



Il Vademecum per il Medico di Medicina Generale

Dario Pitocco

UOSD di Diabetologia

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Università Cattolica del Sacro Cuore



Gemelli



Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore

Il Prof Dario Pitocco | dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Medtronic, Roche, Theras,

NovoNordisk, Eli Lilly, Sanofi,

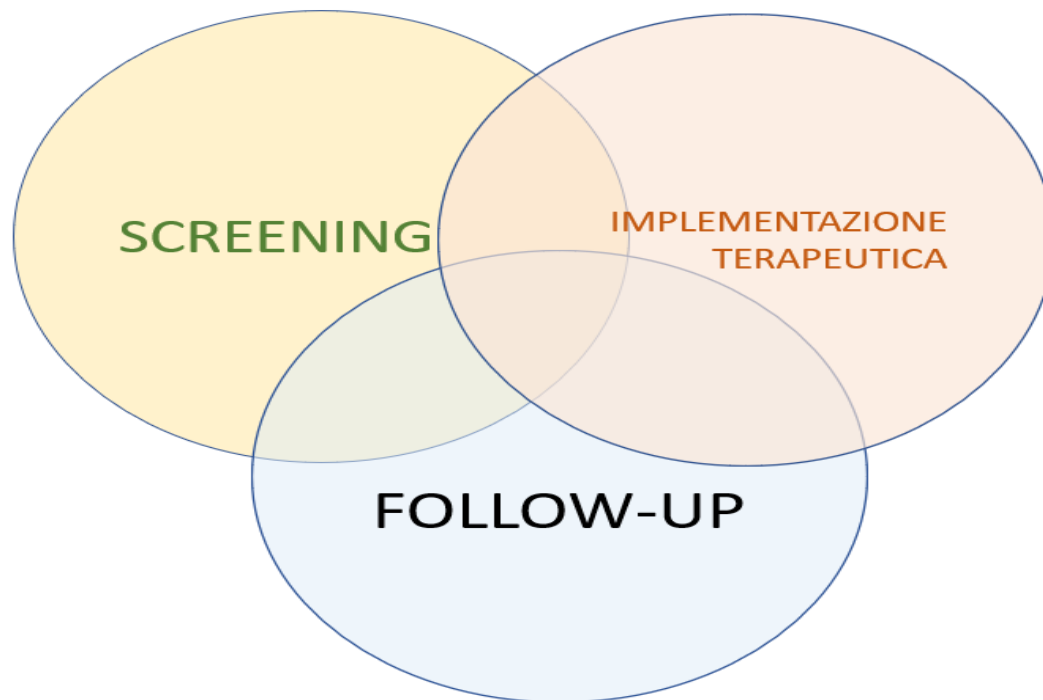
Astrazeneca, MundiPharma, MSD

Boehringer Ingelheim, Abbott, Teruno, BD,

Dompè ,Amgen

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.).

