# Michela Dal Pos

*Servizio di Diabetologia Noale*
*Distretto Dolo – Mirano*
*ULSS 3 Serenissima*

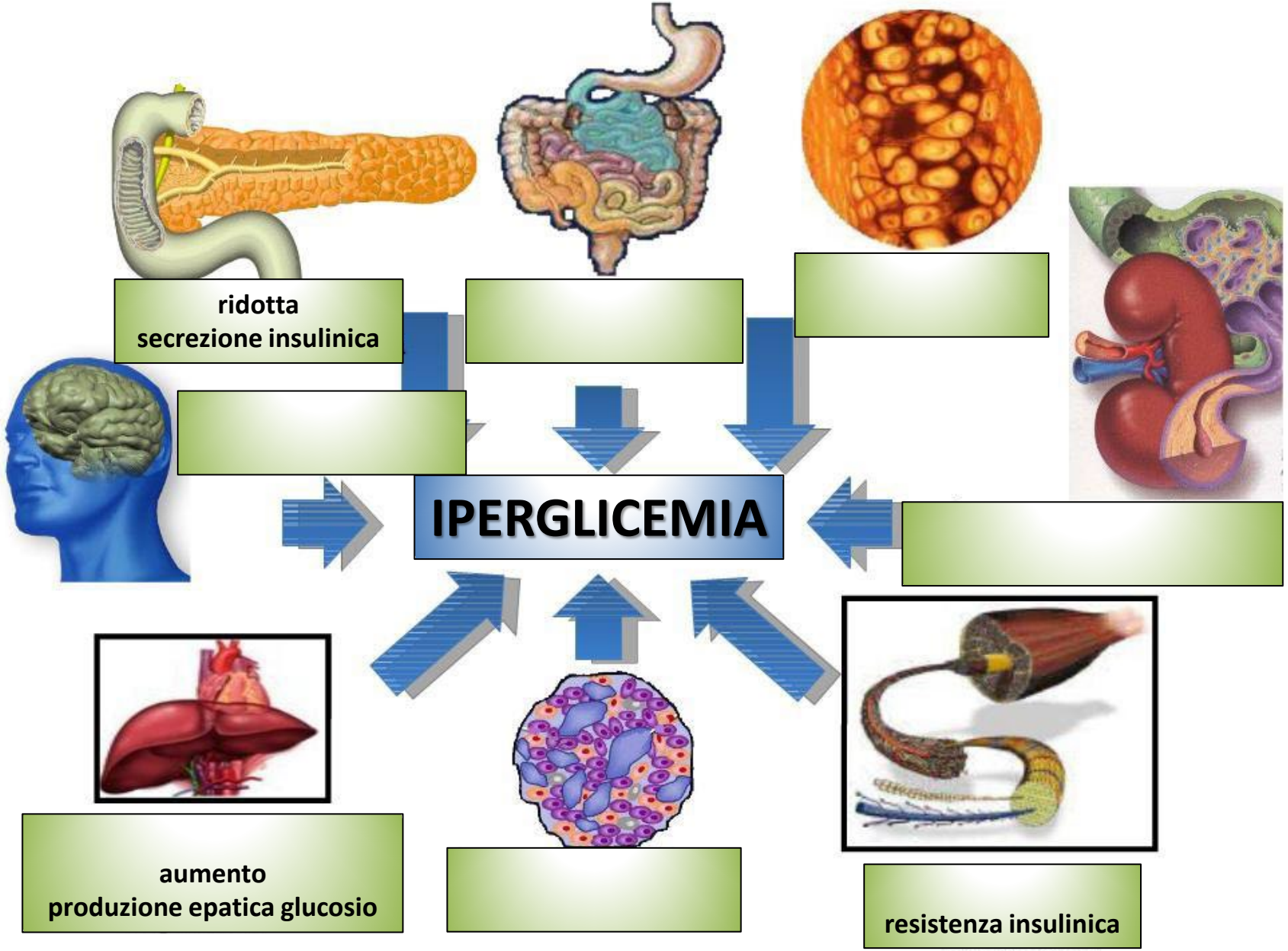
# NOVITÀ IN DIABETOLOGIA

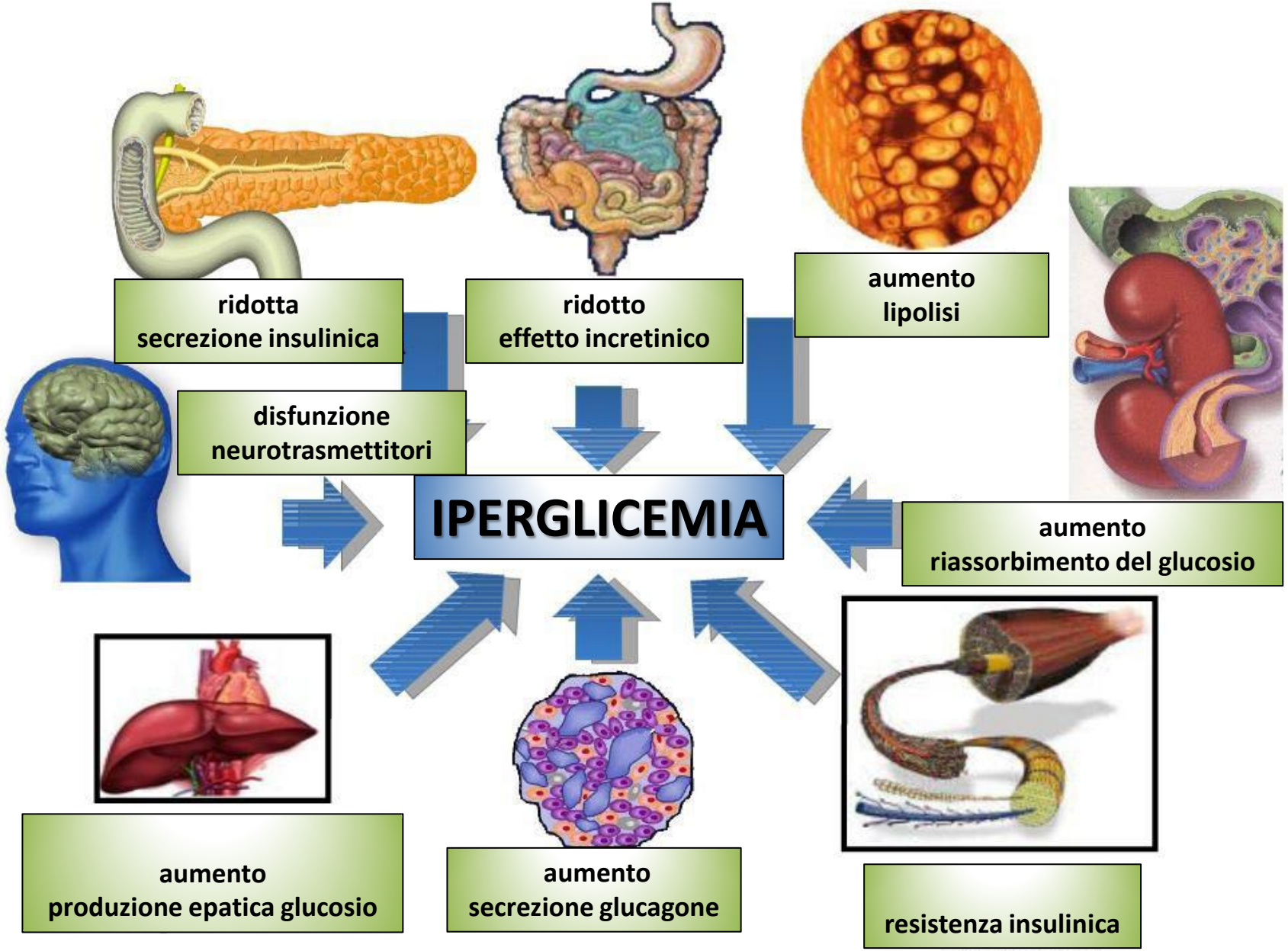
- nuove teorie fisiopatologiche

- nuovi farmaci/associazioni
- nuovi «effetti collaterali»

