



CONGRESSO REGIONALE

AMD-SID LAZIO

II DIABETE OGGI:

UNA MALATTIA SEMPRE PIÙ COMPLESSA



ROMA - 7/8 OTTOBRE 2022 - HOTEL QUIRINALE

Ipoglicemizzanti orali: come iniziare e come proseguire

Paolo Fiorentini

ASL Viterbo

UOSD Centro Diabetologico Adulti

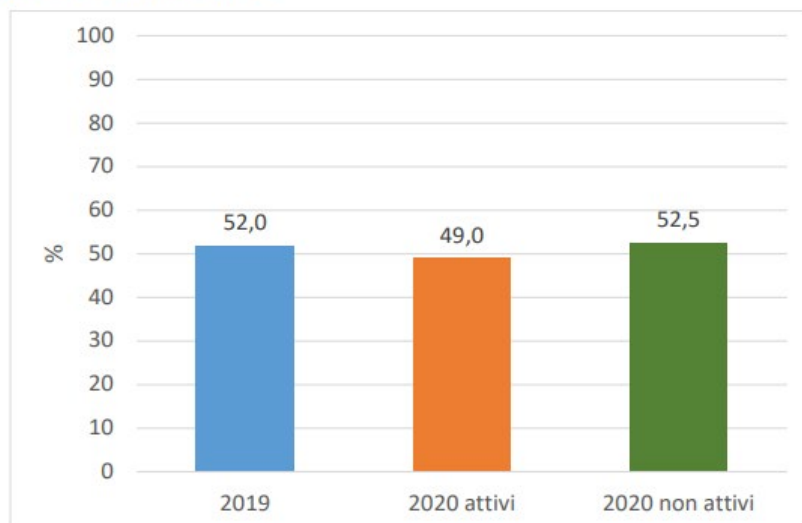
Resp. Dott. C. Grande

Il dr. Paolo Fiorentini dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

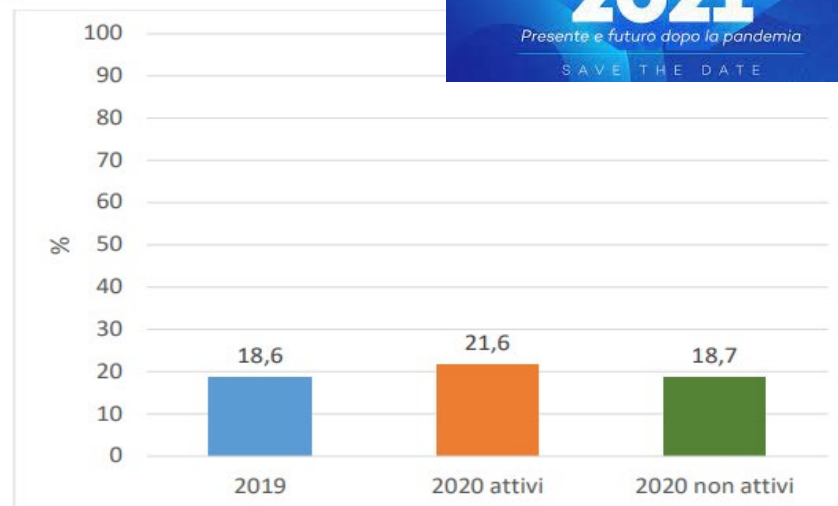
- Sanofi

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Soggetti con HbA1c $\leq 7,0\%$

