

Identificazione Pazienti DM2 a rischio, con danno
cardiorenale e appropriato utilizzo di SGLT2

Dall'**AUDIT CLINICO** alla **COMPETENZA CERTIFICATA**



Le nuove linee guida ISS (2023) per la terapia del DM2

Riccardo Candido



DISCLOSURE

In qualità di RELATORE, ai sensi dell'art.76 sul Conflitto di Interessi dell'Accordo Stato-Regioni del 2 febbraio 2017, dichiaro che negli ultimi due anni ho avuto i seguenti rapporti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- Sanofi Aventis, Abbott
- Eli Lilly, Bayer
- MSD Italia, Novo Nordisk
- Menarini Diagnostics

Dichiaro, inoltre, che i contenuti formativi esposti sono indipendenti da interessi commerciali.



Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 26 luglio 2021

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

1. Obiettivi terapeutici
2. Terapia nutrizionale
3. Esercizio fisico
4. Terapia educativa
5. Terapia farmacologica
6. Monitoraggio glicemico

**Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e
dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)**

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Versione aggiornata a dicembre 2022

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

1. Obiettivi terapeutici
2. **Terapia nutrizionale**
3. Esercizio fisico
4. Terapia educativa
5. **Terapia farmacologica**
6. Monitoraggio glicemico



Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 26 luglio 2021

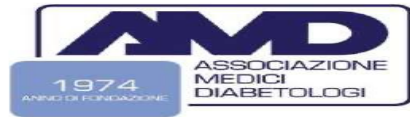
2. Terapia nutrizionale

2.1 Si suggerisce una terapia nutrizionale strutturata per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: bassa.

2.2. Si suggerisce una terapia nutrizionale bilanciata (dieta Mediterranea), piuttosto che a basso contenuto di carboidrati, per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: bassa.



Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Versione aggiornata a dicembre 2022

2. Terapia nutrizionale

2.3. Si suggerisce una terapia nutrizionale che preveda l'uso prevalente di alimenti a basso indice glicemico rispetto a quelli ad alto indice glicemico per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: bassa.



Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 26 luglio 2021

Pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari



Pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari



N.B. SULFONILUREE e GLINIDI NON RACCOMANDATE

Pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco

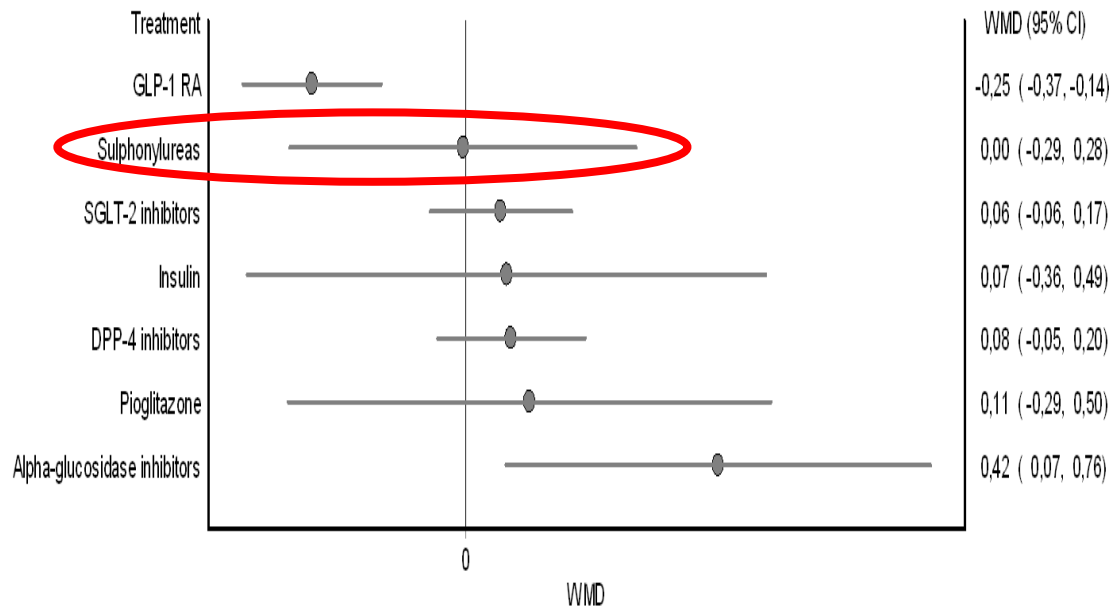


N.B. SULFONILUREE e GLINIDI e PIOGLITAZONE NON RACCOMANDATI

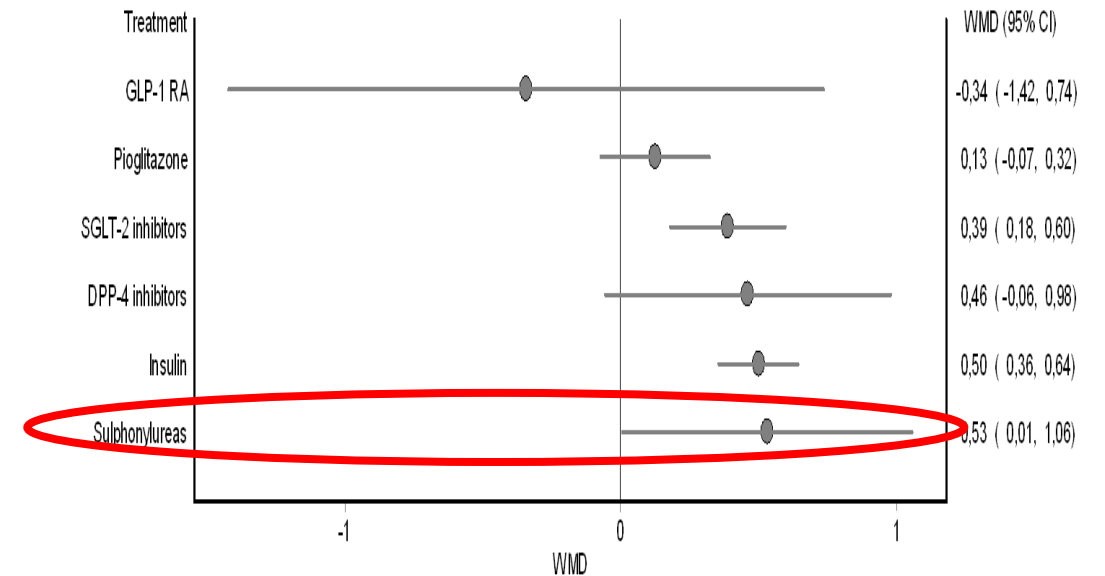


Effetti del trattamento con farmaci antidiabetici sulla HbA1c rispetto alla metformina (metanalisi network: pannello A 52 settimane; pannello B ≥ 104 settimane).

Pannello A



Pannello B

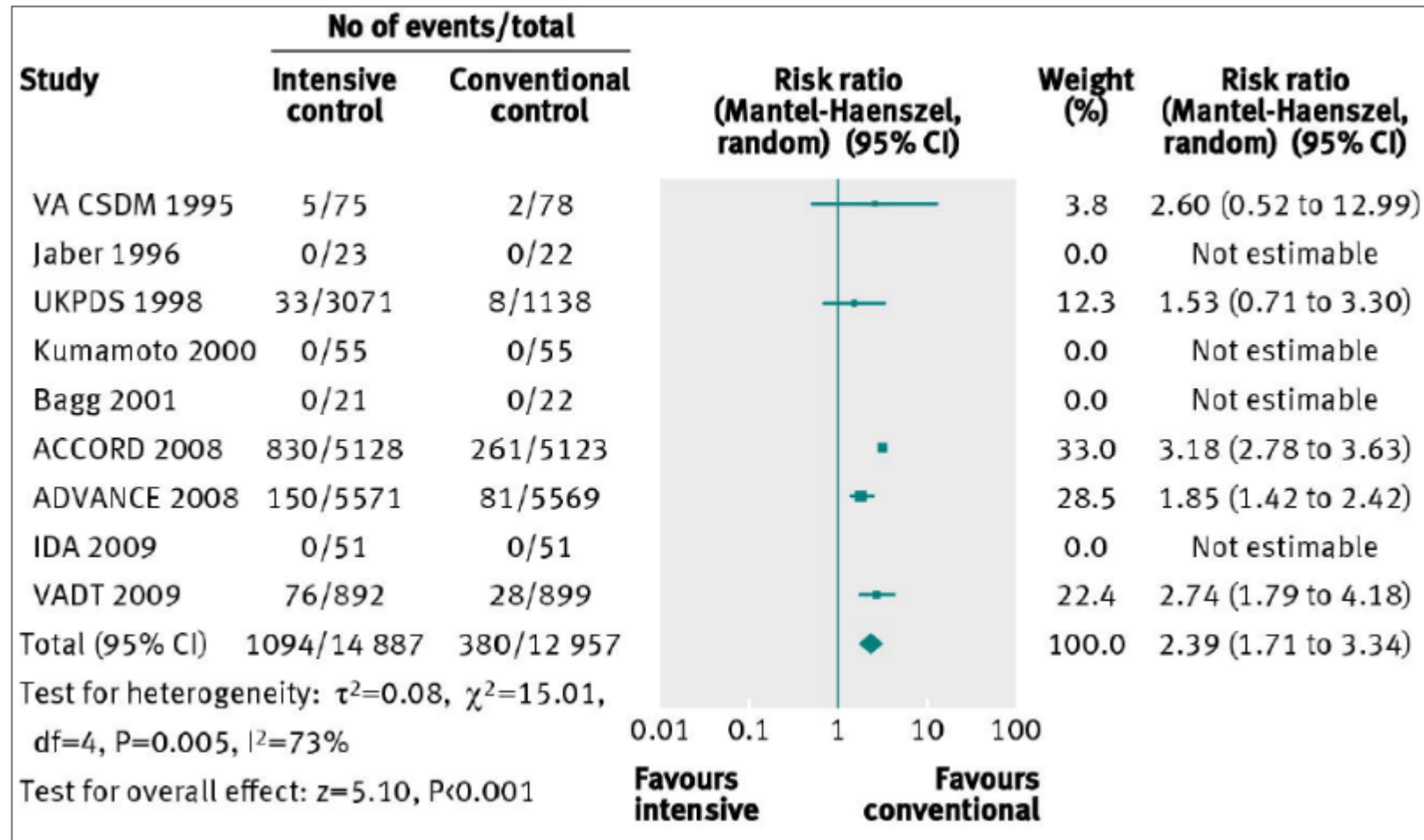




Controllo glicemico intensivo e rischio ipoglicemico:

risultati di una revisione sistematica con metanalisi e analisi sequenziale di studi randomizzati controllati

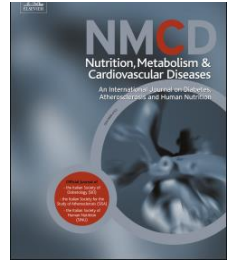
Ipoglicemia





EFFECT OF INSULIN SECRETAGOGUES ON MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS AND

ALL-CAUSE MORTALITY: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.

