

Dichiarazione di Conflitto di Interessi

Honorarium as a speaker in Scientific Events

Sigma-Tau	Lilly/Boheringer Ingelheim	Abbott
AstraZeneca BMS	Takeda	Janssen
Eli-Lilly	Sanofi-Aventis	Menarini Diag
MSD	Novo Nordisk	Roche Diag
Novartis	Servier	Bayer

Grant support

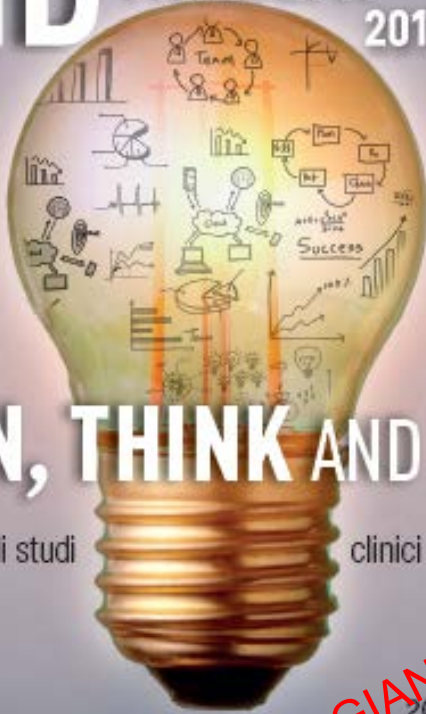
Novo Nordisk (Investigator-Initiated-Study Grant)
Kellogg (Investigator-Initiated-Study Grant)

AstraZeneca, Lilly, Sanofi, Novo Nordisk, Sigma-Tau, Menarini (Travel grants)

Scientific advisory boards

AstraZeneca, Lilly, Sanofi, Takeda, NovoNordisk

SID ACADEMY
2018



LISTEN, THINK AND PLAN

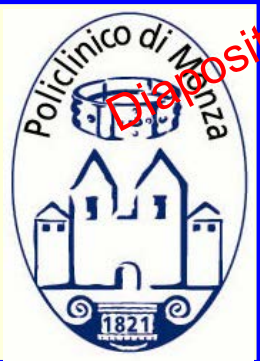
Metodologia degli studi

clinici in diabetologia

BOLOGNA

20-21 marzo 2018

**Efficacia e
sicurezza
terapeutica in
diabetologia**



Gianluca Perseghin

Medicina Metabolica, Policlinico di Monza
Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Milano Bicocca



Scopo della terapia farmacologica del diabete di tipo 2

**ridurre la glicemia e la Hb glicata
(obiettivi terapeutici)**

minimizzando gli effetti collaterali

**richiede spesso combinazioni di più
farmaci**

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

Perché ?

**Efficace nel ridurre il rischio delle
complicanze micro-vascolari**

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

L'incidenza delle complicanze microvascolari si riduce migliorando il controllo glicemico

	<u>DCCT</u>	<u>Kumamoto</u>	<u>UKPDS</u>
HbA_{1c}	9 → 7%	9 → 7%	8 → 7%
Retinopatia	63%	69%	17-21%
Nefropatia	54%	70%	24-33%
Neuropatia	60%	—	—

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

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. *N Engl J Med*, 1993

Ohkubo Y et al. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995

UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) *Lancet*, 1998

Perché ?

**Efficace nel ridurre il rischio delle
complicanze macro-vascolari**

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

I risultati dei grandi trials clinici di prevenzione cardiovascolare

Tabella 2

Risultati dei *trial* con controllo glicemico intensivo e *outcome* di mortalità CV

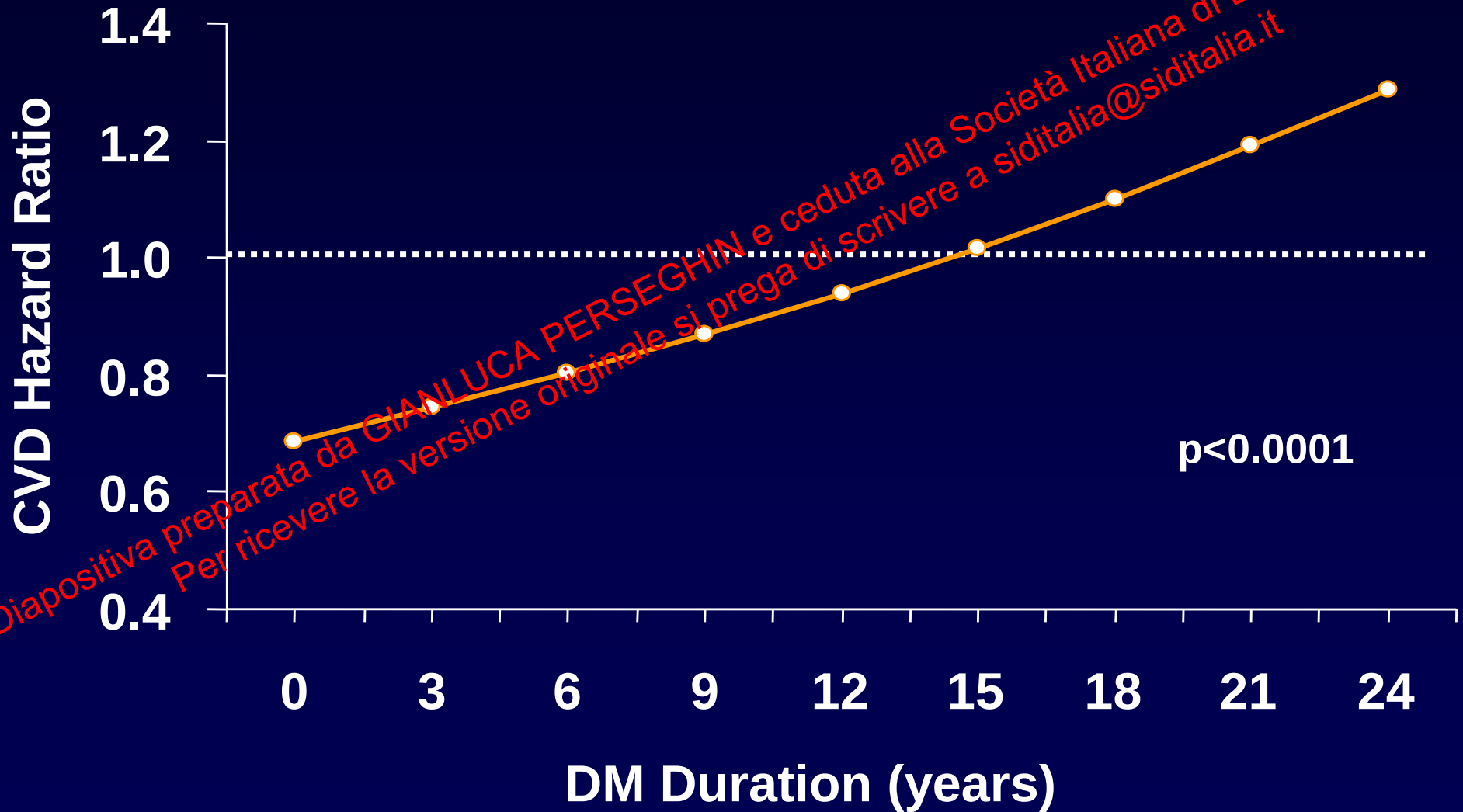
(Mod. da: Skyler D et al. *N Engl J Med* 2009;361:141-51)⁽²⁹⁾

