Moderano: Iaele M. Bellone, Fabio Broglio

Esplorando l'algoritmo old and new: pros and cons

Sara Belcastro, Milena Tagliabue

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
Città della Salute e della Scienza di Torino

La Dr.ssa Milena Paola Tagliabue dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche: Sanofi

La Dr.ssa Sara Belcastro dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Merck, Novartis, Boehringer, Mundipharma, Novo Nordisk

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Agenda del 20.10.2018

- La storia della terapia antidiabetica
- La nascita degli standard di cura
- Obiettivi glicemici prima e dopo
- Nuovo algoritmo terapeutico: smontiamolo insieme
- A chi cosa: personalizzazione di terapia
- Un occhio fuori casa: EASD-ADA 2018
- Take home messages

Acqua azzurra acqua chiara – Lucio Battisti.

SID fondata 1964, sez Piemonte 1975

SIMG 3, N° 8, **1986** Monografia «Il Diabete»
V Martina M Maccario, G Rizzi, M Tagliabue e F Massara

Sulfoniluree

Farmaco	*Nome Commerciale*	*Durata di azione (ore)*	*Dose / comp. mg.*	*Dose massima*	*Metab.*
I GENERAZIONE					
Tolbutamide	Rastinon	6-12	500	1500	(eser. renale epatico metabolitico inatt.)
Glicidamide	Diaborale	12-24	500	1500	(eser. renale metb. att. epatico e inatt.)
Tolazamide	Diabewas	14-24	200	400	(non metab. eser. renale)
Clorpropamide	Diabinese	24-60	250	500	60% epatico (eser. renale metab. attivi)
Acetosamide	Diabemide Dimelar	12-18	500	1500	epatico (eser. renale e biliare metb. inatt.)
II GENERAZIONE					
Glibenclamide	Daonil Euglucon Gliben Gliboral	16-24	5	20	
	Glisolamide	Diabenor	10-12	5	20
epatico (ren. 30%)	Gliquidone	Glurenor	15-16	30	90
eliminato quasi com per via intel.	Glipize	Minidiab	6-12	5	150
epatico (eser. rene metab. inatt.)	Gliclazide	Diamicron	6-12	80	240
epatico (eser. rene metab. att.)	Gliborunide	Glutril	8-12	25	50
epatico epatico 55% renale 45%	Glisossepide	Glucoben	6-8	4	20

Sulfoniluree in commercio 1955 , scoperta 1926
Glibenclamide: Le concentrazioni plasmatiche di picco (Cmax) di 3 ore.
Occorrono quasi 5 giorni perché il 95% della dose somministrata sia escreto.

Farmaci che interferiscono con il potere ipoglicemizzante delle sulfoniluree

Potenziano l'effetto ipoglicemizzante (aumentó rischio di ípoglicemia)

- Sulfamidici
- Fenilbutazone
- Sulfinpirazone
- Salicilati
- Probenecid, Allopurinolo, Fenfluramina, Metandrostenolone
- Cumasinici (anticoagulanti)
- Bloccanti
- Clofibrato, Ciclofosfamide
- Inibitori MAO
- Etanolo
- Guanetidina
- Cloramfenicolo

Riducono l'effetto ipoglicemizzante

- Cortisonici
- Diuretici Tiazidici, Furosemide, Ac. etacrinico, Diazossido
- Contraccettivi orali
- Rifampicina
- Nifedipina e altri farmaci cosiddetti «anticalcio»
- Simpaticomimetici
- Colchicina
- Clonidina
- Fenobarbitone
- Metilxantine
- Fenotiazine

SIMG 3, N° 8, **1986** Monografia «Il Diabete»
V Martina M Maccario, G Rizzi, M Tagliabue e F Massara

Gliclazide: Le concentrazioni plasmatiche di picco (Cmax) di 4 ore.
Il farmaco è metabolizzato per via epatica .
L'emivita plasmatica è di circa 10 ore. Eliminazione dei metaboliti specie in urine.
No se Fg < 30, cautela in anziano. Anno di nascita **2000 (II generazione)**

Glimepiride: Le concentrazioni plasmatiche di picco (Cmax) di 2.5 ore.
Durata azione 12-24 ore. No se disfunzione rene
Cautela anziano
In commercio **2009 (III generazione)**

Glinidi
Repaglinide: Le concentrazioni plasmatiche di picco (Cmax) di 1 ora.
L'emivita plasmatica è di 1 ora, eliminata in 6. Nefropatia cautela
Cautela anziano
Nata 1983, in commercio **1998**

Biguanidi

FARMACO	Nome Commerciale	Durata di azione (ore)	Dose/comp. mg.	Dose massima mg/die	METAB.
Fenformina		6-12	25-50	100	In parte imm. in parte metabolita non attiva
Metformina	Glucophage Metforal	6-12	500-850	2500	Eliminata per via urinaria immodificata

SIMG 3, N° 8, **1986** Monografia «Il Diabete»
V Martina M Maccario, G Rizzi, M Tagliabue e F Massara

Meformina: Le concentrazioni plasmatiche di picco (Cmax) di 3 ore.
Nata 1957, immissione in commercio **1961**, 1977 ritirate in USA,
1995 riammesse come «*exciting*» novità per la cura del diabete.
Secondo le linee guida pubblicate dall'International Diabetes Federation (IDF), nel 2005, metformina rappresenta il farmaco da impiegare in prima battuta nel trattamento antidiabetico orale.
No se FG < 30, insuff epatica, cautela in anziano, no insuff respiratoria

Fenformina: ritirata in Italia 2013.

SIMG 3, N° 8, **1986** Monografia «Il Diabete»
V Martina M Maccario, G Rizzi, M Tagliabue e F Massara

Vamos a bailar

Pioglitazone: Le concentrazioni plasmatiche di picco (Cmax) di 2 ore.
L'emivita plasmatica è di 16 ore, eliminato in feci ed urine.
No se dialisi, scompenso cardiaco, fratture ossee, K vescica
In commercio **1999**

Acarbosio Le concentrazioni plasmatiche di picco (Cmax) sono due: di 1 e 17 ore.
L'emivita plasmatica è di 4-10 ore, eliminata con feci. No se FG < 25
No se gravi patologie intestinali
Nata 1977. In commercio **1995**

metformina

Efficacia		
HbA1c	FBG	PPG
+	+	—

Pro	Contro
forte evidenza di efficacia	effetti gastrointestinali
esperienza	deficit vitamina B12
economicità	acidosi lattica (rara)
perdita di peso	
no ipoglicemie	

glinidi

Efficacia		
HbA1c	FBG	PPG
+	—	+

Pro	Contro
breve durata d'azione	ipoglicemia
flessibilità di dosaggio	

sulfuniluree

Efficacia		
HbA1c	FBG	PPG
+	+	++

Pro	Contro
esperienza	metaboliti attivi
economicità	ipoglicemia
pronta azione	aumento di peso

glitazoni

Efficacia		
HbA1c	FBG	PPG
+	+	—

Pro	Contro
no ipoglicemie	aumento di peso
	insufficienza cardiaca
	osteoporosi
	K vescica

Dal '59 al '09 (plasma venoso)

	fasting	1hr	90'	2 hr	3hr	Come/ quanto
Fajans Conn 1959		>185	>160	>140		1.75gr/Kg/ 3 valori >
USPHS Wilkerson 1961	> 130	>195		>140	>130	2 punti
WHO 1965	>130	>160	>160	>130		50 gr
ADA 1969	>115	>185	>165	>140		40gr/m^2/ tutti i punti
Naz Diab Data Group 1979	>=140	>200	>200	>=200 >=140 (IGT)		75 gr
WHO 1999	>=126			>=200		75 gr
ADA EASD IDF 2009	>=126 HbA1c >=6.5%			>=200		75 gr

Come si legge un carico orale di glucosio

	basale	*30'60'90'*	*120'*
Soggetto normale	< 140* (120)*	< 200 (180)	< 140 (120)
IGT	< 140* (120)*	1 val. ≥ 200 (180)	> 140 (120)
DM	< 140* (120)*	1 val. ≥ 200 (180)	≥ 200 (180)

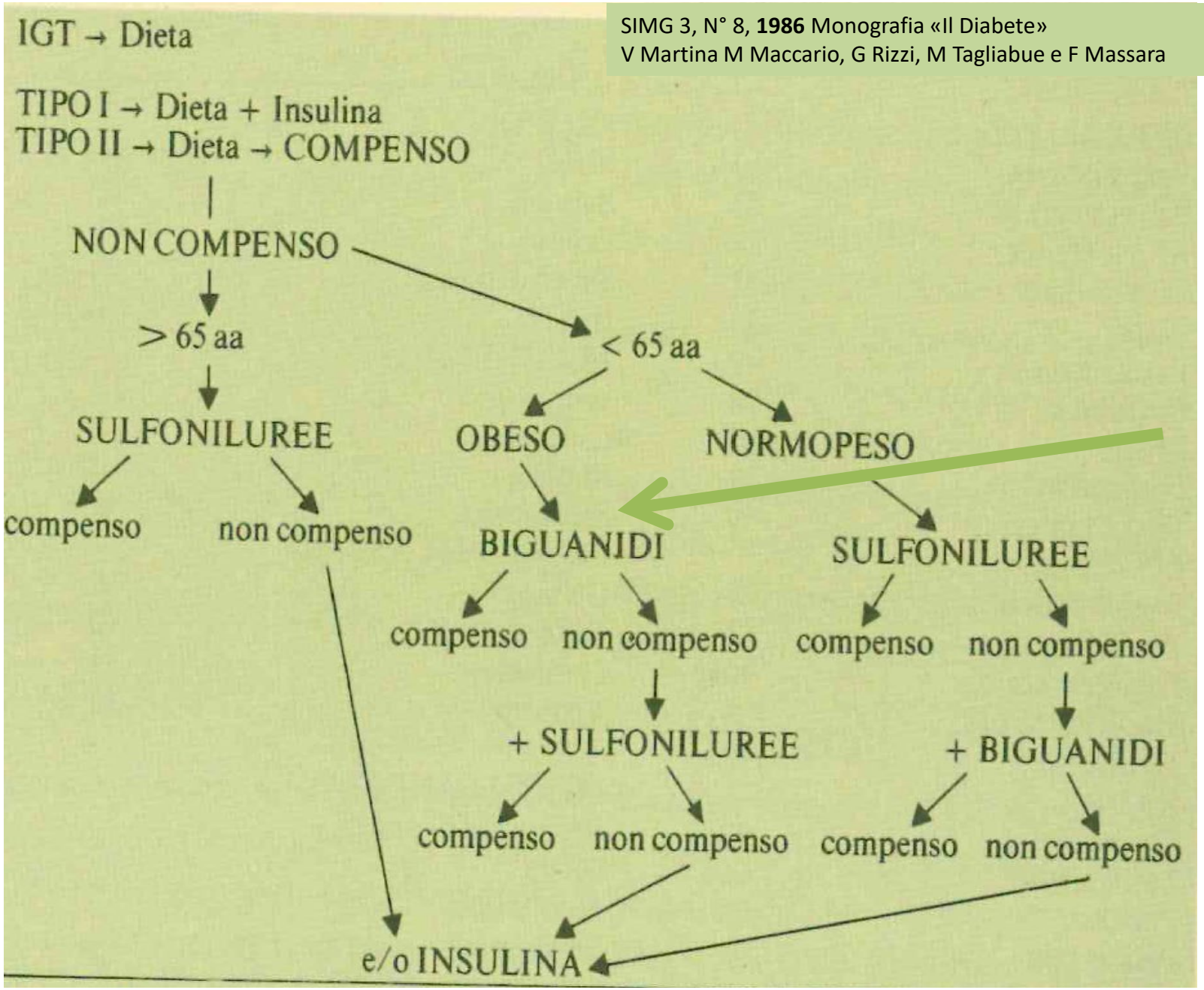
I valori riferiti sono in mg/dl e si riferiscono a soggetti adulti e a dosaggi su plasma. In parentesi i valori su sangue intero venoso.

