

Le nuove linee guida ISS

Prof. Nicola Napoli
Università Campus Bio-Medico di Roma

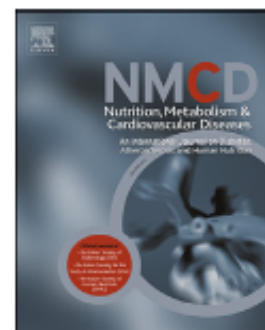


ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd



POSITION STATEMENT

Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes

Edoardo Mannucci ^{a,*}, Riccardo Candido ^b, Lina Delle Monache ^c, Marco Gallo ^d,
Andrea Giaccari ^e, Maria Luisa Masini ^f, Angela Mazzone ^g, Gerardo Medea ^h,
Basilio Pintaudi ⁱ, Giovanni Targher ^j, Marina Trento ^k, Giuseppe Turchetti ^l,
Valentina Lorenzoni ^l, Matteo Monami ^a, for Società Italiana di Diabetologia (SID) and
Associazione Medici Diabetologi (AMD)

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

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

Italian guidelines for the treatment of T2DM, 2021

HbA1c targets

1.1. A target HbA1c between 49 mmol/mol (6.6%) and 58 mmol/mol (7.5%) is recommended for patients with type 2 diabetes treated with drugs capable of inducing hypoglycemia.

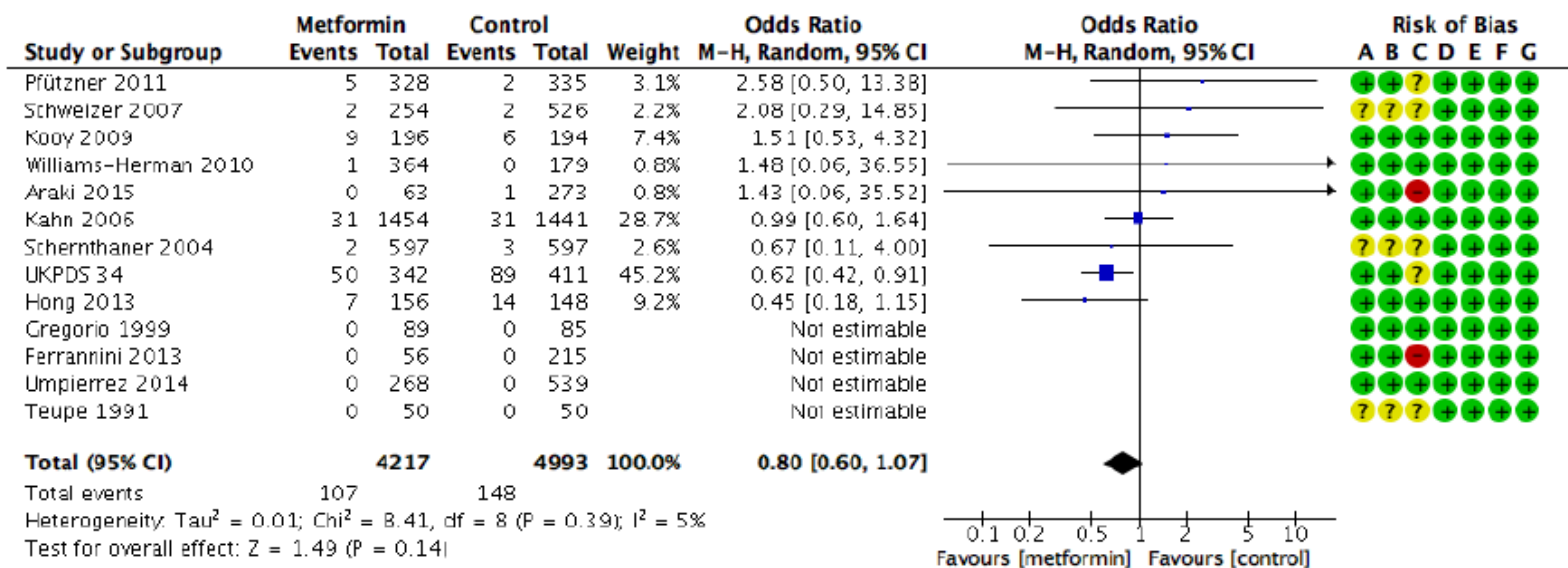
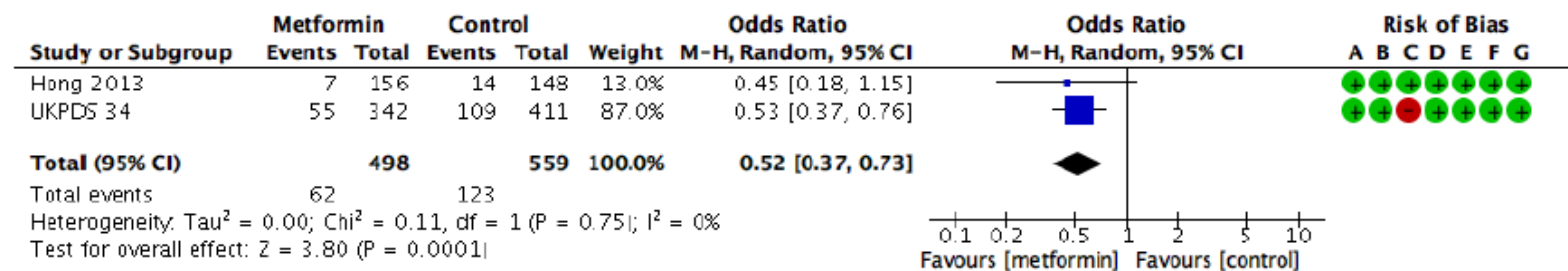
1.2.1. A target HbA1c below 53 mmol/mol (7%) is recommended for patients with type 2 diabetes treated with drugs which are not capable of inducing hypoglycemia.

