

CON IL PATROCINIO DI

IN COLLABORAZIONE CON



Task Force sulla Patologia Diabetica



21-22
ottobre 2011

GRAND HOTEL TRAMONTANO
Via Vittorio Veneto 1 - Sorrento

L'Iperglicemia: Terapia

Massimo Rinaldi
UOD Metabolica



La terapia dell'Iperglicemia nel DMT2



- Gli obiettivi terapeutici secondo LG
- Rationale della terapia



- Carrellata su :
 - Meccanismi d' azione
 - Vantaggi e svantaggi delle varie categorie di farmaci



- La realtà quotidiana: consumo di farmaci per il diabete in Campania

Obiettivi Terapeutici

Tabella 9

Obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 1 e 2

HbA_{1c} < 7,0%* (< 6,5% in singoli pazienti)

Glicemia a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl

Glicemia post-prandiale^b < 180 mg/dl^{b*}

*Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT.

^bLa misurazione della glicemia post-prandiale deve essere effettuata 2 ore dopo l'inizio del pasto.

^{b*}Valori post-prandiali < 140 mg/dl sono perseguibili nel diabete tipo 2 (IDF 2007).

Obiettivi Specifici

- Pazienti con < 10 a. di malattia e senza CVD, senza comorbidità :

HbA1c < 6.5

- Pazienti con > 10 a. di malattia, con CVD, fragili:

HbA1c tra 7% e 8%

- Pazienti all'esordio:

HbA1c < 7% (<6.5%)

da raggiungere in breve tempo

HbA1c valori vecchi e nuovi

Tabella 6
Correlazione tra livelli di HbA_{1c} e glicemia plasmatica media basati sullo studio ADAG

HbA _{1c} (%)	GLICEMIA PLASMATICA MEDIA
6	126 mg/dl
7	154 mg/dl
8	183 mg/dl
9	212 mg/dl
10	240 mg/dl
11	269 mg/dl
12	298 mg/dl



Tabella 7
Correlazione tra i valori dell'HbA_{1c} in unità derivate % e in unità mmol/mol

HbA _{1c} VALORI ATTUALI (ALLINEATI AL DOCT) %	HbA _{1c} VALORI NUOVI (ALLINEATI ALL'IFCC) mmol/mol
4,0	20
5,0	31
6,0	42
7,0	53
8,0	64
9,0	75
10,0	86

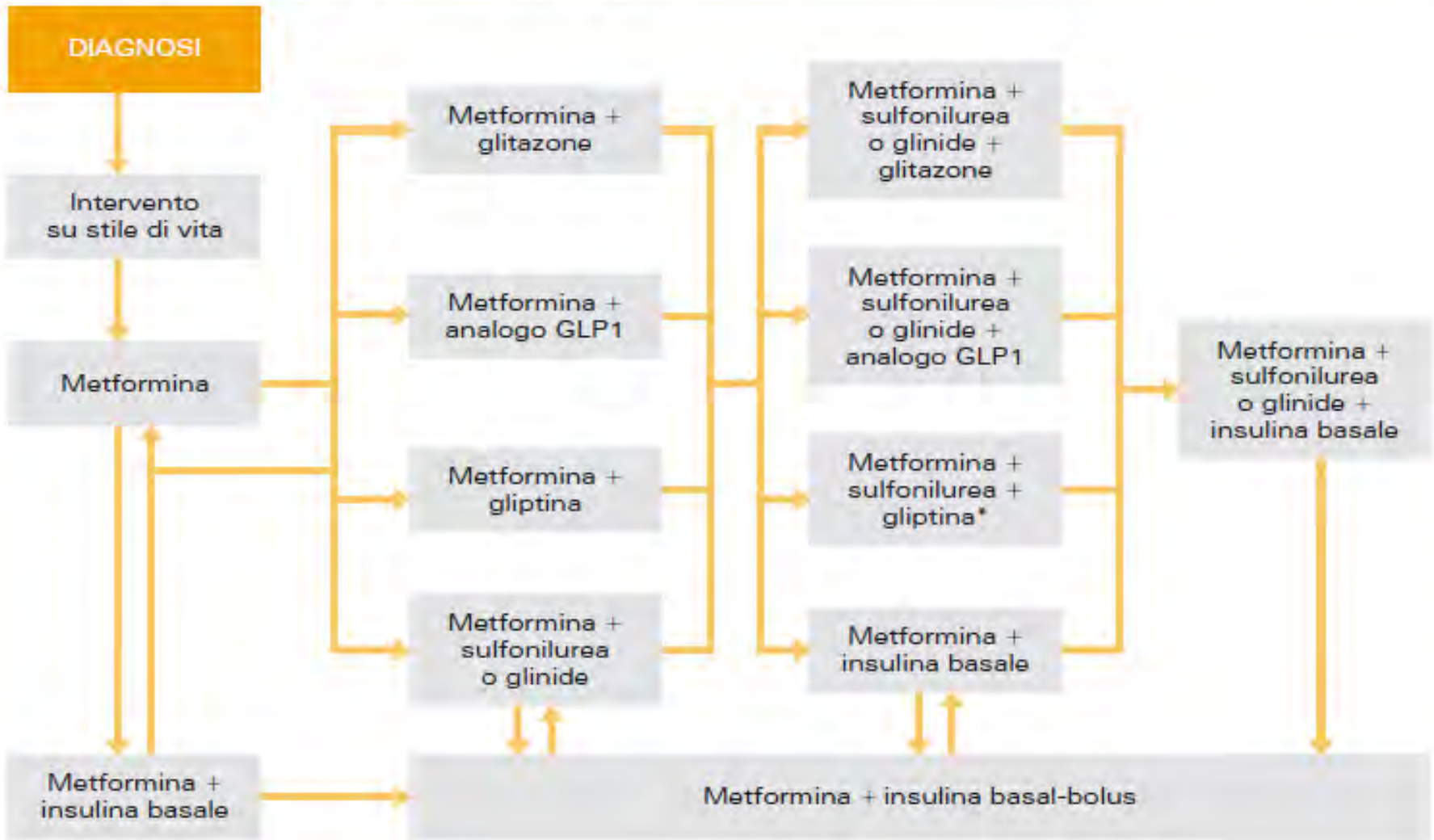
$$\text{HbA1c\%} = (0.0915 \times \text{HbA1c mmol/mol}) + 2.15$$

$$\text{HbA1c mmol/mol} = (\text{HbA1c\%} - 2,15) / 0.0915$$

HbA1c 7% = HbA1c 53 mmol/mol

HbA1c 6.5% = HbA1c 47.5 mmol/mol

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



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

2. Iniziare con la metformina (prima scelta) per evitare intolleranza gastrointestinale. Con particolare cautela per filtrato glomerulare $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ o in pazienti a rischio di intolleranza, passare direttamente al

3. Aggiungere (o, in caso di intolleranza/controfarmaco (sulfonilurea/repaglinide/glitazone).
a) la metformina da sola non riesce a mantenere il controllo della glicemia
b) non è tollerata o è controindicata o
c) si ritiene che il valore di emoglobina glicata non si possa raggiungere, con la sola metformina, il target. Sulfoniluree e repaglinide raggiungono più facilmente l'obiettivo ipoglicemico con possibile riduzione della compliance al fallimento secondario; i glitazoni inducono un rischio di fratture e di scompenso cardiaco nei pazienti con mantenimento di un buon controllo della glicemia. L'associazione con exenatide ha il vantaggio di un'importante calo ponderale e di effetti collaterali gastrointestinali e di essere tollerata. La terapia insulinica è la più efficace, ma può indurre ipoglicemie. Tenere comunque in considerazione la terapia orale di educazione terapeutica; se vengono prescritti i boli (e all'uso del sistema di iniezione in caso di problemi di ritenzione idrica; se viene prescritta l'insulina per il sistema di iniezione. Se appropriato, prediligere il sistema di iniezione. Se appropriato, prediligere il sistema di iniezione. Se appropriato, prediligere il sistema di iniezione.

4. Usare la triplice terapia quando le associazioni di farmaci non mantengono il controllo dell'emoglobina glicata. Le associazioni mostrino la superiorità di uno schema rispetto all'altro. Sono tutte consentite sulla base degli studi. Le incretine sono associate alle sulfoniluree e ai glitazoni. La possibilità di iniziare direttamente una terapia insulinica è da valutare caso per caso.

5. L'acarbosio può rappresentare una ulteriore opzione terapeutica.

6. Aumentare le dosi o aggiungere altre classi di farmaci (massimo 3-6 mesi) fino al raggiungimento dell'obiettivo glicemico.

7. In ogni passaggio valutare la possibilità di un'ulteriore passaggio.

Tabella 12

Terapia con insulina nel diabete tipo 2

1. Iniziare la terapia con insulina quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia. Mantenere tuttavia sempre il supporto per il mantenimento dello stile di vita. Considerare l'inizio o l'aumento dell'insulina ogni 2-6 mesi, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo valori di $HbA_{1c} < 7\%$.

2. Spiegare al paziente affetto da diabete sin dal momento della diagnosi che l'insulina è comunque una delle possibili terapie e che può rivelarsi la migliore, oppure l'unica, per raggiungere o mantenere il controllo della glicemia.

3. Iniziare un percorso di educazione terapeutica e prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Spiegare che all'inizio le dosi prescritte possono essere basse ma che in alcuni casi si può giungere a 50-100 Unità die.

