

VI Convegno Nazionale ANMDO-CARD

«L'APPROPRIATEZZA NEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE: Condivisione di strategie tra ospedale e territorio»

Napoli, 25 - 26 settembre 2017 | Hotel Excelsior

NUOVI FARMACI ANTIDIABETICI E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE



Ada Maffettone



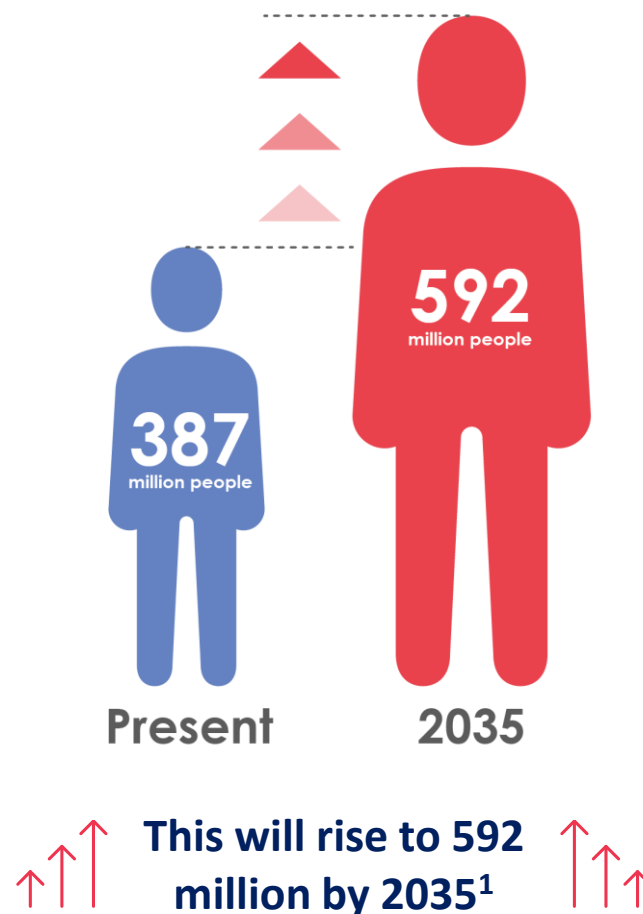


**DISCLOSURE:
ADA MAFFETTONE MD, PH.D
HAS DISCLOSED THE FOLLOWING FINANCIAL RELATIONSHIPS:**

NO CONFLICT OF INTERESTS

TYPE 2 DIABETES IS INCREASINGLY PREVALENT

GLOBALLY, 387 MILLION PEOPLE ARE LIVING WITH DIABETES¹



IDF Diabetes Atlas 6th Edition 2014 <http://www.idf.org/diabetesatlas>; 2. Centers for Disease Control and Prevention 2011; 3. Seshasai et al. N Engl J Med 2011;364:829-41

I NUMERI DEL DIABETE IN ITALIA



Prevalenza	> 8% (noto 6,2% + misconosciuto stimato 20-30%)
Trend	Aumento dei casi noti: 70% in 18 aa
Tasso ricovero /1000/anno	+ 62% vs non diabetici (343,6 vs 211,7)
N. medio ricoveri	1,7 vs 1,5 non diabetici
Degenza media	12,1 vs 11,2 non diabetici

Costo complessivo cura e monitoraggio	Doppio vs non diabetici (€ 2900 vs € 1600)
Costo complicanze e comorbidità	90% costo totale malattia
Costo gestione metabolica	10% costo totale malattia
Costo singolo ricovero ospedaliero	€ 9000
Composizione percentuale costi	In grafico fig 3

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 1-26



DIABETE: UNA VARIETÀ MOLTO SPECIALE DI MALATTIA CRONICA

Malattia	Organi coinvolti	N. Parametri laboratorio	N. Esami strumentali	N. Classi farmaci	N. Specialisti coinvolti	Prognosi
Osteoartrosi	Scheletro	0	1	3	2	Favorevole
Patologia peptica	Stomaco	0	1	2	1	Favorevole
BPCO	Polmone	0	2	4	1	Può essere sfavorevole
Scompenso cardiaco	Cuore	1	2	6	1	Sfavorevole
Diabete mellito	Tutti	22	13	32	12	Sfavorevole



LE RISORSE ATTUALI

Attualmente le risorse disponibili per l'assistenza medica sono tutte indirizzate verso interventi per **malattie acute**

Aumenta il rischio di ridurre i finanziamenti per le **malattie croniche:**

- sono poco vantaggiose dal punto di vista economico
- di difficile gestione
- costose
- destinate a peggiorare nel tempo



AMD

ASSOCIAZIONE
MEDICI
DIABETOLOGI

1974

ANNO DI FONDAZIONE

Piano Nazionale Diabete 2013

Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale", n. 32 del 7 febbraio 2013 - Serie generale

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-01-2004, n. 46 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Giovedì, 7 febbraio 2013

SI PUBBLICA TUTTI I
GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00185 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 1027 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85001 - LIBRERIA DELLO STATO
PIAZZA G. VERDI, 1 - 00188 ROMA

N. 9

ACCORDO 6 dicembre 2012.

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante: «Piano per la malattia diabetica». (Rep. Atti n. 233/CSR).

A distanza di 26 anni dalla legge 115/87, vede la luce il Piano Nazionale Diabete, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale(07/02/2013)

PIANO SANITARIO NAZIONALE

B.5 Diabete

2011-2013

L'assistenza alle persone con diabete (mellito) rappresenta oggi uno dei principali problemi di organizzazione dei "Sistemi Salute" a livello internazionale. Per le caratteristiche epidemiologiche, cliniche e gestionali, nonché per l'impatto in termini di costi, il diabete, esempio paradigmatico di malattia cronica, richiede la messa a punto di prototipi di "clinical governance", che tengano in considerazione la condivisione delle informazioni, il ruolo di ogni attore coinvolto, la capacità di gestione da parte dell'organizzazione complessiva, e impone la ricerca di percorsi organizzativi che diminuiscano il più possibile l'incidenza di eventi acuti o complicanze invalidanti. È oggi riconosciuto che un sistema di approccio

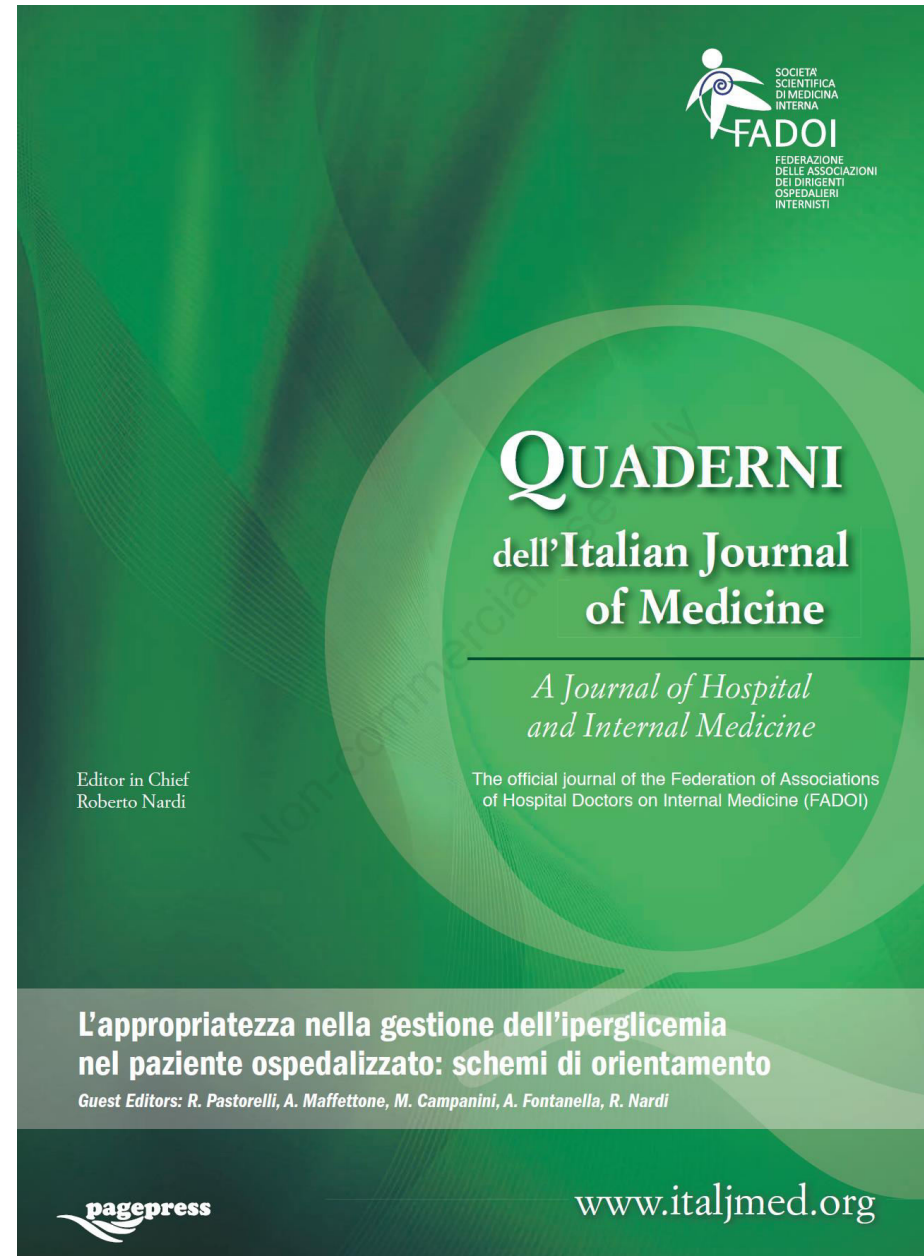
B.5 Diabete

2011-2013

- migliorare la capacità del Sistema Sanitario nell'erogare e monitorare i servizi, attraverso l'individuazione di strategie che perseguano la razionalizzazione dell'offerta e che utilizzino metodologie di lavoro basate soprattutto sull'appropriatezza delle prestazioni erogate;
- sviluppare l'*empowerment* dei pazienti e delle comunità;

- ✓ DOCUMENTO UFFICIALE DELLA FADOI PUBBLICATO NEL 2016
- ✓ PRIMO DOCUMENTO NAZIONALE E INTERNAZIONALE SULL'APPROPRIATEZZA NELLA GESTIONE DELL'IPERGLICEMIA IN OSPEDALE

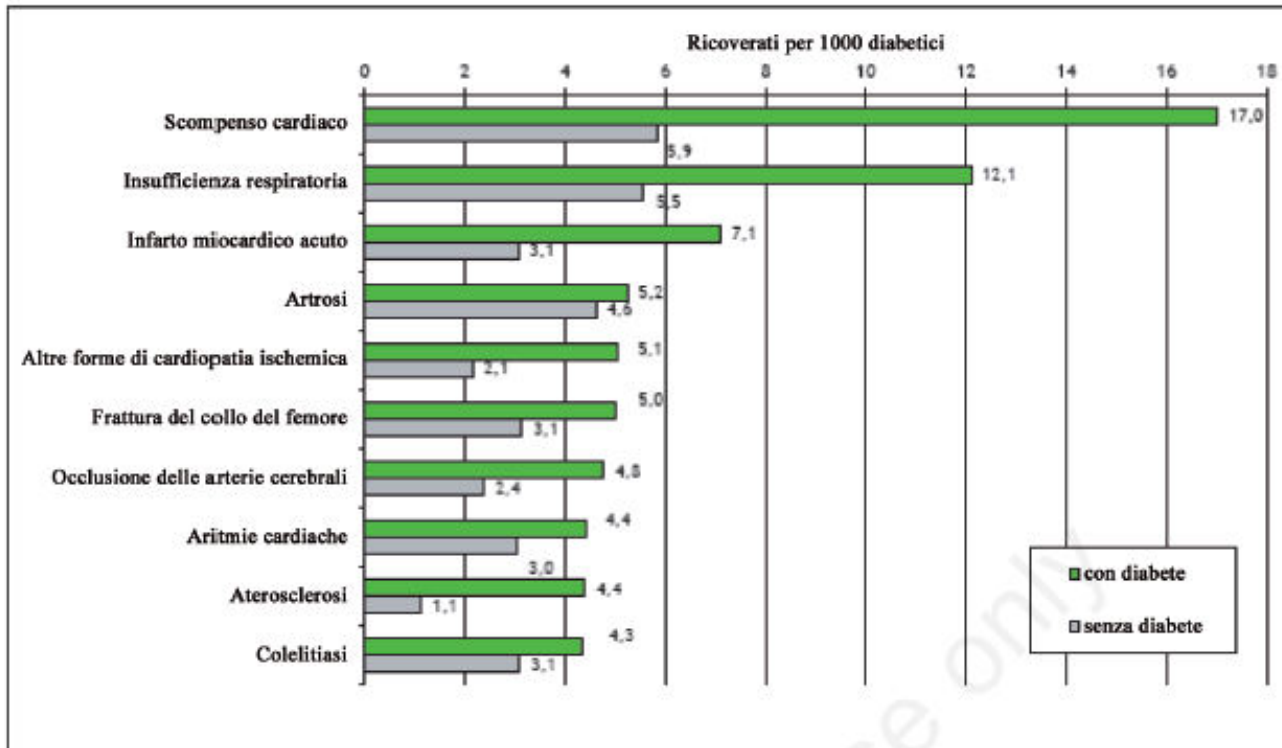
Maffettone et al QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 1-26