Ruolo del MMG nella gestione del DMT2



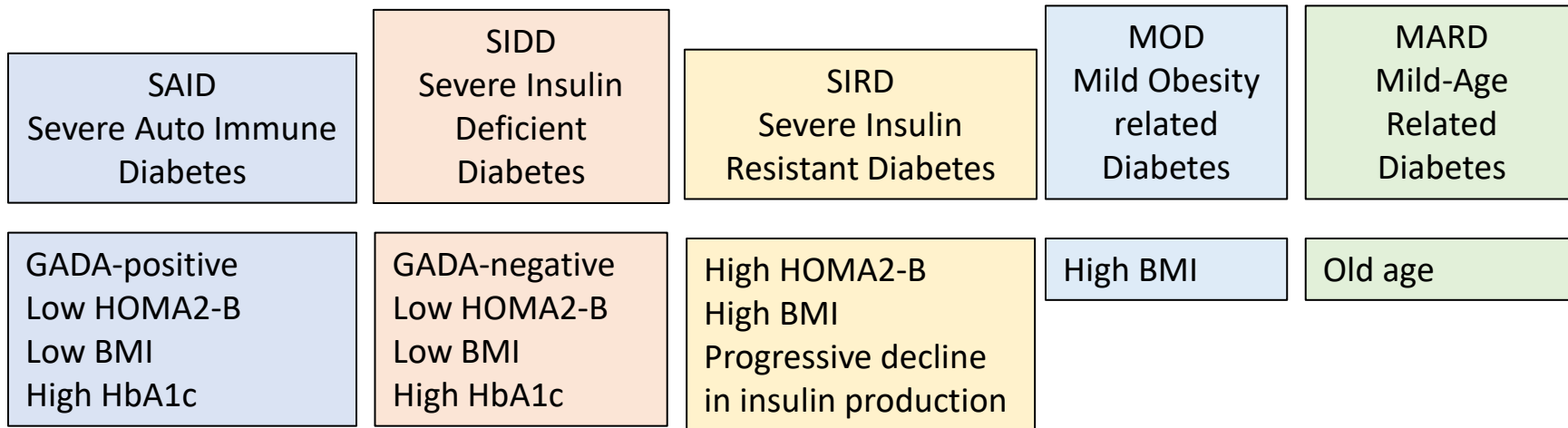
Screening del diabete tipo 2

Criteri per lo screening del diabete mellito tipo 2 nell'adulto

BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($\geq 23 \text{ kg/m}^2$ negli asiatici americani) e una o più tra le seguenti condizioni:

- inattività fisica;
- familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- ipertensione arteriosa ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$) o terapia antipertensiva in atto;
- bassi livelli di colesterolo HDL ($< 35 \text{ mg/dl}$) e/o elevati valori di trigliceridi ($> 250 \text{ mg/dl}$);
- steatosi epatica non alcolica (NAFLD)
- nella donna: parto di un neonato di peso $> 4 \text{ kg}$ o pregresso diabete gestazionale;
- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*;
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari;
- $\text{HbA}_{1c} \geq 39 \text{ mmol/mol}$ (5,7%), IGT o IFG in un precedente test di screening;

La rete diabetologica: se non ora quando?

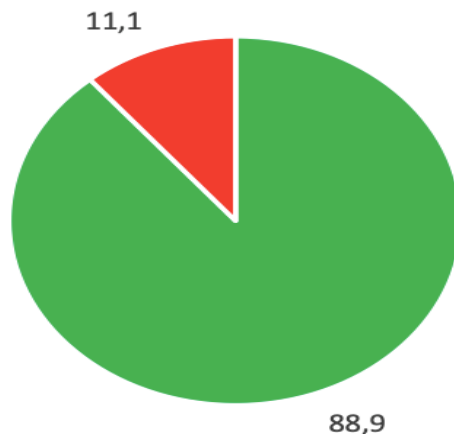


Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables

Emma Ahlqvist, Petter Storm, Annemari Käräjämäki*, Mats Martinell*, Mozhgan Dorkhan, Annelie Carlsson, Petter Vikman, Rashmi B Prasad, Dina Mansour Aly, Peter Almgren, Ylva Wessman, Nael Shaat, Peter Spégel, Hindrik Mulder, Eero Lindholm, Olle Melander, Ola Hansson, Ulf Malmqvist, Åke Lernmark, Kaj Lahti, Tom Forsén, Tiinamaija Tuomi, Anders H Rosengren, Leif Groop

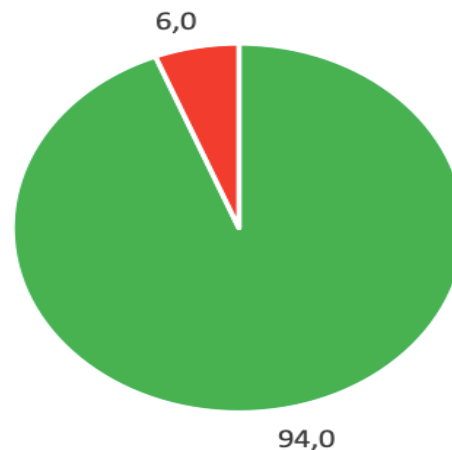
La rete diabetologica: se non ora quando?

