



E' sempre vero che vecchio è
sicuro?

Gli effetti extra glicemici dei
farmaci tradizionali

Dott. Carlo B. Giorda

S.C. M . Metaboliche e Diabetologia ASL Torino 5



Sei mesi di malattia
HbA1c 7,5%
glicemia a digiuno 130 mg/dl



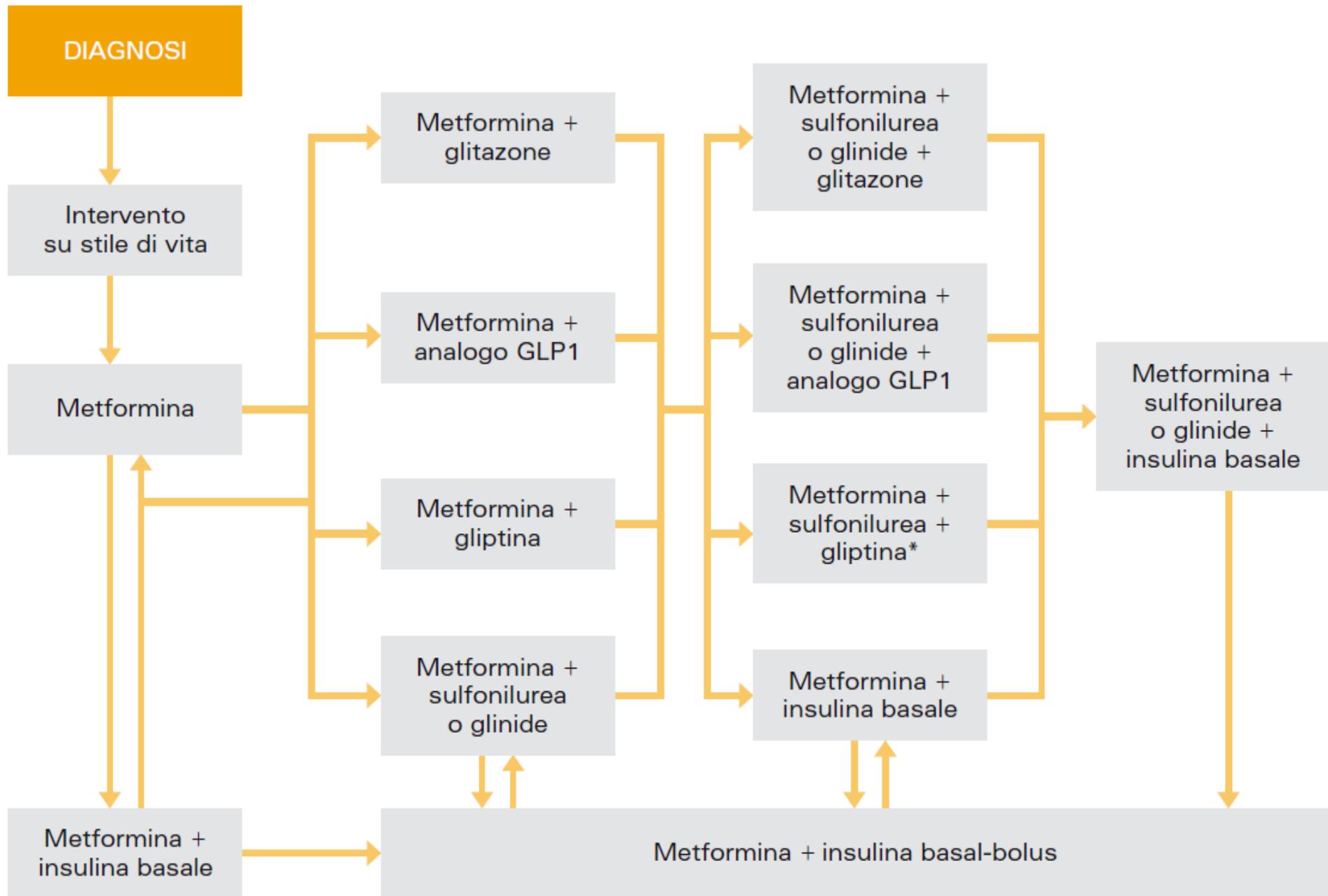
ANNI '90

- Ridurre il PESO
- Fare ESERCIZIO
- *Può andar bene così..*

2010

- Ridurre il PESO
- Fare ESERCIZIO
- Uso di FARMACI
- *Intensificare...*

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



Il vecchio problema

A che livello di HbA_{1c} si modifica
terapia e si intensifica la terapia del tipo
2?

> 7% ?

Paziente trattato con metformina non compensato: come proseguire?



Hba1c > 7% e metformina.
Quali elementi entrano in gioco
nella scelta?



