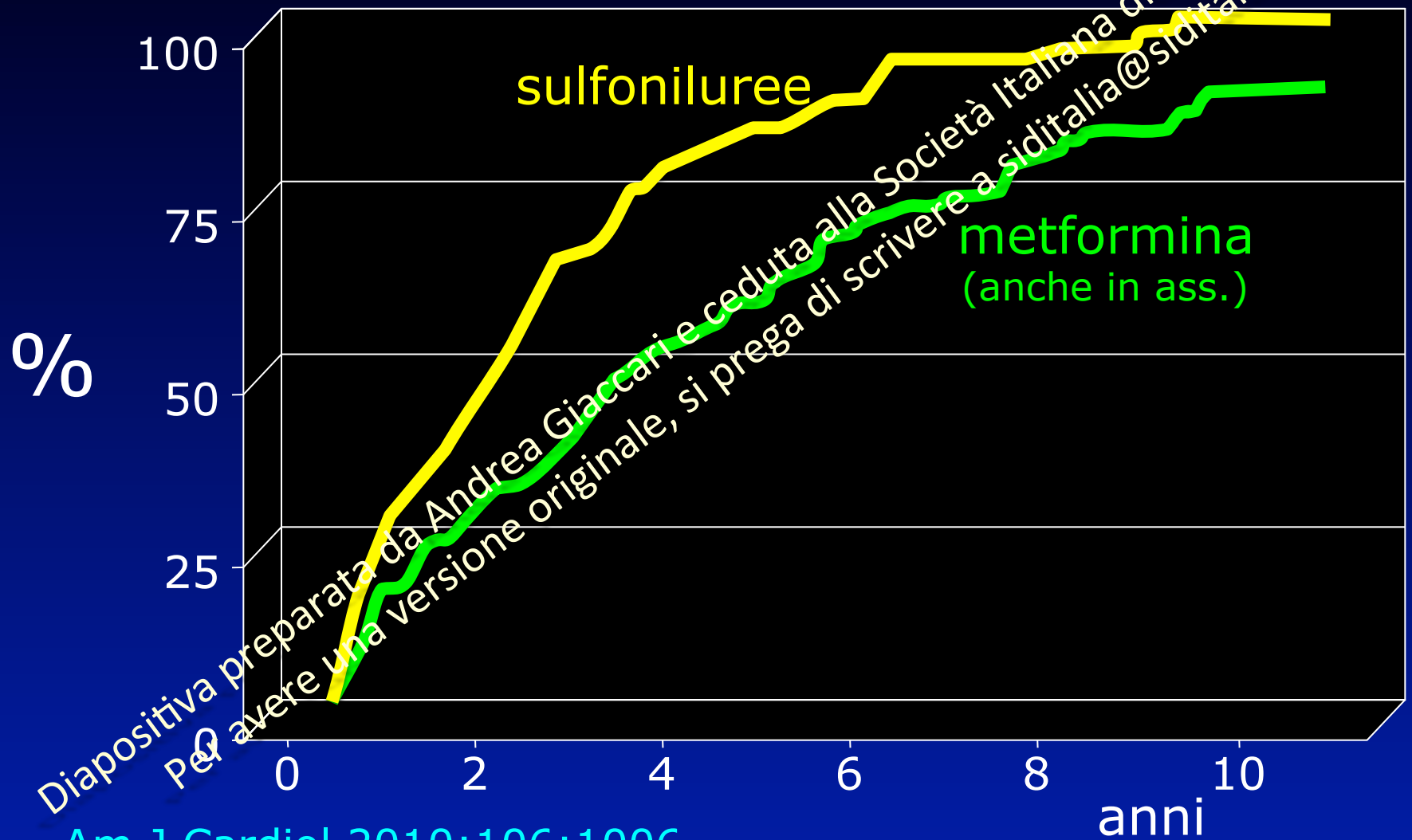
metformina + insulina: CVD

pazienti con DT2 in tp solo con insulina



CHF e metformina

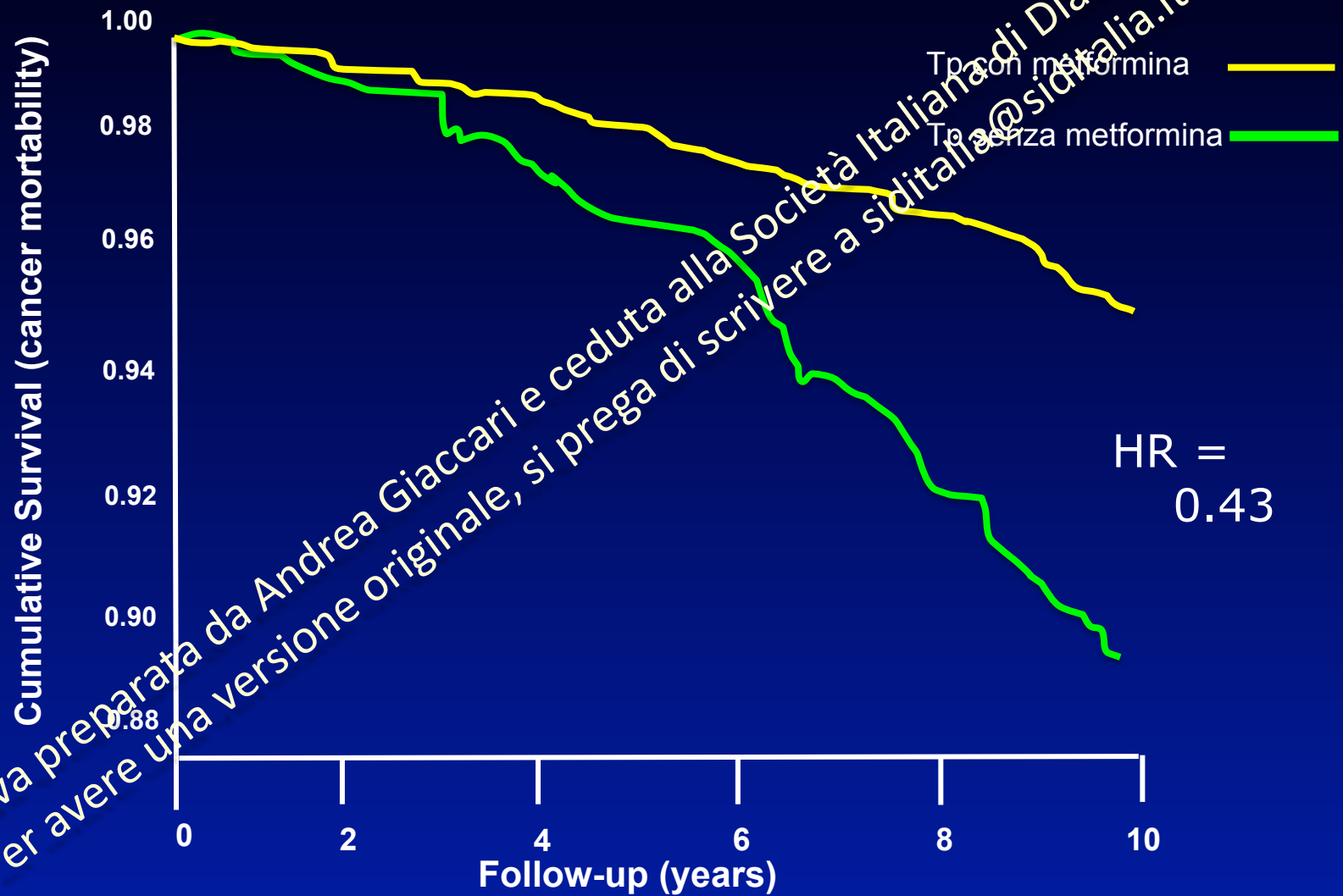
sopravvivenza in pazienti con CHF



Am J Cardiol 2010;106:1006

Metformina e mortalità per cancro

The ZODIAC-16 STUDY



Il Portale della Ricerca Clinica sui Farmaci in Italia

Codice Eudract ↑ ↓	Tipologia dello studio ↑ ↓	Stato dello studio ↑ ↓	Titolo del protocollo di studio ↑ ↓	Condizione clinica ↑ ↓
2009-014662-26	interventistico	aperto	Studio multicentrico randomizzato di fase II, comparativo tra Myocet/Ciclofosfamide più Metformina verso Myocet/Ciclofosfamide come trattamento di prima linea in pazienti con tumore metastatico della mammella HER2 negativo	CANCRO DELLA MAMMELLA METASTATICO

