



AMD
1974
ASSOCIAZIONE
MEDICI
DIABETOLOGICI

SID
Società Italiana
di Diabetologia

Corso Territoriale
AMD-SID Lazio

La rete diabetologica: se non ora quando?

Sabaudia, 28 Maggio 2022

La terapia ipoglicemizzante nel DM2

Oltre la metformina

Danila Capoccia

danila.capoccia@uniroma1.it
da.capoccia@ausl.latina.it

La Dr.ssa Capoccia Danila dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Boehringer Ingelheim
- Astrazeneca
- Novonordisk

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.).

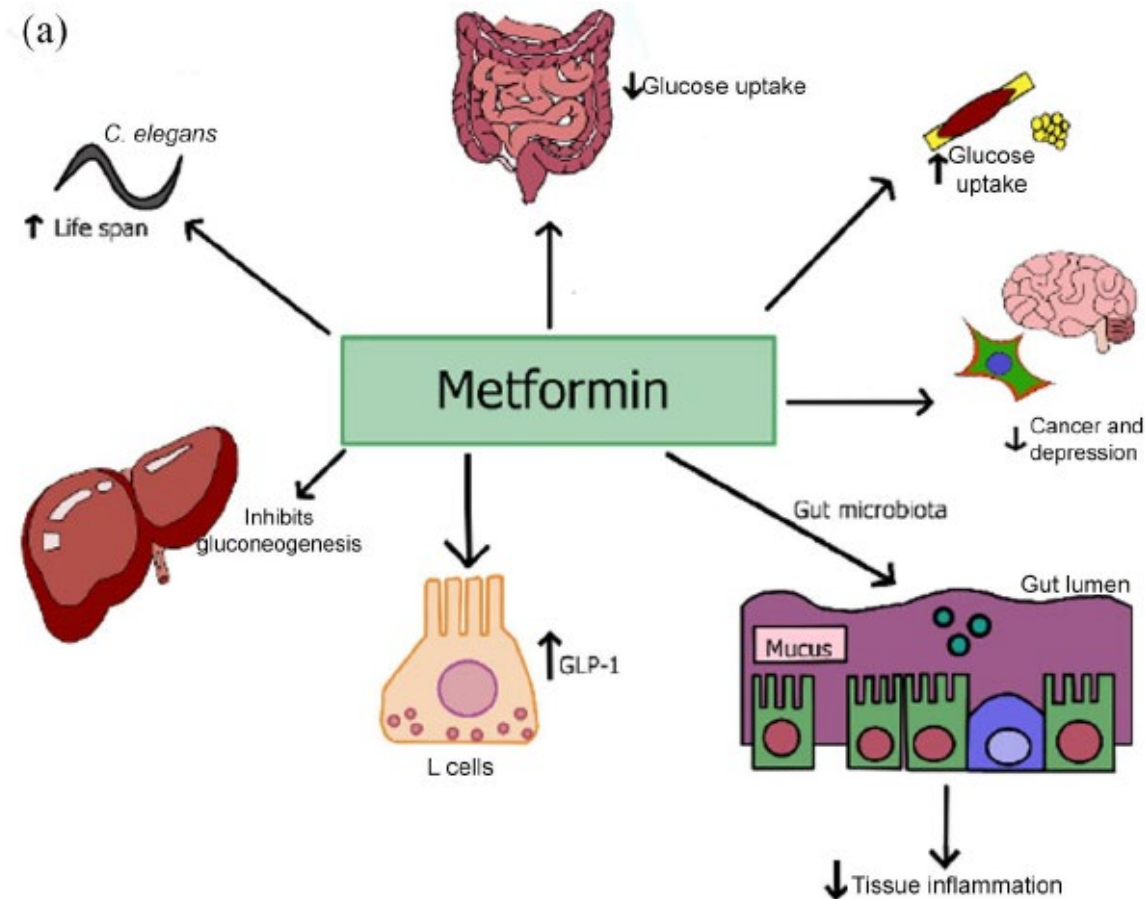
3 QUESITI

1. La metformina rimane sempre e comunque UNICA terapia di prima linea?
2. Se sì, quando e per chi?
3. E oltre la metformina?

Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes?

Chelsea Baker , Cimmaron Retzik-Stahr, Vatsala Singh, Renee Plomondon, Victoria Anderson and Neda Rasouli

Received: 11 September 2020; revised manuscript accepted: 20 November 2020.



