



Guida pratica all'uso farmaci ipoglicemizzanti inclusi nella nota 100 AIFA (SGLT2-i, GLP1-ra, DPP4-i)

A cura di: *Medea Gerardo, Cristiano Crisafulli, Tindaro Iraci, Claudio Cricelli*
Società Italiana di Medicina Generale, Firenze

Versione 1, 6 Marzo 2022

Avvertenza importante: per consultare la flow-chart operativa e le informazioni necessarie per l'applicazione della nota 100, andare direttamente al capitolo 2 a pag. 17 di questo documento.

1. Breve riassunto delle caratteristiche farmacologiche delle tre classi di farmaci (dalle schede tecniche dei singoli farmaci dal sito AIFA (1))

Farmaci Incretino-mimetici : DPP4i e GLP1ra

I farmaci incretino-mimetici potenziano l'effetto incretinico fisiologico che consiste in una maggiore secrezione insulinica a livello delle β -cellule pancreatiche dopo l'ingestione orale di glucosio.

L'effetto è sostenuto da due ormoni, il Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) e il Glucose-mediated Insulinotropic Polypeptide (GIP), prodotti, rispettivamente, dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon e dalle cellule K del duodeno, digiuno e ileo, dopo un pasto che causa un aumento della glicemia.

I farmaci incretinomimetici comprendono due classi di molecole:

- gli agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1ra) che mimano direttamente gli effetti degli ormoni naturali;
- gli inibitori della DiPeptidil-Peptidasi-4 (DPP4i) o gliptine, che inibiscono la degradazione (molto rapida) del GLP-1 e del GIP mantenendone elevati i livelli endogeni.

La maggiore stimolazione del recettore del GLP1/GIP determina la stimolazione della secrezione insulinica e la soppressione della secrezione di glucagone, con



meccanismo glucosio dipendente, normalizzando quindi la glicemia con un basso rischio ipoglicemico. L'efficacia è maggiore in presenza di una sufficiente funzione β -cellulare.

Grazie ad un'azione diretta centrale (ipotalamica) ed al rallentamento dello svuotamento gastrico, i GLP1ra inibiscono anche l'appetito e favoriscono, nei trattamenti protratti, il calo ponderale.

DPP4i o gliptine

Potenza ipoglicemizzante: i DPP4i determinano un calo dell'emoglobina glicata del 0,5-0,6%

Modalità di somministrazione: per os

Sicurezza:

Hanno un basso rischio di ipoglicemia se non associate a farmaci che la possono provocare.

Segnalato un rischio raro di pancreatite acuta.

Le gliptine sono sicure dal punto di vista cardiovascolare, senza però mostrare alcun beneficio sugli esiti cardiovascolari e di protezione sulla progressione della malattia renale (trial SAVOR-TIMI53 (2), EXAMINE (3) e TECOS (4)). Per saxagliptin è stato segnalato un maggior rischio di scompenso cardiaco.

Controindicazioni principali:

Non sono utilizzabili in gravidanza e nell'allattamento

Utilizzo nell'insufficienza renale (tab. 1)

- Alogliptin: utilizzabile fino alla dialisi, con aggiustamento della dose se GFR <50 ml/min
- Linagliptin: non è necessario alcun aggiustamento della dose di linagliptin nei pazienti con compromissione renale.
- Saxagliptin: nei pazienti con GFR < 45 mL/min, la dose raccomandata è 2,5 mg una volta al giorno. Non è raccomandato per l'uso in pazienti con malattia renale terminale (ESRD).
- Sitagliptin: sono raccomandati dosaggi più bassi nei pazienti con GFR <45 mL/min. Se VFG tra 30 e <45 ml/min: 50 mg die; Se VFG < 30 ml/min: 25 mg die



- Vildagliptin: modulare il dosaggio <45 ml/min (50 mg 1 sola volta al dì) e da utilizzare con cautela in dialisi

Tab. 1 farmaci per la terapia del DM2 e VFG (dalla nota 100 AIFA)

Tabella B. Utilizzo dei farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2 nell'insufficienza renale (modificata da *Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018* e aggiornata in base alle schede tecniche all'agosto 2021)

VFG fino a (mL/min*1.73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	dialisi
Acarbosio ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
DPP4i										
Alogliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Linagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Saxagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso
Sitagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Vildagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
GLP1-RA										
Dulaglutide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Exenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Exenatide LAR	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Liraglutide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Lixisenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Semaglutide s.c.	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Semaglutide orale	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Insulina umana/analoghi dell'insulina	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Metformina	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Pioglitazone	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Repaglinide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
SGLT2i										
Canagliflozin ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Dapagliflozin ^c	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo
Empagliflozin ^d	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Ertugliflozin ^d	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Sulfaniluree										
Glibenclamide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Gliclazide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Glimepiride	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Glipizide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Gliquidone	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso

DPP4i= inibitori del DPP4; GLP1-RA= agonisti recettoriali del GLP1; SGLT2i= inibitori del SGLT2.

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

^aUtilizzabile per VFG fino a 25 mL/min; ^bse VFG <60 mL/min iniziare e continuare la terapia con la dose da 100 mg; se VFG <30 mL/min non iniziare il trattamento mentre è possibile continuarlo fino alla dialisi o al trapianto renale nei pazienti già in trattamento; ^cse VFG <25 mL/min non iniziare il trattamento; ^diniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se VFG >60 mL/min; se durante la terapia VFG scende sotto 45 mL/min persistentemente, sospendere il farmaco.

Effetti collaterali più comuni (tab. 2)



Variabili tra le varie molecole: Cefalea, nausea, vertigini; effetto neutro sul peso corporeo

Tab. 2 principali effetti collaterali dei farmaci per la terapia del DM2 (dalla nota 100 AIFA)

Tabella C. Potenziali rischi dei farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (modificato da *Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018* e aggiornato in base alle schede tecniche all'agosto 2021)

	Acarbosio	DPP4i	GLP1-RA	Insulina umana/a/analoghi dell' insulina	Metformina	Pioglitazone	SGLT2i	SU/repaglinide
Interazione con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	-	++
Ipoglicemie	-	-	-	++	-	-	-	+++
Aumento di peso	-	-	-	++	-	++	-	+
Disturbi gastrointestinali	+++	-	++	-	++	-	-	-
Pancreatiti acute	-	+	+/-	-	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	-	-	+++	+/- ^a	-
Deplezione di volume/disidratazione	-	-	+/-	-	-	-	+	-
Ritenzione idrica/edemi	-	-	-	-	-	++	-	-
Scopenso cardiaco	-	+/- ^b	-	-	-	++	-	+
Infezioni genito-urinarie	-	-	-	-	-	-	+	-
Chetoacidosi	-	-	-	-	-	-	+	-
Retinopatia diabetica	-	-	+/- ^c	-	-	+	-	-
Amputazioni arti inferiori	-	-	-	-	-	-	+/- ^a	-
Fascite necrotizzante del perineo	-	-	-	-	-	-	+	-

