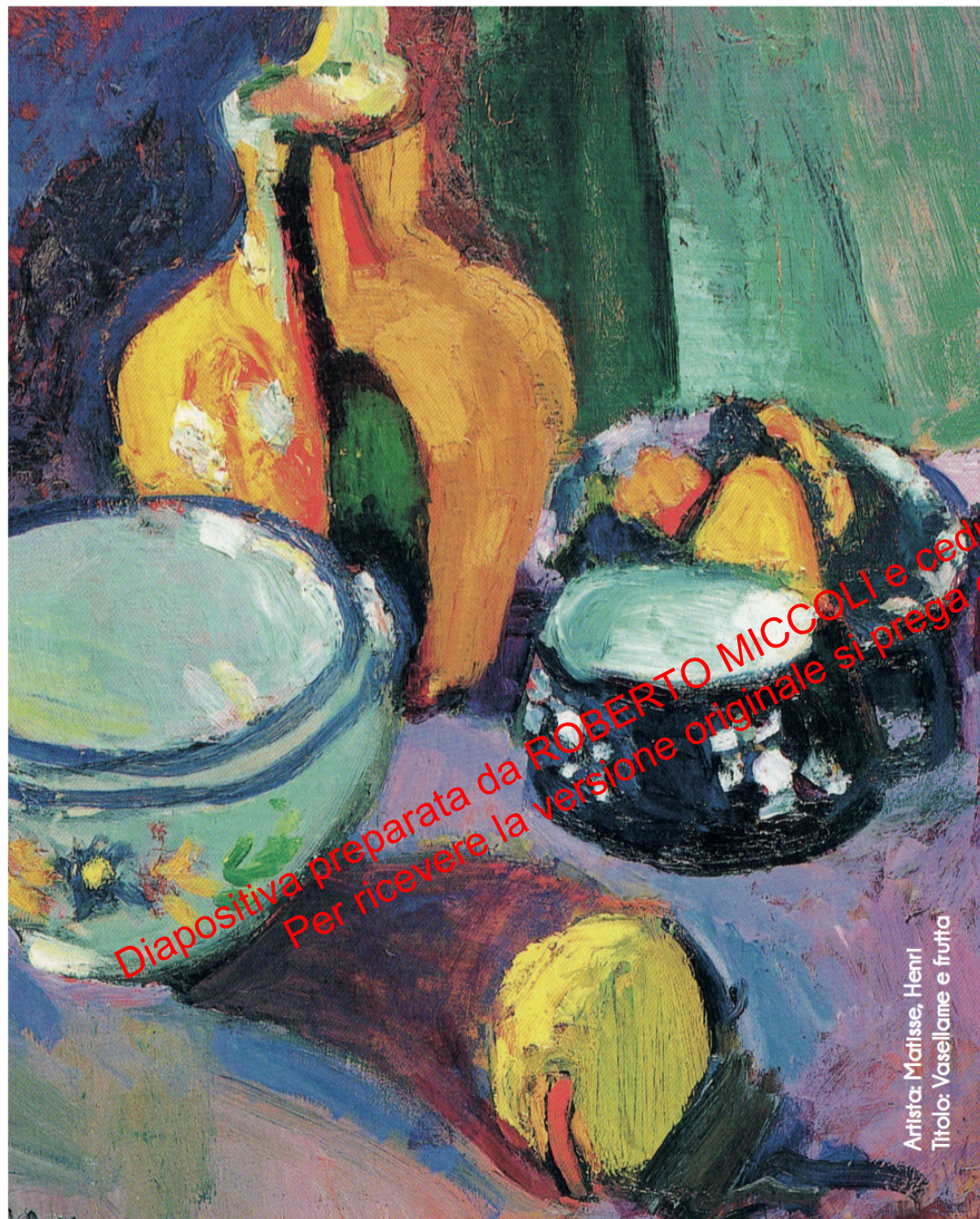




Artista: Matisse, Henri
Titolo: Vasellame e frutta



il DIABETE in Italia:

ARNO Diabete e gli altri studi della SID

**ARNO Diabete - Trend della terapia
del diabete nel corso di 20 anni**

Roberto Miccoli

Endocrinologia e Metabolismo
Università di Pisa

BOLOGNA

9 novembre 2017

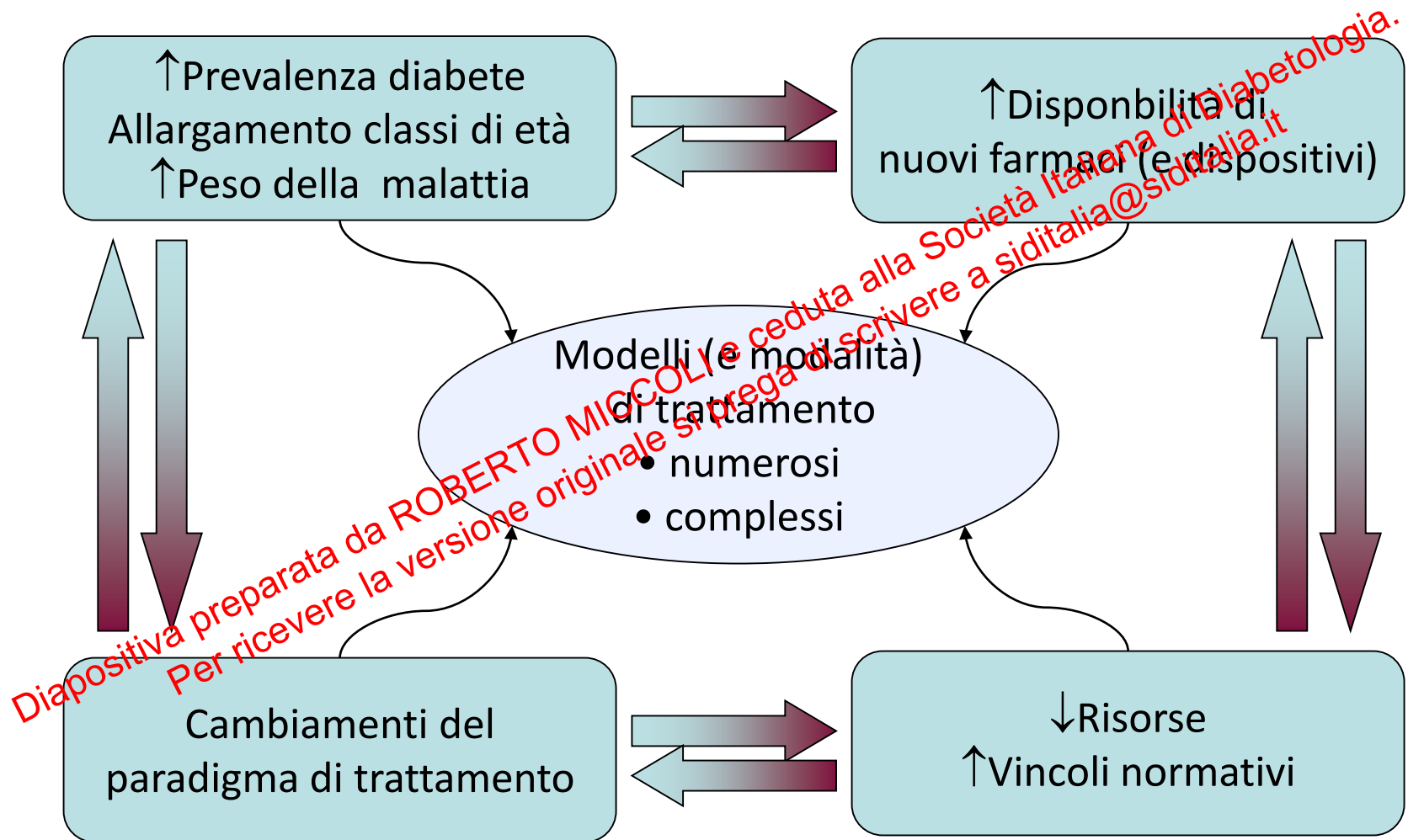
Sala dello Stabat Mater
Palazzo dell'Archiginnasio

❖ Dichiarazione di conflitto di interessi

*Il Dott. **Roberto Miccoli** dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o di Diagnostici*

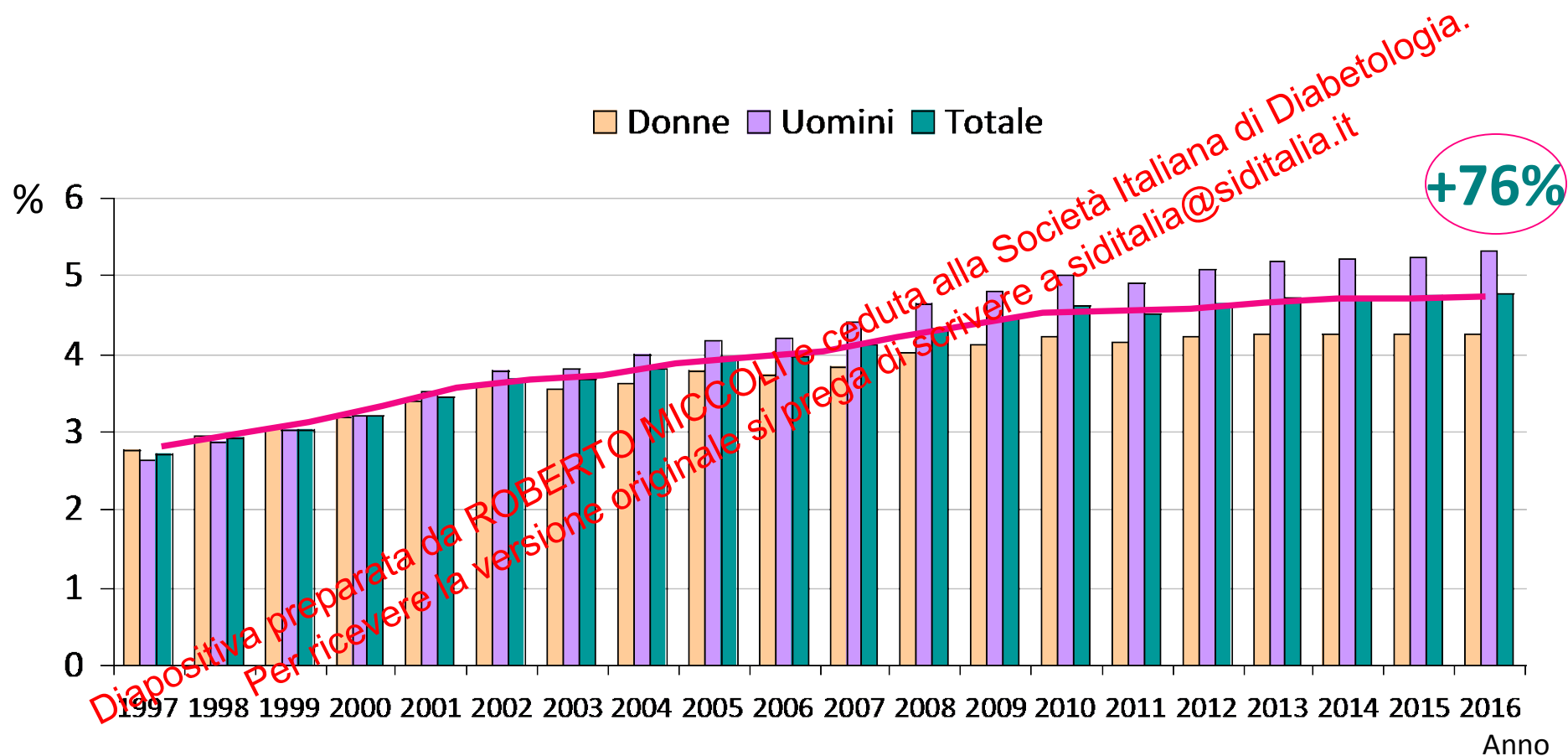
Diapositiva preparata da ROBERTO MICCOLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

