



Roma, 8-11 novembre 2018

# Minicorso Metabolico 4 con *FADOI*, *FIMMG* e *SIMG*



ITALIAN CHAPTER



## Dimissione ospedaliera del paziente diabetico: i punti chiave

*Moderatori: M. Grandi, G. Medea, A. Pizzini*

1. Real clinical practice *B. Pirali*
2. Come inquadrare il paziente alla dimissione *S. Acquati*
3. Scelta della terapia ipoglicemizzante *C. Coccaro*
4. La terapia dei fattori di rischio associati *G. Beltramello*
5. La presa in carico ambulatoriale *A.R. Angioni*
6. Take home messages *G. Borretta*



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

# Real clinical practice

**Barbara Pirali**

**Endocrinologia e Diabetologia**

**Castellanza (VA)**



Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Practice

## Biagio, 65 anni



ITALIAN CHAPTER



### Anamnesi Familiare:

Familiarità per diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari (padre con DM2 dall'età di 50 anni e IMA a 65 anni)

### Anamnesi fisiologica:

Libero professionista, fumatore (10 sgtt al giorno dai 25 anni), scarsa attenzione alla dieta, regolare attività fisica aerobica (cammina 30 min al giorno)

### Anamnesi patologica remota:

#### DM2 da circa 10 anni, in follow-up diabetologico annuale

Iperensione arteriosa in terapia da circa 15 anni,  
ateromasia carotidea non critica,  
ipercolesterolemia in terapia da circa 8 anni

In terapia con

Metformina + Sitagliptin 1000/50 mg : 1 cp pranzo e cena

Gliclazide 60 mg RM: 1 cp a colazione

Ramipril 5 mg, Amlodipina 10 mg, Simvastatina 20 mg





# Real Practice



## Esame obiettivo

**Peso: 93 kg,  
altezza: 175 cm**

**BMI: 30.3 kg/m<sup>2</sup>  
CV: 115 cm**

**PA: 140/85**

## Screening complicanze:

**ECG: ndp**

**Ecodoppler TSA: ateromasia carotidea 35%**

**Fundus oculi: RD background stabile**

**Microalbuminuria: positiva**

**Nega ipoglicemie ma non effettua automonitoraggio domiciliare**

	1/2016	1/2017	2/2018
Glicemia	130	145	170
HbA1c	7.5%	7.9%	7.8%
Colesterolo TOT	178	195	186
HDL	35	34	35
Trigliceridi	167	178	155
LDL	110	125	120
Creatinina/ Clearance calcolata CKD- EPI	0.8 / 97.7	0.9 / 85	0.85 / 90.5
GOT/GPT	35/36	40/41	38/31
Esame urine	ndp	ndp	ndp



**Compenso glicemico non ottimale  
LDL e trigliceridi non ottimali  
Elevato rischio cardiovascolare**



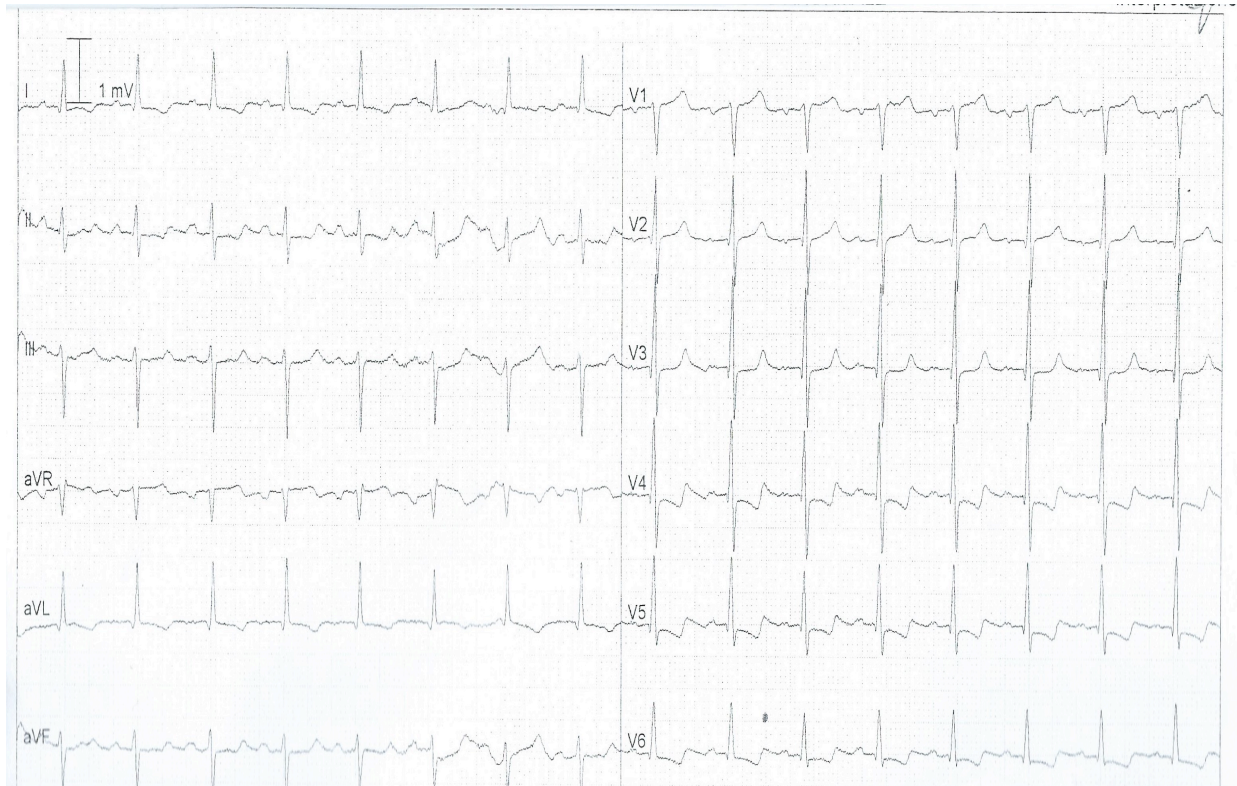
Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Practice



ITALIAN CHAPTER

**Episodio di precordialgia con nausea e vomito. Controllo DTX domiciliare: 320. Decide pertanto di recarsi in PS.**



**PA 165/90**

**TI 100 ng/l, CK-MB 7.3 ng/ml**

**ECG: sovraccarico VS +  
ischemia antero-laterale**

**RX torace: congestione ilare**

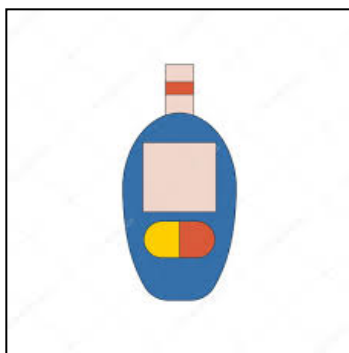
**Diagnosi di SCC. Indicazione a coronarografia ed eventuale PTCA.**

**Ricoverato in cardiologia.**



## RICOVERO IN CARDIOLOGIA

- **Sospesa terapia ipoglicemizzante orale in atto ed intrapresa terapia insulinica basal-bolus**
- **Effettuato PTCA + stent. Ottimizzata terapia ipotensiva e con statine, intrapresa terapia anti-aggregante.**



A digiuno	Prima di pranzo	2h dopo pranzo	Prima di cena	2h dopo cena
150	145	185	122	201
135	140	190	135	185
175	185	228	130	248

- **Terapia diabetologica: Insulina lispro 7 UI a colazione, 14 UI a pranzo, 12 UI a cena + Insulina Glargine 24 UI bedtime**



Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Practice



ITALIAN CHAPTER

**In dimissione: richiesta valutazione diabetologica 2 giorni prima della dimissione per impostare terapia domiciliare**

## Esame obiettivo

**Peso 85 kg, altezza 175 cm, BMI 27.7 kg/m<sup>2</sup>  
CV 105 cm, PA 130/85**

## Esami ematochimici

**Glicemia a digiuno: 154 mg/dl; HbA1c: 9%,  
ALT, emocromo nella norma  
Creatinina: 1.2 mg/dl; clearance CKD-EPI: 60.8 ml/min/1.73m<sup>2</sup>  
Elettroliti nella norma**

**Esame urine ndp; Microalbuminuria 80**

**TERAPIA: Valsartan 320 mg, Amlodipina 5 mg, Furosemide 25 mg, bisoprololo 2.5 mg, Atorvastatina 80 mg, ASA, ticagrelor.  
TP INSULINICA BASAL BOLUS??**





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



# Come inquadrare il paziente alla dimissione

*Silvia Acquati*

*UO Endocrinologia e mal metaboliche*

*Direttore: Dott. M. Nizzoli*

*Ospedale Morgagni Pierantoni*

*Forlì, AUSL Romagna*





Roma, 8-11 novembre 2018

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



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

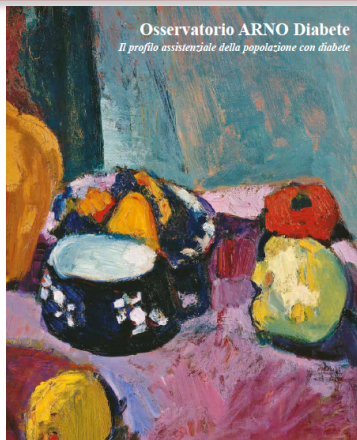


# Ospedalizzazione nei diabetici



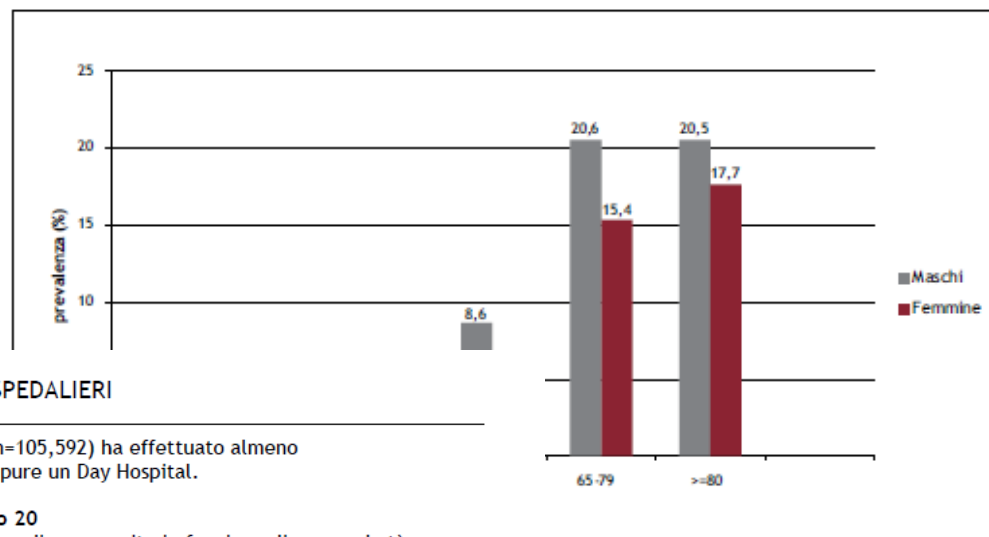
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Osservatorio ARNO Diabete  
Il profilo assistenziale della popolazione con diabete

Grafico 3  
Prevalenza del diabete in funzione del sesso e dell'età



## RICOVERI OSPEDALIERI

Il 16,5% dei pazienti con diabete (n=105,592) ha effettuato almeno un ricovero ordinario oppure un Day Hospital.

Grafico 20  
Percentuale ricoverati (ordinari e DH) e spesa media pro capite in funzione di sesso ed età

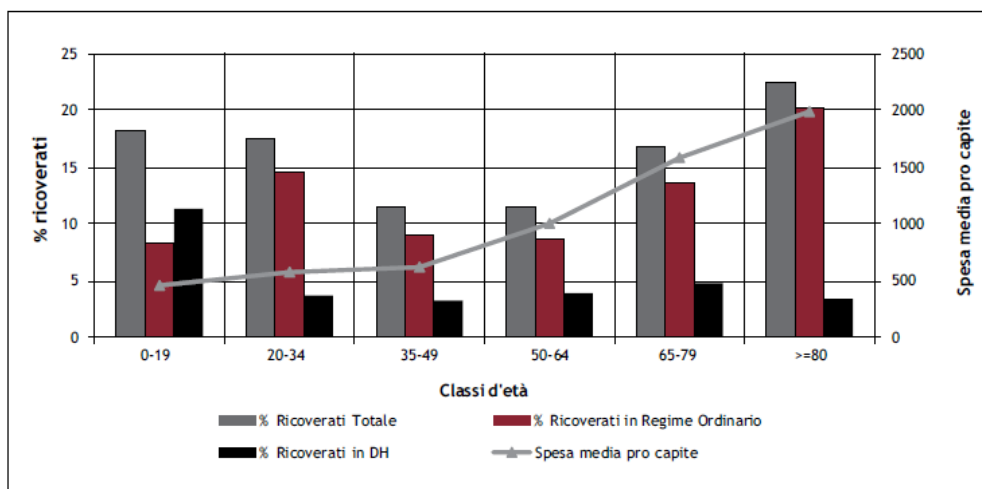
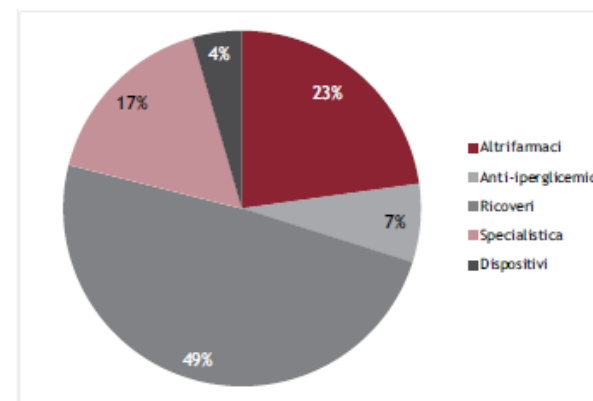


Grafico 4  
Composizione percentuale della spesa (basata sulle tariffe)





**I diabetici presentano un rischio aumentato del 40% di riammissione entro 90 gg (Dungan K, Endocr Pract 2014)**

---

## **PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER RIAMMISSIONE A 30 gg**

Durata del ricovero

Presenza di complicanze micro-macroangiopatiche

Numero di comorbidità

Terapia insulinica prima del ricovero

Follow up a 30 gg



## Innanzitutto valutare Hba1c

Table 2—Change in HbA<sub>1c</sub>, daily blood glucose, and frequency of hypoglycemia after hospital discharge

	All patients	OAD	OAD + basal	Basal bolus	Basal alone	<i>P</i>
Patients, <i>n</i> (%)	224	81 (36)	61 (27)	54 (24)	20 (9)	
HbA <sub>1c</sub> on admission, % (mmol/mol)	8.7 ± 2.5 (72 ± 27)	6.9 ± 1.5 (52 ± 16)	9.2 ± 1.9 (77 ± 21)	11.1 ± 2.3 (98 ± 25)	8.2 ± 2.2 (66 ± 24)	<0.001
HbA <sub>1c</sub> at 4 weeks, % (mmol/mol)	7.9 ± 1.7 (63 ± 24)*	7.0 ± 1.4 (53 ± 15)	8.0 ± 1.4 (64 ± 15)*	8.8 ± 1.8 (73 ± 20)*	7.7 ± 1.7 (61 ± 24)	<0.001
HbA <sub>1c</sub> at 12 weeks, % (mmol/mol)	7.3 ± 1.5 (56 ± 16)*	6.6 ± 1.1 (49 ± 12)	7.5 ± 1.6 (73 ± 18)*	8.0 ± 1.6 (64 ± 18)*	6.7 ± 0.8 (50 ± 9)	0.003
Fasting BG at 4 weeks, mg/dL	142 ± 35	136 ± 23	138 ± 36	154 ± 39	142 ± 50	0.28
Fasting BG at 12 weeks, mg/dL	137 ± 29	134 ± 26.9	135 ± 28	145 ± 34	129 ± 22	0.71
Patients with BG <70 mg/dL, <i>n</i> (%)	62 (29)	17 (22)	17 (30)	23 (44)	5 (25)	0.039
Patients with BG <40 mg/dL, <i>n</i> (%)	7 (3)	3 (4)	0 (0)	3 (6)	0 (0)	0.69

Data are means ± SD unless otherwise indicated. Basal insulin = glargine. Bolus = glusiline insulin. BG, blood glucose. \**P* < 0.01 vs. baseline value.

**La misurazione di HbA<sub>1c</sub> all'ingresso è utile nell'indirizzare il trattamento alla dimissione in pazienti diabetici di tipo 2 ricoverati in reparti medici e chirurgici**



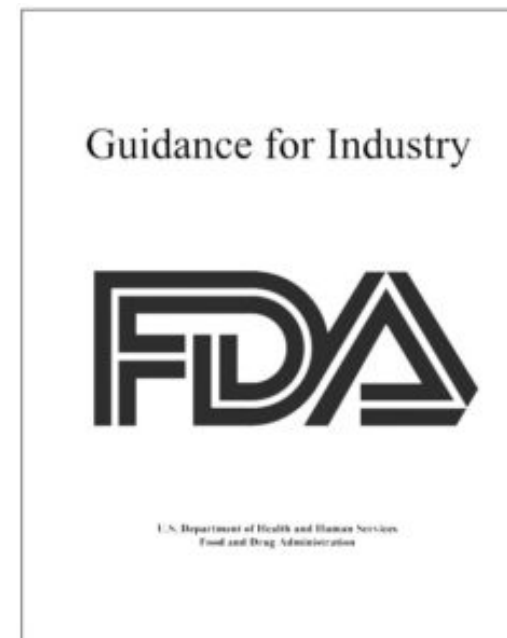
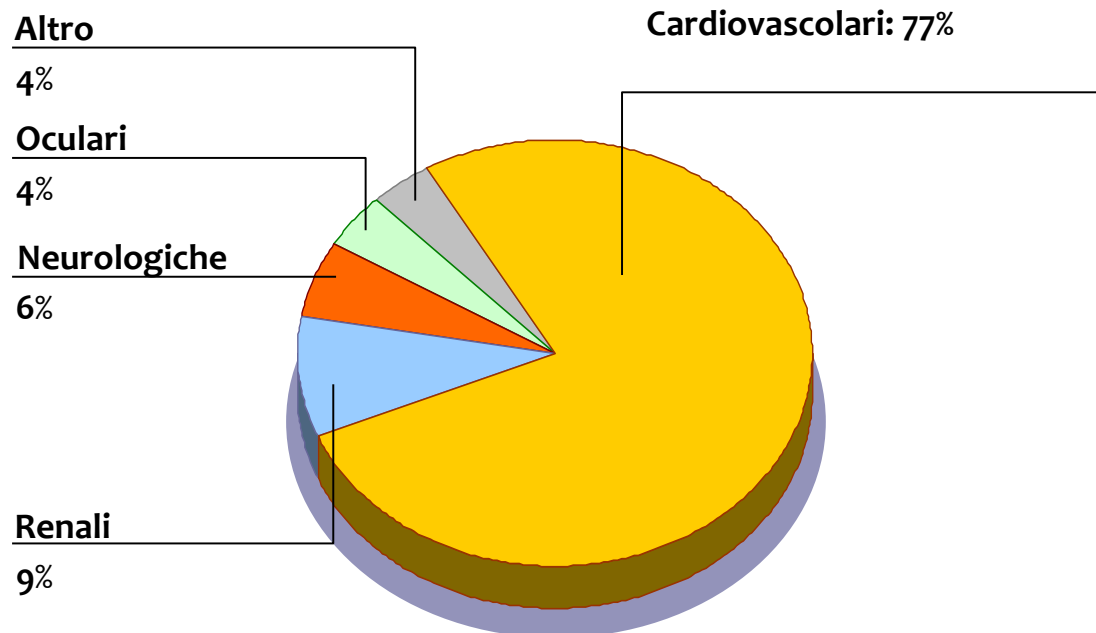
Roma, 8-11 novembre 2018

# Inquadramento del rischio cardiovascolare



ITALIAN CHAPTER

## Complicanze croniche del diabete mellito



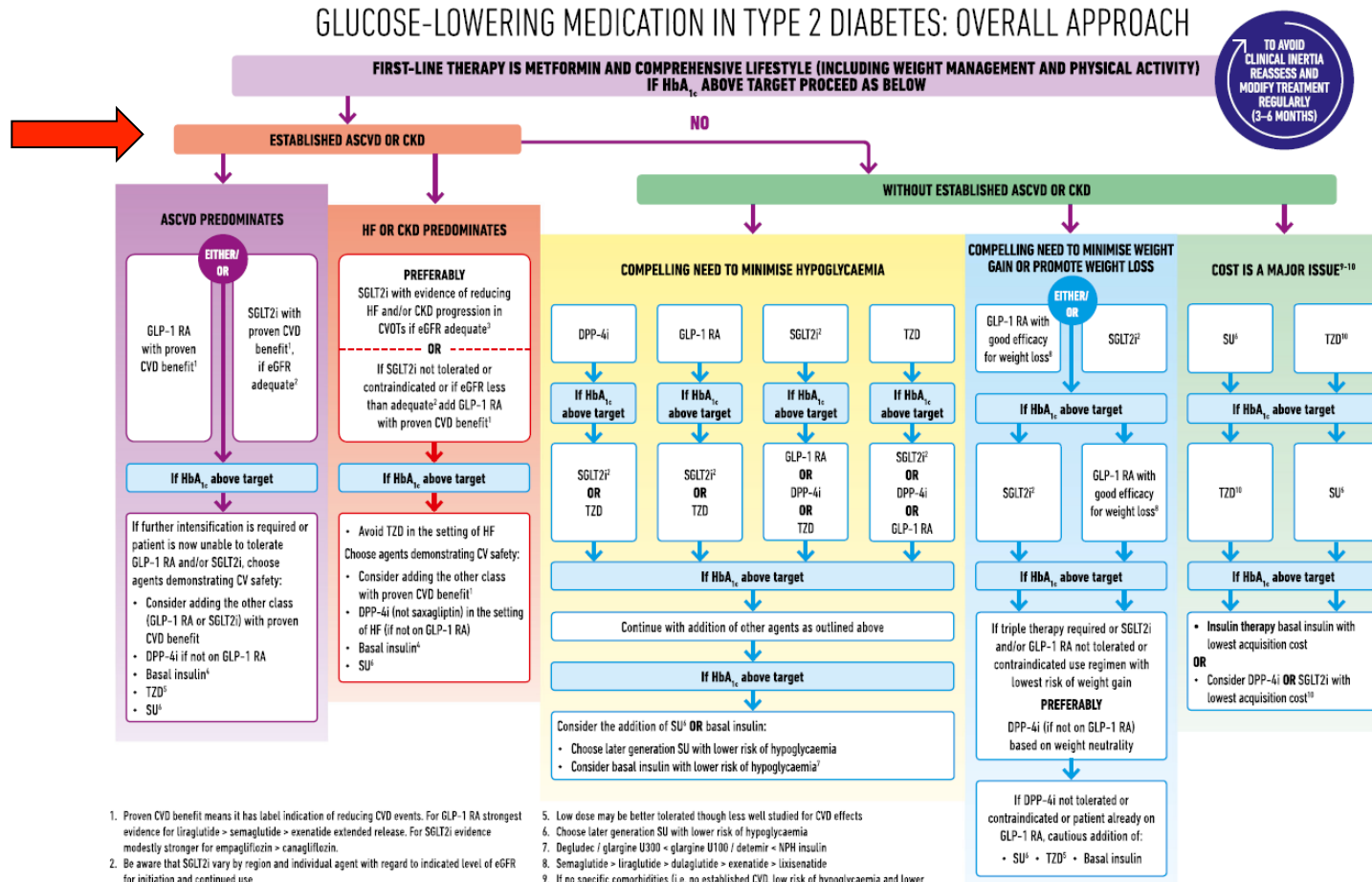
La malattia aterosclerotica condiziona i 2/3 della mortalità della popolazione diabetica:

- 40% cardiopatia ischemica
- 15% altre cardiopatie, in particolare lo scompenso cardiaco
- 10% Stroke



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

## GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



- 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.
- Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
- Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
- 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)
- Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Fig. 2 Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach



Roma, 8-11 novembre 2018

... attenzione alla retinopatia diabetica



ITALIAN CHAPTER



- **Effect of rapid glycemic control on progression of diabetic retinopathy. J Ophthalmol 1992.**
- **Severe worsening of diabetic retinopathy following bariatric surgery. Ophthalmic surg lasers imaging retina 2013.**
- **Microvascular complications associated with rapid improvements in glycemic control in diabetes. Curr Diab Rep 2017.**



## ... e al rene

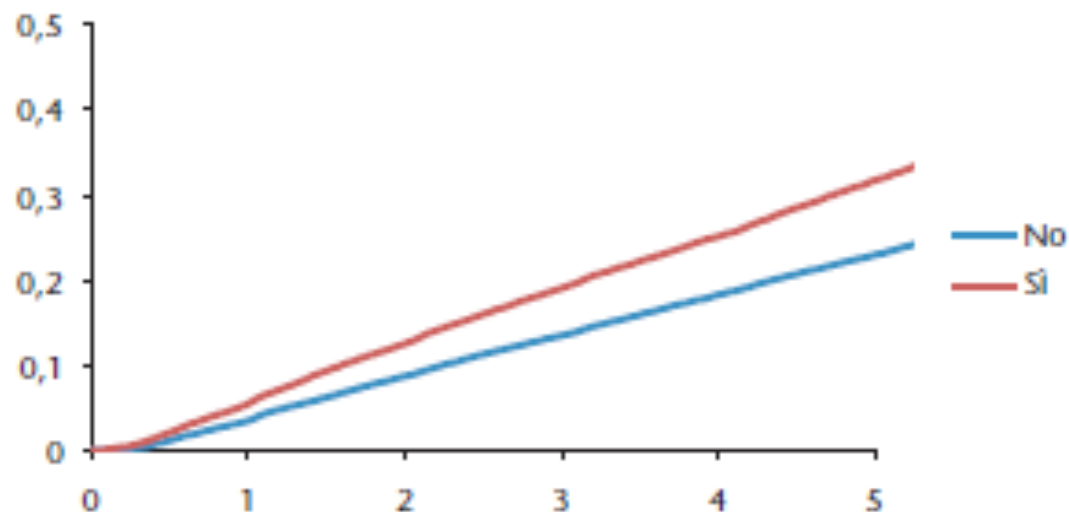


le Monografie degli Anni AMD 2012

Focus su:  
**PROGRESSIONI DEL DANNO RENALE**  
SVILUPPO DI MICRO/MACROALBUMINURIA E DI INSUFFICIENZA RENALE

A. Ceriello, S. De Cosmo, S. Gentile, C.B. Giorda, A. Nicolucci, F. Pellegrini, R. Pontremoli, M.C. Roszi, G.T. Russo

### Incidenza cumulativa di GFR <60 ml/min in accordo alla presenza di micro/macroalbuminuria



		IR	IRR	IC 95% IRR
MAU	NO	5,4	1	
	SI	7,9	1,46	1,42-1,50

**Nei soggetti con micro/macro, 8% all'anno sviluppa IRC con un eccesso di rischio del 46% rispetto ai normoalbuminurici**





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

## GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

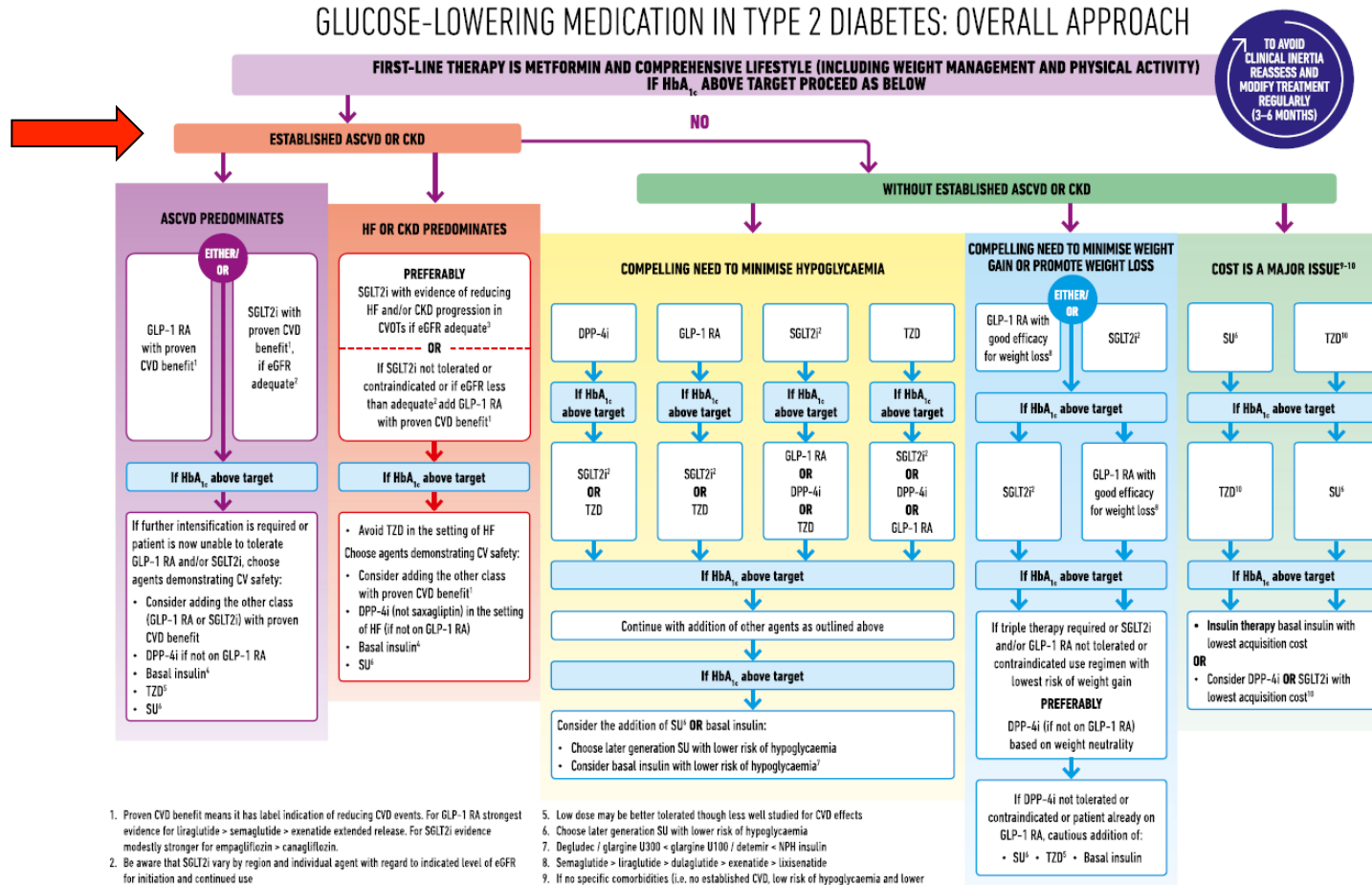


Fig. 2 Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach

- 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.
- Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use.
- Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs.
- Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety.
- 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).
- Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper.



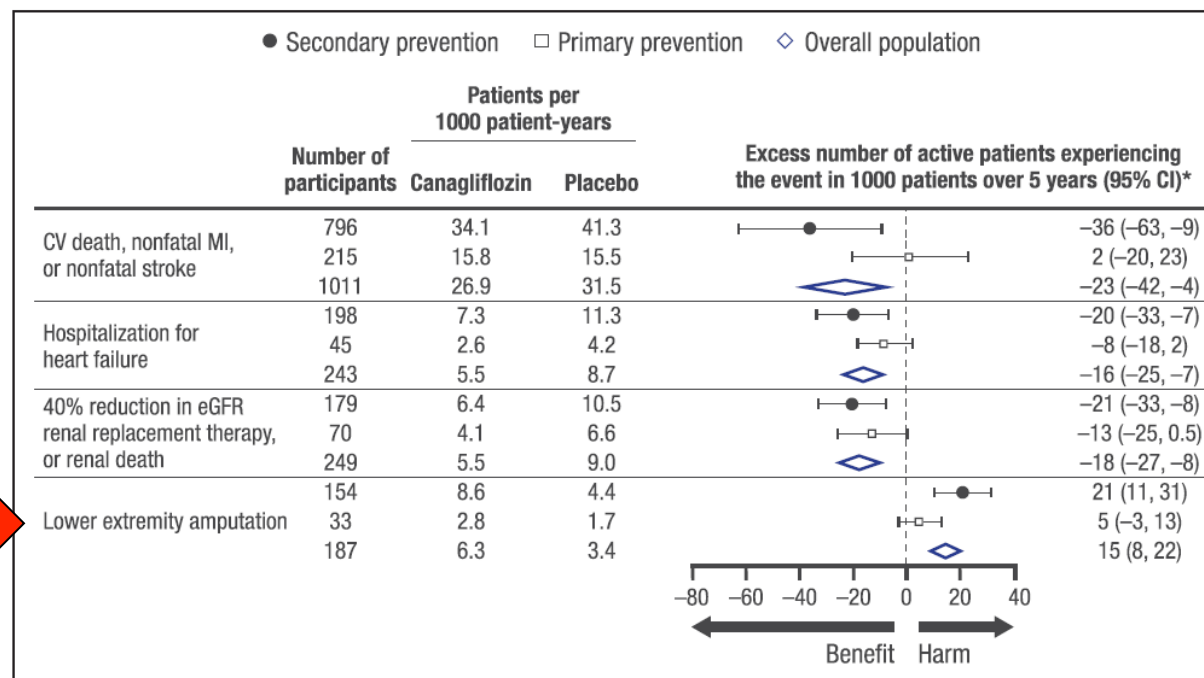
# e anche al piede diabetico ...

## ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



### Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events

Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)





Roma, 8-11 novembre 2018

JAMA Int  
Asso  
Inhib  
Amo

Hsien-Yen C  
G. Caleb Ale

Table 2. Incidence of Amputation and Other Vascular Outcomes Among New Users of SGLT-2 Inhibitors, DPP-4 Inhibitors, GLP-1 Agonists, or Other Oral Treatments for Type 2 Diabetes

Cohort	SGLT-2 Inhibitors (n = 39 869)	DPP-4 Inhibitors (n = 105 023)	GLP-1 Agonists (n = 39 120)	Other Drugs (n = 769 984)
<b>First Cohort (Excluding Amputation During Baseline)</b>				
Amputation, No.	18	41	11	231
Total No. of person-years	17 096	48 096	15 504	471 166
Rate per 10 000 person-years	10.53	8.52	7.10	4.90
Observation time, median (IQR), d	115 (61-210)	121 (61-217)	99 (61-184)	127 (61-278)
<b>Second Cohort (Excluding Any Outcome During Baseline)</b>				
	SGLT-2 Inhibitors (n = 38 692)	DPP-4 Inhibitors (n = 101 408)	GLP-1 Agonists (n = 37 932)	Other Drugs (n = 755 041)
Ulcer, No.	125	331	110	2407
Total No. of person-years	16 580	46 453	14 986	460 872
Rate per 10 000 person-years	75.39	71.25	73.40	52.23
Observation time, median (IQR), d	115 (61-210)	121 (61-217)	99 (61-183)	126 (61-278)
Osteomyelitis	37	76	20	690
Total No. of person-years	16 614	46 553	15 013	461 911
Rate per 10 000 person-years	22.27	16.33	13.32	14.94
Observation time, median (IQR), d	115 (61-210)	121 (61-218)	99 (61-184)	126 (61-278)
Peripheral vascular disease	545	1844	509	11183
Total No. of person-years	16 435	45 846	14 841	456 066
Rate per 10 000 person-years	331.62	402.21	342.97	245.21
Observation time, median (IQR), d	114 (61-208)	121 (61-216)	98 (61-182)	124 (61-275)
Critical limb ischemia	192	748	216	4521
Total No. of person-years	16 567	46 292	14 941	459 802
Rate per 10 000 person-years	115.89	161.58	144.57	98.32
Observation time, median (IQR), d	115 (61-209)	121 (61-217)	99 (61-183)	126 (61-277)

2



ITALIAN CHAPTER



## ... poi valutare le comorbidità

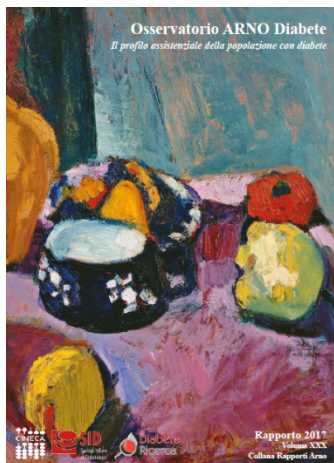
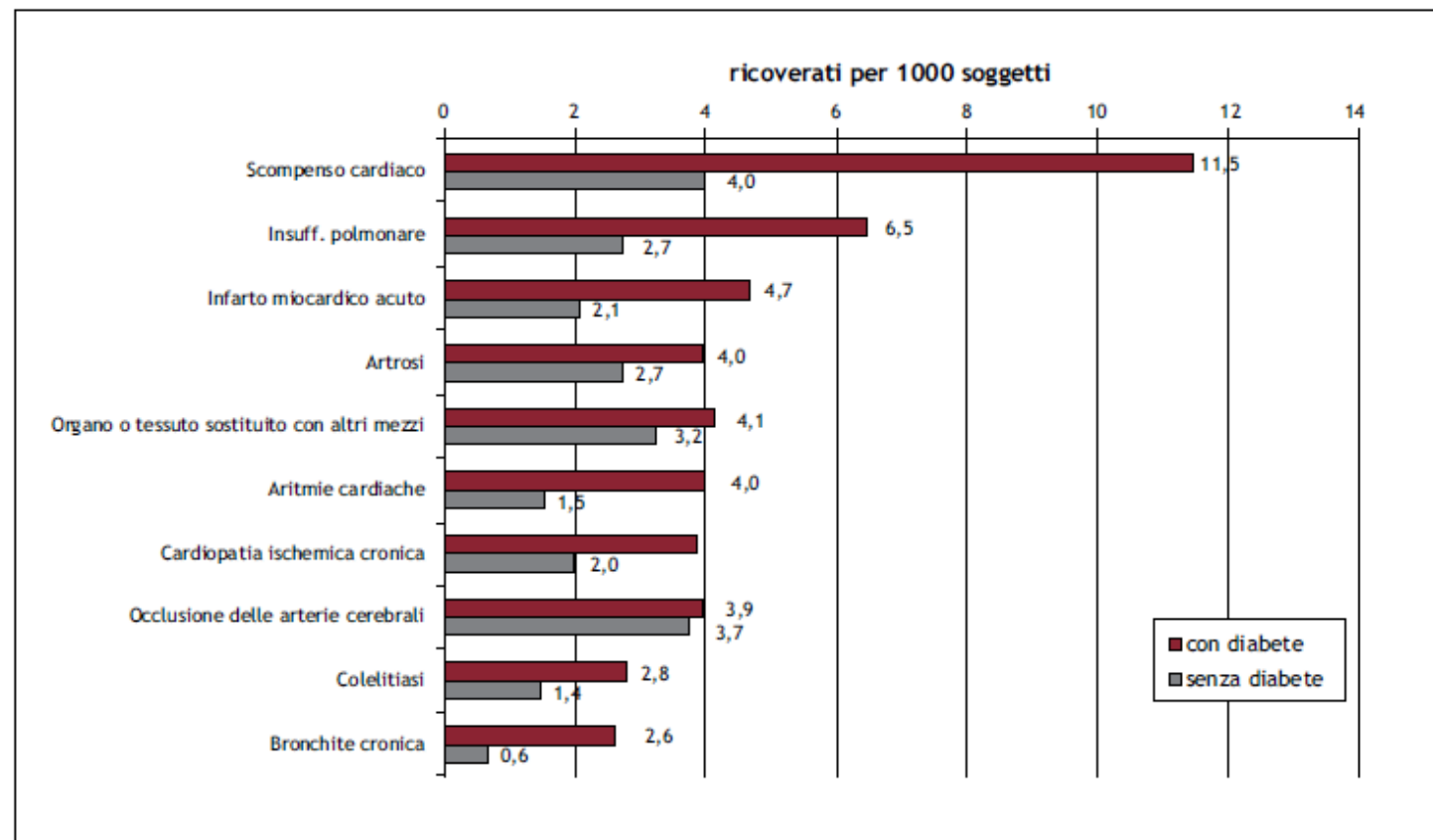


Grafico 23<sup>14</sup>

Prime 10 diagnosi principali in caso di ricovero ordinario in soggetti con e senza diabete (ricoverati per 1000 soggetti)<sup>8</sup>





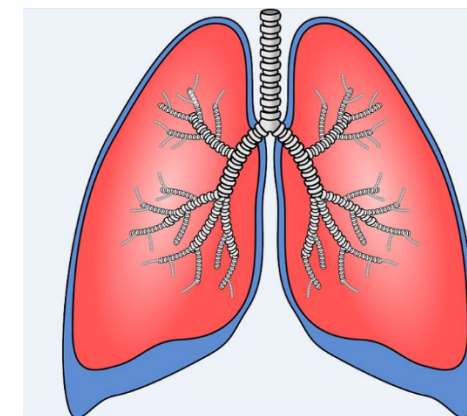
# BPCO e diabete



**Tabella II.** *BPCO e prevalenza di diabete (%)*.

BIBLIOGRAFIA	N.	%
Van Manen et al.	1145	5
Mapel et al.	200	12
Sidney et al.	45.966	2
Walsh e Thomashow	3000	16
Ancchino	17.091	13,5

**MeDia 2008;8:137-142**



**Tabella I.** *Effetti del diabete sull'apparato respiratorio.*

Declino nel tempo della funzione respiratoria (riduzione dei parametri di funzionalità statica e dinamica)
Interessamento delle piccole vie aeree
Ridotto controllo della ventilazione allo stimolo ipossico
Alterata percezione della dispnea
Alterata funzione muscolare respiratoria (resistenza, pressione transdiaframmatica e pleurica)
Alterato riflesso della tosse
Alterata percezione del carico inspiratorio
Alterato controllo della respirazione durante il sonno
Interessamento del network alveolo-capillare (alterazione della diffusione al monossido di carbonio)



Lung (2018) 196:185–193  
<https://doi.org/10.1007/s00408-018-0093-y>

COPD



## Readmission Due to Exacerbation of COPD: Associated Factors

Alicia Cerezo Lajas<sup>1</sup> · Enrique Gutiérrez González<sup>2</sup> · César Llorente Parrado<sup>2</sup> · Luis Puente Maestu<sup>1</sup> ·  
Javier de Miguel-Díez<sup>1,3</sup>

	Model A ( <i>n</i> =2)	Model B ( <i>n</i> =9)	Model C ( <i>n</i> =24)	Model D ( <i>n</i> =33)
Age	68.7 ± 9.4	80.6 ± 8.7	78.6 ± 7.8	77.8 ± 8.3
Former smoker	2 (100%)	6 (75%)	19 (79.2%)	25 (75.8%)
Functional status 3	1 (50%)	4 (50%)	9 (37.5%)	17 (51.5%)
FEV1/FVC	42.1 ± 5.8	53.4 ± 22.7	47.9 ± 17.1	45.9 ± 16.1
Obstructive sleep apnea	2 (100%)	3 (37.5%)	5 (20.8%)	7 (21.2%)
Obesity	2 (100%)	3 (37.5%)	4 (16.7%)	4 (12.1%)
Diabetes	1 (50%)	4 (50%)	11 (45.8%)	14 (42.4%)
Charlson index	2.5 ± 0.7	3.8 ± 2.5	3.9 ± 2.5	4 ± 3.1
Number of admissions last year	1 ± 1.4	3.4 ± 3.6	2.4 ± 2.4	2.5 ± 2.5





