

DIABETE 2

“QUALE FARMACO PER IL
DIABETE 2 : FRA EFFICACIA
E FARMACO ECONOMIA”

INSULINO – SENSIBILIZZANTI

E

SECRETAGOGHI

DOTT. VINCENZO NOVIZIO

1° CORSO NAZIONALE DI AGGIORNAMENTO

Associazione Medici Endocrinologi

I PER [CORSI] AME

ROMA

9_11
NOVEMBRE
2012

	American Diabetes Assoc. Goals
HbA1C	< 7.0% (<i>individualization</i>)
Preprandial glucose	70-130 mg/dL (3.9-7.2 mmol/l)
Postprandial glucose	< 180 mg/dL
Blood pressure	< 130/80 mmHg
Lipids	<p>LDL: < 100 mg/dL (2.59 mmol/l) < 70 mg/dL (1.81 mmol/l) (<i>with overt CVD</i>)</p> <p>HDL: > 40 mg/dL (1.04 mmol/l) ♂ > 50 mg/dL (1.30 mmol/l) ♀</p> <p>TG: < 150 mg/dL (1.69 mmol/l)</p>

HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; PG = plasma glucose; TG = triglycerides.

Obiettivo primario

Raggiungimento target di controllo glicemico e cardio-metabolico

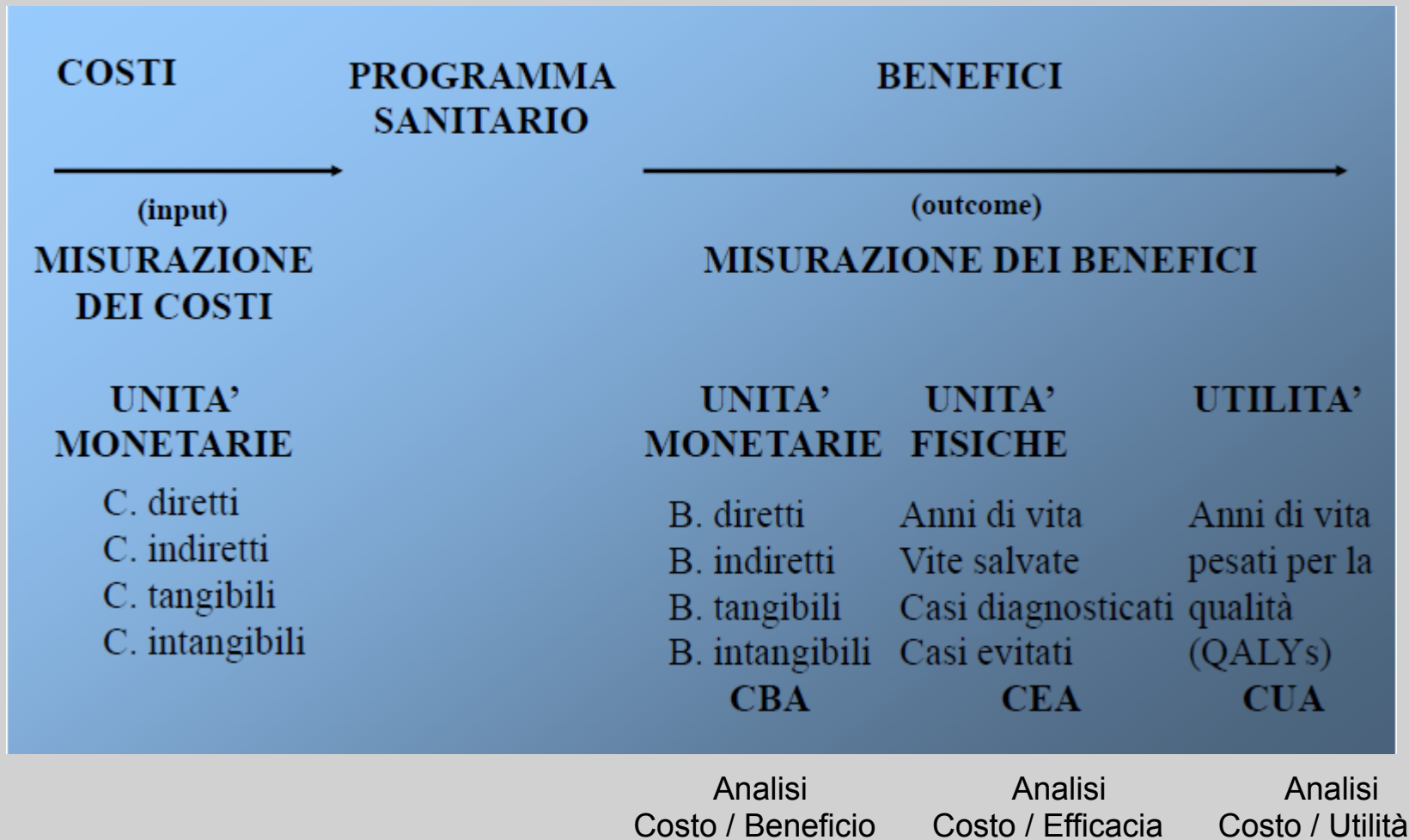
Liberare il paziente dai sintomi

Prevenire l'insorgenza di complicanze

Prevenire l'ospedalizzazione

Obiettivo complementare

Raggiungere tutti questi risultati al minor costo possibile



Approccio tradizionale

Efficacia clinica (Efficacy)

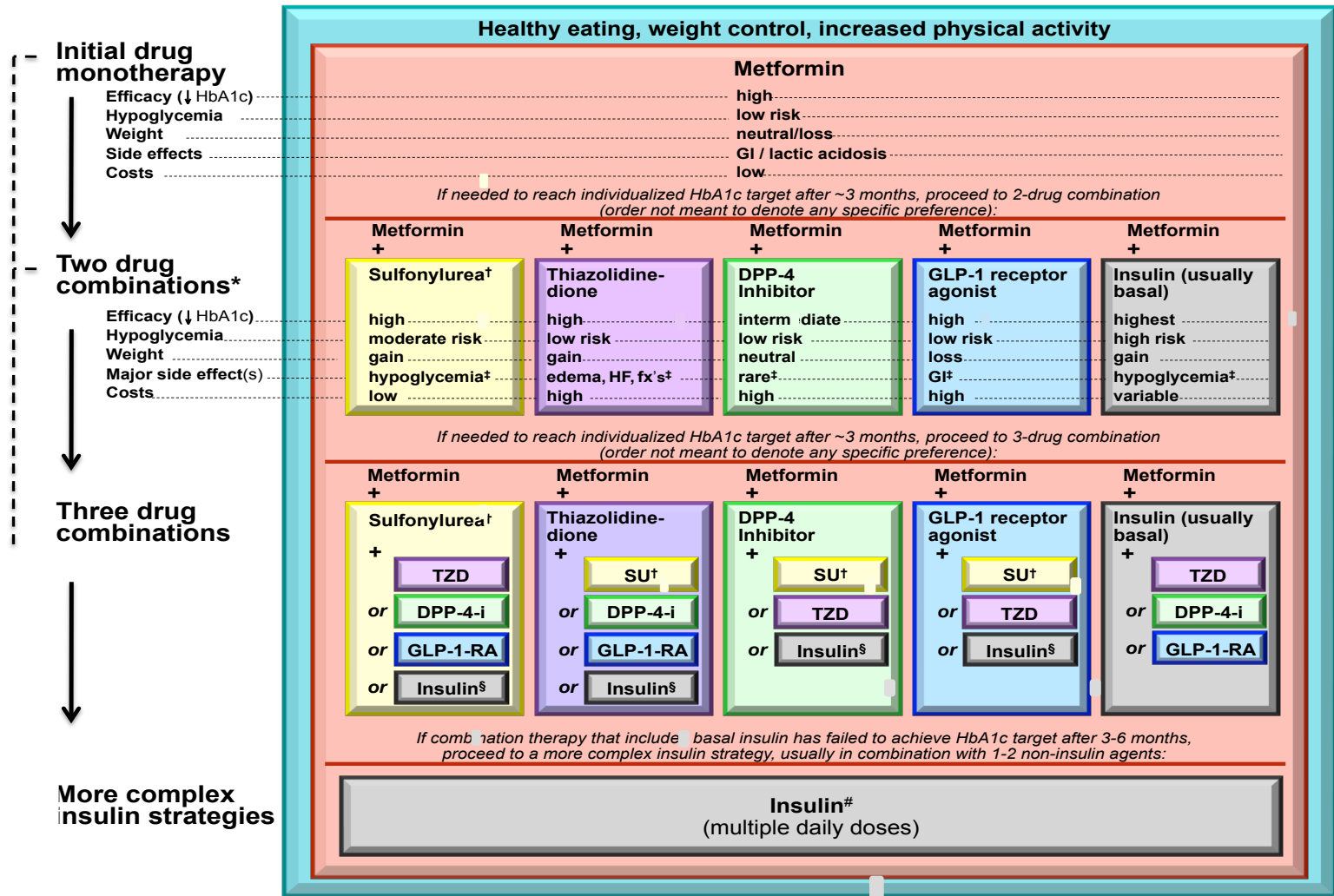
- Migliora le condizioni del paziente ?

