

Diabete Mellito 2: approccio terapeutico integrato



Roma, 9-12 novembre 2017



www.endocrinologiaonline.it

ITALIAN CHAPTER

16^o Congresso Nazionale AME

Joint Meeting with ACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

9-12 novembre 2017

Roma



Coordinatore: Olga Eugenia Disoteo (MI)

Moderatori: Olga Eugenia Disoteo (MI),
Marco Chianelli (RM)

- Real clinical practice (F. Garino, TO)
- Obiettivi terapeutici (A. Maioli Castriota Skanderbech, PZ)
- Algoritmi terapeutici: trial, linee guida e real life (D. Brancato, PA)
- Monitoraggio glicemico: opportunità o costo? (A. Sforza, BO)
- Take home messages (O.E. Disoteo, MI)



Note di metodologia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

O. E. Disoteo

D. Brancato

M. Chianelli

F. Garino

A. Maioli Castriota Skanderbech

A. Sforza

Dagli studi clinici agli algoritmi



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Documenti di consenso, Linee Guida





“Randomizzazione”

Attribuzione casuale del paziente ad uno dei trattamenti / procedure in studio



Consente, fra le varie cose, di ridurre / annullare le differenze fra le caratteristiche basali di due popolazioni, rendendole così confrontabili nell'ambito di una sperimentazione clinica

“Controllo”

Il trattamento / procedura in studio viene confrontato/a con uno o più trattamenti o procedure alternativi/e
(es. trattamento standard o placebo)

“In cieco”

Singolo → generalmente il paziente non conosce il trattamento, il medico sì, in alcuni casi avviene il contrario

Doppio → né il paziente né il medico conoscono il trattamento



Randomized Controlled Trials (RCTs)

Alcuni elementi da attenzionare:

- Studi di non inferiorità/studi di superiorità
- End point primari/secondari
- End point diretti/intermedi
- End point hard/soft
- End point compositi
- Analisi dei risultati intention to treat/by treatment
- Differenza statisticamente o clinicamente significativa ?



Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Geoffrey C S Smith, Jill P Pell



"Parachutes reduce the risk of injury after gravitational challenge, but their effectiveness has not been proved with RCTs"

"... we feel assured that those who advocate evidence based medicine and criticise use of interventions that lack an evidence base will not hesitate to demonstrate their commitment by volunteering for a double-blind, randomised, placebo controlled, crossover trial."

Alcuni limiti degli RCTs:

- I pazienti sono selezionati per patologie "pure", senza comorbidità importanti o terapie che possono condizionare le valutazioni sugli effetti del trattamento sperimentale, di solito non età pediatrica nè geriatrica
- Gli sperimentatori sono in genere particolarmente esperti
- Il monitoraggio dei pazienti è più assiduo e completo di quello routinario
- La compliance è generalmente mantenuta alta



Efficacy vs Effectiveness

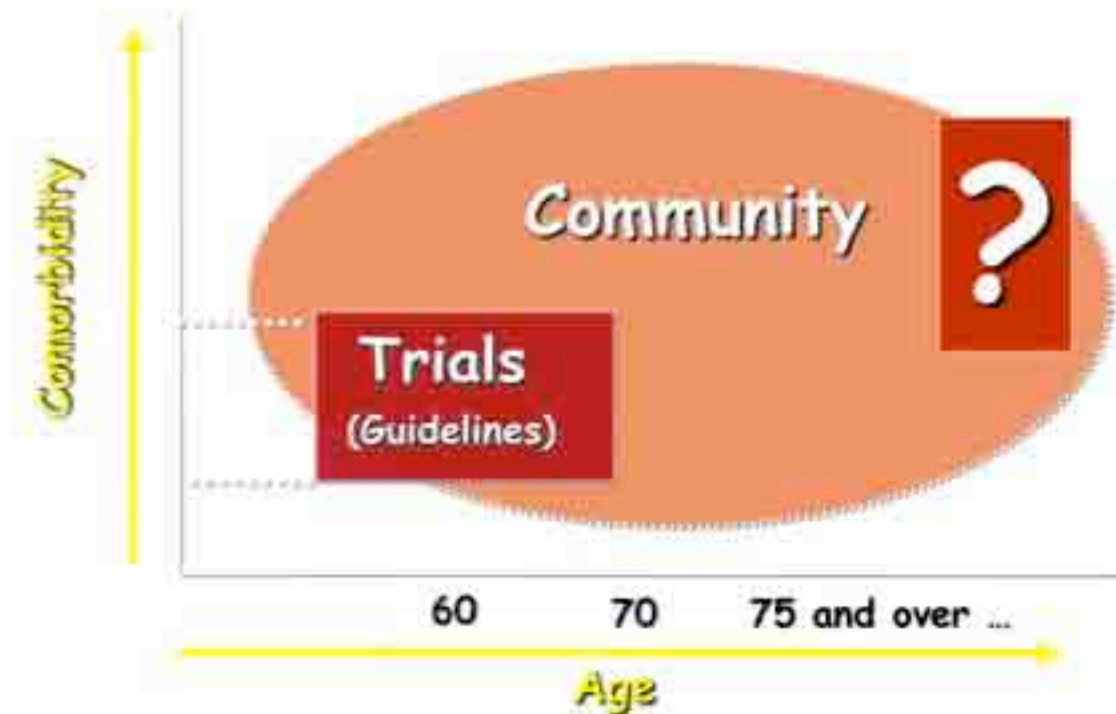
Trasferibilità al mondo reale



Randomized Controlled Trials (RCTs)



Limitata trasferibilità degli RCTs al mondo reale



Documenti di consenso, Linee Guida





RCTs vs studi osservazionali (Real Life)



Obiettivo

Scopo

Setting / disegno

Intervento

Compliance

Validità esterna

Validità interna

Studi clinici randomizzati (RCTs)

Il farmaco funziona?

Superare l'iter regolatorio

Condizioni "Ideali"

Regime terapeutico fisso

Alta

Medio/Bassa: popolazione omogenea selezionata

Alta: l'intervento è la componente principale tra gruppi

Evidenze di pratica clinica (Real Life)

Generalizzare il dato

Impatto sulla pratica clinica

Condizioni "Real world"

Regime terapeutico flessibile

Da bassa ad alta

Alta: popolazione eterogenea, derivata da Registri, database, ecc.

Bassa: la terapia può non essere l'aspetto più importante



Studi osservazionali (Real Life): punti di forza e criticità



Punti di forza

- Può essere eseguito in tempi relativamente brevi e ad un costo modesto
- Può coinvolgere un gran numero di pazienti in ambiti di cura routinari
- Può includere pazienti pediatrici, geriatrici, con comorbidità, politrattati
- Può concentrarsi su specifiche popolazioni vulnerabili
- In grado di identificare gli eventi avversi rari
- Può seguire i pazienti nel corso di molti anni
- Può comparare i risultati con diverse alternative di trattamento

Punti di criticità

- Dati rilevanti possono non essere valutati
- Possibili fattori confondenti o bias legati a non selezione dei pazienti
- Potenzialmente piccoli numeri
- Possibile assenza comparatore
- I risultati degli studi Real Life non necessariamente riguardano l'effetto dell'intervento/trattamento da solo, devono essere interpretati nel contesto dei risultati degli RCTs

Dagli studi clinici agli algoritmi



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Documenti di consenso, Linee Guida





- Una revisione sistematica è un'**overview degli studi primari** che usa espliciti e riproducibili metodi
- Una meta-analisi o revisione sistematica quantitativa, è una **sintesi matematica** dei risultati di due o più studi che affrontano una stessa ipotesi con la stessa metodologia
- Sebbene le meta-analisi possano aumentare la precisione di un risultato, è importante assicurarsi che la metodologia sia applicata correttamente



- Sequenza di operazioni
- Definizione dell'obiettivo
- Definizione dei criteri di inclusione ed esclusione dei trial
- Ricerca dei trial di interesse → **sono necessari molti trial con molti soggetti**
- Analisi critica dei trial inclusi (valutarne la qualità)
- Combinare i risultati dei trial (pooling) simili tra loro
- Interpretazione che tenga conto delle eventuale eterogeneità inter-trial → **sono necessari trial omogenei per popolazione, intervento, comparator, outcome**

Dagli studi clinici agli algoritmi



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



Documenti di consenso, Linee Guida





- Secondo la **definizione** dell'Institute of Medicine le LG sono "raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti [e manager, NdA] nel decidere le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche".
- **Metodologia sistematica** di ricerca delle evidenze e di produzione delle raccomandazioni
- **Valutazione delle linee guida** → strumento AGREE (obiettivi, coinvolgimento delle parti in causa, rigore metodologico, chiarezza, applicabilità, indipendenza editoriale)



È indispensabile tenere conto delle attitudini,
preferenze e scelte della persona che vogliamo curare!



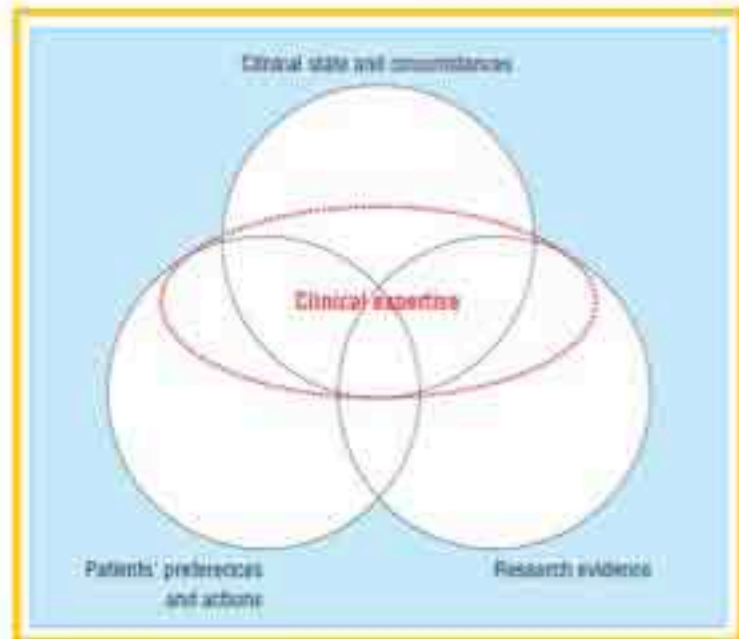
ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Evidence Based Practice

Physicians' and patients' choices in evidence based practice

Evidence does not make decisions, people do



- «clinical decisions must include consideration of,
- firstly, the patient's **clinical and physical circumstances** to establish what is wrong and what treatment options are available.
 - Secondly, the latter need to be tempered by **research evidence** concerning the efficacy, effectiveness, and efficiency of the options.
 - Thirdly, given the likely consequences associated with each option, the clinician must consider the **patient's preferences** and likely actions (in terms of what interventions she or he is ready and able to accept).
 - Finally, **clinical expertise** is needed to bring these considerations together and recommend the treatment that the patient is agreeable to accepting»



Roma, 9-12 novembre 2017

Per andare a target: quale algoritmo terapeutico ?



ADA Standards of Medical Care in Diabetes
Diabetes Care 2017; 40: S1-135



Consensus Statement by the AACE/ACE On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary
Endocrine Practice 2017; 23: 207-238



Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016
www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf



Roma, 9-12 novembre 2017

Valutazione delle linee guida



ITALIAN CHAPTER



Documento	Popolazione	Valutazione AGREE II			Commenti
		Score 23 item	Score globale	Raccomandato	
AACE/ACE 2017	DMT2	0,75	7	si	Adattamento dell'AACE Italian Chapter
ADA 2017	DM tutti	0,73	7	si	
SID/AMD 2016	DM tutti	0,70	5	si	



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



www.aace.org/italianchapter

ITALIAN CHAPTER

16th Congresso Nazionale AME

Joint Meeting with AACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

9-12 novembre 2017

Roma



Minicorso Diabete 2

Diabete mellito 2:
approccio terapeutico integrato

Real clinical practice
F. Garino

SSD Malattie Endocrine e diabetologia
ASL TO3





sig.ra D.M., 62 anni, familiarità + per DM2

In anamnesi: PARA 2002 (l'ultima macrosomica, M 4320),
menopausa a 46 anni

Dal 1994 ipotiroidismo subclinico autoimmune in terapia con
LT4, dosaggio attuale 100 mcg/die

Dal 2000 ipertesa, terapia irregolare con amlodipina (edemi)

Anamnesi chirurgica: appendicectomia, safenectomia bilaterale

Esami di 1/2002: glicemia 178, HbA1c 8,7%, creatinina 0,7. Da
allora in terapia con dieta + metformina 500 x 2 (curante).



Esami 5/2002: glicemia 136, HbA1c 7,2%, creatinina 0,8, eGFR 89, colesterolo totale 240, TG 224, HDL 43, LDL 152, nonHDL 198, es urine nn, assetto epatico nn, microalbuminuria negativa

ECG. RS, fc 72, atipie aspecifiche della ripolarizzazione
FOO: non RD

EO: h 163, peso 71 (-8 kg da gennaio), BMI 26,7 PAOS 145/90



Elementi da migliorare?



quadro lipidico?

quadro lipidico + PAOS?

quadro lipidico+ PAOS + compenso glicemico?

quadro lipidico+ PAOS + peso?

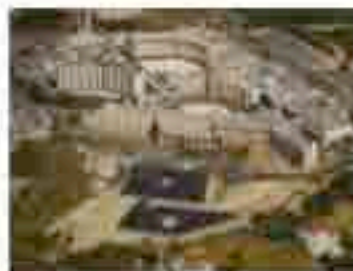
Obiettivi
terapeutici?





Diabete mellito 2 : approccio terapeutico integrato

Obiettivi terapeutici



Dr. Antonio Maioli Castriota Scanderbech
S.S.D. di Diabetologia
Azienda Ospedaliera Regionale – San Carlo
Potenza



Complicanze croniche del diabete



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Retinopatia diabetica



Causa principale di cecità negli adulti in età lavorativa¹

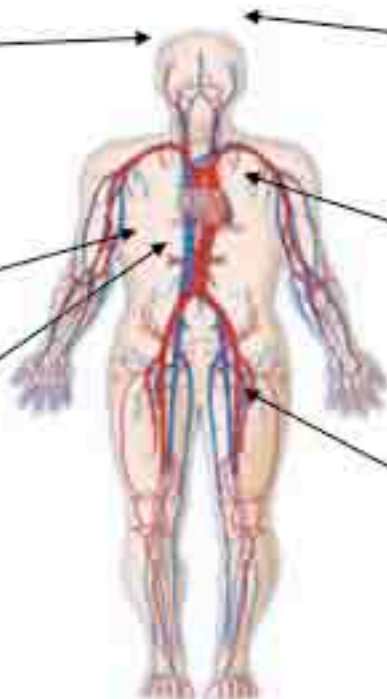
Steatosi/ NASH

Causa di epatopatia fino alla cirrosi



Nefropatia diabetica

Causa principale di insufficienza renale terminale²



Ictus

Aumentato di 1.2 - 1.8 volte³

Malattie cardiovascolari

80% dei diabetici muore per malattie cardiovascolari⁴



Neuropatia diabetica

Causa principale di amputazione non traumatica degli arti inferiori⁵



¹Fong DS, et al. Diabetes Care 2003;26 (Suppl. 1):S99-S102. ²Mullitch ME, et al. Diabetes Care 2003;26 (Suppl. 1):S94-S98.

³Kannel WB, et al. Am Heart J 1990;120:672-676. ⁴Gray RP & Yudkin JS. In Textbook of Diabetes 1997.

⁵Mayfield JA, et al. Diabetes Care 2003;26 (Suppl. 1):S78-S79.



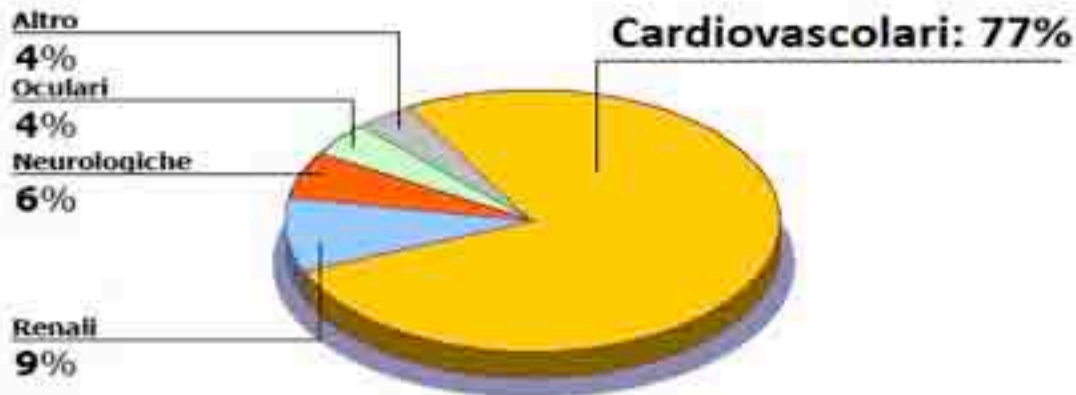
La malattia aterosclerotica condiziona i 2/3 della mortalità della popolazione diabetica

40% cardiopatia ischemica

15% altre cardiopatie in particolare lo scompenso cardiaco

10% Stroke

[Acta Diabetologica ; Aprile ; 2012]



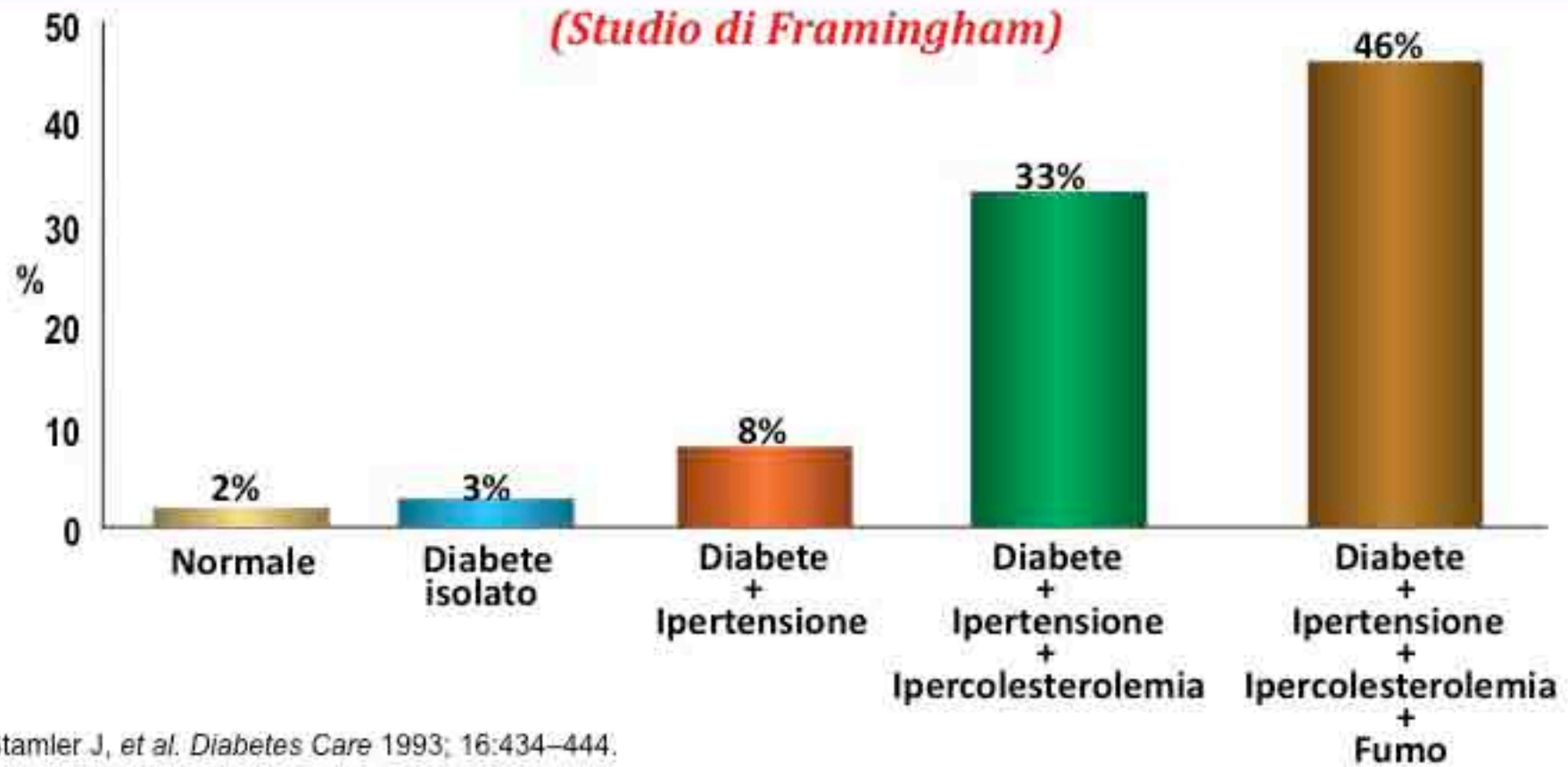


Incidenza cumulativa di CVD nell'arco di 8 anni in 50enni diabetici



Roma, 9-12 novembre 2017

(Studio di Framingham)



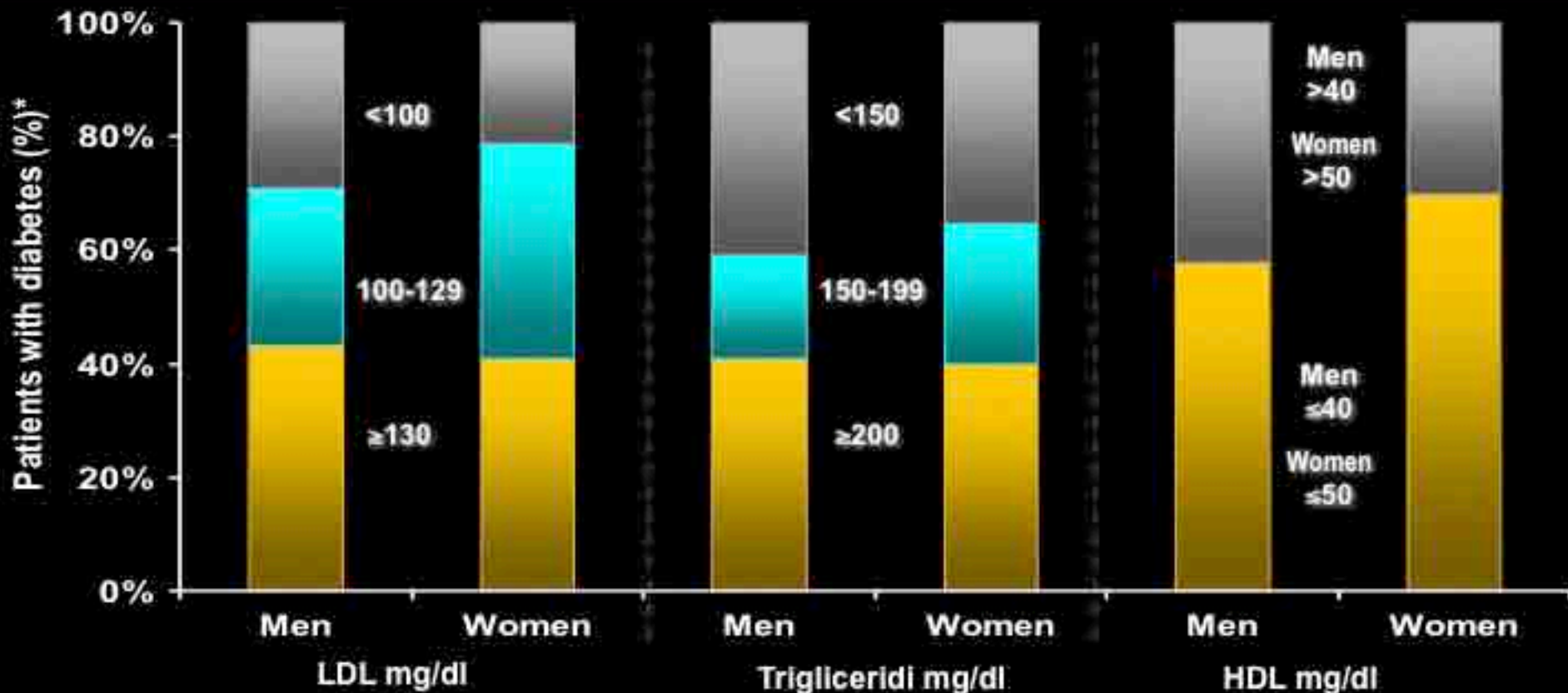
Stamler J, et al. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.

High Incidence of Dyslipidemia in the Diabetic Population



ITALIAN CHAPTER

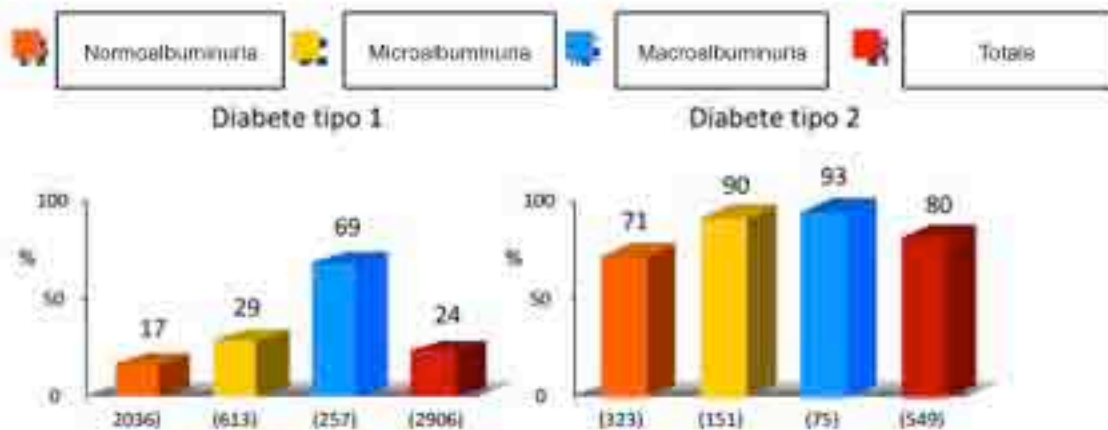
Roma, 9-12 novembre 2017



*245 men with diabetes and 253 women with diabetes aged ≥18 years from NHANES 1999-2000.

