



Oltre la visione glucocentrica del diabete



Enzo Bonora

Endocrinologia, Diabete e Malattie del Metabolismo
Università e Azienda Ospedaliera Universitaria
Integrata di Verona



Ringraziamento

Esprimo massima gratitudine alla **Società Italiana di Diabetologia** per avermi formato, guidato, stimolato, sostenuto e gratificato in 40 anni di professione.

SID è la mia casa e SID è nel mio cuore.



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

Disclosures (last 10 years)

Advisory Boards

ABBOTT, ASTRAZENECA, BOEHRINGER INGELHEIM, BRISTOL-MYERS SQUIBB, BRUNO FARMACEUTICI, JANSSEN, JOHNSON&JOHNSON, LILLY, MSD, MUNDIPHARMA, NOVARTIS, NOVO NORDISK, ROCHE, SANOFI, SERVIER, TAKEDA

Research Grants

ASTRAZENECA, GENZYME, MENARINI DIAGNOSTICS, NOVO NORDISK, ROCHE DIAGNOSTICS, TAKEDA

Quesito n. 1: chi sta al centro della scena?

- A. L'iperglicemia
- B. I determinanti fisiopatologici più che la glicemia
- C. Il diabete più che la glicemia
- D. Il danno d'organo più che la glicemia

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

Quesito di fondo: chi sta al centro della scena?

- L'iperglicemia
- I determinanti fisiopatologici più che la glicemia
- Diabete più che la glicemia
- Danno d'organo più che la glicemia

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

Quesito di fondo: chi sta al centro della scena?

- L'iperglicemia
- I determinanti fisiopatologici più che la glicemia
- Diabete più che la glicemia
- Danno d'organo più che la glicemia

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

Target glicemia

- Misurazione della glicemia e della HbA1c
- Prescrizione di un farmaco che la riduce
- Scelta fra molti farmaci
- Molte combinazioni possibili
- Verifica dell'efficacia
- Potenziamiento della terapia (2,3,4 farmaci)

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

Terapia del diabete nel 2019

- Metformina da sola o in combinazione fissa con altri farmaci
 - Sulfoniluree da sole o in combinazione fissa con altri farmaci
 - Inibitori alfa-glucosidasi
 - Repaglinide
 - Pioglitazone da solo o in combinazione fissa con altri farmaci
 - Inibitori DPP-4 da soli o in combinazione fissa con altri farmaci
 - Agonisti recettoriali GLP-1 da soli in combinazione con insulina
 - Inibitori SGLT-2 da soli o in combinazione fissa con altri farmaci
-
- Insulina umana rapida
 - Insulina umana intermedia
 - Analoghi rapidi
 - Analoghi rapidissimi
 - Analoghi lenti
 - Analoghi ultralenti
 - Analoghi bifasici
 - Analoghi lenti in combinazione con agonisti recettoriali GLP-1

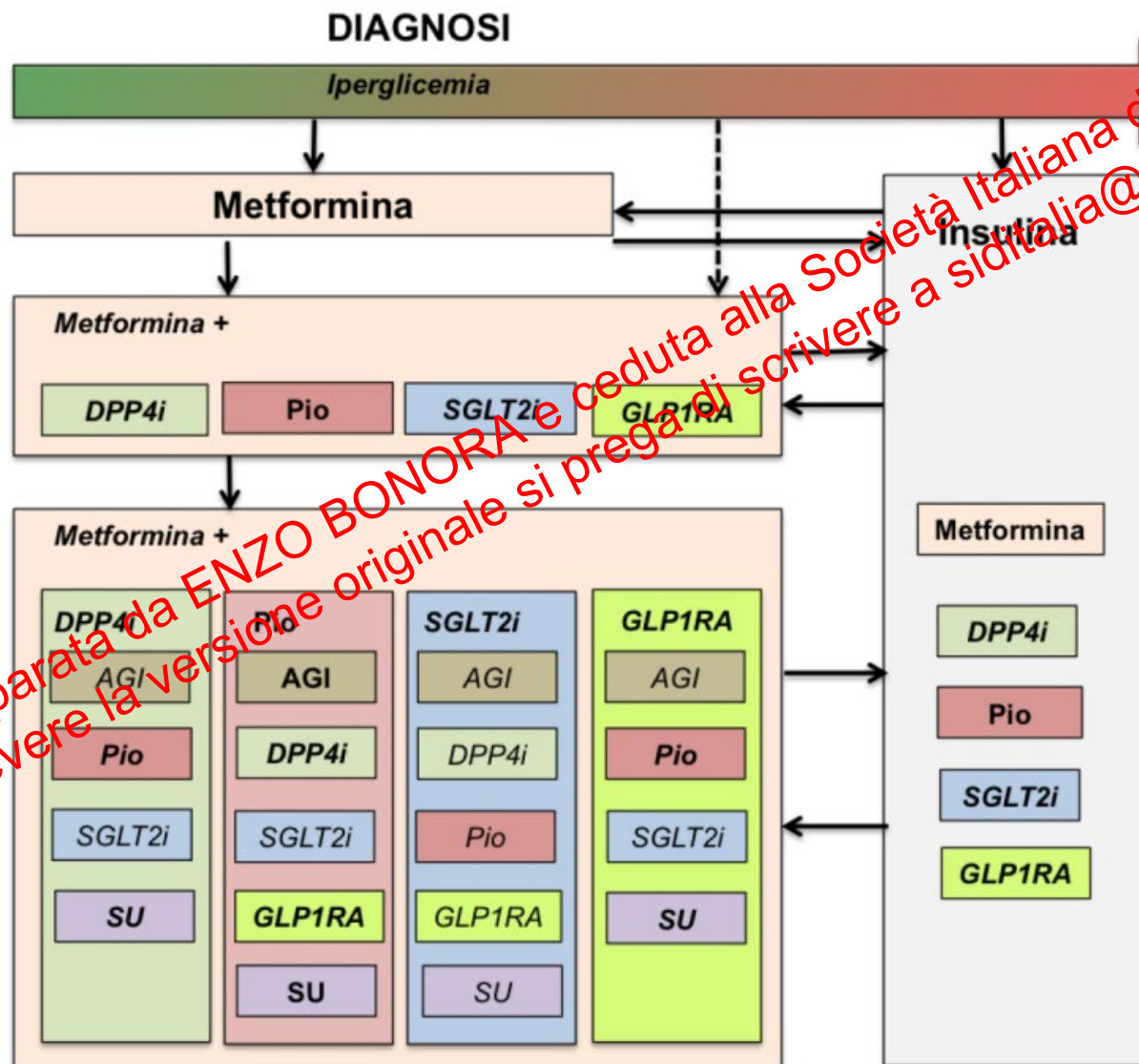


>150 possibili combinazioni fra classi di farmaci!

