

CONGRESSO REGIONALE VENETO-TRENTINO ALTO ADIGE SID-AMD 2024

**NOVITÀ E CONTROVERSIE NELLA GESTIONE DEL DIABETE TIPO 1 E DEL
DIABETE TIPO 2**

PADOVA 23 NOVEMBRE 2024

Non solo cuore e rene: il Piede diabetico

Dott.ssa Senesi Antonella

**Referente Regionale Veneto e Trentino Alto Adige SID –AMD piede diabetico
UOSDT diabetologia ULSS 7 Pedemontana Distretto 2 Schio (Vi)**

- 
- 
- La Dott.ssa Senesi Antonella dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche
 - *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 no fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici ecc)*



ORGANO

- Unità anatomica fisiologica e funzionale costituita da diversi tipi di tessuti associati a svolgere specifiche funzioni
- 

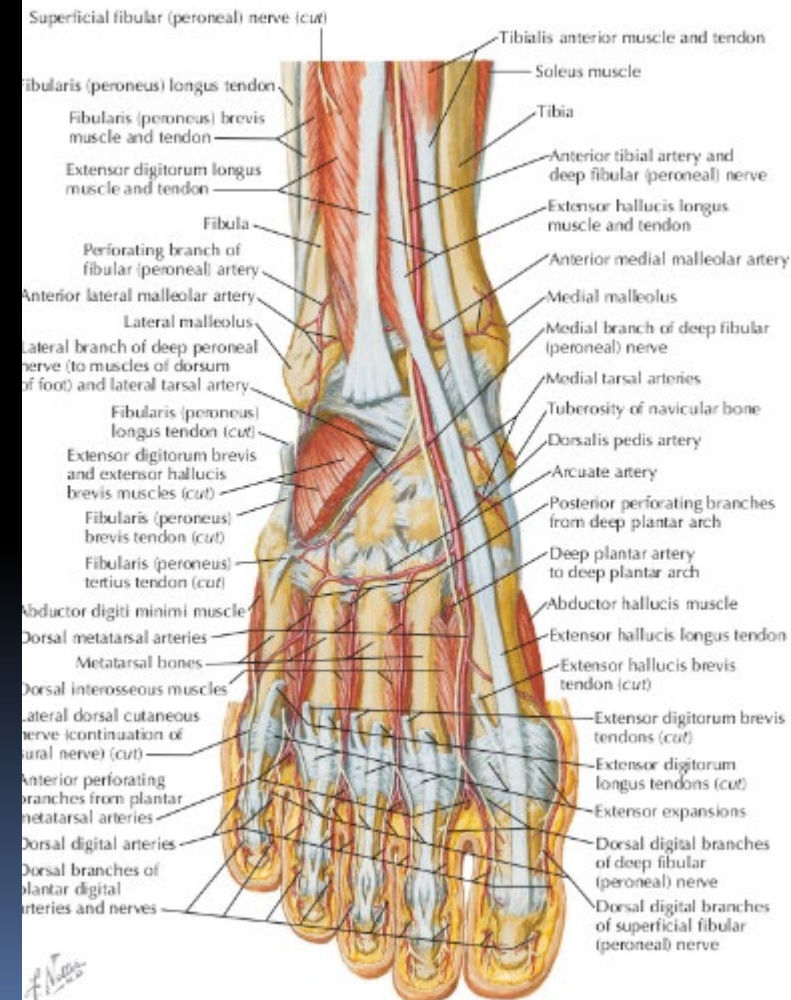
IL PIEDE

26 ossa

33 articolazioni

Apparato muscolo-tendineo

DORSAL FOOT: DEEP DISSECTION



IL PIEDE



Garantisce la posizione
eretta

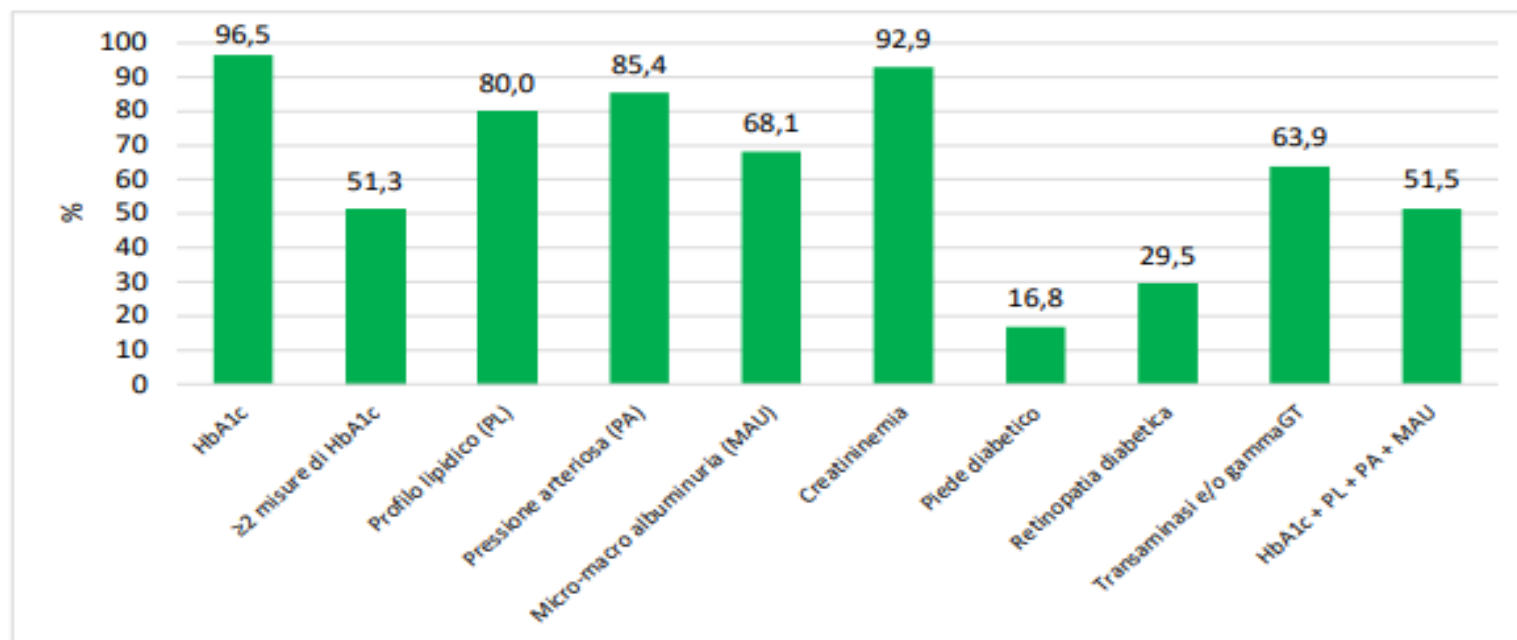
Organo di senso

Permette la locomozione

ANNALI 2023

DM2 - Indicatori di processo

Soggetti con determinazione/valutazione di (%):



I dati mostrano che per quasi la totalità degli assistiti con DM2 è stato registrato almeno un valore di HbA1c nel corso del 2023 (96,5%), mentre nella metà dei casi (51,3%) sono stati registrati due o più valori. Almeno una misura della creatininemia è risultata eseguita nel 92,9% dei casi, mentre profilo lipidico e pressione arteriosa sono stati registrati in oltre l'80% dei casi. L'albuminuria è stata monitorata nel 68,1% dei casi e i parametri di funzionalità epatica nel 63,9% dei casi. Nel 51,5% dei pazienti era presente almeno una rilevazione nel corso del 2023 sia dell'HbA1c che del profilo lipidico, della pressione arteriosa e dell'albuminuria. Poco meno di un terzo degli assistiti con DM2 è stato sottoposto ad esame del fundus oculi, mentre l'esame del piede è stato registrato solo nel 16,8% dei casi.

