

Premessa

Dati recenti dell'Osservatorio ARNO Diabete basati sulle prescrizioni farmaceutiche, sulle esenzioni per patologia e sulla menzione del diabete nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO), documentano che nel 2012 in Veneto vivevano circa 275.000 persone con diabete noto. In considerazione dei quasi 5 milioni di residenti, la prevalenza di malattia nota è del 5,6%¹. Questi numeri non rendono conto delle reali dimensioni del problema perché vari studi epidemiologici hanno permesso di stimare che in Italia ogni due diabetici noti ce ne sia uno con diabete ignoto^{2,3}. Poiché fra i diabetici noti la percentuale di soggetti affetti da diabete di tipo 1 è circa il 5%⁴, questa varietà di diabete è presente in 13-15 mila veneti, mentre la maggior parte dei rimanenti ha diabete di tipo 2, essendo gli altri tipi di diabete molto meno frequenti.

Nel diabete di tipo 2 la terapia farmacologica può essere condotta con varie modalità^{5,6}. In una buona percentuale di casi, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, l'obiettivo glicemico è raggiunto con l'uso di un solo farmaco orale. Molti soggetti tuttavia richiedono già poco tempo dopo la diagnosi o più avanti nel corso della malattia due o più antidiabetici orali oppure farmaci iniettabili diversi dall'insulina e non infrequentemente anche insulina o solo insulina⁷.

I dati del Servizio Farmaceutico della Regione Veneto documentano che nel 2014 dei circa 220.000 diabetici in trattamento farmacologico, circa il 70% assumeva metformina, da sola o in combinazione con altri farmaci antidiabetici, circa il 40% sulfoniluree o glinidi, quasi il 30% insulina da sola o con altri antidiabetici, poco più del 10% incretine (inibitori DPP-4 o analoghi GLP-1), circa il 5% glitazoni o acarbosio. La spesa complessiva per questi farmaci è stata nel 2014 circa 50 milioni di euro, di cui oltre la metà per insulina e quasi un quarto per incretine.

L'armamentario terapeutico in campo diabetologico si è arricchito in tempi recenti di nuove classi di farmaci e, paradossalmente, con l'aumento delle opzioni possibili è aumentata la probabilità di operare la scelta meno felice per il singolo paziente. Per ogni persona con diabete è fondamentale individuare attentamente uno specifico obiettivo di HbA1c^{5,6} (così come di glicemia a digiuno e post-prandiale) e di operare evitando quanto più possibile la comparsa di ipoglicemia al fine di escludere che il trattamento non si traduca in un reale beneficio per il paziente ma addirittura in un rischio^{5,6,8-10}. Inoltre, in ogni soggetto deve essere scelto il farmaco (o i farmaci) con il più favorevole rapporto rischio/beneficio e più appropriato alla sua specifica condizione clinica^{5,6}.

Obiettivo

Questo documento ha la finalità di fornire in maniera concisa le principali informazioni che, desunte dalla letteratura e dalle linee guida, possono fungere da indirizzo per scegliere in maniera più efficace e più sicura fra i vari farmaci disponibili per la terapia del diabete. Le risposte ai quesiti sono accompagnate da un giudizio relativo alla qualità delle evidenze disponibili (livello della prova, con un punteggio espresso in numeri romani da I a VI, ordine decrescente) e dalla forza della raccomandazione (espressa con una lettera da A a E, ordine decrescente). Per avere un maggior numero di informazioni si vedano le attuali linee guida italiane⁵.

Tabella. Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

Livelli di prova / Prove di tipo	Livello delle raccomandazioni / Forza
I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	A L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi	C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi	D L'esecuzione della procedura non è raccomandata
V Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo	E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura
VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida	

Quesito 1: Quando utilizzare metformina e come interpretare le controindicazioni per alterata funzionalità renale e scompenso cardiaco nei pazienti con diabete di tipo 2?

Raccomandazioni

Metformina dovrebbe essere usata in tutti i pazienti con diabete di tipo 2, a meno che non ci siano controindicazioni o intolleranza.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: A

La scheda tecnica controindica l'uso di metformina quando la Clearance della Creatinina (CrCl) è <60 ml/min. Tuttavia, diversi documenti di consenso suggeriscono la possibilità di usarla con una posologia ridotta (non più di 1000-1500 mg/die) quando i valori sono compresi fra 30 e 60 ml/min. Al di sotto di 30 ml/min la metformina non deve essere prescritta o, se in uso, deve essere sospesa. In ogni caso nei pazienti in trattamento con metformina la funzione renale va monitorata con attenzione, anche considerando che essa può ridursi in misura repentina per vari motivi.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

La scheda tecnica controindica all'uso di metformina in pazienti con scompenso cardiaco. Tuttavia, studi osservazionali suggeriscono che tale controindicazione sia giustificata solo nelle situazioni di scompenso in atto oppure quando è molto elevato il rischio di scompenso cardiaco o di insufficienza respiratoria severa con conseguenti ipossia e acidosi.

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: C

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Metformina è utilizzata nella terapia del diabete da oltre 50 anni e consegue un calo assoluto medio di HbA1c di circa 1% dopo 6 mesi di terapia in soggetti con una HbA1c di circa 8%^{5,6}. Soprattutto per i risultati dello studio UKPDS¹¹ metformina è il farmaco di riferimento per l'avvio del trattamento farmacologico nel diabete tipo 2 e, salvo controindicazioni e intolleranza, dovrebbe essere assunta da ogni paziente con questa varietà di diabete^{5,6}.

Solo da pochi anni il suo principale meccanismo d'azione è stato identificato¹². Oltre al ben noto effetto di potenziamento dell'azione insulinica, soprattutto nel fegato, si ritiene che metformina svolga un certo ruolo di protezione delle beta-cellule pancreatiche^{13,14}. Ciononostante il suo uso è gravato da fallimento secondario in un consistente numero di pazienti¹⁵. In tali casi, comunque, il farmaco non andrebbe sospeso ma associato ad altro antidiabetico orale o iniettabile, ivi compresa l'insulina, in quanto il farmaco ha mostrato benefici cardiovascolari anche quando associato con quest'ultima¹⁶.

L'intolleranza permanente alla metformina, seppure presente solo in una piccola percentuale di soggetti (non superiore a 5-10%), è minimizzata da una saggia titolazione della dose prescritta, cominciando con 250-500 mg al giorno e aumentando la posologia ogni 7-10 giorni fino a raggiungere la dose ritenuta necessaria (in genere 2 g/die ma con possibilità di salire fino a 3 g osservando in certi casi qualche beneficio addizionale sul controllo metabolico)¹⁷.

Delle controindicazioni riportate in scheda tecnica è attualmente controversa quella che prevede di non usare metformina quando la CrCl è <60 ml/min. Vari autori ma anche documenti di consenso e linee guida suggeriscono che la controindicazione dovrebbe sussistere solo in caso di valori <30 ml/min^{5,6,18,19}. Nel caso di pazienti con alterata funzionalità renale, tuttavia, è importante prestare attenzione ai repentini cali della funzione renale, soprattutto negli anziani, per disidratazione da febbre, diarrea, vomito, ridotto apporto idrico, ecc., perché in questi casi metformina diventa temporaneamente o permanentemente controindicata (rischio concreto di suo accumulo e di acidosi lattica). Metformina va anche sospesa in caso di procedura diagnostica o terapeutica che implica l'uso di mezzo di contrasto.

La scheda tecnica prevede che il farmaco sia controindicato in presenza di scompenso cardiaco ma non fa riferimento ad una classe NYHA. In realtà, studi osservazionali hanno riportato una minore mortalità nei soggetti trattati con metformina anche in caso di precedente scompenso cardiaco^{20,21}.

Il farmaco non dovrebbe essere utilizzato nelle condizioni di elevato rischio di acidosi come la severa insufficienza cardiaca e/o respiratoria.

