

Diabete di nuova diagnosi

Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



Roma, 9-12 novembre 2017



Associazione Medici Endocrinologi

16° Congresso Nazionale AME
Joint Meeting with ACE Italian Chapter
Update in Endocrinologia Clinica

Roma, 9 - 12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

Enrico Gabellieri
SC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
ASO Alessandria





Conflitti di interesse

Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

ASTRAZENECA, BOEHRINGER INGELHEIM, MSD, SANOFI, TAKEDA

Diabete di nuova diagnosi

Anamnesi



Roma, 9-12 novembre 2017

- Signor A.L. di 48 anni, coniugato con 2 figli, impiegato, giunge in **prima visita a fine gennaio 2017**, inviato dal medico curante per riscontro di diabete mellito scompensato di nuova diagnosi
- Ex fumatore (sospeso fumo di sigaretta dall'età di 35 anni), non note allergie, riferisce assunzione occasionale di acido acetilsalicilico per saltuaria cefalea
- In anamnesi patologica: appendicectomia all'età di 16 anni, intervento per correzione varicocele sinistro all'età di 18 anni
- In anamnesi familiare: madre Ca mammario, non riferisce familiarità per DM



Sintomi e stile di vita



- Il paziente lamenta poliuria e polidipsia da circa 1 mese, fini tremori agli arti superiori da qualche mese e calo ponderale di circa 5 kg negli ultimi 3 mesi.
- Riferisce un'alimentazione ricca in carboidrati e grassi, soprattutto nel periodo delle feste natalizie.
- Stile di vita sedentario, non svolge alcuna attività fisica.



Esame obiettivo



- Altezza 175 cm, Peso 87 kg, BMI 28.43 kg/m², circonferenza vita 118 cm.
- P.A. 135/80 mmHg, F.C. 88 bpm

- Cute e mucose rosee. Annessi cutanei normo-rappresentati per sesso ed età. Tiroide di normali dimensioni, non palpabili franche nodularità. Toni cardiaci validi, pause libere. MV percepito su tutto l'ambito, FVT normo-trasmesso, non rumori patologici aggiunti. **Cifosi dorsale. Addome globoso per adipe, non evidenza di strie rubre**, trattabile, non dolente né dolorabile alla palpazione superficiale né profonda. Polsi periferici validi, non soffi carotidei. Non evidenti deficit di forza né di sensibilità, **fine tremore intenzionale agli arti superiori**.



- **Esami biochimici di Gennaio 2017**
- glicemia a digiuno **280 mg/dl**, HbA1c **11,2%**
- creatinina **0,8 mg/dl**, eGFR **95 ml/min/1.73 m²**
- colesterolo totale **210 mg/dl**, HDL **40 mg/dl**, trigliceridi **190 mg/dl**, C-LDL **132 mg/dl**
- ALT **58 U/l**
- esame urine **glicosuria +++**



Quale diagnosi diabetologica?



- 1) DM tipo 2 scompensato
- 2) DM secondario
- 3) Altre ipotesi?



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Associazione Medici Endocrinologi

16° Congresso Nazionale AME
Joint Meeting with ACE Italian Chapter
Update in Endocrinologia Clinica

Roma, 9 - 12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

**Diabete mellito di nuova diagnosi:
Inquadramento eziologico (prima parte)**

Vincenzo De Geronimo
Servizio di Endocrinologia
Morgagni CCD, Catania



CONGRESSO NAZIONALE AME



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- -Sanofi
- -Lilly
- -Astra-Zeneca
- -Boehringer Ingelheim
- -Abiogen
- -Bruno
- -BMS



Diagnosi di DM



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- In *assenza* dei sintomi tipici della malattia, la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di
 - FPG \geq 126 mg/dl (a digiuno da almeno 8 ore)*
 - 2-h PG \geq 200 mg/dl in corso di OGTT*
 - HbA1c \geq 6,5%*
- **Pazienti con sintomatologia tipica da iperglicemia (poliuria, polidipsia, polifagia, glicosuria, ...) e riscontro di glicemia random \geq 200 mg/dl**
- *Test di conferma richiesto (Nuovo test ravvicinato con un nuovo campione di sangue).
 - Se un paziente presenta 2 test discordanti, bisogna ripetere il test che presenta risultati oltre la soglia diagnostica. La diagnosi sarà fatta sulla base del risultato del test di conferma.
 - Ripetere una valutazione biumorale dopo 3-6 mesi in caso di valori vicini alla soglia diagnostica.



Classification of Diabetes

1. Diabete di tipo 1
 - danno β -cellulare
2. Diabete di tipo 2
 - difetto progressivo della secrezione insulinica
3. Diabete Mellito Gestazionale (GDM)
4. Altre tipologie specifiche di Diabete:
 - sindromi diabetiche monogeniche
 - malattie del pancreas esocrino, es.: fibrosi cistica
 - diabete mellito indotto da Farmaci o da Sostanze chimiche



Classificazione Funzionale



- **Adulti** - Giovani ?
- **Grassi** - Magri ?
- Sindrome Metabolica: **sì** - no ?
- Complicanze croniche presenti all'esordio: sì - no?
- Tendenza alla Cheto-Acidosi: sì - **no** ?
- Perdita della massa β -cellulare o della funzione (C-Peptide): sì - no ?
- Presenza di auto-anticorpi: sì - no ?
- Etnia: **caucasica**



Roma, 9-12 novembre 2017

Diagnosi formulata



ITALIAN CHAPTER



Sulla base del quadro biochimico e clinico, si pone diagnosi di DM tipo 2 scompensato nel contesto di sindrome metabolica (diabete mellito, obesità centrale, dislipidemia mista)



Per meglio definire il quadro clinico richiedereste ulteriori esami biochimici?



- 1) La microalbuminuria per valutare eventuale presenza di nefropatia
- 2) Oltre alla microalbuminuria, la funzione tiroidea per presenza di tremori arti superiori e dimagrimento
- 3) Oltre alla microalbuminuria, il testosterone totale e PSA per presenza di cifosi e adiposità viscerale addominale
- 4) Cortisolo
- 5) Altri esami?

Esami biochimici aggiuntivi richiesti



- TSH reflex
- vitamina D 25 OH, calcio
- testosterone totale, PSA
- (per il dimagrimento, per cifosi dorsale e per i fini tremori agli arti superiori)

- Microalbuminuria (per lo screening della nefropatia diabetica)
- Glicemia



Roma, 9-12 novembre 2017

Esami strumentali richiesti



ITALIAN CHAPTER



- ECG
- Fundus oculi
- Ecografia addome

Quale terapia farmacologica diabetologica?



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



- 1) metformina 850 mg x3/die
- 2) metformina 1000 mg x 2/die + glicosurico
- 3) metformina 1000 mg x 2/die + GLP-1 analogo (campioni)
- 4) metformina 1000 mg x 2/die e insulina basale
- 5) insulinica multi-iniettiva
- 6) altro



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Associazione Medici Endocrinologi

16° Congresso Nazionale AME
Joint Meeting with AACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

Roma, 9 - 12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

Diabete mellito di nuova diagnosi
La terapia iniziale

Damiano Gullo
UOC Endocrinologia
Ospedale Garibaldi-Nesima, Catania

16°

CONGRESSO NAZIONALE AME

PROGRAMMA



Conflitti di interesse



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- Novo-Nordisk
- Sanofi
- Takeda
- Boehringer



Introduzione

Trattamento di pazienti con DM2



- Educazione
- Valutazione delle complicanze microvascolari e macrovascolari
- *Tentativo di ottenere una glicemia quasi normale*
- Minimizzazione dei fattori di rischio cardiovascolari e di altri fattori a lungo termine
- Evitare uso di farmaci che possono aggravare le anomalie del metabolismo dell'insulina o lipidico



Introduzione

Trattamento di pazienti con DM2



Tutti questi trattamenti devono essere modulati in base a singoli fattori:

Età

Aspettativa di vita

Comorbidità

CONTROLLO GLICEMIA

Le terapie per raggiungere la normoglicemia mirano a:

- **aumentare la disponibilità di insulina** (sia tramite agenti che promuovono la secrezione di insulina che attraverso la somministrazione diretta di insulina)
- **migliorare la sensibilità all'insulina**
- **ritardare l'assorbimento di carboidrati** dal tratto gastrointestinale
- **aumentare l'escrezione urinaria del glucosio**



