



Roma, 8-11 novembre 2018

Gestione dell'ipoglicemia nel diabete



ITALIAN CHAPTER



REAL CLINICAL PRACTICE

Dott.ssa Silvia Galasso

SOC Endocrinologia e Malattie del metabolismo, Nutrizione Clinica

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata

Udine



Roma, 8-11 novembre 2018

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:

- Eli Lilly
- Sanofi



Roma, 8-11 novembre 2018

CASO CLINICO



ITALIAN CHAPTER



Il Sig. Mario, 56 anni
Giunge a visita a diabetologica (prima visita)
Diabete mellito tipo 2 riscontrato da 1 anno,
richiede il certificato patente

inizialmente trattato con:

- metformina 750 mg x 2 (a rilascio prolungato),
- poi aggiunta glimepiride 4 mg: 1 cp a cena





Roma, 8-11 novembre 2018

CASO CLINICO



ITALIAN CHAPTER



In anamnesi:

- FA permanente
- M. di Basedow
- Ipertensione arteriosa
- Lieve IRC da nefroangiosclerosi
- Dislipidemia

- Fumatore 10 sigarette die
- Sposato, lavora come dirigente in azienda, familiarità per diabete
- Recente polipectomia colon (istologico benigno)

Terapia:

- NAO
- Ramipril 10 mg, amlodipina 5 mg
- Metimazolo 5 mg 1cp
- Simvastatina 20 mg



Roma, 8-11 novembre 2018

Esami ematochimici:



ITALIAN CHAPTER



	Valore
Hb	11,6 g/dl
HbA1c	5.4 %
creatinina	1.3 mg/dl
GFR (MDRD)	60
Col tot	165 mg/dl
Col HDL	35 mg/dl
trigliceridi	168 mg/dl
ACR	11 mg/g
AST	20 U/l
ALT	18 U/l
GGT	35 U/l



Roma, 8-11 novembre 2018

ESAME OBIETTIVO:



ITALIAN CHAPTER



Cuore: toni parafonici, aritmici,
Torace: MV normo trasmesso, non rumori patologici,
Addome trattabile
Tiroide palpabile

Non edemi declivi,
Non soffi laterocervicali
Cute piedi lievemente ipercheratosica

Peso: 79 kg

Altezza: 173 cm

BMI 26

CV 104 cm

PAO 145/80 mmHg

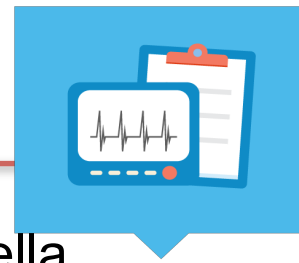
Glicemia: 126 mg/dl





Roma, 8-11 novembre 2018

ESAMI STRUMENTALI



ITALIAN CHAPTER



ECG: FA, FVM 72 bpm, aspecifiche alterazioni della ripolarizzazione

Ecocardiogramma: ventricolo sinistro di normali dimensioni, lieve ipertrofia uniforme con normocinesi globale e segmentaria (FE 56%). Normali dimensioni delle altre camere cardiache. Lieve insufficienza tricuspidalica. Setti apparentemente integri e pericardio indenne.

EcocolorDoppler TSA: alla carotide interna dx minima placca determinante stenosi di circa il 15-20%, non emodinamicamente significativa



Roma, 8-11 novembre 2018

GLICEMIE: scarico dati



ITALIAN CHAPTER



☀️ COLAZIONE						☀️ PRANZO						☀️ CENA						✦✦ ORA DI CORICARSI			
05:00 Prima			Dopo			10:00 Prima			Dopo			17:00 Prima			Dopo			21:00 Prima			Notte
bg mg/dL	Ins U	carb g	bg mg/dL	Ins U		bg mg/dL	Ins U	carb g	bg mg/dL	Ins U		bg mg/dL	Ins U	carb g	bg mg/dL	Ins U	carb g	bg mg/dL			
125																					
			142						136												
141																					
129																					
111																					
119																					
117												126									
158																					
168			182			129			160			111									



Roma, 8-11 novembre 2018

Table 2—Estimated average glucose



ITALIAN CHAPTER

	mg/dl*	mmol/l†
A1C (%)		
5	97 (76–120)	5.4 (4.2–6.7)
6	126 (100–152)	7.0 (5.5–8.5)
7	154 (123–185)	8.6 (6.8–10.3)
8	183 (147–217)	10.2 (8.1–12.1)
9	212 (170–249)	11.8 (9.4–13.9)
10	240 (193–282)	13.4 (10.7–15.7)
11	269 (217–314)	14.9 (12.0–17.5)
12	298 (240–347)	16.5 (13.3–19.3)

5.4% → 110 mg/dl



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Non si riscontrano ipoglicemie
all'autocontrollo glicemico

Il paziente non riferisce sintomi di
ipoglicemia

Sospettiamo comunque la presenza di
ipoglicemie asintomatiche?





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



MONITORAGGIO GLICEMICO RETROSPETTIVO



MONITORAGGIO RETROSPETTIVO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Registrazione che non consente la visione del dato da parte del paziente mentre indossa il dispositivo.
- Il registratore viene scaricato al termine dell'uso del sensore per una lettura retrospettiva da parte del medico specialista.
- Questa modalità permette quindi una valutazione del controllo metabolico non “alterata” dalla possibile interferenza data dall'azione del paziente in risposta alla visione del dato glicemico, garantendo così una diagnosi più precisa del controllo



Roma, 8-11 novembre 2018

... TRA LE INDICAZIONI AL MONITORAGGIO RETROSPETTIVO:



ITALIAN CHAPTER



- sospetto di “Hypoglycemia Unawareness” e ipoglicemie frequenti o notturne
- in caso di non corrispondenza tra scarico dati del glucometro e HbA1c



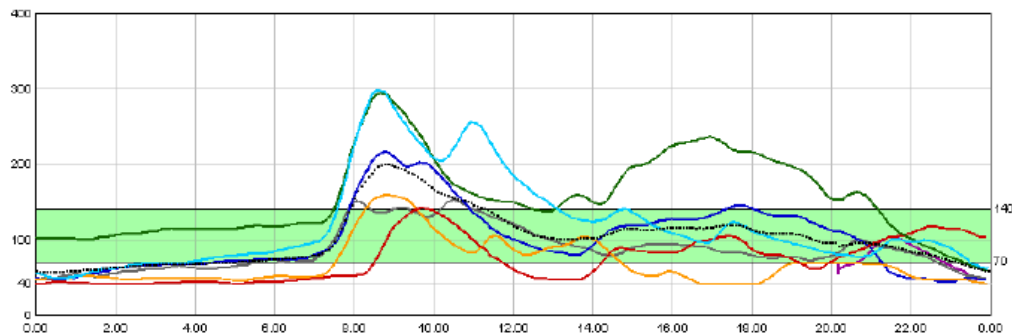
Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Sensor Data (mg/dL)

Wed 3-Jun Thu 4-Jun Fri 5-Jun Sat 6-Jun Sun 7-Jun Mon 8-Jun Tue 9-Jun Average



	Wed 3-Jun	Thu 4-Jun	Fri 5-Jun	Sat 6-Jun	Sun 7-Jun	Mon 8-Jun	Tue 9-Jun	Average / Total
# Sensor Values	46	288	288	288	288	288	288	1,774
Highest	103	152	216	158	141	294	298	298
Lowest	46	47	43	40	40	57	49	40
Average	75	87	101	88	73	155	120	100
Standard Dev.	18	28	44	30	29	54	62	52
MAD %	4,8	12,0	24,3	3,8	28,0	3,3	5,0	15,2
Correlation	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0,88
# Valid Calibrations	1	3	4	2	4	2	2	18
Designation	X		X	X	X	X	X	

X: Use Clinical Judgment

S: No Sensor Data

C: No Calibration BG's

Excursion Summary (mg/dL/day)

	Wed 3-Jun	Thu 4-Jun	Fri 5-Jun	Sat 6-Jun	Sun 7-Jun	Mon 8-Jun	Tue 9-Jun	Average / Total
# Excursions	2	4	3	2	3	3	2	19
# High Excursions	0	3	2	1	1	2	1	10
# Low Excursions	2	1	1	1	2	1	1	9
AUC Above Limit	0,0	0,4	6,1	0,7	0,0	30,0	18,6	9,1
AUC Below Limit	5,0	3,6	4,4	12,6	11,2	0,2	1,7	5,6



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



COSA CI PREOCCUPA DI PIU' IN QUESTO PAZIENTE?





Roma, 8-11 novembre 2018

Gestione dell'ipoglicemia nel diabete



ITALIAN CHAPTER



Come identificare i soggetti a rischio

Elena Tortato

UOSD Diabetologia

ASUR Marche AV4 Fermo



Roma, 8-11 novembre 2018

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:

- Novo Nordisk
- Lilly
- AstraZeneca
- Sanofi



Roma, 8-11 novembre 2018

IPOGLICEMIA: definizione



ITALIAN CHAPTER



- È il principale fattore limitante nella terapia del diabete di tipo 1 e 2
- L'ipoglicemia è definita da valori ematici di glucosio < 70 mg/dl (3.9 mmol/l)
- Il gruppo di studio dell'ADA e dell'Endocrine Society su "Ipoglicemia e diabete" ha definito le ipoglicemie in pazienti con DM **tutti gli episodi in cui si riscontrano valori di glucosio plasmatico bassi al punto di essere dannosi per il paziente** (Seaquist ER et al, Diabetes Care 2013; 36)



CLASSIFICAZIONE DELL'IPOGLICEMIA:

- **Severa**
- **Sintomatica documentata:** i sintomi dell'ipoglicemia sono confortati dalla misurazione di una glicemia < 70 mg/dl
- **Sintomatica probabile:** i sintomi fanno sospettare una glicemia < 70 mg/dl, che però non è possibile determinare in quel momento
- **Pseudo-ipoglicemia:** i sintomi tipici di ipoglicemia si associano ad un valore superiore ma prossimo ai 70 mg/dl
- **Asintomatica:** evento senza i sintomi tipici ma con glicemia documentata < 70 mg/dl

(ADA ed ENDOCRINE SOCIETY, *Diabetes Care 2013*)



Roma, 8-11 novembre 2018

Classification of Hypoglycaemia



ITALIAN CHAPTER



International Hypoglycaemia Study Group (IHSG)

Alert value

Plasma glucose
< 3.9 mmol/L
(70 mg/dL) and
no symptoms



3.5 mmol/L (63 mg/dl) is the lower limit of the alert range

Non-severe vs. severe symptomatic:

- Non-severe: Patient has symptoms but can self-treat and cognitive function is mildly impaired
- Severe: Patient has symptoms and cognitive function markedly impaired

Serious biochemical

Plasma glucose
< 3.0 mmol/L
(54 mg/dL)

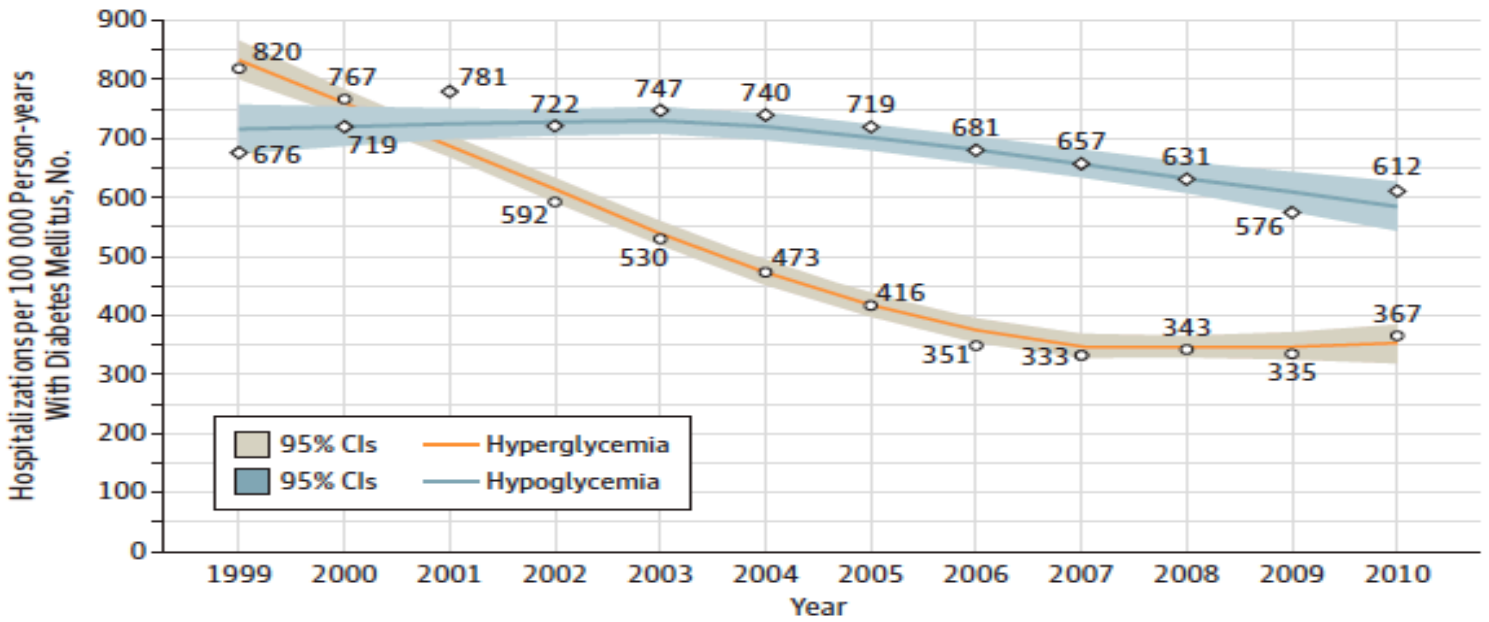


National Trends in US Hospital Admissions for Hyperglycemia and Hypoglycemia Among Medicare Beneficiaries, 1999 to 2011



Roma, 8-11 novem

Figure 2. Rates of Estimated Hospital Admissions for Hyperglycemia and Hypoglycemia Among Medicare Beneficiaries With Diabetes Mellitus, 1999 to 2010





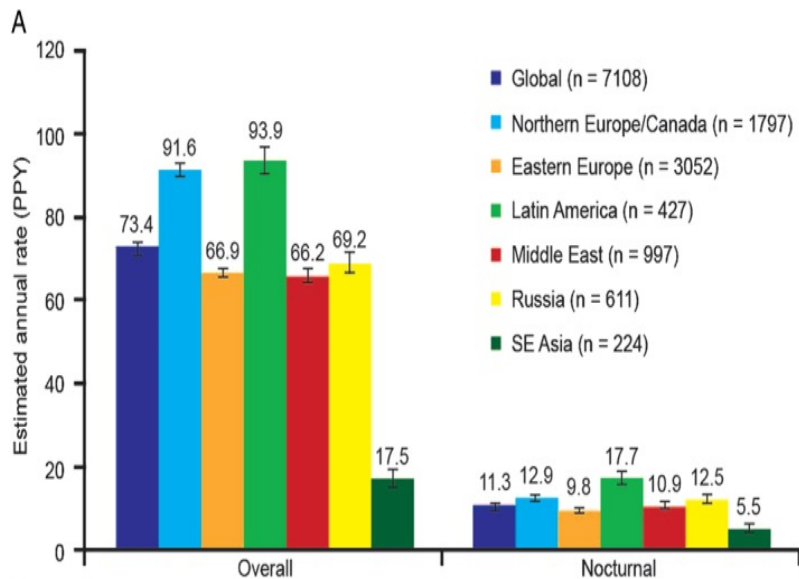
Prospective hypoglycemia rates in diabetes worldwide



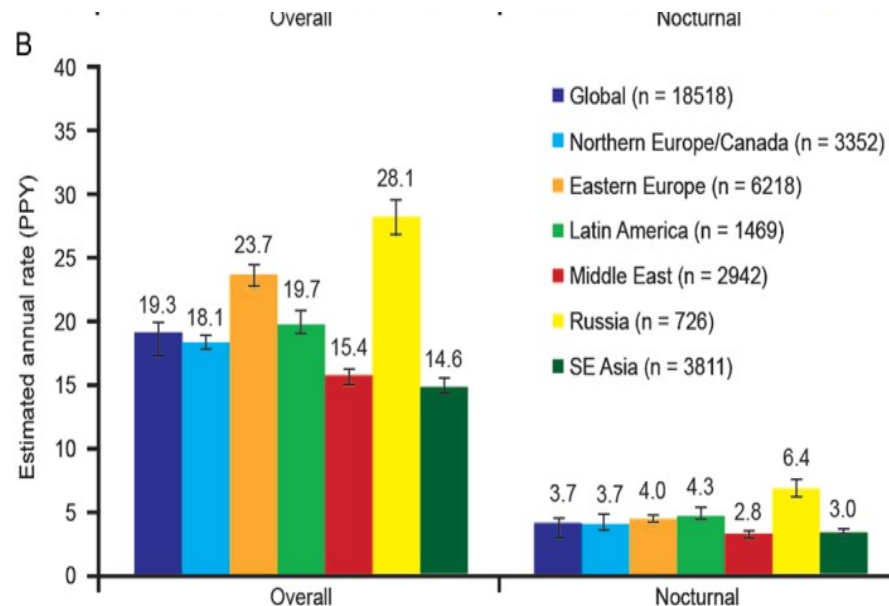
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Type 1 diabetes



Type 2 diabetes





Roma, 8-11 novembre 2018

Impaired Awareness of Hypoglycaemia



ITALIAN CHAPTER



Impaired awareness of hypoglycaemia (IAH) is a reduced ability to perceive the onset of hypoglycaemia while cognition is still intact.

It affects 20-25% of patients with type 1 diabetes and about 10% of those with insulin-treated type 2 diabetes.

