

10 marzo 2022

Giornata Mondiale Del Rene

La salute dei reni per tutti

Diabete mellito: prevenzione e nuove terapie: il punto di vista del diabetologo



10 MARZO 2022
La salute dei reni per tutti
#worldkidneyday #kidneyhealthforall
www.worldkidneyday.org



Enrico Pergolizzi

SSD Malattie Endocrine e Diabetologia

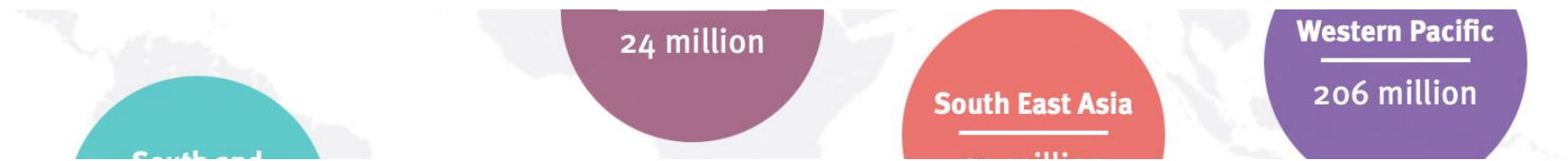
ASL TO3 (Pinerolo)

Diabetes around the world in 2021

537 million adults are living with diabetes worldwide



The total number of people living with diabetes is projected to rise to **643 million by 2030** and **783 million by 2045**.



Type 2 diabetes is the most common type of diabetes, accounting for around 90% of all diabetes cases.

DIABETES MONITOR JOURNAL

14TH ITALIAN DIABETES
BAROMETER
REPORT 2021

EDITOR E CO-AUTHORS
DOMENICO CUCINOTTA
ROBERTA CRIALESI
ANTONIO NICOLUCCI

REALIZZATO IN
COLLABORAZIONE CON:
ISTAT E CORESEARCH

“Il Diabete
una malattia
silente:
l’impatto in
Italia e nelle
Regioni”

ANNO 2021 NUMERO 1

CLASSI DI ETÀ	2000			2019		
	Maschi	Femmine	Maschi e femmine	Maschi	Femmine	Maschi e femmine
TASSI PER 100 PERSONE						
Fino a 44	0,5	0,4	0,4	0,8	0,9	0,9
45-54	2,9	2,6	2,7	4,2	2,2	3,2
55-64	6,8	6,7	6,7	8,9	6,1	7,5
65-74	13,2	11,0	11,9	16,4	12,6	14,4
75-79	14,9	15,0	15,0	21,2	18,6	19,7
80 e oltre	14,4	14,9	14,8	23,9	17,9	20,1
65 e oltre	13,8	12,8	13,2	19,3	15,5	17,2
65 e oltre standardizzato (a)	13,6	13,4	13,5	19,3	15,5	17,4
Totale	3,6	3,9	3,8	6,2	5,5	5,8

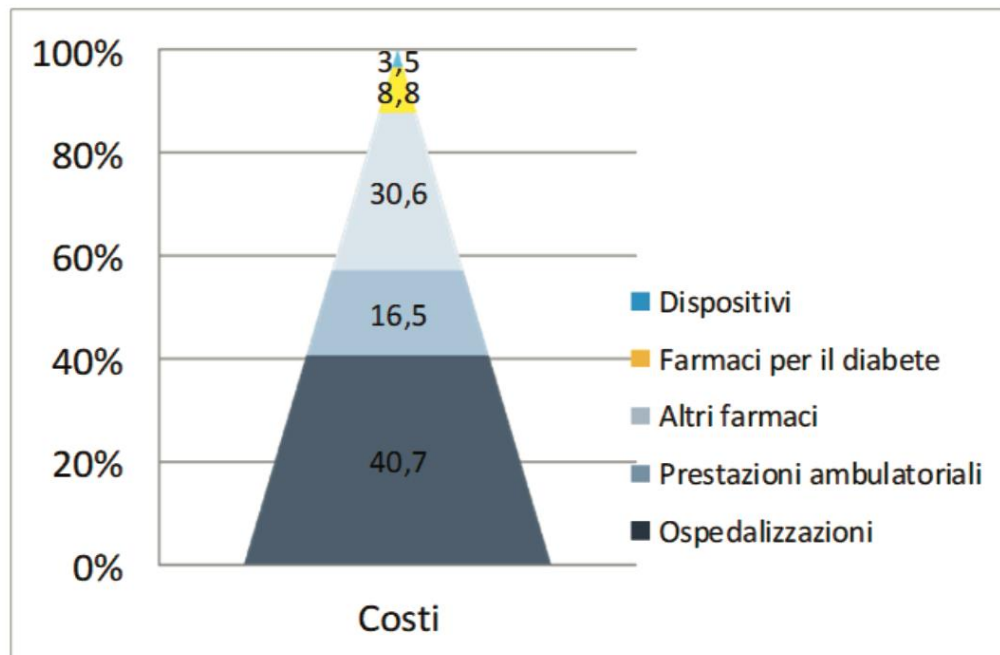
Importante rivista realizzata da [IBDO Foundation](#) in collaborazione con [Istat](#) e [Coresearch](#), definisce l’impatto del Diabete in Italia, restituendo un quadro dettagliato sulle differenze di cura e di assistenza tra le Regioni. Il documento è scaricabile attraverso il link <https://viewer.ipaper.io/sp-servizi-pubblicitari-srl/report2021/>

Il costo del diabete

14TH ITALIAN DIABETES
BAROMETER
REPORT 2021

FATTORI CHE CONTRIBUISCONO AI COSTI SANITARI DIRETTI PER IL DIABETE (Osservatorio ARNO 2019)

- La maggior parte dei costi del diabete è legato alle ospedalizzazioni.
- I farmaci per il diabete incidono per l'8,8%, i presidi per il 3,5%.



In generale il costo della sanità per un cittadino italiano con diabete è in media di 2.800 EUR all'anno, più del doppio rispetto a cittadini di pari età e sesso, ma senza diabete.

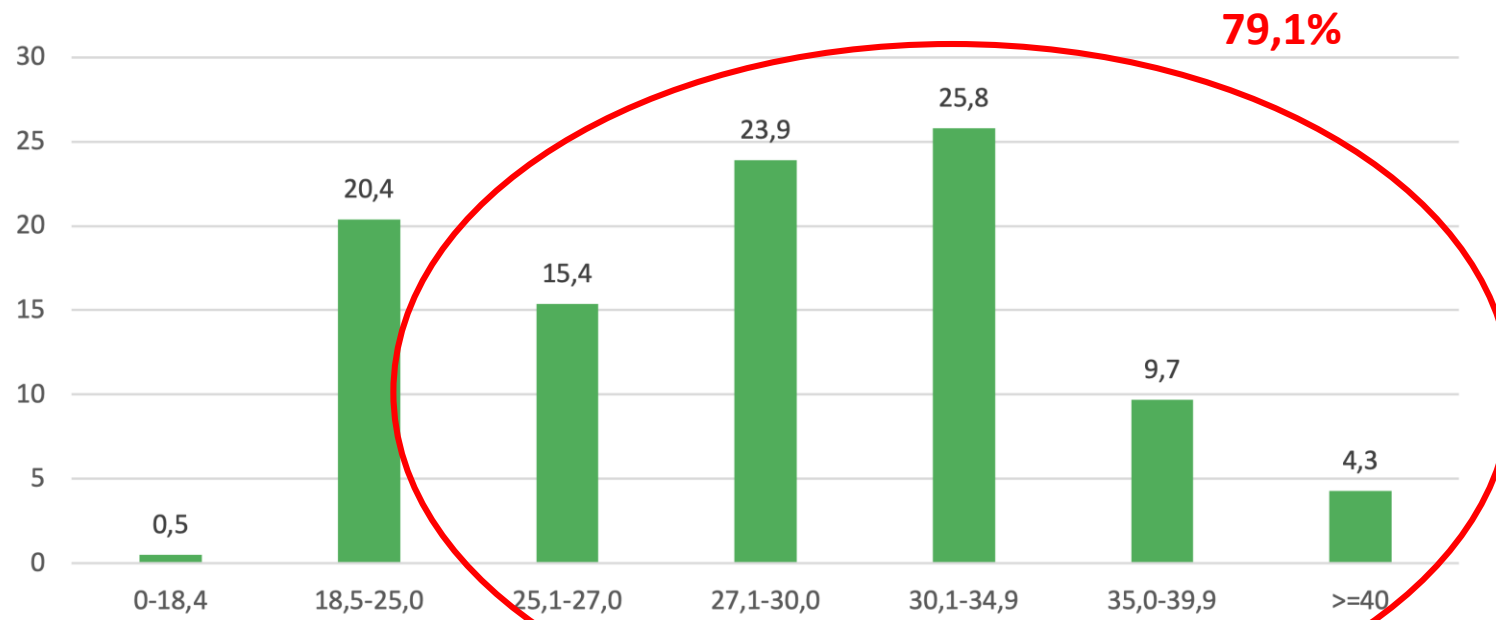
I costi aumentano in maniera esponenziale con il numero di complicanze diabetiche fino a 20 volte. Quasi il 90% dei soggetti diabetici presenta delle complicanze e la spesa sanitaria necessaria alla loro gestione supera i 7 miliardi.

L'obesità è il più importante fattore di rischio per il diabete di tipo 2

- Il rapido incremento a livello globale della prevalenza del diabete di tipo 2 è stato associato alla pandemia di obesità e sedentarietà e, pertanto, molteplici strategie di salute pubblica finalizzate alla prevenzione del diabete sono focalizzate sul controllo del peso corporeo e sulla promozione di stili di vita salutari.
- Il rischio di sviluppare il diabete aumenta da 6 a 14 volte in base all'eccesso di peso e all'attività fisica svolta.

Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study
Diabetologia 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s00125-020-05140-5. Online ahead of print

Andamento per 7 classi del BMI (%)



Il grafico mostra un'ampia variabilità nella distribuzione dei valori di BMI nella popolazione, con percentuali significative di pazienti con BMI superiore a 30 Kg/m².

Annali AMD 2020

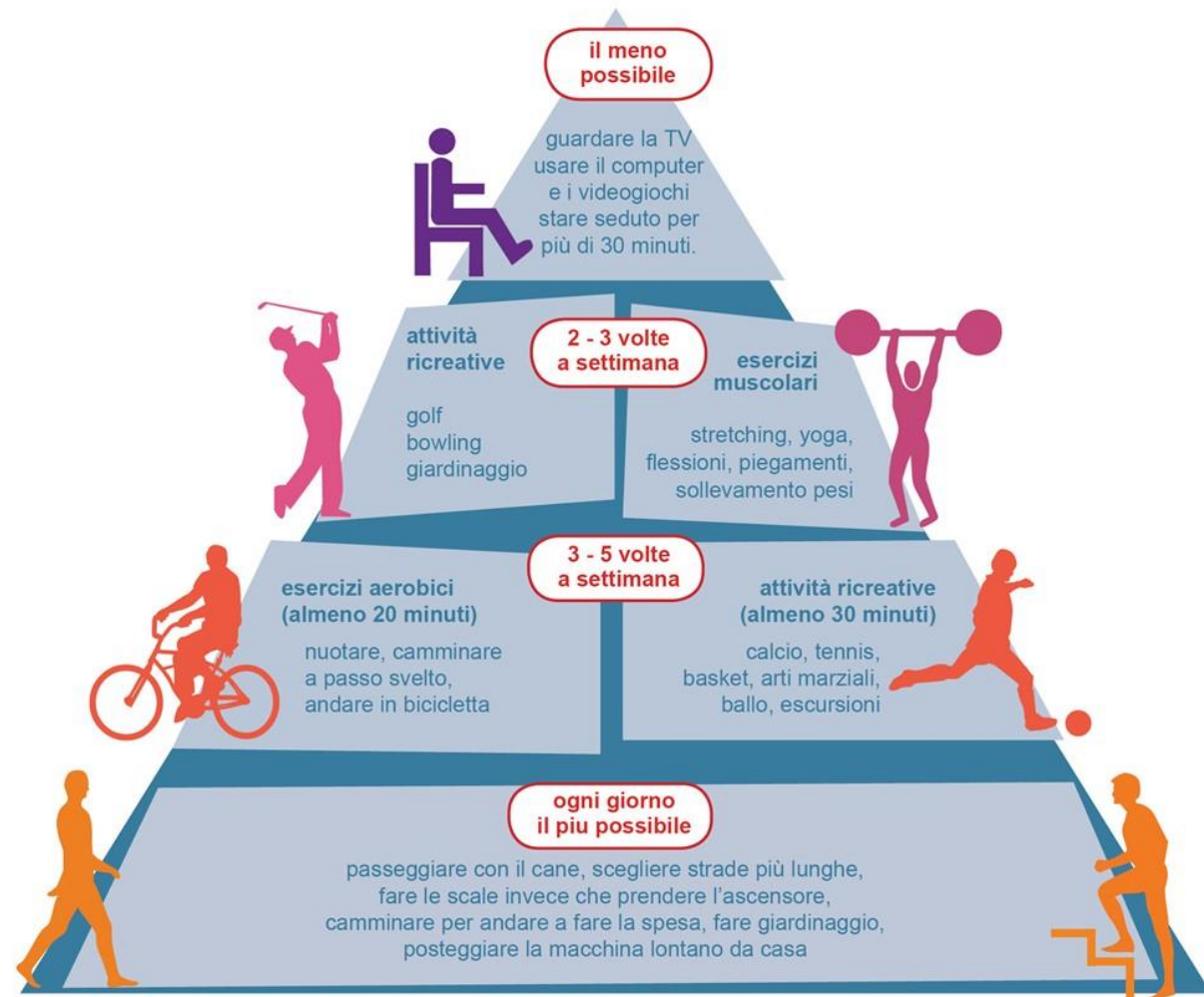
DIABETE DI TIPO 2

A cura di:
Valeria Manicardi, (coordinatore), Alberto Agliolare, Massimiliano Cavallo, Roberta Celleno, Elena Cimino, Domenico Cucinotta, Andrea Da Porto, Salvatore De Cosmo, Fabrizio Diacono, Graziano Di Gianni, Carlo Bruno Giorda, Elisa Manicardi, Roberta Manti, Andrea Michelli, Monica Modugno, Maria Antonietta Pellegrini, Pamela Piscitelli, Alberto Rocca, Natalino Simioni, Franco Tuccinardi, Domenico Mannino e Paolo Di Bartolo.