Linee guida IWGDF 2019

Tabella 1. Il Sistema di Stratificazione del Rischio IWGDF 2019 e la corrispondente frequenza di screening del piede

Categoria	Rischio di ulcera	Caratteristiche	Frequenza*
0	Molto basso	No LOPS and No PAD	Una volta all'anno
1	Basso	LOPS or PAD	Una volta ogni 6-12 mesi
2	Moderato	LOPS + PAD, oppure LOPS + deformità dei piedi oppure PAD + deformità dei piedi	Una volta ogni 3-6 mesi
3	Alto	LOPS or PAD, ed uno o più dei seguenti: - Storia di un' ulcera del piede - Un' amputazione degli arti inferiori (minore o maggiorer) - Malattia renale allo stadio terminale	Una volta ogni 1-3 mesi

Abbreviazioni: LOPS, perdita della sensazione protettiva; PAD, arteriopatia periferica.



PREVENZIONE

Primaria

Calzature ortopediche di serie a suola semirigida



Secondaria

Calzature si serie o su misura a suola rigida

Prescrizione ortesi

DPCM 12 gennaio 2017 Definizione e Aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza di cui all'Art.1, comma 7 del DLGS 30 dicembre 1992, n. 502. Scompare dall'elenco dei Lea la prescrivibilità delle calzature di serie tra le ortesi concesse dal SSN per il trattamento dei pazienti affetti da "piede diabetico".

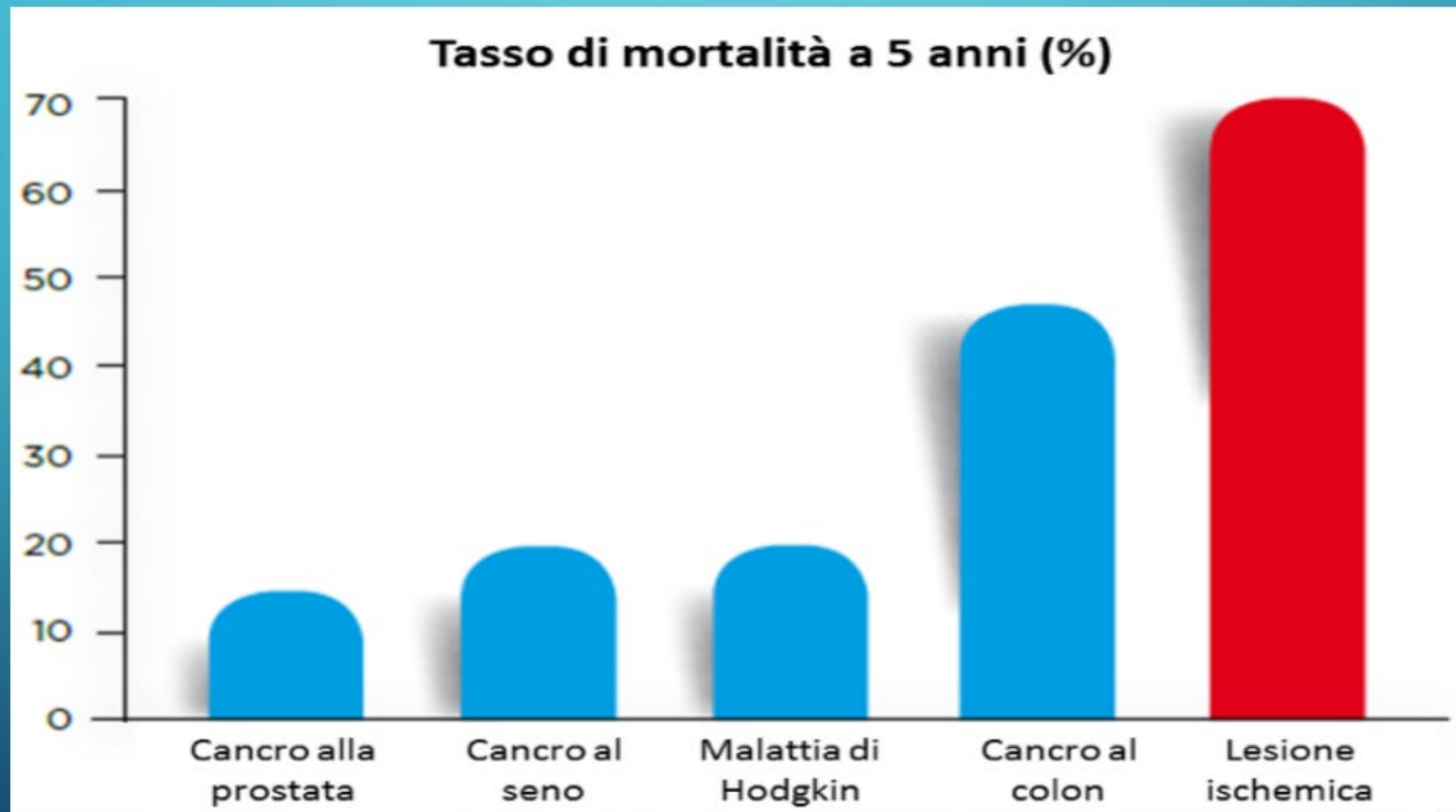
richiesta di reintroduzione nei Lea delle calzature di serie, da parte di Sid-Amd e Simfer con lettera al Ministro Lorenzin del 27 Agosto 2017
Della questione si occupano ufficialmente le società scientifiche di diabetologia - gruppo 'PodopatiaDiabetica' della Società Italiana di Diabetologia e Associazione Medici Diabetologi, nella persona di **Roberto Anichini**,