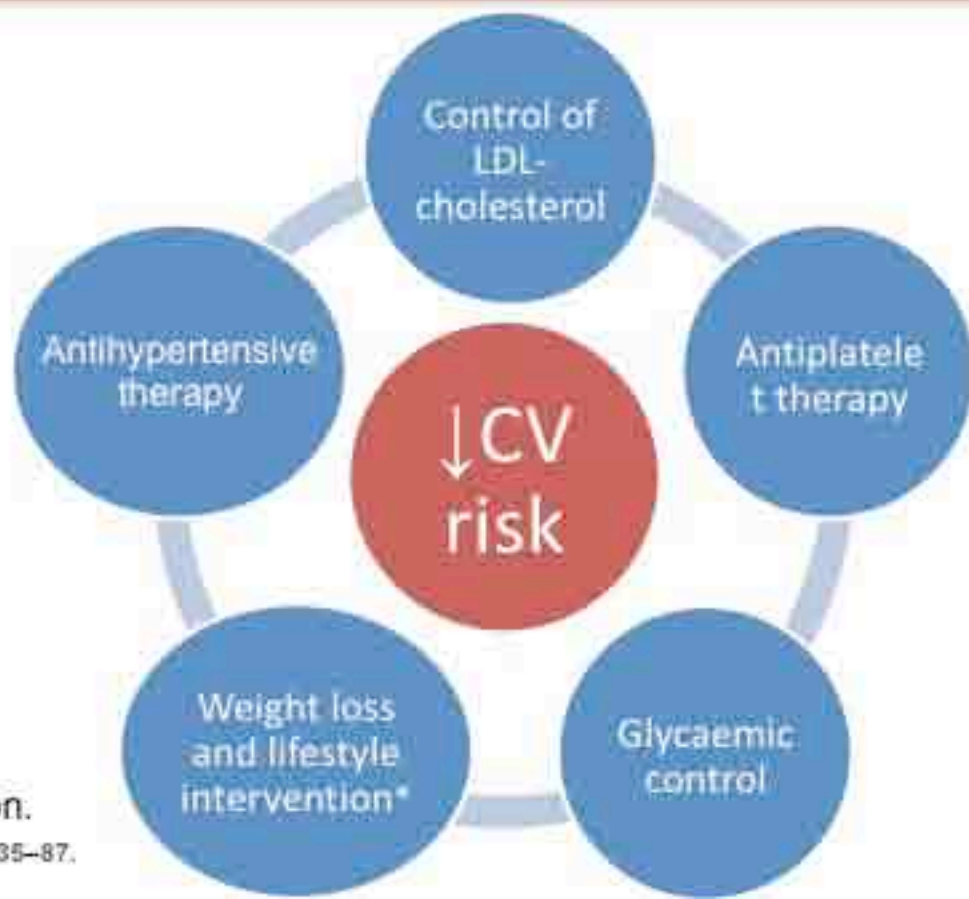
Prevalenza dell'ipertensione nel diabete

Ipertensione arteriosa come $> 140/90$ /mmHg





Management of CV risk factors



*Includes smoking cessation.

Rydén et al. Eur Heart J 2013;34:3035-87.

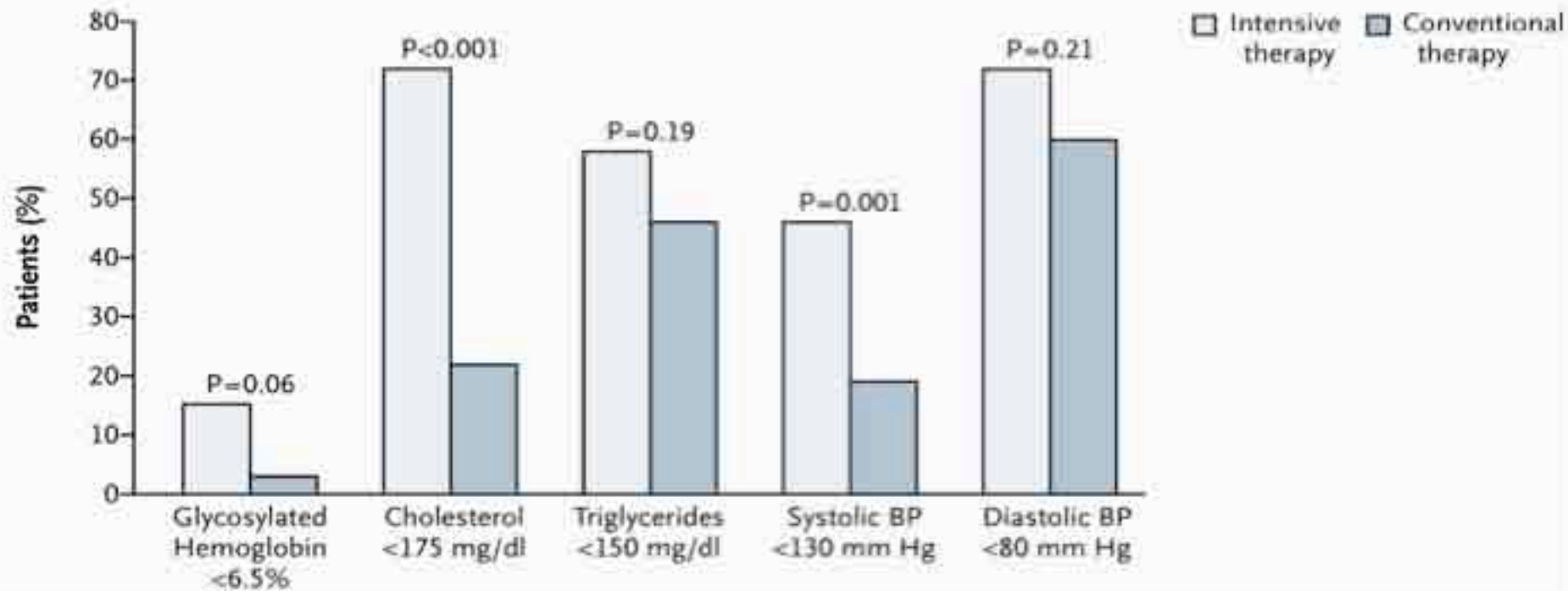


Roma, 9-12 novembre 2017

STENO-2: Intensive Group Achieved Targets

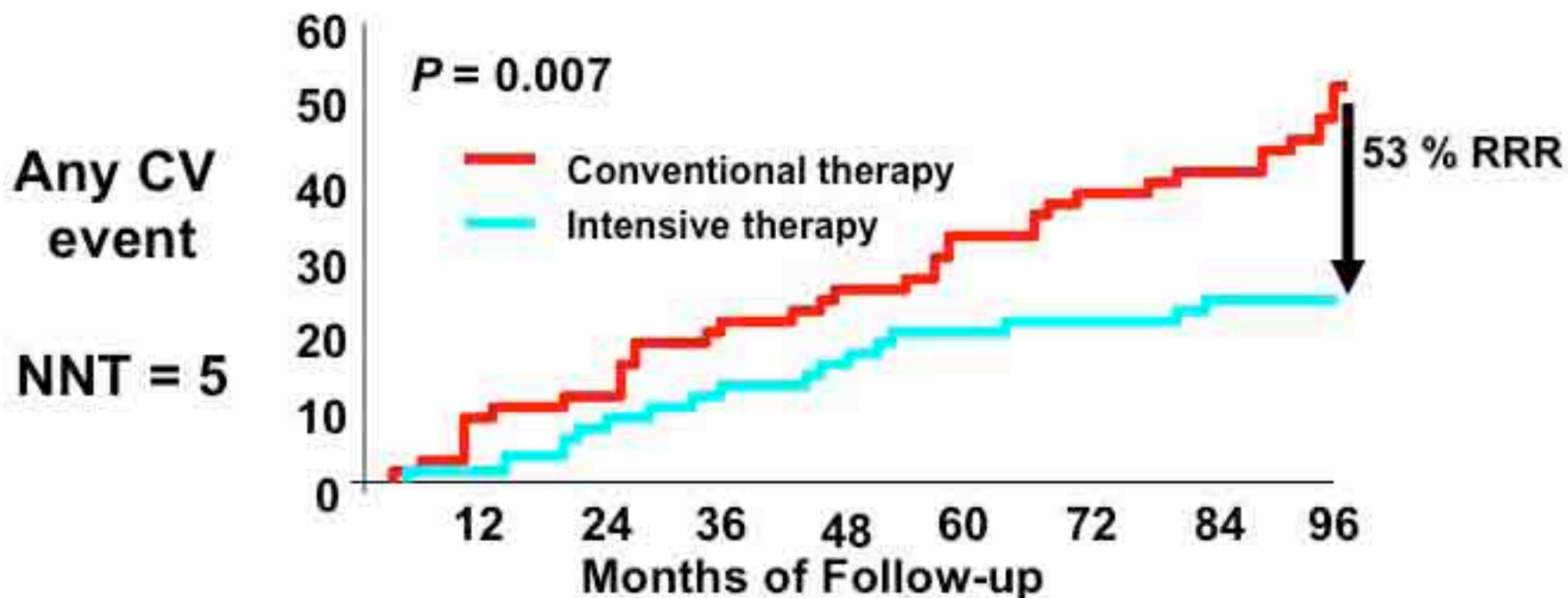


ITALIAN CHAPTER





Intensive Group had Improved CV Outcomes





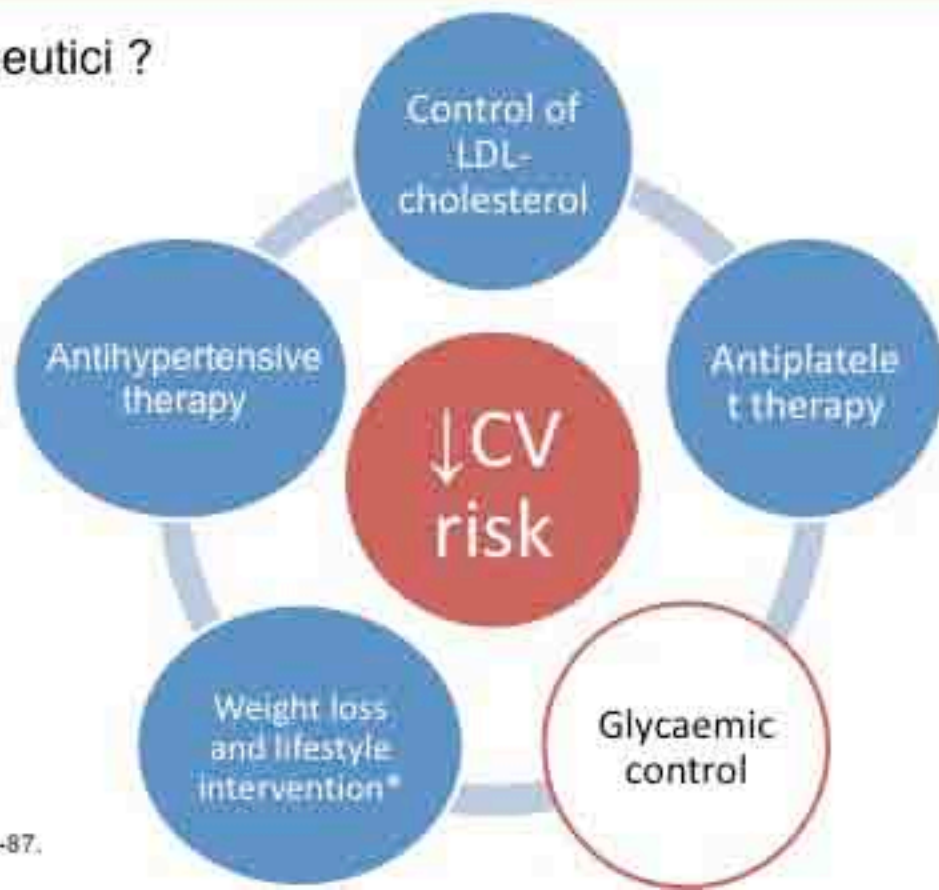
Management of CV risk factors



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Quali obiettivi terapeutici ?

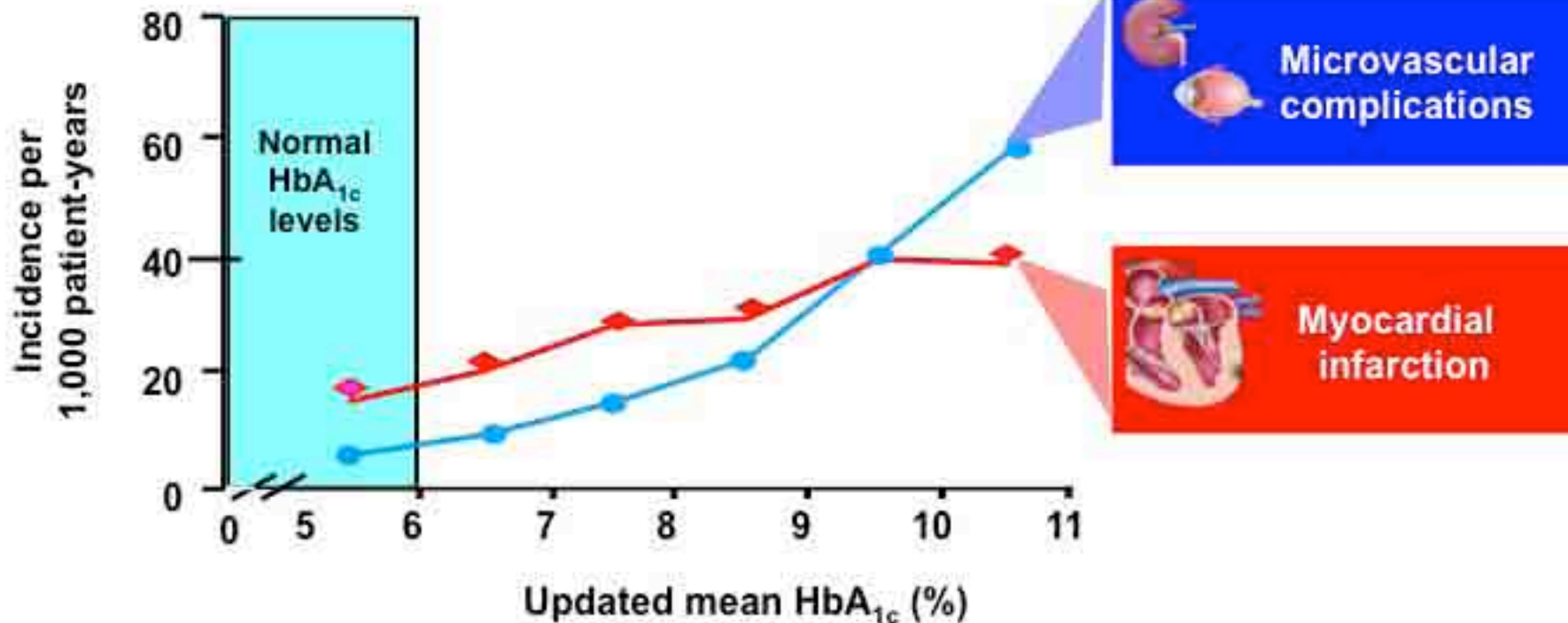


*Includes smoking cessation.

Rydén et al. Eur Heart J 2013;34:3035-87.



Risk of complications decreases as HbA_{1c} decreases



Glucose-lowering studies confirmed benefit on microvascular complications but mixed results on macrovascular outcomes



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Study ¹	Baseline HbA _{1c} Control vs Intensive	Mean duration of diabetes at baseline (years)	Microvascular		CVD		Mortality	
			↓	↓	↔	↓	↔	↓
UKPDS	9% → 7.9% vs 7%	Newly diagnosed	↓	↓	↔	↓	↔	↓
ACCORD¹⁻³	8.3% → 7.5% vs 6.4%	10.0	↓*		↔		↑	
ADVANCE	7.5% → 7.3% vs 6.5%	8.0	↓	↔**	↔	↔	↔	↔
VADT	9.4% → 8.4% vs 6.9%	11.5	↓	?	↔	↓	↔	↔

*No change in primary microvascular composite but significant decreases in micro/macroalbuminuria^{2,3}

**No change in major clinical microvascular events but significant reduction in ESRD (p = 0.007)⁴

1. Table adapted from Bergenstal et al. *Am J Med* 2010;123:374.e9-e18. 2. Genuth et al. *Clin Endocrinol Metab* 2012;97:41-8.

3. Ismail-Beigi et al. *Lancet* 2010;376:419-30. 4. Hayward et al. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206 (VADT). 5. Zoungas et al. *N Engl J Med*

2014;371:1392-406.

Long-term follow-up^{1,4,5}

GLUCOSE LOWERING on CVD in Type 2 DM



ITALIAN CHAPTER

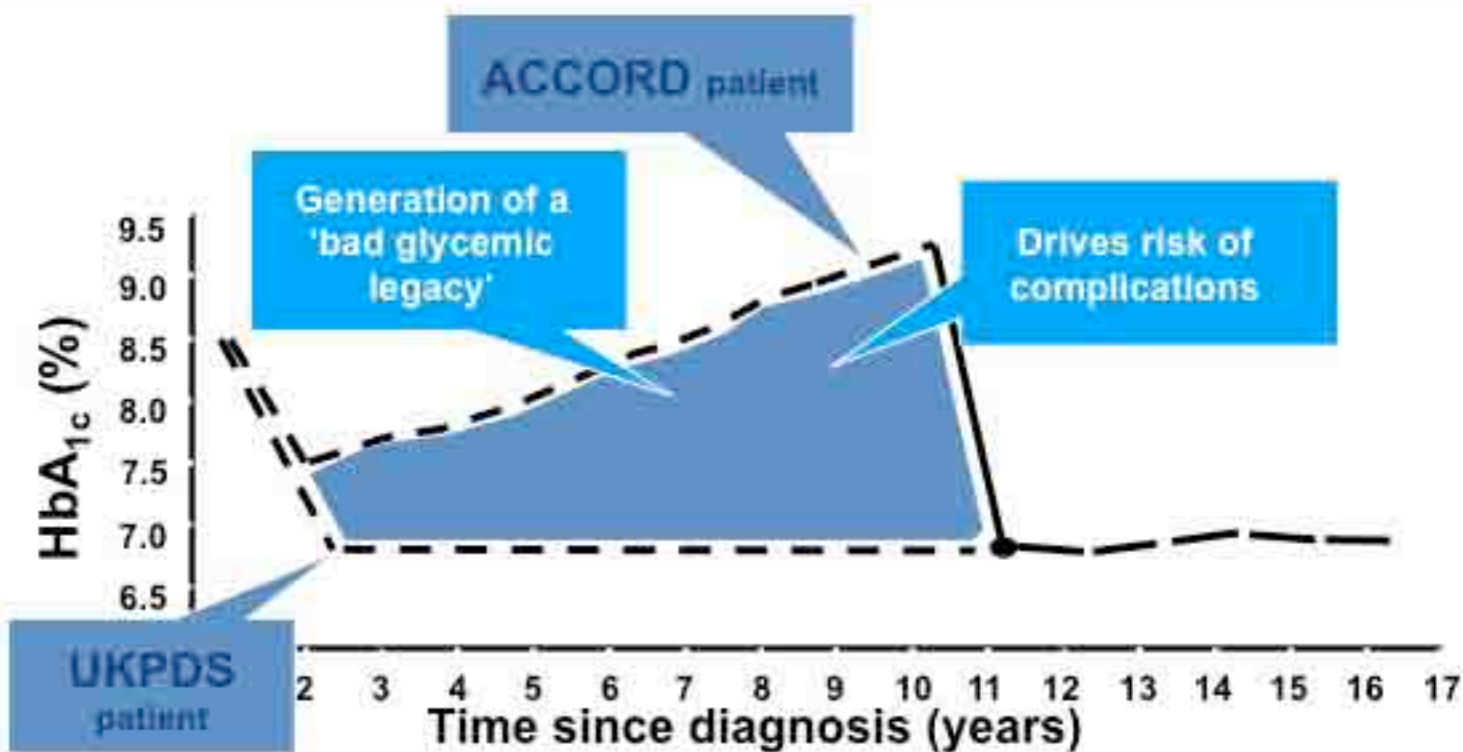
Roma, 9-12 novembre 2017

	UKPDS	ADVANCE	ACCORD	VADT
Participants (N.)	3,867	11,140	10,251	1,791
HbA _{1c} at baseline (%)	7.1	7.2	8.1	9.4
Diabetes duration (yrs)	Newly diagnosed	8	10	11.5
History of CVD (%)	7.5	32.0	35.0	40.0
Follow-up (median, yrs)	10.0	5.0	3.5 [†]	5.6
HbA _{1c} at study end Intensive vs. Conv. (%)	7.0 vs. 7.9* (median values)	6.3 vs. 7.0*	6.4 vs. 7.5*	6.9 vs. 8.5*
Death from any cause (%)	17.9 vs. 18.7	8.9 vs. 9.6	5.0 vs. 4.0*	11.4 vs. 11.0
Death from CV event (%)	10.1 vs. 11.1	4.5 vs. 5.2	2.6 vs. 1.8*	2.1 vs. 1.7
Nonfatal MI (%)	0.7 vs. 0.9	2.7 vs. 2.8	3.6 vs. 4.6*	6.1 vs. 6.3
Major hypoglycemia (%)	3.7 vs. 0.2*	2.7 vs. 1.5*	16.2 vs. 5.1*	21.2 vs. 9.9*
Weight gain (kg)	5.5 vs. 2.7*	0.0 vs. -1.0*	3.5 vs. 0.4*	7.8 vs. 3.4*

[†] terminated early



“ NATURAL HYSTORY “ of poorly treated T2DM subjects





Roma, 9-12 novembre 2017

Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito (2016)



ITALIAN CHAPTER



Tabella 9 - Obiettivi glicemici in diabetici adulti tipo 1 e 2

HbA1c < 53 mmol/mol (< 7,0%) * ≤ 48 mmol/mol [≤ 6,5%] in singoli pazienti

Glicemia a digiuno e pre - prandiale 70 – 130 mg/dl

Glicemia post – prandiale < 160 mg/dl **

* Facendo riferimento ai valori di 20 – 42 mmol/mol (4,0 – 6,0 %) della popolazione non diabetica con il metodo utilizzato dal DCCT

** La misurazione della glicemia post – prandiale deve essere effettuata tra 1 e 2 ore dopo inizio del pasto (IDF 2011)



ADA-, AACE/ACE-, and IDF-Recommended Goals for Glycaemic Control



Biochemical Control ¹	Normal ¹	ADA Goal ¹	AACE Goal ²	IDF Goal ³
A ₁ C [*] (%)	<6.0	< 7.0	≤6.5	<6.5
FPG (mg/dL)	<100	80 - 130	<110	<110
PPG (mg/dL)	<140	< 180	<140	<145

Approach should be tailored according to individual needs

ADA, American Diabetes Association; AACE/ACE, American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology; FPG, fasting plasma glucose; PPG, postprandial glucose; DCCT, Diabetes Control and Complications Trial.

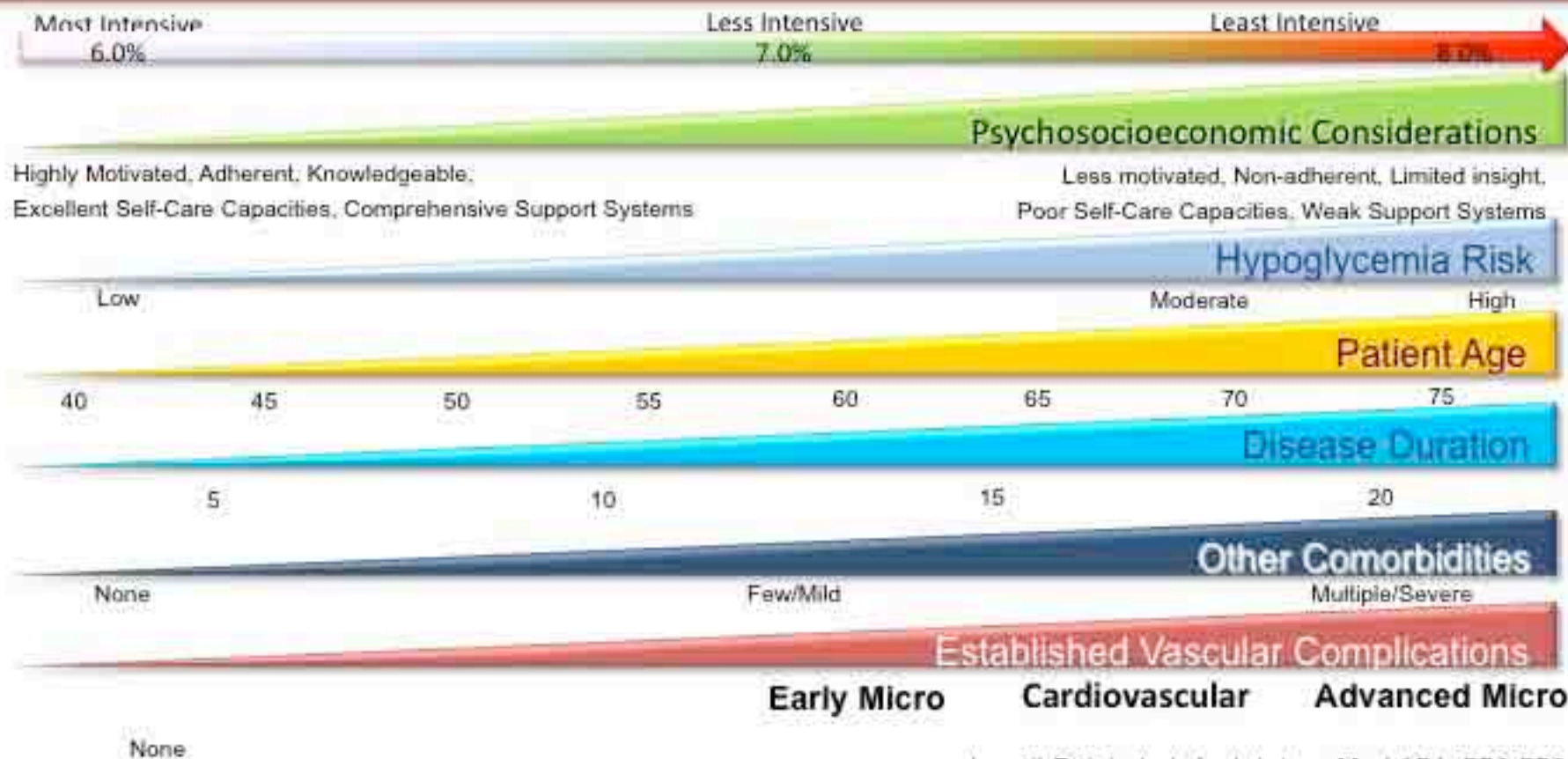
1. ADA, Diabetes Care 2017
2. AACE/ACE, Endocr. Pract. 2017
3. IDF, Global Guideline for Type 2 Diabetes 2012



Elements of "decision-making" in determining glycemic treatment target in T2DM



Roma, 9-12 novembre 2017





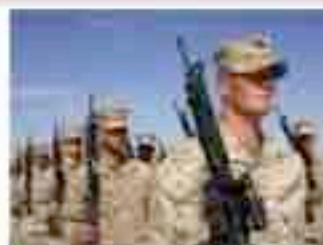
The A1c and ABCD of glycaemia management in T2DM: a physician's personalized approach