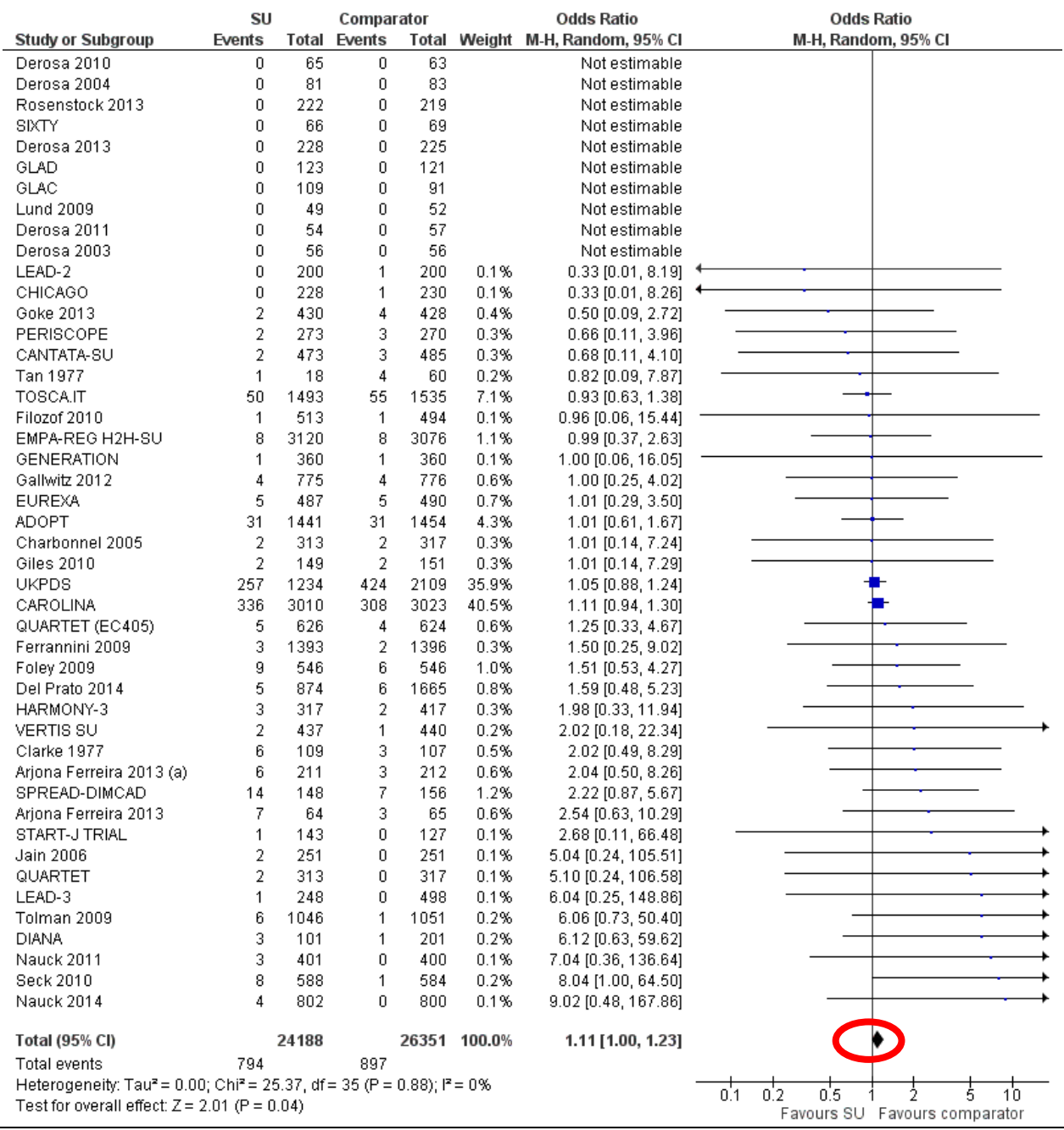


Edoardo Mannucci¹, MD, Matteo Monami¹, MD, Riccardo Candido², MD; Basilio Pintaudi³, MD;

Giovanni Targher⁴, MD, on behalf of the SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment

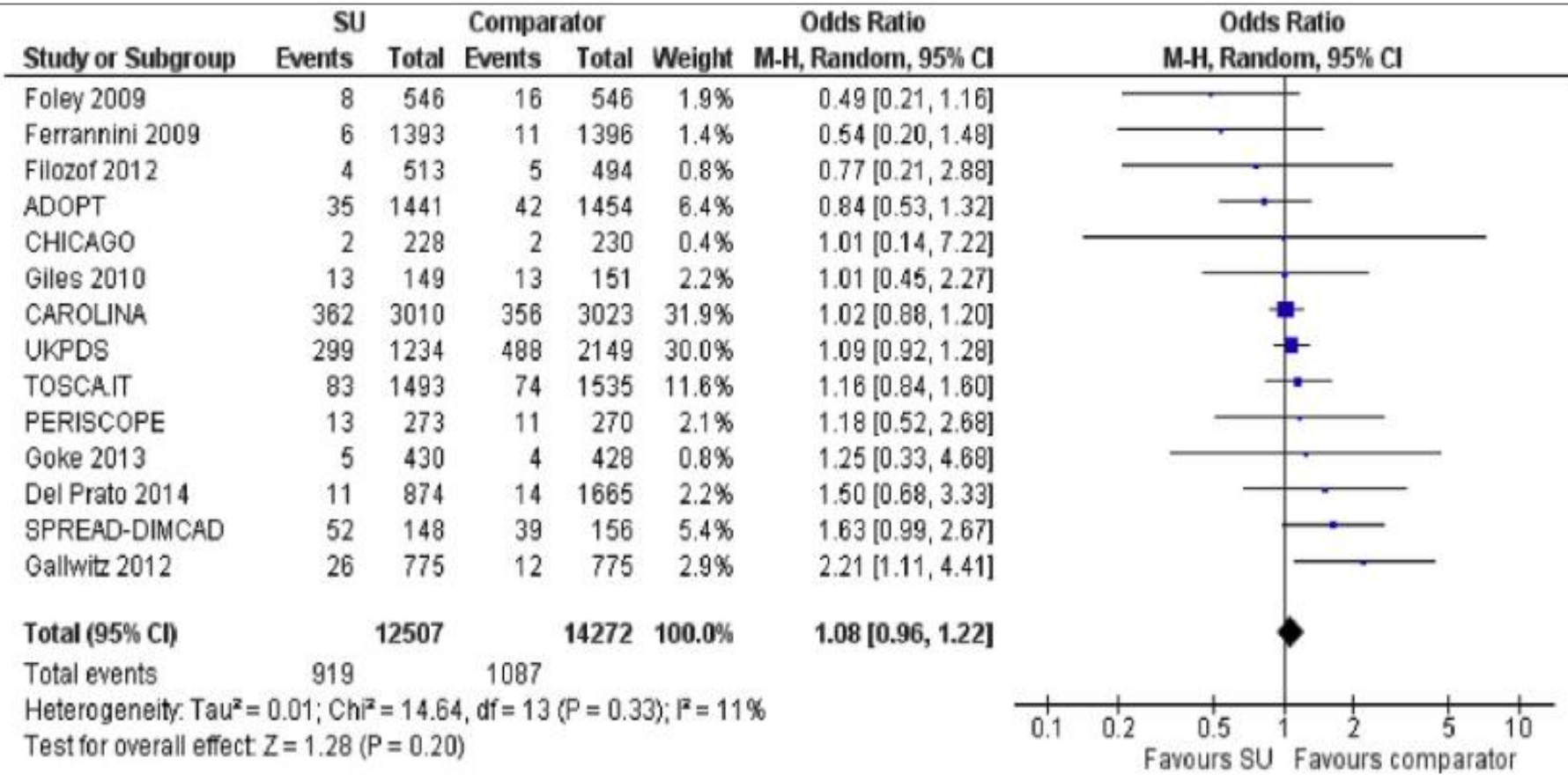
of Type 2 Diabetes*.

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(3):699-704.



