



**LE LINEE GUIDA AACE 2017:
VERSO UN NUOVO APPROCCIO
AL DIABETE TIPO 2**

OUTLINE:

INTRODUZIONE: ENRICO PAPINI

CONDUTTORE: GIORGIO BORRETTA

DISCUSSANT: OLGA EUGENIA DISOTEO, EDOARDO GUASTAMACCHIA,
AGOSTINO PAOLETTA, SILVIO SETTEMBRINI



Associazione Medici Endocrinologi

16° Congresso Nazionale AME
Joint Meeting with AACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

Roma, 9 - 12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

LE LINEE GUIDA AACE 2017: VERSO UN NUOVO APPROCCIO AL DIABETE TIPO 2

**Giorgio Borretta, Olga Disoteo,
Edoardo Guastamacchia, Agostino Paoletta,
Enrico Papini, Silvio Settembrini**
on behalf of the AACE Italian Chapter/AME
Panel of Experts

PERCHÉ UNA NUOVA LINEA GUIDA?

Nel corso degli ultimi anni la gestione della malattia diabetica ha presentato miglioramenti potenzialmente determinanti attraverso:

- La creazione di nuove categorie di farmaci, attivi sulla glicemia con modalità fisiologiche
- La disponibilità di strumenti di monitoraggio glicemico perfezionati
- L'introduzione di farmaci in grado di contrastare più efficacemente le alterazioni metaboliche correlate.

PERCHÉ UNA NUOVA LINEA GUIDA?

Questi strumenti consentono oggi di:

- Fissare obiettivi glicemici più ambiziosi per larga parte dei pazienti
- Ridurre il rischio di ipoglicemia
- Ridurre e controllare nel tempo l'eccesso ponderale
- Intervenire incisivamente sui fattori di rischio cardio-vascolare
- Migliorare la QoL dei diabetici.



AACE/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

Irl B. Hirsch, MD

Paul S. Jellinger, MD, MACE

Janet B. McGill, MD, FACE

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

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

Guillermo Umpierez, MD, FACP, FACE



PERCHÉ UNA NUOVA LINEA GUIDA ITALIANA?

Per questi motivi l'AACE Italian Chapter, sezione italiana dell'American Association of Clinical Endocrinologists, e l'AME hanno creato nel 2016 un pannello di esperti finalizzato alla:

- traduzione del documento
- rivalutazione dei suoi contenuti
- contestualizzazione alla realtà assistenziale italiana



Priorità per la gestione clinica del diabete sono:

- **La accurata individualizzazione del target di HbA1c**
- **La minimizzazione del rischio di ipoglicemia**
- **La riduzione e il controllo del peso corporeo**
- **Un algoritmo terapeutico basato sui livelli iniziali di HbA1c**
- **Un approccio integrato per il controllo dei valori pressori, del profilo lipidico e delle comorbidità.**

LINEE GUIDA
PER IL TRATTAMENTO INTEGRATO
DEL DIABETE MELLITO 2015 - 2017

CONSENSUS STATEMENT
SU UN ALGORITMO
DI TRATTAMENTO INTEGRATO
DEL DIABETE MELLITO TIPO 2
RACCOMANDAZIONI OPERATIVE 2017

AMERICAN ASSOCIATION
OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS
& AMERICAN COLLEGE
OF ENDOCRINOLOGY

Traduzione in
italiano del diabete e della DC





ITALIAN CHAPTER

Linea di Supporto DC

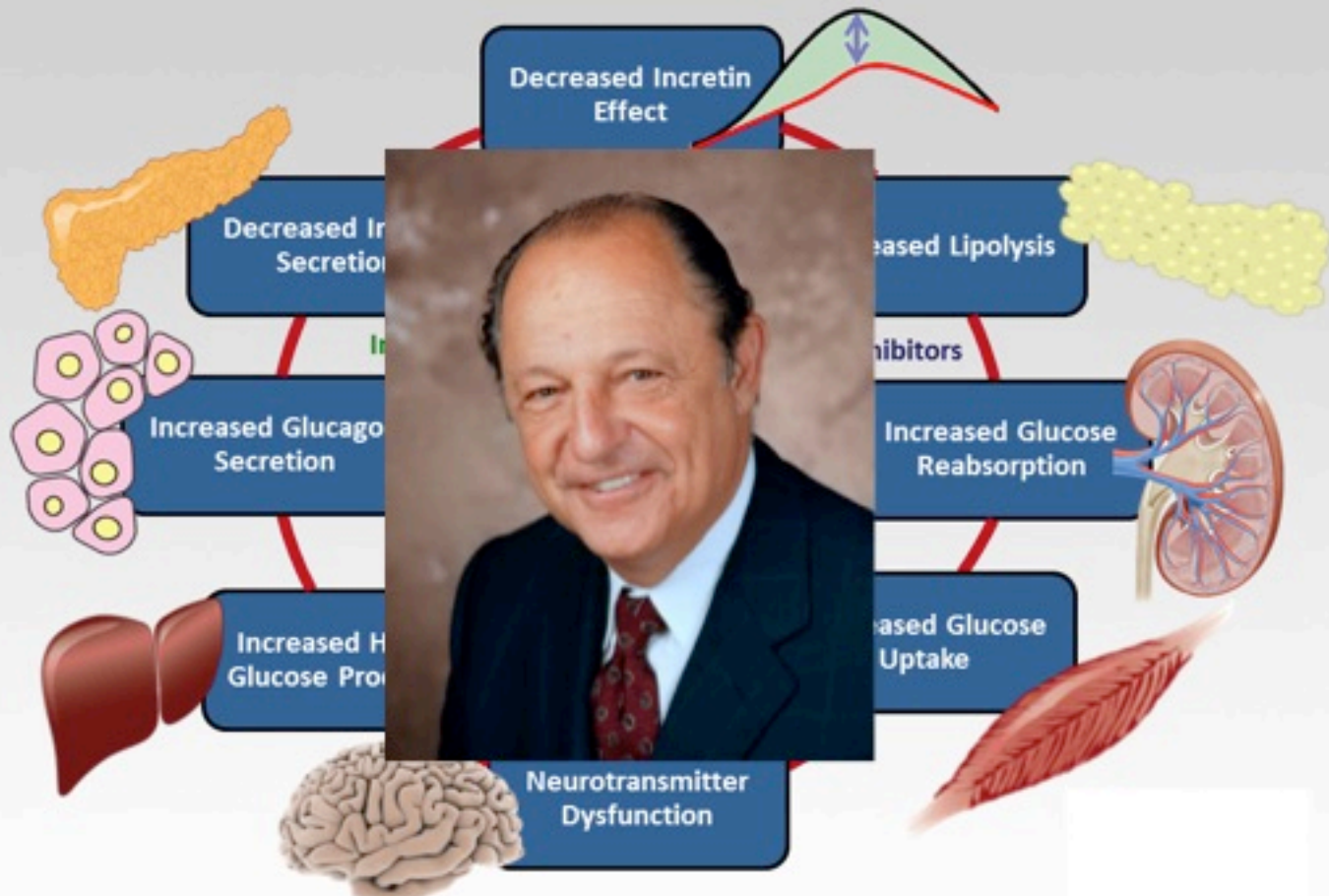


Associazione Medici Endocrinologi



- Le innovazioni terapeutiche inserite nelle linee Guida su quali meccanismi fisiopatologici agiscono?

Pathophysiological Pathways in T2DM



The incretin hormones and Pathophysiology of Type 2 DM

Consequently in patients with Type 2 diabetes, the incretin effect is either

abolished

OR

severely
reduced*

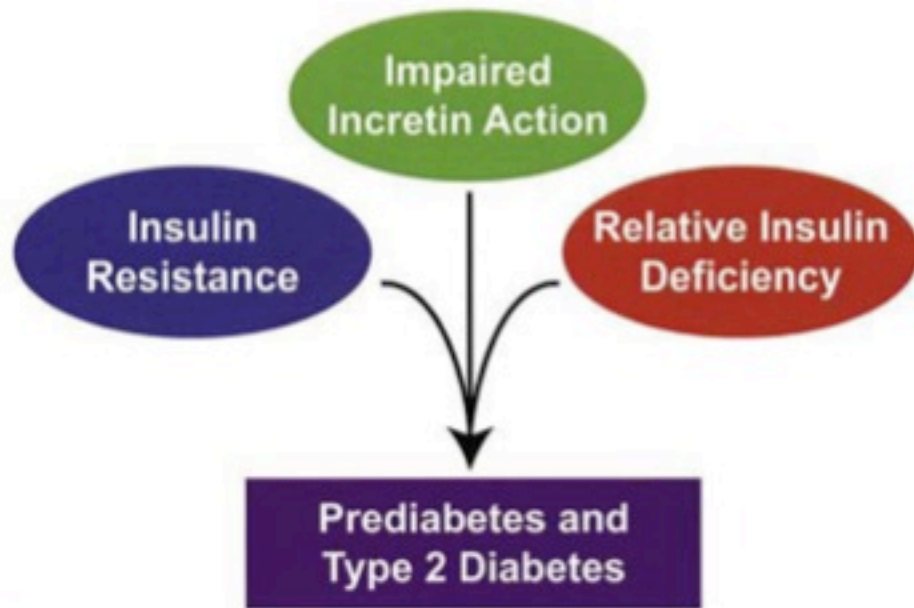
(From normal 60%
to < 10%)**

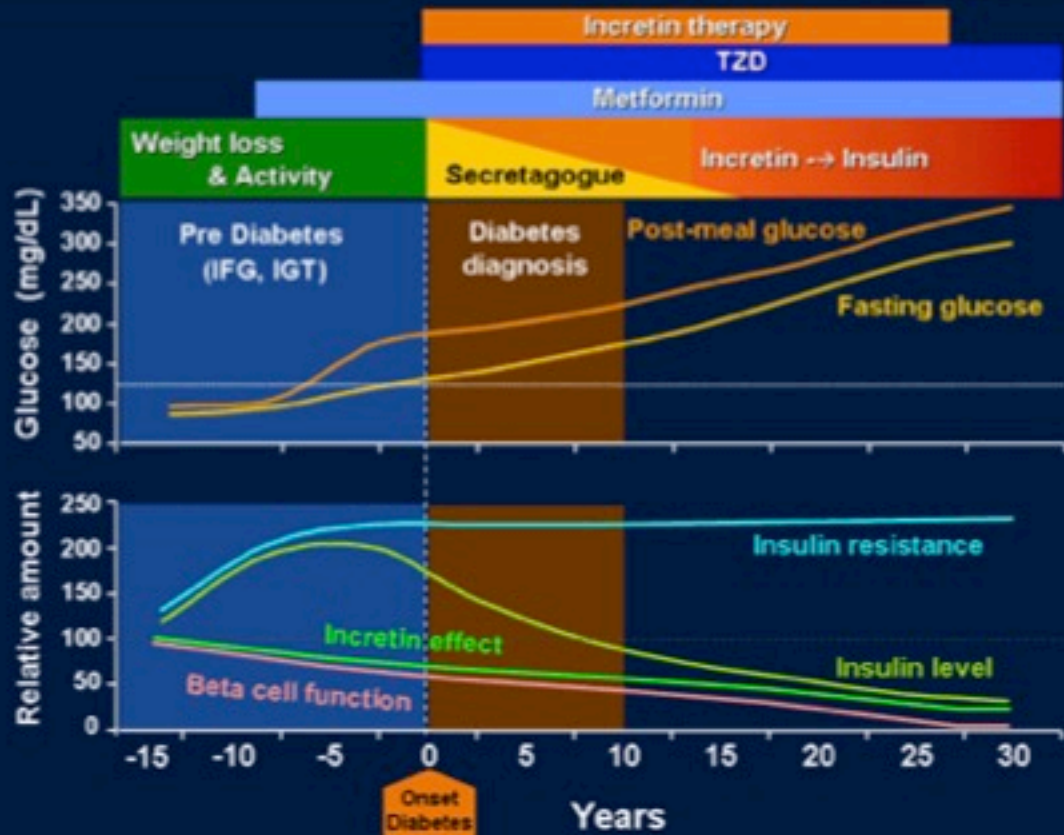
resulting in
inappropriately low insulin secretion following oral ingestion
of nutrients*.

Tronier B, et al. Diabetes Clin Pract 1985;[Suppl 1]:S568 *
Nauck M, et al. Diabetologia 1986;29:46-52.
Diabet Med 2000;17:713-719.

** Mentlein R, et al. Eur J Biochem 1993; 214: 829-35.
Rask E, et al. Metabolism 2004; 53 : 624 -631.

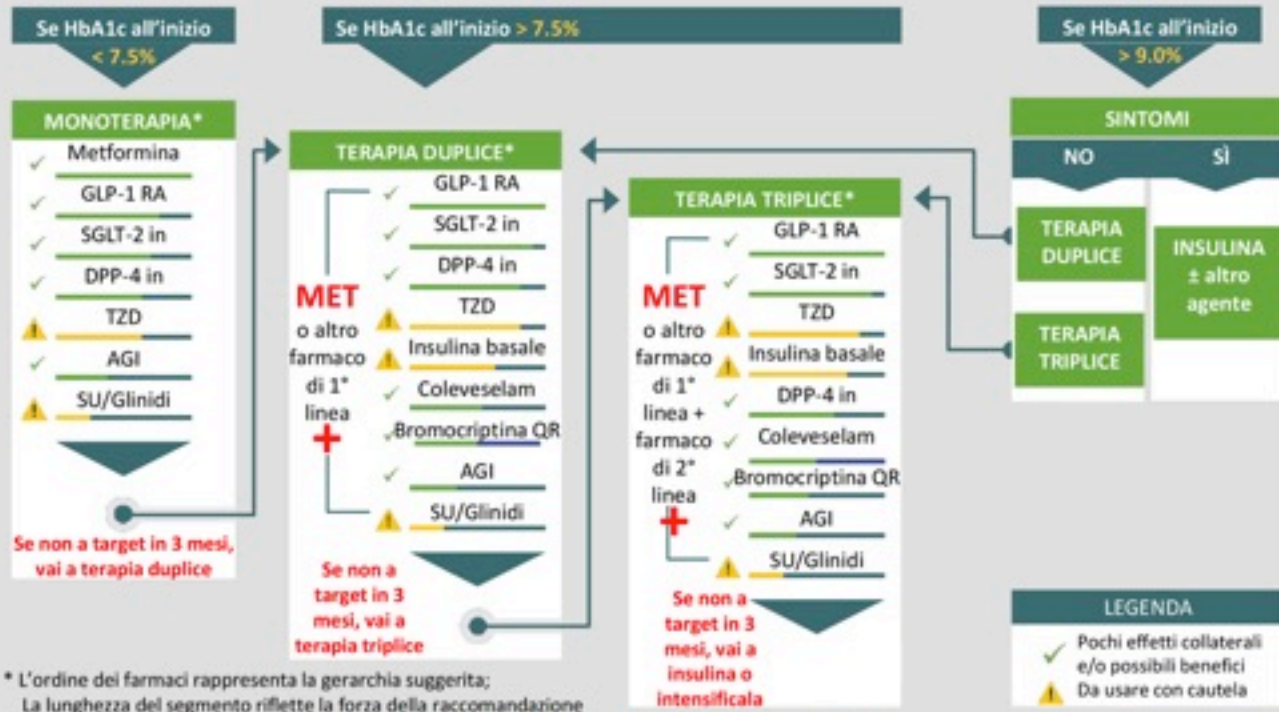
Redefining Pathophysiology of Type 2 Diabetes

