



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Agenda



- Ipoglicemia e implicazioni cardiovascolari
- Dati epidemiologici e costi sociali delle ipoglicemie
- Necessità di ridefinire i target glicemici: meno stringenti
- Nuove prospettive terapeutiche nel diabetico macroangiopatico per ridurre il rischio di ipoglicemie:
 - Incretine, SGLT2, nuove insuline long acting, sinergia GPL-1 RA e insuline long acting
- Cosa cambia nell'educazione del paziente e del caregiver
- Migliorare la gestione dell'automonitoraggio



Pathophysiology of High Blood Glucose Excursions

Blood coagulation

- Fibrinogen
- Prothrombin
- Factor VII
- Platelet activation/aggregation

Cell adhesion

- ICAM; VCAM
- E-selectin
- P-selectin

Endothelial dysfunction

- vWF
- tPA
- VEGF

Hypoglycaemia

White blood cells

- Mobilisation
- Activation

Inflammation

- hsCRP
- IL-6
- Endothelin-1
- CD40 expression
- sCD40L

Free fatty acids



Hypoglycemia as Pro-atherosclerotic factor

Proinflammatory and Prothrombotic Effects of Hypoglycemia

Hypoglycemia is a common complication of insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). It is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Hypoglycemia is a pro-inflammatory and pro-thrombotic state, which may contribute to the development of atherosclerosis. This review discusses the mechanisms underlying the pro-inflammatory and pro-thrombotic effects of hypoglycemia, and the implications for cardiovascular disease.

Hypoglycemia is a common complication of insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). It is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Hypoglycemia is a pro-inflammatory and pro-thrombotic state, which may contribute to the development of atherosclerosis. This review discusses the mechanisms underlying the pro-inflammatory and pro-thrombotic effects of hypoglycemia, and the implications for cardiovascular disease.

REVIEW ARTICLE

Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor?

Richard J. Wright
Richard M. Cohen*

Department of Medicine, Mayo
Clinic, Rochester, MN, USA
*Department of Medicine, Mayo
Clinic, Jacksonville, FL, USA
© 2008 Blackwell Publishing Ltd
doi:10.1111/j.1365-2214.2008.02111.x

Summary

Recent epidemiologic evidence has shown that hypoglycaemia is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. This review discusses the mechanisms underlying the pro-inflammatory and pro-thrombotic effects of hypoglycaemia, and the implications for cardiovascular disease. Hypoglycaemia is a pro-inflammatory and pro-thrombotic state, which may contribute to the development of atherosclerosis. This review discusses the mechanisms underlying the pro-inflammatory and pro-thrombotic effects of hypoglycaemia, and the implications for cardiovascular disease.

Keywords: diabetes, hypoglycaemia, inflammation, thrombosis

Hypoglycaemia is a common and acute complication of insulin therapy in patients with diabetes, and is the major factor in reducing and maintaining glycaemic control. It is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. This review discusses the mechanisms underlying the pro-inflammatory and pro-thrombotic effects of hypoglycaemia, and the implications for cardiovascular disease.



Ipoglicemia e implicazioni cardiovascolari

- Ipoglicemia → stimolazione simpato-adrenergica
 - aggregazione piastrinica, disfunzione endoteliale, vasocostrizione, flogosi subclinica
 - effetto inotropo + , cronotropo +
- In soggetti con malattia cardiaca sottostante
 - ischemia cardiaca
 - aritmie cardiache (soprattutto notturne: ectopie atriali e ventricolari)
- Ipoglicemia → mortalità CV



Ipoglicemia: dati epidemiologici

Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans

Table 4. National Estimates of Medications Commonly Implicated in Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older U.S. Adults, 2007–2009.*

Medication	Annual National Estimate of Hospitalizations (N = 99,628)		Proportion of Emergency Department Visits Resulting in Hospitalization
	no.	% (95% CI)	%
Most commonly implicated medications†			
Warfarin	33,171	33.3 (28.0–38.5)	46.2
Insulins	13,854	13.9 (9.8–18.0)	40.6
Oral antiplatelet agents	13,263‡	13.3 (7.5–19.1)	41.5
Oral hypoglycemic agents	10,656	10.7 (8.1–13.3)	51.8
Opioid analgesics	4,778	4.8 (3.5–6.1)	32.4
Antibiotics	4,205	4.2 (2.9–5.5)	18.3
Digoxin	3,465	3.5 (1.9–5.0)	80.5
Antineoplastic agents	3,329‡	3.3 (0.9–5.8)‡	51.5
Antiadrenergic agents	2,899	2.9 (2.1–3.7)	35.7
Renin–angiotensin inhibitors	2,870	2.9 (1.7–4.1)	32.6
Sedative or hypnotic agents	2,469	2.5 (1.6–3.3)	35.2
Anticonvulsants	1,653	1.7 (0.9–2.4)	40.0
Diuretics	1,071‡	1.1 (0.4–1.8)‡	42.4



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration

UK Hypoglycaemia Study Group

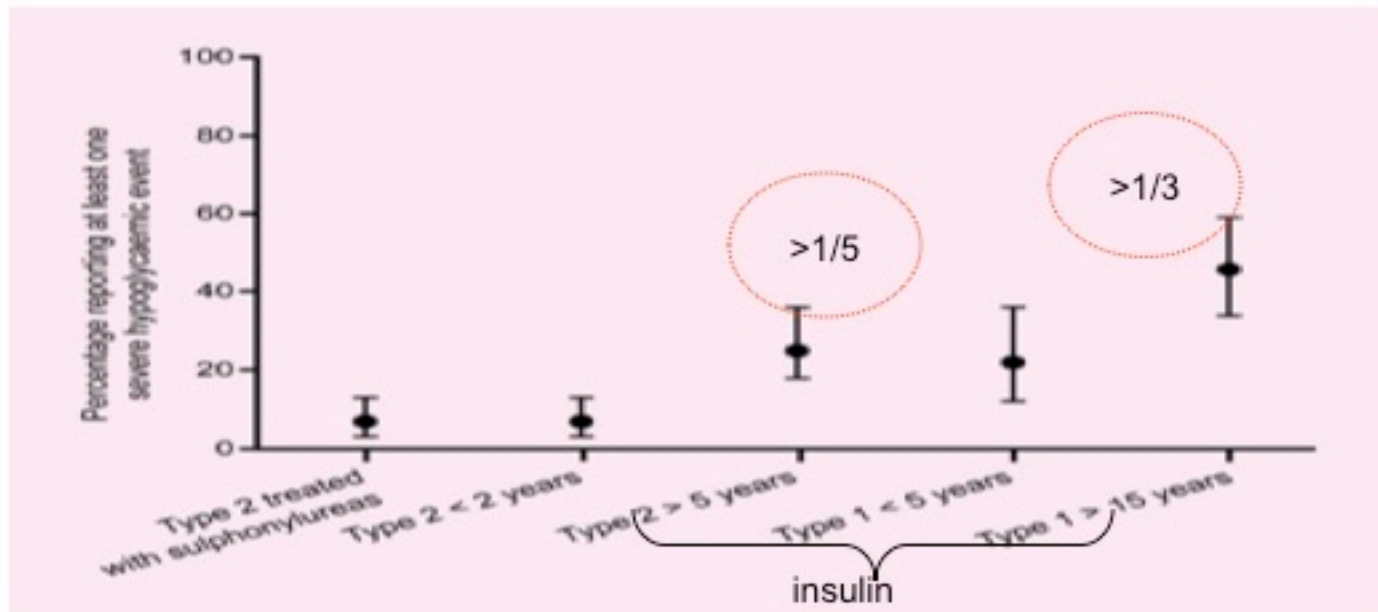


ITALIAN CHAPTER



observational study over 9–12 months in UK 383 patients

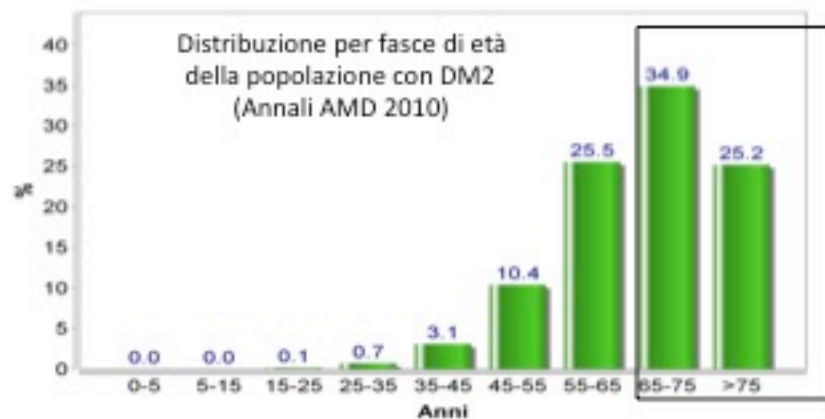
Diabetologia 2007; 50: 1140–1147



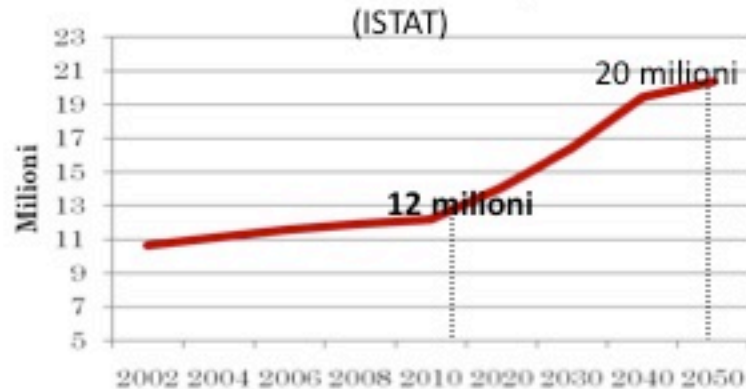
Proportion of patients with Type 2 and Type 1 diabetes of differing durations and receiving different regimens experiencing at least one severe hypoglycaemic attack during 9–12 months' follow-up. All patients were receiving insulin except the group treated with Sulphonylurea.

Fra i fattori di rischio più comuni, acquistano una particolare importanza:

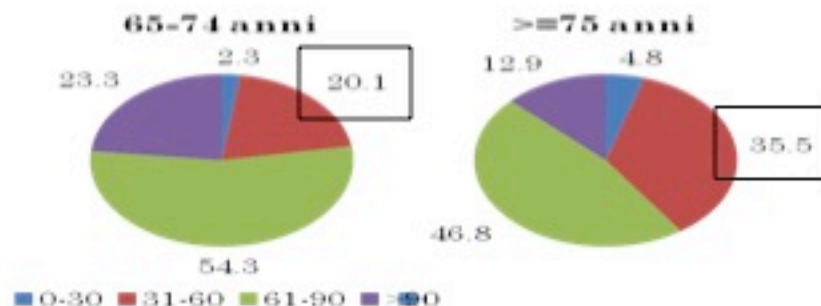
L'età avanzata



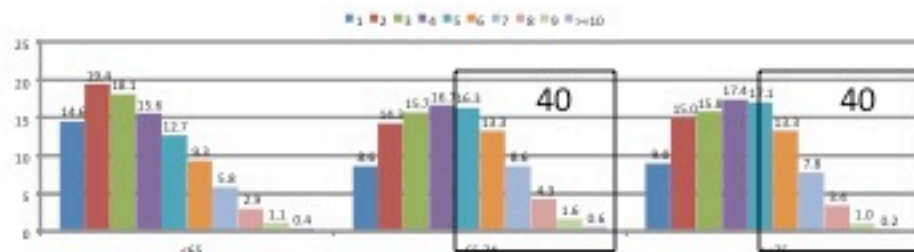
Prevalenza della popolazione di età >=65 anni in Italia e proiezioni (ISTAT)



La ridotta funzionalità renale



Le politerapie e le pluripatologie



Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries

Mette Hammer¹, Morten Lammert², Susana Monereo Mejías³, Werner Kern⁴, Brian M. Frier⁵

Journal of Medical Economics, 2009; 12(4): 281-290

Table 6. Comparison of total, direct and indirect costs per severe hypoglycaemic event (SHE) in each country by treatment group and type of diabetes. All values shown in euros (values for UK converted from those in Table 5 at £1.00 = €1.473).