Sulfaniluree: rischio cardiovascolare e mortalità da tutte le cause

MACE



Mortalità da tutte le cause:
OR 1.11 [1.01-1.23]
P = 0.04



BENEFICI DEI FARMACI PER IL DIABETE TIPO 2



	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina basale	Insulina ba-sal-bolus
Riduzione HbA1c a breve termine (3-4 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione HbA1c a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione HbA1c a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-

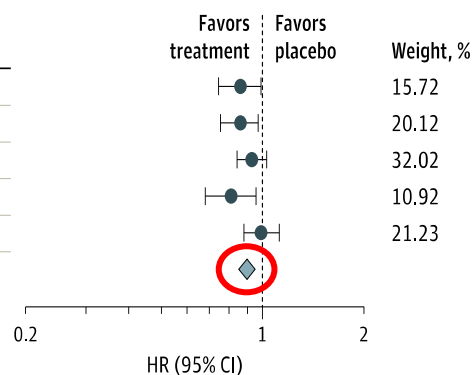
Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes

A Meta-analysis

MACE

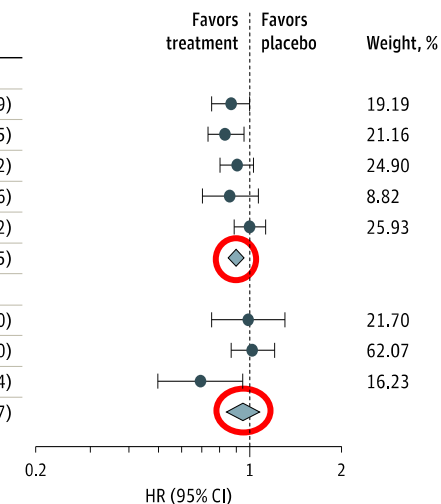
A Overall MACEs

	Treatment		Placebo		Hazard ratio (95% CI)
	No./total No.	Rate/1000 patient-years	No./total No.	Rate/1000 patient-years	
EMPA-REG OUTCOME	490/4687	37.4	282/2333	43.9	0.86 (0.74-0.99)
CANVAS program	NA/5795	26.9	NA/4347	31.5	0.86 (0.75-0.97)
DECLARE-TIMI 58	756/8582	22.6	803/8578	24.2	0.93 (0.84-1.03)
CREDESCENCE	217/2202	38.7	269/2199	48.7	0.80 (0.67-0.95)
VERTIS CV	735/5499	40.0	368/2747	40.3	0.99 (0.88-1.12)
Fixed-effects model (Q=5.22; df=4; P=.27; I ² =23.4%)					0.90 (0.85-0.95)



B MACEs by ASCVD status

	Treatment		Placebo		Hazard ratio (95% CI)
	No./total No.	Rate/1000 patient-years	No./total No.	Rate/1000 patient-years	
Patients with ASCVD					
EMPA-REG OUTCOME	490/4687	37.4	282/2333	43.9	0.86 (0.74-0.99)
CANVAS program	NA/3756	34.1	NA/2900	41.3	0.82 (0.72-0.95)
DECLARE-TIMI 58	483/3474	36.8	537/3500	41.0	0.90 (0.79-1.02)
CREDESCENCE	155/1113	55.6	178/1107	65.0	0.85 (0.69-1.06)
VERTIS CV	735/5499	40.0	368/2747	40.3	0.99 (0.88-1.12)
Fixed-effects model (Q=4.53; df=4; P=.34; I ² =11.8%)					0.89 (0.84-0.95)
Patients without ASCVD					
CANVAS program	NA/2039	15.8	NA/1447	15.5	0.98 (0.74-1.30)
DECLARE-TIMI 58	273/5108	13.4	266/5078	13.3	1.01 (0.86-1.20)
CREDESCENCE	62/1089	22.0	91/1092	32.7	0.68 (0.49-0.94)
Fixed-effects model (Q=4.59; df=2; P=.10; I ² =56.5%)					0.94 (0.83-1.07)