Tollerabilità (Safety)

- Gli effetti collaterali sono accettabili ?

Efficacia epidemiologica (Effectiveness)

- Può essere adeguatamente impiegato nella pratica medica?



INSULINO SENSIBILIZZANTI

- **Biguanidi**
 - Metformina
- **Glitazoni**
 - Pioglitazone

SECRETAGOGHI

- **Sulfaniluree**
 - Glibenclamide. Glimepiride. Glipizide. Gliclazide.
- **Glinidi**
 - Repaglinide

RALLENTAMENTO ASSORBIMENTO INTESTINALE DEL GLUCOSIO

- Acarbose

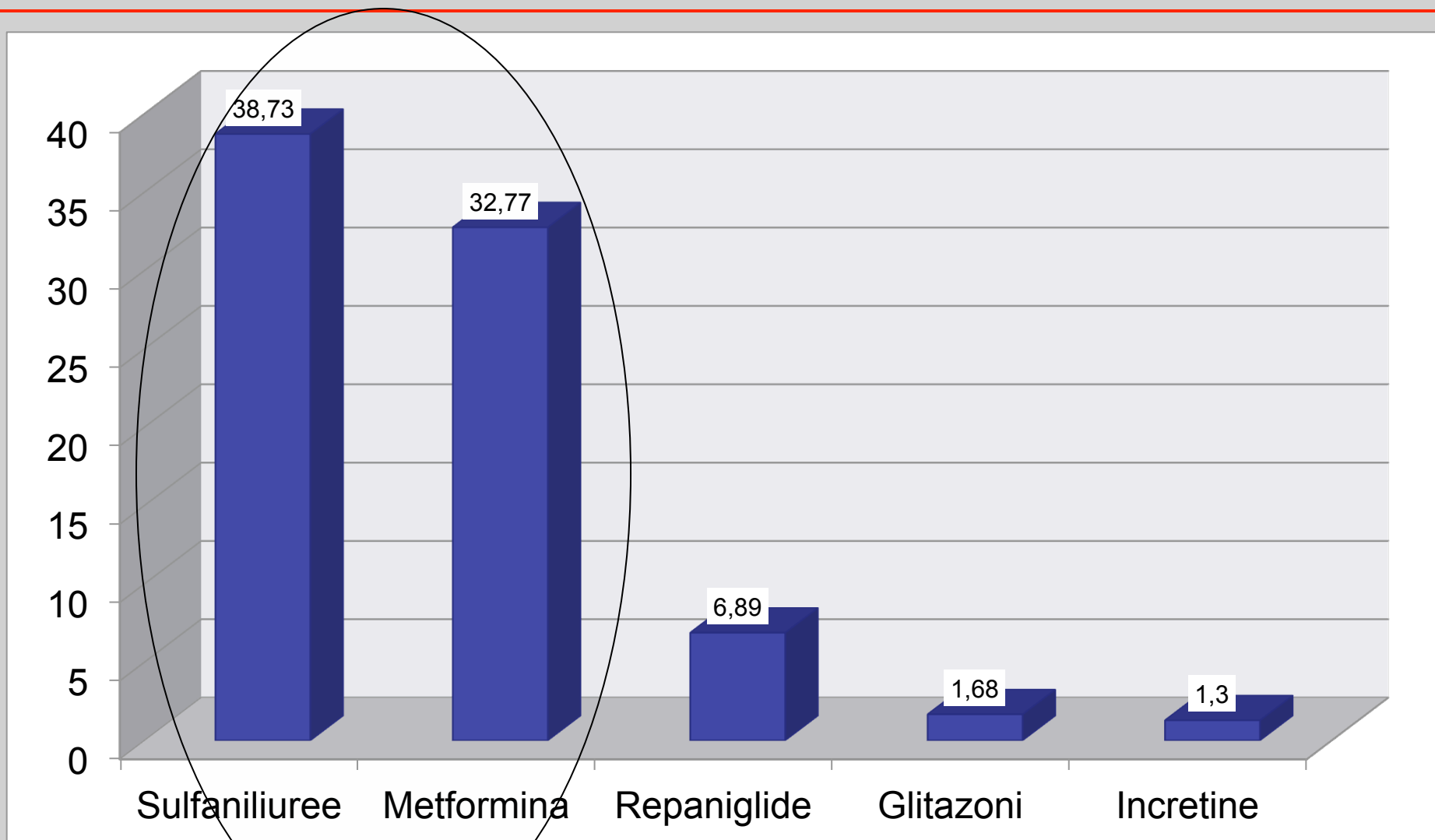
INCRETINE

- **Analoghi GLP-1**
 - Exenatide. Liraglutide.
- **Inibitori DPP-IV**
 - Sitagliptin. Vildagliptin. Saxagliptin.