PRIMI ACCESSI



■ Già noti ■ Primi accessi

NUOVE DIAGNOSI



■ No ■ Sì

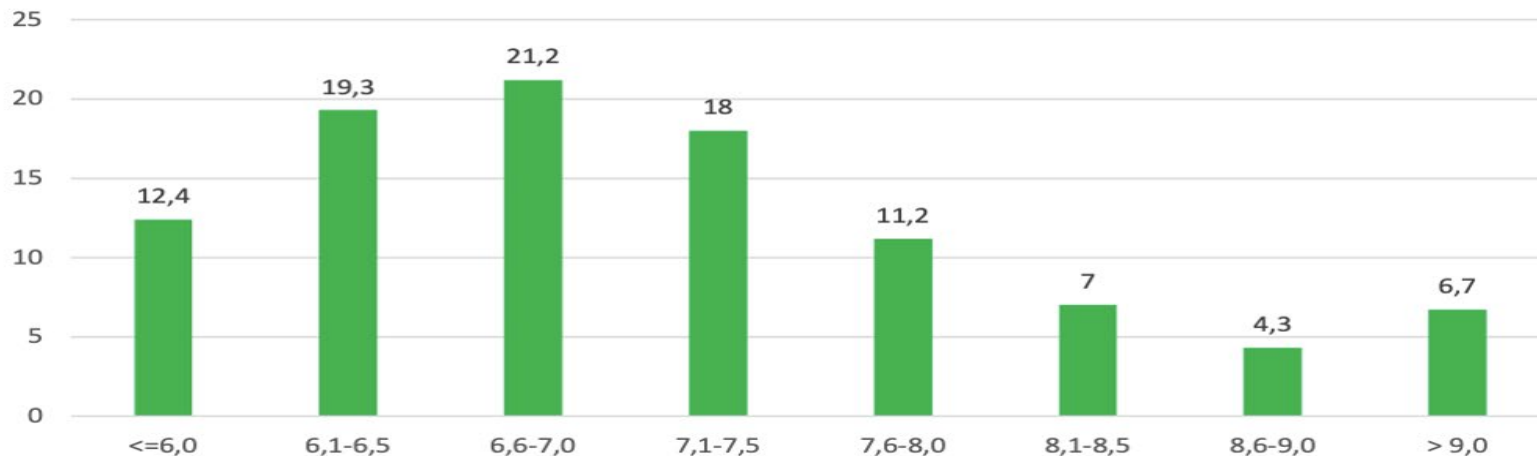
La percentuale di primi accessi nel 2018 è in aumento rispetto a quella del 2016 (9.1%).
La percentuale di nuove diagnosi nel 2018 è sovrapponibile a quella del 2016.

Annali
AMD 2020

Diabete di tipo 2

La rete diabetologica: se non ora quando?

Andamento per 8 classi dell'HbA1c (%)



Livelli di HbA1c per tipologia di trattamento

	Media $\pm$ ds
Solo dieta	6,2 $\pm$ 0,6
Iporali / GLP1 RA	6,9 $\pm$ 1,0
Insulina + Iporali / GLP1 RA	7,7 $\pm$ 1,4
Solo insulina	7,9 $\pm$ 1,4

Annali
AMD 2020

Diabete di tipo 2

Diabete mellito e rischio cardiovascolare

Table 7 Cardiovascular risk categories in patients with diabetes^a

Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration ≥ 10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

© ESC 2019

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

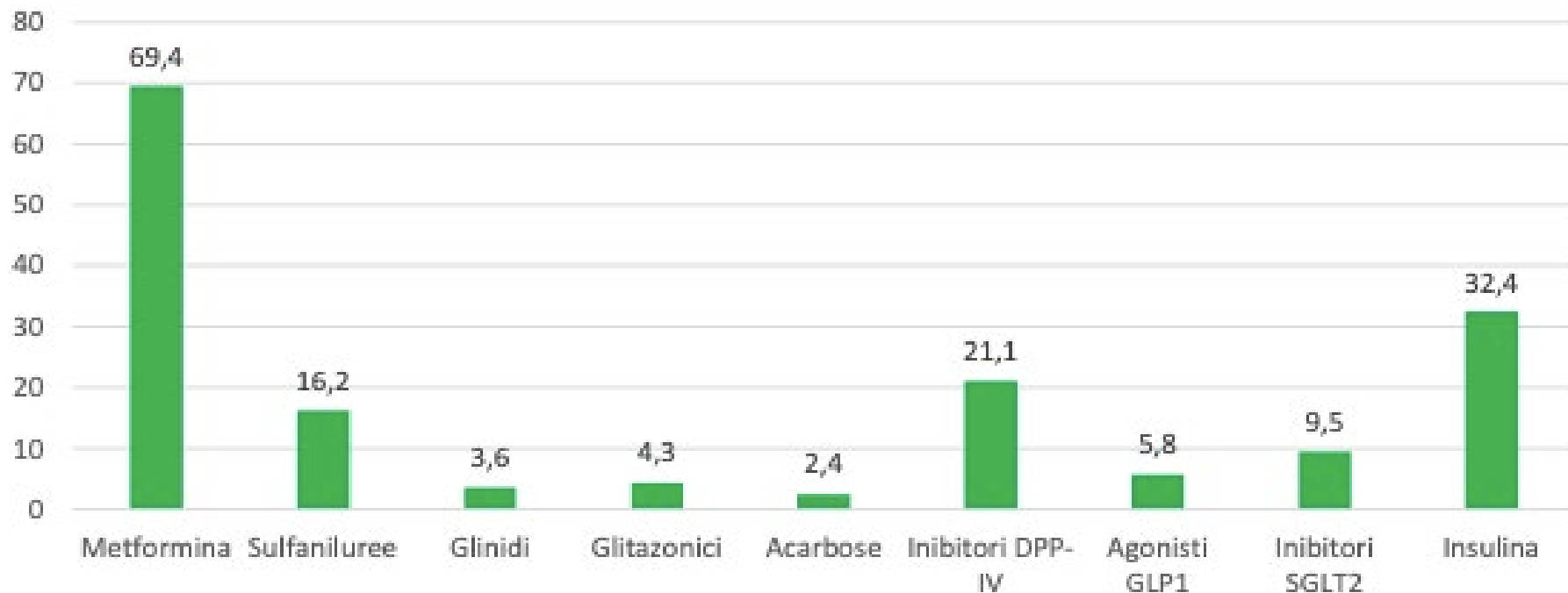
^aModified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.²⁷