LE CAUSE DI RICOVERO



Le prime 10 diagnosi in caso di ricovero ordinario in soggetti con e senza diabete
% ricoverati/totale ricoverati

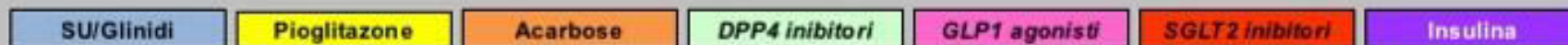


QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 1-26

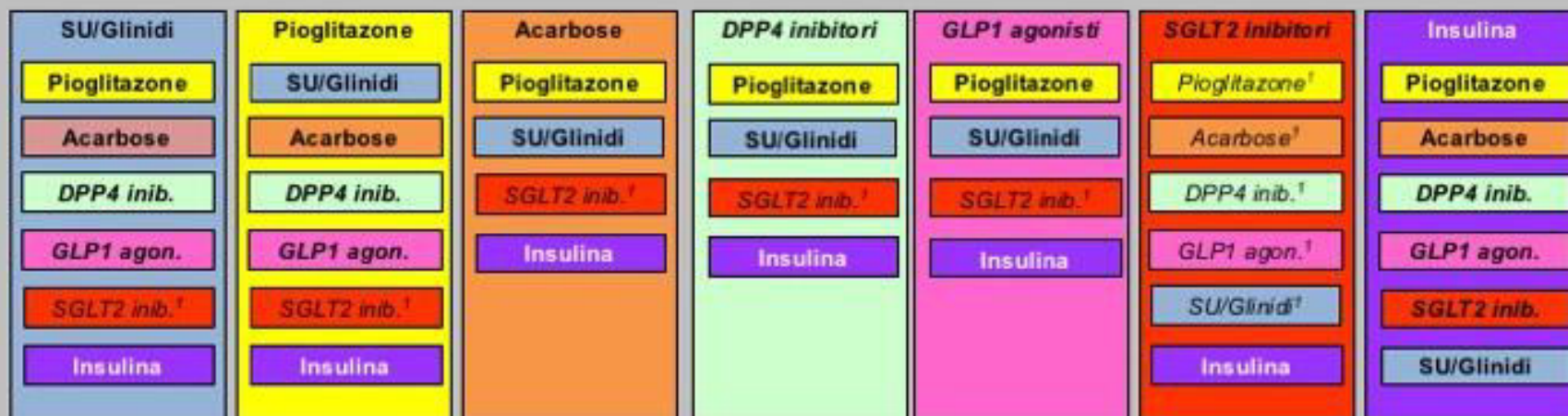


Metformina

Se non sufficiente, aggiungere alla metformina un secondo farmaco:



Se non sufficiente, aggiungere un terzo farmaco:



In caso di cattivo controllo con la triplice terapia, iniziare comunque la terapia insulinica, mantenendo la metformina:

Insulina

con l'eventuale aggiunta di:



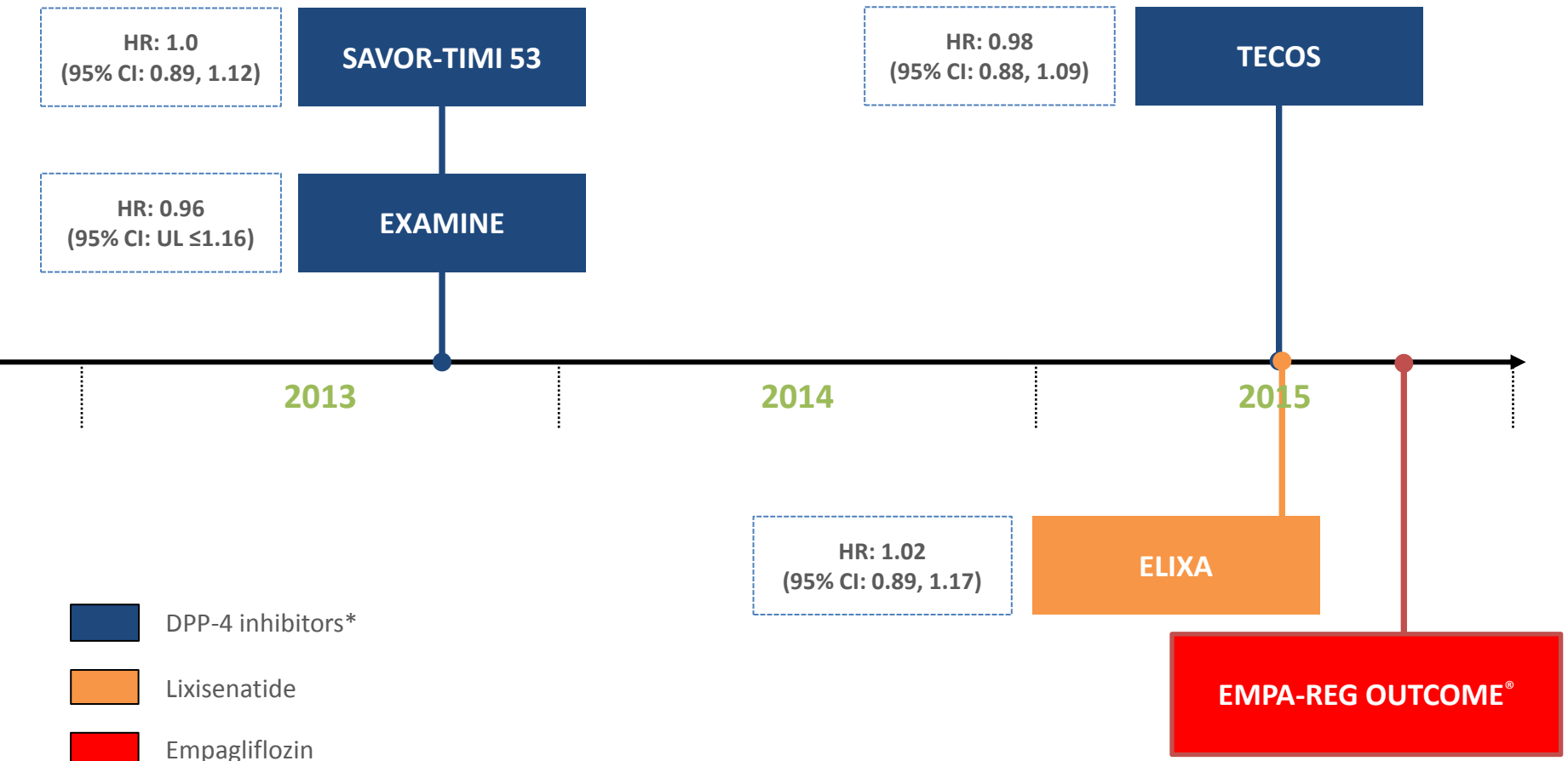
FARMACI IPOGLICEMIZZANTI E SAFETY CV

Dal 2008 L'FDA ha imposto alle aziende produttrici di nuovi farmaci per il DMT2 di effettuare degli studi di “**sicurezza cardiovascolare**” che, con un disegno statistico di «**non inferiorità**», dimostrino chiaramente l'assenza di qualunque rischio cardiovascolare inerente all'impiego dei nuovi farmaci.

Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:689–697. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.017.



RECENT TRIALS OF NEWER GLUCOSE-LOWERING AGENTS HAVE BEEN NEUTRAL ON THE PRIMARY CV OUTCOME



CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4

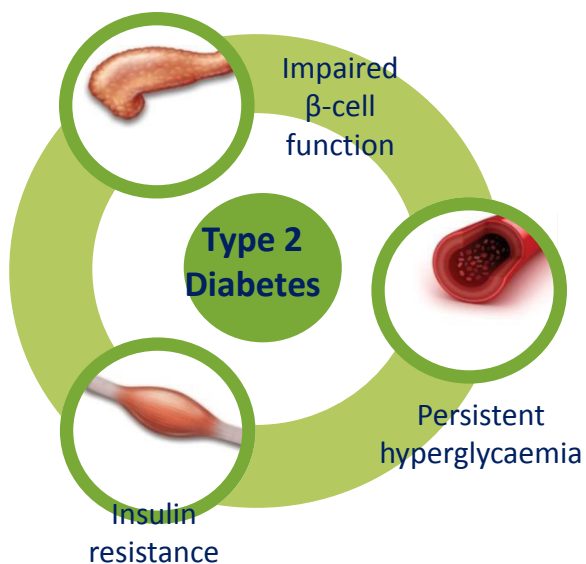
*Saxagliptin, alogliptin, sitagliptin

Adapted from Johansen OE. World J Diabetes 2015;6:1092-96

QUINDI

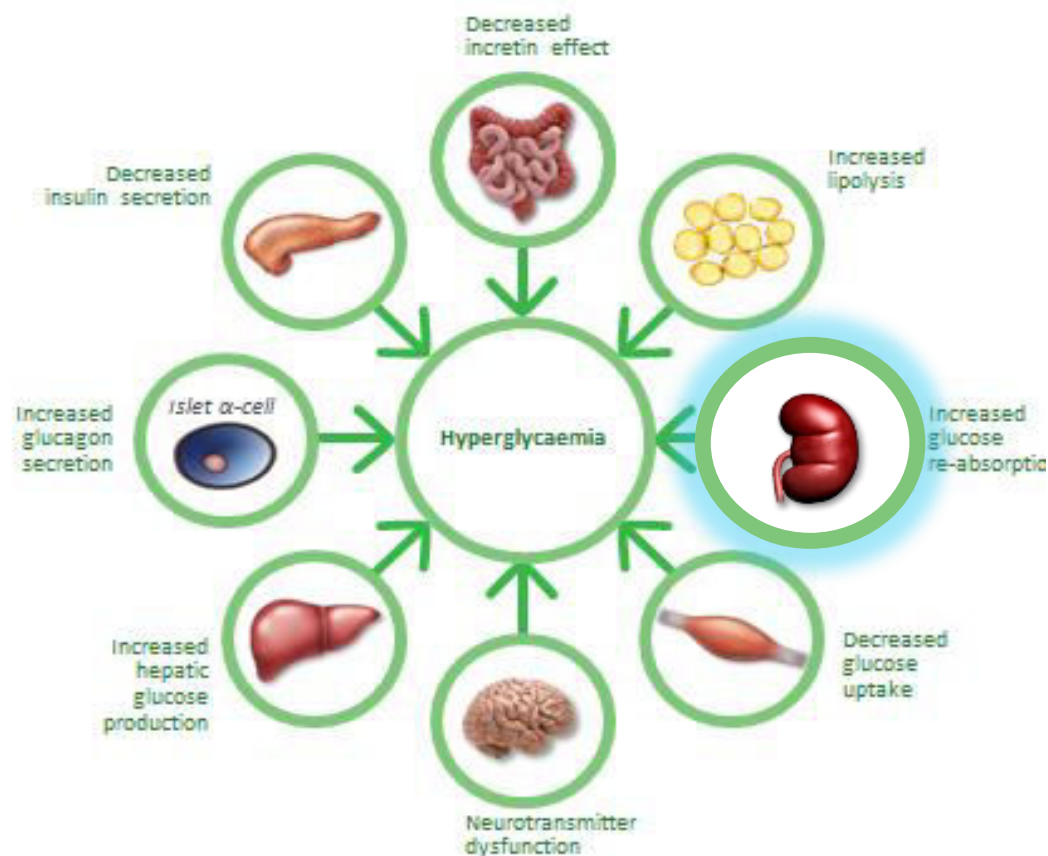


LA RICERCA HA CAMBIATO I SUOI ORIZZONTI: NON PIU' SOLO IPERGLICEMIA, DISFUNZIONE β CELLULARE, INSULINO RESISTENZA MA HA SPAZIATO SU ALTRI AMBITI: IL RENE



T2D, Type 2 Diabetes.