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



AAACE/ACE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM 2017

TASK FORCE

Alan J. Garber, MD, PhD, FACE, Chair

Martin J. Abrahamson, MD

Joshua I. Barzilay, MD, FACE

Lawrence Blonde, MD, FACP, MACE

Zachary T. Bloomgarden, MD, MACE

Michael A. Bush, MD

Samuel Dagogo-Jack, MD, FACE

Ralph A. DeFronzo, MD

Daniel Einhorn, MD, FACP, FACE

Vivian A. Fonseca, MD, FACE

Jeffrey R. Garber, MD, FACP, FACE

W. Timothy Garvey, MD, FACE

George Grunberger, MD, FACP, FACE

Yehuda Handelsman, MD, FACP, FNLA, FACE

Mal B. Hirsch, MD

Paul S. Jellinger, MD, MACE

Janet S. McGill, MD, FACE

Jeffrey I. Mechanick, MD, FACP, FACE, FACN, ECNU

Paul D. Rosenblyt, MD, PhD, FNLA, FACE

Guillermo Umplemez, MD, FACP, FACE



PRINCIPLES OF THE AACE/ACE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM



1. Lifestyle therapy, including medically supervised weight loss, is key to managing type 2 diabetes.
2. Weight loss should be considered as a lifelong goal in all patients with prediabetes and T2D who also have overweight or obesity, utilizing behavioral interventions and weight loss medications as required to achieve chronic therapeutic goals.
3. The A1C target must be individualized.
4. Glycemic control targets include fasting and postprandial glucoses.
5. The choice of therapies must be individualized on basis of patient characteristics, impact of net cost to patient, formulary restrictions, personal preferences, etc.
6. Minimizing risk of hypoglycemia is a priority.
7. Minimizing risk of weight gain is a priority.
8. Initial acquisition cost of medications is only a part of the total cost of care which includes monitoring requirements, risk of hypoglycemia, weight gain, safety, etc.
9. This algorithm stratifies choice of therapies based on initial A1C.
10. Combination therapy is usually required and should involve agents with complementary actions.
11. Comprehensive management includes lipid and blood pressure therapies and related comorbidities.
12. Therapy must be evaluated frequently until stable (e.g., every 3 months) and then less often.
13. The therapeutic regimen should be as simple as possible to optimize adherence.
14. This algorithm includes every FDA-approved class of medications for diabetes.

LIFESTYLE THERAPY

(Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

Entry A1C ≥ 7.5%

Entry A1C > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ⚠ TZD
- ✓ AGI
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

DUAL THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ✓ DPP-4i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal Insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGI
 - ⚠ SU/GLN
- MET**
or other 1st-line agent
+

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

TRIPLE THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal insulin
 - ✓ DPP-4i
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGI
 - ⚠ SU/GLN
- MET**
or other 1st-line agent +
2nd-line agent
+

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy

SYMPTOMS

NO YES

DUAL Therapy

OR

TRIPLE Therapy

INSULIN
±
Other Agents

ADD OR INTENSIFY INSULIN

Refer to Insulin Algorithm

LEGEND



Few adverse events and/or possible benefits



Use with caution

PROGRESSION OF DISEASE

* Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation



PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS



	MET	GLP-1 RA	SGLT-2i	DPP-4i	AGi	TZD (moderate dose)	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULIN	PRAML
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate/ Severe Mild	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Loss	Loss	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Neutral	Neutral	Gain	Loss
RENAL / GU	Contraindicated if eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	Exenatide Not Indicated 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	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral
GI Sx	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Mild	Moderate	Neutral	Moderate
CHF		Possible Benefit of Liraglutide	Possible Benefit of Empagliflozin	Possible Risk for Saxagliptin and Alogliptin		Moderate	More CHF Risk	Neutral	Neutral	More CHF Risk	
CARDIAC*	Neutral	Possible CV Benefit	Possible CV Benefit	Neutral	Neutral	May Reduce Stroke Risk	?	Benefit	Safe	Neutral	Neutral
ASCVD											
BONE	Neutral	Neutral	Canagliflozin Warning	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
KETOACIDOSIS	Neutral	Neutral	DKA Occurring in T2D in Various Stress Settings	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

■ Few adverse events or possible benefits
 ■ Use with caution
 ■ Likelihood of adverse effects
 ■ ? Uncertain effect
 * FDA indication to prevent CVD death in diabetes plus prior CVD events



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Standards of Medical Care in Diabetes - 2017





Roma, 9-12 novembre 2017

Approach to the Management of Hyperglycemia

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes.
Glycemic targets. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1): S48-S56



ITALIAN CHAPTER



Patient/Disease Features

more stringent ← A1C 7% → less stringent

Risk of hypoglycemia/drug adverse effects



low high

Disease Duration



newly diagnosed long-standing

Life expectancy



long short

Relevant comorbidities



absent Few/mild severe

Established vascular complications



absent Few/mild severe

Patient attitude & expected treatment efforts



highly motivated, adherent, excellent self-care capabilities less motivated, nonadherent, poor self-care capabilities

Resources & support system



readily available limited



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
HYPORISK	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
HYPORISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GI, dehydration, fxs	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

Sulfonylurea +		Thiazolidinedione +		DPP-4 inhibitor +		SGLT2 inhibitor +		GLP-1 receptor agonist +		Insulin (basal) +	
or	T2D	or	SU	or	SU	or	SU	or	SU	or	T2D
or	DPP-4-i	or	DPP-4-i	or	T2D	or	T2D	or	T2D	or	DPP-4-i
or	SGLT2-i	or	SGLT2-i	or	SGLT2-i	or	DPP-4-i	or	SGLT2-i	or	SGLT2-i
or	GLP-1-RA	or	GLP-1-RA	or	Insulin*	or	GLP-1-RA	or	Insulin*	or	GLP-1-RA
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)

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, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	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

	Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
	TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or	DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or	SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i
or	GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin ³	or GLP-1-RA	or Insulin ³	or GLP-1-RA
or	Insulin ³	or Insulin ³		or Insulin ³		

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)



New Recommendation: Pharmacologic Therapy For T2DM



In patients with *long-standing suboptimally controlled type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease*, **empagliflozin** or **liraglutide** should be considered as they have been shown to reduce cardiovascular and all-cause mortality when added to standard care.

Ongoing studies are investigating the cardiovascular benefits of other agents in these drug classes. **B**



Roma, 9-12 novembre 2017

Terapia diabetologica impostata



ITALIAN CHAPTER



In considerazione del valore di emoglobina glicata, del dato di glicemia a digiuno, della poliuria, polidipsia e del recente calo ponderale:

- Regime dietetico bilanciato, controllato in zuccheri semplici e grassi saturi, di 1800 Kcal
- Regolari passeggiate, attività fisica aerobica
- Terapia farmacologica con insulina glargine 14 U alle ore 22 ($< 0,2$ U pro kg) e metformina 1000 mg x 2/die. Fornito un algoritmo di titolazione dell'insulina basale in base alla mediana della glicemia a digiuno di 3 giorni consecutivi



Si rivede il paziente dopo 1 mese con diario glicemico ed esami biochimici richiesti



- **Marzo 2017** Glicemia 105 mg/dl
- TSH reflex 9,4 mIU/l, FT4 1,1 ng/dl, Ft3 2,8 pg/ml, Ab anti-TPO 580 UI/ml, Ab anti-tireoglobulina 130 UI/ml, Assenza di Microalbuminuria
- Testosterone totale 5,2 ng/ml, PSA 1,2 ng/ml
- Vitamina D 25 OH 18 ng/ml, Calcio 9,2 mg/dl

- **DIARIO GLICEMICO**

- Riferisce riduzione della posologia di insulina glargine a 12 UI/die dalla seconda settimana di trattamento per glicemie a digiuno medie di 90 mg/dl

Glicemia a digiuno	2 ore dopo colazione	Prima di pranzo	2 ore dopo pranzo	Prima di cena	2 ore dopo cena	Prima di coricarsi
92	148					
				140	165	
		115	152			138
88	132					
		107	145	118	153	



Esami strumentali richiesti

- ECG RS 80 bpm
- FO non segni di RD
- Ecografia addome: Il fegato presenta dimensioni nei limiti ed ECOSTRUTTURA DISOMOGENEA e diffusamente IPERECOGENA ad IMPRONTA STEATOSICA, prostata di dimensioni aumentate prevalentemente in sede centrale, dove si osserva un adenoma senza deformazione del pavimento vescicale. Residuo post-minzionale scarso. Restanti reperti di norma.



Quale terapia diabetologica ?



- 1) Sospensione della terapia insulinica, proseguire la sola terapia con metformina
- 2) Rimodulare la posologia insulinica e proseguire la terapia con metformina
- 3) Modificare la terapia, fornendo campionatura di associazione metformina + DDP-4 inibitore o GLP-1 analogo, in attesa di nuova glicata
- 4) Altro



Terapia impostata



- Si mantiene terapia farmacologica con insulina glargine 12 U alle ore 22 e metformina 1000 mg x 2/die, lasciando l'algoritmo di titolazione per insulina basale precedentemente fornito
- Si imposta terapia con COLECALCIFEROLO 50.000 UI, 1 flacone al mese
- Si imposta terapia con Levotiroxina 50 mcg 1 cp al mattino a digiuno, 30 minuti prima di colazione

Richiedereste ulteriori accertamenti?