^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR <30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

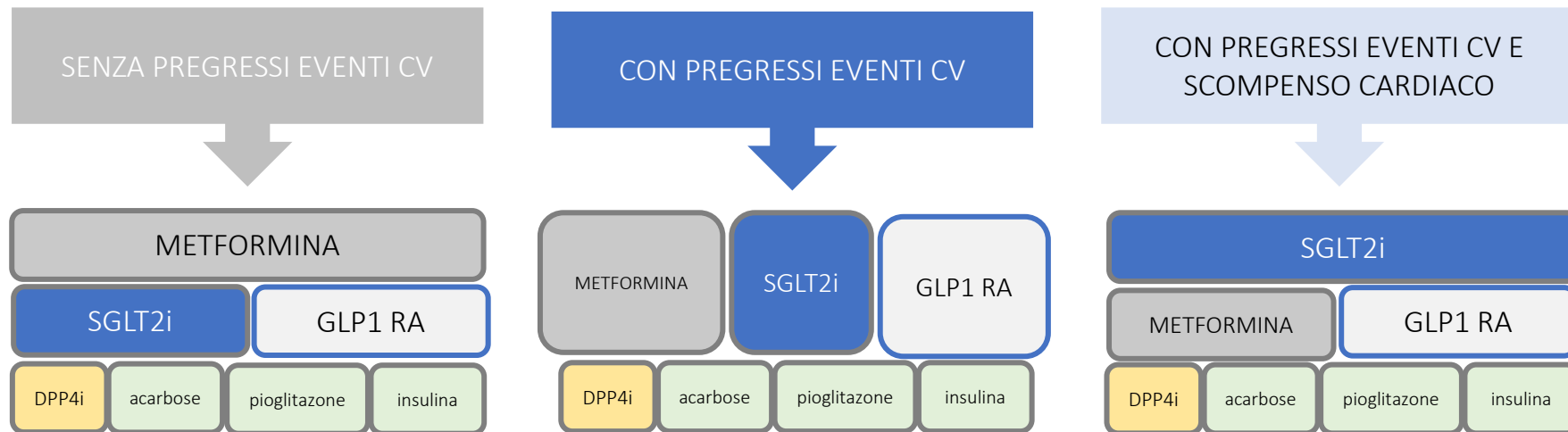
^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

La rete diabetologica: se non ora quando?

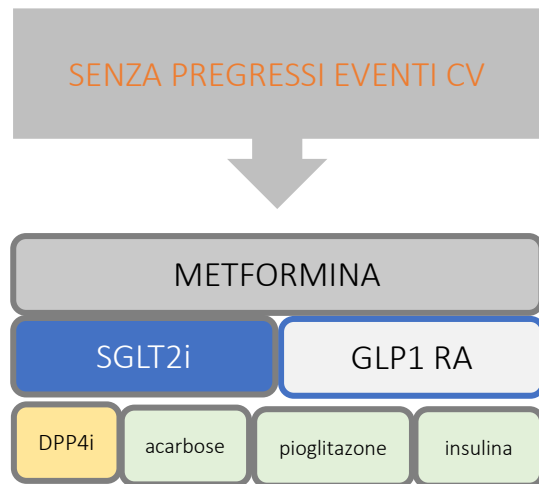
Distribuzione dei pazienti con DM2 per classe di farmaco ipoglicemizzante (%)



