

FOCUSGROUP^{5.0}

DIABETE E MODERNI STANDARD DI CURA:
NUOVE TERAPIE E PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE



28 MAGGIO 2022

ALTAMURA (BA), HOTEL FUORI LE MURA
BISCEGLIE (BT), NICO HOTEL
BRINDISI, PALAZZO VIRGILIO HOTEL
FOGGIA, ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI
GALATINA (LE), FEDERAZIONE ITALIANA MEDICI DI FAMIGLIA
NOICATTARO (BA), UNAHOTELS REGINA BARI
TARANTO, SALINA HOTEL

RESPONSABILI SCIENTIFICI

Francesco Giorgino
Nicola Calabrese
Donato Monopoli
Maria Zamparella

PROGRAMMA SCIENTIFICO

08.30 Registrazione partecipanti

I° Sessione

Tutte le sedi collegate in videoconferenza

09.00 Saluti di benvenuto
Donato Monopoli

09.15 Introduzione ed apertura dei lavori
Nicola Calabrese

09.30 La Nota 100 e la gestione integrata del paziente diabetico
Maria Zamparella

10.00 Lettura Magistrale "Inquadramento e obiettivi di cura del diabete di tipo 2 oggi"
Francesco Giorgino

11.00 Le Query, l'Esperto risponde:

- Cosa devo sapere delle principali Classi Terapeutiche?
- Cosa devo fare per l'appropriata indicazione e gestione terapeutica?
- La Nota 100 quando applicarla?
- Cosa devo conoscere sulle nuove LG per i presidi ausili?
- Come valutare l'automonitoraggio?

II° Sessione "Workshop: la malattia diabetica in Cure Primarie"

11.45 La Real Life, Presentazione e discussione di esperienze condivise di pratica clinica: il diabetologo territoriale e il MMG

Altamura (BA) – Loredana Colonna, Pietro Scalera

Bisceglie (BT) – Ottilia De Robertis, Benedetto Delvecchio

Brindisi – Giuseppe Berti, Donato Monopoli

Foggia – Nicola Festa, Pierluigi De Paolis

Galatina (LE) – Antonella Marino, Antonio De Maria

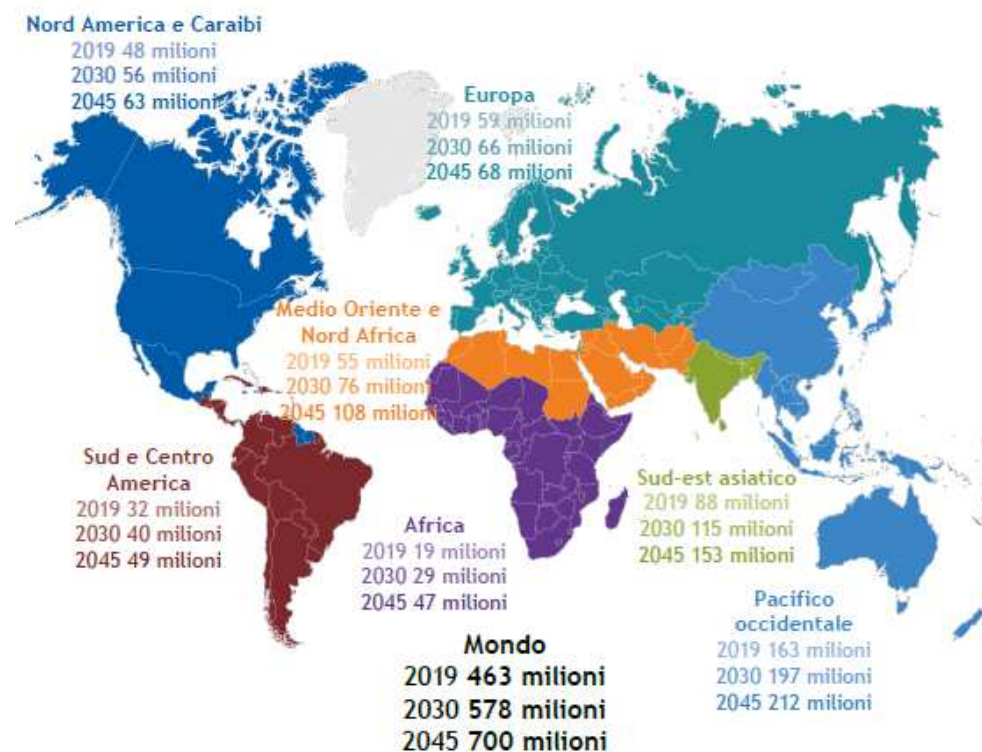
Noicattaro (BA) – Maria Quinto, Maria Zamparella

Taranto – Mauro Magno, Giulio Avarello

13.00 Take Home Messages

13.30 Chiusura del corso

La prevalenza di diabete è in continuo aumento nel mondo, ed è previsto raggiunga i 700 mln di malati nel 2045¹

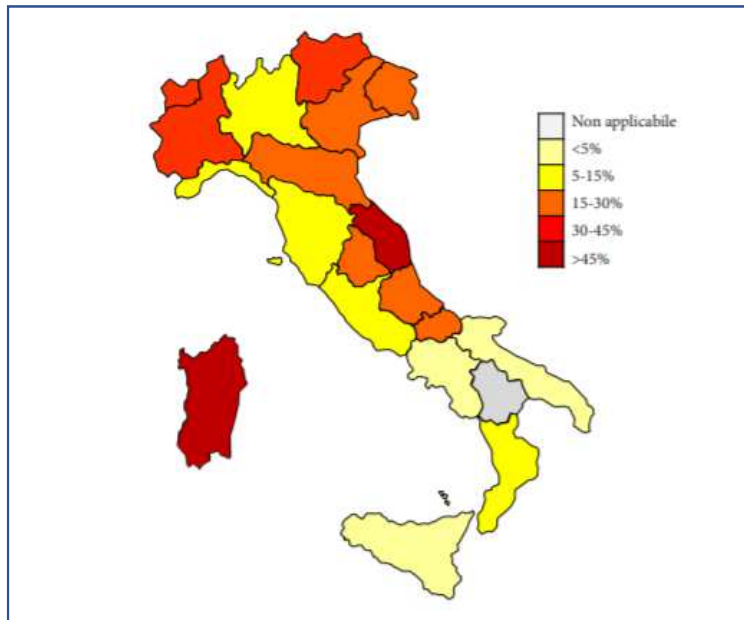


È stato stimato dal International Diabetes Federation (IDF) che a livello mondiale ben 231,9 milioni di persone, cioè **la metà (50,1%)** di tutte le persone con diabete, **non sono consapevoli** della loro malattia.

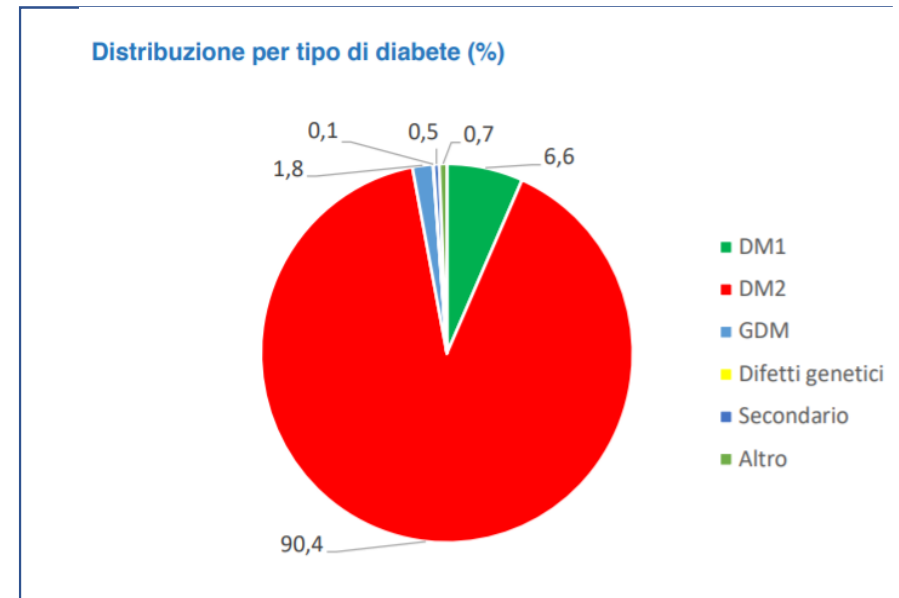
Contesto epidemiologico italiano

Annali AMD 2020: 524.029 pazienti visti nel corso del 2018 in 258 Servizi di diabetologia italiani. Di questi, 508.445 (34.705 DM1 e 473.740 DM2) costituiscono la coorte degli Annali 2020.

Distribuzione geografica



Distribuzione per tipo di DM



In Italia, i casi noti di diabete erano circa 1,5 milioni nel 1985 e ora si avvicinano ai 4 milioni, quindi sono **più che raddoppiati in 30 anni**. I dati epidemiologici italiani suggeriscono circa 250.000 nuove diagnosi di diabete tipo 2 (fonte Il diabete in Italia - SID 2016).

Maria Zamparella

Diabete : incidenza delle complicanze croniche più severe

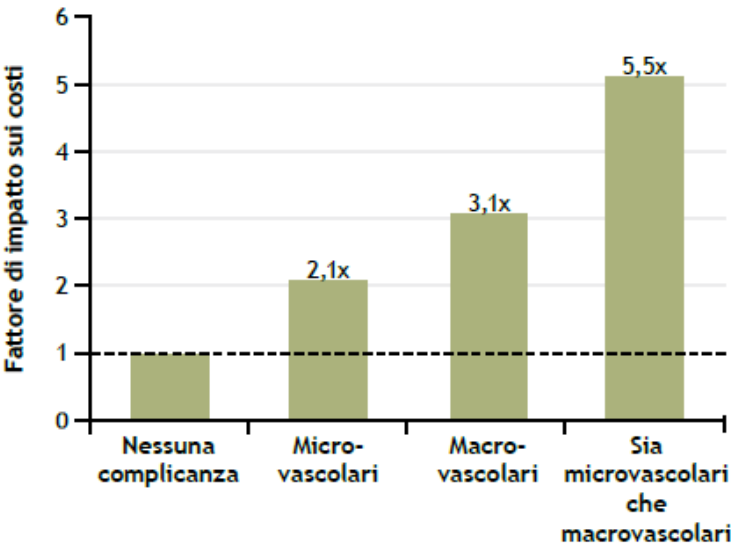
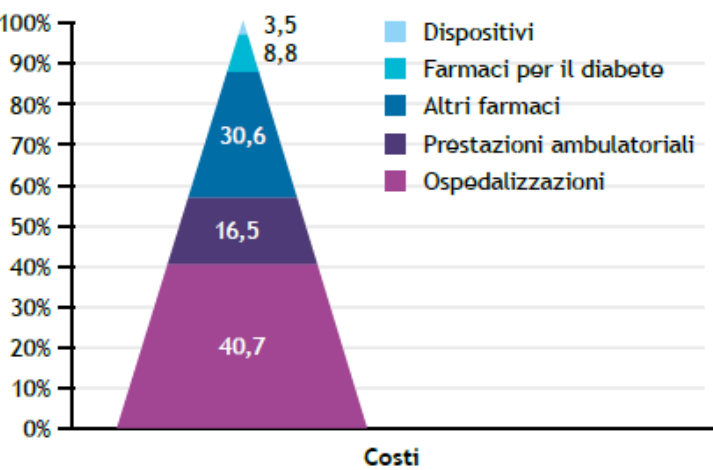
Nuovi eventi per anno nei 4 milioni di diabetici italiani:

- **Scompenso cardiaco:** circa 50.000
- **Infarto:** circa 40.000
- **Ictus:** circa 30.000
- **Inizio terapia dialitica:** circa 2.000
- **Malattia Renale Cronica (DKD) :** Il 40% dei pazienti con DMT2
- **Panfotocoagulazione retinica:** circa 15.000
- **Amputazione:** circa 10.000 (circa 3.000 sono maggiori)