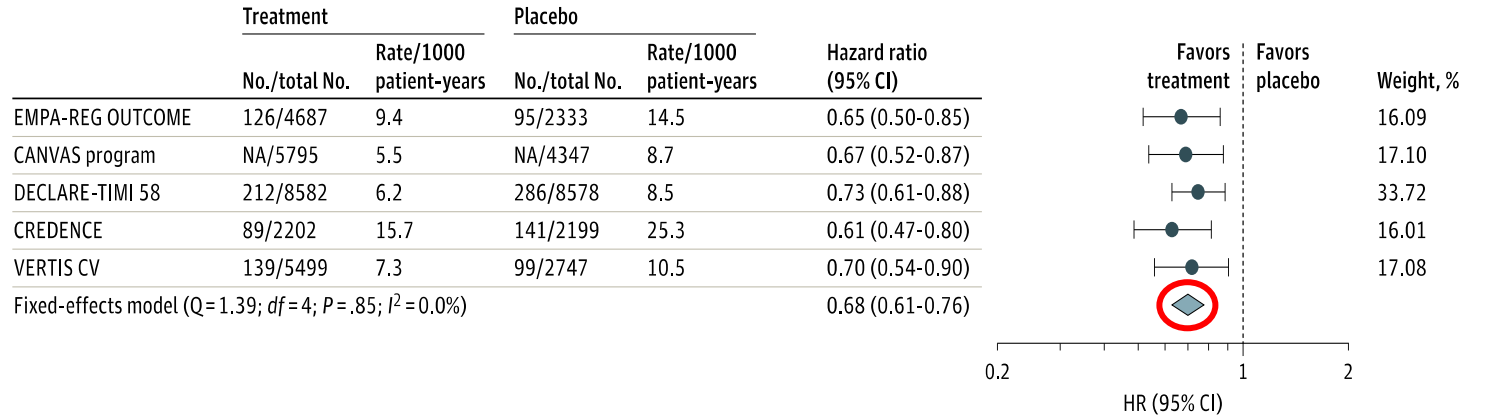


Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes

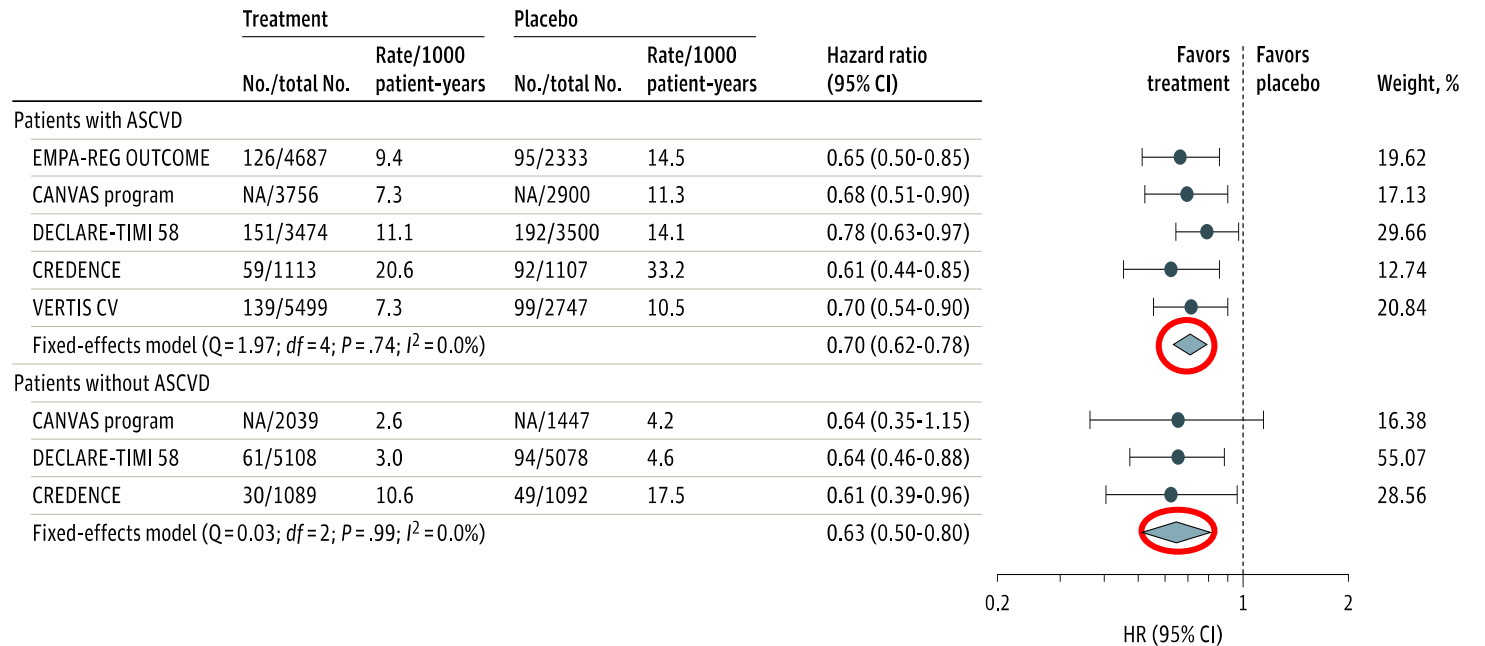
A Meta-analysis

HHF

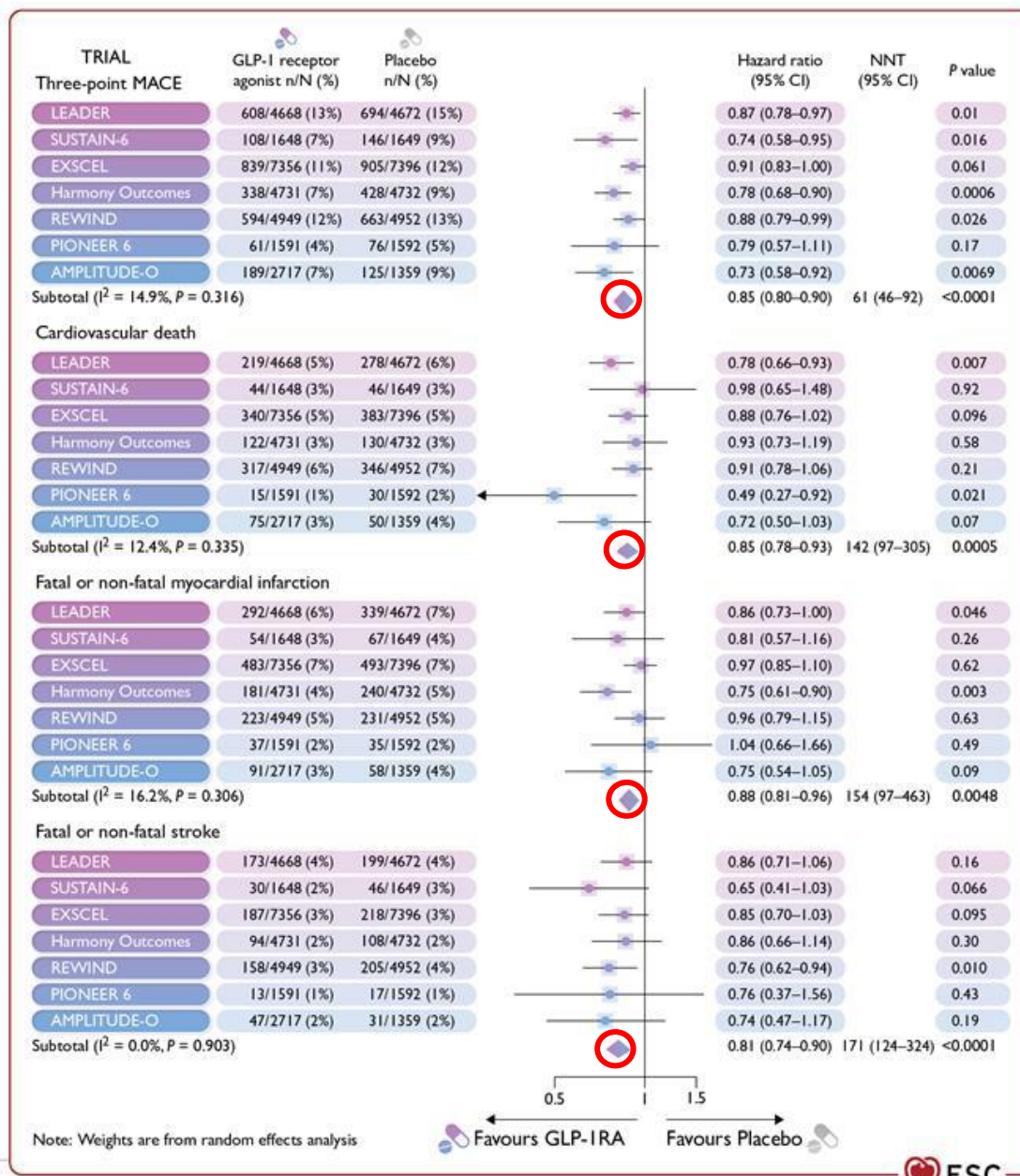
A Overall HHF



B HHF by ASCVD status



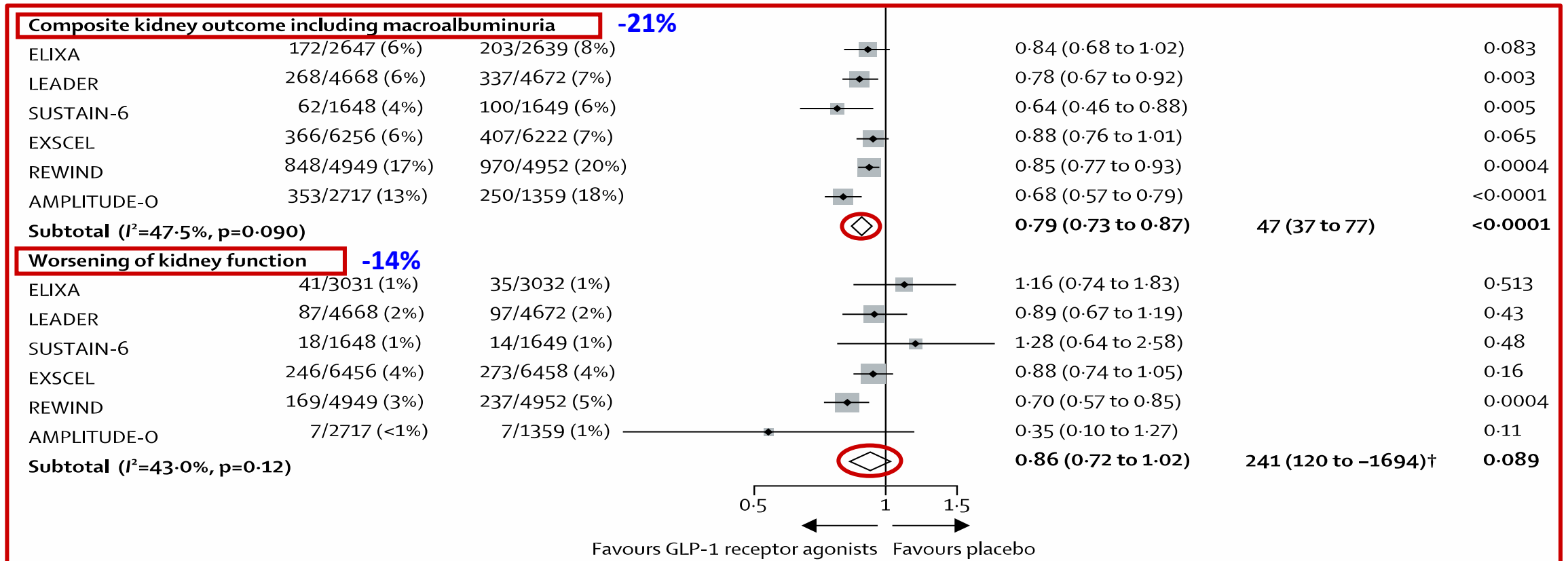
Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (sensitivity analysis removing ELIXA). Risk of major adverse cardiovascular events and its components



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 M Y Lee*, Søren L Kristensen*, Kelley R H 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

Lancet Diabetes Endocrinol 2021 9: 653–62

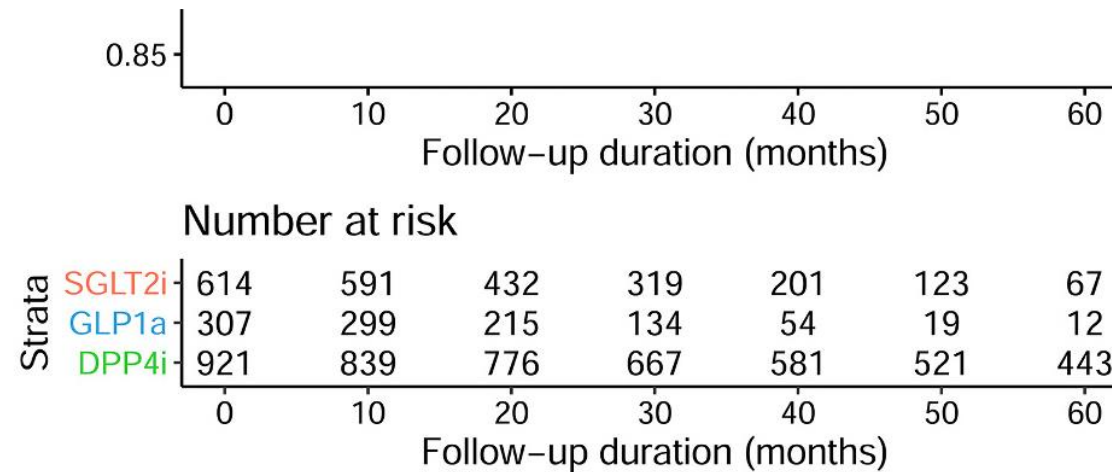




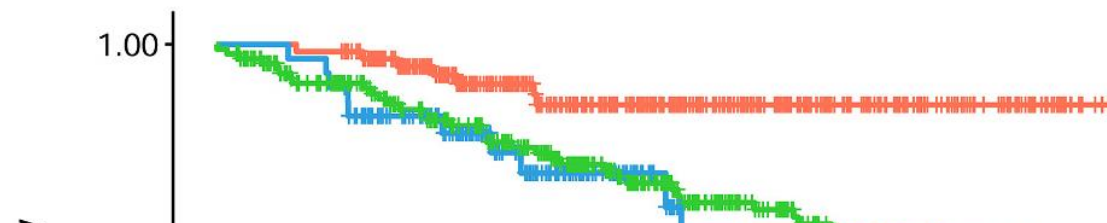
Differential cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus[☆]

Chee Hae Kim^a, In-Chang Hwang^{b,c,*}, Hong-Mi Choi^{b,c}, Chang Ho Ahn^{c,d}, Yeonyee E. Yoon^{b,c}, Goo-Yeong Cho^{b,c}

OUTCOME EVENTI ISCHEMICI NELLA REAL LIFE FAVOREVOLI PER GLP-1 AR



C. Composite of renal events



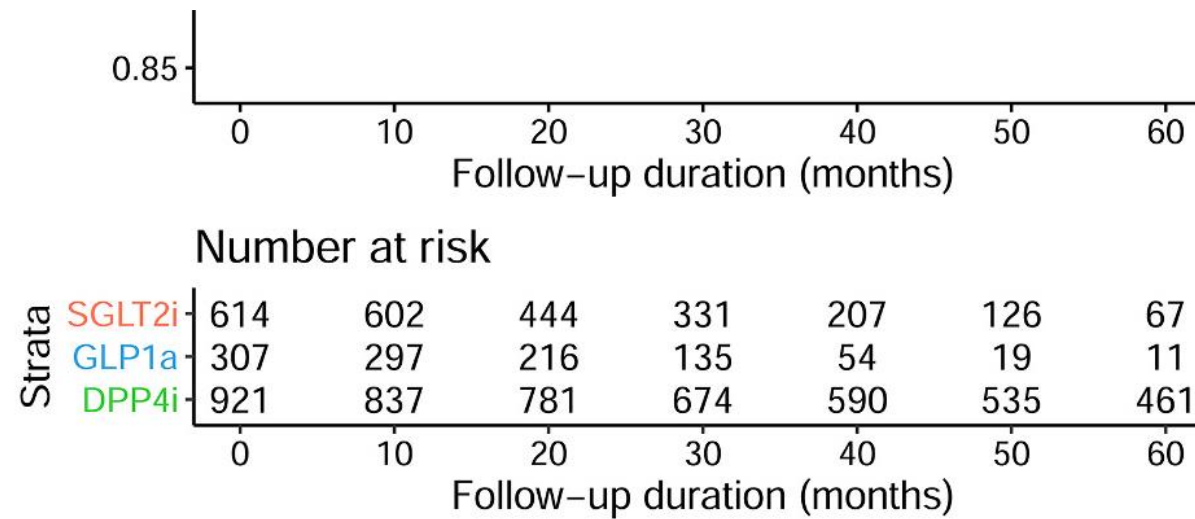
Composite of ischemic events (acute coronary syndrome, coronary revascularization, and stroke)



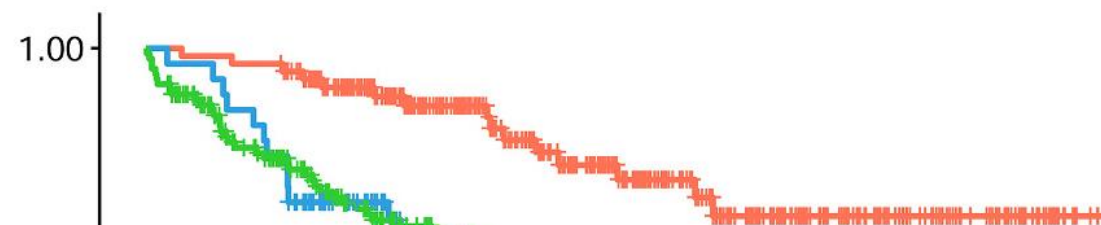
Differential cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus[☆]

