



CORSO ECM

SHARE THE EXPERIENCE

BOLOGNA,
16/17 GIUGNO 2017

AC HOTEL BOLOGNA BY MARRIOTT

Dr.ssa Veronica Resi

IRCCS Fondazione Ca Granda Policlinico Milano

Servizio di Diabetologia

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Il /la dr./sa ...RESI.... dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- ...eli-lilly.....
- ...sanofi.....
- ...janssen cilag
-

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

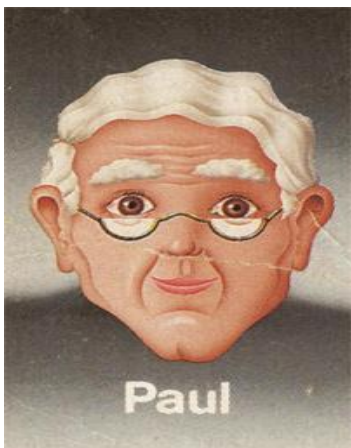
Diapositiva preparata da Veronica Resti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it





Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

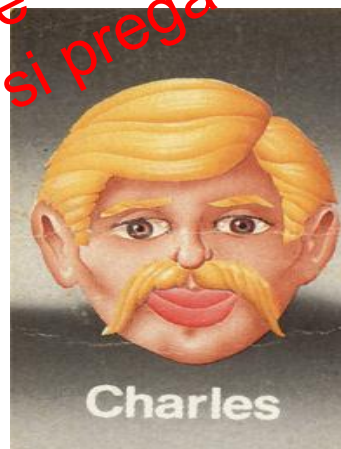
Diabete Mellito tipo 2
di lunga durata
Normopeso



?



Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Età (anni)	66
BMI Kg/mq	22,4
Durata di malattia	18 anni



Charles, sposato padre di 2 figli, in pensione da un paio di anni

-3 anni fa Angina Stabile

- comorbidità: Ipertensione arteriosa, Dislipidemia mista

-in buon controllo diabetologico fino a qualche anno fa, adesso fa fatica a raggiungere il target di HbA1c 6,5%-7,0%

Terapia in corso:

- Glibenclamide 5/400 mg x 3

- Ramipril, Atorvastatina, bisoprololo, cardioasa, nitrati TTS

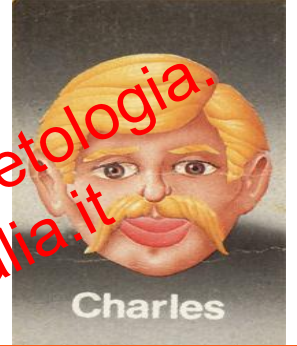
Inviato dal MMG

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Seguito presso altra Diabetologia:

--circa 6 mesi introdotta terapia con Vildagliptin 50 mg x 2

--dal precedente controllo: HbA1c ridotta di 0,8% rispetto al precedente



Glicemia (mg/dl)	184
HbA1c (mmol/mol)	68
Cl-LDL (mg/dl)	96
Cl-HDL (mg/dl)	58
Trigliceridi (mg/dl)	175
Creatinina (mg/dl)	0,78
Microalbuminuria mg/l	<3
GFR (GKD-EPI) ml/min	79
PA (mmHG)	128/77
Fc (bpm)	72

Il paziente riferisce almeno due episodi ipoglicemici al mattino che ricorda bene (non ha effettuato nel contesto SMBG)

□ Mantiene un'attività fisica regolare e costante e uno stile di vita sano

□ Fundus oculi: Retinopatia diabetica pre-proliferata

Qual è l'aspetto clinico che vi colpisce di più del caso e che prendete da subito in considerazione? Perché?

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Rivalutare i vari punti che hanno reso il controllo inadeguato nel tempo:

Scarsa aderenza terapeutica

Ridotta funzione Beta-cellulare

Scarsa aderenza alla dieta e
all'attività fisica

Scelta terapeutica
sbagliata/inerzia

gia
viater

SHINE THE EXPERIENCE

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Scarsa aderenza terapeutica

Ridotta funzione Beta-cellulare

Scarsa aderenza alla dieta e
all'attività fisica

Scelta terapeutica sbagliata, inerzia

Charles è motivato, organizzato.

L'aderenza alla terapia non sembra la causa dello scadente controllo

Sappiamo che il diabete tipo 2 è associato alla progressiva perdita di massa e funzione Beta-cellulare

Nei pazienti con lunga durata di malattia, normopeso, aderenti alle terapie, la perdita di funzione e massa Beta cellulare deve essere sempre considerata in caso di scadente controllo

Per un corretto inquadramento del paziente di quali altre informazioni avrete bisogno per la migliore scelta terapeutica?

-
-
-

Quali sono le informazioni principali che guidano la vostra scelta terapeutica?

-
-
-

Quale terapia NON prendete in considerazione? Perché?

-
-
-

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

La risposta al paziente:

- Spiegare al paziente che la terapia necessita di modifiche
- Stressare sempre il concetto fondamentale sullo stile di vita

Modificare con una diversa sulfonilurea

Aggiungere un'insulina basale al regime pre-esistente

Aggiungere un'insulina basale modificando la terapia in corso

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

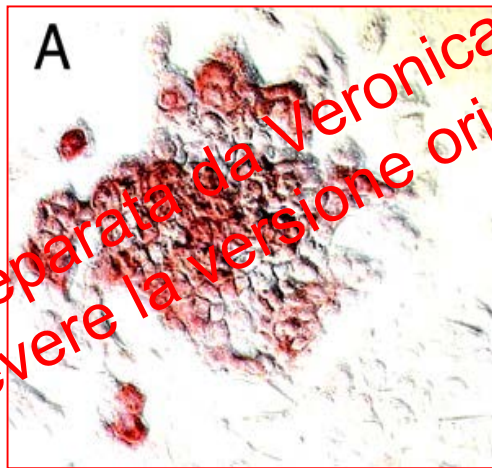
Opzione: modificare la SU

- The risk of hypoglycemia, which increases as patient β -cell reserve decreases.
- One should not choose a medication on the basis of acquisition costs alone, as the costs of managing hypoglycemia²⁵ are great and the adverse impact of hypoglycemia on patient's future adherence to medication^{25,26} is difficult to quantify.
- It has also been implicated as a cause in cardiovascular complications of T2DM. The risk of hypoglycemia is greater in T2DM of long duration and in elderly patients.

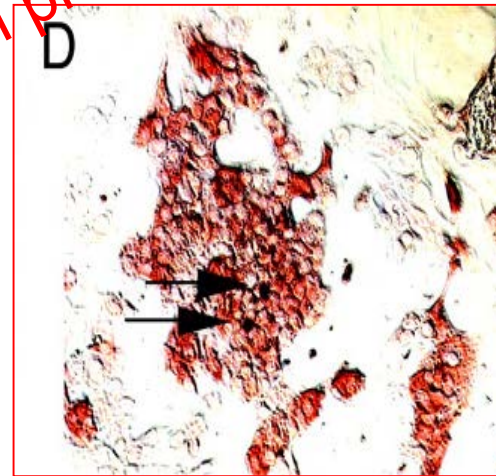


*Repaglinide vs SU: $P < 0.03$

- Long duration of diabetes and lack of response to current medications suggest advanced B cell loss, leading to impaired insulin production
- Increasing the dose of SU is unlikely to be effective solution