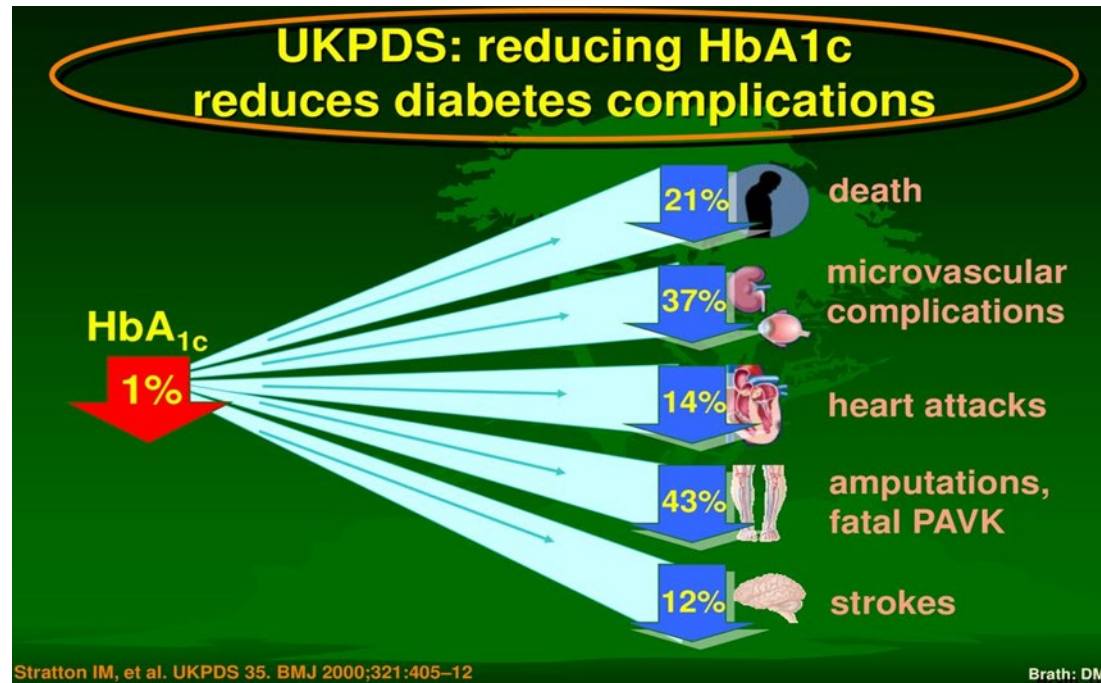


Soggetti con HbA1c $> 8,0\%$

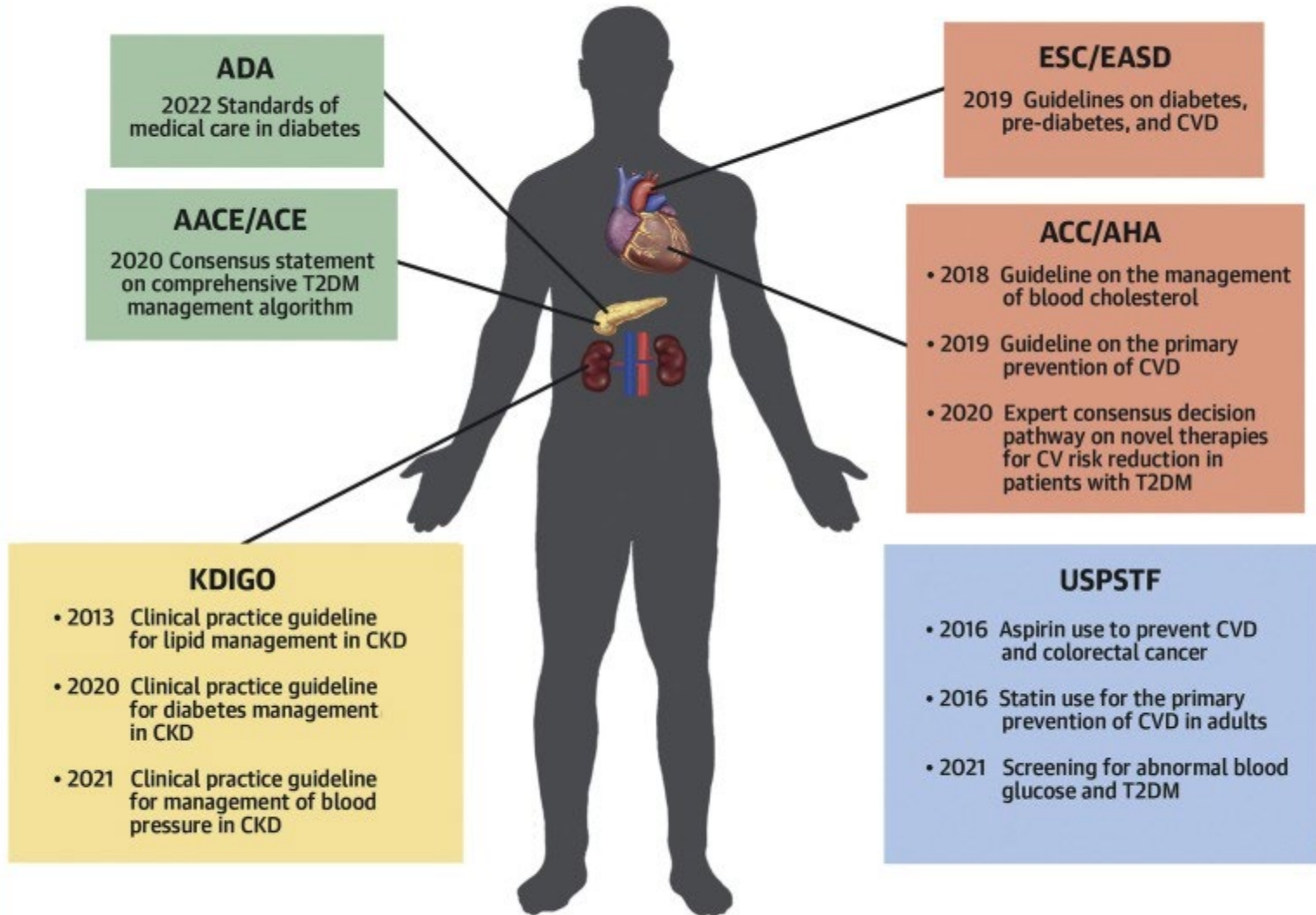


Distribuzione dei pazienti con DM2 per classe di farmaco anti-iperglicemizzante (%)

Trattamento	2019	2020 ATTIVI	2020 NON ATTIVI
Metformina	71,0	71,8	63,3
Sulfanilurea	14,0	12,9	13,0
Glinide	2,7	2,2	3,3
Glitazone	4,5	4,5	4,0
Acarbose	2,0	1,8	1,9
DPPIVi	21,9	22,5	26,0
GLP1-RA	10,9	15,7	9,8
SGLT2i	12,1	16,6	11,7
Insulina	32,8	34,6	37,2
Insulina basale	28,1	29,5	31,7
Insulina rapida	19,2	19,4	23,1



CENTRAL ILLUSTRATION: Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes Mellitus Guidelines and Consensus Recommendations



Kelsey MD, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(18):1849-1857.