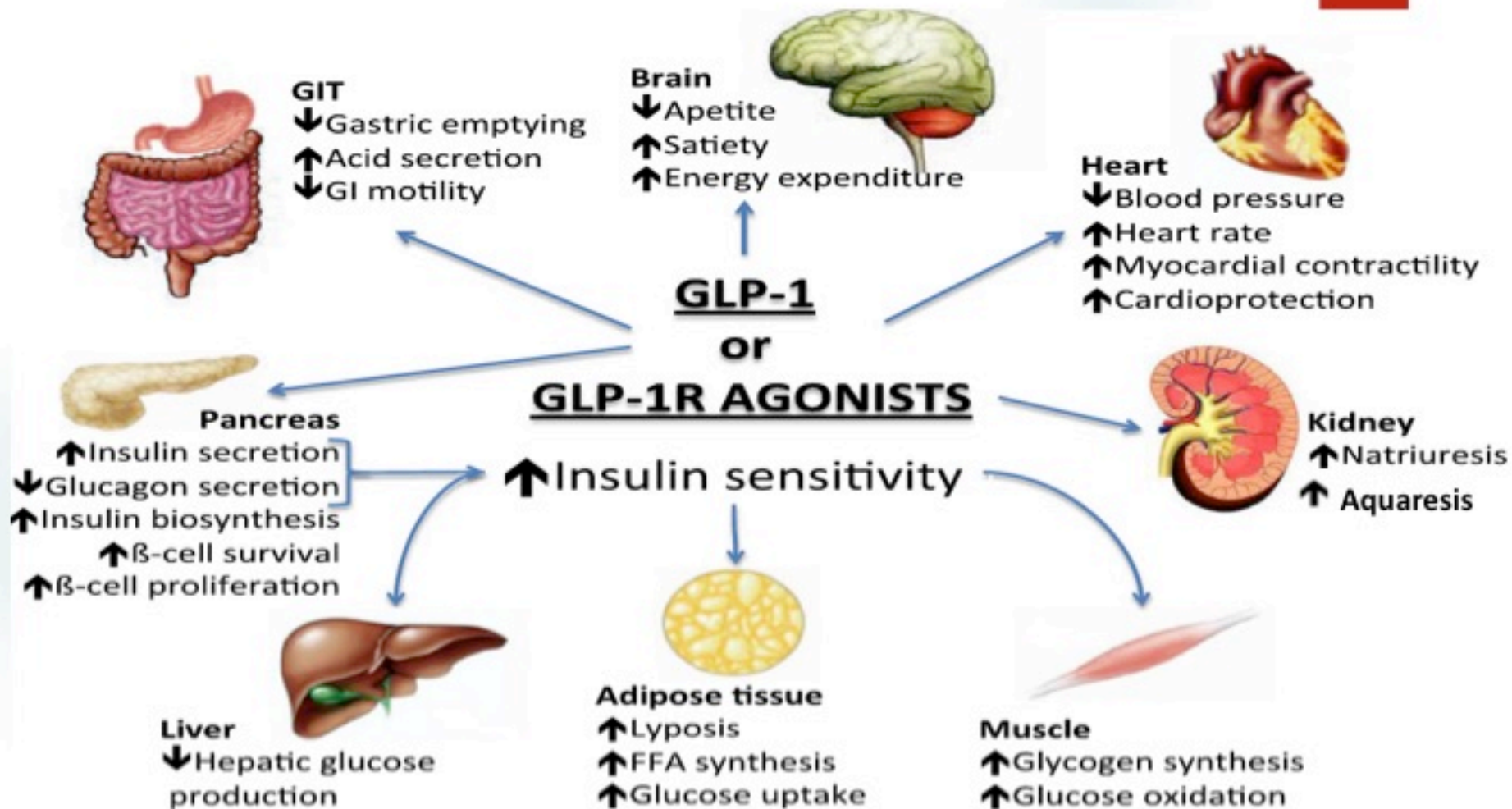


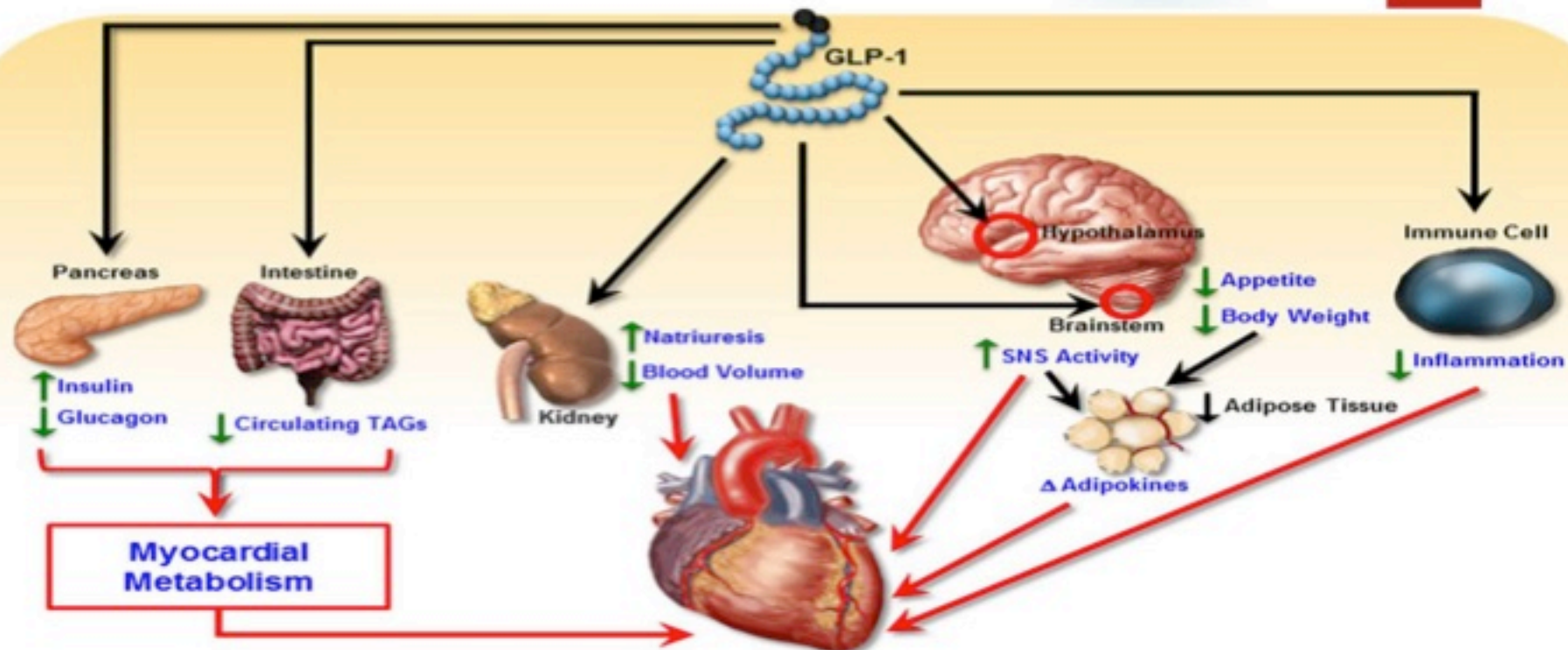


INTERVENTO SULLO STILE DI VITA

(compreso calo ponderale medicalmente assistito)







Healthy Heart

- ↑ Glucose Utilization
- ↓ Fatty Acid Utilization
- ↑ Coronary Flow
- ↑ Heart Rate

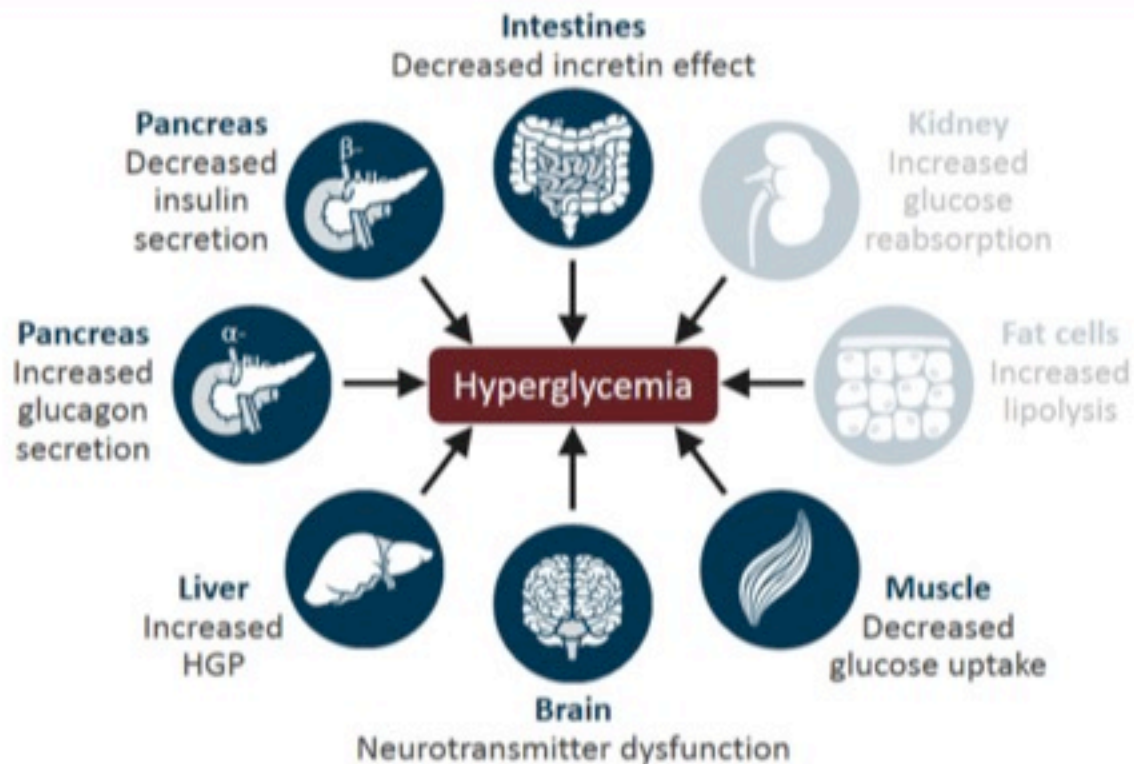
Ischemic Heart

- ↑ Glucose Utilization
- ↓ Fatty Acid Utilization
- ↑ Infarct Size
- ↑ Coronary Flow
- ↑ LV Ejection Fraction
- ↑ Myocardial Salvage Index

Failing Heart

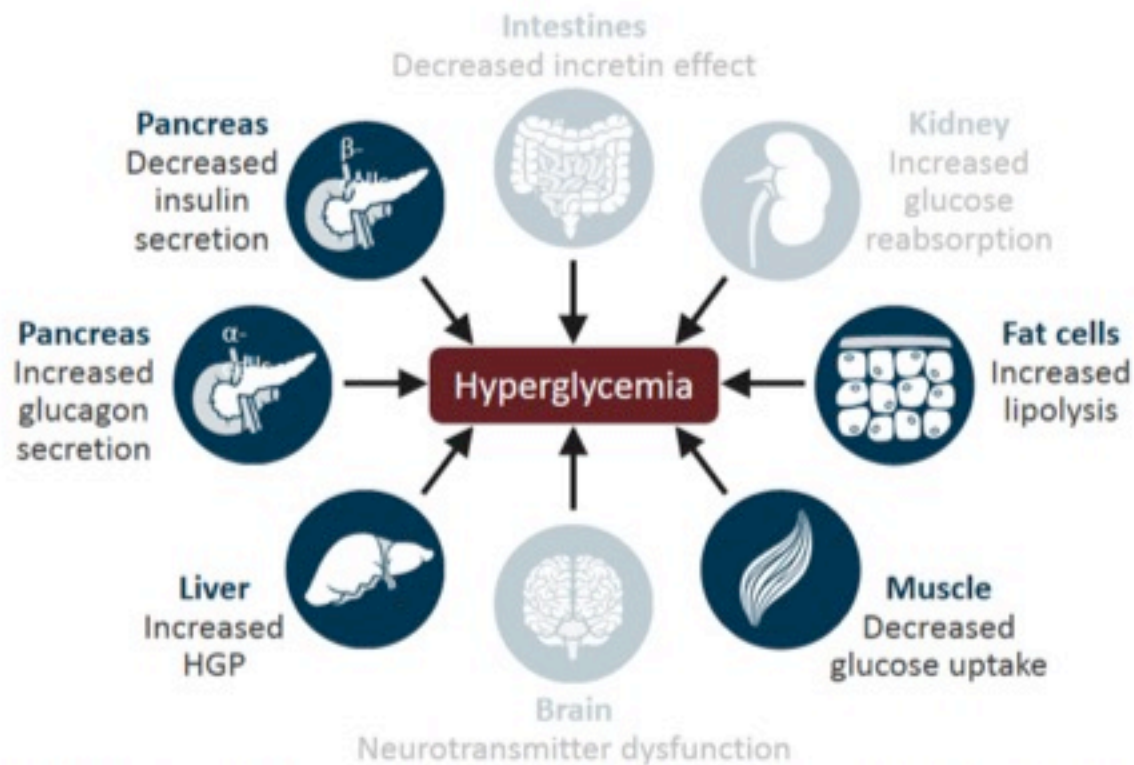
- ↑ Glucose Utilization
- ↑ Coronary Flow
- ↑ LV Ejection Fraction
- ↑ Myocardial Oxygen Consumption

GLP-1 RAs "Fix" 6 of the 8 Defects



DeFronzo RA. *Diabetes*. 2009;58:773-795; Garber AJ, et al. *Endocr Pract*. 2017;23:207-238; American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(suppl 1):S1-S135.

Insulin "Fixes" 5 of the 8 Defects



DeFronzo RA. *Diabetes*. 2009;58:773-795; Garber AJ, et al. *Endocr Pract*. 2017;23:207-238; American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(suppl 1):S1-S135.