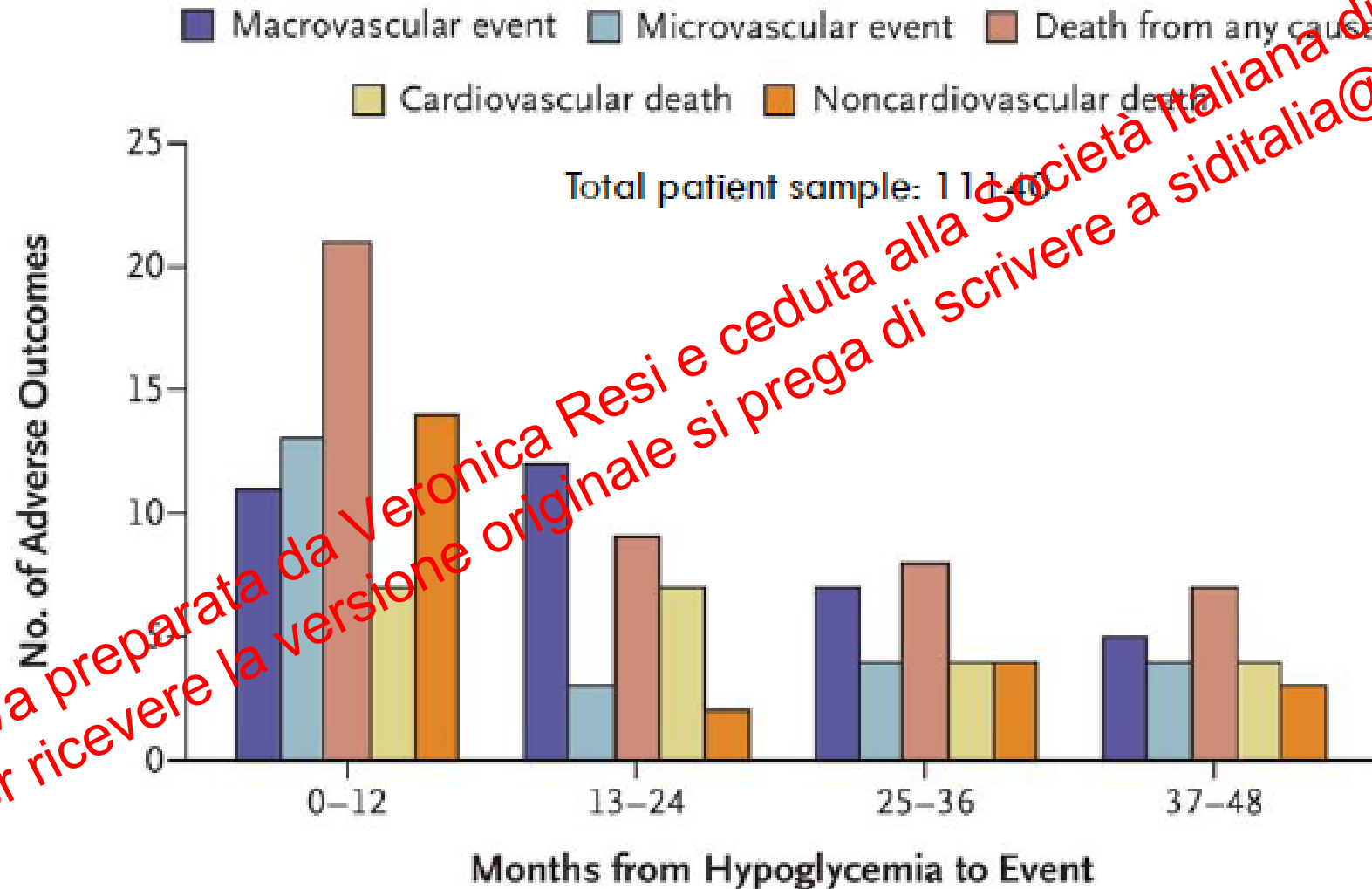


controllo



glibenclamide

Adverse outcome among patients with type 2 diabetes experiencing severe hypoglycaemia



Modificare con una diversa sulfonilurea

Aggiungere un'insulina basale al regime pre-esistente

Aggiungere un'insulina basale modificando la terapia in corso

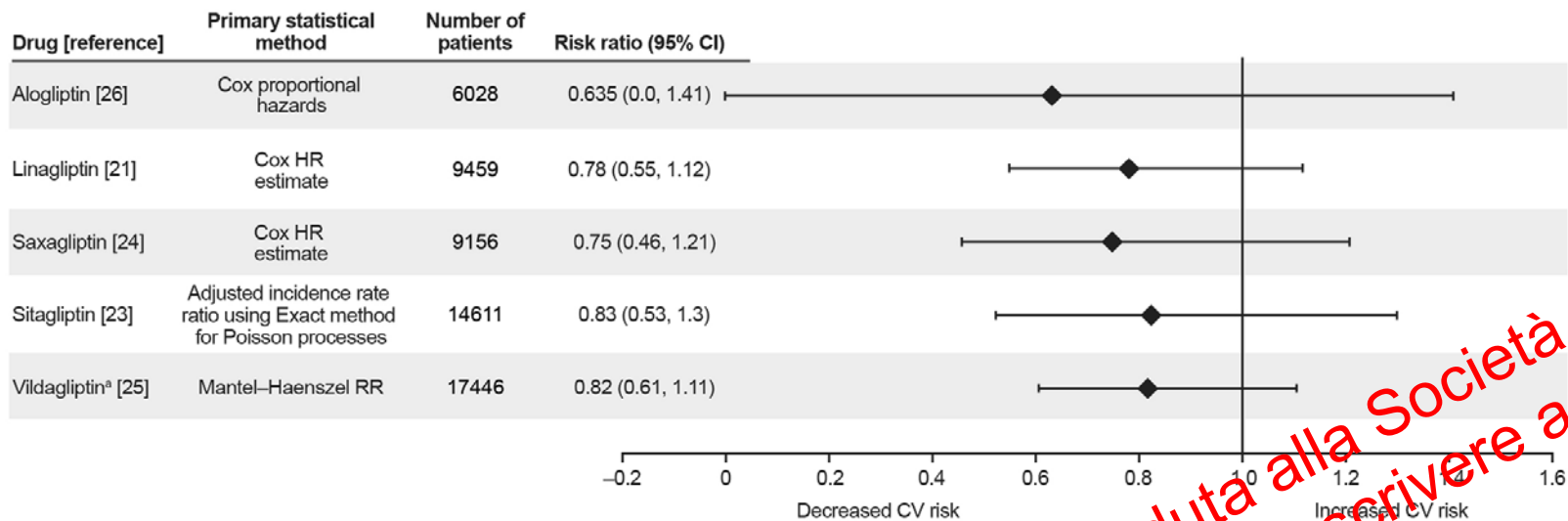
- Nessuna evidenza di continuare la SU con Insulina
- Mantenere metformina per minimizzare l'incremento ponderale e sfruttare i benefici CV
- Migliorando la risposta insulinica ai pasti, i DPPIV_inhibitors, possono conferire inoltre benefici se combinati a insulina basale
 - neutrali sul peso