	ACCORD n=10.251	ADVANCE n=11.140	VADT n=1.791
<i>Outcome</i> Primario	IM non fatale, ictus non fatale, morte per malattia CV	Morto-vascolare + macro-vascolare (IM non fatale, ictus non fatale, morte per malattia CV)	IM non fatale, ictus non fatale, morte per malattia CV, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, rivascolarizzazione
<i>Outcome</i> Primario HR (95% IC)	0,90 (0,78-1,04)	0,94 (0,84-1,06)	0,88 (0,74-1,05)
Mortalità per tutte le cause HR (95% IC)	1,22 (1,01-1,46)	0,93 (0,83-1,06)	1,07 (0,81-1,42)
HbA _{1c} (%) raggiunta Intensiva vs Standard	6,4 vs 7,5	6,3 vs 7,0	6,9 vs 8,5

Pooled-analysis

ad una riduzione della Hb glicata di 1% corrisponde riduzione del rischio del 10%

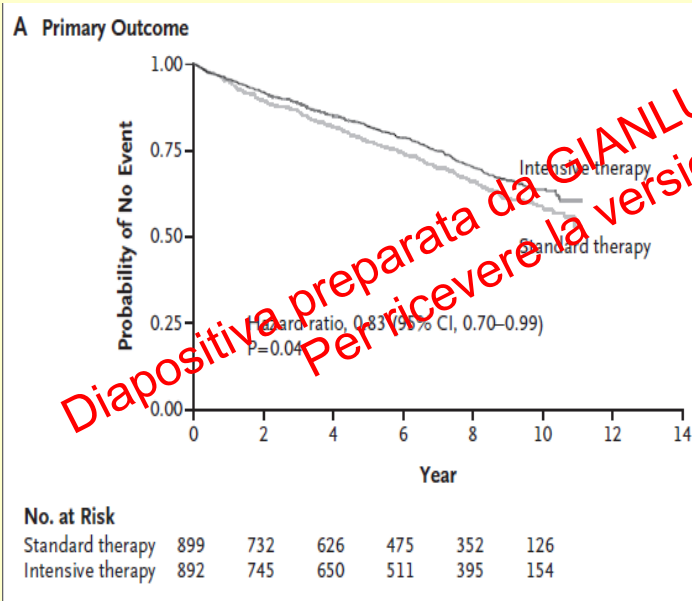
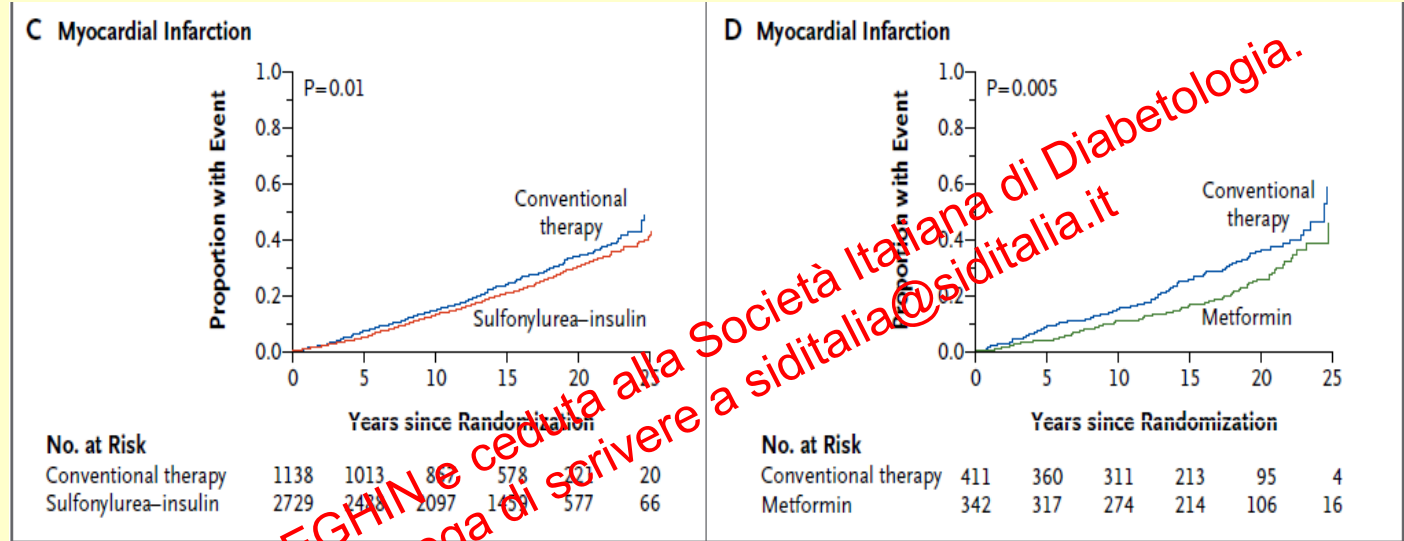
VADT - Relationship of DM Duration and HR for CVD Events with Intensive Therapy



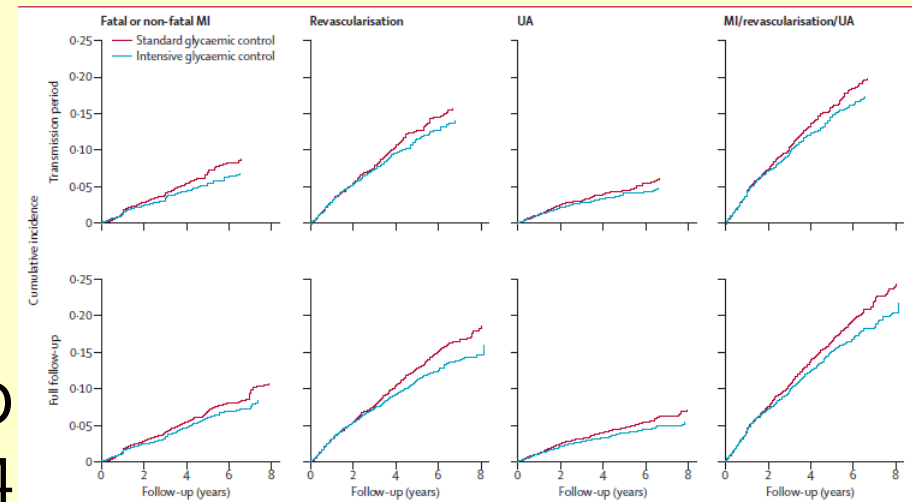
Il follow-up osservazionale

UKPDS
NEJM, 2008

VADT
NEJM, 2014



ACCORD
Lancet, 2014



Quindi

Nel paziente di primo riscontro o naive alla terapia farmacologica per ottenere Hb glicata a target

- A) La metformina è il farmaco di prima scelta
- B) Si può prendere in considerazione la terapia combinata con metformina da subito associata a un'altra molecola
- C) Il trattamento con insulina associato alla metformina può essere preso in considerazione
- D) Tutte le precedenti