Linee guida italiane 2021 AMD SID ISS



Pazienti senza pregressi eventi CV



Elab. grafica da tabella, rif. 1

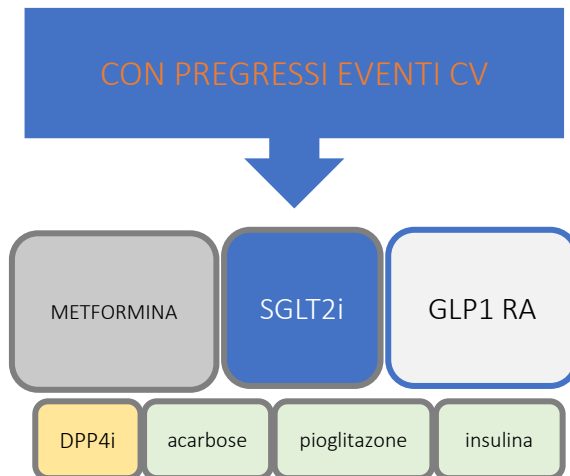
Si raccomanda l'uso di **metformina** come **farmaco di prima scelta** per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 **senza pregressi eventi cardiovascolari**¹

SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta per¹:

- efficacia nella riduzione della HbA1c
- basso rischio di ipoglicemia
- riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità
- effetti favorevoli sul peso corporeo.

Linee guida italiane 2021 AMD SID ISS Pazienti con pregressi eventi CV

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.¹



- ✓ Numerosi studi clinici randomizzati supportano l'uso della metformina, **SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta** nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 a causa della loro efficacia in termini di riduzione della HbA1c senza causare ipoglicemia e **con effetti benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori e mortalità da tutte le cause.**¹
- ✓ In particolare, gli **SGLT-2i hanno anche**, rispetto a metformina e GLP-1 RA, **effetti favorevoli sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.**¹