4. Iniziare la terapia insulinica prima della comparsa dello scompenso metabolico, in particolare iniziare quando, nonostante una terapia massimale, l' HbA_{1c} (dosaggio standardizzato con lo studio DCCT) supera 7,5%. Continuare comunque la metformina. L'uso dei secretagoghi può essere continuato, almeno temporaneamente, durante la terapia insulinica. Anche l'acarbosio può essere continuato. Prestare attenzione all'associazione con glitazonici per l'aumentata ritenzione di liquidi. Al momento exenatide e gliptine non sono prescrivibili insieme a insulina.

5. Quando si avvia la terapia insulinica:

5.1. Utilizzare un'insulina basale come detemir, glargine, umana NPH o lispro protamina (con umana NPH il rischio di ipoglicemia è tuttavia maggiore, non vi sono evidenze che l'insulina lispro protamina sia diversa dall'umana NPH), tenendo comunque in considerazione le diverse farmacocinetiche

oppure

5.2. Utilizzare un analogo rapido ai pasti

oppure

5.3. Utilizzare direttamente uno schema basal-bolus

oppure

5.4. In presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica), tentando comunque di educare il paziente verso uno schema basal-bolus.

6. Iniziare l'insulina prescrivendo un regime di autotitolazione (aumento di 2 unità ogni 3 giorni fino all'obiettivo) oppure attraverso contatti settimanali (usando comunque uno schema simile). Controllare la glicemia anche negli altri momenti per identificare possibili altre cause di cattivo controllo.

7. Continuare il supporto al paziente, anche attraverso contatti telefonici, fino al raggiungimento dell'obiettivo glicemico.

8. Incoraggiare la somministrazione dell'insulina nel tessuto sottocutaneo della regione addominale (assorbimento veloce) e coscia (lento), considerando comunque braccio e glutei come valide alternative. Ricordarsi sempre che alcuni pazienti potrebbero non prediligere la somministrazione dell'insulina nella regione addominale per motivi culturali.

Raccomandazioni terapia Ipoglicemizzante orale

- Stile di vita (Alimentazione + Att. Fisica)
- Iniziare Metformina dopo raccomandazioni stile di vita se HbA1c <7% prontamente
- Aggiungere altro farmaco (non esiste una priorità se non quella di essere tempestivi soprattutto nei neodiagnosticati)
- Se HbA1c è già troppo alta iniziare con associazione
- Se HbA1c non a target controlli frequenti ogni 2-6 mesi (?)
- Non esitare se HbA1c non a target a passare a triplice terapia (tutti i regimi sono buoni pur di raggiungere il risultato, ma sarebbe logico usare farmaci con meccanismi differenti e sinergici – **Tailor's Therapy-**
- Opzione utile l'Acarbose
- Tener sempre presente l'opzione Insulina

Raccomandazioni terapia Insulinica

- Avvertire il pz. sin dall'esordio che la terapia insulinica può essere un'opzione possibile
- Iniziare se la terapia orale fallisce, prima che si verifichi scompenso metabolico con HbA1c > 7.5% (?)
- Mantenere eventualmente metformina o altri farmaci in associazione
- Attenzione all'associazione con Pioglitazone
- Educazione terapeutica adeguata (Alimentazione, Somministrazione, autocontrollo, Ipoglicemie, ecc.)
- Ideale Basal-Bolus
- Controlli più frequenti 2-6 mesi (?)
- Utilizzare analoghi ai pasti
- Se compliance difficile possibile ricorrere alle premiscelate

Ipoglicemizzanti Orali e non

- Insulino sensibilizzanti :

Metformina, Pioglitazone

- Secretori:

Sulfaniluree, Repaglinide

- Incretinici :

DPP4 inibitori, Incretino-mimetici

- Riduttori assorbimento :

Acarbose

Metformina

Riduce Glicogenolisi e Neoglucogenesi, aumenta espressione genica del recettore Glut- 4

Vantaggi

- Non espone a ipoglicemia
- Basso costo
- Agisce su Insulino-resistenza
- Ha impatto favorevole su CVD
- Indicato nel DMT2 obeso
- Si può usare in associazione con tutti i farmaci

Svantaggi

- Intolleranza (raggiungere il dosaggio ottimale (2-2,5 gr/die) gradualmente)
- Limitazione d'uso in alcune condizioni (Insuf.renale – usare con prudenza per Cl.Creat.> 30ml e <60/ml/min)
- Acidosi lattica in condizioni di ipossia

Sulfaniluree

Agisce su recettori S_{ur}1_Kir 6,2 presenti anche nel miocardio

Vantaggi

- Baso costo
- Efficaci riducono HbA1c di 1-1,5%
- Collaudati
- Spesso associate a metformina (ma non a dosaggio ottimale)

Svantaggi

- Interferenza recettori miocardici e canali Ca (precondizionamento miocardico). Meno per Glimepiride
- Inducono secondary failure più facilmente
- Ipoglicemie
- Incremento ponderale
- Aggravamento epatopatia
- Ipoglicemie tardive

Repaglinide

Rapida azione segretagoga, ma breve emivita

Vantaggi

- **Rapida azione sulla glicemia post- prandiale**
- **Si può usare nell'Insuf.Renale**
- **Minor rischio di ipoglicemie**
- **Adatto nei pazienti anziani**

Svantaggi

- **Meno efficace delle SU**
- **Non agisce sulla glicemia a digiuno**
- **Meccanismo simile a SU per quanto riguarda preconditionamento miocardico**
- **Costo più elevato delle SU**

Pioglitazone

Aumenta sensibilità ad Insulina a livello periferico modulando l'azione dei recettori PPAR- γ

Vantaggi

- Agisce sul metabolismo lipidico e aterogeno
- Aumentano captazione glucosio insulino mediata
- Si può associare a tutti i farmaci
- Non si accumula in caso di I. Renale
- Durability, Inducono più tardivo fallimento secondario (ADOPT)
- Ha dimostrato effetti favorevoli su rischio CV (PROACTIVE-BARI 2D)

Svantaggi

- Incremento ponderale
- Ritenzione idrica (può favorire HF)
- Rischio fratture distali nelle donne
- Rischio Neoplasie ?
- Costo più elevato
- Piano terapeutico

Acarbosio

Azione su α -glucosidasi, interferisce con assorbimento carboidrati

Vantaggi

- **Basso costo**
- **Agisce su glicemia post-prandiale**
- **Non effetti negativi su peso**
- **Efficace nella prevenzione del rischio diabete**
- **Efficace sul rischio CV**
- **Si può associare ad altri farmaci**

Svantaggi

- **Flatulenza**
- **Modesti effetti su HbA1c (-0,6%)**
- **Aumento effetti collaterali se usato con metformina**

Gliptine

(Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin)

Inibitori DPP4. Aumentano emivita Incretine endogene

Vantaggi

- Ben tollerati
- Non incremento peso
- Efficacia simile a Ipo-orali tradizionali
- Associabili ad altre terapie (Sitagliptin anche Insulina)
- Minor rischio ipolicemie
- Potenziali effetti positivi su CV
- Più efficaci su glicemia post-prandiale

Svantaggi

- Alto costo
- Piano terapeutico
- Scarsi dati su uso prolungato
- Favoriscono infezioni
- Pancreatite ?

Insulina

(Basali, Intermedie, Analoghi rapidi, Regolare, Premiscelate)

Considerata T.Intensiva nell'UKPDS

Vantaggi

- Unica terapia nel DMT1
- Più efficace nel ridurre HbA1c
- Si può associare ad ipo orali
- Basali minor rischio ipoglicemie notturne
- Analoghi rapidi miglior controllo Glic. Post-prandiale ,non si HbA1cBasali miglior controllo Glic. a digiuno
- Utilizzabile in Insuf.renale ed epatica

Svantaggi

- Incremento ponderale
- Rischi ipoglicemie
- Maggior sorveglianza ed impegno
- Maggior costo (Presidi)
- Non dimostrato miglior effetti su CV
- Terapia multi iniettiva poco adatta ad anziani
- Piano terapeutico per Basali
- Rischio cancro ?

Analoghi Incretine

(Exenatide, Liraglutide)

Azioni multiple (Glucagone, β -cellula, Assorbimento, Senso fame)

Vantaggi

- Riduzione peso
- Risparmio β -cellula
- Meno Ipoglicemia
- Associabili ad altri farmaci (anche insulina?)
- Buon risultato su HbA1c
- Buon risultato su Glic.post-prandiale
- Potenziali effetti positivi su CV

Svantaggi

- Somministrazione iniettiva
- Alto costo
- Scarsi dati su uso prolungato
- Piano Terapeutico
- Pancreatite?