		Type 1 diabetes			Type 2 diabetes		
		Treatment group 1	Treatment group 2	Treatment group 3	Treatment group 1	Treatment group 2	Treatment group 3
Germany	Direct costs	31	339	3,138	17	323	2,924
	Indirect costs	21	149	159	12	37	100
	Total	52	489	3,298	30	359	3,023
Spain	Direct costs	30	246	1,396	52	371	1,370
	Indirect costs	3	28	27	5	4	34
	Total	32	274	1,424	57	375	1,404
UK	Direct costs	40	366	1,250	49	340	1,269
	Indirect costs	14	11	56	0	11	45
	Total	54	377	1,306	49	351	1,314

639 patients aged ≥ 16 years, receiving insulin for type 1 ($n=319$) or type 2 diabetes ($n=320$), who experienced ≥ 1 SHE in the preceding year.

Patients were **grouped by location of SHE treatment**: group 1, community (family/domestic); group 2, community (healthcare professional); group 3, hospital.



Ipoglicemia: costi sociali

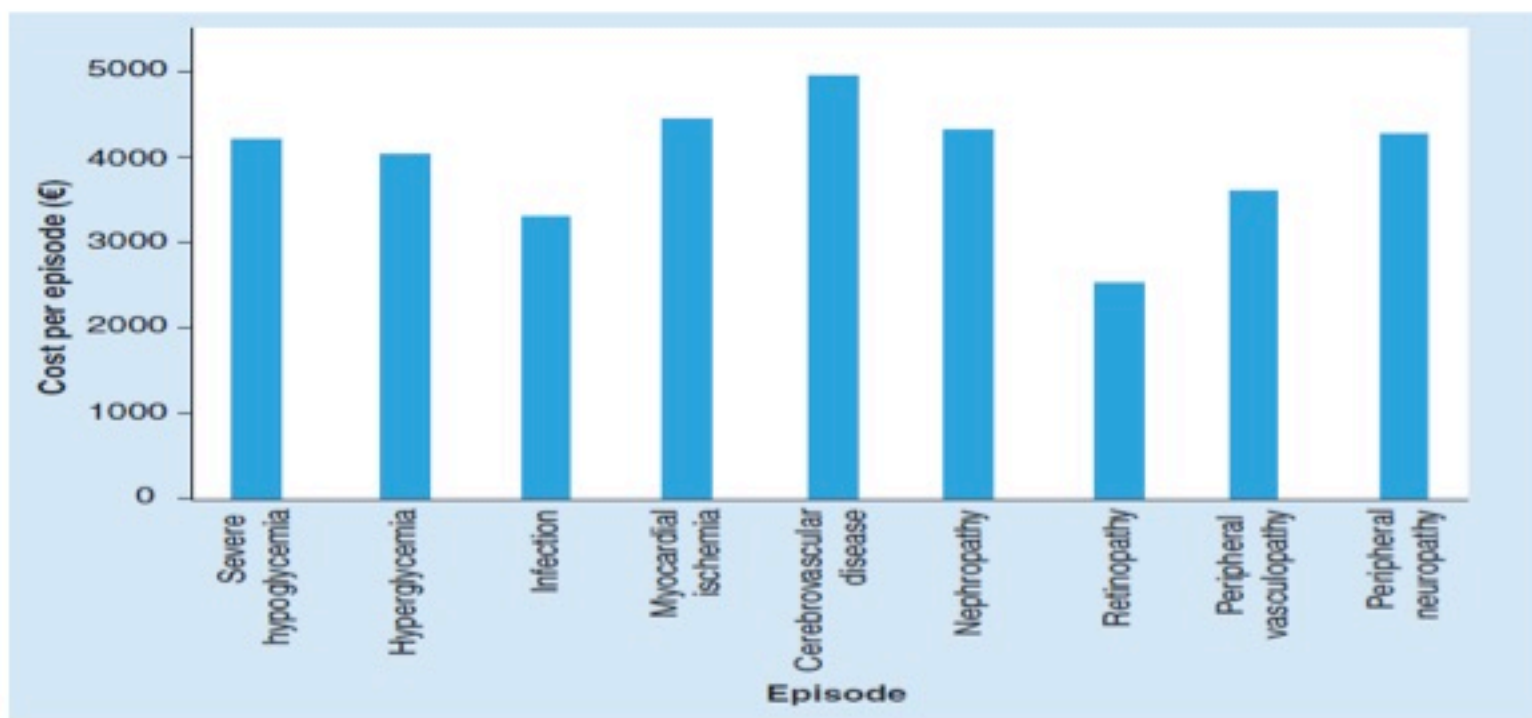


Figure 2. Cost estimation per episode for diabetes complications. Costs are expressed in Euros and are adjusted to 2008 inflation rates [32].



Ipoglicemia: costi sociali

Le ipoglicemie rappresentano una importante causa di **costi diretti**, legati alla necessità di assistenza, agli accessi in pronto soccorso e, nei casi più gravi, ai ricoveri in ospedale

- I **costi diretti** delle ipoglicemie severe oscillano fra i 1400 e i 3200 € per episodio... cui vanno sommati
- I **costi indiretti** legati alla perdita di produttività, all' aumentato consumo di risorse
- I **costi intangibili** legati alle modificazioni del benessere psico-sociale



Ipoglicemia: costi sociali

Le ipoglicemie rappresentano una complicanza frequente, interessano tra il 20 e il 60 % dei pazienti, soprattutto fra le persone in trattamento intensivo nei soggetti anziani/fragili



La minimizzazione del rischio di ipoglicemie deve rappresentare una importante priorità nella cura al diabete, soprattutto per le importanti ripercussioni sia cliniche che economiche

Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management

CANADIAN JOURNAL OF DIABETES, 2005;29(3):186-192.

Table 4. Percentage of patients who "sometimes" or "always" made lifestyle changes following a hypoglycemic episode†

Lifestyle changes	Mild or moderate hypoglycemic episodes		Severe hypoglycemic episodes	
	Type 1 diabetes n=193	Type 2 diabetes n=97	Type 1 diabetes n=55	Type 2 diabetes n=19
Modified insulin dose to avoid future hypoglycemia	74.1%	43.3%*	78.2%	57.9%
Ate extra food	66.8%	62.9%	70.9%	63.2%
Had greater fear of future hypoglycemia	37.8%	29.9%	63.6%	84.2%
Had additional concerns about driving	29.2%	9.4%*	36.4%	15.8%
Asked someone to check on them	9.3%	14.4%	45.5%	57.9%
Went home from school, work, activities	6.7%	10.3%	25.5%	32.0%
Stayed home the next day	1.6%	9.3%**	20.0%	26.3%

†Reported within the 24 hours following the event

*p<0.001

**p<0.01

Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management

CANADIAN JOURNAL OF DIABETES. 2005;29(3):186-192.

Table 2. SMBG and insulin use following a hypoglycemic episode

Glucose monitoring and control	Type 1 diabetes n=202	Type 2 diabetes n=133
Routine SMBG (mean number of tests/day)	4.4	2.8*
Patients who performed more frequent SMBG following <u>mild or moderate</u> hypoglycemia	136 (70.5%)	78 (80.4%)
Mean number of additional tests/patient/24 hours	2.1	1.9
Patients who performed more frequent SMBG following <u>severe hypoglycemia</u>	50 (90.9%)	16 (84.2%)
Mean number of additional tests/patient/24 hours	3	2.2
Patients who "sometimes" modified insulin dose following mild or moderate hypoglycemia	98 (51%)	30 (31%)*
Patients who "sometimes" modified insulin dose following severe hypoglycemia	24 (44%)	9 (47%)
Patients who "always" modified insulin dose following mild or moderate hypoglycemia	45 (23%)	12 (12%)**
Patients who "always" modified insulin dose following severe hypoglycemia	19 (34.5%)	2 (10.5%)

*p<0.001

**p<0.05

Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management

CANADIAN JOURNAL OF DIABETES. 2005;29(3):186-192.

Table 4. Percentage of patients who "sometimes" or "always" made lifestyle changes following a hypoglycemic episode†

Lifestyle changes	Mild or moderate hypoglycemic episodes		Severe hypoglycemic episodes	
	Type 1 diabetes n=193	Type 2 diabetes n=97	Type 1 diabetes n=55	Type 2 diabetes n=19
Modified insulin dose to avoid future hypoglycemia	74.1%	43.3%*	78.2%	57.9%
Ate extra food	66.8%	62.9%	70.9%	63.2%
Had greater fear of future hypoglycemia	37.8%	29.9%	63.6%	84.2%
Had additional concerns about driving	29.2%	9.4%*	36.4%	15.8%
Asked someone to check on them	9.3%	14.4%	45.5%	57.9%
Went home from school, work, activities	6.7%	10.3%	25.5%	32.0%
Stayed home the next day	1.6%	9.3%**	20.0%	26.3%

†Reported within the 24 hours following the event

*p<0.001

**p<0.01

Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus

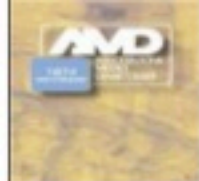
DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE 91 (2011) 363–370

2074 pz.T2 in trt solo OA, >1f. -questionario_internet; 286 ipoG(13,78%)

Table 2 – Bivariate health outcome differences between patients experiencing hypoglycemia symptoms (n = 286) and patients not experiencing hypoglycemia symptoms (n = 1788).

	Hypoglycemia symptoms (low blood sugar) n = 286		No hypoglycemia symptoms (no low blood sugar) n = 1788		p-Value
	Mean	SD	Mean	SD	
Medication satisfaction					
Diabetes medication satisfaction: burden	82.27	15.69	90.66	10.8	<0.0001
Diabetes medication satisfaction: efficacy	62.23	18.62	71.12	19.21	<0.0001
Diabetes medication satisfaction: symptoms	58.20	21.16	71.32	14.17	<0.0001
Diabetes medication satisfaction: total	67.57	14.22	77.7	11.55	<0.0001
Quality of life					
Mobility	1.55	0.51	1.38	0.49	<0.0001
Self-care	1.12	0.34	1.07	0.27	0.015
Usual activities	1.54	0.59	1.35	0.51	<0.0001
Pain/discomfort	1.90	0.65	1.63	0.59	<0.0001
Anxiety/depression	1.66	0.67	1.33	0.53	<0.0001
VAS	56.02	28.00	64.59	26.09	<0.0001
Utilities	0.72	0.21	0.82	0.17	<0.0001
Resource use					
ER visits	0.30	0.71	0.19	0.62	0.014
Diabetes-related ER visits	0.07	0.33	0.02	0.16	0.008
Physician visits	5.22	4.88	3.83	3.42	<0.0001

La sintomatologia percepita si accompagna a una minor percezione di efficacia e utilità della cura, della qualità di vita in ragione dell' ansia e a una maggior domanda di visite mediche



Risultati: diabete di tipo 2

Impatto sui costi diretti e indiretti dell'ipoglicemia

Nei soggetti con almeno un episodio di ipoglicemia severa negli ultimi 12 mesi (N=88)

Numero totale

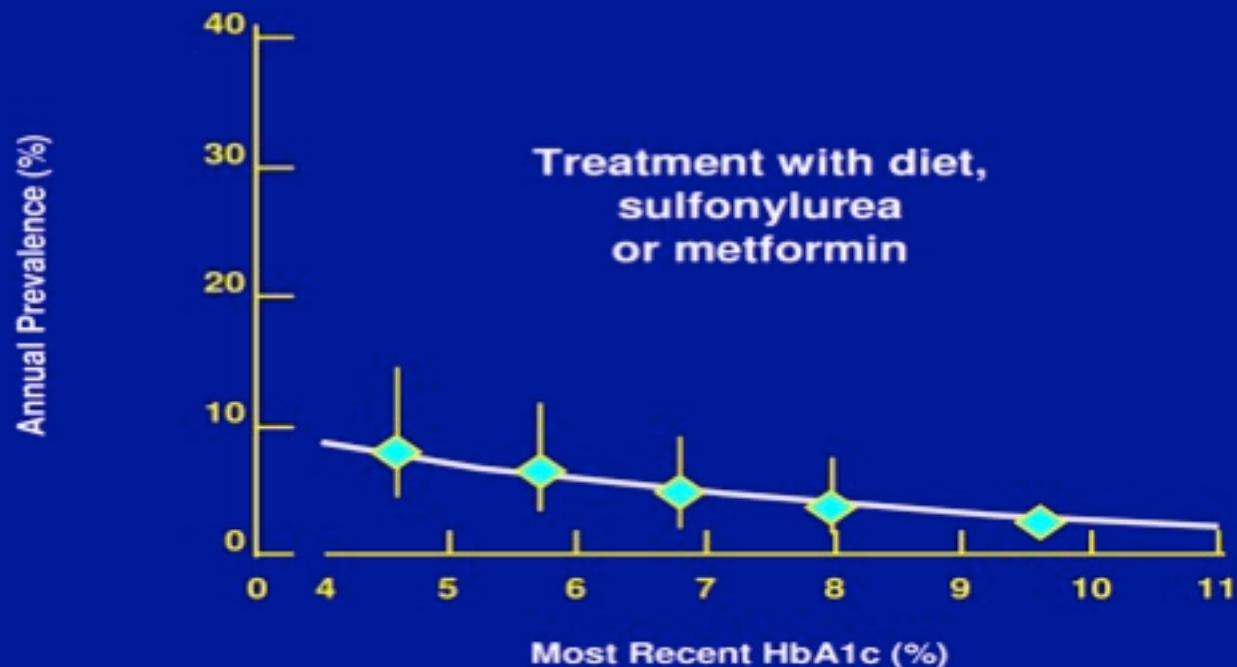
Numero di chiamate di un medico a domicilio per risolvere il problema	25
Numero accessi al pronto soccorso	65
Numero di chiamate di un'ambulanza	17
Numero di ricoveri in ospedale per almeno una notte	39
Numero notti complessivamente trascorso in ospedale	71