Istituzione della Nota AIFA 100 relativa alla prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2



Target di HbA1c

- < 53 mmol/mol (7.0%), valore che consente di ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze micro e macrovascolari e la mortalità
- < 48 mmol/mol (6.5%) può essere considerato in casi selezionati sulla base del giudizio clinico
- fino a 58 mmol/mol (7.5%) in caso di utilizzo di farmaci associati a ipoglicemia

Modifica dello Stile di Vita

1° Step

La presa in carico della persona con diabete comporta non soltanto la prescrizione della terapia farmacologica ma anche la promozione dello **Stile di Vita** (dieta adeguata, attività fisica, astensione dal fumo), l'educazione all'autogestione domiciliare, la valutazione clinica periodica e la prevenzione delle complicanze acute e croniche. La valutazione clinica e/o strumentale delle complicanze croniche nel diabete tipo 2 deve essere richiesta o effettuata con periodicità al massimo annuale¹.

2° Step

Se la modifica dello stile di vita non risulta sufficiente (dopo almeno 3 mesi) rispetto all'obiettivo individuale prestabilito di HbA1c, il farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete di tipo 2 è la **Metformina**, salvo controindicazioni o intolleranza.

Iniziare con la metformina perché:

- Riduzione del rischio di mortalità CV nei pazienti con DMT2 obesi
- I farmaci che hanno dimostrato beneficio riduzione di eventi CV sono stati utilizzati in add on alla metformina
- In questi studi Beneficio certo per HbA1c > 7%
- Beneficio incerto per HbA1c < 7%
- Prescrizione a carico del SSN dei farmaci in add on solo se Hb glicata superiore a 7%

3° Step

Se Hb A1c non a target secondo l'obiettivo individuale o se a target ma è necessario sostituire uno dei farmaci

- **Un inibitore del SGLT2* o un agonista recettoriale del GLP1*** (entrambi quando non controindicati e ben tollerati) dovrebbero essere considerati preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:
 1. Paziente in prevenzione CV secondaria
 2. Paziente in prevenzione CV primaria che presenta un rischio CV elevato

- **Un inibitore del SGLT2*** (quando non controindicato e ben tollerato) dovrebbe essere considerato preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:
 3. Paziente con malattia renale cronica (presenza di VFG <60 mL/min e/o di albuminuria micro o macro)**
 4. Paziente con scompenso cardiaco

* per i principi attivi per i quali esiste una dimostrazione di un beneficio clinico su tali parametri.

Prevenzione CV secondaria, presenza o anamnesi positiva per:	malattia CV: cardiopatia ischemica, pregresso IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascularizzazione coronarica
	malattia cerebrovascolare: pregresso ictus o TIA, rivascularizzazione carotidea
	arteriopatia periferica sintomatica
Rischio CV elevato, in paziente senza malattia CV conclamata o anamnestica:	presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (per 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)
Malattia renale cronica:	VFG inferiore a 60 mL/min e/o presenza di albuminuria (micro e macro)

Associazione di un secondo farmaco in pazienti non ad alto rischio, non in malattia renale cronica, senza scompenso cardiaco

- Entità di riduzione di HbA1c da raggiungere
- Effetto sul peso corporeo
- Riduzione del rischio di ipoglicemia
- Profilo di tollerabilità dei farmaci

In alcune categorie di pazienti, come ad esempio gli anziani (>75 anni), sono generalmente disponibili, con la parziale eccezione degli inibitori del DPP4, pochi dati di efficacia e sicurezza

Nel rispetto delle indicazioni registrate, in ogni caso, la prescrizione a carico del SSN di un secondo farmaco con dimostrato beneficio clinico è da considerare (anche nei pazienti in prevenzione secondaria) solo se l'HbA1c non è a target.

p. 4 versione 28 maggio 2022

In ogni caso, a parità di rapporto beneficio/rischio nel singolo paziente, nella scelta del farmaco dovrebbe essere considerata l'opzione terapeutica economicamente più vantaggiosa.

p. 5 versione 28 maggio 2022

Inibitori del DPP4

- Farmaci di seconda scelta nei soggetti con malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o con fattori di rischio malattia CV
- Buon profilo di tollerabilità
- Maneggevolezza
- Semplicità d'uso



The Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Macrovascular and Microvascular Complications of Diabetes Mellitus: A Systematic Review

Olesya M. Taylor, PharmD, BCPS^{1,*}, Christine Lam, PharmD, BCPS, BCACP, CDE, BCGP²

Conclusions

Our systematic review demonstrated that DPP-4 inhibitors have no cardioprotective effect, but saxagliptin has a potential risk for HF hospitalizations. This class of drugs has no renoprotective effect; however, saxagliptin and linagliptin may reduce the risk of progression of albuminuria. Additionally, there is suggestion that DPP-4 inhibitors may decrease the risk of retinopathy, neuropathy,

Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes

A Systematic Review and Network Meta-analysis

Apostolos Tsapas, MD, MSc (Oxon), PhD , Ioannis Avgerinos, MD, MSc* , ... [See More +](#)

[Author, Article, and Disclosure Information](#)

<https://doi.org/10.7326/M20-0864>

HbA1c 8.0%

↓ 0,4 – 0,8 % SGLT2 i

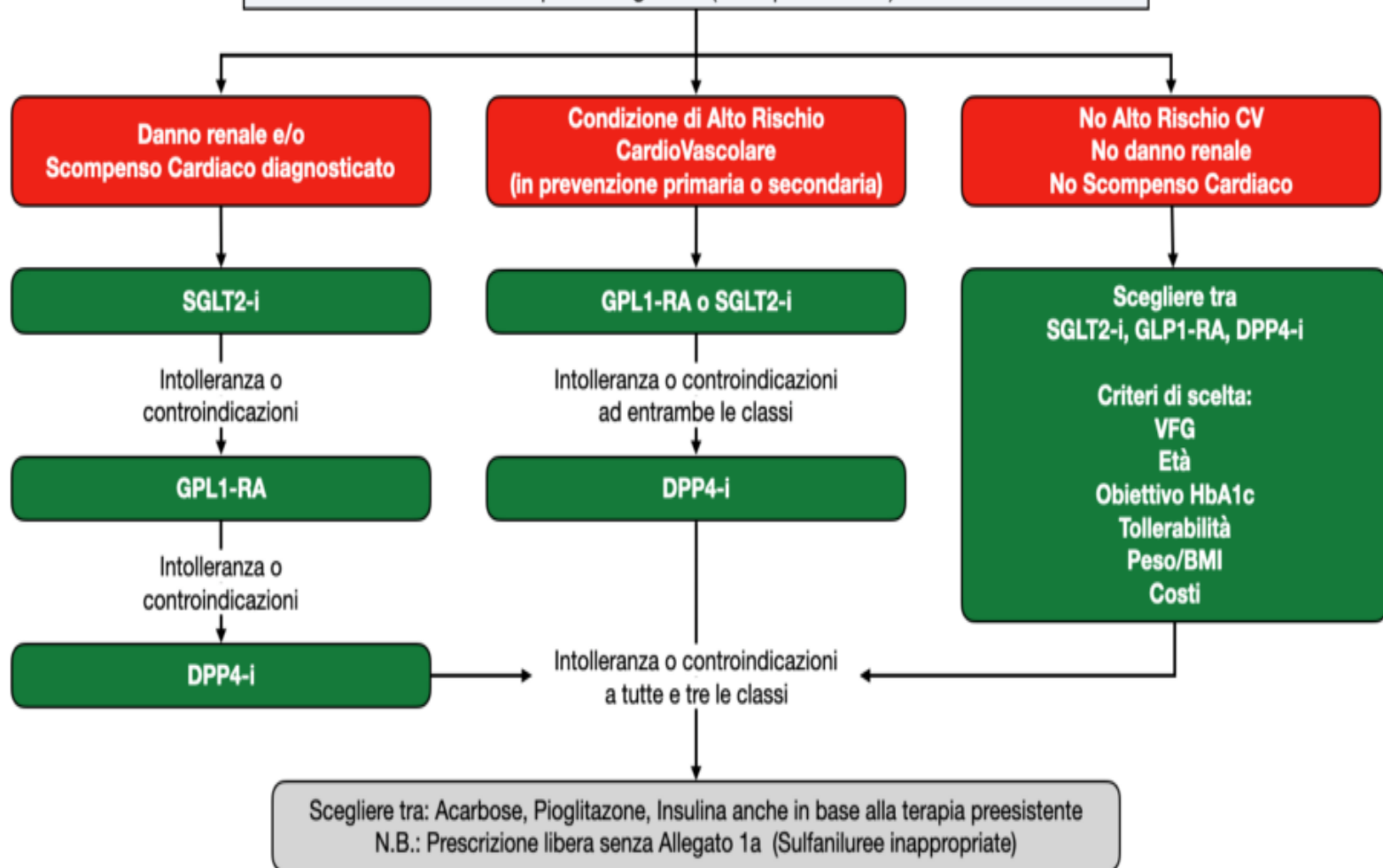
↓ 0,5 -0,6 % DPP4 i

↓ 0,5 -1,5 % GLP1RA

Conclusion:

In diabetic patients at low cardiovascular risk, no treatment differs from placebo for vascular outcomes. In patients at increased cardiovascular risk receiving metformin-based background therapy, specific GLP-1 RAs and SGLT-2 inhibitors have a favorable effect on certain cardiovascular outcomes.