DPP4i=inibitori del DDP4; GLP1-RA=agonisti recettoriali del GLP1; SGLT2i=inibitori del SGLT2; SU=sulfaniluree;

^asegnalato per canagliflozin; ^bsegnalato per saxagliptin; ^csegnalato per semaglutide

Interazioni farmacologiche (attenersi alle indicazioni delle singole schede tecniche)

- Alogliptin: basso potenziale di interazione con altri farmaci
- Linagliptin: bassa propensione a causare interazioni con altri farmaci
- Saxagliptin: basso potenziale di interazione con altri farmaci
- Sitagliptin: il rischio di interazioni clinicamente significative con medicinali concomitanti è limitato. In pazienti con compromissione renale severa o ESRD è possibile che potenti inibitori del CYP3A4 (es.: chetoconazolo, itraconazolo, ritonavir, claritromicina) possano alterare la farmacocinetica di sitagliptin
- Vildagliptin ha un basso potenziale di interazione quando associato ad altri medicinali





Molecole e nomi commerciali

Principio attivo	Nome commerciale	Dosaggi disponibili	posologia
Alogliptin	Vipidia	cpr 6,25-12,5-25 mg 1 cpr die	- Dose raccomandata 25 mg die - Ridurre se necessario negli anziani o fragili - Se VFG tra 30 e 50 ml/mi : 12,5 mg - Se <30 ml/min: 6,25 mg
Linagliptin	Trajenta	Cpr 5 mg 1 cpr die	- Dose raccomandata 5 mg - Nessun aggiustamento posologico se IRC
Saxagliptin	Onglyza	Cpr 2,5 o 5 mg 1 cpr die	- Dose raccomandata: 5 mg/die anche negli anziani >65 anni - Se VFG <=45 ml/min: 2,5 mg
Sitagliptin	Januvia Xelevia Tesavel	Cpr 25-50-100 mg 1 cpr die	- Dose raccomandata 100 mg die - Se VFG tra 30 e <50 ml/min: 50 mg die - Se VFG < 30 ml/min: 25 mg die
Vildagliptin	Galvus Jalra XiliarX	cpr 50 mg 1 cpr x 2 die	- Dose raccomandata: 50 mg x 2 die anche negli anziani > 65 anni - Se VFG > 45 ml/min: 50 mg una volta die

Associazioni tra DPP4i e metformina o pioglitazone

Principio attivo	Nome commerciale	Dosaggi disponibili	posologia
-------------------------	-------------------------	----------------------------	------------------



Alogliptin e pioglitazone	Incresync	Cpr 12,5 +30 mg Cpr 12,5 +45 mg Cpr 25+30 mg Cpr 25+45 mg	1 die
Metformina e alogliptin	Vipdomet	Cpr 1000+12,5 mg Cpr 850+12,5 mg	1 x 2 die
Metformina e Linagliptin	Jentaduetto	Cpr 1000 + 2,5 mg Cpr 850 + 2,5 mg	1 x 2 die
Metformina e saxagliptin	Komboglyze	Cpr 1000 + 2,5 mg Cpr 850 + 2,5 mg	1 x 2 die
Metformina e sitagliptin	Efficib Janumet Velmetia	Cpr 1000+50 mg cpr 850+50 mg	1 x 2 die
Metformina e vildagliptin	Eucreas Icandra	Cpr 1000+50 mg cpr 850+50 mg	1 x 2 die

GLP-1ra

Potenza ipoglicemizzante

Abbassamento della emoglobina glicata 0,5-1,5% (sono i più potenti delle tre classi)

Modalità di somministrazione

- iniezione sottocute quotidiana o settimanale con penne preriempite. La penna permette di selezionare il dosaggio prescelto in mg
- I punti migliori per l'iniezione sono la parte anteriore delle cosce, l'addome o la parte superiore del braccio
- L'iniezione può essere fatta in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti. Una volta scelto l'orario più conveniente, è preferibile conservare approssimativamente la stessa ora
- La semaglutide è disponibile anche per somministrazione orale



Sicurezza

Hanno un basso rischio di ipoglicemia se non associati a farmaci che la possono provocare.

Segnalato un rischio raro di pancreatite acuta.

I trial di sicurezza cardiovascolare (lixisenatide (ELIXA (5)), liraglutide (LEADER (6)), exenatide settimanale (EXSCEL (7)), dulaglutide (REWIND (8)), semaglutide (SUSTAIN-6 (9)), albiglutide (HARMONY (10))) dimostrano come il trattamento con questa classe farmacologica ha un effetto cardioprotettivo. Questi effetti sono più evidenti e riconosciuti per alcuni principi attivi (dulaglutide, exenatide LAR, liraglutide sc e os).

Uso nell'insufficienza renale (tabella 1)

- Dulaglutide: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti affetti da compromissione renale lieve, moderata o severa fino a 15 ml/min. Non utilizzare in dialisi
- Exenatide: fino a 50 ml/min nessun aggiustamento della dose. Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 mL/min), l'incremento di dose da 5 mcg a 10 mcg, previsto durante la titolazione iniziale, deve essere effettuato con cautela. Non utilizzare se < 30 ml/min
- Exenatide LAR: non è raccomandato <30 mL/min
- Liraglutide non utilizzare < 30 ml/min
- Lixisenatide non utilizzare < 30 ml/min
- Semaglutide sc e os non utilizzare nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (<15 ml/min)

Effetti collaterali principali (tab. 2)

Nausea, Vomito, diarrea, dolore addominale. Generalmente transitori

Controindicazioni principali

Gravidanza; allattamento



interazioni farmacologiche principali (attenersi alle singole schede tecniche)