Linee guida italiane 2021 AMD SID ISS

Pazienti con pregressi eventi CV e scompenso cardiaco

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.¹

- ✓ I GLP-1 RA e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta¹

CON PREGRESSI EVENTI CV E
SCOMPENSO CARDIACO

SGLT2i

METFORMINA

GLP1 RA

DPP4i

acarbose

pioglitazone

insulina

Linee guida italiane 2021 AMD SID ISS Sulfaniluree e glinidi

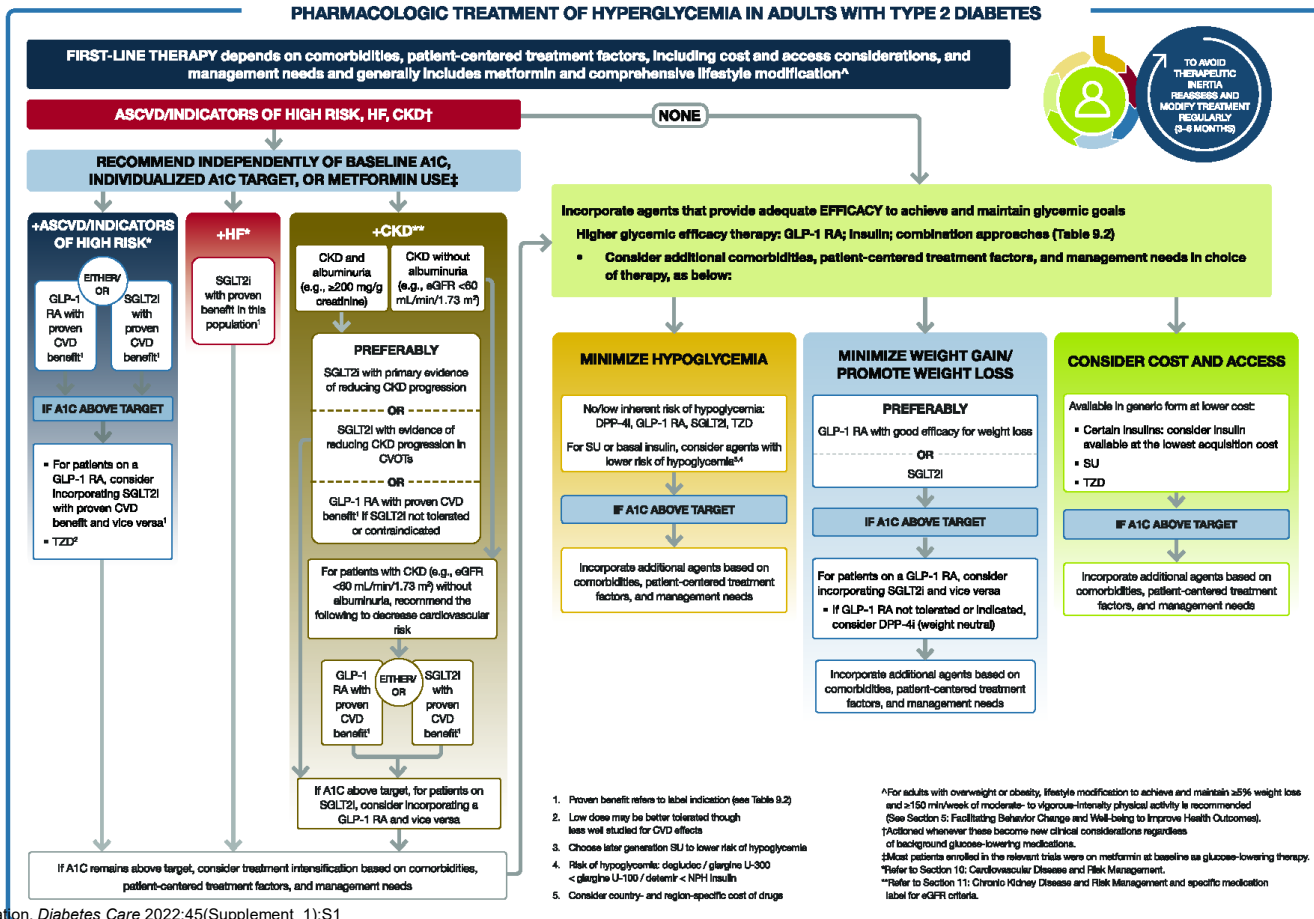


Gli insulino-secretagoghi (sulfaniluree e repaglinide) hanno minore efficacia a lungo termine, con **rischio di ipoglicemia e mortalità maggiori delle altre classi** e pertanto **non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2.**¹

1. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf

ADA SoC 2022

PHARMACOLOGIC TREATMENT OF HYPERGLYCEMIA IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES



ADA SoC 2022 - T2D First line therapy

2021

FIRST-LINE therapy is **metformin** and comprehensive lifestyle change (including weight management and physical activity)



2022

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

Recommendations

9.4a First-line therapy depends on comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs and generally includes metformin and comprehensive lifestyle modification. **A**

9.4b Other medications (GLP1-RAs, SGLT2is), with or without metformin based on glycaemic needs, are appropriate initial therapy for individuals with T2D with or at high risk for ASCVD, HF, and/or CKD. **A**

9.9 A SGLT2i and/or GLP1-RA with demonstrated CVD benefit is recommended as part of the glucose lowering regimen and comprehensive CV risk reduction, independent of A1C and in consideration of patient-specific factors. **A**

Randomised controlled trials of SGLT2 inhibitors in DKD/CKD

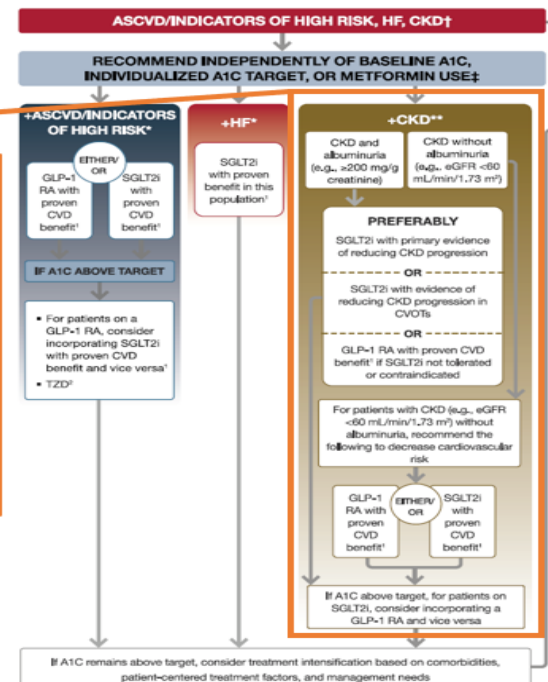
	CREDENCE ¹⁻³	Dapa-CKD ⁴⁻⁵	EMPA-KIDNEY ⁵⁻⁶
SGLT2 inhibitor	Canagliflozin vs placebo	Dapagliflozin vs placebo	Empagliflozin vs placebo
Population	DKD incl. ✓ T2D x Non-DM x T1D	CKD incl. ✓ T2D ✓ Non-DM x T1D	CKD incl. ✓ T2D ✓ Non-DM ✓ T1D
No. of patients	4401	4000	~5000
Key inclusion criteria	eGFR ≥30 to <90 ml/min/1.73 m ² and UACR >300 mg/g	eGFR ≥25 to ≤75 ml/min/1.73 m ² and UACR ≥200 mg/g	eGFR ≥20 to <45 ml/min/1.73 m ² or eGFR ≥45 to <90 ml/min/1.73 m ² and UACR ≥200 mg/g
Primary outcome	Composite of ESKD, doubling of serum creatinine, or renal or CV death	Composite of ≥50% sustained decline in <u>eGFR</u> or reaching ESKD, or renal or CV death	Composite of ≥40% sustained decline in <u>eGFR</u> or reaching ESKD, or renal or CV death
Key secondary outcomes	Composite of CV death or HHF All-cause mortality	Composite of CV death or HHF All-cause mortality	Composite of CV death or HHF All-cause hospitalisation All-cause mortality
Start date Estimated completion date	February 2014 Completed*	February 2017 <u>Completed</u>	~November 2018 ~June 2022
No. of countries	34	21	7

