

NOTA AIFA 100 - Prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2

- Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA**
- INIBITORI SGLT2**
- canagliflozin
 - dapagliflozin
 - empagliflozin
 - ertugliflozin
- AGONISTI RECETTORIALI GLP1**
- dulaglutide
 - exenatide
 - exenatide LAR
 - liraglutide
 - lixisenatide
 - semaglutide
- INIBITORI DPP4**
- alogliptin
 - linagliptin
 - saxagliptin
 - sitagliptin
 - vildagliptin
- ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE**
- canagliflozin/metformina
 - dapagliflozin/metformina
 - empagliflozin/metformina
 - empagliflozin/linagliptin
 - ertugliflozin/ metformina
 - ertugliflozin/sitagliptin
 - saxagliptin/dapagliflozin
 - degludec/liraglutide
 - glargine/lixisenatide
 - alogliptin/metformina
 - alogliptin/pioglitazone
 - linagliptin/metformina
 - saxagliptin/metformina
 - sitagliptin/metformina
 - vildagliptin/metformina

La presente Nota AIFA ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità da parte del SSN degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1 e degli inibitori del DPP4 nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 in controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata -HbA1c- superiore a 53 mmol/mol o 7.0%).

La prescrizione a carico del SSN deve avvenire nel rispetto delle indicazioni contenute nella Nota e prevedere la compilazione della **Scheda di valutazione e prescrizione (All.1)** da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti secondo quanto riportato nella tabella sottostante.

Prescrittori	Farmaci
Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni [^]	Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)
	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)
	Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)
Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito	Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)

[^]può prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.

INDICAZIONI PER LA PRESCRIVIBILITA' A CARICO DEL SSN

A. La modifica dello stile di vita (terapia medica nutrizionale – dieta, attività fisica, astensione dal fumo) rappresenta il primo step nel trattamento del diabete, a qualsiasi età e in qualsiasi condizione clinica, quale intervento irrinunciabile nella strategia terapeutica generale. L'entità del beneficio di tale intervento è almeno sovrapponibile all'effetto di un primo trattamento farmacologico ed è privo di eventi avversi. L'intervento sullo stile di vita va periodicamente rinforzato ai fini del mantenimento delle competenze acquisite.

B. Se la modifica dello stile di vita non risulta sufficiente (dopo almeno 3 mesi) rispetto all'obiettivo individuale prestabilito di HbA1c (vedi punto C), il farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete di tipo 2 è la metformina, salvo controindicazioni o intolleranza.

- La tollerabilità gastrointestinale della metformina può essere migliorata dalla titolazione graduale nelle prime settimane di trattamento e dall'assunzione post-prandiale (<5% dei pazienti sospende per intolleranza).
- Nel caso in cui la metformina risulti controindicata o non tollerata, possono essere utilizzati in monoterapia tutti gli altri farmaci. La scelta del farmaco da utilizzare dovrà tener conto delle caratteristiche del paziente (fattori di rischio e comorbidità) e delle indicazioni e controindicazioni contenute in scheda tecnica.

C. Sebbene individualizzabile, l'obiettivo di emoglobina glicata (HbA1c) nel paziente trattato con farmaci non associati a ipoglicemia è generalmente al di sotto di 53 mmol/mol (7.0%), valore che consente di ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze micro e macrovascolari e la mortalità. Un controllo più intensivo con valori al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) può essere considerato in casi selezionati sulla base del giudizio clinico. In caso di utilizzo di farmaci associati a ipoglicemia è, invece, opportuno mantenere l'HbA1c a livelli relativamente più elevati, fino a 58 mmol/mol (7.5%).

D. Qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o associata ad altri farmaci) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di HbA1c oppure nel caso in cui sia considerata necessaria la sostituzione di uno dei trattamenti associati anche in presenza di valori di HbA1c compresi nei target individuali, si dovrà considerare l'associazione e/o la sostituzione, in particolare con:

- Un inibitore del SGLT2* o un agonista recettoriale del GLP1* (entrambi quando non controindicati e ben tollerati) dovrebbero essere considerati preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:
 1. Paziente in prevenzione CV secondaria
 2. Paziente in prevenzione CV primaria che presenta un rischio CV elevato
- Un inibitore del SGLT2* (quando non controindicato e ben tollerato) dovrebbe essere considerato preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:
 3. Paziente con malattia renale cronica (presenza di VFG <60 mL/min e/o di albuminuria micro o macro)**
 4. Paziente con scompenso cardiaco

* per i principi attivi per i quali esiste una dimostrazione di un beneficio clinico su tali parametri.

** nel rispetto degli RCP dei singoli farmaci. Si veda tabella B

Nei pazienti di cui ai punti 1, 2, 3 e 4 gli inibitori del DPP4 dovrebbero essere considerati soprattutto quando i farmaci raccomandati siano controindicati/non tollerati (ad es. VFG <30 mL/min o soggetto anziano).

- Nel paziente senza malattia renale cronica, senza malattia cardiovascolare e non ad alto rischio per malattia cardiovascolare, non sono attualmente disponibili evidenze sufficienti a raccomandare l'utilizzo di una specifica classe di farmaci rispetto alle altre oggetto della Nota. In tali pazienti la scelta terapeutica deve tenere conto di diversi fattori quali le caratteristiche individuali del soggetto, il profilo di tollerabilità del farmaco, l'entità di riduzione di HbA1c che si intende raggiungere o l'effetto sul peso corporeo.

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

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

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

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

Per malattia renale cronica si intende:

- VFG inferiore a 60 mL/min e/o presenza di albuminuria (micro e macro).

E. Gli inibitori del SGLT2, gli agonisti recettoriali del GLP1 e gli inibitori del DPP4 possono essere associati alla terapia insulinica, che rappresenta una opzione terapeutica in tutte le fasi del diabete mellito di tipo 2 e rappresenta, inoltre, l'opzione di scelta per il trattamento dell'emergenza glicemica, secondo le indicazioni autorizzate e quanto riportato al precedente punto D.

F. Le associazioni, estemporanee o precostituite, tra farmaci oggetto della Nota rimangono di pertinenza specialistica in quanto parte di una valutazione più complessa che andrà effettuata tenendo conto delle caratteristiche dei singoli pazienti e delle considerazioni generali riportate nella Nota.

APPROFONDIMENTI ALLA NOTA

1. Considerazioni generali

La presa in carico della persona con diabete comporta non soltanto la prescrizione della terapia farmacologica ma anche la promozione dello stile di vita (dieta adeguata, attività fisica, astensione dal fumo), l'educazione all'autogestione domiciliare, la valutazione clinica periodica e la prevenzione delle complicanze acute e croniche. La valutazione clinica e/o strumentale delle complicanze croniche nel diabete tipo 2 deve essere richiesta o effettuata con periodicità al massimo annuale¹.

È, inoltre, indispensabile che il paziente sia inserito in un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale con gestione integrata tra servizio di diabetologia e medicina generale.

Emoglobina glicata (HbA1c)

Al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche, in tutte le persone con diabete, la glicemia e l'emoglobina glicata devono essere mantenute entro livelli appropriati per la specifica condizione clinica² (vedi tabella A per la conversione dell'HbA1c e la glicemia media stimata).

L'HbA1c è il parametro principale per la valutazione del controllo glicemico in quanto rappresenta la misura utilizzata negli studi clinici per dimostrare i benefici del trattamento.

La valutazione dell'HbA1c deve essere effettuata non meno di 2 volte all'anno in ogni paziente con diabete. Nel paziente in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure l'obiettivo terapeutico non è ancora stato raggiunto o non è stabile nel tempo, la valutazione dell'HbA1c deve essere effettuata ogni 3 mesi. Tra le possibili situazioni interferenti con l'attendibilità del dosaggio dell'emoglobina glicata occorre considerare emoglobinopatie, anemia, recente trasfusione, recente emorragia, marcata ipertrigliceridemia, alcolismo, etc.

