



TERAPIA FARMACOLOGICA

Indicazioni per il MMG

- 1) INSULINOSENSIBILIZZANTI
- 2) INSULINOSECRETORI
- 3) INIBITORI DELLE ALFA-GLUCOSIDASI
- 4) INCRETINE
- 5) INIBITORI SGLT2
- 6) INSULINE

Flow-chart per la terapia del

Iniziare con solo intervento su stile di vita (se non grave scompenso metabolico [ref. 1])



Aggiungere gradualmente metformina, fino alla dose di almeno 2 g/die



Add on a metformina	Ipoglic.	Peso	Effetti indesid.	CVD	Fattori rischio CV	Scomp. cardiaco	Effetti GI	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B (2)	1A	Elevato
A.R. GLP-1	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	Elevato
Sulfonilurea o repaglinide	1D	1D	Non indicato in IRC (3)	3C (2)	1B	1B	1A	Basso
Pioglitazione	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	Medio
Acarbosio	1A	1D	Rari	2B	2B	3C	1C	Basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni GU	3C	2B	2B	1A	???
Insulina basale	1D	1A	Rari	1B	1A	1B	1A	Medio

Colori:



■ effetto o parametro negativo o sconsigliato
 ■ effetto o parametro parzialmente negativo o sconsigliato
 ■ effetto o parametro positivo o probabilmente positivo
 ■ il farmaco non ha effetti significativi sul parametro o viene dato un giudizio neutro

Sigle: rappresentano il grado di evidenza (1-6) e di forza (A-E).

AMD-SID Standard Italiani per la cura del diabete

Aggiornamento: luglio2015

1) INSULINOSENSIBILIZZANTI

BIGUANIDI

Metformina

EFFETTI COLLATERALI PIÙ FREQUENTI

- gastrointestinali (anoressia, nausea, disagio intestinale, diarrea);
- acidosi lattica (specie in situazioni di ipossia ed in associazione ad alcuni farmaci); l'uso corretto di metformina ha molto limitato l'insorgenza di questo effetto collaterale;
- in caso di utilizzo prolungato si può incorrere in un deficit di vit. B12.

CONTROINDICAZIONI

- insufficienza renale (è ragionevole ridurre il dosaggio per EGFR < 50 ml/min/1.73 e sospendere sotto i 30 ml/min/1.73), insufficienza epatica grave, respiratoria (p.O₂ < 60 mmHg);
- gravidanza e allattamento;
- gravi malattie intercorrenti;
- stati febbrili acuti;
- sospensione 48 ore prima di indagini radiografiche con mezzo di contrasto e può essere assunto nuovamente 48 ore dopo l'esecuzione dell'esame.

TIAZOLIDINEDIONI

Pioglitazone

EFFETTI COLLATERALI PIÙ FREQUENTI

- Incremento ponderale;
- Edema da ritenzione idrica;
- Anemia;
- Insufficienza cardiaca;
- fratture ossee (prevalentemente sesso femminile).

CONTROINDICAZIONI

- insufficienza cardiaca (NYHA stadi da I a IV);
- insufficienza epatica;
- chetoacidosi diabetica;
- edema maculare;
- carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica;

- ematuria macroscopica di natura non accertata;
- non deve essere usato in gravidanza né somministrato in donne in allattamento

Dopo l'inizio della terapia i pazienti devono essere rivalutati dopo 3 e 6 mesi per accertare una risposta adeguata al trattamento; inoltre la persistenza dei benefici in terapia deve essere confermata nelle visite successive.

2) INSULINOSECRETORI

SULFONAMMIDI (SULFANILUREE)

Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride, Gliquidone

EFFETTI COLLATERALI PIÙ FREQUENTI

- ipoglicemia direttamente proporzionale all'emivita del farmaco per l'effetto dell'attività secretogoga prolungata;
- incremento ponderale.

CONTROINDICAZIONI

- insufficienza epatica, insufficienza renale;
- gravidanza e allattamento;
- gravi malattie intercorrenti;
- periodo perioperatorio.

La molecola con il più basso rischio di ipoglicemia, il minore impatto sul preconditionamento ischemico e la più bassa associazione con la malattia cardiovascolare e la mortalità è gliclazide.

MEGLINITIDI

Repaglinide

EFFETTI COLLATERALI

- ipoglicemia

CONTROINDICAZIONI

- gravidanza e allattamento;
- gravi malattie intercorrenti;
- periodo perioperatorio;

- insufficienza renale con valori due GFR < 30 ml/min^{1.73};
- disfunzioni epatiche

3) INIBITORI DELLE ALFA-GLUCOSIDASI

Acarbosio

EFFETTI COLLATERALI

- Flatulenza;
- Meteorismo.