COSTI DEL DIABETE

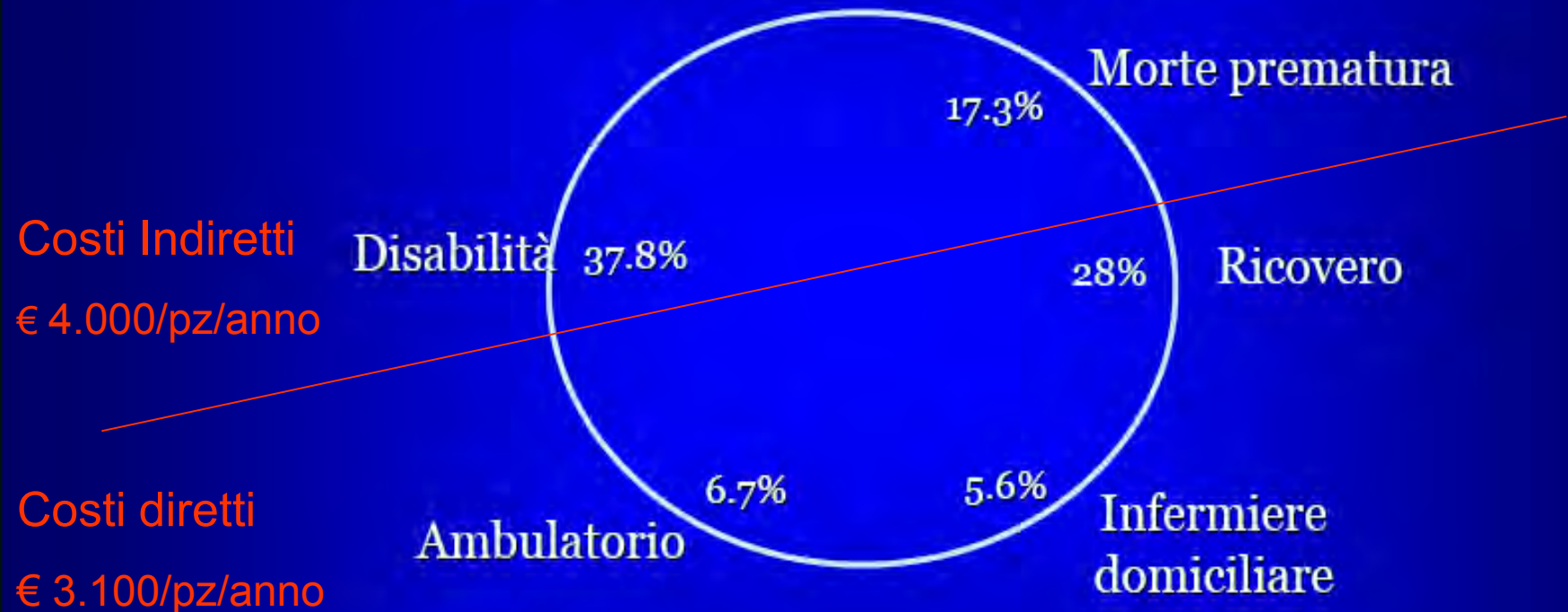
E' importante considerare che in Italia di questi 3.100 Euro che ogni anno vengono spesi in media per ogni diabetico tipo 2 :

- il 60% è destinato ad ospedalizzazioni**
- il 22% al consumo di farmaci**
- il 13% alle cure ambulatoriali.**

Costi del Diabete (2004)

Costi Diretti circa 7,2 MLD di Euro (pari al 7% del bilancio del SSN)

Procapite: € 3.135,93 l'anno



Ricoveri per Diabete in Campania
(Solo Ricoveri Ordinari-esclusi D.H.)
Raffronto 1996-2001

	1996	2001	1996 %	2001 %
Tot.Ric. Ord	919.170	922.611		
Ric. Ord. Diabetici	51.480	55.357	5,6	6,0
Diabete 1° diagnosi	9.241	8.565	17,9	15,5
Degenza Media Diab.	10,2	8,33		

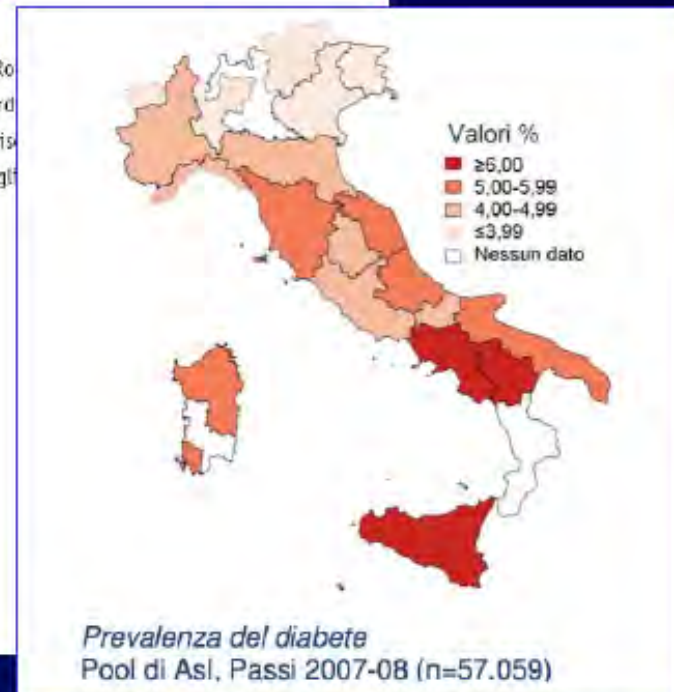
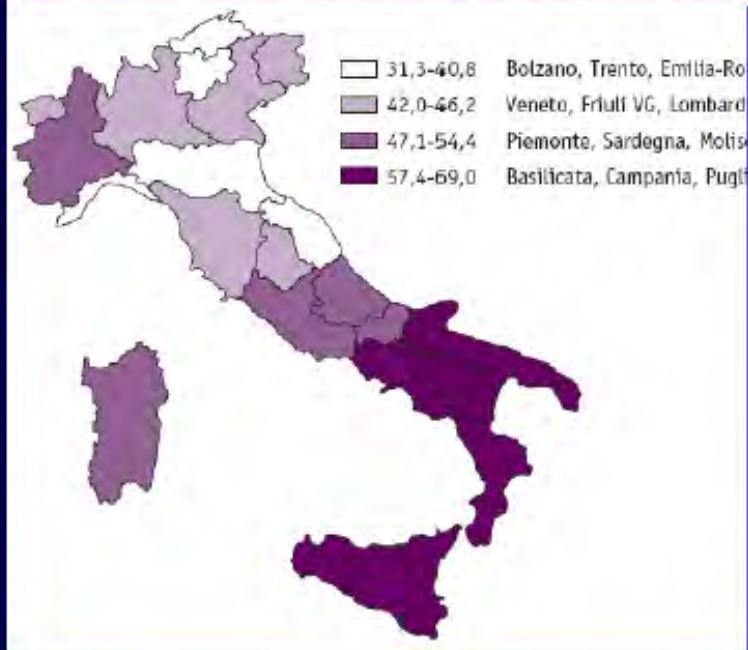
Il Rapporto OSMED



Uso di farmaci per il diabete nelle Regioni italiane

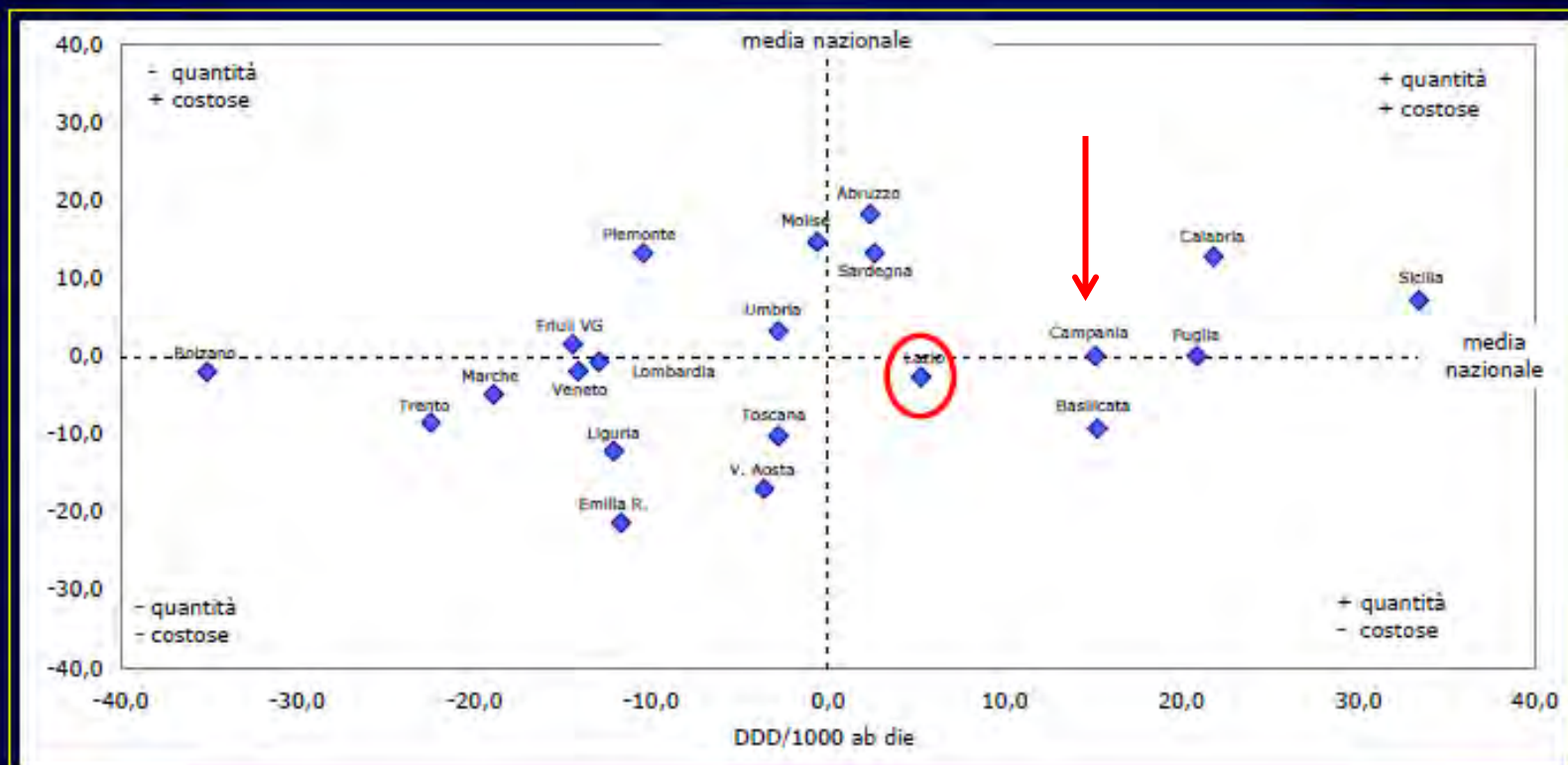
Dati OsMed 2009

Antidiabetici, distribuzione in quartili del consumo territoriale 2009
di classe A-SSN (DDD/1000 ab die pesate)