Efficacia e evidenze

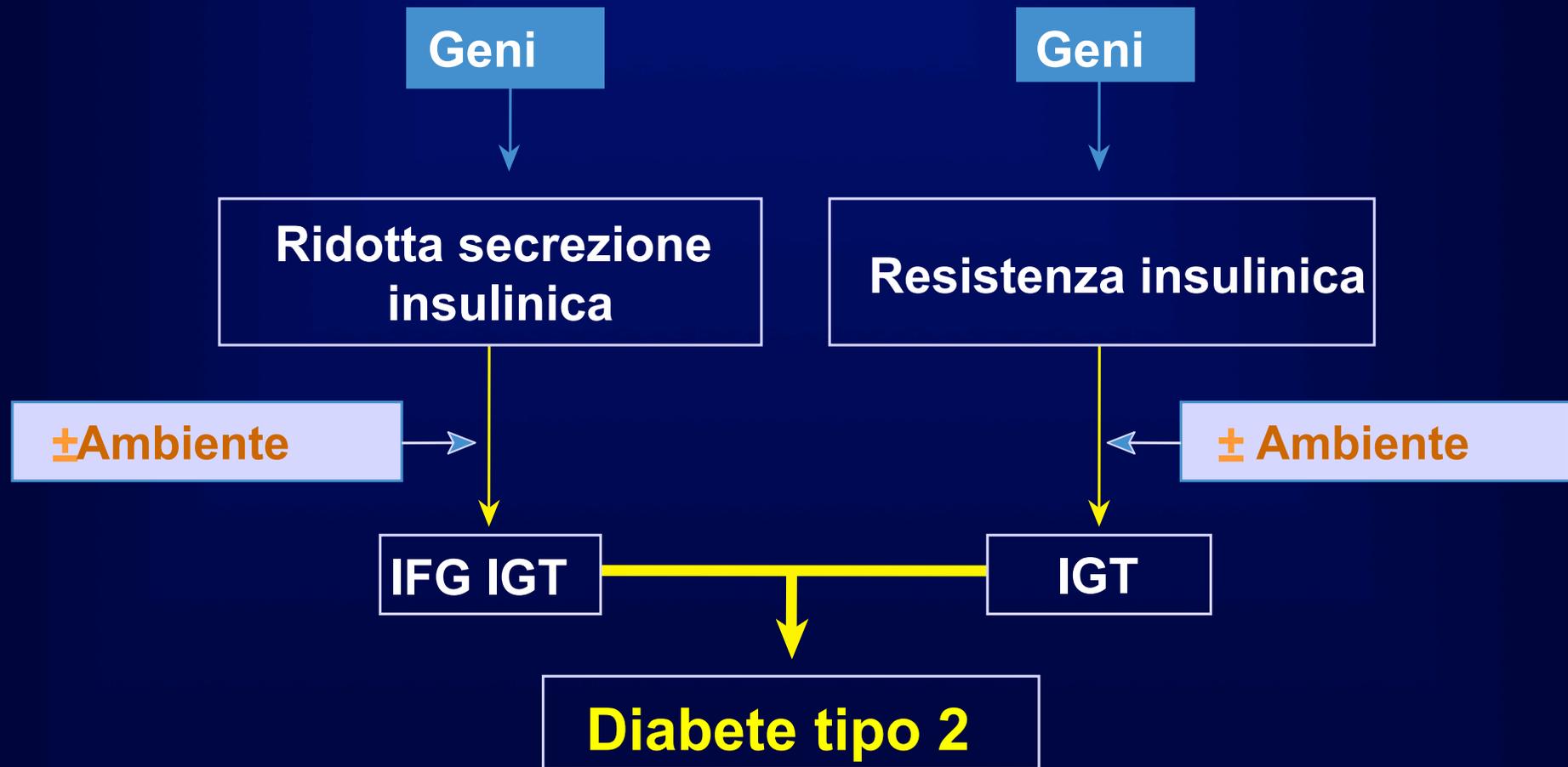
Polifarmacologia
(compliance)

Complicanze (renali e
CV)

Sicurezza e effetti
collaterali

Caratteristiche del pz

Diabete tipo 2: la combinazione di due difetti



Fenotipizzare o non fenotipizzare?

La fenotipizzazione patogenetica con HOMA nel tipo 2

IR + deficit B cell	85	%
Solo IR	6	%
Solo deficit B cell	8,5	%
Nulla	0,5	%

Hba1c > 7% e metformina.
Quali opzioni farmacologiche sono
proponibili?