Prima prescrizione: add-on a metformina o (In monoterapia se intolleranza o controindicazione alla metformina) + HbA1c >7% (>53 mmol/mol) o comunque superiore al target individuale.
Compilare **Allegato 1a** (x non più di 6 mesi)



Se necessaria **associazione tra farmaci** in nota 100 (SGLT2-i + GLP1-RA / SGLT2-i + DPP4-i), la prescrizione spetta a specialista (internista, endocrinologo, geriatra o centro autorizzato dalla Regione (associazione DPP4-i + GLP1-RA inappropriata)

Per il **rinnovo della prescrizione** di uno dei farmaci in nota 100 o se **modifiche del dosaggio** o in caso di loro sostituzione con uno delle altre due classi, in base all'algoritmo —> **Allegato 1b** (x non più di 1 anno)

1. L'obiettivo target di HbA1c è sempre personalizzabile?

E' personalizzabile nel rispetto delle vostre Linee Guida.

2. SGLUT 2i come prima scelta in caso di DMT2 e scompenso cardiaco

Prescrizione di glifozina in add on a terapia preesistente come da studi condotti

3. Deprescrizione di farmaci inducenti ipoglicemia (sulfaniluree e insulina) anche per HbA1c entro il target?

Sì se il medico considera necessaria la sostituzione di un farmaco (diverso dalla metformina) anche con HbA1c compresa nei target individuati.

Novel antidiabetic drugs and risk of cardiovascular events in patients without baseline metformin use: a meta-analysis

Walter Masson^{1,2*}, Augusto Lavallo-Cobo^{1,3}, Martín Lobo^{1,4},
Gerardo Masson^{1,5}, and Graciela Molinero¹

In this meta-analysis, new antidiabetic drugs reduced the incidence of MACE in metformin-naïve T2D patients. The beneficial effect was especially observed in the GLP-1RAs subgroup. The use of SGLT-2 inhibitors was associated with a reduction in cardiovascular death or hospitalization for heart failure. These results support the fact that metformin would not be indispensable to obtain positive cardiovascular effects when new antidiabetic drugs are administered.

1.1 Si raccomanda un target di HbA1c tra 49 mmol/mol (6.6%) e 58 mmol/mol (7.5%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemia.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: bassa.

1.2.1. Si raccomanda un target di HbA1c inferiore 53 mmol/mol (7%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: bassa.

1.2.2. Si suggerisce un target di HbA1c inferiore o uguale a 48 mmol/mol (6.5%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.

5.1 Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari. SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

Nei pazienti di cui ai punti 1, 2, 3 e 4 gli inibitori del DPP4 dovrebbero essere considerati soprattutto quando i farmaci raccomandati siano controindicati/non tollerati (ad es. VFG <30 mL/min o soggetto anziano).

5.2.1. Si raccomanda l'uso di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

5.2.2. Si raccomanda l'uso di SGLT-2i come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco. I GLP-1 RA e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre DPP-4i, acarbosio ed insulina come farmaci di terza scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



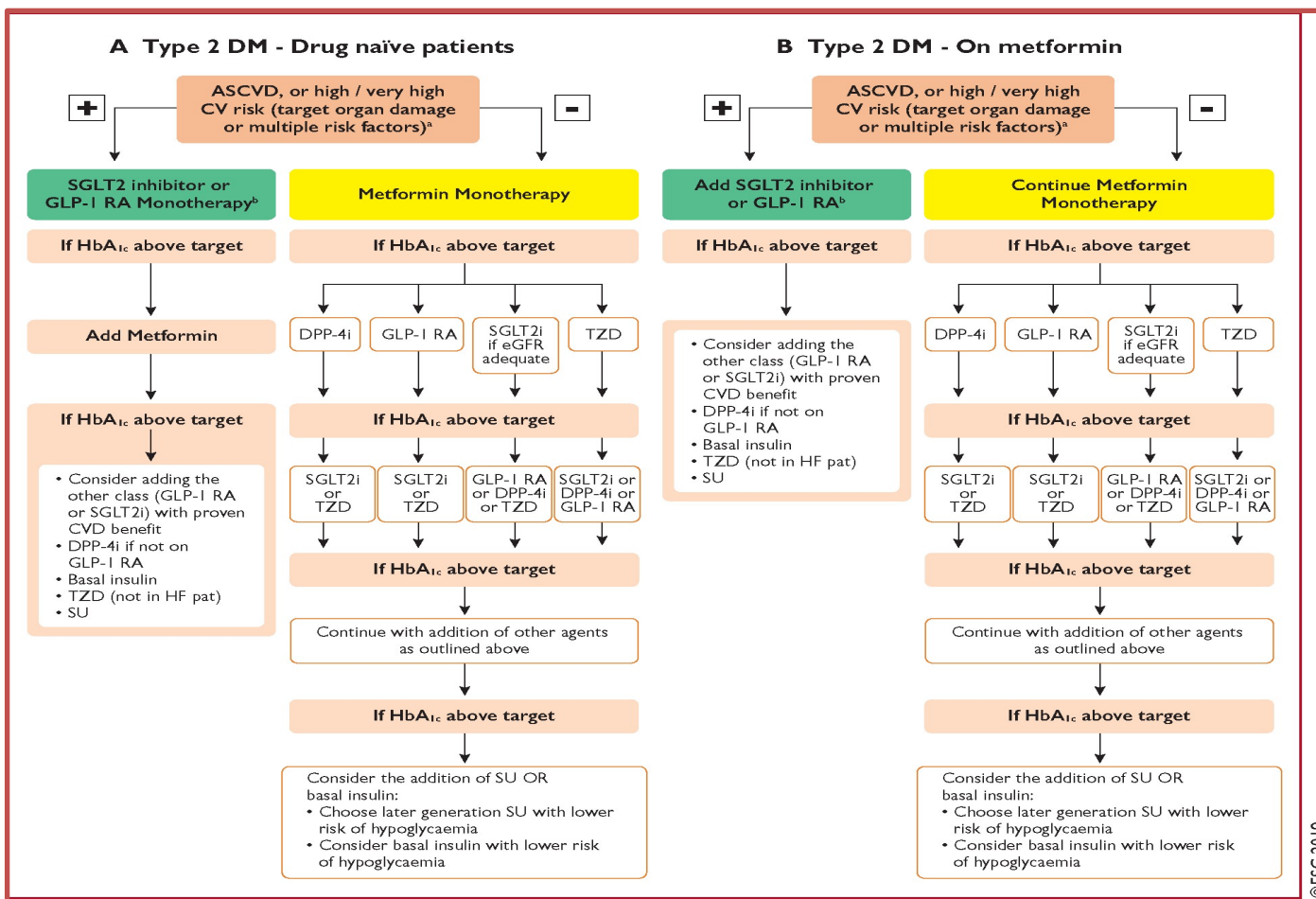
Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