* Se il valore è superiore il test non si esegue essendo già il dato positivo per diagnosi di diabete.

N.B. È importante sottolineare che per la diagnosi di diabete o IGT è inutile *il dosaggio dell'insulinemia.*

SIMG 3, N° 8, **1986** Monografia «Il Diabete»
V Martina M Maccario, G Rizzi, M Tagliabue e F Massara

SIMG 3, N° 8, **1986** Monografia «Il Diabete»
V Martina M Maccario, G Rizzi, M Tagliabue e F Massara



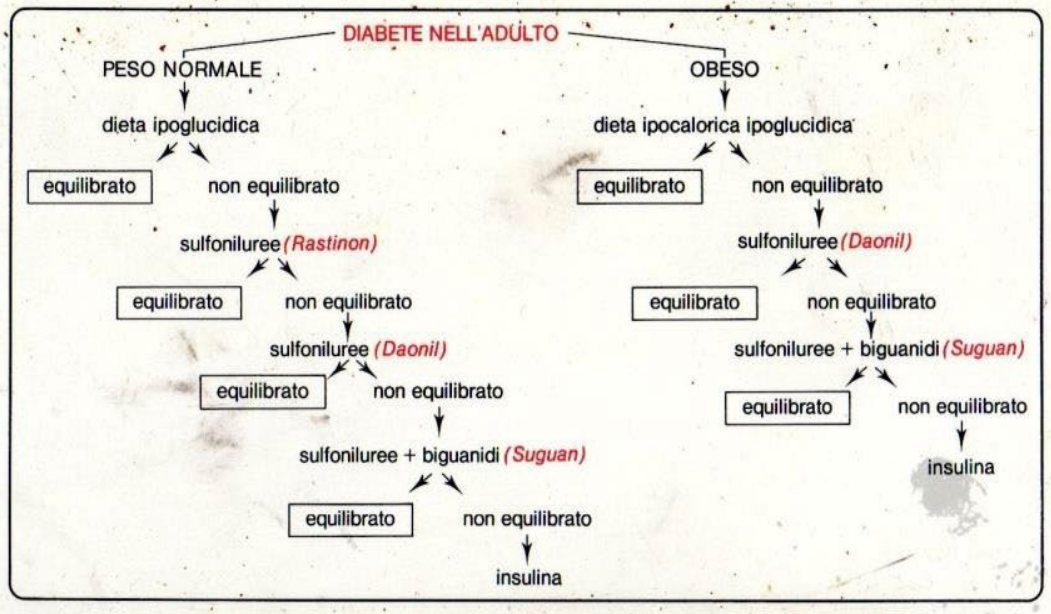
I scelta

Insuline attualmente disponibili

TIPO	*ORIGINE*	*CARATTERISTICHE*	*DURATA DELL'ATTIVITÀ IPOGLICEMIZZANTE (ORE)*		
Ad azione rapida:					
Actrapid MC (Novo)	porcina	sol. neutra	inizio	picco	termine
(Novo)		1-2	2-4	2-8	
ACTRAPID HM	umana semisintetica	neutra			
REGOLARE	porcina	cristallina			
CRISTALLINA (Lilly)		acida			
HUMULIN R (Lilly)	umana RNA ricombinata	sol. neutra			
C S (Hoechst)	porcina	acida			
Ad azione intermedia:					
SEMILENTA MC (Novo)	porcina	sol. neutra amorfa	1/2	3-6	12
RAPITARD MC (Novo)	bovina-porcina (lenta 75% - Actrapid 25%)	neutra cristallina	1/2	4-12	16-18
NPH (isophane) (Lilly)	porcina-bovina	pH 7.2	2	6-8	18-20
HUMULIN I (isophane) (Lilly)	umana RNA - ricombinata	sol. glicerolo e protamina	2	6-8	18-20
MONOTARD MC (Novo)	porcina	neutra 30% amorfa 70% cristall.	21/2	7-14	20-22
MONOTARD HM (Novo)	umana semisintetica	neutra 30% amorfa 70% cristall.	21/2	7-14	20-22
LENTA MC (Novo)	porcina 30% bovina 70%	neutra 30% amorfa 70% cristall.	21/2	7-15	20-24
Ad azione prolungata:					
ULTRALENTA MC (Novo)	bovina	neutra cristallina	4	10-20	30-36
PROTAMINA ZINCO	bovina-porcina	pH 7.2	8	18-24	24-36

SIMG 3, N° 8, **1986** Monografia «Il Diabete»
V Martina M Maccario, G Rizzi, M Tagliabue e F Massara

schema terapeutico proposto
nel trattamento del diabete
non insulinodipendente



1995

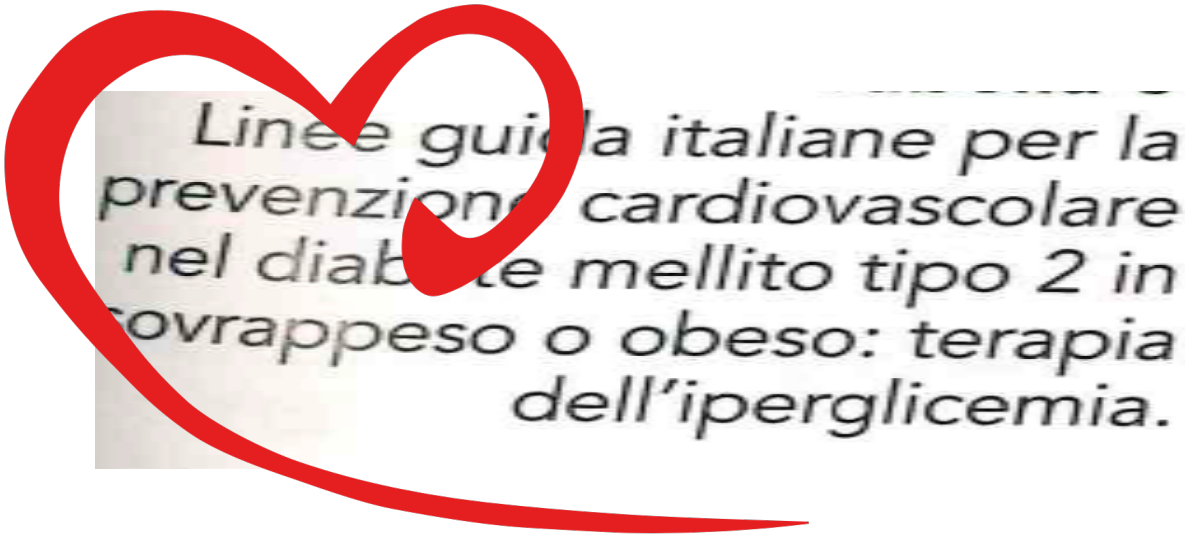
da:
I QUADERNI
DE "IL PONTE" n. 4
P. Lefebvre e A. Luyckx
"Le prove funzionali
in diabetologia" pag. 31, fig. 11

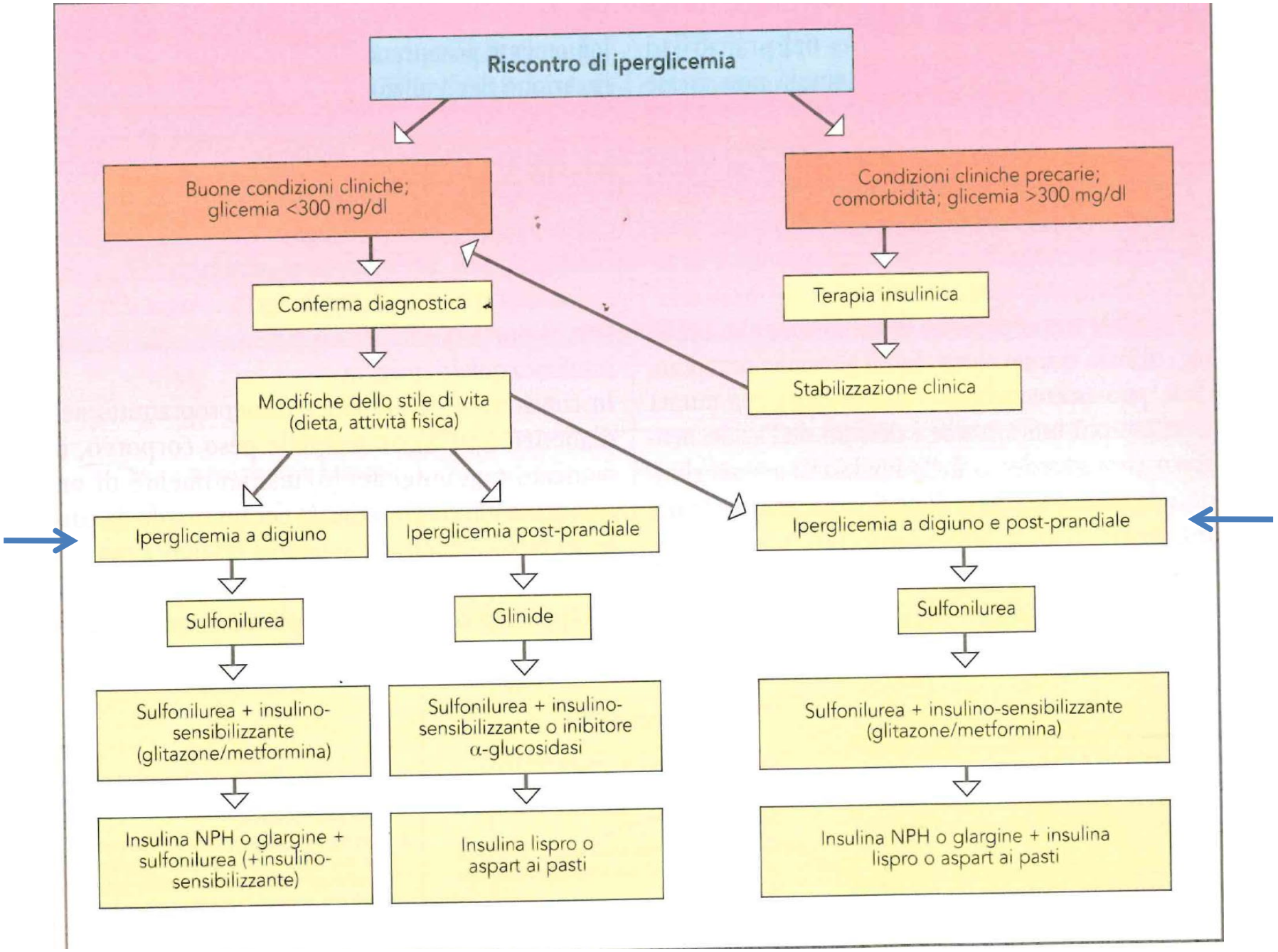
IP

Il Diabete 2005

1. Terapia non farmacologica (dieta + attività fisica)
2. Se gli obiettivi non vengono raggiunti entro al massimo 6 mesi, aggiungere metformina fino a 2.500 mg/*die* (eventualmente glitazoni)
3. Se gli obiettivi non vengono raggiunti, scegliere una delle seguenti opzioni:
   - intensificazione dell'approccio non farmacologico
   - metformina + sulfoniluree (repaglinide)
   - metformina + insulina intermedia serale
   - terapia insulinica intensiva

(Per ciascuna opzione può essere considerata l'aggiunta di acarbosio)





