

Gestione della terapia farmacologica nel paziente epatopatico: c'è ancora spazio per i vecchi farmaci?

Adolfo Pacifico

*SS Diabetologia e Malattie del Metabolismo
ASL Sassari*

- Il dr. Adolfo Arturo Pacifico dichiara di **NON** aver ricevuto **negli ultimi 2 anni** compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche
- 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.)

Position statement ADA-EASD 2012 per la gestione dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2

Editoriale A. Ceriello, M. Gallo, S. Gentile, C.B. Giorda, A. De Micheli *Il Giornale di AMD 2012;15:141-147*

Approccio alla gestione dell'iperglicemia:

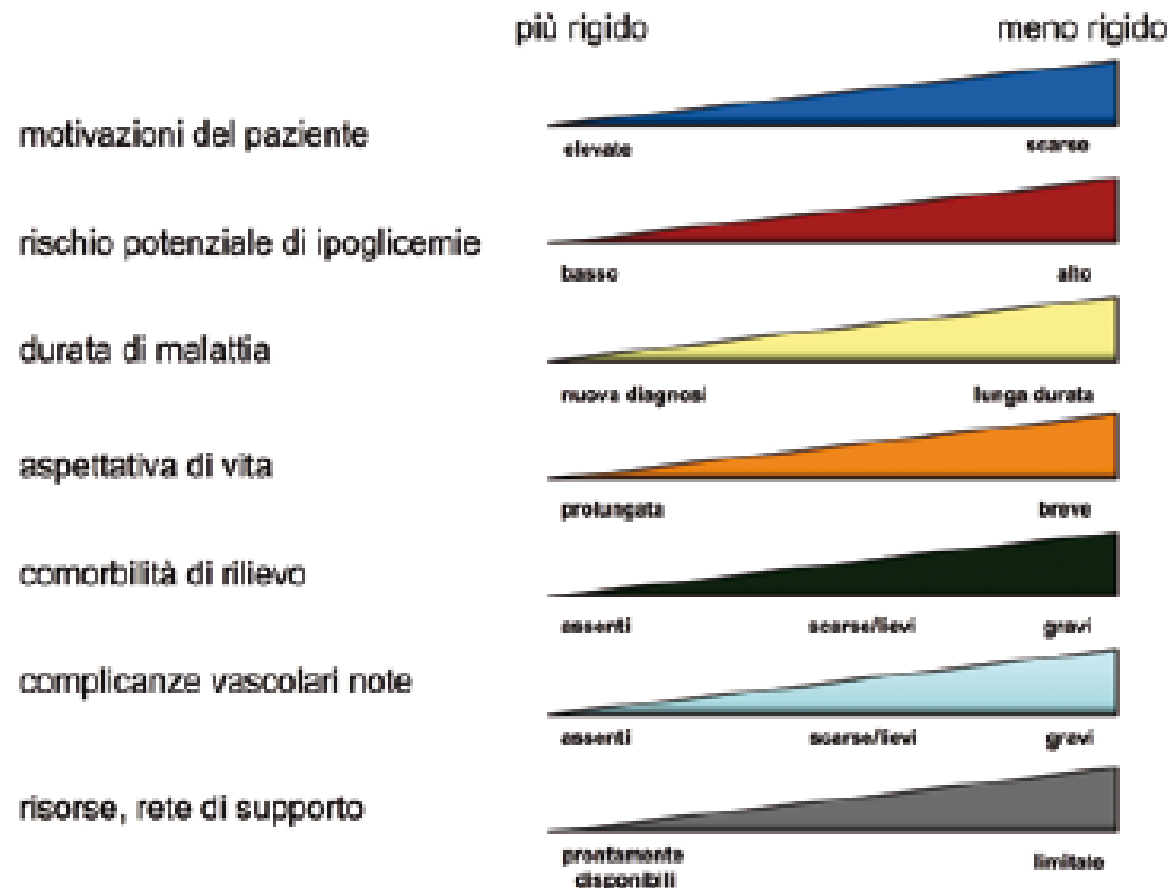


Figura 1. Gradualità nella definizione degli obiettivi di compenso glicemico per i soggetti con DM di tipo 2, secondo il position statement ADA/EASD 2012. (Modificata da Inzucchi SE et al.; *Diabetologia* 55: 1577-96, 2012)