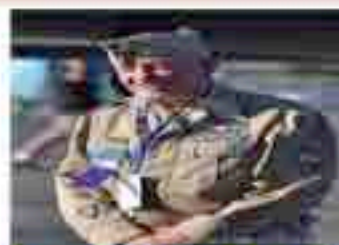
ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Age



YOUNG

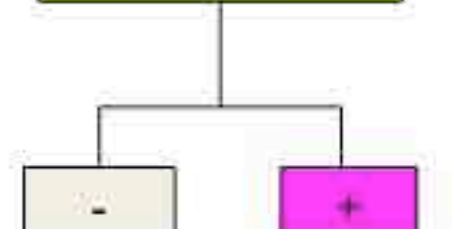
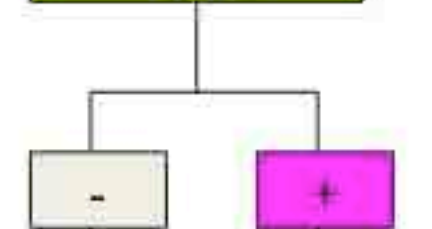
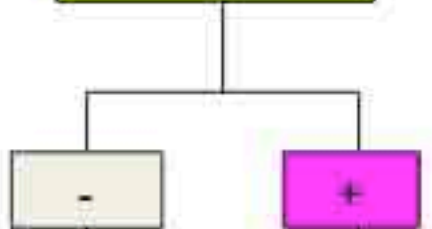


MIDDLE AGE



ELDERLY

Complications * or Disease duration > 10 years



HbA1c target

< 6 < 6.5

< 6,5 6,5 - 7,0

< 7.0 7.0 - 8.0



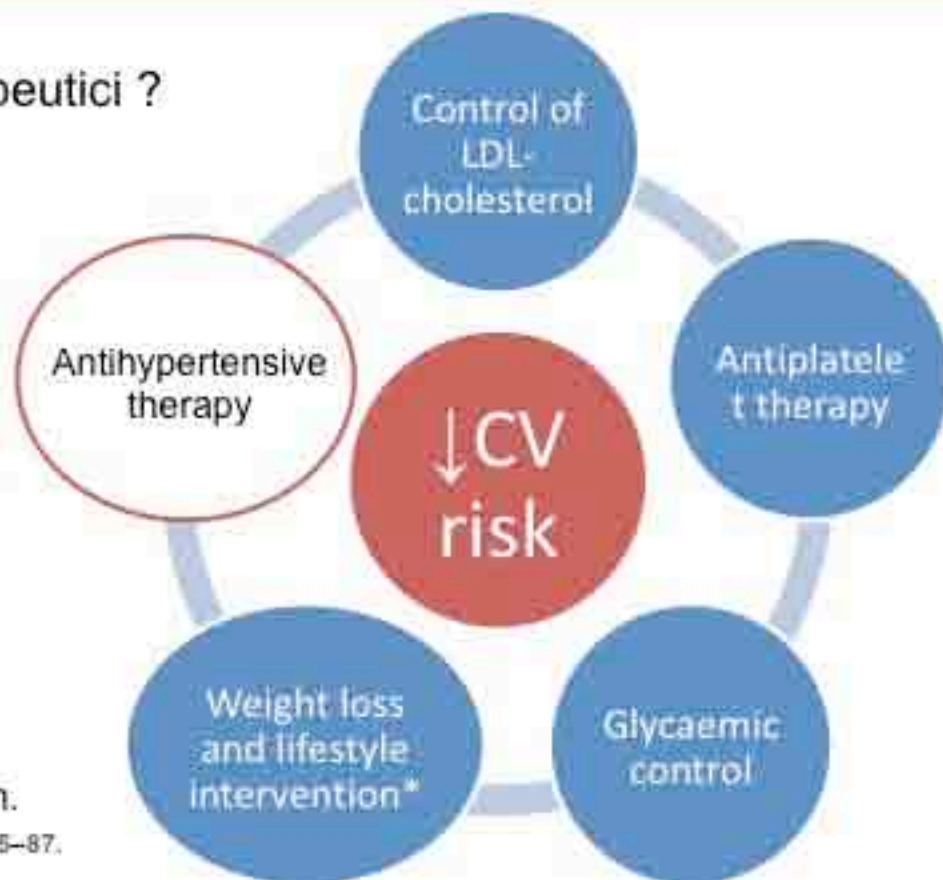
Management of CV risk factors



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Quali obiettivi terapeutici ?



*Includes smoking cessation.

Rydén et al. Eur Heart J 2013;34:3035-87.



Roma, 9-12 novembre 2017

Quale target pressorio



ITALIAN CHAPTER



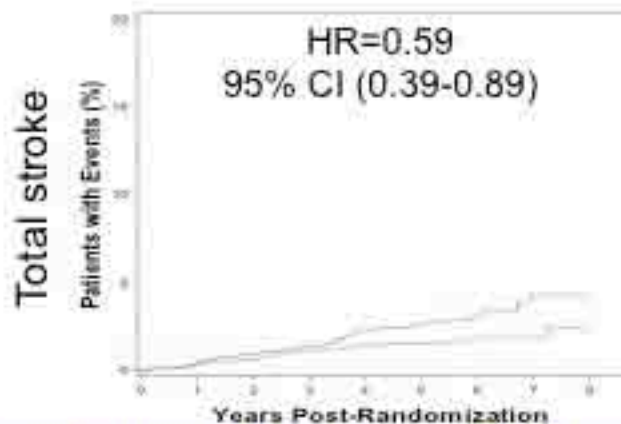
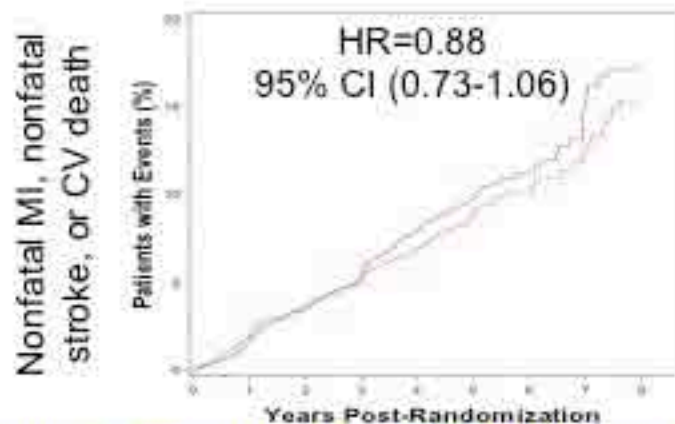
AACE/ACE 2016	< 130/80 < 120/80 pz selezionati
Standard 2016	< 140/90 < 130/80 giovani , alto rischio , albuminurici < 150/90 anziani
ADA 2016	< 140/90 < 130/80 giovani , alto rischio , albuminurici
ESC 2016	< 140/85 < 130/80 giovani , albuminurici , ad alto rischio , retinopatia , DM T1
JNC 8 2014	< 140/90
ASH/ISH 2014	< 140/90



Blood Pressure Lowering Therapy Evidence: Effect of Intensive Blood Pressure Control

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial

4,733 diabetic patients randomized to intensive BP control (target SBP <120 mm Hg) or standard BP control (target SBP <140 mm Hg) for 4.7 years



Intensive BP control in DM does not reduce a composite of adverse CV events,
but does reduce the rate of stroke



Blood Pressure Lowering Therapy Evidence: Effect of Intensive Blood Pressure Control

International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST)—DM Substudy

6,400 diabetic patients from the INVEST study grouped by tight (<130 mm Hg), usual (\geq 130 to <140 mm Hg), or uncontrolled (>140 mm Hg) blood pressure



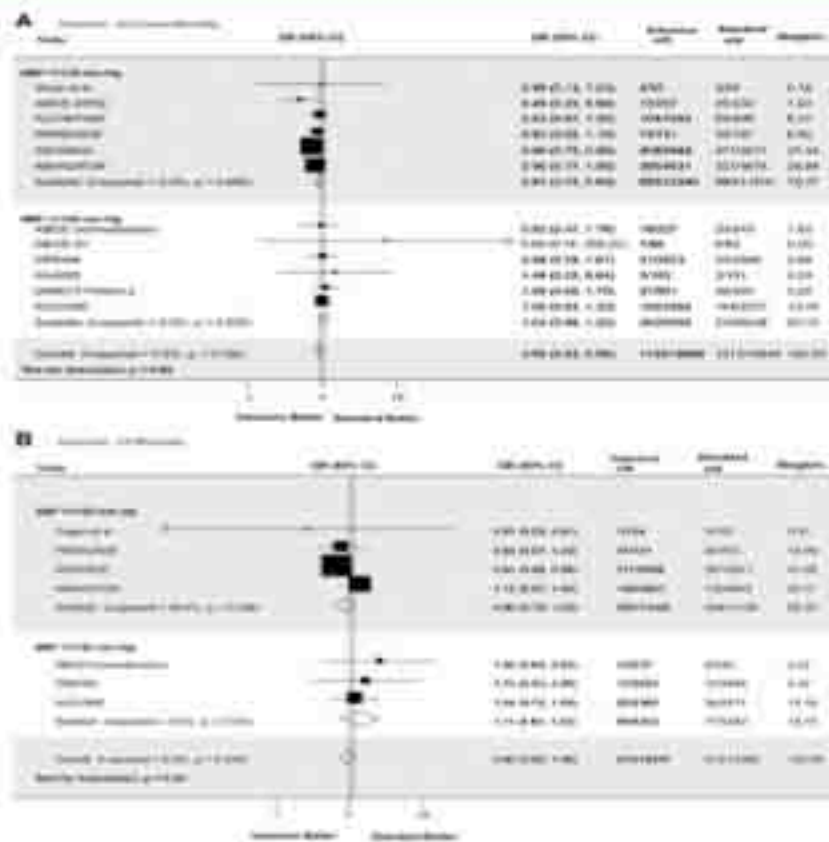
Tight BP control is not associated with reduced adverse CV events



Blood Pressure Targets in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus/Impaired Fasting Glucose



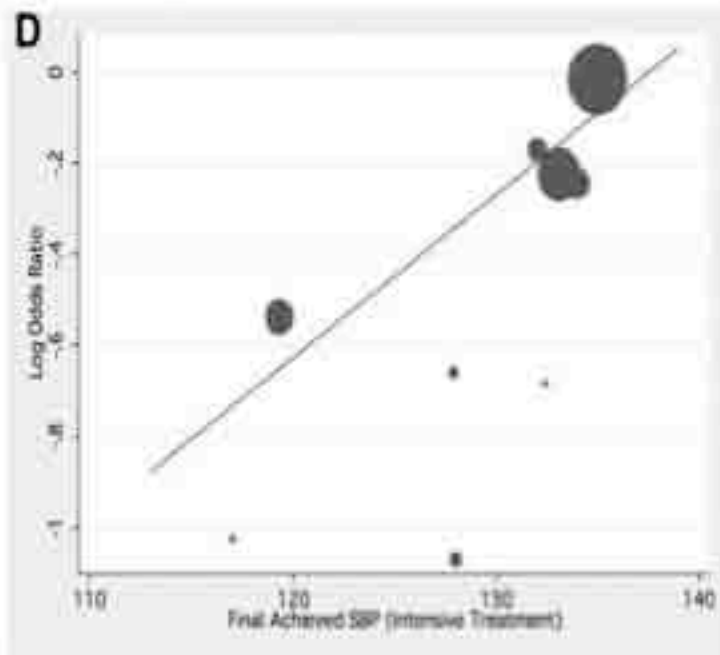
- Metanalisi di RCT 1965 – 2010 su terapia antipertensiva in DMT2/IGF/IGT: 13 studi in cui nel gruppo intensivo veniva raggiunta una PAS **< 135 mmHg** e nel gruppo standard **< 140 mmHg** (totale 37.736 partecipanti)
- Outcome eventi CV e microvascolari (comparsa di nefropatia, retinopatia e neuropatia)
- Follow – up > 1 anno





- Il controllo intensivo della PAS (135mmHg) è risultato associato con **una riduzione degli eventi cardiovascolari** (mortalità per tutte le cause 10% ed ictus 17%) con un aumento degli **effetti collaterali gravi** rispetto al controllo pressorio standard (140/mmHg) (20%)
- Nei pazienti con DMT2/IFG/IGT è accettabile un obiettivo di PAS tra 130 e 135 mmHg**
- Anche se valori pressori più bassi sono indicati per l'ictus (anche PAS 120 mmHg), ciò non è vero per altri outcome macro e microvascolari

130-135 mmHg



Relazione di rischio di ictus e PAS



Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-analysis



Outcome	No. of Studies	BP Lowering		Control		Relative Risk (95% CI)	Favors BP Lowering	Favors Control
		Events	Participants	Events	Participants			
Mortality	20	2334	27693	2319	25864	0.87 (0.78-0.96)	■	
Cardiovascular disease	17	3230	25756	3280	24862	0.89 (0.83-0.95)	■	
Coronary heart disease	17	1390	26150	1449	24761	0.88 (0.80-0.98)	■	
Stroke	19	1350	27614	1475	26447	0.73 (0.64-0.83)	■	

45 trials tra 1996 e 2014 per
104 586 pz

- **Ridurre la PAS a partire da valori > 140 mmHg ci fornisce un maggior vantaggio rispetto una partenza da valori < 140 ad eccezione per stroke ed albuminuria e retinopatia**
- **Raggiungere valori < 130 mmHg abbiamo vantaggio solo per stroke ed albuminuria**



Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



49 trials : 73738 pz con 3,7 a di follow – up :

- ❖ 35 trials : sottogruppi di diabetici
- ❖ 24 trials : diabetici
- ❖ 12 trials : dati non pubblicati

- Abbiamo una riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare se trattiamo con valori di PAS > 140 e raggiungiamo valori compresi tra 130 e 140.
- Non otteniamo alcun vantaggio se trattiamo per valori < 140.
- Aumentiamo la mortalità se raggiungiamo valori < 130.

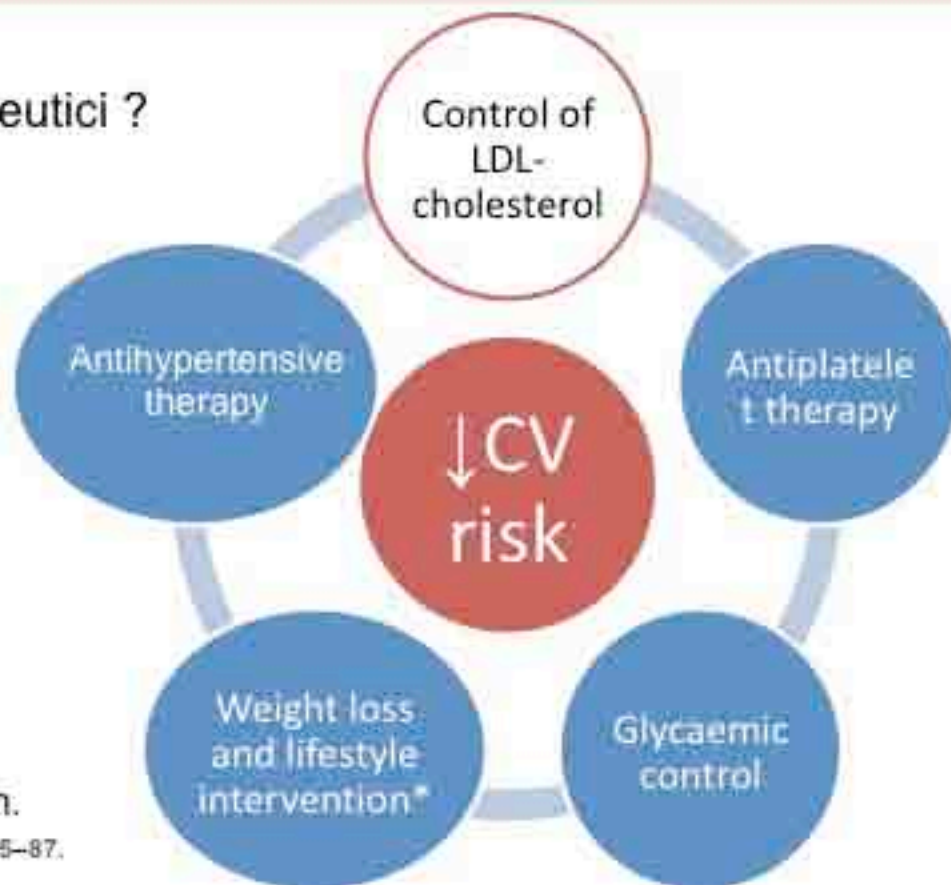
Risultati della metanalisi stratificati in base al valore pressorio basale.

Risultati della metanalisi stratificati in base al valore pressorio raggiunto.

Mattias Brunström, and Bo Carlberg
BMJ 2016;352:bmj.i717



Quali obiettivi terapeutici ?



*Includes smoking cessation.

Rydén et al. Eur Heart J 2013;34:3035-87.



Il colesterolo LDL è il maggior predittore di rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici



ITALIAN CHAPTER

Aumento del rischio
cardiovascolare (%)

LDL-C ↑ di 1 mmol/L

57

C-HDL ↑ di 0,1 mmol/L

-15

PAS ↑ di 10 mmHg

15

HbA_{1c} ↑ dell'1%

11

Anche il fumo è uno dei maggiori predittori di rischio



Lipid determinations and treatment targets

2011 ESC Dyslipidaemias guidelines		
Recommendation	Class	Level
LDL-C is the primary target for treatment	I	A
TC should be considered as a treatment target if other are not available	IIa	A
Non-HDL-C should be considered as a secondary treatment target in combined DLP, DM, MS and CKD	IIa	B
ApoB should be considered as a secondary treatment target	IIa	B
HDL-C is not recommended as a target for treatment	III	A
ApoB/ApoAI or non-HDL-C/HDL-C ratios are not recommended treatment targets	III	B

2016 ESC Dyslipidaemias guidelines		
Recommendation	Class	Level
LDL-C is the primary target for treatment	I	A
TC should be considered as a treatment target if other are not available	IIa	A
Non-HDL-C should be considered as a secondary treatment target	IIa	B
ApoB should be considered as a secondary treatment target only if available	IIa	B
HDL-C is not recommended as a target for treatment	III	A
ApoB/ApoAI or non-HDL-C/HDL-C ratios are not recommended treatment targets	III	B



Recommendations for Statin Treatment in Diabetes (ADA)



Table 8.1—Recommendations for statin treatment in people with diabetes

Age	Risk factors	Recommended statin dose*	Monitoring with lipid panel
<40 years	None	None	Annually or as needed to monitor for adherence
	CVD risk factor(s)**	Moderate or high	
	Overt CVD***	High	
40–75 years	None	Moderate	As needed to monitor adherence
	CVD risk factors	High	
	Overt CVD	High	
>75 years	None	Moderate	As needed to monitor adherence
	CVD risk factors	Moderate or high	
	Overt CVD	High	

*In addition to lifestyle therapy.

**CVD risk factors include LDL cholesterol ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L), high blood pressure, smoking, and overweight and obesity.

***Overt CVD includes those with previous cardiovascular events or acute coronary syndromes.



ADA table for high and moderate intensity statin



High - intensity statin therapy	Moderate – intensity statin therapy
Lowers C – LDL by 50%	Lowers C – LDL by 30 to 50 %
Atorvastatin 40 – 80 mg	Atorvastatin 10 – 20 mg
Rosuvastatin 20 – 40 mg	Rosuvastatin 5 – 20 mg
	Sinvastatin 20 – 40 mg
	Pravastatin 40 – 80 mg
	Lovastatin 40 mg
	Fluvastatin XL 80 mg
	Pitavastatin 2 – 4 mg



Esami 5/2002: glicemia 136, HbA1c 7,2%, creatinina 0,8, eGFR 89, colesterolo totale 240, TG 224, HDL 43, LDL 152, nonHDL 198, es urine nn, assetto epatico nn, microalbuminuria negativa

ECG. RS, fc 72, atipie aspecifiche della ripolarizzazione
FOO: non RD

EO: H 163, peso 71 (-8 kg da gennaio), BMI 26,7 PAOS 145/90



Per andare a target



Aumentare metformina, aggiungere statina e ACE-i/ARB?

Aggiungere SU e omega3?

Algoritmi
terapeutici?

Aumentare metformina, aggiungere glitazone e statina?





Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



www.endocrinologia.it

ITALIAN CHAPTER

16° Congresso Nazionale AME

Joint Meeting with ACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

9-12 novembre 2017

Roma



Algoritmi terapeutici: trial, linee guida e real life

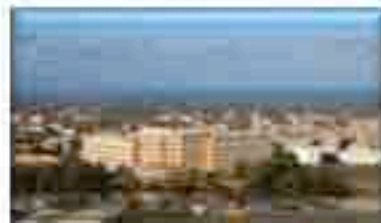
Davide Brancato

UOC Medicina Interna PO "Civico" di Partinico

Centro Regionale di Riferimento per la
Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori

Direttore: **Vincenzo Provenzano**

Ospedale Civico di Partinico (PA)



Per andare a target glicemico: algoritmo ADA 2017



ITALIAN CHAPTER



Roma, 9-12 novembre 2017

Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy

Metformin

Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference → choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fat	rare	GI, dehydration, fat	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference → choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

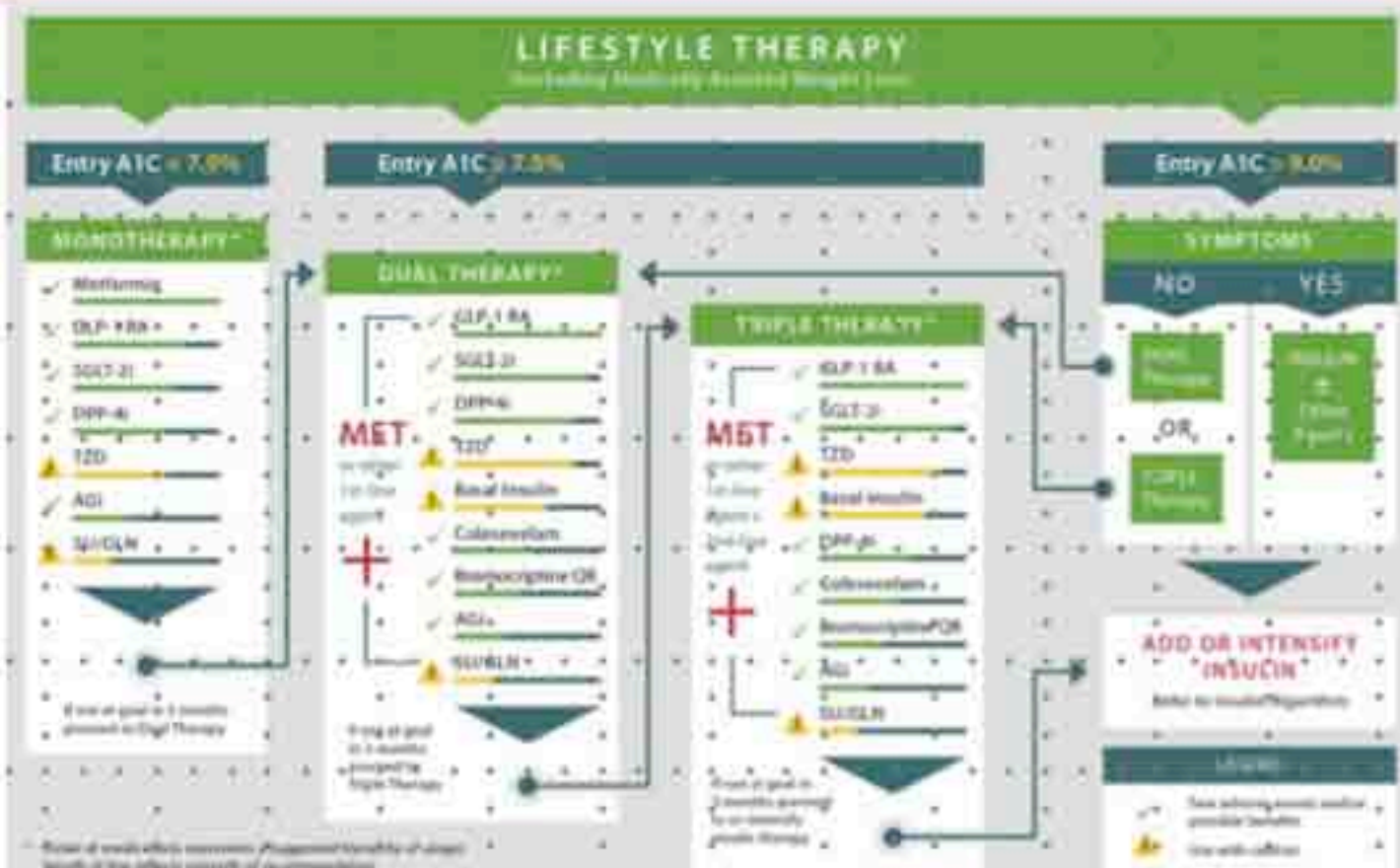
Per andare a target glicemico: algoritmo AACE/ACE 2017



ITALIAN CHAPTER



Roma, 9-12 novembre 2017



Per andare a target glicemico: algoritmo AMD/SID 2016



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Metformina

Metformina

Se non sufficiente, aggiungere alla metformina un secondo farmaco:

SU/Glinidi

Fluoglitazone

Acarbasi

DPP4 inibitori

GLP1 agonisti

SGLT2 inibitori

Insulina



In caso di diabete correlato con la malattia renale, iniziare con insulina (o insulina basale) in aggiunta alla metformina

Insulina

con l'eventuale aggiunta di:

SU/Glinidi

Fluoglitazone

Acarbasi

DPP4 inibitori

GLP1 agonisti

SGLT2 inibitori

Per andare a target glicemico: metformina



ITALIAN CHAPTER



Roma, 9-12 novembre 2017

“**Metformin**, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacologic agent for the treatment of type 2 diabetes”. A

“If noninsulin monotherapy at **maximum tolerated dose** does not achieve or maintain the A1C target after 3 months, add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, or basal insulin”. A

«For patients with recent-onset T2D or mild hyperglycemia (A1C <7.5%), lifestyle therapy plus antihyperglycemic monotherapy, preferably with **metformin** is recommended...has good antihyperglycemic efficacy at doses of **2000-2500 mg/d**”.

«Il farmaco di prima scelta per il trattamento dei diabetici tipo 2 è la metformina».
IA





Per andare a target glicemico: perché la metformina è la I scelta ?