Metformina non ha interazioni importanti con altri farmaci e non causa ipoglicemia¹⁷. Probabilmente per questo ha effetti più favorevoli delle sulfoniluree quando confrontata in monoterapia^{22,23}

Quesito 2: Quali sono le opzioni terapeutiche nei pazienti con diabete di tipo 2 in cui non si ottiene un adeguato controllo metabolico con metformina?

Raccomandazioni

Numerosi trial clinici randomizzati dimostrano che, in aggiunta a metformina, sulfoniluree, acarbiosio, repaglinide, pioglitazone, inibitori della DPP-4, agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori del SGLT-2 riducono mediamente i livelli di emoglobina glicata dopo 6 mesi da un minimo di 0,5 ad un massimo di 1,5%, quando utilizzate in pazienti con un valore iniziale di HbA1c di circa 8%. Da notare che esiste una variabilità individuale nella risposta, che l'efficacia è tanto maggiore quanto più alto è il valore di HbA1c e che questa può ridursi nel tempo con una diversità in questo fallimento secondario da farmaco a farmaco (il tasso di fallimento è maggiore per le sulfoniluree).

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

Il farmaco da aggiungere a metformina deve essere selezionato in accordo con il principio della personalizzazione della terapia, valutando con attenzione il rapporto beneficio/rischio.

Livello della prova: IV

Forza della raccomandazione: B

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Quando il trattamento con metformina non riesce a raggiungere o mantenere gli obiettivi glicemici, occorre aggiungere un altro antidiabetico, ponendo al centro della scelta farmacologica la persona con diabete con le sue caratteristiche cliniche (età, durata di malattia, presenza di sovrappeso/obesità, complicanze e comorbidità, fragilità) e con la quale vanno discusse le implicazioni della terapia (es. potenziali effetti avversi, modalità di somministrazione, necessità di automonitoraggio più o meno frequente)^{5,6}.

Numerosi RCTs e metanalisi che hanno confrontato l'efficacia delle varie classi di farmaci ipoglicemizzanti aggiunti alla terapia iniziale con metformina hanno evidenziato una riduzione dei livelli di HbA1c compresa tra 0,5 e 1,5% quando l'endpoint era collocato a 6 mesi e il valore di partenza di HbA1c era circa 8%^{5,6}. Praticamente tutti i trial condotti con tutti i farmaci antidiabetici hanno mostrato una riduzione di HbA1c maggiore quando il valore di partenza era più alto. Diversi studi hanno mostrato diversità fra farmaci nella efficacia a lungo termine con tassi di fallimento secondario più elevati con le sulfoniluree^{15,24-28}.

Tutti i farmaci hanno virtù e limiti. Di questi ultimi vanno menzionati in particolare l'incremento ponderale e il rischio di ipoglicemia proprio di alcuni²⁹⁻³³. Di seguito, sono riportati i maggiori limiti degli antidiabetici non insulinici (**Tabella 1**), le interazioni farmacologiche più importanti (**Tabella 2**) e le linee di indirizzo terapeutico di massima prendendo in considerazioni i principali elementi clinici (**Tabella 3**).

Tabella 1: I maggiori limiti degli antidiabetici non insulinici

	MET	SU	REP	ACARB	PIO	DPP-4	GLP-1	SGLT-2°
Perdita efficacia nel tempo°°	++	+++	+++					
Necessità di titolare per efficacia	++	++	+++	+++				
Necessità di monitorare funzione renale e/o epatica e/o altro	+	+	+	+	+	+ (eccetto linagliptin)	+	+
Necessità di autocontrollo glicemico	+	+++	+++	+	+	+	+	+
Controindicazioni e avvertenze	+	++	++	+	++	+	+	+
Interazioni		+++	++	+	+			+
Effetti indesiderati	+			+++	+++		++	+
Ipoglicemie		+++	+++					
Incremento ponderale	+	+	+		++			
Necessità di iniezioni							+	
Costo elevato				+	+	+++	+++	+++

Allegato 1 al verbale della CTRF del 16-04-2015

°I dati sulla sicurezza a lungo termine di questa categoria di farmaci sono ancora limitati.

°°Gli studi sulla perdita di efficacia sono poco numerosi e di durata limitata. Spesso si tratta di prosecuzioni in aperto di RCT. Resta aperta la possibilità che quanto osservato (progressivo aumento della HbA1c) non sia legato alla perdita di efficacia del farmaco ma alla progressione della malattia.

Tabella 2: Le interazioni più importanti degli antidiabetici non insulinici

	MET	SU	REP	ACARB	PIO	DPP-4	GLP-1	SGLT-2
Dicumarolici		+						
FANS		+						
Antibiotici/antimicotici		+	+					
Fibrati		+			+			
Digossina				+				
Diuretici								+

Tabella 3: Linee di indirizzo in funzione delle principali caratteristiche cliniche della terapia non insulinica nel diabete tipo 2, dopo fallimento della monoterapia con metformina (che è la prima scelta all'avvio della terapia del diabete) o in caso di soggetto non trattabile con metformina per insufficienza renale o per intolleranza al farmaco°

Caratteristica clinica	Farmaco di prima scelta	Scelte alternative	Attenzione/ controindicazione
Nessun problema particolare	Gliclazide (per il più basso costo)	Acarbosio Analogo GLP-1 Inibitore DPP-4 Inibitore SGLT2 Pioglitazone	Nessuna
Insufficienza cardiaca	Analogo GLP-1	Acarbosio Inibitore DPP-4 Inibitore SGLT2 Sulfonilurea/Glinide	Pioglitazone
Insufficienza epatica severa (Child-Pugh >9)	Linagliptin	Nessuna	Altri inibitori DPP-4 Acarbosio Analoghi GLP-1 Inibitori SGLT2 Pioglitazone Sulfonilurea/Glinide
Insufficienza renale severa (GFR <30 ml/min)	Inibitore DPP-4 (con eventuale titolazione se richiesta)	Pioglitazone	Acarbosio Analogo GLP-1 Inibitore SGLT2 Sulfonilurea/Glinide
Ipoglicemia da evitare per elevato rischio di conseguente morbilità oppure ipoglicemie ricorrenti	Inibitore DPP-4	Acarbosio Analogo GLP-1 Inibitore SGLT2 Pioglitazone	Sulfonilurea/Glinide
Malattia coronarica o cerebrovascolare	Pioglitazone	Acarbosio Analogo GLP-1 Inibitore DPP-4 Inibitore SGLT2	Sulfonilurea/Glinide
Osteoporosi	Gliclazide (per il più basso costo)	Acarbosio Analogo GLP-1 Inibitore DPP-4 Inibitore SGLT-2	Pioglitazone
Politerapia con potenziali interazioni fra farmaci	Inibitore DPP-4	Acarbosio Analogo GLP-1	Pioglitazone Inibitore SGLT2°° Sulfonilurea/Glinide
Sovrappeso/obesità	Analogo GLP-1 oppure Inibitore SGLT2	Acarbosio Inibitore DPP-4	Pioglitazone Sulfonilurea/Glinide
Steatosi epatica	Pioglitazone	Acarbosio Analogo GLP-1 Inibitore DPP-4 Inibitore SGLT2 Sulfonilurea/Glinide	

°Quanto indicato come prima **scelta** è basato sulla scheda tecnica o sui dati della letteratura, talora molto abbondanti e talora più limitati. Le **alternative** sono tutte quelle possibili al momento. **Attenzione/controindicazione** è derivata dalla scheda tecnica. L'uso in duplice o molteplice associazione fra i farmaci deve essere guidato dalle indicazioni registrate. La rimborsabilità non è prevista per tutte le indicazioni registrate e può variare nel tempo.

°°Per gli inibitori SGLT2 non sono riportate interazioni significative con altri farmaci ma la raccomandazione a non usarli insieme a diuretici dell'ansa.

Quesito 3: Quali sono i principali limiti legati all'impiego delle sulfoniluree ed esiste un criterio di scelta tra le molecole disponibili?