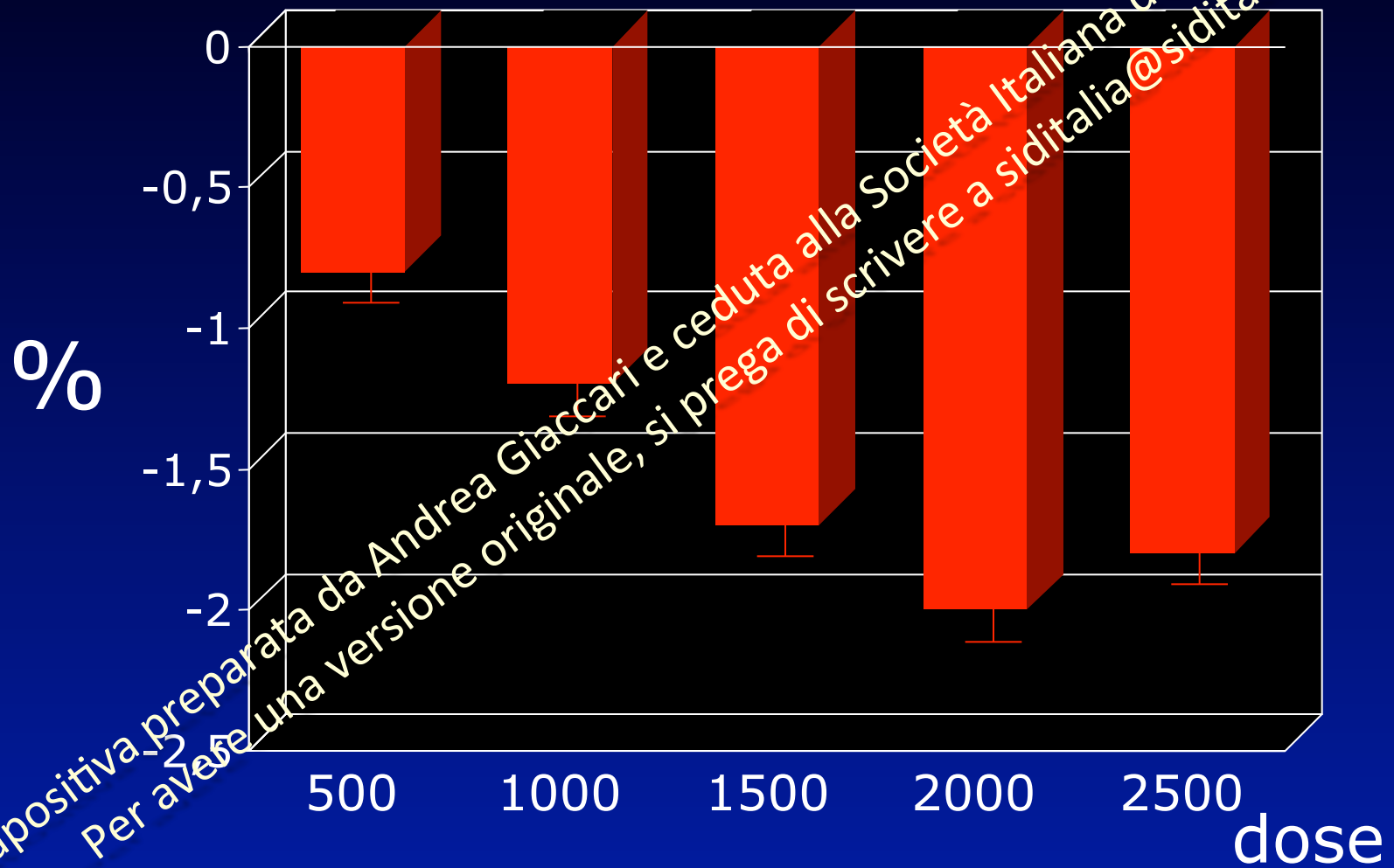
PZ CON CANCRO DELLA MAMMELLA METASTATICO HER2 NEGATIVO

**Myocet/Ciclofosfamide
+
Metformina**

Myocet/Ciclofosfamide

Diapositiva preparata da Andrea Giacomini ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una copia originale, si prega di scrivere a siditalia@sidityalia.it

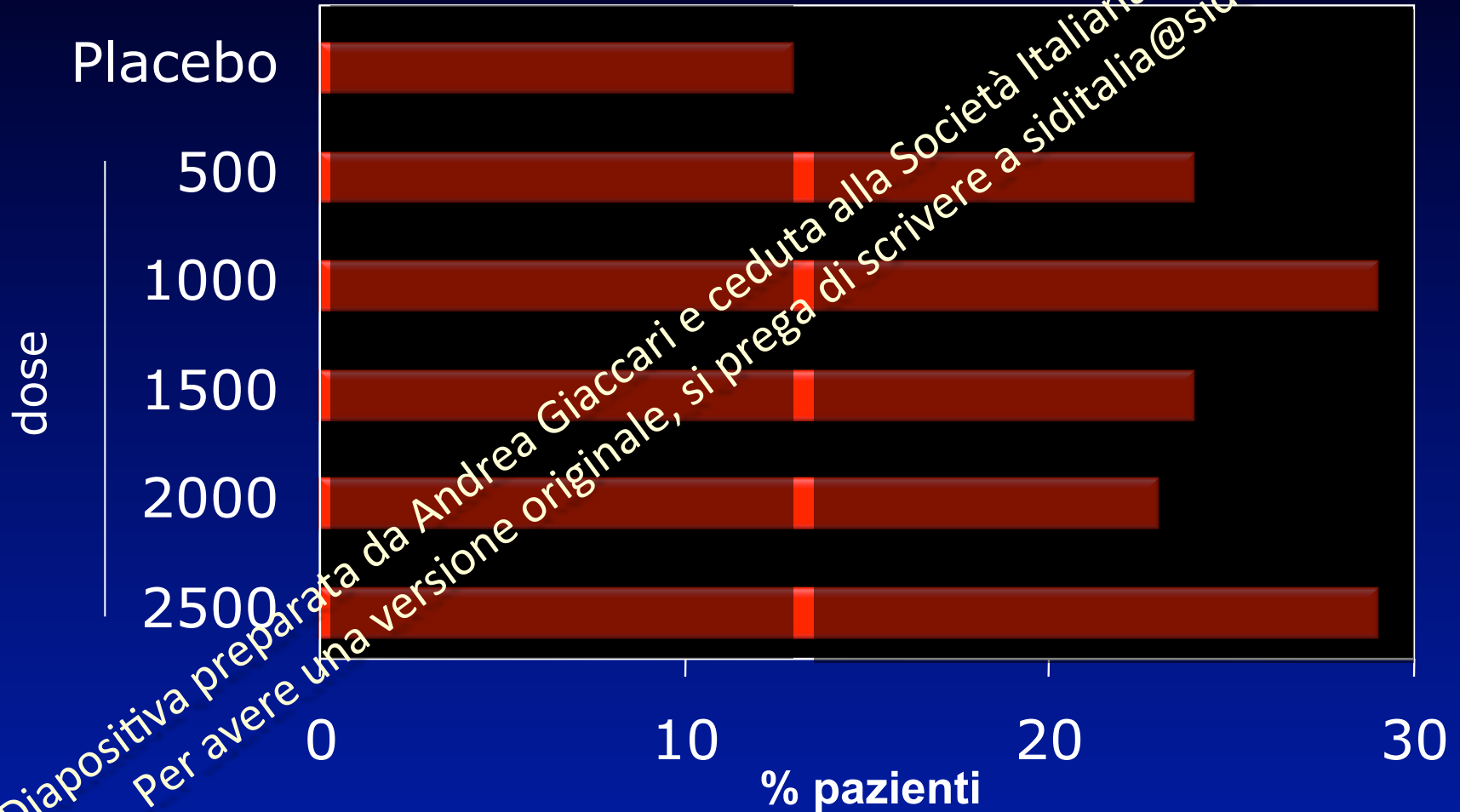
metformina: dose / risposta e riduzione di HbA1c



metformina ed effetti collaterali gastrointestinali

iatrogeni

reali



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

5 regole sulla metformina:

1. almeno 2g die

2. a tutti i pazienti con Dt2

3. attenti se clearance < 60 ml/min

4. sospendere se clearance < 30 ml/min

5. sospendere se mdc iodati

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

terapia del Dt2: farmaci disponibili

sensibilizzanti

biguanidi

glitazoni

metformina

pioglitazone

secretagoghi

sulfoniluree

protratte

gliben. glime.

rapide

gliclaz. glipizide

glinidi

repaglinide

GLP-1

DPP-IV in.