Criteri nella scelta dei farmaci antidiabetici

- Efficacia (riduzione glicemia, HbA1c)
- Benefici addizionali (peso corporeo, lipidi, pressione arteriosa, ecc.)
- Rischio di ipoglicemia
- Sicurezza, tollerabilità, maneggevolezza
- Interazioni con altri farmaci
- Controindicazioni (temporanee o permanenti)
- Via di somministrazione e numero di somministrazioni giornaliere
- Necessità di titolare le dosi
- Necessità e frequenza dell'automonitoraggio glicemico
- Abilità del paziente di gestire la terapia
- Capacità di modificare la storia naturale della malattia
(preservazione della secrezione insulinica, prevenzione del danno d'organo, in primis della malattia cardiovascolare e renale)

Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito - 2018



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

Intermediate and hard benefits of antidiabetic agents

	MET	SU	AGI	REP	PIO	DPP-4	GLP-1	SGLT-2
HbA1c reduction on short term	++	+++	+	++	+	+	+++	++
HbA1c reduction on long term	++	+	+	+	+++	++	+++	++
Body weight reduction	+						++	++
Blood pressure reduction	(+)				(+)		+	+
Lipid profile improvement					+		(+)	(+)
CVD prevention			(+)		++		++	++
HF prevention								+++
CKD prevention							++	+++
Reduced all-cause mortality	+						++	+++

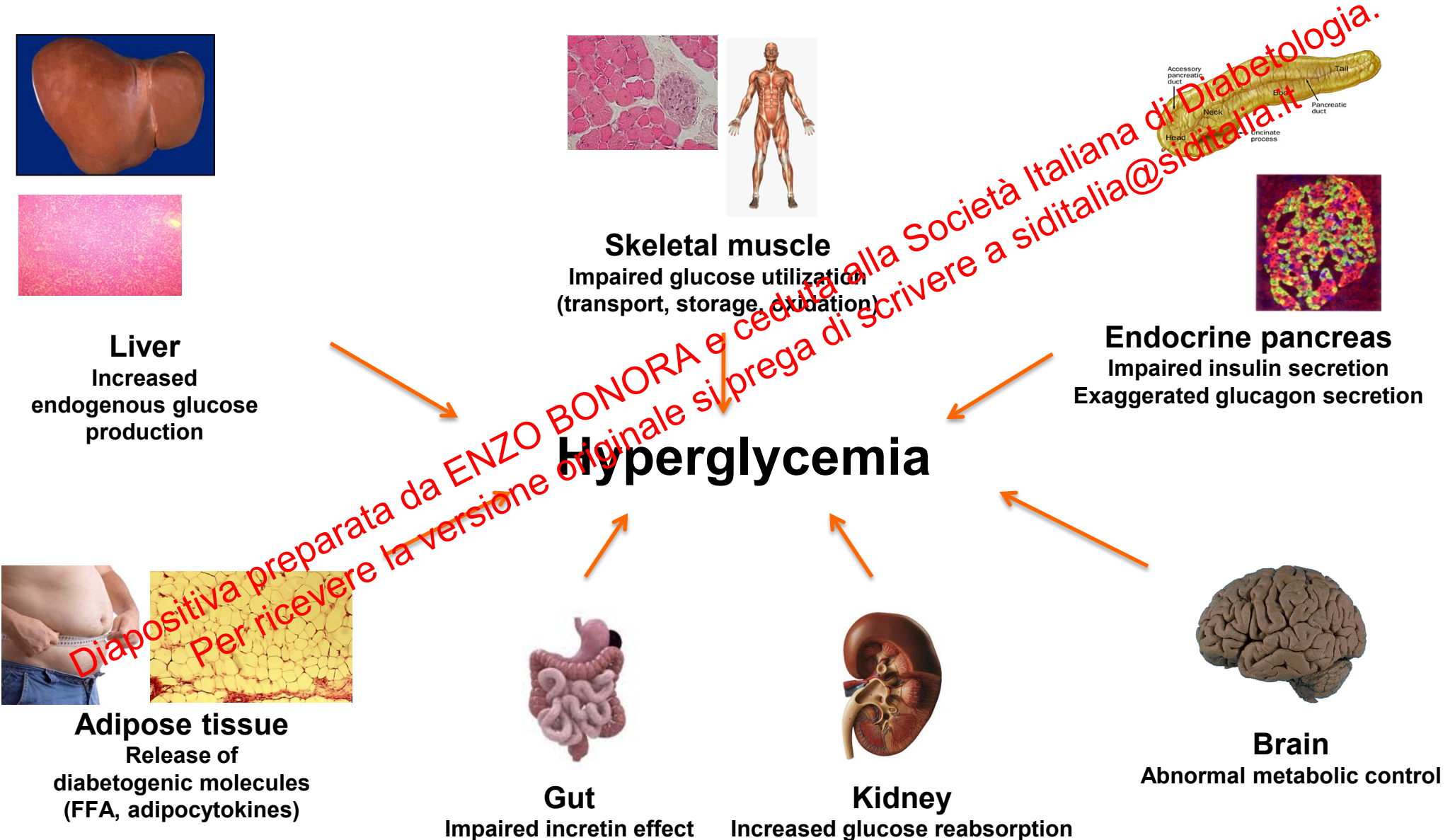
Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Quesito di fondo: chi sta al centro della scena?

- L'iperglicemia
- I determinanti fisiopatologici più che la glicemia
- Diabete più che la glicemia
- Danno d'organo più che la glicemia