- nuovi obiettivi terapeutici

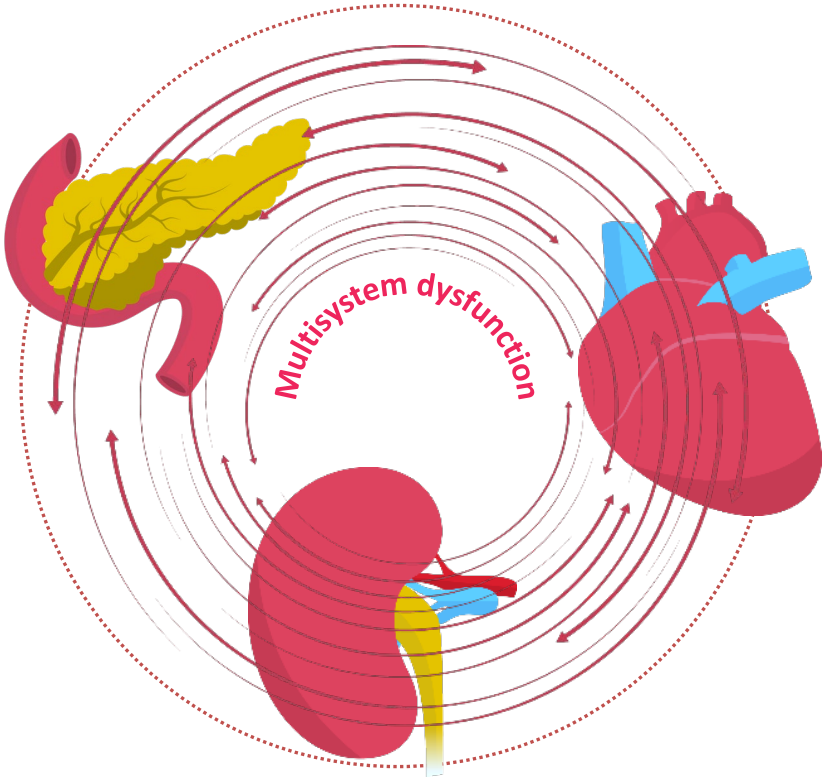
- nuove indicazioni terapeutiche


ridotta
secrezione insulinica
IPERGLICEMIA
aumento
produzione epatica glucosio
resistenza insulinica


ridotta
secrezione insulinica
ridotto
effetto incretinico
aumento
lipolisi
disfunzione
neurotrasmettitori
IPERGLICEMIA
aumento
riassorbimento del glucosio
aumento
produzione epatica glucosio
aumento
secrezione glucagone
resistenza insulinica

# SINDROME CARDIO-RENO-METABOLICA

- malattia metabolica
- malattia cardiovascolare
- malattia renale



# SINDROME CARDIO-RENO-METABOLICA

- **malattia metabolica**

~ 44% delle persone affette da diabete
non raggiunge il valore target di HbA1c <7%

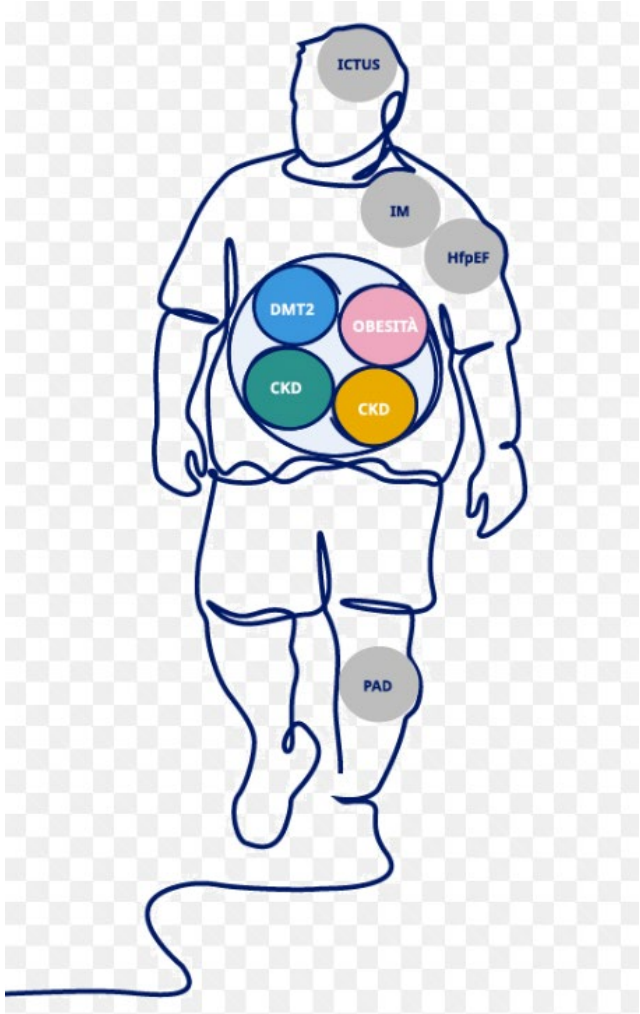
- **malattia cardiovascolare**

~ 32% delle persone affette da diabete presenta
malattie cardiovascolari (principale causa di morte e disabilità)

- **malattia renale**

~ 40% delle persone affette da diabete
sviluppa la malattia renale cronica

- ~ 43% delle persone affette da diabete presenta **obesità**



# NUOVI FARMACI/ASSOCIAZIONI

**GLP1-RA iniettivi**

*lixisenatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide, tirzepatide (GIP/GLP1-RA)*