Roma, 9-12 novembre 2017

- 1) Ecografia tiroide
- 2) Ecografia tiroide e Ab anti-GAD 65
- 3) Ecografia tiroide e Ab anti -GAD 65 e C-peptide
- 4) Screening per altre patologie autoimmuni



Esami richiesti alla visita a 2 mesi



- Ab anti-GAD, Ecografia tiroide
- Ripetizione di glicemia, HbA1c, TSH, esame urine
- (Ab anti-GAD perché ha patologia autoimmune tiroidea, per escludere che si tratti di un LADA)



Roma, 9-12 novembre 2017

Dopo 2 mesi esame obiettivo ed esami richiesti



ITALIAN CHAPTER



- **Maggio 2017**
- Peso 82 kg, BMI 26.8 kg/m², circonferenza vita 114 cm.
- P.A. 120/80 mmHg, F.C. 80 bpm

- **Ab anti-GAD 32.8* UI/l (0-0.9 UI/L)**
- TSH 2,2 mIU/l
- Glicemia a digiuno 96 mg/dl, **HbA1c 7.5%**
- Esame urine di norma
- ETG tiroide: lobi tiroidei di normali dimensioni, ipoecogenità diffusa, formazione nodulare solida iperecogena al terzo inferiore del lobo destro, di 8 mm, con orletto ipoecogeno e vascolarizzazione peri-lesionale.



Diario glicemico



Riferisce riduzione progressiva della posologia di insulina glargine fino a 4 UI alla sera, per riscontro di basse glicemie a digiuno

Glicemia a digiuno	2 ore dopo colazione	Prima di pranzo	2 ore dopo pranzo	Prima di cena	2 ore dopo cena	Prima di coricarsi
86						140
94				138	156	
		118	147			
80	128					
		107	124			



Roma, 9-12 novembre 2017

Alla luce dei nuovi accertamenti, modifichereste la diagnosi iniziale?



ITALIAN CHAPTER



- 1) NO
- 2) SI, diabete mellito tipo LADA
- 3) SI, APS (diabete mellito autoimmune e tiroidite cronica autoimmune)
- quale APS?



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Associazione Medici Endocrinologi

16° Congresso Nazionale AME
Joint Meeting with ACE Italian Chapter
Update in Endocrinologia Clinica

Roma, 9 - 12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

**Diabete mellito di nuova diagnosi:
Inquadramento Eziologico (seconda parte)**

Vincenzo De Geronimo
Servizio di Endocrinologia
Morgagni CCD, Catania





Studio del fenotipo. Perché?



- Più del 5% dei soggetti affetti da Type 2 Diabetes presenta positività per autoimmunità ed è potenzialmente un paziente affetto da LADA
- In questi pazienti il deterioramento della funzione β -cellulare avviene in 2-6 anni dalla diagnosi

Table 1 | The prevalence of patients with T1DM-related autoantibodies among patients with T2DM

Study	Location	Type of study	Sample size (n)	Age (years)	Measured autoantibodies	Frequency of autoantibody positivity (%)	Refs
UKPDS 25	UK	Clinical-based	3,672	25-65	GAD and/or ICA	12	18
BOTNIA Study	Finland	Registry-based	1,122	28-83	GAD and/or IA-2	9.3	19
Eihme Study	Japan	Clinical-based	4,980	>20	GAD	3.8	20
ADOPT	USA, Europe	Clinical-based	4,357	30-75	GAD and/or IA-2	4.2	21
NIRAD Study	Italy	Clinical-based	5,330	30-75	GAD and/or IA-2	4.5	22
HUNT Study	Norway	Population-based	1,134	≥ 20	GAD	10	23
Tianjin	China	Population-based	8,109	≥ 15	GAD	9.2	24
Maioli et al.	Sardinia	Clinical-based	5,568	35-70	GAD	4.9	25
Action LADA	Europe	Clinical-based	6,810	30-70	GAD and/or IA-2, ZnT8	9.7	6
LADA China	China	Clinical-based	5,324	≥ 20	GAD	5.9	26
Maddaloni et al.	United Arab Emirates	Clinical-based	17,072	30-70	GAD and/or IA-2	2.6	7

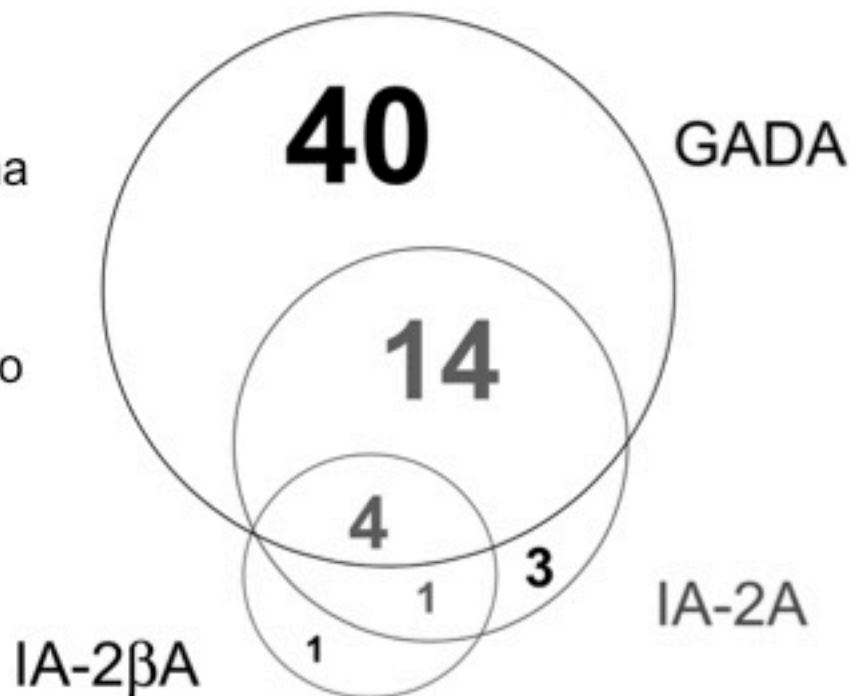
ADOPT, A Diabetes Outcome Progression Trial; GAD, glutamic acid decarboxylase; HUNT, Nord-Trøndelag Health; IA-2, tyrosine phosphatase IA-2; ICA, islet-cell antibody; LADA, latent autoimmune diabetes in adults; NIRAD, Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; ZnT8, zinc transporter 8.



Clinical phenotype and β -cell autoimmunity in Italian patients with adult-onset diabetes



- 881 pazienti (7,1% Ab+; 6,6% GAD; 2,5% anti IA-2)
- i pazienti Ab+:
 - BMI e WHR minori, HbA1c maggiore, maggiore propensione all'uso di insulina
 - 2 o più Ab+ presentano un rischio maggiore
 - anti-GAD+ incrementa il rischio in modo direttamente proporzionale al titolo



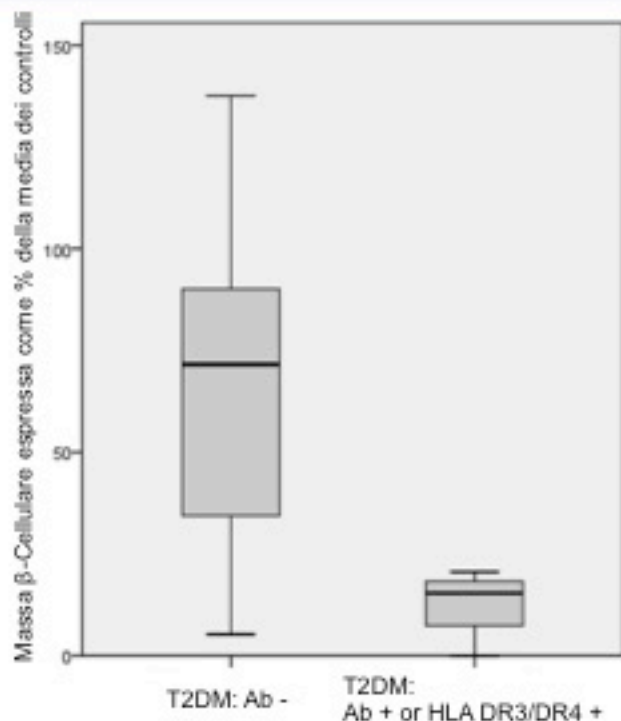


Islet Autoimmunity Identifies a Unique Pattern of Impaired Pancreatic Beta-Cell Function, Markedly Reduced Pancreatic Beta Cell Mass and Insulin Resistance in Clinically Diagnosed Type 2 Diabetes

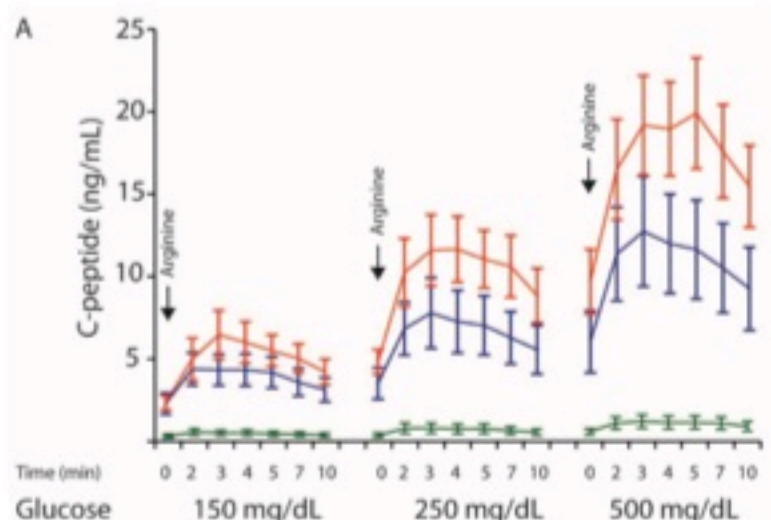


ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



- Ab - plus Metformin
- Ab - plus Insulin \pm Metformin
- Ab + plus Insulin \pm Metformin