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

	Total (n= 80)	LFR (n=40)	HFR (n=40)	p value
Number of admissions last year	2.1 ± 2.3	1.3 ± 1.5	2.7 ± 2.7	0.006
Sex				0.009
Men	68 (85%)	30 (75%)	38 (95%)	
Women	12 (15%)	10 (25%)	2 (5%)	
Age, years	75.8 ± 10.7	73.1 ± 12.5	78.4 ± 7.8	0.022
Tobacco consumption				0.158
Non-smoker	3 (3.75%)	0	3 (7.5%)	
Smoker	64 (80%)	32 (80%)	32 (80%)	
Former smoker	13 (16.25%)	8 (20%)	5 (12.5%)	
Vaccine history				
Influenza vaccine	60 (75%)	31 (77.5%)	29 (72.5%)	0.605
Pneumococcal vaccine	63 (78.75%)	32 (80%)	31 (77.5%)	0.693
Dyspnea, degree				0.044
1	12 (15%)	10 (25%)	2 (5%)	
2	31 (38.75%)	16 (40%)	15 (37.5%)	
3	34 (42.5%)	13 (32.5%)	21 (52.5%)	
4	3 (3.75%)	1 (2.5%)	2 (5%)	
Pulmonary function				0.049
FEV1 (%)	53.4 ± 19.7	57.7 ± 20.7	48.8 ± 17.7	
FVC (%)	80.9 ± 21.2	84.1 ± 22.5	77.5 ± 19.7	
FEV1/FVC (%)	49.4 ± 14.1	52.1 ± 12.5	46.4 ± 15.2	
Phenotype				<0.001
Non-exacerbator	38 (47.5%)	29 (72.5%)	9 (22.5%)	
Mixed	2 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	
Exacerbator emphysema	16 (20%)	4 (10%)	12 (30%)	
Exacerbator chronic bronchitis	11 (13.75%)	3 (7.5%)	8 (20%)	
Unknown	13 (16.25%)	3 (7.5%)	10 (25%)	
Associated conditions				
Arterial hypertension	59 (73.75%)	29 (72.5%)	30 (75%)	0.799
Diabetes	24 (30%)	8 (20%)	16 (40%)	0.049
Dyslipidemia	41 (51.25%)	21 (52.5%)	20 (50%)	0.823
Obesity	17 (21.25%)	11 (27.5%)	6 (15%)	0.169
Asthma	2 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1.000
Obstructive sleep apnea	16 (20%)	8 (20%)	8 (20%)	1.000
Bronchiectasis	12 (15%)	5 (12.5%)	7 (17.5%)	0.530
Chronic infection by <i>P. aeruginosa</i>	3 (3.75%)	2 (5%)	1 (2.5%)	0.552
Charlson Comorbidity Index	3.9 ± 2.8	3.9 ± 2.8	3.9 ± 2.9	0.936

Data are presented as means ± SD, or numbers (%), as appropriate



LFR low frequency of readmissions, HFR high frequency of readmissions, FEV1 forced expiratory volume in 1 s, FVC forced vital capacity





# Fare un'accurata anamnesi per una sicura scelta terapeutica



 <b>TABELLA 9</b> <b>PROFILO DEI FARMACI ANTI-DIABETICI</b> 												
	MET	GLP-1 RA	SGLT-2-in	DPP-4-in	AGI	TDZ (dosi moderate)	SFU	GL N	COLSVL	BCR-QR	INSULINA	PRAML
<b>IPOGLICEMIA</b>	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Moderato-severo	Lieve	Neutro	Neutro	Moderato-severo	Neutro
<b>PESO</b>	Lieve perdita	Perdita	Perdita	Neutro	Neutro	Incremento	Incremento		Neutro	Neutro	Incremento	Perdita
<b>RENALE/ GENITOURINARIO</b>	Controindicato se eGFR < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Exenatide controindicato se eGFR < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> Possibile beneficio di liraglutide	Non indicato se eGFR < 45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> Micosi genitali Possibili benefici di Empagliflozin	Necessario aggiustare la dose (eccetto Linagliptin) Efficaci nel ridurre l'albuminuria	Neutro	Neutro	Maggior rischio ipoglicemia		Neutro	Neutro	Maggior rischio ipoglicemia	Neutro
<b>GASTROINTESTINAL I</b>	Moderato	Moderato	Neutro	Neutro	Moderato	Neutro	Neutro		Lieve	Moderato	Neutro	Moderato
<b>Scompenso CARDIACO* ASCVD</b>	Neutro	Liraglutide approvato da FDA per prevenzione eventi CV	Empagliflozin: approvato da FDA per ridurre mortalità CV. Canagliflozin: dimostrata riduzione eventi CV	Saxagliptin e Alogliptin: possibile aumento ricoveri per scompenso	Neutro	Moderato Possibile riduzione rischio ictus	Neutro Possibile rischio ASCVD		Neutro Beneficio	Neutro Sicuro	Maggior rischio Neutro	Neutro
<b>OSSO</b>	Neutro	Neutro	Lieve rischio di frattura	Neutro	Neutro	Moderato rischio di frattura	Neutro		Neutro	Neutro	Neutro	Neutro
<b>CHETO-ACIDOSI</b>	Neutro	Neutro	Possibile comparsa in varie situazioni stressanti	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro		Neutro	Neutro	Neutro	Neutro

Pochi eventi avversi/possibili benefici  
 Usare con cautela/effetto incerto  
 Possibilità di eventi avversi

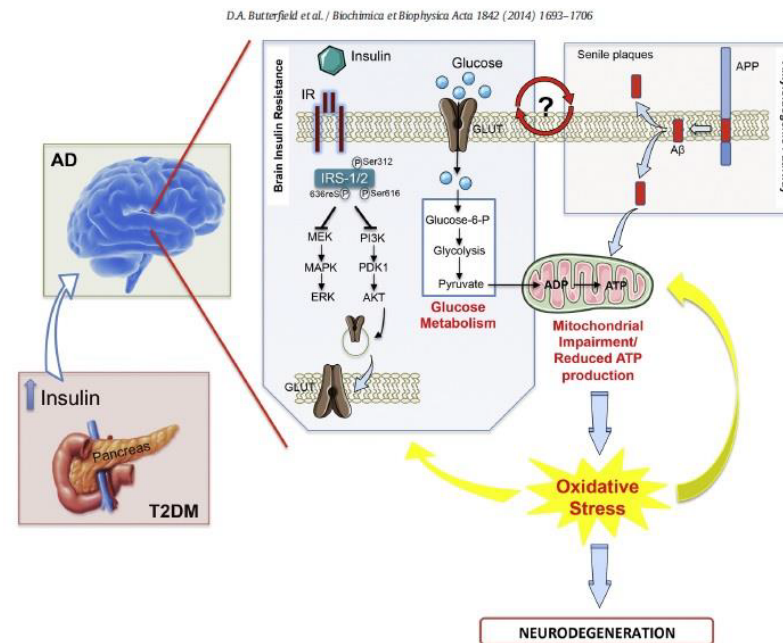
Acidosi lattica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chetoacidosi	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Amputazioni minori	-	-	-	+/- <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-



# Esiste il rischio di declino cognitivo associato al diabete

**Tabella III.** Rischio di demenza in pazienti con diabete mellito (da Lu et al., mod. 2009, mod.).

Studio	Nazione Popolazione Età media Anni di follow-up	Criteri demenza	Demenza RR (95% IC)		
			Tutte	Alzheimer	Demenza vascolare
Ott et al.	Olanda 6370 anziani 11% con DM Età media: 68,9 FU: 2,1 anni	DSM-III (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (DVa)	1,9 (1,3-2,8)	1,9 (1,2-3,1)	2,0 (0,7-5,6)
Luchsinger et al.	USA 1262 soggetti sani 20% con DM Età media: 75,6 FU: 4,3	DSM-IV (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) CJSAD (DVa)	-	1,3 (0,84-1,88)	3,4 (1,20-6,91)
Pella et al.	USA 2574 anziani di etnia Giapponese 35% con DM Età media: 77 FU: 3 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ARDA (DA) CADDTC (DVa)	1,5 (1,01-2,2)	1,8 (1,1-2,9)	2,3 (1,1-5,0)
Hassing et al.	Svezia 702 anziani 15% con DM Età media: 83 FU: 6-8 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (DVa)	-	0,85 (0,36-2,02)	3,63 (1,35-9,76)
MacKnight et al.	Canada 5574 anziani 9% con DM Età media: 74 FU: 5 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) ICD-10 (DVa)	1,26 (0,90-1,76)	1,30 (0,83-2,03)	2,03 (1,15-3,57)
Xu et al.	Canada 1301 anziani 8,8% con DM Età media: 81 FU: 4,7 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (DVa)	1,5 (1,0-2,1)	1,3 (0,9-2,1)	2,6 (1,2-6,1)
Akomolafe et al.	USA 2210 anziani 9,1% con DM Età media: 70 FU: 12,7 anni	DSM-IV (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) CADDTC (DVa)	1,20 (0,74-1,96)	1,15 (0,65-2,05)	0,81 (0,18-3,70)
Hayden et al.	USA 3264 over 65 10,5% con DM Età media: 70 FU: 12,7 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (DVa)	1,56 (0,90-2,56)	1,33 (0,66-2,05)	2,33 (0,88-5,17)
Iris et al.	USA 2574 anziani 12,6% con DM Età media: 74,7 FU: 5,4 anni	Test neurofisiologici ed esame neurologico NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (DVa)	1,44 (1,03-2,01)	1,62 (0,98-2,67)	0,80 (0,30-2,09)



il rischio a lungo termine di sviluppare declino cognitivo è maggiore del doppio rispetto ai non diabetici



# Team diabetologico per inquadramento psico sociale



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- **valutazione performance e stato psicologico**
- **scelta device più idoneo per terapia e automonitoraggio glicemico**
- **coinvolgimento di care giver**

Curr Diab Rep (2015) 15: 17  
DOI 10.1007/s11892-015-0584-7

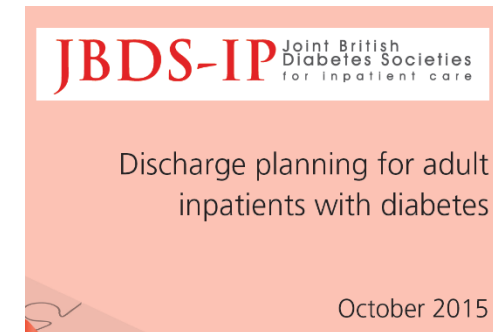
HOSPITAL MANAGEMENT OF DIABETES (GE UMPIERREZ, SECTION EDITOR)

## Hospital Readmission of Patients with Diabetes

Daniel J. Rubin

### Potenziali strategie per ridurre il rischio di riammissione:

- **Consulenza team diabetologico**
- **Seduta di educazione terapeutica**
- **Istruzioni alla dimissione sul diabete**
- **Follow up planning**
- **Supporto post dimissione attraverso chiamata tel o visita entro 1 settimana**
- **Visita entro 1 mese dalla dimissione**



# Inpatient Diabetes Education Is Associated With Less Frequent Hospital Readmission Among Patients With Poor Glycemic Control

## Diabetes education and readmissions

Table 2—Initial and final model for readmission within 30 and 180 days

	30 Days			180 Days		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Unadjusted OR						
Education consult	0.62	0.48–0.80	0.0001	0.74	0.61–0.89	0.0002
Initial model						
Physician consult	1.04	0.80–1.35	0.76	0.86	0.70–1.06	0.15
Education consult	0.68	0.51–0.89	0.005	0.83	0.67–1.03	0.09
Male	0.87	0.68–1.12	0.28	0.91	0.75–1.11	0.37
AA	1.06	0.81–1.40	0.64	1.42	1.16–1.77	0.001
Married	0.87	0.65–1.16	0.35	0.99	0.79–1.24	0.95
Insurance (vs. self-pay)						
HMO or PPO	1.35	0.85–2.16	0.20	1.09	0.77–1.56	0.62
Medicaid	1.48	0.97–2.30	0.07	1.57	1.14–2.19	0.006
Medicare	1.48	0.94–2.37	0.09	1.42	1.00–2.03	0.051
Other	0.89	0.49–1.61	0.71	0.81	0.51–1.25	0.34
Admit to ICU	1.40	0.84–2.26	0.19	0.89	0.56–1.39	0.61
Age	1.00	0.99–1.01	0.73	1.00	0.99–1.01	0.89
Log(LOS)	1.41	1.20–1.66	<0.0001	1.40	1.23–1.60	<0.0001
Log(HbA <sub>1c</sub> )	0.41	0.17–0.96	0.04	0.47	0.24–0.92	0.03
Log(AGI)	0.75	0.48–1.16	0.19	0.83	0.59–1.16	0.28
Hyperglycemic emergency				0.77	0.48–1.20	0.26
Infectious disease				1.16	0.87–1.55	0.31
Year						
2009 vs. 2008	0.89	0.66–1.18	0.41	0.90	0.72–1.12	0.35
2010 vs. 2008	0.85	0.63–1.16	0.31	1.06	0.83–1.38	0.62
Final model						
Diabetes education	0.66	0.51–0.85	0.001	0.80	0.66–0.99	0.04
insurance (vs. self-pay)						
HMO or PPO	1.24	0.80–1.95	0.33	1.08	0.77–1.51	0.67
Medicaid	1.53	1.01–2.35	0.04	1.60	1.17–2.21	0.003
Medicare	1.40	0.91–2.18	0.12	1.42	1.02–2.00	0.04
Other	0.84	0.46–1.48	0.54	0.78	0.50–1.20	0.25
Log(LOS)	1.41	1.21–1.64	<0.0001	1.38	1.22–1.57	<0.0001
Log(HbA <sub>1c</sub> )				0.46	0.24–0.87	0.02
AA				1.45	1.19–1.77	0.0002

HMO, health maintenance organization; PPO, preferred provider organization; AGI, average adjusted gross income (in 2009).



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



# Promuovere vaccinazioni



**Le persone con diabete possono essere ad aumentato rischio di sepsi, con alto rischio di sepsi nosocomiale e tassi di mortalità fino al 50%**

The screenshot shows a web-based medical information system. The browser address bar indicates the URL: `http://log80web.ausfromagna.it/uo/cartella_uo/pwd_in_new.php`. The page displays patient information for a patient named ROBERTO GERMANI. Key details include:

- Warning:** `mysql_num_rows(): supplied argument is not a valid MySQL result resource in /opt/html/uo/fileconfig.php on line 15180`
- Accesso del 24/10/2018 in ENDOCRINOLOGIA DEGENZA n.letto 03**
- Data ultimo inserimento pianificazione: 24/10/2018**
- Rilevati dei fattori di rischio per lo screening per enterobatteri produttori di carbapenemasi: MANTENERE PRECAUZIONI DA CONTATTO**
- Ricoverato in ENDOCRINOLOGIA DEGENZE dal 24/10/2018**
- INF/OST/FIS: COMPILARE RISCHIO CADUTA**

The interface includes a navigation menu on the left with options such as "Rich. emazie/emocomp.", "Sch. Reaz. Avversa", "Denuncia Mal. Infett.", "Moduli", "Prop. Interv. Chir.", "Rich. Lab. Biologico", "Dati amministrativi", "Certif. Patologie", "Esame obiettivo", "Diario medico", "Diario Infermieristico", "Ricetta SSN/SP", "Prescrizione assistenziale", "Dose unitaria", "Distr. Farm. Pat. Croniche", "Piani Terapeutici", "Lettera dim/trasf", "Cartella completa", "Stampe", "Modulo accettazione", "Rischio caduta", and "Screening".

The main content area shows a form for patient data and administrative information. A yellow banner states: **L'ora di dimissione deve essere inserita nei dati amministrativi nel momento in cui il paziente esce effettivamente dal reparto.** The form includes fields for "Data dimissione" (00/00/0000), "Medico" (aquatis), "Prognosi (gg)", "Motivo dimissione", "Responsabilità Clinica per trasferimenti in appoggio", "Trasferimenti precedenti", "Diagnosi", "Dati clinici", "Terapia somministrata", "Note", "Visita di controllo", and "Suggerimenti".

At the bottom, there is a section for "Vaccinazioni raccomandate" with radio buttons for "antinfluenzale" (No selected) and "antipneumococcica" (No selected). A red arrow points to the "No" option for the antipneumococcica vaccine.

SID  
ANI  
LO



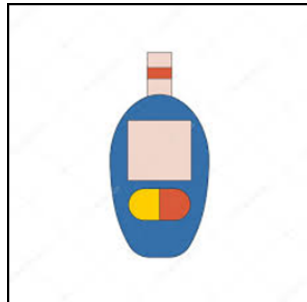
## In dimissione: Richiesta consulenza diabetologica per scelta terapia domiciliare

- 65 anni, diabetico da 10 anni
- Prima del ricovero in terapia con: Metformina + Sitagliptin 1000/50 mg, 1 cp pranzo e cena, + Gliclazide 60 mg RM, 1 cp a colazione in compenso non ottimale
- Paziente cardiopatico, iperteso, sovrappeso
- Clearance creatinina pre-dimissione **60.8 ml/min/1.73m<sup>2</sup>**
- **HbA1c pre-dimissione 9%**

### In corso di ricovero Terapia diabetologica:

**Insulina lispro 7 UI a colazione, 14 UI a pranzo, 12 UI a cena + Insulina**

**Glargine 24 UI bedtime**



A digiuno	Prima di pranzo	2h dopo pranzo	Prima di cena	2h dopo cena
150	145	185	122	201
135	140	190	135	185
175	185	228	130	248



# Real Clinical Practice



## Lasciamo terapia insulinica basal-bolus?

1. Si
2. No

## Reintroduciamo metformina?

1. Si
2. No

Come?

1. Metformina + basale
2. Metformina + basal bolus

## Terapia ipoglicemizzante orale?

1. Si
2. No

Terapia mista con insulina basale?

## Quale target di compenso glicemico?

1. Hba1c < 6.5%
2. Hba1c < 7%
3. Hba1c < 8%



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



## Scelta della terapia ipoglicemizzante

Carmela Coccaro

Struttura Complessa di Endocrinologia  
e Malattie del Metabolismo  
Ospedale «Regina Apostolorum»  
Albano Laziale







Roma, 8-11 novembre 2018

# Terapia del DM2 in Ospedale



ITALIAN CHAPTER



Lo stress indotto da malattie, traumi e/o interventi chirurgici spesso peggiora il compenso glicemico e può precipitare nella chetoacidosi diabetica o nell'iperosmolarità.

***I farmaci ipoglicemizzanti diversi dall'insulina presentano limitazioni in corso di patologie acute.***

*Vanno considerati attentamente durante il ricovero e sono in genere inopportuni nel paziente critico.*

***L'insulina** secondo uno schema che preveda l'insulina basale è la **terapia di scelta nel diabetico ospedalizzato non stabilizzato.***

*AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018*

*AACE/ACE. Linee guida per il trattamento integrato del diabete mellito 2015-2018*



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

## Consensus AMD SID FADOI

*Il Giornale di AMD 2012;15:93-100*

### TRIALOGUE

## La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso

*Gruppo di lavoro*

G.P. Beltramello<sup>1</sup>, V. Manicardi<sup>2</sup>, R. Trevisan<sup>3</sup>

*<sup>1</sup> Unità di Medicina Interna, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa (VI); <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale "E. Franchini", Montecchio Emilia (RE); <sup>3</sup> USC Diabetologia, Ospedali Riuniti di Bergamo*

### B - Gestione dell'iperglicemia nel paziente acuto (non critico) in grado di alimentarsi, ricoverato per un evento acuto

**Raccomandazione 4.** *Nei diabetici noti si raccomanda – di norma – di sospendere, al momento del ricovero, il trattamento con ipoglicemizzanti orali e di introdurre terapia insulinica.*

**Raccomandazione 5.** *La terapia di scelta nel paziente ospedalizzato iperglicemico è l'insulina.*

### Quando è possibile mantenere o adottare la terapia con ipoglicemizzanti orali (OAD)?

Quando il paziente è in condizioni cliniche stabili, ha una patologia acuta di modesta entità, si alimenta regolarmente, non ha insufficienza renale o epatica ed è in buon controllo glicemico.