Fattori specifici per la scelta del trattamento ipoglicemizzante (terapia centrata sul paziente)

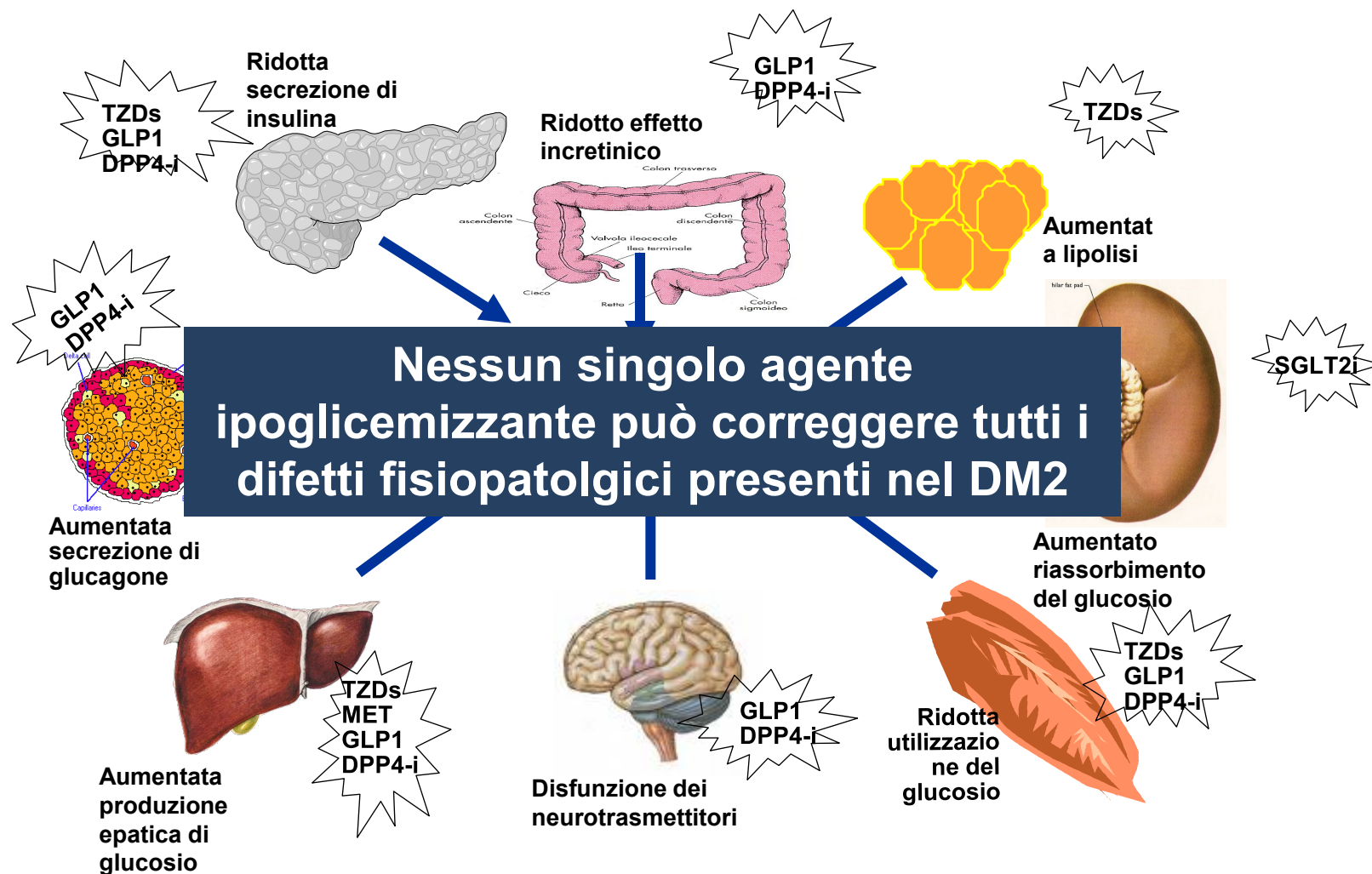
- Individualizzare il target di HBA1c (*comorbidità, fragilità, età*)
- Livello di *rischio cardiovascolare e renale*
- Impatto dei farmaci *su peso, ipoglicemie, ed eventuali patologie associate (es. epatopatia)*
- *Effetti collaterali*, eventuali *controindicazioni*
- *Complessità* del regime terapeutico
- *Frequenza e metodo di somministrazione*
- Regime che ottimizzi *aderenza e persistenza*
- *Prescrivibilità* (accesso alle cure per costi e disponibilità)

