



Roma, 8-11 novembre 2018



Vincenzo De Geronimo – Marco Chianelli

This Year in Diabetes



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:

- Vincenzo De Geronimo:
 - Lilly, Sanofi, Bruno, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Abiogen
- Marco Chianelli:
 - Eli Lilly, AstraZeneca, Novo Nordisk



Roma, 8-11 novembre 2018

Mission Impossible?



- Giugno 2018 ...
- ... ciao Vincenzo ... queste le specifiche per la sessione. ... Hai 60 minuti a disposizione ... potete scegliere 10 lavori dei quali parlare ... Il tuo partner è Marco Chianelli
- ... mancava solo la frase: «questo messaggio si autodistruggerà fra 5 secondi»





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

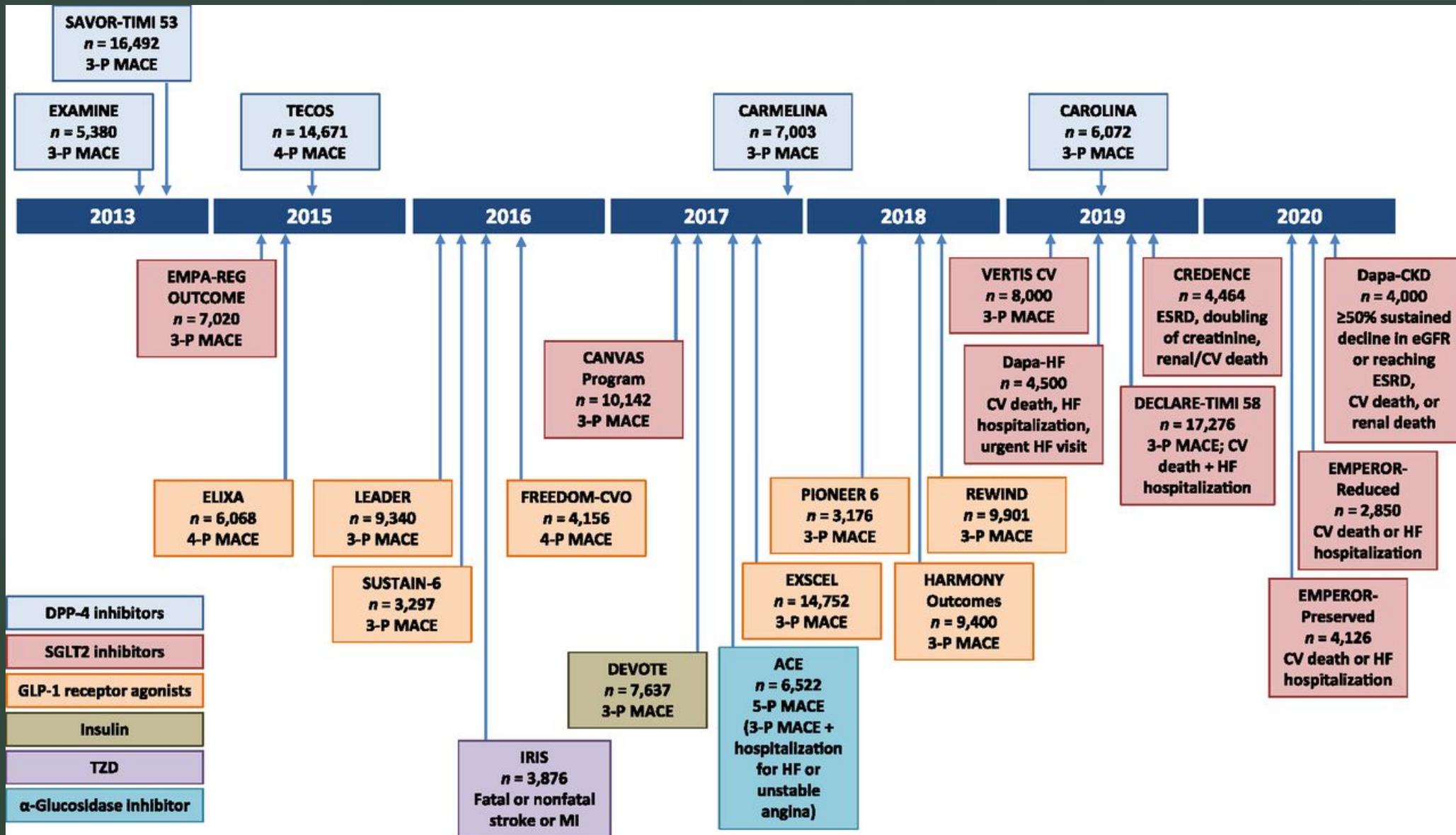
The HALO Jump on Diabetes

- Pubmed – Diabetes
 - From 01/01/2018 to 29/09/2018
 - 33774 item





Roma, 8-11 novembre 2018





Roma, 8-11 novembre 2018

Agenda



ITALIAN CHAPTER

- Vincenzo
 - Introduzione (tante cose di cui parlare)
 - Classificazione del Diabete Mellito e ruolo dell'Autoimmunità
 - Diabete Mellito ed Osteoporosi
 - ~~Microbiota e Diabete Mellito~~

- Marco
 - ~~Real World Evidence~~
 - Rene, Cuore e Diabete
 - Nuovi Farmaci, nuove associazioni
 - ~~CGM nella cura del T2DM~~
 - Conclusioni



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Diabetes Care 2018;41:1327–1329

Big Topics for Diabetes Care in 2018:
Clinical Guidelines, Costs of Diabetes, and
Information Technology



Roma, 8-11 novembre 2018

Because scientific information is accumulating faster than ever before ...



- Il costo della malattia diabetica
- Gli Standard of Care (SOC) saranno aggiornati più frequentemente
 - Nuovi farmaci
 - Update sulla definizione di Ipoglicemia
- Il Ruolo crescente della Tecnologia nel trattamento del Diabete Mellito
- Commentary su: discrepanza sui target pressori proposti dall'ADA e dall'ACC/AHA
 - SPRINT vs ACCORD-BP (130/80 mmHg vs 140/90 mmHg)
- Commentary su: discrepanza tra gli obiettivi di HbA1c proposti dall'ADA e dall'ACP
- Il ruolo crescente della tecnologia informatica
 - Electronic Medical Records, Research Database, Local or National Registries



Roma, 8-11 novembre 2018



Diabetes Care 2018;41:917–928

Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017

L'aumento del costo sembra essere dovuto *all'incremento della prevalenza e all'incremento della spesa individuale*

Ma la diffusione della malattia diabetica in aree del mondo diverse dai cosiddetti paesi occidentali rende limitate ed inconsistenti le linee guida prodotte quando devono essere inserite in economie diverse



Roma, 8-11 novembre 2018

24,7 milioni di cittadini USA (7,6% della popolazione)



- 327 Miliardi di Dollari
 - 237 Miliardi di Dollari: direttamente attribuibili alla cura del Diabete Mellito
 - 90 Miliardi di Dollari: perdita di produttività (assenze dal lavoro, riduzione della capacità/performance lavorativa, perdita del lavoro per disabilità, morte prematura)
- Il 43% del costo è legato alla spesa farmaceutica:
 - 15 Miliardi di Dollari per insulina
 - 15,9 Miliardi di Dollari per altri farmaci «antidiabetici»
 - 71,2 Miliardi di Dollari per farmaci dispensati in seguito a morbidità legate al Diabete
- Il 24% di tutte le ospedalizzazioni (40,3 milioni di giorni su 162 milioni di giorni di degenza) sono avvenute per pazienti affetti da Diabete Mellito (22,6 milioni di giorni di ricovero solo per Diabete)
- 1/4 delle prestazioni infermieristiche domiciliari sono per pazienti diabetici
- 1/2 di tutte le visite mediche, accessi in PS, prescrizioni mediche



Roma, 8-11 novembre 2018

Primum Non Nocere: Refocusing Our Attention on Severe Hypoglycemia Prevention

Diabetes Care 2018;41:1557–1559



Do you know when your hypos are coming?
▶ Can you feel when you are low?

Trattamento dei pazienti con ipoglicemia unawareness

Educazione del paziente (programmi specifici per la gestione dell'ipoglicemia)

Modificare il target di HbA1c

Evitare le ipoglicemie per alcune settimane

CSII & CGM (combinati)

Impianto di β -cellule





Roma, 8-11 novembre 2018

Sustained reduction in severe hypoglycemia in adults with type 1 diabetes complicated by impaired awareness of hypoglycemia: two-year follow-up in the **HypoCOMPaSS** randomized clinical trial.



- L'intervento era caratterizzato da 4 premesse:
 - Non ritardare mai il trattamento dell'ipoglicemia
 - Impara a riconoscere le tue personali situazioni di maggior rischio
 - Riconosci i sintomi lievi
 - Conferma il valore di glucosio con l'automonitoraggio ed adatta la terapia insulinica, l'attività fisica o il consumo di CHO
- Ogni paziente veniva addestrato all'uso degli strumenti in dotazione (CGM, SMBG, MDI, CSII)
- Programma educativo di 1-3 ore per evitare l'ipoglicemia, pur mantenendo lo stesso compenso glicemico (precedente alla randomizzazione)

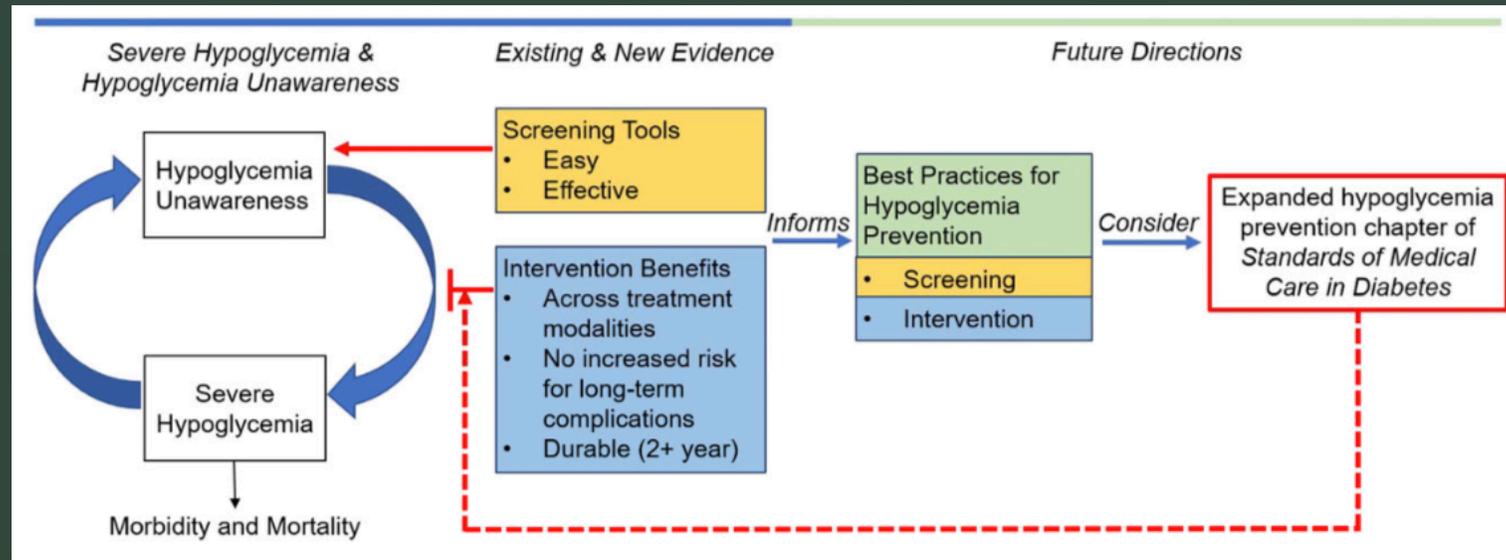


Roma, 8-11 novembre 2018

Lo studio ...



- ... conferma il ruolo del microinfusore nella riduzione del rischio di ipoglicemia grave
- ... conferma il vantaggio del CGM nei soggetti a rischio di Ipoglicemia unawareness
- ... conferma l'importanza dei programmi di educazione anche in quei pazienti che non possono o non vogliono accedere alla tecnologia per la cura del diabete





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Diabetes Care 2018;41:1121–1124

▶ **A1C Targets Should Be Personalized to
Maximize Benefits
While Limiting Risks**



Roma, 8-11 novembre 2018

ADA vs American College of Physicians



- L'ACP propone di ridurre la terapia in tutti i soggetti con HbA1c < 6,5%, mantenere la maggior parte dei pazienti con HbA1c tra 7% e 8% e limitarsi ad evitare l'iperglicemia sintomatica nei soggetti di età superiore a 80 aa, soggetti con aspettativa di vita ridotta e soggetti con patologie croniche
 - Raccomandazione basata su: Aumento mortalità ACCORD per HbA1c < 6,5%
- Ma.....
 - ADVANCE, VADT e UKPDS non confermano tale tendenza
 - Ottenere e mantenere obiettivi di HbA1c «ambiziosi» è relativamente facile nel diabete neo-diagnosticato e determina una «memoria metabolica» positiva che consente una migliore prevenzione delle complicanze microvascolari e macrovascolari (UKPDS)
 - Valori di HbA1c < 6,5% possono essere ottenuti senza rischiare ipoglicemie ed incremento ponderale (ORIGIN)
 - La metformina non determina ipoglicemia ed è in grado di ridurre la mortalità totale ed il rischio di IMA del 36% e 39% rispettivamente



Roma, 8-11 novembre 2018

... e perché non mantenere target di HbA1c > 7% e < 8%?



- Nell'UKPDS: HbA1c del 7% riduce del 21% il rischio di qualunque end-point correlato al DM rispetto ad una HbA1c dell'8% e del 37% il rischio di complicanze microvascolari
- Nei soggetti > 80 aa, limitarsi a controllare l'iperglicemia sintomatica espone i pazienti a rischio di coma iperosmolare e chetoacidosi. Inoltre i soggetti con HbA1c > 9% hanno aumentata incidenza di infezioni, dolore neuropatico e riduzione della qualità di vita
- UKPDS, DCCT, EDIC: > 10 aa di follow-up documentano riduzione di eventi, mortalità e complicanze
- Le indicazioni del'ACP potrebbero essere prese in considerazione per semplificare alcuni processi decisionali, ma è, invece opportuno focalizzarsi su diagnosi precoce, intervento precoce e riduzione dell'incidenza di complicanze. Un uso più elastico dei target di HbA1c espone a inaccettabili ritardi nella diagnosi e nell'ottimizzazione della terapia.