**Efficace nel ridurre il rischio delle
complicanze macro-vascolari**

ma

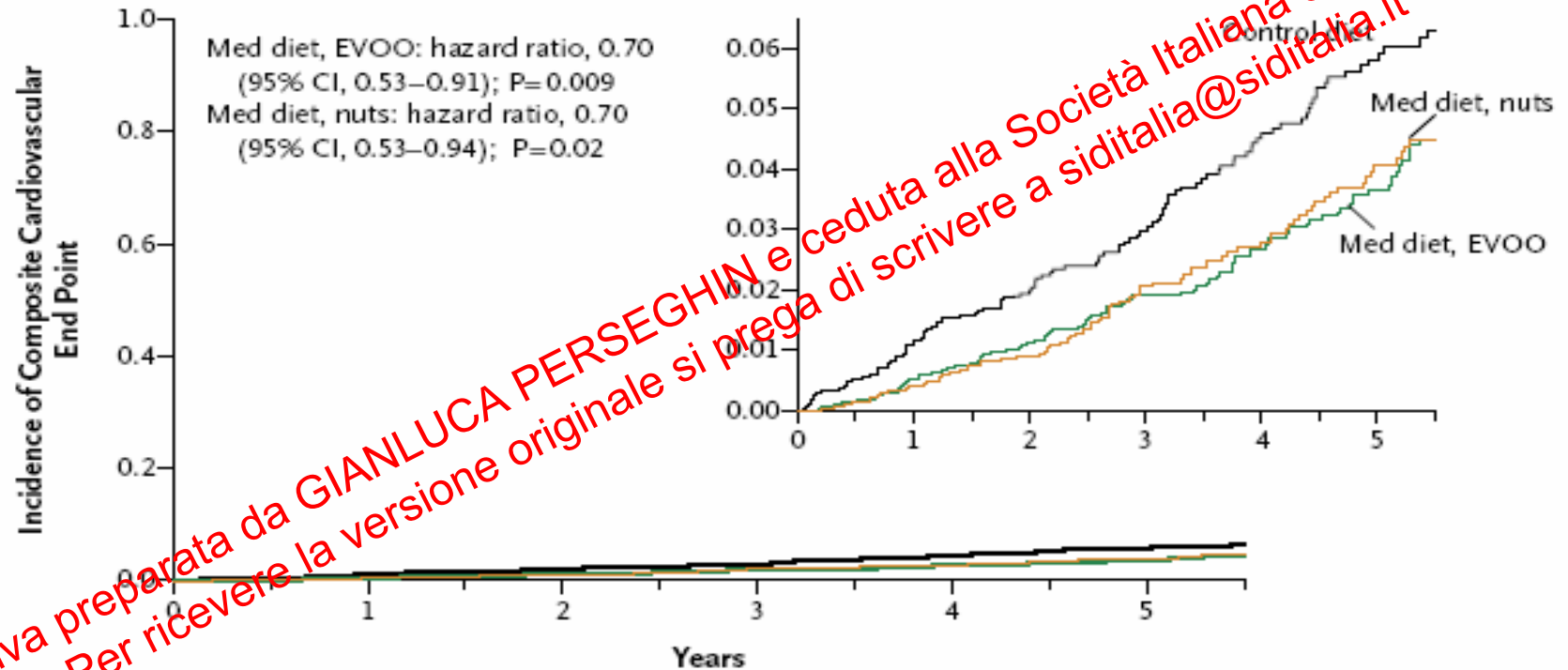
**non tutti gli strumenti terapeutici sono
uguali**

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

Dieta Mediterranea

End point: eventi cardiovascolari

A Primary End Point (acute myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes)



No. at Risk						
Control diet	2450	2268	2020	1583	1268	946
Med diet, EVOO	2543	2486	2320	1987	1687	1310
Med diet, nuts	2454	2343	2093	1657	1389	1031

Estruch R et al N Engl J Med 2013

Metformin and CVD

UKPDS 34

Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes

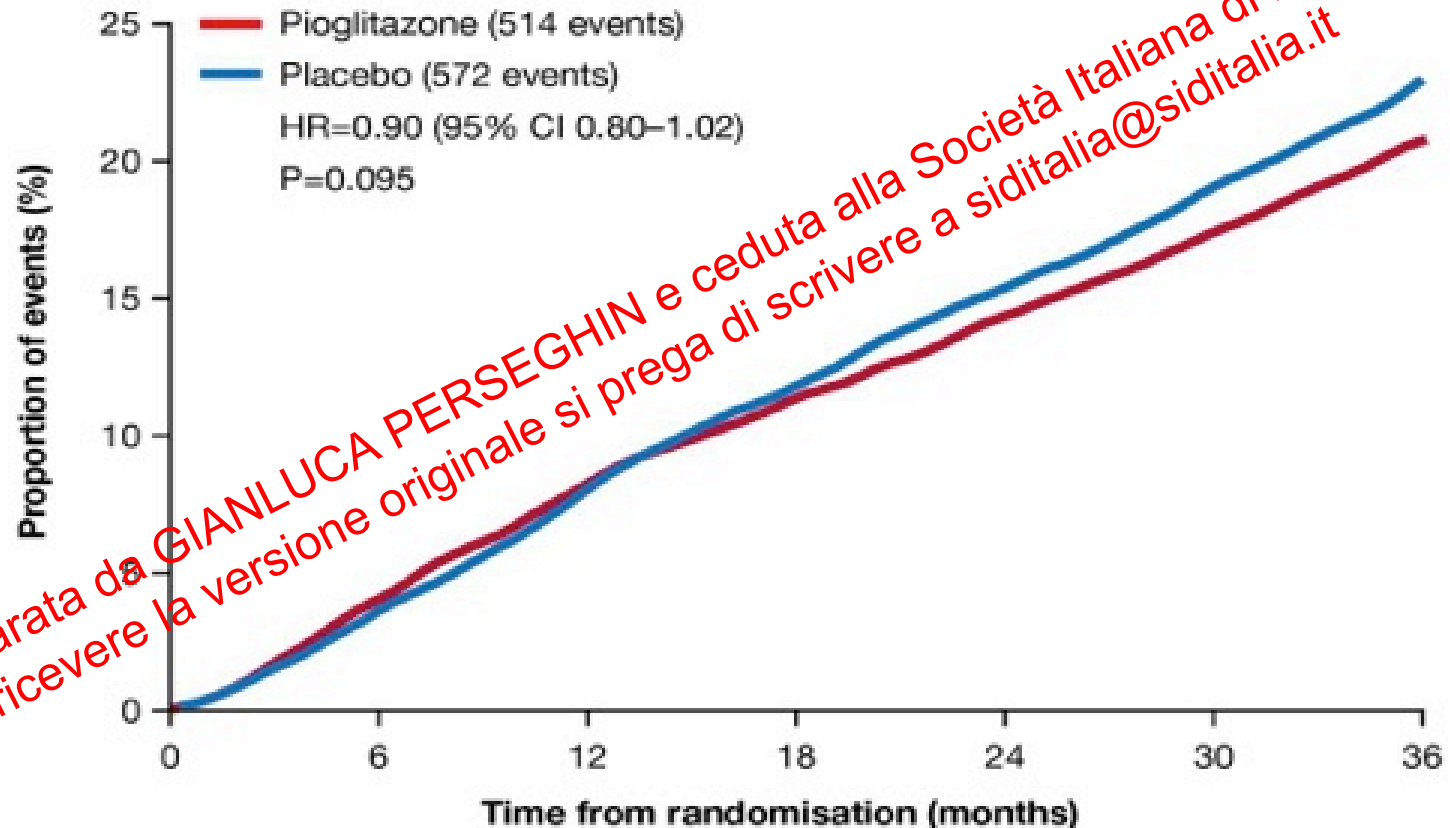
	Metformin (n=342)	Insulin/sulfonylurea (SU) (n=951)	Conventional (n=411)
Absolute risk (events per 1,000 patient-years)			
Myocardial infarction	11.0*	14.4	18.0
Stroke	3.3	6.2†	5.5
All-cause mortality	13.5*†	18.9	20.6

