



# **DOCUMENTO DI INDIRIZZO SULLA TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE TIPO 2**

**Data di redazione: ottobre 2020**

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex D.G.R. 36/2019, nella seduta del 18  
marzo 2021

**Hanno contribuito alla stesura del presente documento:**

Prof. Enzo Bonora, Direttore Divisione di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo – AOUIVR;  
Dr. Marco Strazzabosco, Direttore UOC Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione, Vicenza – AULSS 8 Berica;  
Dr. Francesco Calcaterra, Direttore UOC Cure Primarie, Distretto 2 “Alto Vicentino” – AULSS 7 Pedemontana;  
Dr. Francesco Mollo, Direttore UOSD Malattie Metaboliche e Diabetologia, Rovigo – AULSS 5 Polesana;  
Prof. Angelo Avogaro, Direttore UOC Malattie del Metabolismo - AOUP;  
Dr. Natalino Simioni, Direttore UOC Medicina Generale, Camposampiero – AULSS 6 Euganea;  
Prof.ssa Annunziata Lapolla, Direttore Servizio di Diabetologia – AULSS 6 Euganea;  
Dr. Loris Confortin, Direttore UOSD di Diabetologia, Distretto Asolo – AULSS 2 Marca Trevigiana;  
Dr. Agostino Paccagnella, Direttore UOC Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione, Treviso – AULSS 2 Marca Trevigiana;  
Dr. Carlo De Riva, Direttore UOC Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione, Mestre – AULSS 3 Serenissima;  
Dr. Massimo Boaretto, Direttore UOC Medicina Generale, Belluno – AULSS a Dolomiti;  
Dr.ssa Carmela Vinci, Direttore UOSD Diabetologia – AULSS 4 Veneto Orientale  
Dr. Maurizio Cancian, Medico di Medicina Generale – SIMG;  
Dr. Lucio Zanon, Medico di Medicina Generale – SIMG;  
Dr. Bruno Franco Novelletto, Medico di Medicina Generale – SIMG;  
Dr.ssa Annalisa Ferrarese, Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – AULSS 5 Polesana;  
Prof. Roberto Leone, esperto in Farmacologia Clinica;  
Dott.ssa Francesca Venturini, Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – AOUP;  
Prof.ssa Cecilia Giron, Farmacologia Dipartimento di Scienze del Farmaco – Università degli Studi di Padova;  
Manuela Bertaglia, Coordinatrice delle associazioni diabetici del Veneto.

**Segreteria Tecnico – Scientifica e Supporto Metodologico:**

Dott.ssa Roberta Joppi e Dott.ssa Giovanna Troiano, Segreteria Tecnico Scientifica della Commissione Tecnica Regionale Farmaci – Regione del Veneto

**RACCOMANDAZIONI:**

Ciascuna raccomandazione è espressa in accordo a quanto definito dal metodo GRADE<sup>1,2</sup>, ovvero definendo:

- **direzione della raccomandazione:** POSITIVA (gli effetti desiderati superano quelli indesiderati) o NEGATIVA (gli effetti indesiderati superano quelli desiderati);
- **forza della raccomandazione** (FORTE o DEBOLE), che riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specificatamente considerata, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili, in caso di direzione POSITIVA, o viceversa in caso di direzione NEGATIVA.

Al termine del processo descritto, sono state formulate le raccomandazioni, che si articolano su quattro livelli, di seguito indicati, secondo quanto previsto dal metodo GRADE e per le quali si è concordato di usare le espressioni standard indicate all'interno del “Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica” dell’Istituto Superiore di Sanità<sup>1</sup>:

- **POSITIVA FORTE:** si raccomanda di utilizzare;
- **POSITIVA DEBOLE:** si suggerisce di utilizzare;
- **NEGATIVA DEBOLE:** si suggerisce di non utilizzare;
- **NEGATIVA FORTE:** si raccomanda di non utilizzare.

**Referenze:**

1. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. CNEC - Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità - V. 1.2 luglio 2018
2. GRADE Series; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>

## Premessa

Dati dell'Osservatorio ARNO Diabete basati sulle prescrizioni farmaceutiche, sulle esenzioni per patologia e sulla menzione del diabete nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO), documentano che nel 2012 in Veneto vivevano circa 275.000 persone con diabete noto. In considerazione dei quasi 5 milioni di residenti, la prevalenza di malattia nota era a quell'epoca il 5,6%<sup>1</sup>. E' ragionevole pensare, visto l'andamento epidemiologico della malattia nell'intero Paese<sup>2</sup>, che attualmente la prevalenza del diabete nel Veneto sia circa il 6%, con approssimativamente 300 mila soggetti che ne sono affetti. I dati pubblicati da Health Search (data base nazionale di SIMG, alimentato da circa 1.200.000 cartelle cliniche) indicano una prevalenza di diabete tipo 2 nella popolazione adulta residente in Veneto nel 2019 pari al 7,2%. Il dato è sovrapponibile (7,4%) a quello estratto dal data base "MilleinRete", un network alimentato dalle cartelle cliniche di circa 120.000 pazienti assistiti da 70 medici di medicina generale del Veneto. Questi numeri non rendono tuttavia conto in maniera accurata delle reali dimensioni del problema perché vari studi epidemiologici hanno permesso di stimare che in Italia ogni due diabetici noti ce ne sia uno con diabete ignoto<sup>3,4</sup>. E' quindi ragionevole pensare che il totale dei cittadini veneti affetti da diabete sia di oltre 400 mila, di cui oltre 100 mila non diagnosticati. Poiché fra i diabetici noti la percentuale di soggetti affetti da diabete di tipo 1 è circa il 5%<sup>3-5</sup>, la stima è che questa varietà di diabete sia presente in circa 15 mila veneti e che la maggior parte dei rimanenti (quasi il 90%) abbia diabete di tipo 2, essendo gli altri tipi di diabete (LADA, MODY, diabete secondario) nel complesso molto meno frequenti<sup>3</sup>.

Nel diabete di tipo 2 la terapia farmacologica può essere condotta attualmente con varie modalità<sup>6,7</sup>. In una buona percentuale di casi, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, l'obiettivo glicemico può essere raggiunto con il solo cambiamento dello stile di vita (alimentazione più salutare, aumento dell'attività fisica). In molti soggetti è necessario rapidamente l'uso di un farmaco orale (quasi sempre metformina). Molti soggetti richiedono già poco tempo dopo la diagnosi una terapia con due farmaci<sup>8</sup> e una parte di essi, nelle fasi successive della malattia, terapie più complesse con 3-4 farmaci orali oppure con farmaci orali e farmaci iniettabili diversi dall'insulina o, non infrequentemente, con insulina e talvolta solo con insulina<sup>6-8</sup>.

L'armamentario terapeutico in campo diabetologico si è arricchito negli ultimi 20 anni di varie classi di farmaci e questo permette una scelta più ampia con una sorta di personalizzazione della terapia. Da notare che chi cura il diabete opera in un contesto in cui meno della metà dei casi viene assistita anche dai circa 30 centri diabetologici distribuiti nella Regione e in cui tutti i nuovi farmaci possono essere prescritti solo dagli specialisti per le regole imposte dall'AIFA. Queste restrizioni sono operative anche nel contesto delle 76 Medicine di Gruppo Integrate, forme associative dei Medici di Medicina Generale, dotate di infermieri, con vocazione alla medicina di iniziativa e presa in carico insieme ai centri diabetologici dei pazienti con diabete di tipo 2 che assistono complessivamente il 22% dei cittadini residenti nel Veneto.

Per ogni persona con diabete è fondamentale individuare attentamente uno specifico obiettivo di HbA1c<sup>6,7</sup> (così come di glicemia a digiuno e post-prandiale) e di operare evitando quanto più possibile la comparsa di ipoglicemia al fine di escludere che il trattamento non si traduca in un danno invece che in un beneficio<sup>6,7,9-12</sup>. Inoltre, in ogni soggetto deve essere scelto il farmaco (o i farmaci) più appropriato alla sua specifica condizione clinica<sup>6,7</sup> con il più favorevole rapporto rischio/beneficio e ricordando che oggi esistono evidenze di benefici cardiovascolari e renali di alcune classi

di farmaci che prescindono dal loro effetto sulla glicemia e che sono quindi raccomandati indipendentemente dalla necessità di ottenere un particolare obiettivo glicemico<sup>6,7</sup>. Questi benefici sono clinicamente assai rilevanti anche considerando la frequenza con cui le malattie cardiovascolari compaiono nelle persone con diabete, che la maggior parte delle persone con diabete ha un alto rischio di malattie cardiovascolari, che circa 1 paziente ogni 3 ha micro-macroalbuminuria, che circa 1 ogni 5 ha malattia renale (CKD stadio III o maggiore) e che il declino della funzione renale è maggiore in chi ha il diabete rispetto a chi non ha la malattia<sup>6,7</sup>.

Il primo farmaco a cui ricorrere per la terapia del diabete tipo 2 è generalmente metformina<sup>6,7</sup>. Numerosi RCTs e metanalisi che hanno confrontato l'efficacia delle varie classi di farmaci antidiabete aggiunti alla terapia iniziale con metformina hanno evidenziato una riduzione dei livelli di HbA1c compresi fra 0,4-0,8% (acarbiosio, inibitori DPP-4, inibitori SGLT-2) e 1,2-1,6% (agonisti recettoriali GLP-1) quando l'endpoint era collocato a 6 mesi e il valore di partenza di HbA1c era circa 8%<sup>6,7</sup>. L'efficacia nel singolo caso dei vari farmaci non deve essere tuttavia ricondotta al valore medio osservato nei RCT perché per ogni classe esistono soggetti con scarsa risposta e altri con risposta decisamente superiore all'atteso. Praticamente tutti i trial condotti con ciascun farmaco antidiabete hanno mostrato che la riduzione della HbA1c è tanto maggiore quando maggiore è il valore di partenza. Alcuni studi condotti per tempistiche più prolungate (1 anno o più) hanno mostrato diversità fra farmaci nella efficacia a medio-lungo termine, con tasso di fallimento secondario più elevato con le sulfoniluree<sup>13-23</sup>.

Quando il trattamento con metformina non riesce a raggiungere o mantenere gli obiettivi glicemici, occorre aggiungere un altro farmaco antidiabete, ponendo al centro della scelta farmacologica la persona con la malattia con le sue caratteristiche cliniche (età, durata di malattia, presenza di sovrappeso/obesità, complicanze e comorbidità, fragilità) e con la quale vanno discusse le implicazioni della terapia (es. potenziali effetti avversi, modalità di somministrazione, necessità di automonitoraggio più o meno frequente)<sup>6,7</sup>.