La terapia del diabete può diventare un difficile rompicapo



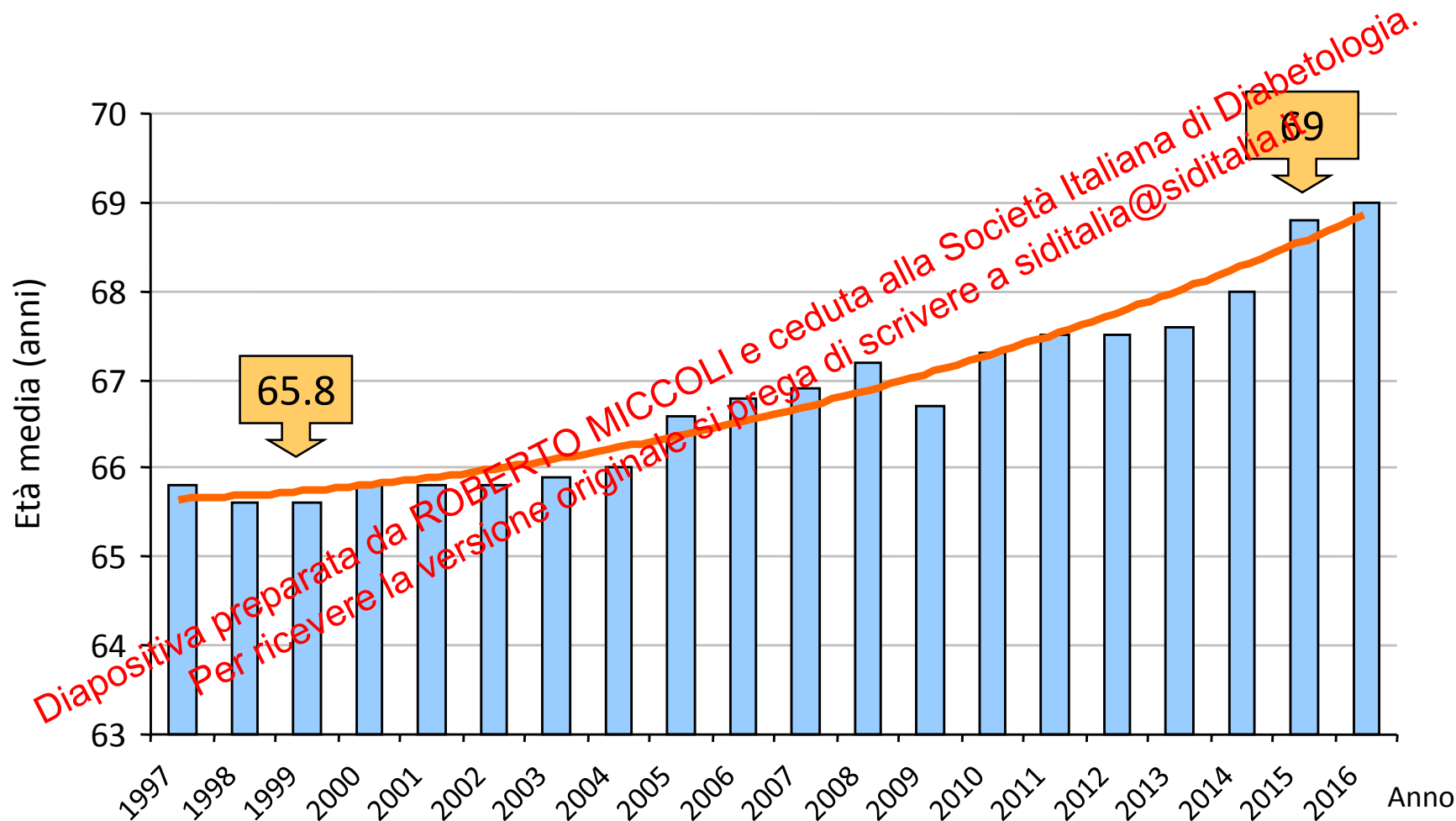


Andamento temporale della prevalenza del diabete farmaco-trattato

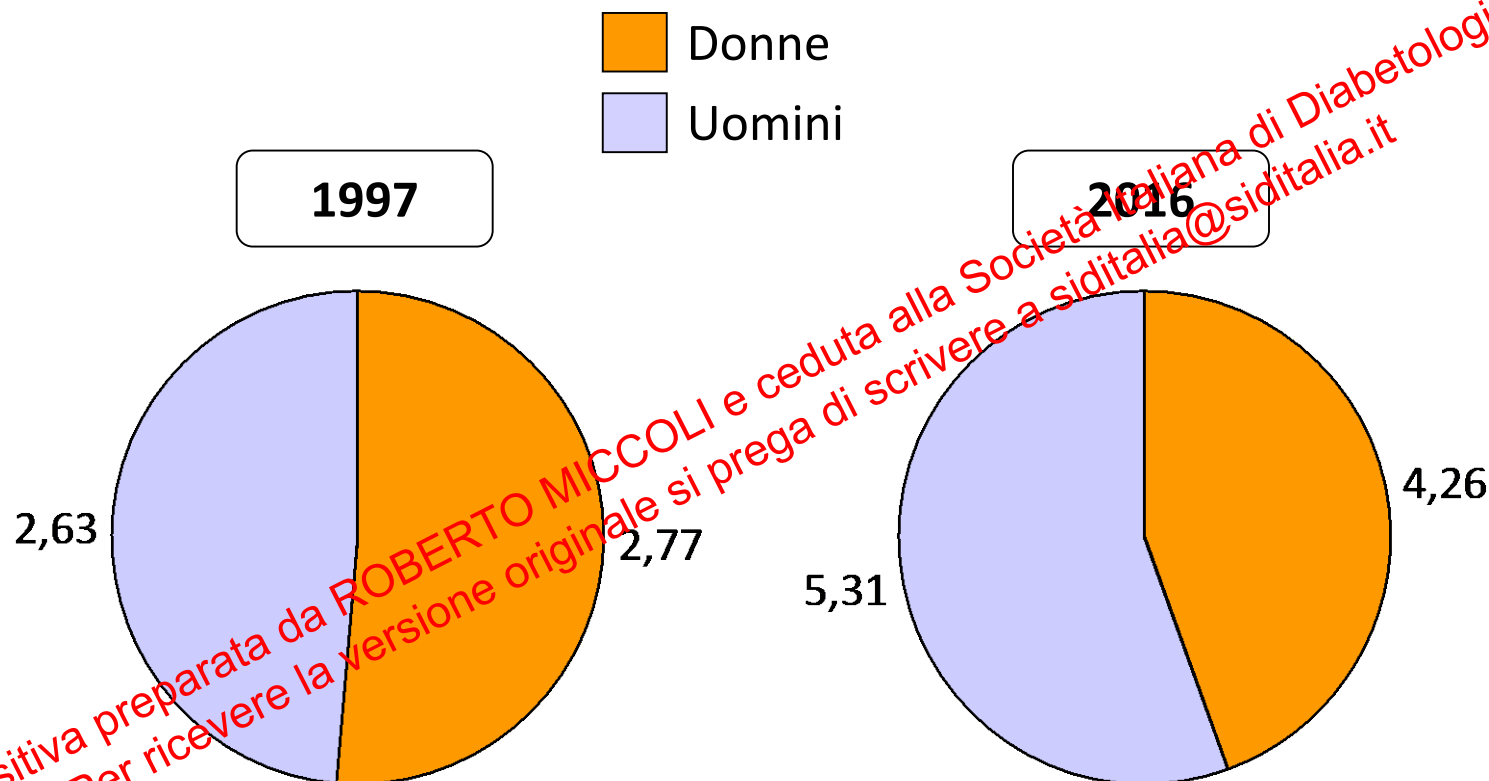




L'età media della popolazione diabetica è cresciuta

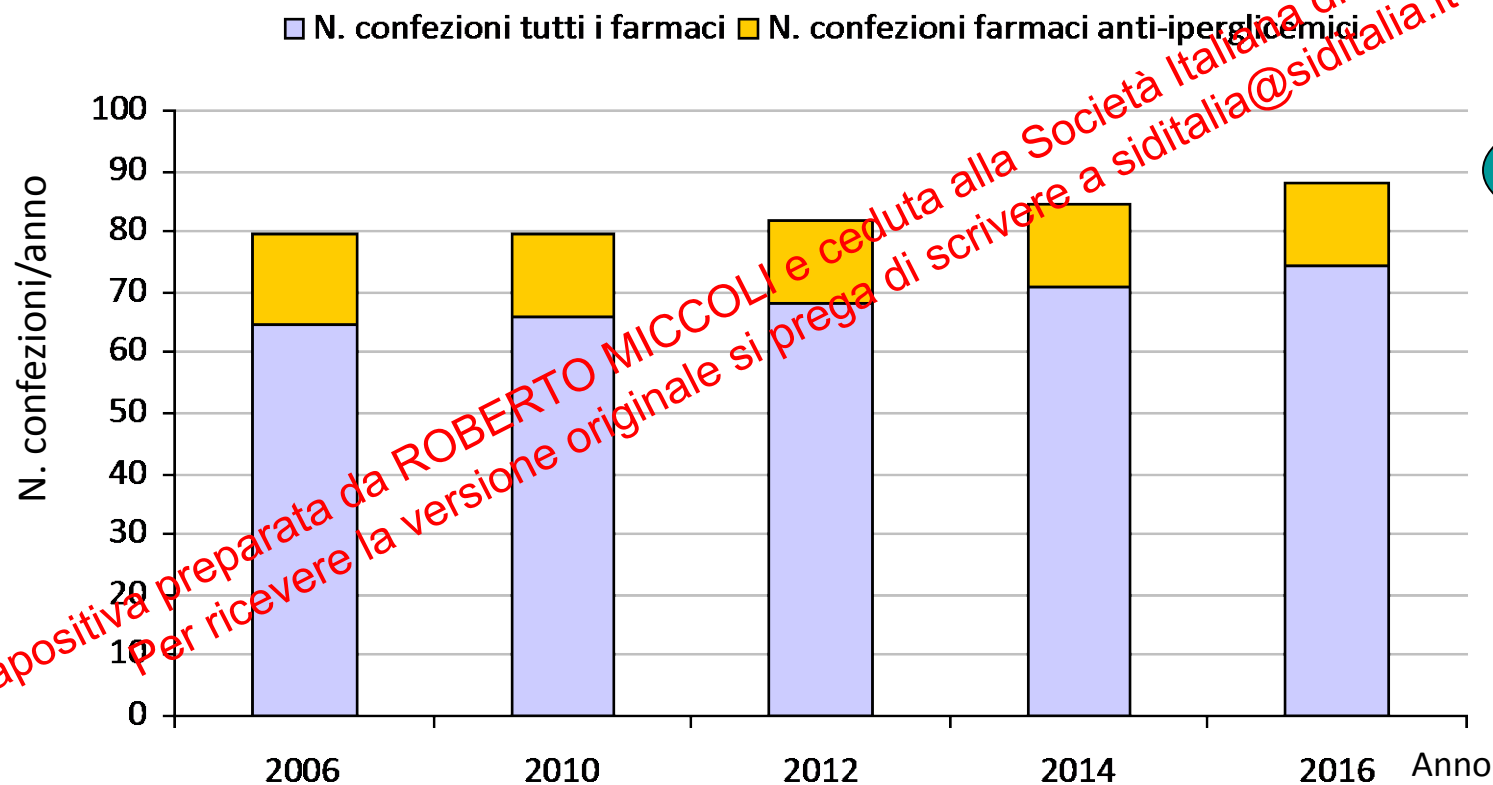


Andamento temporale della prevalenza del diabete farmaco-trattato in relazione al sesso



L' aumento di prevalenza del diabete è stato maggiore tra gli uomini
(+100%) rispetto alle donne (+53%)

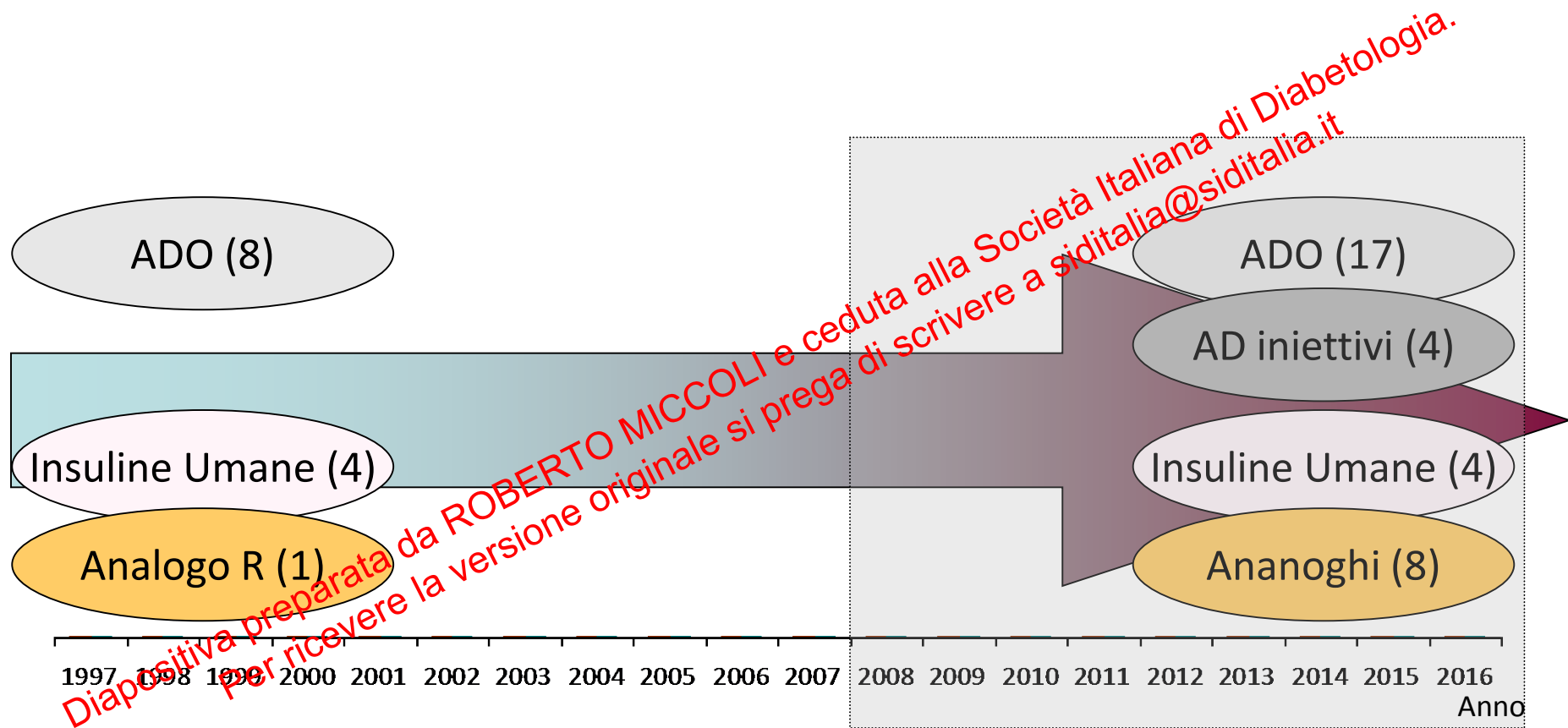
Andamento del consumo di farmaci nella popolazione con diabete (2006-2016)



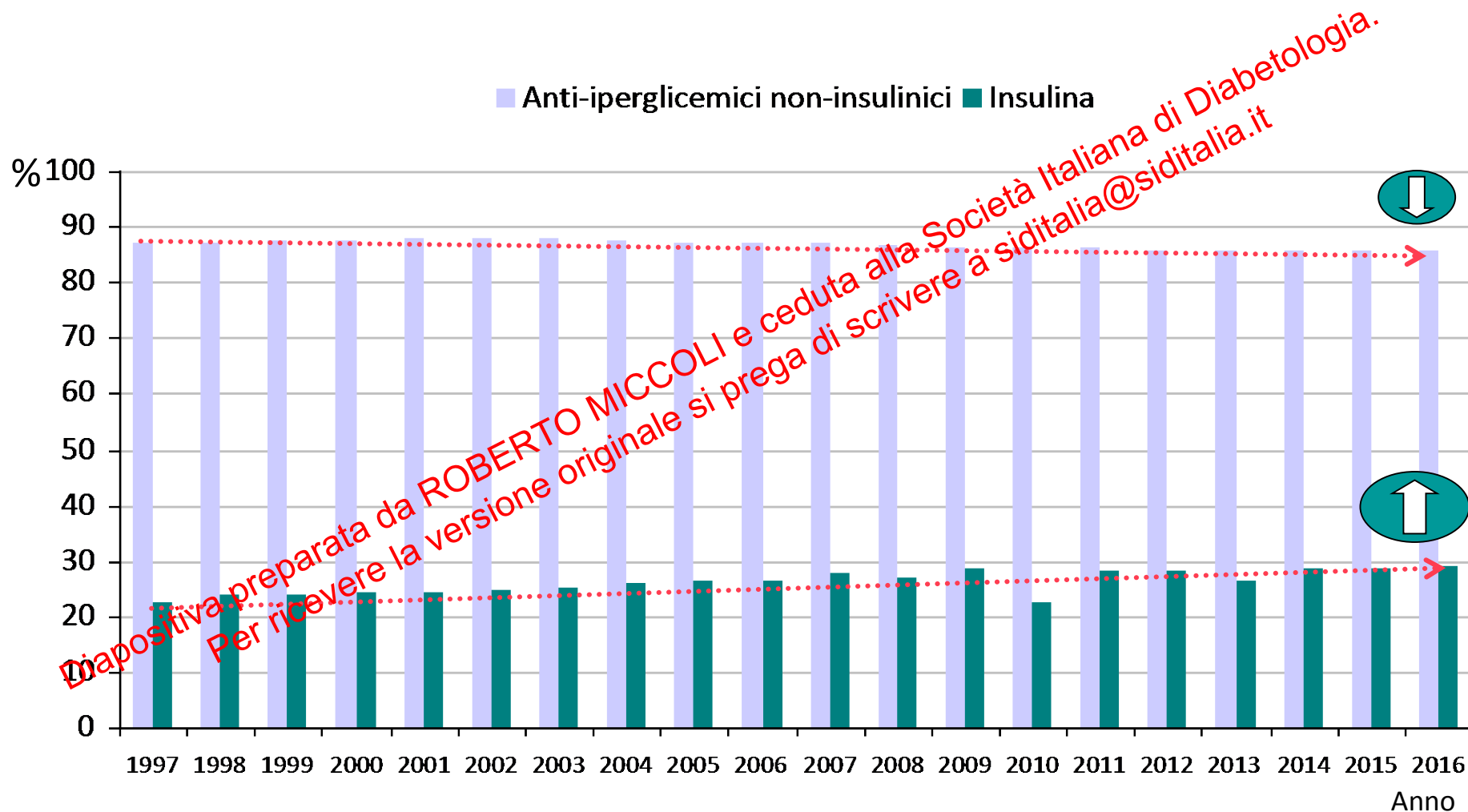
Diapositiva preparata da ROBERTO MICCOLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



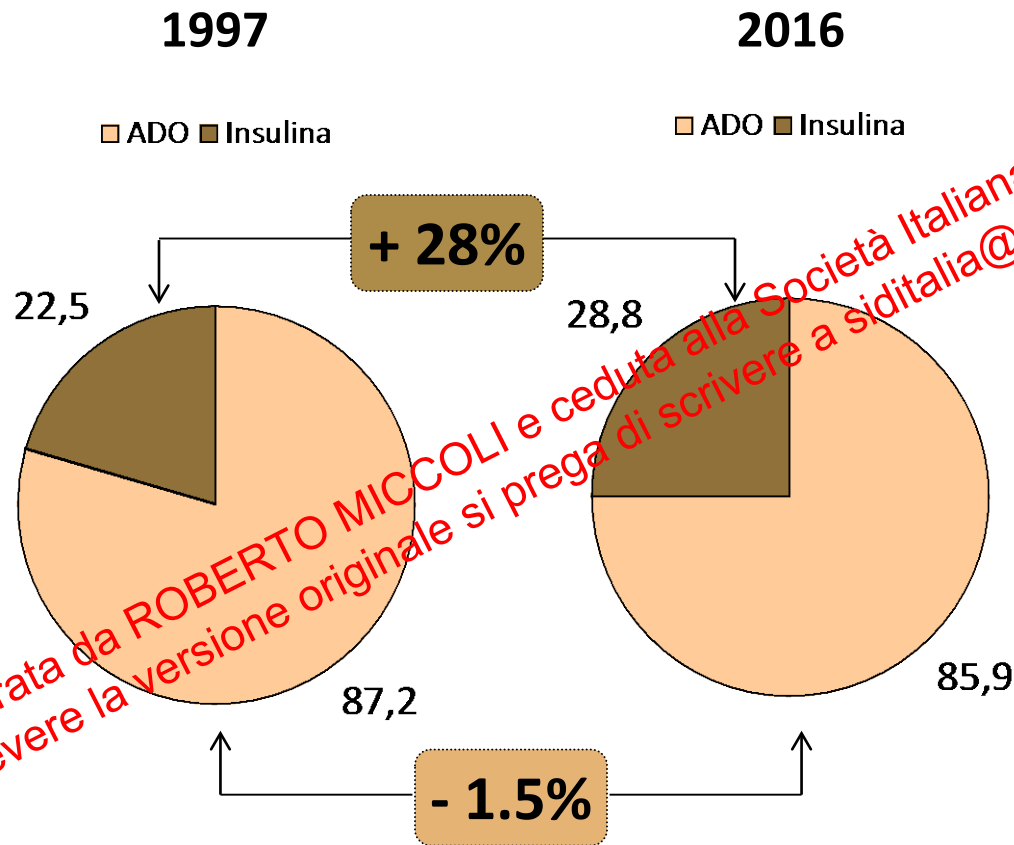
La terapia del diabete si è arricchita di nuovi farmaci



Andamento temporale della frequenza d'uso dei farmaci anti-iperglicemici non insulinici e dell'insulina



L' uso dell' insulina è aumentato

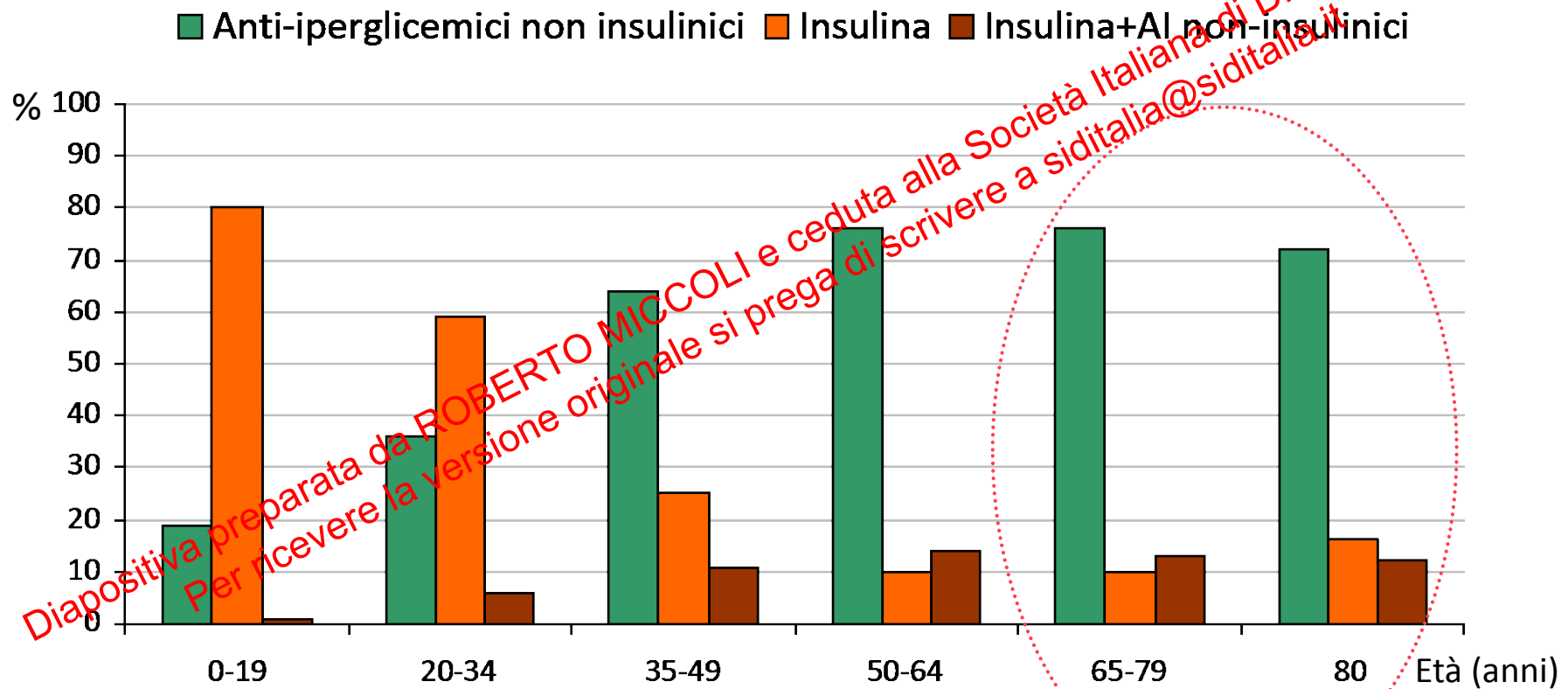


Diapositiva preparata da ROBERTO MICCOLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

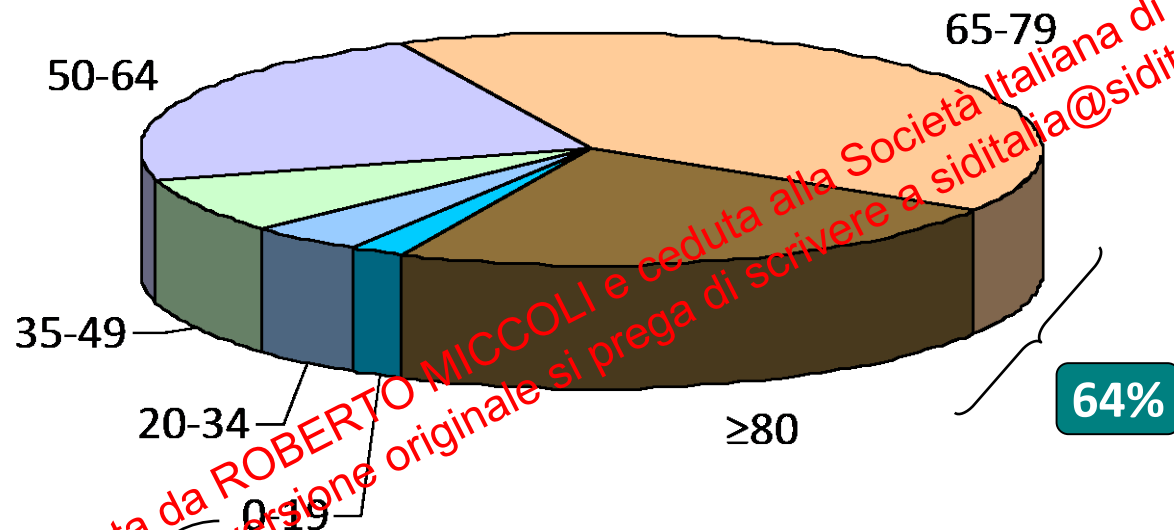
L' uso dei farmaci non insulinici è rimasto stabile, mentre quello dell' insulina è aumentato di circa 1%/anno.
Attualmente 1/3 dei pazienti è in terapia con insulina.

