

Beyond Glycemia

www.beyondglycemia.com

TRIMESTRALE A CARATTERE SCIENTIFICO

Anno XII - N. 1, Marzo 2022
ISSN 2279-9729

03

Editoriale
a cura del Board Scientifico

04

Ruolo delle gliflozine nella strategia terapeutica del diabete di tipo 2 secondo le raccomandazioni delle linee guida SID e AMD
Agostino Consoli

08

Limiti attuali/possibili sviluppi delle linee guida sulla base dei dati sulla protezione renale degli SGLT2i
Anna Solini

11

SGLT-2i: non solo diabete di tipo 2
Andrea Giaccari

15

Gli scenari della nota AIFA 100: nuove opportunità e sfide
Fabio Lucio Albini

Beyond Glycemia

Anno XII - N. 1, 2022
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

Editore MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Fabio Lucio Albini
Agostino Consoli
Andrea Giaccari
Marta Letizia Hribal
Pasquale Perrone Filardi
Roberto Pontremoli

Redazione MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione MEDIABOUT S.r.l.

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

EDITORIALE

Cari Lettori,

il 2022 è iniziato con un'importante novità per la gestione e la cura dei pazienti affetti da diabete di tipo 2. Il 26 Gennaio è infatti stata pubblicata la nota 100 dell'AIFA che estende, come noto, ai medici di medicina generale la possibilità di prescrivere farmaci appartenenti alle classi degli inibitori dei DPP4, degli inibitori di SGLT2 e degli agonisti recettoriali del GLP-1 che prima di tale nota potevano essere prescritti solo da specialisti diabetologi. Alla luce di questa novità diventa ancora più importante che tutti i medici che nell'ambito della propria attività gestiscono pazienti diabetici siano informati ed aggiornati sulle notevoli potenzialità di queste classi di farmaci.

In questo primo numero del 2022, XII anno di attività della rivista, troverete quindi un approfondimento a firma del prof. Consoli sul ruolo degli SGLT-2 inibitori nella strategia terapeutica del diabete di tipo 2 secondo le raccomandazioni delle nuove linee

guida delle due principali società di diabetologia nazionali (SID e AMD). Segue un contributo della prof.ssa Anna Solini che disegna un quadro degli attuali limiti attuali e dei possibili sviluppi delle linee guida per la prescrizione di tali farmaci, con particolare attenzione agli aspetti legati alla protezione renale. Il prof. Giaccari evidenzia, invece, nel suo contributo come gli SGLT-2 inibitori rappresentino una vera rivoluzione in termini di terapia che se allo stato attuale interessa i soggetti con diabete di tipo 2, potrà in futuro riguardare anche i pazienti con diabete di tipo 1. Chiude il numero il contributo del dr. Albin, responsabile della Accademia di Alta Formazione per Medici del Territorio, che sottolinea ulteriormente le notevoli opportunità offerte dalla Nota 100, ai medici di medicina generale, ai diabetologi, ma anche e soprattutto ai pazienti, che potranno ricevere da subito terapie che si sono dimostrate estremamente efficaci.

Vi auguriamo, come sempre, una Buona Lettura.

Il Board Scientifico

Ruolo delle gliflozine nella strategia terapeutica del diabete di tipo 2 secondo le raccomandazioni delle linee guida SID e AMD

Agostino **Consoli**

DMSI e CAST, Università d'Annunzio di Chieti-Pescara

La disponibilità di nuove molecole e l'importante quantità di evidenze disponibili, generate tanto da ampi trial clinici randomizzati quanto da studi osservazionali retrospettivi su dati amministrativi di decine di migliaia di soggetti, hanno rivoluzionato negli ultimi anni l'approccio terapeutico al diabete mellito di tipo 2 (1).

Questo ha reso necessario un profondo rinnovamento delle Linee Guida sul trattamento del DM2 elaborate dalle diverse Società Scientifiche, che sono andate incontro, infatti, a rapidi cambiamenti nel corso degli ultimi anni. In linea con le direttive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), promulgate a seguito della emanazione della Legge 24/2017 che disciplina, tra l'altro, la responsabilità professionale del medico, la Società Italiana di Diabetologia (SID) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) hanno costituito un panel ad hoc con l'incarico di redigere le Linee Guida per il trattamento delle persone con DM2 applicando, secondo i dettami dell'ISS, il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (2) per l'analisi delle evidenze disponibili e la formulazione delle raccomandazioni. L'applicazione del metodo GRADE consente una giusta "ponderazione" delle evidenze disponibili in base alla loro solidità e minimizza il potenziale bias rappresentato dalle opinioni personali degli estensori. Questo fa sì che le Linee Guida e le raccomandazioni da esse implicate dovrebbero essere "riproducibili", e quindi molto simili, a prescindere dalla composizione del panel di esperti chiamato a redigerle.

È innegabile che le Linee Guida SID AMD, pubblicate sul sito dell'ISS nella estate 2021 (3) ed ovviamente disponibili anche sui siti delle due Società Scientifiche, suggeriscano, anzi, RACCOMANDINO, un approccio nuovo alla terapia del DM2. Nell'ambito di questo approccio nuovo, l'utilizzo degli inibitori del SGLT2 (SGLT2i, gliflozine) assume un ruolo di primo o primissimo piano in quasi tutte le situazioni cliniche che il DM2 può presentare.

Ai fini di una classificazione del rischio e di una identificazione della popolazioni basata su semplici ed incontrovertibili criteri

clinici, finalizzata a rendere più certa la trasposizione dei dati degli studi clinici a specifiche categorie di soggetti, le Linee Guida SID AMD 2021 suggeriscono algoritmi di trattamento sotto alcuni aspetti diversi per 3 diverse "categorie" di persone con diabete:

- a) Soggetti senza evidenze cliniche di pregresso evento cardiovascolare
- b) Soggetti con malattia cardiovascolare accertata
- c) Soggetti con storia clinica e/o segni e sintomi di scompenso cardiaco

Relativamente ai soggetti della prima categoria, sulla base delle evidenze di efficacia, sicurezza e dei costi relativi al trattamento, il farmaco di prima scelta continua ad essere la metformina. Occorre tuttavia considerare che nelle raccomandazioni relative ai target di trattamento vengono specificamente raccomandati valori target di HbA1c diversi in funzione del trattamento messo in pratica. Conseguentemente, se per soggetti la terapia dei quali comprenda l'insulina (o per coloro, fortunatamente sempre di meno, che assumono sulfoniluree) viene raccomandato il raggiungimento di una HbA1c inferiore a 7,5%, per i soggetti che non assumono farmaci che aumentano il rischio di ipoglicemia, il target di HbA1c raccomandato è <7,0%. Inoltre, per gli stessi soggetti, viene comunque suggerito di raggiungere una HbA1c <6,5% per un trattamento ottimale. Come indicato nello schema in Figura 1, i farmaci raccomandati per il secondo livello di intervento in questi soggetti sono gli SGLT2i e gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RA): di conseguenza, in tutti i soggetti (la grande maggioranza) che non raggiungano una HbA1c <7,0% in monoterapia con metformina, è raccomandato l'impiego di SGLT2i o GLP-1RA e, l'impiego dei medesimi farmaci, è fortemente suggerito in tutti coloro che con la sola metformina non raggiungano una HbA1c <6,5%. Vista la maneggevolezza certamente maggiore dei SGLT2i rispetto ai GLP-1 RA e la loro tollerabilità generalmente superiore (4), è facile osservare come la semplice applicazione puntuale della Linee Guida SID AMD dovrebbe portare all'impiego dei SGLT2i in un'ampia maggioranza di persone con DM2.