Recenti evidenze dimostrano come, nel paziente con diabete di tipo 2 neo-diagnosticato, l'utilizzo di metformina e di un DPP-4 inibitore sia in grado di conferire un controllo metabolico significativamente più duraturo rispetto alla sola metformina. In altre parole, anche per il trattamento del diabete, inizia a far breccia il concetto di iniziare il trattamento precoce della malattia utilizzando simultaneamente farmaci con diverso meccanismo d'azione, analogamente a quanto è già in atto nel trattamento dell'ipertensione arteriosa<sup>24</sup>

Tutti i farmaci hanno virtù e limiti. Di questi ultimi vanno menzionati in particolare l'incremento ponderale e il rischio di ipoglicemia propri delle sulfoniluree e delle glinidi<sup>13-23</sup> che in questo momento le collocano fuori dalla seconda e terza linea di terapia quando metformina non è sufficiente ad ottenere l'obiettivo glicemico.<sup>6,7</sup>

Anche per i farmaci anti-iperglicemici, come per molte altre classi di farmaci, il rapporto OSMED mostra una aderenza decisamente subottimale<sup>25</sup>

Di seguito, sono riportati i maggiori limiti degli antidiabetici non insulinici (**Tabella 1**) e le interazioni farmacologiche più importanti (**Tabella 2**)

**Tabella 1: I maggiori limiti degli antidiabetici non insulinici**

	MET	SU	REP	ACARB	PIO	DPP-4	GLP-1	SGLT-2°
Perdita efficacia nel tempo <sup>oo</sup>	++	+++	+++					
Necessità di titolare per efficacia	++	++	+++	+++				
Necessità di monitorare funzione renale e/o epatica e/o altro	+	+	+	+	+	+ (eccetto linagliptin)	+	+
Necessità di autocontrollo glicemico	+	+++	+++	+	+	+	+	+
Controindicazioni e avvertenze	+	++	++	+	++	+	+	+
Interazioni		+++	++	+	+			+
Effetti indesiderati	+			+++	+++		++	+
Ipoglicemie		+++	+++					
Incremento ponderale	+	+	+		++			
Necessità di iniezioni							+	
Costo elevato				+	+	+++	+++	+++

<sup>o</sup>I dati sulla sicurezza a lungo termine di questa categoria di farmaci sono ancora limitati.

<sup>oo</sup>Gli studi sulla perdita di efficacia sono poco numerosi e di durata limitata. Spesso si tratta di prosecuzioni in aperto di RCT. Resta aperta la possibilità che quanto osservato (progressivo aumento della HbA1c) non sia legato alla perdita di efficacia del farmaco ma alla progressione della malattia.

**Tabella 2: Le interazioni più importanti degli antidiabetici non insulinici**

	MET	SU	REP	ACARB	PIO	DPP-4	GLP-1	SGLT-2
Dicumarolici		+						
FANS		+						
Antibiotici/antimicotici		+	+					
Fibrati		+			+			
Digossina				+				

*Referenze essenziali*

1. CINECA, Regione Veneto e Società Italiana di Diabetologia (Sezione Veneto-Trentino-Alto Adige). Osservatorio ARNO Diabete in Veneto. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2014. Centauro, Edizioni Scientifiche, Bologna, 2014.
2. CINECA, Fondazione Ricerca e Salute, Società Italiana di Diabetologia. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2019. Maggioli Editore, Santarcangelo di Romagna, 2019.
3. Società Italiana di Diabetologia (a cura di E. Bonora, G. Sesti). Il diabete in Italia. Bononia University Press, Bologna, 2016

4. Senato della Repubblica, XVI Legislatura, 12° Commissione Permanente "Igiene e Sanità". Indagine conoscitiva sulla patologia diabetica in rapporto al Servizio Sanitario Nazionale e alle connessioni con le patologie non trasmissibili. Documento XVII, n.16, 2012.
5. Muggeo M et al. Verona Diabetes Study. A population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-yr all-cause mortality. *Diabetologia* 1995; 38: 318-25.
6. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete. AMD-SID, 2018. [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it)
7. Davies MJ et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41:2669-2701.
8. Turner RC et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281: 2005-12.
9. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diab Metab Res Rev* 2008; 24: 353-63.
10. Zoungas S et al; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410-8.
11. Goto A et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis *BMJ* 2013; 347: f4533.
12. Pistrosch F et al. Hypoglycemia and Cardiovascular Disease: Lessons from Outcome Studies. *Curr Diabet Rep* 2015; 15:117
13. Kahn SE et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2427-43.
14. Charbonnel BH et al. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med* 2005; 22:399-405
15. Gallwitz B et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012 16; 379:2270-2278
16. Garber A et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473-81
17. Ahrén B et al. Efficacy of vildagliptin versus sulfonylureas as add-on therapy to metformin: comparison of results from randomised controlled and observational studies. *Diabetologia* 2014; 57: 1304-7.
18. Cefalu WT et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382: 941-50.
19. Phung OJ et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303: 1410-8.
20. Bennett WL et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602-13.
21. Liu SC et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight

change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 810-20.

22. Monami M et al. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 196-203.
23. McIntosh B et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011; 5: e35-48.
24. Matthews DR et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019; 394:1519-1529.
25. OSMED L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto Nazionale 2019. Agenzia Italiana del Farmaco.



**1. Salvo controindicazioni o intolleranza documentata, il farmaco da utilizzare in prima linea per la terapia del diabete tipo 2 è la metformina.**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	2 di buona qualità sui benefici CVD
Studi osservazionali	2 di buona qualità sui benefici CVD
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	3 di buona qualità sui benefici CVD

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

*Sintesi delle prove*

Metformina è utilizzata nella terapia del diabete da oltre 50 anni e consegue un calo assoluto medio di HbA1c di circa 1% dopo 6 mesi di terapia in soggetti con una HbA1c di circa 8%<sup>1,2</sup>. Soprattutto per i risultati dello studio UKPDS<sup>3</sup> che ne ha mostrato i benefici cardiovascolari e su altri endpoints<sup>3</sup>, metformina è il farmaco di riferimento per l'avvio del trattamento farmacologico nel diabete tipo 2 e, salvo controindicazioni e intolleranza, dovrebbe essere assunta da ogni paziente con questa varietà di diabete<sup>1,2</sup>.

Solo da pochi anni il principale meccanismo d'azione della metformina è stato identificato<sup>4,5</sup>. Oltre al ben noto effetto di potenziamento dell'azione insulinica, soprattutto nel fegato, si ritiene che metformina svolga un certo ruolo di protezione delle beta-cellule pancreatiche<sup>6,7</sup> e che abbia anche effetti favorevoli sul microbiota intestinale<sup>8</sup>. Nonostante effetti a vari livelli, il suo uso è gravato da fallimento secondario in un consistente numero di pazienti<sup>9,10</sup>. Questo fallimento è probabilmente correlato a particolari genotipi del trasportatore della metformina a livello intestinale ed epatico<sup>11</sup>. In tali casi, comunque, il farmaco non andrebbe sospeso ma, salvo sopravvenute controindicazioni, associato ad altro farmaco antidiabete orale o iniettabile, ivi compresa l'insulina. Metformina, infatti, ha mostrato benefici cardiovascolari anche quando associato con insulina<sup>12</sup>. Metanalisi hanno confermato questi benefici in tutte le condizioni di trattamento<sup>13</sup>

L'intolleranza permanente alla metformina, seppure presente solo in una piccola percentuale di soggetti (non superiore a 5-10%), è minimizzata da una saggia titolazione della dose prescritta, cominciando con 500 mg al giorno (a cena) e aumentando la posologia ogni 7-10 giorni fino a raggiungere la dose ritenuta necessaria o la massima tollerata. La dose massima raccomandata di metformina è 2000 mg/die, in due somministrazioni giornaliere (colazione e cena) o anche in una sola somministrazione giornaliera nel caso di preparati a rilascio modificato (cena). Questi ultimi sono in genere meglio tollerati rispetto ai preparati tradizionali<sup>14</sup>. In genere con 2000 mg/die di metformina si ottiene il massimo dell'effetto ma dosi di 2500-3000 mg in qualche raro caso possono conseguire un beneficio addizionale sul controllo metabolico<sup>15</sup>

In tempi recenti è stata modificata la soglia di funzione renale (misurata con clearance creatinina o stimata con formula) che controindica l'uso della metformina, abbassandola da 60 a 30 ml/min. Le dosi raccomandate in questi casi sono inferiori: 500-750 mg/die quando il filtrato glomerulare è compreso fra 30 e 45 ml/min e 1000-1500 con valori compresi fra 45 e 60 ml/min. Nel caso di pazienti con moderata insufficienza renale (GFR 30-60 ml/min), tuttavia, è

importante prestare molta attenzione a possibili repentini cali della funzione renale, soprattutto negli anziani, a causa di disidratazione da febbre, diarrea, vomito, ridotto apporto idrico, ecc., con consensuale riduzione della funzione renale perché in questi casi metformina può diventare temporaneamente o permanentemente controindicata (rischio concreto di suo accumulo e di acidosi lattica). Metformina va anche sospesa temporaneamente in caso di procedura diagnostica o terapeutica che implica l'uso di mezzo di contrasto o radiofarmaco per indagini radiologiche o medico-nucleari o nella immediata vicinanza di un intervento chirurgico maggiore<sup>16-18</sup>.

La scheda tecnica prevede che il farmaco sia controindicato in presenza di scompenso cardiaco ma non fa riferimento ad una classe NYHA. In realtà, studi osservazionali hanno riportato una minore mortalità nei soggetti trattati con metformina anche in caso di precedente scompenso cardiaco<sup>19,20</sup>.

Il farmaco non dovrebbe essere utilizzato nelle condizioni di elevato rischio di acidosi come la severa insufficienza cardiaca e/o respiratoria o negli alcolisti.

Metformina non ha interazioni importanti con altri farmaci e non causa ipoglicemia<sup>14,21</sup>. Probabilmente anche per questo ha effetti più favorevoli delle sulfoniluree sugli outcome cardiovascolari quando confrontata in monoterapia<sup>22,23</sup>

Apprezzabile è il riscontro che nel Veneto (dati Health Search e del Servizio Farmaceutico Regionale) la percentuale di trattati con metformina negli anni è aumentata e quella di sulfoniluree è progressivamente calata.

#### *Referenze essenziali*

1. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete. AMD-SID, 2018. [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it)
2. Davies MJ et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41:2669-2701.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
4. Madiraju AK et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014; 510: 542-6.
5. Foretz M et al. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15:569-589.
6. Lupi R et al. Lipotoxicity in human pancreatic islets and the protective effect of metformin. *Diabetes* 2002; 51, Suppl 1: S134-S137.
7. Marchetti P et al. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 5535-41.
8. Forslund K et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 2015; 528:262-266
9. Kahn SE et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2427-43.

10. Vos RC et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycemic control. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9:CD006992.
11. Zhou K et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nat Genet* 2016; 48:1055-1059.
12. Kooy A et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 169: 616-25.
13. Zhang K et al. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;160:108001
14. Jabbour S et al. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2011; 123: 15-23.
15. Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 1997; 102: 99-110.
16. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health - is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005; 48: 2454-9.
17. Lipska KJ et al. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431-7.
18. Lee SH et al. Metformin discontinuation less than 72 h is suboptimal for F-18 FDG PET/CT interpretation of the bowel. *Ann Nucl Med.* 2016;30(9):629-636.
19. Roussel R et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1892-9.
20. Aguilar D et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4:53-8.
21. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016; 7:69-83
22. Lamanna C et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 221-8.
23. Morgan CL et al. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 957-62

**2. Nei pazienti con diabete tipo 2 e storia di malattia cardiovascolare è raccomandato l'uso di farmaci delle classi inibitori SGLT-2 e/o agonisti recettoriali GLP-1, in quanto hanno dimostrato effetti benefici a livello cardiovascolare e renale**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	GLP-1 RA - 6 trial di buona qualità SGLT-2 - 5 trial di buona qualità
Studi osservazionali	SGLT-2 - 2 studi RWE di buona qualità
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	3 di buona qualità

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

*Sintesi delle prove*

I risultati degli studi clinici randomizzati (RCT) con outcome cardiovascolare denominati LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY, REWIND, PIONEER-6 hanno mostrato benefici cardiovascolari e renali dei farmaci della classe degli agonisti recettoriali GLP-1<sup>1-6</sup>. In particolare, seppure con alcune differenze fra studio e studio, è stata osservata una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori o MACE (LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY, REWIND) e talora anche della mortalità cardiovascolare (LEADER, PIONEER-6) e/o dell'infarto del miocardio non fatale (HARMONY) e/o dello stroke non fatale (SUSTAIN-6) e/o della mortalità per tutte le cause (LEADER, EXSCEL). La maggior parte dei pazienti inclusi in questi RCT era già portatrice di un pregresso evento CV ad accezione dello studio REWIND in cui la maggior parte dei pazienti (68%) non aveva storia di evento.