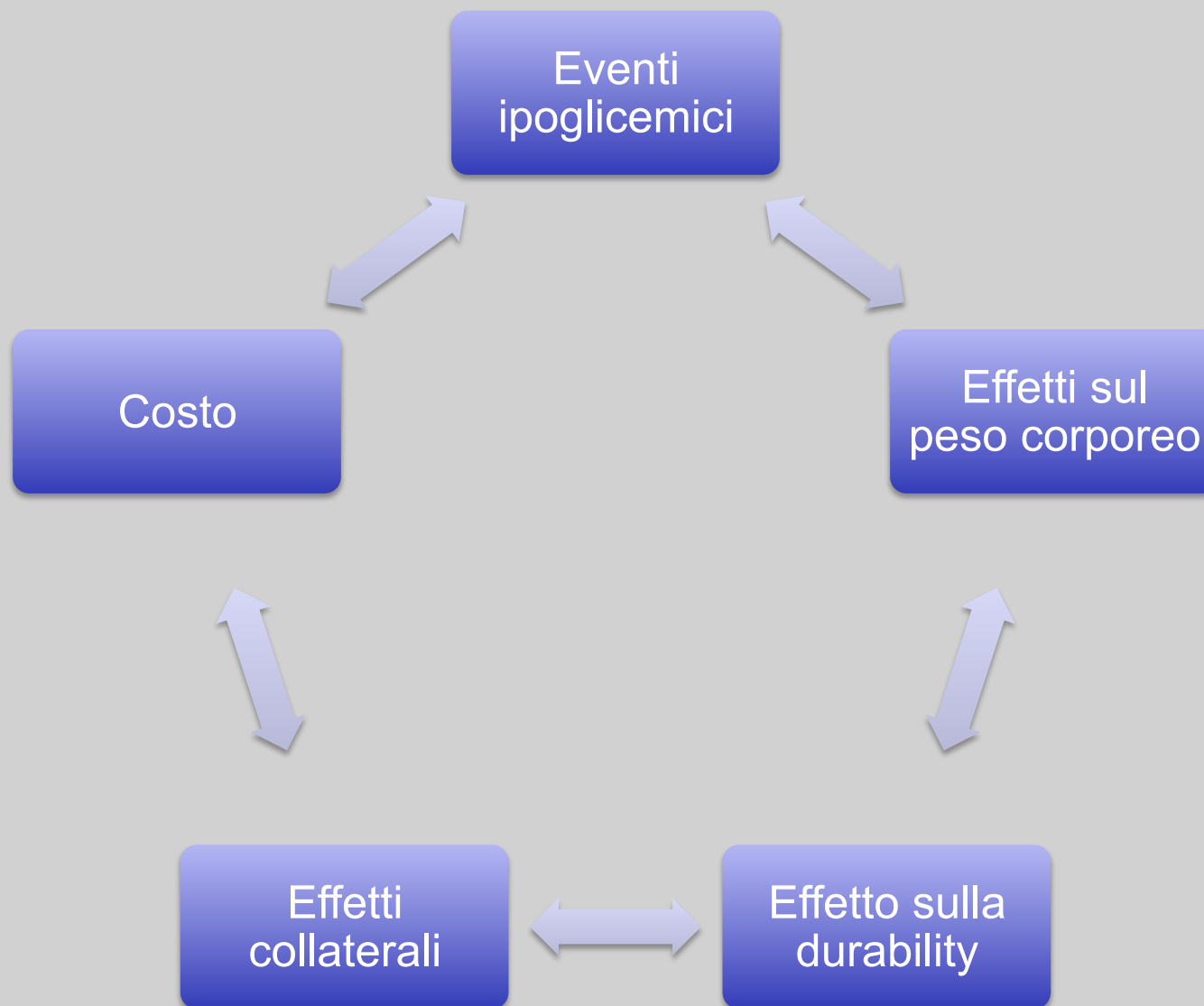
Timeline delle più recenti e future molecole per il trattamento del Diabete tipo 2