TZD

SULFONILUREE

GLINIDI

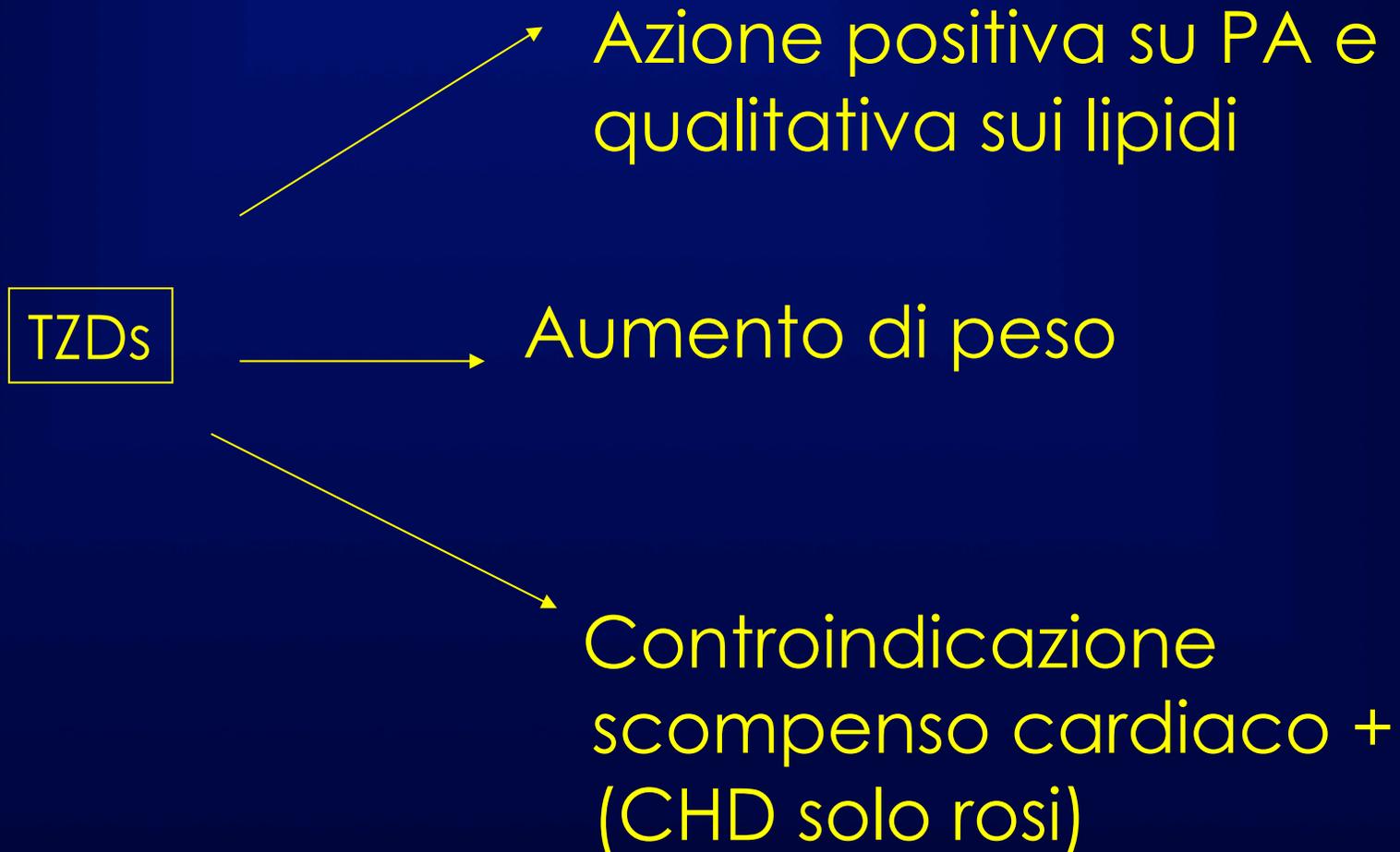
ACARBOSE

INSULINA

Opzione Glitazoni 1



Opzione TZD 2



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction
and Death from Cardiovascular Causes

Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H.

N Engl J Med 2007;356.

Opzione Acarbose 1

Acarbose

```
graph LR; A[Acarbose] --> B[Costo medio]; A --> C[Potenza ridotta]; A --> D[N di compresse elevato];
```

Costo medio

Potenza ridotta

N di compresse elevato

Opzione Acarbose 2

Acarbose



```
graph LR; A[Acarbose] --> B[Discreta evidenza di riduzione CV]; A --> C[Generalmente proposto come "ADD ON" o "ON TOP"]; A --> D[Effetti collaterali]
```

Discreta evidenza di riduzione CV

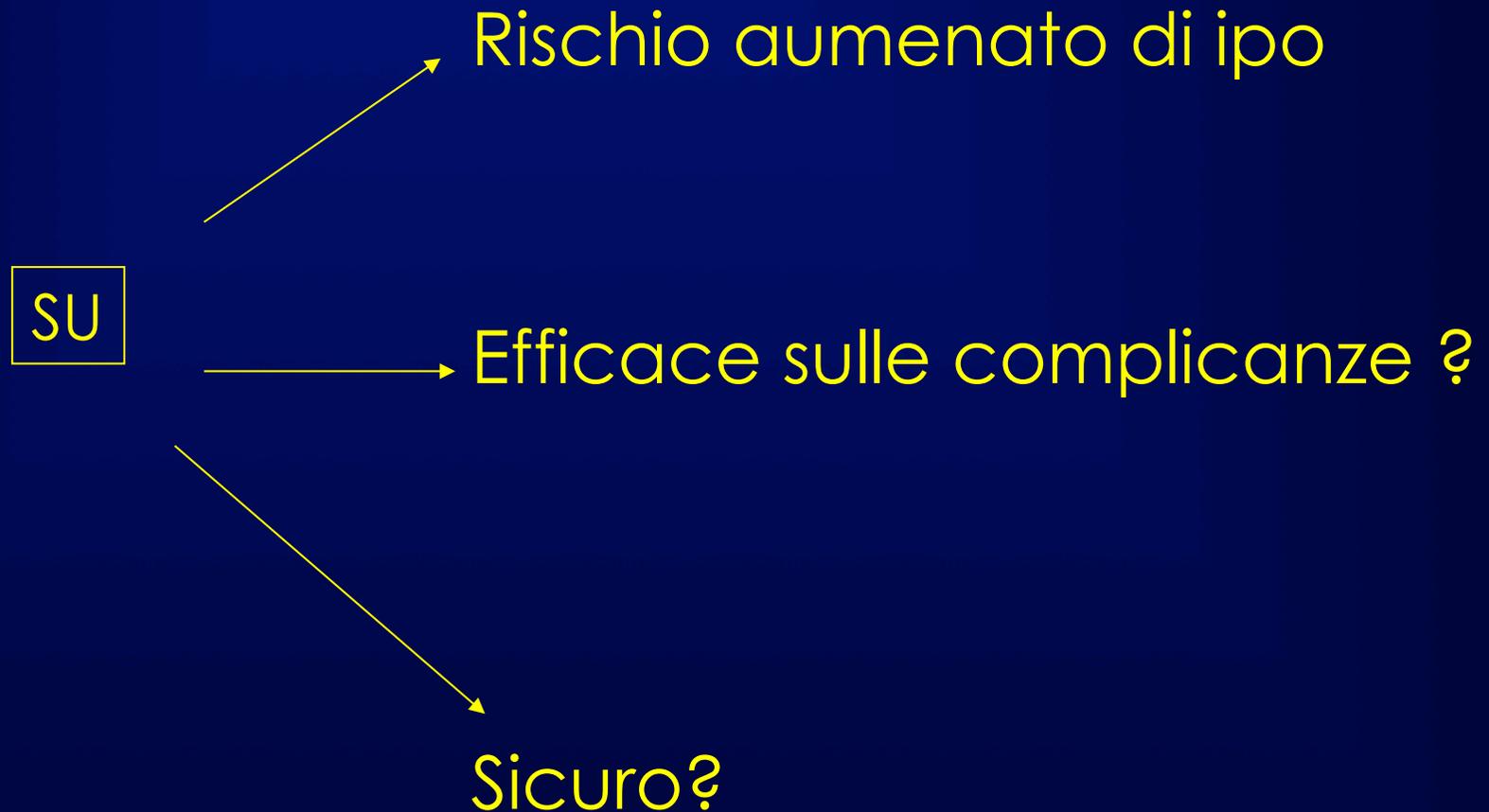
Generalmente proposto come "ADD ON" o "ON TOP"

Effetti collaterali

Opzione Solfanilurea 1



Opzione Solfanilurea 2



Monami M, et al Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin.