Algoritmo per DM 2 normopeso, alla diagnosi, 2005

2007

RACCOMANDAZIONI

- Perseguire lo stretto controllo della glicemia al fine di ridurre il rischio di complicanze croniche. (**Livello di prova I, forza della raccomandazione A**)
- In presenza di valori di HbA_{1c} superiori all'obiettivo glicemico è necessario mettere tempestivamente in atto le opportune variazioni della terapia finalizzate a raggiungere rapidamente e mantenere nel tempo il buon controllo glicemico. (**Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- In presenza di sovrappeso (BMI >25 kg/m^2) il farmaco di prima scelta è la metformina. (**Livello di prova I, Forza della raccomandazione B**)

I scelta

- Secretagoghi, metformina, glitazonici, insulina sono parimenti efficaci nel ridurre l'emoglobina glicosilata. (**Livello di prova I, Forza della raccomandazione A**)

+ Secr/Glit

- In molti pazienti, non in buon controllo in monoterapia, è indispensabile associare due o più farmaci ipoglicemizzanti orali. (**Livello di prova I, Forza della raccomandazione A**)

+ Ins

- Quando il controllo della glicemia non è soddisfacente, anche in politerapia, è indispensabile iniziare la terapia insulinica mono- o multiiniettiva. (**Livello di prova I, Forza della raccomandazione A**)

+ Ac

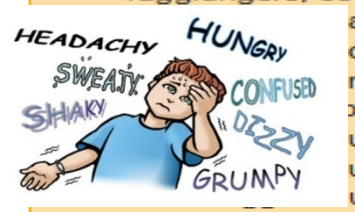
- Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta. (**Livello di prova I, Forza della raccomandazione A**)

Terapia ipoglicemizzante

1. Iniziare una terapia farmacologica orale quando gli interventi sullo stile di vita non sono più in grado di mantenere il controllo della glicemia ai valori desiderati ($HbA_{1c} < 7\%$). Mantenere e rinforzare sempre l'orientamento del paziente verso un corretto stile di vita. Valutare l'eventuale inizio o aumento della dose del farmaco orale ogni 2-6 mesi, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo valori di $HbA_{1c} < 7\%$.

2. Iniziare con la metformina (prima scelta) partendo con basse dosi da incrementare nel tempo al fine di evitare intolleranza gastrointestinale. Controllare periodicamente la funzione renale, Utilizzare particolare cautela per filtrato glomerulare < 60 ml/min/1,73m² e sospendere per filtrato glomerulare < 30 ml/min/1,73m² o in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta; in caso di controindicazioni o di intolleranza, passare direttamente al paragrafo successivo.

3. Aggiungere (o, in caso di intolleranza/controindicazione alla metformina, sostituire con) un secondo farmaco (sulfonilurea/repaglinide/glitazone/gliptina/analogo GLP1/insulina) quando
   a) la metformina da sola non riesce a mantenere il buon controllo della glicemia o
   b) non è tollerata o è controindicata o
   c) si ritiene che il valore di emoglobina glicosilata prima di iniziare il farmaco sia troppo elevato per raggiungere, con la sola metformina, il target terapeutico.



aglinide raggiungono più velocemente l'obiettivo ma comportano un rischio di ossibile riduzione della compliance; le sulfoniluree conducono più velocemente ndario; i glitazoni inducono ritenzione idrica e comportano un aumentato rischio ompenso cardiaco nei pazienti già a rischio per tale patologia, ma consentono il un buon controllo della glicemia nel tempo. Se aggiunti a sola metformina, sia gliptine ucono un buon controllo della glicemia, in assenza di ipoglicemia iatrogena. Exenatide un'importante calo ponderale ma lo svantaggio di frequenti, sebbene temporanei, effetti collaterali gastrointestinali e di essere iniettiva (valutare la compliance del paziente). La terapia insulinica è la più efficace, ma può indurre ipoglicemia, aumento ponderale e riduzione della compliance; tenere comunque in considerazione la terapia insulinica, almeno temporaneamente. Iniziare un percorso di educazione terapeutica; se vengono prescritti secretagoghi o insulina, educare al rischio di ipoglicemia (e all'uso del sistema di iniezione in caso di insulina); se vengono prescritti glitazoni, educare al rischio di ritenzione idrica; se viene prescritta exenatide, educare alla gestione degli effetti collaterali e all'uso del sistema di iniezione. Se appropriato, prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Quando la compliance può essere un problema, prediligere farmaci in monosomministrazione.

4. Usare la triplice terapia quando le associazioni precedentemente prescritte non sono in grado di mantenere il controllo dell'emoglobina glicosilata ($HbA_{1c} < 7\%$); non esistono studi di confronto che mostrino la superiorità di uno schema rispetto a un altro. Le associazioni riportate nella Figura 2 sono tutte consentite sulla base degli studi registrativi; tuttavia, si deve tener conto che allorquando le incretine sono associate alle sulfoniluree esiste il rischio di ipoglicemia. Considerare comunque la possibilità di iniziare direttamente una terapia insulinica.

5. L'acarbosio può rappresentare una ulteriore opzione, in particolare in pazienti intolleranti ad altri farmaci.

6. Aumentare le dosi o aggiungere altre classi di farmaci verificando il controllo metabolico a intervalli frequenti (massimo 3-6 mesi) fino al raggiungimento dell'obiettivo.

7. In ogni passaggio valutare la possibilità di un inizio precoce della terapia insulinica.

dei diabe-
ovrappeso
omanda-
prova VI,

nide, inibi-
menti effi-
ma meno
a prova I,

in mono-
ù farmaci.
omanda-

soddisfa-
o iniziare
. (**Livello**
ione A)

arsa ade-
a prova I,

RACCOMANDAZIONI…….simile efficacia nel ridurre l'emoglobina glicata **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**;
..il farmaco da aggiungere a metformina **deve essere selezionato in accordo con i possibili rischi e benefici** (certi e dimostrati, **Figura 2**) che lo stesso può indurre. **(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)**

Add on a metformina	Ipoglic.	Peso	Effetti indesid.	CVD	Fattori rischio CV	Scomp. cardiaco	Effetti GI	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B (2)	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 IRC (3)	3C (2)	1B	1B	1A	Basso
Pioglitazione	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	Medio
Acarbosio	1A	1D	Rari	2B	2B	3C	1C	Basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni GU	3C	2B	2B	1A	???
Insulina basale	1D	1A	Rari	1B	1A	1B	1A	Medio

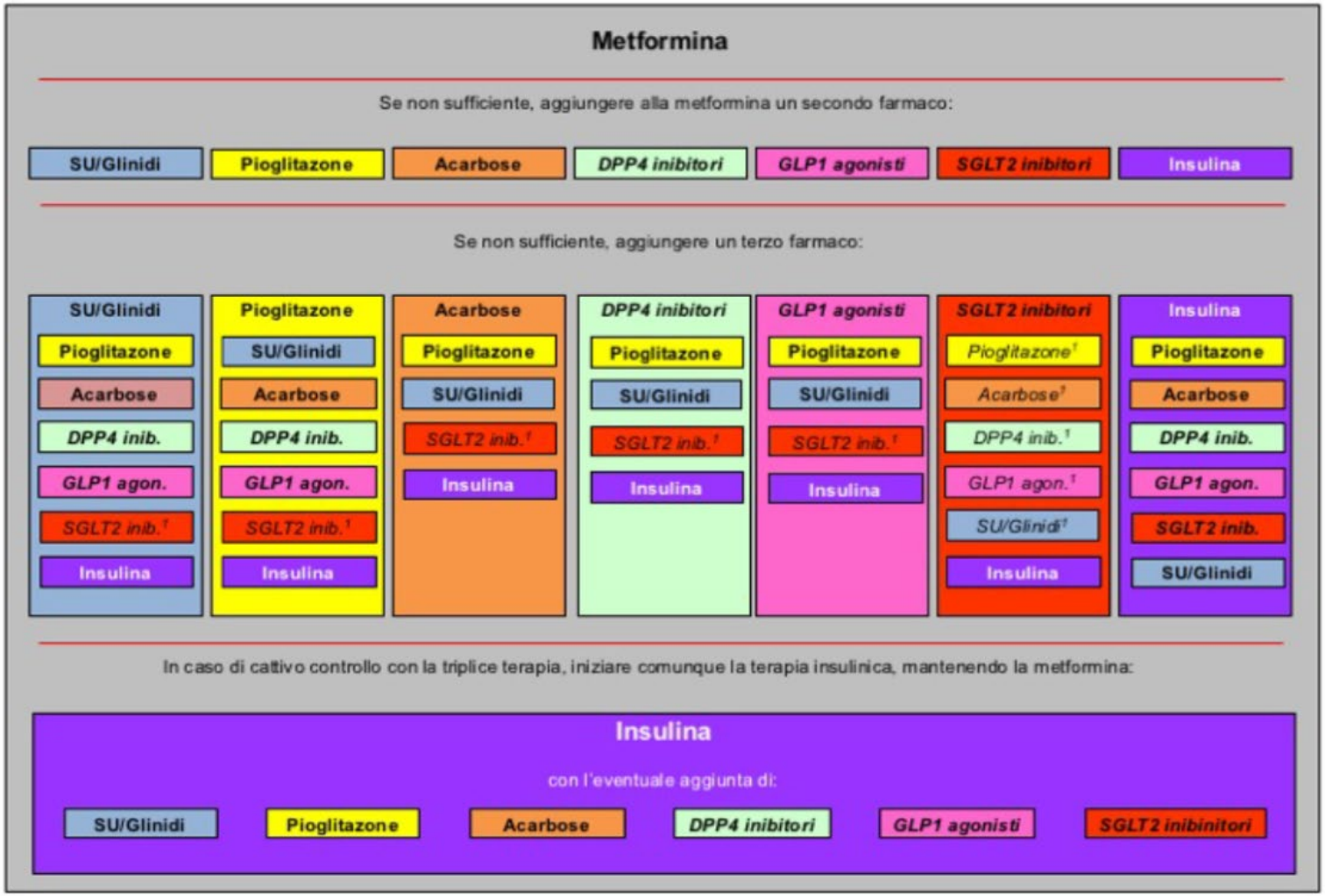
New entry

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

effetto o parametro negativo o sconsigliato
effetto o parametro parzialmente negativo o sconsigliato
effetto o parametro positivo o probabilmente positivo
il farmaco non ha effetti significativi sul parametro o viene dato un giudizio neutro

Something Really New?

Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2016



Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2018

Obiettivi glicemici

Cit. «Trattare perseguendo obiettivi flessibili»

Declinare l'obiettivo di emoglobina glicata da raggiungere, anche a seconda della terapia farmacologica adottata…

…oltre che alla tipologia di paziente (fragili, età molto avanzata, ecc…)

In tutte le persone con diabete le glicemie e l'HbA1c vanno mantenute entro i livelli appropriati per la specifica condizione clinica al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche. *I A*

Il trattamento dell'iperglicemia deve essere tempestivamente aggiornato quando il controllo è perduto e l'obiettivo di HbA1c dovrebbe essere collocato sotto 48 mmol/mol (6.5%), valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari e macrovascolari. Ciò vale per il diabete mellito di tipo 1 non complicato, essendo plausibile un limite di 53 mmol/mol (7.0%) per i soggetti con complicanze. Nel caso di diabete di tipo 2 è applicabile il limite di 48mmol/mol (6.5%) purché tale livello sia raggiungibile con farmaci che comportano un basso rischio di ipoglicemia. *I B*

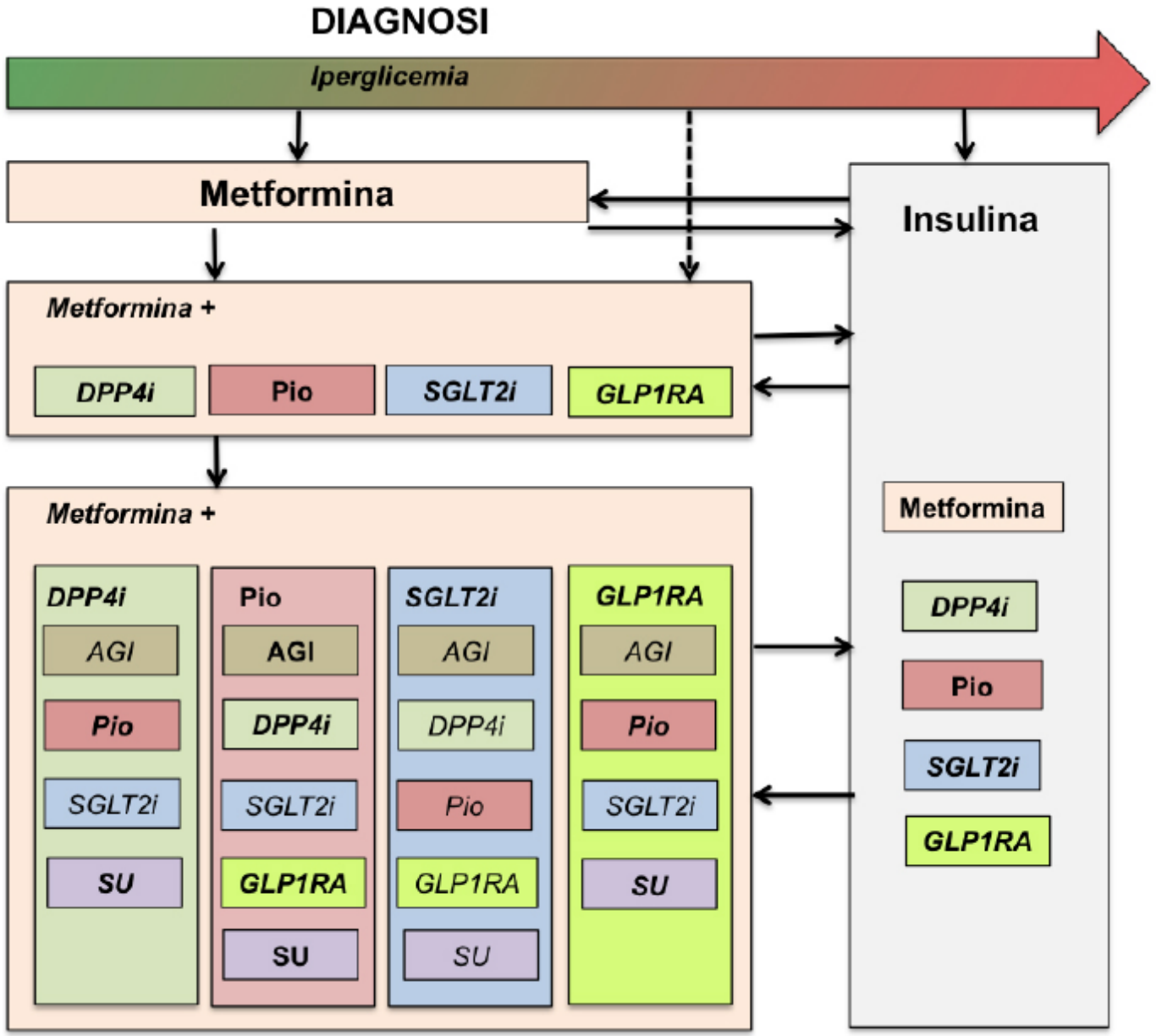
Nei pazienti con ridotta aspettativa di vita (per età avanzata e/o per comorbidità), nei quali il beneficio a lungo termine derivato dalla prevenzione delle complicanze croniche è meno rilevante, si possono tollerare livelli più elevati di HbA1c. *III C*

Quando, nel caso del diabete di tipo 2, si devono adoperare farmaci capaci di determinare ipoglicemia (insulina, sulfaniluree o glinidi), è necessario mantenere l'emoglobina glicata a livelli più elevati (tra 48 e 58 mmol/mol, ovvero tra 6.5 e 7.5%). *III B*

Quando si devono impiegare farmaci capaci di determinare ipoglicemia, occorre tenere conto dell'eventuale presenza di condizioni che aumentano il rischio di ipoglicemia e/o di conseguenze gravi dell'ipoglicemia (infanzia ed adolescenza, età molto avanzata, comorbilità). In questi casi, può essere opportuno mantenere l'emoglobina glicata a livelli relativamente più elevati, fino ad un massimo di 64 mmol/mmol (8%). *III B*

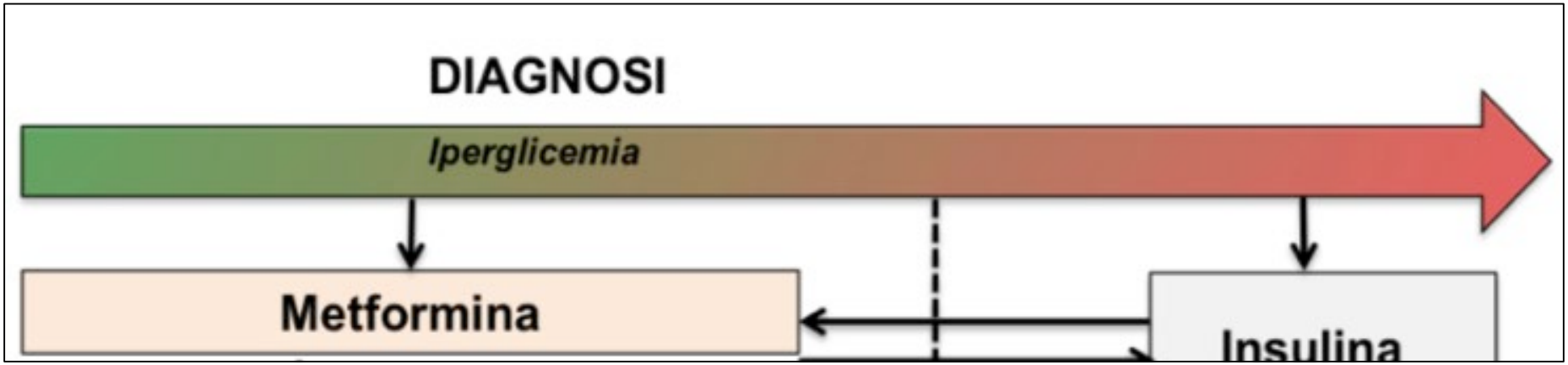
È preferibile, qualora sia possibile farlo senza eccessivi rischio di ipoglicemia o altri effetti collaterali, mantenere la glicemia a digiuno tra 80 e 130 mg/dl e quella post-prandiale (tra 1 e 2 ore all'inizio del pasto) sotto 160 mg/dl. *III B*

Algoritmo di terapia farmacologica



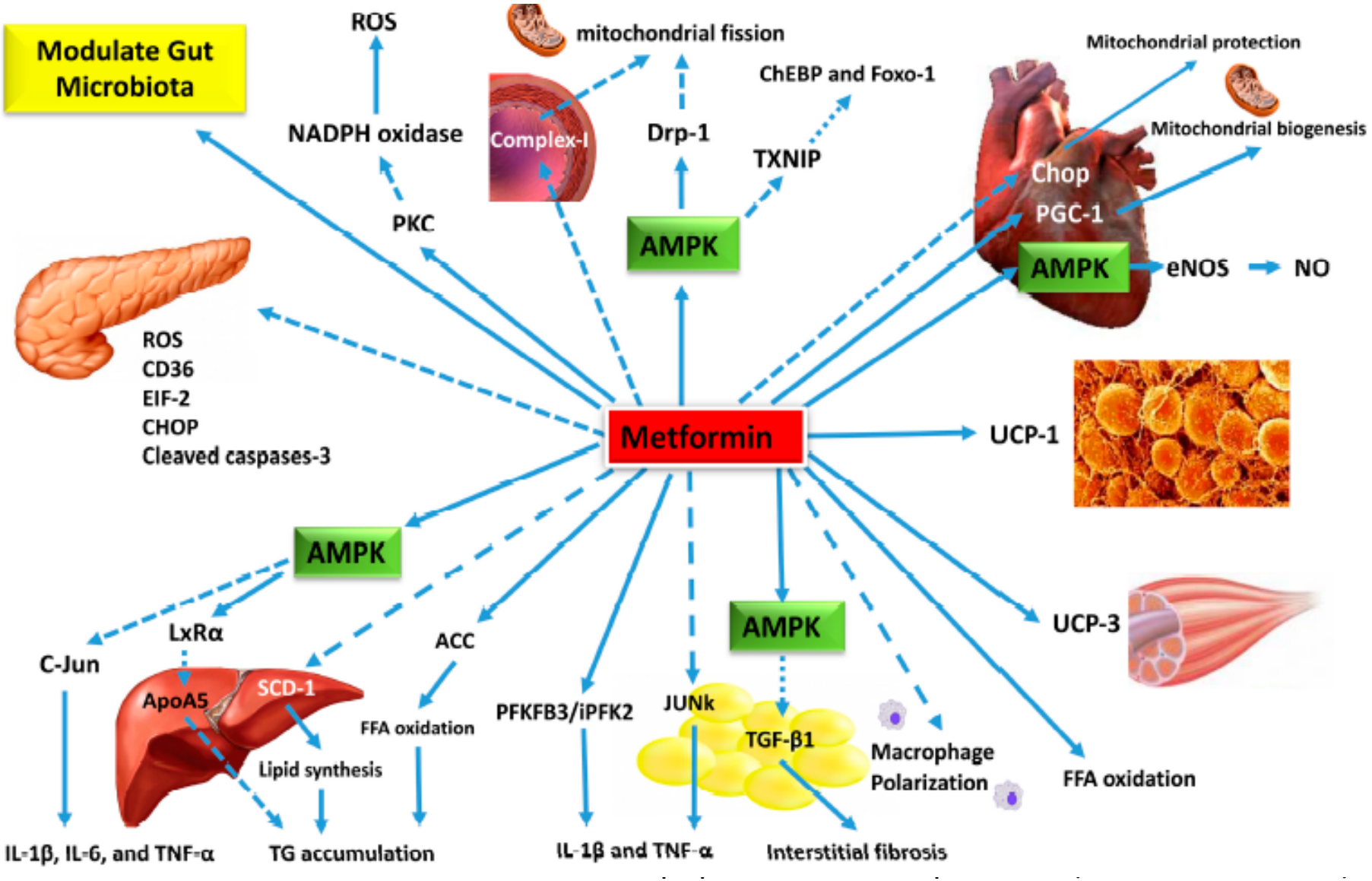
Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2018