Relativamente ai soggetti che abbiano avuto un pregresso evento cardiovascolare, pur essendo inclusa la metformina tra i farmaci raccomandati come prima scelta terapeutica, SGLT2i e GLP-1 RA salgono sul primo gradino della raccomandazione (Figura 2) e, a prescindere dalle indicazioni di rimborsabilità riportate nella recentissima Nota 100 dell’AIFA (5), le Linee Guida SID AMD suggeriscono la possibilità di iniziare la terapia di un soggetto con pregresso evento cardiovascolare direttamente con un farmaco di una di queste due classi. Questo deriva da una serie di evidenze (sia trial randomizzati controllati che metanalisi di un congruo numero di detti trial) (6) che dimostrano

molto chiaramente come, in soggetti in prevenzione secondaria, l’utilizzo sia dei SGLT2i che di GLP-1 RA si associ ad una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, ictus cerebrale, morte cardiovascolare) che appare di entità simile (10 - 13%) per i farmaci di entrambe le classi. Probabilmente esistono differenze tra le due classi nella protezione nei confronti del singolo evento (con i GLP-1 RA particolarmente efficaci nel proteggere nei confronti del rischio di ictus ed i SGLT2i con dati migliori relativamente alla morte cardiovascolare, con un’importante riduzione del rischio di quest’ultima dimostrata per la prima volta nello studio EMPA-REG OUTCOME

**Linee Guida SID-AMD 2021 per il trattamento del DM2:
RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO IN ASSENZA DI PREGRESSI EVENTI CARDIOVASCOLARI**

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: SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

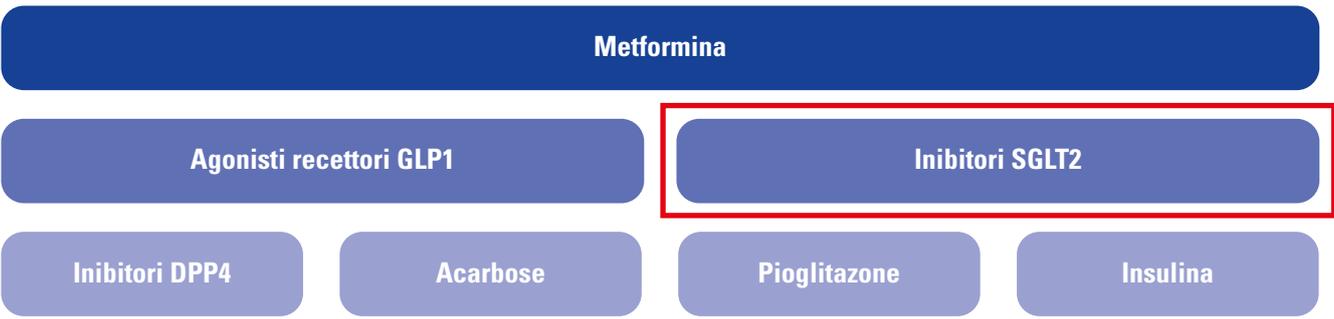


Fig. 1

**Linee Guida SID-AMD 2021 per il trattamento del DM2:
RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO IN SOGGETTI CON PREGRESSI EVENTI CARDIOVASCOLARI**

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. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta.



Fig. 2

con empagliflozin) (7,8), ma le Linee Guida SID AMD le pongono comunque sullo stesso livello (e sul primo gradino) nella scala dei farmaci raccomandati per il trattamento del diabete in soggetti con pregresso evento cardiovascolare.

Un discorso a parte va riservato invece ai soggetti che abbiano una storia di insufficienza cardiaca o presentino segni e sintomi di scompenso cardiaco. In questo caso, in sintonia da quanto indicato dal documento di consenso ADA-EASD (9) e con le linee guida per il trattamento del diabete in soggetti ad alto rischio cardiovascolare proposte dalla European Society of Cardiology (10), il farmaco di prima scelta secondo le linee guida SID AMD non può che essere un SGLT2i (Figura 3). Questa forte raccomandazione scaturisce da una imponente mole di evidenze che documentano una riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso associata al trattamento con SGLT2i che va dal 30 al 40% (11-12). Inoltre, questo importante effetto protettivo viene esercitato dai SGLT2i a prescindere dalla presenza o meno di storia clinica di scompenso e/o di malattia cardiovascolare e, nei soggetti con scompenso cardiaco, a prescindere dalla presenza o meno di diabete mellito (13). Infatti, tra gli SGLT2i, empagliflozin e dapagliflozin hanno recentemente ottenuto l'indicazione all'utilizzo nei pazienti non diabetici, il primo per il trattamento dello scompenso a frazione di eiezione ridotta, e il secondo in tutto lo spettro dello scompenso cardiaco.

Appare dunque evidente come le Linee Guida SID AMD assegnino complessivamente ai SGLT2i un ruolo assolutamente di

primo piano nel trattamento della persona con diabete di tipo 2 in tutti gli stadi della malattia, ritenendo anche indispensabile l'utilizzo di questa classe di farmaci nel diabetico con scompenso cardiaco.

Esistono dunque tutte le premesse per sperare che anche in Italia, in un futuro prossimo, sarà possibile osservare un importante aumento dell'impiego di questa classe di farmaci, al momento largamente sotto-utilizzata. Questo è ancor più vero se si considera che, per mere ragioni di carattere temporale relative al fatto che i dati più importanti sulle evidenze in merito non erano stati ancora pubblicati nel momento in cui il panel di redazione elaborava gli studi disponibili, le Linee Guida SID AMD nella loro presente versione non esprimono raccomandazioni relativamente alla nefroprotezione. Sono divenute invece recentemente disponibili una serie di evidenze che indicano come l'utilizzo dei SGLT2i si associ ad un effetto di protezione, mai osservato prima con altre classi di farmaci, nei confronti della perdita, nel tempo, di funzione renale nei soggetti con diabete, evidente fin dalle prime fasi (14,15). Una revisione ed un update delle Linee Guida SID AMD pubblicate nel 2021 è già in corso e sarà presto pubblicata: è ragionevole pensare che in questa "updated version" la terapia con SGLT2i avrà un ruolo ancora maggiore e sarà indicata, come già enunciato nel Consenso ADA - EASD 2022, non solo per la prevenzione dello scompenso cardiaco e della morte cardiovascolare, ma anche per la prevenzione del deterioramento della funzione renale nel diabete.

**Linee Guida SID-AMD 2021 per il trattamento del DM2:
RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO IN SOGGETTI CON 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. I GLP-1 RA e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre DPP-4i, acarbose ed insulina come farmaci di terza scelta.

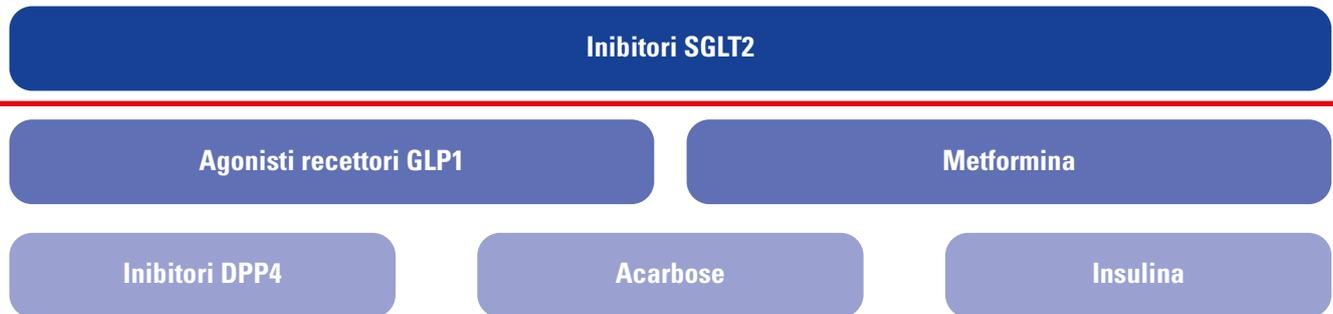


Fig. 3

BIBLIOGRAFIA

1. ADA Standards of Medical Care in Diabetes—2022, *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S113–S124
2. Guyatt G, D Oxman A, Akl E A, et al., GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables *J Clin Epidemiol*, 2011, 64:383-94.
3. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf accessed on Feb 2nd 2022
4. Hussein H, Zaccardi F, Khuntiet K et al., Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis, *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22:1035-1046.
5. <https://www.aifa.gov.it/nota-100> accessed on Feb 4th 2022
6. Brown E, Heerspink H J L, Cuthbertson D J et al., SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications, *Lancet*, 2021; 398: 262-276.
7. Palmer SC, Tendal B, Mustafa R A et al., Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ*, 2021;372:m4573.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin J M, et al., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med*, 2015;373:2117-28.
9. Buse JB, Wexler D J, Tsapas A et al., 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *Diabetes Care*, 2020;43:487–493.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al., 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *Eur Heart J*, 2021; 42:3599-3726.
11. Butler J, Shariq Usman M, Shahzeb Khanet M al., Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis, *ESC Heart Fail*, 2020; 7:3298-3309.
12. Packer M, Anker S D, Butler J et al., Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure, *N Engl J Med*, 2020; 383:1413-1424.
13. Zannad F, Ferreira J P, Pocock S J et al., SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials, *Lancet*, 2020; 396:819-829.
14. Giordano F, Vora J, Feniciet P et al., Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk, *Cardiovasc Diabetol*, 2020; 19:196.
15. Mittal N, Sehray V, Mittalet R et al., Reno-protective potential of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors: Summary evidence from clinical and real-world data, *Eur J Pharmacol*, 2021, 15;907:174320.