**GLP-1 RA orale**

*semaglutide*

**GLIFLOZINE**

*canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin*

*SGLT2i/metformina*

**GLP1-RA/INSULINA BASALE**

*lixisenatide/glargine, liraglutide/degludec*

**GLIFLOZINE/DPP4i**

*empagliflozin/linagliptin*
*dapagliflozin/saxagliptin*

**INSULINE**

**DPP4i**

*alogliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin*

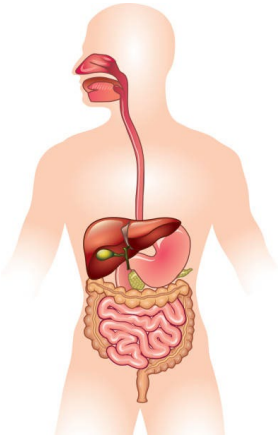
*DPP4i/metformina*
*DPP4i/pioglitazone*

**METFORMINA**

**PIOGLITAZONE**

# NUOVI FARMACI

- **INCRETINE**

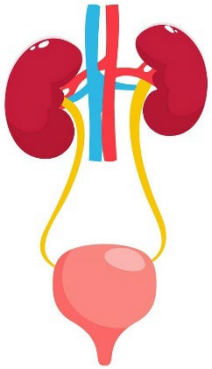


AGONISTI GLP-1

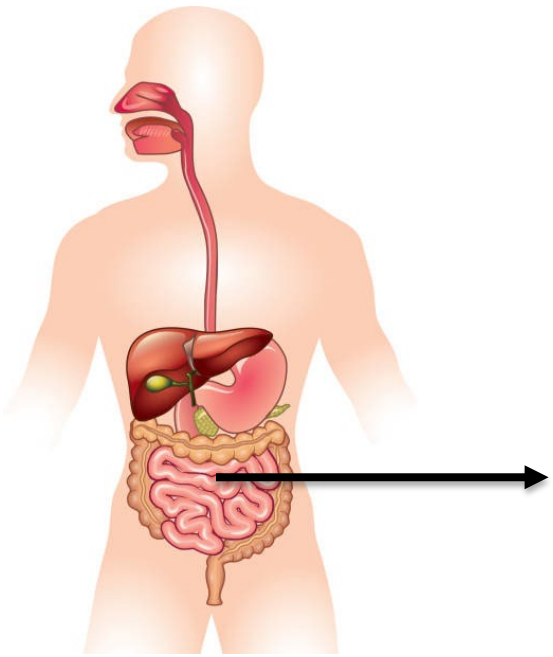
AGONISTA GIP/GLP1

INIBITORI DPP4

- **GLIFLOZINE**



# INCRETINE



**GIP**
**GLP1**

**DPP4**

- **difetto di secrezione di incretine nel diabete di tipo 2**

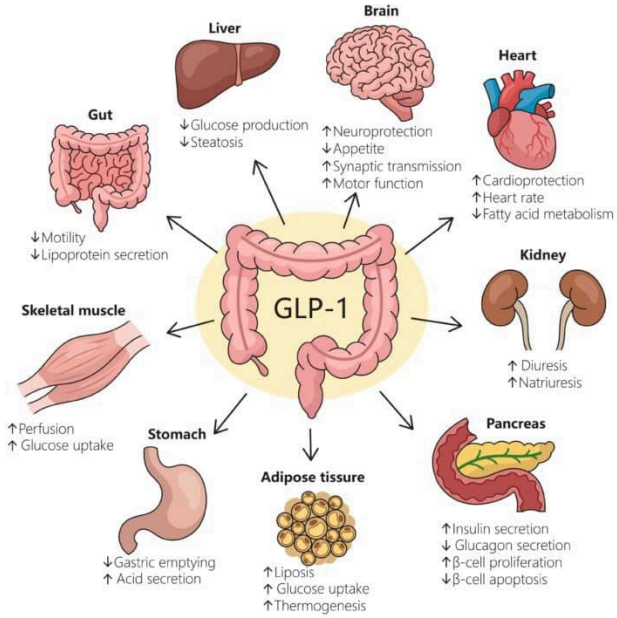
**Cervello**
- ↑ Neuroprotezione
- ↓ Appetito