ADA:

- < 7% per la maggior parte degli adulti e delle donne «non in gravidanza»; (< 7,5 in pazienti in buona salute > 65 aa)
- < 8% per i soggetti ad elevato rischio di ipoglicemia (< 8-8,5% nei pazienti > 65 aa con importanti comorbidità)
- (< 6,5% per tutti i soggetti in cui l'obiettivo può essere raggiunto senza esporre i pazienti a rischio significativo di ipoglicemia o altri eventi avversi legati alla terapia)

AACE/ACE

- ≤ 6,5% in assenza di rischio di ipoglicemia e gravi patologie
- > 6,5% in presenza di rischio di ipoglicemia e gravi patologie



Roma, 8-11 novembre 2018

Classificazione del Diabete Mellito e ruolo dell'Autoimmunità



Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables

***Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361–69**

- Data from the Swedish All New Diabetics in Scania (ANDIS) cohort: 8980 pz
- Scania Diabetic Registry: 1466 pz
- New Diabetics in Uppsala: 844 pz
- Diabetics Registry Vaasa: 3485 pz

■ 6 Variabili:

- Ab anti GAD/Ab anti ZnT8
- età alla diagnosi
- BMI
- HbA1c
- HOMA2-B (funzione β -cellulare) <http://www.ihoma.co.uk>
- HOMA2-IR (Insulino-Resistenza) <http://www.ihoma.co.uk>

■ Valutazioni:

- latenza del trattamento
- latenza nel raggiungimento dell'obiettivo di cura
- rischio di complicanze
- genetica



Roma, 8-11 novembre 2018

Premessa: chi sviluppa il diabete non può incrementare la sua secrezione insulinica in relazione all'effettiva richiesta dell'organismo (qualunque sia il motivo)



- Cluster 1: (SAID. Severe AutoImmune Diabetes)
 - Esordio precoce, basso BMI, cattivo controllo metabolico, insulino-deficienza, Anti GAD+, ZnT8+ più frequenti, 42% prescrizione insulina all'esordio, più bassa % di prescrizione di Metformina
- Cluster 2: (SIDD. Severe Insulin-Deficient Diabetes)
 - Simile al Cluster 1, ma anti GAD-, 29% prescrizione insulina all'esordio, maggiore % di prescrizione di Metformina, maggiore probabilità di aggiungere un secondo farmaco ed il tempo più lungo per raggiungere il target di HbA1c
- Cluster 3: (SIRD. Severe Insulin-Resistant Diabetes)
 - Elevato HOMA2-IR, NAFLD più frequente, bassa % di prescrizione di Metformina!!!
- Cluster 4: (MOD. Mild Obesity-related Diabetes)
 - Elevato BMI (obesità), senza Insulino-Resistenza
- Cluster 5: (MARD. Mild Age-Related Diabetes)
 - Simile al Cluster 4, ma pazienti più anziani

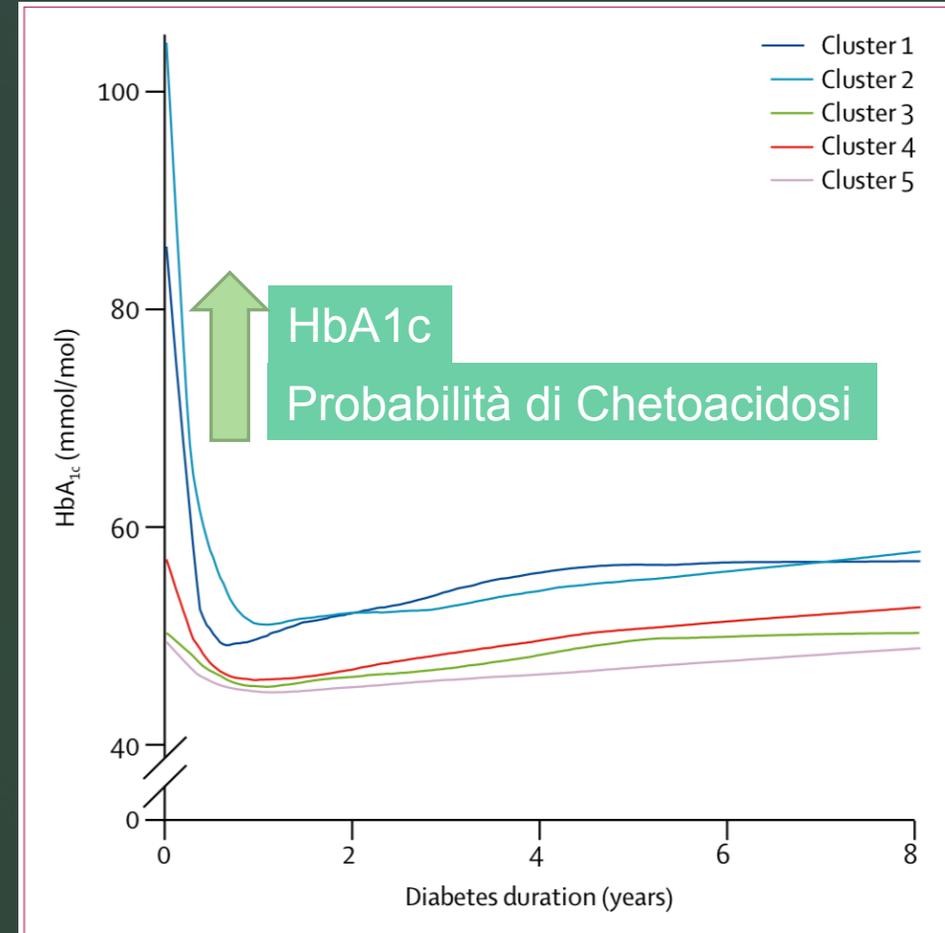


Figure 3: Mean HbA_{1c} over time in the All New Diabetics in Scania cohort

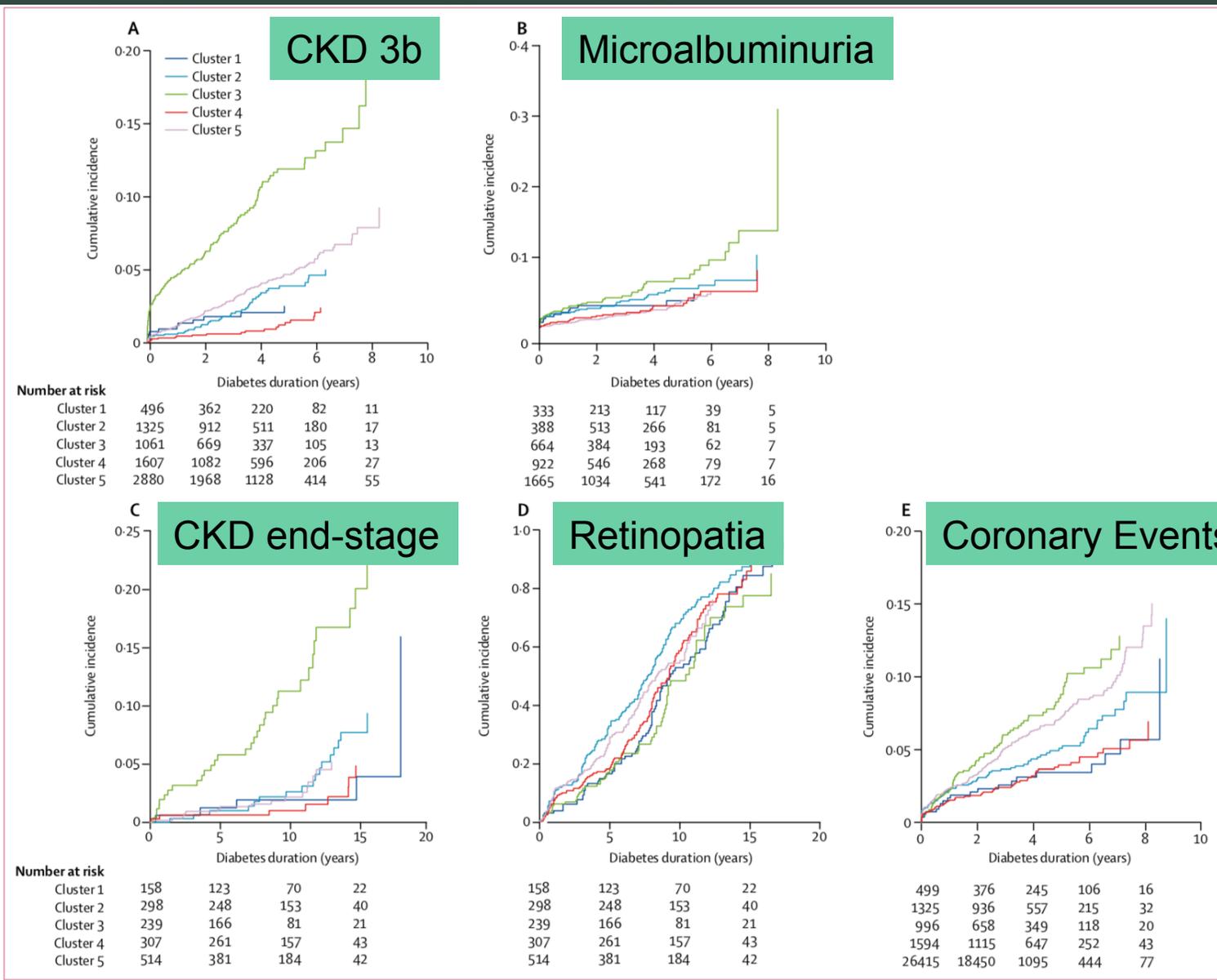
NB: il C-Peptide rimane stabile rispetto ai valori rilevati alla diagnosi



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

Stuzzicare il Diabete: Teasing Diabetes Apart, One Locus at a Time

Diabetes Care 2018; 41: 224-226



- Non tutti i soggetti affetti da T1DM sono ICA +
- Non tutti i soggetti ICA+ sono diabetici
- Una parte dei soggetti ICA+ sono classificati come affetti da T2DM
- Gli auto Ab si presentano con un andamento bimodale
 - Un primo gruppo di autoAb si presentano nelle fasi iniziali della vita (early-onset T1DM)
 - Una seconda «onda» compare, tipicamente, dopo i 10 aa. Spesso singoli autoAb. Spesso soggetti HLA DR3/DQ2 plus fenotipo protettivo
 - E se in questi soggetti l'insorgenza del T2DM sottoponesse ad ulteriore stress le β -cellule?
 - Se l'insulino-resistenza correlata all'obesità determinasse un ulteriore deterioramento delle β -cellule?
 - Un eventuale ruolo di SNP rs7903146 per locus di TCF7L2 nella patogenesi del LADA (patologia multifattoriale? «miscuglio» di T1DM e T2DM?) e del T1DM

insorgenza

ereditarietà del diabete declina con l'aumentare dell'età di



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



One year ago



Altri Geni Interessati

cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (*CTLA4*): frequenza indipendente dall'età di insorgenza del diabete

tyrosine- protein phosphatase non-receptor type 22 (*PTPN22*): LADA e T1DM (associato a elevato titolo di anti GAD)

insulin (*INS*): LADA e T1DM

MHC class I polypeptide-related sequence A (*MICA 5 e 5.1*): T1DM e LADA

TCF7L2 (Transcription factor 7-like 2): T2DM

DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03:02/DRB1*08-DQA1*04-DQB1*04:02 (DR4-DQ2/DR8-DQ4)

Aplotipo protettivo: DRB1*15:01(detto DR2) -DQA1*01:02-DQB1*06:02 (detto DQ6)



Roma, 8-11 novembre 2018

TCF7L2 Genetic Variants in Type 1 Diabetes

Diabetes Care 2018;41: 311-317



- La presenza di SNP per TCF7L2 era presente in un sottogruppo di pazienti:
 - esordio ≥ 12 aa
 - presenza di un solo autoAb (119/810* soggetti)
 - maggiore concentrazione di peptide-C
 - minore iperglicemia

AutoAb studiati:

AntiGAD65, Anti Insulina, Anti Insulinoma-Associated Antigen2 (IA2), AntiZnT8, ICA



Roma, 8-11 novembre 2018

Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge

Osteoporosis International; July 2018



Osteoporosi e Diabete ... ma anche un po' di Vitamina D

Diabete ed Osteoporosi

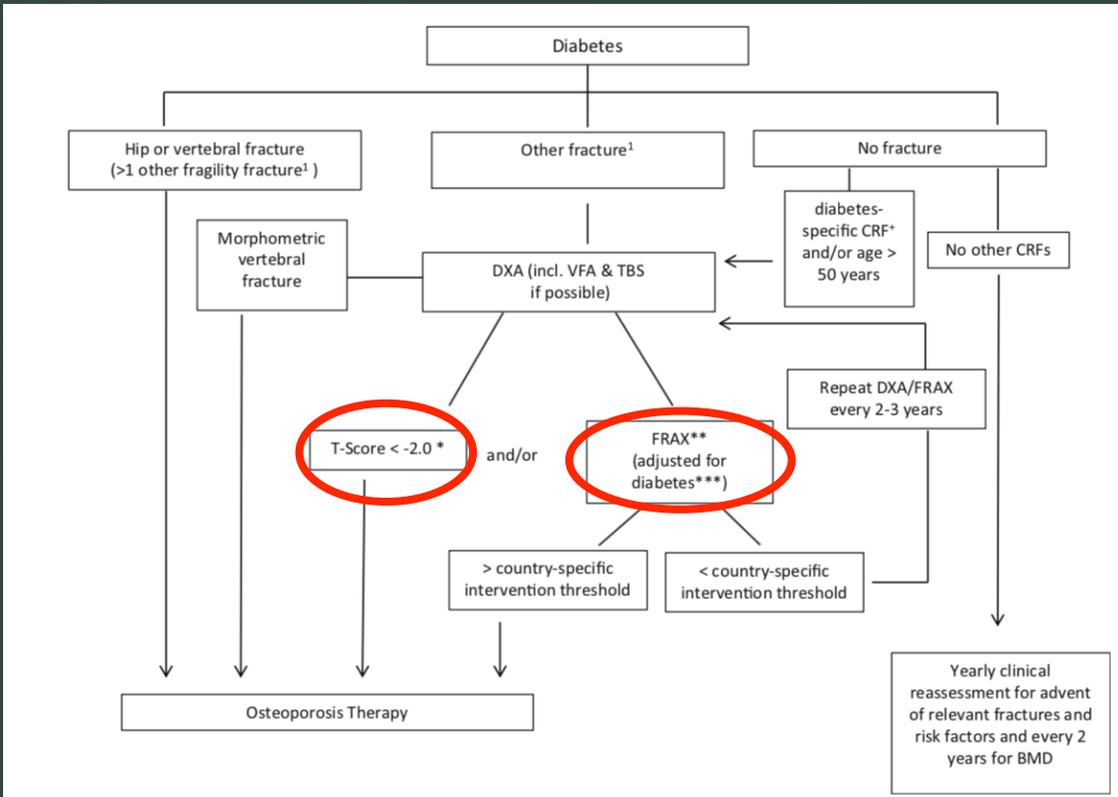


Table 3 Risk factors for fractures in diabetes

Common risk factors

FRAX CRF*

Low BMD

Recurrent falls

Disease-specific risk factors

Diabetes duration > 5 years

Diabetes medication: insulin, TZDs, possibly SGLT2 inhibitors

HbA1c > 7%

Microvascular complications: peripheral and autonomic neuropathy, retinopathy, nephropathy

CRF clinical risk factor, BMD bone mineral density, TZD thiazolidinedione, SGL2 sodium-glucose cotransporter 2, Hb1Ac glycated hemoglobin A1c

*Age, sex, weight, height, previous fracture, family history of hip fracture, current smoking, glucocorticoid, rheumatoid arthritis, alcohol, BMD



Roma, 8-11 novembre 2018

Different bone sites-specific response to diabetes rat models: Bone density, histology and microarchitecture

PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205503> October 22, 2018



- L'osteoporosi diabetica interessa tutti i distretti scheletrici, ma le ossa lunghe e l'osso lamellare sono interessati più precocemente rispetto all'osso trabecolare
- Tibia: BV/TV ridotto del 27,3%; 52,5%; 81,2% a 4 - 8 e 12 settimane
- Femore: BV/TV si riduce del 49% tra le 8 e le 12 settimane
- Colonna: BV/TV si riduce solo del 6,7% nelle prime 4 settimane, ma del 45,4% e del 64,3% a 8 e 12 settimane
- Mandibola: BV/TV si riduce solo del 6,5% nelle prime 4 settimane, ma del 47% e del 68,1% a 8 e 12 settimane

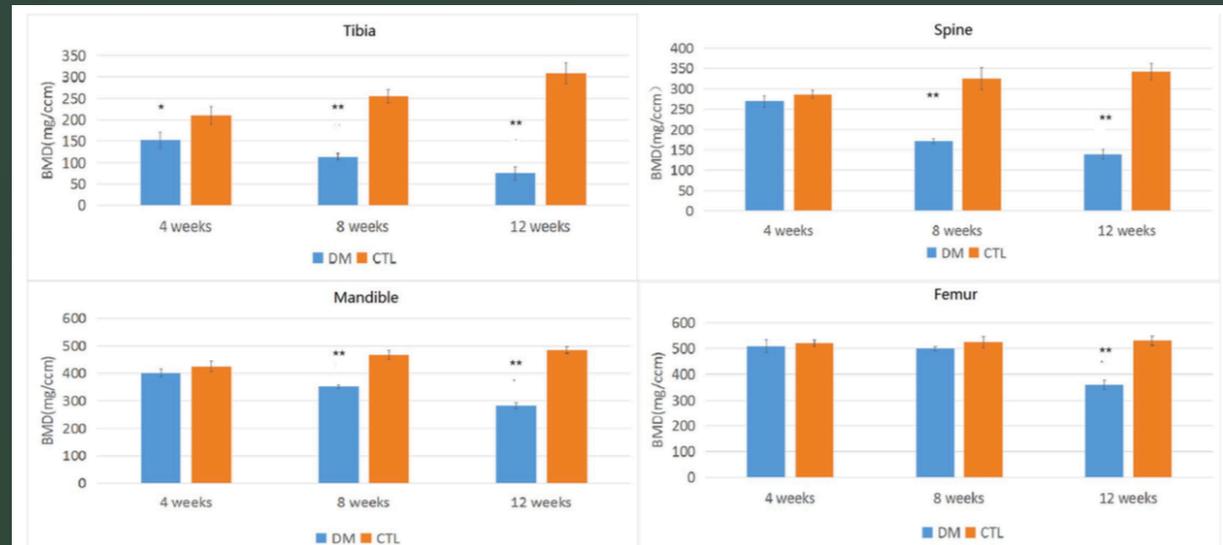


Fig 5. Changes in BMD of all 4 bone sites between control group and diabetes group. The parameters were expressed as mean \pm SD. The error bar in figure was SD. n = 5 specimens per group, * p < 0.05 and ** p < 0.01 vs control group.