1. Adapted from: DeFronzo RA. *Diabetes*. 2009;58:773–795; 2. Adapted from: Poitout V, Robertson RP. *Endocrinology*. 2002;143:339–342;
3. Adapted from: Robertson RP, et al. *Diabetes*. 2003;52:581–587.



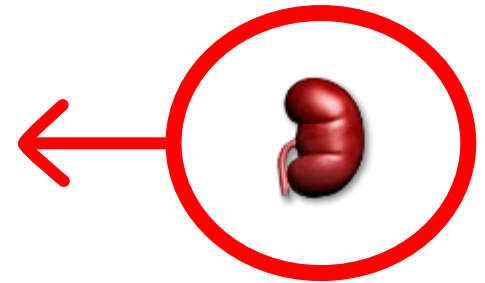
T2D, Type 2 Diabetes.

1. Adapted from: DeFronzo RA. *Diabetes*. 2009;58:773–795; 2. Adapted from: Tahrani AA, et al. *Lancet*. 2011;378:182–197.

UN NUOVO PARADIGMA NELLA TERAPIA DEL T2DM

Il rene contribuisce all'omeostasi glicemica attraverso i seguenti meccanismi:

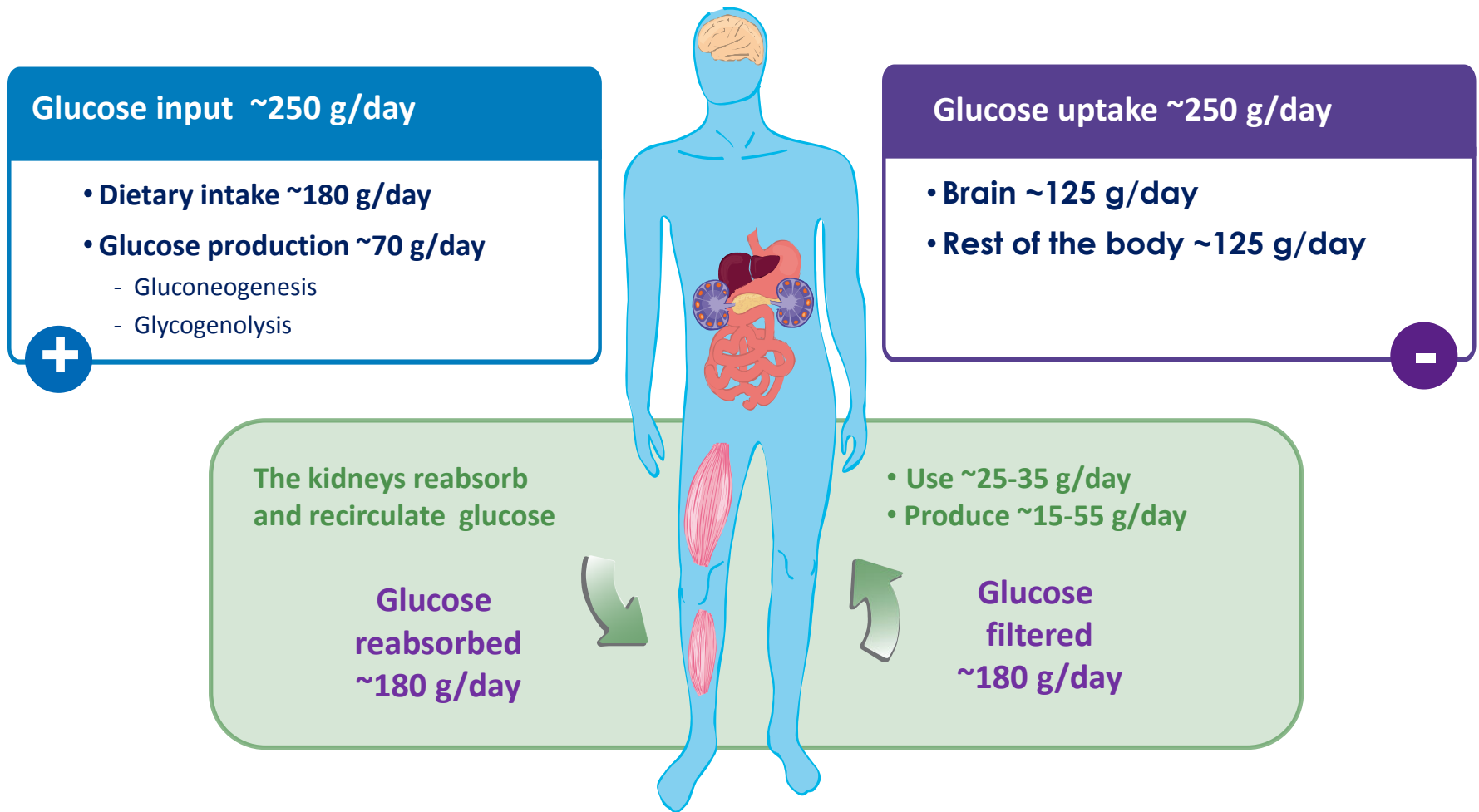
- Gluconeogenesi
- Filtrazione del glucosio
- Riassorbimento del glucosio
- Consumo di glucosio



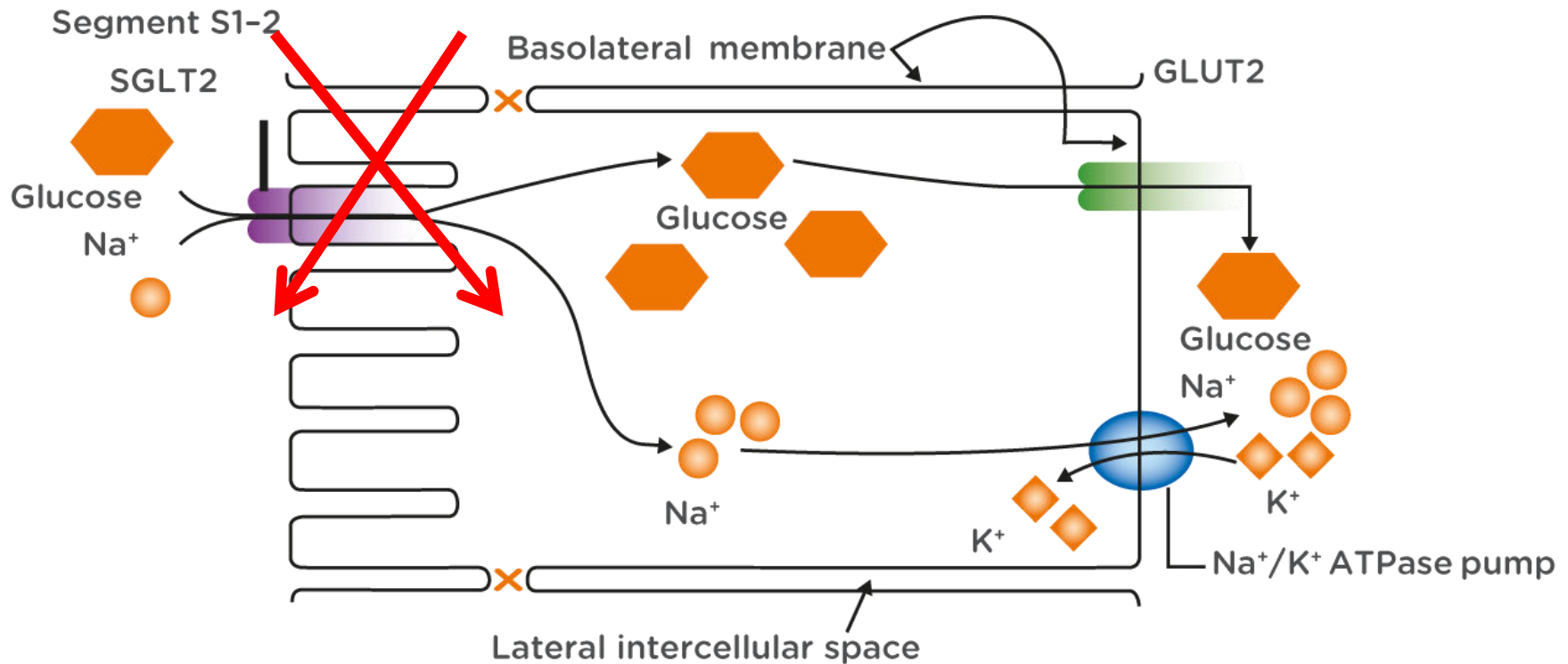
Ognuno di questi processi può essere alterato nei pz con DMT2 e rappresenta un potenziale target per nuove strategie terapeutiche

Adapted from: DeFronzo RA. *Diabetes*. 2009;58:773–795; Adapted from: Tahrani AA, et al. *Lancet*. 2011;378:182–197.

NEL NS CORPO L'OMEOSTASI GLICEMICA HA UN BILANCIO NETTO: ~0 g/die



SGLT^{1,2}



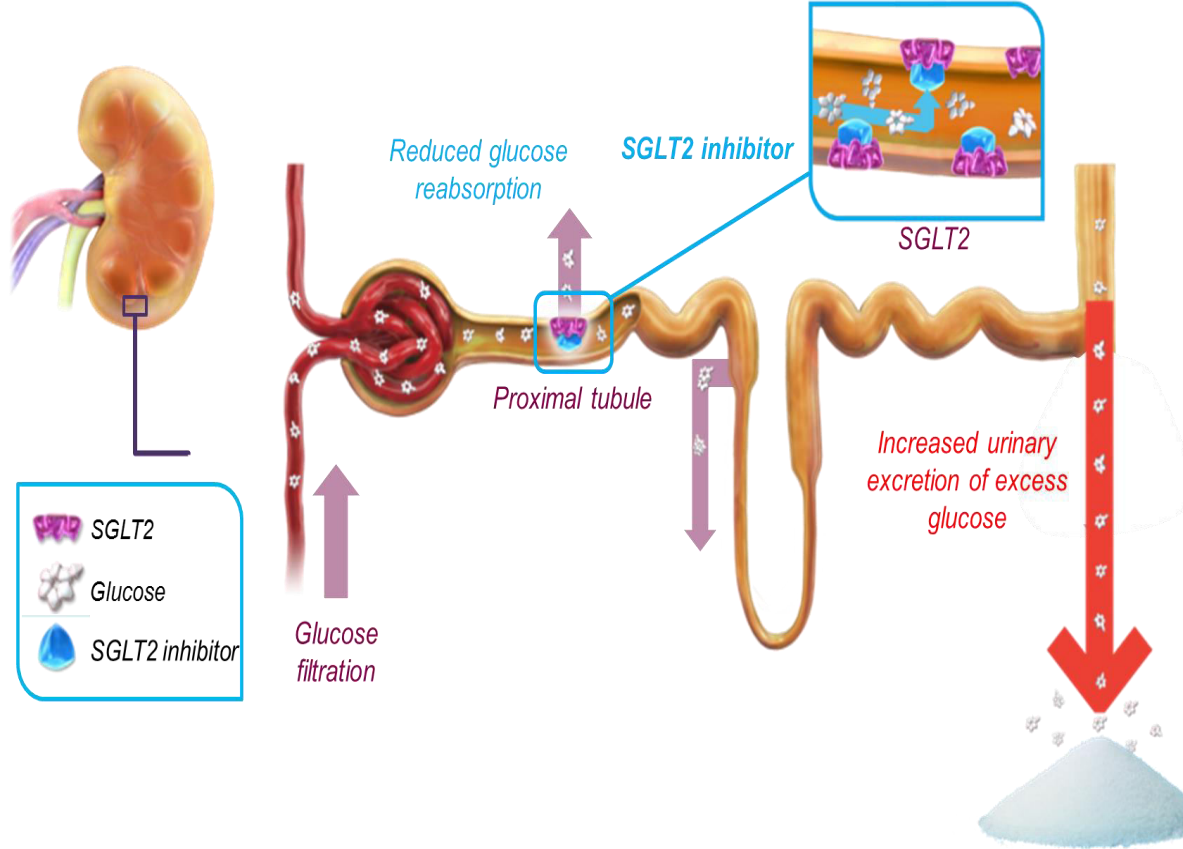
- SGLT sono una famiglia di trasportatori di membrana del glucosio.
- Trasferiscono sodio e glucosio dal lume al citoplasma delle cellule tubulari renali attraverso un meccanismo di trasporto attivo. Nella membrana basale il GLUT2 trasferisce il glucosio intracellulare nell'interstizio e nel plasma con un processo facilitato (via a Na⁺/K⁺ ATPasi)

GLUT2, glucose transporter 2; SGLT, sodium glucose cotransporter.