Nei soggetti con almeno un episodio di ipoglicemia severa o sintomatica nelle ultime 4 settimane (N=606)

Numero totale

Numero di volte in cui si è dovuto lasciare il posto di lavoro, tornando a casa prima del tempo	19
Giorni di lavoro persi a causa delle ipoglicemie	8
Giorni di lavoro persi dalle persone vicine al paziente per assisterlo in occasione di episodi di ipoglicemia	24
Numero di giorni in cui è stato necessario ricorrere a una badante/assistente per assistere il paziente in seguito ad un episodio di ipoglicemia	16

Frequency of Hypoglycemia Increases as HbA1c Declines in Patients with Type 2 Diabetes



La sfida del controllo glicemico

Ipoglicemia/Aumento di peso/Qualità della vita



HbA_{1c}



Diabetico Macroangiopatico: ridefinire i target glicemici

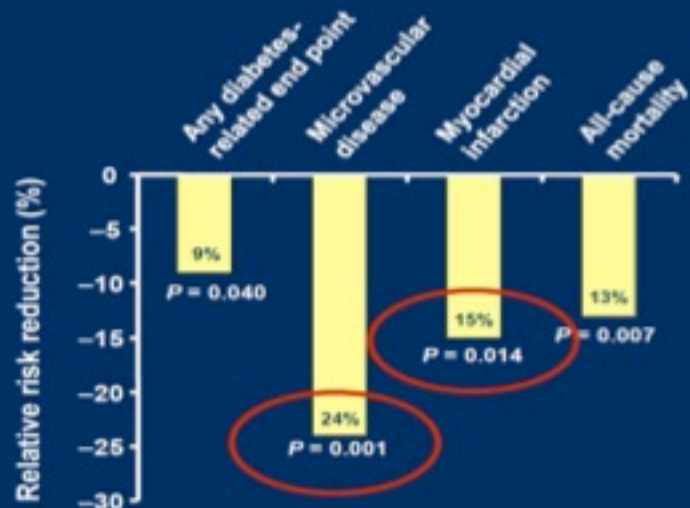
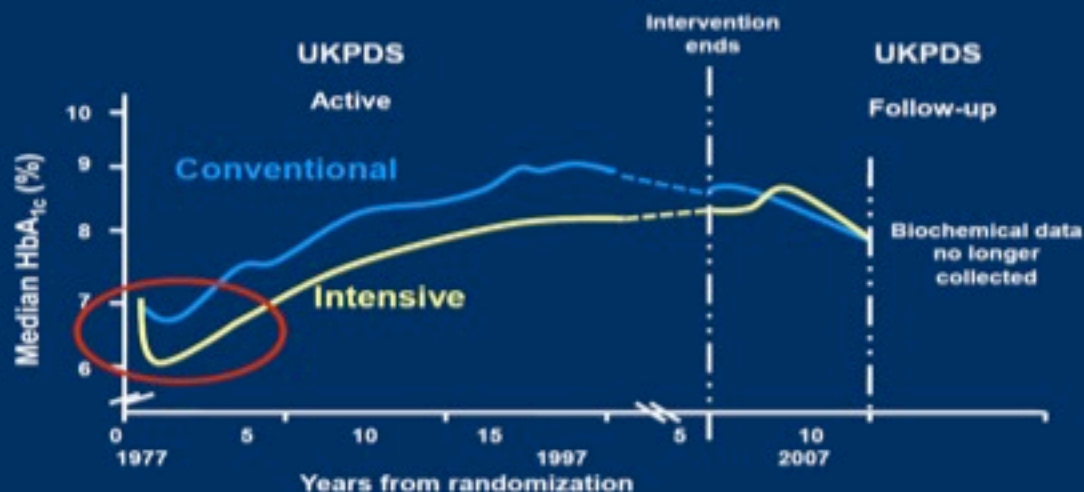


Bologna, 10-11 febbraio 2017

UKPDS: Tight Glycaemic Control Reduces Complications



UKPDS: long-term follow-up and legacy effect



Bailey CJ & Day C. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2008; **8**:242-247.

Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2008; **359**:1577-1589.

Copyright © 2008. Reprinted by permission of SAGE.



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Ipoglicemia e necessità di ridefinire i target glicemici



Correlazione ipoglicemia – target «intensivo»

Target di HbA1c «intensivo» > rischio di ipoglicemia severa > rischio di mortalità ipoglicemia correlata

Incidence and Correlates of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. The Hypos-1 Study

Carlo B Giorda¹, Alessandro Ozzello², Sandro Gentile³, Andrea Corsi⁴, Rossella Iannarelli⁵, Fabio Baccetti⁶, Giuseppe Lucisano⁷, Antonio Nicolucci⁷ and Maria Chiara Rossi⁷, On behalf the HYPOS-1 Study Group

J Diabetes Metab 2014, 5:3



Bologna, 10-11 febbraio 2017

ACCORD ADVANCE VADT Research Question



Does Intensive Glucose Control Reduce Risk for Cardiovascular Disease in type 2 Diabetes?

ACCORD Study Group, NEJM 2008, 358:2545-2559
ADVANCE Collaborative Group, NEJM 2008, 258:2560-2572
VADT Study Results, Diabetes Obesity and Metabolism, 2008



Bologna, 10-11 febbraio 2017

ACCORDE ADVANCE VADT Lesson Learned



ITALIAN CHAPTER



Conclusions

- Hyperglycemia significantly increase the risk for CV disease
- **Early** and **sustained** intensive glycemic control significantly reduces CV events
- Older patients with long standing diabetes and existing co-morbidities may not benefit from intensive glycemic control

ACCORD Study Group, NEJM 2008, 358:2545-2559

ADVANCE Collaborative Group, NEJM 2008, 258:2560-2572

VADT Study Results, Diabetes Obesity and Metabolism, 2008

Benefit and Risk of Tight Glycemic Control

GOAL A₁C
< 6.5%

Microvascular complications

- Newly diagnosed
- Long life expectancy

GOAL A₁C
< 7.0-7.5% or >

Hypoglycemia

- Young kids
- Very elderly
- Advanced complications



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Ridefinire i target glicemici: “meno stringenti”



ITALIAN CHAPTER



OBIETTIVI GLICEMICI

RACCOMANDAZIONI

Un obiettivo di HbA_{1c} pari o inferiore a 53 mmol/mol (7,0%) è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete anche per prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Obiettivi glicemici più stringenti (HbA_{1c} ≤48 mmol/mol [≤6,5%]) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata (<10 anni), senza precedenti di malattie cardiovascolari, abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbidità che li rendano particolarmente fragili.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)

Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA_{1c} ≤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. Questo è particolarmente appropriato se la terapia consta di farmaci che causano ipoglicemia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Scelta del target glicemico DMT2: “intensivo” o “non intensivo”



GOALS FOR GLYCEMIC CONTROL

INDIVIDUALIZE GOALS

<p>A1c \leq 6.5%</p> <p>For patients without concurrent serious illness and at low hypoglycemic risk</p>	<p>A1c $>$ 6.5%</p> <p>For patients with concurrent serious illness and at risk for hypoglycemia</p>
--	---



Scelta del target glicemico DMT2: “intensivo” o “non intensivo”

Fattori di rischio per ipoglicemia severa di cui tenere conto

- **Terapia insulinica** (> se di lunga durata)
- **Terapia con secretagoghi**
- **Pregresse ipoglicemie severe**
- **Età pediatrica o geriatrica**
- **Comorbidità**
 - **Neuropatia autonoma/periferica**
 - Insufficienza renale
 - Insufficienza corticosurrenalica
 - Disfunzione cognitive/Demenza
 - Neoplasie
 - Politerapia farmacologica



Scelta del target glicemico DMT2: "intensivo" o "non intensivo"

Priorità = ridurre l' HBA1c

- **adulti con DMT2 di breve durata** → «HbA1c < 7%»
- **adulti «sani» con DMT1** → «HbA1c più bassa che non causa ipoglicemia severa, preserva dalla «Hypoglycemia awareness» e che determina un numero accettabile di documentati episodi di ipoglicemia sintomatica»
- **adulti con DMT2 di lunga durata con complicanze e/o comorbidità e/o breve aspettativa di vita** → «target meno aggressivo»
- **adulti con DMT1 con complicanze e/o ridotta aspettativa di vita** → «livelli glicemici sufficientemente bassi da prevenire i sintomi dell' iperglicemia»
- **bambini** → «evitare l' ipoglicemia a tutti i costi»
- **anziani fragili** → «prevenire l' ipoglicemia quanto più possibile»

Priorità = ridurre le ipoglicemie

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

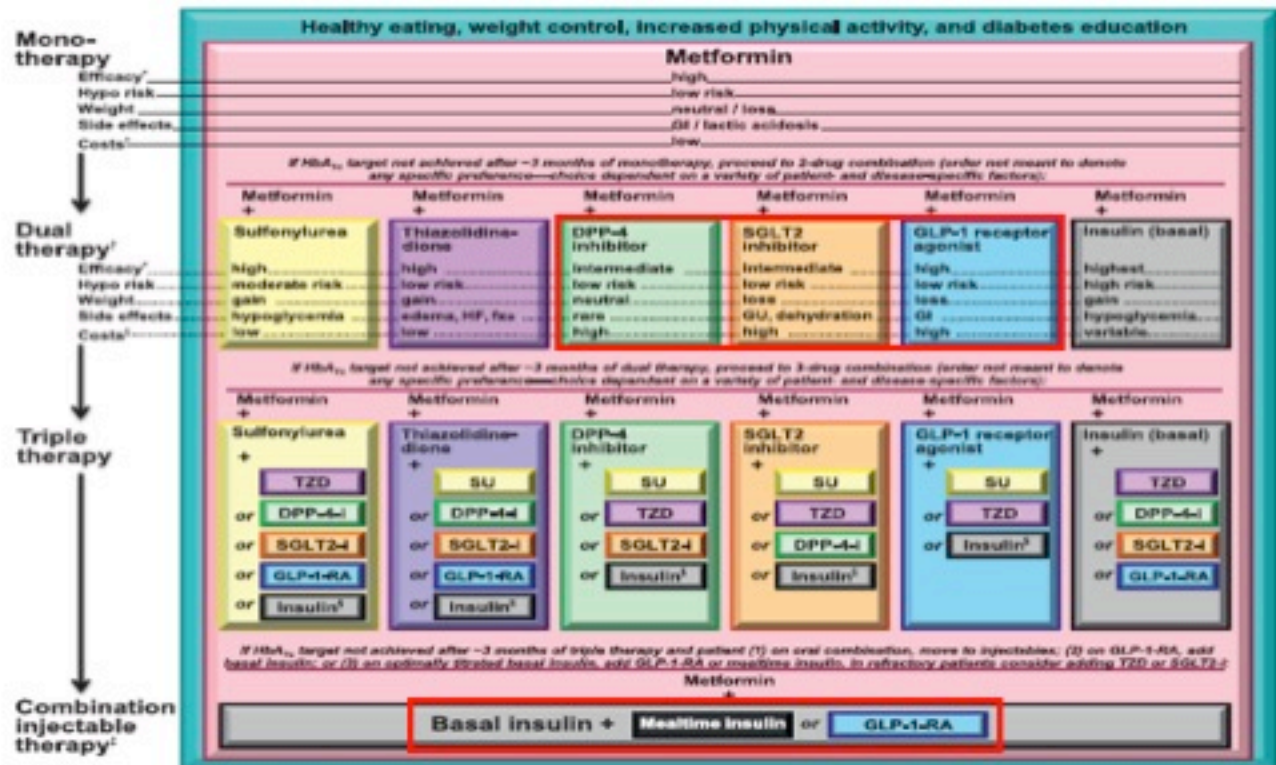
Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