- **Dulaglutide** basso potenziale di interazione con altri farmaci
- **Exenatide** L'effetto di exenatide a rilascio immediato nel rallentare lo svuotamento gastrico può ridurre il grado e la velocità di assorbimento di prodotti medicinali somministrati per via orale. Pazienti che assumono medicinali con un intervallo terapeutico molto stretto o medicinali che richiedono un attento monitoraggio clinico devono essere seguiti attentamente. Questi medicinali devono essere assunti secondo una modalità standard rispetto all'iniezione di exenatide a rilascio immediato
- **Exenatide LAR**: basso potenziale di interazione con altri farmaci. L'INR deve essere controllato all'inizio della terapia di exenatide a rilascio prolungato nei pazienti in trattamento con warfarin e derivati cumarinici
- **Liraglutide**: gli studi di interazione non hanno mostrato alcun ritardo clinicamente rilevante nell'assorbimento e quindi nessun aggiustamento della dose è richiesto; Non è possibile escludere un'interazione con sostanze attive a bassa solubilità o limitato indice terapeutico. All'inizio della terapia con liraglutide in pazienti trattati con warfarin o altri derivati cumarinici si raccomanda un monitoraggio più frequente dell'INR
- **Lixisenatide** Il rallentamento dello svuotamento gastrico dovuto a lixisenatide può ridurre la percentuale di assorbimento di medicinali somministrati oralmente. I pazienti che assumono medicinali con uno stretto indice terapeutico o medicinali che richiedono un attento monitoraggio clinico devono essere attentamente seguiti, soprattutto all'inizio della terapia con lixisenatide
- **Semaglutide sc** ritarda lo svuotamento gastrico e può influire sulla velocità di assorbimento di medicinali orali assunti in concomitanza. Semaglutide deve essere usato con cautela nei pazienti trattati con medicinali orali che necessitano di un assorbimento gastrointestinale rapido.
- **Semaglutide os** ritarda lo svuotamento gastrico, il che può influire sull'assorbimento di altri medicinali orali (levotiroxina, warfarin).



Molecole disponibili e nomi commerciali

In generale sono divisi in due gruppi con diversa emivita e quindi modalità di somministrazione:

- “short-acting”= exenatide, lixisenatide; agiscono più sulla glicemia postprandiale → 1 o 2 volte al giorno
- “long-acting”=dulaglutide, exenatide LAR, liraglutide, semaglutide ; agiscono più sulla glicemia a digiuno → da 1 volta al giorno a 1 volta settimana

Principio attivo	Nome commerciale	Dosaggi disponibili	Dosaggio
Dulaglutide	Trulicity	0,75-1,5-3-4,5 mg 1 a settimana	- Monoterapia 0,75 mg\sett - In associazione da 1,5 a 4,5 mg/sett - incrementi ogni 4 settimane
Exenatide	Byetta	5-10 mcg 1x 2 al di	- Iniziale 5 mcg x 2 volte die - Incremento se necessario a 10 mcg x 2 volte die (dopo almeno 1 mese)
Exenatide LAR	Bydureon	2 mg 1 a settimana	- 2 mg/settimana
Liraglutide	Victoza /ml	6 mg 1 die	- Dose iniziale: 0,6 mg/die - Dopo una settimana aumentare a 1,2 mg - Mantenimento tra 1,2 e 1,8 mg die
Lixisenatide	Lyxumia	10-20 mcg 1 die	- Dose iniziale 10 mcg - Dose mantenimento 20 mcg (dopo 14 gg)



Semaglutide s.c.	Ozempic	0,25-0,5-1 mg 1 a settimana	<ul style="list-style-type: none">- Dose iniziale 0,25 mg- Dopo 4 settimane aumentare 0,5 mg- Aumentare (almeno dopo 4 settimane) a 1 mg se necessario
Semaglutide os	Rybelsus	Cpr 3-7-14 mg 1 die	<ul style="list-style-type: none">- Dose iniziale 3 mg- Dopo un mese aumentare a 7 mg- Aumentare dopo almeno un mese a 14 mg se necessario
Insulina degludec e liraglutide	Xultolphy	100 ui/ml +3,6 mg 1 die	<ul style="list-style-type: none">- 1 UI di insulina è associata a 0,036 mg di liraglutide- Dosaggio in base al fabbisogno- Massimo dosaggio: 50 UI insulina + 1,8 liraglutide
Insulina glargine e Lixisenatide Penna 10-40	Suliqua	100 u/ml +50mcg/ml 1 die	<ul style="list-style-type: none">- Dose unitaria: 1 ui di insulina + 0,5 mcg di lixisenatide.- (Dosi da 10 a 40 unità di insulina glargine associate a dosi da 5 a 20 µcg di lixisenatide)- Dosaggio in base al fabbisogno
Insulina glargine e Lixisenatide Penna 30-60	Suliqua	100 u/ml + 33 mcg/ml 1 die	<ul style="list-style-type: none">- Dose unitaria: 1 ui di insulina + 0,33 mcg di lixisenatide.- (Dosi da 30 a 60 unità di insulina glargine associate a dosi da 10 a 20 µcg di lixisenatide)- Dosaggio in base al fabbisogno



SGLT2-i (o gliflozine)

(dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin)

Meccanismo d'azione

Tutto il glucosio che giunge nei tubuli renali viene riassorbito grazie a due proteine cotrasportatrici di cui una (la Sodium-Glucose Cotransporter-2 =SGLT2) è responsabile del 90% del riassorbimento.

Questa capacità ha però una soglia (soglia renale per il glucosio) che è di 180 mg/dl (più alta nei diabetici tipo 2 per aumentata espressione di SGLT2).

Gli SGLT2-i (Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) agiscono inibendo la SGLT2 (e quindi il riassorbimento di glucosio) ed abbassando la soglia a 70-90 mg/dl. Sotto questa soglia il meccanismo di azione si interrompe ed è questo il motivo per cui questi farmaci sono a basso rischio di ipoglicemia.

Questo comporta l'eliminazione con le urine di 70-100 gr di glucosio nelle 24 h. Poiché ogni grammo di glucosio corrisponde a 3,74 kcal, l'eliminazione di 100 gr di glucosio corrisponde ad una perdita di 370 kcal.

Poiché la proteina SGLT2 cotrasporta anche sodio si ha una doppia eliminazione di Na e glucosio.

In conclusione si ha un effetto osmotico, uno ipoglicemizante indipendente dalla funzionalità β -cellulare e dalla quantità di secrezione insulinica (azione insulino-indipendente) e una perdita di calorie. La perdita di sodio eliminato insieme al glucosio determina (insieme al calo ponderale) una riduzione significativa dei valori di pressione arteriosa (11-12).

Gli SGLT2i hanno, infine, effetti significativi sull'eliminazione renale dell'acido urico, riducendone i livelli plasmatici e contribuendo ulteriormente agli effetti protettivi renali del farmaco.

Potenza ipoglicemizante

Riduzione della emoglobina glicata : 0,4-0,8%



Sicurezza

Il trattamento con gliflozine non si associa ad ipoglicemie se non associate a farmaci che le possono provocare.