sita/saxa/vildagliptin

agonisti

liraglutide exe albi

altri

inibitori α -glucosidasi

acarbosio

SGLT2-I

gliflozine

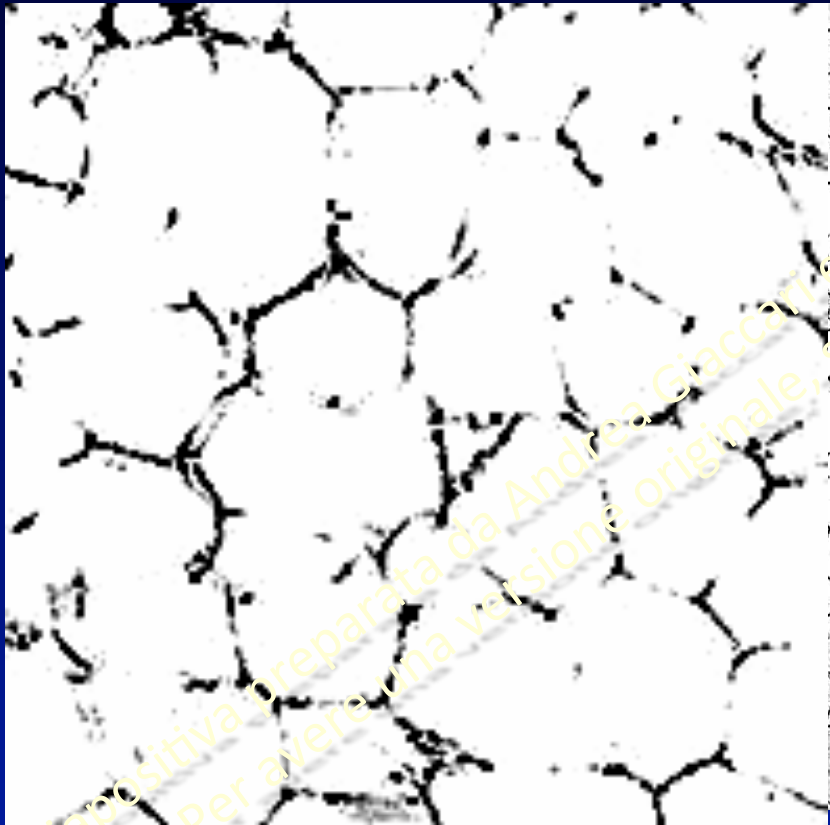
dapagliflozin empa

insulina

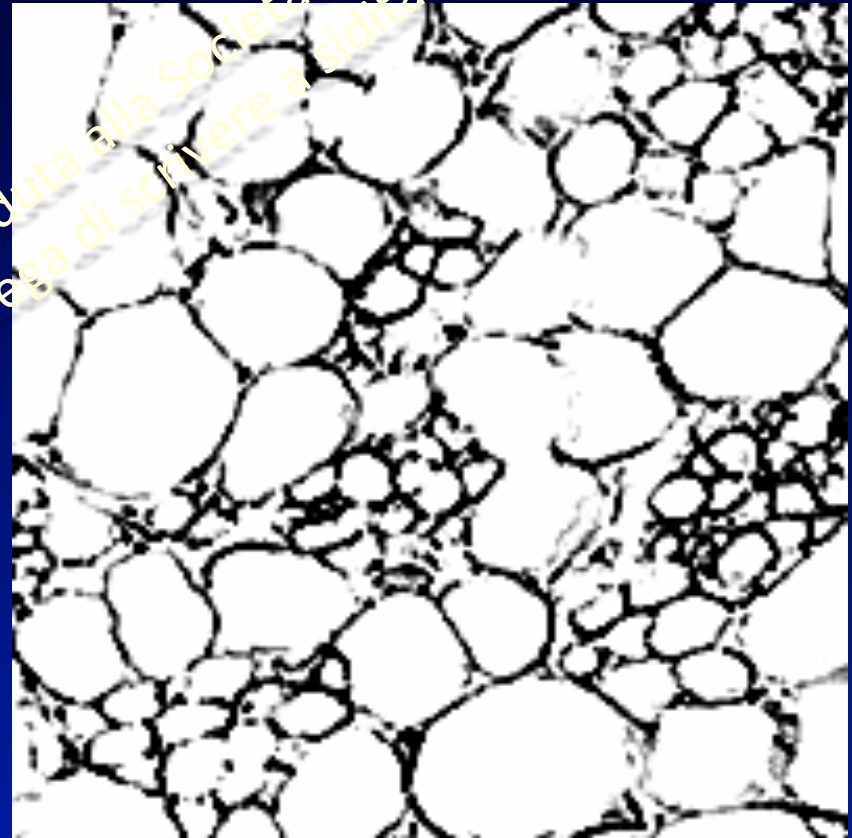
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