Limiti attuali/possibili sviluppi delle linee guida sulla base dei dati sulla protezione renale degli SGLT2i

Anna Solini

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e di Area Critica Università di Pisa

Rilevanza della malattia renale cronica in corso di diabete (DKD)

Osservazioni recenti condotte negli USA mostrano come, nell'ultimo decennio, si sia osservato un progressivo e generalizzato aumento della insufficienza renale terminale (ESRD) in corso di diabete (1). Il dato è particolarmente allarmante se consideriamo che il diabete tipo 2 (T2D) è in aumento esponenziale: si stima che, nel 2045, 629 milioni di persone al mondo saranno portatori noti di questa patologia. Il T2D è, insieme all'ipertensione, la principale causa di insufficienza renale terminale, e la prognosi dei pazienti diabetici in dialisi è peggiore di quella dei dializzati non diabetici (2). Inoltre, nonostante il miglioramento delle cure che ha permesso una riduzione progressiva delle complicanze macrovascolari del T2D, nell'ultimo ventennio questa tendenza al miglioramento non si è osservata per la progressione verso la ESRD. Va sottolineato come molti pazienti non siano consapevoli di essere portatori di un danno renale in corso di diabete (DKD), e pochissimi controllano un indicatore semplice e precoce di funzione renale, la escrezione urinaria di albumina, testata solo nel 20% dei soggetti con T2D e/o ipertensione arteriosa, secondo osservazioni recenti condotte negli USA (3). È quindi importante essere consapevoli della rilevanza clinica e delle severe implicazioni prognostiche della DKD, tra l'altro gravata da un altissimo rischio cardiovascolare (CV) e da una significativa prevalenza di scompenso cardiaco, nonché da costi ingenti per la società, sia di tipo diretto che indiretto.

Attuale posizione delle linee guida sull'uso degli SGLT2 inibitori

Trial clinici randomizzati e studi real-life pubblicati dal 2015 in poi hanno invariabilmente confermato cardio e nefroprotezione degli SGLT2 inibitori (SGLT2i), con riduzione della albuminuria e rallentamento della perdita di filtrato glomerulare (eGFR), e quindi della progressione verso la ESRD (4-6) e della morte per cause renali; i benefici sul rene non sono appannaggio esclusivo

di una o dell'altra molecola, ma si osservano per tutti i farmaci della classe. Queste evidenze hanno portato le società scientifiche diabetologiche, cardiologiche e nefrologiche a rivedere in modo radicale le indicazioni alla prevenzione e al trattamento dello scompenso cardiaco e della DKD.

ADA 2022

Acquista molta importanza un preciso inquadramento clinico del paziente che abbiamo di fronte, con la prima scelta di un SGLT2i o di una incretina in soggetti portatori di fattori di rischio per malattia aterosclerotica o di malattia documentata, e di un SGLT2i in presenza di scompenso cardiaco o DKD. Va evidenziata la indicazione all'uso di questi farmaci indipendentemente dalla presenza di metformina in terapia e dal grado di compenso metabolico, quindi anche in soggetti con HbA1c a target (7): una posizione inclusiva che candida all'uso di questi farmaci un enorme numero di pazienti.

ESC/EASD 2019

Gli SGLT2i sono la prima scelta in soggetti con danno renale per ridurre la progressione della DKD. Empagliflozin, canagliflozin, o dapagliflozin sono raccomandati in soggetti con T2D e CVD, o a rischio CV alto/molto alto, per ridurre gli eventi CV; si sottolinea la riduzione della mortalità osservata con empagliflozin (8). La revisione di queste linee guida, che - in modo non del tutto condivisibile - non prevedono l'utilizzo di metformina in associazione con i nuovi farmaci nel trattamento preferenziale di questi soggetti ad alto rischio CV e renale, è attesa per il 2023.

KDIGO

Il Kidney Disease: Improving Global Outcomes è un organismo di rilevanza mondiale il cui compito è monitorare l'andamento delle malattie renali nel mondo e fornire una sorta di decalogo alla loro gestione. Nel 2020 è stato diffuso l'aggiornamento della gestione della DKD (9). Si raccomanda in tutti i pazienti con DKD ed eGFR >30 ml/min/1.73m² la scelta prioritaria di un SGLT2i, da

non sospendere per l'iniziale calo di eGFR, mantenendo il trattamento iniziato anche se esso scende sotto 30 ml/min/1.73m². Tale farmaco va combinato con la metformina, per anni erroneamente criminalizzata in presenza di compromissione renale, ed oggi completamente riabilitata. Si propone un algoritmo chiaro e preciso anche per il medico di medicina generale o per il paziente stesso, con un grafico molto efficace che illustra come gestire la terapia combinata metformina+SGLT2i, e quali farmaci alternativi usare qualora questi due farmaci di prima scelta non siano tollerati (Figura 1). La scelta di questa terapia alternativa deve tener conto di varie condizioni (preferenza del paziente, comorbidità, livello di filtrato, costi, etc), ma vi è il suggerimento a preferire l'uso di un GLP1-RA. Queste indicazioni candidano automaticamente ogni paziente con malattia renale di grado 3a o superiore all'uso preferenziale di SGLT2i.

SID-AMD

Le linee guida AMD-SID (10), rilasciate nel 2021, raccomandano l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con T2D senza pregressi eventi CV, identificando sia i GLP1 agonisti recettoriali che le gliflozine come farmaci di seconda scelta. Nel trattamento a lungo termine

in pazienti con pregressi eventi CV e senza scompenso cardiaco, si raccomanda l'uso di metformina, SGLT2i e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta. Gli SGLT2i sono raccomandati come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con T2D e scompenso cardiaco. Non è riportata alcuna indicazione preferenziale all'uso degli SGLT2i nei pazienti con DKD o ad alto rischio di progredire verso la ESRD, ma tale aspetto è in corso di emendamento.

La Nota 100

Il 25 Gennaio 2022 è stata pubblicata in Gazzetta Ufficiale la Nota 100, che sancisce la prescrivibilità degli SGLT2i, dei GLP1-RA e dei DPP4 inibitori nel trattamento del T2D sia da parte di un medico specialista che opera in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete (come avvenuto finora), sia da parte di qualsiasi altro specialista del SSN che abbia in carico i pazienti per il trattamento delle principali complicanze, sia da parte del medico di medicina generale. Questa decisione governativa è destinata a rivoluzionare, almeno sulla carta, l'accesso a queste nuove classi di farmaci, auspicabilmente aumentando il numero dei pazienti ad alto rischio CV e renale che possano beneficiare di tali trattamenti.