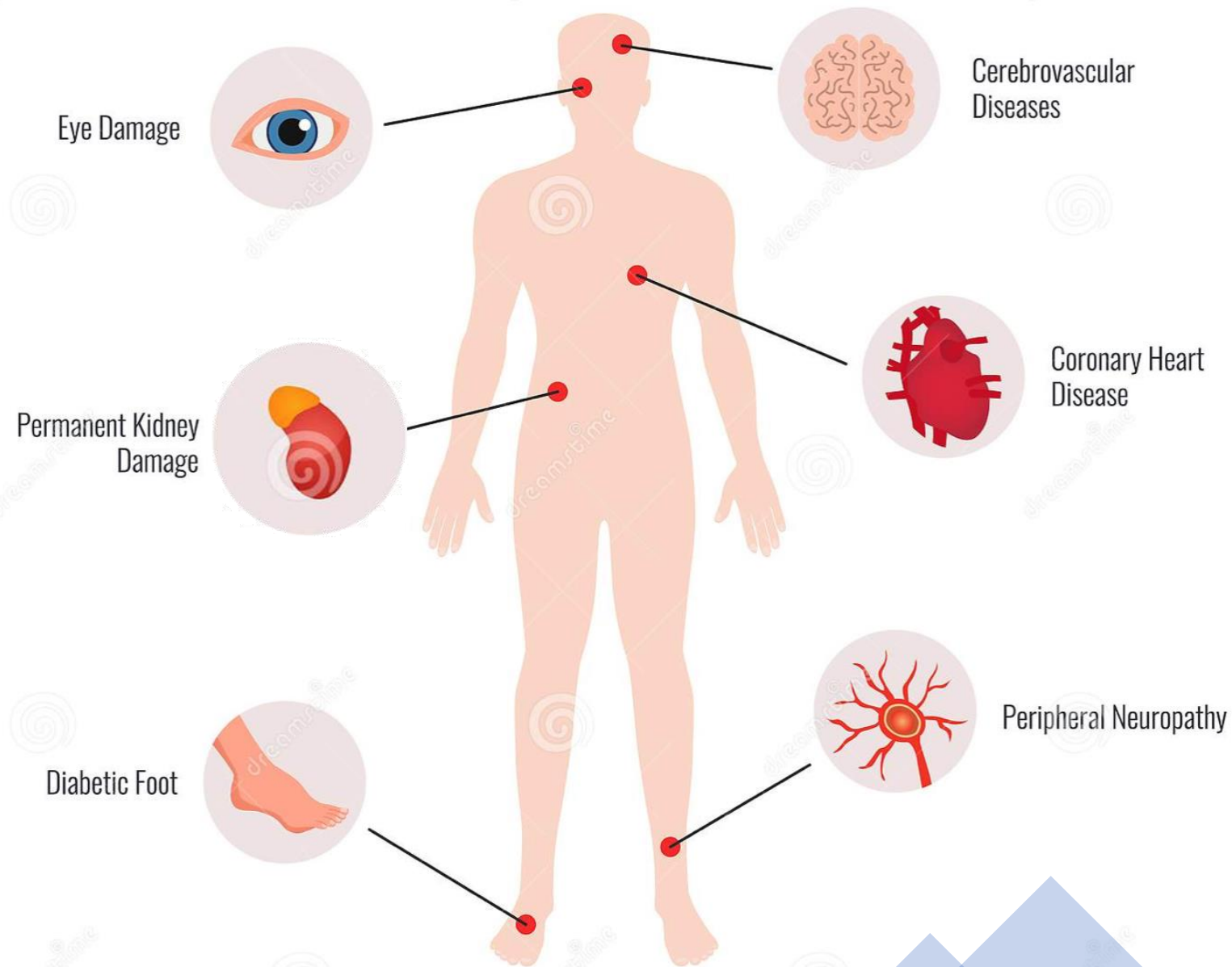


Piramide Alimentare

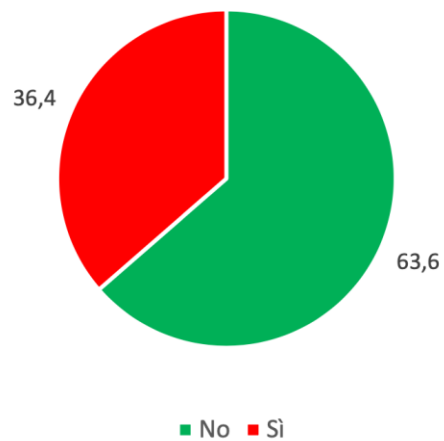
Piramide dell'attività motoria



Complications of Diabetes Mellitus

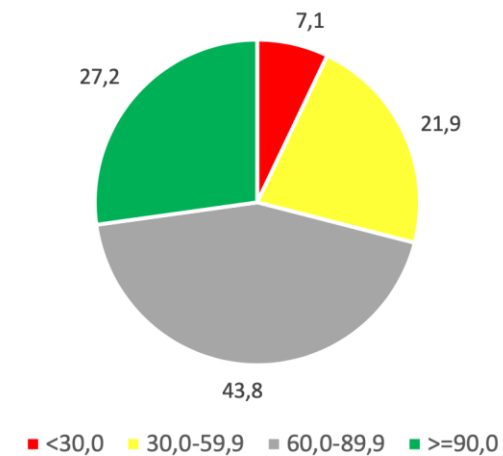


Soggetti con micro/macroalbuminuria (%)



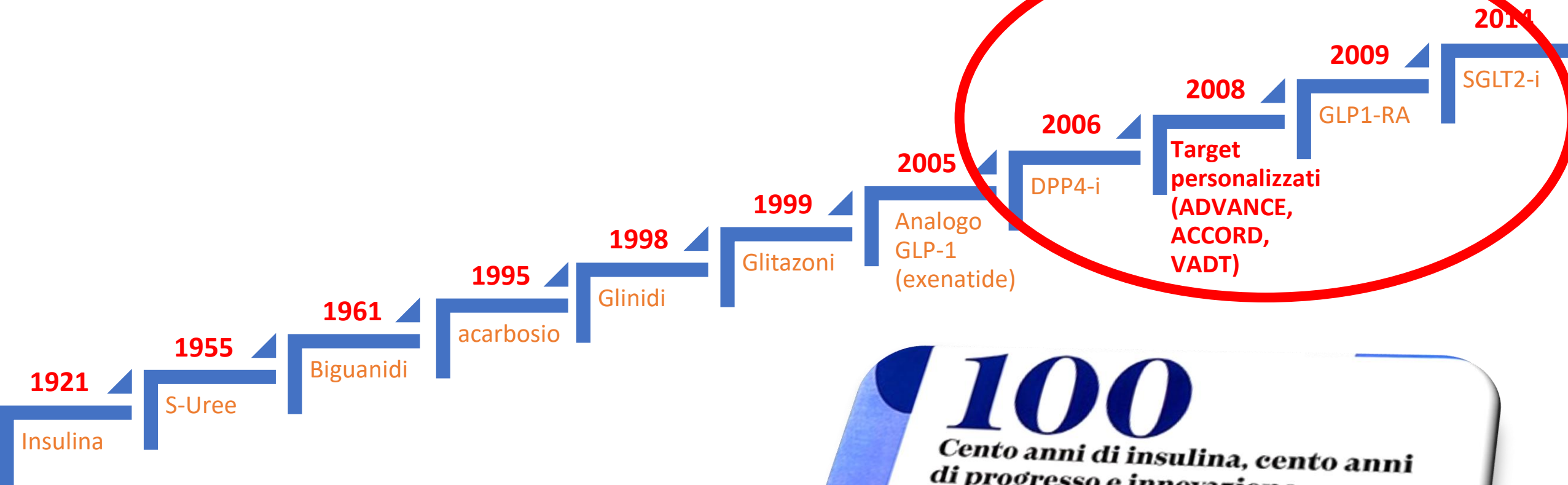
La micro/macroalbuminuria è risultata avere una prevalenza piuttosto elevata, in quanto riscontrata nel 36,4% dei soggetti con DM2.

Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (%)



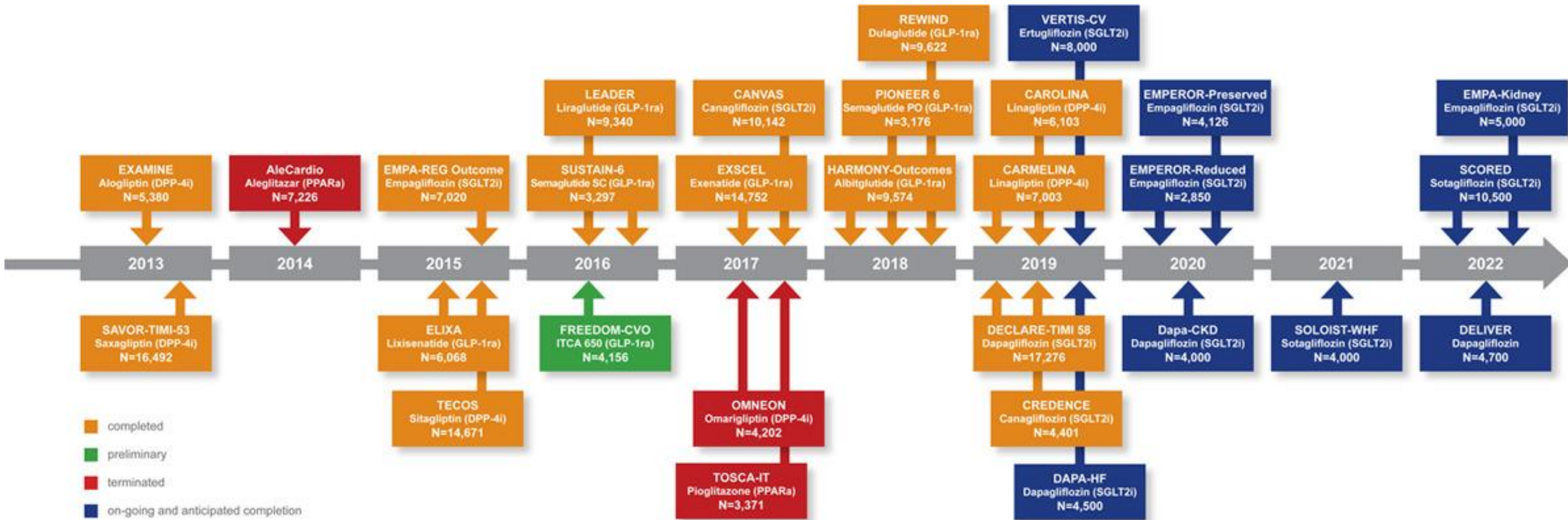
La quota di pazienti con DM2 con riduzione del filtrato glomerulare (<60 ml/min*1,73 m²) è pari al 29%. Degna di attenzione la quota di soggetti con netta riduzione del filtrato.