La questione diventa oggetto di un'interrogazione di **Lorenzo Becattini** andata in discussione il 16 novembre 2017 in XII Commissione (Affari Sociali) della Camera (Atto Camera Interrogazione a risposta in commissione 5-11537, testo di giovedì 8 giugno 2017, seduta n.811) dove si chiedeva se il Ministro non ritenesse necessario assumere iniziative affinché, al prossimo aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, siano reinserite le calzature ortopediche di serie fra le ortesi garantite dal servizio sanitario nazionale.

Lettera aperta di Sid-Amd (siglata da **Roberto Anichini** e dai presidenti delle due società scientifiche, per la Sid **Giorgio Sesti**, per l'Amd **Domenico Mannino**) indirizzata al Ministro Lorenzin dove si sottolineava la perplessità sulla risposta all'interrogazione in XII Commissione

L'ulcera ischemica uccide più del cancro

Mortalità a 5 anni a seguito di amputazione minore: 29-69%
Mortalità a 5 anni a seguito di amputazione maggiore: 52-80%



Canvas study

Table 2. Adverse Events.*

Event	Canagliflozin	Placebo	P Value†
	<i>event rate per 1000 patient-yr</i>		
All serious adverse events	104.3	120.0	0.04
Adverse events leading to discontinuation	35.5	32.8	0.07
Serious and nonserious adverse events of interest recorded in the CANVAS Program			
Acute pancreatitis (adjudicated)	0.5	0.4	0.63
Cancer			
Renal cell	0.6	0.2	0.17
Bladder	1.0	1.1	0.74
Breast	3.1	2.6	0.65
Photosensitivity	1.0	0.3	0.07
Diabetic ketoacidosis (adjudicated)	0.6	0.3	0.14
Amputation	6.3	3.4	<0.001
Fracture (adjudicated)‡			
All	15.4	11.9	0.02
Low-trauma	11.6	9.2	0.06
Venous thromboembolic events	1.7	1.7	0.63
Infection of male genitalia§	34.9	10.8	<0.001
Serious and nonserious adverse events of interest collected in CANVAS alone¶			
Osmotic diuresis	34.5	13.3	<0.001
Volume depletion	26.0	18.5	0.009
Hypoglycemia	50.0	46.4	0.20
Acute kidney injury	3.0	4.1	0.33
Hyperkalemia	6.9	4.4	0.10
Urinary tract infection	40.0	37.0	0.38
Mycotic genital infection in women	68.8	17.5	<0.001
Severe hypersensitivity or cutaneous reaction	8.5	6.1	0.17
Hepatic injury	7.4	9.1	0.35
Renal-related (including acute kidney injury)	19.7	17.4	0.32