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

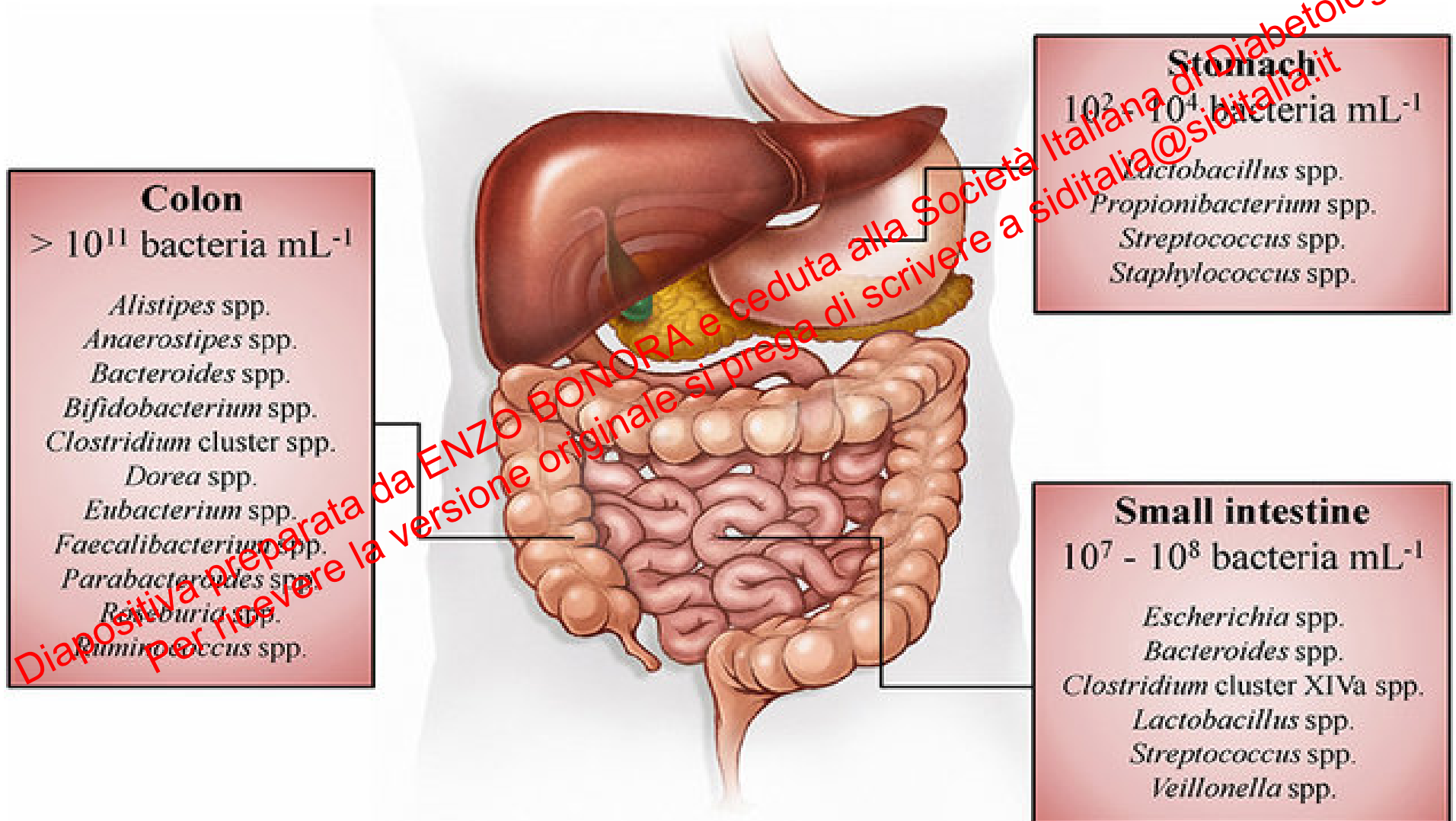
Pathogenesis of type 2 diabetes



Pathophysiological changes with antidiabetic drugs

Mechanism of action (MoA)	Drugs
Insulin replacement	Basal and prandial insulins
↑ Glucose-independent insulin release	Suphonylureas and glinides
↑ Glucose-dependent insulin release	GLP-1 RA, DPP-4i
Beta-cell wellness	Metformin, Pioglitazone, GLP-1 RA, DPP-4i
↓ Glucagon release	GLP-1 RA, DPP-4i
↓ Excess HGP	Metformin
↑ Insulin sensitivity in several tissues	Metformin, Pioglitazone
↑ Incretinerigic tone	GLP-1 RA, DPP-4i
↓ Renal glucose reabsorption	SGLT-2i
Delayed glucose absorpion by gut	Acarbose, SGLT-1i
Change in microbiota	Metformin, acarbose, GLP-1RA, SGLT-1i
Improvement of CNS dysfunction	GLP-1RA, (bromocriptine)

