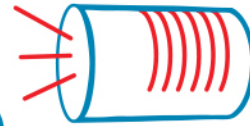


**Come si valuta un
articolo scientifico**

Giuseppe Penno
Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale
Università di Pisa

Listen,



Think
and
Plan



Metodologia
degli studi clinici
in diabetologia



Diapositiva preparata da GIUSEPPE PENNO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Dichiarazione esplicita di trasparenza delle fonti di finanziamento
e dei rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali

Il sottoscritto Dr. Giuseppe Penno

in qualità di

Moderatore

Relatore

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, art. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo
Stato-Regioni del 5 novembre 2009,

dichiara

che negli ultimi due anni ha avuto i seguenti rapporti anche di finanziamento con soggetti
portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

***Astrazeneca, Boehringer Ingelheim, Eli-Lilly,
Janssen, Merck Sharp & Dohme,
Novo Nordisk, Takeda***

Bologna, 20-21 marzo 2018

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

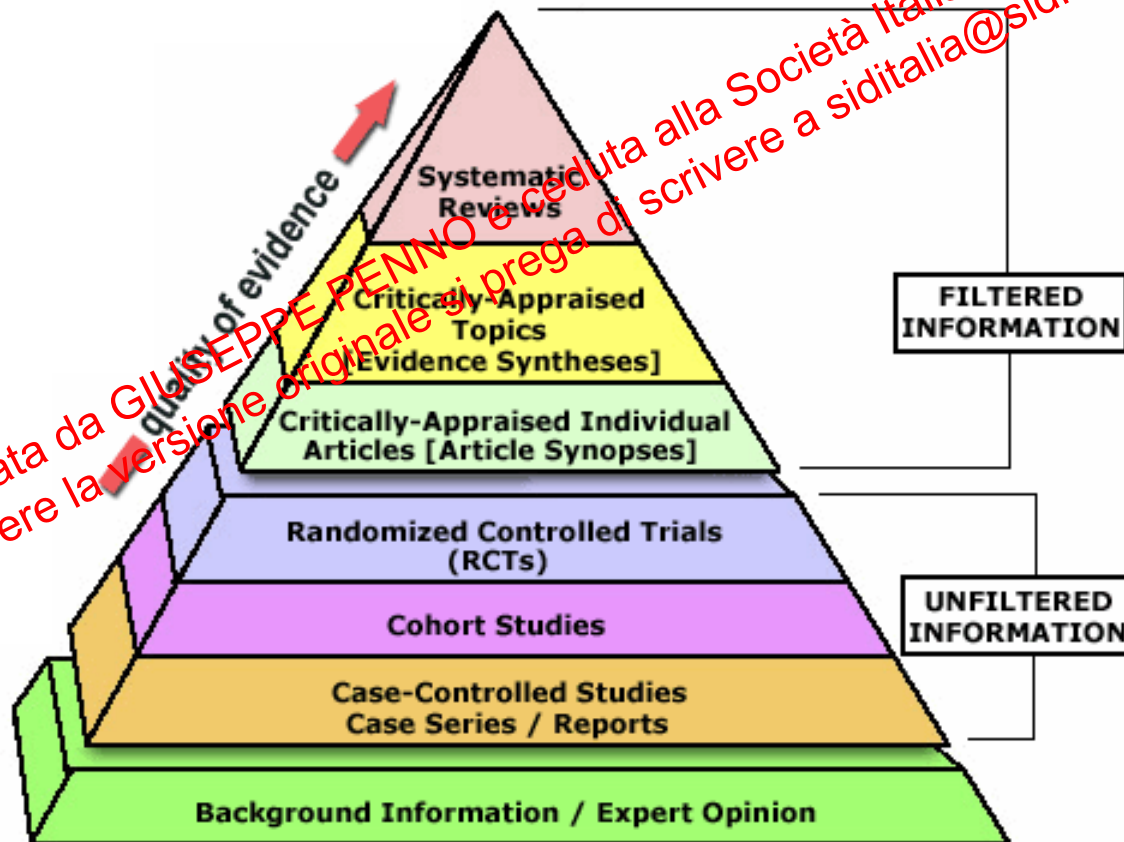


Classi di evidenza scientifica

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



Gerarchia delle fonti di conoscenze in medicina; la **piramide delle evidenze**

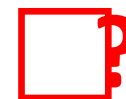


Diapositiva preparata da GIUSEPPE PENNO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Qualità degli studi primari e revisioni sistematiche: rating del livello delle evidenze

I	Evidenze ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	
II	Evidenze ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	
III	Evidenze ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro meta-analisi	
IV	Evidenze ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro meta-analisi	
V	Evidenze ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo	
VI	Evidenze basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti	



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



Classi di evidenza scientifica

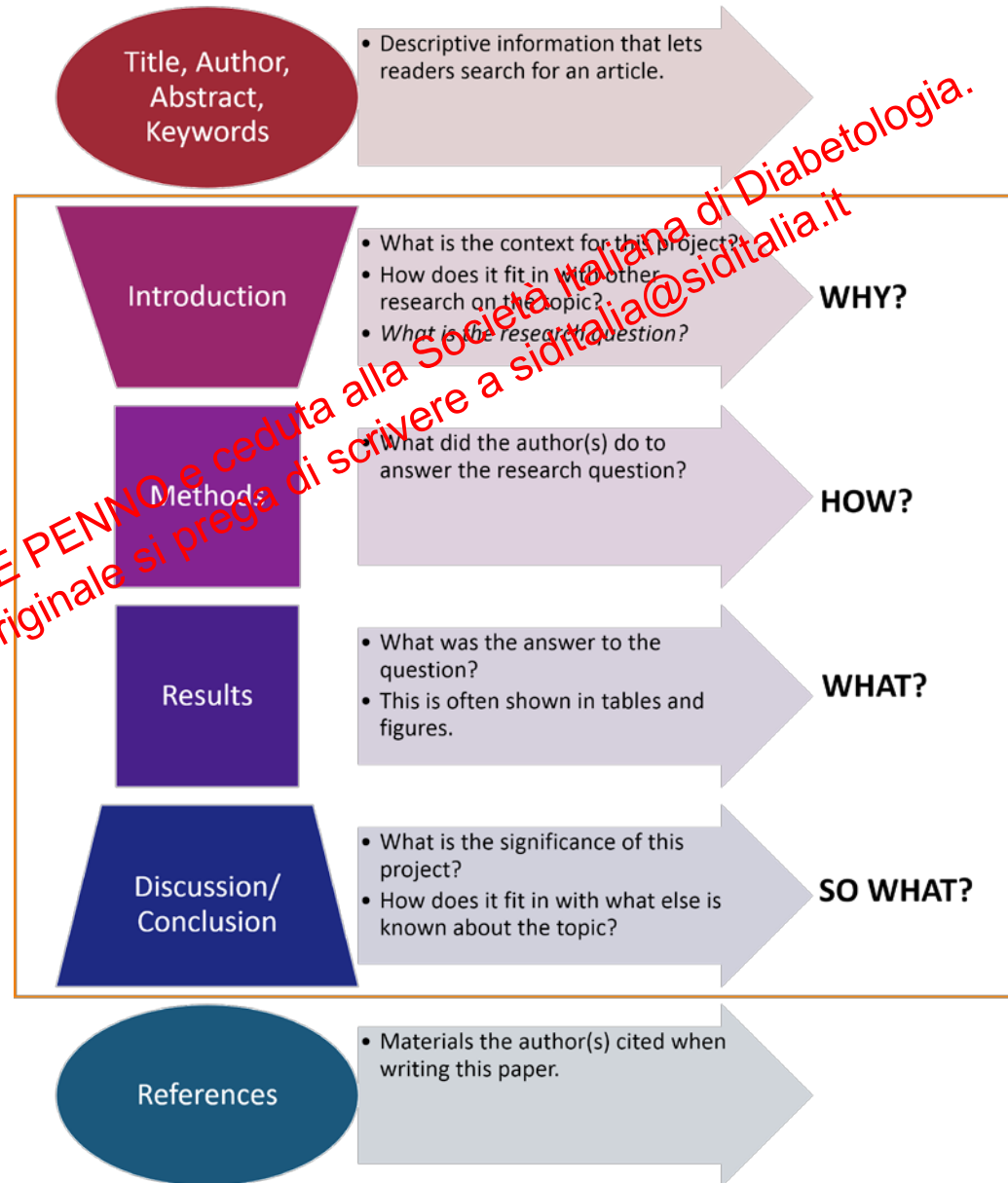


Struttura tipica di un articolo scientifico

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



IMRaD as the standard format of academic journals





Classi di evidenza scientifica



Struttura tipica di un articolo scientifico



La delicata questione degli esiti

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



Esiti, outcomes, end-points

- **Definizione.** “Outcomes” e “end-points” possono essere considerati sinonimi: entrambi hanno il significato di “misura di esito”.
- **1. Classificazione:**
 - **Clinici.** Mortalità (totale o causa specifica), eventi morbosi (infarto, stroke, ...), misure fisiologico-metaboliche (LDL, PA, ...).
 - **Economici.** Diretti (ospedalizzazioni, visite ambulatoriali, test diagnostici, farmaci), indiretti (giornate lavorative perse), intangibili (grado di sofferenza, stress psicofisico).
 - **Umanistici.** Qualità di vita, soddisfazione dell'utente, sintomi, status funzionale.
- **2. Outcome primario e outcome secondari**

Diapositiva preparata da GIUSEPPE PENNO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



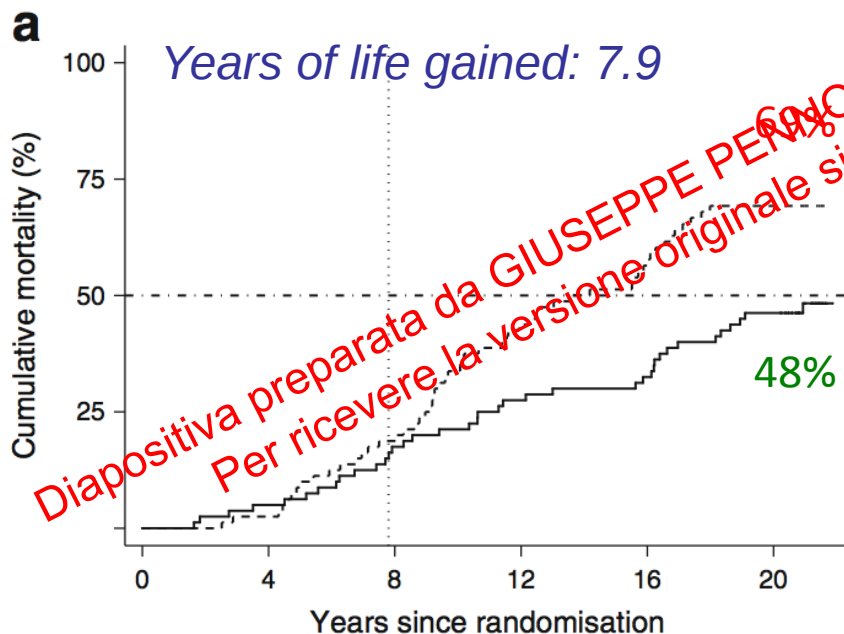
Esiti, outcomes, end-points

- **3. Outcome clinicamente rilevanti e surrogati**
 - **Outcome clinicamente rilevanti.** Comprendono, oltre la mortalità, tutti gli eventi clinici morbosi che possono essere rilevati nel corso della storia naturale/post-terapeutica di una malattia.
 - **Outcome surrogati.** Sono variabili anatomico-fisiologico-metaboliche misurate con test di laboratorio/strumentali. Vengono utilizzati con l'ipotesi di dimostrare l'efficacia del trattamento su un end-point clinicamente rilevante senza misurarlo direttamente. Tale presupposto, teoricamente ineccepibile, è stato ripetutamente smentito.
 - **Outcome intermedi.** Sono gli outcome surrogati validati da studi che ne dimostrano la predittività su end-point rilevanti.