Si può stimare che in Italia l' attuale numero di pazienti in terapia insulinica è pari a 1 milione.

Frequenza d'uso della terapia insulinica nella varie classi di età

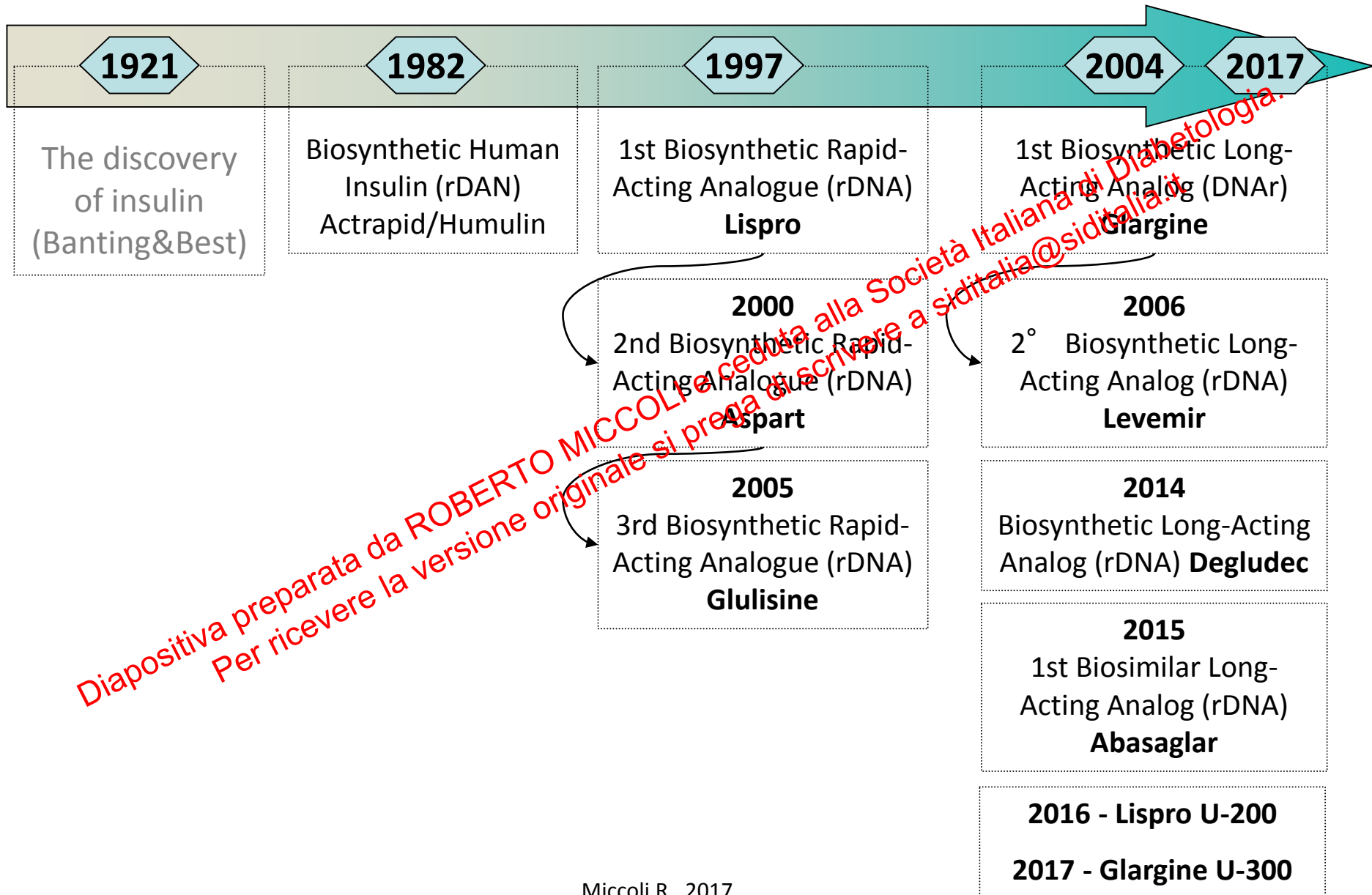


Trattamento insulinico in relazione all'età

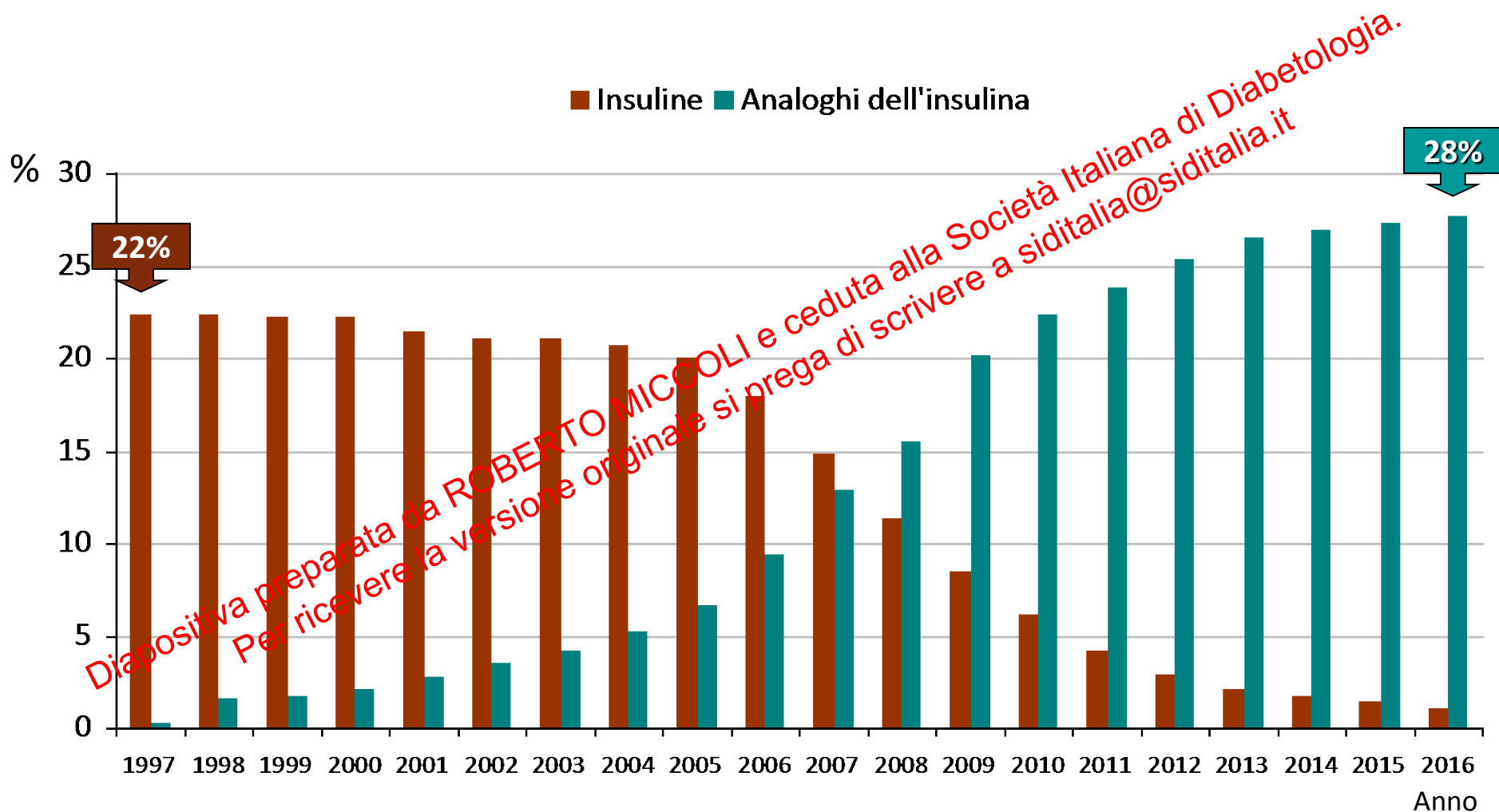


Fra tutti i pazienti in terapia insulinica (26%), il 64% ha più di 65 anni.
Solo il 6% ha meno di 35 anni.

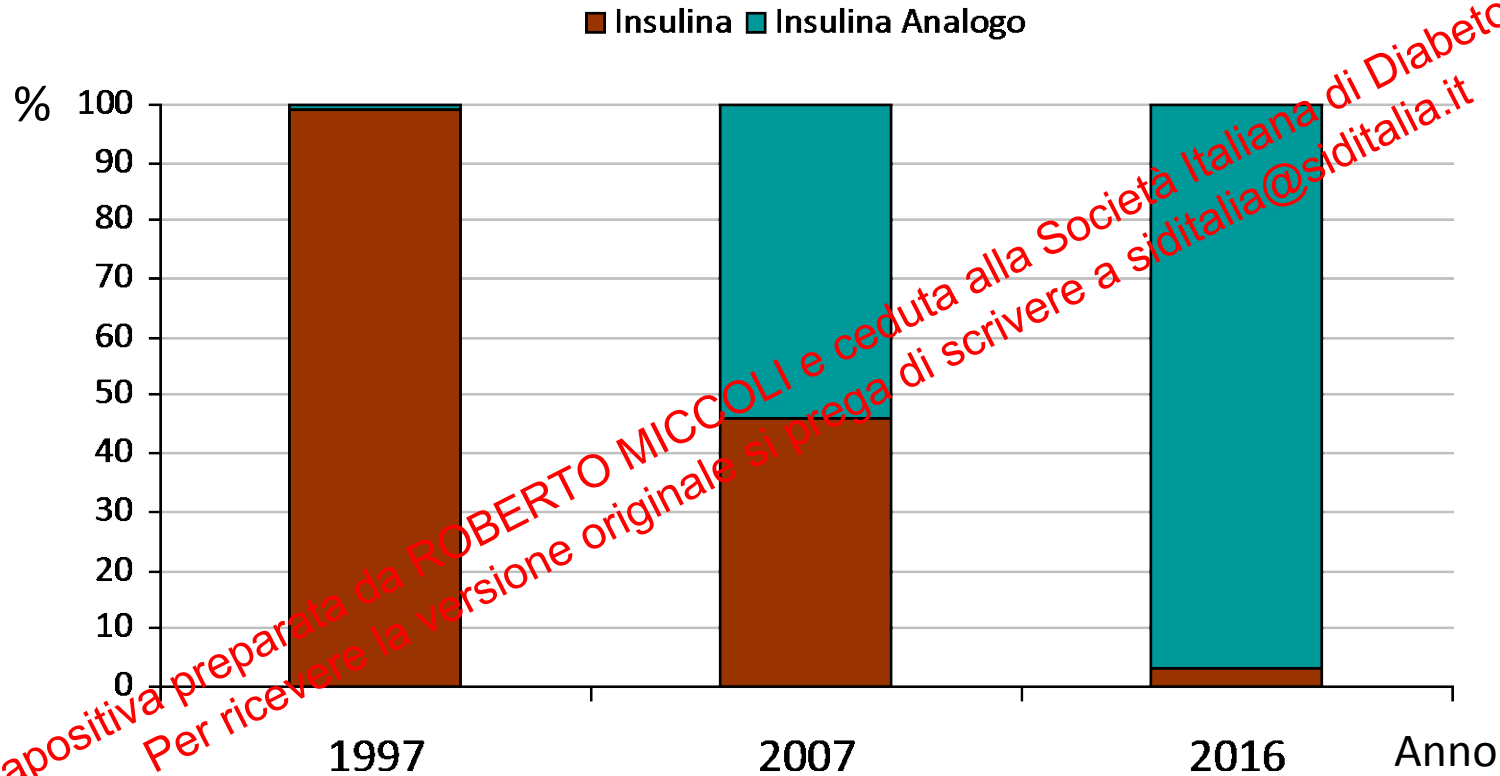
Timeline of insulin preparations



Impiego dell' insulina umana (DNA-r) e degli analoghi dell' insulina nel corso degli anni