**Circa
150.000
eventi
maggiori
per anno**

Maria Zamparella

Le complicanze e le ospedalizzazioni associate al DMT2 impattano notevolmente sui costi^{1,2}



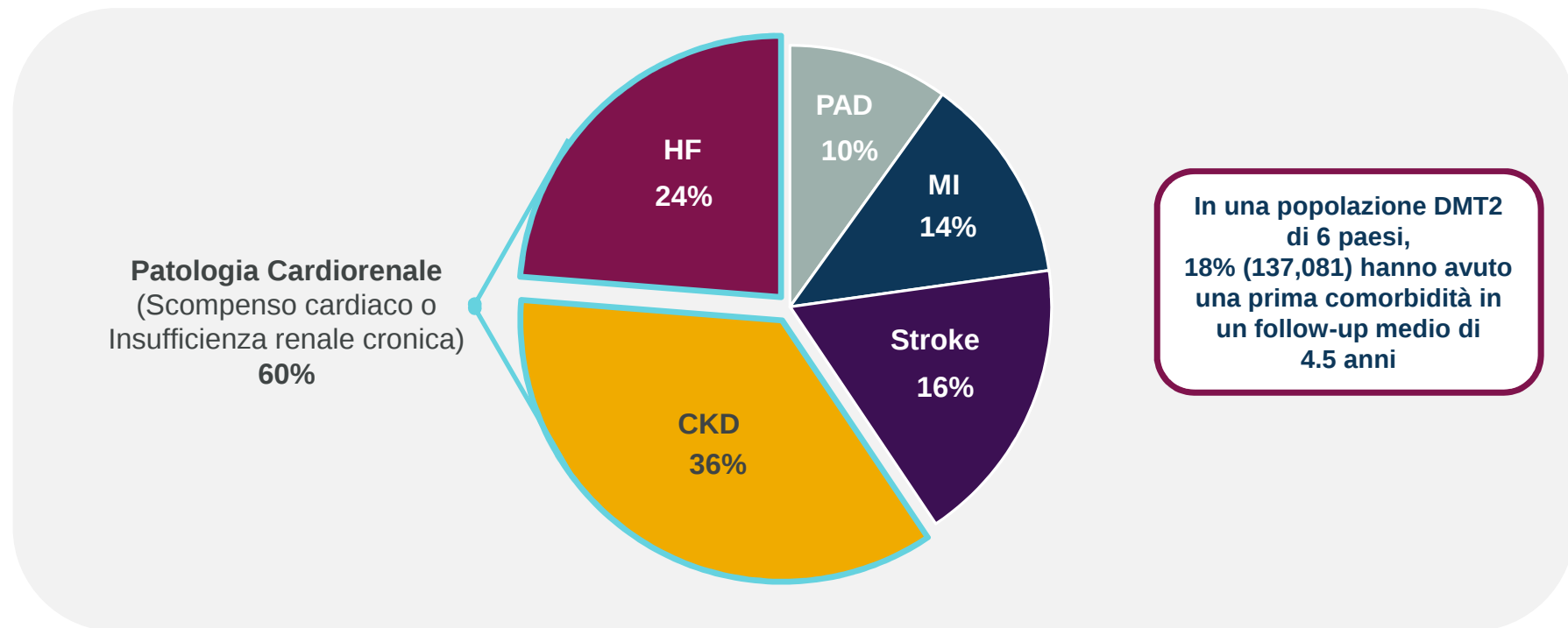
Spesa media pro capite / anno ³			
Parametro	Con diabete	Senza diabete	Δ% Casi vs Controlli
Totale farmaceutica + ricoveri + specialistica	€ 2.833	€ 1.268	123%

Maria Zamparella

1. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. CODE-2 Advisory Board. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. Diabetologia 2002; 45: S13-S17. 2. Italian Diabetes Barometer Report 2021. 14th Edition. IBDO Foundation. 3. CINECA-SID. Osservatorio ARNO Diabete: il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2019. Volume XXXI.

CKD e HF sono le prime comorbidità in pazienti con DMT2

Prime comorbidità in pazienti con DMT2



CKD = chronic kidney disease; HF = heart failure; MI = myocardial infarction; PAD = peripheral artery disease; T2D = Type 2 diabetes.
Birkeland KI et al. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1607-1618.

Maria Zamparella

Rene e malattia CV sono strettamente interconnessi nel DMT2

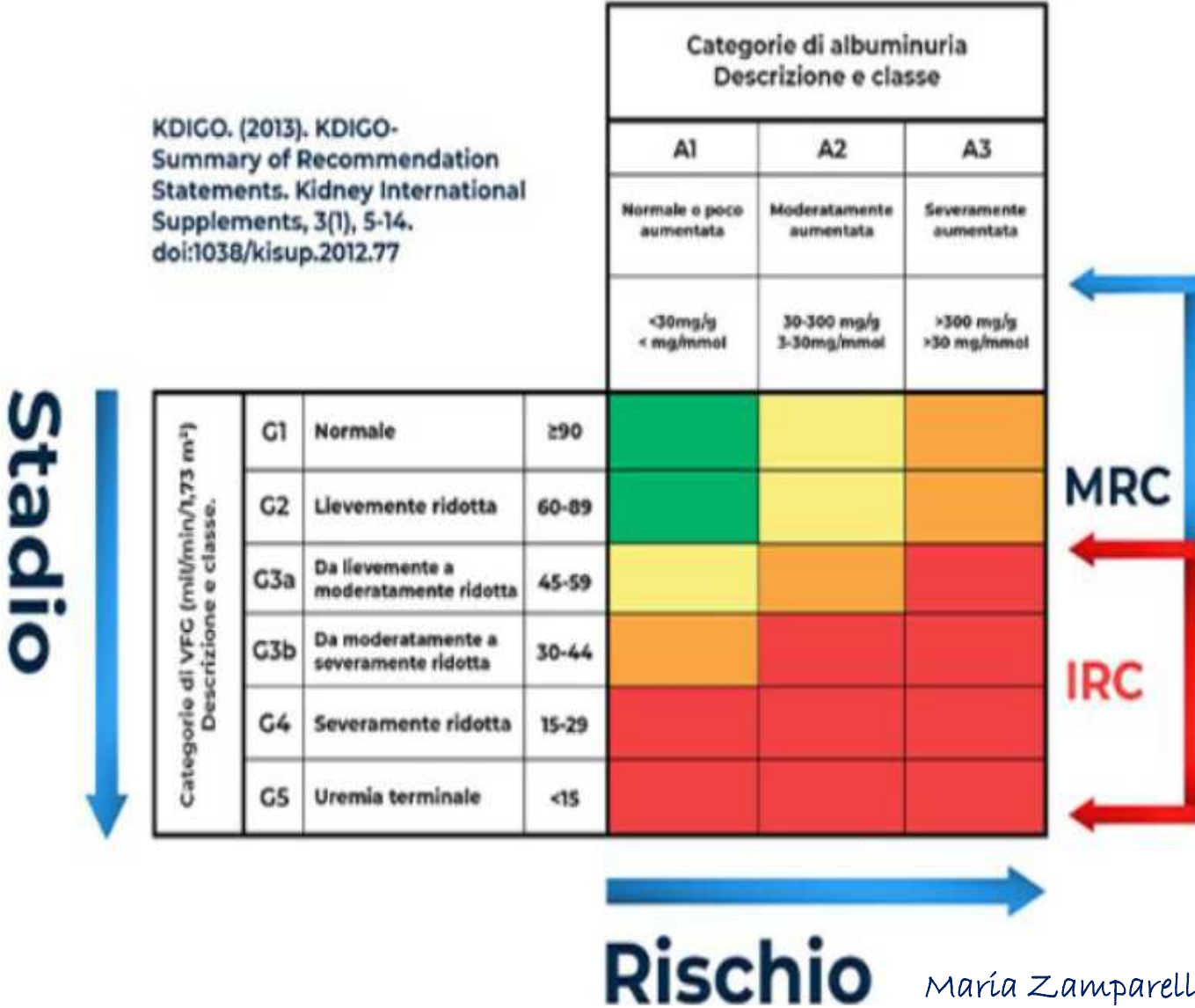


I sistemi cardiaco e renale dovrebbero essere considerati insieme

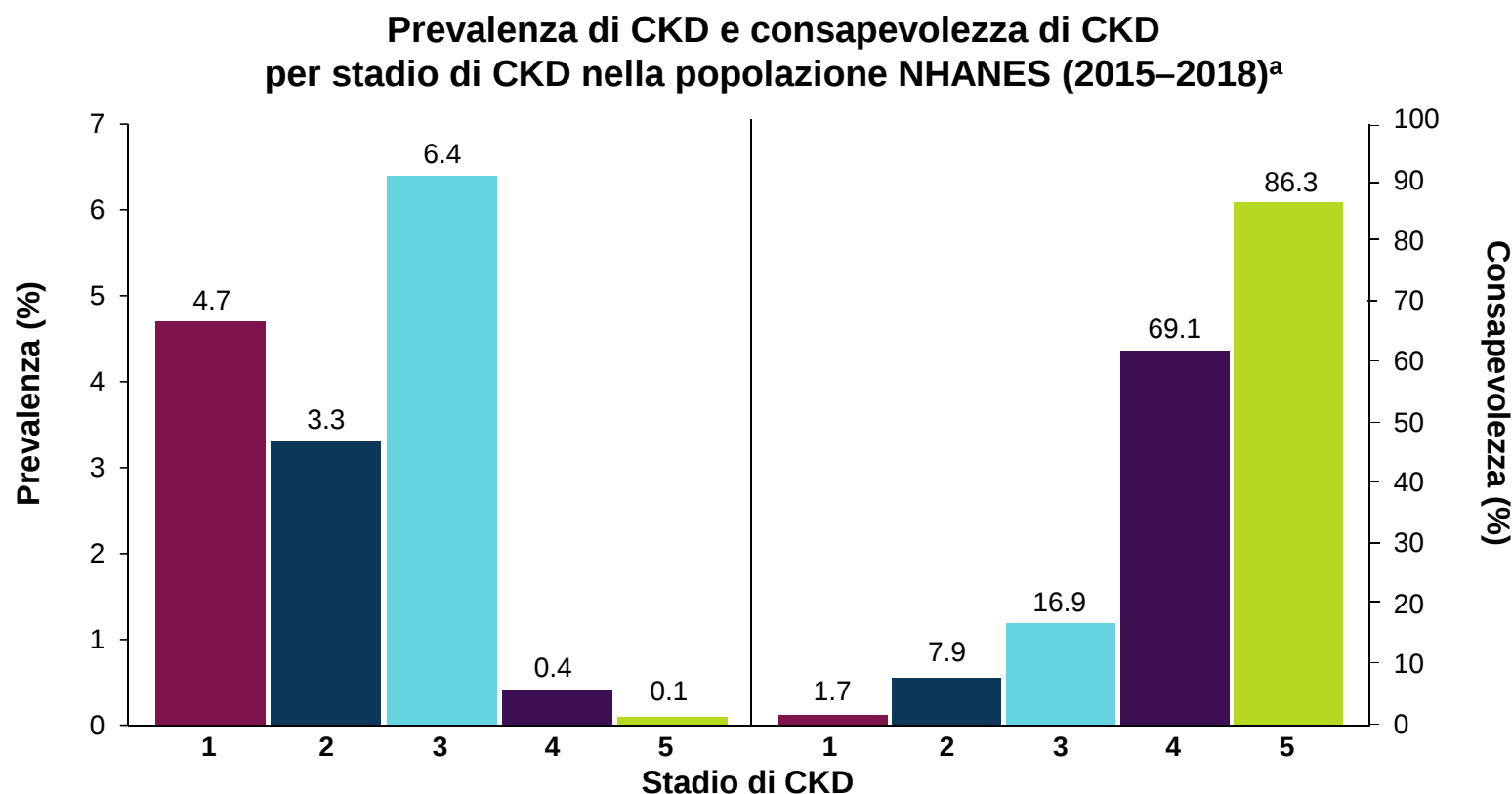
La MRC si divide in 5 stadi clinici di gravità crescente in base alla presenza di alterazioni urinarie e al grado della funzione di filtrazione. La stadiazione tiene conto sia di proteinuria o albuminuria sia della misura della Velocità di Filtrazione Glomerulare (VFG o GFR, *Glomerular Filtration Rate*); la combinazione di queste condizioni viene utilizzata per classificare la MRC in 5 stadi progressivi:

- gli stadi iniziali (1 e 2) della MRC si manifestano con lievi alterazioni urinarie (proteinuria e/o ematuria, cioè presenza di proteine e sangue nelle urine), spesso asintomatiche, senza riduzione evidente della VFG.
- dagli stadi 3a e 3b si parla di Insufficienza Renale Cronica (IRC) con riduzione della VFG <60 mL/min e può esserci proteinuria di grado variabile. In queste fasi compaiono diverse alterazioni del metabolismo, evidenziabili solo con esami di laboratorio.
- negli stadi avanzati (4 e 5), l'Insufficienza Renale Cronica è di grado severo (VFG <30 mL/min), le complicanze cliniche diventano evidenti e gravi e il rischio di morte è alto, soprattutto per cause cardiovascolari.