cardioprotezione

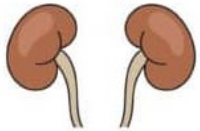
calo ponderale

**Cuore**
- ↑ Cardioprotezione
- ↑ Gittata cardiaca

**Stomaco**
- ↓ Svuotamento gastrico



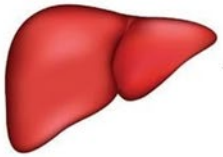

**Rene**
- ↑ Diuresi
- ↑ Natriuresi



controllo glicemico

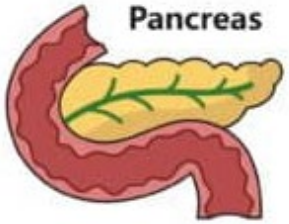
nefroprotezione

**Fegato**
- ↓ Produzione Glucosio
- ↑ Sensibilità insulinica

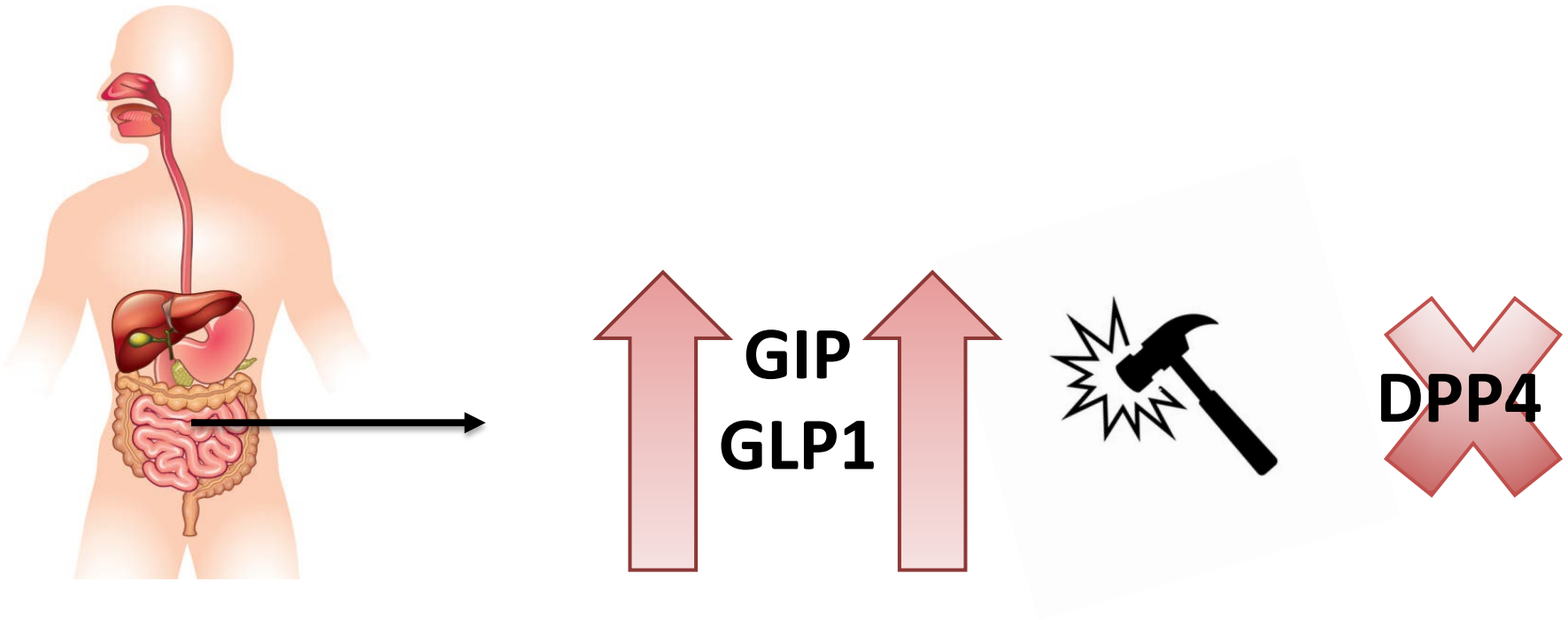


- ↑ Secrezione insulina
- ↓ Secrezione Glucagone

**Muscolo**



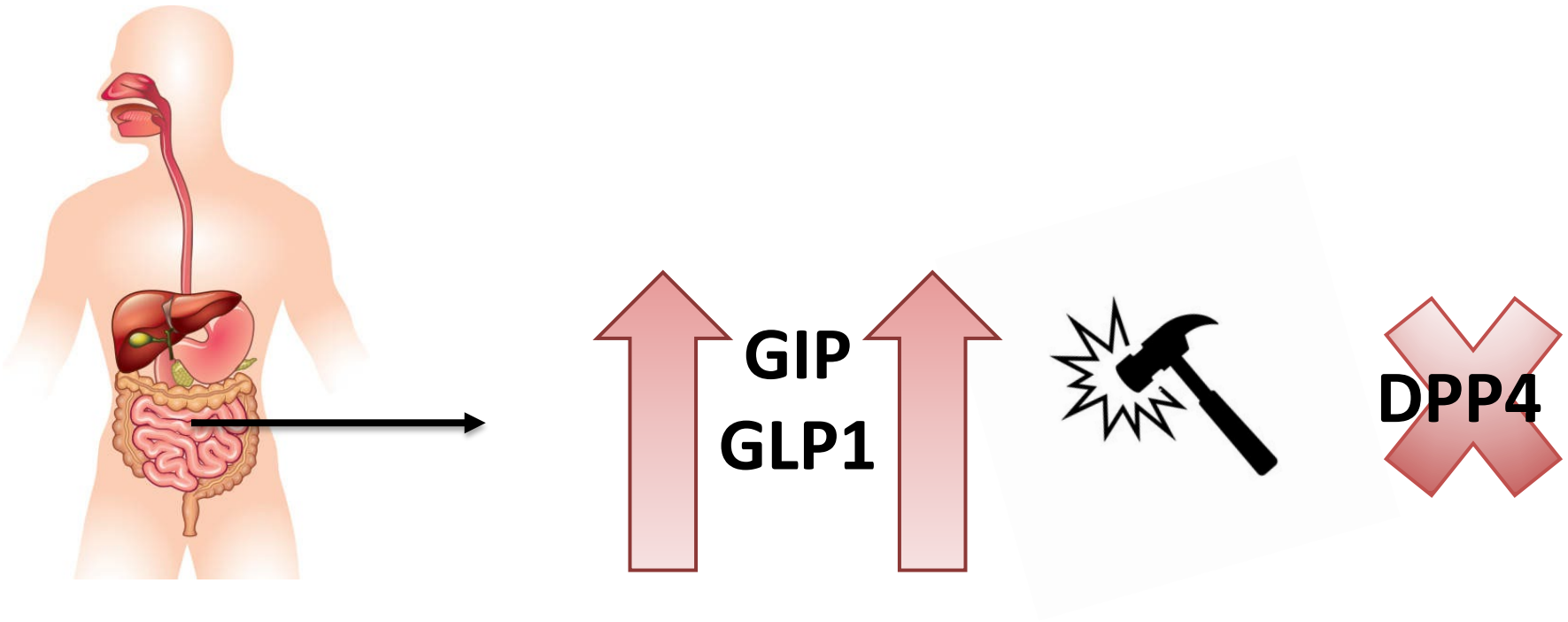
# INCRETINE




- difetto di secrezione di incretine nel diabete di tipo 2

- **agonisti GLP1 e GIP/GLP1, inibitori DPP4**

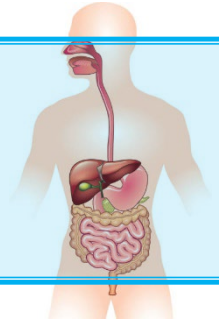
# INCRETINE




- difetto di secrezione di incretine nel diabete di tipo 2

- **agonisti GLP1 e GIP/GLP1, inibitori DPP4**

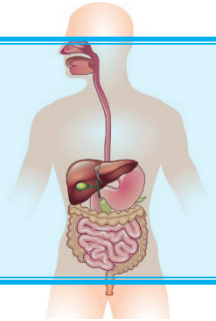
# AGONISTI GLP1



| | | | |
|---|---|---|---|
| **LIXISENATIDE** | ***10 - 20 µg*** | ***1 i/die*** | **associazione insulina basale** |
| **LIRAGLUTIDE** | ***0,6 - 1,2 - 1,8 mg*** | ***1 i/die*** | |
| **DULAGLUTIDE** | ***0,75 - 1,5 mg*** | ***1 i/sett*** | iniettivi |
| **SEMAGLUTIDE** | ***0,25 - 0,5 -1 mg*** | ***1 i/sett*** | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **SEMAGLUTIDE** | ***3 - 7 - 14 mg*** | ***1 cp/die*** | orale |

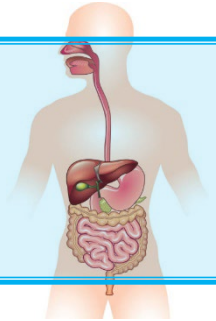
# AGONISTI GLP1 E GIP/GLP-1



| | | | |
|---|---|---|---|
| **LIXISENATIDE** | *10 - 20 µg* | *1 i/die* | **associazione insulina basale** |
| **LIRAGLUTIDE** | *0,6 - 1,2 - 1,8 mg* | *1 i/die* | |
| **DULAGLUTIDE** | *0,75 - 1,5 mg* | *1 i/sett* | iniettivi |
| **SEMAGLUTIDE** | *0,25 - 0,5 -1 mg* | *1 i/sett* | |
| **TIRZEPATIDE** | *2,5 -->> 15 mg* | *1 i/sett* | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **SEMAGLUTIDE** | *3 - 7 - 14 mg* | *1 cp/die* | orale |

# AGONISTI GLP1 E GIP/GLP-1



**SULIQUA**

**XULTOPHY**

**associazione insulina basale**

1 iniezione/die

**TRULICITY**

**OZEMPIC**

**MOUNJARO**

iniettivi

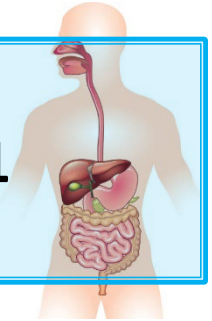
1 iniezione/settimana

**RYBELSUS**

orale

1 compressa/die

# EFFETTI COLLATERALI – AGONISTI GLP1 E GIP/GLP1



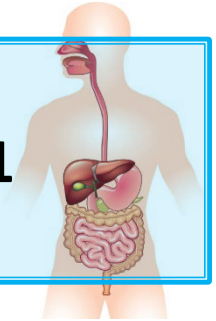
- Effetti collaterali comuni

  **Disturbi gastrointestinali**:
  nausea, vomito, diarrea, stipsi, dispepsia, gonfiore e flatulenza.
  **Diminuzione appetito**
  **Cefalea e vertigini**
  **Prurito e arrossamento nel sito di iniezione**