Corrects a Novel
Pathophysiologic
Defect

Reduces
HbA1c

Promotes
Weight Loss

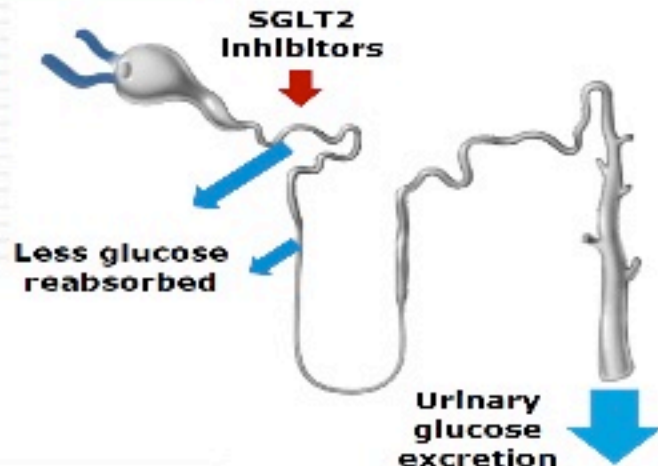
Improves
Glycemic
Control
and CVRFs

Complements
Action of Other
Agents with possible
multiple tissue effects

Reduces
Blood
Pressure

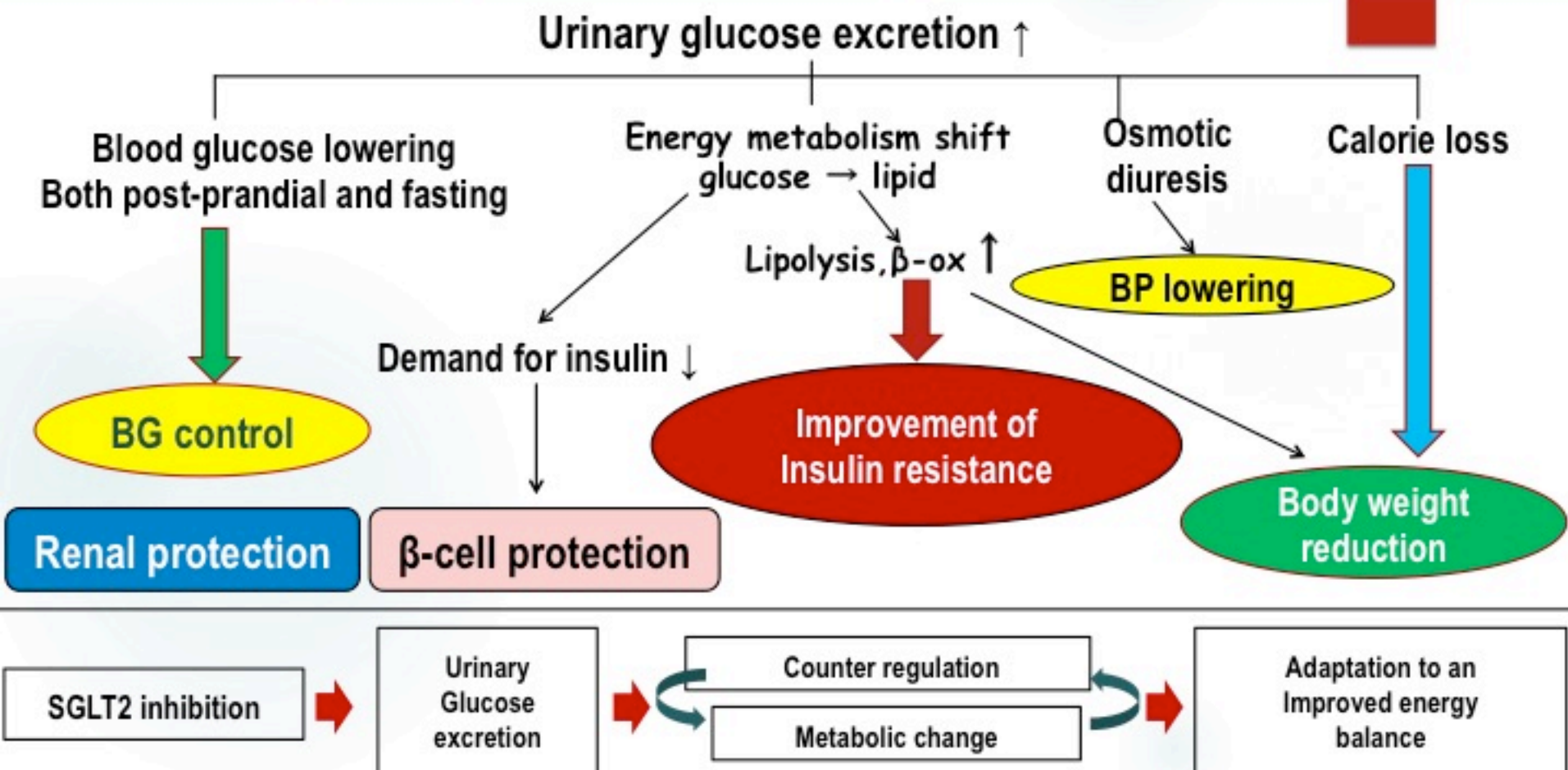
No
Hypoglycemia

Reversal of
Glucotoxicity



THE KIDNEY EMERGES AS A PREFERRED TARGET FOR GLUCOSE CONTROL THROUGH SGLT2 INHIBITION: A NEW PARADIGM MEETING UNMET NEEDS IN THE FUTURE OF DIABETES CARE

Beyond glucose control by SGLT2 inhibitor

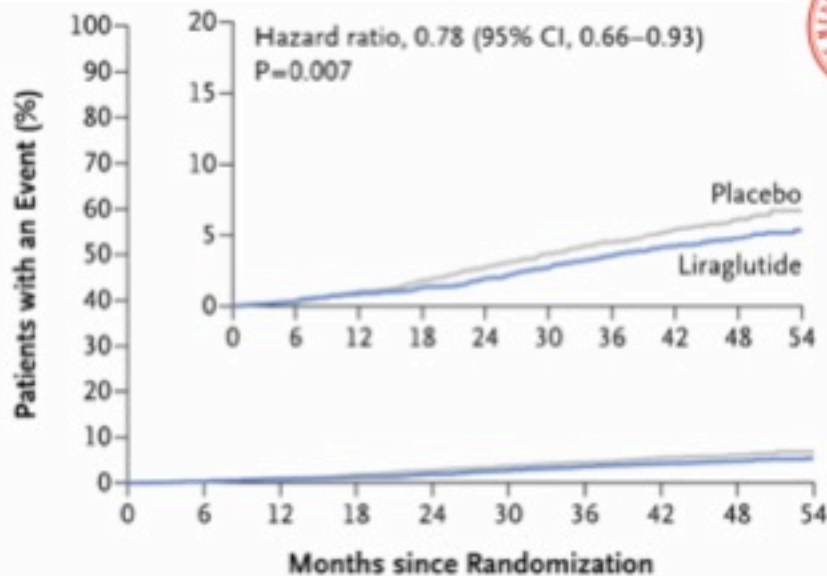




MS: metabolic syndrome; HBP: high blood pressure; DM: diabetes mellitus; CVD: cardiovascular disease; CKD: chronic kidney disease.

LEADER: Death From CV Causes

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



No. at Risk

Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4267	1709	465



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes

Johannes F.E. Mann, M.D., David D. Ørsted, M.D., Ph.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Steven P. Marso, M.D., Neil R. Pouller, F.Med.Sci., Søren Rasmussen, Ph.D., Karen Tornøe, M.D., Ph.D., Bernard Zinman, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER Steering Committee and Investigators*

N Engl J Med 2017; 377:839-848 | [August 31, 2017](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa1616011

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

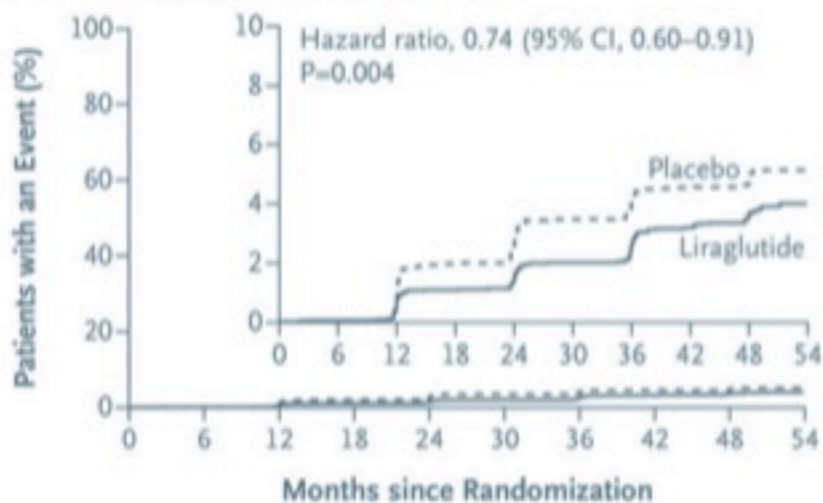




ORIGINAL ARTICLE

Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes

B New Onset of Persistent Macroalbuminuria



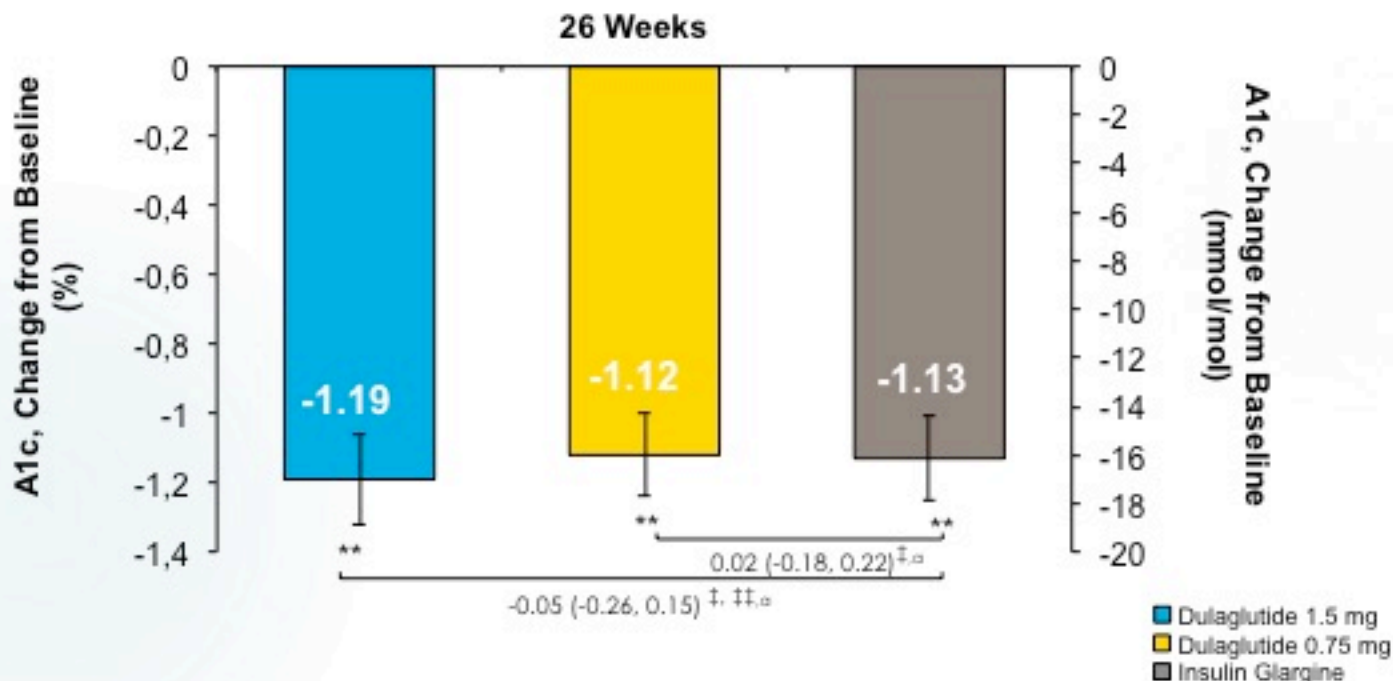
No. at Risk

Placebo	4672	4646	4551	4455	4359	4252	4162	4073	1642	442
Liraglutide	4668	4638	4570	4508	4437	4353	4268	4182	1662	461



DULAGLUTIDE

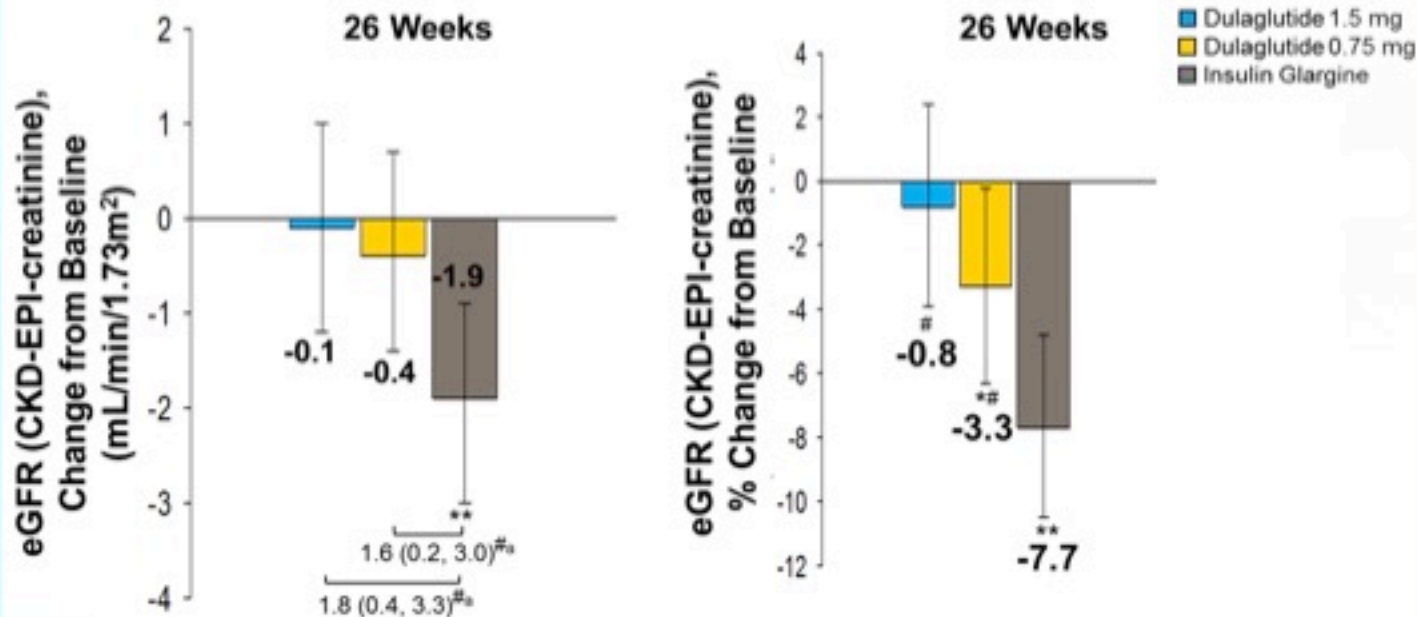
HbA1c in pazienti con IRC severa: AWARD-7



Data presented as LS mean (SE); mITT excluding post-rescue values and after study drug discontinuation, MMRM; **p<0.001 vs. BL, †††p<0.001, noninferiority vs. insulin glargine with a 0.4% margin or 0.3% margin; †Treatment difference [LSM difference (nominal 95% CI)]. Abbreviations: BL=baseline; CI=confidence interval; LS mean=least squares mean; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-model repeated measures

DULAGLUTIDE: impatto sulla funzionalità renale in pazienti con IRC severa: AWARD-7

eGFR (CKD-EPI-creatinine) Change from Baseline and % Change from Baseline

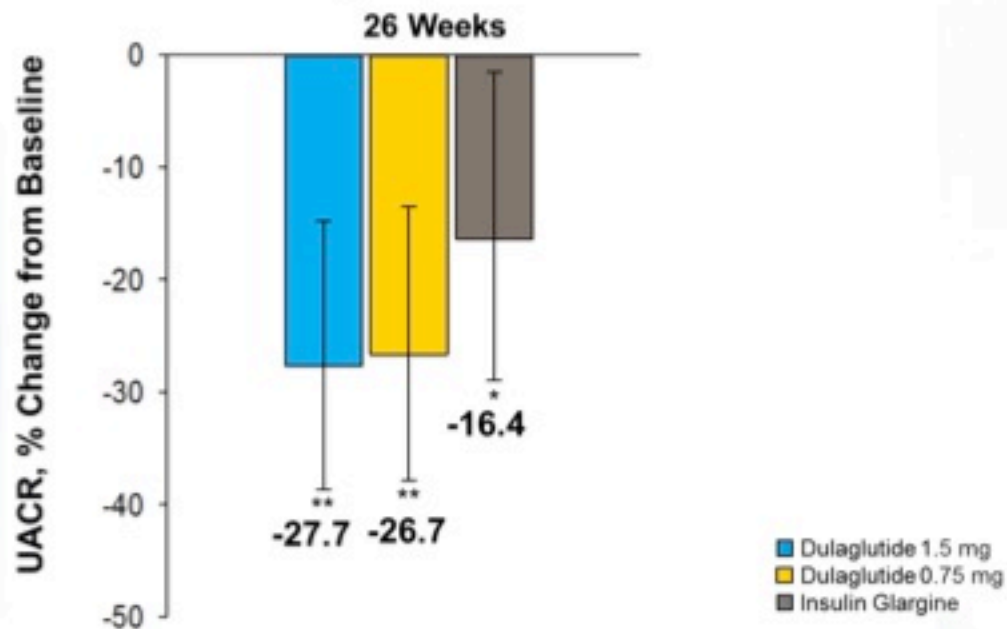


Data presented as LSM (95% CI); Safety population, MMRM analysis; **, **p<0.05 or p<0.001 vs. BL; #p<0.05 vs. insulin glargine; ^aTreatment difference (nominal 95% CI), Safety population, MMRM. Abbreviations: BL=baseline; CKD-EPI=Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CI=confidence interval; eGFR=estimated glomerular filtration rate; LSM=least squares mean; MMRM=mixed effect model repeat measures