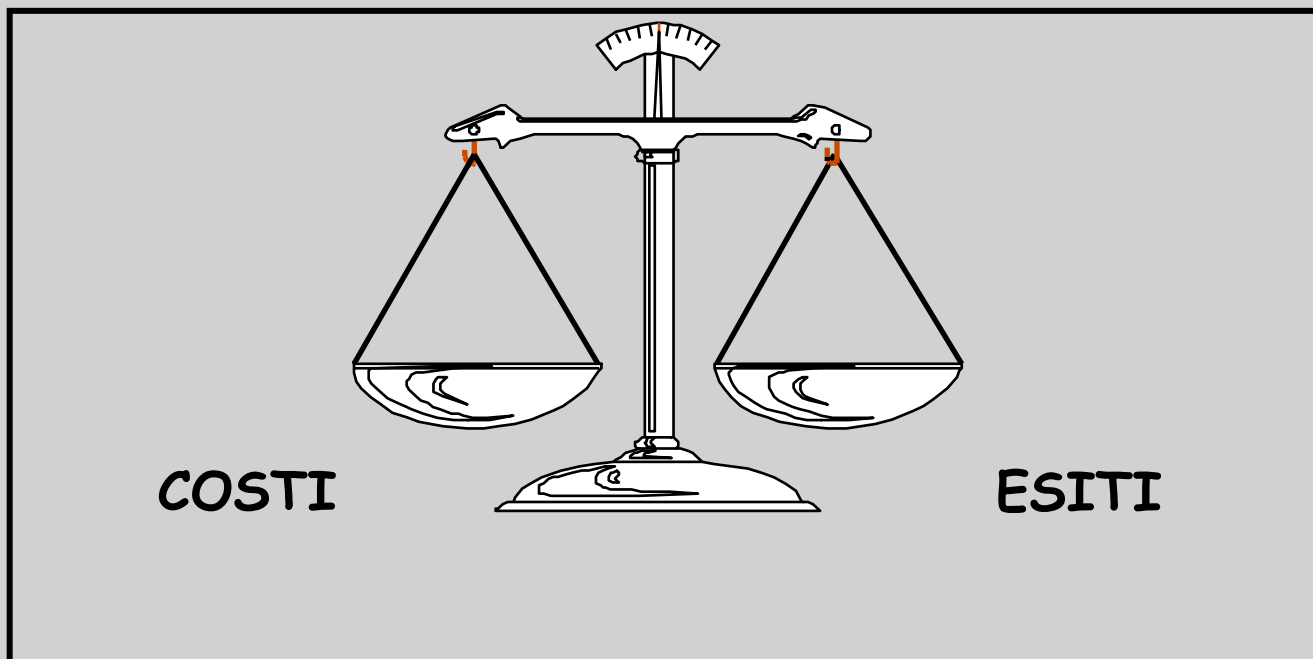


Consumo Ipoglicemizzanti (no insuline) nei primi 9 mesi anno 2011

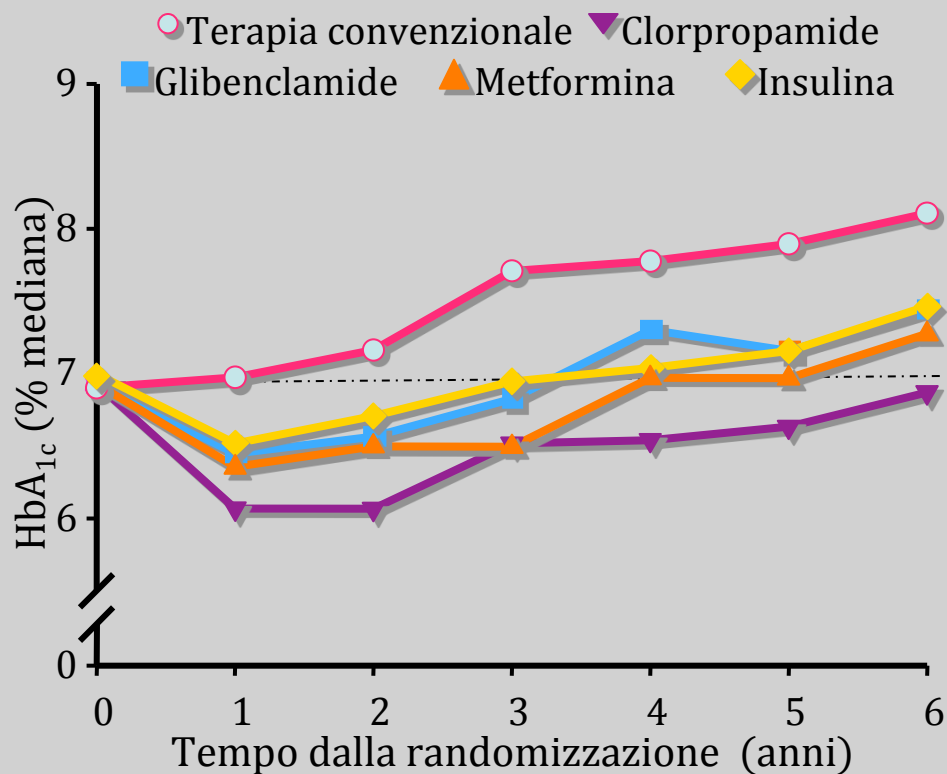


Farmaco	Monoterapia Riduzione HbA _{1c} (ADA/ EASD)*	<i>Add-on a Metformina</i> Riduzione HbA _{1c} (revisione dati letteratura)
Metformina	1,0-2,0	-
Insulina	1,5-3,5	1,0-2,0 (insulina basale)
Sulfaniluree	1,0-2,0	1,0-1,5
Glinidi	0,5-1,5	0,8-1,4
Tiazolidinedioni	0,5-1,4	1,0-1,5
Exenatide / Liraglutide	0,5-1,0	0,8-1,5
Inibitori DPP4	0,6-0,9	0,6-1,2
Acarbosio	0,5-0,8	-



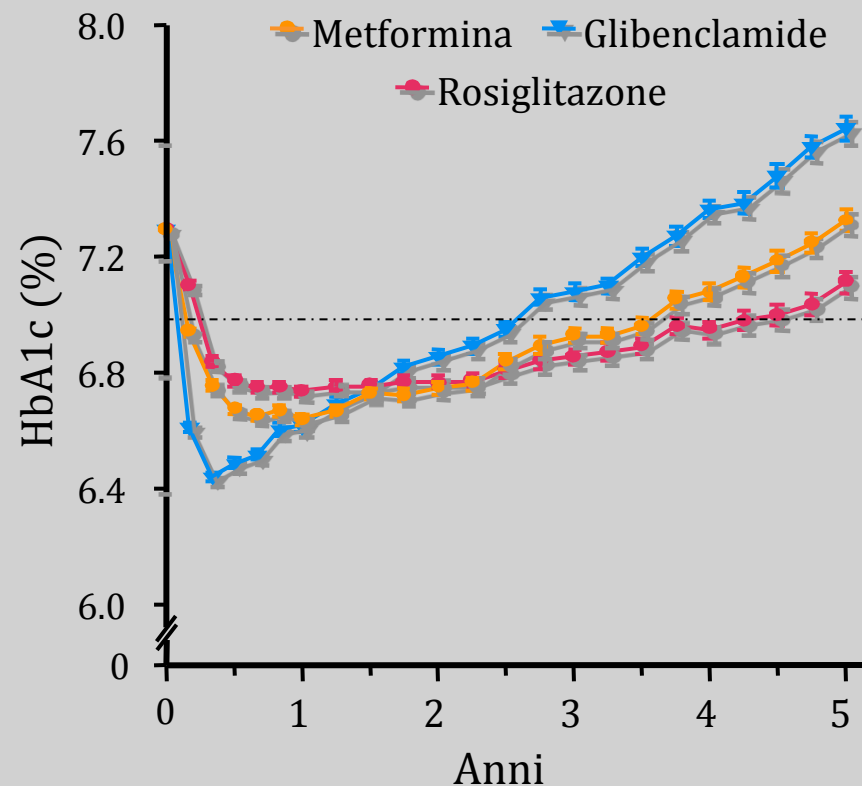


UKPDS



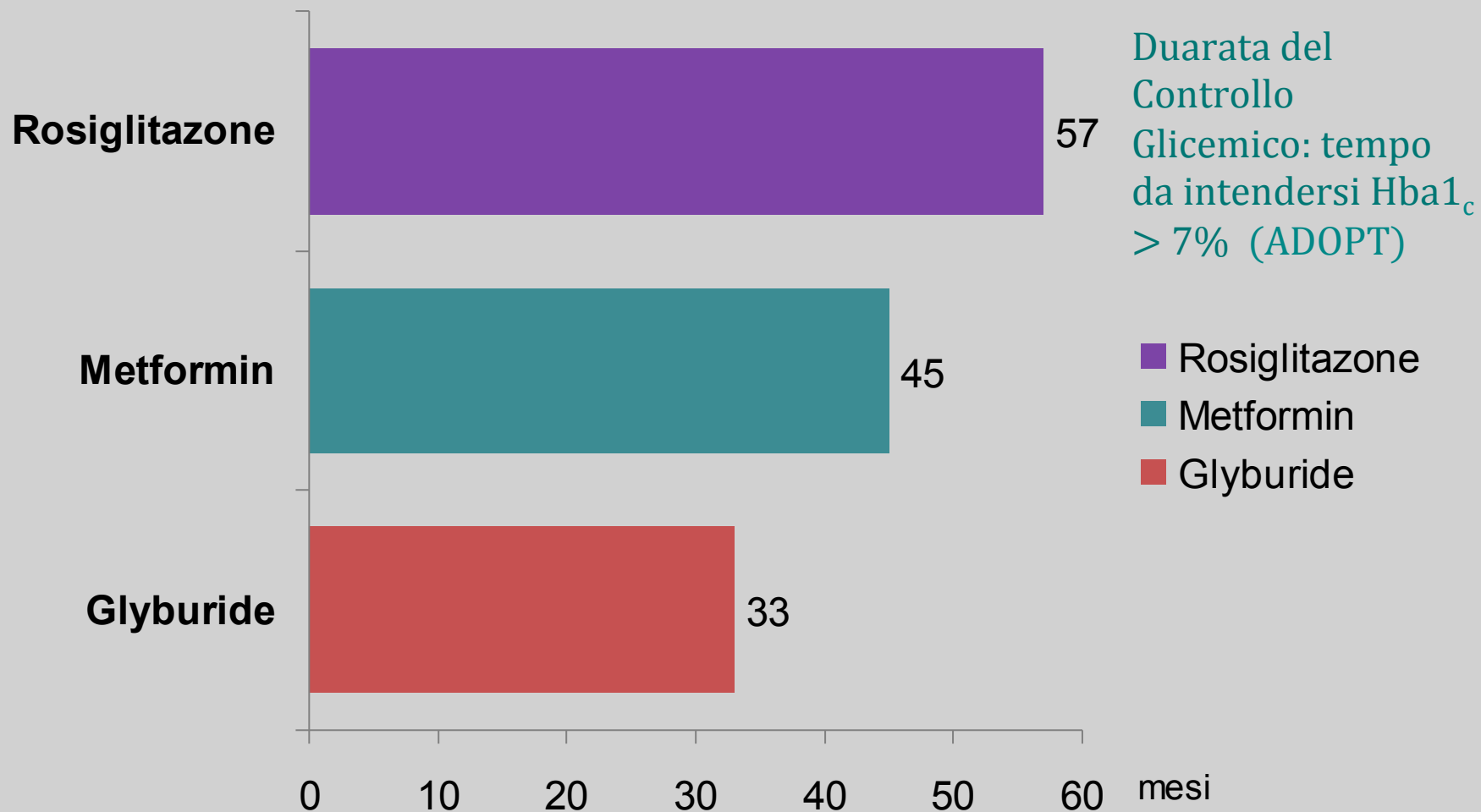
UKPDS. Lancet 1998; 352: 854-865.