Subgroup considerations. There are no available data from randomized trials on the safety and efficacy of intensification of glucose control in patients aged >75 years; in addition, benefits of long-term glucose control are evident only after 2 years of treatment. This could motivate higher HbA1c targets in patients aged >75 years or with reduced life expectancy because of comorbidities.

1.2.2. A target HbA1c of 48 mmol/mol (6.5%) or lower is suggested for patients with type 2 diabetes treated with drugs which are not capable of inducing hypoglycemia.

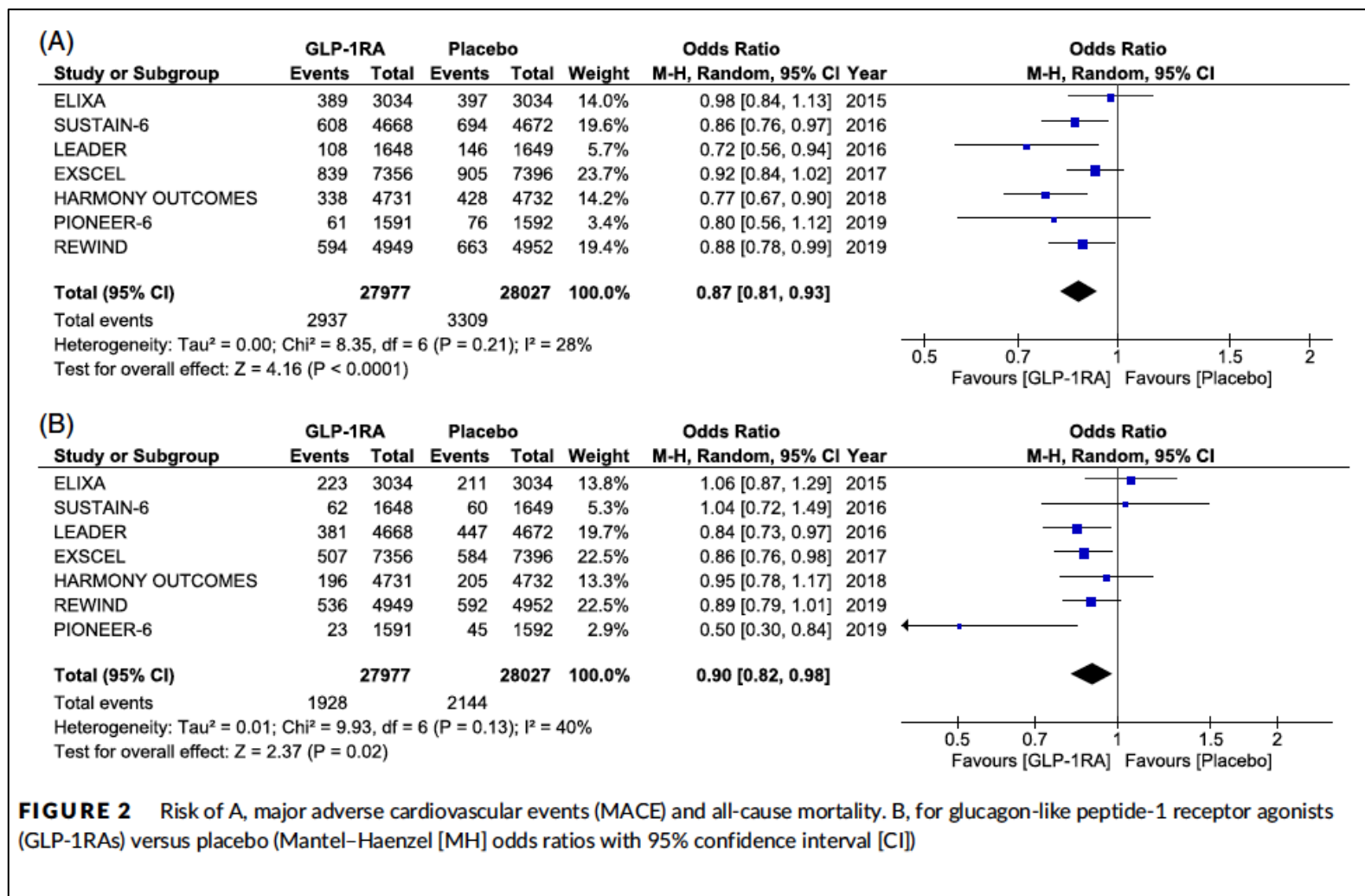
Metformin: effects on MACE and cardiovascular mortality