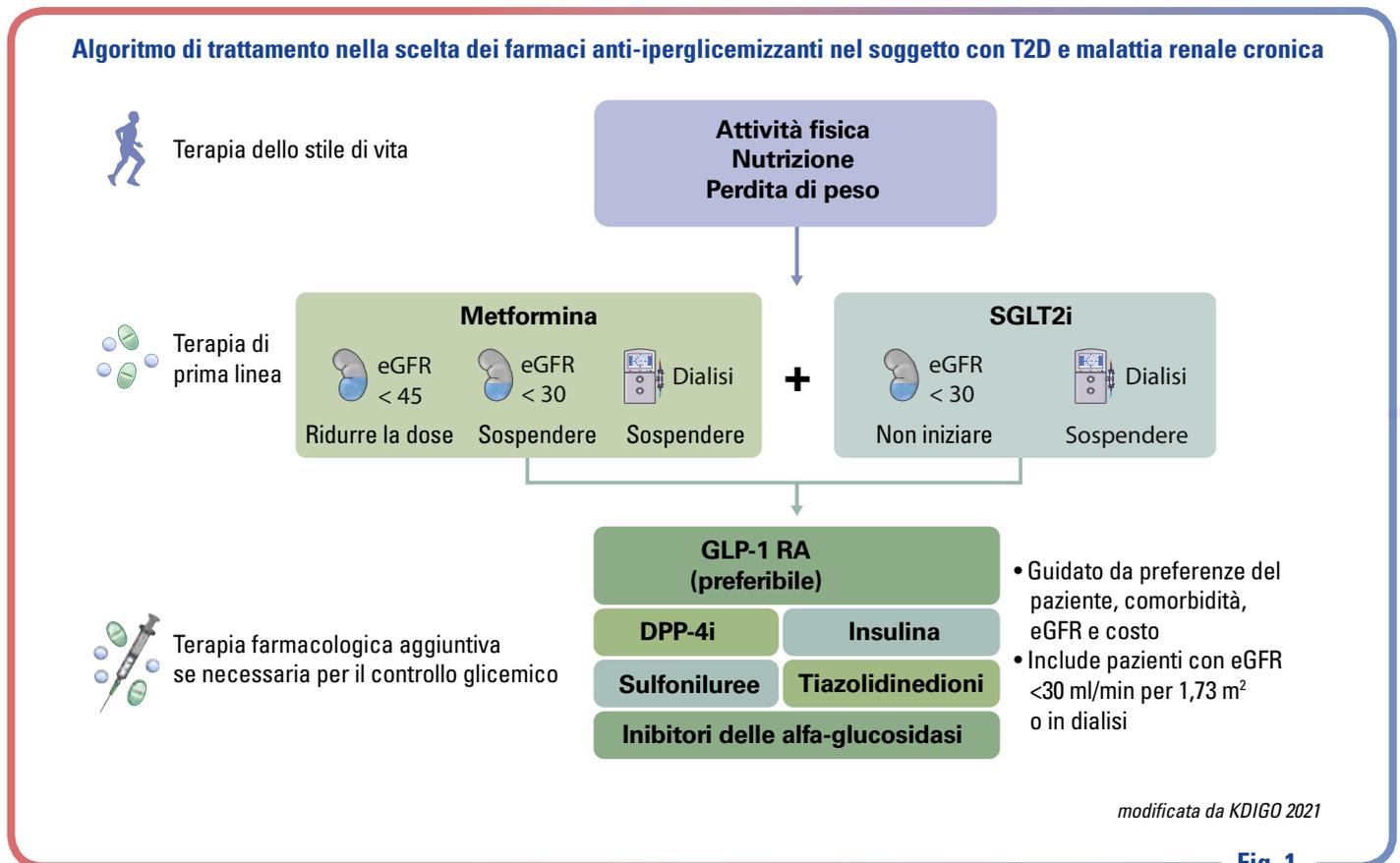


Fig. 1

Conclusioni

Il paziente con diabete e danno renale configura un tipico esempio di cronicità della malattia che richiede un approccio di squadra e una strutturazione dei processi di cura. Negli ultimi 15 anni si sono moltiplicate le segnalazioni che dimostrano come una presa in carico precoce del paziente con DKD sia in grado di ridurre la frequenza dei ricoveri e la mortalità. Inoltre, la qualità e l'intensità del trattamento nel periodo di terapia conservativa sembra essere in grado di influenzare anche la morbilità e la mortalità dei pazienti dopo l'inizio della dialisi. I nuovi percorsi diagnostico-terapeutici, in considerazione delle comorbidità spesso coesistenti, devono vedere coinvolti in modo coordinato e integrato altri attori, come il Medico di Medicina Generale ed altri Specialisti, ed il percorso di cura deve essere adeguatamente condiviso con il paziente (Tabella 1), con l'obiettivo finale di un

miglioramento della qualità della prestazione sanitaria insieme ad un risparmio nell'impiego di risorse. Le linee guida rilasciate dalle società scientifiche di riferimento, nazionali ed internazionali, appaiono non completamente concordi nell'identificare gli SGLT2i come la classe di farmaci con la più convincente evidenza di protezione renale, scelta indubbiamente supportata da studi che avevano come outcome primario una serie di hard endpoints renali. La recente apertura all'utilizzo e alla prescrizione diretta degli SGLT2i e di altri farmaci innovativi per la cura del T2D da parte di tutti i medici afferenti al SSN configura una opportunità straordinaria per tutte le persone con T2D, ma costituisce anche una sfida importante a cui l'intero SSN deve rispondere con prontezza, buonsenso, impegno, ma soprattutto competenza e professionalità.

Obiettivi condivisi medico-paziente nel trattamento del diabete tipo 2

Migliorare la conoscenza della malattia, i convincimenti, la capacità di gestione di alcuni aspetti clinico-pratici.
Migliorare l'autogestione e le motivazioni personali
Incoraggiare l'adozione e il mantenimento di stili di vita sani
Ottimizzare il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare
Aumentare il coinvolgimento personale sulle scelte terapeutiche, il monitoraggio glicemico e i programmi di screening delle complicanze
Prevenire l'insorgenza delle complicanze, e adottare ogni possibile strategia per rallentare la progressione
Migliorare il benessere mentale ed emotivo, il grado di soddisfazione per i trattamenti, la qualità della vita

Tab. 1

BIBLIOGRAFIA

- Gregg EW, Hora I, Benoit SR. Resurgence in Diabetes-Related Complications. *JAMA*. 2019;321(19):1867-1868.
- Lee HJ, Son YJ. Prevalence and Associated Factors of Frailty and Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3471.
- United States Renal Data System. 2019 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2019.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446.
- Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):27-35.
- Standards of Medical Care in Diabetes—2022 *Diabetes Care* 2022;45(1):S125-S143.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-S115.
- Linee Guida per il trattamento del Diabete Mellito di tipo 2. Pubblicate il 26 Luglio 2021 sul sito dell'ISS; consultabili al link <https://snlg.iss.it/?cat=6>

SGLT-2i: non solo diabete di tipo 2

Andrea **Giacconi**

Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS ed Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Gli SGLT-2i rappresentano una vera rivoluzione della farmacologia. Con una struttura chimica molto semplice (di fatto sono analoghi della florizina, un disaccaride naturale che inibisce sia SGLT-1 che SGLT-2), sono in grado di svolgere, attraverso meccanismi ancora non ben compresi, molteplici azioni. L'imposizione dell'agenzia FDA di effettuare studi di sicurezza (nata dopo i problemi insorti con il rosiglitazone ed il supposto aumento di eventi cardiovascolari) ha generato, se vogliamo involontariamente, una serie di dati che sono andati ben oltre la semplice dimostrazione di "sicurezza" cardiovascolare. A cominciare dal 17 settembre 2015 (data di presentazione dell'EMPA-REG OUTCOME all'EASD di Stoccolma), una tumultuosa serie di trial ha totalmente rivoluzionato la terapia del diabete. Invadendo, tuttavia, anche il campo di altre malattie importanti. A cominciare dallo scompenso cardiaco, l'insufficienza renale e, forse, altre che verranno.

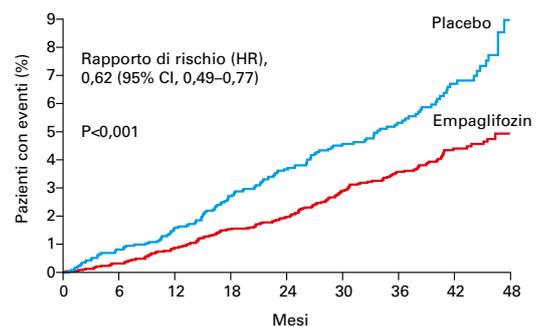
In realtà molte delle evidenze erano, almeno indirettamente, già presenti nel primo EMPA-REG OUTCOME (1). Sicuramente la riduzione della ospedalizzazione per scompenso cardiaco (figura 1), ma anche la protezione renale (figura 2), a sua volta indipendente dalla presenza di albuminuria. È ormai chiaro che questi risultati erano inattesi e, per questo motivo, non correttamente inseriti nella progettazione della valutazione statistica, quindi formalmente non valutabili. Ancora, i risultati straordinari dell'EMPA-REG OUTCOME hanno imposto il "cambiamento in corsa". Lo studio CANVAS (2), con canagliflozin, fu "rafforzato" per ottenere la riduzione dei MACE; nel DECLARE (3) fu raddoppiato l'endpoint primario introducendo la riduzione della morte cardiovascolare, purtroppo non confermata. Molte meta-analisi, tuttavia, continuavano a confermare i risultati estremamente positivi su scompenso cardiaco e protezione renale.