Chee Hae Kim^a, In-Chang Hwang^{b,c,*}, Hong-Mi Choi^{b,c}, Chang Ho Ahn^{c,d}, Yeonyee E. Yoon^{b,c}, Goo-Yeong Cho^{b,c}

OUTCOME EVENTI SCOMPENSO CADIACO NELLA REAL LIFE FAVOREVOLI PER SGLT2i



D. Composite of HHF and renal events





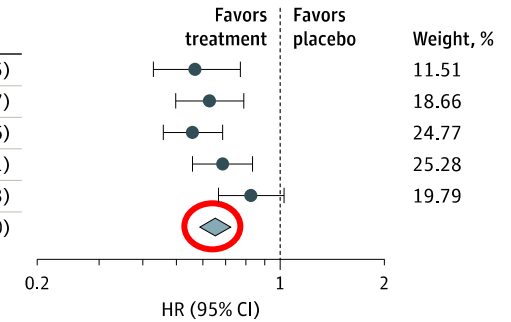
Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes

A Meta-analysis

Figure 4. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Kidney-Related Outcomes

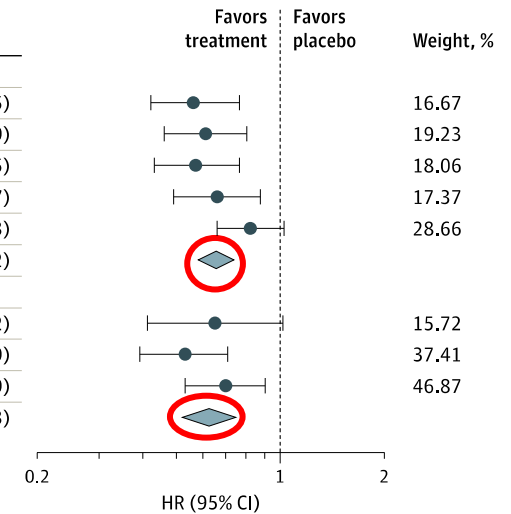
A Overall kidney outcomes

	Treatment		Placebo		Hazard ratio (95% CI)
	No./total No.	Rate/1000 patient-years	No./total No.	Rate/1000 patient-years	
EMPA-REG OUTCOME	81/4645	6.3	71/2323	11.5	0.54 (0.40-0.75)
CANVAS program	NA/5795	5.5	NA/4347	9.0	0.60 (0.47-0.77)
DECLARE-TIMI 58	127/8582	3.7	238/8578	7.0	0.53 (0.43-0.66)
CREDESCENCE	153/2202	27.0	224/2199	40.4	0.66 (0.53-0.81)
VERTIS CV	175/5499	9.3	108/2747	11.5	0.81 (0.64-1.03)
Fixed-effects model (Q= 7.96; df = 4; P = .09; I ² = 49.7%)					0.62 (0.56-0.70)



B Kidney outcomes by ASCVD status

	Treatment		Placebo		Hazard ratio (95% CI)
	No./total No.	Rate/1000 patient-years	No./total No.	Rate/1000 patient-years	
Patients with ASCVD					
EMPA-REG OUTCOME	81/4645	6.3	71/2323	11.5	0.54 (0.40-0.75)
CANVAS program	NA/3756	6.4	NA/2900	10.5	0.59 (0.44-0.79)
DECLARE-TIMI 58	65/3474	4.7	118/3500	8.6	0.55 (0.41-0.75)
CREDESCENCE	69/1113	24.1	102/1107	36.5	0.64 (0.47-0.87)
VERTIS CV	175/5499	9.3	108/2747	11.5	0.81 (0.64-1.03)
Fixed-effects model (Q= 6.09; df = 4; P = .19; I ² = 34.4%)					0.64 (0.56-0.72)
Patients without ASCVD					
CANVAS program	NA/2039	4.1	NA/1447	6.6	0.63 (0.39-1.02)
DECLARE-TIMI 58	62/5108	3.0	120/5078	5.9	0.51 (0.37-0.69)
CREDESCENCE	84/1089	29.9	122/1092	44.3	0.68 (0.51-0.89)
Fixed-effects model (Q= 1.86; df = 2; P = .40; I ² = 0.0%)					0.60 (0.50-0.73)



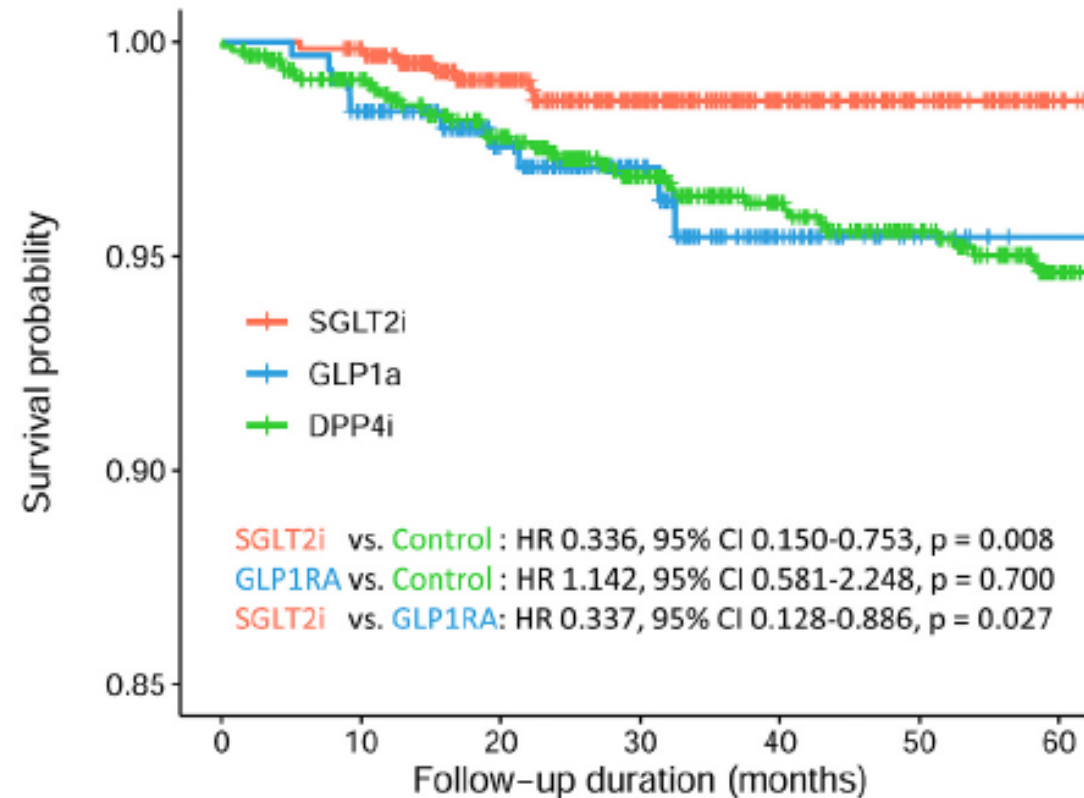
Kidney outcomes



Differential cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus[☆]

Chee Hae Kim^a, In-Chang Hwang^{b,c,*}, Hong-Mi Choi^{b,c}, Chang Ho Ahn^{c,d}, Yeonyee E. Yoon^{b,c}, Goo-Yeong Cho^{b,c}

OUTCOME RENALI NELLA REAL LIFE FAVOREVOLI PER SGLT2I

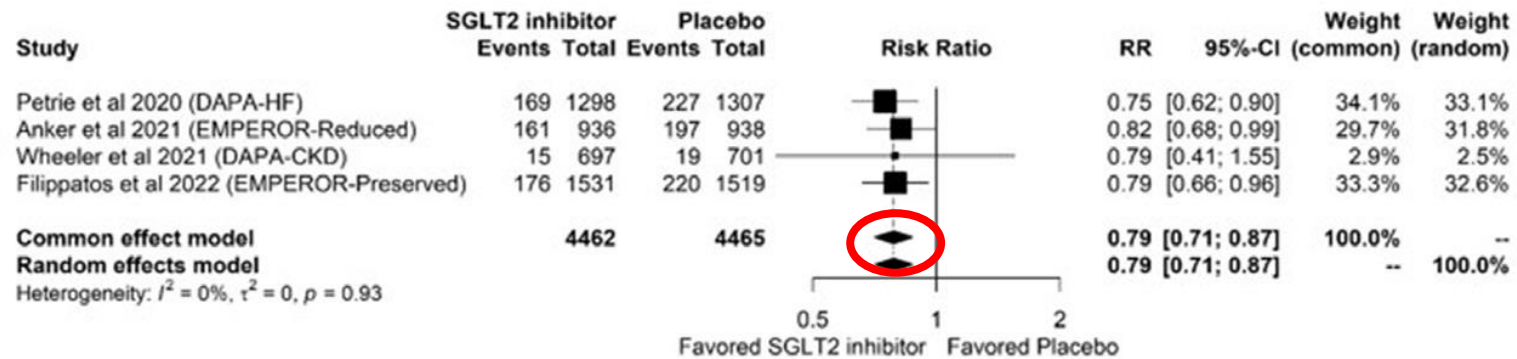


Composite of renal events (renal death, initiation of renal replacement therapy, and renal admission due to acute kidney injury or progression of CKD which was defined as an estimated GFR of <15 mL/1.73 m² sustained for at least 30 days, a reduction in estimated GFR of 50% or more sustained for at least 30 days, and doubling of the serum creatinine level from baseline sustained for at least 30 days)