Definizione di malattia renale cronica (MRC) e insufficienza renale cronica (IRC)



Tra quelli diagnosticati con CKD in stadio 1-3, la percentuale di pazienti consapevoli della loro CKD è bassa



^aConsapevolezza è stata valutata come quelli ai quali sia stato riferito che avevano una malattia renale.

CKD = chronic kidney disease; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey.

USRDS. 2020 Annual data report: CKD in the general population. <https://adr.usrds.org/2020/chronic-kidney-disease/1-ckd-in-the-general-population>.

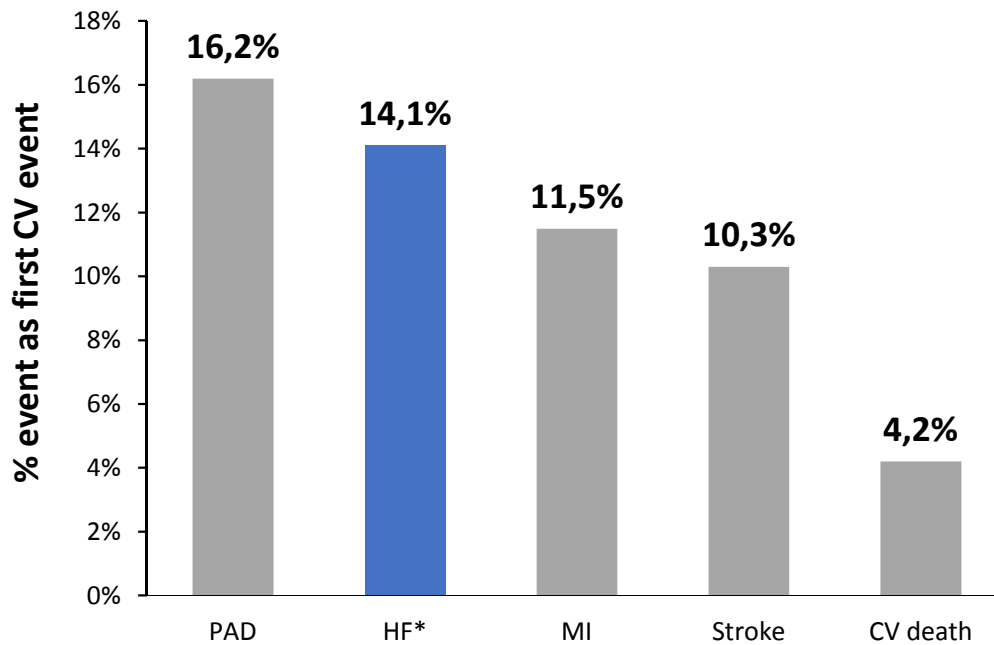
Maria Zamparella

Il ritardo nell'intensificazione terapeutica aumenta il rischio CV nel DMT2¹



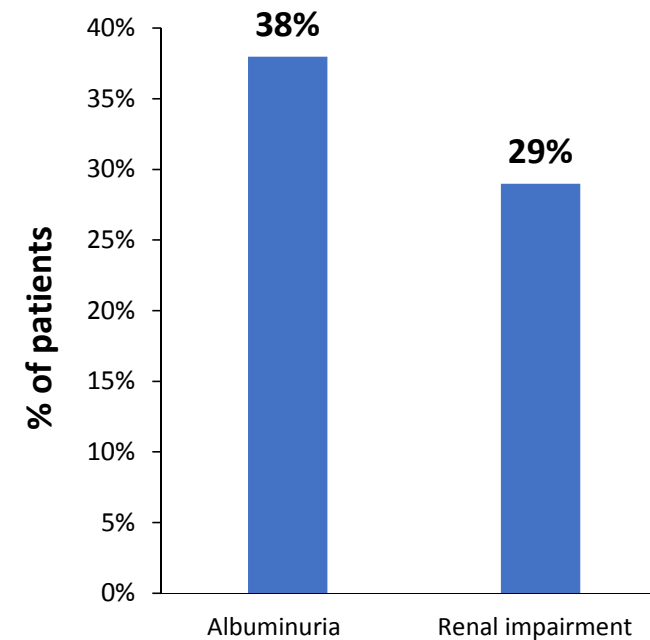
La gestione del diabete mellito tipo 2 va oltre il semplice controllo dell'emoglobina glicata

Prima presentazione di eventi CV correlati a T2DM a una mediana di follow-up di 5,5 anni¹



*Heart failure post MI was not included in this definition of HF

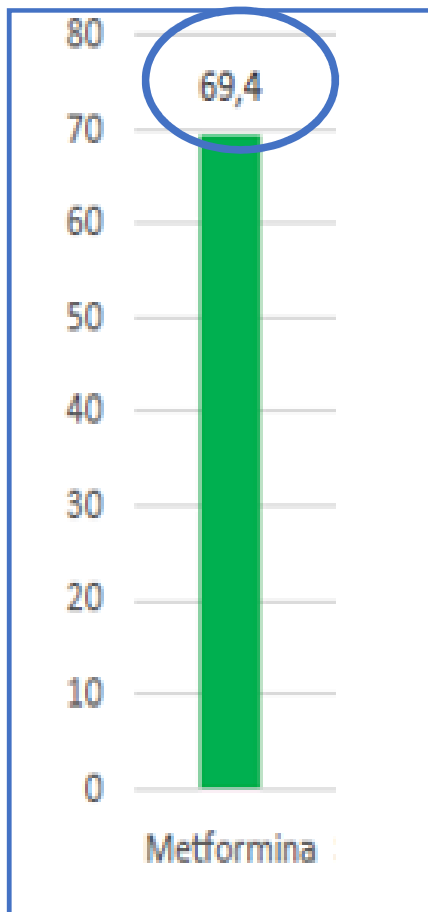
Percentuale di pazienti con T2DM che sviluppano disfunzione renale nel corso di un follow-up mediano di 15 anni²



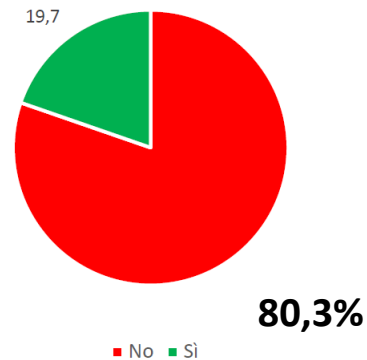
Maria Zamparella

Trattamento del DMT2 in Italia e fattori di rischio (ANNALI AMD 2020)

Pazienti in terapia con Met(%)

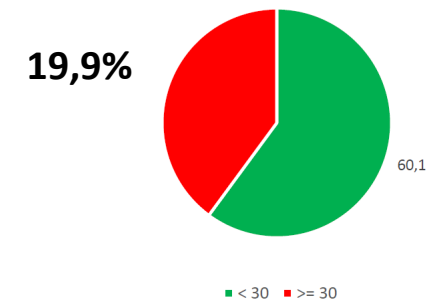


Soggetti con HbA1c < 7% , Colesterolo LDL < 100 mg/dl e pressione arteriosa > 140/90 mm HG (%)

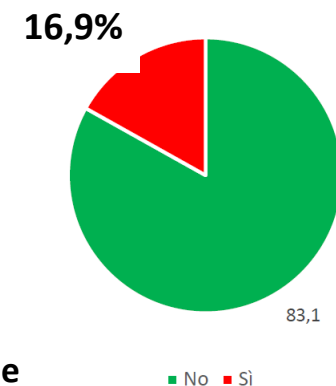


- La popolazione con DMT2 che presenta soli fattori di rischio quali ipertensione, obesità e fumo rappresenta circa l'80,3%
- Solo il 20% dei pazienti con DMT2 è a target per peso, pressione e glicata

Soggetti con BMI > 30 kg /m2



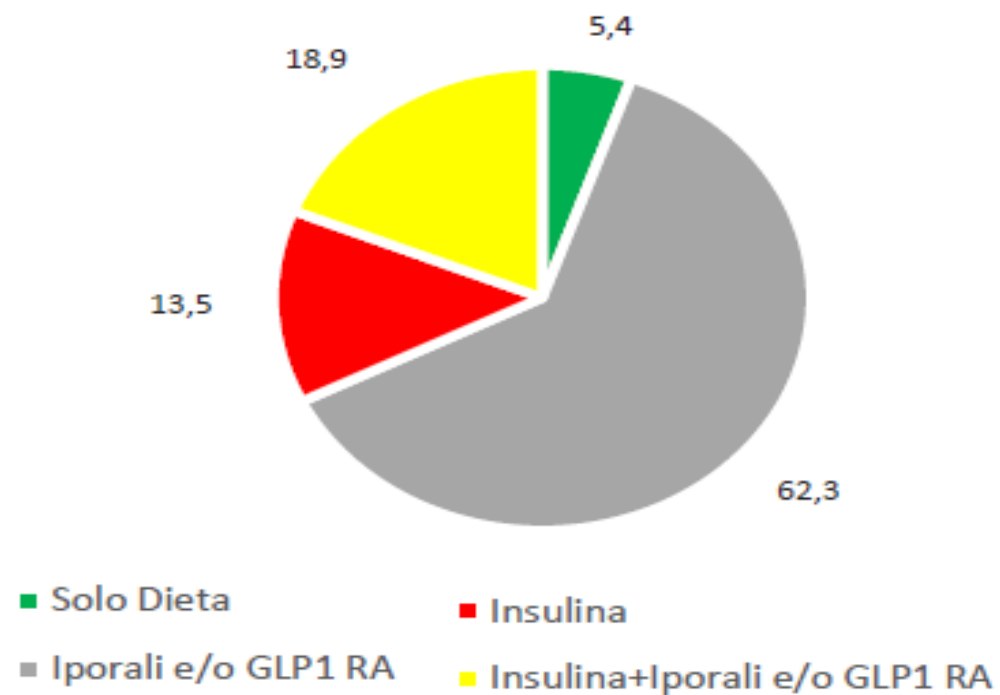
Soggetti fumatori (%)



Maria Zamparella

Trattamento del DMT2 in Italia (ANNALI AMD 2020)

Distribuzione dei pazienti per tipologia di trattamento ipoglicemizzante nel diabete di tipo 2