Nacquero così i grandi trial con endpoint diversi dal diabete, svolti su pazienti anche senza diabete. Il primo in ordine di tempo (forse anch'esso basato sui risultati ottenuti dall'EMPA-REG OUTCOME) è stato il DAPA-HF (4). I risultati del trial con dapagliflozin, condotto solo in pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione, dimostrarono sia una riduzione delle ospedalizzazioni e visite urgenti per scompenso cardiaco, sia, per la prima volta per questo farmaco, delle morti cardiovascolari. Ma la vera rivoluzione era che la riduzione di eventi

era presente sia in pazienti con diabete che senza diabete. A stretto giro sono poi arrivati i risultati dei trial EMPEROR con empagliflozin. Il primo, EMPEROR-Reduced (5) (figura 3), ha prevalentemente confermato i risultati ottenuti dal DAPA-HF,

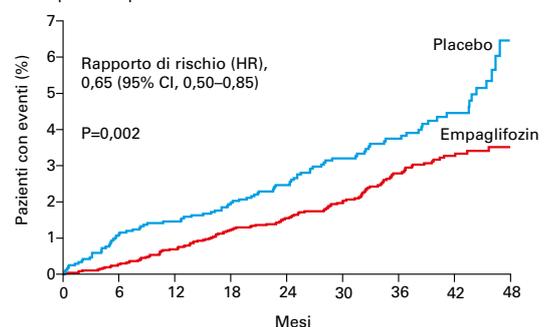
Incidenza cumulativa della mortalità per cause cardiovascolari e dell'ospedalizzazione a causa dello scompenso cardiaco - EMPA-REG OUTCOME

Mortalità per cause cardiovascolari



Numero di pazienti	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Empagliflozin	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177
Placebo									

Ospedalizzazione per scompenso cardiaco

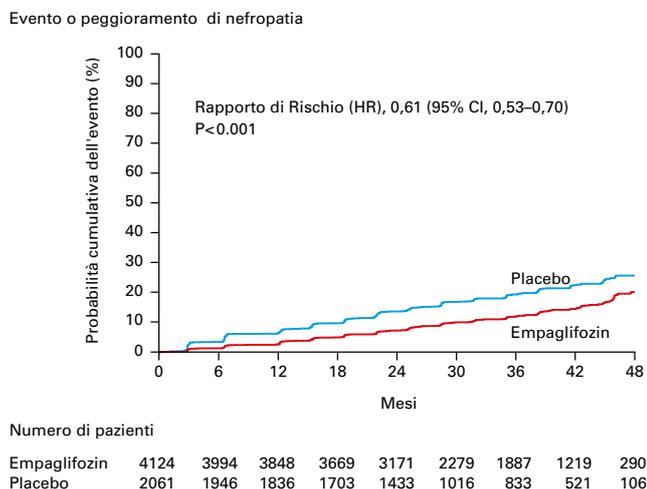


Numero di pazienti	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Empagliflozin	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168
Placebo									

Tratto e Adattato da Zinman, Wanner, Lachin et al Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

Fig. 1

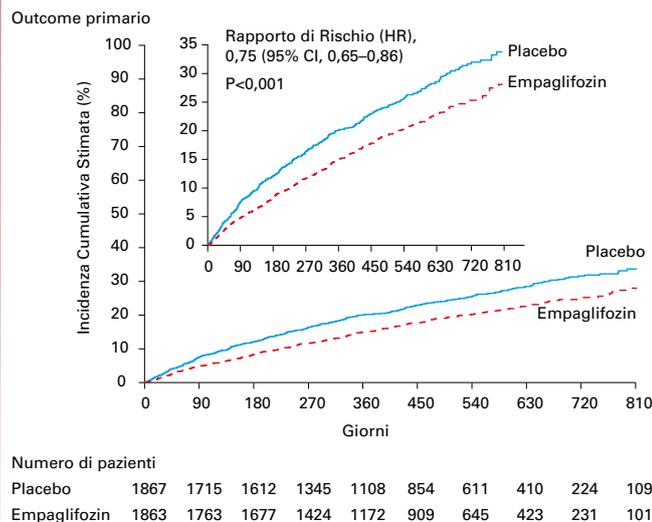
Stima della probabilità di una prima occorrenza di un predeterminato esito renale composto di nefropatia incidente o in peggioramento - EMPA-REG OUTCOME



Tratto e Adattato da Wanner, Inzucchi, Lachin et al. *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes* N Engl J Med 2016;375:323-34.

Fig. 2

Incidenza cumulativa della morte per eventi cardiovascolari o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, riferito all'outcome primario dell'EMPEROR Reduced Trial



Tratto e Adattato da Packer, Anker, Butler et al. *Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure* N Engl J Med 2020;383:1413-24

Fig. 3

sempre in pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione, sia con che senza diabete. L'EMPEROR-Preserved (6) (figura 4) ha ottenuto risultati simili anche in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata. Quest'ultimo studio (a cui l'EMA ha concesso un parere positivo nel gennaio 2022) è particolarmente innovativo per diversi motivi: 1. Lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata è una patologia cardiaca al momento priva di una specifica terapia efficace. 2. Questo tipo di scompenso è molto frequente, soprattutto nelle persone con diabete. 3. Di fatto rende meno indispensabile una specifica diagnostica ecocardiografica preliminare. Se il paziente ha segni di scompenso (anche modesti edemi declivi, magari confermati da un rialzo dei peptidi natriuretici) può certamente beneficiare della prescrizione di empagliflozin. Di nuovo, con o senza diabete. È importante anche ricordare che nei trial effettuati per scompenso i valori minimi di eGFR cui sono stati prescritti questi farmaci sono molto bassi: fino a 20 ml/min/1.73m² per empagliflozin negli EMPEROR e fino a 25 ml/min/1.73m² per DAPA-HF. Da una parte confermando l'assoluta sicurezza in pazienti con insufficienza renale (anzi, con evidente riduzione della progressione della malattia renale), dall'altra, negando ogni possibile ruolo di una significativa glicosuria nei meccanismi di protezione da scompenso.

Una simile rivoluzione è avvenuta anche sulla protezione che gli SGLT-2i svolgono sulla funzione renale. Di nuovo, le evidenze erano già ben presenti e visibili nel primo EMPA-REG OUTCOME (figura 2), con una evidente riduzione del progressivo declino dell'eGFR nei pazienti trattati, forse più evidente nei pazienti con eGFR più basso. L'EMPA-REG OUTCOME, tuttavia, era un trial di sicurezza cardiovascolare in pazienti trattati per il loro diabete. Poiché l'efficacia degli SGLT-2i si perde con eGFR bassi, la protezione renale nell'EMPA-REG OUTCOME era evidenziabile solo in pazienti con filtrato non ridotto. Di nuovo, a seguito dei risultati di nefroprotezione dell'EMPA-REG OUTCOME, diversi studi sono stati iniziati. Il primo a concludersi è stato il CREDENCE, svolto su pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia caratterizzata da eGFR compreso fra 30 e 90 mL/min/1.73m² e macroalbuminuria. Presenza di diabete, macroalbuminuria ed eGFR > 60 ml/min erano le comorbidità necessarie per poter prescrivere canagliflozin con indicazione di protezione renale. Poi modificate con necessità di macroalbuminuria solo per continuare la prescrizione di canagliflozin per eGFR < 30 ml/min. Anche il trial Dapa-CKD ha arruolato pazienti con eGFR relativamente basso (compreso fra 25 e 75 ml/min) e macroalbuminuria ma, diversamente dal CREDENCE (7), anche pazienti senza diabete. Anche con dapagliflozin è stata dimostrata nefroprotezione, ma il dato sembra essere più significativo nei pazienti con diabete. Il trial Dapa-CKD (8) ha arruolato solo pazienti macroalbuminurici, mentre il primo trial che potrà fornire direttamente le potenzialità di nefroprotezione in tutti i pazienti nefropatici, anche senza ma-

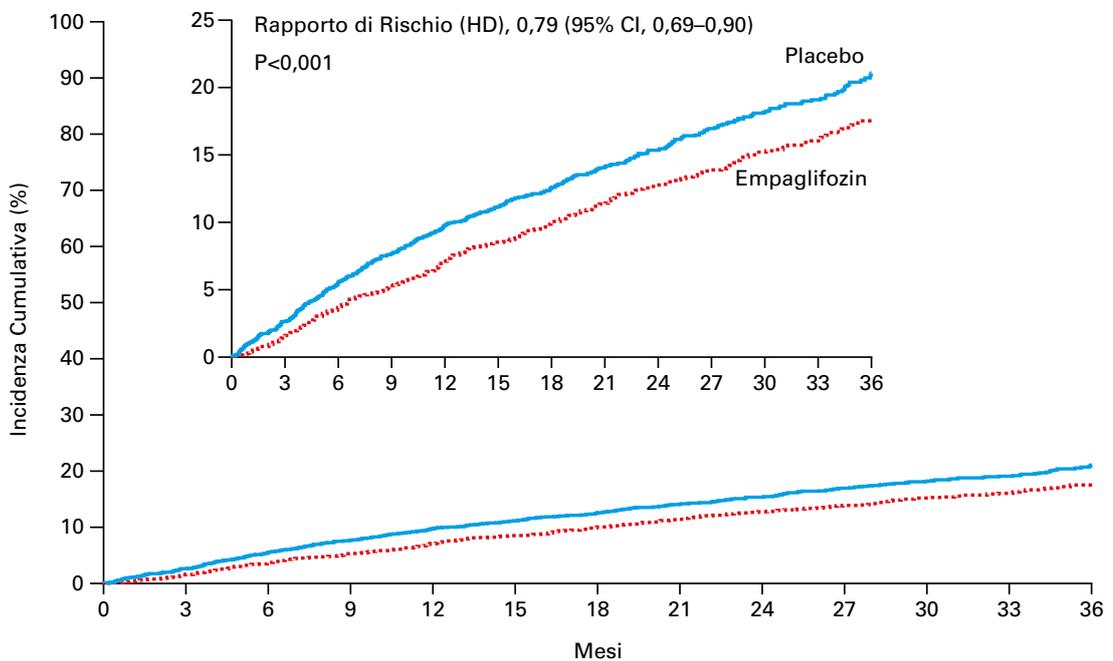
croalbuminuria (e senza diabete) sarà l'Empa-Kidney (9). Di nuovo, l'EMPA-REG OUTCOME ha già mostrato nefroprotezione in pazienti non albuminurici (ma comunque diabetici); è quindi assai probabile che il trial risulterà positivo, dando finalmente la possibilità di avere uno strumento facile (e con dati pubblicati) per fornire protezione renale a tutti i nostri pazienti, con e senza diabete.

