

Disclosure of the Col

Honorarium as a speaker in Scientific Events

Sigma-Tau	Lilly/Boheringer Ingelheim	
AstraZeneca	Takeda	Abbott
Eli-Lilly	Sanofi	Menarini
MSD	Novo Nordisk	Roche Diag
Novartis	Servier	Bayer
Mundipharma	Italfarmaco	

Grant support

Novo Nordisk (Investigator-Initiated-Study Grant)

Kellogg (Investigator-Initiated-Study Grant)

AstraZeneca, Lilly, Sanofi, Novo Nordisk, Sigma-Tau (Travel grants)

Scientific advisory boards

AstraZeneca, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda,

SHARE

the experience

BOLOGNA

22-23 giugno 2018



Fenotipizzazione del paziente con diabete di tipo 2:

Quali scelte dopo metformina



Gianluca Perseghin

Medicina Metabolica, Policlinico di Monza
Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Milano Bicocca



Orientamenti nella scelta terapeutica

- Orientata sui meccanismi patogenetici della malattia (fenotipo)
- Orientata su surrogati intermedi (HbA1c, FPG, PPG, peso, ipoglicemia, costi...)

**Reference
Therapy**

- Orientata sugli “outcomes”

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

Domanda

- Alla luce delle attuali conoscenze, possiamo considerare la fenotipizzazione indicata per:
 - Aspetti diagnostici
 - Aspetti prognostici
 - Aspetti terapeutici

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

Stessa domanda nel 2009

- Alla luce delle attuali conoscenze, possiamo considerare la fenotipizzazione indicata per:
 - Aspetti diagnostici **NO**
 - Aspetti prognostici **NO**
 - Aspetti terapeutici **NO**

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

Aspetti diagnostici

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

Per formulare la diagnosi di diabete *non* sono necessarie le misurazioni di glicemia post-prandiale o profilo glicemico, insulinemia basale o durante carico orale di glucosio, C-peptide, autoanticorpi diretti contro l'insulina o la β cellula. III E

ma ...

Una corretta diagnosi differenziale tra diabete di tipo 2 e altre forme di diabete (diabete di tipo 1 ad esordio tardivo, LADA, MODY) è importante per l'impostazione corretta della terapia del diabete. I A

Criteri di sospetto LADA

- età < 50 anni
- BMI < 25 kg/m²
- anamnesi positiva per malattie autoimmuni,
- familiarità positiva per diabete tipo 1 o malattie autoimmuni
- necessità di terapia insulinica entro 6-12 mesi dalla diagnosi

L'età di esordio > 50 anni e la presenza di sovrappeso non escludono a priori il LADA se gli altri criteri sono soddisfatti

Conferma diagnostica: anti GADA, IA-2, c-peptide basale e dopo stimolo glucagone

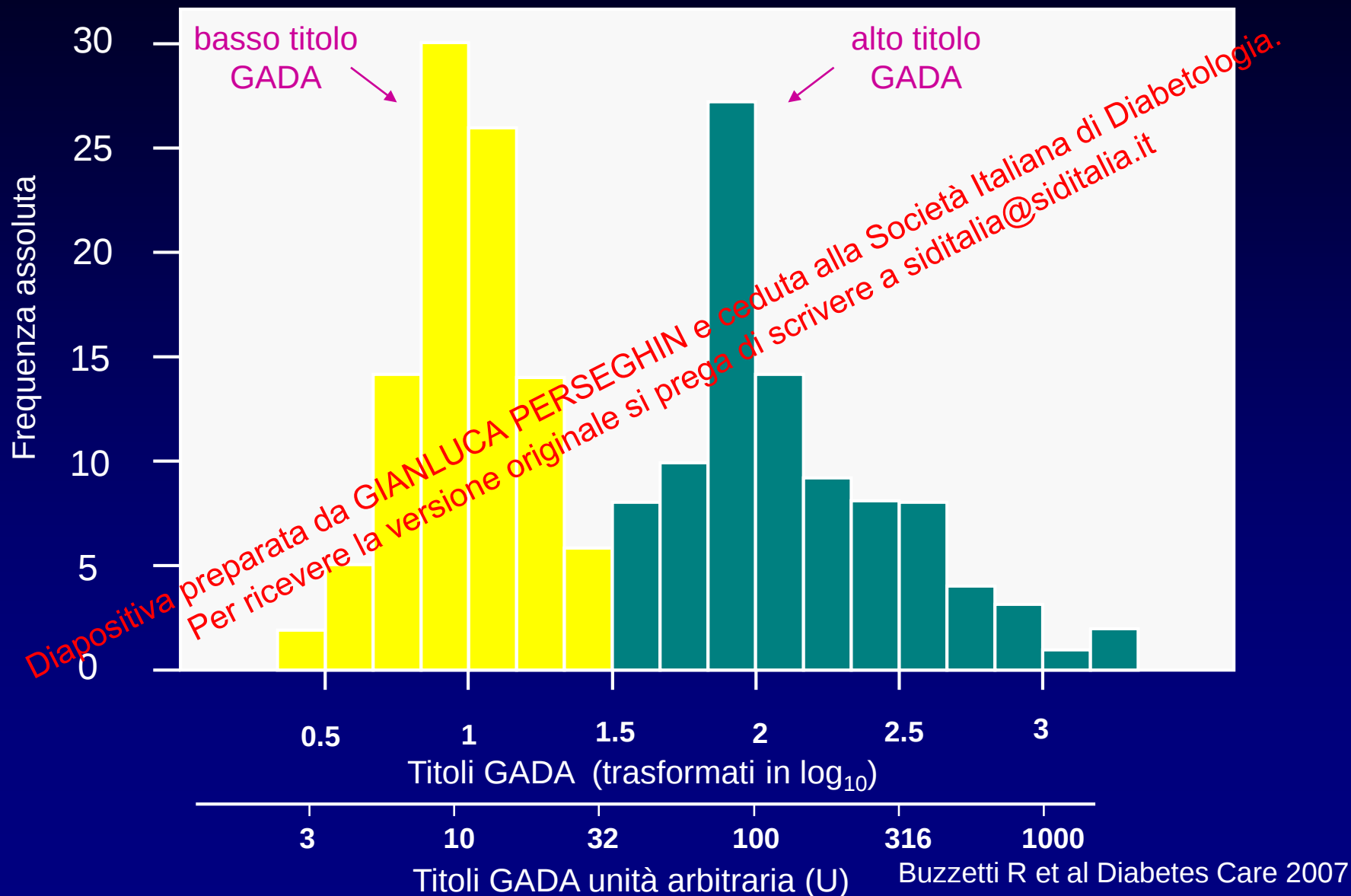
Caratteristiche cliniche dei pazienti con T2DM e con diabete autoimmune (GADA e/o IA-2 positivi)

	T2DM	NIRAD	p*
n (Maschi/Femmine)	2110/1947	100/93	
Età di reclutamento (anni)	57.8 ± 10.88	52.6 ± 13	<0.001
Età di diagnosi (anni)	55.64 ± 10.81	50.3 ± 12.88	<0.001
HbA _{1c} (%)	6.8 ± 1.6	7.5 ± 1.7	<0.001
BMI (Kg/m ²)	29.9 ± 5.4	27 ± 5.16	<0.001
Circonferenza vita (cm)	101 ± 13.29	94.6 ± 12.81	<0.001
Glicemia a digiuno (mg/dl)	149.38 ± 44.47	168.1 ± 58.1	<0.001
Trigliceridi (mg/dl)	161 ± 119	144 ± 104	0.02
HDL (mg/dl)	47.7 ± 12.5	50 ± 13	0.01
Colesterolo (mg/dl)	209 ± 43.3	197 ± 46.1	0.02
Acido urico (mg/dl)	5.13 ± 1.44	4.47 ± 1.43	<0.001

*I dati sono presentati come medie e deviazioni standard.