** La metformina è controindicata in classe III e IV NYHA; ** Saxagliptin è associato ad un aumento di ricoveri per scompenso cardiaco*

rischio	definizione
molto alto (>10% a 10 anni)	Uno dei seguenti • presenza di malattia cardio-vascolare conclamata • presenza di altri danni d'organo (proteinuria, GFR <30 mL/min/1.73 m², ipertrofia del ventricolo sinistro, retinopatia) • tre o più fattori di rischio maggior (età, ipertensione dislipidemia, fumo, obesità) • diabete tipo 1 ad esordio precoce (1-10 anni) o lunga durata (>20 anni)
alto (5-10% a 10 anni)	Diabete da almeno 10 anni, senza danni agli organi bersaglio più qualsiasi altro fattore di rischio
moderato	Pazienti giovani (tipo 1 < 35 anni, tipo 2 < 50 anni) con diabete da meno di 10 anni senza altri fattori di rischio

NB: in presenza di diabete il genere femminile non rappresenta un fattore protettivo

Treatment algorithm in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease, or high/very high CV risk



PHARMACOLOGIC TREATMENT OF HYPERGLYCEMIA IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES

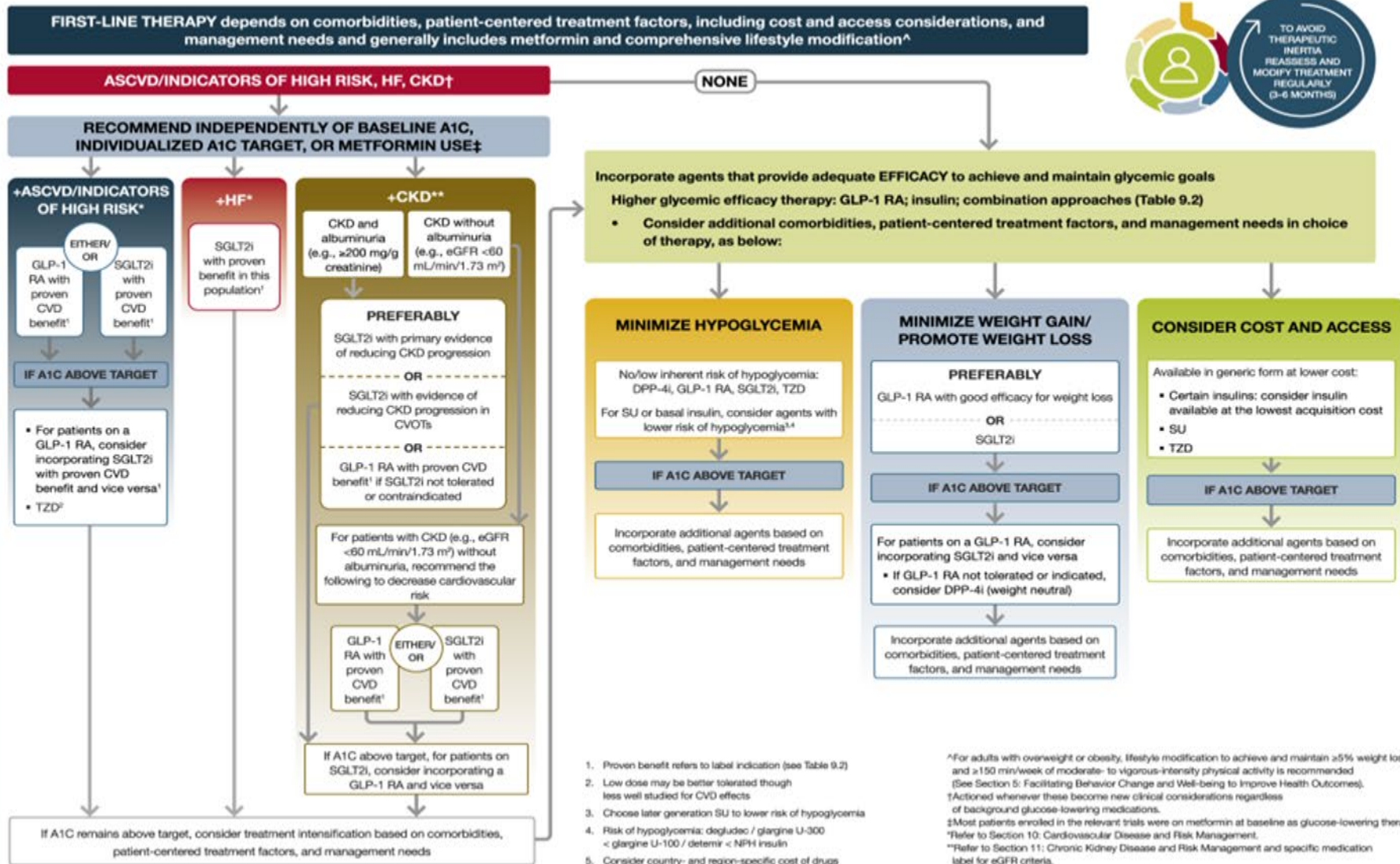
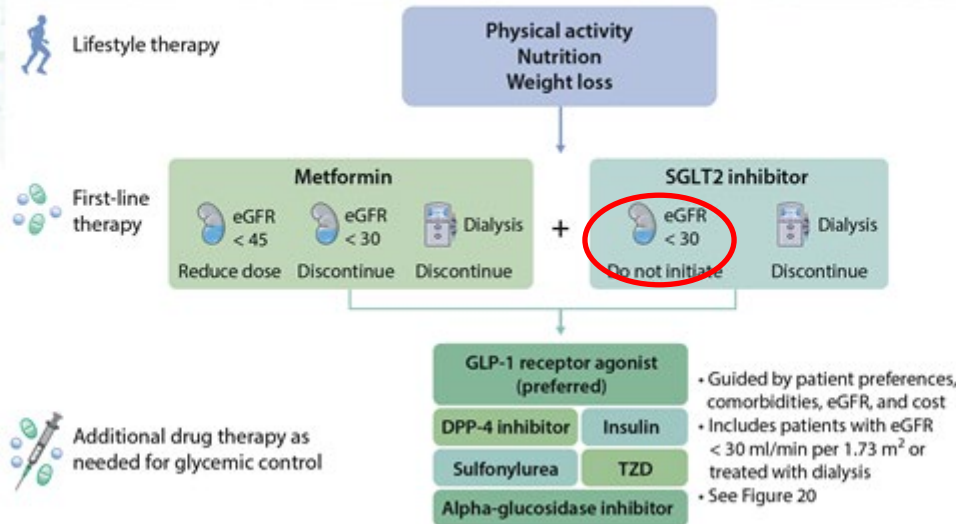
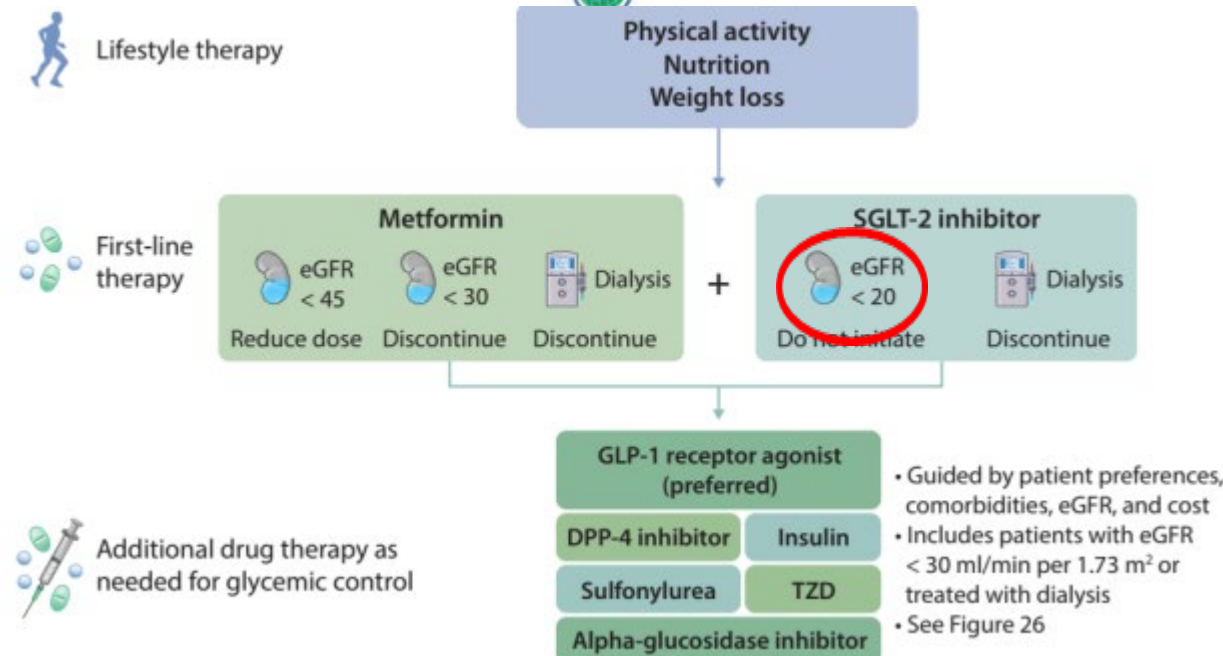