Gli SGLT-2i sarebbero quindi adatti nei casi di diabete (tipo 2), scompenso cardiaco (qualsiasi frazione di eiezione), e insufficienza renale. E forse non finisce qui. Com'è noto, i trial condotti nel diabete hanno portato a risultati ancillari non di poco conto. Riduzione della pressione arteriosa (a chi non è capitato di dover ridurre la terapia), calo ponderale (tanto che alcuni lo considerano un effetto collaterale indesiderato, almeno nei pazienti magri) ma anche riduzione dell'uricemia, delle litiasi renali, della steatosi epatica, solo per citarne alcuni. Basta interrogare clinicaltrials.gov per capire che molti altri dati verranno fuori, nelle condizioni più diverse.

Oltre al diabete di tipo 2, tuttavia, dobbiamo considerare la sto-

ria (un po' triste) dell'uso degli SGLT-2i nel diabete di tipo 1. Com'è noto, qualche anno fa tutte le aziende hanno iniziato trial per valutare questo meccanismo di azione anche nel diabete di tipo 1. Anzi, per sotagliflozin l'indicazione è stata cercata (ed ottenuta in Europa) prima sul diabete di tipo 1 che sul diabete di tipo 2. Come ben sappiamo, l'unica possibile complicanza grave degli SGLT-2i (anche nel diabete di tipo 2, sebbene rarissima) è la chetoacidosi diabetica. Il vantaggio degli SGLT-2i nel diabete di tipo 1 è che questi farmaci sarebbero (anzi, sono) gli unici farmaci disponibili la cui azione si "interrompe" in presenza di ipoglicemia. L'obiettivo, nel tipo 1, non è quindi ottenere una riduzione di glicata, quanto riuscire a raggiungerla riducendo le ipoglicemie (figura 5). Il rapporto fra rischio (possibile chetoacidosi) e beneficio (meno ipoglicemie) è stato valutato diversamente fra FDA ed EMA. L'EMA ha infatti riconosciuto l'indicazione per dapagliflozin (e sotagliflozin, rimasta però orfana di azienda produttrice) nel diabete di tipo 1. FDA ha invece rifiutato questa indicazione (a conferma che le Agenzie rego-

Incidenza cumulativa della morte per eventi cardiovascolari o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, riferito all'outcome primario dell'EMPEROR Preserved

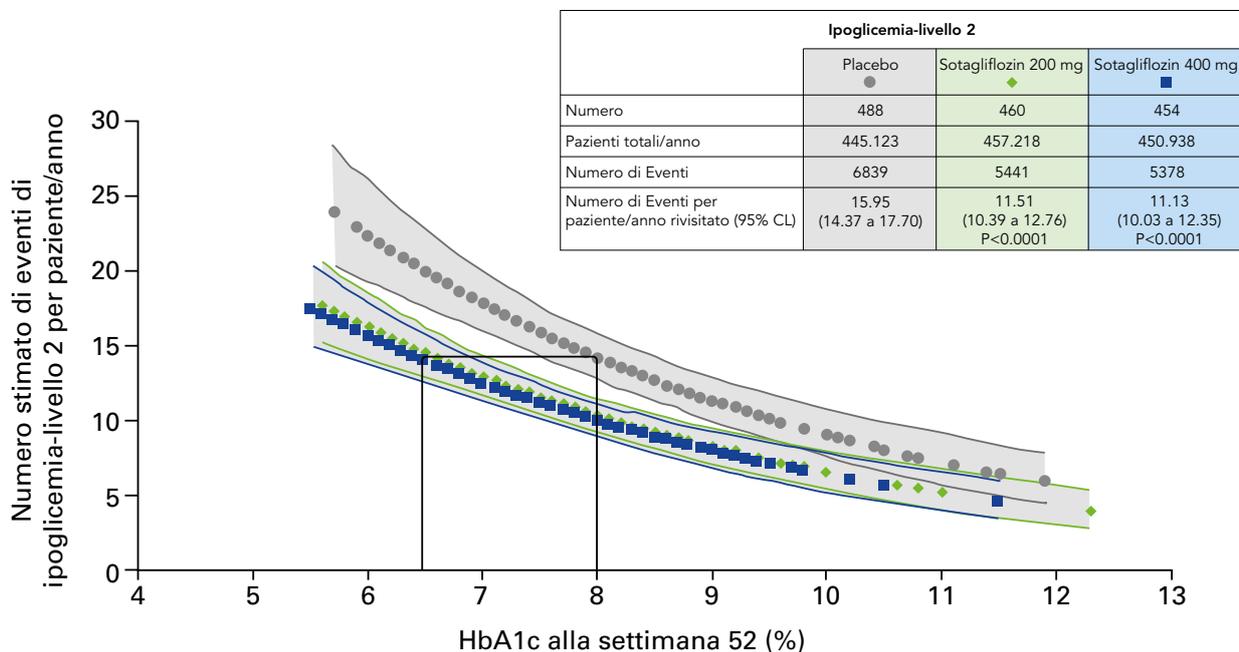


Numero di pazienti	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

Tratto e Adattato da Anker, Butler, Filippatos et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction *N Engl J Med* 2021;385:1451-61

Fig. 4

Numero stimato annuale di eventi di ipoglicemia in base alla HbA1c in pazienti con diabete tipo 1 trattati con sotagliflozin



I pazienti trattati con sotagliflozin (200 o 400 mg) con HbA1c pari a 6.5% hanno avuto lo stesso numero di ipoglicemie dei pazienti trattati con placebo ma HbA1c di 8%.

Ipoglicemia di livello 2: glicemia <54 mg/dl. I cerchi grigi (placebo), diamanti verdi (sotagliflozin 200 mg) e quadrati blu (sotagliflozin 400 mg) indicano il tasso di ipoglicemia a ciascun valore di HbA1c e le corrispondenti aree ombreggiate rappresentano l'IC al 95%. HbA1c, emoglobina: A1c

Tratto e Adattato da Danne, Pettus, Giaccari et al Sotagliflozin Added to Optimized Insulin Therapy Leads to Lower Rates of Clinically Relevant Hypoglycemic Events at Any HbA1c at 52 Weeks in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2019 21:9, 471-477

Fig. 5

latorie non si basano obiettivamente solo su dati scientifici). Successivamente EMA ha richiesto di inserire un warning per chetoacidosi a dapagliflozin. Warning che ha spaventato l'azienda produttrice (dapagliflozin sarebbe stato l'unico SGLT-2i ad averlo) spingendola a rinunciare a questa indicazione.

Ma la scienza, e la medicina, si basano sulle evidenze. E le evidenze dimostrano che gli SGLT-2i sono efficaci nel diabete di tipo 2, nello scompenso cardiaco, nella nefropatia diabetica, ma anche nel diabete di tipo 1. È solo una questione di esperienza, che man mano, nel tempo, aumenterà.