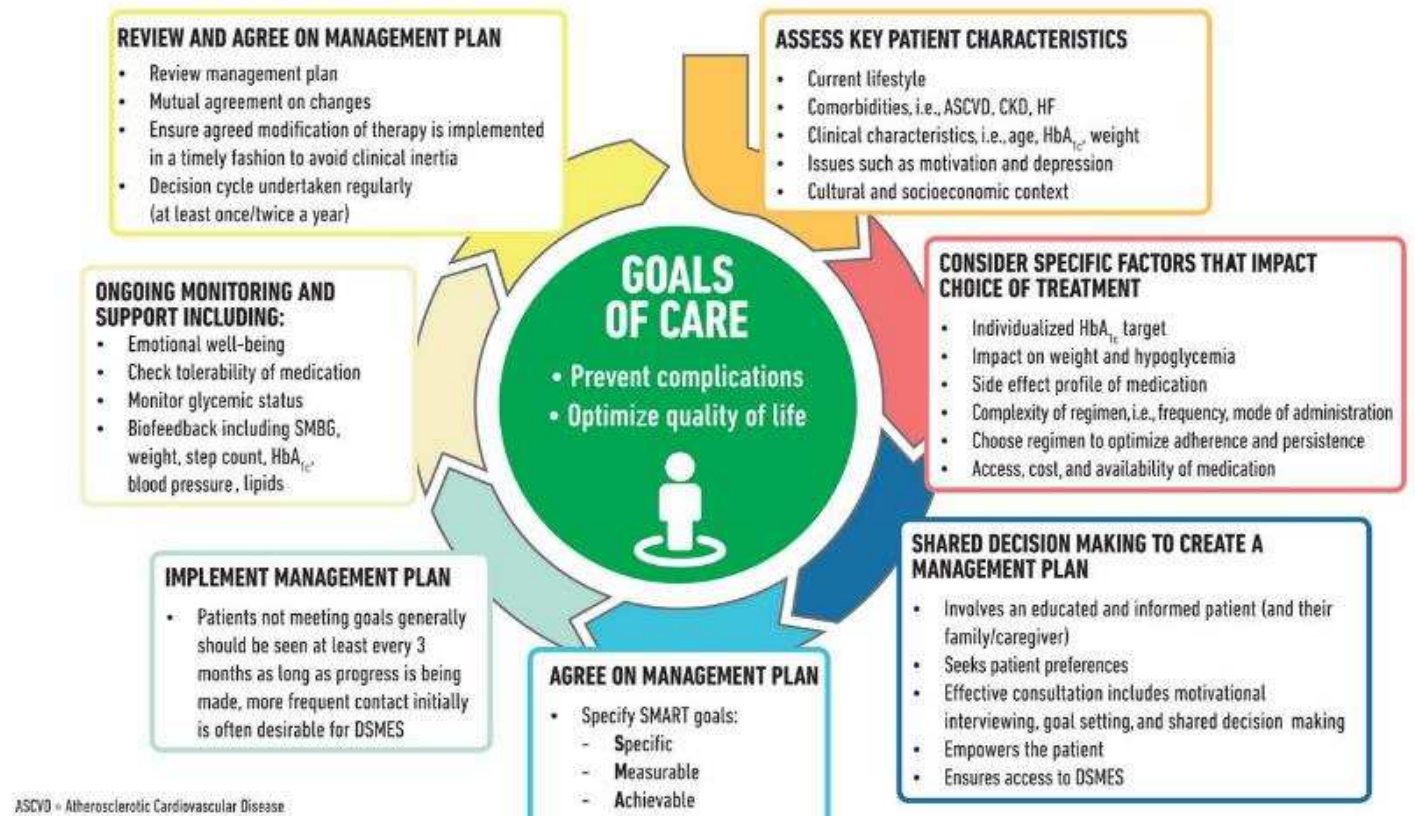


Maria Zamparella

2 obiettivi principali nella cura del DMT2

Prevenzione delle
complicanze

Ottimizzazione della
qualità di vita

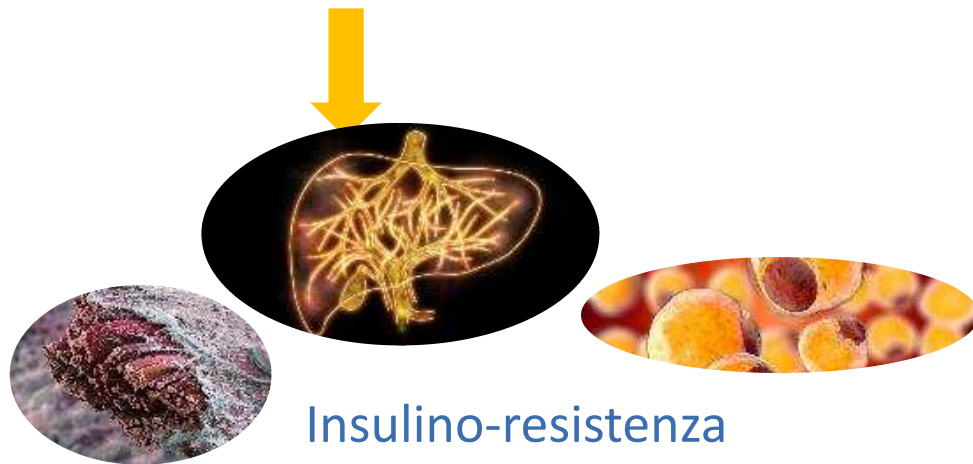


Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2021. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

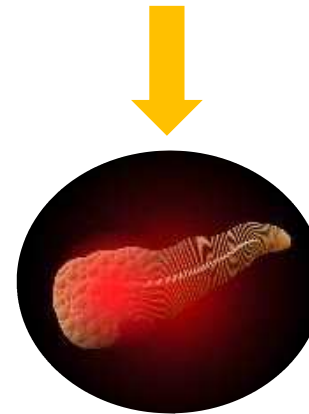
Maria Zamparella

Opzioni per la cura del DMT2

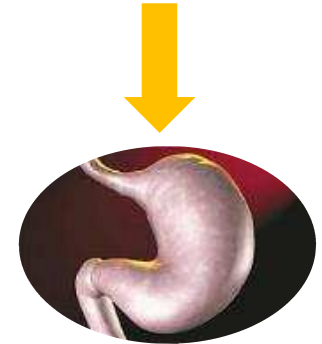
BIGUANIDI/TIAZOLIDINEDIONI



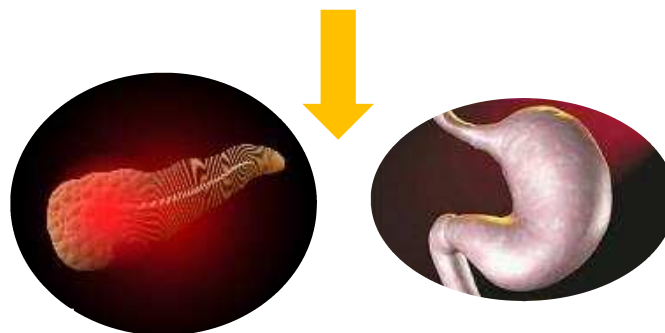
SULFONILURREE/METAGLINIDI



INIBITORI α -GLUCOSIDASI

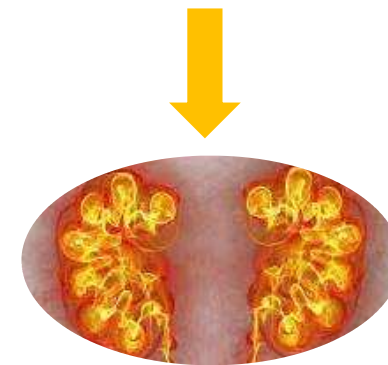


INCRETINO-MIMETICI/DPPIV INIBITORI



Secrezione glucagone

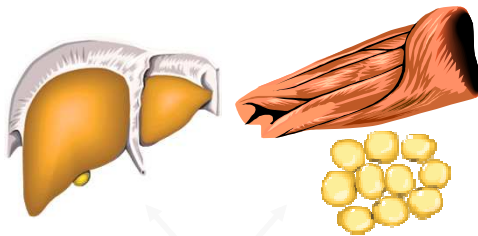
SGLT2 INIBITORI



Maria Zamparella

Opzioni per la cura del diabete

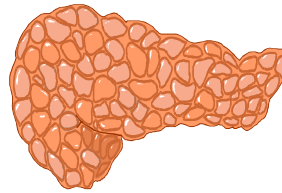
Insulino Resistenza



Metformina

Pioglitazone

Insulino Secretori



Glucosio indipendenti

Sulfonilurea

Glinidi

Insulina

Glucosio dipendenti

DPP-4 Inibitori
Sitagliptin, Vildagliptin,
Saxagliptin, Linagliptin, Alogliptin

GLP-1 Mimetici

Exenatide, Liraglutide, Lixisenatide Exenatide
LAR, Dulaglutide, Semaglutide, Albiglutide

Inibizione Riassorbimento Intestinale Glucosio



α -Glucosidasi Inibitori

Acarbosio

Inibizione Riassorbimento Renale Glucosio

SGLT2-Inibitori

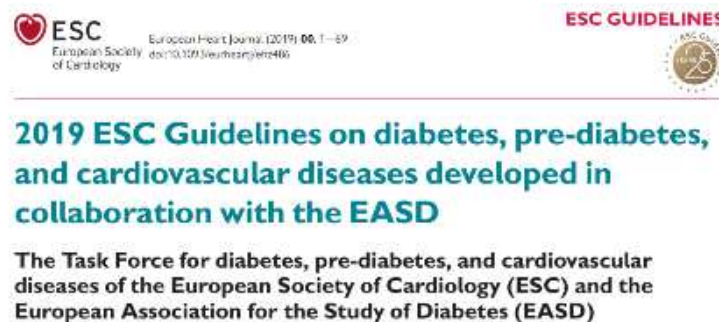


Dapagliflozin, Canagliflozin Empagliflozin,
Ertugliflozin

Maria Zamparella

La cura del paziente con diabete tipo 2

LINEE GUIDA Italiane ed Europee



Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) 2021

2018

2019

2020

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

<https://doi.org/10.2337/uci18-0033>

Diabetologia (2020) 63:221–228
<https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>

CONSENSUS REPORT UPDATE

2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Maria Zamparella

Categorie di rischio CV nelle linee guida ESC 2019



Management of Hyperglycemia
in Type 2 Diabetes. 2018.
A Consensus Report by the
American Diabetes Association
(ADA) and the European Association
for the Study of Diabetes (EASD)
doi:10.2337/181325



Management of Hyperglycemia
in Type 2 Diabetes. 2018.
A Consensus Report by the
American Diabetes Association
(ADA) and the European Association
for the Study of Diabetes (EASD)
doi:10.2337/181325

GOALS OF CARE

- Prevent complications
- Optimize quality of life



The 2019 ESC guidelines^{1a} build upon the SCORE risk from the 2016 European Guidelines on CVD prevention in clinical practice² to stratify CV risk in patients with diabetes and pre-diabetes



Very high risk

Patients with DM and established CVD
or other target organ damage^b
or three or more major risk factors^c
or early onset T1D of long duration (>20 years)



High risk

Patients with DM duration ≥ 10 years without target organ
damage plus any other additional risk factor



Moderate risk

Young patients (T1D aged <35 years or T2D
aged <50 years) with DM duration <10 years,
without other risk factors

L'evoluzione delle linee guida

senza evento CV



con evento CV NO HF



con HF



AMD/SID 2021. Le recenti raccomandazioni delle due società scientifiche nazionali identificano 3 categorie di pazienti con diabete tipo II : (1) pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari, (2) pazienti con pregressi eventi cardiovascolari ma senza scompenso cardiaco e (3) pazienti con pregressi eventi cardiovascolari e scompenso cardiaco. *Per i primi*, sono raccomandati: come farmaco di prima scelta per la terapia iniziale la metformina e, di seconda scelta, gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1; **per la seconda categoria** di pazienti, sono raccomandati come farmaci di prima scelta la metformina, gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1; **infine, per i pazienti con scompenso cardiaco** solo gli inibitori del SGLT2 sono raccomandati come farmaci di prima scelta, mentre la metformina e gli agonisti recettoriali del GLP1 sono di seconda scelta. Gli inibitori del DPP4 sono equiparati ad altre classi come farmaci di seconda o terza scelta.