Caratteristiche del “*farmaco ideale*” per il diabete

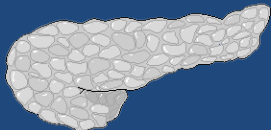
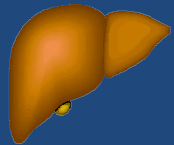
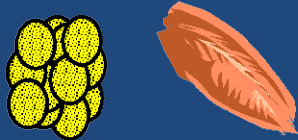
1. **Buona efficacia nel ridurre la glicemia che si mantenga nel tempo**
2. Effetti favorevoli sul peso corporeo
3. Azione sui meccanismi fisiopatologici della malattia che ne rallenti la progressione
4. Capacità di ridurre il rischio cardiovascolare
5. **Efficacia e sicurezza in caso di presenza di co-morbidità**
6. Ottimo profilo di sicurezza e di tollerabilità
7. Facilità di somministrazione

TERAPIA IPOGLICEMIZZANTE NEL DIABETE TIPO 2

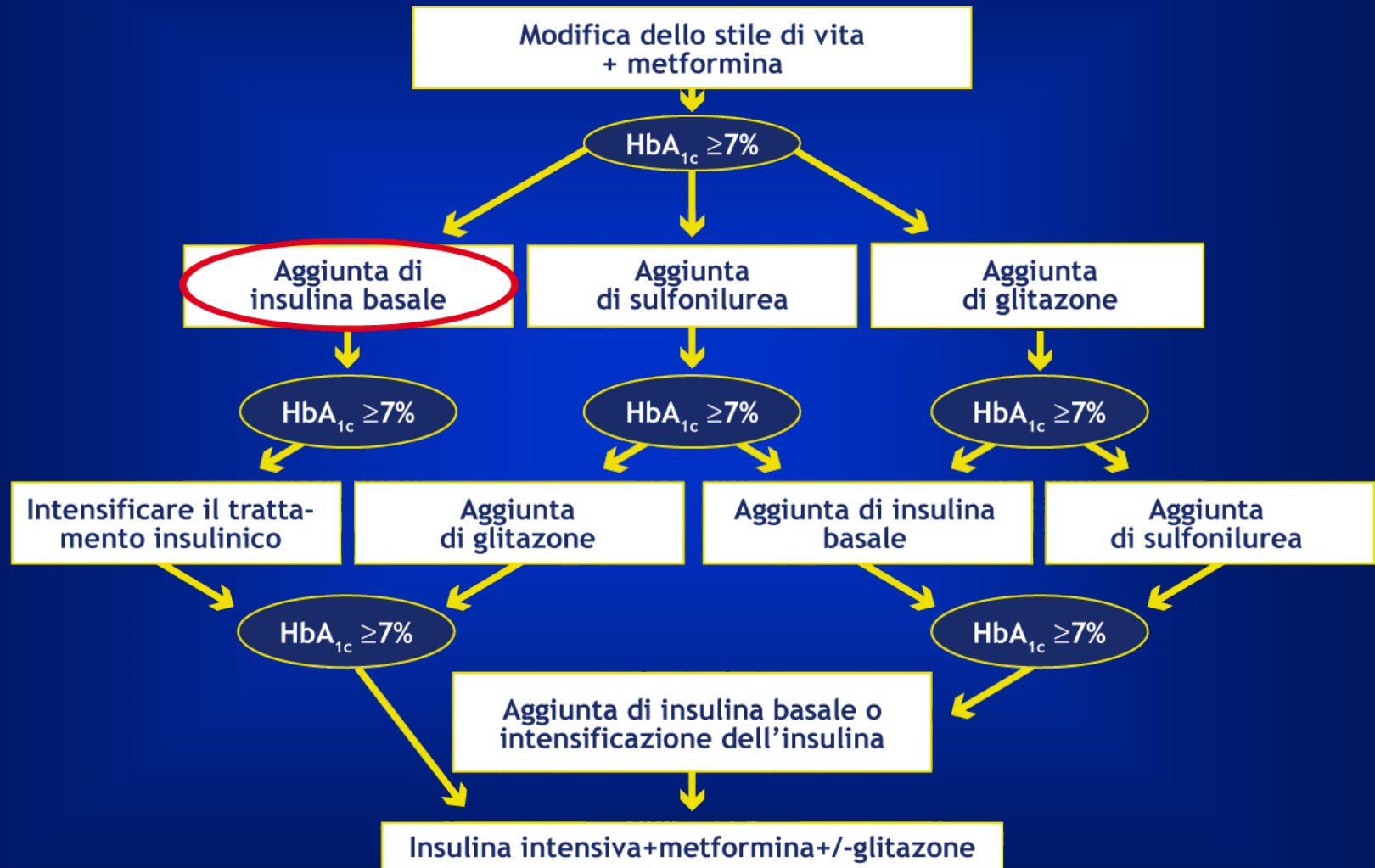
- **Insulina** (lenta, rapida, basal bolus)
 - **Metformina**
 - Sulfoniluree (Gliclazide, Glimepiride)
 - Glinidi (Repaglinide)
 - Inibitori alfa-glucosidasi (Acarbose)
 - Glitazoni (Pioglitazone)
 - **Gliptine** (Sitagliptin, Vildagliptin, Linagliptin)
 - **Incretine** (analoghi GLP1)
 - **Gliflozine** (inibitori SGLT2)
 - **Doppio agonista recettoriale GIP-GLP1**
- > 100 possibili combinazioni di farmaci!!!**