In alcuni di questi studi con agonisti recettoriali GLP-1 è stata osservata anche una riduzione di alcuni endpoint renali compositi (declino del filtrato glomerulare, progressione della albuminuria, ecc.)(LEADER, SUSTAIN-6, REWIND)<sup>2,7,8</sup>

In RCT con outcome cardiovascolare denominati EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, CREDENCE)<sup>9-12</sup> gli inibitori SGLT-2 hanno mostrato nel diabete tipo 2 una riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità. Questo è stato osservato in soggetti prevalentemente o esclusivamente con precedenti eventi cardiovascolari, fatta eccezione per gli studi DECLARE e CREDENCE in cui la maggior parte dei pazienti non aveva storia di eventi. Inoltre, questi studi hanno mostrato una notevole riduzione della ospedalizzazione per scompenso cardiaco, senza differenze fra i soggetti con precedenti eventi e i soggetti senza precedenti eventi cardiovascolari come infarto, stroke o scompenso cardiaco<sup>12-15</sup>

In questi studi gli inibitori SGLT-2 hanno mostrato un miglioramento di endpoint renali compositi (declino del filtrato glomerulare, progressione della albuminuria, ecc.)<sup>10,12,16-18</sup>

L'unico RCT con SGLT-2 inibitori che non ha mostrato benefici significativi sui MACE e su endpoint renali è stato VERTIS CV, che confrontava ertugliflozin e placebo<sup>19</sup>. Nel trail, tuttavia, è stata osservata una significativa riduzione degli episodi di scompenso cardiaco<sup>20</sup>.

Studi RWE (real world evidence) (EMPRISE, CVD-REAL)<sup>21,22</sup> e metanalisi<sup>23-26</sup> hanno sostenuto i benefici cardiovascolari di queste classi di farmaci. Per inciso l'osservazione è stata replicata in studi osservazionali condotti nel Veneto<sup>27,28</sup>

Tali risultati hanno portato a definire che queste classi di farmaci debbano essere prescritti nei soggetti con malattia cardiovascolare e/o renale<sup>29,30</sup>. Gli inibitori SGLT-2 dovrebbero essere prescritti in particolare in presenza di storia di scompenso cardiaco dal momento che, questa classe di farmaci, si è rivelata particolarmente efficace nel ridurre le ospedalizzazioni per questa patologia.

#### *Referenze essenziali*

1. Marso SP et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-22
2. Marso SP et al. Semaglutide and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-44
3. Holman RR et al. Effects of once weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228-39
4. Hernandez AF et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-29
5. Gerstein HC et al Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:121-30
6. Husain M et al Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes *N Engl J Med* 2019; 381: 841-51
7. Mann JFE et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:839-48
8. Gerstein HC et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:131-38
9. Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128.
10. Neal B et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-57
11. Wiviott SD et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380:347-57
12. Perkovic V et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-2306
13. Petrie MC et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* 2020; 323:1353-68.
14. Fitchett D et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Hearth J* 2016; 37:1526-34.
15. Fitchett D et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* 2019; 139:1384-95
16. Wanner C et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1801-12
17. Mosenson O et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:606-617
18. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1436-1446.

19. Cannon CP et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383:1425-1435.
20. Cosentino F et al. Efficacy of Ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV Trial. *Circulation* 2020; Oct 7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255. Epub ahead of print. PMID: 33026243.
21. Kosiborod M et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136:249-59
22. Patorno E et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care. *Circulation* 2019; 139:2822-2830
23. Bethel MA et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:105-13
24. Zheng SL et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319:1580-1591.
25. Zelniker TA et al Comparison of the effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium cotransporter 2 inhibitors for prevention of adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Circulation* 2019; 139: 2022-31
26. Kristensen SL 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 Endocrinol* 2019; 7:776-85
27. Longato E et al. Cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in real-life. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8: e001451.
28. Longato E et al. Better cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with GLP-1 receptor agonists versus DPP-4 inhibitors in clinical practice. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19:74.
29. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete. AMD-SID, 2018. [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it)
30. Buse JB et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43:487-493

**3. Nei pazienti con diabete tipo 2 senza storia di malattia cardiovascolare ma ad alto rischio cardiovascolare e/o con malattia renale è raccomandato l'uso di farmaci delle classi inibitori SGLT-2 e/o agonisti recettoriali GLP-1 in quanto hanno dimostrato effetti benefici a livello cardiovascolare e renale**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	GLP-1 RA - 1 trial di buona qualità SGLT-2 - 1 trial di buona qualità
Studi osservazionali	SGLT-2 - 2 studi RWE di buona qualità
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	5 di buona qualità

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

*Sintesi delle prove*

Un RCT con GLP-1 RA (REWIND)<sup>1</sup> e due studi con inibitori SGLT-2 (DECLARE e CREDENCE)<sup>2,3</sup> hanno incluso anche una porzione consistente di soggetti senza pregressa malattia cardiovascolare. Questi studi hanno mostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari e renali anche in soggetti senza precedenti cardiovascolari ma ad alto rischio. Inoltre, sottoanalisi del RCT EMPAREG su pazienti senza precedenti di infarto o ictus<sup>4-6</sup> e ampi studi osservazionali con le caratteristiche della Real World Evidence condotti con inibitori SGLT-2 (CVD REAL, EMPRISE)<sup>7,8</sup> hanno generato risultati simili. Da notare che in alcuni di questi studi che includevano pazienti senza malattia cardiovascolare sono stati evidenziati benefici anche su endpoint renali<sup>9,10</sup>. Metanalisi hanno confermato questi risultati<sup>11-15</sup>

L'insieme di questi dati ha portato ad inserire nelle più recenti linee guida il concetto che queste due classi di farmaci debbano essere preferite anche in soggetti senza pregressa malattia cardiovascolare ma ad alto rischio e in soggetti con incipiente malattia renale<sup>16</sup>

*Referenze essenziali*

1. Gerstein HC et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double blind placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394:121-30
2. Wiviott SD et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2018; 380:347-57
3. Perkovic V et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380:2295-2306
4. Fitchett D et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur Hearth J 2016; 37:1526-34.
5. Fitchett D et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. Circulation 2019; 139:1384-95
6. Petrie MC et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. JAMA 2020; 323:1353-68.

7. Kosiborod M et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136:249-59
8. Patorno E et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care. *Circulation* 2019; 139:2822-2830
9. Gerstein HC et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:131-38
10. Mosenzon O et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:606-617
11. Bethel MA et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:105-13
12. Zelniker TA et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium cotransporter 2 inhibitors for prevention of adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Circulation* 2019; 139: 2022-31
13. Kristensen SL 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 Endocrinol* 2019; 7:776-85
14. Zheng SL et al. Association between use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319:1580-1591
15. Zhu J et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:192-205
16. Buse JB et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43:487-493



**4. Nei pazienti con diabete tipo 2 e pregressa malattia cardiovascolare, il pioglitazone deve essere considerato una valida alternativa agli inibitori SGLT-2 e agli agonisti recettoriali GLP-1 o un farmaco utilmente associabile ai medesimi, tenendone ben presenti i documentati benefici metabolici (efficacia prolungata, basso rischio di ipoglicemia) e anche il potenziale rischio di scompenso cardiaco per ritenzione idrica o di frattura ossea (donne)**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	4 di buona qualità sui benefici CVD
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	1 sui benefici CVD

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE**

*Sintesi delle prove*

I glitazoni (tiazolidinedioni) sono soprattutto attivi sul fenomeno dell'insulino-resistenza<sup>1</sup> ma possiedono anche un effetto di protezione delle beta-cellule pancreatiche<sup>2</sup> che rende probabilmente ragione della più duratura efficacia anti-iperglicemizzante a medio-lungo termine (>1-2 anni) rispetto a metformina e sulfoniluree<sup>3,4</sup>. Da notare che l'efficacia massima dei glitazoni è raggiunta in un tempo più lungo (4-6 settimane) rispetto ad altri farmaci<sup>1</sup>. In Italia al momento è disponibile solo il pioglitazone.

Il trattamento con glitazoni non induce ipoglicemia ma provoca incremento ponderale<sup>5-10</sup>.

I glitazoni hanno molteplici effetti favorevoli su fattori di rischio cardiovascolare<sup>11</sup>. Inoltre, hanno mostrato effetti antiaterosclerotici a livello carotideo e coronarico in studi di intervento condotti confrontandoli con glimepiride<sup>12,13</sup>. In uno studio di outcome cardiovascolare condotto in soggetti con diabete tipo 2 di età inferiore a 75 anni e preesistente malattia cardiovascolare (PROactive), il trattamento con pioglitazone è risultato associato ad una significativa riduzione dell'endpoint composito secondario costituito da mortalità generale, infarto miocardico non fatale e ictus<sup>14</sup>. In successive analisi del medesimo studio il farmaco ha ridotto di circa il 30% il rischio di re-infarto e di circa il 40% il rischio di secondo ictus<sup>15,16</sup>. Lo studio PROactive ha mostrato anche un aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco nel gruppo in trattamento con pioglitazone senza tuttavia un incremento della mortalità per insufficienza cardiaca<sup>17</sup>. Successive metanalisi hanno confermato il beneficio sulla malattia ischemica e l'incremento del rischio di scompenso cardiaco<sup>18</sup>. Questo ultimo è secondario soprattutto a ritenzione idrica<sup>19</sup> e controindica l'uso di pioglitazone nei pazienti con insufficienza cardiaca o con rischio elevato di tale complicanza (NYHA stadi da I a IV)<sup>20</sup>. Lo sviluppo di edema e il rischio di scompenso cardiaco sono incrementati nel contemporaneo uso di pioglitazone e insulina<sup>21</sup>. Il NNH (*number needed to harm*) dello scompenso cardiaco è comunque nettamente superiore al NNT (*number needed to treat*) per prevenire un evento cardiovascolare. In un confronto di tipo osservazionale con l'associazione metformina-sulfonilurea, quella metformina-glitazoni ha mostrato un profilo di rischio cardiovascolare decisamente migliore<sup>22</sup>.

Nel recente RCT italiano di tipo pragmatico TOSCA il pioglitazone non ha mostrato un beneficio su un endpoint composito prevalentemente cardiovascolare quando confrontato con gliclazide/glimepiride in soggetti in larga prevalenza senza malattia cardiovascolare<sup>23</sup>. Tuttavia, in una sottoanalisi riguardante i soggetti in trattamento (analisi

on-treatment e non intention-to-treat) ha mostrato un vantaggio significativo su un endpoint composito cardiovascolare.

Il trattamento con pioglitazone era stato associato ad un lieve aumento del rischio di cancro della vescica, soprattutto quando l'esposizione al farmaco era prolungata<sup>24,25</sup>. Il dato non è stato confermato in altri studi<sup>26</sup> ma ha indotto le autorità regolatorie a controindicarne l'impiego in caso di carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica e in presenza di ematuria macroscopica di natura non accertata. Per questo evento avverso, comunque, il NNH è molto elevato<sup>28</sup>.

In una metanalisi è stato osservato che il trattamento con glitazoni nelle donne, ma non negli uomini, è associato ad un aumentato rischio di fratture ossee<sup>29</sup>. Questo possibile evento avverso deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nelle donne, in particolare in quelle in epoca post-menopausale e in quelle con osteoporosi accertata. Anche in questo caso il NNH è alto. Nello studio TOSCA non è stato osservato alcun aumento delle fratture nei trattati con pioglitazone rispetto a sulfonilurea.

Il trattamento con pioglitazone, in rari casi, soprattutto in pazienti trattati anche con insulina, è stato associato ad edema maculare<sup>30</sup>.