BIBLIOGRAFIA

1. Zinman, Wanner, Lachin et al Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
2. Neal, Perkovic, Mahaffey et al Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2017; 377:644-657
3. Wiviott, Raz, Bonaca et al Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2019; 380:347-357
4. McMurray, Solomon, Inzucchi et al Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008
5. Packer, Anker, Butler et al Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure *N Engl J Med* 2020;383:1413-24
6. Anker, Butler, Filippatos et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction *N Engl J Med* 2021;385:1451-61.
7. Perkovic, Jardine, Neal et al Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy *N Engl J Med* 2019; 380:2295-2306
8. Heerspink, Stefánsson et al Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease *N Engl J Med* 2020; 383:1436-1446
9. Herrington, Preiss, Haynes et al The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study, *Clinical Kidney Journal* 2018;11: 749-761

Gli scenari della nota AIFA 100: nuove opportunità e sfide

Fabio Lucio **Albini**

*Coordinatore della Sezione Lombardia della SIIA, Milano;
Responsabile Scientifico Accademia di Alta Formazione Clinica per Medici del Territorio*

BACKGROUND

Prevalenza del diabete

Fonti di dati epidemiologici nazionali (1-3) indicano che il 5,7% della popolazione nazionale è affetta da diabete, pari a più di 3,5 milioni di persone. Sommando l'invecchiamento della popolazione, l'aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da diabete (Figura 1) e l'anticipazione della diagnosi, in trent'anni la diffusione del diabete è raddoppiata (coinvolgeva il 2,9% della popolazione nel 1980). Si tratta comunque di dati un pò sottostimati rispetto al mondo reale, considerando che parecchi prediabetici vengono sottoposti raramente alla determinazione di Emoglobina-Glicata (HbA1c) e che la semplice prima diagnosi di diabete mellito (2 misurazioni di glicemie consecutive con valori maggiori di 126 mg/dl o determinazione di HbA1c maggiori di 6.0%) è spesso per lungo tempo scotomizzata da molti medici curanti.

Copatologie cardio-nefro-metaboliche associate

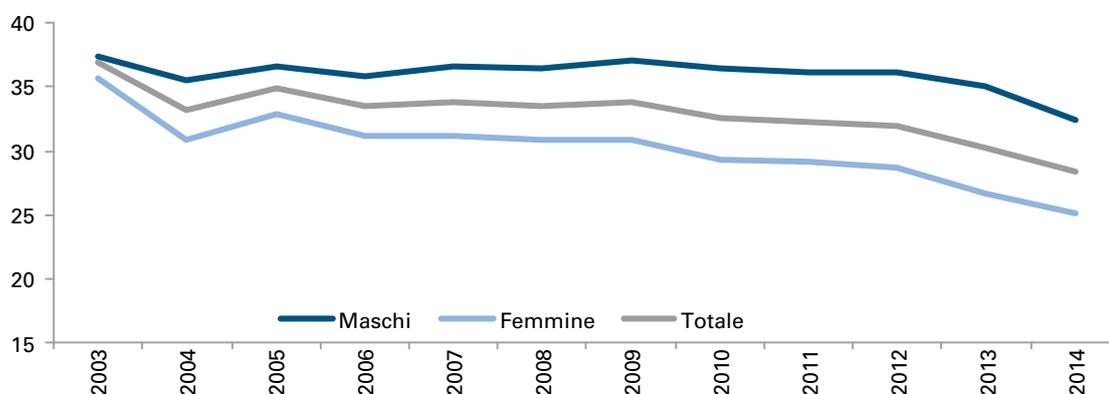
Il diabete di tipo II (DM2) si presenta molto spesso in soggetti affetti anche da altre co-patologie come l'ipertensione arteriosa, dislipidemia, sovrappeso/obesità, riduzione della funzione rena-

le, cardiovasculopatie ischemiche, accentuandone ulteriormente il profilo di Rischio Cardiovascolare (RCV). Ricordiamo che quest'ultimo è già considerato "alto" dalle linee Guida ESC/EAS 2019 nei soggetti con DM2 senza danni d'organo correlati, se in concomitanza ad un altro fattore di RCV o presente da almeno 10 anni; ed è considerato "altissimo" in presenza di un danno d'organo correlato o malattia presente da più di 20 anni. La vasta schiera di pazienti con DM2 è prevalentemente a RCV alto o altissimo, presentando aggiuntivamente frequenti patologie cardio-nefro-metaboliche co-associate; questo rende tale popolazione meritevole di strategie sinergiche e individualizzate di Protezione CV globale.

Complessità della presa in cura

Pertanto la gestione del soggetto diabetico, comporta un impegno clinico nella fase di definizione del RCV (ricerca danni d'organo), in quella di definizione dei target terapeutici (HbA1c, LDL, Target Pressori e di BMI), e in quella del fondamentale Follow-Up long-life. Tutto ciò pone il medico (sia diabetologo, che soprattutto MMG) di fronte ad impegnativi percorsi diagnostico-tera-

Evoluzione della mortalità per diabete in Italia. Anni 2003-2014, tassi standardizzati per 100.000 residenti



Fonte: Istat, Indagine sui Decessi e le cause di morte

Fig.1

peutici, che richiedono un sguardo tipicamente internistico, non sempre sviluppato nella pratica territoriale. È però esperienza degli ultimi anni che anche gruppi consistenti di MMG, selezionati e sottoposti ad opportuna formazione, hanno dimostrato di poter competentemente prendere in cura anche queste tipologie di pazienti complessi ("MasterCourse SIIA-2019" 42 Diplomatici, "Accademia di alta formazione Clinica per Medici del territorio-2022" 72 diplomandi nella sola Lombardia), lasciando ai centri diabetologici le situazioni di comprovato scompenso metabolico, i casi clinici molto impegnativi e tutte le gestioni di diabetici a somministrazioni insuliniche multiple.

Ai MMG, che in genere seguono quasi tutti i loro pazienti con DM2, avendone circa il 60% in co-gestione con gli ambulatori di diabetologia, era finora preclusa la prescrizione di tre categorie di moderni e preziosi farmaci per il trattamento del DM2 e delle sue complicanze:

- 1) **inibitori del DPP4 (DPP4i):** buoni antidiabetici, associabili alle altre classi, maneggevoli e neutri sulla funzionalità renale;
- 2) **inibitori del SGLT2 (SGT2i):** nati come antidiabetici ma molto efficaci nella protezione renale e cardiovascolare, nonché nello scompenso cardiaco e con dati preliminari interessanti anche per l'ipertensione arteriosa;
- 3) **agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1-RA):** sia iniettivi che per os, efficaci antidiabetici con azione "protettiva" degli individui ad Alto RCV, favorevoli la riduzione del peso corporeo ove in eccesso e neutri sulla funzione renale.

Queste classi farmacologiche possono da ora essere opportunamente utilizzate anche dai MMG, grazie alla nota 100; e due di queste (SGLT2i e GLP1-RA), curano il diabete, influenzano molto positivamente e trasversalmente le frequenti copatologie associate, migliorandone gli outcomes di mortalità e morbilità correlate. Una sorta di impalcatura trasversale a protezione delle patologie Cardio-Nefro Metaboliche nel loro insieme.

Le novità introdotte con la nota 100 e le prospettive cliniche attuali e future

Oggi, con la Nota 100 dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/nota-100>), pubblicata il 26 gennaio 2022, si estende finalmente a diverse figure mediche, inclusi i MMG, la possibilità di prescrivere un trattamento con una di queste categorie di farmaci (da soli o in terapia di associazione) nei pazienti adulti con DM2 in controllo glicemico inadeguato (HbA1c >7.0% oppure >6.5% nei soggetti ad altissimo RCV o con patologia cardio-renale). Infatti, viene prevista la prescrizione di SGLT2i, GLP1-RA o DPP4i quando uno schema terapeutico contenente metformina da sola o in associazione non consenta il raggiungimento e mantenimento dell'obiettivo individuale di HbA1c oppure il paziente non sopporti la terapia con metformina per controindicazione o intolleranza.

Pertanto, la prima prescrizione e i successivi rinnovi potranno essere compilati sia dallo Specialista diabetologo, da altri Specialisti del SSN (principalmente cardiologi, nefrologi, geriatri ed internisti) ma anche da MMG competenti per adeguata formazione (Figura 2).

"Questa Nota - riporta L'AIFA nel Comunicato stampa n. 683 - consentirà di offrire il miglior trattamento possibile a tutti i pazienti con DM2, non più basato sulla mera correzione della glicemia, ma sulla prevenzione delle complicanze cardiovascolari e renali che rappresentano le importanti criticità di questa patologia. Recenti studi hanno infatti dimostrato che i farmaci delle classi SGLT2i e GLP1-RA hanno effetti "protettivi" in questi soggetti a RCV elevato, particolarmente per le malattie CV (infarto miocardico, ictus, scompenso cardiaco) e per le nefropatie (rallentamento della loro progressione)".

Le Evidenze

I benefici cardiovascolari e renali di SGT2i e GLP1-RA sono stati confermati da numerose e solide evidenze cliniche. Per esempio, Palmer et al (4), tramite una metanalisi di 764 trials, evidenziano che nei pazienti con diabete di tipo II, SGT2i e RA riducono gli eventi cardiovascolari e renali. Zhu e colleghi hanno analizzato 232 metanalisi per valutare il grado d'associazione tra farmaci antidiabetici e outcomes cardiovascolari, mostrando che sia SGT2i che GLP1-RA riducono il rischio di eventi cardiovascolari (5). Per quanto riguarda i benefici renali, evidenze cliniche dimostrano che gli inibitori del SGLT2 e, in minor misura, gli agonisti recettoriali del GLP1 hanno un'azione nefroprotettiva, ritardando la progressione del danno renale (6,7) (Figura 3).