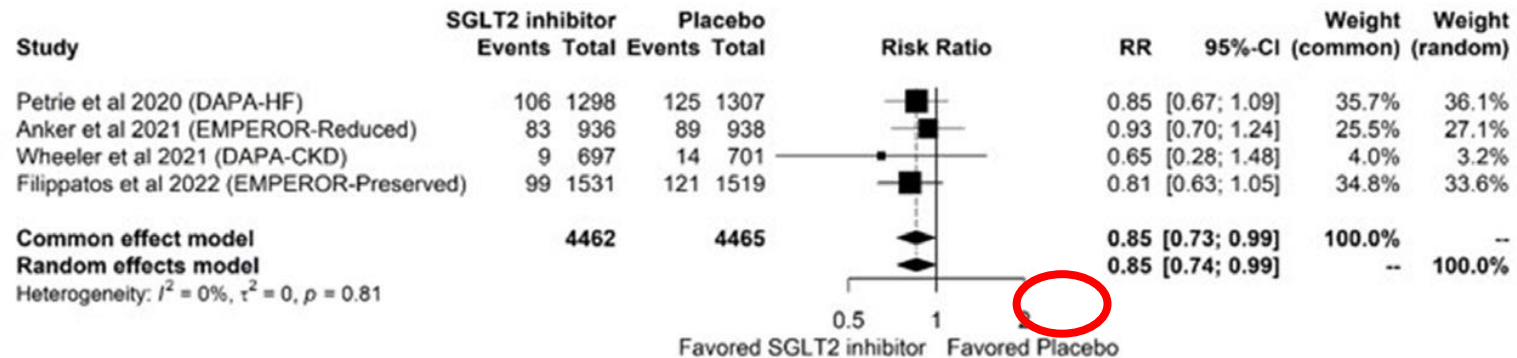


Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trial

A Composite cardiovascular outcome of cardiovascular death or hospitalization for heart failure



B Cardiovascular death

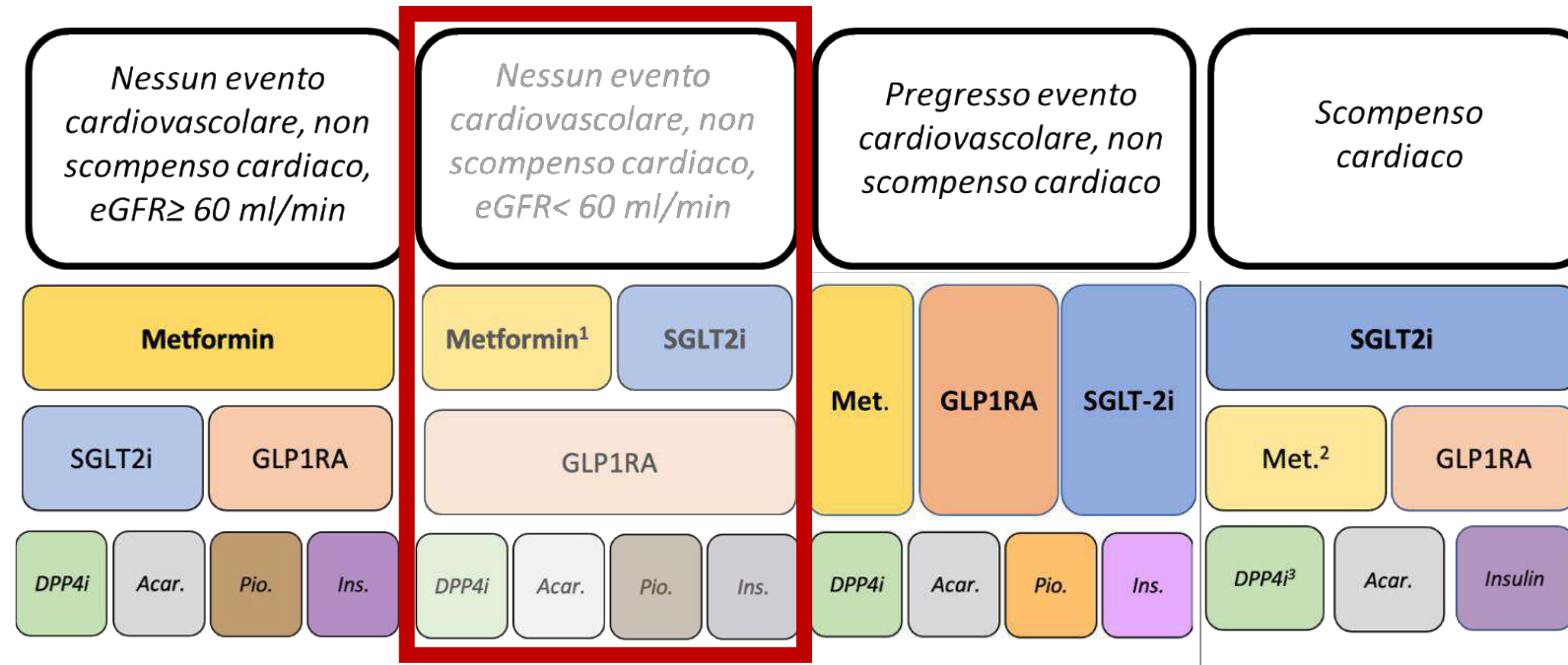


Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Versione aggiornata a dicembre 2022

5. Terapia farmacologica



¹Se la metformina non è controindicata per ridotto eGFR.

²Se la metformina non è controindicata per ridotta funzione cardiaca.

³Eccetto saxagliptin che non è indicato in caso di scompenso cardiaco.

La raccomandazione sui pazienti con eGFR < 60ml/min è debole per carenza di studi clinici effettuati su questa popolazione
Si raccomanda la deprescrizione di sulfanilurre e glinidi

ADA-EASD consensus 2022

Weight Management in T2D Should Be Holistic and Centre Around Patients





Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale
Linee Guida Roma, 26 luglio 2021

5.3. Si raccomanda l'uso degli analoghi lenti dell'insulina, rispetto all'insulina NPH, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina basale.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: molto bassa.

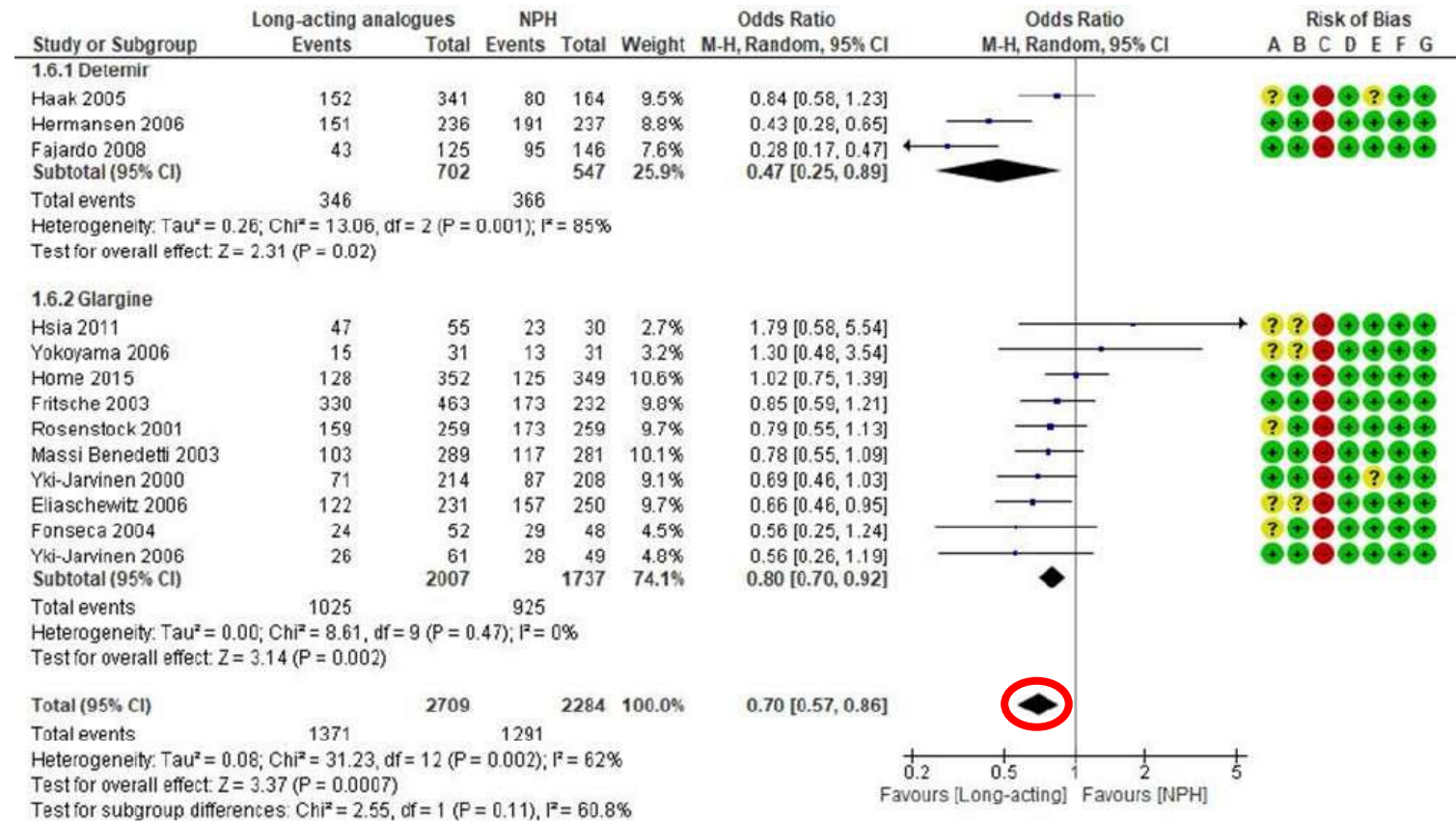
Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 26 luglio 2021

Figura 1 – Effetti del trattamento con analoghi lenti dell'insulina rispetto ad insulina NPH sul rischio di ipoglicemia totale.



