



Corso Residenziale  
di Formazione  
per Giovani Medici

13-15 Febbraio 2014  
Hotel Europa Bologna

# AME-FADOI



SAVE  
THE DATE

## AGGIORNAMENTI E NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE DEL DIABETE DI TIPO 2 TRA LINEE GUIDA E AIFA

**Dott.ssa Elisabetta Lovati**  
Servizio Endocrinologia e  
Diabetologia- Cl.Med.I  
Fond IRCCS Policlinico  
San Matteo di Pavia





STANDARD ITALIANI  
PER LA CURA DEL  
DIABETE MELLITO

2009-2010

Editori

**infomedica**  
scienze e pratica clinica

# OBIETTIVI GLICEMICI

Il trattamento del diabete deve essere personalizzato e adeguato in ogni paziente fino a raggiungere valori di HbA<sub>1c</sub> stabilmente inferiori a 7% (o inferiori a 6,5% se tollerabili) che consentono di prevenire l'incidenza delle complicanze microvascolari. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

Follow-up a lungo termine degli studi DCCT e UKPDS suggeriscono che un trattamento volto a ottenere valori di HbA<sub>1c</sub> stabilmente inferiori a 7% subito dopo la diagnosi di diabete è associato con una riduzione a lungo termine del rischio di complicanze macrovascolari. Un obiettivo di HbA<sub>1c</sub> pari a 7% è generalmente consigliabile per prevenire l'incidenza delle complicanze macrovascolari.

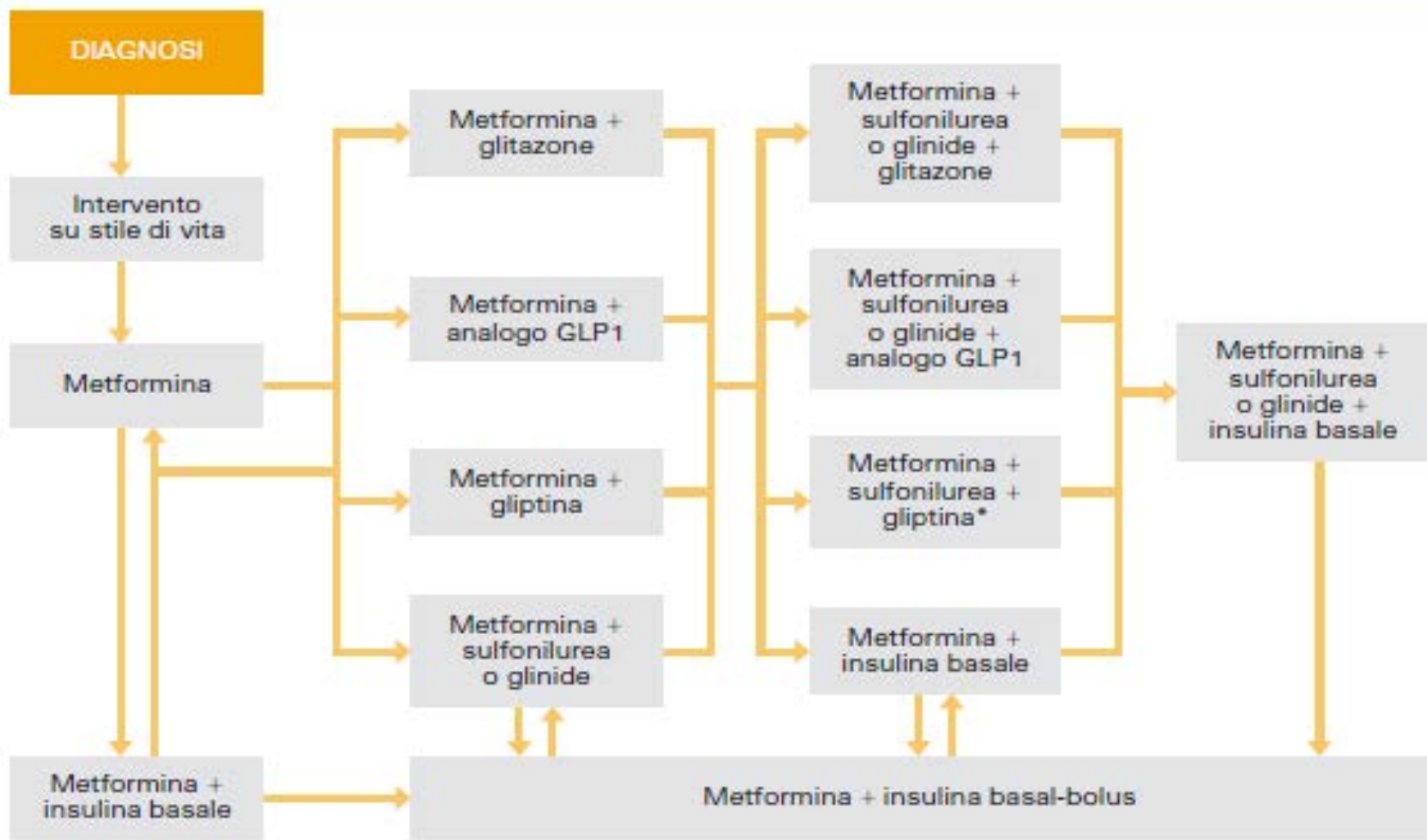
Obiettivi glicemici più stringenti (HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di lunga durata senza precedenti di CVD abituale, in assenza di un inadeguato compenso glicemico e senza particolari fragilità. **(Livello della raccomandazione B)**

Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA<sub>1c</sub> 7-8%) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata > 10 anni soprattutto con precedenti di CVD o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragilità per età e/o comorbidità. L'approccio terapeutico deve essere tale da prevenire le ipoglicemie. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