Storia del trattamento del diabete

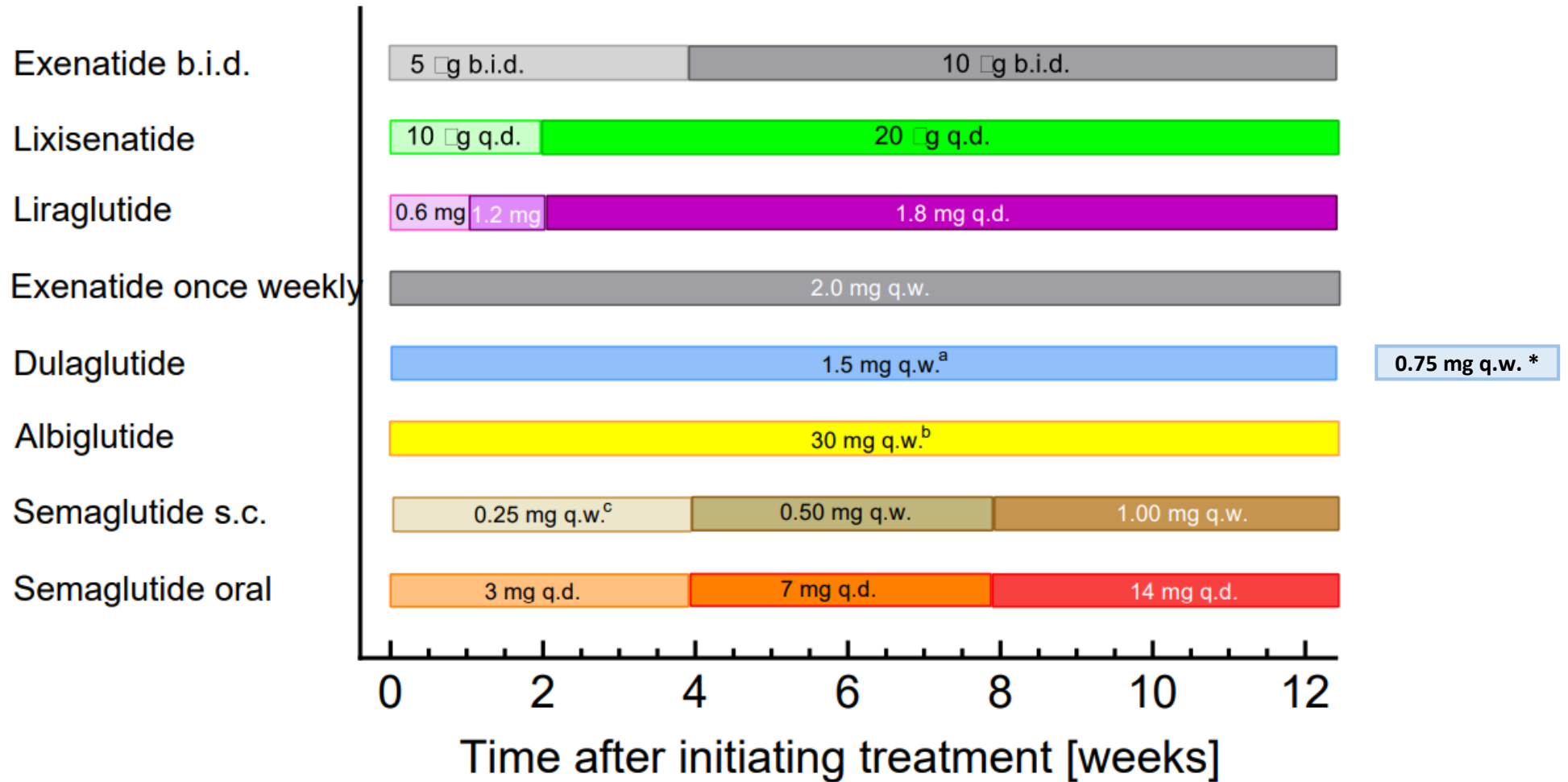


Studi di Outcome Cardiovascolare (CVOT) nel diabete di tipo 2

Le linee guida FDA del 2008 per lo sviluppo di farmaci per il diabete hanno aumentato notevolmente la raccolta di dati sugli esiti CV del trattamento. Gli studi completati fino ad oggi e quelli in corso stanno fornendo forti evidenze del beneficio CV per diversi farmaci e rassicurazioni circa la mancanza di rischio CV per molti altri.

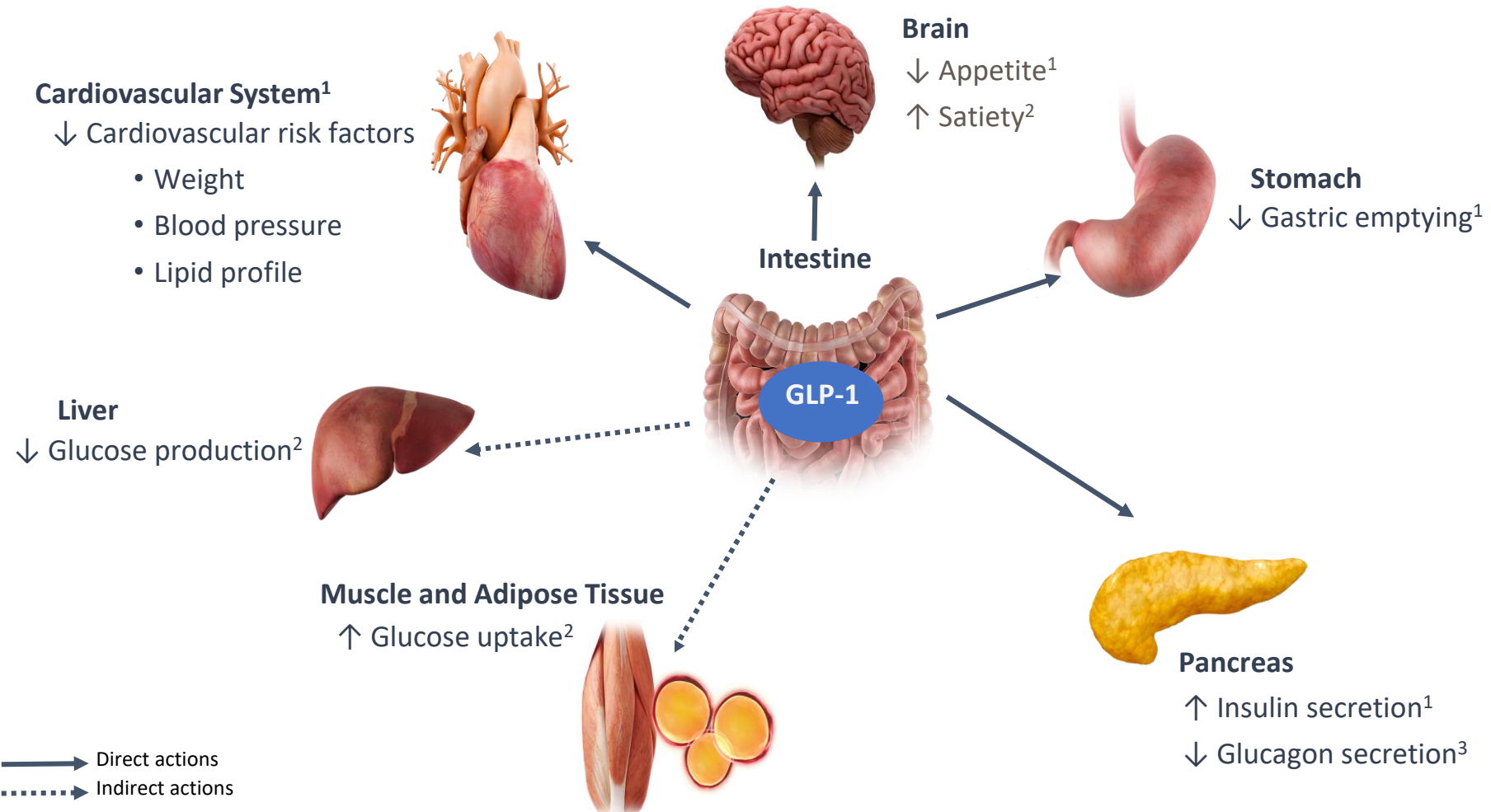


Agonisti recettoriali del GLP1



* In monoterapia ed in soggetti potenzialmente vulnerabili

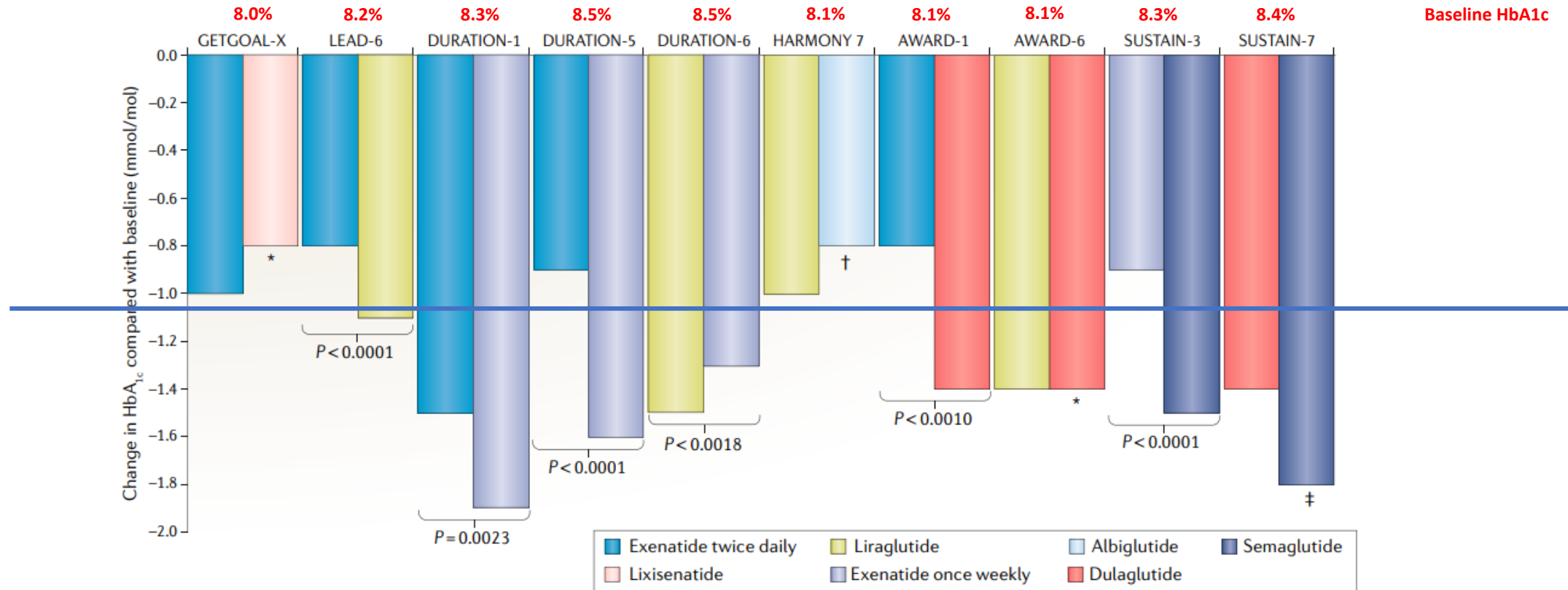
Il GLP-1 ha una vasta gamma di attività biologiche



1. Smilowitz et al. *Circulation*. 2014;129(22):2305-2312.
2. Gupta. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(3):413-421.
3. Kalra S, et al. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(2):254-267.