Farmaci per il diabete - Variabilità regionale

2009



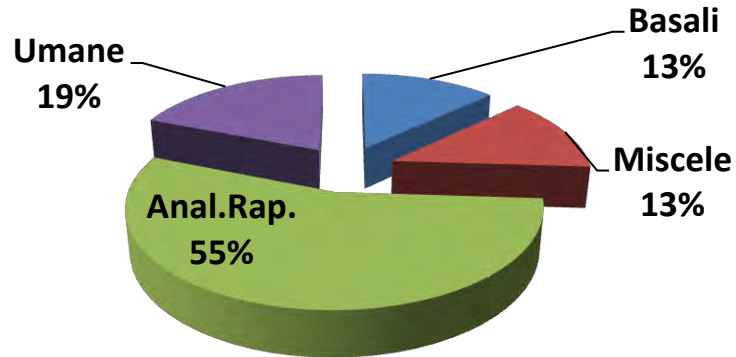
La vita Reale

- .Cosa è cambiato negli ultimi anni
- Cosa non è cambiato
- Quali sono i reali nostri comportamenti sulla basa dei dati di mercato
- Le nostre terapie sono efficaci ?

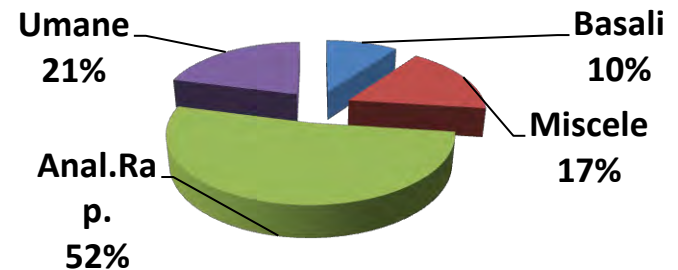
Insuline

Campania 12.6% mercato nazionale

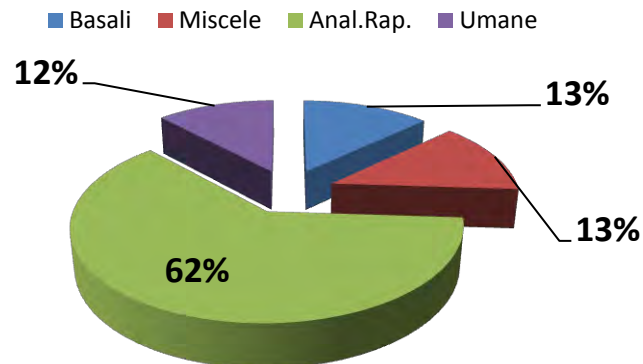
Italia 2010 Mercato UI Insuline



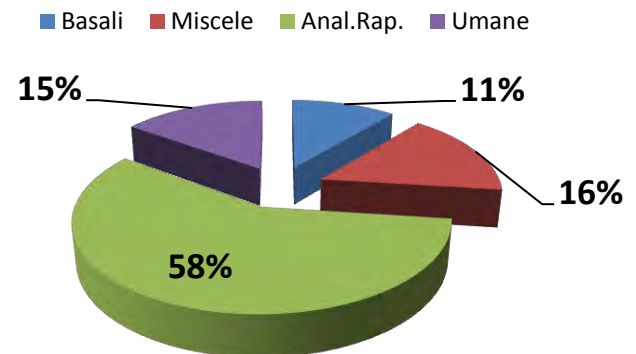
Campania 2010 Mercato Insuline UI



Mercato Insuline UI Italia 2011



Volumi insuline UI Campania 6 mesi 2011



Considerazioni Terapia Insulinica

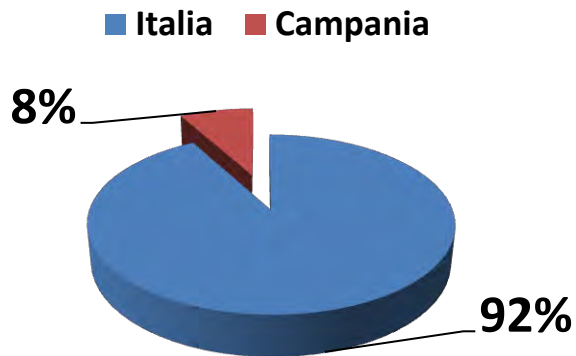
- **Modesto Maggior uso Insuline tradizionali rispetto al mercato nazionale**
- **Maggior uso premiscelate e Umane**

Incretine

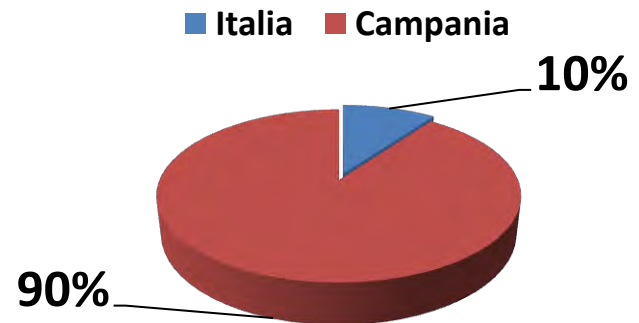
Campania 8.1% nel 2010 – 9.8% nel 2011*

(*sei mesi)

Volumi Incretine 2010
Campania verso Italia



Volumi Incretine Campania
verso Italia 2011



Considerazioni T. Incretine

- **Modesto Aumento del 2% nell'uso di incretine tra 2010 e 2011, considerando che le alternative terapeutiche sono 2 nel 2011**

Ipoglicemizzanti orali

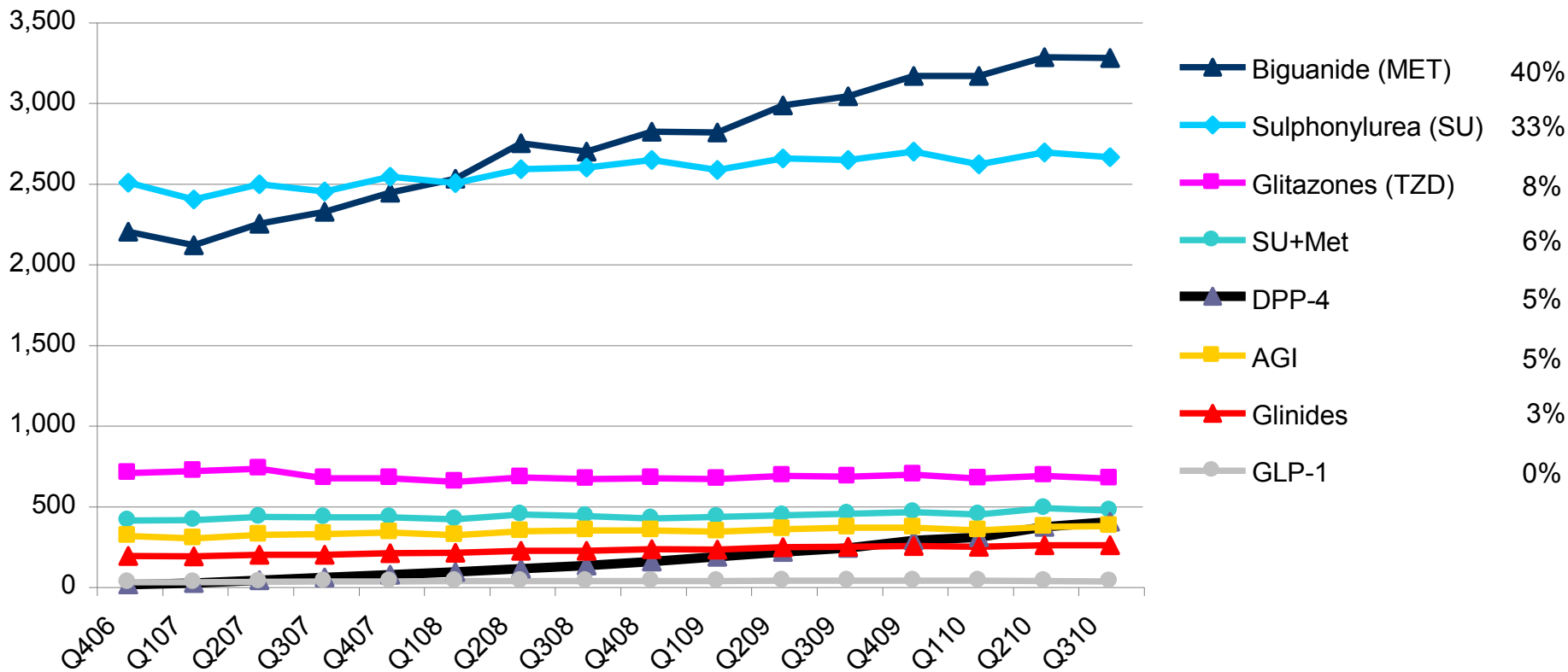
Incretine

DPP-4

Mercato Mondiale Global OAD+GLP1 Market by Classes (PDOT)