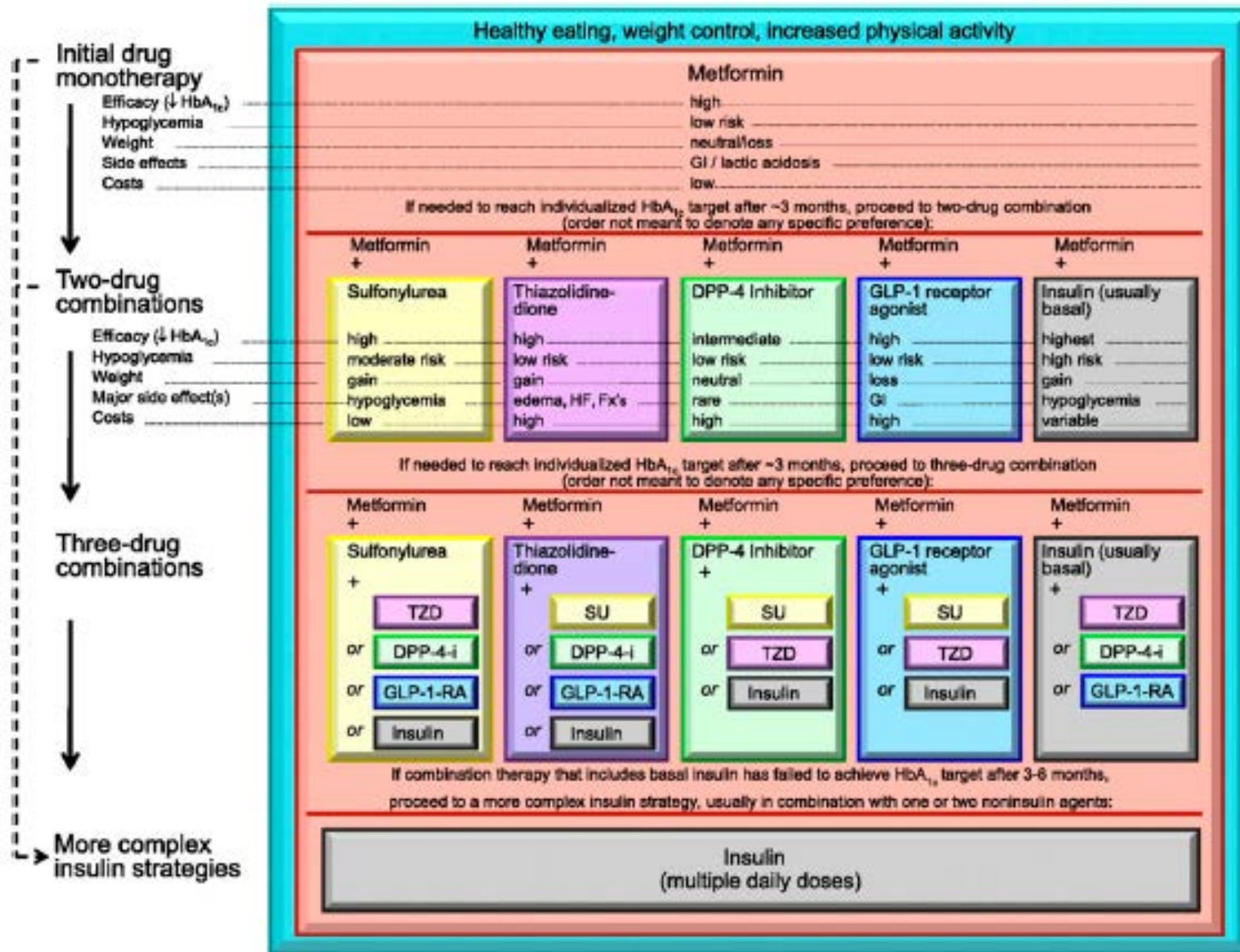
Major Comorbidity <sup>(d)</sup> or Physiologic Age	Microvascular Complications		
	Absent or Mild <sup>(a)</sup>	Moderate <sup>(b)</sup>	Advanced <sup>(c)</sup>
Absent >10 years of life expectancy	<7%	<8%	8-9% *
Present <sup>(e)</sup> 5 to 10 years of life expectancy	<8%	<8%	8-9% *
Marked <sup>(f)</sup> <5 years of life expectancy	8-9% *	8-9% *	8-9% *

- (a) malattia microvascolare lieve: retinopatia background precoce e/o microalbuminuria e/o neuropatia lieve .
- (b) malattia microvascolare moderata: retinopatia pre - proliferativa (senza grave emorragia intra- retiniche o anomalie microvascolari [IRMA ] e/o emorragia venosa) o persistente, proteinuria (macroalbuminuria) e/o neuropatia periferica clinica (perdita di sensibilità).
- (c) malattia microvascolare avanzata: retinopatia grave non proliferativa (con grave emorragia, IRMA, o emorragia venosa) e/o retinopatia proliferativa e/o insufficienza renale (creatinina sierica > 2,0 mg/dL), e/o insensibilità periferica e/o neuropatia autonoma (gastroparesi ,sudorazione alterata, ipotensione ortostatica).
- (d) comorbidità maggiori includono una o più delle seguenti condizioni: malattia cardiovascolare clinicamente significativa, grave insufficienza renale cronica, bronco-pneumopatia cronico ostruttiva in stadio avanzato, grave epatopatia, ictus recente e condizioni di malignità che riducano la spettanza di vita.
- (e) comorbidità maggiori presenti, ma non in fase terminale e di semplice gestione.
- (f) comorbidità maggiori presenti, in fase terminale o di gestione notevolmente impegnativa.

## Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.



