

Bologna, 27 novembre 2013

I nuovi farmaci del DM2: effetti extrapancreatici e rapporto con l'ipoglicemia

Dott. Carlo B. Giorda

S. C. M. Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5



The Big Fear Hypoglycaemia

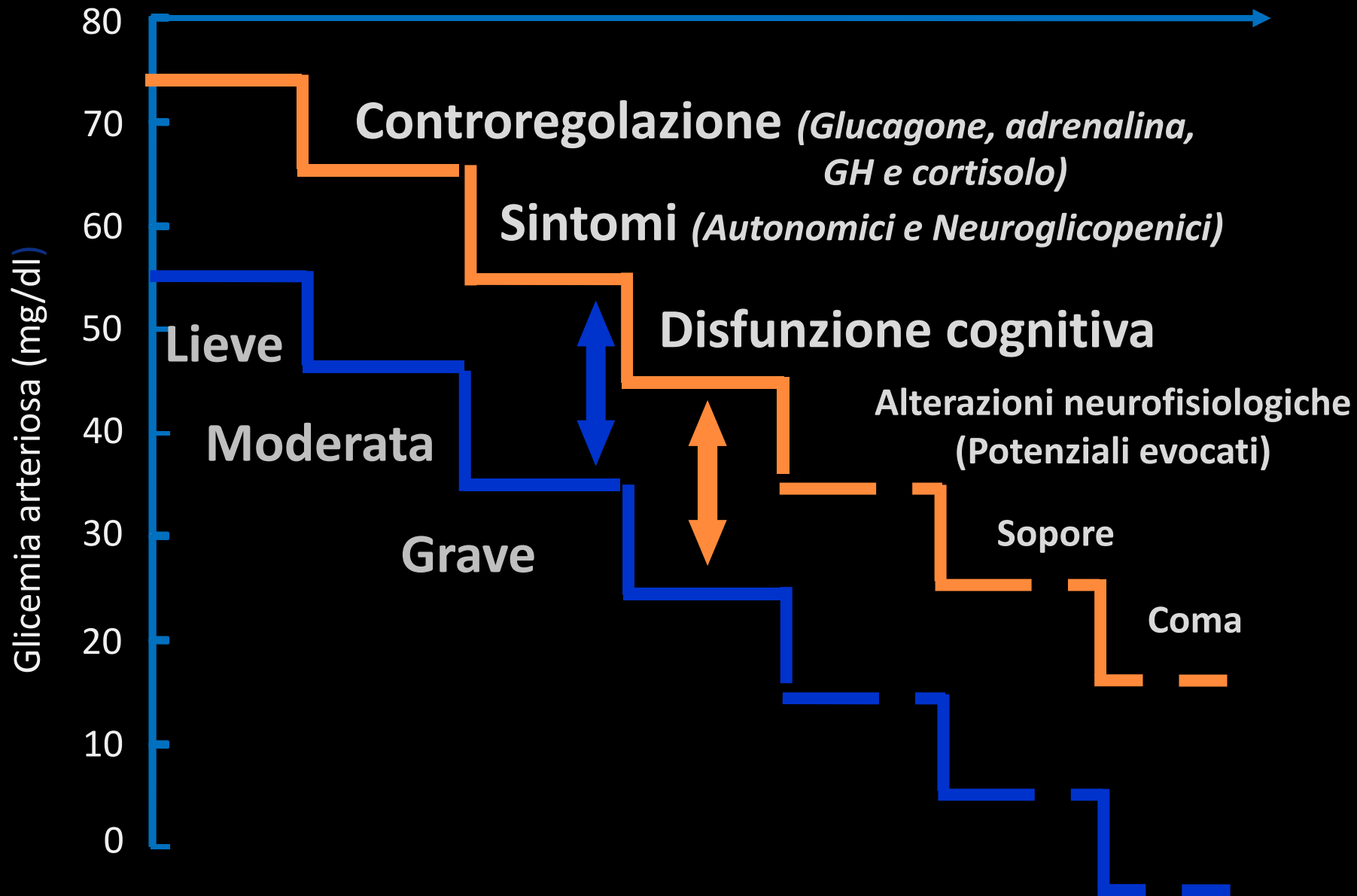


**Il fattore maggiormente limitante la terapia del
diabete**

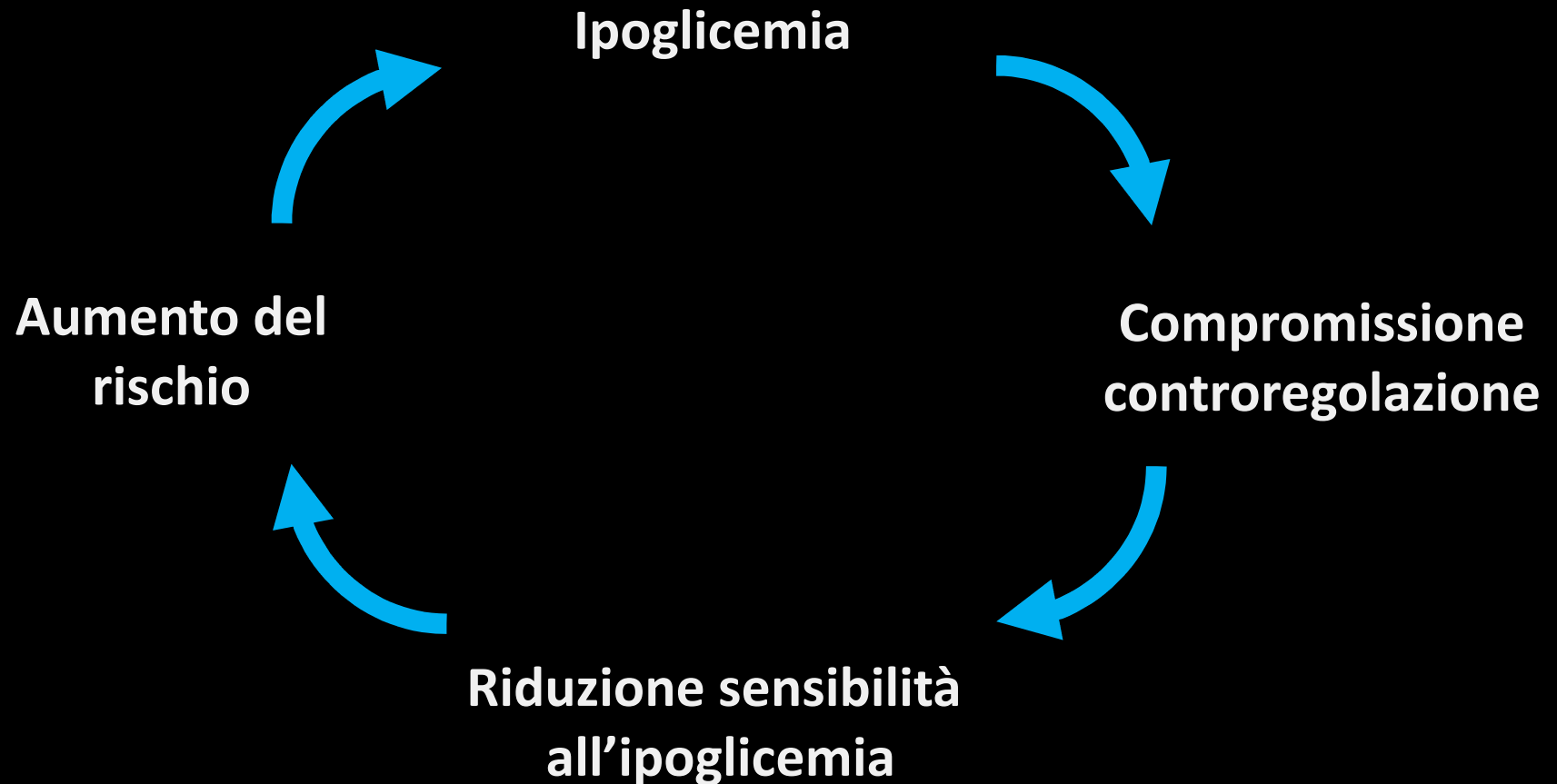
Le soglie glicemiche

- Soglia di risposta agli ormoni contro regolatori: **65/70 mg/dl**
- Sintomi (autonomici/neuroglicopenici): **50-55 mg/dl**
- Compromissione funzioni cognitive: **<50mg/dl**