Approvata dal FDA nel 1994, ha rapidamente acquisito la posizione di terapia di prima linea per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

La metformina:

- ✓ modifica la risposta infiammatoria per proteggere dal danno cellulare
- ✓ migliora la longevità in *caenorhabditis elegans*.
- ✓ è stata associata a una diminuzione del rischio di cancro al seno, colon, fegato, pancreas, prostata, endometrio, e polmoni.
- ✓ sembra migliorare la funzione cognitiva e sintomi depressivi
- ✓ in alcuni studi clinici come DEMFOS, VA-IMPACT, TAME ed ePREDICE hanno lo scopo di valutare i benefici aggiuntivi della metformina per le persone senza diabete

Se questi studi confermano gli ulteriori benefici della metformina, sarà questo un argomento forte per mantenere la metformina come prima linea di terapia

Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes?

Chelsea Baker , Cimmaron Retzik-Stahr, Vatsala Singh, Renee Plomondon,
Victoria Anderson and Neda Rasouli

Received: 11 September 2020; revised manuscript accepted: 20 November 2020.

Metformin in the 21st century

Dalla fine 20esimo secolo, la sicura efficacia ipoglicemizzante della metformina è stata ben documentata a livello globale

2002 - la metformina diventa l'antidiabetico orale più prescritto

2005 - l'IDF pubblica le linee guida che raccomandano la metformina come terapia di prima scelta nel diabete tipo 2

2008 - ADA e EASD approvano la metformina, insieme agli interventi sullo stile di vita, come terapia di prima linea

2011 - quasi 50 anni dopo la sua scoperta, l'OMS ha aggiunto la metformina alla sua lista di farmaci essenziali

2019/2020 – cambia l'approccio al diabete...

APPROCCIO PAZIENTO-CENTRICO

DECISION CYCLE FOR PATIENT-CENTERED GLYCEMIC MANAGEMENT IN TYPE 2 DIABETES



Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes?

Chelsea Baker , Cimmaron Retzik-Stahr, Vatsala Singh, Renee Plomondon, Victoria Anderson and Neda Rasouli

Received: 11 September 2020; revised manuscript accepted: 20 November 2020.

The future role of metformin

Il dibattito attuale è se iniziare, nei pazienti con alto rischio CV, insieme alla metformina, anche uno dei farmaci cardioprotettivi indipendentemente dal grado di compenso glicemico

oppure

bypassare la metformina ed iniziare direttamente con i nuovi farmaci per il diabete con comprovata protezione cardiovascolare.

Per rispondere a questa domanda, si dovrebbe valutare se la metformina ha degli effetti benefici aggiuntivi al di là degli effetti di riduzione della glicemia
o se gli effetti cardio-protettivi dei nuovi farmaci (inibitori SGLT-2 e GLP-1 RA) sono modificati utilizzando metformina come trattamento di base.

Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes?

Chelsea Baker , Cimmaron Retzik-Stahr, Vatsala Singh, Renee Plomondon, Victoria Anderson and Neda Rasouli

Received: 11 September 2020; revised manuscript accepted: 20 November 2020.

Study name	Medication	Metformin at baseline (%)	HR		
			All	Metformin	No metformin
GLP-1 RAs					
ELIXA	Lixisenatide	67	1.02 (0.89, 1.17)	Not reported	
LEADER	Liraglutide	76	0.87 (0.78, 0.97)	0.97 (0.85, 1.10)	0.79 (0.64, 0.97)
HARMONY	Albiglutide	73	0.78 (0.68, 0.90)	0.77 (0.65, 0.92)	0.79 (0.62, 1.00)
EXCEL	Weekly exenatide	76	0.91 (0.83, 1.0)	Not reported	
REWIND	Dulaglutide	81	0.88 (0.79–0.99)	Not reported	
SUSTAIN 6	SQ semaglutide	74	0.74 (0.58, 0.95)	Not reported	
PIONEER 6	Oral semaglutide	77	0.79 (0.57, 1.11)	Not reported	
SGLT-2 inhibitors					
EMPA-REG	Empagliflozin	74	0.86 (0.74–0.99)	0.92 (0.77–1.10)	0.72 (0.56, 0.93)
CANVAS	Canagliflozin	77	0.86 (0.75–0.97)	0.91 (0.78–1.07)	0.76 (0.61, 0.94)
DECLARE	Dapagliflozin	82	0.83 (0.73, 0.95)	Not reported	
VERTIS CV	Ertugliflozin	76	0.97 (0.85, 1.11)	0.92 (0.79, 1.07)	1.13 (0.87, 1.48)

La tabella riassume i dati disponibili dai diversi trial sulle analisi dei sottogruppi confrontando users vs non-users di metformina.

L'analisi non ha raggiunto la significatività statistica, suggerendo che la presenza della metformina non sembrerebbe necessaria per la protezione CV.