Diabetes Care 2015;38:140-149 | DOI: 10.2337/1414-2443

Shiva E. Inzucchi,¹ Richard M. Bergenfelz,² John B. Buse,³ Michaela Diamant,⁴ Eli Ferrannini,⁵ Michael Naouf,⁶ Anne L. Peters,⁷ Apostolos Tzi Richard Wender,^{8,9} and David R. Matthews^{10,11,12}

¹Section of Endocrinology, Yale University School of Medicine, 333 Cedar Street, New Haven, CT
²International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, MN
³Section of Endocrinology, University of North

Approccio centrato sul paziente: Evitare le ipoglicemie



LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

Entry A1C ≥ 7.5%

Entry A1C > 9.0%

MONOTHERAPY*

DUAL THERAPY*

TRIPLE THERAPY*

SYMPTOMS

NO

YES

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

MET
or other
1st-line
agent

+

- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ⚠ TZD
- ⚠ Basal Insulin
- ✓ Colesevelam
- ✓ Bromocriptine QR
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

MET
or other
1st-line
agent +
2nd-line
agent

+

- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ⚠ TZD
- ⚠ Basal insulin
- ⚠ DPP-4i
- ✓ Colesevelam
- ✓ Bromocriptine QR
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

- DUAL
Therapy
- OR
- TRIPLE
Therapy

- INSULIN
±
Other
Agents

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

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

ADD OR INTENSIFY INSULIN

Refer to Insulin Algorithm

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

AACE/ACE Consensus Statement

AACE/ACE Consensus Statement on the Comprehensive Management of Type 2 Diabetes
 Management Algorithm – 2016 Executive Summary
 ENDOCRINE PRACTICE Vol 22 No. 1 January 2016



PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS



	MET	GLP-1 RA	SGLT-2i	DPP-4i	AGi	TZD (moderate dose)	SU GLN	COLSVL	BCR-OR	INSULIN	PRAML
HYP0	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 Myocitic Infections	Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin)	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral
GISx	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	Neutral	Possible Benefit	Neutral	Neutral	Neutral	?	Neutral	Safe	Neutral	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

Figura 2. Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.

Iniziare con solo intervento su stile di vita (se non grave scompenso metabolico [ref. 1])

Aggiungere gradualmente metformina, fino a dose di almeno 2 g/die

Add on a metformina	Ipoglic.	Peso	Effetti indesid.	CVD	Fattori rischio CV	Scomp. cardiaco	Effetti GI	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B (2)	1A	Elevato
A.R. GLP-1	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	Elevato
Sulfonilurea o repaglinide	1D	1D	Non indicato in IRC (3)	3C (2)	1B	1B	1A	Basso
Pioglitazione	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	Medio
Acarbosio	1A	1D	Rari	2B	2B	3C	1C	Basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni GU	3C	2B	2B	1A	???
Insulina basale	1D	1A	Rari	1B	1A	1B	1A	Medio

In presenza di un fallimento della terapia iniziale volta a modificare lo stile di vita, prescrivere metformina, che

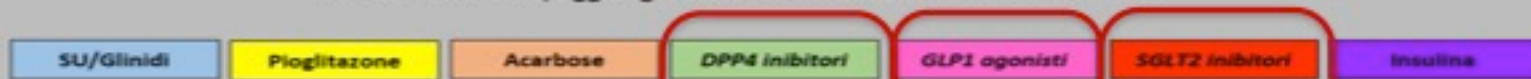
Colori:

- effetto o parametro negativo o sconsigliato
- effetto o parametro parzialmente negativo o sconsigliato
- effetto o parametro positivo o probabilmente positivo
- il farmaco non ha effetti significativi sul parametro o viene dato un giudizio neutro

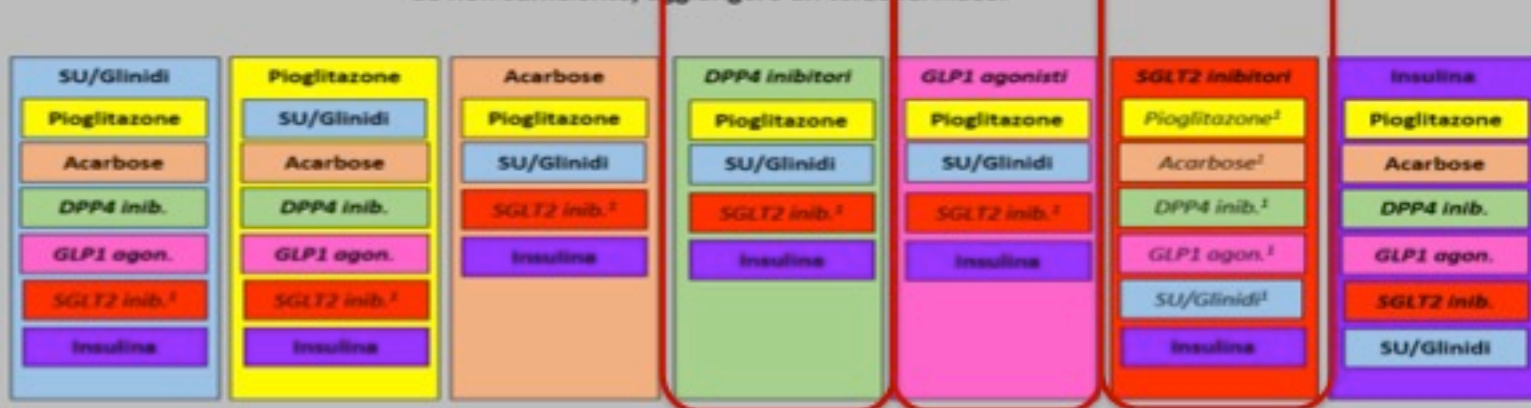
Seghe: rappresentano il grado di evidenza (1-6) e di forza (A-E).

Metformina

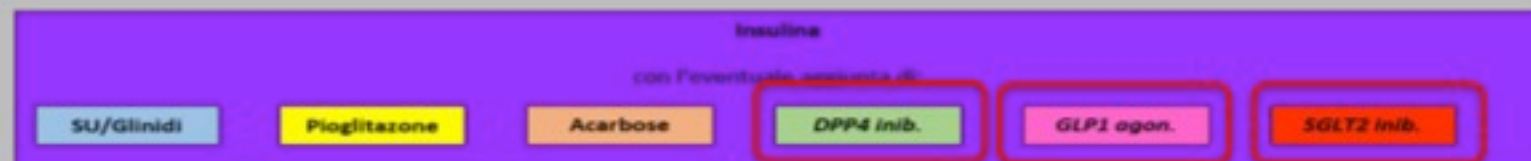
Se non sufficiente, aggiungere alla metformina un secondo farmaco:



Se non sufficiente, aggiungere un terzo farmaco:



In caso di cattivo controllo con la triplice terapia, iniziare comunque la terapia insulinica, mantenendo la metformina:

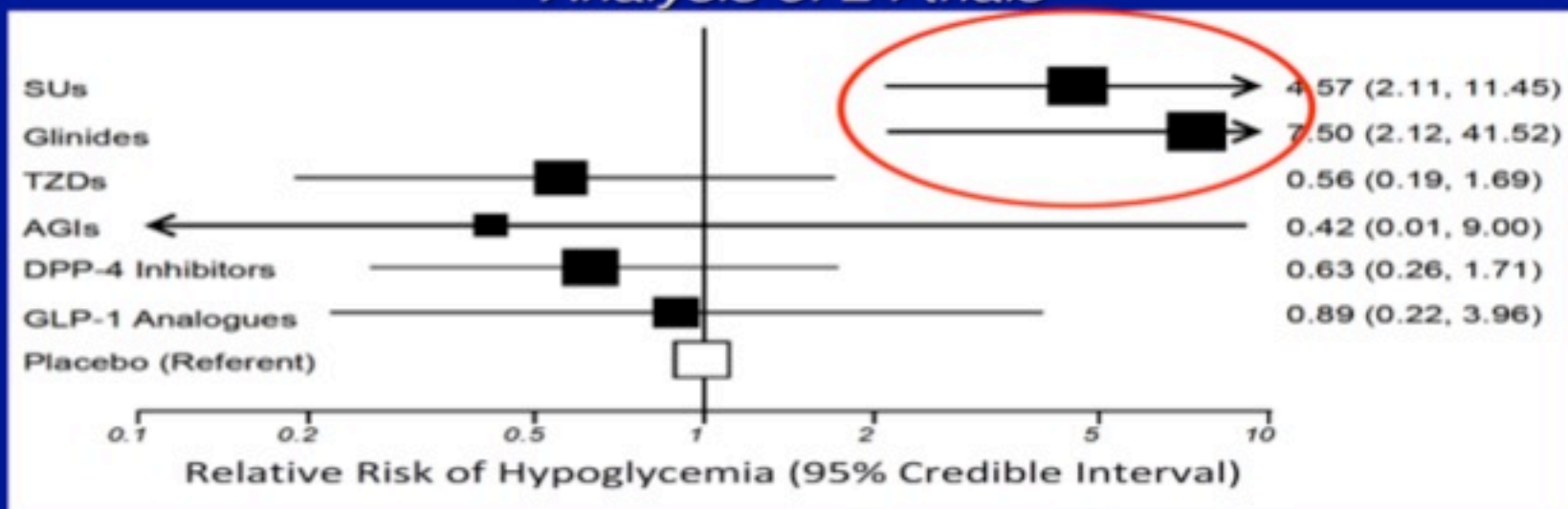


In *Neretto* le combinazioni rimborsate, in *Neretto corsivo* le combinazioni rimborsate solo con piano terapeutico specialistico, in *Corsivo* le combinazioni indicate ma non rimborsate. ¹ Indicazioni approvate da EMA, per le quali AIFA ha deciso di non concedere la rimborsabilità.