ADA SoC 2022 - Patients with T2D and CKD

11.3a For patients with T2D and **DKD**, use of a SGLT2i in patients with an eGFR rate ≥ 25 mL/min/1.73 m² **and** urinary albumin ≥ 300 mg/g creatinine is **recommended** to reduce CKD progression and CV events. **A**

11.3b In patients with T2D and **CKD**, **consider** use of SGLT2i additionally for cardiovascular risk reduction when eGFR and urinary albumin creatinine are ≥ 25 mL/min/1.73 m² **or** ≥ 300 mg/g, respectively. **A**

11.3c In patients with **CKD** who are at increased risk for CV events or chronic kidney disease progression **or** are unable to use a SGLT2i, a nonsteroidal MRA (**finerenone**) is recommended to reduce CKD progression and CV events. **A**



In sintesi

Con l'introduzione della Nota 100, **si conferma la metformina come farmaco di prima scelta** per il trattamento del diabete mellito tipo 2, salvo controindicazioni o intolleranza.

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).

La Nota 100 fornisce, inoltre, indicazioni preferenziali di utilizzo tra SGLT2i, GLP1-RA e DPP4i nel paziente con malattia cardiovascolare o malattia renale cronica o ad alto rischio di malattia cardiovascolare.



La rete diabetologica: se non ora quando?

Oggetto: Nota AIFA 100 per la prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2.

Prescrittori	Farmaci
- Tutti i MMG - Specialisti SSN che hanno accesso al sistema prescrittivo DEMA	SGLT2i (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, a eccezione dell'associazione con GLP1-RA o con DPP4i)
	GLP1-RA (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, a eccezione dell'associazione con SGLT2i)
	DPP4i (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, a eccezione dell'associazione con SGLT2i)
Specialisti del SSN operanti presso Centri autorizzati dalla Regione	Le associazioni fisse o estemporanee di: SGLT2i + DPP4i SGLT2i + GLP1-RA (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)

La Nota AIFA 100 ha ampliato la prescrizione delle tre categorie di farmaci SGLT2, GLP1-RA e DPP4i, in monoterapia e in associazione con altri farmaci non inclusi nella Nota, ai MMG e agli specialisti del SSN.

La rete diabetologica: se non ora quando?

Le novità di Nota 100 in sintesi

	Pre NOTA 100	Post NOTA 100
Condizioni	PT cartaceo per ciascuna classe terapeutica (SGLT2i-DPPiVi-GLP1)	Superamento dei PT e implementazione della Scheda di valutazione e prescrizione (Allegato 1)
Validità	PT SGLT2: Rinnovo semestrale PT DPPiV: 6/12 mesi PT GLP1: 12 mesi	Prima prescrizione: 6 mesi Rinnovo: al massimo di 12 mesi , in rapporto alle condizioni cliniche del paziente
Associazioni precostituite/estemporanee possibili	Limitate , espressamente specificate in ciascun piano terapeutico	Nel rispetto delle associazioni tra molecole autorizzate in RCP
Prescrittori	Specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito INTERNISTA - ENDOCRINOLOGO - GERIATRA	Apertura sia ai MMG sia a qualsiasi altro specialista del SSN (ad esempio, cardiologi e nefrologi) [specialisti SSN autorizzati dalle Regioni che accedono al sistema Tessera Sanitaria] (ad eccezione delle associazioni SGLT2i + DPP4i e SGLT2i + GLP1-RA)

Nota 100: i dubbi

In estrema sintesi, la interpretazione della nota fatta da alcuni servizi farmaceutici e MMG è che essa consenta una prescrizione con rimborso SSN dei "nuovi farmaci" solo quando la HbA1c è superiore a 7%.

Questo contrasta con le raccomandazioni delle linee guida ADA/EASD e con quelle italiane (approvate ISS) sulla opportunità di prescrivere con l'intento di esercitare nefro-protezione o cardio-protezione a prescindere dalla HbA1c.

Inoltre, questa interpretazione impedirebbe di agire cambiando farmaco anche solo per eliminare il rischio di ipoglicemia da sulfoniluree o insulina allorquando la HbA1c fosse <7%.