Maria Zamparella

Raccomandazioni delle principali Linee Guida nazionali e internazionali

***Nota AIFA 100** (versione del 25 gennaio 2022) tiene necessariamente conto, oltre che delle raccomandazioni generali emergenti dalle linee guida, anche delle indicazioni attualmente autorizzate dall'EMA per i singoli farmaci. Le più recenti linee guida delle società europee ESC/EASD (European Society of Cardiology e European Association for the Study of Diabetes, 2019) differenziano due tipologie di pazienti con diabete tipo 2, pazienti con malattia cardiovascolare accertata (ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease) o a rischio alto/molto alto.*

***ADA 2021** (già nel 2020 gli Standards of medical care dell'ADA (American Diabetes Association) hanno introdotto la novità di utilizzare gli agonisti recettoriali del GLP1 e gli inibitori del SGLT2 nei pazienti con ASCVD, multipli fattori di rischio per ASCVD o a rischio alto/molto alto (l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'obesità, il tabagismo e la durata del diabete, l'età ≥ 50 aa con ipertrofia ventricolare sinistra o stenosi coronarica, carotidea o delle arterie periferiche $>50\%$), **scompenso cardiaco e malattia renale cronica**. In ogni caso, sia che si tratti di un paziente non ancora trattato con farmaci antidiabetici, sia che si tratti di paziente già in trattamento con metformina (sebbene questa rimanga la terapia di prima linea per tutti i pazienti), e indipendentemente dai livelli di HbA1c.*

Nell'aggiornamento del 2021, nello scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione o nella malattia renale cronica sono raccomandati in prima battuta gli inibitori del SGLT2.

Maria Zamparella

Raccomandazioni delle principali Linee Guida nazionali e internazionali

***Nel paziente a rischio cardiovascolare moderato,** la metformina rimane il trattamento di prima scelta a cui aggiungere, in caso di fallimento del target di HbA1c, un secondo farmaco a scelta tra inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4 e pioglitazone.*

Nel paziente che non presenta tali condizioni di rischio, dopo fallimento del target di HbA1c con la sola metformina, le opzioni terapeutiche sono rappresentate da inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4 e pioglitazone con preferenze diverse in base alle esigenze individuali (le sulfaniluree figurano come opzione in seconda e in terza linea solo nel caso in cui il fattore economico sia il problema preminente).

KDIGO 2020. *Nelle linee guida del Kidney Disease Improving Global Outcomes viene raccomandato di utilizzare come prima linea la terapia di combinazione metformina e inibitore del SGLT2 nel paziente con diabete mellito e malattia renale cronica (VFG compreso tra 60 e 30 mL/min e/o presenza di albuminuria); se necessario un ulteriore farmaco per raggiungere il target glicemico può essere aggiunta un'altra opzione, con preferenza per gli agonisti recettoriali del GLP1 a lunga durata d'azione.*

Maria Zamparella

Prescrittori per la Nota 100



Tutti i **MMG** e gli **Specialisti SSN** autorizzati dalle Regioni*



- **SGLT2i** in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, **ad eccezione dell'associazione con GLP1ra o con DPP4i**
- **GLP1ra** in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci ad eccezione dell'associazione con SGLT2i
- **DPP4i** in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con SGLT2i



Esclusivamente gli Specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del DMT2



Le associazioni fisse o estemporanee di:

- **SGLT2i + DPP4i**
 - **SGLT2i + GLP1ra**
- (In associazione o in alternativa altri farmaci antidiabetici)

*può prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al Sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di Valutazione e Prescrizione

Maria Zamparella

NOTA AIFA 100 - Prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2		
Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA INIBITORI SGLT2 • canagliflozin • dapagliflozin • empagliflozin • ertugliflozin AGONISTI RECETTORIALI GLP1 • dulaglutide • exenatide • exenatide LAR • liraglutide • lixisenatide • semaglutide INIBITORI DPP4 • alogliptin • linagliptin • saxagliptin • sitagliptin • vildagliptin ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE • canagliflozin/metformina • dapagliflozin/metformina • empagliflozin/metformina • empagliflozin/linagliptin • ertugliflozin/ metformina • saxagliptin/dapagliflozin • degludec/liraglutide • glargine/lixisenatide • alogliptin/metformina • alogliptin/pioglitazone • linagliptin/metformina • saxagliptin/metformina • sitagliptin/metformina • vildagliptin/metformina	La presente Nota AIFA ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità da parte del SSN degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1 e degli inibitori del DPP4 nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 in controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata -HbA1c- superiore a 53 mmol/mol o 7.0%). La prescrizione a carico del SSN deve avvenire nel rispetto delle indicazioni contenute nella Nota e prevedere la compilazione della Scheda di valutazione e prescrizione (All.1) da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti secondo quanto riportato nella tabella sottostante.	
	Prescrittori	Farmaci
	Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni ^A	Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)
		Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)
		Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)
	Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito	Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)
^Apuò prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.		

Maria Zamparella

SGLT2i			SGLT2i-Metformina	SGLT2i-DPP4i
AZIENDA	PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	NOME COMMERCIALE	NOME COMMERCIALE
 AstraZeneca	dapagliflozin	Forxiga	Xigduo	Qtern (+ saxagliptin)
  Lilly	empagliflozin	Jardiance	Synjardy (S, XR)	Glyxambi (+ linagliptin)
 MSD	ertugliflozin	Steglatro	Segluromet	
 mundipharma	canagliflozin	Invokana	Vokanamet	

INIBITORI SGLT2 (in
CANAGLIFLOZIN - DA

GLP1-RA			GLP1-RA-INSULINA
AZIENDA	PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	NOME COMMERCIALE
 Lilly	dulaglutide	Trulicity	
 AstraZeneca	exenatide	Byetta	
 AstraZeneca	exenatide LAR	Bydureon	
 Eli Lilly	liraglutide	Victoza	Xultophy
 SANOFI	lixisenatide	Lyxumia	Suliqua
 Eli Lilly	semaglutide s.c.	Ozempic	
 Eli Lilly	semaglutide or	Rybelsus	

AGONISTI RECETTO
inibisce la secrezione c
la glicemia sale per eff
(VICTOZA)- LIXISENAT

Farmaci Prescrivibili in Nota
100

imento del glucosio):

crezione di insulina e
ne solamente quando
E LAR - LIRAGLUTIDE

INIBITORI DPP4 (dip
che a sua volta aumen
- LINAGLIPTIN - SAXA

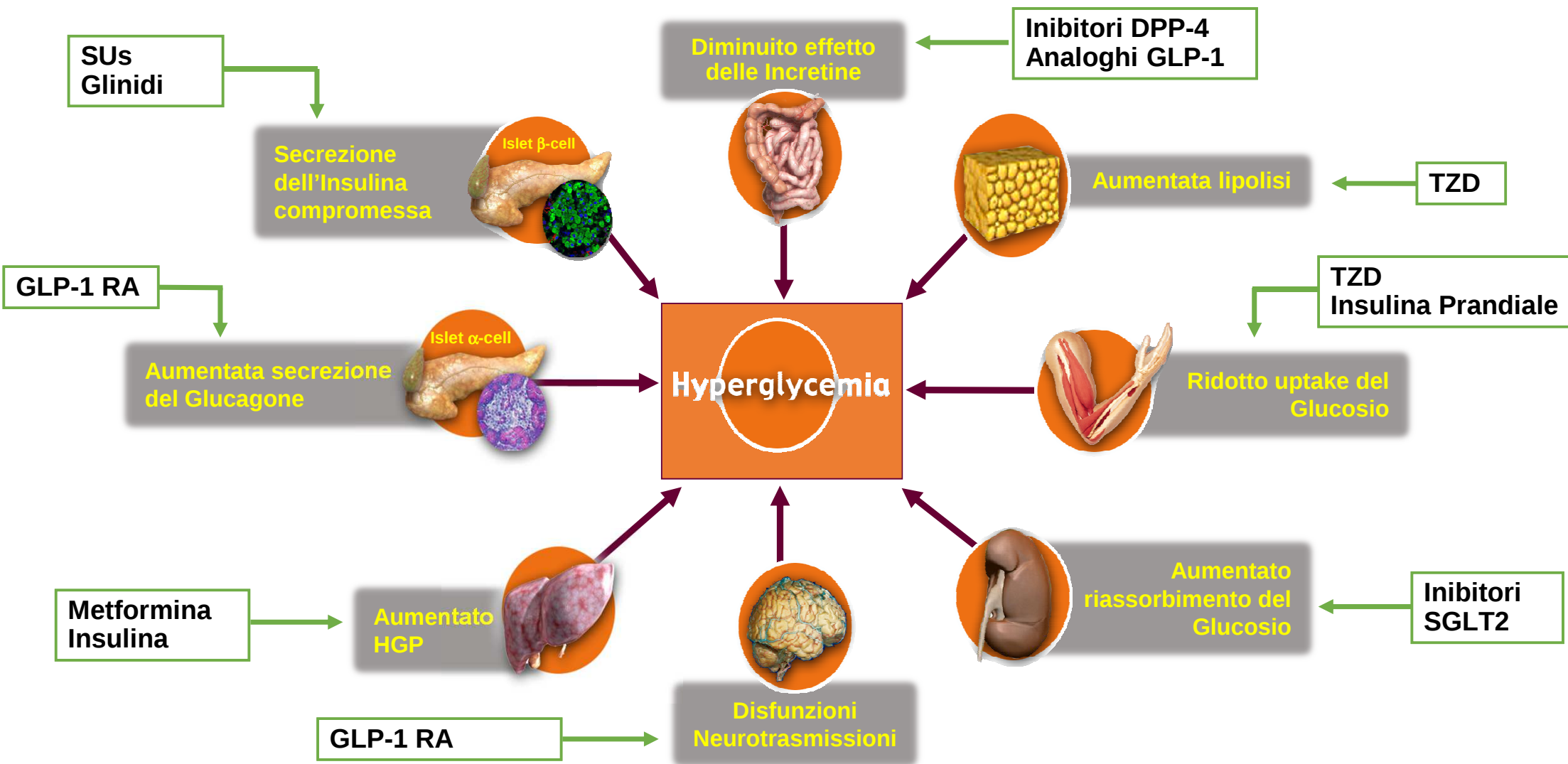
DPP4i			DPP4i-Metformina	DPP4i-TZD	DPP4i-SGLT2i
AZIENDA	PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	NOME COMMERCIALE	NOME COMMERCIALE	NOME COMMERCIALE
 AstraZeneca	saxagliptin	Onglyza	Komboglyze		Qtern (+ dapagliflozin)
  Lilly	linagliptin	Trajenta	Jentadueto		Glyxambi (+ empagliflozin)
 MSD	sitagliptin	Januvia	Janumet		
 HEDOPHARMED GENTILI	sitagliptin	Xelevia	Velmetia		
 ASAHIKAMA	sitagliptin	Tesavel	Efficib		
 Takeda	alogliptin	Vipidia	Vipdomet	Incredync	
 NOVARTIS	vildagliptin	Galvus	Eucreas		
 USV	vildagliptin	Jalra	Icandra		
 Xiliarx	vildagliptin	Xiliarx	Zomarist		

ASSOCIAZIONI PREC
METFORMINA-EMPA
LIRAGLUTIDE-GLARC
METFORMINA-SAXA

rilascio di glucagone ,
sangue): ALOGLIPTIN

MPAGLIFLOZIN/
-DEGLUDEC/
FIN/

Maria Zamparella



La classificazione dei farmaci utilizzati nella terapia del diabete mellito tipo 2 in base ai rispettivi regimi di fornitura subisce con la Nota 100 le seguenti modifiche:

- **la prescrizione di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4** passa da *A/RRL a *A/RR/*Nota 100;
- **la prescrizione delle associazioni di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4** con altri principi attivi non in Nota (ad esempio metformina o insulina) passa da *A/RRL a *A/RR/*Nota 100;
- **la prescrizione delle associazioni di SGLT2 e DPP4** rimane in *A/RRL (compilazione a carico di centri ospedalieri o specialisti internista, endocrinologo, geriatra).