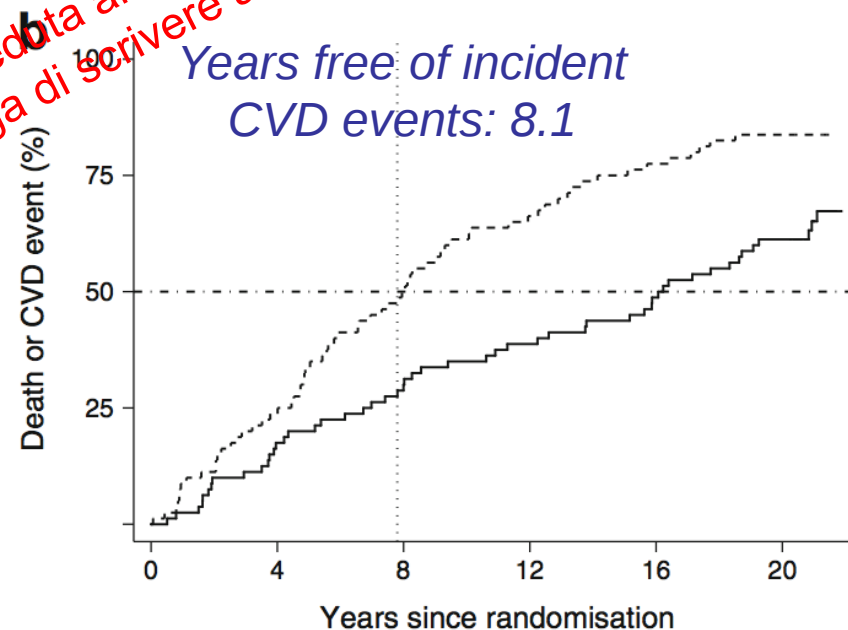
Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Spero-2 randomised trial

Cumulative Mortality



Number at risk						
Intensive	80	76	66	58	54	43
Conventional	80	78	65	45	34	24

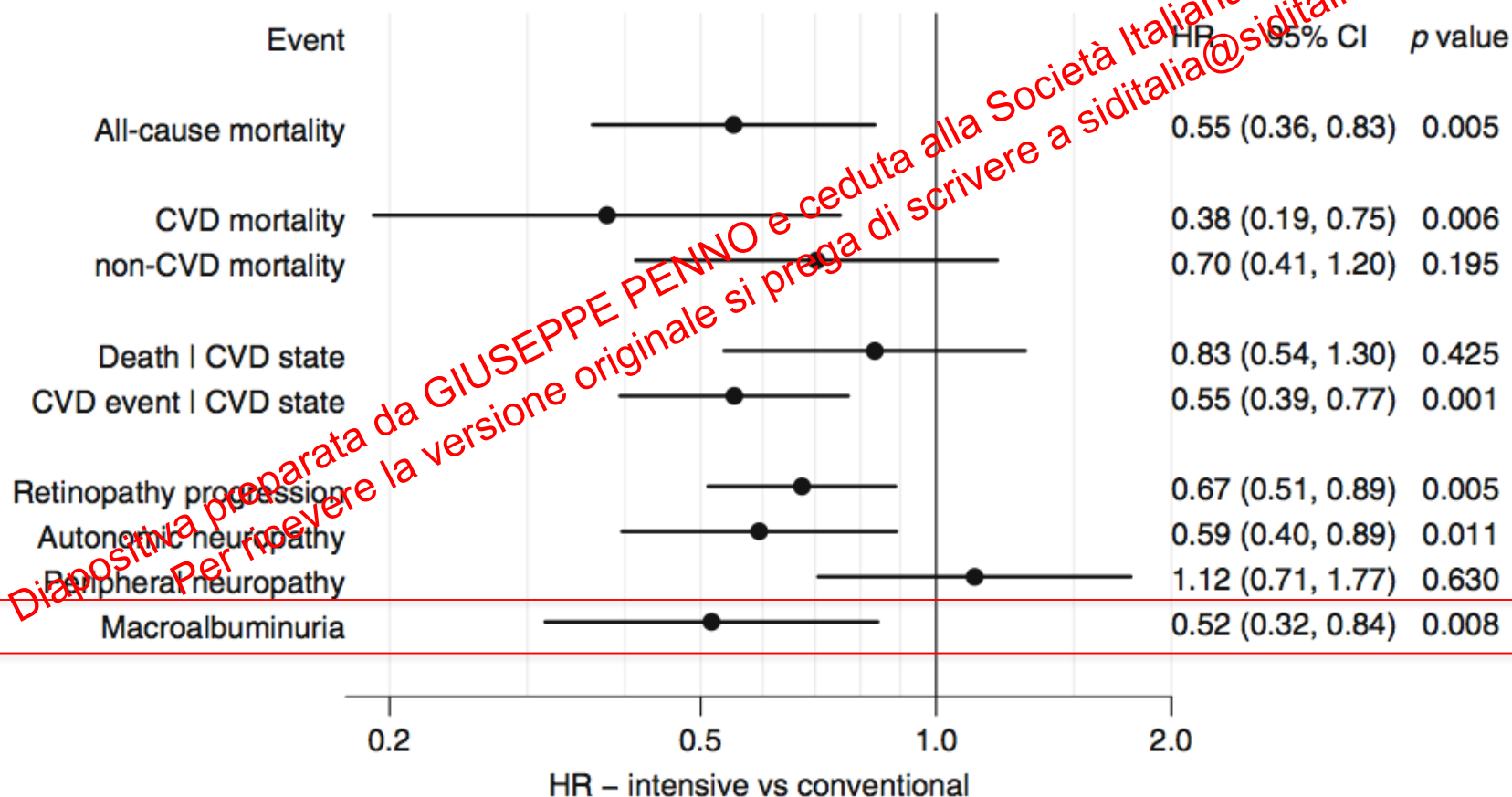
Death or CVD event



Number at risk						
Intensive	80	66	56	49	41	31
Conventional	80	61	40	27	18	13

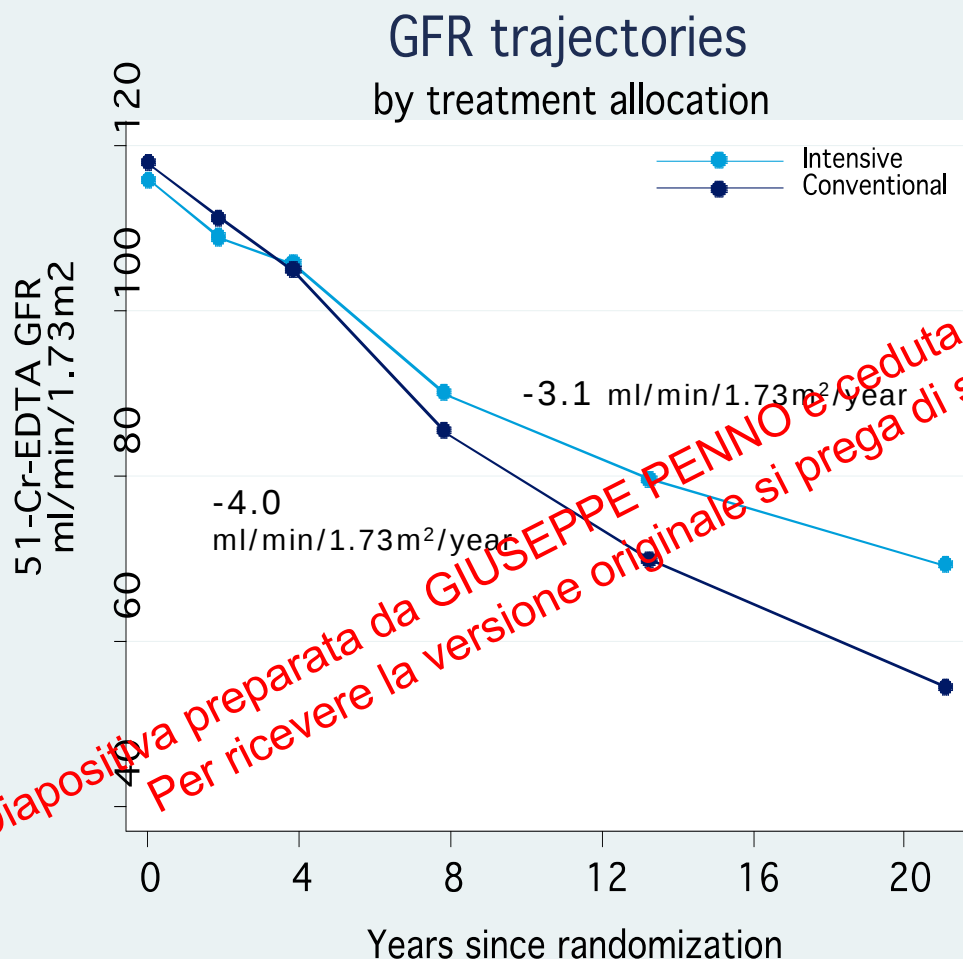


Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial



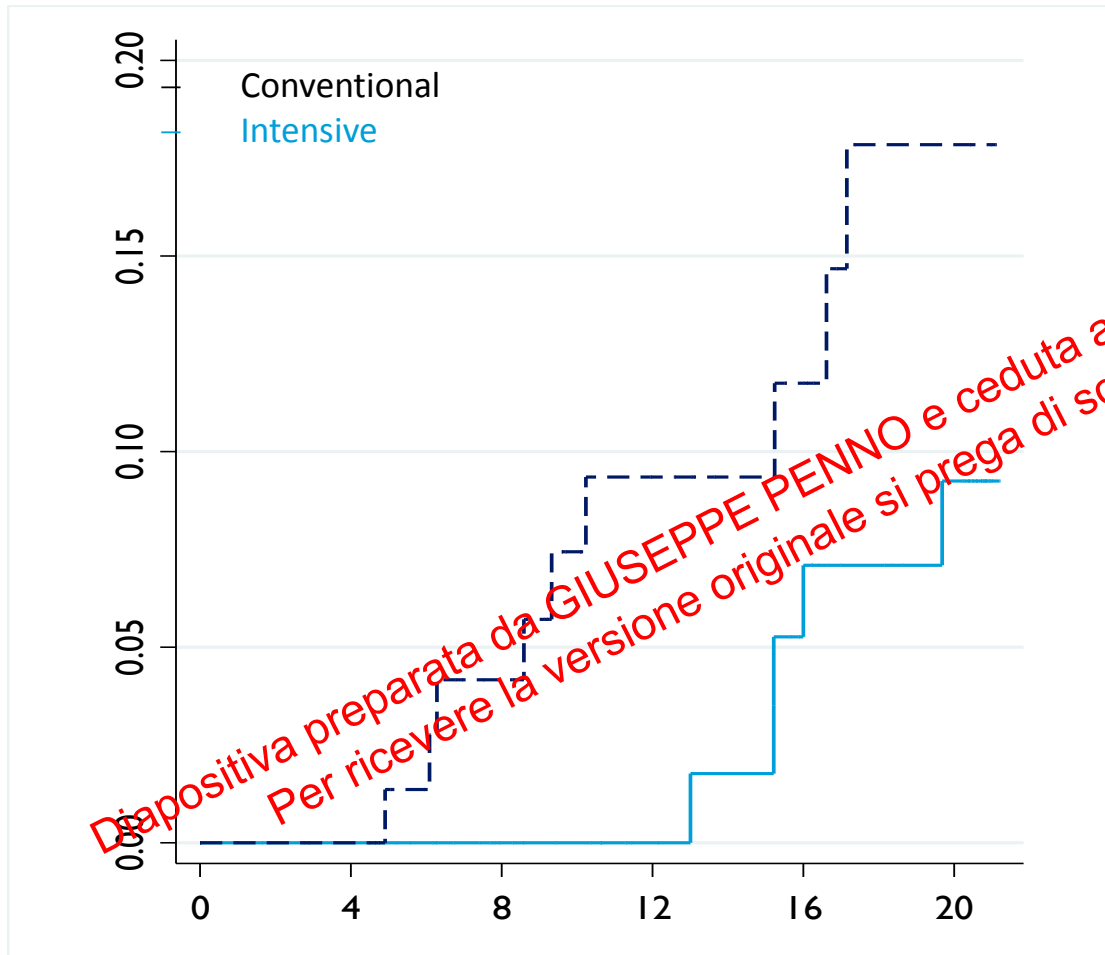


Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits



p-value for interaction < 0.001

- 28% faster decline rate in the conventional therapy group
- Increased odd-ratio progression to more advanced CKD-stages at each follow-up point in the conventional therapy group



Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits

- Trend towards reduced risk of ESRD
- 5 intensive-therapy vs. 10 conventional-therapy patients
- Hazard Ratio 0.36 (95%CI 0.12-1.05) p=0.061



Classi di evidenza scientifica



Struttura tipica di un articolo scientifico



La delicata questione degli esiti



Gli outcome surrogati

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



La validazione degli outcome surrogati verso “veri sostituti” *The Users' Guides to Biomedical Literature*

- Livello 1.** Esiste un'associazione stretta, indipendente e consistente tra l'end-point surrogato e quello clinicamente rilevante? Questo primo livello, necessario ma non sufficiente, viene fornito da studi osservazionali che dimostrano l'inferenza tra i due outcome.
- Livello 2.** Esistono evidenze sperimentali condotte con altre classi di farmaci, dove il miglioramento dell'end-point surrogato ha determinato un miglioramento di quello clinicamente rilevante?
- Livello 3.** Esistono evidenze sperimentali condotte con farmaci della stessa classe, dove il miglioramento dell'end-point surrogato ha determinato un miglioramento di quello clinicamente rilevante?