Microbiota

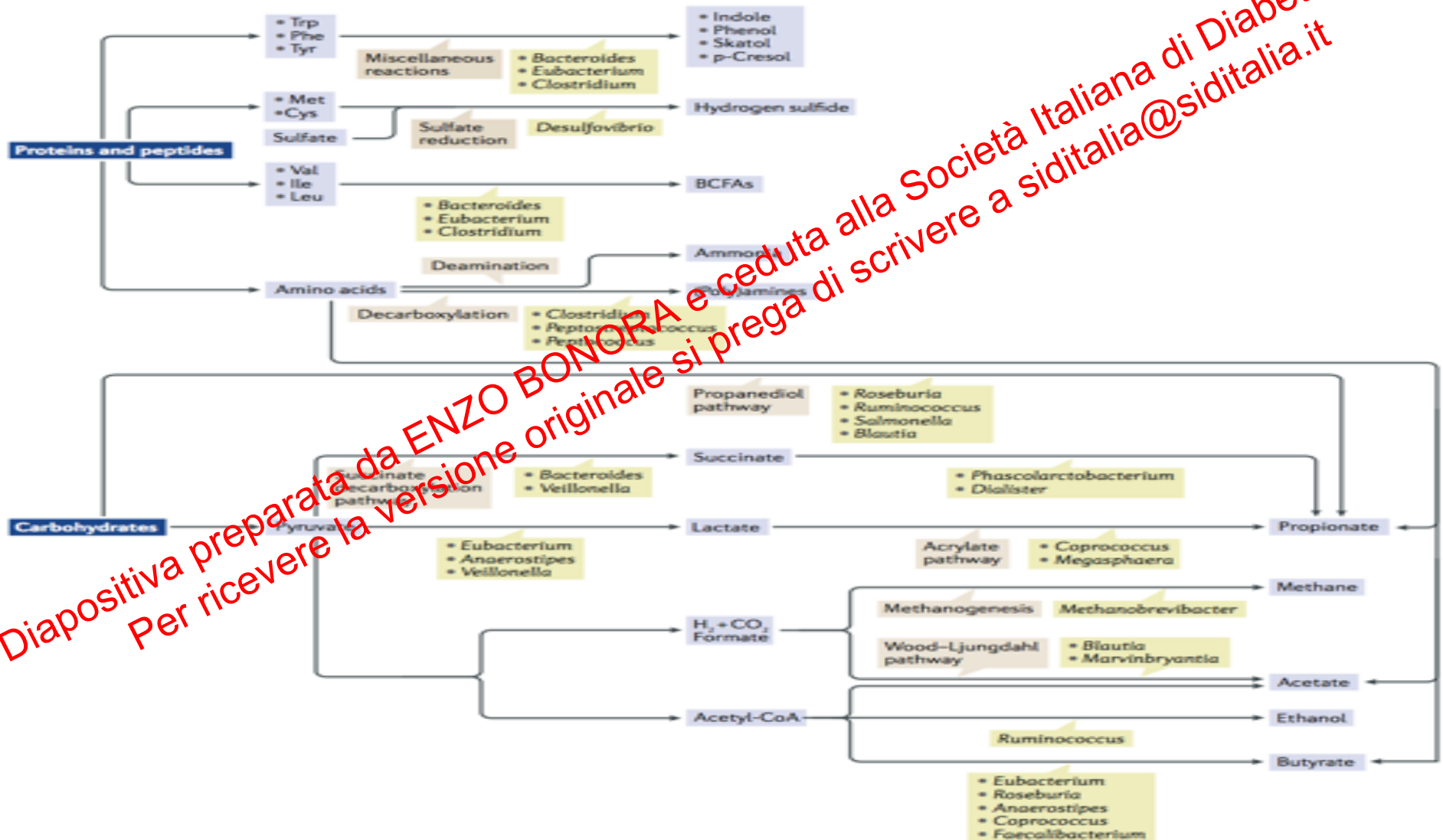


Microbiota: molte “ghiandole endocrine” dentro oltre quelle già note



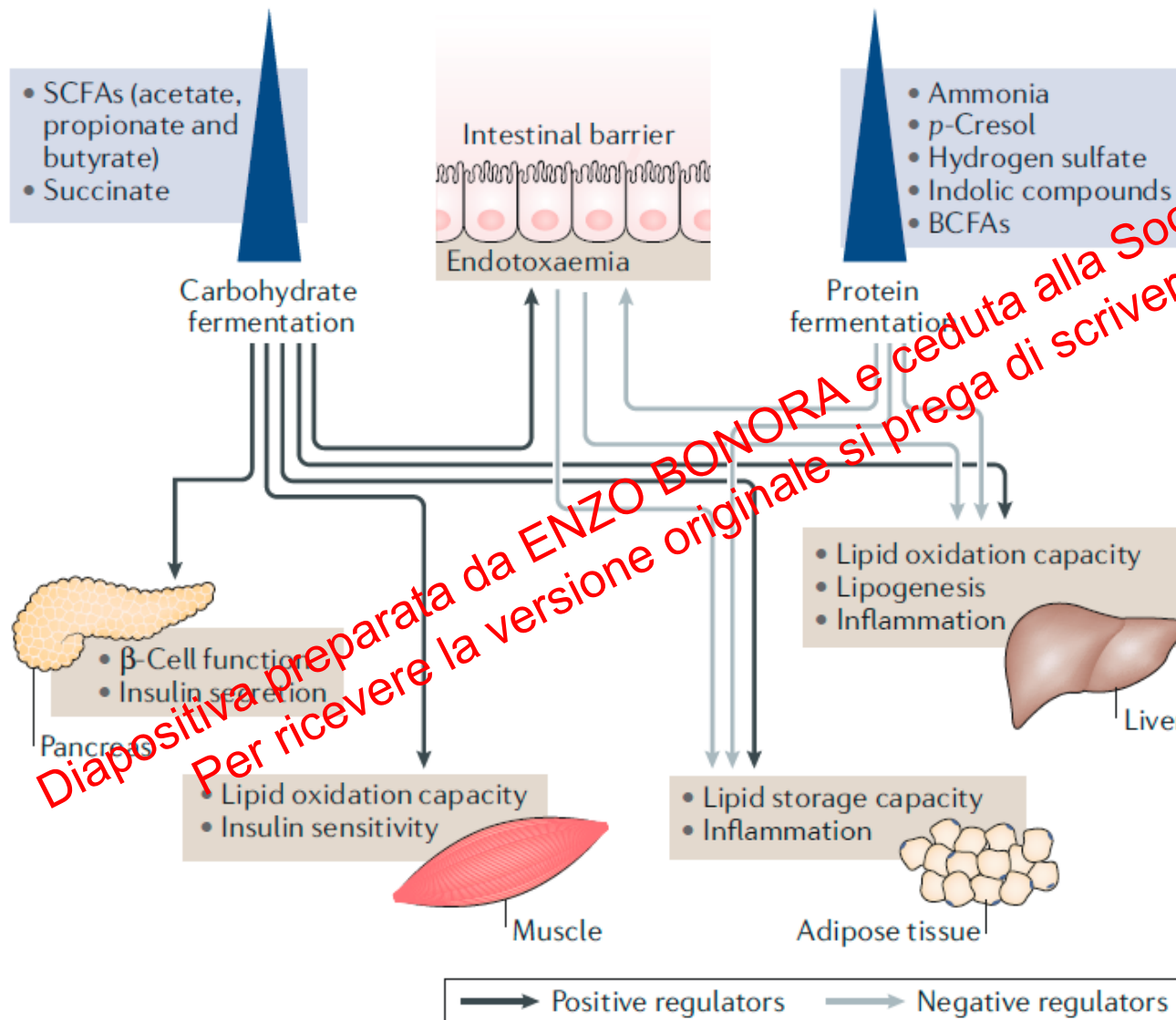
Microbial communities and microbiological networks involved in saccharolytic and proteolytic metabolite production

Canfora E et al - Nat Rev Endocrinol 2019



Metabolites derived from carbohydrate and protein fermentation by microbiota are positive and negative metabolic regulators

Canfora E et al - Nat Rev Endocrinol 2019



- Carbohydrates and proteins are the major fuels for gut microbial fermentation in the colon.

Carbohydrate fermentation mainly occurs in the proximal colon and resulted in the production of gases, short-chain fatty acids (SCFAs) and succinate.

- The SCFAs acetate, propionate and butyrate as well as succinate are important players in interorgan crosstalk by regulating gut integrity and improving liver and peripheral tissue function and metabolism.
- Protein fermentation mainly occurs in the distal colon and yields a more diverse range of metabolites, several of which are associated with detrimental effects on gut and metabolic health.

Assessment of changes in clinical practice

Function to be assessed	Feasibility of assessment
↑ Glucose-independent insulin release	No
↑ Glucose-dependent insulin release	No
Beta-cell wellness	No
↓ Glucagon release	No
↓ Excess HGP	No
↑ Insulin sensitivity in several tissues	No
↑ Incretinergic tone	No
↓ Renal glucose reabsorption	Yes (Glucosuria)
Delayed glucose absorption by gut	No
Change in microbiota	No
Improvement of CNS dysfunction	No

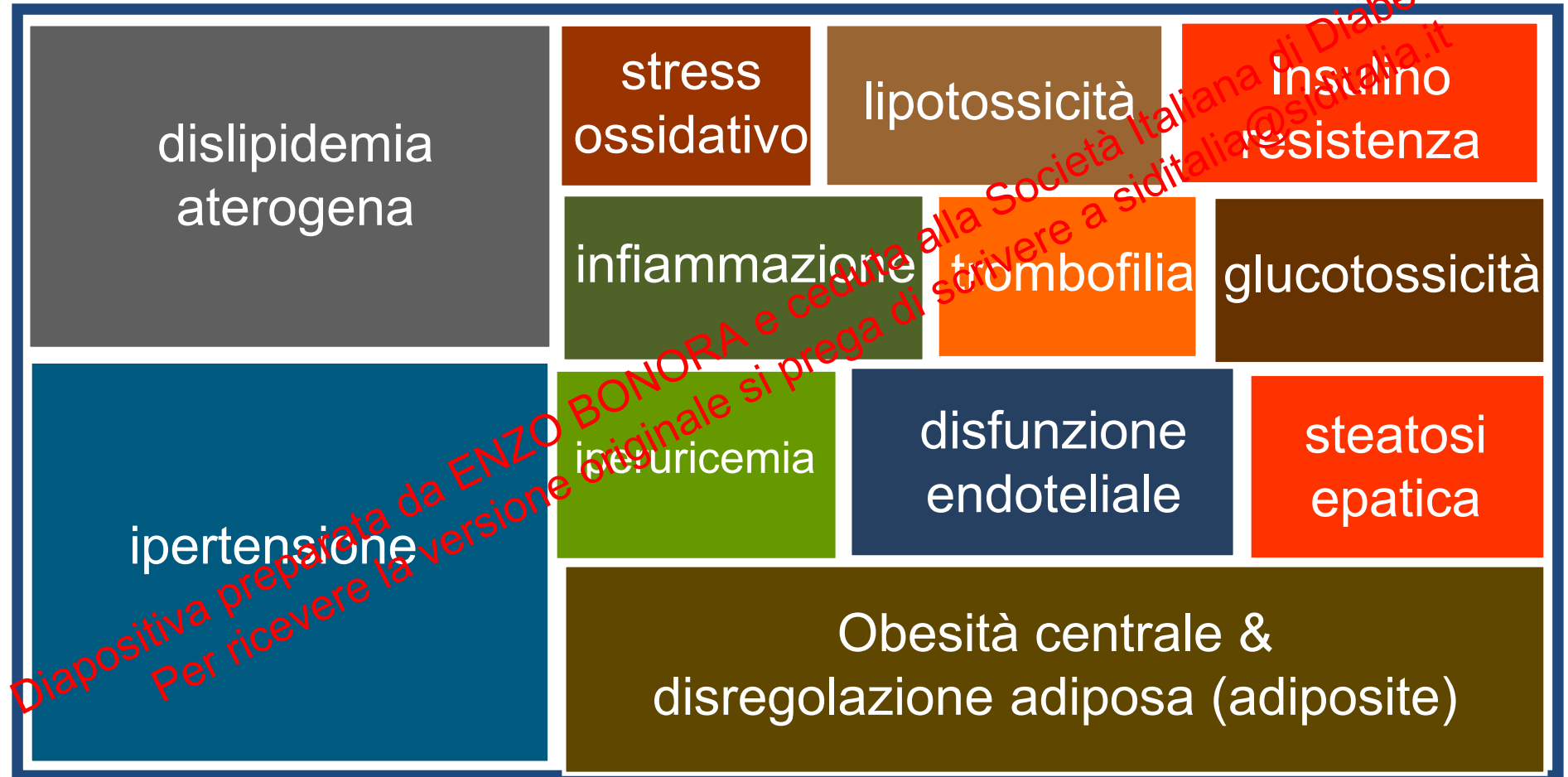
We measure just glucose (blood, urine) and HbA1c