Smontiamo l'algoritmo

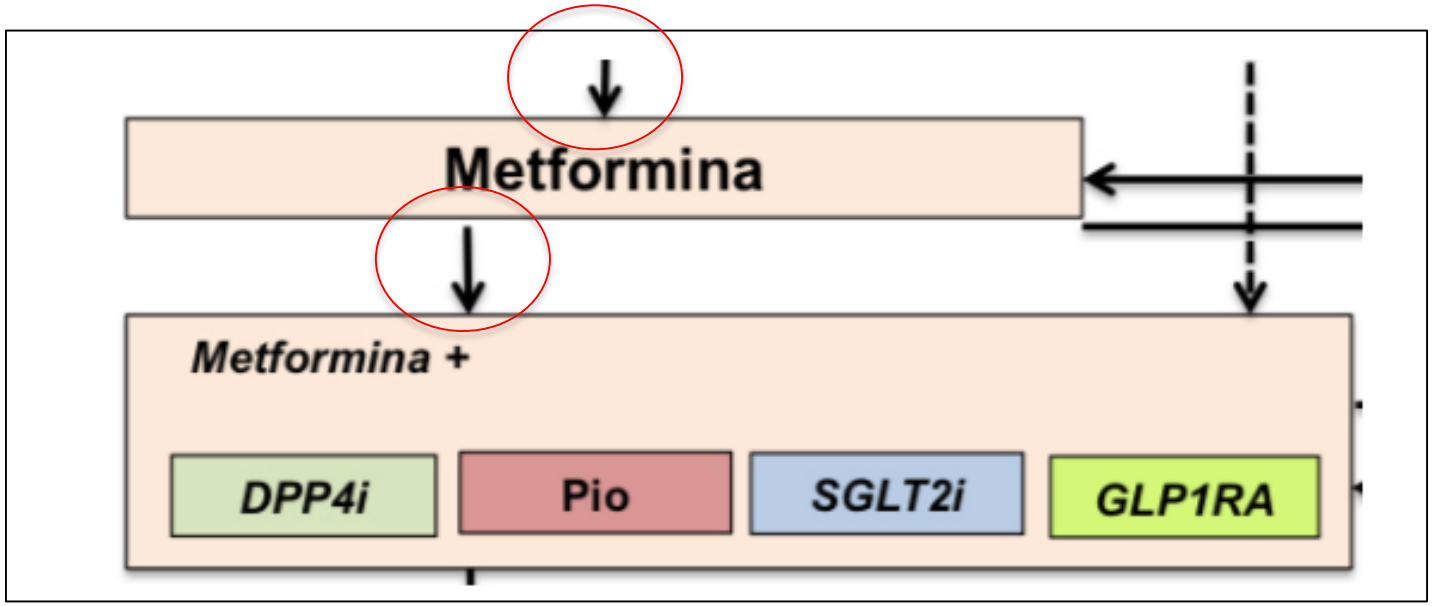


Il farmaco di prima scelta per il trattamento dei soggetti con diabete tipo 2 è la metformina. **I A**

Metformin: An Old Drug with New Applications Int. J. Mol. Sci. **2018**, 19, 2863;



Smontiamo l'algoritmo



In caso di marcato scompenso glicometabolico o presenza di sintomi specifici del diabete, anche nel paziente non precedentemente trattato con farmaci si può prendere in considerazione sin dall'inizio la terapia con metformina da subito associata a un'altra molecola. I B

In associazione a metformina, sulla base del profilo complessivo di efficacia, tollerabilità e sicurezza, pioglitazone, inibitori DPP4, agonisti GLP1 o inibitori SGLT2 sono preferibili rispetto a acarbose, sulfoniluree o glinidi. I B

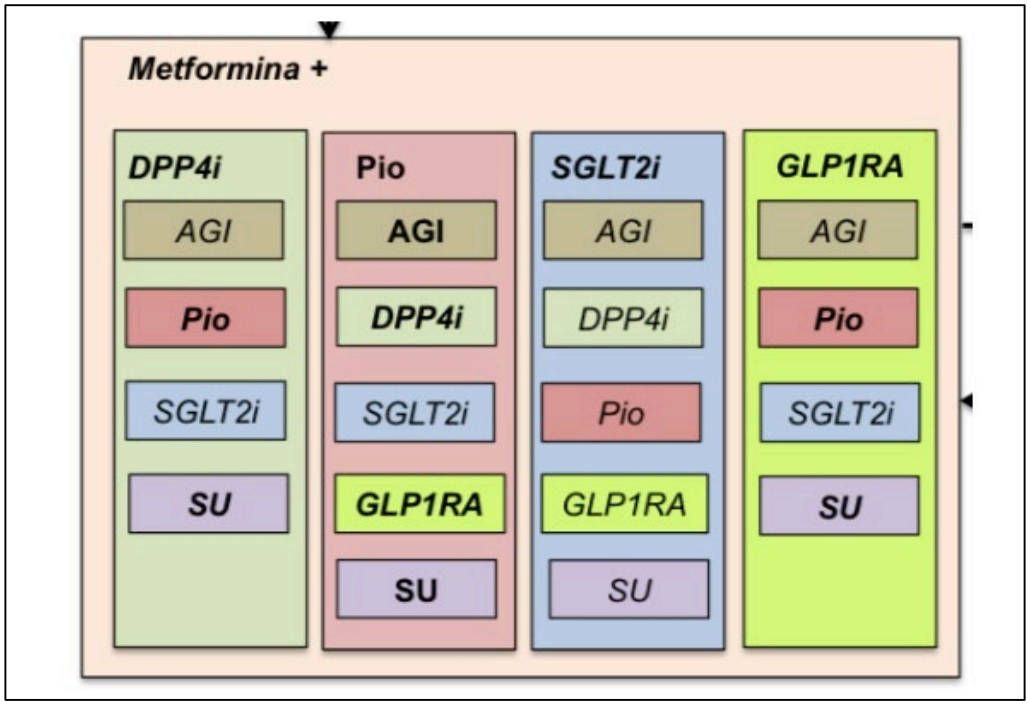
Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2018

Prima e dopo…una rivoluzione

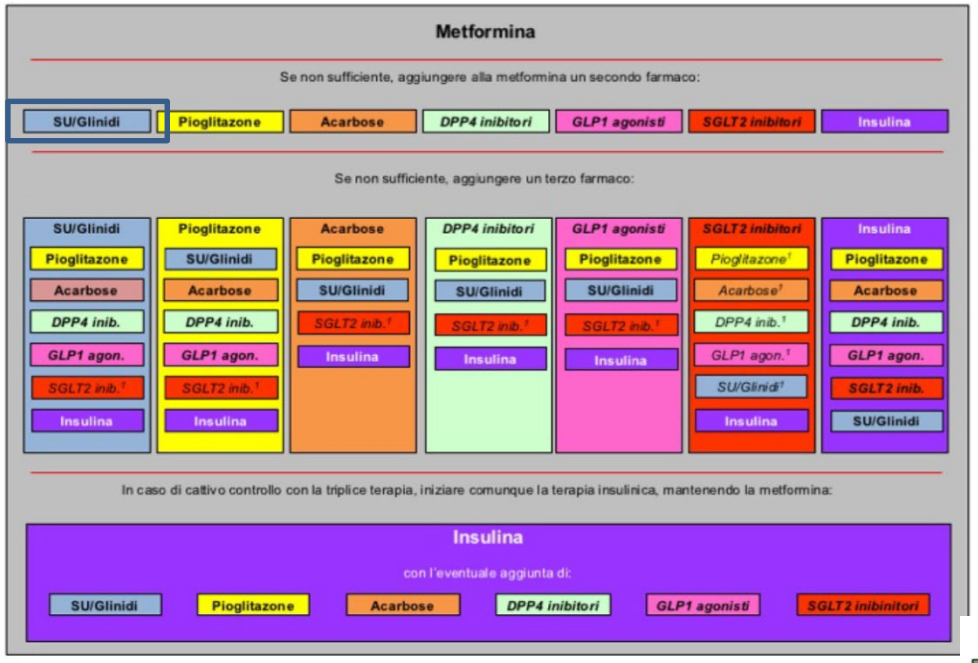
I farmaci da aggiungere in seconda linea di terapia, o già in prima linea nei soggetti intolleranti alla metformina, non vengono più considerati ugualmente tutti sullo stesso piano.
Vi sono alcuni farmaci da preferire nel piano di terapia subito dopo la metformina, da poter scegliere **sulla base delle caratteristiche del paziente**.
E poi ci sono tutti gli altri, da NON utilizzare in prima battuta.

Questa distinzione di fatto configura una divisione netta
tra i farmaci innovativi o di ultima generazione e farmaci di vecchia generazione.

Smontiamo l'algoritmo

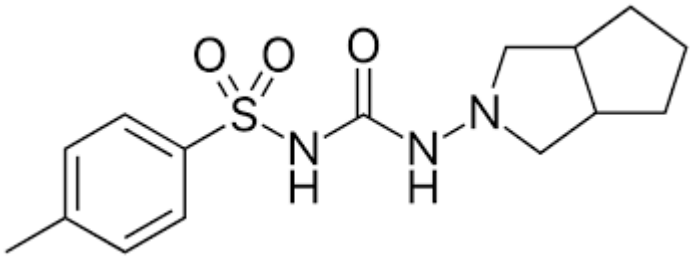


Qualora la monoterapia con metformina non sia sufficiente ad ottenere o mantenere un buon controllo glicometabolico, è necessario associare un secondo farmaco. Quando la combinazione della metformina con un altro farmaco non è sufficiente a mantenere un soddisfacente controllo della glicemia, si deve aggiungere un terzo farmaco. I A

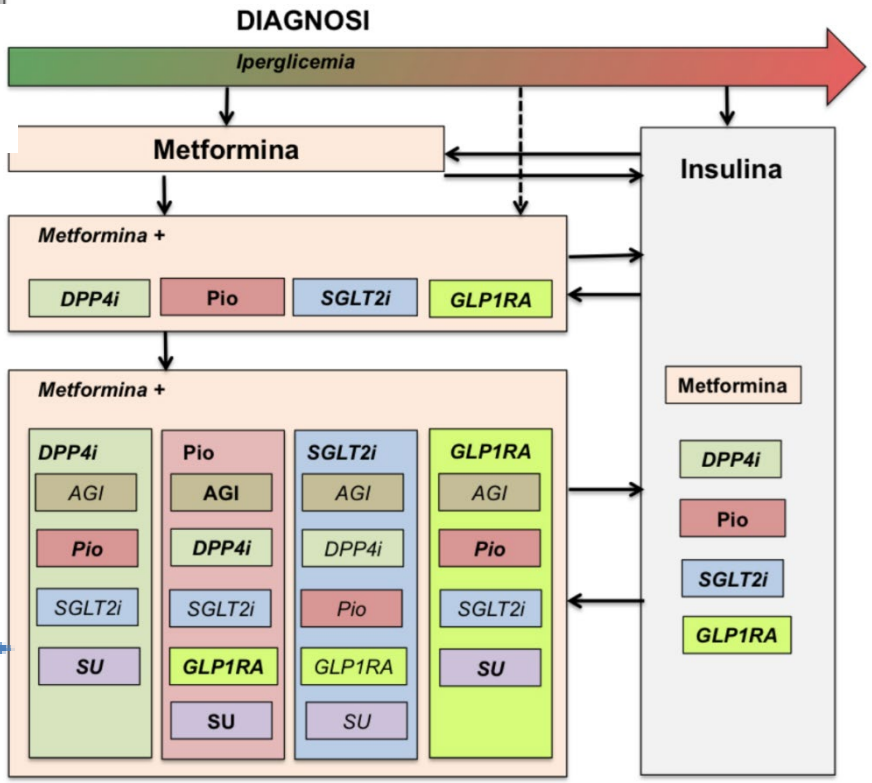


In **grassetto** le combinazioni rimborsate, in ***grassetto corsivo*** le combinazioni rimborsate solo con piano terapeutico specialistico, in corsivo le combinazioni indicate ma non rimborsate. SU, sulfoniluree.
† Indicazioni approvate da EMA, per le quali AIFA ha deciso di non concedere la rimborsabilità.

Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2016



DIABETE DI TIPO 2



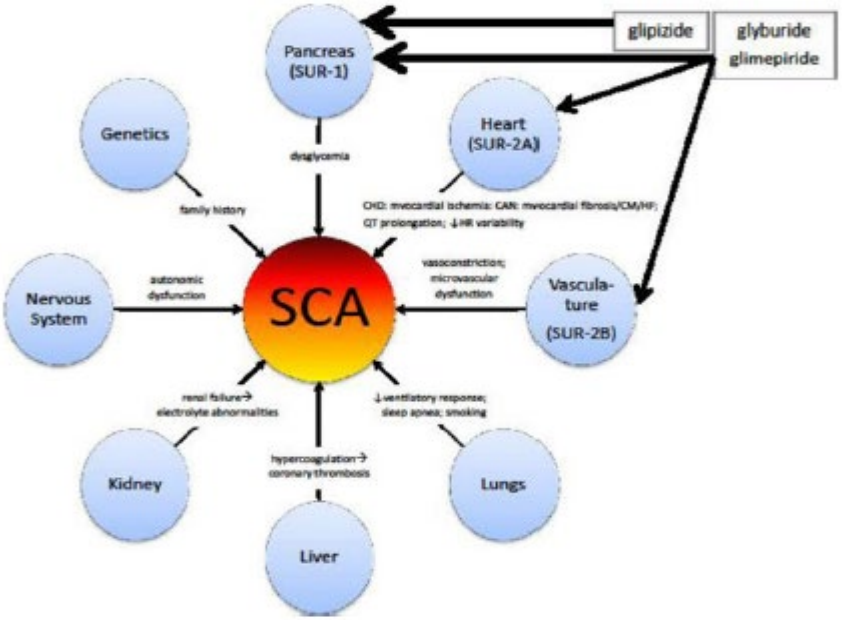
La glibenclamide, che si associa ad un rischio di ipoglicemia maggiore anche rispetto alle altre sulfoniluree, non deve essere mai usata. *I A*

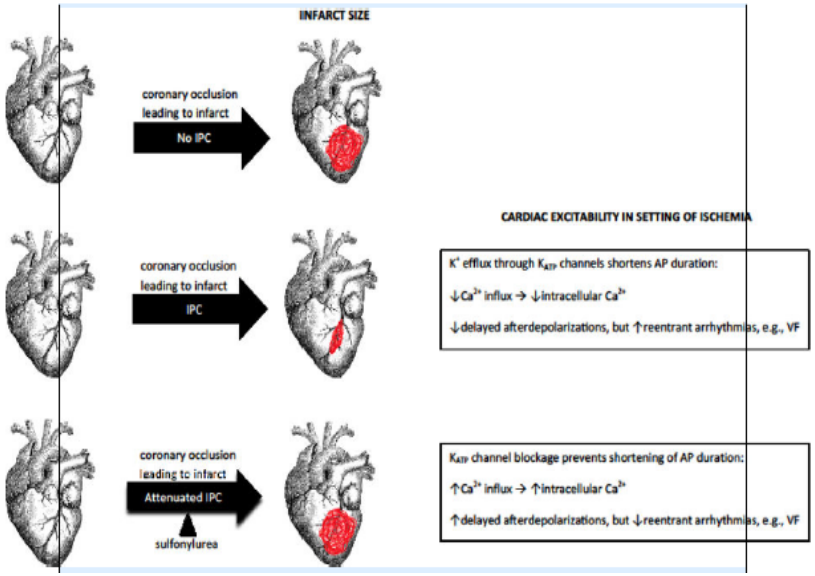
Qualora non si possa evitare l'uso di una sulfanilurea, la gliclazide è da preferire rispetto alle altre molecole per un profilo di sicurezza più favorevole, sia per l'incidenza di ipoglicemie che sul piano cardiovascolare. *III B*

STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO
2018

2018

Pro- and anti-arrhythmic actions of sulfonylureas: mechanistic and clinical evidence
Trends Endocrinol Metab. 2017 August ; 28(8): 561

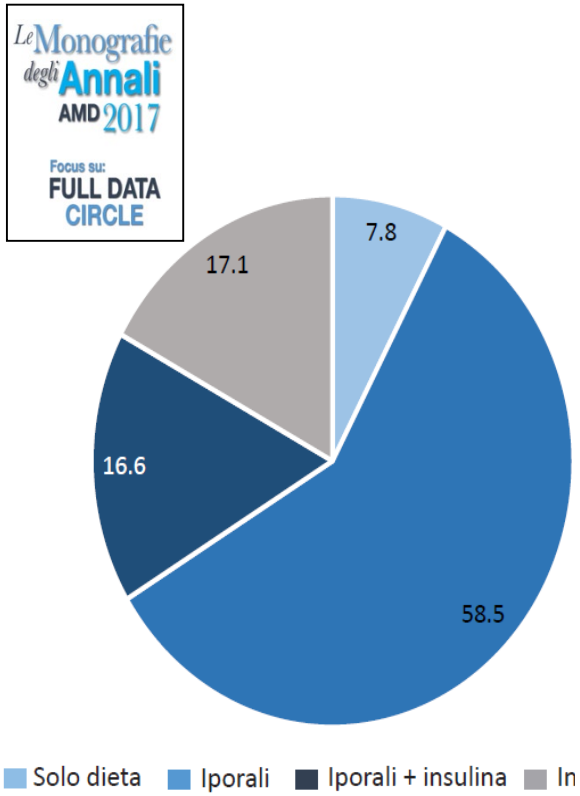


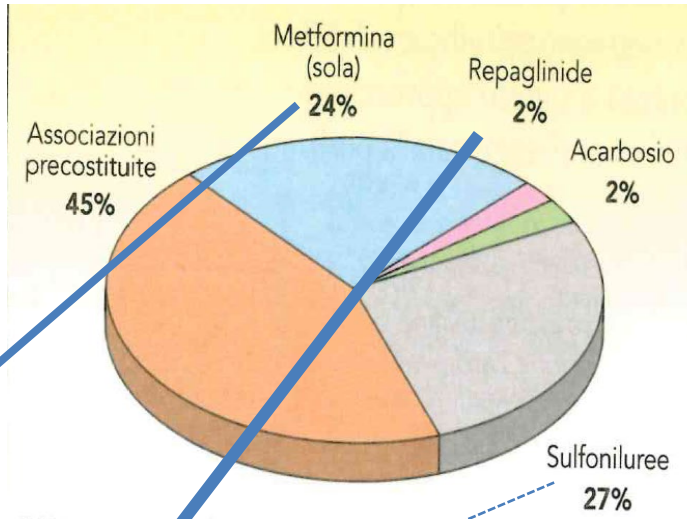


Oral diabetes medication monotherapy and short-term mortality in Individuals with type 2 diabetes and coronary artery disease *BMJ Open Diab Res Care* 2018;6

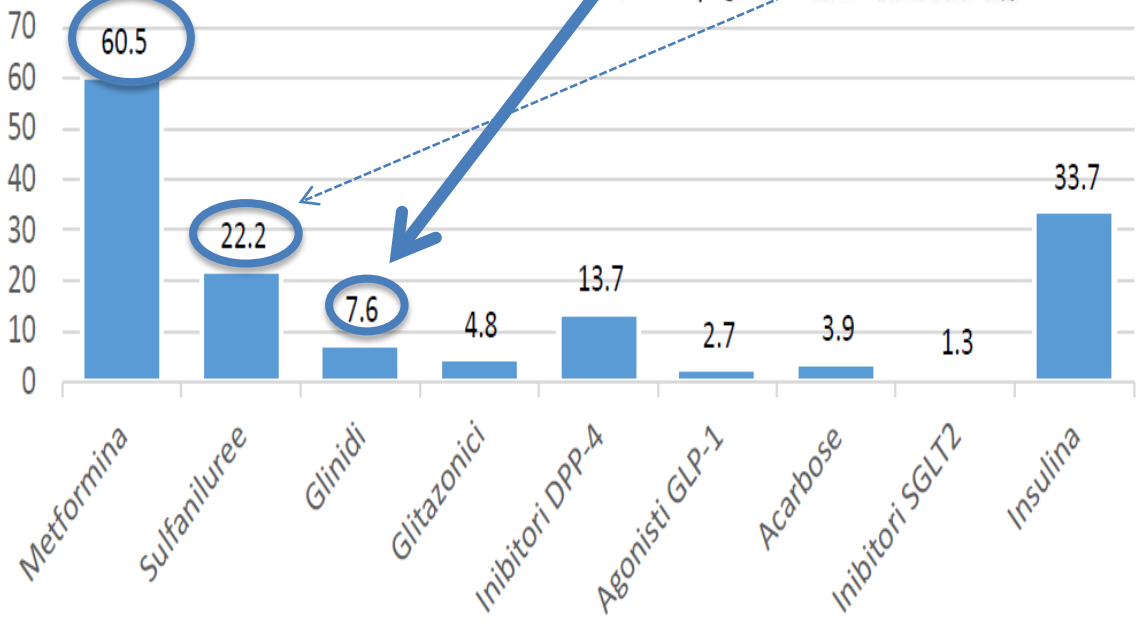
Comparative Safety of Sulfonylureas and the Risk of Sudden Cardiac Arrest and Ventricular Arrhythmia Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online February 2, 2018

Quote di mercato del Diabete Mellito nell'anno 2003





2003 vs 2002: metformina +20% - associazioni –1,5% sulfoniluree +0,2% - repaglinide +35% - acarbosio –6%



Terapia del diabete in Italia: distribuzione dei pazienti per classi di trattamento

A chi…cosa?

- **Pazienti obesi**: preferire i farmaci che riducono il peso (**metformina, agonisti GLP1** e **inibitori SGLT2**) o quelli che non determinano aumento di peso → **inibitori DPP4**.
- **Pazienti con pregressi eventi cardiovascolari** e non sufficientemente controllati con la metformina, o che presentino intolleranza o controindicazioni alla metformina: **SGLT-2 inibitori**, **GLP-1 agonisti** a lunga durata d'azione e **pioglitazone** devono essere considerati farmaci di prima scelta, salvo controindicazioni.
- **Soggetti che, per età avanzata, comorbilità, uso di macchinari o guida protratta di veicoli**, sono a rischio di subire conseguenze gravi dall'**ipoglicemia**, è preferibile non utilizzare le sulfaniluree, in particolare, la glibenclamide, che si associa ad un rischio di ipoglicemie maggiore anche rispetto alle altre sulfaniluree".

Solo controllo del diabete o anche effetti extraglicemci?

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018

Tabella 4.H2. Benefici dei farmaci per il diabete di tipo 2.

	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina basale	Insulina basal-bolus
Riduzione HbA1c a breve termine (3-4 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione HbA1c a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione HbA1c a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione morbilità e mortalità cardiovascolare**	+/-	+/-	++[a]	+++[b]	-	++	-	-	-

* Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi. ** A parità di obiettivo glicemico perseguito. [a] Per liraglutide e semaglutide. [b] Per empagliflozin; per canagliflozin limitatamente alla morbilità. ND: dato non disponibile.