Metanalisi di 179 RCT e 25 studi osservazionali

In termini di riduzione dell'HbA1c, la metformina, **in monoterapia, non è inferiore ad altre classi di farmaci**, e qualsiasi associazione **in duplice terapia, riduce ulteriormente l'HbA1c**

Comparison (Drug 1 vs. Drug 2)	Studies, n	Participants, n	Effect Size (95% CI)
Monotherapies			
Met vs. TZD	23	6733	-0.04 (-0.11 to 0.03)
Met vs. DPP-4	6	2813	-0.43 (-0.55 to -0.31)
Metformin vs. metformin-based combinations			
Met vs. Met + TZD	7	1718	0.88 (0.73 to 1.04)
Met vs. Met + TZD	7	2022	0.43 (0.23 to 0.63)
Met vs. Met + SU	15	3756	0.94 (0.68 to 1.19)
Met vs. Met + DPP-4	26	11 285	0.65 (0.60 to 0.70)
Met vs. Met + SGLT-2	9	2399	0.61 (0.52 to 0.71)

Per andare a target glicemico: perché la metformina è la I scelta ?

Metformina & macroangiopatia: UKPDS 80, risultati
(RCT, 342 pazienti, follow-up: 10 anni)

La metformina, **in soggetti sovrappeso/obesi, riduce il rischio di infarto miocardico**

Metformin group

Any diabetes-related end point	0.01	0.79 (0.66–0.95)
Diabetes-related death	0.01	0.70 (0.53–0.92)
Death from any cause	0.002	0.73 (0.59–0.89)
Myocardial infarction	0.005	0.67 (0.51–0.89)
Stroke	0.35	0.80 (0.50–1.27)
Peripheral vascular disease	0.19	0.63 (0.32–1.27)
Microvascular disease	0.31	0.84 (0.60–1.17)

Per andare a target glicemico: perché la metformina è la I scelta ?



Roma, 9-12 novembre 2017

REVIEW

Annals of Internal Medicine

Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes

A Systematic Review and Meta-analysis

Nita M. Maruthur, MD, MHS; Eva Tseng, MD, MPH; Susan Hutfless, PhD; Lisa M. Wilson, ScM; Catalina Suarez-Cuervo, MD;
Zarkary Berger, MD, PhD; Yue Chu, MSPH; Emmanuel Iyoha, MChD, MPH; Jodi B. Segal, MD, MPH; and Shari Bolen, MD, MPH

Metanalisi di 179 RCT e 25 studi osservazionali

La metformina, in monoterapia **riduce significativamente la mortalità totale e CV**

Outcome	Range in RR From RCTs
All-cause mortality	0.5 to 1.0 (2 studies [15, 16])
CVD mortality	0.6 to 0.7 (2 studies [15, 16])
CVD morbidity	0.7 to 1.6 (2 studies [15, 16])



L'evidenza scientifica:

Metformina vs altre classi, in monoterapia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Metanalisi di 301 trial, 1 417 367 pazienti-mese

Soltanto le nuove classi di farmaci possono offrire alcuni vantaggi rispetto alla Metformina

Table. Summary Effects of Glucose-Lowering Interventions in Patients With Type 2 Diabetes*

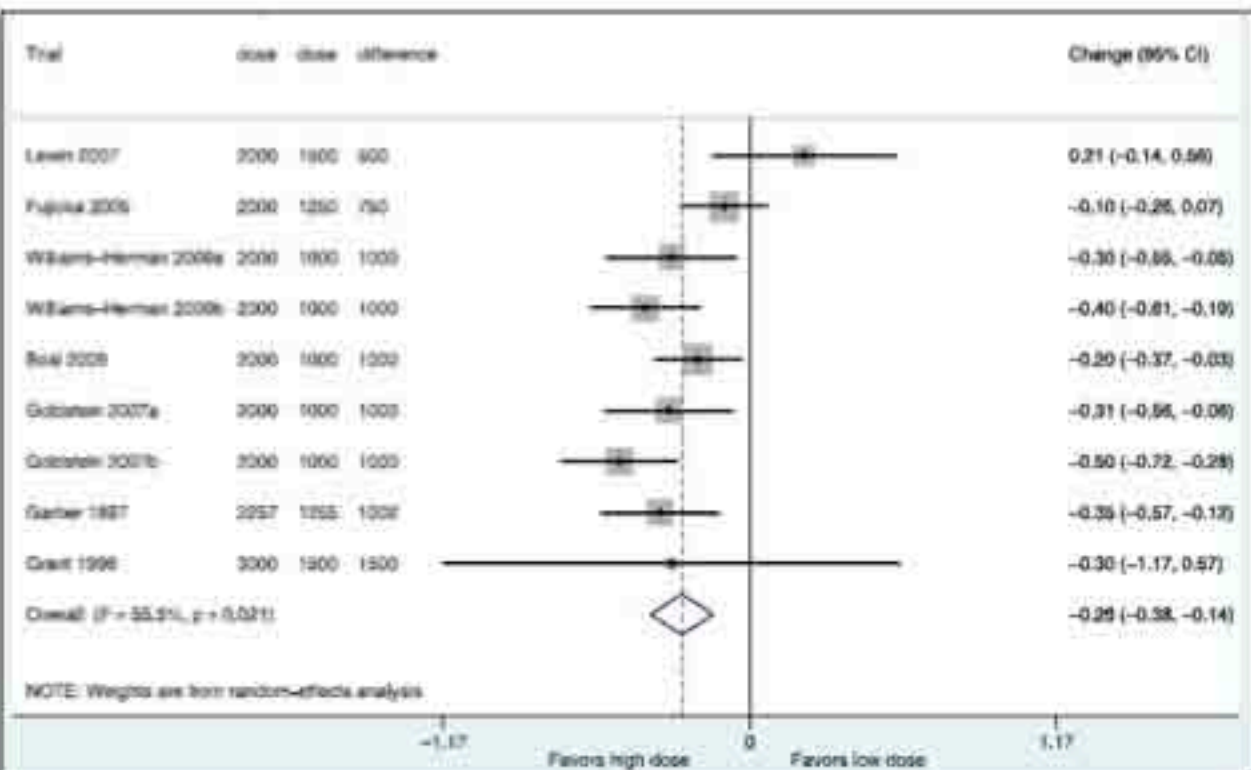
Outcome	Metformin	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 Receptor Agonist	SGLT-2 Inhibitor	Basal Insulin
Drugs Given as Monotherapy					
Cardiovascular mortality, OR (95% CI)	1 [Reference]	1.00 (0.37 to 2.65)	NA ^a	0.75 (0.14 to 3.96)	NA ^a
All-cause mortality, OR (95% CI)	1 [Reference]	0.73 (0.41 to 1.30)	0.91 (0.18 to 4.46)	0.84 (0.22 to 3.21)	NA ^a
Serious adverse event, OR (95% CI)	1 [Reference]	1.08 (0.87 to 1.34)	0.86 (0.62 to 1.20)	1.24 (0.81 to 1.92)	NA ^a
Myocardial infarction, OR (95% CI)	1 [Reference]	0.90 (0.36 to 2.23)	0.80 (0.15 to 4.17)	0.63 (0.06 to 6.24)	NA ^a
Stroke, OR (95% CI)	1 [Reference]	1.43 (0.50 to 4.09)	0.74 (0.17 to 3.21)	0.70 (0.05 to 9.71)	NA ^a
HbA _{1c} , SMD (95% CI)	1 [Reference]	0.33 (0.13 to 0.52) ^b	-0.04 (-0.31 to 0.23)	0.18 (-0.15 to 0.51)	0.13 (-0.24 to 0.51)
Treatment failure, OR (95% CI)	1 [Reference]	1.55 (1.18 to 2.01) ^b	0.62 (0.37 to 1.04)	0.47 (0.31 to 0.71) ^c	0.22 (0.01 to 0.51)
Hypoglycemia, OR (95% CI)	1 [Reference]	0.69 (0.50 to 0.94) ^c	1.06 (0.74 to 1.52)	0.63 (0.30 to 1.32)	17.9 (1.97 to 162) ^d
Body weight, SMD (95% CI)	1 [Reference]	0.12 (-0.09 to 0.32)	-0.28 (-0.52 to -0.04) ^c	-0.06 (-0.22 to 0.08)	0.07 (-0.45 to 0.60)

Per andare a target glicemico: metformina, quale dosaggio ?



Roma, 9-12 novembre 2017

Metanalisi di 35 RCT, di cui 7 per la studio della relazione dose-efficacia



La metformina a
**dosi ≥ 2000 mg/die è
più efficace** che a dosi
di 1000-1500 mg/die
nel **ridurre l'A1c**

Per andare a target lipidico: raccomandazioni AMD/SID 2016



ITALIAN CHAPTER



«La terapia con statine è la terapia di prima scelta per i pazienti iperglicemici con livelli di colesterolo LDL non a target con il solo intervento non farmacologico». IA



Roma, 9-12 novembre 2017

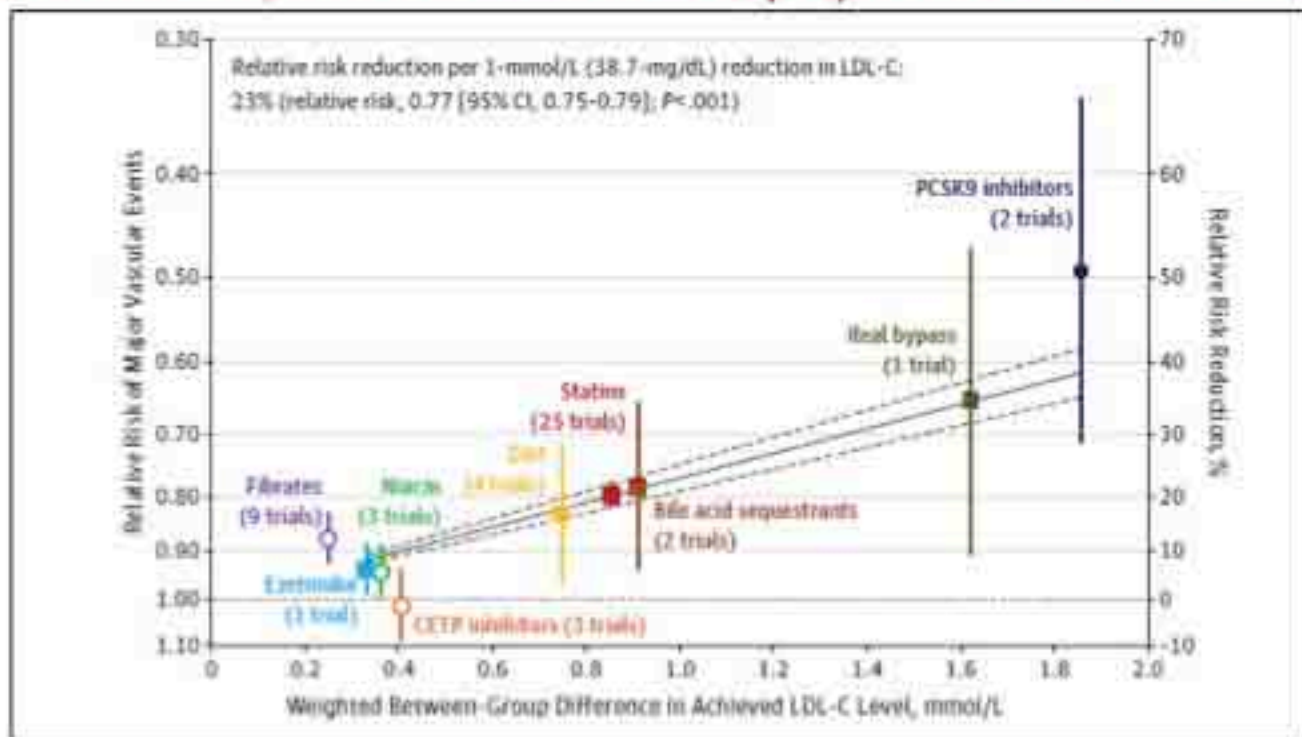


Per andare a target lipidico: perché la statina è la I scelta ?



Metanalisi di 49 RCT, 312175 partecipanti

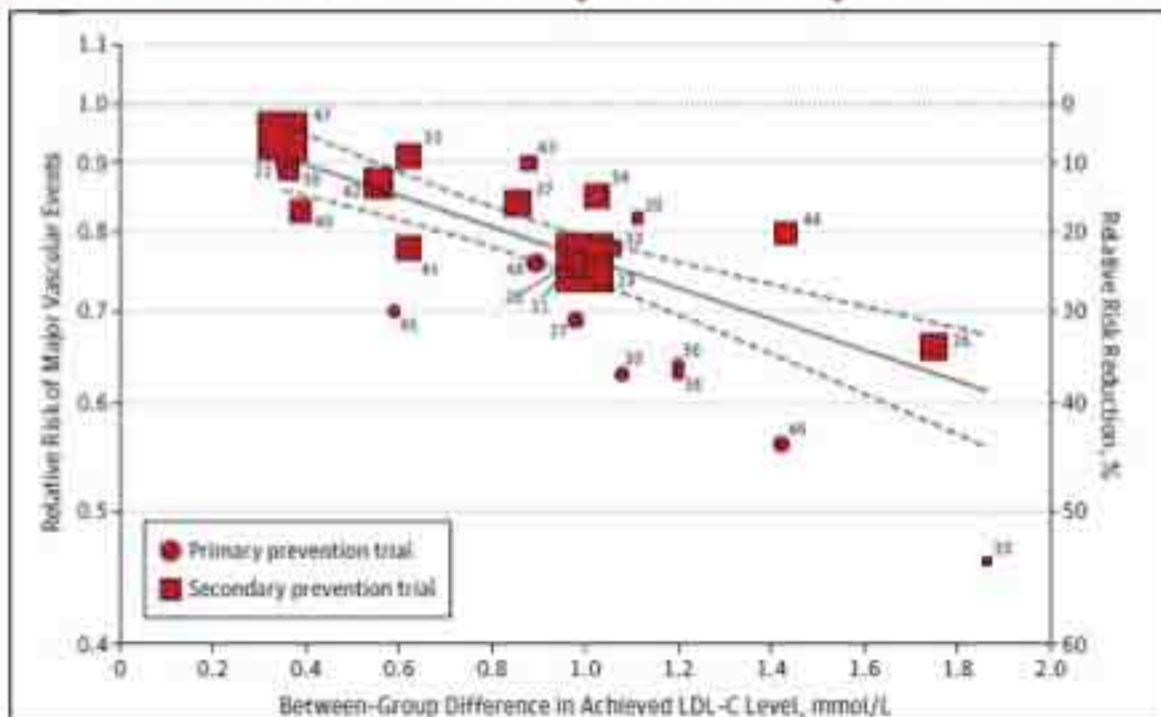
Le terapie, statiniche e non, riducono il rischio CV in proporzione alla riduzione del Col-LDL



Per andare a target lipidico: perché la statina è la I scelta ?

Metanalisi di 25 RCT con statine , 177088 partecipanti

Le statine riducono il rischio CV sia in prevenzione primaria che secondaria



Per andare a target lipidico: perché la statina è la I scelta ?



Roma, 9-12 novembre 2017

Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy

Rory Collins, Christina Reith, Jonathan Emberson, Jane Armitage, Colin Baigent, Lisa Blackwell, Roger Blumenthal, John Danesh, George Davey Smith, David DeMetz, Stephen Evans, Malcolm Law, Stephen MacMahon, Seth Martin, Bruce Neal, Neil Poulter, David Preiss, Paul Ridker, Ian Roberts, Anthony Rodgers, Peter Sanderoock, Kenneth Schulz, Peter Sever, John Simes, Liam Smyth, Nicholas Wald, Salim Yusuf, Richard Peto

Lancet 2016; 388: 2532-61

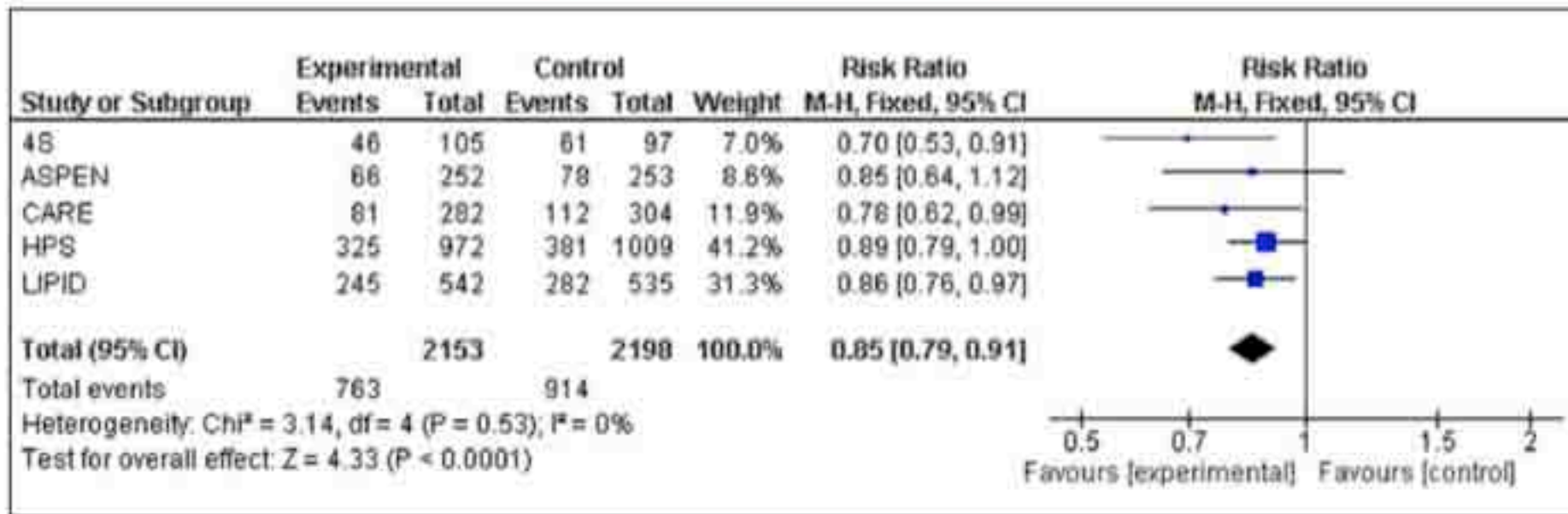
“...lowering LDL cholesterol by 2 mmol/L (77 mg/dL) with an effective low-cost statin ...regimen for 5 years in 10 000 patients would:

- ... **prevent major vascular events** from occurring in about 1000 patients ... (secondary prevention) and in 500 patients ...(primary prevention)
- ... **cause** about 5 cases of myopathy..., 50-100 new cases of diabetes, and 5-10 haemorrhagic strokes....muscle pain or weakness in up to about 50-100 patients”

Per andare a target lipidico: perché la statina è la I scelta ?

Metanalisi di 9 RCT con statine , 4805 partecipanti

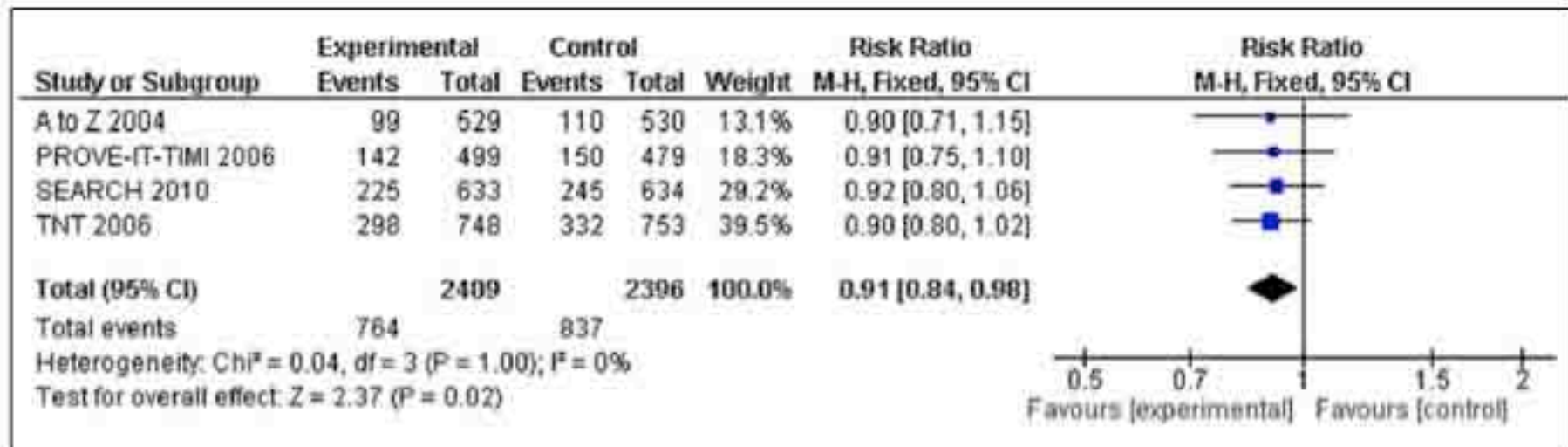
**Le statine riducono il rischio CV nelle persone con diabete mellito
(RR 0.85, 95% CI 0.79–0.91).**



Per andare a target lipidico: perché la statina è la I scelta ?

Metanalisi di 9 RCT con statine , 4805 partecipanti

**Le statine ad alto dosaggio vs dosaggio standard riducono il rischio CV
nelle persone con diabete mellito (RR 0.85, 95% CI 0.79–0.91).**



Per andare a target pressorio: raccomandazioni ADA 2017



“Treatment for hypertension should include drug classes demonstrated to reduce cardiovascular events in patients with diabetes (**ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, thiazide-like diuretics, or dihydropyridine calcium channel blockers**)...” A

“An **ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker**, at the maximum tolerated dose indicated for blood pressure treatment, is the recommended first-line treatment for hypertension in patients with diabetes and urinary albumin-to-creatinine ratio ≥ 300 mg/g creatinine (A) or 30–299 mg/g creatinine” (B)





Per andare a target pressorio: raccomandazioni ACE/AACE 2017



“Angiotensin converting enzyme inhibitors (**ACEIs**), angiotensin II receptor blockers (**ARBs**), **beta blockers**, calcium channel blockers (**CCBs**), and **thiazide diuretics** are favored choices for first-line treatment”

“Because **ACEIs** and **ARBs** can slow progression of nephropathy and retinopathy, they are **preferred for patients with T2D**”

GOAL: SYSTOLIC < 130,
DIASTOLIC < 80 mm Hg



Per andare a target pressorio: raccomandazioni AMD/SID 2016



Roma, 9-12 novembre 2017

«In assenza di comorbidità, i farmaci **di prima scelta sono: ACE-inibitori, ARB, beta-bloccanti, calcioantagonisti e diuretici** (ordine alfabetico) per la loro provata efficacia nel ridurre gli eventi vascolari nel paziente diabetico». IA

«...In assenza di comorbidità, al momento **non vi sono trial clinici randomizzati che supportino la scelta di una particolare classe** di farmaci, rispetto a un'altra».



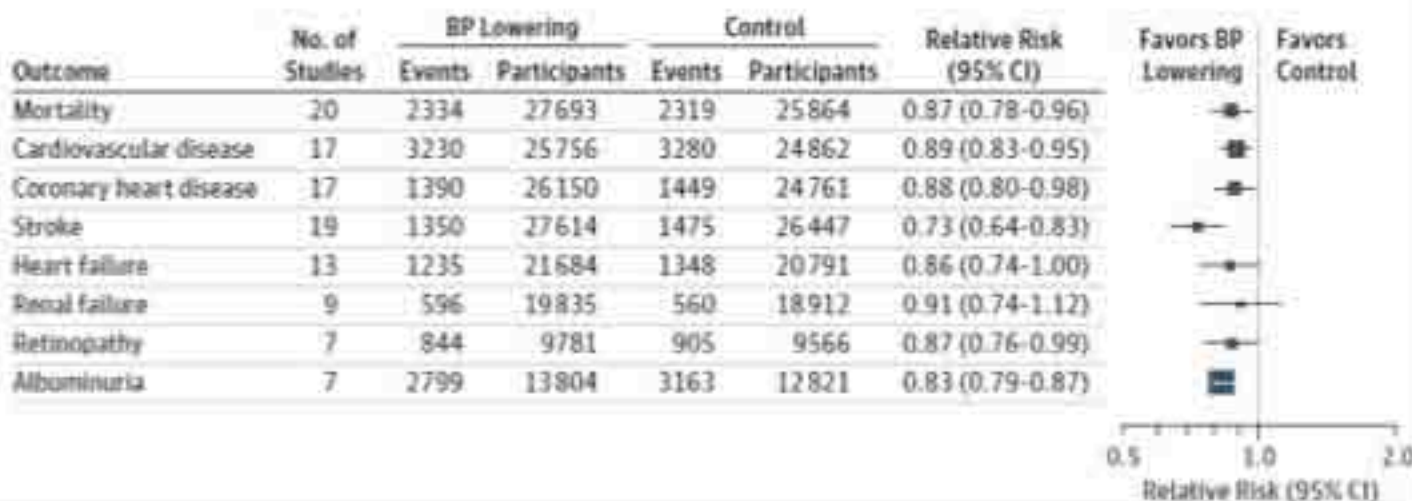


Per andare a target pressorio: quale classe di antipertensivo ?

Metanalisi di 49 RCT, 100 354 partecipanti

**Il rischio CV si riduce in proporzione alla riduzione della PAS,
indipendentemente dalla classe di antipertensivo**

Figure 2. Standardized Associations Between 10-mm Hg Lower Systolic BP and All-Cause Mortality, Macrovascular Outcomes, and Microvascular Outcomes in Diabetic Patients



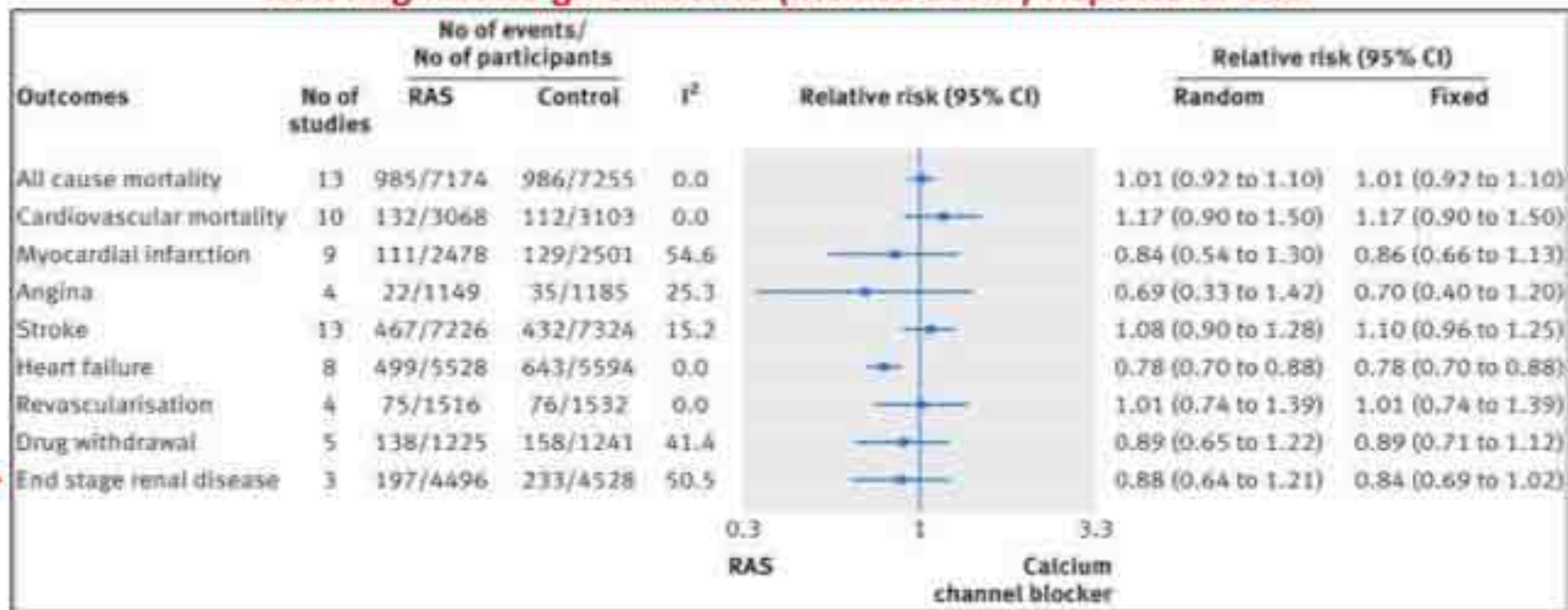


Per andare a target pressorio: quale classe di antipertensivo ?