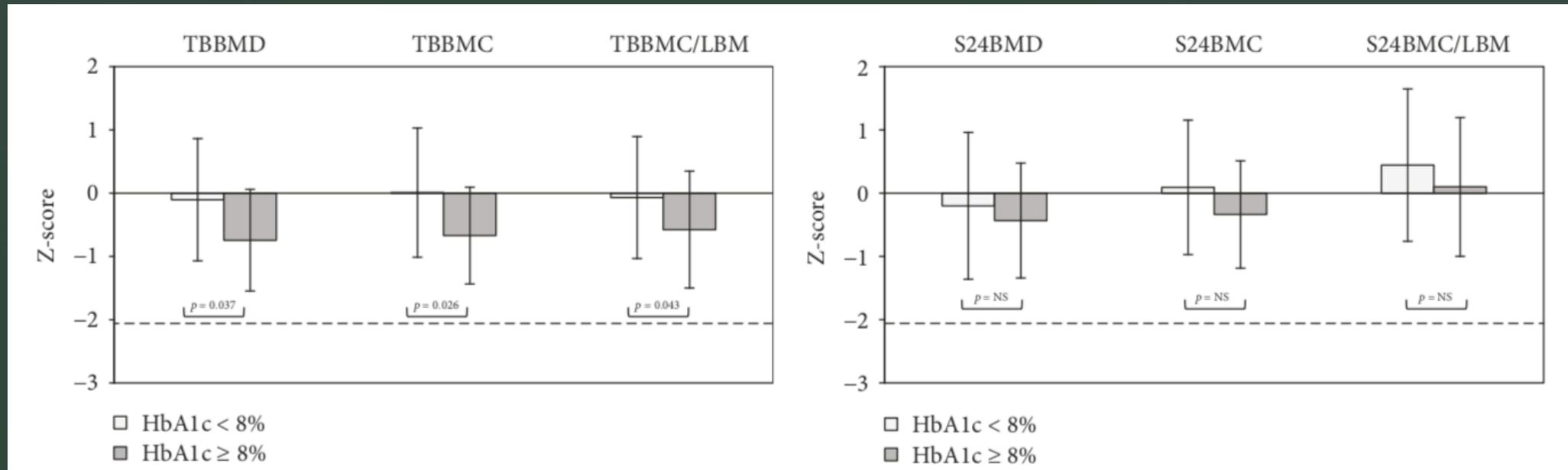
Roma, 8-11 novembre 2018

Skeletal Status, Body Composition, and Glycaemic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus

Journal of Diabetes Research Volume 2018, Article ID 8121634



- Adolescenti affetti da T1DM presentano un aumento del FM/LBM
- Una riduzione della densità minerale ossea totale e del contenuto minerale osseo totale
- una riduzione della densità minerale ossea e del contenuto minerale osseo a livello del rachide lombare





Roma, 8-11 novembre 2018

Advanced Glycation End Products and esRAGE Are Associated With Bone Turnover and Incidence of Hip Fracture in Older Men.

J Clin Endocrinol Metab. 2018 Nov 1



- AGE ed esRage possono modulare il turnover osseo e predire il rischio di frattura negli uomini anziani? (3384 uomini non istituzionalizzati (community-dwelling) tra i 70 e 89 aa. Età media 76,3
- Determinazione di Collagen type I C-terminal cross-linked telopeptide (CTx), N-terminal propeptide of type I collagen (P1NP), osteocalcin (TOC) e osteocalcin decarbossilata (ucOC) N-carboxymethyllysine (CML) plasmatica ed esRAGE, Methylglyoxal, glyoxal
- Determinazione del numero di fratture di femore
- Plasma CML, methylglyoxal, glyoxal, ed esRAGE erano simili in DM e non. CML si associava positivamente a FPG, mentre esRAGE mostrava un andamento opposto.
- esRage è stato associato ai markers di osteoformazione (P1NP, ucOC, Osteocalcina)
- 106 soggetti fratturati presentavano mediamente valori di CML nei quartili superiori
- Conclusioni: l'iperglicemia si associa ad un incremento di CML e ad una riduzione dell'esRAGE. Il esRAGE modula il turnover osseo e i valori di CML possono predire l'incidenza di fratture di femore



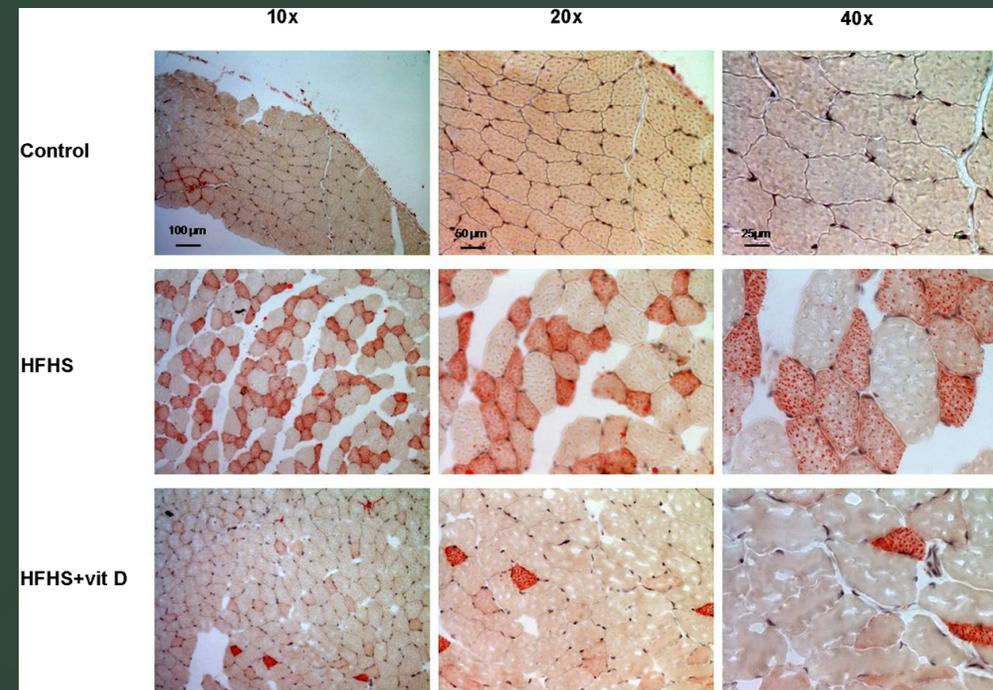
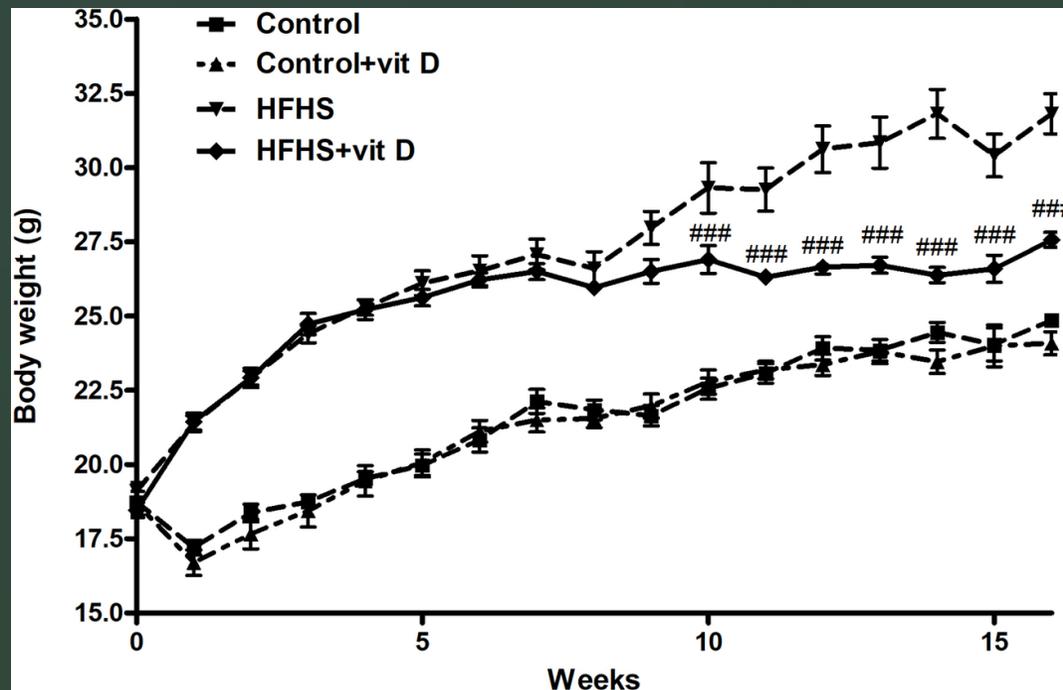
Roma, 8-11 novembre 2018

Effects of Vitamin D on insulin resistance and myosteatosis in diet-induced obese mice

PLoS ONE 13(1): e0189707



- La somministrazione di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ riduce l'accumulo di AGE e RAGE nel gastrocnemio di ratti sottoposti ad HF-HS Diet
- ... di conseguenza riduce la lipogenesi impedendo (riducendo) la traslocazione di SREBP1 nel nucleo





Roma, 8-11 novembre 2018

Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies

Nutrients 2018, 10, 59



ITALIAN CHAPTER

	Deletion Bias	Attrition Bias	Indirectness	Publication Bias	Imprecision
Ahmadieh 2013(48)	●	●	●	●	●
Al-Daghri 2013 (i)(54)	●	●	●	●	●
Al-Daghri 2013 (ii)(54)	●	●	●	●	●
Buijsse 2013 (i)(59)	●	●	●	●	●
Buijsse 2013 (ii)(59)	●	●	●	●	●
Cai 2014(54)	●	●	●	●	●
Calvo-Romero 2015(43)	●	●	●	●	●
Calvo-Romero 2015(43)	●	●	●	●	●
Cigolini 2006(49)	●	●	●	●	●
Dalgard 2011(52)	●	●	●	●	●
Oao 2015 (i)(60)	●	●	●	●	●
Oao 2015 (ii)(60)	●	●	●	●	●
Gonzalez-Molero 2012(38)	●	●	●	●	●
Husemoen 2012(55)	●	●	●	●	●
knekt 2008(i)(40)	●	●	●	●	●
knekt 2008(ii)(41)	●	●	●	●	●
Kositsawat 2015(57)	●	●	●	●	●
Mattia 2007(63)	●	●	●	●	●
Milen 2016 (i)(42)	●	●	●	●	●
Milen 2016 (ii)(42)	●	●	●	●	●
Nielsen 2016(61)	●	●	●	●	●
Peng 2015(i)(45)	●	●	●	●	●
Peng 2015(ii)(45)	●	●	●	●	●
Perez-Diaz 2015(53)	●	●	●	●	●
Pitas 2010(i)(50)	●	●	●	●	●
Pitas 2010(ii)(50)	●	●	●	●	●
Reddy 2015(51)	●	●	●	●	●
Rhee 2012(i)(44)	●	●	●	●	●
Rhee 2012(ii)(44)	●	●	●	●	●
Rhee 2012(iii)(44)	●	●	●	●	●
Shehab 2012(39)	●	●	●	●	●
Sheth 2015(65)	●	●	●	●	●
Stadlmayr 2015(62)	●	●	●	●	●
Targher 2006(41)	●	●	●	●	●
Thorand 2011(58)	●	●	●	●	●
Tsur 2013(i)(64)	●	●	●	●	●
Tsur 2013(ii)(64)	●	●	●	●	●
Yilmaz 2012(37)	●	●	●	●	●
Zhang 2016(i)(46)	●	●	●	●	●
Zhang 2016(ii)(46)	●	●	●	●	●
Zoppini 2013(47)	●	●	●	●	●

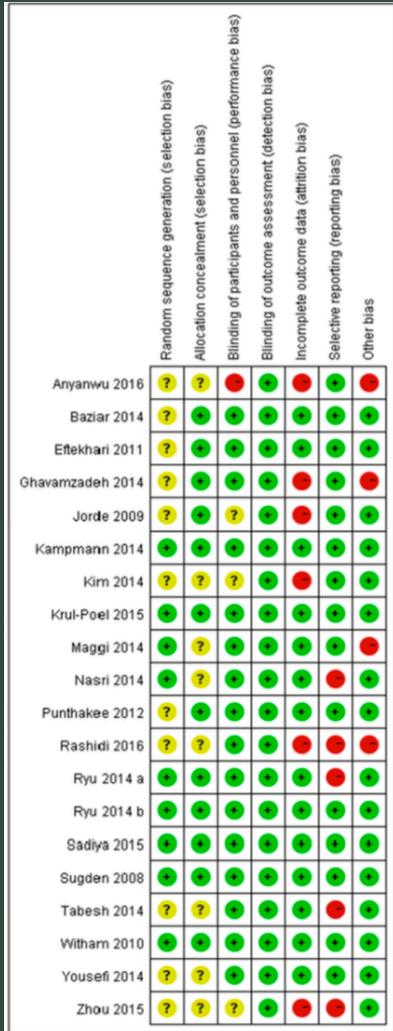
- Meta analisi di studi osservazionali (71 studi, pz > 18 aa, da 16 paesi differenti)
- Correlazione inversa tra livelli di vitamina D e insorgenza di T2DM
- Correlazione inversa tra livelli di vitamina D e FPG in soggetti non diabetici



Roma, 8-11 novembre 2018

The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Nutrients 2018, 10, 375



- Metanalisi dei dati pubblicati in «studi di intervento» su pazienti affetti da T2DM fino al settembre 2017 (20 RCT, 2703 pz):
 - la vitamina D (specie se assunta a dosaggi elevati ~ 2000 U/die) migliora l'HOMA index specialmente in:
 - buon controllo glicemico al baseline
 - non obesi
 - popolazione medio-orientali
 - in condizione di deficit di vitamina D
 - non evidenti effetti su FBG, HbA1c, insulinemia



Roma, 8-11 novembre 2018

Maternal and Neonatal Metabolic Outcomes of Vitamin D Supplementation in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis

Ann Nutr Metab 2018;73:145–159



- Meta-analisi di 5 RCT (310 pz)

La supplementazione di donne affette da GDM con vitamina D può determinare un miglioramento di:

- FPG (-12,54 mg/dl), colesterolo (-25 mg/dl), LDL (-18,9 mg/dl), HDL (+ 3,87 mg/dl), h-PCR (-1,35 mg/L) e ridurre l'iperbilirubinemia neonatale
- Non effetto significativo su insulinemia, trigliceridemia, Homa index, ipoglicemia neonatale

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Asemi Z. et al. 2013	+	-	?	?	+	+
Asemi Z. et al. 2015	+	-	+	+	-	+
Li Q. et al. 2016	+	+	+	+	-	+
Valizadeh M. et al. 2016	+	+	-	-	-	+
Yazdchi R. et al. 2016	+	-	?	?	-	+



Roma, 8-11 novembre 2018

Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome

Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 175 (2018) 177–189



ITALIAN CHAPTER

- Economicità (somministrazione & determinazione)
- Sicurezza: nessun rischio di tossicità per dosi di 10000 U al giorno. Probabilmente sicure anche somministrazioni di 50000 U al giorno per relativamente lunghi periodi (< 120-200 ng/ml)
- Meglio somministrazioni frequenti (max intervallo tra dosi: 1 mese)
- Numerosità di studi epidemiologici ed ecologici relativi all'associazione inversa tra status della vitamina D e prevalenza di T1DM, T2DM, insulino-resistenza, ipertensione arteriosa, SM
- Sono riportati anche studi di senso opposto in relazione al rapporto tra vitamina D ed insulino-resistenza, controllo del compenso glicemico e progressione dalla condizione di prediabete a quella di diabete conclamato



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Table 1

Relationships between vitamin D and diabetes.