DULAGLUTIDE

impatto sulla funzionalità renale in pazienti con IRC severa: AWARD-7

UACR significantly decreased in all groups with no significant difference between groups at 26 weeks



Effectiveness and Safety of Weekly Administration of GLP-1 Receptor Agonist in Hemodialysis Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Clinical Therapeutics/New Technology - Non-Insulin Injectables
Presented on Saturday, June 11, 2016 11:30 AM

American Diabetes Association

76th
scientific
sessions

NEW ORLEANS

JUNE 10-14, 2016



Author(s): MASAO TOYODA, MORITSUGU KIMURA, MASAFUMI FUKAGAWA, Isehara, Japan

Dulaglutide was launched in Japan in September 2015. This GLP-1 receptor agonist is administered once a week, and can be used regardless of renal function and in combination with other glucose-lowering agents. Previous pharmacodynamics studies compared single subcutaneous dose of dulaglutide at 1.5 mg/week in subjects with renal dysfunction and those with normal renal function. The results did not show significant difference in any of the pharmacokinetic parameters between the renal dysfunction and normal groups. There is no information so far on the efficacy and safety of dulaglutide in hemodialysis patients with T2DM. To determine the effects of dulaglutide on various markers of blood glucose variability, safety and quality of life (QOL) in hemodialysis diabetic patients. The subjects were hemodialysis patients with T2DM treated with dulaglutide since September 2015 at 0.75 mg/week. These patients were switched from insulin therapy or liraglutide therapy. Blood glucose variability was assessed using various laboratory tests, self-monitoring of blood glucose (SMBG) and continuous glucose monitoring (CGM). In all patients, treatment with dulaglutide either did not change or improved various parameters of blood glucose variability, such as M-values and SD, as measured by SMBG and CGM, compared to those measured under previous treatment. No side effects, such as hypoglycemia, were observed during the treatment period. We conclude that dulaglutide is effective in the treatment of T2DM during hemodialysis, and improved QOL, based on reduction in the number of injections. Our findings suggest that dulaglutide is a potential glucose-lowering option for glycemic control in dialysis patients.

American Diabetes Association

76th
scientific
sessions

JUNE 10-14, 2016 • NEW ORLEANS, LA





Case Report

Dulaglutide replaces multiple daily insulin injections from dialysis patients with type 2 diabetes

Satoshi Furukawa

The Department of Legal Medicine, Shiga University of Medical Science, Setatsukinowa Otsu Shiga Japan. E-mail: 31041220@cell.shiga-med.ac.jp.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) based therapy improves glycemic control through multiple mechanisms with a low risk of hypoglycemia. Dulaglutide is administered once weekly via subcutaneous injection. Two dialysis patients has used super-rapid insulin (3 shots/day) and one patient has done insulin aspart/aspart protamine 30/70 (2 shots/day). We switched injection regimen from multiple daily insulin injections to dulaglutide, and had glycemic control improved without hypoglycemia. The choice of injection regimen should consider the preferences, and resources of the individual and the family for adapting treatment of the patient needs. Dulaglutide minimizes the risk of hypoglycemia and injection burden.

REWIND:

Cardiovascular Outcomes Trial

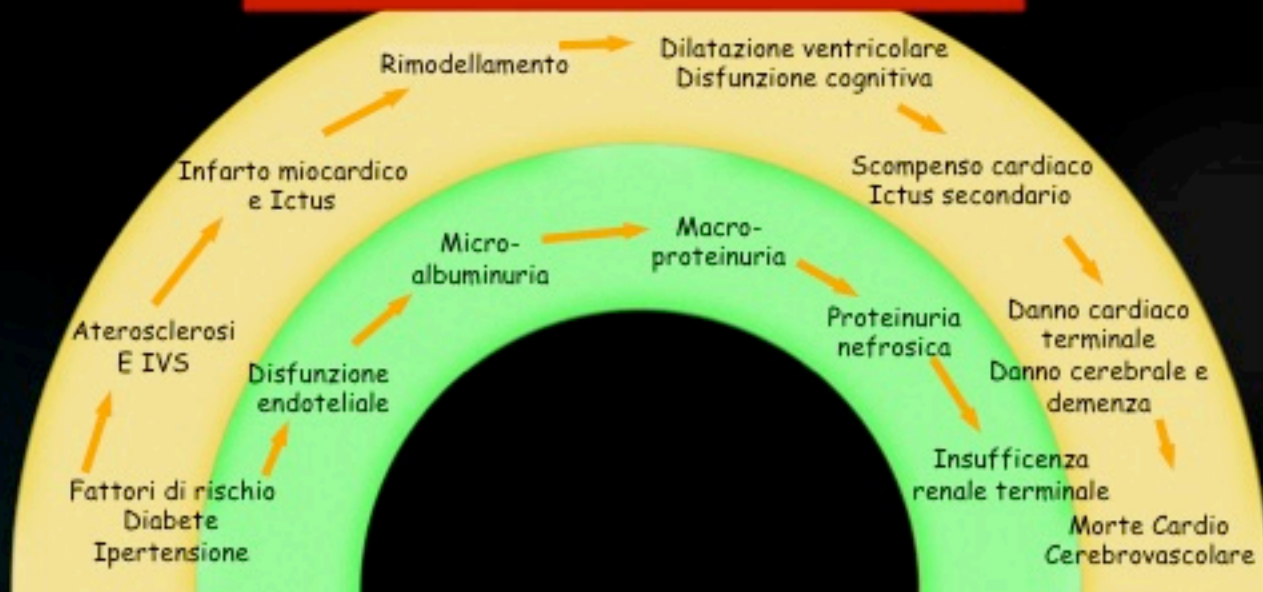
- ▶ **The Effect of Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes: Researching Cardiovascular Events With a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND)**

Start: July 2011

Completed enrollment: 9,903 patients

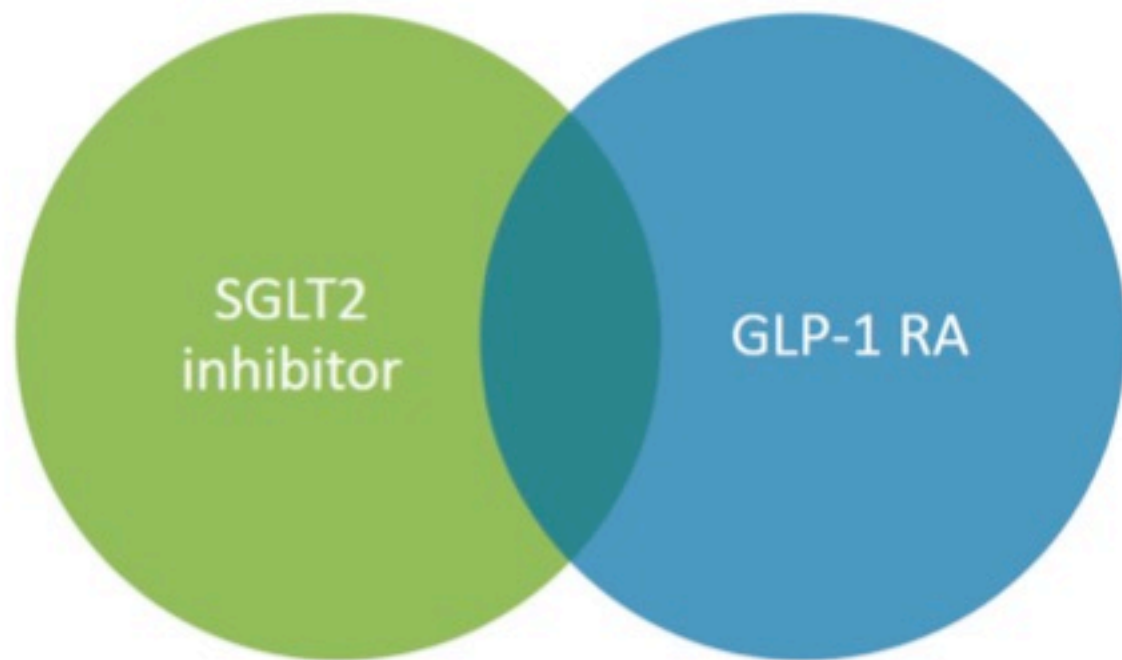
Estimated completion date: April 2019

BEYOND GLYCEMIC CONTROL



Obiettivo: prevenire, arrestare, ridurre il danno d'organo che è lo step intermedio tra esposizione ai fattori di rischio ed eventi

Should SGLT2 Inhibitors and GLP-1 RAs Be Combined to Provide Extreme CV Benefits?



THE LANCET

Diabetes & Endocrinology

Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial


*Juan P Frias, Cristian Guja, Elise Hardy, Azazuddin Ahmed, Fang Dong, Peter Öhman, Serge A Jabbour**

Available from:

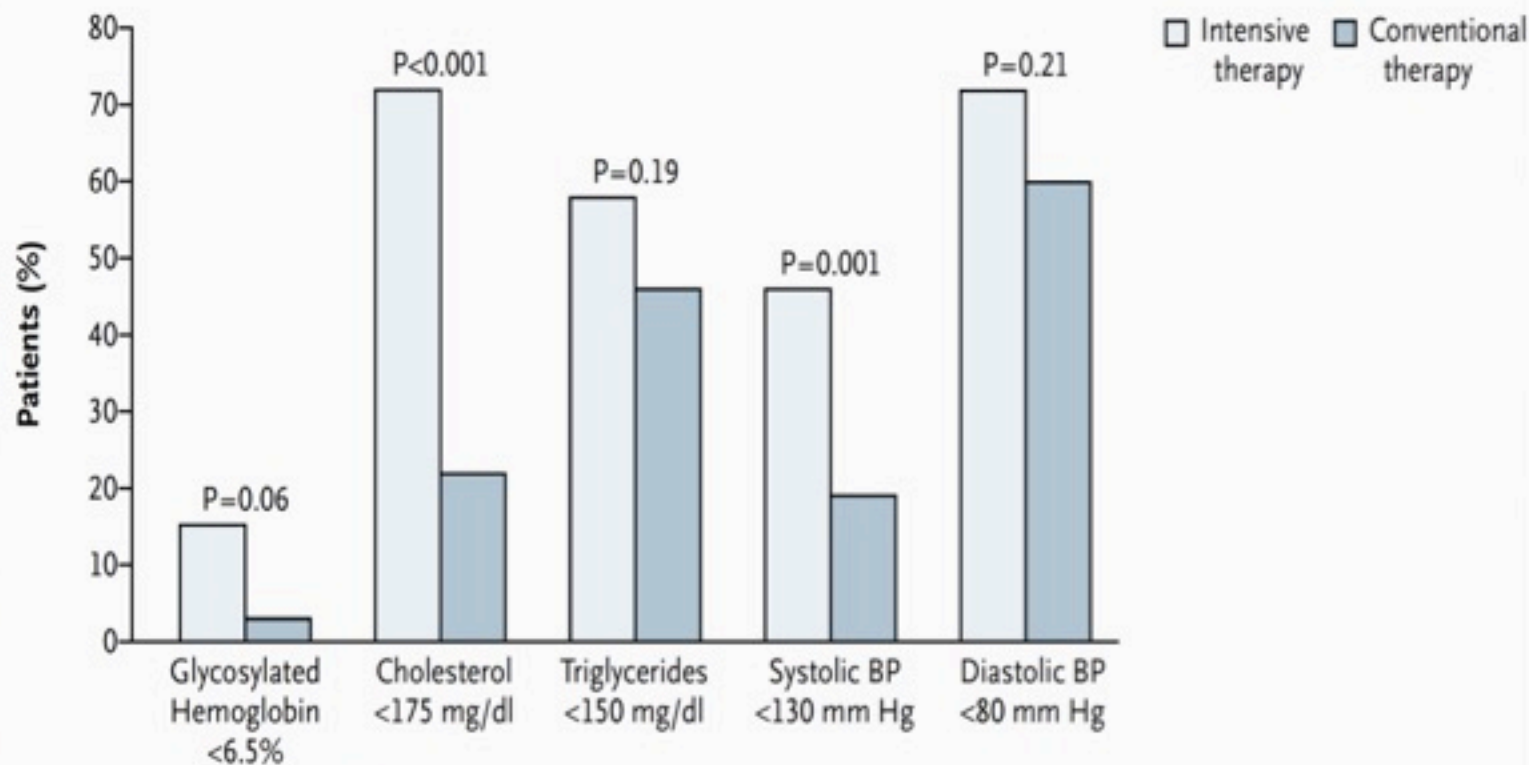
<http://www.thelancet.com/journals/landia/onlineFirst>

**The Lancet Diabetes & Endocrinology,
Vol. 4, No. 12, p1004–1016**

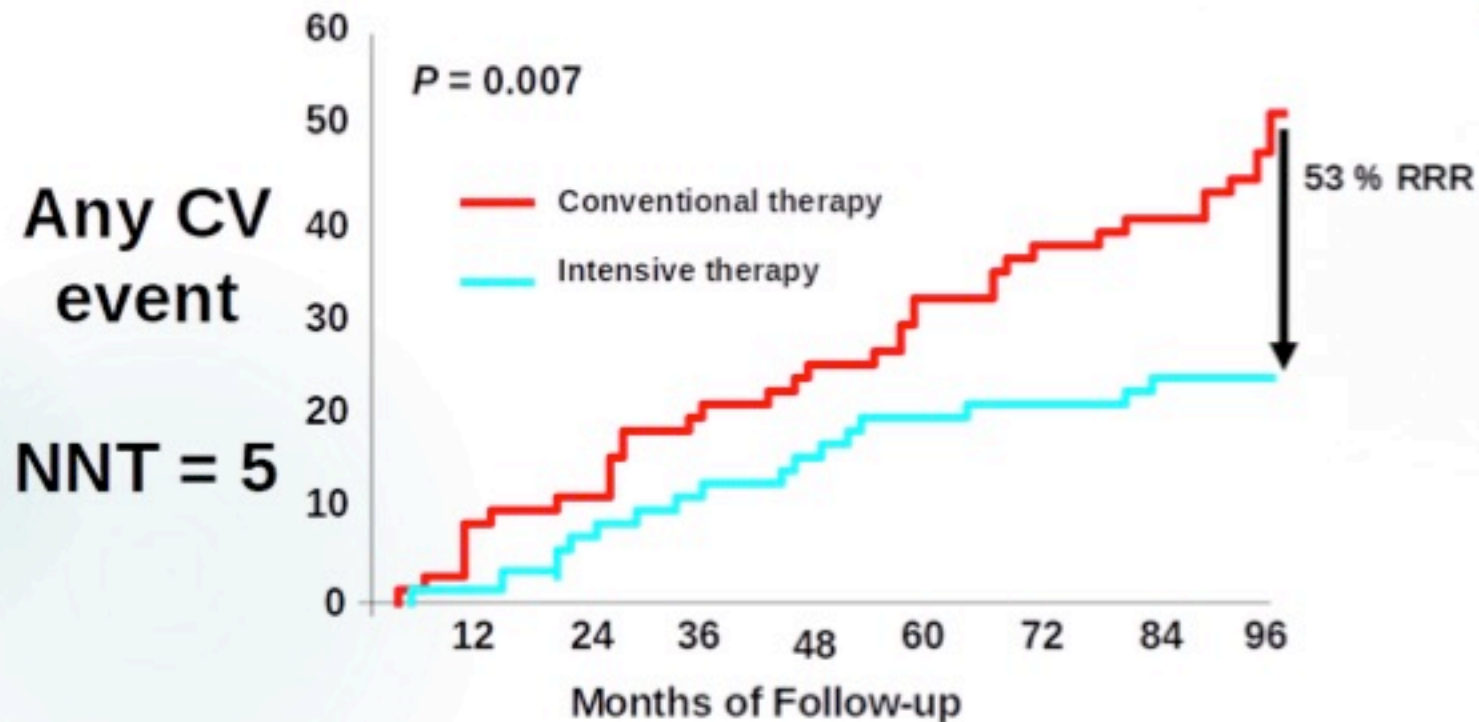
Published: September 16, 2016

- 
- **La sicurezza e l'efficacia dei nuovi farmaci consentono il raggiungimento di obiettivi glicemici più ambiziosi ?**
 - **In quali categorie di pazienti questo target deve essere modificato (e come)?**