Raccomandazioni

Il trattamento con sulfoniluree si associa a maggior rischio di ipoglicemie, incremento ponderale e limitata persistenza dell'efficacia.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

Un aumento del rischio cardiovascolare con l'uso di sulfoniluree è stato sostenuto da molti studi sperimentali e osservazionali, incluse alcune metanalisi. Questo aumentato rischio è plausibile dal punto di vista molecolare e fisiopatologico ma resta da dimostrare in maniera inequivocabile con specifici studi di intervento.

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: B

Tra le sulfoniluree, gliclazide sembra essere la molecola con il più favorevole rapporto rischio/beneficio e glibenclamide quella con il peggiore. L'uso di quest'ultima, associata a più frequenti ipoglicemie e ad un aumentato rischio cardiovascolare non è raccomandabile.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: B

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Le sulfoniluree riducono mediamente la HbA1c dopo 6 mesi di trattamento di circa 1% in soggetti con un valore iniziale di circa 8%. Le sulfoniluree sono gli antidiabetici orali più efficaci nel breve termine (3-6 mesi) ma anche quelli maggiormente gravati da fallimento secondario. Infatti, nel medio-lungo termine (>1-2 anni di trattamento) questi farmaci conseguono un controllo dell'iperglicemia meno valido di quanto non facciano metformina, glitazoni, agonisti GLP-1, inibitori SGLT-2 e, con dati non conclusivi, inibitori DPP-4^{15,24-28}. Il fenomeno è stato attribuito allo stress che le sulfoniluree inducono a livello beta-cellulare, causando apoptosi, con perdita della massa delle cellule secernenti insulina³⁴.

Questi farmaci stimolano la secrezione insulinica con meccanismo diretto e glucosio-indipendente e, quindi, possono determinare ipoglicemia, anche molto severa, prolungata e ripetuta. Il rischio è particolarmente elevato nel caso della glibenclamide³⁵, tanto che questo principio attivo è attualmente sconsigliato nella terapia del diabete, soprattutto nel soggetto anziano, nei documenti di consenso e nelle linee guida^{5,6}. Lo stimolo sulla secrezione insulinica è verosimilmente alla base anche dell'incremento ponderale che si osserva durante terapia con sulfoniluree, considerando l'azione di stimolo dell'ormone sulla lipidosintesi.

Il dibattito sulla sicurezza cardiovascolare delle sulfoniluree è iniziato sin dall'epoca in cui la tolbutamide è stata chiamata in causa per spiegare l'aumento di mortalità associato a eventi cardiovascolari dello studio UGPD³⁶. Studi sperimentali hanno evidenziato il meccanismo con cui le sulfoniluree potrebbero determinare eventi avversi cardiovascolari (legame a recettori specifici presenti a livello cardiovascolare) e mostrato effetti negativi su endpoint surrogati. Numerosi studi osservazionali e metanalisi evidenziano un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori e mortalità nei soggetti trattati con sulfoniluree^{23,37-42}. Il rischio sembra essere particolarmente alto quando le sulfoniluree sono associate a metformina^{43,44}. Studi di intervento con sulfoniluree contro placebo o altro farmaco come quelli attualmente necessari per registrare nuovi farmaci e con outcome cardiovascolare non sono attualmente disponibili. Lo studio UKPDS ha mostrato che il regime terapeutico intensivo con sulfoniluree o insulina (dati combinati) si accompagna, rispetto a quello convenzionale, ad una significativa riduzione delle complicanze microvascolari e ad una riduzione non significativa dell'infarto miocardico⁴⁵. Il follow-up dello studio ha successivamente mostrato

una diminuzione sia della mortalità che dell'incidenza di infarto miocardico nel gruppo trattato in regime intensivo con sulfoniluree e/o insulina⁴⁶. Lo UKPDS, tuttavia, non ha confrontato il trattamento con farmaci diversi ma l'effetto di diversi regimi di controllo glicemico. Anche nel gruppo in trattamento convenzionale dello UKPDS erano presenti soggetti trattati con sulfoniluree e/o insulina. Inoltre, durante lo studio moltissimi pazienti hanno modificato il trattamento iniziale. L'interpretazione dei risultati a favore di un farmaco o l'altro è quindi problematica. Nel più recente studio ADVANCE, il gruppo in regime terapeutico intensivo basato anche su gliclazide ha evidenziato, rispetto al regime convenzionale (che includeva anche altre sulfoniluree), una significativa riduzione degli eventi microvascolari ma non di quelli macrovascolari (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale)⁴⁷. Tuttavia, anche lo studio ADVANCE non era un confronto fra farmaci ma fra regimi terapeutici con diversi obiettivi glicemici. Quindi ogni conclusione sui benefici di uno o l'altro farmaco non ha basi solide. Le pochissime metanalisi condotte sugli studi clinici randomizzati (es. UKPDS) hanno mostrato risultati contrastanti in merito all'aumentato rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti trattati con sulfoniluree ma anche in questo caso non si è trattato di valutazioni di studi che confrontavano farmaci diversi^{48,49}.

Le sulfoniluree danno interazioni con FANS, antibiotici, antimicotici, fibrati e dicumarolici e questo deve indurre molta attenzione nella loro prescrizione⁵⁰. Va anche ricordato che le sulfoniluree, da scheda tecnica, sono controindicate nella severa insufficienza renale (GFR<30 ml/min).

In caso di ricorso a questa classe di farmaci, gliclazide sembra avere il più favorevole rapporto rischio/beneficio e dovrebbe pertanto essere preferita alle altre molecole della classe. Tale principio attivo, infatti, è stato associato ad un più basso rischio di ipoglicemia rispetto ad altre sulfoniluree e possiede una serie di effetti potenzialmente favorevoli sui meccanismi coinvolti nella malattia cardiovascolare (coagulazione, infiammazione, ecc.)⁵¹⁻⁵⁶. La sulfonilurea gravata dal maggiore rischio di mortalità e di eventi cardiovascolari fatali e non fatali è glibenclamide⁵⁵⁻⁵⁷ il cui uso, pertanto, non è raccomandabile^{5,6}.

Quesito 4: Repaglinide può essere utilizzata in alternativa alle sulfoniluree perché gravata da minori effetti collaterali?

Raccomandazioni

Repaglinide non ha alcuna caratteristica per essere considerata un'alternativa alle sulfoniluree gravata da minori effetti collaterali perché, pur avendo una struttura molecolare diversa, si lega agli stessi recettori delle sulfoniluree sia a livello delle beta-cellule pancreatiche che a livello extrapancreatico (es. cardiovascolare).

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: B

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Repaglinide ha una efficacia simile alle sulfoniluree con un effetto lievemente superiore sulla glicemia post-prandiale e lievemente inferiore sulla glicemia a digiuno⁵⁸. E' un secretagogo a più breve durata d'azione rispetto alle sulfoniluree e per questo va usato 3 volte al giorno (ai pasti principali). Rispetto alle sulfoniluree stimola maggiormente la prima fase di secrezione insulinica il cui deficit, tipico del diabete tipo 2, non viene comunque corretto⁵⁹. Lo stimolo sulle beta-cellule è glucosio indipendente e per questo sussiste il rischio di ipoglicemia²⁹⁻³⁵.

Repaglinide ha un meccanismo d'azione del tutto identico a quello delle sulfoniluree e attribuibile al suo legame al medesimo recettore (SUR1) sulle beta-cellule pancreatiche. Repaglinide si lega anche ai recettori extrapancreatici delle sulfoniluree, potendo quindi esercitare gli stessi eventi avversi di tali farmaci. I risultati degli studi osservazionali che hanno esplorato possibili relazioni fra repaglinide e malattia cardiovascolare hanno mostrato risultati contrastanti^{54,56}. Non sono disponibili studi di intervento con repaglinide con un out come cardiovascolare. Ciononostante, la scheda tecnica di repaglinide richiama la possibilità di un aumentato rischio cardiovascolare durante l'uso di questo farmaco. Nel complesso i dati concernenti il rapporto rischio/beneficio di repaglinide sono molto più ridotti rispetto a quelli disponibili per le sulfoniluree.

