



Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER



## Gestione della glicemia nel DM con macroangiopatia

Moderatori: *O.E. Disoteo, R. Guglielmi*

- **Real Practice** *R. Dionisio*
- **La terapia insulinica è ancora il gold standard?** *E. Guastamacchia*
- **Ottimizzare la terapia alla luce delle nuove conoscenze** *G. Borretta*
- **Nuovi farmaci: un difficile equilibrio tra costi e benefici** *O.E. Disoteo*
- **La cassetta degli attrezzi: prescrivibilità e rimborsabilità** *A. Paoletta*
- **Take home messages** *R. Guglielmi*

*Rossella Dionisio*  
*UO Medicina Generale I*  
*ASST Santi Paolo e Carlo*  
*presidio San Carlo*

 Associazione  
Medici  
Endocrinologi

 ITALIAN CHAPTER

## 2<sup>nd</sup> AME Diabetes Update

Diabete mellito e danno macrovascolare:  
gestione clinica

**Bologna, 10 - 11 febbraio 2017**  
Novotel Bologna Fiera

Programma preliminare



Bologna, 10-11 febbraio 2017

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



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



Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER



## Maschio 67 anni Maurizio

APR

Diabete tipo 2 da 10 anni  
Ipertensione arteriosa  
Cardiopatía ischemica  
(IMA nel 1997 - CABG 2007)  
FA persistente  
IRC III stadio

A FAM

Padre: diabete tipo 2, iperteso con  
Cardiopatía ischemica cronica  
amputazione del piede dx all'avampiede





Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER

## ESAME OBIETTIVO

vigile, collaborante, orientato s-t, eupnoico a riposo

Non edemi declivi, segni di insufficienza venosa cronica

Obiettività toracica : fini crepitii bibasali.

Obiettività cardiaca :toni parafonici, aritmici soffio sistolico 2/6 sul focolaio aortico

Vasi arteriosi periferici normosfigmici, non soffi carotidei.

Non deficit neurologici

Altezza 171 cm, Kg 85, BMI 29.07 Kg/m<sup>2</sup>

PA 130/80 mmHg FC 67 AR





Bologna, 10-11 febbraio 2017

## TERAPIA IN ATTO



ITALIAN CHAPTER



Repaglinide 2 mg:1 cp ai pasti

Metformina 850 mg:1 cp ai pasti

Glargine: 12 UI alle ore 22.00

Bisoprololo 2,5 mg: 1 cp x 2/die

Enapril 20 mg + idroclorotiazide 12.5 mg 1 cp al mattino

Isosorbide mononitrato 40 mg: 1 cp x 2/die

Xarelto 15 mg 1 cp ore 15

Atorvastatina 10 mg 1 cp alla sera





Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER



## APP

Peggioramento del compenso glicometabolico da qualche mese (subito dopo il periodo estivo)



## ESAMI

**Glicemia 213 mg/dl , Hba1c 9.2%**

Azotemia 161 mg/dl

Creatinina 1.6 mg/dl

Natriemia 134 mEq/l

Kaliemia 4.4 mEq/l

Clearance CKD-EPI 44

Col tot 210, HDL 47, TRG 156

LDL calcolato 131 mg/dl

Microalb 165

Il curante avvia il paziente a  
visita diabetologica



Bologna, 10-11 febbraio 2017

# Che terapia impostiamo?



ITALIAN CHAPTER

- **Sospendiamo la terapia con metformina?**

- Si
- No
- Riduco il dosaggio

- **Terapia ipoglicemizzante:**

- Insulinica/Non insulinica
- Monoterapia/Associazione di 2 farmaci



# GUASTAMACCHIA

Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER

La terapia insulinica è ancora il gold standard?



Bologna, 10-11 febbraio 2017

# Visita 1



ITALIAN CHAPTER



## ■ BASAL BOLUS METFO 1500

- EMA ha esteso l'uso di metformina per il trattamento di pazienti affetti da DMT2 con IRC moderata (di stadio 3).

Insulina lispro 8 U a colazione 14 U a pranzo 12 U a cena

Insulina glargine 20 U alla sera

Metformina 500 mg 1 cp ai pasti

Atorvastatina 20 mg 1 cp alla sera

Parametro	Obiettivo	
Colesterolo LDL	<100 mg/dl	<70 mg/dl in pazienti con pregressi eventi CV o fattori di rischio multipli
Trigliceridi	<150 mg/dl	
Colesterolo HDL	>40 M >50 F	



Bologna, 10-11 febbraio 2017

## VISITA 2



ITALIAN CHAPTER



Dopo circa tre mesi torna a controllo ambulatoriale:

Peso stabile

PA 125/80 mmHg

**Glicemia 151 mg/dl e HbA1c 8 %**

Colesterolo totale 167 mg/dl, HDL 36 mg/dl, Trigliceridi 149 mg/dl

Colesterolo LDL calcolato 101 mg/dl

Clearance creatinina calcolata CKD-EPI 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>





Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER

■ **Proseguiamo la terapia con insulina?**

- Si
- No

■ **Iniziamo terapia ipoglicemizzante?**

Quale?

■ **Quale farmaco consideriamo più sicuro dal punto di vista CV?**

■ **Quale target di HbA1c?**

- HbA1c <7 %
- 7.5%<HbA1c <8%



Bologna, 10-11 febbraio 2017

## 2° AME Diabetes Update

Diabete mellito e danno macrovascolare: gestione clinica



ITALIAN CHAPTER



Bologna, Novotel Bologna Fiera

10-11 febbraio 2017

□

Sessione:

**Gestione della glicemia nel DM con macroangiopatia**

**Ottimizzare la terapia alla luce delle nuove conoscenze**

Giorgio Borretta

*SC Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo*

*ASO S. Croce e Carle, Cuneo*



Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER



Dichiarazione di trasparenza delle fonti di finanziamento e dei rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali relativi agli ultimi due anni ad esclusione dei fee/ rimborsi spesa percepiti per la partecipazione a Convegni/Corsi

Il sottoscritto Giorgio Borretta  
dichiara  
**l'assenza di conflitto di interessi**



Bologna, 10-11 febbraio 2017

2017



# PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS



LIAN CHAPTER



	MET	GLP-1 RA	SGLT-2i	DPP-4i	AGi	TZD (moderate dose)	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULIN	PRAML
<b>HYPO</b>	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate/ Severe Mild	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
<b>WEIGHT</b>	Slight Loss	Loss	Loss	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Neutral	Neutral	Gain	Loss
<b>RENAL / GU</b>	Contraindicated if eGFR < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Exenatide Not Indicated CrCl < 30 Possible Benefit of Liraglutide	Not Indicated for eGFR < 45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 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
<b>GI Sx</b>	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Mild	Moderate	Neutral	Moderate
<b>CHF</b>	Neutral	Possible Benefit of Liraglutide	Possible Benefit of Empagliflozin	Possible Risk for Saxagliptin and Alogliptin	Neutral	Moderate	More CHF Risk	Neutral	Neutral	More CHF Risk	Neutral
<b>CARDIAC*</b>		ASCVD	Possible CV Benefit	Possible CV Benefit		Neutral	May Reduce Stroke Risk	?	Benefit	Safe	
<b>BONE</b>	Neutral	Neutral	Canagliflozin Warning	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
<b>KETOACIDOSIS</b>	Neutral	Neutral	DKA Occurring in T2D in Various Stress Settings	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

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



Bologna, 10-11 febbraio 2017



## Standard Italiani 2016 (=2014)



ITALIAN CHAPTER



**Tabella 9. Obiettivi glicemici in diabetici adulti tipo 1 e 2**

HbA<sub>1c</sub> <53 mmol/mol (<7,0%)\* (≤48 mmol/mol [≤6,5%] in singoli pazienti)

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

Glicemia post-prandiale<sup>§</sup> <160 mg/dl<sup>§</sup>

Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA<sub>1c</sub> ≤64 mmol/mol [≤8,0%]) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (>10 anni) soprattutto con precedenti di malattie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbidità. L'approccio terapeutico deve essere tale da prevenire le ipoglicemie.



### Tabella 13. Terapia farmacologica

**1. Iniziare una terapia farmacologica orale** quando gli interventi sullo stile di vita non sono più in grado di mantenere il controllo della glicemia ai valori desiderati (in genere  $HbA_{1c}$  53 mmol/mol o <7%). Mantenere e rinforzare sempre l'orientamento del paziente verso un corretto stile di vita. Valutare l'eventuale inizio o aumento della dose del farmaco orale ogni 2-6 mesi, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo valori di  $HbA_{1c}$  53 mmol/mol o <7%.