*P<0.05 vs conventional; †P<0.05 vs insulin/SU

Pioglitazone and CVD

The PROACTIVE trial

Primary
endpoint



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

Number at risk

Pioglitazone

2488

2373

2302

2218

2146

348

Placebo

2530

2413

2317

2215

2122

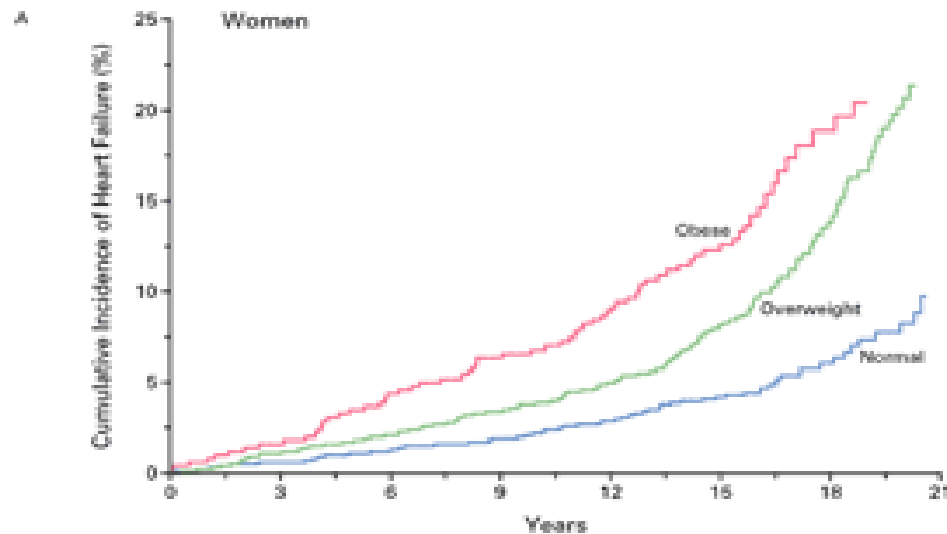
345

Dormandy J, et al. *Lancet* 2005;366:1279–89.

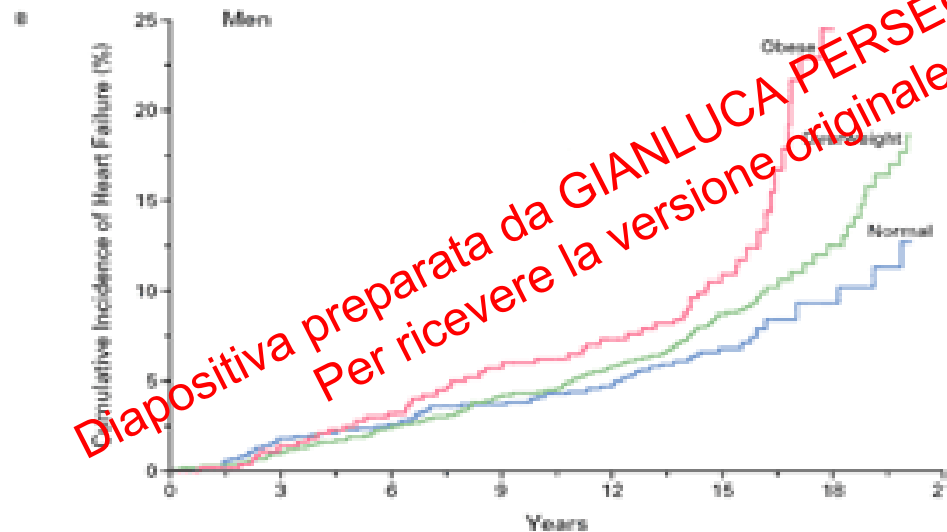
Gain weight

Obesity and heart failure

10-15% of new onset heart failure was related to obesity regardless of diabetes



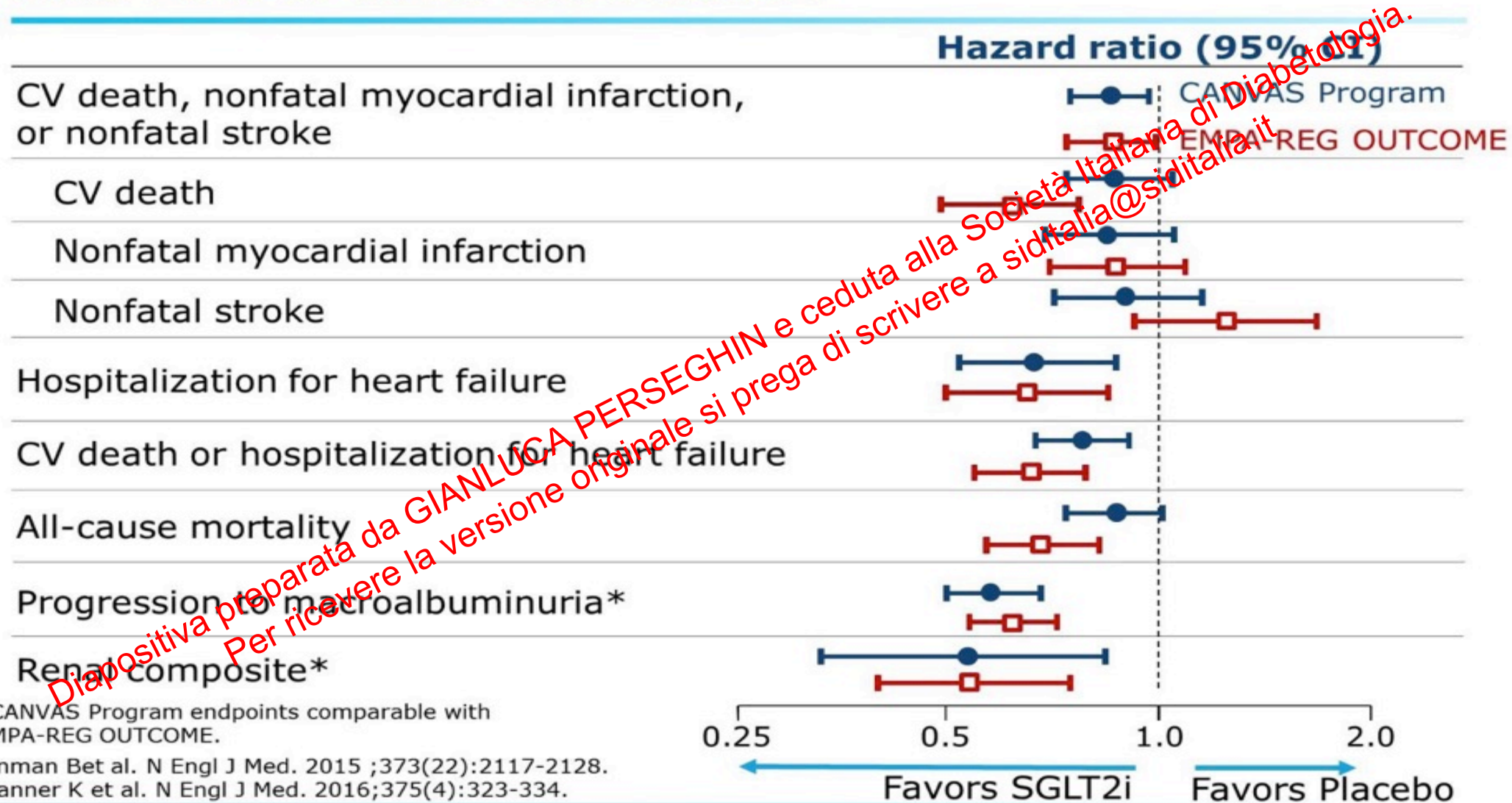
No. at Risk:							
Normal	1729	1688	1634	1568	1477	1327	295
Overweight	945	929	880	815	757	634	248
Obese	493	477	448	409	372	296	104