PHARMACOLOGIC TREATMENT OF HYPERGLYCEMIA IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES

FIRST-LINE THERAPY depends on comorbidities, patient-centered treatment factors, including cost and access considerations, and management needs and generally includes metformin and comprehensive lifestyle modification[^]



ASCVD/INDICATORS OF HIGH RISK, HF, CKD†

NONE

**RECOMMEND INDEPENDENTLY OF BASELINE A1C,
INDIVIDUALIZED A1C TARGET, OR METFORMIN USE‡**

**+ASCVD/INDICATORS
OF HIGH RISK***

EITHER/ OR
GLP-1 RA with proven CVD benefit¹
OR
SGLT2i with proven CVD benefit¹

IF A1C ABOVE TARGET

- For patients on a GLP-1 RA, consider incorporating SGLT2i with proven CVD benefit and vice versa¹
- TZD²

+HF*

SGLT2i with proven benefit in this population¹

+CKD**

CKD and albuminuria (e.g., ≥ 200 mg/g creatinine)
OR
CKD without albuminuria (e.g., eGFR < 60 mL/min/1.73 m²)

PREFERABLY

SGLT2i with primary evidence of reducing CKD progression

OR

SGLT2i with evidence of reducing CKD progression in CVOTs

OR

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹ if SGLT2i not tolerated or contraindicated

For patients with CKD (e.g., eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) without albuminuria, recommend the following to decrease cardiovascular risk

EITHER/ OR
GLP-1 RA with proven CVD benefit¹
OR
SGLT2i with proven CVD benefit¹

IF A1C above target, for patients on SGLT2i, consider incorporating a GLP-1 RA and vice versa

IF A1C remains above target, consider treatment intensification based on comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs

Incorporate agents that provide adequate EFFICACY to achieve and maintain glycemic goals
Higher glycemic efficacy therapy: GLP-1 RA; insulin; combination approaches (Table 9.2)

Consider additional comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs in choice of therapy, as below:

MINIMIZE HYPOGLYCEMIA

No/low inherent risk of hypoglycemia:
DPP-4i, GLP-1 RA, SGLT2i, TZD
For SU or basal insulin, consider agents with lower risk of hypoglycemia^{3,4}

IF A1C ABOVE TARGET

Incorporate additional agents based on comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs

**MINIMIZE WEIGHT GAIN/
PROMOTE WEIGHT LOSS**

PREFERABLY

GLP-1 RA with good efficacy for weight loss

OR

SGLT2i

IF A1C ABOVE TARGET

For patients on a GLP-1 RA, consider incorporating SGLT2i and vice versa
If GLP-1 RA not tolerated or indicated, consider DPP-4i (weight neutral)

Incorporate additional agents based on comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs

CONSIDER COST AND ACCESS

Available in generic form at lower cost:

- Certain insulins: consider insulin available at the lowest acquisition cost
- SU
- TZD

IF A1C ABOVE TARGET

Incorporate additional agents based on comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs

- Proven benefit refers to label indication (see Table 9.2)
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia
- Risk of hypoglycemia: degludec / glargine U-300 < glargine U-100 / detemir < NPH insulin
- Consider country- and region-specific cost of drugs

[^]For adults with overweight or obesity, lifestyle modification to achieve and maintain $\geq 5\%$ weight loss and ≥ 150 min/week of moderate- to vigorous-intensity physical activity is recommended (See Section 5: Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes).
[†]Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.
[‡]Most patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy.
[§]Refer to Section 10: Cardiovascular Disease and Risk Management.
^{||}Refer to Section 11: Chronic Kidney Disease and Risk Management and specific medication label for eGFR criteria.

Pazienti
SENZA pregressi eventi CV
o
con rischio CV moderato

Metformin

GLP1RA

SGLT2i

DPP4i

Aca

Pio

Ins

Pazienti
CON pregressi eventi CV
o
ad alto rischio CV,
ma senza scompenso cardiaco

Met

GLP1RA

SGLT2i

DPP4i

Aca

Pio

Ins

Pazienti
CON scompenso cardiaco

Inibitori SGLT2

GLP1RA

Metformina

DPP4i

Acarbose

Insulina

3 QUESITI

1. La metformina rimane sempre e comunque UNICA terapia di prima linea?

1. La metformina NON SEMPRE rimane come UNICA terapia di prima linea

2. Se sì, quando e per chi?

3. E oltre la metformina?

3 QUESITI

1. La metformina rimane sempre e comunque la terapia di prima linea?

2. Se sì, quando e per chi?

Deve essere considerata la metformina come UNICA terapia prima linea nei pazienti senza CVD e con rischio cardiovascolare moderato