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



Classi di evidenza scientifica



Struttura tipica di un articolo scientifico



La delicata questione degli esiti



Gli outcomes surrogati



Le raccomandazioni del CONSORT Statement

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



Le raccomandazione del **CONSORT** Statement

1. Precisa definizione e descrizione degli outcome che, per garantire il valore clinico al trial, dovrebbero essere **rilevanti** o almeno **interni**.
2. Definizione di criteri standard per la misurazione degli outcome, che dovrebbe essere oggettiva.
3. Quando esistono inferenze soggettive (segni, sintomi, interpretazione di imaging, istologia, etc), è necessario prevedere strategie metodologiche per la loro minimizzazione (*blinding* (se possibile), valutazioni multiple, training standardizzato degli *outcome assessors*).
4. Definizione della frequenza nella misurazione degli outcome e di eventuali aggiustamenti.
5. Reporting di tutti i metodi statistici, in particolare quando gli outcome sono multipli.



Classi di evidenza scientifica



Struttura tipica di un articolo scientifico



La delicata questione degli esiti



Gli outcomes surrogati



Le raccomandazioni del CONSORT Statement



Numeri che stimano benefici e rischi

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



Classi di evidenza scientifica



Struttura tipica di un articolo scientifico



La delicata questione degli esiti



Gli outcomes surrogati



Le raccomandazioni del CONSORT Statement



Numeri che stimano benefici e rischi



Gli endpoint multipli o compositi, l'analisi per sottogruppi, la loro definizione a priori

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



THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

The Primary Outcome Fails – What Next?

*The failure to achieve the 5% level of significance is **certainly not promising** for the test treatment.*

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



Questions to Ask When the Primary Outcome Fails.

Is there some indication of potential benefit?

Was the trial underpowered?

Was the primary outcome appropriate (or accurately defined)?

Was the population appropriate?

Was the treatment regimen appropriate?

Were there deficiencies in trial conduct?

Is a claim of noninferiority of value?

Do subgroup findings elicit positive signals?

Do secondary outcomes reveal positive findings?

Can alternative analyses help?

Does more positive external evidence exist?

Is there a strong biologic rationale that favors the treatment?



ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial

Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial

Björn Dahlöf, Peter S Sever, Neil R Poulter, Huns Weale, Gareth Beevers, Mark Caulfield, Rory Collins, Sverre E Kjeldsen, Arni Kristinnsson, Gordon T McInnes, Jesper Mahoney, Markku Nieminen, Eoin O'Brien, Jan Östergren, for the ASCOT investigators*

Summary

Background The apparent shortfall in prevention of coronary heart disease (CHD) noted in early hypertension trials has been attributed to disadvantages of the diuretics and β blockers used. For a given reduction in blood pressure, some suppose that newer agents would confer advantages over diuretics and β blockers. Our aim, therefore, was to compare the effect on non-fatal myocardial infarction and fatal CHD of combinations of atenolol with a thiazide versus amlodipine with perindopril.

Lancet 2005; 366: 895–906

Published online

September 4, 2005

DOI:10.1016/S0140-6736(05)

67185-1

See Comment page 869

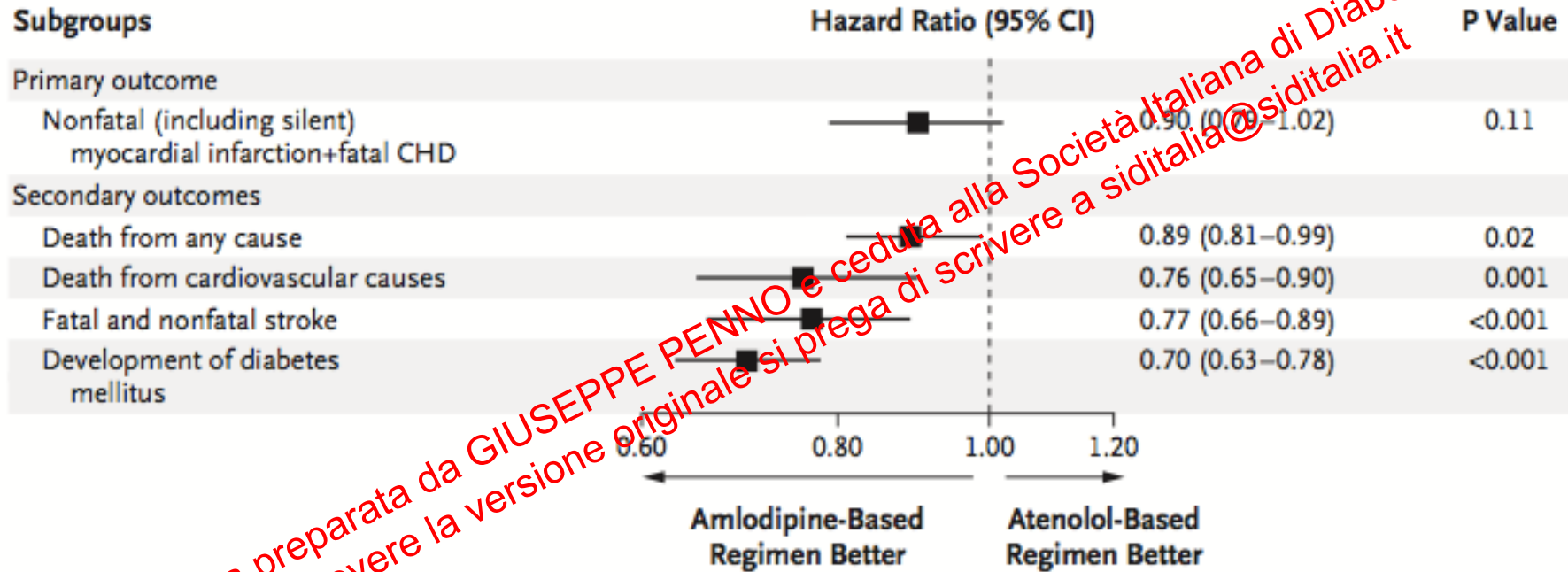
See Articles page 907

*Investigators listed at end of paper

Department of Medicine,



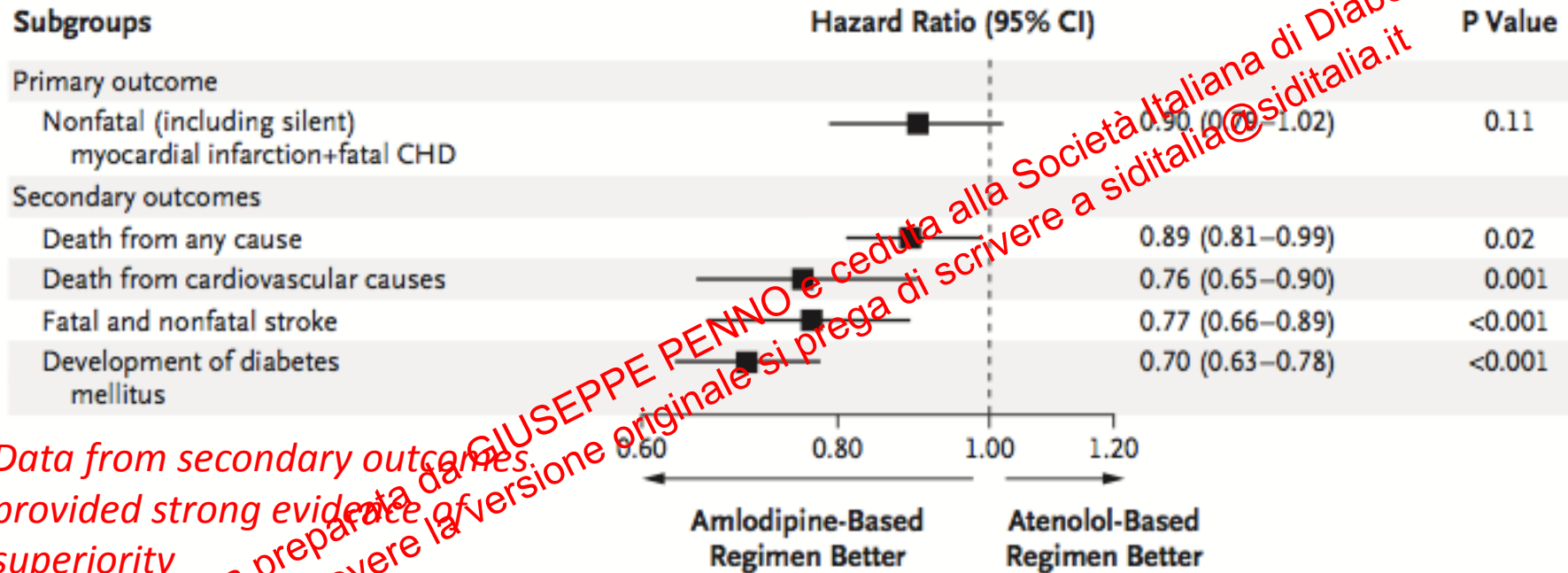
ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial



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



ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial



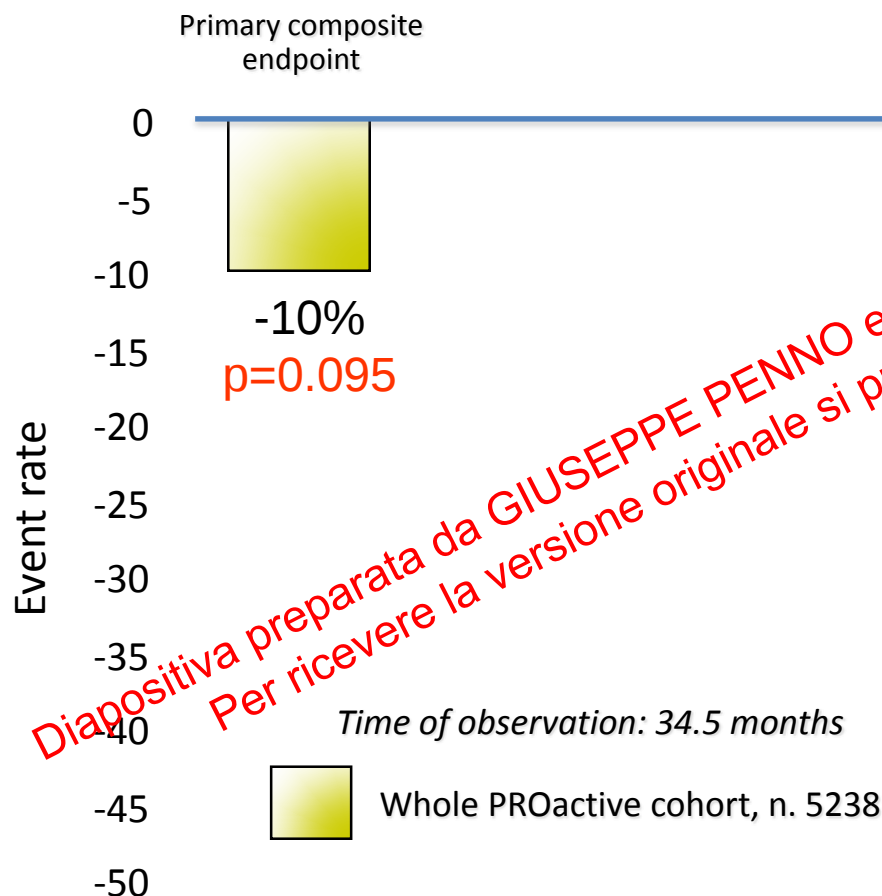
Data from secondary outcomes provided strong evidence of superiority

Figure 1 Major Results from ASCOT.