A meta-analysis of RCTs



GLP-1 RA: effects on MACE and all-cause mortality

A meta-analysis of RCTs with CV endpoint



SGLT-2i: effects on MACE

A meta-analysis of CVOTs

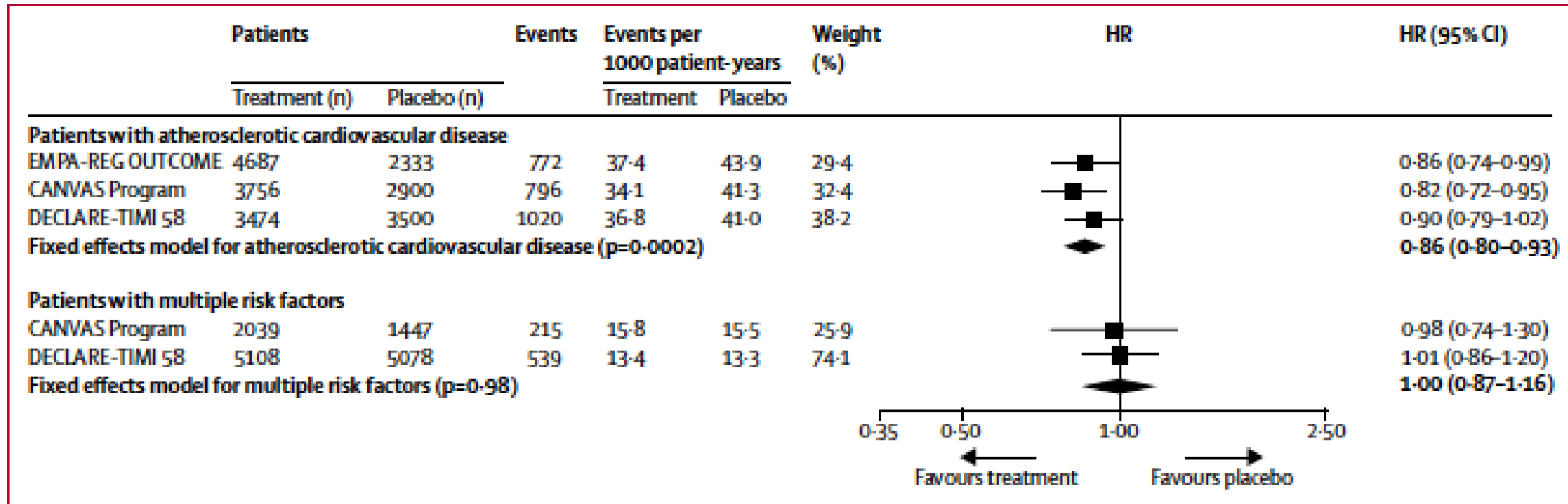
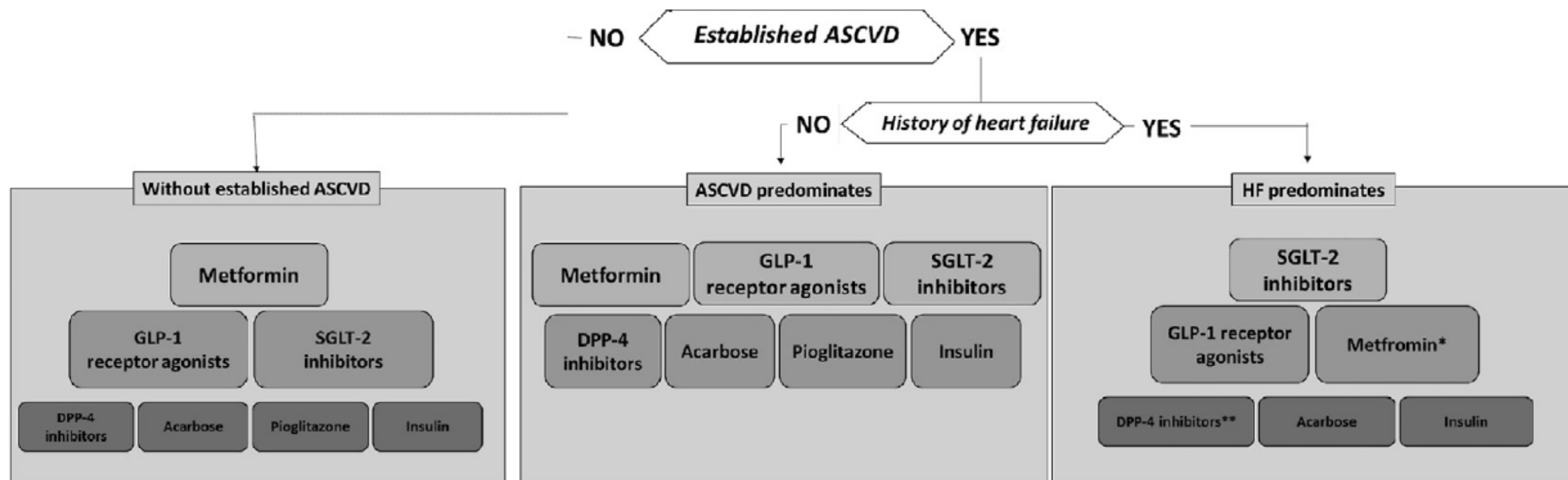