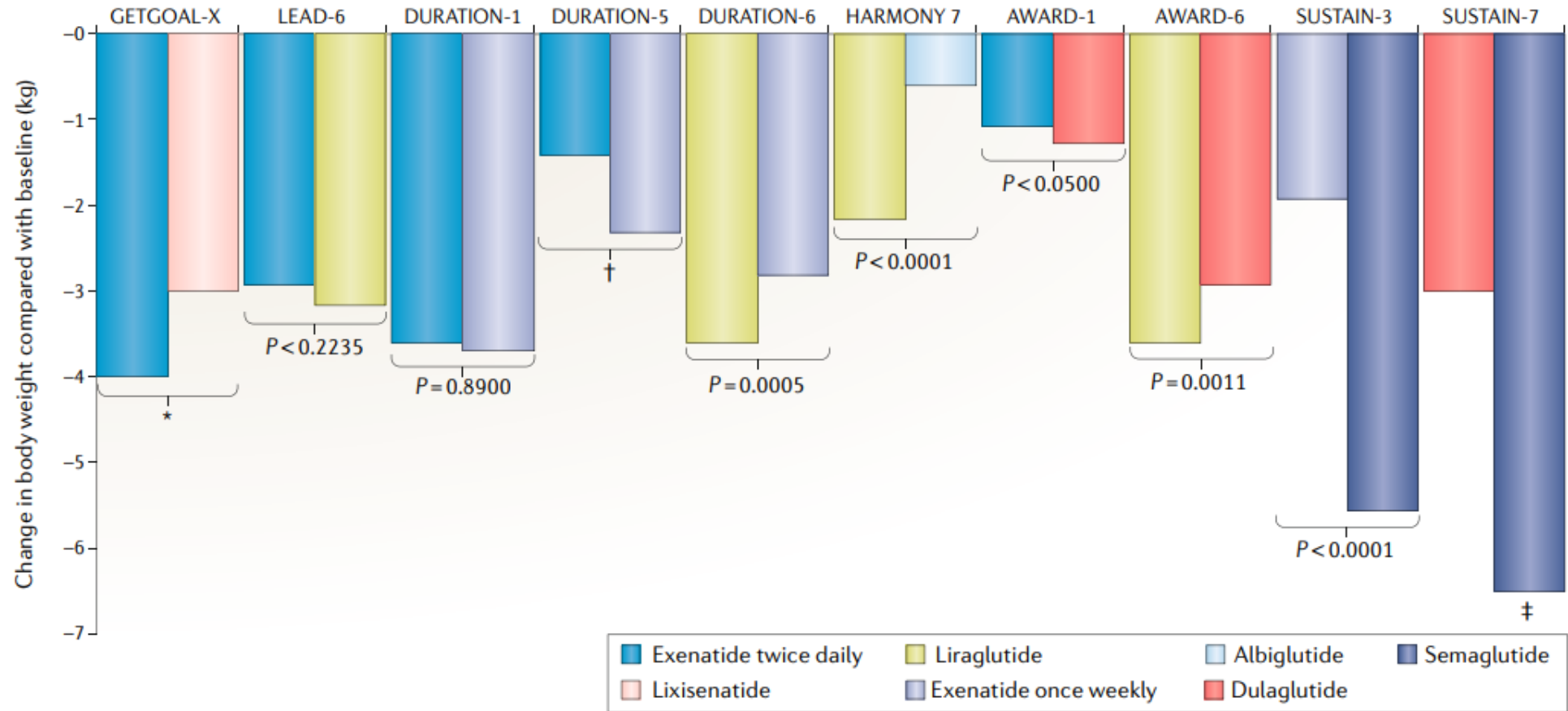
GLP-1 RA e riduzione di HbA1c

- Tutti i GLP-1 a lunga durata d'azione hanno dimostrato una robusta riduzione della glicata.
- Le differenze fra i vari studi vanno messe in relazione con le glicate al baseline e con il dosaggio.

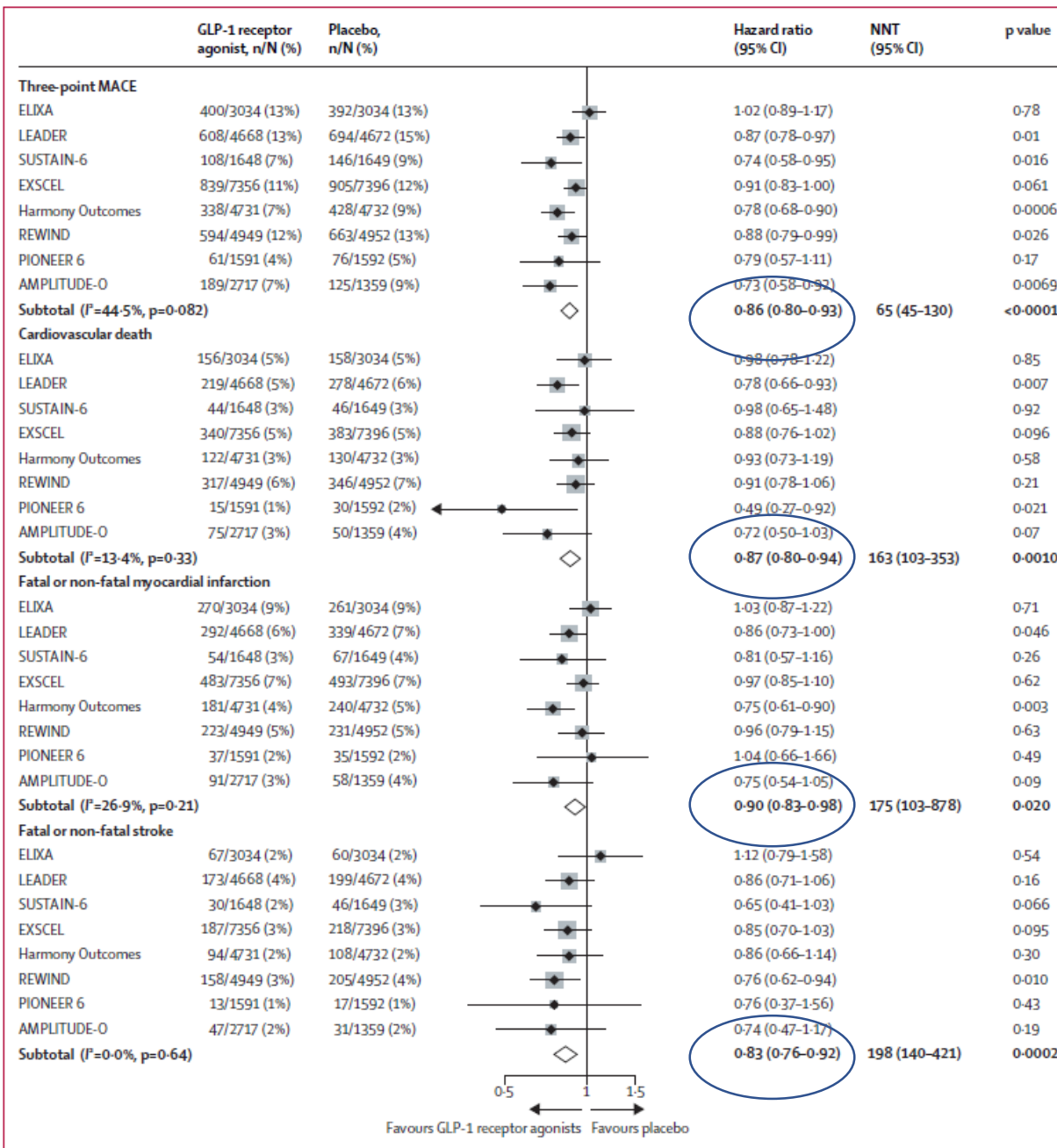


GLP-1 RA e riduzione di peso

- Tutti i GLP-1 a lunga durata d'azione hanno dimostrato una robusta riduzione del peso.



CV protection in 60.080 patients treated with GLP-1 ra



MACE 3:

RR reduction 14%

CV DEATH:

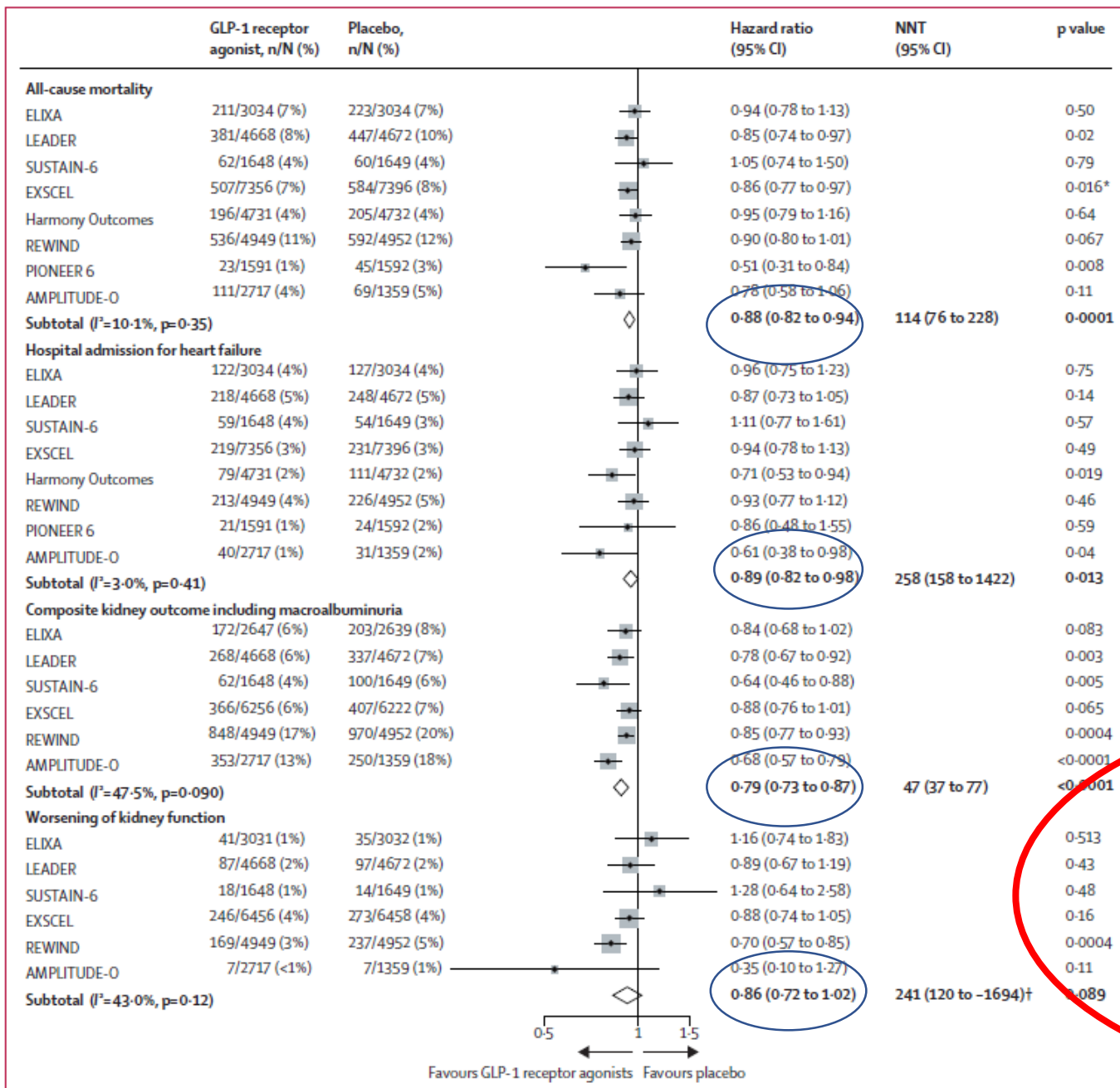
RR reduction 13%

MI:

RR reduction 10%

STROKE:

RR reduction 17%



CV protection in 60.080 patients treated with GLP-1 ra

Mortality:

RR reduction 12%

HF:

RR reduction 11%

Composite Kidney: RR reduction 21%

e-GFR:

RR reduction 14%

SGLT2 Inhibitors

EMPAGLIFLOZIN

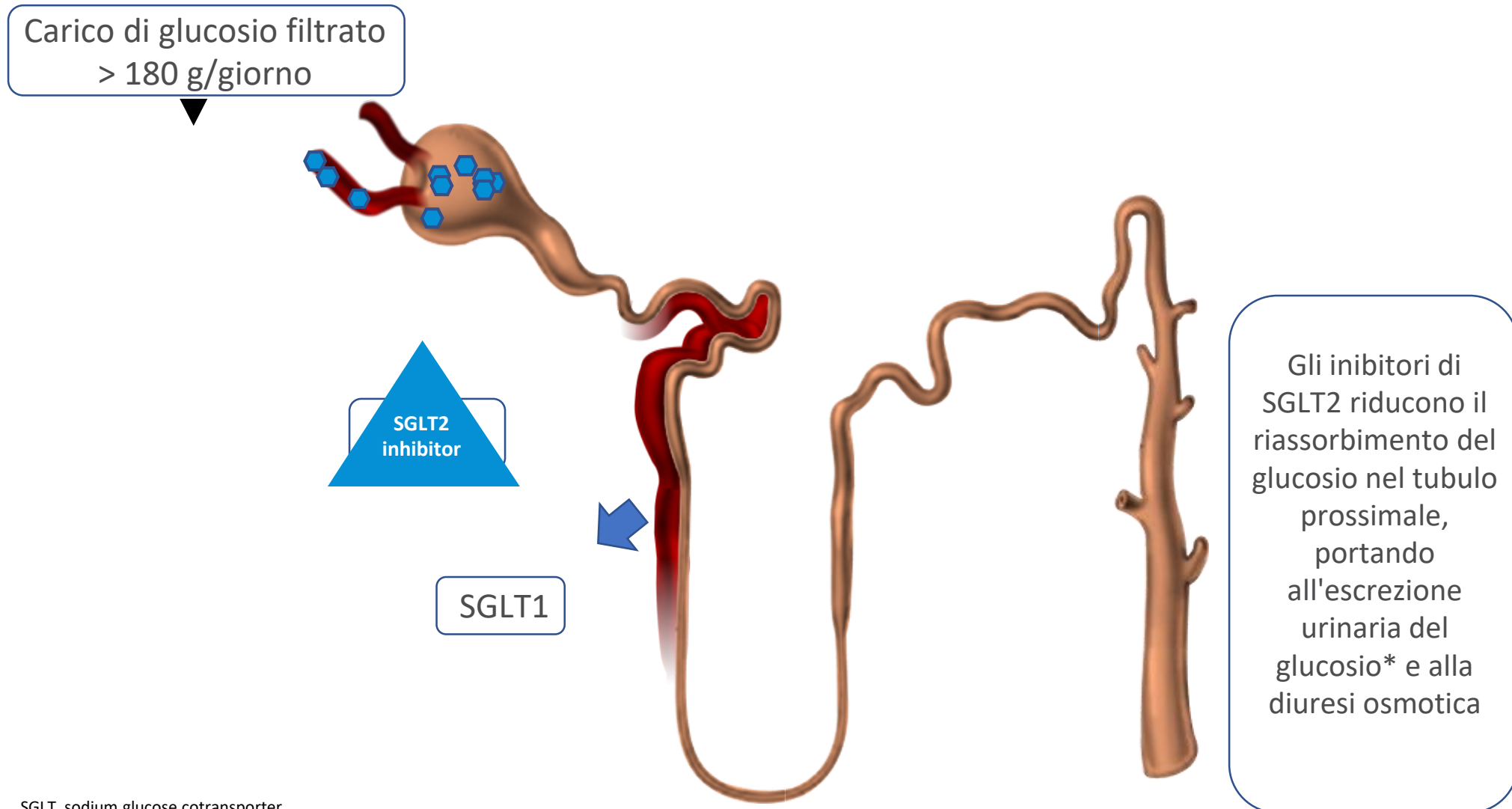
CANAGLIFLOZIN

DAPAGLIFLOZIN

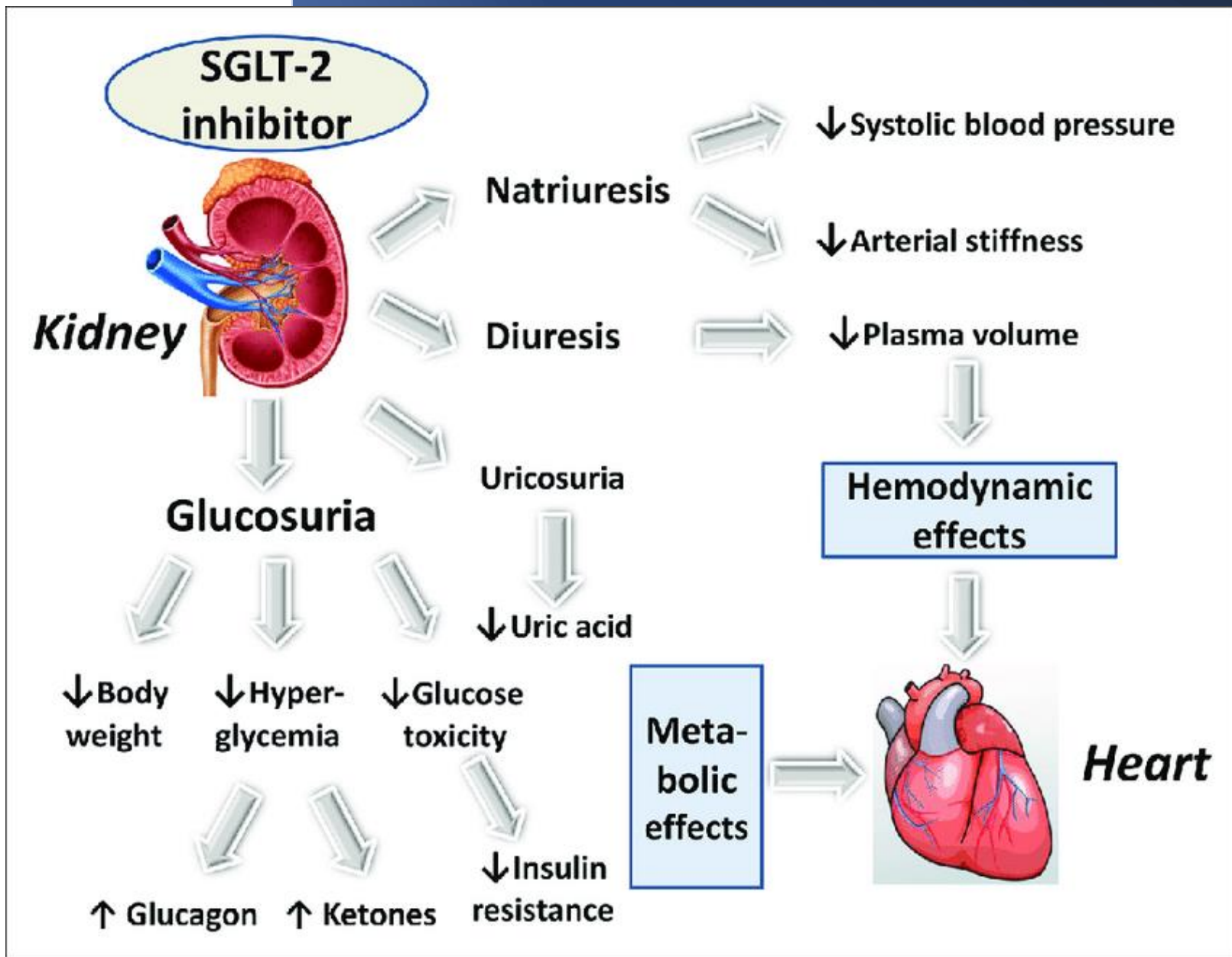
ERTUGLIFLOZIN



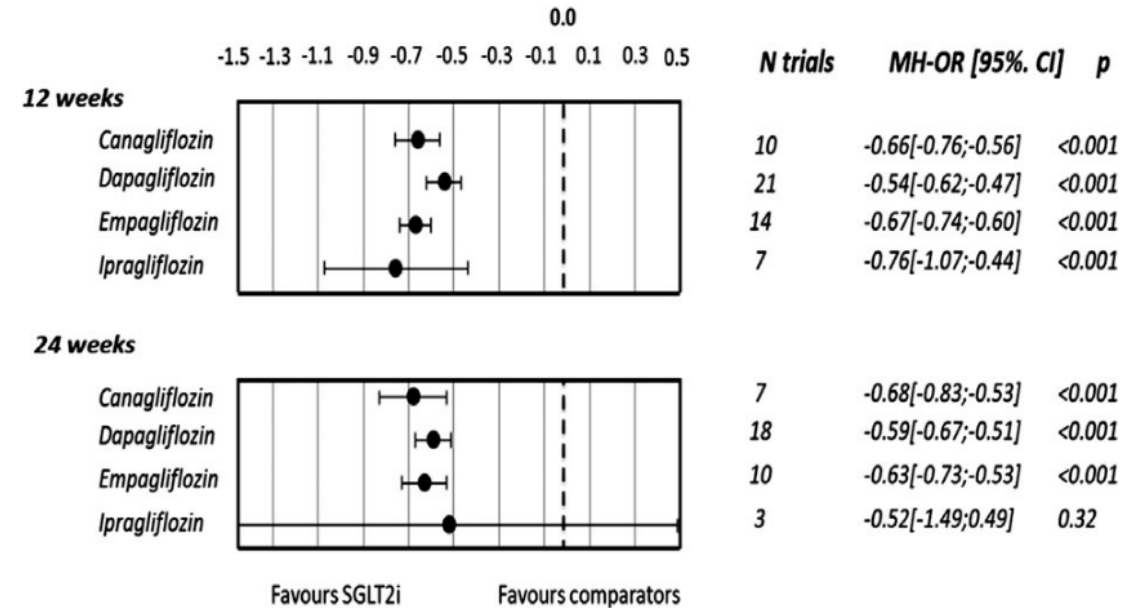
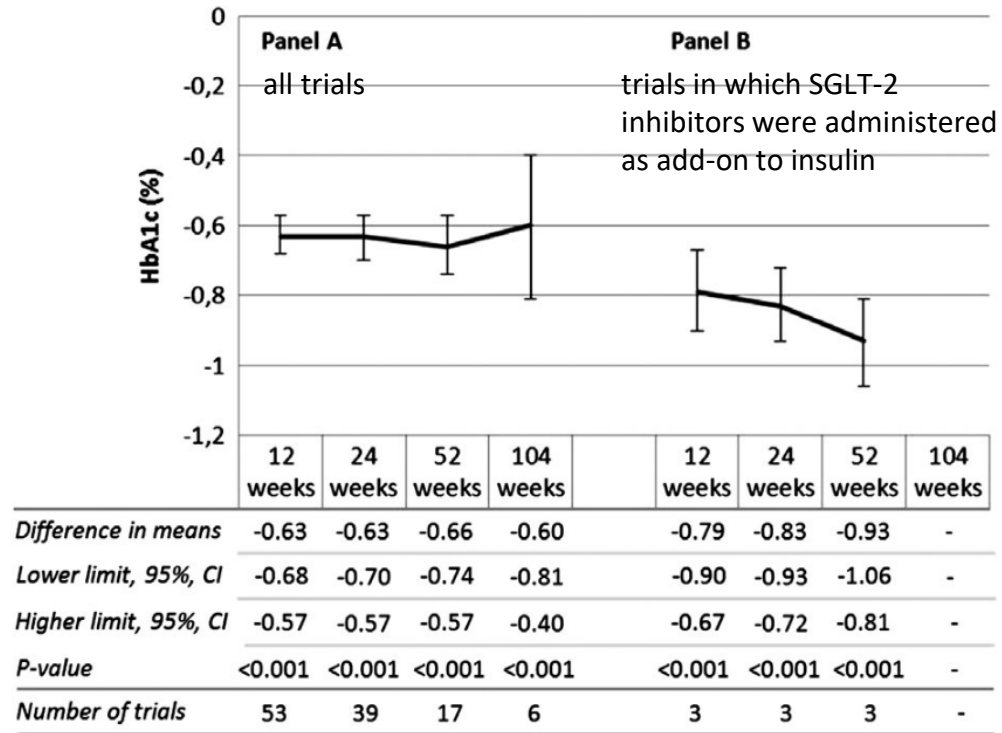
Escrezione urinaria di glucosio attraverso l'inibizione di SGLT2 nel soggetto diabetico



SGLT, sodium glucose cotransporter.
*Loss of ~ 80 g of glucose per day = 240 cal/day.
1. Bakris GL, et al. *Kidney Int.* 2009;75;1272-1277.

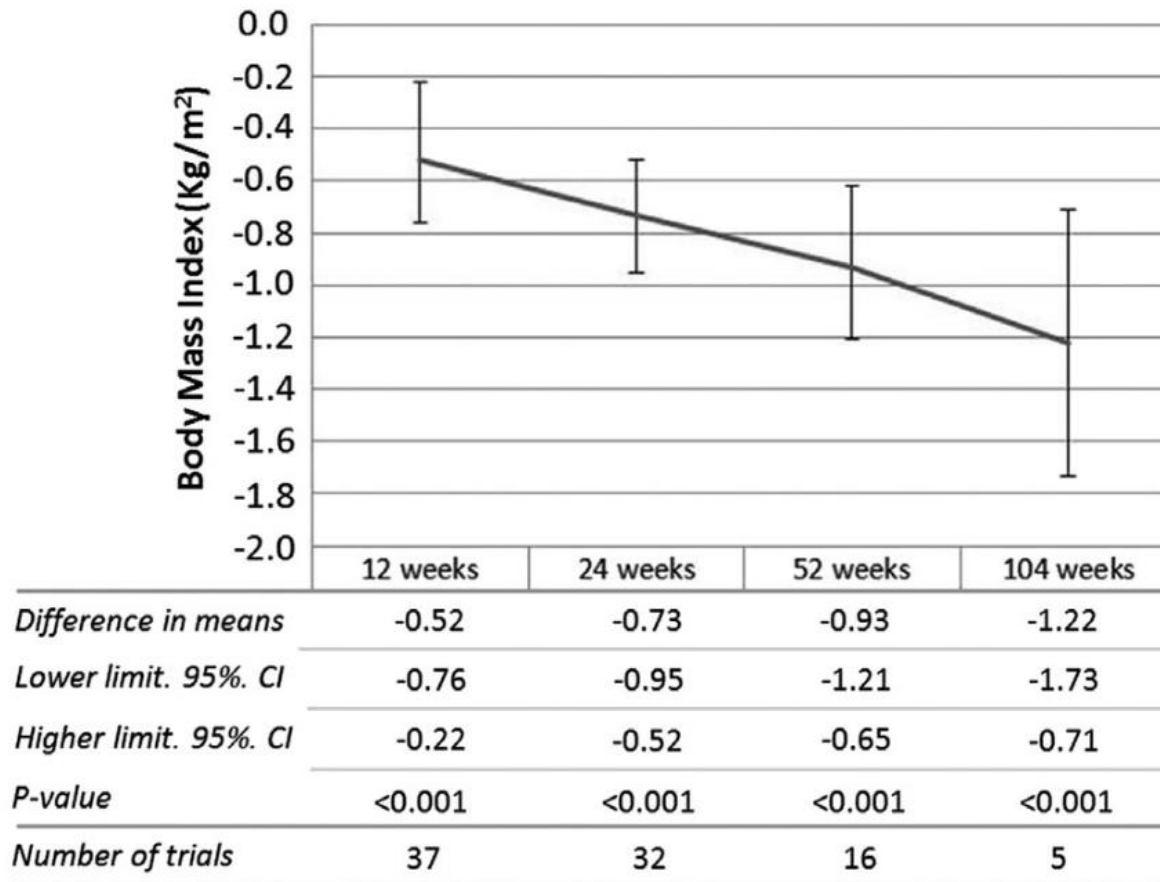


SGLT2i: efficacia sulla glicata



Monami M. Short and medium-term efficacy of sodium glucoseco-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab.2018;20:1213–1222.