**2. Iniziare con la metformina (prima scelta)** partendo con basse dosi da incrementare nel tempo al fine di evitare intolleranza gastrointestinale. Ove tollerata e non controindicata, raggiungere sempre la dose di almeno 2 g/die, indipendentemente dagli obiettivi glicemici raggiunti. Controllare periodicamente la funzione renale (eGFR con CKD-EPI). Utilizzare particolare cautela per filtrato glomerulare <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e sospendere per filtrato

**Nota: se  $HbA_{1c}$  > 2% dall'obiettivo, iniziare direttamente terapia combinata, eventualmente anche con insulina**

secondo farmaco (acarbiosio/sulfonilurea/repaglinide/glitazone/gliptina/agonista recettore GLP1/gliflozina/insulina) quando: a) la metformina da sola non riesce a mantenere il buon controllo della glicemia; b) non è tollerata o è controindicata; c) si ritiene che il valore di emoglobina glicata prima di iniziare il farmaco sia troppo elevato per raggiungere, con la sola metformina, il target terapeutico. Scegliere fra le diverse opzioni terapeutiche sulla base del profilo di rischio e beneficio, anche in funzione delle eventuali comorbidità, riportate in figura. Se la terapia può indurre ipoglicemia, prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Quando la compliance può essere un problema, prediligere farmaci in monosomministrazione.

**4. Usare la triplice terapia** quando le associazioni precedentemente prescritte non sono in grado di mantenere il controllo dell'emoglobina glicata prescelta; non esistono studi di confronto che mostrino la superiorità di uno schema rispetto a un altro.

**5. In ogni passaggio valutare** la possibilità di un inizio precoce della terapia insulinica.





Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER



AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

# STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2017



**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.

- In casi selezionati:
  - < **6,5%**: casi non complicati, con durata breve di malattia, lunga aspettanza di vita, rischio basso o assente di ipoglicemia
  - < **8,0%**: con complicanze, ridotta aspettanza di vita, importanti comorbidità, storia di ipoglicemia severa

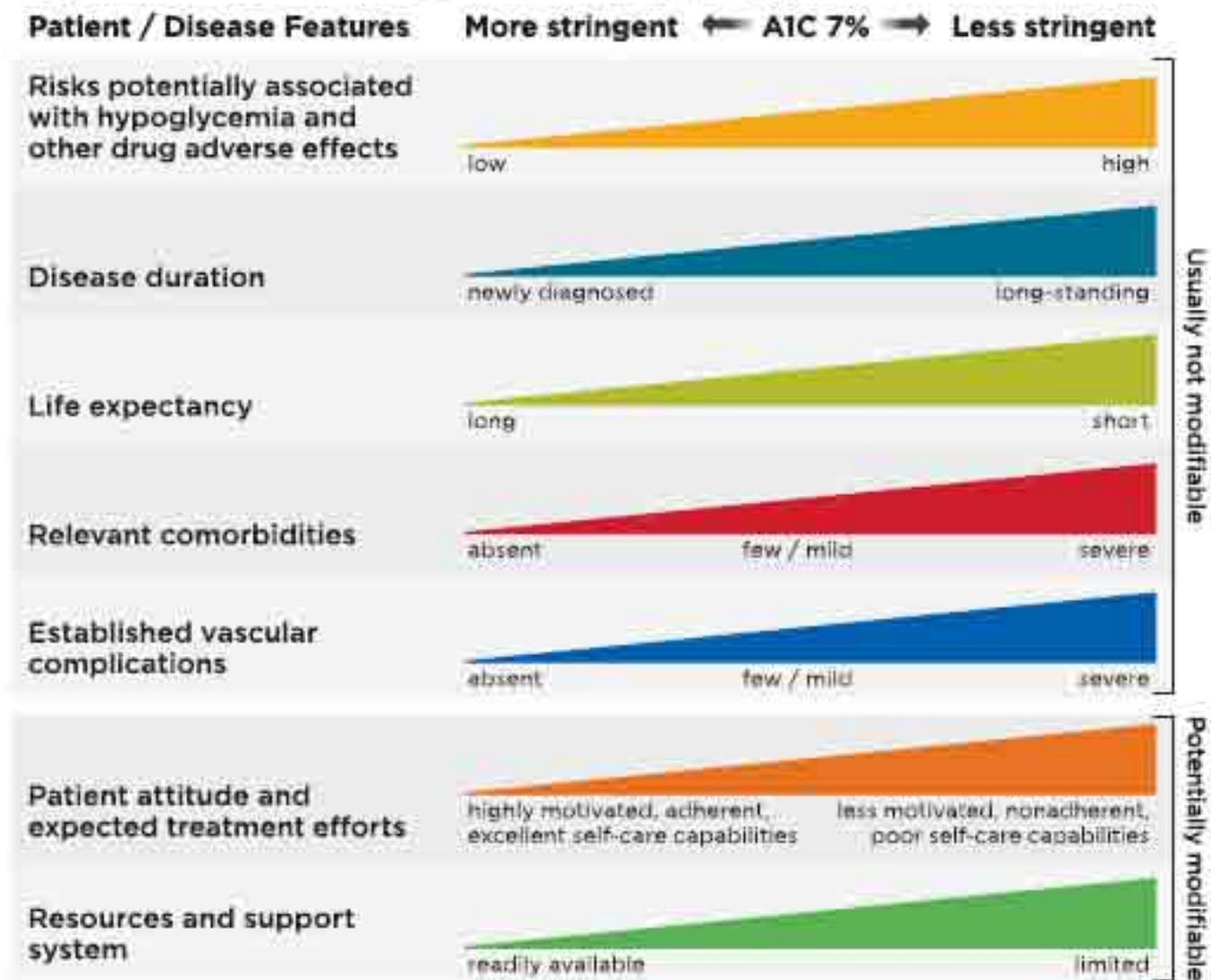


Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER

## Approach to the Management of Hyperglycemia





# Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations.



## Start with Monotherapy unless:

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

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

### Monotherapy

#### Metformin

### Lifestyle Management

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

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

### Dual Therapy

#### Metformin +

### Lifestyle Management

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

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

### Triple Therapy

#### Metformin +

### Lifestyle Management

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

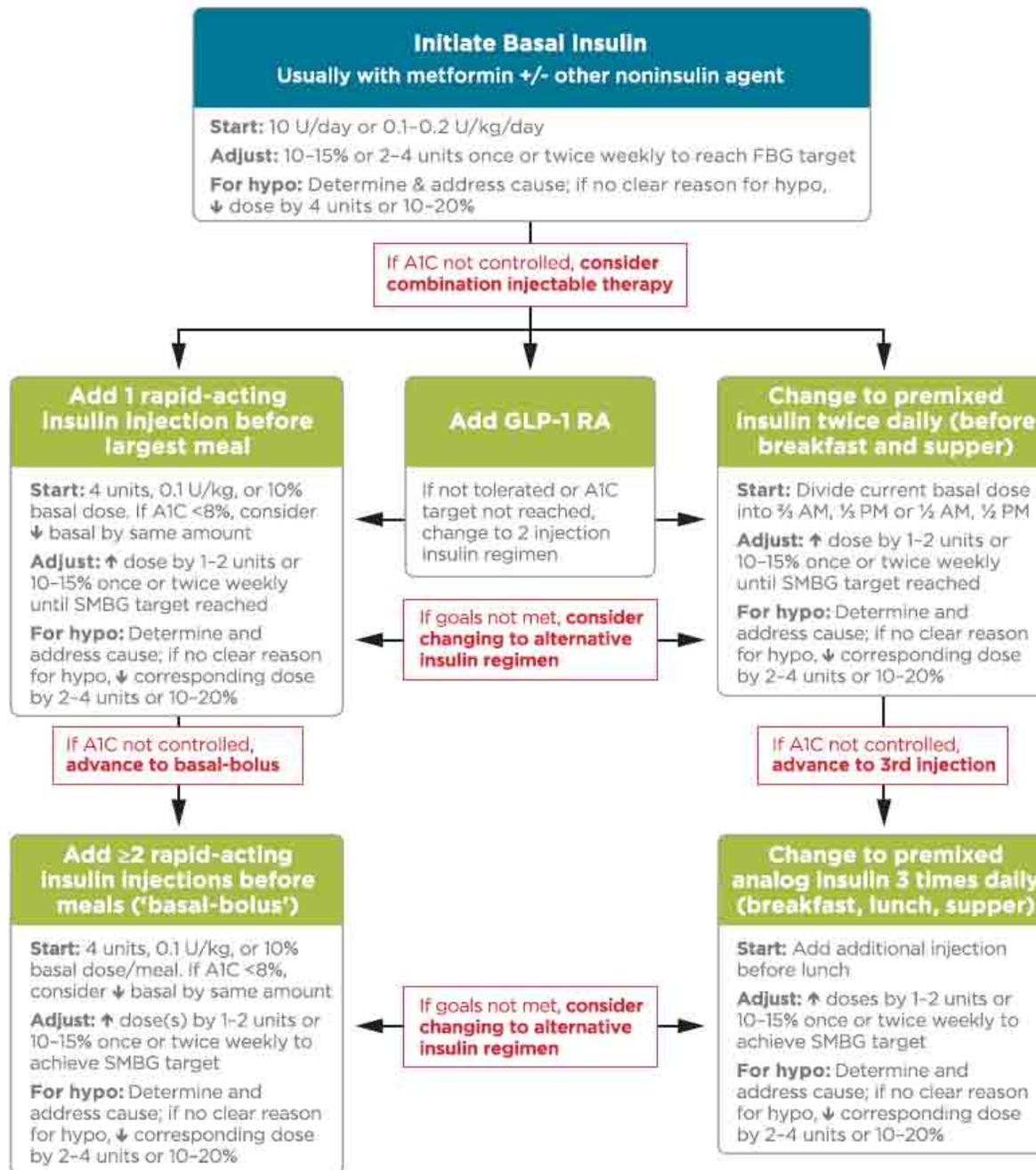
If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while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