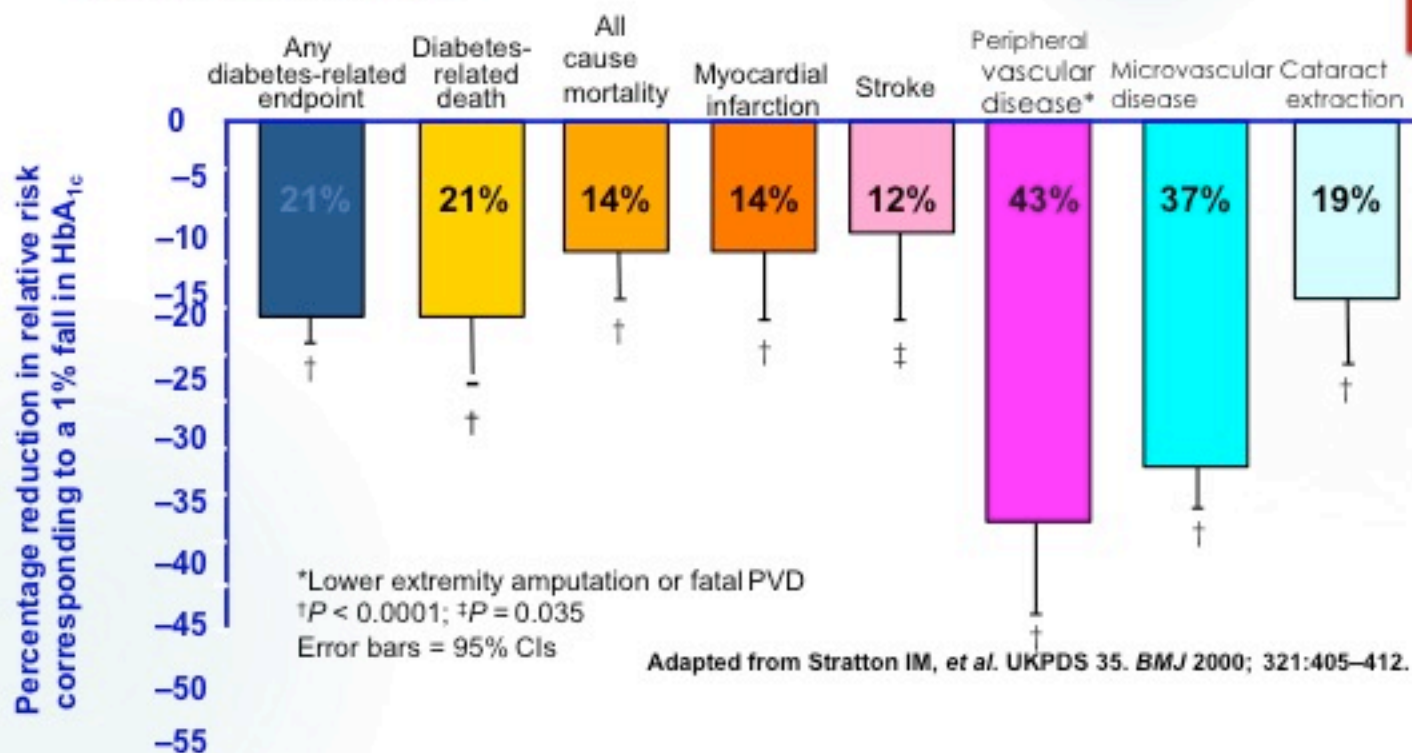
STENO-2: Intensive Group Achieved Targets



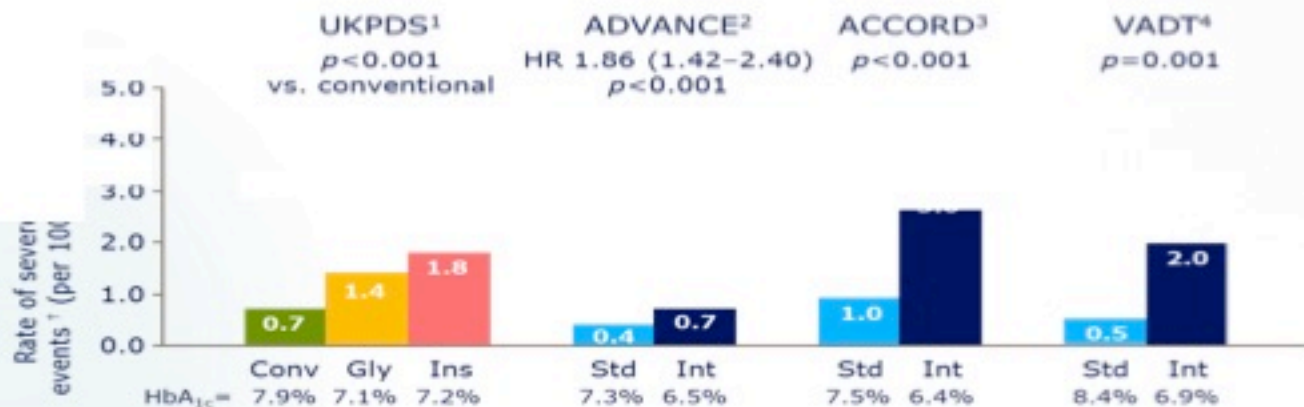
Intensive Group had Improved CV Outcomes



UKPDS: Observational data for a
1% decrease in HbA_{1c}



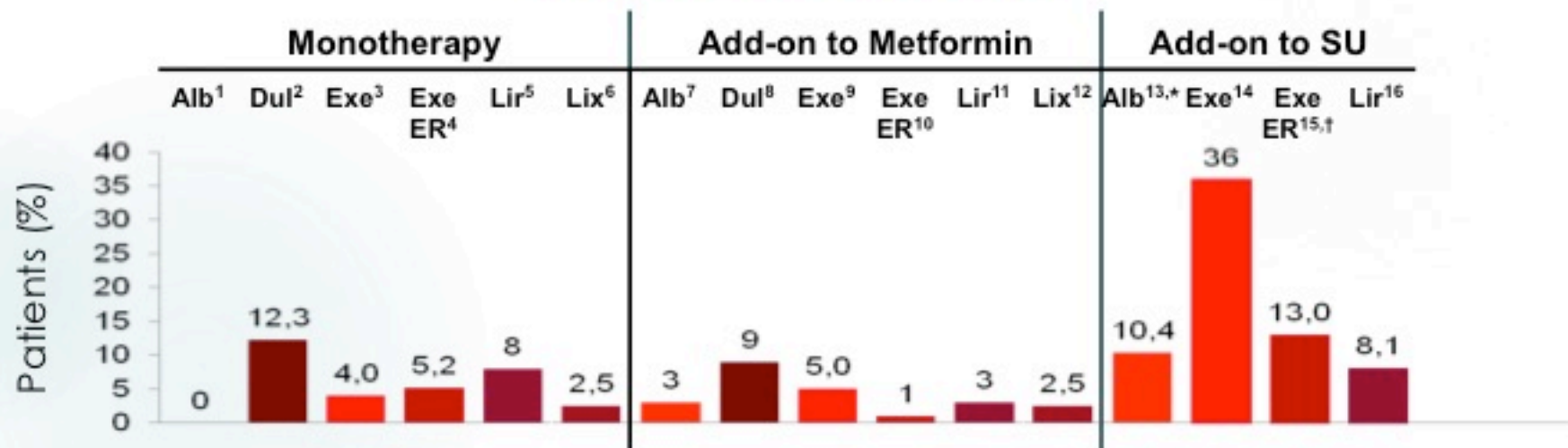
Higher rate of severe hypoglycaemia with intensive glycaemic control



1. UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837–53; 2. Patel et al; ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72;
3. Gerstein et al; ACCORD Group. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59; 4. Duckworth et al. *N Engl J Med* 2009;360:129–39

Hypoglycemia with GLP1 Receptor Agonists

Percentage of Patients Reporting Hypoglycemia (Not Head-to-Head Trials)

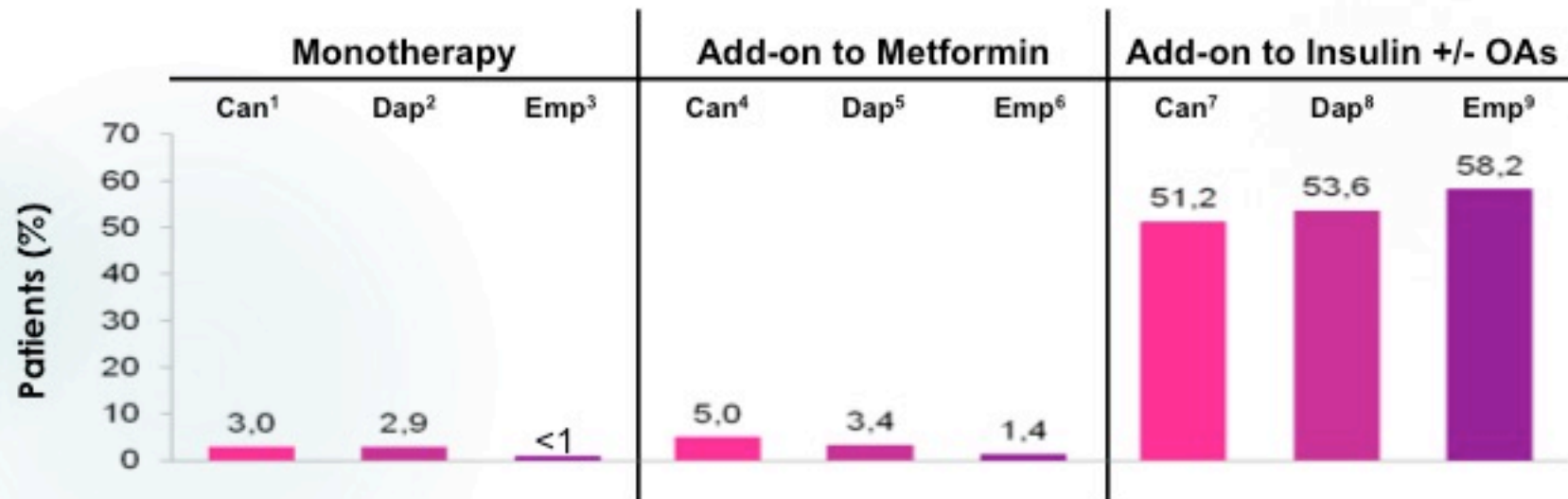


*Metformin with or without SU or TZD. †Metformin with or without SU.

1. Nauck M, et al. *Diabetes*. 2013;62(suppl 2): Abstr. 55-LB. 2. Umplierrez G, et al. *Diabetes Care*. 2014;37:2168-2176. 3. Moretto TJ, et al. *Clin Ther*. 2008;30:1448-1460. 4. Russell-Jones D, et al. *Diabetes Care*. 2012;35:252-258. 5. Garber A, et al. *Lancet*. 2009;373:473-481. 6. Fonseca VA, et al. *Diabetes Care*. 2012;35:1225-1231. 7. Ahrén B, et al. *Diabetes Care*. 2014;37:2141-2148. 8. Dungan KM, et al. *Lancet*. 2014;384:1349-1357. 9. DeFronzo RA et al. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-1100. 10. Bergenstal RM, et al. *Lancet*. 2010;376:431-439. 11. Pratley RE, et al. *Lancet*. 2010;375:1447-1456. 12. Rosenstock J, et al. *Diabetes Care*. 2013;36:2945-2951. 13. Pratley RE, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:289-297. 14. Buse JB, et al. *Diabetes Care*. 2004;27:2628-2635. 15. Diamant M, et al. *Lancet*. 2010;375:2234-2243. 16. Marre M, et al. *Diabet Med*. 2009;26:268-278.

Hypoglycemia with SGLT2 Inhibitors

Percentage of Patients Reporting Hypoglycemia (Not Head-to-Head Trials)



1. Stenlof K, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:372-382. 2. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care.* 2010;33:2217-2224. 3. Roden M, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:208-219. 4. Cefalu WT, et al. *Lancet.* 2013;382:941-950. 5. Nauck MA, et al. *Diabetes Care.* 2011;34:2015-2022. 6. Haring HU, et al. *Diabetes Care.* 2014;37:1650-1659. 7. Yale J-F, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:463-473. 8. Wilding JPH, et al. *Ann Intern Med.* 2012;156:405-415. 9. Rosenstock J, et al. *Diabetes Care.* 2014;37:1815-1823.