*Ricetta ripetibile limitativa per farmaco in fascia A (prescrizione da centro ospedaliero specialistico/specialista con obbligo di PT)

*Ricetta ripetibile per farmaco in fascia A

* Farmaco prescrivibile in fascia A con la compilazione di una scheda indicata dall'AIFA

La prescrizione di tutti i farmaci inseriti in Nota 100 è associata alla compilazione di una scheda di valutazione e prescrizione (allegato alla Nota), sia da parte dello specialista che da parte del MMG

SCHEDA NOTA 100 NON E' ANCORA SU EDOTTO
VA COMPILATA IN
CARTACEO

SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE DEGLI INIBITORI DEL SGLT2, DEGLI AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1 E DEGLI INIBITORI DEL DP44 NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di prima prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel. _____
Specificare se: Medico di Medicina Generale ☐ Specialista in _____
U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____
Sesso: ☐ M ☐ F Data di Nascita _____ Codice Fiscale _____
Residenza _____

Valutazione

Paziente in trattamento con metformina: ☐ Sì ☐ No, per controindicazione o intolleranza
Mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati: ☐ Sì

Indicare le principali motivazioni della strategia terapeutica che si propone di prescrivere:

- ☐ prevenzione CV secondaria*
- ☐ rischio CV elevato**
- ☐ scompenso cardiaco (solo se SGLT2i)
- ☐ malattia renale cronica*** (solo se SGLT2i)
- ☐ mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati****
- ☐ controindicazione o intolleranza a SGLT2i e GLP1-RA (nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco) (solo se DPP4i)
- ☐ altra motivazione (specificare) _____

*per prevenzione CV secondaria si intende la presenza di malattia cardiovascolare (cardiopatia ischemica, IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascularizzazione coronarica, coronaropatia), malattia cerebrovascolare (pregresso ictus o TIA, rivascularizzazione carotidea) o arteriopatia periferica sintomatica.

**per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata, si intende: presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%); presenza di danno in un organo target; presenza di almeno tre fattori di rischio CV (tra età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

***per malattia renale cronica si intende la presenza di GFR <60 mL/min e/o di albuminuria (micro o macro).

****per i DPP4i: solo nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco

Nota AIFA 100_Scheda di prima prescrizione (versione del 25 gennaio 2022)

Peso corporeo (kg) _____ Altezza (m) _____ BMI (kg/m²) _____
HbA1c recente (mmol/mol) _____ Obiettivo individuale di HbA1c (mmol/mol) _____
eGFR secondo formula CKD-EPI (mL/min) _____
Albuminuria: ☐ non valutata ☐ assente ☐ microalbuminuria ☐ macroalbuminuria/proteinuria

Proposta di strategia terapeutica

☐ SGLT2i (specificare quale): _____
☐ GLP1-RA (specificare quale): _____
☐ DPP4i (specificare quale): _____
Posologia: _____

La prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA può avvenire esclusivamente da parte di specialisti di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni.

La prescrizione delle associazioni estemporanee SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP.

Data prevista per il Follow up: _____

La validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi.

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico

Maria Zamparella

Strategia terapeutica (selezionare farmaco e posologia)

Categoria	Farmaco	Posologia	Categoria	Farmaco	Posologia
SGLT2i	☐ canagliflozin	☐ 100 mg una volta/die ☐ 300 mg una volta/die	SGLT2i/MF	☐ canagliflozin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die ☐ 150/850 mg per 2 vv/die ☐ 150/1000 mg per 2 vv/die
	☐ dapagliflozin	☐ 10 mg una volta/die		☐ dapagliflozin/metformina	☐ 5/850 mg per 2 vv/die ☐ 5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ empagliflozin	☐ 10 mg una volta/die ☐ 25 mg una volta/die		☐ empagliflozin/metformina	☐ 5/850 mg per 2 vv/die ☐ 5/1000 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ ertugliflozin	☐ 5 mg una volta/die ☐ 15 mg una volta/die		☐ ertugliflozin/metformina	☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die ☐ 7,5/1000 mg per 2 vv/die
DPP4i	☐ alogliptin	☐ 5,25 mg una volta/die ☐ 12,5 mg una volta/die ☐ 25 mg una volta/die	DPP4i/MF	☐ alogliptin/metformina	☐ 12,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ linagliptin	☐ 5 mg una volta/die		☐ linagliptin/metformina	☐ 2,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ saxagliptin	☐ 2,5 mg una volta/die ☐ 5 mg una volta/die		☐ saxagliptin/metformina	☐ 2,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ sitagliptin	☐ 25 mg una volta/die ☐ 50 mg una volta/die ☐ 100 mg una volta/die		☐ sitagliptin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die
	☐ vildagliptin	☐ 30 mg per 2 vv/die ☐ 50 mg una volta/die		☐ vildagliptin/metformina	☐ 30/850 mg per 2 vv/die ☐ 30/1000 mg per 2 vv/die
GLP1-RA	☐ dulaglutide	☐ 0,75 mg una volta/sett ☐ 1,5 mg una volta/sett ☐ 3,0 mg una volta/sett ☐ 4,5 mg una volta/sett	DPP4i/TZD	☐ alogliptin/pioglitazone	☐ 12,5/30 mg una volta/die ☐ 12,5/45 mg una volta/die ☐ 25/30 mg una volta/die ☐ 25/45 mg una volta/die
	☐ exenatide	☐ 5 mcg per 2 vv/die ☐ 10 mcg per 2 vv/die	SGLT2i/ DPP4i	☐ empagliflozin/linagliptin	☐ 10/5 mg una volta/die ☐ 25/5 mg una volta/die
	☐ exenatide LAR	☐ 2 mg una volta/settimana		☐ saxagliptin/dapagliflozin	☐ 5/10 mg una volta/die
	☐ liraglutide	☐ 0,6 mg una volta/die ☐ 1,2 mg una volta/die ☐ 1,8 mg una volta/die	GLP1-RA/ Insulina	☐ insulina degludec/liraglutide penna	dosi unitarie una volta/die (da 10 a 50U di degludec e da 0,30 a 1,8 mg di liraglutide)
	☐ lixisenatide	☐ 10 mcg una volta/die ☐ 20 mcg una volta/die		☐ insulina glargine/lixisenatide penna 10-40	dosi unitarie una volta/die (da 10 a 40U di glargine e da 5 a 20 mcg di lixisenatide)
	☐ semaglutide orale	☐ 3 mg una volta/die ☐ 7 mg una volta/die ☐ 14 mg una volta/die		☐ insulina glargine/lixisenatide penna 30-60	dosi unitarie una volta/die (da 30 a 60U di glargine e da 10 a 20 mcg di lixisenatide)
	☐ semaglutide s.c.	☐ 0,25 mg una volta/sett ☐ 0,50 mg una volta/sett ☐ 1,0 mg una volta/sett			

La prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA può avvenire esclusivamente da parte di specialisti di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni.

La prescrizione delle associazioni estemporanee SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP.

Indicare l'eventuale altra terapia antidiabetica associata: _____

Data prevista per il Follow up: _____

la validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico

Maria Zamparella

**SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE
DI INIBITORI DEL SGLT2, AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1 E INIBITORI DEL DPP4
NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2**

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di rinnovo della prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____
 Specificare se: ☐ Medico di Medicina Generale ☐ Specialista in _____
 U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____
 Sesso: ☐ M ☐ F Data di Nascita _____ Codice Fiscale _____
 Residenza _____

Rivalutazione

Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo? ☐ Sì ☐ No

Specificare gli eventi avversi _____

Terapia in corso: _____

Terapia confermata: ☐ Sì ☐ No

Solo nel caso di terapia non confermata, indicare le principali motivazioni della strategia terapeutica che si propone di prescrivere:

☐ prevenzione CV secondaria*

☐ rischio CV elevato**

☐ scompenso cardiaco (solo se SGLT2i)

☐ malattia renale cronica*** (solo se SGLT2i)

☐ mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati (nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco) (solo se DPP4i)

☐ controindicazione o intolleranza a SGLT2i e GLP1-RA (nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco) (solo se DPP4i)

☐ altra motivazione (specificare) _____

*per prevenzione CV secondaria si intende la presenza di malattia cardiovascolare (cardiopatia ischemica, IMA, bypass aortocoronario, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica, coronaropatia), malattia cerebrovascolare (pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea) o arteriopatia periferica sintomatica.

**per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata, si intende: presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%); presenza di danno in un organo target; presenza di almeno tre fattori di rischio CV (tra età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

***per malattia renale cronica si intende la presenza di GFR <60 mL/min e/o di albuminuria (micro o macro).

Peso corporeo (kg) _____ Altezza (m) _____ BMI (kg/m²) _____

HbA1c recente (mmol/mol) _____ Obiettivo individuale di HbA1c (mmol/mol) _____

eGFR secondo formula CKD-EPI (mL/min) _____

Albuminuria: ☐ non valutata ☐ assente ☐ microalbuminuria ☐ macroalbuminuria/proteinuria

Strategia terapeutica (selezionare farmaco e posologia)

Categoria	Farmaco	Posologia	Categoria	Farmaco	Posologia
SGLT2i	☐ canagliflozin	☐ 100 mg una volta/die ☐ 300 mg una volta/die	SGLT2i/MF	☐ canagliflozin/metformina	☐ 30/850 mg per 2 vv/die ☐ 30/1000 mg per 2 vv/die ☐ 150/850 mg per 2 vv/die ☐ 150/1000 mg per 2 vv/die
	☐ dapagliflozin	☐ 10 mg una volta/die		☐ dapagliflozin/metformina	☐ 5/850 mg per 2 vv/die ☐ 5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ empagliflozin	☐ 10 mg una volta/die ☐ 25 mg una volta/die		☐ empagliflozin/metformina	☐ 5/850 mg per 2 vv/die ☐ 5/1000 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ ertugliflozin	☐ 5 mg una volta/die ☐ 15 mg una volta/die		☐ ertugliflozin/metformina	☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die ☐ 7,5/1000 mg per 2 vv/die
DPP4i	☐ alogliptin	☐ 6,25 mg una volta/die ☐ 12,5 mg una volta/die ☐ 25 mg una volta/die	DPP4i/MF	☐ alogliptin/metformina	☐ 12,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ linagliptin	☐ 5 mg una volta/die		☐ linagliptin/metformina	☐ 2,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ saxagliptin	☐ 2,5 mg una volta/die ☐ 5 mg una volta/die		☐ saxagliptin/metformina	☐ 2,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ sitagliptin	☐ 25 mg una volta/die ☐ 50 mg una volta/die ☐ 100 mg una volta/die		☐ sitagliptin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die
	☐ vildagliptin	☐ 50 mg per 2 vv/die ☐ 50 mg una volta/die		☐ vildagliptin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die
GLP1-RA	☐ dulaglutide	☐ 0,75 mg una volta/sett ☐ 1,5 mg una volta/sett ☐ 3,0 mg una volta/sett ☐ 4,5 mg una volta/sett	DPP4i/T2D	☐ alogliptin/pioglitazone	☐ 12,5/30 mg una volta/die ☐ 12,5/45 mg una volta/die ☐ 25/30 mg una volta/die ☐ 25/45 mg una volta/die
	☐ exenatide	☐ 5 mcg per 2 vv/die ☐ 10 mcg per 2 vv/die		☐ empagliflozin/linagliptin	☐ 10/5 mg una volta/die ☐ 25/5 mg una volta/die
	☐ exenatide LAR	☐ 2 mg una volta/settimana	SGLT2i/ DPP4i	☐ saxagliptin/dapagliflozin	☐ 5/10 mg una volta/die
	☐ liraglutide	☐ 0,6 mg una volta/die ☐ 1,2 mg una volta/die ☐ 1,8 mg una volta/die		GLP1-RA/ insulina	☐ insulina degludec/liraglutide penina (da 10 a 50U di degludec e da 0,36 a 1,8 mg di liraglutide)
	☐ lixisenatide	☐ 10 mcg una volta/die ☐ 20 mcg una volta/die			☐ insulina glargine/lixisenatide penina 10-40 (da 10 a 40U di glargine e da 5 a 20 mcg di lixisenatide)
	☐ semaglutide orale	☐ 3 mg una volta/die ☐ 7 mg una volta/die ☐ 14 mg una volta/die			☐ insulina glargine/lixisenatide penina 30-60 (da 30 a 60U di glargine e da 10 a 20 mcg di lixisenatide)
	☐ semaglutide s.c.	☐ 0,25 mg una volta/sett ☐ 0,50 mg una volta/sett ☐ 1,0 mg una volta/sett			

La prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA può avvenire esclusivamente da parte di specialisti di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni.