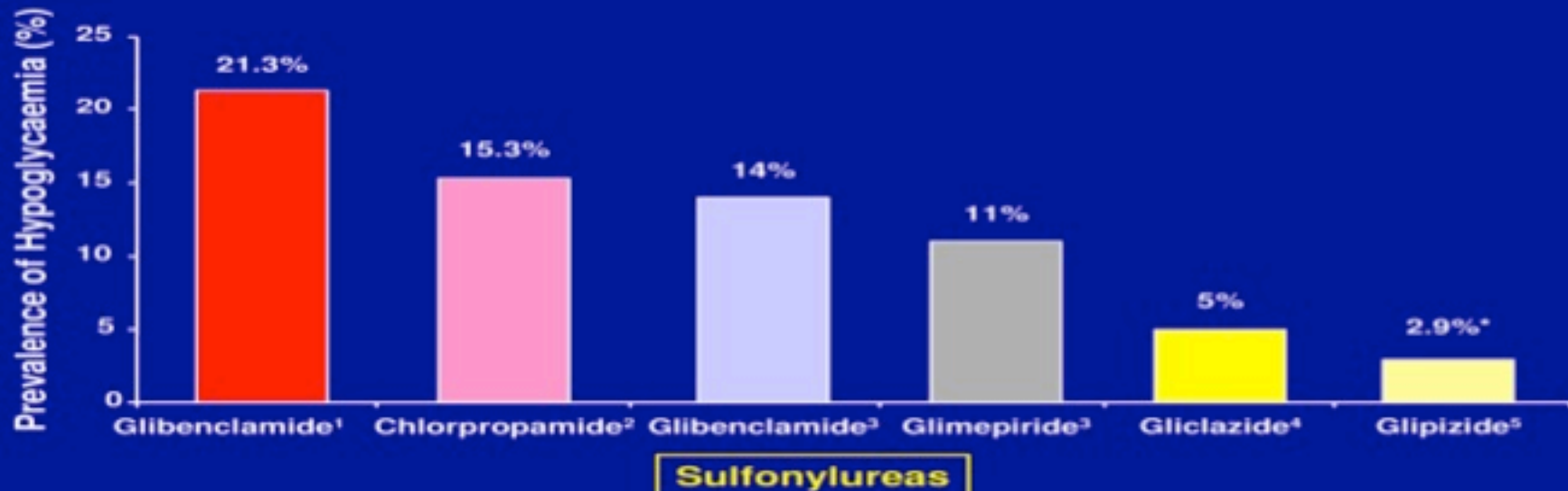
Combination Therapy with Non-insulin Antidiabetes Drugs: Hypoglycaemia Risk

Meta-analysis of Mixed Treatment Analysis of 24 trials





Hypoglycaemia Associated With Sulfonylureas

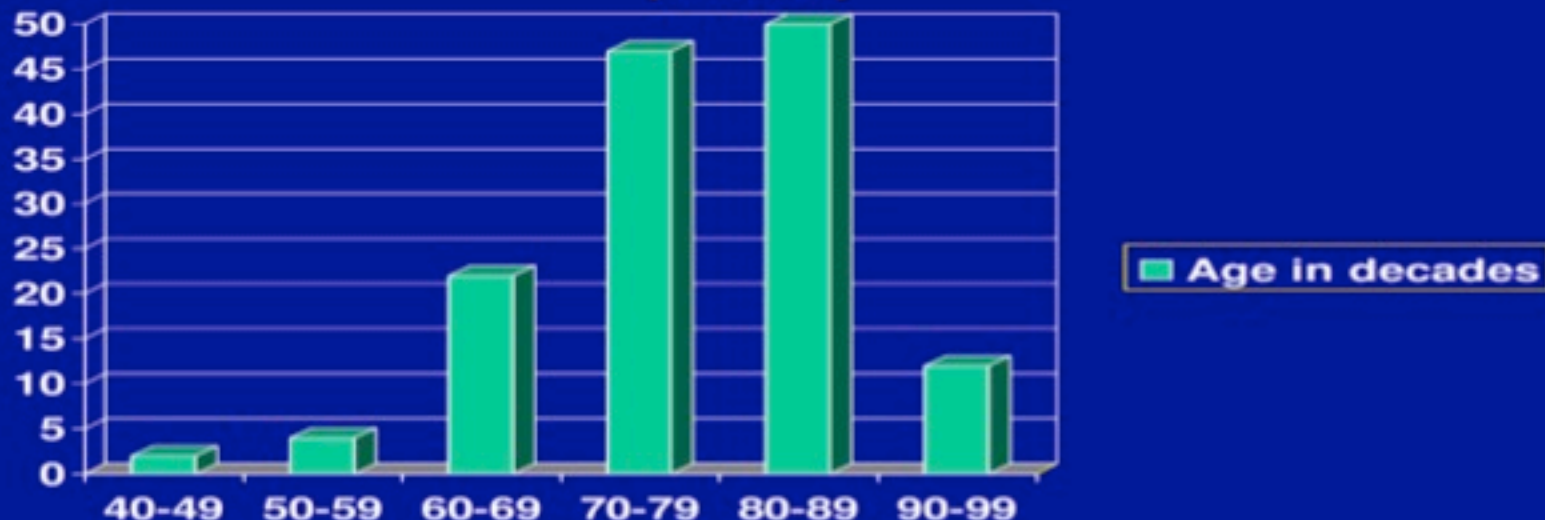


*Hypoglycaemia: capillary blood glucose <2.75 mmol/L (≤ 50 mg/dL)

1. Glucovance [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2004. 2. UKPDS Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853. 3. Draeger KE, et al. *Horm Metab Res*. 1996; 28: 419-425. 4. McGavin JK, et al. *Drugs* 2002; 62: 1357-1364. 5. Metaglip [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2002



Age Distribution of Patients with Type 2 Diabetes with SU-induced Hypoglycaemia (n=139)



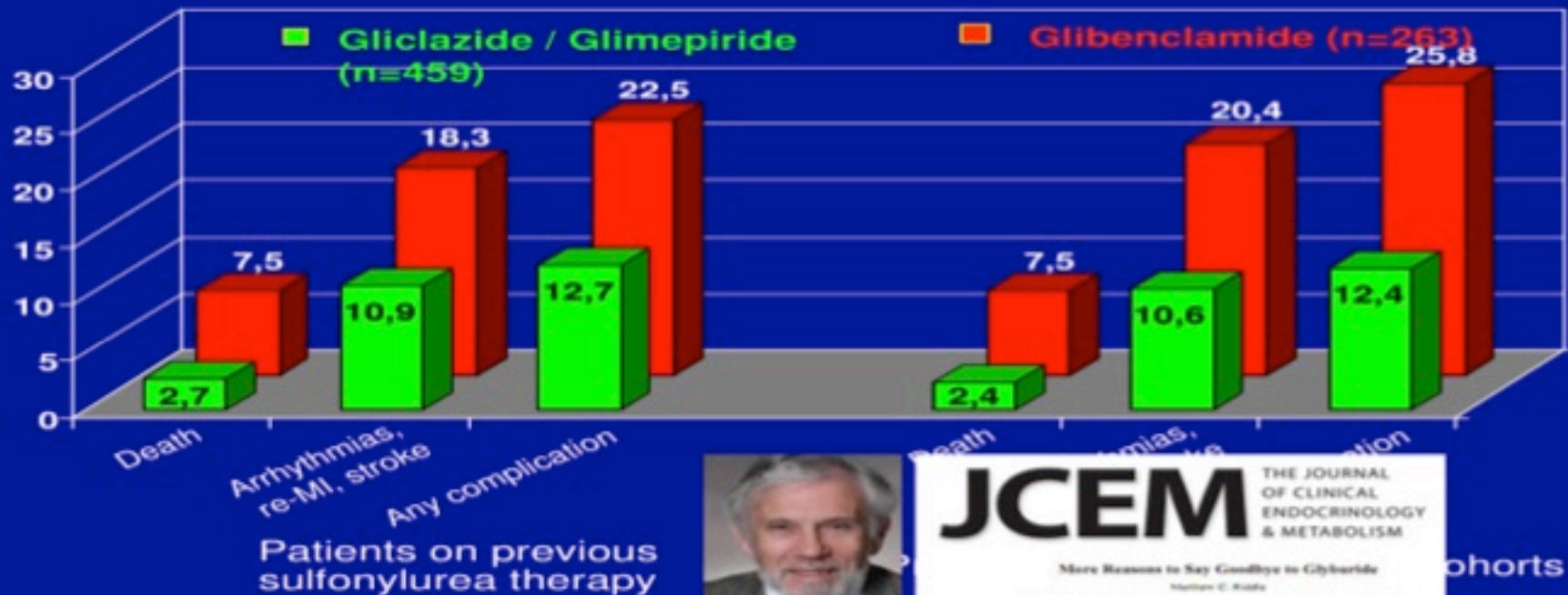
One third of cases were patients in nursing homes or being cared for by a home nursing service



Rischio di ipoglicemia e terapia ipoglicemizzante



Impact of Type of previous Sulfonylurea Therapy on Mortality and CV Outcomes in Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction





Effects of oral antidiabetic Drugs on HbA1c, Hypoglycemic Events & Weight Gain in 4 randomised double blind large Studies (Quartet)

	Number of Patients	HbA1c (%)	Hypoglycemia (%)	Weight Change (kg)	Weight Difference (kg)
¹ Metformin	597	-1,5	1,3	-2,5	4,4
¹ Pioglitazone	597	-1,4	1,5	+1,9	
² SU	626	-1,35	10,1	+1,9	0,9
² Pioglitazone	624	-1,43	3,5	+2,8	
³ Metformin + Pioglitazone	317	-1,5	1,3	+1,5	0,1
³ Metformin + SU	317	-1,4	11,2	+1,4	
⁴ SU + Pioglitazone	319	-1,35	10,7	+2,8	3,8
⁴ SU + Metformin	320	-1,43	14,1	-1,0	

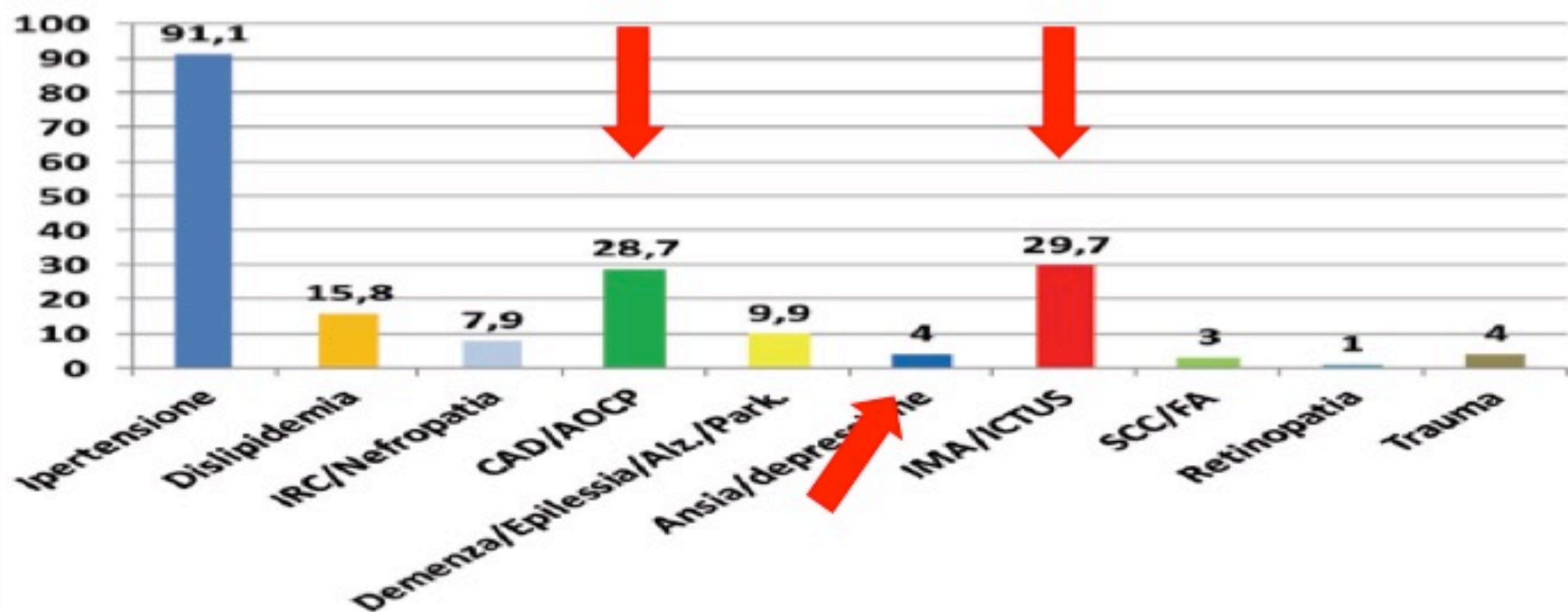
SU = Sulfonilureas

¹ Schernthaner et al; JCEM 2004; 89:6068

³ Matthews et al; Diab.Metab Res.Rev.2005; 21:167

² Charbonell et al; Diabet Med. 2005; 22:399

⁴ Hanefeld et al; Diab.Care 2004;27:141



IRC = insufficienza renale cronica; CAD = malattia coronarica; AOCP = arteriopatia obliterante cronica periferica; IMA = infarto miocardico acuto; SCC = scompenso cardiaco cronico; FA = fibrillazione atriale

Figura 6. Comorbidità nei pazienti con DMT2 che ricorrono al PS per ipoglicemia.