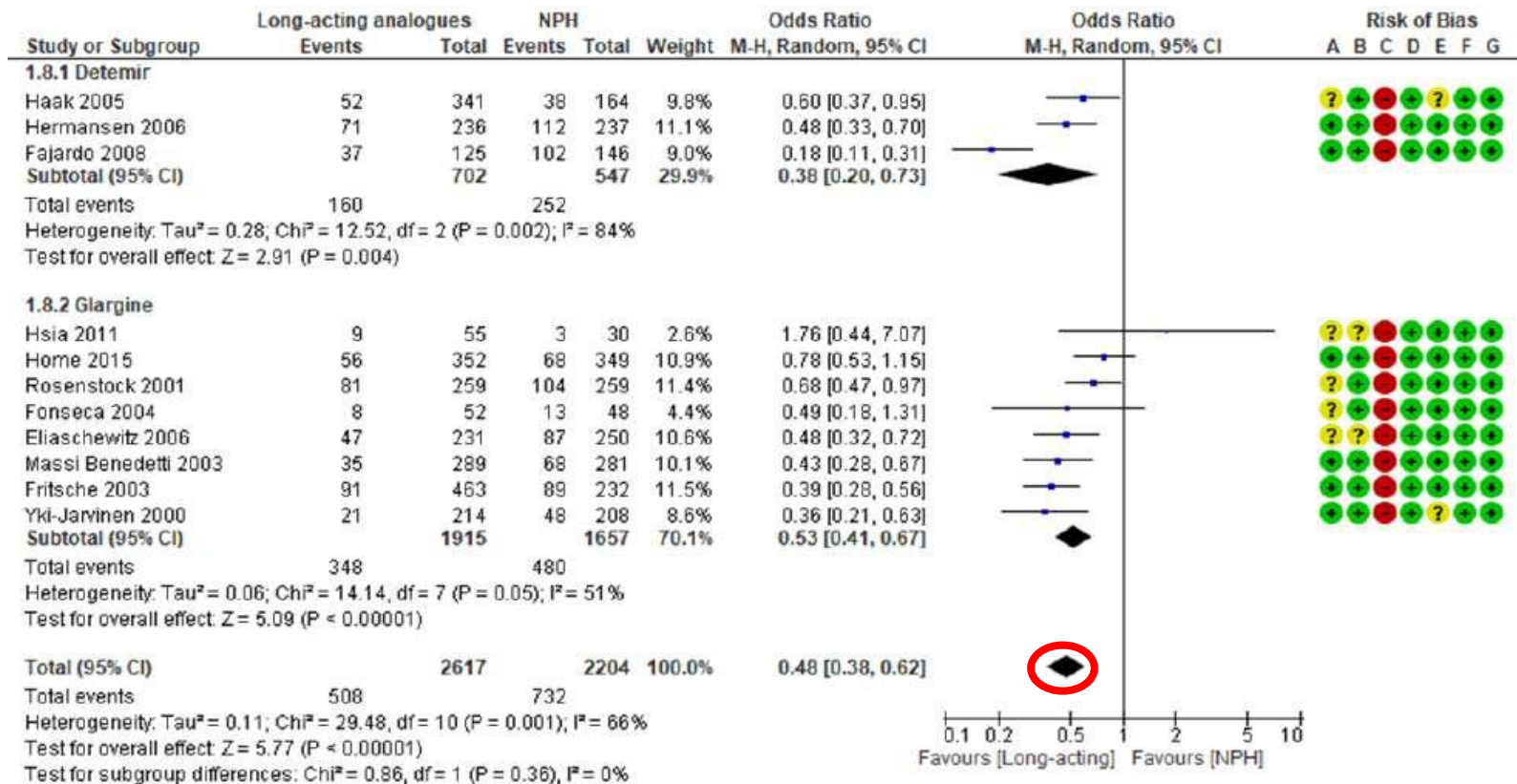
Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 26 luglio 2021

Figura 2 – Effetti del trattamento con analoghi lenti dell'insulina rispetto ad insulina NPH sul rischio di ipoglicemia notturna.



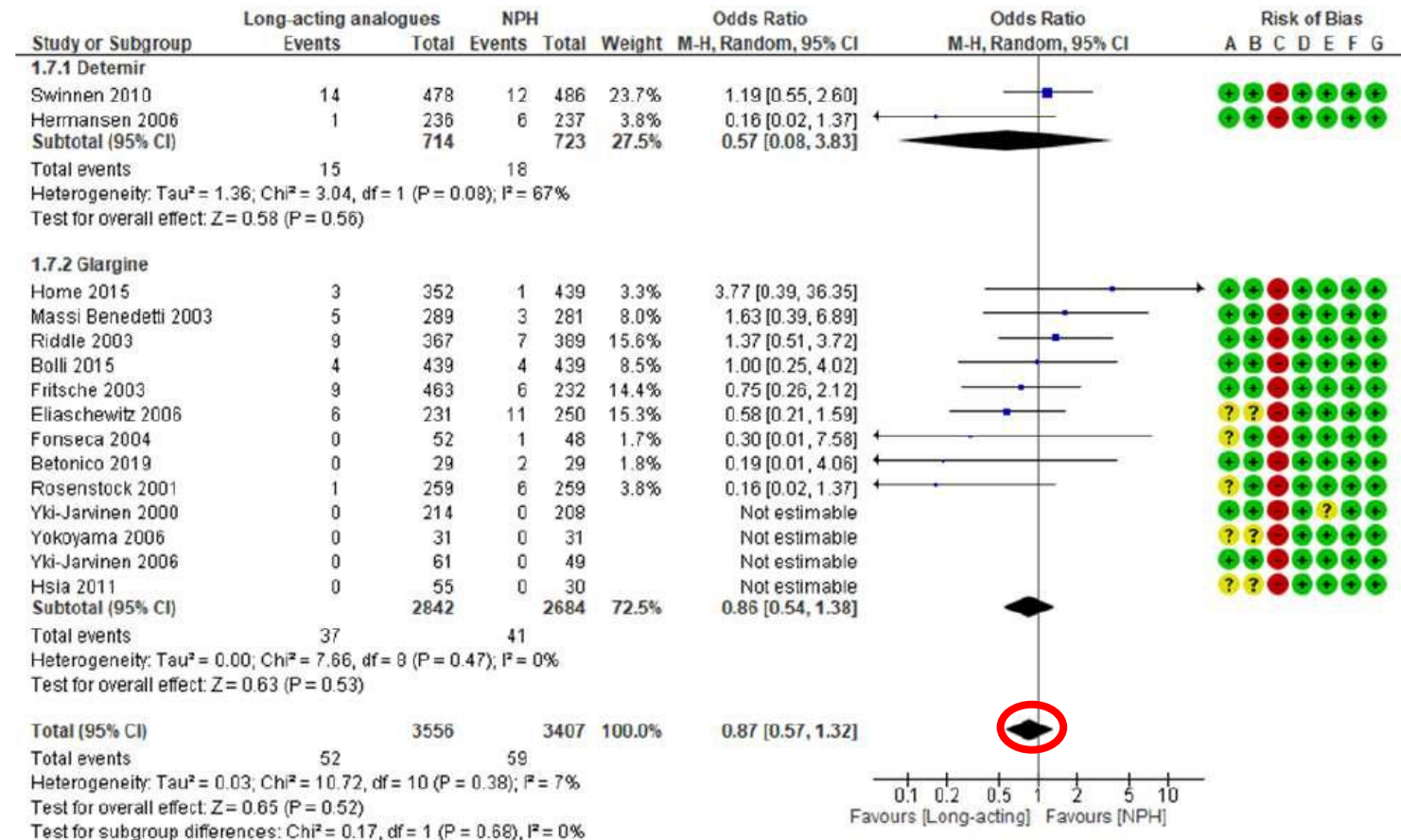
Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 26 luglio 2021

Figura 3 – Effetti del trattamento con analoghi lenti dell'insulina rispetto ad insulina NPH sul rischio di ipoglicemia severa.





Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 26 luglio 2021

Costo-efficacia

La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?

Giudizio

Probabilmente
a favore
dell'intervento

Evidenza

Studi di farmacoeconomia hanno mostrato **elevati costi diretti per le nuove formulazioni di insulina**, nonostante che il **rapporto costo-efficacia sia generalmente favorevole per i dati su QALY e eventi ipoglicemici**.

Considerazioni aggiuntive

L'introduzione dei **biosimilari può ridurre i costi medi** di alcuni analoghi lenti dell'insulina e può modificare il giudizio sulla costo-efficacia.



Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 26 luglio 2021

5.4. Si suggerisce l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina, rispetto all'insulina regolare umana, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina prandiale.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.

5.5. L'utilizzo routinario del microinfusore di insulina nei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati non è raccomandato.

Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Versione aggiornata a dicembre 2022

5.6. Si raccomanda l'uso degli analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione, rispetto a quelli a minore dura di azione, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina basale.

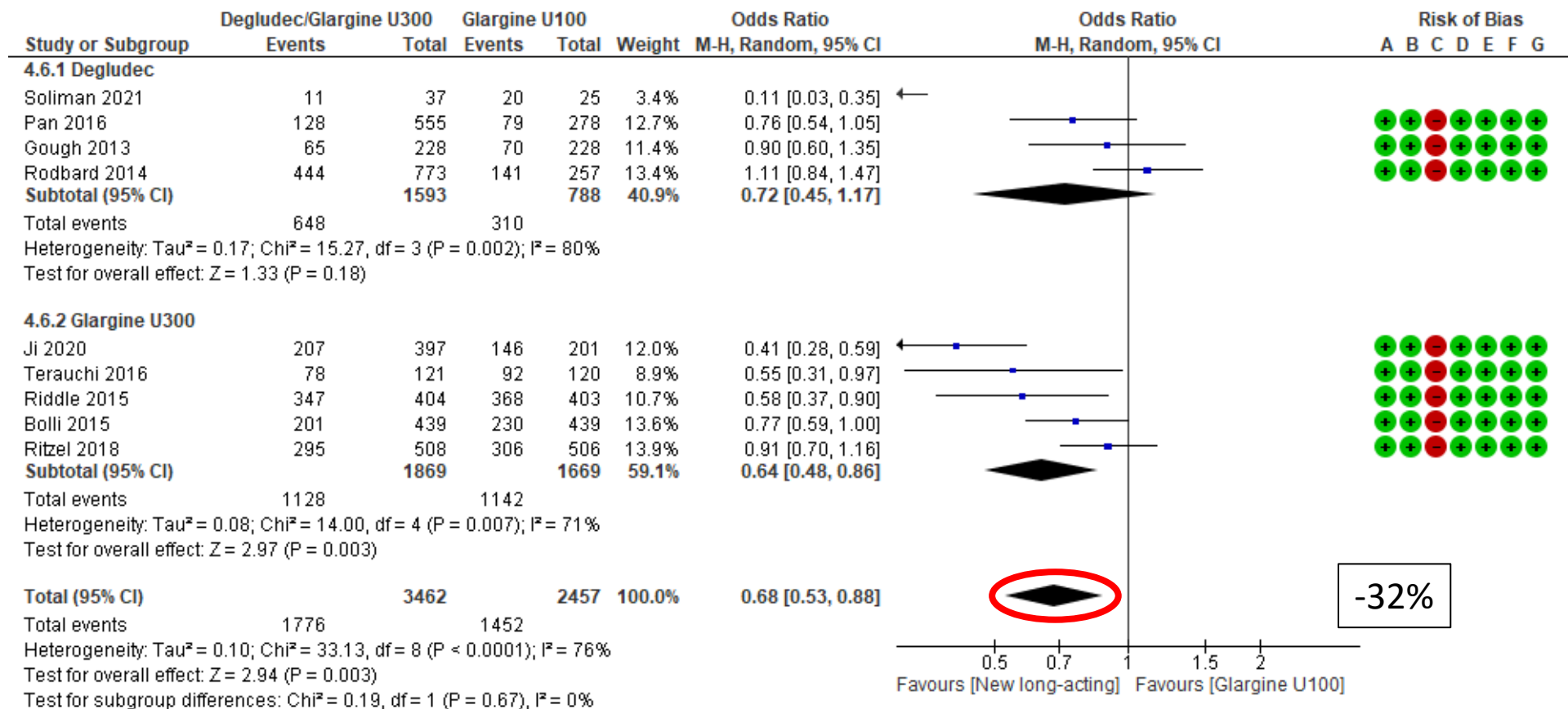
Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Versione aggiornata a dicembre 2022