Diab metab Res Rev 2006

RESULTS: During follow-up, 295 deaths were recorded. Among patients on combined secretagogue and biguanide treatment, glibenclamide was associated with a significantly higher yearly mortality (8.7%) than repaglinide (3.1%; $p = 0.002$), gliclazide (2.1%; $p = 0.001$), and glimepiride (0.4%; $p < 0.0001$).

After adjusting for potential confounders, mortality remained significantly higher in patients treated with combinations of glibenclamide and metformin when compared to those treated with different insulin secretagogues (OR with 95% CI: 2.09 [1.07;4.11]).

CONCLUSIONS: In the present study, sulphonylureas with greater selectivity for beta-cell receptors, such as glimepiride and gliclazide, were associated with a lower mortality when used in combination with metformin in comparison with glibenclamide. Safety of such combinations deserves further investigation.

Monami M, Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. Diab metab Res Rev 2007

At Cox regression, after adjustment for potential confounders, including comorbidity, glibenclamide treatment was associated with a significant increase in all-cause mortality [OR 2.1(1.2;2.7), $p < 0.05$], while the difference in cardiovascular mortality was not statistically significant after adjustment for age and sex.

Mortality for malignancies was significantly higher in patients treated with glibenclamide after adjustment for age, sex, BMI, and insulin and metformin treatment, [OR 3.6(1.1;11.9); $p < 0.05$].

A higher incidence of cardiac events was associated with glibenclamide treatment only in patients with previously known ischaemic heart disease.

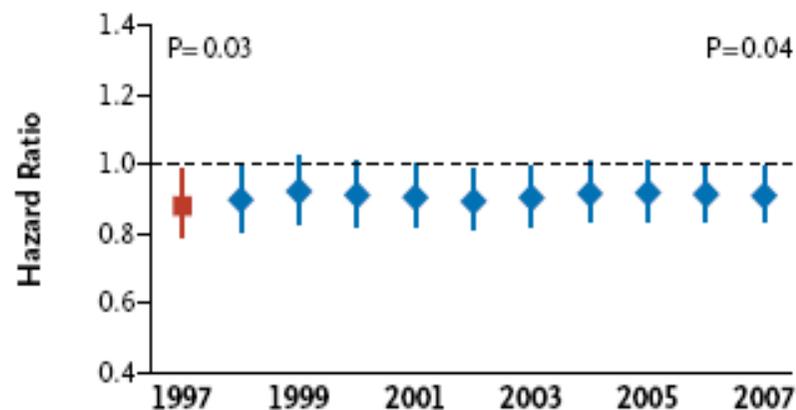
CONCLUSIONS: Treatment with glibenclamide could be associated with higher mortality for cardiovascular diseases and malignancies, in comparison with gliclazide.

ORIGINAL ARTICLE

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.

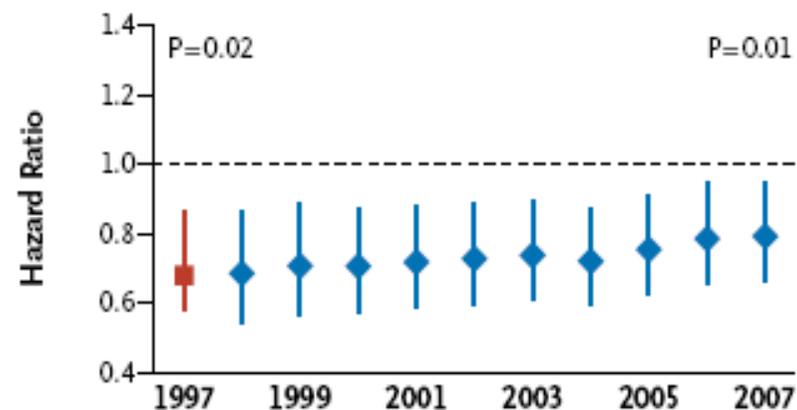
A Any Diabetes-Related End Point



No. of Events

Conventional therapy	438	498	571	620	651	686
Sulfonylurea-insulin	963	1151	1292	1409	1505	1571

B Any Diabetes-Related End Point



No. of Events

Conventional therapy	160	190	220	240	252	262
Metformin	98	126	152	175	189	209

Controllo intensivo
della glicemia e
outcome vascolari in
pazienti affetti da
diabete mellito di tipo

