



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Controllo dei parametri glicemici

Francesca GARINO

SSD Malattie Endocrine e Diabetologia
ASL TO3

Minicorso Metabolico 3 *con SIN*

Diabete, insufficienza renale e malattia cardio-vascolare

Moderatori: Silvio Settembrini (NA), Luca Di Lullo (RM)

1. Real clinical practice (Alessandra Fusco, NA)
2. Nefropatia diabetica, stadiazione della funzione renale e rischio cardiovascolare (Luca Di Lullo, RM)
3. Controllo dei parametri glicemici (Francesca Garino, TO)
4. Controllo dei parametri lipidici (Francesca Provenzano, PA)
5. Farmaci in nefroprotezione: a che punto siamo? (Luca De Nicola, NA)
6. Take home messages (Silvio Settembrini, NA)





Roma, 8-11 novembre 2018

Agenda



ITALIAN CHAPTER



Quali obiettivi Come raggiungerli



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



**Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2018**

AAACE/ACE Consensus Statement



**CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF
CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF
ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES
MANAGEMENT ALGORITHM – 2018 EXECUTIVE SUMMARY**

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



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)



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



AAACE/ACE Consensus Statement

CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM – 2018 EXECUTIVE SUMMARY



OBIETTIVI PER IL CONTROLLO GLICEMICO



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

The hemoglobin A1C (A1C) target should be individualized based on numerous factors such as age, life expectancy, comorbid conditions, duration of diabetes, risk of hypoglycemia or adverse consequences from hypoglycemia, patient motivation, and adherence. An A1C level of $\leq 6.5\%$ is considered optimal if it can be achieved in a safe and affordable manner, but higher targets may be appropriate for certain individuals and may change for a given individual over time.



Roma, 8-11 novembre 2018



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



ITALIAN CHAPTER



6-6.5% purchè senza rischiare ipoglicemie

Considerando tutti i dati, l'evidenza è a favore dell'individualizzazione degli obiettivi glicemici. Negli adulti con DM2 di recente insorgenza senza CVD clinicamente rilevante, una HbA1c fra 6% e 6.5%, se raggiungibile senza ipoglicemie importanti o altre conseguenze avverse, può ridurre il rischio a lungo termine di complicanze micro- e macrovascolari.

Un obiettivo di HbA1c meno stringente può essere accettabile nei pazienti più anziani e in quelli a maggior rischio di ipoglicemia. Un obiettivo di HbA1c fra 7.0% e 8.0% è appropriato nei pazienti con anamnesi positiva per gravi ipoglicemie, aspettativa di vita limitata, nefropatia avanzata o complicanze macrovascolari, comorbilità importanti, o DM2 di lunga durata in cui l'obiettivo di HbA1c è difficile da raggiungere nonostante i tentativi. Va comunque garantito che il paziente non abbia polidipsia, poliuria, polifagia o altri sintomi associati a iperglicemia.

7-8% se ridotta aspettativa di vita,
ipoglicemie o complicanze severe



Roma, 8-11 novembre 2018



Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2018



ITALIAN CHAPTER

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.

IB

Target generale: 53 → 48 mmol/mol

- diabete tipo 1 senza complicanze

- diabete tipo 2 con basso rischio di ipoglicemie

Se diabete tipo 1 con complicanze target 53



Se ridotta aspettativa di vita target più elevato (64 mmol/mol?)

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

Farmaci a rischio di ipoglicemie:

48-58 mmol/mol

Rischi connessi all'ipoglicemia:

target < 64 mmol/mol



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

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

Providers might reasonably suggest more stringent A1C goals (such as $<6.5\%$ [48 mmol/mol]) for selected individual patients if this can be achieved without significant hypoglycemia or other adverse effects of treatment (i.e., polypharmacy). Appropriate patients might include those with short duration of diabetes, type 2 diabetes treated with lifestyle or metformin only, long life expectancy, or no significant cardiovascular disease. **C**



Non solo emoglobina glicata..



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Glicemia a digiuno	< 110 mg/dL (6.1 mmol/L)
Glicemia post-prandiale a 2-h	< 140 mg/dL (7.8 mmol/L)

AACE/ACE Consensus Statement



CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM – 2018 EXECUTIVE SUMMARY

bisogna mirare a una glicemia basale = 122 mg/dL,



ITALIAN CHAPTER



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

È preferibile, qualora sia possibile farlo senza eccessivi rischio 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



Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018

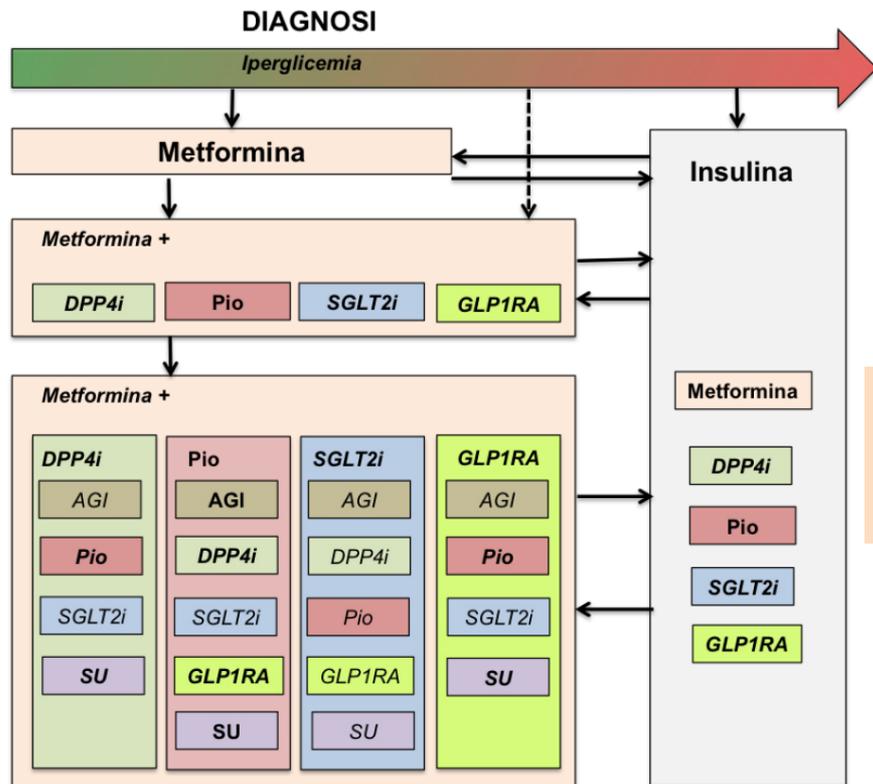


Come raggiungere gli obiettivi?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



La scelta del farmaco antidiabetico influisce su mortalità ed eventi cardiovascolari nei soggetti che hanno già avuto un evento. Metformina, pioglitazone, SGLT2 inibitori e GLP1-RA agonisti hanno evidenze a favore in questo senso. **IB**

Tra i farmaci ipoglicemizzanti, gli SGLT-2 inibitori sembrano ridurre la progressione da micro a macroalbuminuria ma, soprattutto, rallentare il declino del GFR nel tempo, mentre i GLP-1 analoghi hanno dimostrato un prevalente effetto sulla micro-macroalbuminuria



Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2018

Glycemic Control Algorithm



INDIVIDUALIZE GOALS

A1C ≤ 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

LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

Entry A1C ≥ 7.5%

Entry A1C > 9.0%

MONOTHERAPY*

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

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

DUAL THERAPY*

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

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

TRIPLE THERAPY*

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

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

SYMPTOMS

NO YES

DUAL Therapy

OR

TRIPLE Therapy

INSULIN ± Other Agents

ADD OR INTENSIFY INSULIN

Refer to Insulin Algorithm

LEGEND

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

PROGRESSION OF DISEASE

LEADER Liraglutide e riduzione cause di morte CV; miglioramento endpoint microvascolari
ELIXA sicurezza CV di lixisenatide
EXSCEL sicurezza CV di exenatide settimanale; riduzione di rischio del 14% di morte per tutte le cause (n.s.)

CANVAS, EMPAREG, CVD-REAL effetto di classe favorevole degli SGLT-2-in relativamente alla protezione CV e renale.

TECOS, EXAMINE sicurezza CV sitagliptin e alogliptin



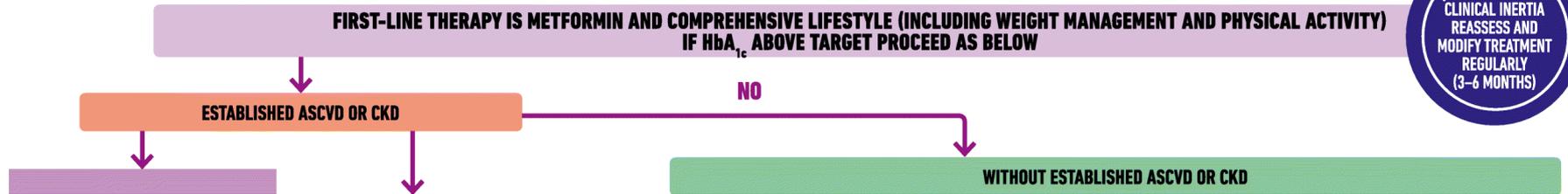
Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