(A) Scientific correlations between vitamin D and diabetes:

- Beta-cells contain vitamin D receptors
- 1,25(OH)₂D stimulates insulin release
- Insulin “release” is reduced in vitamin D-deficient animals (and in humans)
- 1,25(OH)₂D prevents development of diabetes in the NOD mouse
- Recent meta-analyses show association of low vitamin D status with increased risk of BOTH type 1 and type 2 diabetes

(B) Vitamin D and function of pancreatic β-cells:

- Association between vitamin D and physiological functions of pancreatic β-cells
- β-cells possess VDRs, and 1α-hydroxylase is expressed in pancreatic islet tissues
- Vitamin D deficiency impairs glucose-mediated insulin release
- Insulin secretion is calcium dependent and calcium homeostasis depends on vitamin D
- Vitamin D supplements improve insulin release in response to oral glucose load and reduce free fatty acid levels

(C) Vitamin D deficiency worsens diabetes:

- Diabetes is 5 times more common in non-equatorial areas
- Children getting 2000 IU of vitamin D are 8 times less likely to develop type 1 diabetes
- Sedentary and obese people get less sun exposure and thus have less vitamin D
- Worldwide, diabetes increases in parallel with vitamin D deficiency
- Elderly and those with dark skin get 3–6 times less vitamin D from the same amount of sun exposure

(D) Concerns related to clinical study data:

- Lack of adequately powered, randomized controlled, clinical studies
- Among the vitamin D intervention studies done, virtually none were designed for glycemic outcomes
- Measurements of minimum (or median) serum 25(OH)D levels achieved were not reported;
- Most did not report the use of diabetes (or even other) concomitant use of medications
- Some trials used too little doses of vitamin D (e.g., ≤800 IU) above to bring serum vitamin D levels beyond 30 ng/mL
- Others studies used too large, unphysiological and infrequent doses of vitamin D that will not maintain serum 25(OH)D concentrations throughout the study period
- Even the larger studies that are currently done are poorly designed to test vitamin D related hypotheses and hard endpoints
- Relative paucity of rigorous clinical data on the effects of vitamin D sufficiency on non-calcium endpoints.



Roma, 8-11 novembre 2018

Effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk in type 2 diabetes

Clin Nutr 2018. Oct 9: 32473-7



- RCT, doppio cieco
- 4000 U/die. 127 pz (età media 60 aa), HbA1c stabilmente $\leq 7\%$, trattamento del T2DM con lifestyle plus metformina o lifestyle only per 48 settimane
- Studio del profilo lipidico a 24 e 48 settimane (colesterolo, HDL, LDL, trigliceridi TG/HDL ratio) e della PCR.
- Il valore di vitamina D alla fine dello studio era maggiore nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo
- Nessun beneficio nel gruppo trattato se non per la riduzione dei TG



Roma, 8-11 novembre 2018

Vitamin D₃ supplementation decreases a unique circulating monocyte cholesterol pool in patients with type 2 diabetes

J Steroid Biochem Mol Biol 2018. Mar 177: 187-192



ITALIAN CHAPTER

- In vitro 1,25(OH)₂D₃ riduce l'infarcimento colesterolico dei macrofagi
- RCT, 26 pz con vitamina D al baseline < 25 ng/ml. Trattati per 4 mesi con 4000 U/ die di vitamina D vs placebo
- Valore medio iniziale 17 ng/ml di vitamina D vs 36 ng/ml alla fine
- I pz presentavano analoghi valori di lipidi (non sono cambiati alla fine dello studio) ed HbA1c
- Riduzione dell'uptake di colesterolo da parte dei monociti in coltura provenienti dal gruppo trattato > del 50% (riduzione media del contenuto monocitico di colesterolo del 19%)



Roma, 8-11 novembre 2018

Effect of duration of diabetes on bone mineral density: a population study on East Asian males

BMC Endocrine Disorders (2018) 18:61



- 3383 uomini dal Korea National Health and Nutritional Examination Survey (KNHANES) – tutti sottoposti a DXA tra il 2008 e il 2011
- Si conferma il maggior BMD già in passato riportato nei soggetti affetti da T2DM (e anche preDM) rispetto ai sani (Rotterdam Study)
- Viene condotta una valutazione in relazione alla durata di malattia (> o < di 5 aa):
 - i soggetti con T2DM di maggiore durata presentano una lieve riduzione di BMD al collo del femore rispetto ai pazienti con minor durata di T2DM



Roma, 8-11 novembre 2018

Fratture ed uso di SGLT-2 inhibitors



- Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials Diabetes Obes Metab 2018 Mar; 20(3): 620–628
- Fratture
 - placebo 0,7%
 - dapagliflozin 0,3%
- Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits (Diabetologia (2018) 61:2118-2125)
 - canagliflozin determinerebbe una riduzione della BMD al «femore intero»
 - molte delle fratture osservate con canagliflozin sarebbero incorse nei primi mesi di terapia (ipotensione ortostatica?)
 - nell'EMPA-REG Outcome study non si osserva un incremento del numero di fratture
 - la meta-analisi dei trial con SGLT-2 Inhibitors non confermerebbe un ruolo di questi farmaci nell'incremento del rischio fratturativo
- Analysis of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Empagliflozin in Pooled Data From Placebo-Controlled Trials and a Head-to-Head Study Versus Glimepiride. (Diabetes Care. 2018 Aug;41(8):1809-1816)
 - nessun incremento di fratture nell'analisi composta di 12000 pz vs placebo o glimepiride



Roma, 8-11 novembre 2018

Novel skeletal effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists

Journal of Endocrinology 236:1 R29-42



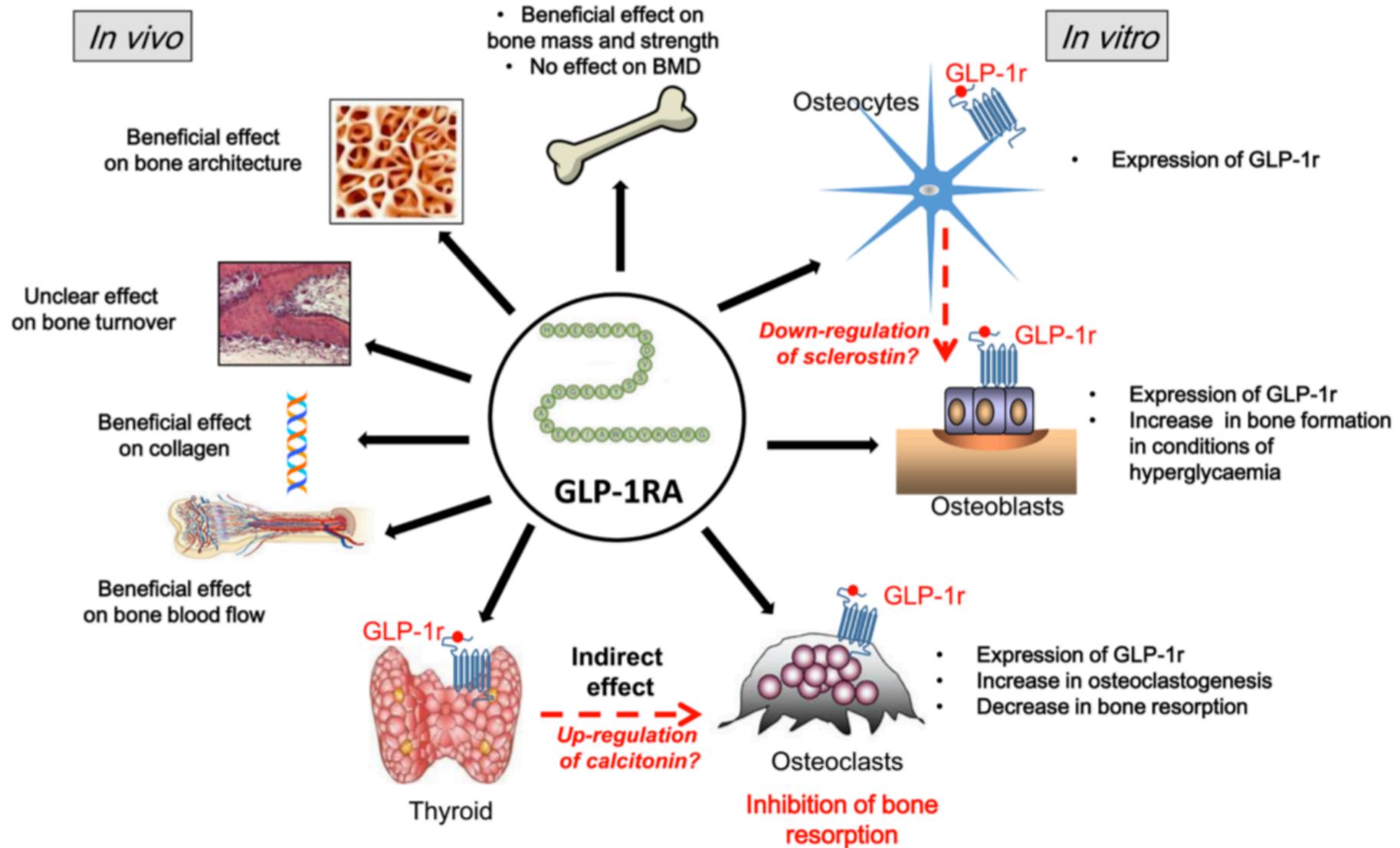
- Precedenti meta-analisi descrivevano effetti contrastanti dei GLP1-RA sull'osso (mancanza di informazioni cliniche sul bilancio calcico, sul rischio di caduta da GLP1-RA, non erano previste le fratture come end-point, durata degli studi rispetto al turn-over osseo)
- Viene postulato un ipotetico effetto protettivo dei DPP-IV Inhibitors vs le fratture (meta-analisi del 2011 e del 2014)
- Topi KO per GLP1-R hanno una lieve riduzione della massa ossea ed un incremento dell'attività osteoclastica. Altri effetti riportati riguardano la possibilità dell'attivazione osteoblastica e della differenziazione cellulare in senso osteogenico
- In vitro: effetto diretto (GLP1-R)? ... o indiretto (Calcitonina)? ... esiste una via ulteriore?
- GLP1 - RA e resistenza ossea/architettura: documentato effetto in modelli animali
- GLP1-RA: exenatide può ridurre la produzione di sclerostina dagli osteociti ed il vildagliptin ha dimostrato di poter contrastare l'incremento di sclerostina indotto dai tiazolidinedioni
- Osteocalcina: stimola le cellule L dell'intestino a produrre GLP-1. Di contro exenatide dimostra la capacità di incrementare la produzione di osteocalcina (loop positivo)
- Calcitonina: liraglutide ed exenatide potrebbero avere effetti differenti sulla secrezione di CT. Exenatide la stimolerebbe, mentre liraglutide no



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fracture risk: a network meta-analysis of randomized clinical trials

Osteoporos Int. 2018 Aug 6



- GLP-1 RA determinano un minor rischio fratturativo rispetto agli altri farmaci per la cura del T2DM (54 RCT: 49602 pazienti tra i quali 28353 in terapia con GLP-1 RA)
 - Exenatide >> Dulaglutide >> Liraglutide >> Albiglutide >> Lixisenatide >> Semaglutide



Roma, 8-11 novembre 2018

Effect of pioglitazone on bone mineral density in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A 36-month clinical trial.

J.Diabetes. 2018 Aug 3.



- Effetto del Pioglitazone sulla BMD e sul metabolismo osseo in pazienti con Prediabete o T2DM e NASH
 - Trattamento per 18 mesi
 - Nessuna differenza nella BMD a carico del femore (intero o collo) e al radio distale
 - Riduzione della BMD a carico della colonna lombare (circa 3,5%)
 - Durante l'estensione dello studio a 36 mesi non è stato documentato un ulteriore deterioramento della BMD
 - Nessun paziente ha riportato fratture



Roma, 8-11 novembre 2018

The effect of metformin versus placebo in combination with insulin analogues on bone mineral density and trabecular bone score in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled trial

Osteoporos Int 2018; Nov (29): 2517-2526



ITALIAN CHAPTER



- Studio multicentrico randomizzato, doppio cieco: metformina vs placebo con differenti regimi di terapia insulinica (Copenhagen Insulin e Metformin Therapy Trial) in pz con T2DM (407)
- DXA di femore e TBS alla colonna lombare al baseline e dopo 18 mesi (dati normalizzati per sesso, età, vitamina D, fumo, BMI, durata del T2DM, HbA1c, dose di insulina)
- No differenza significativa. Inoltre in entrambi i gruppi il TBS ha mostrato un deterioramento



Roma, 8-11 novembre 2018

Efficacy of anti-osteoporotic medications in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus: a systematic review

Endocrine (2018) 60:373–383



Farmaco	n. di Studi	Effetto sulle fratture			Effetto sulla BMD			Effetto su BTM	
		Vertebrale	Non Vertebrale	Femore	Colonna	Femore Intero	Femore Collo	Riassorbimento	Formazione
Alendronato	4	n/a	n/a	n/a	Migliora (4 studi)	Migliora/Peggiora	Peggiora/Immodificato	Peggiora (2 studi)	Peggiora (2 studi)
Raloxifene	2	Peggiora (2 studi)	Immodificato (1 studio)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Teriparatide	1	n/a	Peggiora	n/a	Migliora	Migliora	Migliora	n/a	n/a
Risedronato	1	n/a	n/a	n/a	Migliora	n/a	n/a	Peggiora	Peggiora

«... On top of this, one understudied complication of diabetes is bone weakness. There are limited treatment options available that are specifically tailored for diabetes ...»



Roma, 8-11 novembre 2018

Effects of anti-osteoporotic medications on glucose metabolism and the incidence of type 2 diabetes mellitus: a systematic review

Endocrine Abstracts (2018) 56 GP60 - 20th European Congress of

Endocrinology 2018



Farmaco	n. di Studi	Pazienti	Incidenza di T2DM	FPG	Resistenza Insulinica	HbA1c
Bisfosfonati	2	-35998 per 42 mesi -23976 per 4,2 aa	1 riduzione 1 invariato	n/a	n/a	n/a
Alendronato	3	3084 vs 3067 per 4 anni 1011 (retrosp.) 55090 per 3,8 aa	1 invariato 2 riduzione	n/a	n/a	n/a n/a
Teriparatide	3	prospettici	n/a	1 aumenta 2 invariata	1 aumenta 2 invariata	
Zoledronato	2	1 RCT 3537 x 3 aa 1 prospettico 24 x 1 aa	invariato	invariato	n/a	n/a
Denosumab	3	1 RCT: 3535 x 3 aa 2 Prospettici 34 e 14 x 24 e 12 settimane	invariato	invariato	n/a	n/a
Ranelato di Sr	1	40 per 12 mesi	n/a	invariato	n/a	n/a
Raloxifene	3	37 x 6 mesi 2 RCT 44 e 30 per 2 e 6 mesi	n/a	n/a 2 riduzione	n/a 2 riduzione	1 riduzione
Bazedoxifene	1	20 per 12 settimane	invariato	invariato	invariato	



Roma, 8-11 novembre 2018

Marco



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

This year in diabete: nuovi approcci terapeutici



- **Nuovi analoghi dell'insulina**
- **Nuove terapie combinate**
 - Ideglira
 - Iglarlix
- **Nuove associazioni**
 - Dulaglutide e inibitori SGLT-2
 - Exenatide LAR e inibitori SGLT-2



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Nuovi analoghi dell'insulina



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Faster Aspart

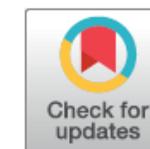
- nuovo analogo ultra rapido
- assorbimento più rapido dal sito dell'iniezione
- formulazione con due eccipienti, L-arginina e niacinamide



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1)

