



*Farmaci per il trattamento del  
diabete mellito di tipo 2:  
considerazioni e  
raccomandazioni del Gruppo  
di Lavoro regionale*

*A cura del Gruppo di Lavoro  
regionale sui farmaci e dispositivi  
medici per il diabete mellito della  
Regione Emilia Romagna*

*Documento PTR n. 349  
Luglio 2024*

## **Gruppo di Lavoro**

Elena Bazzinotti – Medico di Medicina generale AUSL di Parma  
Riccardo Bonadonna – SC Endocrinologia e Malattie del metabolismo, AOU di Parma  
Stefano Boni – UO Geriatria, AUSL della Romagna  
Luca Catapano – Medico di Medicina generale AUSL di Ferrara  
Maria Luisa Davoli – SC Geriatria, AUSL di Reggio Emilia  
Paolo Di Bartolo - SC UO Servizio di Diabetologia, AUSL della Romagna  
Caterina Florescu – Direzione Sanitaria, AUSL della Romagna  
Giulio Formoso – SC Farmacoepidemiologia, AUSL di Reggio Emilia  
Marcello Galvani – UO Cardiologia, AUSL della Romagna  
Francesca Gandolfi – UO Farmacia AOU di Modena  
Fabio Gilioli - Dipartimento di Medicina Interna e Riabilitazione, AUSL di Modena  
Nicola Magrini (coordinatore) – UO Qualità e Governo Clinico, AUSL della Romagna  
Marcello Monesi – Diabetologia Territoriale, AUSL di Ferrara  
Uberto Pagotto – UOC Endocrinologia e prevenzione e cura del diabete, AOU di Bologna  
Sara Pozzati - Associazione Diabete Ferrara (ADFe) ODV  
Fabio Pieraccini – SC UO Direzione Assistenza farmaceutica, AUSL della Romagna  
Michele Riva – SC Medicina interna a indirizzo angiologico e coagulativo, AOU di Parma  
Denis Savini – Dipartimento Farmaceutico, AUSL di Bologna  
Roberto Scarpioni – UO Nefrologia e dialisi, AUSL di Piacenza  
Alessandra Sforza – UO Endocrinologia, AUSL di Bologna  
Valentina Solfrini – SC HTA e Sviluppo Innovazione, AOU di Modena  
Rita Lidia Stara - Federazione Diabete Emilia-Romagna (FEDER)  
Alda Storari – UO Nefrologia, AOU di Ferrara  
Stefano Urbinati – SC Cardiologia e unità coronarica, AUSL di Bologna  
Cristina Veratti – Infermieristica di Comunità, AUSL di Modena

## **DG Sanità RER**

Imma Cacciapuoti	Aurora Puccini
Patrizia Falcone	Antonio Romio
Roberta Giroldini	Elisa Sangiorgi
Ilaria Mazzetti	Ester Sapigni

## Sommario

Introduzione e scopo del documento .....	4
Incidenza e prevalenza del diabete, caratteristiche dei pazienti e uso dei farmaci in Emilia-Romagna.....	5
Principali scenari di interesse clinico nell'ambito della terapia del diabete mellito di tipo 2.....	10
Paziente con diabete mellito ad esordio acuto .....	10
Paziente con diabete mellito di nuova insorgenza identificato nell'ambito del periodico o occasionale follow-up clinico.....	12
Paziente con DM2 che non raggiunge/mantiene il target terapeutico o che presenta comorbidità associate al DM2, Paziente con DM2 che presenta comorbidità associate al DM2, Paziente con iniziali complicanze associate al DM2.....	13
Paziente con DM2 anziano/grande anziano (over 80) .....	14
Paziente obeso/grande obeso: impatto di SGLT2 inibitori e GLP1 RA .....	16
Deprescrizione nel paziente diabetico .....	17

## Introduzione e scopo del documento

La Nota 100, istituita dall'Agencia Italiana del Farmaco nel 2022 (Determina 21 gennaio 2022, G.U. n. 19 del 25.01.2022) 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 GLP-1 (GLP-1 RA) e degli inibitori del DPP-4 nei pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 in controllo glicemico inadeguato, definito come un livello di emoglobina glicata -HbA1c- > 53 mmol/mol (7,0%).

Nel definire i criteri di prescrivibilità delle varie classi di ipoglicemizzanti, la Nota 100 considera le raccomandazioni delle principali linee-guida nazionali e internazionali, [Nota AIFA 100] che sostanzialmente concordano nell'equiparare l'utilizzo preferenziale di inibitori del SGLT2 e GLP-1 RA nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata o con elevato rischio cardiovascolare. Per alcune di queste linee guida viene altresì indicata la preferibilità degli inibitori del SGLT2 nei pazienti con scompenso cardiaco o con malattia renale cronica.

La Nota prevede che la prescrizione a carico del SSN avvenga, nel rispetto delle indicazioni contenute nella Nota stessa, attraverso una Scheda di valutazione e prescrizione (Nota AIFA 100, Allegato 1) da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti, individuati dalle Regioni, che hanno in carico il trattamento ed il follow up del paziente diabetico.

Per la prima volta, quindi, dalla disponibilità in commercio delle classi di farmaci ricomprese in Nota, la possibilità della loro prescrizione è stata "allargata" anche alla medicina generale, che fino a quel momento aveva avuto a disposizione un numero limitato di classi di farmaci da poter prescrivere per il trattamento del diabete di tipo 2, pur salvaguardando il principio che la maggior complessità terapeutica rimane in carico come gestione allo specialista.