Roma, 8-11 novembre 2018

# Terapia non insulinica in Ospedale



ITALIAN CHAPTER



- **Sulfaniluree:** la lunga durata di azione non permette il rapido adattamento posologico richiesto dalle mutevoli necessità dei pazienti ospedalizzati; predisposizione all'**ipoglicemia**
- **Metformina:** rischio di **acidosi lattica** (scompenso cardiaco, ipoperfusione periferica, insufficienza renale, età avanzata e malattie polmonari, situazioni frequenti fra i pazienti ricoverati)
- **Tiazolidinedioni:** rischio di edema e **scompenso cardiaco**
- **GLP-1 RA:** inappropriati in paz che si alimentano poco per effetto rilevante sulla glicemia post-prandiale
- **DPP4-in:** possono fornire un controllo glicemico sicuro in monoterapia e in combinazione con insulina basale (basso rischio ipoglicemico, sicurezza CV, possibilità di impiego nell'insufficienza renale)

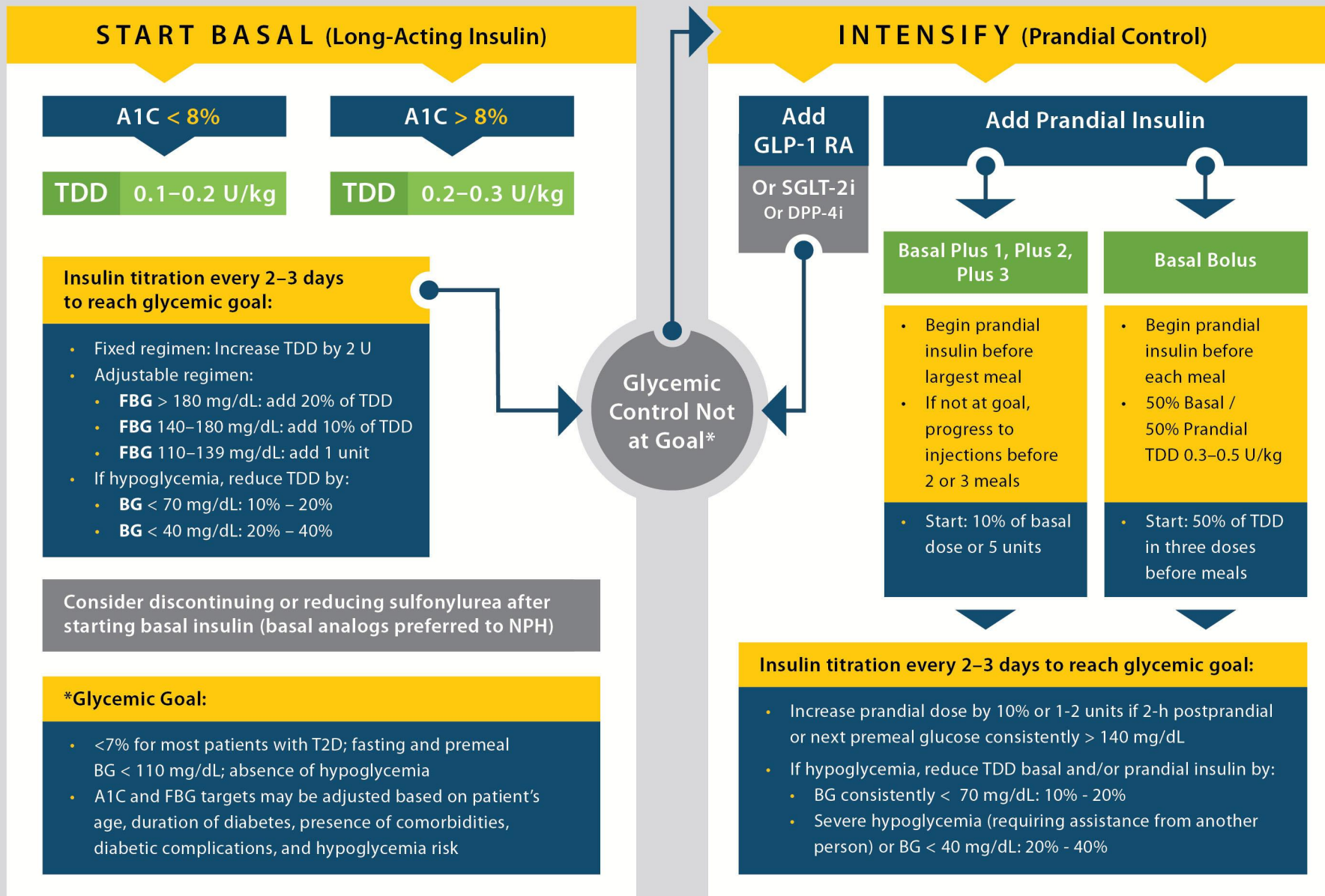


# ALGORITHM FOR ADDING/INTENSIFYING INSULIN



Roma, 8-11 novembre 2018

AN CHAPTER





# Quale insulina basale?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

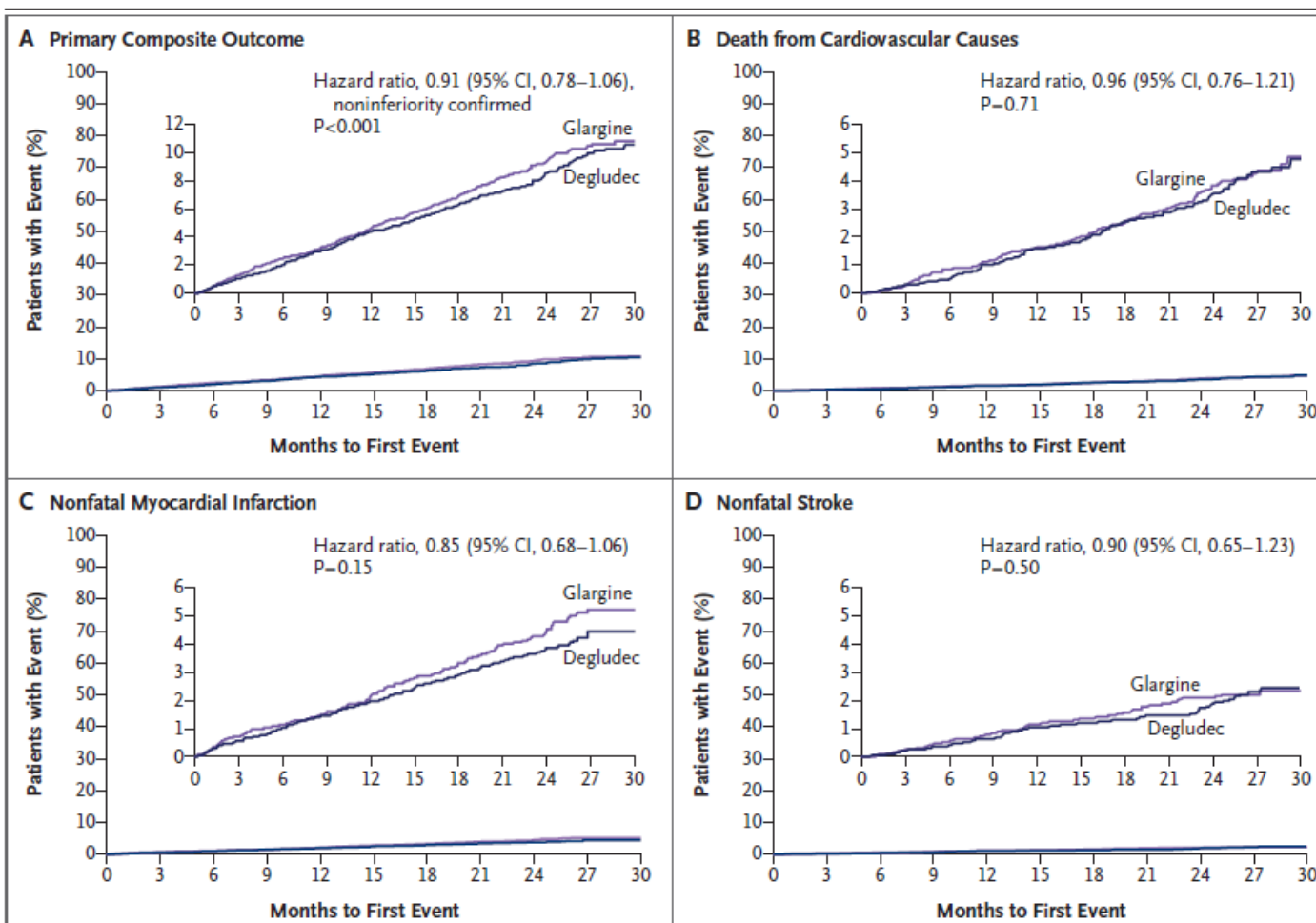


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

ORIGINAL ARTICLE

## Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes





# Quale insulina basale?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

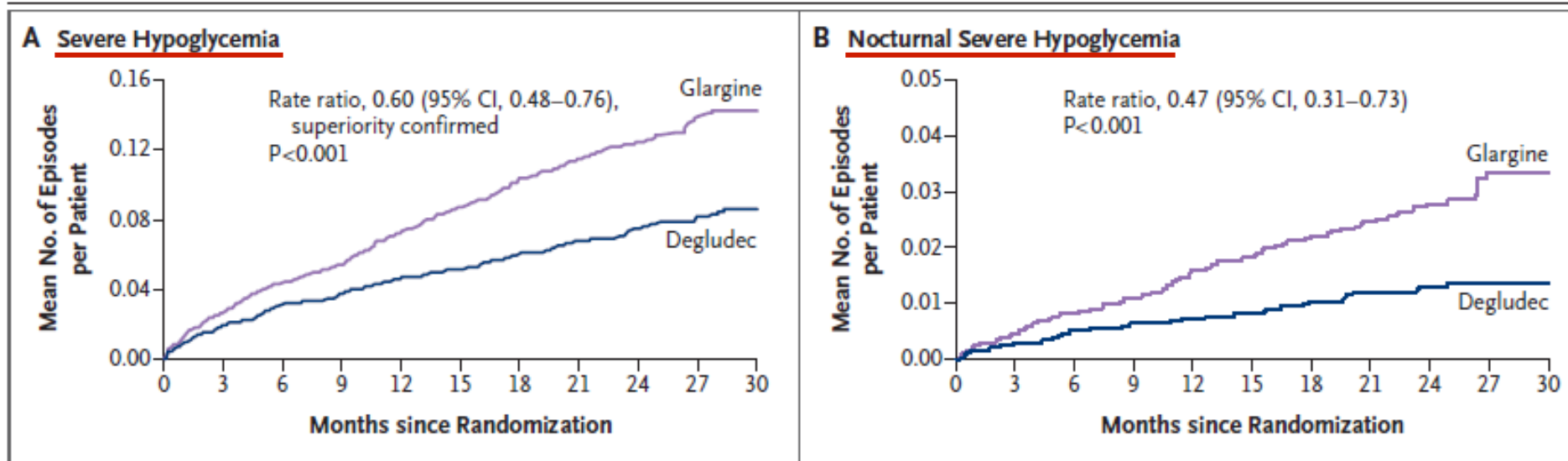


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

ORIGINAL ARTICLE

## Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes





Roma, 8-11 novembre 2018

# Quale insulina basale?



ITALIAN CHAPTER



## More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial

*Julio Rosenstock,<sup>1</sup> Alice Cheng,<sup>2</sup> Robert Ritzel,<sup>3</sup> Zsolt Bosnyak,<sup>4</sup> Christine Devisme,<sup>5</sup> Anna M.G. Cali,<sup>6</sup> Jochen Sieber,<sup>7</sup> Peter Stella,<sup>8</sup> Xiangling Wang,<sup>9</sup> Juan P. Frías,<sup>10</sup> Ronan Roussel,<sup>11,12,13</sup> and Geremia B. Bolli<sup>14</sup>*

*Diabetes Care* 2018;41:2147–2154 | <https://doi.org/10.2337/dc18-0559>

### **24 settimane:**

Miglioramento del compenso glicemico sovrapponibile ( $P < 0.0001$ )

Incidenza comparabile di eventi ipoglicemici

**0-12 settimane:** incidenza più bassa di ipoglicemie per Gla-300



Roma, 8-11 novembre 2018

# Obiettivi glicemici in Ospedale



ITALIAN CHAPTER



Metanalisi di 8000 diabetici trattati con target variabili da  $< 110$  mg/dl a livelli meno stringenti: nessuna associazione fra stretto controllo glicemico e riduzione della mortalità.

*Wiener RS 2008*

## NICE-SUGAR

6000 paz ricoverati in ICU sia chirurgiche che mediche

**Più elevata mortalità** a 90 giorni, nel gruppo sottoposto a **trattamento intensivo** (target glicemico 81-108 mg/dl), rispetto a livelli glicemici meno stringenti ( $< 180$  mg/dl).

*The NICE-SUGAR Study 2009*

15. RACCOMANDAZIONI AAACE-CHAPTER ITALIA

R 43. La glicemia nel **paziente ospedalizzato che non si alimenta o in area critica** deve oscillare tra **140 e 180 mg/dL**

Nel paziente che **si alimenta** deve essere  **$< 140$  mg/dL a digiuno e  $< 180$  mg/dL dopo i pasti**





# AAACE/ADA

## Obiettivi glicemici



### Unità di terapia intensiva:

- Soglia di partenza: non superiore a 180 mg/dL
- Dopo l'inizio di terapia insulinica: tra 140 e 180 mg/dL
- Target più bassi (110-140 mg/dL) possono essere appropriati in pazienti selezionati
- Target  $< 110$  mg/dL o  $> 180$  mg/dL non sono raccomandati

Non raccomandato < 110	Accettabile 110-140	Raccomandato 140-180	Non raccomandato > 180
---------------------------	------------------------	-------------------------	---------------------------



# Obiettivi glicemici in corso di tp insulinica



Nel paziente diabetico tipo 2 in terapia con farmaci capaci di determinare ipoglicemie (**insulina**, sulfaniluree o glinidi), è necessario mantenere **l'HbA1c tra 6.5% e 7.5%.**

**III B**

In presenza di condizioni che aumentano ulteriormente il rischio di ipoglicemia e/o di conseguenze gravi dell'ipoglicemia (infanzia, adolescenza, età avanzata, **comorbidità**), può essere opportuno mantenere l'HbA1c a livelli più elevati, **fino ad un massimo di 8%.**

**III B**



Roma, 8-11 novembre 2018

# ... alla dimissione: *sicuramente insulina?*



ITALIAN CHAPTER



**Diabetici con IMA in terapia insulinica intensiva per 3 mesi dopo la dimissione: riduzione della mortalità a breve e lungo termine (30% e 11% a 1 e 3 anni), di reinfarto e scompenso cardiaco.**

*Malmberg K 1995*

European Heart Journal (2005) 26, 650–661  
doi:10.1093/eurheartj/ehi199



**FASTTRACK** Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity

Conclusion: DIGAMI 2 did not support the fact that an acutely introduced long-term insulin treatment improves survival in type 2 diabetic patients following myocardial infarction when compared with a conventional management at similar levels of glucose control or that insulin-based treatment lowers the number of non-fatal myocardial reinfarctions and strokes. However, glucose level is a strong, independent predictor of long-term mortality in this patient category.



# La dimissione: criticità



**La transizione dall'ospedale al domicilio**, pur essendo una fase di **rischio** per il paziente, riceve poca attenzione e rimane un'area di **bisogni insoddisfatti**.


*I pazienti dimessi dalle UO di Medicina Interna con terapia insulinica sono il 60-70% dei pazienti iperglicemici ricoverati.*



*Gulli G et al. Effectiveness of an educational intervention on the management of type 2 diabetic patients hospitalized in Internal Medicine: results from the FADOI-DIAMOND study. Acta Diabetol 2014.*

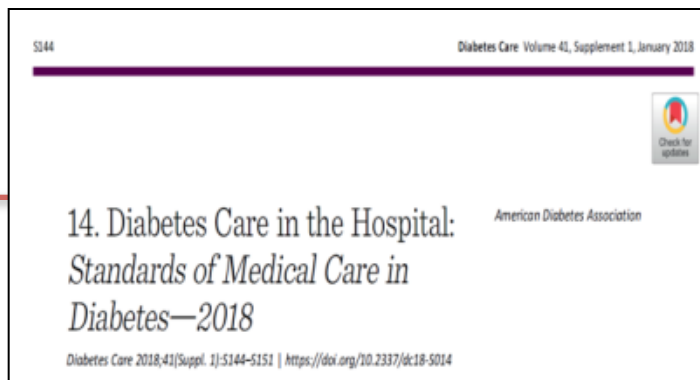
**conseguenze**



- **adesione non adeguata al trattamento** (formazione insufficiente, timori, ecc ...)
- **eventi avversi** (iperglicemie e ipoglicemie evitabili)
- ricorso ai **PS e riospedalizzazioni**
-  **costi**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

compenso glicometabolico

comorbilità e fragilità

**Transizione  
piano di dimissione  
«strutturato» e  
«personalizzato»**

preferenze del paziente

stato funzionale e cognitivo



**RIOSPEDALIZZAZIONI  
RICORSO AI PS  
EFFETTI AVVERSI  
COSTI**



**SODDISFAZIONE  
ADESIONE**



Roma, 8-11 novembre 2018

# Strategie per una dimissione «protetta»



ITALIAN CHAPTER



**Prima della dimissione assicurarsi che il paziente abbia compreso:**



- automonitoraggio e obiettivi glicemici
- tecniche di iniezione insulinica
- riconoscimento, trattamento e prevenzione delle ipo e iperglicemie

**Se le terapie ipoglicemizzanti sono variate o il controllo glicemico non è ottimale alla dimissione, è preferibile una visita di follow-up precoce (entro 1-2 settimane)**

**... ancora troppo spesso:**  
*i paz dimessi in terapia insulinica ricevono informazioni sintetiche solo al momento della dimissione!  
la presa in carico da parte di un ambulatorio di diabetologia avviene solo dopo vari giorni!*



Roma, 8-11 novembre 2018

# ...alla dimissione: *rivalutazione della terapia*



ITALIAN CHAPTER



Qualora sia stata prescritta una terapia insulinica, il paziente andrà rivalutato una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico, al fine di:

- verificare la possibilità di *sostituire* il trattamento insulinico con altri ipoglicemizzanti
- valutare la “*semplificazione*” dello schema di terapia insulinica introdotta durante il ricovero (associazione di insulina basale con ipoglicemizzanti orali)



# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN THOSE WITH ESTABLISHED ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (ASCVD) OR CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)



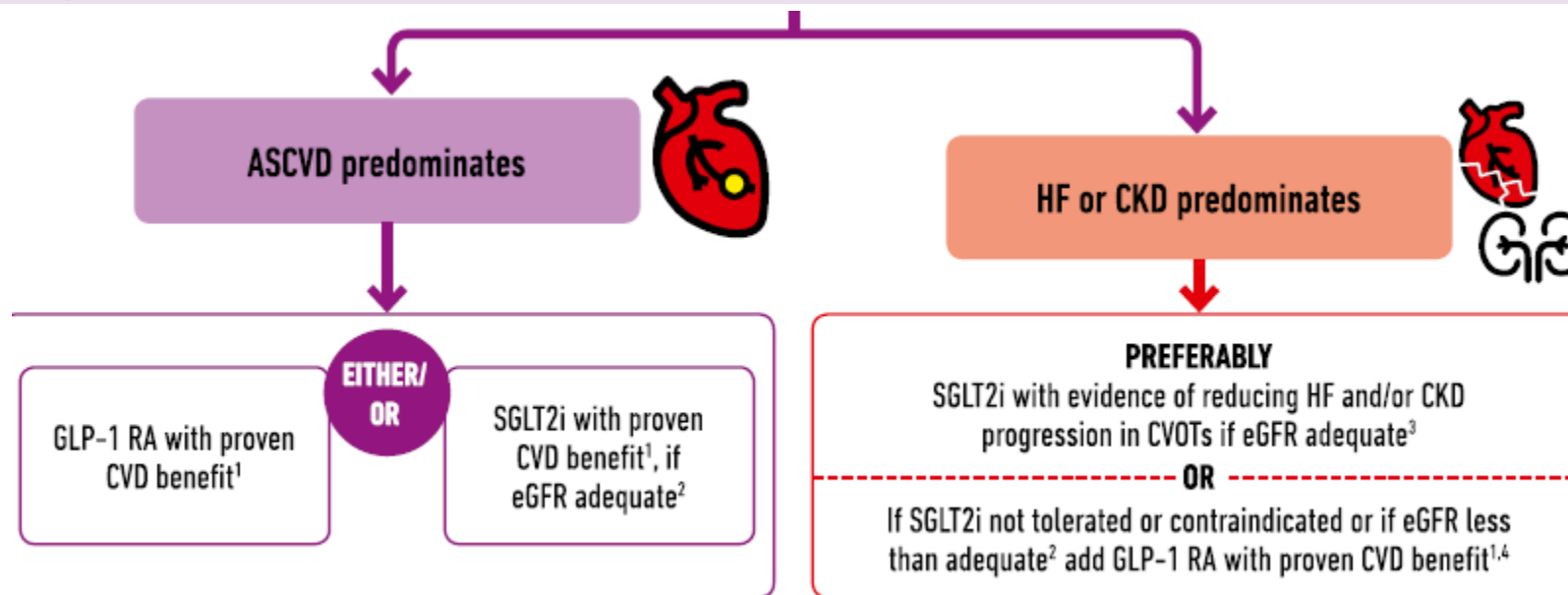
## Use metformin unless contraindicated or not tolerated

### If not at HbA<sub>1c</sub> target:

- Continue metformin unless contraindicated (remember to adjust dose/stop metformin with declining eGFR)
- Add SGLT2i or GLP-1 RA with proven cardiovascular benefit<sup>1</sup> (See below)

### If at HbA<sub>1c</sub> target:

- If already on dual therapy, or multiple glucose-lowering therapies and not on an SGLT2i or GLP-1 RA, consider switching to one of these agents with proven cardiovascular benefit<sup>1</sup> (See below)







Roma, 8-11 novembre 2018

# Associazione insulina-metformina



ITALIAN CHAPTER



In pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica l'introduzione di **metformina** si associa ad una **riduzione della malattia CV del 40%** nei confronti del placebo.