SGLT2i: efficacia sul BMI



Monami M. Short and medium-term efficacy of sodium glucoseco-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab.2018;20:1213–1222.

Figure 1. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Major Adverse Cardiovascular Events—Composite of Myocardial Infarction, Stroke, or Cardiovascular Death

A Overall MACEs

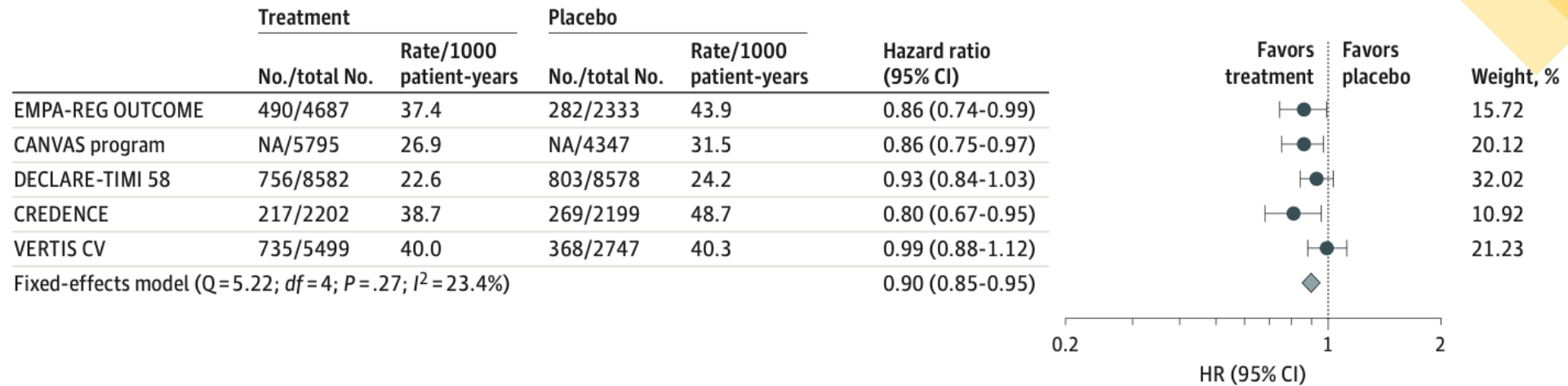


Figure 2. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Death

A Overall CV death

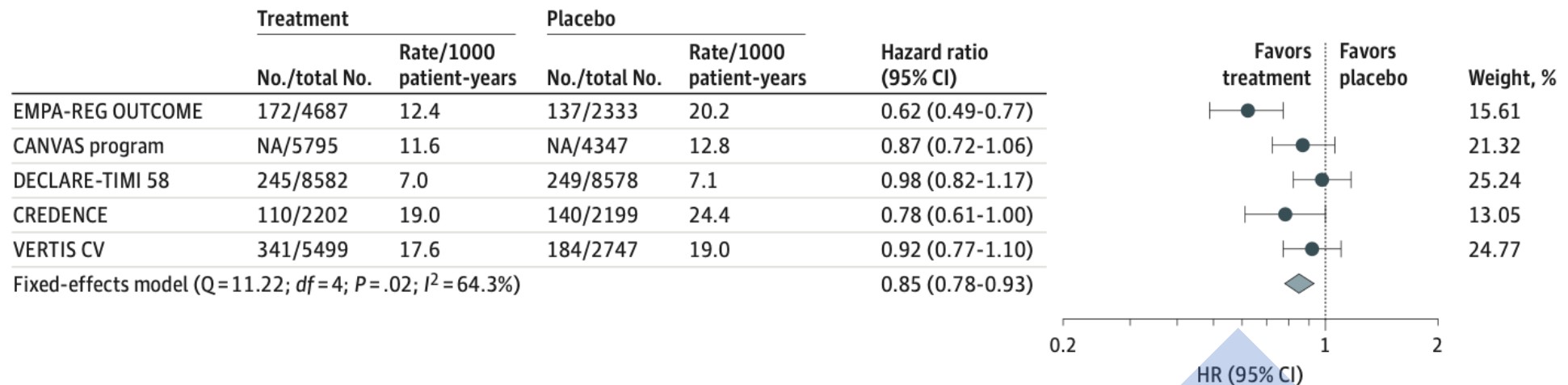


Figure 3. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Hospitalization for Heart Failure

A Overall HHF

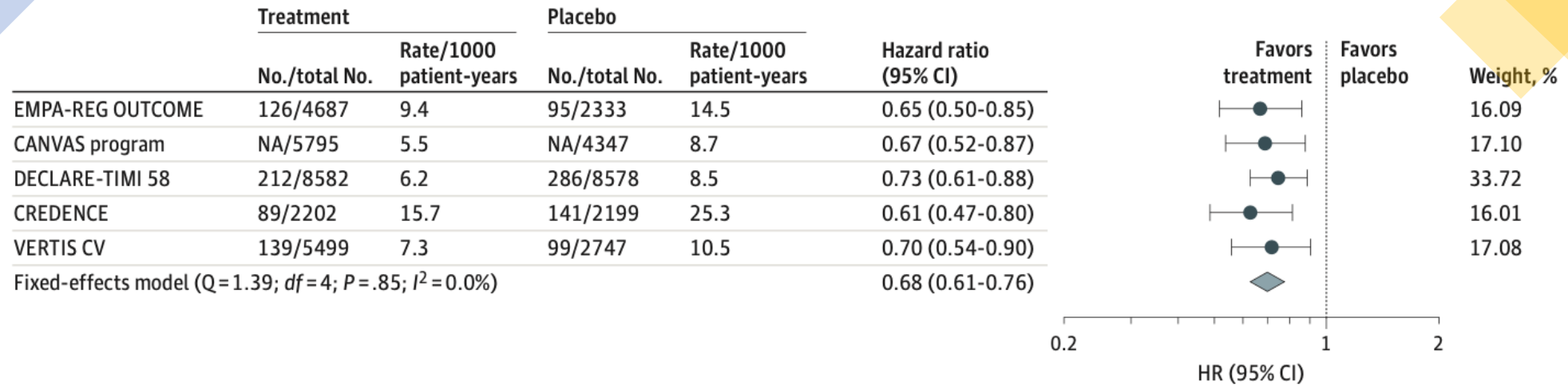
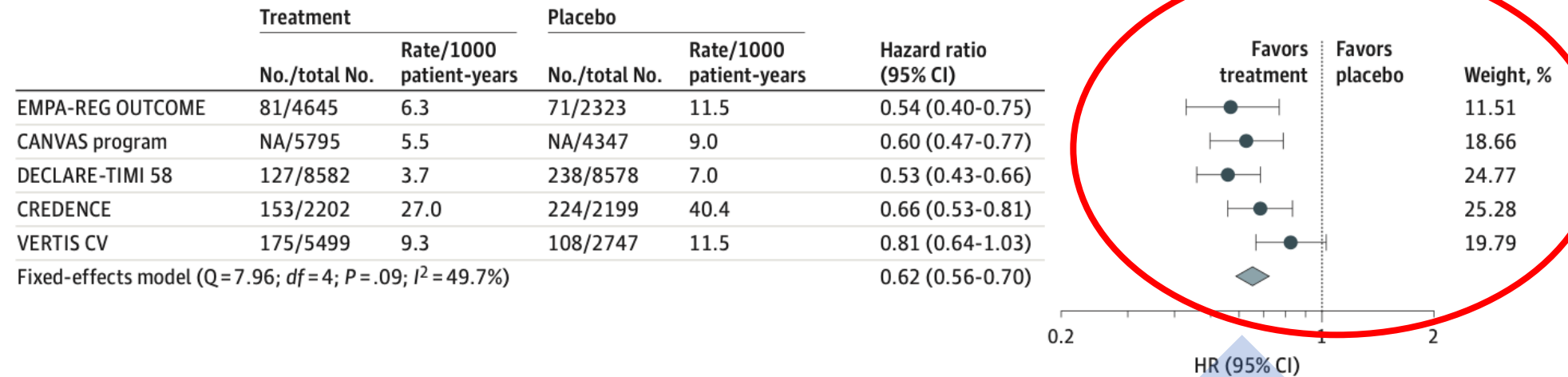
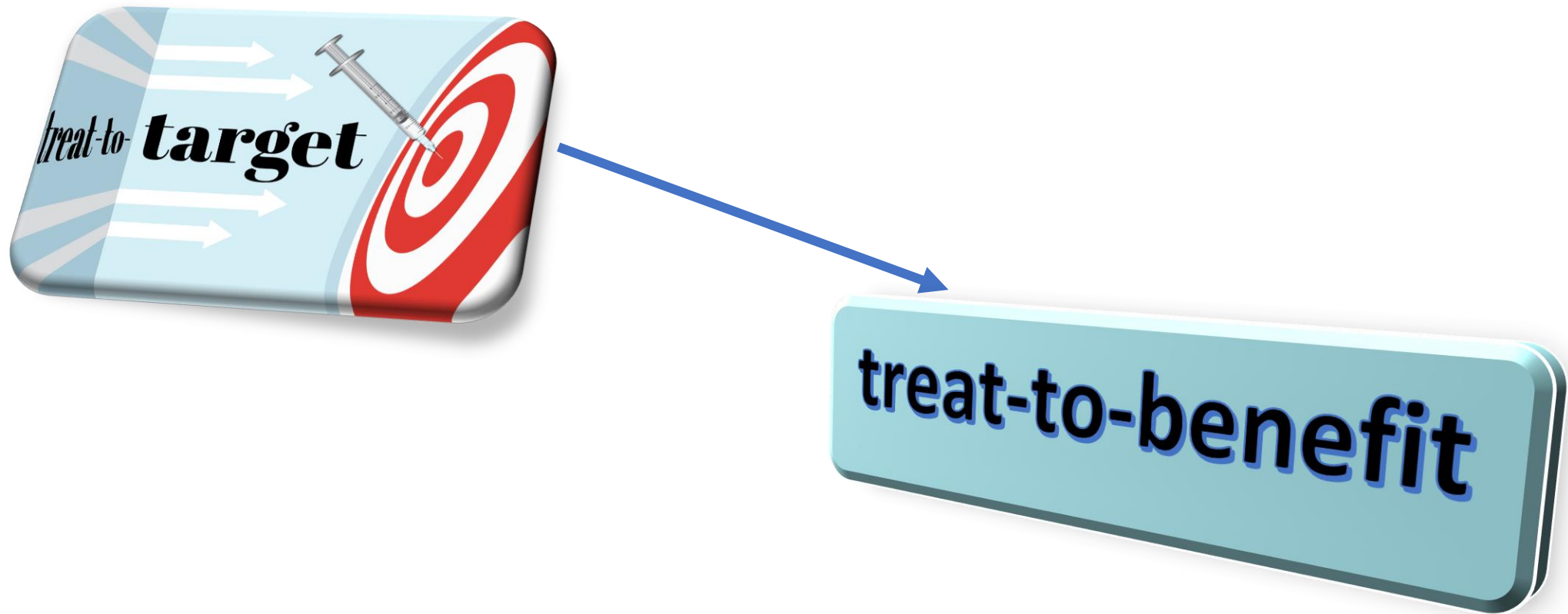


Figure 4. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Kidney-Related Outcomes

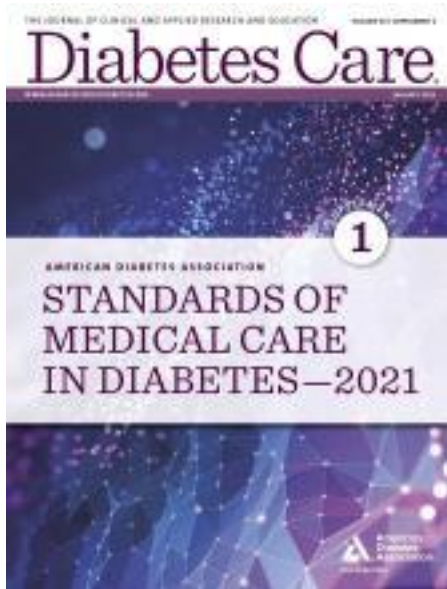
A Overall kidney outcomes



...l'obiettivo del trattamento del diabete mellito è cambiato...