La soglia glicemica è influenzata dalla glicemia media antecedente



Il circolo vizioso dell'ipoglicemia ricorrente

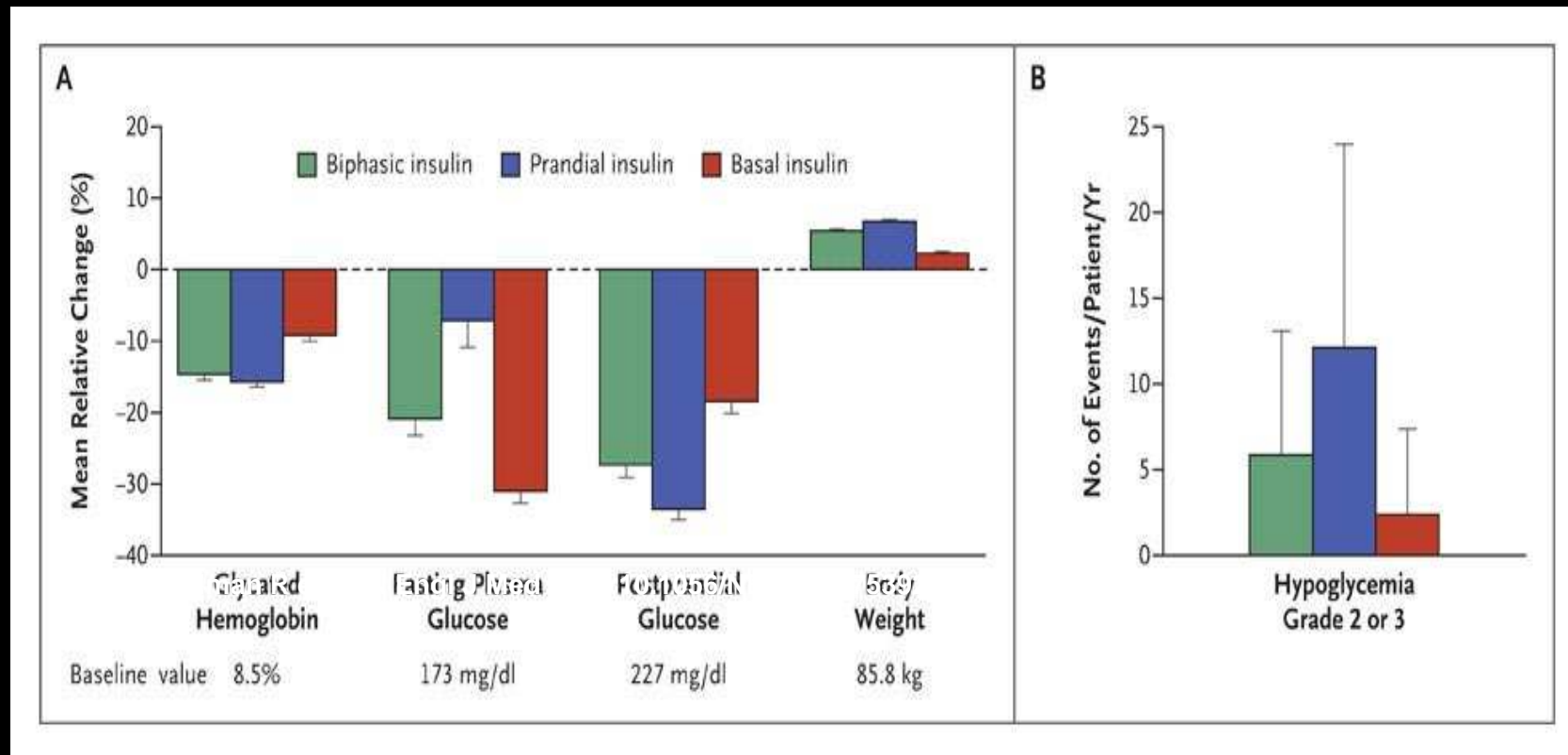


L'effetto "iperglicemizzante" dell'ipoglicemia

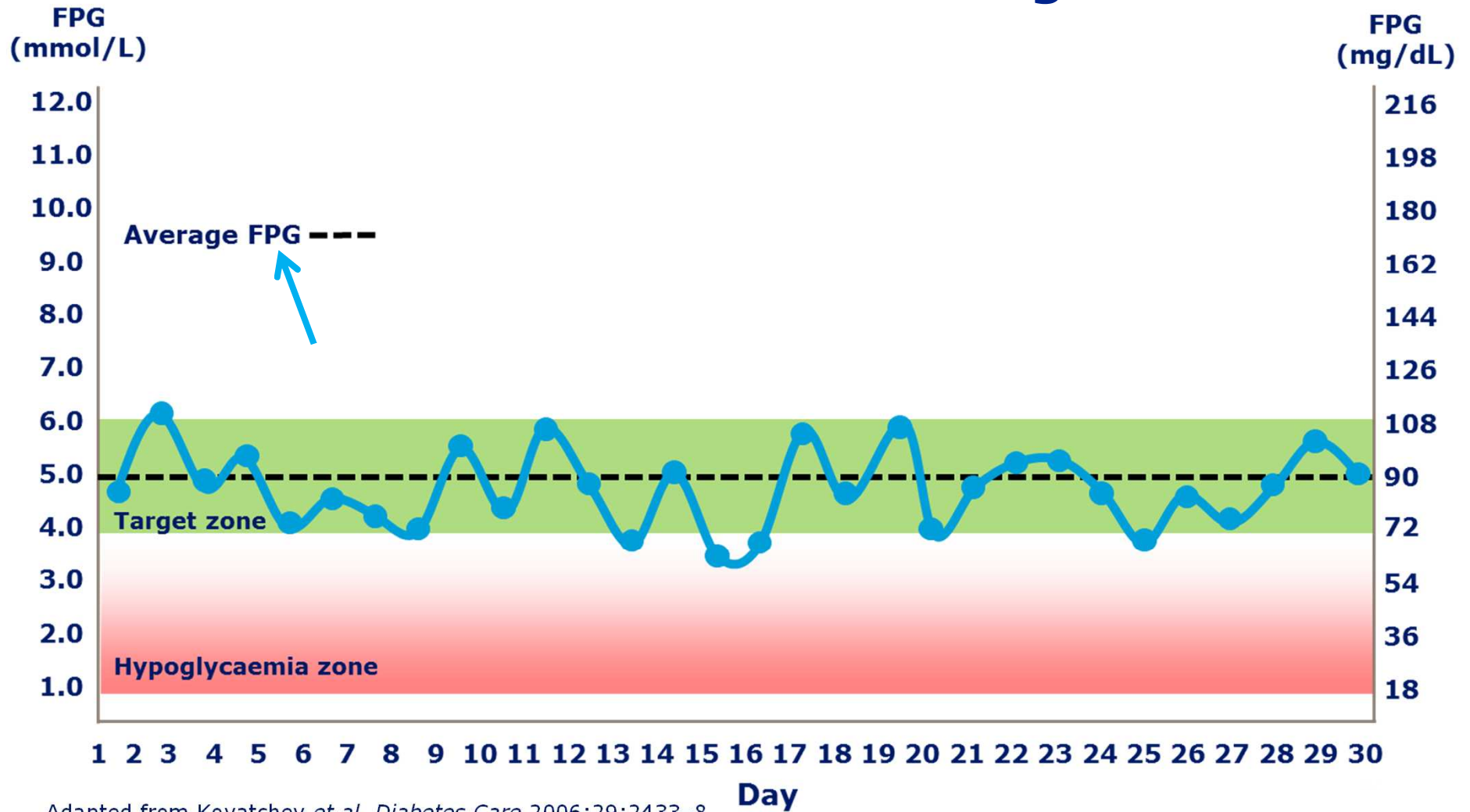


Le terapie del DM2 a elevato rischio di ipoglicemia