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

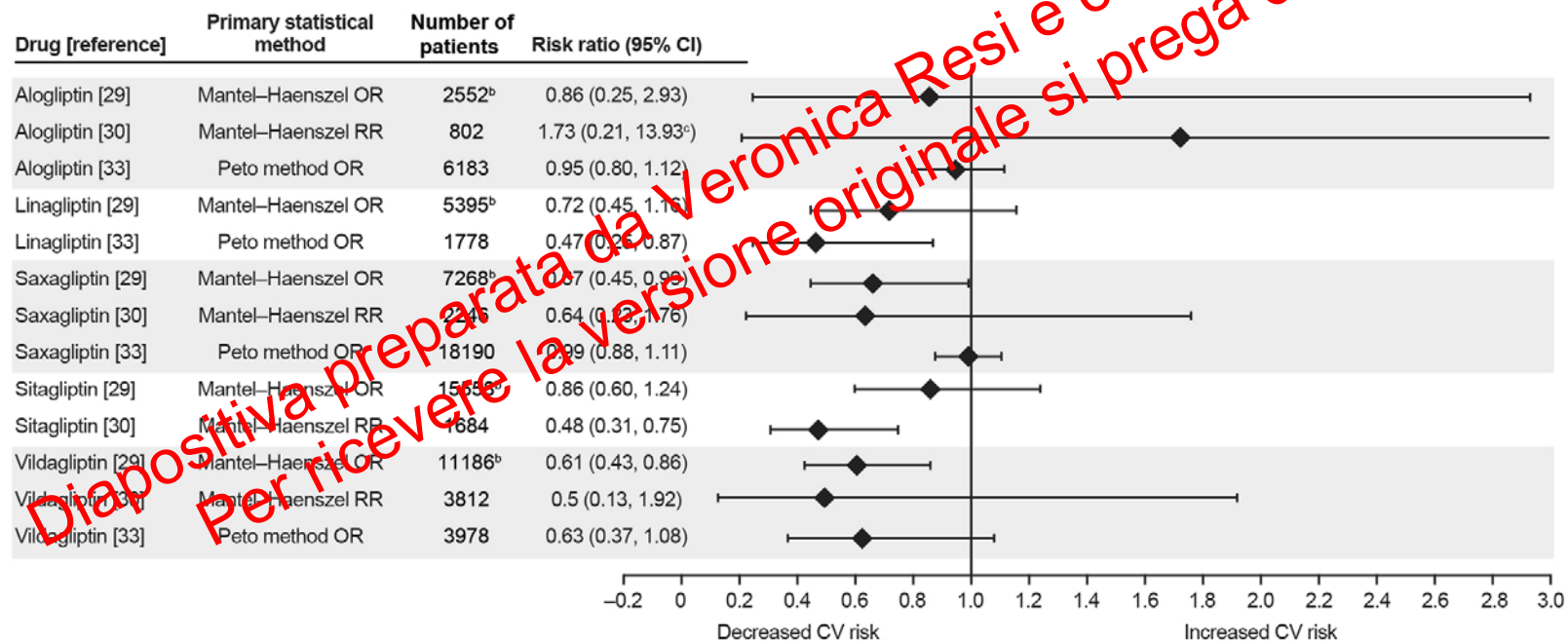
DPPIV- INHIBITORS

- During the development and progression of T2DM, signals from gut-derived factors are diminished because of defective release of incretin hormones or resistance to their action. **Combined β -cell dysfunction and incretin deficiency aggravate hyperglycemia, which further impairs insulin secretion and action.**
- The reduced incretin effect is a substantial contributor to insulin deficiency. It is estimated that up to 70% of overall postprandial insulin response to glucose is mediated by the incretin hormones.
- **Postprandial hyperglycemia** has important implications for the treatment of patients with long-standing T2DM.
- At some point after the addition of basal insulin and its subsequent titration to achieve fasting blood glucose (FBG) targets, glucose control may need to be further intensified because of postprandial hyperglycemia

A Pooled analyses



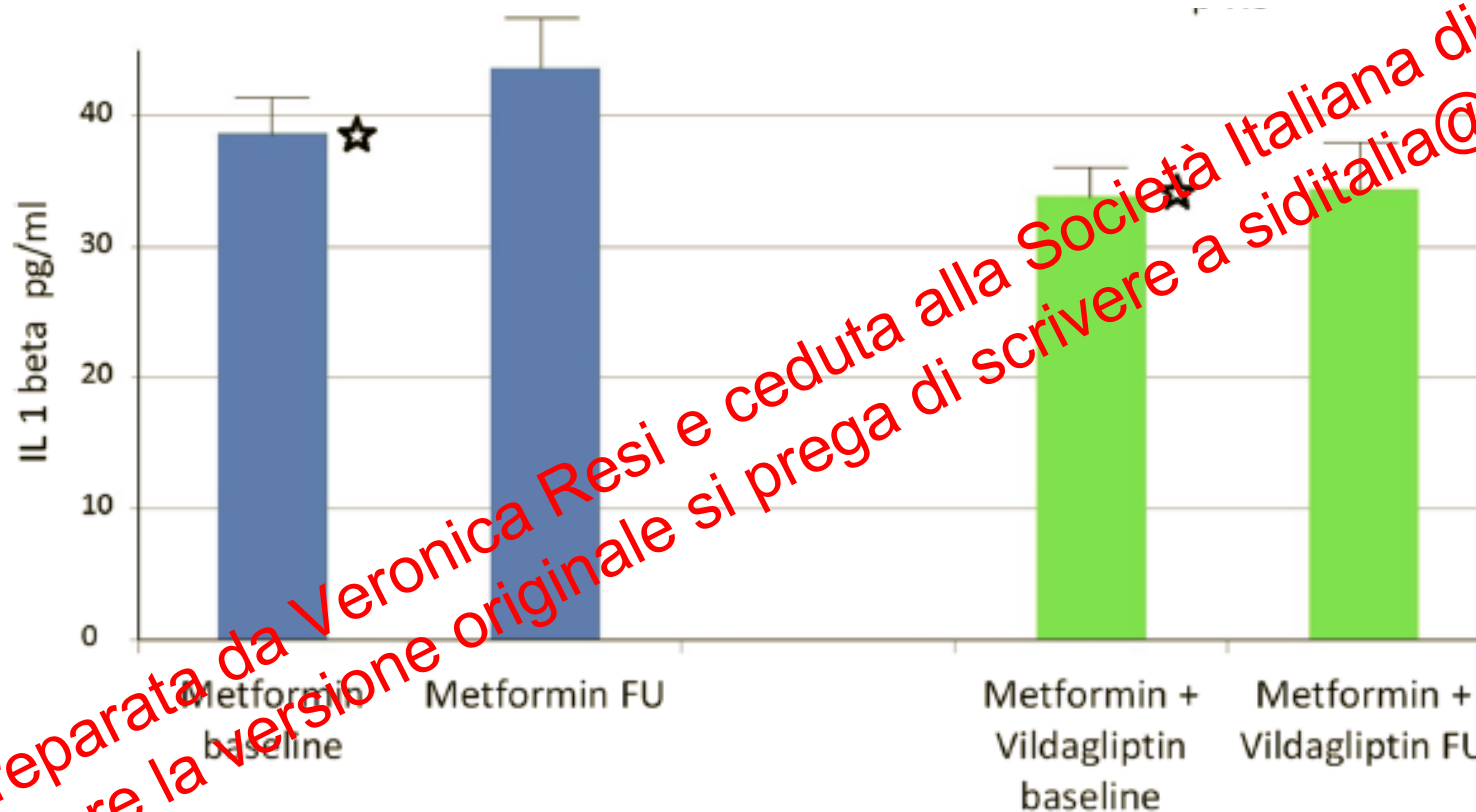
B Meta-analyses of individual DPP-4 inhibitors



patients enrolled in EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, TECOS, had a longer duration of T2DM and were at higher risk of CV disease.

treatment of T2DM with DPP-4 inhibitors is not associated with an increased risk of MACE

IL-1 β is a key regulator in the inflammation and atherosclerotic process



★ No significant difference was seen in the mean baseline results

Younis et al. *Cardiovasc Diabetol* (2017) 16:69

Compared to metformin only, the addition of vildagliptin led to a significant suppression of the IL-1 β elevation in patients with established CAD receiving an optimal secondary prevention regimen.

Physiologically, the reduction in glucagon secretion may be as important as the increase in insulin secretion in reducing hepatic glucose production.

As the B-cell capacity declines, there is no known corresponding change in β -cell capacity.

β -cell response (ISR/G 0–2h)

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the participants by study and treatment group

Characteristics	Monotherapy A2301 ⁶		Monotherapy A2384 ⁷		Add-on to metformin A2303 ⁸		Add-on to TZD A2304 ⁹		Add-on to SU A2305 ¹⁰		Add-on to insulin A23135 ¹¹	
	Vilda	Pbo	Vilda	Pbo	Vilda	Pbo	Vilda	Pbo	Vilda	Pbo	Vilda	Pbo
	(n=152)	(n=160)	(n=83)	(n=92)	(n=185)	(n=182)	(n=155)	(n=158)	(n=132)	(n=144)	(n=228)	(n=221)
n (ISR/G)	8	10	19	19	58	54	49	43	21	23	167	144
Age, years	52.8±9.6	52.2±11.2	50.2±12.7	52.0±12.5	53.9±9.5	56.5±10.3	54.0±9.2	54.8±10.6	58.2±11.1	57.9±10.5	59.3±9.9	59.1±10.1
Duration of T2DM, years	2.1±3.3	1.6±2.5	2.4±3.2	2.5±3.7	5.8±4.7	6.2±5.3	4.6±4.8	4.8±4.6	6.7±5.3	7.8±5.8	12.9±6.9	13.2±7.9
Baseline HbA _{1c} , %	8.6±0.8	8.4±0.8	8.4±0.9	8.5±0.8	8.4±1.0	8.3±0.9	8.7±1.2	8.7±1.2	8.6±1.0	8.5±1.0	8.8±1.0	8.8±1.0
End of study HbA _{1c} , %	7.6±1.5	7.1±1.5	7.5±1.4	8.4±1.5	7.5±1.2	8.5±1.5	7.7±1.5	8.4±1.7	7.9±1.3	8.6±1.4	7.7±1.1	8.4±1.2
Baseline ISR/G*	15.3±6.1	16.5±4.2	23.6±12.0	31.5±21.8	20.0±7.3	20.3±8.3	18.9±8.4	20.8±9.5	19.3±7.4	19.7±6.4	8.3±5.0	8.0±4.1
End of Study ISR/G*	21.6±17.4	20.4±11.6	30.3±12.1	31.3±23.0	26.6±9.4	21.4±10.1	25.9±10.9	22.6±10.0	22.7±7.8	18.1±5.9	11.5±8.2	8.6±4.7

Notes: *pmol/min/m²/mmol/L. All values are mean ± SD unless specified. 'n' values denote the number of patients randomized to the respective treatment group.