ADOPT

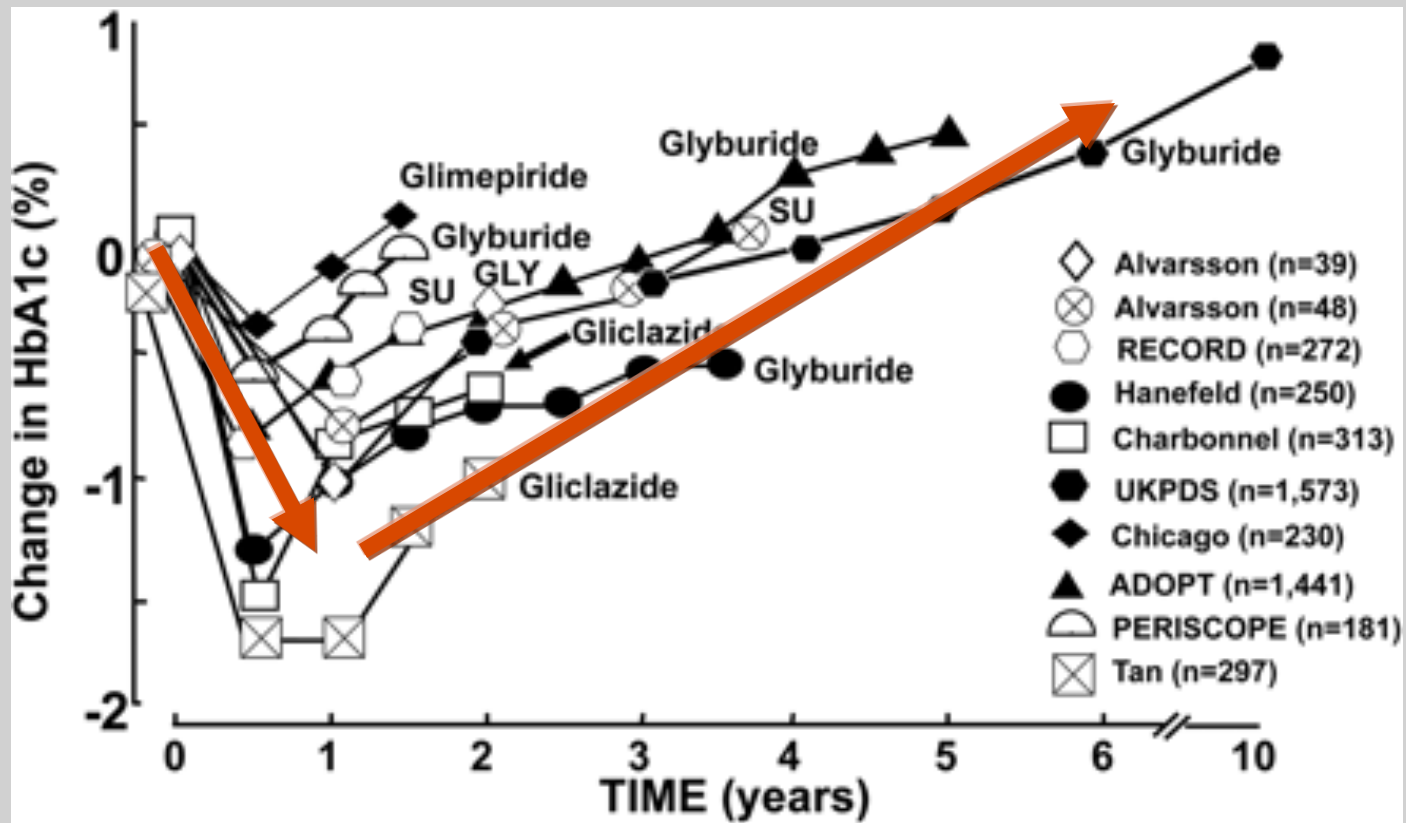


Kahn SE, N Engl J Med 2006; 355: 2427-2443

Lo studio ADOPT “Durability”



Progressiva perdita del controllo glicemico in corso di trattamento con sulfoniluree



Increased Mortality of Patients With Diabetes Reporting Severe Hypoglycemia

ROZALINA G. MCCOY, MD¹
HOLLY K. VAN HOUTEN, BA²
JEANETTE Y. ZIEGENFUSS, PHD²

NILAY D. SHAH, PHD²
ROBERT A. WERMERS, MD^{1,3}
STEVEN A. SMITH, MD^{1,2,3}

OBJECTIVE—Hypoglycemia is a cause of significant morbidity among patients with diabetes and may be associated with greater risk of death. We conducted a retrospective study to determine whether patient self-report of severe hypoglycemia is associated with increased mortality.

RESEARCH DESIGN AND METHODS—Adult patients ($N = 1,020$) seen in a specialty diabetes clinic between August 2005 and July 2006 were questioned about frequency of hypoglycemia during a preencounter interview; 7 were lost to follow-up and excluded from analysis. Mild hypoglycemia was defined as symptoms managed without assistance, and severe hypoglycemia was defined as symptoms requiring external assistance. Mortality data, demographics, clinical characteristics, and Charlson comorbidity index (CCI) were obtained from the electronic medical record after 5 years. Patients were stratified by self-report of hypoglycemia at baseline, demographics were compared using the two-sample t test, and risk of death was expressed as odds ratio (95% CI). Associations were controlled for age, sex, diabetes type and duration, CCI, HbA_{1c}, and report of severe hypoglycemia.

RESULTS—In total, 1,013 patients with type 1 (21.3%) and type 2 (78.7%) diabetes were questioned about hypoglycemia. Among these, 625 (61.7%) reported any hypoglycemia, and 76 (7.5%) reported severe hypoglycemia. After 5 years, patients who reported severe hypoglycemia had 3.4-fold higher mortality (95% CI 1.5–7.4; $P = 0.005$) compared with those who reported mild/no hypoglycemia.

CONCLUSIONS—Self-report of severe hypoglycemia is associated with 3.4-fold increased risk of death. Patient-reported outcomes, including patient-reported hypoglycemia, may therefore augment risk stratification and disease management of patients with diabetes.