# Standards of Medical Care in Diabetes—2014



# METFORMINA

Il farmaco di prima scelta per il trattamento dei diabetici tipo 2 è la metformina: in presenza di sovrappeso (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione A**) e di normopeso (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- AGISCE SULLA RIDUZIONE DELLA PRODUZIONE EPATICA DI GLUCOSIO , AUMENTA IL TRASPORTO E L'UTILIZZO DEL GLUCOSIO A LIVELLO MUSCOLARE
- EFFICACIA DOSE DIPENDENTE MAX 2GR/DIE
- NON PROVOCA IPOGLICEMIE
- EFFETTI POSITIVI SU OUTCOMES CARDIOVASCOLARI (UKPDS), EFFETTO ANTIPROLIFERATIVO (PROTETTIVO SU CA MAMMELLA)
- EFFETTI COLLATERALI GASTRO-INTESTINALI
- ACIDOSI LATTICA (4.3 CASI/100000 PZ/ANNO, PER CUI CONTROINDICATA NELLA IRA (INTERVENTI CHIRURGICI, MDC) E NELLA IRC (GFR <60; CON CAUTELA GFR >30)
- RIDUCE ASSORBIMENTO VIT.B12

La fenformina è un'altra biguanide con efficacia ipoglicemizzante pari alla metformina ma con ben più elevato rischio di acidosi lattica fatale (68), che ha comportato il suo ritiro dalla farmacopea in molti stati. In Italia l'associazione contenente fenformina è stata ritirata del mercato nell'ottobre 2013.

# INIBITORI $\alpha$ -GLUCOSIDASI

## ACARBOSIO, MIGLITOLO

- RITARDANO L' ASSORBIMENTO DEI CHO DAL TRATTO G-I RIDUCENDO LE ESCURSIONI GLICEMICHE POST-PRANDIALI

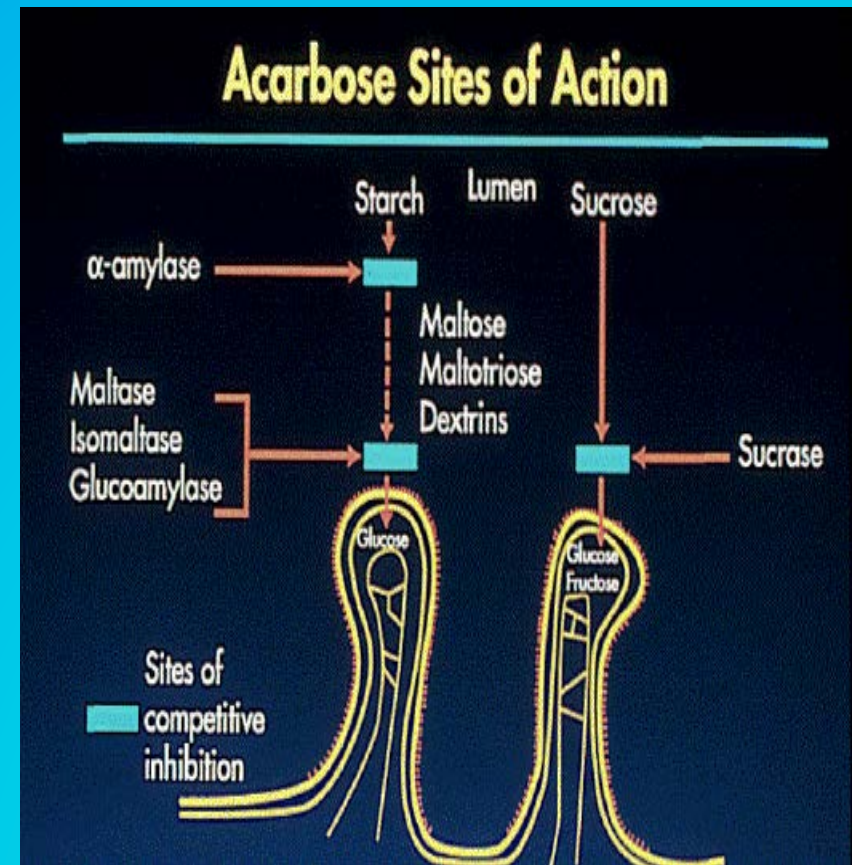
- EFFETTI COLLATERALI GASTRO-INTESTINALI

- NON MODIFICA PESO, NON IPOGLICEMIE

- PUO' ESSERE UTILIZZATO NELLA IRC SINO A GFR >25 E NELLA INSUFFICIENZA EPATICA

- RIDUZIONE DI PROGRESSIONE A DIABETE NEGLI IGT

- RIDUZIONE RISCHIO CV NEI SOGGETTI IGT





# GLITAZONI

ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO PIOGLITAZONE

AGONISTA RECETTORE PPAR- $\gamma$  (riduce l'insulino-R limitando la produzione epatica di glucosio e aumentando l'utilizzo del glucosio nel muscolo e la lipolisi nel tessuto adiposo)