L'automonitoraggio domiciliare della glicemia capillare fornisce informazioni complementari all'emoglobina glicata. La frequenza di determinazione e gli obiettivi della glicemia capillare devono essere individualizzati dal medico, tenendo conto dello schema terapeutico e delle caratteristiche del paziente.

Una recente revisione sistematica con *network* metanalisi ha valutato l'efficacia di agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4 e inibitori del SGLT2 somministrati in *add-on* alla metformina nel ridurre i livelli di HbA1c in pazienti adulti con diabete mellito tipo 2. In media i pazienti inclusi negli studi considerati partivano da livelli di HbA1c intorno a 8.0%. Indicativamente, si osservava una riduzione media dei livelli di HbA1c nell'ordine (in valori assoluti) dello 0.4-0.8% con gli inibitori del SGLT2, 0.5-0.6% con gli inibitori del DPP4 e 0.5-1.5% con gli agonisti recettoriali del GLP1. In generale gli agonisti recettoriali del GLP1 a lunga durata d'azione hanno prodotto una riduzione più consistente rispetto alle altre alternative, ad eccezione della terapia insulinica³.

Ruolo della metformina

La metformina è stato il primo farmaco ipoglicemizzante ad aver dimostrato un'efficacia nel ridurre il rischio di morte per cause cardiovascolari in pazienti in sovrappeso o obesi e ciò ha portato a raccomandarne l'impiego come farmaco di prima linea in tutti i pazienti con diabete di tipo 2. Negli studi che hanno dimostrato il beneficio di altre classi di farmaci in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in pazienti che avevano o meno una storia di eventi pregressi, il loro utilizzo è avvenuto in *add-on* alla terapia in corso che includeva metformina nella maggior parte dei casi. Dal momento che in questi studi sono stati arruolati solo pazienti con HbA1c >7.0% (o, in pochi casi, >6.5%), non è possibile affermare con certezza che i risultati siano generalizzabili anche al di sotto di tali valori. Nel rispetto delle indicazioni registrate, in ogni caso, la prescrizione a carico del SSN di un secondo farmaco con dimostrato beneficio clinico è da considerare (anche nei pazienti in prevenzione secondaria) solo se l'HbA1c non è a target.

Nella scelta del farmaco da associare o da sostituire alla metformina si dovrà tenere conto di quanto indicato nel punto "D" della Nota, di diversi fattori quali l'entità di riduzione di HbA1c che si intende raggiungere o l'effetto sul peso corporeo o, ancora, il rischio legato alle eventuali ipoglicemie⁴. Un aspetto rilevante, infine, è rappresentato dalla valutazione del profilo di tollerabilità dei diversi farmaci. Ciascuna classe di farmaci presenta, infatti, controindicazioni o precauzioni d'impiego che devono essere attentamente valutate prima della prescrizione. Nella figura 1 è riportata la differenza nella definizione di malattia renale cronica e di insufficienza renale cronica. Nella tabella B sono riportate

alcune indicazioni specifiche sull'utilizzo dei farmaci per il trattamento del diabete tipo 2 nell'insufficienza renale, mentre nella tabella C sono riportati alcuni dei potenziali rischi degli stessi farmaci. Oltre a questo, va tenuto presente che in alcune categorie di pazienti, come ad esempio gli anziani (>75 anni), sono generalmente disponibili, con la parziale eccezione degli inibitori del DPP4, pochi dati di efficacia e sicurezza.

Infine, in ogni caso, a parità di rapporto beneficio/rischio nel singolo paziente, nella scelta del farmaco dovrebbe essere considerata l'opzione terapeutica economicamente più vantaggiosa.

2. Sintesi delle principali evidenze in soggetti con malattia cardiovascolare e/o malattia renale cronica

Benefici cardiovascolari di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1

Diversi studi clinici randomizzati⁵⁻⁷ hanno dimostrato per gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1 rilevanti benefici in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata o multipli fattori di rischio.