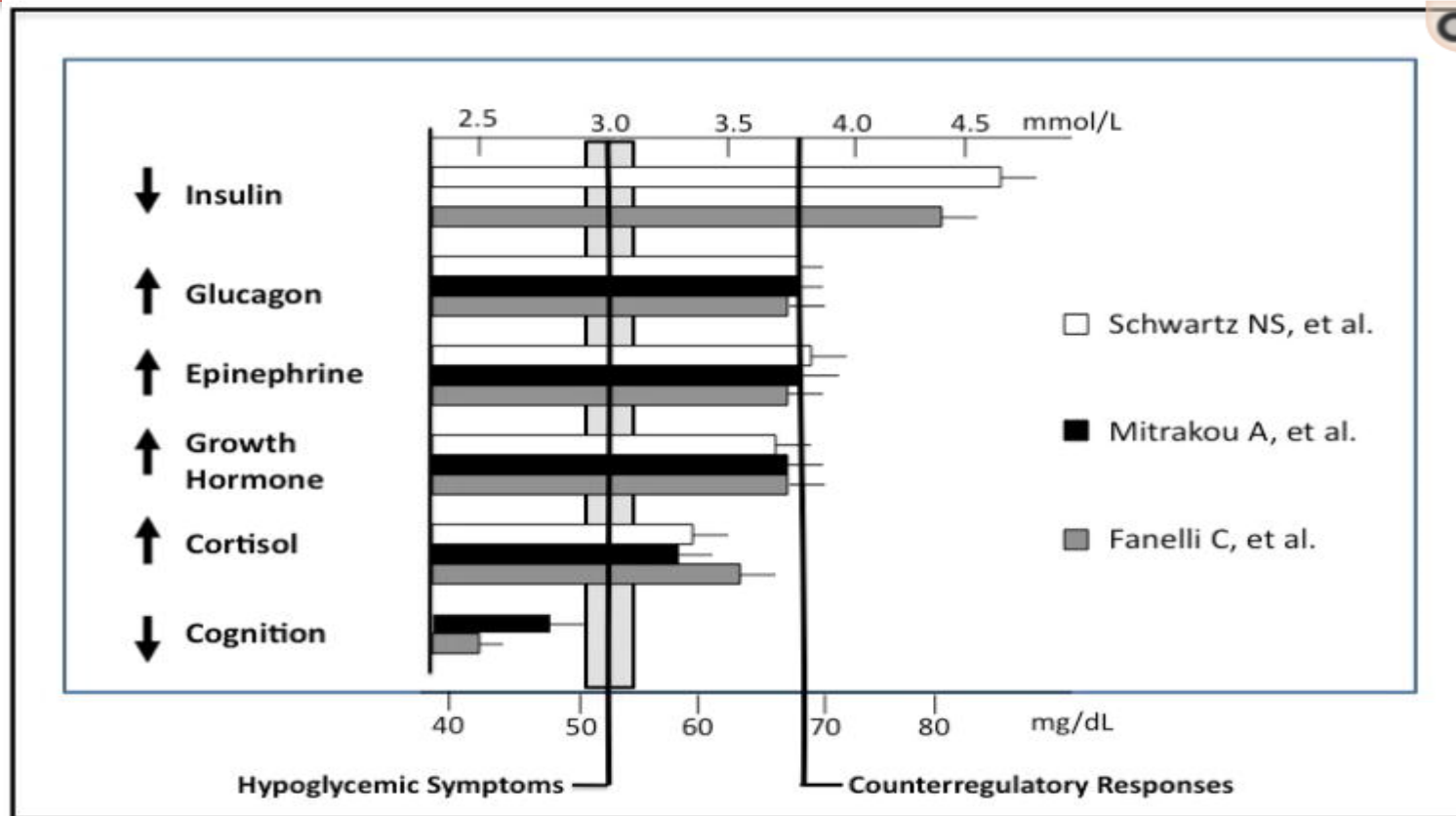


Counterregulatory responses to hypoglycaemia

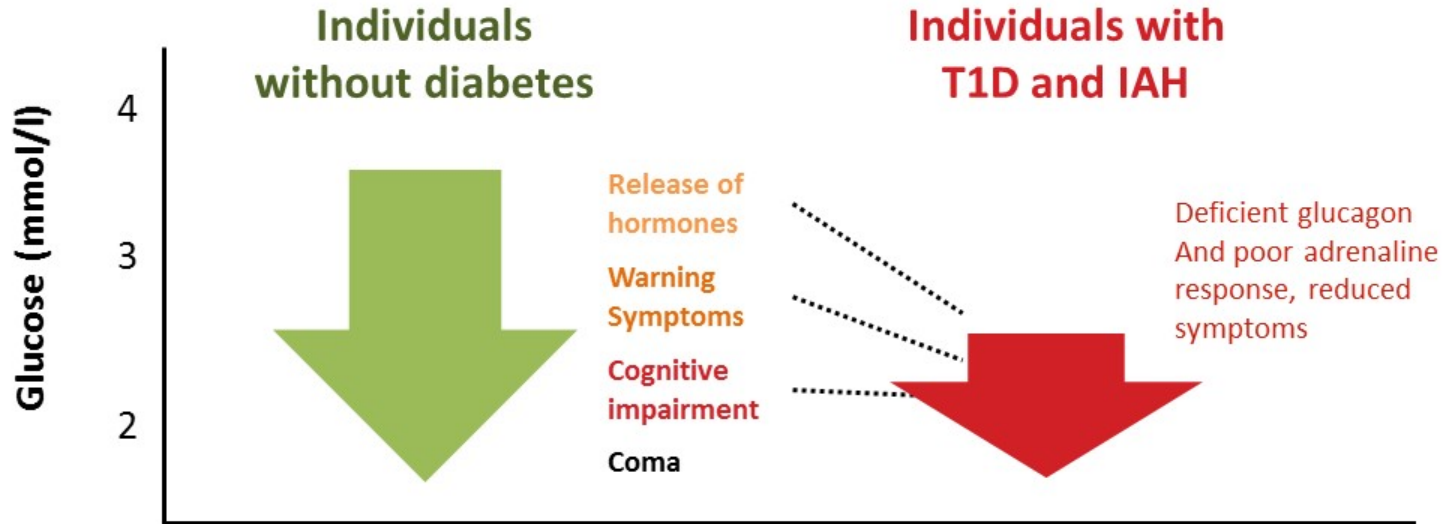


Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER



Impaired Awareness of Hypoglycemia: Physiology

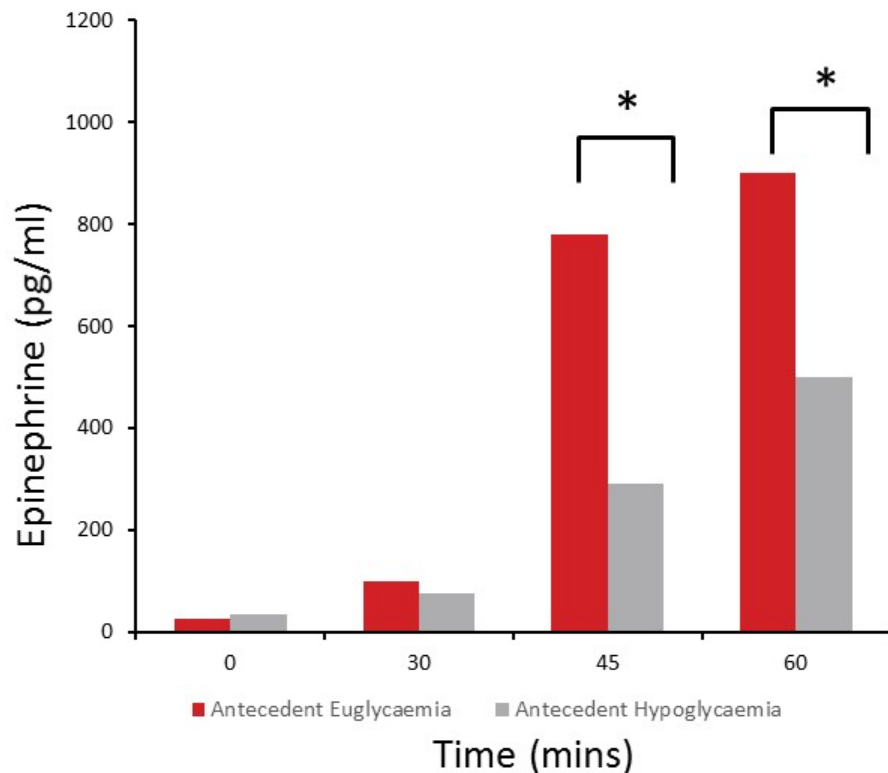


Risk Factors:

- Antecedent hypoglycaemia
- Long-duration disease

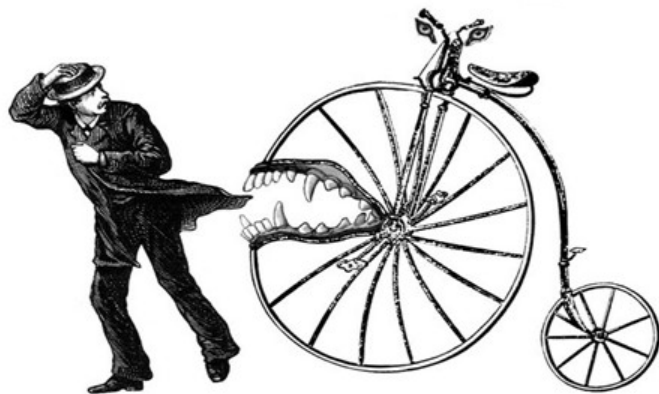
Hypoglycaemia Impairs Neuroendocrine Responses To Subsequent Hypoglycaemia

Adapted from Heller et al. *Diabetes* 1991



Cryer. 2004 Banting Lecture.
Hypoglycemia: the limiting factor in the
management of IDDM

A **maladaptive** response to
repeated hypoglycaemia
**Hypoglycemia-Associated
Autonomic Failure**



A VICIOUS CYCLE



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Hypoglycaemic episodes often go unrecognised by patients

- Many patients are asymptomatic and CGMS data show that unrecognised hypoglycaemia is common in patients with diabetes
 - In one study, 63% of patients with T1DM and 47% of patients with T2DM had unrecognised hypoglycaemia as measured by CGMS (n=70)¹

74% of all events occurred at night

CGMS, continuous glucose monitoring system

1. Chico *et al.* *Diabetes Care* 2003;26(4):1153-7;



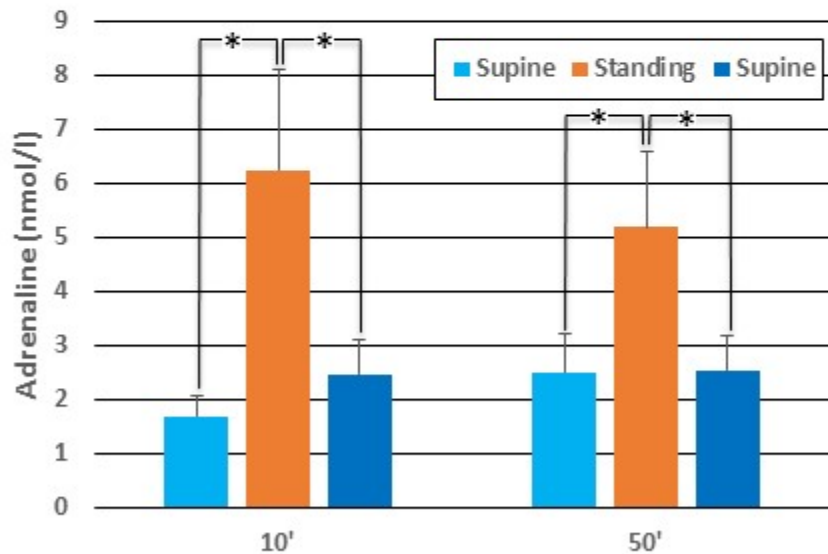
Pathogenesis of Nocturnal Hypoglycaemia – Role of Posture

10 men with T1D exposed to hypoglycaemia (glucose 2.5 mmol/l) during 3 positions at t=10 min and t=50 min:

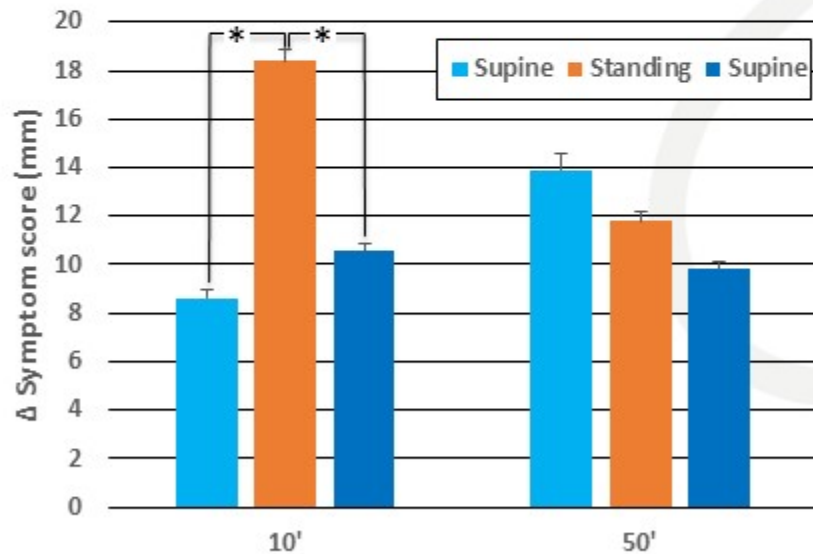
- - Supine
- - Standing
- - Return to supine

* $p < 0.05$ versus standing position

Adrenaline

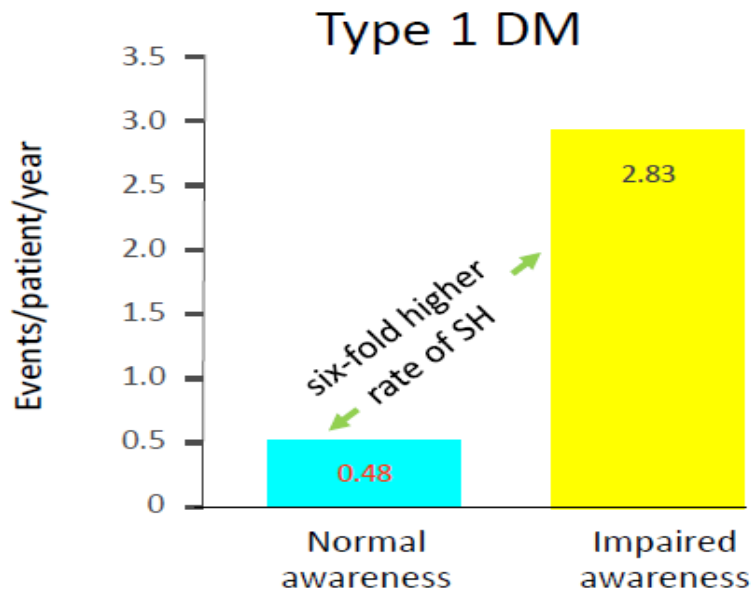


Symptoms

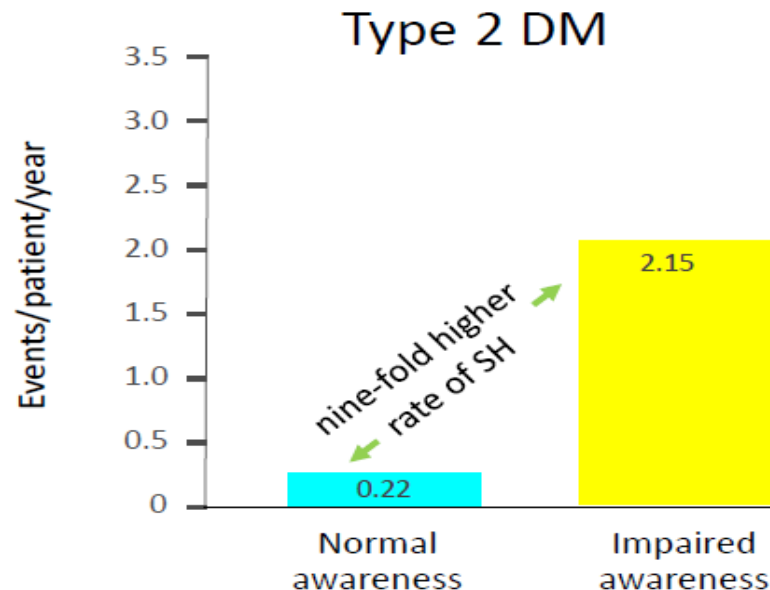




Loss of Awareness Increases the Risk of Severe Hypoglycemia (SH)



Gold A.E. et al.
Diabetes Care 17:697-703, 1994



Henderson J.N. et al.
Diabetic Med 20:10161021,2003



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Impaired awareness of hypoglycaemia may be reversed after as little as 2–3 weeks of scrupulous avoidance of hypoglycemia in most affected subjects



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

Prospective study of 100 insulin-naive adults with type 2 diabetes-personal barriers to starting insulin

- 33% were unwilling to start insulin
- Fear of hypoglycaemia was the most common personal barrier

Diabetes Educ. 2008 May-Jun;34(3):511-



Measuring Psychological Insulin Resistance

Barriers to Insulin Use

Purpose

The purpose of this study is to explore the attitudes that contribute to psychological insulin resistance (PIR) in insulin-naive patients with type 2 diabetes and to identify predictors of PIR.

Methods

A prospective study using 2 self-report surveys and incorporating demographic and health variables was conducted to determine the prevalence of PIR among a sample of 100 adult, insulin-naive patients with type 2 diabetes at an outpatient diabetes center in a university-affiliated teaching hospital.

Results

Mary E. Larkin, MSN, RN, CDE

Virginia A. Capasso, PhD, APRN, BC

Chien-Lin Chen, BS

Ellen K. Mahoney, DNSc, RNCS

Barbara Hazard, PhD, RN, FAAN

Enrico Cagliero, MD

David M. Nathan, MD

From Massachusetts General Hospital, Boston (Ms Larkin, Dr Capasso, Mr Chen, Dr Cagliero, Dr Nathan), and Boston College, Boston, Massachusetts (Dr Mahoney, Dr Hazard).

Correspondence to Mary E. Larkin, MSN, RN, CDE,
100 Brookline Ave, Boston, MA 02115





Conventional risk factors for hypoglycaemia



The conventional risk factors for hypoglycemia in diabetes are based on the premise that absolute or relative therapeutic hyperinsulinemia is the sole determinant of risk and include the following:

- Insulin (or sulfonylurea or glinide) doses are excessive, ill-timed, or of the wrong type.
- Exogenous glucose delivery is decreased as it is after a missed or low-carbohydrate meal and during the overnight fast.
- Endogenous glucose production is decreased as it is after alcohol ingestion.
- Glucose utilization is increased as it is during and shortly after exercise.
- Sensitivity to insulin is increased as it is in the middle of the night, late after exercise, and after weight loss or improved fitness.
- Insulin clearance is decreased as it is with renal failure, hepatic failure, hypothyroidism, or, rarely, high levels of insulin-binding antibodies



Roma, 8-11 novembre 2018

Risk factors for hypoglycemia indicative of compromised glucose counterregulation



ITALIAN CHAPTER



- There is absolute endogenous insulin deficiency. The frequency of hypoglycemia increases with the duration of diabetes probably due to progressive endogenous insulin deficiency that develops rapidly in type 1 diabetes and more slowly in type 2 diabetes. Absolute endogenous insulin deficiency predicts loss of the glucagon response to hypoglycemia.
- There is a history of severe hypoglycemia, impaired awareness of hypoglycemia, or both as well as a relationship of hypoglycemia to recent antecedent hypoglycemia, sleep, or exercise. These are features of HAAF in diabetes .
- There is intensive glycemc therapy per se evidenced by lower glycemc goals. Although hypoglycemia can occur in patients with relatively high hemoglobin A_{1c} (A1C) levels and the relationship between lower A1C levels and higher rates of severe hypoglycemia is now less marked with less hypoglycemia at a given A1C level, undoubtedly due to progressive improvements in the glycemc management of diabetes, a low A1C is a risk factor for hypoglycemia during intensive therapy of diabetes. Nonetheless, as discussed shortly, structured patient education is intended to reduce both the frequency of severe hypoglycemia and the A1C level .