Abbreviations: HbA_{1c}, glycated hemoglobin; ISR/G, insulin secretory rate relative to glucose; Pbo, placebo; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione; T2DM, type 2 diabetes mellitus; Vilda, vildagliptin.

Modificare con una diversa sulfonilurea

Aggiungere un'insulina basale al regime pre-esistente

Aggiungere un'insulina basale modificando la terapia in corso

<6,5%

6,5%-7,0%

7,0%-7,5%

7,5%-8,0%

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



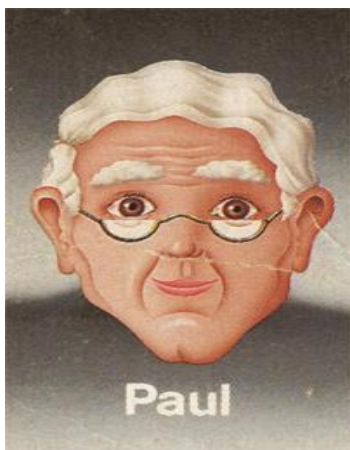
Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



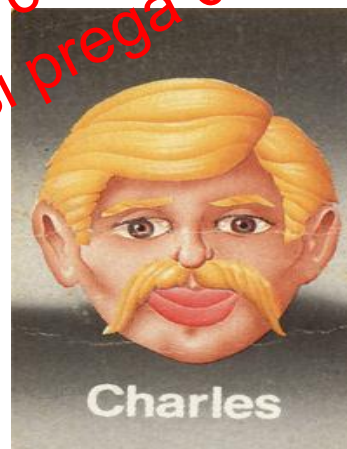
NON HAI VINTO

IL MIO PAZIENTE

NON HA I BAFFI!!!



?



Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Età (anni)	82
BMI Kg/mq	22,4
Durata di malattia	35 anni



Pensionato, mai fumato, non beve. Vive solo, vedovo.

- Iperteso in trattamento con multiterapia. Dislipidemia mista in trattamento con statina. Pregressi episodi di nefrolitiasi. Gastrite ulcerativa trattata con omeprazolo. Pregressa frattura di femore per caduta accidentale. Iniziale neuropatia sensitivo-motoria agli arti inferiori trattata con gabapentin.

Compenso glicometabolico ottimale per l'età. Seguito dal MMG.

Inviato al nostro centro per peggioramento della funzione renale, il MMG ha sospeso la terapia con metformina.

TERAPIA: Repaglinide 0.5 mg 1 cp x 2



Glicemia (mg/dl)	133
HbA1c (%)	8.2
Cl-LDL (mg/dl)	123
Cl-HDL (mg/dl)	42
Trigliceridi (mg/dl)	164
Creatinina (mg/dl)	1,45
Microalbuminuria 24 ore	320 mg/24h
GFR (GKD-EPI) ml/min/1.73	30,4
PA (mmHG)	120/70
Fc (bpm)	68

- ☐ Il paziente effettua uno scarso controllo con SMBG. Non ricorda particolari episodi di malessere.
- ☐ alimentazione poco variata, limitata autonomia.
- ☐ Il paziente riferisce di non assumere la terapia con continuità

Per un corretto inquadramento del paziente di quali altre informazioni avrete bisogno per la migliore scelta terapeutica?

-
-
-
-

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

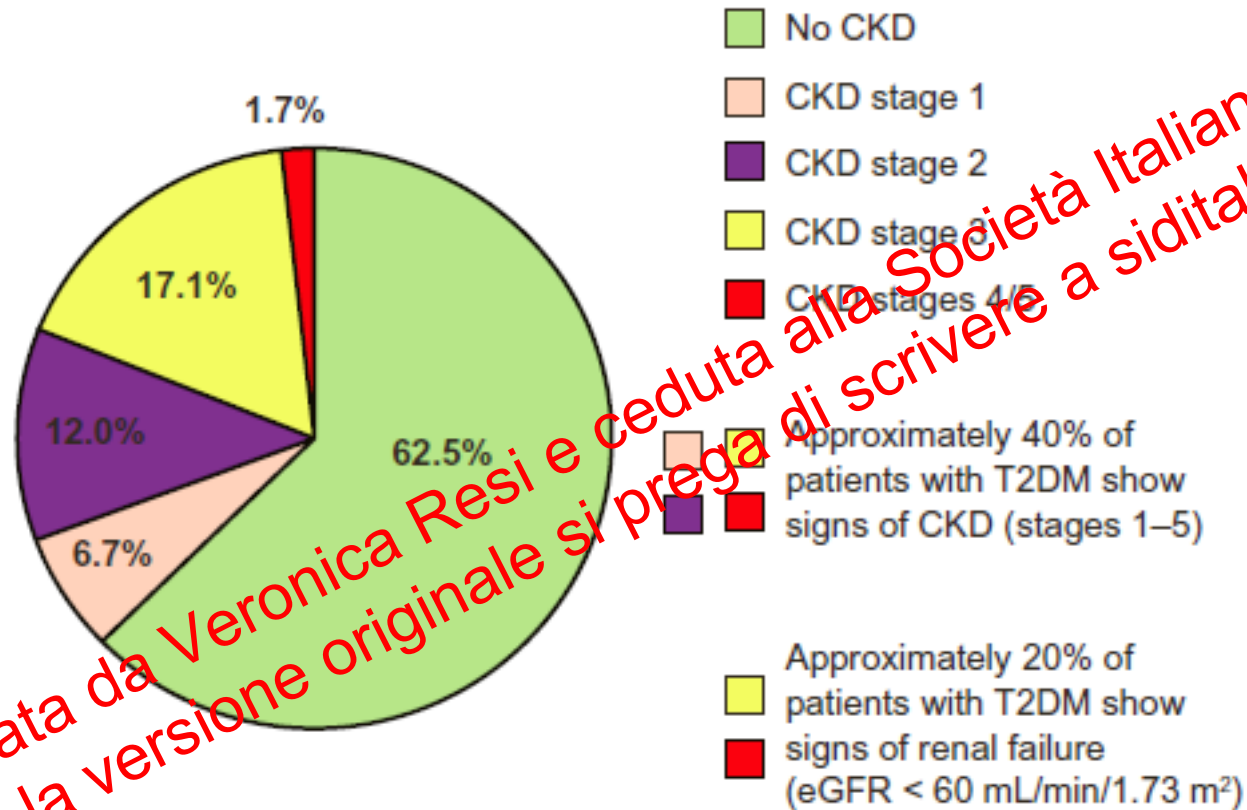


Figure 1 Renal dysfunction is common in patients with type 2 diabetes.

Note: Data are from an Italian cohort of 15,773 patients with T2DM aged 20 years or older participating in the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) trial in years 2007–2008.⁹

Rivalutare i vari punti della necessità di cambiare terapia:

Rischio relativo del paziente

Ridotta funzione Beta-cellulare

Scarsa aderenza alla dieta e
all'attività fisica

Scelta terapeutica sbagliata

glia
viater

SHINE THE EXPERIENCE

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Rischio relativo del paziente