Tutti i confronti sono aggiustati per età di reclutamento, durata di malattia, sesso e terapia. I trigliceridi sono stati corretti anche per i livelli di HbA_{1c}.

La distribuzione degli anticorpi GAD nei pazienti positivi (n=191) ha mostrato la presenza di due sottopopolazioni, a basso titolo ed alto titolo.



Caratteristiche cliniche dei pazienti con diabete autoimmune e anticorpi GAD a basso ed alto titolo

	basso titolo	alto titolo	p*
n (Maschi/Femmine)	50/47	49/45	
Età di reclutamento (anni)	54.4 ± 13.2	50.9 ± 12.7	
Età di diagnosi (anni)	51.5 ± 13.13	49.1 ± 12.29	
HbA _{1c} (%)	7.2 ± 1.8	7.8 ± 1.7	0.02
BMI (Kg/m ²)	28.43 ± 5.01	26.29 ± 5.16	0.002
Circonferenza vita (cm)	96.37 ± 13.37	92.86 ± 12.6	
Glicemia a digiuno (mg/dl)	166 ± 53	170.4 ± 63.4	
Trigliceridi (mg/dl)	171 ± 102	116 ± 106	0.005
HDL (mg/dl)	50.5 ± 12.3	49.7 ± 14.4	
Colesterolo (mg/dl)	207 ± 47	186 ± 44.8	0.01
Acido urico (mg/dl)	4.62 ± 1.16	4.38 ± 1.71	

*I dati sono presentati come medie e deviazioni standard.

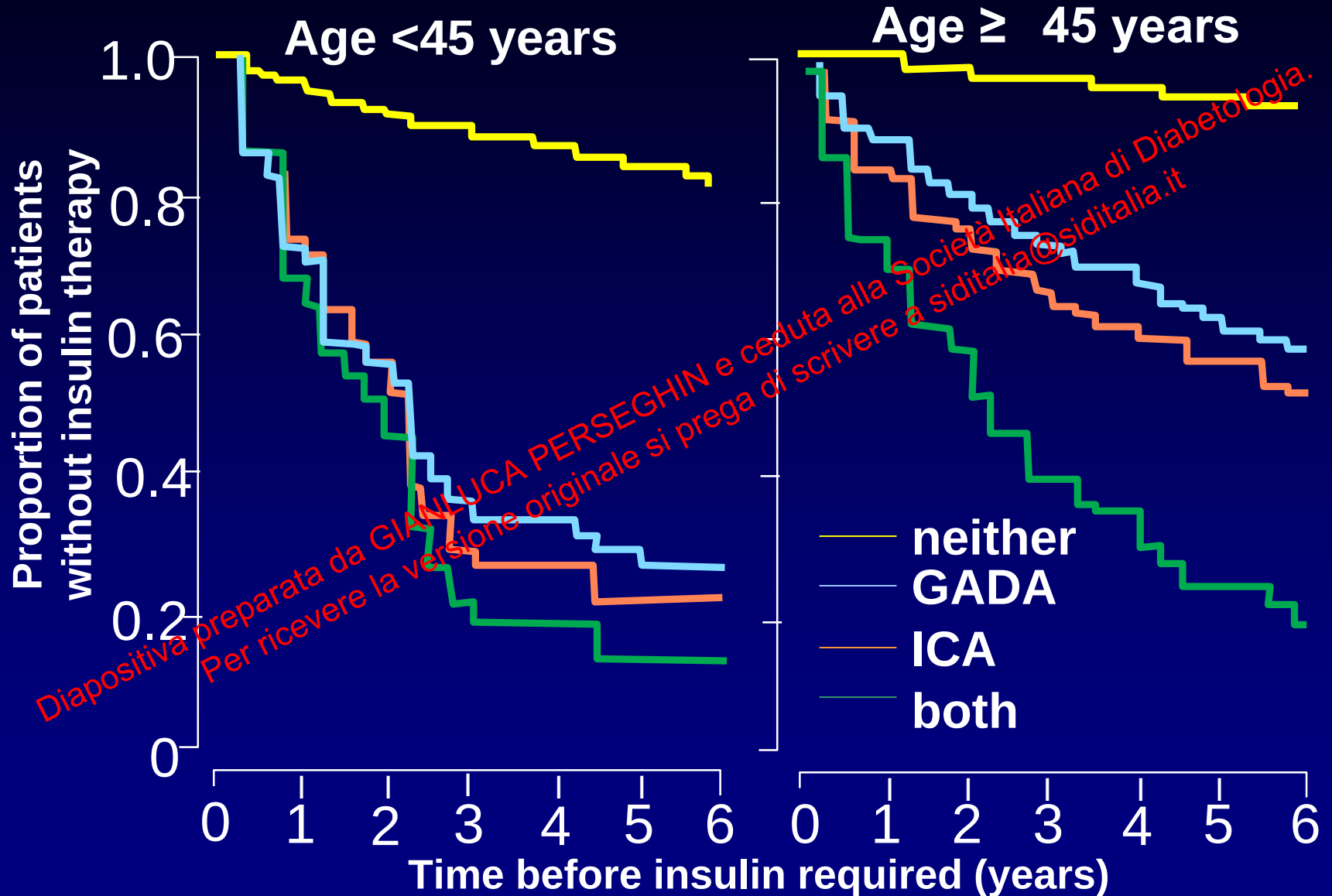
Tutti i confronti sono corretti per età di reclutamento, durata di malattia, sesso e terapia.

I trigliceridi sono stati corretti anche per i livelli di HbA_{1c}.