Trattamento iniziale: il ruolo dell'insulina

- “insulin [...] should be considered as part of any combination regimen when hyperglycemia is severe, especially if catabolic features (weight loss, hypertriglyceridemia, ketosis) are present”
- “It is common practice to initiate insulin therapy for patients who present with blood glucose levels 300 mg/dL (16.7 mmol/L) or A1C >10% (86 mmol/mol) or if the patient has symptoms of hyperglycemia (i.e., polyuria or poly- dipsia) or evidence of catabolism (weight loss)”
- “As glucose toxicity resolves, simplifying the regimen and/or changing to non insulin agents is often possible”

In type 2 diabetes, insulin can be administered to support residual insulin secretion (Augmentation Therapy), using insulin baseline in addition to oral hypoglycemic agents, or basal-bolus mode to replace insulin secretion at one end (Replacement Therapy), or, finally, to recover insulin secretion (Rescue Therapy) compromised temporarily by glucotoxicity.

In type 1 diabetes insulin therapy must replace the defect in endogenous insulin secretion (basal-bolus mode or insulin pump)

La rete diabetologica: se non ora quando?

**Utilizzo dei farmaci per il
trattamento del diabete
mellito tipo 2
nell'insufficienza renale**

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

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

La rete diabetologica: se non ora quando?

Potenziati rischi dei farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2

	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	-	-	-	-	-	-	+	-

Consigli pratici

- Accurata raccolta dell'anamnesi e valutazione delle comorbidità
 - corretto inquadramento diagnostico del paziente
 - diabete mellito tipo 1
 - storia di patologia del tratto genito-urinario (in caso di utilizzo di SGLT2-I)
 - storia di patologia pancreatica (in caso di terapia incretinica)
 - attenta valutazione della funzionalità renale

- Corretto addestramento del paziente
 - modalità di conservazione del farmaco
 - utilizzo del device per la somministrazione del farmaco
 - educazione alla corretta somministrazione del farmaco (es. digiuno e quantità di acqua per semaglutide orale)



Consigli pratici per il MMG



- Monitoraggio della terapia concomitante
 - utilizzo di diuretici
 - utilizzo della levotiroxina
 - Altri anti ipertensivi (in caso di calo ponderale)

- Educazione e gestione delle complicanze e/o degli eventi avversi
 - Gestione delle infezioni delle vie urinarie
 - Gestione degli effetti collaterali a livello gastrointestinale

La rete diabetologica: se non ora quando?

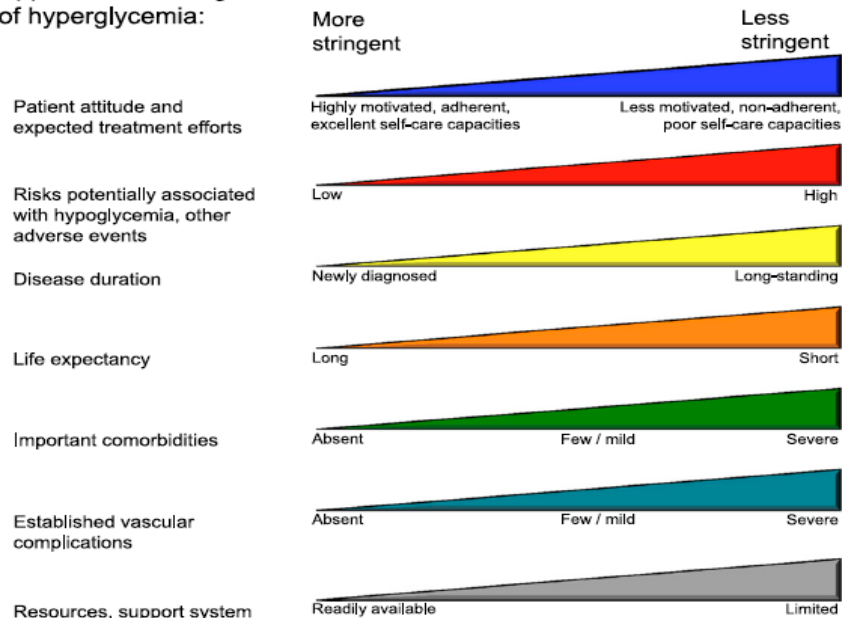
Tabella A. Conversione HbA1c e glicemia media stimata

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

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Approach to management
of hyperglycemia:



Le complicanze croniche del diabete

Complicanze Microvascolari

Diabetic Retinopathy



Diabetic Nephropathy



Diabetic Neuropathy



Complicanze Macrovascolari

Stroke



Heart
Disease



Peripheral
Vascular Disease