Ipoglicemia nello studio Accord

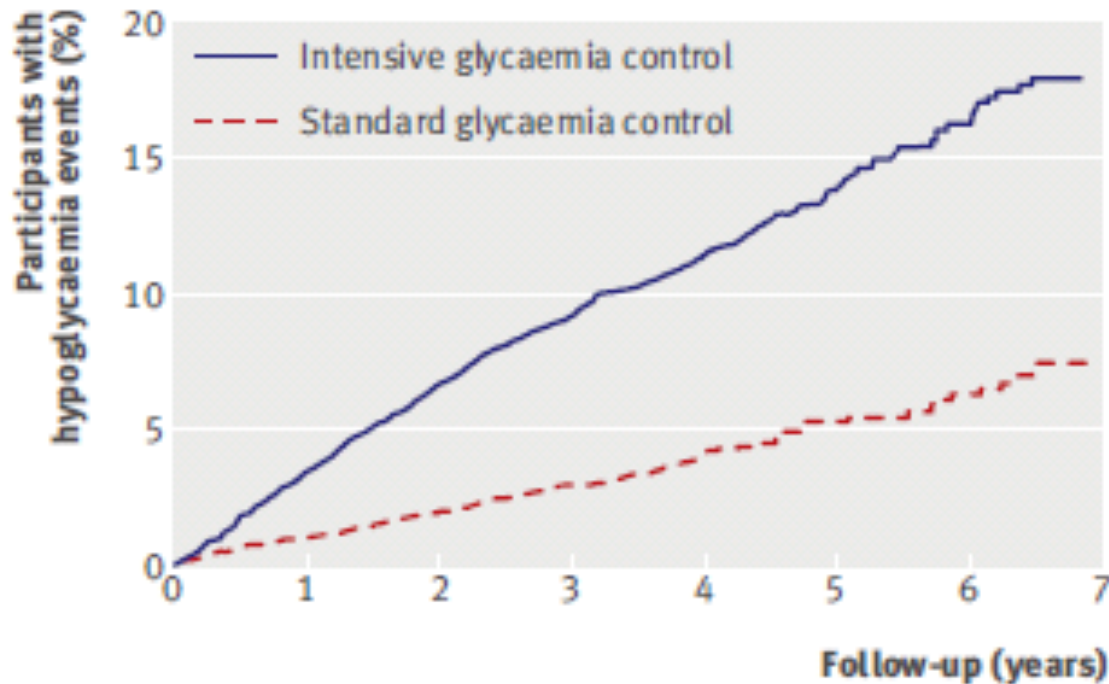
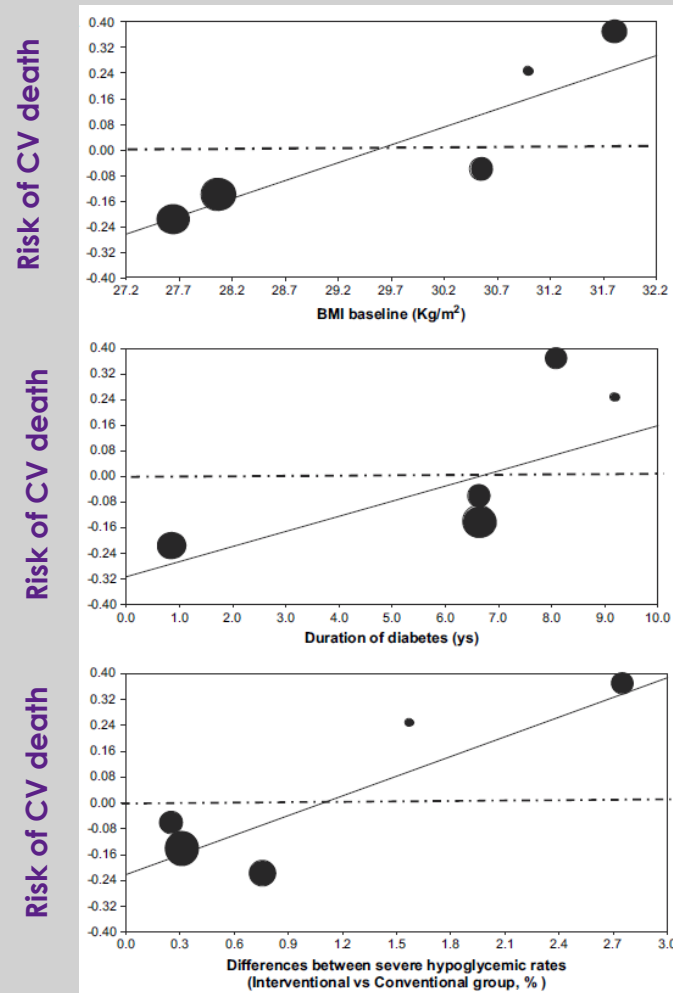
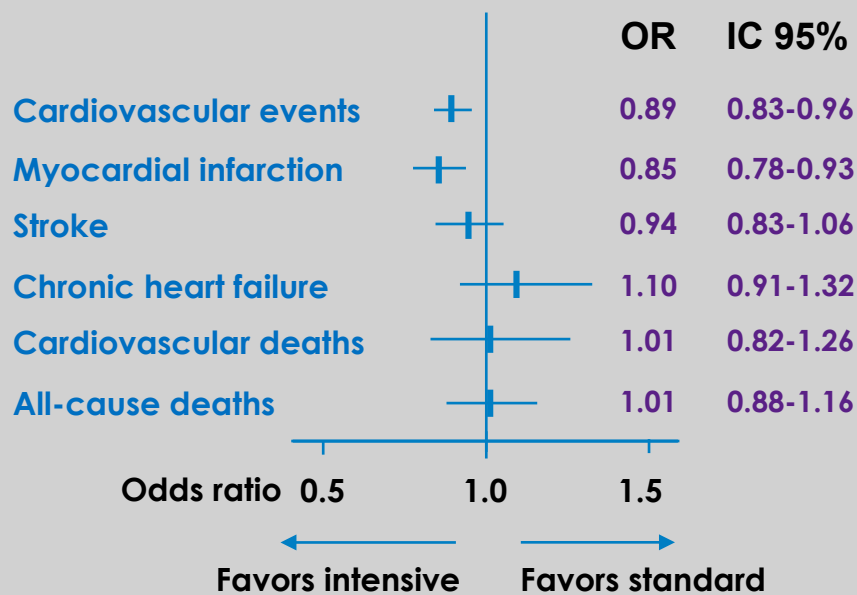
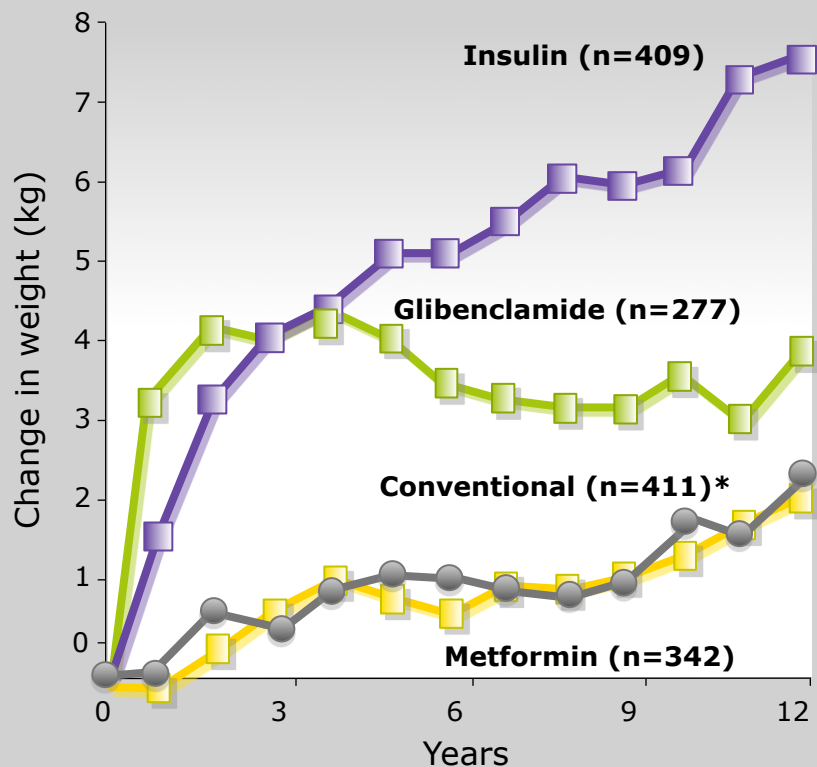


Fig 1 |Plot of Kaplan-Meier estimates of the proportion of participants with at least one episode of hypoglycaemia requiring medical assistance