Ridotta funzione Beta-cellulare

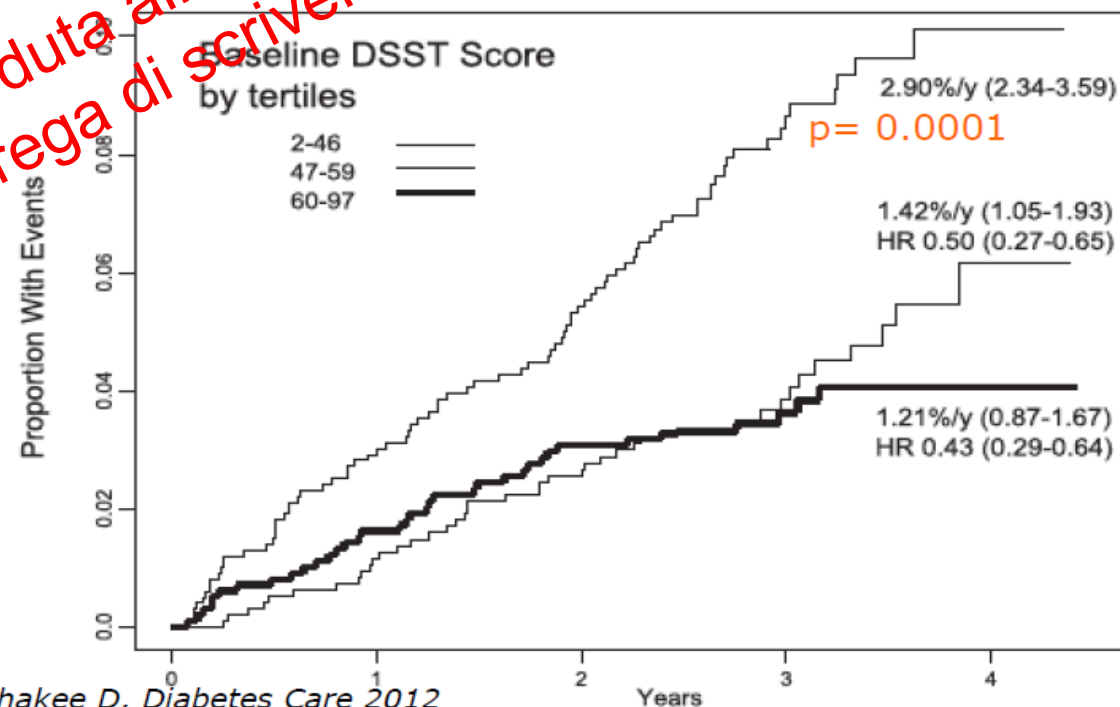
Scarsa aderenza alla terapia

Scelta terapeutica sbagliata

Gli studio ACCORD E ADVANCE hanno dimostrato un'associazione significativa tra età avanzata e rischio di ipoglicemia severa

ACCORD--→ aumento del 3% rischio di HMA (Hypoglycaemia requiring medical assistance) per ogni anno di età

ADVANCE → rischio maggiore di ipoglicemia severa nei pazienti più anziani rispetto ai pazienti con età da 65-69 anni (70-74 RR 1,1; 75-79 RR 1,5 ; >80 RR:1,8)



Obiettivi per questo paziente:

6,5%-7,0%

7,5%-8,0%

7,0%-7,5%

8,0%-8,5%

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

OTHER CONSIDERATIONS

- **Age: Older adults**
 - Reduced life expectancy
 - Higher CVD burden
 - Reduced GFR
 - At risk for adverse events from polypharmacy
 - More likely to be compromised from hypoglycemia

- ✓ Less ambitious targets
- ✓ HbA1c <7.5–8.0% if tighter targets not easily achieved
- ✓ Focus on drug safety

Diapositiva preparata da Veronica Rasi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

6,5%-7,0%	7,5%-8,0%
7,0%-7,5%	8,0%-8,5%

- In soggetti diabetici anziani di età avanzata, fragili, affetti da comorbidità, e conseguente riduzione dell'aspettativa di vita, è **opportuna l'identificazione di un obiettivo glicemico meno restrittivo**.
- Possono pertanto essere proposti obiettivi di HbA1c più stringenti 53-58 mmol/mol ($< 7\%-7,5\%$) per pazienti autosufficienti, con condizioni generali buone e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni;
- Obiettivi meno restrittivi 64-69 mmol/mol ($< 8,0-8,5\%$) per pazienti più fragili con importanti comorbidità o con una aspettativa di vita breve (3)

Quali sono le informazioni principali che guidano la vostra scelta terapeutica?

-
-
-

Quale terapia NON prendete in considerazione? Perché?

-
-
-

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Eterogeneità clinica

- età alla diagnosi
- durata della malattia
- complicanze
- comorbidità
- aspettativa di vita

Eterogeneità funzionale

- condizioni fisiche
- condizioni cognitive
- stato psicologico
- stato sociale

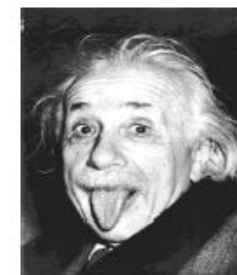
ETA' ANAGRAFICA



ETA' BIOLOGICA



ETA' MENTALE



Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Changes to Liver

Reduction in blood supply of ~1% per year [239]

Decrease in number of liver cells and elasticity [239]

Reduced capacity for metabolic function and detoxification [240]

Possible decline in hepatic insulin sensitivity (ability to suppress glucose production) [72,89,91]

Changes to Pancreas

Increase lipofuscin and adipose tissue [241]

Duct hyperplasia [242]

Disorderly insulin release, decrease in insulin pulse amplitudes and decreased response to glucose oscillations as well as alterations in insulin clearance [97]

Reduction in β -cell mass and proliferation [94,96]

Possible decline in β -cell function [97]



Changes to Skeletal Muscle

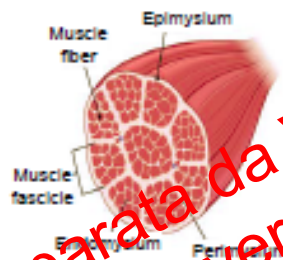
Decrease in muscle fibers [243]

Decrease fast twitch fibers [244]

Increase lipofuscin and adipose tissue [245]

Progressive decline in muscle mass, quality, and strength [243,246]

Possible decline in glucose uptake [73]



Changes to Adipose Tissue

Increase in total body fat percentage [247]

Increase in pro-inflammatory adipokine/cytokine expression [118,119,248]

Increase in proinflammatory macrophages and crown-like structures [114,126,131]

Possible decrease in T_H1/T_H2 +Treg [249]

Possible decline in Treg abundance [148,250]