Metanalisi di 19 RCT, 25414 partecipanti

**Nelle persone con diabete, ACE-I e ARB
non migliorano gli outcome (inclusa ESRD) rispetto ai CCB**



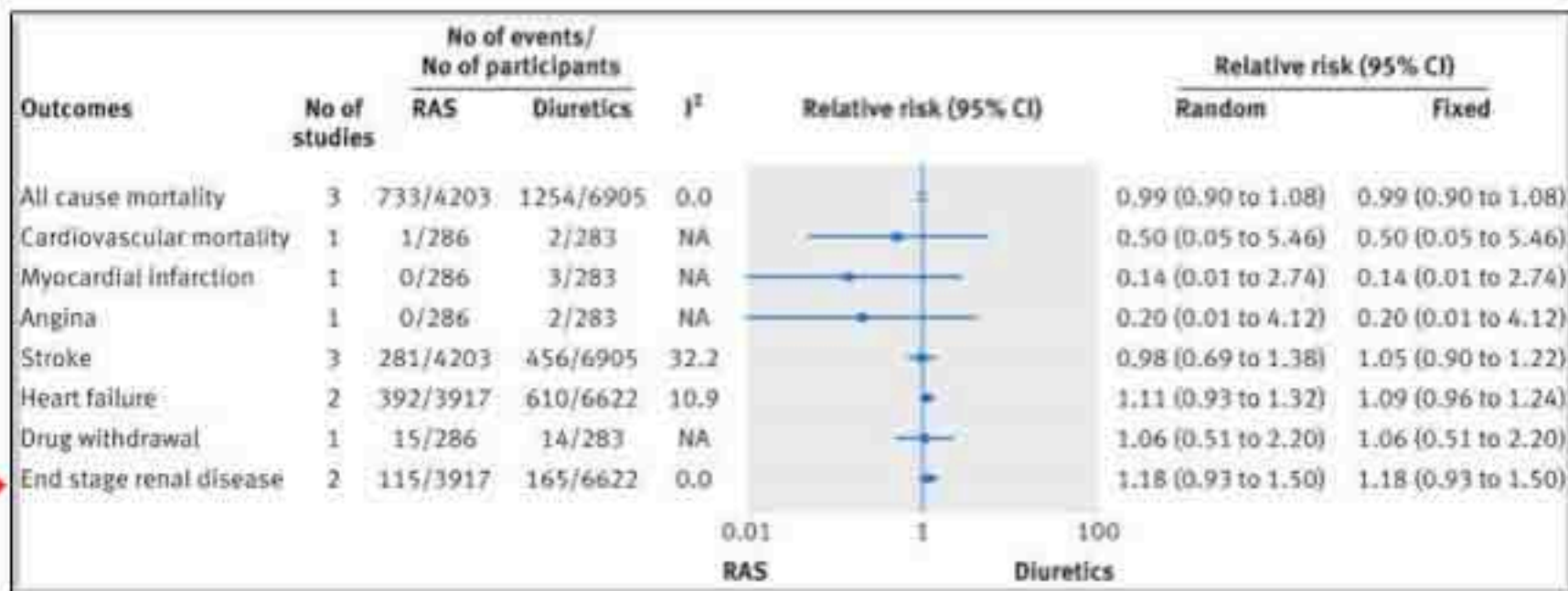


Per andare a target pressorio: quale classe di antipertensivo ?



Metanalisi di 19 RCT, 25414 partecipanti

**Nelle persone con diabete, ACE-I e ARB
non migliorano gli outcome (inclusa ESRD) rispetto ai diuretici**



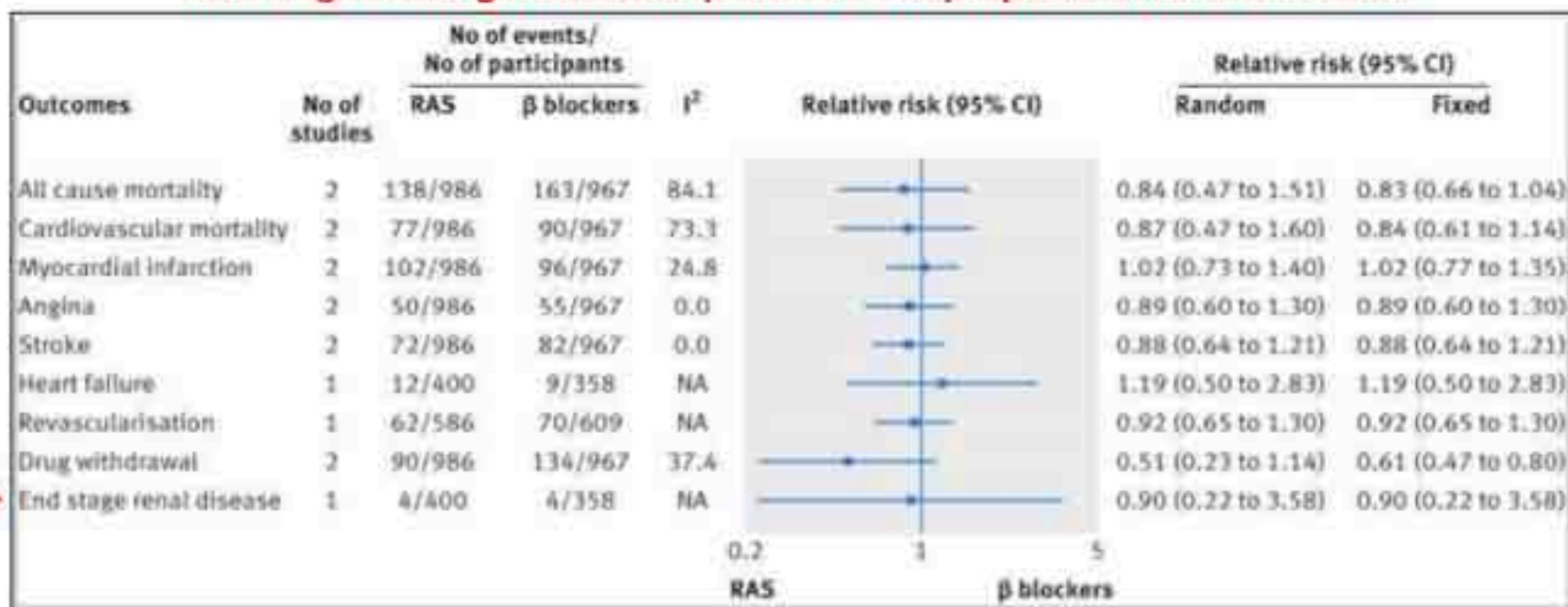


Per andare a target pressorio: raccomandazioni AMD/SID 2016



Metanalisi di 19 RCT, 25414 partecipanti

**Nelle persone con diabete, ACE-I e ARB
non migliorano gli outcome (inclusa ESRD) rispetto ai beta-bloccanti**



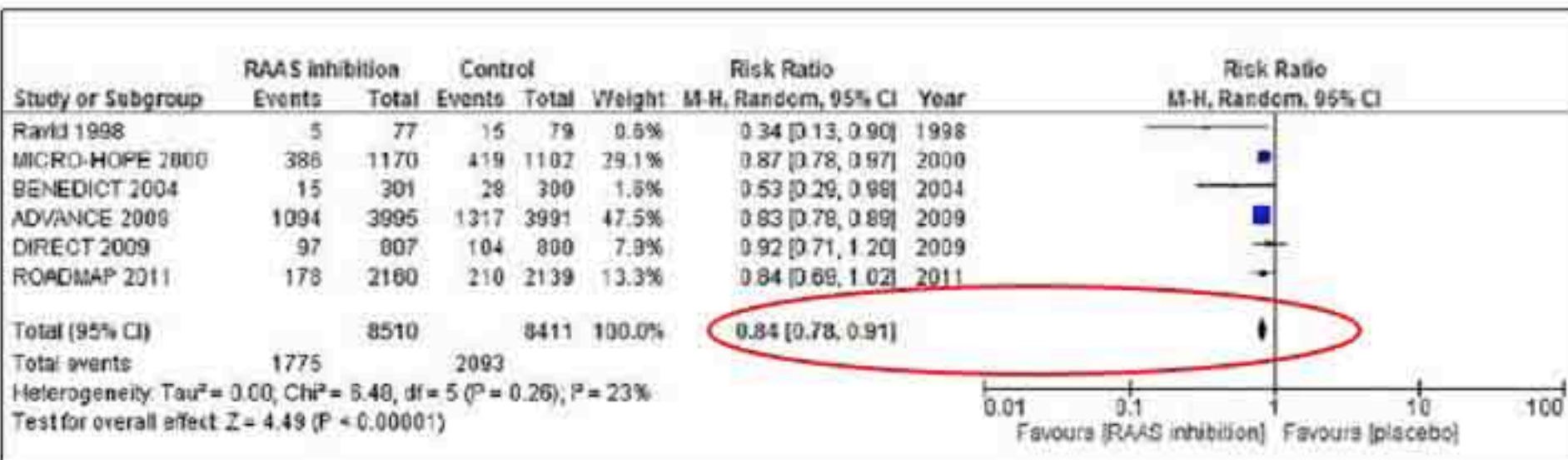


Per andare a target pressorio: raccomandazioni AMD/SID 2016



Metanalisi di 6 RCT, 16921 partecipanti

Nelle persone con diabete tipo 2, normotesi o ipertesi, ACE-I e ARB assunti precocemente, rispetto a placebo, prevengono la comparsa dell'albuminuria





In conclusione della visita



Intensificazione della dieta e attività fisica

Incremento metformina a 850 mg x 3

STOP amlodipina e inizio ramipril 5 mg/die

Inizio simvastatina 20 mg/die

Controllo a 6-8 mesi



Maggio 2003



Roma, 9-12 novembre 2017

4/2003: glicemia 124, HbA1c 6,3%, creatinina 0,8, colesterolo totale 193, TG 205, HDL 41, LDL 101, nonHDL 142, es urine nn

ED TSA: stenosi ICA sin 45%, dx 50%

Terapia in corso: metformina 850 mg x 2, simvastatina 20 mg/die, ramipril 5 mg, nebivololo 2,5 mg (su indicazione cardiologica a seguito di episodi di tachicardia parossistica SV)

EO: H 163, peso 69 (-2 kg da visita precedente), BMI 25,9
PAOS 140/80

Incrementata simvastatina a 40 mg/die



2003-2008



Roma, 9-12 novembre 2017

Controlli annuali

HbA1c 6,2-6,7; funzione renale di norma, TG sempre intorno a 200, LDL 75 – 90, non HDL 115-130.

Screening complicanze sempre negativo.

Dal 2008 al 2015 non più controlli (paziente trasferita all'estero).



Roma, 9-12 novembre 2017

Consulenza 9/2015



Paziente ricoverata in cardiologia per PTCA su IVA in n-STEMI

Glicemia all'ingresso 441: in reparto sospesa metformina, impostata terapia insulinica in infusione.

Dopo PTCA: HbA1c 9,6%, creatinina 1,7, eGFR 29, (in dimissione 1,1, eGFR 49), colesterolo totale 257, TG 330, HDL 39, LDL 120, nonHDL 218

Peso 80 kg, BMI 30,1.

Ecocardio post-procedura: FE 48%, cinesi ventricolare conservata



Terapia in dimissione: ramipril + idroclorotiazide 10+25 mg, cardioASA, ticlopidina 250 mg, nebivololo 5 mg, atorvastatina 80 mg, LT4 125 mcg/die, insulina lispro 5/8/8, insulina glargine 18 UI ore 23.

Controllo Dicembre 2015:

HbA1c 8,1 %, glicemia 180. Non effettuati altri ematochimici

FOO: iniziale RDNP

Peso 84 kg (+4 kg dal ricovero): riferisce episodi di "fame improvvisa", che non sa collocare durante la giornata



Obiettivo glicemico?



HbA1c < 6,5% ?

HbA1c < 7% ?

HbA1c < 7,5% ?

HbA1c < 8% ?

Obiettivi
terapeutici?





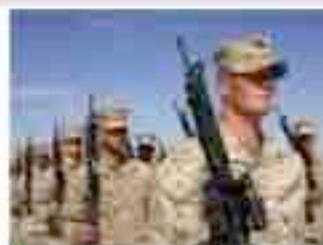
The A1c and ABCD of glycaemia management In T2DM : a physician's personalized approach



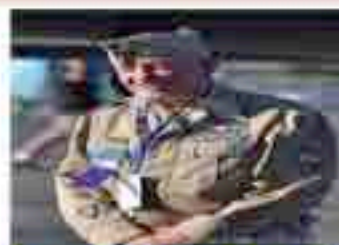
ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Age



YOUNG

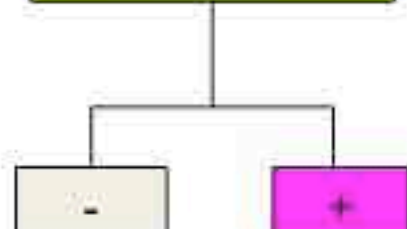
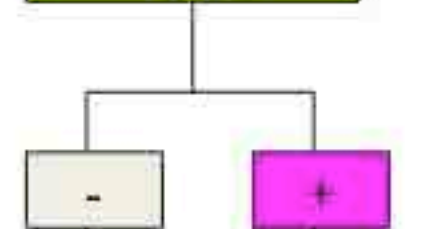
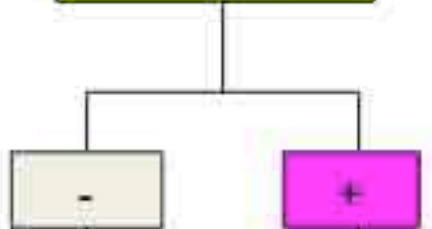


MIDDLE AGE



ELDERLY

**Complications * or
Disease duration
> 10 years**



HbA1c target



**Gennaio 2016:** in corso insulina lispro 4/8/8, glargine 22 UI ore 23

Data	risveglio	2 h dopo colazione	Prima di pranzo	2 h dopo pranzo	Prima di cena	2 h dopo cena	Bed time	altro
	112		75		180			
	126		84					68
	118		88		184			
	124		72		168			
	98		113		178			62
	125		132					57
	110		116		132			



Quale terapia?



Insulinica quadri-iniettiva (rimodulata)?

Quadri-iniettiva (rimodulata) + glicosurico?

Insulina basale + glicosurico?

Insulina basale + analogo GLP-1?

Insulina basale + metformina?

Algoritmi
terapeutici?



Per andare a target glicemico: algoritmo ADA 2017 (→ steps)

Dual Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylureas	Thiazolidinediones	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fat	rare	GI, dehydration, fat	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference = choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors)

Triple Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

Sulfonylureas +	Thiazolidinediones +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
or TZD	or TZD	or SU	or SU	or SU	or TZD
or DPP-4i	or DPP-4i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4i
or SGLT2i	or SGLT2i	or SGLT2i	or DPP-4i	or SGLT2i	or SGLT2i
or GLP-1RA	or GLP-1RA	or Insulin*	or GLP-1RA	or Insulin*	or GLP-1RA
or Insulin*	or Insulin*	or Insulin*	or Insulin*	or Insulin*	or Insulin*

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy

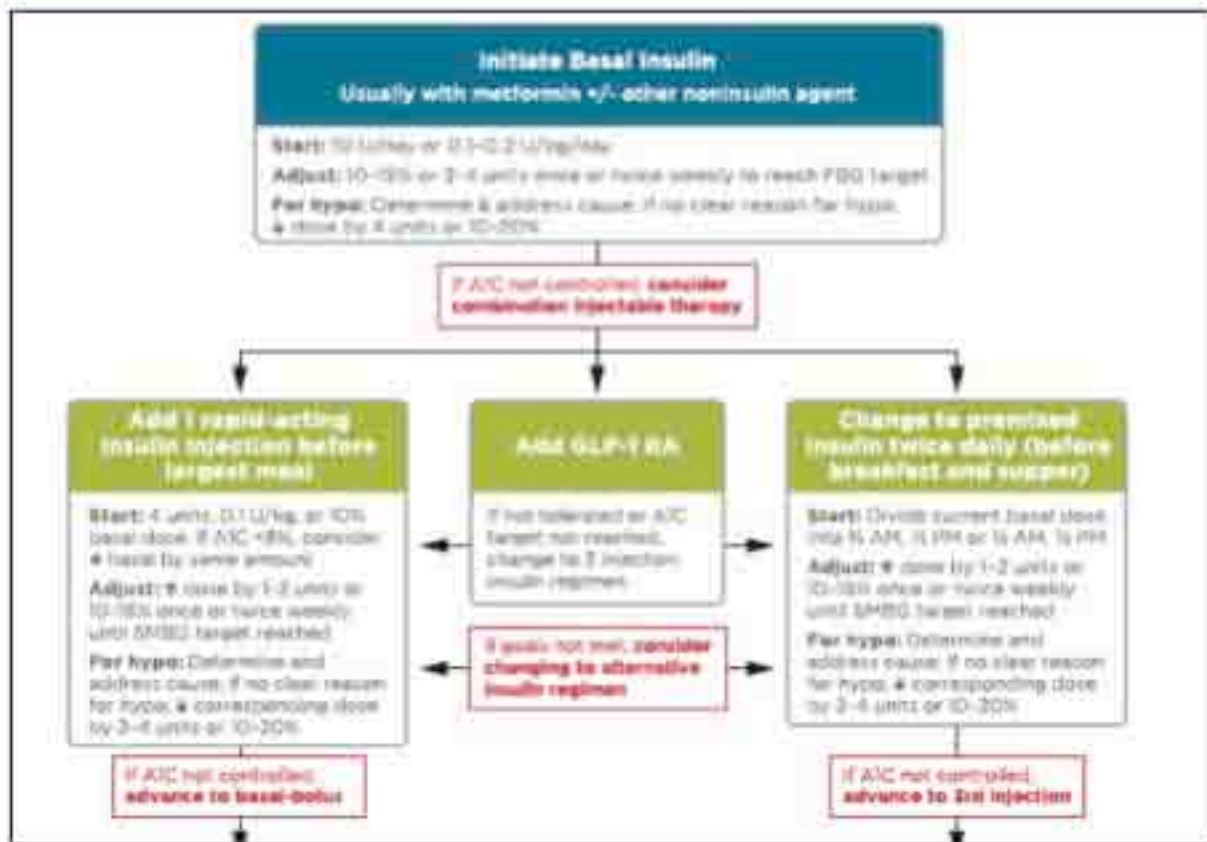
(See Figure 8.2)

Per andare a target glicemico: algoritmo ADA 2017 (→ steps)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



Per andare a target glicemico: algoritmo ADA 2017 (→ steps)



If A1C not controlled,
advance to basal-bolus

**Add ≥2 rapid-acting
insulin injections before
meals ('basal-bolus')**

Start: 4 units, 0.1 U/kg, or 10%
basal dose/meal. If A1C <8%,
consider ↓ basal by same amount

Adjust: ↑ dose(s) by 1-2 units or
10-15% once or twice weekly to
achieve SMBG target

For hypo: Determine and
address cause; if no clear reason
for hypo, ↓ corresponding dose
by 2-4 units or 10-20%

If A1C not controlled,
advance to 3rd injection

**Change to premixed
analog insulin 3 times daily
(breakfast, lunch, supper)**

Start: Add additional injection
before lunch

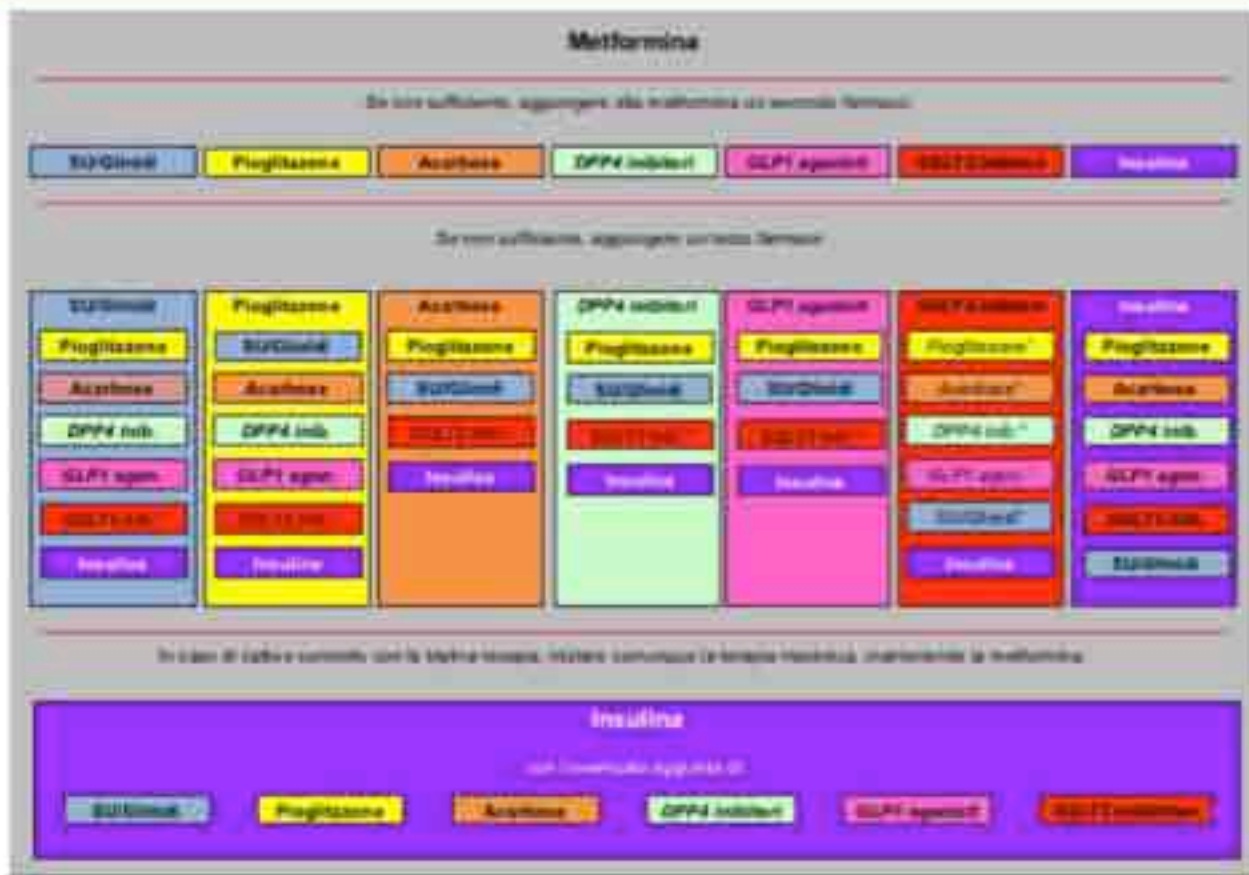
Adjust: ↑ doses by 1-2 units or
10-15% once or twice weekly to
achieve SMBG target

For hypo: Determine and
address cause; if no clear reason
for hypo, ↓ corresponding dose
by 2-4 units or 10-20%

If goals not met, consider
changing to alternative
insulin regimen



Per andare a target glicemico: algoritmo AMD/SID 2016 (→steps)



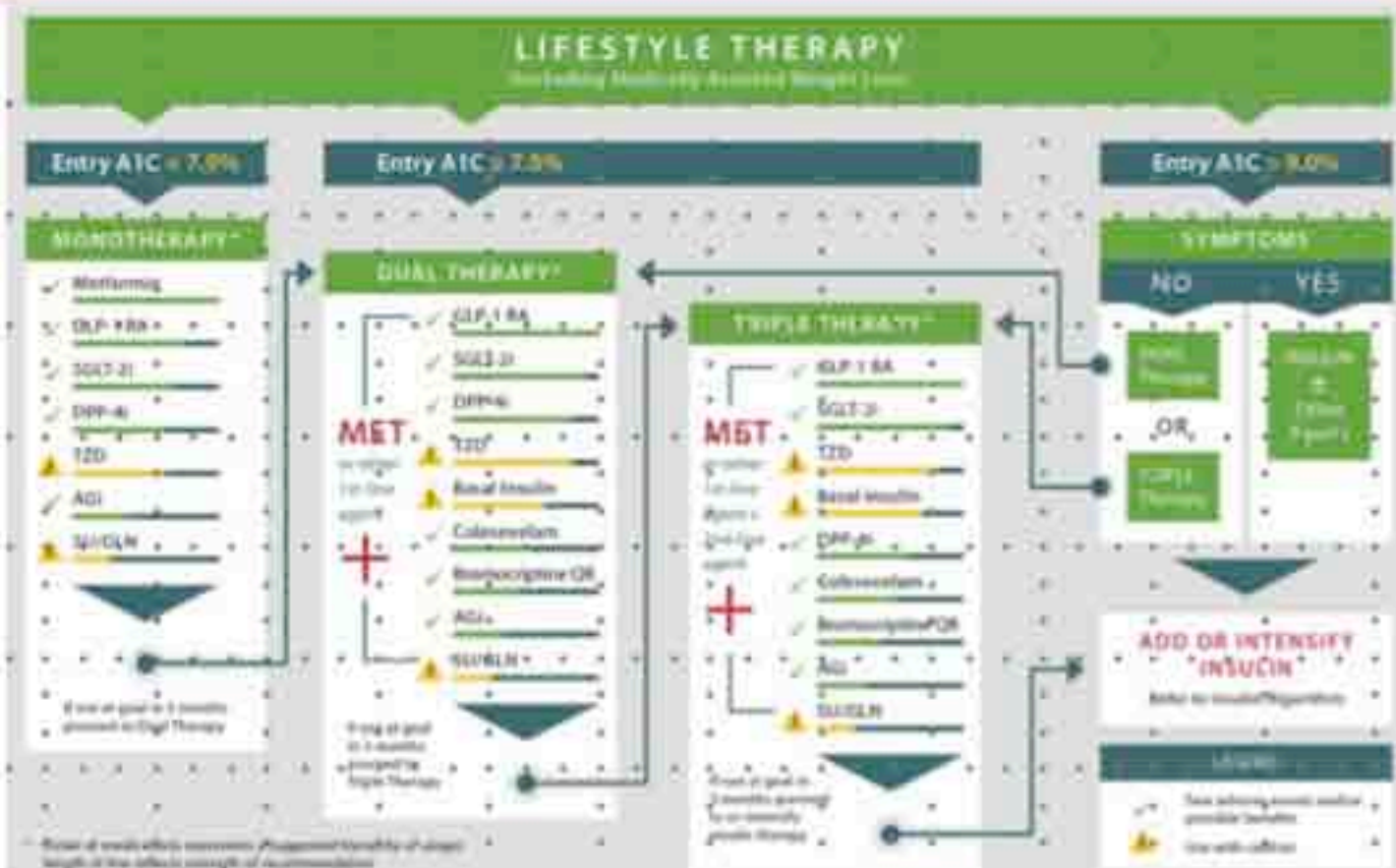
Per andare a target glicemico: algoritmo AACE/ACE 2017 (multiterapia iniziale)