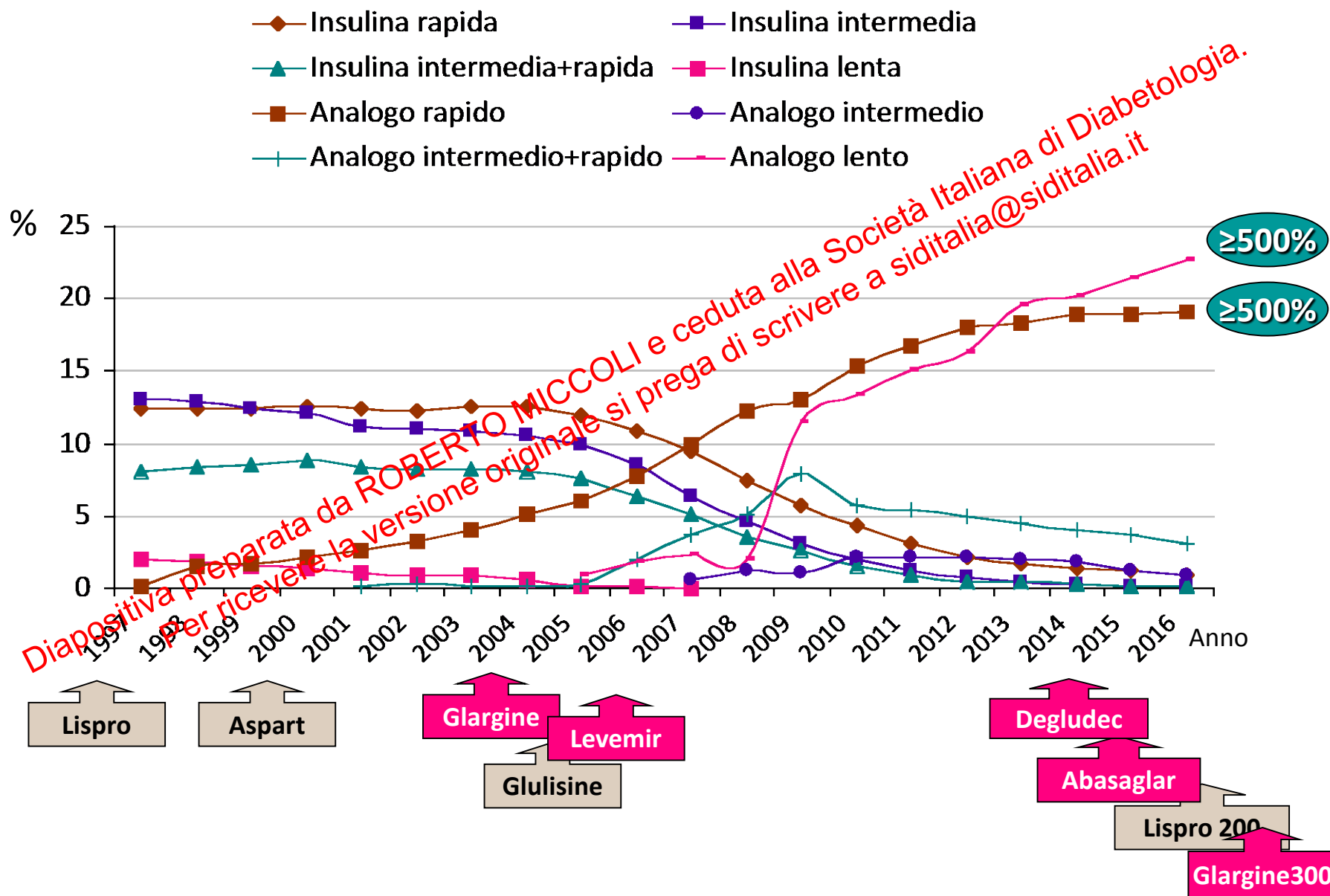


Impiego dell' insulina umana (DNA-r) e degli analoghi dell' insulina

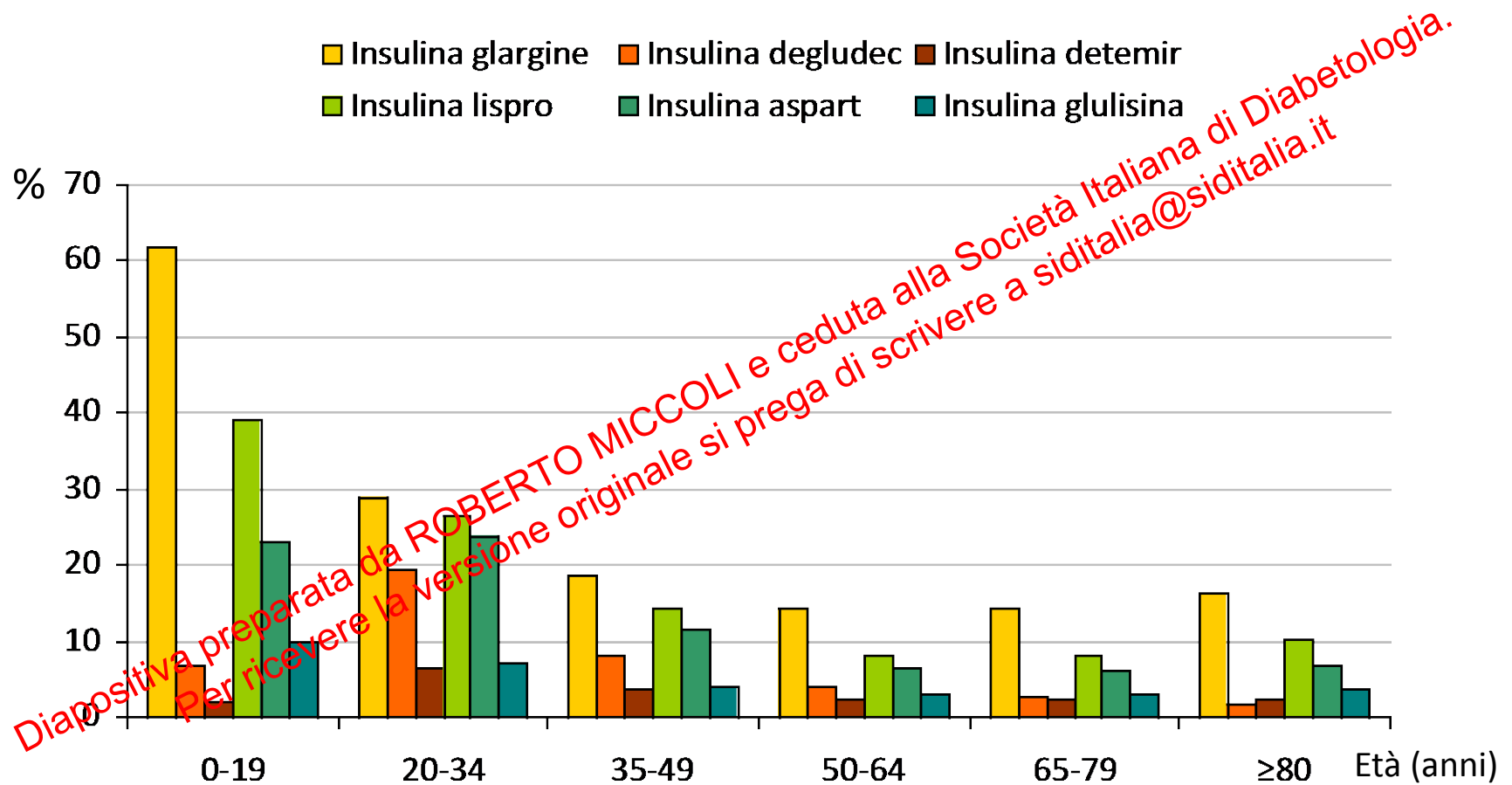


Nel corso degli anni la terapia con analoghi dell' insulina è aumentata fino a interessare il 98% dei pazienti in terapia insulinica.

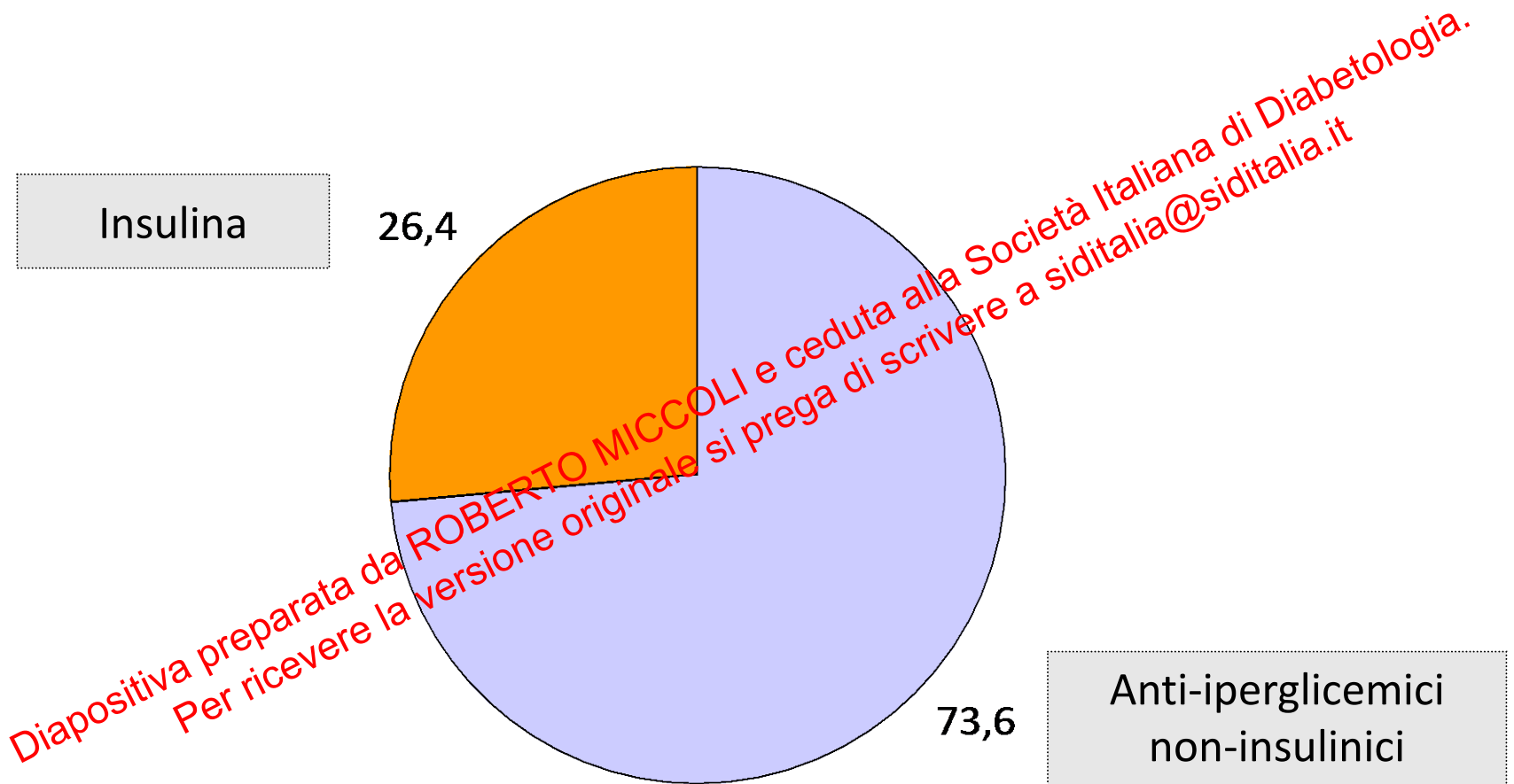
Dall' insulina umana agli analoghi dell' insulina



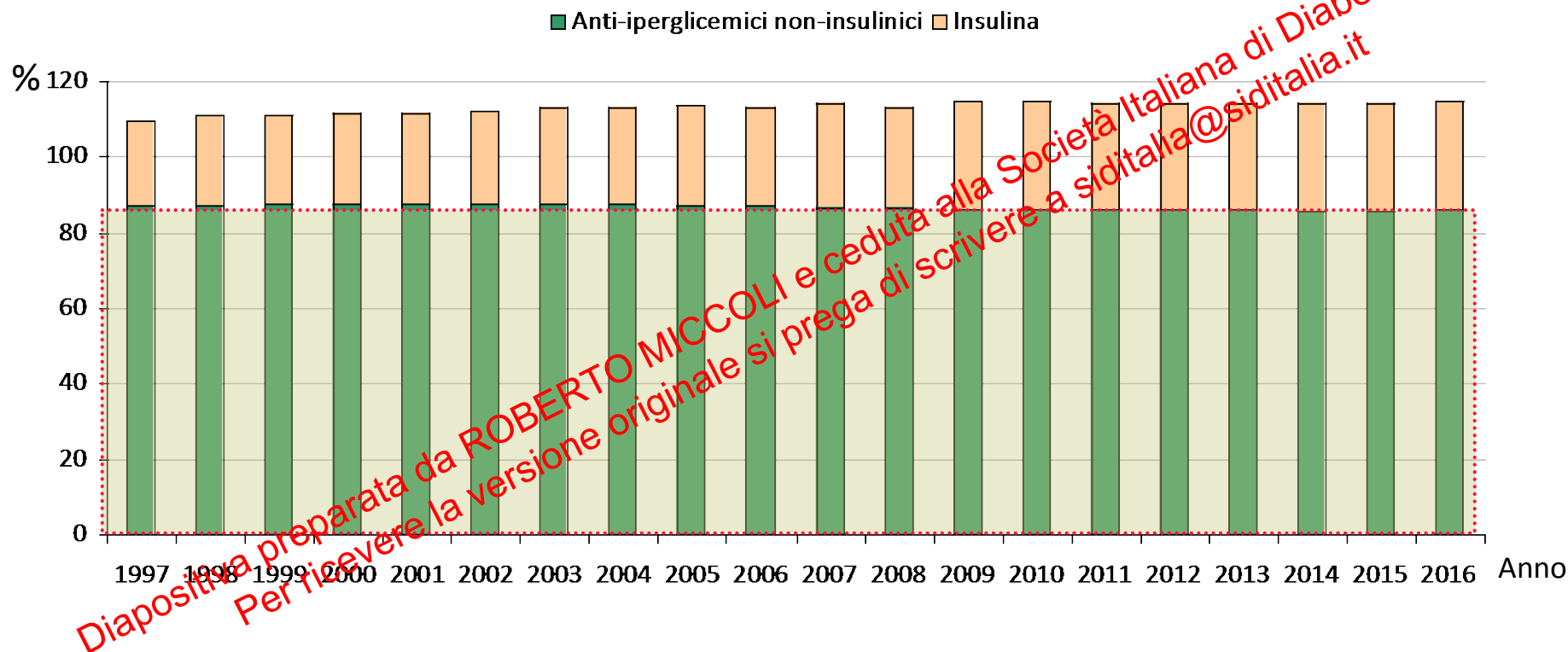
Frequenza d'uso delle tipologie di insulina in funzione dell'età



Attuale terapia del diabete

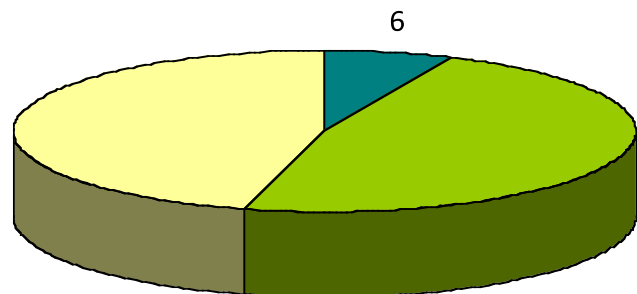


Andamento temporale della terapia anti-iperglicemica



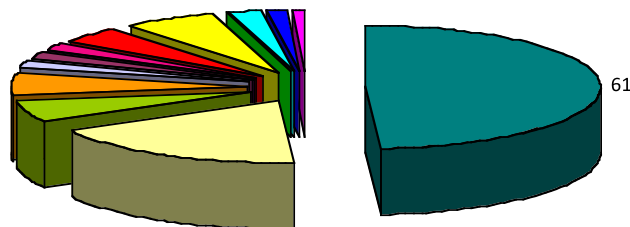
Evoluzione della terapia con anti-iperglicemici non-insulinici

1997



2017

ne Glif+Met Alo+Pio GLPP-1AR
 ■ Glifozine ■ Glif+Met



1. Sulfoniluree (6)

I generazione

- tolbutamide, clorpropamide

II generazione

- glibenclamide, gliclazide, glipizide, gliquidone

2. Biguanidi (3)

metformina

fenformina

buformina

1. Sulfoniluree (5)

II generazione

- Glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidone,

2. Biguanidi (1)

Metformina

3. Glitazoni (1)

Pioglitazone

4. Inibitori α -glicosidasi (1)

Acarbosio

5. Glinidi (1)

Repaglinide

6. Inibitori DPP-IV (5)

Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin

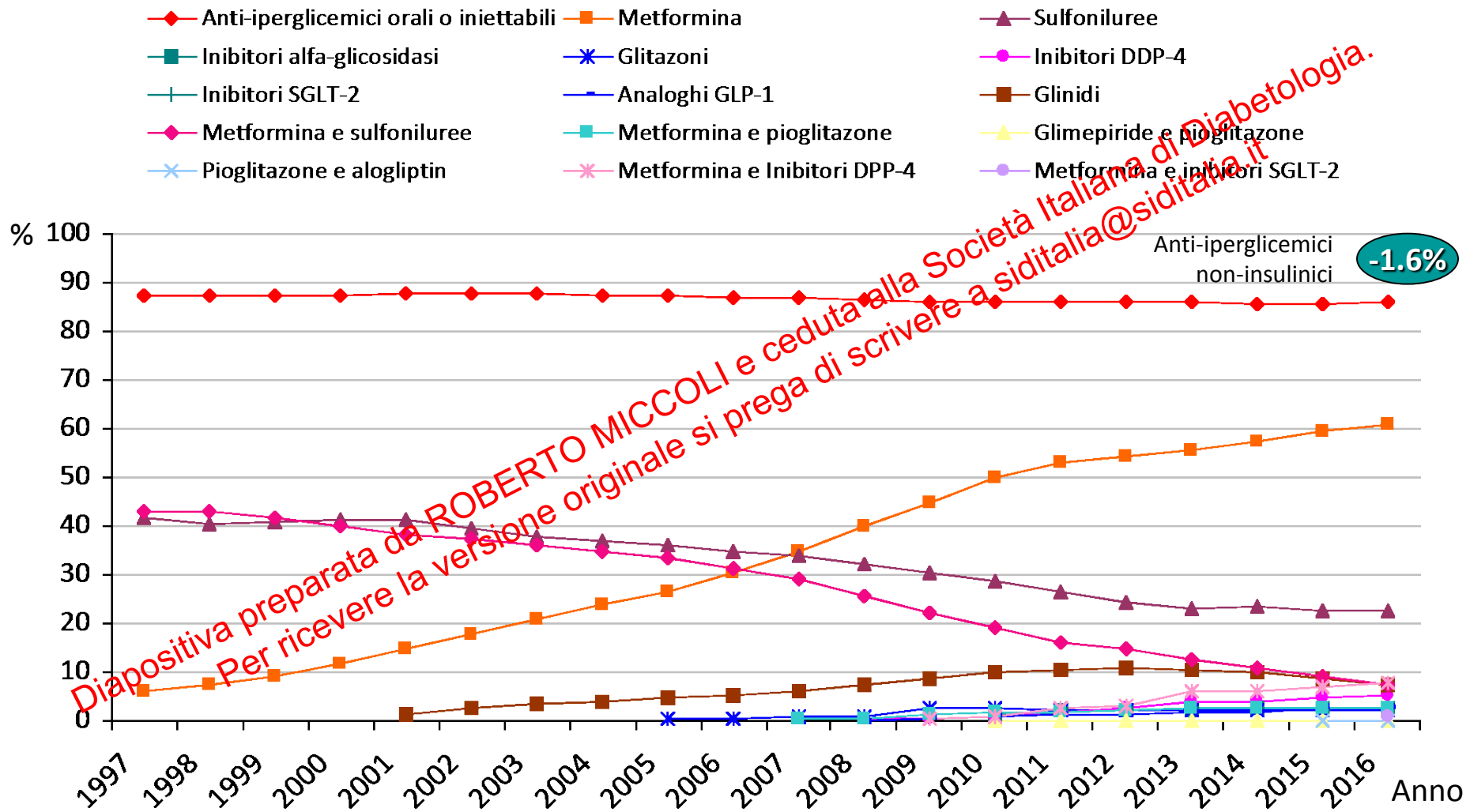
7. Inibitori SGLT2 (3)

Canaglifozin, dapaglifozin, empaglifozin

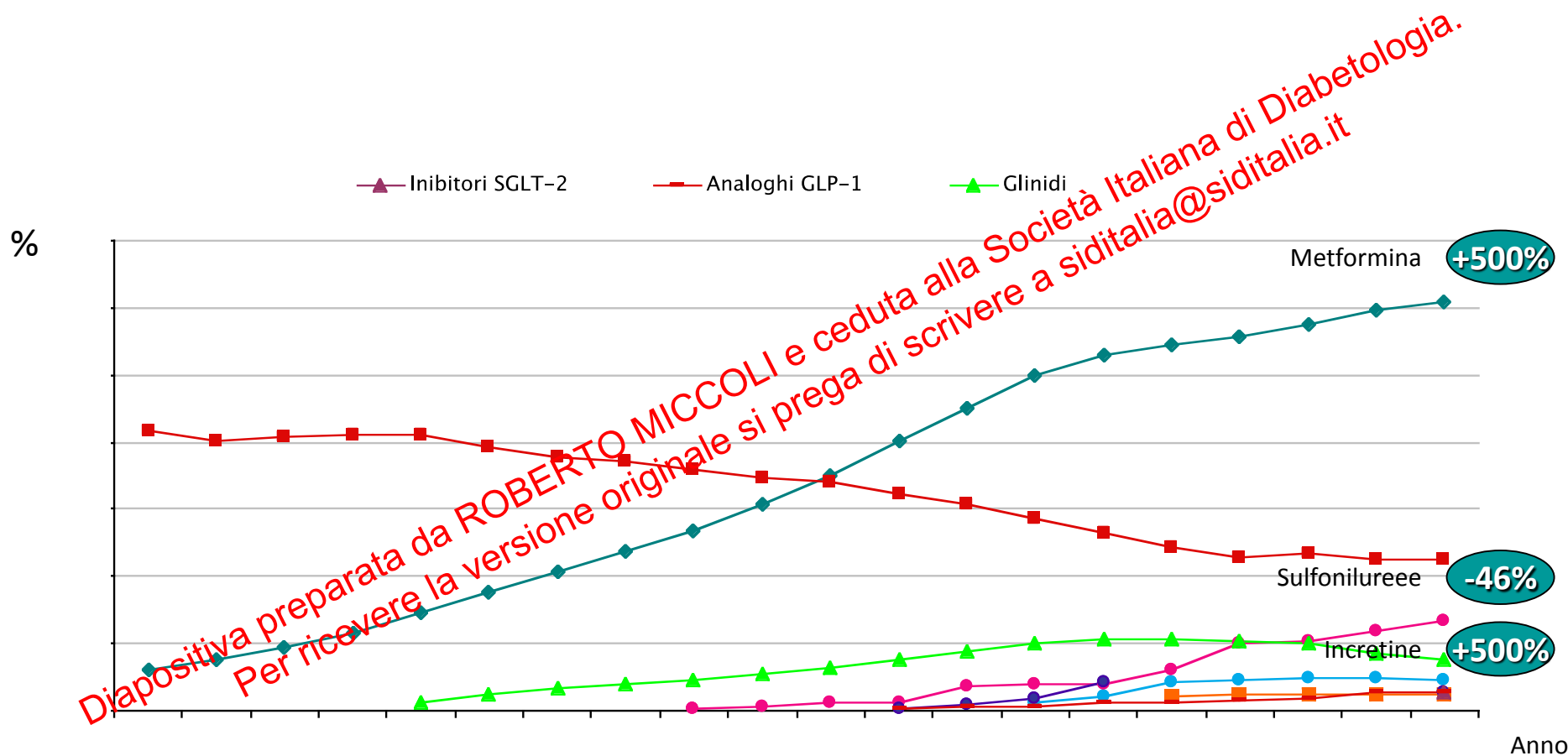
8. Agonisti R GLP-1 (4)