NB: Esordio dopo i 40 e assenza di familiarità di 1° grado per T1DM



Impact of Islet Autoimmunity on the Progressive β -Cell Functional Decline in Type 2 Diabetes



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

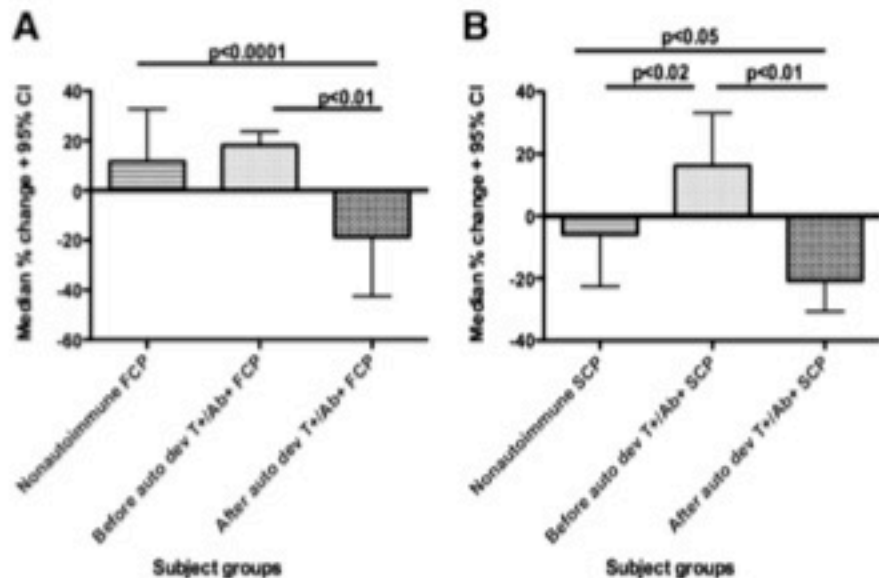


Figure 4—Median percentage change in FCP levels (A) and glucagon-SCP (B) responses for the nonautoimmune patients (Ab⁻T⁻) and patients developing islet autoimmunity (Ab⁺T⁻, Ab⁻T⁺, and Ab⁺T⁺) before and after autoimmune development.

- 23 pazienti affetti da NIDDM, negativi per antiGAD ed IA2 (osservazione di 36 mesi)
- Vengono identificati quelli che presentano formazione di autoAb o Cloni di Cellule T reattivi verso la betaCellula e l'effetto che la comparsa di autoimmunità determina nella risposta al C-Peptide (a digiuno e dopo Glucagone)
- 6 sono rimasti negativi (26%)
- 14 (61%) hanno sviluppato autoAb o cloni di T-cell anti beta cellula (in almeno due osservazioni): 2 Ab⁺; 7 T-cell⁺; 5 Ab⁺ plus T-cell⁺
- 3 sono stati considerati non classificabili
- La comparsa di autoimmunità è stata associata con una significativa riduzione del C-Peptide a digiuno (P<0,0001) e dopo stimolo (P<0,05)



Determinazione del C-Peptide

- A digiuno
- 1) Prelievo basale
- 2) Prelievo dopo 6 minuti dalla iniezione ev di 1 mg di glucagone.
- Interpretazione: Valori di C-peptide $< 0,2$ nmol/l (0,6 ng/ml) al basale o $< 0,6$ nmol/l (1,81 ng/ml) dopo stimolo, sono indicativi di un grave deficit di secrezione insulinica

In un soggetto adulto insulino-resistente/obeso che sviluppa un diabete di tipo 1, l'iperglicemia comparirà prima rispetto ad un soggetto non insulino-resistente. Pertanto potrebbe essere possibile trovare valori accettabili di C-Peptide fin quando la funzione beta-cellulare non sarà sufficientemente ridotta

NB: Per formulare la diagnosi di diabete non sono utili le misurazioni di:

- *Glicemia postprandiale o profilo glicemico.*
- *Insulinemia basale o durante OGTT*
- *C-peptide*
- *Autoanticorpi*



Modalità di misurazione del C- Peptide



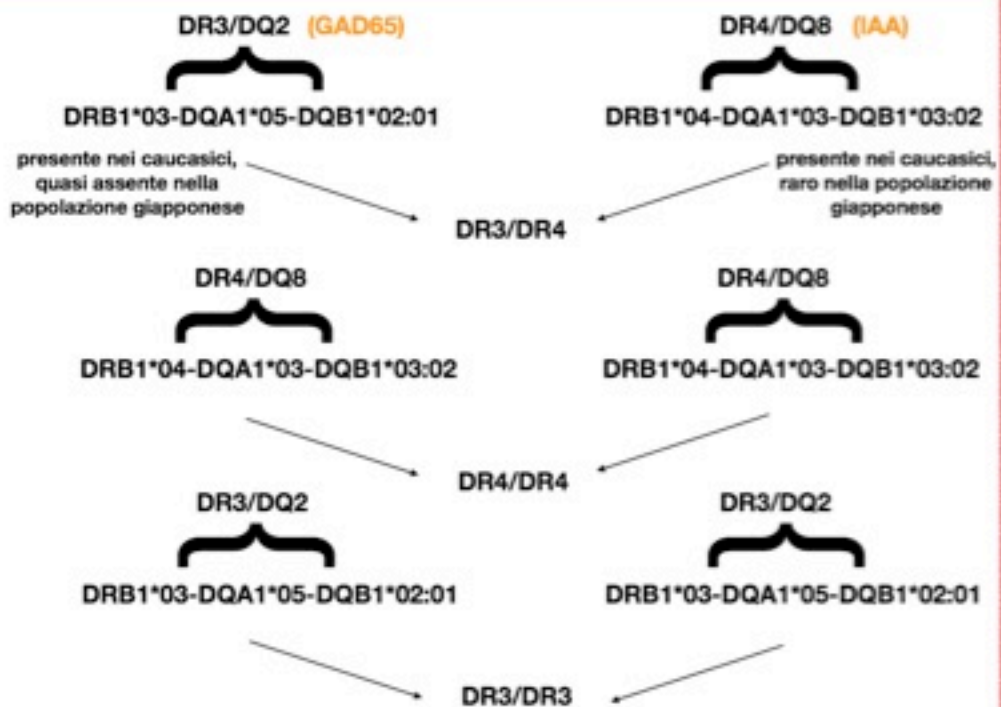
nmol/L x 3,02 = ng/ml

Condizione clinica	Random/dopo pasto misto/ dopo glucagone (nmol/L)	a digiuno (nmol/L)	Post prandiale nelle urine (C-peptide/creatinina) nmol/ mmol
IDDM	< 0,2 (0,6 ng/ml)	<0,08 (0,24 ng/ml)	< 0,2 (0,6 ng/ml)
IDDM Like	<0,6 (1,8 ng/ml)	<0,25 (0,75 ng/ml)	<0,6 (1,8 ng/ml)
NIDDM o MODY (in pazienti prima classificati come IDDM)	>0,2 (0,6 ng/ml)	>0,08 (0,24 ng/ml)	>0,2 (0,6 ng/ml)
MODY2	>1 (3,02 ng/ml)	>0,4 (1,20 ng/ml)	>1,1 (3,32 ng/ml)

Meglio se con glicemia > 144 mg/dl



Genotipo, Aplotipo.....HLA



Altri Geni Interessati

cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4):
frequenza indipendente dall'età di insorgenza del diabete

tyrosine- protein phosphatase non-receptor type 22 (PTPN22): LADA e T1DM
(associato a elevato titolo di anti GAD)

insulin (INS): LADA e T1DM

MHC class I polypeptide-related sequence A (MICA 5 e 5.1): T1DM e LADA

TCF7L2 (Transcription factor 7-like 2): T2DM

DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03:02/DRB1*08-DQA1*04-DQB1*04:02 (DR4-DQ2/DR8-DQ4)

Aplotipo protettivo: DRB1*15:01(detto DR2) -DQA1*01:02-DQB1*06:02 (detto DQ6)