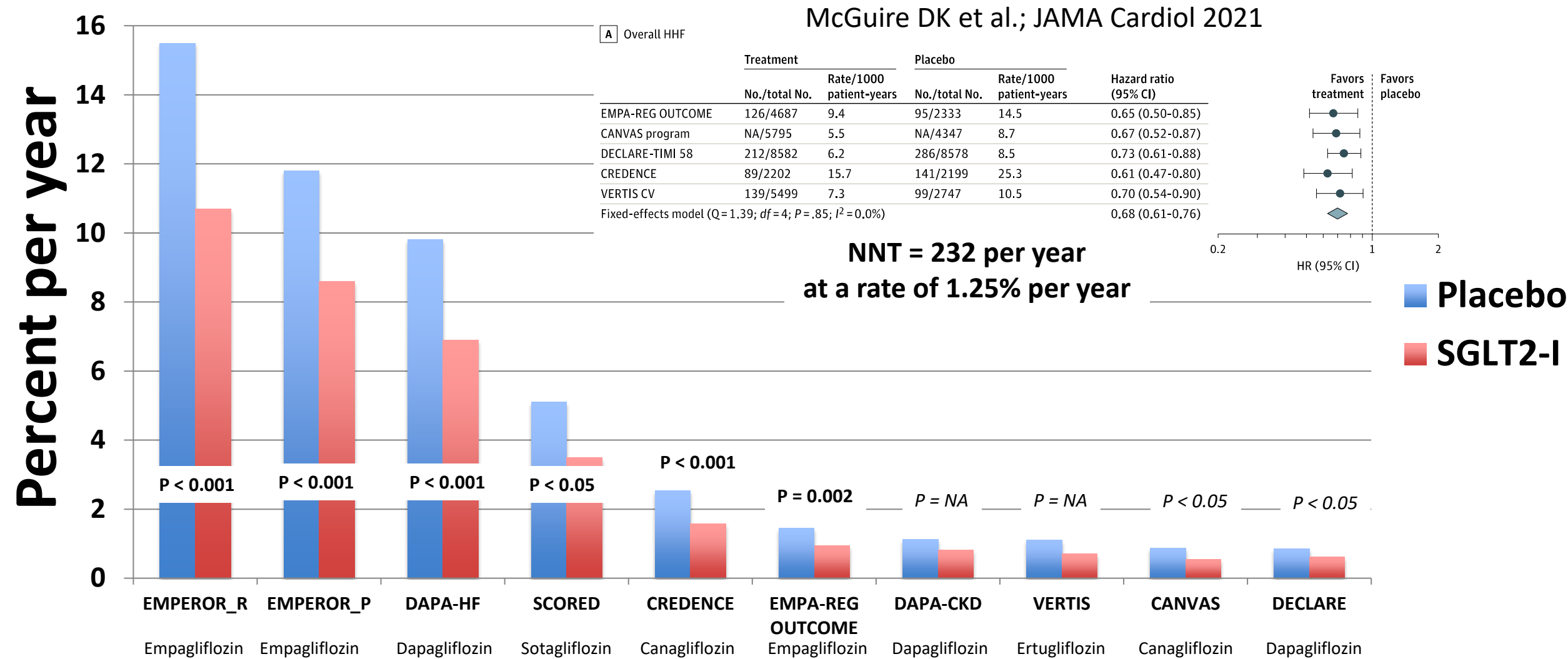
Figure 1: Meta-analysis of SGLT2i trials on the composite of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death (major adverse cardiovascular events) stratified by the presence of established atherosclerotic cardiovascular disease