ITALIAN CHAPTER

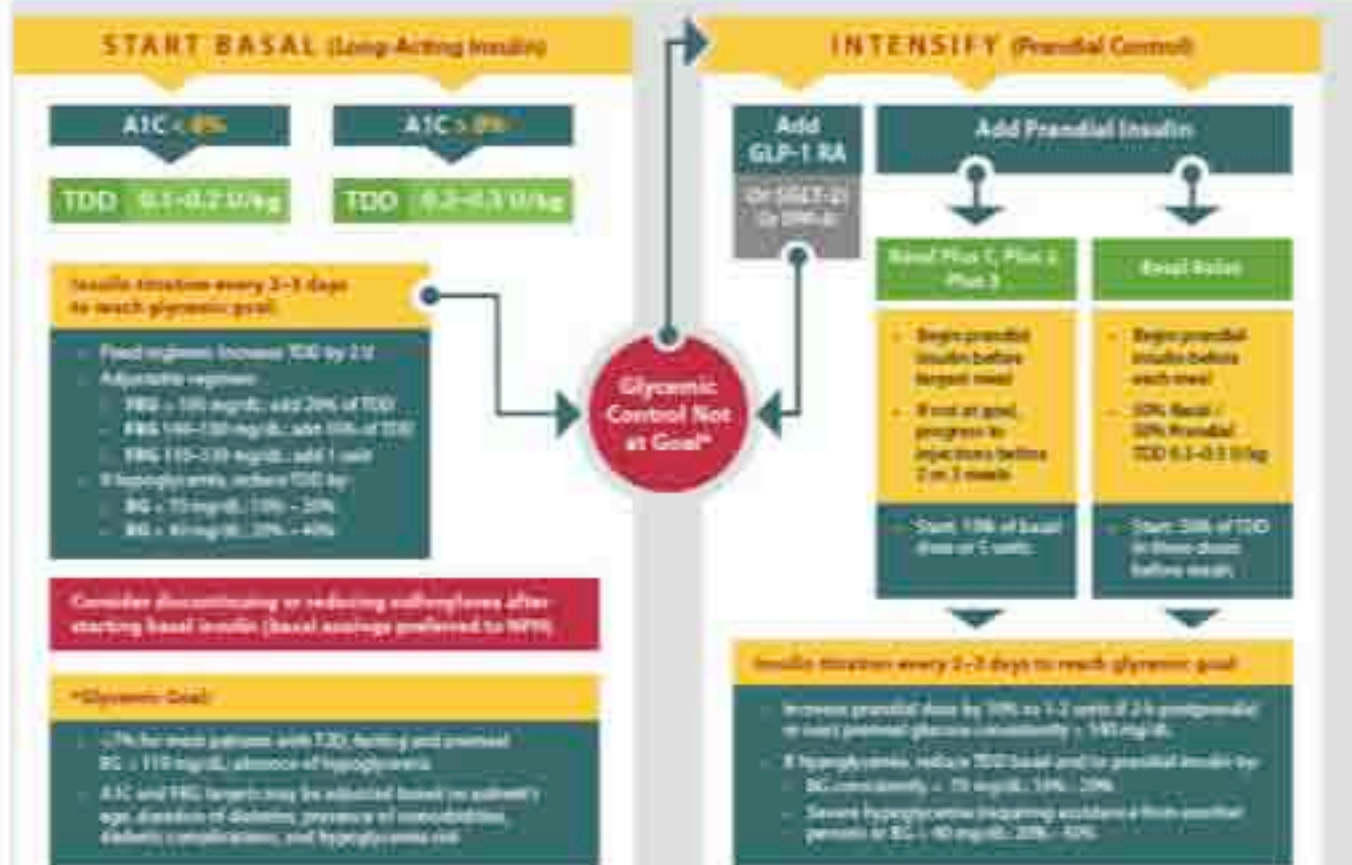


Roma, 9-12 novembre 2017





Per andare a target glicemico: algoritmo AACE/ACE 2017 (multiterapia iniziale)





L'evidenza scientifica:

Metformina + SU o altre classi, in duplice terapia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Metanalisi di 301 trial, 1 417 367 pazienti-mese

L'associazione della metformina con le nuove classi di farmaci è più vantaggiosa

Outcome	Metformin	Sulfonilurea	e DPP-4 inhibitor	SGLT-2 inhibitor	GLP-1 Receptor Agonist
Drugs Given as Dual Therapy (in Addition to Metformin)					
Cardiovascular mortality, OR (95% CI)	1 [Reference]	0.81 (0.36 to 1.82)	0.86 (0.14 to 5.27)	0.52 (0.08 to 3.43)	
All-cause mortality, OR (95% CI)	1 [Reference]	0.75 (0.45 to 1.24)	0.83 (0.37 to 1.86)	0.87 (0.39 to 1.91)	
Serious adverse event, OR (95% CI)	1 [Reference]	0.94 (0.82 to 1.07)	0.92 (0.73 to 1.15)	1.13 (0.91 to 1.41)	
Myocardial infarction, OR (95% CI)	1 [Reference]	0.59 (0.32 to 1.09)	0.42 (0.12 to 1.48)	0.89 (0.35 to 2.22)	
Stroke, OR (95% CI)	1 [Reference]	0.47 (0.23 to 0.95) [†]	2.75 (0.76 to 10.0)	0.88 (0.26 to 2.97)	
HbA _{1c} , SMD (95% CI)	1 [Reference]	-0.02 (-0.43 to 0.39)	0.17 (-0.49 to 0.82)	0.10 (-0.41 to 0.62)	
Treatment failure, OR (95% CI)	1 [Reference]	1.37 (1.07 to 1.76) [†]	0.68 (0.48 to 0.95) [†]	0.84 (0.54 to 1.30)	
Hypoglycemia, OR (95% CI)	1 [Reference]	0.12 (0.10 to 0.16) [†]	0.12 (0.08 to 0.18) [†]	0.19 (0.13 to 0.27) [†]	
Body weight, SMD (95% CI)	1 [Reference]	-0.58 (-1.06 to -0.11) [†]	-0.96 (-1.46 to -0.47) [†]	-1.05 (-1.54 to -0.57) [†]	
Drugs Given as Triple Therapy (in Addition to Metformin and S)					



L'evidenza scientifica:

Metformina più SU + TZD o altre classi, in triplice



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Metanalisi di 301 trial, 1 417 367 pazienti-mese

L'aggiunta del terzo farmaco non sempre offre vantaggi

Outcome	Metformin	Sulfonilurea	Thiazolidinedion	Basal insulin	α-Glucosidase inhibitor	Placebo
Cardiovascular mortality, OR (95% CI)			1 [Reference]	2.13 (0.04 to 108)	NA ^b	2.42 (0.15 to 39.1)
All-cause mortality, OR (95% CI)			1 [Reference]	0.69 (0.02 to 19.3)	NA ^b	1.37 (0.27 to 6.94)
Serious adverse event, OR (95% CI)			1 [Reference]	0.73 (0.42 to 1.27)	NA ^b	0.93 (0.54 to 1.62)
Myocardial infarction, OR (95% CI)			1 [Reference]	NA ^b	NA ^b	NA ^b
Stroke, OR			1 [Reference]	NA ^b	NA ^b	NA ^b
HbA _{1c} , SMD (95% CI)			1 [Reference]	0.00 (-0.61 to 0.61)	1.42 (0.57 to 2.26) ^c	0.86 (0.25 to 1.46) ^c
Treatment failure, OR (95% CI)			1 [Reference]	0.44 (0.20 to 0.99)	NA ^b	4.66 (2.04 to 7.17) ^c
Hypoglycemia, OR (95% CI)			1 [Reference]	0.95 (0.60 to 1.52)	NA ^b	0.37 (0.24 to 0.57) ^c
Body weight, SMD (95% CI)			1 [Reference]	0.16 (-0.36 to 0.68)	-0.28 (-0.48 to -0.08) ^c	-0.26 (-0.50 to -0.02) ^c



Come raggiungere il target: scelta del farmaco



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Mod. da 2017 AACE/ACE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT

	MET	GLP-1 RA	SGLT-2i	DPP-4i	AGI	TZD (moderate dose)	SU GLN	INSULIN
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate to Severe Mild	Moderate to Severe
WEIGHT	Slight Loss	Loss	Loss	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Gain
RENAL/ GU	Contraindicated if eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	Exenatide Not Indicated if CrCl < 30 Possible Benefit of Liraglutide	Not Indicated for eGFR < 45 mL/min/1.73 m ² Genital Mycotic Infections Possible Benefit of Empagliflozin	Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin) Effective in Reducing Albuminuria	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	More Hypo Risk

Green: One address query or possible benefit

Yellow: Use with caution

Red: Contraindicated/avoidance effects

Orange: Possible effect

Light Blue: Not indicated/avoidance query CVD*



Come raggiungere il target: scelta del farmaco



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Mod. da 2017 AACE/ACE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM

	MET	GLP-1 RA	SGLT-2i	DPP-4i	AGI	TZD (moderate dose)	SU GLN	INSULIN
GI Sx	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral
CHF	Neutral	Neutral	Possible Benefit of Empagliflozin	Possible Risk for Saxagliptin and Alogliptin	Neutral	Moderate	More CHF Risk	More CHF Risk
CARDIAC* ASCVD		Possible CV Benefit	Possible CV Benefit	Neutral		May Reduce Stroke Risk	?	Neutral
BONE	Neutral	Neutral	Canagliflozin Warning	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral
KETOACIDOSIS	Neutral	Neutral	DKA Occurring in TZD in Various Study Settings	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

■ Few adverse events or possible benefits
 ■ Use with caution
 ■ Likelihood of adverse effects
 ■ Uncertain effect
 * FDA indication (plus prior CVD e



L'evidenza scientifica:



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

effetti cardiovascolari degli inibitori del DDP-4

RCT di sicurezza cardiovascolare, non inferiorità, intention to treat

Studio	Molecola	Mortalità CV Eventi CV, Stroke	Ospedalizzazioni Per scompenso cardiaco
SAVOR-TIMI53 (NEJM, 2013)	Saxagliptin		
EXAMINE (NEJM, 2013)	Alogliptin		
TECOS (NEJM 2015)	Sitagliptin		



L'evidenza scientifica: effetti cardiovascolari degli Agonisti Recettoriali del GLP-1



ITALIAN CHAPTER



Roma, 9-12 novembre 2017

RCT di sicurezza cardiovascolare, intention to treat

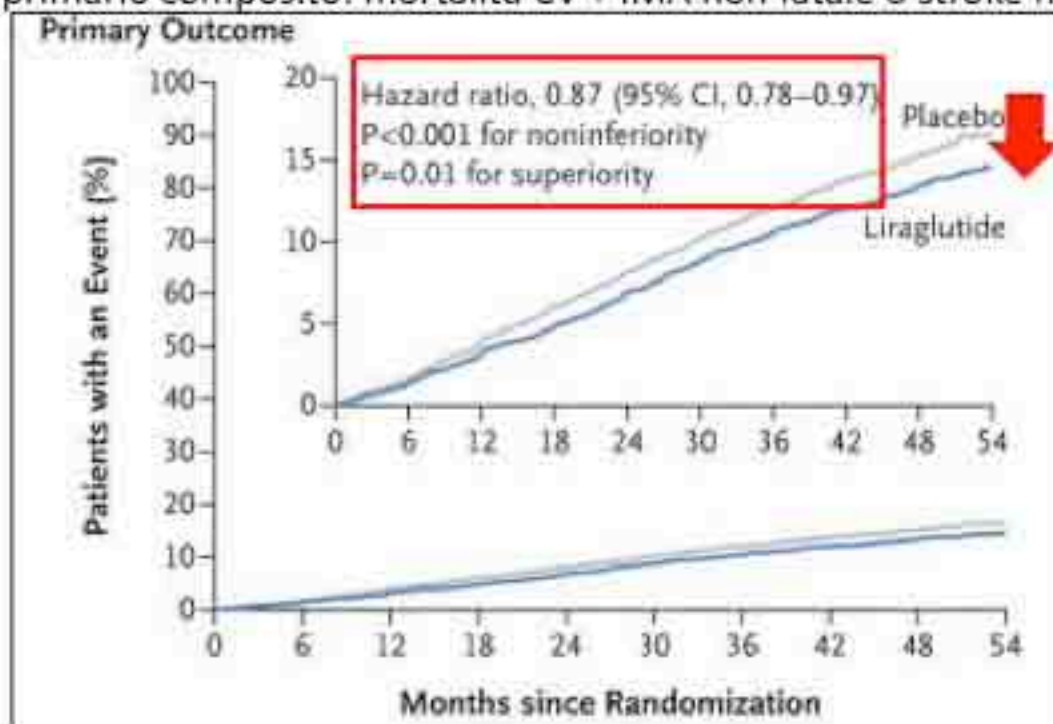
Studio	Molecola	Mortalità CV Eventi CV, Stroke	Ospedalizzazioni Per scompenso cardiaco
ELIXA (NEJM, 2015)	Lixisenatide	↔	↔
LEADER (NEJM, 2016)	Liraglutide	↓	↔
SUSTAIN-6 (NEJM 2016)	Semaglutide	↓	↔
EXSCEL (NEJM 2017)	Exenatide o.w.	↔	↔



L'evidenza scientifica: Liraglutide riduce gli eventi CV



RCT; Liraglutide vs placebo; 9340 pz con DMT2, di cui 81.3% con MCV; follow-up = 3.8 anni;
Outcome primario composito: mortalità CV + IMA non fatale o stroke non fatale





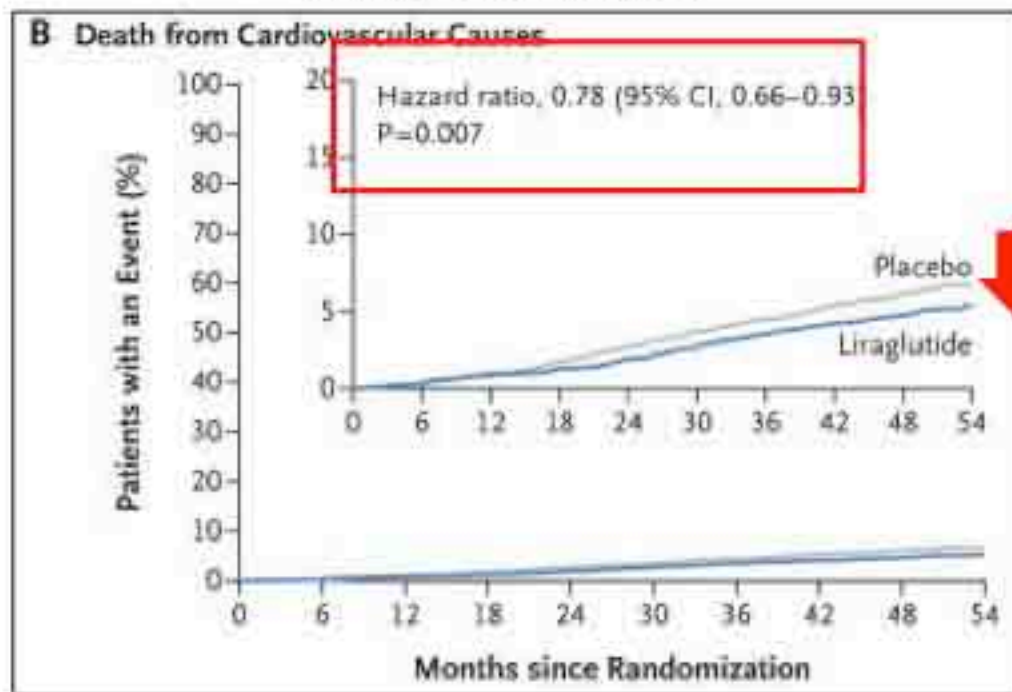
L'evidenza scientifica: Liraglutide riduce gli eventi CV



ITALIAN CHAPTER



RCT; Liraglutide vs placebo; 9340 pz con DMT2, di cui 81.3% con MCV; follow-up = 3.8 anni;
Outcome: mortalità CV



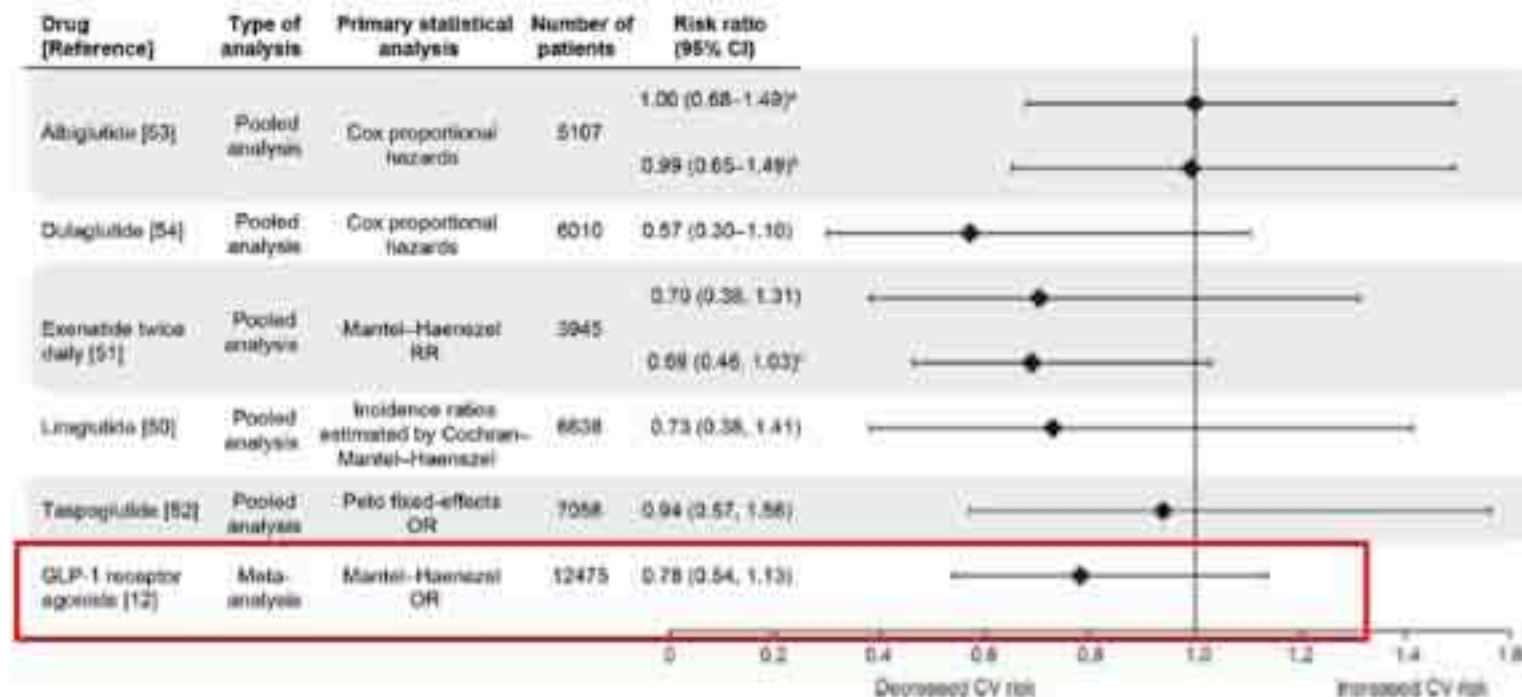


L'evidenza scientifica: effetti cardiovascolari degli Agonisti Recettoriali del GLP-1



Roma, 9-12 novembre 2017

Revisione di metanalisi ed RCT (36 paper), rischio CV





Roma, 9-12 novembre 2017

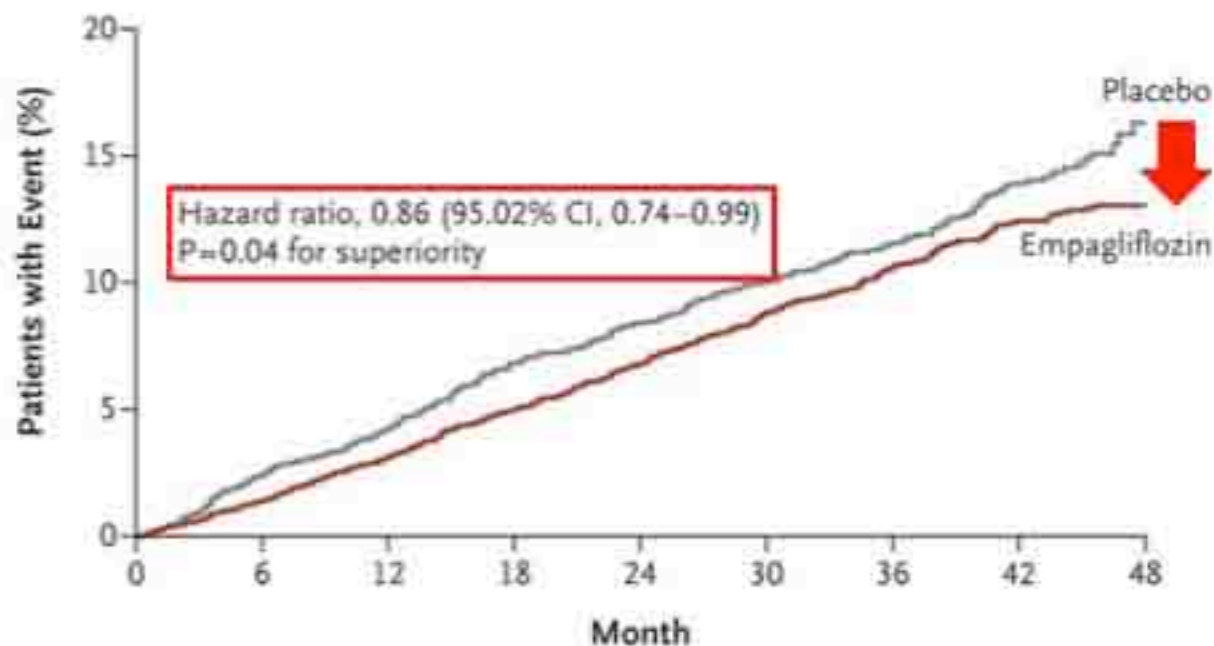
L'evidenza scientifica: Empagliflozin riduce gli eventi CV



ITALIAN CHAPTER



RCT; Empagliflozin vs placebo; 7020 pz con DMT2, tutti con MCV; follow-up = 2.6 anni;
Outcome primario composito: mortalità CV + IMA non fatale o stroke non fatale



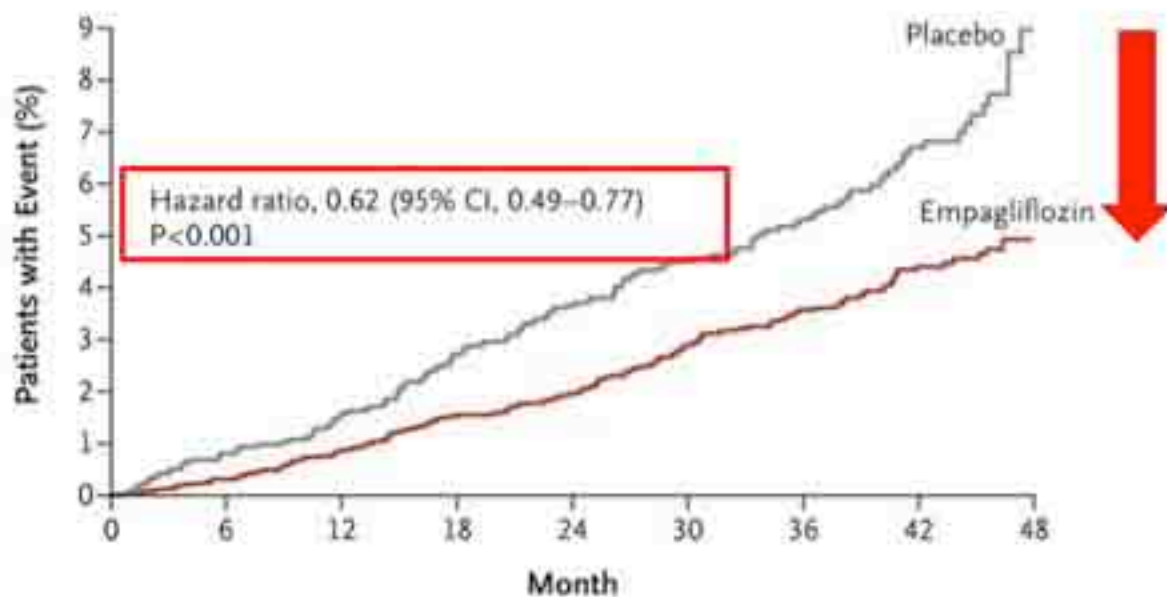


Roma, 9-12 novembre 2017

L'evidenza scientifica: Empagliflozin riduce gli eventi CV



RCT; Empagliflozin vs placebo; 7020 pz con DMT2, tutti con MCV; follow-up = 2.6 anni;
Outcome: mortalità CV