Effetti collaterali e rischi dei farmaci per il DMT2

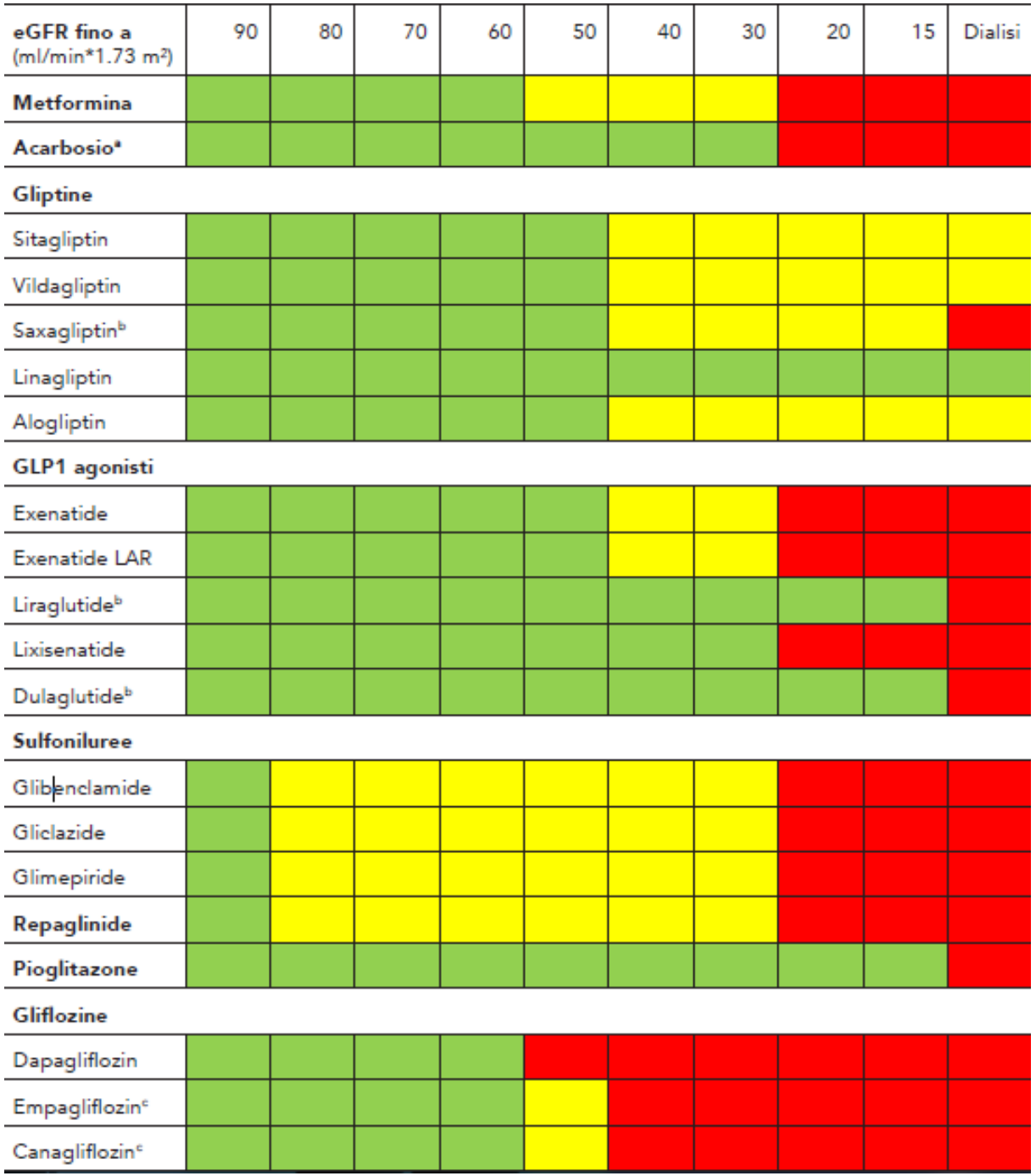
Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2018

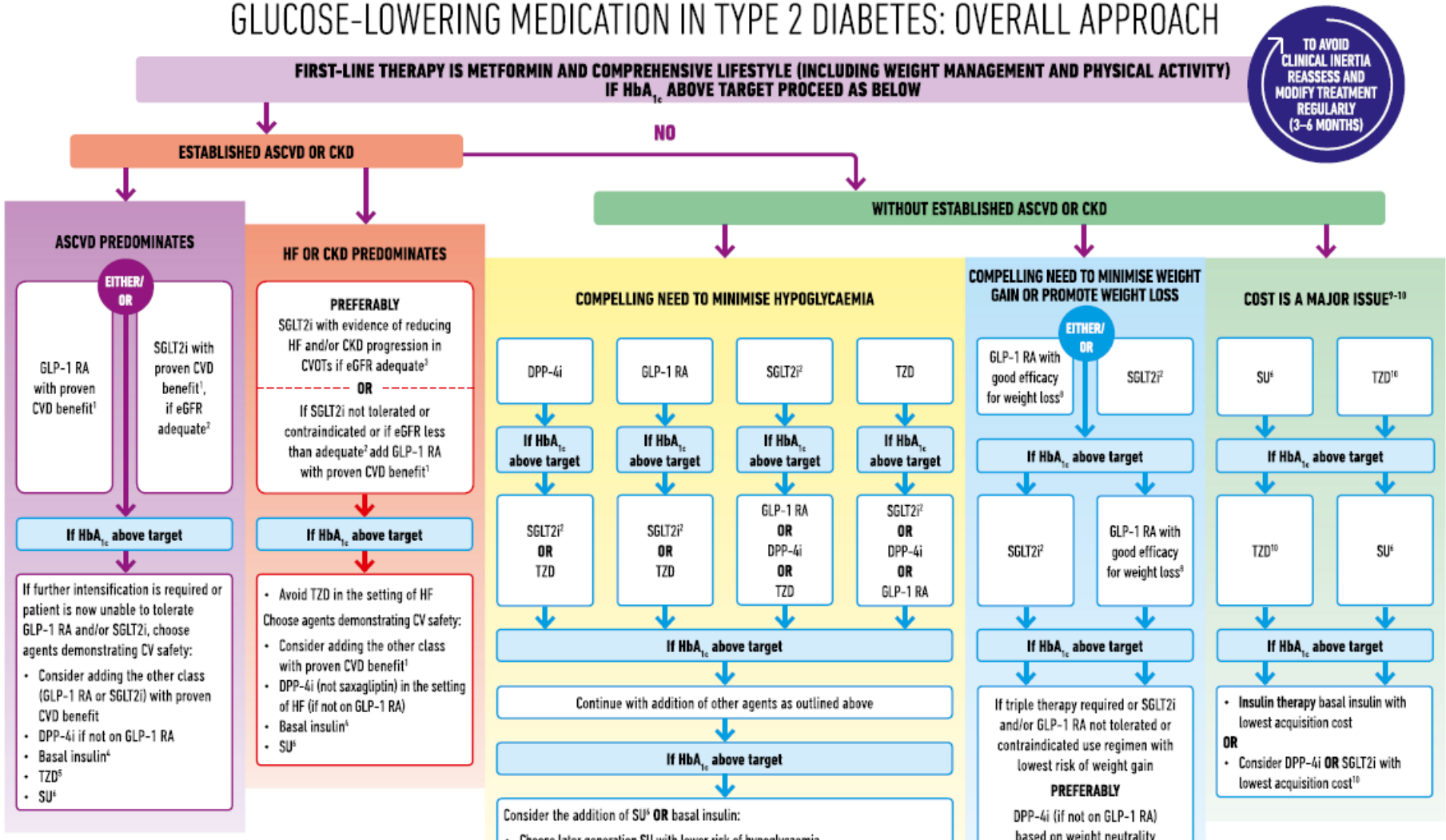
	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina basale	Insulina basal-bolus
Interazioni con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	++	-	-
Ipoglicemia	-	-	-	-	-	-	++	+++	+++
Aumento di peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	+++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	+/-[a]	-	+++	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	+/-[b]	++	+	-	-
Disturbi gastrointestinali	++	+++	++	+/-	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Acidosi lattica	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Chetoacidosi	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Amputazioni minori	-	-	-	+/-[a]	-	-	-	-	-

[a] Segnalato per canagliflozin. [b] Segnalato per saxagliptin e alogliptin.

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018

Terapia del Diabete Mellito in pazienti con IRC



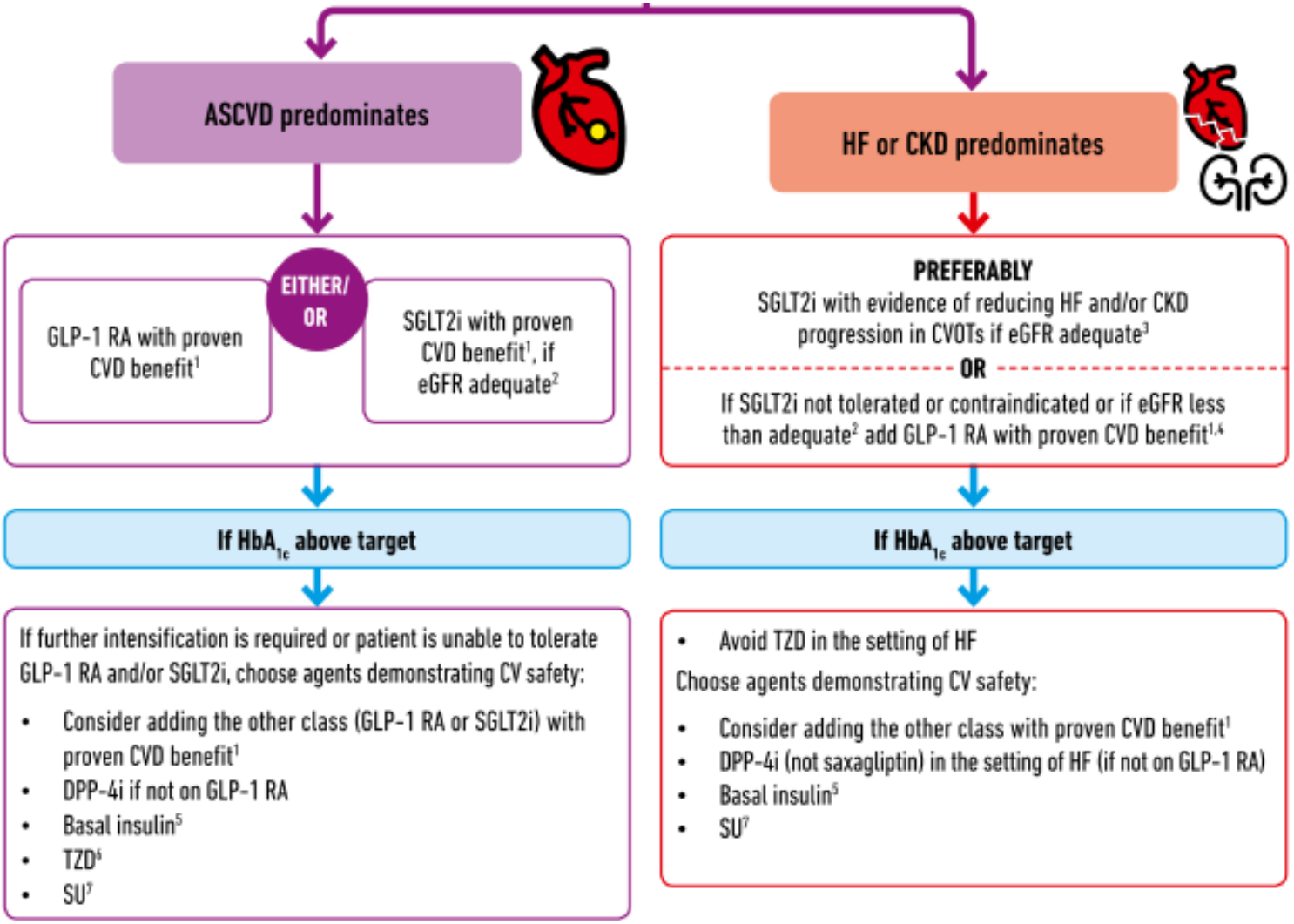


1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Fig. 2 Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach

Diabetologia
https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5

CONSENSUS REPORT



Diabetologia
https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMISE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS

In those WITHOUT established ASCVD OR CKD

Use principles in Figure 1

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3–6 MONTHS)

First-line therapy is metformin

If HbA_{1c} is ≥ 17 mmol/mol (1.5%) above individualised HbA_{1c} target consider early combination therapy

If HbA_{1c} above target

EITHER/ OR

- GLP-1 RA with good efficacy for weight loss[1]
- SGLT2i if eGFR adequate[2]