CREDENCE STUDY

Table 2. Efficacy and Safety.^a

Variable	Canagliflozin <i>no./total no.</i>	Placebo <i>no./total no.</i>	Canagliflozin <i>events/ 1000 patient-yr</i>	Placebo <i>events/ 1000 patient-yr</i>	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Efficacy						
Primary composite outcome	245/2202	340/2199	43.2	61.2	0.70 (0.59–0.82)	0.00001
Doubling of serum creatinine level	118/2202	188/2199	20.7	33.8	0.60 (0.48–0.76)	<0.001
End-stage kidney disease	116/2202	165/2199	20.4	29.4	0.68 (0.54–0.86)	0.002
Estimated GFR <15 ml/min/1.73 m ²	78/2202	125/2199	13.6	22.2	0.60 (0.45–0.80)	NA
Dialysis initiated or kidney transplantation	76/2202	100/2199	13.3	17.7	0.74 (0.55–1.00)	NA
Renal death	2/2202	5/2199	0.3	0.9	NA	NA
Cardiovascular death	110/2202	140/2199	19.0	24.4	0.78 (0.61–1.00)	0.05
Secondary outcomes						
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	179/2202	253/2199	31.5	45.4	0.69 (0.57–0.83)	<0.001
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	217/2202	269/2199	38.7	48.7	0.80 (0.67–0.95)	0.01
Hospitalization for heart failure	89/2202	141/2199	15.7	25.3	0.61 (0.47–0.80)	<0.001
End-stage kidney disease, doubling of serum creatinine level, or renal death	153/2202	224/2199	27.0	40.4	0.66 (0.53–0.81)	<0.001
Death from any cause	168/2202	201/2199	29.0	35.0	0.83 (0.68–1.02)	NA
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure or unstable angina	273/2202	361/2199	49.4	66.9	0.74 (0.63–0.86)	NA
End-stage kidney disease, renal death, or cardiovascular death†	214/2202	287/2199	37.6	51.2	0.73 (0.61–0.87)	NA
Dialysis, kidney transplantation, or renal death†	78/2202	105/2199	13.6	18.6	0.72 (0.54–0.97)	NA
Safety‡						
Any adverse event	1784/2200	1860/2197	351.4	379.3	0.87 (0.82–0.93)	NA
Any serious adverse event	737/2200	806/2197	145.2	164.4	0.87 (0.79–0.97)	NA
Serious adverse event related to trial drug	62/2200	42/2197	12.2	8.6	1.45 (0.98–2.14)	NA
Amputation	70/2200	63/2197	12.3	11.2	1.11 (0.79–1.56)	NA
Fracture	67/2200	68/2197	11.8	12.1	0.98 (0.70–1.37)	NA
Cancer						
Renal-cell carcinoma	1/2200	5/2197	0.2	0.9	NA	NA
Breast cancer§	8/761	3/731	4.1	1.6	2.59 (0.69–9.76)	NA
Bladder cancer	10/2200	9/2197	1.7	1.6	1.10 (0.45–2.72)	NA

SGLT2 Inhibitors and Peripheral Vascular Events A Review of the Literature



Elena Marchiori, MD^a, Roman N. Rodionov, MD, PhD, FAHA^{b,c},
Frederik Peters, PhD^d, Christina Magnussen, MD^{e,f},
Joakim Nordanstig, MD, PhD^g, Alexander Gombert, MD^h,
Konstantinos Spanos, MD, PhDⁱ, Natalia Jarzebska, M.Sc.^b,
Christian-Alexander Behrendt, MD, FESVS^{d,i,*}

Studi a confronto.....

Table 1
Results of the randomized controlled trials regarding SGLT2 inhibitors in relation to peripheral arterial disease and amputation

Author, Year	Acronym	Drug	NCT	N	Peripheral Arterial Disease (SGLT2i vs Control)	Amputations (SGLT2i vs Control)
Zinman et al, ¹⁵ 2015	EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin	NCT01131676	7020	21.0% vs 20.5%	N/A
Neal et al, ²⁹ 2017	CANVAS, CANVAS-R	Canagliflozin	NCT01032629 NCT01989754	10,142	20.8%	6.3 vs 3.4 per 1000 patient-years HR 1.97 (1.41–2.75) no PAD: 5.2 vs 2.4 2.34 (1.53–3.58) PAD: 12.1 vs 8.2 h 1.39 (0.80–2.40)
Hollander et al, ¹⁹ 2018	VERTIS SU	Ertugliflozin	NCT01999218	1325	N/A	0.1% vs 0.3%
Inzucchi et al, ⁶² 2018 and Verma et al, ⁵⁵ 2018	EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin	NCT01131676	7020	21.0% vs 20.5%	1.9% vs 1.8% HR 1.00 (0.70–1.44) no PAD: 0.9% vs 0.7%, HR: 1.30 (0.69–2.46) PAD: 5.5% vs 6.3%, HR: 0.84 (0.54–1.32)
Terauchi et al, ⁶³ 2018	J-STEP/INS	Tofogliflozin	NCT02201004	210	N/A	0 cases
Wiviott et al, ¹⁶ 2019	DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin	NCT01730534	17,160	6.0%	1.4% vs 1.3% (<i>P</i> = .53)
McMurray et al, ²² 2019	DAPA-HF	Dapagliflozin	NCT03036124	4744	13.7%	0.5% vs 0.5% (<i>P</i> = 1.00)
Perkovic et al, ¹⁷ 2019	CREDENCE	Canagliflozin	NCT02065791	4401#	23.8%	12.3 vs 11.2 per 100 patient-years HR 1.11 (0.79–1.56)
Pollock et al, ⁶⁴ 2019	DELIGHT	Dapagliflozin	NCT02547935	461	14%–17% vs 16%	1% vs 0%
Kawamori et al, ²⁶ 2018	N/A	Empagliflozin	NCT02453555	381	N/A	0 cases
Bonaca et al, ²⁸ 2020	DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin	NCT01730534	17,160	6.0%	HR 1.09 (0.84–1.40) no PAD: 0.93 (0.68–1.26) PAD: 1.51 (0.94–2.42)
Cannon et al, ²⁰ 2020	VERTIS CV	Ertugliflozin	NCT01986881	8246	18.7%	2.0% vs 1.6%
Heerspink et al, ²⁵ 2020	DAPA-CKD	Dapagliflozin	NCT03036150	4304#	N/A	1.6% vs 1.8% (<i>P</i> = .73)
Packer 2020 ²³	EMPEROR-Reduced	Empagliflozin	NCT03057977	3730	N/A	0.7% vs 0.5%
Fioretto 2020 ²¹	DERIVE	Dapagliflozin	NCT02413398	321	N/A	0 cases
Sone et al, ²⁷ 2020	N/A	Empagliflozin	NCT02589639	269	N/A	0 cases
Anker et al, ²⁴ 2021	EMPEROR-Preserved	Empagliflozin	NCT03057951	5988	N/A	0.5% vs 0.8%

Footnote: #, stopped; HR, hazard ratio; N, number of participants; N/A, not available; NCT, national clinical trial number; RCT, randomized controlled trials; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

RESEARCH LETTER

WILEY

Risk of lower extremity amputation in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral arterial disease receiving sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other medications: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies

Anna Hodgson MD¹ | Clare L. Gillies PhD²  | Patrick Highton PhD³ |
Louise Haddon MSc¹ | Safoora Gharibzadeh PhD² | Francesco Zaccardi PhD² |
Kamlesh Khunti MD^{2,3}

¹Department of Health Sciences, University of Leicester, Leicester, UK

²Leicester Real World Evidence Unit, Leicester General Hospital, University of Leicester, Leicester, UK

³Leicester Diabetes Centre, University of Leicester, Leicester General Hospital, Leicester, UK

SGLT2 Vs ADO: rischio di amputazione arti inferiori

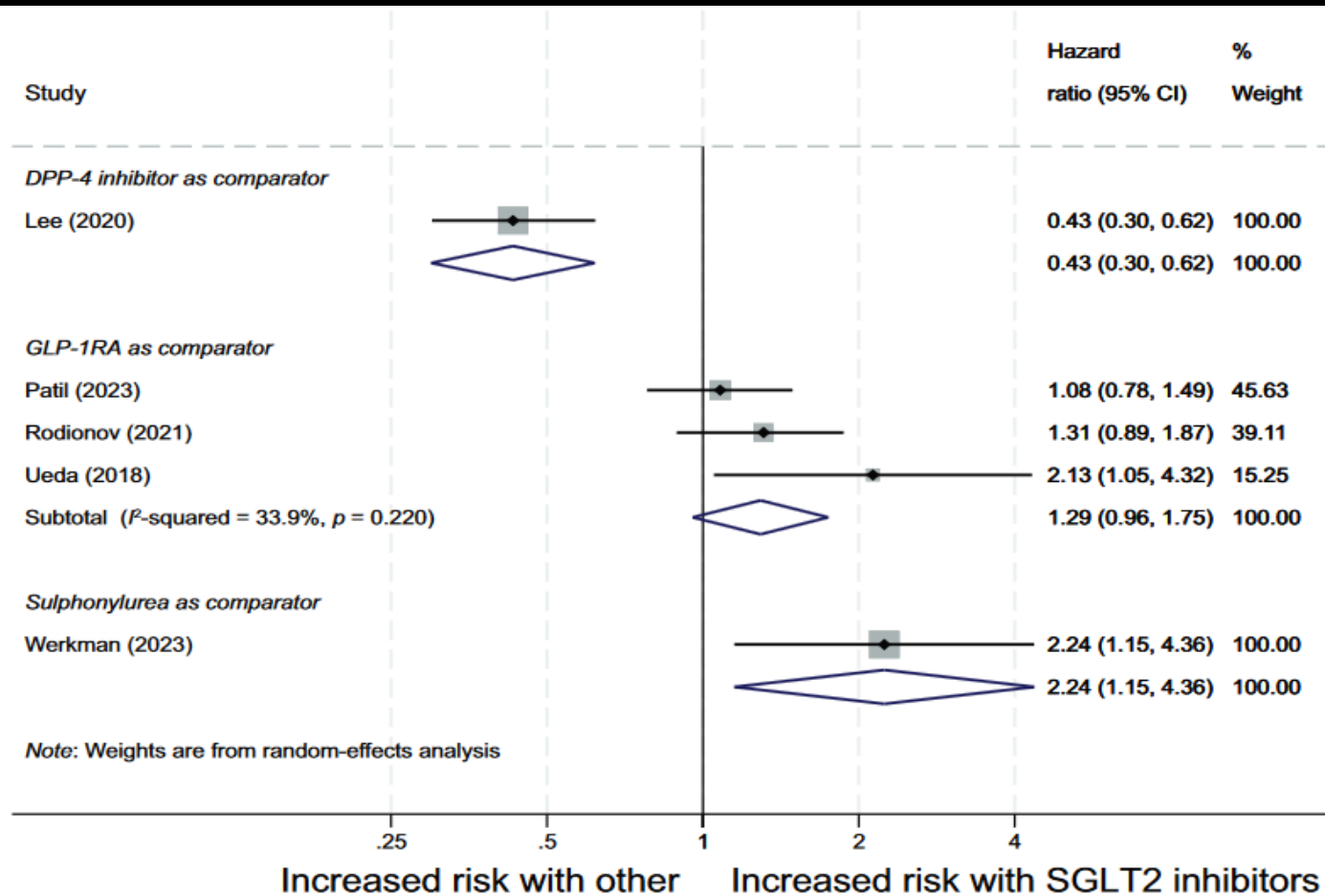


FIGURE 1 Meta-analysis of risk of lower extremity amputation in sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors compared to other agents in individuals with peripheral arterial disease. CI, confidence interval; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

The association of amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors: real-world study