Nonostante sia diffusa la convinzione che il farmaco possa essere usato anche in caso di insufficienza renale alla luce di qualche studio in questa condizione clinica per la sua eliminazione prevalentemente biliare⁶⁰, la scheda tecnica controindica repaglinide in caso di severa compromissione della funzione renale.

Repaglinide è molto utilizzata nei soggetti anziani nella diffusa convinzione che la sua più breve emivita la renda più maneggevole nel soggetto fragile. Tuttavia, la scheda tecnica richiama il fatto che non ci sono studi nei soggetti di età superiore a 75 anni e che in tali soggetti repaglinide non è raccomandata.

Quesito 5: L'acarbosio è sempre poco tollerato?

Raccomandazioni

L'acarbosio ha una efficacia lievemente inferiore a quello di altri antidiabetici orali.

Nonostante frequenti eventi avversi a carico del tubo digerente, l'acarbosio, se adeguatamente titolato e/o usato a basse dosi, è tollerato da molti pazienti e può essere utilmente usato in monoterapia o associato ad altri farmaci antidiabetici, inclusa insulina, soprattutto in caso di iperglicemia postprandiale.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: B

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Acarbosio, aggiunto a metformina, determina una riduzione dell'emoglobina glicata dello 0,6-0,7%. Non ha effetti sui determinanti fisiopatologici dell'iperglicemia nel diabete (insulino-resistenza e disfunzione beta-cellulare) ma riduce la glicemia post-prandiale in maniera apprezzabile grazie alla sua azione di rallentamento dell'assorbimento dei monosaccaridi per inibizione dell'enzima alfa-glucosidasi presente a livello dei villi intestinali⁶¹.

Acarbosio come metformina, e al contrario di altre terapie farmacologiche, non ha effetti negativi sul peso corporeo e non causa ipoglicemie e può essere utilmente associato anche all'insulina⁶².

Può provocare effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, flatulenza) che spesso interferiscono sull'adesione alla terapia, ma un'attenta selezione dei pazienti ed un'opportuna titolazione permettono di usarlo con buon profitto.

Alcuni studi suggeriscono che acarbosio possa avere un effetto favorevole sul rischio cardiovascolare^{63,64}.

Non va usato nell'insufficienza renale severa (CICr <25 ml/min) e può causare occasionalmente effetti collaterali epatici importanti.

Quesito 6: Quali sono i vantaggi e gli svantaggi di una terapia con pioglitazone?

Raccomandazioni

Pioglitazone ha evidenziato sul medio-lungo termine un'efficacia più duratura di metformina e sulfoniluree.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

Pioglitazone, finora unico fra tutti i farmaci anti-diabetici, ha mostrato di ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari, soprattutto di un secondo evento cardiovascolare maggiore (infarto, ictus).

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: A

I glitazoni aumentano il rischio di scompenso cardiaco e fratture ossee.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: B

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

I glitazoni sono soprattutto attivi sul fenomeno dell'insulino-resistenza⁶⁵ ma possiedono anche un effetto di protezione delle beta-cellule pancreatiche che rende probabilmente ragione della più duratura efficacia

ipoglicemizzante a medio-lungo termine (>1-2 anni) rispetto a metformina e sulfoniluree^{15,24}. Da notare che l'efficacia massima dei glitazoni è raggiunta in un tempo più lungo (4-6 settimane) rispetto ad altri farmaci.

Il trattamento con glitazoni non induce ipoglicemia ma provoca incremento ponderale^{29-31,66}.

I glitazoni hanno molteplici effetti favorevoli su fattori di rischio cardiovascolare⁶⁷. Inoltre, hanno mostrato effetti antiaterosclerotici a livello carotideo e coronarico in studi di intervento condotti confrontandoli con glimepiride^{68,69}. In uno studio di outcome cardiovascolare condotto in soggetti con diabete tipo 2 di età inferiore a 75 anni e preesistente malattia cardiovascolare (PROactive), il trattamento con pioglitazone è risultato associato ad una significativa riduzione dell'endpoint composito secondario costituito da mortalità generale, infarto miocardico non fatale e ictus⁷⁰. In successive analisi del medesimo studio il farmaco ha ridotto di circa il 30% il rischio di re-infarto e di circa il 40% il rischio di secondo ictus^{71,72}. Questo studio ha mostrato anche un aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco nel gruppo in trattamento con pioglitazone senza tuttavia un incremento della mortalità per insufficienza cardiaca^{70,73}. Successive metanalisi hanno confermato il beneficio sulla malattia ischemica e l'incremento del rischio di scompenso cardiaco⁷⁴. Questo ultimo è probabilmente secondario a ritenzione idrica⁷⁵ e controindica l'uso di pioglitazone nei pazienti con insufficienza cardiaca o con rischio elevato di tale complicanza (NYHA stadi da I a IV)⁷⁶. Lo sviluppo di edema e il rischio di scompenso cardiaco sono incrementati nel contemporaneo uso di pioglitazone e insulina⁷⁷. Il NNH (*number needed to harm*) dello scompenso cardiaco è comunque nettamente superiore al NNT (*number needed to treat*) per prevenire un evento cardiovascolare. In un confronto di tipo osservazionale con l'associazione metformina-sulfonilurea, quella metformina-glitazoni ha mostrato un profilo di rischio cardiovascolare decisamente migliore⁷⁸.

Il trattamento con pioglitazone è stato associato ad un lieve aumento del rischio di cancro della vescica, soprattutto quando l'esposizione al farmaco era prolungata^{79,80}. Il dato non è stato confermato in più ampi studi successivi⁸¹ ma ha indotto le autorità regolatorie a controindicarne l'impiego in caso di carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica e in presenza di ematuria macroscopica di natura non accertata. Per questo evento avverso il NNH è molto elevato.

In una metanalisi è stato osservato che il trattamento con glitazoni nelle donne, ma non negli uomini, è associato ad un aumentato rischio di fratture ossee⁸². Questo possibile evento avverso deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nelle donne, in particolare in quelle in epoca post-menopausale e in quelle con osteoporosi accertata. Anche in questo caso il NNH è alto.

Da scheda tecnica, il pioglitazone può essere impiegato anche nei soggetti con insufficienza renale severa, fino ad un filtrato glomerulare di 5 ml/min.

Quesito 7: Qual è il razionale di utilizzo degli inibitori DPP-4 ed esiste un criterio di scelta tra le molecole disponibili?

Raccomandazioni

Nel ridurre i livelli di HbA1c gli inibitori DPP-4 hanno un'efficacia sovrapponibile alle sulfoniluree e ai glitazoni nell'osservazione prolungata per 6 o più mesi ma inferiore a quella degli agonisti dei recettori di GLP-1.

Questi farmaci possiedono un meccanismo d'azione glucosio-dipendente e per questo non causano ipoglicemia. L'efficacia e la sicurezza dei vari farmaci della classe sono del tutto sovrapponibili.

Gli inibitori DPP-4 non causano aumento di peso e hanno alcuni effetti extraglicemici potenzialmente favorevoli in termini di rischio cardiovascolare.

Con l'eccezione di linagliptin, utilizzabile senza adeguamento della dose in tutti i gradi di funzionalità epatica e renale, gli inibitori di DPP-4 devono essere usati con una titolazione della dose in condizioni di insufficienza renale severa.

Diversamente dalle sulfoniluree e, in misura minore delle glinidi e dei glitazoni, questi farmaci non hanno interazioni significative con altri farmaci.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Gli inibitori DPP-4 agiscono aumentando l'attività del sistema incretinico, riducendo la degradazione del

GLP-1 e del GIP. In questo modo stimolano le beta-cellule e inibiscono le alfa-cellule pancreatiche con meccanismo glucosio-dipendente: hanno un effetto maggiore in caso di iperglicemia ed un effetto progressivamente minore quando la glicemia si avvicina o raggiunge la normalità. Non inducono quindi ipoglicemia⁸³⁻⁸⁵.