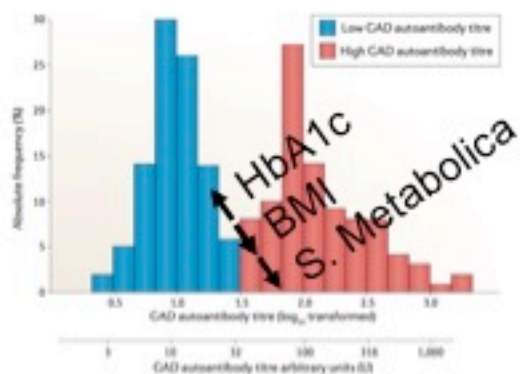
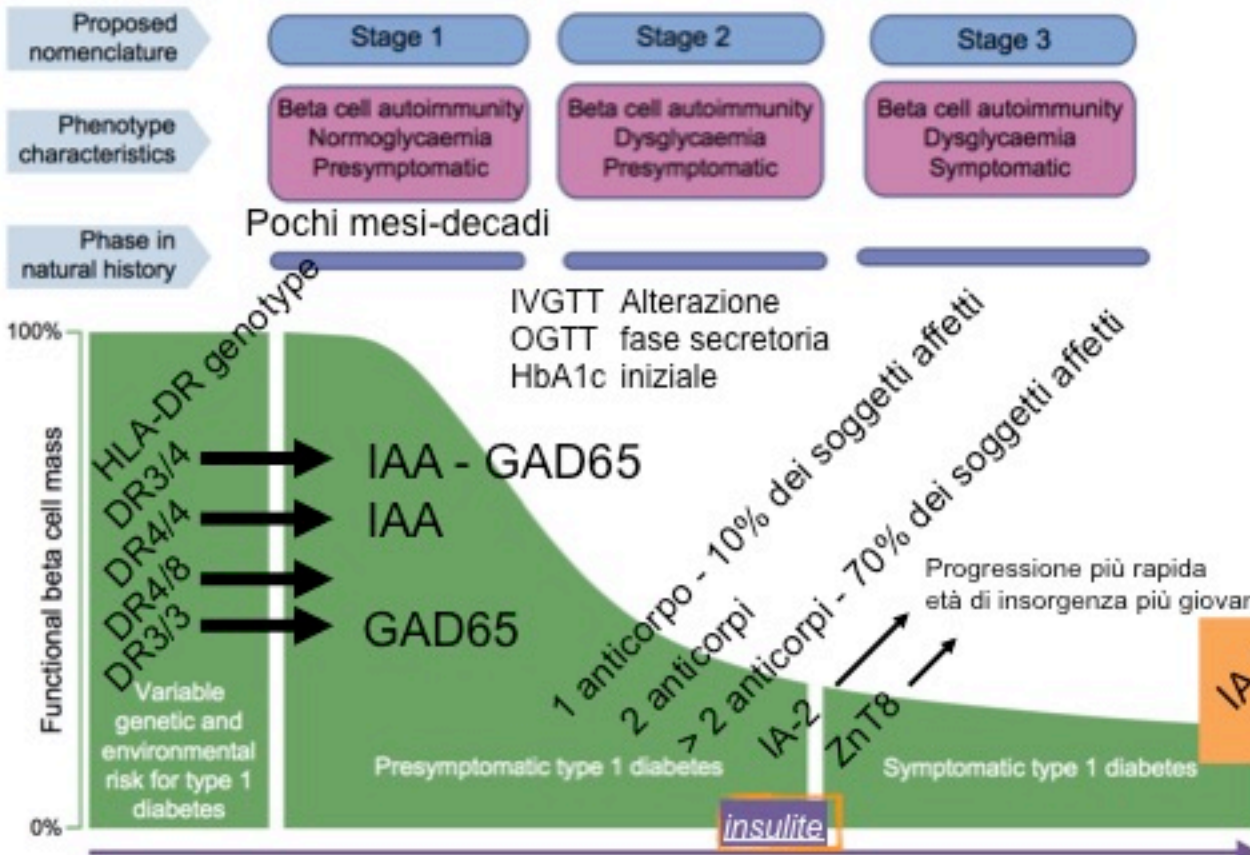


Roma, 9-12 novembre 2017

Eterogeneità Genotipo-Fenotipo

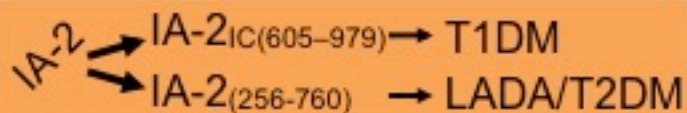


ITALIAN CHAPTER



Più basso è il titolo di IAA e maggiore è l'età di comparsa, più lenta sarà l'evoluzione clinica

Diversi autoAb → Diverse entità cliniche?





A chi dosare gli autoAb anti-GAD?

- 2 caratteristiche positive: sensibilità 90% e specificità 71%
- ≤ 1 caratteristica: Potere Predittivo Negativo 99%

- Età < 50 anni
- Sintomi di esordio acuto del diabete (Polidipsia, Poliuria, Dimagrimento non intenzionale)
- BMI < 25
- Anamnesi personale positiva per malattie autoimmuni
- Anamnesi familiare positiva per malattie autoimmuni



Diagnosi modificata



- Diabete mellito di tipo LADA nel contesto di malattia polighiandolare autoimmune (APS)
- Verosimile Tipo III (non ancora dosato il cortisolo ma assenza di clinica sospetta per morbo di Addison)



Quale terapia diabetologica?



- 1) Proseguire la terapia in atto
- 2) Sospendere insulina basale e valutare analogo rapido a pranzo e cena al posto di metformina
- 3) Passare a terapia con sola metformina
- 4) Passare a terapia con metformina e DDP-4 inibitore
- 5) Passare a terapia con metformina e GLP-1 analogo
- 6) Altro

Diabete mellito di nuova diagnosi: la rimodulazione della terapia



ITALIAN CHAPTER



Roma, 9-12 novembre 2017



Associazione Medici Endocrinologi

16° Congresso Nazionale AME
Joint Meeting with ACE Italian Chapter
Update in Endocrinologia Clinica

Roma, 9 - 12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

Roberta Guido

Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
ASL3 Genovese





Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

SANOFI, ASTRAZENECA , BAYER



Roma, 9-12 novembre

LADA : necessità di rimodulare la terapia ?



JAN CHAPTER



SOLO INSULINA ?

SULFANILUREE?

METFORMINA?/PIOGLITAZONE ?

DPPIV ?/ GLP1?

GLICOSURICI ?





β -Cell Protection and Therapy for LADA:



LADA: criteri per diagnosi

- 1) Età
- 2) Autoanticorpi
- 3) Non necessità di tp insulinica per almeno 6 mesi da diagnosi

Scopo della terapia

- 1) Controllo metabolico
- 2) Proteggere la massa e la funzione betacellulare



β -Cell Protection and Therapy for LADA:



Table 1—Clinical and paraclinical features of LADA in comparison to type 1 and type 2 diabetes

	Age at onset	HLA susceptibility	Autoimmunity (autoantibodies)	Ketosis	BMI	Insulin secretion	Metabolic syndrome	Insulin resistance	Initial therapy
Type 1 diabetes	Young/adult	Yes (strong)	Yes (strong)	Present	Normal	Absent/low	Infrequent	Absent/infrequent	Insulin
LADA	Adult	Yes	Yes (by definition)	Absent	Normal/high	Present (but declines)	Variable	Variable	Insulin/OHA*
Type 2 diabetes	Adult	No	No	Absent	High	Present	Frequent	Present	LSO/OHA

LSO, lifestyle optimization; OHA, oral hypoglycemic agents. *Preferable that sulfonylureas are not chosen as first-line therapy.

Il LADA è una malattia eterogenea e quindi è difficile stabilire a priori un algoritmo terapeutico, per cui ne consegue un ... APPROCCIO PERSONALIZZATO.



LADA: current knowledge and implications for management



	Drugs tested	Study population	Risultati principali
1996	Insulina vs SU	10 soggetti con NIDDM ICA positivi	<ul style="list-style-type: none"> •La risposta del Cpep aumenta significativamente a 6 e a 12 mesi nel gruppo in tp insulinica mentre decresce in quello in SU •Il compenso glicemico peggiora nel gruppo in SU
2008	Insulina vs SU	60 soggetti con diabete GAD positivi con durata di malattia <5 anni	Dopo una mediana di follow-up di 57 mesi, nei pazienti in terapia insulinica si osserva una ridotta progressione allo stato di insulino-dipendenza
2011	Insulina verso dieta con o senza ipoglicemizzanti orali (metformina e/o SU)	37 soggetti con NIDDM positivi per ICAa e ant- GAD	<ul style="list-style-type: none"> •I livelli di HbA1c rimangono stabili nei pz in terapia insulinica, ma peggiorano nei pz in dieta +/-ipoorali •Non differenze significative nei valore del Cpeptide
2005	Rosiglitazone con insulina vs insulina sola	23 soggetti con LADA	Dopo 12 e 18 mesi la funzione betacellulare rimane stabile nel gruppo che riceve rosiglitazone con insulina, ma peggiora nel gruppo in sola tp insulinica
2005-2006	Vaccinazione con GAD65	47 soggetti con DMT2, GAD positivi	Il cpeptide a digiuno rimane stabile per 5 anni dopo somministrazione del farmaco nei pz trattati con differenti dosi di vaccino, ma diminuisce nei pz in placebo e trattati con alte dosi di vaccino