Dulaglutide, exenatide, lixisenatide, liraglutide

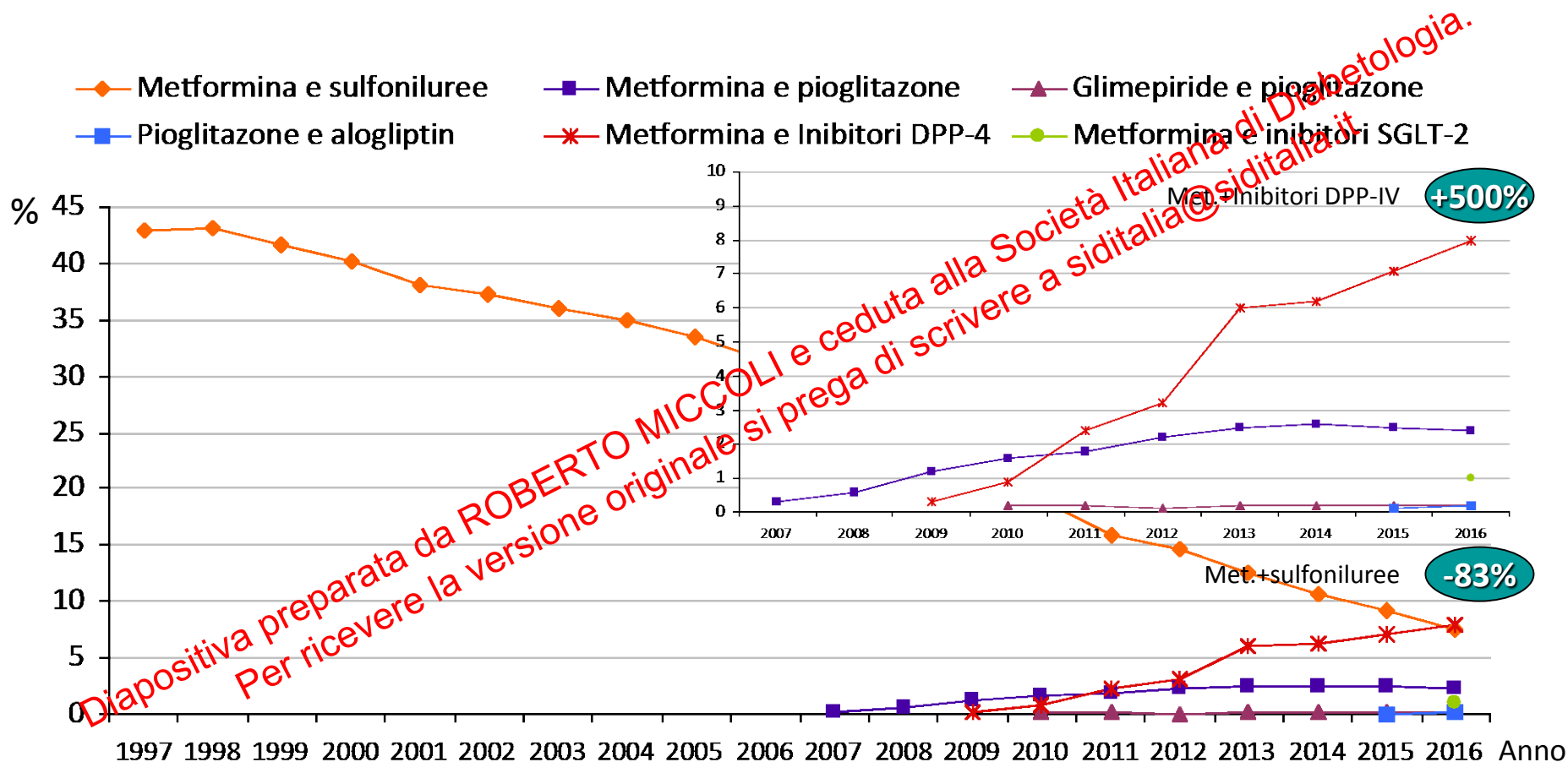
Andamento della terapia con anti-iperglicemici non-insulinici

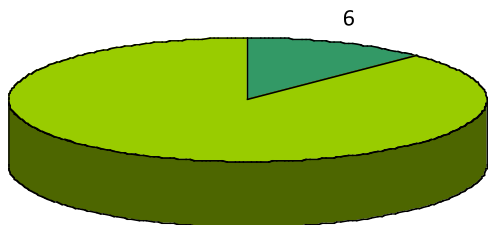


Andamento della terapia con anti-iperglicemici non-insulinici impiegati non in combinazione preconstituita

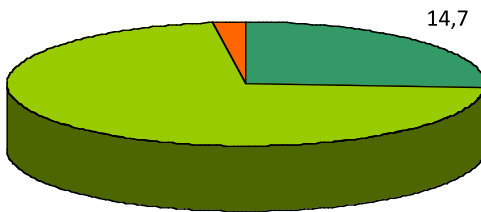


Andamento temporale dell' uso dei farmaci anti- iperglicemici in combinazione fissa

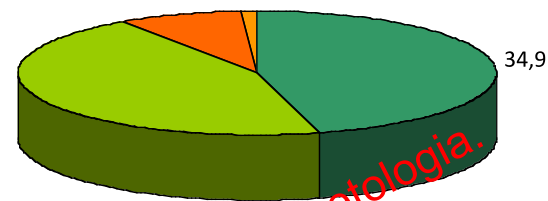




1997



2001

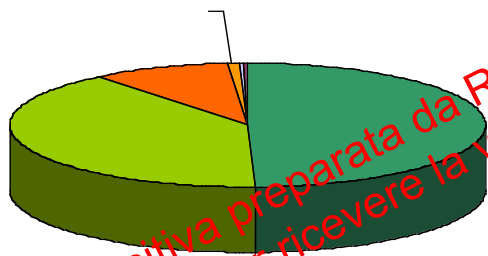


2007

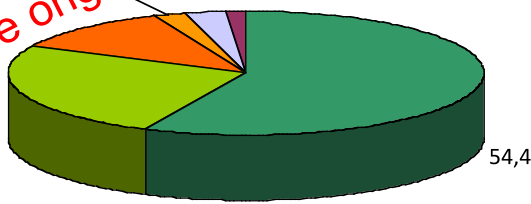
UKPDS 13/UKPDS 34 -
Met or SU 1st agent - CMAJ 1998

Lower is better?
Landmark Outcome Trials - DPP, DPS

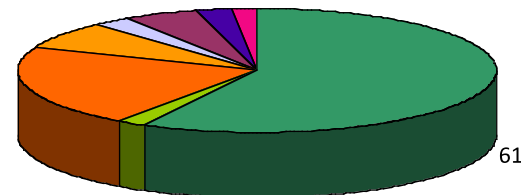
Diabetes Consensus algorithm - Met 1st
ADA-EASD - 2006



2008



2012



2017

2008- ACCORD - ADVANCE -
VADT - STENO
Standard Diabetes AMD-SID 2007

CVOT-FDA 2008 - Consensus
algorithm ADA-EASD 2009
2010 RGZ suspended

Position Statement ADA-EASD
2012 - Patient centered approach

CVOT trials 2005/17
Algorithm Standard Diabetes
SID 2014/16

AMD-

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

Guidelines for Diabetes Care

Type 2 Diabetes Mellitus

European Diabetes Policy Group
1998-1999



International Diabetes Federation
European Region

Using oral glucose-lowering drugs (for insulin therapy see next page)

Begin oral agent therapy when :

- an adequate trial of life-style intervention / education has been given
- *either* (usually) :
HbA_{1c} >6.5 % , fasting venous plasma glucose >6.0 mmol/l (≥110 mg/dl)
- *or* (occasionally) if thin and no other arterial risk factor :
HbA_{1c} >7.5 % , fasting venous plasma glucose ≥7.0 mmol/l (>125 mg/dl)

Use :

- metformin
- insulin secretagogues (sulphonylureas and repaglinide)
- α-glucosidase inhibitors
- thiazolidinediones and related PPAR_γ-agonists

Choice of agents

Metformin : strong evidence base in the overweight, lowers LDL cholesterol, but gastrointestinal side effects in some patients; dose titration may help tolerance

- * *contraindicated* (risk of lactic acidosis) if renal impairment, overt liver disease, or severe cardiac failure; monitor renal function at least yearly

Sulphonylureas : good evidence base, provided patient has useful islet B-cell function

- * *hypoglycaemia a significant problem* glibenclamide > glipizide = chlorpropamide > gliclazide > tolbutamide (some other agents lack data); avoid glibenclamide / chlorpropamide particularly if renal impairment or in the thin insulin-sensitive patient (especially if elderly)

Repaglinide : new rapid-acting insulin secretagogue; possible advantage in hypoglycaemia avoidance and control of post-prandial glucose excursions

α-Glucosidase inhibitors : effective control of post-prandial hyperglycaemia, but poorly tolerated by many patients; dose titration may help tolerance

PPAR_γ-agonists : new agents, offering effective glucose-lowering particularly in combination with insulin and insulin secretagogues

- * *contraindicated* if any history of liver disease, and require organized monitoring of liver function tests until hepatic safety assured

A number of new drugs are currently entering clinical practice; we anticipate the need to modify the above advice as the role of such drugs becomes better understood

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

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy

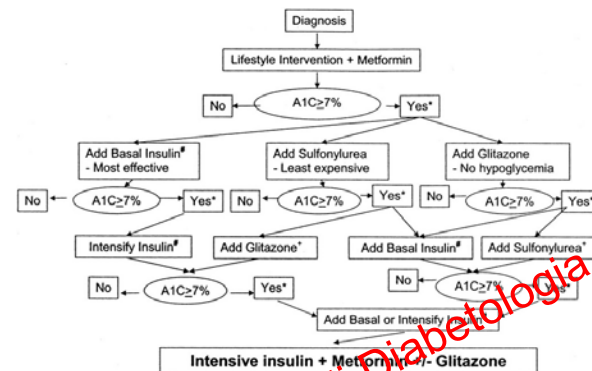
A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

David M. Nathan, MD1, John B. Buse, MD, PHD2, Mayer B. Davidson, MD3, Robert J. Heine, MD4, Rury R. Holman, FRCP5, Robert Sherwin, MD6 and Bernard Zinman, MD7

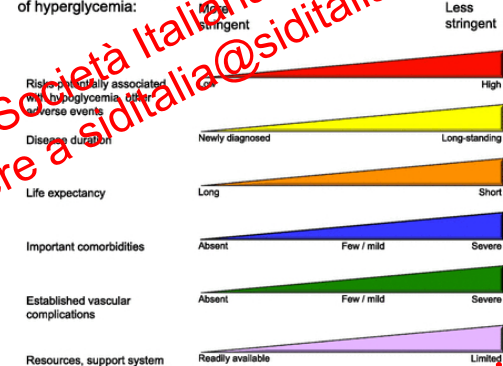
Author Affiliations

Address correspondence and reprint requests to David M. Nathan, MD, Diabetes Center, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114. E-mail: dnathan@partners.org

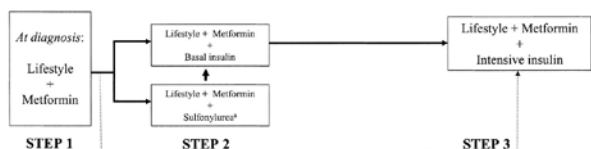
Diabetes Care 2006 Aug; 29(8): 1963-1972. <https://doi.org/10.2337/dc06-9912>



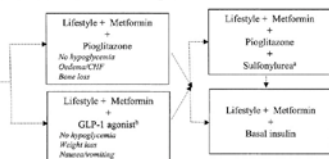
Approach to management of hyperglycemia:



Tier 1: Well-validated core therapies

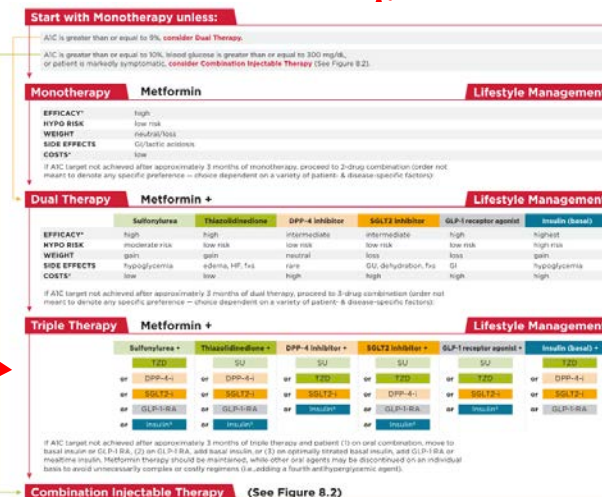


Tier 2: Less well-validated therapies



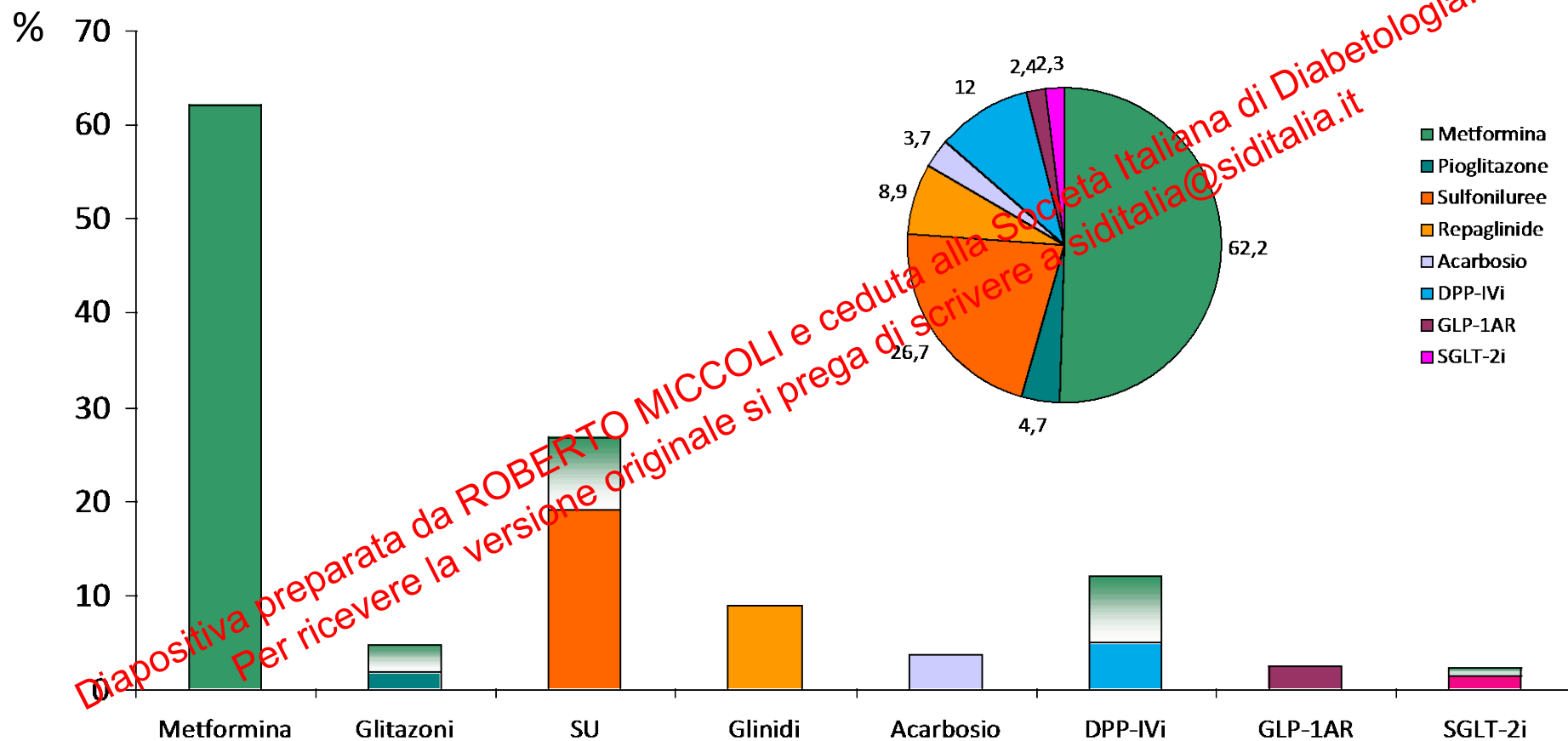
Nathan DM, Diabetes Care. 2009; 32: 193-203.