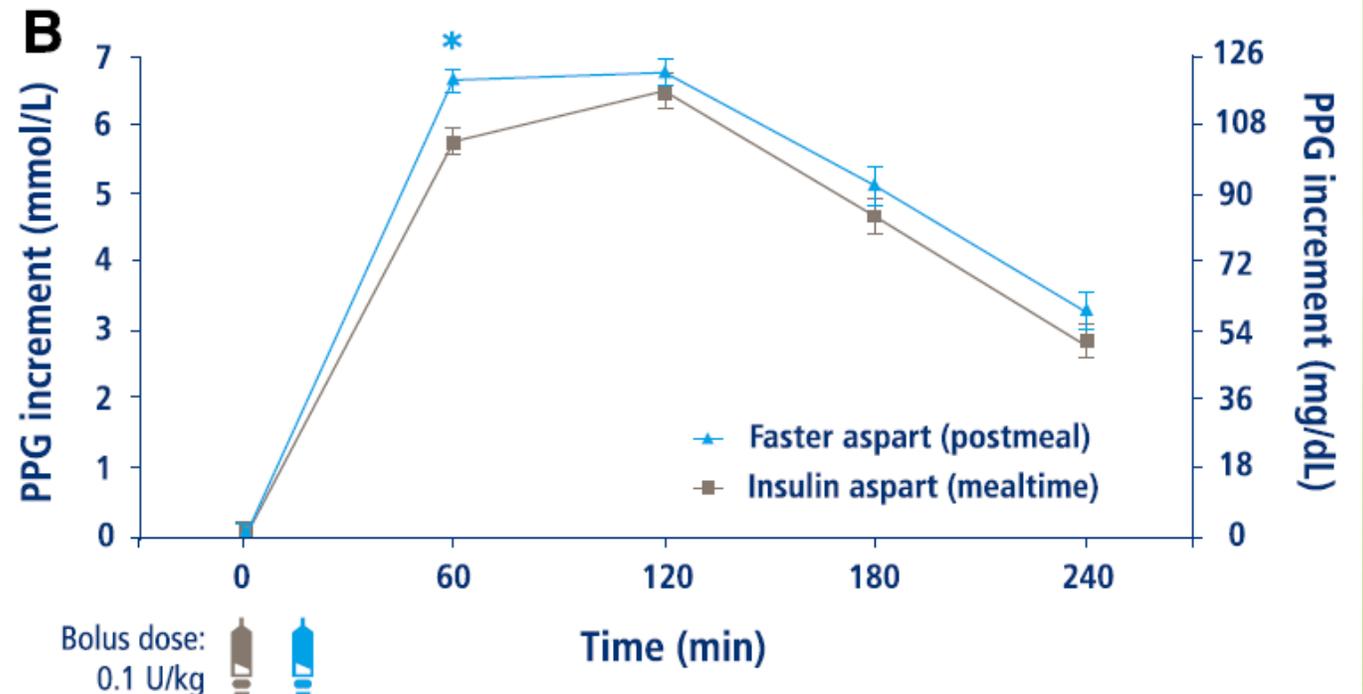
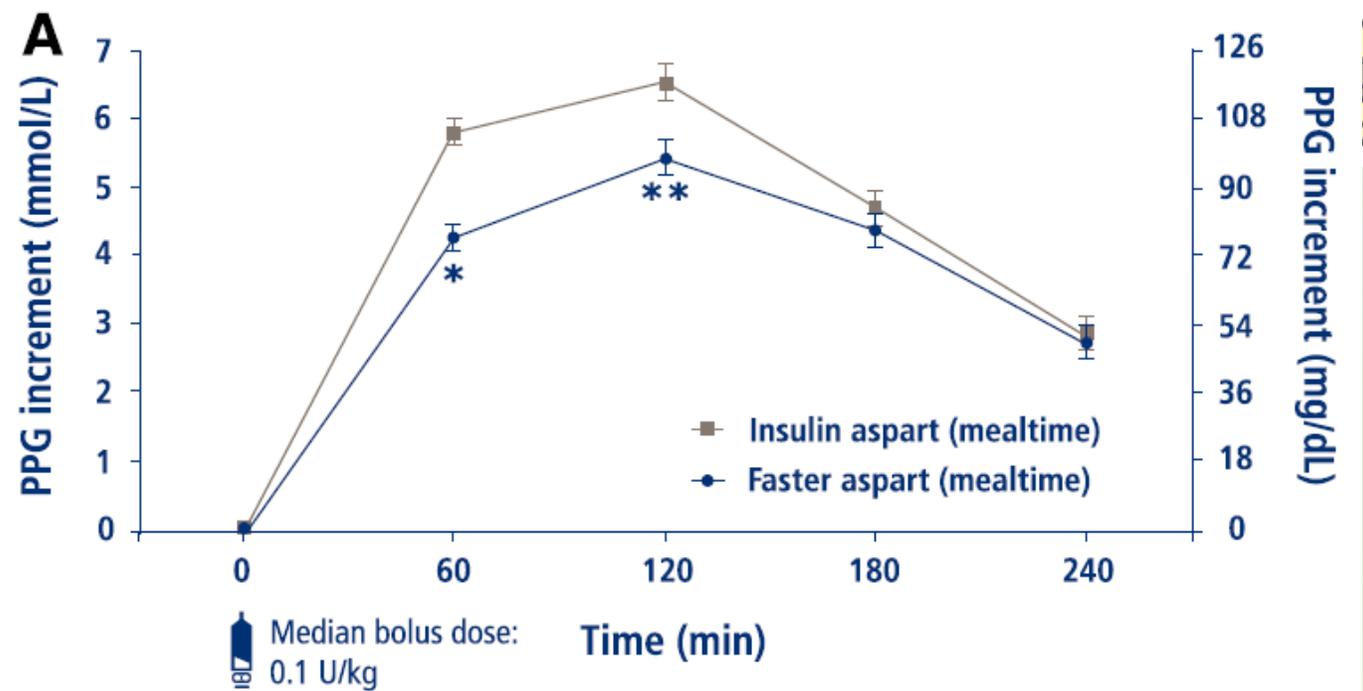
David Russell-Jones,¹ Bruce W. Bode,²
Christophe De Block,³ Edward Franek,⁴
Simon R. Heller,⁵ Chantal Mathieu,⁶
Athena Philis-Tsimikas,⁷ Ludger Rose,⁸
Vincent C. Woo,⁹ Anne Birk Østerskov,¹⁰
Tina Graungaard,¹⁰ and
Richard M. Bergenstal¹¹



Roma, 8-11 novembre 2018

Variazioni della glicemia post-prandiale faster aspart vs lasp

Variazioni della glicemia post-prandiale Somministrazione all'inizio o alla fine del pasto





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Diabetes Care Volume 40, July 2017

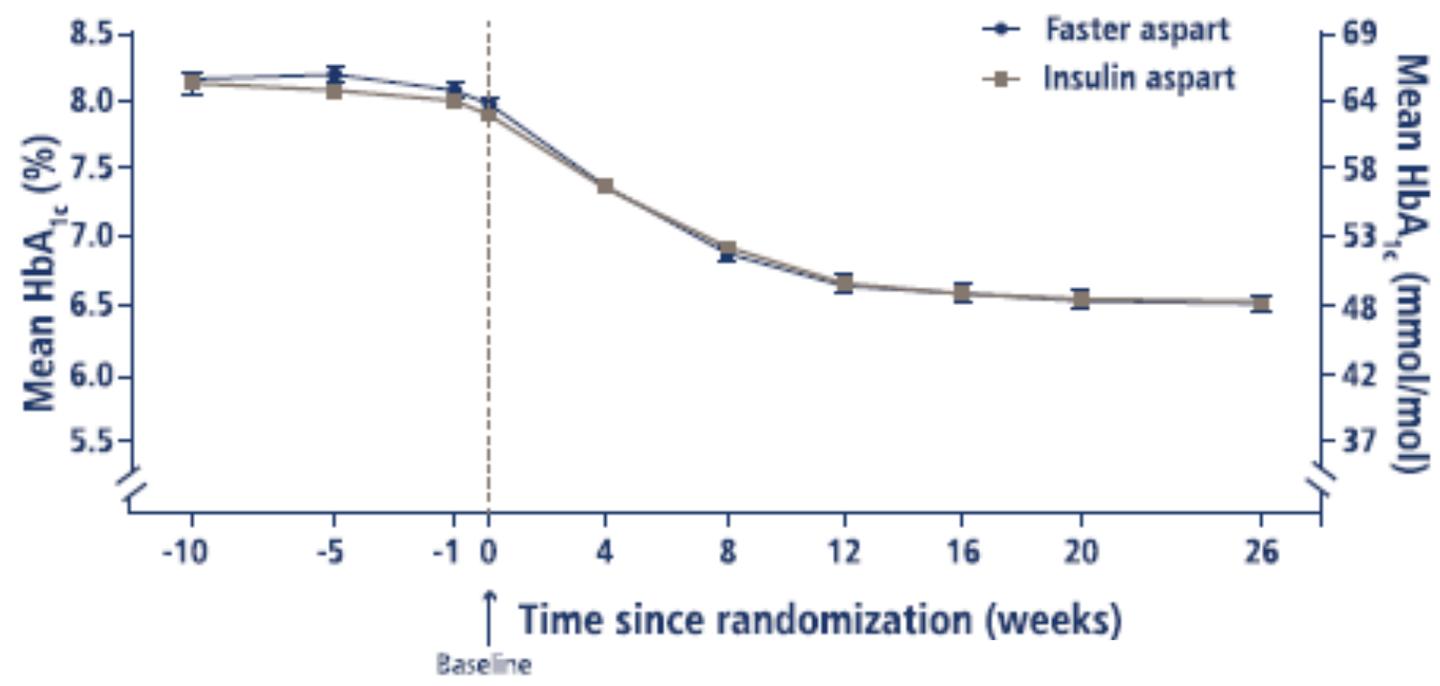
951



Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial

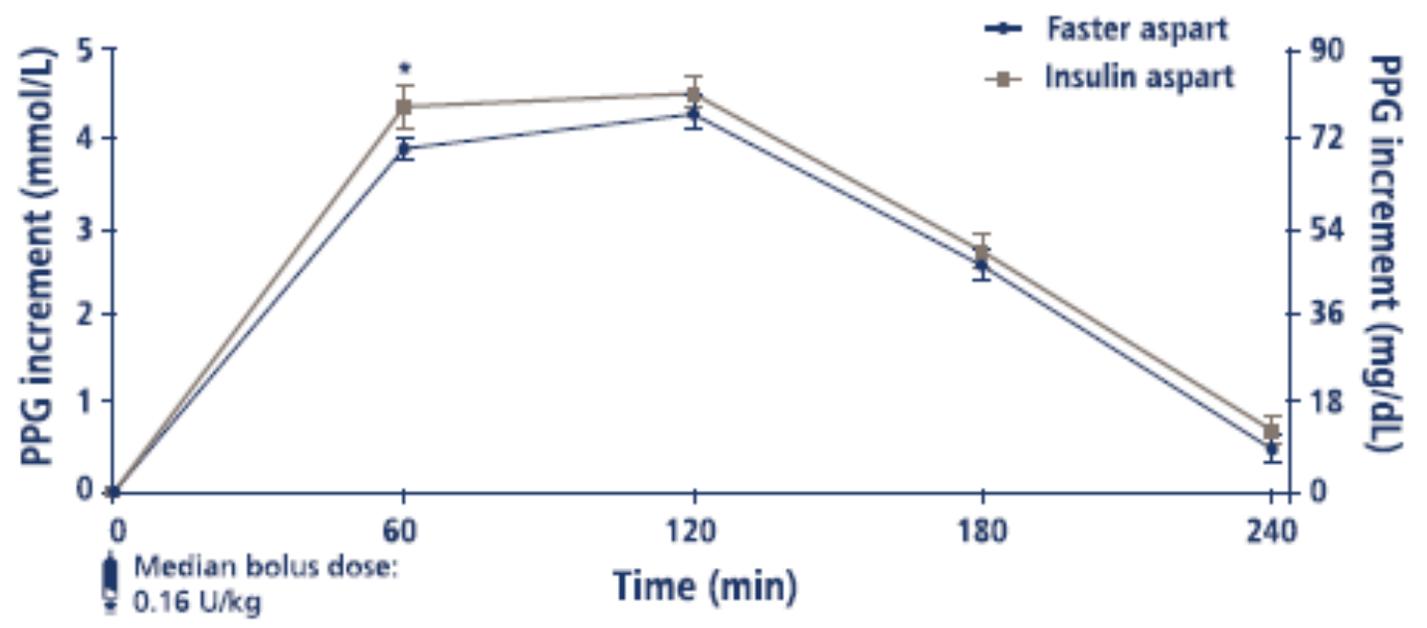
Keith Bowering,² Christopher Case,² John Harvey,³ Michael Reeves,⁴ Michael Sampson,⁵ Robert Strzinek,⁶ Ditte-Marie Bretler,⁷ Rikke Beck Bang,⁷ and Bruce W. Bode⁸

Diabetes Care 2017;40:951–957 | <https://doi.org/10.2337/ddd16-1770>



pari efficacia nella riduzione di HbA1c

maggiore riduzione della glicemia a 1 ora





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Received: 9 January 2018 | Revised: 23 February 2018 | Accepted: 25 February 2018

DOI: 10.1111/dom.13270

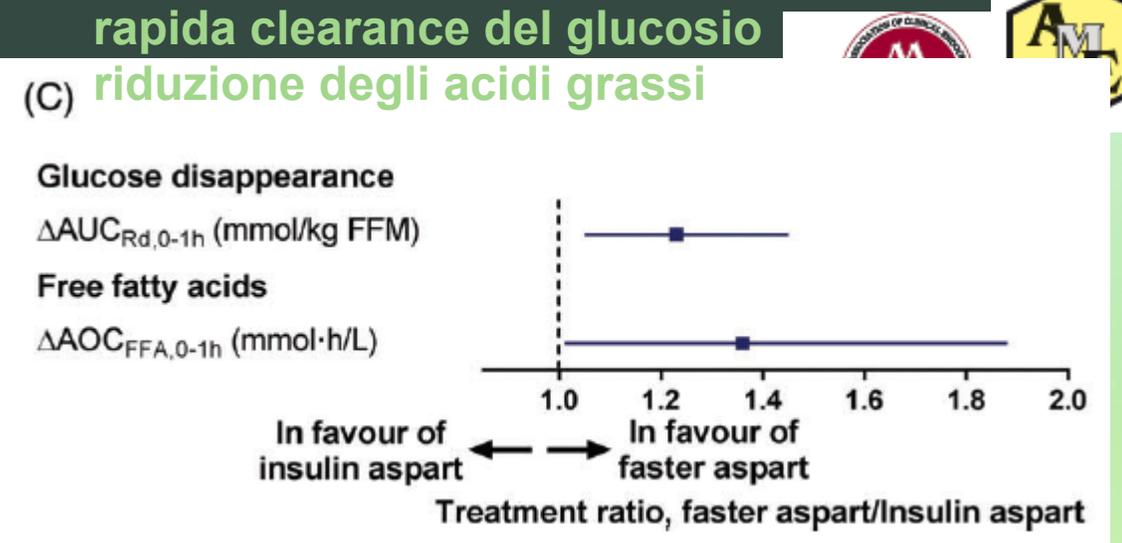
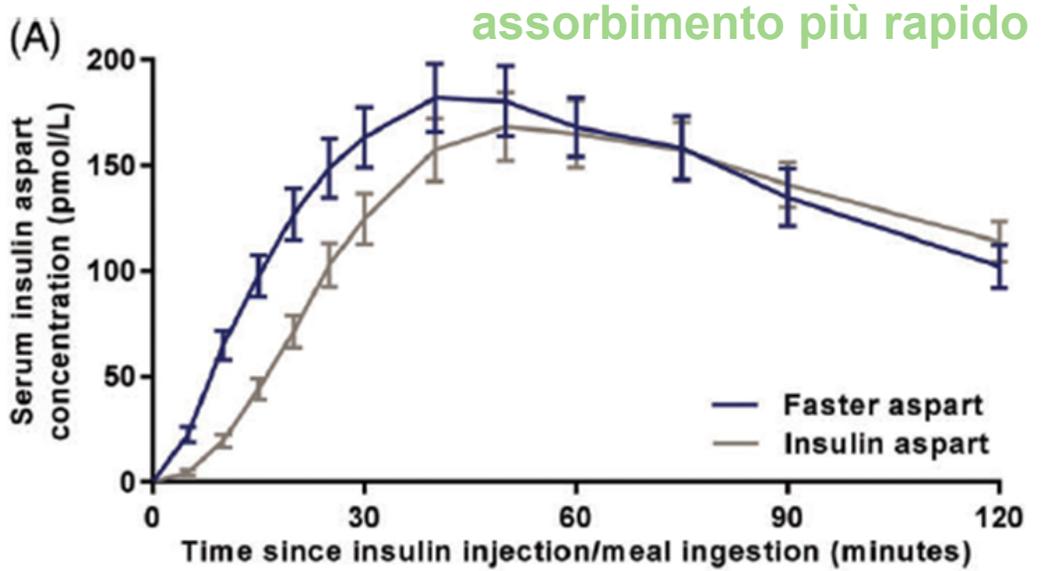
WILEY

ORIGINAL ARTICLE

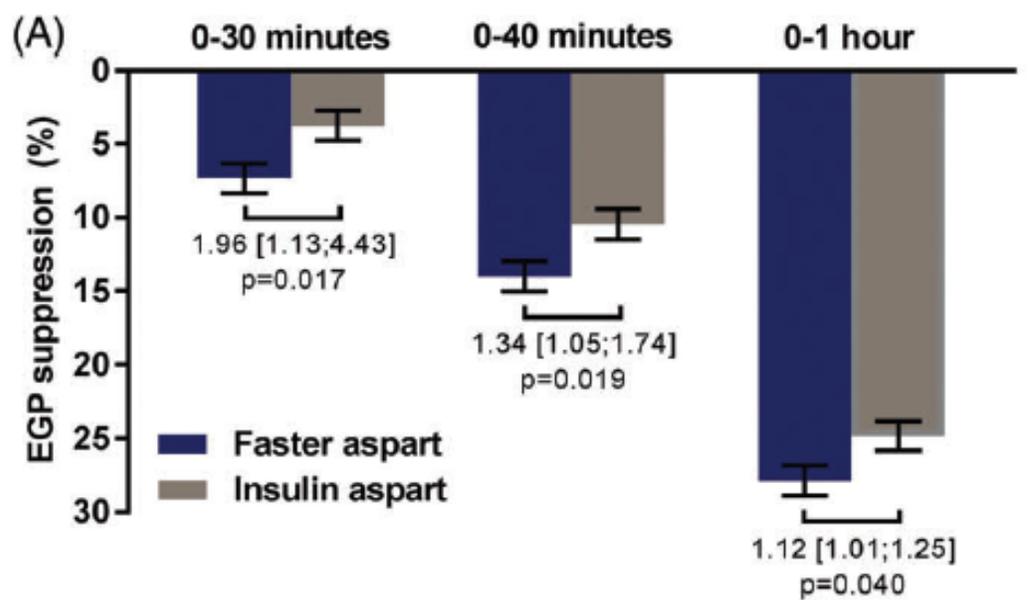
Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart

Ananda Basu MD¹  | Thomas R. Pieber MD² | Ann K. Hansen PhD³ |

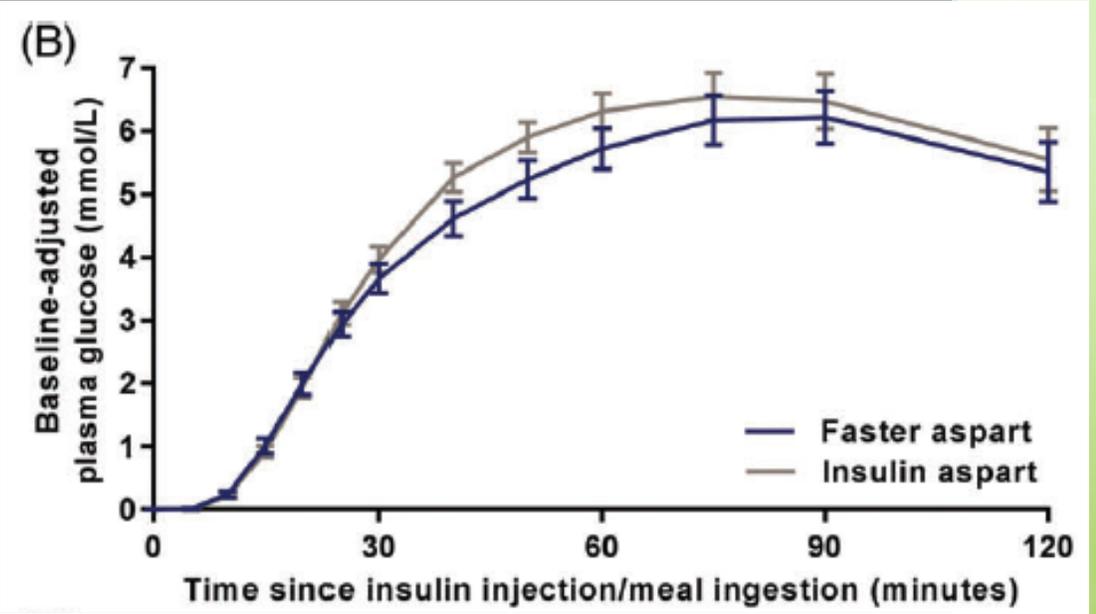
Stefanie Sach-Friedl MSc² | Lars Erichsen PhD³ | Rita Basu MD¹ | Hanne Haahr PhD³



produzione epatica di glucosio



controllo precoce della glicemia





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Nuove terapie combinate



Roma, 8-11 novembre 2018



Insulina basale + analogo GLP1



Idegliira

- **Rapporto costante: 16 U degludec/0,6 mg liraglutide**
Insulina degludec + liraglutide in una singola penna

Iglarlix

- **Insulina glargine + lixisenatide**
- **in una singola penna a rapporto variabile**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

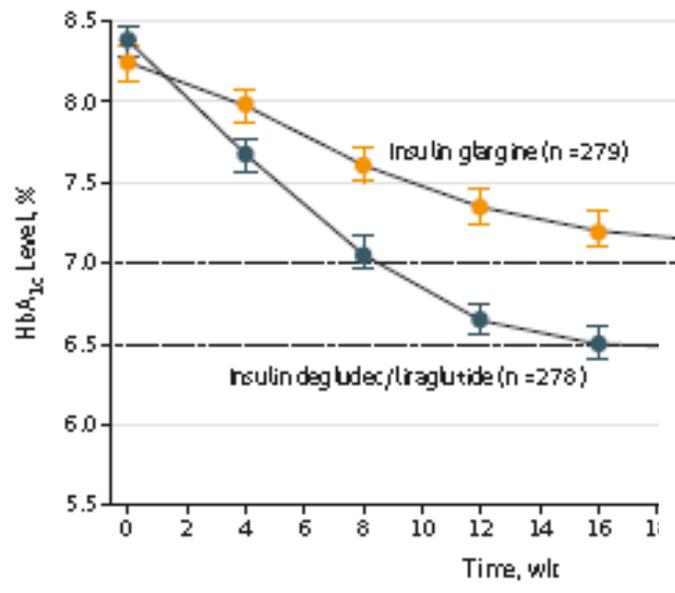


Original Investigation

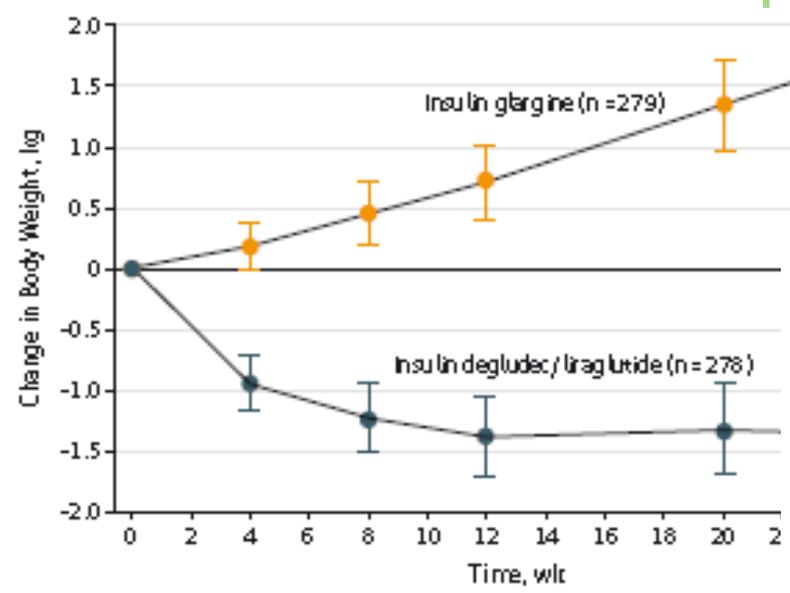
Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes The DUAL V Randomized Clinical Trial

Ildiko Lingvay, MD, MPH, MSCS; Federico Pérez Manghi, MD; Pedro García-Hernández, MD; Paul Norwood, MD; Lucine Lehmann, MD; Mads Jeppe Tarp-Johansen, PhD; John B. Buse, MD, PhD; for the DUAL V Investigators

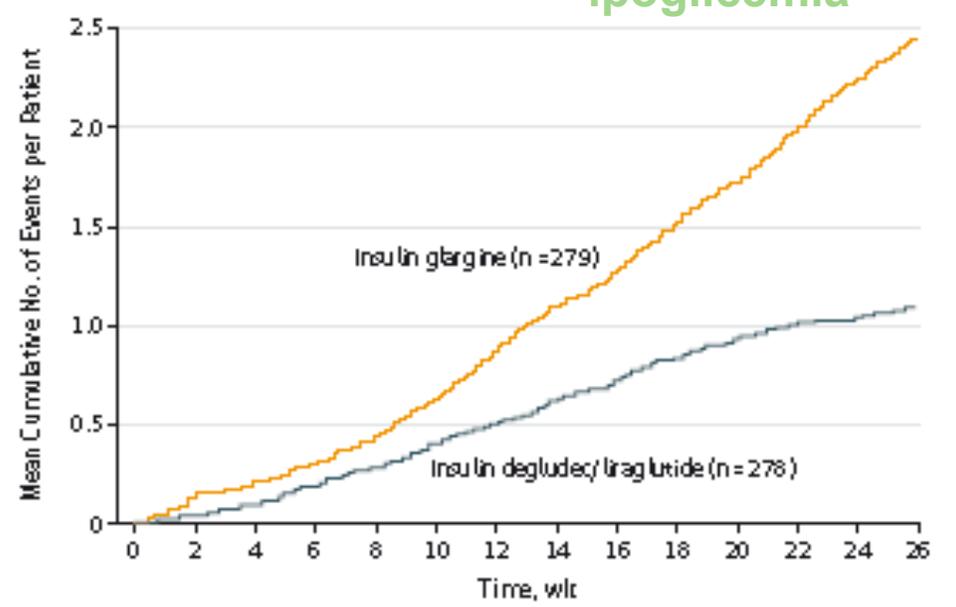
A HbA_{1c} level HbA1c



B Body weight peso



C Confirmed hypoglycemia ipoglicemia





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Nuove associazioni



Roma, 8-11 novembre 2018



Dulaglutide

- **in associazione a inibitori SGLT-2**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Bernhard Ludvik*, Juan P Frías*, Francisco J Tinahones, Julio Wainstein, Honghua Jiang, Kenneth E Robertson, Luis-Emilio García-Pérez, D Bradley Woodward, Zvonko Milicevic

Summary

Background Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors improve glycaemic control and reduce bodyweight in patients with type 2 diabetes through different mechanisms. We assessed the safety and efficacy of the addition of the once-weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide to the ongoing treatment regimen in patients whose diabetes is inadequately controlled with SGLT2 inhibitors, with or without metformin.

Lancet Diabetes Endocrinol
2018; 6: 370-81

Published Online
February 23, 2018

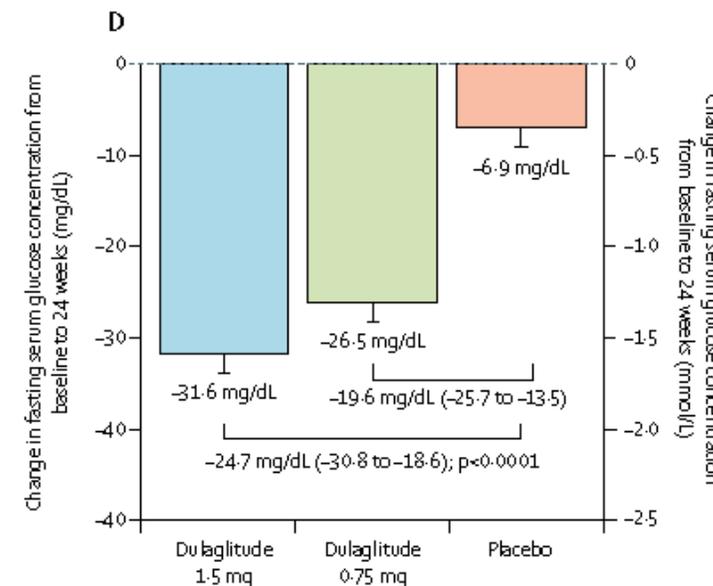
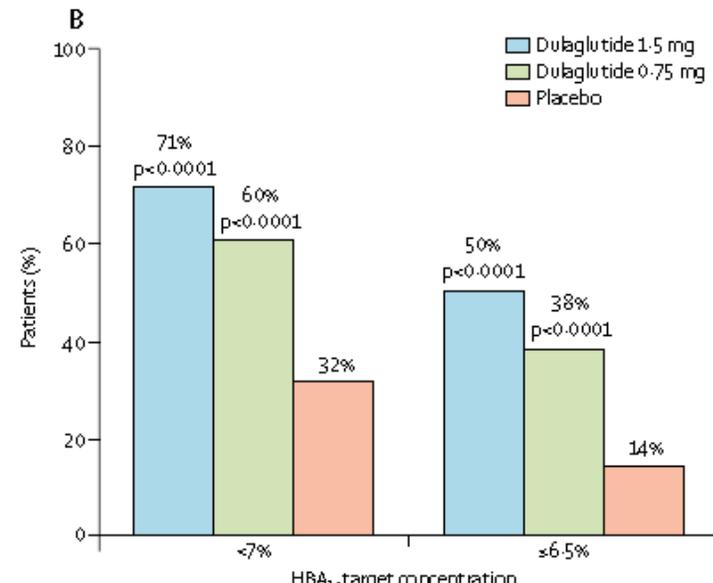
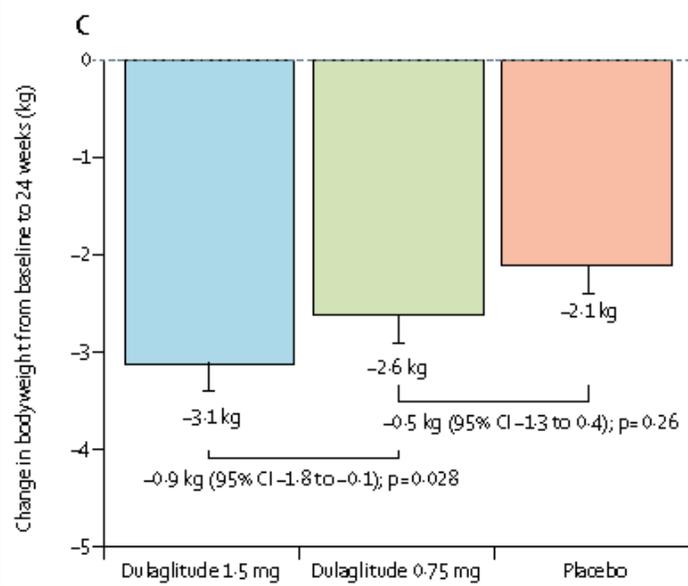
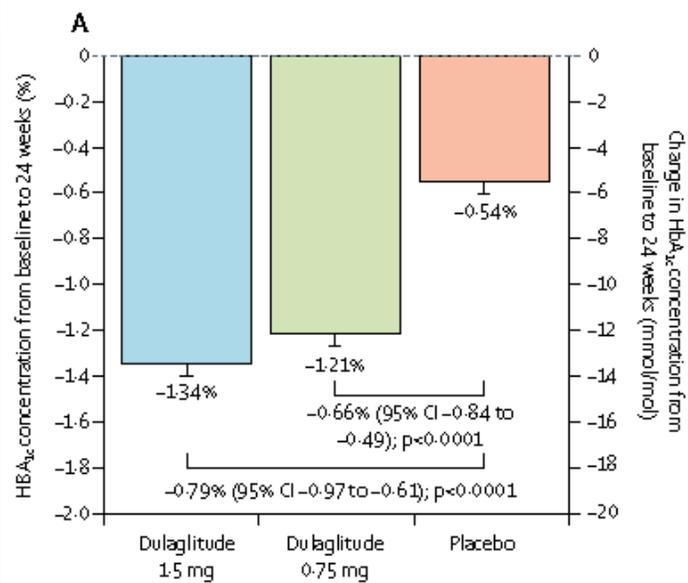
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30023-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30023-8)



Roma, 8-11 novembre

riduzione
HbA1c

riduzione
peso



% HbA1c
a target

riduzione
glicemia



Roma, 8-11 novembre 2018

effetti collaterali

	Dulaglutide 1-5 mg (n=142)	Dulaglutide 0-75 mg (n=141)	Placebo (n=140)
Deaths	2 (1%)	0	0
Serious adverse events	5 (4%)	3 (2%)	5 (4%)
Adjudication confirmed			
Pancreatic events	0	0	0
Cardiovascular events	0	0	3 (2%)
Cardiovascular death	0	0	0
Non-fatal myocardial infarction	0	0	2 (1%)
Unstable angina	0	0	1 (1%)
Renal and urinary disorders	1 (1%)	3 (2%)	4 (3%)
Treatment-emergent adverse events (patients with ≥ 1 adverse event)	95 (67%)	83 (59%)	81 (58%)
Treatment-emergent adverse events ($\geq 5\%$ of patients in either group)			
Gastrointestinal disorders	46 (32%)	29 (21%)	24 (17%)
Nausea	21 (15%)	7 (5%)	5 (4%)
Diarrhoea	8 (6%)	14 (10%)	4 (3%)
Other			
Back pain	13 (9%)	12 (9%)	10 (7%)
Headache	8 (6%)	5 (4%)	13 (9%)
Study or study-drug discontinuation, or both, due to adverse events	4 (3%)	0	0
Pancreatic enzymes, LOCF, units per L			
Pancreatic amylase	4.0 (1.0 to 10.0)	4.0 (-1.0 to 8.0)	0.0 (-3.0 to 3.0)
Lipase	7.0 (-3.0 to 16.0)	5.0 (-4.0 to 12.0)	-1.0 (-8.0 to 5.0)
Patients with enzyme concentrations $\geq 1 \times$ ULN			
Pancreatic amylase	12 (9%)	10 (7%)	6 (4%)
Lipase	29 (20%)	22 (16%)	18 (13%)
Patients with enzyme concentrations $\geq 3 \times$ ULN			
Pancreatic amylase	1 (1%)	0	0
Lipase	3 (2%)	1 (1%)	1 (1%)
Adverse events of interest associated with SGLT2 inhibitors			
Amputation	0	0	0
Diabetic ketoacidosis	0	0	0
Hypotensive episodes or syncope	0	1 (1%)	1 (1%)
Genital Infections	0	0	1 (1%)
Fractures	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)

Data are n (%) or median (IQR). LOCF=last observation carried forward. SGLT2=sodium-glucose co-transporter-2. ULN=upper limit of normal.