Le gliflozine non solo hanno dimostrato un profilo di sicurezza cardiovascolare, ma hanno effetti favorevoli su fattori di rischio cardiovascolare, come il peso corporeo e la pressione arteriosa. Nei trial di outcome cardiovascolare si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo (CANVAS (13), DECLARE-TIMI (14), EMPAREG-OUTCOME (15), DAPA-HF (16)), in particolare mostrando efficacia nella riduzione del rischio relativo per ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Per canagliflozin e dapagliflozin sono stati condotti studi specifici che hanno dimostrato un beneficio nel rallentare la progressione del danno renale in pazienti macroalbuminurici e con VFG iniziale ridotta. I trial EMPAREG-OUTCOME (15), CANVAS (13), DECLARE-TIMI (14), CREDENCE (17), DAPA-CKD (18), mostrano un potenziale effetto protettivo nei confronti della nefropatia prevenendo efficacemente sia la progressione della microalbuminuria che la riduzione del filtrato glomerulare, con effetto nefroprotettivo sia in popolazioni con filtrato renale normale, sia con filtrato renale <45 ml/min. Dati confermati in una metanalisi del 2019 (19)

Uso nell'insufficienza renale (tab 1)

- canagliflozin:
 - se VFG => 60 iniziare con 100 mg. Il dosaggio, se necessario, si può aumentare fino 300 mg
 - tra 30 e 60 ml/min iniziare e usare sempre 100 mg
 - < 30 ml min non iniziare la terapia , ma se questa fosse già iniziata si può continuare
- dapagliflozin
 - prima prescrizione fino a 25 ml/min,
 - non è raccomandato iniziare il trattamento <25 ml/min; se già in terapia proseguire con cautela modulando il dosaggio
- empagliflozin



- => 60 ml/min Iniziare con 10 mg di empagliflozin. Nei pazienti che tollerano 10 mg di empagliflozin e che necessitano di un controllo glicemico aggiuntivo, la dose può essere aumentata a 25 mg
- Tra 30 ml/min e <60 ml/min: Iniziare con 10 mg. Continuare con 10 mg nei pazienti che stanno già assumendo il farmaco.
- < 30 ml/min non iniziare la terapia, non raccomandato (NB nell'insufficienza cardiaca può essere usato a 10 mg/die fino a 20 ml/min)
- ertugliflozin:
 - => 60 ml/min: Iniziare la terapia con 5 mg . si può titolare fino 15 mg/die
 - tra ≥ 45 e < 60 mL/min: iniziare con 5 mg con titolazione fino a 15 mg, se necessario
 - < 45 ml/min: non iniziare la terapia che però se già in atto può essere proseguita fino a 30 ml/min

Effetti collaterali più importanti (tab 2)

- A causa del loro meccanismo d'azione nei pazienti in trattamento con SGLT2i, sarà sempre presente glicosuria
- Nausea, sete, stipsi
- infezioni del tratto genito-urinario (balaniti e vulvovaginiti da candida) legate alla glicosuria, anche se la disfunzione del sistema immunitario e l'alterata glicosilazione delle cellule uroepiteliali nel diabete sembrano giocare un ruolo importante nella patogenesi di queste infezioni. Nella maggior parte dei casi si tratta di eventi lievi-moderati e sensibili ai trattamenti standard, anche con antifungini locali che solo raramente richiedono la sospensione del farmaco (necessaria sicuramente in caso di pielonefrite e sepsi urinaria).
- La fascite necrotizzante del perineo (o gangrena di Fournier) è un evento avverso raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti. I pazienti devono essere allertati di contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un ascesso perineale, è opportuno interrompere e



avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti).

- Sono stati riportati rari casi, inclusi casi potenzialmente letali e fatali, di chetoacidosi diabetica. Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà a respirare, confusione, insolita fatica o sonnolenza. Se si verificano questi sintomi, i pazienti devono essere valutati immediatamente per la chetoacidosi, indipendentemente dai livelli ematici di glucosio e bisogna interrompere il trattamento
- È stato osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici a lungo termine. Non è noto se ciò costituisca un effetto di classe. È importante consigliare i pazienti un'ispezione periodica dei piedi. Deve essere presa in considerazione anche l'interruzione del trattamento nei soggetti che sviluppano a livello degli arti inferiori eventi significativi che possano precedere l'amputazione come ulcere cutanee, infezioni, osteomielite o gangrena.

Controindicazioni

Gravidanza e allattamento

Interazioni farmacologiche (attenersi alle indicazioni delle singole schede tecniche)

- Per tutte le gliflozine: possono aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dell'ansa e possono incrementare il rischio di disidratazione e ipotensione
- Canagliflozin: è consigliato un aumento posologico a 300 mg in associazione a farmaci che agiscono via uridina 5'-difosfo (UDP) glucuroniltransferasi (UGT) (p.e., rifampicina, fenitoina, fenobarbital, ritonavir) e un monitoraggio della digossinemia) (verifica non sul foglietto)
- dapagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9). non inibisce il citocromo P450
- empagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9). non inibisce il citocromo P450



- ertugliflozin: il principale meccanismo di clearance di ertugliflozin è il metabolismo mediato da UGT1A9.

Molecole e nomi commerciali

Principio Attivo	Nome Commerciale	Dosaggi disponibili	Posologia
Canagliflozin	Invokana	100 - 300 mg 1 die	- Dose iniziale 100 mg - Se possibile e necessario aumentare a 300 mg - Attenzione anziani >75 anni
Dapagliflozin	Forxiga	5 - 10 mg 1 die	- Dosaggio raccomandato 10 mg - Nessun aggiustamento posologico negli anziani >65 anni e nell'IRC fino a 25 ml/min
Empagliflozin	Jardiance	10 - 25 mg 1 die	- Dose raccomandata 10 mg die - Se necessario si può aumentare fino a 25 mg - Se VFG < 45 ml/min mantenere il dosaggio 10 mg
Ertugliflozin	Steglatro	5 - 15 mg 1 die	- Dosaggio iniziale 5 mg - Se necessario si può aumentare fino a 15 mg

Sono già in commercio, inoltre, combinazioni fisse di questi quattro farmaci con la metformina 850 o 1000 mg e di 2 SGLT2i con alcuni DPP4i

Combinazioni fisse di SGLT2i con metformina e gliptine

Principio Attivo	Nome Commerciale	Dosaggi disponibili	Posologia
Dapagliflozin + Metformina	Xigduo	5/850 mg 5/1000 mg	1x2 die
Empagliflozin + Metformina	Synjardy	5/850 mg 5/1000 mg 12.5/850 mg 12.5/1000 mg	1x2 die
Canagliflozin + Metformina	Vokanamet	50/850 mg 50/1000 mg	1x2 die



		150/850 mg 150/1000 mg	
Ertugliflozin metformina	+ Segluromet	2,5/1000 7,5/1000	1x2 die
Saxagliptin Dapagliflozin	+ Qtern	5/10 mg	1 die
Linagliptin Empagliflozin	+ Glyxambi	10/5 mg 25/5 mg	1 die
Ertugliflozin + Sitagliptin	Steglujan	5/100 mg 15/100 mg	1 die

Sono, infine, in fase di immissione in commercio anche triplici combinazioni di dapagliflozin + saxagliptin + metformina.