Risk for severe hypoglycaemia in treated type 2 diabetes mellitus



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

Risk factor of interest	Cases N = 690 (100%)	Controls N = 6900 (100%)	Crude OR (95% CI)	Adj.*OR (95% CI)
Age‡				
20–59	114 (16.5)	2195 (31.8)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
60–74	231 (33.5)	3012 (43.6)	1.55 (1.22–1.95)	1.19 (0.90–1.56)
≥75	345 (50.0)	1693 (24.5)	4.26 (3.39–5.36)	2.27 (1.65–3.12)
Sex§				
Male	344 (49.9)	3795 (55.0)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Female	346 (50.1)	3105 (45.0)	1.24 (1.05–1.45)	0.98 (0.79–1.21)
CVD prior to index date				
No	337 (48.8)	4703 (68.2)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	353 (51.2)	2197 (31.8)	2.32 (1.97–2.72)	1.03 (0.83–1.26)
Renal failure prior to index date¶				
No	323 (46.8)	4971 (72.0)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	367 (53.2)	1929 (28.0)	3.30 (2.79–3.91)	1.34 (1.04–1.71)
Cognitive impairment/dementia prior to index date#				
No	626 (90.7)	6726 (97.5)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	64 (9.3)	174 (2.5)	4.19 (3.08–5.71)	2.00 (1.37–2.91)



Severe hypoglycaemia is often associated with comorbidities in older patients with diabetes

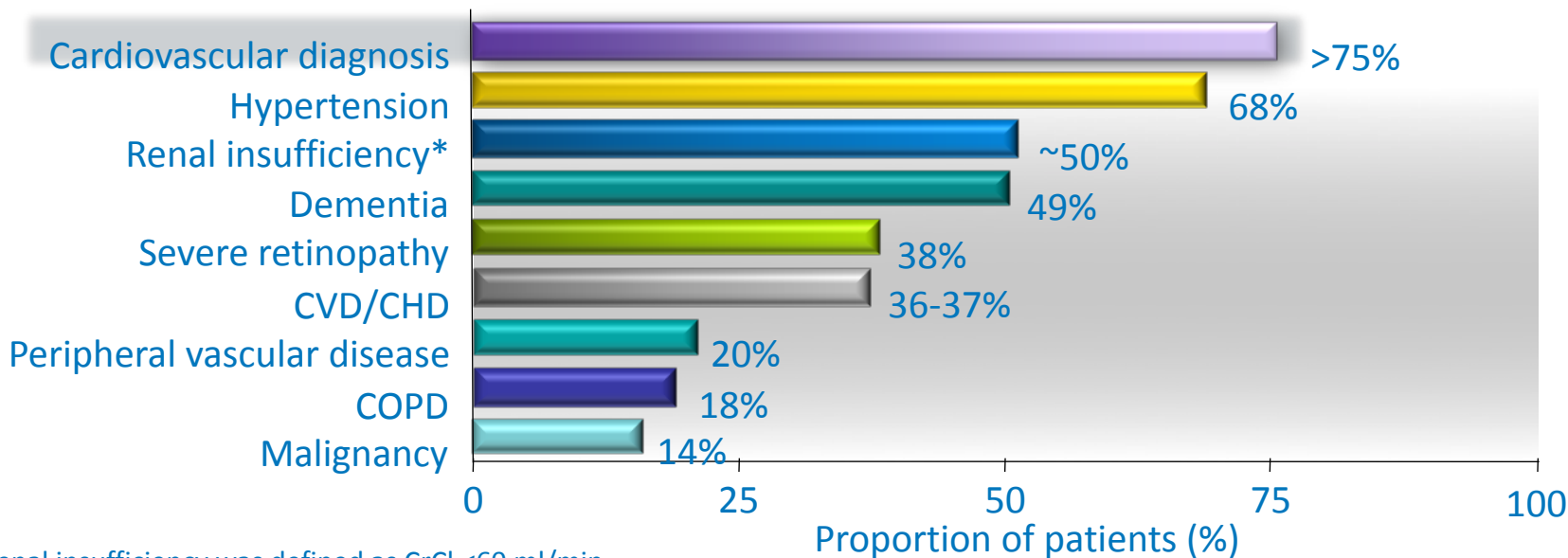


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Analysis of 99 patients aged 80 years or older with type 2 diabetes and severe hypoglycemia leading to hospital admission

Concurrent condition



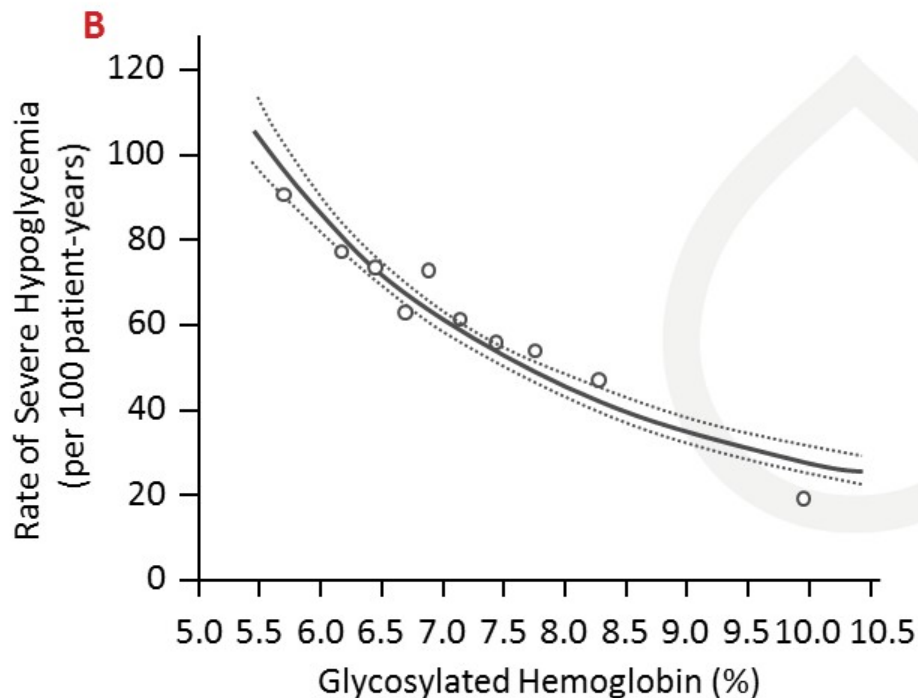
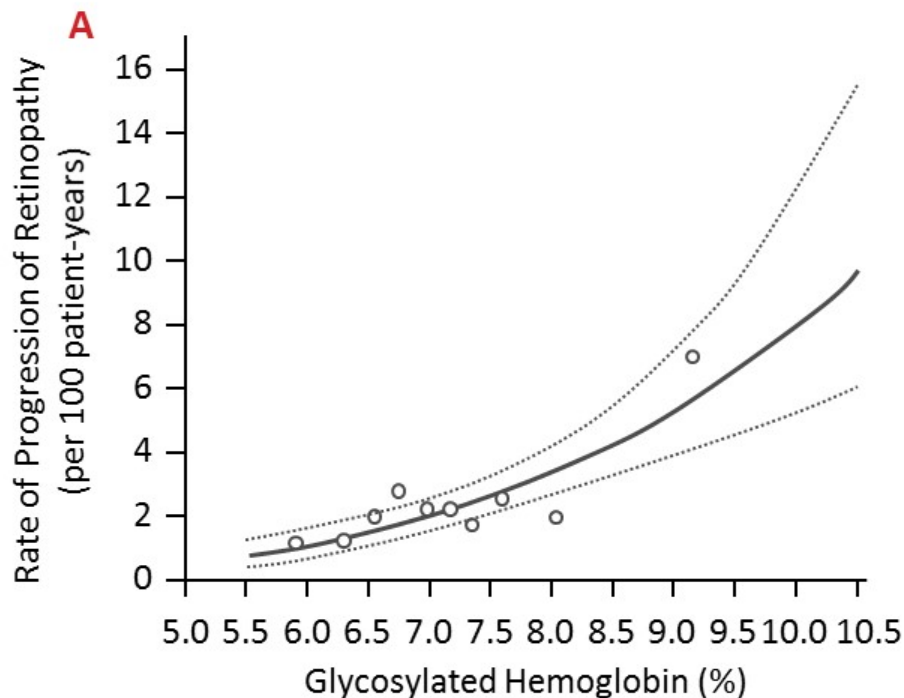
*Renal insufficiency was defined as CrCl <60 ml/min.

CVD = cerebrovascular disease; CHD = coronary heart disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease

Greco, Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010

HbA_{1c} and Severe Hypoglycaemia - DCCT

Risk of Sustained Progression of Retinopathy (A) and Rate of Severe Hypoglycemia (B) In Patients Receiving Intensive Therapy, According To Their Mean Glycosylated Hemoglobin Values During Trial



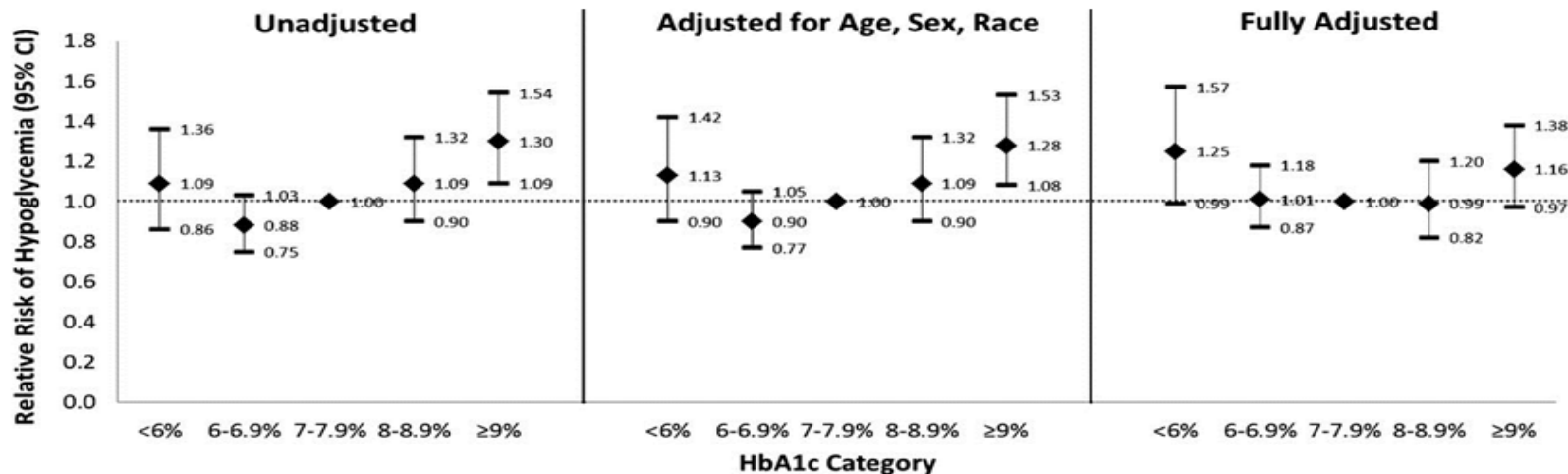


Hypoglycaemia may occur at all levels glucose control



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Risk factors for hypoglycaemia



Non-modifiable risk factors

- Older age
- Diabetes duration
- Kidney damage
- History of severe hypoglycaemia
- Emotional disorders
- Patients using CSC depressing agents
- Comorbidity

Impaired
awareness
of hypoglycaemia

Modifiable risk factors

- Poor glycaemic control (include low HbA1c under the ideal target)
- Glucose-lowering medication use
- Alcohol and other substances
- Lack of knowledge
- Limited access to the glucose monitoring devices



How high is your patient's risk for severe hypoglycaemia (SH)?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

International Hypoglycaemia Study Group (IHSG) 2018

- A one-page risk assessment tool developed by the IHSG
- Divides risk levels into low, moderate and high
- Offers treatment recommendations for each risk range
- Provides risk-reduction strategies

HOW HIGH IS YOUR PATIENT'S RISK FOR SEVERE HYPOLYCAEMIA?

ADVERSE OUTCOMES OF SH
Hypoglycaemia, unconsciousness, seizures, falls, car accidents, higher risk for future SH, increased hospital resource utilization (SH), possible cardiac arrhythmias, cognitive impairment and increased mortality

SEVERE HYPOLYCAEMIA (SH)
Episodes of SH associated with:
① 2 prior patients require inpatient treatment or
② impaired driving or unconsciousness

THE GOAL
Reduction in glycaemic control without SH

RISK LEVEL LOW

PRESENTING FEATURES TO CONSIDER

- Not on insulin, sulphonylureas (SU) or glitazone
- Hypoglycaemia otherwise likely due to symptoms (e.g. shakiness, sweating) at 5.0 mmol/L or 50 mg/dL
- All episodes symptomatic and well treated
- Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) 5.7 mmol/L or 100 mg/dL target (5.0 mmol/L or 90 mg/dL)
- No episodes of SH in the past year

RECOMMENDATIONS TO CONSIDER

Recognize patient for:

- Maximize insulin and/or other glucose-lowering agents and check for accuracy ① (insulin) after an episode
- Advise patient to stop eating/drinking during
- Take oral hypoglycaemic treatment/insulin injections as directed
- Advise patient to stop driving

Same as for low risk, plus:

- Increase number of daily SH checks (> 4x/day)
- Check SH before driving and during long drives
- Recheck insulin treatment regimen and patient's hypoglycaemic response
- Identify patient's unique characteristics and consider referral to diabetes educator
- Check A1c (HbA_{1c}), lipid and CVD function and other comorbid conditions
- Consider education in carbohydrate counting/insulin adjustment
- Prescribe glucose pill and provide insulin to kit

RISK LEVEL MOD

PRESENTING FEATURES TO CONSIDER

- On insulin and/or SU or glitazone
- More frequent (> 3x/year) episodes, with 3 mmol/L or 54 mg/dL
- Reduction in insulin and/or symptoms for last week/episode
- A slight hypoglycaemia (5.0 mmol/L or 90 mg/dL) with no symptoms
- One episode of SH in the past year
- Not adjusting insulin, formula or insulin

RECOMMENDATIONS TO CONSIDER

Recognize patient for:

- Maximize insulin and/or other glucose-lowering agents and check for accuracy ① (insulin) after an episode
- Advise patient to stop eating/drinking during
- Take oral hypoglycaemic treatment/insulin injections as directed
- Advise patient to stop driving

Same as for low and moderate risk, plus:

- Consider changing medication/insulin regimen to better fit (e.g. sulfonylurea, glitazone and/or insulin) to reduce symptoms
- Adjust all episodes (> 3 events/yr or 50 mg/dL) to reduce symptoms
- Prescribe glucose pill and provide insulin to kit and advise family member/caregivers are in kit and to call
- Identify family or hypoglycaemia prevention/treatment
- Consider continuing glucose monitoring or SH glucose response device

RISK LEVEL HIGH

PRESENTING FEATURES TO CONSIDER

- Long duration of diabetes (> 10 years)
- HbA_{1c} (HbA_{1c}) 8.0 mmol/L or 144 mg/dL or 36 mmol/L or 648 mg/dL
- More than one SH episode in the past year
- Impaired awareness of hypoglycaemia (IAH)
- Lack of concern about SH or failure to change high carbohydrate intake
- Diabetes-related eye
- Older age (> 70), impaired memory or dementia
- Taking other medications that interfere with SH

RECOMMENDATIONS TO CONSIDER

Recognize patient for:

- Maximize insulin and/or other glucose-lowering agents and check for accuracy ① (insulin) after an episode
- Advise patient to stop eating/drinking during
- Take oral hypoglycaemic treatment/insulin injections as directed
- Advise patient to stop driving

Same as for low and moderate risk, plus:

- Consider changing medication/insulin regimen to better fit (e.g. sulfonylurea, glitazone and/or insulin) to reduce symptoms
- Adjust all episodes (> 3 events/yr or 50 mg/dL) to reduce symptoms
- Prescribe glucose pill and provide insulin to kit and advise family member/caregivers are in kit and to call
- Identify family or hypoglycaemia prevention/treatment
- Consider continuing glucose monitoring or SH glucose response device



Conclusions



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Hypoglycaemia is a major problem for both type 1 and 2 diabetes patients
- Hypoglycaemia has many short-term and long-term impacts on patients
- Identifying high-risk populations may minimize the risk of hypoglycaemia
- Recognizing and modifying the risk factors of hypoglycaemia may improve disease control for the patients





Roma, 8-11 novembre 2018

COSA CI PREOCCUPA DI PIU' IN QUESTO PAZIENTE?



ITALIAN CHAPTER



Sig. Mario:

- Ipoglicemie asintomatiche
- Lieve insufficienza renale
- Cardiopatia (FA)
- Fattori di rischio cardio-vascolari
- Sovrappeso



Roma, 8-11 novembre 2018

VISITA DIABETOLOGICA:



ITALIAN CHAPTER



- Sospesa glimepiride
- Mantenuta metformina 750 mg x 2 (colazione e cena)
- Richiesto colloquio con dietista
- Richiesto fundus oculi
- Programmato successivo controllo, il certificato attende...





Roma, 8-11 novembre 2018



DIETISTA:

"Già iniziato un programma alimentare, attualmente dieta varia, ma il consumo di frutta è decisamente eccessivo, corrisponde a circa 150 g di zuccheri semplici.

Si consiglia di consumare del pane, meglio se integrale, in sostituzione dei crackers e ridurre le porzioni di frutta

La dieta e la corretta alimentazione vanno integrate con adeguata attività fisica”.



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



**Quale target glicemico per
questo paziente?**





Roma, 8-11 novembre 2018

Gestione dell'ipoglicemia nel diabete



ITALIAN CHAPTER



Come modulare l'obiettivo glicemico

Paolo Falasca

UOC di Medicina Interna

UOS di Diabetologia ed Endocrinologia

ASL Roma 6 – Polo H1



Roma, 8-11 novembre 2018

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:

- Novo Nordisk
- Takeda
- Astrazeneca
- Sanofi
- Johnson & Johnson

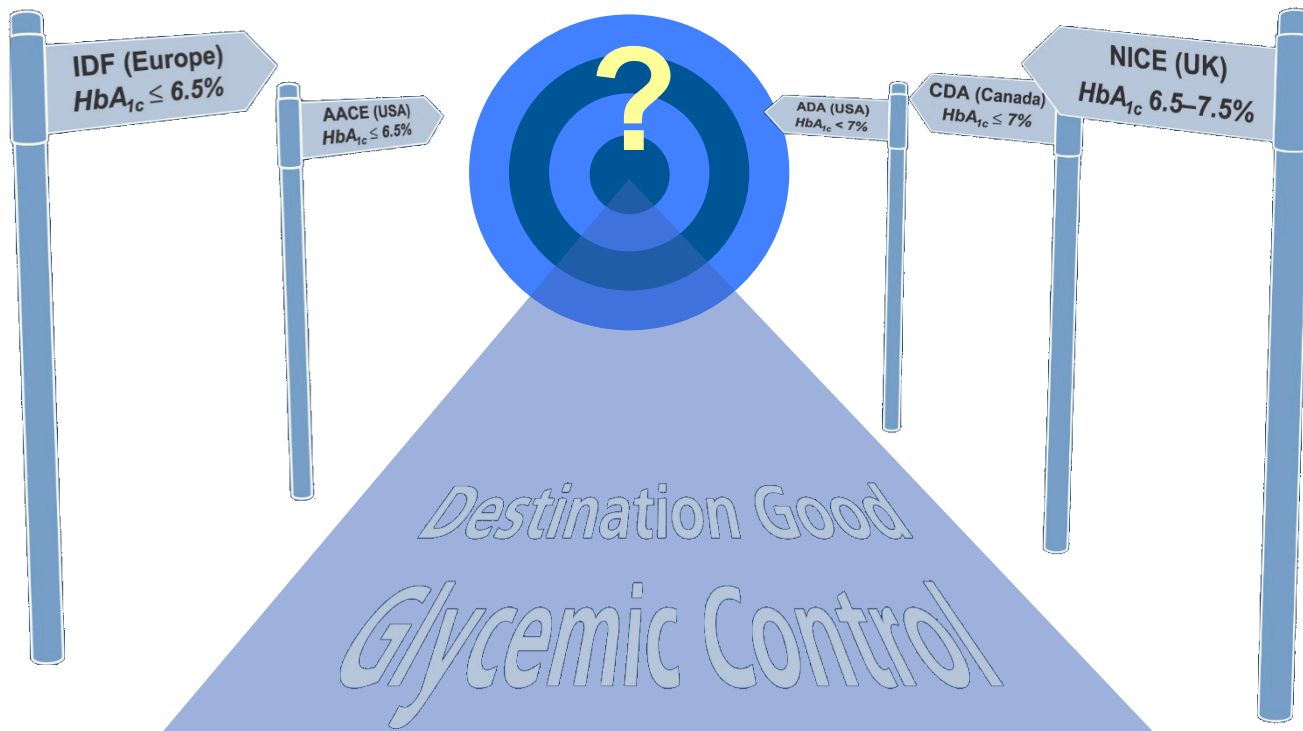


Quale target di HbA1c?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018





Linee guida ADA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Diabetes Care Volume 41, Supplement 1, January 2018

S55



American Diabetes Association

6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*

Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S55–S64 | <https://doi.org/10.2337/ac18-S006>

The American Diabetes Association (ADA) "Standards of Medical Care in Diabetes" includes ADA's current clinical practice recommendations and is intended to provide the components of diabetes care, general treatment goals and guidelines, and tools to evaluate quality of care. Members of the ADA Professional Practice Committee, a multidisciplinary expert committee, are responsible for updating the Standards of Care annually, or more frequently as warranted. For a detailed description of ADA standards, statements, and reports, as well as the evidence-grading system for ADA's clinical practice recommendations, please refer to the Standards of Care Introduction. Readers who wish to comment on the Standards of Care are invited to do so at professional.diabetes.org/SOC.

ASSESSMENT OF GLYCEMIC CONTROL

Patient self-monitoring of blood glucose (SMBG) and A1C are available to health care providers and patients to assess the effectiveness and safety of a management plan on glycemic control. Continuous glucose monitoring (CGM) also has an important role in assessing the effectiveness and safety of treatment in subgroups of patients with type 1 diabetes and in selected patients with type 2 diabetes. Data indicate similar A1C and safety with the use of CGM compared with SMBG (1).

Recommendations

- Most patients using intensive insulin regimens (multiple-dose insulin or insulin pump therapy) should perform self-monitoring of blood glucose (SMBG) prior to meals and snacks, at bedtime, occasionally postprandially, prior to exercise, when they suspect low blood glucose, after treating low blood glucose until they are normoglycemic, and prior to critical tasks such as driving. B
- When prescribed as part of a broad educational program, SMBG may help to guide treatment decisions and/or self-management for patients taking less frequent insulin injections B or noninsulin therapies. E
- When prescribing SMBG, ensure that patients receive ongoing instruction and regular evaluation of SMBG technique, SMBG results, and their ability to use SMBG data to adjust therapy. E
- When used properly, continuous glucose monitoring (CGM) in conjunction with intensive insulin regimens is a useful tool to lower A1C in adults with type 1 diabetes who are not meeting glycemic targets. A
- CGM may be a useful tool in those with hypoglycemia unawareness and/or frequent hypoglycemic episodes. C
- Given the variable adherence to CGM, assess individual readiness for continuing CGM use prior to prescribing. E

Suggested citation: American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl. 1):S55–S64

© 2017 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. More information is available at <http://www.diabetesjournal.org/content/license>.