Mean (\pm SE) Percentage Change from Baseline to 1 Year in Glycated Hemoglobin, Fasting Plasma Glucose, Postprandial Glucose, and Body Weight (Panel A) and Mean (\pm SD) Hypoglycemic-Event Rate (Panel B)



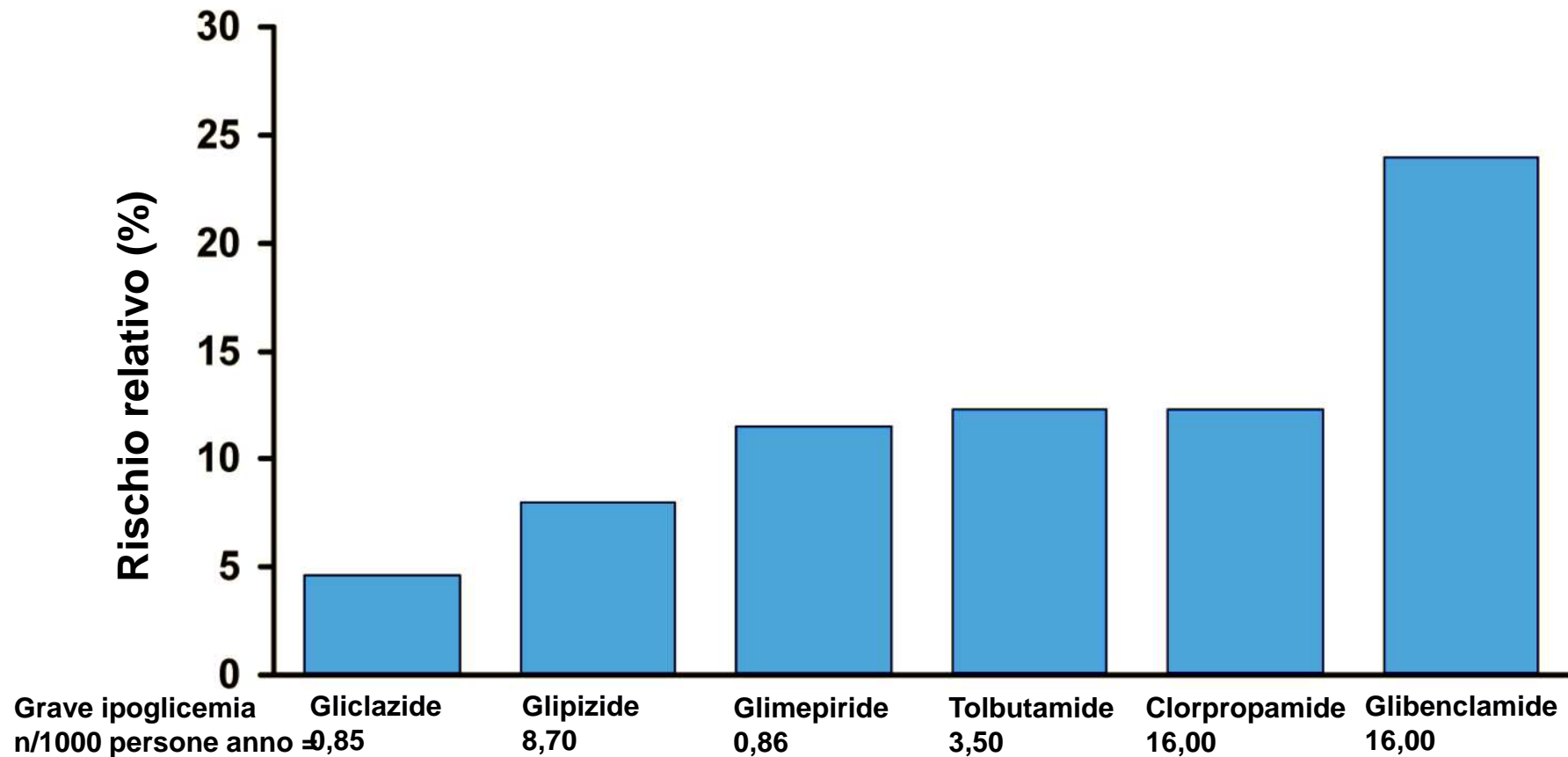
L'insulina basale ideale deve abbassare la glicemia media riducendo la variabilità glicemica