No. at Risk:							
Normal	809	802	798	690	637	512	106
Overweight	1378	1322	1264	1163	1071	871	171
Obese	457	433	403	370	342	276	51

Kenchiah S et al N Engl J Med, 2002

Key Outcomes in the CANVAS Program and EMPA-REG OUTCOME



DKA euglicemica

Tipologia di paziente

Diabete di tipo 1

Diabete auto-immune

Diabete 3c

(secondario/associato a pancreatite cronica, pancreatectomia)

Condizioni cliniche

Stress chirurgico

Infezione

Regime nutrizionale a basso contenuto di carboidrati

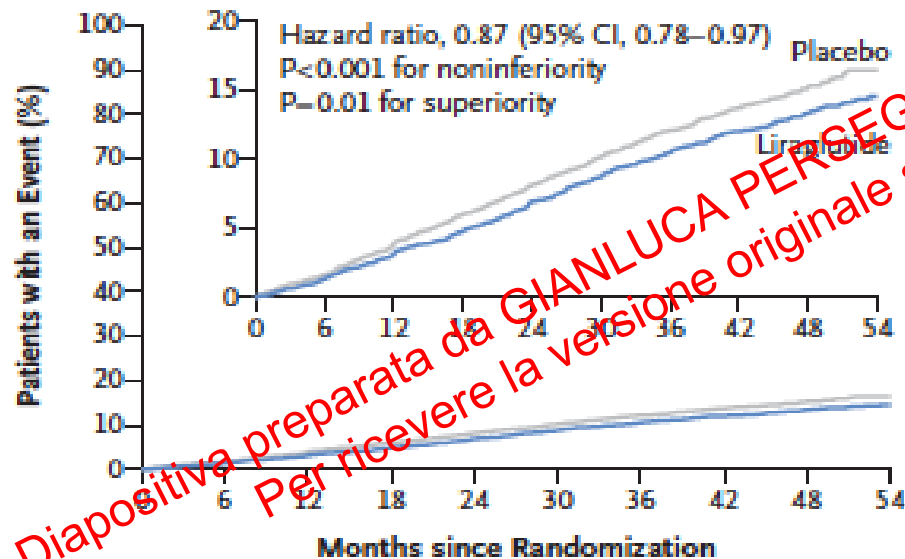
Incongrua riduzione della dose di insulina

manoscritto preparato da GIANLUCA PERSEGHIN e ceduto alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ORIGINAL ARTICLE