Da notare che nello studio TOSCA il profilo di sicurezza del pioglitazone (scompenso cardiaco, fratture ossee, neoplasie, ecc.) è risultato del tutto simile a quello delle sulfoniluree<sup>23</sup>, a conferma della sua maneggevolezza quando viene utilizzato tenendo debito conto delle caratteristiche del singolo paziente.

Da scheda tecnica, il pioglitazone può essere impiegato anche nei soggetti con insufficienza renale severa, fino ad un filtrato glomerulare di 5 ml/min.

#### *Referenze essenziali*

1. Gillies PS, Dunn CJ. Pioglitazone. *Drugs* 2000; 60: 333-343
2. Bonora E. Protection of pancreatic beta-cells: is it feasible? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 74-83
3. Kahn SE et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
4. Charbonnel BH et al. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med* 2005; 22: 399-405
5. Gross JL et al. Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 154: 672-9.
6. Phung OJ et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303: 1410-8.
7. Bennett WL et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602-13.
8. Liu SC et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight

- change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 810-20.
9. Monami M et al. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 196-203.
  10. McIntosh B et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011; 5: e35-48.
  11. Chiquette E et al. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2097-2104
  12. Mazzone T et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2572-2581
  13. Nissen SE et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1561-1573
  14. PROactive investigators, Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
  15. Erdmann E et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1772-1780
  16. Wilcox R et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38: 865-873
  17. Erdmann E et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007; 30: 2773-8.
  18. Lincoff AM et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180-8.
  19. Patel C et al. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2: 61-6.
  20. American Heart Association and American Diabetes Association, Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 23: 2941-8.
  21. Charbonnel B et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2163-71.
  22. Morgan CL et al. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 4605-4612
  23. Vaccaro O et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:887-897
  24. Lewis JD et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916-22.
  25. Neumann A et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 1953-62.

26. Levin D et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 2015; 58: 493-504
27. Lewis JD et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* 2015; 314:265-77.
28. Davidson MB, Pan D. An updated meta-analysis of pioglitazone exposure and bladder cancer and comparison to the drug's effect on cardiovascular disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 135:102-110.
29. Loke YK et al. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 1: 32-9.
30. Idris I et al. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2012; 172:1005-11.

**5. Quando la riduzione del peso corporeo è un obiettivo rilevante della cura i farmaci da preferire in aggiunta a metformina sono gli SGLT-2 inibitori e/o gli agonisti recettoriali GLP-1 che possiedono effetti favorevoli su glicemia e peso corporeo, oltre ai benefici cardiovascolari e renali**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	SGLT-2 - 9 di buona qualità su efficacia e sicurezza GLP-1 RA - 10 di buona qualità
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	SGLT-2 - 4 di buona qualità GLP-1 RA - 7 di buona qualità

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

*Sintesi delle prove*

Gli inibitori SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin) riducono il riassorbimento tubulare del glucosio filtrato, aumentando la glicosuria<sup>1</sup>. Il loro effetto è immediato. Non è escluso che posseggano effetti extra-renali sul metabolismo glucidico<sup>2</sup>.

Determinano un calo assoluto della HbA1c simile a quello di altri farmaci antidiabete orali e, in particolare non sono risultati inferiori ma talora superiori alle sulfoniluree o agli inibitori DPP-4 quando usati in monoterapia o aggiunti ad altro farmaco orale o insulina in soggetti con HbA1c iniziale di circa 8%<sup>3-14</sup>.

In virtù del loro meccanismo d'azione, gli inibitori SGLT-2 non causano ipoglicemia e inducono un significativo calo ponderale<sup>3-14</sup>. In particolare, determinano una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo rispetto al basale, a differenza di quanto riscontrato con pioglitazone (incremento di peso), sulfoniluree (incremento di peso) e inibitori DPP-4 o acarbiosio (effetto neutro). Questi farmaci riducono significativamente anche la pressione arteriosa<sup>15</sup>.

L'efficacia degli inibitori SGLT-2 dipende dalla funzione renale: è ridotta in pazienti che hanno un'insufficienza renale moderata, ed è praticamente assente in pazienti con un'insufficienza renale grave. Da scheda tecnica il loro avvio non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (GFR < 60 ml/min), con eccezione per il canagliflozin che può essere iniziato anche per GFR fino a 30 ml/min in presenza di macroalbuminuria. La terapia una volta avviata può essere proseguita finché il filtrato glomerulare non scende sotto i 45 ml/min (fino a 30 ml/min per il canagliflozin).

Questi farmaci sono associati ad una maggiore incidenza di infezioni genitali, soprattutto nelle donne<sup>16,17</sup>. Questi effetti sono compatibili con il meccanismo d'azione degli inibitori SGLT-2 e attribuibili all'aumento della concentrazione di glucosio nelle urine. Questo possibile evento avverso (circa 5% dei maschi e 10% delle donne) richiede una attenta igiene intima.

Dato il loro effetto diuretico, questa classe di farmaci può raramente causare deplezione di volume, ad esempio, durante una malattia acuta con febbre alta, diarrea, vomito. Tuttavia, gli episodi di insufficienza renale acuta sono risultati essere meno frequenti nei soggetti trattati con SGLT-2 a conferma del loro ruolo protettivo sul rene<sup>18</sup>

Nei pazienti anziani, essendo a rischio più elevato di deplezione di volume, gli inibitori SGLT-2 dovrebbero essere usati con cautela. L'inizio della terapia con questa classe di farmaci in pazienti con più di 75 anni non è attualmente raccomandata (vedi scheda tecnica) ma l'esperienza clinica ha reso evidente la loro efficacia e sicurezza anche nei soggetti di età superiore a 75 anni.

In pazienti trattati con questi farmaci è stata descritta la comparsa di una chetoacidosi senza una particolare iperglicemia<sup>19,20</sup>. L'evento è molto raro e sembra confinato a casi in cui è presente una importante carenza insulinica e un evento intercorrente. Alcuni di questi casi sono comparsi in soggetti che non avevano diabete tipo 2 ma diabete tipo 1 o LADA.

Nei trattati con inibitori SGLT-2 è stato descritto in alcuni studi un aumentato rischio di amputazioni<sup>20</sup> ma questo dato non è stato confermato in altri studi<sup>21</sup> e soprattutto in RCT<sup>22-24</sup>

Gli agonisti dei recettoriali GLP-1 (albiglutide – peraltro non disponibile in Italia - exenatide, dulaglutide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide) sono i farmaci antidiabete non insulinici con maggiore efficacia in termini di calo delle glicemie e della HbA1c, come dimostrato da studi testa a testa<sup>25-29</sup> e ribadito da meta-analisi<sup>30-37</sup>. Risultati migliori sono stati osservati coi preparati a più lunga durata d'azione<sup>38-42</sup>.

Essi stimolano le beta-cellule e inibiscono le alfa-cellule pancreatiche con meccanismo glucosio-dipendente: hanno un effetto progressivamente minore quando la glicemia si avvicina o raggiunge la normalità e non inducono quindi ipoglicemia (tranne che in combinazione con sulfoniluree o insulina)<sup>43</sup>.

Questi farmaci determinano rallentamento della motilità e dello svuotamento gastrico (soprattutto quelli a più breve durata di azione) e hanno effetti diretti a carico del SNC (in particolare ipotalamo) determinando senso di sazietà. Entrambi questi effetti contribuiscono ad un significativo calo ponderale<sup>43-46</sup>. I diabetici in sovrappeso o obesi, quindi, possono trarre particolare beneficio dall'utilizzo di questi farmaci per il calo concomitante della HbA1c e del peso corporeo, cosa che non accade con sulfoniluree, repaglinide, pioglitazone o inibitori DPP-4. Sono comunque efficaci anche nei soggetti normopeso<sup>43</sup>.

Nausea e vomito sono stati riportati in una frazione consistente di pazienti in trattamento con gli agonisti recettoriali GLP-1 (fino al 20-30%). Tali effetti sono tuttavia in genere lievi e transitori, si riscontrano nelle settimane iniziali della terapia e compaiono meno frequentemente con i preparati a lunga durata d'azione (es. exenatide LAR, dulaglutide, semaglutide)<sup>43</sup>

Studi recenti hanno mostrato i benefici sul controllo glicemico e sul peso corporeo della associazione fra agonisti recettoriali GLP-1 e inibitori SGLT-2<sup>47,48</sup>

#### *Referenze essenziali*

1. DeFronzo RA et al. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 5-14.
2. Ferrannini E et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J*

Clin Invest 2014; 124: 499-508.

3. Abdul-Ghani MA et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 230-8.
4. Vasilakou D et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-74.
5. Monami M et al. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 457-466
6. 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.
7. Nauck M et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015-22.
8. Del Prato S et al. Long-term glycemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in type 2 diabetes patients: 4-year. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17:581-90.
9. Rosenstock J 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
10. Ridderstrale M et al. Empagliflozin compared with glimepiride in metformin-treated patients with type 2 diabetes: 208-week data from a masked randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2768-77
11. Rosenstock J et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:1232-38
12. Lavalle-Gonzalez FJ et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013; 56:2582-92
13. Hollander P et al. Results of VERTIS SU extension study: safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Curr Med Res Opin.* 2019; 35:1335-1343
14. Rosenstock J, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20:520-529.
15. Baker WL et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 262-75.
16. Nyirjesy P et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1109–19.
17. Johnsson KM et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 479–84.
18. Menne J et al. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16:e1002983
19. Modi A et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A Review. *Curr Diabetes Rev* 2017; 13:315-21.
20. Monami M et al. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled

trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130:53-60

21. Fadini GP, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA Adverse Event Reporting System. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:680-681.
22. Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28
23. Wiviott SD et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380:347-57
24. Perkovic V et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-2306
25. Garber A et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009; 373: 473-81.
26. Gallwitz B et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012 16; 379: 2270-2278
27. Umpierrez G et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy vs. metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD 3). *Diabetes Care* 2014; 37:2168-76.
28. Nauck M et al Efficacy and safety of one weekly dulaglutide vs. sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD 5). *Diabetes Care* 2014; 37:2149-58
29. Lingvay I et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7:834-844.
30. Monami M et al. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 196-203.
31. Fakhoury WK et al. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology* 2010; 86: 44-57.
32. Phung OJ et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303: 1410-8.
33. Bennett WL et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602-13.
34. McIntosh B et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011; 5: e35-48.
35. Liu SC et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 810-20.
36. Deacon CF et al. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 762-7.
37. Aroda VR et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther* 2012; 34: 1247-58.
38. Drucker DJ et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240-50.



39. Buse JB et al. A study of two glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in a randomised, 26-week, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39-47.
40. Blevins T et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1301-10.
41. Buse JB et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013; 381: 117-24.
42. Rosenstock J et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 24-week, randomized, open-label, active- controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care* 2013; 36: 2945-51.
43. Andersen A et al. Glucagon-like peptide-1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14:390-403
44. Vilsbøll T et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771.
45. Monami M et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 672658.
46. Robinson LE et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013; 3: e001986.
47. Frías JP et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:1004-1016.
48. Zinman B et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:356-367.