ANTIDIABETICI ORALI IN USO PRIMA DELLE “INCRETINE”

<i>Sito d'azione</i>	<i>Modalita'</i>	<i>Farmaci</i>
	Secrezione insulina	Sulfoniluree Altri secretagoghi
	Produzione Glucosio	Biguanidi Tiazolidinedioni
	Digestione carboidrati	Inibitori Alpha- glucosidasi
	Sensibilita' periferica all'insulina	Tiazolidinedioni (Biguanidi)

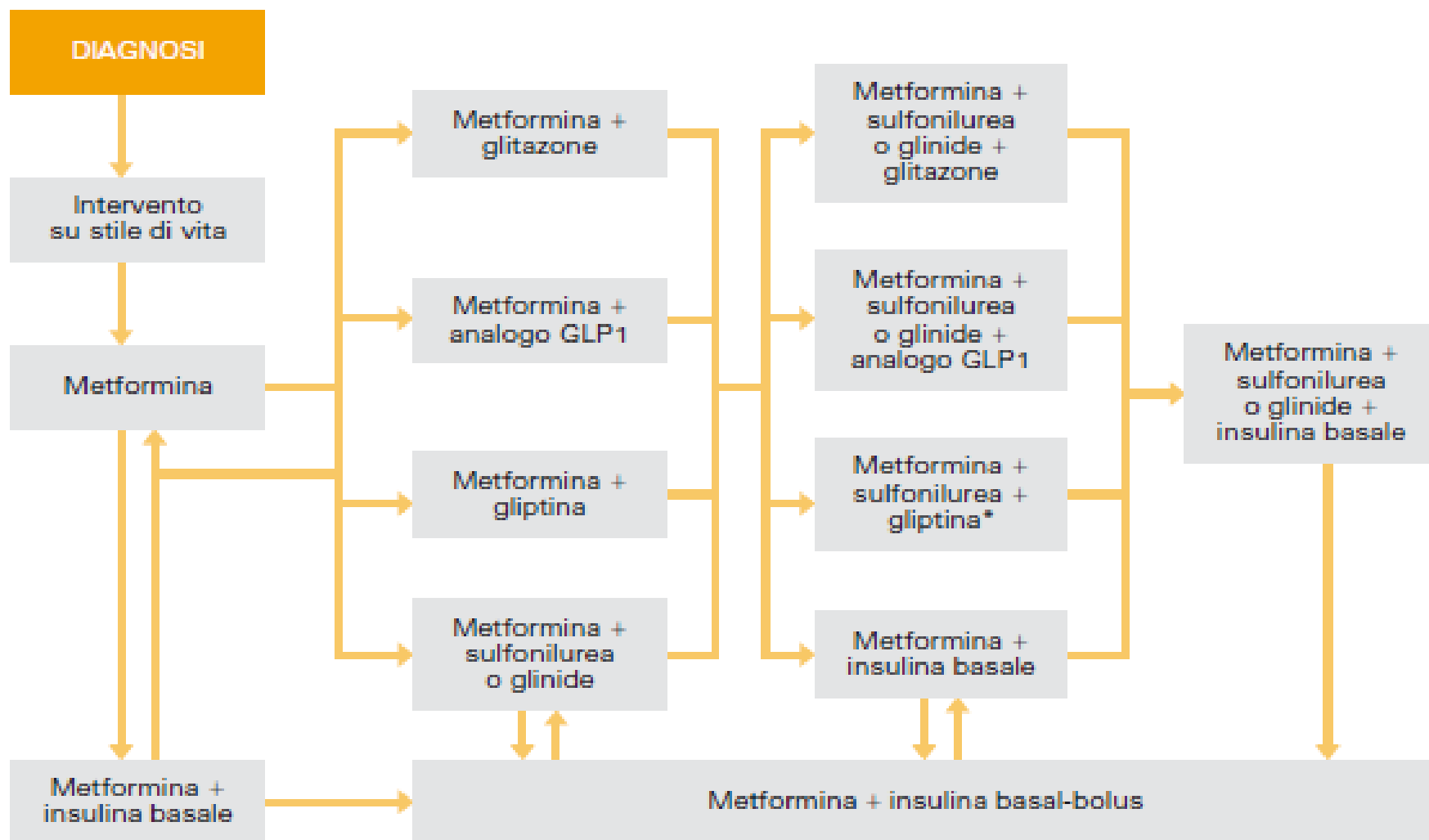
ADA/EASD Consensus per il trattamento del DMT2



La rivoluzione nella terapia del DM2

- Fino al 2007 erano disponibili come farmaci **ipoglicemizzanti orali** la Metformina, Glinidi e Sulfaniluree (secretagoghi), Acarbose (inibitore dell'alfa glicosidasi), Pioglitazone (insulino-sensibilizzante)
- Nel 2008 compaiono i **farmaci che agiscono sull'asse delle Incretine** (analoghi del GLP1, inibitori DPP 4)
- Nel 2013 (in Italia nel 2015) vengono introdotte **nella terapia del diabete le Gliflozine**

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



METFORMINA:

effetti non ipoglicemizzanti

- Migliora l'assetto lipidico
- **Riduce la steatosi epatica**
- Migliora le alterazioni della fibrinolisi
- Diminuisce il fattore von Willebrand
- Diminuisce l'aggregazione piastrinica
- Aumenta estradiolo e diminuisce i livelli di ormoni androgeni nella PCOS