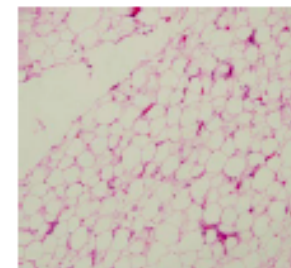
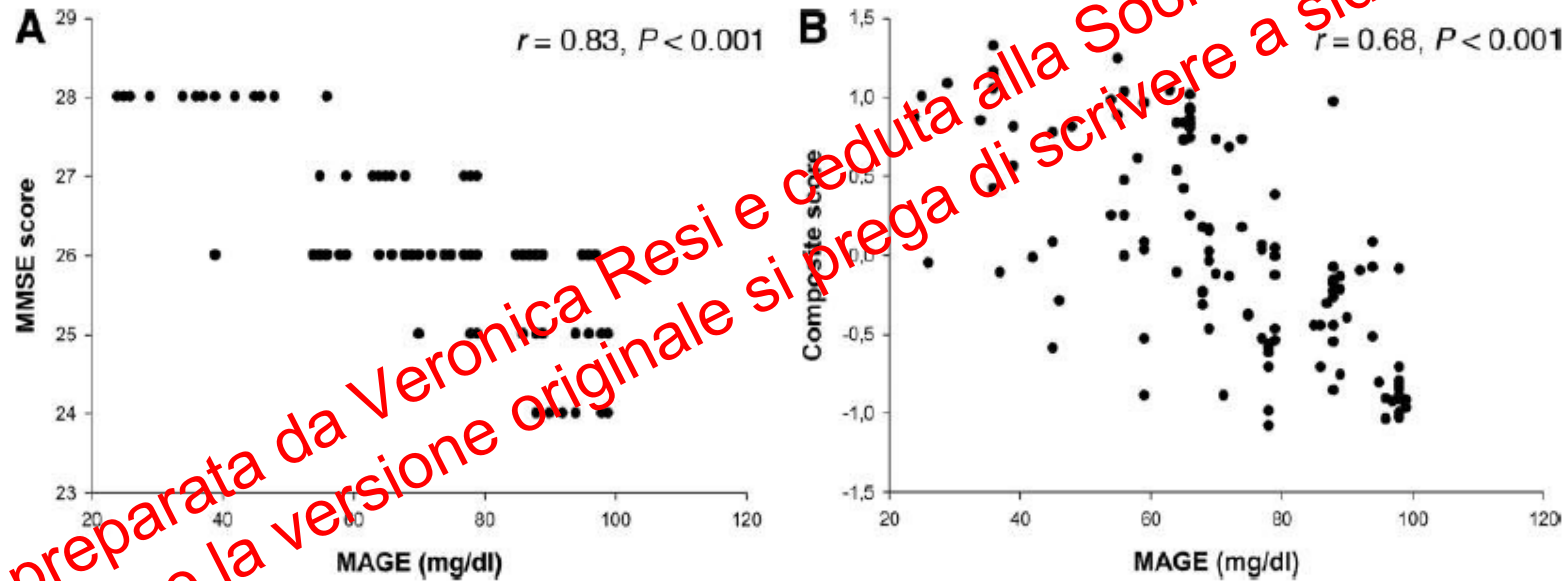
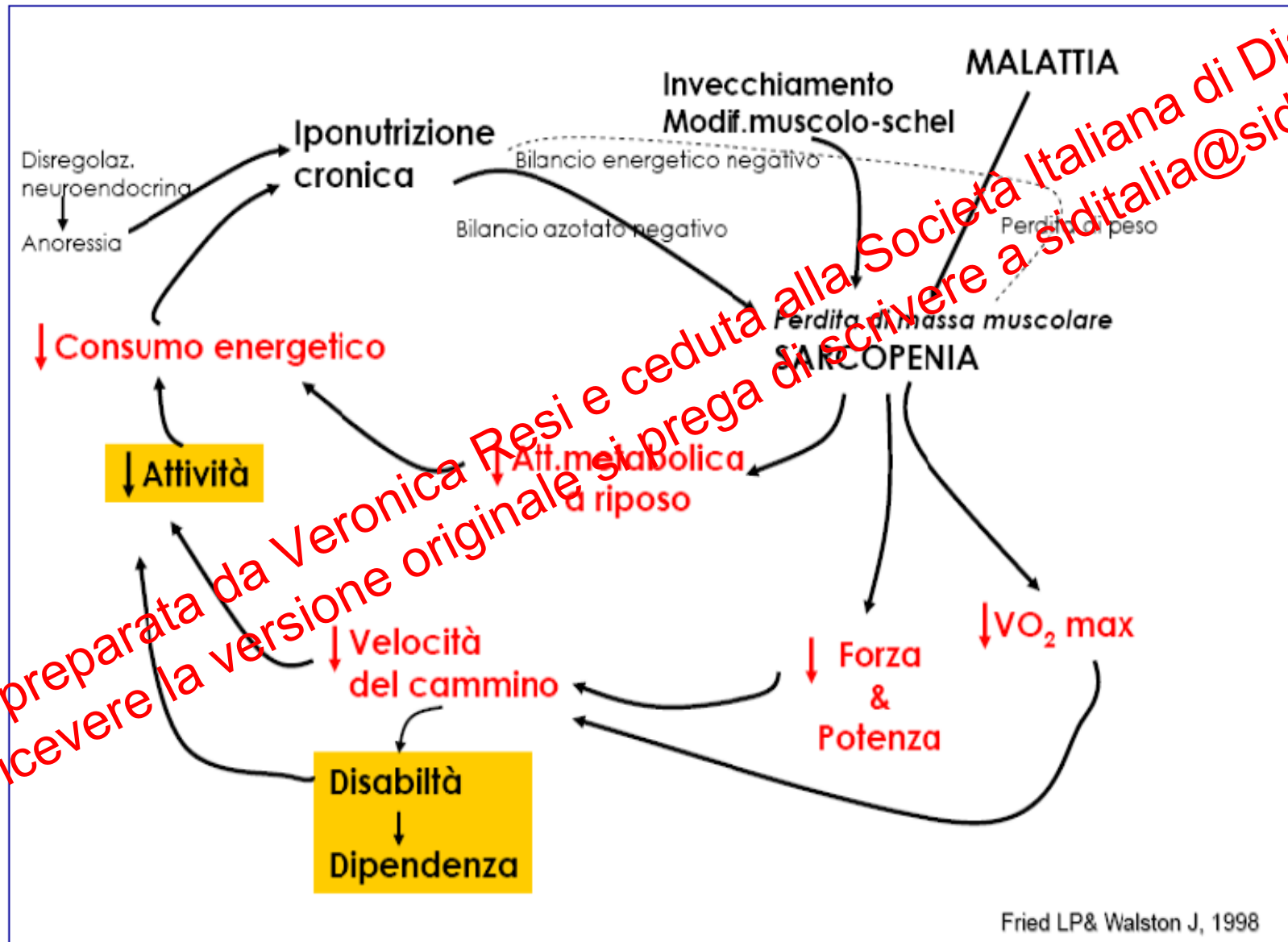


Figure 1: Changes in hepatic, skeletal muscle, pancreas and adipose tissue during the aging process.

Relationship between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetics



CICLO DELLA FRAGILITA'



Quali sono le principali preoccupazioni che avete nei confronti di questo paziente?

-
-
-

Quale terapia NON prendete in considerazione e perché?

-
-
-
-
-
-

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

La risposta al paziente:

- Spiegare al paziente che la terapia necessita di modifiche
- Inquadramento : aspettativa di vita, funzioni cognitive, stato funzionale, preferenze del paziente, supporto sociale

Modificare con una diversa sulfonilurea

Sospendere SU e inserire una metformina a lento rilascio

Aggiungere un'insulina basale modificando la terapia in corso

Sospendere SU e introdurre DPPIV-inibitore

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Modificare con una diversa sulfonilurea

Sospendere SU e inserire una metformina a lento rilascio

Aggiungere un'insulina basale modificando la terapia in corso

Sospendere SU e introdurre DPPIV-inibitori

Gli obiettivi “generali” della terapia del diabete nel paziente anziano fragile sono:

- il controllo dell'iperglicemia e dei suoi sintomi
- il mantenimento di un buono stato di salute
- la migliore qualità di vita possibile
- la prevenzione ed il trattamento delle complicanze micro- e macrovascolari

Alcune caratteristiche degli inibitori del DPP-4

Nessuna interferenza con i pasti

Azione fisiologica sulla secrezione insulinica

Controllo della glicemia postprandiale

Minimo rischio di ipoglicemia

Nessun aumento di peso

Effetti collaterali simili al placebo

Unico dosaggio

Unica somministrazione giornaliera

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

“There is a misconception that SUs are more efficacious in reducing HbA1c than DPP-4 inhibitors, with it commonly being held that typical reductions of $\sim 1.5\%$ can be obtained with SUs whereas DPP-4 inhibitors ‘only’ lower levels by $0.5–0.9\%$

.....it has been pointed out that comparisons based on ‘average reductions’ are misleading because they do not take into account differences in baseline HbA1c levels between studies

.....patient populations in many of the earlier SU trials (baseline HbA1c often $\geq 9\%$) were very different from those enrolled in the more modern trials with DPP-4 inhibitors (baseline HbA1c $\sim 7.5–8.5\%$), reflecting ongoing improvements in glycaemic control

Indeed, when HbA1c reductions are expressed relative to baseline levels, the apparent difference in efficacy between DPP-4 inhibitors and SUs disappears

DIABETES, OBESITY AND METABOLISM

Table 5. Comparison of clinically relevant characteristics of sulphonylureas and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

Drug characteristics	Sulphonylurea	DPP-4 inhibitor
Efficacy	Yes	Yes
Durability	<i>Poor (secondary failure)</i>	<i>Too soon to tell</i>
No hypoglycaemia	<u>No</u>	Yes
No weight gain	<u>No</u>	Yes
Few adverse events (including low cardiovascular risk)	<i>(No) (increased cardiovascular risk with some)</i>	Yes (includes prospective cardiovascular safety trials)
Address islet cell dysfunction		
Insulin insufficiency	Yes (glucose-independent)	Yes (glucose-dependent)
Glucagon excess	<u>No</u>	Yes (glucose dependent)
User friendly (compliance)		
No injection	Yes	Yes
No titration	<u>No</u>	Yes
Administration independent of meals	<u>No</u>	Yes
No glucose monitoring	<i>No (regular monitoring)</i>	Yes (less frequent monitoring)
Cost	Cheap	<u>Relatively expensive</u>

DPP, dipeptidyl peptidase.

Bold font indicates desirable attributes, italic font less desirable attributes, underlined font undesirable attributes.