Per gli inibitori del SGLT2 è stato dimostrato un effetto maggiore sulla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (HR 0.68, 95%IC 0.63-0.73; NNT 71 in un follow-up di circa 3 anni) con un probabile "effetto di classe".

Nell'ambito degli agonisti recettoriali del GLP1 gli effetti cardiovascolari sono più evidenti (e riconosciuti nell'indicazione approvata) per alcuni principi attivi (dulaglutide, exenatide LAR, liraglutide, semaglutide sc e orale). Per questa categoria di farmaci l'effetto sembra essere più rilevante sulla riduzione dell'ictus (HR 0.84 95%IC 0.76-0.93; NNT 209 in un follow-up di circa 3 anni) rispetto agli altri eventi CV.

I benefici clinici ottenuti con gli inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1 appaiono indipendenti dai livelli di emoglobina glicata di partenza e risultano maggiori nei soggetti con malattia cardiovascolare accertata.

Benefici renali di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1

Consistenti evidenze⁷⁻⁹ documentano un beneficio degli inibitori del SGLT2 e, in minor misura, degli agonisti recettoriali del GLP1 sulla progressione del danno renale. Tali evidenze sono basate su endpoint secondari compositi clinici (quali la mortalità per cause renali o la necessità di terapia sostitutiva renale) e non clinici (quali il raddoppio dei livelli di creatinemia o la riduzione di una percentuale variabile di VFG o la comparsa/progressione di albuminuria). Solo per canagliflozin e dapagliflozin sono stati condotti studi specifici¹⁰⁻¹¹ che hanno dimostrato primariamente un beneficio nel rallentare la progressione del danno renale in pazienti macroalbuminurici e con VFG iniziale ridotta (valori iniziali compresi tra 89 e 30 mL/min per canagliflozin e tra 75 e 25 mL/min per dapagliflozin): per l'endpoint composito renale HR 0.70, 95%IC 0.59-0.82 con canagliflozin e HR 0.64, 95%IC 0.52-0.79 con dapagliflozin.

Inibitori del DPP4

Per quanto riguarda la classe degli inibitori del DPP4 i risultati degli studi clinici randomizzati¹² non indicano alcun beneficio sugli esiti cardiovascolari (per saxagliptin è stato osservato addirittura un maggior rischio di scompenso cardiaco, RR 1.22 95%IC 1.03-1.44) e nessun ruolo protettivo sulla progressione della malattia renale. Per tali ragioni, gli inibitori del DPP4 dovrebbero rappresentare farmaci di seconda scelta nei soggetti con malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o con fattori di rischio per malattia cardiovascolare. Da tenere comunque in considerazione il buon profilo di tollerabilità, la maneggevolezza e la semplicità d'uso ampiamente dimostrata da questi farmaci.

3. Raccomandazioni delle principali Linee Guida nazionali e internazionali

Le indicazioni riportate di seguito sono utili per un ulteriore approfondimento sul ruolo delle diverse classi di farmaci. Si precisa tuttavia che la presente Nota tiene necessariamente conto, oltre che delle raccomandazioni generali emergenti dalle linee guida, anche delle indicazioni attualmente autorizzate dall'EMA per i singoli farmaci.

ESC/EASD 2019. Le più recenti linee guida¹³ delle società europee ESC/EASD (European Society of Cardiology e European Association for the Study of Diabetes) differenziano due tipologie di pazienti con diabete tipo 2: pazienti con malattia cardiovascolare accertata (ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease) o a rischio alto/molto alto (per

danno d'organo o multipli fattori di rischio) di malattia cardiovascolare e pazienti a rischio moderato, senza malattia o altri fattori di rischio cardiovascolare.

Nel paziente con ASCVD o a rischio alto/molto alto viene raccomandato il trattamento con un inibitore del SGLT2 o un agonista recettoriale del GLP1 in ogni caso, sia che si tratti di un paziente non ancora trattato con farmaci antidiabetici, sia che si tratti di paziente già in trattamento con metformina, e indipendentemente dai livelli di HbA1c. Nel paziente a rischio cardiovascolare moderato, la metformina rimane il trattamento di prima scelta a cui aggiungere, in caso di fallimento del target di HbA1c, un secondo farmaco a scelta tra inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4 e pioglitazone. Per la scelta del trattamento vengono presi in considerazione l'età ≥ 50 anni, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'obesità, il tabagismo e la durata del diabete.