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

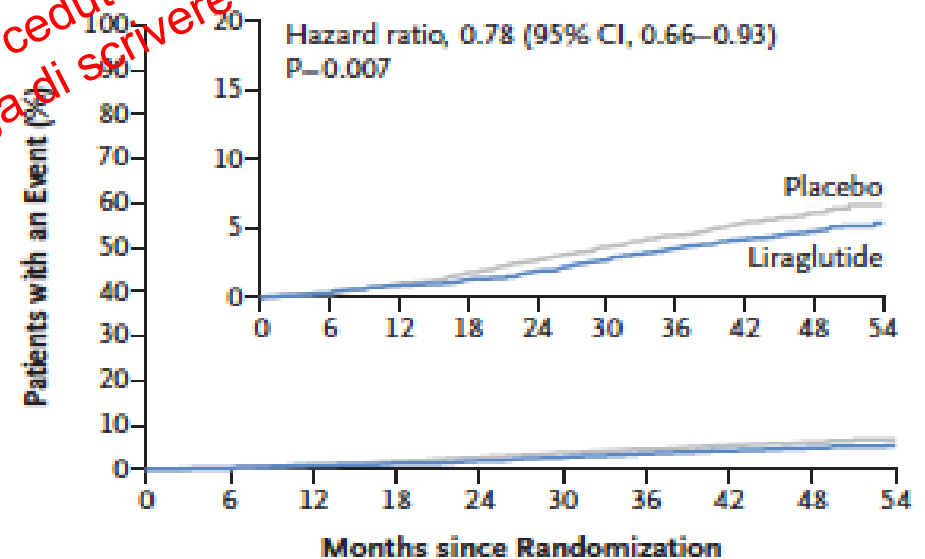
A Primary Outcome



No. at Risk

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

B Death from Cardiovascular Causes

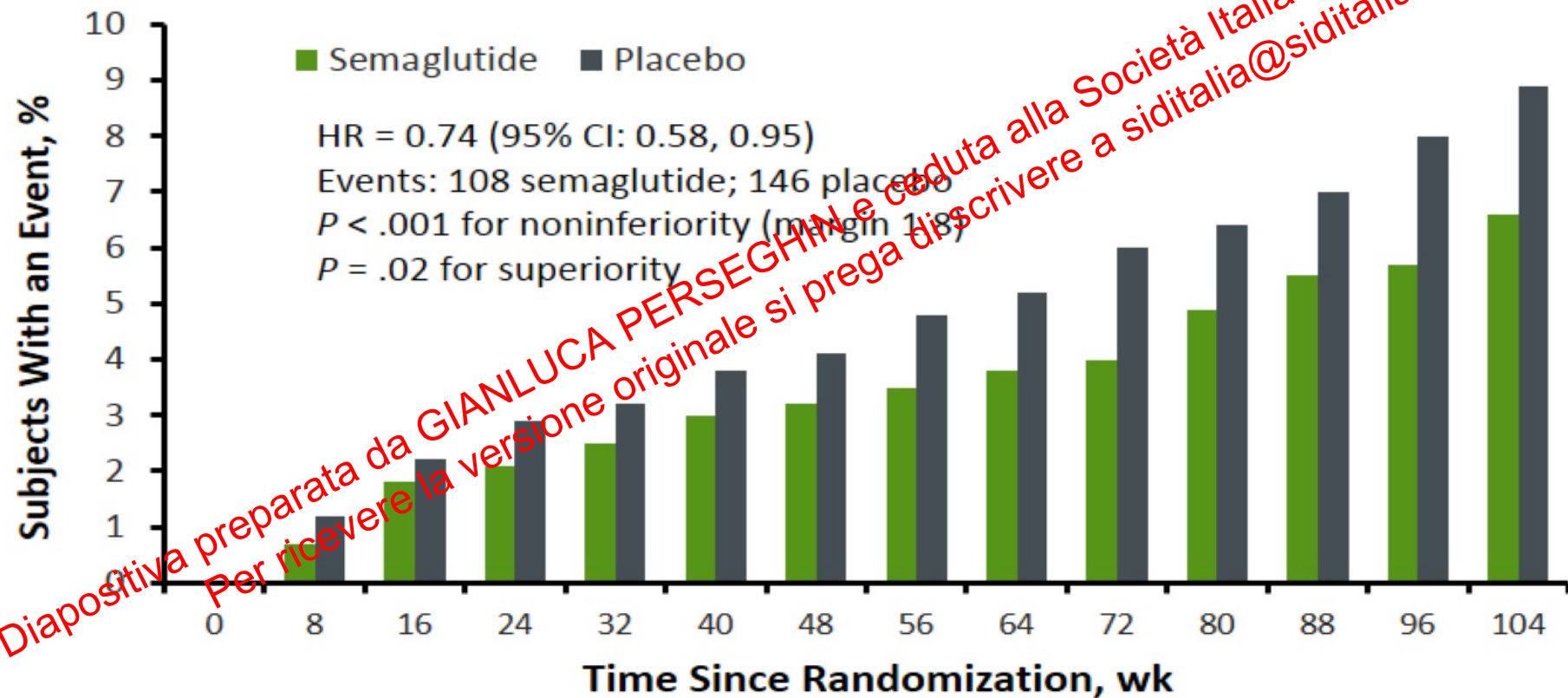


No. at Risk

Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4267	1709	465

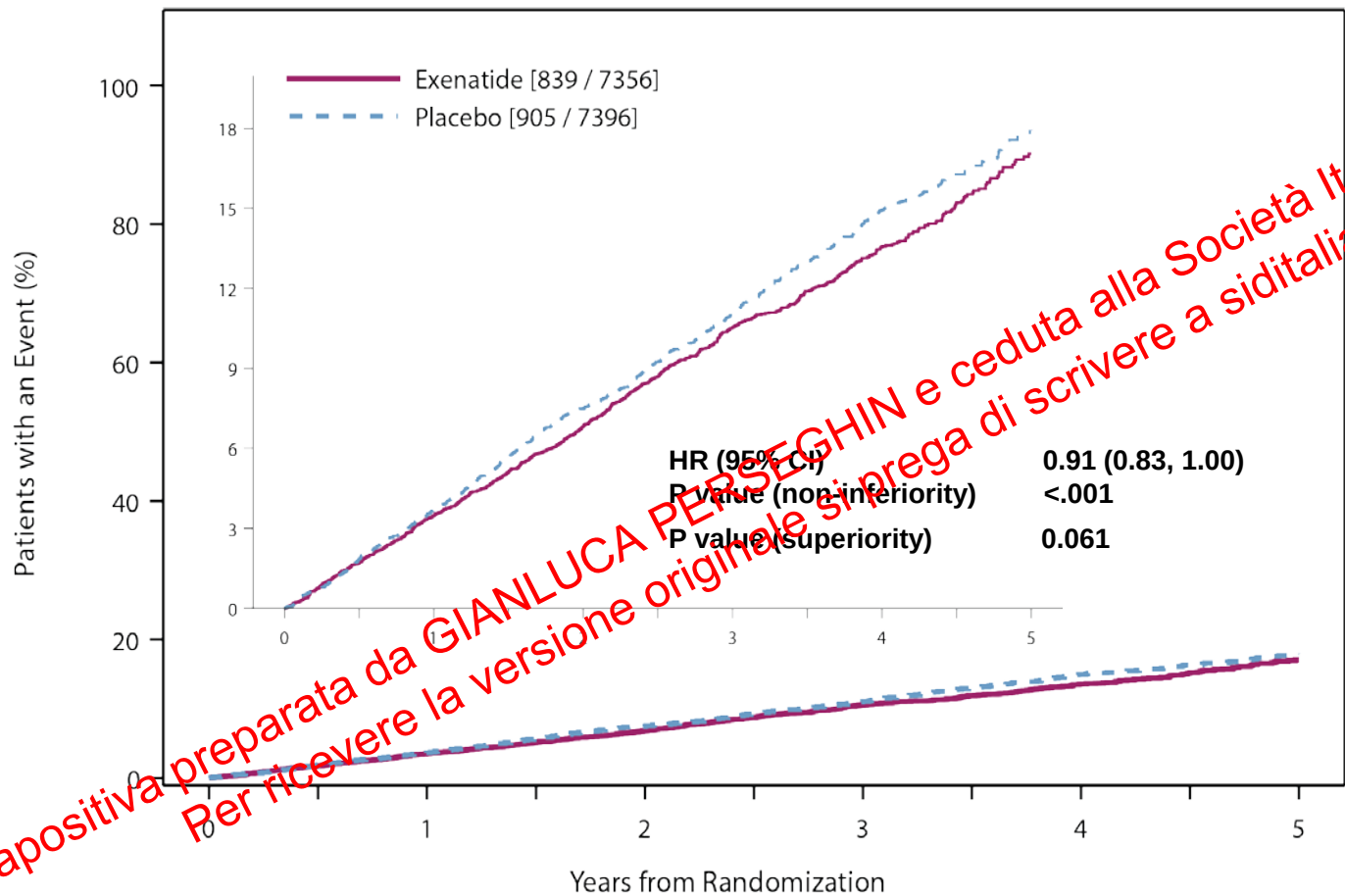
SUSTAIN-6 (Semaglutide): Primary Outcome Results

First occurrence of CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke



Primary Composite Cardiovascular Outcome

Intention-to-Treat Analysis for Non-inferiority & Superiority

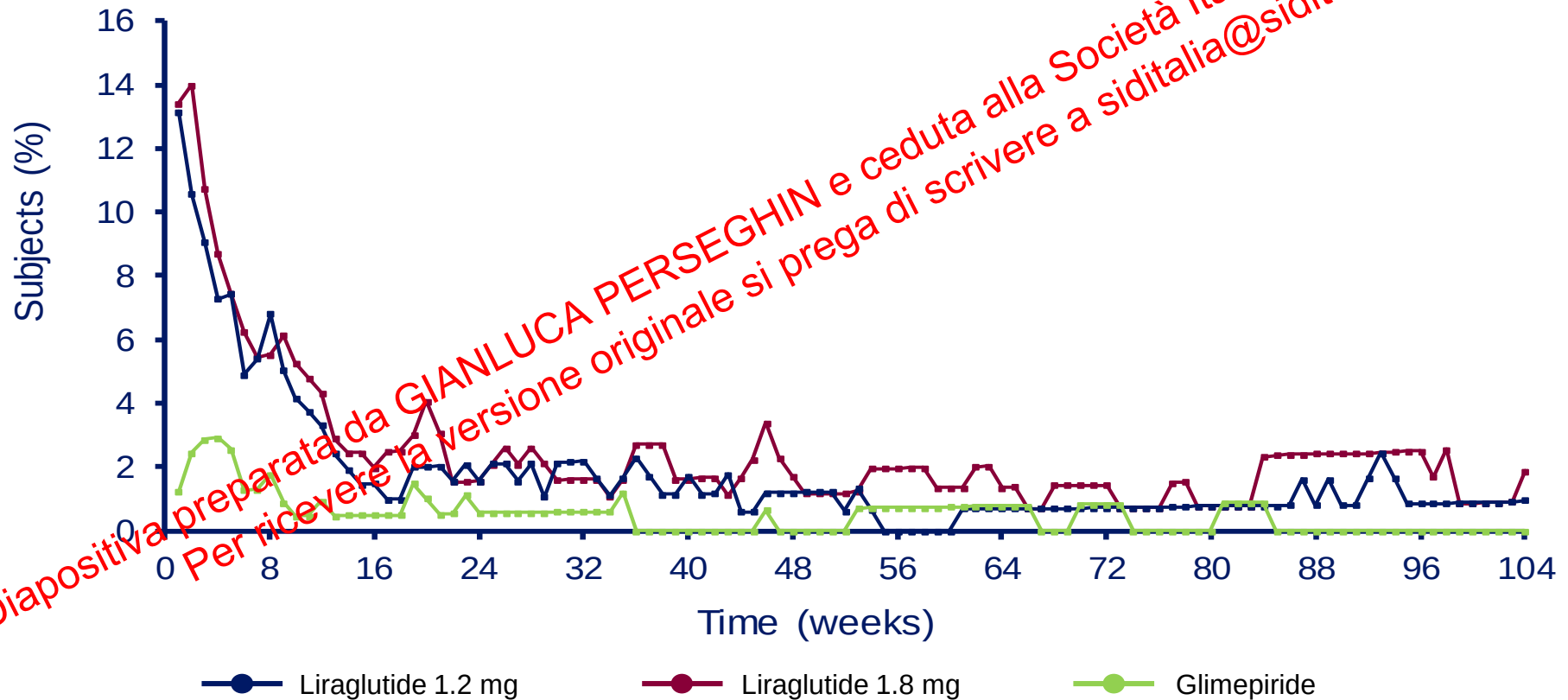


	No at Risk										
Exenatide	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281	1417	727
Placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209	1366	687

Diapositiva preparata da GIANLUCA PERSEGGIN e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Nausea with GLP1-RA is transient

Proportion of subjects with nausea by week and treatment



Quindi

Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori non sufficientemente controllati con la metformina, o con intolleranza o controindicazioni alla metformina, devono essere considerati farmaci di **PRIMA SCELTA**, salvo controindicazioni ?