Adapted from Kovatchev *et al. Diabetes Care* 2006;29:2433-8

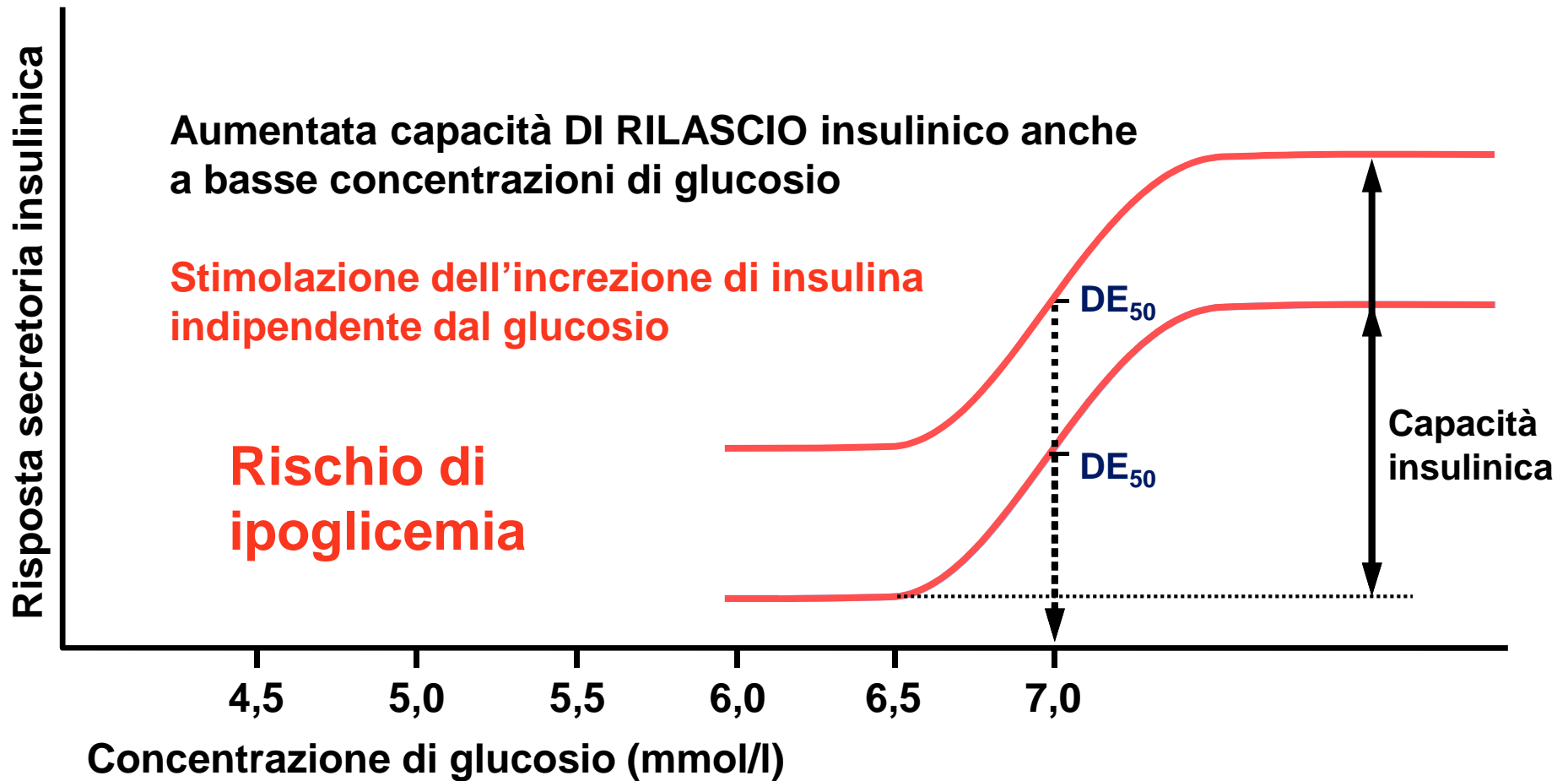
Limiti → barriere che ostacolano l'ottimizzazione della terapia insulinica

Rischio di ipoglicemia con le diverse sulfaniluree



* <50 mg/dl

Effetto di una SU sulla risposta insulinica al glucosio nei pazienti con DMT2



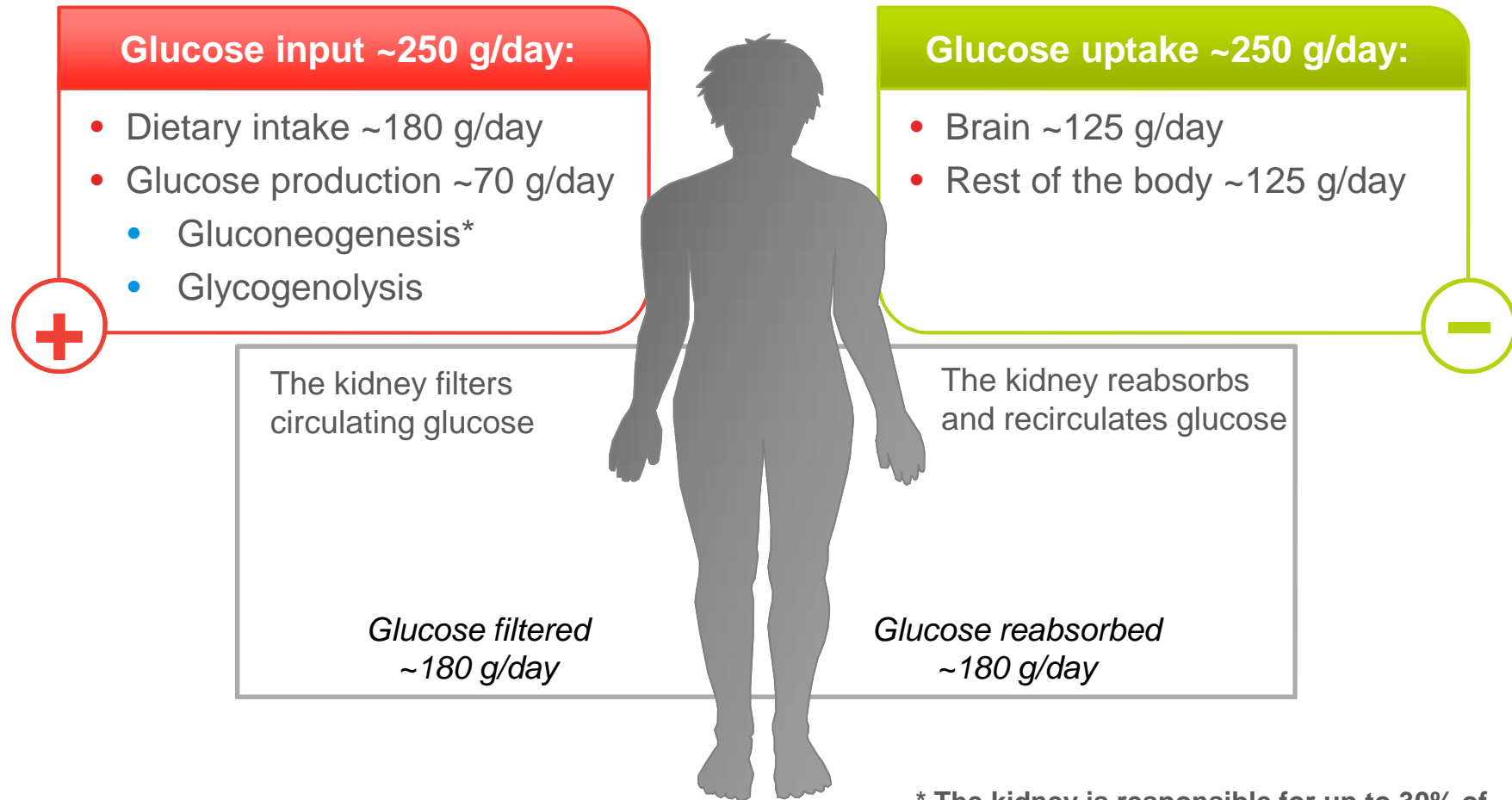
DE₅₀ = dose efficace al 50%; SU = sulfanilurea

Il ruolo del rene nella genesi
dell'ipoglicemia iatrogena

«the man behind the curtain»

Normal glucose homeostasis^{1,2}

Net balance ~0 g/day



* The kidney is responsible for up to 30% of total glucose production by gluconeogenesis

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-18.
2. Gerich, JE. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:345-50.