AACE/ACE 2020. Nel 2020 è stato pubblicato un *Consensus Statement*¹⁴ per il trattamento integrato del diabete tipo 2 delle società americane di endocrinologia (American Association of Clinical Endocrinologists e American College of Endocrinology). Viene raccomandato, indipendentemente dal controllo glicemico e fin dalla prima linea, l'utilizzo di un inibitore del SGLT2 o un agonista recettoriale del GLP1 con dimostrato beneficio clinico nel caso di ASCVD o alto rischio di malattia cardiovascolare, insufficienza renale cronica (stadio 3-4), scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione.

KDIGO 2020. Nelle linee guida¹⁵ del Kidney Disease Improving Global Outcomes viene raccomandato di utilizzare come prima linea la terapia di combinazione metformina e inibitore del SGLT2 nel paziente con diabete mellito e malattia renale cronica (VFG compreso tra 60 e 30 mL/min e/o presenza di albuminuria); se necessario un ulteriore farmaco per raggiungere il target glicemico può essere aggiunta un'altra opzione, con preferenza per gli agonisti recettoriali del GLP1 a lunga durata d'azione.

ADA 2021. Già nel 2020 gli Standards of medical care dell'ADA (American Diabetes Association) hanno introdotto la novità di utilizzare gli agonisti recettoriali del GLP1 e gli inibitori del SGLT2 nei pazienti con ASCVD o multipli fattori di rischio per ASCVD, scompenso cardiaco e malattia renale cronica. L'utilizzo deve essere considerato in questi pazienti indipendentemente dai livelli basali di HbA1c, dal target di HbA1c e dall'uso di metformina (sebbene questa rimanga la terapia di prima linea per tutti i pazienti). Nell'aggiornamento del 2021¹⁶, viene ulteriormente differenziata la raccomandazione in base alla quale le due classi di farmaci sopra citate sono opzioni alternative nella malattia cardiovascolare accertata o in presenza di multipli fattori di rischio, mentre nello scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione o nella malattia renale cronica sono raccomandati in prima battuta gli inibitori del SGLT2. Come fattori di rischio cardiovascolare sono individuati l'età ≥ 55 aa con ipertrofia ventricolare sinistra o stenosi coronarica, carotidea o delle arterie periferiche $>50\%$. Nel paziente che non presenta tali condizioni di rischio, dopo fallimento del target di HbA1c con la sola metformina, le opzioni terapeutiche sono rappresentate da inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4 e pioglitazone con preferenze diverse in base alle esigenze individuali (le sulfaniluree figurano come opzione in seconda e in terza linea solo nel caso in cui il fattore economico sia il problema preminente).