Quesito di fondo: chi sta al centro della scena?

- L'iperglicemia
- I determinanti fisiopatologici più che la glicemia
- **Diabete più che la glicemia**
- Danno d'organo più che la glicemia

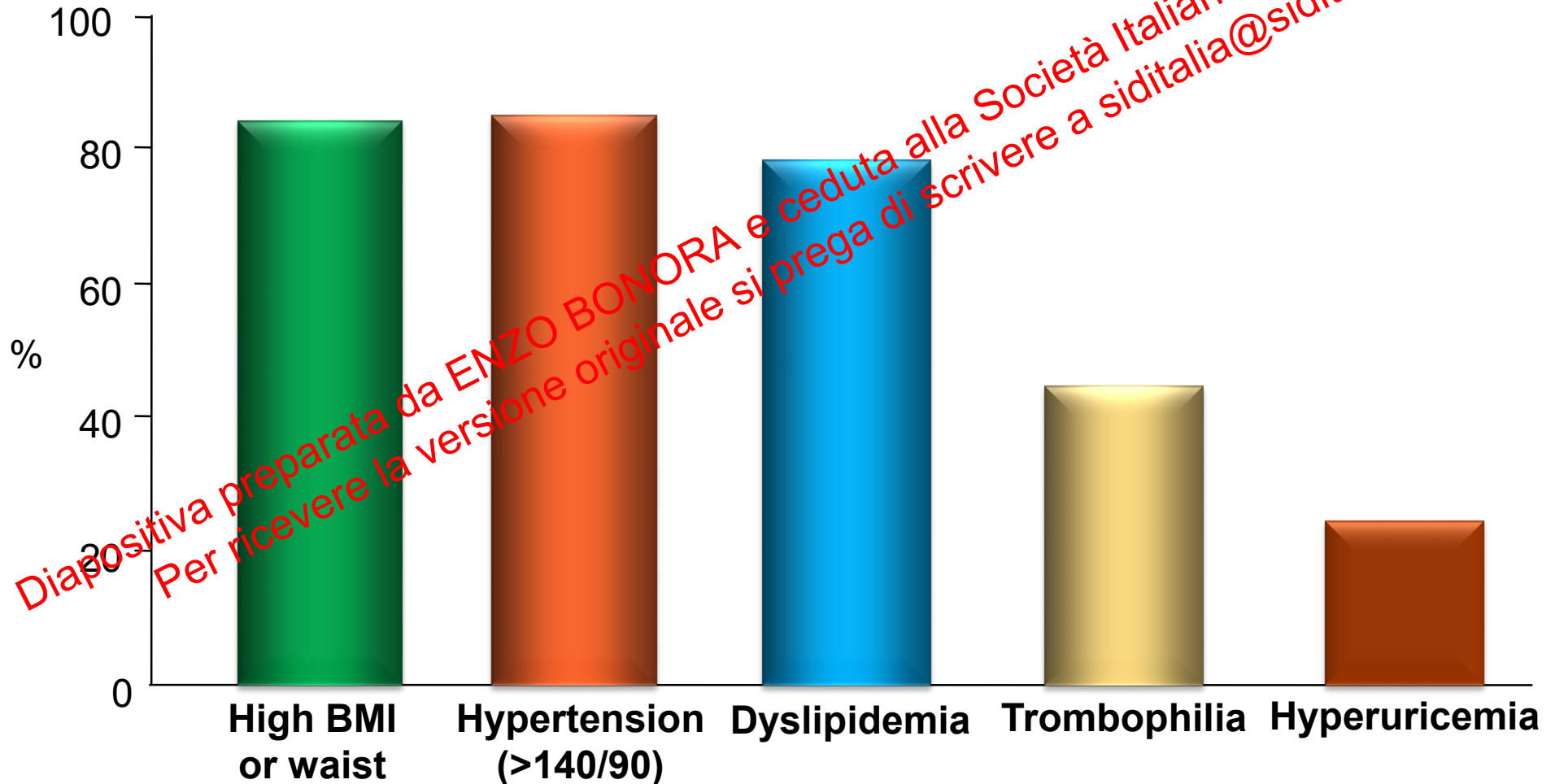
Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diabete: un mosaico di alterazioni ancillari che contribuiscono alle complicanze e all'outcome



Prevalence of “Non-Glycemic” Cardiovascular Risk Factors in Subjects with T2DM

Verona Diabetes Complications Study; Bonora et al, Diabet Med 21: 52, 2004



Non-Traditional Risk Factors in T2DM

Bruneck Study; unpublished

	NGT	T2DM	p
Waist (cm)	86	92	0.03
Adiponectin (mg/dl)	12.7	8.9	0.001
Leptin (ng/ml)	8.9	12.6	0.001
Uric Acid (mg/dl)	5.28	5.92	0.001
ApoA1 (mg/dl)	165	154	0.002
ApoB (mg/dl)	119	135	0.001
LDL-Ox (U/L)	32	37	0.002

Non-Traditional Risk Factors in T2DM

Bruneck Study; unpublished

	NGT	T2DM	P
Ferritin (μg/l)	135	266	0.001
WBC (per mm ³)	6379	7560	0.001
hs-CRP (mg/l)	0.15	0.40	0.001
ICAM-1 (ng/ml)	327	378	0.001
VCAM (ng/ml)	688	777	0.031
E-selectin (ng/ml)	52	68	0.001
MMP-9 (ng/ml)	285	375	0.001

Prevalence of NAFLD in T2DM

Author	Reference	No. subjects Prevalence	Method
Jimba et al	Diabetic Med 2005; 22:1141-1145	N=342 62%	Ultrasound
Targher et al	Diabetes Care 2007; 30: 1212-1218	N=2,839 69%	Ultrasound
Williams et al	Gastroenterology 2011; 140: 124-131	N=64 74%	Liver biopsy

Intermediate and hard benefits of antidiabetic agents

	MET	SU	AGI	REP	PIO	DPP-4	GLP-1	SGLT-2
HbA1c reduction on short term	++	+++	+	++	+	+	+++	++
HbA1c reduction on long term	++	+	+	+	+++	+	+++	++
Body weight reduction	+						++	++
Blood pressure reduction	(+)				(+)		+	+
Lipid profile improvement	(+)				+		(+)	(+)
CVD prevention			(+)		++		++	++
HF prevention								+++
CKD prevention							++	+++
Reduced all-cause mortality	+						++	+++

Further ancillary benefits of anti-diabetic agents

	MET	SU	AGI	REP	PIO	DPP-4	GLP-1	SGLT-2
U-Alb	-	-	-	-	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
CPR	↓↓	-	-	-	-	↓↓	↓↓	↓↓
PAI-1	↓↓	-	-	-	↓↓	-	↓↓	-
E-sel	↓↓	-	-	-	↓↓	↓↓	↓↓	-
Urate	-	-	-	-	-	-	-	↓↓
NAFLD	↓↓	-	-	-	↓↓	-	↓↓	↓↓

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

Prestazioni di laboratorio ricevute dai diabetici (1)

Osservatorio ARNO Diabete CINECA-SID - 2014

Parametro di laboratorio	Percento di pazienti che hanno avuto una prescrizione nel 2014 (differenza rispetto ai controlli)	Numero di prestazioni nell'anno
Glucosio	73	2,2
Emocromo	66	2,2
Emoglobina glicata	66	1,9
Creatinina	63	2,0
Colesterolo totale	62	1,6
Trigliceridi	61	1,6
Esame standard urine	60	1,7
ALT (GPT)	60	1,7
Colesterolo HDL	57	1,6
AST (GOT)	53	1,7
Urato	45	1,6
GGT	44	1,6

Prestazioni di laboratorio ricevute dai diabetici (2)

Osservatorio ARNO Diabete CINECA-SID - 2014

Parametro di laboratorio	Percento di pazienti che hanno avuto una prescrizione nel 2014 (differenza rispetto ai controlli)	Numero di prestazioni nell'anno
Potassio	43	1,9
Sodio	40	1,9
Urea	33	1,8
Microalbuminuria	31	1,4
TSH	24	1,5
VES	22	1,4
Proteine totali	20	1,4
Tempo di protrombina	19	3,1
Proteina C Reattiva	17	1,6
Calcio	17	1,8
PSA	16	1,4
CK	15	1,5

Position Statement della SID sugli esami di laboratorio appropriati per le persone con diabete

- Acido urico
- Apolipoproteine A1 e B
- Autoanticorpi (Anti-GAD, ecc.)
- Calcio
- C-Peptide
- Creatinchesinasi (CK)
- Enzimi epatici (AST, ALT, GGT)
- Esame emocromocitometrico
- Esame fisico-chimico delle urine
- Fibrinogeno
- Fruttosammina
- Insulina
- Lipoproteina (a)
- Omocisteina
- Potassio
- Profilo proteico sierico
- Proteina C-reattiva
- Sodio
- TSH
- Urea (azotemia)
- Urinocoltura
- Vitamina D

Tutti prescritti troppo spesso senza motivo: inappropriati!

Prediction of CHD (ROC analysis) in T2DM

ARIC Study; Folsom et al, Diabetes Care 26: 2777, 2003

	Women	Men
Basic model	0.721	0.672
+ BMI	0.731	0.674
+ WHR	0.723	0.689
+ creatinine	0.732	0.672
+ LP(a)	0.720	0.672
+ Apo B	0.718	0.671
+ fibrinogen	0.723	0.673
+ vWF	0.736	0.693
+ multiple Risk Factors*	0.771	0.740

Basic model = age, race, cholesterol, HDL-C, SBP or drugs, smoking

* Also including heart rate, sport activity, diet score, residual FEV₁, ApoA1, albumin, factor VII, WBC

Quesito di fondo: chi sta al centro della scena?

- L'iperglicemia
- I determinanti fisiopatologici più che la glicemia
- Diabete più che la glicemia
- Danno d'organo più che la glicemia

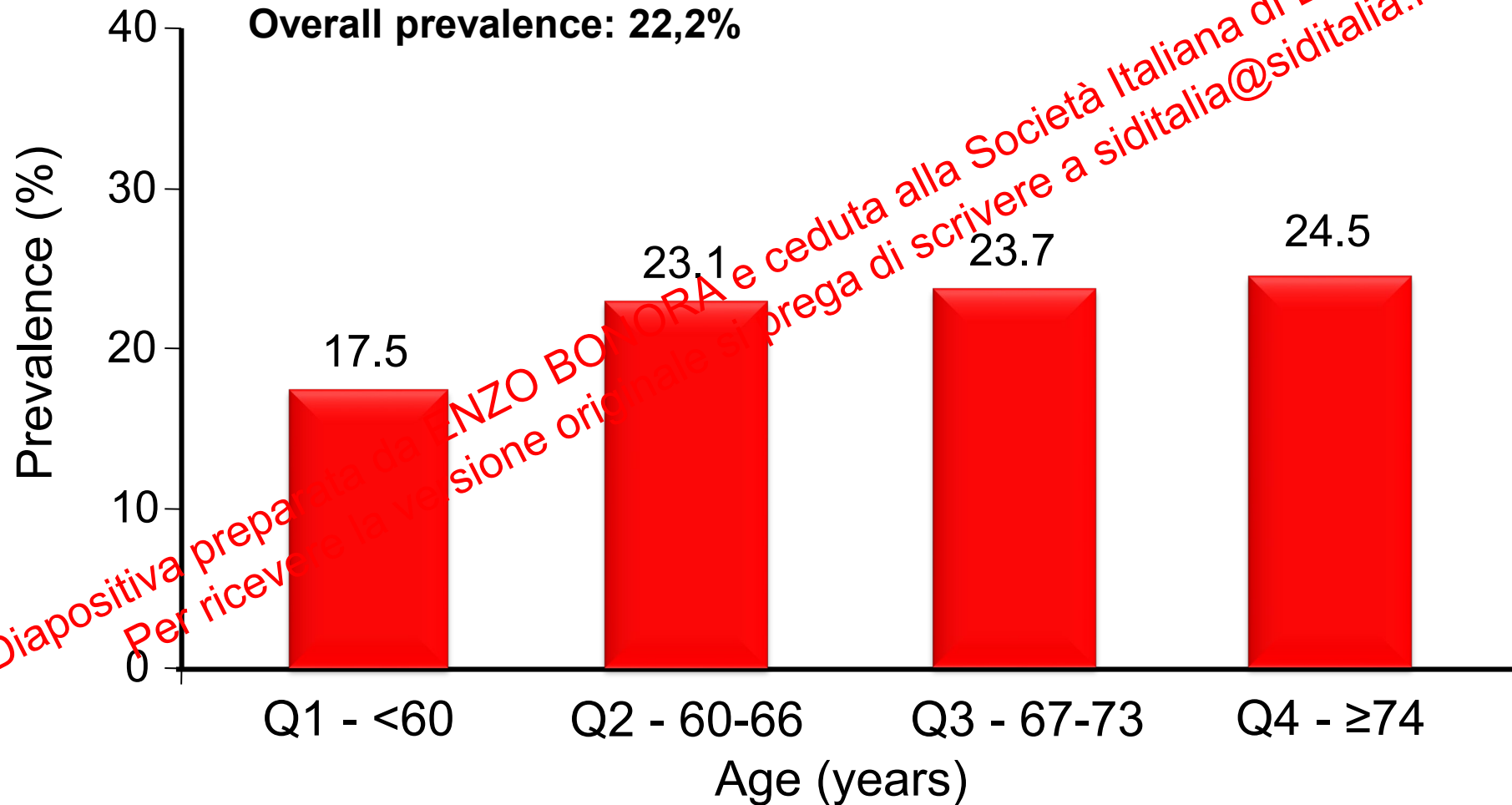
Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Quesito n. 2 - HbA1c o protezione degli d'organi?

- A. Conviene ridurre la HbA1c perché così si proteggono gli organi (es. cuore, reni, occhi)
- B. Conviene proteggere gli organi (es. cuore, reni, occhi) e lasciar perdere la HbA1c
- C. E' opportuno ridurre la HbA1c ma con un'attenzione particolare alla protezione degli organi (es. cuore, reni, occhi)
- D. Conviene ridurre la HbA1c ma senza esagerare per non fare danni agli organi (es. cuore, reni, occhi)

Prevalence of Retinopathy in subjects with T2DM attending Diabetes Clinics in Italy in 2007-2008

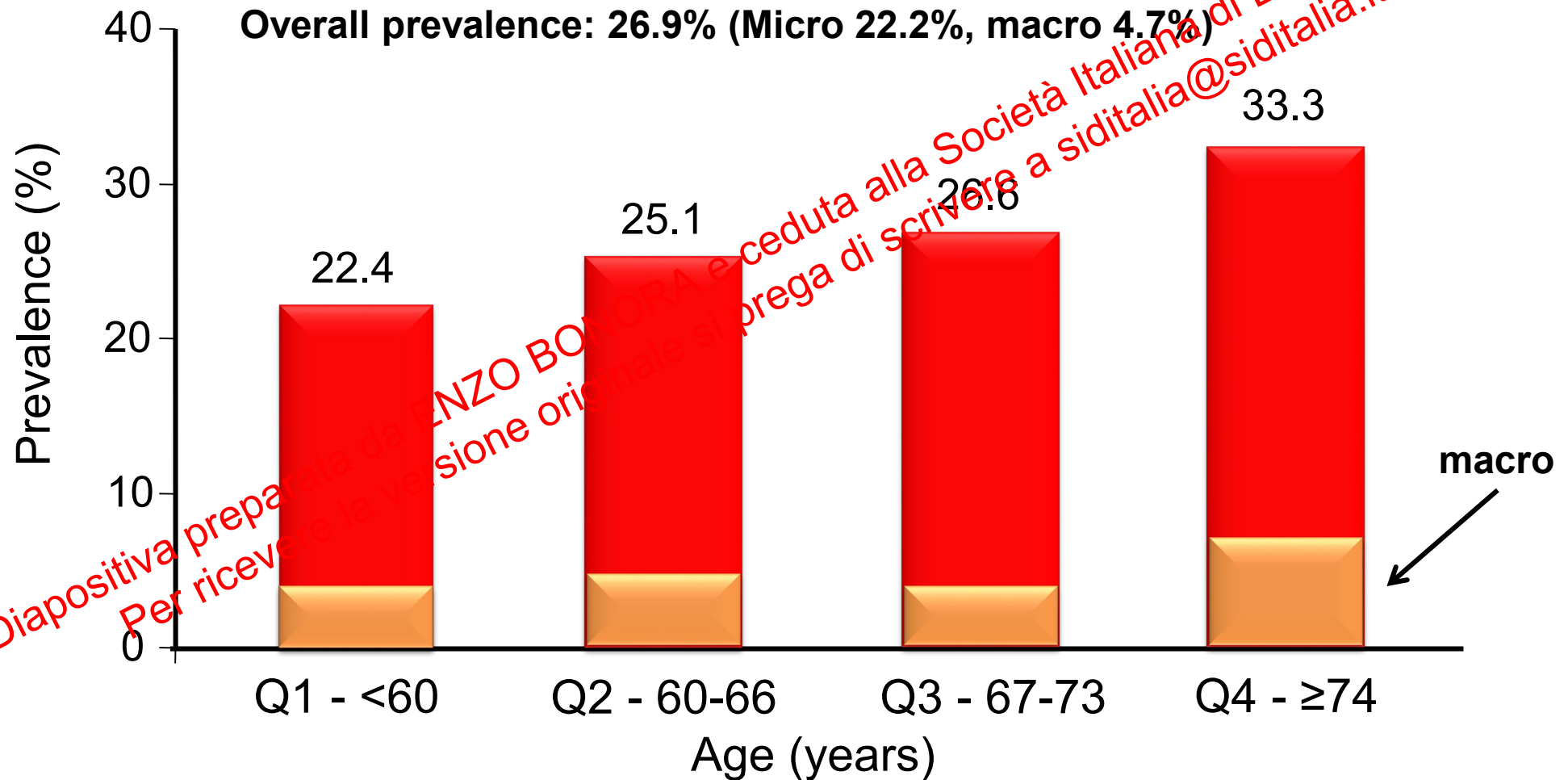
RIACE Study – Solini A et al, JAGS 2013: 61-1253



19 Diabetes Centers; n=15,773; age 67 yr; duration 11 yr

Prevalence of Albuminuria in subjects with T2DM attending Diabetes Clinics in Italy in 2007-2008