La prescrizione delle associazioni estemporanee SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP.

Indicare l'eventuale altra terapia antidiabetica associata: _____

Data prevista per il Follow up: _____
la validità del rinnovo della prescrizione è al massimo di 12 mesi

Data di valutazione _____

Maria Zamparella

Timbro e Firma del Medico

La Nota 100, conferma che se la modifica dello stile di vita (terapia medica nutrizionale – dieta, attività fisica, astensione dal fumo) non risulta sufficiente, dopo almeno 3 mesi, rispetto all’obiettivo individuale prestabilito di HbA1c la metformina è il farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete mellito tipo 2, salvo controindicazioni o intolleranza (la tollerabilità gastrointestinale della metformina può essere migliorata dalla titolazione graduale nelle prime settimane di trattamento e dall’assunzione post-prandiale, <5% dei pazienti sospende per intolleranza) e, se *controindicata o non tollerata, possono essere utilizzati in monoterapia tutti gli altri farmaci*.

- L’intervento sullo stile di vita va periodicamente rinforzato ai fini del mantenimento delle competenze acquisite.
- **La scelta del farmaco da utilizzare dovrà tener conto delle caratteristiche del paziente (fattori di rischio e comorbidità) e delle indicazioni e controindicazioni contenute in scheda tecnica.**



Benefici cardiovascolari di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1

Diversi studi clinici randomizzati hanno dimostrato **per gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1 rilevanti benefici in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità cardiovascolare** nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata o multipli fattori di rischio. Per gli inibitori del SGLT2 è stato dimostrato un effetto maggiore sulla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (HR 0.68, 95%IC 0.63-0.73; NNT 71 in un follow-up di circa 3 anni) con un probabile “effetto di classe”. Nell’ambito degli agonisti recettoriali del GLP1 gli effetti cardiovascolari sono più evidenti (e riconosciuti nell’indicazione approvata) per alcuni principi attivi (dulaglutide, exenatide LAR, liraglutide, semaglutide sc e orale). Per questa categoria di farmaci l’effetto sembra essere più rilevante sulla riduzione dell’ictus (HR 0.84 95%IC 0.76-0.93; NNT 209 in un follow-up di circa 3 anni) rispetto agli altri eventi CV. I benefici clinici ottenuti con gli inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1 appaiono indipendenti dai livelli di emoglobina glicata di partenza e risultano maggiori nei soggetti con malattia cardiovascolare accertata

Gli MMG e gli specialisti sono autorizzati a **prescrivere gli SGLT2i** in monoterapia e in associazione con altri farmaci **nel trattamento del DMT2** ⁽³⁾



- SGLT2i o GLP-1 RA**
preferenzialmente in caso di: ⁽³⁾
- paziente in **prevenzione CV secondaria**
 - paziente in **prevenzione CV primaria a rischio CV elevato**
- SGLT2i**
preferenzialmente in caso di: ⁽³⁾
- paziente con **CKD**
 - paziente con **HF**



DPP-4i
farmaci di seconda o terza scelta

NOTA 100 E PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

Per prevenzione CV secondaria si intende presenza o anamnesi positiva per:

- malattia cardiovascolare: cardiopatia ischemica, pregresso IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica;
- malattia cerebrovascolare: pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea;
- arteriopatía periferica sintomatica.

Per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata o anamnesticà, si intende:

- presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%);
- presenza di danno in un organo target;
- presenza di almeno tre fattori di rischio CV (fra età >50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta)

Per malattia renale cronica si intende:

- VFG inferiore a 60 mL/min e/o presenza di albuminuria (micro e macro).

Maria Zamparella

2. Sintesi delle principali evidenze in soggetti con malattia cardiovascolare e/o malattia renale cronica

Benefici cardiovascolari di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1

Diversi studi clinici randomizzati⁵⁻⁷ hanno dimostrato per gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1 rilevanti benefici in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata o multipli fattori di rischio.

Per gli inibitori del SGLT2 è stato dimostrato un effetto maggiore sulla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (HR 0.68, 95%IC 0.63-0.73; NNT 71 in un follow-up di circa 3 anni) con un probabile "effetto di classe".

Nell'ambito degli agonisti recettoriali del GLP1 gli effetti cardiovascolari sono più evidenti (e riconosciuti nell'indicazione approvata) per alcuni principi attivi (dulaglutide, exenatide LAR, liraglutide, semaglutide sc e orale). Per questa categoria di farmaci l'effetto sembra essere più rilevante sulla riduzione dell'ictus (HR 0.84 95%IC 0.76-0.93; NNT 209 in un follow-up di circa 3 anni) rispetto agli altri eventi CV.

I benefici clinici ottenuti con gli inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1 appaiono indipendenti dai livelli di emoglobina glicata di partenza e risultano maggiori nei soggetti con malattia cardiovascolare accertata.

Benefici renali di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1

Consistenti evidenze⁷⁻⁹ documentano un beneficio degli inibitori del SGLT2 e, in minor misura, degli agonisti recettoriali del GLP1 sulla progressione del danno renale. Tali evidenze sono basate su endpoint secondari compositi clinici (quali la mortalità per cause renali o la necessità di terapia sostitutiva renale) e non clinici (quali il raddoppio dei livelli di creatinemia o la riduzione di una percentuale variabile di VFG o la comparsa/progressione di albuminuria). Solo per canagliflozin e dapagliflozin sono stati condotti studi specifici¹⁰⁻¹¹ che hanno dimostrato primariamente un beneficio nel rallentare la progressione del danno renale in pazienti macroalbuminurici e con VFG iniziale ridotta (valori iniziali compresi tra 89 e 30 mL/min per canagliflozin e tra 75 e 25 mL/min per dapagliflozin); per l'endpoint composito renale HR 0.70, 95%IC 0.59-0.82 con canagliflozin e HR 0.64, 95%IC 0.52-0.79 con dapagliflozin.

Inibitori del DPP4

Per quanto riguarda la classe degli inibitori del DPP4 i risultati degli studi clinici randomizzati¹² non indicano alcun beneficio sugli esiti cardiovascolari (per saxagliptin è stato osservato addirittura un maggior rischio di scompenso cardiaco, RR 1.22 95%IC 1.03-1.44) e nessun ruolo protettivo sulla progressione della malattia renale. Per tali ragioni, gli inibitori del DPP4 dovrebbero rappresentare farmaci di seconda scelta nei soggetti con malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o con fattori di rischio per malattia cardiovascolare. Da tenere comunque in considerazione il buon profilo di tollerabilità, la maneggevolezza e la semplicità d'uso ampiamente dimostrata da questi farmaci.

SGLT2i: ⁽³⁾

- **benefici clinici** indipendenti dai livelli di HbA_{1c}
- maggiore riduzione della progressione del **danno renale** vs GLP-1 RA

DPP4i: nessun beneficio CV, né protezione sulla progressione della malattia renale ⁽³⁾

3. Raccomandazioni delle principali Linee Guida nazionali e internazionali

Le indicazioni riportate di seguito sono utili per un ulteriore approfondimento sul ruolo delle diverse classi di farmaci. Si precisa tuttavia che la presente Nota tiene necessariamente conto, oltre che delle raccomandazioni generali emergenti dalle linee guida, anche delle indicazioni attualmente autorizzate dall'EMA per i singoli farmaci.

ESC/EASD 2019. Le più recenti linee guida¹³ delle società europee ESC/EASD (European Society of Cardiology e European Association for the Study of Diabetes) differenziano due tipologie di pazienti con diabete tipo 2: pazienti con malattia cardiovascolare accertata (ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease) o a rischio alto/molto alto (per danno d'organo o multipli fattori di rischio) di malattia cardiovascolare e pazienti a rischio moderato, senza malattia o altri fattori di rischio cardiovascolare.

Nel paziente con ASCVD o a rischio alto/molto alto viene raccomandato il trattamento con un inibitore del SGLT2 o un agonista recettoriale del GLP1 in ogni caso, sia che si tratti di un paziente non ancora trattato con farmaci antidiabetici, sia che si tratti di paziente già in trattamento con metformina, e indipendentemente dai livelli di HbA_{1c}. Nel paziente a rischio cardiovascolare moderato, la metformina rimane il trattamento di prima scelta a cui aggiungere, in caso di fallimento del target di HbA_{1c}, un secondo farmaco a scelta tra inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4 e pioglitazone. Per la scelta del trattamento vengono presi in considerazione l'età ≥50 anni, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'obesità, il tabagismo e la durata del diabete.

Gli **SGLT2i*** sono raccomandati sia in pazienti già in trattamento con metformina sia non ancora trattati e **INDIPENDENTEMENTE DAI LIVELLI DI HbA_{1c}**

Gli inibitori del SGLT2, gli agonisti recettoriali del GLP1 e gli inibitori del DPP4 possono essere associati alla terapia insulinica, che rappresenta una opzione terapeutica in tutte le fasi del diabete mellito di tipo 2 e rappresenta, inoltre, l'opzione di scelta per il trattamento dell'emergenza glicemica, secondo le indicazioni autorizzate.

Le associazioni, estemporanee o precostituite, tra farmaci oggetto della Nota rimangono di pertinenza specialistica in quanto parte di una valutazione più complessa che andrà effettuata tenendo conto delle caratteristiche dei singoli pazienti e delle considerazioni generali riportate nella Nota.

L'obiettivo di emoglobina glicata (HbA1c) nel paziente trattato con farmaci non associati a ipoglicemia è generalmente al di sotto di 53 mmol/mol (7.0%), valore che consente di ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze micro e macrovascolari e la mortalità. Un controllo più intensivo con valori al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) può essere considerato in casi selezionati sulla base del giudizio clinico. In caso di utilizzo di farmaci associati a ipoglicemia è, invece, opportuno mantenere l'HbA1c a livelli relativamente più elevati, intorno a 58 mmol/mol (7.5%).