**Riduzione del rischio
cardiovascolare**

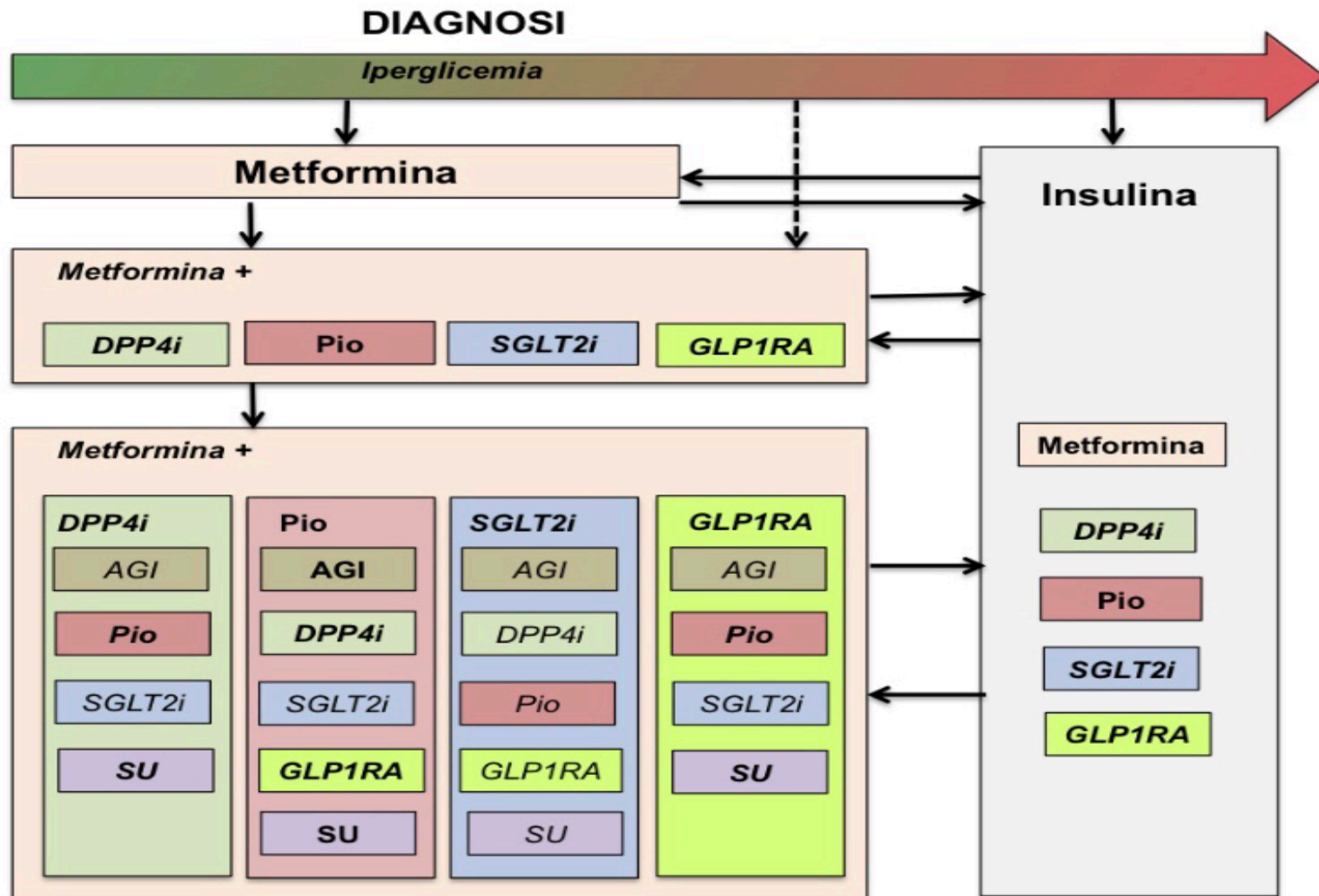


Figura 4.H1. L'algoritmo della terapia farmacologica del diabete di tipo 2.

DPP4i: inibitori della DPP4; Pio: pioglitazone; SGLT2i: inibitori di SGLT2; GLP1RA: agonisti del recettore di GLP-1; AGI: inibitori della α -glucosidasi; SU: sulfaniluree o glinidi.

In **Grassetto** le combinazioni prescrivibili senza piano terapeutico in regime di rimborsabilità; in **Grassetto corsivo** le combinazioni prescrivibili in regime di rimborsabilità con piano terapeutico; in **Corsivo** le combinazioni prescrivibili secondo scheda tecnica, ma non rimborsate. [secondo disposizioni AIFA aggiornate al 27/04/2018]

METFORMINA: pro e contro

VANTAGGI

- Riduzione insulinemia
- **Rischio ipoglicemico nullo**
- Non Aumento Ponderale
- **Riduzione complicanze macroangiopatiche**
- Riduzione (modesta) P.A.
- Effetto favorevole (lieve) su assetto lipidico (Tg e HDL), PCR e stress ossidativo
- Basso costo
(Prevenzione del diabete)

SVANTAGGI

- Spesso non abbastanza efficace in monoterapia
- **Effetti collaterali gastrointestinali**
- **Controindicata in caso di insufficienza renale, epatica, respiratoria**

TIAZOLIDINEDIONI: pro e contro

VANTAGGI

- Mantenimento del controllo glicemico nel tempo
 - Non rischio ipoglicemico
 - Riduzione dei livelli di citochine infiammatorie
- (Prevenzione del diabete)