Inzucchi SE Diabetes Care 2015; 38: 140-149

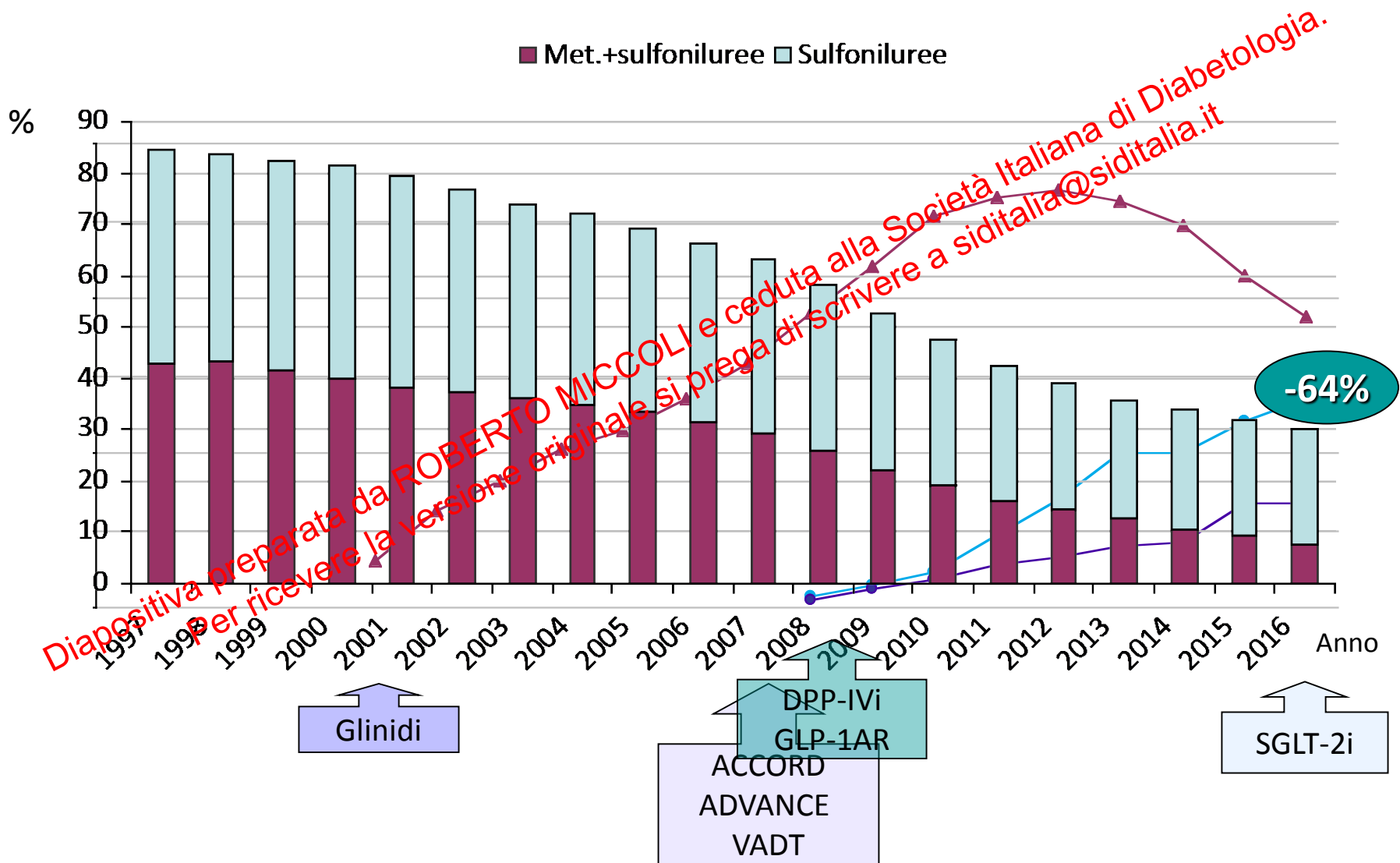




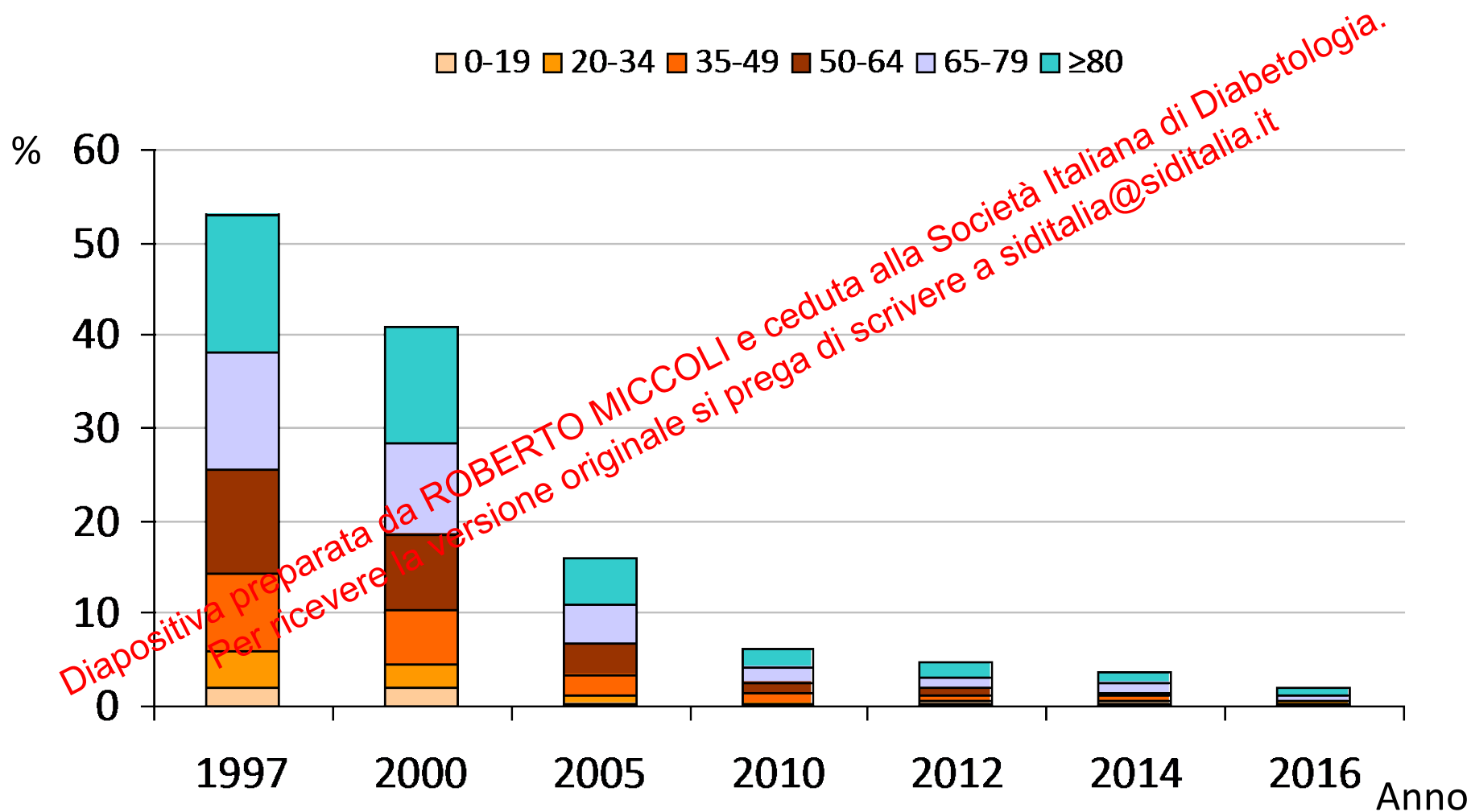
Frequenza d'uso delle varie classi di anti-iperglicemici Anno 2016