**6. Quando l'obiettivo principale dell'intervento terapeutico è una riduzione della glicemia più che una diretta protezione d'organo gli inibitori DPP-4 sono da preferire a sulfoniluree e glinidi perché hanno una più prolungata efficacia anti-iperglicemica e un profilo di sicurezza migliore in termini di ipoglicemia, peso corporeo, interazioni con altri farmaci, rischio cardiovascolare.**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	10 di buona qualità su efficacia 5 di buona qualità sulla sicurezza CVD
Studi osservazionali	3 di buona qualità sulla efficacia e sulla sicurezza
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	9 di buona qualità sulla efficacia e sulla sicurezza

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

*Sintesi delle prove*

Nel diabete tipo 2 l'asse incretine intestinali-isole pancreatiche è deficitario<sup>1-4</sup>. Gli inibitori dell'enzima DPP-4 (alogliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin), agiscono aumentando l'attività del sistema incretinico, riducendo la degradazione del GLP-1 e del GIP<sup>1-4</sup>. In questo modo stimolano le beta-cellule e inibiscono le alfa-cellule pancreatiche con meccanismo glucosio-dipendente: hanno un effetto maggiore in caso di iperglicemia ed un effetto progressivamente minore quando la glicemia si avvicina o raggiunge la normalità, non inducendo quindi ipoglicemia<sup>1-4</sup>.

L'esame della letteratura scientifica disponibile mostra che questi farmaci in soggetti con un HbA1c media di circa 8% producono una riduzione della stessa di 0,6-1.0% quando aggiunti a metformina o ad altro farmaco antidiabete orale, senza differenze sostanziali fra le varie molecole della classe<sup>4-14</sup>. Non causano direttamente ipoglicemia (il fenomeno è registrato solo quando usati in combinazione con sulfoniluree o insulina) e hanno un effetto neutro sul peso corporeo<sup>4-14</sup>.

Gli inibitori DPP-4 sono in genere ben tollerati<sup>15</sup>, non hanno interazioni importanti con altri farmaci e possono essere utilizzati anche nell'insufficienza renale severa con adeguamento della dose. Solo linagliptin per la sua eliminazione al 90% immodificato per via entero-biliare, è utilizzabile senza adeguamento della dose in tutti i gradi di funzionalità epatica e renale. Questa molecola ha mostrato di ridurre l'albuminuria<sup>16</sup>.

I RCT condotti con inibitori di DPP-4 mostrano complessivamente una sicurezza cardiovascolare (SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS, CARMELINA)<sup>17-20</sup>. Fra questi lo studio condotto con saxagliptin (SAVOR TIMI) ha mostrato un lieve aumento delle ospedalizzazioni non fatali per scompenso cardiaco<sup>17</sup>, risultato solo parzialmente confermato dallo studio condotto con alogliptin (EXAMINE)<sup>18</sup> ma non dagli altri due RCT<sup>19,20</sup>. Un lieve aumento del rischio di scompenso cardiaco è stato evidenziato in una metanalisi che ha incluso tutte le molecole della classe<sup>21</sup>. Questa osservazione richiede attenzione, conferme e giustificazioni fisiopatologiche e ripetute segnalazioni cliniche (farmacovigilanza) al momento mancanti. Al contrario in uno studio condotto con l'egida e la partecipazione di AIFA, l'uso di DPP-4 inibitori è risultato associato ad un minore incidenza di scompenso cardiaco rispetto alle sulfoniluree<sup>22</sup>.

In un recente trial di confronto fra linagliptin e glimepiride (CAROLINA), il primo non ha mostrato vantaggi dal punto di vista cardiovascolare ma una minore incidenza di ipoglicemia<sup>23</sup>.

E' stata del tutto rimossa ogni preoccupazione in merito ad un aumentato rischio di pancreatite acuta durante trattamento con inibitori di DPP-4<sup>24,25</sup>. Recentemente FDA, EMA ed AIFA, questa ultima con la pubblicazione dei risultati dei registri di uno specifico monitoraggio, hanno affermato la sicurezza di questi farmaci, anche per quanto riguarda possibili eventi avversi a carico del pancreas<sup>15,26</sup>.

Gli inibitori DPP-4 hanno dimostrato di essere sicuri anche nei pazienti anziani<sup>27-29</sup>

Per le caratteristiche di cui sopra gli inibitori DPP-4 sono attualmente i farmaci antidiabete più maneggevoli, sostanzialmente adatti a tutte le fasi della malattia e associabili con tutti gli altri farmaci a parte gli agonisti recettoriali GLP-1 per il sovrapponibile meccanismo d'azione. Da notare che una precoce combinazione di metformina e DPP-4 inibitore (nel caso specifico vildagliptin) ha mostrato una maggiore durata del controllo metabolico nel tempo quando confrontata ad un trattamento di aggiunta sequenziale<sup>30</sup>

Recentemente si sono rese disponibili associazioni precostituite fra alcuni inibitori DPP-4 e alcuni inibitori SGLT-2. Tali associazioni determinano una riduzione della HbA1c superiore a quella osservata con il singolo principio attivo<sup>31-34</sup>. Il fenomeno è stato osservato anche con associazioni estemporanee di queste classi di farmaci<sup>35</sup>. Da notare che questa associazione farmacologica permette di ottenere una riduzione della emoglobina glicata pari a quella ottenibile con l'insulina basale con una maggiore semplicità d'uso, minore rischio di ipoglicemia e senza aumento del peso corporeo<sup>36</sup>.

#### *Referenze essenziali*

1. Nauck M et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46-52.
2. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705.
3. Holst JJ et al. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297: 127-36.
4. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 7-18.
5. Monami M et al. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 196-203.
6. Fakhoury WK et al. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology* 2010; 86: 44-57.
7. Phung OJ et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303: 1410-8.
8. Monami M et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 224-35.
9. Bennett WL et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602-13.
10. McIntosh B et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin

- monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011; 5: e35-48.
11. Gross JL et al.; Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 154: 672-9.
  12. Liu SC et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 810-20.
  13. Deacon CF et al. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 762-7.
  14. Aroda VR et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther* 2012; 34: 1247-58.
  15. Montilla S et al; AIFA Anti-diabetics Monitoring Group. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: Data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 1346-53.
  16. Groop PH et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013; 36: 3460-8.
  17. Scirica BM et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-26.
  18. White WB et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-35.
  19. Green JB et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232-42
  20. Rosenstock J et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321:69-79.
  21. Monami M et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24: 689-97.
  22. Fadini GP et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose lowering medications: a retrospective registry study on 127555 patients from the nationwide OsMed Health DB database. *Europ Heart J* 2015; 36:2454-62.
  23. Rosenstock J et al. Effects of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The CAROLINA randomized trial. *JAMA* 2019; 322:1155-66
  24. Monami M et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 48-56.
  25. Li et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014; 348:g2366
  26. Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drug. FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med* 2014; 370: 794-97
  27. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8: 405-18.
  28. Strain WD et al. Individualised targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or alone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2013; 382: 409-416.

29. Barnett AH et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1413-23
30. Matthews D et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019; 394: 1519-1529.
31. DeFronzo RA et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015; 38:384-393.
32. Lewin A et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:394-402.
33. Müller-Wieland D et al. Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:2598-2607.
34. Rosenstock J et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care* 2015; 38:376-383.
35. Rosenstock J et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care* 2015; 38:376-383.
36. Pratley RE et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1111-1120.
37. Vilsboll T et al. Dapagliflozin plus saxagliptin add-on therapy compared with insulin in patients with type 2 diabetes poorly controlled by metformin with or without sulfonylurea therapy: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2019; 42:1464-1472

**7. L'uso delle sulfoniluree va considerato di terza/quarta linea e riservato a casi limitati (ad esempio come eventuale alternativa alla terapia insulinica), a causa del frequente fallimento secondario, del rischio di ipoglicemia, dell'incremento ponderale, delle numerose interazioni con altri farmaci e dei perduranti dubbi sulla sicurezza cardiovascolare di tali farmaci.**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	10 di buona qualità su efficacia e sicurezza 3 di buona qualità su CVD
Studi osservazionali	5 di buona qualità su efficacia, sicurezza e/o eventi avversi CVD
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	13 di buona qualità su efficacia, sicurezza e/o eventi avversi CVD

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

*Sintesi delle prove*

Le sulfoniluree riducono mediamente la HbA1c dopo 6 mesi di trattamento di circa 1% in soggetti con un valore iniziale di circa 8%. Le sulfoniluree sono fra gli antidiabete orali più efficaci nel breve termine (3-6 mesi) ma anche quelli maggiormente gravati da fallimento secondario. Infatti, nel medio-lungo termine (>1-2 anni di trattamento) questi farmaci conseguono un controllo dell'iperglicemia meno valido di quanto non facciano metformina, glitazoni, agonisti GLP-1, inibitori SGLT-2 e, inibitori DPP-4<sup>1-6</sup>. Il fenomeno è stato attribuito allo stress che le sulfoniluree inducono a livello beta-cellulare, causando apoptosi, con perdita della massa delle cellule secernenti insulina<sup>7</sup>.

Questi farmaci stimolano la secrezione insulinica con meccanismo diretto e glucosio-indipendente<sup>8</sup> e, quindi, possono determinare ipoglicemia<sup>1-6</sup>, anche molto severa, prolungata e ripetuta. Il rischio è particolarmente elevato nel caso della glibenclamide<sup>9-14</sup>, tanto che questo principio attivo è attualmente sconsigliato nella terapia del diabete, soprattutto nel soggetto anziano, nei documenti di consenso e nelle linee guida<sup>15,16</sup>. Lo stimolo sulla secrezione insulinica è verosimilmente alla base anche dell'incremento ponderale che si osserva durante terapia con sulfoniluree<sup>1-6,10</sup>, considerando l'azione di stimolo dell'ormone sulla lipidosintesi.

Le sulfoniluree hanno interazioni con FANS, antibiotici, antimicotici, fibrati e dicumarolici e questo deve indurre molta attenzione nella loro prescrizione<sup>8</sup>. Va anche ricordato che le sulfoniluree, da scheda tecnica, sono controindicate nella severa insufficienza renale (GFR<30 ml/min).

Il dibattito sulla sicurezza cardiovascolare delle sulfoniluree è iniziato sin dall'epoca in cui la tolbutamide è stata chiamata in causa per spiegare l'aumento di mortalità associato a eventi cardiovascolari dello studio UGPD<sup>17</sup>. Studi sperimentali hanno evidenziato il meccanismo con cui le sulfoniluree potrebbero determinare eventi avversi cardiovascolari (legame a recettori specifici presenti a livello cardiovascolare) e mostrato effetti negativi su endpoint surrogati<sup>18,19</sup>. Numerosi studi osservazionali e metanalisi evidenziano un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori e mortalità nei soggetti trattati con sulfoniluree<sup>20-25</sup>. Il rischio sembra essere particolarmente alto quando le

sulfoniluree sono associate a metformina<sup>26,27</sup>. Studi di intervento con sulfoniluree contro placebo come quelli attualmente necessari per registrare nuovi farmaci e con outcome cardiovascolare non sono attualmente disponibili. Lo studio UKPDS ha mostrato che il regime terapeutico intensivo con sulfoniluree o insulina (dati combinati) si accompagna, rispetto a quello convenzionale, ad una significativa riduzione delle complicanze microvascolari e ad una riduzione non significativa dell'infarto miocardico<sup>28</sup>. Il follow-up dello studio ha successivamente mostrato una diminuzione sia della mortalità che dell'incidenza di infarto miocardico nel gruppo trattato in regime intensivo con sulfoniluree e/o insulina<sup>29</sup>. Lo UKPDS, tuttavia, non ha confrontato il trattamento con farmaci diversi ma l'effetto di diversi regimi di controllo glicemico. Anche nel gruppo in trattamento convenzionale dello UKPDS erano presenti soggetti trattati con sulfoniluree e/o insulina. Inoltre, durante lo studio moltissimi pazienti hanno modificato il trattamento iniziale. L'interpretazione dei risultati a favore di un farmaco o l'altro è quindi problematica. Nel più recente studio ADVANCE, il gruppo in regime terapeutico intensivo basato anche su gliclazide ha evidenziato, rispetto al regime convenzionale (che includeva anche altre sulfoniluree), una significativa riduzione degli eventi microvascolari ma non di quelli macrovascolari (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale)<sup>30</sup>. Tuttavia, anche lo studio ADVANCE non era un confronto fra farmaci ma fra regimi terapeutici con diversi obiettivi glicemici. Quindi ogni conclusione sui benefici di uno o l'altro farmaco non ha basi solide. Le pochissime meta-analisi condotte sugli studi clinici randomizzati (es. UKPDS) hanno mostrato risultati contrastanti in merito all'aumentato rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti trattati con sulfoniluree ma anche in questo caso non si è trattato di valutazioni di studi che confrontavano farmaci diversi<sup>31,32</sup>. La sulfonilurea gravata dal maggiore rischio di mortalità e di eventi cardiovascolari fatali e non fatali è glibenclamide<sup>33-35</sup> il cui uso, pertanto, è sconsigliato<sup>15,16</sup>.