Nella tab. 3 sono elencate tutte le molecole e i dosaggi disponibili per le tre classi di farmaci della nota 100.

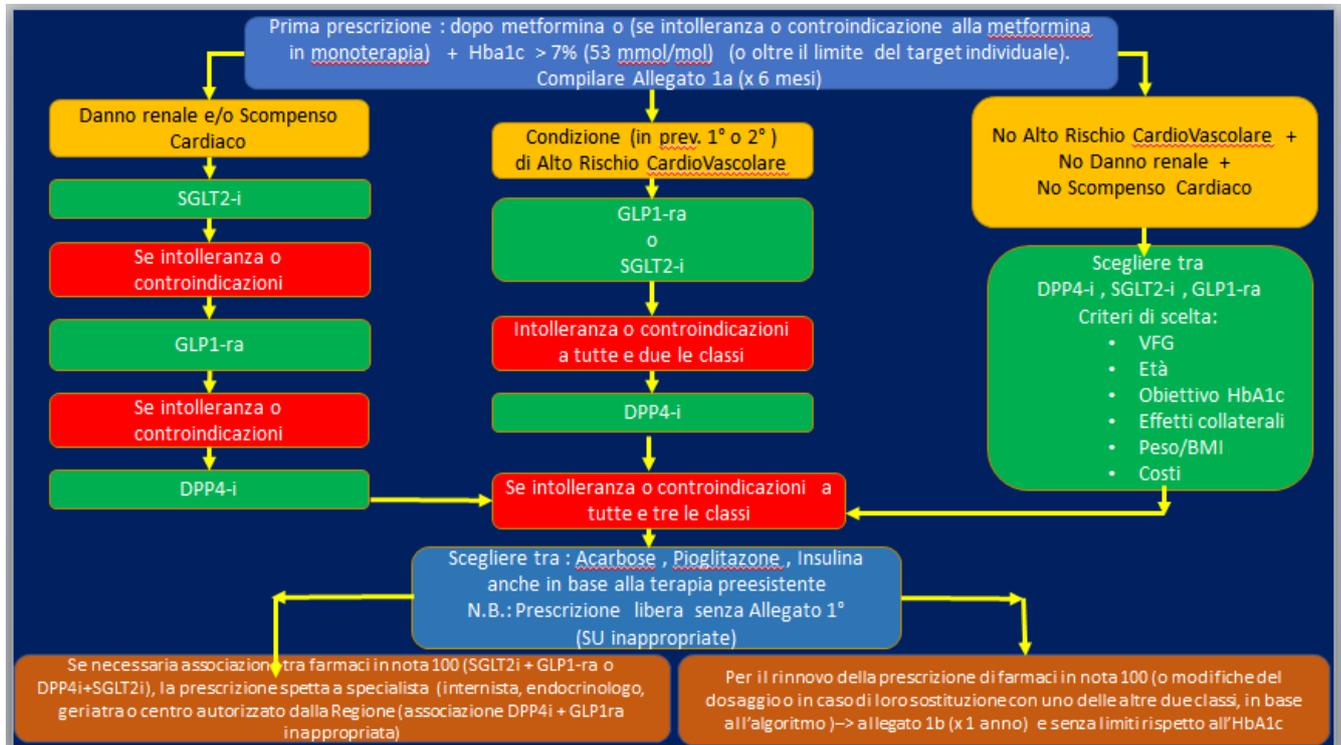
Tab. 3. Molecole e dosaggi disponibili per SGLT2i, GLP1ra e DPP4i



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

2. Prescrizione SGLT2i, GLP1ra, DPP4i in MG con nota 100 (fig. 1)

Fig. 1. Flow-chart operativa nota 100 (per il MMG) (<https://www.aifa.gov.it/nota-100>, ultima consultazione 20-02-2022).



Note introduttive importanti



- **Per la gestione della nota 100 in MG è sufficiente la flow-chart della fig. 1, purchè il MMG disponga già di tutte le informazioni/conoscenze necessarie. In caso contrario si raccomanda, invece, di leggere l’algoritmo e le spiegazioni contenute nei successivi punti da 1 a 8.**
- la nota 100 AIFA dà la possibilità di prescrivere una qualsiasi delle tre classi di farmaci nel paziente diabetico tipo 2 già in terapia con metformina e, in prima prescrizione, non a target per l’emoglobina glicata. Tuttavia si raccomanda (anche la nota le segnala come scelte “preferenziali”) di seguire le successive indicazioni prescrittive per assegnare a ciascun paziente **il farmaco più appropriato** capace di produrre i migliori benefici clinici. Tali indicazioni prescrittive derivano anche dalle più recenti linee guida italiane (fig 2) (20) ed internazionali ADA (fig. 3) (21) , che si raccomanda di consultare (vedi <https://www.aifa.gov.it/nota-100>).
- Ogni prescrizione deve avvenire nel **rispetto della scheda tecnica di ciascun farmaco**
- in caso di **prima prescrizione** di una delle tre classe cominciare dal **punto 1**
- **se il paziente è già in trattamento** con un farmaco di una delle tre classi di farmaci della nota 100, **la situazione clinica è immodificata**, non sono comparse allergie/intolleranze e non è necessaria un’associazione (SGLT2i + GLP1ra o SGLT2i + DPP4i) per il raggiungimento del target terapeutico (al netto di utilizzo di altri farmaci ipoglicemizzanti non inclusi nella nota 100) , cominciare dal **punto 8** (semplice rinnovo della scheda di valutazione e prescrizione scheda 2b)
- **se il paziente è già in trattamento, la situazione clinica si è modificata** (es: comparsa di complicanze, non raggiungimento del target terapeutico) e dunque si prevedono modifiche della terapia ipoglicemizzante che riguardano un farmaco di una delle tre classi oggetto della nota 100, cominciare dal **punto 2**.
- Se durante il trattamento **sono comparsi eventi avversi gravi/allergia/intolleranza** con una molecola di una delle tre classi di farmaci compresi nella nota 100, per cui è necessario sostituirla cominciare dal **punto 7 (è necessario compilare la scheda 2b)**



- Se il paziente è già in trattamento con una molecola di una delle tre classi di farmaci compresi nella nota 100 e si è considerato che il paziente abbia **bisogno di una combinazione fissa o estemporanea** di SGLT2i + DPP4i oppure di SGLT2i + GLP1ra (es: comparsa di eventi CV o renali, non raggiungimento del target terapeutico), **inviare il paziente in visita specialistica per il rinnovo del piano di cura (specialisti internista, endocrinologo, geriatra)/centri autorizzati dalla Regione** (NB: l'associazione GLP1ra + DPP4i non è raccomandata).