L'esame della letteratura scientifica disponibile mostra che questi farmaci in soggetti con un HbA1c media di circa 8% producono una riduzione della stessa di 0,6-1.0% quando aggiunti a metformina o ad altro ipoglicemizzante orale, senza differenze sostanziali fra le varie molecole della classe^{29-31,33,66,86,87}. Non causano direttamente ipoglicemia (il fenomeno è registrato solo quando usati in combinazione con sulfoniluree o insulina) e hanno un effetto neutro sul peso corporeo^{29-31,33,66,86,87}.

Gli inibitori DPP-4 sono in genere ben tollerati⁸⁸ (**tabella 1**) non danno interazioni importanti con altri farmaci (**tabella 2**) e possono essere utilizzati anche nell'insufficienza renale severa con adeguamento della dose. Solo linagliptin, che per la sua eliminazione al 90% immodificato per via entero-biliare, è utilizzabile senza adeguamento della dose in tutti i gradi di funzionalità epatica e renale. Questa molecola ha mostrato di ridurre l'albuminuria⁸⁹.

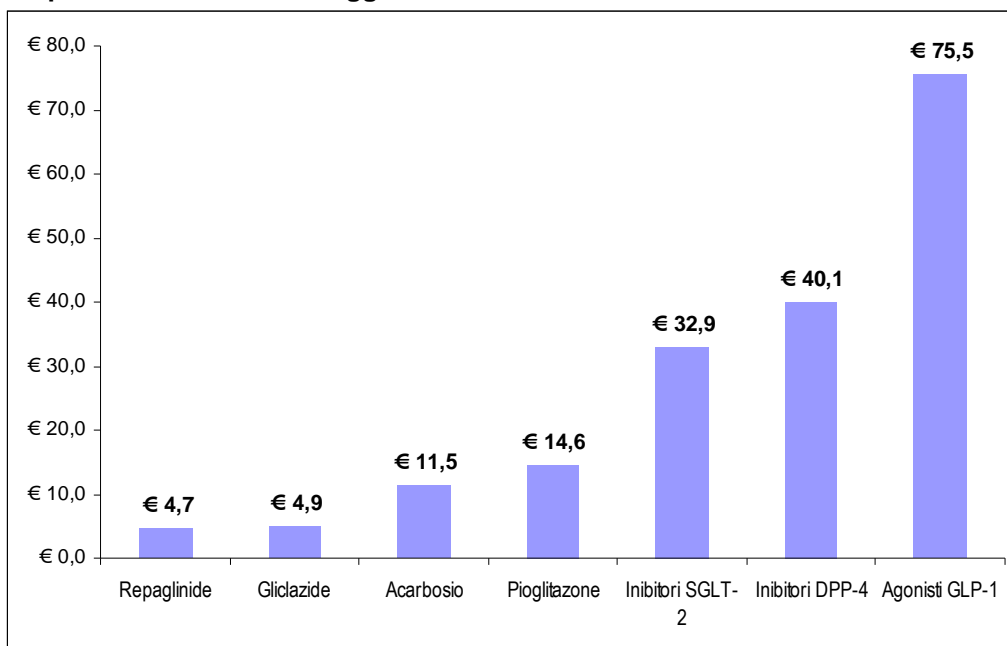
Gli studi a lungo termine finora condotti con inibitori di DPP-4 ne confermano la sicurezza cardiovascolare. Uno studio di sicurezza cardiovascolare condotto con saxagliptin ha mostrato un lieve aumento delle ospedalizzazioni non fatali per scompenso cardiaco⁹⁰, risultato non confermato da un altro studio di intervento condotto con alogliptin⁹¹. Un lieve aumento dello scompenso è stato evidenziato anche in una metanalisi che ha incluso tutte le molecole della classe⁹². Questa osservazione richiede attenzione, conferme e giustificazioni fisiopatologiche al momento mancanti.

Sembra del tutto rimossa ogni preoccupazione in merito ad un aumentato rischio di pancreatite acuta durante trattamento con inibitori di DPP-4^{93,94}. Recentemente FDA, EMA ed AIFA (questa ultima con la pubblicazione dei risultati dei registri di monitoraggio AIFA) hanno affermato la sicurezza di questi farmaci, anche per quanto riguarda possibili eventi avversi a carico del pancreas⁹⁵.

Gli inibitori DPP-4 hanno dimostrato di essere sicuri anche nei pazienti anziani^{96,97}.

Il costo di questa classe di farmaci rimane notevolmente superiore ad altre alternative terapeutiche utilizzabili in aggiunta a metformina (**Grafico 1**: aggiornamento maggio 2015).

Grafico 1: Confronto del costo di 28 giorni di terapia ad una dose pari alla DDD delle alternative terapeutiche utilizzabili in aggiunta a metformina*



* per i farmaci in classe A/PHT, sono stati considerati i prezzi SSN ivati forniti dal CRAS laddove disponibili, altrimenti i prezzi ex factory ivati al netto degli sconti; per i farmaci in classe A, sono stati considerati i prezzi SSN ivati al netto degli sconti obbligatori applicati in farmacia (data di aggiornamento: 15 maggio 2015)

Quesito 8: Qual è il ruolo in terapia degli agonisti del recettore GLP-1 e quali sono i principali effetti avversi?

Raccomandazioni

Gli agonisti dei recettori di GLP-1 sono attualmente i farmaci anti-diabetici non insulinici più efficaci, soprattutto quelli a più lunga durata di azione, conseguendo cali assoluti di HbA1c che raggiungono e talora superano 1,5%. Negli studi testa a testa con l'insulina basale questi farmaci non sono risultati inferiori ma talvolta superiori.

Questi farmaci, con vari meccanismi, determinano calo ponderale.

Gli effetti indesiderati più frequentemente osservati sono la nausea, talora il vomito e più raramente la diarrea ma questi effetti tendono ad attenuarsi e scomparire in poche settimane nella grande maggioranza dei casi.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Gli agonisti dei recettori di GLP-1 sono gli antidiabetici non insulinici con maggiore efficacia^{29-31,33,66,98-107}. Essi stimolano le beta-cellule e inibiscono le alfa-cellule pancreatiche con meccanismo glucosio-dipendente: hanno un effetto progressivamente minore quando la glicemia si avvicina o raggiunge la normalità e non inducono quindi ipoglicemia (tranne che in combinazione con sulfoniluree o insulina).

Questi farmaci determinano rallentamento della motilità e dello svuotamento gastrico (soprattutto quelli a più breve durata di azione) e hanno effetti diretti a carico del SNC (in particolare ipotalamo) determinando senso di sazietà. Entrambi questi effetti contribuiscono ad un significativo calo ponderale^{108,109}. I diabetici in sovrappeso o obesi, quindi, possono trarre particolare beneficio dall'utilizzo di questi farmaci per il calo concomitante della HbA1c e del peso corporeo, cosa che non accade con sulfoniluree, repaglinide, pioglitazone o inibitori DPP-4.

Nausea e vomito sono stati riportati in una frazione consistente di pazienti in trattamento con i GLP-1 (fino al 20-30%). Tali effetti sono tuttavia in genere lievi e transitori, si riscontrano nelle settimane iniziali della terapia⁹⁸⁻¹⁰⁷ e compaiono meno frequentemente con i preparati a lunga durata d'azione (es. exenatide LAR).

Il costo di questa classe di farmaci rimane notevolmente superiore ad altre alternative terapeutiche utilizzabili in aggiunta a metformina (**Grafico 1**: aggiornamento maggio 2015).

Quesito 9: Quali sono le principali caratteristiche degli inibitori SGLT-2?

Raccomandazioni

Gli inibitori SGLT-2 hanno un'efficacia simile ad altri antidiabetici orali nel ridurre i livelli di HbA1c. In particolare non sono risultati inferiori alle sulfoniluree e agli inibitori DPP-4 negli studi testa a testa.

Il loro effetto ipoglicemizante è legato all'induzione di una maggiore perdita del glucosio filtrato con le urine per una inibizione di parte del riassorbimento tubulare. L'azione ipoglicemizante è quindi del tutto disgiunta dall'azione dell'insulina. Per questo motivo questi farmaci non causano ipoglicemia. La perdita di glucosio si traduce anche in un significativo calo ponderale.