i tiazolidinedioni riducono il volume medio degli adipociti

vehicle

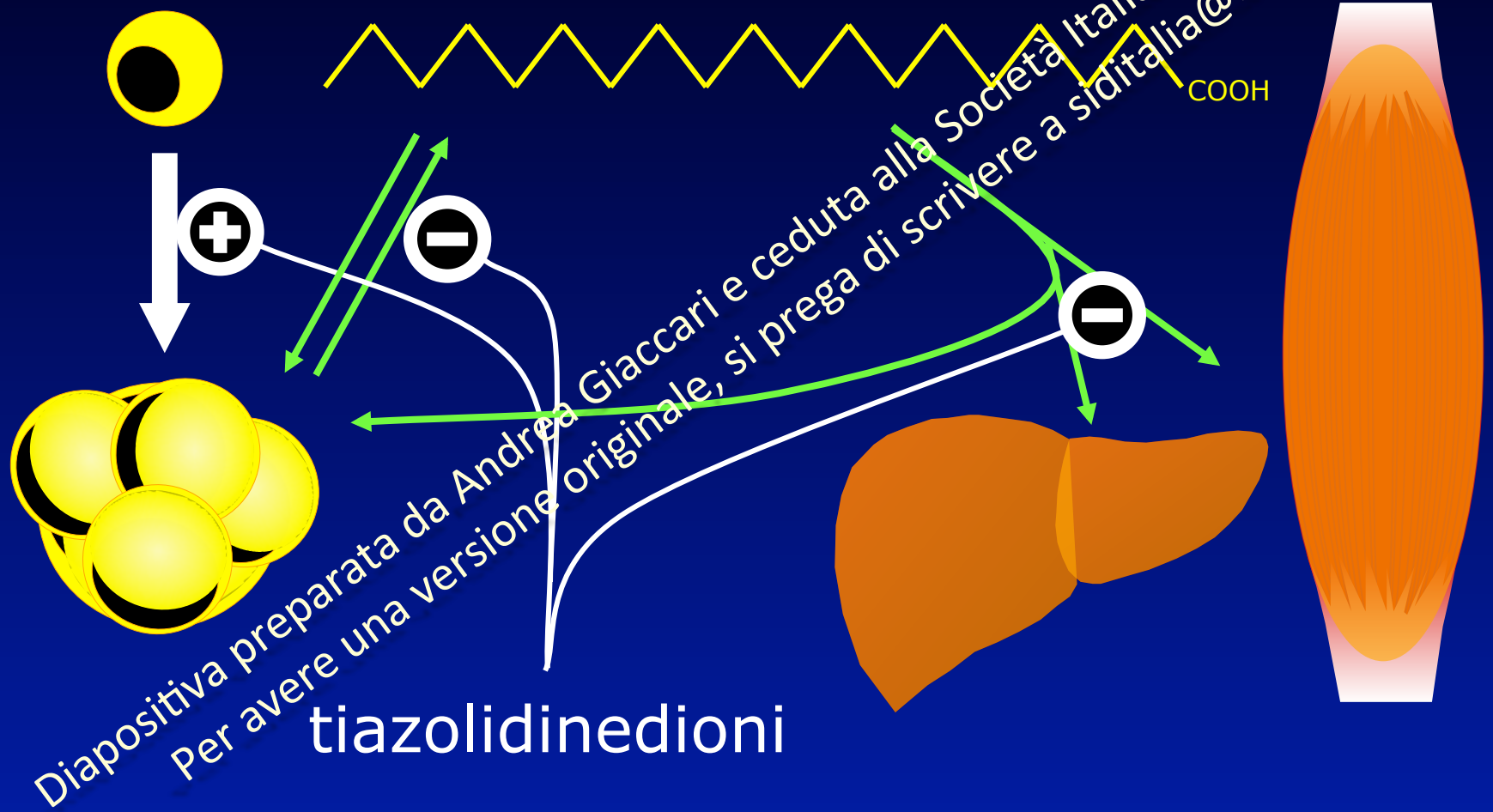


pioglitazone



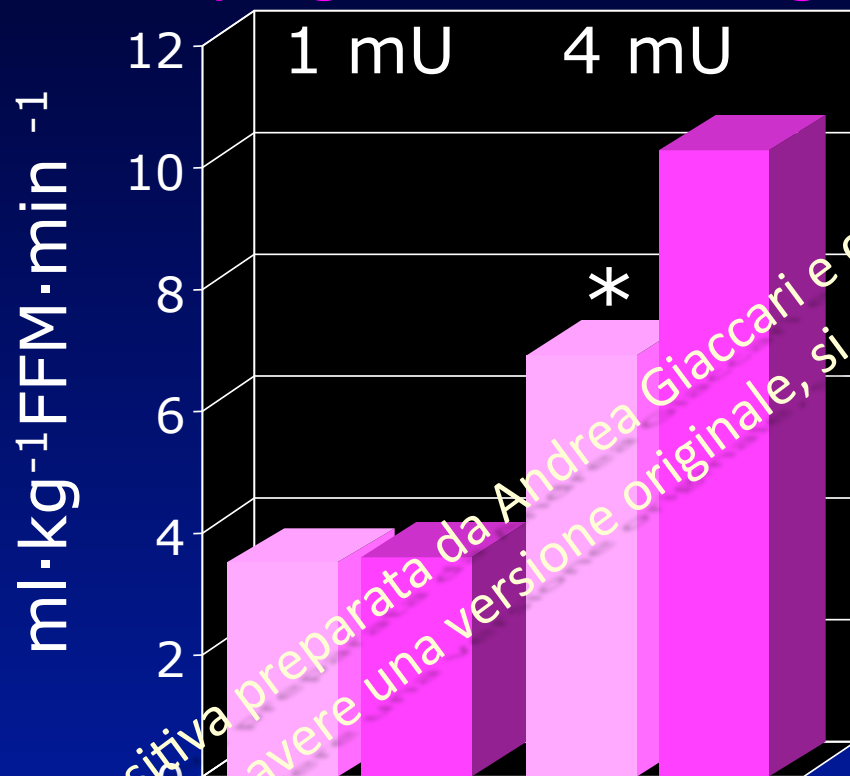
tiazolidinedioni

meccanismi di azione



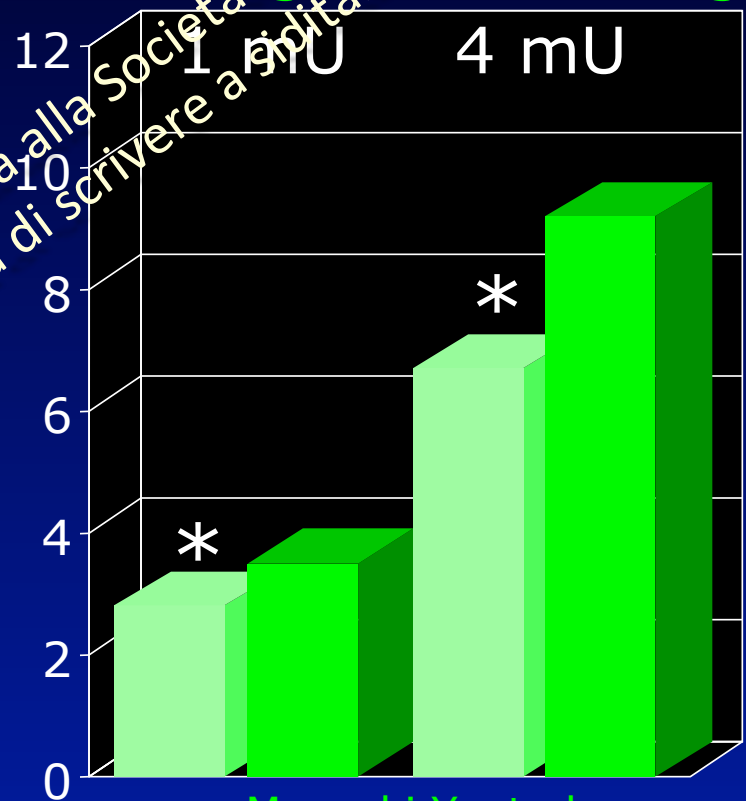
tiazolidinedioni: clamp euglicemico aumento della sensibilità dopo monoterapia

pioglitazone 45 mg



Myazaki Y. et al.,
Diabetes Care
24:710, 2001

rosiglitazone 8 mg



Myazaki Y. et al.,
Diabetologia
44:A37, 2001

altre azioni TZDs

- riduzione del grasso viscerale
- riduzione della steatosi
- azione anti-infiammatoria
- riduzione stress ossidativo
- riduzione disfunzione endoteliale
- aumento di peso
- ritenzione idrica
- rischio di scompenso

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

tiazolidinedioni



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

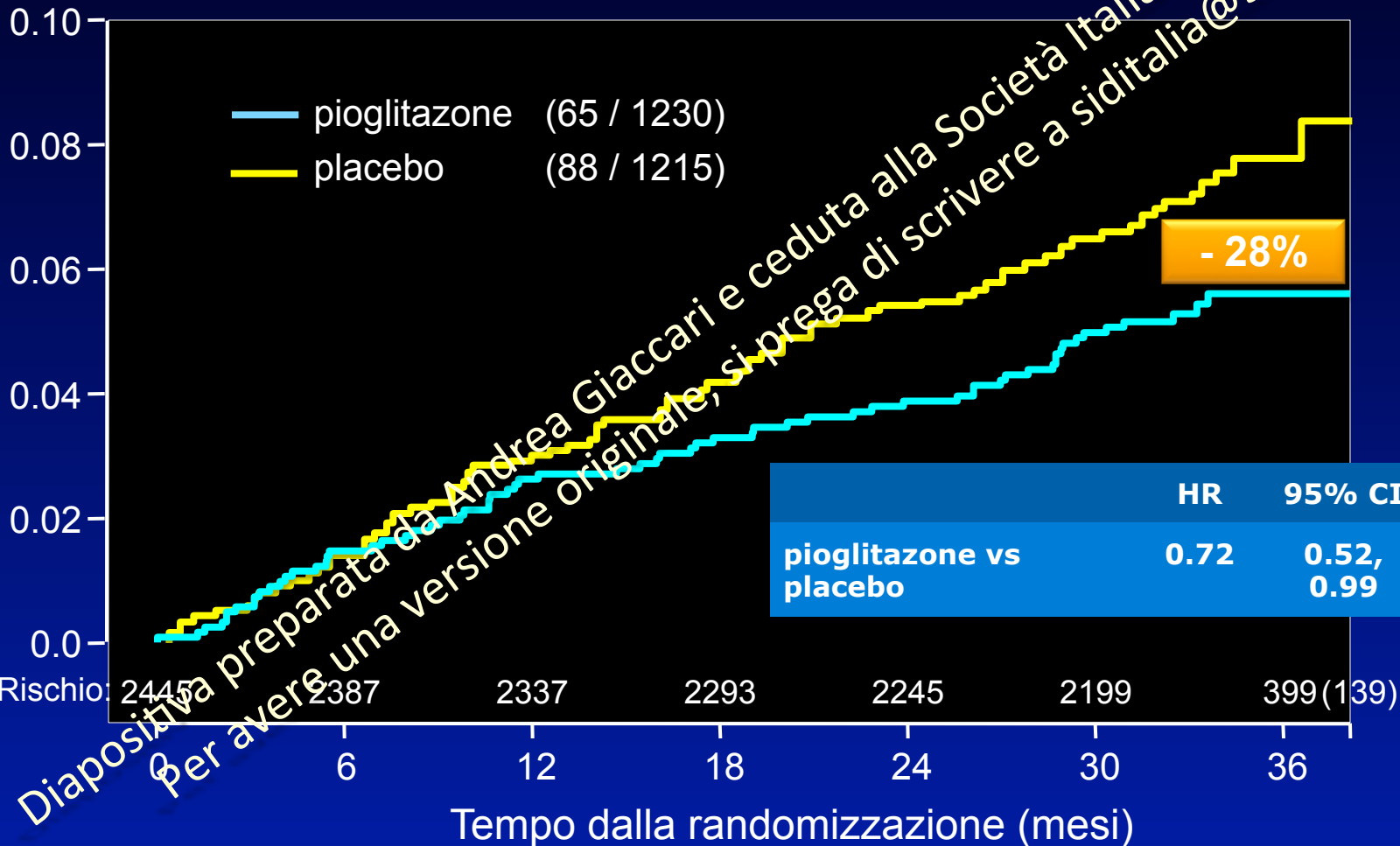
Tempo per l'Obiettivo Primario Composito

Tasso eventi Kaplan-Meier



PROACTIVE: IM fatale/non fatale (escluso IM silente)