AUMENTO DI PESO, NON IPOGLICEMIE

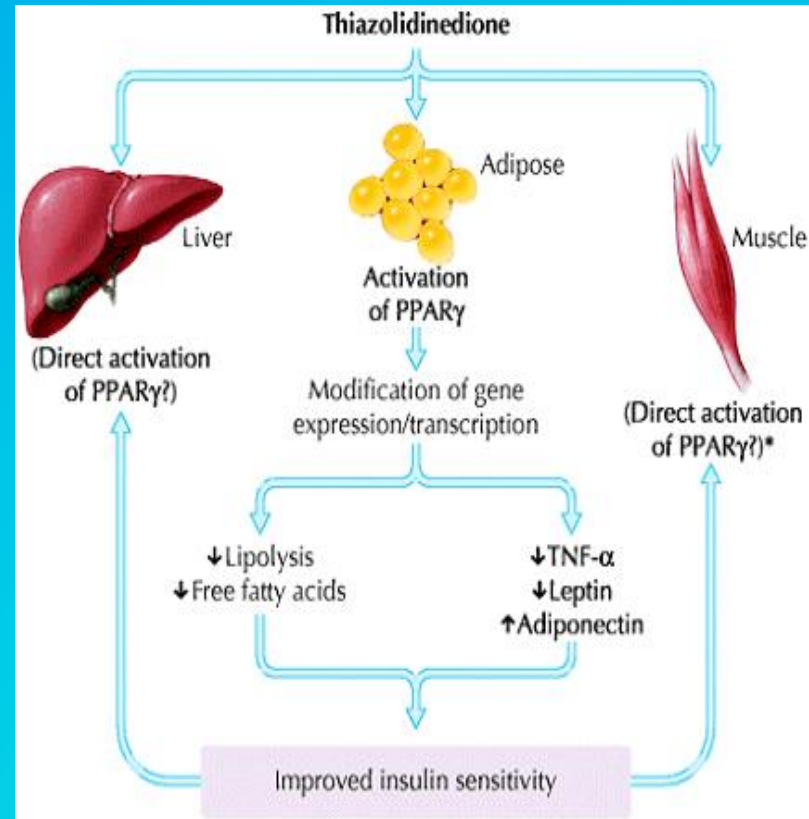
AUMENTO RISCHIO SCOMPENSO CARDIACO PER RITENZIONE IDRICA (CONTROINDICATO NYHA I-IV)

POSSIBILE AUMENTO RISCHIO CA VESCICA

PEGGIORAMENTO EDEMA MACULARE DIABETICO

RISCHIO FRATTURE OSSEE (attenzione donne menopausa)

NO CONTROINDICAZIONE NELLA IRC SINO A GFR>5



# SULFONILUREE E GLINIDI

- AGISCONO STIMOLANDO LA SECREZIONE DI INSULINA GLUCOSIO-INDIPENDENTE
- MAGGIOR RISCHIO DI IPOGLICEMIE
- AUMENTO DI PESO
- LIMITATA PERSISTENZA DI EFFICACIA

Tabella I					
Caratteristiche farmacologiche delle sulfaniluree					
(si noti che repaglinide e gliquidone sono quelle a minore durata)					
Farmaco	Dose (mg/die)	Somministrazioni /die	Durata di azione (h)	Attività ipoglicemizzante dei metaboliti	Escrezione renale (%)
<b>Prima generazione</b>					
Tolbutamide	500-3000	2-3	6-10	+	100
Acetoexamide	250-1500	2	12-18	++	100
Tolazamide	100-1000	1-2	16-24	+	100
Clorpropamide					
<b>Seconda generazione</b>					
Gliclazide					
Gliquidone					
Glipizide					
Glibenclamide					
<b>Terza generazione</b>					
Glimepiride					
Repaglinide	1.5-12	3	4	Inattivi	biliare

- REPAGLINIDE E' POTENTE SEGRETAGOGO A BREVE DURATA D' AZIONE
- AZIONE PREVALENTEMENTE POST-PRANDIALE
- MINOR RISCHIO DI IPOGLICEMIE
- ELIMINAZIONE PREVALENTEMENTE EPATICA, PER CUI PUO ESSERE UTILIZZATO NELLA IRC (sino a GFR 20-30)

# INCRETINE

- Sintetizzate e secrete dall' intestino dopo l' assunzione di cibo (GLP-1 cellule L ileo e colon e GIP cellule K digiuno)
- GLP-1 stimola la secrezione di insulina e inibisce la produzione di glucagone in maniera glucosio-dipendente
- A dosi elevate riduce anche l' assunzione di cibo determinando calo ponderale
- Brevissima emivita (1.5-2 min) per inattivazione proteolitica da parte dei DPP-IV

GLP-1: Secreto in seguito

## INCRETINO-MIMETICI

- Analoghi sintetici di exendin-4
- Resistenti ad inattivazione da parte dell' enzima DPP-IV



• Aumenta la sazietà  
• Riduce l'appetito

Cellule Alfa :  
Riduce la secrezione postprandiale  
di Glucagone

Fegato: ←  
Riduce la produzione epatica di glucosio  
(gluconeogenesi)

Cellule Beta:  
Aumenta la secrezione di insulina  
glucosio-dipendente

INIBITORI DPP-IV  
Inibizione del DPP-IV

all' 80% Rallenta lo svuotamento  
gastrico

# INCRETINE

	ANALOGHI GLP-I	INIBITORI DPP-4
Meccanismo d' azione	Stimolazione R del GLP-I	Aumento livelli GLP-I, GIP e altri peptidi
Concentrazioni circolanti	8-10 volte il GLP-I endogeno	2-4 volte il GLP-I endogeno
Via di somministrazione	Sottocutanea	Orale
Azione prevalente	A digiuno o post-prandiale in base alla cinetica	Post-prandiale
Efficacia su HbA1c	Elevata	Moderata
Effetto sul peso corporeo	Riduzione	Nullo
Effetti collaterali gastro-intestinali	Presenti	Assenti
Effetti sulla PA	Riduzione	Nullo
Effetti sulla FC	Aumento	nullo