.... e terapeutici

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

UKPDS 25. Kaplan-Meier of Proportion of Patients with and without ICA and GADA Requiring Insulin Therapy During 6-Years' Follow-Up



GLP1-RA in LADA

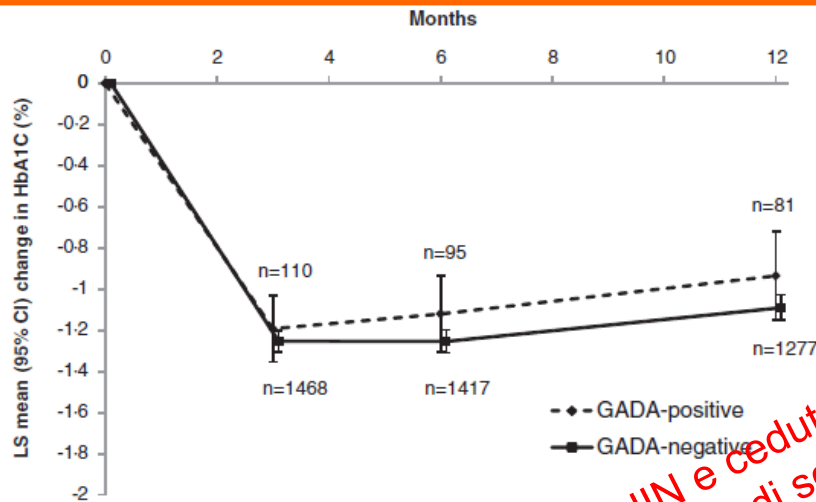


FIGURE 1 Change in HbA1c in dulaglutide-treated GADA-negative vs GADA-positive patients (pooled data from AWARD-2, -4 and -5). Data were analysed using mixed-effect model repeated measures (MMRM). Abbreviations: CI, confidence interval; GADA, glutamic acid decarboxylase antibodies; HbA1c, glycated haemoglobin; LS, least squares

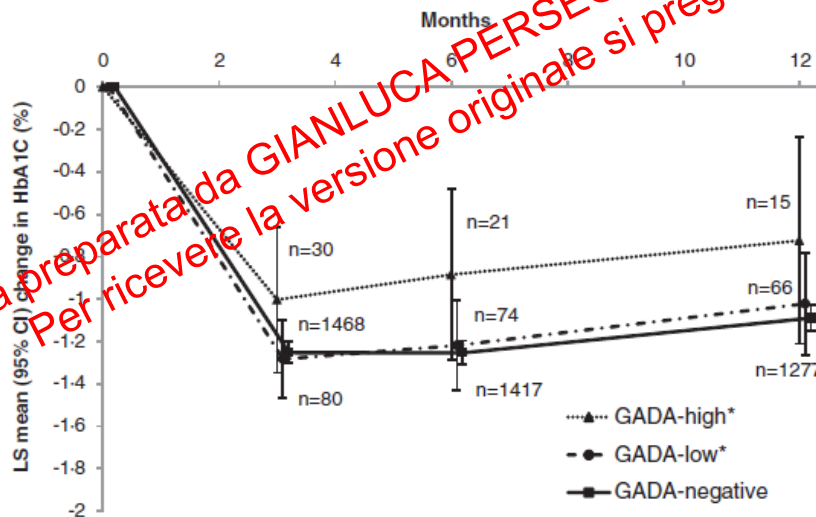


FIGURE 2 Change in HbA1c in dulaglutide-treated GADA-negative vs GADA-high and GADA-low patients (pooled data from AWARD-2, -4 and -5). Data were analysed using mixed-effect model repeated measures (MMRM). Abbreviations: CI, confidence interval; GADA, glutamic acid decarboxylase antibodies; HbA1c, glycated haemoglobin; LS, least squares. *GADA-positive patients with high (>200 IU/mL) or low (≤ 200 and ≥ 5 IU/mL) GADA titers

Per formulare la diagnosi di diabete *non* sono necessarie le misurazioni di glicemia post-prandiale o profilo glicemico, insulinemia basale o durante carico orale di glucosio, C-peptide, autoanticorpi diretti contro l'insulina o la β cellula. III E

ma ...

Una corretta diagnosi differenziale tra diabete di tipo 2 e altre forme di diabete (diabete di tipo 1 ad esordio tardivo, LADA, MODY) è importante per l'impostazione corretta della terapia del diabete. I A

MODY

- forma monogenica di diabete
- relativamente rara (1-2% dei casi di diabete), caratterizzata da trasmissione autosomica dominante
- sono descritti una decina di difetti genetici diversi che, con meccanismi differenti, conducono a un'alterazione funzionale della beta-cellula pancreatica

Per formulare la diagnosi di diabete *non* sono necessarie le misurazioni di glicemia post-prandiale o profilo glicemico, insulinemia basale o durante carico orale di glucosio, C-peptide, autoanticorpi diretti contro l'insulina o la β cellula. III E

ma ...

Una corretta diagnosi differenziale tra diabete di tipo 2 e altre forme di diabete (diabete di tipo 1 ad esordio tardivo, LADA, MODY) è importante per l'impostazione corretta della terapia del diabete. I A

Criteri di sospetto MODY

- età di insorgenza < 25 anni
- controllo metabolico mantenuto senza insulina per oltre 2 anni
- tre generazioni di soggetti affetti da diabete in famiglia
- assenza di autoimmunità

L'identificazione del MODY è rilevante per l'inquadramento prognostico del paziente e perché indica la necessità di screening nei familiari

Per formulare la diagnosi di diabete *non* sono necessarie le misurazioni di glicemia post-prandiale o profilo glicemico, insulinemia basale o durante carico orale di glucosio, C-peptide, autoanticorpi diretti contro l'insulina o la β cellula.

III E

ma ...

Una corretta diagnosi differenziale tra diabete di tipo 2 e altre forme di diabete (diabete di tipo 1 ad esordio tardivo, LADA, MODY) è importante per l'impostazione corretta della terapia del diabete. I A

NEONATALE
NODAT
3c

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

Aspetti prognostici

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



Emma Ahlqvist, Petter Storm, Annemari Käräjämäki*, Mats Martinell*, Mozhgan Dorkhan, Annette Carlsson, Petter Vikman, Rashmi B Prasad, Dina Mansour Aly, Peter Almgren, Ylva Wessman, Nael Shaat, Peter Spégel, Hindrik Mulder, Eero Laidholm, Olle Melander, Ola Hansson, Ulf Malmqvist, Åke Lernmark, Kaj Lahti, Tom Forsén, Tiinamaija Tuomi, Anders Rosengren, Ole Groop

Summary

Background Diabetes is presently classified into two main forms, type 1 and type 2 diabetes, but type 2 diabetes in particular is highly heterogeneous. A refined classification could provide a powerful tool to individualise treatment regimens and identify individuals with increased risk of complications at diagnosis.