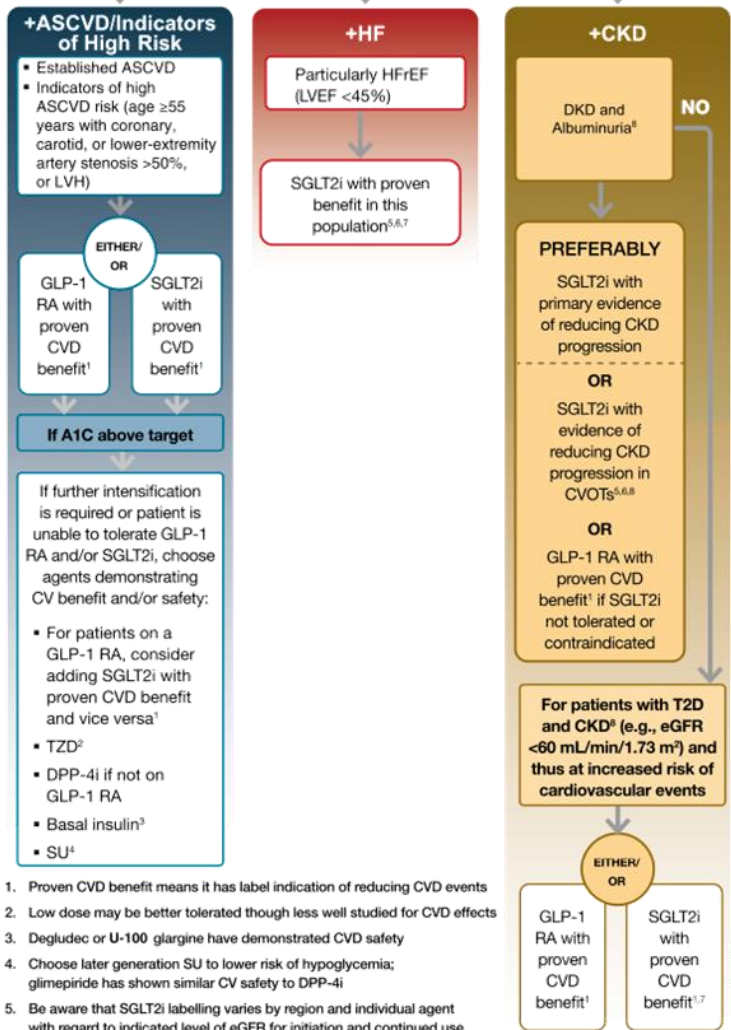
Un modello di rappresentazione globale e complessivo del paziente, che tiene conto di molteplici parametri, non solo clinici, con l'obiettivo di ottenere vantaggi in termini di protezione cardiovascolare e renale e modificare infine la storia naturale della malattia.



FIRST-LINE Therapy is Metformin and Comprehensive Lifestyle (including weight management and physical activity)

INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD, OR HF†

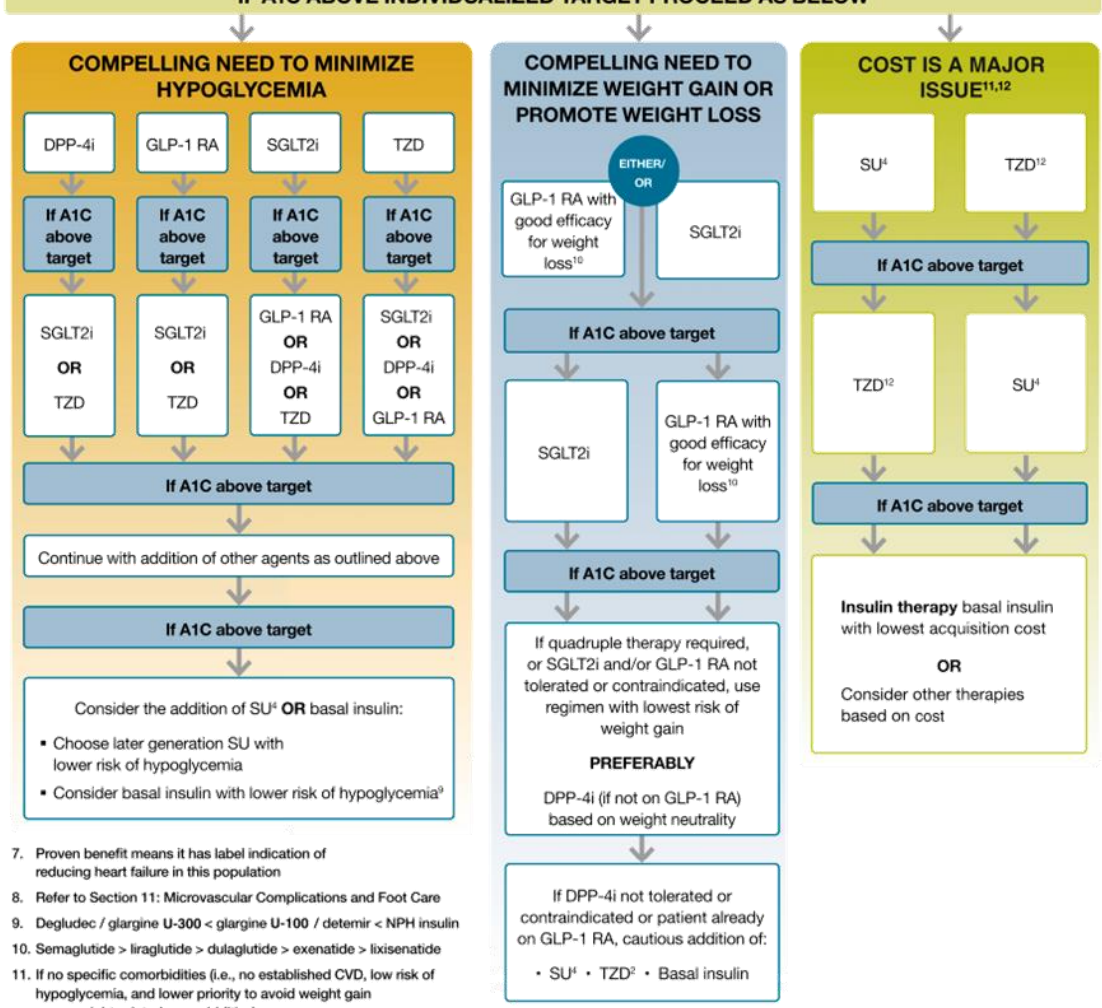
CONSIDER INDEPENDENTLY OF BASELINE A1C, INDIVIDUALIZED A1C TARGET, OR METFORMIN USE*



- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Degludec or U-100 glargine have demonstrated CVD safety
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i
- Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin and dapagliflozin have primary renal outcome data. Dapagliflozin and empagliflozin have primary heart failure outcome data.

NO

IF A1C ABOVE INDIVIDUALIZED TARGET PROCEED AS BELOW



- Proven benefit means it has label indication of reducing heart failure in this population
- Refer to Section 11: Microvascular Complications and Foot Care
- Degludec / glargine U-300 < glargine U-100 / detemir < NPH insulin
- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
- If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
- Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs are relatively more expensive and DPP-4i are relatively cheaper.



† Acted on 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.



Linea Guida SID e AMD

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Pubbligate nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 26 luglio 2021

- Molti studi clinici randomizzati sostengono l'uso di metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci preferenziali nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2, per la loro efficacia nella riduzione della HbA1c, il basso rischio di ipoglicemia e la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità.
- In particolare, gli SGLT-2i hanno anche, rispetto a metformina e GLP-1 RA, effetti favorevoli sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.
- Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo.
- 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.

Figure 24. Overview of select large, placebo-controlled clinical outcome trials assessing the benefits and harms of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists,

Drug	Trial	Kidney-related eligibility criteria	Primary outcome		Kidney outcomes		
			Primary outcome	Effect on primary outcome	Effect on albuminuria or albuminuria-containing composite outcome	Effect on GFR loss*	Adverse effects
SGLT-2 inhibitors							
Empagliflozin	EMPA-REG OUTCOME	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓↓	↓↓	Genital mycotic infections, DKA
	EMPEROR-Preserved	No criteria	CV death or hospitalization for HF	↓	NA	↔	Genital and urinary tract infections, hypotension
	EMPEROR-Reduced	eGFR >20 ml/min per 1.73 m ²	CV death or hospitalization for HF	↓	NA	↓↓	Genital tract infections
Canagliflozin	CANVAS trials	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓↓	↓↓	Genital mycotic infections, DKA, amputation
	CREDESCENCE	ACR >300 mg/g [30 mg/mmol] and eGFR 30–90 ml/min per 1.73 m ²	Progression of CKD [†]	↓↓	↓↓	↓↓	Genital mycotic infections, DKA
Dapagliflozin	DECLARE-TIMI 58	CrCl ≥ 60 ml/min	Dual primary outcomes: MACE and the composite of hospitalization for heart failure or CV death [†]	↔/↓	↓	↓↓	Genital mycotic infections, DKA
	DAPA-CKD	eGFR 25–75 ml/min per 1.73 m ²	First occurrence of a $\geq 50\%$ decline in eGFR, the onset of kidney failure, or death from renal or CV causes	↓↓	NA	↓↓	Major hypoglycemia, volume depletion
	DAPA-HF	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	CV death or worsening HF	↓	NA	↔	None notable
Ertugliflozin	VERTIS-CV	No criteria	MACE	↔	NA	↔	Genital mycotic infection, urinary tract infections
Sotagliflozin	SCORED	eGFR 25–60 ml/min per 1.73 m ²	Deaths from CV causes, hospitalizations for HF, and urgent visits for HF	↓	NA	↔	DKA, GI, genital mycotic infections, volume depletion
	SOLOIST	No criteria	Deaths from CV causes and hospitalizations and urgent visits for HF	↓↓	NA	NA	Severe hypoglycemia
GLP-1 receptor agonists							
Lixisenatide	ELIXA	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	↓	↔	None notable
Liraglutide	LEADER	eGFR ≥ 15 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓	↔	GI
Semaglutide [§]	SUSTAIN-6	Patients treated with dialysis excluded	MACE	↓	↓↓	NA	GI
	PIONEER 6	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	NA	NA	GI
Exenatide	EXSCEL	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	↔	↔	None notable
Albiglutide	HARMONY	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↔	NA	Injection site reactions
Dulaglutide	REWIND	eGFR ≥ 15 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓	↓	GI
Efpeglenatide	AMPLITUDE-O	eGFR 25–59.9 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓↓	↓↓	GI



La NOTA 100

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.

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)

[^]può prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.

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%).

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

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

** nel rispetto degli RCP dei singoli farmaci. Si veda tabella B

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).

- Nel paziente senza malattia renale cronica, senza malattia cardiovascolare e non ad alto rischio per malattia cardiovascolare, non sono attualmente disponibili evidenze sufficienti a raccomandare l'utilizzo di una specifica classe di farmaci rispetto alle altre oggetto della Nota. In tali pazienti la scelta terapeutica deve tenere conto di diversi fattori quali le caratteristiche individuali del soggetto, il profilo di tollerabilità del farmaco, l'entità di riduzione di HbA1c che si intende raggiungere o l'effetto sul peso corporeo.

Per prevenzione CV secondaria si intende presenza o anamnesi positiva per:

- malattia cardiovascolare: cardiopatia ischemica, pregresso IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica;
- malattia cerebrovascolare: pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea;
- arteriopatia periferica sintomatica.

Per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata o anamnestica, 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 (fra età >50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta)

Per malattia renale cronica si intende:

- VFG inferiore a 60 mL/min e/o presenza di albuminuria (micro e macro).

F. Le associazioni, estemporanee o precostituite, tra farmaci oggetto della Nota rimangono di pertinenza specialistica in quanto parte di una valutazione più complessa che andrà effettuata tenendo conto delle caratteristiche dei singoli pazienti e delle considerazioni generali riportate nella Nota.

SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE
DI INIBITORI DEL SGLT2, AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1 E INIBITORI DEL DPP4
NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di prima prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____

Specificare se: Medico di Medicina Generale Specialista in _____

U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____

Sesso: M F Data di Nascita _____ Codice Fiscale _____

Residenza _____

Valutazione

Paziente in trattamento con metformina: Sì No, per controindicazione o intolleranza

Mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati: Sì

Indicare le principali motivazioni della strategia terapeutica che si propone di prescrivere:

prevenzione CV secondaria*

rischio CV elevato**

scompenso cardiaco (solo se SGLT2i)

malattia renale cronica*** (solo se SGLT2i)

mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati****

controindicazione o intolleranza a SGLT2i e GLP1-RA (nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco) (solo se DPP4i)

altra motivazione (specificare) _____

*per prevenzione CV secondaria si intende la presenza di malattia cardiovascolare (cardiopatía ischemica, IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascularizzazione coronarica, coronaropatia), malattia cerebrovascolare (pregresso ictus o TIA, rivascularizzazione carotidea) o arteriopatia periferica sintomatica.

**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).

***per malattia renale cronica si intende la presenza di GFR <60 mL/min e/o di albuminuria (micro o macro).

****per i DPP4i: solo nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco.

Peso corporeo (kg) _____ Altezza (m) _____ BMI (kg/m²) _____

HbA1c recente (mmol/mol) _____ Obiettivo individuale di HbA1c (mmol/mol) _____

eGFR secondo formula CKD-EPI (mL/min) _____

Albuminuria: non valutata assente microalbuminuria macroalbuminuria/proteinuria

Strategia terapeutica (selezionare farmaco e posologia)

Categoria	Farmaco	Posologia	Categoria	Farmaco	Posologia
SGLT2i	<input type="checkbox"/> canagliflozin	<input type="checkbox"/> 100 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 300 mg una volta/die	SGLT2i/MF	<input type="checkbox"/> canagliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 50/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50/1000 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 150/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 150/1000 mg per 2 vv/die
	<input type="checkbox"/> dapagliflozin	<input type="checkbox"/> 10 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> dapagliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 5/1000 mg per 2 vv/die
	<input type="checkbox"/> empagliflozin	<input type="checkbox"/> 10 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> empagliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 5/1000 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 12,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	<input type="checkbox"/> ertugliflozin	<input type="checkbox"/> 5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 15 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> ertugliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 2,5/1000 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 7,5/1000 mg per 2 vv/die
DPP4i	<input type="checkbox"/> alogliptin	<input type="checkbox"/> 6,25 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 12,5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25 mg una volta/die	DPP4i/MF	<input type="checkbox"/> alogliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 12,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	<input type="checkbox"/> linagliptin	<input type="checkbox"/> 5 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> linagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 2,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	<input type="checkbox"/> saxagliptin	<input type="checkbox"/> 2,5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 5 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> saxagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 2,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	<input type="checkbox"/> sitagliptin	<input type="checkbox"/> 25 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 50 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 100 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> sitagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 50/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50/1000 mg per 2 vv/die
	<input type="checkbox"/> vildagliptin	<input type="checkbox"/> 50 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> vildagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 50/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50/1000 mg per 2 vv/die
GLP1-RA	<input type="checkbox"/> dulaglutide	<input type="checkbox"/> 0,75 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 1,5 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 3,0 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 4,5 mg una volta/sett	DPP4i/TZD	<input type="checkbox"/> alogliptin/pioglitazone	<input type="checkbox"/> 12,5/30 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 12,5/45 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25/30 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25/45 mg una volta/die
	<input type="checkbox"/> exenatide	<input type="checkbox"/> 5 mcg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 10 mcg per 2 vv/die		SGLT2i/ DPP4i	<input type="checkbox"/> empagliflozin/linagliptin
	<input type="checkbox"/> exenatide LAR	<input type="checkbox"/> 2 mg una volta/settimana	<input type="checkbox"/> saxagliptin/dapagliflozin		<input type="checkbox"/> 5/10 mg una volta/die
	<input type="checkbox"/> liraglutide	<input type="checkbox"/> 0,6 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 1,2 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 1,8 mg una volta/die	GLP1-RA/ insulina	<input type="checkbox"/> insulina degludec/liraglutide penna	dosi unitarie una volta/die (da 10 a 50U di degludec e da 0,36 a 1,8 mg di liraglutide)
	<input type="checkbox"/> lixisenatide	<input type="checkbox"/> 10 mcg una volta/die <input type="checkbox"/> 20 mcg una volta/die		<input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 10-40	dosi unitarie una volta/die (da 10 a 40U di glargine e da 5 a 20 mcg di lixisenatide)
	<input type="checkbox"/> semaglutide orale	<input type="checkbox"/> 3 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 7 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 14 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 30-60	dosi unitarie una volta/die (da 30 a 60U di glargine e da 10 a 20 mcg di lixisenatide)
	<input type="checkbox"/> semaglutide s.c.	<input type="checkbox"/> 0,25 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 0,50 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 1,0 mg una volta/sett			

La prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA può avvenire esclusivamente da parte di specialisti di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni.

La prescrizione delle associazioni estemporanee SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP.

Indicare l'eventuale altra terapia antidiabetica associata: _____

Data prevista per il Follow up: _____
la validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico

SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE
DI INIBITORI DEL SGLT2, AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1 E INIBITORI DEL DPP4
NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di rinnovo della prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____

Specificare se: Medico di Medicina Generale Specialista in _____

U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____

Sesso: M F Data di Nascita _____ Codice Fiscale _____

Residenza _____

Rivalutazione

Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo? Si No

Specificare gli eventi avversi _____

Terapia in corso: _____

Terapia confermata: Si No

Solo nel caso di terapia non confermata, indicare le principali motivazioni della strategia terapeutica che si propone di prescrivere:

prevenzione CV secondaria*

rischio CV elevato**

scompenso cardiaco (solo se SGLT2i)

malattia renale cronica*** (solo se SGLT2i)

mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati (nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco) (solo se DPP4i)

controindicazione o intolleranza a SGLT2i e GLP1-RA (nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco) (solo se DPP4i)

altra motivazione (specificare) _____

*per prevenzione CV secondaria si intende la presenza di malattia cardiovascolare (cardiopatía ischemica, IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascularizzazione coronarica, coronaropatia), malattia cerebrovascolare (pregresso ictus o TIA, rivascularizzazione carotidea) o arteriopatia periferica sintomatica.

**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).

***per malattia renale cronica si intende la presenza di GFR <60 mL/min e/o di albuminuria (micro o macro).

Peso corporeo (kg) _____ Altezza (m) _____ BMI (kg/m²) _____

HbA1c recente (mmol/mol) _____ Obiettivo individuale di HbA1c (mmol/mol) _____

eGFR secondo formula CKD-EPI (mL/min) _____

Albuminuria: non valutata assente microalbuminuria macroalbuminuria/proteinuria

Strategia terapeutica (selezionare farmaco e posologia)

Categoria	Farmaco	Posologia	Categoria	Farmaco	Posologia	
SGLT2i	<input type="checkbox"/> canagliflozin	<input type="checkbox"/> 100 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 300 mg una volta/die	SGLT2i/MF	<input type="checkbox"/> canagliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 50/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50/1000 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 150/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 150/1000 mg per 2 vv/die	
	<input type="checkbox"/> dapagliflozin	<input type="checkbox"/> 10 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> dapagliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 5/1000 mg per 2 vv/die	
	<input type="checkbox"/> empagliflozin	<input type="checkbox"/> 10 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> empagliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 5/1000 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 12,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 12,5/1000 mg per 2 vv/die	
	<input type="checkbox"/> ertugliflozin	<input type="checkbox"/> 5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 15 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> ertugliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 2,5/1000 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 7,5/1000 mg per 2 vv/die	
DPP4i	<input type="checkbox"/> alogliptin	<input type="checkbox"/> 6,25 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 12,5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25 mg una volta/die	DPP4i/MF	<input type="checkbox"/> alogliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 12,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 12,5/1000 mg per 2 vv/die	
	<input type="checkbox"/> linagliptin	<input type="checkbox"/> 5 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> linagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 2,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 2,5/1000 mg per 2 vv/die	
	<input type="checkbox"/> saxagliptin	<input type="checkbox"/> 2,5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 5 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> saxagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 2,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 2,5/1000 mg per 2 vv/die	
	<input type="checkbox"/> sitagliptin	<input type="checkbox"/> 25 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 50 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 100 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> sitagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 50/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50/1000 mg per 2 vv/die	
	<input type="checkbox"/> vildagliptin	<input type="checkbox"/> 50 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> vildagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 50/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50/1000 mg per 2 vv/die	
GLP1-RA	<input type="checkbox"/> dulaglutide	<input type="checkbox"/> 0,75 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 1,5 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 3,0 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 4,5 mg una volta/sett	DPP4i/TZD	<input type="checkbox"/> alogliptin/pioglitazone	<input type="checkbox"/> 12,5/30 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 12,5/45 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25/30 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25/45 mg una volta/die	
	<input type="checkbox"/> exenatide	<input type="checkbox"/> 5 mcg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 10 mcg per 2 vv/die			SGLT2i/ DPP4i	<input type="checkbox"/> empagliflozin/linagliptin
	<input type="checkbox"/> exenatide LAR	<input type="checkbox"/> 2 mg una volta/settimana	<input type="checkbox"/> saxagliptin/dapagliflozin	<input type="checkbox"/> 5/10 mg una volta/die		
	<input type="checkbox"/> liraglutide	<input type="checkbox"/> 0,6 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 1,2 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 1,8 mg una volta/die	GLP1-RA/ insulina	<input type="checkbox"/> insulina degludec/liraglutide penna	dosi unitarie una volta/die _____	
	<input type="checkbox"/> lixisenatide	<input type="checkbox"/> 10 mcg una volta/die <input type="checkbox"/> 20 mcg una volta/die			<input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 10-40	dosi unitarie una volta/die _____
	<input type="checkbox"/> semaglutide orale	<input type="checkbox"/> 3 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 7 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 14 mg una volta/die			<input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 30-60	dosi unitarie una volta/die _____
	<input type="checkbox"/> semaglutide s.c.	<input type="checkbox"/> 0,25 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 0,50 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 1,0 mg una volta/sett			dosi unitarie una volta/die _____	

La prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA può avvenire esclusivamente da parte di specialisti di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni.

La prescrizione delle associazioni estemporanee SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP.

Indicare l'eventuale altra terapia antidiabetica associata: _____

Data prevista per il Follow up: _____
la validità del rinnovo della prescrizione è al massimo di 12 mesi

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico



REGIONE
PIEMONTE
DIREZIONE SANITA' E WELFARE
Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica
settore.farmaceutico@regione.piemonte.it
settore.farmaceutico@cert.regione.piemonte.it

Protocollo n.

Torino, *

* n° e data della registrazione di protocollo
riportati nei metadati di DoQui ACTA

Classificazione 14.120.40

Ai Direttori Generali
delle Aziende Sanitarie Regionali

Ai Direttori Sanitari
delle Aziende Sanitarie Regionali

Ai Direttori dei Servizi Farmaceutici
delle Aziende Sanitarie Regionali

A EIMMG EIMP SNAMI SUMAI SMI

In merito alle modalità prescrittive, tale nota prevede la compilazione di una scheda di valutazione e prescrizione, sia da parte dello Specialista (diabetologo, endocrinologo, internista) che da parte del Medico di Medicina Generale.

OGGETTO: Nota AIFA 100

L'AIFA, con Determina n. DG/19/2022 del 21 gennaio 2022 (G.U. n. 19 del 25/01/2022) (all.1), ha istituito la Nota AIFA 100 (all.2), 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.

I medicinali inclusi nella nota AIFA 100 sono i seguenti:

- Inibitori SGLT2: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin
- Agonisti recettoriali GLP1: dulaglutide, exenatide, exenatide LAR, liraglutide, lixisenatide, semaglutide orale, semaglutide sottocutanea
- 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

In merito alle modalità prescrittive, tale nota prevede la compilazione di una scheda di valutazione e prescrizione, sia da parte dello Specialista (diabetologo, endocrinologo, internista) che da parte del Medico di Medicina Generale.

Take home messages



- Il diabete mellito è una patologia cronica ad alta prevalenza... una vera **pandemia**
- La **prevenzione** attuata seguendo uno stile di vita corretto è la prima mossa da fare per ridurre i casi di diabete
- Ha un elevato **impatto sanitario e socio-economico**
- Necessita di una **gestione complessa** per ridurre al minimo il rischio di complicanze
- Le **complicanze più frequenti** sono quelle cardio-
nefrovascolari
- Grazie ai nuovi farmaci per la cura del diabete, soprattutto **GLP1-RA e SGLT2i**, oggi abbiamo a disposizione tante armi per «**proteggere**» il nostro paziente: ridurre il rischio di morte CV, MACE, l'incidenza e la progressione della nefropatia e il rischio di scompenso cardiaco, indipendentemente dalla presenza di un noto evento CV



Grazie per
l'attenzione