1. Adapted from: Wright EM, et al. *Physiology* 2004;19:370–76; 2. Bakris GL, et al. *Kidney Int* 2009;75:1272–1277.

SGLT2 INHIBITORS BLOCK RENAL GLUCOSE REABSORPTION TO INCREASE URINARY GLUCOSE EXCRETION

SGLT2 inhibitors block the SGLT2 co-transporter in the proximal nephron¹



Patients treated with SGLT2 inhibitors have increased urinary glucose excretion²

SGLT2, sodium glucose co-transporter 2
1. Singh S, et al. *Muller J Med Science Res* 2014;5:166-173; 2. Zhang L, et al. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:510-516

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

- Randomised, double-blind, placebo-controlled CV outcomes trial
- **Objective**
To examine the long-term effects of empagliflozin versus placebo, in addition to standard of care, on CV morbidity and mortality in patients with **type 2 diabetes and high risk of CV events**

CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

- Studio multicentrico internazionale in **42** paesi con 590 centri
- Ha valutato inizialmente 11000 pz e ne ha randomizzati al trattamento **7020**
- I pz avevano BMI \leq 45 kg/mq, Hba1c tra 7-10%, età media 63 aa, 70% M, BMI 30-31 kg/mq
- Storia di **malattia cardiovascolare pregressa** (infarto miocardio, malattia coronarica, ictus cerebri, angina instabile, arteriopatia obliteranti arti inferiori)
- Esclusi pz con VFG $<$ 30/ml/min (MDRD)

END POINT COMPOSITI

End point primario:

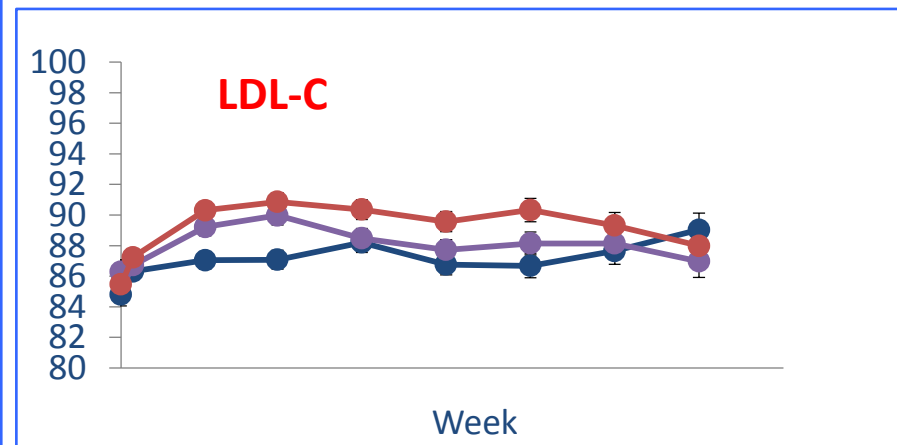
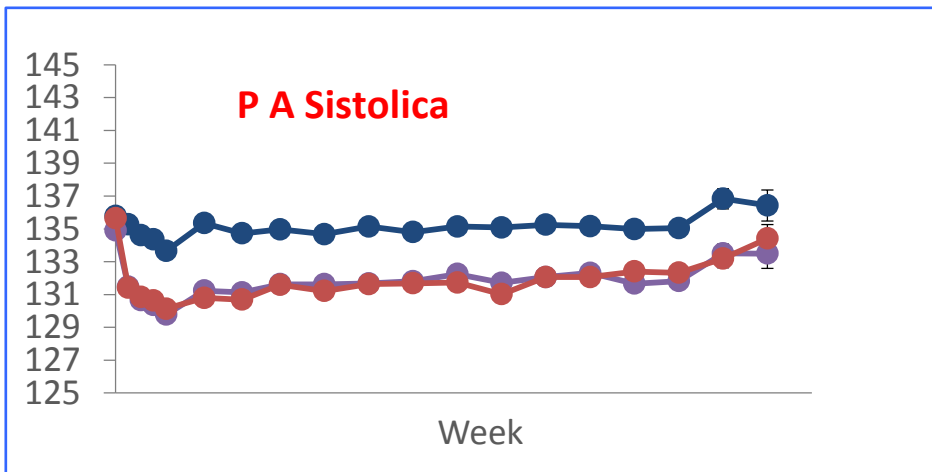
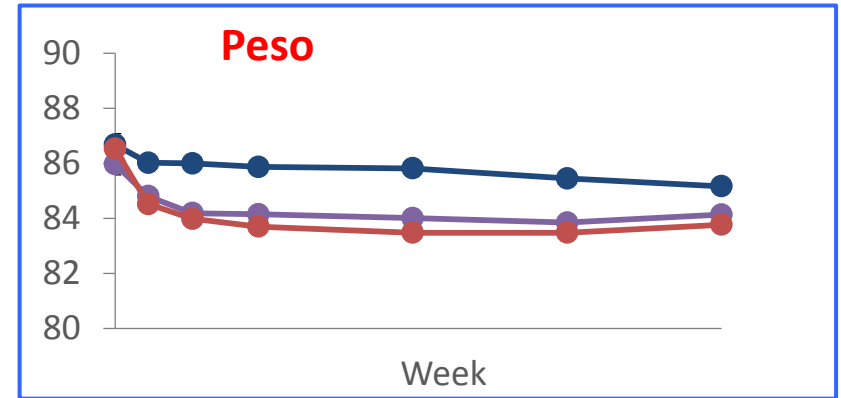
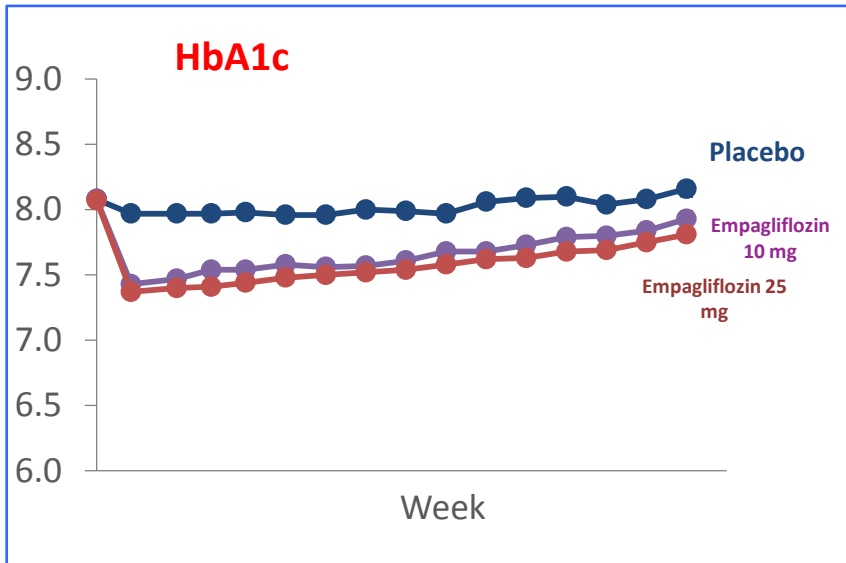
3 MACE: tempo al 1 evento di morte cardiovascolare, IMA/ictus non fatale

End point secondario chiave:

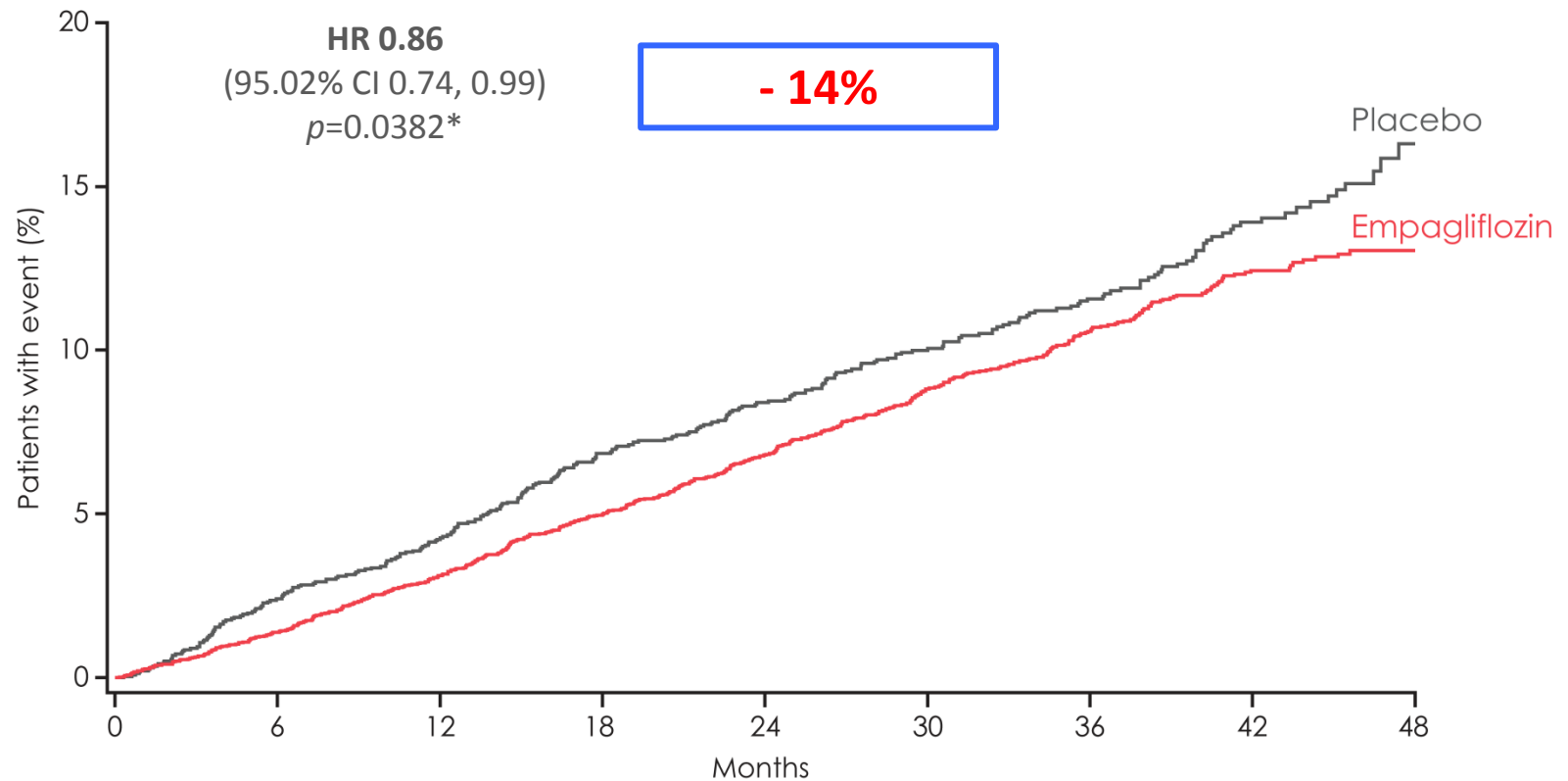
4 MACE: tempo al 1 evento di morte cardiovascolare, IMA/ictus non fatale ed ospedalizzazione per angina instabile e HF

Il trial è proseguito fino al raggiungimento in almeno 691 pz dell'end point primario