Lancet Diabetes Endocrinol
2018; 6: 361-69

Published Online
March 1, 2018

Diapositiva preparata da GIANLUCA PERSEGHI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siiditalia@siiditalia.it

Clusters

Severe autoimmune diabetes (SAID)

6-7%, early-onset disease, relatively low BMI, poor metabolic control, insulin deficiency, and presence of GADA

Severe insulin-deficient diabetes (SIDD)

17-18%, GADA negative but otherwise similar SAID low age at onset, relatively low BMI, low insulin secretion (low HOMA2-B index), and poor metabolic control

Severe insulin resistant diabetes (SIRD)

15-16%, high HOMA2-IR index and high BMI

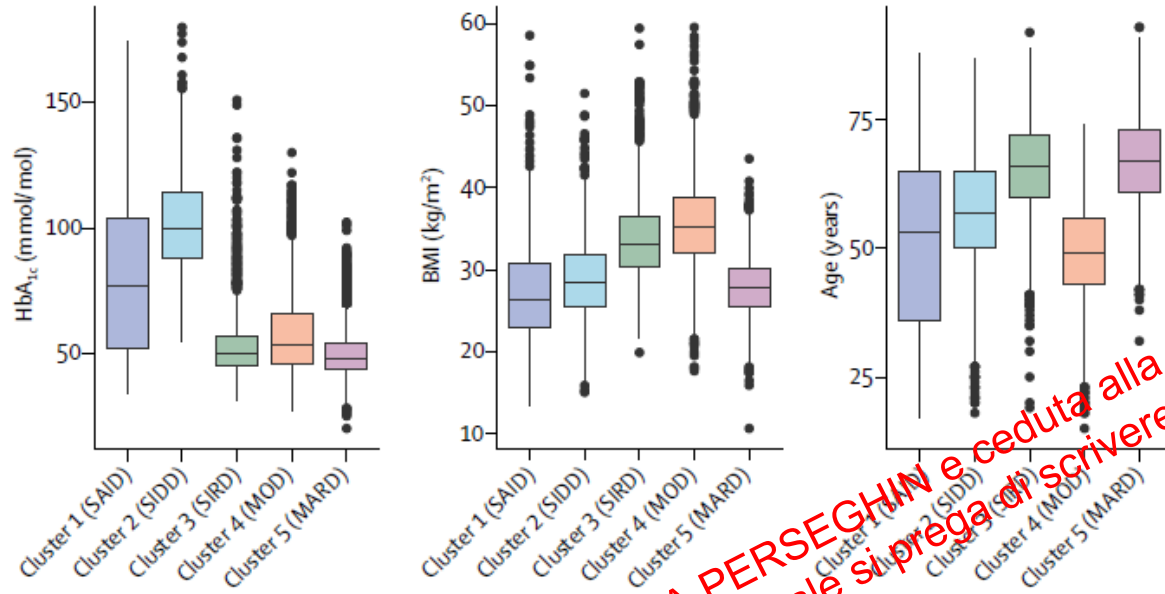
Mild obesity-related diabetes (MOD)

21-22% obesity but not by insulin resistance

Mild age-related diabetes (MARD)

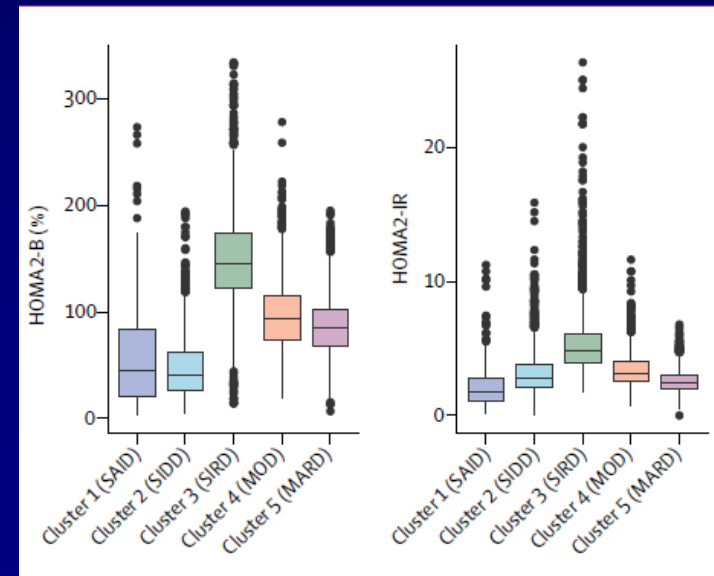
39-40%, older than patients in other clusters, similar to MOD, only modest metabolic derangements

Clusters

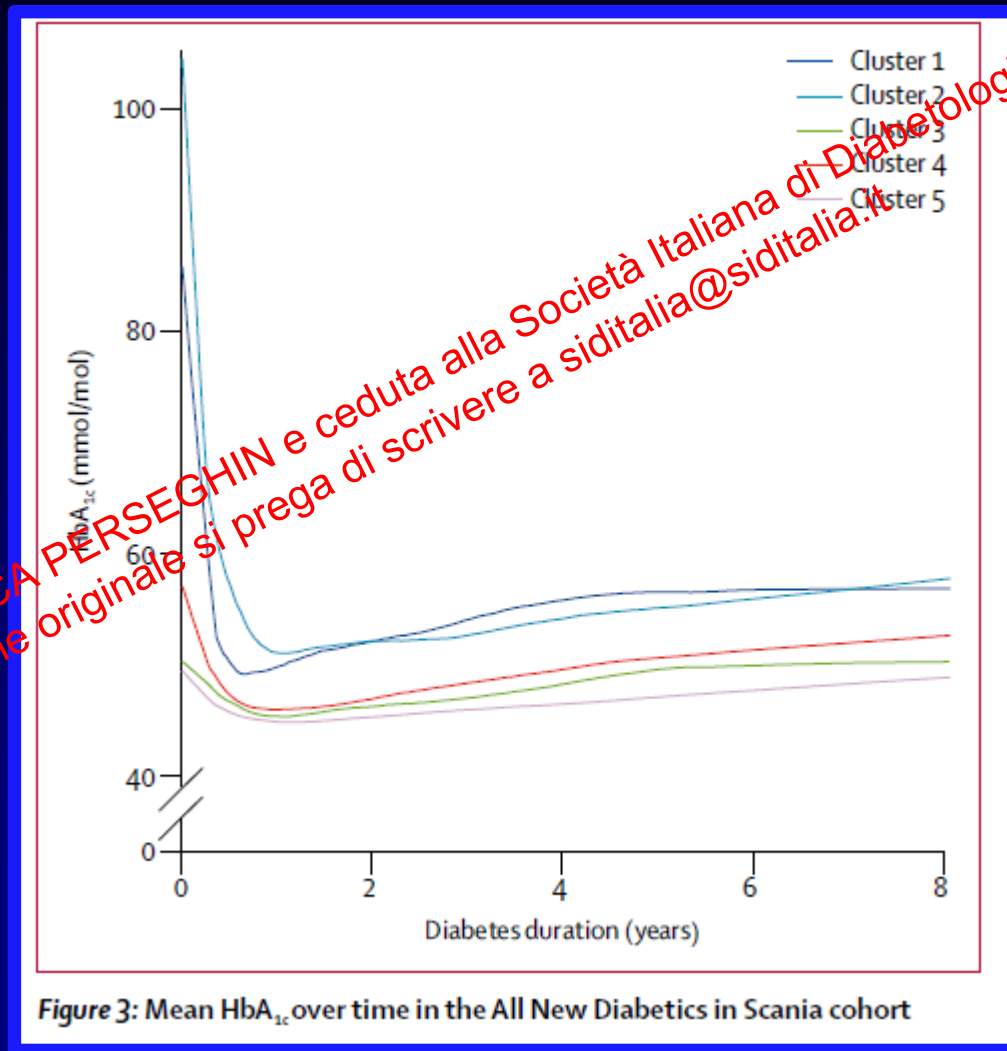


Diapositiva preparata da GIANLUCA PERSEGHIN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Ahlqvist E et al
Lancet Diabetes Endocrinol 2018