Effetti del trattamento con analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata rispetto a quelli a minore durata di azione sul rischio di **ipoglicemia totale**.

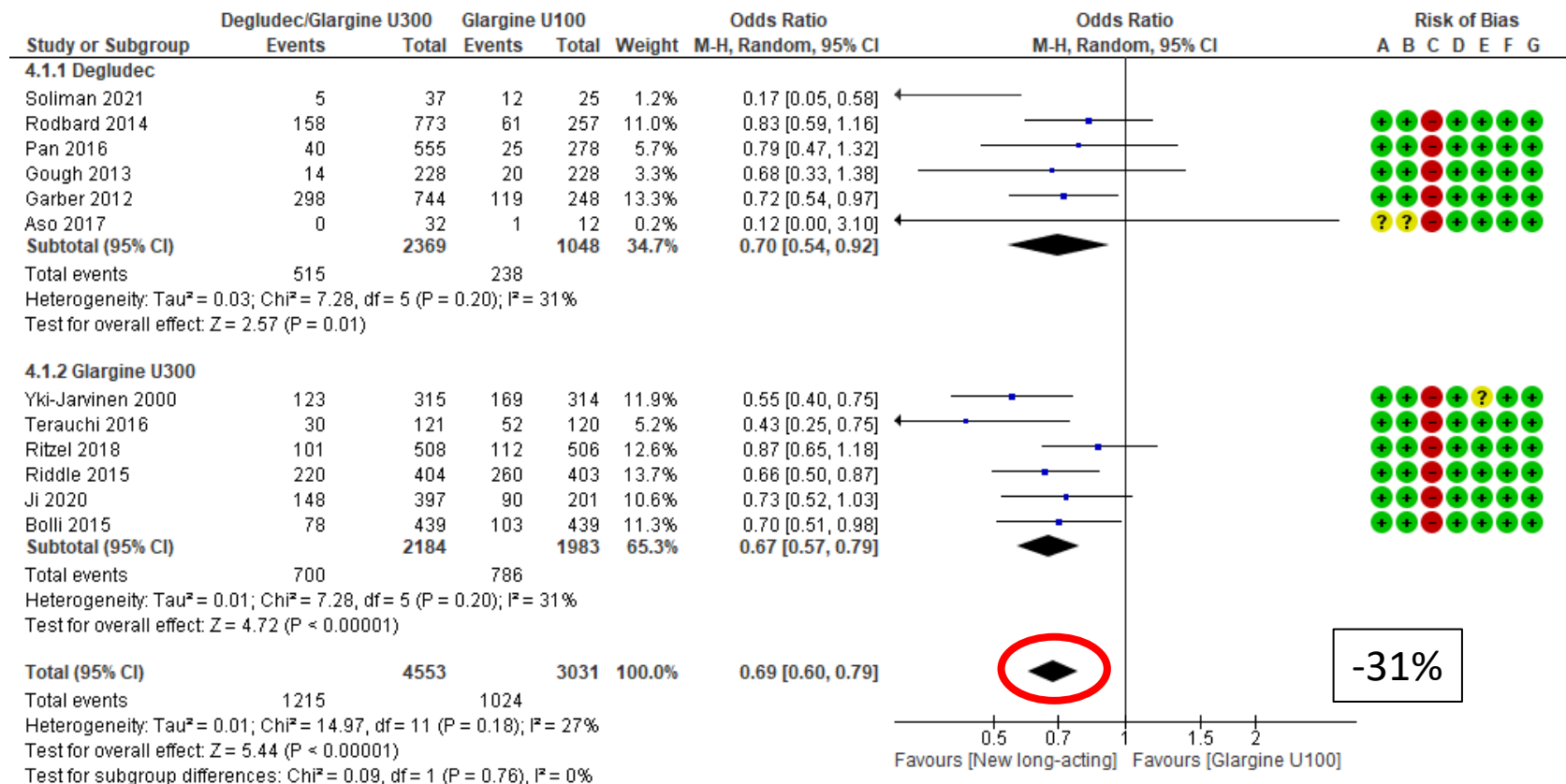


Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Versione aggiornata a dicembre 2022

Effetti del trattamento con analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata rispetto a quelli a minore durata di azione sul rischio di **ipoglicemia notturna**.



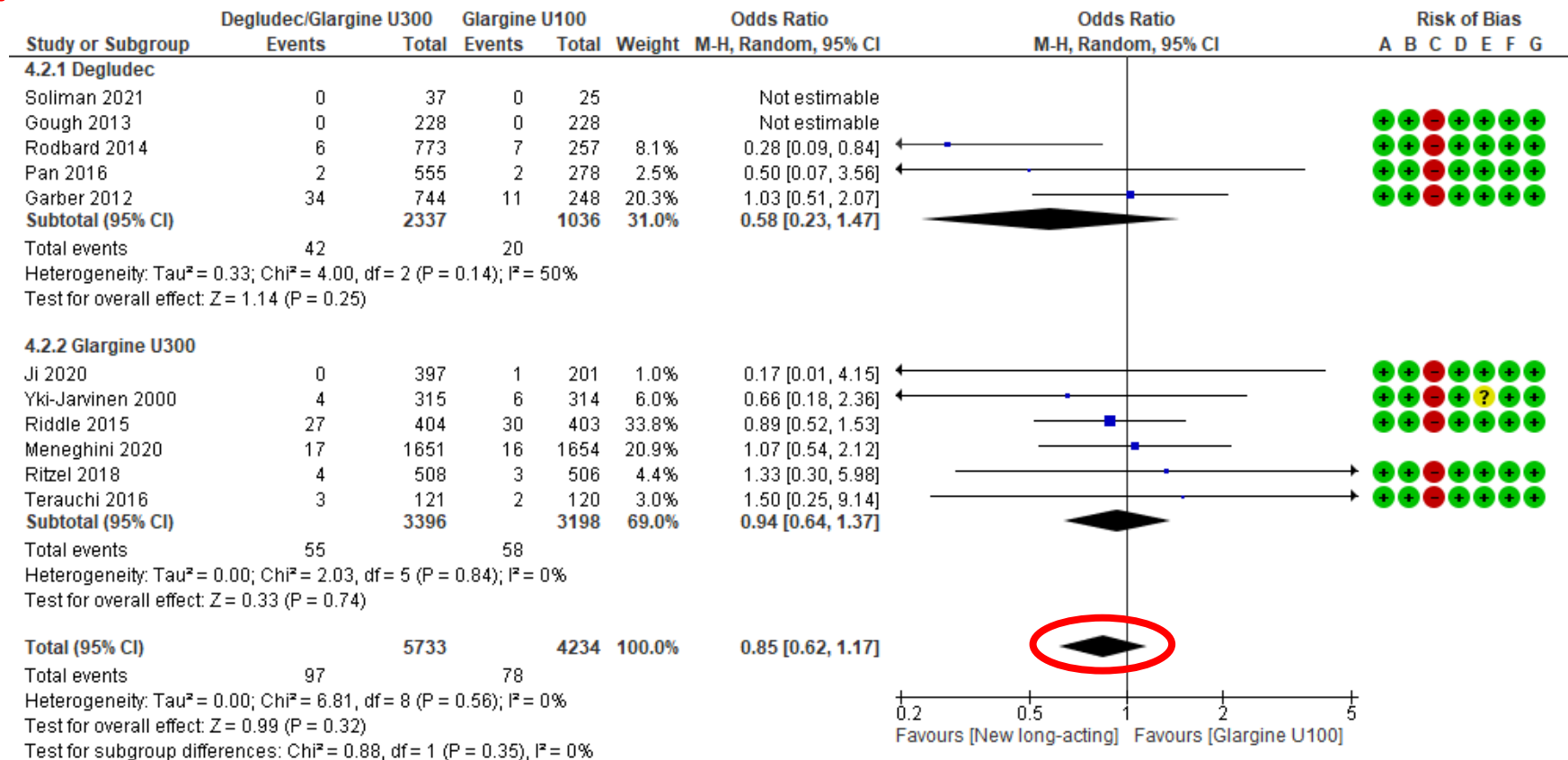


Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Versione aggiornata a dicembre 2022

Effetti del trattamento con analoghi lenti a lunga durata d'azione rispetto analoghi lenti a più breve durata d'azione sul rischio di **ipoglicemia severa**.



Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

Versione aggiornata a dicembre 2022

Costo-efficacia

La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?

Giudizio

Probabilmente
a favore
dell'intervento

Evidenza

Studi di farmacoeconomia hanno mostrato **elevati costi diretti per le nuove formulazioni di insulina**, nonostante che il **rapporto costo-efficacia sia generalmente favorevole per i dati su QALY e eventi ipoglicemici**.