Roma, 9-12 novembre 2017

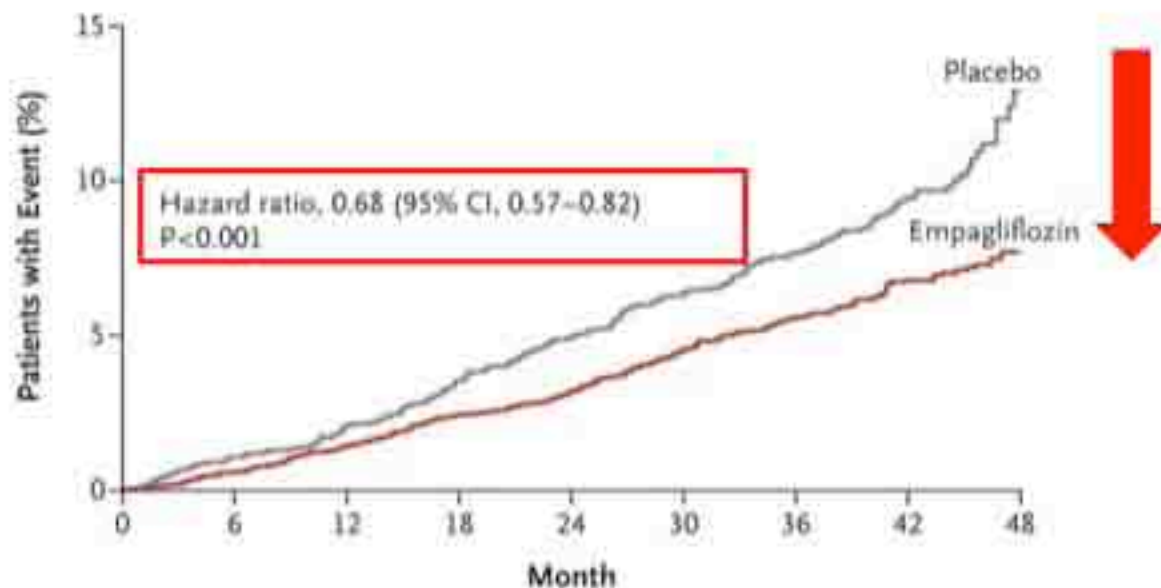
L'evidenza scientifica: Empagliflozin riduce gli eventi CV



ITALIAN CHAPTER



RCT; Empagliflozin vs placebo; 7020 pz con DMT2, tutti con MCV; follow-up = 2.6 anni;
Outcome: mortalità per ogni causa

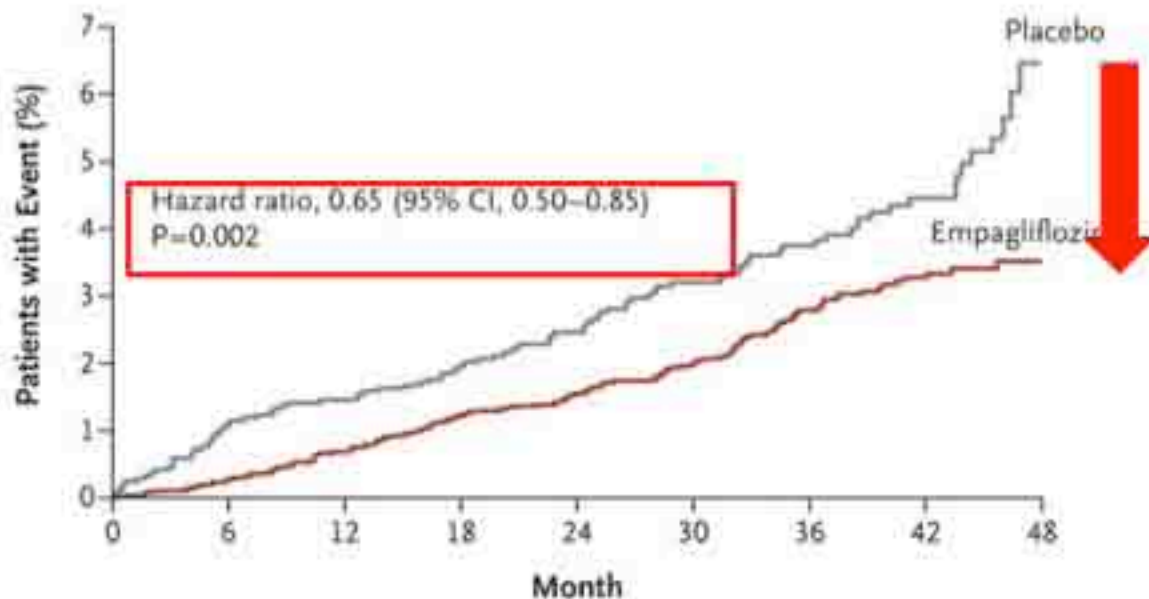




L'evidenza scientifica: Empagliflozin riduce gli eventi CV



RCT; Empagliflozin vs placebo; 7020 pz con DMT2, tutti con MCV; follow-up = 2.6 anni;
Outcome: ricoveri per scompenso cardiaco





L'evidenza scientifica: Canagliflozin riduce gli eventi CV ma aumenta il rischio di amputazione



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

RCT; Canagliflozin vs placebo; 10142 pz con DMT2; 65.6% con storia di MCV; follow-up = 3.4 anni;

Outcome primario composito: mortalità CV + IMA non fatale o stroke non fatale
→ **Significativa riduzione**

(HR = 0.86; 95%CI, 0.75-0.97; P < 0.001 per non inferiorità; P = 0.02 per superiorità)

Outcome renale composito: riduzione del GFR + dialisi + mortalità renale
→ **Significativa riduzione**

(HR, 0.60; 95% CI, 0.47 to 0.77).

MA

Aumentato rischio di amputazione

(HR = 1.97; 95% CI, 1.41 to 2.75)



L'evidenza scientifica: gli inibitori dell'SGLT2 riducono le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco

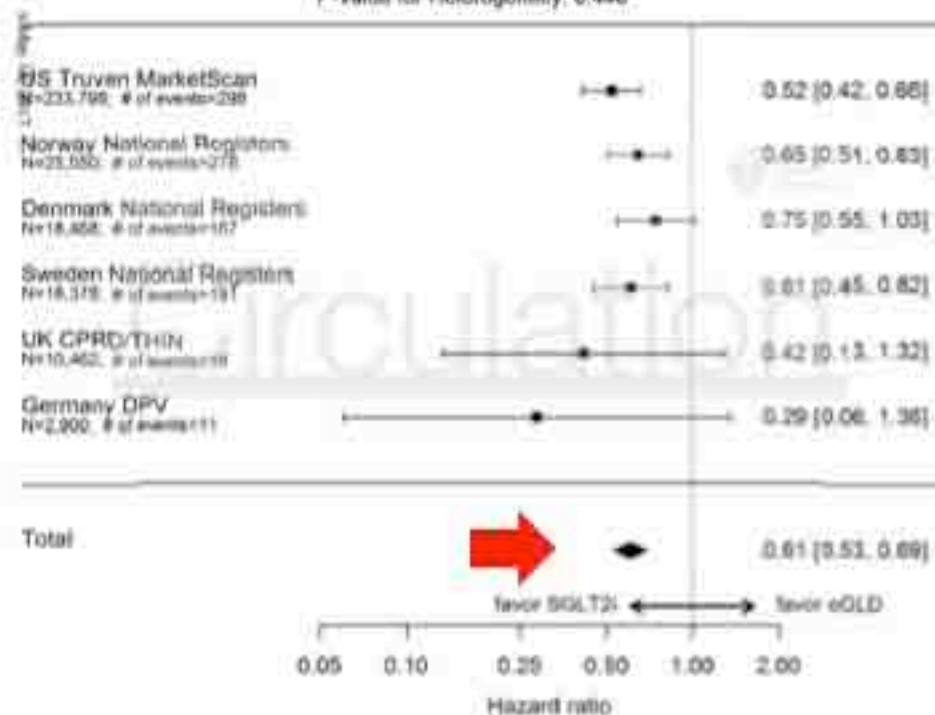


Roma, 9-12 novembre 2017

CVD-REAL: studio real-life, di registro su 309,056 pazienti in 6 nazioni

P-value for SGLT-2i vs. oGLD comparison: <0.001

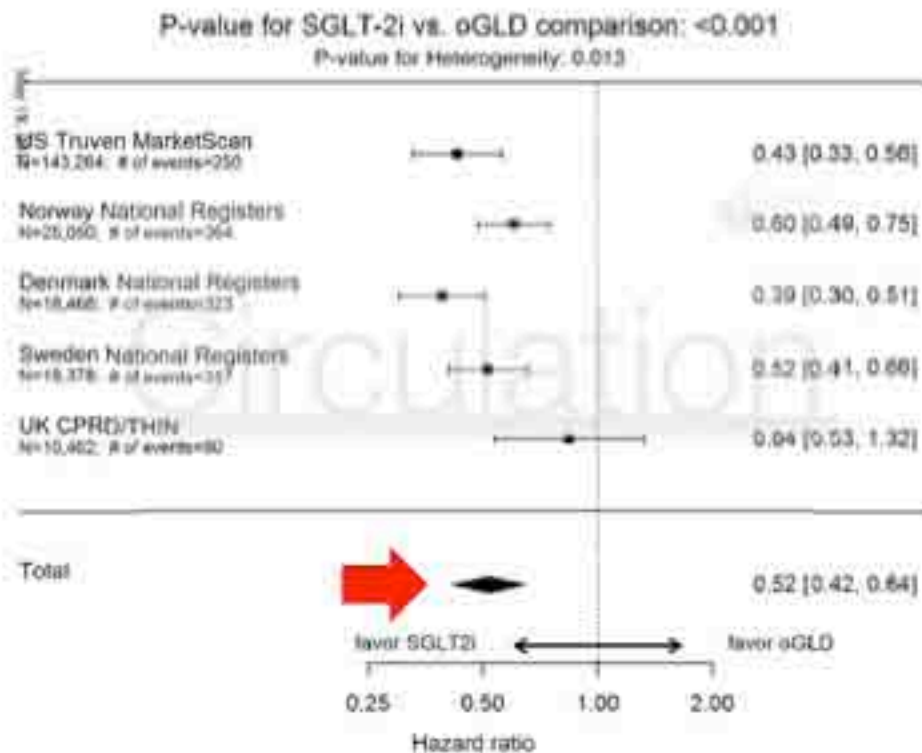
P-value for Heterogeneity: 0.440



L'evidenza scientifica: gli inibitori dell'SGLT2 riducono la mortalità per tutte le cause



Roma, 9-12 novembre 2017





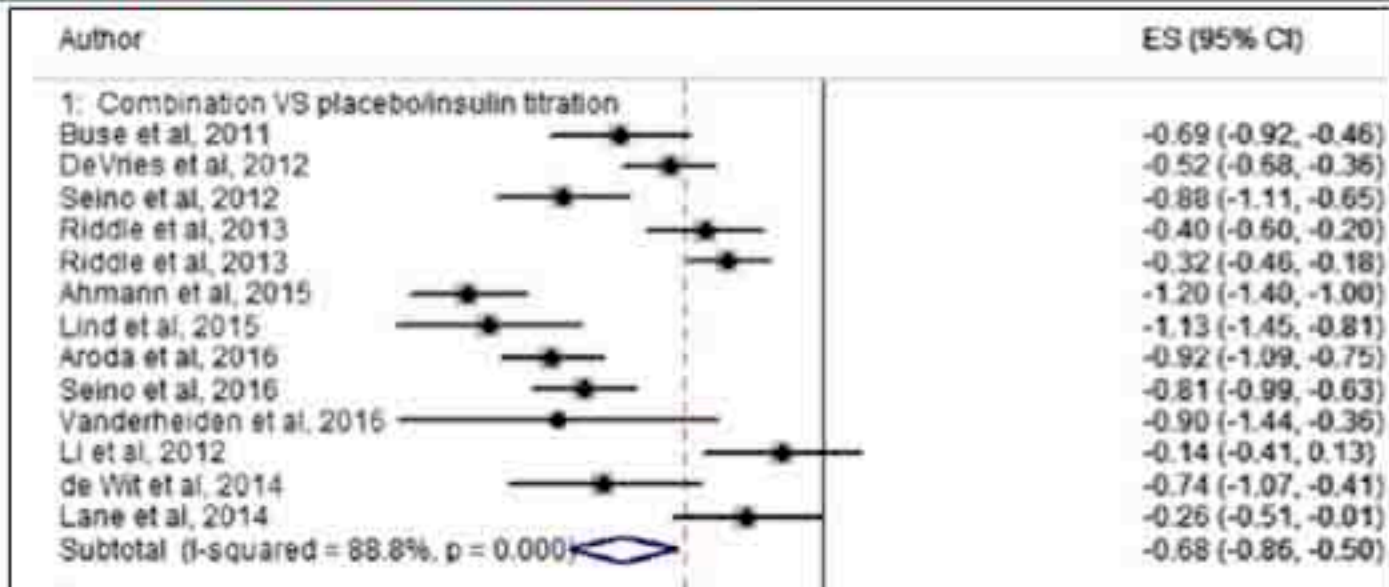
When Intensive Insulin Therapy (MDI) Fails in Patients With Type 2 Diabetes: Switching to GLP-1 Receptor Agonist Versus Insulin Pump

*Ohad Cohen,¹ Sebastiano Filetti,²
Javier Castañeda,³ Marianna Maranghi,²
and Mariela Glandt⁴*

Diabetes Care 2016;39(Suppl. 2):S180-S186 | DOI: 10.2337/dcS15-3029

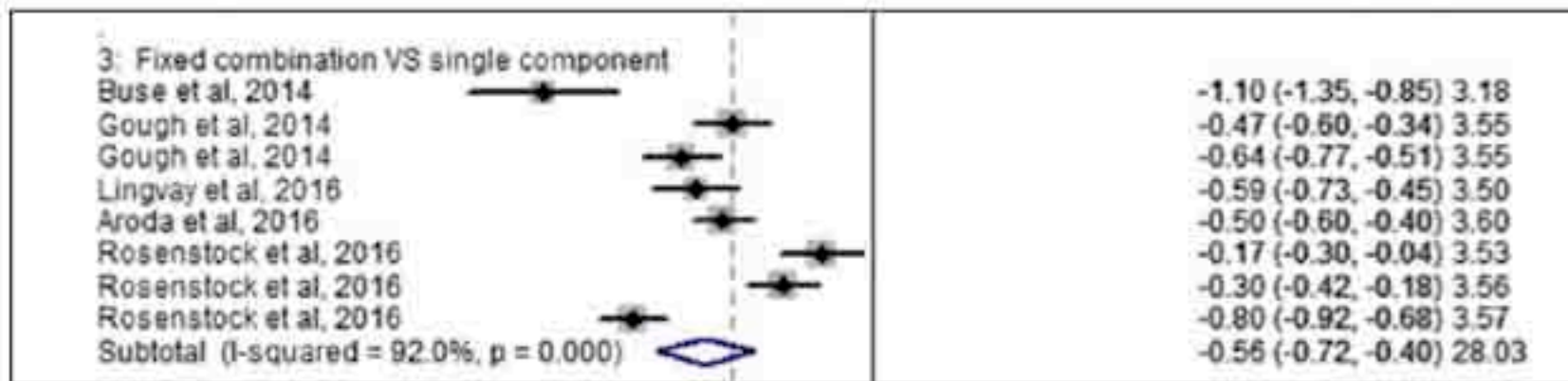
Metanalisi, 19 RCT, 7053 persone con DMT2, GLP-1RAs in add on a terapia insulinica

La combinazione **GLP-RA + Insulina determina una significativa riduzione dell'A1c rispetto a placebo/titolazione insulinica** (-0.76%, 95%CI 0.96-0.57, P < 0.001)



Metanalisi, 19 RCT, 7053 persone con DMT2, GLP-1RAs in add on a terapia insulinica

La combinazione a dosi fisse GLP-RA + Insulina determina una **significativa riduzione dell'A1c rispetto a intensificazione insulinica** (-0.56%, 95%CI 0.72-0.40).





Come raggiungere il target: scelta del farmaco



Roma, 9-12 novembre 2017

ITALIAN CHAPTER

Inibitori DDP-4, Agonisti Recettoriali GLP-1, Inibitori SGLT2: istruzioni per l'uso - Rimborsabilità

	Inibitori del DPP-4					Analoghi/agonisti GLP-1			Inibitori SGLT-2		
	Staglipitn	Vildagliptn	Saxagliptn	Lixaglipitn	Alogliptn	Liraglutide	Semaglutide**	Lixisenalide	Empagliflozin	Ceragliptn	Empagliflozin
Monoterapia	✓*	✓*	✓*	✓*	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓
In aggiunta a metformina	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
In aggiunta a sulfoniluree	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
In aggiunta a glitazoni	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✗
In aggiunta a insulina basale / rapid	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓
Triplice terapia non-glitazoni	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Triplice terapia metformina	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗

Limite principale: HbA1c = 7.5-8.5% (9.0%)

Limite principale:
GFR > 60 ml/min

*Rimborsabile in monoterapia soltanto in pazienti con clearance della creatinina (Cockcroft-Gault) > 30ml/min

**Semaglutide = esemaglutide + azione di rilascio prolungata



STOP insulina lispro, prosegue glargine 22 UI

Inizia liraglutide 0,6 con indicazione ad aumento a 1,2, ev 1,8

Luglio 2016: Terapia in atto: ramipril + idroclorotiazide 10+25 mg, cardioASA, nebivololo 5 mg, atorvastatina 40 mg, LT4 100 mcg/die, liraglutide 1,8, insulina glargine 28 UI ore 23

EO: peso 78 (- 6 kg) PAOS 135/80

Controllo cardiologico 3/2016: buon compenso emodinamico, sospesa doppia anti-aggregazione, FE 55%

Programmato TE



6/2016: glicemia 110, HbA1c 7,4%, creatinina 0,9, colesterolo tot 132, TG 144, HDL 41, LDL 62, es urine nn, microalbuminuria neg

Data	risveglio	2 h dopo colazione	Prima di pranzo	2 h dopo pranzo	Prima di cena	2 h dopo cena	Bed time	altro
	114					156		
	112					148		
	127			162				
	128					164		
	104	154						
	106			147				
	116					143		

Monitoraggio glicemico?



Diabete mellito 2: approccio terapeutico integrato

Monitoraggio glicemico: opportunità o costo ?

Alessandra Sforza

UOSD di Endocrinologia

AUSL di Bologna



Cura del diabete



Roma, 9-12 novembre 2017

“I diabetici devono assumere un ruolo attivo nel piano di cura formulato come una alleanza terapeutica personalizzata fra il paziente, la sua famiglia e i membri del team diabetologico ...”

Livello della prova VI – Forza della raccomandazione B

Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito - 2016

HBA1c

- indicatore della glicemia media nei 2-3 mesi precedenti
- esprime i livelli medi di glicemia giornaliera → esposizione glicemica
- non riflette la variabilità glicemica

SMBG

- permette un controllo glicemico “real time”
- identifica iperglicemie e ipoglicemie
- fornisce informazioni sul controllo post-prandiale
- empowerment del paziente

CGM

- valutazione elettiva della variabilità glicemica



Roma, 9-12 novembre 2017

Automonitoraggio glicemico



ITALIAN CHAPTER



monitoraggio della **glicemia capillare**
effettuato da un **paziente formato e competente** finalizzato alla **interpretazione**
dei risultati e alla messa in atto di interventi
terapeutici atti a migliorare / **ottimizzare il**
compenso glicemico in collaborazione con il
team diabetologico di riferimento



Roma, 9-12 novembre 2017

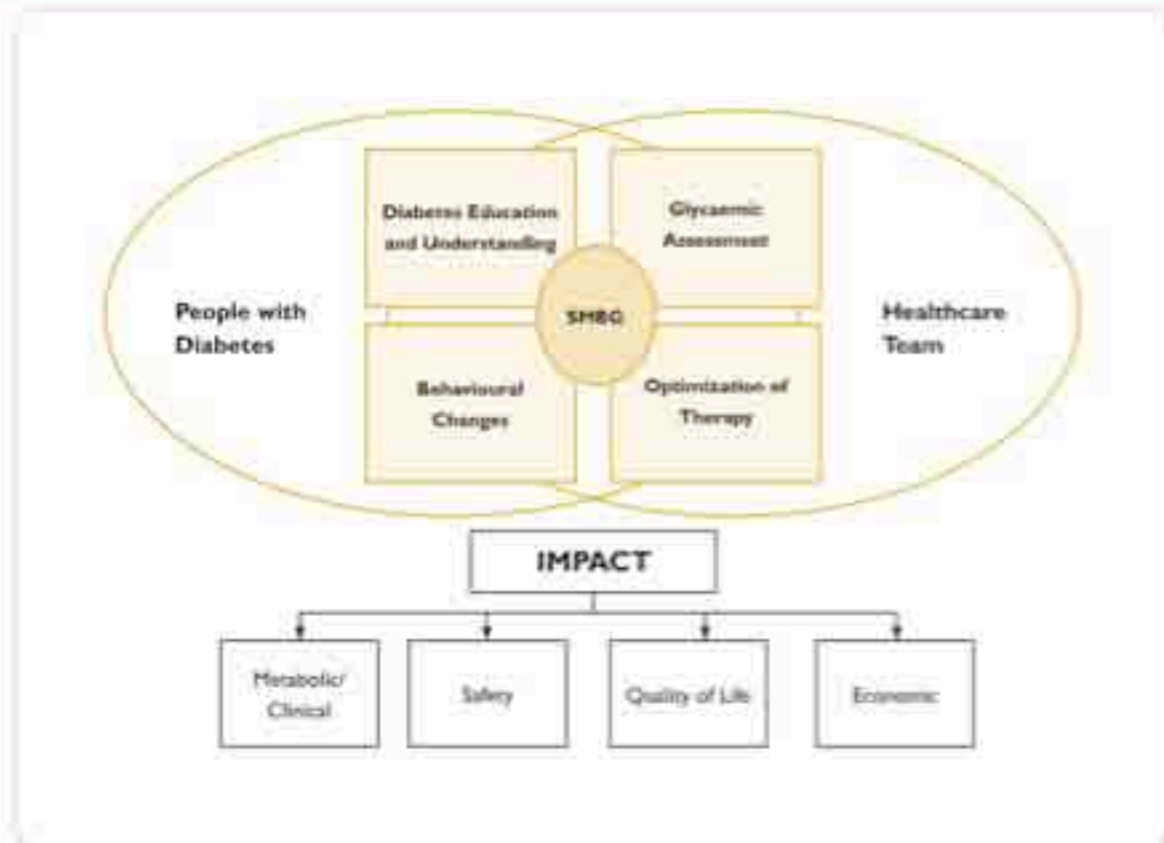
SMBG as a Component of the Education/ Treatment Programme



ITALIAN CHAPTER



I.D.F. 2009





- adeguare il bolo insulinico ai valori glicemici (fattore di correzione)
- identificare iperglicemie post-prandiali
- identificare ipoglicemie asintomatiche e documentare quelle sintomatiche
- verificare impatto dell'alimentazione e dell'attività fisica sulla glicemia
- valutare l'effetto di terapie o patologie intercorrenti sul compenso glicemico



Diabetici tipo 1 e tipo 2 insulino trattati

L'autocontrollo glicemico domiciliare è assolutamente indispensabile per i pazienti con diabete tipo 1 e con diabete tipo 2 insulino-trattati
In questi soggetti l'autocontrollo glicemico va considerato parte integrante della terapia.

Livello della prova II - Forza della raccomandazione A e B rispettivamente



Roma, 9-12 novembre 2017

Autocontrollo glicemico



ITALIAN CHAPTER



Diabetici tipo 2 non insulino-trattati



Dati controversi



Roma, 9-12 novembre 2017

SMBG nei DM2 non IRI



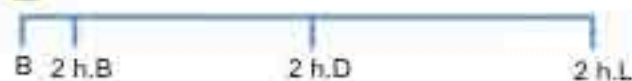
ITALIAN CHAPTER



Gruppo A – controllo

n.96

1 profilo/mese



Gruppo B

n.177

2 profili/mese



Follow-up 6 mesi

Bonomo K. et al. . Diab. Res. & Clin. Prac. (2010)

	Gruppo A		Gruppo B	
	Si-Com	No-Com	Si-Com	No-Com
HbA1c base	7,97 +/- 0,72	8,20 +/- 0,96	8,09 +/- 0,84	8,03 +/- 0,80
HbA1c 6 m.	7,78 +/- 1,05	7,79 +/- 0,88	7,60 +/- 0,73	8,08 +/- 1,02
p	0,067	0,11	<0,001	0,70

	Gruppo A complianti		Gruppo B complianti		p
	base	dopo 6 m	base	dopo 6 m	
Fasting	7.70 +/-1.45	7.64 +/-1.78	7.63 +/-1.57	7.19 +/-1.52	0.013
2 h. B	8.51 +/-1.68	8.30 +/-1.80	8.79 +/-1.99	8.19 +/-1.63	0.004
Pre L			7.49 +/-1.93	6.91 +/-1.43	0.003
2 h. L	8.99 +/-2.05	8.74 +/-2.00	9.10 +/-1.91	8.73 +/-1.55	0.122
Pre D			7.18 +/-1.82	6.68 +/-1.50	0.037
2 h. D	8.88 +/-1.82	9.04 +/-2.21	9.04 +/-1.67	8.50 +/-1.63	0.002



SMBG nei DM2 non IRI



Nei diabetici tipo 2 non insulino-trattati una strategia di automonitoraggio a 6 punte ogni 2 settimane si associa ad una significativa riduzione della HbA1c senza aumentato rischio ipoglicemico **solo nei pazienti complianti**

La compliance è più frequente nei pazienti seguiti con una strategia di automonitoraggio meno intensiva (73% vs, 44%)

Non vi è evidenza che i medici utilizzino le informazioni derivate dal SMBG per correggere nello specifico le iperglicemie post-prandiali



SMBG in DM2 non IRI



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Article: Care Delivery

ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with Type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial

M. Franciosi, G. Scavone, F. Pellegrini, A. Casadei*, A. Corallo, L. Cobelli, R. D'Amico, E. Ferrero*, L. Scavone*, A. Nicolucci and on behalf of the ROSES Study Group

Conclusions A self-monitoring disease management strategy, primarily led by diabetes nurses and allowing a timely and efficient use of self-monitoring readings, is able to improve metabolic control, primarily through lifestyle modifications leading to weight loss.