Table 1 Commonly used oral antidiabetic agents and their possible use in several stages of renal impairment

	Creatinine clearance (mL/min)		
	30–49	15–29	<15 (dialysis)
Metformin	–	–	–
Sulfonylureas	Often dose reduction necessary	–	–
SGLT-2 inhibitors	Loss of efficacy with lower eGFR	–	–
Repaglinide			Use with caution
Nateglinide		Dose reduction	
α -glucosidase inhibitors		<25 mL/min contraindicated	–
Pioglitazone		<4 mL/min contraindicated	
Sitagliptin (dose)	1×50 mg/day	1×25 mg/day	1×25 mg/day
Vildagliptin (dose)	1×50 mg/day	1×50 mg/day	1×50 mg/day dialysis: with caution
Saxagliptin (dose)	1×2.5 mg/day	1×2.5 mg/day with caution	Not recommended
Linagliptin (dose)	1×5 mg/day	1×5 mg/day	1×5 mg/day

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; SGLT-2, sodium-glucose-transporter-2.

“ It is worth mentioning that dose reductions are not for safety reasons, but are based solely on pharmacokinetics, with a lower clearance simply meaning that less drug is needed to reach the same plasma concentration. ”

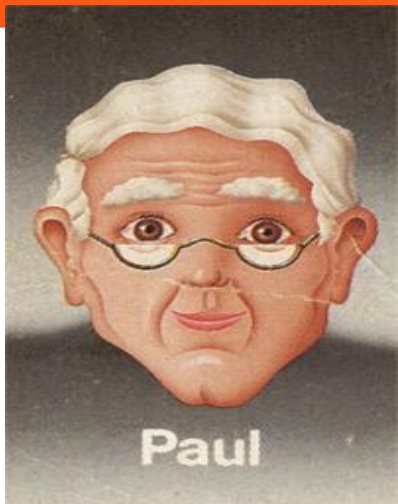
L'aggiustamento posologico è consigliato per fare sì che le concentrazioni plasmatiche siano **pari a quelle dei soggetti con funzionalità renale intatta** nei quali sono stati condotti gli studi di dose-finding₁

Patient-Centered Approach

“...providing care that is respectful of and responsive to individual patient preferences, needs, and values - ensuring that patient values guide all clinical decisions.”

- Gauge patient's preferred level of involvement.
- Explore, where possible, therapeutic choices.
- Utilize decision aids.
- Shared decision making – final decisions re: lifestyle choices ultimately lies with the patient.

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



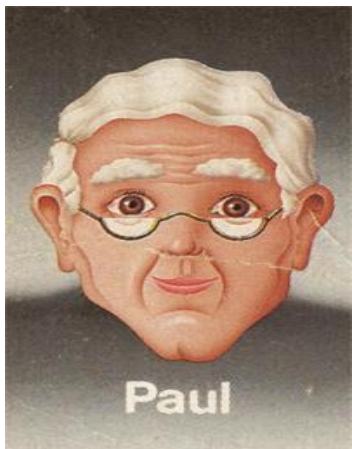
Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



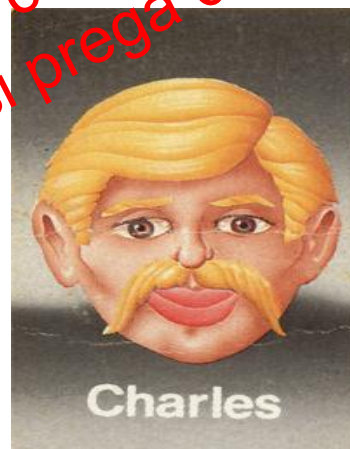
NON HAI VINTO

IL MIO PAZIENTE

E' UNA DONNA!!!



?



Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Età (anni)	52
BMI Kg/mq	22,8
Durata di malattia	12 anni



Susan, 52 anni, sposata madre di 2 figli. Lavora come commessa

-fumatrice attiva

-GDM all'età di 30 anni durante la seconda gravidanza trattato con insulina bedtime.

-ipertensione arteriosa da circa 8 anni in trattamento

-ipotiroidismo in trattamento sostitutivo da circa 5 anni

Progressivo scadente controllo diabetologico, mai raggiunto un vero target ottimale.

Inviata dal Medico di Medicina Generale :

-Metformina 850 mg x 2- Gliclazide 60 mg RM 1 cp

-perindopril, levo-tiroxina

Glicemia (mg/dl)	176
HbA1c (%)	8.5
Cl-LDL (mg/dl)	92
Cl-HDL (mg/dl)	74
Trigliceridi (mg/dl)	70
Creatinina (mg/dl)	0,56
Microalbuminuria mg/l	<3
Esame urine	nds
GFR (CKD-EPI) ml/min	74,8



☐ La paziente riferisce almeno qualche episodio ipoglicemico (54 mg/dl)

☐ Non effettua attività fisica regolare. Salta i pasti molto spesso per motivi di lavoro

☐ Aderenza al trattamento non ottimale

Dal diario glicemico, glicemie medie al risveglio 160-170, glicemie pre-prandiali 125-145; glicemie post-prandiali <200

Motivi per lo scadente controllo:

Scarsa aderenza terapeutica

Ridotta funzione Beta-cellulare

Scarsa aderenza alla dieta e
all'attività fisica

Scelta terapeutica sbagliata

gia
viater

SHINE THE EXPERIENCE

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Patient adherence to therapy

62% took tablets correctly in relation to food

20% regularly forgot to take their tablets

5% omitted tablets if their blood glucose was too low

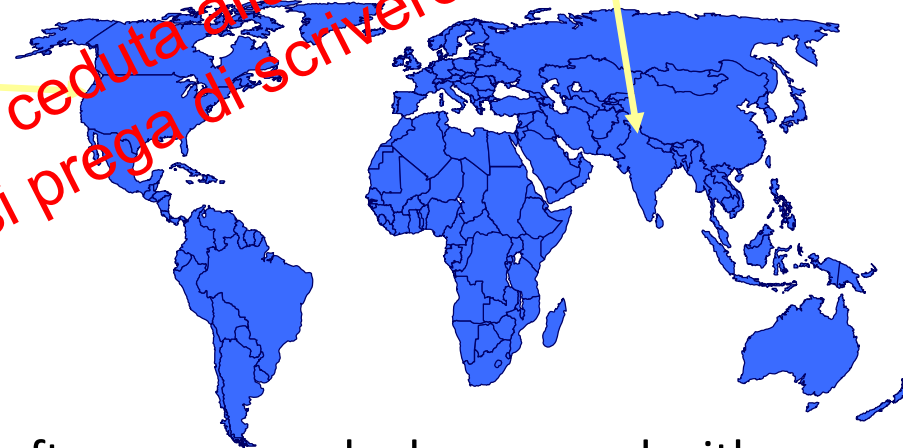
2% omitted tablets if their blood glucose was too high

Scarsa aderenza terapeutica

- Most individuals with type 2 diabetes are overweight or obese but this varies across the world

North America
almost 90% of T2D
are obese

South-East Asia*
40% of T2D are obese



- In lean patients, β -cell dysfunction is often more marked compared with overweight/obese individuals
 - Particularly in some non-western populations
 - LADA may also be more prevalent in lean patients

Caratteristiche del diabete tipo 2, LADA e diabete tipo 1

Caratteristiche	Diabete Tipo 2	LADA	Diabete Tipo 1
Sindrome Metabolica	Frequente	Poco Frequente	Assente
Chetoacidosi Diabetica	Assente	Mediamente Presente	Presente
Complicanze Cardiovascolari	Presente	Presente	Presente
Complicanze Microvascolari	Presente	Presente	Presente
Ab Anti-isola	Assenti	Presenti	Presenti
Terapia insulinica	Dopo diversi anni	Dopo almeno 6 mesi	Alla diagnosi

Il 10% dei nuovi casi di Diabete tipo 2 presenta una positività al titolo anticorpale ANTIGAD

Scarsa aderenza terapeutica

Ridotta funzione Beta-cellulare

Scarsa aderenza alla dieta e
all'attività fisica

Scarsa terapeutica sbagliata

Ridefinire la diagnosi

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Glicemia MG/DL	140
C-peptide ng/ml	0.78
Anti GAD IU/mL	55 (< 5.0)



Table 2 Prevalence of patients with glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) among patients diagnosed with Type 2 diabetes.