FIGURE 18. TREATMENT ALGORITHM FOR SELECTING ANTIHYPERGLYCEMIC DRUGS FOR PATIENTS WITH T2D AND CKD

KDIGO 2020

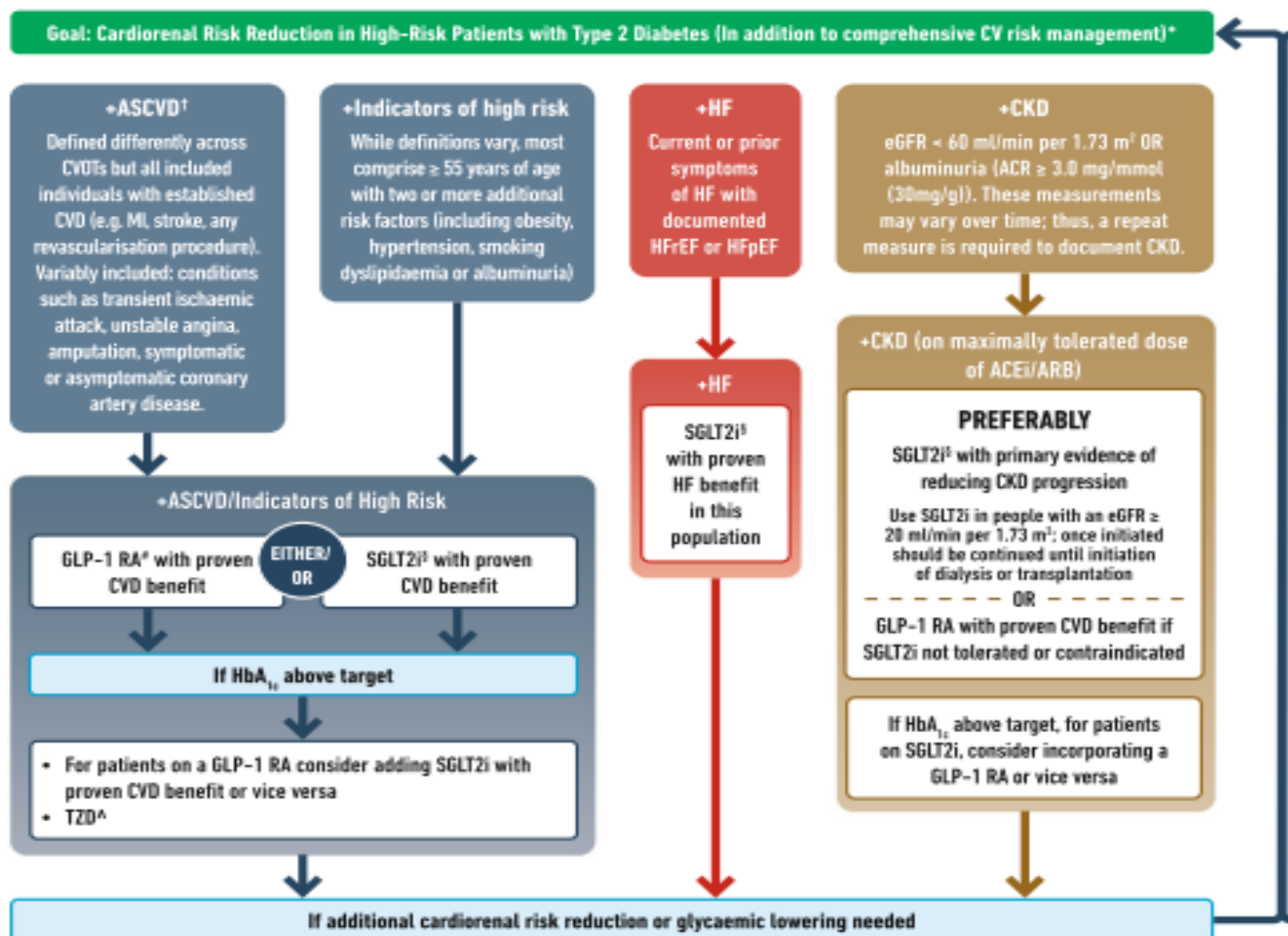


KDIGO 2022



Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



Metformin users vs metformina non users

Recently published subgroup analyses have explored the role of background use of metformin as a potential effect modifier of cardiovascular benefit. For SGLT2i, no differences were observed in MACE, cardiovascular death or HHF, major kidney outcomes and mortality rates in those using vs those not using metformin [174]. Further, for GLP1 RA, no differences were shown in MACE and mortality outcomes [256–258] in metformin users compared with nonusers.

Si inizia sempre e solo con metformina se non controindicata o non tollerata?

Quanto i target di HbA1c pesano sulla scelta del miglior trattamento?

Treat to target o Treat to benefit



Grazie per l'attenzione