### Combination Injectable Therapy

(See Figure 8.2)



# Combination injectable therapy for type 2 diabetes.





Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER



# 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 Umpierrez, MD, FACP, FACE



Bologna, 10-11 febbraio 2017



# GOALS FOR GLYCEMIC CONTROL



IN 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



# GLYCEMIC CONTROL ALGORITHM



## LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

### MONOTHERAPY\*

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

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

Entry A1C ≥ 7.5%

### DUAL THERAPY\*

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

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

Entry A1C > 9.0%

### SYMPTOMS

NO	YES
DUAL Therapy	INSULIN ± Other Agents
OR	
TRIPLE Therapy	

**ADD OR INTENSIFY INSULIN**  
Refer to Insulin Algorithm

### TRIPLE THERAPY\*

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

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

**LEGEND**

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ⚠ Use with caution

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

## PROGRESSION OF DISEASE



Bologna, 10-11 febbraio 2017



# PRINCIPLES OF THE AAACE/ACE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM



ITALIAN CHAPTER

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

# TRIAL con GLIPTINE e INCRETINE: OUTCOMES CV



Bologna, 10-11 febbraio 20



IAN CHAPTER



Titolo	DPP4i	Comparator	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Patients T2D	Basal HBA1C	Pubbl	Timing	Results HR
SAVOR	Saxagliptin 5mg	Pbo	CV death, non fatal AMI, non fatal IS	Primary plus hospitalization HF, CABG, PTCA	16.492 with CV disease or multiple risk factors	6,5 - 12	NEJM 2013	Med 2,1y Max 2,9y	Prim = 1.00 Secon = 1.02 Hosp HF=1.27 (p=0,007)
EXAMINE	Alogliptin 25mg	Pbo	CV death, non fatal AMI, non fatal IS	Primary plus CABG, PTCA	5.380 with ACS	6,5 - 11	NEJM 2013	1,5y	Prim = 0.96 Secon = 0.95 Hosp HF= incr NS
 TECOS	Sitagliptin 100mg*	Pbo*	CV death, non fatal AMI, non fatal IS	Primary plus total mortality, hospitalization	14.000 with CV disease	6,5 - 8	NEJM 2015	4y	Prim = 0.98 Secon = 0.99 Hosp HF= 1.00

Nei diabetici tipo 2 con malattia cardiovascolare sitagliptin non aumenta il rischio di complicanze cardiovascolari

Titolo	Analogo GLP-1	Comparator	Primary Endpoint	Secondary Endpoint	Patients T2D	Basal HBA1C	Pubbl	Timing	Results HR
ELIXA	Lixisenatide	Pbo	CV death, non fatal AMI, non fatal IS	Primary plus hospitalization HF, CABG, PTCA	6.000 with ACS	7 - 11	No pub	Med 2,0y Max 4,0y	Prim = 1.02 Secon = ? Hosp HF= 0.96
EXSCEL	Exenatide ow	Pbo	CV death, non fatal AMI, non fatal IS	Primary plus total mortality, hospitalization HF, Hospitalization ACS	14.000	6,5 - 10	Ending 2017	Med 5,5y Max 7,5y	
LEADER	Liraglutide 0,6-1,8	Pbo	CV death, non fatal AMI, non fatal IS	Primary plus hospitalization HF	9.340 (7.592 with CV disease 1.748 without CV)	> 7,0	Ending 2016	Med 3,5y Max 5,0y	



Bologna, 10-11 febbraio 2017

# Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS)

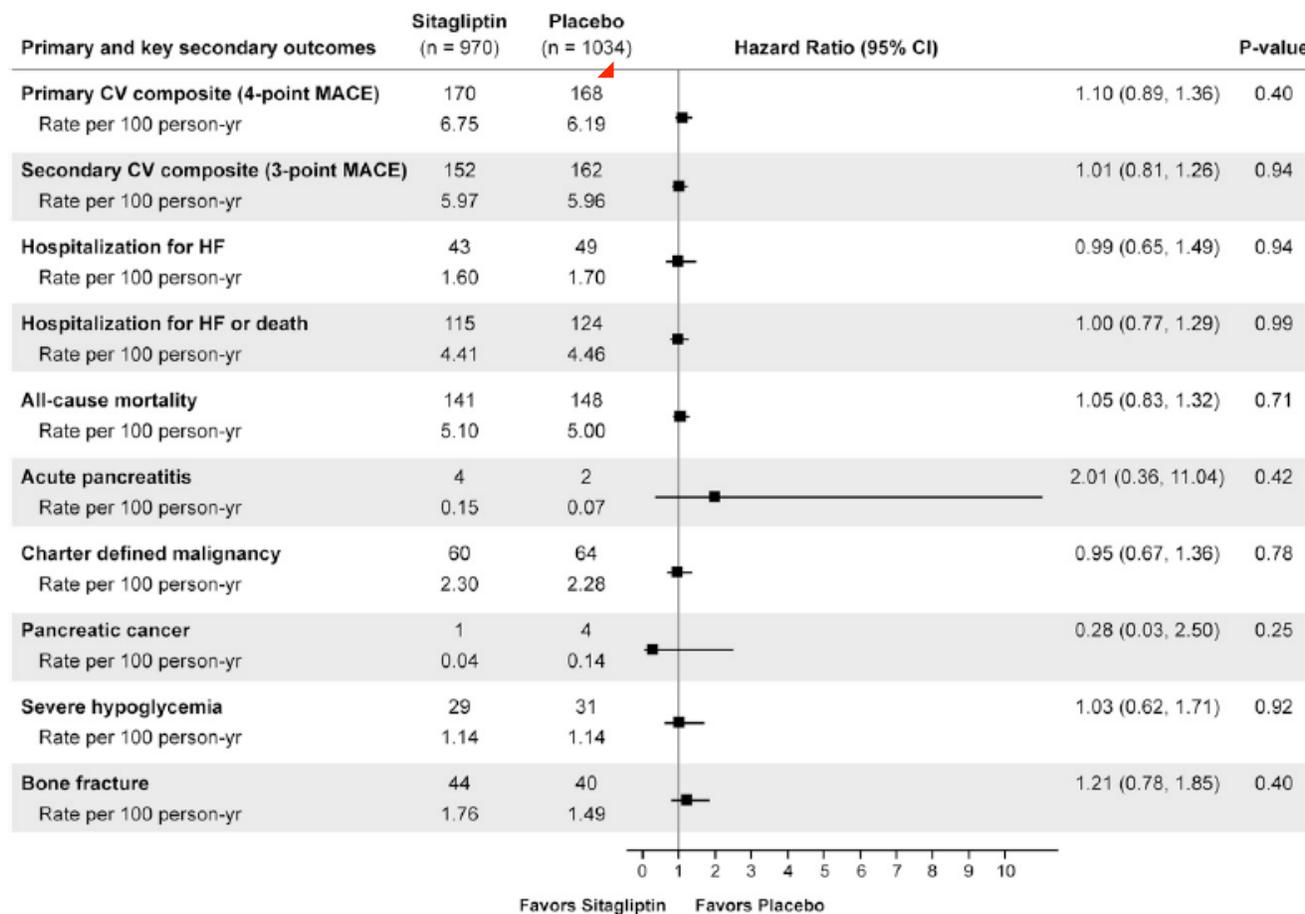
M. Angelyn Bethel,<sup>1</sup> Samuel S. Engel,<sup>2</sup> Jennifer B. Green,<sup>3</sup> Zhen Huang,<sup>3</sup> Robert G. Josse,<sup>4</sup> Keith D. Kaufman,<sup>2</sup> Eberhard Standl,<sup>5</sup> Shailaja Suryawanshi,<sup>2</sup> Frans Van de Werf,<sup>6</sup> Darren K. McGuire,<sup>7</sup> Eric D. Peterson,<sup>3</sup> and Rury R. Holman,<sup>1</sup> for the TECOS Study Group