Although the primary outcome did not reach statistical significance, numerous secondary outcomes were positive. Given the biologic plausibility of these findings and their consistency with the results from previous trials, the results of this study provide meaningful data that can be used to inform decisions regarding treatments for hypertension. Adapted from Dahlöf et al.²⁵ CHD denotes coronary heart disease.



PROactive: secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes



Primary endpoint was the composite of all-cause mortality, non fatal myocardial infarction, stroke, acute coronary syndrome, endovascular or surgical intervention in the coronary or leg arteries, and amputation above the ankle

Dormandy JA et al., **Lancet** 366: 1279-89, 2005
Erdmann E et al., **J Am Coll Cardiol** 49: 1772-1780, 2007
Wilcox R et al., **Stroke** 38: 865-73, 2007



THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

The Primary Outcome Fails – What Next?

The failure to achieve the 5% level of significance is certainly not promising for the test treatment

Was the primary outcome appropriate (or accurately defined)?

Primary endpoint was the composite of all-cause mortality, non fatal myocardial infarction, stroke, acute coronary syndrome, endovascular or surgical intervention in the coronary or leg arteries, and amputation above the ankle

Is a claim for noninferiority of value?

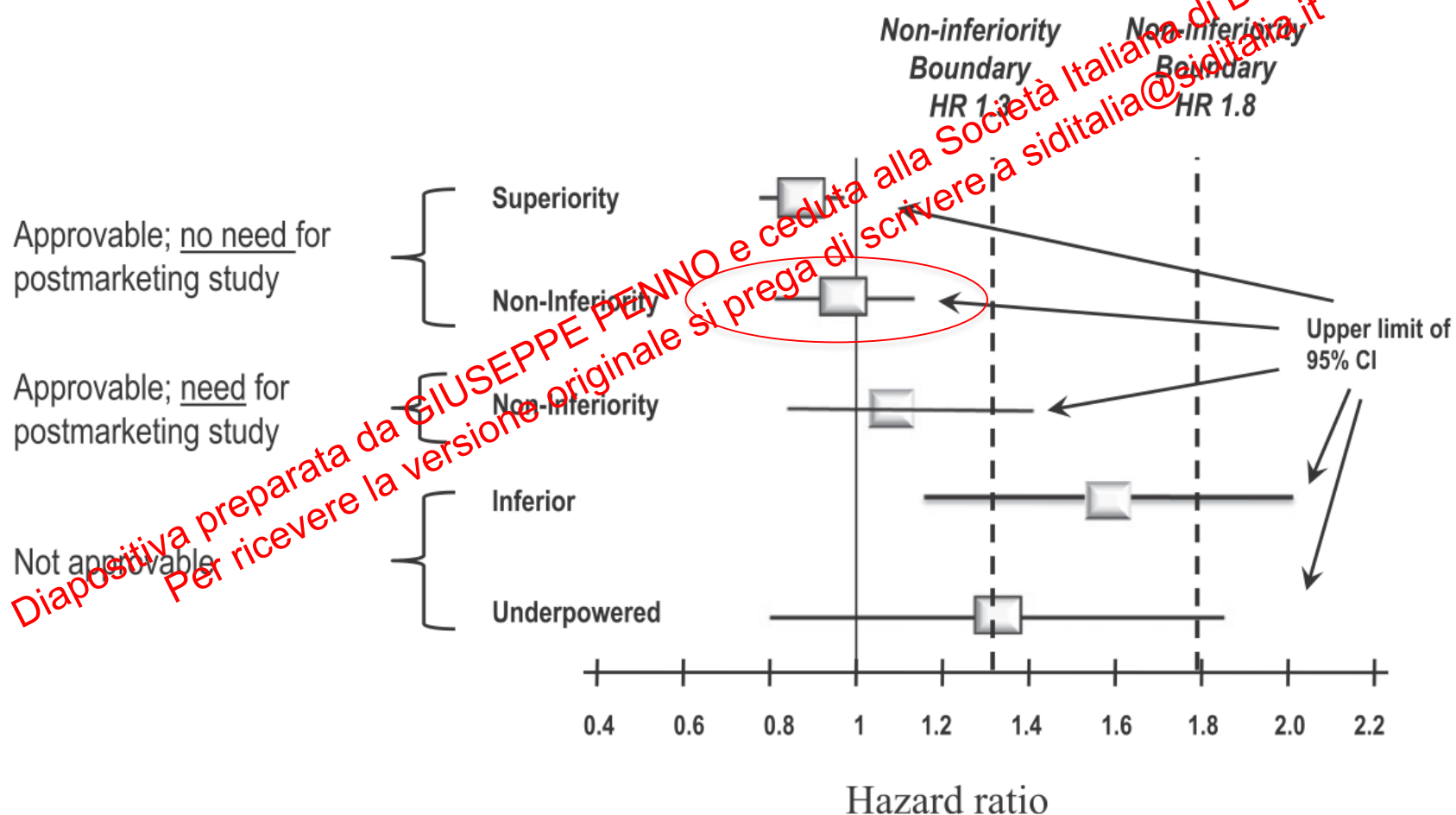
HR 0.90, 95% CI 0.80-1.02; $p=0.095$

Do Secondary Outcomes Reveal Positive Findings?

If the primary outcome is negative, positive findings for secondary outcomes are usually considered to be hypothesis-generating.

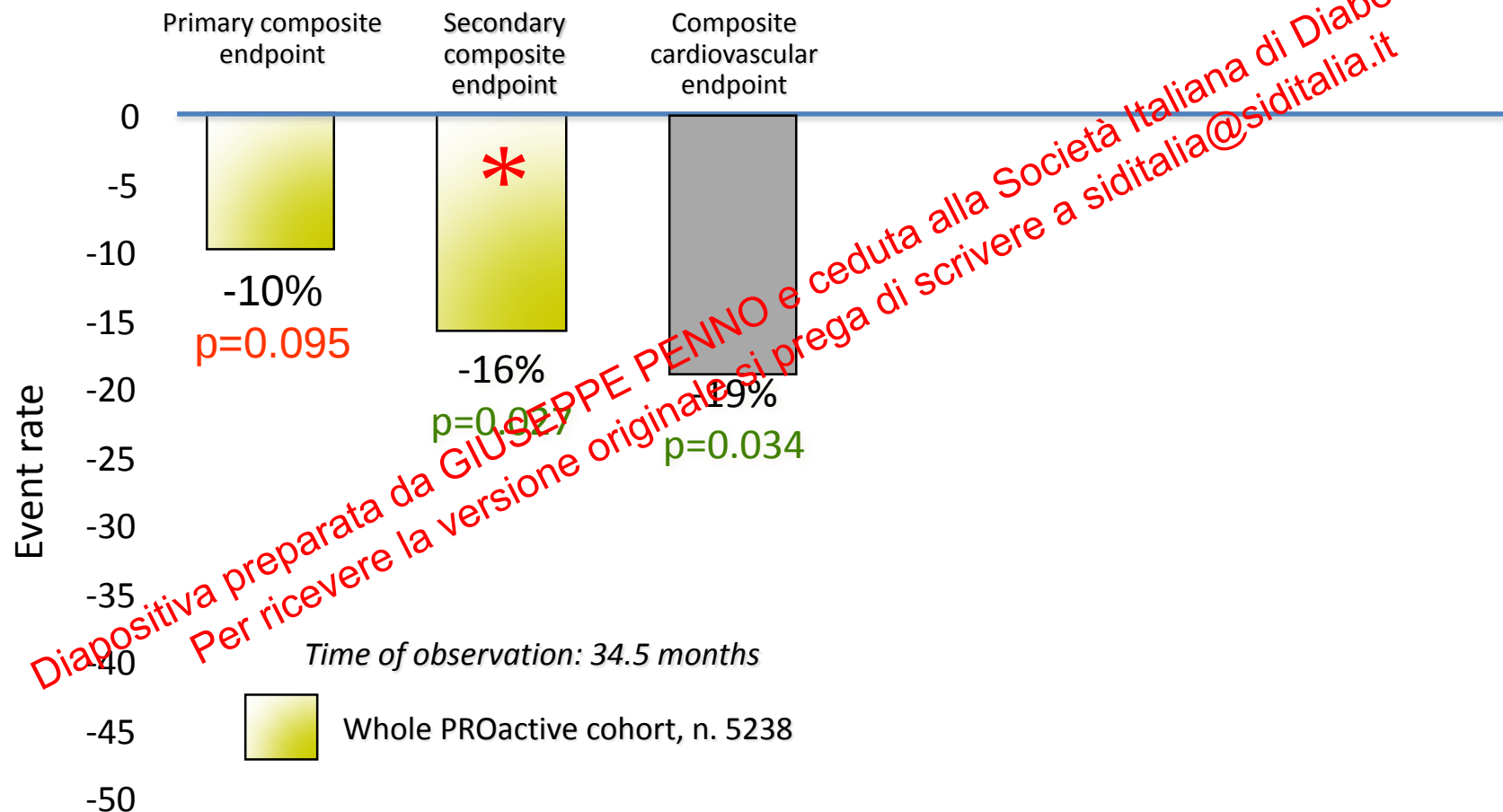


Impact of the U.S. Food and Drug Administration Cardiovascular Assessment Requirements on the Development of Novel Antidiabetes Drugs





PROactive: secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes



Primary endpoint was the composite of all-cause mortality, non fatal myocardial infarction, stroke, acute coronary syndrome, endovascular or surgical intervention in the coronary or leg arteries, and amputation above the ankle

Dormandy JA et al., **Lancet** 366: 1279-89, 2005
 Erdmann E et al., **J Am Coll Cardiol** 49: 1772-1780, 2007
 Wilcox R et al., **Stroke** 38: 865-73, 2007



THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

The Primary Outcome Fails – What Next?

The failure to achieve the 5% level of significance is certainly not promising for the test treatment.

Do subgroup findings elicit positive signal?