LADA: current knowledge and implications for management



	Drugs tested	Study population	Risultati principali
2016	GLP1-RA	620 soggetti con DMt2	<ul style="list-style-type: none"> • I pz positivi per anticorpi antiGAD e antiIA-2 hanno una riduzione non significativa nei valori di HbA1c che è minore della riduzione osservata nei soggetti non autoanticorpi positivi • I soggetti autoanticorpi positivi hanno una riduzione del 17% della dose di insulina (verso una riduzione del 40 % della dose di insulina nei pz anticorpi negativi)
2014	Sitagliptin e insulina vs solo insulina	30 soggetti conLADA	<ul style="list-style-type: none"> • La misura della funzione betacellulare dopo 12 mesi di trattamento era stabile nel gruppo in tp con sitagliptin e insulina, ma si riduceva nel gruppo in sola tp insulinica
2014	Linagliptin vs Glimepiride	118 soggetti con LADA GAD	<ul style="list-style-type: none"> • Il cpeptide a digiuno aumenta dal basale a 28-52-104 settimane nei soggetti trattati con linagliptin, ma diminuisce nei soggetti in tp con glimepiride • Non differenze sul controllo metabolico
2016	Saxagliptin	133 soggetti con LADA (98 in tp con saxagliptin e 35 in braccio placebo)	<ul style="list-style-type: none"> • Saxagliptin si dimostra efficace ad abbassare i livelli di glucosio e risulta ben tollerato nei pazienti • Saxagliptin aumenta la funzione betacellulare in pz con anticorpi anti GAD



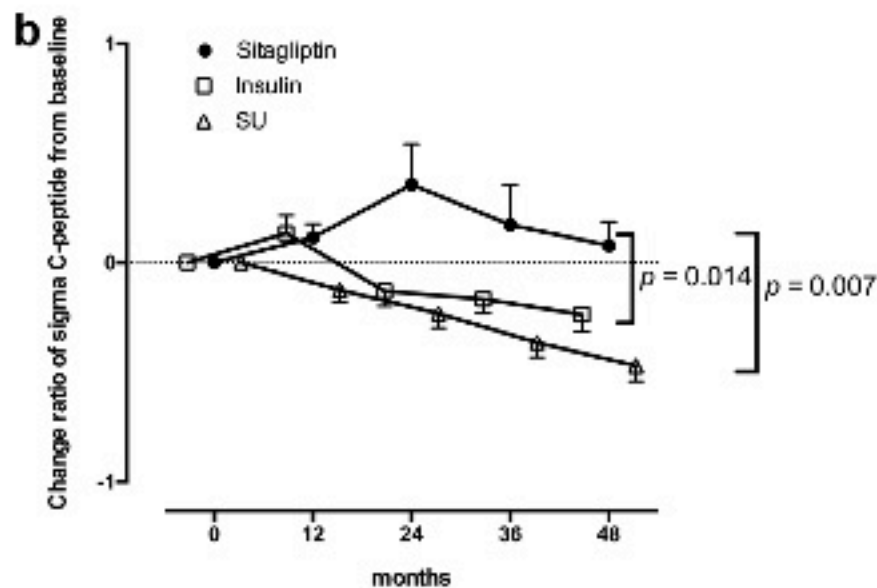
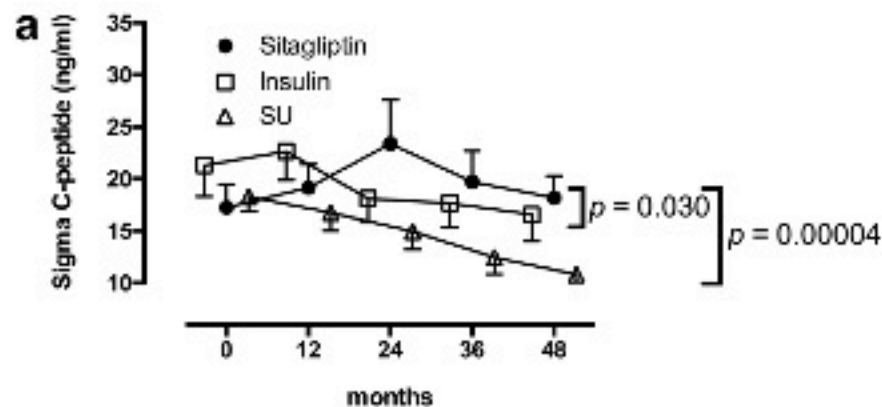
Possible long-term efficacy of sitagliptin for slowly progressive type 1 Diabetes in the stage of non-insulin-dependency



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

DPP-IV in efficace nel preservare la funzione beta cellulare in pz con LADA





GLICOSURICI nel DMT1 ?

Approvati attualmente solo per DMT2

Benefici teorici:

- somministrazione per via orale
- possibilità di ridurre il fabbisogno insulinico
- migliorano il compenso glicemico e il profilo di rischio cardiovascolare, in particolare nei soggetti in eccedenza ponderale e/o con elevato fabbisogno insulinico.

Limitazione: rischio di chetoacidosi (in particolare della grave e subdola forma "euglicemica").



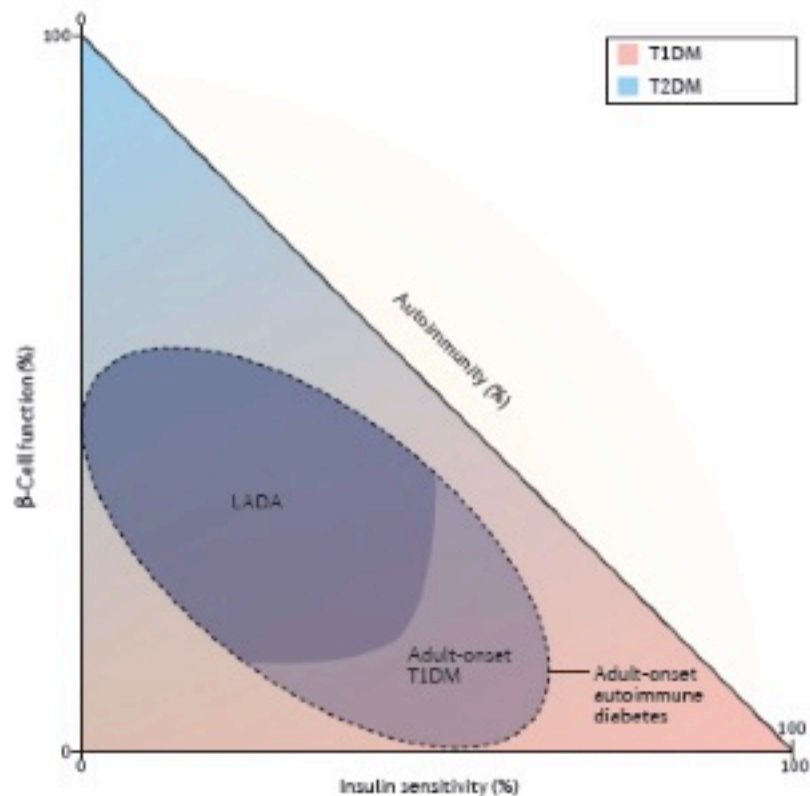


Terapia nel LADA



Roma, 9-12 novembre 2017

ITALIAN CHAPTER



LADA è una patologia con uno spettro continuo di variabili metaboliche e cliniche, quali autoimmunità, funzione beta-cellulare e insulino-resistenza e pertanto è difficile stabilire a priori un algoritmo di trattamento



Roma, 9-12 novembre 2017

Terapia Prescritta



ITALIAN CHAPTER



- Si sospende insulina glargine
- Si imposta terapia con alogliptin e metformina 12,5 mg/1000 mg 1 cp x 2/die



Roma, 9-12 novembre 2017

Esami richiesti



ITALIAN CHAPTER



- Ab anti-tranglutaminasi, IgA totali, Ab anti-gliadina, APCA, cortisolo, ACTH, calcitonina

- Ripetizione di Glicemia, HbA1c, Colesterolo totale, HDL, trigliceridi



Dopo 3 mesi



- **Fine Agosto 2017**
- Peso 80 kg, BMI 26.14 kg/m², circonferenza vita 112 cm
- P.A. 120/80 mmHg, F.C. 82 bpm
- Glicemia a digiuno 103 mg/dl, HbA1c 6,3%
- Colesterolo totale 205 mg/dl, HDL 42 mg/dl, trigliceridi 138 mg/dl, C-LDL 135 mg/dl
- Cortisolo 12,3 mcg/dl, ACTH 25,8 pg/ml, calcitonina < 2 ng/l
- Negativi gli Ab anti-tranglutaminasi e gli APCA



Roma, 9-12 novembre 2017

Diario glicemico



ITALIAN CHAPTER



Glicemia a digiuno	2 ore dopo colazione	Prima di pranzo	2 ore dopo pranzo	Prima di cena	2 ore dopo cena	Prima di coricarsi
102						
96						136
				122	154	
98						
102		104	133			



Roma, 9-12 novembre 2017

Terapia prescritta



- Alogliptin e metformina 12,5 mg/1000 mg, 1 cp x 2/die
- Levotiroxina 50 mcg, 1 cp/die
- Colecalciferolo 50.000 UI, 1 flacone al mese
- Si introduce atorvastatina 10 mg, 1 cp alla sera



Roma, 9-12 novembre 2017

Esami richiesti a 3 mesi



ITALIAN CHAPTER



- Ripetizione di Glicemia, HbA1c, Colesterolo totale, HDL, trigliceridi



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Associazione Medici Endocrinologi

16° Congresso Nazionale AME
Joint Meeting with AACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

Roma, 9 - 12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

Diabete mellito di nuova diagnosi

**Monitorare il compenso e le
complicanze (incluso l'ipogonadismo?)**

Paolo Falasca

UOC Medicina interna

UOS Endocrinologia e Diabetologia

ASL Roma 6 – Polo H1





Conflitti di interesse



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- Takeda
- Novo Nordisk
- Boehringer
- Sanofi



Emoglobina glicata

RACCOMANDAZIONI

La valutazione del controllo glicemico ottenuto in un soggetto diabetico deve includere il periodico esame dell'HbA_{1c}.