ITALIAN CHAPTER

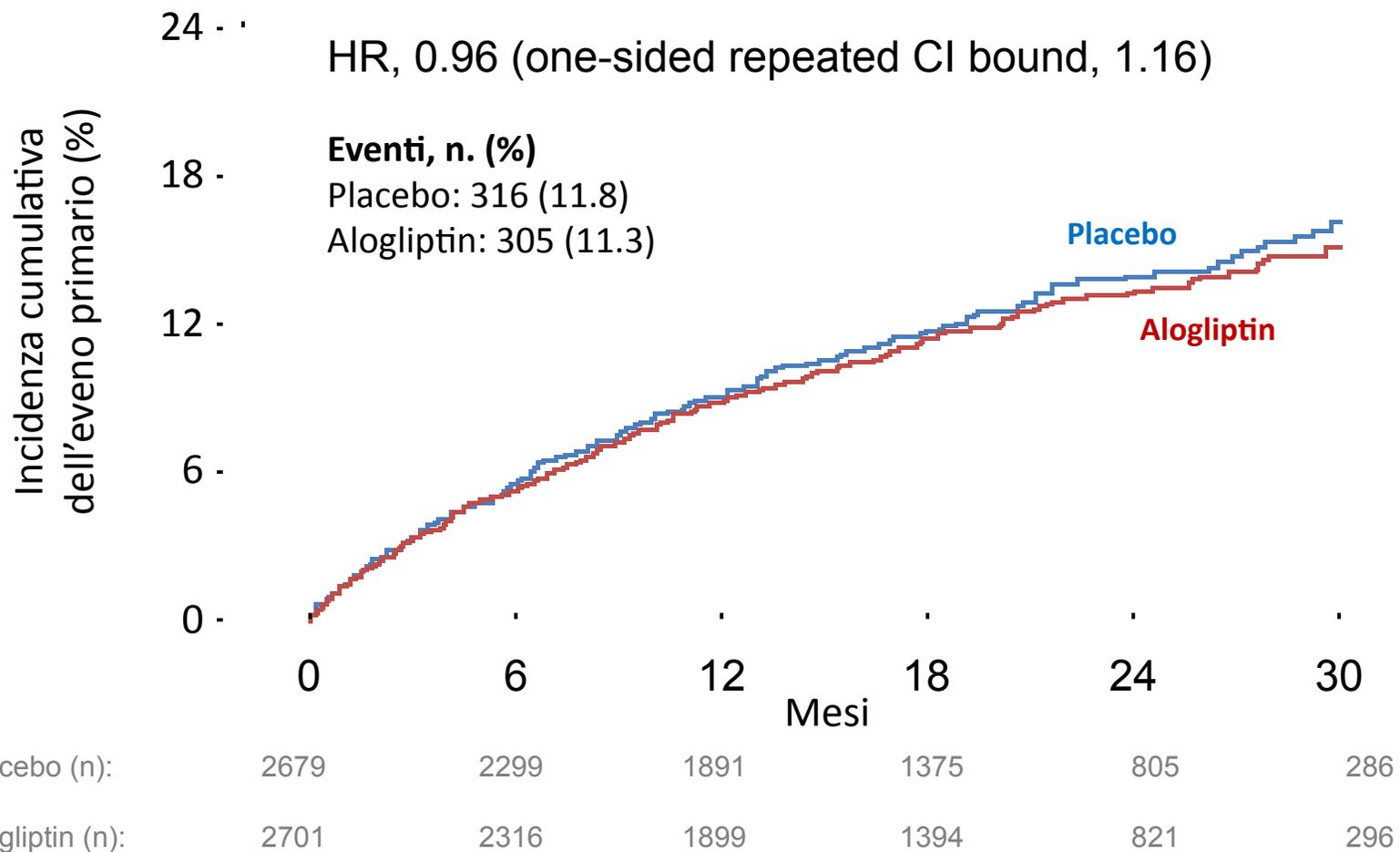


2004 pazienti >75 anni con follow up 2,9 anni



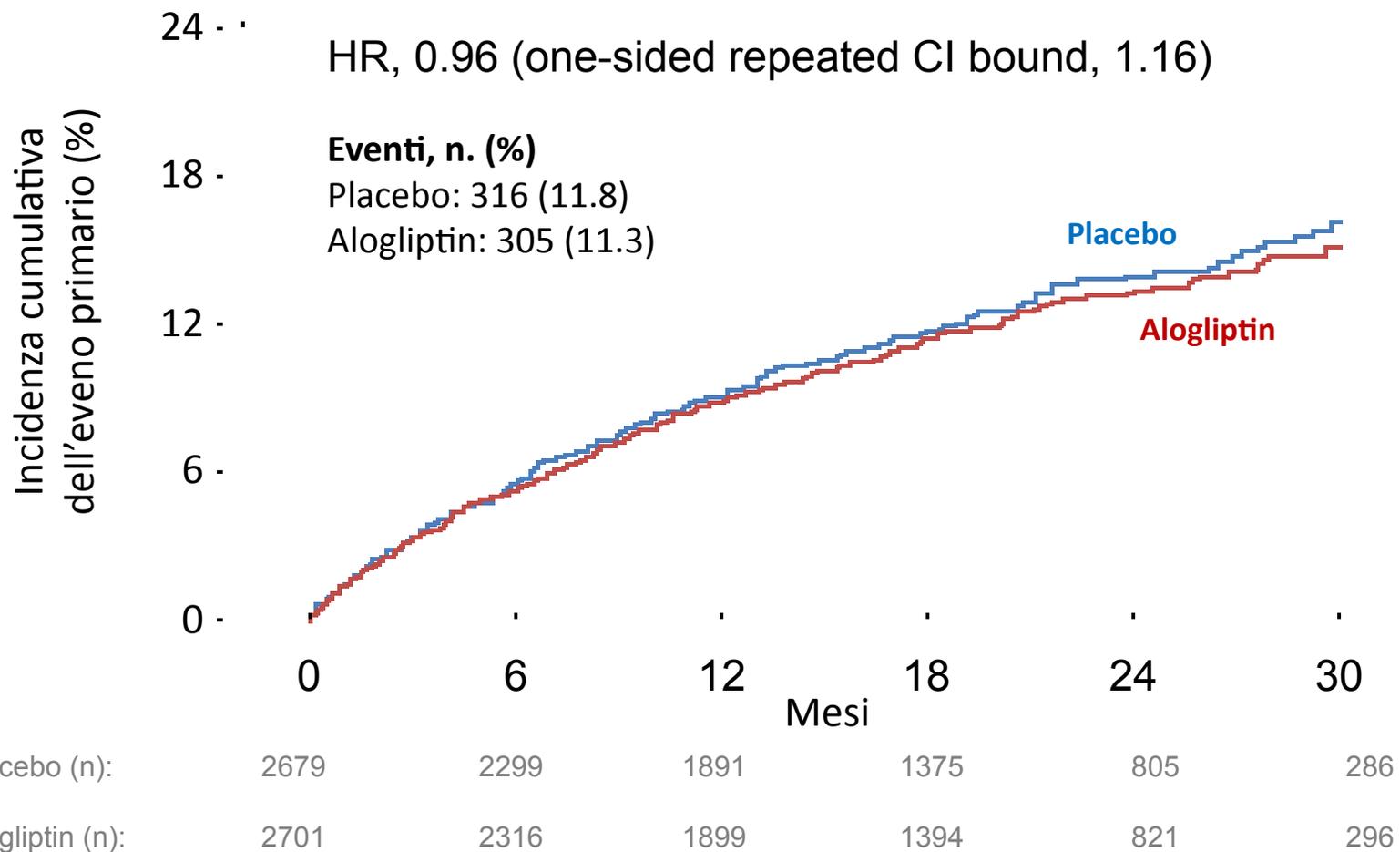


# EXAMINE: endpoint primario





# EXAMINE: endpoint primario





Bologna, 10-11 febbraio 2017

# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

This article was published on September 17, 2015, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1504720



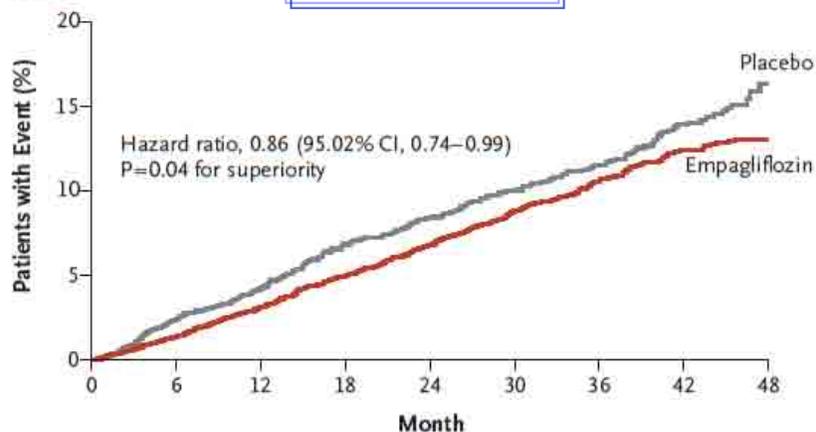
ITALIAN CHAPTER

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

7020 pazienti con malattia cardiovascolare x 3.1 anni randomizzati a empaglifozin o placebo