Roma, 8-11 novembre 2018

Linee guida ADA

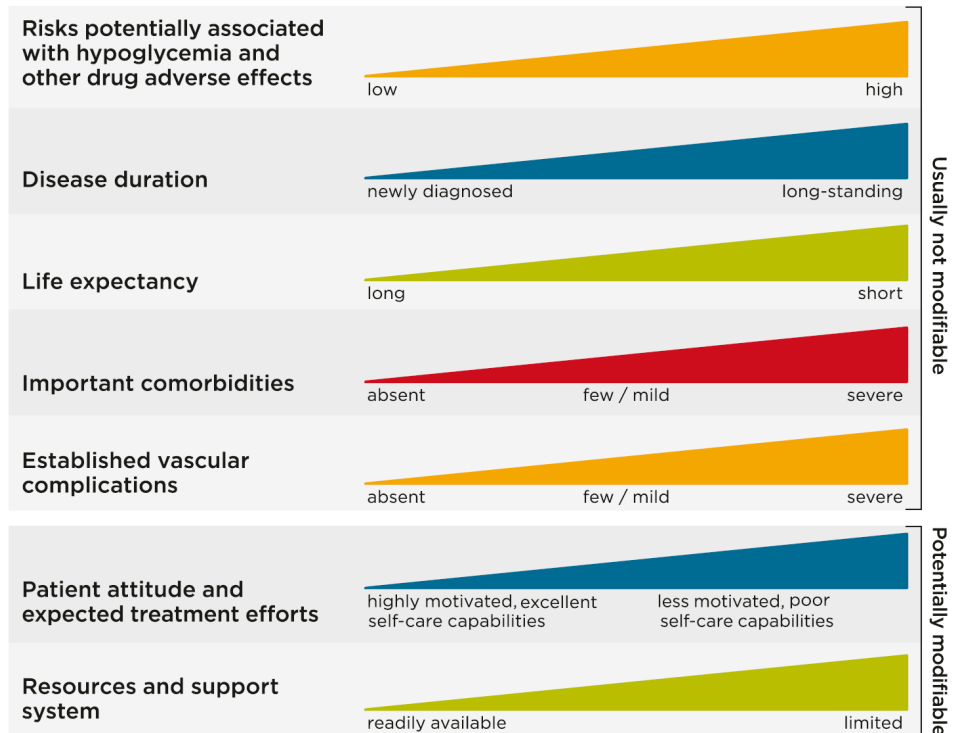


ITALIAN CHAPTER



Approach to the Management of Hyperglycemia

Patient / Disease Features More stringent ← A1C 7% → Less stringent





Linee guida ADA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Recommendations

- A reasonable A1C goal for many nonpregnant adults is <7% (53 mmol/mol).

Table 6.2—Summary of glycemic recommendations for many nonpregnant adults with diabetes

A1C	<7.0% (53 mmol/mol)*
Preprandial capillary plasma glucose	80–130 mg/dL* (4.4–7.2 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose†	<180 mg/dL* (10.0 mmol/L)

*More or less stringent glycemic goals may be appropriate for individual patients. Goals should be individualized based on duration of diabetes, age/life expectancy, comorbid conditions, known CVD or advanced microvascular complications, hypoglycemia unawareness, and individual patient considerations. †Postprandial glucose may be targeted if A1C goals are not met despite reaching preprandial glucose goals. Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in patients with diabetes.

with metformin only, long life expectancy, or no significant cardiovascular disease. **C**

- Less string...

and effective doses of multiple glucose-lowering agents including insulin. **B**

(such as be appropriate for history of cardiovascular disease, or comorbid conditions, or dependent on those



Linee guida AACE - ACE



AACE/ACE Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm

2

0

1

8

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 Umperrez, MD, FACP, FACE



Linee guida AACE - ACE



ITALIAN CHAPTER

INDIVIDUALIZE GOALS

$A1C \leq 6.5\%$

For patients without
concurrent serious
illness and at low
hypoglycemic risk

$A1C > 6.5\%$

For patients with
concurrent serious
illness and at risk
for hypoglycemia



AACE glucose targets



Parameter	Treatment Goal
HbA1c	Individualize on the basis of age, comorbidities, duration of disease, and hypoglycemia risk: 1. In general, $\leq 6.5\%$ for most * 2. Closer to normal for healthy 3. Less stringent for “less healthy”
FPG	<110 mg/dL
2-Hour PPG	<140 mg/dL

* Provided target can be safely achieved.



Roma, 8-11 novembre 2018

Linee guida AMD - SID



ITALIAN CHAPTER



IV. Cura del diabete

Le persone affette da diabete devono ricevere le cure da parte del medico di medicina generale e del team diabetologico, coordinato da un medico diabetologo, comprendente medici, infermieri, dietisti, podologi, professionisti della salute mentale, in grado di mettere in atto un approccio integrato di gestione della malattia, idoneo al trattamento di una patologia cronica.

VI B

Le persone affette da diabete devono essere periodicamente sottoposte a visita presso i centri diabetologici allo scopo di ridurre il rischio di mortalità per tutte le cause.

III A

I soggetti con diabete devono assumere un ruolo attivo nel piano di cura, formulato come un'alleanza terapeutica personalizzata tra il paziente, la sua famiglia e i membri del team diabetologico. **Attenzione particolare deve essere posta all'età del paziente, all'attività scolastica e lavorativa, all'attività fisica praticata, alle abitudini alimentari, alle condizioni socioeconomiche, alla personalità, ai fattori culturali e alla presenza di altre patologie o di complicanze del diabete.**

VI B

Il piano di cura deve comprendere un programma di educazione all'autogestione del diabete, che garantisca, tramite l'utilizzo di strategie e tecniche diversificate a seconda fenotipo clinico, modalità terapeutica, età, livello socioculturale e abilità individuali del paziente, un adeguato apprendimento delle modalità di gestione delle varie problematiche proprie della malattia. L'attuazione del piano di cura richiede che ogni aspetto sia stato chiarito e concordato tra il paziente e il team diabetologico e che gli obiettivi identificati siano raggiungibili.

VI B





Roma, 8-11 novembre 2018

Linee guida AMD - SID



ITALIAN CHAPTER



C. OBIETTIVI GLICEMICI



In tutte le persone con diabete le glicemie e l'HbA1c vanno mantenute entro i livelli appropriati per la specifica condizione clinica al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche. **I A**

Il trattamento dell'iperglicemia deve essere tempestivamente aggiornato quando il controllo è perduto e l'obiettivo di HbA1c dovrebbe essere collocato sotto 48 mmol/mol (6.5%), valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari e macrovascolari. Ciò vale per il diabete mellito di tipo 1 non complicato, essendo plausibile un limite di 53 mmol/mol (7.0%) per i soggetti con complicanze. Nel caso di diabete di tipo 2 è applicabile il limite di 48mmol/mol (6.5%) purché tale livello sia raggiungibile con farmaci che comportano un basso rischio di ipoglicemia. **I B**

Nei pazienti con ridotta aspettativa di vita (per età avanzata e/o per comorbidità), nei quali il beneficio a lungo termine derivato dalla prevenzione delle complicanze croniche è meno rilevante, si possono tollerare livelli più elevati di HbA1c. **III C**

Quando, nel caso del diabete di tipo 2, si devono adoperare farmaci capaci di determinare ipoglicemia (insulina, sulfaniluree o glinidi), è necessario mantenere l'emoglobina glicata a livelli più elevati (tra 48 e 58 mmol/mol, ovvero tra 6.5 e 7.5%). **III B**

Quando si devono impiegare farmaci capaci di determinare ipoglicemia, occorre tenere conto dell'eventuale presenza di condizioni che aumentano il rischio di ipoglicemia e/o di conseguenze gravi dell'ipoglicemia (infanzia ed adolescenza, età molto avanzata, comorbidità). In questi casi, può essere opportuno mantenere l'emoglobina glicata a livelli relativamente più elevati, fino ad un massimo di 64 mmol/mol (8%). **III B**

È preferibile, qualora sia possibile farlo senza eccessivi rischi di ipoglicemia o altri effetti collaterali, mantenere la glicemia a digiuno tra 80 e 130 mg/dl e quella post-prandiale (tra 1 e 2 ore all'inizio del pasto) sotto 160 mg/dl. **III B**



Diabete mellito tipo 2



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER





Caratteristiche di Mario



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Durata di malattia	
Età (aspettativa di vita)	
Rischio di ipoglicemia	
Comorbilità	
Complicanze micro/macro	
Aspetto psicosociale	

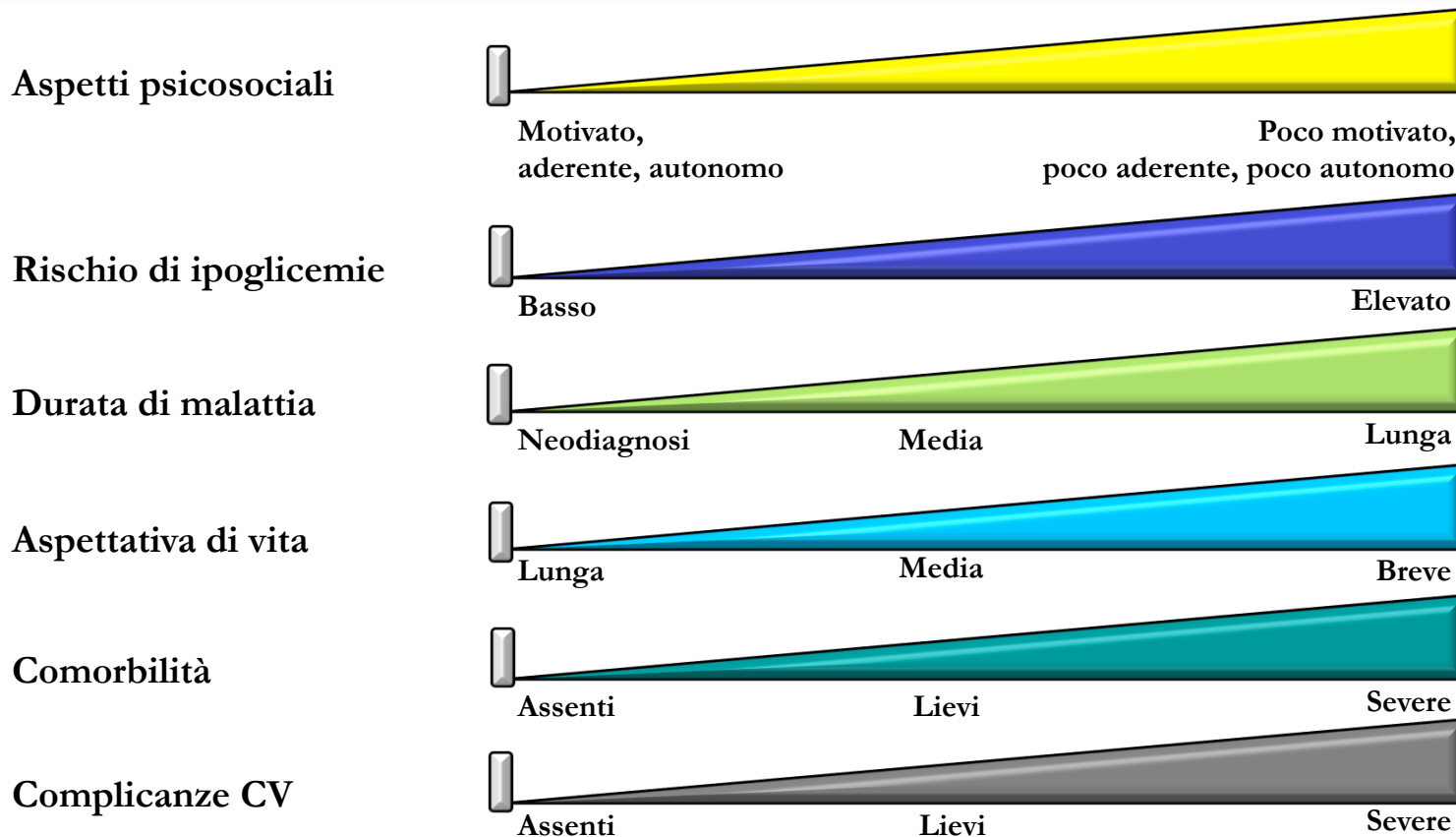


Personalizzazione del target glicemico



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Modificata da: Ismail-Beigi F et al. *Annals Intern Med* 2011



Roma, 8-11 novembre 2018

Caratteristiche di Mario



ITALIAN CHAPTER



Durata di malattia	Breve
Età (aspettativa di vita)	Lunga
Rischio di ipoglicemia	Basso
Comorbilità	Lievi
Complicanze micro/macro	Lievi
Aspetto psicosociale	Autonomo, motivato



Roma, 8-11 novembre 2018

Quale target di HbA1c per Mario?



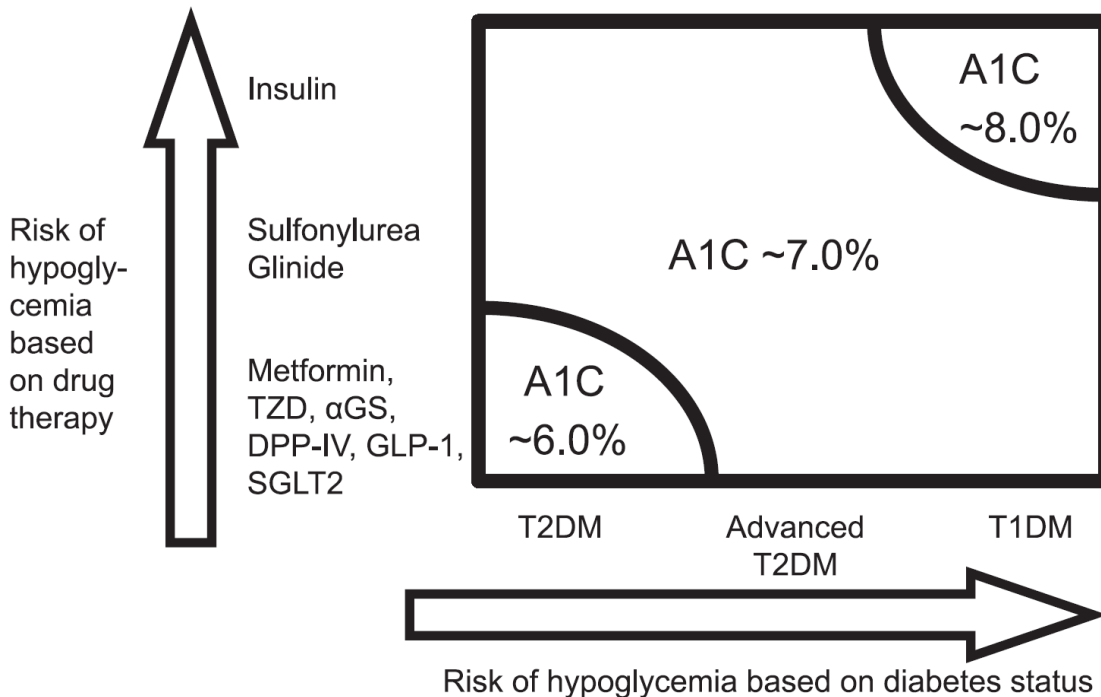
ITALIAN CHAPTER



Linee guida	Valore raccomandato
ADA	< 6,5%
AACE/ACE	< 6.5%
AMD/SID	< 6.5%



A1C Goals Linked to the Risk of Iatrogenic Hypoglycemia





Conclusioni



ITALIAN CHAPTER



Roma, 8-11 novembre 2018

- ✓ Il controllo glicemico è strettamente correlato alla progressione delle complicanze diabete-specifiche. Un controllo glicemico più intensivo si associa in modo inequivocabile alla prevenzione e alla riduzione delle complicanze.
- ✓ Un controllo glicemico eccessivamente aggressivo espone a rischi, in particolare all'ipoglicemia grave. Conseguentemente, l'impostazione degli obiettivi glicemici richiede un accurato bilanciamento dei potenziali benefici e rischi.
- ✓ La maggior parte delle linee guida e delle consensus delle società scientifiche diabetologiche suggeriscono un obiettivo di HbA1c < 7% (6.5%), tuttavia questo target dovrebbe essere considerato solo come un **punto di partenza** da cui prendere in considerazione i **fattori legati al paziente e alla malattia** al fine di pervenire ad un **obiettivo specifico per il singolo individuo**.
- ✓ Esistono numerosi fattori che influenzano il rapporto rischio-beneficio nel singolo individuo e che devono essere considerati: età, durata di diabete, rischio di ipoglicemia, presenza di complicanze, presenza di comorbidità, funzione renale.
- ✓ La caratterizzazione del paziente è diventata un passo cruciale nella gestione del diabete, al fine di minimizzare il rischio e massimizzare i benefici derivanti da un controllo glicemico intensivo.
- ✓ Una volta identificato un appropriato (raggiungibile) obiettivo di HbA1c, questo dovrebbe essere frequentemente rivisto e, se necessario, modificato in funzione delle variazioni delle condizioni del paziente e dello stadio di malattia.





Dopo 3 mesi



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Il paziente viene ricoverato per polmonite

- In corso di ricovero viene sospesa metformina
- Iniziata terapia insulinica:

Insulina lispro 5 U ai pasti

- Dimesso con metformina 750 mg x 2 (sospesa insulina)
- Durante il ricovero il controllo glicemico non è del tutto ottimale
- Programmata visita diabetologica in post degenza





VISITA DIABETOLOGICA POST RICOVERO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

	Valore
GB	8230 mm ³
Hb	13.2 g/dl
PLT	165 mm ³
Glucosio	112 mg/dl
HbA1c	7%
creatinina	1.4 mg/dl
GFR (MDRD)	56
Esame urine	Nella norma



VISITA DIABETOLOGICA:



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Peso: 78 kg
- PAO 140/80 mmHg
- Controllo glicemico in miglioramento rispetto al ricovero

- Si conferma terapia in corso:
Metformina 750 mg x 2

- Controllo glicata ogni 4 mesi,
- periodico controllo funzionalità renale,
rivalutazione assetto lipidico e controllo PAO





Roma, 8-11 novembre 2018

Dopo 4 mesi



ITALIAN CHAPTER



- Esegue esami di controllo
- Inviato dal curante a
VISITA DIABETOLOGICA
- **Peso** 78 kg
- **BMI** 26
- **PAO** 135/70 mmHg
- Asintomatico





Roma, 8-11 novembre 2018

ESAMI BIOUMORALI



ITALIAN CHAPTER



	Valore
Hb	12 g/dl
HbA1c	8.1%
creatinina	1.4 mg/dl
GFR (MDRD)	56
Col tot	155 mg/dl
Col HDL	36 mg/dl
trigliceridi	158 mg/dl
ACR (albumin/creatin ratio)	9 mg/g



Roma, 8-11 novembre 2018

COSA FARESTE?



ITALIAN CHAPTER



Come modificare la terapia?

- Aggiungere DDP-4-i?
- Aggiungere analogo GLP-1?
- Iniziare insulina?
- Altro?





Roma, 8-11 novembre 2018

Gestione dell'ipoglicemia nel diabete



ITALIAN CHAPTER



COME OTTIMIZZARE LA TERAPIA IPOGLICEMIZZANTE

*Damiano Gullo
UO Clinicizzata di Endocrinologia
Ospedale Garibaldi-Nesima, Catania*



Roma, 8-11 novembre 2018

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:

- Novo-Nordisk
- Sanofi
- Takeda
- Boehringer



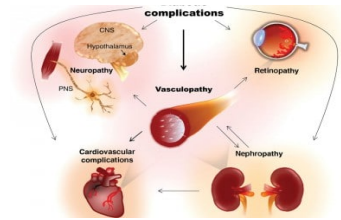
Roma, 8-11 novembre 2018

Introduzione



ITALIAN CHAPTER

- L'iperglicemia è associata allo sviluppo di **complicanze** micro- e macro-vascolari
- Il raggiungimento del **controllo glicemico** è fondamentale per ridurre il rischio di complicanze
- Il **rischio di ipoglicemia** indotta da farmaci e le sue sequele negative rappresentano una barriera al raggiungimento degli obiettivi glicemici





Roma, 8-11 novembre 2018

Obiettivi



ITALIAN CHAPTER



Nel nostro paziente con diabete di tipo 2

Ottimizzare il controllo glicemico

Minimizzare il rischio di ipoglicemia

Ridurre il rischio C.V.