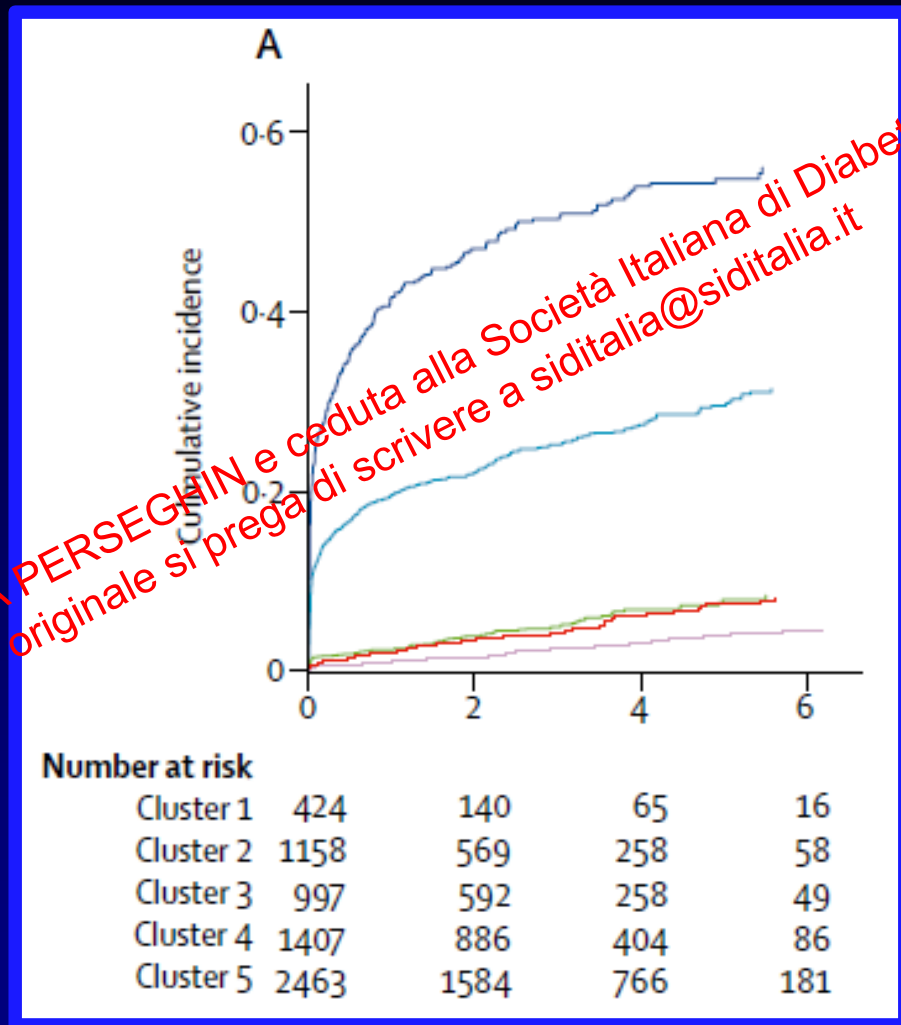


Poor control



Ahlqvist E et al
Lancet Diabetes Endocrinol 2018

Tempo all'utilizzo stabile dell'insulina



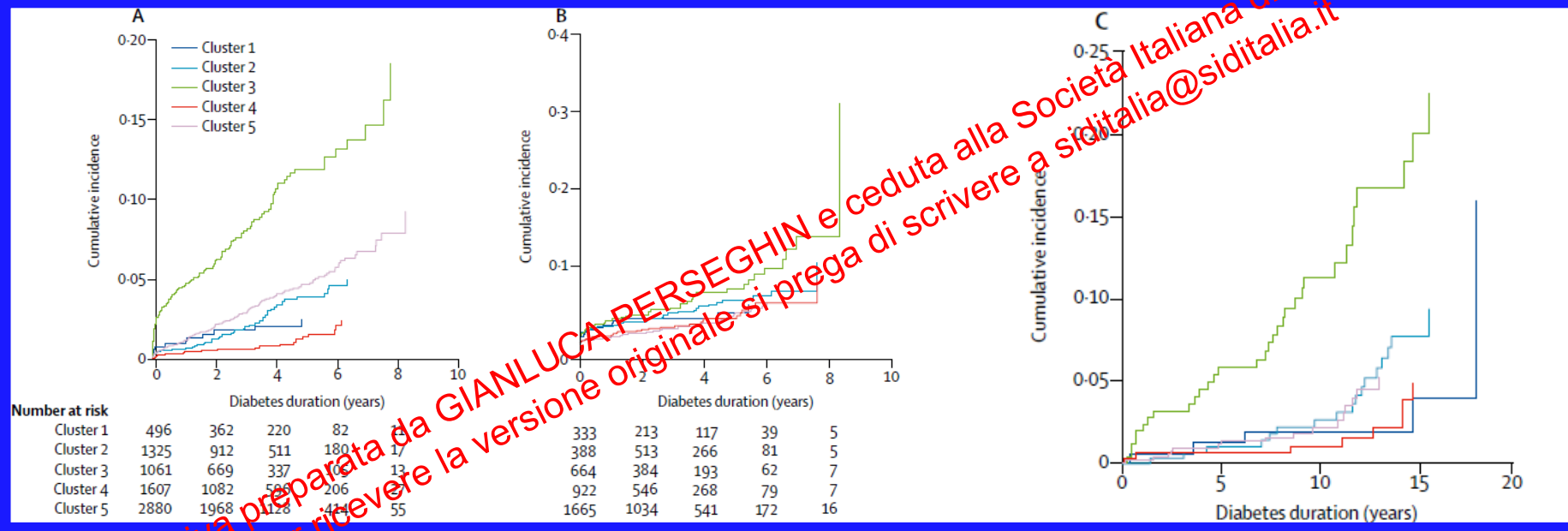
Ahlqvist E et al
Lancet Diabetes Endocrinol 2018