RCT su S
educazio

Diabet. Med. 28, 765-776 (2011)

- 62 DM2 = 46 intervento; 16 controllo
- durata media = 3.3 +/- 3.7 aa.
- HbA1c media = 64 (53-75 mmol/mol)
- singolo ipo orale = met, SU, glitazoni
- follow-up = 6 mesi
- controlli telefonici mensili (infermiere); visite trimestrali
- outcome primario = Δ Hba1c a 6 mesi
- outcomes secondari = % pt con HbA1c < 53 mmol/mol
Δ peso, PA e profilo lipidico

Studio Roses

	base	dopo 6 mesi	p
HbA1c (mmol/mol)			
• SMBG	63 +/- 1	50 +/- 1	0.04
• Controlli	63 +/- 3	55 +/- 3	
			0.02
• SMBG	31.8 +/- 0.7	30.2 +/- 0.7	0.03
• Controlli	30.2 +/- 1.1	30.1 +/- 1.2	
CA (cm)			
• SMBG	107.3 +/- 1.8	102.9 +/- 1.8	0.01
• Controlli	106.1 +/- 3.1	105.2 +/- 3.0	
% HbA1c < 53 mmol/mol			
• SMBG		61.9 %	0.005
• Controlli		20 %	



Autocontrollo glicemico

Roma, 9-12 novembre 2017



Self monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin (Review)

Diabetici tipo 2 non insulino-trattati

Malanda UL et al. (2012)

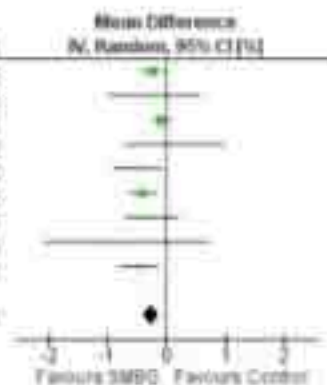


Study or Subgroup	SMBG			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI [1]
	Mean [1]	SD [1]	Total	Mean [1]	SD [1]	Total		
Barnes 2008	-1.15	1.14	311	-0.95	1.29	299	22.0%	-0.24 [-0.41, -0.06]
Davieson 2007	-0.6	1.8	43	-0.6	2.1	45	2.9%	-0.20 [-0.88, 0.58]
DIOEM trial 2007 (1)	-0.15	0.81	501	-0.08	0.73	192	27.7%	-0.07 [-0.32, 0.08]
Fordhouse 1999	-0.36	3.14	68	-0.5	1.54	68	2.3%	0.14 [-0.68, 0.97]
Franciosi 2011	-1.2	0.81	40	-0.7	0.7	36	7.9%	-0.58 [-0.92, -0.06]
Quero 2002	-0.9	1.54	345	-0.5	1.54	344	18.3%	-0.40 [-0.63, -0.17]
Keech 2010	-0.18	0.87	22	-0.07	0.75	18	7.0%	-0.25 [-0.70, 0.20]
Muchmore 1994	-1.54	1.40	12	-0.86	1.07	11	0.9%	-0.69 [-2.07, 0.69]
TIMO study group 2002	-1	1.00	112	-0.54	1.41	110	11.2%	-0.48 [-0.78, -0.18]
Total (95% CI)			1261			1003	100.0%	-0.26 [-0.38, -0.13]

Heterogeneity: Tau² = 0.01, I² = 11.78, df = 8 (P = 0.18), P = 29%

Test for overall effect: Z = 3.99 (P = 0.000)

(1) Both intervention groups are combined



HbA1c

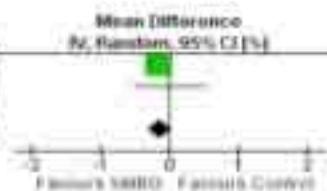
a 6 mesi

Study or Subgroup	SMBG			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI [1]
	Mean [1]	SD [1]	Total	Mean [1]	SD [1]	Total		
Davieson 2007 (1)	-0.15	0.78	301	0	1.02	152	69.1%	-0.15 [-0.33, 0.03]
Keech 2010	-0.1	0.9	22	-0.1	0.9	18	10.9%	0.00 [-0.52, 0.52]
Total (95% CI)			323			170	100.0%	-0.13 [-0.31, 0.04]

Heterogeneity: Tau² = 0.00, I² = 0.00, df = 1 (P = 0.60), P = 0%

Test for overall effect: Z = 3.50 (P = 0.000)

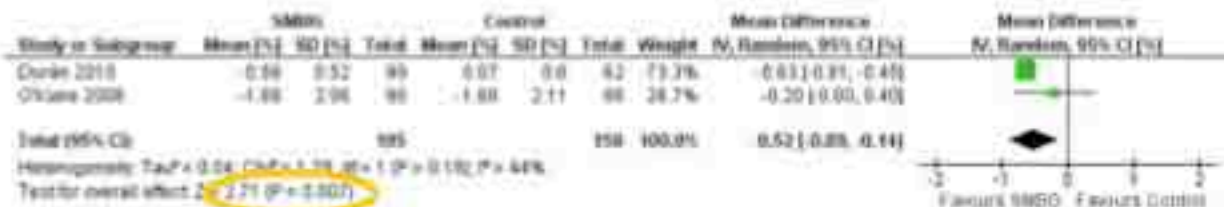
(1) Both intervention groups are combined



a 12 mesi



Diabetici tipo 2 non insulino-trattati di nuova diagnosi



HbA1c

a 12 mesi



Diabetici tipo 2 non insulino-trattati

L'autocontrollo glicemico domiciliare, con diversa frequenza di misurazione, in genere a scacchiera (giornaliera, settimanale o mensile), è estremamente utile anche nei pazienti con diabete tipo 2 in terapia non insulinica ma solo in presenza di una azione educativa strutturata e di una attenta condivisione del diario glicemico da parte del team diabetologico.

Livello della prova II - Forza della raccomandazione B



Diabetici tipo 2 non insulino-trattati

SMBG should **be used** only when individuals with diabetes (and/or their care-givers) and/or their healthcare providers have the knowledge, skills and willingness to incorporate SMBG monitoring and therapy adjustment into their diabetes care plan in order to attain agreed treatment goals

SMBG should **be considered at the time of diagnosis** to enhance the understanding of diabetes as part of individuals' education and to facilitate timely treatment initiation and titration optimization.

SMBG should also **be considered** as part of ongoing diabetes self-management education to assist people with diabetes to better understand their disease and provide a means to actively and effectively participate in its control and treatment, modifying behavioural and pharmacological interventions as needed, in consultation with their healthcare provider.

Continuous Glucose Monitoring (CGM)

variabilità glicemica

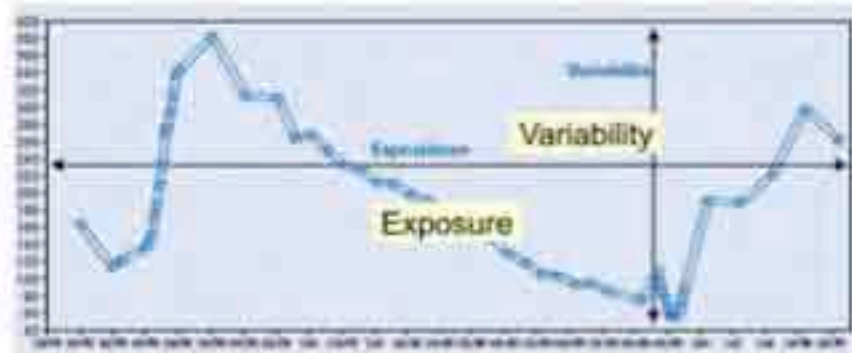
frequenza e ampiezza della fluttuazione
attorno alla media dei valori glicemici
giornalieri

CGM

esposizione glicemica

media delle glicemie di un determinato
periodo di tempo

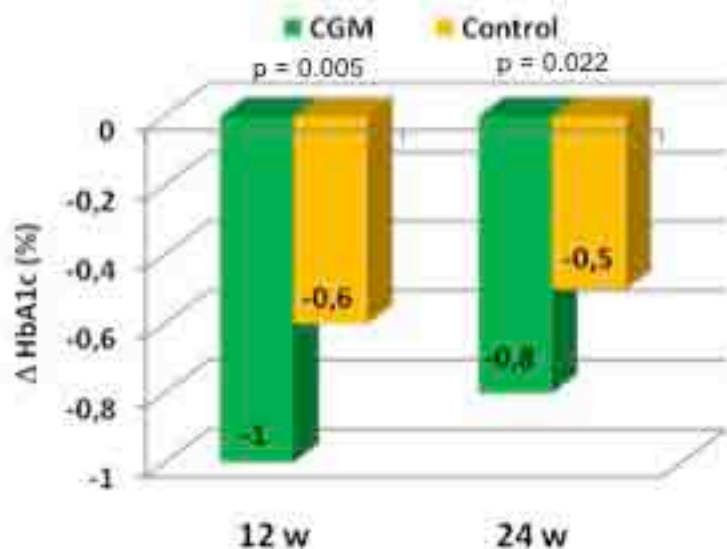
HbA1c





DIAMOND Study

158 DM2 in basal-bolus (79 CGM 79 SMBG)



Follow-up 6 mesi

Annals of Internal Medicine 2017;167:365-374 ORIGINAL RESEARCH

Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections

A Randomized Trial

Roy W. Beck, MD, PhD; Terry D. Siddleworth, PhD; Katrina Ruedy, MSPH; Andrea Ahmann, MD; Steve Heller, Ed, LD, CDE; David Kruger, MSN, APN-BC; Janet B. McGill, MD; William Polonsky, PhD; David Pinos, MD; Stephen Aronoff, MD; Ronnie Aronson, MD; Ellen Taubli, MD; Craig Kollman, PhD; and Richard Bergerson, MD; for the DIAMOND Study Group*

- A high percentage of adults who received multiple daily insulin injections for type 2 diabetes used CGM on a daily or near-daily basis (6,7 days x week) for 24 weeks and had improved glycemic control
- Because few insulin-treated patients with type 2 diabetes currently use CGM, these results support an additional management method that may benefit these patients



Flash Glucose-Sensing Technology in DM2 insulino trattati



Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial

Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial

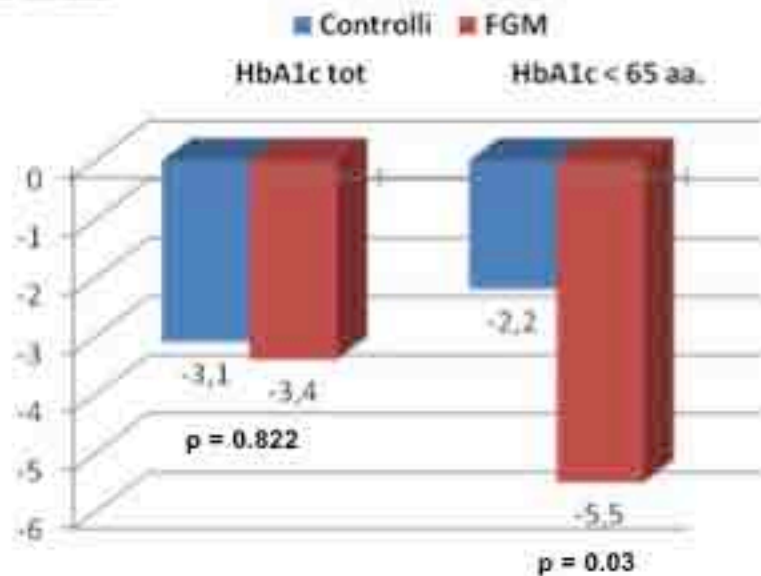
Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial



Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial

Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial

224 DM2 in basal-bolus (149 FGS 75 SMBG)
Follow-up 6 mesi



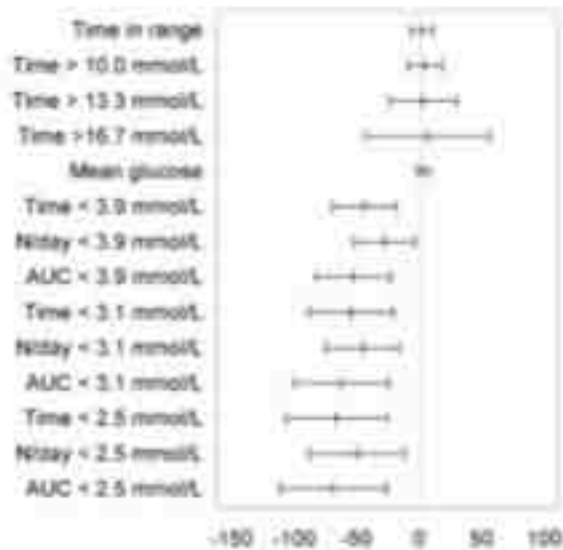
non differenze significative rispetto a SMBG in termini di riduzione della HbA1c nell'intero gruppo

differenze significative solo nei pazienti più giovani

Flash Glucose-Sensing Technology in DM2 insulino trattati



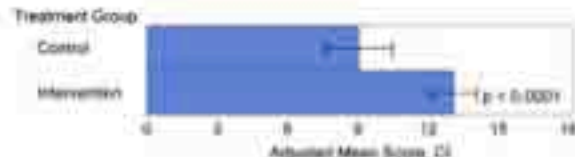
Ipoglicemie



Soddisfazione e distress

Total treatment satisfaction score

DTSQ score



DQoL scores

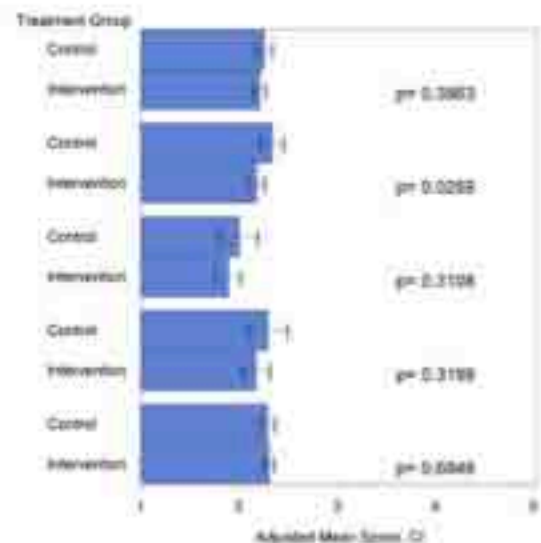
Total core scale score

Subscore: Satisfaction with treatment

Subscore: Social worry

Subscore: Diabetes worry

Subscore: Impact of treatment





SMBG – quando



Roma, 9-12 novembre 2017

Diabetico tipo 1 e tipo 2 in basal-bolus

a digiuno	per adeguare basale (bed time e FG next day)
prima di ogni bolo prandiale	adeguare dose insulinica a valore glicemico e CHO
dopo i pasti	quando occorre verifica rapporto I/CHO nella gravida con diabete pregestazionale
prima di andare a letto	per prevenire ipo notturne adeguare basale (bed time e FG next day)
prima di un esercizio fisico	verificare se sostenere attività; attendere e correggere con IRI; integrare con CHO
nel sospetto di ipoglicemia e dopo sua correzione	
prima di mettersi alla guida	
in corso di malattie intercorrenti	se alimentazione non adeguata controlli ad intervalli regolari



Diabetico tipo 2 in ADO

a digiuno	per verificare compenso per titolare basale (ADO + basale)
dopo 2 ore dai pasti	adeguamento dose secretagogo verifica iperglicemie post-prandiali
prima di andare a letto	per prevenire ipo notturne
nel sospetto di ipoglicemia e dopo sua correzione	
tardo pomeriggio	se secretagoghi a lunga emivita (ipoglicemie)
in corso di malattie intercorrenti	se alimentazione non adeguata controlli ad intervalli regolari



Staging frequenza monitoraggio



Classe 1	Paziente in trattamento insulinico intensivo (basal bolus o con microinfusore)
Classe 2	Paziente in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato
Classe 3	Paziente in trattamento con ipoglicemizzanti orali secretagoghi
Classe 4	Paziente in trattamento dietetico e/o con farmaci insulino sensibilizzanti
Classe 5	Paziente con diabete gestazionale (GDM)



SMBG – frequenza



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Classe	Periodicità SMBG
1. Paziente in trattamento insulinico intensivo (basal-bolus o con microinfusore)	<ul style="list-style-type: none">▪ Pazienti in terapia insulinica basal-bolus (suggerite/raccomandate 150 misurazioni/mese).▪ Pazienti in terapia con microinfusore, pazienti con diabete pregestazionale in gravidanza e soggetti con età inferiore a 18 anni (suggerite/raccomandate 250 misurazioni/mese).▪ Bambini con età inferiore a 6 anni (suggerite/raccomandate 300 misurazioni/mese)▪ Pazienti che iniziano il trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 200 misurazioni/mese per il primo trimestre)▪ Pazienti con diabete tipo 2 in terapia insulinica basal-bolus, in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 125 misurazioni/mese)▪ È consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.



SMBG – frequenza



Roma, 9-12 novembre 2017

Classe	Periodicità SMBG
2. Paziente in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato con farmaci non insulinici orali o iniettivi	<ul style="list-style-type: none">▪ Pazienti in trattamento combinato con sola 1 insulina basale (suggerite/ raccomandate 40-50 mis./mese).▪ Pazienti in terapia insulinica basale o combinata che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e soggetti che svolgono professioni che espongono a un rischio di conseguenze gravi in caso di ipoglicemia (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) (suggerite/ raccomandate 75-100 misurazioni/mese).▪ Pazienti che iniziano la terapia insulinica (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/ mese per il primo trimestre)• Pazienti in trattamento con insulina 2 volte al giorno(suggerite/raccomandate 80-100 misurazioni/mese)• Pazienti in trattamento con insulina 3 volte al giorno (suggerite/raccomandate 100-150 misurazioni/mese)• È consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.



SMBG – frequenza



Roma, 9-12 novembre 2017

Classe	Periodicità SMBG
3. Paziente in trattamento con ipoglicemizzanti orali secretagoghi che possono causare ipoglicemia	<ul style="list-style-type: none">▪ Pazienti in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 15-20 misurazioni/mese).▪ Pazienti che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e soggetti che svolgono professioni che espongono a un rischio di conseguenze gravi in caso di ipoglicemia (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) (suggerite/ raccomandate 30-40 misurazioni/mese).▪ Pazienti alla diagnosi e periodicamente, soprattutto quando viene modificata la terapia, in condizioni cliniche particolari (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/mese per un periodo limitato 3-6 mesi)▪ È consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.



SMBG – frequenza



Roma, 9-12 novembre 2017

Classe	Periodicità SMBG
4. Paziente in trattamento dietetico e/o con farmaci che non causano ipoglicemia	<ul style="list-style-type: none">▪ Fase iniziale del trattamento e periodi di compenso precario (suggerite/raccomandate 10-15 misurazioni/mese).▪ Fasi di buon compenso (suggerite/raccomandate 3-5 misurazioni/ mese)▪ È consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell' evento.
5. Paziente con diabete gestazionale	<ul style="list-style-type: none">▪ Pazienti in trattamento dietetico (suggerite/raccomandate 75 misurazioni/mese)▪ Pazienti in trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 100-250 misurazioni/ mese in relazione alla situazione clinica)




Roma, 9-12 novembre 2017

Autocontrollo glicemico



ITALIAN CHAPTER



 Regione Emilia-Romagna

SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

DIREZIONE GENERALE SANITÀ E POLITICHE
SOCIALI E PER L'INTEGRAZIONE

**Linee di indirizzo regionali per un uso appropriato dei
dispositivi medici per l'autocontrollo e l'autogestione nel
Diabete Mellito**

Ottobre 2015



Staging frequenza monitoraggio



	Condizione	N° autocontrolli/die	Quantità strisce
Classe 1	Terapia insulinica intensiva basal bolus	4-5 controlli	125/mese 150/mese se DM1
Classe 1	Microinfusore (CSII)	con SAP o rt-CGM senza SAP	100/mese 200/mese
Classe 1	Flash-monitoring		100/mese
Classe 1	Gravidanza in donna diabetica		200/mese



Staging frequenza monitoraggio



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

	Condizione	N° autocontrolli/die	Quantità strisce
Classe 2	Terapia insulinica convenzionale o mista	N° controlli pari al n° iniezioni + 20%	1 insulina = 40 mese 2 insuline = 75 mese 3 insuline = 110 mese
Classe 3	Terapia ipoglicemizzante orale con farmaci secretagoghi	N° controlli pari a profilo settimanale su 4 punti	25/mese
		Fino a 2 controlli/die in presenza di rischio ipoglicemie o conseguenze gravi della terapia	60/mese
Classe 3	Metformina/glitazoni/inibitori DPP4/analoghi GLP1 in associazione	con insulina o secretagoghi (vedi classe corrispondente)	
Classe 4	Terapia dietetica o monoterapia con metformina/ glitazoni/ DPP4/ altri ipoglicemizzanti	solo in caso di stili di vita a rischio ipoglicemico o per concomitante uso di farmaci che peggiorano compenso o per malattie intercorrenti o per valutare efficacia terapia	25/mese



GDM

	Condizione	N° autocontrolli/die	Quantità striscie
Classe 5	Diabete gestazionale in sola dieta	Fino a 4 die	75-125/mese
Classe 5	Diabete gestazionale in terapia insulinica		150-200/mese



- **SMBG:**
 - indispensabile nella cura del paziente diabetico tipo 1 e tipo 2 insulino trattato
 - utile nel diabetico tipo 2 in trattamento orale con segretagoghi, per prevenire le ipoglicemie e identificare le iperglicemie post-prandiali
 - potenzialmente utile nel diabetico tipo 2 non a rischio ipoglicemico, per identificare le iperglicemie post-prandiali e attuare educazione strutturata



- **rtCGM:**
 - cost-effective nella cura del paziente diabetico tipo 1 con compenso inadeguato, ipoglicemie frequenti e/o inavvertite
 - nel diabetico tipo 2 insulino-trattato con ipoglicemie i dati non sufficienti
- **sistema ibrido FGM:**
 - potenzialmente favorevole nei diabetici tipo 2 a rischio ipoglicemico



Conclusioni

L'autocontrollo glicemico sia con strumenti SMBG convenzionali che con sistema FGM, è cost-effective solo se inserito in un programma di educazione terapeutica strutturata, che consenta un adeguato empowerment del paziente



Conclusioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Data	Digiuno	2 h.col.	Pre-pra	2h.pra	Pre-cen	2h.cen
1/12	90	179		215		180
3/12			140		180	210
4/12	120	165		180		172

HbA1c
7,6 %

Data	Digiuno	2 h.col.	Pre-pra	2h.pra	Pre-cen	2h.cen
1/12	90	120		110		130
3/12	88	122		108		110
4/12	100	115		99		124
15/12	92	125		115		120
18/12	198 (p)					

HbA1c
9,2%



Roma, 9-12 novembre 2017

Diabete Mellito 2: approccio terapeutico integrato



ITALIAN CHAPTER



Take home messages

Olga Eugenia Disoteo
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda
Milano



Obiettivi terapeutici

Non solo glicemia!

Paziente non complicato

- HbA1c \leq 6,5% (48 mmol/mol)
- Pressione arteriosa $<$ 130/80 - $<$ 140/90
- Colesterolo LDL $<$ 100



Obiettivi terapeutici

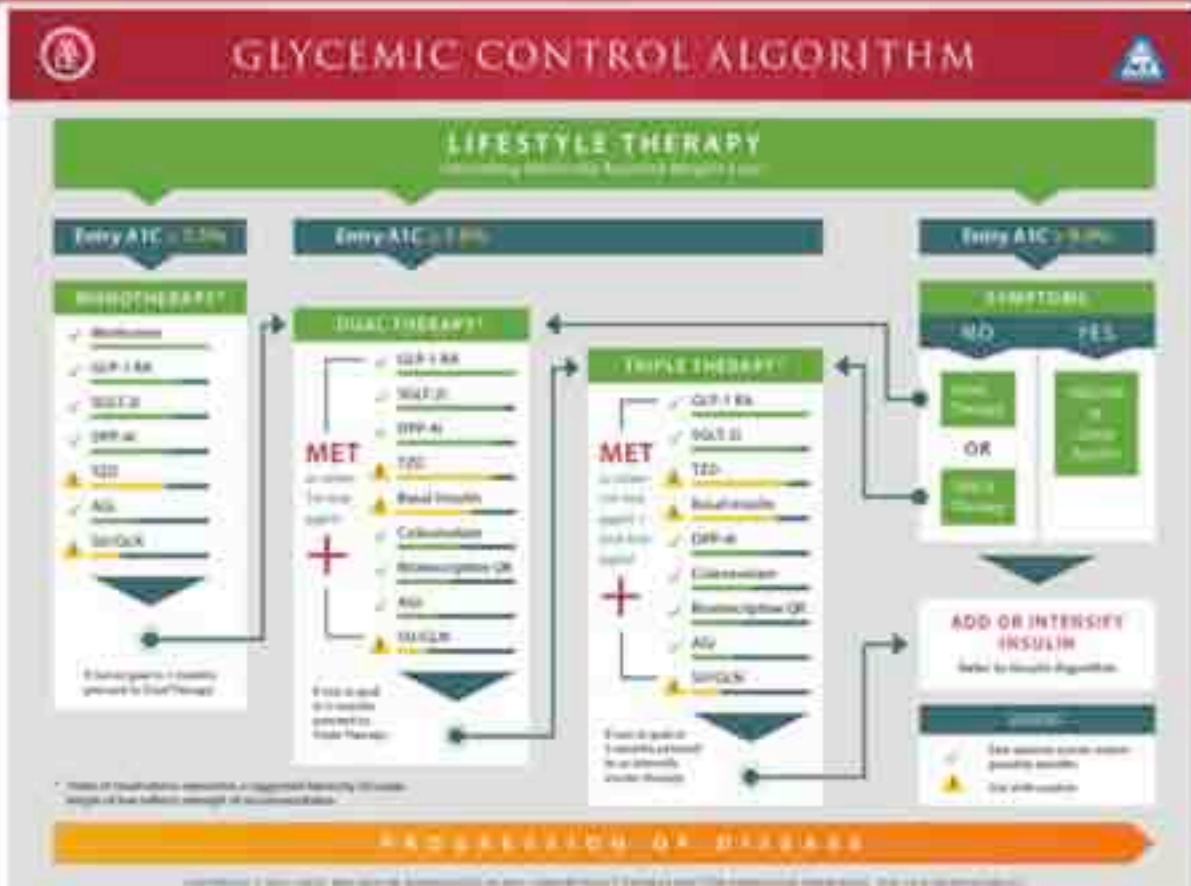


Paziente complicato

- HbA1c > 6,5% (48 mmol/mol)
- Pressione arteriosa < 140/90 - < 130/80
- Colesterolo LDL < 70



Algoritmi terapeutici



* Note: In treatment algorithms, a suggested therapy is shown. Weight of each patient should be considered.



Monitoraggio glicemico



- Deve essere parte di una educazione terapeutica integrata
- È indispensabile nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 e tipo 2 in terapia insulinica
- Fortemente consigliato nei pazienti con diabete tipo 2 in terapia con farmaci che possono causare brusche variazioni glicemiche



Roma, 9-12 novembre 2017

Grazie per l'attenzione



ITALIAN CHAPTER