Le Linee Guida

In allineamento alle linee guida delle società scientifiche del settore, come AMD/SID 2021, ESC-EASD 2019, ADA 2021, la nota fornisce indicazioni preferenziali di utilizzo di SGLT2i e GLP1-RA nel paziente diabetico con malattia cardiovascolare o malattia renale cronica. In sintesi, SGLT2i o GLP1-RA dovrebbero essere considerati come prima opzione terapeutica preferenzialmente nei seguenti quadri clinici: paziente con malattia aterosclerotica o con indicatori di rischio elevato, con scompenso cardiaco, o CKD, mentre un SGLT2i dovrebbe essere considerato preferenzialmente in caso di pazienti con malattia renale cronica (presenza di GFR <60ml/min e/o presenza di albuminuria) o in pazienti con scompenso cardiaco.

Necessità di formazione sul campo

Risultano ora necessarie attività di formazione e allineamento per poter accompagnare specialista e MMG nella miglior scelta terapeutica in un percorso diagnostico-terapeutico condiviso e ritagliato sul fenotipo di paziente, con un focus

sull'importanza della gestione integrata tra il servizio di diabetologia e la medicina di famiglia. Nell'ottica dell'importanza di un percorso di gestione moderna ed efficace delle cronicità è importante sottolineare che il paziente diabetico gestito in modalità integrata mostra outcome glicemici migliori rispetto alla monogestione. A questo fine, si rende opportuna l'organizzazione di Corsi di formazione per specialisti e per MMG da parte delle società di settore (SID, AMD, SIC, SIN, SIIA) insieme a scuole/accademie di formazione clinica sul territorio per auspicabili confronti e sinergie fra gli attori della medicina territoriale ed ospedaliera.

Prescrivibilità

Grazie al coinvolgimento del MMG, si genera quindi una nuova opportunità che consentirà un più rapido accesso alle nuove terapia per i pazienti diabetici e una semplificazione dei percorsi diagnostico terapeutici di presa in cura. D'altro canto, ogni cambiamento presuppone anche sfide da superare, come ad esempio: estendere le potenzialità delle medicina di famiglia, prendere in carico anche casi complessi di cronicità, verificare le possibilità di interazione tra MMG e specialisti, superare le frequenti difformità regionali. A tal proposito, si menziona l'ultima circolare 9318 dell'11/02/2022 della regione Lombardia che re-introduce la possibilità che tutti i farmaci antidiabetici previsti dalla nota AIFA 100 (SGLT2i, GLP1-

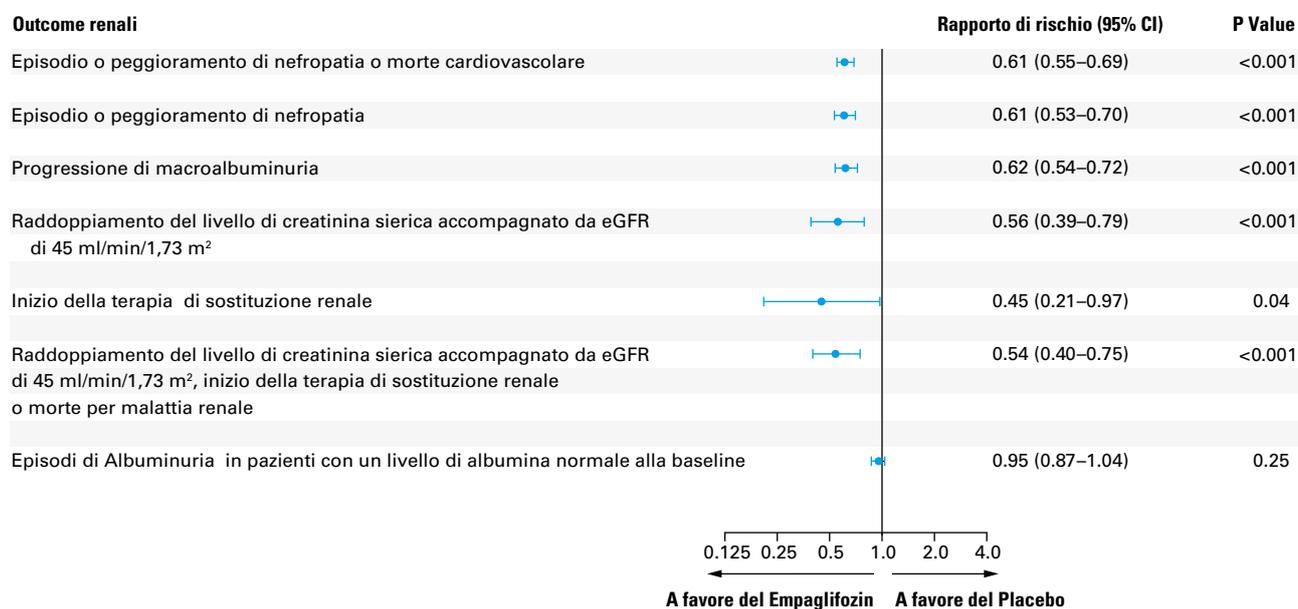
NOTA AIFA 100 - Prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2

<p>Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA</p> <p>INIBITORI SGLT2 canagliflozin dapagliflozin empagliflozin ertugliflozin</p> <p>AGONISTI RECETTORIALI GLP1 dulaglutide exenatide exenatide LAR liraglutide lixisenatide semaglutide</p> <p>INIBITORI DPP4 alogliptin linagliptin saxagliptin sitagliptin vildagliptin</p> <p>ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE canagliflozin/metformina dapagliflozin/metformina empagliflozin/metformina empagliflozin/linagliptin ertugliflozin/ metformin a saxagliptin/dapagliflozin degludec/liraglutide glargine/lixisenatide alogliptin/metformina alogliptin/pioglitazone linagliptin/metformina saxagliptin/metformina sitagliptin/metformina vildagliptin/metformina</p>	<p>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%).</p> <p>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.</p>						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Prescrittori</th> <th>Farmaci</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni[^]</td> <td> <p>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)</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Prescrittori	Farmaci	Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni [^]	<p>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)</p>	<p>Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</p>	<p>Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</p>
	Prescrittori	Farmaci					
	Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni [^]	<p>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)</p>					
<p>Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</p>							
<p>Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</p>							
<p>Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito</p>	<p>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)</p>						
	<p>[^]può prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.</p>						

Nota AIFA 100 (versione del 25 gennaio 2022)

Fig. 2

Comparazione di rischio per 7 outcomes renali



Tutte le analisi mostrate sono state eseguite con l'uso della regressione di Cox in pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di empagliflozin o placebo. L'abbreviazione eGFR denota la velocità di filtrazione glomerulare stimata.

Tratto da: Wanner et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2016; 375:323-334

Fig. 3

RA, DPP4i e le loro rispettive associazioni con altri principi attivi non in nota) possano essere prescritti anche dai MMG sia come inizio trattamento che in follow up.

Infine, si menziona che fino all'attivazione del nuovo piano terapeutico online sulla piattaforma regionale, a cui dovranno collegarsi i prescrittori, continueranno ad essere vigenti i precedenti piani terapeutici online o editabili.

In conclusione, considerando che la percentuale di pazienti diabetici che necessita di un livello terapeutico supplementare o alternativo alla metformina è molto alta, e ricade nelle indicazioni terapeutiche espresse in nota 100, si sottolinea ancora una volta l'urgenza di una accurata pianificazione per una gestione integrata diabetologi-MMG e un chiarimento delle modalità pratiche per poter attuare tutto ciò.

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Medici Diabetologi. Annali AMD 2020. Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 1 e 2 in Italia. aemmedi.it
2. Istat. Il diabete in Italia - Anni 2000-2016. www.istat.it
3. Cucinotta D, Alleva G, Buratta V, Burgio A, Caputo S, Cianfarani S. Italian Diabetes & Obesity Barometer Report; 2018. www.ibdo.it
4. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573, doi: 10.1136/bmj.m4573
5. Zhu J, Xiaoxia Y, Zheng Y et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 192-205, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30422-X
6. Wanner et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2016; 375:323-334 DOI: 10.1056/NEJMoa1515920
7. Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Wanner C, Anker SD; EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1531-1533. doi: 10.1056/NEJMc2112411. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449179.



La missione dell'alleanza.

Offrire soluzioni innovative che possano fare la differenza per le persone con il diabete.

Lo studio approfondito del diabete:
per creare differenza.

Soluzioni personalizzate
per la vita di ogni giorno.