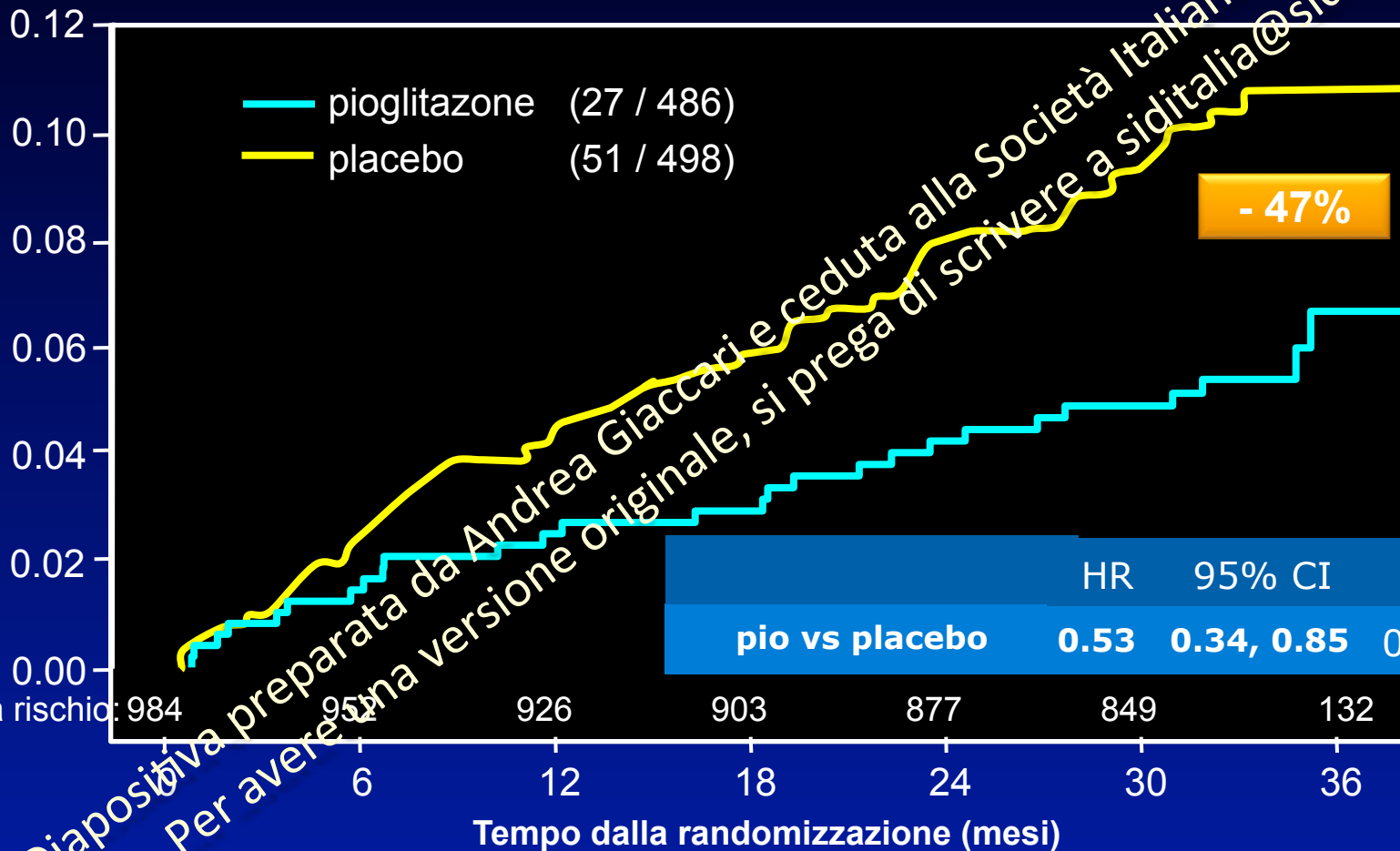
Kaplan-Meier event rate



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

PROACTIVE: Ictus fatale e non fatale in pazienti con precedente ictus

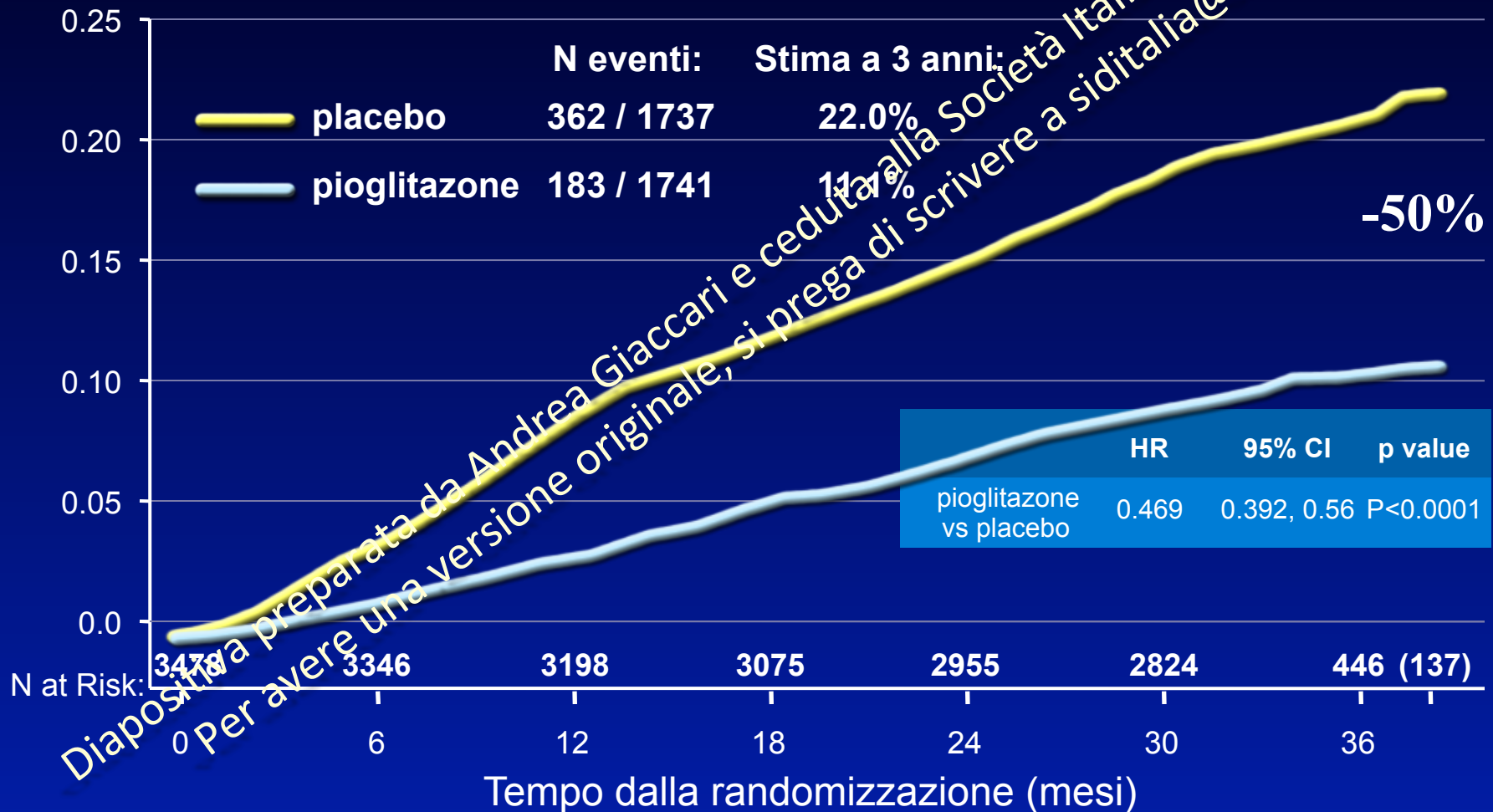
Kaplan-Meier % eventi



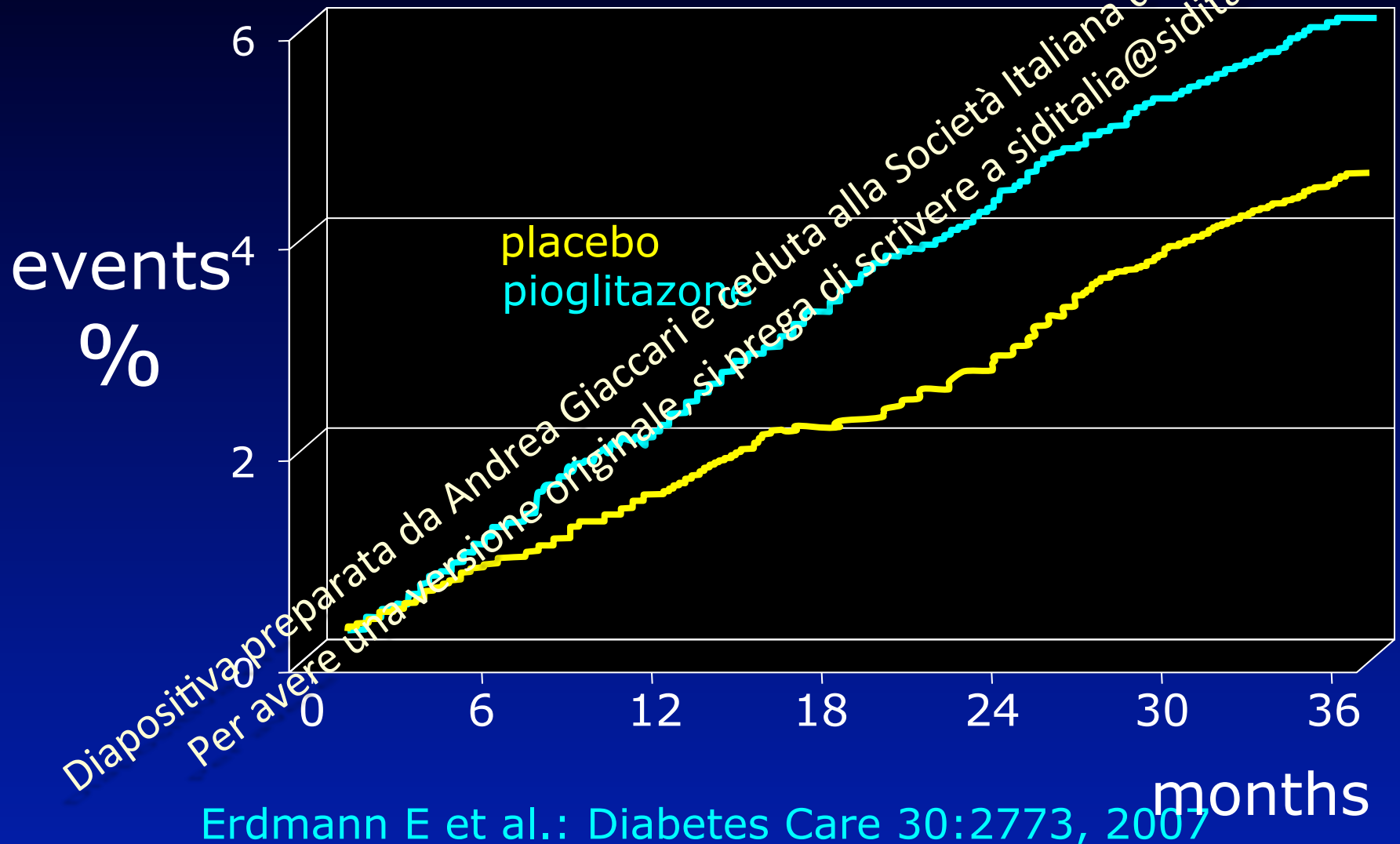
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Tempo all' Uso Permanente di Insulina

Tasso di eventi Kaplan-Meier di progressione all'uso permanente di Insulina



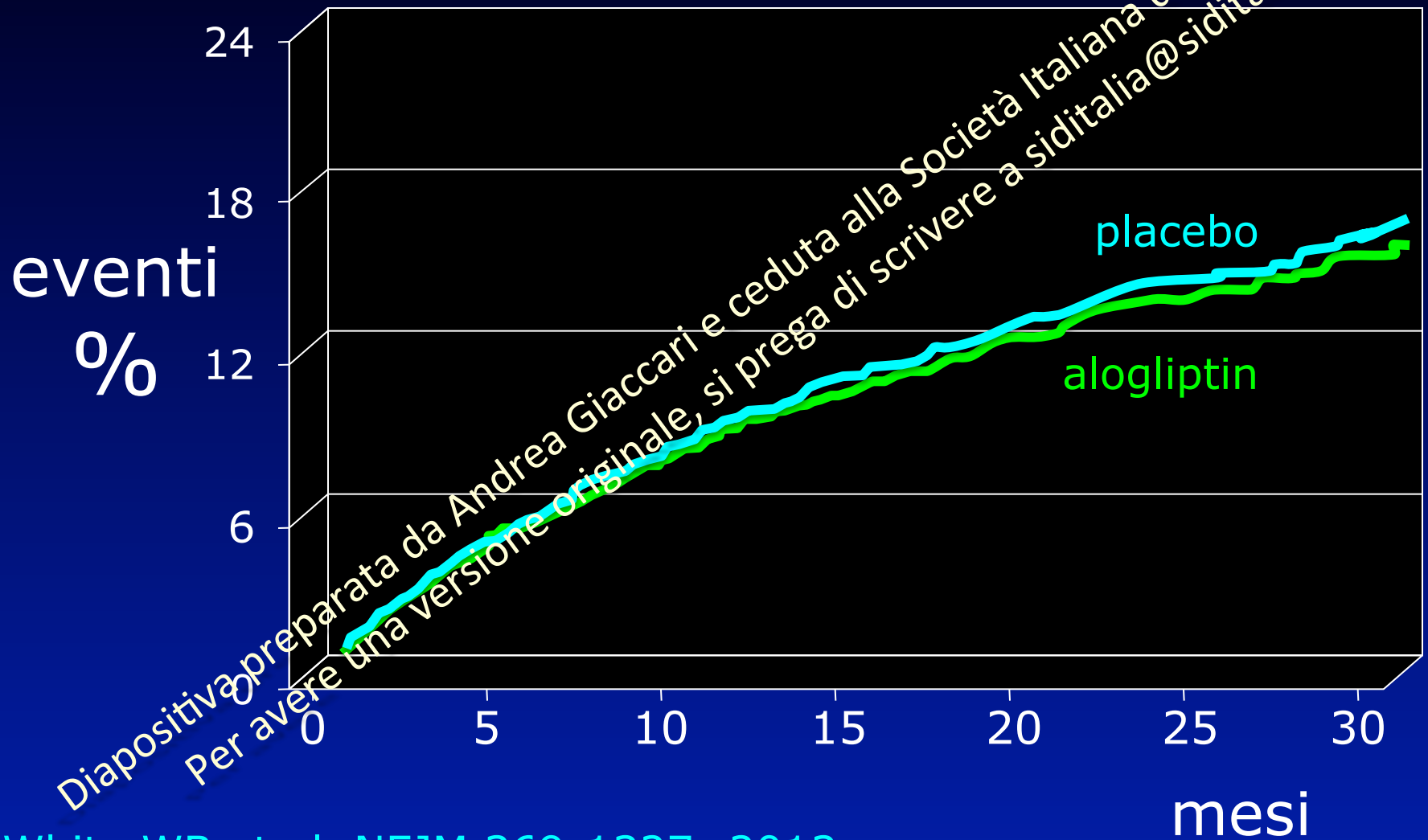
PROACTIVE: Heart failure risk



pioglitazone: rischio CV

Endpoint	Pioglitazone (n=8,554) (%)	Control (n=7,836) (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P
morte	2.4	2.9	0.92 (0.76-1.11)	0.38
infarto	1.5	2.0	0.81 (0.64-1.02)	0.08
ictus	1.2	1.7	0.80 (0.62-1.04)	0.09
morte, infarto, ictus	4.4	5.7	0.82 (0.72-0.94)	0.005
scompenso grave	2.3	1.8	1.41 (1.14-1.76)	0.002

EXAMINE: incidenza cumulativa MACE



White WB et al. NEJM 369:1327; 2013

pioglitazone: pros & cons

pros

protezione CV (secondaria)
non ipoglicemizzante
economico (tranne associazione)

cons

lento a raggiungere il target
ritenzione idrica, scompenso cardiaco
aumento ponderale
fratture

doubts

protezione beta-cellulare?

terapia del Dt2: farmaci disponibili

sensibilizzanti

biguanidi
glitazoni

metformina
pioglitazone

secretagoghi

sulfoniluree

protratte

gliben. glime.

rapide

gliclaz. glipizide

glinidi

repaglinide

GLP-1

DPP-IV in.