10.5 vs 12.1

Primary Outcome

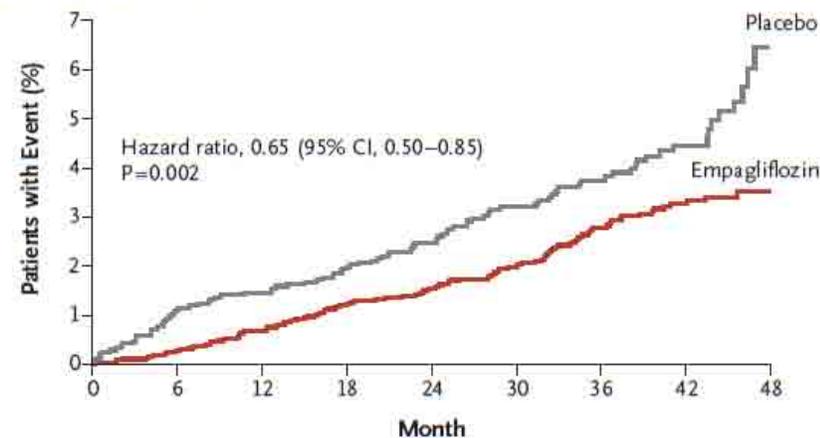


No. at Risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

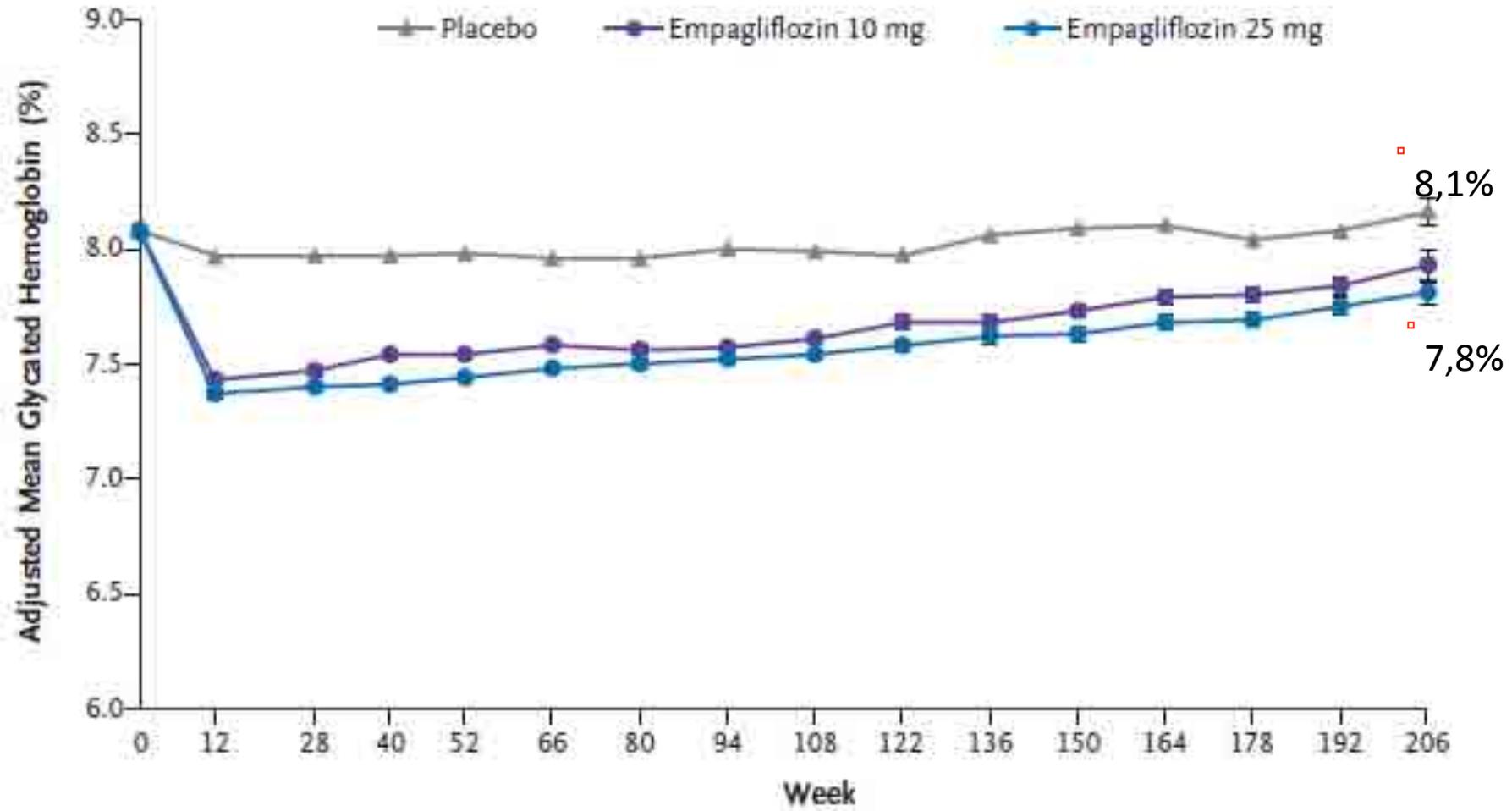
2.7 vs 4.1

Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168





Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER



# Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (LEADER)

S.P. Marso, G.H. Daniels, K.B. Frandsen, P. Kristensen, J.F.E. Mann, M.A. Nauck, S.E. Nissen, S. Pocock, N.R. Poulter, L.S. Ravn, W.M. Steinberg, M. Stockner, B. Zinman, R.M. Bergenstal, and J.B. Buse

**The LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators**

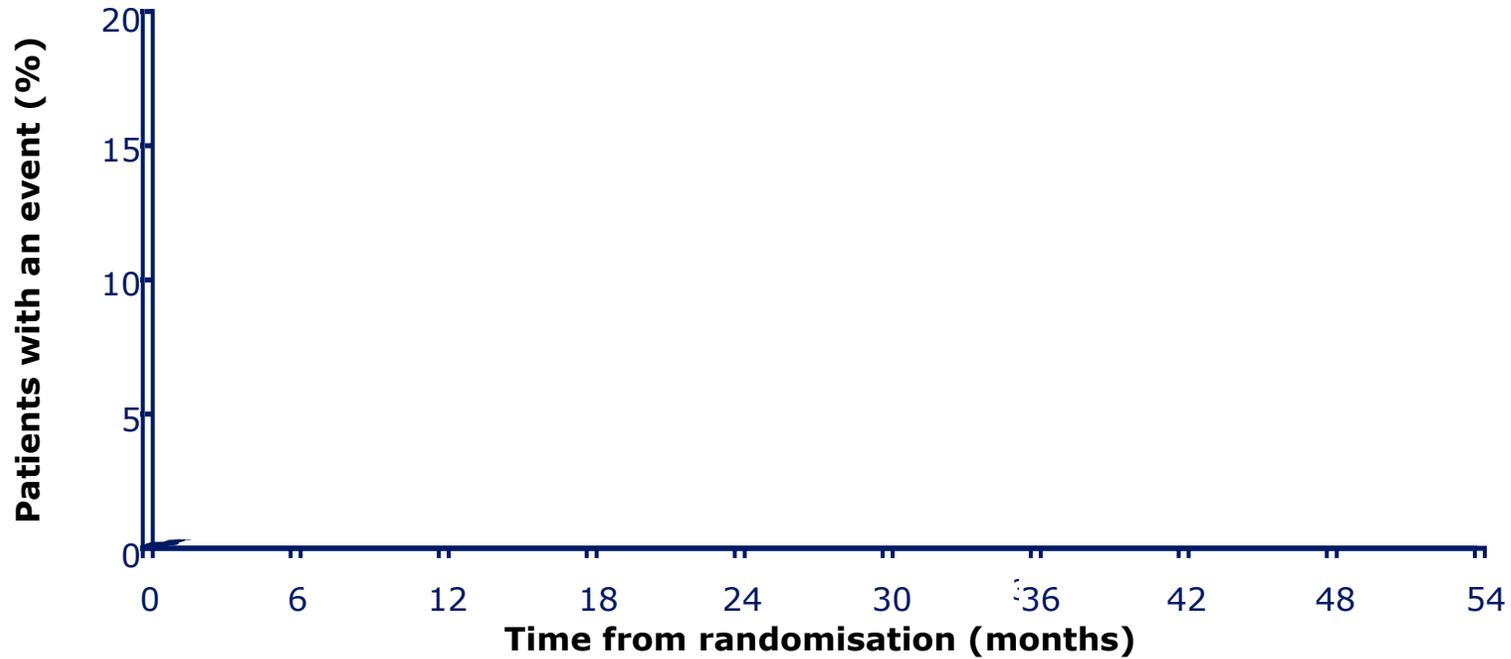
- 9340 pazienti ad alto rischio cardiovascolare x 3.8 anni randomizzati a liraglutide o placebo



Bologna, 10-11 febbraio 2017

# Primary outcome

## CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke



	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Liraglutide	459	4496	440	428	4172	407	398	156	42	
Placebo	4672	458	4473	435	423	4123	4010	391	154	40

The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months.

CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio.