# ANALOGHI GLP-I

	A breve durata d' azione	A lunga durata d' azione
Molecole	<b>Exenatide , Lixisenatide</b>	Albiglutide, dulaglutide, exenatide-LAR, <b>liraglutide</b>
Emivita	2-5 ore	12ore-alcuni giorni
FPG	Modesta riduzione	Elevata riduzione
PPG	Elevata	Modesta riduzione
Secrezione insulinica a digiuno	Modesta stimolazione	Elevata stimolazione
Secrezione insulinica post-prandiale	Riduzione	Modesta stimolazione
Secrezione di glucagone	Riduzione	riduzione
Velocità di svuotamento gastrico	rallentamento	Nessun effetto
Peso corporeo	Riduzione 1-5Kg	Riduzione 2-5Kg
Pressione arteriosa	Riduzione	riduzione
Ritmo cardiaco	Nessuno/lieve aumento	Moderato aumento

# INIBITORI DPP-4

BRAND	MOLECOLA	AZIENDA	DOSAGGIO	MONO	DUPLICE	TRIPLICE	INSULINA
JANUVIA XELEVIA TESAVEL	SITAGLITPIN	MERK GENTILI ADDENDA	100 mg/die 50mg/die 25 mg/die	SI	MET SU PIO	MET+SU MET+PIO	SI
JANUMET  VELMETIA EFFICIB	SITAGLIPTIN/ MET	MERK  GENTILI ADDENDA	50/850 mg/ die x2 50/1000 mg/ die x2		PIO	SU PIO	SI
GALVUS	VILDAGLIPTIN	NOVARTIS	50 mg/die 50 mg/die x2	SI	SU MET PIO	MET+SU	SI
EUCREAS	VILDAGLITPIN /MET	NOVARTIS	50/850 mg/ die x2 50/1000 mg/ die x2			SU	SI

# INIBITORI DPP-4

BRAND	MOLECOLA	AZIENDA	DOSAGGIO	MONO	DUPLICE	TRIPLICE	INSULINA
ONGLYZA	SAXAGLIPTIN	ASTRAZENECA/ BMS	5 mg/die 2.5 mg/die		MET SU PIO		SI
KOMBOGLYZE	SAXAGLIPTIN /MET	ASTRAZENECA/ BMS	2.5/850 mg/ diex2 2.5/1000 mg/die x2				SI
TRAJENTA	LINAGLIPTIN	LILLY/ BHOERINGER	5 mg/die	SI	MET	MET+SU	SI
JENTADUETO	LINAGLIPTIN/ MET	LILLY/ BHOERINGER	2.5/850 mg/ die x2 2.5/1000 mg/die x2			SU	SI

# ANALOGHI GLP-1





BRAND	MOLECOLA	AZIENDA	DOSAGGIO	MONO	DUPLICE	TRIPLICE	INSULINA
BYETTA	EXENATIDE	ASTRAZENECA/ BMS	5 mcgx2 per 1 mese, poi 10 mcg x2		MET SU PIO	MET+ SU MET+ PIO	SI
VICTOZA	LIRAGLUTIDE	NOVO NORDISK	Da 0.6 a 1.8 mg/die		MET SU	MET+ SU MET + PIO	SI
LYXUMIA	LIXISENATIDE	SANOFI	10 mcg/die per 14gg poi 20 mcg/die		MET SU PIO	MET+ SU MET + PIO	SI
BYDUREON	EXENATIDE A RILASCIO PROLUNGATO	ASTRAZENECA/ BMS	2mg/ settimana		MET SU PIO	MET+ SU MET + PIO	







E AIFA ?





# INIBITORI DPP-4

BRAND	MOLECOLA	AZIENDA	DOSAGGIO	MONO	DUPLICE	TRIPLICE	INSULINA
JANUVIA XELEVIA TESAVEL	SITAGLITPIN	MERK GENTILI ADDENDA	100 mg/die 50mg/die 25 mg/die	Solo per IRC moderata-severa e pz fragile	MET SU PIO	MET+SU MET+PIO	
JANUMET VELMETIA EFFICIB	SITAGLIPTIN/ MET	MERK GENTILI ADDENDA	50/850 mg/ die x2 50/1000 mg/ die x2		PIO	SU PIO	
GALVUS	VILDAGLIPTI N	NOVARTIS	50 mg/die 50 mg/die	Solo per IRC moderata-severa e pz fragile	SU MET PIO	MET+SU	
EUCREAS	VILDAGLITPI N/MET	NOVARTIS	50/850 mg/ die x2 50/1000 mg/ die x2			SU	

# INIBITORI DPP-4

BRAND	MOLECOLA	AZIENDA	DOSAGGIO	MONO	DUPLICE	TRIPLICE	INSULINA
ONGLYZA	SAXAGLIPTIN	ASTRAZENECA/ BMS	5 mg/die 2.5 mg/die		MET SU PIO		
KOMBOGLYZE	SAXAGLIPTIN /MET	ASTRAZENECA/ BMS	2.5/850 mg/ diex2 2.5/1000 mg/die x2				
TRAJENTA	LINAGLIPTIN	LILLY/ BHOERINGER	5 mg/die	Solo per IRC moderata-severa e pz fragile		MET+SU	
JENTADUETO	LINAGLIPTIN/ MET	LILLY/ BHOERINGER	2.5/850 mg/ die x2 2.5/1000 mg/die x2			SU	

# ANALOGHI GLP-1

BRAND	MOLECOLA	AZIENDA	DOSAGGIO	MONO	DUPLICE	TRIPLICE	INSULINA
BYETTA	EXENATIDE	ASTRAZENECA/ BMS	5 mcgx2 per 1 mese, poi 10 mcg x2		MET SU PIO	MET+ SU MET+ PIO	
VICTOZA	LIRAGLUTIDE	NOVO NORDISK	Da 0.6 a 1.8 mg/die		MET SU	MET+ SU MET + PIO	
LYXUMIA	LIXISENATIDE	SANOFI	10 mcg/die per 14gg poi 20 mcg/die		MET SU PIO	MET+ SU MET + PIO	
BYDUREON	EXENATIDE A RILASCIO PROLUNGATO	ASTRAZENECA/ BMS	2mg/ settimana		MET SU PIO	MET+ SU MET + PIO	