- Effetti collaterali rari, più gravi

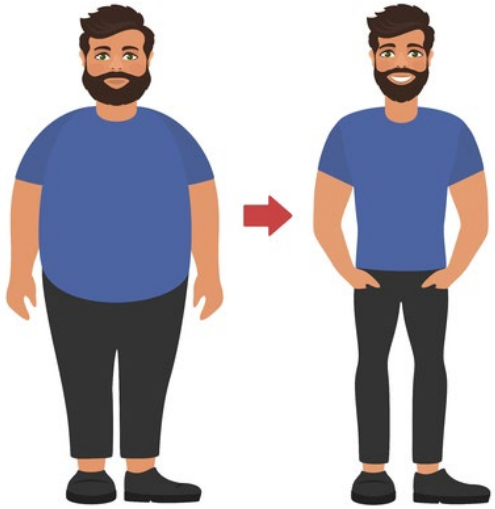
  **Pancreatite**: infiammazione del pancreas
  **Calcoli biliari e colecistite** (infiammazione della colecisti)
  **Insufficienza renale**: se disidratazione per vomito o diarrea severi

# EFFETTI COLLATERALI – AGONISTI GLP1 E GIP/GLP1



- Effetti collaterali comuni

**Disturbi gastrointestinali**:
nausea, vomito, diarrea, stipsi, dispepsia, gonfiore e flatulenza.
**Diminuzione appetito**



# INIBITORI DPP4

- **ALOGLIPTIN** ***6,25 - 12,5 - 25 mg***
  **LINAGLIPTIN** ***5 mg***
  SAXAGLIPTIN *2,5 - 5 mg*
  **SITAGLIPTIN** ***25 - 50 - 100 mg***
  **VILDAGLIPTIN** ***50 mg***

- **molecola singola**: 1 cp/die (vildagliptin 1 o 2 cp/die)
- **associazione pre-costituita con metformina**: 1 cp x 2
- **con pioglitazone**: alogliptin/pioglitazone
- **con gliflozine**: **linagliptin/empagliflozin**
  saxagliptin/dapagliflozin

# INIBITORI DPP4

- **VIPIDIA** **(VIPDOMET)**
  **TRAJENTA** **(JENTADUETO)**
  ONGLYZA (KOMBOGLYZE)
  **XELEVIA, MELIGLIX, …** **(JANUMET)**
  **GALVUS** **(EUCREAS)**

- **molecola singola**: 1 cp/die (vildagliptin 1 o 2 cp/die)
- **associazione pre-costituita con metformina**: 1 cp x 2
- **con pioglitazone**: **INCRESYNC** (alog/pio)
- **con gliflozine**: **GLYXAMBI** (linag/empag)
  QTERN (saxag/dapag)

# EFFETTI COLLATERALI – DPP4 INIBITORI

## BEN TOLLERATI

- Effetti collaterali comuni

  **Cefalea**: mal di testa

  **Infezioni delle vie aeree superiori**: naso chiuso o che cola e mal di gola

  **Dolori articolari**

  **Disturbi gastrointestinali**: nausea, diarrea, stitichezza o dolore addominale, specialmente se associati alla metformina

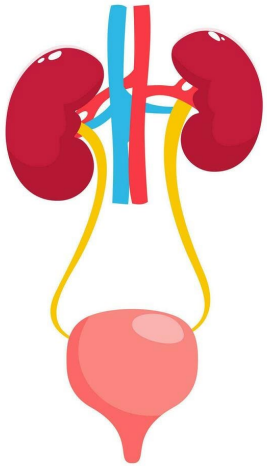
  **Capogiri**

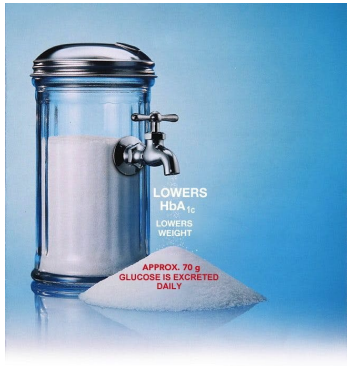
- Effetti collaterali rari, più gravi

  **Pancreatite acuta**: infiammazione del pancreas

  **Pemfigoide bolloso**: malattia della pelle

# GLIFLOZINE



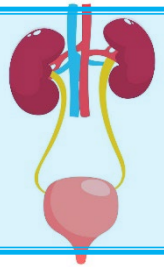



**inibizione trasportatore sodio-glucosio renale**

**glicosuria - natriuresi - diuresi**

**controllo glicemico** | **cardioprotezione** | **nefroprotezione**

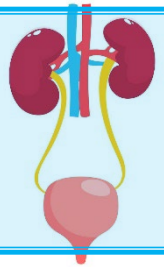
# GLIFLOZINE



- **CANAGLIFLOZIN** *100 - 300 mg*
  **DAPAGLIFLOZIN** *10 mg*
  **EMPAGLIFLOZIN** *10 - 25 mg*
  **ERTUGLIFLOZIN** *5 - 15 mg*

- **molecola singola**: 1 cp/die
- **associazione pre-costituita con metformina**: 1 cp x 2
- **con DPP4i**: **linagliptin/empagliflozin**
  saxagliptin/dapaglifozin

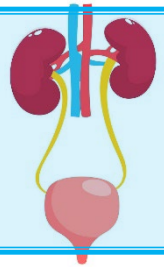
# GLIFLOZINE



- **INVOKANA** ***(VOKANAMET)***
  **FORXIGA** ***(XIGDUO)***
  **JARDIANCE** ***(SYNJARDY)***
  **STEGLATRO** ***(SEGLUROMET)***

- **molecola singola**: 1 cp/die
- **associazione pre-costituita con metformina**: 1 cp x 2
- **con DPP4i**: **GLYXAMBY** (linaglip/empag)
  Q TERN (saxag/dapag)

# EFFETTI COLLATERALI – GLIFLOZINE



- Effetti collaterali comuni

  **Infezioni genitali** (ed urinarie)

  **Disidratazione e ipovolemia**

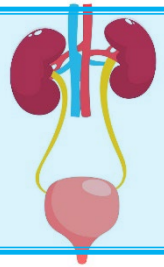
  **Riduzione funzionalità renale**: transitoria, all'inizio del trattamento

- Effetti collaterali rari, più gravi

  **Gangrena di Fournier**

  **Chetoacidosi diabetica**

# EFFETTI COLLATERALI – GLIFLOZINE



- Effetti collaterali comuni

**Infezioni genitali** (ed urinarie)

**ESAME URINE**

Metodo: Dry Chemistry e Citofluorimetria

| | | |
|---|---|---|
| U-ES. CHIMICO-FISICO | | |
| Densità relativa | | 1015 |
| pH | | 6,5 |
| Emoglobina | | 0,00 |
| Esterasi leucocitaria | | 0 |
| Nitriti | | Assenti |
| Glucosio | * | >=1000 |
| Corpi chetonici (ac.acetacetico) | | Assenti |
| Bilirubina | | 0,0 |
| Proteine | | 0 |
| Albumina | | 10 |
| Creatinina | | 50 |
| Albumina/Creatinina | | <30 |