CKD

Time to
CKD (3B)

Time to
Macroalb

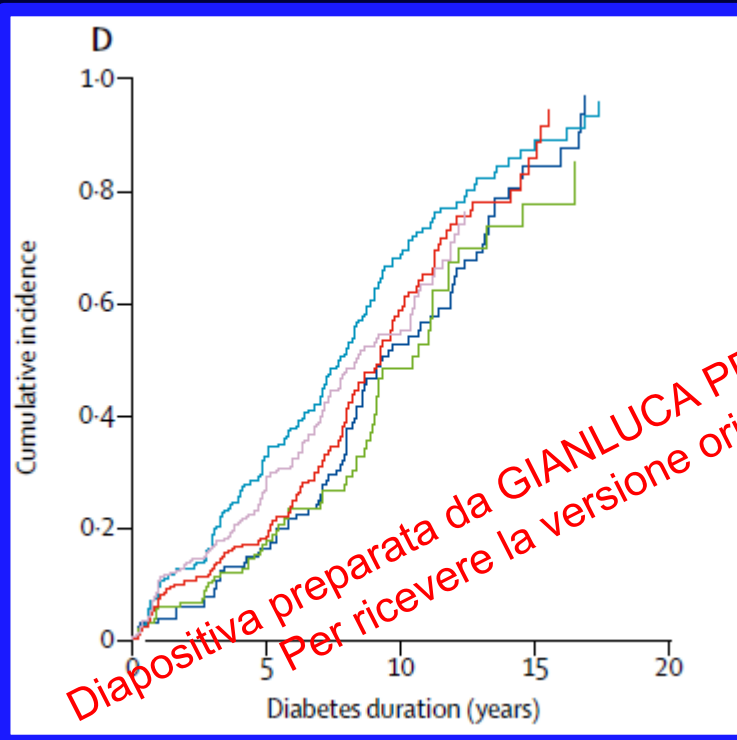
Time to
ESRD



Ahlqvist E et al
Lancet Diabetes Endocrinol 2018

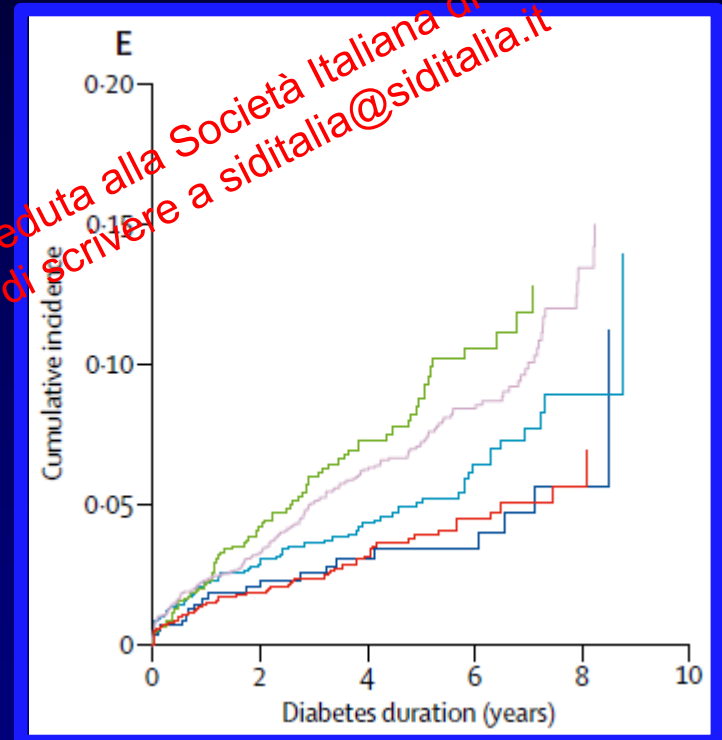
DR

Time to
DR



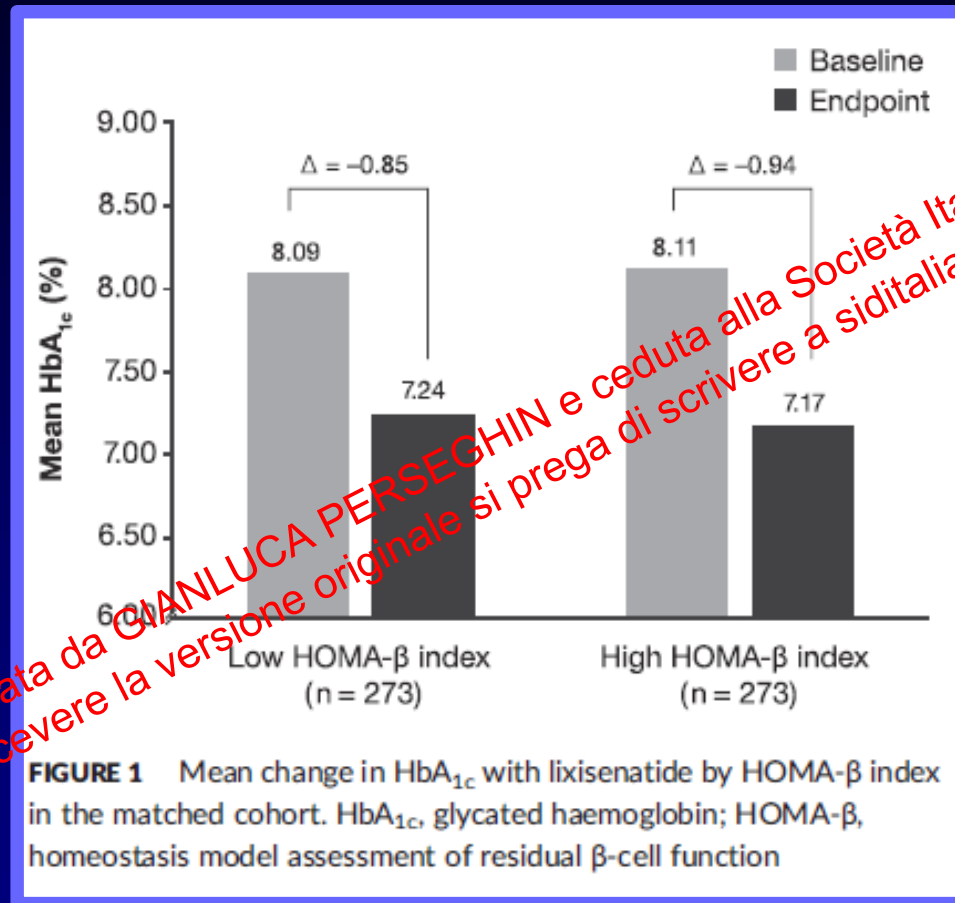
CVD

Time to
CAD



Ahlqvist E et al
Lancet Diabetes Endocrinol 2018

GLP1-RA & «SIDD»



Bonadonna RC et al
Diabetes Metab Res Rev, 2017

Aspetti Terapeutici

La scelta dei farmaci da aggiungere alla metformina deve essere effettuata tenendo conto delle caratteristiche del paziente, comprese le comorbidità, i rischi e i benefici di ciascun farmaco, individualizzando la terapia.

VI B

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

Fenotipo sovrappeso/obeso

Duplici messaggi

Nei pazienti obesi, si devono preferire, ove possibile, i farmaci che non determinano aumento di peso, ovvero, oltre alla metformina, agonisti del GLP-1, inibitori DPP4 e inibitori SGLT2. **I B**

senza farsi confondere

I farmaci che sono in grado di conseguire calo ponderale (agonisti GLP1 e inibitori SGLT2) sono efficaci anche nei soggetti normopeso o sovrappeso. **I A**

Fenotipo del rischio ipoglicemia

Triplice messaggio

In quei pazienti che, per età avanzata, comorbidità, uso di macchinario guida protratta di veicoli, sono a rischio di subire conseguenze gravi dall'ipoglicemia, è preferibile utilizzare, entro i limiti del possibile, farmaci che non provocano ipoglicemia. **I B**

... e senza esitare ...

La glibenclamide, che si associa ad un rischio di ipoglicemia maggiore anche rispetto alle altre sulfoniluree, non deve essere mai usata. **I A**

... e se necessario ...

Qualora non si possa evitare l'uso di una sulfanilurea, la gliclazide è da preferire rispetto alle altre molecole per un profilo di sicurezza più favorevole, sia per l'incidenza di ipoglicemie che sul piano cardiovascolare. **III B**

«Fenotipo» anziano

Obiettivi terapeutici

In assenza di studi clinici randomizzati di lunga durata, un paziente anziano posto in terapia con farmaci che non determinano un elevato rischio di ipoglicemia (metformina, DPP4 inibitori, pioglitazone, SGLT-2 inibitori, agonisti del recettore del GLP-1 ed acarbosio o loro combinazioni) è consigliabile un obiettivo terapeutico di HbA1c $\leq 7\%$ e per ottenere questo target dovrebbe mantenere le glicemie a digiuno e pre-prandiali nell'ambito dei valori di norma senza indurre ipoglicemie. **VI B**

Qualora risulti indispensabile l'uso di farmaci a rischio di ipoglicemia (sulfoniluree, repaglinide, insulina) dovrà essere perseguito un obiettivo meno a rischio di ipoglicemie (HbA1c 7.0-7.5%) che potrà anche essere più elevato (7.5-8.0%) in presenza di fragilità, co-morbidità, decadimento cognitivo e trattamenti farmacologici complessi. **VI B**

È necessario verificare l'aderenza alla terapia, soprattutto in pazienti in politerapia, e la possibile interazione farmacologica. **VI B**

«Fenotipo» anziano

Warnings

In anziani con diabete la metformina è utilizzabile con cautela fino a un VFG stimato di 30 ml/min/1,73 m², purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale; al di sotto di tali valori non è opportuno l'uso di metformina. **IV B**

In caso di rischio di frattura ossea o di scompenso cardiaco non dovrebbe essere usato il pioglitazone. **I A**

Se in un soggetto anziano è indicata una terapia con antidiabetici orali, non è opportuno l'utilizzo di glibenclamide. **IV A**

La gliclazide è la sulfonilurea da preferire, in quanto associata a un rischio minore di ipoglicemia. **II B**

I dati nella popolazione anziana relativi all'utilizzo di inibitori SGLT2 sono scarsi. L'efficacia limitata dalla conservata funzione renale, l'associato dimagrimento, la possibile deplezione di volume, il rischio di infezioni genitali e urinarie e la controindicazione all'associazione con diuretici dell'ansa, suggeriscono cautela nell'uso di questa classe di farmaci nel paziente anziano, soprattutto se fragile. **V B**

Nei pazienti con età superiore a 75 anni l'esperienza d'uso degli agonisti del recettore di GLP-1 è limitata e tali farmaci dovrebbero essere usati con cautela. **VI A**

«Fenotipo» anziano

Suggerimento

Per la loro efficacia, l'elevata tollerabilità, la semplicità d'uso, il profilo di sicurezza cardiovascolare e l'ampio numero di studi clinici randomizzati in popolazioni anziane, gli inibitori della DPP-4 rappresentano una opzione terapeutica da preferire a sulfoniluree e repaglinide nei pazienti anziani non adeguatamente controllati con la sola metformina o con intolleranza o controindicazioni alla metformina.

VB

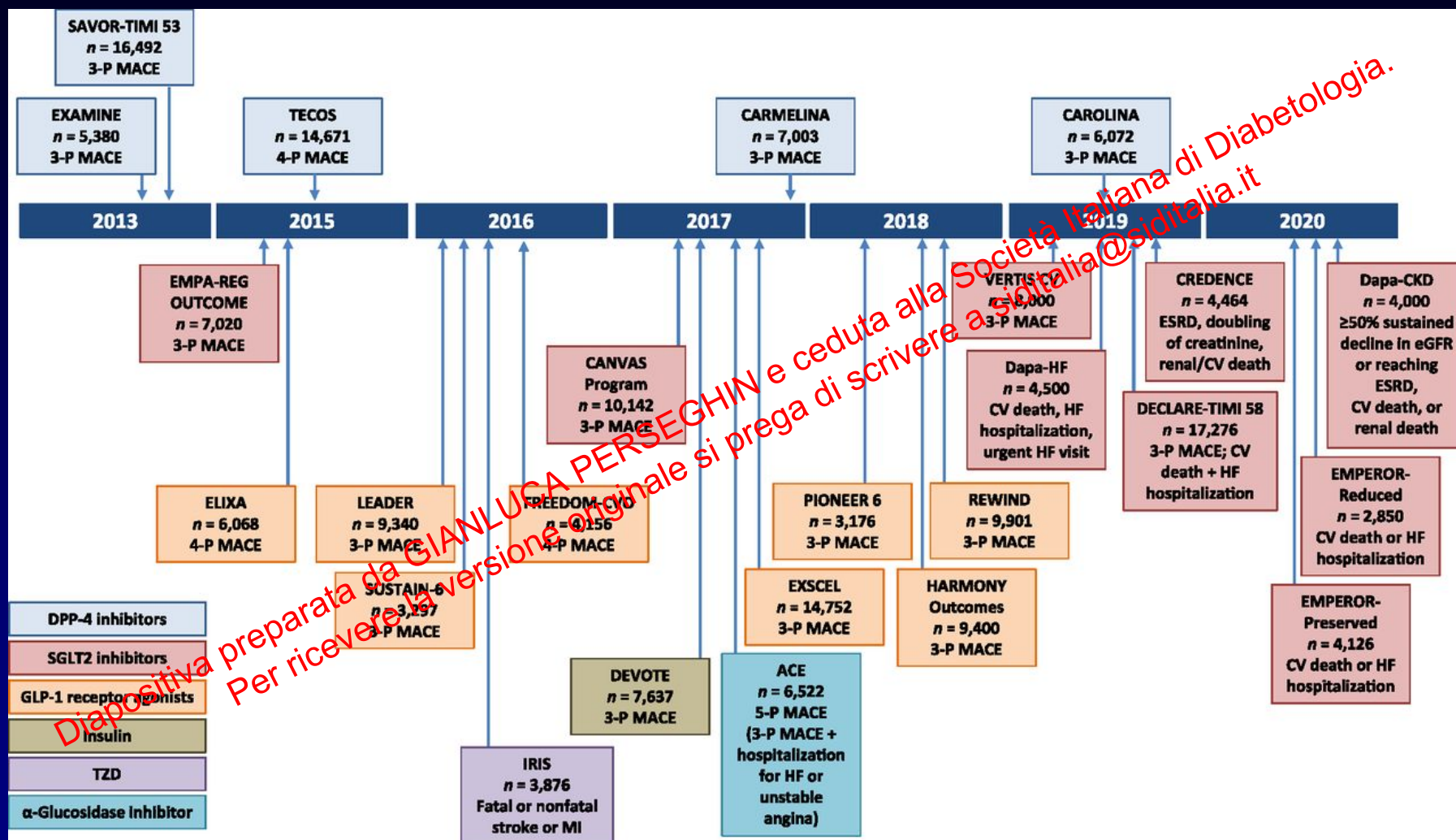
Diapositiva preparata da GIANLUCA PERSECHIN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