# CRITERI DI RIMBORSABILITA'

## AIFA

### ➤ HbA1c compresa tra 7,5% e 8,5%

1. Fallimento terapeutico ( $HbA_{1c} \geq 7.5\%$ )<sup>5</sup> alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica);
2.  $HbA_{1c} < 8.5\%$ , cioè un livello dal quale sia ragionevole raggiungere il *target* desiderato con l'aggiunta del nuovo farmaco, considerata la riduzione media di  $HbA_{1c}$  con i farmaci attivi sul sistema delle incretine di circa  $\leq 1\%$

### ➤ HbA1c compresa tra 7,5% e 9,0% per pazienti anziani, con IR o comorbidità

Poiché in determinati pazienti può essere consigliabile un *target* glicemico meno stringente<sup>1,2,6</sup>, il livello di  $HbA_{1c}$  di cui al punto (2) può estendersi al 9% nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità quali l'età >75 anni, l'insufficienza renale cronica di grado severo (GFR <30 ml/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'attesa di vita.

### ➤ Rischio di ipoglicemia severa o che condiziona le normali attività del paziente

3. Rischio di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti. Conseguentemente la rimborsabilità dell'associazione con sulfoniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.

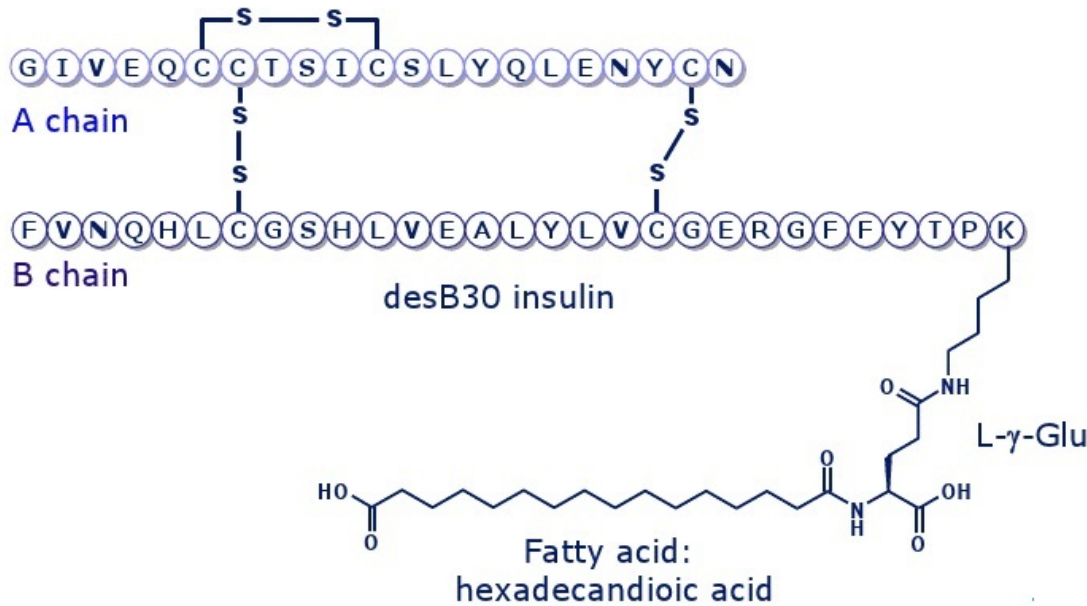
### ➤ Per rinnovo terapia a 6 mesi, HbA1c deve essere < 8,5%

**COSA C' E' DIETRO  
L' ANGOLO....**

# INSULINA DEGLUDEC

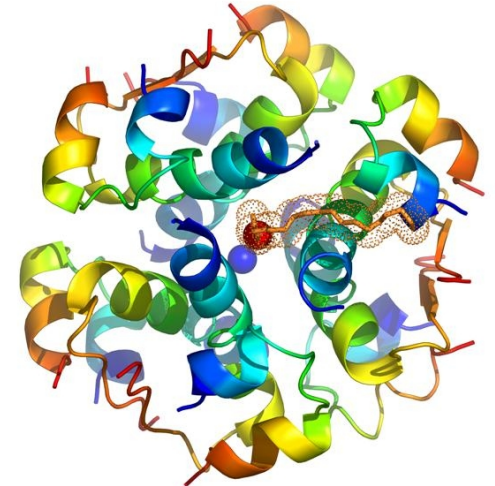
ADA 2010 Investor and analyst event Slide no 14

## Molecular structure of Degludec



Delezione del residuo Thr 30 della catena B e aggiunta di una catena di ac. grasso a 16 atomi di carbonio a livello di LysB29

Di-esameri solubili in presenza di zinco e fenolo



# INSULINA DEGLUDEC

- Emivita >24h, circa il doppio vs a glargine
- Effetto ipoglicemizzante mantenuto per oltre 42 h; minor variabilità di azione
- Possibile somministrazione ad orari variabili da 8 a 40 ore con efficacia simile al trattamento con glargine
- Minor rischio di ipoglicemie, soprattutto notturne sia nel Dm1 che Dm2
- Caratteristica peculiare è la solubilità per cui si può miscelare con altri analoghi (aspart, degludec plus), ma anche con liraglutide (IDegLira)



