



CONGRESSO REGIONALE
AMD-SID LAZIO

II DIABETE OGGI:

UNA MALATTIA SEMPRE PIÙ COMPLESSA



ROMA - 7/8 OTTOBRE 2022 - HOTEL QUIRINALE

Nota 100: come ha cambiato la gestione dei pazienti

Analoghi del GLP1 e rischio CV

Gloria Guarisco

PhD Student - Sapienza Università di Roma

La Dr.ssa Guarisco Gloria dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Astrazeneca
- Novo Nordisk

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Agenda

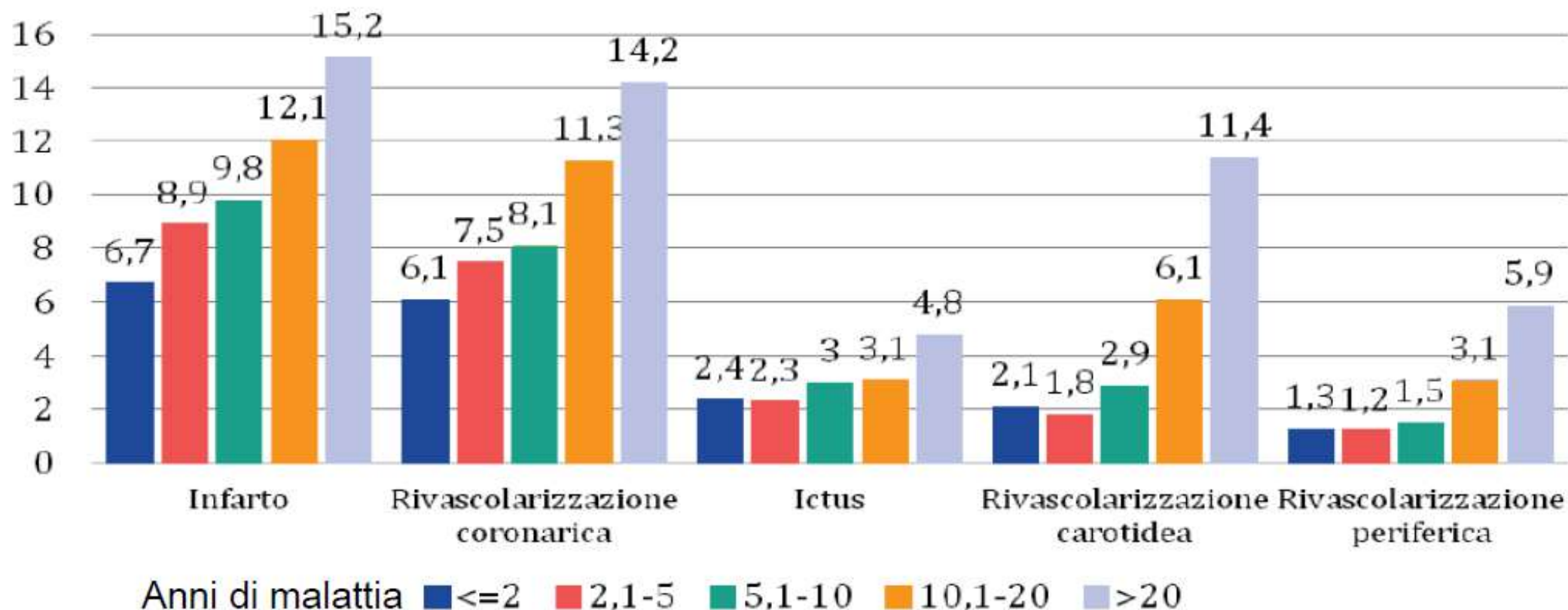
- ✓ **Rischio cardiovascolare nel paziente con diabete tipo 2**
- ✓ **CVOTs**
- ✓ **Linee guida**
- ✓ **Nota 100**

Agenda

- ✓ **Rischio cardiovascolare nel paziente con diabete tipo 2**
- ✓ CVOTs
- ✓ Linee guida
- ✓ Nota 100

Rischio cardiovascolare nel paziente con diabete tipo 2

Studio RIACE: 15773 pazienti diabetici in 19 centri diabetologici

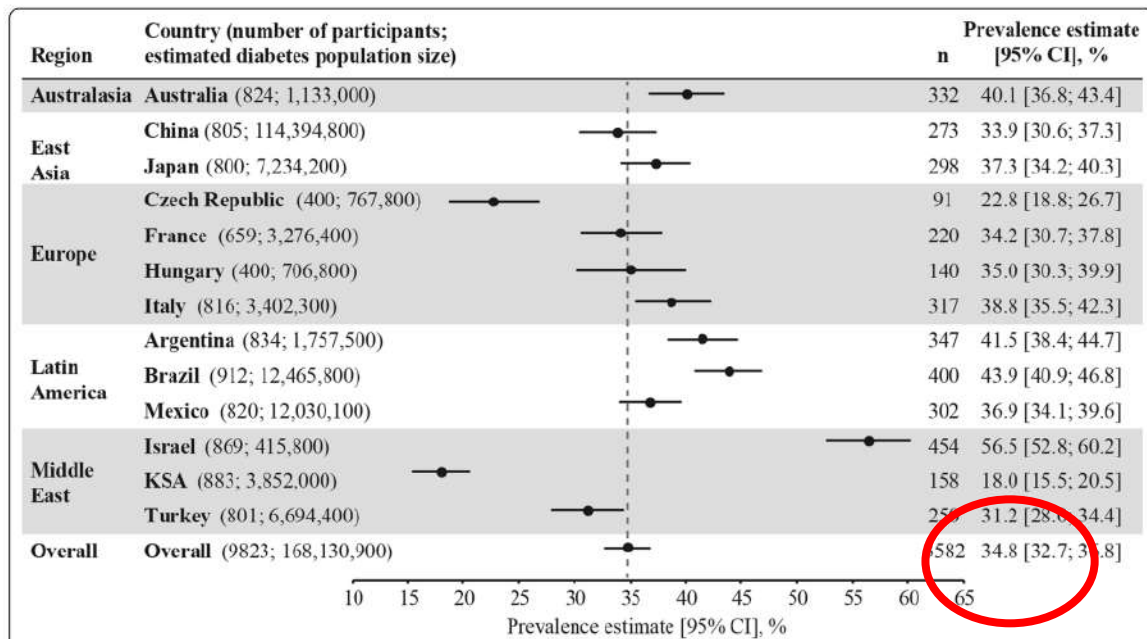


Fra i pazienti seguiti presso i centri di diabetologia, uno su 10 (10,11%) ha avuto un infarto, uno su 10 (10%) ha avuto un intervento di riperfusione o rivascolarizzazione coronarica