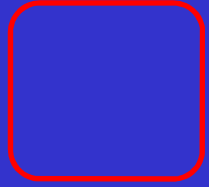
Il declino della funzionalità renale aumenta il rischio di ipoglicemia

Adapted from Moen MF, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1121-1127.

Annali AMD 2011

Distribuzione della popolazione per classi di filtrato glomerulare (%)

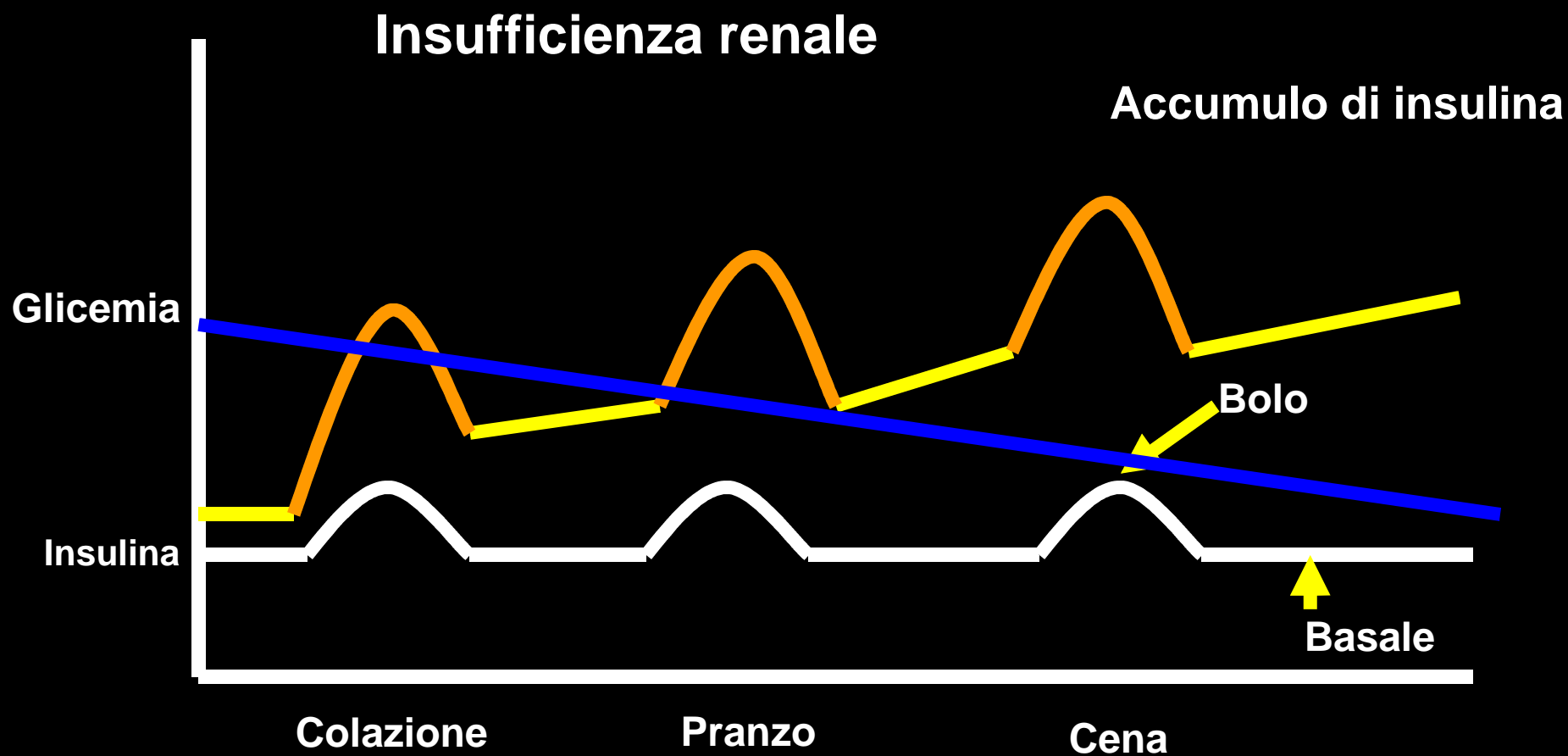
Circa un paziente su cinque presenta una significativa riduzione del filtrato glomerulare.



Repaglinide ed insufficienza renale

Insufficienza renale

INSULINA E INSUFFICIENZA RENALE



Le terapie innovative del diabete
a **basso rischio** di ipoglicemia

Il meccanismo d'azione dei glitazoni o tiazolidinedioni (TZD)

**The New England Journal of Medicine, 9 Settembre 2004; 351:
1106-1118: “Thiazolinediones” di Hannele Yki-Jarvinen**



Eventi avversi durante lo studio

Table 2 Adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs) of interest occurring in 11 014 patients during 5541 patient years of treatment

<i>Event</i>	<i>AE (n/%)</i>	<i>SAE (n/%)</i>	<i>Total events (n/%)</i>	<i>Total events per 1000 py</i>
Oedema	16/0.15	5/0.05	21/0.19	3.8
Weight gain	18/0.16	2/0.02	20/0.18	3.6
Liver function disorders	7/0.06	0/0.00	7/0.06	1.3
Heart failure	1/0.01	3/0.03	4/0.04	0.7
Anaemia	3/0.03	0/0.00	3/0.03	0.5
Hypoglycaemia	1/0.01	1/0.01	2/0.02	0.4
Dyslipidaemia	1/0.01	0/0.00	1/0.01	0.2

py, patient years.

© 2005 Blackwell Publishing Ltd *Int J Clin Pract*, October 2005, **59**, 10, 1131–1136

Secrezione GLP-1 è ridotta in diabete di Tipo 2
GLP-1 naturale ha una emivita estremamente breve

Aggiungere GLP-1 analoghi con emivita più lunga:

- **exenatide**
- **liraglutide**

Iniettivi

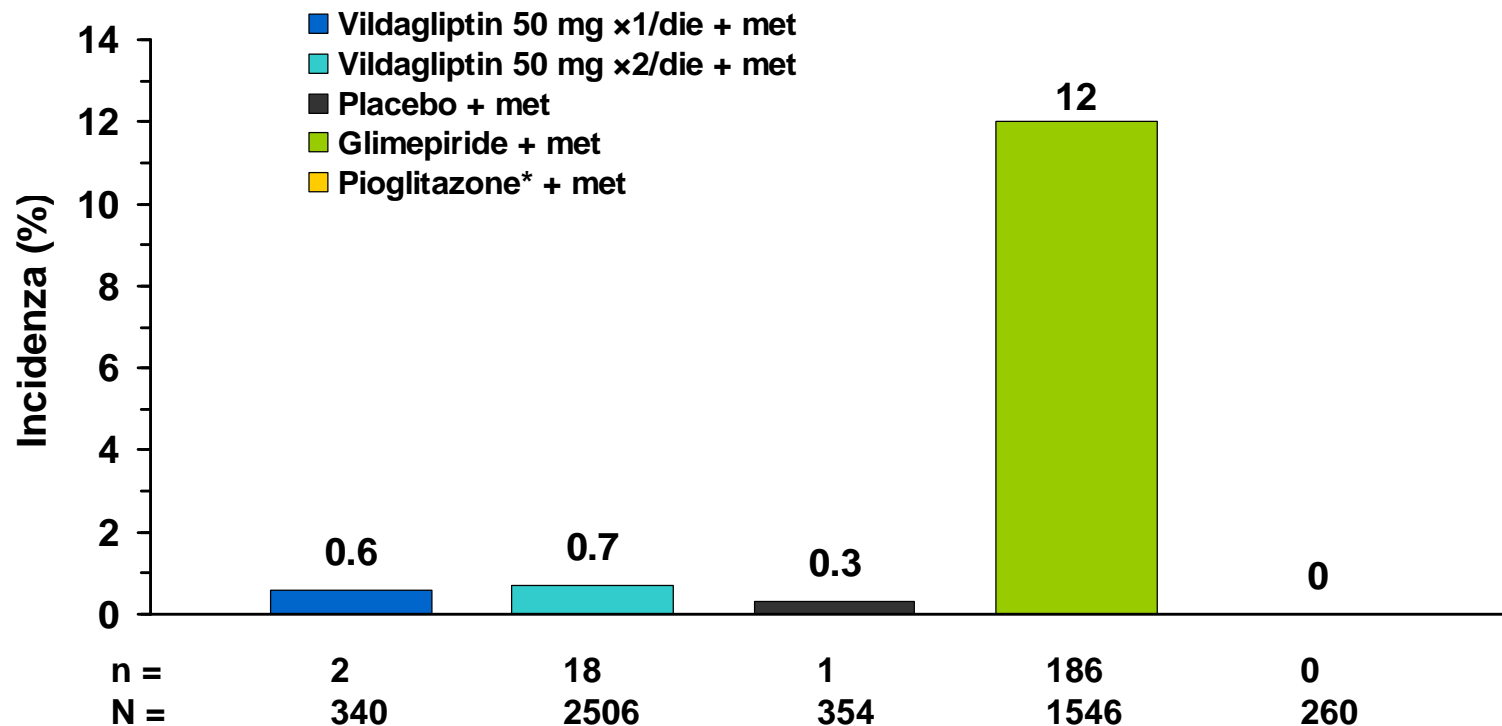
Bloccare DPP-4, l'enzima che degrada GLP-1:

- **Sita, vilda, saxa e linagliptin**

Orali

Vildagliptin: eventi ipoglicemici terapia add-on con metformina

**Incidenza dell'ipoglicemia
in terapia add-on con metformina**



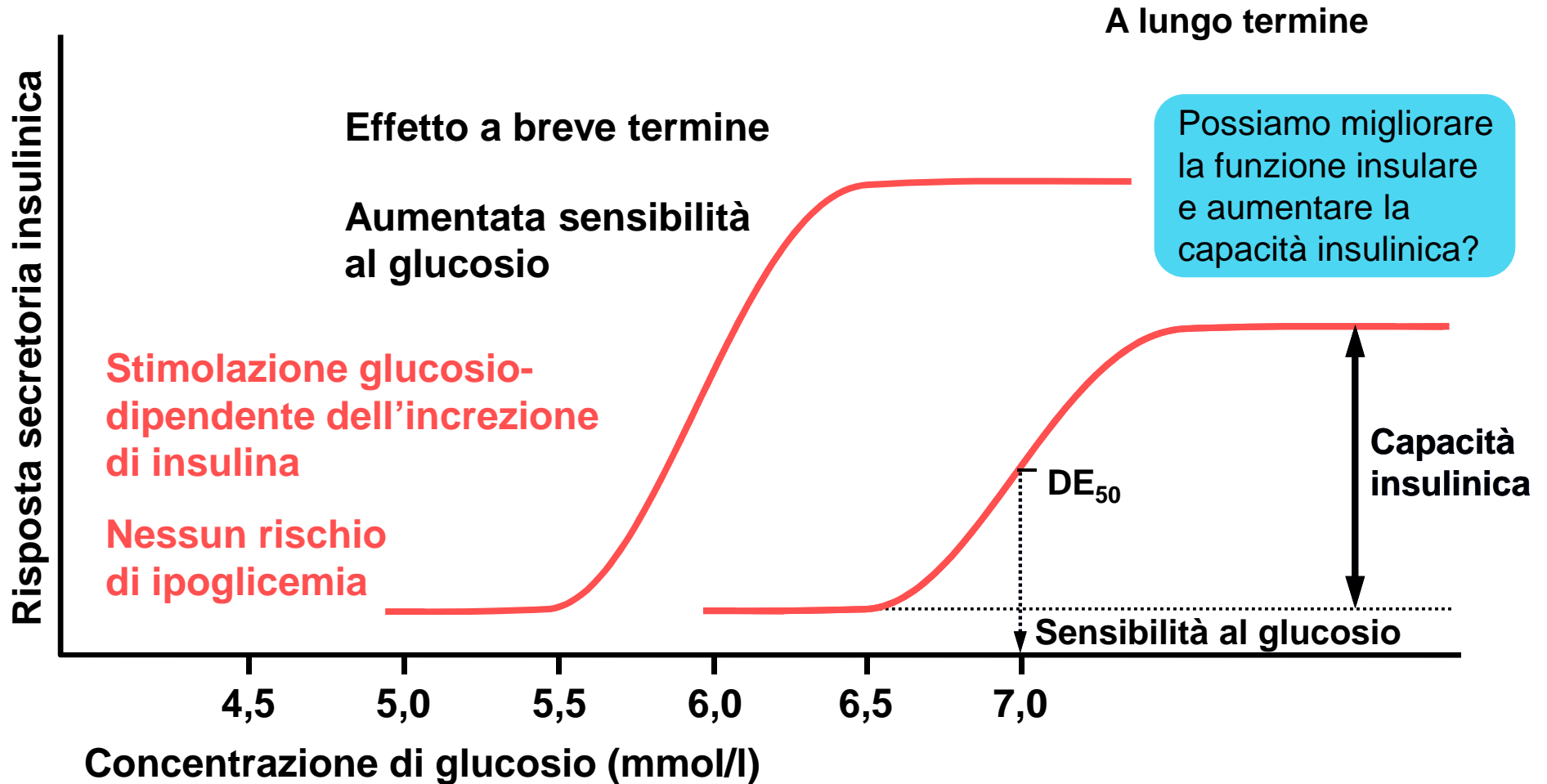
*Pioglitazone 30 mg 1 volta al giorno. Popolazione add-on con metformina fino a 24 settimane.

