

Incontro con MMG
Ospedale SM Goretti
8 novembre 2018

DIABETE MELLITO

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Frida Leonetti
frida.leonetti@uniroma1.it



Diabete mellito tipo 2

Agenda

- Criteri diagnostici
- La fenotipizzazione clinica e la scelta del target terapeutico
- I nuovi farmaci (incretine e gliflozine)
- Assunzione e somministrazione dei farmaci
- Automonitoraggio glicemico

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Criteri per la diagnosi di diabete mellito

➤ sintomi di diabete + glicemia occasionale 200 mg/dl

oppure

➤ glicemia a digiuno 126 mg/dl

oppure

➤ glicemia 200 mg/dl, 2 ore dopo un OGTT

oppure

➤ HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6.5%) (solo con dosaggio allineato IFCC).

da confermare in due giorni diversi

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Criteri diagnostici di alterazione del metabolismo glucidico

- alterata glicemia a digiuno (**IFG**)

Glicemia a digiuno **100*** e < 126 mg/dl

- alterata tolleranza al glucosio (**IGT**)

Glicemia 2 ore dopo OGTT 140 e < 200 mg/dl

- HbA1c 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%) (solo con dosaggio allineato IFCC).

Criteri diagnostici del diabete gestazionale

- L'OGTT dovrà essere eseguito tra la 24[^]-28[^] settimana di gestazione, con 75 grammi di glucosio e prelievi venosi ai tempi 0', 60' e 120' per la determinazione della glicemia su plasma.
- Si pone diagnosi di GDM quando **uno** o più valori risultano **uguali o superiori** a quelli soglia .

B. Diagnosi di Diabete Gestazionale mediante OGTT da eseguire alla 24 ^{ma} -28 ^{ma} settimana *		
Glicemia	Valori soglia di concentrazioni di glucosio ⁺	
	mg/dl	mmol/l
FPG	92	5,1
1-hr PG	180	10,0
2-hr PG	153	8,5

**Carico glucidico: si raccomanda di somministrare 75 grammi di glucosio anidro sciolti in 300 ml di acqua.*

Research article

Open Access

The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis

Daphne P Guh¹, Wei Zhang¹, Nick Bansback¹, Zubin Amarsi¹, C
Laird Birmingham^{1,2} and Aslam H Anis*^{1,3}

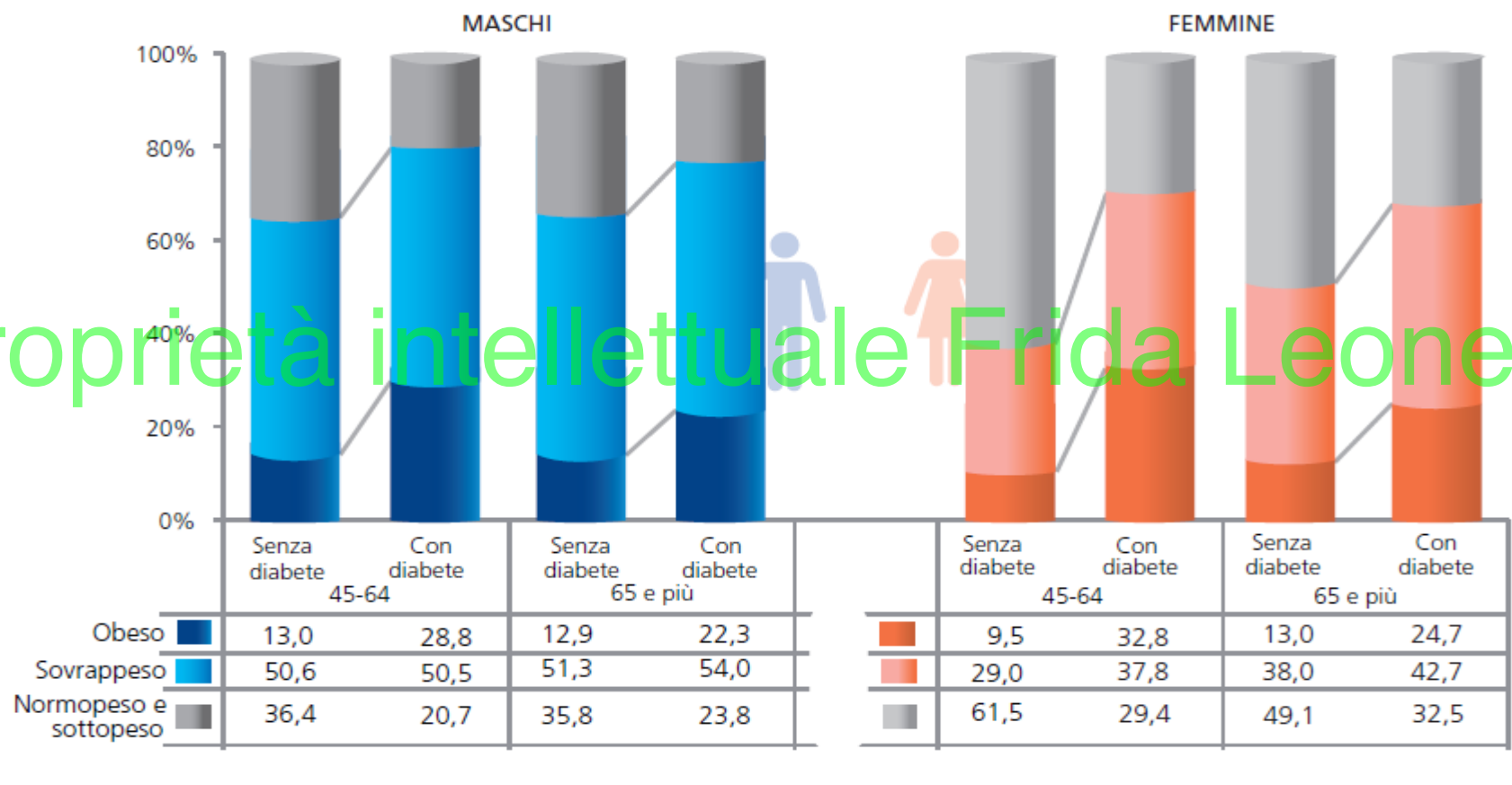
proprietà intellettuale Frida Leonetti

Co-morbidity	Measure	Overweight		Obesity	
		Male	Female	Male	Female
Type II Diabetes*	BMI	2.40 (2.12–2.72)	3.92 (3.10–4.97)	6.74 (5.55–8.19)	12.41 (9.03–17.06)
	WC	2.27 (1.67–3.10)†	3.40 (2.42–4.78)	5.13 (3.81–6.90)†	11.10 (8.23–14.96)

diabesità

11° IBDO Report

Persone di 45 anni e oltre per classi di Indice di massa corporea, presenza di diabete, sesso e classi di età. Anno 2016, Composizioni percentuali

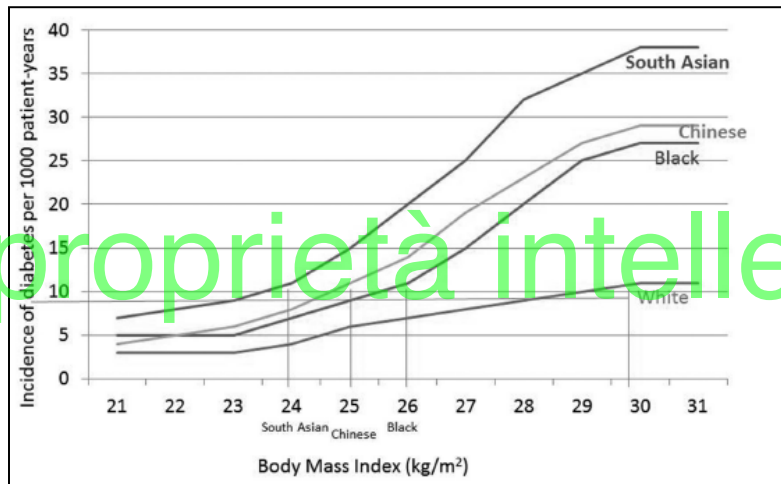


Diabetici con BMI>30: 27% e con BMI 25-30 47%

DIABESITA': dimensioni del problema

Prevalenza **Obesità**: circa **700 milioni** nel mondo. (*Dati ISTAT 2013*)

Rischio Relativo del **DM2** nell'obesità : RR: 6.7 negli uomini, RR: 12 nelle donne



Pharmacotherapy Considerations in Diabetes and Obesity: Setting Patients up for Success

Susan Cornell and Jennifer D'Souza

La prevalenza del DM2 aumenta al crescere del BMI

by BMI class

Obesity class	BMI (kg/m ²)	Prevalence of diabetes mellitus
Normal weight	<25	3%–4%
Overweight	25–30	5%–7%
Class I obesity	30–35	10%–12%
Class II obesity	35–40	16%–18%
Class III obesity	≥ 40	18%–44%

BMI = body mass index. Gregg et al.¹

The American Journal of Surgery, Vol 206, No 1, July 2013

Prevalenza mondiale del DM2

circa 600 milioni

(Dati WHO 2014)



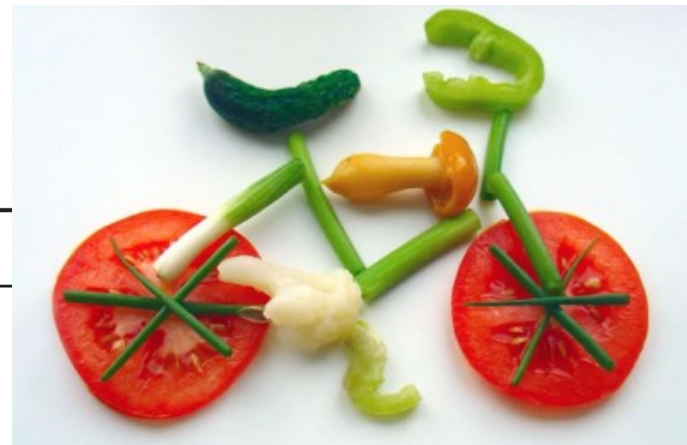
Curare l'obesità per curare il diabete

Standards of Medical Care in Diabetes—2013

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

IV. PREVENTION/DELAY OF TYPE 2 DIABETES

RCTs have shown that individuals at high risk for developing type 2 diabetes



UN CORRETTO STILE DI VITA PUÒ RIDURRE IL RISCHIO DI SVILUPPARE IL DIABETE

- **Qing Study: riduzione del 43% a 20 anni**
- **Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): riduzione del 43% a 7 anni**
- **Diabete Prevention Program: riduzione del 34% a 10 anni**

rate of conversion to type 2 diabetes, with 43% reduction at 20 years in the Da Qing study (47), 43% reduction at 7 years in the Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) (48), and 34% reduction at 10 years in the U.S. Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) (49). A cost-

Opzioni terapeutiche per i pazienti diabetici in sovrappeso/obesi

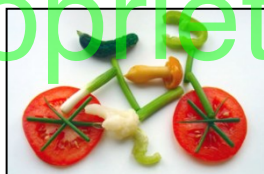
Table 7.1—Treatment options for overweight and obesity in type 2 diabetes

Treatment	BMI category (kg/m ²)				
	25.0–26.9 (or 23.0–26.9*)	27.0–29.9	30.0–34.9 (or 27.5–32.4*)	35.0–39.9 (or 32.5–37.4*)	≥40 (or ≥37.5*)
Diet, physical activity, and behavioral therapy	†	†	†	†	†
Pharmacotherapy		†	†	†	†
Metabolic surgery			†	†	†

*Cutoff points for Asian American individuals. †Treatment may be indicated for selected motivated patients.

DIET, PHYSICAL ACTIVITY, AND BEHAVIORAL THERAPY

Recommendations



Approcci personalizzati e combinati dieta/attività fisica che comportino un **deficit giornaliero di 500/750 Kcal**.

Nei casi in cui il calo ponderale deve essere maggiore del 5% in breve tempo (3 mesi), valutare **VLCD (≤ 800 Kcal die)** monitorando il paziente

PHARMACOTHERAPY

Recommendations



Per pazienti diabetici con **BMI ≥ 27 Kg/m²**, prediligere **farmaci con effetto riduttivo del peso corporeo**

Se dopo 3 mesi di terapia, il calo ponderale è <5%, valutare un'opzione terapeutica alternativa.

METABOLIC SURGERY

Recommendations



Raccomandata se:

- **BMI ≥ 40 Kg/m²**
- **BMI ≥ 35 Kg/m²** in **compenso glicemico non controllato** dai farmaci

Considerata se:

- **BMI ≥ 30 Kg/m²** in **compenso glicemico non controllato** dai farmaci

proprietà intellettuale Frida Leonetti

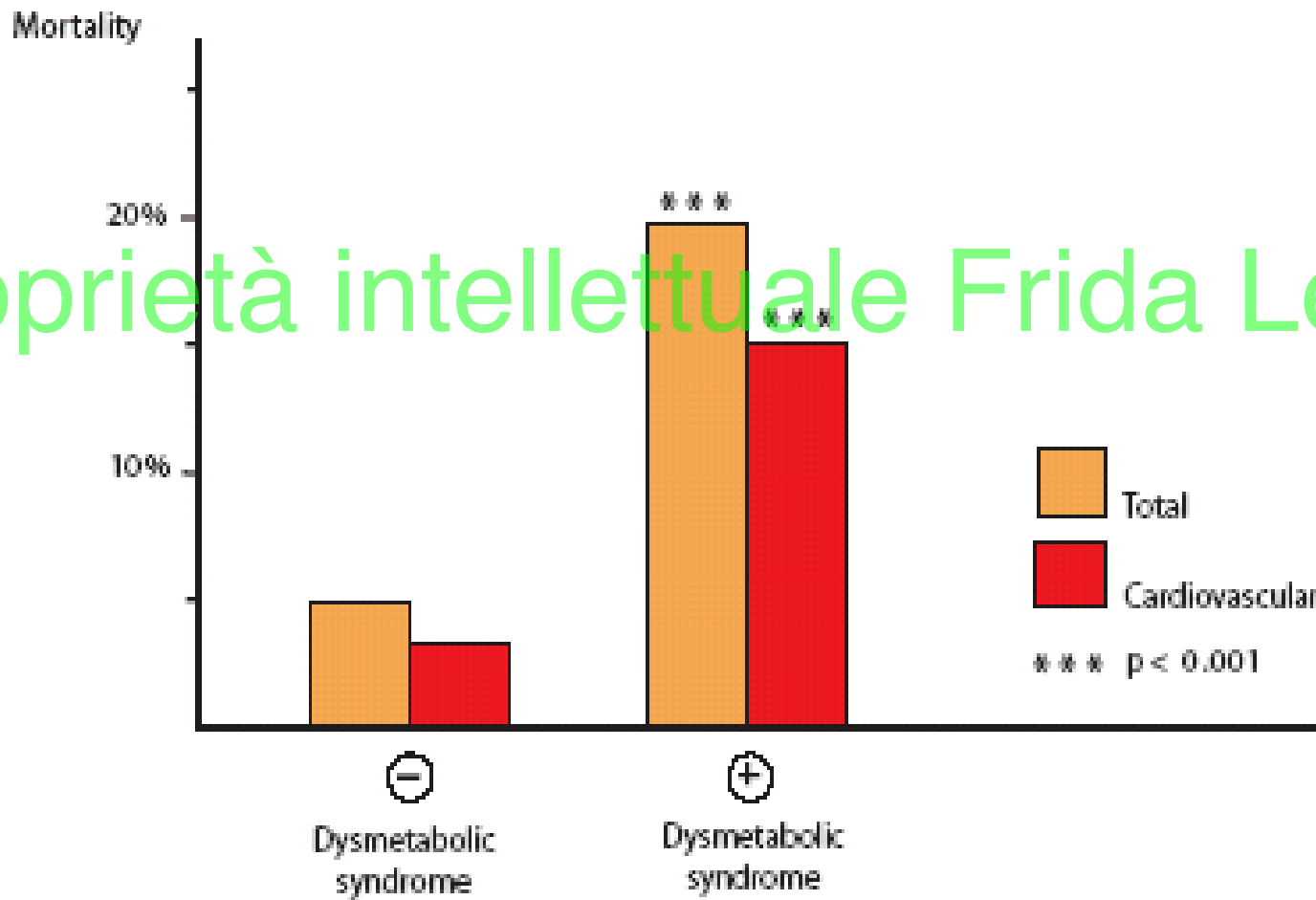
Diabete mellito tipo 2

Agenda

- Criteri diagnostici
- La fenotipizzazione clinica e la scelta del target terapeutico
- I nuovi farmaci (incretine e gliflozine)
- Assunzione e somministrazione dei farmaci
- Automonitoraggio glicemico

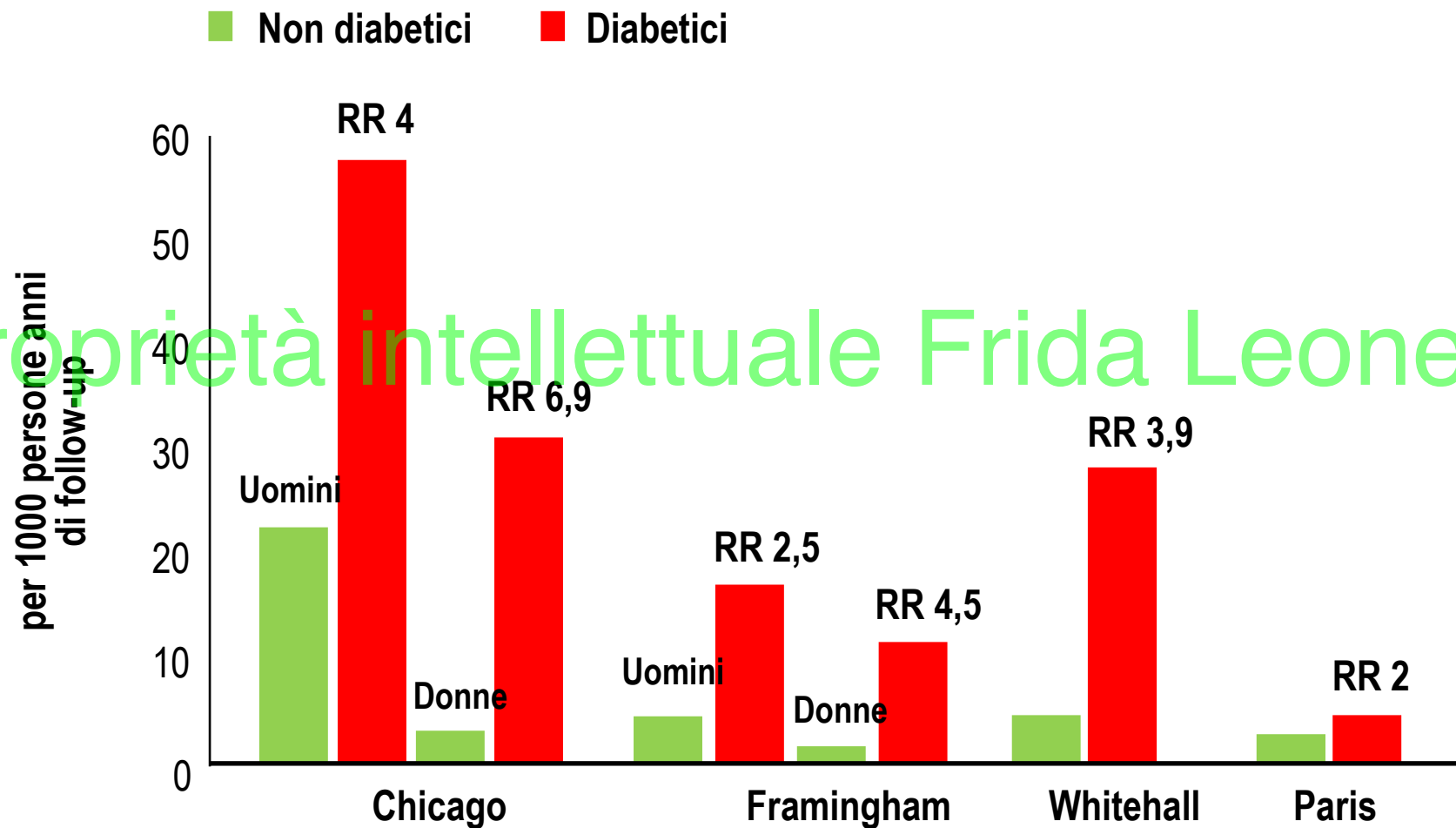
proprietà intellettuale Frida Leonetti

RISK OF CARDIOVASCULAR MORTALITY IN THE DYSMETABOLIC SYNDROME



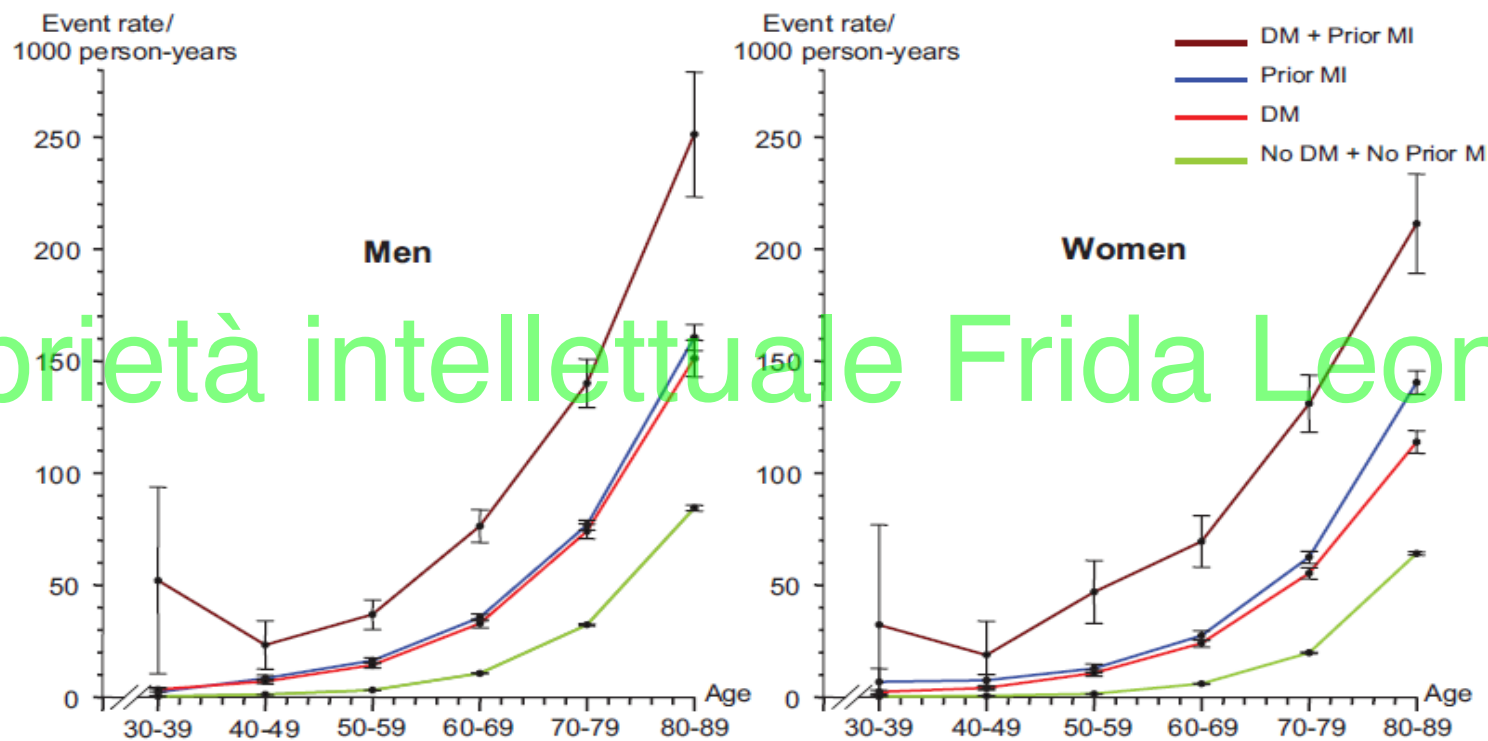
proprietà intellettuale Frida Leonetti

Mortalità per CVD nel diabete tipo 2 rispetto alla popolazione generale



proprietà intellettuale Frida Leonetti

Cardiovascular mortality in relation to diabetes mellitus and a prior MI A Danish Population Study of 3.3 Million People



I pazienti diabetici hanno lo stesso rischio cardiovascolare dei pazienti non diabetici che hanno già avuto un infarto

L'evoluzione della terapia del diabete tipo 2



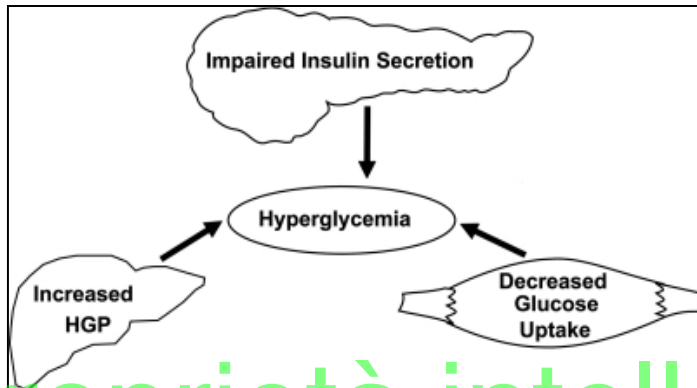
proprietà intellettuale Frida Leonetti

**Terapia basata sul
raggiungimento del
target glicemico**



**Terapia basata sul
target "globale"
del diabete**

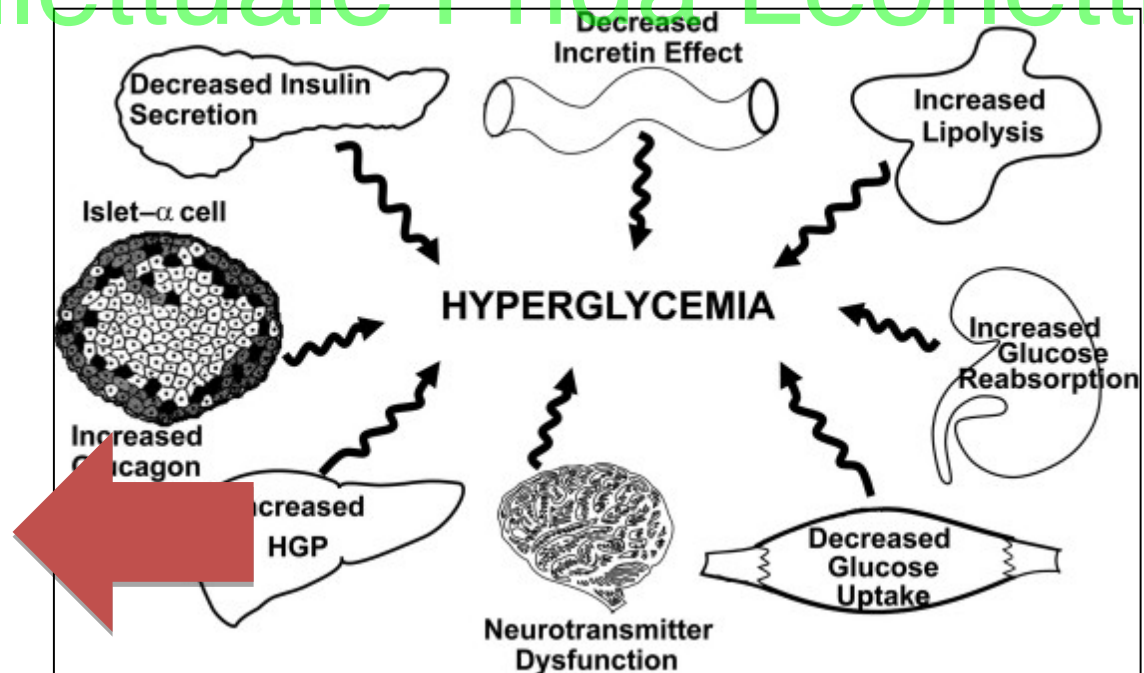
From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus



→ pochi farmaci

proprietà intellettuale Frida Leonetti

tanti
farmaci



Consensus Statement ADA EASD 2015

Mono-therapy

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs*

Healthy eating, weight control, increased physical activity, and diabetes education

Metformin

high
low risk
neutral / loss
GI / lactic acidosis
low

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Dual therapy†

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs*

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
high	high	intermediate	intermediate	high	highest
moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
gain	gain	neutral	loss	loss	gain
hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration	GI	hypoglycemia
low	low	high	high	high	variable

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Triple therapy

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or Insulin ^s	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin ^s	or Insulin ^s		or GLP-1-RA
or Insulin ^s	or Insulin ^s				

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables; (2) on GLP-1-RA, add basal insulin; or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtim insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGLT2-i:

Combination injectable therapy‡

Metformin +
Basal insulin + Mealtim insulin or GLP-1-RA

La fenotipizzazione clinica e la scelta del target glicemico

- In tutte le persone con diabete le glicemie e l'HbA1c vanno mantenute entro i livelli appropriati per la specifica condizione clinica al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche. **I A**
- Nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 non complicato l'obiettivo di HbA1c dovrebbe essere collocato sotto 48 mmol/mol (6.5%), valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari e macrovascolari, essendo plausibile un limite di 53 mmol/mol (7.0%) per i soggetti con complicanze. **I B**
- Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 è applicabile il limite di 48mmol/mol (6.5%) purché tale livello sia raggiungibile con farmaci che comportano un basso rischio di ipoglicemia. **I B**
- Nei pazienti con ridotta aspettativa di vita (per età avanzata e/o per comorbidità), nei quali il beneficio a lungo termine derivato dalla prevenzione delle complicanze croniche è meno rilevante, si possono tollerare livelli più elevati di HbA1c. **III C**

proprietà intellettuale Frida Leonetti

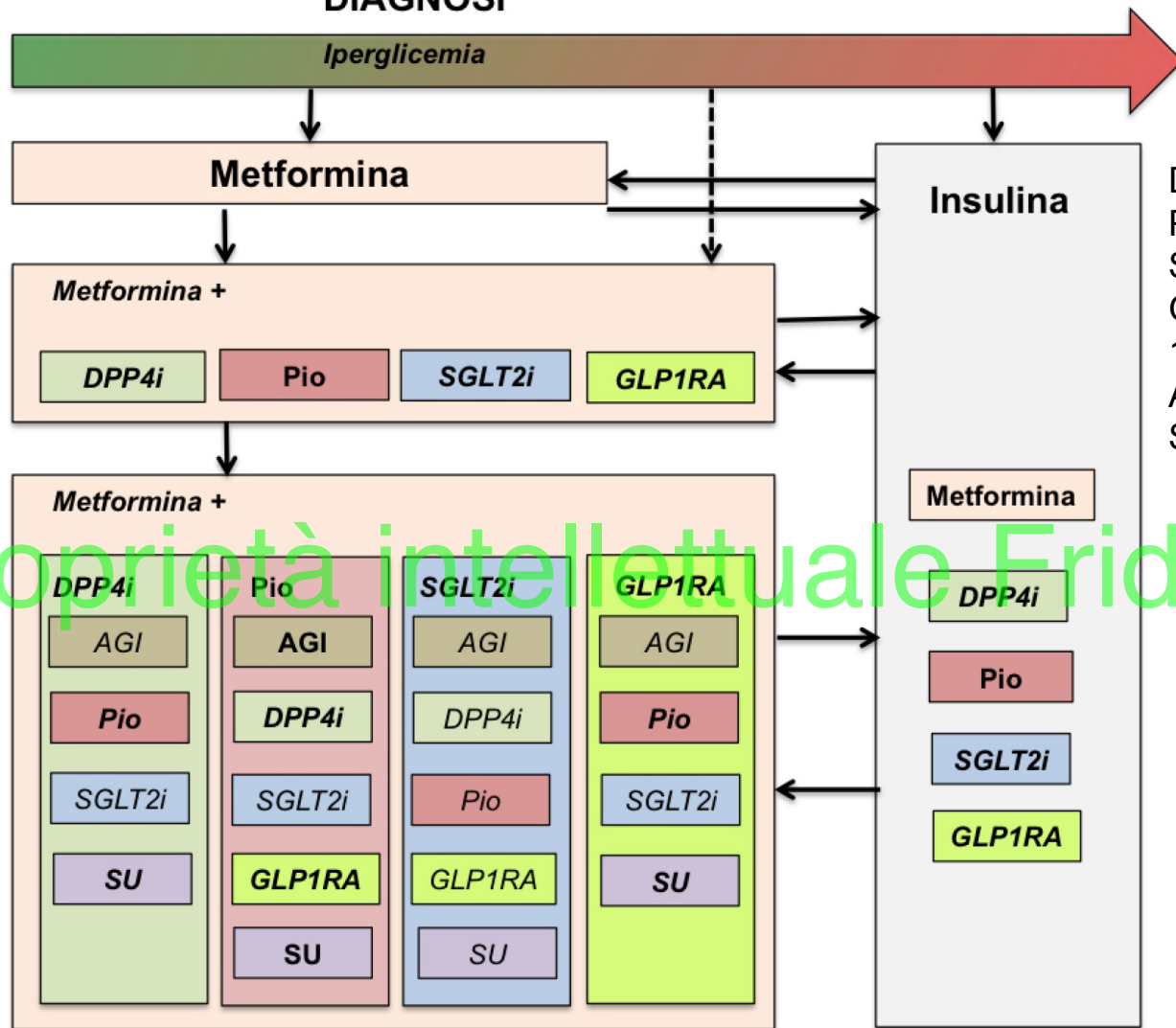
La fenotipizzazione clinica e la scelta del target glicemico

- **Quando, nel caso del diabete di tipo 2, si devono adoperare farmaci capaci di determinare ipoglicemia (insulina, sulfaniluree o glinidi), è necessario mantenere l'emoglobina glicata a livelli più elevati (tra 48 e 58 mmol/mol, ovvero tra 6.5 e 7.5%). III B**
- **Quando si devono impiegare farmaci capaci di determinare ipoglicemia, occorre tenere conto dell'eventuale presenza di condizioni che aumentano il rischio di ipoglicemia e/o di conseguenze gravi dell'ipoglicemia (infanzia ed adolescenza, età molto avanzata, comorbidità). In questi casi, può essere opportuno mantenere l'emoglobina glicata a livelli relativamente più elevati, fino ad un massimo di 64 mmol/mol (8%). III B**
- **È preferibile, qualora sia possibile farlo senza eccessivi rischio di ipoglicemia o altri effetti collaterali, mantenere la glicemia a digiuno tra 80 e 130 mg/dl e quella post-prandiale (tra 1 e 2 ore all'inizio del pasto) <160 mg/dl. III B**

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Standard di cura SID/AMD 2018 e nuovi farmaci antidiabetici

DIAGNOSI



DPP4i: inibitori della DPP4;
 Pio: pioglitazone;
 SGLT2i: inibitori di SGLT2;
 GLP1RA: agonisti rec. di GLP-1;
 AGI: inibitori della α -glucosidasi;
 SU: sulfaniluree o glinidi.

proprietà intellettuale Frida Leonetti

In **Grassetto** le combinazioni prescrivibili senza piano terapeutico in regime di rimborsabilità;
 in **Grassetto corsivo** le combinazioni prescrivibili in regime di rimborsabilità con piano terapeutico;
 in **Corsivo** le combinazioni prescrivibili secondo scheda tecnica, ma non rimborsate.
 [secondo disposizioni AIFA aggiornate al 27/04/2018]

Cosa è anche cambiato nel nostro scenario



✓ L'aspettativa di vita della popolazione è aumentata



✓ Il peso corporeo dei nostri pazienti è notevolmente aumentato



✓ Abbiamo farmaci antidiabetici efficaci senza esporre il paziente a crisi ipoglicemiche



✓ Ridotte risorse economiche



Terapia basata sul raggiungimento del target glicemico in relazione ai fattori modificabili e non modificabili del paziente



Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

Silvio E. Inzuchi,¹ Richard M. Bergenstal,² John B. Buse,³ Michaela Diamant,⁴ Ele Ferrannini,⁵ Michael Nauck,⁶ Anne L. Peters,⁷ Apostolos Tsapas,⁸ Richard Wender,^{9,10} and David R. Matthews^{11,12,13}

Diabetes Care 2015;38:140–149

RISCHIO IPOGLICEMIE

DURATA DIABETE
ASPETTATIVA DI VITA

COMORBILITA'

COMPLICANZE

CAPACITA' DEL PAZIENTE

RISORSE CAREGIVER

Approach to the management of hyperglycemia

more stringent ← HbA_{1c} 7% → less stringent

PATIENT / DISEASE FEATURES

Risks potentially associated with hypoglycemia and other drug adverse effects

Disease duration



Life expectancy



Important comorbidities



Established vascular complications



Patient attitude and expected treatment efforts



Resources and support system



Usually not modifiable

Potentially modifiable

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Terapia basata sul raggiungimento del target glicemico in relazione ai fattori modificabili e non modificabili del paziente

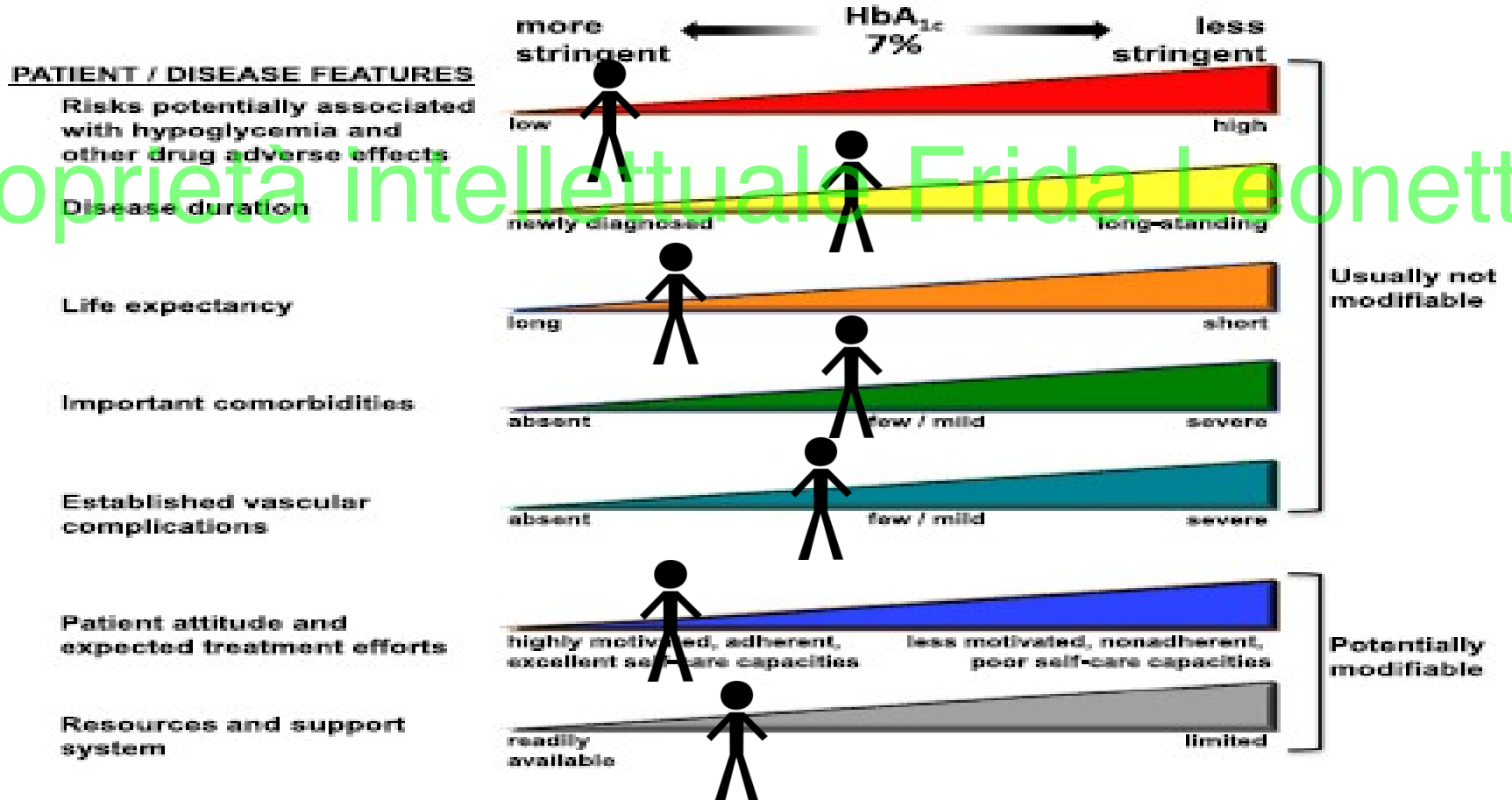


Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

Silvio E. Inzucchi,¹ Richard M. Bergenstal,² John B. Buse,³ Michaela Diamant,⁴ Ele Ferrannini,⁵ Michael Nauck,⁶ Anne L. Peters,⁷ Apostolos Tsapas,⁸ Richard Wender,^{9,10} and David R. Matthews^{11,12,13}

Diabetes Care 2015;38:140–149

Approach to the management of hyperglycemia



proprietà intellettuale Frida Leonetti

Terapia basata sul raggiungimento del target glicemico in relazione ai fattori modificabili e non modificabili del paziente

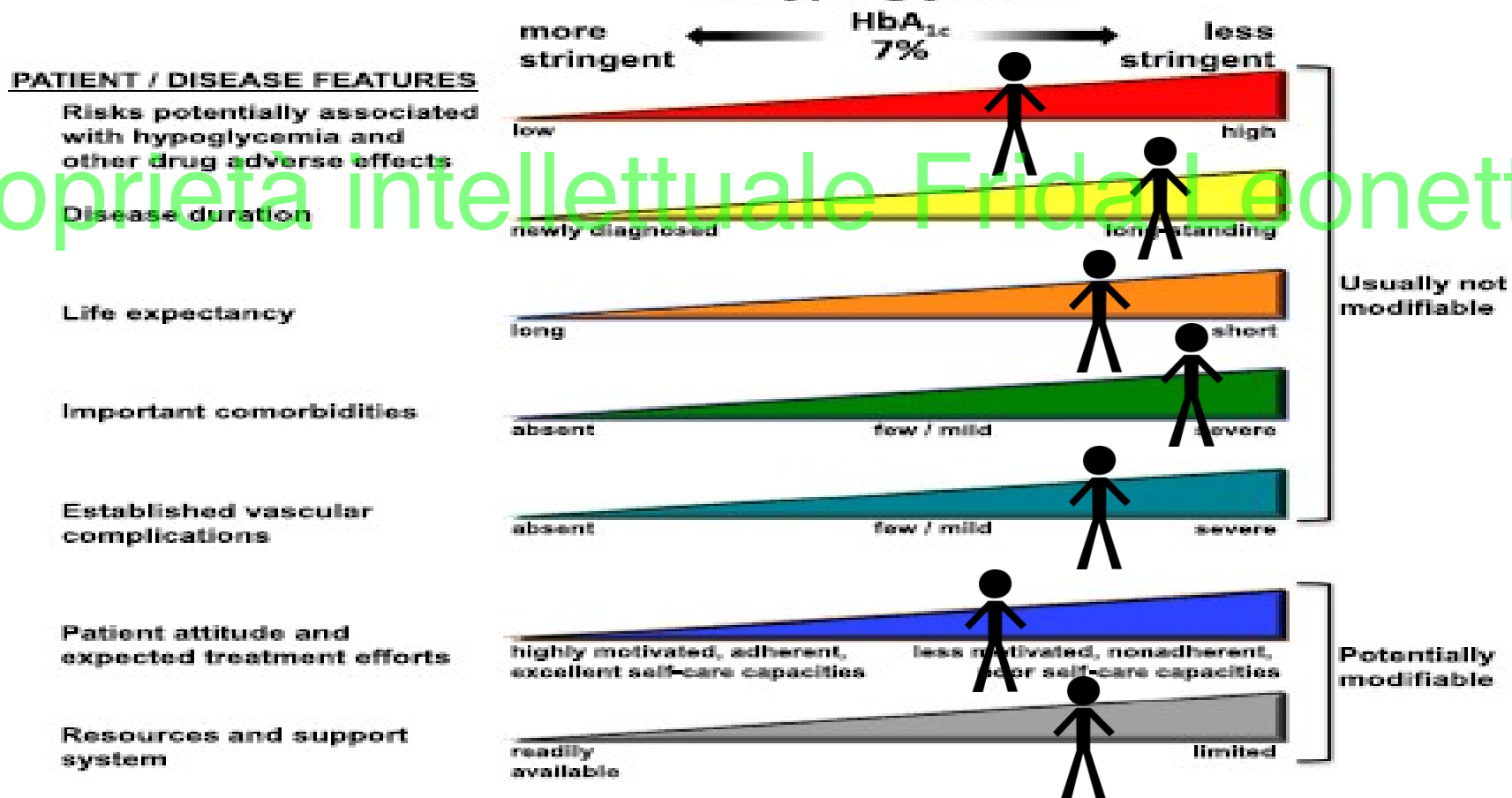


Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

Silvio E. Inzuchi,¹ Richard M. Bergenstal,² John B. Buse,³ Michaela Diamant,⁴ Ele Ferrannini,⁵ Michael Nauck,⁶ Anne L. Peters,⁷ Apostolos Tsapas,⁸ Richard Wender,^{9,10} and David R. Matthews^{11,12,13}

Diabetes Care 2015;38:140–149

Approach to the management of hyperglycemia



proprietà intellettuale Frida Leonetti

Obiettivo del diabetologo

non curare la glicemia ma il diabete
prediligendo le classi di farmaci che riducano
il rischio cardiovascolare
e diminuiscano il rischio di ipoglicemia



soprattutto nel paziente anziano



proprietà intellettuale Frida Leonetti



Osservatorio ARNO Diabete

Il profilo assistenziale della popolazione con diabete

Tabella 2

Caratteristiche demografiche delle persone con diabete

2018

Classi di età	Maschi		Femmine		Totale	
	N	%	N	%	N	%
0-19	1.859	0,7	1.755	0,6	3.614	0,7
20-34	3.316	1,2	10.116	3,7	13.432	2,4
35-49	20.075	7,2	25.313	9,4	45.388	8,3
50-64	76.069	27,3	46.536	17,2	122.605	22,3
65-79	126.805	45,5	106.703	39,5	233.508	42,6
>=80	50.590	18,2	79.599	29,5	130.189	23,7
Totale	278.714	100,0	270.022	100,0	548.735	100,0

oltre 66% dei nostri pazienti diabetici ha più di 65 anni !

Terapia del diabete nel paziente anziano



Evitare al paziente complicanze metaboliche acute
in particolare le ipoglicemie

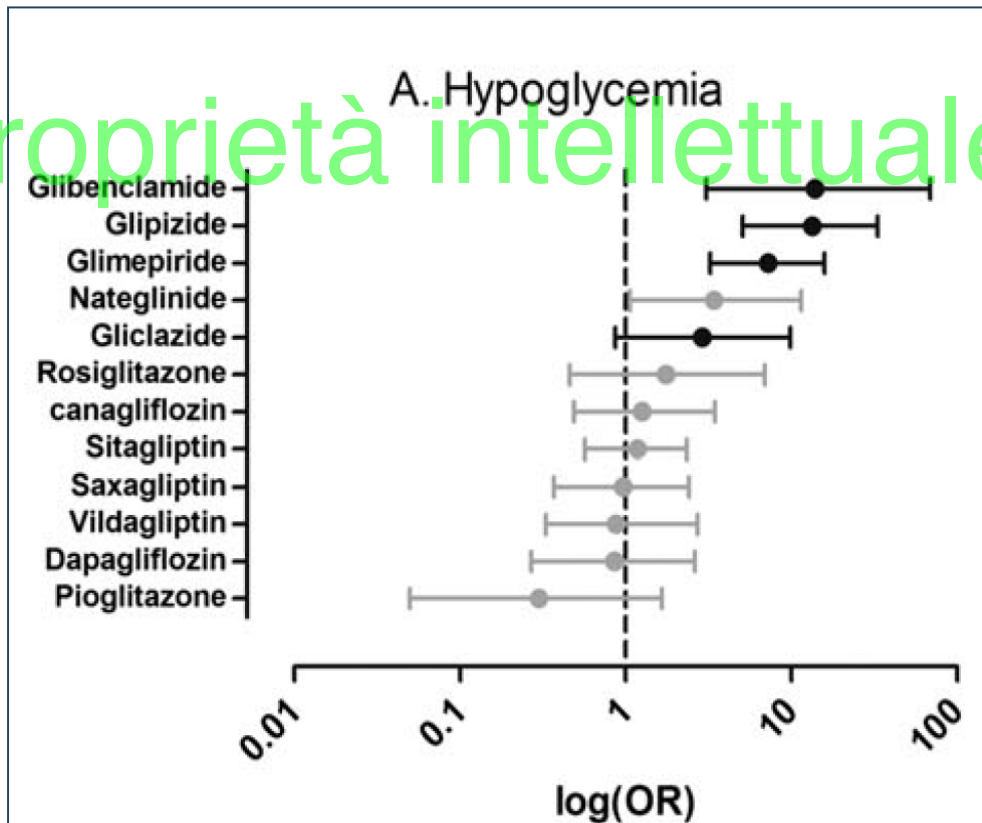
- Evitare al paziente complicanze metaboliche acute (ipoglicemia, iperglicemia iperosmolare)
- Prevenire la comparsa e/o la progressione delle complicanze.
- Conservare le funzioni cognitive e la capacità fisica
- Assicurare un'adeguata qualità di vita

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Terapia del diabete nel paziente anziano



Evitare al paziente complicanze metaboliche acute
in particolare le ipoglicemie



Network meta-analysis of RCTs lasting 12–52 weeks and evaluating SUs added to inadequate metformin monotherapy (≥ 1000 mg/day) in type 2 diabetes

Terapia del diabete nel paziente anziano



Evitare le ipoglicemie in particolare nei pazienti con compromissione dello stato cognitivo.

Frequency of hypoglycemic episodes by dementia status

	No. (%)		Age-adjusted incidence rates per 10,000 person-years (95% CI)	Excess attributable risk per year, % (95% CI) ^a
	Dementia (n=1822)	Nondementia (n=14,845)		
Any hypoglycemia				
No	1572 (10.34)	13,630 (89.66)	327.60 (311.02-343.18)	
Yes	250 (16.95)	1215 (83.05) ^b	566.82 (496.52-637.48)	2.39 (1.72-3.01)
No. of hypoglycemic episodes				
0	1572 (10.34)	13,630 (89.66)	327.60 (311.02-343.18)	
1	150 (14.84)	852 (85.16)	491.73 (412.60-570.80)	1.64 (0.91-2.36)
2	57 (22.26)	201 (77.74)	761.75 (561.24-962.27)	4.34 (2.36-6.32)
3 or more	43 (20.40)	162 (79.60) ^b	755.46 (526.46-984.46)	4.28 (2.10-6.44)

Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Rachel A. Whitmer¹, Andrew J. Karter¹, Kristine Yaffe², Charles P. Quesenberry Jr.¹, and Joseph V. Selby¹

Terapia del diabete nel paziente anziano



Evitare le ipoglicemie in particolare in presenza di
sindrome depressiva

Association of Depression With Increased
Risk of Severe Hypoglycemic Episodes in
Patients With Diabetes

Table 2. Hazard Ratios for Major Depression for Time to an
Hypoglycemic Event or for Relative Risk for Number of Hypoglycemic
Events (N = 4,117)

Covariate Adjustment	Time to Hypoglycemic Event HR (95% CI)	Number of Hypoglycemic Events RR (95% CI)
Unadjusted	1.89 (1.39-2.56)	1.91 (1.49-2.43)
Adjusted		
Prior hypoglycemic event ^a	1.65 (1.21-2.25)	1.69 (1.32-2.17)
Prior hypoglycemic event ^a and demo- graphic characteristics ^b	1.78 (1.30-2.44)	1.76 (1.37-2.26)
Prior hypoglycemic event ^a and demo- graphic ^b and clinical ^c characteristics	1.41 (1.03-1.94)	1.39 (1.08-1.80)
Prior hypoglycemic event ^a and demographic, ^b clinical, ^c and health risk behavior ^d characteristics	1.42 (1.03-1.96)	1.34 (1.03-1.74)



proprietà intellettuale Frida Leonetti

Comparative Effectiveness for Glycemic Control in Older Adults with Diabetes

Michael Quartuccio¹ · Brian Buta^{2,3} · Rita Rastogi Kalyani^{1,3}

Cosa pensano i geriatri?

Table 1 Current professional society guidelines for glycemic control in older adults with diabetes

Professional society	Older age definition	Recommendations		
American Diabetes Association (ADA) [1]	≥65 years	Health status	HbA1c	FPG/PPG
		Healthy	<7.5%	90–130 mg/dl
		Intermediate	<8.0%	90–150 mg/dl
		Poor	<8.5%	100–180 mg/dl
American Geriatrics Society [2]	≥65 years	Category	HbA1c	
		Overall	7.5–8.0%	
		Healthy/few comorbidities	7.0–7.5%	
		Poor health	8.0–9.0%	
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) [3]	No age indicated	Category “Less healthy”	Glycemic control “Less stringent”	
International Diabetes Federation [4]	≥70 years	Category	HbA1c	
		Functionally independent	7.0–7.5%	
		Functionally dependent	7.0–8.0%	
		Frail/dementia	Up to 8.5%	
		End of life	“Avoid symptomatic hyperglycemia”	
European Association for the Study of Diabetes [5]	No age indicated	Personalize HbA1c targets based on expected life duration, age, etc.		

Proprietà intellettuale Frida Leonetti

Comparative Effectiveness for Glycemic Control in Older Adults with Diabetes

Michael Quartuccio¹ • Brian Buta^{2,3} • Rita Rastogi Kalyani^{1,3}

Cosa pensano i geriatri?

Table 2 Cardiovascular outcomes for diabetes medications in those with diabetes and differences by age

Medication class	Specific medication	Trial	Overall CV events	Differences in CV events by age
DPP-IV inhibitors	<i>Alogliptin</i> [20–22, 23••]	EXAMINE	Neutral ^a	No difference ^e
	<i>Saxagliptin</i>	SAVOR	Neutral ^a	No difference ^f
	<i>Sitagliptin</i>	TECOS	Neutral ^a	No difference ^{e,f}
GLP-1 agonists	<i>Lixisenatide</i> [24–29]	ELIXA	Neutral ^a	No difference ^e
	<i>Liraglutide</i>	LEADER	<u>Benefit^a</u>	Possible neutral effect in adults ≥ 60 years ^p
	<i>Semaglutide</i>	SUSTAIN	<u>Benefit^a</u>	No difference ^e
	<i>Exenatide ER</i>	EXSCEL	TBD ^g	
	<i>Albiglutide</i>	HARMONY outcomes	TBD ^g	
SGLT-2 inhibitors	<i>Dulaglutide</i>	REWIND	TBD ^g	
	<i>Empagliflozin</i> [30••, 31, 32]	EMPA-REG	<u>Benefit^a</u>	Benefit if ≥ 65 years, neutral if < 65 years ($p = 0.01$ for interaction)
	<i>Canagliflozin</i> [33]	CANVAS	<u>Benefit^a</u>	Possibly greater benefit in adults ≥ 65 years old ^p
	<i>Dapagliflozin</i>	DECLARE	TBD ^g	
Insulin	Insulin glargine [34]	ORIGIN	Neutral ^a	No difference ^e
Sulfonylureas (SUs)/meglitinides	All SUs [35, 36]		? Harm ^b	Not studied
	2nd generation		Neutral ^b	Not studied
Thiazolidinediones	Rosiglitazone [37–40]		? Harm ^b	Not studied
	Pioglitazone		Neutral ^c	Not studied
Biguanides	Metformin [12, 41]		<u>Benefit</u>	Not studied
Alpha-glucosidase inhibitors	Acarbose [42]	ACE	TBD ^{g,h}	TBD
Amylin agonists	Pramlintide [43]		Neutral ^a	Not studied

proprietà intellettuale Frida Leonetti

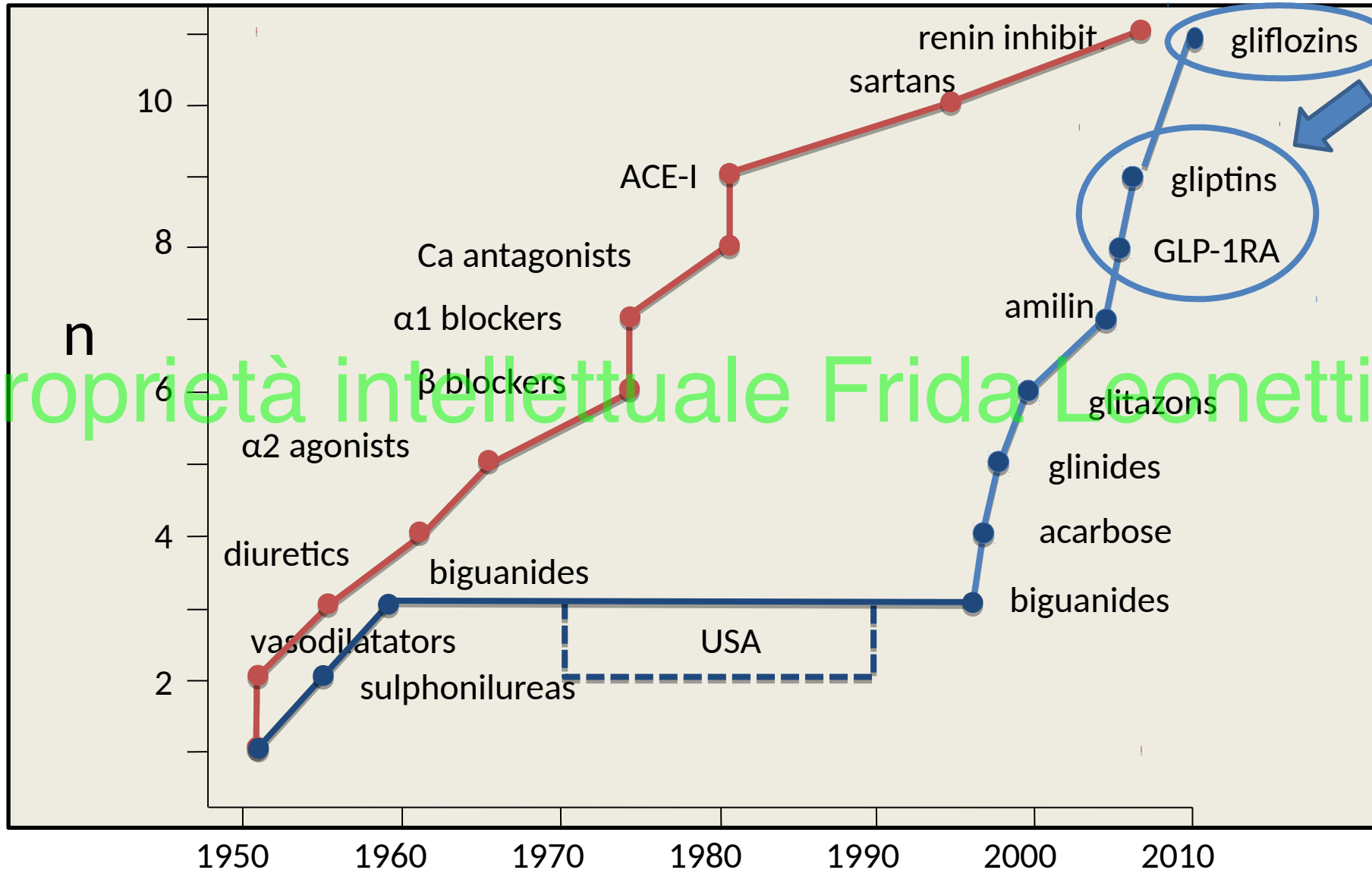
Diabete mellito tipo 2

Agenda

- Criteri diagnostici
- La fenotipizzazione clinica e la scelta del target terapeutico
- I nuovi farmaci (incretine e gliflozine)
- Assunzione e somministrazione dei farmaci
- Automonitoraggio glicemico

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Sviluppo dei farmaci per l'ipertensione e per il diabete (USA)



proprietà intellettuale Frida Leonetti

Diabete mellito tipo 2

Agenda

- Criteri diagnostici
- La fenotipizzazione clinica e la scelta del target terapeutico
- I nuovi farmaci (**incretine** e gliflozine)
- Assunzione e somministrazione dei farmaci
- Automonitoraggio glicemico

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Definition of Incretins

“Gut-derived factors that increase glucose-stimulated insulin secretion”

proprietà intellettuale Frida Leonetti

In·cre·tin

Intestine

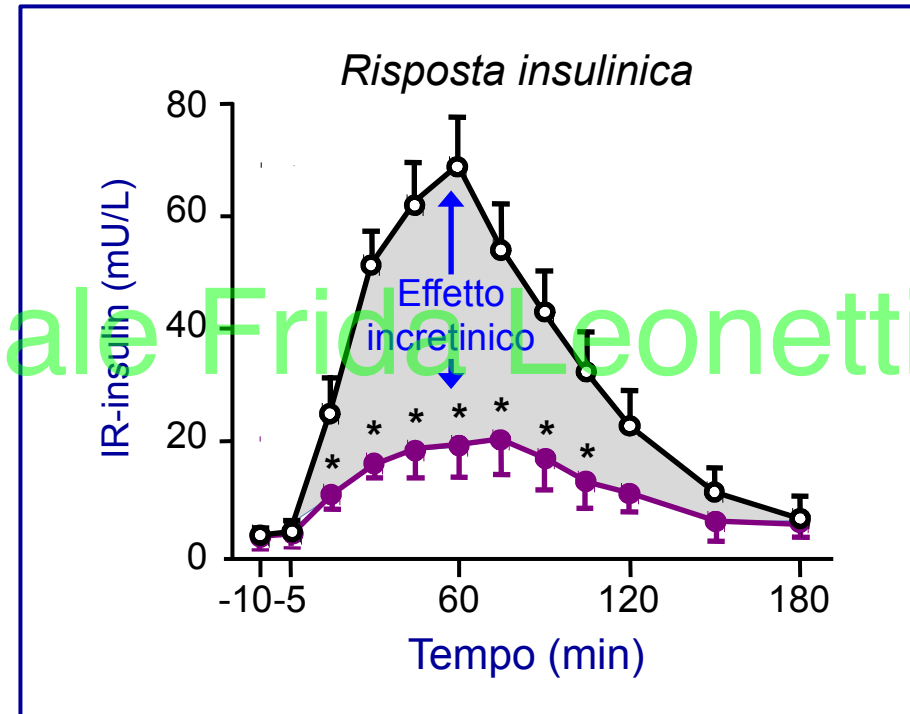
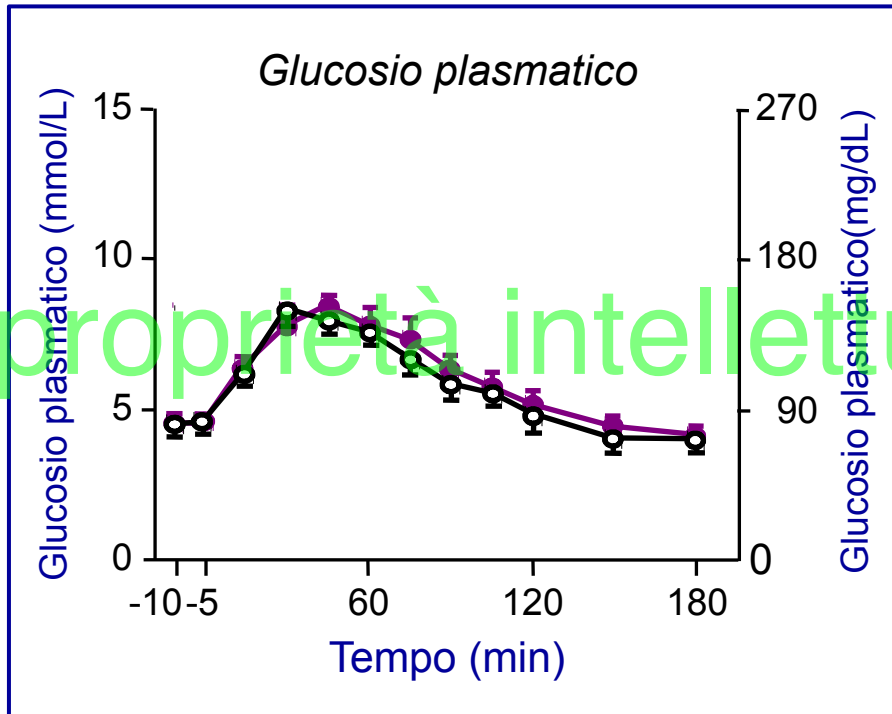
secretion

Insulin

L'effetto incretinico

- Carico orale di glucosio (50 g/400 ml)
- Infusione isoglicemica di glucosio

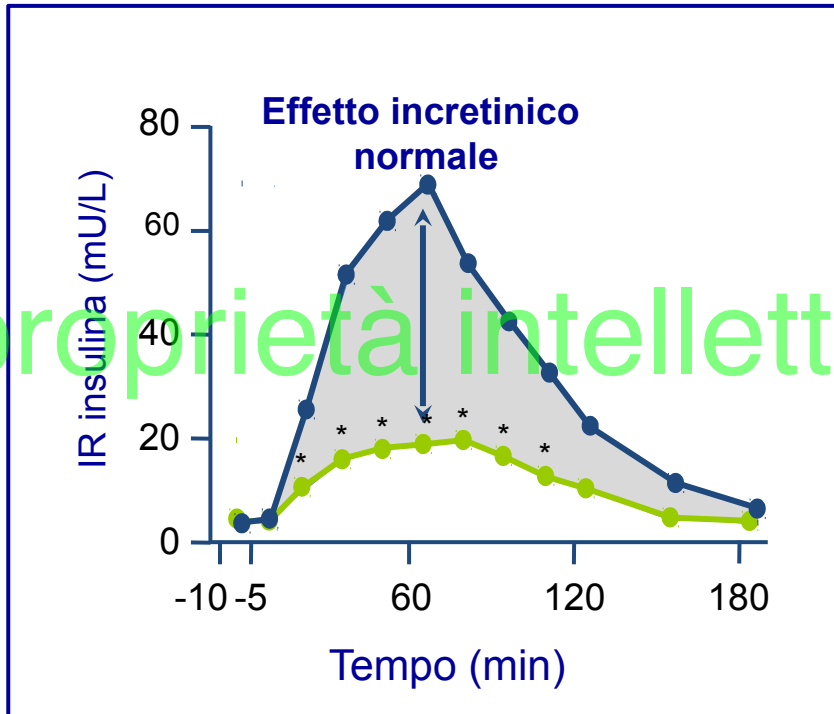
* $p \leq 0.05$. n=8 healthy volunteers



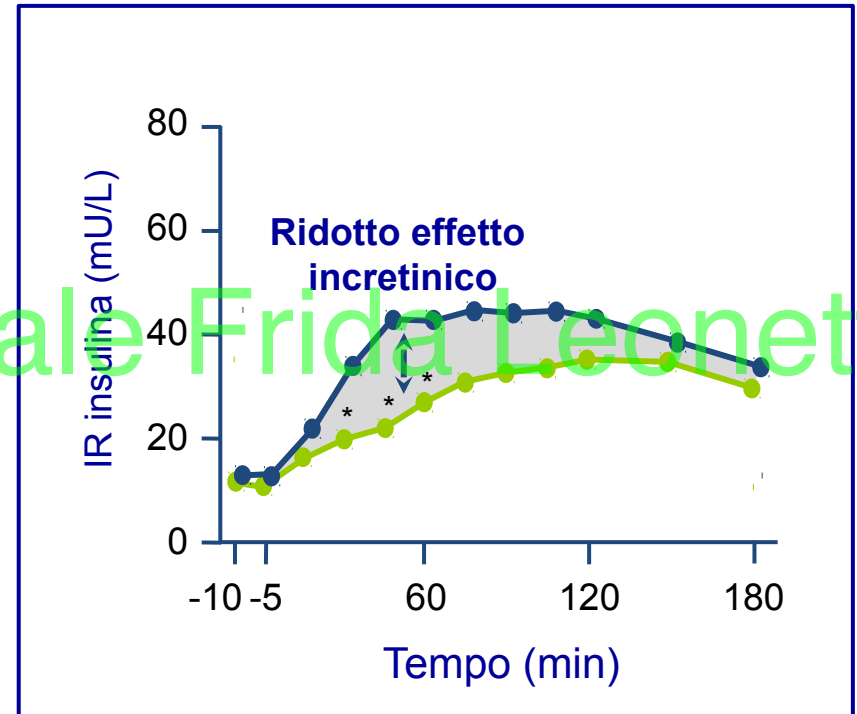
La risposta insulinica è maggiore dopo carico orale di glucosio che dopo glucosio ev, nonostante vengano raggiunte concentrazioni plasmatiche di glucosio simili.

L'effetto incretinico nel diabete di tipo 2

- Carico orale di glucosio (50 g/400)
- Infusione isoglicemica di glucosio



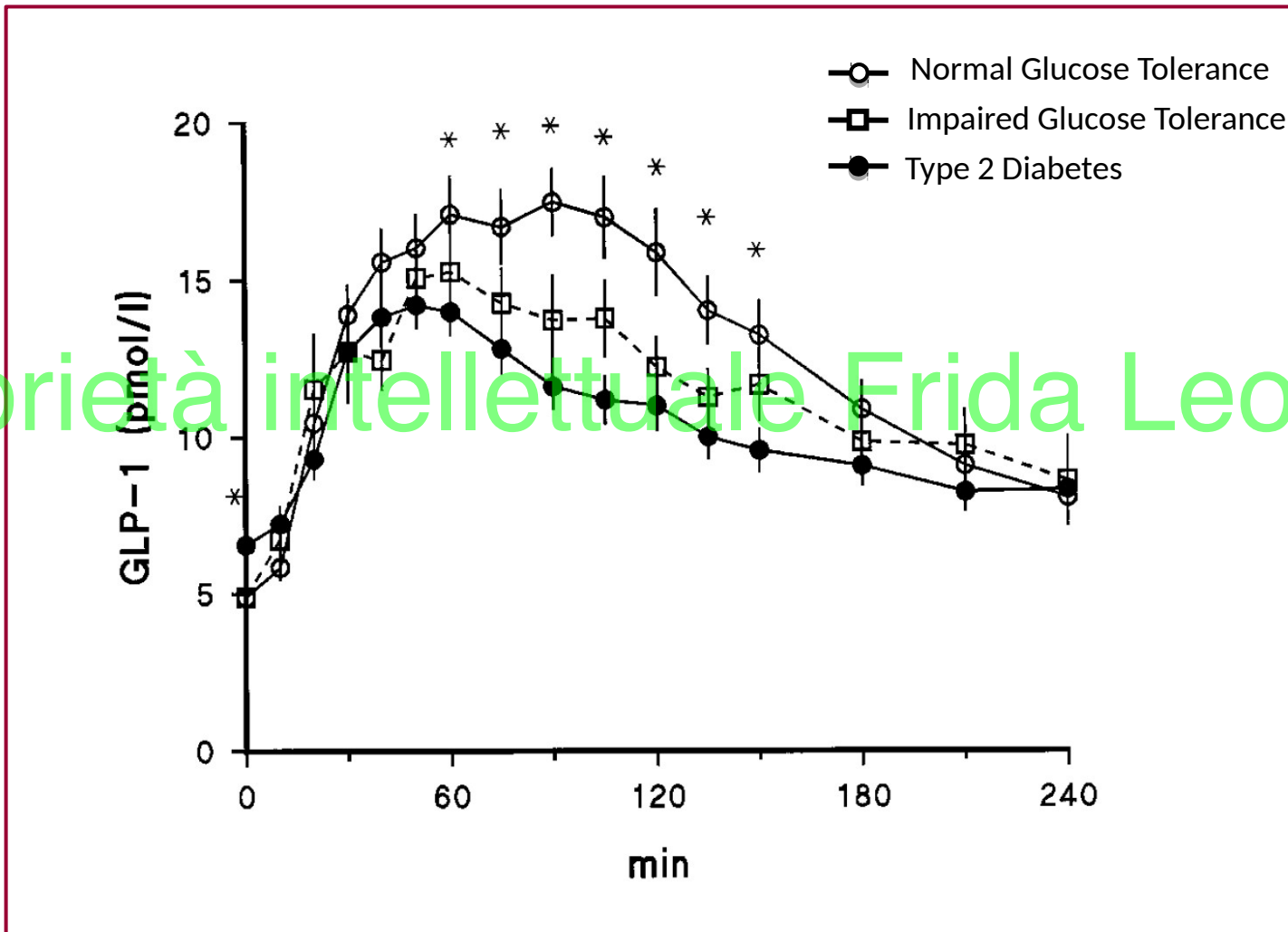
Controlli (n=8)



Diabete Tipo 2 (n=14)

* $p \leq 0.05$ vs. respective value after oral load IR=immunoreactive

Postprandial GLP-1 Levels Are Decreased in Patients With Type 2 Diabetes





INCRETINE

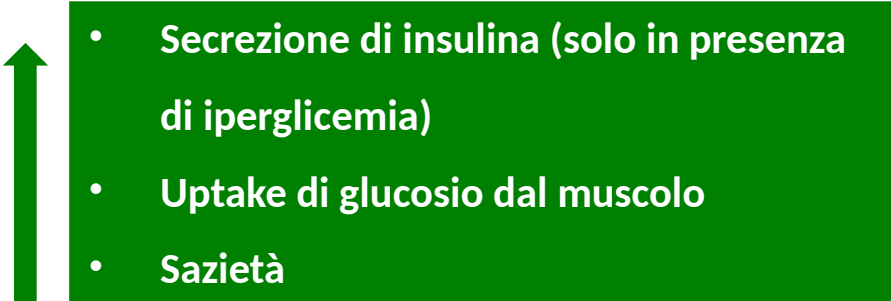
Ormoni gastrointestinali rilasciati in seguito alla somministrazione orale di glucosio, in grado di stimolare la secrezione insulinica

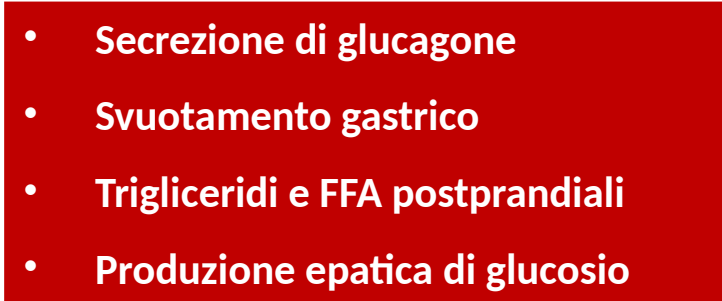
GLP-1 e **GIP** le più importanti

GLP1 → rilasciato dalle cellule L intestinali (ileo)

GIP → rilasciato dalle cellule K intestinali (duodeno)

proprietà intellettuale Frida Leonetti

- 
- Secrezione di insulina (solo in presenza di iperglicemia)
 - Uptake di glucosio dal muscolo
 - Sazietà

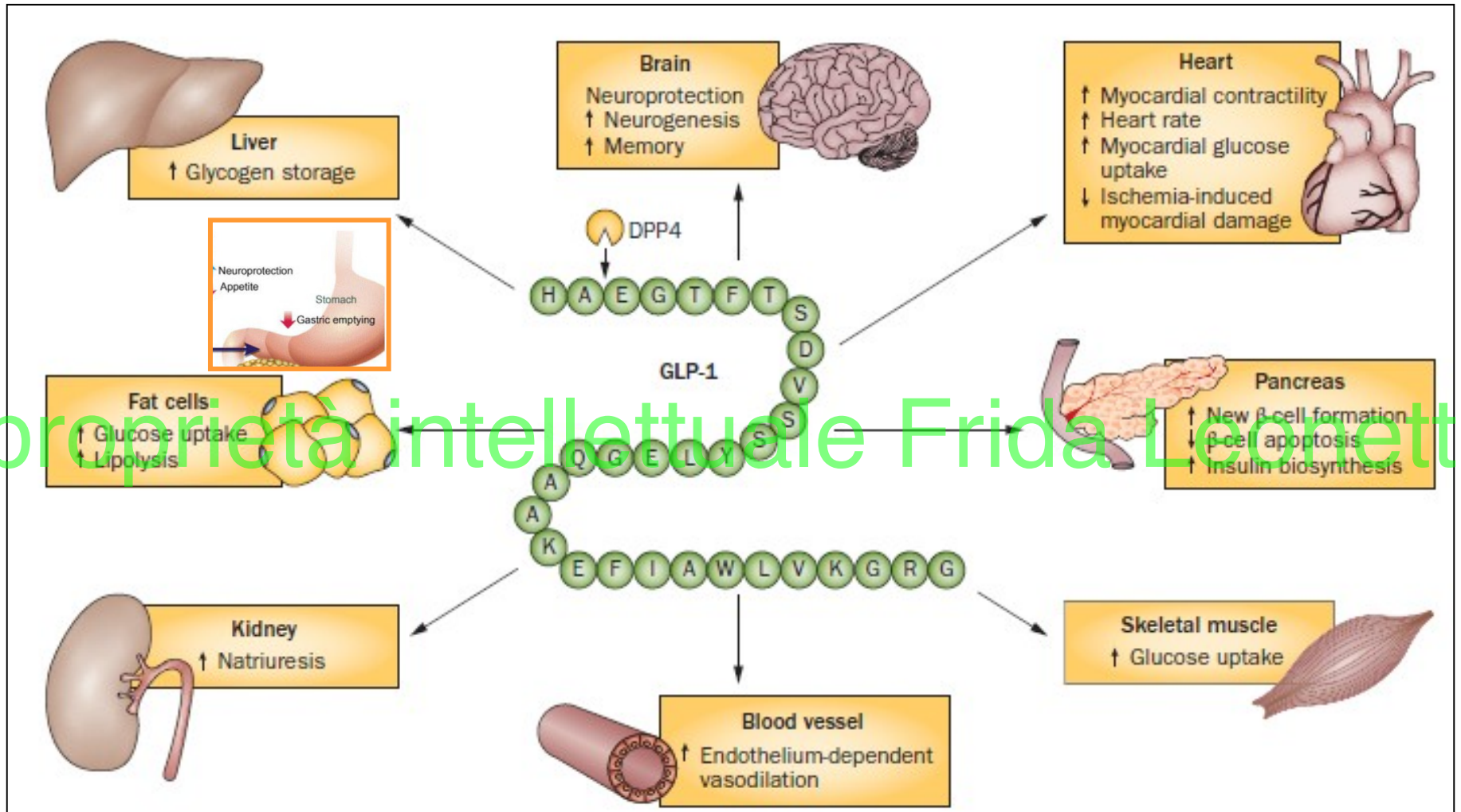
- 
- Secrezione di glucagone
 - Svuotamento gastrico
 - Trigliceridi e FFA postprandiali
 - Produzione epatica di glucosio

I livelli plasmatici del GLP-1 sono ridotti nei pazienti diabetici



Uso terapeutico del GLP-1!

Effetti pancreatici ed extrapancreatici del GLP-1



Modificato da

Meier, J.J. Nat. Rev. Endocrinol. 8, 728-742 (2012)

GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus

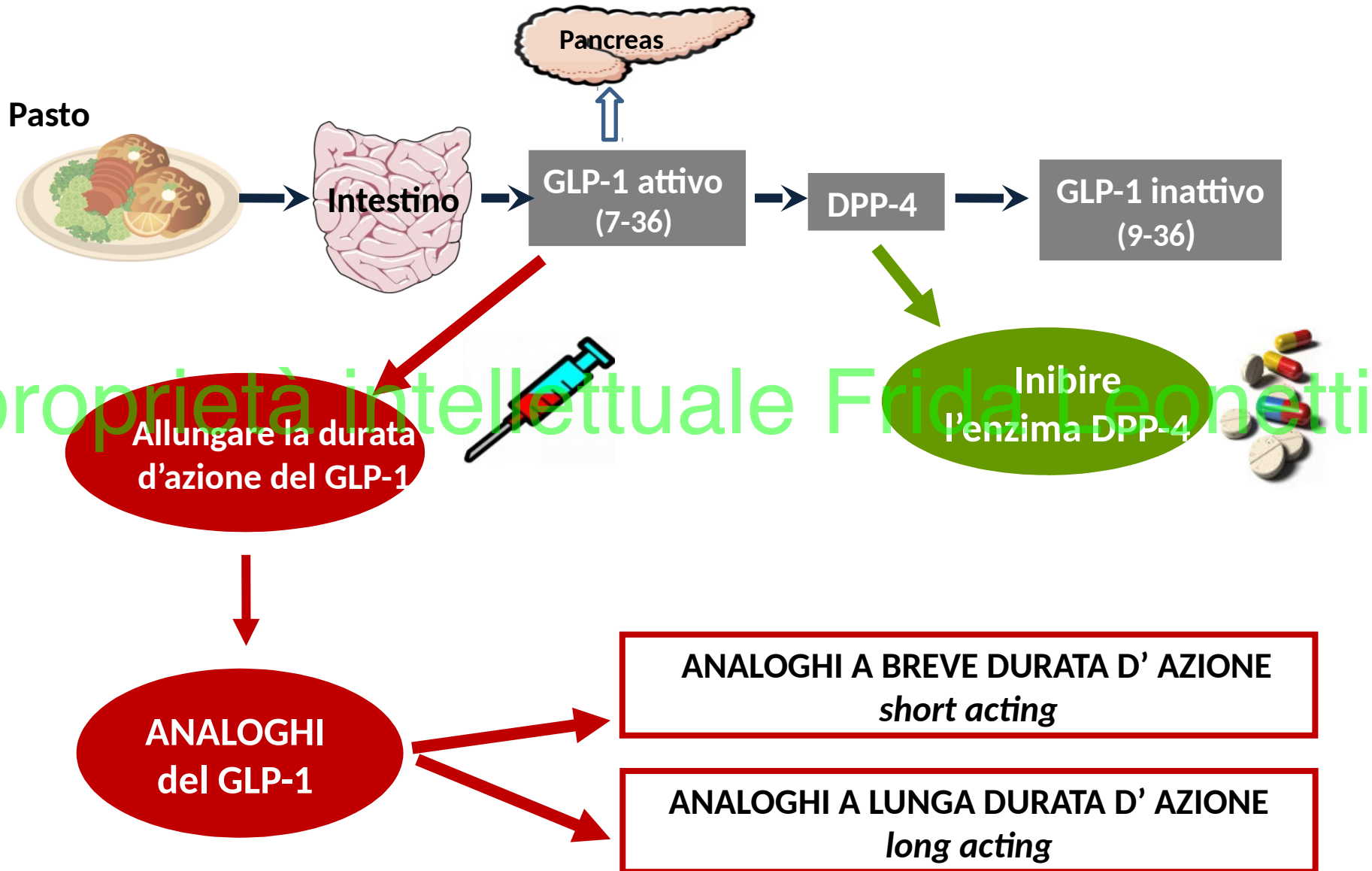
Uso terapeutico del GLP-1 ?



proprietà intellettuale Frida Leonetti

emivita del GLP-1 : 2-3 minuti!

Glucagon-like-peptide (GLP) -1 è degradato dal DPP-4





INCRETINE - 2018

Analoghi del GLP-1



Exenatide

Lixisenatide

Liraglutide

Exenatide LAR

Dulaglutide

Albiglutide

DPP-4 inibitori



Sitagliptin

Vildagliptin

Saxagliptin

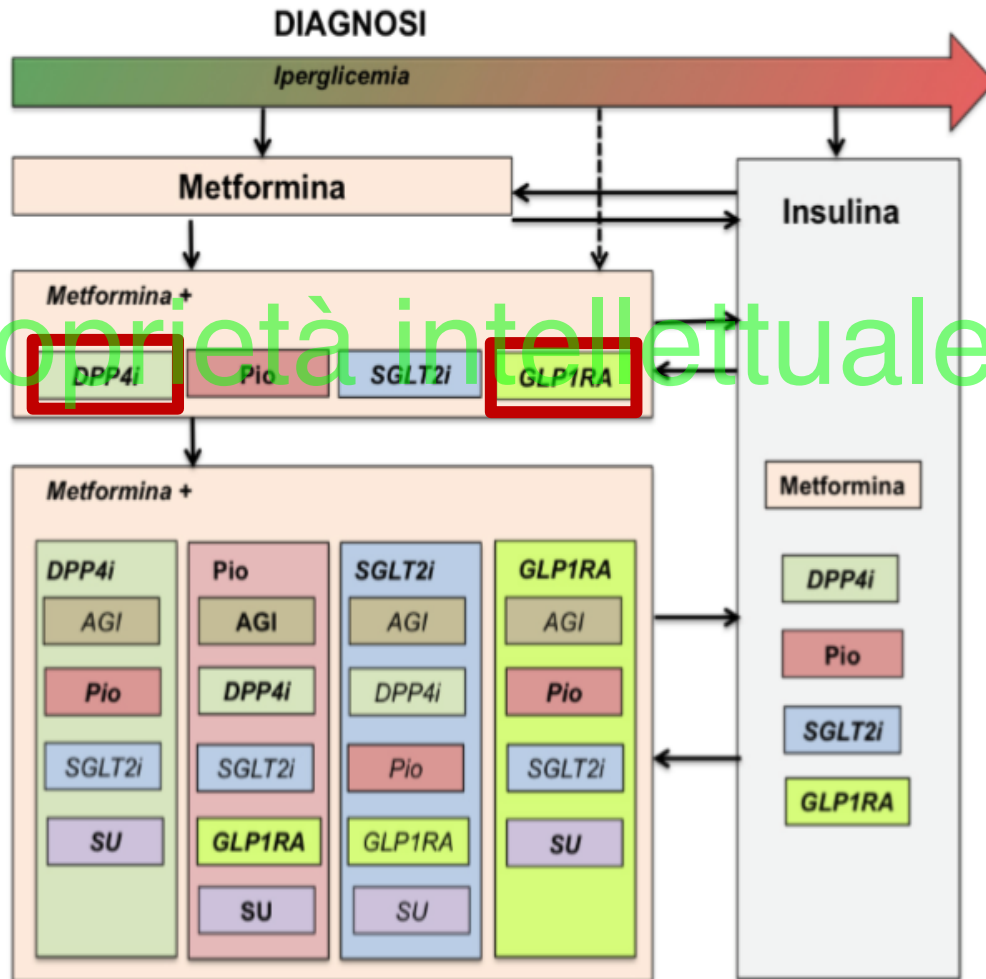
Linagliptin

Alogliptin

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Terapia con incretine

anche subito dopo metformina nel diabete tipo 2
secondo le nuove linee guida



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO
2018

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Analoghi del GLP-1: short acting vs long acting

Parameters	Short-acting GLP-1 receptor agonists	Long-acting GLP-1 receptor agonists
Compounds	Exenatide Lixisenatide	Liraglutide Exenatide-LAR Dulaglutide
Half-life	2–5 h	12 h–several days
Effects		
Fasting blood glucose levels	Modest reduction	Strong reduction
Postprandial hyperglycaemia	Strong reduction	Modest reduction
Fasting insulin secretion	Modest stimulation	Strong stimulation
Postprandial insulin secretion	Reduction	Modest stimulation
Glucagon secretion	Reduction	Reduction
Gastric emptying rate	Deceleration	No effect
Blood pressure	Reduction	Reduction
Heart rate	No effect or small increase (0–2 bpm)	Moderate increase (2–5 bpm)
Body weight reduction	1–5 kg	2–5 kg
Induction of nausea	20–50%, attenuates slowly (weeks to many months)	20–40%, attenuates quickly (~4–8 weeks)

Abbreviations: GLP-1, glucagon-like peptide 1; LAR, long-acting release.



proprietà intellettuale Frida Leonetti

DDP-IV inibitori in commercio in Italia



Caratteristiche	Sitagliptin	Vildagliptin	Alogliptin	Saxagliptin	Linagliptin
Dosaggio terapeutico (mg/die)	100	50 x 2 die (se in associazione a metformina o TDN) 50 die (se in associazione a sulfolinurea)	25	5	5
Emivita	lunga	breve	Lunga	Breve (ma metaboliti attivi)	Molto lunga
Escrezione renale	Predominante	Intermedia	Predominante	Predominante	bassa
Escrezione epatica	scarsa	scarsa	scarsa	scarsa	predominante

proprietà intellettuale Frida Leonetti

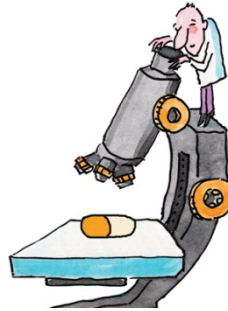
Incretine: *safety*

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Analoghi del GLP-1: safety



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



26 July 2013

EMA/463027/2013

Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded

No new concerns for GLP-1 therapies identified on the basis of available evidence

The CHMP also considered after a review of all available non-clinical and clinical data that there is no change in evidence regarding the risks of pancreatic adverse events associated with the use of GLP-1 based therapies.

In attesa di nuovi studi, prima di iniziare la terapia, è comunque indispensabile un'accurata anamnesi in senso "pancreatico" (es pancreopatia, etilismo, grave ipertrigliceridemia).



Incretine: *efficacia*

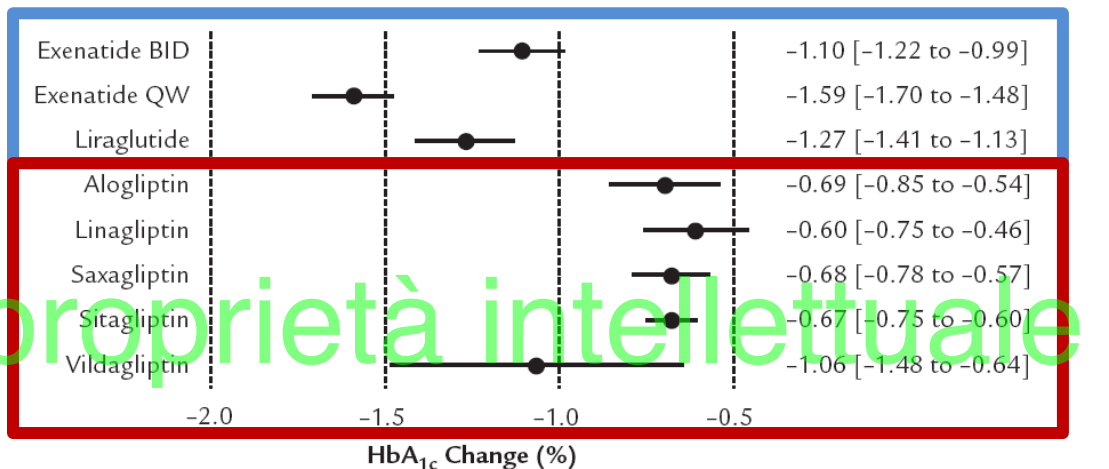
proprietà intellettuale Frida Leonetti

Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review

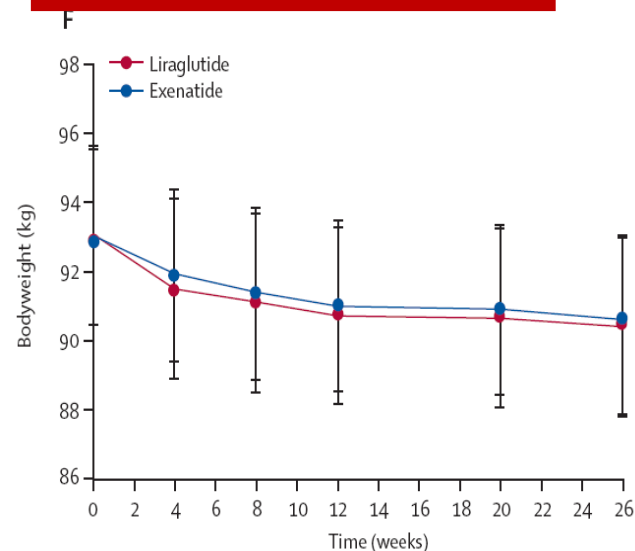
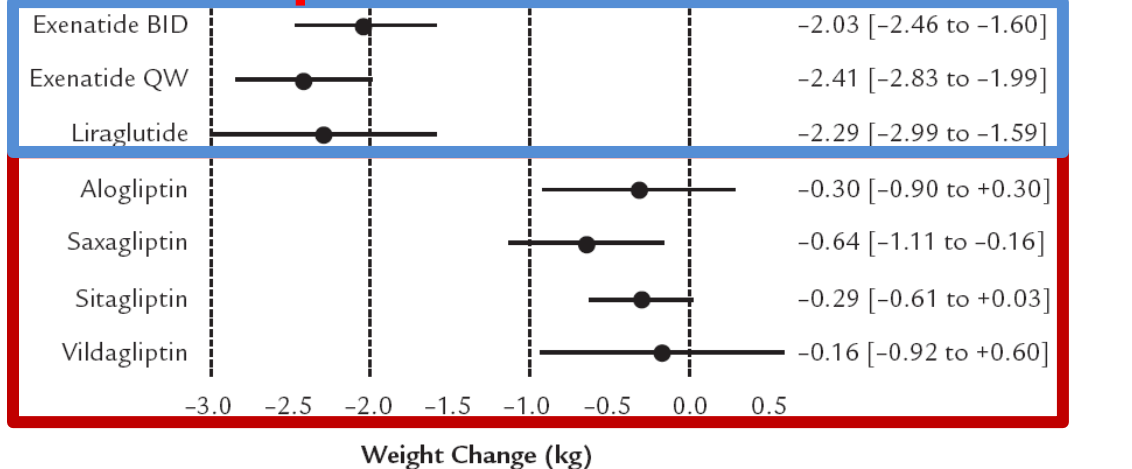
Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 6, 2012

Identificati 362 studi clinici, di cui 80 sono stati inclusi nella metanalisi

A HbA1c



C Peso corporeo



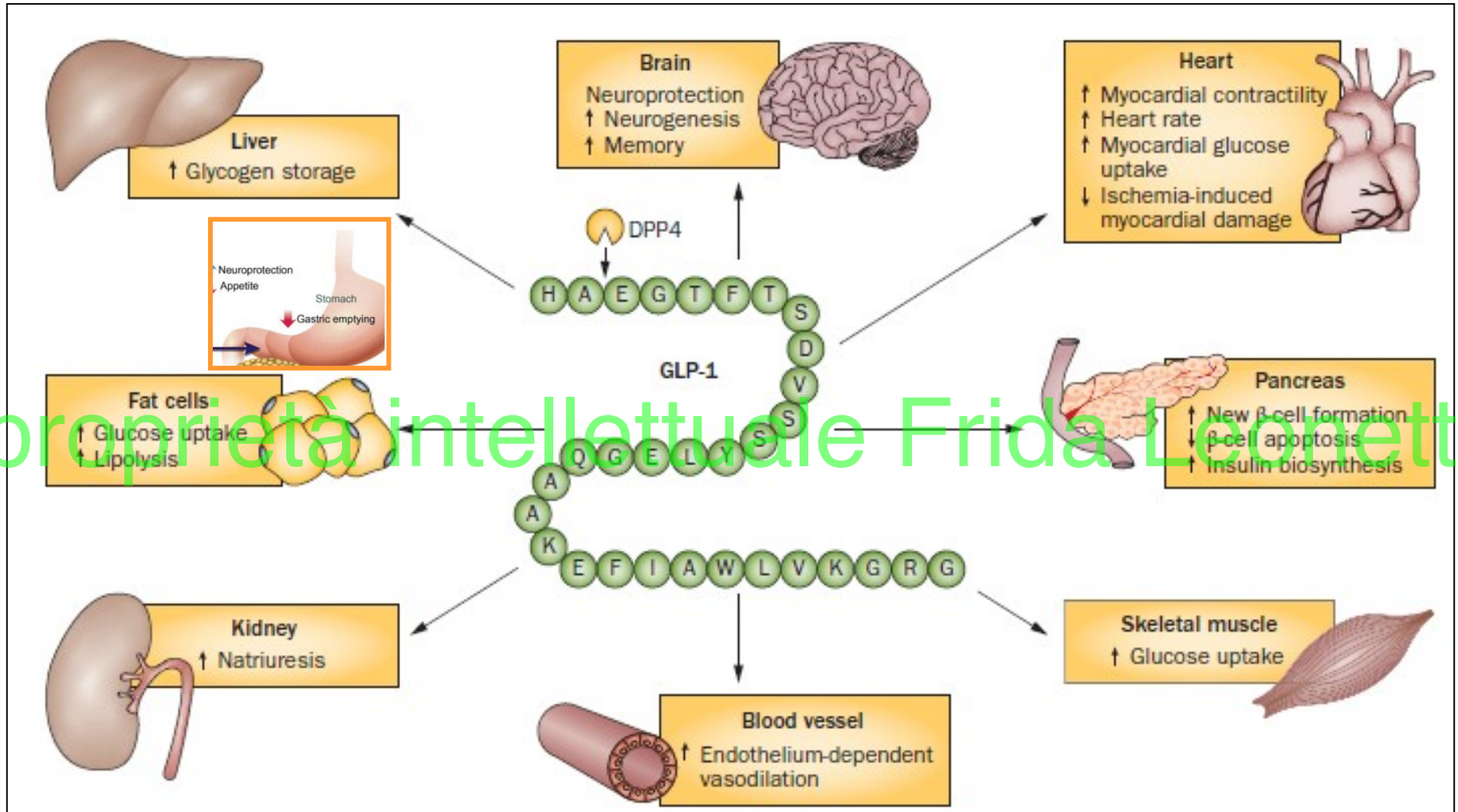
proprietà intellettuale Frida Leonetti

Incretine:

effetti extrapancreatici

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Effetti sistemici extrapancreatici del GLP-1



Modificato da

Meier, J.J. Nat. Rev. Endocrinol. 8, 728-742 (2012)

GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus

I trial parlano...

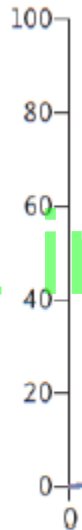
SAVOR – 16k pazienti – 2.1 anni f-up

Primary End Point

Patients with End Point (%)

Primary Cardiovascular

Patients with Event (%)



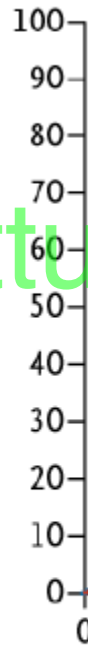
No. at Risk
Placebo
Saxagliptin

No. at Risk
Sitagliptin 7332 71
Placebo 7339 71

TECOS – 14k pazienti – 3.0 anni f-up

EXAMINE– 5.3k pazienti – 1.5 anni f-up

Cumulative Incidence of Primary End-Point Events (%)



Hazard ratio, 0.96 (upper boundary of the one-sided repeated CI, 1.16)

Placebo
Alogliptin

Months

No. at Risk

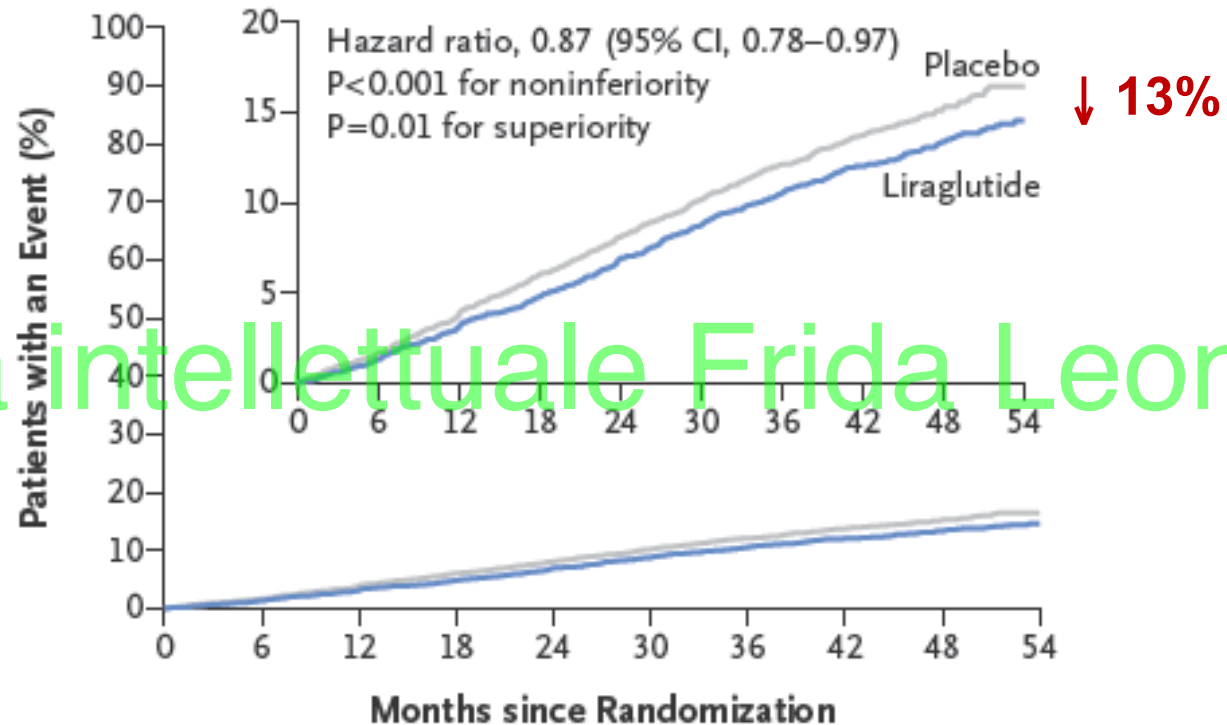
Placebo	2679	2299	1891	1375	805	286
Alogliptin	2701	2316	1899	1394	821	296

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Liraglutide and CV risk

LEADER trial

A Primary Outcome



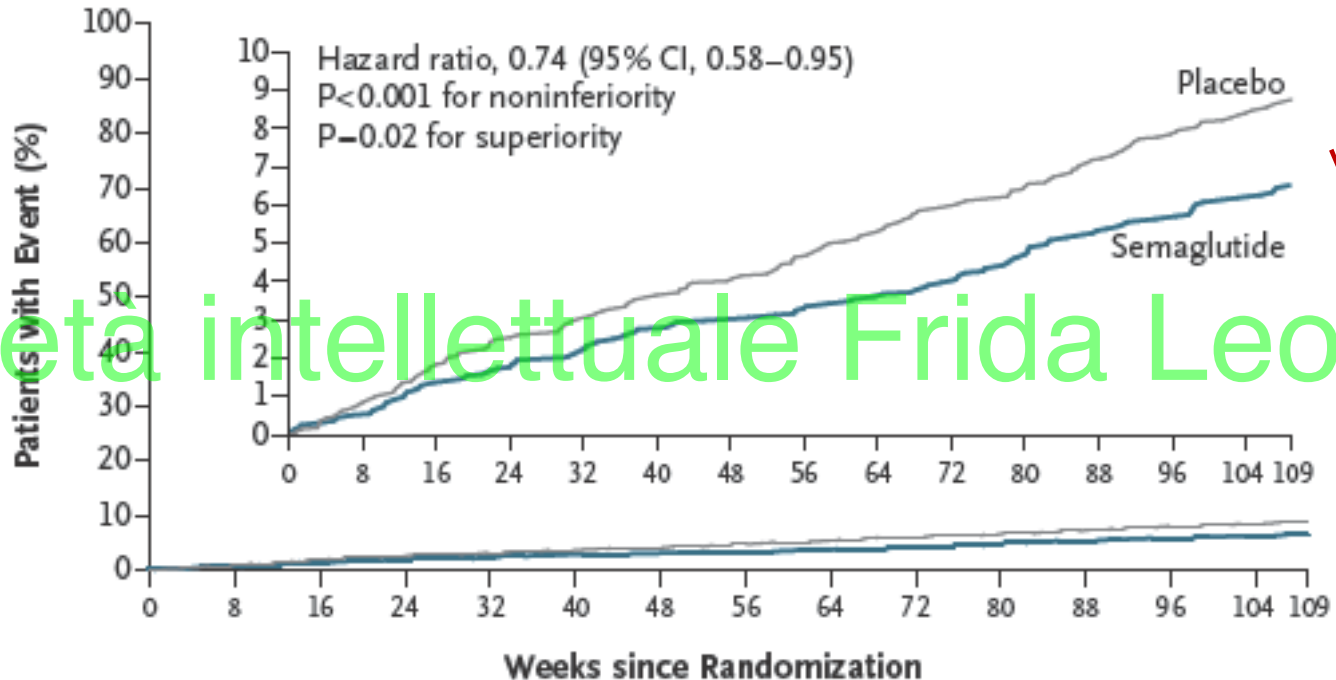
No. at Risk

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

Semaglutide and CV risk

SUSTAIN-6 trial

A Primary Outcome



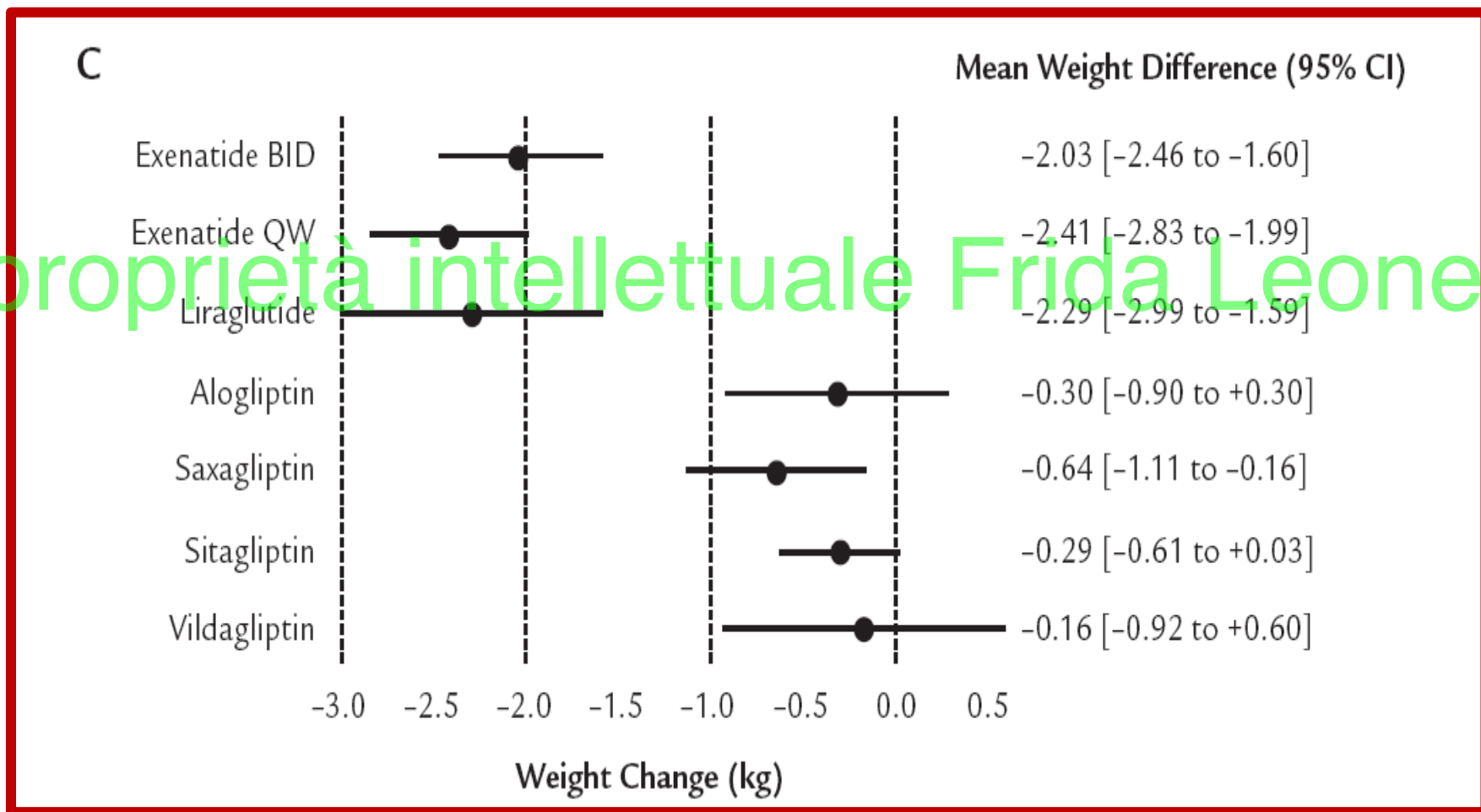
No. at Risk

Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479
Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524

Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review

Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 6, 2012

Identificati 362 studi clinici, di cui 80 sono stati inclusi nella metanalisi





Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

proprietà intellettuale Frida Leonetti

**PIANO TERAPEUTICO PER L'UTILIZZO APPROPRIATO DEI
FARMACI "INCRETINO-MIMETICI" NEL DIABETE TIPO 2**

2018

ALLEGATO

PIANO TERAPEUTICO PER L'UTILIZZO APPROPRIATO DEGLI AGONISTI GLP-1R NEL DIABETE TIPO 2

Il trattamento con i farmaci appartenenti alla classe degli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1R) è indicato nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 in controllo glicemico inadeguato. Le indicazioni circa le possibilità di associazione possono variare a seconda del principio attivo (consultare l'apposita tabella riassuntiva sottostante o le relative schede tecniche). Gli agonisti del GLP-1R vanno prescritti qualora il controllo glicemico risulti inadeguato con la precedente linea di terapia alla dose massima tollerata e comunque, in ogni caso, dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica).

Nell'ottica della personalizzazione ottimale della terapia nel paziente con diabete tipo 2, i principali benefici degli agonisti del GLP-1R consistono nella dimostrata sicurezza cardiovascolare, il basso rischio di ipoglicemie, l'effetto di riduzione del peso, e (per alcuni principi attivi) la possibilità di mono-somministrazione settimanale. D'altra parte, i principali svantaggi rispetto ad altre classi farmacologiche consistono nella tollerabilità gastro-intestinale (nausea, vomito) e nella via di somministrazione iniettiva. Non vi sono inoltre prove sufficienti di efficacia aggiuntiva in

ALLEGATO

PIANO TERAPEUTICO PER L'UTILIZZO APPROPRIATO DEGLI AGONISTI GLP-1R NEL DIABETE TIPO 2

casi in cui non risulti appropriato. Pertanto, al momento di redigere il presente Piano Terapeutico, lo specialista prescrittore è chiamato ad indicare l'ultimo valore di Hb_{A1c} del paziente e il target glicemico desiderabile solo per i pazienti senza pregresso evento cardiovascolare.

- In pazienti senza pregresso evento cardiovascolare, l'ultimo valore di Hb_{A1c} deve risultare $\geq 7\%$ (53 mmol/mol).
- In pazienti con pregresso evento cardiovascolare o ad alto*rischio cardiovascolare, con prescrizione non vincolata dai valori di Hb_{A1c}.
- In aggiunta ai punti precedenti, il paziente deve presentare un rischio aumentato di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti.

proprietà intellettuale Frida Leonetti

ALLEGATO

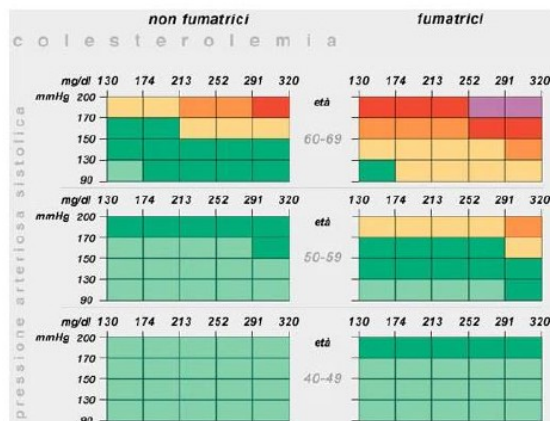
PIANO TERAPEUTICO PER L'UTILIZZO APPROPRIATO DEGLI AGONISTI GLP-1R NEL DIABETE TIPO 2

*Si definiscono soggetti ad alto rischio cardiovascolare coloro che presentano una probabilità, calcolata mediante le carte italiane del rischio cardiovascolare, $\geq 20\%$ di presentare un evento CV fatale o non fatale nei successivi 10 anni (<http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>).

Vedi carte del rischio allegate.

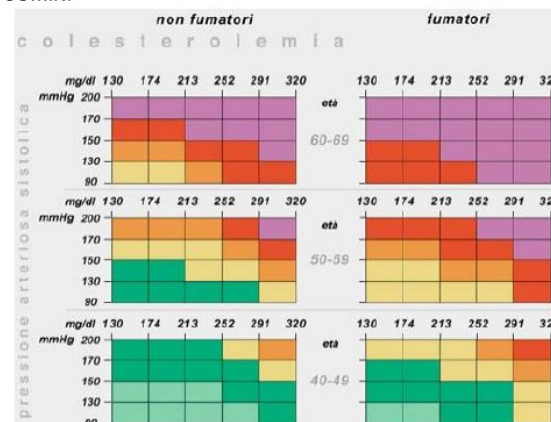
proprietà Intellettuale Frida Leonetti

DONNE



LIVELLI DI RISCHIO CV		
livello di rischio a 10 anni		
rischio MCV VI		oltre 30%
rischio MCV V		20% - 30%
rischio MCV IV		15% - 20%
rischio MCV III		10% - 15%
rischio MCV II		5% - 10%
rischio MCV I		meno 5%

UOMINI



Centro Diabetologico prescrittore _____

Medico specialista prescrittore _____

Tel. _____ e-mail _____

Medico di Medicina Generale _____

Paziente (cognome, nome) _____

Data di nascita _____ sesso M F

Comune di nascita _____ Estero

Codice fiscale _____

Residente a _____ Tel. _____

Regione _____ ASL di residenza _____ Prov. _____

Dati clinici

Pregresso evento cardiovascolare Si No

Alto* rischio cardiovascolare Si No

Peso (kg) _____ Altezza (cm) _____ BMI _____ Durata di malattia (anni) _____

Ultimo Valore di Hb_{A1c} (% oppure mmol/mol) _____

Target o intervallo appropriato di Hb_{A1c} a giudizio dello specialista (% oppure mmol/mol) _____

Ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane negli ultimi tre mesi? Si No

Reazioni avverse (soltanto al follow-up)

Si (compilare la scheda di segnalazione ADR Ministeriale come da Normativa vigente); No

*Si definiscono soggetti ad alto rischio cardiovascolare coloro che presentano una probabilità, calcolata mediante le carte italiane del rischio cardiovascolare, $\geq 20\%$ di presentare un evento CV fatale o non fatale nei successivi 10 anni (<http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>). Vedi carte del rischio allegate.

Piano terapeutico per le incretine

proprietà intellettuale Frida Leonetti



GLP1 ANALOGHI



		Prima prescrizione <input type="checkbox"/>	Proseguimento terapia <input type="checkbox"/>
Farmaco	Posologia	Regime terapeutico	
Exenatide	5 µg x 2 per 1 mese, poi 10 µg x 2/die (1° prescrizione) <input type="checkbox"/>	In associazione con:	
	10 µg x 2/die (proseguimento) <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/> • pioglitazone <input type="checkbox"/> • sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> 	
Lixisenatide	10 µg/die per 14 giorni, poi 20 µg/die (1° prescrizione) <input type="checkbox"/>	In associazione con:	
	20 µg/die (proseguimento) <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/> • sulfonilurea <input type="checkbox"/> • pioglitazone <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/> • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/> 	
Liraglutide	Penne pre-riempite 6 mg/ml (posologia variabile da 0.6 a 1.8 mg/die a seconda della risposta clinica) <input type="checkbox"/>	In associazione con:	
Exenatide "a rilascio prolungato"	2 mg/settimana <input type="checkbox"/>	In associazione con:	
Albiglutide	30 mg/settimana <input type="checkbox"/>	In associazione con:	
	50 mg/settimana <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/> • pioglitazone <input type="checkbox"/> • sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> 	
Dulaglutide	0.75 mg/settimana <input type="checkbox"/>	In associazione con:	
	1.5 mg/settimana <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/> • pioglitazone <input type="checkbox"/> • sulfonilurea <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/> • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/> 	

Rimborsabilità GLP1 analoghi per HbA1c >7%:

➤ **MONOTERAPIA:** mai

➤ in **DUPLICE E TRIPLICE TERAPIA:** tutte le altre classi ad eccezione di SGLT2 inibitori e DDP4 inibitori

➤ In **ASSOCIAZIONE AD INSULINA:** solo in associazione ad **INSULINA BASALE**

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Piano Terapeutico

per la prescrizione di incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2

(da compilarsi ai fini della rimborsabilità a cura delle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o convenzionate con il SSN, da consegnare al paziente in formato cartaceo; la validità è di sei mesi, con estensione automatica sino a dodici mesi per i pazienti con livelli adeguati di HbA_{1c} al controllo semestrale eseguito dal Medico di Medicina Generale)

		Prima prescrizione <input type="checkbox"/>	Prosecuzione terapia: con modifiche <input type="checkbox"/> senza modifiche <input type="checkbox"/>
	Posologia	In duplice terapia	In tripla terapia
Sitagliptin*	100 mg/die <input type="checkbox"/> 50 mg/die <input type="checkbox"/> 25 mg/die <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/> • pioglitazone [†] <input type="checkbox"/> • sulfonilurea [†] <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/> 	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
Sitagliptin/ metformina	50/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 50/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • pioglitazone <input type="checkbox"/> • sulfonilurea <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>
Vildagliptin*	50 mg/die <input type="checkbox"/> 50 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/> • pioglitazone [†] <input type="checkbox"/> • sulfonilurea [†] <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/> 	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
Vildagliptin/ metformina	50/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 50/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • sulfonilurea <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>
Saxagliptin*	5 mg/die <input type="checkbox"/> 2.5 mg/die <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/> • pioglitazone [†] <input type="checkbox"/> • sulfonilurea [†] <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/> 	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
Saxagliptin/ metformina	2.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 2.5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • sulfonilurea <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>
Linagliptin*	5 mg/die <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/> 	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
Linagliptin/ metformina	2.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 2.5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • sulfonilurea <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>
Alogliptin*	25 mg/die <input type="checkbox"/> 12.5 mg/die <input type="checkbox"/> 6.25 mg/die <input type="checkbox"/>	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/> • pioglitazone [†] <input type="checkbox"/> • sulfonilurea [†] <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/> 	In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> • metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
Alogliptin/ metformina	12.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 12.5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • pioglitazone <input type="checkbox"/> • insulina basale <input type="checkbox"/>
Alogliptin/ pioglitazone	25/30 mg/die <input type="checkbox"/> 25/45 mg/die <input type="checkbox"/> 12.5/30 mg/die <input type="checkbox"/> 12.5/45 mg/die <input type="checkbox"/>		In associazione con: <ul style="list-style-type: none"> • metformina <input type="checkbox"/>


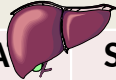
DPP-4 INIBITORI



Rimborsabilità DPP4 inibitori per

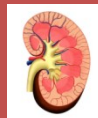
- **HbA_{1c} 7.5-8.5%** (9% in paziente fragile)
- **MONOTERAPIA:** solo per sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin (NO alogliptin), in caso di FGR < 50 ml/min
- in **DUPLICE E TRIPLICE TERAPIA:** tutte le altre classi ad eccezione di SGLT2 inibitori e GLP1 analoghi
- In **ASSOCIAZIONE AD INSULINA:** per tutte le molecole, solo in associazione ad **INSULINA BASALE**

Analoghi del GLP1 (da scheda tecnica)

Analoghi del GLP-1							
	Insufficienza Renale 			Insufficienza Epatica 		Età	Età
	>50	50	<30	MODERA	SEVERA	<75	>75
EXENATIDE <i>BYETTA</i> (Astrazeneca)	10 mcg x2	5 mcg x2	NO	10 mcg x2	10mcgx2	5 mcg x2	Esperienza limitata
EXENATIDE <i>LAR</i> <i>BYDUREON</i> (Astrazeneca)	2 mg a sett	Manca esperienza	NO	2 mg sett	2 mg sett	2 mg sett	Esperienza limitata
LIRAGLUTIDE <i>VICTOZA</i> (Novo Nordisk)	1.8 mg	1.8 mg	Manca esperienza	1.8 mg	NO	1.8 mg	Esperienza limitata
LIXISENATIDE <i>LYXUMIA</i> (Sanofi)	20 mcg die	20 mcg die	Manca esperienza	20 mcg die	20 mcg die	20 mcg die	20 mcg die
DULAGLUTIDE <i>TRULICITY</i> (Lilly)	1.5 mg sett	1.5 mg sett	Manca esperienza	1.5 mg sett	1.5mg sett	1.5 mg a sett	0.75 mg a sett
ALBIGLUTIDE <i>EPERZAN</i> (Glaxo)	50 mg sett	50 mg sett	Manca esperienza	Manca esperienza	Manca esperienza	50 mg sett	Esperienza limitata

DDP-4 inibitori in commercio in Italia (da scheda tecnica)

Inibitori DPP-4



	Insufficienza Renale			Insufficienza Epatica	
	≥50	50-30	<30/dialisi	MILD	SEVERE >3 GOT-GPT
SITAGLIPTIN Anche nel dializzato Eliminato via renale Selettiva sul DPP4	100	50	25	SI	Manca dato
SAXAGLIPTIN	5	2.5	2.5	SI	NO
VILDAGLIPTIN Paziente anziano ok GOT/GPT ogni 3 mesi No NIA 3 e 4 Anche DPP8 e DPP9	50x2	50	50	SI	NO
LINAGLIPTIN Eliminato Via biliare ma non met dal fegato Rimborsabile: solo GFR<50	5	5	5	SI	2.5
ALOGLIPTIN Paziente anziano ok Metabolismo da parte del CYP450 trascurabile Eliminato per via renale Cautela se NIA 3 e 4	25	12.5	6.5	SI	Manca dato

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Tabella 4.H1. Terapia non insulinica nel diabete di tipo 2 con insufficienza renale cronica.

eGFR fino a (ml/min*1.73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Metformina	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Acarbosio*	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Gliptine										
Sitagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Vildagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Saxagliptin ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso
Linagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Alogliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
GLP1 agonisti										
Exenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Exenatide LAR	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Liraglutide ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Lixisenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Dulaglutide ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Sulfoniluree										
Glibenclamide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Gliclazide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Glimepiride	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Repaglinide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Pioglitazone	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Gliflozine										
Dapagliflozin	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Empagliflozin ^c	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Canagliflozin ^c	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose. Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi. Rosso: controindicato.

* Utilizzabile per eGFR fino a 25 ml/min*1.73 m²; ^b Utilizzabile per eGFR fino a 15 ml/min*1.73 m²

STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

2018



proprietà intellettuale Frida Leonetti

Diabete mellito tipo 2

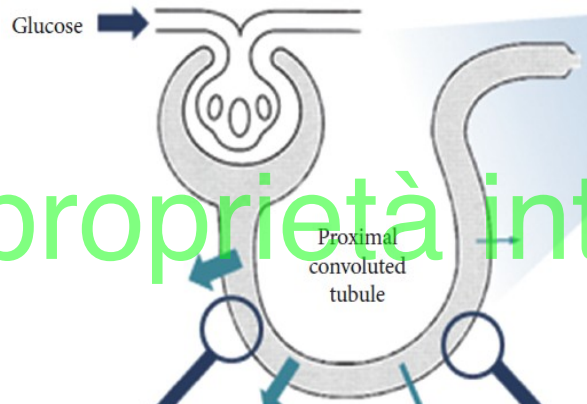
Agenda

- Criteri diagnostici
- La fenotipizzazione clinica e la scelta del target terapeutico
- I nuovi farmaci (incretine e **gliflozine**)
- Assunzione e somministrazione dei farmaci
- Automonitoraggio glicemico

proprietà intellettuale Frida Leonetti

A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor

Diabetes Metab J 2014;38:261-273

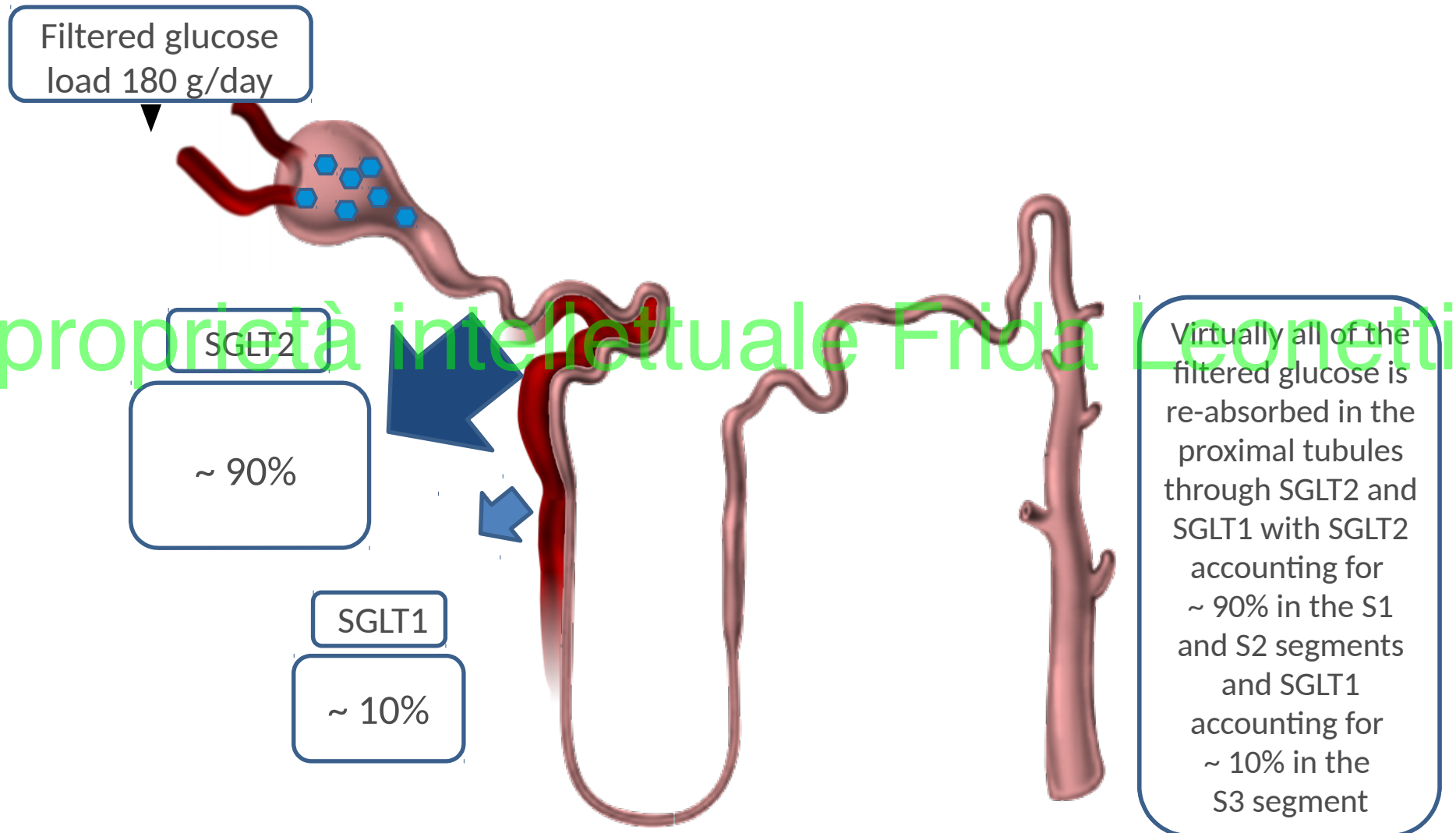


	SGLT1	SGLT2
Renal location	S3 segment of proximal tubule	S1 segment of proximal tubule
Gene encoding	SCL5A1	SLC5A2
Substrate	Glucose or galactose	Glucose
Extrarenal location	Gut, heart, red blood cells	Brain, liver
Affinity for glucose	High	Low
Capacity for glucose transport	Low	High
Percentage of renal glucose absorption	10%	90%
Clinical syndrome resulting from mutation	Diarrhea	Glucosuria

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Le gliflozine aumentano la glicosuria riducendo il riassorbimento tubulare del glucosio

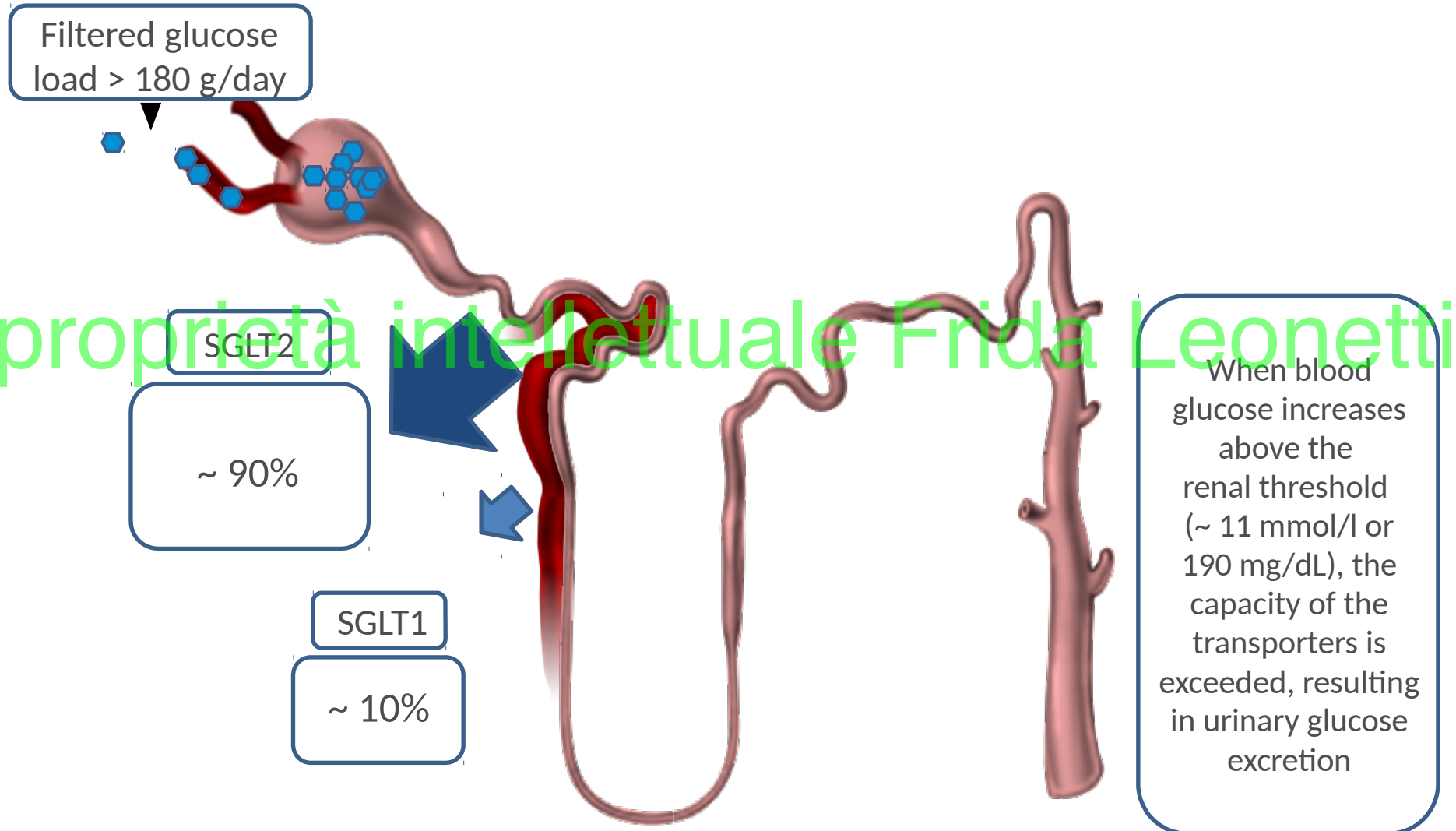
Assorbimento renale del glucosio in condizioni fisiologiche



SGLT, sodium glucose cotransporter.

1. Adapted from: Gerich JE. *Diabet Med.* 2010;27:136–142; 2. Bakris GL, et al. *Kidney Int.* 2009;75:1272–1277.

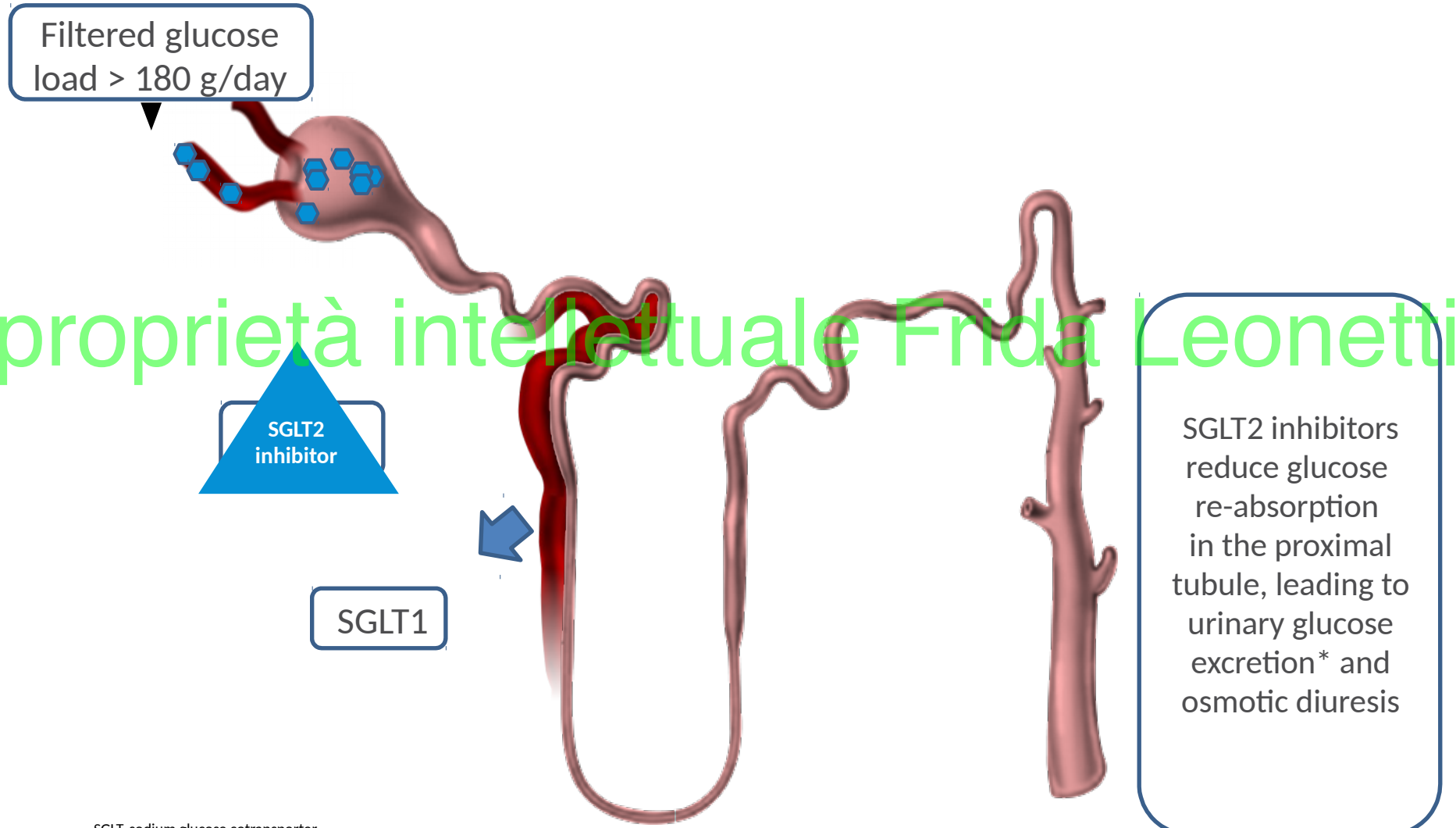
Assorbimento renale del glucosio nel paziente diabetico



SGLT, sodium glucose cotransporter.

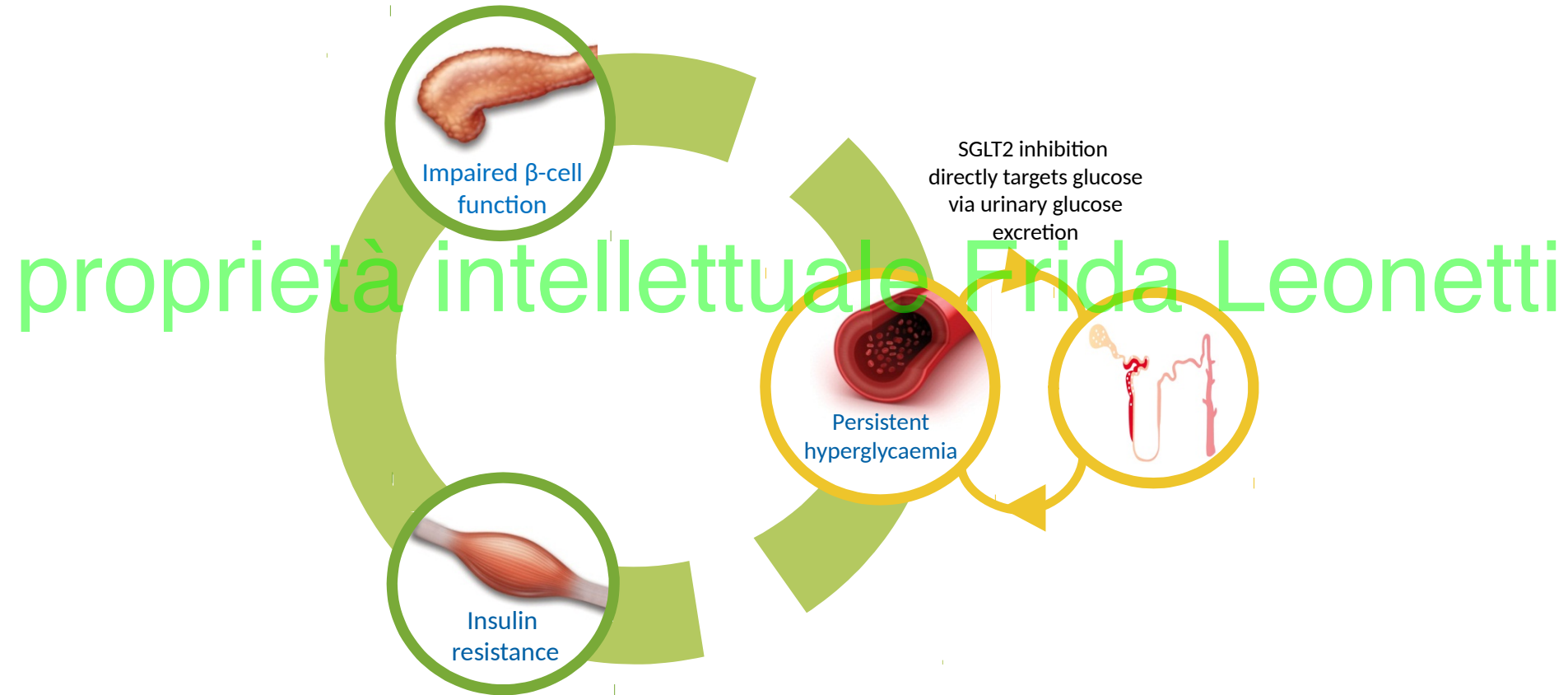
1. Adapted from: Gerich JE. *Diabet Med.* 2010;27:136–142; 2. Bakris GL, et al. *Kidney Int.* 2009;75:1272–1277.

Escrezione urinaria del glucosio dopo l'inibizione del SGLT2



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

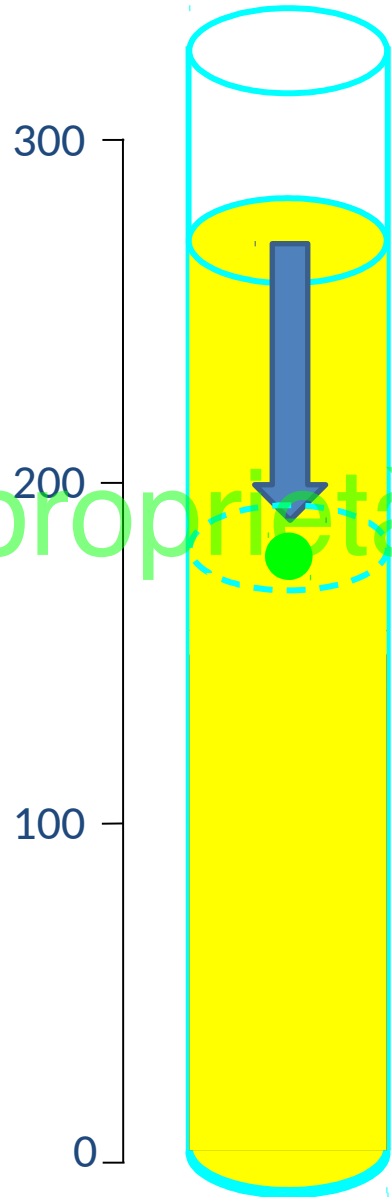
Gli SGLT2 inibitori riducono la glicemia indipendentemente dalla funzione delle cellule β e dal livello di insulino-resistenza



SGLT2, sodium glucose cotransporter 2.

1. Adapted from: DeFronzo RA. *Diabetes*. 2009;58:773-795; 2. Adapted from: Poitout V and Robertson RP. *Endocrinology*. 2002;143:339-342; 3. Adapted from: DeFronzo RA. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:5-14; 4. Robertson RP, et al. *Diabetes*. 2003;52:581-587.

Perdita di glucosio con le urine: la glicosuria



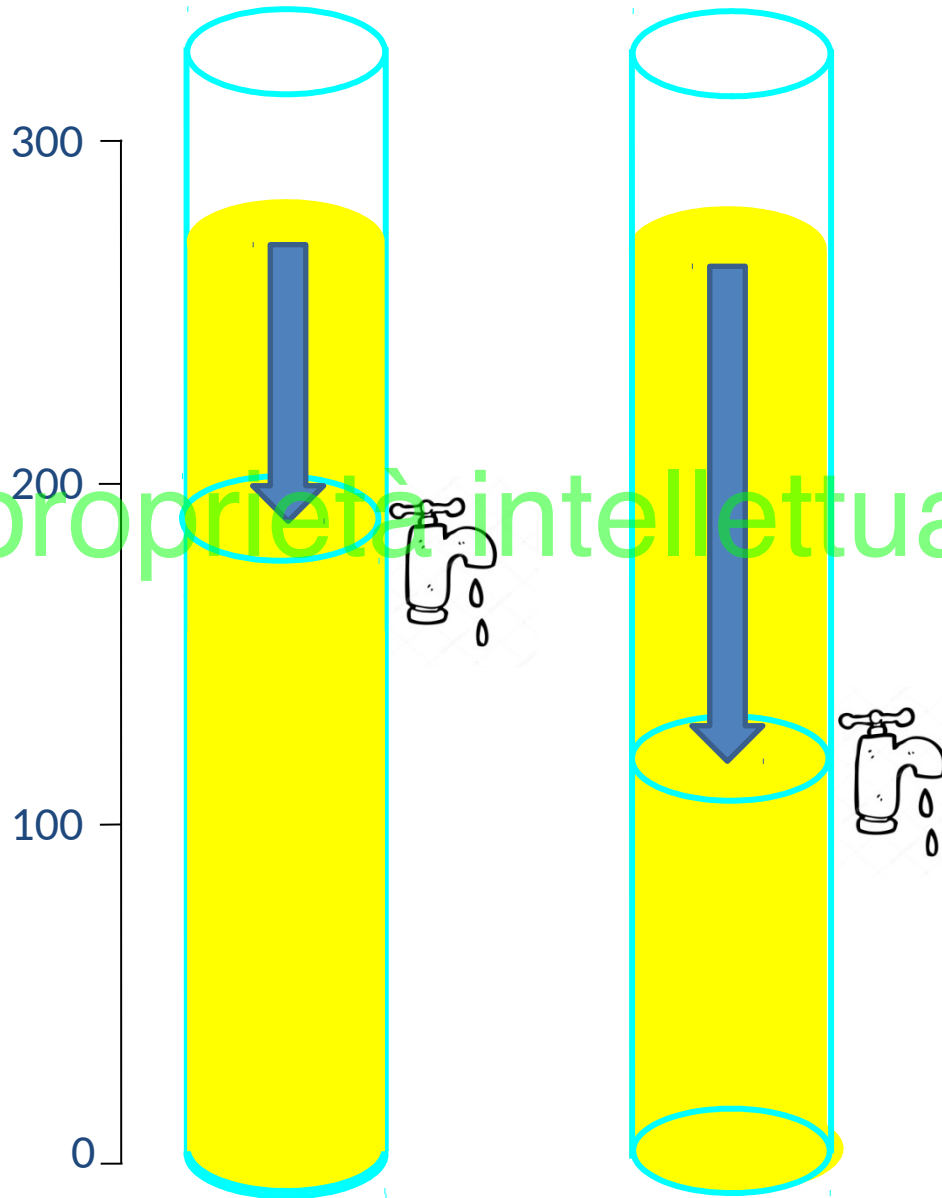
La quantità di glucosio persa con le urine dipende da:

1. glicemia

2. Funzione renale (eGFR)

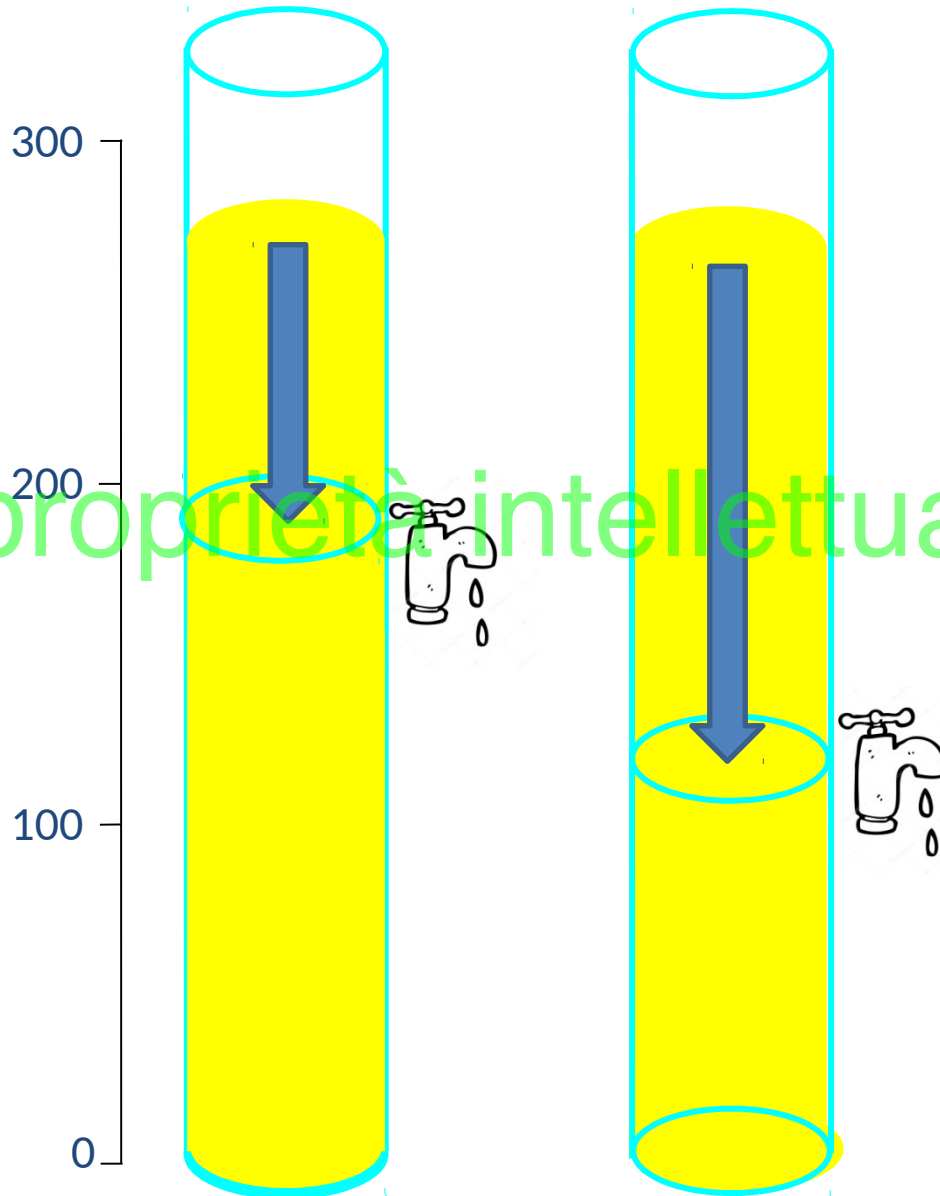
proprietà intellettuale Frida Leonetti

Perdita di glucosio con le urine: la glicosuria



Se riduco la soglia renale del glucosio aumento la glicosuria e quindi riduco la glicemia e perdo calorie

Perdita di glucosio con le urine: la glicosuria



La quantità di glucosio persa con le urine dipende dall'entità dell'iperglicemia

Per glicemie medie inferiori a 200 mg/dl la perdita è circa 50 g die pari a 200 calorie

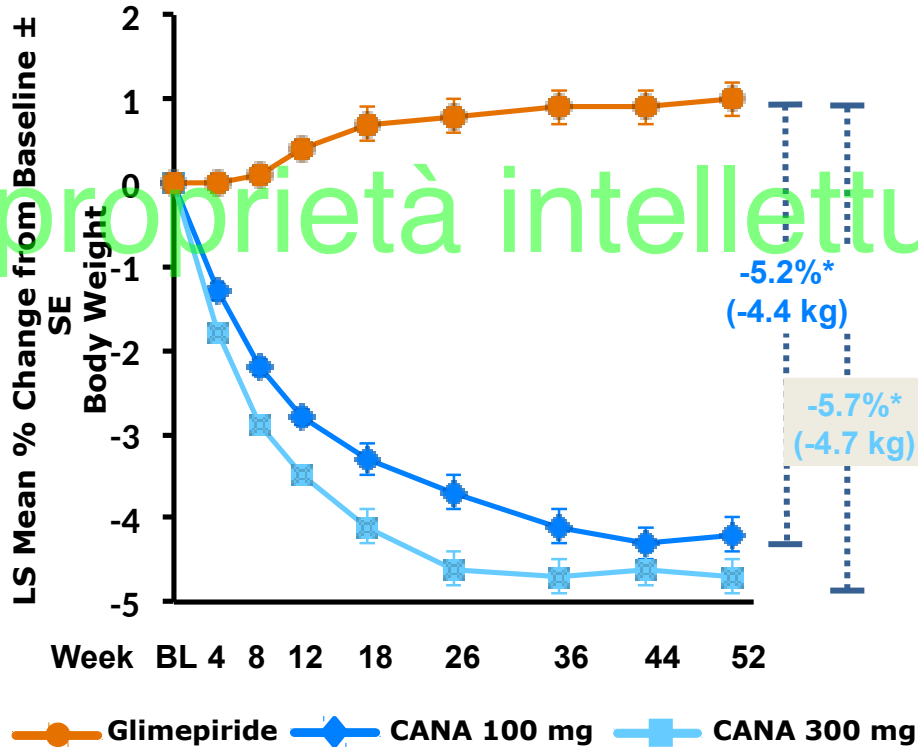
Per glicemie maggior si possono perdere anche 150 g di glucosio die pari a 600 calorie
(dimagrimento del diabetico scompensato)

Cambiamento nella composizione corporea e nel peso: canagliflozin vs glimepiride (add-on metformina)

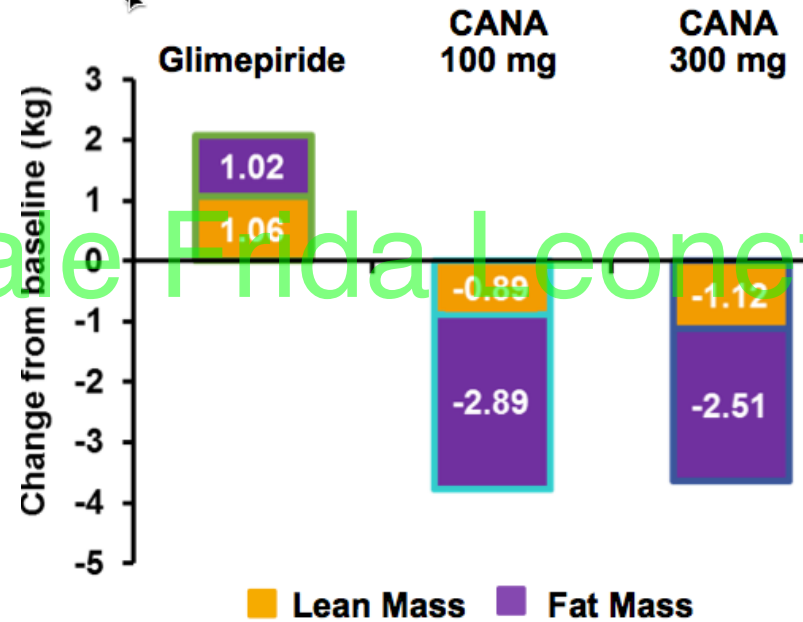
52 week data

Weight Loss Over Time

BL Mean Body Weight (kg): 86.6
N = 1450



Change in Body Composition
(DXA Analysis Subgroup)
N=312



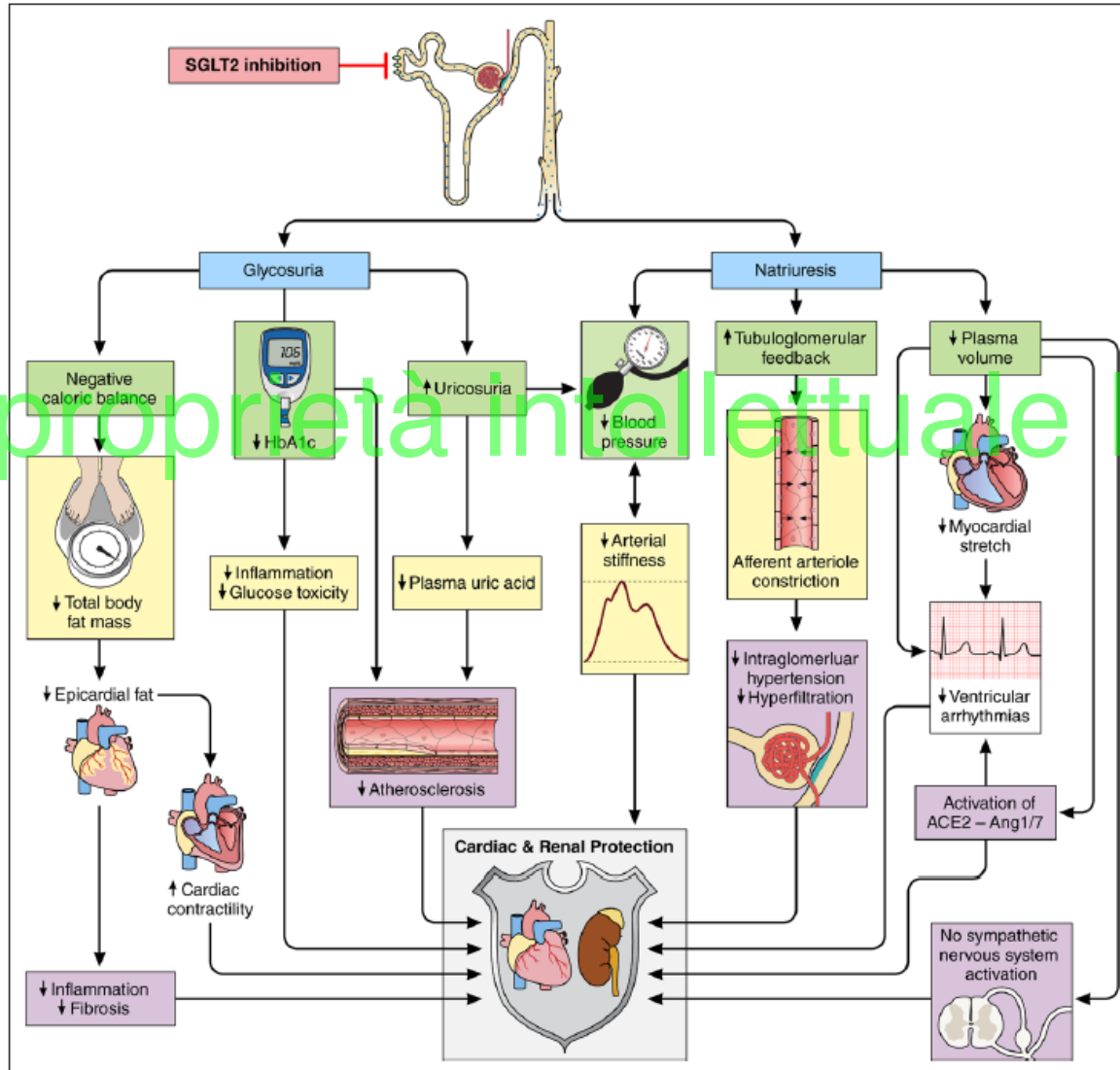
Weight changes relative to glimepiride in DXA analysis subgroup (-5.3 kg and -5.0 kg for CANA 100 mg and 300 mg, respectively) were similar to overall cohort.

Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus

Circulation. 2016;134:752–772. DOI: 10.1161/

Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications

Hiddo J.L. Heerspink,



**Protezione
Cardiovascolare**

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes,
and Mortality in Type 2 Diabetes

Studio EMPA-REG OUTCOME

- Criteri di inclusione

- Pazienti adulti con DM2

- BMI ≤ 45 kg/m²

- HbA1c 7-10%*

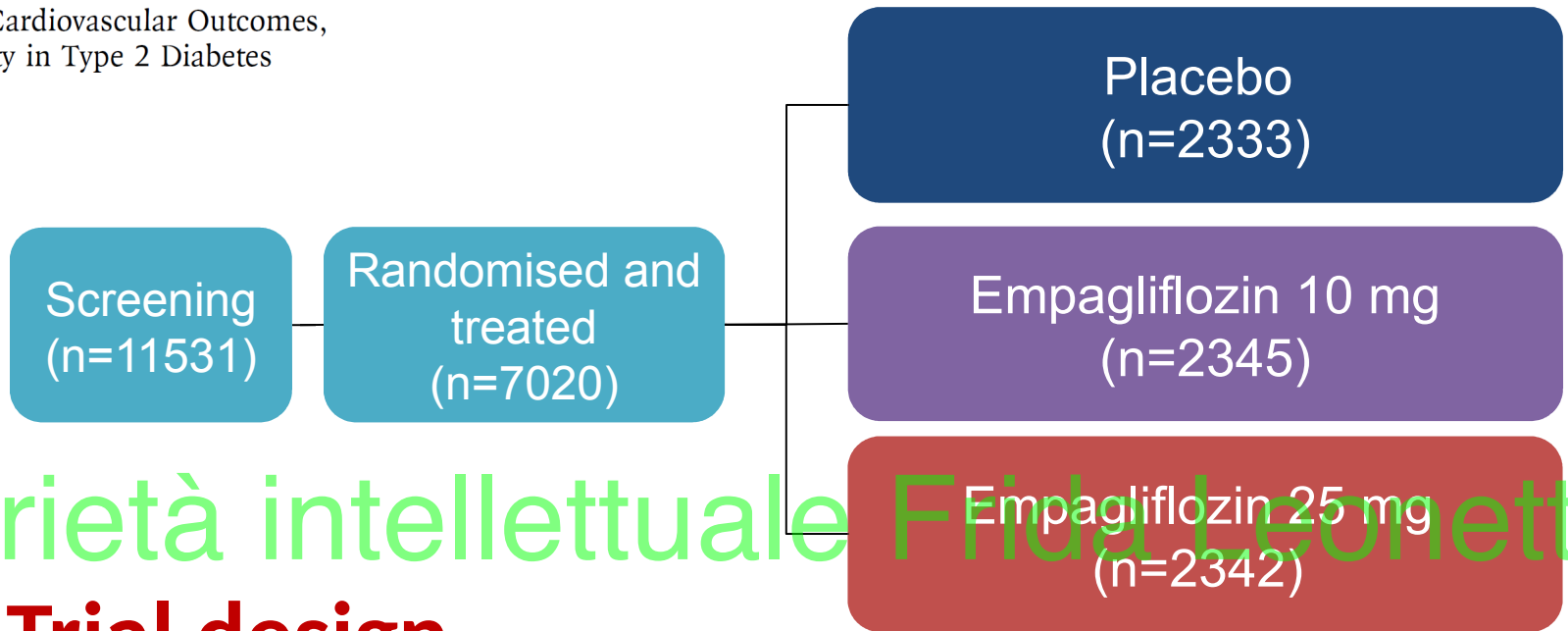
- Precedente malattia CV

- Pregresso IMA, malattia coronarica, angina instabile, arteriopatia periferica ostruttiva, stroke

- Criteri di esclusione

- eGFR < 30 mL/min/1.73m² (MDRD)

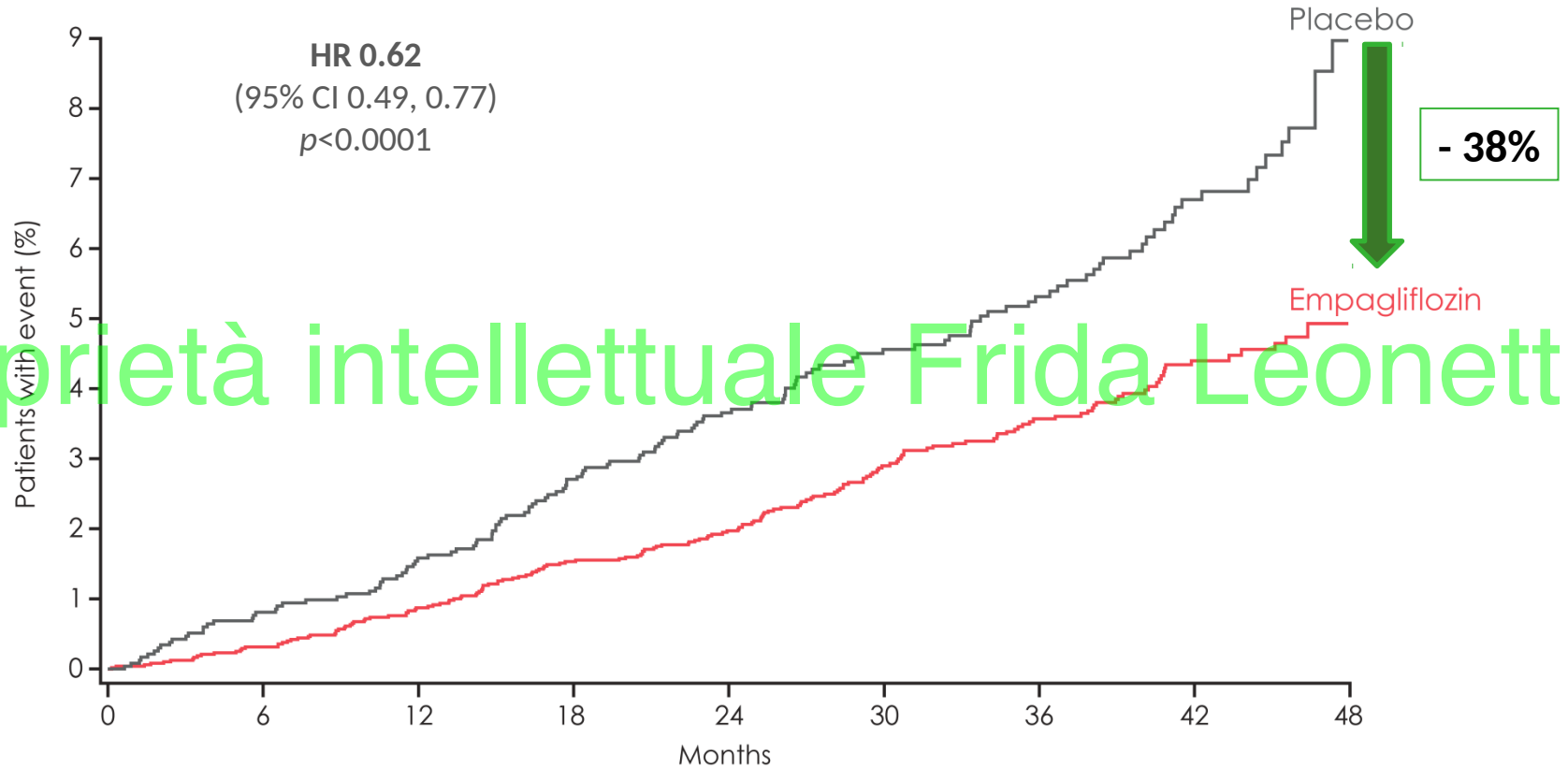
Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes



Trial design

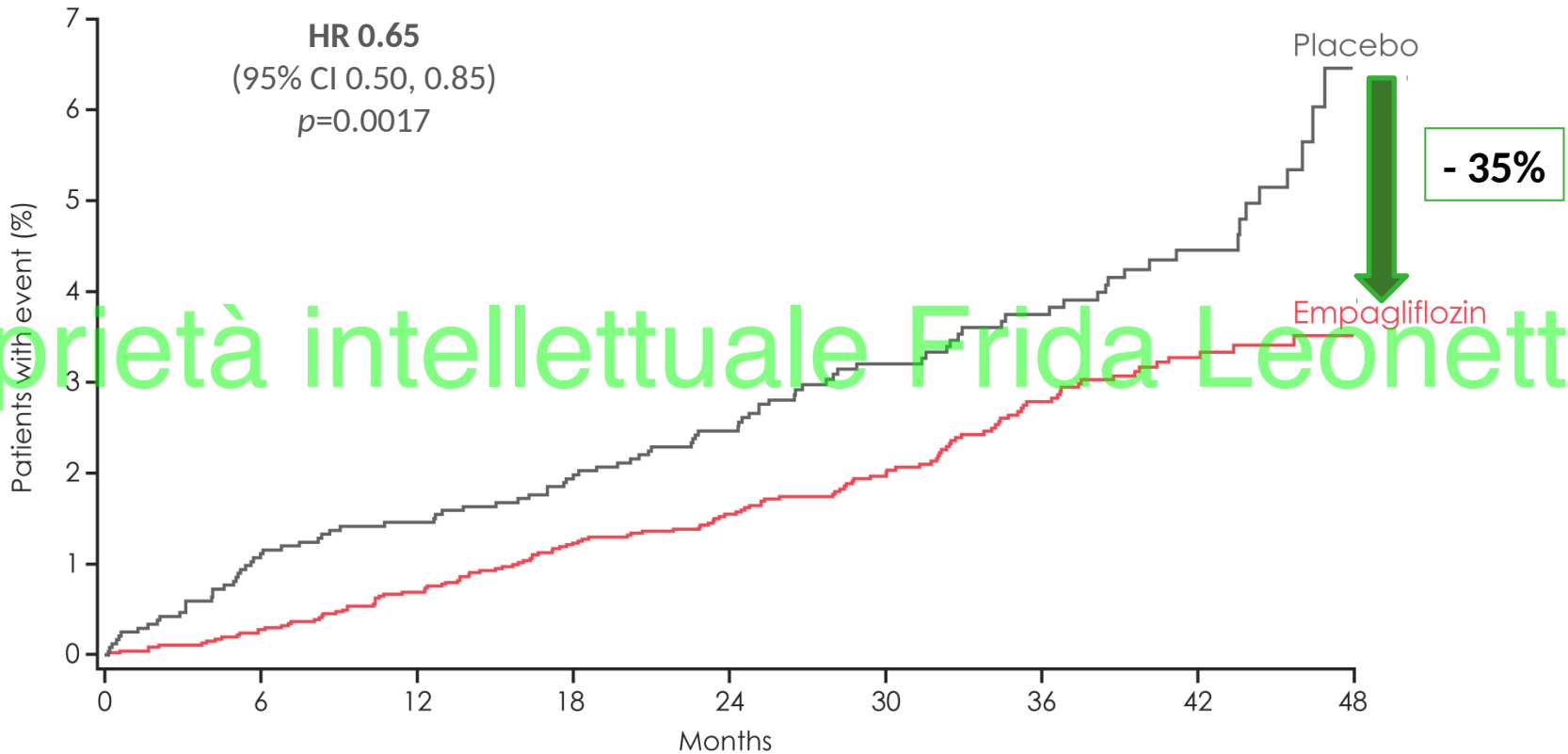
- La terapia è stata data in aggiunta a quella già assunta dal paziente
- Trattamento in doppio cieco

Morte per cause CV



No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

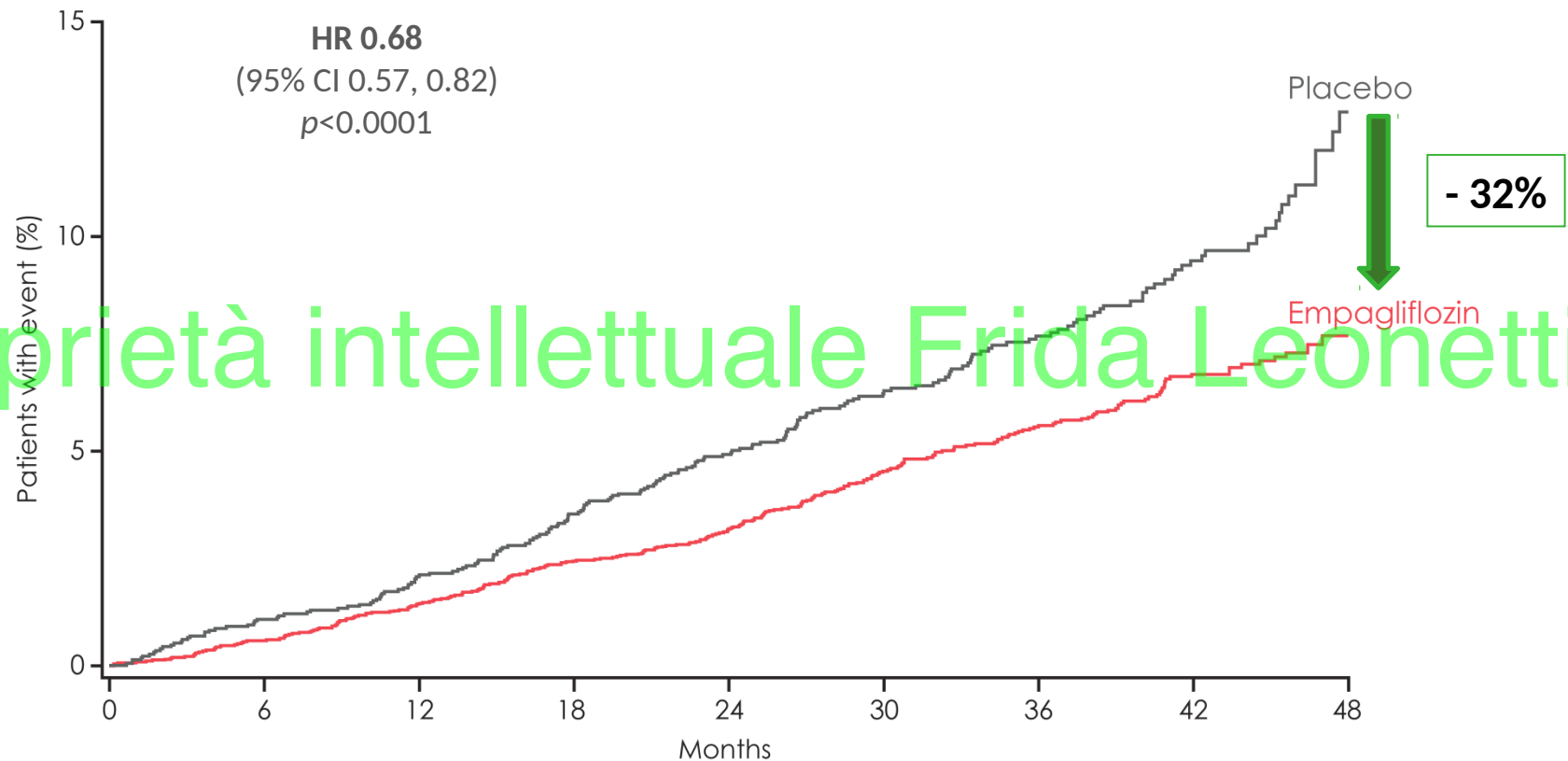
Ricoveri per scompenso cardiaco



No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

proprietà intellettuale Frida Leonetti

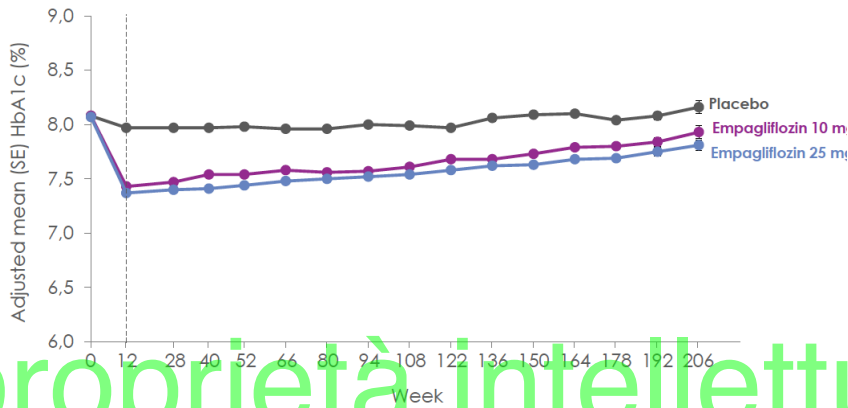
Mortalità per tutte le cause



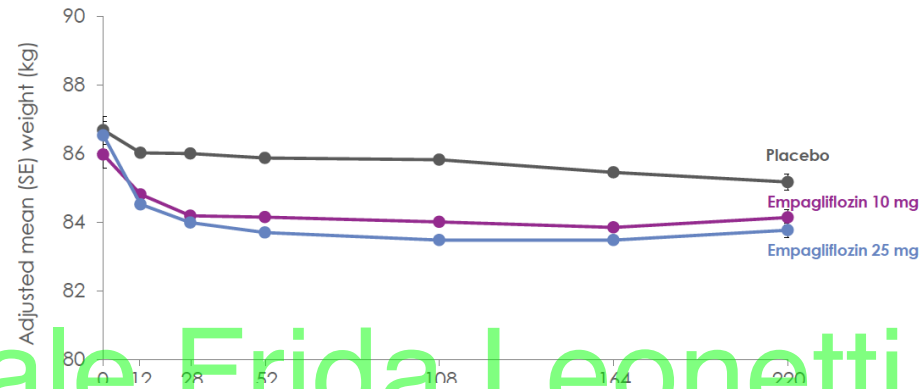
No. of patients									
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

RESULTS

HbA1c

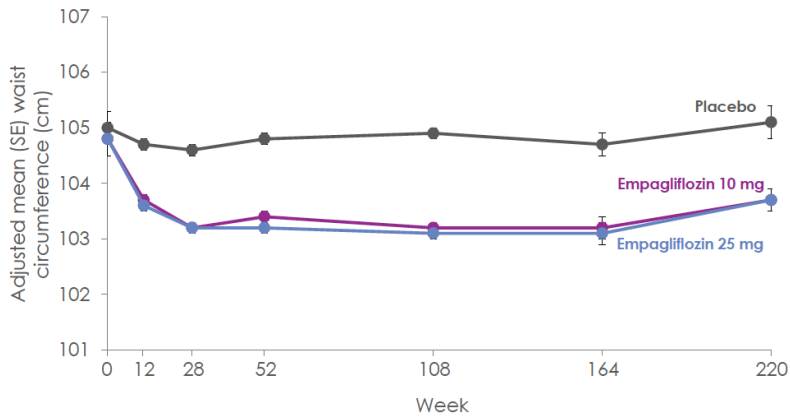


Weight

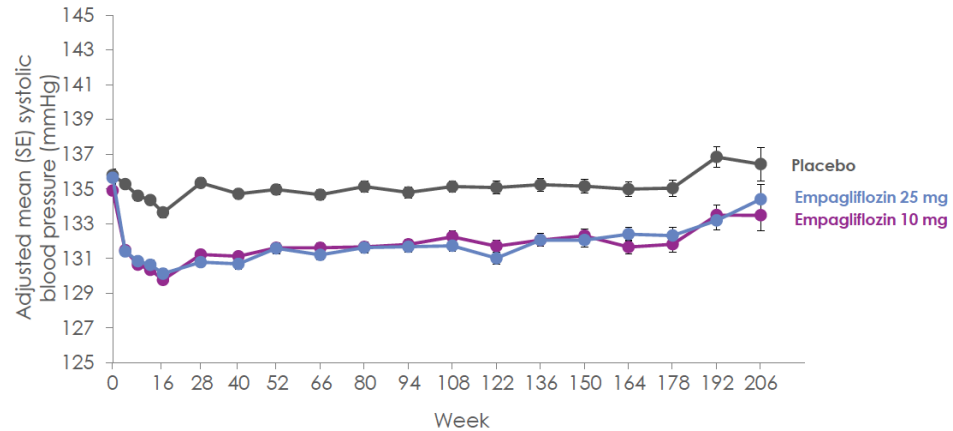


proprietà intellettuale Frida Leonetti

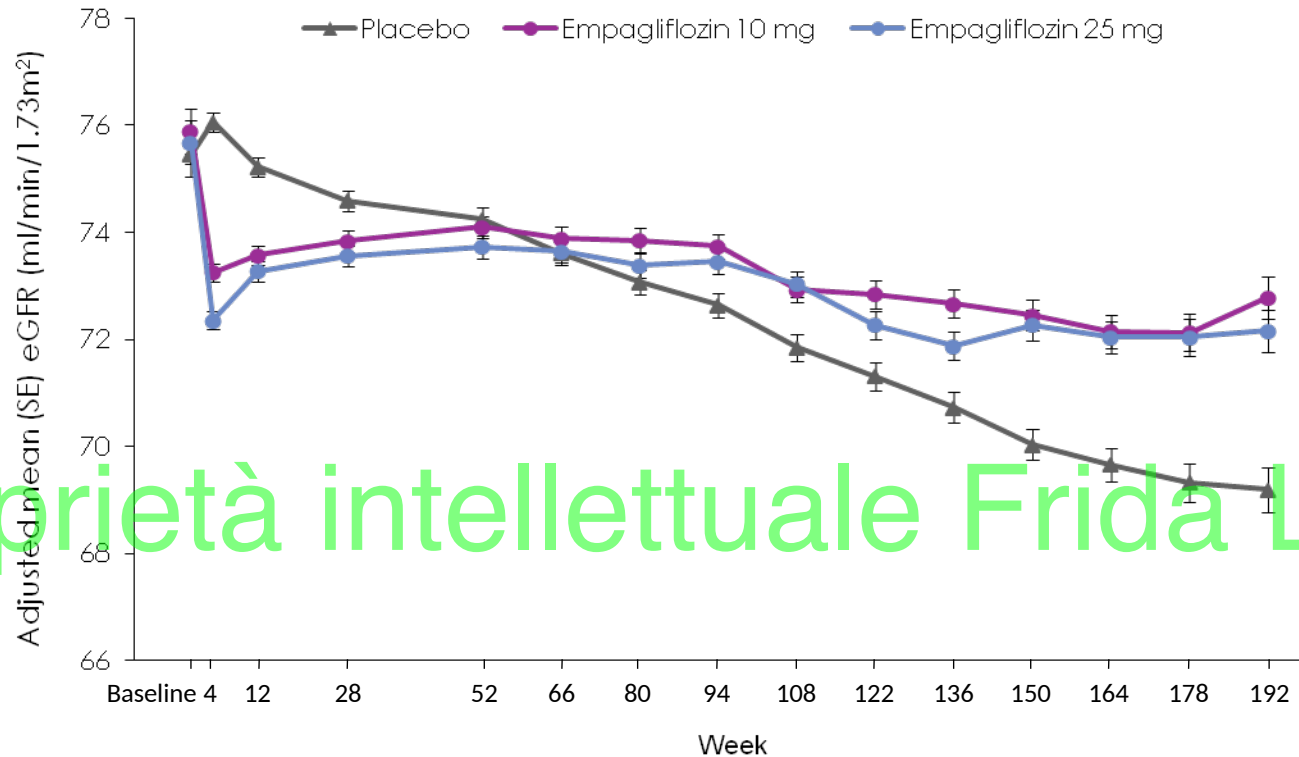
Waist circumference



Systolic blood pressure



eGFR (CKD-EPI) over 192 weeks



No. analyzed

	Baseline	4	12	28	52	66	80	94	108	122	136	150	164	178	192
Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozin 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524

Riduzione della progressione
del danno renale

New Treatments for Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. The Revolution Has Begun



Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

Rev Esp Cardiol. 2016;69(11):1005–1007

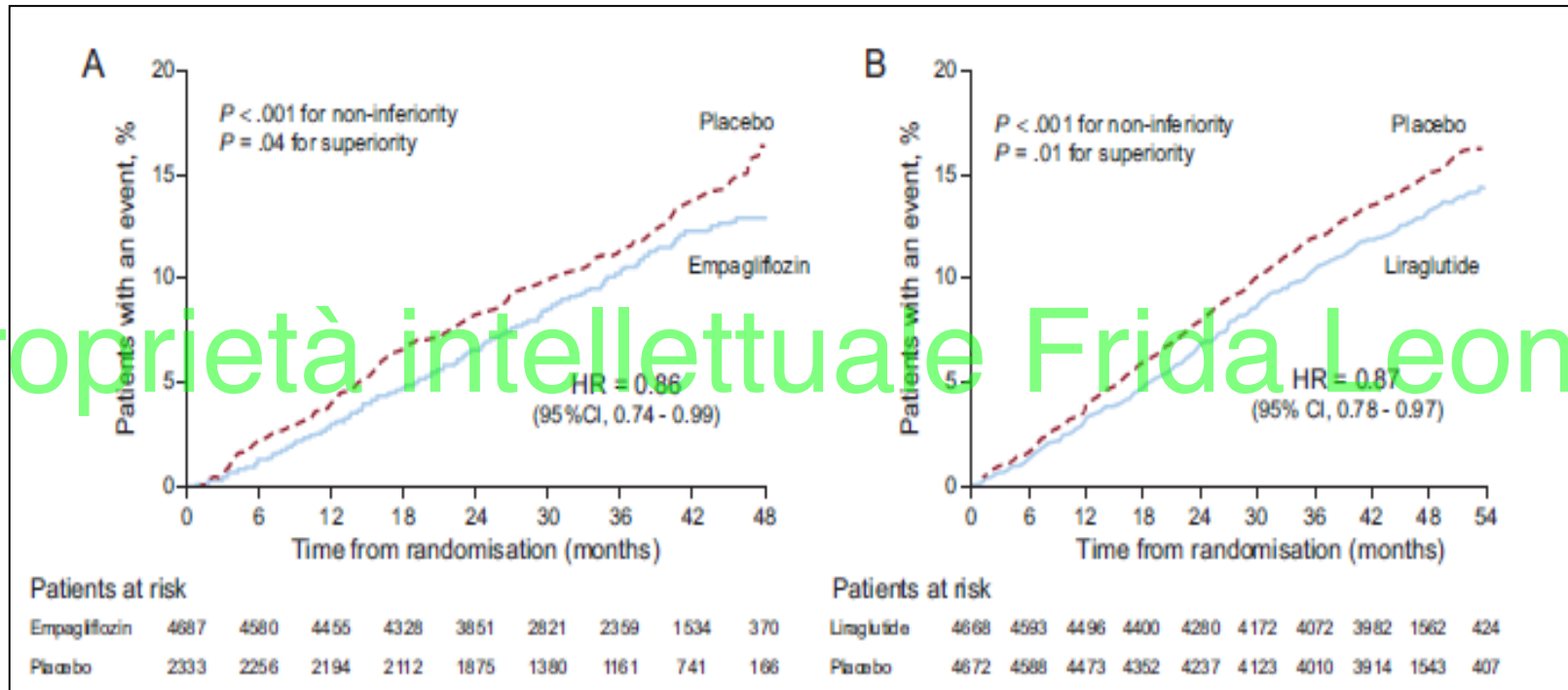


Figure. Chronological differences in the beneficial effects of empagliflozin and of liraglutide on cardiovascular events (composite of cardiovascular mortality, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal stroke) in the EMPA-REG OUTCOME[®] (A) and LEADER⁷ (B) trials. 95%CI, 95% confidence interval; HR, hazard ratio.

L'effetto del farmaco ipoglicemizzante sul sistema cardiovascolare deve diventare un criterio di prescrivibilità

Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis

Kåre I Birkeland, Marit E Jørgensen, Bendix Carstensen, Frederik Persson, Hanne L Gulseth, Marcus Thuresson, Peter Fenici, David Nathanson, Thomas Nyström, Jan W Eriksson, Johan Bodegård, Anna Norhammar



Caratteristiche basali

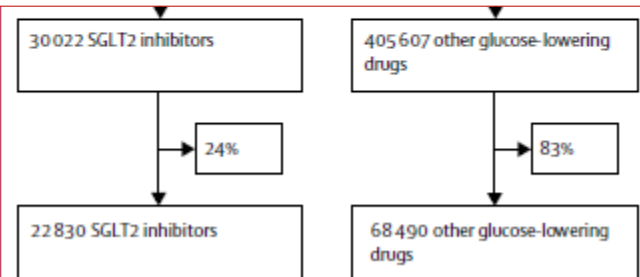
	SGLT2 inhibitors (n=22 830)	Other glucose-lowering drugs (n=68 490)	Standardised difference*
Age, years	61.2 (10.9)	61.2 (12.4)	0.001
Women	9278 (40.6%)	27 084 (39.5%)	0.018
Men	13 552 (59.4%)	41 406 (60.5%)	0.018
Time since first glucose-lowering drug, years	7.3 (4.1)	7.6 (4.1)	0.073
Cardiovascular disease	5681 (24.9%)	17 005 (24.8%)	0.001
Myocardial infarction	1725 (7.6%)	5299 (7.7%)	0.006
Stroke	1520 (6.7%)	4548 (6.6%)	0.001
Unstable angina	876 (3.8%)	2620 (3.8%)	0.000

Tutti i pazienti che avevano ricevuto una prescrizione per SGLT2 tra il 2012 e i 2015 sono stati inclusi nello studio e seguiti fino al 2015.

I pazienti a cui veniva prescritto un inibitore SGLT2 venivano matchati con pazienti a cui veniva prescritto un altro ipoglicemizzante orale.

Il tempo di esposizione agli inibitori del SGLT2 è stato:

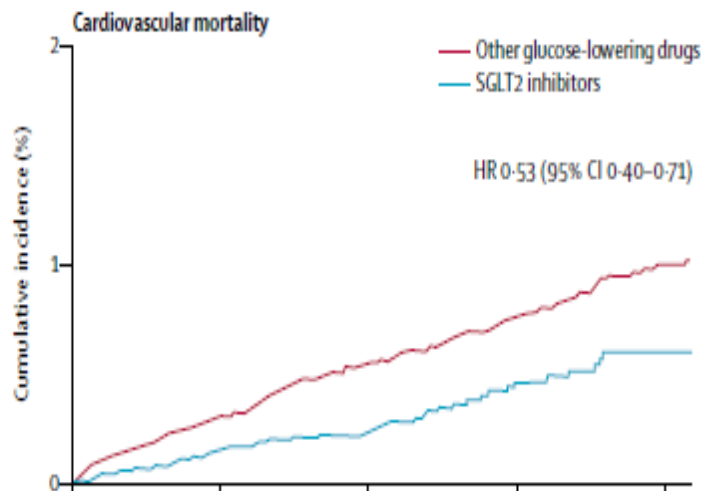
- 94% dapagliflozin
- 5% empagliflozin
- 1% canagliflozin



Aldosterone antagonists	1087 (4.8%)	3203 (4.7%)	0.003
Warfarin	1172 (5.1%)	3474 (5.1%)	0.002
P2Y12 receptor antagonists	1139 (5.0%)	3402 (5.0%)	0.001

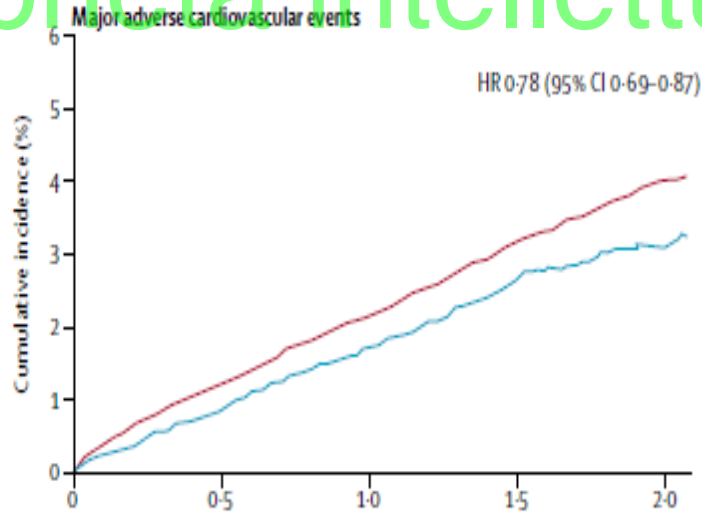
Data are n (%) or mean (SD), unless otherwise stated. Patients were matched 1:3 by propensity scores. SGLT2=sodium-glucose co-transporter-2. DPP4=dipeptidyl peptidase-4. GLP-1=glucagon-like peptide-1. * Standardised difference of more than 0.1 (10%) is considered to represent a statistically significant difference.

Table 1: Baseline characteristics of new users of SGLT2 inhibitors versus propensity-matched new users of other glucose-lowering drugs



Number at risk

Other glucose-lowering drugs	68 490	48 338	24 582	15 314	6 434
SGLT2 inhibitors	22 830	16 051	7 760	4 687	1 610



Number at risk

Other glucose-lowering drugs	68 490	48 206	24 633	14 987	6 553
SGLT2 inhibitors	22 830	15 982	8 150	4 792	2 233

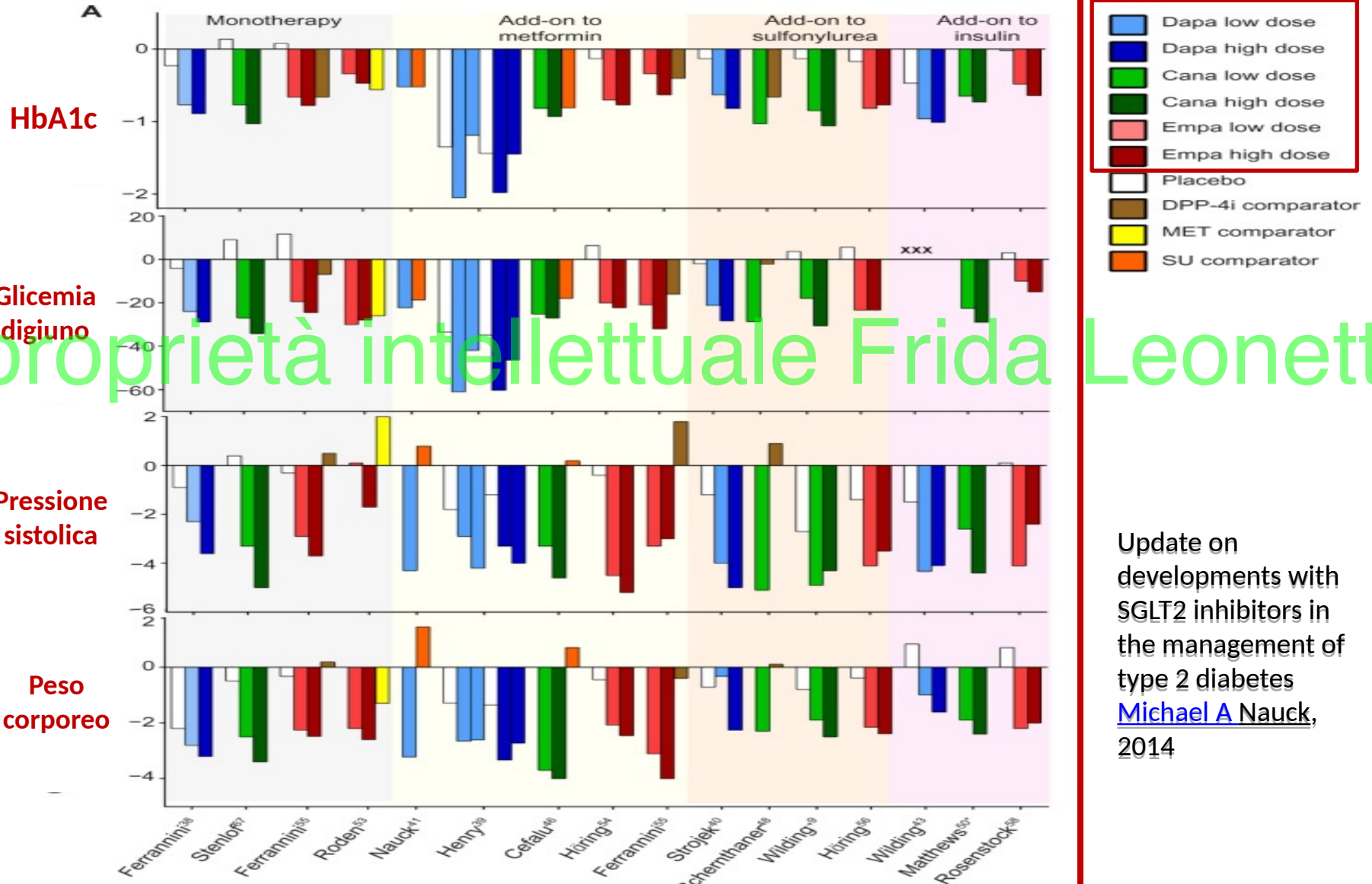
	Cardiovascular mortality	Hazard ratio (95% CI)	Major adverse cardiovascular events	Hazard ratio (95% CI)
	Events n		Events n	
Denmark	126 29968	0.32 (0.17-0.58)	558 29968	0.67 (0.54-0.83)
Norway	116 28492	0.75 (0.48-1.19)	568 28492	0.91 (0.75-1.11)
Sweden	154 32860	0.51 (0.32-0.81)	562 32860	0.74 (0.60-0.92)
Total	396 91320	0.53 (0.40-0.71)	1688 91320	0.78 (0.69-0.87)

- Rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali, l'utilizzo degli inibitori SGLT2 è associato a:
- Minore rischio di mortalità CV (- 47%!)
 - Minore rischio di eventi maggiori CV (MACE) (- 22%)
 - Minore rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco



proprietà intellettuale Frida Leonetti

Inibitori del SGLT2 receptor



proprietà intellettuale Frida Leonetti

Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes
[Michael A Nauck, 2014](#)

Caratteristiche degli Inibitori degli SGLT2 disponibili in Italia



Anche in associazione con la metformina nella stessa compressa

	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin
Selettività verso SGLT-2 (Rapporto verso SGLT1)	1:414	1:1200	>1:2500
Dose (Cp)	100 mg, 300 mg	5 mg, 10 mg	10mg, 25 mg
Vita media (h)	12-15	17	10-19
picco ematico(h dopo la somministrazione)	2.8 - 4	1.5	1.5
24-hr EUG (Escrezione urinaria di glucosio)	300 mg:51.4 g	10 mg	25 mg: 56.5 g

SGLT2 INIBITORI



Piano Terapeutico

per la prescrizione degli inibitori di SGLT-2 nel trattamento del diabete tipo 2

(da compilarsi ai fini della rimborsabilità a cura delle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o convenzionate con il SSN, da rinnovarsi semestralmente e consegnare al paziente in formato cartaceo)

Prima prescrizione <input type="checkbox"/>		Proseguimento terapia: con modifiche <input type="checkbox"/> senza modifiche <input type="checkbox"/>	
Principio attivo	Posologia/regime terapeutico		
Dapagliflozin	10 mg/die <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia <input type="checkbox"/> • In associazione a metformina <input type="checkbox"/> • In associazione a insulina (con o senza metformina) <input type="checkbox"/> 	
Dapagliflozin/ Metformina	5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • In associazione a insulina: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 	
Canagliflozin	100 mg/die <input type="checkbox"/> 300 mg/die <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia <input type="checkbox"/> • In associazione a metformina <input type="checkbox"/> • In associazione a insulina (con o senza metformina) <input type="checkbox"/> 	
Canagliflozin/ Metformina	50/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 50/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 150/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 150/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • In associazione a insulina: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 	
Empagliflozin	10 mg/die <input type="checkbox"/> 25 mg/die <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia <input type="checkbox"/> • In associazione a metformina <input type="checkbox"/> • In associazione a insulina (con o senza metformina) <input type="checkbox"/> 	
Empagliflozin/ Metformina	5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 12.5/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> 12.5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • In associazione a insulina: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 	

PIANO TERAPEUTICO SEMESTRALE

NESSUN VINCOLO di HbA1c

Rimborsabilità :

- **MONOTERAPIA:** nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un altro ipoglicemizzante orale risulti inappropriato o controindicato
- in **DUPLICE TERAPIA:** in associazione a **metformina**
- In **ASSOCIAZIONE AD INSULINA:** con o senza metformina

NON rimborsata l'associazione con altri ipoglicemizzanti orali/iniettivi

Gliflozine:

Efficaci sulla riduzione dell'HbA1c

Efficaci sulla riduzione del peso corporeo

Efficaci sulla riduzione della PA

Efficaci nel ridurre il rischio CV

Scarso rischio di ipoglicemie

Scarsi effetti collaterali



Efficaci nel paziente anziano?

Long-Term Safety of Dapagliflozin in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Phase IIb/III Studies

Drugs Aging (2016) 33:511–522

Paola Fioretto¹ · Traci A. Mansfield² · Agata Ptaszynska³ · Yshai Yavin^{3,4} ·
Eva Johnsson⁵ · Shamik Parikh⁶

Durata dello studio : 2 anni

Table 1 Demographic and baseline characteristics by age group

DAPAGLIFLOZIN 10 mg	Age <65 years		Age ≥65 years		Age ≥75 years ^a	
	Dapagliflozin 10 mg (n = 1406)	Placebo (n = 1301)	Dapagliflozin 10 mg (n = 620)	Placebo (n = 655)	Dapagliflozin 10 mg (n = 97)	Placebo (n = 77)
Mean age, years (SD)	54.6 (7.5)	54.8 (7.5)	69.9 (4.0)	69.7 (4.0)	77.1 (1.8)	77.8 (2.8)
Female, n (%)	624 (44.4)	545 (41.9)	228 (36.8)	254 (38.8)	43 (44.3)	31 (40.3)
Race, n (%)						
Caucasian	1179 (83.9)	1090 (83.8)	560 (90.3)	605 (92.4)	90 (92.8)	72 (93.5)
Asian	96 (6.8)	94 (7.2)	35 (5.6)	26 (4.0)	6 (6.2)	3 (3.9)
Black/African American	57 (4.1)	50 (3.8)	9 (1.5)	11 (1.7)	1 (1.0)	1 (1.3)
Other	74 (5.3)	67 (5.1)	16 (2.6)	13 (2.0)	0	1 (1.3)
Mean time from T2DM diagnosis, years (SD)	8.3 (7.3)	8.3 (7.0)	13.2 (8.9)	12.7 (8.8)	15.4 (10.2)	14.9 (10.0)
Mean HbA _{1c} , mmol/mol (SD)	65 (9.6)	65 (9.5)	64 (8.9)	64 (8.7)	65 (8.6)	62 (7.4)
Mean FPG, mmol/L (SD)	9.1 (2.5)	9.2 (2.5)	8.9 (2.5)	8.8 (2.3)	8.8 (2.3)	8.6 (2.0)
Mean weight, kg (SD)	92.1 (20.3)	91.6 (19.9)	89.3 (17.8)	89.5 (17.1)	84.9 (13.7)	88.2 (15.1)
Mean BMI, kg/m ² (SD)	32.8 (5.9)	32.5 (6.0)	31.7 (4.9)	32.0 (5.2)	30.7 (4.6)	31.9 (4.6)
Mean systolic BP, mmHg (SD)	130.5 (15.2)	130.1 (15.0)	135.7 (14.7)	135.5 (13.9)	138.7 (14.5)	133.3 (13.8)
Systolic BP, n (%)						
≥130 mmHg	738 (52.5)	677 (52.0)	415 (66.9)	427 (65.2)	71 (73.2)	49 (63.6)
Mean eGFR, mL/min/1.73 m ² (SD)	84.6 (19.0)	84.3 (19.2)	72.8 (16.7)	73.4 (16.9)	72.6 (16.2)	68.6 (16.5)
eGFR, n (%)						
<30 mL/min/1.73 m ^{2b}	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0
≥30 to <60 mL/min/1.73 m ^{2c}	117 (8.3)	108 (8.3)	134 (21.6)	141 (21.5)	22 (22.7)	22 (28.6)
≥60 to <90 mL/min/1.73 m ^{2d}	754 (53.6)	710 (54.6)	386 (62.3)	403 (61.5)	57 (58.8)	47 (61.0)
≥90 mL/min/1.73 m ^{2e}	535 (38.1)	481 (37.0)	99 (16.0)	111 (16.9)	18 (18.6)	8 (10.4)
Mean serum creatinine, μmol/L (SD)	77.5 (18.7)	78.3 (20.9)	85.8 (21.8)	84.7 (19.5)	82.4 (18.3)	87.9 (20.2)

Proprietà intellettuale Frida Leonetti

Table 2 Adverse events by age group

n (%)	Age <65 years		Age ≥65 years		Age ≥75 years	
	Dapagliflozin 10 mg (n = 1406)	Placebo (n = 1301)	Dapagliflozin 10 mg (n = 620)	Placebo (n = 655)	Dapagliflozin 10 mg (n = 97)	Placebo (n = 77)
AEs						
All	1028 (73.1)	920 (70.7)	480 (77.4)	479 (73.1)	78 (80.4)	58 (75.3)
AE leading to discontinuation	83 (5.9)	65 (5.0)	simile % di mortalità			
Any SAE ^b	154 (11.0)	154 (11.8)				
Deaths	7 (0.5)	7 (0.5)	11 (1.8)	5 (0.8)	2 (2.0)	1 (1.3)
AEs of special interest						
Hypoglycaemia						
All	253 (18.0)	174 (13.4)	125 (20.2)	116 (17.7)	17 (17.5)	13 (16.9)
Major episodes ^c	Stessa percentuale di ipoglicemie					
Genital infection						
All	115 (8.2)	13 (1.0)	41 (6.6)	6 (0.9)	7 (7.2)	0
Female	Simile percentuale di infezioni genito-urinarie (F>M)					
Male						
SAEs ^b						
Urinary tract infection						
All	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0
Female	Stessa frequenza di conseguenze per riduzione di volume circolatorio					
Male						
SAEs ^b						
Pyelonephritis	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0
Volume reduction^d						
All	Stessa frequenza di conseguenze per riduzione di volume circolatorio					
SAEs ^b						
Syncope	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0
Circulatory collapse	0	0	0	0	0	0
Renal function						
All	Transitoria riduzione del filtrato renale maggiore nei più anziani					
SAEs ^b						

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Effetti pleiotropici degli inibitori del SGLT2

Riduzione del Peso Corporeo

- rapida e persistente
- riduzione massa grassa e grasso viscerale

Riduzione della Pressione Arteriosa

- effetto prevalente nei pazienti con PA non a target
- effetto che non si evidenzia nei pazienti normotesi

Riduzione di acido urico, effetto su dislipidemia

Protezione cardiovascolare

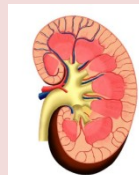
Nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (studio EMPA-REG outcome)

- Riduzione della mortalità cardiovascolare: 38%
- Riduzione ospedalizzazione per scompenso : 35%
- Riduzione della mortalità totale: 32%

Riduzione della progressione della malattia renale (studio EMPA-REG renal)

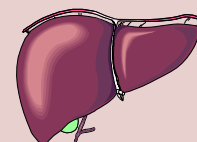
Gliflozine nell'insufficienza renale ed epatica (da scheda tecnica)

Insufficienza Renale



VFG	>60	60-30	<30
Dapagliflozin	Fino a 10 mg die	NO	NO
Canagliflozin	Fino a 300 mg die	NO	NO
Empagliflozin	Fino a 25 mg die	NO	NO

Insufficienza epatica



	LIEVE-MODERATA	SEVERA
Dapagliflozin	Fino a 10 mg die	Iniziare con 5 mg die Se ben tollerato, aumentare a 10 mg die
Canagliflozin	Fino a 300 mg die	NO
Empagliflozin	Fino a 25 mg die	NO

Diabete mellito tipo 2

Agenda

- Criteri diagnostici
- La fenotipizzazione clinica e la scelta del target terapeutico
- I nuovi farmaci (incretine e gliflozine)
- **Assunzione** e somministrazione dei farmaci
- Automonitoraggio glicemico

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Velocità di azione,
esecuzione ed
educazione

complessità
terapeutica

TEMPO

SEMPLICITÀ

proprietà intellettuale Frida Leonetti

**ADRENZA
TERAPEUTICA**

SICUREZZA

FLESSIBILITÀ D'USO

Non aumento il rischio
ipoglicemico, non
aumento il peso,
migliore tollerabilità

Migliore aderenza
terapeutica da parte
del paziente

“Drugs don’t work in people who don’t take them”

- C. Everett Koop, M.D.¹

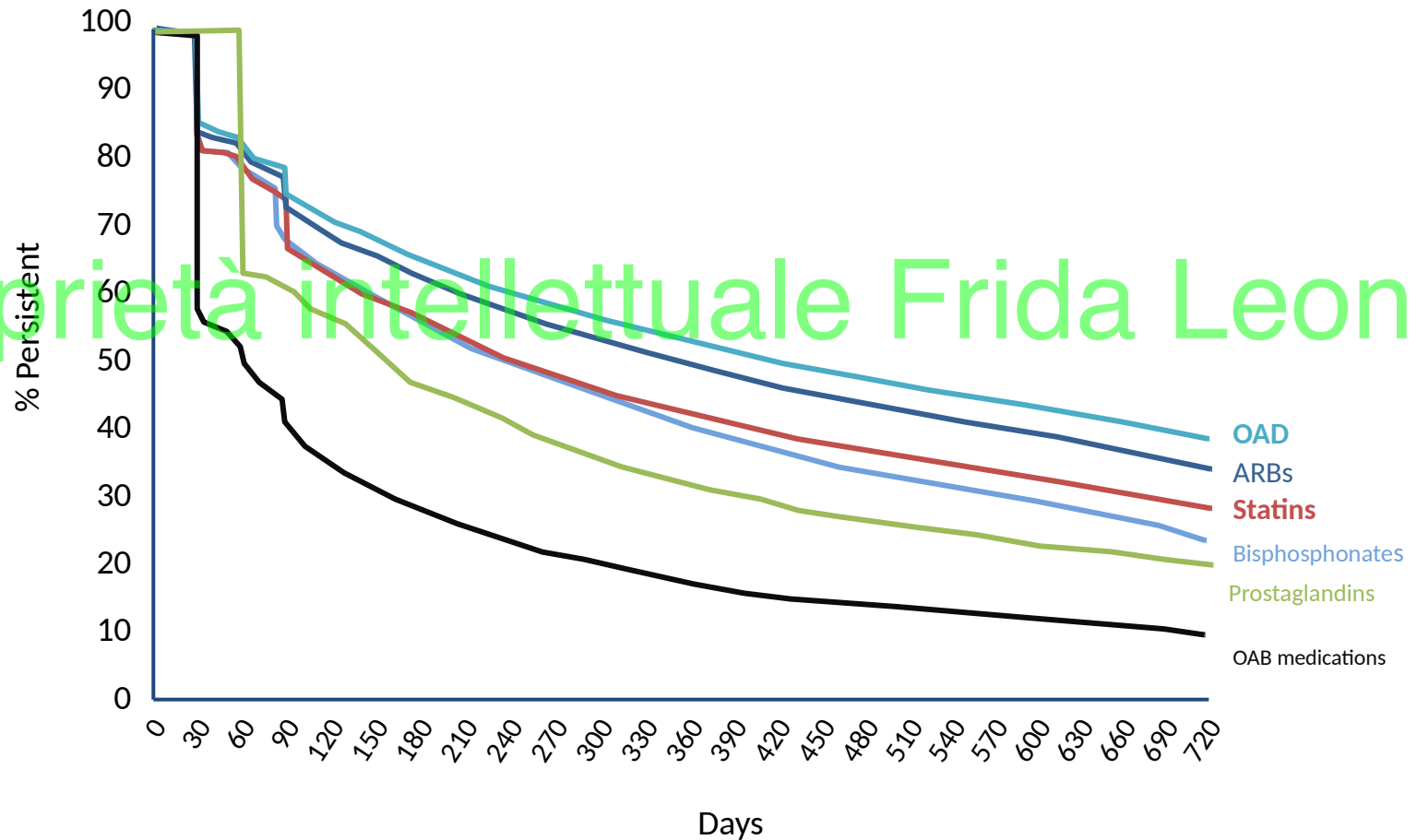
“Adherence to long-term therapy for chronic illnesses in developed countries averages 50%. In developing countries, the rates are even lower.”

- World Health Organization²

“Increasing the effectiveness of adherence interventions may have a far greater impact on the health of the population than any improvement in specific medical treatments.”

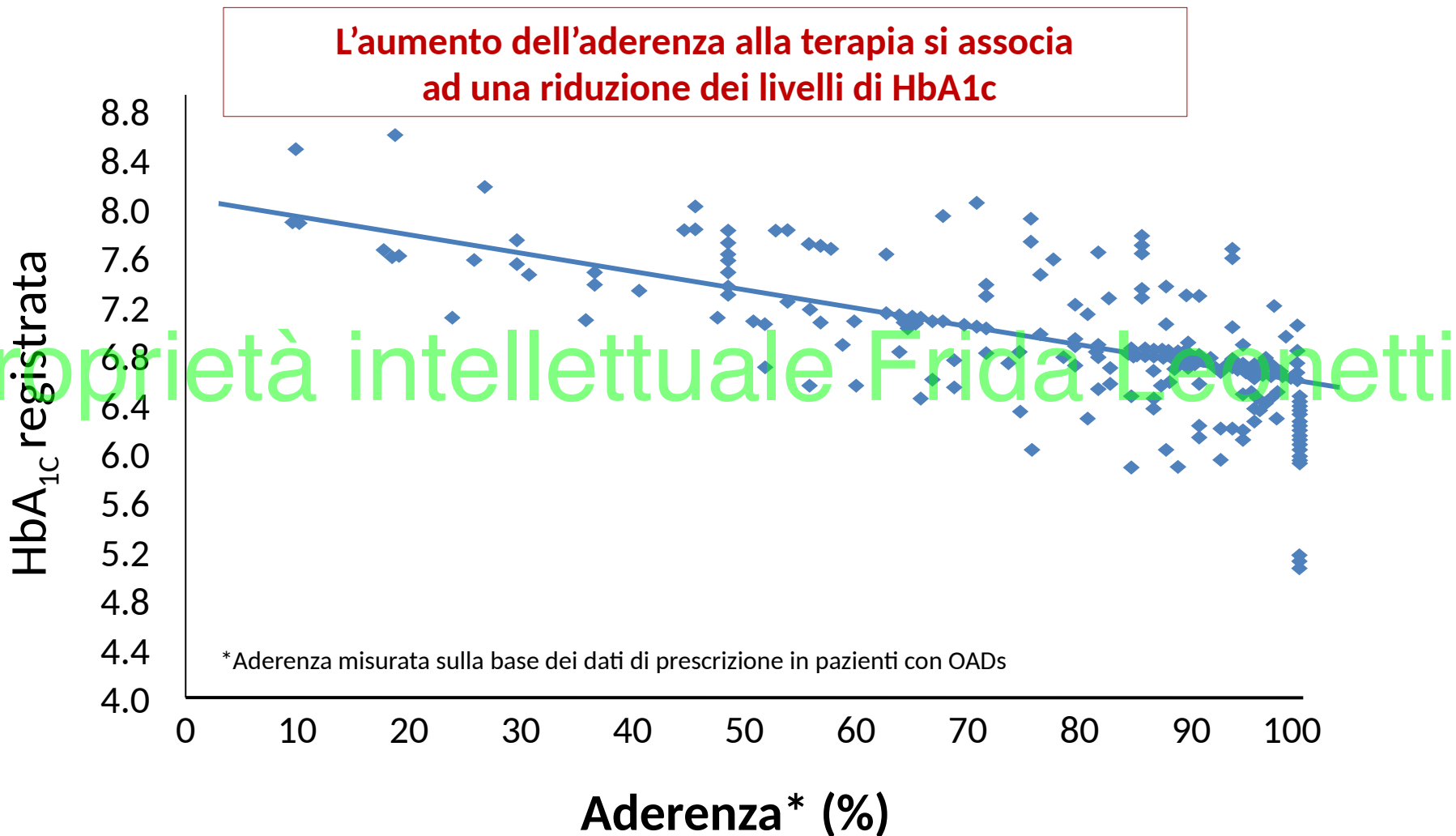
- Dr R. Haynes²

Aderenza nell'uso di farmaci nelle patologie croniche



proprietà intellettuale Frida Leonetti

L'aderenza alla terapia migliora l'outcome glicemico nel paziente diabetico



Take home message



“dobbiamo quindi personalizzare la terapia sia per curare il rischio globale del paziente diabetico che anche per aumentare la sua aderenza alla terapia”

proprietà intellettuale Frida Leonetti

Diabete mellito tipo 2

Agenda

- Criteri diagnostici
- La fenotipizzazione clinica e la scelta del target terapeutico
- I nuovi farmaci (incretine e gliflozine)
- Assunzione e somministrazione dei farmaci
- **Automonitoraggio glicemico**

proprietà intellettuale Frida Leonetti