Worldwide Volume in PD MM

32.0B PD Total Mkt MAT 3Q 2010
Growth 7.3% vs MAT 3Q 2009



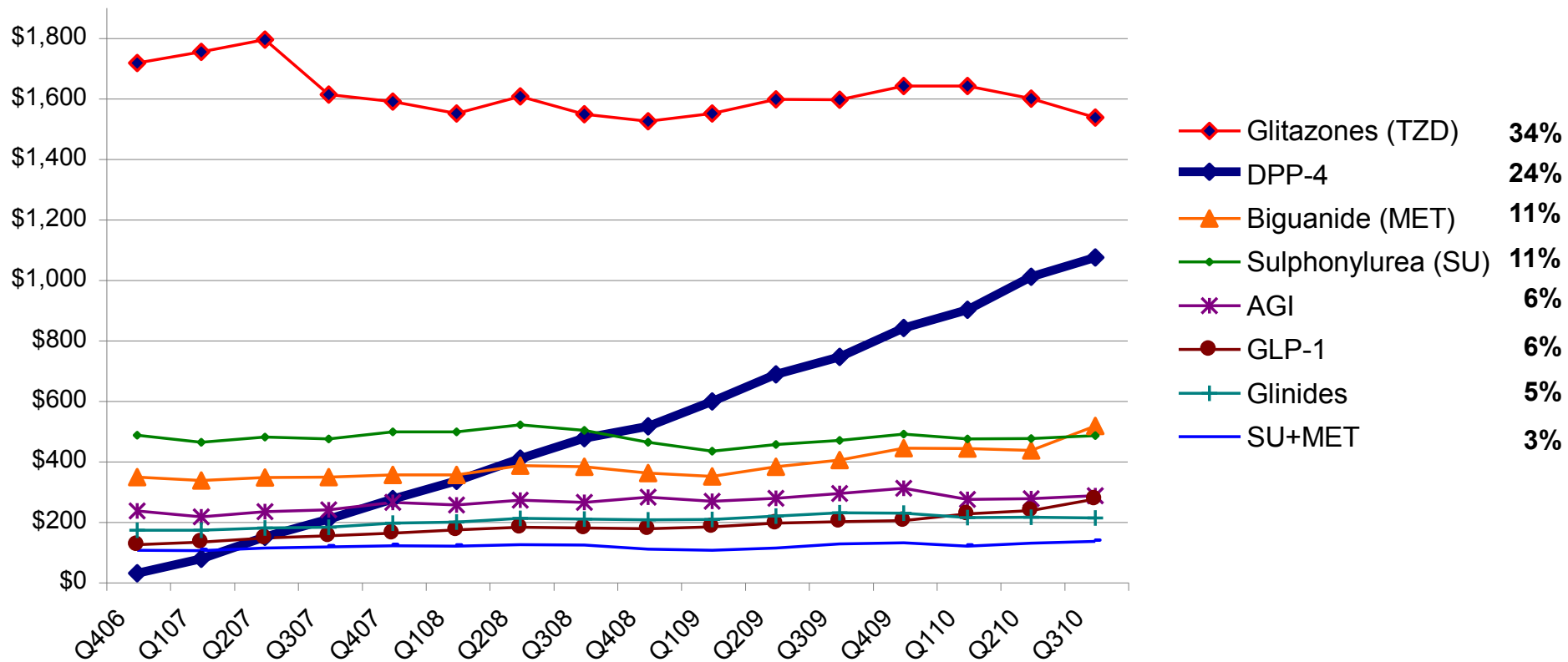
Mercato Mondiale andamento

Global OAD+GLP1 Market by Classes (Sales)

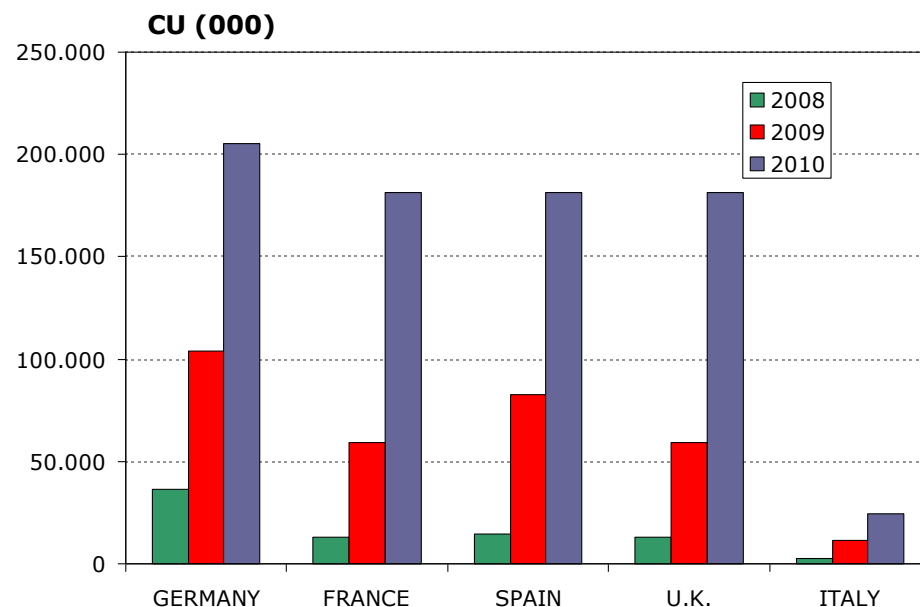
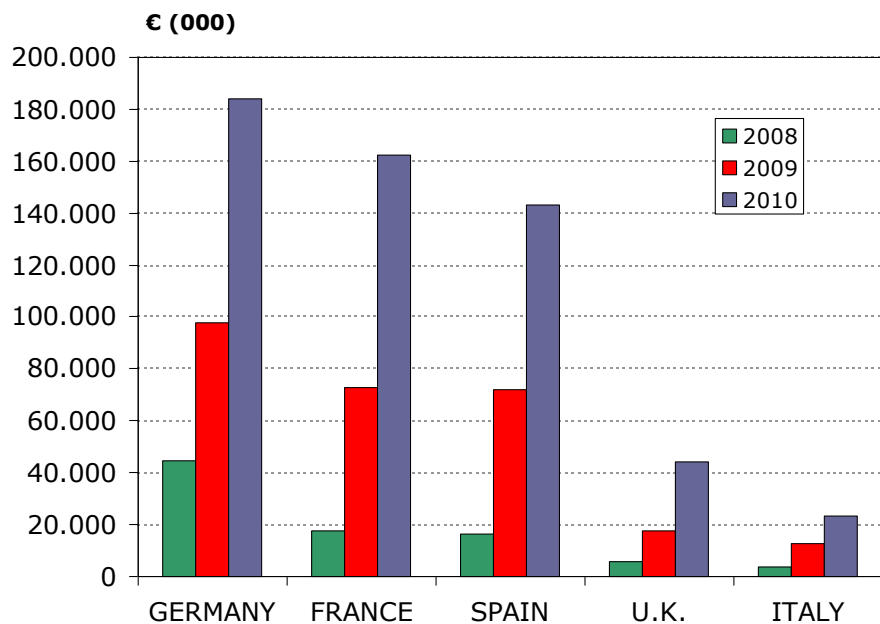
Worldwide Sales in \$ MM