(Livello della prova I. Forza della raccomandazione A)

La valutazione dell'HbA_{1c} deve essere effettuata non meno di 2 volte all'anno in ogni paziente diabetico, 4 volte all'anno nei pazienti con compenso precario o instabile o nei quali sia stata modificata la terapia.

(Livello della prova I. Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure l'obiettivo terapeutico non è ancora stato raggiunto o non è stabile nel tempo, l'esame dell'HbA_{1c} deve essere effettuato ogni 3 mesi.

(Livello della prova I. Forza della raccomandazione B)

L'HbA_{1c} deve essere misurata con metodi colorimetrici secondo il sistema di riferimento IFCC. Nel reparto di laboratorio, a partire dal 2013, il valore di HbA_{1c} viene espresso di regola in unità IFCC (mmol/mol). Sui website AMD e SID sono a disposizione tabelle di conversione per convertire nelle unità %.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)



Obiettivi glicemici






 2017

RACCOMANDAZIONI

In tutte le persone con diabete glicemico (HbA_{1c} sempre superiore a 6,5%), l'obiettivo primario, per la specifica condizione clinica, è di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'instauramento dell'iperglicemia deve essere sempre valutato e agito solo quando il diabete è ben controllato e l'obiettivo di HbA_{1c} dovrebbe essere ridotto sotto 6,5 mmol/mol (<7,0%) (Tabella 9), valutando la possibilità di prevenire l'ipoglicemia e la progressione delle complicanze microvascolari (Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Un obiettivo di HbA_{1c} pari o inferiore a 5,5 mmol/mol (<7,0%) è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete anche per prevenire l'ipoglicemia e la progressione delle complicanze microvascolari (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Obiettivi glicemici più stringenti (HbA_{1c} <4,9 mmol/mol (<6,5%)) dovrebbero essere perseguiti in

Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA_{1c} <8,0 mmol/mol (<9,0%)) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (>10 anni) soprattutto con precedenti di malattie cardiocerebrovascolari e/o longevità di vita prolungata (compensazione glicemica) per ridurre i rischi. Questo è particolarmente appropriato se il terrore è costituito da farmaci che causano ipoglicemia. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti in terapia intensiva si consiglia l'utilizzo di algoritmi di gestione delle iperglicemie in quanto facilitano il raggiungimento degli obiettivi glicemici. (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Il rischio di ipoglicemia deve essere considerato nella valutazione del target glicemico ottimale per il paziente. (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 1 e tipo 2

HbA _{1c} <5,5 mmol/mol (<7,0%)* (≤4,9 mmol/mol [≤6,5%]) in singoli pazienti
Glicemia a digiuno e preprandiale 70-130 mg/dl
Glicemia postprandiale [§] <160 mg/dl



Roma, 9-12 novembre 2017

Valutazione del compenso glicemico



ITALIAN CHAPTER



Autocontrollo glicemico



RACCOMANDAZIONI

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)

L'autocontrollo glicemico domiciliare, con diversa frequenza di misurazione, in genere da fare 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)

Per raggiungere gli obiettivi glicemici postprandiali e quindi ottenere un buon controllo glicemico globale è utile anche la misurazione della glicemia postprandiale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2016



Malattia cardiovascolare

RACCOMANDAZIONE GENERALE

Un intervento intensivo e multifattoriale teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare mediante modificazioni dello stile di vita e idonea terapia farmacologica deve essere implementato in tutti i pazienti con diabete tipo 2.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Anche i pazienti con diabete tipo 1 presentano un rischio cardiovascolare aumentato rispetto alla popolazione non diabetica e tale aumento sembra essere condizionato dalla copresenza degli stessi fattori di rischio che operano nel diabete tipo 2. Purtroppo gli studi di intervento nel diabete tipo 1 non sono molti e, quindi, le raccomandazioni a tal riguardo sono per lo più mutate dalle evidenze ottenute nel diabete tipo 2.

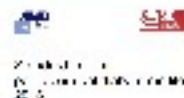


Monitoraggio delle complicanze croniche



Roma, 9-12 novembre 2017

Valutazione della malattia cardiovascolare



RACCOMANDAZIONI

Pazienti diabetici con evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari, sono da considerare a rischio cardiovascolare elevatissimo cronico.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Pazienti diabetici con evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato in base all'età (>70 anni), alla durata del diabete e alla presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Diabetici senza fattori di rischio aggiuntivi (è presenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari) possono essere considerati a rischio cardiovascolare moderato.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

È indicato determinare la presenza di unuria di albumina e la velocità di filtrazione di emergenza per stratificare il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B) (1)

RACCOMANDAZIONI

Screening

È consigliabile che lo screening di base sia effettuato annualmente in tutte le persone con diabete a partire dalla diagnosi della malattia.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Tutte le persone croniche, in particolare quelle di livello di rischio elevato, seguino un programma di base:

- + esame del glicemia periferica e dei lipidi vascolari
- + ECG basale
- + determinazione dell'indice di massa corporea (se normale) e, se esiste diabete e distanza di 5-6 anni il sovrappeso deve essere eseguito un'ecografia di doppi art. inferiori.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Lo screening in base al rischio per la presenza di neuropatia e demenza (7) nelle persone diabetiche non è raccomandato, poiché non migliora il outcome se tutti i fattori di rischio cardiovascolari sono trattati al meglio.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Lo screening per l'eventuale presenza di cardiopatia ischemica (IC) diente deve essere effettuato solo in pazienti con elevata probabilità pretest di IC a lenta e con un'alto livello di aspettativa a qualità di vita, in particolare se potenzialmente eleggibili per una eventuale rivascolarizzazione.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)



Monitoraggio delle complicanze croniche



Roma, 9-12 novembre 2017

Valutazione del danno renale



Z. Maltoni
2017, 2018, 2019, 2020
2

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni generali

Tutti gli individui con nefropatia diabetica devono essere considerati a elevato rischio di eventi cardiovascolari e dovrebbero essere trattati per ridurre tale rischio, attraverso un intervento mirato a correggere tutti i fattori di rischio.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il peso corporeo per ridurre il rischio di alterazione della funzione renale.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il controllo glicemico per ridurre il rischio di accelerare la progressione della nefropatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il controllo degli altri fattori di rischio (ipertensione, fumo) per rallentare la progressione della nefropatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con nefropatia conclamata l'apporto proteico con la dieta dovrebbe essere pari a 0,8 g/kg/die. Un'ulteriore riduzione (0,6-0,6 g/kg/die) può essere utile nel rallentare il declino del filtrato glomerulare (GFR) in pazienti che manifestano una tendenza alla progressione del danno renale e la tollerabilità e del controllo glicemico e glicemico e l'uso di ACE-inibitori ed ARB.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti in terapia dialitica deve essere assicurato un apporto proteico sufficientemente elevato.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Screening e stadiazione

Eseguire annualmente un test per valutare l'escrezione renale di albumina ed escludere la presenza di microalbuminuria nei diabetici tipo 1 con durata del diabete >5 anni, in tutti i diabetici di tipo 2 iniziando alla diagnosi di diabete e nelle donne diabetiche in gravidanza.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina. La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma potrebbe essere utilizzata per stimare la velocità di filtrazione glomerulare per calcolare una stadiazione della malattia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione della velocità di filtrazione glomerulare va eseguita almeno una volta l'anno nei pazienti normoalbuminurici, più spesso nei pazienti microalbuminurici o portatori di nefropatia conclamata.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Dosaggi della albuminuria e stima del filtrato glomerulare dovrebbero essere integrati nello screening, diagnosi e monitoraggio dei soggetti con nefropatia diabetica; questo accade una quota rilevante di pazienti con diabete tipo 2 va portata a malattia conclamata pur mancando l'accrebimento di albuminuria.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione A)



Valutazione del retinopatia diabetica

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni generali

Chiedere il consenso e garantire privacy e confidenzialità per la diagnosi e la progressione della neuropatia.
 (Livello della prova I. Forza della raccomandazione A)

un'indagine retinografica con uso della dilatazione pupillare, oppure, nel caso contrario, da un aggravamento della retinopatia diabetica che tende però a stabilizzarsi nel tempo e nel lungo termine, ma che è di difficile diagnosi per un medico di famiglia o un'ambulanza. Conoscere i caratteri della malattia per la diagnosi e per il trattamento. Nel periodo tempo tra due esami, chiedere al paziente di controllare periodicamente lo stato di salute oculare.
 (Livello della prova I. Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il controllo glicemico ridurre il rischio di progressione della retinopatia.