SVANTAGGI

- **Aumento ponderale**
- **Ritenzione idrica**
- **Aumento del rischio di fratture agli arti**
(ROSIGLITAZONE)
- Presunto aumento del rischio cardiovascolare
- Possibile aumento del rischio di K vescicale

ACARBOSE: pro e contro

VANTAGGI

- Assenza di rischio di eventi avversi seri
- Basso costo

(Prevenzione del diabete)

SVANTAGGI

- Efficacia lievemente inferiore agli altri farmaci
- **Meteorismo e flatulenza**

SULFANILUREE e GLINIDI: pro e contro

VANTAGGI

- Efficacia
ipoglicemizzante
- Somministrazione
flessibile
(Repaglinide)
- (Basso costo)

SVANTAGGI

- **Rischio ipoglicemico**
- Aumento ponderale
- Progressiva perdita di efficacia
e deterioramento del controllo
metabolico
- Possibile accelerazione del
fallimento beta-cellulare
- **Possibile interazione con i
canali del K⁺ nel miocardio
(Repaglinide)**

Tabella 4.H3. Effetti collaterali e rischi dei farmaci per il diabete di tipo 2.

	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina ba- sale	Insulina ba- sal-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.

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.

TERAPIA CON METFORMINA E CIRROSI EPATICA: PIU' LUCI CHE OMBRE

- Studio osservazionale su 75000 pz con cirrosi epatica
- 54 % già diabetici, 5 % neodiagnosticati
- 11000 già in terapia con metformina prima della diagnosi di cirrosi
- Il **trattamento con metformina** si associava a una **significativa riduzione (32 %) della mortalità per tutte le cause**

Pioglitazone e NAFLD

- Il pioglitazone è risultato sicuro ed efficace nel migliorare l'istologia epatica in pazienti con steatoepatite non alcolica, migliorando significativamente l'infiammazione del fegato e riducendo il grasso epatico. Il farmaco è stato ben tollerato con un profilo di sicurezza accettabile senza significativo aumento di peso e sviluppo di insufficienza cardiaca.

(studio taiwanese presentato al **Digital NAFLD Summit 2021**)

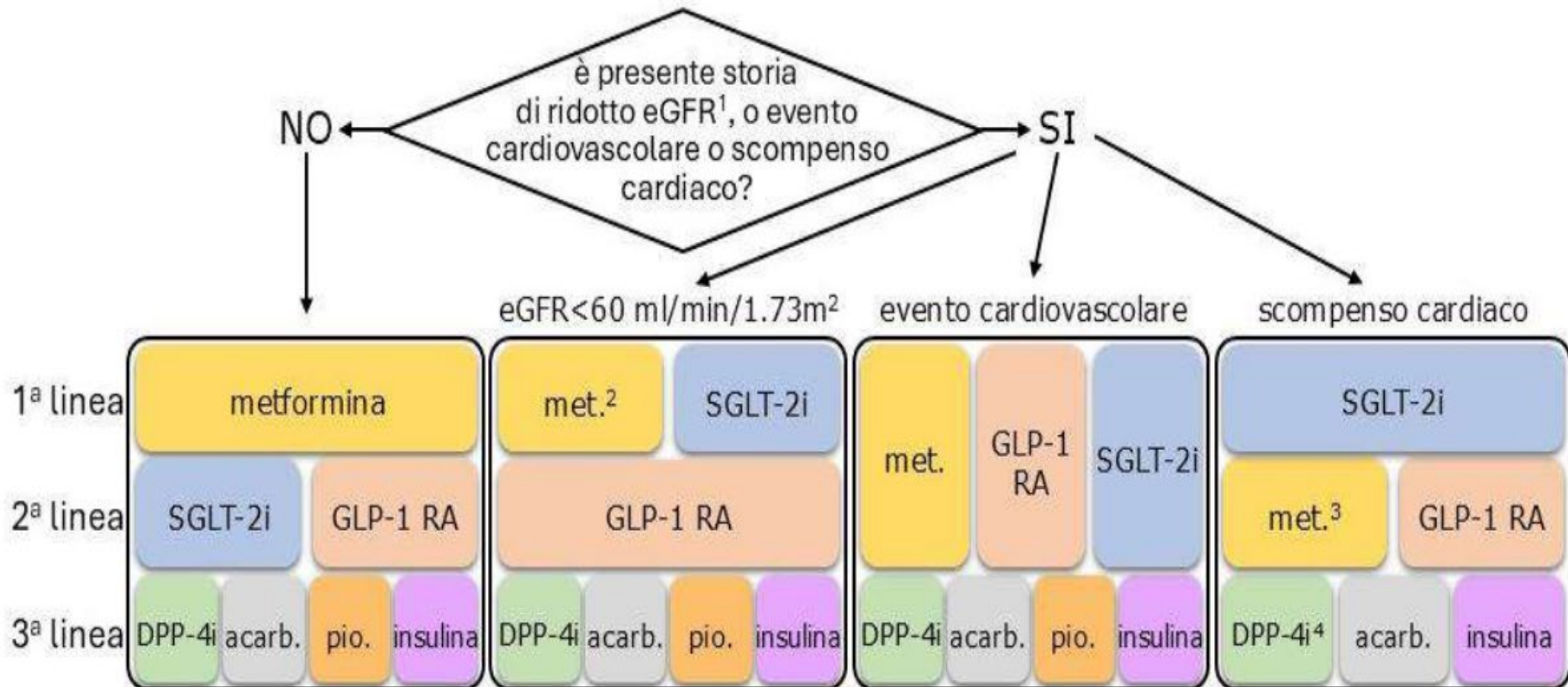
- Il pioglitazone ha determinato un miglioramento significativo degli indici indiretti di steatosi e di insulino-resistenza rispetto alle sulfaniluree in pz con DMT2