Il caso delle sulfoniluree

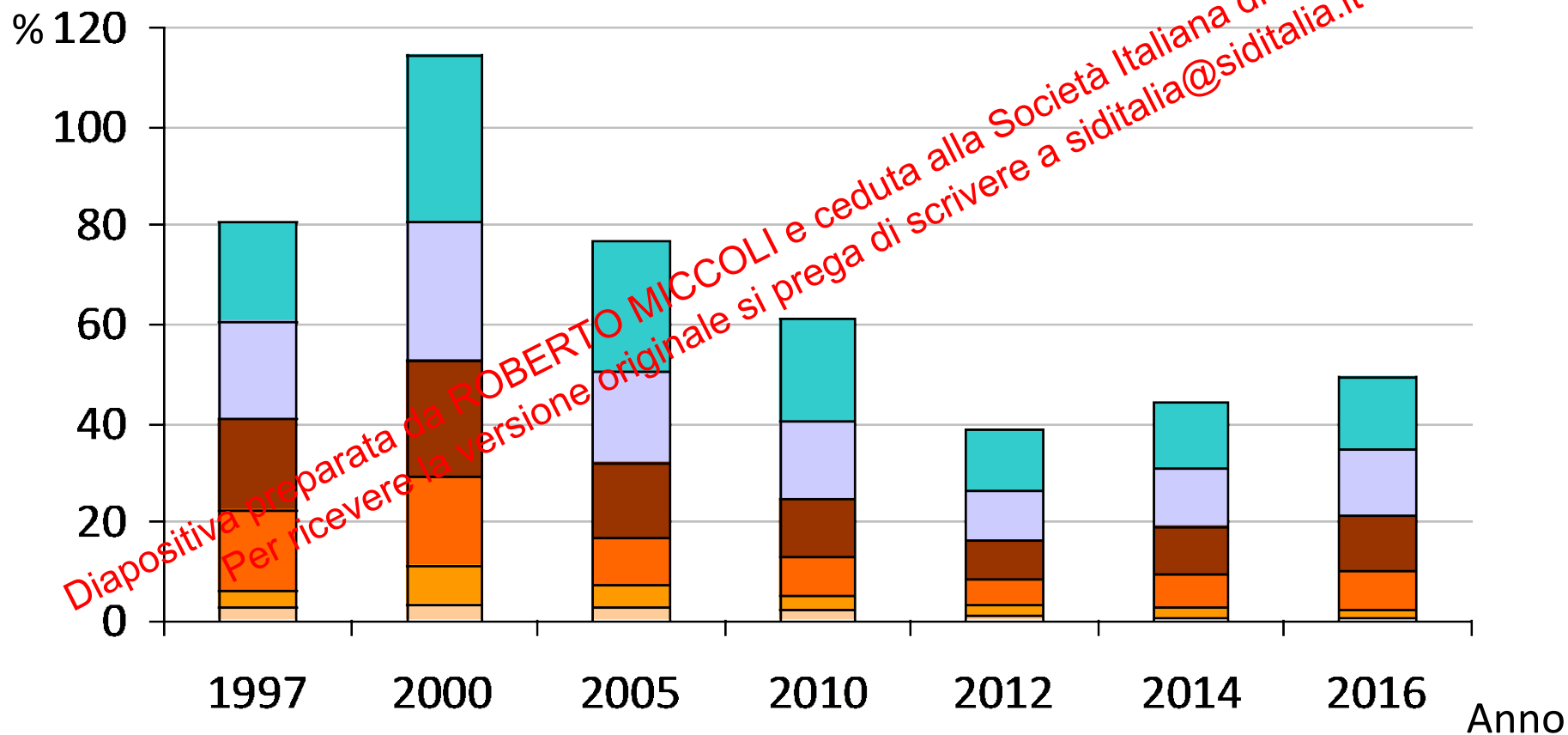


Andamento della frequenza d'uso della glibenclamide per classi di età

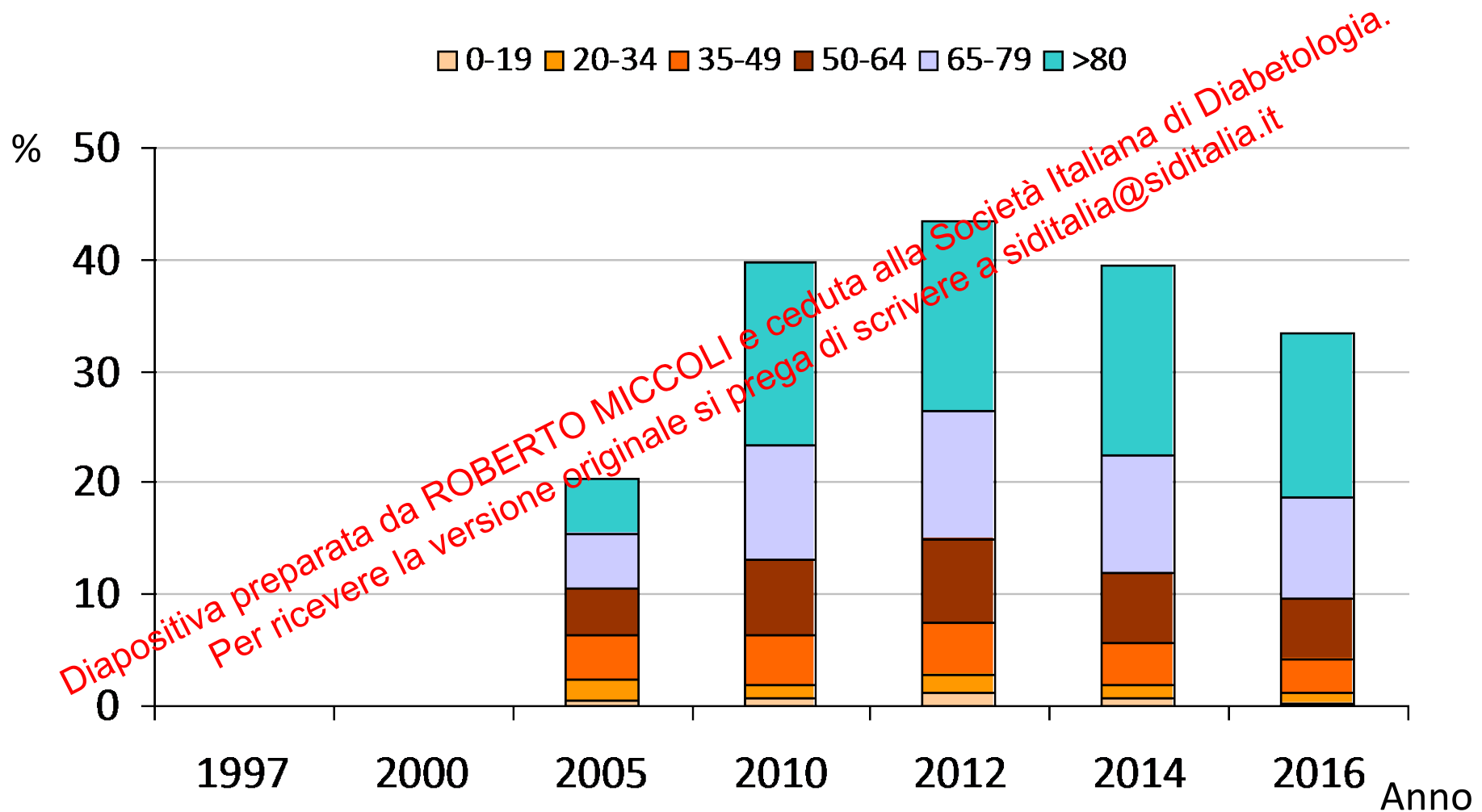


Andamento della frequenza d'uso della gliclazide per classi di età

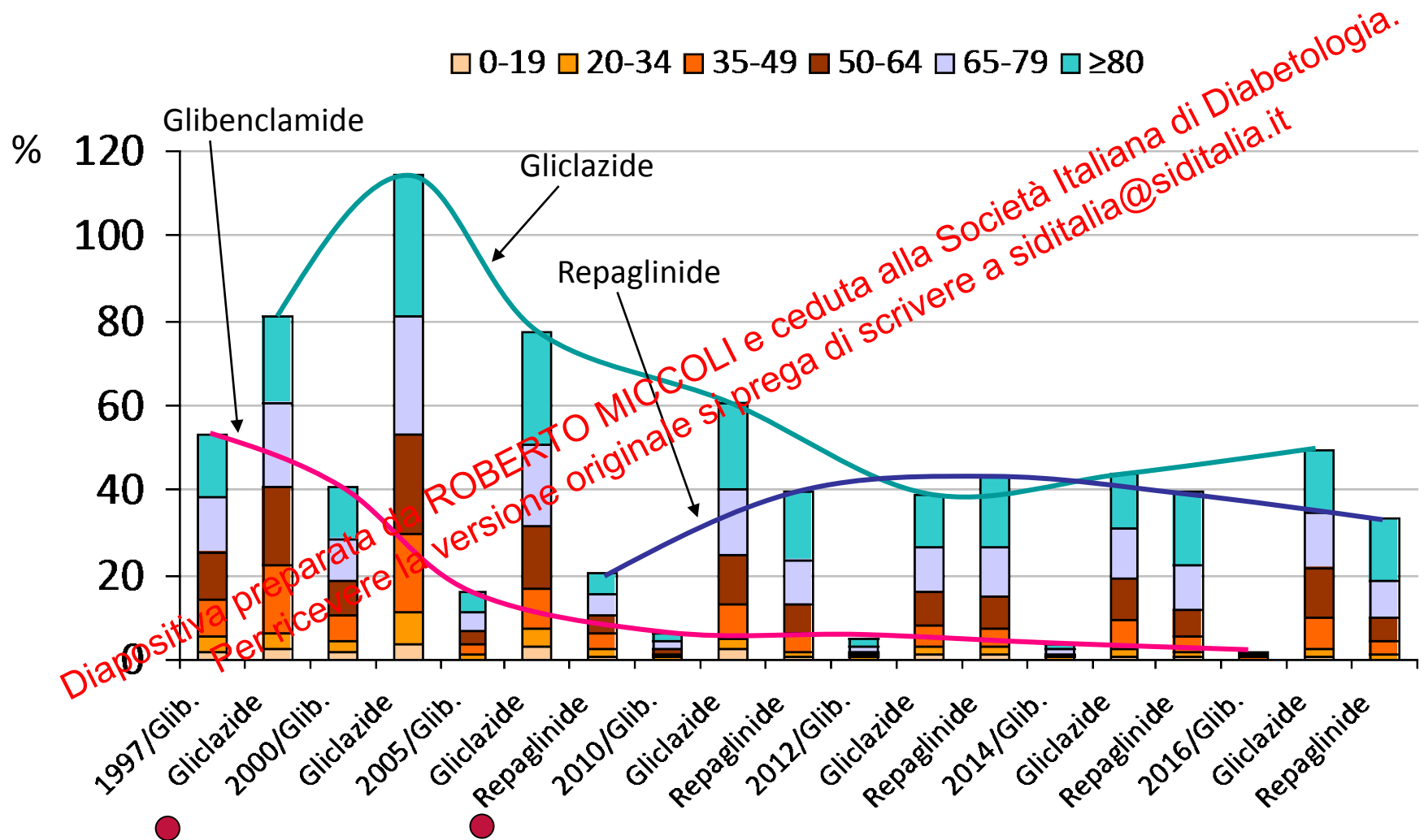
0-19 20-34 35-49 50-64 65-79 >80



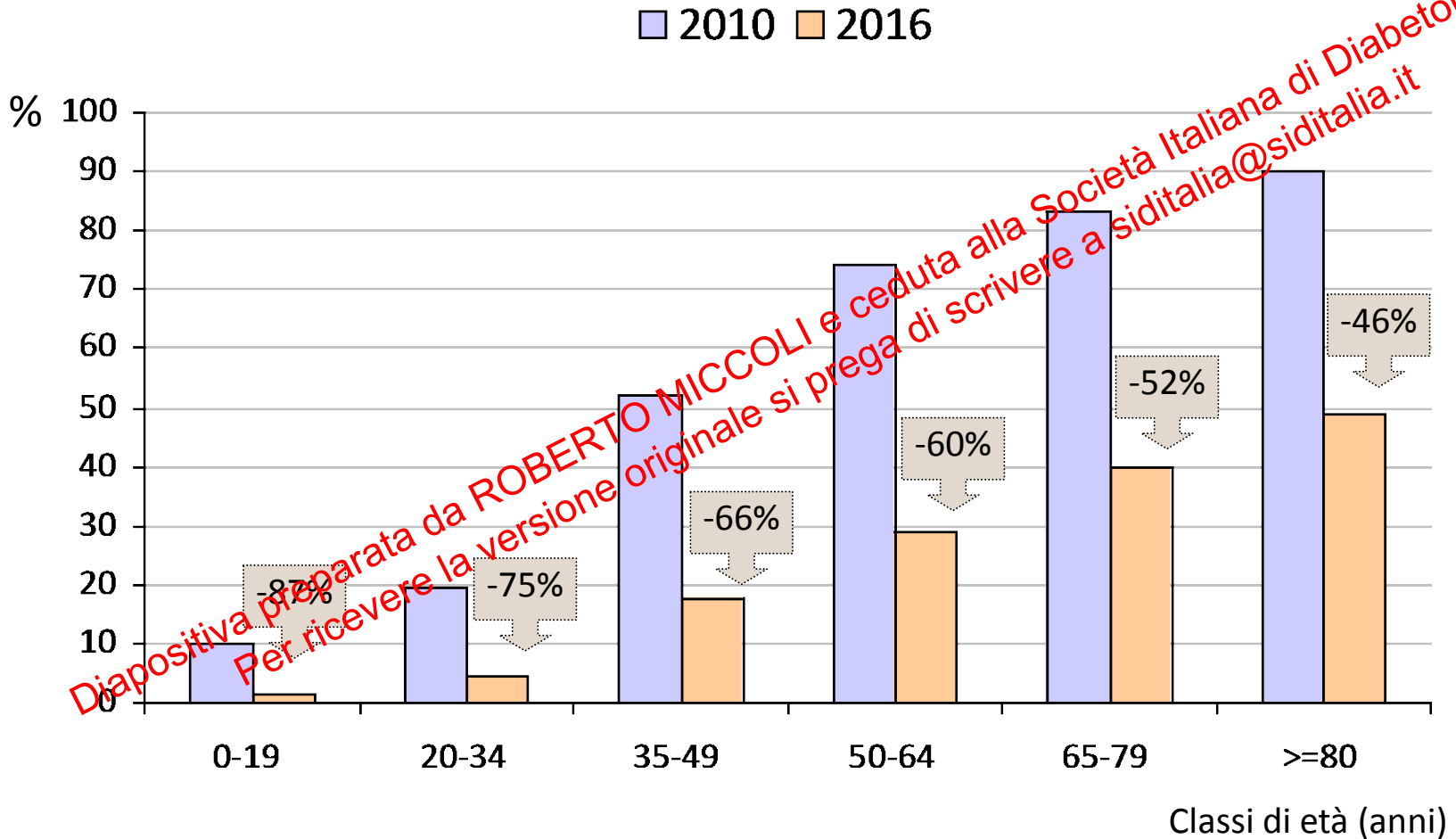
Andamento della frequenza d'uso della repaglinide per classi di età



Andamento della frequenza d'uso di glibenclamide, gliclazide e repaglinide per classi di età



Andamento nella frequenza d'uso dei sulfoniluree+glinidi in relazione alle classi di età



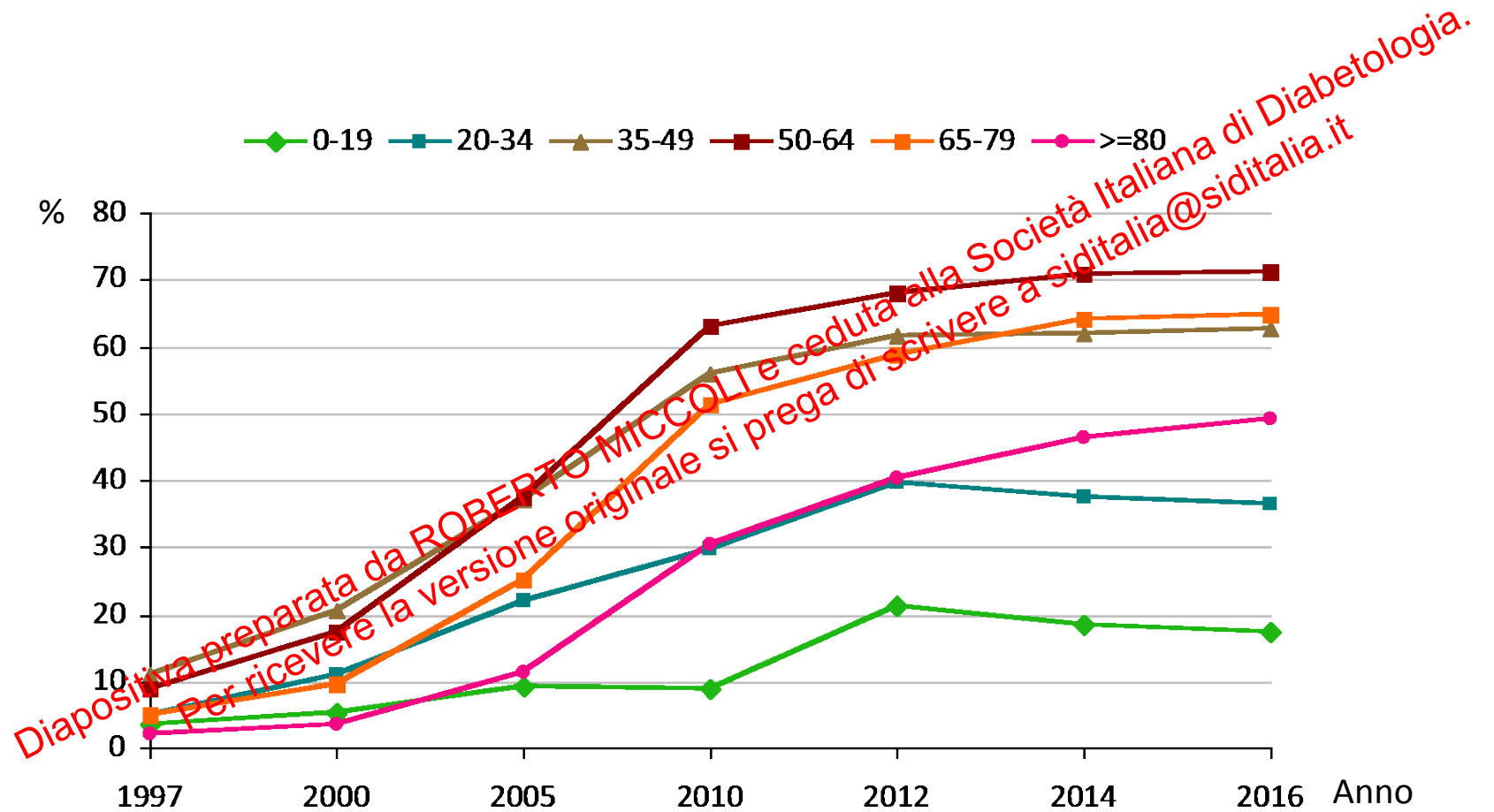
Il caso della metformina

Scoperta nel 1922. Introdotta in Francia come farmaco nel 1957 e negli USA nel 1995. Fa parte della lista dei farmaci essenziali della WHO. E' uno dei farmaci orali più utilizzati al mondo. (<https://en.wikipedia.org/wiki/Metformin> - accessed 24.10.2017). In Italia è presente dal 1961.



La metformina viene utilizzata dai 2/3 dei diabetici in trattamento farmacologico

Andamento della frequenza d'uso della metformina*

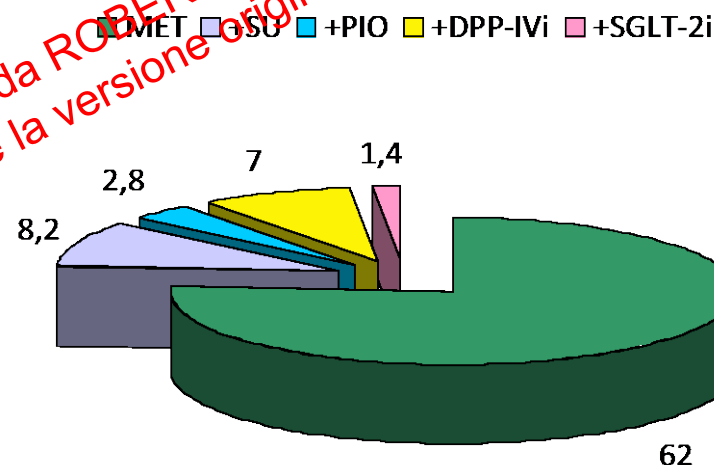


*non in associazione preconstituita



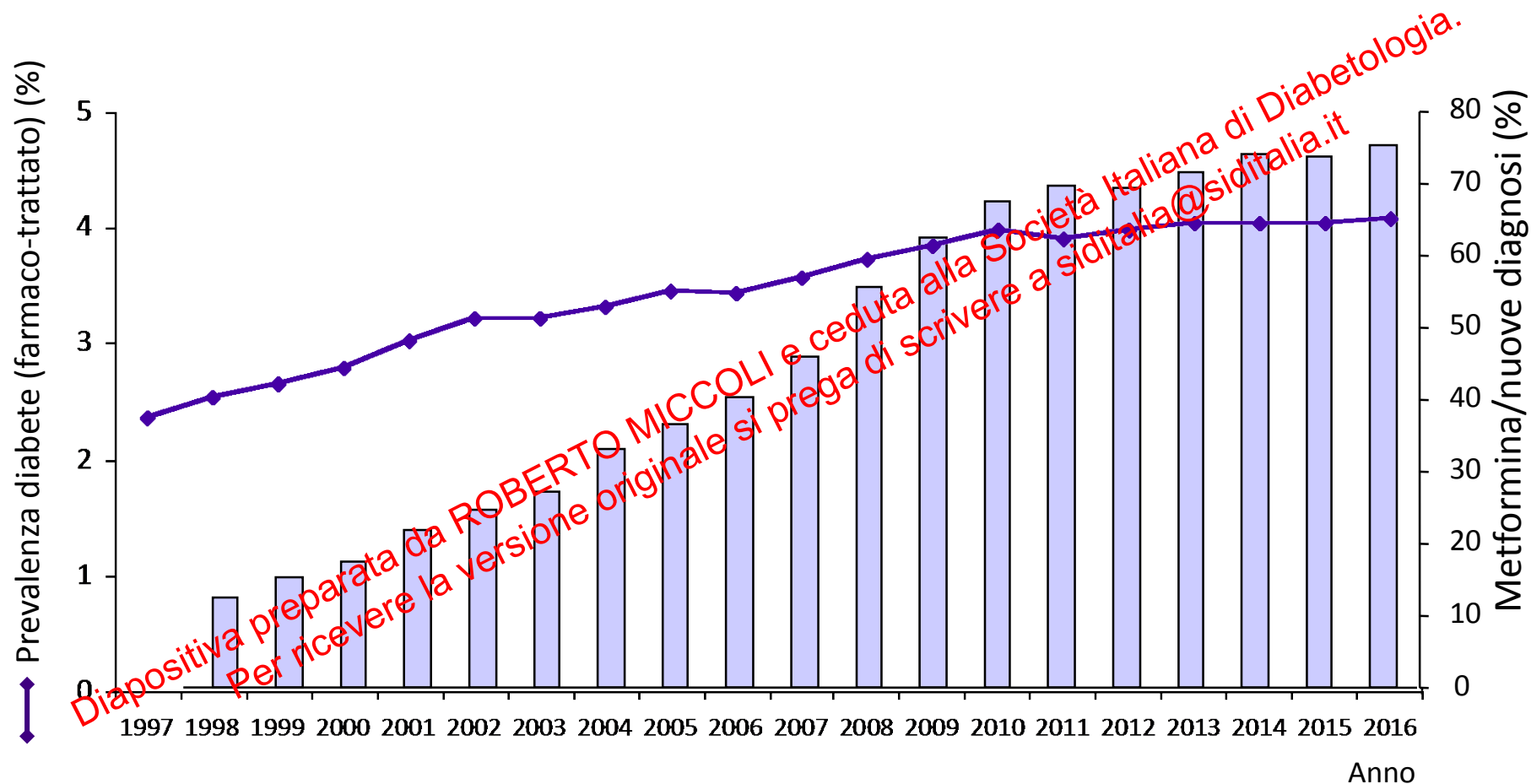
Il caso della metformina

■ Metformina ■ Altri farmaci

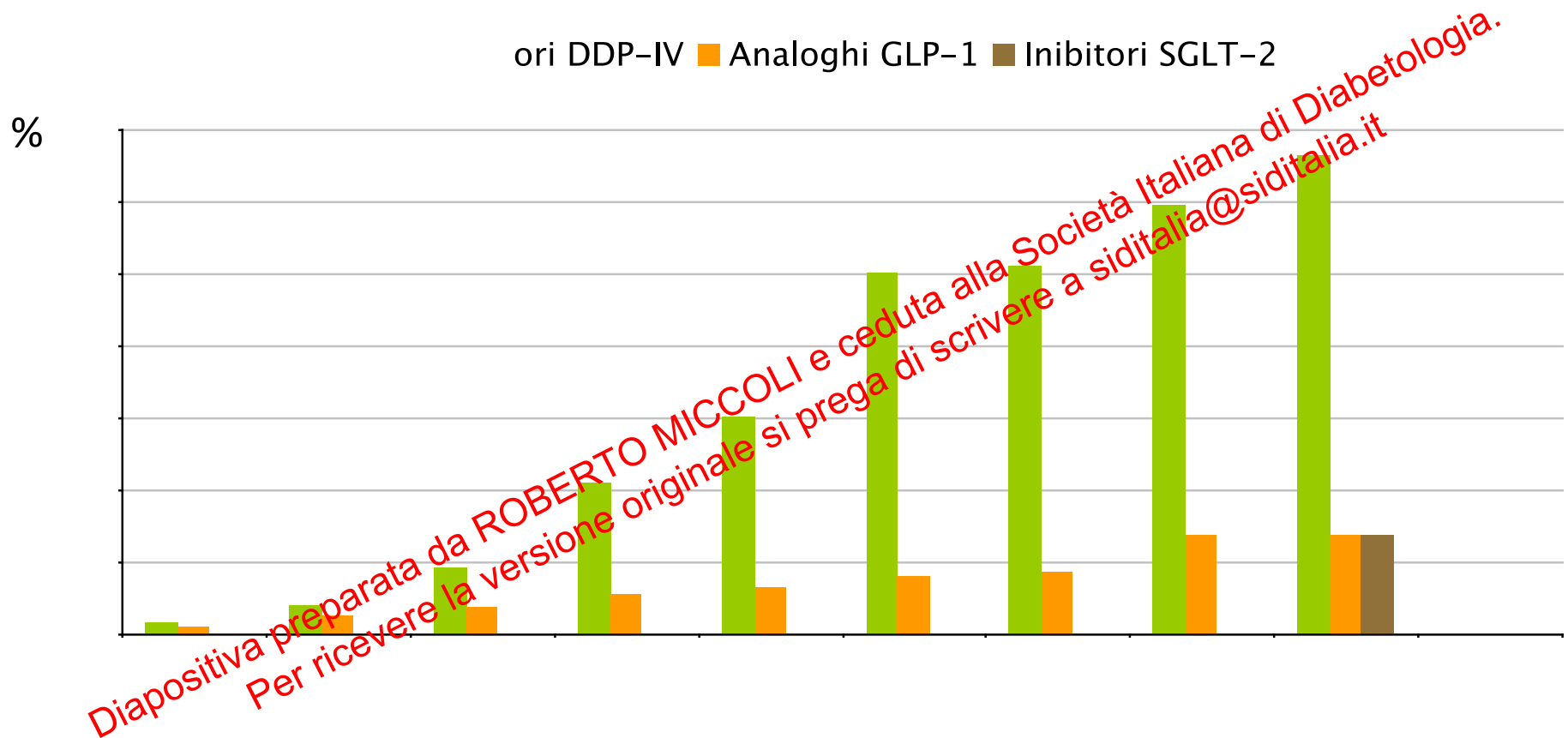


Diapositiva preparata da ROBERTO MICCOLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Prevalenza della metformina come primo farmaco nei pazienti con nuova diagnosi di diabete



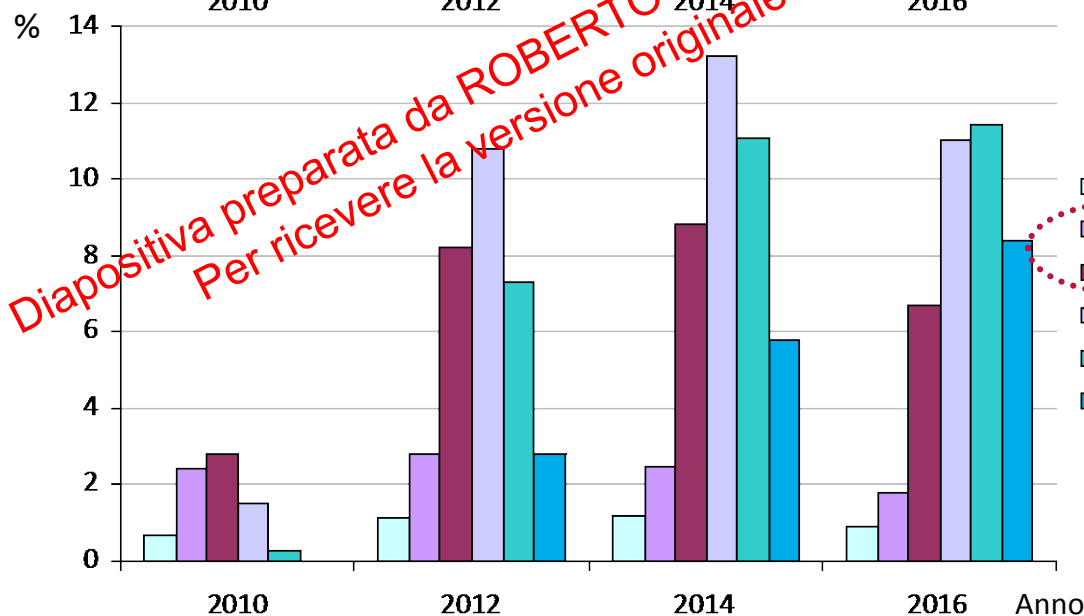
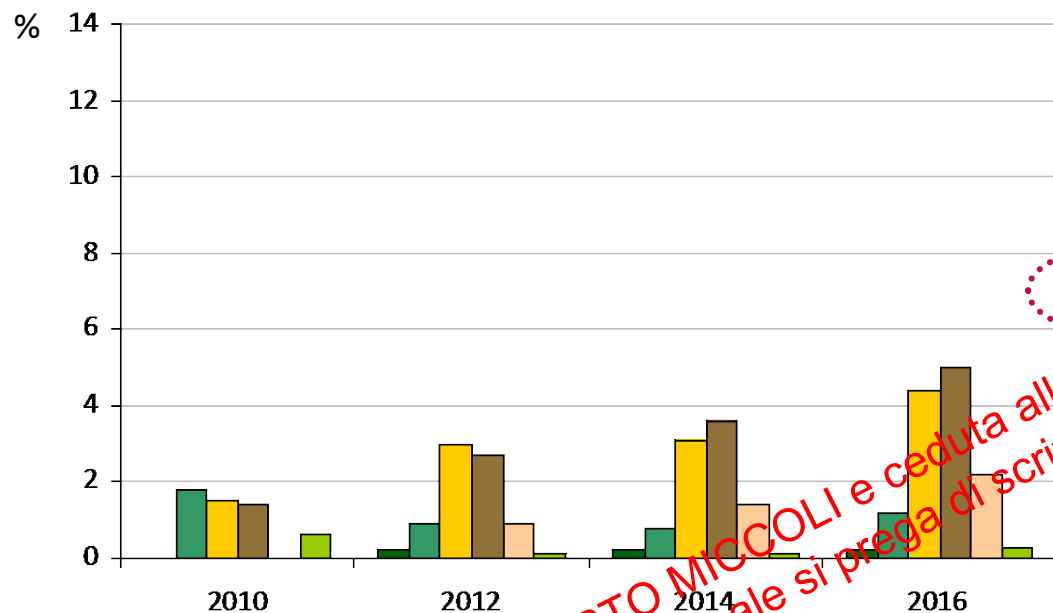
I nuovi farmaci anti-iperglicemici