«Built-in safety mechanism»

Azioni multiple del GLP-1 che riducono la glicemia

- **Stimolazione glucosio-dipendente della secrezione insulinica**
- **Soppressione glucosio-dipendente della secrezione di glucagone**
- Rallentamento dello svuotamento gastrico
- Miglioramento della funzionalità β -cellulare

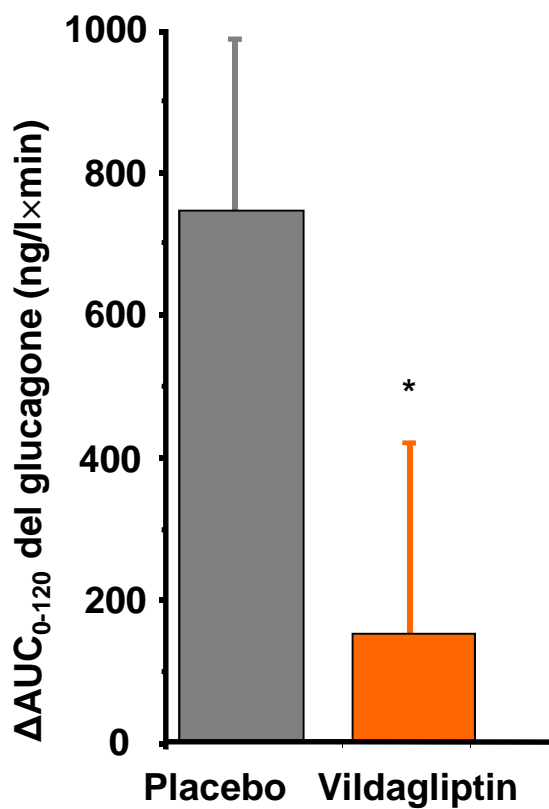
Effetto del GLP-1 sulla risposta insulinica al glucosio nei pazienti con DMT2



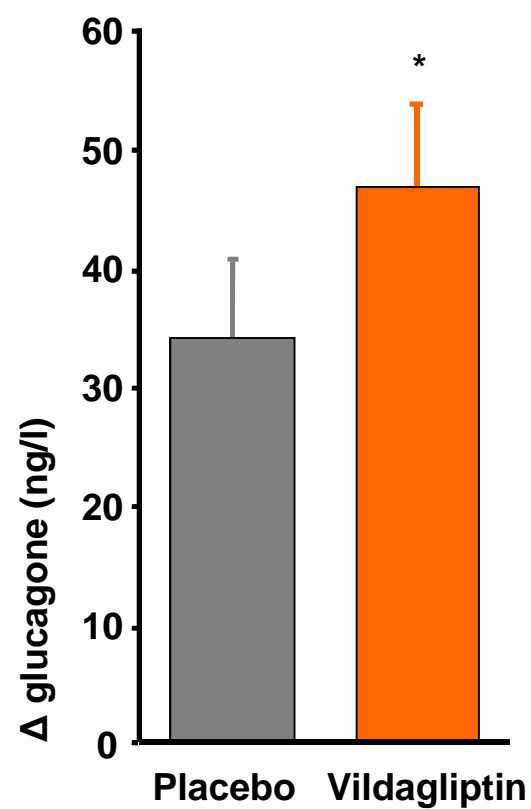
DE₅₀ = dose efficace al 50%; GLP-1 = peptide glucagone-simile 1

Risposta del glucagone al pasto o all'ipoglicemia

Risposta al pasto
(-80%)



Risposta all'ipoglicemia
(+38%)



Use of Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Mikhail N. Postgrad Med 2012; 124(4):138-44

- Lukashevich V. et al. Diabetes Obes Metab. 2011; 13(10):947-954
- Ito M. et al. Endocrinol J. 2011; 58(11):979-987
- Nowicki M. et al. Int j Clin Pract 2011; 65(12): 1230-1239
- Chan JC et al. Diabetes Obes Metab. 2008;10:545-555

➤ Effetti sulla Hba1c

Efficacia paragonabile a quella osservata nei pazienti con normale funzione renale

➤ Ipoglicemie

Nei pazienti con insufficienza renale LE ipoglicemie severe non sono comuni e non sono aumentate con l'uso dei DPP-4.

➤ Effetti sulla residua funzione renale

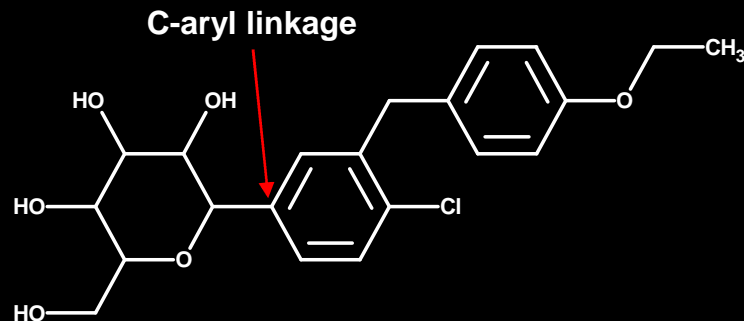
Nessun trials ha evidenziato un deterioramento della funzione renale rispetto al placebo.

Take Home Message

	MILD	MODERATE	SEVERE	ESRD
SITAGLIPTIN	100 mg qd	50 mg qd	25 mg qd	25 mg qd
VILDAGLIPTIN	50 mg bid	50 mg qd	50 mg qd	50 mg qd*
SAXAGLIPTIN	5 mg qd	2.5 mg qd	2.5 mg qd*	Non raccomandata
LINAGLIPTIN	5 mg qd	5 mg qd	5 mg qd	5 mg qd
EXENATIDE LIRAGLUTIDE	Dose usuale	Cautela con l'aumento dose Non raccomandata	Non raccomandata	Non raccomandata

**IL FUTURO PROSSIMO GLI
INIBITORI DEI SGLT2
GLIFOZINE**

Dapagliflozin: A Selective SGLT2 Inhibitor



- Highly selective and reversible SGLT2 inhibitor¹
- Stability
 - C-aryl glycoside less susceptible to O-glucosidase degradation^{2,3}
 - Prolonged half-life (~16 hours)³
- Main metabolite inactive, eliminated in urine

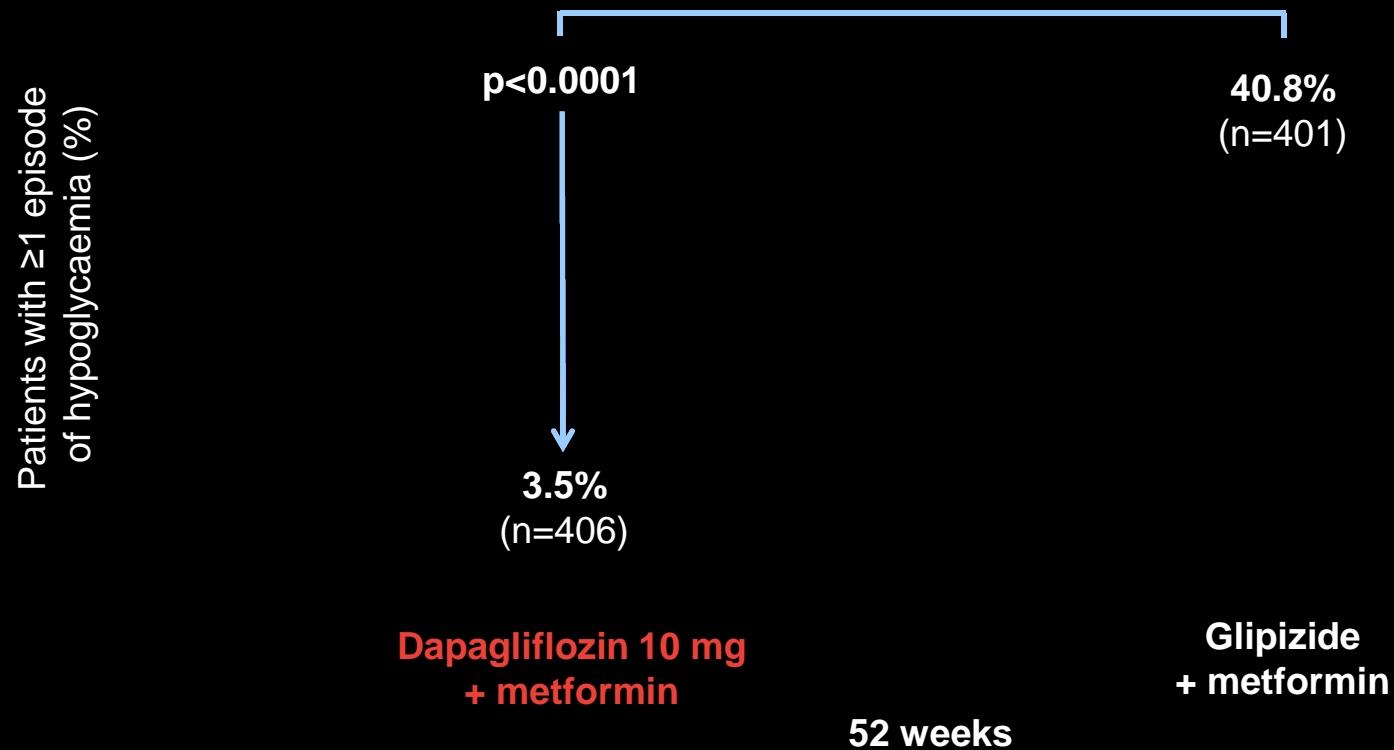
Human Transporters	Dapagliflozin Mean EC ₅₀ ⁴ (nM ± SEM)	Dapagliflozin K _i ¹ (nM ± SEM)
SGLT2	1.12 ± 0.065	0.2 ± 0.06
SGLT1	1391 ± 7	610 ± 180
Selectivity: SGLT2 vs SGLT1	1200	3000