EFFETTI EMPAGLIFOZIN



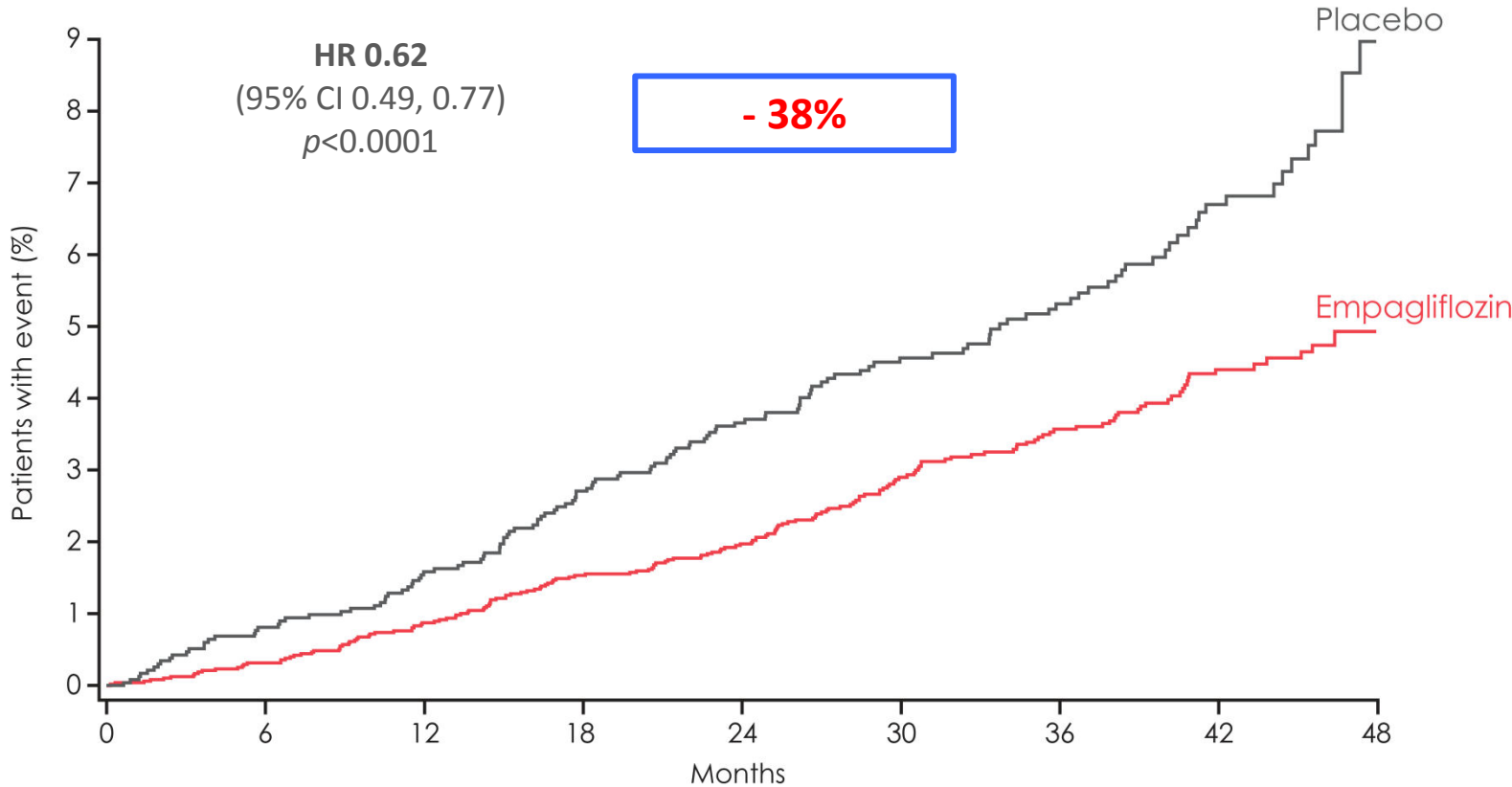
PRIMARY OUTCOME: 3-POINT MACE



No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.
* Two-sided tests for superiority were conducted (statistical significance was indicated if $p \leq 0.0498$)

CV DEATH

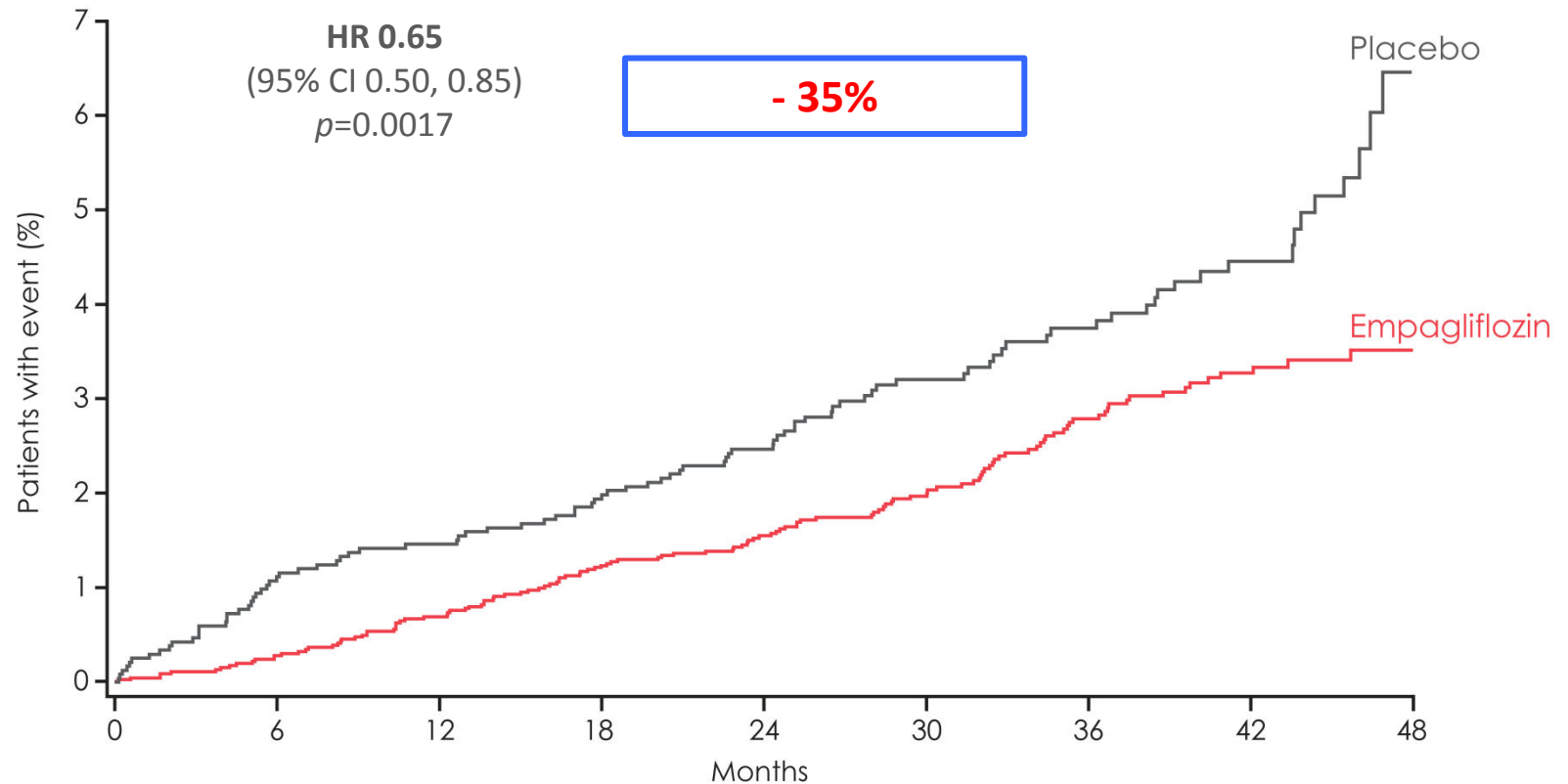


No. of patients									
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Cumulative incidence function. HR, hazard ratio