Roma, 8-11 novembre 2018



OBIETTIVI PER IL CONTROLLO GLICEMICO



ITALIAN CHAPTER



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

Linee guida per il trattamento integrato del diabete mellito 2015-2017



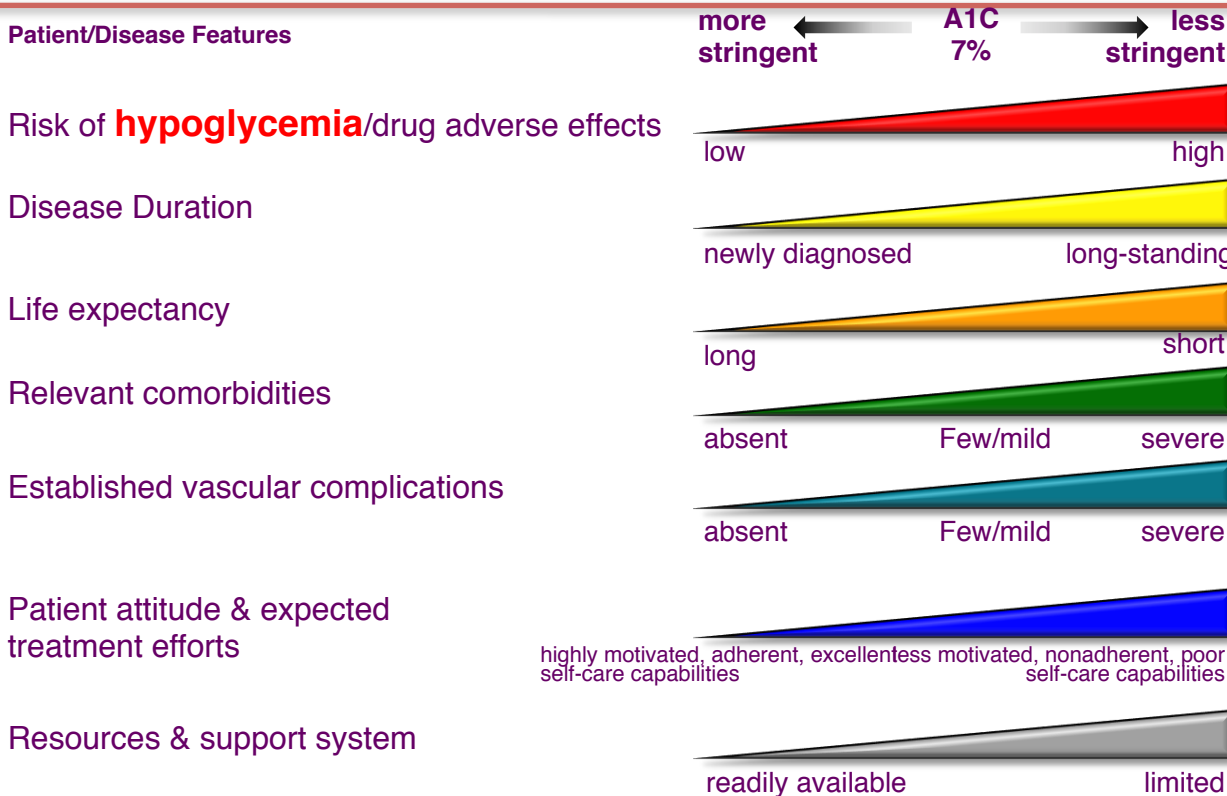
Approach to the Management of Hyperglycemia

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



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Usually not modifiable

Potentially modifiable



Roma, 8-11 novembre 2018

Principali cause ipoglicemia nel DM2



ITALIAN CHAPTER



Severe hypoglycemia in patients with known diabetes requiring emergency department care: A report from an Italian multicenter study.

- EDs of 3 Italian hospitals 2010 - 2014
- 520 patients with diabetes

They were treated with:

- oral hypoglycemic drugs (43.6%),
- insulin (42.8%),
- or both (13.6%).



Roma, 8-11 novembre 2018

Principali cause ipoglicemia nel DM2



ITALIAN CHAPTER



Severe hypoglycemia in patients with known diabetes requiring emergency department care: A report from an Italian multicenter study.

- EDs of 3 Italian hospitals 2010 - 2014
- 520 patients with diabetes were identified

Among the oral hypoglycemic drugs:

- glibenclamide (54.5%) and repaglinide (25.7%) were the two most frequently used drugs
- followed by glimepiride (11.3%) and gliclazide (7.5%)



Roma, 8-11 novembre 2018

Cosa fare per ridurre rischio ipoglicemia



ITALIAN CHAPTER



Modifiche stile di vita





Modifica della terapia



ITALIAN CHAPTER

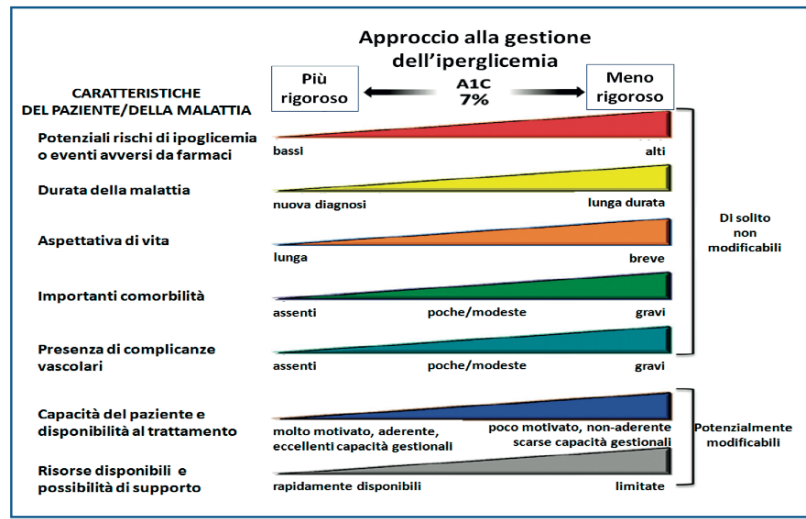
Roma, 8-11 novembre 2018

Revisione degli obiettivi glicemici (Linee-Guida)

OBIETTIVI PER IL CONTROLLO GLICEMICO

INDIVIDUALIZZA GLI OBIETTIVI

<p>HbA1c ≤ 6.5%</p> <p>Nei pazienti senza gravi comorbidità e a basso rischio ipoglicemico</p>	<p>HbA1c > 6.5%</p> <p>Nei pazienti con gravi comorbidità e a rischio ipoglicemico</p>
---	--



ITALIAN CHAPTER





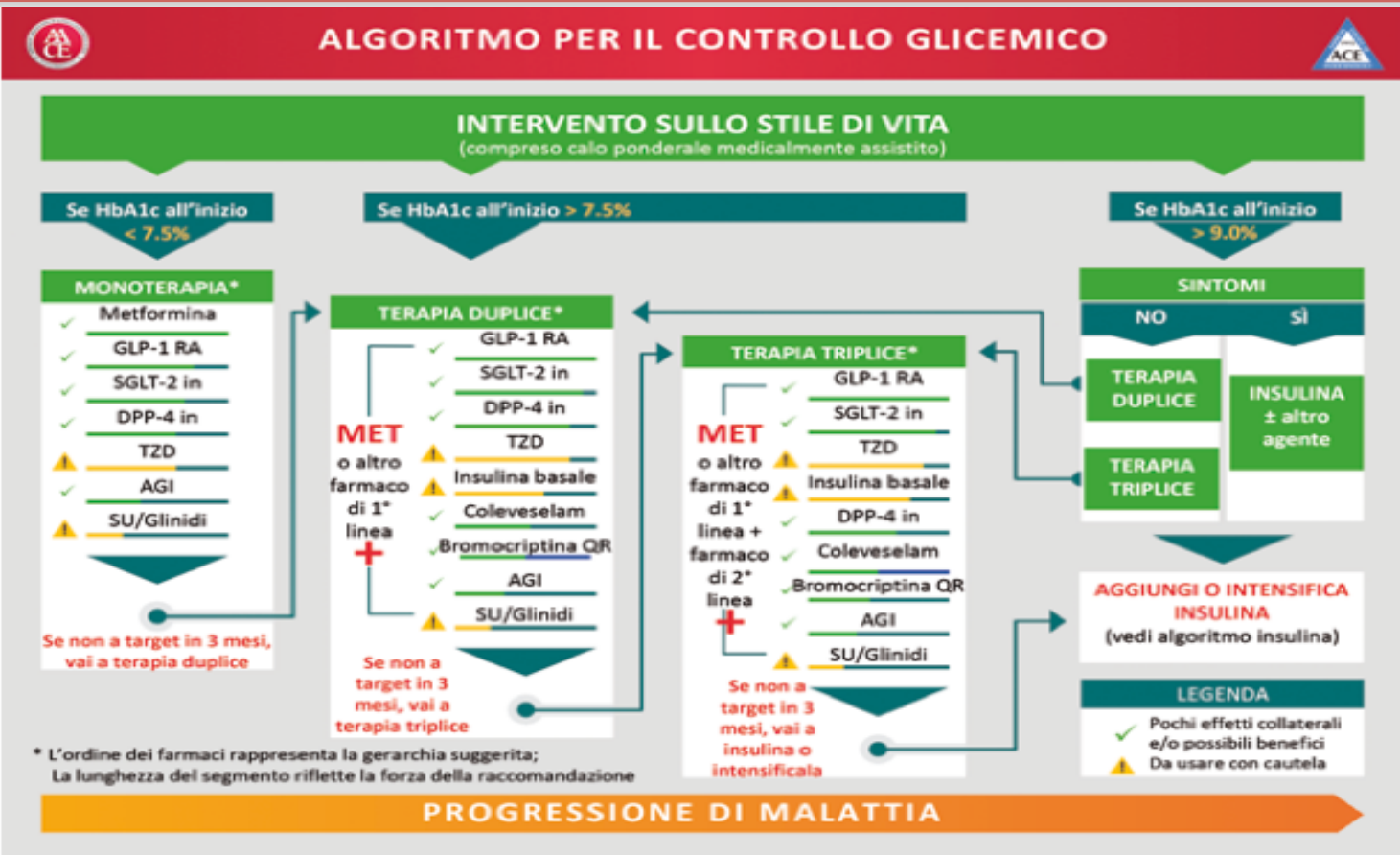
Modifica della terapia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Prescrizione di farmaci o combinazioni di farmaci che possono ridurre il rischio di *ipoglicemia*



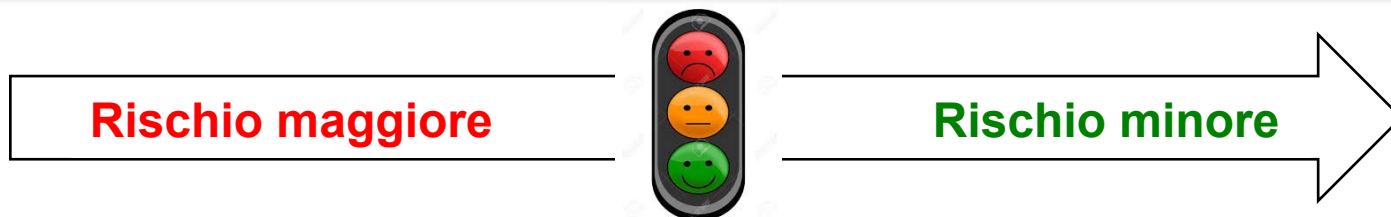


Roma, 8-11 novembre 2018

Modifica della terapia secondo il rischio di ipoglicemia



ITALIAN CHAPTER



**Insulina
regolare**

**Insulina
NPH**

**Sulfaniluree e
repaglinide**

**Analoghi rapidi
insulina
(lispro, aspart,
glulisina)**

**Analoghi lenti
insulina
(glargina, detemir,
degludec)**

**Metformina e
pioglitazone**

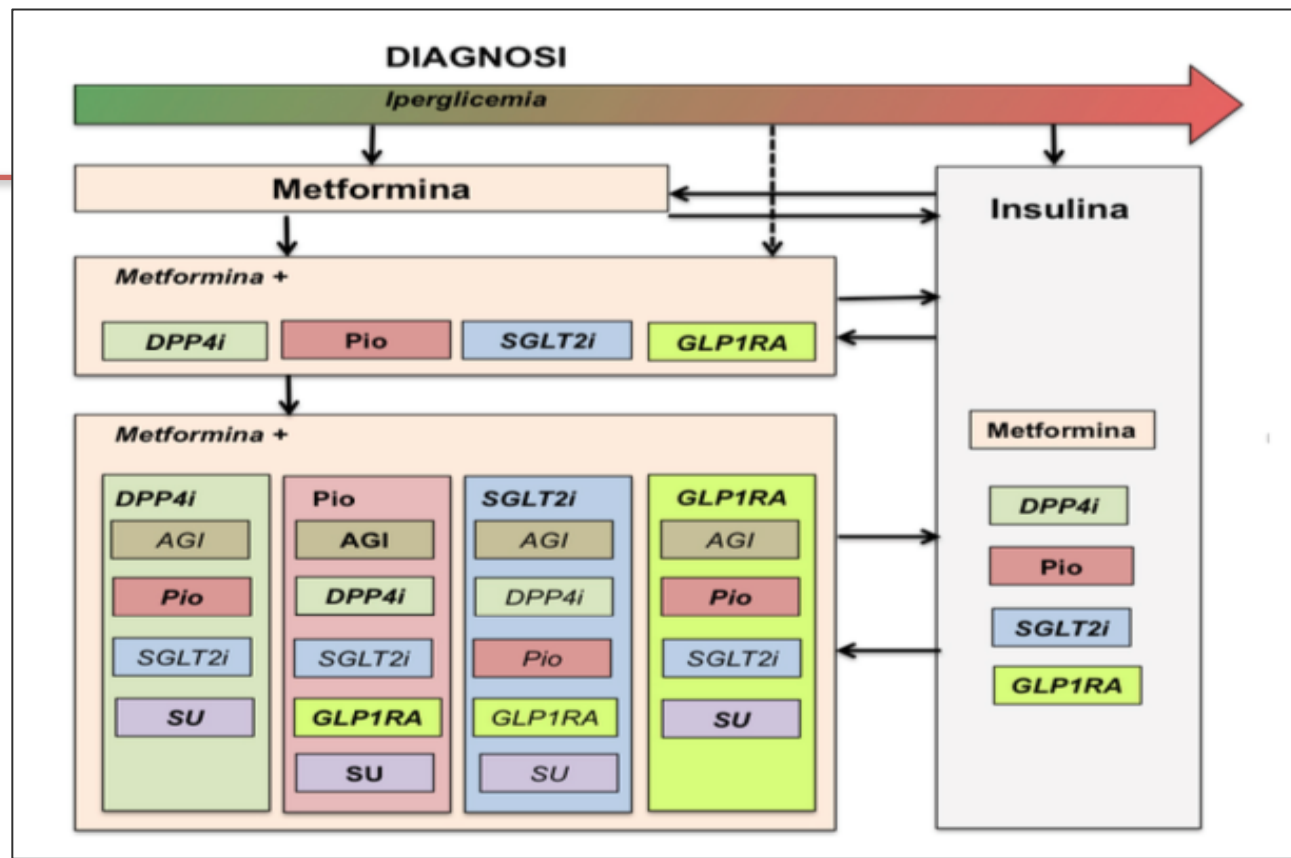
**Agonisti GLP-1
Inibitori DPP-4
Inibitori SGLT-2**

2018

STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO
2018

Cambia l'algoritmo di
trattamento del DM2

- ben salda la metformina
- **largo ai farmaci innovativi**
- retrocesse sulfaniluree, glinidi e acarbose



Sulla base del profilo complessivo di efficacia, tollerabilità e sicurezza:
pioglitazone, inibitori DPP-4, agonisti del GLP-1 o inibitori di SGLT-2 sono preferibili a sulfaniluree, glinidi o acarbose, che costituiscono farmaci di seconda scelta.

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	Contra- indicated 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						Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	CHF Risk	
CARDIAC											
ASCVD	Neutral	See #1	See #2	See #3	Neutral	May Reduce Stroke Risk	Possible ASCVD Risk	Benefit	Safe	Neutral	Neutral
BONE	Neutral	Neutral	Mild Fracture Risk	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
KETOACIDOSIS	Neutral	Neutral	DKA Can Occur in Various Stress Settings	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

- Few adverse events or possible benefits
- Likelihood of adverse effects
- Use with caution

1. Liraglutide—FDA approved for prevention of MACE events.
2. Empagliflozin—FDA approved to reduce CV mortality. Canagliflozin shown to reduce MACE events.
3. Possible increased hospitalizations for heart failure with alogliptin and saxagliptin.

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018

DIABETE DI TIPO 2 - OBIETTIVI GLICEMICI



ITALIAN CHAPTER

Terapia nel paziente con diabete tipo 2 associato a obesità

... preferire i farmaci che riducono il peso (farmaci agonisti GLP-1 e inibitori SGLT-2) o quelli che non determinano aumento di peso, quali gli inibitori DPP-4 ...

Nei pazienti con **precedenti eventi cardio-vascolari** e non sufficientemente controllati con la sola metformina **SGLT-2 inibitori, GLP-1 agonisti e pioglitazone** devono essere considerati farmaci di prima scelta, salvo controindicazioni.

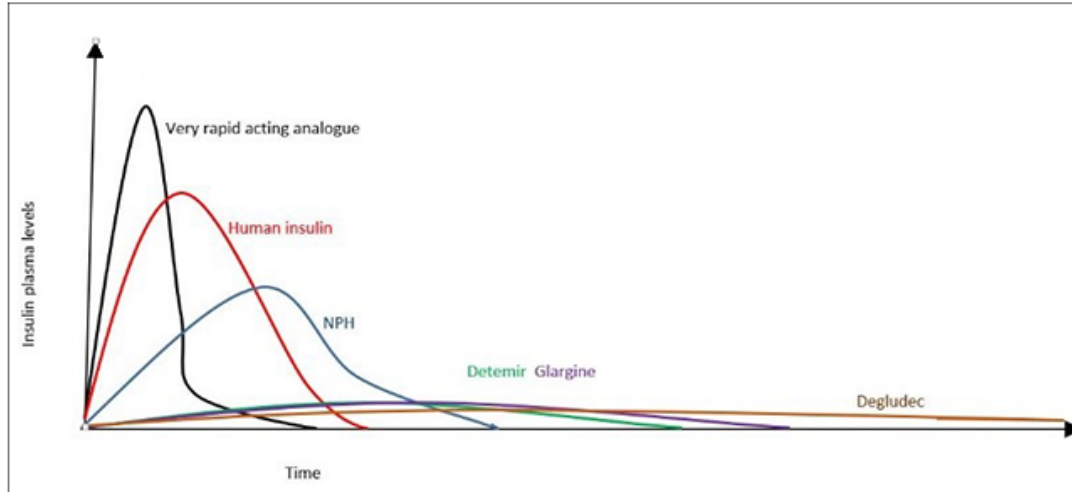


Insuline basali



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER



Le proprietà farmacocinetiche (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione) dell'insulina possono influenzare il rischio di ipoglicemia.

Nuove opzioni con insuline basali ottimizzano il controllo glicemico e riducono al minimo il rischio di ipoglicemia.



Insuline basali



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Analoghi basali a lunga azione

insulina glargine

insulina detemir

insulina degludec

- ◆ profilo farmacocinetico più piatto rispetto alla protamina
- ◆ minore variabilità rispetto alla protamina



Insuline basali



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Gli analoghi basali e insulina NPH sono ugualmente efficaci nel ridurre l'HbA1c, il tasso di ipoglicemia è significativamente minore con gli **analoghi insulinici basali**.

Le nuove formulazioni di insulina basale (degludec e glargine U300) hanno caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche più prolungate e stabili rispetto a glargine U100 e detemir.

Controllo glicemico equivalente ma tassi inferiori di ipoglicemia grave o notturna, rispetto a glargine U100 e detemir.



ITALIAN CHAPTER

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS & AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY - LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO INTEGRATO DEL DIABETE MELLITO 2015-2017



Roma, 8-11 novembre 2018

Combinazioni GLP-1 RA e analoghi basali a rapporto fisso



ITALIAN CHAPTER



Attività combinata dei componenti

Liraglutide/degludec

Lixisenatide/glargine

Advantages

Enhanced glycaemic efficacy vs components

Reduced adverse effects (e.g. GI, hypoglycaemia) vs components

Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)





Roma, 8-11 novembre 2018

TERAPIA CONSIGLIATA:



ITALIAN CHAPTER



- Valutando:
 - Comorbidità
 - Fattori di rischio cardio-vascolari
 - Età
 - Controllo glicemico non ottimale
 - Funzionalità renale
 - Compliance del paziente
- Viene potenziata terapia **con analogo del GLP-1: dulaglutide 1.5 mg a settimana**
- **Metformina 750 mg x 2**
- Autocontrollo glicemico





VISITA DIABETOLOGICA DI CONTROLLO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Dopo 3 mesi...