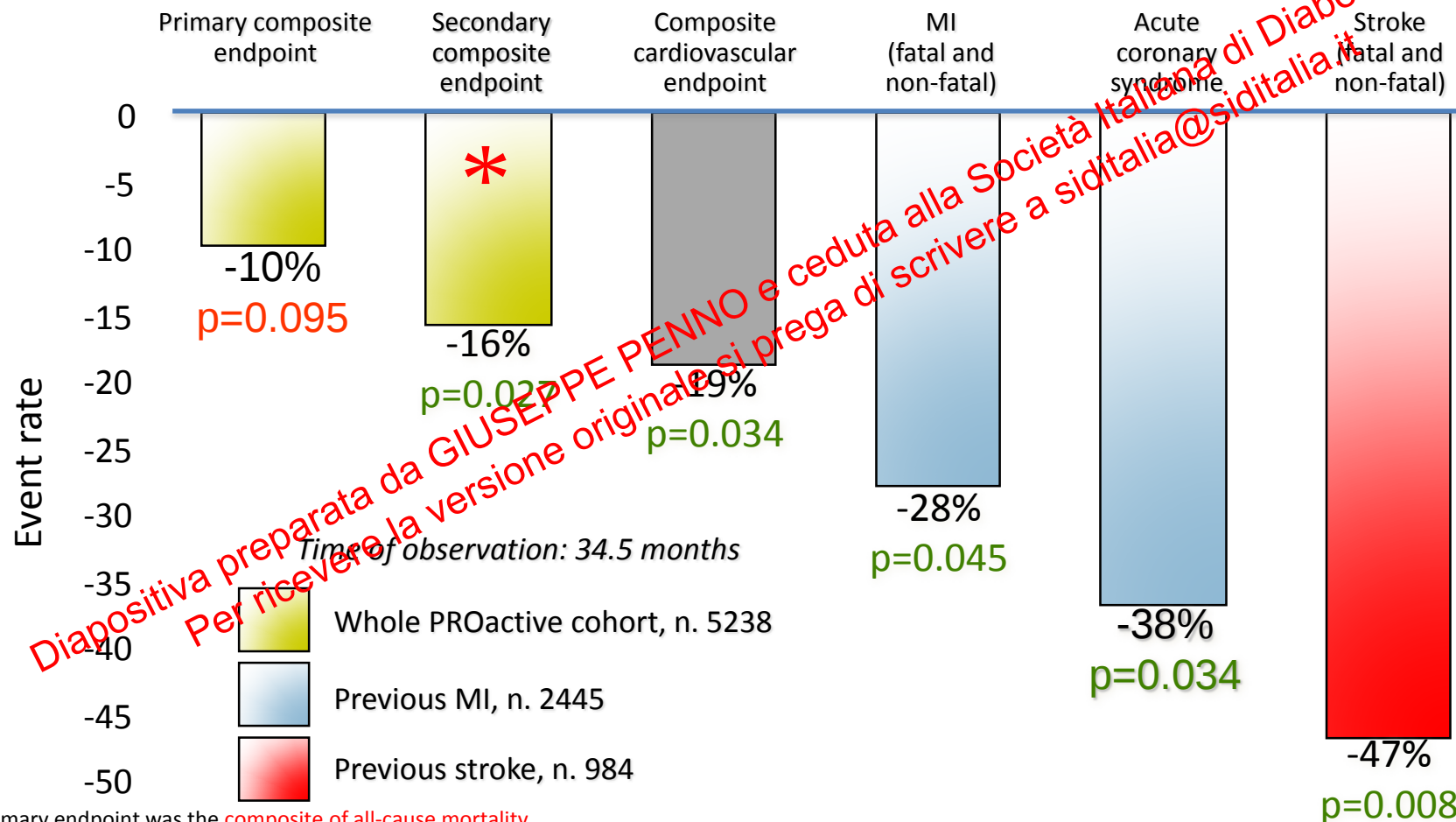
.....

Does more positive external evidence exist?

.....



PROactive: secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes



Primary endpoint was the composite of all-cause mortality, non fatal myocardial infarction, stroke, acute coronary syndrome, endovascular or surgical intervention in the coronary or leg arteries, and amputation above the ankle

Dormandy JA et al., **Lancet** 366: 1279-89, 2005
 Erdmann E et al., **J Am Coll Cardiol** 49: 1772-1780, 2007
 Wilcox R et al., **Stroke** 38: 865-73, 2007



IRIS: Pioglitazone in Patients With Insulin Resistance

Inclusion Criteria

Ischemic stroke or TIA within 6 months

Age ≥ 40 years

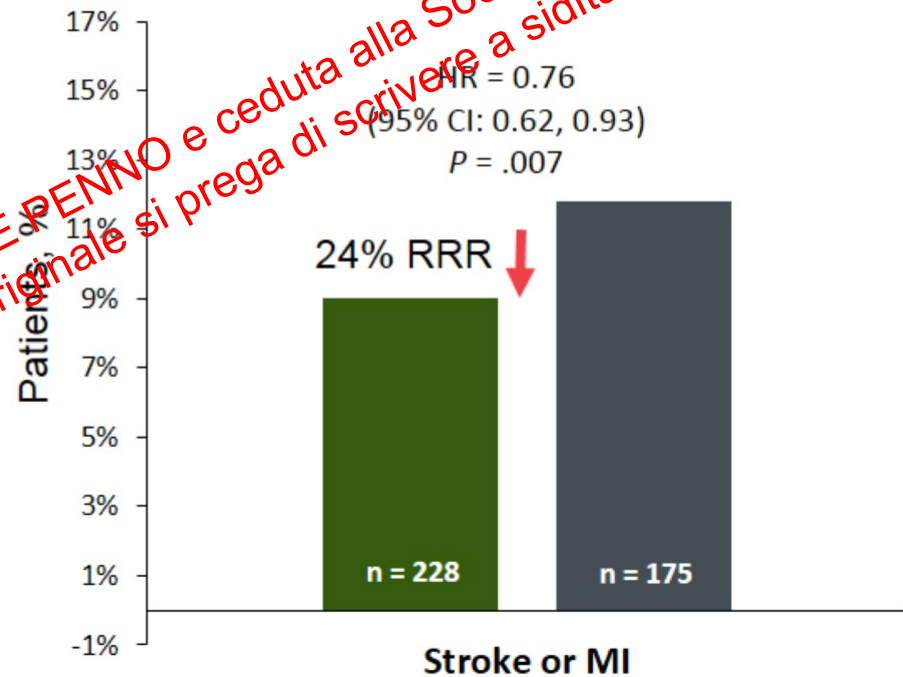
Insulin resistance

No diabetes

No HF

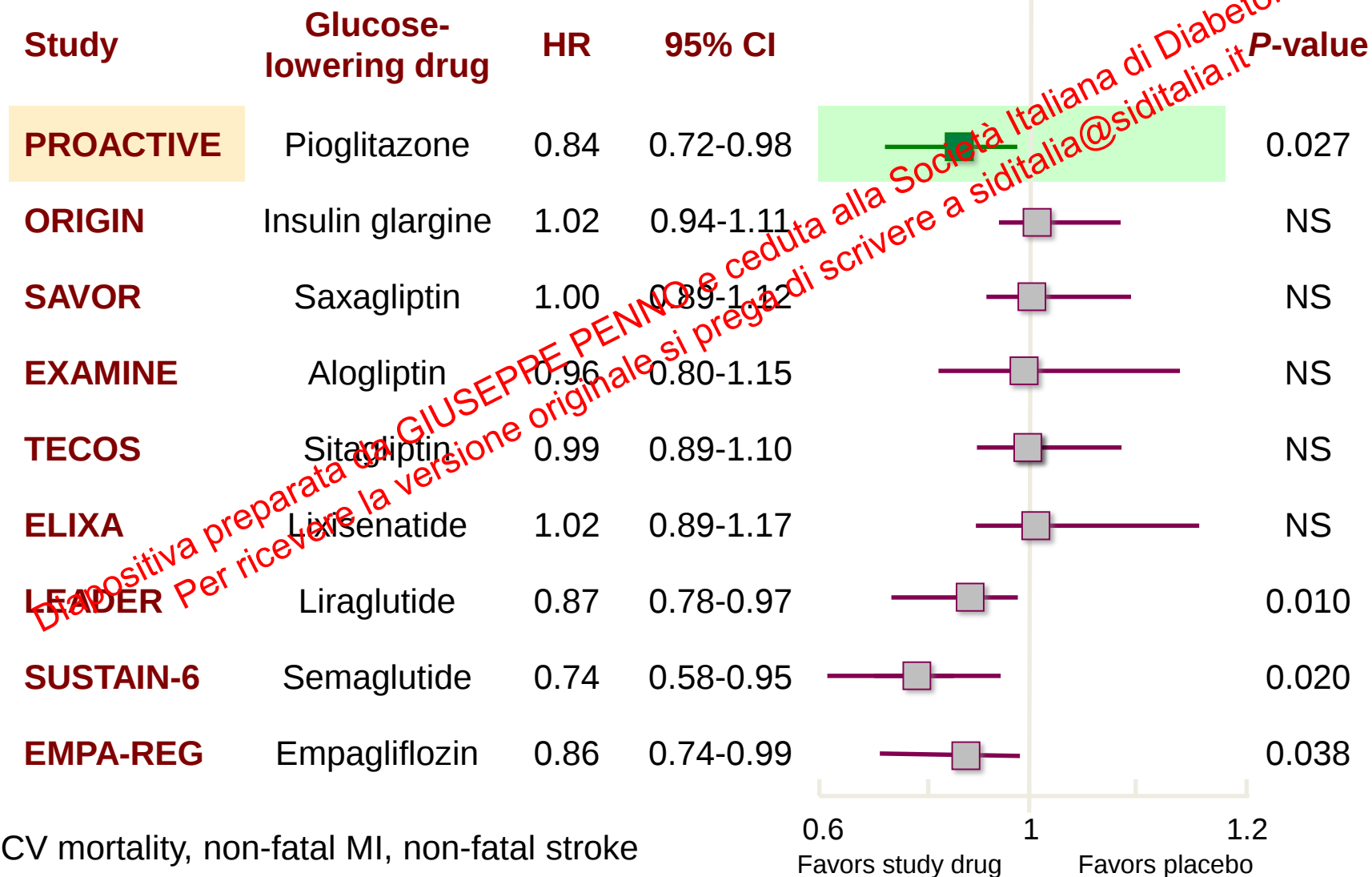
No bladder cancer

Primary Outcome

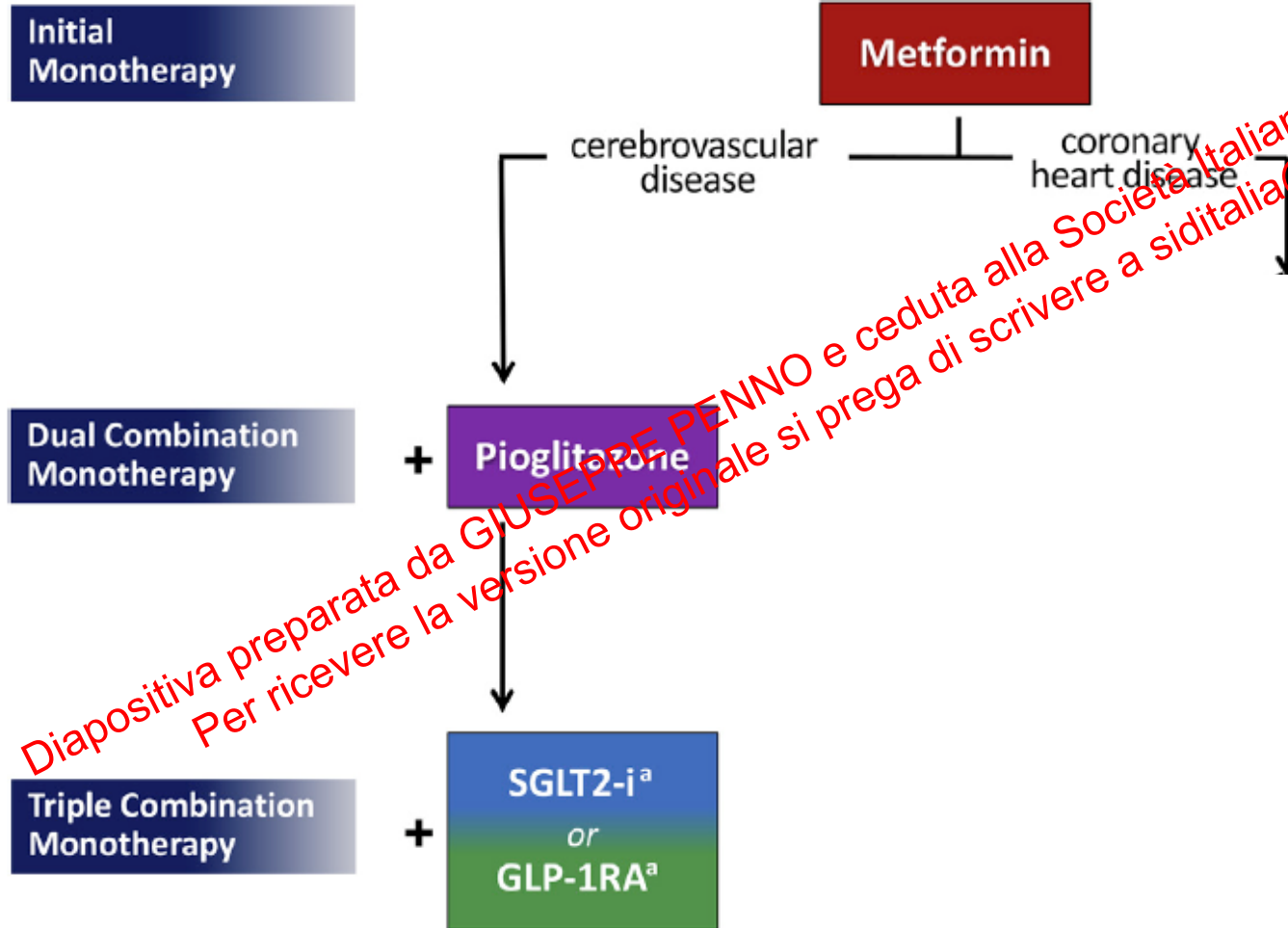




Effect of Glucose-Lowering Drugs on 3-Point MACE* in T2DM Patients



Personalizing Glucose-Lowering Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease





THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

The Primary Outcome is Positive – Is that Good Enough?