Italian guidelines for the treatment of T2DM, 2021

Drug therapy

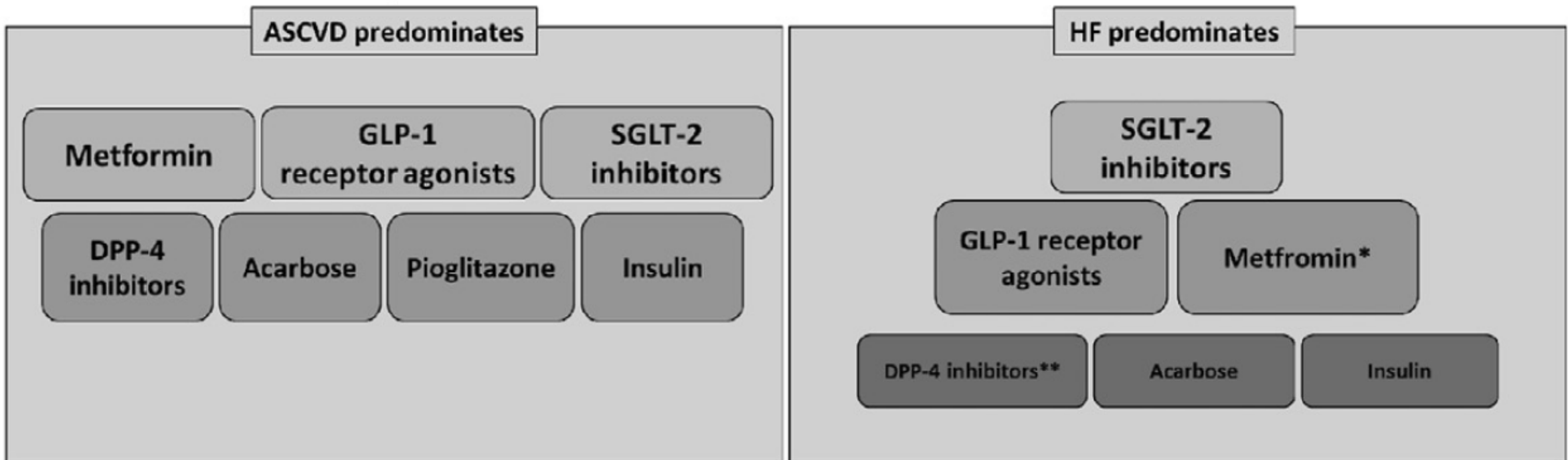


Hospitalization for heart failure in the outcome trials with SGLT2-inhibitors



Italian guidelines for the treatment of T2DM, 2021

Drug therapy: patients with prior CV events



D. Qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o associata ad altri farmaci) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di HbA1c, si dovrà considerare l'associazione e/o la sostituzione di uno o più di essi. In particolare:

- 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

Definizione di rischio cardiovascolare elevato nella Nota 100 di AIFA

******per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata, si intende:

- presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%);

- presenza di danno in un organo target;

- presenza di almeno tre fattori di rischio CV (tra età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