Algoritmo decisionale nota 100

1. Per **la prima prescrizione** di una delle tre classi di farmaci della nota 100, il paziente:
 - a. **deve essere già in terapia con metformina**, se non controindicata o non tollerata, (al massimo dosaggio tollerato), da sola o anche in associazione ad altri farmaci ipoglicemizzanti (Pioglitazone, acarbose, insulina, sapendo che le LLGG italiane ISS (20) non raccomandano più la terapia con sulfaniluree e repaglinide, per i quali farmaci bisognerebbe procedere alla deprescrizione). La prescrizione di una delle tre classi in monoterapia iniziale senza metformina è possibile solo in caso di intolleranza o controindicazioni all'uso della stessa (esempi più frequenti: allergia, GFR <30 ml/min). I farmaci della nota 100 possono essere associati anche all'insulina basale o rapida ad eccezione dei farmaci la cui indicazione autorizzata riporti in maniera specifica soltanto l'associazione con insulina basale (es.: exenatide e lixisenatide).
 - b. **non deve essere a target per l'emoglobina glicata**. Tenuto conto della necessità di personalizzare al massimo l'obiettivo terapeutico gli scenari più frequenti sono:
 - i. Obiettivo tra 48 mmol/mol (6.5%) e 53 mmol/mol (7.0%): è la situazione più frequente nei pazienti trattati con farmaci non associati a rischio di ipoglicemia
 - ii. Obiettivo < 48 mmol/mol (< 6,5%): può essere considerato in casi selezionati sulla base del giudizio clinico (in genere soggetti giovani <50 anni senza gravi complicanze o comorbidità) purchè tale livello



sia ottenibile con farmaci che comportino un basso rischio di ipoglicemia.

- iii. Obiettivo intorno a 58 mmol/mol (7.5%) in soggetti fragili o con bassa aspettativa di vita soprattutto se in terapia con farmaci associati a rischio di ipoglicemia

NB: il mancato raggiungimento del target individuale di emoglobina glicata è un criterio necessario per iniziare il trattamento, ma NON lo è nel caso di rinnovo della prescrizione.

- 2. **Considerare se è presente un danno renale** (VFG <60 mL/min e/o presenza di albuminuria micro e macro) oppure **uno scompenso cardiaco** (per lo scompenso cardiaco la nota non indica limiti circa la Frazione di Eiezione e/o la classe NYHA)

→ **prescrivere un SGLT2i.**

Considerare che:

- i. il modo più appropriato per calcolare il filtrato glomerulare è mediante la formula CKD-EPI (il cui algoritmo è presente in molte cartelle cliniche in MG)
- ii. il modo più appropriato per misurare la micro o macroalbuminuria è mediante il rapporto albuminuria/creatinuria su urine spot del mattino, anche da ripetere per confermare il dato. Il rapporto viene già calcolato automaticamente da molti laboratori oppure può essere ottenuto con appositi calcolatori facilmente reperibili su internet (vedi tabella 3 per valori normali e patologici)
- iii. se è presente Insufficienza Renale Cronica, considerare che il:
 - 1. canagliflozin non si può iniziare < 30 ml/min
 - 2. dapagliflozin non si può iniziare < 25 ml/min
 - 3. empagliflozin non si può iniziare < 30 ml/min
 - 4. ertugliflozin non si può iniziare < 45 ml/min

Sia che sia stata prescritta o non prescritta un SGLT2i, andare al **punto 3.**



3. Considerare se è presente una malattia cardiovascolare di tipo aterosclerotico o un rischio cardiovascolare elevato → prescrivere un SGLT2i o un GLP1ra.

In particolare valutare se il paziente:

- a. ha già avuto un evento CV acuto/malattia CV (cardiopatía ischemica, pregresso IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica; pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea; arteriopatia periferica sintomatica) oppure
- b. ha un RCV elevato con:
 - i. danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%);
 - ii. un danno in un organo target es: IVsx, retinopatia o nefropatia.
 - iii. almeno tre fattori di rischio CV (fra età >50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta)

Prima della prescrizione, valutare e considerare la funzionalità renale:

- iv. per gli SGLT2i: vedi punto precedente 2
- v. per i GLP1ra:
 1. Dulaglutide: prescrivibile fino a 15 ml/min
 2. Exenatide
 - a. fino a 50 ml/min, prescrivibile 10 mg
 - b. da 30 a 50 ml/min, utilizzare 5 mg
 - c. non utilizzare < 30 ml/min
 3. Exenatide LAR: non è raccomandato <30 mL/min
 4. Liraglutide non utilizzare < 30 ml/min
 5. Lixisenatide non utilizzare < 30 ml/min
 6. Semaglutide sc e os non utilizzare <15 ml/min

NB:

- nel caso in cui il paziente è già in terapia con SGLT2i e a causa dell'alto RCV si presentasse l'ipotesi di associare un GLP1ra, è necessaria la visita specialistica per la rivalutazione del piano di cura