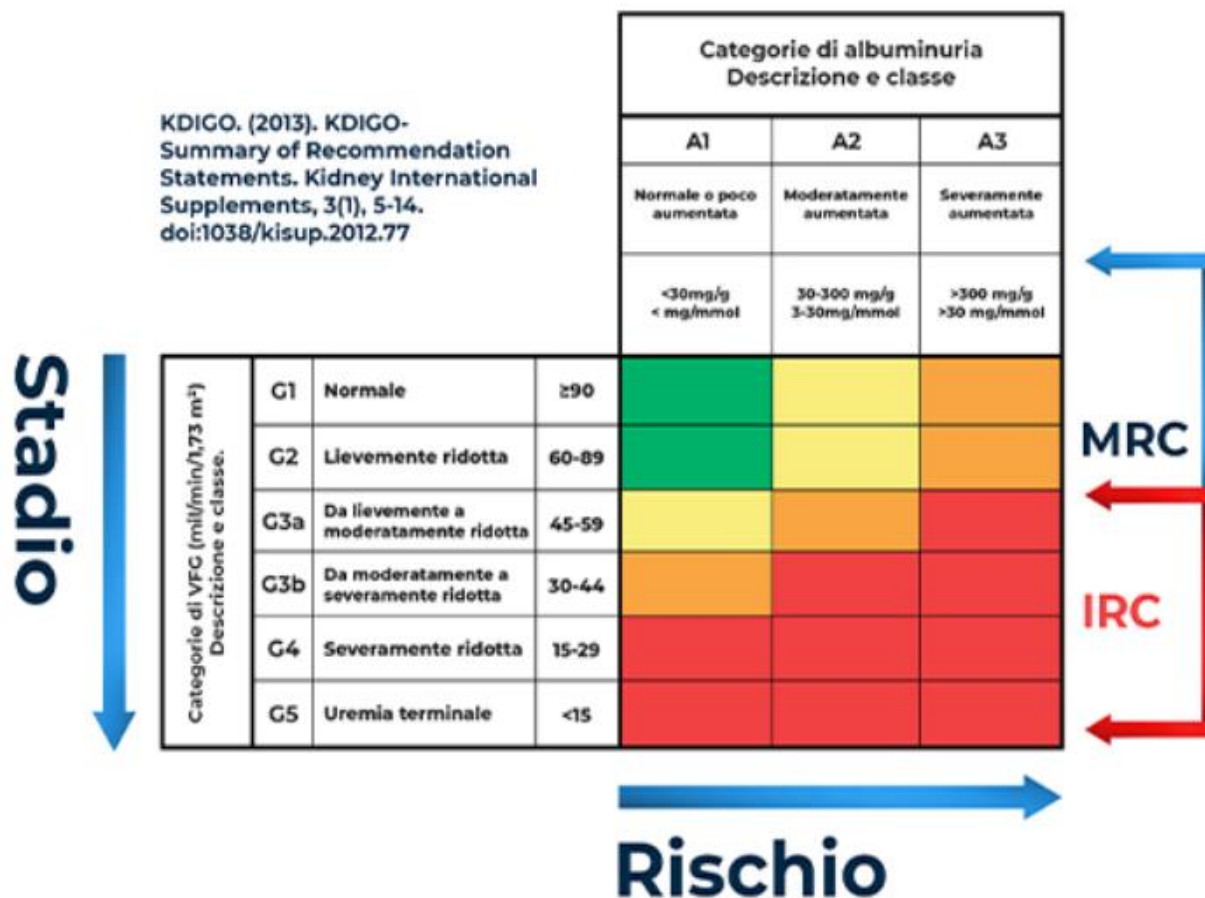
AMD/SID 2021. Le recenti raccomandazioni² delle due società scientifiche nazionali identificano 3 categorie di pazienti con diabete tipo 2: (1) pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari, (2) pazienti con pregressi eventi cardiovascolari ma senza scompenso cardiaco e (3) pazienti con pregressi eventi cardiovascolari e scompenso cardiaco. Per i primi, sono raccomandati: come farmaco di prima scelta per la terapia iniziale la metformina e, di seconda scelta, gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1; per la seconda categoria di pazienti, sono raccomandati come farmaci di prima scelta la metformina, gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1; infine, per i pazienti con scompenso cardiaco solo gli inibitori del SGLT2 sono raccomandati come farmaci di prima scelta, mentre la metformina e gli agonisti recettoriali del GLP1 sono di seconda scelta. Gli inibitori del DPP4 sono equiparati ad altre classi come farmaci di seconda o terza scelta.