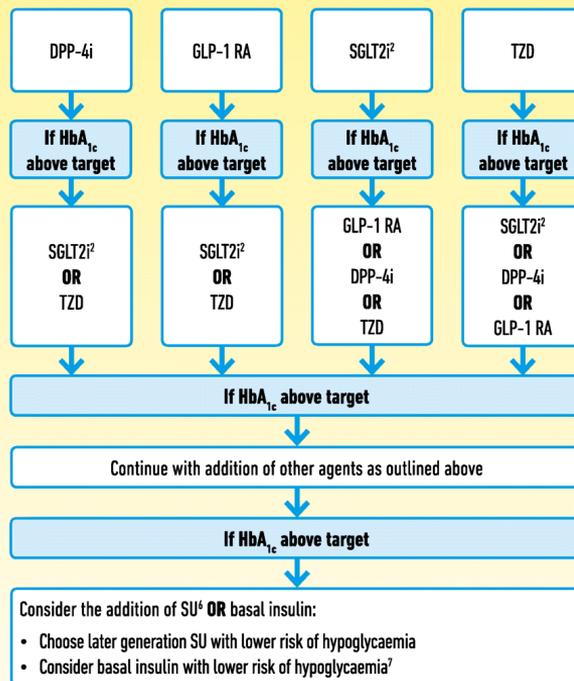




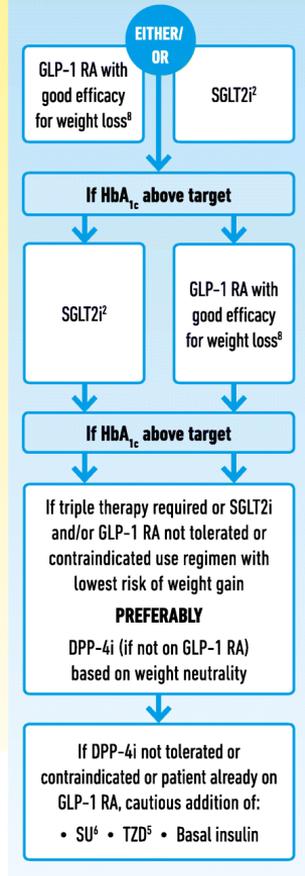
WITHOUT ESTABLISHED ASCVD OR CKD

ITALIAN CHAPTER

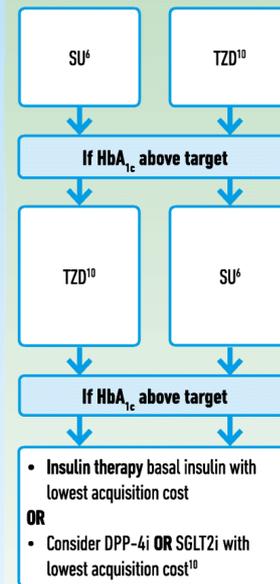
COMPELLING NEED TO MINIMISE HYPOGLYCAEMIA



COMPELLING NEED TO MINIMISE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS



COST IS A MAJOR ISSUE⁹⁻¹⁰



- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
- Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
- If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)



EASD

European Association for the Study of Diabetes



ITALIAN CHAPTER

ESTABLISHED ASCVD OR CKD

ASCVD PREDOMINATES

EITHER/
OR

GLP-1 RA
with proven
CVD benefit¹

SGLT2i with
proven CVD
benefit¹,
if eGFR
adequate²

If HbA_{1c} above target

If further intensification is required or patient is now unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV safety:

- Consider adding the other class (GLP-1 RA or SGLT2i) with proven CVD benefit
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin⁴
- TZD⁵
- SU⁶

HF OR CKD PREDOMINATES

PREFERABLY

SGLT2i with evidence of reducing HF and/or CKD progression in CVOTs if eGFR adequate³

OR

If SGLT2i not tolerated or contraindicated or if eGFR less than adequate² add GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

If HbA_{1c} above target

- Avoid TZD in the setting of HF
- Choose agents demonstrating CV safety:
- Consider adding the other class with proven CVD benefit¹
 - DPP-4i (not saxagliptin) in the setting of HF (if not on GLP-1 RA)
 - Basal insulin⁴
 - SU⁶

1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

Roma, 8-11 novembre 2018



EASD European Association for the Study of Diabetes



Roma, 8-11 novembre 2018

Tra tutti questi algoritmi..



ITALIAN CHAPTER



Differenze:

Approccio by step (ADA/EASD)
Approccio combinato (AAACE/ACE)
Approccio misto (AMD/SID)

Posizionamento delle singole classi di farmaci

Aspetti comuni:

Metformina in prima linea

SU sempre più marginali

Orientamento verso farmaci a minor rischio ipoglicemico

Riduzione del rischio CV e nefroprotezione come ulteriori criteri di scelta dei farmaci



Roma, 8-11 novembre 2018

THM parametri glicemici



ITALIAN CHAPTER



Approccio sempre più personalizzato al paziente

Target in funzione non solo delle caratteristiche del paziente (durata di malattia, aspettativa di vita, complicanze) ma anche del farmaco che si usa per ottenerlo

Nella scelta dei farmaci il potere ipoglicemizzante conta, ma è solo uno (e forse non il principale) aspetto da considerare

L'impiego di una classe di farmaci rispetto a un'altra non è indifferente (rischio ipoglicemico, cardio e/o nefroprotezione)