- Se non è stato possibile prescrivere un SGLT2i a causa di controindicazioni (es basso VFG), la prescrizione alternativa di un GLP1ra è appropriata oltre che per l'alto RCV anche per la protezione renale
 - Se è stato scelto un SGLT2i o un GLP1ra, passare al **punto 5**
 - Se non è stato prescritto nessuno di questi farmaci (SGLT2i o GLP1ra), passare al successivo **punto 4**.
4. **Se il paziente non ha né danno renale, né scompenso cardiaco, non ha una condizione di alto RCV o non può assumere i farmaci per controindicazioni (in particolare per i bassi valori del VFG), scegliere una delle tre classi (SGLT2ra, GLP1i, DPP4i) secondo i seguenti criteri:**
- a. Se si è esclusa la prescrizione di un SGLT2i o di un GLP1ra a causa dei valori del VFG, considerare che per i DPP4i ci sono le seguenti possibilità prescrittive:
 - i. Alogliptin: utilizzabile fino alla dialisi con aggiustamento della dose <50 ml/min
 - ii. Linagliptin: Non è necessario alcun aggiustamento della dose di linagliptin nei pazienti con compromissione renale.
 - iii. Saxagliptin: Nei pazienti con GFR < 45 mL/min, la dose raccomandata è 2,5 mg una volta al giorno. Non è raccomandato per l'uso in pazienti con malattia renale terminale (ESRD).
 - iv. Sitagliptin: sono raccomandati dosaggi più bassi nei pazienti con GFR < 45 mL/min,
 - v. Vildagliptin: modulare il dosaggio <50 ml/min e da utilizzare con cautela in dialisi
 - b. Considerare l'età del paziente: nei pazienti anziani (>75 anni) secondo le indicazioni della nota 100 sono da preferire i DPP4i. Le altre due classi SGLT2i e GLP1ra sono comunque prescrivibili, tenuto conto che le singole schede tecniche (da consultare) raccomandano in taluni casi cautela (e in certi altri casi non ne raccomandano l'uso) causa la scarsità di dati in questa fascia di pazienti. Valutare caso per caso e l'opportunità di iniziare la terapia con SGLT2 o GLP1 in questa classe di pazienti.



- c. Considerare gli effetti sul peso e il BMI: se si vuole contrastare l'aumento del peso (anche favorito da altri ipoglicemizzanti come l'insulina) o favorire un calo del peso corporeo, considerare in primis i GLP1ra (in particolare la liraglutide e la semaglutide), e i SGLT2i. I DPP4i hanno un effetto neutro sul peso corporeo
- d. Considerare l'entità del calo dell'emoglobina glicata che si vuole ottenere (22):
 - i. GLP1ra: 0,5-1,5%
 - ii. SGLT2i: 0,4-0,8%
 - iii. DPP4i: 0,5-0,6%
- e. Considerare gli effetti collaterali (vedi testo o tab 2) che più si vogliono evitare nello specifico paziente in base alla situazione clinica (es.: rischio di ipoglicemie oppure per SGLT2i: rischio di infezioni urogenitali, rischio di deplezione di volume, ipotensione)
- f. Considerare la scelta economicamente più vantaggiosa

NB: nel caso in cui è stato prescritto nessuno dei tre farmaci in nota 100, è sempre possibile utilizzare (in base alla terapia preesistente e alla situazione clinica) gli altri ipoglicemizzanti disponibili: acarbose, pioglitazone, insulina, senza necessità di compilare la scheda di valutazione.

5. Una volta scelto il farmaco, redigere la scheda di valutazione e prescrizione (allegato 1a della nota 100: validità sei mesi) per il quale sono necessari i seguenti dati (oltre a quelli di base):

- a. Recente valore della emoglobina glicata e il target terapeutico della stessa, che si raccomanda di registrare in cartella. Per "recente", si possono considerare gli ultimi 6 mesi se HbA1c a target, gli ultimi 3 mesi se HbA1c non a target. L'emoglobina glicata, infatti, se a target dovrebbe essere misurata ogni 6 mesi se non a target ogni 3 mesi
- b. Peso, altezza, BMI
- c. GFR calcolato con formula CKD-EPI
- d. Albuminuria (micro o macro) o rapporto albuminuria/creatinuria (tab. 3)
- e. La motivazione per cui si è prescritto il farmaco

6. Durante il trattamento, attenzione alle seguenti raccomandazioni



- a. Monitorare periodicamente la funzionalità renale (con frequenze variabili in base al filtrato glomerulare e specie se in terapia con SGLT2i)
- b. In caso di terapia con SGLT2i, sollecitare il paziente a mantenere un adeguato apporto idrico e considerare il rischio di deplezione di volume, quali ipotensione, disidratazione e l'ipovolemia, in particolare nei soggetti più a rischio (es: anziani), in caso di condizioni cliniche predisponenti (es. vomito diarrea ☐ sospendere temporaneamente) o in caso di co-somministrazione di diuretici dell'ansa (associazione comunque non raccomandata). Monitorare il paziente con la misurazione della Pressione Arteriosa e dosando periodicamente l'ematocrito e gli elettroliti.
- c. Monitorare l'emoglobina glicata almeno 2 volte /anno e l'albuminuria ogni anno se normale, due volte l'anno se patologica
- d. Sorvegliare il paziente per eventuali eventi avversi.

7. Se durante il trattamento con una molecola di una delle tre classi di farmaci compresi nella nota 100, fosse necessario modificare il dosaggio o sostituirla con una delle altre due per la comparsa di eventi avversi gravi/allergia/intolleranza, è necessario il rinnovo della scheda di valutazione e prescrizione (utilizzare l'allegato 1b)

- a. Se il paziente è in trattamento con SGLT2i o GLP1ra (vedi punti 2 e 3) è preferibile sostituire l'una classe con l'altra
- b. I DPP4i in presenza di condizioni di alto RCV, danno renale, scompenso cardiaco dovrebbero essere prescritti solo se SGLT2i e GLP1ra sono CI (<VFG) o non tollerati o c'è allergia

8. Rinnovo della prescrizione (compilare l'allegato 1b: validità 1 anno)

- a. se assenza di eventi avversi e nessuna modifica della terapia: confermare la terapia (non è richiesto nessun nuovo dato). Non ci sono vincoli circa il target di emoglobina glicata.
- b. se necessario un dosaggio diverso dello stesso farmaco: segnare la motivazione della modifica della terapia
- c. se eventi avversi o necessità di modifiche della terapia per eventi avversi/allergia/intolleranza, mancato raggiungimento del target



terapeutico: segnalare le eventuali reazioni avverse e la motivazione della modifica della terapia.

NB: secondo le linee guida Italiane ISS (20) il trattamento con sulfaniluree è inappropriato.