(Livello della prova I. Forza della raccomandazione A)

Principi generali di screening

per i pazienti con diabete tipo 1, dovrebbe essere una prima valutazione del fundus oculi in diabetici, con o senza diabete, al momento della diagnosi della malattia.
 (Livello della prova VI. Forza della raccomandazione A)

per i pazienti con diabete tipo 2, dovrebbe essere una prima valutazione del fundus oculi all'insediarsi, o al diagnosi, di diabete.

(Livello della prova VI. Forza della raccomandazione A)

per i pazienti con diabete tipo 2, dovrebbe essere una prima valutazione del fundus oculi all'insediarsi, o al diagnosi, di diabete, e in progressione, l'esame deve essere effettuato più frequentemente.

(Livello della prova VI. Forza della raccomandazione A)

Valutazione della neuropatia

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni generali

Chiedere il consenso e garantire privacy e confidenzialità per la diagnosi e la progressione della neuropatia.
 (Livello della prova I. Forza della raccomandazione A, per il diabete tipo 1; Livello della prova II, Forza della raccomandazione B, per il diabete tipo 2)

Lo screening della neuropatia deve essere eseguito in tutti i diabetici tipo 2 alla diagnosi e nei diabetici tipo 1 dopo 5 anni di durata della malattia. Le successive valutazioni devono essere eseguite annuali.

(Livello della prova VI. Forza della raccomandazione B)

Polineuropatia simmetrica distale (DPN)

Lo screening della neuropatia sensitiva motoria e simmetrica distale per il diabete deve essere effettuato utilizzando almeno un test clinico, quali la valutazione della perdita della sensibilità a un tocco o a un cambiamento di 10 g e della sensibilità vibrotattile o monofilamentare con un sistema strutturato e protetto.

(Livello della prova I. Forza della raccomandazione A)

Gli esami clinici di screening sono necessari per la diagnosi della neuropatia diabetica nei pazienti con diabete tipo 2, e nei diabetici tipo 1, a meno che non siano stati esclusi i sintomi.

(Livello della prova VI. Forza della raccomandazione B)

Quando sia diagnosticata la polineuropatia diabetica, è utile che il diabetico sia inserito in un programma di prevenzione ed educazione che include l'educazione.

(Livello della prova VI. Forza della raccomandazione B)



Valutazione del piede



Z. M. et al.
Diabetologia 2017

RACCOMANDAZIONI

Screening e prevenzione

Tutti i pazienti con diabete mellito devono essere sottoposti a un esame completo del piede almeno una volta all'anno. Nei pazienti a elevato rischio l'ispezione dei piedi deve essere effettuata a ogni visita.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Al momento dello screening devono essere individuati i fattori di rischio per il piede diabetico. Il controllo successivo può essere programmato in base al rischio o alla presenza di lesioni

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)



Valutazione del deficit erettile



Z. M. et al.
G. J. et al.
2017

RACCOMANDAZIONI

La disfunzione erettile (DE) ha un valore predittivo per evento cardiovascolare uguale o maggiore di altri fattori di rischio tradizionali quali la familiarità per cardiopatia ischemica, il fumo di sigaretta o la dislipidemia.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

La valutazione della DE deve anche includere il suo grado di severità dal momento che questa si associa a maggior rischio di eventi cardiovascolari maggiori, all'estensione della cardiopatia ischemica e al rischio di arteriopatia obliterante.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

La presenza di DE nei diabetici tipo 2 va ricercata già alla diagnosi e poi rivalutata una volta l'anno. Nei diabetici tipo 1 la DE va ricercata in presenza di una lunga durata di malattia (>10 anni) o di complicanze croniche, in particolare neuropatia o vasculopatia.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La risposta positiva impone di instaurare un percorso diagnostico composto da:

- International Index of Erectile Function (IIEF-15* o IIEF-5) (1,2);
- Anamnesi;
- Obiettività;
- esami di laboratorio (indice di testosterone libero, prolattina, TSH, PSA).



Update: Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes and Obesity

Pareeh Dandona and Hardeep Dhiria

Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, Buffalo and Jacobs Health, Buffalo, New York 14203

Studies over the last few years have clearly established that at least 25% of men with type 2 diabetes have subnormal free testosterone concentrations in association with inappropriately low LH and FSH concentrations. Another 4% have subnormal testosterone concentrations with elevated LH and FSH concentrations. The Endocrine Society, therefore, now recommends the measurement of testosterone in patients with type 2 diabetes on a routine basis. The subnormal testosterone concentrations are not related to glycosylated hemoglobin or duration of diabetes, but are associated with obesity, very high C-reactive protein concentrations, and mild anemia. In addition, subnormal testosterone concentrations in these men are associated with a two to three times elevated risk of cardiovascular events and death in two early studies. Short-term studies of testosterone therapy in hypogonadal men with type 2 diabetes have demonstrated an increase in insulin sensitivity and a decrease in waist circumference. However, the data on the effect of testosterone replacement on glycemic control and cardiovascular risk factors such as cholesterol and C-reactive protein concentrations are inconsistent. As far as sexual function is concerned, testosterone treatment increases libido but does not improve erectile dysfunction and thus, phosphodiesterase inhibitors may be required. Trials of longer duration are clearly required to definitively establish the benefits and risks of testosterone replacement in patients with type 2 diabetes and low testosterone. (*J Clin Endocrinol Metab* 96: 2643-2651, 2011)



Dopo 3 mesi



- **Primi di novembre 2017**
- Peso 78 kg, BMI 25.5 kg/m², circonferenza vita 110 cm
- P.A. 120/70 mmHg, F.C. 80 bpm
- Glicemia a digiuno 98 mg/dl, **HbA1c 6.2 %**
- Colesterolo totale 165 mg/dl, HDL 40 mg/dl, trigliceridi 130 mg/dl, C-LDL 99 mg/dl



Tabella riassuntiva



	FINE GENNAIO 2017 DIAGNOSI DI DM 2	PRIMI DI MARZO 2017 DIAGNOSI DI TH	MAGGIO 2017 DIAGNOSI DI LADA (APS III)	AGOSTO 2017	PRIMI DI NOVEMBRE 2017
Terapia in atto	Nessuna	Insulina glargine 12 Ui + metformina 1000 mg x 2/die	Insulina glargine 12 Ui + metformina 1000 mg x2/die	Alogliptin/metformina 12,5/1000 mg x2/die	Alogliptin/metformina 12,5 mg/1000 mgx2/ die. Atorvastatina 10 mg
BMI Kg/m ²	28.43		26.8	26.14	25.5
P.A. mmHg	135/80		120/80	120/80	120/70
HbA1c %	11.2		7.5	6.3	6.2
Glicemia a digiuno mg/dl	280	105	96	103	98
Colesterolo totale mg/dl	210			205	165
C-HDL mg/dl	40			42	40
Trigliceridi mg/dl	190			138	130
C-LDL mg/dl	132			135	99



Roma, 9-12 novembre 2017

Take home messages



ITALIAN CHAPTER



Giorgio Borretta

*S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
ASO S. Croce e Carle, Cuneo*



Conflitti di interesse



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

nessuno



Take home messages



- Il sospetto di LADA va posto anche in presenza di fenotipo del DM2
- FDR: età < 50, scompenso glicemico sintomatico all'esordio, assenza di sovrappeso, coesistenza di patologie autoimmuni, livelli ridotti di peptide C
- Considerare ricerca anticorpale (ab anti-GAD) all'esordio
- Terapia ipoglicemizzante personalizzata, non necessariamente insulinica nei primi mesi/anni di trattamento (preferenza per farmaci del sistema incretinico? insulino-sensibilizzanti?)
- Ricerca e monitoraggio delle complicanze diabetiche: come ci regoliamo?



Take home messages



- Le caratteristiche del nostro paziente ci devono portare a dosare GAD65 anche in assenza di ab anti-TPO: età di insorgenza < 50 anni, esordio sintomatico, assenza di familiarità, anche in presenza di sindrome metabolica
- L'utilità della diagnosi di LADA nel caso specifico non è da ricondurre alla scelta terapeutica attuale, quanto alla programmazione del follow-up clinico (decisione di quando e come passare alla gestione integrata)
- L'eterogeneità del LADA rende necessario tener conto anche del tipo e del titolo degli auto-anticorpi, che possono essere correlati alla velocità dell'esaurimento beta-insulare.