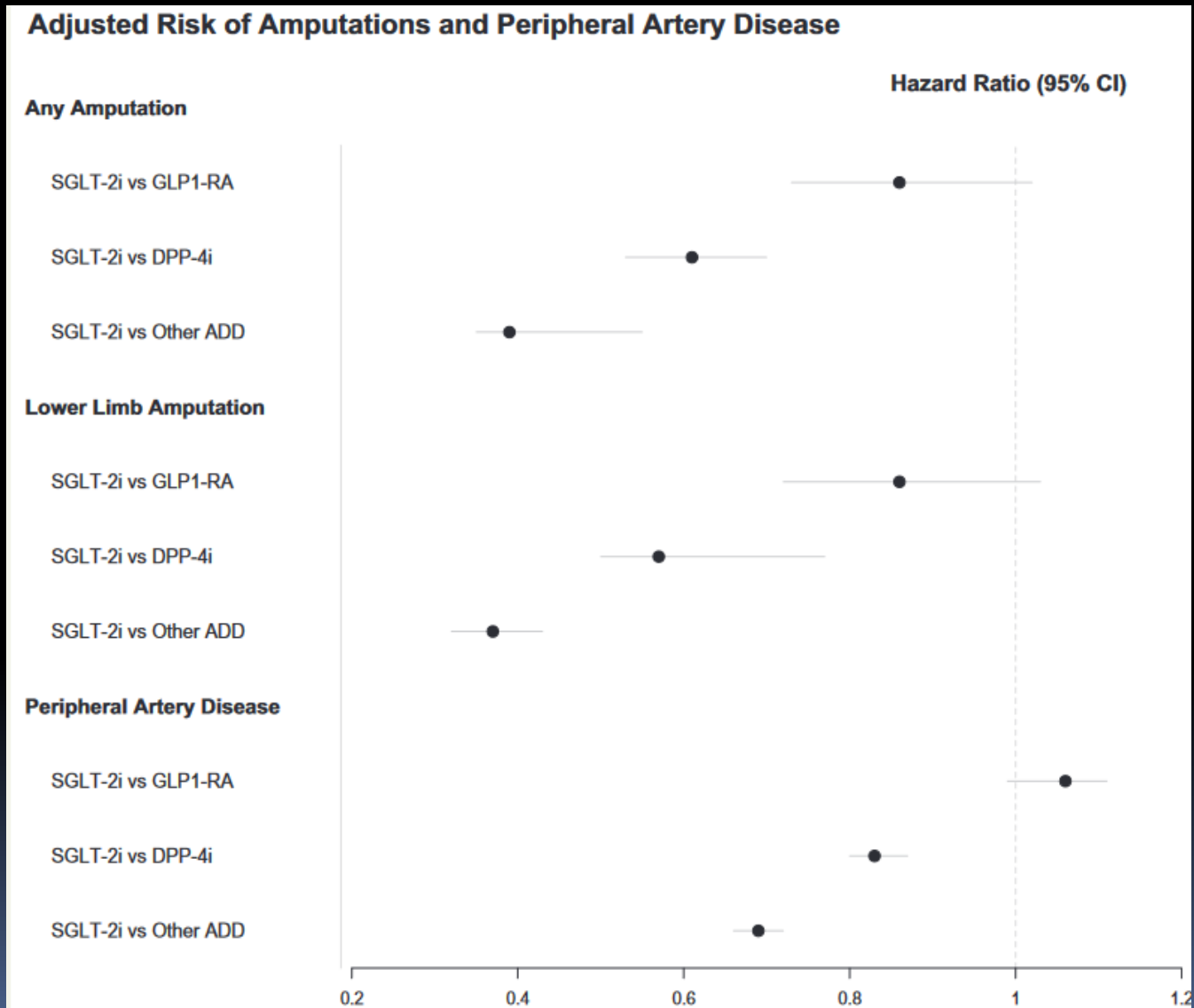
Sanjoy K. Paul ^{1*}, **Deepak L. Bhatt** ², and **Olga Montvida**¹

¹Melbourne EpiCentre, University of Melbourne, The Royal Melbourne Hospital – City Campus, 7 East, Main Building, Grattan Street, Parkville Victoria 3050, Australia; and

²Brigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center and Harvard Medical School, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA

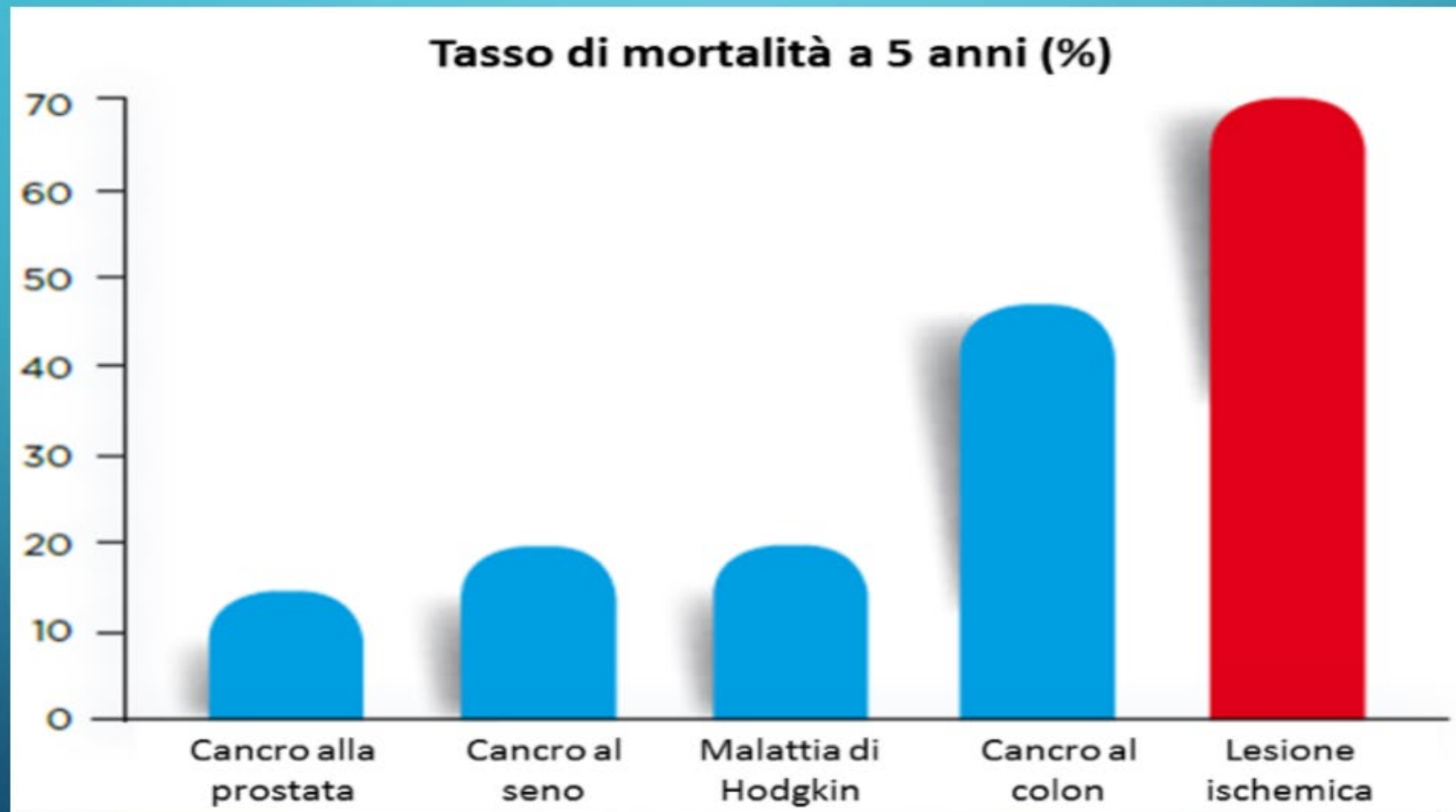
Received 8 July 2020; revised 18 August 2020; editorial decision 4 November 2020; accepted 12 November 2020; online publish-ahead-of-print 19 November 2020