Table 2: Adverse events



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018



Exenatide LAR

- In associazione a inibitori SGLT-2



Roma, 8-11 novembre 2018



Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial

[Dr Juan P Frías, MD](#)   • [Cristian Guja, MD](#) • [Elise Hardy, MD](#) • [Azazuddin Ahmed, MD](#) • [Fang Dong, PhD](#) •

[Peter Öhman, MD](#) • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: September 16, 2016 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30267-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30267-4) •



Check for updates



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

change in baseline HbA1c

exenatide plus dapagliflozin: -2.0%

exenatide only: -1.6%

dapagliflozin only: -1.4%

exenatide plus dapagliflozin

superior to either drug alone for:

- fasting plasma and postprandial glucose,
- % patients with an HbA 1c less than 7.0% (<53 mmol/mol),
- weight loss
- systolic blood pressure



Roma, 8-11 novembre 2018

This year in diabete:

protezione cardiovascolare e renale



- **Nuove evidenze**
 - **Award 7**
 - **Rewind**
 - **Declare**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial



Katherine R Tuttle, Mark C Lakshmanan, Brian Rayner, Robert S Busch, Alan G Zimmermann, D Bradley Woodward, Fady T Botros

Summary

Background Many antihyperglycaemic drugs, including insulin, are primarily cleared by the kidneys, restricting treatment options for patients with kidney disease. Dulaglutide is a long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist that is not cleared by the kidneys, and confers a lower risk of hypoglycaemia than does insulin. We assessed the efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease.

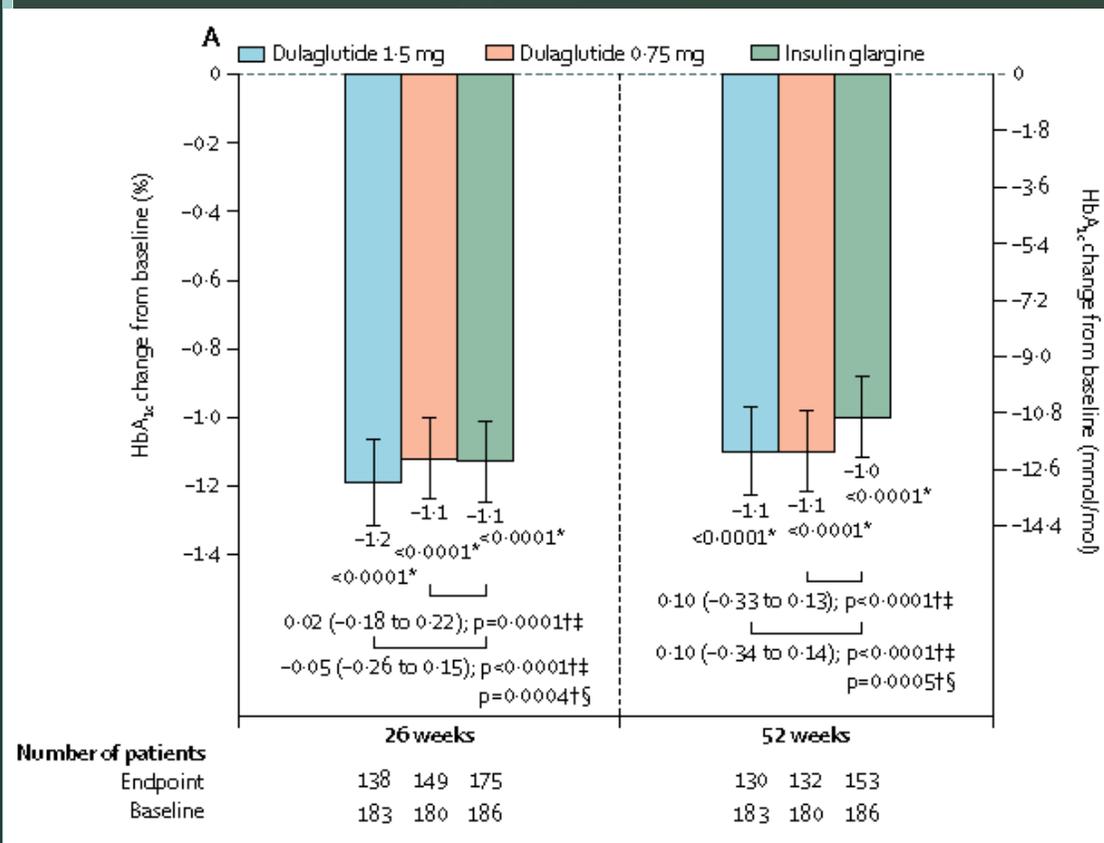
Lancet Diabetes Endocrinol
2018;6:605-17

Published Online
June 14, 2018
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9)

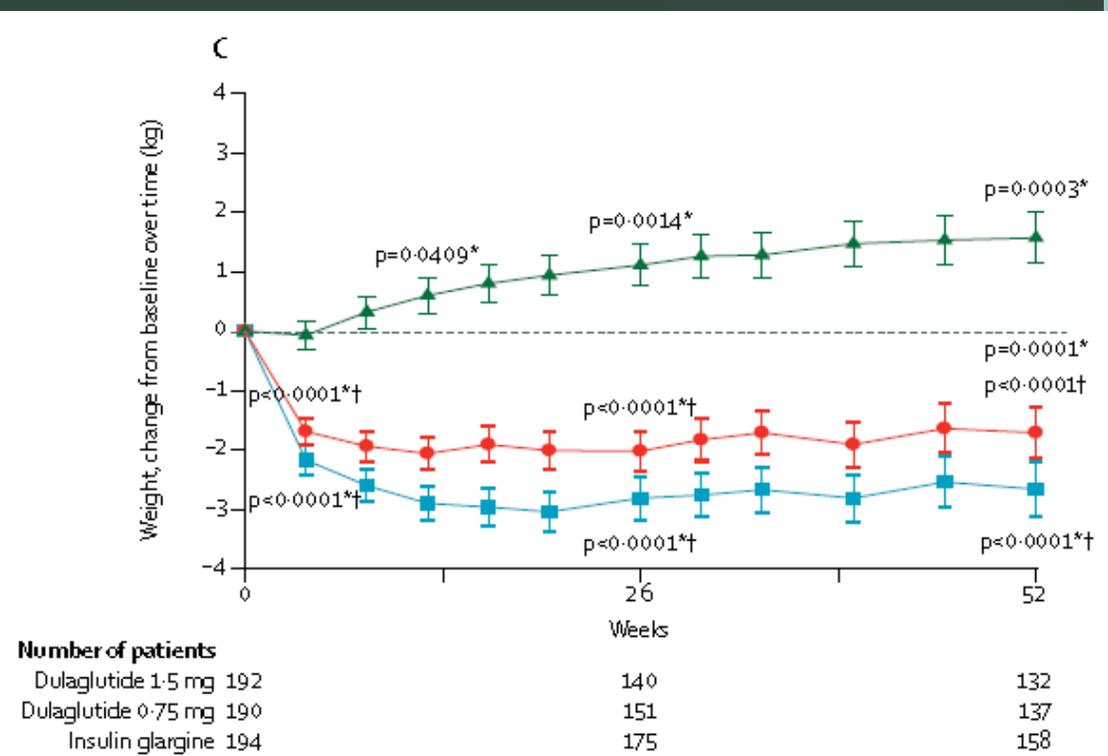


Roma, 8-11 novembre 2018

risultati



riduzione di HbA1c

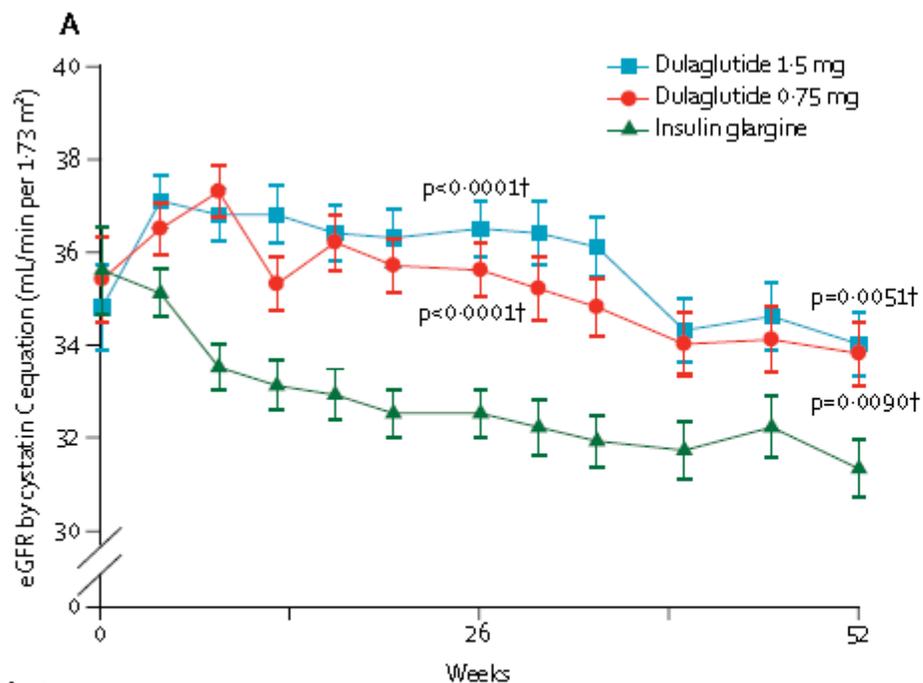


variazione del peso



Roma, 8-11 novembre 2018

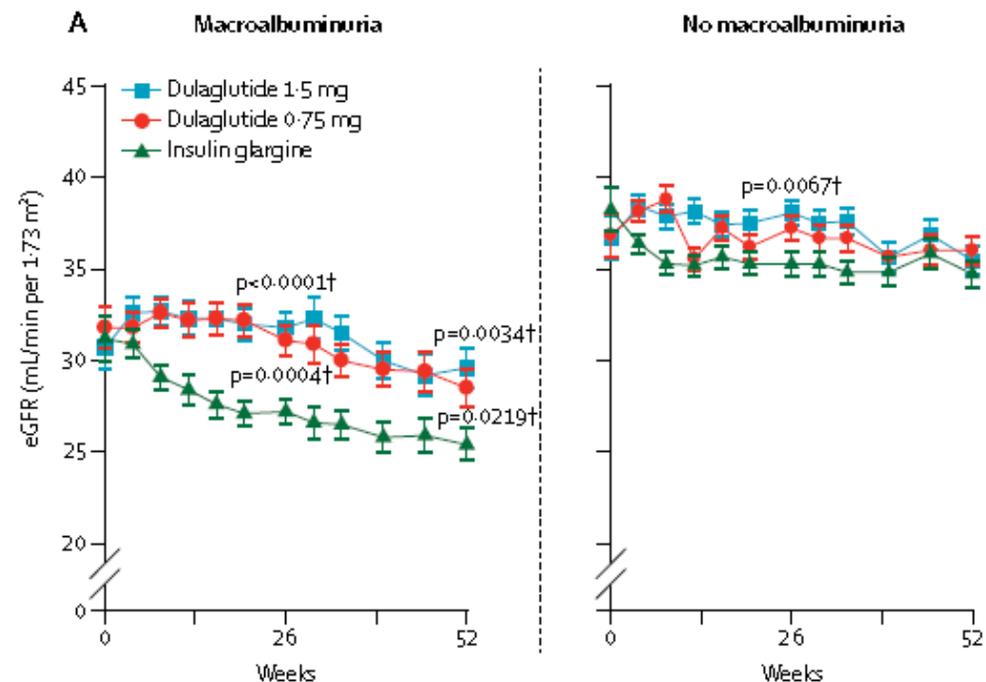
risultati



Number of patients

Dulaglutide 1.5 mg	192	163	157
Dulaglutide 0.75 mg	190	167	160
Insulin glargine	194	174	164

variazione GFR



Number of patients

	0	26	52	0	26	52
Dulaglutide 1.5 mg	84	70	64	108	93	93
Dulaglutide 0.75mg	84	71	67	106	96	93
Insulin glargine	90	77	69	104	97	95

variazione GFR



Roma, 8-11 novembre 2018



CLINICAL TRIAL DESIGN

Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide

Hertzel C. Gerstein MD, MSc¹  | Helen M. Colhoun MD, MSc² | Gilles R. Dagenais MD³ | Rafael Díaz MD⁴ | Mark Lakshmanan MD⁵ | Prem Pais MD⁶ | Jeffrey Probstfield MD⁷ | Matthew C. Riddle MD⁸  | Lars Rydén MD⁹ | Denis Xavier MD⁶ | Charles M. Atisso PhD⁵ | Alvaro Avezum MD¹⁰ | Jan Basile MD¹¹ | Namsik Chung MD¹² | Ignacio Conget MD¹³ | William C. Cushman MD¹⁴ | Edward Franek MD¹⁵ | Nicolae Hancu MD¹⁶ | Markolf Hanefeld MD, DHC, PhD¹⁷ | Shaun Holt MBChB (hons)¹⁸ | Petr Jansky MD¹⁹ | Matyas Keltaí MD²⁰ | Fernando Lanas MD, PhD²¹ | Lawrence A. Leiter MD²²  | Patricio Lopez-Jaramillo MD, PhD²³ | Ernesto G. Cardona-Munoz MD²⁴ | Valdis Pirags MD²⁵ | Nana Pogosova MD²⁶ | Peter J. Raubenheimer MBBCh²⁷ | Jonathan Shaw MD²⁸  | Wayne H-H. Sheu MD²⁹ | Theodora Temelkova-Kurktschiev MD³⁰ |
on behalf of the REWIND Trial Investigators



Roma, 8-11 novembre 2018

outline Rewind



- **9901 pazienti** affetti da diabete di tipo 2
 - **durata** tra i 2 e i 10 anni
 - valore basale **HbA1c** 7,3%
 - in terapia con ipoglicemizzanti orali (< 3)
 - con o senza insulina
 - iniziata **dulaglutide o placebo**
- **follow-up** medio di oltre 5 anni
- finito reclutamento, dati presentati all'ADA nel giugno 2019
- **solo il 31% di pazienti con malattia cardio-vascolare accertata**



Roma, 8-11 novembre 2018

anticipazione dei dati Rewind



Scopo

- valutare **protezione** di dulaglutide
 - un primo evento cardio-vascolare in soggetti diabetici con lievi alterazioni per malattie CV o fattori di rischio
 - prevenzione di eventi futuri in pazienti diabetici con pregresse malattie CV

Risultati

- **riduzione degli eventi CV**
 - nel 31% di popolazione che presentava un pregresso evento CV (**prevenzione secondaria**)
 - nella restante con situazione subclinica o fattori di rischio (**prevenzione primaria**)



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



ELSEVIER

American Heart Journal

Volume 200, June 2018, Pages 83-89



Trial Design

The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)–TIMI 58 Trial

Stephen D. Wiviott ^a  , Itamar Raz ^b, Marc P Bonaca ^a, Ofri Mosenzon ^b, Eri T Kato ^c, Avivit Cahn ^b, Michael G Silverman ^d, Sameer Bansilal ^e, Deepak L Bhatt ^a, Lawrence A. Leiter ^g, Darren K. McGuire ⁱ, John PH Wilding ^h, Ingrid AM Gause-Nilsson ^f, Anna Maria Langkilde ^f, Peter A. Johansson ^f, Marc S. Sabatine ^a



Roma, 8-11 novembre 2018

outline dello studio



- **CV safety and efficacy of dapagliflozin**
- **17,160 patients** with T2DM
 - history of **established ASCVD** (n = 6,971)
 - multiple **risk factors for ASCVD** (n = 10,189)
 - Dapagliflozin o placebo in pazienti già in trattamento standard
- continue until at least 1,390 subjects have a MACE outcome
- Arruolamento finito, dati finali verranno presentati il 10 novembre al congresso della American Heart Association Scientific Session

Top-line Results

- **met** its **primary safety endpoint of non-inferiority** for major adverse cardiovascular events (MACE)
- statistically-significant **reduction** in the composite endpoint of **hospitalization for heart failure (hHF)** or **CV death**, one of the two primary efficacy endpoints
- Additionally, **fewer MACE events** were observed with dapagliflozin for the other primary efficacy endpoint, however, this did not reach statistical significance