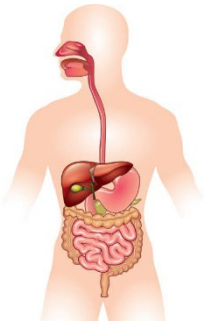
# NUOVI FARMACI

- **SONO EFFICACI?**
- **FORNISCO PROTEZIONE CARDIOVASCOLARE?**
- **FORNISCONO PROTEZIONE RENALE?**

# BENEFICI METABOLICI

## gliflozine e <u>agonisti GLP1 e GIP/GLP1</u> superiori rispetto a DPP4i

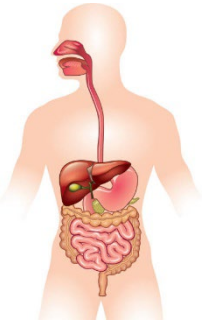
| | DPP-4i | GLIFLOZINE | AGONISTI |
|---|---|---|---|
| HbA1c | 0,5 - 0,6% | 0,4-0,8% | 0,5 -1,5% - 2,5% |
| peso corporeo | ↔ | ↓ | ↓ |
| pressione sanguigna | ↔ | ↓ | ↓ |
| rischio ipoglicemico | No | No | No |



# BENEFICI CARDIOVASCOLARI

## gliflozine e agonisti GLP1 e GIP/GLP1 superiori rispetto a DPP4i

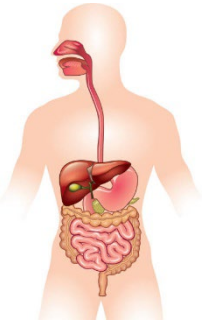
| | DPP-4i | GLIFLOZINE | AGONISTI |
|---|---|---|---|
| 3P-MACE | ↔ | ↓ | ↓ |
| morte cause CV | ↔ | ↓ | ↓ |
| ospedalizzazioni scompenso cardiaco | ↔ Saxagliptin* | ↓ | ↓ Semaglutide |



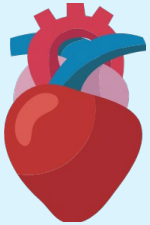
# BENEFICI RENALI

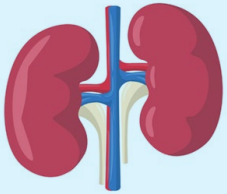
**<u>gliflozine</u> e agonisti GLP1 e GIP/GLP1 superiori rispetto a DPP4i**

| | DPP-4i | GLIFLOZINE | AGONISTI |
|---|---|---|---|
| outcomes renali seri | ↔ | ↓ | ↓ |
| albuminuria | ↔ | ↓ | ↓ |
| declino eGFR | ↔ | ↓ | ↓ |



# INDICAZIONI





| *agonisti* | |
|---|---|
| ***DULAGLUTIDE*** | **diabete tipo 2** |
| ***SEMAGLUTIDE*** | **diabete tipo 2** |
| ***TIRZEPATIDE*** | **diabete tipo 2**<br>**gestione del peso corporeo** |

| *gliflozine* | |
|---|---|
| ***CANAGLIFLOZIN*** | **diabete tipo 2** |
| ***DAPAGLIFLOZIN*** | **diabete tipo 2**<br>**insufficienza cardiaca cronica sintomatica**<br>**malattia renale cronica** |
| ***EMPAGLIFLOZIN*** | **diabete tipo 2**<br>**insufficienza cardiaca cronica sintomatica**<br>**malattia renale cronica** |
| ***ERTUGLIFLOZIN*** | **diabete tipo 2** |

# NOTA 100

criteri di
prescrivibilità e rimborsabilità

prescrivibili da
MMG e specialisti

**DPP4i e gliflozine**
NO compilazione scheda

**agonisti GLP1 e GIP/GLP1**
obbligo compilazione scheda
… dal 28/10/2025 online …

**Strategia terapeutica** (selezionare farmaco e posologia)

| Categoria | Farmaco | Posologia |
|---|---|---|
| GLP1-RA | ☐ dulaglutide | ☐ 0,75 mg una volta/sett<br>☐ 1,5 mg una volta/sett<br>☐ 3,0 mg una volta/sett<br>☐ 4,5 mg una volta/sett |
| | ☐ exenatide | ☐ 5 mcg per 2 vv/die<br>☐ 10 mcg per 2 vv/die |
| | ☐ exenatide LAR | ☐ 2 mg una volta/sett |
| | ☐ liraglutide | ☐ 0,6 mg una volta/die<br>☐ 1,2 mg una volta/die<br>☐ 1,8 mg una volta/die |
| | ☐ lixisenatide | ☐ 10 mcg una volta/die<br>☐ 20 mcg una volta/die |
| | ☐ semaglutide orale | ☐ 3 mg una volta/die<br>☐ 7 mg una volta/die<br>☐ 14 mg una volta/die |
| | ☐ semaglutide s.c. | ☐ 0,25 mg una volta/sett<br>☐ 0,50 mg una volta/sett<br>☐ 1,0 mg una volta/sett |

| Categoria | Farmaco | Posologia |
|---|---|---|
| GLP1-RA/ insulina | ☐ insulina degludec/liraglutide penna | dosi unitarie una volta/die<br>_____<br>(da 10 a 50U di degludec e da 0,36 a 1,8 mg di liraglutide) |
| | ☐ insulina glargine/lixisenatide penna 10-40 | dosi unitarie una volta/die<br>_____<br>(da 10 a 40U di glargine e da 5 a 20 mcg di lixisenatide) |
| | ☐ insulina glargine/lixisenatide penna 30-60 | dosi unitarie una volta/die<br>_____<br>(da 30 a 60U di glargine e da 10 a 20 mcg di lixisenatide) |
| GIP/GLP1-RA | ☐ tirzepatide | ☐ 2,5 mg una volta/sett<br>☐ 5 mg una volta/sett<br>☐ 7,5 mg una volta/sett<br>☐ 10 mg una volta/sett<br>☐ 12,5 mg una volta/sett<br>☐ 15 mg una volta/sett |

La prescrizione delle associazioni SGLT2i+GLP1-RA o SGLT2i+GIP/GLP1-RA può avvenire sia da parte di specialisti di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni sia da parte del MMG. La prescrizione delle associazioni SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP.

Indicare l'eventuale altra terapia antidiabetica associata: _____

Data prevista per il Follow up: _____ la validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi
Data di valutazione _____

Agenzia Italiana del Farmaco

# NUOVI FARMACI/ASSOCIAZIONI

**GLP1-RA iniettivi**

*lixisenatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide, tirzepatide (GIP/GLP1-RA)*