- A) SGLT-2 inibitori
- B) GLP-1 RA a lunga durata d'azione
- C) Pioglitazone
- D) Tutti i precedenti

....

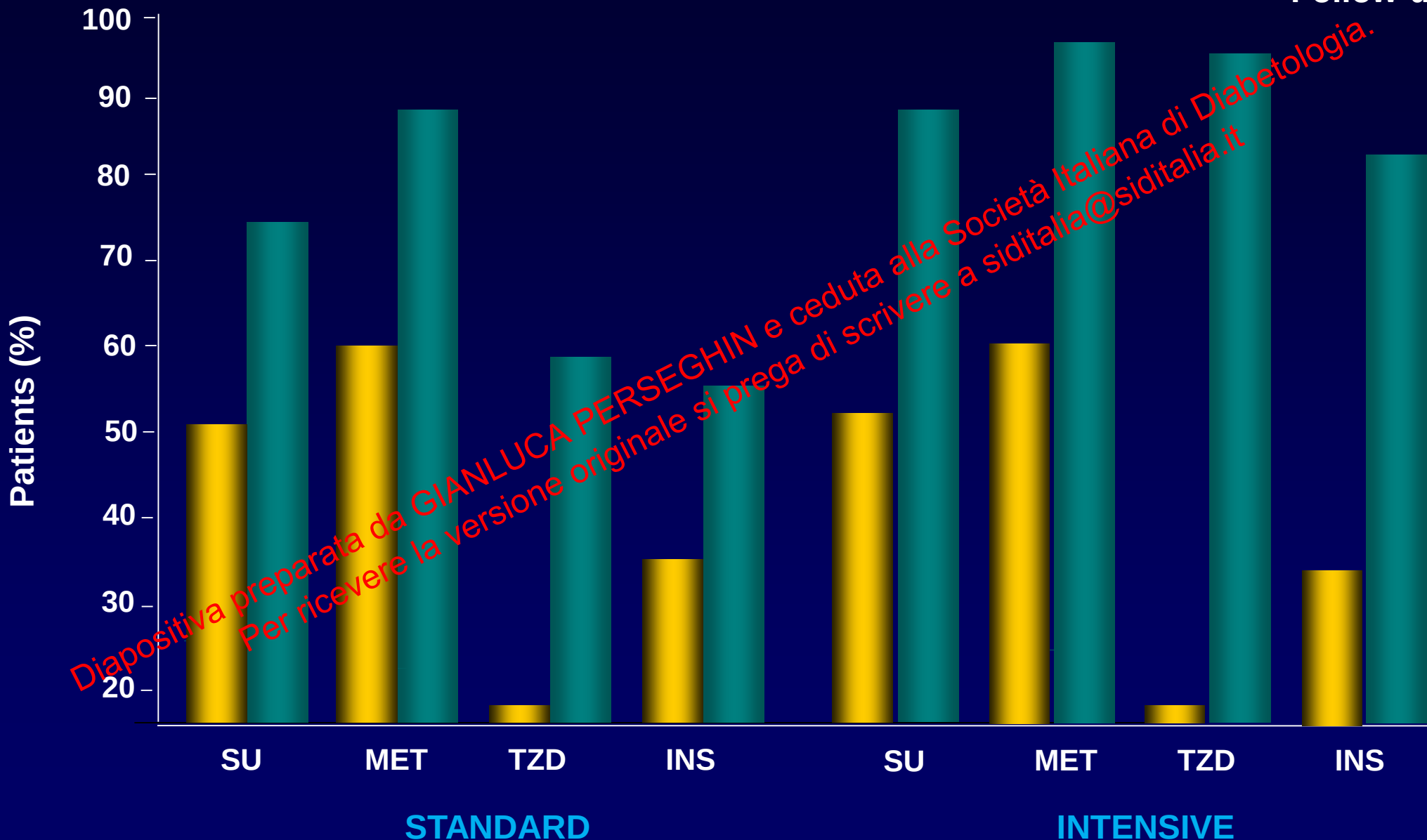
minimizzando gli effetti collaterali

....