«Qualcosa è cambiato»

un impatto diverso per la qualità di vita
e prognosi dei pazienti con
diabete mellito di tipo 2



CVOTs, CKD e dintorni





La scelta di raccomandare solo alcuni farmaci in aggiunta alla metformina è dettata da:

- Efficacia sulla HbA1c
- Tollerabilità
- Sicurezza

• Effetti di protezione cardiovascolare nei pazienti a rischio

Cortesia Edoardo Mannucci SID Rimini 2018

STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO
2018

CVD

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

II A

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



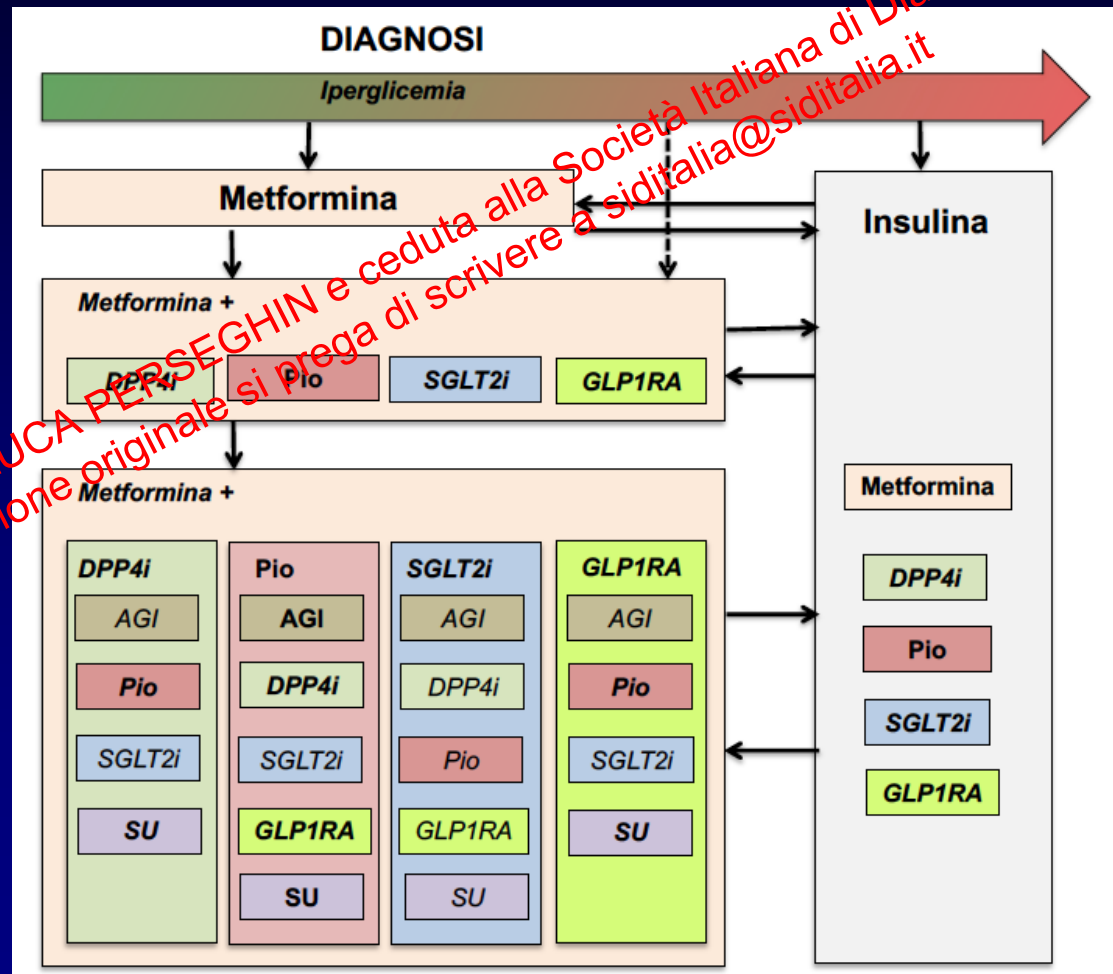
STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO
2018

CKD

Nel diabete tipo 1, lo studio FinnDiane ha dimostrato che l'emoglobina glicata predice l'incidenza di ESRD nei macroalbuminurici (Korsholm C 2011). Tra i farmaci ipoglicemizzanti, gli SGLT2 inibitori sembrano ridurre la progressione da micro a macroalbuminuria ma, soprattutto, rallentare il declino del GFR nel tempo (Wanner C 2016; Neal B 2017), mentre i GLP-1 analoghi hanno dimostrato un prevalente effetto sulla micro-macroalbuminuria (Mann JFE 2017; Marso SP 2016).

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

**STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO
2018**



Scelta terapeutica

- Orientata sui meccanismi patogenetici della malattia (fenotipo fisiopatologico) **SI/?**

- Orientata su surrogati intermedi (HbA1c, FPG, PPG, peso, PA, ipoglicemia, costi ...) **SI**

**Reference
Therapy**

- Orientata sugli “outcomes” **SI**

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

Risposta

- Alla luce delle attuali conoscenze, possiamo considerare la fenotipizzazione indicata per:
 - Aspetti diagnostici **SI, in parte**
 - Aspetti prognostici **SI, in parte**
 - Aspetti terapeutici **SI, in prevenzione terziaria**

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