3. E oltre la metformina?

3 QUESITI

1. La metformina rimane sempre e comunque UNICA terapia di prima linea?

2. Se sì, quando e per chi?

3. E oltre la metformina?

- DPP4 inibitori
- GLP1 analoghi
- SGLT2 inibitori

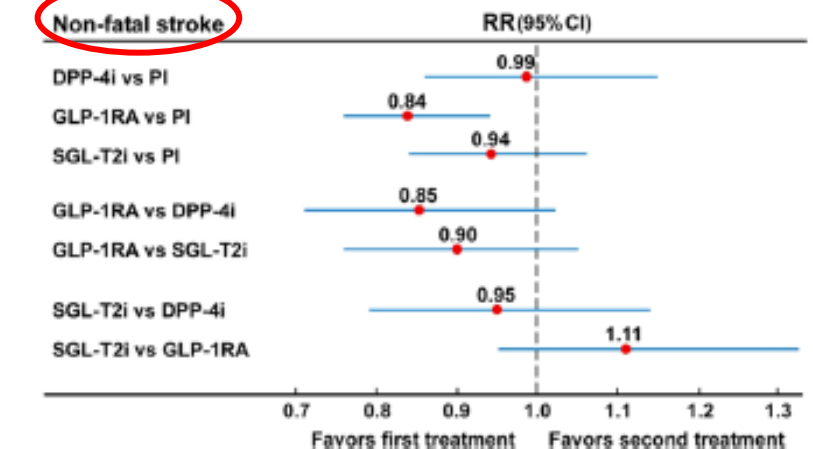