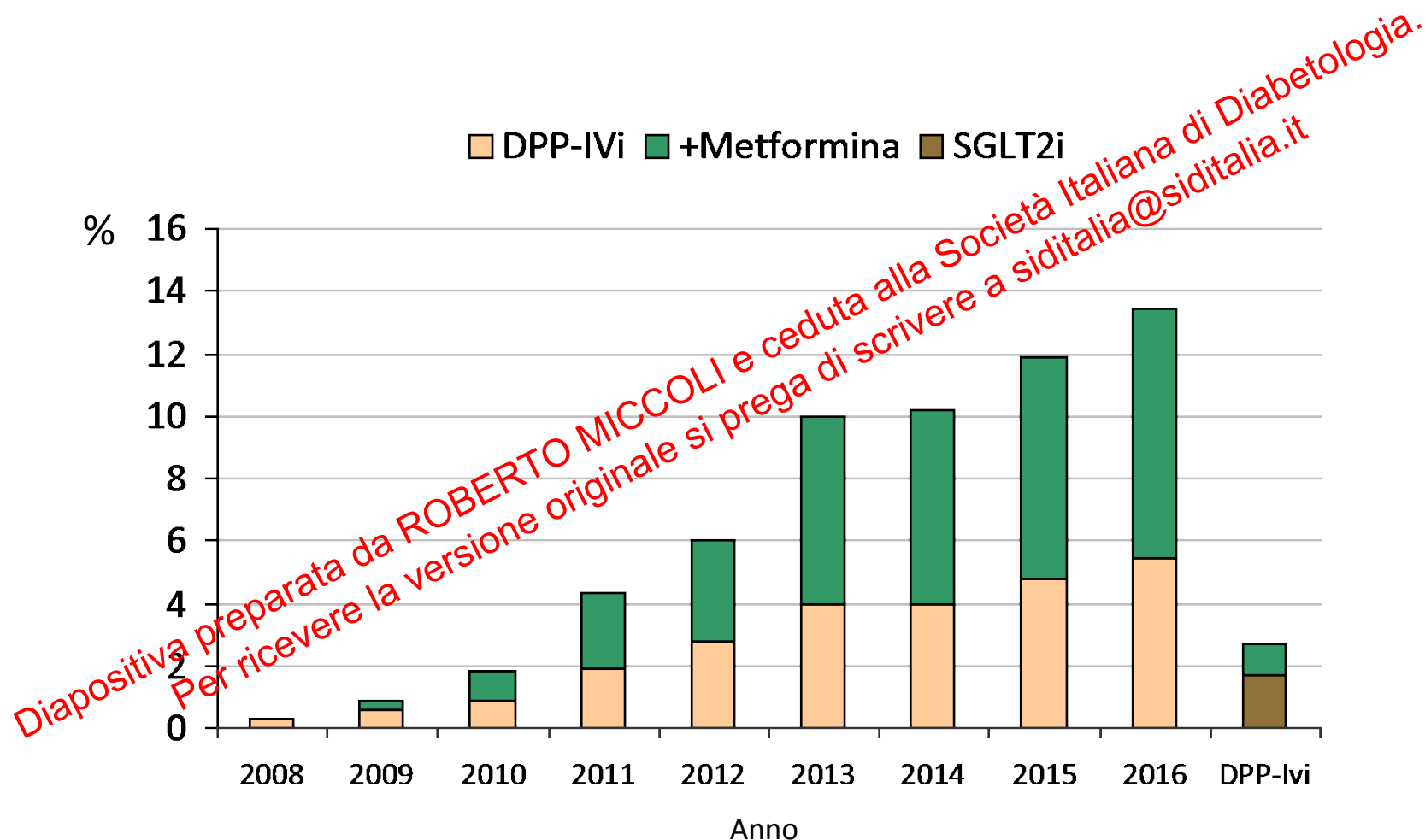
- I farmaci incretinici sono utilizzati dal 15% dei pazienti in trattamento con farmaci non-insulinici. La loro diffusione è stata graduale con un tasso di crescita vicino a 1%/anno per DPP-IV inibitori e dello 0.3% per gli agonisti recettoriali GLP-1.

- Gli inibitori di SGLT-2 sono utilizzati dal 2% circa dei pazienti. Commercializzati in Italia a partire dal secondo semestre 2015.

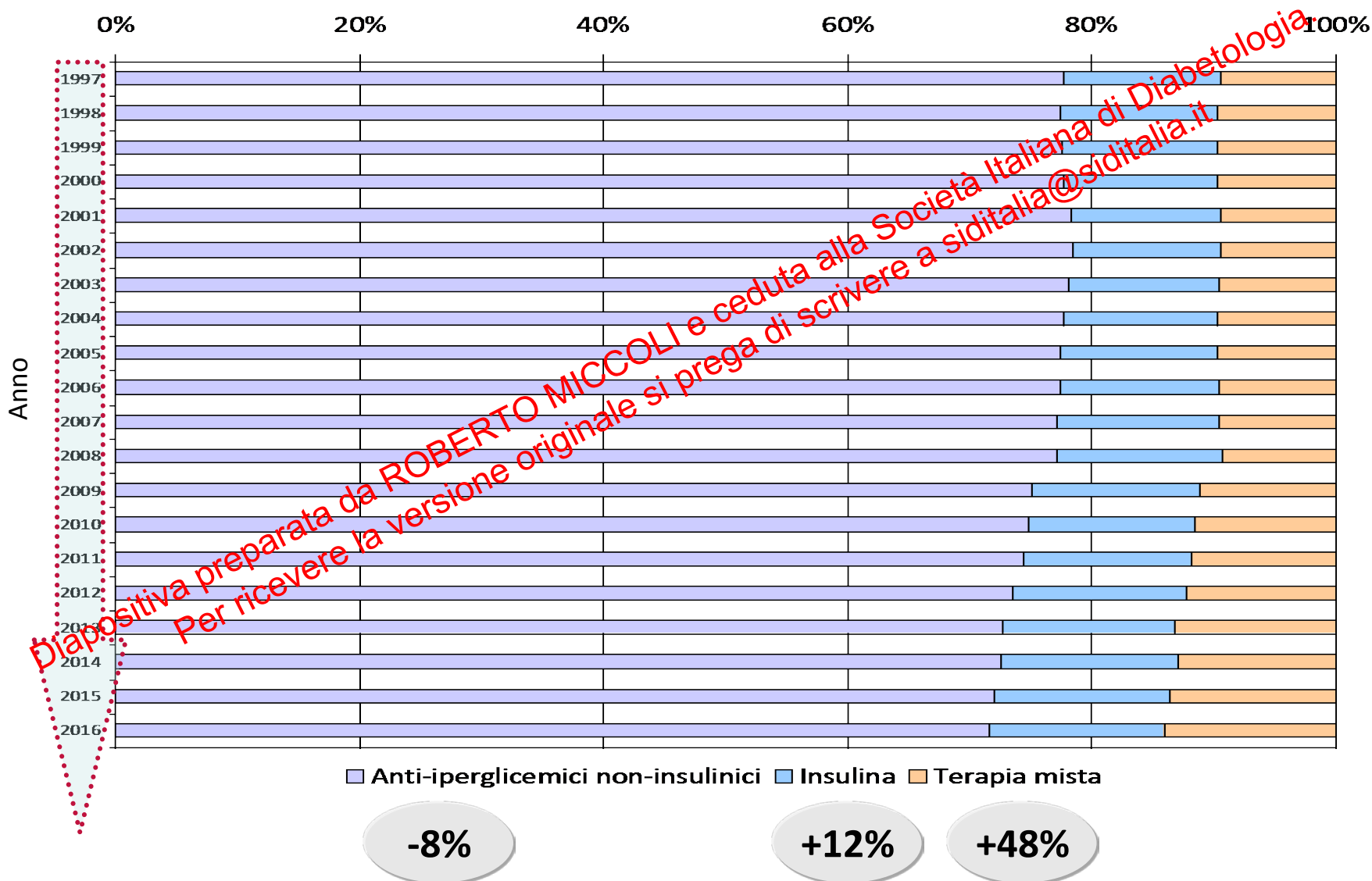
Andamento della frequenza d'uso dei farmaci GLP1-AR e inibitori DPP-IV nelle varie classi di età



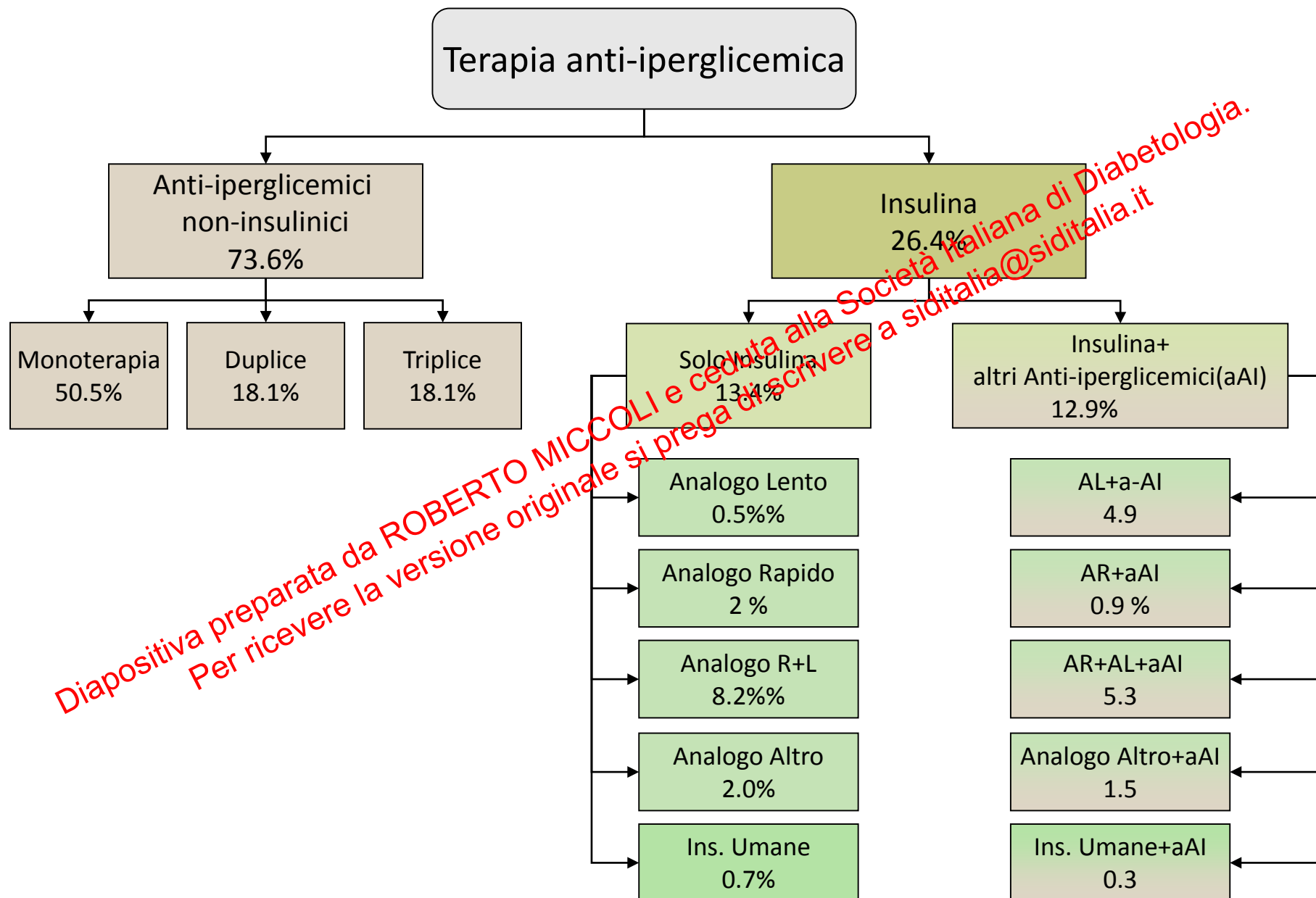
Frequenza d'uso di gliptine e glifozine in associazione precostituita con metformina



Andamento della frequenza dei principali modelli di terapia anti-iperglicemica - 2016

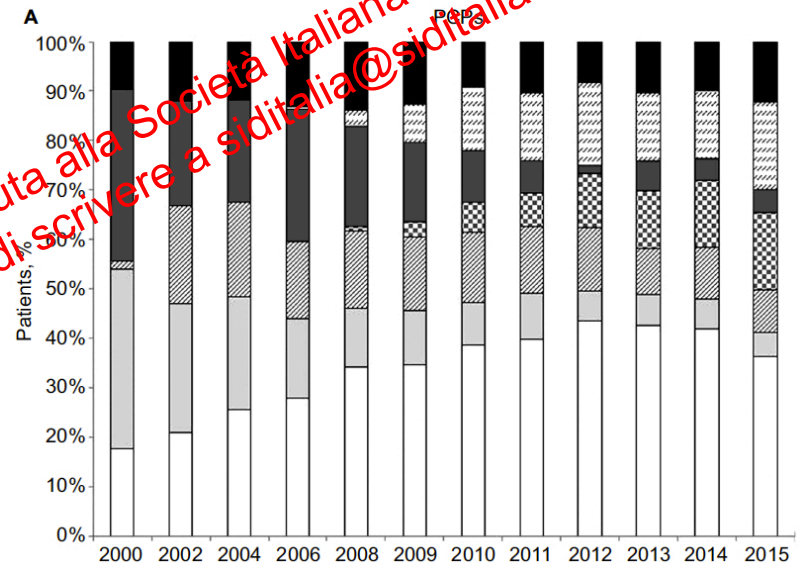
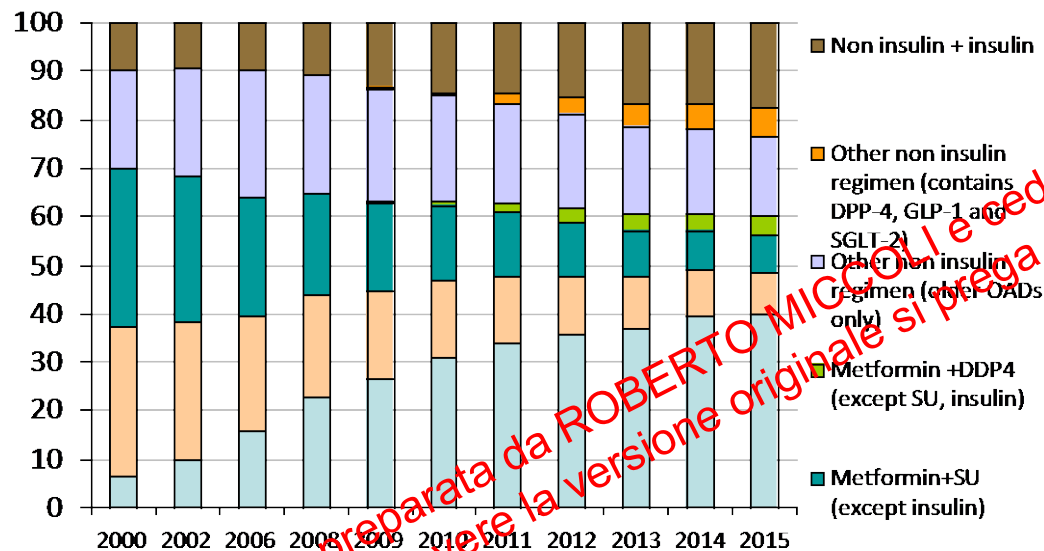


Frequenza delle tipologie di terapia con farmaci anti-iperglicemici





Trends in combination regimens between 2000 and 2015: ARNO Diabetes vs EU5*



Higgins V. DMSO 2016; 9: 371–380

*EU5: France, Germany, Italy, Spain, UK.

Conclusioni

- L'analisi del Registro ARNO-diabete (CINECA-SID) degli ultimi 20 anni ci dà la misura degli enormi cambiamenti che hanno subito i pattern di trattamento del diabete.
- L'uso dell'insulina è cresciuto, interessando soprattutto i soggetti anziani.
- Continua la diffusione della metformina, a partire dalla diagnosi, la cui motivazione appare solidamente condivisa.
- Si è ridotto l'uso delle sulfoniluree con potenziali benefici su ipoglicemie e rischio cardiovascolare.
- L'impiego di nuovi farmaci, pur offrendo la possibilità di mirare anche ai meccanismi fisiopatologici della malattia e ottenere vantaggi cardiovascolari, mostra una crescita frenata (vincoli normativi/finanziari?).



Conclusioni

- I modelli di trattamento sono diventati complessi (per tipologia e combinazioni delle varie molecole) i cui potenziali vantaggi possono crescere se verificati anche nelle condizioni reali.
- La disponibilità di affidabili basi di dati amministrativi può permettere di realizzare studi di Real Word Evidence, che assemblano informazioni su outcomes derivanti dalla normale pratica clinica, in diverse tipologie di pazienti.
- Questi dati possono contribuire all'affermazione della medicina personalizzata e permettere di attuare modelli di cura in grado di ridurre il peso crescente del diabete.

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



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



Giornata Mondiale del Diabete 2017