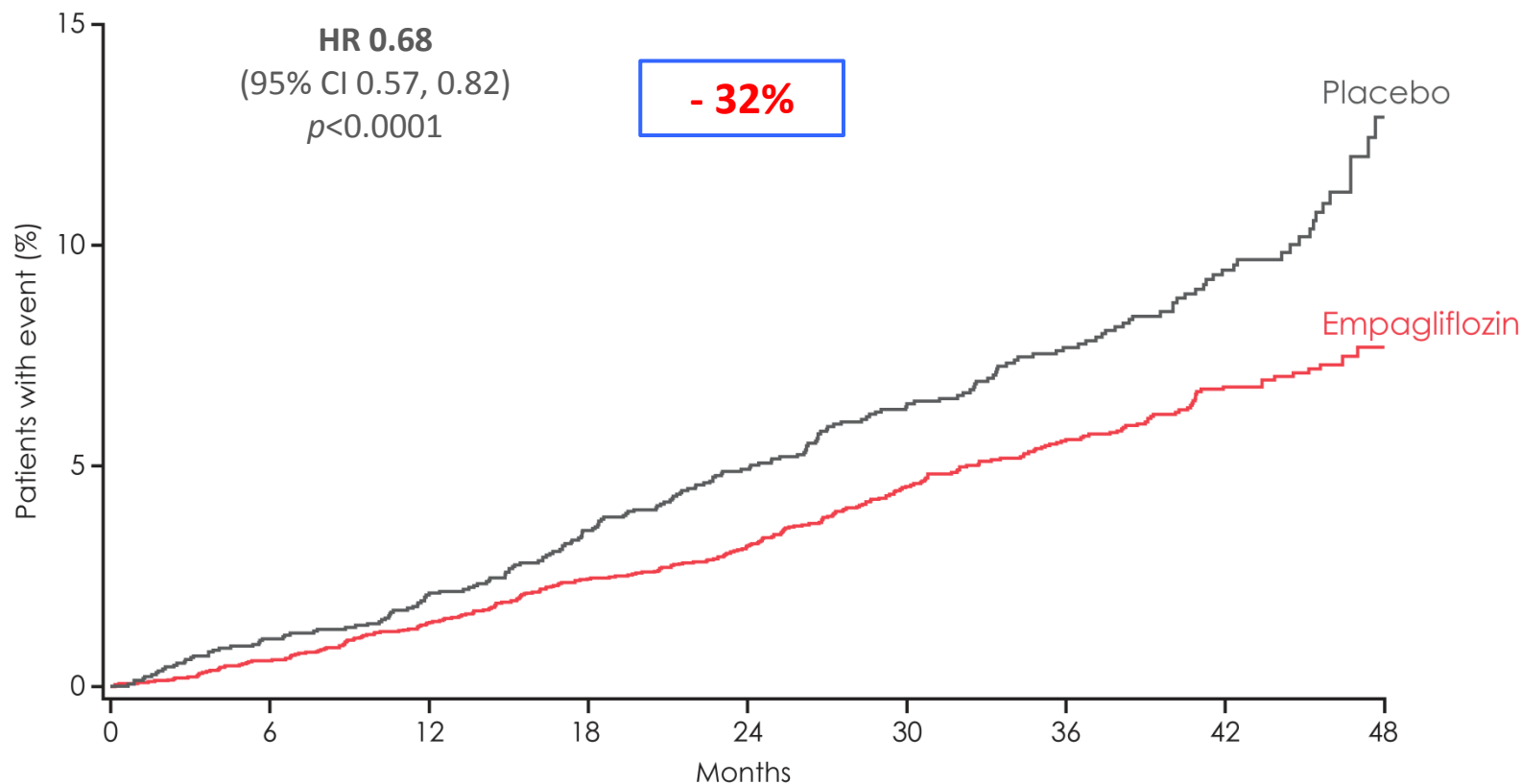
HOSPITALISATION FOR HEART FAILURE



No. of patients

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

ALL-CAUSE MORTALITY



No. of patients

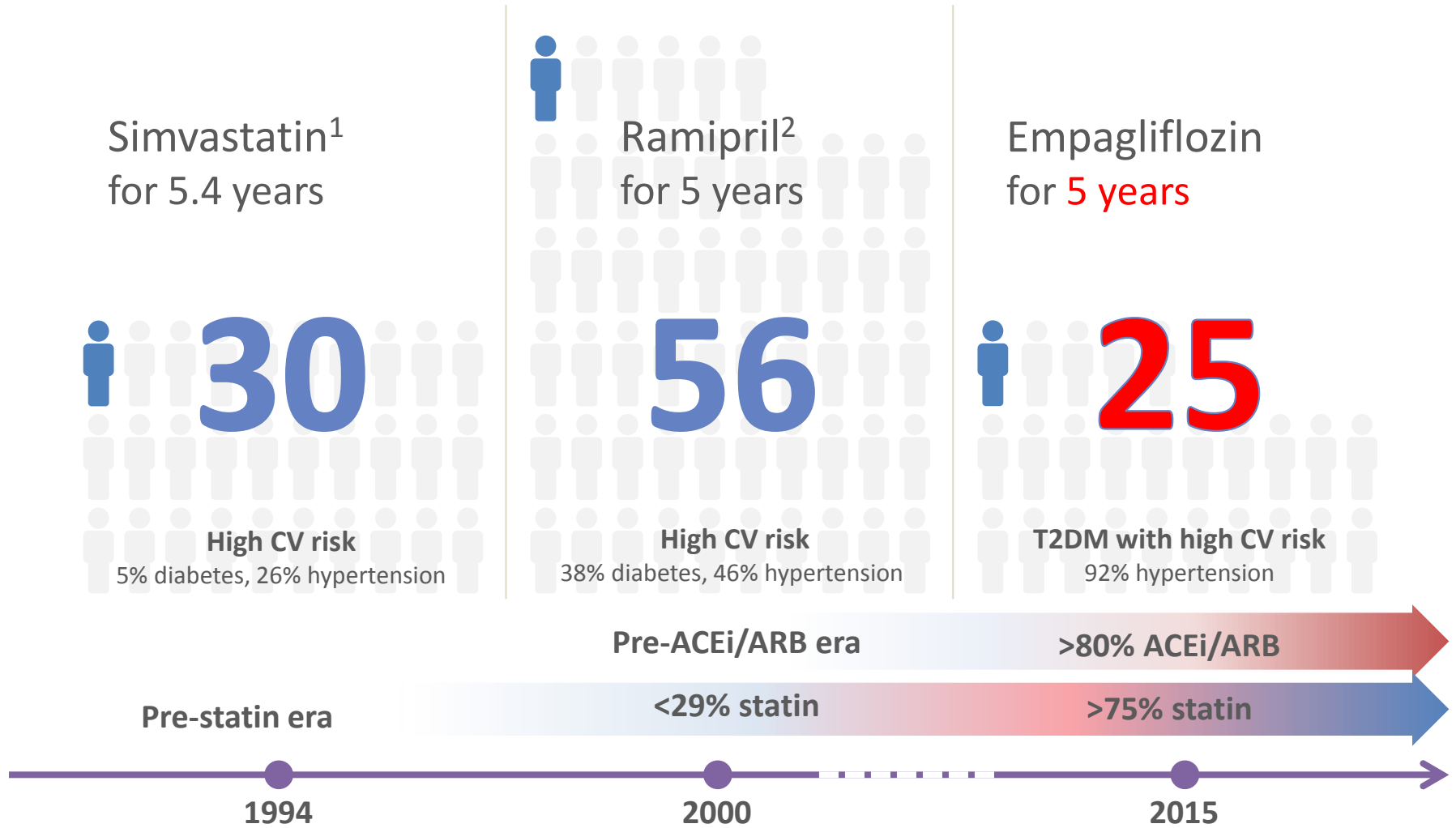
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177



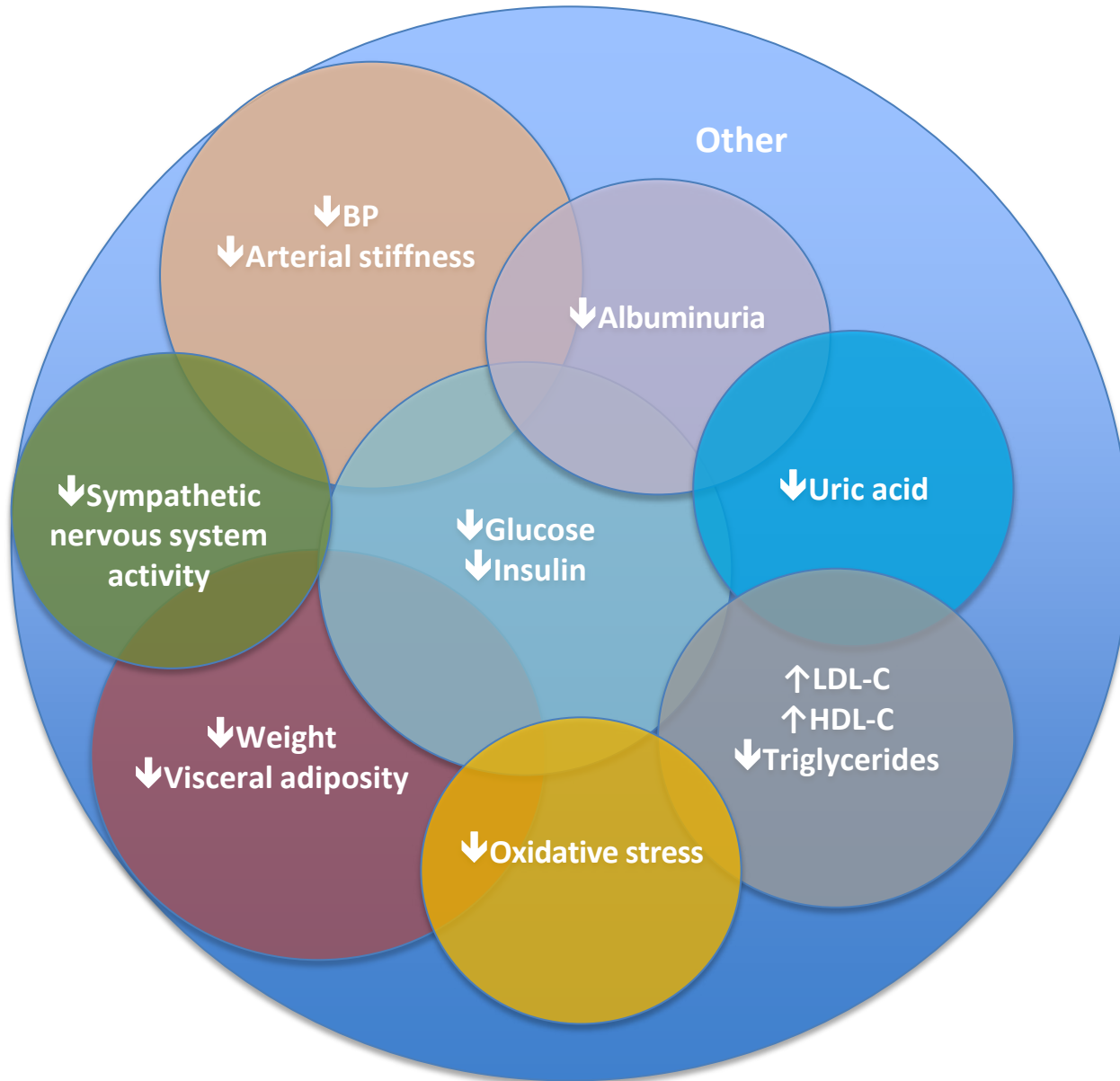
Kaplan-Meier estimate. HR, hazard ratio



Number needed to treat (NNT) to prevent one death across landmark trials in patients with high CV risk



EMPAGLIFLOZIN MODULATES SEVERAL FACTORS RELATED TO CV RISK



Adapted from Inzucchi SE, Zinman, B, Wanner, C et al. Diab Vasc Dis Res 2015;12:90-100

ACTIONS OF SGLT-2 INHIBITORS WITH POTENTIAL TO DIRECTLY OR INDIRECTLY PROTECT THE KIDNEY IN DIABETES

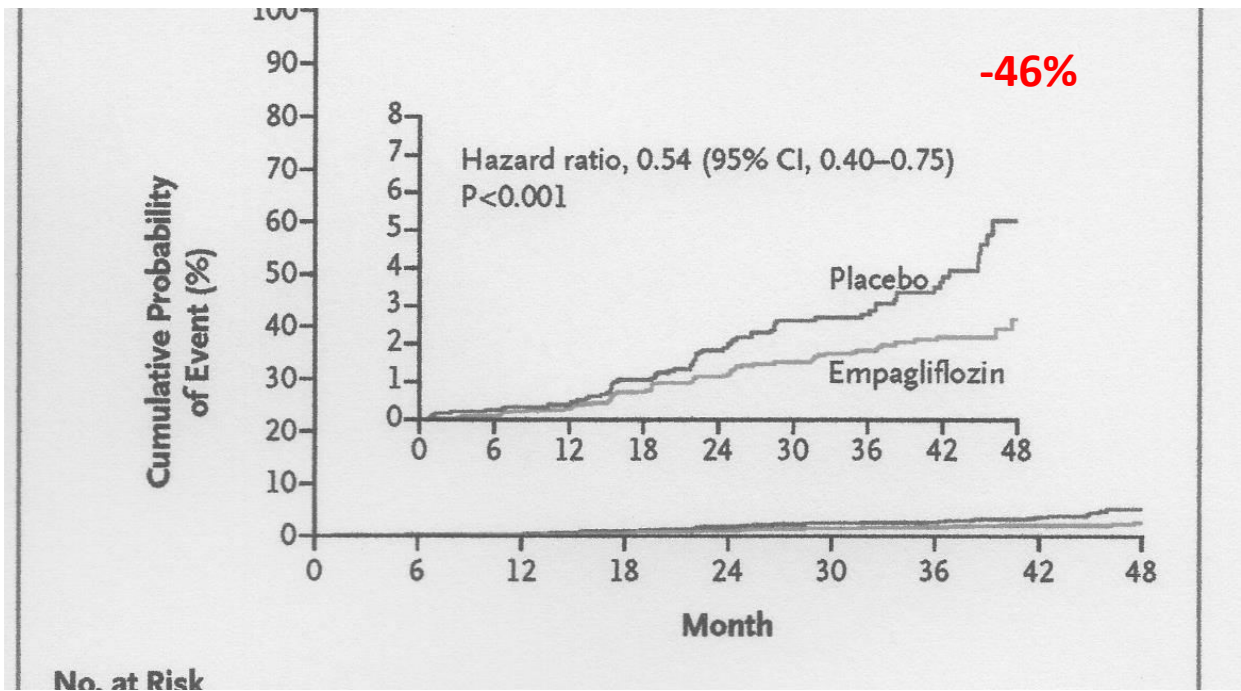
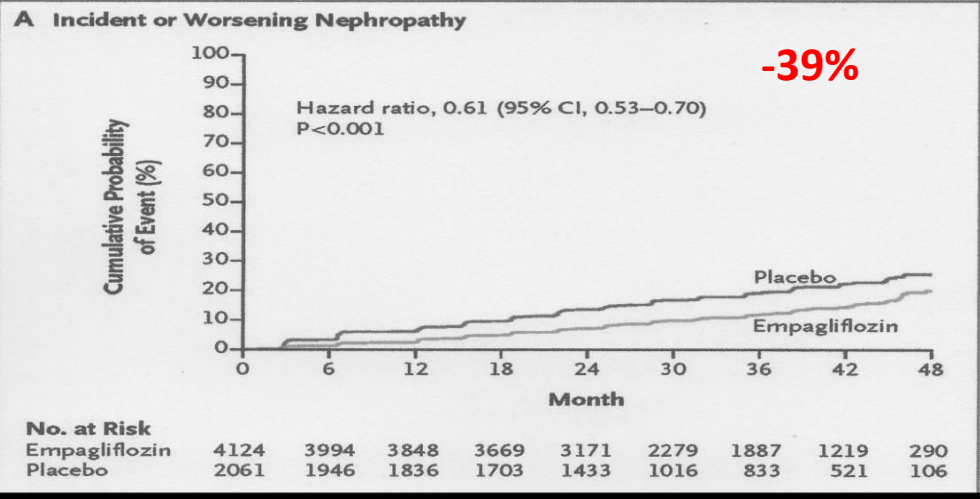
Indirect effects	Direct effects
Improved glycaemic control	Prevent hyperfiltration
Reduced insulin levels	Renin angiotensin system (?)
Improved insulin sensitivity	Prevent tubular hypertrophy
Weight loss	Reduced tubular toxicity of glucose
Reduced blood pressure	Reduced nephrolithiasis?
Reduced uric acid	