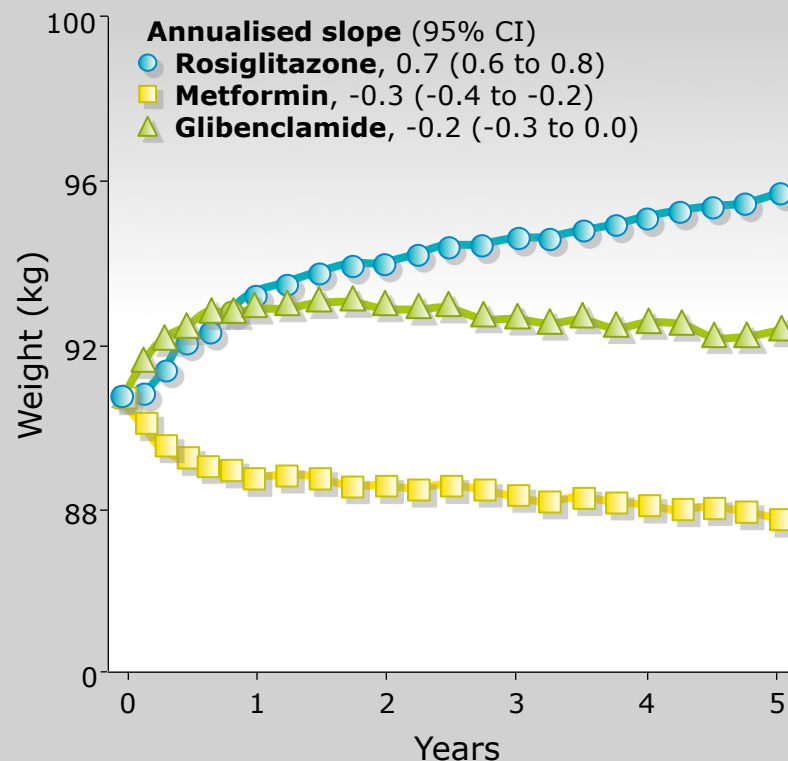
L'incidenza annuale dell'ipoglicemia era di 3.14% nella terapia intensiva di gruppo e di 1.03% nel gruppo di glicemia standard.



UKPDS: fino a 8 kg in 12 anni¹

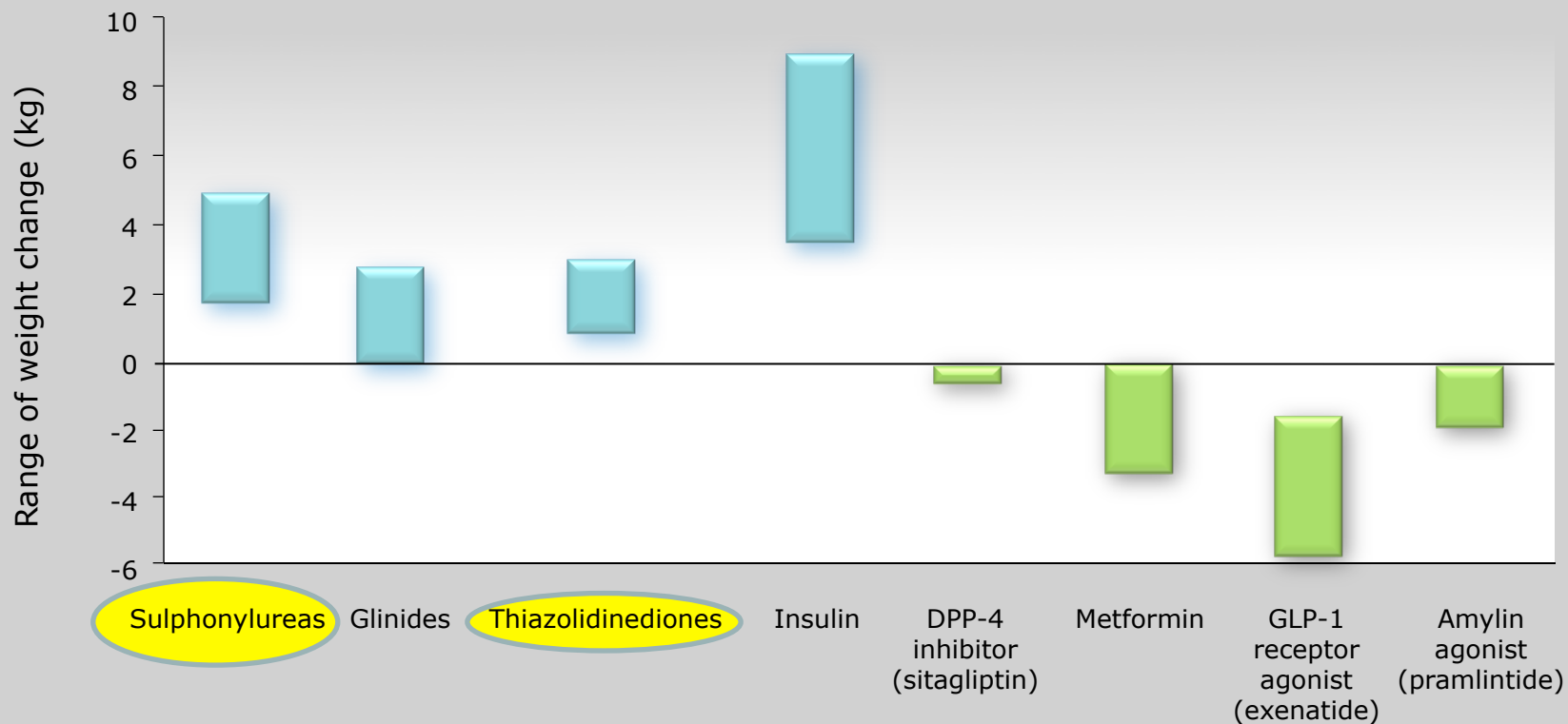


ADOPT: fino a 4.8 kg in 5 anni²



1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352:854-65.
 2. Kahn SE, et al (ADOPT). N Engl J Med. 2006;355:2427-43.