Tab. 3. Valori normali e patologici del rapporto tra albuminuria e creatinuria

	Rapporto albuminuria/creatinuria (mg/mmol) su urine spot del mattino	Rapporto albuminuria/creatinuria (mg/g) su urine spot del mattino
Normale	<3	<30
Micro-albuminuria	3-30	30-299
Macro-albuminuria	>30	≥300

Fig. 2. Algoritmi terapeutici dalle DM2 dalle LLGG italiane ISS 2021 (20)

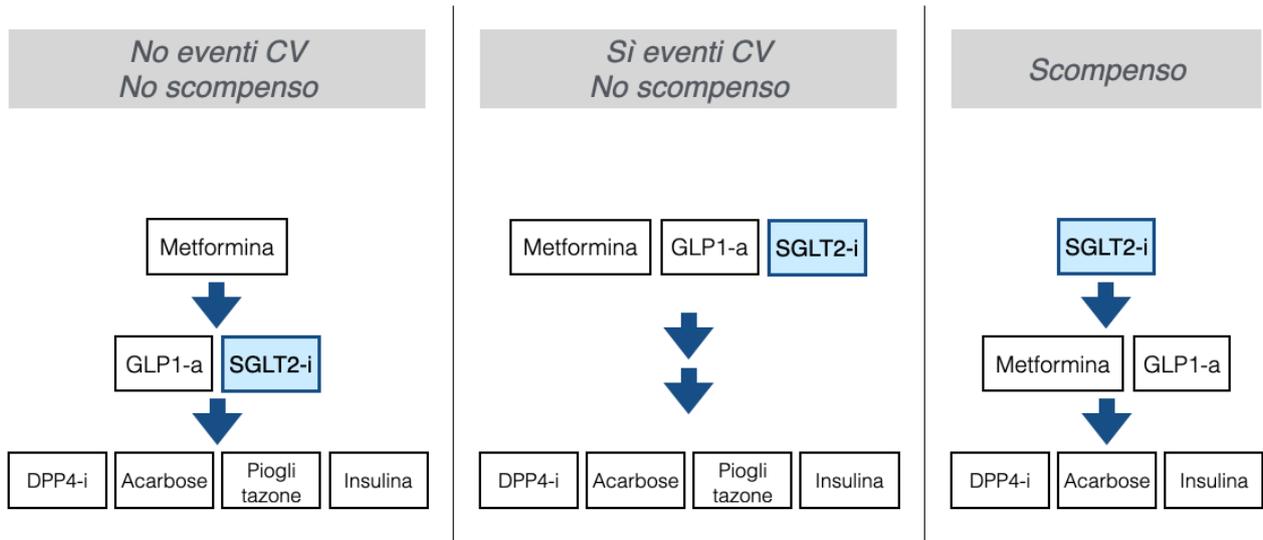
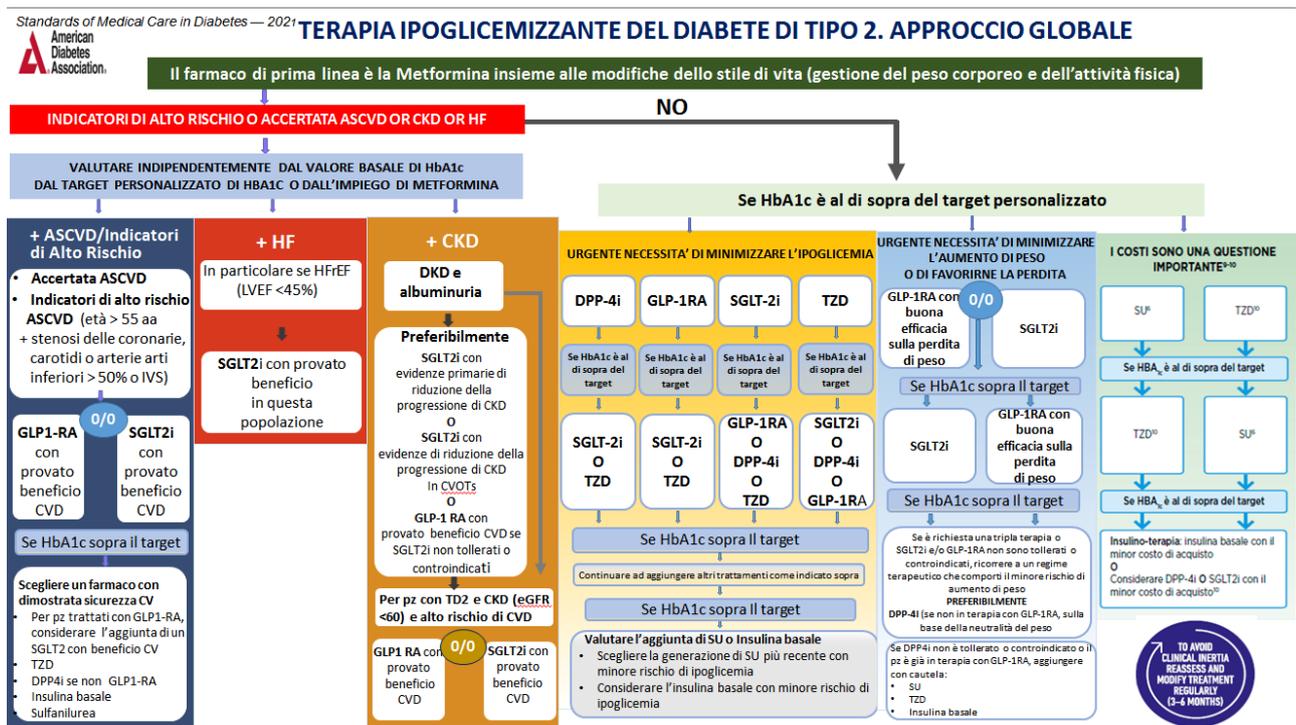


Fig. 3 Standard ADA 2021 per la terapia del DM2 (modificata e tradotta) (21)





Bibliografia

1. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci> (ultimo accesso 29/01/2022)
2. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. N Engl J Med 2013;369:1317-1326
3. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-1335
4. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-242



5. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-2257
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.
7. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-1239.
8. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2019;394:121–130
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 1834–1844
10. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519–1529
11. Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controller with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:1004-16)
12. Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:392-402.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657



14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117–2128
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *NEngl JMed* 2019; 381:1995–2008
17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306
18. Heerspink HJL, Stafansson BV, Correa-Rotter R et al, for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. *Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease*. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446; doi: 10.1056/NEJMoa2024816
19. Neuen L, Young T, Heerspink HJL et al. *SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2019; 7: 845-854, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6
20. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD): La terapia del diabete mellito di tipo 2. ISS 2021;
21. ADA. Standard of Medical care 2021. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021* .
https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S111/31020/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment



22. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2020; 173: 278-286, doi: 10.7326/M20-0864

23. Tamara Y. Milder et al. Potential Safety Issues with Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Particularly in People with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease *Drug Saf.* 2020 Oct 23 : 1–11. doi: 10.1007/s40264-020-01010-6