PESO: 76 kg

BMI: 25

PAO: 130/80 mmHg

Lamenta astenia, non altri sintomi di rilievo

Ha intensificato autocontrollo nell'ultimo periodo per riscontro di valori più elevati della glicemia

Molto preoccupato per l'andamento glicemico

EO: sostanzialmente invariato





Roma, 8-11 novembre 2018

ESAMI BIOUMORALI



ITALIAN CHAPTER



	Valore
HbA1c	8.7%
C-peptide	0.3
Anti-GAD (U/ml)	865
Anti-IA2 (U/ml)	5



il **5%** dei pazienti inizialmente definiti come diabete tipo 2 è in realtà affetto da una forma di diabete autoimmune a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza, definito

LADA

(Latent Autoimmune Diabetes in Adults)

Groop L, 2006; Furlanos S, 2006



SCARSA RISERVA BETA-CELLULARE

INIZIO TERAPIA INSULINICA BASAL-BOLUS con DIETA FISSA IN CONTENUTO DI CHO

Insulina glargine 12 U

Insulina lispro: obiettivo glicemico 120 mg/dl, FC 70



Prima dei pasti: Glicemia mg/dl	Unità di insulina <u>lispro</u>
- (meno di) 70	15 g di CHO rapidi e somministrare 3 UI
71-119	4 UI
120- 189	5 UI
190- 259	6 UI
260-330	7 UI



Roma, 8-11 novembre 2018

DOPO QUALCHE MESE DALL'INIZIO DELL'INSULINA ...



ITALIAN CHAPTER



☀️ COLAZIONE						☀️ PRANZO						☀️ CENA						✦ ORA DI CORICARSI				
05:00 Prima			Dopo			10:00 Prima			Dopo			17:00 Prima			Dopo			21:00 Prima			Notte	
bg mg/dL	Ins U	carb g	bg mg/dL	Ins U		bg mg/dL	Ins U	carb g	bg mg/dL	Ins U		bg mg/dL	Ins U	carb g	bg mg/dL	Ins U	carb g	bg mg/dL	Ins U			
			149						118						93							
			60			84			69						91			168				
						114																
			213			176			99						78			165				
						109																
			200			63					108							336				
			162			105			129						162			184				
			65			67			133						215			156				
									53													
			220						136		234								130			
									79													
			280						194										191 ⁺¹			



Roma, 8-11 novembre 2018

NEI MESI SUCCESSIVI....



ITALIAN CHAPTER



- **RINFORZO EDUCATIVO**

- gestione ipoglicemie
 - modulato obiettivo glicemico
 - calcolatore di bolo

- Percorso counting CHO

- Frequenti colloqui con **dietista**





Ma ... persiste variabilità ...



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

☀️ COLAZIONE						☀️ PRANZO						☀️ CENA						✦ ORA DI CORICARSI				
05:00 Prima			Dopo			10:00 Prima			Dopo			17:00 Prima			Dopo			21:00 Prima			Notte	
bg	Ins	carb	bg	Ins		bg	Ins	carb	bg	Ins		bg	Ins	carb	bg	Ins		bg	Ins	carb	bg	Ins
mg/dL	U	g	mg/dL	U		mg/dL	U	g	mg/dL	U		mg/dL	U	g	mg/dL	U		mg/dL	U	g	mg/dL	U
208																						
288			103						71						253							
			185						203									186				
			124			102			68									227	+1			
			149			132			77						64			58				
			83			83			107						68			88				
			158			113			87						78			83				
82						95						124			145			209				
226			139						69			219			200							
			54						197						267							
									127													
			133						88									296				



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Proposto Flash Glucose Monitoring



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



La parola all'esperto:

L'utilizzo delle tecnologie

Dott. Alessandro Scorsone



Roma, 8-11 novembre 2018

GESTIONE DELL'IPOGLICEMIA NEL DIABETE



ITALIAN CHAPTER



Alessandro Scorsone

Come utilizzare le tecnologie

**ASP 6 Palermo PO Civico Partinico, Centro di Riferimento
Regionale per il Diabete e l'impianto dei microinfusori
Partinico.**

Direttore Vincenzo Provenzano



Roma, 8-11 novembre 2018

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:

Astra Zeneca

Abbott



Roma, 8-11 novembre 2018

Istantanea

Glucosio

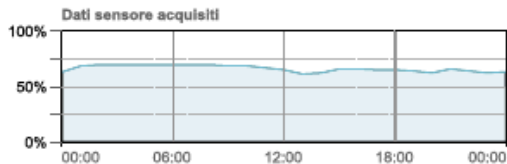
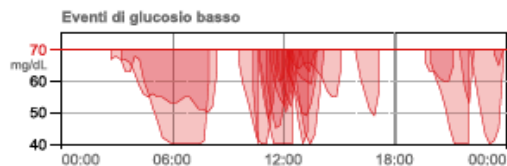
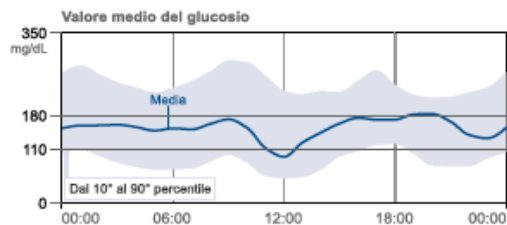
A1c stimata **7,3%** o **56 mmol/mol**

GLUCOSIO MEDIO	163 mg/dL
% sopra intervallo	39 %
% nell'intervallo	39 %
% sotto intervallo	22 %

EVENTI DI GLUCOSIO BASSO	21
Durata media	120 Min

Usò del sensore

DATI SENSORE ACQUISITI	67 %
Scansioni giornaliere	13



Commenti



ITALIAN CHAPTER



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



- Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:371–8.
- Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:2254–63.
- Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. Hypoglycemic event frequency and the effect of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections. *Diabetes Ther*. 2017;8:947–51.
- Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C, for the DIAMOND Study Group. Continuous glucose monitoring in older adults with type 1 and type 2 diabetes using multiple daily injections of insulin: results from the DIAMOND trial. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11:1138–46.
- Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:1367–77.
- Ólafsdóttir AF, Polonsky WH, Bolinder J, et al. A randomized clinical trial of the effect of continuous glucose monitoring on nocturnal hypoglycemia, daytime hypoglycemia, glycemic variability, and hypoglycemia confidence in persons with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections (GOLD-3). *Diabetes Technol Ther*. 2018;20:274–84.



Il sistema CGM Dexcom permette di migliorare significativamente i veri parametri di controllo glicemico nei pazienti in MDI

Obiettivi

- Per la prima volta viene analizzato il beneficio apportato dal CGM ai pazienti in terapia insulinica multiniettiva rispetto al controllo glicemico effettuato mediante glucometro e strisce reattive (SMBG);
- Endpoint primario: riduzione dell'A1c rispetto sia al baseline che al gruppo di controllo;
- Studio randomizzato controllato (RCT) con una durata di 24 settimane, a cui hanno partecipato 158 pazienti adulti con diabete tipo 1, divisi in due gruppi:
 - Gruppo 1: MDI + CGM (n = 105)
 - Gruppo 2: MDI + SMBG (n = 53)
- L'interazione con i pazienti rispecchia quanto comunemente avviene nella pratica clinica.

1 Beck R, Riddlesworth, T, Ruedy, K, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults with Type 1 Diabetes Using Injections for Insulin Delivery: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. [published online January, 24, 2017]. JAMA



Studio REPLACE

T. Haak et al

Diabetes Technology & Therapeutics 18 (S1), 2016



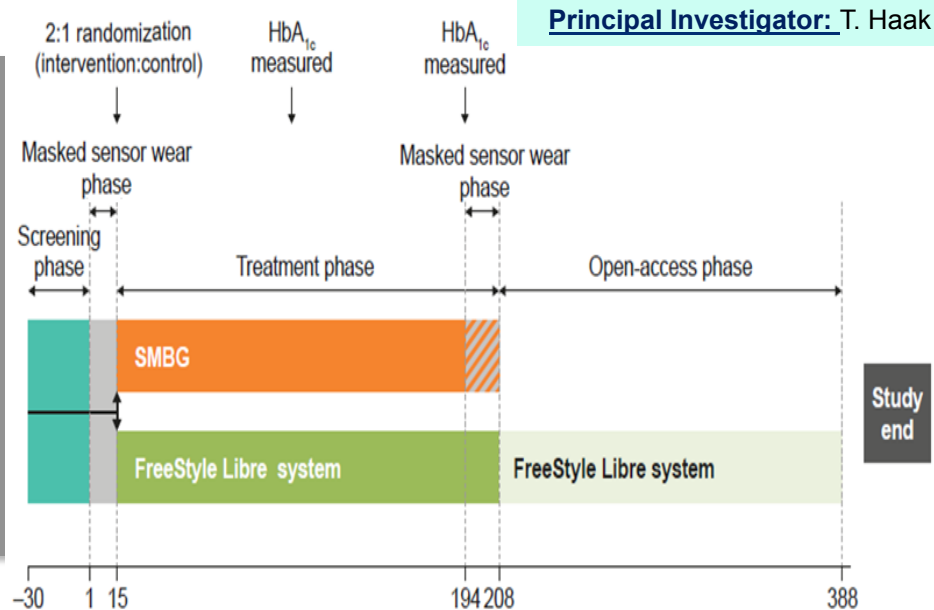
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- REPLACE è un clinical trial controllato randomizzato della durata di 6 mesi che ha valutato l'efficacia di FreeStyle Libre™ Flash Glucose Monitoring System nel miglioramento del controllo glicemico, per la gestione del diabete Tipo 2 rispetto al monitoraggio tradizionale, Self Monitoring Blood Glucose (SMBG)

Popolazione dello studio:

- ❖ T2DM ≥ 18 aa
- ❖ HbA1c 58 – 108 mmol/mol (7.5 – 12.0%)
- ❖ Terapia insulinica multiniettiva (MDI) o CSII
- ❖ Regolari nell'automonitoraggio del glucosio (≥10 test a settimana)



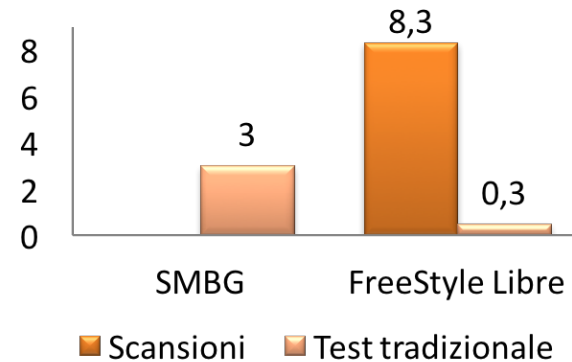
26 centri: 10 Germania, 8 Francia e 8 UK



- Nessun aumento dell'**HbA1c**. Un sottogruppo prespecificato composto da soggetti con meno di 65 anni ha ottenuto una **riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c (-0.33%)** vs SMBG
- **Riduzione del 27% e 44%** degli episodi di **ipoglicemia**, rispettivamente **< 70 mg/dL** e **< 55 mg/dL**
- **Riduzione del 43% e 53%** del tempo in **ipoglicemia**, rispettivamente **< 70 mg/dL** e **< 55 mg/dL**
- **Riduzione del 45% e 54%**, rispettivamente **degli eventi e del tempo in ipoglicemia notturna** (dalle 23.00 alle 06.00)



I pazienti che utilizzano **FreeStyle Libre** si controllano in media **8.3 volte/die** ricorrendo al sistema tradizionale in media **0.3 volte/die**



REPLACE ha dimostrato che il sistema FreeStyle Libre può **sostituire in modo sicuro ed efficace il tradizionale automonitoraggio della glicemia (SMBG)** nei pazienti affetti da diabete tipo 2 che utilizzano terapia **MDI o CSII**



Studio IMPACT

J Bolinder et al

Diabetes 65 (S1); A222-A223, 2016



ITALIAN CHAPTER

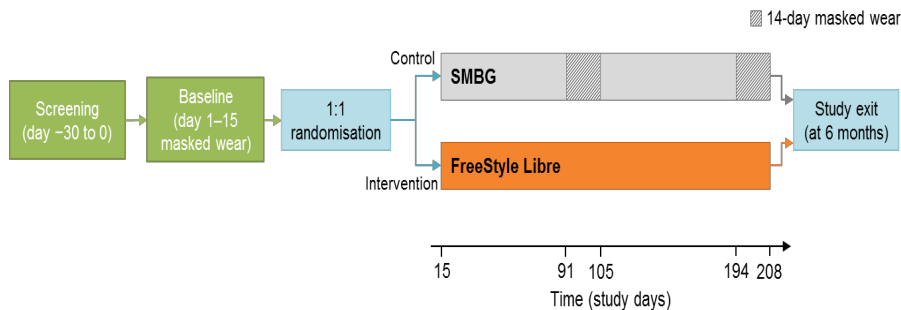
Roma, 8-11 novembre 2018

- IMPACT è un clinical trial controllato randomizzato della durata di 6 mesi che ha valutato l'efficacia di FreeStyle Libre™ Flash Glucose Monitoring System nella riduzione dell'ipoglicemia nel diabete Tipo 1 rispetto al monitoraggio tradizionale, Self Monitoring Blood Glucose (SMBG)

Popolazione dello studio:

- ❖ T1 DM età ≥ 18 con diabete da ≥ 5 anni e $HbA_{1c} \leq 7.5\%$
- ❖ In terapia insulinica da ≥ 3 mesi prima di entrare nello studio
- ❖ Regolari nel test SMBG (≥ 3 volte al giorno per ≥ 2 mesi prima di entrare nello studio)

Principal Investigator: S. Matthaei



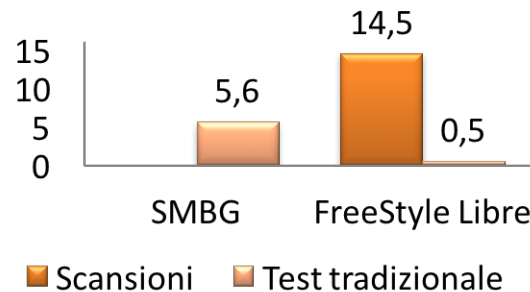
23 centri: 6 Paesi Bassi, 6 Austria, 5 Germania, 3 Svezia e 3 Spagna



- **Riduzione del 38%, 50% e 60% del tempo** in ipoglicemia, rispettivamente < 70 mg/dL, < 55 mg/dL e < 45 mg/dL
- **Riduzione del 26%, 41% e 48% degli episodi** di ipoglicemia, rispettivamente < 70 mg/dL, < 55 mg/dL e < 45 mg/dL
- **Riduzione del 40%, 49 e 60% del tempo** in **ipoglicemia notturna** (dalle 23.00 alle 06.00), rispettivamente < 70 mg/dL, < 55 mg/dL e < 45 mg/dL
- **Riduzione del 33%, 35% e 45%** degli **episodi di ipoglicemia notturna** (dalle 23.00 alle 06.00), rispettivamente < 70 mg/dL, < 55 mg/dL e < 45 mg/dL
- Miglioramento significativo degli indici di **variabilità glicemica** (SD, MAGE, LBG, BGRI, CONGA 1-6)



I pazienti diabetici T1 che utilizzano **FreeStyle Libre** si testano in media **14.5 volte/die**, ricorrendo al sistema tradizionale in media **0.5 volte/die**.



IMPACT ha dimostrato che il sistema FreeStyle Libre può **sostituire in modo sicuro ed efficace il tradizionale automonitoraggio della glicemia (SMBG) nei pazienti affetti da diabete tipo 1 che utilizzano terapia MDI o CSII**



Roma, 8-11 novembre 2018

International Consensus on CGM



ITALIAN CHAPTER



Il Gruppo di esperti in materia di CGM istituito nel Febbraio scorso al Congresso ATTD (*Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*) ha recentemente pubblicato una *Consensus* sull'utilizzo del CGM raccomandando l'utilizzo dei soli sistemi CGM che abbiano un elevato livello di accuratezza (MARD < 10%, media percentuale dell'errore) riconosciuto dagli Enti dedicati a tal fine (Diabetes Care, Vol 40, Dic 2017).



Roma, 8-11 novembre 2018

CGM real-time: the International Hypoglycaemia Study Group



ITALIAN CHAPTER



- Il CGM rappresenta uno dei principali mezzi **per eradicare le ipoglicemie inavvertite e incipienti, grazie ai miglioramenti nei parametri di affidabilità e accuratezza, accoppiati all'uso di allarmi che facilitano il pronto intervento da parte del paziente.**
- Il **rischio di episodi ipoglicemici è modificabile e minimizzabile**, grazie a un approccio strutturato di educazione, personalizzazione della gestione, identificazione e ridefinizione nel tempo dei goals glicemici e educazione all' utilizzo delle tecnologie CGM, CSII (**prevenzione dell'effetto avverso della terapia potendo mantenere un buon target glicemico**).



LA METRICA DELL'IPOGLICEMIA

Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40:1631–40.



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

Level 1: Non-severe <70–54 mg/dL (3.9–3.0 mmol/L) with or without symptoms	<ul style="list-style-type: none">• Should be considered an alert that the individual may be at risk for developing hypoglycaemia and should work to minimise the time spent in this range to reduce the risk of developing more clinically significant hypoglycaemia.
Level 2: Significant <54 mg/dL (3.0 mmol/L) with/without symptoms	<ul style="list-style-type: none">• Should be considered clinically significant hypoglycaemia, requiring immediate attention.
Level 3: Severe Not defined by a specific glucose value	<ul style="list-style-type: none">• Denotes cognitive impairment requiring external assistance for recovery.

Hypoglycaemia should be quantified in the following ways: percentage of time spent in the hypoglycaemic ranges (<70–54 mg/dL [<3.9 – 3.0 mmol/L] or <54 mg/dL [<3.0 mmol/L]), the number of minutes or hours below these levels, and the number of hypoglycaemic events that occur over the given CGM reporting period.⁴⁴ An event was defined as any episode of hypoglycaemia that lasts ≥ 15 minutes. Glucose levels ≥ 70 mg/dL (3.9 mmol/L) ≥ 15 minutes indicate that the event has ended.



1. Quando è stato somministrato l'ultimo bolo di insulina?
2. Quanta insulina è stata somministrata ed è ancora attiva (entro le 4 ore)?
3. Che impatto hanno avuto i pasti o gli spuntini?
4. Ha svolto attività fisica o prevede di effettuarla a breve?
5. Esistono altri fattori in grado di influenzare la glicemia – stress psicofisico, malattie o flussi mestruali?
6. Considera in maniera simile il trend notturno.



Istantanea

Glucosio

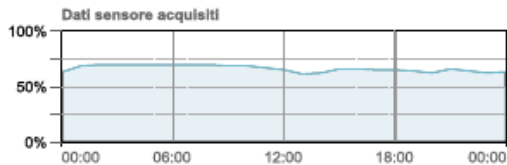
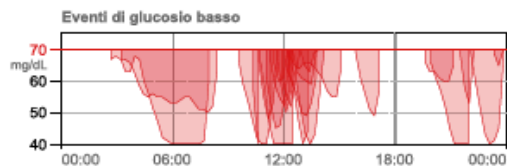
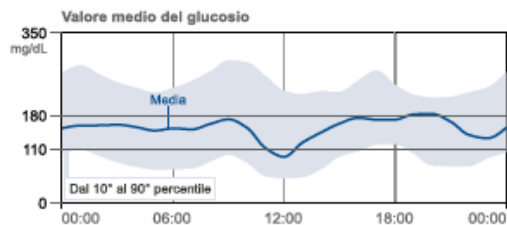
A1c stimata **7,3%** o **56 mmol/mol**

GLUCOSIO MEDIO	163 mg/dL
% sopra intervallo	39 %
% nell'intervallo	39 %
% sotto intervallo	22 %

EVENTI DI GLUCOSIO BASSO	21
Durata media	120 Min

Usò del sensore

DATI SENSORE ACQUISITI	67 %
Scansioni giornaliere	13



Commenti





Indicatori di profilo del glucosio (con valori del glucosio)



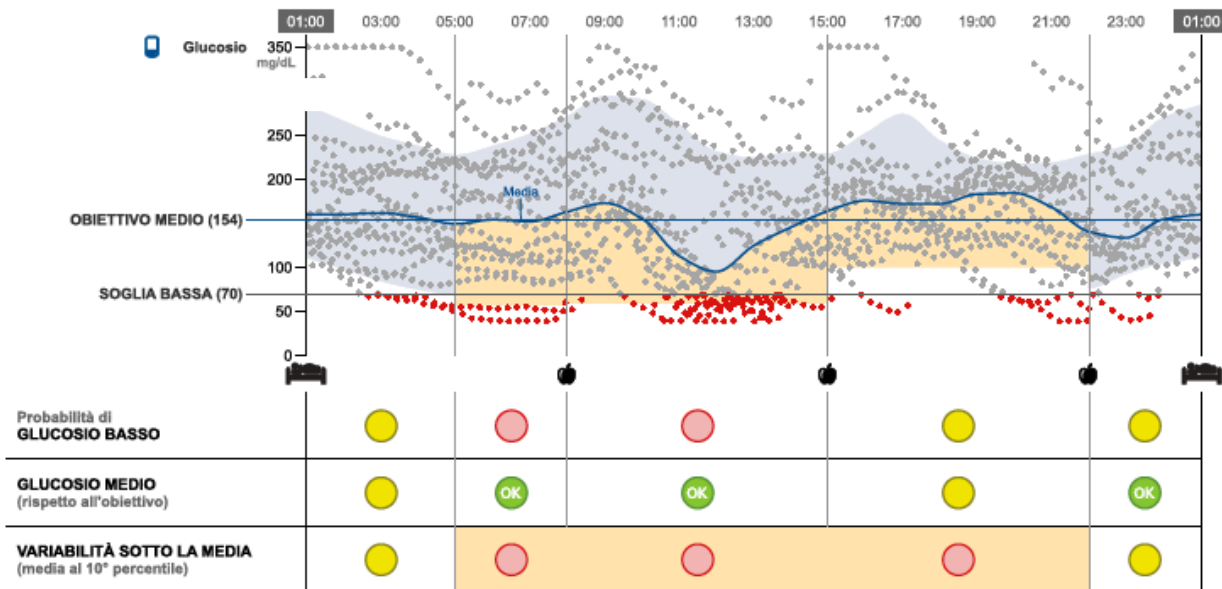
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2019

IMPOSTAZIONE GLUCOSIO BASSO CONSENTITO: **Medio**

IMPOSTAZIONI OBIETTIVO MEDIO: **154 mg/dL (A1c: 7,0% o 53 mmol/mol)**

A1c stimata 7,3% o 56 mmol/mol



LA VARIABILITÀ SOTTO LA MEDIA È ALTA!

In questo modo è difficile raggiungere l'obiettivo glucosio medio senza aumentare la probabilità di glucosio basso.

Fattori che possono contribuire alla variabilità sotto la media:

- Dieta irregolare
- Errata o mancata assunzione di farmaci
- Consumo di alcolici
- Variazioni nel livello di attività
- Malattia

OK BASSO ● MODERATO ● ALTO ● PASTO ● RIPOSO NOTTURNO



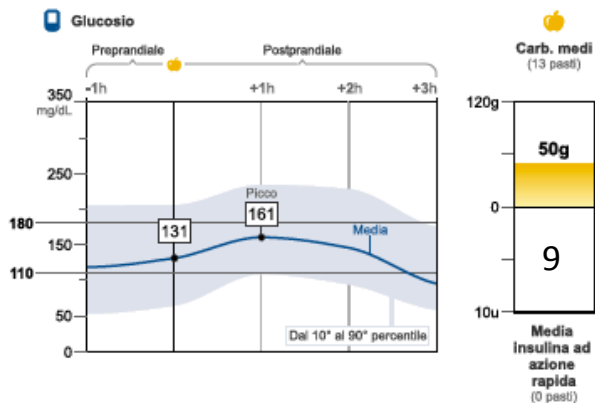
Andamento ai pasti



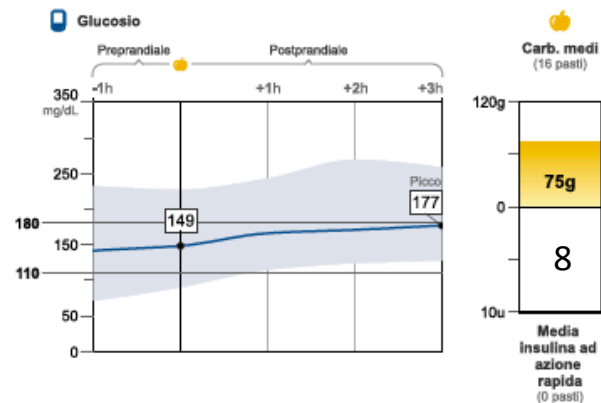
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 20:

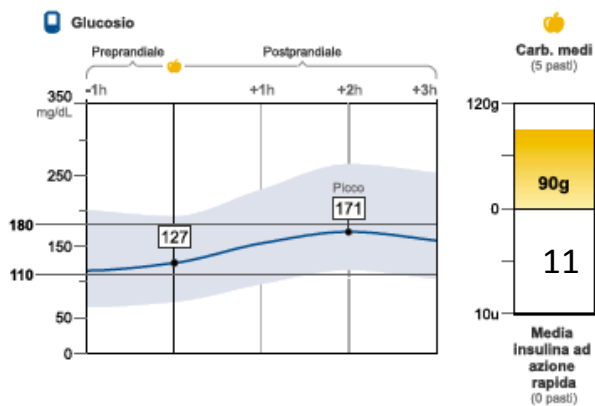
Mattina (04:00 - 10:00)



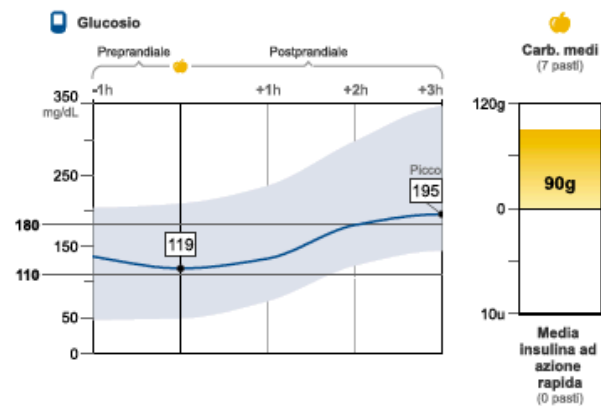
Mezzogiorno (10:00 - 16:00)



Sera (16:00 - 22:00)



Ore notturne (22:00 - 04:00)

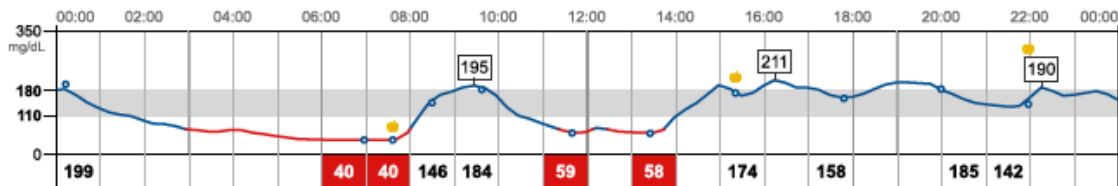




Roma, 8-11 novembre 20

mer 18 mag

Glucosio mg/dL

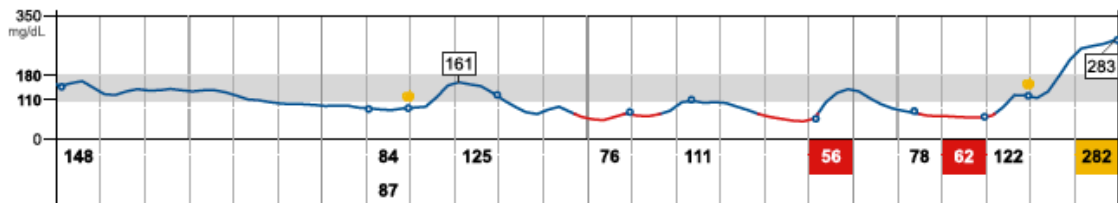


Carb. grammi

				50						90					90	
--	--	--	--	----	--	--	--	--	--	----	--	--	--	--	----	--

gio 19 mag

Glucosio mg/dL

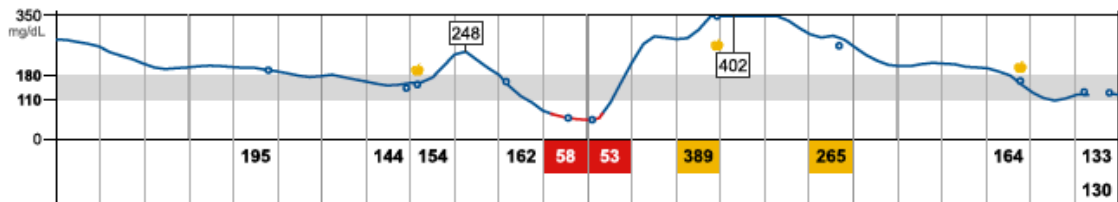


Carb. grammi

				50											90	
--	--	--	--	----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----	--

ven 20 mag

Glucosio mg/dL



Carb. grammi

				50						90					90	
--	--	--	--	----	--	--	--	--	--	----	--	--	--	--	----	--



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



**Il significato delle frecce di tendenza
quando è tempo di somministrare il
bolo di insulina**



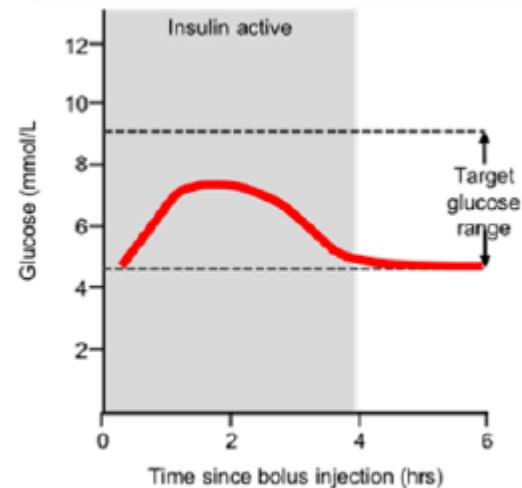
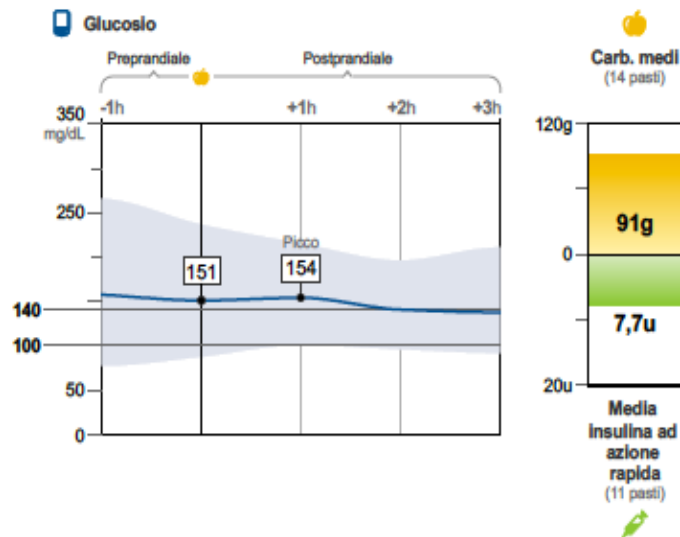
UNO SCENARIO IDEALE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Mezzogiorno (10:00 - 16:00)



DOSE INSULINA E TEMPO ACCOPPIATI AL CONSUMO DI CARBOIDRATI



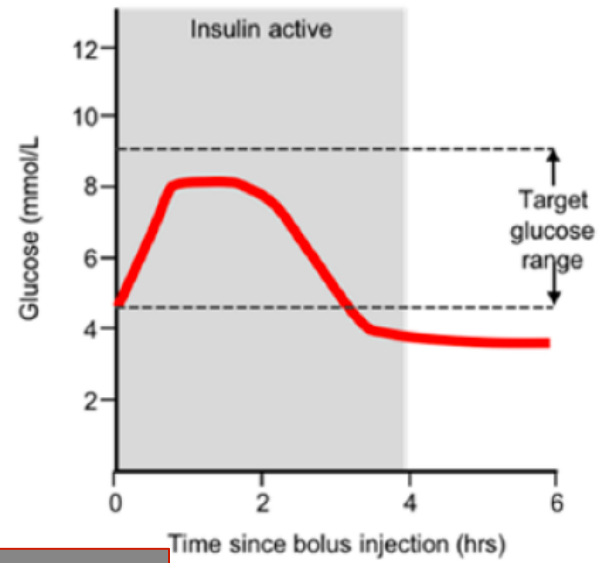
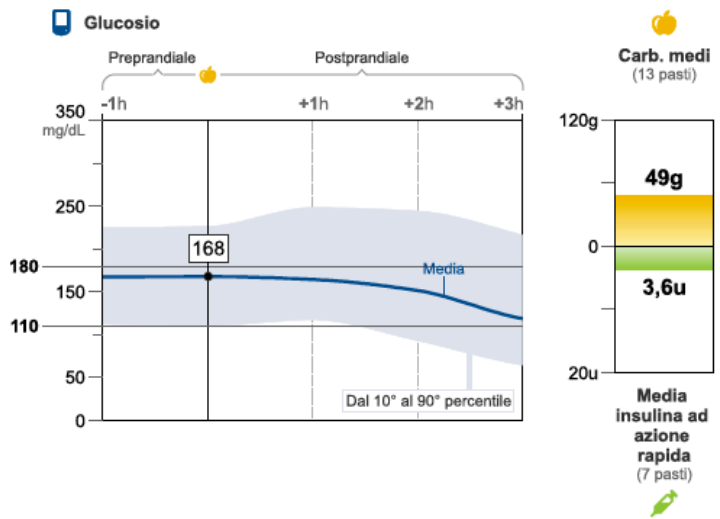
IPOGLICEMIA (≤ 70 MG/DL) ENTRO 4 ORE DAL BOLO E PASTO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Mattina (04:00 - 10:00)



RAPPORTO I:CHO TROPPO BASSO

ATTIVITA' FISICA NEL PERIODO

CONSUMO DI CIBI A BASSO INDICE GLICEMICO



Roma, 8-11 novembre 2018

Previsione di cambiamento della glicemia in base alla lettura istantanea



ITALIAN CHAPTER

FRECCIA TENDENZA	VELOCITA' E DIREZIONE CAMBIAMENTO	15 minuti	30 minuti
↑	Glicemia in salita rapida > 18 mg/dl/min	> + 27 mg/dl	> + 54 mg/dl
↗	Glicemia in salita 10.8- 18 mg/dl/min	+16.2 - 27 mg/dl/ min	+32.4 – 54 mg/dl/ min
→	Glicemia lentamente 10.8 mg/dl/min	< ± 16.2 mg/dl/min	< ± 32.4 mg/dl/ min
↘	Glicemia in decremento 10.8- 18 mg/dl/min	- 16.2 - 27 mg/dl/ min	- 32.4 – 54 mg/dl/ min
↓	Glicemia in caduta rapida > 18 mg/dl/min	> - 27 mg/dl	> - 54 mg/dl



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



**Il significato delle frecce di tendenza
nell'intervallo tra i pasti quando
l'insulina del bolo è ancora attiva**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



TEMPO DAL BOLO	INSULINA ATTIVA (BOLO)	POSSIBILI SPIEGAZIONI
< 2 ORE	PICCO	Correlata al pasto; bolo ancora attivo, considera il timing del bolo e assicurati che sia > 15' pre pasto o usa faster aspart
2-4 ORE	IN DECREMENTO	Correlata al pasto; bolo in corso inadeguato o pasto ricco in grassi/proteine.



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



**Il significato delle frecce di tendenza
nella fase post-prandiale (> 4h).**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



TEMPO DAL BOLO	INSULINA ATTIVA (BOLO)	POSSIBILI SPIEGAZIONI
> 4 ORE	NESSUNA (CONSIDERA BASALE)	Insulina basale inadeguata, consumo di carboidrati senza correzione o fattori in grado di influenzare la glicemia - stress psicofisico, malattie o flussi mestruali..



Strumenti di supporto decisionale per correlare la glicemia rilevata e le frecce di tendenza con la terapia insulinica.



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

	< 70 mg/dl	70-180 mg/dl	> 180 mg/dl	
↑	Non tenere conto delle frecce, misura la glicemia al dito e se confermata trattala.			
↗				Ricontrolla dopo 15 min e se ancora presente ricontrolla al dito per essere sicuro non si sia già risolta.
→				
↘	Se persiste trattala			
↓				



Key messages (1)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

1. L'accuratezza diagnostica è necessaria in tutti gli intervalli di glicemia perchè il sistema CGM sia sicuro ed efficace.
2. Pur in presenza di una accuratezza globale (mean absolute relative difference o MARD) simile, dei diversi dispositivi, quella nel range di ipoglicemia è particolarmente critica.
3. Sebbene i diversi sistemi abbiano una accuratezza più bassa globalmente nel range di ipoglicemia, la riduzione o prevenzione della ipoglicemia può essere raggiunta attraverso delle azioni intraprese prima che l'evento si verifichi



Key messages (2)



ITALIAN CHAPTER

4. L'intensificazione dei processi educazionali è una chiave di volta per il raggiungimento della riduzione delle variabilità glicemica responsabile delle ipoglicemia e i sensori per il monitoraggio continuo rappresentano un valido mezzo di supporto e di analisi condivisa con il soggetto diabetico in terapia insulinica.
5. Gli allarmi automatici udibili nei dispositivi rtCGM forniscono una protezione aggiuntiva allorché i livelli glicemici si abbassano rapidamente.



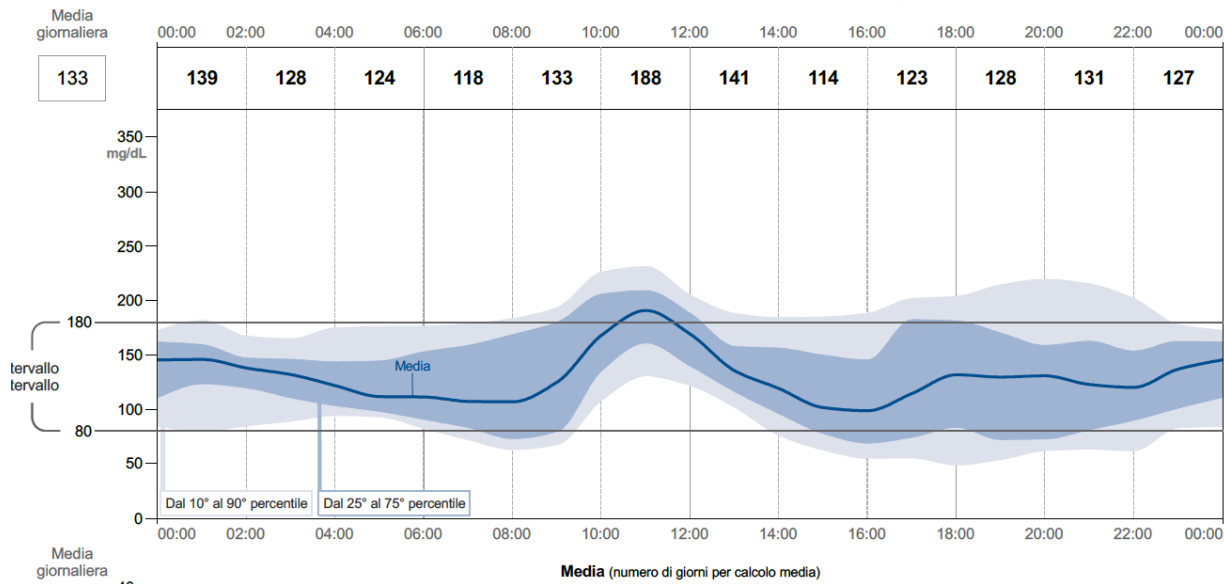


Roma, 8-11 novembre 2018

Dopo FGM...



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Take Home Message

Davide Brancato

UOC Medicina Interna

CRR Diabetologia e Impianto Microinfusori

Direttore: Vincenzo Provenzano

Ospedale Civico di Partinico (PA)





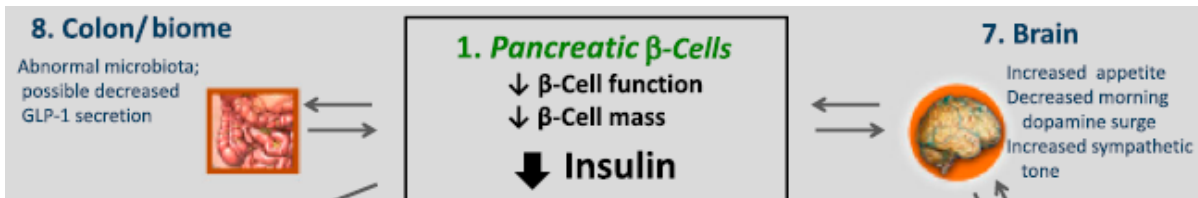
Take Home Message



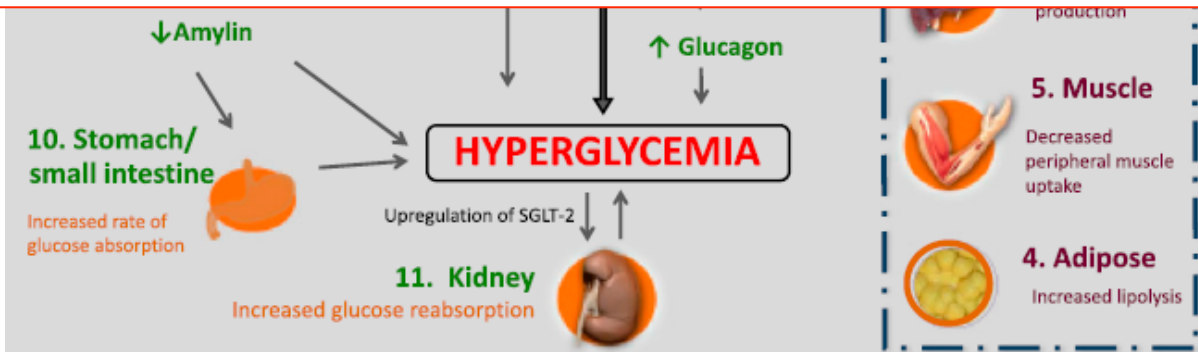
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

La fisiopatologia del diabete mellito è **sempre più complessa ed articolata**



Esiste un'ampia variabilità, da paziente a paziente e nella storia naturale della malattia di ciascun paziente, nella rilevanza e nelle modalità di embricarsi di ciascun singolo meccanismo



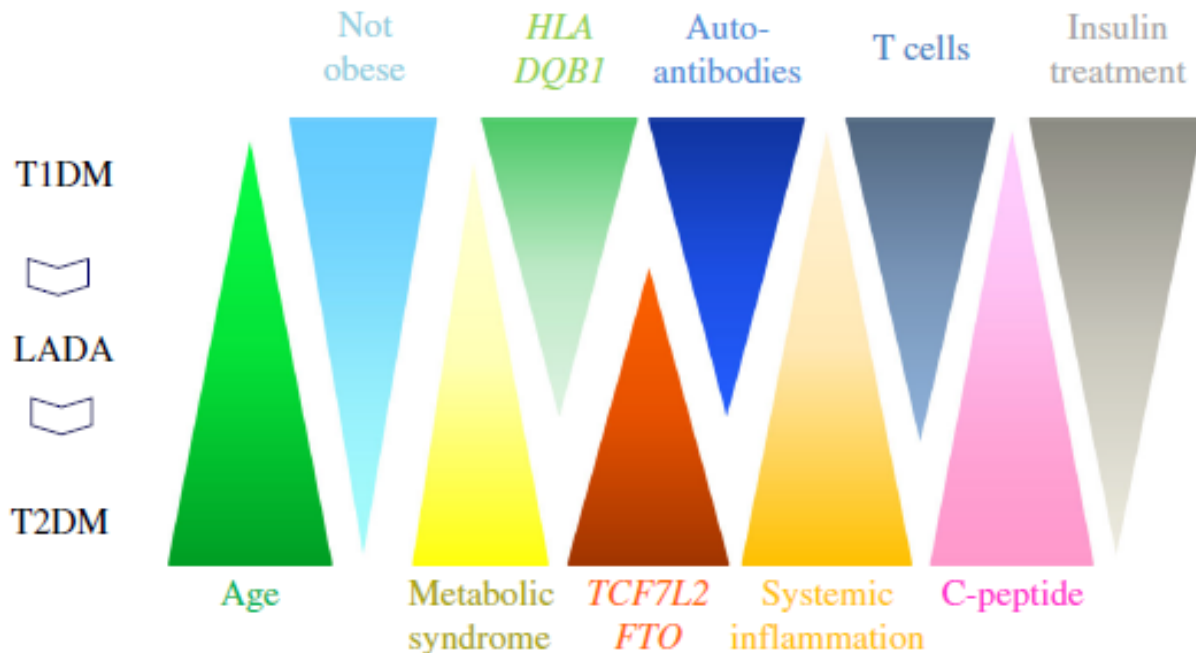


Take Home Message

ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Tale variabilità è alla base dell'**ampia variabilità fenotipica** del diabete mellito, che va molto oltre la classica dicotomia DMT1-DMT2...





Roma, 8-11 novembre 2018

Take Home Message



ITALIAN CHAPTER



...per cui, forse è necessario **riclassificare il diabete mellito**

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; volume 6(2):4-19



Diagnosi, classificazione, epidemiologia clinica del diabete mellito

Vincenzo Provenzano, Davide Brancato

UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, P.O. "Civico" di Partinico (PA), ASP Palermo, Italia



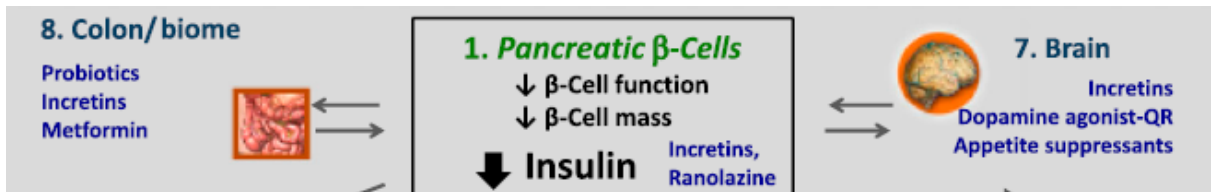
Take Home Message



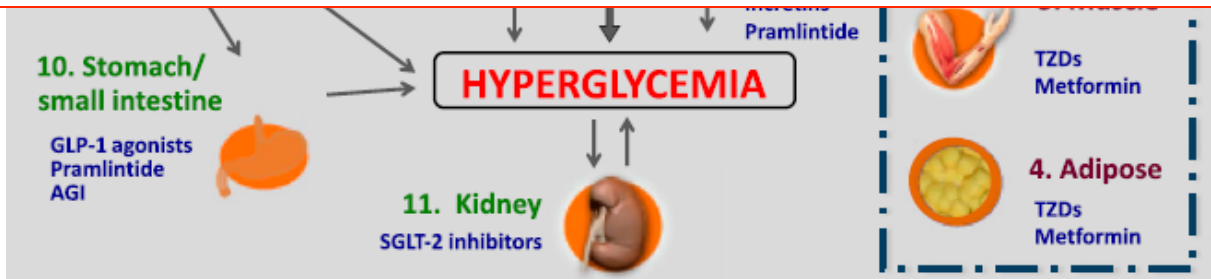
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sono disponibili farmaci che agiscono su ciascuno di tali meccanismi fisiopatologici



Ciò comporta la necessità-opportunità, da parte dell'endocrino-diabetologo, di riconoscere la specifica rilevanza di ciascuno di tali meccanismi per ciascun paziente, così da impostare una **terapia fisiopatologica personalizzata**





Take Home Message



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

	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
			Not Indicated for eGFR < 45 mL/ Dose								

Inoltre, le scelte terapeutiche debbono tenere conto di ulteriori elementi clinici...

CARDIAC ASCVD	Neutral	See #1	See #2	See #3	Neutral	May Reduce Stroke Risk	Possible ASCVD Risk	Benefit	Safe	Neutral	Neutral
BONE	Neutral	Neutral	Mild Fracture Risk	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
KETOACIDOSIS	Neutral	Neutral	DKA Can Occur in Various Stress Settings	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral



Roma, 8-11 novembre 2018

Take Home Message



ITALIAN CHAPTER



... tra questi, **l'ipoglicemia ha un ruolo di grande rilievo** per il suo impatto su mortalità, morbilità, costi e qualità di vita ...



Take Home Message



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

...per cui è anzitutto necessario **identificare i soggetti a rischio di ipoglicemia...**

International Hypoglycaemia Study Group (IHSG) 2018

- A one-page risk assessment tool developed by the IHSG
- Divides risk levels into low, moderate and high
- Offers treatment recommendations for each risk range
- Provides risk-reduction strategies

HOW HIGH IS YOUR PATIENT'S RISK FOR SEVERE HYPOLYCAEMIA?

ADVERSE OUTCOMES OF SH
Hypoglycaemia, cardiovascular events, falls, car accidents, higher risk for future SH, impaired driving, cognitive impairment, cardiac arrhythmias, cognitive impairment and increased mortality

SEVERE HYPOLYCAEMIA (SH)
Hypoglycaemia with loss of consciousness (LOC) or patient is unable to perform essential or impaired driving or unconsciousness

THE GOAL
Risk profile given consent with SH

RISK LEVEL LOW

PRESENTING FEATURES TO CONSIDER

- Not on insulin, with glycaemia (20) or 40
- Hypoglycaemia associated with chronic hypoglycaemia (e.g. fasting, morning or 20 or 40)
- All episodes symptomatically and/or treated
- Insulin (e.g. 30, 40) or 20 or 40 target (e.g. 20 or 40)
- No episodes of SH in the past year

RECOMMENDATIONS TO CONSIDER

Knows patient is:

- Wants to know about their glycaemia and check for morning 20 or 40 after treatment
- Has a carb/insp tool and/or carb/insp
- Take carb/insp tool to prevent hypoglycaemia
- Has a carb/insp tool

Same as for low risk, plus:

- Increase number of daily 20 checks (e.g. 40)
- Check 20 before driving and driving long dist
- Monitor health/medication regimen and patient's hypoglycaemia knowledge
- Educate patient on hypoglycaemia symptoms and consider on hand-to-mouth glucose
- Check 20, 40, 60 and 80 before and after routine activities
- Consider education to prevent (e.g. before driving) hypoglycaemia
- Prevent hypoglycaemia and provide training to use

RISK LEVEL MOD

PRESENTING FEATURES TO CONSIDER

- On insulin and/or 20 or 40
- More frequent (e.g. 20) episodes, 20 or 30 or 40
- Insulin for at least 10 years and/or hypoglycaemia for last 10 years
- A night-time episode (e.g. 20 or 40) or 20 or 40
- One episode of SH in the past year
- Not requiring health services or advice

RECOMMENDATIONS TO CONSIDER

Same as for low and moderate risk, plus:

- Consider changing medication regimen (e.g. insulin to later in day (e.g. 20), glucose sensitive analogue insulin) (e.g. 20)
- Adjust all insulin (e.g. 20 or 40) or 20 or 40 to reduce hypoglycaemia
- Prevent hypoglycaemia with carb/insp and carb/insp member app/insp are trained to use
- Educate family on hypoglycaemia prevention/treatment
- Consider continuous glucose monitoring or self-glucose suspension

RISK LEVEL HIGH

PRESENTING FEATURES TO CONSIDER

- Long duration of diabetes, insulin use
- 20 or 30 or 40, or 20 or 40, or 20 or 40
- More than one SH episode in the past year
- Insulin for at least 10 years and/or hypoglycaemia for last 10 years
- Lack of success about SH or failure to change high risk activities
- Educate the individual
- Glucose app/20, hypoglycaemia or diabetes
- Taking other medications that affect 20

RECOMMENDATIONS TO CONSIDER

Same as for low and moderate risk, plus:

- Consider changing medication regimen (e.g. insulin to later in day (e.g. 20), glucose sensitive analogue insulin) (e.g. 20)
- Adjust all insulin (e.g. 20 or 40) or 20 or 40 to reduce hypoglycaemia
- Prevent hypoglycaemia with carb/insp and carb/insp member app/insp are trained to use
- Educate family on hypoglycaemia prevention/treatment
- Consider continuous glucose monitoring or self-glucose suspension



Roma, 8-11 novembre 2018

Take Home Message



ITALIAN CHAPTER



... modulare individualmente l'obiettivo glicemico,
così da ottenere il massimo beneficio in termini di
compenso glicometabolico e complicanze,
con il minimo rischio di ipoglicemia



Take Home Message



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Quindi, dobbiamo **ottimizzare la terapia...**

Diabetes Care



Management of Hyperglycemia
in Type 2 Diabetes, 2018.
A Consensus Report by the
American Diabetes Association
(ADA) and the European Association
for the Study of Diabetes (EASD)

*Melanie J. Davies,^{1,2} David A. D'Alessio,³
Judith Fradkin,⁴ Walter N. Kernan,⁵
Chantal Mathieu,⁶ Geltrude Mingrone,^{7,8}
Peter Rossing,^{9,10} Apostolos Tsapas,¹¹
Deborah J. Wexler,^{12,13} and John B. Buse¹⁴*

<https://doi.org/10.2337/dci18-0033>



Take Home Message



... **tenendo conto**, se l'HbA_{1c} non è al target con la metformina, **anzitutto del rischio cardio-nefrologico**, ...

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)
IF HbA_{1c} ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW

ESTABLISHED ASCVD OR CKD

NO

WITHOUT ESTABLISHED ASCVD OR CKD

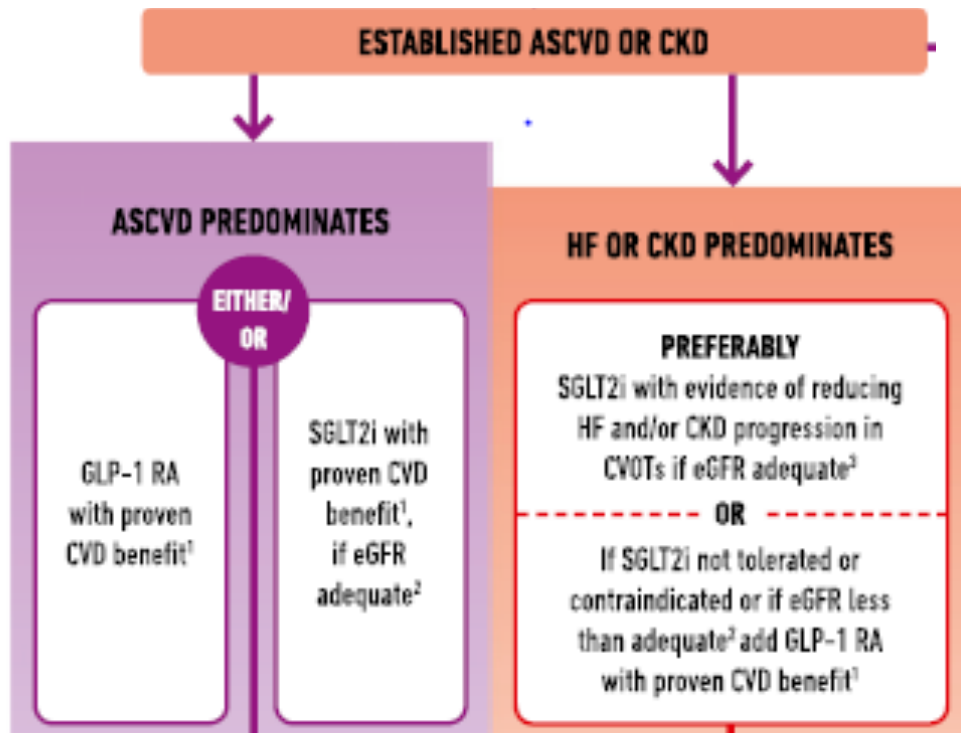
TO AVOID CLINICAL INERTIA
REASSESS AND MODIFY TREATMENT
REGULARLY
(3-6 MONTHS)



Take Home Message



... tenendo conto anzitutto del rischio cardio-nefrologico ...

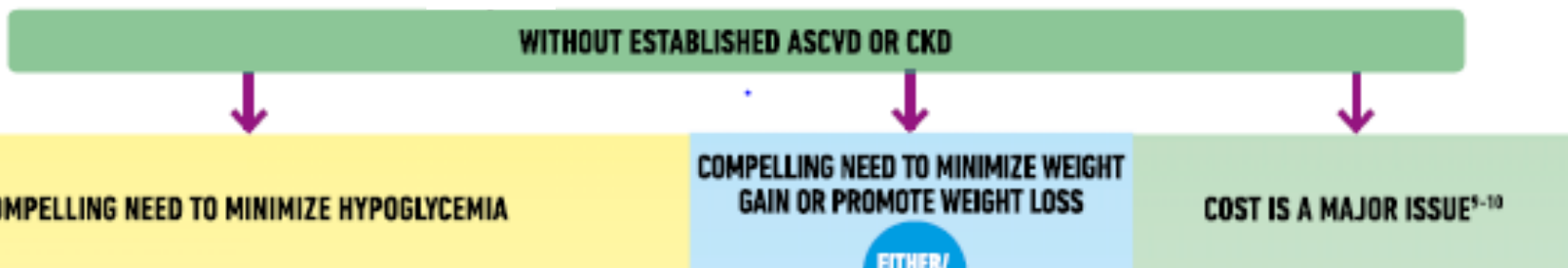




Take Home Message



... e, se non ci sono stati eventi CV/renali, **in subordine, della necessità di minimizzare il rischio di ipoglicemia, di aumento di peso e costi**





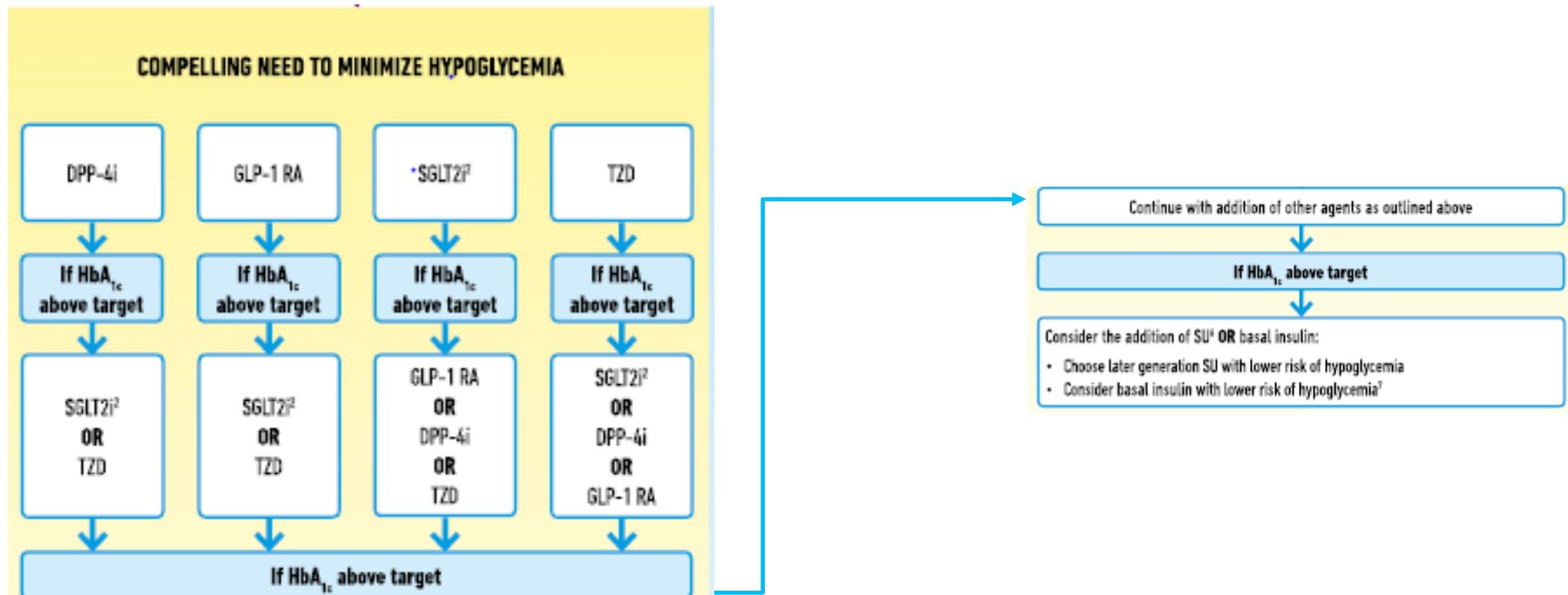
Take Home Message



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Cosa scegliere in add-on alla metformina se l'ipoglicemia è il fattore più rilevante ?





Roma, 8-11 novembre 2018

Take Home Message



ITALIAN CHAPTER



Infine, la tecnologia può darci informazioni irrinunciabili per l'ottimizzazione della terapia, per cui **il monitoraggio glicemico sta diventando uno strumento sempre più indispensabile**, tanto più il soggetto con diabete è a rischio di ipoglicemia