In recenti RCT in cui sono state confrontate sulfoniluree (gliclazide e/o glimepiride) con pioglitazone (TOSCA)<sup>36</sup> oppure linagliptin (CAROLINA)<sup>37</sup>, non sono state osservate differenze negli outcome cardiovascolari maggiori ma una più duratura efficacia con pioglitazone e una minore incidenza di ipoglicemia con pioglitazone e con linagliptin. Da questo punto di vista, quindi, tali classi di farmaci appaiono essere superiori alle sulfoniluree.

Al giorno d'oggi, considerando le numerose alternative disponibili con profilo di efficacia maggiore a breve termine (analoghi GLP-1), con maggiore efficacia nel lungo termine (metformina, analoghi GLP-1, pioglitazone, SGLT-2 inibitori), con minore rischio di ipoglicemia (tutti gli altri farmaci non insulinici), con più favorevole impatto sul peso corporeo (metformina, analoghi GLP-1, SGLT-2 inibitori, DPP-4 inibitori, acarbiosio), con documentati benefici cardiovascolari (metformina, analoghi GLP-1, pioglitazone, SGLT-2 inibitori) e renali (analoghi GLP-1, SGLT-2 inibitori), le sulfoniluree sono considerate farmaci di terza-quarta linea che si propongono solo nelle situazioni in cui gli altri farmaci non sono tollerati o sono controindicati e in cui si dovrebbe ricorrere alla ben più complessa terapia insulinica oppure in contesti in cui le risorse economiche non permettono l'accesso a farmaci più costosi<sup>38</sup>.

#### *Referenze essenziali*

1. Kahn SE et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2427-43.
2. Charbonnel BH et al. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med* 2005; 22: 399-405

3. Gallwitz B et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012 16; 379: 2270-2278
4. Garber A et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009; 373: 473-81.
5. Ahrén B et al. Efficacy of vildagliptin versus sulfonylureas as add-on therapy to metformin: comparison of results from randomised controlled and observational studies. *Diabetologia* 2014; 57: 1304-7.
6. Cefalu WT et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52-week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382: 941-50.
7. Maedler K et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 501-6.
8. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64: 1339-58.
9. Gangji AS et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30: 389-94.
10. Phung OJ et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303: 1410-8.
11. Bennett WL et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602-13.
12. Liu SC et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 810-20.
13. Monami M et al. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 196-203.
14. McIntosh B et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011; 5: e35-48
15. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete. AMD-SID, 2018. [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it)
16. Davies MJ et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41:2669-2701.
17. Miller M, Knatterud GL. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult onset Diabetes VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. *Diabetes* 1976; 25: 1129-53.
18. Tomai F et al. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel blocker. *Circulation* 1994; 90: 700-5
19. Scognamiglio R et al. Effects of treatment with sulphonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 808-12.
20. Evans JM et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; 49: 930-6.



21. Tzoulaki I et al. Risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339: b4731.
22. Forst T et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Vasc Dis Res* 2013; 10; 302-14.
23. Phung OJ et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2013; 30: 1160-71.
24. Bain S et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 329-335.
25. Azoulay L, Suissa A. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: a methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care* 2017; 40:706-714.
26. Morgan CL et al. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16:977-83.
27. Rao AD et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31: 1672-1678
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
29. Holman RR et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 15: 1577-89.
30. The ADVANCE Collaborative group intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 358: 2560-72.
31. Selvin E et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2070-80.
32. Monami M et al. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 938-53.
33. Monami M et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 477-82
34. Schramm TK et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900-8
35. Simpson SH et al Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:43-51
36. Vaccaro O et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:887-897
37. Rosenstock J et al. Effects of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The CAROLINA randomized trial. *JAMA* 2019; 322:1155-66

38. Khunti K et al. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 821-32

**8. Tra le sulfoniluree, la gliclazide è preferibile, perché presenta un minore rischio di ipoglicemia e di eventi cardiovascolari rispetto ad altre molecole della classe.**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	3 su efficacia e sicurezza di buona qualità
Studi osservazionali	3 di buona qualità
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	2 di buona qualità

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

*Sintesi delle prove*

In caso di necessità di ricorso alle sulfoniluree per condizioni cliniche particolari (intolleranza o controindicazione all'uso di altri farmaci, opportunità o desiderio di evitare la terapia insulinica), in terza, quarta o quinta linea la gliclazide dovrebbe essere sempre preferita per il suo più favorevole rapporto rischio/beneficio rispetto alle altre molecole della classe<sup>1</sup>. Tale principio attivo, infatti, è stato associato ad un più basso rischio di ipoglicemia rispetto ad altre sulfoniluree<sup>2-4</sup> e possiede una serie di effetti potenzialmente favorevoli sui meccanismi coinvolti nella malattia cardiovascolare (pre-condizionamento ischemico, coagulazione, infiammazione, disfunzione endoteliale, stress ossidativo, ecc.)<sup>5-17</sup>. Infatti, ha mostrato una minore associazione alla progressione dell'aterosclerosi e agli eventi cardiovascolari rispetto ad altre molecole della classe<sup>18-23</sup>. Un fenomeno probabilmente legato ad una differente affinità per i recettori SUR extra-pancreatici<sup>24</sup>. Alcuni studi osservazionali, tuttavia, non hanno confermato il vantaggio di gliclazide rispetto ad altre sulfoniluree, evidenziando però ancora una volta il minore rischio di ipoglicemia<sup>25</sup>

*Referenze essenziali*

1. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete. AMD-SID, 2018. [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it)
2. Tessier D et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabetic Med* 1994; 11: 974-80.
3. Schernthaner G et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 535-42.
4. Avogaro A. Treating diabetes today with gliclazide MR: a matter of numbers. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (Suppl 1): 14-19
5. Loubani M et al. The effect of gliclazide and glibenclamide on preconditioning of the human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2005; 16; 515: 142-9.
6. Ponari O et al. Anti-platelet effects of long-term treatment with gliclazide in diabetic patients. *Thromb Res* 1979; 16: 191-203.
7. Violi F et al. The effects of gliclazide on platelet function in patients with diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 1982; 8: 200-203.
8. Gram J et al. Rise of plasma t-PA fibrinolytic activity in a group of maturity onset diabetic patients shifted from a first generation (tolbutamide) to a second generation sulphonylurea (gliclazide). *J Intern Med* 1989; 225: 241-247

9. Konya H et al. Effects of gliclazide on platelet aggregation and the plasminogen activator inhibitor type 1 level in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2010; 59: 1294-1299.
10. Desfaits AC et al. Normalization of plasma lipid peroxides, monocyte adhesion, and tumor necrosis factor-alpha production in NIDDM patients after gliclazide treatment. *Diabetes Care* 1998; 21: 487-493.
11. Papanas N et al. Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2006; 32: 344-349.
12. Mamputu JC et al. Gliclazide inhibits differentiation-associated biologic events in human monocyte-derived macrophages. *Metabolism* 2006; 55: 778-785.
13. Shimabukuro M et al. Comparison of the antioxidant and vascular effects of gliclazide and glibenclamide in Type 2 diabetic patients: a randomized crossover study. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 179-183.
14. Drzewoski J, Zurawska-Klis M. Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1921-1926.
15. R kel A et al. Beneficial effects of gliclazide modified release compared with glibenclamide on endothelial activation and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 127-129.
16. Li L, Renier G. The oral anti-diabetic agent, gliclazide, inhibits oxidized LDL-mediated LOX-1 expression, metalloproteinase-9 secretion and apoptosis in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2009; 204: 40-46.
17. Chen LL et al. Effects of gliclazide on endothelial function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol* 2011; 659: 296-301.
18. Katakami N et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1906-1913.
19. Monami M et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 477-82.
20. Khalangot M et al. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86: 247-253.
21. Gangji AS et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30: 389-394.
22. Schramm TK et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900-8
23. Simpson SH et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:43-51
24. Gribble FM, Ashcroft FM. Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic K(ATP) channels to gliclazide. *Diabetologia* 1999 42: 845-848.
25. Douros A et al. Pharmacologic differences of sulfonylureas and the risk of adverse cardiovascular and hypoglycemic events. *Diabetes Care* 2017; 40 1506-1513.

**9. Repaglinide ha un profilo di efficacia e di sicurezza simile a quello delle sulfoniluree e quindi un posizionamento terapeutico del tutto sovrapponibile, come farmaco di terza/quarta linea dopo metformina (ad esempio come alternativa all'insulina).**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	1 di buona qualità
Studi osservazionali	5 di buona qualità
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	5 di buona qualità

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

*Sintesi delle prove*

Repaglinide ha una efficacia simile alle sulfoniluree con un effetto lievemente superiore sulla glicemia post-prandiale e lievemente inferiore sulla glicemia a digiuno<sup>1</sup>. E' un secretagogo a più breve durata d'azione rispetto alle sulfoniluree e per questo va usato 3 volte al giorno (ai pasti principali). Rispetto alle sulfoniluree stimola maggiormente la prima fase di secrezione insulinica il cui deficit, tipico del diabete tipo 2, non viene comunque corretto<sup>2</sup>. Lo stimolo sulle beta-cellule è glucosio indipendente e per questo sussiste il rischio di ipoglicemia<sup>3-8</sup>.

Repaglinide ha un meccanismo d'azione del tutto identico a quello delle sulfoniluree e attribuibile al suo legame al medesimo recettore (SUR1) sulle beta-cellule pancreatiche<sup>1</sup>. Repaglinide si lega anche ai recettori extrapancreatici delle sulfoniluree, potendo quindi esercitare gli stessi eventi avversi di tali farmaci<sup>1</sup>.

I risultati degli studi osservazionali che hanno esplorato possibili relazioni fra repaglinide e malattia cardiovascolare hanno mostrato risultati contrastanti<sup>9-11</sup>. Non sono disponibili studi di intervento (RCT) con repaglinide con un outcome cardiovascolare. Ciononostante, la scheda tecnica di repaglinide richiama la possibilità di un aumentato rischio di sindrome coronarica acuta. Nel complesso i dati concernenti il rapporto rischio/beneficio di repaglinide sono molto ridotti rispetto a quelli disponibili per le sulfoniluree.

Per la sua eliminazione prevalentemente biliare è abbastanza diffusa la convinzione che il farmaco possa essere usato anche in caso di insufficienza renale. Questo anche alla luce di qualche studio eseguito in questa condizione clinica<sup>12</sup>.

Repaglinide è molto utilizzata nei soggetti anziani nella convinzione che la sua più breve emivita la renda più maneggevole nel soggetto fragile. Tuttavia, la scheda tecnica richiama il fatto che non ci sono studi eseguiti nei soggetti di età superiore a 75 anni.

A proposito di raccomandazioni e indicazioni, repaglinide da scheda tecnica è indicata nel diabete tipo 2 in associazione alla dieta o alla metformina. Quindi un suo uso in associazione con altri farmaci richiederebbe un consenso informato e non dovrebbe essere rimborsato dal SSN.