Rischio cardiovascolare nel paziente con diabete tipo 2

CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries

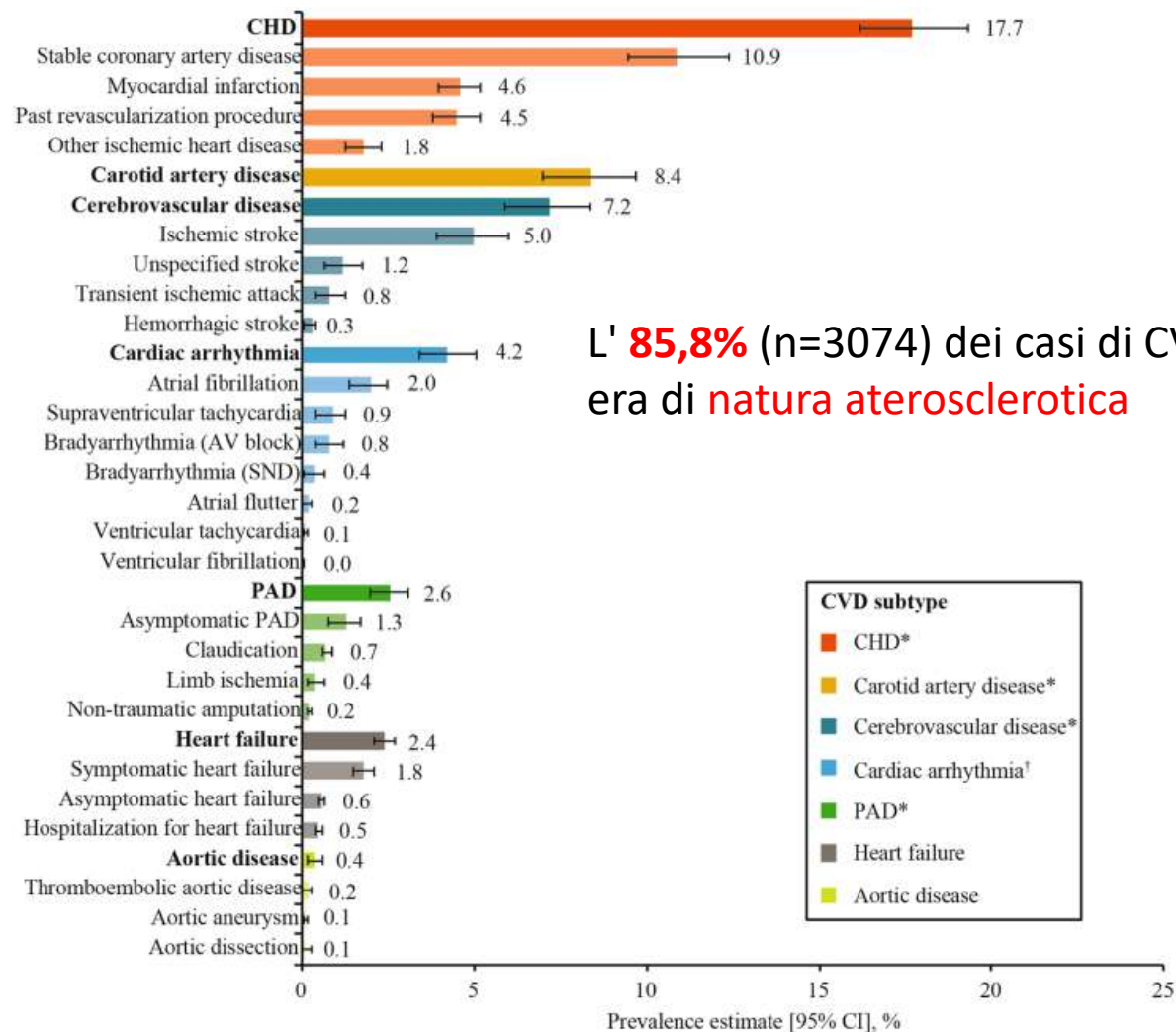
Mosenzon et al. *Cardiovasc Diabetol* (2021) 20:154
<https://doi.org/10.1186/s12933-021-01344-0>



Prevalenza di **CVD 34,8%**
1 paziente su **3**

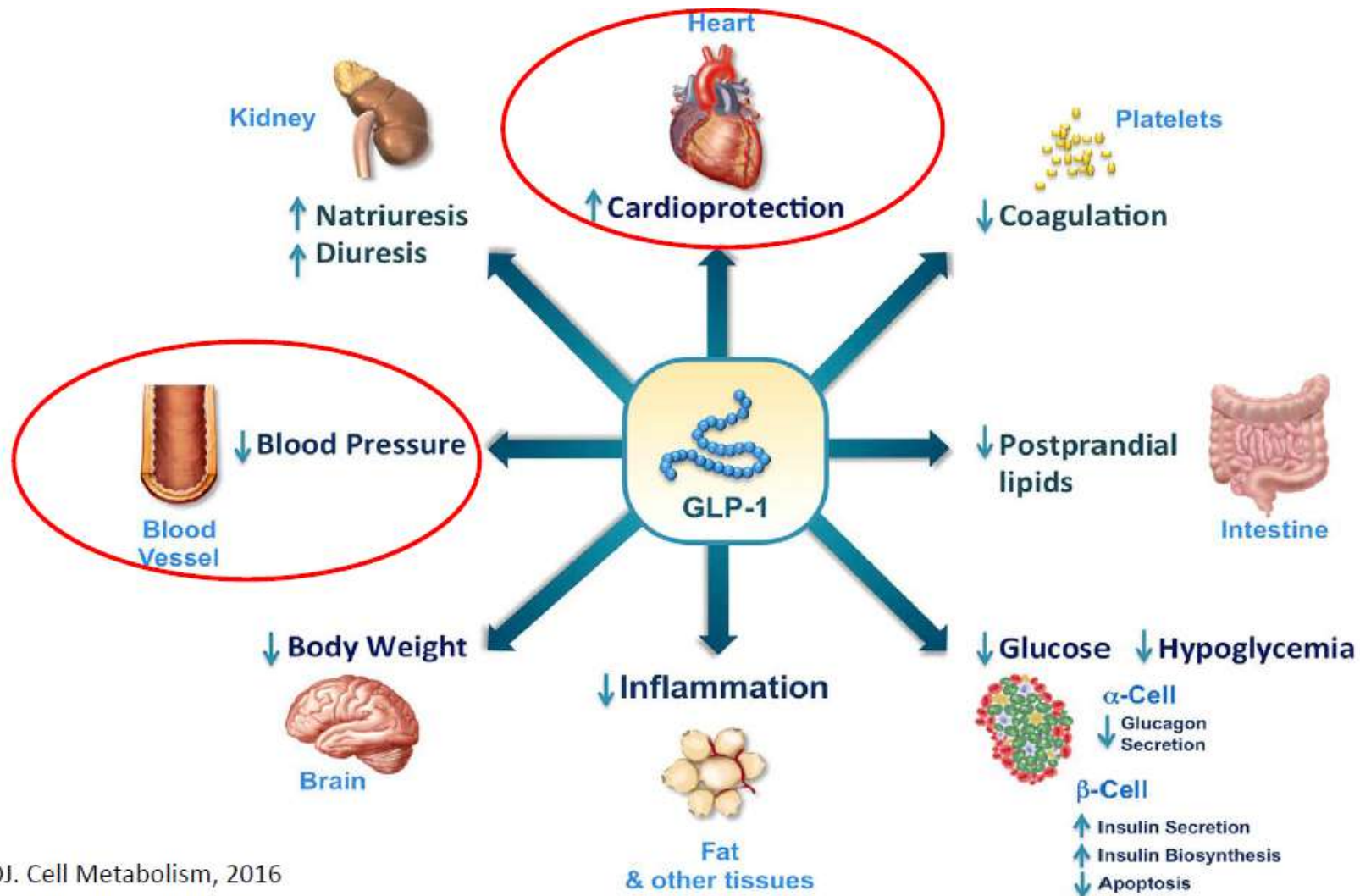


Studio trasversale non interventistico condotto nel 2019 in **214 centri in 13 paesi Europei e non**. I centri provenivano da Australia, Asia orientale (Cina e Giappone), Europa (Rep Ceca, Francia, Ungheria e Italia), America Latina (Argentina, Brasile e Messico) e Medio Oriente (Israele, Arabia Saudita e Turchia). Sono stati studiati un **totale di 9823 pazienti con T2D**.

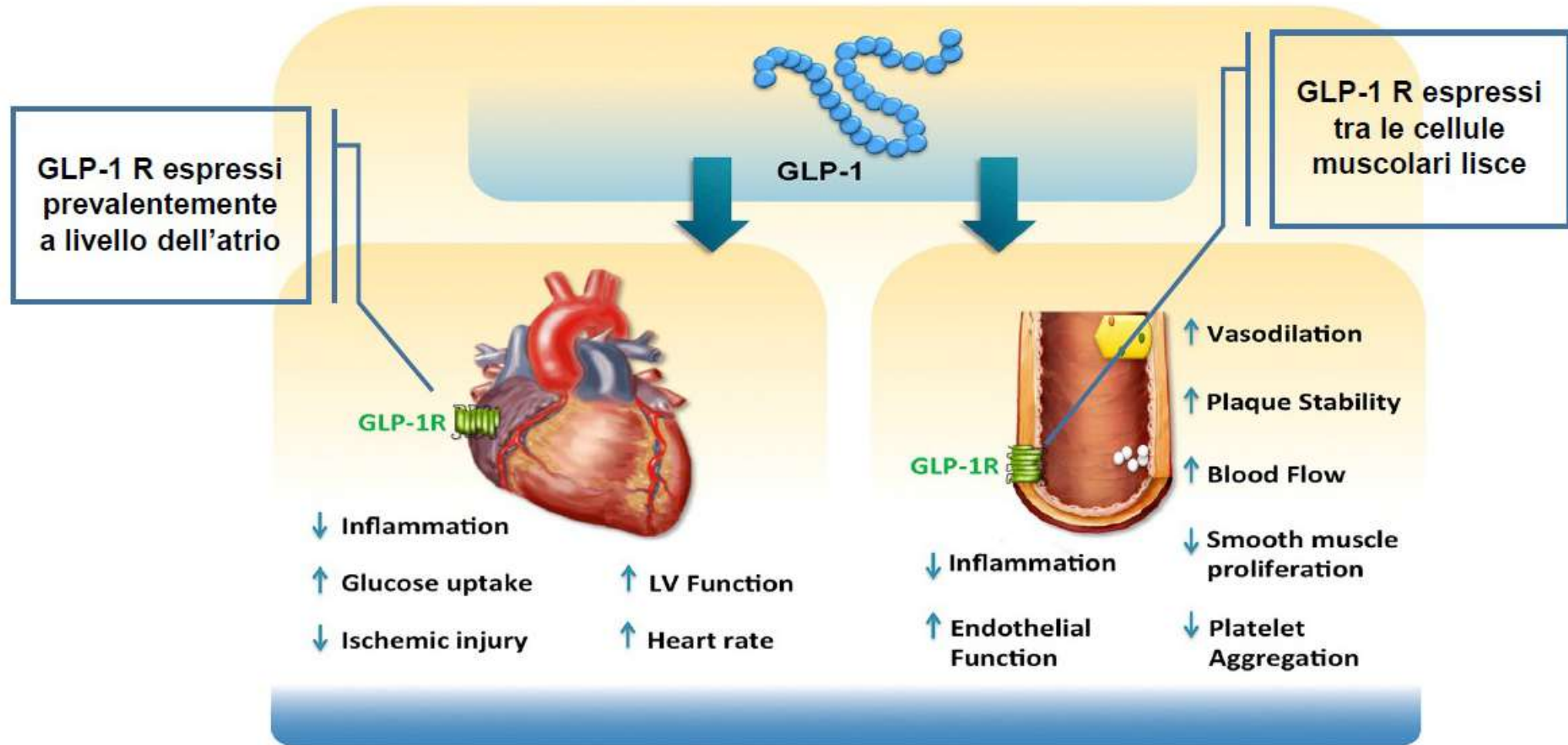


L' **85,8%** (n=3074) dei casi di CVD era di **natura aterosclerotica**

GLP-1RAs: effetti multifattoriali oltre il controllo glicemico



Effetti cardiovascolari del GLP-1



Agenda

- ✓ Rischio cardiovascolare nel paziente con diabete tipo 2
- ✓ **CVOTs**
- ✓ Linee guida
- ✓ Nota 100

Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

Naveed Sattar*, Matthew MY Lee*, Søren L Kristensen*, Kelley RH Branch, Stefano Del Prato, Nardev S Khurmi, Carolyn S P Lam, Renato D Lopes, John J V McMurray, Richard E Pratley, Julio Rosenstock, Hertzfel C Gerstein



Sono stati analizzati i dati di tutti i trials randomizzati controllati con outcome composito cardiovascolare (MACE), su molecole GLP-1 RAs in pazienti con T2DM, pubblicati fino a **giugno 2021**.

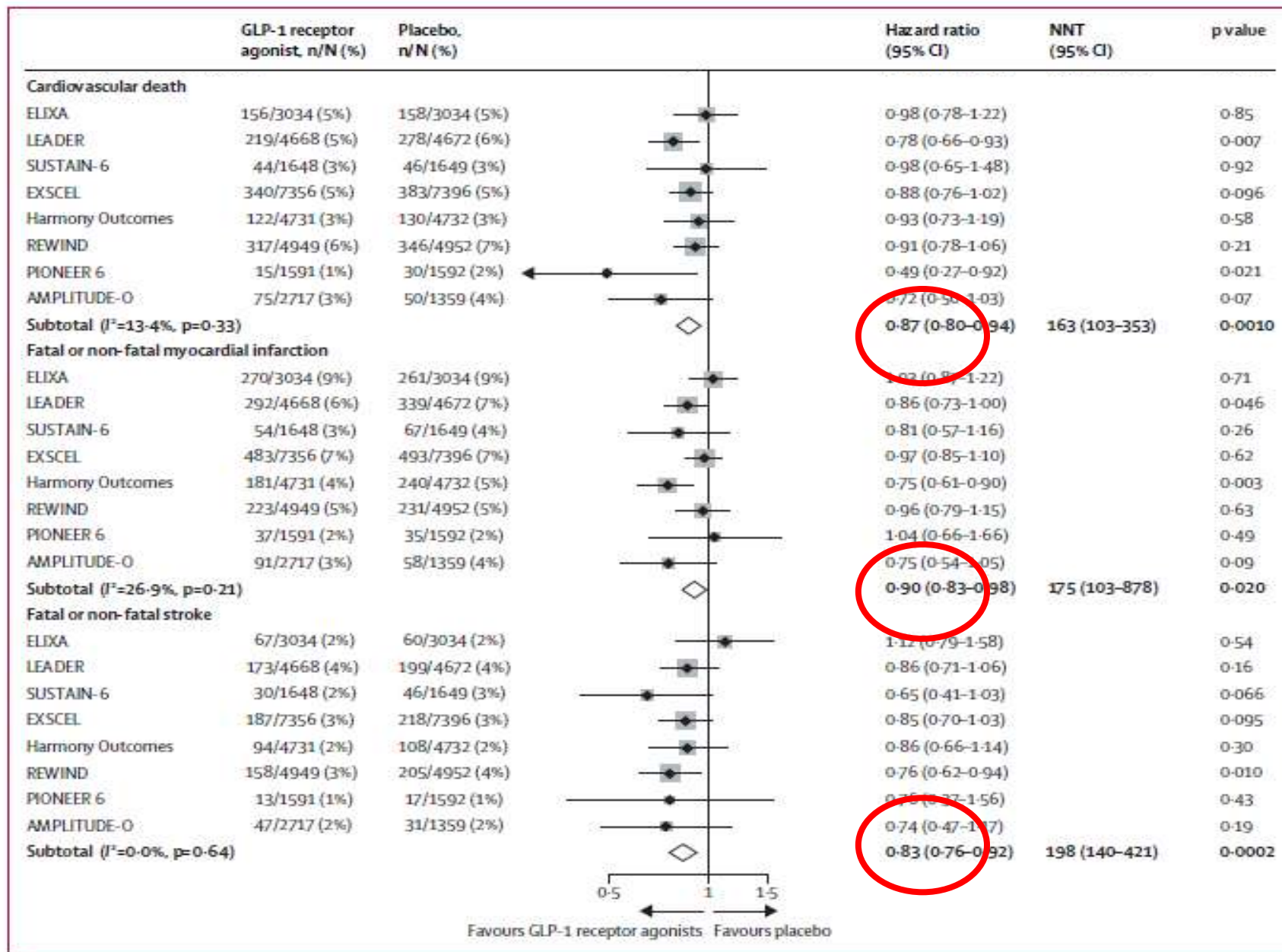
Sono stati selezionati **8 trials** di outcome cardiovascolare per un totale di **60.080** pazienti

	GLP-1 receptor agonist, n/N (%)	Placebo, n/N (%)		Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	p value
Three-point MACE						
ELIXA	400/3034 (13%)	392/3034 (13%)		1.02 (0.89–1.17)		0.78
LEADER	608/4668 (13%)	694/4672 (15%)		0.87 (0.78–0.97)		0.01
SUSTAIN-6	108/1648 (7%)	146/1649 (9%)		0.74 (0.58–0.95)		0.016
EXSCel	839/7356 (11%)	905/7396 (12%)		0.91 (0.83–1.00)		0.061
Harmony Outcomes	338/4731 (7%)	428/4732 (9%)		0.78 (0.68–0.90)		0.0006
REWIND	594/4949 (12%)	663/4952 (13%)		0.88 (0.79–0.99)		0.026
PIONEER 6	61/1591 (4%)	76/1592 (5%)		0.79 (0.57–1.11)		0.17
AMPLITUDE-O	189/2717 (7%)	125/1359 (9%)		0.73 (0.58–0.92)		0.0069
Subtotal (I²=44.5%, p=0.082)				0.86 (0.80–0.93)	65 (45–130)	<0.0001

↓ rischio MACE a 3 punti del 14%

(HR=0.86, 95% CI, 0.89–0.93, P <0.0001).

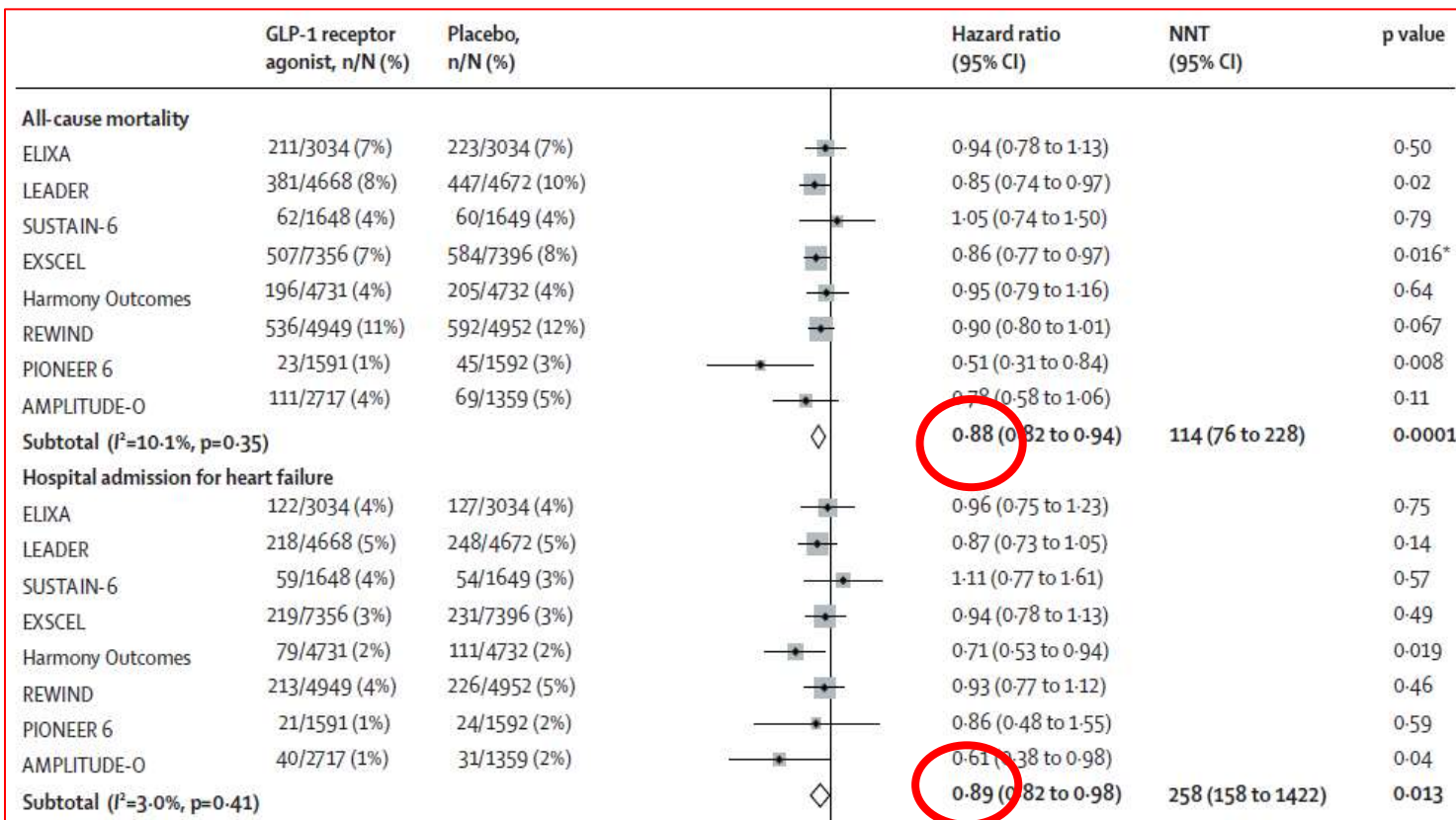
- Morte CV
- IMA non fatale
- Ictus non fatale




Rischio di morte cardiovascolare
13%


Rischio di IMA fatale o non fatale
10%

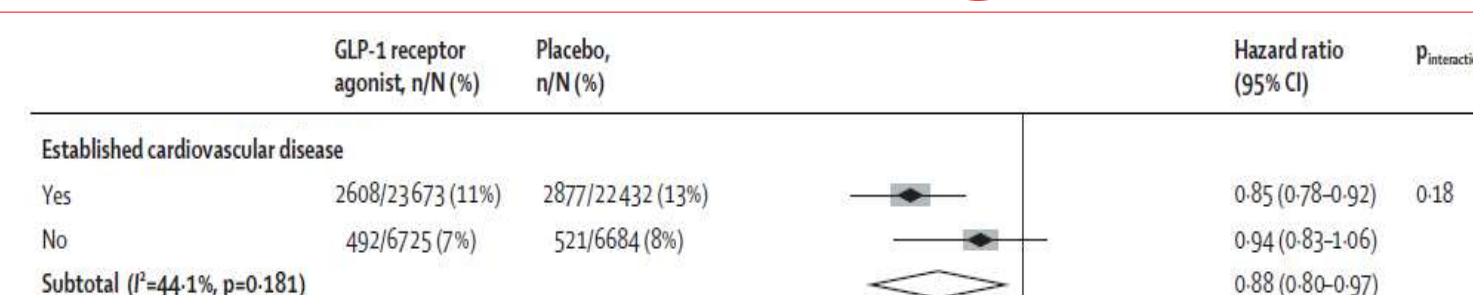

Rischio stroke fatale o non fatale
-17%



Rischio di **mortalità per tutte le cause**
12%



Rischio di **ospedalizzazione per scompenso cardiaco**
11%

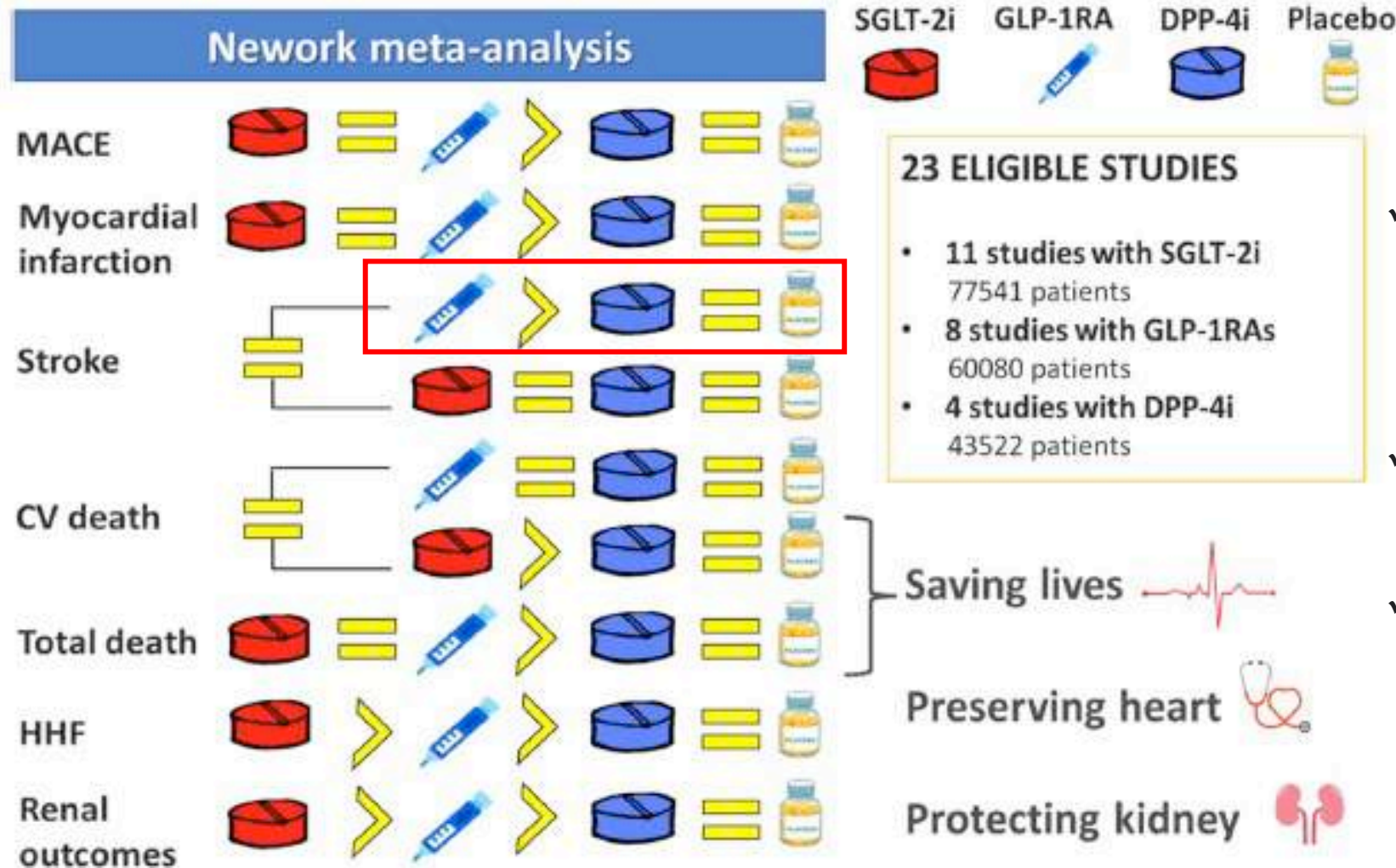


Non è stata rilevata eterogeneità statistica tra l'effetto dei GLP-1ra nei pazienti in prevenzione primaria considerati a rischio (**senza CVD** accertata) e quelli **con CVD** al basale

Nel complesso, questi risultati rafforzano l'uso di agonisti del recettore GLP-1 in pazienti con DM2 con malattia cardiovascolare accertata o ad alto rischio di malattia cardiovascolare.

The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs

Giugliano et al. *Cardiovascular Diabetology* (2022) 21:42
<https://doi.org/10.1186/s12933-022-01474-z>



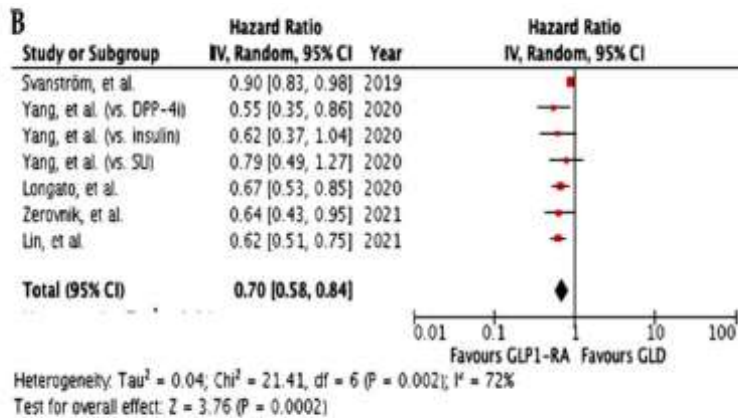
- ✓ Gli SGLT-2i e GLP-1RA sono superiori ai DPP-4i nel ridurre il rischio della maggior parte degli outcome cardiovascolari.
- ✓ Gli SGLT-2i sono superiori al GLP-1RA nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco ed eventi renali.
- ✓ Solo i GLP-1RA riducono il rischio di ictus non fatale.
- ✓ In termini di esito cardiovascolare e renale, i DPP4i sono paragonabili al placebo e sono inferiori a le altre due classi di farmaci.

Cardiovascular and Renal Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonists vs. Other Glucose-Lowering Drugs in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies

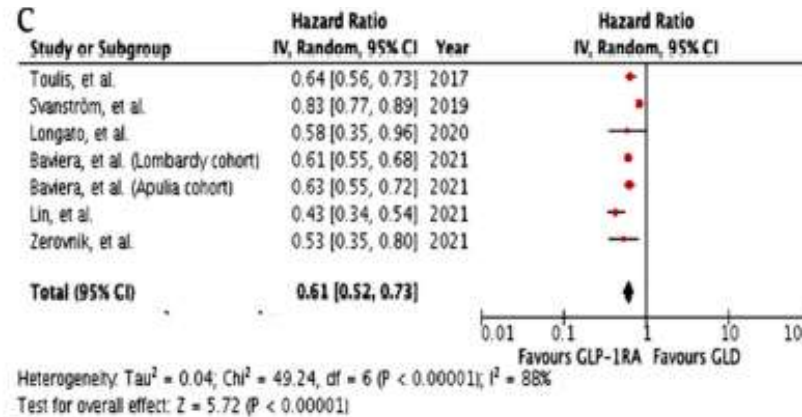
Irene Caruso , Angelo Cignarelli , Gian Pio Sorice , Annalisa Natalicchio , Sebastio Perrini , Luigi Laviola and Francesco Giorgino * 
Metabolites **2022**

REAL-WORLD study che ha consentito il confronto tra **GLP1RA VS altri farmaci ipoglicemizzanti** in assenza di procedure di sperimentazione clinica, in popolazioni con caratteristiche più eterogenee (etnia, sesso, età) e nel contesto della pratica clinica quotidiana

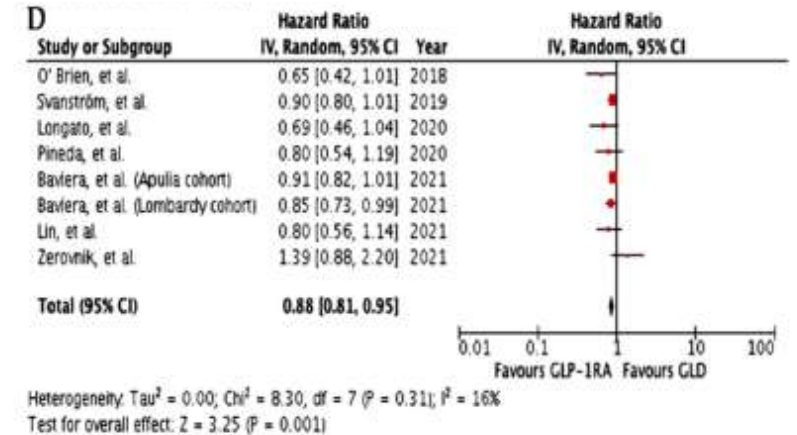
GLP-1RA VS OTHER GLD* (except SGLT-2i)



MACE -30%
(HR 0.70, 95% CI 0.58–0.84, $I^2 = 72\%$)



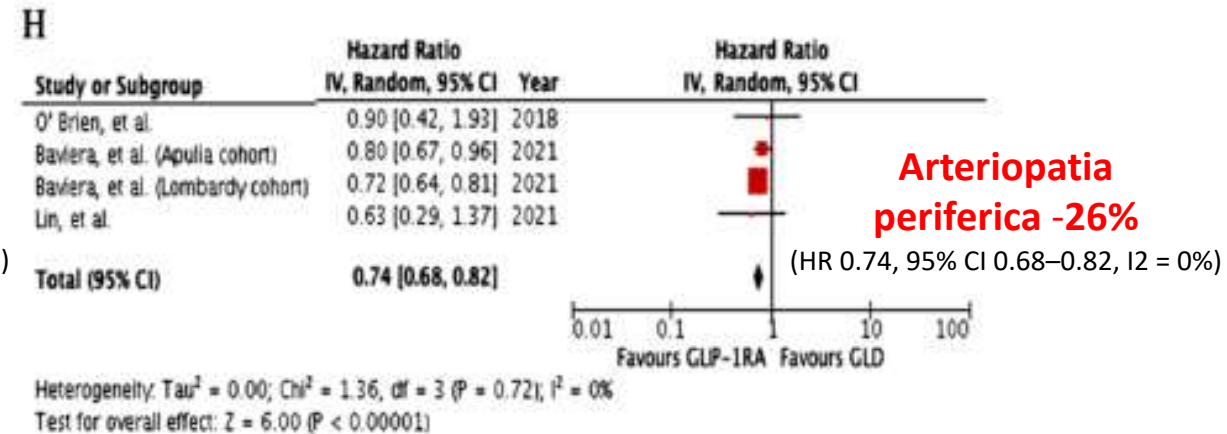
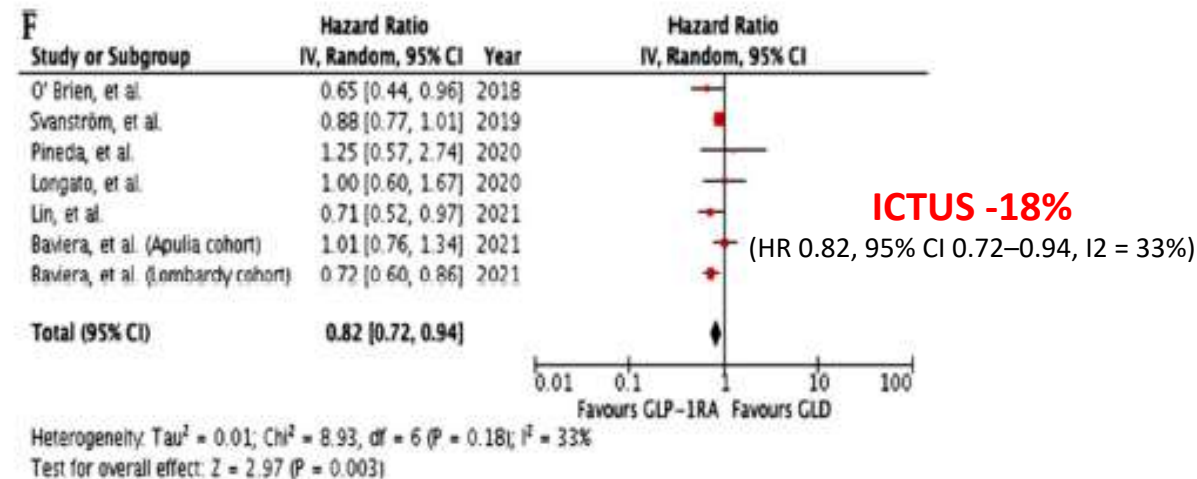
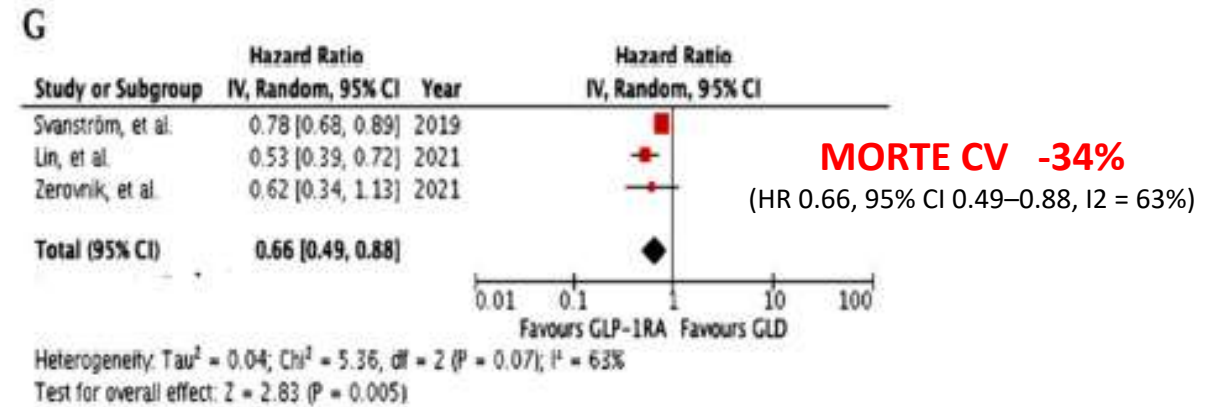
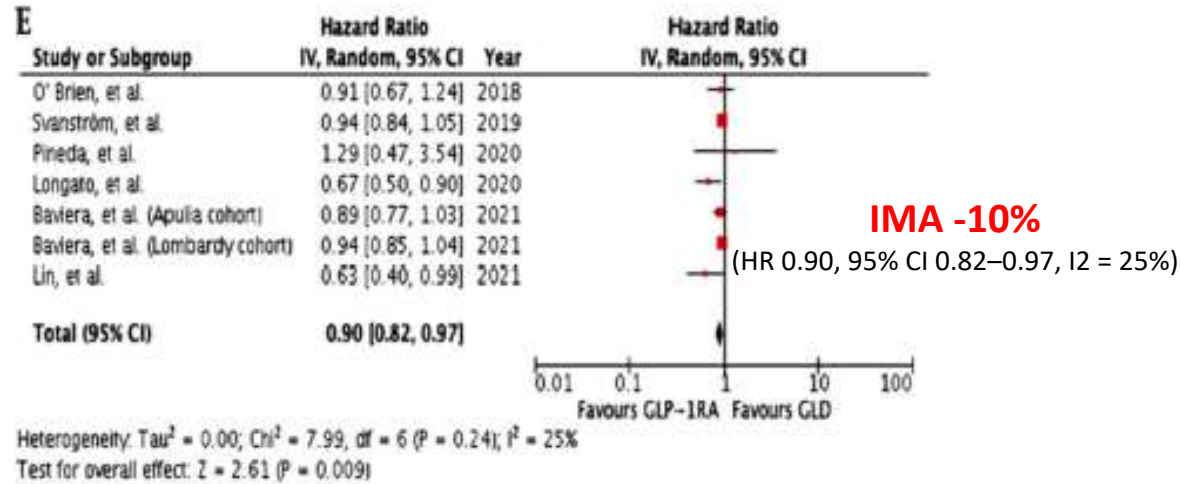
Mortalità per tutte le cause - 39%
(HR 0.61, 95% CI 0.52–0.73, $I^2 = 88\%$)



Scompenso cardiaco -12%
(HR 0.88, 95% CI 0.81–0.95, $I^2 = 16\%$)

*DPP4i, sulfaniluree, insulina

GLP-1RA VS OTHER GLD (except SGLT-2i)



Rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti, ad eccezione di SGLT-2i,
il trattamento con GLP-1RA ha prodotto risultati favorevoli

Agenda

- ✓ Rischio cardiovascolare nel paziente con diabete tipo 2
- ✓ CVOTs
- ✓ **Linee guida**
- ✓ Nota 100

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CV NE PAZIENTI DIABETICI



ESC / EASD GUIDELINES

Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration ≥ 10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR <30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

COSA RACCOMANDANO LE LINEE GUIDA?

PAZIENTI SENZA PREGRESSI EVENTI CV



PAZIENTI CON PREGRESSI EVENTI CV o AD ALTO RISCHIO CV SENZA SCOMPENSO CARDIACO



PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO



Agenda

- ✓ Rischio cardiovascolare nel paziente con diabete tipo 2
- ✓ CVOTs
- ✓ Linee guida
- ✓ **Nota 100**

Definisce i criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità da parte del SSN di SGLT2i/GLP1-RA/DPP4i nei pazienti adulti con DM2

CHI E COSA?

D.

QUANDO?

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

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

Scheda di prima prescrizione

Medico prescrittore _____
Specificare se: ☒ Medico di Medicina Generale ☐ Specialista in _____
U.O. _____ A.Z. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____
Sesso: ☐ M ☐ F Data di Nascita _____ Codice Fiscale _____
Residenza _____

Valutazione

Paziente in trattamento con metformina: ☐ Sì ☐ No, per controindicazione o intolleranza
Mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati: ☐ Sì

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

- ☐ prevenzione CV secondaria*
- ☐ rischio CV elevato**
- ☐ scompenso cardiaco (solo se SGLT2i)
- ☐ malattia renale cronica*** (solo se SGLT2i)
- ☐ mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati****
- ☐ controindicazione o intolleranza a SGLT2i e GLP1-RA (nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco) (solo se DPP4i)
- ☐ altra motivazione (specificare) _____

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

**per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata, si intende: presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%); presenza di danno in un organo target; presenza di almeno tre fattori di rischio CV (tra età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

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

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

Peso corporeo (kg) _____ Altezza (m) _____ BMI (kg/m²) _____
HbA1c recente (mmol/mol) _____ Obiettivo individuale di HbA1c (mmol/mol) _____
eGFR secondo formula CKD-EPI (mL/min) _____
Albuminuria: ☐ non valutata ☐ assente ☐ microalbuminuria ☐ macroalbuminuria/proteinuria

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

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

Per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata o anamnesticamente, si intende:

- presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%);
- presenza di danno in un organo target;
- presenza di almeno tre fattori di rischio CV (fra età >50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

Strategia terapeutica (selezionare farmaco e posologia)

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

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

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

Indicare l'eventuale altra terapia antidiabetica associata:

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

TAKE HOME MESSAGE



- Il rischio cardiovascolare è una delle problematiche principali dei pazienti affetti da diabete tipo 2
- La valutazione del rischio cardiovascolare deve essere una pratica routinaria nella gestione ambulatoriale del paziente con DM2 e deve guidare le scelte terapeutiche anche quando i valori di HbA1c sono entro i target individualizzati
- I farmaci con comprovato beneficio cardiovascolare devono essere utilizzati come terapia di prima linea, insieme alla metformina, per il trattamento del paziente diabetico ad alto rischio CV, ed in particolare i GLP1-1RA nei pazienti con pregresso ICTUS
- La nota 100 ha aperto la strada ai medici di Medicina Generale alla la prescrizione in prima persona di farmaci in precedenza di esclusiva gestione specialistica