CONTROINDICAZIONI

- gravidanza e allattamento;
- patologie intestinali;
- insufficienza epatica, insufficienza renale grave

4) INCRETINE

La prescrizione di tutti i farmaci della famiglia delle incretine necessita la redazione di un piano terapeutico in forma cartacea, nelle more della definizione del PT web based da parte di Aifa. Tale piano terapeutico è reperibile al link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aggiornamento-dei-piani-terapeutici-le-incretine-e-simili-09122013>

è da compilarsi, ai fini della rimborsabilità, a cura degli specialisti diabetologi dei Centri specializzati, da rinnovarsi semestralmente e consegnare al paziente.

A breve sarà reperibile anche sul portale dei pt on line dell'ASL di Pavia.

A. INCRETINOMIMETICI

B. INIBITORI DEL DPP4

A. **INCRETINOMIMETICI**: exenatide, liraglutide, lixisenatide

Sono più resistenti all'azione di degradazione enzimatica delle incretine normali e quindi svolgono la loro azione più a lungo. Al momento in Italia sono disponibili:

Exanatide	2 iniez sc/die
Exanetide monosomministrazione sett.	1 iniezioni s.c./sett
Liraglutide	1 iniezione s.c./die
Lixisenatide	1 iniezione s.c./die

- Migliorano la sensibilità al glucosio delle alfa cellule ristabilendo la secrezione
- appropriata di glucagone glucosio-dipendente;
- Migliorano la sensibilità al glucosio delle beta cellule migliorando la secrezione di
- insulina glucosio-dipendente;
- Aumentano la sensibilità periferica all' insulina;
- Rallentano lo svuotamento gastrico;
- Inducono sazietà e riducono l' assunzione di cibo;
- Calo ponderale.

EFFETTI COLLATERALI

- nausea , vomito , diarrea, cefalea , vertigini;
- rischio di ipoglicemia se associati a Sulfanilurea;
- possono ridurre il grado e la velocità di assorbimento di farmaci assunti per via orale, in quanto rallentano lo svuotamento gastrico;

CONTROINDICAZIONI

- non vanno somministrati a soggetti affetti da DM1, gravidanza e allattamento;
- controindicati in pazienti con insufficienza renale grave o patologie gastrointestinali gravi.

B. **INIBITORI DEL DPP4**: Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin, alogliptin

I DPP4 prolungano l'attività delle incretine naturali

EFFETTI COLLATERALI

- cefalea , capogiri, diarrea, nausea, dolori addominali

CONTROINDICAZIONI

- epatopatia grave

- gravidanza, allattamento, insuff. Renale grave

AVVERTENZE

Anamnesi di pancreatite

5) INIBITORI SGLT2

Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin

Sono inibitori reversibili, molto potenti, competitivi e selettivi del cotrasportatore sodio–glucosio 2 (SGLT2).

Gli inibitori del SGLT2 migliorano il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 riducendo il riassorbimento renale di glucosio. L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento di escrezione di glucosio nell'urina.

L'escrezione urinaria di glucosio determina una perdita di calorie, associata a perdita di grasso corporeo e riduzione del peso. La glicosuria osservata è accompagnata da lieve diuresi, che può contribuire ad una riduzione moderata e costante della pressione arteriosa.

EFFETTI COLLATERALI

- infezioni vie urinarie

CONTROINDICAZIONI

- insuff. renale di qualsiasi grado
- età > 75 anni /anziani fragili
- insuff. epatica
- gravidanza, allattamento
- infezioni vie urinarie ricorrenti

AVVERTENZE

Anamnesi di carcinoma vescicale

Farmacovigilanza EMA 12/06/2015: *L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha avviato una revisione di canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin al fine di valutare il rischio di chetoacidosi diabetica, una condizione grave che solitamente si sviluppa in pazienti con diabete di tipo 1 quando i livelli di insulina sono troppo bassi. La revisione degli inibitori del SGLT2 è stata richiesta dalla Commissione Europea in seguito a casi di chetoacidosi diabetica in pazienti in trattamento con inibitori del SGLT2 per diabete di tipo 2. Tutti i casi erano gravi, ed alcuni hanno*

comportato ospedalizzazione. Sebbene la chetoacidosi diabetica sia solitamente accompagnata da alti livelli di zucchero nel sangue, in un certo numero di questi casi i livelli di glucosio nel sangue erano solo moderatamente aumentati. Tali insoliti livelli ematici possono ritardare la diagnosi e il trattamento. Durante l'iter della revisione, gli operatori sanitari saranno informati per iscritto del rischio di chetoacidosi diabetica e su come gestirlo. I pazienti che abbiano qualsiasi dubbio sui propri farmaci per il diabete devono consultare il medico o il farmacista. E' importante che i pazienti con diabete continuino il trattamento prescritto e non interrompano il trattamento senza prima averne parlato con un operatore sanitario.

Stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR >60	60 >eGFR >30	30 >eGFR >15	eGFR <15
Metformina	almeno 2 g	non indicato (utilizzabile)	NO	NO
Acarbosio	da titolare	da titolare	NO	NO
Sitagliptin	100 mg x 1	50 mg x 1	25 mg x 1	25 mg x 1
Vildagliptin	50 mg x 2	50 mg x 1	50 mg x 1	50 mg x 1
Saxagliptin	5 mg x 1	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1	NO
Linagliptin	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1
Exenatide	da titolare	cautela	NO	NO
Liraglutide	da titolare	NO	NO	NO
Lixisenatide	da titolare	cautela	NO	NO
Sulfoniluree	da titolare	NO (1)	NO	NO
Repaglinide	da titolare	non indicato (utilizzato)	NO	NO
Pioglitazone	da titolare	da titolare	da titolare	NO

(1) Alcune sulfoniluree (gliquidone, glipizide e gliclazide) hanno metabolismo prevalentemente epatico, ma non sono state studiate in insufficienza renale e non hanno quindi l'indicazione. Con la dizione "da titolare" si intende che la dose deve essere titolata sulla base della efficacia/tollerabilità sul singolo paziente, indipendentemente dalla condizione di insufficienza renale.

AMD-SID Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

6) INSULINE

Sono disponibili numerose preparazioni:

Insulina Regolare Umana (Rapida)

Ottenuta da DNA ricombinante di E.coli. entra in azione dopo 30-60', ha picco di azione dopo 2 ore, efficacia di 5-6 ore, può avere residui di effetto anche dopo 8 ore.

Può essere utilizzata in vena con effetto immediato che si protrae per 20-30'

Analoghi rapidi dell'insulina (lispro, aspart, glulisina)

La modificazione della molecola dell'insulina umana attraverso la sostituzione di aminoacidi le conferisce le caratteristiche di un analogo ultrarapido che inizia ad agire dopo 10-30', ha picco di azione dopo 1-1,5 ore, efficacia di 3-4 ore ed effetto residuo di non più di 5 ore.

Hanno il vantaggio rispetto alla rapida di un miglior controllo della glicemia post-prandiale, possono essere somministrate appena prima immediatamente dopo i pasti, danno meno ipoglicemie tardive.

Insulina intermedia (NPH)

L'insulina regolare è legata ad una proteina, la protamina che ne ritarda l'assorbimento. Inizia l'azione dopo circa 2-3 ore, è efficace per 10-12 ore, può avere azione residua dopo 16-18 ore.

Analogo intermedio Insulina Neutral Protamine Lispro (NPL)

E' Insulina Lispro trattata con Protamina. Ha caratteristiche analoghe alla NPH umana.

Analoghi lenti dell'insulina umana Insulina Glargine, Detemir, Degludec.

Le modifiche strutturali riescono ad ottenere un'azione molto prolungata.

- Insulina glargine :il farmaco ottenuto, acido in soluzione, al pH neutro del sottocute precipita con inizio di azione molto graduale dopo 2-3 ore e durata d'effetto di 24 ore. Può essere iniettato una sola volta al giorno con orario di somministrazione che va tenuto relativamente costante nei giorni. Il suo effetto può essere paragonato a quello di un infusore che somministra insulina a posologia costante nel tempo.
- Insulina Detemir La sostituzione di Lisina in B29 con acido Miristico aumenta l'affinità con l'albumina con la quale stabilisce un legame stretto ma reversibile. Inizio di azione graduale ma senza picco dopo 1-2 ore, si protrae per 16 ore con residui di attività per 18-20 ore. Nel diabetico tipo 1 l'insulinizzazione basale richiede due somministrazioni nelle 24 ore.
- Insulina Degludec: si lega specificamente al recettore dell'insulina umana e induce gli stessi effetti farmacologici dell'insulina umana. L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato. È un'insulina basale che forma multi-esameri solubili quando viene iniettato per via sottocutanea, determinando un deposito da cui l'insulina degludec viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione portando a un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile. Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l'effetto ipoglicemizzante, contrariamente all'insulina glargine, era distribuito in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore.

Monosomministrazione giornaliera.

Deve essere sempre garantito un minimo di 8 ore tra un'iniezione e l'altra.

Insulina premiscelate

Miscele a proporzioni diverse di Insulina rapida umana + NPH oppure Analogo rapido + NPH. Il meccanismo d'azione è uguale a quello delle due componenti con accavallamento delle loro azioni.

EFFETTI COLLATERALI

- Ipoglicemia, Ritenzione idrica, aumento di peso

USO IN GRAVIDANZA

Non sono controindicate; da scheda tecnica attualmente possono essere prescritte ASPART, LISPRO, GLARGINE, DETEMIR