*Kooy et al., 2009. Lamanna et al., 2011.*

La terapia con metformina, salvo intolleranza o controindicazioni, è raccomandabile sin dalla diagnosi e **deve sempre accompagnare tutte le scelte terapeutiche successive, inclusa l'insulina.**

*AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018*

*AACE/ACE Linee guida per il trattamento integrato del diabete mellito 2015-2018*



Roma, 8-11 novembre 2018

# Associazione insulina SGLT2-in / GLP1-RA



ITALIAN CHAPTER

Diabetologia

<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>

CONSENSUS REPORT



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

## Consensus recommendation

Among patients with type 2 diabetes who have established ASCVD, SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists with proven cardiovascular benefit are recommended as part of glycaemic management



Roma, 8-11 novembre 2018

# Associazione insulina SGLT2-in / GLP1-RA



ITALIAN CHAPTER



fondata nel 1964

## SID

Società Italiana  
di Diabetologia

POSITION STATEMENT

Farmaci ipoglicemizzanti, malattie cardiovascolari e renali

**Box 3** - *In pazienti con pregressa malattia cardiovascolare la terapia ipoglicemizzante dovrebbe includere inibitori di SGLT2, in particolare empaglifozin, canaglifozin e liraglutide anche in presenza di buon controllo glicemico con la terapia in corso.*

**Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori SGLT-2 inibitori, GLP-1 agonisti a lunga durata d'azione e pioglitazone devono essere considerati farmaci di prima scelta, salvo controindicazioni.**

**II A**

**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.**

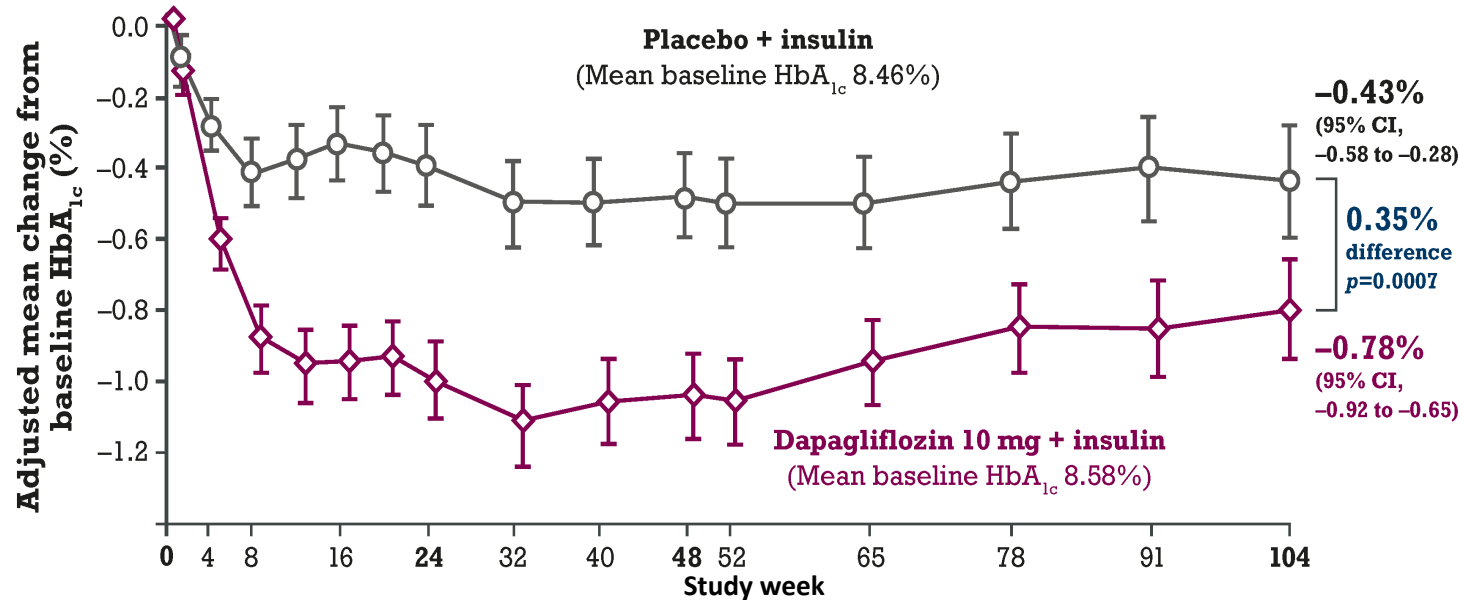
**IB**



# Riduzione HbA<sub>1c</sub> protratta per 2 anni



At the 24-week primary endpoint, dapagliflozin was associated with HbA<sub>1c</sub> reductions of  $-0.96\%$  versus  $-0.39\%$  with placebo ( $p < 0.001$ )<sup>2</sup>



Dapagliflozin stabilises glycaemic control in difficult-to-treat patients on high doses of insulin (mean baseline insulin dose 77.1 IU)<sup>1,2</sup>

Insulin requirement increased progressively in the placebo group but remained stable over 104 weeks in group with dapagliflozin (19.2 IU difference,  $p < 0.0001$ )<sup>1</sup>

## Dapagliflozin as add-on to insulin

1. Wilding JP, et al. *Diabetes Obes Metab* 2014; 2. Wilding JPH, et al. *Ann Intern Med*



Roma, 8-11 novembre 2018

# Biagio, candidato ideale all'SGLT 2-in



ITALIAN CHAPTER

**Perché è il candidato ideale?** Perché è affetto da:

- cardiopatia ischemica
- scompenso cardiaco
- nefropatia
- sovrappeso
- ipertensione arteriosa

*Empagliflozin: riduzione del 14% di eventi CV maggiori, 38% della mortalità CV*

*Zinman B 2015*

*Anche Canagliflozin e Dapagliflozin hanno dimostrato protezione CV e renale*

**Quali vantaggi per Biagio?** Riduzione della posologia insulinica, minor rischio di ipoglicemie e di incremento ponderale  
Maggiore stabilità glicemica  
Riduzione ponderale  
Riduzione dei valori pressori

**Precauzioni d'uso:** controllo dei valori pressori  
attenzione ai diuretici dell'ansa



# Real Practice



## Visite diabetologiche successive:

- **Controllo diario dopo 2 settimane dalla dimissione: confermata terapia insulinica in atto, buona la compliance terapeutica del paziente: aggiunta terapia con metformina**
- **Visita diabetologica di controllo a 3 mesi dalla dimissione per rivalutazione terapeutica**

**Migliorata compliance dietetica, ha ridotto UI.**

**Attuale terapia diabetologica:**

- **Metformina 1000 mg RP dopo cena**
- **Insulina lispro:**
  - 6 UI a colazione,
  - 12 UI a pranzo,
  - 8 UI a cena
- **Insulina Glargine: 22 UI bedtime**



A digiuno	Prima di pranzo	2h dopo pranzo	Prima di cena	2h dopo cena
130	145	185	122	191
125	140	170	115	185
135	125	178	130	178

**Peso: 83, - 2 kg**



# Real Practice



**Visita di controllo a 3 mesi: STOP FUMO dal ricovero.**

**RESTANTE TERAPIA: Valsartan 320 mg, Amlodipina 5 mg, Furosemide 25 mg, bisoprololo 2.5 mg, Atorvastatina 40 mg, ASA, ticagrelor**

## Esame obiettivo

**Peso 83 kg, altezza 175 cm, BMI 27.1 kg/m<sup>2</sup>  
CV 105 cm, PA 135/85**



## Esami ematochimici

**Glicemia a digiuno 143 mg/dl, HbA1c 7.5%, ALT, ee, emocromo nella norma  
Creatinina 1.15 mg/dl, clearance CKD-EPI 64 ml/min/1.73m<sup>2</sup>,  
Colesterolo tot 140, HDL 35, trigliceridi 125, LDL calcolato 80**

**Esame urine non glicosuria; Microalbuminuria 35**

**Diario pressorio:**

	H 8	H 12	H 19
	135/80	130/80	135/85
	130/80	135/85	140/90
	140/80	135/90	135/75



Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER

## Quale target di PA?

1. < 130/80
2. < 140/90

## Quale target di LDL?

1. < 70
2. < 100

**Prima dell'evento coronarico acuto avresti messo in terapia questo paziente con aspirina in prevenzione primaria?**

1. SI
2. NO

**Prolungheresti la DOPPIA terapia anti-aggregante per più di un anno ?**

1. SI
2. NO





Roma, 8-11 novembre 2018

***Dimissione ospedaliera del paziente diabetico :  
i punti chiave  
con FADOI, SIMG , FIMMG***



ITALIAN CHAPTER



***La terapia dei fattori di rischio associati***

*Giampietro Beltramello*



Roma, 8-11 novembre 2018

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



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

- NOVO NORDISK
- SANOFI AVENTIS



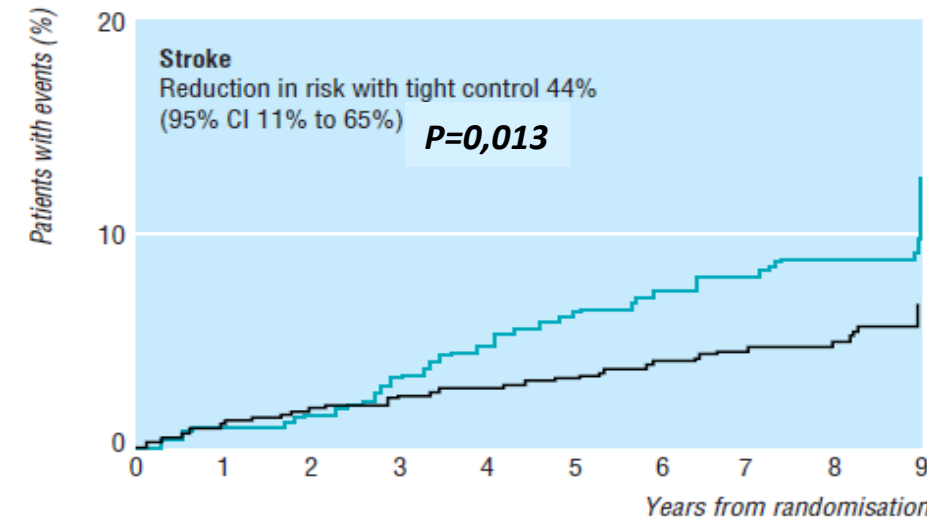
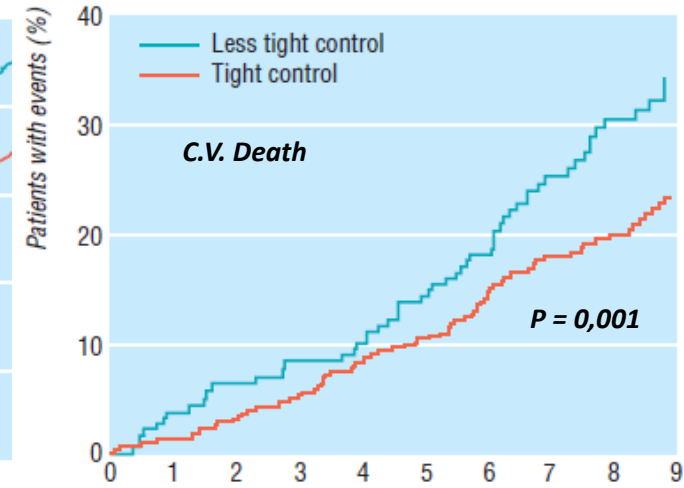
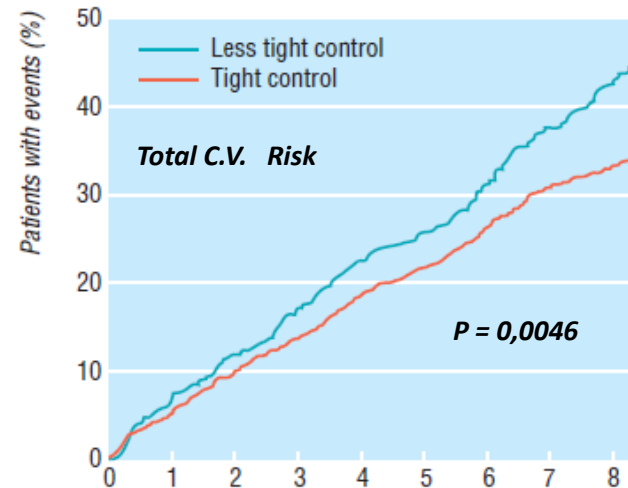
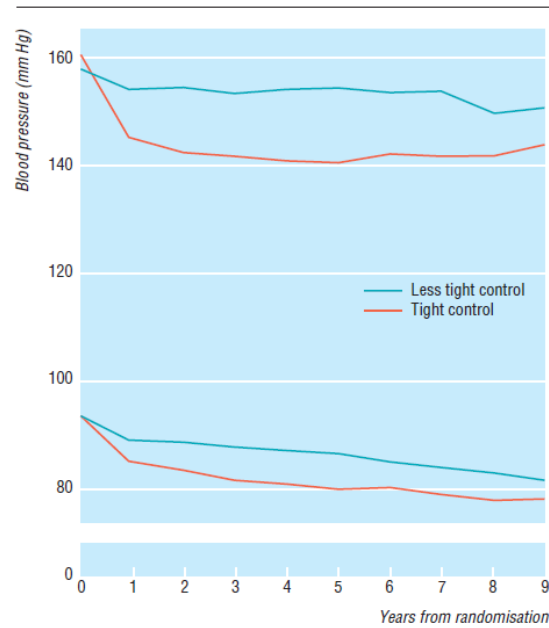
# Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38

UK Prospective Diabetes Study Group



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



**BMJ 1998 ; 317 : 703 - 13**



# GOALS DELLA TERAPIA IPOTENSIVA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

## Trattamento intensivo o trattamento standard dell'ipertensione arteriosa?

<p>HOT (135)</p> <p>Lancet 1998;351:1755–1762</p>	<p>18,790 participants, including <u>1,501 with diabetes</u></p>	<p>Diastolic blood pressure target: <math>\leq 80</math> mmHg</p> <p>↗</p>	<p>Diastolic blood pressure target: <math>\leq 90</math> mmHg</p> <p>↗</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In the overall trial, there was no cardiovascular benefit with more intensive targets</li> <li>• In the subpopulation with <u>diabetes, an intensive diastolic target was associated with a significantly reduced risk (51%) of CVD events</u></li> </ul>
<p>ADVANCE BP (43)</p> <p>Lancet 2007; 370:829–840</p>	<p>11,140 participants with T2D aged 55 years and older with prior evidence of CVD or multiple cardiovascular risk factors</p>	<p>Intervention: a single-pill, fixed-dose combination of perindopril and indapamide</p> <p>Achieved (mean) systolic/diastolic: 136/73 mmHg</p> <p>↗</p>	<p>Control: placebo</p> <p>Achieved (mean) systolic/diastolic: 141.6/75.2 mmHg</p> <p>↗</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Intervention reduced risk of primary composite end point of major macrovascular and microvascular events (9%), death from any cause (14%), and death from CVD (18%)</u></li> <li>• 6-year observational follow-up found reduction in risk of death in intervention group attenuated but still significant (134)</li> </ul>



### Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus

The ACCORD Study Group\*



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Clinical trial	Population	Intensive	Standard	Outcomes
ACCORD BP (18)	4,733 participants with T2D aged 40–79 years with prior evidence of CVD or multiple cardiovascular risk factors	Systolic blood pressure target: <120 mmHg Achieved (mean) systolic/diastolic: 119.3/64.4 mmHg	Systolic blood pressure target: 130–140 mmHg Achieved (mean) systolic/diastolic: 133.5/70.5 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> <li>No benefit in primary end point: composite of nonfatal MI, nonfatal stroke, and CVD death</li> <li>Stroke risk reduced 41% with intensive control, not sustained through follow-up beyond the period of active treatment</li> <li>Adverse events more common in intensive group, particularly elevated serum creatinine and electrolyte abnormalities</li> </ul>

N Engl J Med 2010;362:1575-85.

## BLOOD PRESSURE TARGETS

### Recommendations

- Most patients with diabetes and hypertension should be treated to a systolic blood pressure goal of <140 mmHg and a diastolic blood pressure goal of <90 mmHg. **A**

*Diabetes Care 2017;40:1273–1284*

- Lower systolic and diastolic blood pressure targets, such as <130/80 mmHg, may be appropriate for individuals at high risk of cardiovascular disease if they can be achieved without undue treatment burden. **B**





ITALIAN CHAPTER

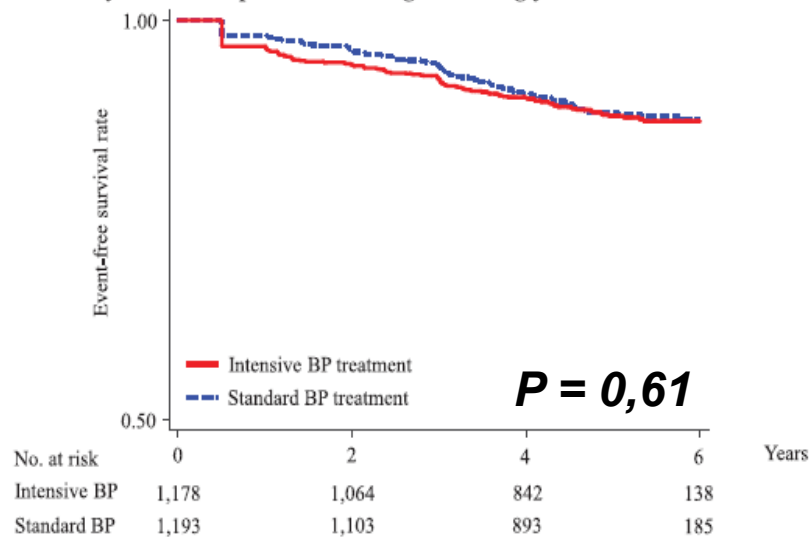
Roma, 8-11 novembre 2018

# Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension

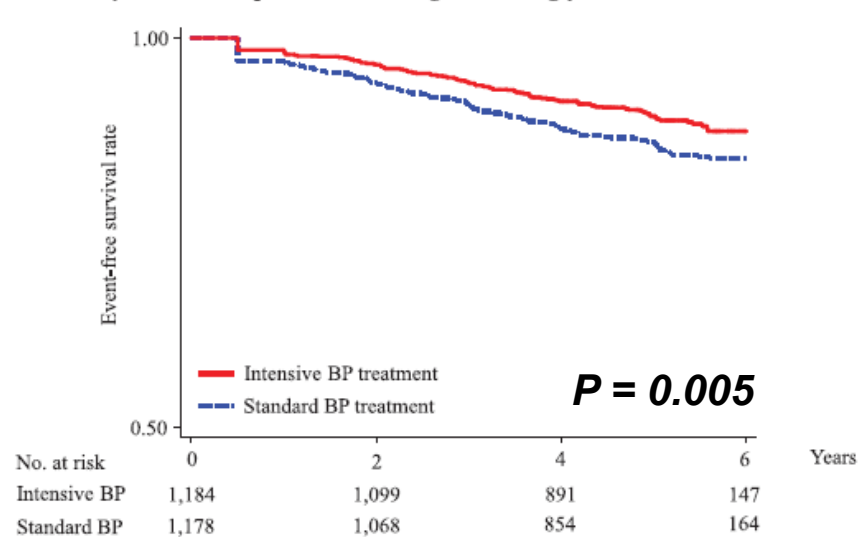
OPEN

## Benefits of Intensive Blood Pressure Treatment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Standard but Not Intensive Glycemic Control

Primary outcome in patients receiving intensive glyceimic control



Primary outcome in patients receiving standard glyceimic control



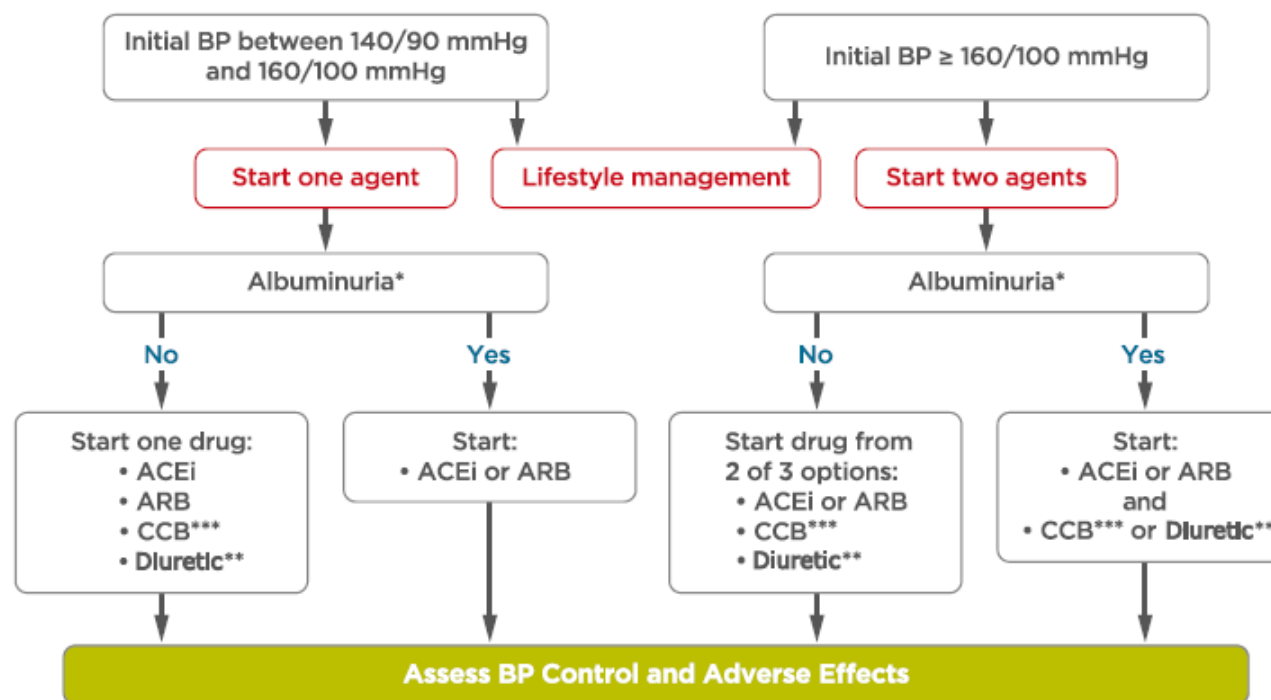
(Hypertension. 2018;72:323-330.)



# Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association

*Diabetes Care* 2017;40:1273–1284 | <https://doi.org/10.2337/dci17-0026>

## Recommendations for the Treatment of Confirmed Hypertension in People With Diabetes





**“diminuzione di circa un quinto di eventi C.V. maggiori per ogni riduzione di una mmol/LDL”**

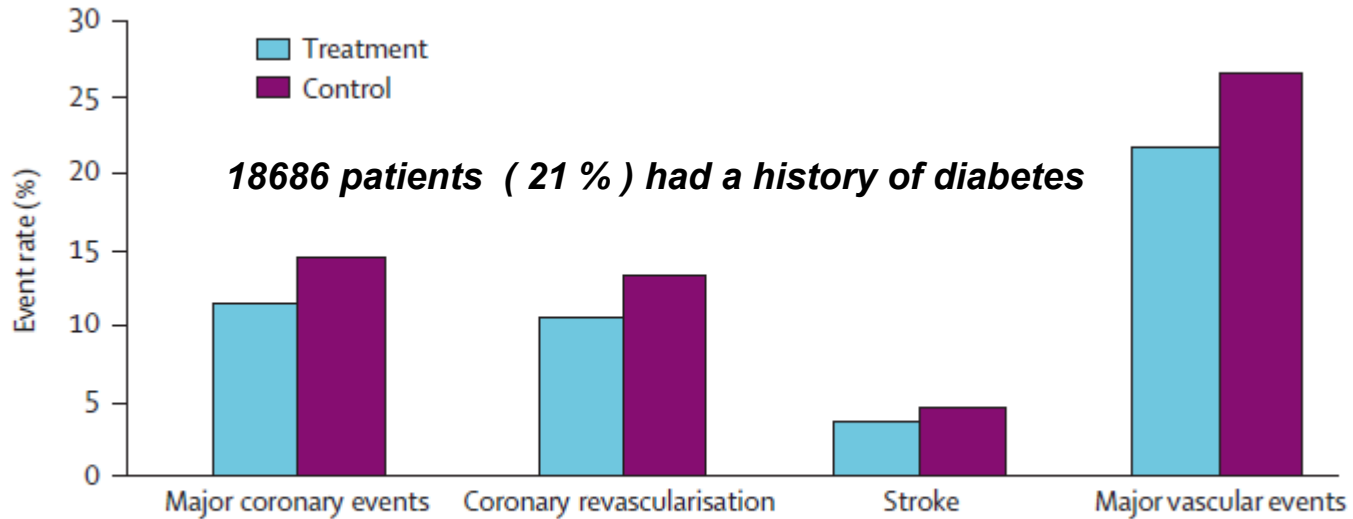


Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins



*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators\**

**Participants with previous MI or CHD**



**18686 patients ( 21 % ) had a history of diabetes**

Outcomes avoided per 1000 (95% CI)	30 (24-37)	27 (20-34)	8 (4-12)	48 (39-57)
------------------------------------	------------	------------	----------	------------





Roma, 8-11 novembre 2018

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 8, 2004

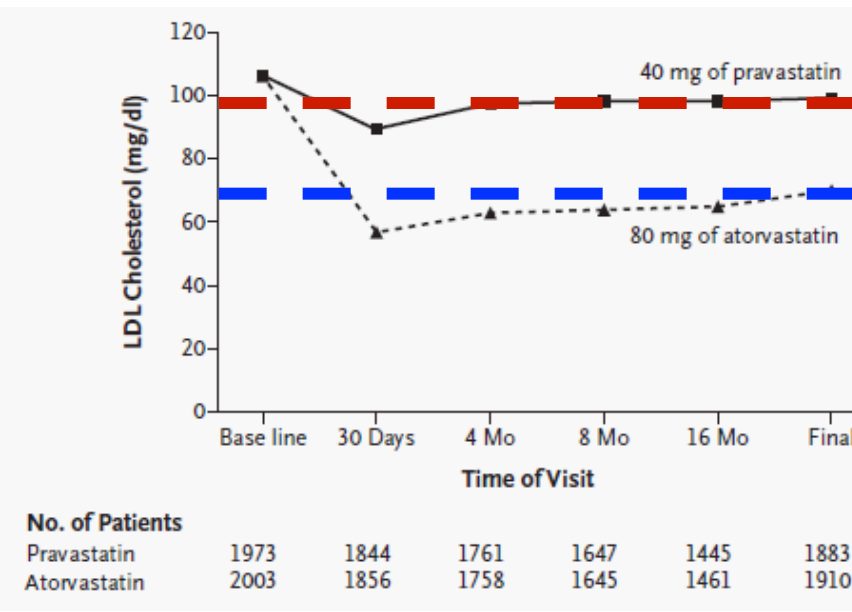
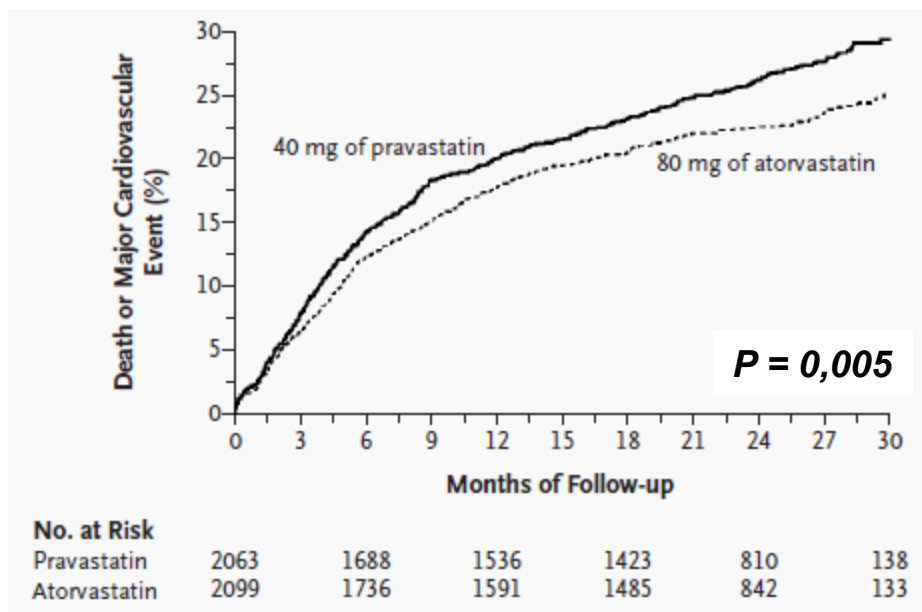
VOL. 350 NO. 15



ITALIAN CHAPTER

## Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes

**“nel 2004 il target di LDL/colesterolo nei diabetici era 100 mg /dl (2.59 mmol/L)”**



N Engl J Med 2004;350:1495-504.



Roma, 8-11 novembre 2018



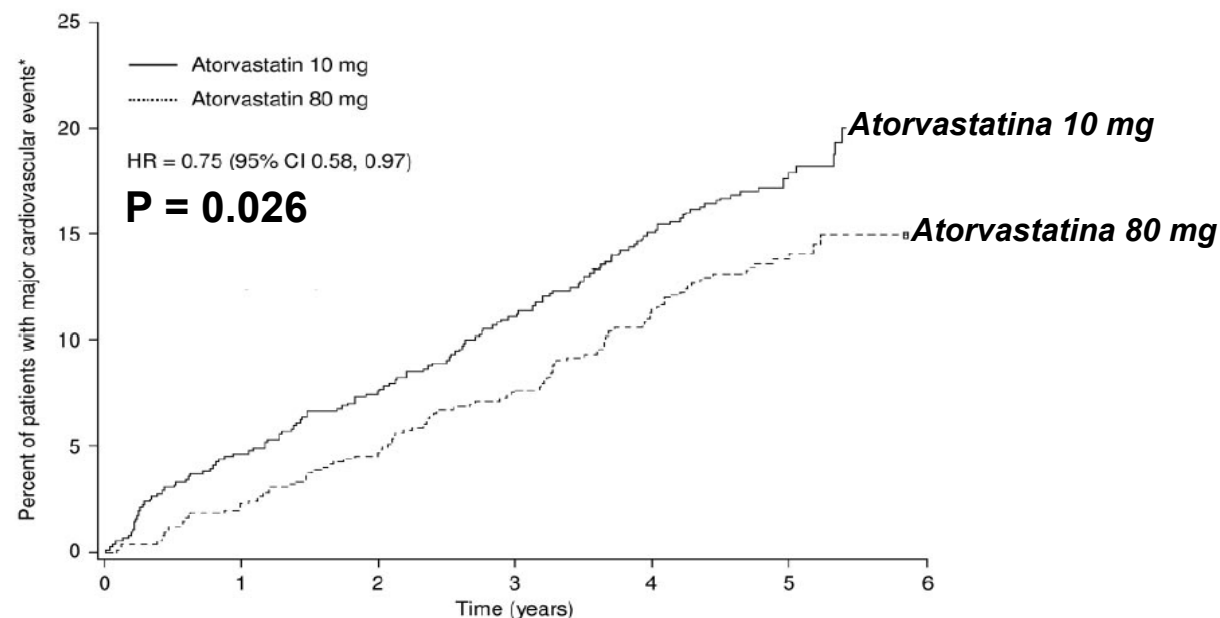
ITALIAN CHAPTER

## Effect of Lowering LDL Cholesterol Substantially Below Currently Recommended Levels in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes

The Treating to New Targets (TNT) study

TNT: aggressive LDL lowering with atorvastatin

**Percent of patients with major C. V. events**



*Diabetes Care* 29:1220–1226, 2006



Roma, 8-11 novembre 2018

# Obiettivi terapeutici per il trattamento della dislipidemia in pazienti con diabete



ITALIAN CHAPTER



## Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018

Il colesterolo non - HDL stima , a differenza del colesterolo LDL, la concentrazione plasmatica di tutte le lipoproteine aterogene ( LDL-VLDL-IDL-Lp(a) )

Parametro	Obiettivo	
Colesterolo LDL	<100 mg/dl	<70 mg/dl in pazienti con pregressi eventi CV o fattori di rischio multipli
Colesterolo non HDL ↗	<130 mg/dl	< 100 mg/dL per pazienti con pregressi eventi CV o fattori di rischio multipli
Trigliceridi	< 150 mg/dL	

CV: Cardiovascolari



## Recommendations for statin and combination treatment in **adults with diabetes**

Age	ASCVD	Recommended statin intensity <sup>^</sup> and combination treatment*
<40 years	No	None <sup>†</sup>
	Yes	High <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>If LDL cholesterol <math>\geq 70</math> mg/dL despite maximally tolerated statin dose, consider adding additional LDL-lowering therapy (such as ezetimibe or PCSK9 inhibitor)#</u></li></ul>
$\geq 40$ years	No	Moderate <sup>‡</sup>
	Yes	High <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>If LDL cholesterol <math>\geq 70</math> mg/dL despite maximally tolerated statin dose, consider adding additional LDL-lowering therapy (such as ezetimibe or PCSK9 inhibitor)</u></li></ul>



# LOWER IS BETTER?



## ✓ IMPROVE-IT

- 18.184 pazienti ricoverati per S.C.A., di cui **27% diabetici**
- randomizzati a trattamento con simvastatina 40 mg o simvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg
- valori medi di **LDL-colesterolo di 69.5 mg** nel gruppo in solo statina
- valori medi di **LDL-colesterolo di 53.7 mg** nel gruppo in duplice trattamento
- nel gruppo in trattamento duplice **riduzione significativa degli eventi C.V.** rispetto al gruppo in terapia con sola statina

N Engl J Med 2015 ; 372: 2387-97

## ✓ FOURIER

- 27.564 pazienti in prevenzione secondaria in terapia con statina, di cui **37% affetti da diabete mellito**
- nel gruppo in trattamento intensivo aggiunta di **inibitore PCSK9** alla statina
- valori medi di **LDL-colesterolo 70 mg** o più nel gruppo in sola statina
- valori medi di **LDL-colesterolo di 30 mg** nel gruppo in trattamento duplice
- nel gruppo in trattamento duplice **riduzione significativa degli eventi C.V.** rispetto al gruppo in terapia con sola statina

N Engl J Med 2017;376:1713-22.



## Standards of Medical Care in Diabetes—2018

### ANTIPLATELET AGENTS

#### *Recommendations*

- Use aspirin therapy (75–162 mg/day) as a secondary prevention strategy in those with diabetes and a history of atherosclerotic cardiovascular disease. **A**
- For patients with atherosclerotic cardiovascular disease and documented aspirin allergy, clopidogrel (75 mg/day) should be used. **B**
- Dual antiplatelet therapy (with low-dose aspirin and a P2Y12 inhibitor) is reasonable for a year after an acute coronary syndrome **A** and may have benefits beyond this period. **B**



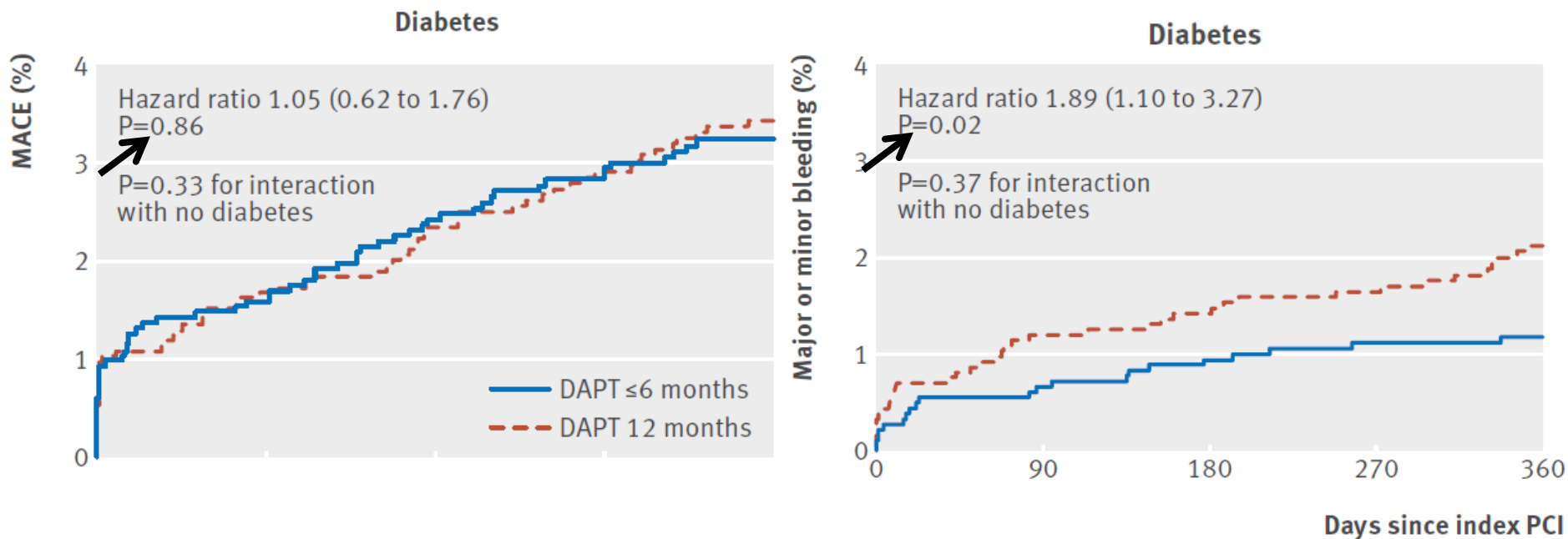


CC BY NC OPEN ACCESS



CrossMark  
click for updates

## Short term versus long term dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stent in patients with or without diabetes: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials





## Standards of Medical Care in Diabetes—2018

### ANTIPLATELET AGENTS

#### *Recommendations*

- Use aspirin therapy (75–162 mg/day) as a secondary prevention strategy in those with diabetes and a history of atherosclerotic cardiovascular disease. **A**
- For patients with atherosclerotic cardiovascular disease and documented aspirin allergy, clopidogrel (75 mg/day) should be used. **B**
- Dual antiplatelet therapy (with low-dose aspirin and a P2Y<sub>12</sub> inhibitor) is reasonable for a year after an acute coronary syndrome **A** and may have benefits beyond this period. **B**

- Aspirin therapy (75–162 mg/day) may be considered as a primary prevention strategy in those with type 1 or type 2 diabetes who are at increased cardiovascular risk. This includes most men and women with diabetes aged  $\geq 50$  years who have at least one additional major risk factor (family history of premature atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia, smoking, or albuminuria) and are not at increased risk of bleeding. **C**





Roma, 8-11 novembre 2018

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus

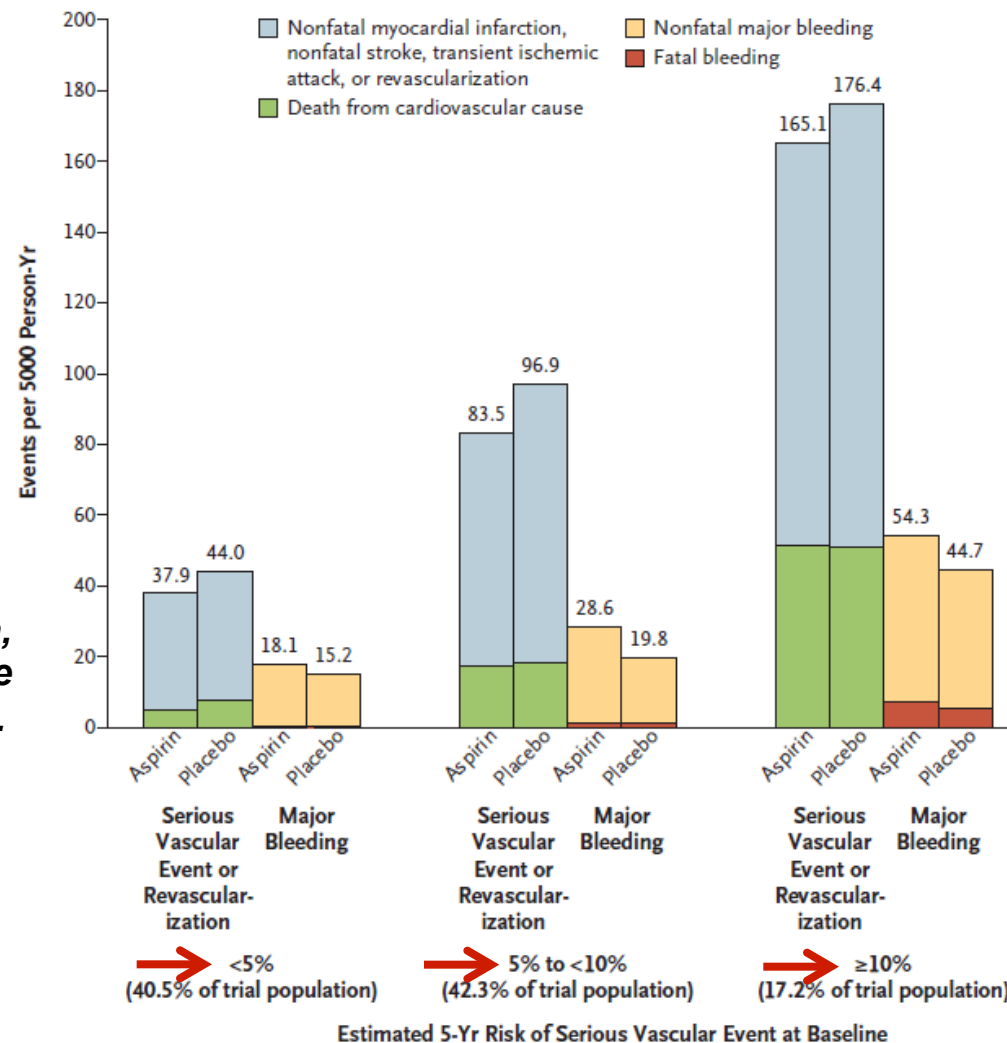
The ASCEND Study Collaborative Group\*



ITALIAN CHAPTER

**“ Quindi, al di là della dieta, esercizio fisico, cessazione del fumo, la migliore prev. primaria delle malattie C.V. è invece prescrivere una Statina “**

**Paul Ridker**





# Real Practice



## - Visita diabetologica di controllo a 3 mesi dalla dimissione per rivalutazione terapeutica

Ricordiamo...

- 65 anni, diabetico da 10 anni
- Prima del ricovero in terapia con: Metformina + Sitagliptin 1000/50 mg 1 cp pranzo e cena + Gliclazide 60 mg RM 1 cp a colazione, in compenso non ottimale
- Paziente cardiopatico, iperteso, sovrappeso

**Ultimi esami in visione: glicemia 143, Hba1c 7.5%, creatinina 1.15,  
Clearance creatinina 64 ml/min/1.73m<sup>2</sup>**

**Migliorata compliance dietetica, ha ridotto unità al domicilio. Attuale terapia diabetologica: Insulina lispro 6 UI a colazione, 12 UI a pranzo, 8 UI a cena**

+

**Insulina Glargine  
22 UI bedtime**

+

**Metformina 1000 mg  
RP dopo cena**

	A digiuno	Prima di pranzo	2h dopo pranzo	Prima di cena	2h dopo cena
Insulina Glargine 22 UI bedtime	130	145	185	122	191
Metformina 1000 mg RP dopo cena	125	140	170	115	185
	135	125	178	130	178



Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



**Lasciamo terapia insulinica basal bolus?**

1. Si
2. No

**Ripristiniamo terapia pre-ricovero?**

1. Si
2. No

**Abbiamo una categoria di farmaci da «preferire»?**

1. Metformina
2. Inibitori DPP-4
3. Pioglitazone
4. Analoghi GLP1
5. SGLT-2 inibitori

**Quale target di compenso glicemico?**

1. Hba1c < 6.5%
2. Hba1c < 7%
3. Hba1c < 8%

# **LA PRESA IN CARICO**

# **AMBULATORIALE**

*Anna Rita Angioni*  
*UO Diabetologia*  
*Ospedale San Michele*  
*CAGLIARI*

# Conflitti di interesse

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 non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario


# Prevenzione secondaria di nuovi eventi CV

## LA PRESA IN CARICO AMBULATORIALE obiettivi

1. Modifica stile di vita (fumo, alimentazione, attività fisica)
2. Stabilire la cadenza dei controlli
3. Definire gli schemi di autocontrollo
4. Ridefinire i target post-IMA
5. Ottimizzare la terapia


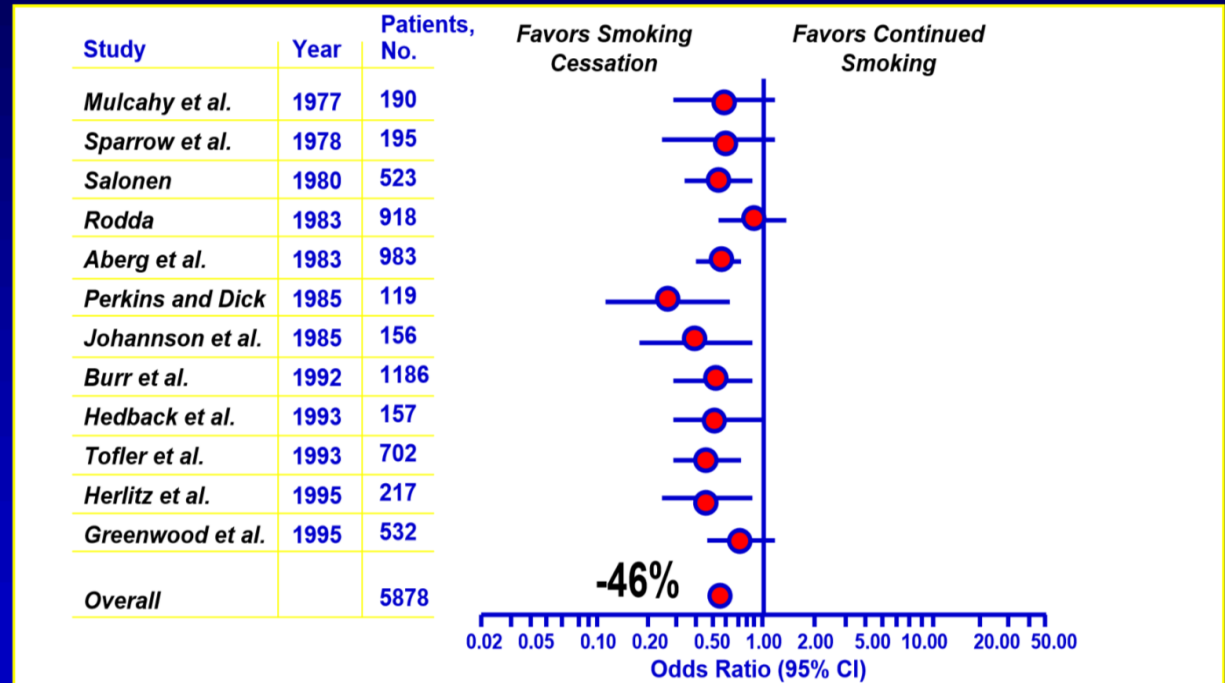
# Sospensione del fumo e riduzione della mortalità nel post-infarto

**“Parliamo di fumo”**  
Non è mai troppo tardi per smettere!



Molti vantaggi si ottengono già dopo pochi giorni-settimane dalla sospensione del fumo!