Tabella A. Conversione HbA1c e glicemia media stimata

HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)	Glicemia media (mg/dL)
5.0	31	97
5.5	37	112
6.0	42	126
6.5	48	140
7.0	53	154
7.5	58	168
8.0	64	183
8.5	69	198
9.0	75	212
9.5	80	226
10.0	86	240

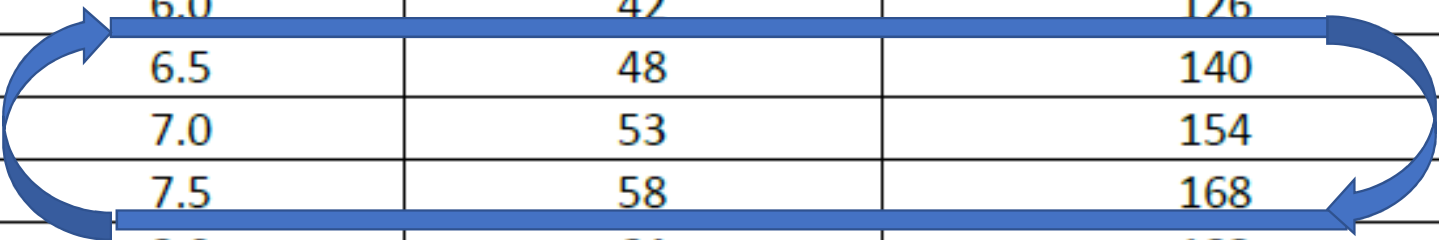


Tabella dei farmaci antidiabetici in Nota 100

Proprietà degli ipoglicemizzanti disponibili in USA ed in Europa per il trattamento del paziente con Diabete tipo 2

<i>Classe</i>	<i>Principio attivo</i>	<i>Meccanismo</i>	<i>Attività</i>	<i>Vantaggi</i>	<i>Svantaggi</i>
Inibitori DPP-4	• Sitagliptin • Vildagliptin • Saxagliptin • Linagliptin • Alogliptin	Inibiscono l'attività DPP-4, aumentando la concentrazione di incretine attive postprandiali (GLP-1, GIP)	• Aumentano la secrezione insulinica (glucosio dipendente) • Riducono la secrezione di glucagone (glucosio dipendente)	• No ipoglicemia • Ben tollerati	• Angioedema, orticaria e altri effetti dermatologici immuno-mediati • Pancreatite acuta (?) • Aumento di insufficienza cardiaca nei pazienti ospedalizzati
SGLT2 inibitori (glifozine)	• Canaglifoxin • Dapaglifoxin • Empaglifoxin • Ertuglifoxin	Inibiscono SGLT2 nel nefrone prossimale	• Riducono il riassorbimento renale del glucosio, aumentando la glicosuria	• No ipoglicemia • Riduzione del peso • Riduzione della PA • Efficaci in tutti gli stadi del Diabete • Associati ad un ridotto rischio di malattie cardio-vascolari e di mortalità nei pazienti con CVD	• Infezioni urinarie • Poliuria • Ipovolemia, ipotensione, vertigini • Aumento LDL • Aumento creatinina (transitorio) • Chetoacidosi diabetica, infezioni urinarie che portano a sepsi, pielonefrite
Agonisti del recettore GLP-1	• Exenatide • Exenatide LRA • Liraglutide • Albiglutide • Lixisenatide • Dulaglutide • Semaglutide	Attivano i recettori GLP-1	• Aumentano la secrezione insulinica (glucosio dipendente) • Riducono la secrezione di glucagone (glucosio dipendente)	• No ipoglicemia • Riduzione del peso • Riduzione delle variazioni glicemiche postprandiali • Riducono alcuni fattori di rischio cardi vascolare	• Effetti collaterali gastro-intestinali (nausea, vomito, diarrea) • Aumento frequenza cardiaca • Pancreatite acuta (?) • Iperplasia delle cellule C / Tumori midollari tiroidei nell'animale

Maria Zamparella

Potenziali rischi dei farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (modificato da *Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018* e aggiornato in base alle schede tecniche all'agosto 2021)

	Acarboso	DPP4i	GLP1-RA	Insulina umana/analoghi dell' insulina	Metformina	Pioglitazone	SGLT2i	SU/repaglinide
Interazione con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	-	++
Ipoglicemie	-	-	-	++	-	-	-	+++
Aumento di peso	-	-	-	++	-	++	-	+
Disturbi gastrointestinali	+++	-	++	-	++	-	-	-
Pancreatiti acute	-	+	+/-	-	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	-	-	+++	+/- ^a	-
Deplezione di volume/disidratazione	-	-	+/-	-	-	-	+	-
Ritenzione idrica/edemi	-	-	-	-	-	++	-	-
Scompenso cardiaco	-	+/- ^b	-	-	-	++	-	+
Infezioni genito-urinarie	-	-	-	-	-	-	+	-
Chetoacidosi	-	-	-	-	-	-	+	-
Retinopatia diabetica	-	-	+/- ^c	-	-	+	-	-
Amputazioni arti inferiori	-	-	-	-	-	-	+/- ^a	-
Fascite necrotizzante del perineo	-	-	-	-	-	-	+	-

DPP4i=inibitori del DPP4; GLP1-RA=agonisti recettoriali del GLP1; SGLT2i=inibitori del SGLT2; SU=sulfaniluree;

^asegnalato per canagliflozin; ^bsegnalato per saxagliptin; ^csegnalato per semaglutide

Maria Zamparella

Utilizzo dei farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2 nell'insufficienza renale (modificata da *Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018* e aggiornata in base alle schede tecniche all'agosto 2021)

VFG fino a (mL/min*1.73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	dialisi
Acarbosio ^a										
DPP4i										
Alogliptin										
Linagliptin										
Saxagliptin										
Sitagliptin										
Vildagliptin										
GLP1-RA										
Dulaglutide										
Exenatide										
Exenatide LAR										
Liraglutide										
Lixisenatide										
Semaglutide s.c.										
Semaglutide orale										
Insulina umana/analoghi dell'insulina										
Metformina										
Pioglitazone										
Repaglinide										
SGLT2i										
Canagliflozin ^b										
Dapagliflozin ^c										
Empagliflozin ^d										
Ertugliflozin ^d										
Sulfaniluree										
Glibenclamide										
Gliclazide										
Glimepiride										
Glipizide										
Gliquidone										

DPP4i= inibitori del DDP4; GLP1-RA= agonisti recettoriali del GLP1; SGLT2i= inibitori del SGLT2.
 Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose. Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi. Rosso: controindicato.
^aUtilizzabile per VFG fino a 25 mL/min; ^bse VFG <60 mL/min iniziare e continuare la terapia con la dose da 100 mg; se VFG <30 mL/min non iniziare il trattamento mentre è possibile continuarlo fino alla dialisi o al trapianto renale nei pazienti già in trattamento; ^cse VFG <25 mL/min non iniziare il trattamento; ^dIniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se VFG >60 mL/min; se durante la terapia VFG scende sotto 45 mL/min persistentemente, sospendere il farmaco.

Benefici renali di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1

Consistenti evidenze documentano un beneficio degli inibitori del SGLT2 e, in minor misura, degli agonisti recettoriali del GLP1 sulla progressione del danno renale. Tali evidenze sono basate su endpoint secondari compositi clinici (quali la mortalità per cause renali o la necessità di terapia sostitutiva renale) e non clinici (quali il raddoppio dei livelli di creatininemia o la riduzione di una percentuale variabile di VFG o la comparsa/progressione di albuminuria). Solo per canagliflozin e dapagliflozin sono stati condotti studi specifici che hanno dimostrato primariamente un beneficio nel rallentare la progressione del danno renale in pazienti macroalbuminurici e con VFG iniziale ridotta (valori iniziali compresi tra 89 e 30 mL/min per canagliflozin e tra 75 e 25 mL/min per dapagliflozin): per l’endpoint composito renale HR 0.70, 95%IC 0.59-0.82 con canagliflozin e HR 0.64, 95%IC 0.52-0.79 con dapagliflozin.

Inibitori del DPP4: I risultati degli studi clinici randomizzati non indicano alcun beneficio sugli esiti cardiovascolari (per saxagliptin è stato osservato addirittura un maggior rischio di scompenso cardiaco, RR 1.22 95%IC 1.03-1.44) e nessun ruolo protettivo sulla progressione della malattia renale. Per tali ragioni, gli inibitori del DPP4 dovrebbero rappresentare farmaci di seconda scelta nei soggetti con malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o con fattori di rischio per malattia cardiovascolare. Da tenere comunque in considerazione il buon profilo di tollerabilità, la maneggevolezza e la semplicità d’uso ampiamente dimostrata da questi farmaci.

I colori indicano il rischio di mortalità e di evoluzione verso stadi più avanzati della malattia renale cronica. **Verde:** basso rischio (se non sono presenti altri marker di malattia renale, no malattia renale cronica); **giallo:** moderato aumento del rischio; **arancione:** rischio alto; **rosso:** rischio molto alto.

KEY POINTS

- **PAZIENTE A TARGET:** Solo il 20% dei pazienti con DMT2 è a target per peso, pressione e glicata, nonostante le terapie disponibili. Inoltre si registra un peggioramento del filtrato renale medio negli ultimi 30 anni.
- **T2DM, CKD e HF:** Diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari e renali sono strettamente collegati.^{1,2} La malattia cardiorenale (HF e/o CKD) è la prima complicanza più comune nel T2DM ed è associata a un aumento del rischio di mortalità.³
- **OUTCOME DI SGLT2i:** L'inibizione di SGLT2 aumenta l'escrezione urinaria di glucosio indipendentemente dell'insulina. Le glifozine offrono ai pazienti protezione da seri outcome cardiaci e renali associati a T2DM, CKD e HF correlate.
- **PRESCRIVIBILITA' NOTA 100:** SGLT2i, GLP1ra e DPP4i in monoterapia, in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione SGLT2i + GLP1ra oppure SGLT2i + DPP4i, sono prescrittibili da tutti i MMG e specialisti SSN autorizzati dalla regione.

CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVOT = CV outcome trial; HF = heart failure; hHF = hospitalized heart failure; MACE = major adverse cardiovascular event; MI = myocardial infarction; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2; T2D = type 2 diabetes.

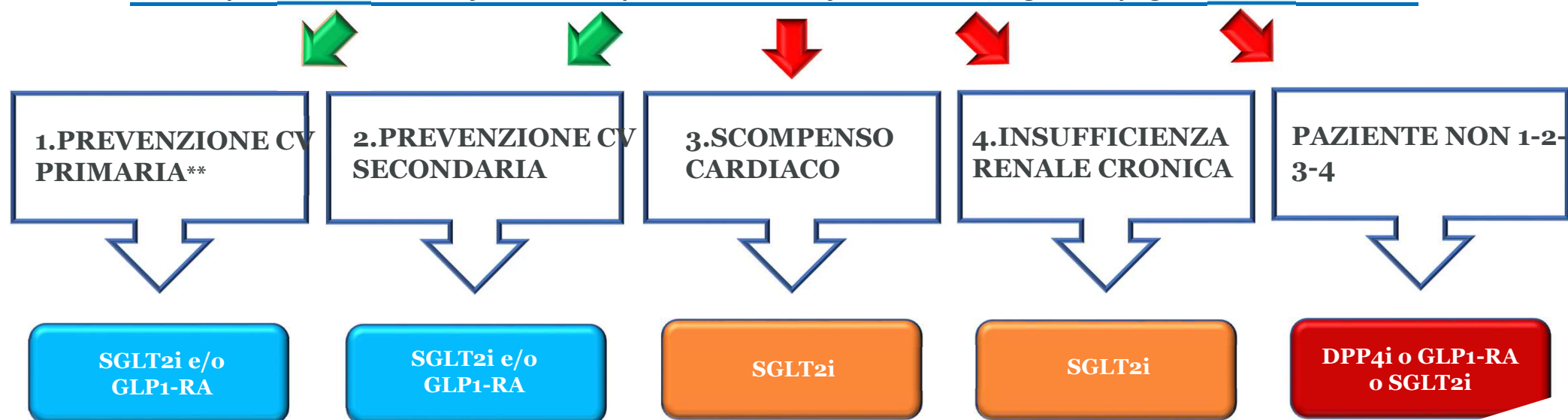
1. Maqbool M et al. *Semin Nephrol* 2018;38:217-232; 2. Ronco C et al. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-39; 3. Birkeland KI et al. Poster presented at: ADA 79th Scientific Sessions; June 7-11, 2019; San Francisco, CA. Poster 206-LB; 4. Wiviott SD et al. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357;

Maria Zamparella

PRESCRIVIBILITA' SSN IN PAZIENTE CON DMT2¹

- Metformina (da sola o associata ad altri farmaci) non sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di HbA1c (inferiore 6,5% in casi selezionati, inferiore a 7% se in trattamento con farmaci non associati a ipoglicemia, inferiore a 7,5% se in trattamento con farmaci associati a ipoglicemia)

Monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, eccetto gli altri ipoglicemizzanti innovativi



- **
- ✓ 3 fattori di rischio aggiuntivi
 - ✓ che presenta rischio elevato

GRAZIE
zamparella.maria@gmail.com

Maria Zamparella