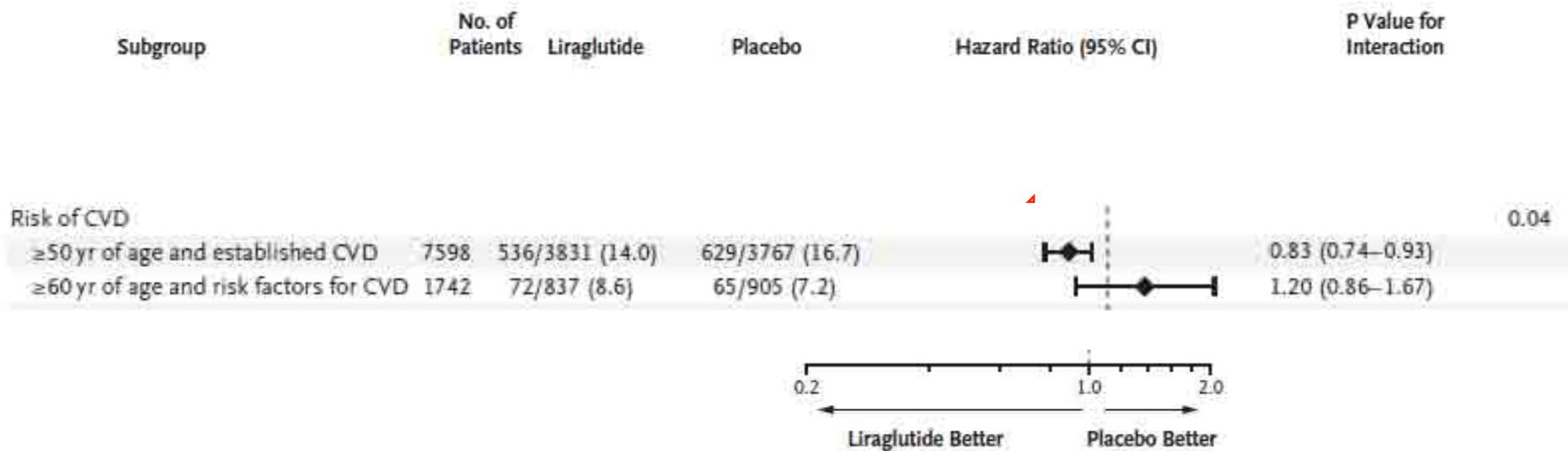
Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

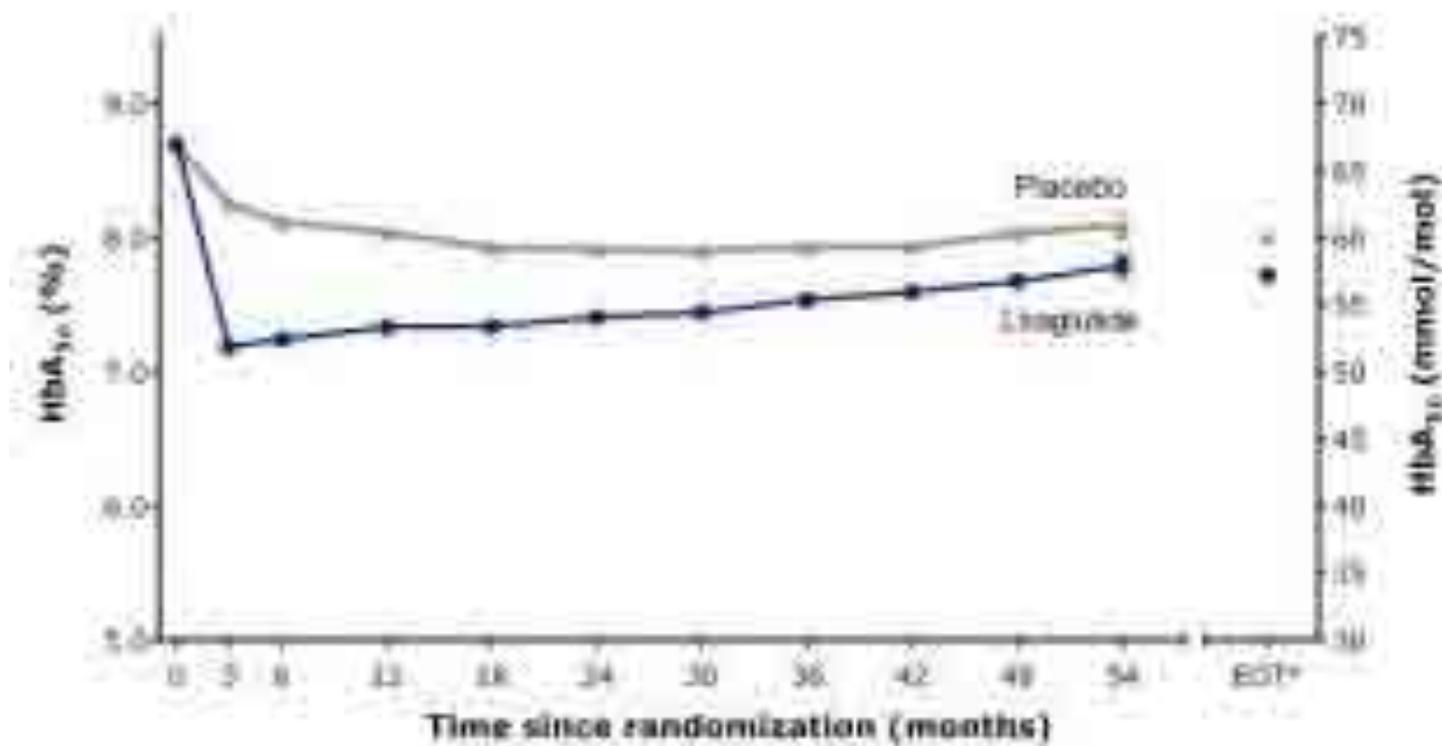


Bologna, 10-11 febbraio 2017

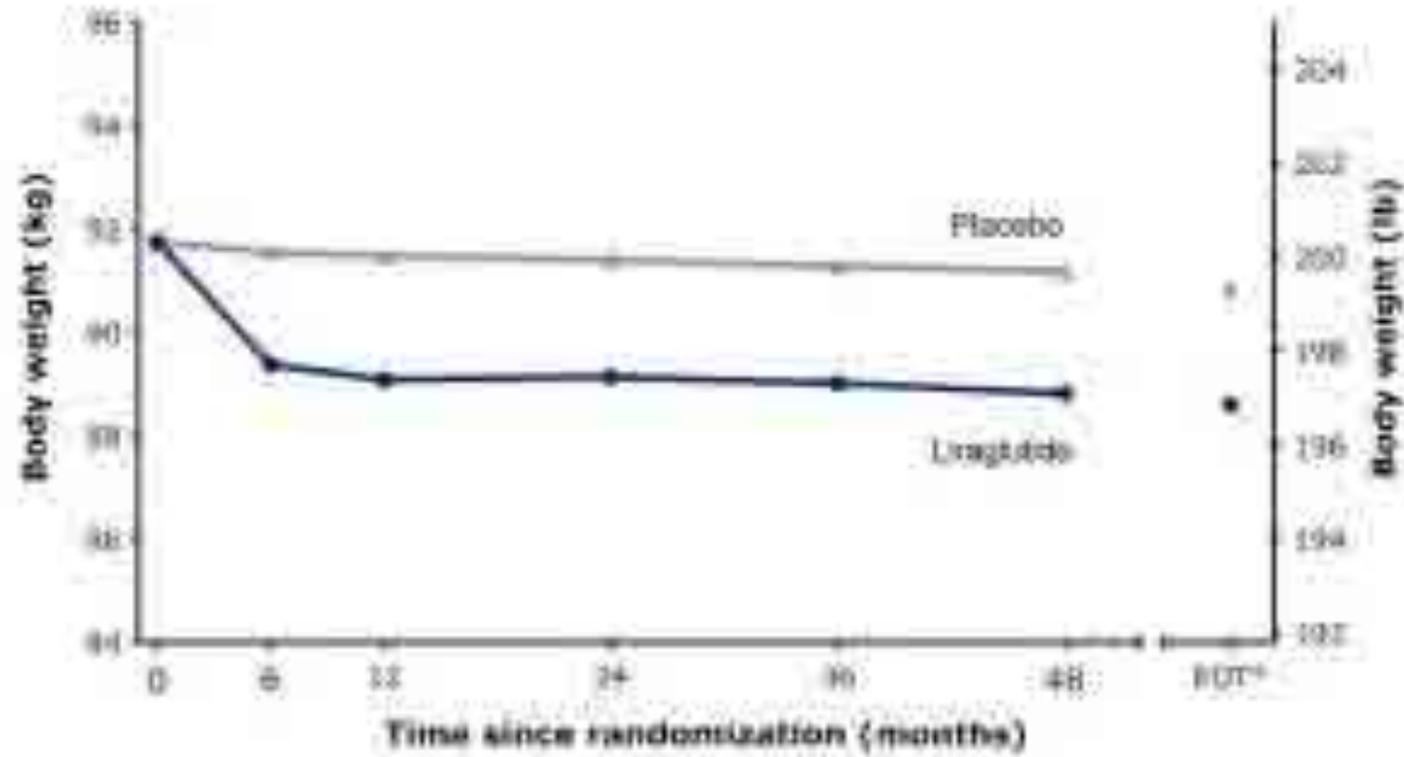


ITALIAN CHAPTER





□ Hba1c - 0,4% in liraglutide vs placebo



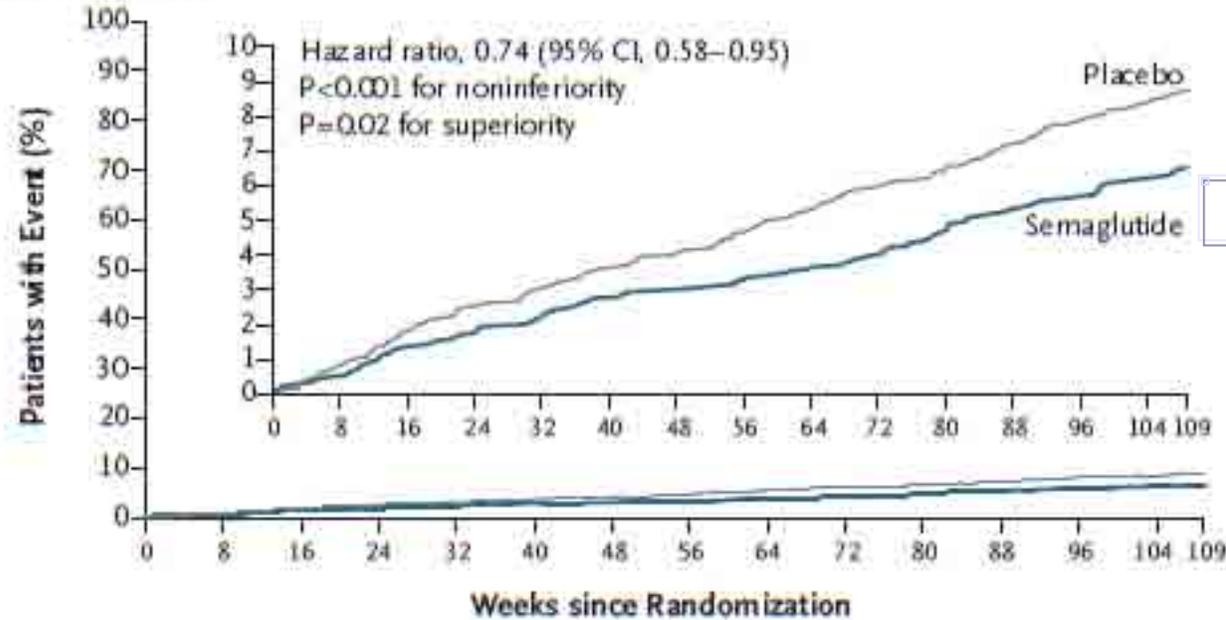


# Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes



SUSTAIN- 6: 3297 pazienti DM2 di cui 2375 con malattia CV

## A Primary Outcome



Hba1c 8.3%

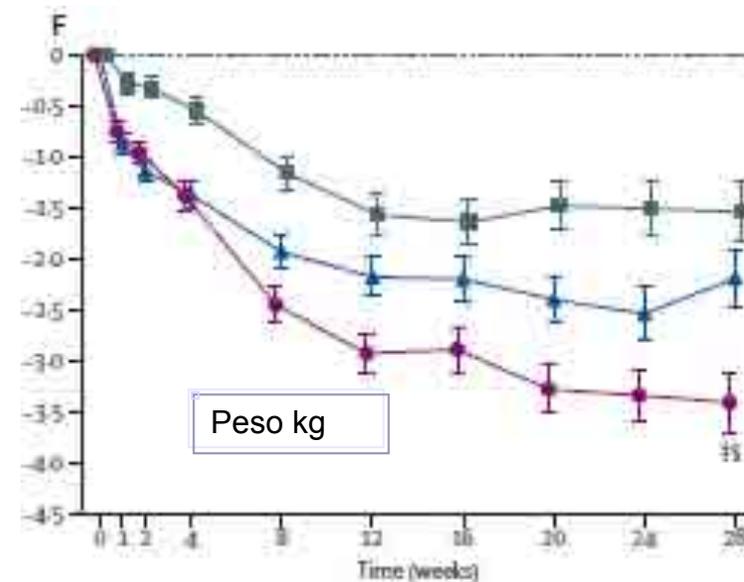
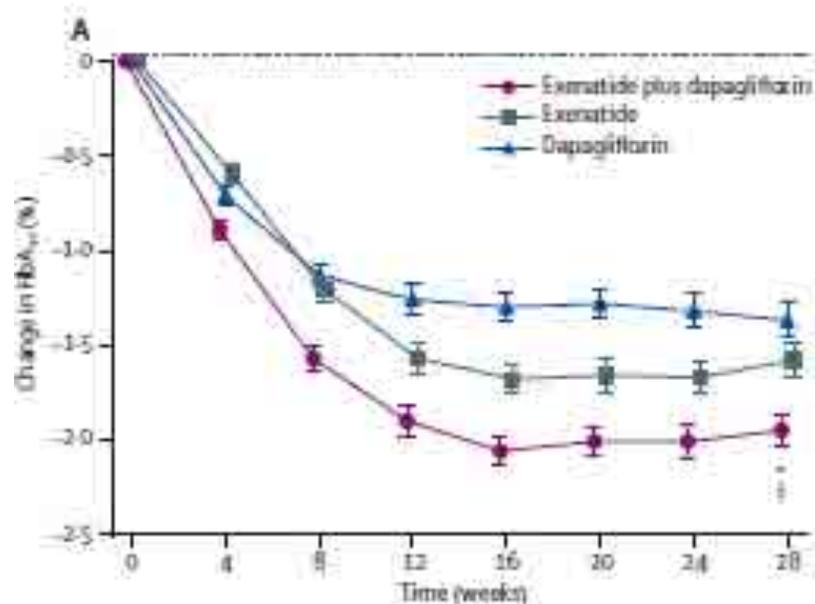
Hba1c 7.3-7.6%



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 Ohman, Serge A Jabbour\*

695 pazienti DM2



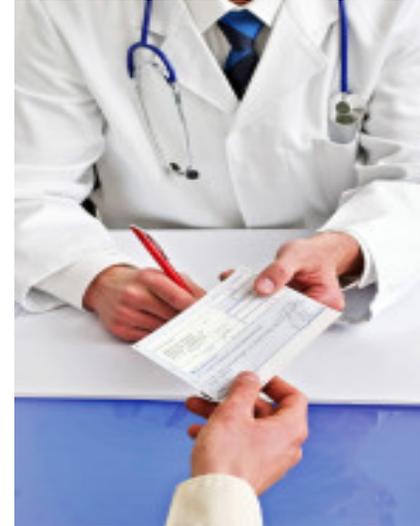


## VISITA 2

Roma, 10-13 novembre 2016



- Metformina 1500 mg/die
- Liraglutide 1,2 mg sc al die
- Glargine 16 UI alle 22



Potevamo dare empagliflozin?

Prescrivibile?

Rimborsabile secondo PT?



Roma, 10-13 novembre 2016

# La cassetta degli attrezzi prescrivibilità e rimborsabilità



**A. Paoletta**

**Cittadella (PD)**  
REGIONE DEL VENETO



**ULSS6**  
EUGANEA



Roma, 10-13 novembre 2016

# Take Home Message



ITALIAN CHAPTER



## Gestione della glicemia nel DM con macroangiopatia

Moderatori: *O.E. Disoteo, R. Guglielmi*

- **Real Practice** *R. Dionisio*
- **La terapia insulinica è ancora il gold standard?** *E. Guastamacchia*
- **Ottimizzare la terapia alla luce delle nuove conoscenze** *G. Borretta*
- **Nuovi farmaci: un difficile equilibrio tra costi e benefici** *O.E. Disoteo*
- **La cassetta degli attrezzi: prescrivibilità e rimborsabilità** *A. Paoletta*
- **Take home messages** *R. Guglielmi*

*Rinaldo Guglielmi*  
*Ospedale Regina Apostolorum*  
*Albano Laziale*

Associazione Medici Endocrinologi  
ITALIAN CHAPTER

## 2<sup>nd</sup> AME Diabetes Update

Diabete mellito e danno macrovascolare:  
gestione clinica

**Bologna, 10 - 11 febbraio 2017**  
Novotel Bologna Fiera

Programma preliminare



Roma, 10-13 novembre 2016

## 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:

**non ho conflitti di interesse**



# DM2: raccomandazioni AME-AACE

## Quale terapia antidiabetica?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 10-13 novembre 2016

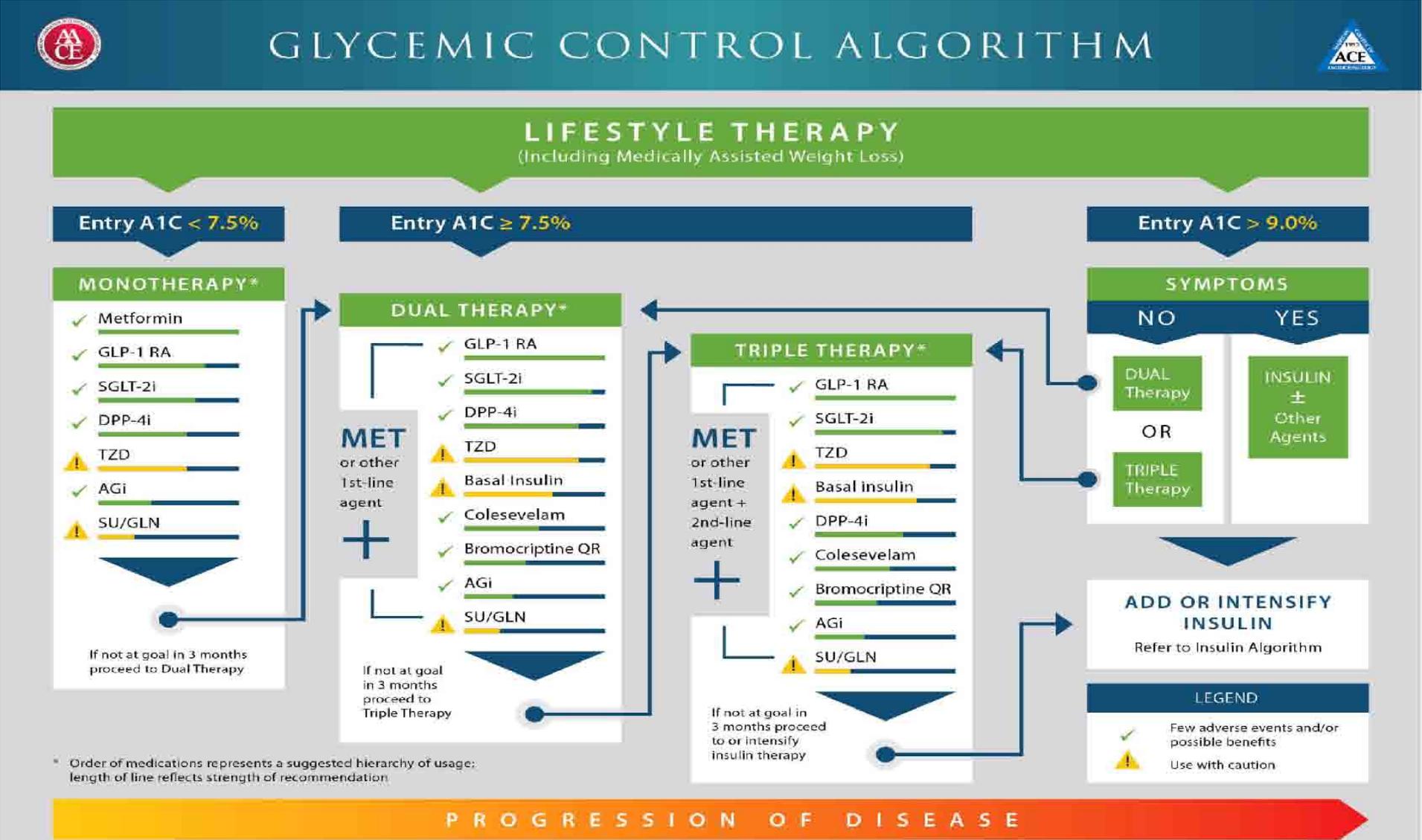
PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS											
	MET	GLP-1 RA	SGLT-2i	DPP-4i	AGI	TZD (moderate dose)	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULIN	PRAML
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate/Severe Mild	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Loss	Loss	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Neutral	Neutral	Gain	Loss
RENAL/ GU	Contra- indicated CKD Stage 3B,4,5	Exenatide Not Indicated CrCl < 30	Not Effective with eGFR < 45  Genital Mycotic Infections	Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin)	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	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
ASCVD	Benefit		Possible Benefit			Neutral	?				
BONE	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

■ Few adverse events or possible benefits    
 ■ Use with caution    
 ■ Likelihood of adverse effects    
 ? Uncertain effect



Roma, 10-13 novembre 2016

# DM2: raccomandazioni AME-AAACE Quale terapia antidiabetica?



**LEGEND**

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ⚠ Use with caution

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



Roma, 10-13 novembre 2016

## Take Home Message 1



Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte e di inabilità nei soggetti diabetici

Il diabete potenzia tutti i meccanismi fisiopatologici che portano all'aterosclerosi e all'insufficienza cardiaca  
(18% di rischio CV aggiuntivo per incrementi di 1% di HbA1c)

Controverse le evidenze sul ruolo del controllo glicemico:

**documentato beneficio sui rischi microvascolari**

**incerto beneficio sulle complicanze macrovascolari**



Roma, 10-13 novembre 2016

## Take Home Message 2



Nella scelta delle strategie terapeutiche si dovrebbe tener conto dei riflessi sul rischio CV dei farmaci ipoglicemizzanti scelti

Oltre ad una adeguata scelta dei farmaci e dei target glicemici adeguati al paziente trattato, nell'ambito di una strategia complessiva è indispensabile il trattamento degli altri principali fattori di rischio CV (dislipidemie-ipertensione, rischio protrombotico, fumo, sedentarietà)

Opportuna la valutazione della compatibilità dei differenti farmaci



Roma, 10-13 novembre 2016

## Take Home Message 3



Gli obiettivi glicemici in pazienti con patologie cardiovascolari possono essere meno stringenti (HbA1c 7.5 - 8%)

E' necessario ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia

E' necessario definire un trattamento individuale dove l'intensità di cura bilanci i possibili miglioramenti dei rischi microvascolari con il rischio di ipoglicemia

Il farmaco di prima scelta rimane la metformina (almeno 2 gr/die prima di definire il paziente «non responder»)



Roma, 10-13 novembre 2016

## Take Home Message 4



- Le nuove opzioni terapeutiche sono più costose delle precedenti.
  - Tuttavia, quando nell'analisi dell'efficacia vengono considerati, oltre al controllo glicemico, anche:
    - qualità di vita
    - ricoveri (in particolare, per ipoglicemia)
    - costo delle strisce reattive
- dimostrano un miglior rapporto costo/efficacia



Roma, 10-13 novembre 2016

## Take Home Message 5



**Prescrivibilità:** Il medico prescrittore, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate, ha la libertà di scegliere il farmaco più appropriato secondo le esigenze del paziente

**Rimborsabilità:** L'AIFA, all'atto della Determina di autorizzazione in commercio di un determinato farmaco, ne definisce l'ambito di rimborsabilità, indicando la classe di appartenenza (A, H, C), la modalità di erogazione ed eventuali ulteriori condizioni, quali piani terapeutici o registri di monitoraggio e Note AIFA.



Roma, 10-13 novembre 2016

## Take Home Message 6



ITALIAN CHAPTER



Quando la metformina è insufficiente, non tollerata o controindicata, utile un 2° farmaco (acarbosio, repaglinide, glitazoni, inibitori DPP4, GLP-1, glifozine, insulina)

Si può arrivare anche ad una triplice associazione (non evidenze di superiorità di uno schema vs gli altri). Considerare sempre la possibilità di utilizzare l'insulina quando si modifica una terapia

Nonostante l'iperglicemia aumenti il rischio CV, la maggior parte dei trial clinici non sono riusciti a dimostrare che un **trattamento intensivo** del diabete abbia un effetto positivo sugli outcome macrovascolari: **le metanalisi hanno dimostrato solo una riduzione del 10-15% della malattia ischemica cardiaca e dell'IMA non fatale**



Roma, 10-13 novembre 2016

## Take Home Message 7



Dati contrastanti relativi a beneficio sui rischi macrovascolari in pazienti con malattia di lunga durata

Nei pazienti di neodiagnosi, l'UKPDS ha dimostrato che il trattamento intensivo iniziale riduce a lungo termine il rischio di IMA, di morte per cause cardiovascolare e di morte per tutte le cause

Sfortunatamente, nella pratica clinica la maggioranza dei pazienti non raggiunge i goal terapeutici in termini di HbA1c, valori pressori e lipidi ematici



Roma, 10-13 novembre 2016

# Grazie per l'attenzione



[albertosughi.com](http://albertosughi.com)



Roma, 10-13 novembre 2016

## Take Home Message 5



### Limitazioni nella prescrizione delle incretine

Necessità di piano terapeutico

Necessità di ipoglicemie invalidanti

$HbA1c > 8.5\%$

$HbA1c > 7.5\%$  in corso di dosaggio massimo di ipoglicemizzanti  
non soggetti a piano terapeutico



Roma, 10-13 novembre 2016

## Take Home Message 6



### **Altre limitazioni nella prescrizione di ipoglicemizzanti**

Gli inibitori di SGLT-2 sono prescrivibili con RRL da parte di centri ospedalieri o specialisti - endocrinologo e malattie del ricambio, diabetologo, internista con stesura di Piano Terapeutico AIFA e rimborsati dal SSN in monoterapia, associati alla metformina

L'insulina Degludec è soggetta a prescrizione con RRL da parte di centri ospedalieri o specialisti - endocrinologo e malattie del ricambio, diabetologo, internista con Piano Terapeutico AIFA oppure all'insulina con o senza metformina