ORIGINAL ARTICLE

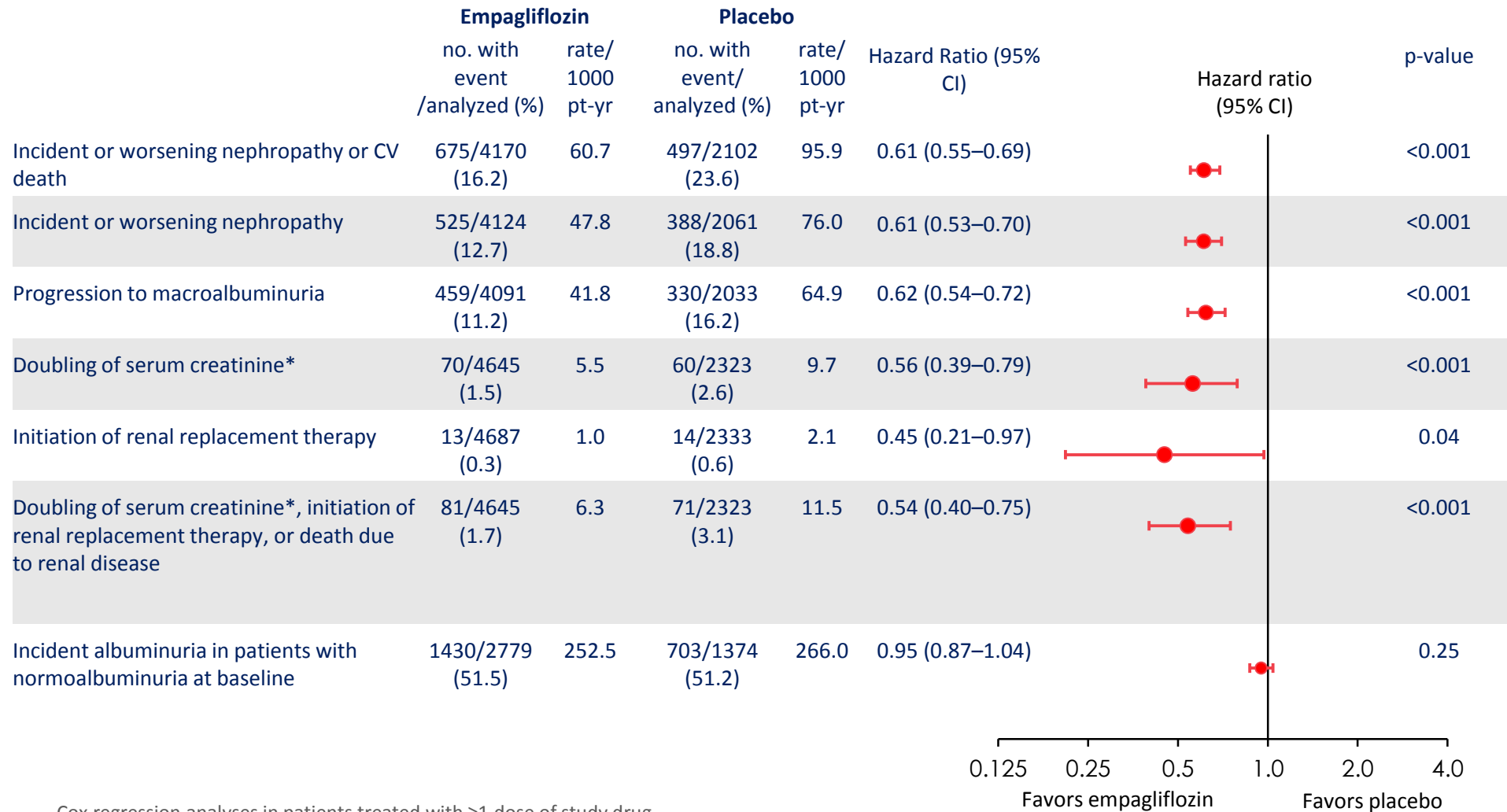
Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes

Christoph Wanner, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,

14 giugno 2016
ADA NEW ORLEANS



RENAL OUTCOMES



Cox regression analyses in patients treated with ≥ 1 dose of study drug.

Analyses were prespecified except for the composite of doubling of serum creatinine, initiation of renal replacement therapy, or death due to renal disease.

*Accompanied by eGFR [MDRD] ≤ 45 ml/min/1.73m².

NICE TECHNOLOGY APPRAISAL GUIDANCE [TA336]

KEY CONCLUSIONS

Empagliflozin in combination with insulin with or without other antidiabetic **drugs is recommended as an option for treating type 2 diabetes**. The Committee concluded that the very small differences in **costs and QALYs** between empagliflozin (10 mg and 25 mg) and its key comparators showed that empagliflozin was a **cost-effective use of NHS resources as dual therapy in combination with metformin, triple therapy in combination with metformin and either a sulfonylurea or a thiazolidinedione, and as an add-on treatment to insulin**.



PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS

	MET	GLP-1 RA	SGLT-2i	DPP-4i	AGi	TZD (moderate dose)	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULIN	PRAML
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate/Severe Mild	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Loss	Loss	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Neutral	Neutral	Gain	Loss
RENAL/ GU	Contra- indicated CKD Stage 3B,4,5	Exenatide Not Indicated CrCl < 30	Not Effective with eGFR < 45 Genital Mycotic Infections	Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin)	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral
GI Sx	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Mild	Moderate	Neutral	Moderate
CHF CARDIAC	Neutral	Neutral	Possible Benefit	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
ASCVD	Benefit					Neutral	?	Neutral	Safe	Neutral	Neutral
BONE	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

■ Few adverse events or possible benefits
 ■ Use with caution
 ■ Likelihood of adverse effects
 ? Uncertain effect

LA POSIZIONE CANADESE

In sintesi :

- Personalizzano fortemente obiettivi di HbA1c e scelta del trattamento in base alle caratteristiche del paziente
- Distinguono il trattamento in base all'HbA1c iniziale del paziente
- Riconoscono gli SGLT-2i come efficaci
- Valorizzano l'evidenza di **EMPAREG OUTCOME**: netta indicazione nel soggetto con elevato rischio CV



Add another class of agent best suited to the individual (*agents listed in alphabetical order*):

Class	Relative A1C Lowering	Hypo-glycemia	Weight	Effect in Cardiovascular Outcome Trial	Other therapeutic considerations	Cost
α-glucosidase inhibitor (acarbose)	↓	Rare	neutral to ↓		Improved postprandial control, GI side-effects	\$\$
Incretin agents: DPP-4 Inhibitors GLP-1R agonists	↓↓ ↓↓ to ↓↓↓	Rare Rare	Neutral to ↓ ↓↓	Neutral (alo, saxa, sita) Neutral (lixi)	Caution with saxagliptin in heart failure GI side-effects	\$\$\$ \$\$\$\$
Insulin	↓↓↓	Yes	↑↑	Neutral (glar)	No dose ceiling, flexible regimens	\$- \$\$\$\$
Insulin secretagogue: Meglitinide	↓↓	Yes	↑		Less hypoglycemia in context of missed meals but usually requires TID to QID dosing Gliclazide and glimepiride associated with less hypoglycemia than glyburide	\$\$
Sulfonylurea	↓↓	Yes	↑			\$
SGLT2 inhibitors	↓↓ to ↓↓↓	Rare	↓↓	Superiority (empa in T2DM patients with clinical CVD)	Genital infections, UTI, hypotension, dose-related changes in LDL-C, caution with renal dysfunction and loop diuretics, dapagliflozin not to be used if bladder cancer, rare diabetic ketoacidosis (may occur with no hyperglycemia)	\$\$\$
Thiazolidinediones	↓↓	Rare	↑↑	Neutral	CHF, edema, fractures, rare bladder cancer (pioglitazone), cardiovascular controversy (rosiglitazone), 6-12 weeks required for maximal effect	\$\$
Weight loss agent (orlistat)	↓	None	↓		GI side effects	\$\$\$

alo=alogliptin; glar=glargine; saxa=saxagliptin; sita=sitagliptin; lixi=lixisenatide; empa=empagliflozin



POSITION STATEMENT

Farmaci ipoglicemizzanti, malattie cardiovascolari e renali

Enzo Bonora, Antonio Bossi, Daniela Bruttomesso, Angelo De Pascale, Gabriella Gruden, Davide Lauro, Frida Leonetti, Edoardo Mannucci, Roberto Miccoli, Annalisa Natalicchio, Gianluca Perseghin, Francesco Purrello, Ferdinando Sasso, Giorgio Sesti

Il presente documento mira a presentare la posizione ufficiale della Società Italiana di Diabetologia (SID) in merito alla ricaduta clinico-assistenziale dei risultati di recenti studi sugli effetti cardiovascolari e renali di alcuni farmaci ipoglicemizzanti. La posizione viene espressa rispondendo a dieci domande chiave che prendono in esame non solo gli aspetti clinici ma anche quelli regolatori ed economici. La SID, come recentemente riportato in vari documenti, ritiene che tutti questi aspetti debbano essere patrimonio culturale dei diabetologi italiani, di quanti curano le persone con diabete e di chi ha la responsabilità di organizzare l'assistenza diabetologica.

I contenuti di questo documento integrano ed estendono quanto riportato negli Standard di cura del diabete delle Società Italiane di diabetologia (8).

Box 3 - In pazienti con pregressa malattia cardiovascolare la terapia ipoglicemizzante dovrebbe includere empagliflozin oppure liraglutide anche in persone in buon controllo glicemico con la terapia in corso.

Box 4 - Sembra prudente non considerare necessariamente estendibile ad un'intera classe quanto osservato con una singola molecola ma sembra ragionevole considerare possibile un effetto classe a meno che non ci siano evidenze che lo neghino. Nel caso specifico, l'effetto classe degli agonisti del recettore di GLP-1 è negato dalla valutazione complessiva dei risultati degli studi ELIXA e LEADER, senza che questo escluda che benefici cardiovascolari potrebbero essere osservati negli studi in corso con exenatide (EXSCCEL), dulaglutide (REWIND) e semaglutide (SUSTAIN 6). L'effetto classe degli inibitori di SGLT-2 non può essere stabilito con certezza fino a che non saranno disponibili i risultati degli studi in corso con canagliflozin (CANVAS) e dapagliflozin (DECLARE).

Box 5 - Empagliflozin e liraglutide oltre a benefici cardiovascolari, hanno determinato, indipendentemente dagli effetti sulla glicemia, importanti benefici renali. In virtù di ciò, quanto meno in soggetti con pregressa malattia cardiovascolare, empagliflozin o liraglutide dovrebbero essere considerate utili nella nefroprotezione. E' possibile che i benefici di empagliflozin si estendano anche agli altri inibitori di SGLT-2, e che quelli di liraglutide siano condivisi anche da altri agonisti del recettore di GLP-1 ma ciò deve essere ancora verificato con studi clinici di outcome renale attualmente in corso.

Box 9 - I risultati particolarmente favorevoli dei trial, potrebbero portare alla revisione dei criteri di rimborsabilità ammettendo l'associazione di empagliflozin (e degli altri inibitori di SGLT-2) anche con farmaci ipoglicemizzanti diversi dalla metformina e dall'insulina e modificando i limiti di HbA1c previsti per la rimborsabilità di liraglutide e per gli altri gli agonisti del recettore di GLP-1.

Box 10 - La terapia con inibitori di SGLT-2 e/o con gli agonisti del recettore di GLP-1 in aggiunta ad altri farmaci ipoglicemizzanti non-insulinici potrebbe essere economicamente sostenibile per i minori costi legati alle complicanze cardiovascolari e renali del diabete oltre che per i minori costi legati a queste terapie rispetto ad alternative basate su schemi insulinici complessi.