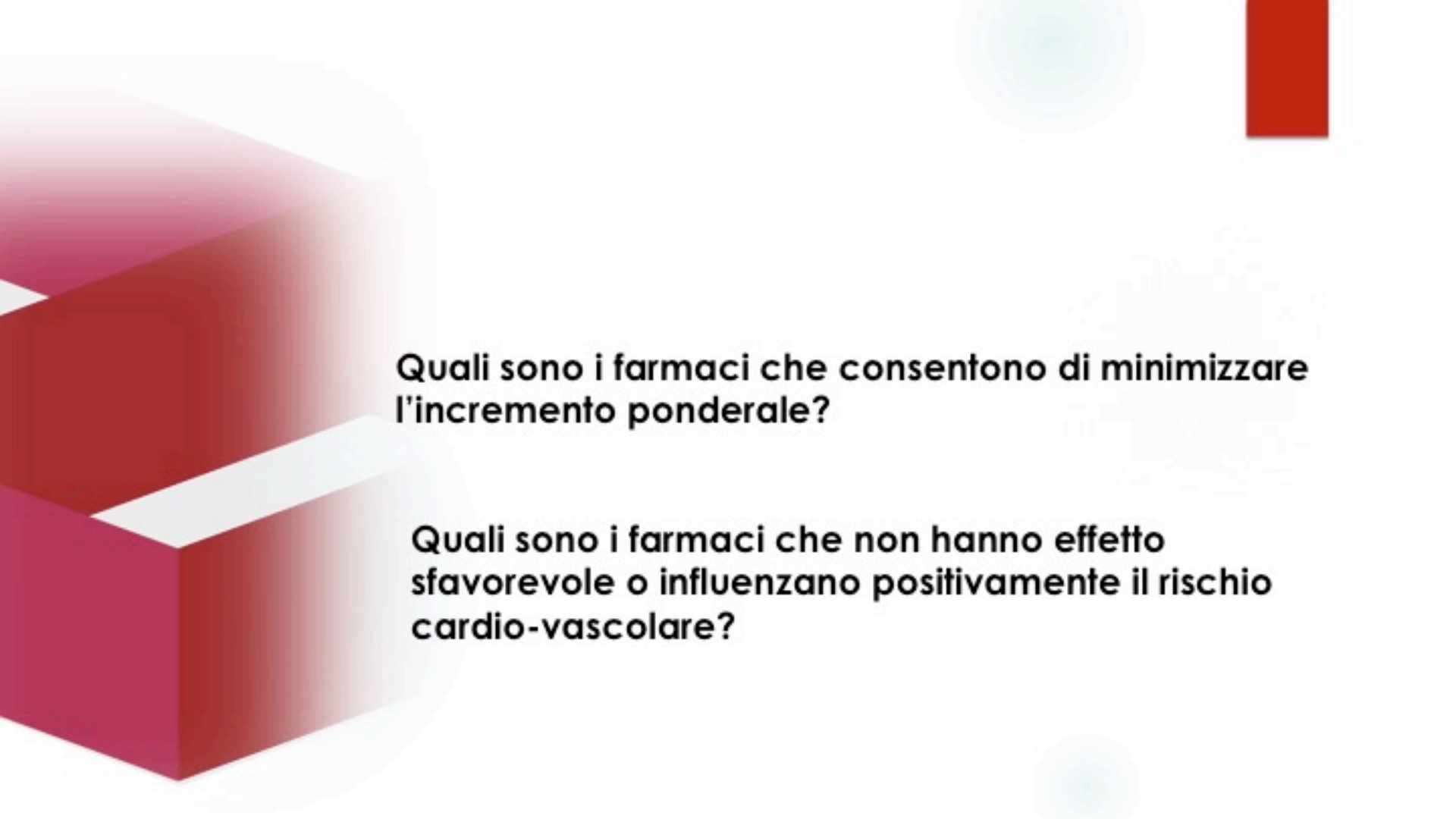
INDIVIDUALIZZA GLI OBIETTIVI

HbA1c \leq 6.5%

Nei pazienti senza gravi comorbidità e a basso rischio ipoglicemico

HbA1c $>$ 6.5%

Nei pazienti con gravi comorbidità e a rischio ipoglicemico

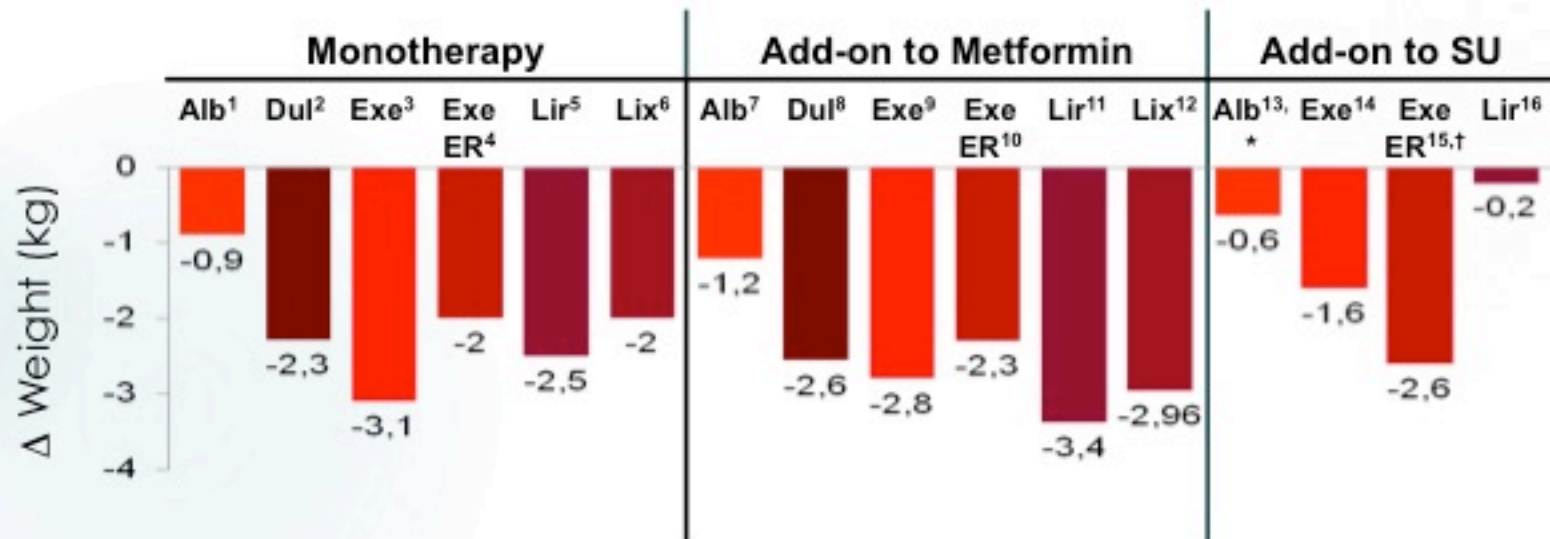


Quali sono i farmaci che consentono di minimizzare l'incremento ponderale?

Quali sono i farmaci che non hanno effetto sfavorevole o influenzano positivamente il rischio cardio-vascolare?

Weight Change with GLP1 Receptor Agonists

Absolute Change from Baseline (Not Head-to-Head Trials)

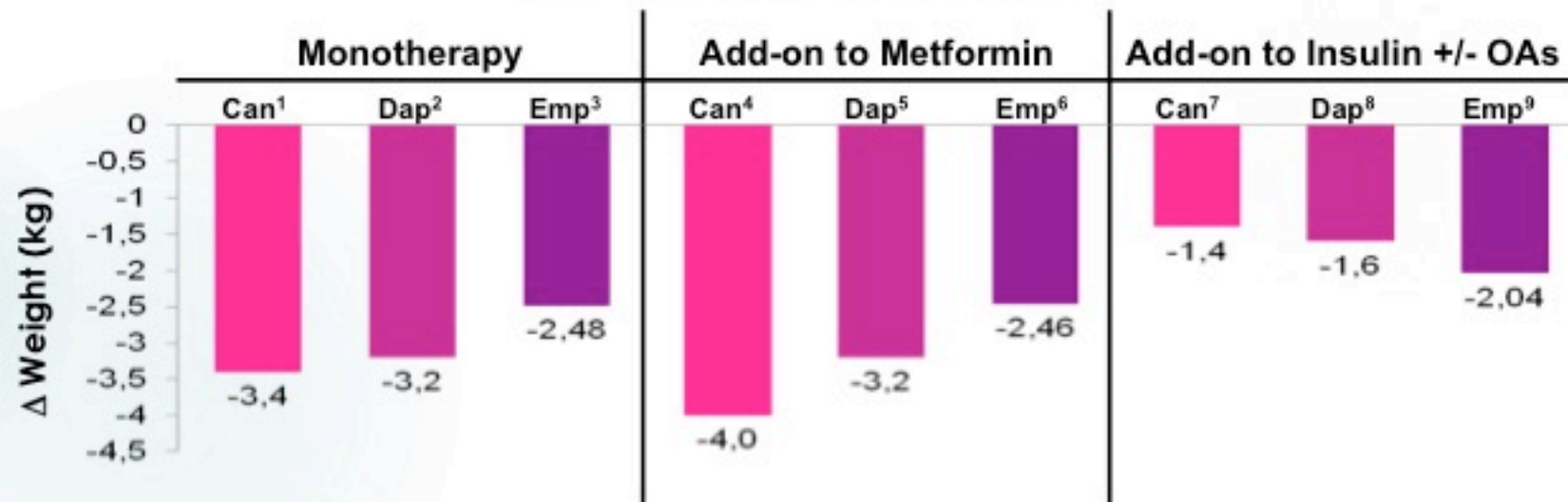


*Metformin with or without SU or TZD. †Metformin with or without SU.

1. Tanzeum (albiglutide) injection prescribing information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2014.
2. Umplemez G, et al. *Diabetes Care*. 2014;37:2168-2175. 3. Moretto TJ, et al. *Clin Ther*. 2008;30:1448-1490. 4. Russell-Jones D, et al. *Diabetes Care*. 2012;35:252-258. 5. Garber A, et al. *Lancet*. 2009;373:473-481. 6. Fonseca VA, et al. *Diabetes Care*. 2012;35:1225-1231. 7. Ahren B, et al. *Diabetes Care*. 2014;37:2141-2148. 8. Dungan KM, et al. *Lancet*. 2014;384:1349-1357. 9. DeFronzo RA, et al. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-1100. 10. Bergenstal RM, et al. *Lancet*. 2010;376:431-439. 11. Pratley RE, et al. *Lancet*. 2010;375:1447-1456. 12. Rosenstock J, et al. *Diabetes Care*. 2013;36:2945-2951. 13. Pratley RE, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:289-297. 14. Buse JB, et al. *Diabetes Care*. 2004;27:2628-2635. 15. Diamant M, et al. *Lancet*. 2010;375:2234-2243. 16. Mame M, et al. *Diabet Med*. 2009;26:268-278.

Weight Change with SGLT2 Inhibitors

Absolute Change from Baseline
(Not Head-to-Head Trials)



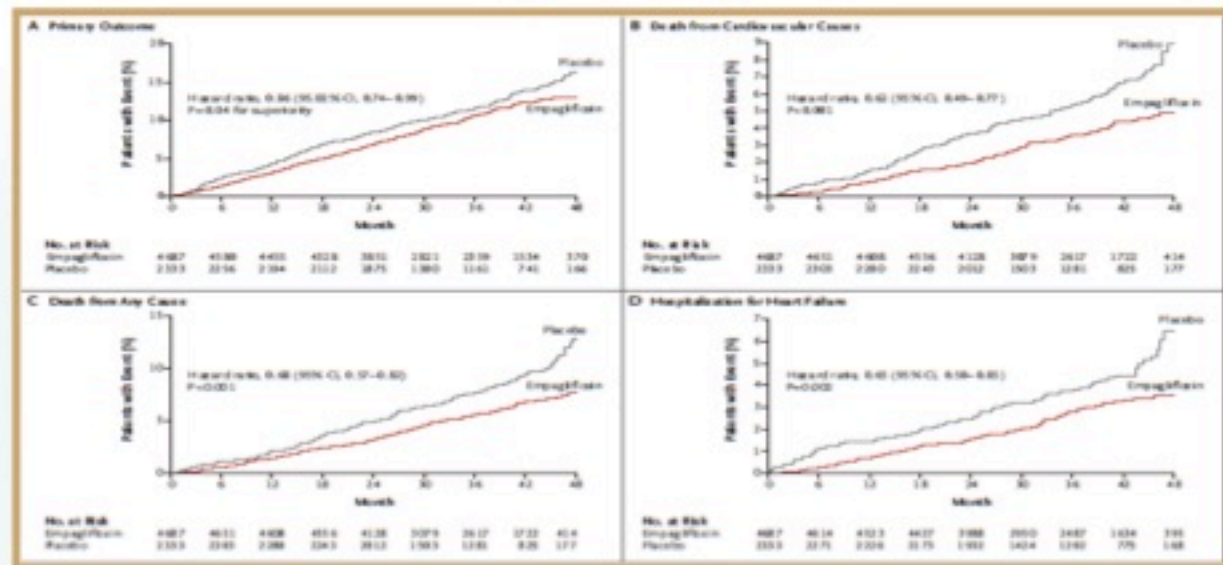
1. Stenlof K, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:372-382. 2. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care.* 2010;33:2217-2224. 3. Roden M, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:208-219. 4. Cefalu WT, et al. *Lancet.* 2013;382:941-950. 5. Nauck MA, et al. *Diabetes Care.* 2011;34:2015-2022. 6. Haring HU, et al. *Diabetes Care.* 2014;37:1650-1659. 7. Yale J-F, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:463-473. 8. Wilding JPH, et al. *Ann Intern Med.* 2012;156:405-415. 9. Rosenstock J, et al. *Diabetes Care.* 2014;37:1815-1823.

Position Statement SID SIO SICOB: Diabete e Chirurgia Bariatrica

- Nei pazienti diabetici la chirurgia bariatrica è raccomandata in presenza delle seguenti condizioni:
 - BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$, indipendentemente dal grado di compenso glicemico e dal tipo di terapia ipoglicemizzante effettuata;
 - BMI $35\text{-}39.9 \text{ kg/m}^2$, in presenza di scompenso glicemico al massimo della terapia ipoglicemizzante.
- Essere presa in considerazione nei seguenti casi:
 - BMI pari a $35\text{-}40 \text{ kg/m}^2$ con diabete in buon controllo glicemico;
 - BMI $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$, in presenza di scompenso glicemico persistente al massimo della terapia ipoglicemizzante.

Clinical Cardiovascular Outcomes with Empagliflozin

EMPA-REG OUTCOME Pooled Analysis (N=7020)



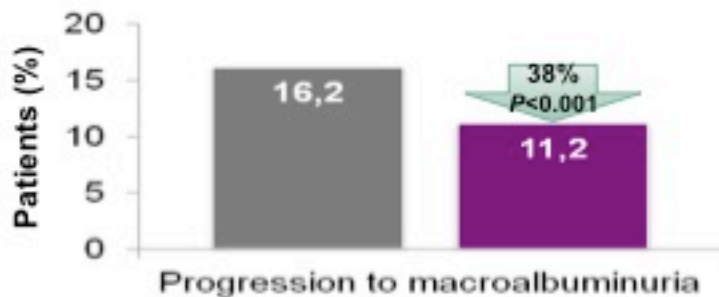
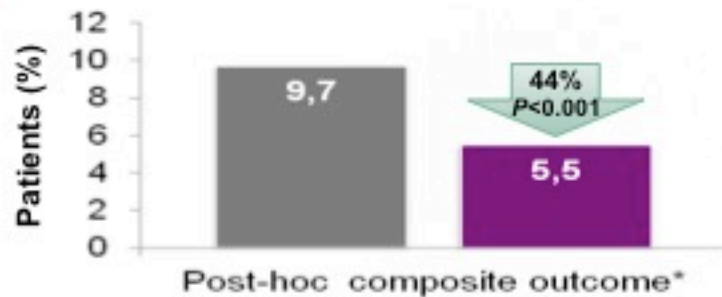
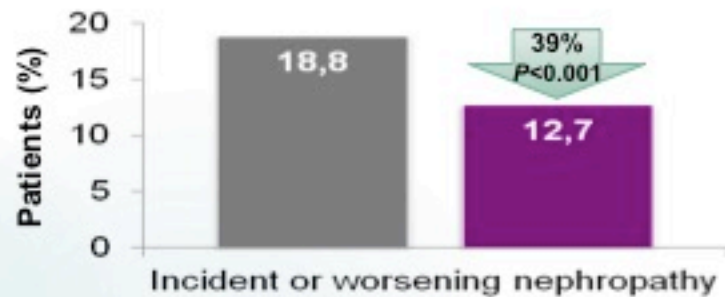
*CV death, nonfatal MI (excluding silent MI), or nonfatal stroke; †CV death, nonfatal MI (excluding silent MI), nonfatal stroke, and hospitalization for unstable angina.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HF, heart failure; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction.

Zinman B, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.

Renal Outcomes with Empagliflozin Over 3.2 Years

EMPA-REG RENAL (N=7020)



Arrows = relative risk reduction.

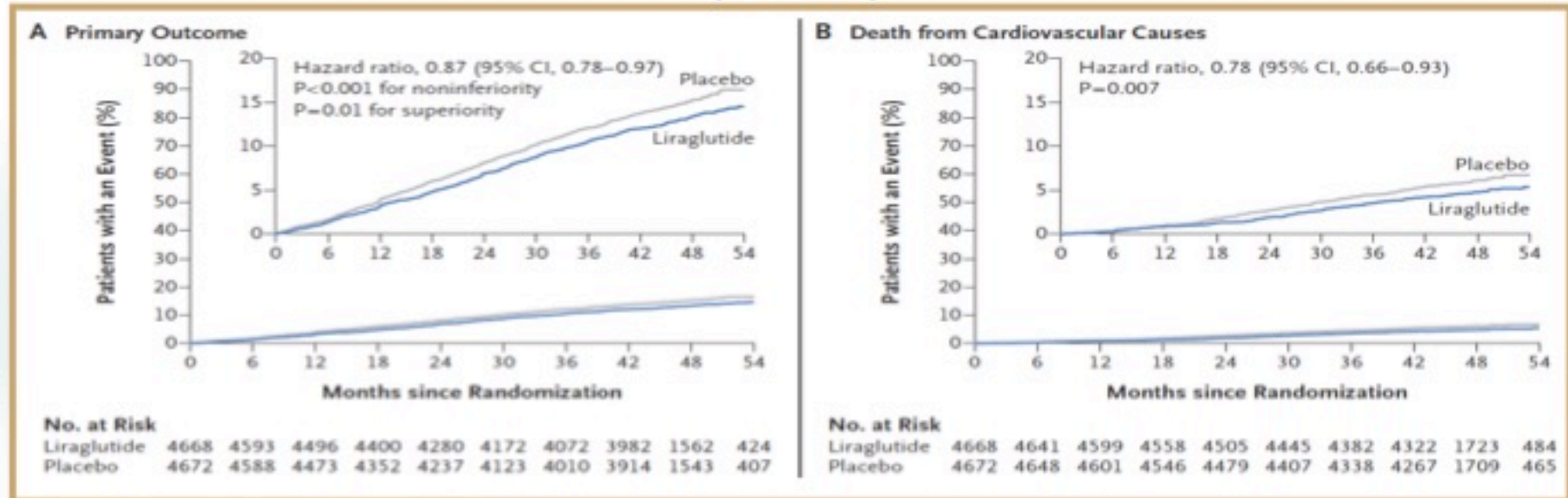
*Doubling of SCr + eGFR ≤ 45 mL/min/1.73 m², initiation of renal replacement therapy, or death from renal disease.

CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SCr, serum creatinine.

Wanner C, et al. *N Engl J Med*. 2016;375:323-334.

Clinical Cardiovascular Outcomes with Liraglutide

LEADER (N=9340)



*CV death, nonfatal MI (including silent MI), or nonfatal stroke.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HF, heart failure; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction.

Marso SP, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322.

Clinical Cardiovascular Outcomes with Exenatide OW

EXSCEL (N=14,752)

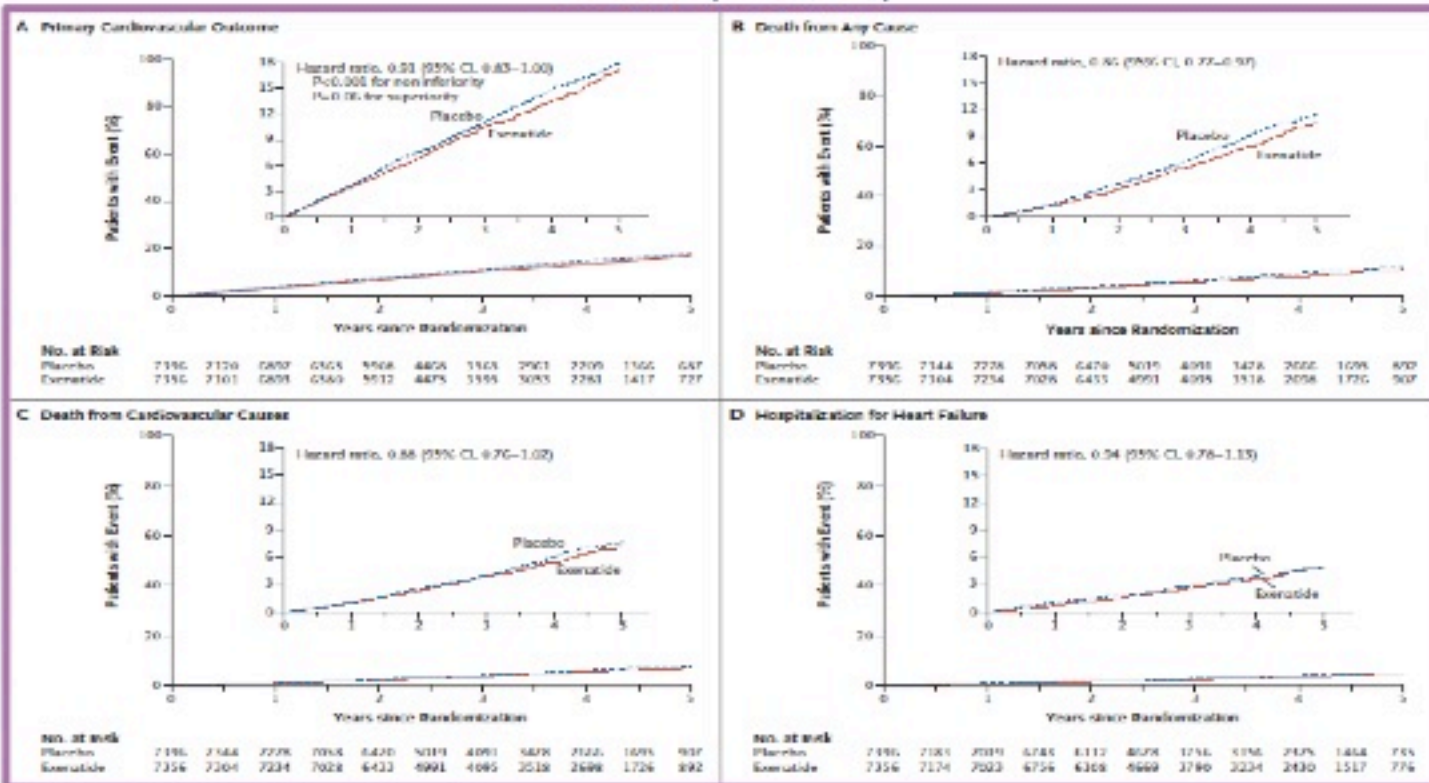




TABELLA 9
PROFILO DEI FARMACI ANTI-DIABETICI


	MET	GLP-1 RA	SGLT-2-in	DPP-4-in	AGI	TDZ (dosi moderate)	SFU	GLN	INSULINA
IPOGLICEMIA	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Moderato-severo	Lieve	Moderato-severo
PESO	Lieve perdita	Perdita	Perdita	Neutro	Neutro	Incremento	Incremento		Incremento
RENALE/ GENITOURINARIO	Controindicato se eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	Exenatide controindicato se eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	Non indicato se eGFR < 45 mL/min/1.73 m ²	Necessario aggiustare la dose (eccetto Linagliptin)	Neutro	Neutro	Maggior rischio ipoglicemia		Maggior rischio ipoglicemia
		Possibile beneficio di liraglutide	Micosi genitali Possibili benefici di Empagliflozin	Efficaci nel ridurre l'albuminuria					
GASTROINTESTINALI	Moderato	Moderato	Neutro	Neutro	Moderato	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro
SCOMPENSO CARDIACO*	Neutro	Possibile beneficio di liraglutide	Possibili benefici di Empagliflozin	Possibile rischio per Saxagliptin e Alogliptin	Neutro	Moderato	Maggior rischio		Maggior rischio
ASCVD		Possibile beneficio CV	Possibile beneficio CV	Neutro	Neutro	Neutro	Possibile riduzione rischio ictus	?	Neutro
OSSO	Neutro	Neutro	Attenzione su Canagliflozin	Neutro	Neutro	Moderato rischio di frattura	Neutro	Neutro	Neutro
CHETO-ACIDOSI	Neutro	Neutro	Possibile comparsa in DM2 in varie situazioni stressanti	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro

Pochi eventi avversi/possibili benefici

Usare con cautela/effetto incerto

Possibilità di eventi avversi

* Indicazione della FDA per la prevenzione di morte CV nei pazienti con DM diabete e pregressi eventi CV



**Quale è l'algoritmo terapeutico ottimale
in rapporto ai valori iniziali di HbA1c?**

**Quando e come intensificare
la terapia farmacologica?**

INTERVENTO SULLO STILE DI VITA

(compreso calo ponderale medicalmente assistito)

Se HbA1c all'inizio < 7.5%

MONOTERAPIA*

- ✓ Metformina
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2 in
- ✓ DPP-4 in
- ⚠ TZD
- ✓ AGI
- ⚠ SU/Glinidi

Se non a target in 3 mesi, vai a terapia duplice

Se HbA1c all'inizio > 7.5%

TERAPIA DUPLICE*

- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2 in
- ✓ DPP-4 in
- ⚠ TZD
- ⚠ Insulina basale
- ✓ Coleveselam
- ✓ Bromocriptina QR
- ✓ AGI
- ⚠ SU/Glinidi

MET o altro farmaco di 1° linea +

Se non a target in 3 mesi, vai a terapia tripla

Se HbA1c all'inizio > 9.0%

SINTOMI

NO	SI
TERAPIA DUPLICE	INSULINA ± altro agente
TERAPIA TRIPLICE	

TERAPIA TRIPLICE*

- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2 in
- ⚠ TZD
- ⚠ Insulina basale
- ✓ DPP-4 in
- ✓ Coleveselam
- ✓ Bromocriptina QR
- ✓ AGI
- ⚠ SU/Glinidi

MET o altro farmaco di 1° linea + farmaco di 2° linea +

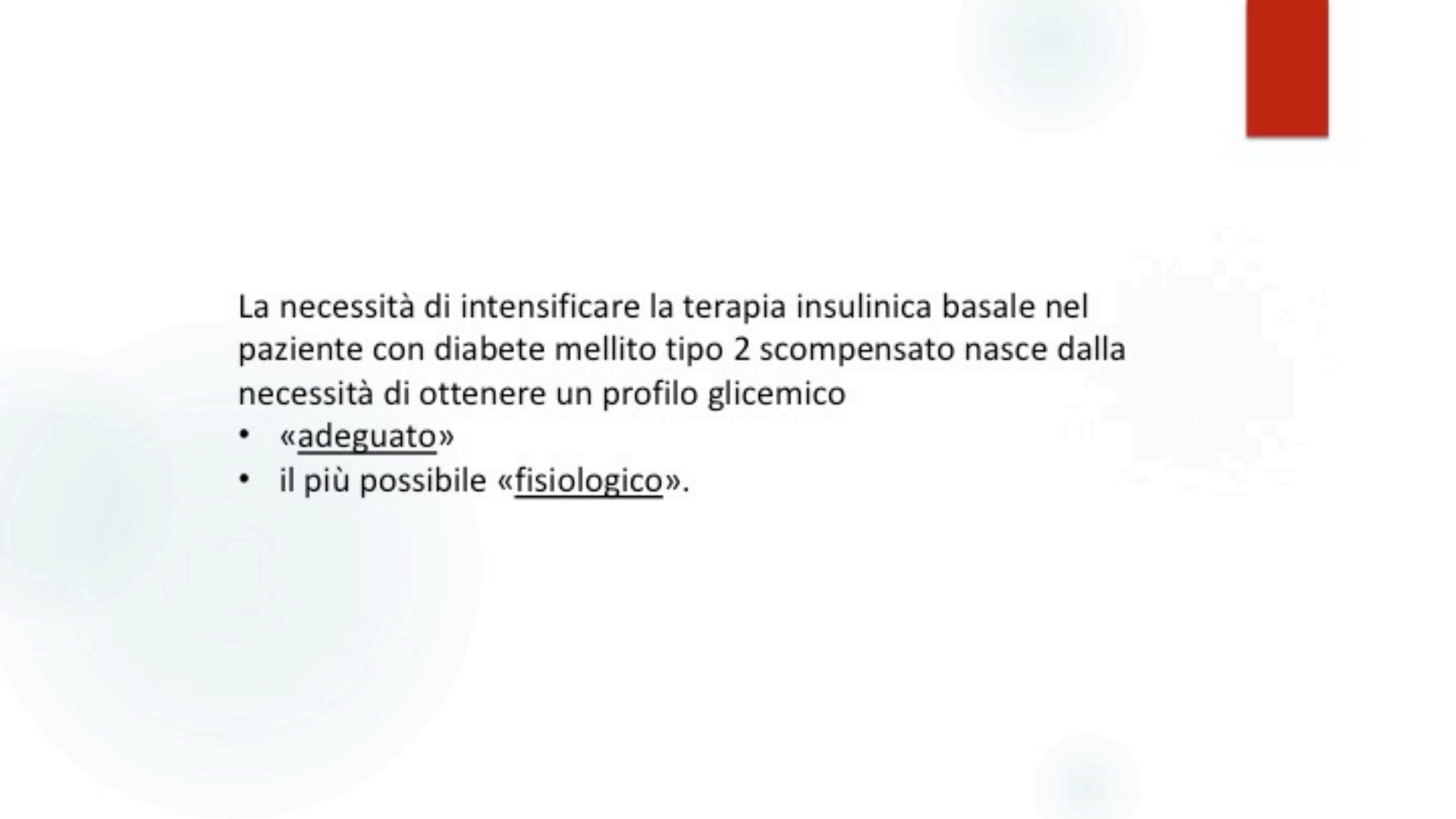
Se non a target in 3 mesi, vai a insulina o intensificata

LEGENDA

- ✓ Pochi effetti collaterali e/o possibili benefici
- ⚠ Da usare con cautela

* L'ordine dei farmaci rappresenta la gerarchia suggerita;
La lunghezza del segmento riflette la forza della raccomandazione

PROGRESSIONE DI MALATTIA



La necessità di intensificare la terapia insulinica basale nel paziente con diabete mellito tipo 2 scompensato nasce dalla necessità di ottenere un profilo glicemico

- «adeguato»
- il più possibile «fisiologico».

Per stabilire un trattamento che consenta di raggiungere l'obiettivo del corretto compenso glicemico, gli aspetti da considerare sono:

- Il quadro metabolico specifico del paziente, che deve essere valutato in modo personalizzato attraverso la fenotipizzazione
- La necessità di mantenere sotto controllo con la terapia sia l'andamento nel tempo della glicemia a digiuno sia le variazioni glicemiche pre e post prandiali, raggiungendo il target di emoglobina glicata
- Il contesto assistenziale in cui il paziente si trova, sul quale influiscono fattori ambientali e sociali
- L'opportunità di una maggiore personalizzazione della terapia.

Studio (durata)	Trattamento	Cambiamento rispetto al basale (parametri al basale)			% pazienti a target (HbA _{1c} < 7%)
		HbA _{1c} (%)	FPG (mmol/L)	Peso (kg)	
Buse et al. ¹⁶ (30 settimane)	IGla + exenatide ± Met ± Pio	-1,74	-1,6	-1,8	60
	IGla + placebo ± Met ± Pio	-1,04	-1,5	+1,0	35
Riddle et al. ¹⁷ (24 settimane)	IGla + lixisenatide ± Met ± TZD	-0,5	-0,5	-1,4	56
	IGla + placebo ± Met ± TZD	-0,2	-0,3	-0,4	39
DeVries et al. ¹⁸ (26 settimane)	Met + Lira + detemir	-0,51	-2,1	-0,16	43
	Met + Lira	+0,02	-0,4	-0,95	17
Diamant et al. ⁴ (30 settimane)	IGla + exenatide + Met	-1,13	-0,46	-2,5	49,6
	IGla + Lispro + Met	-1,10	+0,18	+2,1	49,0
Mathieu et al. ⁵ (26 settimane)	IDeg + Lira + Met	-0,74	-0,14	-2,8	49,4
	IDeg + IAsp + Met	-0,39	-0,04	+0,9	7,2
Rosenstock et al. ⁶ (26 settimane)	IGla + albiglutide	-0,82	-0,99	-0,73	30
	IGla + Lispro	-0,66	-0,71	+0,81	25

HbA_{1c}: emoglobina glicata; FPG: glicemia a digiuno; Deg: insulina Degludec; Lira: liraglutide; Met: metformina; Pio: pioglitazone; Sulf: sulfonilurea; GLP-1 A: agonista del GLP-1; IGla: insulina glargine; Lispro: insulina lispro; TZD: tiazolidinoni; IAsp: insulina aspart.

Studio (durata)	Trattamento	Cambiamento rispetto al basale (parametri al basale)			% pazienti a target (HbA _{1c} < 7%)
		HbA _{1c} (%)	FPG (mmol/L)	Peso (kg)	
Pazienti naive all'insulina					
DUAL-I ⁹ (26 settimane)	IDegLira + Met ± Pio	-1,9 [8,3]*** ^a	-65,2 [165,8] ^a	-0,5 [87,2]***	81*** ^a
	IDeg + Met ± Pio	-1,4 [8,3]	-65 [169,4]	1,6 [87,4]	65
	Lira + Met ± Pio	-1,3 [8,3]	-31,5 [162,2]	-3,0 [87,4] ^b	60
DUAL-I extension ¹¹ (52 settimane)	IDegLira + Met ± Pio	-1,8 [8,3]*** ^a	-62,2 [165,8] ^a	-0,4 [87,2]***	78*** ^a
	IDeg + Met ± Pio	-1,4 [8,3]	-61,1 [169,4]	2,3 [87,4]	63
	Lira + Met ± Pio	-1,2 [8,3]	-30,1 [162,2]	-3,0 [87,4] ^b	57
DUAL-II ¹² (26 settimane)	IDegLira + Met ± Pio ± Sulf	-1,3 [7,8] ^b	-53,7 [162,2] ^b	2,0 [95,6]	75 ^b
	GLP-1 A + Met ± Pio ± Sulf	-0,3 [7,7]	-10,8 [169,4]	-0,8 [95,5]**	36
DUAL-IV ¹³ (26 settimane)	IDegLira + Sulf ± Met	-1,5 [7,9] ^b	-46,9 [164] ^b	0,5 [87,2]	79 ^b
	PL + Sulf ± Met	-0,5 [7,9]	-5,6 [164]	-1,0 [89,3]**	29
LixiLan ¹⁵ (24 settimane)	LixiLan + Met	-1,82 [8,06] ^z	N.A.	-1,2 [90,3] ^f	84
	IGla + Met	-1,64 [8,01]		0,4 [91,7]	78
Pazienti già in terapia insulinica					
DUAL-I ¹¹ (26 settimane)	IDegLira + Met	-1,9 [8,7]***	-62,3 [174,8] ^a	-2,7 [95,4]***	60***
	IDeg + Met	-0,9 [8,8]	-46,5 [173]	-0 [93,5]	23
DUAL-V ¹⁴ (26 settimane)	IDegLira + Met	-1,8 [8,4] ^b	-51 [160,4]	-1,4 [88,3] ^b	72 ^b
	IGla + Met	-1,1 [8,2]	-50 [160,4]	1,8 [87,3]	47

HbA_{1c}: emoglobina glicata; FPG: glicemia a digiuno; IDeg: insulina Degludec; Lira: liraglutide; Met: metformina; Pio: pioglitazone; Sulf: sulfanilurea; GLP-1 A: agonista del recettore del GLP-1; PL: placebo; IGla: insulina glargine; LixiLan: combinazione fissa di lixisenatide e insulina glargine; N.A.: dato non disponibile.

^a p < 0,01; ^b p < 0,001; ^c p < 0,0001 vs IDeg; ^d p < 0,0001 vs Lira; ^e p < 0,0001 vs IDegLira; ^f p < 0,001 vs GLP-1 A; ^g p < 0,001 vs PL; ^h p < 0,001 vs IGla;

ⁱ p < 0,1 vs IGla; ^j p < 0,0001 vs IGla.

Efficacy and safety of fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes.

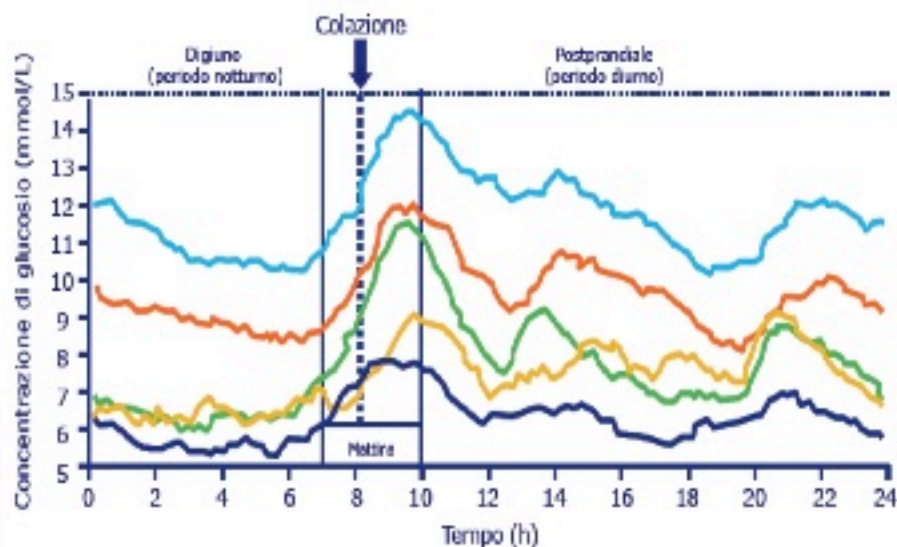
Vedtofte L¹, Knop FK^{1,2,3}, Vilsbøll T^{1,2}.

⊕ Author information

Abstract

INTRODUCTION: Type 2 diabetes (T2D) is a progressive disease with increasing prevalence in most countries. The majority of patients with T2D have inadequate glycaemic control, which increases the risk of diabetic complications later in life. New therapies with improved safety profiles are required to tackle the progressive nature of T2D. Areas covered: The efficacy and safety profile of IDegLira - a once-daily, fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA), for the treatment of T2D - has been extensively evaluated. IDegLira's phase 3 clinical trial programme builds upon the clinical programmes of its mono-components, and their cardiovascular outcomes trials. The results are described here, focusing on different patient populations and compared with alternative insulin regimens. Expert opinion: IDegLira provides superior glycaemic control and mitigates the primary adverse effects associated with insulin therapy (weight gain and hypoglycaemia) and GLP-1RAs (gastrointestinal side effects) with no indication of additive effects. Accordingly, co-formulations such as IDegLira are likely to be increasingly preferred over stepwise addition and titration of the individual agents in the management of T2D.

Omeostasi post-prandiale nel diabete tipo 2



Durata del diabete (anni)	Dati a 24h del CGMS, pazienti con diabete di tipo 2 stratificati in base all'HbA _{1c}	N
11.5	≥9%	26
10.0	≤8-9%	25
8.4	≤7- <8%	32
4.4	≤6.5- <7%	17
0.7	<6.5%	30

CGMS: sistema di monitoraggio continuo della glicemia; FPG: glicemia a digiuno; PPG: glicemia postprandiale.

Mormier L, Colette C, Dunseath GJ, et al. *The loss of postprandial glycaemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes.* Diabetes Care 2007;30:263-9.



ALGORITMO PER L'AGGIUNTA/INTENSIFICAZIONE INSULINICA



INIZIA BASELE (insulina a lunga durata)

HbA1c < 8%

HbA1c > 8%

TDD 0.1-0.2 U/kg

TDD 0.2-0.3 U/kg

TDD = dose totale quotidiana di insulina

Titolazione insulina ogni 2-3 giorni per raggiungere l'obiettivo glicemico:

- Schema fisso: aumenta TDD di 2 U
- Schema modulabile (su glicemia a digiuno):
 - > 180 mg/dL: aumenta TDD del 20%
 - 140-180 mg/dL: aumenta TDD del 10%
 - 110-139 mg/dL: aggiungi 1 U
- Se ipoglicemia, riduci TDD del:
 - glicemia < 70 mg/dL: 10-20%
 - glicemia < 40 mg/dL: 20-40%

Valuta sospensione/riduzione dose sulfanilurea dopo inizio di insulina (analoghi basali meglio di NPH)

Obiettivi glicemici*

- HbA1c < 7% nella maggior parte dei pazienti con DM2; glicemia a digiuno e pre-prandiale < 110 mg/dL; assenza di ipoglicemia
- Gli obiettivi di HbA1c e glicemia a digiuno possono essere adattati in base a età, durata del diabete, presenza di comorbidità, complicanze diabetiche, rischio ipoglicemico

INTENSIFICA (controllo ai pasti)

Aggiungi
GLP-1 RA
o SGLT2-
in o
DPP4-in

Aggiungi insulina ai pasti

Basal plus 1, plus 2,
plus 3

- Inizia insulina prandiale prima del pasto principale
- Se non a target, aggiungi iniezione prima di 2 o 3 pasti

- Inizio: 10% della dose basale o 5 U

Basal bolus

- Inizia insulina prandiale prima di ogni pasto
- 50% basale/ 50% ai pasti
- TDD 0.3-0.5 U/kg

- Inizio: 50% di TDD in 3 dosi prima dei pasti

Controllo glicemico non ottenuto*

Titolazione insulina ogni 2-3 giorni per raggiungere l'obiettivo glicemico:

- Aumenta dose prandiale del 10% o di 1-2 U se glicemia post-prandiale a 2 h o prima del pasto successivo stabilmente > 140 mg/dL
- Se ipoglicemia, riduci TDD basale e/o insulina ai pasti del:
 - glicemia costantemente < 70 mg/dL: 10-20%
 - ipoglicemia grave (con necessità di assistenza da parte di un'altra persona): 20-40%



Come è possibile armonizzare l'algoritmo terapeutico ottimale con la attuale normativa AIFA?



Modalità prescrittive dei singoli farmaci anti-diabetici

Categoria	Molecola	Classe	Ricetta	Note limitative
Biguanidi	Metformina	A	RR	Nessuna
Sulfaniluree	Gliclazide	A	RR	Nessuna
	Glimepiride	A	RR	Nessuna
	Glibenclamide	A	RR	Nessuna
	Gliquidone	A	RR	Nessuna
	Glipizide	A	RR	Nessuna
Glinidi	Repaglinide	A	RR	Nessuna
Inibitori α-glicosidasi	Acarbose	A	RR	Nessuna
Glitazoni	Pioglitazone	A	RR	Nessuna

Rimborsabilità della prescrizione in monoterapia Incretine/inibitori DPP- 4

24-2-2016

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 45

Terapia	Alogliptin	Linagliptin	Saxagliptin	Sitagliptin	Vildagliptin
MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	**	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico

Limitazioni alle indicazioni terapeutiche:

la prescrizione in monoterapia di sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin è rimborsata limitatamente nei pazienti con IRC a partire dal grado moderato/severo.

In questo caso il limite inferiore per la rimborsabilità è fissato a livelli di **HbA1c \geq 7% - 53 mmol/mol**

** (Alogliptin non è indicato in monoterapia)

Rimborsabilità prescrizione - GLP1

24-2-2016

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 45

Terapia	Exenatide Exenatide RP	Lixisenatide	Liraglutide	Dulaglutide
MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico

Rimborsabilità prescrizione - SGLT2 inibitori

Terapia	Canaglifozin	Dapaglifozin	Empaglifozin
MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico

Limitazioni alle indicazioni terapeutiche: **la prescrizione in monoterapia è consentita nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato**

Associazioni Consentite

DPP-4 - GLP-1 in duplice terapia	SGLT-2 in duplice terapia
Metformina	Metformina
Pioglitazone*	
Sulfanilurea*	
Insulina basale (glargine, detemir, degludec) Non consentita per Exenatide ed Exenatide RP	Insulina
DPP-4 - GLP-1 in triplice terapia	SGLT-2 in triplice terapia
Metformina + Pioglitazone	
Metformina + Sulfanilurea	
Metformina + Insulina basale	Metformina + Insulina
Sulfanilurea* + Insulina basale	
Pioglitazone* + Insulina basale	

* In pazienti in cui l'aggiunta della metformina sia controindicata o non tollerata

Associazioni Consentite

(analoghi/agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori dell'enzima DPP-4)

A seguito determina AIFA del 14/03/2017, pubblicato sulla G.U. n. 74 del 29/03/17, exenatide può essere associato ad insulina basale con o senza metformina e/o pioglitazone in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con questi agenti, ma il trattamento non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale.

Limitazioni generali alla rimborsabilità

(analoghi/agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori dell'enzima DPP-4)

5-11-2016

Governo Unita con il Movimento 5 Stelle

Nota generale - n. 259

La rimborsabilità in duplice o triplice terapia a carico del SSN in regime di dispensazione RRL-PT/PHT è limitata ai pazienti adulti con diabete tipo 2 qualora siano soddisfatte le seguenti condizioni alla prima prescrizione:

1. **in fallimento terapeutico ($HbA1c \geq 7.5\%$ - 58 mmol/mol) alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente** (es. metformina 2.5-3 g/die) e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta ed attività fisica);
2. **con $HbA1c \leq 8.5\%$ - 69 mmol/mol**, cioè un livello dal quale sia ragionevole raggiungere l'obiettivo desiderato con l'aggiunta del nuovo farmaco, considerata la riduzione media di $HbA1c$ con i farmaci attivi sul sistema delle incretine di circa $\leq 1\%$.
(In caso di particolari situazioni di fragilità, età > 75 anni, insufficienza renale cronica di grado severo ($GFR < 30$ mL/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'attesa di vita, il livello di $HbA1c$ può estendersi al 9%-75 mmol/mol).
3. **rischio di ipoglicemie** severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti. Conseguentemente **la rimborsabilità dell'associazione con sulfaniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.**

Prescrivibilità e rimborsabilità Insuline

Insuline rapide	Aspart	A	RR	Nessuna
	Glulisina	A	RR	Nessuna
	Lispro	A	RR	Nessuna
Insuline lente	Detemir	A	RR	Nessuna
	Degludec	A	RRL	Piano terapeutico
	Glargine 100	A	RR	Nessuna
	Glargine 300	A	RR	Nessuna

Piano terapeutico Insulina Degludec

PERCHÉ UTILIZZARE QUESTA LINEA GUIDA?

La gestione della malattia diabetica ha presentato miglioramenti determinanti che consentono, da subito:

- **obiettivi metabolici più stretti con maggiore stabilità glicemica nel breve e lungo termine**
- **il miglioramento della QoL dei pazienti e il mantenimento dello stato di benessere attraverso la riduzione delle complicanze micro- e macro-vascolari e della mortalità**

Tutto ciò richiede fin da ora impegno nell'aggiornamento e nel corretto uso dei nuovi strumenti terapeutici e di monitoraggio a nostra disposizione.



**A questo fine, ci diamo appuntamento
agli aggiornamenti 2018**



Hanno collaborato alle Linee Guida:

Enrico Papini, Albano Laziale (RM)
Roberto Attanasio, Milano
Giorgio Borretta, Cuneo
Davide Brancato, Palermo
Marco Caputo, Venezia Mestre
Sara Cassibba, Bergamo
Roberto Castello, Verona
Elena Cimino, Monza
Ilaria Dalle Mule, Legnano (MI)
Rossella Dionisio, Milano
Olga Disoteo, Milano
Vito Angelo Giagulli, Conversano
Edoardo Guastamacchia, Bari
Damiano Gullo, Catania
Luigi Liparulo, Como
Valentina Lombardi, Sesto S. Giovanni (MI)
Pietro Lucotti, Pavia
Maurizio Nizzoli, Forlì
Agostino Paoletta, Cittadella (PD)
Maria Antonietta Pellegrini, Udine
Barbara Pirali, Castellanza (VA)
Silvio Settembrini, Napoli
Francesco Tassone, Cuneo
Vincenzo Triggiani, Bari