*Referenze essenziali*

1. Scott LJ. Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012; 72: 249-72.
2. Hollingdal M et al. Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and high-frequency pulsatile insulin release in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 10: 1408-13.
3. Monami M et al. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 196-203.
4. Phung OJ et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303: 1410-8.
5. Bennett WL et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602-13.
6. McIntosh B et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011; 5: e35-48.
7. Gross JL et al.; Diabetes and Endocrinology Meta-Analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 154: 672-9.
8. Liu SC et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 810-20.
9. Monami M et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 477-82.
10. Schramm TK et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900-8
11. Simpson SH et al – Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:43-51
12. Hasslacher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26: 886-91.

**10. L'acarbiosio ha effetti soprattutto sulla glicemia post-prandiale e il suo uso va riservato ai casi di diabete tipo 2 con picchi glicemici post-prandiali, quando altri farmaci sono controindicati, non tollerati o non sufficienti a raggiungere e mantenere il controllo metabolico desiderato.**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	5 di buona qualità su efficacia e/o CVD
Studi osservazionali	2 di buona qualità su efficacia e sicurezza
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	1 di buona qualità su efficacia e sicurezza

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE**

*Sintesi delle prove*

Acarbiosio, aggiunto a metformina, determina una riduzione dell'emoglobina glicata dello 0,6-0,7%. Non ha effetti sui determinanti fisiopatologici dell'iperglicemia nel diabete (insulino-resistenza e disfunzione beta-cellulare) ma riduce la glicemia post-prandiale in maniera apprezzabile grazie alla sua azione di rallentamento dell'assorbimento dei monosaccaridi per inibizione dell'enzima alfa-glucosidasi presente a livello dei villi intestinali<sup>1</sup>.

Acarbiosio non ha effetti negativi sul peso corporeo e anzi può determinare un certo calo ponderale<sup>2</sup>. Non causa di per sé ipoglicemia<sup>3,4</sup>, riduce le escursioni glicemiche giornaliere<sup>5</sup> e può essere utilmente associato anche all'insulina<sup>6,7</sup>.

Il farmaco può provocare effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, flatulenza)<sup>1</sup> che spesso interferiscono sull'adesione alla terapia ma un'attenta selezione dei pazienti ed un'opportuna titolazione (partendo da 50 mg al giorno per salire fino a 100 mg a ciascuno dei tre pasti) permettono di usarlo con buon profitto.

Alcuni studi suggeriscono che acarbiosio possa avere un effetto favorevole sul rischio cardiovascolare<sup>8,9</sup>. Uno studio recente condotto in pazienti con prediabete e malattia coronarica non lo ha confermato<sup>10</sup>.

Non va usato nell'insufficienza renale severa (CICr <25 ml/min) e può causare occasionalmente effetti collaterali epatici importanti<sup>1</sup>.

La scheda tecnica prevede che acarbiosio sia associabile ad altri farmaci antidiabete orali e all'insulina.

*Referenze essenziali*

1. Van de Laar FA et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005; Apr 18; (2): CD003639.
2. Schnell O et al. Acarbose reduces body weight irrespective of glycemic control in patients with diabetes: results of a worldwide, non-interventional, observational study data pool. J Diabetes Complications 2016; 30:628-37
3. Yee HS, Fong NT. A review of the safety and efficacy of acarbose in diabetes mellitus. Pharmacotherapy 1996; 16: 792-805.

4. Pan C et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med* 2008; 25:435-441
5. Lin SD et al. The beneficial effect of  $\alpha$ -glucosidase inhibitor on glucose variability compared with sulfonylurea in Taiwanese type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin: preliminary data. *J Diabetes Complications* 2011; 25:332-338.
6. Yang G et al. A prospective, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of preprandial and prandial insulin in combination with acarbose in elderly, insulin-requiring patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15:513-519.
7. Schnell O, Mertes G, Standl E; Acarbose-Insulin Combination Study Group. Acarbose and metabolic control in patients with type 2 diabetes with newly initiated insulin therapy. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(6):853-858.
8. Chiasson JL et al. Treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486-494
9. Hanefeld M et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J.* 2004; 25: 10-16
10. Holman RR. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (IGT): a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:877-886.



**11. Gli agonisti recettoriali GLP-1 sono preferibili all'insulina basale nel trattamento del diabete tipo 2 perché presentano una migliore efficacia su endpoint multipli (glicemia, peso corporeo, pressione arteriosa) e un basso o nullo rischio di ipoglicemia, oltre che un effetto cardioprotettivo e nefroprotettivo.**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	5 di buona qualità su efficacia e sicurezza
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	2 di buona qualità su efficacia e sicurezza

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

*Sintesi delle prove*

Nel diabete tipo 2 gli studi di confronto fra insulina basale e agonisti recettoriali GLP-1 hanno mostrato una efficacia pari o superiore. Questo è stato osservato con exenatide a lento rilascio<sup>1</sup>, dulaglutide<sup>2</sup>, liraglutide<sup>1</sup>, lixisenatide<sup>4</sup>, semaglutide<sup>5</sup>. In questi studi l'agonista GLP-1 ha mostrato effetti favorevoli anche sul peso corporeo che era diminuito rispetto all'incremento osservato invece con insulina e anche un calo della pressione arteriosa<sup>1-5</sup>. In questi studi gli episodi di ipoglicemia erano meno frequenti con l'agonista GLP-1 rispetto all'insulina<sup>1-5</sup>.

Da ricordare che gli agonisti recettoriali GLP-1 hanno mostrato effetti cardioprotettivi e nefroprotettivi che la terapia insulinica non ha mai mostrato in maniera inequivocabile<sup>6-16</sup>.

Meta-analisi hanno confermato che gli agonisti recettoriali GLP-1 sono efficaci come e a volte più dell'insulina basale, con benefici su multipli endpoint (glicemia, peso, pressione arteriosa) e con minore incidenza di ipoglicemia<sup>17,18</sup>

Nelle più recenti linee guida gli agonisti recettoriali GLP-1 sono considerati i farmaci iniettabili da preferire nel diabete tipo 2<sup>19-21</sup>

*Referenze essenziali*

1. Guja C, Frías JP, Somogyi A, et al. Effect of exenatide QW or placebo, both added to titrated insulin glargine, in uncontrolled type 2 diabetes: The DURATION-7 randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20: 1602-14.
2. Giorgino F et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015; 38:2241-49
3. Russell-Jones D et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:2046-2055.
4. Riddle MC et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care* 2013; 36:2497-2503

5. Aroda VR et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 355-66
6. Marso SP et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-22
7. Marso SP et al. Semaglutide and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-44
8. Holman RR et al. Effects of once weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228-39
9. Hernandez AF et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-29
10. Gerstein HC et al Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:121-30
11. Husain M et al Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes *N Engl J Med* 2019; 381: 841-51
12. Mann JFE et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:839-48
13. Gerstein HC et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:131-38
14. Bethel MA et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:105-13
15. Zelniker TA et al Comparison of the effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium cotransporter 2 inhibitors for prevention of adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. 2019; 139: 2022-31
16. Kristensen SL 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 Endocrinol* 2019; 7:776-85
17. Abd El Aziz MS et al. A meta-analysis comparing clinical effects of short- and long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment in head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 216-227.
18. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AY, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:228-238.
19. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete. AMD-SID, 2018. [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it)
20. Davies MJ et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41:2669-2701.
21. Buse JB et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43:487-493.

**12. Nella terapia del diabete tipo 2, gli agonisti recettoriali GLP-1 in associazione ad insulina basale (estemporanea o in formulazioni di combinazione) sono superiori alla sola insulina basale e sono preferibili al trattamento insulinico multi-iniettivo, perché presentano una migliore efficacia su endpoint multipli (glicemia, peso corporeo, pressione arteriosa), un ben documentato effetto cardioprotettivo e nefroprotettivo e un minore rischio di ipoglicemia**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	9 di buona qualità su efficacia e sicurezza
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	3 di buona qualità su efficacia e sicurezza

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

*Sintesi delle prove*

Nel diabete tipo 2 sono stati condotti alcuni studi di confronto fra l'associazione insulina basale+agonisti recettoriali GLP-1 e il trattamento con insulina basale e prandiale (basal-bolus o basal-plus). E' stata osservata una pari efficacia e in taluni casi un controllo migliore con l'associazione dei due farmaci rispetto allo schema con iniezioni multiple di insulina. Questo è stato osservato con vari farmaci della classe degli agonisti GLP-1 utilizzati in associazione estemporanea o fissa<sup>1-5</sup>. L'uso degli agonisti GLP-1 insieme all'insulina ha comportato una minore incidenza di ipoglicemie e di incremento ponderale rispetto al trattamento insulinico multi-iniettivo<sup>1-5</sup>

Metanalisi hanno confermato questo risultato<sup>6-8</sup>.

Negli ultimi tempi si sono rese disponibili associazioni precostituite di agonisti GLP-1 e insulina basale che presentano efficacia maggiore dei componenti isolati e che possono conseguire riduzioni della HbA1c come nessun altro farmaco disponibile per la cura del diabete<sup>5,9-12</sup>. L'uso di queste associazioni comporta un minore numero di ipoglicemie e un minore aumento ponderale rispetto alla titolazione della insulina basale. Queste associazioni sono anche di efficacia non inferiore alla terapia insulinica basal-bolus con una semplificazione della terapia (una sola iniezione invece di iniezioni multiple), minore incidenza di ipoglicemie e di incremento ponderale.

Nelle più recenti linee guida gli agonisti recettoriali GLP-1 in associazione ad insulina basale sono indicati come una eccellente alternativa alla terapia insulinica multi-iniettiva nel diabete tipo 2<sup>13-15</sup>

*Referenze essenziali*

1. Diamant M et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37:2763-73
2. FLAT-SUGAR Trial Investigators. glucose variability in a 26-week randomized comparison of mealtime treatment with rapid-acting insulin versus GLP-1 agonist in participants with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Diabetes Care* 2016; 39:973-81

3. Abreu M et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of treating patients with type 2 diabetes and highly elevated HbA1c levels with basal-bolus insulin or a glucagon-like peptide-1 receptor agonist plus basal insulin: The SIMPLE study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21: 2133-41.
4. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, et al. prandial options to advance basal insulin glargine therapy: testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 2016; 39:1318-28.
5. Billings LK et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on Metformin and basal insulin: the Dual VII randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41:1009-16
6. Abd El Aziz MS et al. A meta-analysis comparing clinical effects of short- and long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment in head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 216-227.
7. Wysham CH et al. Safety and efficacy of a glucagon-like peptide 1 receptor agonist added to basal insulin vs. basal insulin with or without rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes: results of a meta-analysis. *Postgraduate Med* 2017; 129: 436-445
8. Castellana M et al. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019; 35:e3082.
9. Aroda VR et al. Efficacy and safety of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39:1972-80
10. Rosenstock J et al. benefits of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 2026-35
11. Aroda VR et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:596-605.
12. Gough SC et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDeGLira) compared to its components given alone: results of a phase III, open label, randomized, 26 week treat-to-target trial in insulin naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:885-93.
13. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete. AMD-SID, 2018. [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it)
14. Davies MJ et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41:2669-2701.
15. Buse JB et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43:487-493.

**13. Gli analoghi insulinici ultralenti vanno preferiti a quelli lenti perché determinano meno episodi di ipoglicemia**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	23 di buona qualità su efficacia e sicurezza
Studi osservazionali	1 di buona qualità su efficacia e sicurezza
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	2 di buona qualità su efficacia e sicurezza

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

*Sintesi delle prove*

Gli analoghi insulinici degludec, detemir, glargine (U-100 e U-300), lispro protamina (ILPS) sono le formulazioni di insulina utilizzate per fornire una copertura di fondo (“basalizzazione”). Tale necessità non è garantita da NPH che è in grado di coprire solo le 8-10 ore successive all’iniezione e con un profilo farmacocinetico poco fisiologico. La farmacocinetica degli analoghi basali mostra profili più piatti (quelli desiderabili per la migliore basalizzazione) con degludec e glargina U-300 rispetto agli altri 3 analoghi basali<sup>1,2</sup>

La farmacocinetica e quindi anche la farmacodinamica degli analoghi a più lunga durata di azione (degludec, glargina U-300) è più riproducibile rispetto a quella degli analoghi basali a più breve durata di azione (detemir, glargina U-100, ILPS) e questo comporta una minore variabilità di effetto da una iniezione all’altra<sup>1,2</sup>.

Studi clinici di confronto e meta-analisi di studi clinici suggeriscono che NPH e glargina U-100 sono ugualmente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico ma con il vantaggio che il trattamento con glargina U-100 è associato a un rischio di ipoglicemia notevolmente inferiore<sup>3-6</sup>. Detemir ha dimostrato nel confronto con la NPH una riduzione del rischio di ipoglicemia, una minore variabilità glicemica e una minore espressione di quell’incremento ponderale che accompagna inevitabilmente l’avvio del trattamento insulinico<sup>7,8</sup>. Il beneficio di questi analoghi basali rispetto ad NPH è stato confermato in metanalisi<sup>9,10</sup>.

La differenza nella farmacocinetica fra degludec, detemir, glargina U-100, glargina U-300 e ILPS, rende ragione di diversità nella frequenza con cui si rende necessaria una loro doppia somministrazione giornaliera. Tale necessità è comunque meno frequente nel diabete tipo 2 che nel diabete tipo 1. Dei 4 analoghi basali ILPS e detemir sono quelli che richiedono più spesso una doppia somministrazione (colazione e cena). Quest’ultima è necessaria meno raramente con glargina U-100 (non più del 5% dei soggetti con diabete tipo 2) e praticamente mai con degludec e glargina U-300. Le differenze nel numero di iniezioni ha un ovvio impatto sul gradimento del paziente.

Studi clinici di confronto e meta-analisi di studi clinici in soggetti con diabete tipo 2 suggeriscono che glargina U-100 e detemir sono ugualmente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico, con meno ipoglicemie durante glargina U-100 e minore incremento ponderale con detemir che sembra anche possedere una minore variabilità di effetto<sup>11-16</sup>.

Studi clinici di confronto tra glargina U-100, detemir e ILPS in soggetti con diabete tipo 2 in trattamento con farmaci orali hanno dimostrato la non-inferiorità del trattamento con ILPS rispetto a glargina U-100 o detemir in termini di

controllo metabolico. Tuttavia, glargina U-100 ha mostrato un minore rischio di ipoglicemia notturna quando paragonata a ILPS in doppia somministrazione (una circostanza frequente vista la più breve durata di azione di questa insulina rispetto a glargina U-100). Nessuna differenza è stata riscontrata quando ILPS veniva utilizzata in monosomministrazione<sup>17-19</sup>.

Studi clinici di confronto e metanalisi degli stessi suggeriscono che glargina U-100 e degludec sono ugualmente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico ma che degludec è associata a un minore rischio di ipoglicemia, soprattutto notturna<sup>20-25</sup>. Lo studio DEVOTE ha confermato la minore incidenza di ipoglicemia con degludec rispetto a glargina U-100 e la sua sicurezza anche in soggetti con malattia cardiovascolare<sup>26</sup>.

Un minore rischio di ipoglicemia è stato osservato anche negli studi di confronto fra glargina U-100 e glargina U-300<sup>27,28</sup>. I confronti fra glargina U-300 e degludec in studi osservazionali o di registro hanno mostrato modeste e talora contrastanti differenze nel rischio di ipoglicemia<sup>29,30</sup>. Una significativamente minore incidenza di ipoglicemia nella fase di titolazione di glargina U-300 rispetto a degludec è stata osservata in un RCT denominato BRIGHT<sup>31</sup>. In questo studio glargina U-300 rispetto a degludec ha mostrato una maggiore riduzione della HbA1c nei soggetti con eGFR inferiore a 60 ml/min<sup>32</sup>. D'altra parte lo studio CONCLUDE che ha valutato il rischio di ipoglicemie in pazienti con diabete tipo 2 trattati con insulina degludec (U200) e con insulina glargine (U300) ha evidenziato una minore frequenza di ipoglicemie sintomatiche notturne e di ipoglicemie grave nei pazienti trattati con insulina degludec U200<sup>33</sup>.

Attualmente le insuline basali possono essere divise in basali meno durature o lente (detemir, glargina U-100, ILPS) e più durature o ultralente (glargina U-300 e degludec). Un'equivalenza degli analoghi basali in termini di efficacia e sicurezza non può essere quindi sostenuta.

A breve saranno disponibili anche associazioni fisse di insuline ultralente e rapide<sup>34</sup>.

Eventuali cambiamenti da un tipo di insulina all'altra, sia per le basali che per le prandiali, richiede una particolare attenzione all'addestramento all'uso del dispositivo (penna da iniezione) perché i medesimi non sono tutti identici e vanno evitati errori posologici da parte dei pazienti che possono tradursi in conseguenze gravi (es. ipoglicemia).

#### *Referenze essenziali*

1. Heise T et al. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:3-12
2. Goldman J et al. Understanding how pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2017; 33:1821-31
3. HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better postdinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1130-6.
4. Riddle MC et al. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-6.
5. Fritsche A et al; 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral

- protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes - A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 952-9.
6. Rosenstock J et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950-5.
  7. Haak T et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 56-64.
  8. Frier BM et al. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 978-86.
  9. Horvath K et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005613
  10. Monami M et al. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 184-9.
  11. Klein O et al. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 290-9.
  12. Rosenstock J et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408-16.
  13. Hollander P et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008; 30: 1976-87.
  14. Raskin P et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 542-8.
  15. Meneghini L et al. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 729-36.
  16. Swinnen SG et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD006383.
  17. Strojek K et al. Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 916-22.
  18. Fogelfeld L et al. A randomized, treat-to-target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27: 181-8.
  19. Esposito K et al. Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine and detemir for type 2 diabetes meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2012; 35: 2698-705.
  20. Zinman B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35: 2464-71.
  21. Rodbard HW et al.; the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* 2013; 30: 1298-304.
  22. Garber AJ et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment

- with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1498-507.
23. Gough SC et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 2536-42.
  24. Ratner RE et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 175-84.
  25. Wysham C et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318:45-56
  26. Marso SP et al. Efficacy and safety of degludec vs glargine in type 2 diabetes. 2017; 377:723-732
  27. Ritzel R et al. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:541-48
  28. Riddle M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014; 37:2755-62
  29. Sullivan SD et al. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:2148-2158
  30. Pettus J et al. Rates of hypoglycemia predicted in patients with type 2 diabetes on insulin glargine 300 u/ml versus first- and second-generation basal insulin analogs: The Real-World LIGHTNING Study. *Diabetes Ther* 2019; 10:617-33
  31. Rosenstock J et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/ml versus insulin degludec 100 Units/ml in insulin-naïve type 2 diabetes : the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care* 2018; 41:2147-54
  32. Haluzik M et al. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22:1369-1377
  33. Philis-Tsimikas A et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia*. 2020; 63:698-710.
  34. Mehta R, Chen R, Hirose T, et al. Practical use of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) in a multinational setting: beyond the guidelines [published online ahead of print, 2020 Jul 3]. *Diabetes Obes Metab*. 2020;10.1111/dom.14128



**14. Gli analoghi insulinici rapidi vanno preferiti all'insulina umana rapida DNA-ricombinante perché determinano profili glicemici migliori e talora meno episodi di ipoglicemia**

**Qualità delle prove: alta**

RCT	4 di buona qualità su efficacia e sicurezza
Meta-analisi di RCT e/o studi osservazionali	1 di buona qualità su efficacia e sicurezza

**RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE**

*Sintesi delle prove*

Sebbene la maggior parte dei soggetti con diabete tipo 2 che richiedono insulina possa essere trattata con la sola insulina basale in associazione a farmaci antidiabete (orali e/o iniettabili), un significativo numero di diabetici tipo 2 ha necessità di una intensificazione del trattamento insulinico con l'aggiunta di iniezioni di insulina prandiale a causa del progressivo declino della secrezione beta-cellulare. Questo supplemento di insulina prandiale è di solito fornito da analoghi rapidi dell'insulina (lispro, aspart, glulisina) che offrono il vantaggio rispetto all'insulina umana regolare di potere essere assunti appena prima del pasto e di avere la capacità di controllare meglio i picchi post-prandiali<sup>1-3</sup>. In molte circostanze la più breve durata di azione si traduce in una minore incidenza di ipoglicemia tardiva.

Una meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati che hanno confrontato l'uso di insulina umana regolare con analoghi rapidi nel diabete tipo 2 ha evidenziato come il trattamento con gli analoghi rapidi dell'insulina sia in grado di conseguire un migliore controllo metabolico in termini sia di HbA1c sia di iperglicemia postprandiale senza significativi vantaggi sul rischio di ipoglicemie<sup>4</sup>.

I tre analoghi rapidi dell'insulina possono essere considerati sovrapponibili in rapporto all'indicazione terapeutica principale, poiché condividono lo stesso meccanismo d'azione, la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza. Non esistono evidenze scientifiche che dimostrino differenze di farmacocinetica e di farmacodinamica tra lispro, aspart e glulisina nel diabete tipo 2<sup>5,6</sup>. Un'insorgenza di effetto leggermente più rapida è stata dimostrata per glulisina in soggetti obesi con diabete tipo 2, sebbene ciò non si traduca verosimilmente in un beneficio clinico documentabile.

Ciononostante, è doveroso raccomandare che un eventuale trasferimento di un paziente da un analogo rapido all'altro venga fatto con le dovute attenzioni e dopo la necessaria istruzione all'uso del diverso dispositivo (iniettore a penna). La continuità terapeutica anche con gli analoghi rapidi deve essere garantita per evitare errori posologici che possono comportare problemi clinici anche gravi (scompenso glicemico, ipoglicemia).

Una particolare attenzione deve essere prestata in ambiente ospedaliero se gli analoghi rapidi devono essere infusi perché esistono differenze nella compatibilità con le varie soluzioni cristalline<sup>7-9</sup>.

Una formulazione modificata di insulina aspart ne ha reso più rapido l'assorbimento con conseguente maggiore capacità di controllare il picco glicemico post-prandiale<sup>10,11</sup>. Altre insuline "super-rapide" saranno disponibili in futuro.

*Referenze essenziali*

1. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. Arch Intern Med 1997; 157: 1249-1255
2. Perriello G et al. Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with Type 2 diabetes: a randomized, stratified, double-blind and cross-over trial. Diabet Med 2005; 22: 606-611
3. Dailey G et al. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 2363-2368
4. Mannucci E et al. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2009; 11: 53-9.
5. Bolli GB et al. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 251-7.
6. Luzio S et al. A comparison of preprandial insulin glulisine versus insulin lispro in people with type 2 diabetes over a 12-h period. Diabetes Res Clin Pract 2008; 79: 269-275
7. Humalog (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000088/WC500050332.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf)
8. NovoRapid (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000258/WC500030372.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf)
9. Apidra (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000557/WC500025250.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf)
10. Heise et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster-acting insulin aspart versus insulin aspart across a clinically relevant dose range in subjects with type 1 diabetes mellitus. Clin Pharmacokinet 2017; 56:649-60
11. Bowering K et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the Onset 2 trial. Diabetes Care 2017; 40:951-57