The achievement of statistical significance for the primary outcome is typically a **necessary prerequisite** for the adoption of a new therapy, but it is **not sufficient**.



Key Questions to Ask When the Primary Outcome Is Positive.

Does a P value of <0.05 provide strong enough evidence?

What is the magnitude of the treatment benefit?

Is the primary outcome clinically important (and internally consistent)?

Are secondary outcomes supportive?

Are the principal findings consistent across important subgroups?

Is the trial large enough to be convincing?

Was the trial stopped early?

Do concerns about safety counterbalance positive efficacy?

Is the efficacy–safety balance patient-specific?

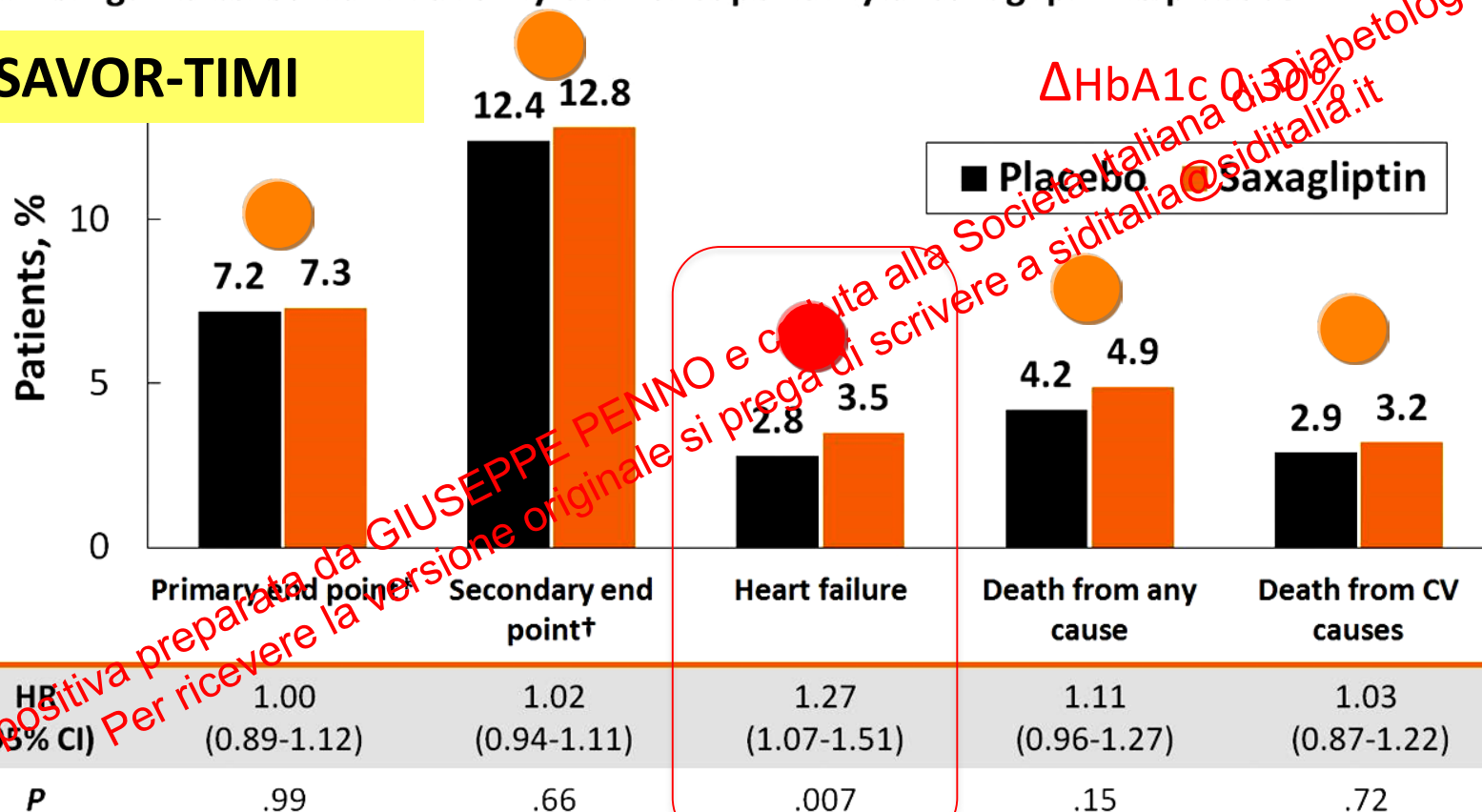
Are there flaws in trial design and conduct?

Do the findings apply to my patients?



- HbA_{1c} levels at the end of treatment period: 7.7% for saxagliptin vs 7.9% for placebo ($P < .001$)
- Findings indicated noninferiority but not superiority of saxagliptin to placebo

SAVOR-TIMI



* Composite of CV death, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal stroke.

† Composite of CV death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina, heart failure, or coronary revascularization.



THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

The Primary Outcome is Positive – Is that Good Enough?

The achievement of statistical significance for the primary outcome is typically a necessary prerequisite for the adoption of a new therapy, but it is not sufficient.

What is the magnitude of the treatment benefit?

Are the secondary outcomes supportive?

Is the primary outcome clinically important (and internally consistent)?

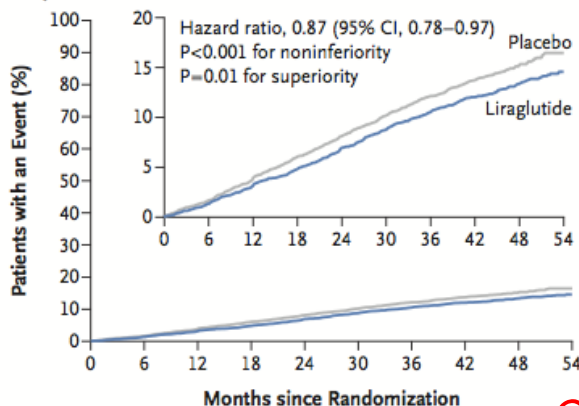
Are the principal findings consistent across important subgroups?

Do concerns about safety counterbalance positive efficacy?



Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

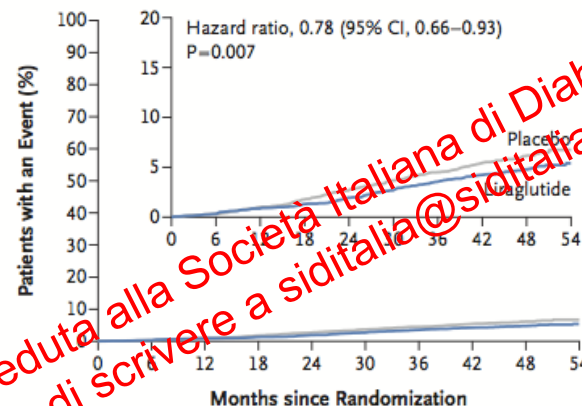
A Primary Outcome



No. at Risk

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	3862	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	491

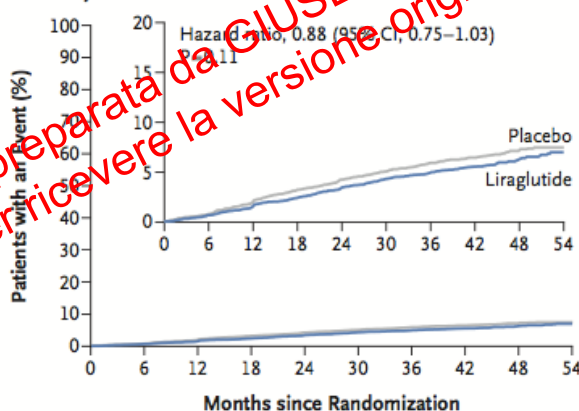
B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4267	1709	465

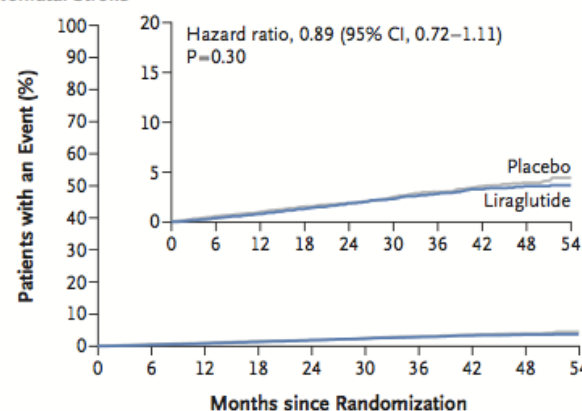
C Nonfatal Myocardial Infarction



No. at Risk

Liraglutide	4668	4609	4531	4454	4359	4263	4181	4102	1619	440
Placebo	4672	4613	4513	4407	4301	4202	4103	4020	1594	424

D Nonfatal Stroke



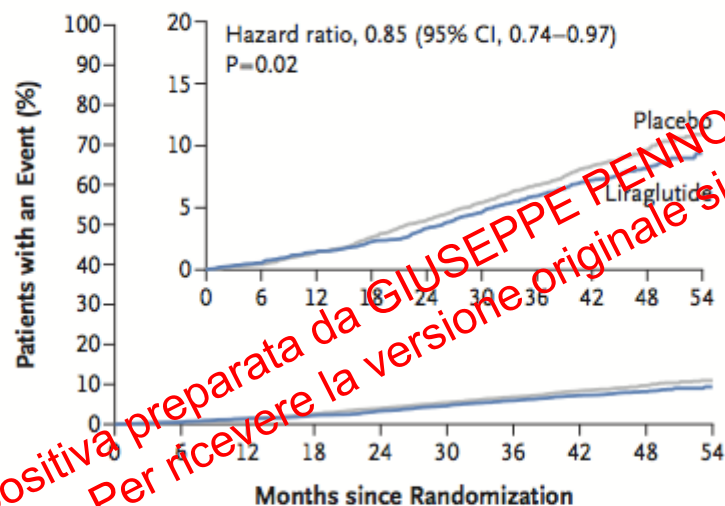
No. at Risk

Liraglutide	4668	4624	4564	4504	4426	4351	4269	4194	1662	465
Placebo	4672	4622	4558	4484	4405	4314	4228	4141	1648	445



Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

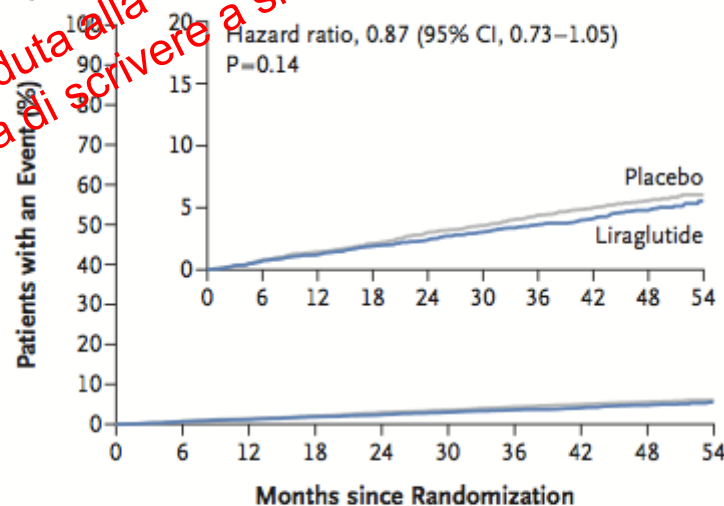
E Death from Any Cause



No. at Risk

Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4268	1709	465

F Hospitalization for Heart Failure

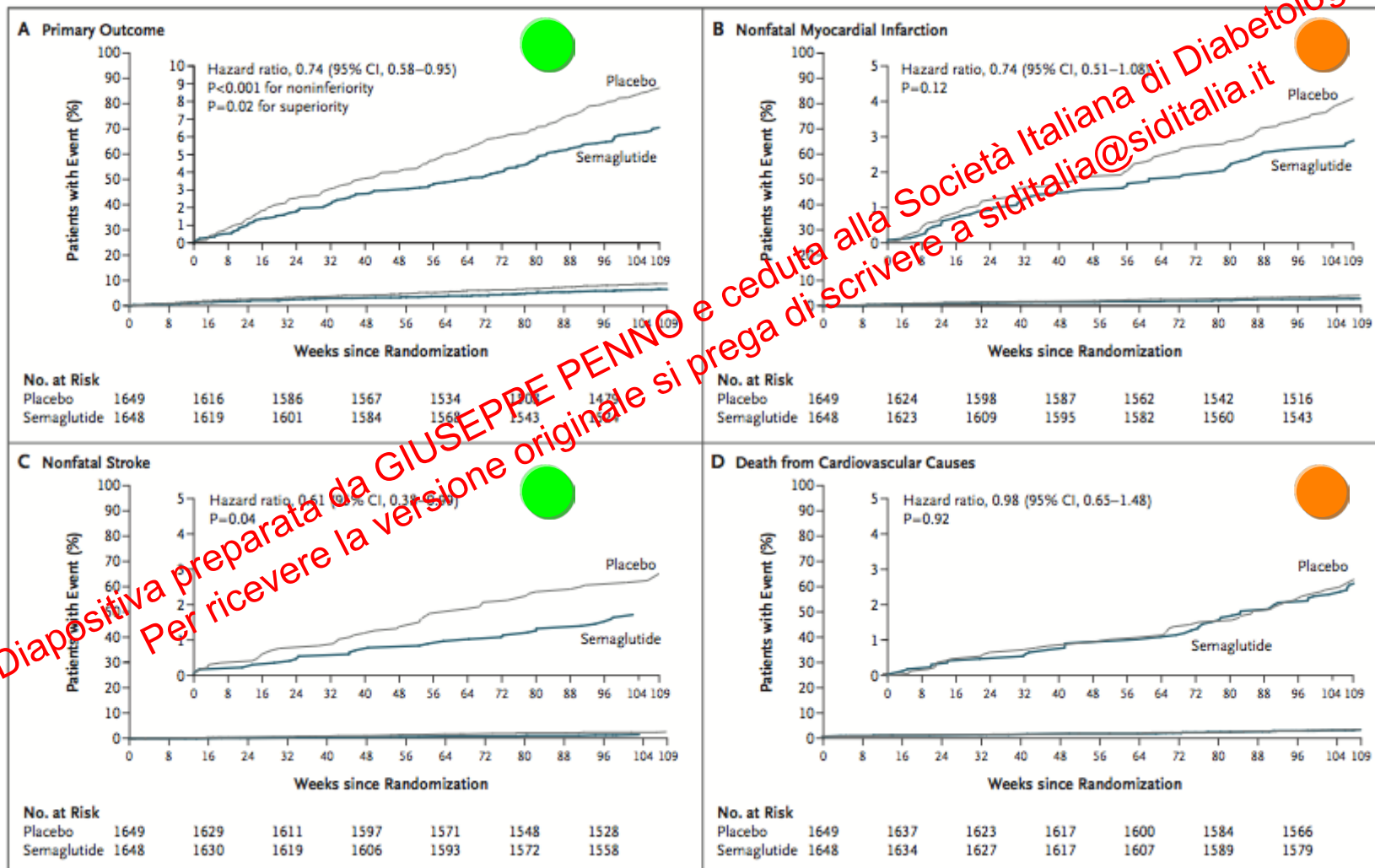


No. at Risk

Liraglutide	4668	4612	4550	4483	4414	4337	4258	4185	1662	467
Placebo	4672	4612	4540	4464	4372	4288	4187	4107	1647	442

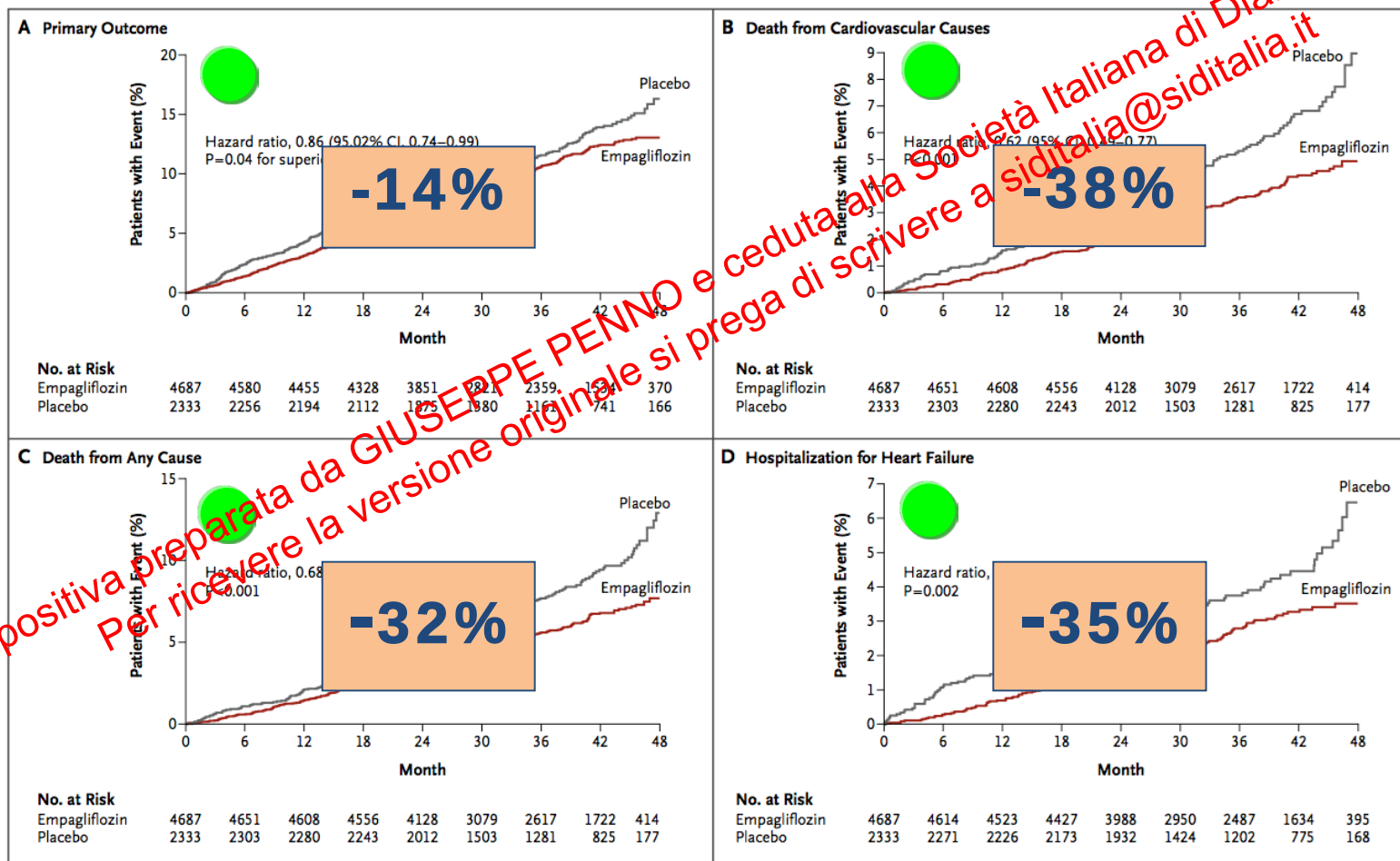


Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes





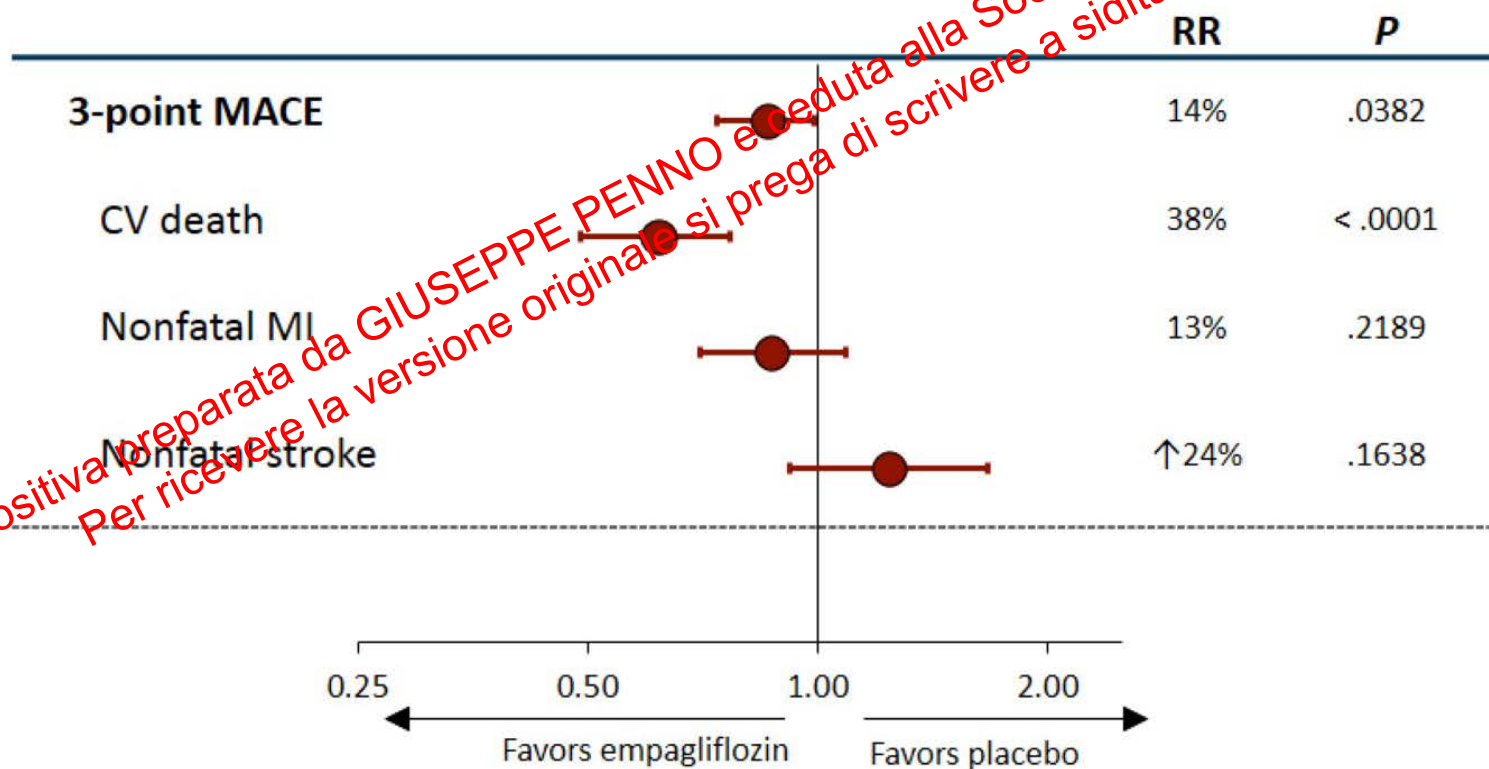
Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes





Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

CV Death, Nonfatal MI, or Nonfatal Stroke



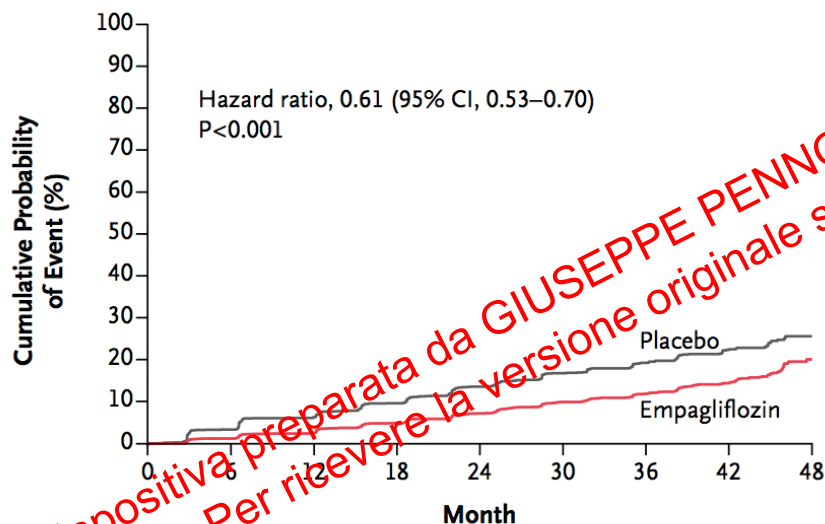


Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes

Incident or Worsening Nephropathy

Renal Composite Outcome

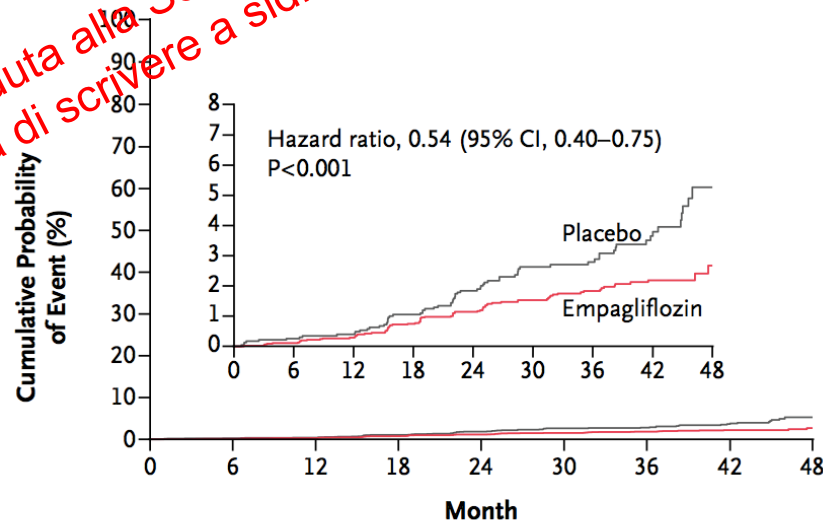
A Incident or Worsening Nephropathy



No. at Risk									
Empagliflozin	4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290
Placebo	2061	1946	1836	1703	1433	1016	833	521	106

-39%

B Post Hoc Renal Composite Outcome



No. at Risk									
Empagliflozin	4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360
Placebo	2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144

-46%



Qualità degli studi primari e revisioni sistematiche: rating del livello delle evidenze

I	Evidenze ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	
II	Evidenze ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	☐
III	Evidenze ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro meta-analisi	
IV	Evidenze ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro meta-analisi	
V	Evidenze ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo	
VI	Evidenze basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti	

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



Key Outcomes in the CANVAS Program and EMPA-REG OUTCOME

Hazard ratio (95% CI)

CV death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke

CV death

Nonfatal myocardial infarction

Nonfatal stroke

Hospitalization for heart failure

CV death or hospitalization for heart failure

All-cause mortality

Progression to macroalbuminuria*

Renal composite*



*CANVAS Program endpoints comparable with EMPA-REG OUTCOME.

Zinman Bet al. N Engl J Med. 2015 ;373(22):2117-2128.

Wanner K et al. N Engl J Med. 2016;375(4):323-334.



Empagliflozin and Canagliflozin CV outcome trials: renal outcome data

	Trial →	EMPA-REG	CANVAS
Baseline	eGFR ml/min/1.73m ²	74	76
	Microalbuminuria (%)	29	22.7
	Macroalbuminuria (%)	11	7.6
Completion	New or worse nephropathy	0.61* 0.53, 0.70	0.73 0.67, 0.79
	Progression to macroalbuminuria	0.62* 0.54, 0.73	
	Renal composite 40% ↓ eGFR, dialysis/transplant, renal death	0.54 0.40, 0.75	0.60 0.47, 0.77
	Regression of albuminuria		1.70 1.51, 1.91
	UTI	18.0 vs 18.1 %	40 vs 37 per 1000 pt yrs
	Follow-up (yr)	3.1	3.6

Renal protection
especially in CANVAS-R

Reversing renal
decline

Microalbuminuria: albumin 30-300 mg/day; 30-300 µg albumin/mg creatinine; albumin/creatinine ratio (ACR) >2.5-25 mg/mmol (M), >3.5-35 mg/mmol (F). Renal composite was 40% reduction in eGFR, need for renal-replacement therapy, or renal death. Progression of albuminuria was defined as more than a 30% increase in albuminuria and a change from either normoalbuminuria to microalbuminuria or macroalbuminuria or from microalbuminuria to macroalbuminuria. UTI, urinary tract infection, Empa 18.0% vs Pbo 18.1, Cana 40 vs Pbo 37 per 1000 patient yrs. Follow up Empa median, Canvas mean. Wanner et al, N Engl J Med 2016, 375:323-334; Neal et al, N Engl J Med 2017, on-line. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

Wanner C. et al. *N Engl J Med* 375: 323-334, 2016

Neal B et al., *N Engl J Med* June 12, 2017

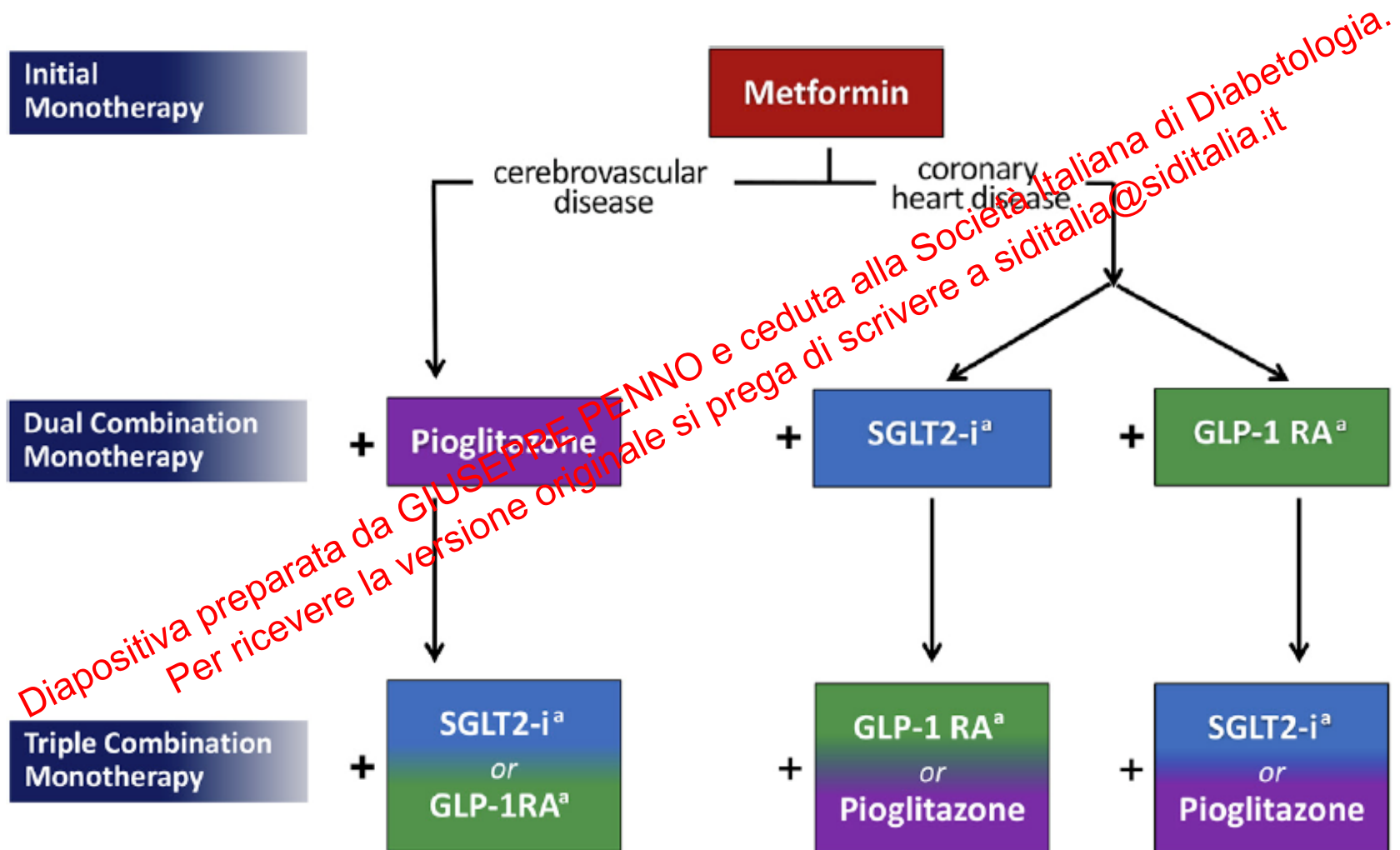


Qualità degli studi primari e revisioni sistematiche: rating del livello delle evidenze

I	Evidenze ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	☐
II	Evidenze ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	
III	Evidenze ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro meta-analisi	
IV	Evidenze ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro meta-analisi	
V	Evidenze ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo	
VI	Evidenze basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti	

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

Personalizing Glucose-Lowering Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease



Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes 2018*

Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes

At diagnosis, initiate lifestyle management, set A1C target, and initiate pharmacologic therapy based on A1C:

A1C is less than 9%, **consider Monotherapy.**

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy

Lifestyle Management + Metformin

Initiate metformin therapy if no contraindications* (See Table 8.1)

**A1C at target
after 3 months
of monotherapy?**

- Yes:** - Monitor A1C every 3–6 months
- No:** - Assess medication-taking behavior
- Consider Dual Therapy

Dual Therapy

Lifestyle Management + Metformin + Additional Agent

Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes 2018*

Dual Therapy

Lifestyle Management + Metformin + Additional Agent

- ASCVD?**
- Yes:** - Add agent proven to reduce major adverse cardiovascular events and/or cardiovascular mortality (see recommendations with * on p. S75 and Table 8.1)
- No:** - Add second agent after consideration of drug-specific effects and patient factors (See Table 8.1)

**A1C at target
after 3 months
of dual therapy?**

- Yes:** - Monitor A1C every 3–6 months
- No:** - Assess medication-taking behavior
- Consider Triple Therapy

Triple Therapy

Lifestyle Management + Metformin + Two Additional Agents



unite for diabetes

Thank for your
attention!

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