¹Bellamine A. Presented at: *BioMedical Transporters 2009*, Thun Switzerland (9 Aug 2008).

²Meng W et al, *J Med Chem* (2008) 51:1145. ³Washburn W, *J Med Chem* (2008) 52:1785.

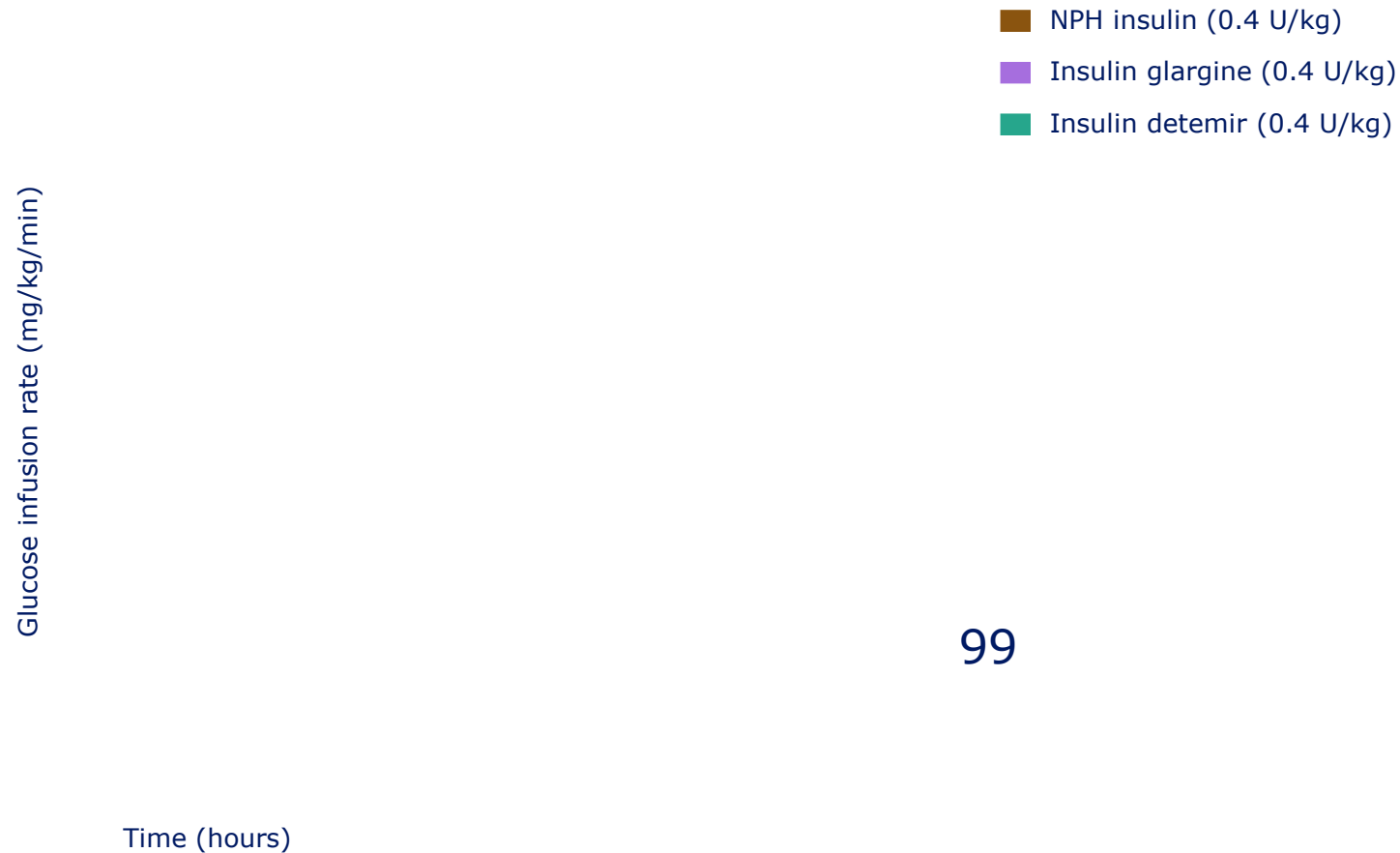
⁴Radioactive substrate assay; n=16-18 experiments. From Han et al. *Diabetes* (2008) 57:1723.

Lower incidence of hypoglycaemia with dapagliflozin compared with a sulphonylurea



INNOVAZIONE NELLA TERAPIA INSULINICA

Durata di azione, picchi e variabilità intrapaziente



99

Profili farmacodinamici relativi a 9 pazienti; ogni riquadro rappresenta il profilo d'azione in 4 giorni differenti per uno stesso paziente; detemir presenta la minore variabilità

Insulin degludec: design

Insulin degludec: slow release following injection

Insulin degludec: slow release following injection

Conceptual model showing action profiles with once-daily dosing

Pre-specified meta-analyses: confirmed hypoglycaemia

N pazienti
~ 3400 TIPO 2
~ 950 TIPO 1

Adjusted for trial, type of diabetes, anti-diabetes therapy at screening, sex, region and age.
T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes

Ratner *et al.* *Diabetes Obes Metab.* 2013 Feb;15(2):175-84. doi: 10.1111/dom.12032

Pre-specified meta-analyses: nocturnal confirmed hypoglycaemia

Adjusted for trial, type of diabetes, anti-diabetes therapy at screening, sex, region and age.

Ratner *et al.* *Diabetes Obes Metab.* 2013 Feb;15(2):175-84. doi: 10.1111/dom.12032

Pre-specified meta-analyses: severe hypoglycaemia

Type 1 and type 2 diabetes

Nocturnal confirmed hypoglycaemia events in maintenance period

Type 1 and type 2 diabetes

Grazie dell'attenzione