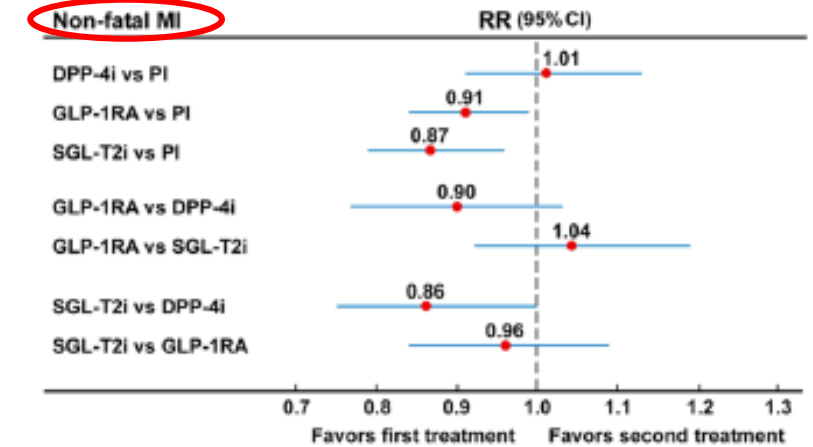
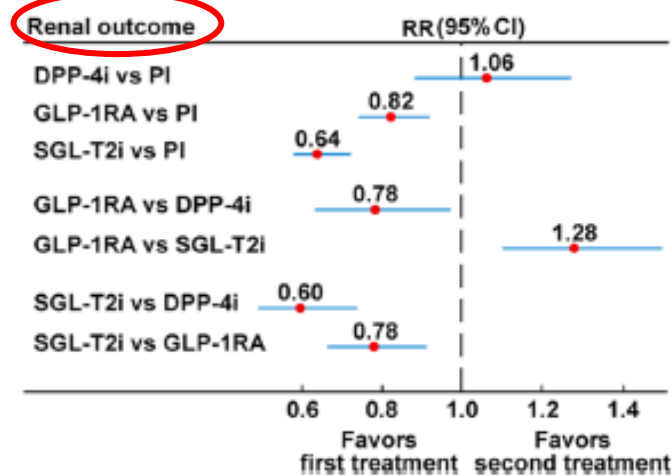
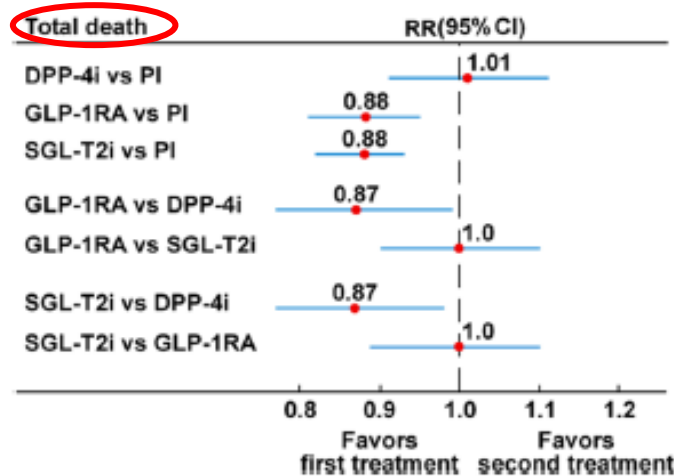
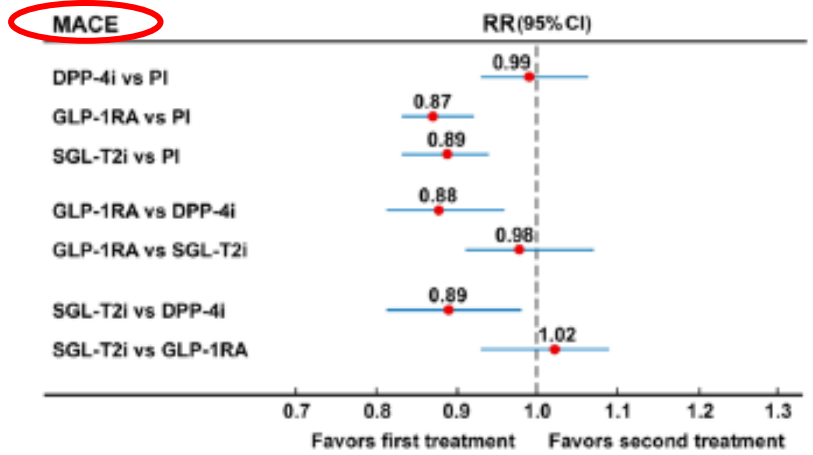
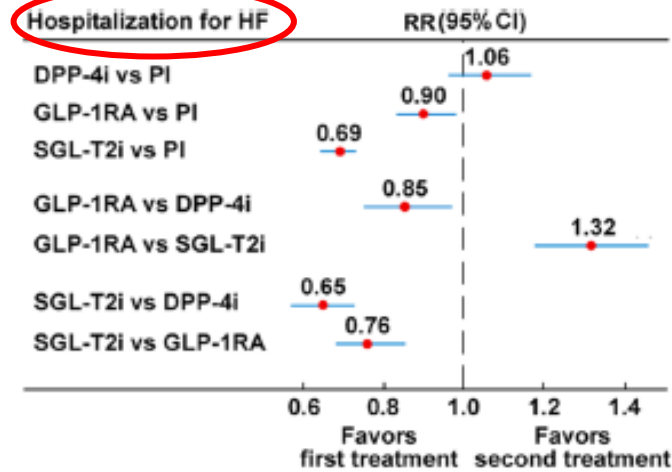
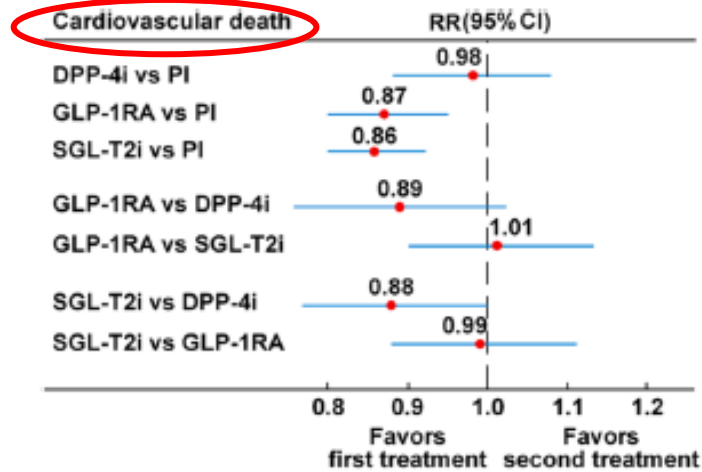
- Insulina basale