Per la diuresi osmotica che consegue alla glicosuria, con riduzione della volemia, ma forse anche per altri meccanismi ancora sconosciuti, gli inibitori di SGLT-2 riducono in maniera significativa la pressione arteriosa.

Dato il loro meccanismo d'azione questi farmaci non sono raccomandati per l'uso in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (GFR <60 ml/min) in quanto la loro efficacia è inferiore.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: B

Gli SGLT-2 sono risultati associati ad una maggiore incidenza di infezioni genitali compatibili con il loro meccanismo d'azione.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: C

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Gli inibitori di SGLT2 riducono il riassorbimento tubulare del glucosio filtrato, aumentando la glicosuria¹¹⁰. Il loro effetto è immediato. Non è escluso che posseggano effetti extra-renali sul metabolismo glucidico¹¹¹.

Determinano un calo assoluto della HbA1c simile a quello di altri antidiabetici orali e, in particolare non sono risultati inferiori alle sulfoniluree o agli inibitori DPP-4 quando usati in monoterapia o aggiunti ad altro ipoglicemizzante orale o insulina in soggetti con HbA1c di circa 8%^{28,112-118}.

In virtù del loro meccanismo d'azione, gli inibitori SGLT-2 non causano ipoglicemia e inducono un significativo calo ponderale^{28,112-118}. In particolare, negli studi registrativi hanno determinato una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo rispetto al basale, a differenza di quanto riscontrato con sulfoniluree (leggero incremento) e inibitori DPP-4 (effetto neutrale). Questi farmaci riducono significativamente anche la pressione arteriosa¹¹⁹.

L'efficacia degli inibitori SGLT-2 dipende dalla funzione renale: è ridotta in pazienti che hanno un'insufficienza renale moderata, ed è praticamente assente in pazienti con un'insufficienza renale grave. Da scheda tecnica il loro uso non è pertanto raccomandato in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (GFR < 60 ml/min).

L'esame della letteratura scientifica disponibile mostra che questi farmaci sono associati ad una maggiore incidenza di infezioni genitali, soprattutto nelle donne¹¹⁹; alcuni studi hanno evidenziato anche un leggero aumento delle infezioni del tratto urinario^{113,116,120-122}. Questi effetti sono compatibili con il meccanismo d'azione degli inibitori SGLT-2 e attribuibili all'aumento della concentrazione di glucosio nelle urine.

Dato il loro effetto diuretico, questa classe di farmaci non è raccomandata per l'uso in pazienti che ricevono diuretici dell'ansa o con deplezione di volume, ad esempio, durante una malattia acuta con febbre alta, diarrea, vomito.

Nei pazienti anziani, essendo a rischio più elevato di deplezione di volume, gli inibitori SGLT-2 dovrebbero essere usati con cautela. L'inizio della terapia con questa classe di farmaci in pazienti con più di 75 anni non è raccomandata.

Il costo di questa classe di farmaci rimane notevolmente superiore ad altre alternative terapeutiche utilizzabili in aggiunta a metformina (**Grafico 1**: aggiornamento maggio 2015).

Quesito 10: Quando va iniziata la terapia insulinica nel diabete di tipo 2?

Raccomandazioni

La terapia insulinica va iniziata quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia (raggiungimento e mantenimento del target di HbA1c, glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale).

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

La terapia insulinica non è mai inappropriata e dovrebbe essere tempestivamente iniziata in presenza di scompenso metabolico non correggibile con altri farmaci antidiabetici^{5,6}. Tale terapia, tuttavia, richiede al paziente un impegno maggiore e al Servizio Sanitario costi decisamente superiori rispetto alla terapia con altri farmaci. Al costo del farmaco, infatti, va aggiunto il costo legato al più frequente automonitoraggio glicemico domiciliare che si rende necessario.

La terapia insulinica andrebbe iniziata prima della comparsa di un importante scompenso metabolico, in particolare quando, nonostante una terapia massimale con altri farmaci, l'HbA1c supera di 0,5% gli obiettivi

glicemici^{5,6}. Metformina in assenza di controindicazioni o intolleranze dovrebbe comunque essere continuata^{5,6}. L'uso dei secretagoghi glucosio-indipendenti (sulfoniluree, glinidi) e glucosio-dipendenti (inibitori DPP-4) potrà essere utilmente proseguito se lo schema terapeutico è basato sulla sola insulina basale^{5,6}. L'uso di acarbosio, inibitori SGLT-2 e anche analoghi di GLP-1 potrà essere considerato anche in alcune circostanze in cui il paziente assume anche insulina prandiale^{5,6}. Va tuttavia prestata attenzione all'associazione di insulina con pioglitazone per il rischio di ritenzione di liquidi^{5,6}. In caso di terapia insulinica multi-iniettiva la gran parte degli antidiabetici non insulinici non ha motivo di essere continuata^{5,6}.

Quando si inizia la terapia con insulina è necessario ricevere uno specifico percorso di educazione terapeutica e un rinforzo di educazione sull'automonitoraggio^{5,6}.

Lo schema basal-bolus è il più vicino alla fisiologia ma possono essere considerati validi anche schemi insulinici alternativi (2-3 iniezioni al giorno) se permettono di raggiungere un controllo soddisfacente delle glicemie circadiane in assenza di ipoglicemie^{5,6}.

Quesito 11: Esiste un criterio di scelta tra gli analoghi insulinici basali disponibili?

Raccomandazioni

Rispetto all'insulina umana NPH, gli analoghi basali coprono meglio le necessità di garantire una copertura delle 24 ore e comportano un minore rischio di ipoglicemia.

Gli analoghi insulinici basali sono ugualmente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico. La differenza nella farmacocinetica fra degludec, glargine, detemir e ILPS rende ragione di diversità nella frequenza con cui si rende necessaria una loro doppia somministrazione giornaliera. Tale necessità è comunque meno frequente nel diabete tipo 2 che nel diabete tipo 1.

Studi clinici di confronto e metanalisi di studi clinici suggeriscono che, rispetto a glargine, detemir è associato ad un minore incremento ponderale e degludec ad un minore rischio di ipoglicemia, soprattutto notturna.

Glargine è associata ad un minore rischio di ipoglicemia notturna quando paragonata a ILPS in doppia somministrazione. Nessuna differenza è stata riscontrata fra glargine e ILPS in monosomministrazione.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Gli analoghi basali glargine, detemir, insulina lispro protamina (ILPS) e degludec sono le formulazioni di insulina utilizzate per fornire una copertura insulinica di fondo ("basalizzazione"). Tale necessità non è garantita da NPH che è in grado di coprire solo le 8-10 ore successive all'iniezione e con un profilo farmacocinetico poco fisiologico.

Studi clinici di confronto e meta-analisi di studi clinici suggeriscono che NPH e glargine sono ugualmente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico ma con il vantaggio che il trattamento con glargine è associato a un rischio di ipoglicemia notevolmente inferiore¹²³⁻¹²⁶. Insulina detemir ha dimostrato nel confronto con la NPH una riduzione del rischio di ipoglicemia, una minore variabilità glicemica e una minore espressione di quell'incremento ponderale che accompagna inevitabilmente l'avvio del trattamento insulinico¹²⁷⁻¹²⁸. Il beneficio degli analoghi basali rispetto ad NPH è stato confermato in metanalisi¹²⁹⁻¹³⁰.

Studi clinici di confronto e meta-analisi di studi clinici in soggetti con diabete tipo 2 suggeriscono che insulina glargine e insulina detemir sono ugualmente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico, con meno ipoglicemie durante glargine e minore incremento ponderale con detemir che sembra anche possedere una minore variabilità¹³¹⁻¹³⁶.