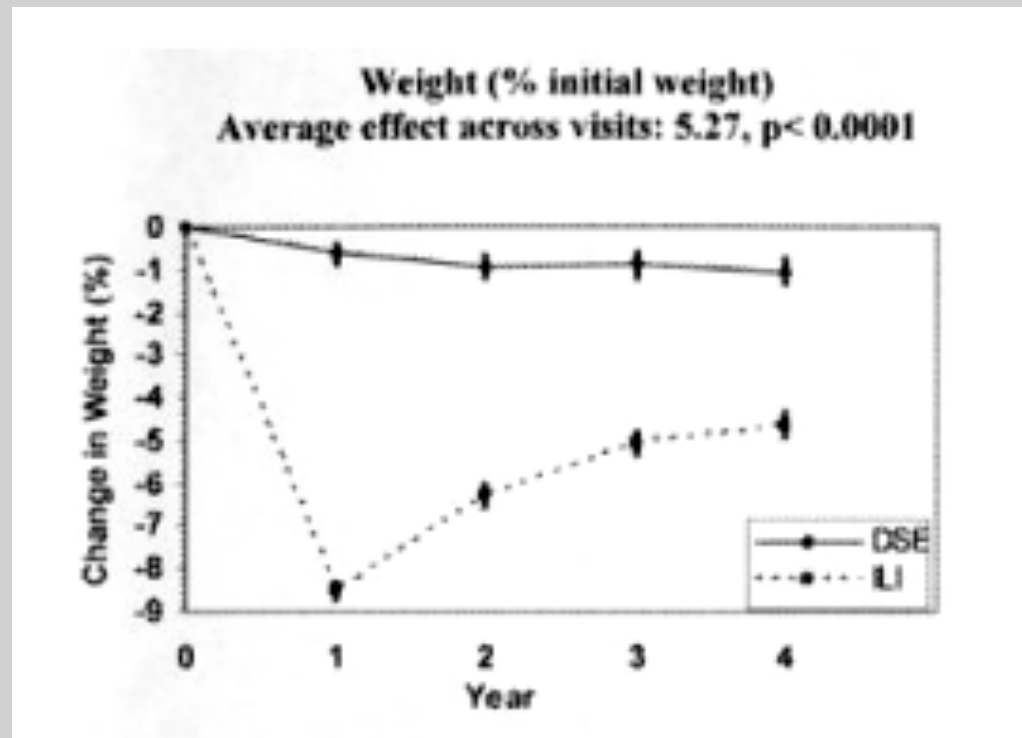
IPOGLICEMIZZANTI E AUMENTO PONDERALE



Studio Look AHEAD (USA)
Durata 12 anni (2001-2012)
per la valutazione dell'effetto
della riduzione di peso e
dell'attività fisica sulla
morbilità e mortalità per
malattie cardiovascolari.

- 5145 persone sovrappeso con
diabete tipo II, randomizzati a:
--- Intervento intensivo di varia-
zione dello stile di vita
--- terapia usuale (control)

- Anni 1-4: contatti settimanali/
bi-settimanali educazionali
- Anni ≥ 5 : visite mensili



Look Ahead Study: modeste perdite di peso (5-10%) si associano a significativo miglioramento di fattori di rischio Cv ad 1 anno

HbA1c	0.5%
SBP	5 mmHg
DBP	5 mmHg
HDL-chol	5 mg/dL
TG	40mg/dL

	METFORMINA	PIOGLITAZONE	SULFANILUREE	REPAGLINIDE
Efficacia (↓ HbA _{1c})				
Ipoglicemie				
Peso				
Effetti collaterali				
Costi				

Classe	Meccanismo di azione	Vantaggi	Svantaggi	Costo
BIGUANIDI Metformina	<ul style="list-style-type: none"> • Complesso e non del tutto definito • Riduce la produzione epatica di glucosio ; aumenta l'utilizzazione periferica di glucosio e livello del muscolo scheletrico e del tessuto adiposo ; effetto anti-lipolitico; riduzione assorbimento intestinale glucosio • Target molecolare epatocita: AMPK : ↓Gluconeogenesi + ↑ossidazione FFA e ↓sintesi TG → ↑ sensibilità insulinica + ↓ iperglicemia e ↓ ipertrigliceridemia 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ HbA_{1c} 0,5-1,5 % • Non provoca episodi di ipoglicemia • Mantiene o riduce il peso corporeo. • Migliora il profilo lipidico. • Possibile riduzione incidenza tumori maligni, in particolare carcinoma mammario (↓ AMPK ⇒ ↓ mTORC1 ⇒ ↓ sintesi proteica e proliferazione cellulare) 	<ul style="list-style-type: none"> • Possibile interazione con altri farmaci (vedi cimetidina). • Possibile riduzione assorbimento vitamina B12. • Possibili effetti indesiderati gastrointestinali. • Controindicata se GFR stimato < 30 ml/min /1,73 m². • Controindicata in tutte quelle situazioni in cui vi è una riduzione della perfusione dei tessuti o instabilità emodinamica dovuta a infezioni o altre cause; Insufficienza epatica severa o abuso di alcol ; Grave scompenso cardiaco 	Basso
GLITAZONI Pioglitazone	<ul style="list-style-type: none"> • Agonisti dei PPAR-γ • Coattivatori e corepressori di un gran numero di geni (oltre 500). • Potenziale trattamento di elezione nel DMT2 : migliora la funzione endocrina del tessuto adiposo, ha effetti positivi sul profilo lipidico, sull'infiammazione e sulla funzione endoteliale, riduce in maniera importante 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ HbA_{1c} 1,0-1,5 % • Non provoca episodi di ipoglicemia • ↑ Durability. • ↑ significativo del HDL-C • ↓ significativa dei TGs • Profilo meno aterogeno delle LDL • Effetto favorevole sulla NAFLD e sulla NASH. • ↓ eventi CV ? (PROACTIVE , PERISCOPE) 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento ponderale • Ritenzione idrica • Insufficienza cardiaca • Riduzione della densità ossea • Possibile associazione con un incremento del rischio di carcinoma alla vescica. 	Alto

Classe	Meccanismo di azione	Vantaggi	Svantaggi	Costo
SULFANILUREE Glibenclamide, ecc.	<ul style="list-style-type: none"> • Legame ad uno specifico recettore (SUR-1) che parte del complesso macromolecolare costituente il canale del potassio (SUR-1 / Kir 6.2)₄. • Chiusura di detto canale → depolarizzazione membrana plasmatica → apertura canali del calcio → ingresso di ioni calcio nel citosol → avvio dell'esocitosi dei granuli secretori contenenti insulina (Glibenclamide agisce anche direttamente sui granuli contenenti insulina). • ↑ secrezione di insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Ampia esperienza (sono i farmaci utilizzati da più tempo nella gestione del diabete tipo 2) • ↓ Hb A1c tra 0.5 e 2 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto rischio di episodi ipoglicemici, specie nella fase postprandiale tardiva. • Incremento ponderale, in genere relativamente modesto e legato all'aumento dei livelli di insulina e al defensive eating conseguente al rischio di ipoglicemie. • Bassa durability. • ↑ outcome avversi di natura CV (effetto negativo sul preconditionamento ischemico) 	Basso
GLINIDI Repaglinide	<ul style="list-style-type: none"> • Legame con lo stesso recettore SUR-1 ma in un altro sito di legame. • Farmacodinamica più rapida in grado di stimolare più rapidamente la secrezione insulinica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Per il fatto che essa ha un metabolismo prevalentemente epatico ed è eliminata per oltre il 90% con la bile può essere somministrata in presenza di insufficienza renale moderata – severa (fino a 20-30 ml/min/1,73 m²) senza necessità di modificare la dose. • Effetto moderatamente maggiore sull'iperglicemia postprandiale 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento ponderale • Rischio di eventi ipoglicemici • Bassa durability • ↑ incidenza di sindrome coronarica acuta ? • No studi di associazione con insulina, acarbosio, e SU. • No studi in pazienti con insufficienza epatica. 	Alto

	METFORMINA	PIOGLITAZONE	SULFANILUREE	REPAGLINIDE
Efficacia (↓ HbA _{1c})	1.0 – 2.0	0.5 – 1.4	1.0 – 2.0	0.5 – 1.5
Ipoglicemie	Basso rischio	Basso rischio	Alto rischio	Alto rischio
Peso	Neutro / Riduzione	Aumento	Aumento	Aumento
Effetti collaterali	GI / acidosi lattica	Edema, Scopenso cardiaco, Fratture, Ca vescicale ?	Possibile outcome avversi di natura CV	Aumentata incidenza di sindrome coronarica acuta
Costi	Bassi	Alto	Basso	Alto



Roma,
9-11 novembre 2012

GRAZIE PER L'ATTENZIONE