Il presente Documento sostituisce il Documento del 2016 sul ruolo in terapia delle varie classi di farmaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Al fine di condividere le modalità ed applicazione della Nota 100, il presente Documento, elaborato dal Gruppo di Lavoro sui farmaci per il trattamento del diabete mellito della Regione Emilia-Romagna, si propone di:

- individuare i principali scenari di interesse clinico nell'ambito della terapia del diabete mellito di tipo 2;
- condividere i target glicemici da considerare nei diversi scenari;
- definire l'utilizzo atteso delle varie classi di farmaci, e in particolare degli inibitori del SGLT2 e dei GLP-1 RA, nei diversi scenari clinici in base alle prove di efficacia disponibili.

## Incidenza e prevalenza del diabete, caratteristiche dei pazienti e uso dei farmaci in Emilia-Romagna

La Tabella 1 mostra l'utilizzo delle diverse classi di farmaci in pazienti che le utilizzano in monoterapia (Emilia-Romagna, giugno-settembre 2023). Per quanto riguarda il DM2, circa un terzo dei pazienti che utilizzano SGLT2 inibitori non ha storia precedente di terapie per il diabete e un altro terzo ha una storia precedente di uso di dapagliflozin o empagliflozin non associati, che sono approvati anche per l'uso nel trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico. Fino a due terzi dei pazienti che usano gliflozine in monoterapia potrebbero, dunque, utilizzare questi farmaci per il trattamento dello scompenso.

**Tabella 1.** Utilizzo di ipoglicemizzanti in monoterapia in Emilia-Romagna (periodo giugno-settembre 2023)

Farmaco	DIABETE**			Totale
	DM1	DM2	DM?	
METFORMINA	.	87.049	187	87.236
INSULINA	13.283	7.917	164	21.364
GLIFLOZINE	.	8.376	38	8.414
SULFALINUREE	.	8.251	8	8.259
DPP4	.	6.689	70	6.759
GLP1	.	3.568	19	3.587
Altro*	.	1.231	3	1.234
<b>Totale (ALL)</b>	<b>13.283</b>	<b>123.081</b>	<b>489</b>	<b>136.853</b>

\* Terapie con Acarbiosio o Pioglitazone

\*\*Per la classificazione dei pazienti in Diabete Mellito 1 (DM1), Diabete Mellito 2 (DM2) e Dubbi (DM?) ci si è avvalsi di un'approssimazione basata sulla classe di farmaci antidiabetici (orali, sottocute, insuline) consumati negli anni 2018-2023 rilevati nei flussi amministrativi dell'assistenza farmaceutica e della presenza del codice esenzione "013 – diabete mellito" registrato nell'anagrafe assistiti.

La Tabella 2 mostra come le principali classi di ipoglicemizzanti associate a metformina in bi-terapia sono, in misura simile, SGLT2 inibitori, GLP-1 RA e DPP-4 inibitori.

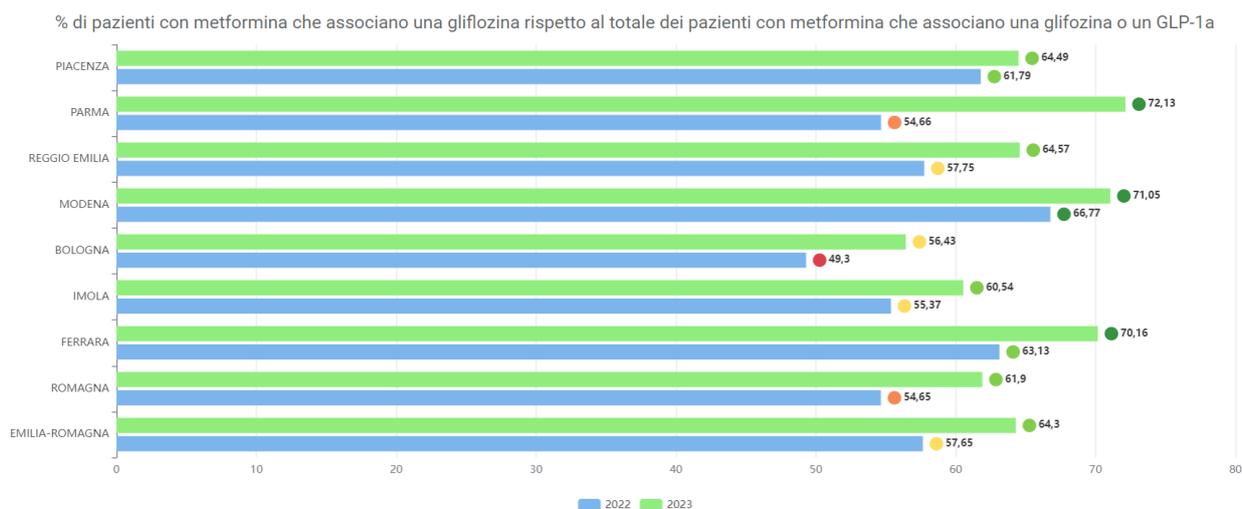
**Tabella 2.** Utilizzo di ipoglicemizzanti in bi-terapia in Emilia-Romagna (giugno-settembre 2023)

	Farmaco	DIABETE		Totale		
		DM2	DM?			
METFORMINA	GLIFLOZINE	11.776	63	11.839	18,1%	82%
	GLP1	11.588	78	11.666	17,8%	
	DPP4	11.033	50	11.083	17,0%	
	SULFALINUREE	10.686	6	10.692	16,4%	
	INSULINA	6.525	638	7.163	11,0%	
	Altro*	1.059	3	1.062	1,6%	
DPP4	INSULINA	1.709	127	1.836	2,8%	8%
	GLIFLOZINE	1.450	15	1.465	2,2%	
	SULFALINUREE	1.274	6	1.280	2,0%	
	Altro*	392	2	394	0,6%	
	GLP1	50	.	50	0,1%	
GLIFLOZINE	INSULINA	2.208	186	2.394	3,7%	6%
	GLP1	989	5	994	1,5%	
	SULFALINUREE	317	.	317	0,5%	
	Altro*	101	2	103	0,2%	
GLP1	INSULINA	1.290	78	1.368	2,1%	3%
	SULFALINUREE	403	.	403	0,6%	
	Altro*	252	.	252	0,4%	
SULFA	INSULINA	523	16	539	0,8%	1%
	Altro*	322	.	322	0,5%	
	INSULINA - Altro*	155	2	157	0,2%	0%
Totale		64.102	1.277	65.379		

\* Terapie con Acarbiosio o Pioglitazone

Per quanto riguarda i pazienti in terapia con metformina che hanno associato un secondo farmaco ipoglicemizzante (pazienti incidenti alla bi-terapia), la Figura 1 mostra le percentuali di pazienti in cui è stato associato un SGLT2 inibitore rispetto al totale dei pazienti in cui è stato associato un SGLT2 inibitore o un GLP-1 RA (dati elaborati per ciascuna Azienda USL, anni 2022-2023). Si può notare un generale aumento nella prescrizione degli SGLT2 inibitori, che nel 2023 hanno rappresentato il 64,3%. Tale dato tiene in considerazione anche le carenze di forniture occorse per i GLP-1 RA nel periodo considerato. La variabilità territoriale osservata non sembra essere legata a sostanziali differenze tra le varie ASL nel numero di pazienti incidenti alla bi-terapia (Tabella 3).

**Figura 1.** Percentuale di pazienti incidenti alla bi-terapia con metformina in associazione a gliflozine o GLP-1, anni 2022-2023



**Tabella 3.** Tassi di incidenza alla bi-terapia con metformina in associazione a un secondo farmaco antidiabetico, gennaio-settembre 2023

AZ. residenza	tassi di incidenza			
	popolazione residente NON pesata	n. pz incidenti alla biterapia *1000 residenti	Popolazione diabetica su RiskER	n. pz incidenti alla biterapia *100 pazienti diabetici
PC	286.352	2,01	17.574	32,72
PR	454.635	1,66	25.977	29,06
RE	528.834	2,06	31.650	34,34
MO	706.892	2,32	42.618	38,53
BO	885.895	2,09	54.224	34,19
IM	132.836	2,02	8.704	30,79
FE	341.213	1,94	26.291	25,18
ROM	1.123.373	1,93	69.839	31,06
RER	4.460.030	2,02	276.877	32,55

**Tabella 4.** SGLT2 inibitori, GLP-1 RA e DPP4 inibitori: indicazioni approvate (riportate in modo non letterale) e rimborsabilità SSN

SGLT2 inibitori	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin	Ertugliflozin
trattamento di pz adulti con DM di tipo 2 non sufficientemente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico: - come monoterapia quando la MTF è considerata inappropriata a causa di intolleranza o controindicazioni - in associazione con altri medicinali per il trattam. del diabete.	✓°	✓° non prevede per la monoterapia la controindicazione alla MTF, ma solo l'intolleranza	✓° non prevede per la monoterapia la controindicazione alla MTF, ma solo l'intolleranza	✓°°
trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica		✓	✓	
trattamento della malattia renale cronica		✓	✓	

° risultati di superiorità vs placebo su un esito composito CV in prevenzione primaria e secondaria per CANA e DAPA; solo in prevenzione secondaria per EMPA.

°° risultato di non inferiorità vs placebo su un esito composito CV in prevenzione secondaria per ERTU

GLP-1 RA	Exenatide sc	Exenatide LAR sc	Lixisenatide sc	Liraglutide sc	Dulaglutide sc	Semaglutide sc	Semaglutide os
<b>Indicaz. terap. approv.</b>	Trattam. del DM di tipo 2 <b>in associaz. a:</b> MTF; SULF; TZD; MTF + SULF; MTF + TZD in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose max tollerata di queste terapie orali. Terapia <b>aggiuntiva</b> a insulina basale con o senza MTF e/o PIO in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con questi medicinali.*		in pz adulti con DM di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico <b>in associazione con altri medicinali</b> ipoglicemizzanti inclusa insulina basale, quando questi, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico.**				
				trattamento di adulti affetti da DM di tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico: • come <b>monoterapia</b> quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni • <b>in aggiunta</b> ad altri medicinali per il trattamento del diabete.***			

\* EXE IR: non ha studi su esiti cardiovascolari

\*\* EXE QW: non inferiorità vs placebo su un esito composito CV in prevenzione primaria e secondaria; LIXI: non inferiorità vs placebo su un esito composito CV in prevenzione secondaria

\*\*\*LIRA QD, DULA QW e SEMA sc QW: superiorità vs placebo su un esito composito CV in prevenzione primaria e secondaria; SEMA os: non inferiorità vs placebo su un esito composito CV in prevenzione primaria e secondaria.

DPP4 i.	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Alogliptin	Linagliptin
Indicazioni terapeutiche approvate (non letterali): per pz adulti con diabete mellito di tipo 2, per migliorare il controllo glicemico:					
in monoterapia: • in pz non adeguatam. controllati solamente con dieta ed esercizio fisico e per i quali la MTF non è appropriata per controindicazioni o intolleranza.	✓ &	✓°	✓ &	X	✓ ^
in duplice ter. orale in associaz. con: • MTF, quando dieta ed esercizio fisico più MTF da sola non forniscono un adeguato controllo della glicemia. • una SU, quando dieta ed esercizio fisico più la dose max tollerata di una SU da sola non forniscono un adeguato controllo della glicemia e quando la MTF non è appropriata per controindicazioni o intolleranza. • un PPARgamma (per es., un TZD), quando è appropriato l'uso di un agonista PPARgamma e quando dieta ed esercizio fisico + l'agonista PPARgamma da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia.	✓ &	✓°	✓ &	✓ &	✓ ^
in triplice ter. orale in associazione con: • una SU e MTF, quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un adeguato controllo della glicemia. • un agonista PPARgamma e MTF, quando è appropriato l'uso di un agonista PPARgamma e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un adeguato controllo della glicemia.					
come terapia aggiuntiva all'insulina (± MTF), quando dieta ed esercizio fisico + una dose stabile di insulina non forniscono un adeguato controllo della glicemia					
		in associaz. con altri medicinali per il trattamento del diabete, compresa l'insulina, quando questi non forniscono un adeguato controllo della glicemia			

°VILDA: no studi su esiti CV

& SITA, SAXA e ALO: non inferiori a placebo su un esito CV composito in prevenzione secondaria

^ LINA: non inferiore a placebo o glimepiride su un esito composito CV in prevenzione secondaria e primaria

## Principali scenari di interesse clinico nell'ambito della terapia del diabete mellito di tipo 2

Il Gruppo di Lavoro ha ritenuto di individuare i seguenti scenari di interesse nell'ambito della terapia del DM di tipo 2, rispetto ai quali ha formulato specifiche considerazioni:

1. Paziente con diabete mellito ad esordio acuto
2. Paziente con diabete mellito di nuova insorgenza identificato nell'ambito del periodico o occasionale follow-up clinico
3. Paziente con DM2 che non raggiunge/mantiene il target terapeutico, paziente con DM2 che presenta comorbidità associate al DM2, paziente con iniziali complicanze associate al DM2
4. Paziente con DM2 anziano/grande anziano (over 80)
5. Pazienti grandi obesi

### Paziente con diabete mellito ad esordio acuto

Il DM ad esordio acuto è caratterizzato dalla comparsa di segni/sintomi clinici ed emato-chimici associati ad una condizione di grave iperglicemia (tipicamente > 300 mg/dl) in una persona non precedentemente nota come diabetica:

- segni/sintomi di iperglicemia (poliuria, polidipsia, polifagia, calo ponderale, infezioni genitali)
- livelli di HbA1c > 10% (84 mMol/Mol)
- chetonuria o chetonemia (> 0,6 mmol/L)

a cui possono essere associati anche segni/sintomi neurologici che, se presenti, sono condizione di invio al Pronto Soccorso.

La diagnosi si basa sulla raccolta di una serie di elementi anamnestici relativi al paziente (storia di normopeso o sottopeso e/o presenza di malattie autoimmuni, o endocrinopatia e/o familiarità per Diabete, malattie autoimmuni, endocrinopatia e/o assenza segni insulino resistenza) e sui risultati di indagini ematochimiche mirate ad individuare la causa della malattia (es. ab anti GAD e C Peptide, Ab anti IA2 nei soggetti negativi ma per cui si sospetta un possibile LADA).

L'obiettivo della terapia in questa tipologia di pazienti è quella di riportare quanto più rapidamente possibile la glicemia a valori prossimi al range di normalità e risolvere segni/sintomi sistemici associati all'iperglicemia.

Il Gruppo di Lavoro ha ritenuto di prendere in esame tale scenario in quanto non vi è una posizione univoca rispetto alle scelte terapeutiche da effettuare in questa tipologia di pazienti. Pertanto, in assenza di studi randomizzati controllati che abbiano valutato l'efficacia e sicurezza di diversi approcci terapeutici il GdL ha ritenuto importante raggiungere una posizione condivisa rispetto alla gestione della terapia iniziale nel diabete ad esordio acuto.

A tal fine sono state considerate le raccomandazioni contenute in:

- Nota AIFA 100. La Nota, avendo l'obiettivo di definire i criteri di appropriatezza d'uso e di rimborsabilità dei DPP4 i., GLP-1 RA e SGLT2 i. in pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 in controllo glicemico inadeguato, non contiene alcuna raccomandazione rispetto al DM ad esordio acuto e non è quindi applicabile a tale scenario.
- Principali LG nazionali ed internazionali di riferimento sulla gestione del DM. Il GdL ha osservato che nessuna presenta raccomandazioni specifiche rispetto al trattamento farmacologico del DM ad esordio acuto [ref. Linee Guida Diabete di Tipo 2 SID-AMD ISS 2022, Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018, ADA standard of Care 2023, ADA EASD 2022: Management of Hyperglycemia in T2D, AACE 2023 Comprehensive Type 2 Diabetes: Management Algorithm].

Gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018, le LG ADA Standard of Care 2023, ADA EASD 2022: Management of Hyperglycemia in T2D e AACE 2023 sono concordi nel raccomandare di prendere in considerazione l'introduzione della terapia insulinica, anche transitoria in qualsiasi momento della storia naturale della malattia, in caso di marcato scompenso glicometabolico o sintomi specifici di iperglicemia/segni di catabolismo.

Gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018 riportano, inoltre, le seguenti considerazioni rispetto all'associazione con altre terapie per il trattamento del DM di tipo 2: l'aggiunta alla terapia insulinica di inibitori SGLT2, agonisti del GLP1 e inibitori DPP4, con o senza metformina, consente di ridurre le dosi giornaliere di insulina e limitare l'incremento ponderale.

Le LG ADA 2023 raccomandano, nei pazienti trattati con insulina, l'aggiunta di un GLP1-RA ai fini di una maggiore efficacia e durata dell'effetto del trattamento (raccomandazione di livello A).

Le LG congiunte ADA EASD del 2022 non riportano alcuna raccomandazione rispetto all'associazione tra insulina ed altri farmaci ipoglicemizzanti.

**Considerazioni del GdL:** il trattamento con insulina nel paziente con un DM ad esordio acuto, caratterizzato dai segni/sintomi sopra riportati, al fine di ottenere una correzione rapida dell'iperglicemia e dei segni di catabolismo è attualmente consolidata nella pratica clinica e raccomandata dal GdL.

Nei pazienti che ricevono una diagnosi di DM di tipo 2, tale terapia è effettuata per un breve periodo (1-3 mesi) ed è accompagnata dalla contestuale impostazione della terapia ipoglicemizzante di mantenimento.

## Paziente con diabete mellito di nuova insorgenza identificato nell'ambito del periodico o occasionale follow-up clinico

In tale scenario, ove il paziente riceva una diagnosi di DM di tipo 2, si applicano le raccomandazioni relative alla terapia contenute nella Nota AIFA 100. In particolare:

- a. la modifica dello stile di vita (terapia medica nutrizionale – dieta, attività fisica, astensione dal fumo) rappresenta il primo step di trattamento;
- b. se la modifica dello stile di vita non risulta sufficiente (dopo almeno 3 mesi) rispetto all'obiettivo individuale prestabilito di HbA1c, il farmaco di 1° scelta è la metformina, salvo controindicazioni o intolleranza.

Nel caso in cui metformina risulti controindicata o non tollerata, possono essere utilizzati in monoterapia tutti gli altri ipoglicemizzanti.

### Considerazioni del GdL rispetto alle raccomandazioni contenute nella Nota 100

La Nota 100 riprende e contestualizza le raccomandazioni delle principali Linee Guida di riferimento rispetto al trattamento del DM. In particolare, sono raccomandati:

- la modifica dello stile di vita (attraverso dieta, attività fisica, astensione dal fumo);
- l'obiettivo della terapia è sia quello di ridurre i livelli di emoglobina glicata (HbA1c), riportandola entro i valori target, che quello di ridurre il rischio di complicanze micro e macroangiopatiche;
- per quanto riguarda i target di HbA1c la Nota 100 indica valori <53 mmol/mol (<7,0%) [ $<48$  mmol/mol (<6,5%) in casi selezionati sulla base del giudizio clinico, <58 mmol/mol (<7,5%) in caso di utilizzo di farmaci che possono associarsi a ipoglicemia];
- la metformina è considerata il farmaco di scelta per l'inizio del trattamento nei pazienti in cui la modifica dello stile di vita non è sufficiente ad ottenere l'obiettivo terapeutico. La metformina è stato il primo farmaco ipoglicemizzante a dimostrare efficacia nel ridurre la mortalità per cause cardiovascolari (e per tutte le cause) in pazienti in sovrappeso o obesi e ciò ha portato a raccomandarne l'impiego come farmaco di prima linea nei pazienti con DM di tipo 2.

### Metformina: principali controindicazioni all'uso ed eventi avversi di interesse

La principale controindicazione alla terapia con metformina è rappresentata nella pratica clinica dall'insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min.).

Il farmaco può essere assunto senza modifiche posologiche fino a valori di GFR  $\geq 45$  ml/min. mentre per valori compresi tra <45 e  $\geq 30$  ml/min, è prevista una riduzione della posologia a metà di quella massima raccomandata. Abitualmente, nella pratica clinica, si utilizza un dosaggio di 500 mg x2/die.

Tra i possibili eventi avversi (EA) associati al trattamento con metformina, vengono segnalati:

- EA gastroenterici (es. nausea, vomito, diarrea, dolore addominale). La frequenza di questi eventi avversi è maggiore all'inizio della terapia e si riduce con la prosecuzione. La tollerabilità gastrointestinale può essere migliorata dalla titolazione graduale e con l'assunzione postprandiale;
- deficit di vitamina B12 (secondo quanto riportato in RCP, il rischio aumenta con l'aumentare della dose di metformina, della durata del trattamento ed è più elevato in pazienti con fattori di rischio noti per causare carenza di vitamina B12). In caso di comparsa di segni/sintomi possibilmente riconducibili alla carenza di B12, come anemia o neuropatia periferica, raccomandato il dosaggio della vitamina e l'eventuale correzione della carenza senza modificare la terapia ipoglicemizzante. che le LG KDIGO raccomandano di dosare la vitamina periodicamente. Mentre le LG ADA 2023 raccomandano genericamente di considerare il dosaggio periodico della vitamina B12, le LG KDIGO 2022 raccomandano di considerare di dosare la vitamina B12 per la prima volta dopo 4 anni dall'inizio della terapia e, successivamente, una volta all'anno.

Paziente con DM2 che non raggiunge/mantiene il target terapeutico o che presenta comorbidità associate al DM2, Paziente con DM2 che presenta comorbidità associate al DM2, Paziente con iniziali complicanze associate al DM2

La Nota 100 prevede che vada considerata l'associazione della metformina con **un inibitore del SGLT2 o un agonista recettoriale del GLP-1** preferenzialmente nei pazienti diabetici:

- in prevenzione cardiovascolare secondaria
- in prevenzione cardiovascolare primaria con alto rischio cardiovascolare

Un **inibitore del SGLT2** dovrebbe essere considerato **preferenzialmente nei seguenti scenari clinici**:

- paziente con malattia renale cronica (presenza di VFG <60 mL/min e/o di albuminuria micro o macro)
- paziente con scompenso cardiaco.

Per quanto riguarda i GLP-1 RA, a partire da marzo 2023 prima per semaglutide settimanale, poi per liraglutide e dulaglutide è stato dichiarato lo stato di carenza.

AIFA è intervenuta invitando i prescrittori a ridurre l'avvio al trattamento di nuovi pazienti con semaglutide e liraglutide, "per mitigare la crescente domanda delle due dosi di mantenimento".

La carenza è conseguente all'aumento della domanda complessiva di questi farmaci, per semaglutide sottocute settimanale anche a seguito dell'estensione delle indicazioni al trattamento dell'obesità, insieme alle limitazioni della capacità produttiva di alcuni dei siti di produzione.

Per tutte le molecole sono previste carenze intermittenti per tutto il 2024 [vedi Nota informativa di AIFA del 13 novembre 2023, disponibile sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-ozempic-semaglutide-e-victoza-liraglutide-> ; Elenco dei farmaci carenti, aggiornato al 09.07.2024, disponibile sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/farmaci-carenti> ).

Gli **inibitori del DPP4** dovrebbero essere considerati solo **quando i farmaci sopra raccomandati siano controindicati o non tollerati** (ad es. VFG <30 mL/min).

#### **Raccomandazioni del GdL:**

Le raccomandazioni sopra riportate derivano dalle evidenze disponibili, in particolare, ampie revisioni sistematiche di RCT con metanalisi (anche considerando confronti indiretti), in cui si evidenzia:

- un'efficacia simile di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1 nella prevenzione di eventi cardiovascolari e mortalità cardiovascolare;<sup>1</sup>
- un'efficacia maggiore degli SGLT2 i. nella prevenzione dello scompenso cardiaco (riduzione del rischio relativo, RRR: -32%), rispetto ai GLP-1 RA (RRR: -10%);<sup>1</sup>
- nonostante una non completa confrontabilità degli indicatori, un'efficacia maggiore degli SGLT2 i. su indicatori della funzione renale (RRR: -42% per un indicatore composito di perdita sostanziale di funzione renale, malattia renale allo stadio terminale e morte per malattia renale)<sup>2</sup> rispetto ai GLP-1 (RRR: -17% per un indicatore composito che comprende macroalbuminuria di nuova insorgenza, riduzione della velocità di filtrazione glomerulare o aumento della creatinina, progressione a malattia renale allo stadio terminale o morte per malattia renale)<sup>3</sup>;
- analisi di esiti secondari, non specificati a priori, mostrano un'efficacia per i GLP-1 RA nel ridurre il rischio di ictus (RRR: -16%) non documentata per gli SGLT2 i.<sup>1</sup>;
- tra gli SGLT2i. solo dapagliflozin ed empagliflozin presentano RCT condotti contro placebo in pazienti diabetici e non con scompenso cardiaco, in cui si dimostra una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso (differenza assoluta vs placebo: -3% di eventi). Entrambi i farmaci sono rimborsati SSN per tale indicazione;
- solo dapagliflozin ed empagliflozin presentano RCT condotti contro placebo in pazienti diabetici e non con malattia renale cronica<sup>4,5</sup> in cui si dimostra una riduzione di un esito composito di

deterioramento della funzione renale e morte per cause renali o cardiovascolari. Attualmente solo dapagliflozin è rimborsato SSN, per empagliflozin l'indicazione è in corso di negoziazione;

- per quanto riguarda i DPP-4 i., non ci sono dati che ne dimostrino l'efficacia rispetto a eventi cardiovascolari e renali;

Per le considerazioni sopra riportate il GdL ritiene che, nei pazienti in terapia con metformina (somministrata a dosi e tempi adeguati) che necessitano di un secondo ipoglicemizzante, in presenza di pazienti con rischio cardiovascolare elevato, scompenso cardiaco o malattia renale cronica, sia preferibile associare un SGLT2 i.

Per tutte le considerazioni sopra esposte il GdL suggerisce/raccomanda un SGLT2 i. per almeno il 70% dei nuovi pazienti che associano a metformina un secondo ipoglicemizzante.

Inoltre, il GdL invita a considerare per SGLT2 i. e GLP-1 RA le importanti differenze di costo/terapia all'interno di ciascuna classe.

## Paziente con DM2 anziano/grande anziano (over 80)

Le Linee Guida suggeriscono di adattare i target glicemici in base alle caratteristiche dei pazienti. In particolare, i target glicemici nei pazienti anziani dovrebbero essere meno stringenti, considerando i maggiori rischi di ipoglicemia e la necessità di semplificare i regimi terapeutici in pazienti spesso politrattati.

In pazienti in buono stato di salute e autonomi si potrebbe considerare di mantenere i livelli di HbA1c a valori < 7,5%, portando tale target a < 8% nei pazienti con iniziale perdita dell'autonomia e con più patologie croniche coesistenti o declino cognitivo, a maggior rischio di mantenere un'adeguata compliance, aumentando tale target a 8,5 nei pazienti con perdita completa dell'autonomia e patologie d'organo end-stage. Nei pazienti con ridotta aspettativa di vita (i.e. < 6 mesi) può essere sospeso il monitoraggio livelli di HbA1c, mantenendo il controllo glicemico al solo fine di evitare complicanze acute e mantenere la qualità di vita.

Diverse LG suggeriscono criteri oggettivi per definire i livelli di salute e quindi gli obiettivi di cura. Gli aspetti considerati sono: stato funzionale, stato cognitivo e comorbidità. Tuttavia, la corretta esecuzione dei test proposti per la loro valutazione può richiedere un'adeguata formazione degli operatori. Risulta più semplice l'utilizzo della Clinical Frailty Scale (CFS) (1), che le linee guida canadesi propongono per definire 4 categorie di soggetti con diversi obiettivi: CFS 1-3 (funzionalmente indipendente): HbA1c ≤ 7, CFS 4-5 (funzionalmente dipendente): HbA1c ≤ 8, CFS 6-8 (fragile/ demenza moderato-severa): HbA1c ≤ 8,5, CFS 9 (fine vita ≤6 mesi): no controlli HbA1c.

Rispetto al monitoraggio continuo della glicemia, le LG considerano che l'utilizzo sia personale che professionale non dovrebbe essere precluso in base all'età, se l'ottimizzazione terapeutica se ne può avvantaggiare e le condizioni del paziente o del caregiver ne consentono l'uso corretto.

Anche nei soggetti anziani la metformina è indicata come farmaco di 1° scelta, se non controindicata o non tollerata. Le glinidi, e soprattutto le sulfaniluree, dovrebbero essere utilizzate con cautela per i rischi di ipoglicemia, specie nei soggetti fragili. I DPP4i., seppure ben tollerati anche nei soggetti fragili, non offrono benefici cardiaci e renali di cui spesso l'anziano si avvantaggerebbe, per cui non dovrebbero essere scelti come farmaci di prima linea o in associazione alla metformina solo in base all'età anagrafica.

Per quanto riguarda l'utilizzo di SGLT2 i. in questa categoria di pazienti, analisi stratificate realizzate nell'ambito di una revisione sistematica con metanalisi indicano che gli effetti sulla maggior parte degli indicatori cardiovascolari sono simili per soggetti con età superiore o inferiore ai 65 anni. Fanno eccezione la riduzione del rischio di ictus e di scompenso cardiaco, per i quali si osserva una netta differenza a favore dei soggetti più anziani, per i quali si registrano risultati statisticamente significativi. Si osserva in particolare un trend verso l'aumento del rischio di ictus nei soggetti con età < 65 anni, mentre per i soggetti con età > 65 anni la riduzione di tale rischio sarebbe simile a quella osservata con i GLP-1 RA.

Nella stessa revisione sistematica con metanalisi, analisi stratificate evidenziano come i GLP-1 riducono gli eventi CV maggiori, le morti CV, l'ictus e l'infarto nella stessa misura nelle persone di età superiore e inferiore a 65 anni, mentre si osserva un trend verso la riduzione di scompenso per i soggetti con età > 65 anni (dato statisticamente non significativo).

Ci sono una serie di questioni pratiche che dovrebbero essere considerate specificamente per gli anziani<sup>7</sup>: i GLP-1 RA sono iniettabili (ad eccezione di semaglutide orale), che richiedono abilità visive, motorie e cognitive per un'appropriata somministrazione; dall'altra parte, il dosaggio settimanale può semplificare somministrazione e compliance (anche al caregiver);

considerati gli effetti collaterali gastrointestinali dei GLP-1 RA (nausea, vomito e diarrea), i farmaci di questa classe potrebbero non essere adatti negli anziani con perdita di peso inspiegabile

Per quanto riguarda effetti collaterali riportati con l'utilizzo degli SGLT2 i. come deplezione di volume, infezioni del tratto urinario e peggioramento dell'incontinenza urinaria, la linea-guida dell'ADA suggerisce che questi potrebbero essere più comuni tra le persone anziane.

**Considerazioni del GdL:** Data la notevole variabilità delle condizioni cliniche, della aspettativa di vita e della durata della storia di diabete nella popolazione ultrasettantacinquenne, è raccomandabile effettuare una valutazione multidimensionale con particolare riguardo alle comorbidità, allo stato funzionale, cognitivo, nutrizionale e socio-assistenziale e ricercare la presenza di una condizione di fragilità prima di definire gli obiettivi del controllo glicemico e le molecole più efficaci e sicure. Tale valutazione multidimensionale può essere effettuata dal MMG, che si può avvalere, ove lo ritenga necessario, di uno specialista di riferimento.

#### **Bibliografia**

Moorhouse P et al: JR Coll Physicians Edinb 2012;42:333–40.

Zeyfang A et al.: J Am Med Dir Assoc 2012;13:81, e15-8.

Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Meneilly GS et al. Diabetes in older people. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1): S283eS295G.S.

Bourdel Marchasson I et al. Essential Steps in Primary Care Management of Older People with Type 2 Diabetes. A Position Statement on behalf of the European Geriatric Medicine Society (EuGMS) and the European Diabetes Working Party for Older People. (EDWPOP) Collaboration, 2022.

American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B et al. 13. older adults: Standards of medical care in diabetes 2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl 1):S195-S207.

## Paziente obeso/grande obeso: impatto di SGLT2 inibitori e GLP1 RA

Sono disponibili revisioni sistematiche con metanalisi che hanno valutato gli effetti di SGLT2 inibitori e di GLP-1 RA sulla riduzione di peso nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, nonché su riduzione di peso e mortalità nei pazienti obesi con diabete mellito di tipo 2. In assenza o carenza di confronti diretti tra questi farmaci, sono stati effettuati confronti indiretti utilizzando metanalisi network. In particolare:

- una metanalisi network, che ha selezionato 764 RCT su pazienti diabetici della durata di almeno 24 settimane, riporta che il calo ponderale medio rispetto al placebo per gli utilizzatori di SGLT2 è di 2 kg, mentre per gli utilizzatori di GLP-1 RA è di 1,5 kg, alle posologie utilizzate nel DM <sup>6</sup>
- in una seconda metanalisi che ha valutato sottogruppi di pazienti diabetici sovrappeso o obesi (BMI > 25) in 35 RCT, la riduzione media assoluta di peso è risultata di poco più di 2 kg per gli SGLT2 i. e in un intervallo tra 1,5 (dulaglutide 1,5 mg) e 4 kg (semaglutide 1 mg) per i GLP-1 RA <sup>7</sup>
- per quanto riguarda il rischio di mortalità: se si considerano i sottogruppi di pazienti con BMI superiore o inferiore a 30, nella prima metanalisi network i pazienti in terapia con SGLT2 hanno mostrato una riduzione relativa rispettivamente del 23% e del 22% (dati statisticamente significativi), mentre i pazienti in terapia con GLP-1 RA hanno mostrato una riduzione relativa del 12% nei pazienti con BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>; la riduzione nei pazienti non obesi, pur essendo numericamente più ampia, non è risultata statisticamente significativa<sup>4</sup>

Questi dati suggeriscono che, in pazienti diabetici non selezionati in base al peso, SGLT2 inibitori e i GLP-1 RA, alle dosi approvate per il trattamento del DM di tipo 2 (per dulaglutide la posologia di mantenimento è di 1,5-3 mg una volta alla settimana; per semaglutide, la posologia di mantenimento è di 0,5-1 mg una volta alla settimana), hanno un effetto simile sulla riduzione di peso. In pazienti diabetici sovrappeso o obesi, i GLP-1 RA alle dosi approvate nel diabete, sembrano mostrare un vantaggio modesto, pari a una differenza assoluta di 2 kg.

Gli SGLT2 inibitori sono invece associati a una maggiore riduzione della mortalità rispetto ai GLP-1 RA, sia in pazienti obesi che non obesi.

**Considerazioni del GdL:** in attesa di superare le attuali carenze e l'eventuale immissione in commercio ed eventuale rimborsabilità di semaglutide per il trattamento dell'obesità il GdL suggerisce di privilegiare i GLP-1 RA nei pazienti con un BMI >35 kg/mq.

Anche alla luce delle considerazioni sopra riportate si ritiene bilanciato e coerente con le evidenze disponibili l'indicatore definito di un rapporto 70:30 tra SGLT2:GLP-1 nei nuovi pazienti che associano a metformina un secondo ipoglicemizzante.

## Deprescrizione nel paziente diabetico

Nel soggetto anziano con diabete mellito di tipo II la deprescrizione /deintensificazione / semplificazione della terapia rappresenta un intervento cruciale per l'ottimizzazione terapeutica, sia per il maggior rischio di episodi ipoglicemici che per l'evoluzione talora rapida delle condizioni di comorbidità e fragilità con variazione significativa dell'aspettativa di vita e quindi dell'utilità per la prevenzione delle complicanze di un trattamento. Peraltro, va tenuto conto dell'opportunità di adeguare gli obiettivi terapeutici agli standard meno rigorosi indicati attualmente dalle linee guida in alcuni gruppi di questi pazienti. Nonostante la letteratura disponibile sui rischi dell'over-treatment, alcuni studi rilevano una prevalente "inerzia terapeutica" riguardo interventi di depotenziamento/deprescrizione in condizioni di fragilità, istituzionalizzazione o breve aspettativa di vita, mentre studi confermano un miglioramento della qualità di vita e una riduzione delle complicanze dopo tali interventi, senza conseguenze negative sui parametri di controllo. Tuttavia, la tipologia di paziente da sottoporre a deprescrizione e le modalità più corrette per attuarla non sono ben definite. Anche le raccomandazioni delle principali linee guida internazionali di riferimento non sono univoche.

Una sintesi dai documenti disponibili (EuGMS 22, ADA 22, ES19, DC 18, Deprescribing.org 17) potrebbe essere la seguente:

- Tipologia di pazienti che dovrebbero essere valutati per riduzione o sostituzione o sospensione del regime in corso:  
HbA1c < 7%, frequenti episodi di ipoglicemia sintomatica (astenia, cadute, fratture, delirium, tachicardia, frequenti accessi in PS ecc), storia di diabete da oltre 20 anni specie in soggetti oldest old, terapie ad elevato rischio di ipoglicemia quali sulfaniluree, insulina ecc , assunzione anche temporanea di farmaci in grado di interferire con glicemia e farmaci antiiperglicemici (es. steroidi, chinolonici, trimetoprim/sulfamethoxazole, betabloccanti, ACE inibitori, tiazidici, ciclosporina, antipsicotici atipici, ecc), perdita di peso spontanea, condizioni di pre-fragilità o fragilità secondo test validati (es. CFS > 5), multimorbidità (es. > 5 patologie), insufficienza renale progressiva o patologie d'organo end-stage , demenza specie con disturbi del comportamento e alimentazione irregolare, persone istituzionalizzate in genere fragili e multimorbide, persone con aspettativa di vita non superiore a 1 anno.
- Metodologia:
  - definire e condividere con paziente e caregiver un target adeguato di valori glicemici e/o di HbA1c
  - definire e condividere con paziente e caregiver la modalità di intervento (piano di riduzione progressiva della dose, sostituzione con molecole a minor rischio ipoglicemico, interruzione completa del trattamento farmacologico
  - controllare gli esiti delle modifiche per confermare l'efficacia della deprescrizione e per escludere rischi di iperglicemia al fine di reintrodurre eventualmente un trattamento farmacologico appropriato
- Controlli: è indicato il monitoraggio quotidiano dei valori glicemici almeno per 1-2 settimane dopo le modifiche (anche mediante monitoraggio continuo), nonché dei valori di HbA1c a distanza salvo nei pazienti con ridotta aspettativa di vita

### Bibliografia

Bourdel Marchasson I et al. Essential Steps in Primary Care Management of Older People with Type 2 Diabetes: A Position Statement on behalf of the European Geriatric Medicine Society (EuGMS) and the European Diabetes Working Party for Older People. (EDWPOP) Collaboration, 2022  
American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B et al. 13. older adults: Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):S195eS207  
LeRoith D et al. Treatment of diabetes in older adults: An Endocrine Society\* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1520e1574  
Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Meneilly GS, Knip A, et al. Diabetes in older people. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1): S283eS295  
Farrell B, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons. Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:832-43 (Eng),  
Christiaens A. et al: Deprescribing Glucose-Lowering Therapy in Older Adults with Diabetes: A Systematic Review of Recommendations. *IAMDA* 24 (2023) 400-404

## Bibliografia generale

---

- <sup>1</sup> Zhu J, Yu X, 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
- <sup>2</sup> Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:845–54
- <sup>3</sup> Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776–85
- <sup>4</sup> Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446
- <sup>5</sup> The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-127
- <sup>6</sup> Palmer SC, et al. *BMJ* 2021;372:m4573 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4573>
- <sup>7</sup> Ma H, Lin Y-H, Dai LZ, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2023;13:e061807. doi:10.1136/bmjopen-2022-061807