- **Sostituire sulfoniluree/glinidi** con altre classi di antidiabetici orali

Seaquist ER, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the ADA and ES. JCEM 2013; 98: 1845-59

- «**Se in un soggetto anziano** è indicata una terapia con antidiabetici orali, **non è opportuno l' utilizzo di glibenclamide**» *(Livello IV, Forza A)*



- Nei soggetti trattati con sulfoniluree/glinidi/insulina → clinici ed educatori dovrebbero **valutare il rischio di ipoglicemia** ad ogni visita
- **Annotare data, orario, circostanze** in cui è avvenuta la crisi ipoglicemica, presenza/assenza di **sintomi di allarme**
- Se sintomi assenti e/o ipoglicemie frequenti → probabile **“hypoglycemia associated autonomic failure” (HAAF)**



Nuove prospettive terapeutiche nel diabetico macroangiopatico per ridurre il rischio di ipoglicemia



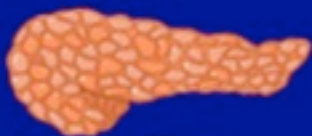
Options for Antidiabetic Treatment

Insulin Resistance



Metformin
Pioglitazone

Insulin Secretion



Glucose independent

Sulfonylurea
Glinides
Exogenous Insulin

Glucose dependent

DPP-4 Inhibitors
(Alogliptin, Linagliptin,
Saxagliptin, Sitagliptin,
Vildagliptin)

GLP-1 RA (Exenatide,
Liraglutide, Lixisenatide)

Inhibition of Glucose Absorption



α -Glucosidase Inhibitors
(Acarbose,)

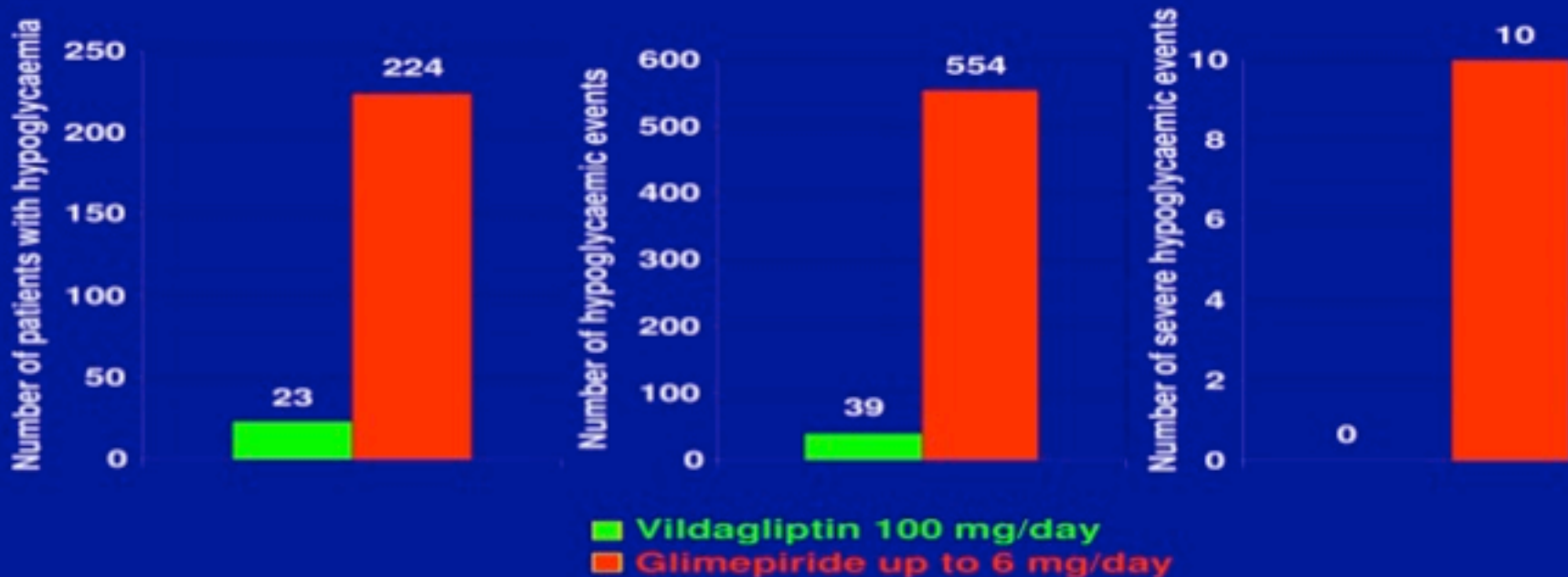


Canaglifozin
Dapagliflozin



Rischio di ipoglicemia e incretine

Incidence and Severity of Hypoglycaemic Events with Vildagliptin or Glimepiride during the 52 week treatment period



MAIN MEAL: lixisenatide in pz con T2DM

Dose di mantenimento ben tollerata nella maggior parte dei pazienti,
indipendentemente dal pasto di somministrazione

Eventi avversi

Parametro, n (%)	Pasto principale (n=225)	Colazione (n=226)
Pazienti con qualunque EA	125 (55,6)	135 (59,7)
Pazienti con qualunque EA grave	7 (3,1)	7 (3,1)
Pazienti con EA causa di decesso*	0	0
Pazienti con EA causa di interruzione	10 (4,4)	11 (4,9)
EA gastrointestinali	55 (24,4)	58 (25,7)
Nausea	33 (14,7)	35 (15,5)
Vomito	6 (2,7)	8 (3,5)
Diarrea	11 (4,9)	7 (3,1)
Ipoglicemia sintomatica**	13 (5,8)	5 (2,2)
Ipoglicemia grave	0	0
Reazioni al sito di iniezione†	9 (4,0)	12 (5,3)
Reazioni allergiche‡		
Asma	0	1 (0,4)
Orticaria	1 (0,4)	0

Pazienti in trattamento con
LIXISENATIDE 20 µg al termine dello studio

95,6%
pasto principale

96,5%
colazione

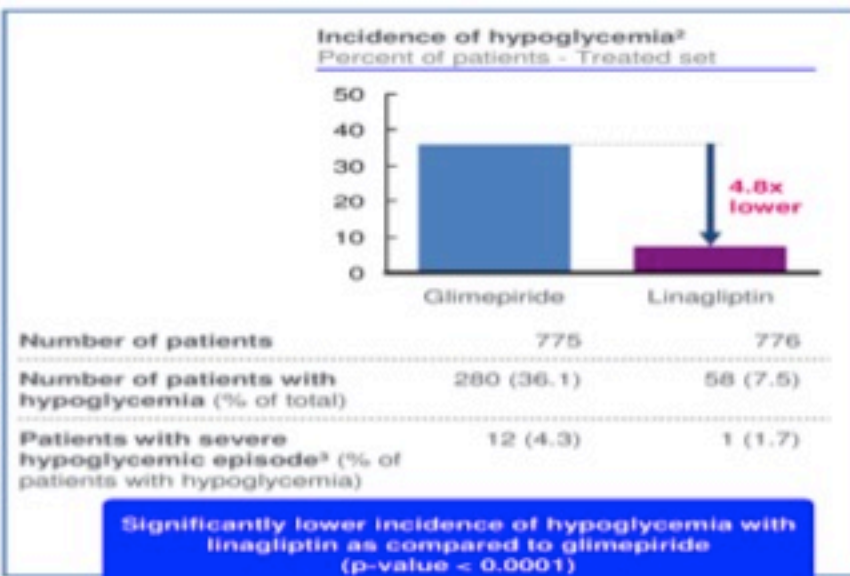
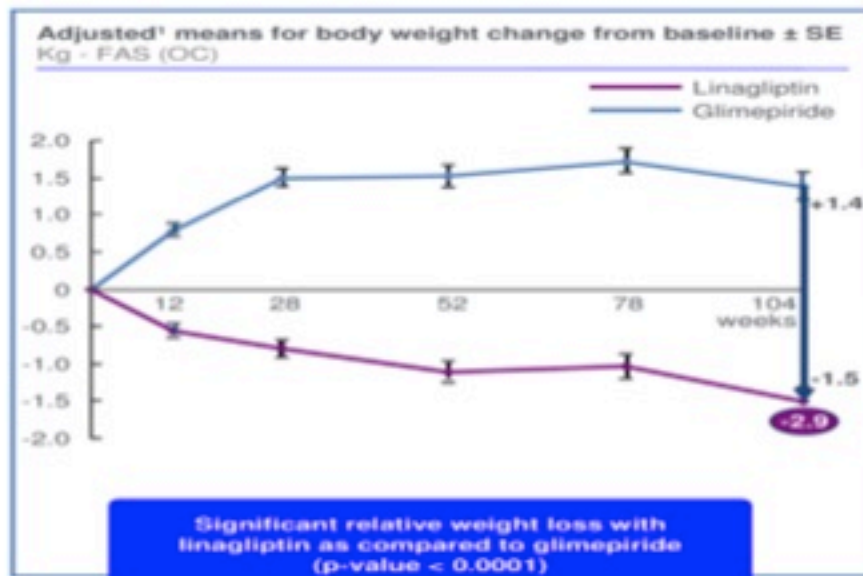
Pazienti che hanno interrotto LIXISENATIDE
per nausea e/o vomito

1,8%
pasto principale

1,3%
colazione



Significant relative weight loss and lower incidence of hypoglycemia with linagliptin compared to glimepiride



¹ Model includes baseline HbA1c, baseline weight, number of prior OADs, treatment, week repeated within patients and week by treatment interaction

² Hypoglycemic episode defined by a blood glucose \leq 70 mg/dL

³ Event requiring assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon or other resuscitative actions

Source: Gallwitz et al. American Diabetes Association, 71th Scientific Sessions, San Diego, CA, June 24-28, 2011; 39-LB



IDF Statement on Personalized Targets and Care in the Glycaemic Management of People with Type 2 Diabetes

Properties of currently available blood glucose lowering agents

	AGIs	Metformin	SUs	Glinides	TZDs	DPP-Inhibitors	GLP 1-agonists	Insulin
Effect on fasting glucose*	0	+++	+++	+	+++	+	+++	++++
Effect on post prandial glucose*	+++	+	++	+++	+	+++	+++	++++
Weight**	0	0	++	+	+++	0	+	++++
Hypoglycemia risk§	0	0	+++	++	+	0	+	++++
Side effects§	++	+	0	0	++++	+	++	0
Cost***	++	+	+	+++	++	+++	++++	variable
Global availability#	++	++++	++++	+	++	+	+	++++
Experience with the medication#	++	++++	++++	++	++	+	+	++++

*Effect: 0 = neutral; + = mild; ++ = moderate; +++ = moderate to marked; ++++ = marked

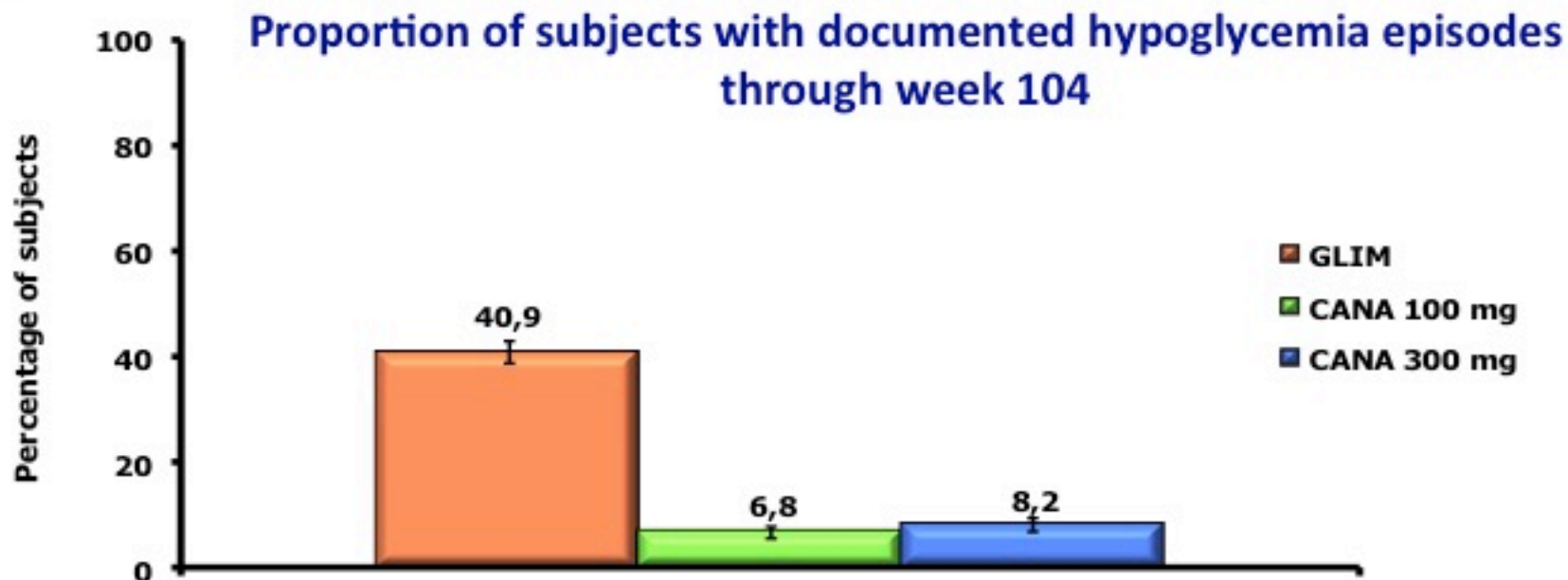
**Effect: - = favourable; 0 = neutral; + = mild gain; ++ = moderate gain; +++ = moderate to marked gain; ++++ = marked gain

§Risk: 0 = neutral; + = mild; ++ = moderate; +++ = moderate to marked; ++++ = marked

***Cost: + = cheap; ++ = quite cheap; +++ = expensive; ++++ = very expensive

#Availability and experience: + = very small; ++ = small; +++ = high; ++++ = very high

There needs to be unequivocal cost-effectiveness advantages to justify the use of more expensive therapies, especially in poor countries



Rates of severe hypoglycemia were lower with CANA 100 and 300 mg relative to GLIM (0.6%, 0.2%, and 3.3%, respectively).



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Rischio di ipoglicemia e insuline



Confronto	Autore	RCT	DM	HBA1c	Ipoglicemie
Analoghi vs Umane	Singh SR, 2009	68	T1	↓ 0.06-0.13%	=
			T2	↓ 0.03-0.13%	=
Analoghi rapidi vs Regolare	Siebenhofer A, 2006	24	T1	↓ 0.1%	- 0.2/mese
			T2	=	- 0.2/mese
	Mannucci E, 2009	13	T2	↓ 0.4%	=
Analoghi basali vs NPH	Horvath K, 2007	8	T2	=	↓
	Monami M, 2008	14	T2	=	OR = 0.46-0.69
	Vardi M, 2008	20	T1	↓ 0.07%	OR = 0.40-0.77
	Monami M, 2009	20	T1	↓ 0.07%	OR = 0.69-0.73
Glargine vs NPH	Bazzano LA, 2008	12	T2	↓ 0.08%	=
	Home PD, 2010		T2		OR = 0.16-0.64
Detemir vs NPH	Szypowska A, 2011	10	T1	↓ 0.07%	OR = 0.66-0.97



Insulina basale ideale

Longer duration of action

Control fasting blood glucose with one injection per day for all individuals

Flat time-action profile

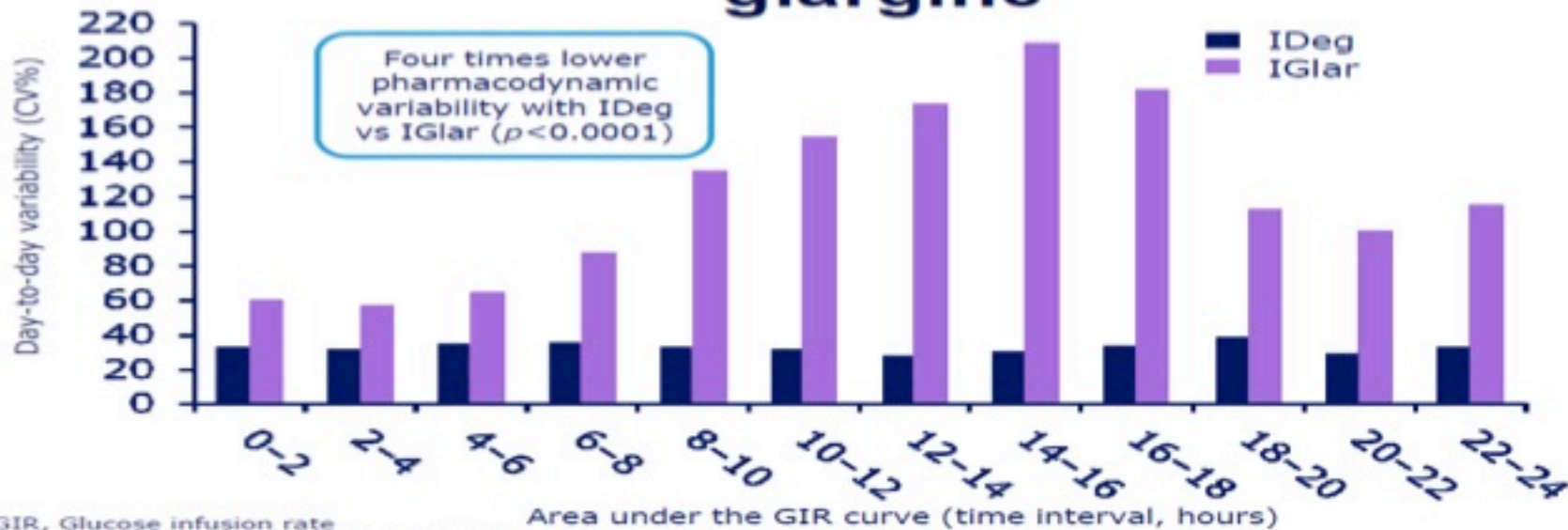
Lower risk of hypoglycaemia

Less day-to-day variability

Potential for titration to lower FPG target without hypoglycaemia



Degludec: variabilità ridotta di 4 volte vs glargine



Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials

R. E. Ratner¹, S. C. L. Gough², C. Mathieu³, S. Del Prato⁴, B. Bode⁵, H. Mersebach⁶, L. Endahl⁶ & B. Zinman⁷

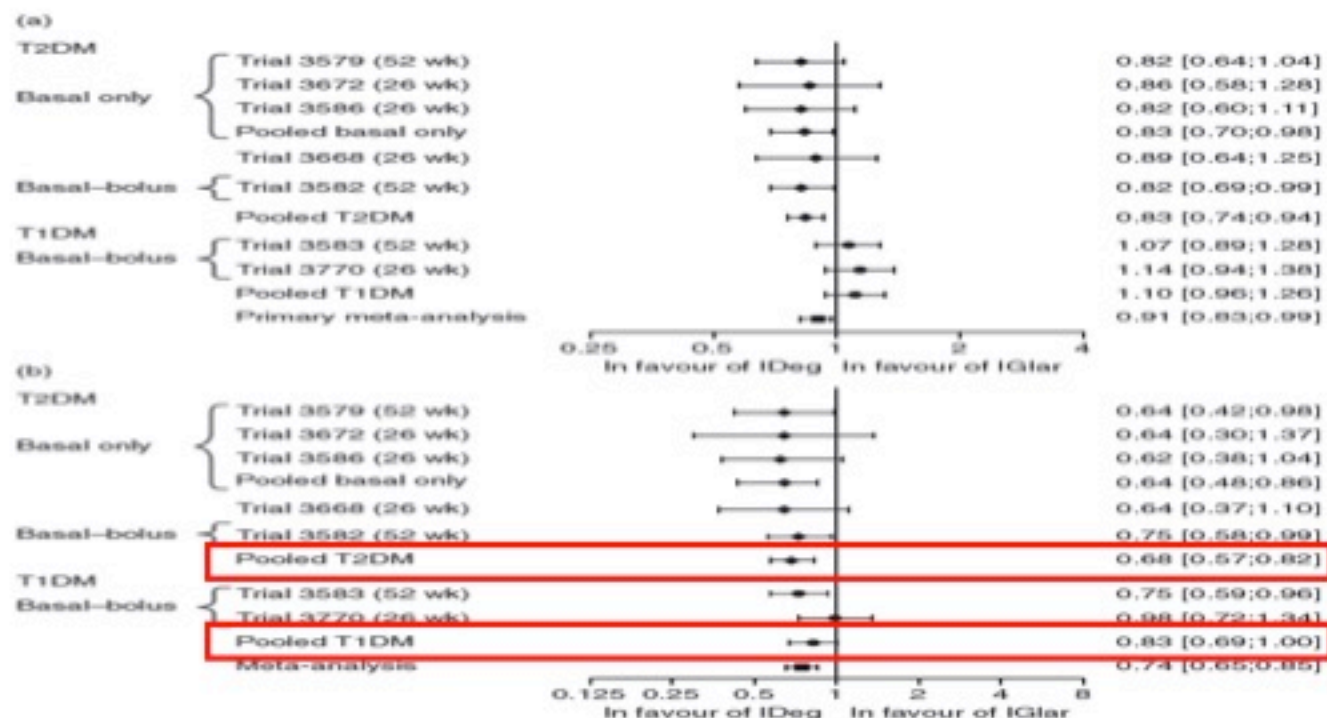
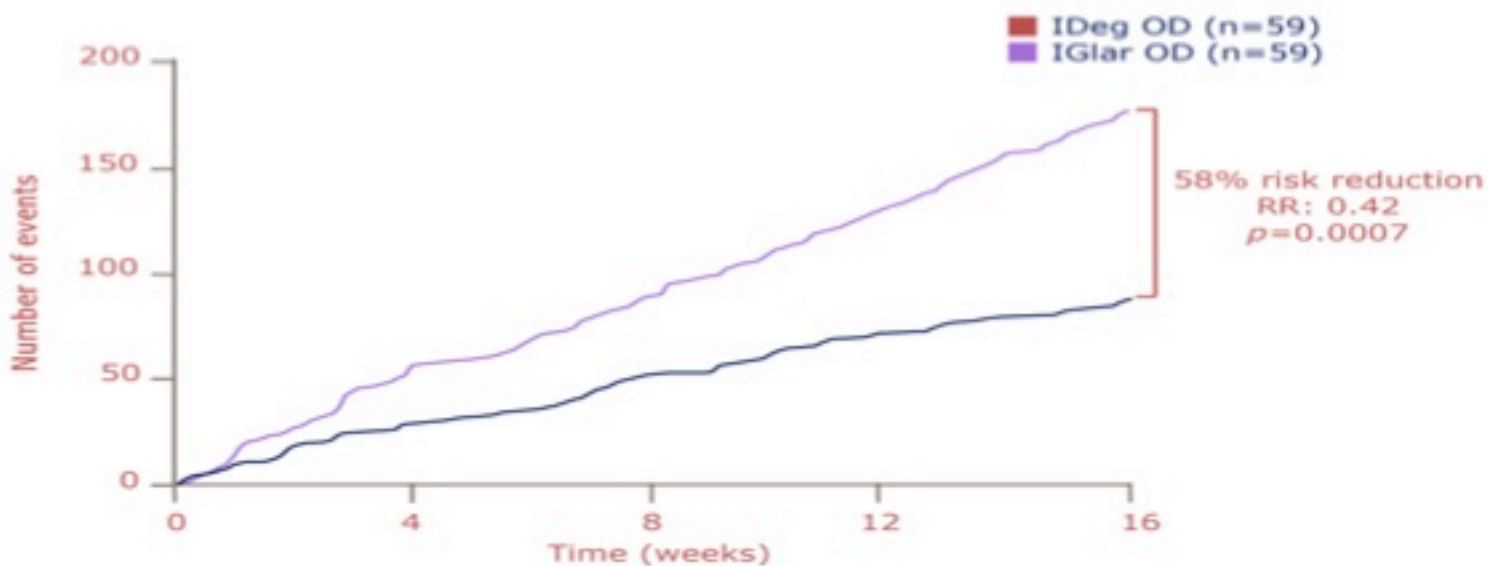


Figure 1. Estimated rate ratios (IDeg/IGlar) and 95% confidence intervals of (a) overall confirmed hypoglycaemic episodes and (b) nocturnal confirmed hypoglycaemic episodes for individual trials.



Hypoglycaemia: nocturnal episodes



Mean cumulative function

Birkeland et al. *Diabetes Care* 2011;34:661-5

U300 is a new long-acting basal insulin with a more even and prolonged PK/PD profile vs Gla-100[®]

Reduction of volume by 2/3



Lantus[®]

U300

Reduction of depot surface by 1/2

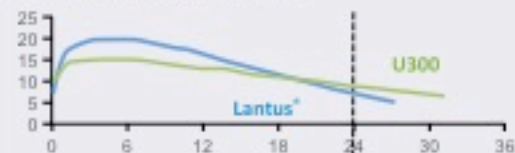


Lantus[®]

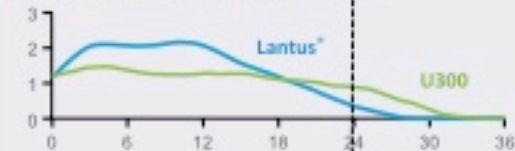
U300

More even and prolonged PK/PD profile

Insulin concentration, $\mu\text{U/mL}$



Glucose infusion rate (GIR), mg/kg/min



Blood glucose, mg/dL



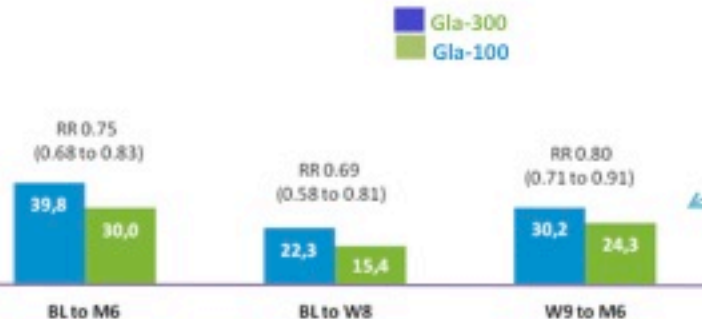
Generally lower confirmed and/or severe hypoglycemia with Gla-300 vs Gla-100 at any time (24 h) and at night

At any time (24 h)

Participants with ≥ 1 confirmed (≤ 70 mg/dL [3.9 mmol/L]) and/or severe hypoglycemia, %



Nocturnal (00:00–05:59 h)



Participants with ≥ 1 confirmed (< 54 mg/dL [3.0 mmol/L]) and/or severe hypoglycemia, %



Relative risk (95% CI)

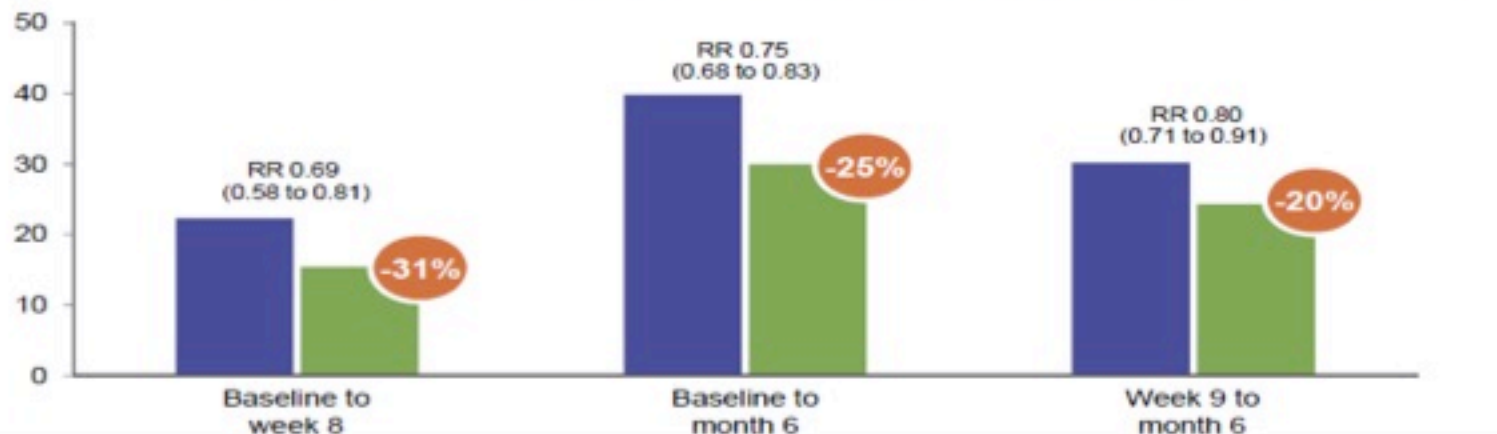
Ritzel R et al. Poster presentation at EASD 2014; Abstract 563 Available at: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18908> Accessed September 2014

Benefit on Nocturnal Hypoglycemia

Nocturnal Hypoglycemia^(1,3)

Pooled analysis of EDITION 1-2-3

% Participants with ≥ 1 Confirmed and/or Severe Hypoglycemia⁽²⁾





Cosa cambia nell'educazione del paziente e del caregiver



IPOGLICEMIA

= **BASSO LIVELLO DI ZUCCHERO NEL SANGUE** (INFERIORE A 60-70 mg%) =

Può manifestarsi così:

- QUANDO IL LIVELLO DI ZUCCHERO È BASSO NEL SANGUE IL CERVELLO MANDA **SEGNALI** AL CORPO:
 - STANCHEZZA, SONNOLENZA, MALESSERE
 - SENSAZIONE DI FAME, SUDORAZIONE
 - TREMORE, DIFFICOLTÀ DI CONCENTRAZIONE
 - MAL DI TESTA, PALTAZIONI, VISTA DFFUSCATA
 - INCUBI NOTTURNI, DIFFICOLTÀ DI RISVEGLIO
 - PALLORE
 - COMPORTAMENTO STRANO - IRRITABILITÀ
 - PERDITA DI COSENENZA
 - CONVULSIONI - EDMA
- NEI CASI GRAVI
- N.B.: IN ALCUNI CASI, L'IPOLICEMIA NON DA SINTOMI

ATTENZIONE!

OGNI PERSONA HA UN PROPRIO SINTOMO D'ALLARME
 ↓
DEVE RICONOSCERLO E LO DEVONO RICONOSCERE I SUOI FAMILIARI PER INTERVENIRE SUBITO

Può manifestarsi perché

- HAI SALTATO O RITARDATO IL PASTO
- HAI MANGIATO POCHE CARBOIDRATI
- HAI FATTO ATTIVITÀ FISICA ESAGERATA
- HAI FATTO ERRORI NELL'ASSUMERE FARMACI O NELL'INIETTARE INSULINA
- HAI BEVUTO ALCOL A STOMACO VUOTO
- HAI ASSUNTO FARMACI CHE INTERFERISCONO CON LA CURA DEL DIABETE

CHE COSA DEVE FARE NEI CASI GRAVI (INCOSCENZA) CHI È CON TE?

- NON FARTI BERE LIQUIDI
- FARTI SCIogliere ZUCCHERO NELLA GENGIVE
- 1 FIALA DI GLUCAGONE IN MUSCOLO (SE L'IPOLICEMIA È DA ALCOL, NON FUNZIONA)
- TI FORTI AL PRONTO SOCCORSO SE LA SITUAZIONE NON MIGLIORA

RICORDA! MACCHINETTA TESSERINO ZUCCHERO **SEMPRE CON TE !!!**

SI DEVE INTERVENIRE COSÌ:

- **FERMATI SUBITO! CONTROLLA LA GLICEMIA**
- **↓ IPOGLICEMIA ≤ 60-70 mg% ↓**
- **SUBITO 15 GR. DI ZUCCHERO**
 = 3 BUSTINE = 4 ZOLLETTE
 = 5-6 CAMELLE FONDENTI
- 200 cc Succo FRUTTA 2/3 LATINA BIBITA 200cc
- SE I SINTOMI MIGLIORANO = HAI FAME, NON MANGIARE
- DOPO 15 MINUTI, RICONTRILLA LA GLICEMIA ANCORA IPO? → RIPRENDI LO ZUCCHERO
- PUOI FARE COSÌ PER TRE VOLTE (15+15+15)
- QUANDO LA GLICEMIA SI È NORMALIZZATA E MANCA PIÙ DI 1 ORA AL PASTO, MANGIA ZUCCHERI COMPLESSI (PANINO, 4 FETTE...)

ATTENZIONE!

SE DOPO I PRIMI 3 MINUTI DALL'ASSUNZIONE DELLO ZUCCHERO I SINTOMI PERDURANO, RIPRENDI SUBITO LO ZUCCHERO PER LA 2ª VOLTA, POI CONTROLLA OGNI 15 MIN

N.B.: IL DIABETICO IN CURA SOLO CON LA DIETA NON RISCHIA IPOGLICEMIA

Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society

ELIZABETH R. SEAQUIST, MD¹

JOHN ANDERSON, MD²

BELINDA CHILDS, ARNP, MN, BC-ADM, CDE³

PHILIP CRYER, MD⁴

SAMUEL DAGOGO-JACK, MD, MBBS, MSc⁵

LISA FISH, MD⁶

SIMON R. HELLER, MD⁷

HENRY RODRIGUEZ, MD⁸

JAMES ROSENZWEIG, MD⁹

ROBERT VIGERSKY, MD¹⁰

Nonostante la ricerca relativa alla influenza della educazione all'autogestione sull'incidenza o la prevenzione di ipoglicemia sia limitata

Vi è tuttavia una chiara evidenza che l'educazione migliora i risultati dei pazienti

Automonitoraggio glicemico nel diabete tipo 2 non insulino-trattato

- I risultati dagli studi sull'automonitoraggio glicemico (AG) nel diabete tipo 2 non insulino-trattato sono contraddittori a causa delle differenze del disegno degli studi, delle popolazioni e degli interventi utilizzati.
- I dati ottenuti dagli RCT, comunque, indicano che l'AG è probabilmente un'efficace strumento per l'autogestione solo quando i risultati sono raccolti e analizzati dal curante e/ o dalla persona con diabete per modificare in modo attivo i comportamenti e/ o correggere i trattamenti.





Bologna, 10-11 febbraio 2017

Autocontrollo della glicemia a suo ruolo rispetto al controllo metabolico



ITALIAN CHAPTER



Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review

C Clar, K Barnard, E Cummins, P Royle
and N Waugh for the Aberdeen Health
Technology Assessment Group

Health Technol Assess 2010; 14 (12): 1-140



L'automonitoraggio della glicemia può migliorare il controllo glicemico **solo** nel contesto di **un appropriato programma di educazione** – sia per i pazienti che per i medici e gli **infermieri** – che insegni a rispondere ai valori rilevati in termini di variazioni dello stile di vita e del trattamento



- **Educazione del paziente** → empowerment → miglioramento degli outcome

Seaquist ER, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the ADA and ES. JCEM 2013; 98: 1845-59

- I pazienti a rischio di ipoglicemia, in trattamento cioè con farmaci **poglicemizzanti orali o con insulina**, vanno educati a **riconoscere** e a **trattare** in modo adeguato la comparsa di episodi di ipoglicemia **(Livello VI, Forza B)**



Obiettivi educativi

sapere

Cosa è l' ipoglicemia
Quali sono i sintomi ed i segni
Quali sono le cause
Come si tratta
Come si previene

saper fare
e
saper essere

Riconosce precocemente l' ipoglicemia
La sa trattare in modo adeguato
Sa mettere in atto strategie per prevenirla
Ha sempre con sé lo zucchero
Ha con sé il tesserino di diabetico
Informa i familiari (glucagone)



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Cosa cambia nell'educazione del paziente e del caregiver



**.... e allora
si deve cambiare?
e se sì in cosa?**

nella nostra visione dell'ipoglicemia

nella modalità dell'educazione



Bologna, 10-11 febbraio 2017

IPOGLICEMIA



Complicanza acuta

....ma non solo



Bologna, 10-11 febbraio 2017

IPOGLICEMIA



**Fattore di rischio
cardio-vascolare**

**e di
disfunzione cognitiva**

**importante causa di
variabilità glicemica**



**Modifica
delle argomentazioni
con cui presentiamo
il problema al paziente
e con cui
motiviamo l'importanza
della prevenzione**



Modifica nella raccolta delle informazioni sul numero e sulla gravità degli eventi

Il paziente diventerà più
consapevole del problema e
potrà osservare i suoi progressi



Conclusioni

There is increasing Evidence that Hypoglycemia has to be avoided in Risk Situations of Patients with Type 2 Diabetes

- Long duration of Diabetes/Macrovascular Complications
- Acute Myocardial Infraction/Stroke
- Impaired Renal Function (Chronic Kidney Disease)
- Coronary Revascularisation
- Intensive Care Unit (CCU)
- Unawareness to Hypoglycemia
- High Age with Hypovigilance



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Gestire l'ipoglicemia = Prevenire l'ipoglicemia



ITALIAN CHAPTER



- Scelta del target glicemico (“meno stringente”)
- Educazione del paziente e/o del caregiver
- Migliore gestione dell'autocontrollo glicemico
- Scelta dei nuovi farmaci (più “save”)
- Sorveglianza clinica