\$17.4B Total Mkt MAT 3Q 2010

Growth 14.1% vs MAT 3Q 2009



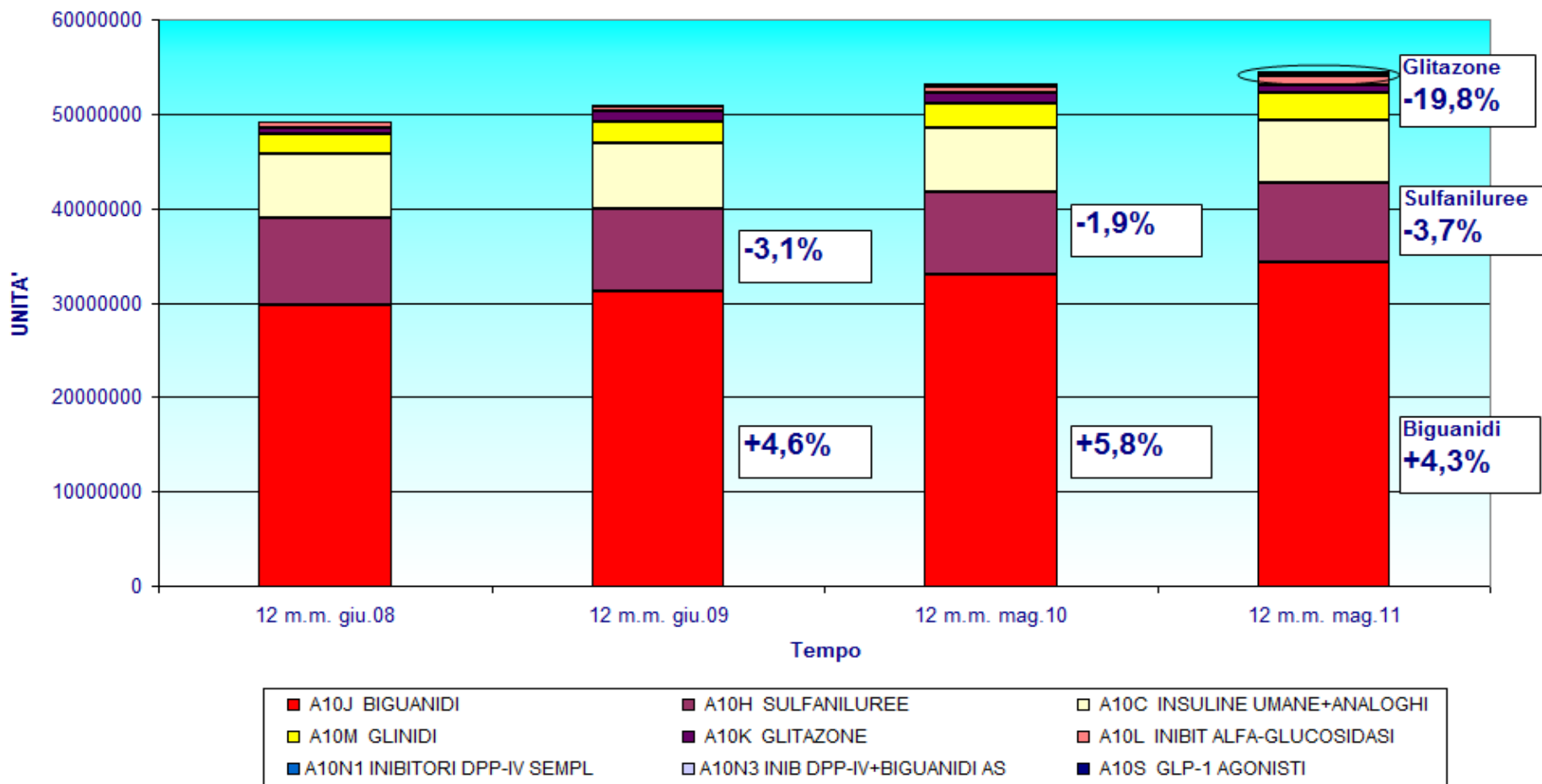
INIBITORI DPP-4 – Vendite annuali e Quote di Mercato nei BIG 5 Mercato Ipoglicemizzanti orali (senza Insuline)



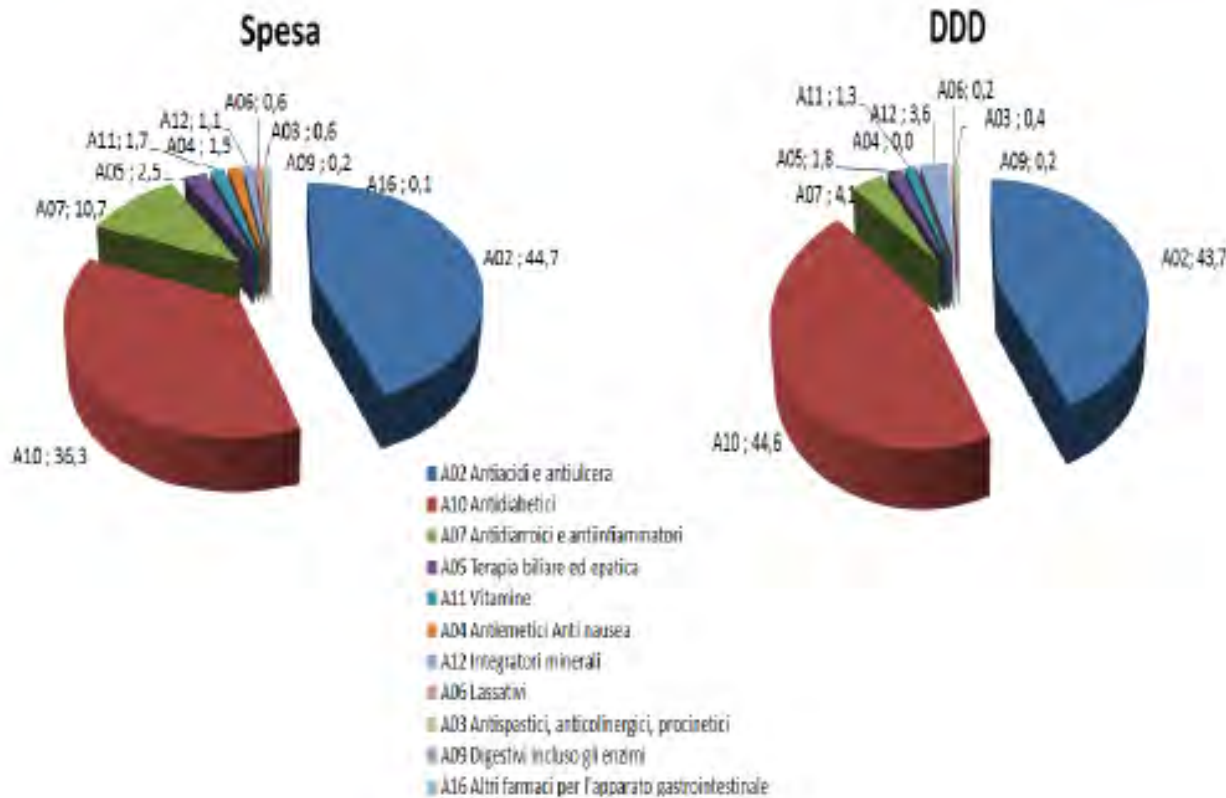
	Value			CU		
	Market Share 2008	Market Share 2009	Market Share 2010	Market Share 2008	Market Share 2009	Market Share 2010
GERMANY	13,8%	25,9%	41,4%	1,6%	4,4%	8,6%
FRANCE	4,7%	17,8%	32,0%	0,6%	2,4%	6,9%
SPAIN	9,7%	32,7%	50,6%	0,9%	4,7%	10,1%
U.K.	2,6%	7,6%	14,2%	0,2%	0,8%	1,8%
ITALY	2,1%	6,3%	10,5%	0,1%	0,6%	1,1%

Mercato Italiano 2011

A10 FARMAC.USATI NEL DIABETE



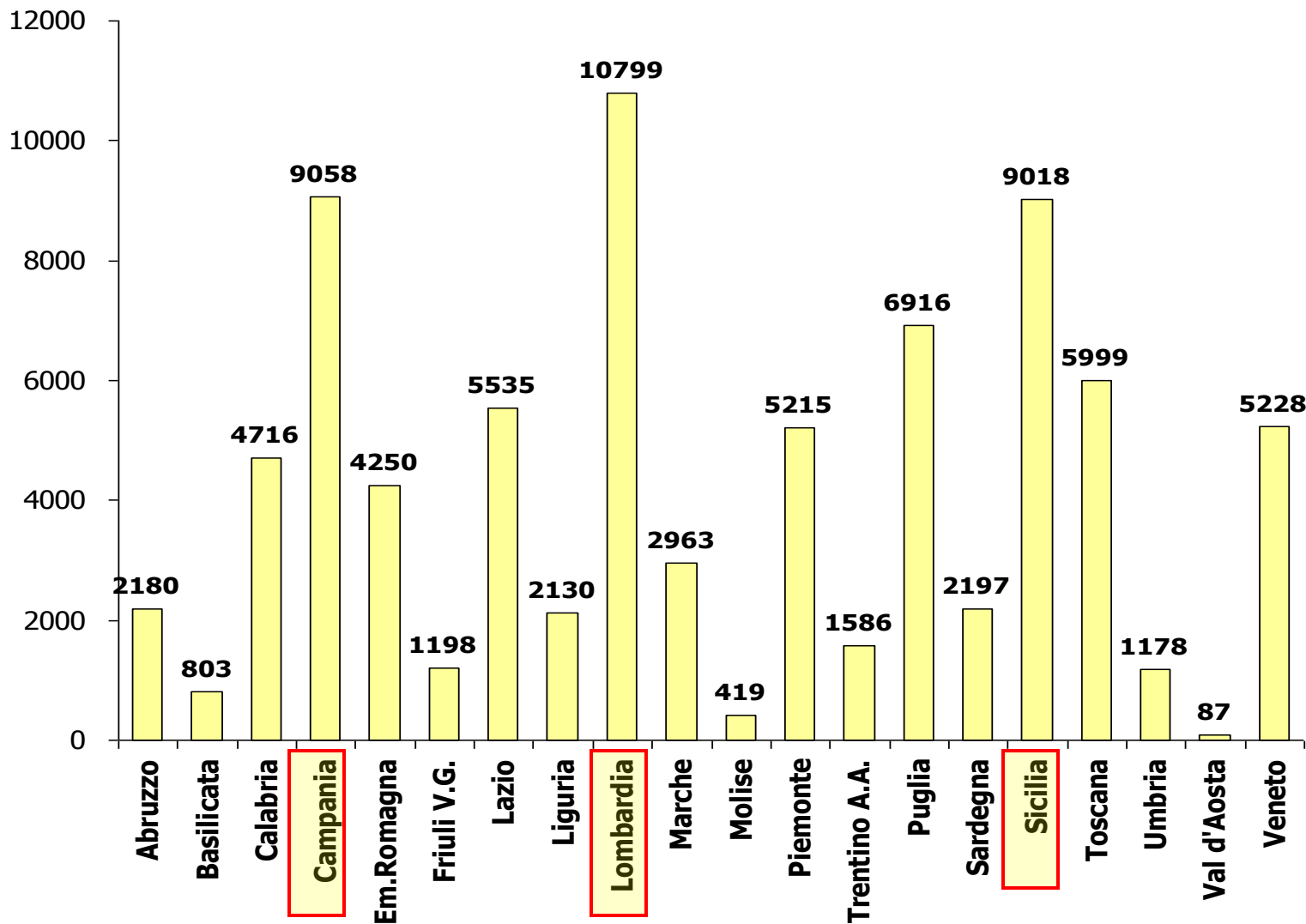
Spesa Farmaceutica In Campania Cartegoria Gastrointestinale e Antidiabetici