- DPP4 inibitori
 - GLP1 analoghi
 - SGLT2 inibitori
-
- Insulina basale

The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs

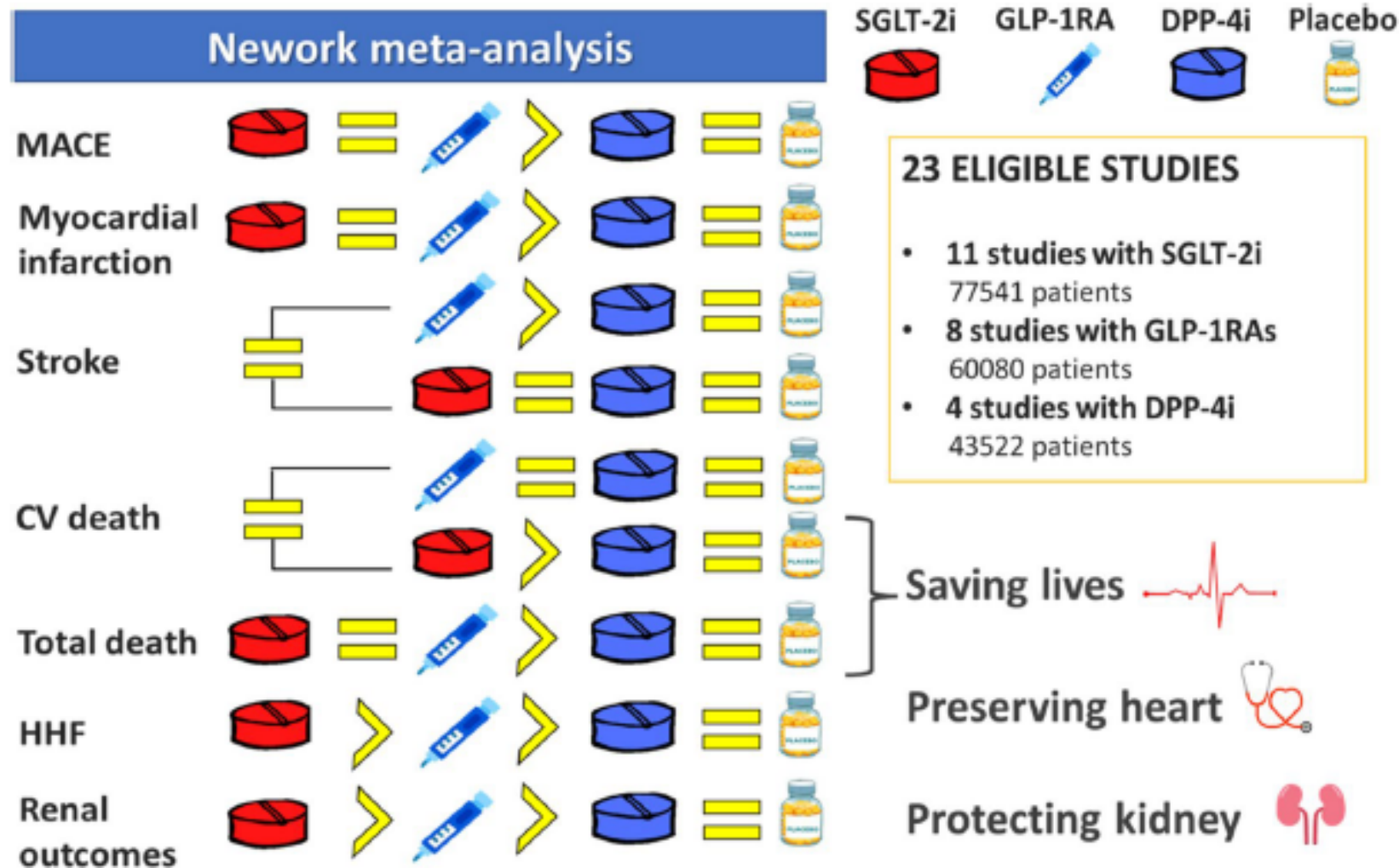
Giugliano et al. *Cardiovascular Diabetology* (2022) 21:42
<https://doi.org/10.1186/s12933-022-01474-z>