CARDIOLOGIA: LINEE GUIDA 2016

European Heart Journal Advance Access published May 20, 2016



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw128

ESC GUIDELINES

CME 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Recently, empagliflozin (an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2), has been shown to improve outcomes (including the reduction of mortality and HF hospitalizations) in patients with type 2 diabetes.¹³⁰ Other hypoglycaemic agents have not been shown convincingly to reduce the risk of cardiovascular events and may increase the risk of HF. Intensification of hypoglycaemic therapy to drive down glycated haemoglobin (HbA1c) with agents other than empagliflozin does not reduce the risk of developing HF (for details see Section 11.6 on diabetes).



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw106

JOINT ESC GUIDELINES

CME 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)

Very recently, the SGLT2 inhibitor empagliflozin demonstrated substantial reductions in CVD death (by 38%) and all-cause mortality (by 32%), as well as in hospitalisation for HF (by 35%), as compared with standard care, suggesting use of an SGLT2 inhibitor should come very early in the course of management of patients with DM and CVD.³⁹⁴ The pattern of trial results whereby non-fatal MI and stroke

Avoidance of hypoglycaemia and excessive weight gain should be considered and individual approaches (with respect to both treatment targets and drug choices) should be considered in patients with advanced disease.	IIa	B	393, 374, 393
In patients with type 2 DM and CVD, the use of an SGLT2 inhibitor should be considered early in the course of the disease to reduce CV and total mortality.	IIa	B	394
Lipid lowering agents (principally statins) are recommended to reduce CV risk in all patients with type 2 or type 1 DM above the	I	A	371, 372

Algoritmo AIFA su SGLT2i

	Vantaggi	Svantaggi	Costi
Inibitori SGLT-2 <ul style="list-style-type: none">•dapagliflozin•canagliflozin•empagliflozin	<ul style="list-style-type: none">•Efficacia ipoglicemizzante anche in stadi avanzati di malattia•Basso rischio di ipoglicemie•Riduzione del peso corporeo•Riduzione della pressione arteriosa•Mono-somministrazione•Riduzione della mortalità totale e cardiovascolare in pazienti ad alto rischio (empagliflozin)	<ul style="list-style-type: none">•Rischio di infezioni uro-genitali•Poliuria con possibile rischio di deplezione di volume e ipotensione•Non raccomandati se eGFR<60 ml/min/1.73m²•Possibile rischio di chetoacidosi diabetica in determinate circostanze•Possibile riduzione della densità ossea e maggiore rischio di fratture (canagliflozin)	Moderatamente elevato

FONTE AIFA:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/algoritmi-terapeutici>

IL POTENZIALE PER LA TERAPIA CON INCRETINE

L'effetto incretinico è attribuito a 2 ormoni intestinali, GLP-1 and GIP, rilasciati in risposta all'assunzione di cibo

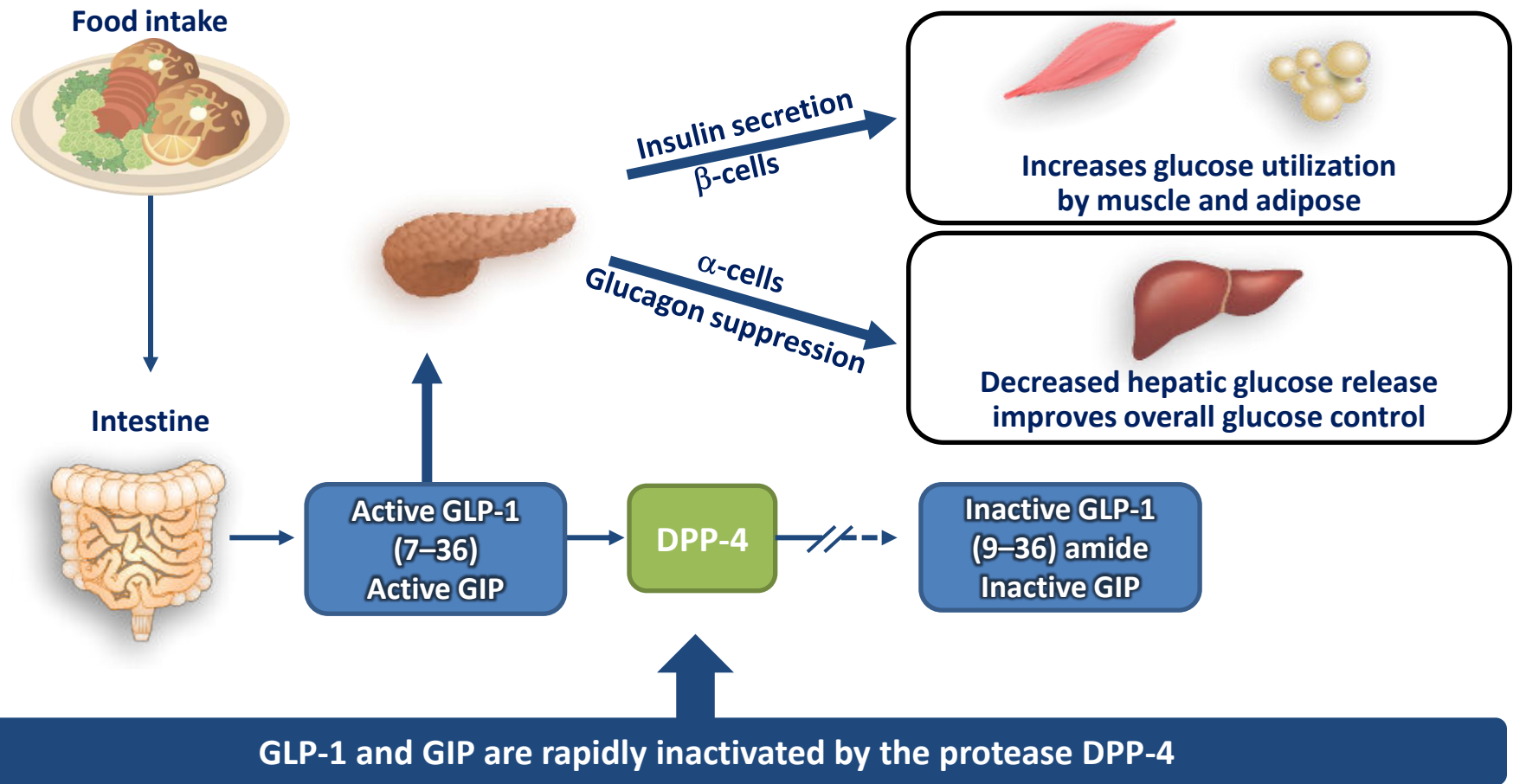
GLP-1 e GIP stimolano la secrezione di insulina dalle β -cellule in modalità glucosio-dipendente

GLP-1 sopprime la secrezione di glucagone dalle α -cellule in modalità glucosio-dipendente

Nel DMT2 l'effetto incretinico è RIDOTTO

1. Drucker DJ et al. *Diabetes Care* 2003;26:2929-40
2. Baggio LL et al. *Gastroenterology* 2007;132:2131-57
3. Drucker DJ. *Exp Opin Investig Drugs* 2003;12:87-100

GLP-1 AND GIP MEDIATE GLUCOSE-STIMULATED INSULIN RELEASE AND SUPPRESS GLUCAGON PRODUCTION

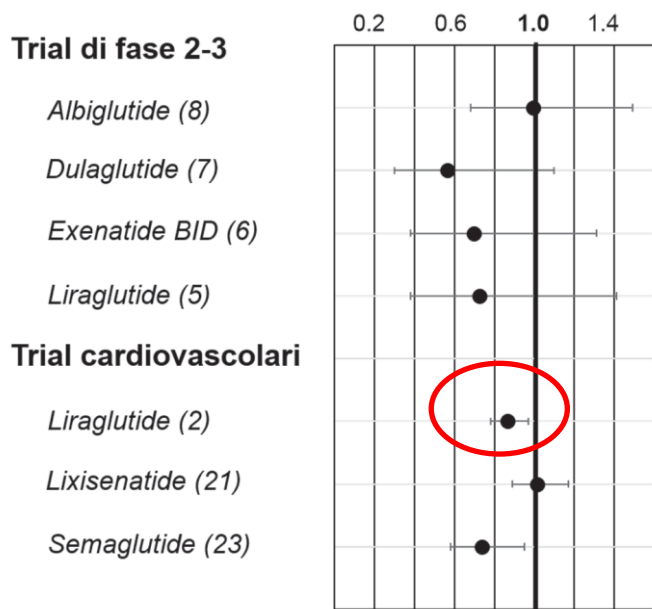


1. Drucker DJ. *Expert Opin Invest Drugs* 2003;12:87-100.

2. Ahrén B. *Curr Diab Rep* 2003;3:365-72.

LEADER

Lo studio LEADER è uno dei più grandi (9340 pazienti) e più lunghi (3.8 anni di follow-up medio) tra gli studi di sicurezza cardiovascolare condotti sui nuovi farmaci per il diabete di tipo 2. La popolazione studiata era costituita principalmente da pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori



Endpoint	HR [IC 95%]
Endpoint primario ^a	0.87 [0.78-0.97]
Mortalità totale	0.85 [0.74-0.97]
Mortalità cardiovascolare	0.78 [0.66-0.93]
Infarto del miocardio	0.86 [0.73-1.00]
Ictus	0.86 [0.71-1.06]
Ricovero per scompenso cardiaco	0.87 [0.73-1.05]
Complicanze microvascolari ^b	0.84 [1.73-1.97]

-22%
morte cardiovascolare

Hazard ratio per gli eventi cardiovascolari maggiori nei trial con agonisti recettoriali del GLP-1

LEADER

- Si è evidenziata una **riduzione significativa dell'incidenza complessiva di eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità, sia totale che cardiovascolare**
- **un trend verso la riduzione, seppure senza raggiungere la significatività statistica, è stato osservato anche per l'incidenza di infarto, ictus e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco**

BIBLIOGRAFIA

Grazie

- Zinnmann J et al : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *Engl J Med* 373;22 NEJM.org November 26, 2015
- Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1815-23.
- Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015 June 4
- Agency for Healthcare Research and Quality, *Healthcare Quality Report*.
- Alakeson V. *Why Oregon went wrong*. *British Medical Journal* 2008;337:a2044. doi: 10.1136/bmj.a2044.
- Apolone G. et al, "L'appropriatezza dell'uso dell'ospedale: i risultati di uno studio all'ospedale S. Gerardo di Monza", *Fed. Med.* 1993; 8:27-32.
- Baglio G, Materia E, Vantaggiato G, Perucci CA. *Valutare l'appropriatezza dei ricoveri con i dati amministrativi*. *Tendenze Nuove* 2001;1: 51-70; 2001.
- Balduzzi R. *L'appropriatezza in sanità: il quadro di riferimento legislativo*. In Falcitelli N., Trabucchi M., Vanara F. *Rapporto Sanità 2004. L'appropriatezza in sanità: uno strumento per migliorare la pratica clinica*. 2004. Il Mulino, Bologna.
- Brook RH, Chassin MR, Fink A. et al. *A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies*. *Int J Technol Assess Health Care*. 1986; 2:53-63.
- Park RE, Fink A, Brook RH, et al. *Physician ratings of appropriate indications for six medical and surgical procedures*. *Am J Public Health*. 1986;76:766-772
- Buetow SA, Sibbald B, Cantril JA et al. *Appropriateness in health care: applications to prescribing*. *Soc Sci Med* 1997;45:261-271.
- Chalmers I. *The Cochrane collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care*. *Ann N Y Acad Sci* 1993;31:703-63
- Chassin MR, Koseoff J, Park RE, et al. *Does inappropriate use explain geographic variations in the use of health care services? A study of three procedures*. *JAMA* 1987; 258 (18): 2533-2537.
- Cinotti R. et al. *Glossario della qualità e dell'accreditamento*. 2005. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna.
- Doyle, J. *Returns to Local-Area Healthcare Spending: Using Shocks to Patients far from Home*. 2010. Consultabile all'indirizzo: http://www.mit.edu/jjdoyle/doyle_vacation_feb2010.pdf.
- Evans RG. *The dog in the night-time: Medical practice variations and health policy*. in Andersen TF, Mooney G (eds), *The Challenges of Medical Practice Variations*, pp 117-152. London: Macmillan Press, 1990.
- Fellin G, Apolone G, Tampieri A, Bevilacqua, Merregalli G, Minella C, Liberati A. *Appropriateness of hospital use: an overview of Italian studies*. *Int J Qual HealthCare* 1995;7(3):219-25