(studio dell'Università di Napoli presentato al Congresso Nazionale SID 2020)

Acarbosio e MASH

- L'acarbosio **non è raccomandato per il trattamento della steatosi epatica**, in quanto non ha dimostrato benefici sulla necrosi o infiammazione del fegato.
- L'acarbosio può essere continuato se necessario per il controllo della glicemia postprandiale
- Durante il trattamento con acarbosio, è consigliato monitorare la funzionalità epatica (monitoraggio degli enzimi epatici nei primi 6-12 mesi: descritti rari casi di epatite grave)

Linee Guida AMD-SID ultimo aggiornamento



NB: l'indicazione ai farmaci di terza linea (DPP-4i, acarbiosio, pioglitazone, insulina) deve essere considerata solo dopo l'utilizzo in combinazione di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA, qualora tollerati e non controindicati. L'indicazione per DPP-4i è valida solo se GLP-1 RA non indicati o non tollerati. 1. si intende eGFR secondo CKD-EPI < 60 ml/min/1.73m²; 2. se la metformina non è controindicata per eGFR < 30 ml/min/1.73m²; 3. se la metformina non è controindicata per ridotta funzione cardiaca; 4. eccetto saxagliptin che non è indicato in caso di scompenso cardiaco.

Si raccomanda la deprescrizione di sulfoniluree e repaglinide.

Conclusioni

- La terapia di prima linea con Metformina resta un'opzione valida nei pz con epatopatia, anche con cirrosi compensata (è naturalmente controindicata nel caso di insufficienza epatica per il rischio di acidosi lattica)
- Tra i vecchi farmaci può avere ancora uno spazio il pioglitazone (con attento monitoraggio degli enzimi epatici) come farmaco di terza linea in caso di intolleranza o controindicazioni per le terapie con inibitori SGLT2 o GLP1 RA
- Le Sulfaniluree e le Glinidi non dovrebbero essere utilizzate nei pz diabetici epatopatici (aumentato rischio ipoglicemico per la ridotta clearance epatica dei farmaci)
- L'acarbosio potrebbe essere utile per un migliore controllo della iperglicemia postprandiale nei pazienti con epatopatia (non cirrosi) senza dover ricorrere alla terapia insulinica
- Non va naturalmente dimenticata l'importanza di attività fisica e dieta come elementi cardine per indurre la perdita di peso e la riduzione dell'accumulo di grasso intraepatico

**C'è ancora spazio per i vecchi farmaci?
Sì, ma con giudizio...**



Grazie per l'attenzione!