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

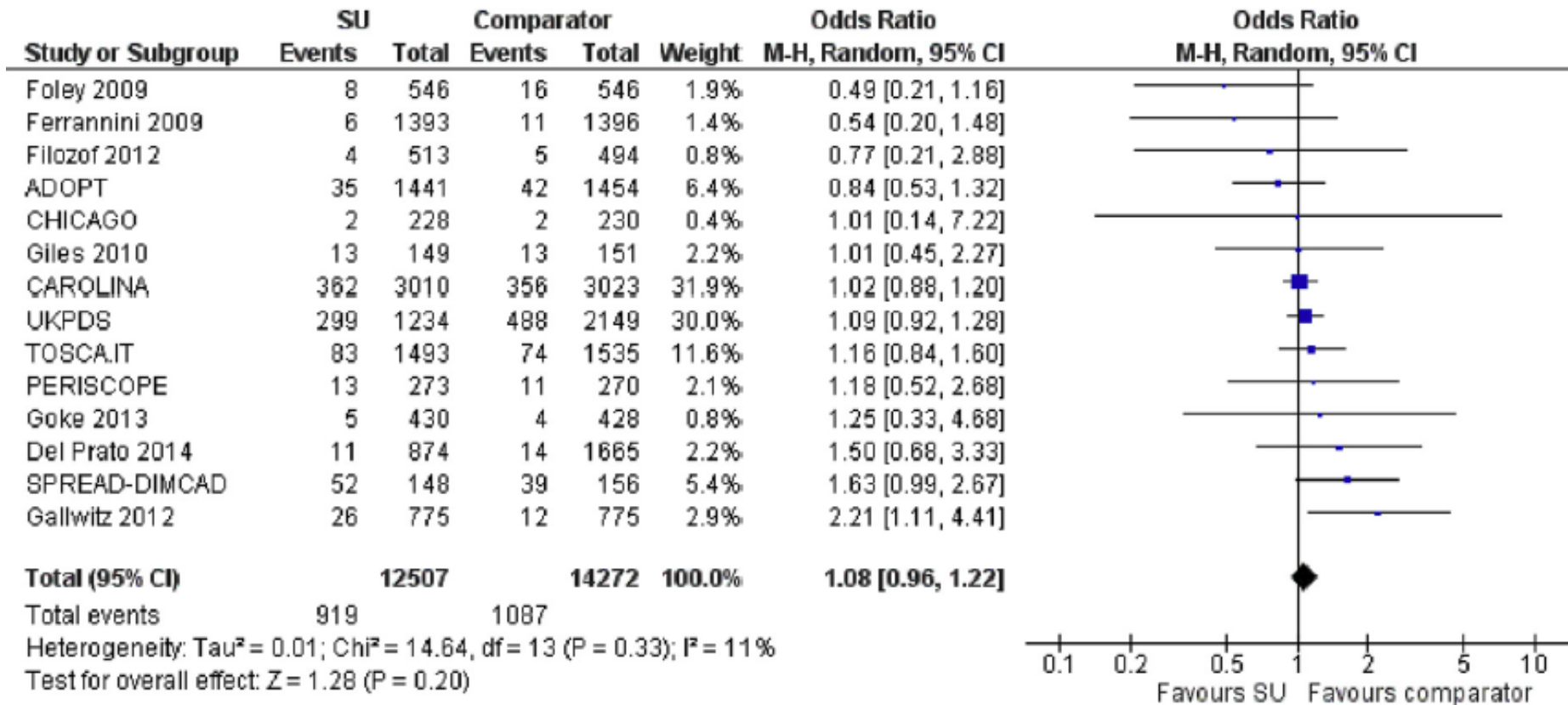
	Acarbosio	DPP4i	GLP1-RA	Insulina umana/analoghi dell' insulina	Metformina	Pioglitazone	SGLT2i	SU/repaglinide
Interazione con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	-	++
Ipoglicemie	-	-	-	++	-	-	-	+++
Aumento di peso	-	-	-	++	-	++	-	+