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

ACCORD – Treatment Strategy

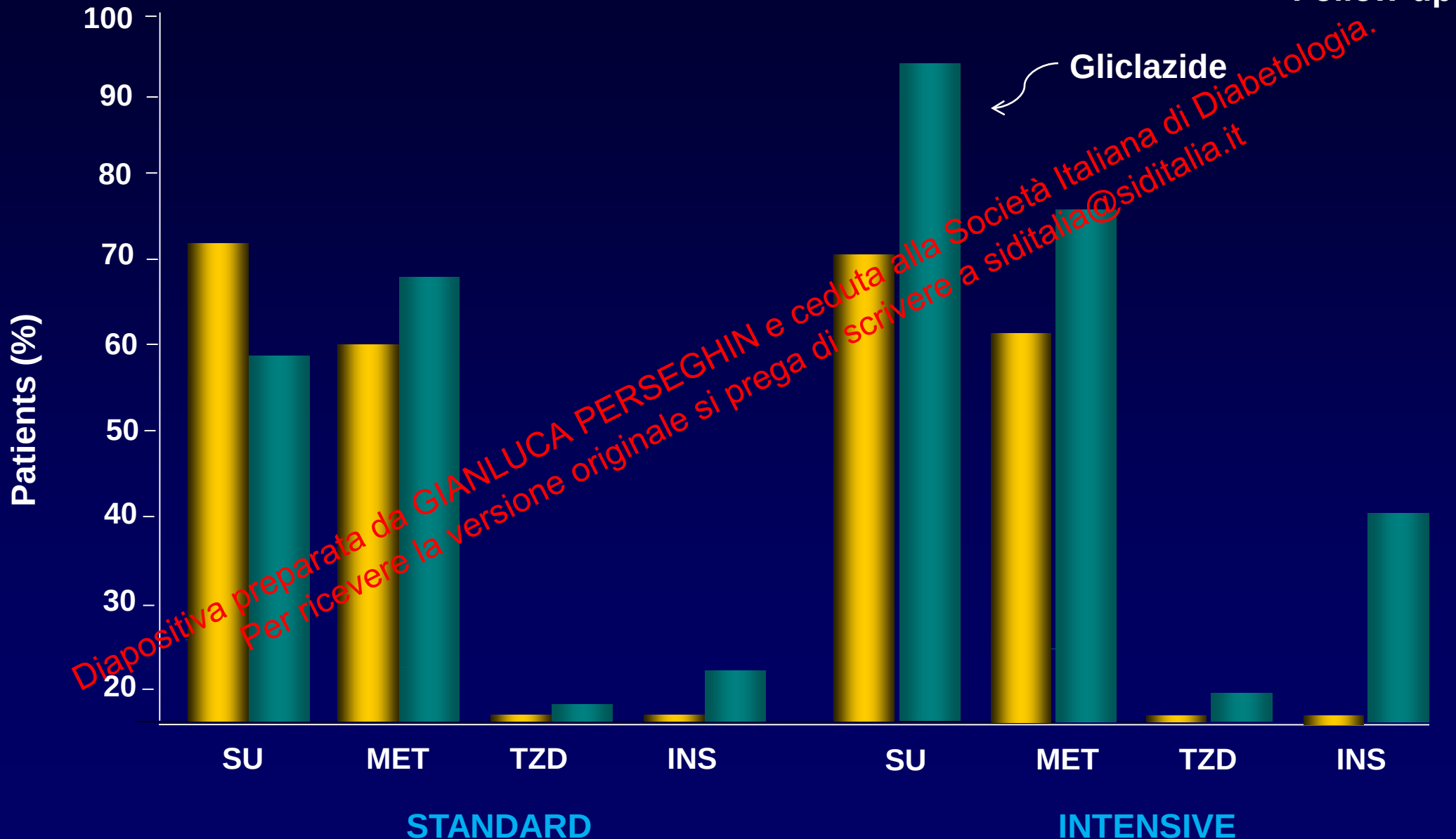
■ Baseline
■ Follow-up



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

ADVANCE – Treatment Strategy

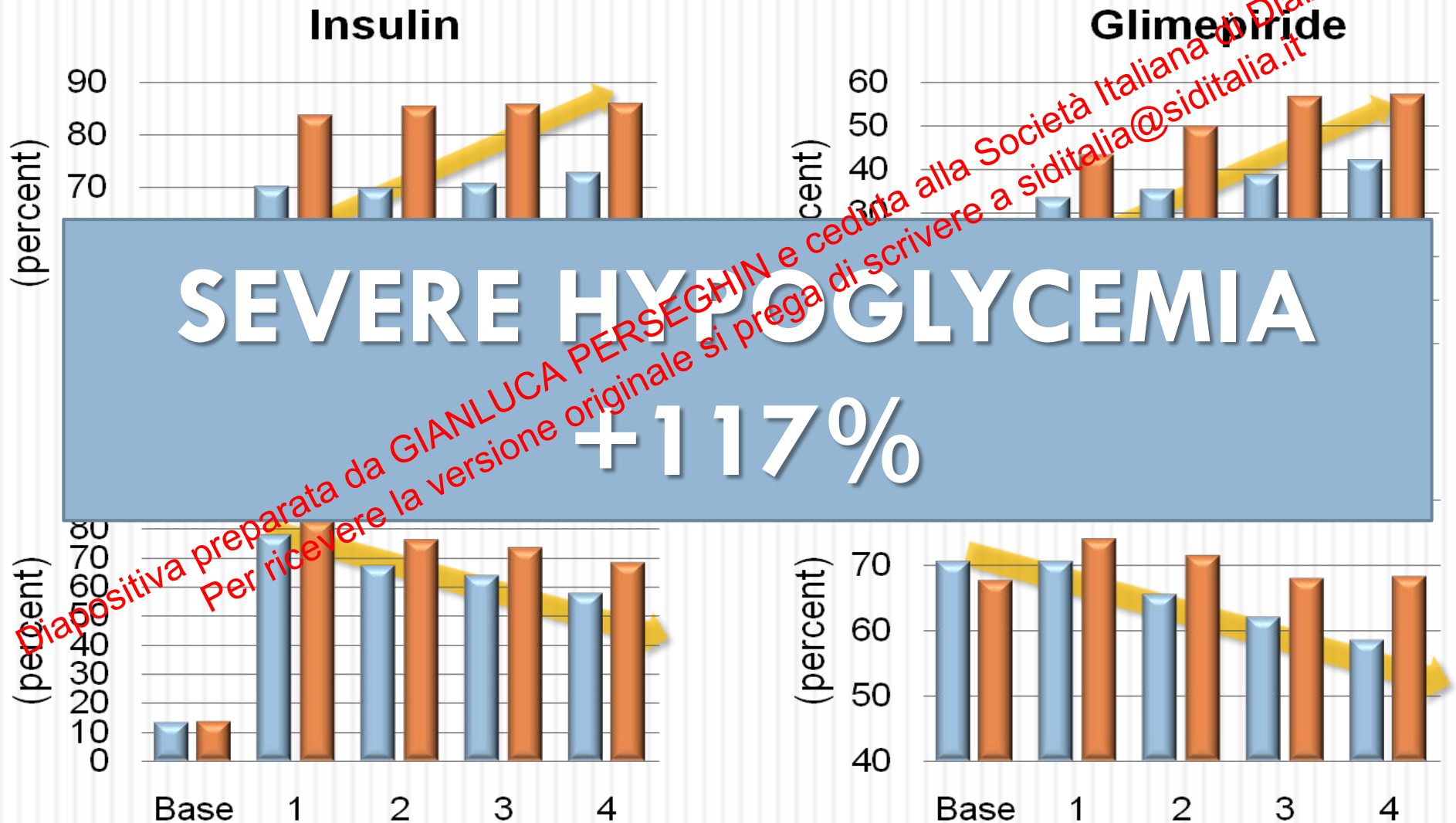
■ Baseline
■ Follow-up



The therapeutic choice - VADT medication usage



Abraira C et al *Diab Obes Metab* 2008; July 29, E-pub ahead of print



Quindi

Nei pazienti che, per età avanzata, comorbidità, uso di macchinari o guida protratta di veicoli, sono a rischio di subire conseguenze gravi dall'ipoglicemia quale farmaco DEVE essere evitato ?

- A) Metformina
- B) Glibenclamide
- C) Pioglitazone
- D) Sitagliptin

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

Profilo di sicurezza

Il profilo complessivo di efficacia, tollerabilità e sicurezza delle sulfaniluree è meno vantaggioso rispetto a quello della metformina; impiego non raccomandato in prima istanza

Considerando la scarsa efficacia a lungo termine, il rischio di ipoglicemia e le incertezze sulla sicurezza cardiovascolare, le sulfaniluree, nonostante il basso costo, appaiono meno convenienti ad altre classi di farmaci oggi disponibili, per cui non è raccomandabile il loro impiego come trattamento di seconda istanza nei pazienti inadeguatamente controllati con la sola metformina

Le sulfaniluree trovano ancora impiego come trattamento di terza istanza (in combinazione a due farmaci non insulinici), anche se il loro impiego in associazione all'insulina non è raccomandabile per l'alto rischio di ipoglicemia

Qualora si decida di usare una sulfanilurea, la gliclazide ha un profilo di sicurezza migliore rispetto alle altre molecole della classe, mentre l'uso della glibenclamide deve essere evitato in ogni caso

Conclusione

Qualora la monoterapia con metformina non è sufficiente ad ottenere o mantenere un buon compenso è necessario associare un secondo e/o un terzo farmaco personalizzando l'intervento terapeutico sulla base di preferenze, caratteristiche del paziente e presenza di complicanze e co-morbidità.

Nei pazienti obesi, si devono preferire, ove possibile, i farmaci che non determinano aumento di peso (metformina, GLP-1 RA, DPP4-i, SGLT2-i e acarbose) o farmaci che sono in grado di determinare calo ponderale (GLP1-RA e SGLT2-i)

Nei pazienti anziani, e/o con complicanze/comorbidità, o professionalmente a rischio è preferibile utilizzare, entro i limiti del possibile, farmaci che non provocano ipoglicemia. La glibenclamide, che si associa ad un rischio di ipoglicemia maggiore anche rispetto alle altre sulfaniluree, deve essere evitata

Nei pazienti in metformina e in prevenzione CVD terziaria SGLT-2 -i, GLP-1 RA a lunga durata d'azione e pioglitazone devono essere considerati farmaci di prima scelta, salvo controindicazioni



Standard di Cura AMD SID

Edizione 2018