(sitagliptin)

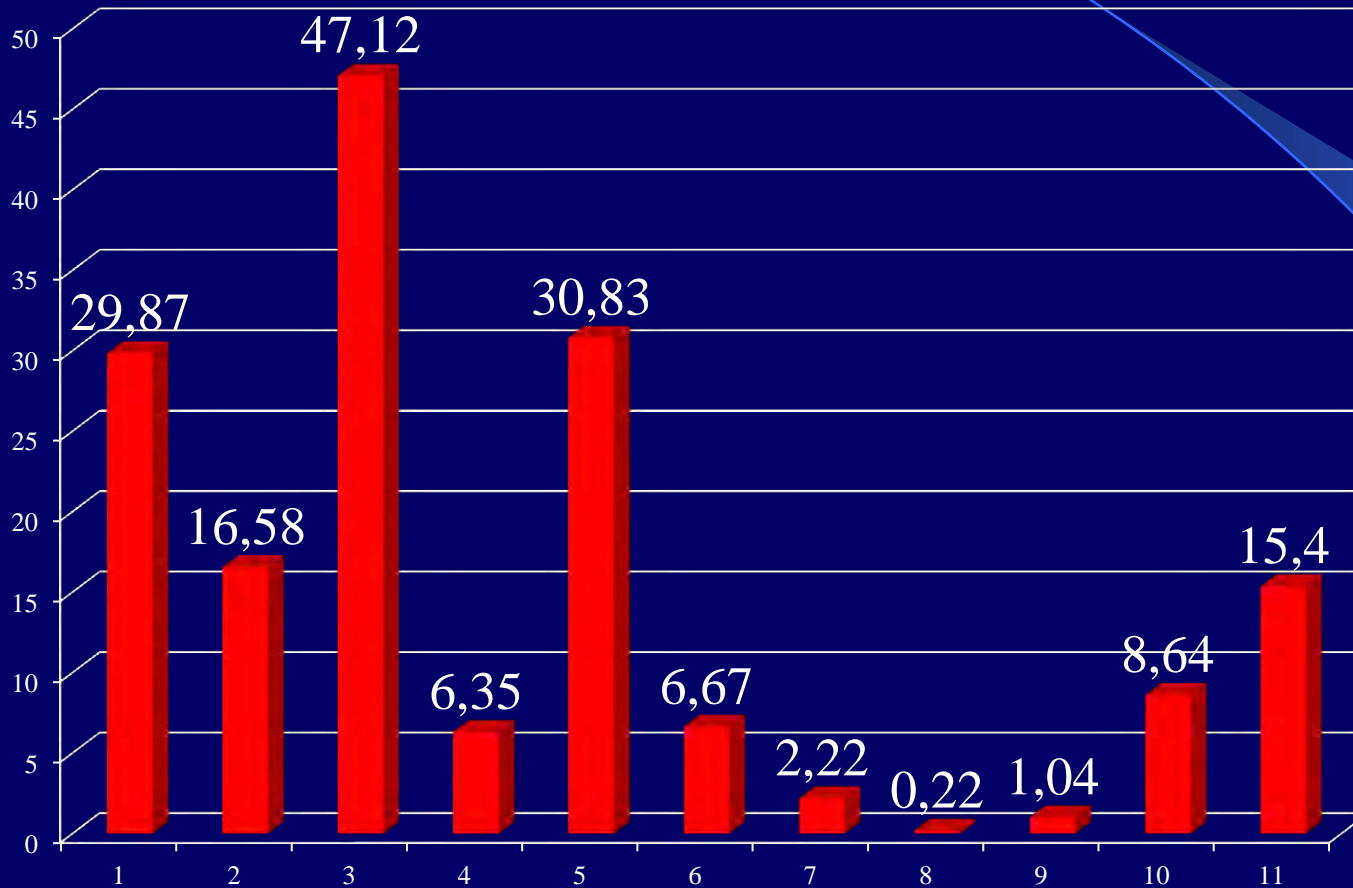
(sitagliptin/metformin)

N° Piani Terapeutici registrati per regione (tutte le molecole)