	Patients with Type 2 diabetes (<i>n</i>)	Number of patients positive for GADA (%)	Number of patients designated LADA (%)	Antibody used in definition LADA definition	Mean age (years)	Specified age range recruited (years)
Hawa <i>et al.</i> , <i>Diabetes Care</i> 2013 [11]	6156	541 (8.8)	398 (9.7)	1 or more antibodies (GADA, IA-2A, ZnT8A)	54.4	30–70
Maioli <i>et al.</i> , <i>Eur J Endocrinol</i> 2010 [7]	1468	129 (8.8)	276 (5)	GADA	NA	35–70
Zhou <i>et al.</i> , <i>Diabetes</i> 2013 [6]	4880	287 (5.9)	287 (5.9)	GADA	51.3	30 or above
Tiberti <i>et al.</i> , <i>Diabetes</i> 2008 [45]	4250	191 (4.5)	191 (4.5)	GADA	NA	NA
Zinman <i>et al.</i> , <i>Diabetes</i> 2009 [10]	4134	174 (4.2)	174 (4.2)	GADA	Weighted 56.5	30–75
Turner <i>et al.</i> , <i>Lancet</i> 1997 [3]	3672	361 (9.8)*	430 (11.7)	GADA or ICA (not clearly defined)	52.6	25–65
Tuomi T <i>Diabetes</i> 1999 [4]	1122	104 (9.3)	104 (9.3)	GADA	Weighted 69.7	NA
Radtke <i>et al.</i> , <i>Diabetes Care</i> 2009 [2]	1049	106 (10.1)	106 (10.1)	GADA	Weighted 67.8	20 or above

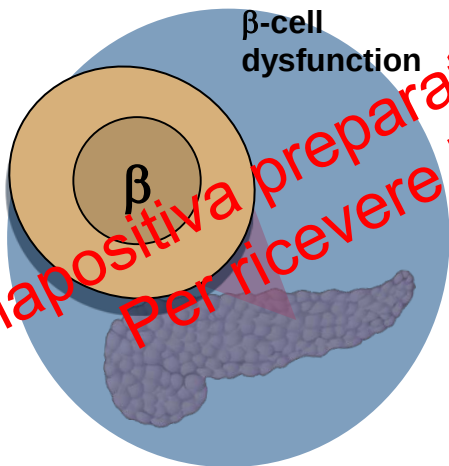
*Overall prevalence among age groups. Age: 34–44 years (14%), 45–54 years (9%), 55–65 years (7%). LADA, latent autoimmune diabetes in adults; IA-2A, insulin antibodies 2A; ZnT8, zinc transporter 8 antibodies). NA, Not Available.

OBIETTIVO Raggiungere un target glicemico basso (HbA_{1c} 6.5–7%)

Raggiungere un valore di HbA_{1c} vicino ai range di normalità

evitando episodi di ipoglicemia e incrementi di peso

Ridotta funzione Beta-cellulare



Considerando la probabile disfunzione Beta cellulare la terapia dovrà includere farmaci che supportino la funzione della Beta cellula.

Considerando la possibile diagnosi di LADA eseguire indagini ematochimiche per valutare la presenza di Ab

Terapia in corso: metformina + gliclazide

Sospendere SU e inserire uno schema insulinico MDI

Aggiungere un'insulina basale sospendendo la SU

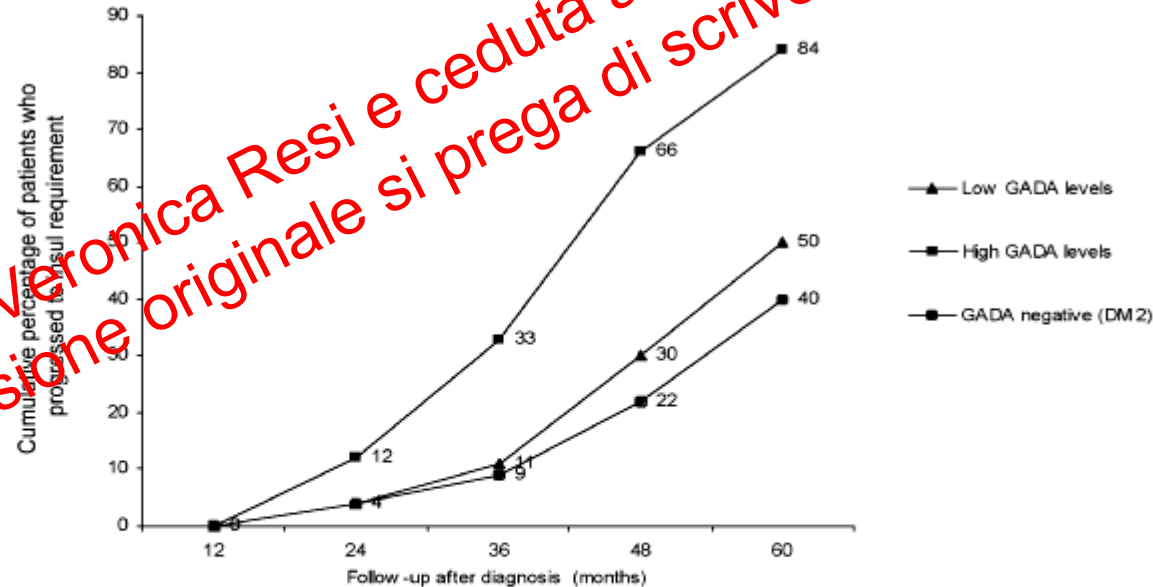
Aggiungere un'insulina basale sospendendo la SU
e introdurre DPPIV-inibitore

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Sospendere SU e inserire uno schema insulinico MDI

Aggiungere un'insulina basale sospendendo la SU

Aggiungere un'insulina basale sospendendo la SU
e introdurre DPPIV-inibitore



Group / follow-up	12 months	24 months	36 months	48 months	60 months
Low GADA titers	0/25	1/25 (4%)	2/18 (11%)	3/10 (30%)	3/6 (50%)
High GADA titers	0/25	3/24 (12%)	6/18 (33%)	10/15 (66%)	11/13 (84%)
GADA negative (DM 2)	0/48	2/48 (4%)	3/34 (9%)	4/18 (22%)	4/10 (40%)

Figure 1. Cumulative percentage of patients diagnosed before 2002 who progressed to insulin requirement.

Condividete la scelta terapeutica fatta per questo caso clinico? Sì, no, perché?

-

-

Quali problematiche vi aspettate con questa opzione terapeutica?

-

-

-

-Quali sono le principali preoccupazioni del paziente?

-

-

-

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

BACKGROUND THERAPY

Current pharmacologic treatment options for LADA are similar to those for common T2DM , ***but no treatment modality has been established as the drug of choice and progression to insulin dependence occurs sooner than in common T2DM due to a more rapid B-cell function decline***

DPP-IV inhibitors have been demonstrated to preserve functional Beta cell mass because of their potential for shutting off autoimmunity and stimulating beta cell regeneration.

It is possible that the therapeutic benefit of the DPP-IV inhibition on the immune system, in addition to resulting in increased circulating levels of GLP-1, may improve pathophysiological process of autoimmune mediated diabetes in animal models but in humans these effects have not been confirmed.

Brophy S Cochrane Database Syst Rev 2011;(9) CDC006165

Diabet. Med. 32, 843–852 (2015)

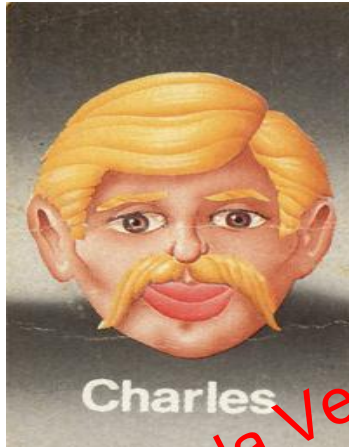


- Phenotypically, LADA patients are often misdiagnosed as having type 2 diabetes.
- LADA patients generally have worse HbA1c levels than type 2 diabetes patients.
- Clinically, LADA patients tend to have a lower mean age at diabetes onset, lower body mass index and more frequent need for insulin treatment than patients with type 2 diabetes.
- Management of LADA may require a dedicated strategy, yet currently there is a paucity of randomized controlled trial data.



Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DIABETE TIPO 2 DI LUNGA DURATA
NORMOPESO



MALATTIA ETEROGENEA

LE STESS E CARATTERISTICHE COMPONGONO «FACCE» DIVERSE E DIVERSI APPROCCI

Diapositiva preparata da Veronica Resi e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it