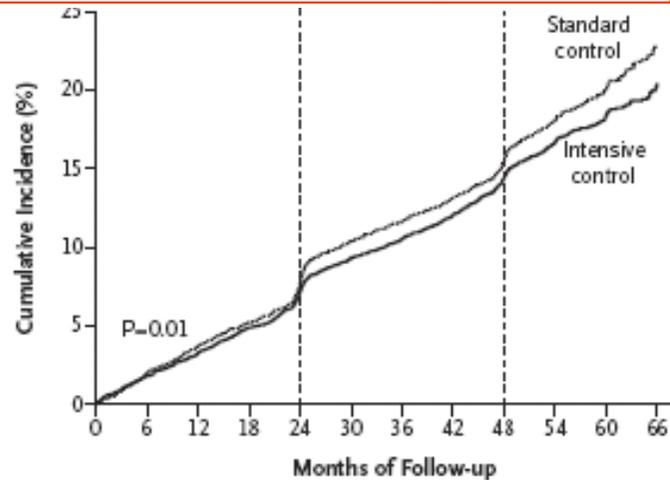
2

The ADVANCE Collaborative Group

N. Eng. Jour. Med. 358;24; june 12, 2008

Incidenza cumulativa di eventi in base alla strategia di controllo glicemico

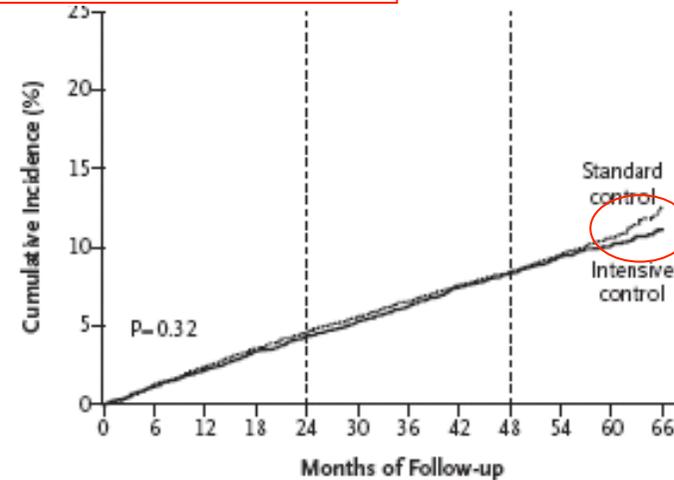
Eventi macrovascolari e microvascolari maggiori combinati



No. at Risk

Intensive	5570	5457	5369	5256	5100	4957	4867	4756	4599	4044	1883	447
Standard	5569	5448	5342	5240	5065	4903	4808	4703	4545	3992	1921	470

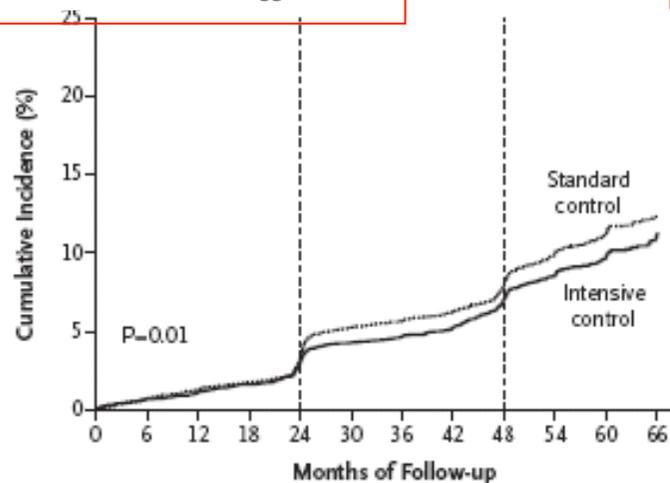
Eventi macrovascolari maggiori



No. at Risk

Intensive	5570	5494	5428	5338	5256	5176	5097	5005	4927	4396	2071	486
Standard	5569	5486	5413	5330	5237	5163	5084	4995	4922	4385	2108	509

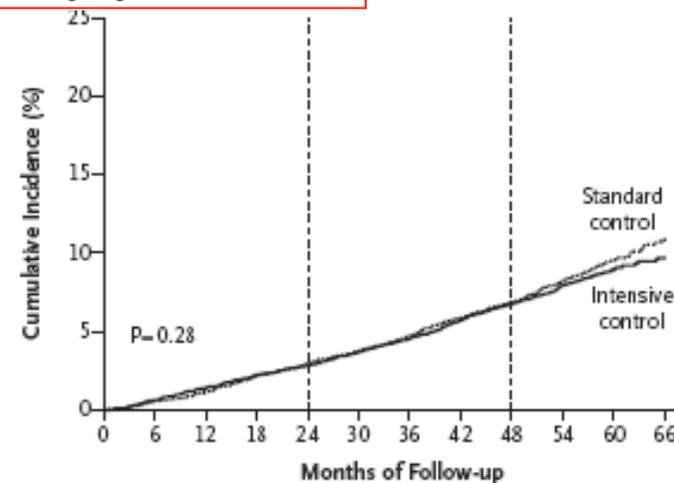
Eventi microvascolari maggiori



No. at Risk

Intensive	5571	5495	5430	5358	5233	5120	5055	4968	4824	4258	1992	473
Standard	5569	5498	5431	5353	5207	5069	4995	4911	4764	4204	2024	494