Real world study



L'ulcera ischemica uccide più del cancro

Mortalità a 5 anni a seguito di amputazione minore: 29-69%
Mortalità a 5 anni a seguito di amputazione maggiore: 52-80%



COMPASS



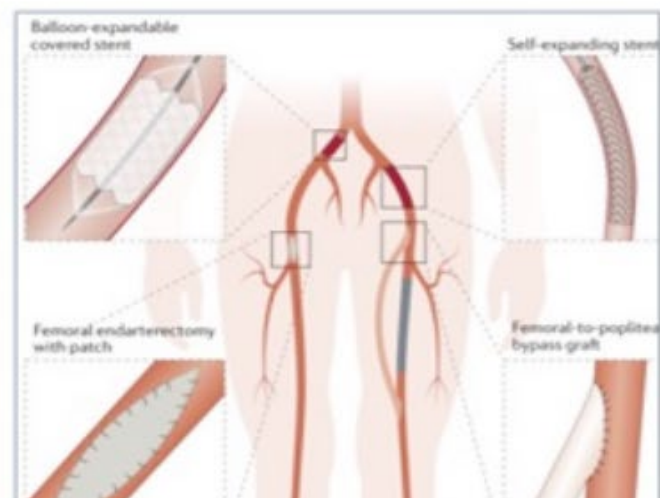
Chronic phase



VOYAGER PAD



Post-revascularisation



Studio COMPASS subanalisi PAD

7470 pazienti

	Low-dose rivaroxaban plus aspirin versus aspirin alone	
	HR (95% CI)	p value
Primary and secondary outcomes		
Cardiovascular death, stroke, myocardial infarction*	0.72 (0.57–0.90)	0.0047
Coronary heart disease death, myocardial infarction, ischaemic stroke, acute limb ischaemia†	0.68 (0.53–0.86)	0.0011
Cardiovascular death, myocardial infarction, ischaemic stroke, acute limb ischaemia†	0.71 (0.57–0.88)	0.0019
Prespecified limb outcomes		
Acute limb ischaemia‡	0.56 (0.32–0.99)	0.042
Major adverse limb event‡	0.54 (0.35–0.84)	0.0054
All vascular amputations	0.40 (0.20–0.79)	0.0069
Major amputation‡	0.30 (0.11–0.80)	0.011



-28% MACE



-46% MALE

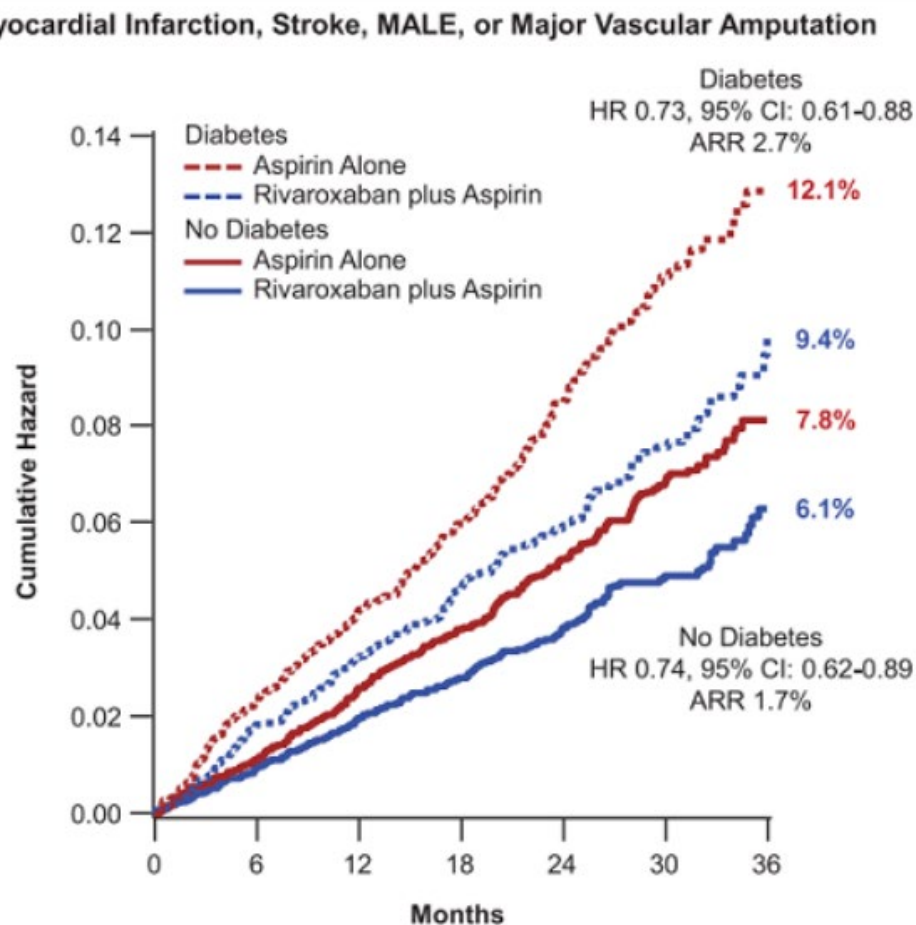


**-70% amputazioni
maggiori**

Anand SS et al. (2018) Lancet 391(10117):219-229

Studio Compass subanalisi MD

6922 pazienti con DM
vs 11,356 senza DM



-27% MACE+MALE

Sanguinamenti maggiori:

No DM: 4,4% vs 3,2%

HR 1,69 [95% CI, 1,33-2,15]; $p < 0,0001$

DM: 4,5% vs 3,4%

HR, 1,69 [95% CI, 1,33-2,15]; $p = 0,0006$

LINEE GUIDA



Linee guida ESC-EASD 2019 - Cardio/Diabetologi ⁶	Classe	Livello di evidenza
La terapia combinata rivaroxaban a dose vascolare (2,5 mg BID) e aspirina (100 mg OD) dovrebbe essere considerata nei pazienti con diabete e PAD sintomatica degli arti inferiori in assenza di alto rischio di sanguinamento.	Ila	B



Linee guida ESVM 2019 - Angiologi, Chirurghi Vascolari ⁷	Classe	Livello di evidenza
La terapia combinata aspirina 100 mg OD e rivaroxaban 2,5 mg BID dovrebbe essere considerata nei pazienti con PAD in assenza di alto rischio di sanguinamento o altre controindicazioni.	Ila	B



Linee guida ESVS 2019 - Chirurghi Vascolari, Angiologi ⁸	Classe	Livello di evidenza
Considera la bassa dose di aspirina e rivaroxaban 2,5 mg BID per ridurre gli eventi avversi cardiovascolari ed eventi ischemici nei pazienti con ischemia cronica degli arti inferiori.	2	B



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **040** DEL **08 APR. 2021**

OGGETTO: D.G.R. 8.10.2018 n. 1451 - Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico; aggiornamento e ricognizione - anno 2018, Centri privati autorizzati all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) rimovo delle autorizzazioni alla prescrizione di farmaci della Nota AIFA 74.

Individuazione dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione per nuove indicazioni del farmaco rivaroxaban (Xarelto -Registered) a seguito della determina AIFA n. DG/12/2021.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si individuano i Centri regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco rivaroxaban (Xarelto -Registered) somministrato insieme con acido acetilsalicilico (ASA), per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano arteriopatia periferica (peripheral artery disease, PAD) sintomatica.

DECRETA

1. di individuare, nelle more della ricognizione biennale dell'elenco Centri Prescrittori prevista al punto 7, della D.G.R. 1451/2018, quali Centri autorizzati alla prescrizione per nuova indicazione terapeutica del farmaco, rivaroxaban (Xarelto -Registered) somministrato insieme con acido acetilsalicilico (ASA), per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano arteriopatia periferica (peripheral artery disease, PAD) sintomatica, le Unità Operative di Medicina Generale, Cardiologia, Chirurgia Vascolare e Angiologia delle strutture ospedaliere pubbliche e private accreditate identificate dalla DGR n. 614/2019;
2. di precisare che la prescrizione del farmaco in oggetto dovrà essere effettuata sulla base del Piano Terapeutico di cui all'**Allegato A**, parte integrante del presente atto, che sostituisce quello allegato alla citata determina AIFA;
3. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
4. di comunicare il presente provvedimento per il seguito di competenza ad Azienda Zero, Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e alle Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
5. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



F.to dr Luciano Flor

Roma, 14 ottobre 2022

Spett.Le
AIFA

*Alla cortese attenzione del
Direttore Generale – Dott. Nicola Magrini*

*direzione.generale@pec.aifa.gov.it
e p.c. direzionegenerale@aifa.gov.it
e p.c. g.remigi@aifa.gov.it
e p.c. patrizia.popoli@iss.it*

Oggetto: "Autorizzazione alla prescrizione in regime di rimborsabilità della terapia Dual Pathway Inhibition (DPI), Rivaroxaban (Xarelto) 2,5 mg BID + ASA, per i Centri di Diabetologia ed Endocrinologia di tutta Italia"

Considerate le incoraggianti evidenze scientifiche, il recepimento delle stesse dalle società scientifiche internazionali, la necessità di ridurre l'esposizione al rischio trombotico di un paziente così delicato ed evitarne le complicanze, **AMD e SID chiedono di autorizzare la prescrivibilità in regime di rimborsabilità Rivaroxaban 2.5 mg per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con arteriopatia periferica (PAD) sintomatica a tutti i centri di diabetologia ed endocrinologia in Italia.**

In attesa di un cortese riscontro, ringraziamo per l'attenzione e restiamo a disposizione per qualsiasi approfondimento in materia.

Cordiali saluti.

Dott. Graziano Di Cianni
Presidente AMD



Prof. Agostino Consoli
Presidente SID



Conclusioni

Novità... contraddizioni... controversie...

E' stata dimostrata l'efficacia delle ortesi nel prevenire lo sviluppo
ulceratico

Ad oggi è scomparsa dai LEA la prescrivibilità delle calzature di serie

E' stato dimostrato l'importanza della terapia rivaroxaban+ASA nel ridurre
MACE e MALE nel paziente diabetico

Ad oggi non tutti i diabetologi possono prescriverla

E stato osservato un aumento tasso di amputazione con canagliflozin.

Poi smentito.

Studi in parte contrastanti su SGLT2 anche se la maggior parte a favore

Siamo in attesa della pubblicazione dello Stride trial (semaglutide)



Grazie della cortese attenzione....