Autori (anno)	Comparatore	Popolazione in studio (nr .partecip.)	Durata	Schema terapeutico	Variazione dal basale di9 HbA <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> <i>outcome</i>	Differenze nel tasso di ipoglicemie tra degludec e glargine	p
Birkeland KL, 2011 (20)	Glargine	DMT1 (n=178)	16 settimane	Basal + Bolus (aspart)	-0.57 (IDeg600) vs -0.54 (IDeg900) vs -0.62 ( <b>glargine</b> )	Differenze statisticamente non significative	Confermate -28% Notturne -58%	NS
Heller S, 2012 (22)	Glargine	DMT1 (n=629)	1 anno	Basal + Bolus (aspart)	-0.4 vs -0.39	Non inferiorità	Confermate +7% Notturne -25%	NS 0.02
Zinman B, 2011 (23)	Glargine	DMT2 (n=245)	16 settimane	Basal + metformina	-1.5 degludec (3 volte la settimana) vs -1.3 (IDeg600) vs -1.3 (IDeg900) vs -1.5 ( <b>glargine</b> )	Differenze statisticamente non significative	Confermate +17% Confermate -46% Confermate -46%	NS
Garber AJ, 2012 (24)	Glargine	DMT2 (n=992)	1 anno	Basal + Bolus (aspart) con o senza metformina o pioglitazone	-1.1 vs -1.2	Non inferiorità	Confermate -18% Notturne -25%	0.035 0.039
Zinman B, 2012 (25)	Glargine	DMT2 (n=1030)	1 anno	Basal + OAD	-1.06 vs -1.1	Non inferiorità	Confermate -18% Notturne -36%	NS 0.038
Gough SC, 2012 (26)	Glargine	DMT2 (n=457)	26 settimane	Basal + OAD	-1.3 vs NR	Non inferiorità	Confermate -14% Notturne -36%	NS NS
Philis-Tsimikas A, 2013 (27)	Sitagliptin	DMT2 (n=458)	26 settimane	Basal + OAD vs OAD (+sitagliptin)	-.152 vs -1.09	Superiorità	Confermate <b>+281%</b> Notturne <b>+93%</b> <b>Degludec vs sitagliptin</b>	0.0001 NS
Meneghini L, 2013 (28)	Glargine	DMT2 (n=687)	26 settimane	Degludec flex vs degludec OD vs glargine	-1.28 degludec Flex vs -10.7 degludec OD vs -1.26 <b>glargine</b>	Differenze statisticamente non significative	Confermate +3% Notturne -23%	NS NS
Methieu C, 2013 (29)	Glargine	DMT2 (n=493)	26 settimane	Degludec flex vs degludec OD vs glargine	-0.4 degludec Flex vs -0.41 degludec OS vs -0.58 <b>glargine</b>	Differenze statisticamente non significative	Confermate +3% Notturne -40%	NS 0.0001

# Antagonisti del co-trasportatore sodio-glucosio

Target: trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) localizzato nel tubulo prossimale da cui dipende il 90% del riassorbimento del glucosio a livello renale

→ Riduzione dell'assorbimento ed aumento della secrezione urinaria di glucosio  
→ Riduzione glicemia, glucotossicità e calo ponderale

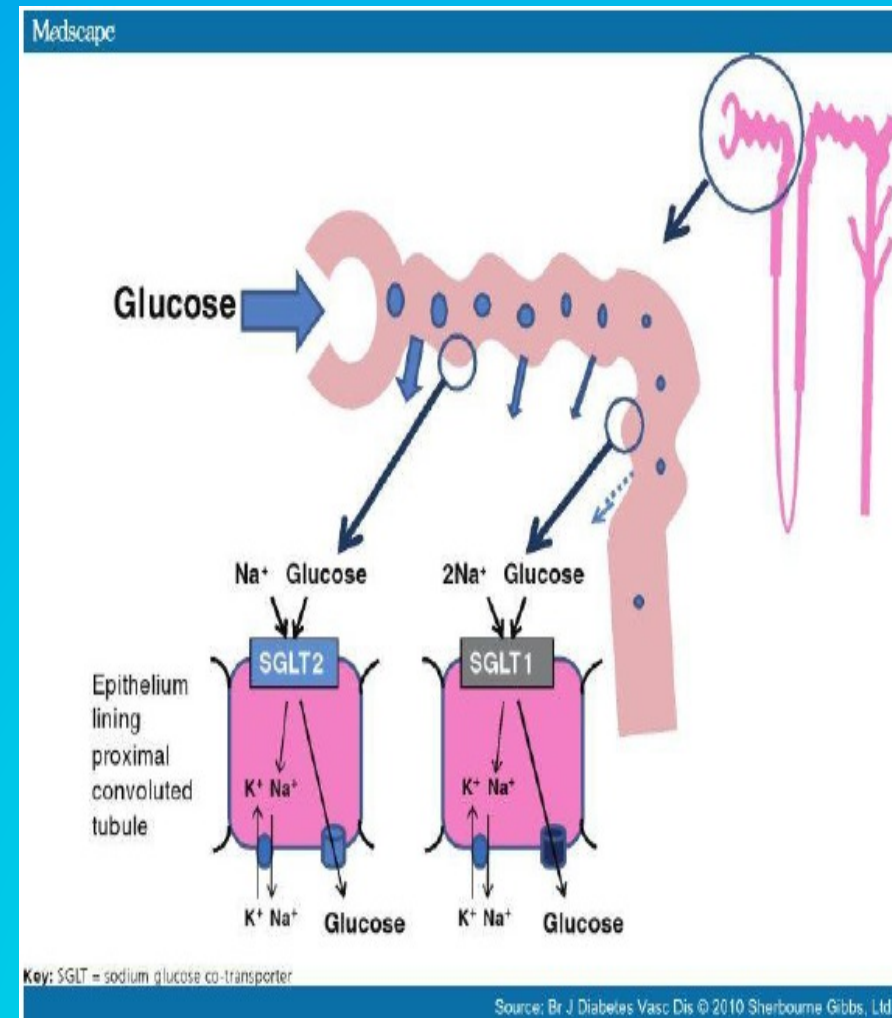
➤ **Dapaglifozin** (inibitore SGLT2 e SGLT1 renali)