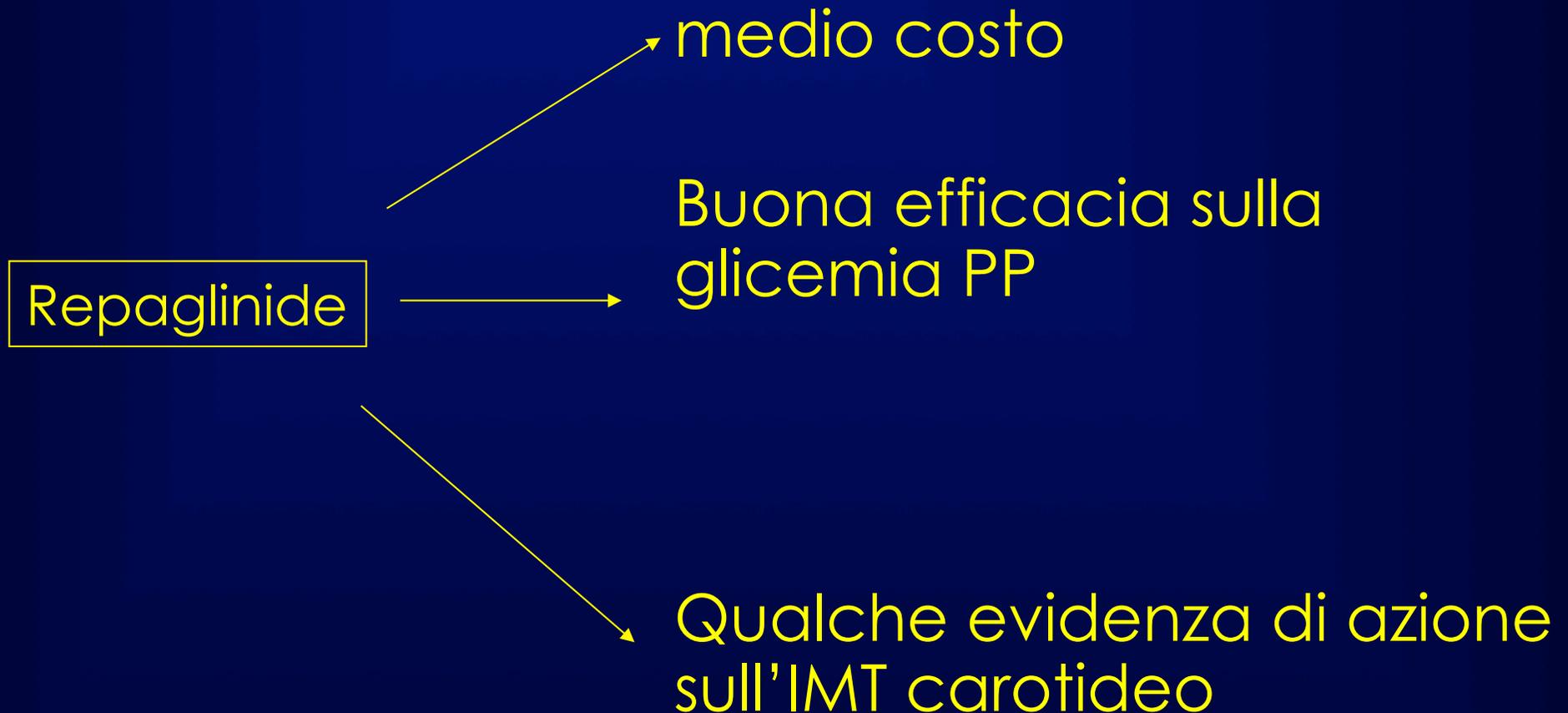
Decesso per qualsiasi causa



No. at Risk

Intensive	5571	5533	5490	5444	5411	5361	5312	5246	5189	4653	2211	523
Standard	5569	5537	5503	5445	5399	5354	5301	5237	5178	4643	2240	544

Opzione glinidi 1



Opzione Insulina 1

Insulina

```
graph LR; A[Insulina] --> B["costo medio alto  
(considerare costo  
autocontrollo)"]; A --> C["efficacia +++"]; A --> D[Sicuro];
```

costo medio alto
(considerare costo
autocontrollo)

efficacia +++

Sicuro

Opzione Insulina 2

Insulina

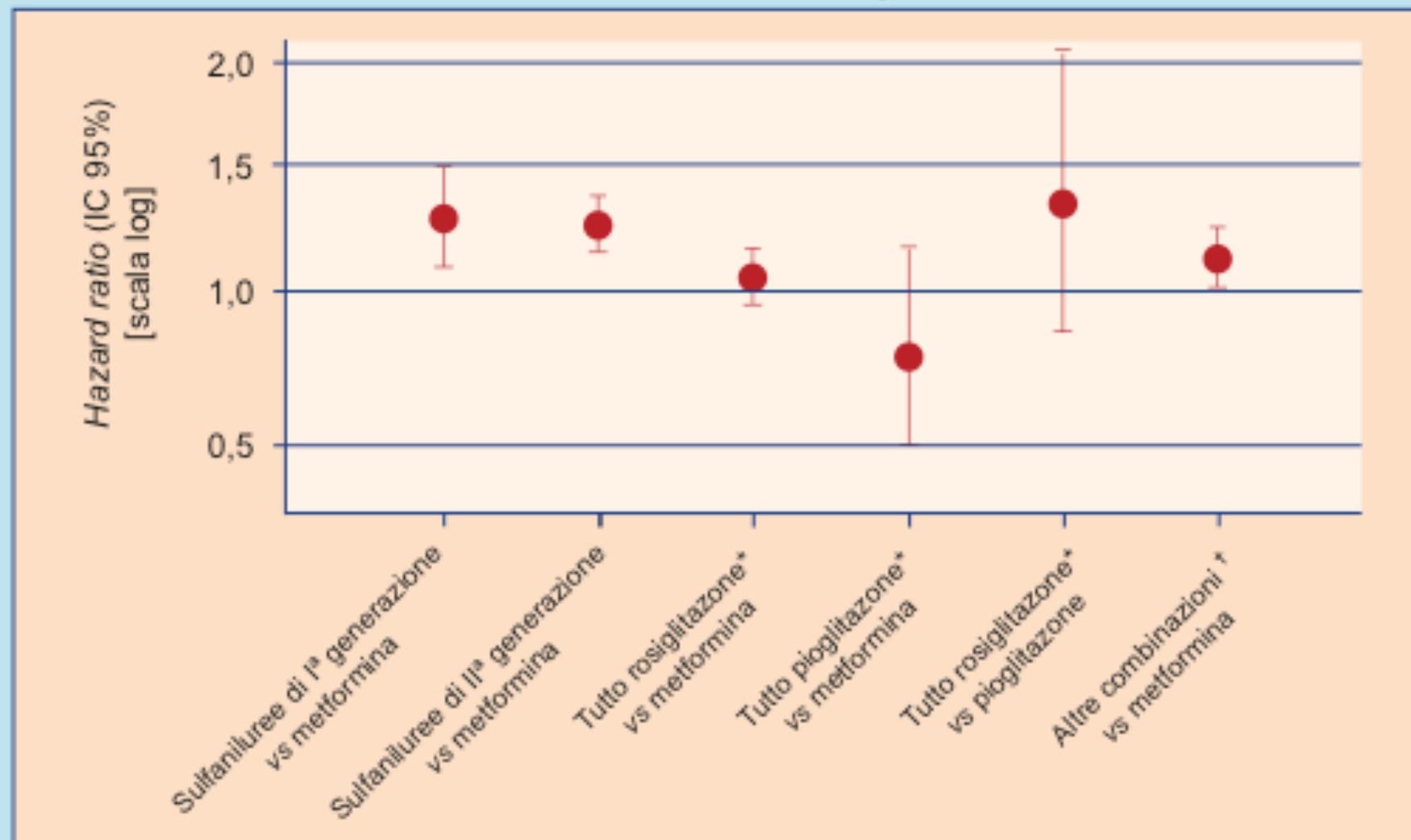
```
graph LR; A[Insulina] --> B[Necessità di motivare il paziente]; A --> C[Necessità di istruire il paziente]; A --> D[Si "brucia" il farmaco più efficace (inutilizzate altre opzioni)];
```