**GLP-1 RA orale**

*semaglutide*

**GLIFLOZINE**

*canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin*

*SGLT2i/metformina*

**GLP1-RA/INSULINA BASALE**

*lixisenatide/glargine, liraglutide/degludec*

**GLIFLOZINE/DPP4i**

*empagliflozin/linagliptin*
*dapagliflozin/saxagliptin*

**INSULINE**

**DPP4i**

*alogliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin*

*DPP4i/metformina*
*DPP4i/pioglitazone*

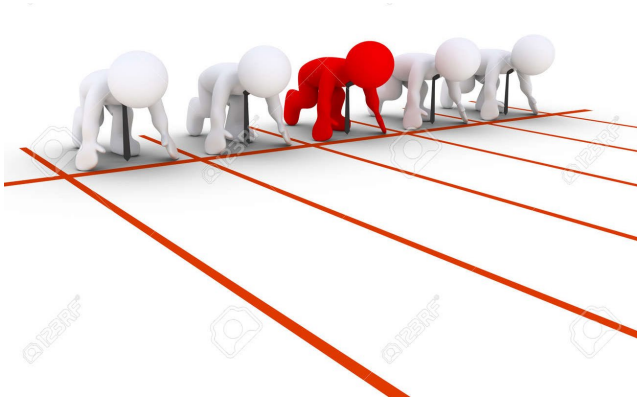
**METFORMINA**

**PIOGLITAZONE**

**modifiche stile di vita**
**metformina**

HbA1c < 53 … < 48 mmol/mol

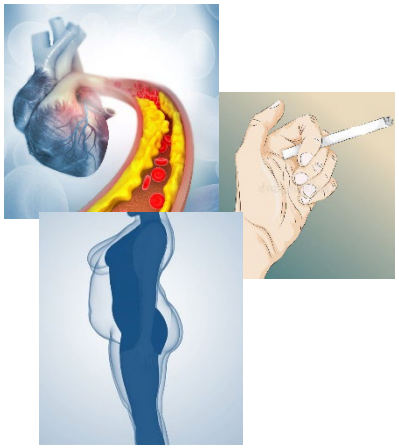
**MA**



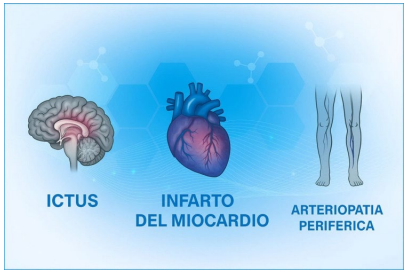
**associazione o sostituzione farmaci**
**anche se HbA1c a target**

**SE**

**prevenzione CV primaria con rischio CV elevato**



**prevenzione CV secondaria**



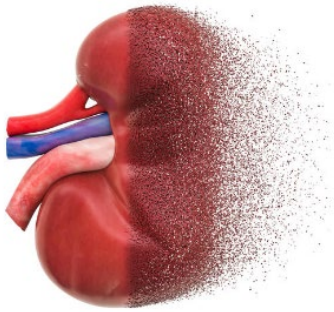

↓↓

gliflozina o agonista GLP-1

**scompenso cardiaco**

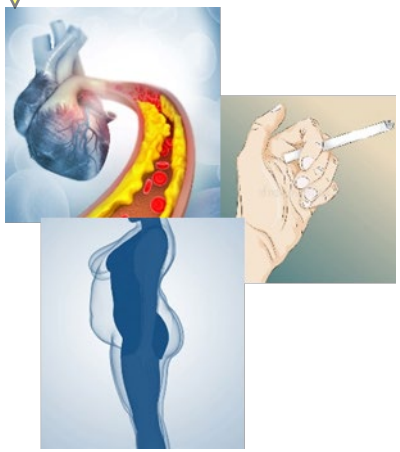
**malattia renale renale cronica**

VFG < 60 ml/min e/o albuminuria



↓

gliflozina



# prevenzione primaria
# rischio cardiovascolare elevato

## danno vascolare aterosclerotico

malattia coronarica trivasale, stenosi carotidea > 50%

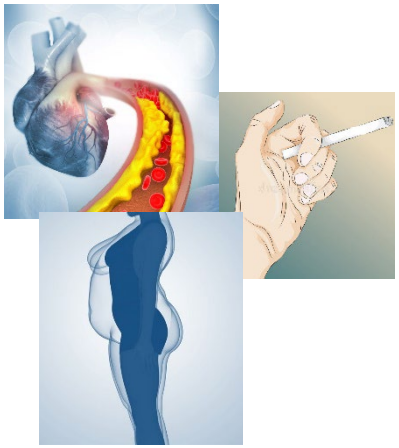
## danno in organo target

proteinuria, GFR ≤ 30 ml/min, ipertrofia ventricolare sinistra, retinopatia

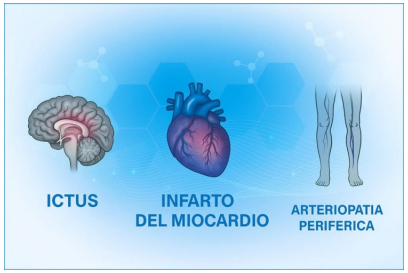
## almeno 3 fattori rischio cardiovascolare

età > 50 aa, IPA, dislipidemia, obesità, fumo

**prevenzione CV primaria con rischio CV elevato**



**prevenzione CV secondaria**



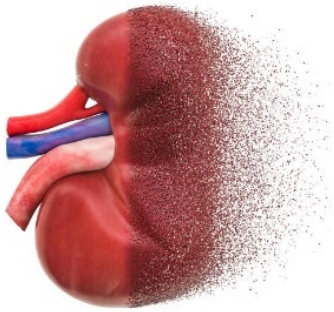

↓↓

gliflozina o agonista GLP-1

**scompenso cardiaco**

**malattia renale renale cronica**

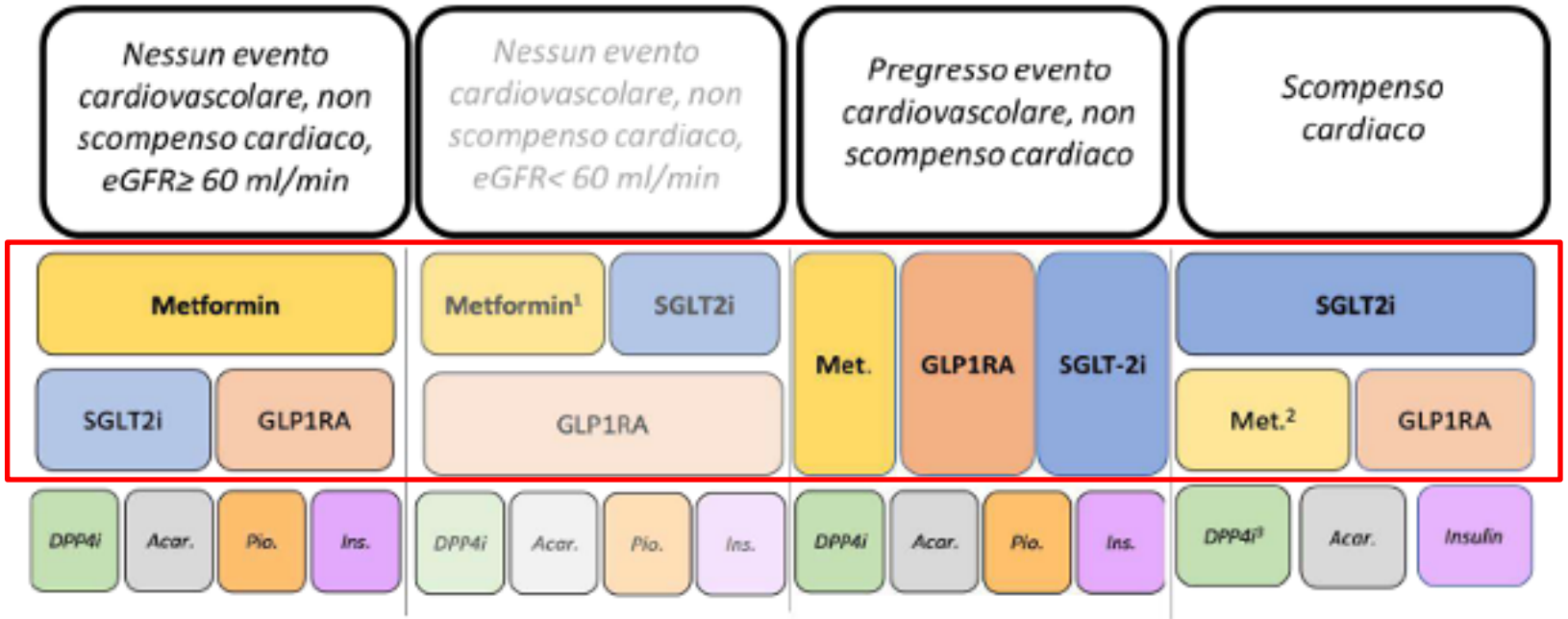
VFG < 60 ml/min e/o albuminuria



↓

gliflozina

## 5. Terapia farmacologica




[1]Se la metformina non è controindicata per ridotto eGFR.
[2]Se la metformina non è controindicata per ridotta funzione cardiaca.
[3]Eccetto saxagliptin che non è indicato in caso di scompenso cardiaco.
La raccomandazione sui pazienti con eGFR< 60ml/min è debole per carenza di studi clinici effettuati su questa popolazione
Si raccomanda la deprescrizione di sulfanilurre e glinidi