→ Riduzione A1c dello 0.6-0.9%  
→ assunzione per os  
→ riduzione peso e pressione arteriosa

Effetti collaterali

→ IVU  
→ Warning dell' FDA su rischio di Ca vescica e mammella

➤ **Canaglifozin** (Invokana- primo inibitore di SGLT2 approvato dall' FDA)



# Dapagliflozin

## A Review of its Use in Type 2 D

Gary L Fowler

Adia, Auckland, New Zealand

**Table II.** Efficacy of dapagliflozin up to 10 mg/day in key phase III trials. Results of randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trials in patients with type 2 diabetes at week 24

Study	Treatment (mg od)	No. of pts	Mean HbA <sub>1c</sub> (%)		Mean fasting plasma glucose (mmol/L)		Mean body weight (kg)	
			Baseline	Change from baseline <sup>a</sup>	Baseline	Change from baseline	Baseline	Change from baseline
<b>Monotherapy in previously untreated pts</b>								
Ferrannini et al. <sup>[37]</sup>	DAPA 2.5	65	7.92	-0.58	9.1	-0.8	90.8	-3.3
	DAPA 5	64	7.86	-0.77**	9.0	-1.3**	87.6	-2.8
	DAPA 10	70	8.01	-0.89***	9.2	-1.6***	94.2	-3.2
	PL	75	7.84	-0.23	8.9	-0.2	88.8	-2.2
	[PL-corrected changes] <sup>b</sup>			[-0.35, -0.54, -0.66]		[-0.6, -1.1, -1.4]		[-1.1, -0.6, -1.0]
<b>Add-on combination therapy in pts with inadequate glycaemic control<sup>c</sup></b>								
Bailey et al. <sup>[38]</sup>	DAPA 2.5 + MET	137	7.99	-0.67**	9.0	-1.0*	84.9	-2.2***
	DAPA 5 + MET	137	8.17	-0.70***	9.4	-1.2***	84.7	-3.0***
	DAPA 10 + MET	135	7.92	-0.84***	8.7	-1.3***	86.3	-2.9***
	PL + MET	137	8.11	-0.30	9.2	-0.3	87.7	-0.9
	[PL-corrected changes] <sup>b</sup>			[-0.37, -0.40, -0.54]		[-0.7, -0.9, -1.0]		[-1.3, -2.1, -2.0]
Rosenstock et al. <sup>[39]</sup>	DAPA 5 + PIO	141	8.40	-0.82**	9.4	-1.4***	87.8	0.1***
	DAPA 10 + PIO	140	8.37	-0.97***	9.2	-1.6***	84.8	-0.1***
	PL + PIO	139	8.34	-0.42	8.9	-0.3	86.4	1.6
	[PL-corrected changes] <sup>b</sup>			[-0.40, -0.55]		[-1.1, -1.3]		[-1.5, -1.7]
Strojek et al. <sup>[40]</sup>	DAPA 2.5 + GLIM	154	8.11	-0.58***	9.6	-0.9	81.9	-1.2
	DAPA 5 + GLIM	142	8.12	-0.63***	9.7	-1.2***	81.0	-1.6*
	DAPA 10 + GLIM	151	8.07	-0.82***	9.6	-1.6***	80.6	-2.3***
	PL + GLIM	145	8.15	-0.13	9.6	-0.1	80.9	-0.7
	[PL-corrected changes] <sup>b</sup>			[-0.45, -0.50, -0.69]		[-0.8, -1.1, -1.5]		[-0.5, -0.9, -1.6]
Wilding et al. <sup>[41]</sup>	DAPA 2.5 + INS	202	8.46	-0.79**	10.0	-0.7**	93.0	-0.9**
	DAPA 5 + INS	211	8.62	-0.89**	10.3	-1.1**	93.3	-1.0**
	DAPA 10 + INS	194	8.57	-0.96**	9.6	-1.1**	94.5	-1.6**
	PL + INS	193	8.47	-0.39	9.5	NR	94.5	0.4
	[PL-corrected changes] <sup>b</sup>			[-0.40, -0.50, -0.57]				[-1.3, -1.4, -2.0]

a Primary endpoint.

b Placebo-corrected mean change from baseline for the respective DAPA-containing regimens.

c Pts were receiving daily dosages of MET ≥1500 mg,<sup>[38]</sup> PIO ≥30 mg,<sup>[39]</sup> GLIM ≤4 mg<sup>[40]</sup> or INS (usual dose and existing oral antidiabetic regimen).<sup>[41]</sup>

**DAPA** = dapagliflozin; **GLIM** = glimepiride; **HbA<sub>1c</sub>** = glycosylated haemoglobin; **INS** = insulin-based therapy; **MET** = metformin; **NR** = not reported; **od** = once daily; **PIO** = pioglitazone; **PL** = placebo; **pts** = patients; \* p < 0.01, \*\* p < 0.001, \*\*\* p < 0.0001 vs PL.

**E NEL PROSSIMO FUTURO?**

- **Antagonisti recettoriali del glucagone**
  - inibisce gluconeogenesi epatica e glicogenolisi
  - npl pancreas?
- **Antagonisti recettoriali dell' interleukina 1**
  - anakinra: prevenire o favorire la rigenerazione cellulare
- **Inibitori del trasportatore di acidi biliari**
  - aumentato rilascio di GLP-1



Grazie per l'attenzione