Tabella A. Conversione HbA1c e glicemia media stimata

HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)	Glicemia media (mg/dL)
5.0	31	97
5.5	37	112
6.0	42	126
6.5	48	140
7.0	53	154
7.5	58	168
8.0	64	183
8.5	69	198
9.0	75	212
9.5	80	226
10.0	86	240

Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 1. Definizione di malattia renale cronica (MRC) e insufficienza renale cronica (IRC)



I colori indicano il rischio di mortalità e di evoluzione verso stadi più avanzati della malattia renale cronica. Verde: basso rischio (se non sono presenti altri marker di malattia renale, no malattia renale cronica); giallo: moderato aumento del rischio; arancione: rischio alto; rosso: rischio molto alto.

https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_3_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=dossier&p=dadossier&id=65

La MRC si divide in 5 stadi clinici di gravità crescente in base alla presenza di alterazioni urinarie e al grado della funzione di filtrazione. La stadiazione tiene conto sia di proteinuria o albuminuria sia della misura della Velocità di Filtrazione Glomerulare (VFG o GFR, *Glomerular Filtration Rate*); la combinazione di queste condizioni viene utilizzata per classificare la MRC in 5 stadi progressivi:

- gli stadi iniziali (1 e 2) della MRC si manifestano con lievi alterazioni urinarie (proteinuria e/o ematuria, cioè presenza di proteine e sangue nelle urine), spesso asintomatiche, senza riduzione evidente della VFG.
- dagli stadi 3a e 3b si parla di Insufficienza Renale Cronica (IRC) con riduzione della VFG <60 mL/min e può esserci proteinuria di grado variabile. In queste fasi compaiono diverse alterazioni del metabolismo, evidenziabili solo con esami di laboratorio.
- negli stadi avanzati (4 e 5), l'Insufficienza Renale Cronica è di grado severo (VFG <30 mL/min), le complicanze cliniche diventano evidenti e gravi e il rischio di morte è alto, soprattutto per cause cardiovascolari.

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 al febbraio 2022)

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

DPP4i= inibitori del DDP4; 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; ^dse VFG <60 mL/min iniziare e continuare la terapia con la dose da 10 mg; se VFG <30 mL/min il farmaco non è raccomandato; ^einiziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se VFG >45 mL/min; se durante la terapia VFG scende sotto 30 mL/min persistentemente, sospendere il farmaco.

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/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	-	-	-	-	-	++	-	-
Scompenso cardiaco	-	+/- ^b	-	-	-	++	-	+
Infezioni genito-urinarie	-	-	-	-	-	-	+	-
Chetoacidosi	-	-	-	-	-	-	+	-
Retinopatia diabetica	-	-	+/- ^c	-	-	+	-	-
Amputazioni arti inferiori	-	-	-	-	-	-	+/- ^a	-
Fascite necrotizzante del perineo	-	-	-	-	-	-	+	-

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

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

Bibliografia

1. Associazione Medici Diabetologi (AMD)- Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018*, <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>
2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). *La terapia del diabete mellito di tipo 2*. <https://snlg.iss.it/?cat=6>
3. 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
4. The International Hypoglycaemia Study Group. *Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management*. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 385-396, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30315-2
5. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA et al. *Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ 2021; 372: m4573, doi: 10.1136/bmj.m4573
6. Zhu J, Xiaoxia Y, Zheng Y et al. *Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map*. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 192-205, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30422-X
7. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS et al. *Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials*. Lancet Diabetes Endocrinology 2019; 7: 776:785, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9
8. 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
9. Cherney DZI, Dagogo-Jack S, McGuire DK et al. on the behalf of the VERTIS CV Investigators. *Kidney outcomes using a sustained $\geq 40\%$ decline in eGFR: a meta-analysis of SGLT2 inhibitor trials*. Clin Cardiol 2021; 44: 1139-1143, doi: 10.1002/clc.23665
10. 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, doi: 10.1056/NEJMoa1811744
11. 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
12. Taylor OM, Lam C. *The effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on macrovascular and microvascular complications of diabetes mellitus: a systematic review*. Curr Ther Res Clin Exp. 2020; 25: 100596, doi: 10.1016/j.curtheres.2020.100596
13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*. European Heart Journal 2020; 41: 255-323, doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
14. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G et al. *Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary*. Endocrine Practice 2020; 26: 107-139
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. *KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for diabetes management in Chronic Kidney Disease*. Kidney International 2020; 98: S1-S115
16. American Diabetes Association. *Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes -2021*. Diabetes Care 2021; 44 (suppl.1): S111-S124, doi.org/10.2337/dc21-S009