DPP4i vs GLP1RAS vc SGLT2i



The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs

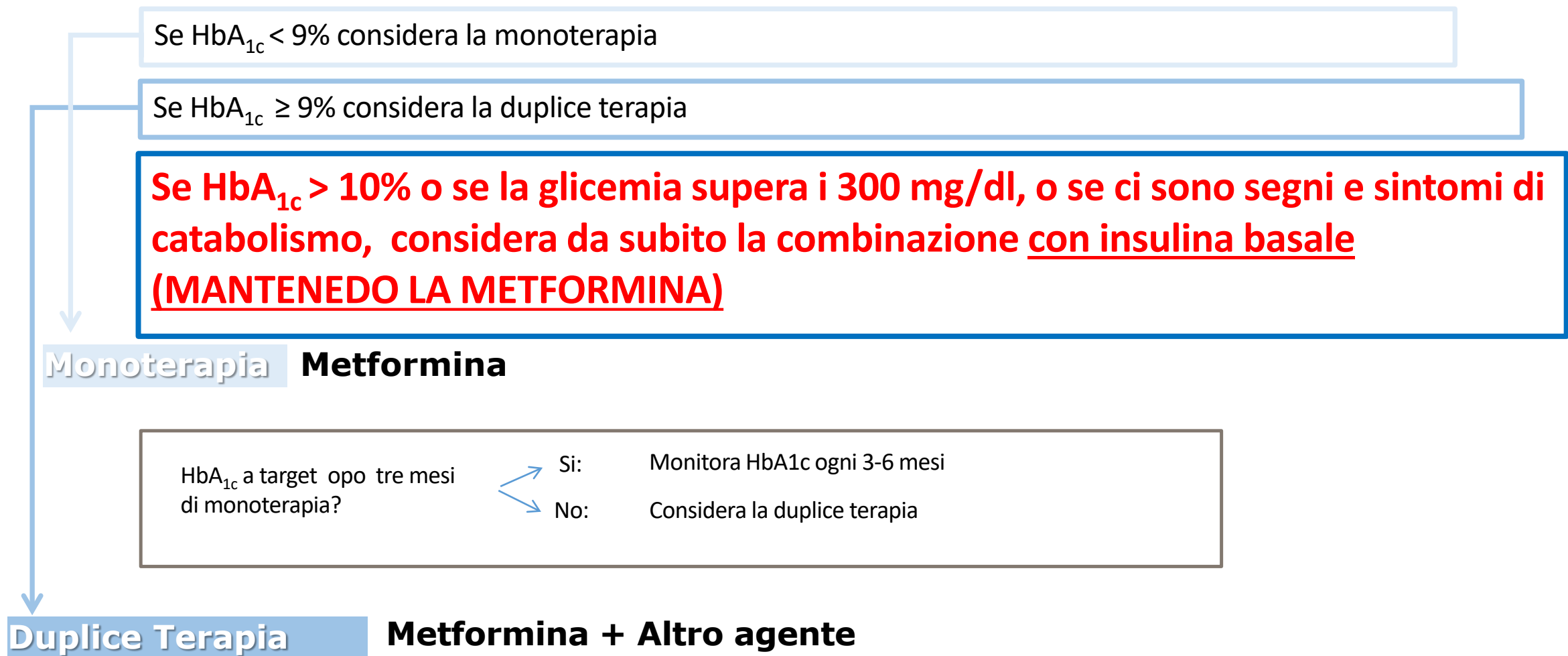
Giugliano et al. *Cardiovascular Diabetology* (2022) 21:42
<https://doi.org/10.1186/s12933-022-01474-z>



- ✓ Gli SGLT-2i e GLP-1RA sono superiori ai DPP-4i nel ridurre il rischio della maggior parte degli outcome cardiovascolari.
- ✓ Gli SGLT-2i sono superiori al GLP-1RA nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco ed eventi renali.
- ✓ Solo i GLP-1RA riducono il rischio di ictus non fatale.
- ✓ In termini di esito cardiovascolare e renale, i DPP4i sono paragonabili al placebo e sono inferiori a le altre due classi di farmaci.

- DPP4 inibitori
- GLP1 analoghi
- SGLT2 inibitori
- Insulina basale

Quando iniziare la terapia insulinica basale nel paziente con diabete mellito tipo 2



Oltre la metformina...

... 3 brevi scenari clinici

OLTRE LA METFORMINA: quando aggiungere un DPP-IVi

Donna di 84 anni

vive da sola

Diabete mellito tipo 2 da circa 20 anni

BMI 24 Kg/m²

Terapia con Metformina 1000 mg 1 cp die

Emoglobina glicata 8,1% (= 65 mmol/mol)

IRC con GFR 45mg/dl

Prolasso vescicale

Nessun evento cardiovascolare



- Paziente anziano
- Paziente che presenta controindicazioni all'uso delle altre classi di farmaci



OLTRE LA METFORMINA: quando aggiungere un GLP1 analogo

Uomo di 55 anni

Diabete mellito tipo 2 da circa 10 anni

BMI 40 Kg/m²

Terapia con Metformina 1000 mg 1 cp x 2

Emoglobina glicata 6,9% (= 52 mmol/mol)

Ipercolesterolemia e ipertensione in trattamento

Fumatore di 20 sigarette die

Non danno d'organo



**RISCHIO
cardiovascolare
ALTO/MOLTO
ALTO**

Pazienti con DM di durata ≥ 10 anni senza danno d'organo e con **QUALSIASI ALTRO FATTORE DI RISCHIO AGGIUNTIVO**



OLTRE LA METFORMINA: quando aggiungere un SGLT2 inibitore

Paziente di 63 anni

Hba1c 7,1%

Ecocardiogramma: **FE 45%**

BMI 34 Kg/m²

GFR 73 ml/min

Macroalbuminuria 87

Metformina 1000 mg x 2



RISCHIO ALTO

Pazienti con DM di durata ≥ 10 anni senza danno d'organo target e **QUALSIASI ALTRO FATTORE DI RISCHIO AGGIUNTIVO**