Disturbi gastrointestinali	+++	-	++	-	++	-	-	-
Pancreatiti acute	-	+	+/-	-	-	-	-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

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

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

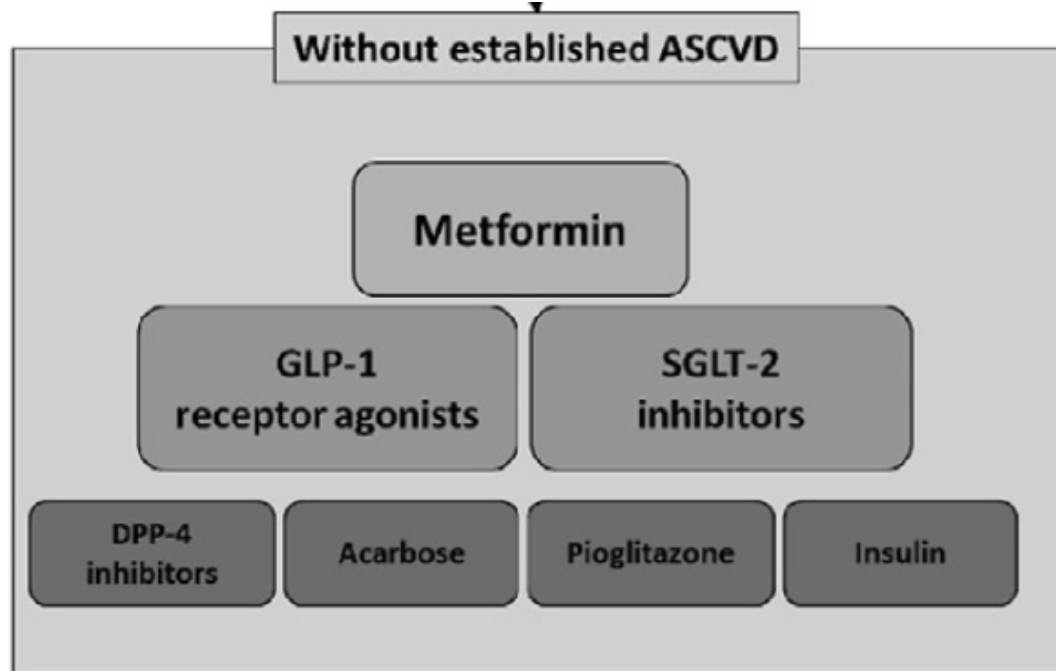
SU: effects on MACE and cardiovascular mortality