sita/saxa/vildagliptin

agonisti

liraglutide exe albi

altri

inibitori α -glucosidasi

acarbosio

SGLT2-I

gliflozine

dapagliflozin empa

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

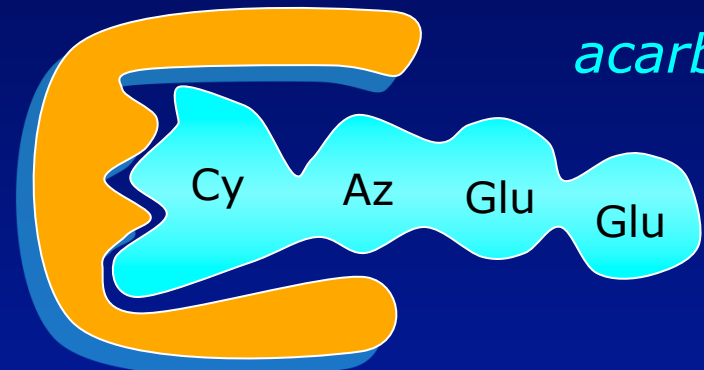
acarbose: meccanismo d'azione

- L'acarbose, è un inibitore delle α - glucosidasi intestinali.
- L'inibizione avviene per competizione con il substrato naturale (i carboidrati introdotti con la dieta);
- L'inibizione è selettiva e reversibile.



saccarosio

Complesso
enzima/substrato



acarbose

Complesso
enzima/inibitore

Acarbose

Assorbimento dei carboidrati

Digestione/assorbimento
dei carboidrati



Senza acarbose

Con acarbose

Duodeno

Digiuno

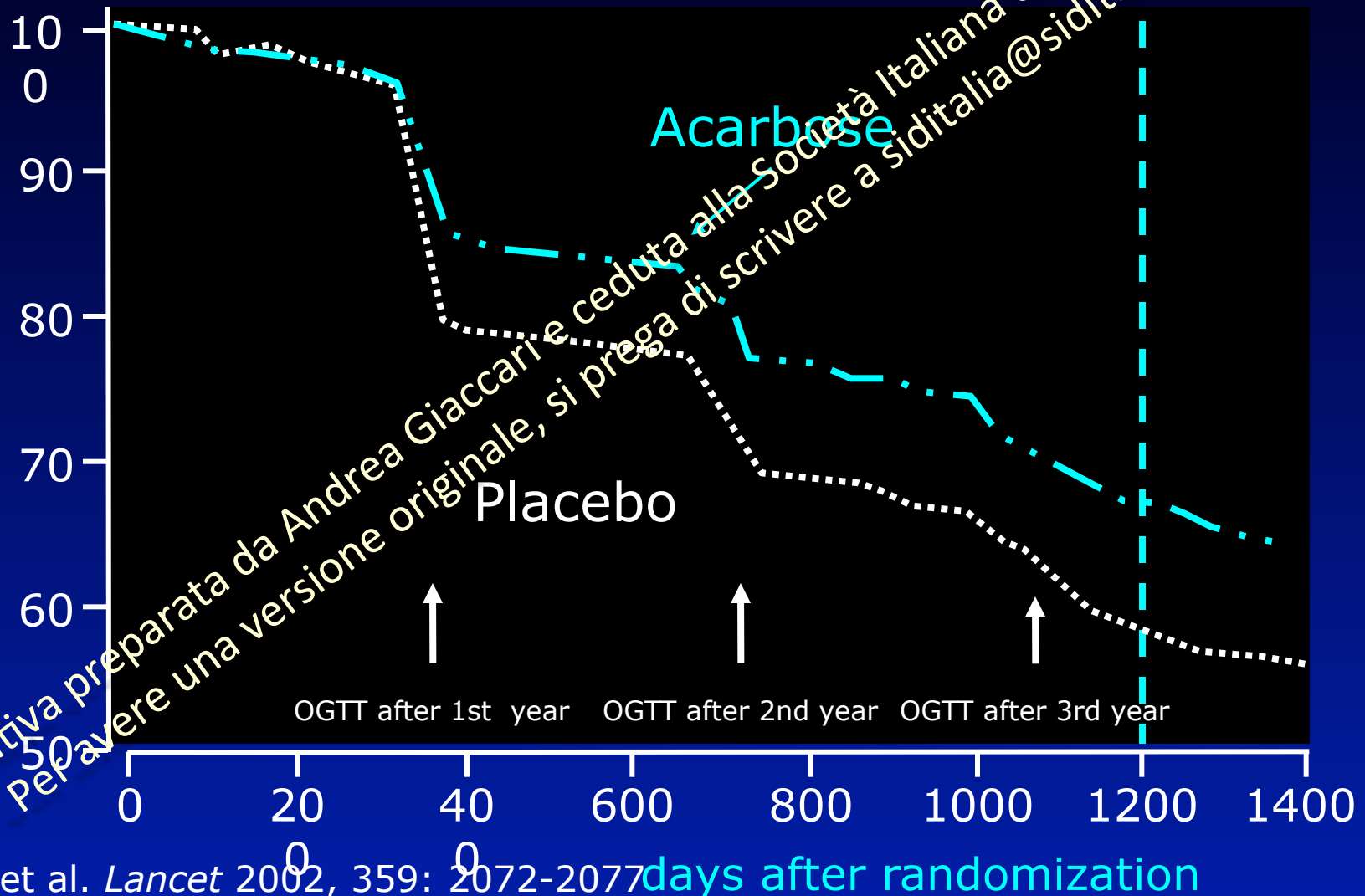
Ileo

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

development of type 2 diabetes

% free of diabetes

Mean treatment duration



acarbose *progression/regression of disease*

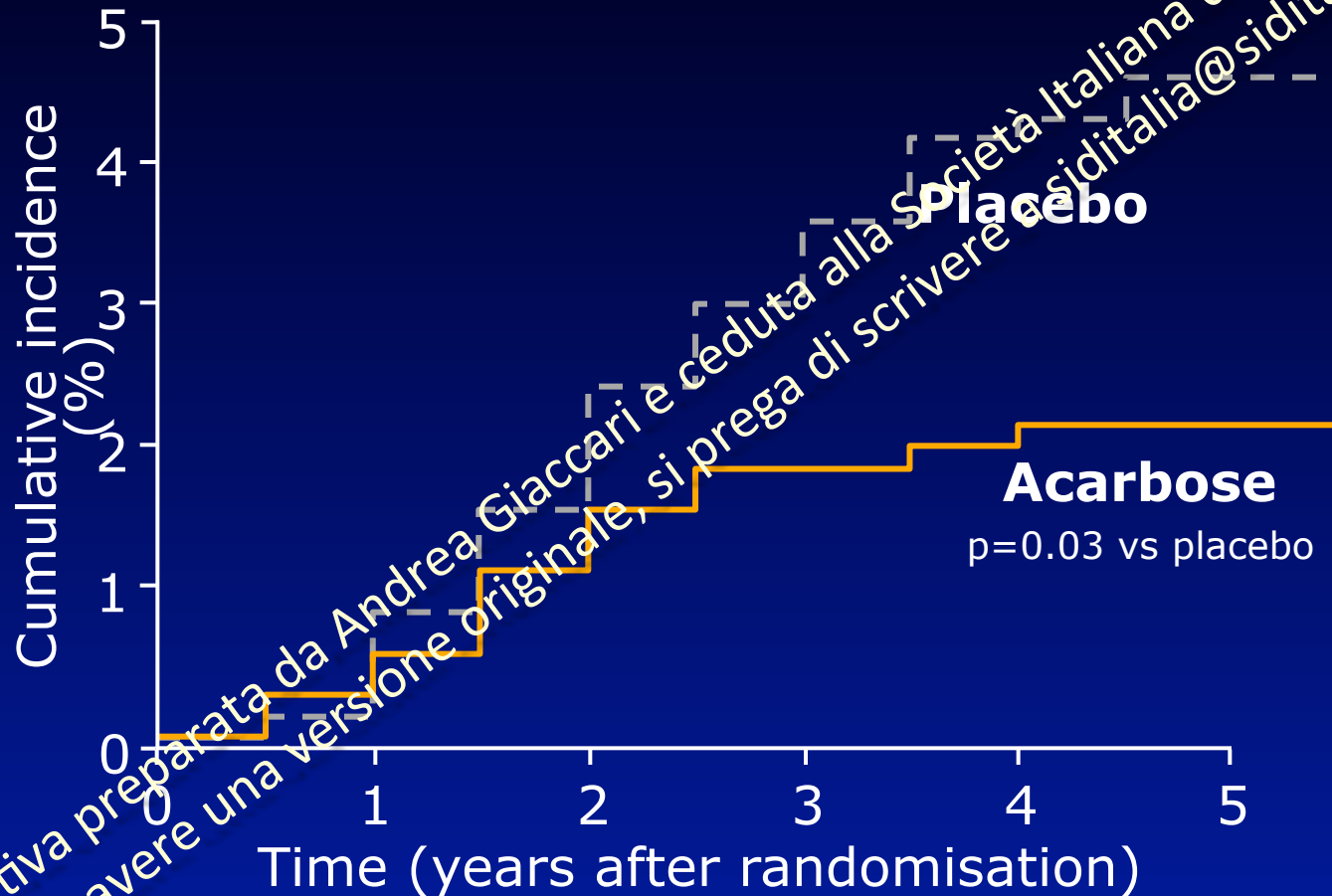


Reduction in incidence of
type 2 diabetes
*($p < 0.0015$)