# Use of Glucose-Lowering Medications in the Management of Type 2 Diabetes

American Diabetes Association®

**HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT; SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH**

To avoid therapeutic inertia, reassess and modify treatment regularly (3–6 months)

## Goal: Cardiovascular and Kidney Risk Reduction in High-Risk Individuals with Type 2 Diabetes*

### +ASCVD†

### +Indicators of high CVD risk

**+ASCVD/indicators of high CVD risk***

GLP-1 RA# with proven CVD benefit **OR** SGLT2i‡ with proven CVD benefit

**If A1C is above goal**

- For individuals on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit or vice versa
- Pioglitazone^

### +HF

Current or prior symptoms of HF with documented HFrEF or HFpEF

**SGLT2i‡**

with proven HF benefit in this population

### +CKD

eGFR <60 mL/min/1.73 m² OR albuminuria (ACR ≥3.0 mg/mmol [30 mg/g]). Repeat measurement is required to confirm CKD

**+CKD (on maximally tolerated dose of ACEi or ARB)**

SGLT2i‡ with primary evidence of reducing CKD progression

- SGLT2i can be started with eGFR ≥20 mL/min/1.73 m²
- Continue until initiation of dialysis or transplantation
- Glucose-lowering efficacy is reduced with eGFR <45 mL/min/1.73 m²

**OR**

GLP-1 RA# with proven CKD benefit

If A1C is above goal, for individuals on SGLT2i, consider incorporating a GLP-1 RA or vice versa

**If additional cardiovascular and kidney risk reduction, management of other metabolic comorbidities, and/or glycemic lowering is needed**

**+Mitigating risk of MASLD or MASH**

**Agents with potential benefit in MASLD or MASH**

GLP-1 RA, dual GIP and GLP-1 RA, pioglitazone, or combination of GLP-1 RA with pioglitazone

Use insulin in the setting of decompensated cirrhosis

## Goal: Achievement and Maintenance of Weight and Glycemic Goals

### +Weight management

**Efficacy for weight loss**

**Very high:** Semaglutide, tirzepatide

**High:** Dulaglutide, liraglutide

**Intermediate:** GLP-1 RA (not listed above), SGLT2i

**Neutral:** Metformin, DPP-4i

### +Achievement and maintenance of glycemic goals

Metformin or other agent (including combination therapy) that provides adequate EFFICACY to achieve and maintain glycemic treatment goals

Prioritize avoidance of hypoglycemia in high-risk individuals

**Efficacy for glucose lowering**

**Very high:** Dulaglutide (high dose), semaglutide, tirzepatide, insulin; Combination oral, combination injectable (GLP-1 RA and insulin)

**High:** GLP-1 RA (not listed above), metformin, pioglitazone, SGLT2i, sulfonylurea

**Intermediate:** DPP-4i

**If A1C is above goal or significant hypoglycemia or hyperglycemia or barriers to care are identified**

- Refer to DSMES to support self-efficacy in achievement of treatment goals
- Consider technology (e.g., diagnostic or personal CGM) to identify therapeutic gaps and tailor therapy
- Identify and address SDOH that impact achievement of treatment goals

# INSULINA SETTIMANALE ICODEC

- **insulina ad azione prolungata**
- **dose una volta alla settimana** = dose basale giornaliera moltiplicata per 7

esempio

20 U insulina basale al giorno → 20 U x 7 = 140 U insulina settimanale

- penne contengono 1050 o 2100 U e permettono **incrementi 10 U**

# TECNOLOGIA

## EVOLUZIONE DEL MONITORAGGIO GLICEMICO

- **sistemi di monitoraggio continuo del glucosio**
  - piccolo sensore applicato solitamente su braccio o addome
  - misura glucosio nel liquido interstiziale attraverso un sottile filamento
  - trasmettitore wireless invia i dati a un lettore o a uno smartphone

## EVOLUZIONE DELLE PENNE PER INSULINA

- **penne o cappucci connessi** (TIP: tracking insulin pen):
  - dispositivi che raccolgono e inviano dati sulle dosi di insulina effettuate
- **penne o cappucci intelligenti** (SIP: smart insulin pen):
  - dispositivi che includono algoritmi per decisioni sul dosaggio dell'insulina

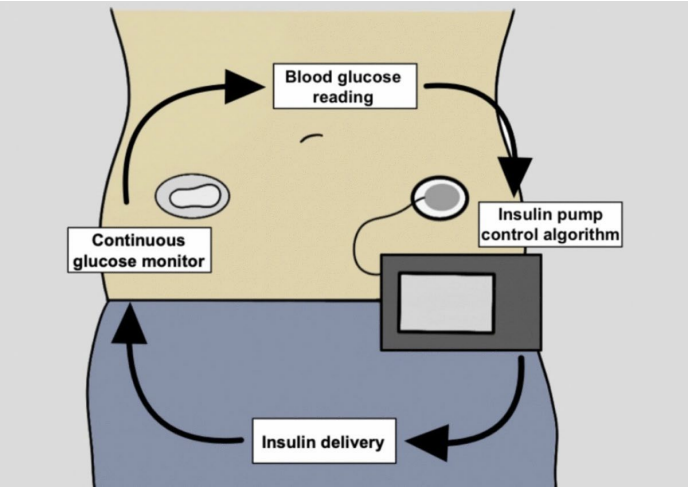
# TECNOLOGIA

## EVOLUZIONE DEI MICROINFUSORI

- **integrati con sistemi di monitoraggio continuo del glucosio**

- **sospendono erogazione di insulina** quanto sensore rileva valori glucosio inferiori alla soglia preimpostata
- sospendono erogazione di insulina quanto sensore prevede di raggiungere valori glucosio inferiori alla soglia preimpostata

- **aumentano o riducono automaticamente erogazione di insulina in risposta ai valori di glucosio del sensore**



La salute delle persone non dipende solo
dai farmaci o dalla tecnologia,
ma anche dai modelli alimentari, ambientali e
sociali che costruiamo ogni giorno.
La diabetologia deve farsi ponte tra scienza,
sostenibilità e giustizia sociale:
solo così potremo garantire salute
ed innovazione per tutti,
senza lasciare indietro nessuno.

Prof. Riccardo Candido
past-president AMD

**… grazie per l’attenzione …**