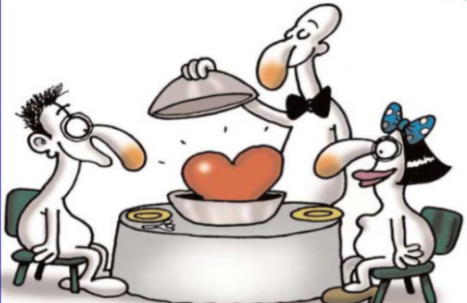
progetto Tirtacore.

Wilson K- Arch Intern Med 2000;160:939-944


# L'alimentazione mediterranea riduce i nuovi eventi CV: studio GISSI-P

**“Mangiare sano”**  
per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari



Una giusta alimentazione aiuta a migliorare lo stato di salute generale e a prevenire il rischio di malattie cronico-degenerative.

progetto TuttaCuore.



Heart Care Foundation  
O.N.L.U.S. - [www.heartcarefoundation.it](http://www.heartcarefoundation.it)

European Journal of Clinical Nutrition (2003) 57, 604-611  
© 2003 Nature Publishing Group. All rights reserved. 0954-3007/03 \$25.00  
[www.nature.com/ejcn](http://www.nature.com/ejcn)

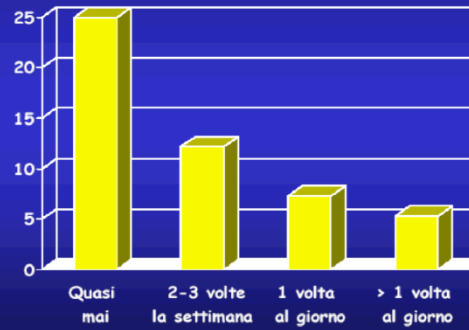
**ORIGINAL COMMUNICATION**

**Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial**

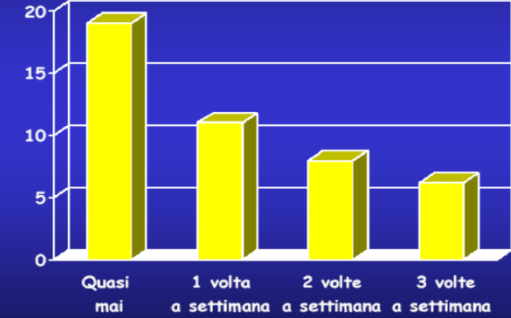
F Barzi<sup>1,2\*</sup>, M Woodward<sup>2</sup>, RM Marfisi<sup>1</sup>, L Tavazzi<sup>3</sup>, F Valagussa<sup>4</sup> and R Marchioli<sup>1</sup> on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators<sup>†</sup>

## GISSI-P: CONSUMO DI VERDURA FRESCA

% nuovi eventi cardiovascolari



## GISSI-P: CONSUMO DI PESCE





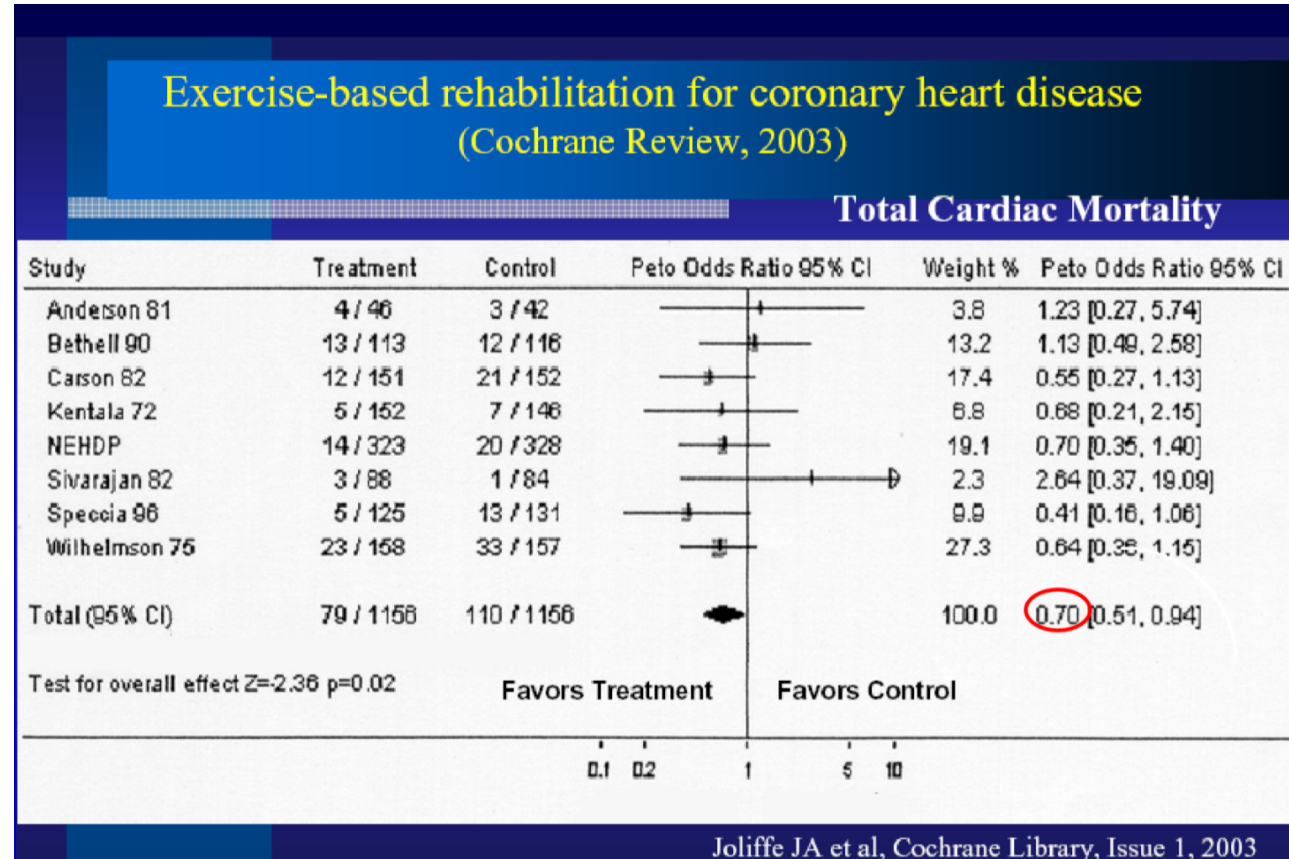
# Cardioriabilitazione per 6-12 settimane poi attività mista: aerobica/anaerobica

**“Muoviamoci di più”**  
Il movimento genera benessere



Un'attività fisica regolare aiuta a sentirsi meglio, a lavorare meglio e a migliorare anche il proprio aspetto!

progetto Tuttocore

## 2. Cadenza dei controlli

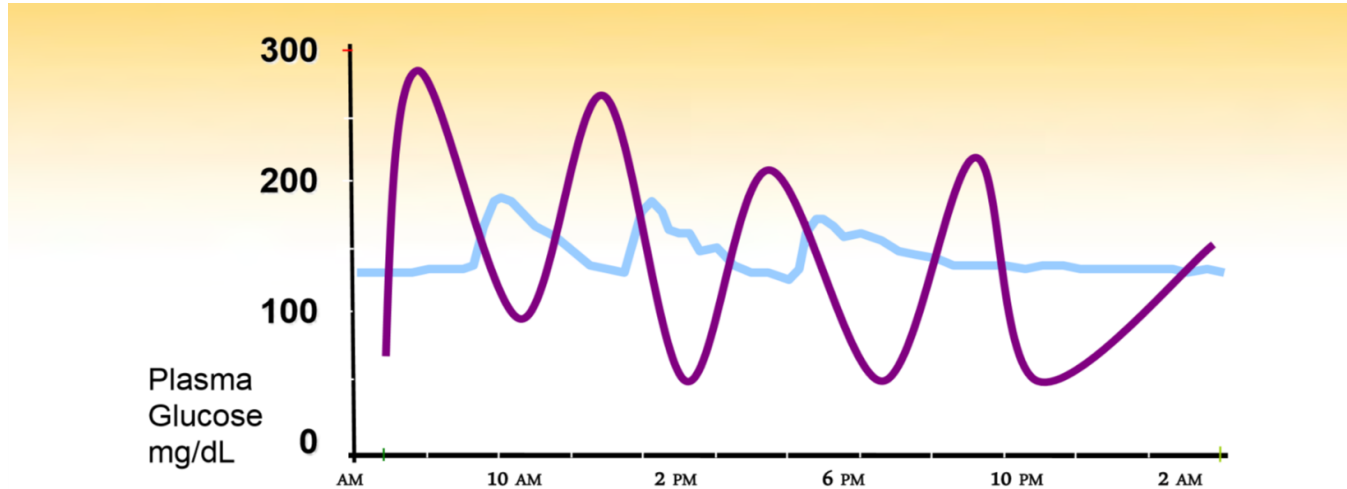
**La valutazione del controllo glicemico ottenuto in un soggetto con diabete deve includere il periodico esame dell'HbA1c.** **I A**

**La valutazione dell'HbA1c deve essere effettuata non meno di 2 volte all'anno in ogni paziente con diabete, 4 volte all'anno nei pazienti con compenso precario o instabile o nei quali sia stata modificata la terapia.** **I B**

**Nei pazienti in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure l'obiettivo terapeutico non è ancora stato raggiunto o non è stabile nel tempo, l'esame dell'HbA1c deve essere effettuato ogni 3 mesi.** **I B**

**L'HbA1c deve essere misurata con metodi calibrati secondo il sistema di riferimento IFCC. Nel referto di laboratorio, a partire dal 2013, il valore di HbA1c viene espresso di regola in unità IFCC (mmol/mol). Sui website AMD e SID sono a disposizione tabelle di conversione per convertire nelle unità %.** **VI B**

## L'HbA1c non rappresenta l'espressione completa del controllo glicemico



**Uno stesso valore di HbA1c può essere il risultato di fluttuazioni glicemiche diverse**

*Monnier L: et al, JAMA (2006) 295: 1681-1687*

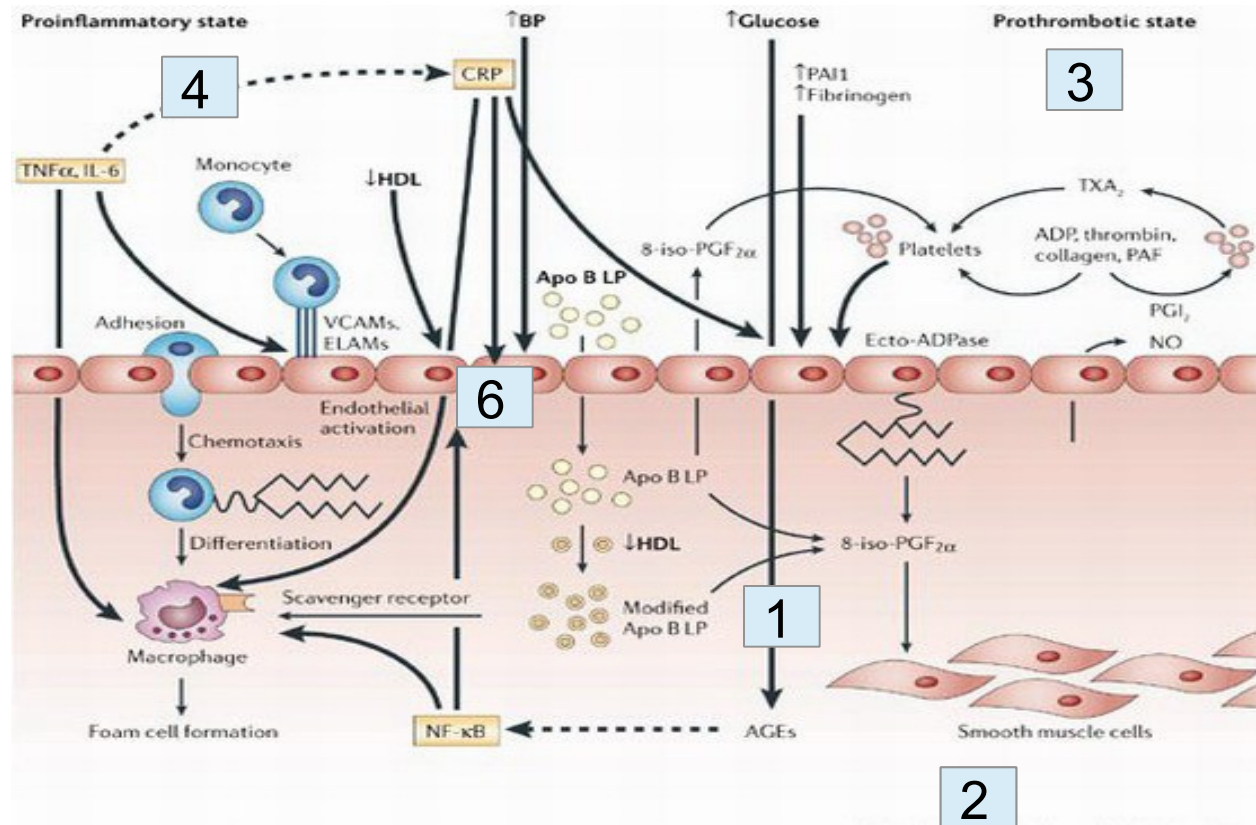
**JAMA**<sup>®</sup>  
The Journal of the American Medical Association



L'HbA1c non rappresenta l'espressione completa del controllo glicemico

Non riflette le alterazioni qualitative del compenso glicemico

# Effetti della variabilità glicemica sulle pareti vascolari



## Iperglicemia e danno delle pareti vasali:

1. glicosilazione proteine di membrana
2. accelerata proliferazione cellule parete arteriosa
3. attivazione di stato protrombotico
4. Infiammazione
5. stress ossidativi
6. disfunzione endoteliale

### 3. schemi di autocontrollo

	Durata dell'evento.
<b>2. Paziente in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato con farmaci non insulinici orali o iniettivi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Pazienti in trattamento combinato con sola insulina basale (1 iniezione die) (suggerite/raccomandate 40-50 misurazioni/mese).</u></li><li>• Pazienti in terapia insulinica basale o combinata che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e soggetti che svolgono professioni che espongono a un rischio di conseguenze gravi in caso di ipoglicemia (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/mese).</li><li>• <u>Pazienti che iniziano la terapia insulinica (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/mese per il primo trimestre)</u></li><li>• Pazienti in trattamento con insulina 2 volte al giorno (suggerite/raccomandate 80-100 misurazioni/mese)</li><li>• Pazienti in trattamento con insulina 3 volte al giorno (suggerite/raccomandate 100-150 misurazioni/mese)</li><li>• È consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.</li></ul>

## Schema a 4 punti giornalieri

	Colazione		Pranzo		Cena	
	<i>Prima</i>	<i>2h dopo</i>	<i>Prima</i>	<i>2h dopo</i>	<i>Prima</i>	<i>2h dopo</i>
<i>Lunedì</i>	X	X	X		X	
<i>Martedì</i>	X		X	X	X	
<i>Mercoledì</i>	X		X		X	X
<i>Giovedì</i>	X	X	X		X	
<i>Venerdì</i>	X		X	X	X	
<i>Sabato</i>	X		X		X	X
<i>Domenica</i>	X		X		X	

## Schema a 2 punti giornalieri

	Colazione		Pranzo		Cena	
	Prima	2h dopo	Prima	2h dopo	Prima	2h dopo
<i>Lunedì</i>	X	X				
<i>Martedì</i>			X	X		
<i>Mercoledì</i>					X	X
<i>Giovedì</i>	X	X				
<i>Venerdì</i>			X	X		
<i>Sabato</i>					X	X
<i>Domenica</i>						

## 4. Target glicemici post-IMA

Situazione attuale:

HbA1c 7.5%

A digiuno	Prima di pranzo	2h dopo pranzo	Prima di cena	2h dopo cena
130	145	185	122	191
125	140	170	115	185
135	125	178	130	178

Migliorata compliance dietetica

Attuale terapia diabetologica:

- Metformina 1000 mg RP dopo cena
- Insulina lispro 6 UI a colazione, 12 UI a pranzo, 8 UI a cena + Insulina Glargine 22 UI bedtime



## 4. Target glicemici post-IMA: le linee guida

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

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

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

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

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

È preferibile, qualora sia possibile farlo senza eccessivi 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**

## 4.Target glicemici post-IMA



A digiuno	Prima di pranzo	2h dopo pranzo	Prima di cena	2h dopo cena
130	145	185	122	191
125	140	170	115	185
135	125	178	130	178

Migliorata compliance dietetica

Attuale terapia diabetologica:

- Metformina 1000 mg RP dopo cena
- Insulina lispro 6 UI a colazione, 12 UI a pranzo, 8 UI a cena + Insulina Glargine 22 UI bedtime

HbA1c 7.5%

## 5. Ottimizzazione della terapia

**Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori SGLT-2 inibitori, GLP-1 agonisti a lunga durata d'azione e pioglitazone devono essere considerati farmaci di prima scelta, salvo controindicazioni.**

**II A**

Standard di cura AMD-SID

## 5. Ottimizzazione della terapia

<b>GLP1-RA</b>	<b>Compenso glicemico</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>Studio di Protezione CV</b>
Exenatide (long acting) 2 mg/w	+ FPG + PPG HbA1c (-1.6 -1.9%)	-2.2 -2.9 -2.2 -5.2	Riduzione PA (3.4±1.1) <b>EXSCEL</b> : risultati attesi per il 2018
Liraglutide 1.2 mg/d; 1.8 mg/d	+ FPG + PPG HbA1c (-0.8-1.14%)	-1.0 -2.8	Riduzione della PA (-1.9-4.5 mmHg) <b>LEADER</b>
Lixisenatide 10 mcg/d; 20 mcg/d	+ FPG ++ PPG HbA1c (-0.92%)	-2.63	Riduzione della PA (-2,.1 PAS -1.5 PAD mmHg) <b>ELIXA</b>
Dulaglutide (0.75 mg/w; 1.5 mg/w)	+ FPG + PPG HbA1c (-0.71; 0.78%)	-1,36 -2,29	Riduzione della PAS (-2.8 mmHg) <b>REWIND</b> : risultati attesi per il 2019
<i>Semaglutide</i> (0.5-1 mg/w)	<i>++ FPG</i> <i>+ PPG</i> <i>HbA1c (-1.5%)</i>	<i>-3.7</i> <i>-4.5</i>	<i>Riduzione della PAS</i> <i>(-1.3; 2.6 mmHg)</i> <b>SUSTAIN-6</b>

# LEADER Liraglutide Effect and Action in Diabetes : Evaluation of cardiovascular outcome Results

**Table 1. Primary and Secondary Outcomes.\***

Outcome	Liraglutide (N = 4668)	Incidence Rate	Placebo (N = 4672)	Incidence Rate	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)	no. of events/ 100 patient-yr	no. of patients (%)	no. of events/ 100 patient-yr		
Primary composite outcome†	608 (13.0)	3.4	694 (14.9)	3.9	0.87 (0.78–0.97)	0.01
Expanded composite outcome‡	948 (20.3)	5.3	1062 (22.7)	6.0	0.88 (0.81–0.96)	0.005
Death from any cause	381 (8.2)	2.1	447 (9.6)	2.5	0.85 (0.74–0.97)	0.02
Death from cardiovascular causes	219 (4.7)	1.2	278 (6.0)	1.6	0.78 (0.66–0.93)	0.007
Death from noncardiovascular causes	162 (3.5)	0.9	169 (3.6)	1.0	0.95 (0.77–1.18)	0.66
Myocardial infarction§	292 (6.3)	1.6	339 (7.3)	1.9	0.86 (0.73–1.00)	0.046
Fatal§	17 (0.4)	0.1	28 (0.6)	0.2	0.60 (0.33–1.10)	0.10
Nonfatal	281 (6.0)	1.6	317 (6.8)	1.8	0.88 (0.75–1.03)	0.11
Silent§	62 (1.3)	0.3	76 (1.6)	0.4	0.86 (0.61–1.20)	0.37
Stroke§	173 (3.7)	1.0	199 (4.3)	1.1	0.86 (0.71–1.06)	0.16
Fatal§	16 (0.3)	0.1	25 (0.5)	0.1	0.64 (0.34–1.19)	0.16
Nonfatal	159 (3.4)	0.9	177 (3.8)	1.0	0.89 (0.72–1.11)	0.30
Transient ischemic attack§	48 (1.0)	0.3	60 (1.3)	0.3	0.79 (0.54–1.16)	0.23
Coronary revascularization	405 (8.7)	2.3	441 (9.4)	2.5	0.91 (0.80–1.04)	0.18
Hospitalization for unstable angina pectoris	122 (2.6)	0.7	124 (2.7)	0.7	0.98 (0.76–1.26)	0.87
Hospitalization for heart failure	218 (4.7)	1.2	248 (5.3)	1.4	0.87 (0.73–1.05)	0.14
Microvascular event	355 (7.6)	2.0	416 (8.9)	2.3	0.84 (0.73–0.97)	0.02
Retinopathy	106 (2.3)	0.6	92 (2.0)	0.5	1.15 (0.87–1.52)	0.33
Nephropathy	268 (5.7)	1.5	337 (7.2)	1.9	0.78 (0.67–0.92)	0.003

\* Hazard ratios and P values were estimated with the use of a Cox proportional-hazards model with treatment as a covariate.

† The primary composite outcome in the time-to-event analysis consisted of the first occurrence of death from cardiovascular causes (181 patients in the liraglutide group vs. 227 in the placebo group), nonfatal (including silent) myocardial infarction (275 vs. 304), or nonfatal stroke (152 vs. 163). The P value is for superiority.

‡ The expanded composite outcome included death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, coronary revascularization, or hospitalization for unstable angina pectoris or heart failure.

§ This analysis was not prespecified.