Necessità di motivare il
paziente

Necessità di istruire il
paziente

Si "brucia" il farmaco più
efficace (inutilizzate altre
opzioni)

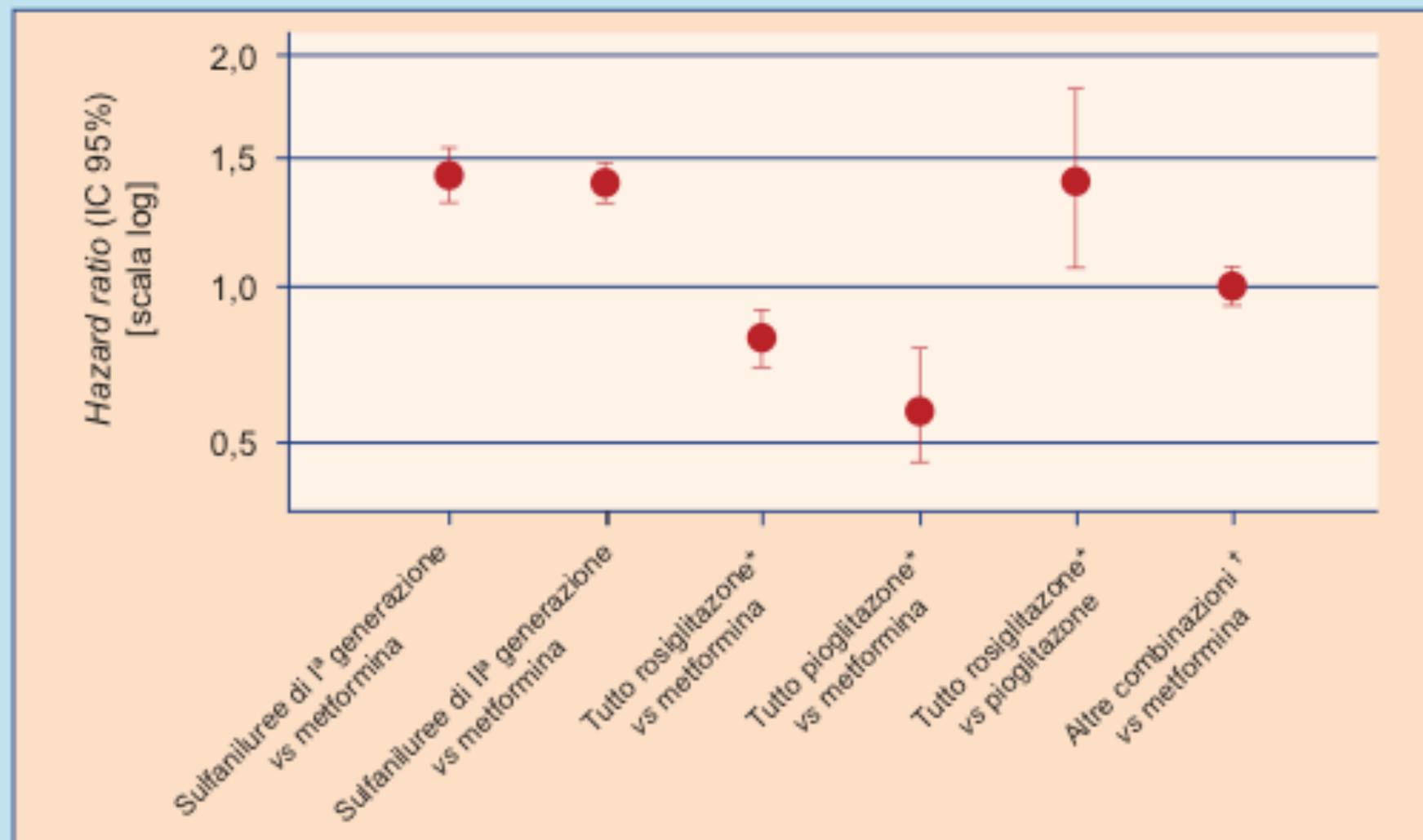
Rischio di infarto miocardico per diversi confronti di trattamento con iporali



*Qualunque terapia (monoterapia e combinazioni).

†Altri farmaci e combinazioni di antidiabetici orali a eccezione di rosiglitazone e pioglitazone. IC, intervallo di confidenza (modificata da Tzoulaki I., *BMJ* 2009).

Mortalità per tutte le cause per diversi confronti di trattamento con iporali



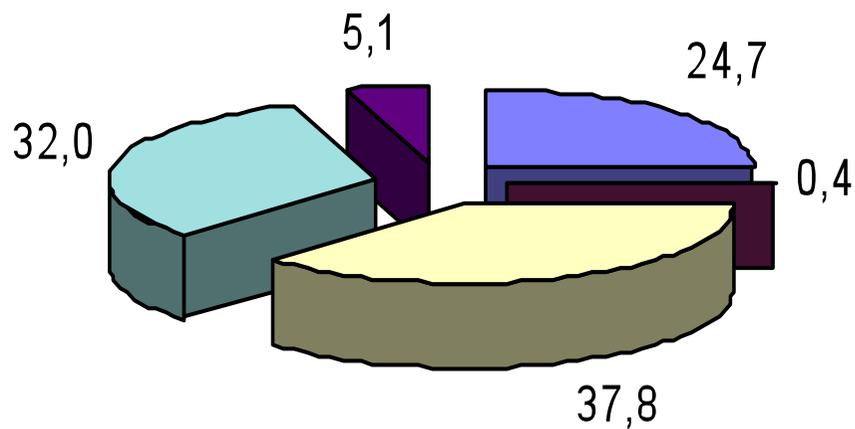
*Qualunque terapia (monoterapia e combinazioni).