NOTA AIFA 100 - Prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2									
Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA INIBITORI SGLT2 • canagliflozin • dapagliflozin • empagliflozin • ertugliflozin AGONISTI RECETTORIALI GLP1 • dulaglutide • exenatide • exenatide LAR • liraglutide • lixisenatide • semaglutide INIBITORI DPP4 • alogliptin • linagliptin • saxagliptin • sitagliptin • vildagliptin ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE • canagliflozin/metformina • dapagliflozin/metformina • empagliflozin/metformina • empagliflozin/linagliptin • ertugliflozin/ metformina • saxagliptin/dapagliflozin • degludec/liraglutide • glargine/lixisenatide • alogliptin/metformina • alogliptin/pioglitazone • linagliptin/metformina • saxagliptin/metformina • sitagliptin/metformina • vildagliptin/metformina	La presente Nota AIFA ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità da parte del SSN degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1 e degli inibitori del DPP4 nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 in controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata -HbA1c- superiore a 53 mmol/mol o 7.0%). La prescrizione a carico del SSN deve avvenire nel rispetto delle indicazioni contenute nella Nota e prevedere la compilazione della Scheda di valutazione e prescrizione (All.1) da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti secondo quanto riportato nella tabella sottostante. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Prescrittori</th><th>Farmaci</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni^A</td><td>Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)</td></tr> <tr> <td>Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</td></tr> <tr> <td>Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</td></tr> <tr> <td>Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito</td><td>Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)</td></tr> </tbody> </table> ^Apuò prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.	Prescrittori	Farmaci	Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni ^A	Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)	Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)	Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito	Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)
Prescrittori	Farmaci								
Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni ^A	Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)								
	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)								
	Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)								
Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito	Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)								



LETTERA AMD SID sulla NOTA 100 diretta all'AIFA *08/03/2022*

1) Valori di HbA1c

La Nota specifica che "La prescrizione di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i (in associazione o in sostituzione di altri farmaci) è prevista qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o in associazione) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di emoglobina glicata (HbA1c)". Ciò significa che l'obiettivo di HbA1c è personalizzabile per singolo paziente. Tale affermazione è in accordo con quanto dichiarato dalle Linee Guida Ministeriali SID-AMD di recente pubblicazione.

2) SGLT2-i e Scompenso Cardiaco

Per quanto riguarda i farmaci appartenenti alla classe degli SGLT2-i si chiede di prevederne la prescrivibilità ed il relativo rimborso anche come farmaci di prima scelta, nel caso di utilizzo in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e scompenso cardiaco, così come previsto dalle Linee Guida Ministeriali SID-AMD

3) Deprescrizione di farmaci inducenti ipoglicemia (sulfaniluree e insulina)

La prescrizione di un farmaco tra quelli indicati dalla nota, può avvenire in aggiunta alla terapia esistente, quando essa non è sufficiente a raggiungere o mantenere un buon controllo glicemico, ma anche in sostituzione di altri trattamenti in corso, quando questo sia necessario per ridurre effetti collaterali o rischi di eventi avversi gravi. In particolare, le ultime Linee Guida raccomandano di sospendere sempre le sulfaniluree (per gli effetti sfavorevoli sulla mortalità e per il rischio di ipoglicemie). In questi casi la sospensione di un farmaco può richiedere l'avvio di una terapia di sostituzione, che dovrebbe poter avvenire anche per valori di HbA1c entro il target stabilito.

CONCLUSIONI

La **terapia di prima linea** dipende dalle comorbidità, da fattori «*paziente-centrici*» e dalle esigenze di gestione e **generalmente include la metformina e la modifica dello stile di vita**

Deve essere considerata la **metformina come UNICA terapia prima linea** nei pazienti **senza malattia cardiovascolare e con rischio cardiovascolare moderato**

GLP-1 analoghi o SGLT2 inibitori, con o senza metformina, sono **terapia iniziale appropriata** per soggetti con diabete di tipo 2 con **alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica, scomenso cardiaco e/o malattie renali croniche**

I DPP4 inibitori sono terapia di seconda linea in pazienti non ad alto rischio CV, in fallimento terapeutico con la sola metformina, oppure in monoterapia se la metformina è controindicata o non tollerata

L'introduzione precoce dell'**insulina dovrebbe essere presa in considerazione se vi sono prove di un catabolismo in corso** (perdita di peso), o quando i livelli di A1C o i livelli di glicemia sono molto alti

La metformina deve essere continuata all'inizio della terapia insulinica (a meno che non sia controindicata o non tollerata) per i benefici glicemici e metabolici.