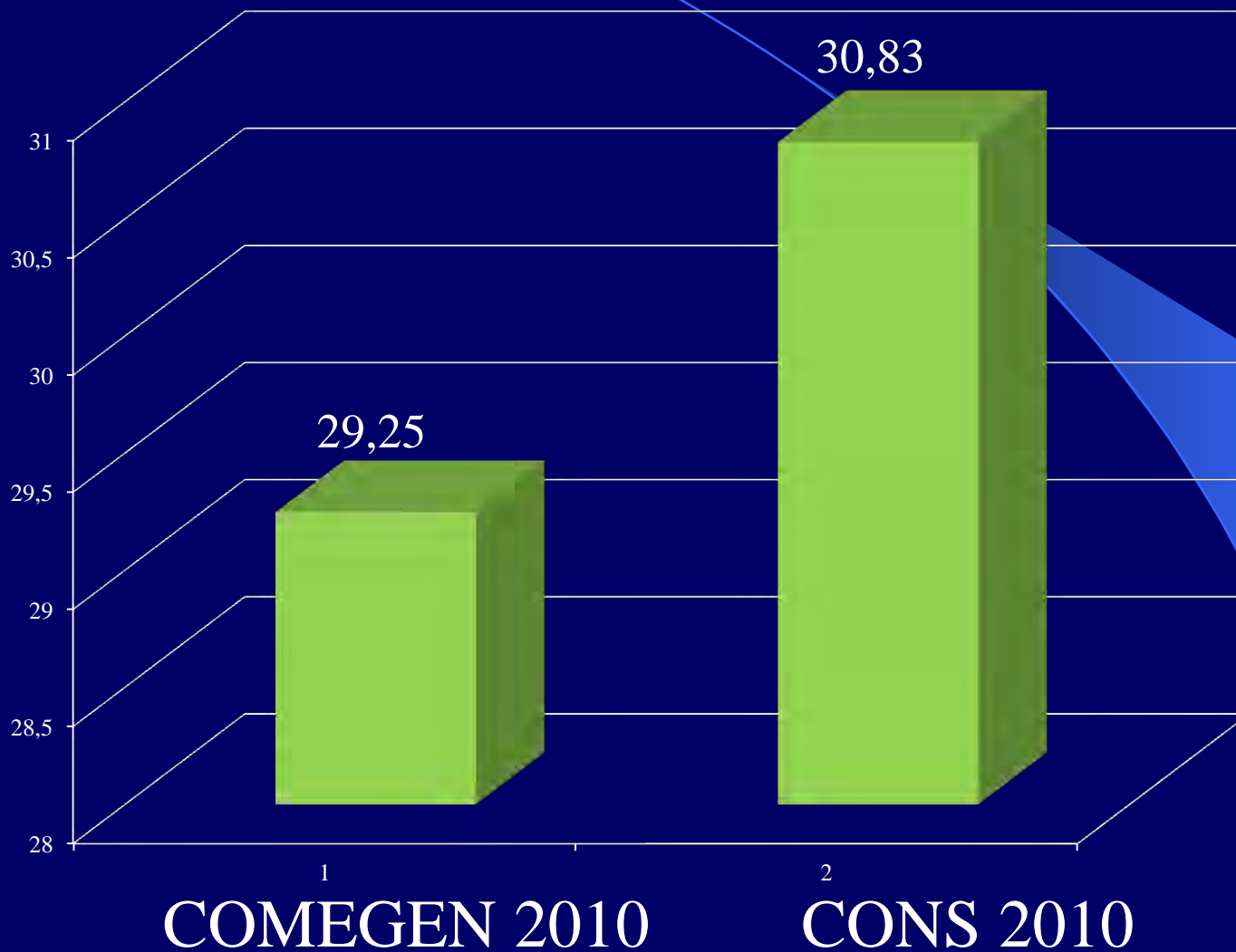
Consorzio Campania Medica

Suddivisione in fasce terapeutiche per diabete

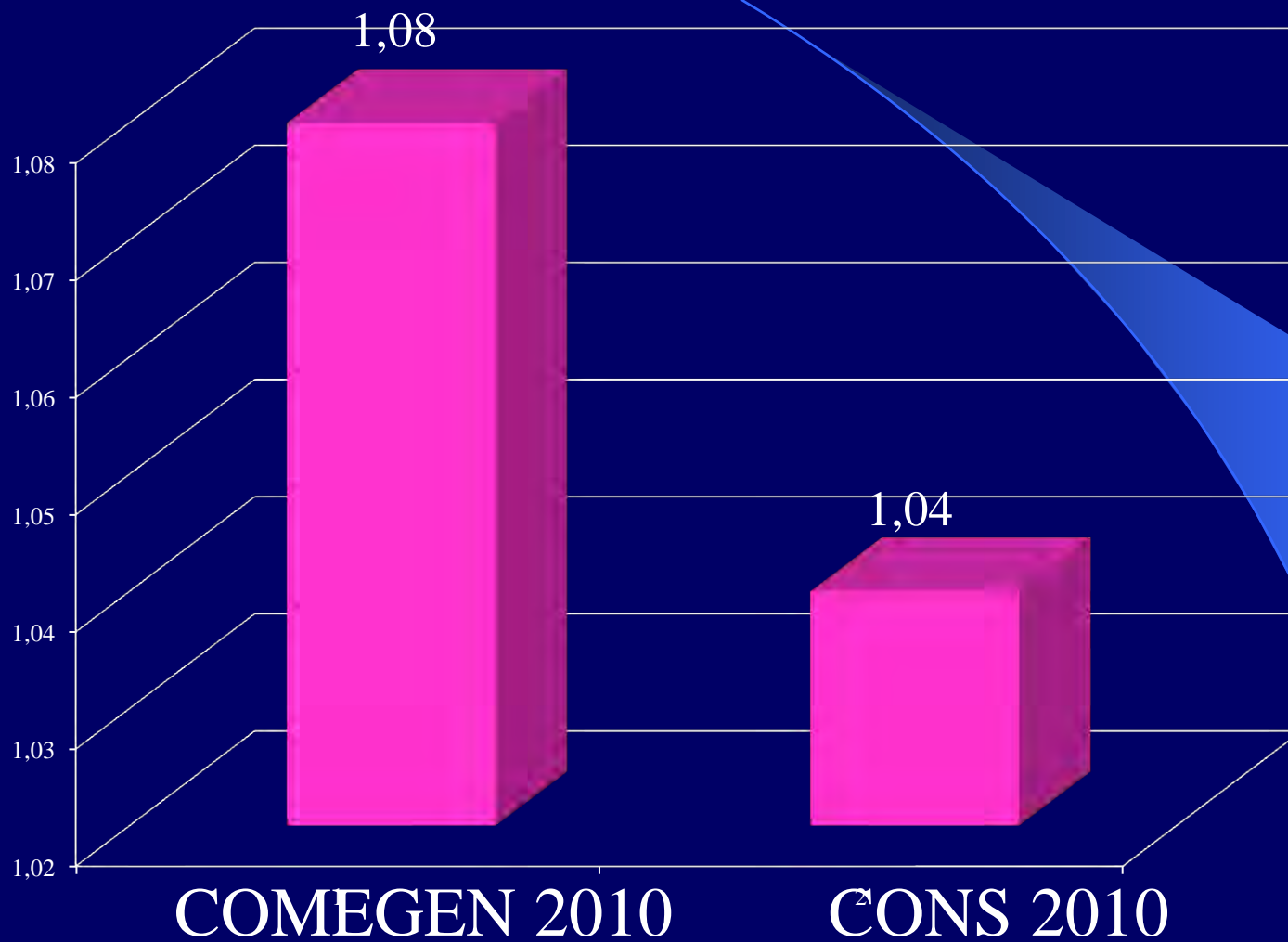


1. Nessuna terapia
2. Metformina
3. Metformina anche in associazione
4. **Sulfaniluree**
5. **Sulfaniluree anche in associazione**
6. **Glinidi anche in associazione**
7. Acarbosio anche in associazione
8. Analoghi GLP1 anche in associazione
9. Inibitori DPP4 anche in associazione
10. Insulina da sola
11. Insulina anche in associazione

Pazienti diabetici in trattamento con Solfaniluree o Solfaniluree in associazione



Pazienti diabetici in trattamento con inibitori dell'enzima DPP4 o inibitori dell'enzima DPP4 in associazione



Il Quiz è

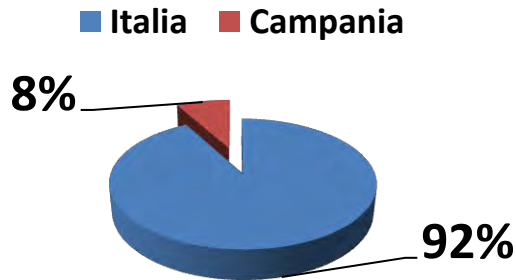
In Italia e in Campania il Diabete si comincia a curare in maniera diversa dal resto del mondo ?

Grazie per l'attenzione!

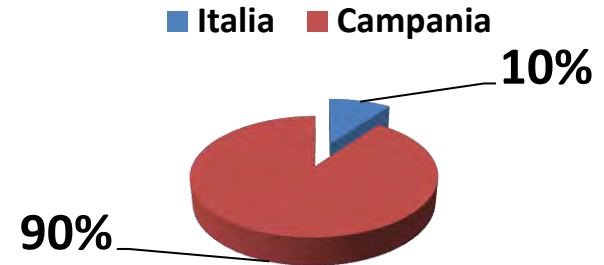
Incretine

Campania 8.1% nel 2010 – 9.8% nel 2011

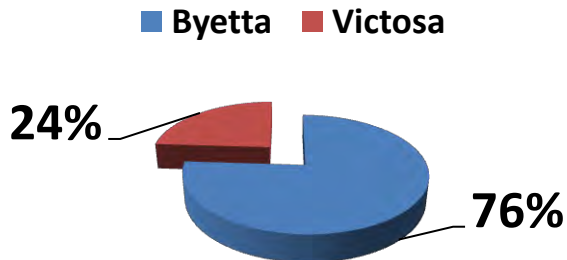
Volumi Incretine 2010
Campania verso Italia



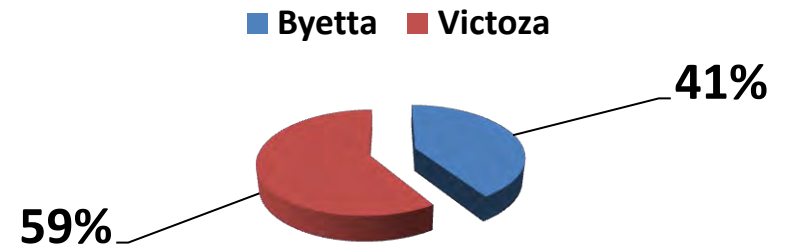
Volumi Incretine Campania
verso Italia 2011



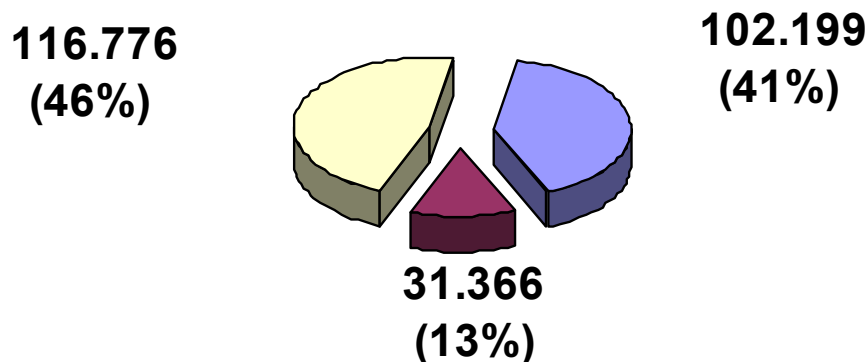
Confronto Incretine
2010 Italia



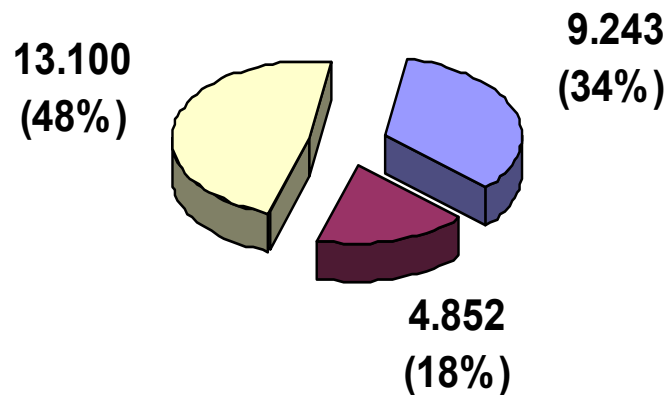
Confronto Incretine 2011
Campania



Spesa Insuline 2009 in Italia (Mil €)



Spesa Insuline in Campania (Mil €)



- la prescrizione di insuline basali in Campania è inferiore alla media Italia
- è maggiore invece la prescrizione delle premix