A meta-analysis of RCTs



Italian guidelines for the treatment of T2DM, 2021

Drug therapy: patients without prior CV events



Implementation. Sulfonylureas should not be added to ongoing therapy; existing treatments with sulfonylureas should be progressively deprescribed or substitutes with other therapies irrespective of glycemic control. The whole medical community should be made aware of this recommendation to homogenize the therapy for type 2 diabetes in line with evidence-based medicine. Continuing medical education programs are needed to implement the knowledge of physicians with this respect.

Prescrittori	Farmaci
Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni [^]	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)

5.3. Si raccomanda l'uso degli analoghi lenti dell'insulina, rispetto all'insulina NPH, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina basale.

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

Giustificazione

Vi sono numerose evidenze provenienti da trial clinici che mostrano come l'uso degli analoghi lenti dell'insulina, rispetto a NPH, si associ ad un rischio minore di ipoglicemie totali e notturne e ad una tendenziale riduzione degli eventi ipoglicemici severi. Inoltre, nonostante il disegno dei trial clinici inclusi nella valutazione sia nella maggior parte dei casi *"treat-to-target"*, si è osservato un modesto, ma significativo, effetto positivo anche su HbA1c e glicemie a digiuno a favore degli analoghi lenti dell'insulina (detemir e glargine U100). Non vi sono trial di confronto tra le nuove formulazioni di analoghi lenti dell'insulina con NPH; tuttavia, confronti diretti tra degludec e glargine U300 con glargine U100 mostrano simili effetti su ipoglicemia e HbA1c ed effetti migliori su glicemia a digiuno per degludec. Per tali motivi, la raccomandazione ad usare gli analoghi lenti dell'insulina, rispetto a NPH, può essere estesa a tutte le formulazioni esistenti in commercio.

La qualità delle evidenze è molto bassa, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi e per la presenza di elevata eterogeneità per la maggior parte degli *outcome* critici.

Gli studi di farmacoeconomia mostrano che le nuove formulazioni hanno costi diretti maggiori; tuttavia, il rapporto costo-efficacia è generalmente favorevole per QALY guadagnati e per gli effetti positivi su rischio ipoglicemico e controllo glicemico. La disponibilità di biosimilari con costi diretti ridotti può ulteriormente migliorare il rapporto costo-efficacia.

5.5. L'utilizzo routinario del microinfusore di insulina nei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati non è raccomandato.

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

Giustificazione

Non ci sono evidenze di reali vantaggi derivanti dall'uso del microinfusore nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto alla terapia multi-iniettiva. Inoltre i costi per tale terapia sono molto elevati.

La qualità delle evidenze è molto bassa per la maggior parte degli *outcome* critici, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi, la presenza di elevata eterogeneità e la scarsa numerosità di pazienti arruolati.

Non ci sono studi specifici di natura economica per valutare la costo-efficacia dell'intervento proposto in base ai criteri di ricerca definiti.