Studi clinici di confronto tra insulina glargine o insulina detemir e ILPS in soggetti con diabete tipo 2 in trattamento con ipoglicemizanti orali hanno dimostrato la non-inferiorità del trattamento con ILPS rispetto a glargine o detemir in termini di controllo metabolico. Tuttavia, glargine ha mostrato un minore rischio di ipoglicemia notturna quando paragonata a ILPS in doppia somministrazione (una circostanza frequente vista la più breve durata di azione di questa insulina rispetto a glargine). Nessuna differenza è stata riscontrata quando ILPS veniva utilizzata in monosomministrazione¹³⁷⁻¹³⁹.

Studi clinici di confronto e metanalisi degli stessi suggeriscono che insulina glargine e insulina degludec

sono ugualmente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico ma che degludec è associata a un minore rischio di ipoglicemia, soprattutto notturna¹⁴⁰⁻¹⁴⁴.

La diversa farmacocinetica delle insuline basali (durata d'azione di NPH e ILPS inferiore a detemir che è inferiore a glargine che a sua volta è inferiore a degludec) si traduce in una maggiore o minore necessità di eseguire due iniezioni al giorno, con quello che questo comporta in termini di convenienza per il paziente e anche di spesa.

Il costo di degludec alla dose definita giornaliera (DDD) rimane notevolmente superiore rispetto agli altri analoghi basali.

Quesito 12: Esiste un criterio di scelta tra gli analoghi insulinici rapidi disponibili?

Raccomandazioni

I tre analoghi rapidi dell'insulina possono essere considerati sovrapponibili in rapporto all'indicazione terapeutica principale, poiché condividono lo stesso meccanismo d'azione, la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza. I tre analoghi differiscono in alcune avvertenze d'uso.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Sebbene la maggior parte dei soggetti con diabete tipo 2 che richiedono insulina possa essere trattata con la sola insulina basale in associazione ad altri antidiabetici (orali e/o iniettabili), un crescente numero di diabetici tipo 2 ha necessità di una intensificazione del trattamento insulinico con boli di insulina prandiale a causa del progressivo declino della secrezione beta-cellulare. Questo supplemento di insulina prandiale è di solito fornito da analoghi rapidi dell'insulina (lispro, aspart, glulisina) che offrono il vantaggio rispetto all'insulina regolare di potere essere assunti appena prima del pasto e di avere la capacità di controllare meglio i picchi post-prandiali¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. In molte circostanze la più breve durata di azione si traduce in una minore incidenza di ipoglicemia tardiva.

Una metanalisi di studi clinici randomizzati e controllati che hanno confrontato l'uso di insulina umana regolare con analoghi rapidi nel diabete tipo 2 ha evidenziato come il trattamento con gli analoghi rapidi dell'insulina sia in grado di conseguire un migliore controllo metabolico in termini sia di HbA1c sia di iperglicemia postprandiale senza significativi vantaggi sul rischio di ipoglicemie¹⁴⁸.

I tre analoghi rapidi dell'insulina possono essere considerati sovrapponibili in rapporto all'indicazione terapeutica principale, poiché condividono lo stesso meccanismo d'azione, la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza. Non esistono evidenze scientifiche che dimostrino differenze di farmacocinetica e di farmacodinamica tra lispro, aspart e glulisina nel diabete tipo 2¹⁴⁹⁻¹⁵⁰. Un'insorgenza di effetto leggermente più rapida è stata dimostrata per glulisina in soggetti obesi con diabete tipo 2, sebbene ciò non si traduca verosimilmente in un beneficio clinico documentabile.

Ciononostante, è doveroso raccomandare che un eventuale trasferimento di un paziente da un analogo rapido all'altro venga fatto con le dovute attenzioni e dopo la necessaria istruzione all'uso del diverso dispositivo (iniettore a penna). La continuità terapeutica deve essere garantita per evitare errori posologici che possono comportare problemi clinici anche gravi (scompenso glicemico, ipoglicemia). In corso di ricovero, qualora il medico ritenga di dover continuare la terapia con un medicinale non presente nel prontuario terapeutico aziendale, al fine di evitare interruzioni della cura, è necessario chiedere al paziente (o ad un suo parente/tutore) di portare presso la struttura ospedaliera il medicinale di sua proprietà¹⁵¹.

Una particolare attenzione deve essere prestata in ambiente ospedaliero se gli analoghi rapidi devono essere infusi perché esistono differenze nella compatibilità con le varie soluzioni cristalline¹⁵²⁻¹⁵⁴.

I diversi analoghi rapidi hanno un costo per dose definita giornaliera (DDD) sovrapponibile.

Indicatori
<ol style="list-style-type: none">1. Percentuale di pazienti in trattamento con metformina sul totale di pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici: $\geq 70\%$2. Percentuali di pazienti in trattamento con insulina sul totale dei pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici: $\leq 30\%$3. Percentuale di pazienti in trattamento con sulfoniluree oppure repaglinide sul totale di pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici: $\leq 30\%$ (di cui gliclazide $\geq 70\%$)4. Percentuale di pazienti in trattamento con inibitori DPP-4 sul totale di pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici: $\leq 20\%$5. Percentuale di pazienti in trattamento con agonisti GLP-1 sul totale di pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici: $\leq 5\%$6. Percentuale di pazienti in trattamento con inibitori SGLT-2 sul totale dei pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici: $\leq 5\%$
<p>Metodologia di calcolo</p> <p>Per l'analisi sono considerati i soggetti con età ≥ 18 anni. Sono considerati i seguenti farmaci antidiabetici (codice ATC: A10).</p> <p>Indicatore 1: numeratore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di metformina da sola o in associazione ad altri antidiabetici denominatore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di antidiabetici</p> <p>Indicatore 2: numeratore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di insulina da sola o in associazione ad altri antidiabetici denominatore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di antidiabetici</p> <p>Indicatore 3: numeratore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di sulfoniluree o repaglinide da sole o in associazione ad altri antidiabetici denominatore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di antidiabetici</p> <p>Indicatore 3bis: numeratore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di gliclazide da sola o in associazione ad altri antidiabetici denominatore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di sulfoniluree o repaglinide da sole o in associazione ad altri antidiabetici</p> <p>Indicatore 4: numeratore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di inibitori DPP-4 da soli o in associazione ad altri antidiabetici denominatore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di antidiabetici</p> <p>Indicatore 5: numeratore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di agonisti GLP-1 da soli o in associazione ad altri antidiabetici denominatore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di antidiabetici</p> <p>Indicatore 6: numeratore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di agonisti SGLT-2 da soli o in associazione ad altri antidiabetici denominatore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di antidiabetici</p> <p>La prevalenza d'uso di pioglitazone ed acarbiosio, pur non rientrando tra gli indicatori del documento, sarà oggetto di monitoraggio da parte del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco e dovrebbe in entrambi i casi essere inferiore al 5%.</p>

Bibliografia

1. CINECA, Regione Veneto, Società Italiana di Diabetologia – Sezione Veneto-Trentino-Alto Adige. Osservatorio ARNO Diabete in Veneto. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2014. Centauro, Edizioni Scientifiche, Bologna, 2014.
2. Società Italiana di Diabetologia. Il diabete in Italia. Idelson, Napoli, 2012.
3. Senato della Repubblica, XVI Legislatura, 12° Commissione Permanente “Igiene e Sanità”. Indagine conoscitiva sulla patologia diabetica in rapporto al Servizio Sanitario Nazionale e alle connessioni con le patologie non trasmissibili. Documento XVII, n.16, 2012.
4. Muggeo M et al. Verona Diabetes Study. A population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-yr all-cause mortality. *Diabetologia* 1995; 38: 318-25.
5. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete. AMD-SID, 2014.
6. Inzucchi SE et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140–9.
7. Turner RC et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281: 2005-12.
8. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diab Metab Res Rev* 2008; 24: 353-63.
9. Zoungas S et al; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410-8.
10. Goto A et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis *BMJ* 2013; 347: f4533.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
12. Madiraju AK et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014; 510: 542-6.
13. Lupi R et al. Lipotoxicity in human pancreatic islets and the protective effect of metformin. *Diabetes* 2002; 51, Suppl 1: S134-S137.
14. Marchetti P et al. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 5535-41.
15. Kahn SE et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2427-43.
16. Kooy A et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 169: 616-25.
17. Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 1997; 102: 99-110.
18. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health - is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005; 48: 2454-9.
19. Lipska KJ et al. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431-7.
20. Roussel R et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1892-9.
21. Aguilar D et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4 : 53-8.
22. Lamanna C et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 221-8.
23. Morgan CL et al. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study. *Diabetes Obes Metab* 2014 Apr 11. doi: 10.1111/dom.12302.
24. Charbonnel BH et al. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med* 2005; 22: 399-405
25. Gallwitz B et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012 16; 379: 2270-2278
26. Garber A et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet.* 2009; 373: 473-81.
27. Ahrén B et al. Efficacy of vildagliptin versus sulfonylureas as add-on therapy to metformin: comparison of results from randomised controlled and observational studies. *Diabetologia* 2014; 57: 1304-7.
28. Cefalu WT et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382: 941-50.
29. Phung OJ et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303: 1410-8.
30. Bennett WL et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602-13.
31. Liu SC et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 810-20.
32. Monami M et al. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 196-203.