## Dallo studio LEADER alla pratica clinica: aggiornamento **critéri di rimborsabilità**

31-7-2018

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

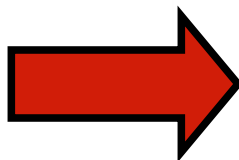
Serie generale - n. 176

### **Indicazioni rimborsate SSN**

Nel rispetto delle indicazioni autorizzate e delle avvertenze contenute nella scheda tecnica dei singoli farmaci, la rimborsabilità degli agonisti del GLP-1R a carico del S.S.N., in regime di dispensazione RRL-PT/PHT, è limitata in associazione duplice o triplice ad altri ipoglicemizzanti o insulina basale (sono rimborsate esclusivamente le opzioni previste nella tabella sottostante, a seconda del principio attivo; l'utilizzo in associazione a regimi insulinici multi-iniettivi non è rimborsato), alle seguenti condizioni:

- In pazienti senza pregresso evento cardiovascolare, l'ultimo valore di Hb<sub>A1c</sub> deve risultare  $\geq 7\%$  (53 mmol/mol).
- In pazienti con pregresso evento cardiovascolare o ad alto\*rischio cardiovascolare, con prescrizione non vincolata dai valori di Hb<sub>A1c</sub>.
- In aggiunta ai punti precedenti, il paziente deve presentare un rischio aumentato di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti.

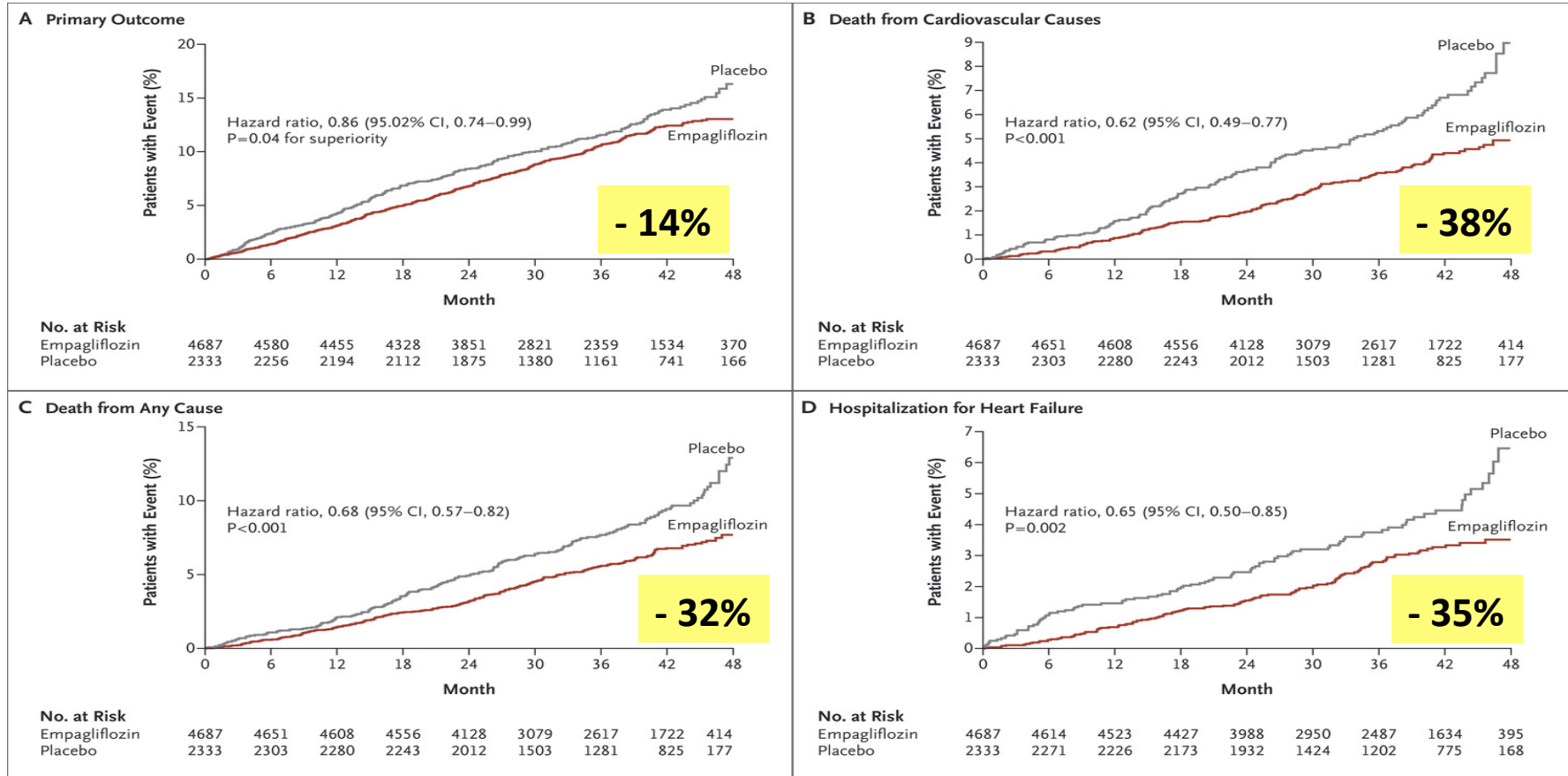
\*Si definiscono soggetti ad alto rischio cardiovascolare coloro che presentano una probabilità, calcolata mediante le carte italiane del rischio cardiovascolare,  $\geq 20\%$  di presentare un evento CV fatale o non fatale nei successivi 10 anni (<http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>). Vedi carte del rischio allegate.



<b>SGLT2-i</b>	<b>Compenso glicemico</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>Protezione CV</b>
<b>Canagliflozin</b> (100 -300 mg)	HbA1c -0.77 -1.03 ++FPG -20-40 mg/dl; -40-50 mg/dl ++PPG -40 mg/dl; -60 mg/dl	-2.8% -3.9%	Non aumenta il rischio CV <b>CANVAS</b>
<b>Dapagliflozin</b> (10 mg)	HbA1c -0.89 + FPG + PPG	-3.16 Kg	Non aumenta il rischio CV <b>DECLARE-TIMI 58</b> (risultati attesi per il 2019)  PAS -4.4 mmHg PAD -2.1 mmHg
<b>Empagliflozin</b> (10 – 25 mg)	HbA1c -0.66; -0.78 ++FPG (-20; -23) ++PPG (-40)	-2.26; -2.48 Kg	PAS -2.9; -3.7 mmHg <b>EMPA-REG OUTCOME</b>

# EMPA-REG OUTCOME

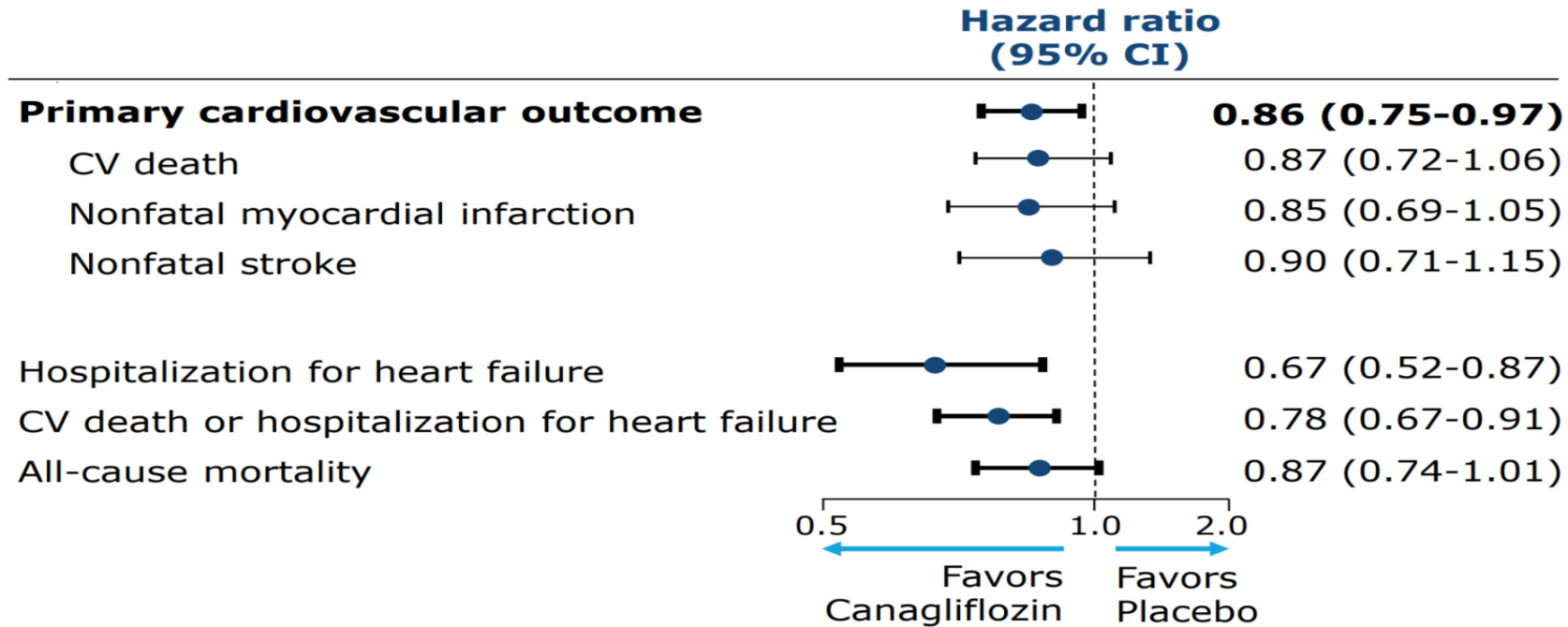
empagliflozin riduce il rischio di morte CV





# CANVAS E CANVAS-R

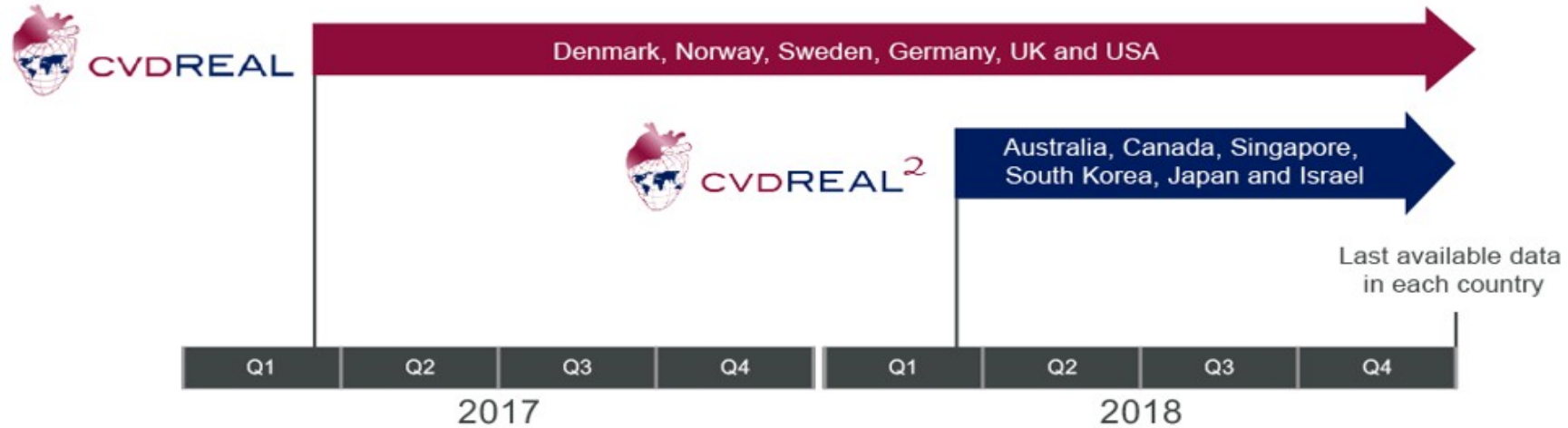
cardio- e nefroprotezione: effetto di classe?



Intent-to-treat analysis

## CVD-REAL E CVD REAL 2:

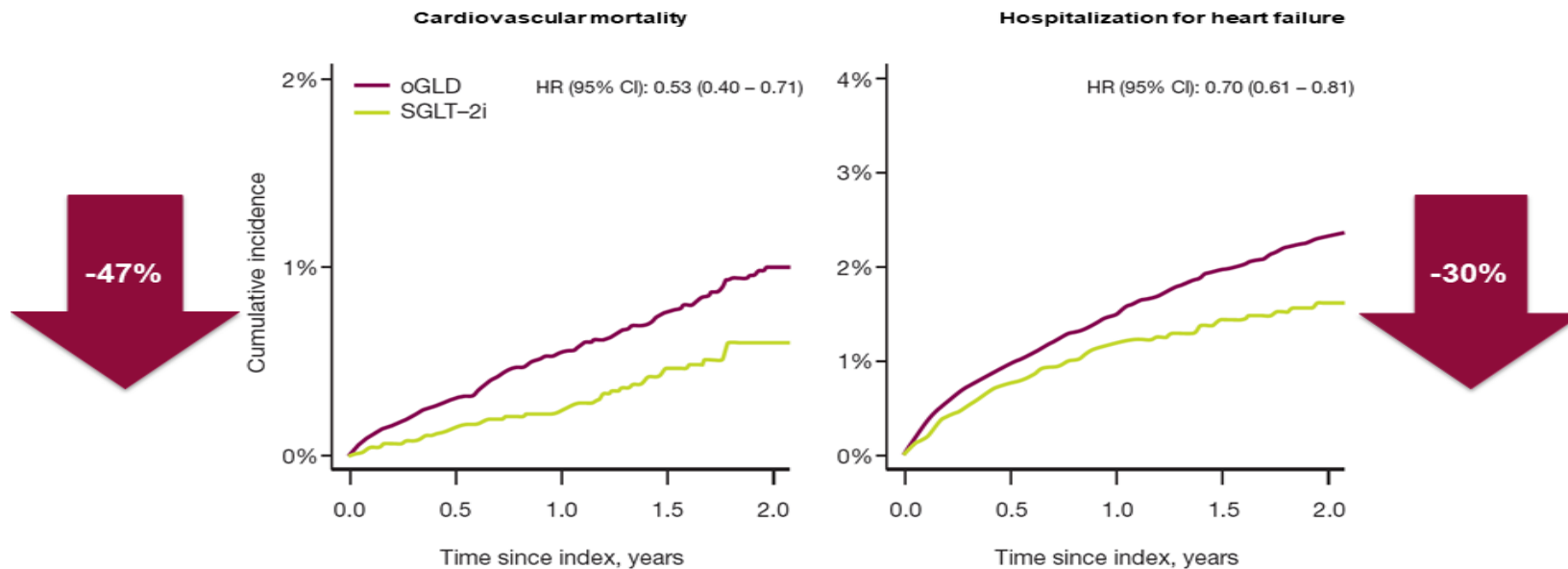
cardio- e nefroprotezione: effetto di classe?



# CVD-REAL E CVD REAL 2:

cardio- e nefroprotezione: effetto di classe?

Kaplan–Meier curves for CV mortality and heart failure



# DIABETE E RISCHIO CV

## le linee guida

### 2018 ADA STANDARDS OF MEDICAL CARE

#### Recommendation for Patients with T2DM and Established Atherosclerotic CVD\*

Lifestyle + Metformin



Agent	MACE Reduction	CV Mortality Reduction
Empagliflozin	+ (Level A)	+ (Level A)
Canagliflozin	+ (Level C)	Not Recommended
Dapagliflozin	Not Recommended	Not Recommended
Liraglutide	+ (Level A)	+ (Level A)
Semaglutide	Not Recommended	Not Recommended

**Levels of Evidence (ADA - 2018):**  
**Level A:** Clear / Supportive evidence from well-conducted, generalizable RCTs that are adequately powered; Compelling nonexperimental evidence  
**Level B:** Supportive evidence from well-conducted cohort / case-control studies  
**Level C:** Supportive evidence from poorly controlled / uncontrolled studies; Conflicting evidence with weight of evidence supporting recommendation  
**Level E:** Expert consensus or clinical experience

\*Consider Drug-specific and Patient factors before use

Evidence DOES NOT Support Class-Effect for CV Outcomes Between Agents

# DIABETE E RISCHIO CV

## le linee guida

Diabetologia  
<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>

CONSENSUS REPORT



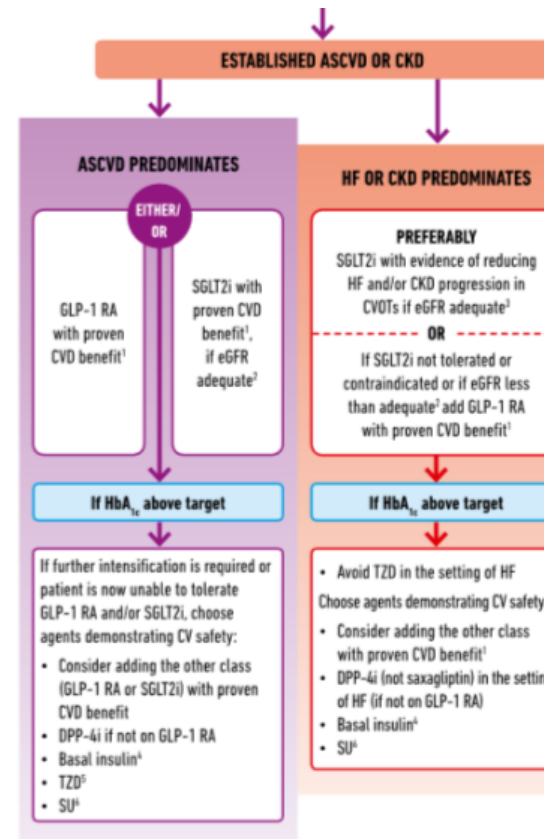
### Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Melanie J. Davies<sup>1,2</sup> · David A. D'Alessio<sup>3</sup> · Judith Fradkin<sup>4</sup> · Walter N. Kernan<sup>5</sup> · Chantal Mathieu<sup>6</sup> · Geltrude Mingrone<sup>7,8</sup> · Peter Rossing<sup>9,10</sup> · Apostolos Tsapas<sup>11</sup> · Deborah J. Wexler<sup>12,13</sup> · John B. Buse<sup>14</sup>

© European Association for the Study of Diabetes and American Diabetes Association 2018

#### Abstract

The American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes convened a panel to update the prior position statements, published in 2012 and 2015, on the management of type 2 diabetes in adults. A systematic evaluation of the literature since 2014 informed new recommendations. These include additional focus on lifestyle management and diabetes self-management education and support. For those with obesity, efforts targeting weight loss, including lifestyle, medication and surgical interventions, are recommended. With regards to medication management, for patients with clinical cardiovascular disease, a sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor or a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist with proven cardiovascular benefit is recommended. For patients with chronic kidney disease or clinical heart failure and atherosclerotic cardiovascular disease, an SGLT2 inhibitor with proven benefit is recommended. GLP-1 receptor agonists are generally recommended as the first injectable medication.





# Real Practice



## Visita diabetologica dopo 6 mesi

### Attuale terapia:

Empagliflozin 10 mg, Metformina 1000 mg x 2, Insulina Glargine 20 UI ore 22

Valsartan 320 mg, **Amlodipina 10 mg**, Bisoprololo 2.5 mg, Atorvastatina 40 mg, **Ezetimibe 10 mg**, ASA, Ticagrelor

Sospesa in accordo con il cardiologo furosemide; buon compenso di circolo, valori PA a target.

Ultimi esami in visione: glicemia 143, HbA1c 6.7%, creatinina 1.15, Clearance creatinina **64 ml/min/1.73m<sup>2</sup>**, elettroliti nella norma, LDL 60, trigliceridi 135



A digiuno	Prima di pranzo	2h dopo pranzo	Prima di cena	2h dopo cena
130	145	163	102	161
125	140	165	115	185
120	125	152	110	178

**Peso: 79, - 4 kg**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

# TAKE HOME MESSAGES

Giorgio Borretta



Roma, 8-11 novembre 2018

# THM



ITALIAN CHAPTER



Cosa andrebbe fatto in previsione della  
dimissione ospedaliera del paziente  
diabetico?





## Terapia farmacologica ipoglicemizzante del paziente con diabete noto:

- Valutare la conferma della terapia pre-ricovero se HbA1c a target
- Revisione della terapia pre-ricovero se HbA1c non a target
- Valutare “semplificazione” dello schema di terapia insulinica se introdotta durante il ricovero (ad esempio: associazione di insulina basale con farmaci orali)



Roma, 8-11 novembre 2018

# THM (2)



ITALIAN CHAPTER

## Terapia farmacologica ipoglicemizzante del paziente con diabete noto:

- Rinforzo educativo sulla gestione della malattia e intervento educativo mirato alla terapia insulinica se di nuova introduzione (autocontrollo)
- Programmazione (sede, data, ora, DEMMA) di visita diabetologica di controllo a breve medio-termine presso Servizio di riferimento del paziente; a breve termine (ovvero entro 2-4 settimane, eventualmente presso Servizio della struttura di ricovero) in caso di compenso non ottimale e/o revisione sostanziale della terapia (compresa quella insulinica).



Roma, 8-11 novembre 2018

# THM (3)



ITALIAN CHAPTER



## Diabete di nuovo riscontro:

- inquadramento diagnostico della malattia diabetica (tipo di diabete; complicanze diabetiche)
- attestazione di patologia con esenzione 013
- definizione della terapia ipoglicemizzante alla dimissione (rilascio di PT ove previsto)
- intervento educativo (*minimal skills*) sulla gestione della malattia e intervento educativo mirato alla terapia insulinica se confermata alla dimissione (autocontrollo; rilascio di PAG)



Roma, 8-11 novembre 2018

# THM (4)



ITALIAN CHAPTER



## Diabete di nuovo riscontro:

- programmazione (sede, data, ora, DEMMA) di visita diabetologica di controllo a breve medio-termine, per presa in carico presso Servizio Diabetologico di riferimento del paziente.
- controllo a breve termine (ovvero entro 2-4 settimane, eventualmente presso Servizio della struttura di ricovero) in caso di compenso non ancora ottimale e/o impostazione di terapia insulinica, soprattutto se multi-iniettiva.



Roma, 8-11 novembre 2018

# THM (5)



ITALIAN CHAPTER

## Per tutti i pazienti diabetici, alla luce del profilo di rischio cardiovascolare:

- verifica della terapia e dei target pressori
- verifica della terapia e dei target lipidici
- indicazione alla terapia anti-aggregante (prevenzione primaria/secondaria)



Roma, 8-11 novembre 2018

# THM (6)



ITALIAN CHAPTER



Adozione presso l'Azienda Ospedaliera di un PDTA per la gestione del diabete in regime di ricovero, con specifiche indicazioni operative circa la dimissione ospedaliera e la continuità assistenziale Ospedale-Territorio