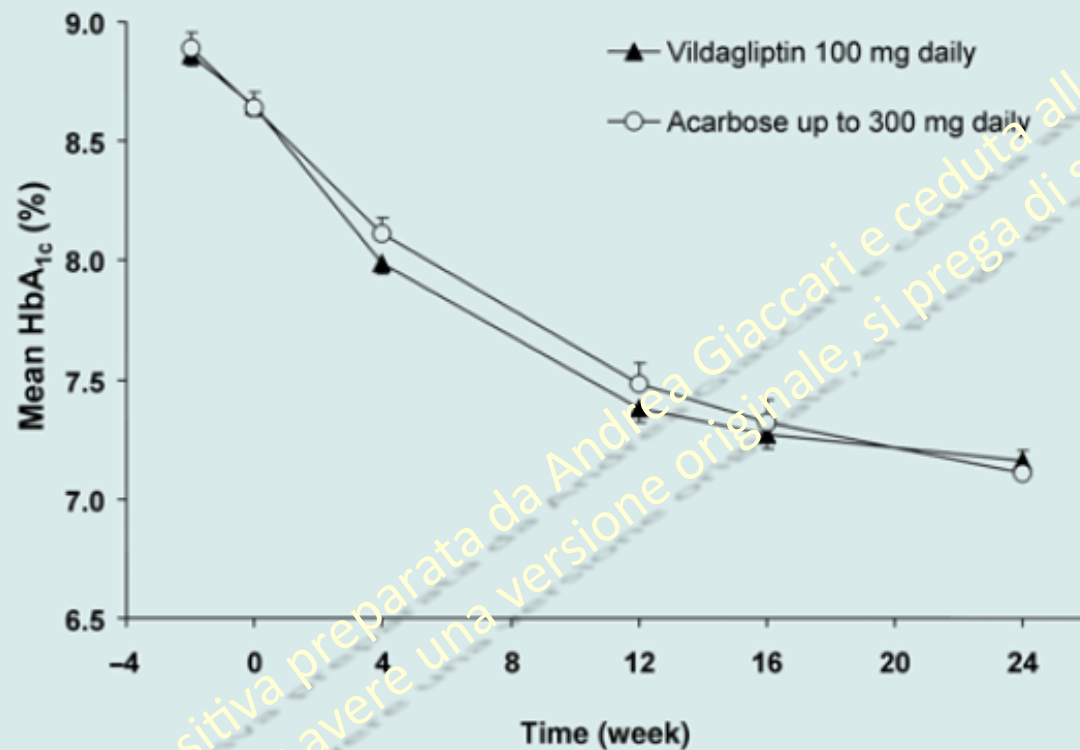


Increase in incidence of
normal glucose homeostasis
*($p < 0.0001$)

Acarbose significantly reduces the incidence of any CV event



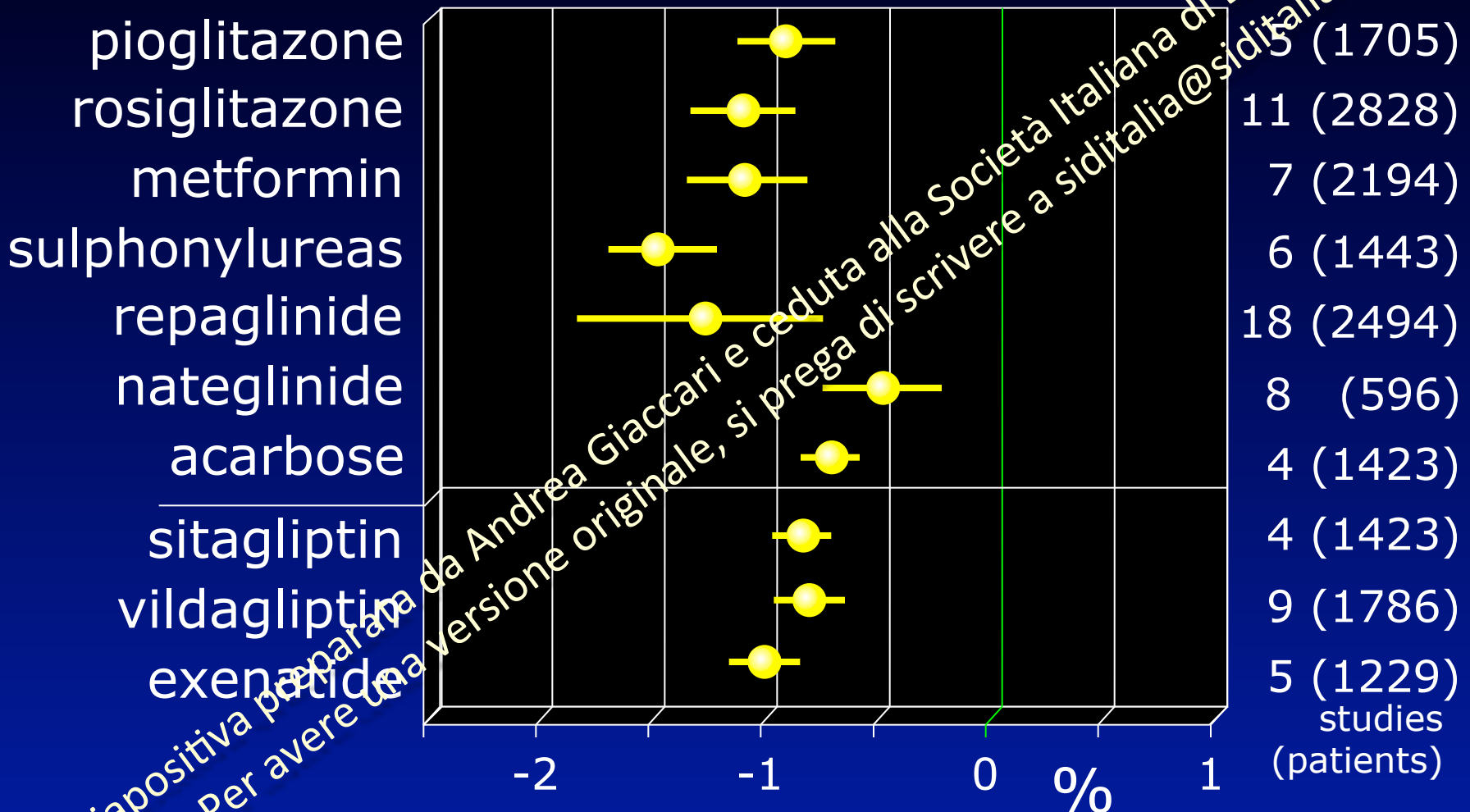
Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial



- L'unico trial diretto di confronto fra acarbiosio e un inibitore del DPP-IV non ha portato ad una differenza significativa dell'HbA_{1c}
- Tuttavia il peso corporeo si riduce di 1,7 Kg $\pm$ 0,2 Kg con acarbiosio e di 0,4 $\pm$ 0,1 Kg con vildagliptin

effect on HbA1c vs. placebo

meta-analysis of drug studies



Bolen S. et al: Ann Intern Med 147:386, 2007

Amori RE et al: JAMA 298:194, 2007

acarbose: pros & cons

pros

non assorbito
non ipoglicemizzante
economico

cons

scarsa efficacia
significativi effetti collaterali GI

doubts

protezione CV?

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

Iniziare con solo intervento su stile di vita (se non grave scompenso metabolico¹)

Aggiungere gradualmente metformina, fino alla dose di almeno 2 g die

Add on a metformina	Ipoglic.	Peso	Effetti indesid.	CVD	Fattori rischio CV	Scomp. cardiaco	Effetti G.I.	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B²	1A	elevato
A. R. GLP-1	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	elevato
Sulfonilurea o Repaglinide	1D	1D	Non indicato in IRC³	3C⁴	1B	1B	1A	basso
Pioglitazone	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	medio
Acarbosio	1A	1C	Rari	2B	2B	3C	1C	basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni G.U.	3C	2B	2B	1A	???
Insulina Basale	1D	1D	Rari	1B	1A	1B	1A	medio

note:

1. in presenza di HbA1c > 2% all'obiettivo, iniziare direttamente combinata, anche con insulina
2. solo saxagliptin: minimo rischio per scompenso cardiaco; non dati per altre molecole
3. alcuni farmaci di questa classe non hanno metabolismo renale, ma non hanno indicazione
4. solo per glibenclamide e repaglinide, possibili rischi cardiaci