Roma, 8-11 novembre 2018

Conclusioni



ITALIAN CHAPTER



- **1. costo, target e fenotipizzazione**
- **2. osteoporosi**
- **3. terapia**
- **4. protezione cardiovascolare e renale**



Roma, 8-11 novembre 2018

Costo target e fenotipizzazione ... pertanto



- **Costo:** crescente, solo in parte legato ai Farmaci per la Cura del Diabete
necessità di adattare Linee Guida ai Contesti Economici
- **Target:** ADA – AACE/ACE
 - Sforzarsi sempre di identificare correttamente i pazienti in cui è possibile raggiungere target «ambiziosi»
- Tentativi di **fenotipizzazione**
 - T1DM ad esordio precoce (multipla autoimmunità)
 - T1DM ad esordio più tardivo (singola autoimmunità)
 - T1DM che potrebbe esordire più tardivamente (singola autoimmunità) ma che viene anticipato dalla presenza di SNP per T2DM (es: rs7903146)
 - Diabete dell'Adulto con autoimmunità (SAID)
 - Altre forme di Diabete dell'Adulto (SIDD, SIRD, MOD, MARD)

ADA:

- < 7% per la maggior parte degli adulti e delle donne «non in gravidanza»; (< 7,5 in pazienti in buona salute > 65 aa)
- < 8% per il soggetti ad elevato rischio di ipoglicemia (< 8-8,5% nei pazienti > 65 aa con importanti comorbilità)
- (< 6,5% per tutti i soggetti in cui l'obiettivo può essere raggiunto senza esporre i pazienti a rischio significativo di ipoglicemia o altri eventi avversi legati alla terapia)

AACE/ACE

- ≤ 6,5% in assenza di rischio di ipoglicemia e gravi patologie
- > 6,5% in presenza di rischio di ipoglicemia e gravi patologie



Roma, 8-11 novembre 2018

Diabete e Osteoporosi



- **osteoporosi diabetica**
 - **caratteristiche peculiari**
 - identificazione di **nuove soglie di intervento**
- Evidenze sull'utilità di **trattare l'ipovitaminosi D? SI**
- **Pochi studi** costruiti per la valutazione dell'**efficacia anti-fratturativa** nel subset di soggetti con Diabete Mellito e Osteoporosi
- I farmaci **anti-riassorbitivi**
 - **rischio di DM non aumentato**
- **farmaci per la cura del diabete: impatto su rischio di frattura**
 - **dati insufficienti** per indirizzare la scelta su una **specifico classe**
 - la strategia più corretta per la prevenzione delle fratture nei pazienti affetti da DM è la «buona» cura del **DM**



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia: faster aspart



ITALIAN CHAPTER

- Miglior controllo della **glicemia post-prandiale**
- Maggior **elasticità** nell'uso: somministrazione anche post-prandiale
- Migliore **stabilità** dei profili glicemici
- Riduzione della **produzione epatica di glucosio**
- Riduzione della sintesi di **trigliceridi**



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia: Ideglira/Iglarlix



- Considerare sempre quando va **intensificata terapia con insulina basale** associata a ipoglicemizzanti orali
 - Si può aggiungere a **due ipoglicemizzanti orali**
- Non ha **vincoli di HbA1c**
- Minimizza gli **effetti collaterali dell'insulina**
 - Riduce il peso
 - Riduce ipoglicemie
- Maggiore efficacia su **HbA1c**
 - **Ultima chance prima di iniziare basal bolus**



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia: analoghi GLP-1 e SGLT-2



Dulaglutide

- prescrittabile e rimborsabile fino a IRC grave ($GFR > 15$ ml/min)
- prescrittabile ma non rimborsabile con SGLT-2

Exenatide LAR

- prescrittabile ma non rimborsabile con SGLT-2



Roma, 8-11 novembre 2018

Protezione cardio-vascolare e renale



ITALIAN CHAPTER



Award 7

- Protezione renale nei pazienti in terapia con dulaglutide, particolarmente se macroalbuminurici

Rewind

- Primo studio di protezione cardio-vascolare di analoghi **GLP-1** in prevenzione primaria

Declare

- Primo studio di protezione cardio-vascolare di inibitori SGLT-2 in prevenzione primaria



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

▶

Come si traduce nella pratica clinica?



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Diabetologia

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

CONSENSUS REPORT



CrossMark

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^{1,2} • David A. D'Alessio³ • Judith Fradkin⁴ • Walter N. Kernan⁵ • Chantal Mathieu⁶ •
Geltrude Mingrone^{7,8} • Peter Rossing^{9,10} • Apostolos Tsapas¹¹ • Deborah J. Wexler^{12,13} • John B. Buse¹⁴

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



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



GOALS OF CARE

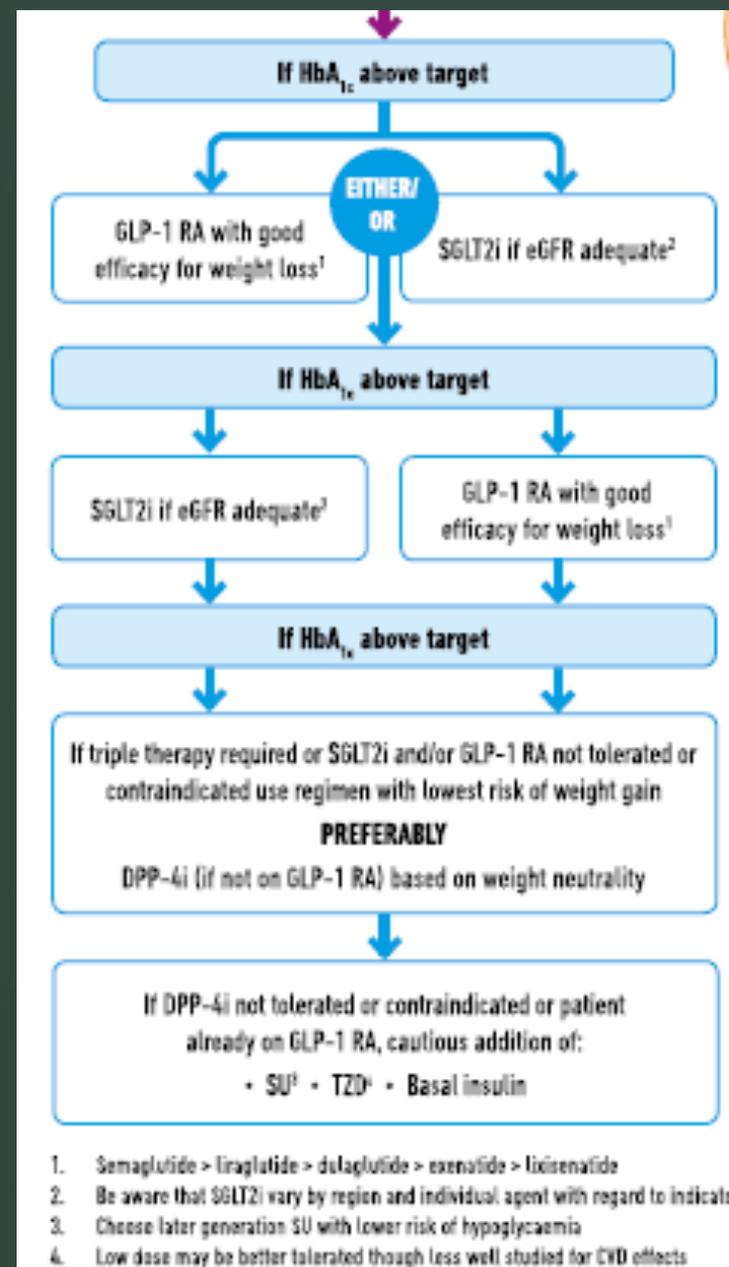
- Prevent complications
- Optimise quality of life





Roma, 8-11 novembre 2018

algoritmo terapeutico in base al peso

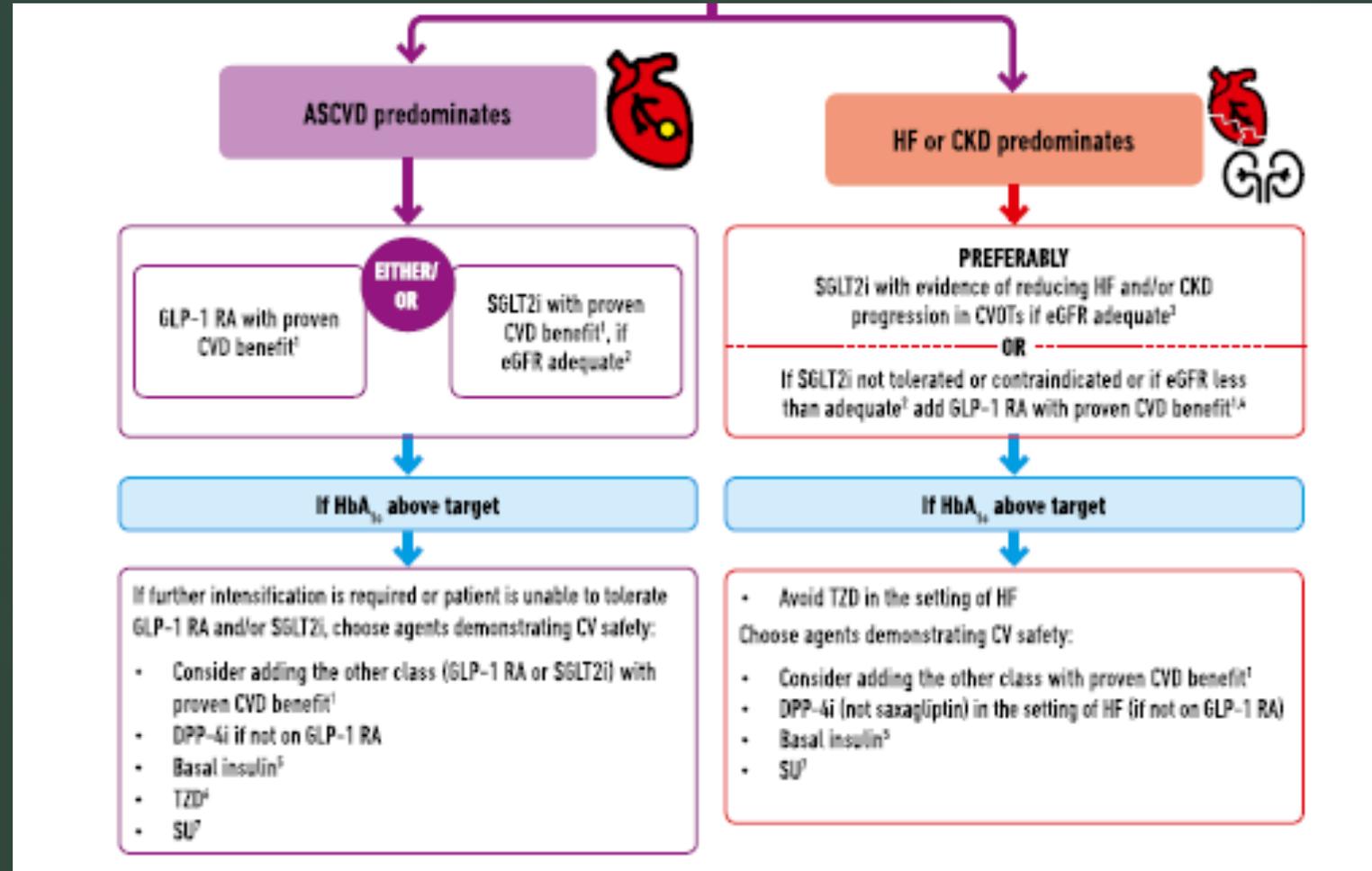


1. Semaglutide > tiraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated
3. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
4. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects



Roma, 8-11 novembre 2018

algoritmo terapeutico in base alle complicanze





Roma, 8-11 novembre 2018

considerazioni finali I



ITALIAN CHAPTER

- Fino all'**altro ieri** non erano disponibili gli analoghi del GLP-1
- Fino a **ieri** non erano disponibili inibitori SGLT-2
- Fino ad **oggi** non era possibile utilizzare GLP-1 e SGLT-2 in associazione
 - Oggi raccomandati per **prevenzione secondaria**
- Forse **domani** per **prevenzione primaria**



considerazioni finali II



Roma, 8-11 novembre 2018

- **Diabetologia: grande fermento culturale**
- La gestione del diabete è **in continua evoluzione**
- Siamo chiamati ad **adeguare costantemente gli standard** di cura
- Combattere **l'inerzia terapeutica**
- **personalizzazione e semplificazione** della terapia
 - **visitare il paziente come se fosse sempre la prima volta**
- **Affascinante rivoluzione silenziosa**
 - in grado di trasformare (e prolungare) la vita dei nostri pazienti



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS & AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY – LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO INTEGRATO DEL DIABETE MELLITO – 2015–2018

*Yehuda Handelsman, MD, FACP, FACE, FNLA¹; Zachary T. Bloomgarden, MD, MACE²;
George Granberger, MD, FACP, FACE³; Guillermo Umphierrez, MD, FACP, FACE⁴;
Robert S. Zimmerman, MD, FACE⁵; Timothy S. Bailey, MD, FACP, FACE, ECNU⁶;
Lawrence Blonde, MD, FACP, FACE⁷; George A. Bray, MD, MACP, MACE⁸;
A. Jay Cohen, MD, FACE, FAAP⁹; Samuel Dagogo-Jack, MD, DM, FRCP, FACE¹⁰;
Jaime A. Davidson, MD, FACP, MACE¹¹; Daniel Einhorn, MD, FACP, FACE¹²;
Om P. Ganda, MD, FACE¹³; Alan J. Garber, MD, PhD, FACE¹⁴; W. Timothy Garvey, MD¹⁵;
Robert R. Henry, MD¹⁶; Irl B. Hirsch, MD¹⁷; Edward S. Horton, MD, FACP, FACE¹⁸;
Daniel L. Hurley, MD, FACE¹⁹; Paul S. Jellinger, MD, MACE²⁰; Lois Jovanovic, MD, MACE²¹;
Harold E. Lebovitz, MD, FACE²²; Derek LeBoith, MD, PhD, FACE²³; Philip Levy, MD, MACE²⁴;
Janet B. McGill, MD, MA, FACE²⁵; Jeffrey I. Mechanick, MD, FACP, FACE, FACN, ECNU²⁶;
Jorge H. Mestman, MD²⁷; Elie S. Moghissi, MD, FACP, FACE²⁸;
Eric A. Orzech, MD, FACP, FACE²⁹; Rachel Pessah-Pollack, MD, FACE³⁰;
Paul D. Rosenblit, MD, PhD, FACE, FNLA³¹; Aaron I. Vinik, MD, PhD, FCP, MACP, FACE³²;
Kathleen Wynne, MD, PhD, FNLA, FACE³³; Farhad Zangeneh, MD, FACP, FACE³⁴*

ENDOCRINE PRACTICE Vol 21 (Suppl 1) April 2015

Copyright © 2015 AAACE

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS & AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY – DOCUMENTO DI CONSENSO SU UN ALGORITMO DI TRATTAMENTO INTEGRATO PER IL DIABETE MELLITO TIPO 2 RACCOMANDAZIONI OPERATIVE 2018

*Alan J. Garber, MD, PhD, FACE¹; Martin J. Abrahamson, MD²; Joshua I. Bazilay, MD, FACE³; Lawrence
Blonde, MD, FACP, FACE⁴; Zachary T. Bloomgarden, MD, MACE⁵; Michael A. Bush, MD⁶; Samuel Dagogo-Jack,
MD, FACE⁷; Ralph A. DeFronzo, MD⁸; Daniel Einhorn, MD, FACP, FACE⁹;
Viriam A. Fonseca, MD, FACE¹⁰; Jeffrey R. Garber, MD, FACP, FACE¹¹;
W. Timothy Garvey, MD, FACE¹²; George Granberger, MD, FACP, FACE¹³;
Yehuda Handelsman, MD, FACP, FNLA, FACE¹⁴; Irl B. Hirsch, MD¹⁵; Paul S. Jellinger, MD, MACE¹⁶; Janet B.
McGill, MD, FACE¹⁷; Jeffrey I. Mechanick, MD, FACN, FACP, FACE, ECNU¹⁸;
Paul D. Rosenblit, MD, PhD, FNLA, FACE¹⁹; Guillermo Umphierrez, MD, FACP, FACE²⁰*

ENDOCRINE PRACTICE Vol 24 No. 1 Gennaio 2018

Copyright © 2017 AAACE

**Traduzione e adattamento italiano
a cura di Italian AAACE Chapter
con il supporto di Associazione Medici Endocrinologi**



ITALIAN CHAPTER