33. McIntosh B et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011; 5: e35-48.
34. Maedler K et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 501-6.
35. Gangji AS et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30: 389-94.
36. Miller M, Knatterud GL. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult onset Diabetes VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. *Diabetes* 1976; 25: 1129-53.
37. Tomai F et al. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K⁺ channel blocker. *Circulation* 1994; 90: 700-705
38. Scognamiglio R et al. Effects of treatment with sulphonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 808-812.
39. Evans JM et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; 49: 930-6.
40. Tzoulaki I et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339: b4731.
41. Forst T et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Vasc Dis Res* 2013; 10: 302-14.
42. Phung OJ et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2013; 30: 1160-71.
43. Morgan CL et al. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Apr 25. doi: 10.1111/dom.12306. [Epub ahead of print]
44. Rao AD et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31: 1672-1678
45. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
46. Holman RR et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 15: 1577-89.
47. The ADVANCE Collaborative group intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 358: 2560-72.
48. Selvin E et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2070-80.
49. Monami M et al. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 938-53.
50. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64: 1339-58.
51. Scherthaner G et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 535-42.
52. Tessier D et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med* 1994; 11: 974-80.
53. Avogaro A. Treating diabetes today with gliclazide MR: a matter of numbers. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (Suppl 1): 14-19
54. Loubani M et al. The effect of gliclazide and glibenclamide on preconditioning of the human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2005; 16; 515: 142-9.
55. Monami M et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 477-82.
56. Schramm TK et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900-8
57. Simpson SH et al – Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:43-51
58. Scott LJ. Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012; 72: 249-72.
59. Hollingdal M et al. Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and high-frequency pulsatile insulin release in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 10: 1408-13.
60. Hasslacher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26: 886-91.
61. Yee HS, Fong NT. A review of the safety and efficacy of acarbose in diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 792-805.
62. Van de Laar FA et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Apr 18; (2): CD003639.
63. Chiasson JL et al. Treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486-494
64. Hanefeld M et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004; 25: 10-16
65. Gillies PS, Dunn CJ. Pioglitazone. *Drugs* 2000; 60: 333-343
66. Gross JL et al.; Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 154: 672-9.

67. Chiquette E et al. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2097-2104
68. Mazzone T et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2572-2581
69. Nissen SE et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1561-1573
70. PROactive investigators, Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
71. Erdmann E et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1772-1780
72. Wilcox R et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04. *Stroke* 2007; 38: 865-873
73. Erdmann E et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007; 30: 2773-8.
74. Lincoff AM et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180-8.
75. Patel C et al. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2: 61-6.
76. American Heart Association and American Diabetes Association, Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 23: 2941-8.
77. Charbonnel B et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2163-71.
78. Morgan CL et al. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 4605-4612
79. Lewis JD et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916-22.
80. Neumann A et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 1953-62.
81. Levin D et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 2015; 58: 493-504
82. Loke YK et al. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 1: 32-9.
83. Nauck M et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46-52.
84. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705.
85. Holst JJ et al. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297: 127-36.
86. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 7-18.
87. Monami M et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta- analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 224-35.
88. Montilla S et al; AIFA Anti-diabetics Monitoring Group. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: Data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 1346-53.
89. Groop PH et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013; 36: 3460-8.
90. Scirica BM et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-26.
91. White WB et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1327-35.
92. Monami M et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24: 689-97.
93. Monami M et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 48-56.
94. Li et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014; 348:g2366
95. Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drug. FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med* 2014; 370: 794-7.
96. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8(5): 405-18.
97. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldanius PM. Individualised targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or alone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2013; 382: 409-416.
98. Robinson LE et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013; 3: e001986.

99. Buse JB et al. A study of two glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in a randomised, 26-week, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39-47.
100. Drucker DJ et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240-50.
101. Buse JB et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013; 381: 117-24.
102. Blevins T et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycaemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1301-10.
103. Rosenstock J et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 24-week, randomized, open-label, active- controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care* 2013; 36: 2945-51.
104. Deacon CF et al. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 762-7.
105. Amori RE et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
106. Fakhoury WK et al. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology* 2010; 86: 44-57.
107. Aroda VR et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther* 2012; 34: 1247-58.e22
108. Vilsbøll T et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771.
109. Monami M et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 672658.
110. DeFronzo RA et al. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 5-14.
111. Ferrannini E et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124: 499-508.
112. Abdul-Ghani MA et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 230-8.
113. Vasilakou D et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-74.
114. Monami M et al. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 457-466
115. Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 392-402.
116. Nauck M et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015-22.
117. Del Prato S et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in type 2 diabetes patients: 4-year. *Diabetes Obes Metab* 2015 Mar 4. doi: 10.1111/dom.12459. [Epub ahead of print].
118. Rosenstock J et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1815-23
119. Baker WL et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 262-75.
120. Nyirjesy P et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1109-19.
121. Scherthaner G et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycaemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 2508-15.
122. Johnsson KM et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 479-84.
123. HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better postdinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1130-6.
124. Riddle MC et al. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-6.
125. Fritsche A et al; 4001 Study Group. Glimpiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes - A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 952-9.
126. Rosenstock J et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta- analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950-5.
127. Haak T et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 56-64.
128. Frier BM et al. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 978-86.

Allegato 1 al verbale della CTRF del 16-04-2015

129. Horvath K et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005613
130. Monami M et al. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 184-9.
131. Klein O et al. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 290-9.
132. Rosenstock J et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408-16.
133. Hollander P et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008; 30: 1976-87.
134. Raskin P et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 542-8.
135. Meneghini L et al. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 729-36.
136. Swinnen SG et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD006383.
137. Strojek K et al. Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 916-22.
138. Fogelfeld L et al. A randomized, treat-to-target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27: 181-8.
139. Esposito K et al. Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine and detemir for type 2 diabetes meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2012; 35: 2698-705.
140. Zinman B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35: 2464-71.
141. Rodbard HW et al.; the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* 2013; 30: 1298-304.
142. Garber AJ et al.; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1498-507.
143. Gough SC et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycaemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 2536-42.
144. Ratner RE et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 175-84.
145. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1249-1255
146. Perriello G et al. Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with Type 2 diabetes: a randomized, stratified, double-blind and cross-over trial. *Diabet Med* 2005; 22: 606-611
147. Dailey G et al. Insulin glulisine provides improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2363-2368
148. Mannucci E et al. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 53-9.
149. Bolli GB et al. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 251-7.
150. Luzio S et al. A comparison of preprandial insulin glulisine versus insulin lispro in people with type 2 diabetes over a 12-h period. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 269-275.
151. Allegato A al Decreto n. 84 dell'8 aprile 2015 "Linee di indirizzo regionale per la continuità della prescrizione tra ospedale e territorio"
152. Humalog (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf
153. NovoRapid (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf
154. Apidra (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf