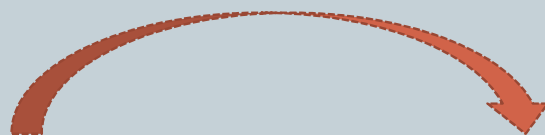


Diabete mellito complicato e gestione specialistica



Linee guida e pratica clinica



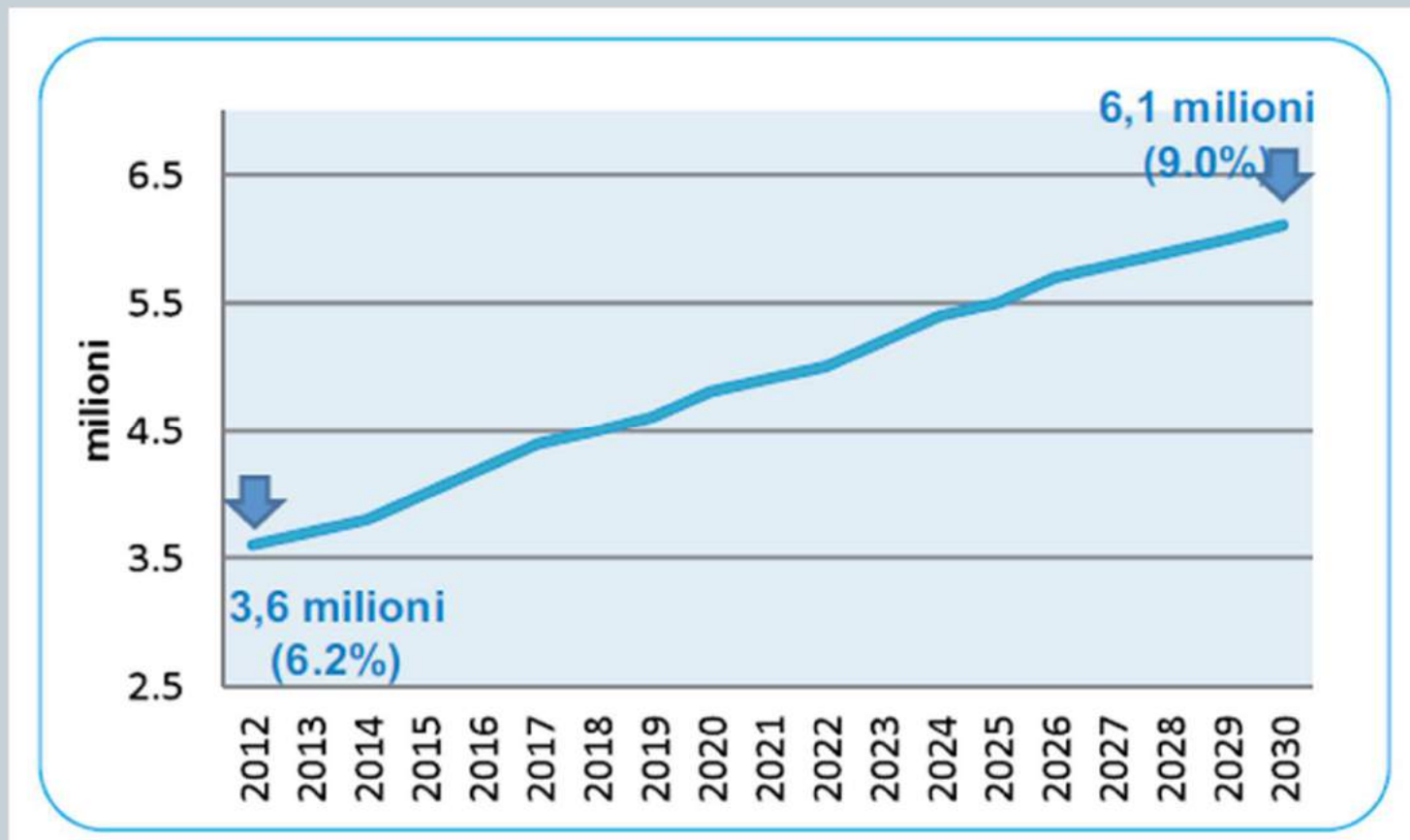
Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016

Questo testo è disponibile, in forma elettronica e interattiva, presso il website di riferimento: www.standarditaliani.it, raggiungibile anche dai website di AMD e SID

Data di rilascio: 20 giugno 2016



Proiezioni prevalenza del diabete in Italia



Obiettivi terapeutici: HbA1c



Target terapeutici al fine di **ridurre il rischio di complicanze acute e croniche:**



Tabella 9. Obiettivi glicemici in diabetici adulti tipo 1 e 2

HbA _{1c} <53 mmol/mol (<7,0%)* (≤48 mmol/mol [≤6,5%] in singoli pazienti)
Glicemia a digiuno e preprandiale 70-130 mg/dl
Glicemia postprandiale [§] <160 mg/dl

* Facendo riferimento ai valori di 20-42 mmol/mol (4,0-6,0%) della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT.

[§] La misurazione della glicemia postprandiale deve essere effettuata tra 1 e 2 ore dopo l'inizio del pasto (IDF 2011).

Obiettivi glicemici più stringenti (HbA_{1c} ≤48 mmol/mol [≤6,5%]) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di breve durata (<10 anni), senza precedenti di malattie cardiovascolari, abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbilità che li rendano particolarmente fragili.

Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA_{1c} ≤64 mmol/mol [≤8,0%]) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (>10 anni) soprattutto con precedenti di malattie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbilità. Questo è particolarmente appropriato se la terapia consta di farmaci che causano ipoglicemia.

Obiettivi terapeutici: autocontrollo glicemico



L'autocontrollo glicemico domiciliare è assolutamente indispensabile per i pazienti con diabete tipo 1 e con diabete tipo 2 insulino-trattati.

Tabella 8. Raccomandazioni sull'uso e la periodicità dell'autocontrollo

Classe	Periodicità SMBG
1. Paziente in trattamento insulinico intensivo (basal-bolus o con microinfusore)	<ul style="list-style-type: none">• Pazienti in terapia insulinica basal-bolus (suggerite/raccomandate 150 misurazioni/mese).• Pazienti in terapia con microinfusore, pazienti con diabete pregestazionale in gravidanza e soggetti con età inferiore a 18 anni (suggerite/raccomandate 250 misurazioni/mese).• Bambini con età inferiore a 6 anni (suggerite/raccomandate 300 misurazioni/mese).• Pazienti che iniziano il trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 200 misurazioni/mese per il primo trimestre).• Pazienti con diabete tipo 2 in terapia insulinica basal-bolus, in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 125 misurazioni/mese).• E' consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
2. Paziente in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato con farmaci non insulinici orali o iniettivi	<ul style="list-style-type: none">• Pazienti in trattamento combinato con sola insulina basale (1 iniezione die) (suggerite/raccomandate 40-50 misurazioni/mese).• Pazienti in terapia insulinica basale o combinata che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e soggetti che svolgono professioni che espongono a un rischio di conseguenze gravi in caso di ipoglicemia (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/mese).

Obiettivi terapeutici: autocontrollo glicemico



	<ul style="list-style-type: none">• Pazienti che iniziano la terapia insulinica (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/mese per il primo trimestre)• Pazienti in trattamento con insulina 2 volte al giorno (suggerite/raccomandate 80-100 misurazioni/mese)• Pazienti in trattamento con insulina 3 volte al giorno (suggerite/raccomandate 100-150 misurazioni/mese)• E' consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
3. Paziente in trattamento con ipoglicemizzanti orali secretagoghi che possono causare ipoglicemia	<ul style="list-style-type: none">• Pazienti in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 15-20 misurazioni/mese).• Pazienti che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e soggetti che svolgono professioni che espongono a un rischio di conseguenze gravi in caso di ipoglicemia (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) (suggerite/raccomandate 30-40 misurazioni/mese).• Pazienti alla diagnosi e periodicamente, soprattutto quando viene modificata la terapia, in condizioni cliniche particolari (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/mese per un periodo limitato 3-6 mesi).• E' consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
4. Paziente in trattamento dietetico e/o con farmaci che non causano ipoglicemia	<ul style="list-style-type: none">• Fase iniziale del trattamento e periodi di compenso precario (suggerite/raccomandate 10-15 misurazioni/mese).• Fasi di buon compenso (suggerite/raccomandate 3-5 misurazioni/mese)• E' consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
5. Paziente con diabete gestazionale	<ul style="list-style-type: none">• Pazienti in trattamento dietetico (suggerite/raccomandate 75 misurazioni/mese)• Pazienti in trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 100-250 misurazioni/mese in relazione alla situazione clinica)

Dagli ultimi mesi del 2014 è stata commercializzata una nuova opzione per il monitoraggio del glucosio definita **Flash Glucose Monitoring (FGM)**. Il sistema comprende un sensore che può essere utilizzato per un massimo di 14 giorni in grado di misurare continuamente i livelli di glucosio a intervalli di 1 minuto, memorizzando i dati delle ultime 8 ore. Operando una scansione rapida del sensore, il paziente può visualizzare su un lettore l'attuale livello di glicemia, e un grafico che mostra il trend del glucosio (se in aumento o in diminuzione) nelle ultime 8 ore.

Terapia non farmacologica



Il DPP è uno studio che ha raccolto 2155 soggetti con IGT il cui obiettivo primario era quello di valutare le variazioni della tolleranza glucidica mediante OGTT ripetuto annualmente. Dopo un periodo di follow-up della durata media di 2,8 anni, **le modificazioni dello stile di vita hanno dimostrato un'efficacia doppia nel prevenire il diabete rispetto all'intervento con metformina** (riduzione relativa rispettivamente 58 vs. 31%).

COME NELL'IGT ANCHE NEL DM SONO
FONDAMENTALI

ATTIVITA' FISICA & TERAPIA NUTRIZIONALE

Le persone affette da alterazioni glicemiche o diabete devono ricevere, **preferibilmente da un dietologo o da un dietista**, una terapia medica nutrizionale individualizzata al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici.

Terapia farmacologica



Il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 deve tenere conto:

- degli **obiettivi terapeutici individualizzati in base alle caratteristiche cliniche delle persone con diabete** quali ad esempio aspettativa di vita, durata della malattia, presenza di comorbilità, presenza di complicanze cardiovascolari e/o microangiopatiche e perdita della percezione di ipoglicemia
- dei **rischi e benefici che i diversi farmaci ipoglicemizzanti possono indurre**

Il farmaco di **prima scelta** per il trattamento dei diabetici tipo 2 è la **metformina**.

In caso di marcato scompenso glicometabolico, anche nel paziente non precedentemente trattato con farmaci si può prendere in considerazione immediatamente la terapia combinata con metformina associata a un'altra molecola. Nel caso che sia presente chetoacidosi oppure sindrome iperosmolare non chetosica, la terapia insulinica è assolutamente necessaria.

Terapia farmacologica



Tabella 14. Benefici dei farmaci per il diabete tipo 2

	Metfor- mina	Acarbosio	GLP-1	Gliflo- zina	Glip- tina	Pioglit- zone	SU/ glinide	Insulina basale	Insulina basal- bolus
Riduzione della HbA _{1c} a breve termine (3-6 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione della HbA _{1c} a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione della HbA _{1c} a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione del peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione della pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione della morbilità/mortalità CV**	++	-	-	+++	-	++	-	-	-

* Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi. ** A parità di obiettivo glicemico perseguito. ND: dato non disponibile.

Terapia farmacologica



Tabella 15. Effetti collaterali e rischi dei farmaci per il diabete tipo 2

	Metformina	Acarbosio	Agonista GLP-1	Gliflozina	Glipatina	Pioglitazone	SU/glinide	Insulina basale	Insulina basale-bolus
Interazioni con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	+++	+++	++++
Ipoglicemie	-	-	-	-	-	-	++	+++	++++
Aumento di peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	++++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+/-	-	-	-	-
Fratture	-	-	-	-/+ ^a	-	+++	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	-/+ ^b	++	+	-	-
Disturbi gastrointestinali	++	+++	++	-/+	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-

^a Segnalato per canagliflozin. ^b Segnalato per saxagliptin e alogliptin.

Molecole disponibili



Insulino sensibilizzanti:

Metformina OS
Tiazolidinedioni (pioglitazone) OS

Secretagoghi insulinici:

Sulfoniluree (gliclazide, glibenclamide, glimepiride) OS
Glinidi (repaglinide) OS

Modulatori della secrezione insulinica:

Inibitori dei DPP IV o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin) OS
Analoghi GLP-1 o incretino mimetici (exenatide, lixisenatide, liraglutide, dulaglutide, albiglutide) **SC**

Glifozine:

Inibitori SGLT2 (dapaglifozin, canaglifozin, empaglifozin) OS

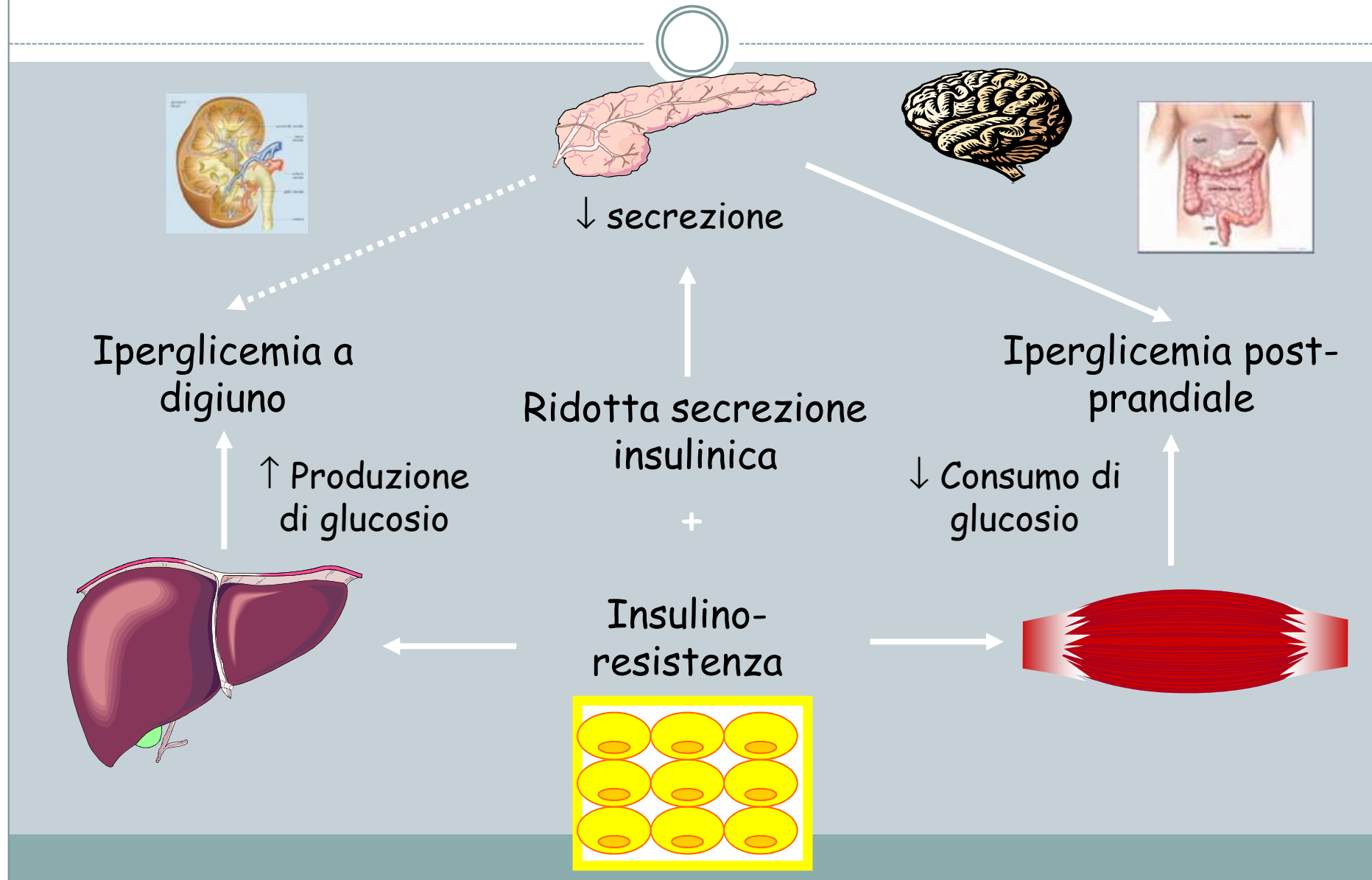
Inibitori dell'alfa-assorbimento del glucosio:

Inibitori dell' α -glucosidasi (acarbosio) OS

Insulina SC

Analoghi rapidi
Analoghi lenti e ultra-lenti

Fisiopatologia del DMT2 e target terapeutici



Biguanidi: METFORMINA



MECCANISMO D'AZIONE E BENEFICI:

- **Riduce la produzione epatica di glucosio** (gluconeogenesi)
- **Aumenta l'utilizzazione periferica del glucosio**
- **Riduce l'assorbimento intestinale del glucosio** (?) ed è un blando anoressante
- Migliorano la reattività vascolare e la funzione endoteliale
- Migliora il profilo lipidico (riduce il CT-LDL e i trigliceridi)
- Migliora la funzione ovarica in donne con sdr dell'ovaio policistico
- Effetto anticancerogeno?

EFFETTI COLLATERALI E CONTROINDICAZIONI:

- **-Disturbi gastrointestinali:** epigastralgie, diarrea (all'inizio della terapia circa il 10% dei pazienti riferisce diarrea e altri disturbi gastrointestinali, ma **la percentuale si riduce se la terapia viene iniziata a basso dosaggio per 4-6 settimane**)
- **-Acidosi lattica:** controindicata in insufficienza renale, epatica, cardiaca. Va sospesa 48 h prima di esami con mdc iodato.

E' stata descritta la comparsa di episodi di acidosi lattica grave, che ne controindica l'utilizzo in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta (intervento chirurgico, utilizzo di mezzo di contrasto iodato) o con insufficienza renale cronica (GFR stimato <60 ml/min/1,73 m²). Al di là di quanto raccomandato nella scheda tecnica, fonti autorevoli suggeriscono che metformina possa essere usata, con cautela fino a un eGFR di 30 ml/min/1,73 m², purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale.

ALTRE CONTROINDICAZIONI:

- allattamento

Metformina



DOSAGGI E FORMULAZIONI DISPONIBILI:

- Metformina 500-850-1000 mg
- Metformina RM 500-750-1000 mg (miglior tolleranza gastrointestinale)

**L'efficacia della metformina è dose-dipendente, raggiungendo il massimo con 2 g/die.
Dose massima consentita 3 g/die.**

La terapia con metformina, salvo complicanze o controindicazioni, deve sempre accompagnare tutte le scelte terapeutiche successive, inclusa l'insulina, con il dosaggio ottimale di 2 g/die.

Tiazolidinedioni: PIOGLITAZONE



DOSAGGI DISPONIBILI: 15 - 30 - 45 mg (mono-somministrazione quotidiana, dose massima 45 mg die)

MECCANISMO D'AZIONE: Si legano al complesso recettoriale intranucleare PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ) regolando l'espressione di numerosi geni implicati nel metabolismo glucidico e lipidico, come per esempio quelli che codificano per la sintesi delle proteine di trasporto glucosio. Tali recettori sono presenti soprattutto nelle **cellule adipose**, ma anche nel **muscolo scheletrico** e nel **fegato**.



Riducono l'insulino-resistenza:

- aumentando l'uptake di glucosio
- riducendo la produzione epatica di glucosio

BENEFICI:

- non induce ipoglicemia
- riduzione della mortalità CV
- può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale senza aggiustamenti della dose sino a un eGFR di 5 ml/min/1,73 m²

EFFETTI COLLATERALI e CONTROINDICAZIONI

- Insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (classi NYHA da I a IV)
- Incremento ponderale
- Osteoporosi (nelle donne)
- K vescicale
- Insufficienza epatica grave

Sulfaniluree e Glinidi



MECCANISMO D'AZIONE

Le sulfoniluree e le glinidi esercitano la loro azione ipoglicemizzante **stimolando la secrezione insulinica in modo glucosio-indipendente** attraverso il legame a un recettore presente sulle **betacellule** (SulphonylUrea Receptor 1) evocando un'immediata liberazione dell'ormone dai granuli intracellulari e sostenendo un rilascio prolungato dai granuli di nuova sintesi.

EFFETTI COLLATERALI E CONTROINDICAZIONI

Il trattamento con sulfoniluree si associa a **maggior rischio di ipoglicemie (anche prolungate), a incremento ponderale e limitata persistenza dell'efficacia**. Studi di confronto tra glibenclamide e altri secretagoghi (glimepiride, gliclazide MR e repaglinide) suggeriscono che **il trattamento con glibenclamide e associato a un maggior rischio di ipoglicemia, e quello con gliclazide a un rischio inferiore**.

Il dibattito sulla **sicurezza cardiovascolare** delle sulfoniluree è ancora aperto. E' possibile che **sulfoniluree a bassa affinità miocardica, come la gliclazide, abbiano una maggior sicurezza cardiovascolare** rispetto ad altre molecole della stessa classe, come suggerito da alcuni studi osservazionali mentre, **al contrario, la glibenclamide risulta associata ad un rischio aumentato di eventi e/o mortalità cardiovascolare** rispetto ad altre sulfoniluree.

I dati concernenti il rapporto efficacia/sicurezza delle glinidi (repaglinide) sono molto ridotti rispetto a quelli disponibili per le sulfoniluree. **La repaglinide è un potente secretagogo a breve durata d'azione che agisce simulando la prima fase di secrezione insulinica**. La repaglinide ha efficacia simile alle sulfoniluree con un **maggior effetto sull'iperglicemia postprandiale**; ha **eliminazione prevalentemente epatica** e potrebbe essere pertanto impiegata in pazienti con insufficienza renale (fino a 20-30 ml/min/1,73 m²). Anche con repaglinide si riscontra un **incremento ponderale**. Aumentato rischio di cardiopatia ischemica dibattuto.

Sulfaniluree e Glinidi



DOSE GIORNALIERA PICCO(h) DURATA(h)

SULFANILUREE

glibenclamide	2.5-15 mg	3-4	12-24
glimepiride	1-6 mg	3-4	16-24
gliclazide	40-240 mg	3-4	6-12

(esiste anche **formulazione RM, da preferire**, 30-60 mg, dose massima 120 mg, in mono-somministrazione giornaliera prima di colazione)

GLINIDI

repaglinide	0.5-10 mg	1	3-4
-------------	-----------	---	-----

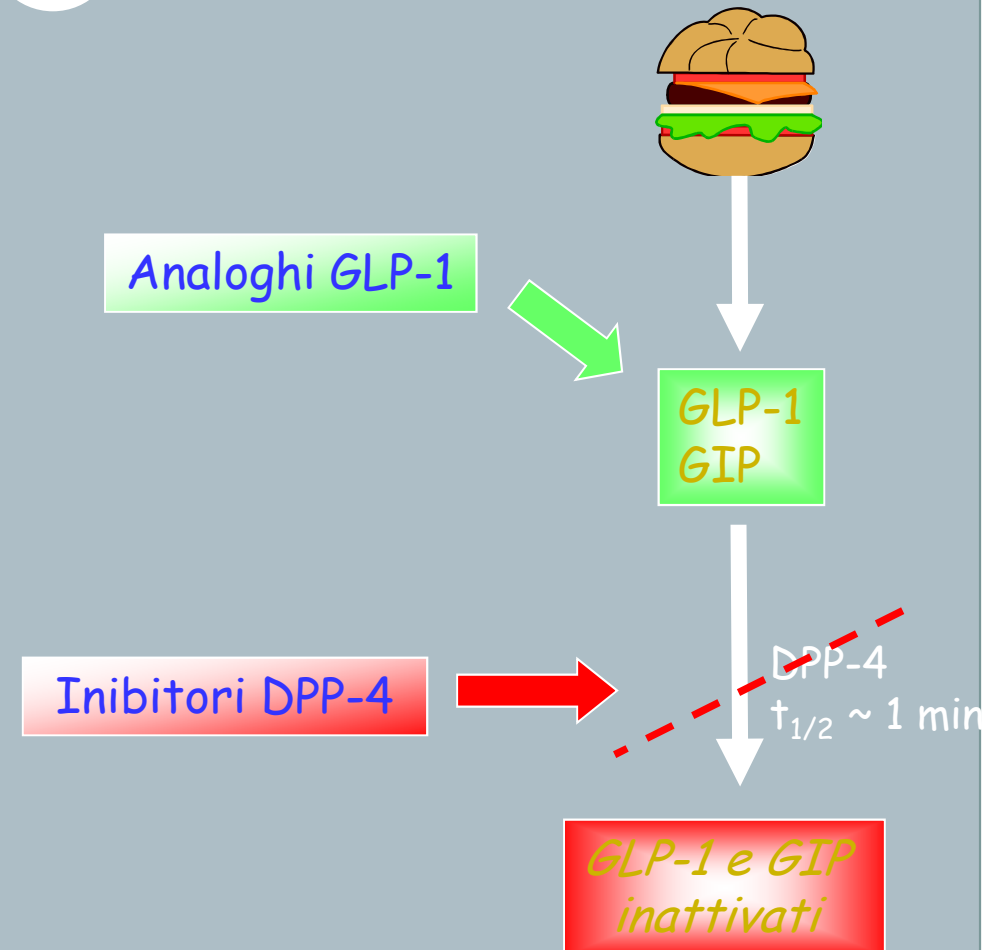
(0,5-1-2 mg prima dei pasti)

Modulatori della secrezione insulinica: gliptine e incretinomimetici

Le **incretine** (Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)) **sono ormoni prodotti a livello gastrointestinale in risposta al pasto.**

GLP1 e GIP potenziano la biosintesi e la secrezione di insulina indotta dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia) e **inibiscono la secrezione di glucagone.**

Fisiologicamente vengono inattivati pochi minuti dopo il loro rilascio ad opera dell'enzima dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).



Comparison of GLP-1 and DPP-4 in the pathophysiology of Type 2 Diabetes

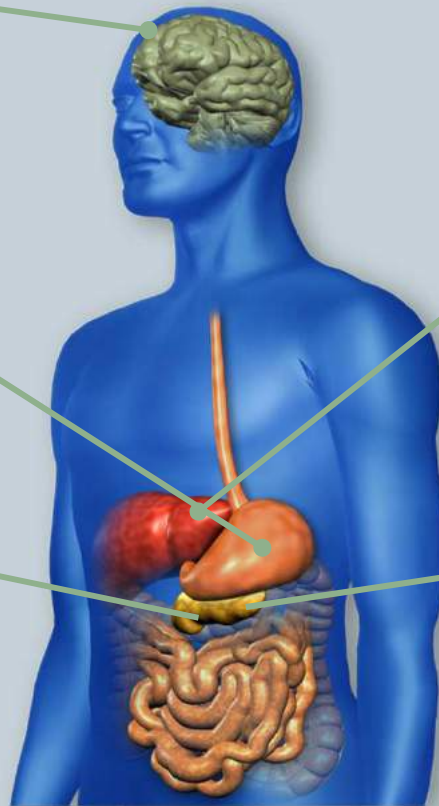


GLP-1 Receptor Agonism

Decreases food intake

Slows gastric Emptying

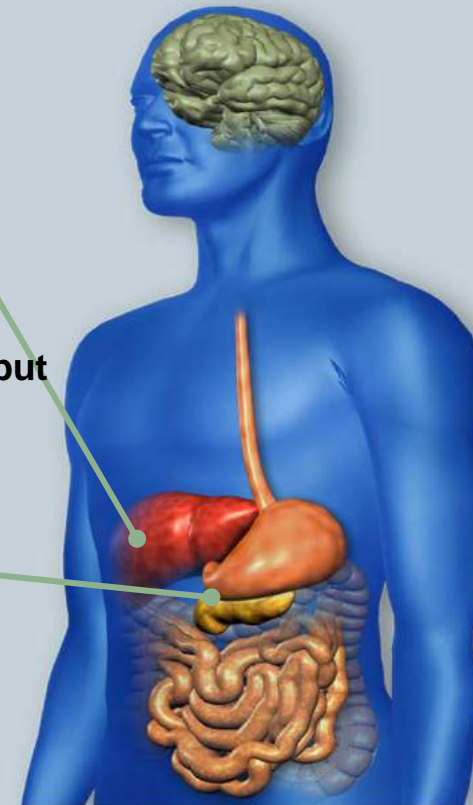
Improves first-phase insulin response



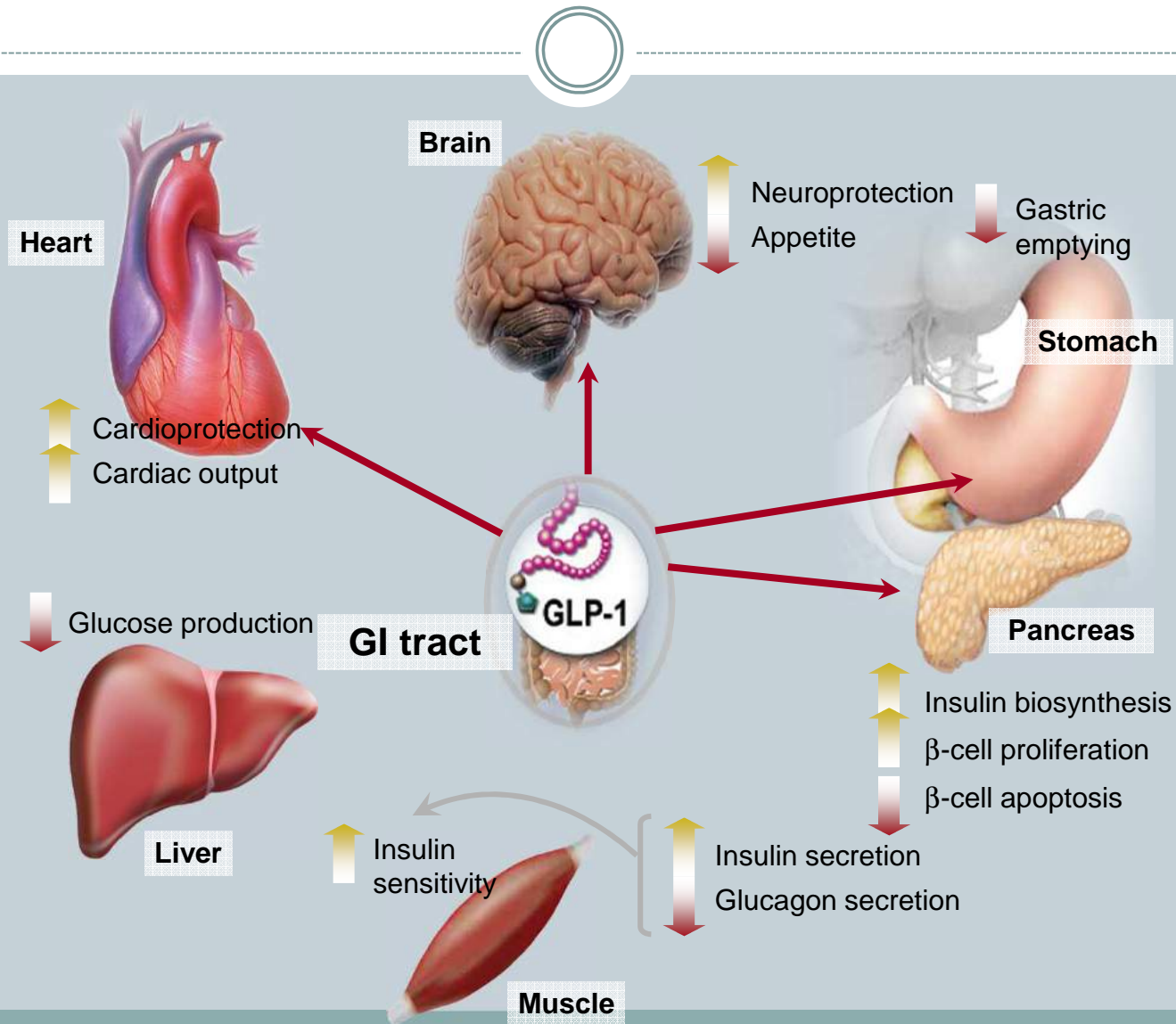
DPP-4 Inhibition

Suppresses glucagon secretion, decreasing glucose output

Stimulates glucose-dependent insulin secretion



Sistema delle incretine



Gliptine o inibitori dall'enzima dipeptidil-peptidasi-4



MECCANISMO D'AZIONE: Gli inibitori di DPP4 esplicano la propria azione inibendo l'enzima DPP4, determinando così l'aumento dei livelli circolanti di GLP-1 e GIP.

MOLECOLE DISPONIBILI : sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin

Le gliptine sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA1c pari a circa 0,9% in monoterapia, **senza differenze tra le varie molecole all'interno della classe.**

BENEFICI:

- **non inducono ipoglicemie e incremento ponderale.**
- **Sicurezza cardiovascolare di classe.** Alcuni studi hanno osservato un aumento modesto di ricoveri per scompenso cardiaco in pazienti trattati con saxa e alogliptin.
- Tutte le molecole appartenenti alla categoria delle gliptine possono essere utilizzate in pazienti con **insufficienza renale** anche grave (VFG stimato <30 ml/min/1,73 m²) con adeguamento della dose; l'unica eccezione è il saxagliptin, che, a dose ridotta, può essere usato solo fino a VFG stimato uguale a 30 ml/min/1,73 m². In particolare linagliptin, eliminato per il 90% immodificato per via enterobiliare, e utilizzabile senza adeguamento della dose in tutti i gradi di funzionalità epatica e renale ed è probabilmente in grado di ridurre l'albuminuria.

CONTROINDICAZIONI:

- **Compromissione della funzione epatica:** vildagliptin controindicato per tutti i gradi di compromissione della fx epatica, saxagliptin controindicato nei pazienti con danno epatico grave, sitagliptin e alogliptin non studiati in pazienti con insufficienza epatica grave
- Scompenso cardiaco (saxa e alogliptin)
- Pancreatite acuta

Gliptine: piano terapeutico


Regione Emilia-Romagna
Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali
Commissione Regionale del Farmaco
(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

Documento PTR n. 230 relativo a:

Piano Terapeutico per la prescrizione di Incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2

Settembre 2014

Aggiornamento Maggio 2016


Regione Emilia-Romagna

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Piano Terapeutico per la prescrizione di Incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2 (aggiornamento maggio 2016)

(Da compilarsi a cura dei Centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalla Regione Emilia-Romagna)

Il Piano Terapeutico ha una **validità massima di un anno.**
Deve essere consegnato al paziente in formato cartaceo

Gliptine: modalità di somministrazione

Monosomministrazione giornaliera alla massima disponibile dose.

Le posologie inferiori vengono utilizzate in pazienti con IRC.

Se associazione preconstituita con metformina dose frazionata in due somministrazioni die.

	Prima prescrizione <input type="checkbox"/>	Proseguire terapia: con modifiche <input type="checkbox"/> senza modifiche <input type="checkbox"/>	
	Posologia	In duplice terapia	In triplice terapia
Sitagliptin [®]	- 100 mg/die <input type="checkbox"/> - 50 mg/die <input type="checkbox"/> - 25 mg/die <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina <input type="checkbox"/> - Pioglitazone [†] <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea [*] <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>	In associazione con: - 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 x2 <input type="checkbox"/> - 50/1.000 mg/die x2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: - 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: - Metformina <input type="checkbox"/> - Pioglitazone [†] <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea [*] <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e insulina basale <input type="checkbox"/>
Vildagliptin/metformina	- 50/850 mg/die x 2 <input type="checkbox"/> - 50/1.000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: - 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: - Metformina <input type="checkbox"/> - Pioglitazone [†] <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea [*] <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>	In associazione con: - 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"/> - 2,5/1.000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: - Insulina basale <input type="checkbox"/>
Linagliptin [®]	- 5 mg/die <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>	In associazione con: - 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"/> - 2,5/1.000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>		In associazione con: - 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: - Metformina <input type="checkbox"/> - Pioglitazone [†] <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea [*] <input type="checkbox"/> - Insulina basale <input type="checkbox"/>	In associazione con: - 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: - 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: Metformina <input type="checkbox"/>

Gliptine e incretinomimetici: criteri di prescrivibilità in regime di SSN

La rimborsabilità a carico del S.S.N., è limitata ai pazienti adulti con diabete tipo 2 qualora siano soddisfatte le seguenti condizioni alla prima prescrizione:

1. **Fallimento terapeutico**, definito da livelli di HbA1c $\geq 7.5\%$ (58 mmol/mol), alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica);
2. **HbA1c $\leq 8,5\%$ (69 mmol/mol)**, cioè un livello dal quale sia ragionevole raggiungere il target desiderato con l'aggiunta del nuovo farmaco, considerata la riduzione media di HbA1c con i farmaci attivi sul sistema delle incretine di circa $\leq 1\%$. Poiché in determinati pazienti può essere consigliabile un target glicemico meno stringente, il livello di HbA1c di cui al punto (2) può estendersi al **9% (75 mmol/mol) nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità quali l'età >75 anni, l'insufficienza renale cronica di grado severo (GFR <30 ml/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'attesa di vita.**
3. **Rischio di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti.** Conseguentemente la rimborsabilità dell'associazione con sulfoniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.

In caso di prosecuzione della terapia, si deve considerare **solamente la condizione riportata al punto (2)**.

Gliptine: nomi commerciali



- **SITAGLIPTIN**
JANUVIA/XELEVIA/TESAVEL
in associazione con metformina JANUMET/EFFICIB/VELMETIA
- **VILDAGLIPTIN**
GALVUS
in associazione con metformina EUCREAS
- **LINAGLIPTIN**
TRAJENTA
in associazione con metformina JENTADUETO
- **ALOGLIPTIN**
VIPIDIA
in associazione con metformina VIPDOMET
in associazione con pioglitazione INCRESYN
- **SAXAGLIPTIN**
ONGLYZA
in associazione con metformina KOMBOGLYZE

Incretinomimetici o analoghi del GLP-1



MECCANISMO D'AZIONE:

Gli agonisti del recettore del GLP1 o analoghi del GLP1 (exenatide, liraglutide, exenatide LAR, lixisenatide e dulaglutide) esplicano la propria azione:

- potenziando la biosintesi e la secrezione di insulina indotta dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia),
- inibendo la secrezione di glucagone,
- rallentando lo svuotamento gastrico,
- riducendo l'appetito.

BENEFICI:

- riduzione del peso corporeo
- non inducono ipoglicemia

EFFETTI COLLATERALI:

- **Nausea e vomito** sono eventi avversi lievi e transitori che si riscontrano nelle settimane iniziali di trattamento
- Sono stati segnalati casi di **pancreatite** acuta
- **Liraglutide controindicata in pazienti con storia personale o familiare di Ca midollare della tiroide** (MTC) o con Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2)

Incretinomimetici: piano terapeutico



 **Regione Emilia-Romagna**
Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali
Commissione Regionale del Farmaco
(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

Documento PTR n. 230 relativo a:

Piano Terapeutico per la prescrizione di Incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2

Settembre 2014

Aggiornamento Maggio 2016

 **Regione Emilia-Romagna**

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Piano Terapeutico per la prescrizione di Incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2 (aggiornamento maggio 2016)

(Da compilarsi a cura dei Centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalla Regione Emilia-Romagna)

*Il Piano Terapeutico ha una **validità massima di un anno.**
Deve essere consegnato al paziente in formato cartaceo*

Incretinomimetici: modalità di somministrazione



**Iniezione sottocutanea,
giornaliera o settimanale.**

NOMI COMMERCIALI:

- EXENATIDE: BYETTA
- EXENATIDE LAR: BYDUREON
- LIXISENATIDE: LIXUMIA
- LIRAGLUTIDE: VICTOZA
- DULAGLUTIDE: TRULICITY

Exenatide	- 5 µg x 2 per 1 mese, poi 10 µg x 2/die (1 ^a prescrizione) <input type="checkbox"/> - 10 µg x 2/die (prosecuzione) <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea ^a <input type="checkbox"/> - Pioglitazone ^a <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/>
Exenatide "a rilascio prolungato"	- 2 mg/settimana <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea ^a <input type="checkbox"/> - Pioglitazone ^a <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/>
Lixisenatide	- 10 µg/die per 14 giorni, poi 20 µg/die (1 ^a prescrizione) <input type="checkbox"/> - 20 µg/die (prosecuzione) <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea ^a <input type="checkbox"/> - Pioglitazone ^a <input type="checkbox"/> - Insulina basale ^c <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> - Metformina e insulina basale ^c <input type="checkbox"/>
Liraglutide	Penne prer. 6 mg/ml (posologia variabile da 0,6 a 1,8 mg/die a seconda della risposta clinica) Posologia 0,6mg <input type="checkbox"/> 1,2mg <input type="checkbox"/> 1,8mg <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea ^a <input type="checkbox"/> - Insulina basale ^c <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/> - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e insulina basale ^c <input type="checkbox"/>
Dulaglutide	0,75 mg/settimana <input type="checkbox"/> 1,5 mg/settimana <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina <input type="checkbox"/> - Sulfonilurea ^a <input type="checkbox"/> - Pioglitazone ^a <input type="checkbox"/>	In associazione con: - Metformina e sulfonilurea <input type="checkbox"/> - Metformina e pioglitazone <input type="checkbox"/>

^a In pazienti in cui l'aggiunta della metformina sia controindicata o non tollerata;

^b Rimborsabile in monoterapia soltanto in pazienti con creatinina clearance secondo Cockcroft-Gault <50 ml/min.

^c Rispetto all'associazione di insulina degludec con GLP-1 non è stata ancora definita la rimborsabilità SSN da parte di AIFA.

Gliptine e incretinomimetici: criteri di prescrivibilità in regime di SSN

La rimborsabilità a carico del S.S.N., è limitata ai pazienti adulti con diabete tipo 2 qualora siano soddisfatte le seguenti condizioni alla prima prescrizione:

1. **Fallimento terapeutico**, definito da livelli di HbA1c $\geq 7.5\%$ (58 mmol/mol), alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica);
2. **HbA1c $\leq 8,5\%$ (69 mmol/mol)**, cioè un livello dal quale sia ragionevole raggiungere il target desiderato con l'aggiunta del nuovo farmaco, considerata la riduzione media di HbA1c con i farmaci attivi sul sistema delle incretine di circa $\leq 1\%$. Poiché in determinati pazienti può essere consigliabile un target glicemico meno stringente, il livello di HbA1c di cui al punto (2) può estendersi al **9% (75 mmol/mol) nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità quali l'età >75 anni, l'insufficienza renale cronica di grado severo (GFR <30 ml/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'attesa di vita.**
3. **Rischio di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti.** Conseguentemente la rimborsabilità dell'associazione con sulfoniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.

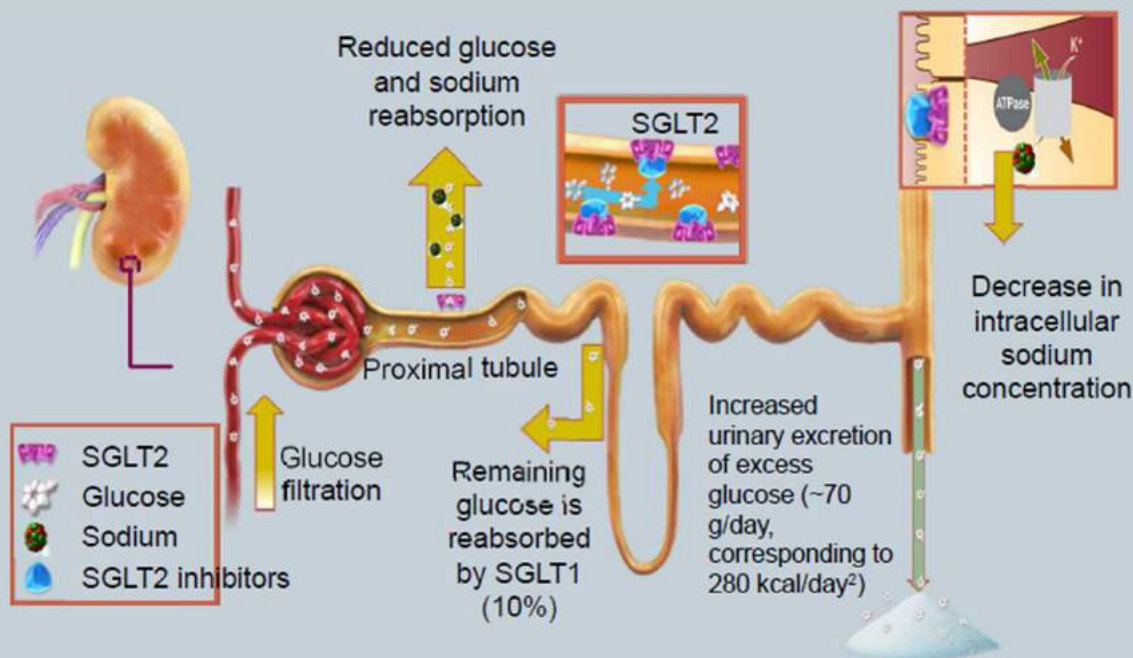
In caso di prosecuzione della terapia, si deve considerare **solamente la condizione riportata al punto (2).**

Inibitori SGLT-2 o glifozine

MECCANISMO D'AZIONE:

inibiscono il co-trasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) a livello del tubulo renale prossimale riducendo il riassorbimento di glucosio.

A causa del meccanismo d'azione, l'efficacia glicemica delle glifozine dipende dalla funzionalità renale.



Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl ≥ 60 ml/min. In pazienti con eGFR < 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl < 60 ml/min il trattamento va sospeso poiché non efficace.

Glifozine



BENEFICI:

- riduzione del peso corporeo
- riduzione della pressione arteriosa
- non inducono ipoglicemia
- riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità cardiovascolare (empaglifozin).

EFFETTI COLLATERALI:

- infezioni del tratto genitale
- chetoacidosi (non somministrare in DMT1, LADA, attenzione in DMT2 con ridotta riserva pancreatica)
- amputazioni (canaglifozin)
- non sono raccomandati aggiustamenti della dose in funzione dell'età. Nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni è necessario considerare un aumento del rischio di deplezione volemica.
- Possono aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dell'ansa

INIBITORI SGLT-2: piano terapeutico



10-5-2016

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 108

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 diacologiche ospedaliere o territoriali del SSN o convenzionate con il SSN, da rinnovarsi semestralmente e consegnare al paziente in formato cartaceo)

Nomi commerciali:

- Dapaglifozin: Forxiga
- Dapa/metformina: Xigduo

- Canaglifozin: Invokana
- Cana/metformina: Invokanamet

- Empaglifozin: Jardiance
- Empa/metformina: Sinjardy

Prima prescrizione <input type="checkbox"/>		Prosecuzione terapia: con modifiche <input type="checkbox"/> senza modifiche <input type="checkbox"/>
Principio attivo	Posologia/regime terapeutico	
Dapaglifozin	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"/>
Dapaglifozin/ Metformina	5/850 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"/>
	5/1000 mg/die x 2 <input type="checkbox"/>	
Canaglifozin	100 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"/>
	300 mg/die <input type="checkbox"/>	
Canaglifozin/ Metformina	50/850 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"/>
	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"/>	
Empaglifozin	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"/>
	25 mg/die <input type="checkbox"/>	
Empaglifozin/ Metformina	5/850 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"/>
	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"/>	

Inibitori dell'alfa-glucosidasi: Acarbosio



Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi, agendo sull'enzima che scinde i carboidrati complessi e i disaccaridi trasformandoli in monosaccaridi, **ritardano l'assorbimento dei carboidrati dal tratto gastrointestinale riducendo conseguentemente le escursioni glicemiche postprandiali.**

BENEFICI:

- Effetto neutro sul peso
- Non causa ipoglicemie. Se associato a farmaci che possono indurre ipoglicemia, occorre istruire il paziente che eventuali ipoglicemie non dovranno essere corrette con il saccarosio, ma con il glucosio.
- Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e con insufficienza renale sino a un GFR stimato >25 ml/min/1,73 m²

EFFETTO COLLATERALI:

- gastrointestinali: diarrea, flatulenza

Terapia insulinica



Iniziare la terapia con insulina quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia.

Iniziare la terapia insulinica prima della comparsa dello scompenso metabolico, in particolare iniziare quando, nonostante una terapia massimale, l'HbA1c supera gli obiettivi glicemici.

Quando si avvia la terapia insulinica:

Iniziare preferibilmente con un'insulina basale

oppure, in seconda analisi

Utilizzare direttamente uno schema basal-bolus

oppure, in casi particolari,

In presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica), tentando comunque di educare il paziente verso uno schema basal-bolus.

Terapia insulinica: analoghi lenti



- DETEMIR (NC: LEVEMIR)
- GLARGINE (NC: LANTUS, ABASAGLAR (biosimilare))
- GLARGINE 300 (NC: TOUJEO)

Glargine e detemir, a parità di efficacia, comportano un simile rischio ipoglicemico; detemir si associa a minor incremento ponderale, ma comporta un fabbisogno di insulina lievemente superiore rispetto a glargine, e necessita più spesso di una doppia somministrazione giornaliera.

La versione biosimilare di glargine (LY2963016) ha effetti clinici simili al prodotto originale.

La formulazione più concentrata di glargine (300 U/ml anziché 100 U/ml), ha un assorbimento ritardato, con una miglior copertura basale (fino a 24h) e una riduzione dell'incidenza di ipoglicemia rispetto alle tradizionali formulazioni 100 U/ml.

- DEGLUDEC (ultralenta, NC: TRESIBA, soggetta a piano terapeutico)
 - ↓rischio di ipoglicemie sia notturne che totali
 - ↓fabbisogno giornaliero
 - Maggior ↓ della glicemia a digiuno

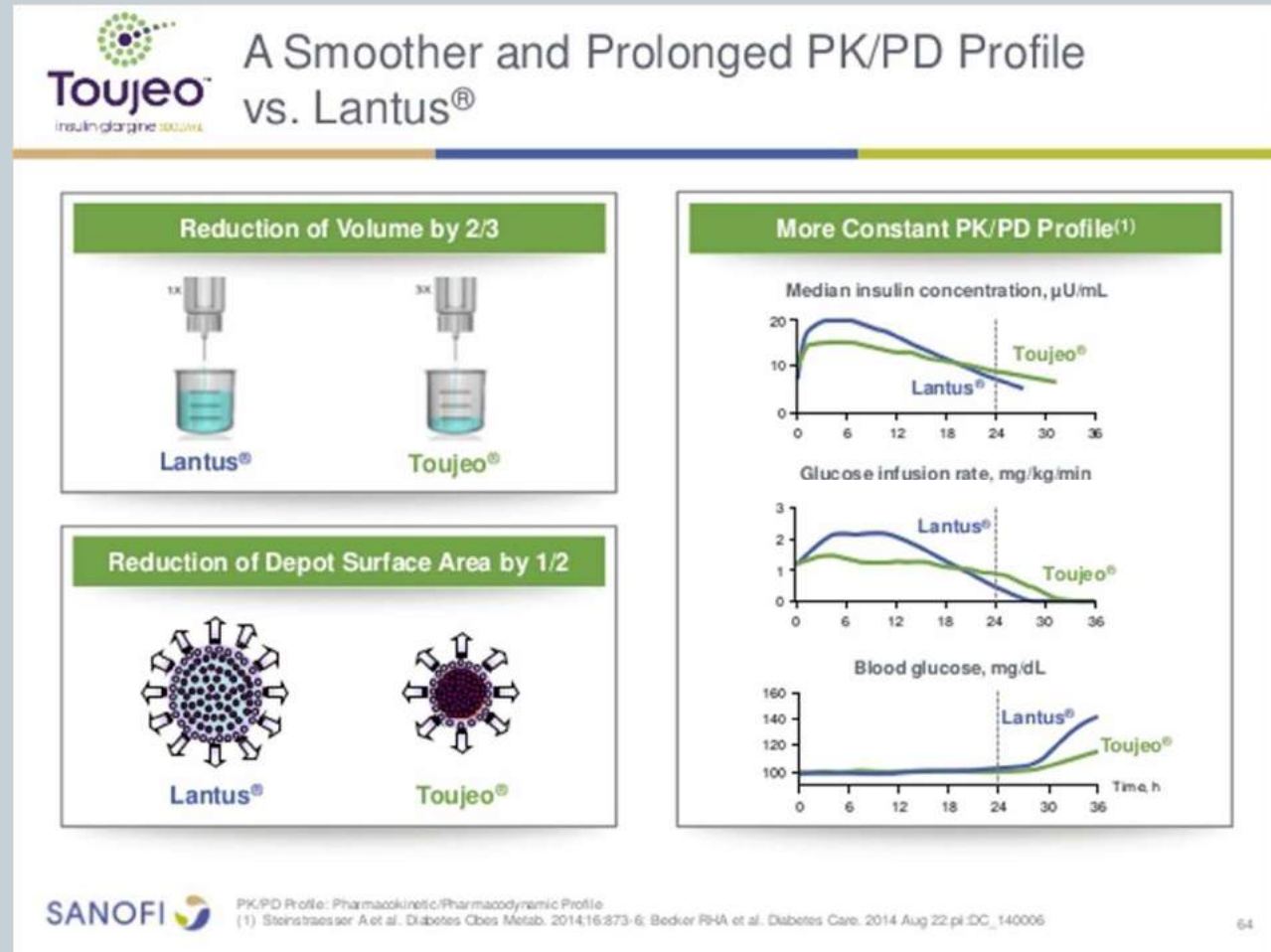
Glargine 300 U (Toujeo)

Toujeo e glargine 100 unità/ml **non sono bioequivalenti e non sono direttamente intercambiabili.**

Toujeo ha infatti un profilo PK/PD più costante e più prolungato rispetto a glargine 100 unità/ml con un **effetto che perdura oltre 24 ore e ridotte fluttuazioni durante la giornata.**

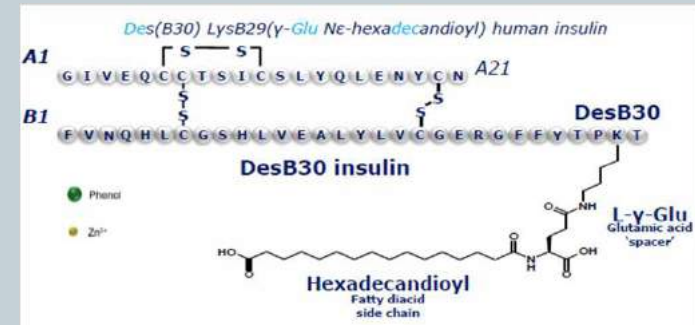
Glargine 300 vs glargine 100 ha dimostrato:

- **Riduzione dell'incidenza di ipoglicemia notturna**
- Incidenza di ipoglicemia a qualsiasi ora (24 h) sovrapponibile o inferiore
- Efficacia e sicurezza simili con ora di **somministrazione flessibile (± 3 ore)** rispetto a somministrazione ad orari fissi.
- Modesto aumento del dosaggio di **insulina basale (10-18%) per un fenomeno di ridotta biodisponibilità.**



Degludec (Tresiba)

E' un'insulina basale **ultra-lenta** il cui nome deriva dalla eliminazione dalla molecola di insulina umana del residuo di treonina acido in posizione B30 (DesB30), dall'aggiunta di acido glutamico (Glu) che funge da spaziatore per il legame con un acido esadecandiolo (Dec) con il gruppo ϵ -amino di lisina in posizione B29.



Insulin degludec: slow release following injection



MECCANISMO D'AZIONE: Tale struttura permette di formare, dopo l'iniezione per via sottocutanea, multi-esameri stabili e solubili che formano un deposito nel tessuto sottocutaneo. La graduale separazione di monomeri dai multi-esameri porta ad un **lento e continuo assorbimento** dell'insulina degludec dal sottocute nella circolazione.

BENEFICI: Il suo meccanismo d'azione consente una **ridotta variabilità di assorbimento e assicura un profilo glicemico più stabile con riduzione del rischio di ipoglicemia.**

Grazie al suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico l'insulina degludec ha una **durata d'azione maggiore** delle altre insuline attualmente disponibili.

Degludec: piano terapeutico



Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI INSULINA DEGLUDEC

Unità Operativa _____
Medico prescrittore (nome e cognome) _____
Tel. _____ e-mail _____

Paziente (nome e cognome o iniziali) _____	Data di nascita _____
Codice Fiscale _____	
Residente a _____	Prov. _____ Via _____ n. _____
Tel. _____	AUSL di residenza _____ Regione _____
Medico di Medicina generale _____	

Ai fini della rimborsabilità, come da Determina AIFA, la prescrizione dovrà avvenire a cura delle Strutture Diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o convenzionate (specialisti in Medicina interna, Endocrinologia, Geriatria) utilizzando il Piano Terapeutico regionale; l'erogazione è limitata alla distribuzione diretta.

Criteri di eleggibilità

- diabete mellito di tipo 1* diabete mellito di tipo 2**
- Precedente trattamento con insulina basale (specificare quale) sì no

e presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- assenza di un controllo glicemico adeguato nelle 24 h con il trattamento insulinico multiniettivo comprendente un'altra insulina basale;
- presenza di ipoglicemie notturne in corso di trattamento con altra insulina basale;
- necessità di flessibilità di orario nella somministrazione della insulina basale e capacità di gestire tale flessibilità .



Degludec: piano terapeutico



Dose e durata del trattamento

Insulina degludec 100 U/ml FlexPen da 3 ml

Dose/die: _____ Durata prevista del trattamento: _____

Numero di confezioni prescritte _____

inizio trattamento prosecuzione della cura

Farmaci associati:

insulina rapida ipoglicemizzante/i orali (specificare quali)

DPP4-inibitore da solo (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin)
_____ barrare il principio attivo

DPP4-inibitore associato a metformina (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin)
_____ barrare il principio attivo

Data _____

timbro e firma del Medico prescrittore

* l'uso deve avvenire in associazione con una insulina rapida

** nel DM2 insulina degludec è rimborsata SSN sia quando prescritta in associazione con una insulina rapida che quando prescritta in associazione con ipoglicemizzanti per cui è rimborsata l'associazione con una insulina basale.

NB: rispetto all'associazione di insulina degludec con GLP-1 non è stata ancora definita la rimborsabilità SSN.

* ogni confezione contiene 5 penne FlexPen

Documento PTR n.255 – Piano terapeutico regionale per la prescrizione di insulina degludec

Terapia insulinica: analoghi ultrarapidi



- LISPRO (NC: HUMALOG – HUMALOG 200 prescrivibile > le 20 UI die)
- ASPART (NC: NOVORAPID)
- GLULISINA (NC: APIDRA)

I tre analoghi rapidi dell'insulina possono essere considerati molto simili tra loro in rapporto all'indicazione terapeutica principale, poiché condividono lo stesso meccanismo d'azione, la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza.

Terapie insulinica



INSULINE PREMISCELATE: usare solo in presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance o di gestione domiciliare

INSULINE DI VECCHIA GENERAZIONE:

- Regolare (NC: HUMULIN R/INSUMAN RAPID/ACTRAPID)
- Isofano (NC: HUMULIN I)
- Lispro prtaminata (NC: HUMALOG BASAL)

Nuove prospettive



- SGLT2- GLIPTINE (SAXAGLIPTIN-DAPAGLIFOZIN)
- insulina GLARGINE/analogo GLP1 LIXISENATIDE

- Analogo GLP-1 LIRAGLUTIDE 3mg
SAXENDA flexpen
Obesità severa
Prescrivibile in Italia (non rimborsabile)

- insulina DEGLUDEC /analogo GLP1 LIRAGLUTIDE
XULTOPHY flexpen
Approvata EMA 2014, a breve in ER

Terapia ipoglicemizzante e IRC



Tabella 16. Terapia non insulinica nel diabete tipo 2 con insufficienza renale cronica

Stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	>60 ml/min	30-60 ml/min	15-30 ml/min	<15 ml/min
Metformina	>2 g/die	Non indicato (utilizzabile)	NO	NO
Acarbosio	Da titolare	Da titolare	NO	NO
Gliptine				
Sitagliptin	100 mg/die	50 mg/die	25 mg/die	25 mg/die
Vildagliptin	100 mg/die	50 mg/die	50 mg/die	50 mg/die
Saxagliptin	5 mg/die	2,5 mg/die	2,5 mg/die	NO
Linagliptin	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die
Alogliptin	25 mg/die	12,5 mg/die ^a	6,25 mg/die	6,25 mg/die
GLP-1 agonisti				
Exenatide	20 µg/die	Cautela ^b	NO	NO
Exenatide LAR	2 mg/die	NO ^c	NO	NO
Liraglutide	Dosi usuali	Dosi usuali	NO	NO
Lixisenatide	Dosi usuali	Cautela ^b	NO	NO
Sulfoniluree	Da titolare	Da titolare ^d	NO	NO
Repaglinide	Da titolare	Non indicato (utilizzato)	NO	NO
Pioglitazone	Dosi usuali	Dosi usuali	Dosi usuali	NO ^e
Gliflozine				
Dapagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Empagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Canagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO

^a La riduzione della dose da 25 a 12,5 mg/die è prevista quando eGFR scende sotto 50 ml/min.

^b Cautela necessaria quando eGFR è inferiore a 50 ml/min

^c Farmaco non indicato quando eGFR è inferiore a 50 ml/min

^d Alcune sulfoniluree (gliclidione, glimepiride) hanno metabolismo prevalentemente epatico, ma non sono state comunque studiate in modo esteso in pazienti con insufficienza renale; una accurata titolazione della dose è comunque raccomandabile, almeno per eGFR inferiore a 60 ml/min.

^e Il pioglitazone è controindicato per eGFR inferiore a 5 ml/min.

Terapia ipoglicemizzante nel pz anziano fragile



Negli anziani fragili (con complicanze, affetti da demenza, con pluripatologie, nei quali il rischio di ipoglicemia è alto e nei quali i rischi di un controllo glicemico intensivo superano i benefici attesi) è appropriato un obiettivo meno restrittivo (**HbA_{1c} 64-69 mmol/mol**).

In diabetici anziani la **metformina** è utilizzabile con cautela fino a un VFG stimato di 30 ml/min/1,73 m², purché **siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale**.

Le **gliptine** agiscono prevalentemente riducendo la glicemia postprandiale, senza provocare ipoglicemia ed è documentata la loro maggiore efficacia clinica nei pazienti anziani, presumibilmente per le peculiari caratteristiche fisiopatologiche del diabete di questi pazienti in cui sono maggiormente espressi il deficit secretivo di insulina e l'iper glucagonemia. I DPP4 inibitori inoltre possono essere usati, a dosaggio ridotto, fino a gradi estremi di insufficienza renale. Tutte queste caratteristiche ne fanno una **classe da considerare di prima linea nel trattamento del paziente diabetico anziano, in aggiunta o in alternativa alla metformina**.

La gliclazide è la sulfonilurea da preferire, in quanto associata a un rischio minore di ipoglicemia.

L'azione ipoglicemizzante delle **glinidi** è rapida e transitoria e ciò le rende particolarmente utili, in **alternativa alle sulfoniluree**, nei pazienti anziani in cui si vogliono controllare le iperglicemie postprandiali e nel contempo limitare il rischio di eventi ipoglicemici inter-prandiali. Possono essere somministrate fino a estremi gradi di riduzione del filtrato glomerulare. Va tuttavia ricordato che la scheda tecnica della repaglinide non raccomanda l'uso del farmaco in pazienti di età >75 anni.

Terapia ipoglicemizzante e steroidi



La conoscenza della **farmacocinetica** e della farmacodinamica dei glucocorticoidi è fondamentale nel trattamento del diabete indotto da steroidi. A seguito della somministrazione orale degli steroidi più comuni (prednisone e prednisolone) il picco di concentrazione plasmatica si ha approssimativamente dopo 1 ora con un'emivita di 2,5 ore. Gli effetti sulla tolleranza glucidica sono più prolungati. Studi su prednisone e prednisolone hanno dimostrato un **picco a 4-8 ore e una durata di 12-16 ore**. I dati sul desametasone suggerirebbero un effetto più prolungato.

Tali osservazioni hanno implicazioni rilevanti nella pratica clinica. In primo luogo i pazienti dovrebbero essere educati al **controllo della glicemia capillare dopo pranzo e prima di cena** poiché le rilevazioni effettuate in mattinata potrebbero sottostimare l'iperglicemia indotta da steroidi. In secondo luogo la terapia farmacologica ipoglicemizzante dovrebbe basarsi sull'**utilizzo di farmaci attivi soprattutto nel periodo tra mezzogiorno e mezzanotte**.

La terapia insulinica rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace. In letteratura vengono proposti due differenti schemi terapeutici. Il primo consiste nell'impiego di insulina prandiale e parte dall'osservazione che l'andamento circadiano delle glicemie nei pazienti trattati con steroidi è caratterizzato da un picco iperglicemico dopo pranzo con successiva graduale riduzione e normalizzazione nelle ore notturne. Quando viene impiegato il desametasone, il cui effetto iperglicemizzante è più protratto, viene consigliato l'impiego dell'insulina glargine, la cui farmacocinetica risulterebbe la più idonea.

I **farmaci agenti sull'asse incretinico**, per il loro meccanismo d'azione e il loro profilo di sicurezza, potrebbero rappresentare un'opzione terapeutica efficace nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea ma i dati della letteratura sono ancora limitati.

Sulfaniluree: la loro limitata finestra terapeutica non permette un adeguamento posologico all'aumentare delle dosi di steroidi. Inoltre la prolungata durata d'azione può comportare un rischio ipoglicemico in caso di riduzione delle dosi di glucocorticoidi. La **repaglinide**, avendo una più breve durata d'azione, potrebbe essere più indicata.

Metformina: pur indicata sul piano teorico per la sua azione insulino sensibilizzante, presenta limitate possibilità di impiego in pazienti che spesso vengono trattati per patologie associate a ipossia o insufficienza renale.

Terapia ipoglicemizzante e ricerca di prole



Tutte le donne in età fertile con diabete devono essere informate della **necessità di ottenere un buon controllo metabolico nella fase precedente il concepimento (HbA_{1c} ≤48 mmol/mol)** e del rischio di una gravidanza non programmata.

Per quanto concerne **gli ipoglicemizzanti orali**, il loro uso non è consigliato in gravidanza mancando evidenze sulla sicurezza del loro utilizzo nella fase di concepimento, essi **vanno quindi sospesi nella fase di programmazione**. Gli ACE-inibitori, ARB e statine sono potenzialmente teratogeni e devono essere sospesi prima del concepimento.

È opportuno che ogni donna con diabete che intenda intraprendere una gravidanza sia sottoposta a **screening ed eventuale trattamento delle complicanze della malattia** (retinopatia, nefropatia, neuropatia, malattia cardiovascolare).

ALLATTAMENTO: controindica uso di ipoglicemizzanti orali

Terapia ipoglicemizzante nel pz cardiopatico

Tabella 14. Benefici dei farmaci per il diabete tipo 2

	Metformina	Acarbosio	GLP-1	Gliflozina	Glipatina	Pioglitazone	SU/glinide	Insulina basale	Insulina basale-bolus
Riduzione della HbA _{1c} a breve termine (3-6 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione della HbA _{1c} a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione della HbA _{1c} a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione del peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione della pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione della morbilità/mortalità CV**	++	-	-	+++	-	++	-	-	-

* Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi. ** A parità di obiettivo glicemico perseguito. ND: dato non disponibile.

Tabella 15. Effetti collaterali e rischi dei farmaci per il diabete tipo 2

	Metformina	Acarbosio	Agonista GLP-1	Gliflozina	Glipatina	Pioglitazone	SU/glinide	Insulina basale	Insulina basale-bolus
Interazioni con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	+++	+++	++++
Ipoglicemie	-	-	-	-	-	-	++	+++	++++
Aumento di peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	++++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+/-	-	-	-	-
Fratture	-	-	-	-/+ ^a	-	+++	-	-	-
Scopenso cardiaco	-	-	-	-	-/+ ^b	++	+	-	-
Disturbi gastrointestinali	++	+++	++	-/+	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-

^a Segnalato per canaglifozin. ^b Segnalato per saxagliptin e alogliptin.

Piede diabetico



Presso la sede di Piacenza è attivo un ambulatorio dedicato al Piede Diabetico.

Accesso diretto, per prenotazioni 0523-302201.

Non inviare pazienti con piede diabetico tramite CUP e/o nelle sedi periferiche.



UO Diabetologia

Direttore: Dr M. Bianco

Coordinatore Infermieristico: E. Morandi



Presidente: C Fantini

Grazie per l'attenzione