†Altri farmaci e combinazioni di antidiabetici orali a eccezione di rosiglitazone e pioglitazone.
IC, intervallo di confidenza (modificata da Tzoulaki I., BMJ 2009).

Come scelgono i medici italiani

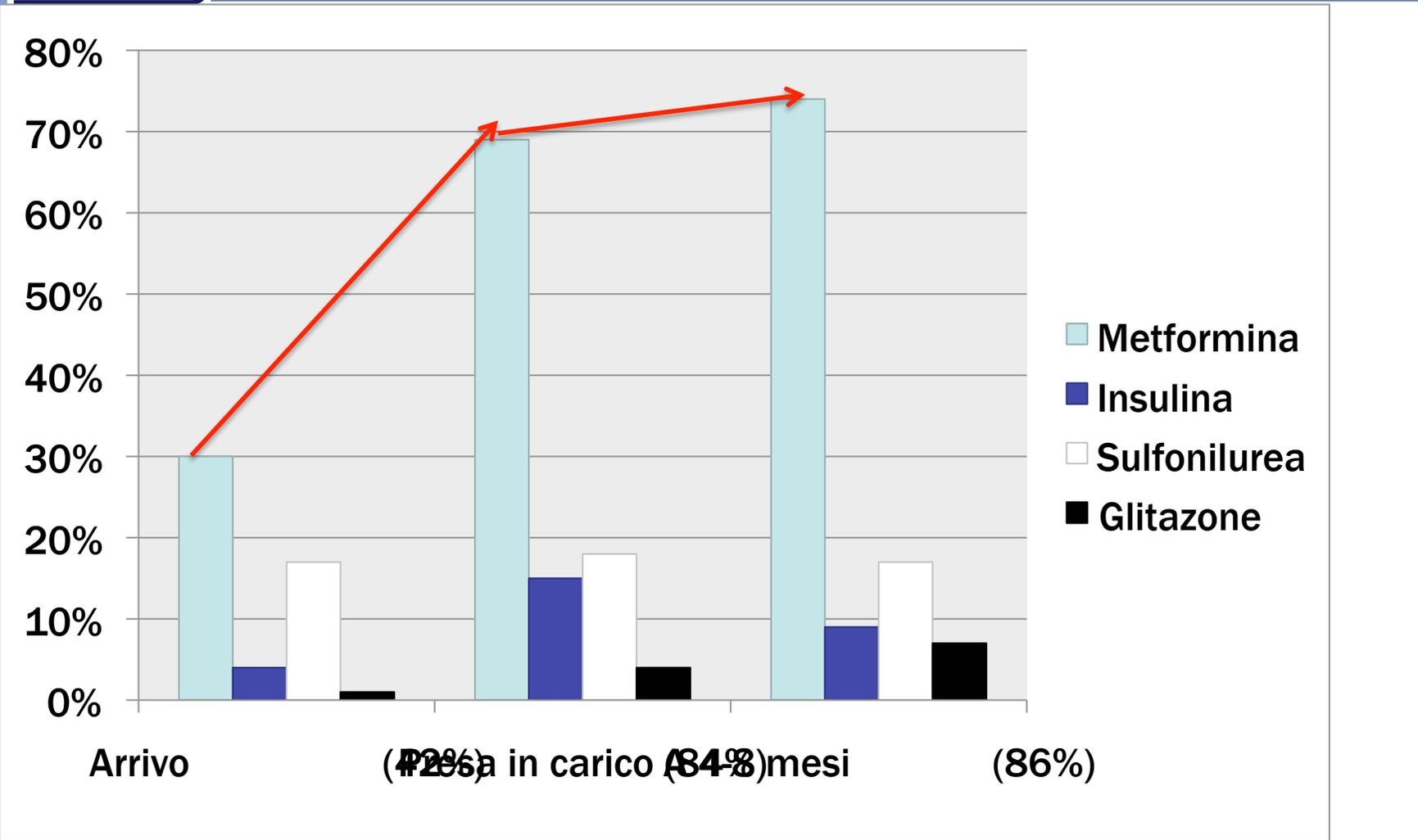
Vendite di ipoglicemizzanti orali in Italia.

Quote di mercato a volumi



- Sulfaniluree
- Glitazoni
- Associazioni pre-costituite
- Metformina
- Altri (acarbose/repaglinide)

Terapia ipoglicemizzante



La terapia orale del DM2: come dovrebbe essere, come è

LG: HbA1c	Scaletta di trattamento secondo le LG IDF	Realtà: HbA1c
6-6.5%	Metformina	7,5%
7 %	Associare TZD o secretagogo	8%
7-7,5 %	Progressivamente aggiungere farmaci a dosaggi massimi	8-8.5%
7-7,5 %	Utilizzare acarbose come opzione in più, aggiuntiva	8-8,5
7,5 %	Considerare l'insulina	8,5-9

Definizione

Therapeutic (clinical) inertia is defined as the providers' failure to increase therapy when treatment goals are unmet

Messaggi conclusivi

- Nella terapia del DM2 abbiamo oggi la possibilità di scegliere tra 6 classi di farmaci, nessuna pienamente soddisfacente soprattutto per effetti su peso e ipoglicemie
- L'associazione progressiva di più molecole è la regola. Il prezzo da pagare è la polifarmacologia con ricadute negative sulla compliance del paziente
- Intervento quanto mai precoce e tempestivo con HbA1c “bloccata” su valori più bassi possibili, sembra essere il messaggio più convincente che ci viene dalla letteratura negli ultimi anni

Grazie per l'attenzione