If HbA_{1c} above target

- SGLT2i if eGFR adequate[2]
- GLP-1 RA with good efficacy for weight loss[1]

If HbA_{1c} above target

If triple therapy required or SGLT2i and/or GLP-1 RA not tolerated or contraindicated use regimen with lowest risk of weight gain

PREFERABLY

DPP-4i (if not on GLP-1 RA) based on weight neutrality

If DPP-4i not tolerated or contraindicated or patient already on GLP-1 RA, cautious addition of:

- SU[3]
- TZD[4]
- Basal insulin

Implement strategies for maximising weight loss

General lifestyle advice
- Medical nutritional therapy
- Eating patterns
- Physical activity

Non-surgical energy restriction for weight loss

Weight loss of 15kg can lead to remission of T2DM in patient <6 years' duration, **consider evidence-based weight loss programmes**

Consider medication for weight loss

Consider metabolic surgery

1. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
4. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects

Choosing glucose-lowering medication if compelling need to minimise weight gain or promote weight loss

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMISE HYPOGLYCAEMIA

In those WITHOUT established ASCVD OR CKD

Use principles in Figure 1

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3–6 MONTHS)

Identify patient groups at highest risk of hypoglycaemia and set and/or adjust HbA_{1c} target to minimise risk of hypoglycaemia

First-line therapy is metformin

If HbA_{1c} is ≥ 17 mmol/mol (1.5%) above individualised HbA_{1c} target consider early combination therapy

If HbA_{1c} above target

DPP-4i	GLP-1 RA	SGLT2i[1] if eGFR adequate	TZD[2]
If HbA_{1c} above target	If HbA_{1c} above target	If HbA_{1c} above target	If HbA_{1c} above target
SGLT2i[1] or TZD[2]	SGLT2i[1] or TZD[2]	GLP-1 RA or DPP-4i or TZD[2]	SGLT2i[1] or DPP-4i or GLP-1 RA

If HbA_{1c} above target

Continue with addition of other agents as outlined above

If HbA_{1c} above target

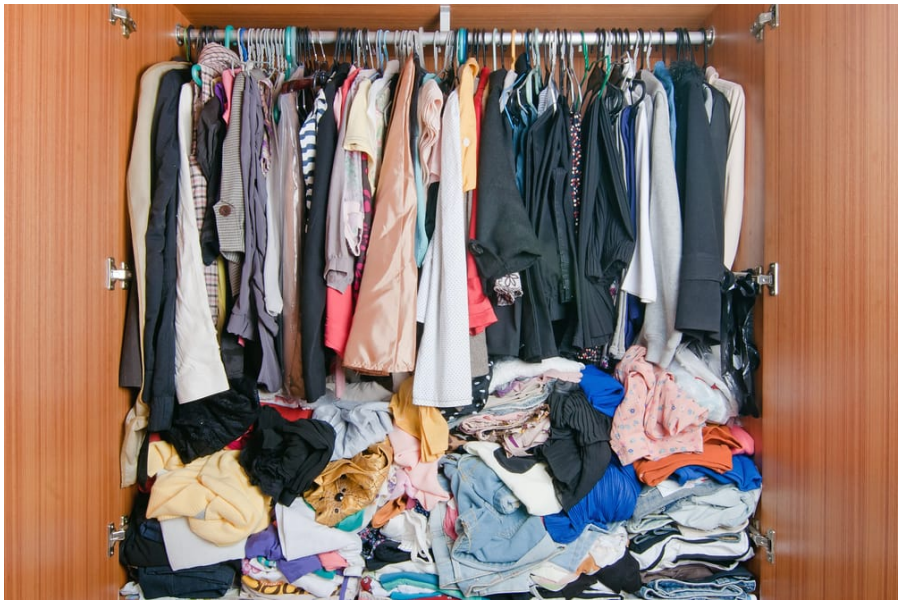
Consider the addition of sulfonylurea OR basal insulin:
- Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
- Consider basal insulin with lower risk of hypoglycaemia[3]

Take home messages

- E’ prioritaria l’introduzione più precoce di farmaci, efficaci ma anche sicuri, in grado di compensare i noti difetti fisiopatologici che caratterizzano il diabete, badando in particolare agli *effetti extraglicemici*;

- I farmaci *retrocessi* nell’algoritmo sono tali soprattutto sulla base dei loro possibili effetti collaterali, a dispetto di farmaci molto più sicuri ed efficaci;

- Alcuni di tali farmaci hanno dimostrato negli studi clinici di avere un importante effetto di riduzione di morbilità e mortalità per cause cardiovascolari, quando utilizzati in soggetti con precedenti eventi cardiovascolari. E un ruolo protettivo sull’andamento o l’insorgenza di complicanze microangiopatiche.



Terapia sartoriale

Gli agenti ipoglicemizzanti “tradizionali” non hanno mostrato in modo definitivo effetti positivi sugli eventi CV maggiori

IC, intervallo di confidenza; CV, cardiovascolare; GLIM, glimepiride; HR, rapporto di rischio; MACE, evento avverso cardiovas colare maggiore; hHF, ricovero per insufficienza cardiaca; HF, insufficienza cardiaca; hUA, ospedalizzazione per angina instabile; MET, metformina; NF, non fatale; PIO, pioglitazone; ROSI, rosiglitazone; SU, sulfonilurea; TZD, tiazolidinedione

1. Holman RR, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; doi: 10.1016/S2213-8587(17)30318-2; 2. Vaccaro O, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:887–897;
3. Gruppo collaborativo ADVANCE. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572; 4. Gruppo di Studio ACCORD. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559;
5. Duckworth W, et al. *N Engl J Med* 2009;360:129–139; 6. Marso SP, et al. *N Engl J Med* 2017;377:723–732

Studio clinico	Esito	HR (IC 95%)
ACE (N=6522)[1] **Acarbosio contro placebo + terapia CV preventiva**	5P-MACE: Morte CV, IM NF, ictus NF, hUA, hHF	0,98 (0,86; 1,11)
TOSCA.IT (N=3.028)[2] **PIO contro SU come aggiunta a MET**	Morte per tutte le cause, IM NF, IM silente, ictus NF, rivascolarizzazione coronarica urgente	0,96 (0,74; 1,26)
ADVANCE (N=11.140)[3] **HbA_{1c} ≤6,5% contro HbA_{1c}> 6,5% (gliclazide + qualsiasi altro agente)**	3P-MACE: Morte CV, IM NF, ictus NF	0,94 (0,84; 1,06)
ACCORD (N=10.251)[4] **HbA_{1c} <6,0% contro HbA_{1c} 7,0-7,9% (MET, SU, TZD, insulina)**	3P-MACE: Morte CV, IM NF, ictus NF	0,90 (0,78; 1,04)
VADT (N=1791)[5] **HbA_{1c} -1,5% rispetto al gruppo standard (MET o GLIM, ROSI, insulina)**	7P-MACE: Morte CV, IM, ictus, HF, chirurgia per malattia vascolare, CHD inoperabile, amputazione per gangrena ischemica	0,88 (0,74; 1,05)
DEVOTE (N=7367)[6] **IGlar contro IDeg**	3P-MACE: Morte CV, IM NF, ictus NF	

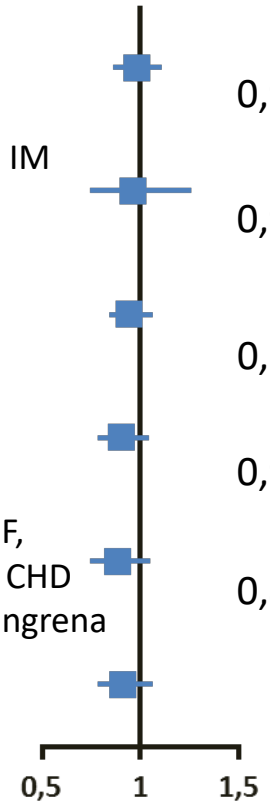


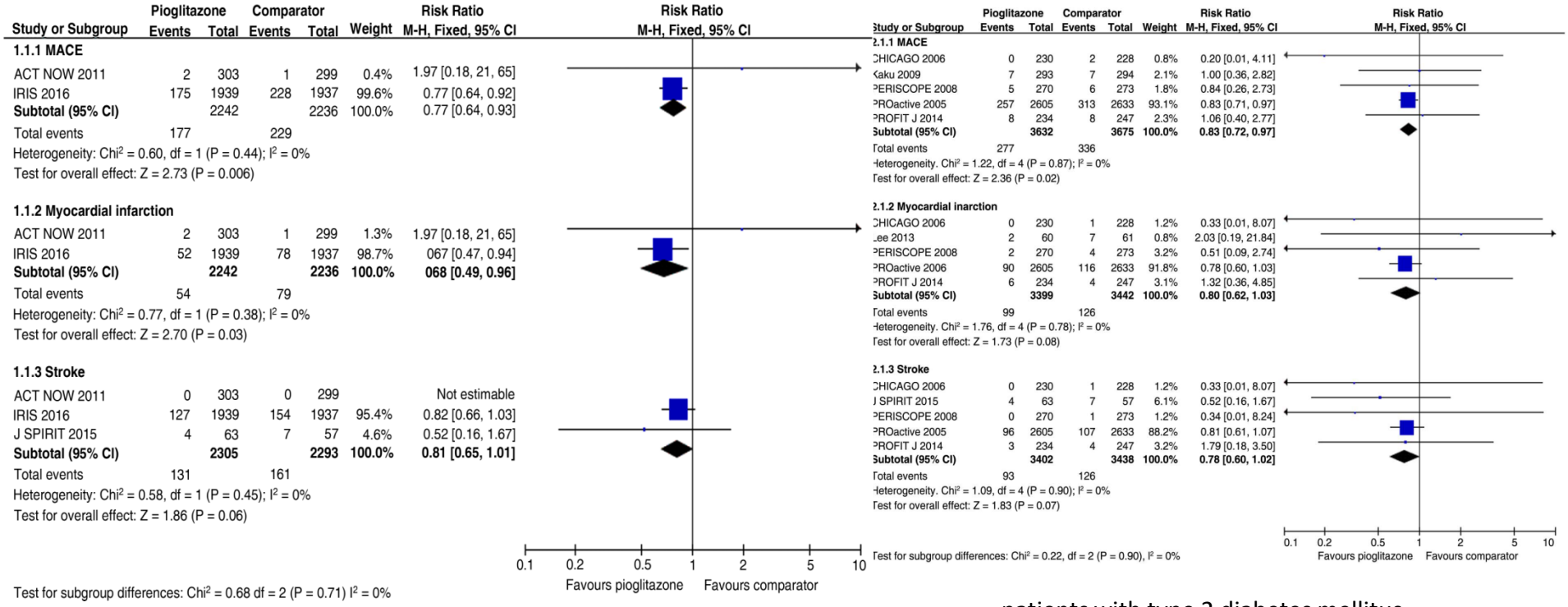
Tabella I - Effetto delle principali classi di farmaci ipoglicemizzanti su outcome di mortalità.

Farmaco	Mortalità per tutte le cause	Mortalità CV
Metformina	↓ = =	↓ = =
Sulfoniluree	= = =	= = ↑
Tiazolinedioni	= = =	= = =

GIA 2017

Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis Liao H-W, et al. BMJ Open 2017;7:e013927

9 trials with 12026 partecipants



Separate and pooled relative risk and 95% CIs estimates for cardiovascular outcomes among patients with pre-diabetes or insulin resistance (pioglitazone vs control).

patients with type 2 diabetes mellitus .

Conclusions: Pioglitazone was associated with **reduced risk of MACE** in people with insulin resistance, pre-diabetes and diabetes mellitus.

However, the risks of heart failure, bone fracture, oedema and weight gain were increased.