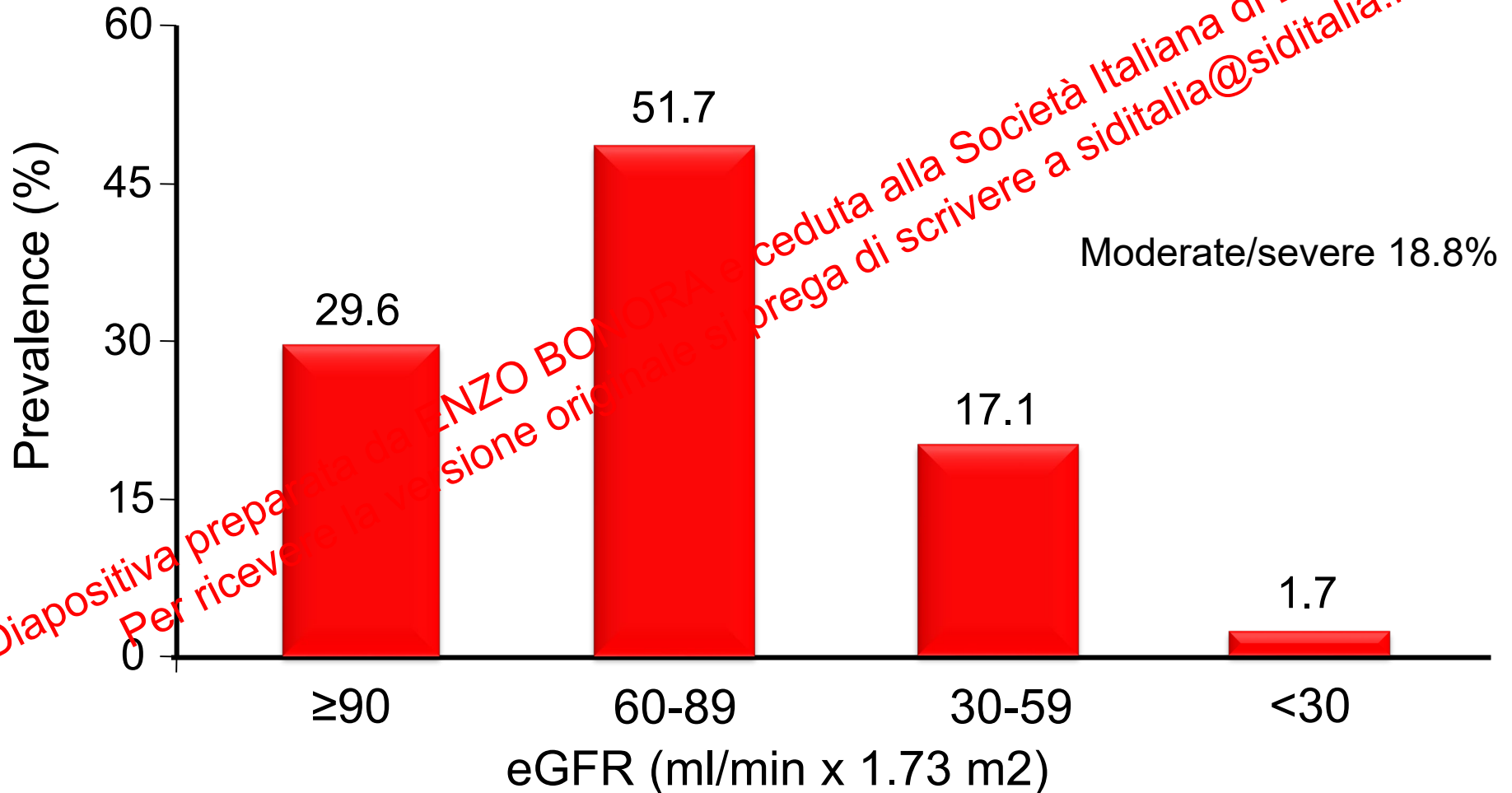
RIACE Study – Solini A et al, JAGS 2013: 61-1253



19 Diabetes Centers; n=15,773; age 67 yr; duration 11 yr

Prevalence of CKD in subjects with T2DM attending Diabetes Clinics in Italy in 2007-2008

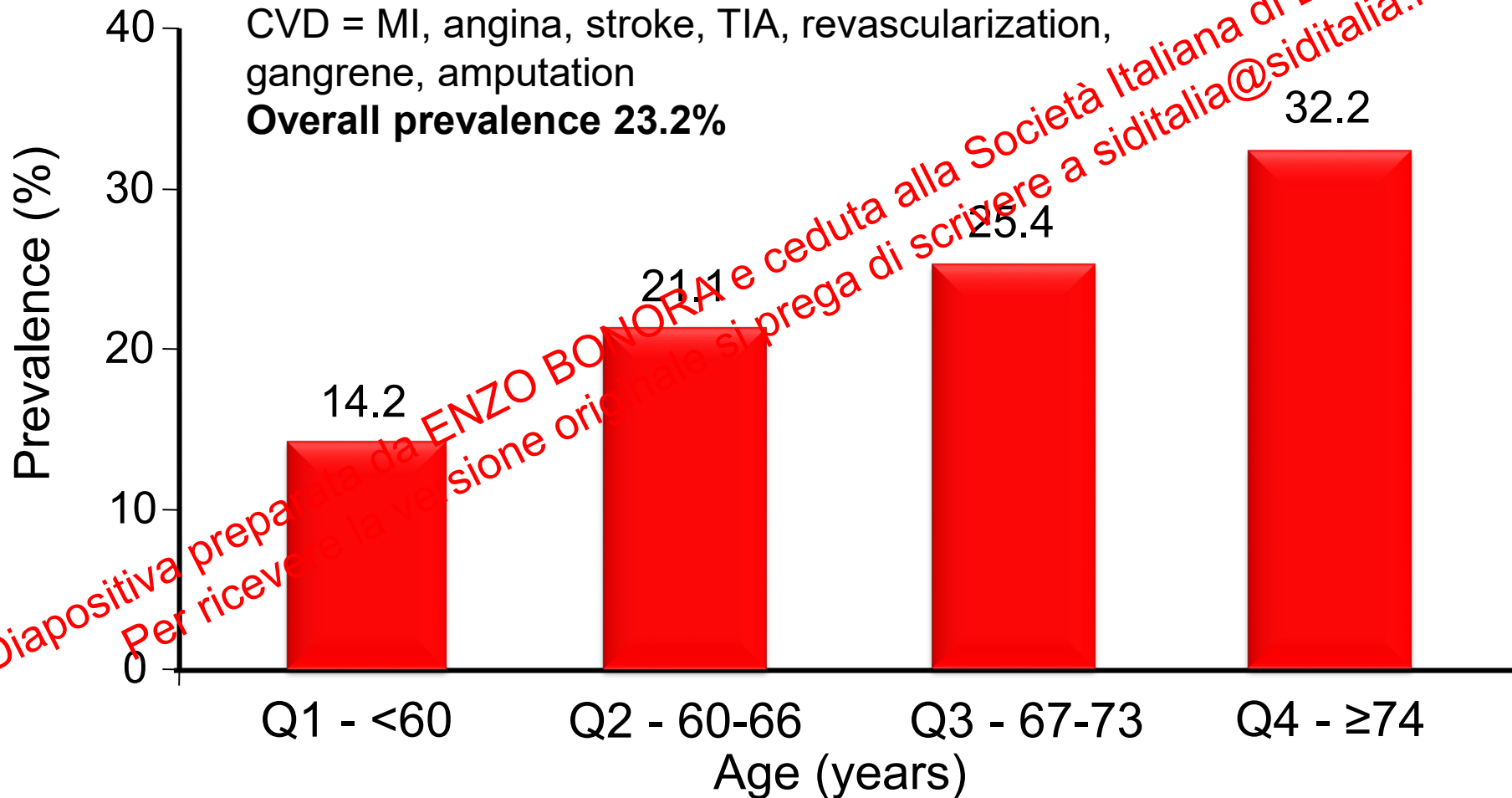
RIACE Study – Pugliese G et al, NMCD 2014; 24:815



19 Diabetes Centers; n=15,773; age 67 yr; duration 11 yr

Prevalence of CVD in subjects with T2DM attending Diabetes Clinics in Italy in 2007-2008

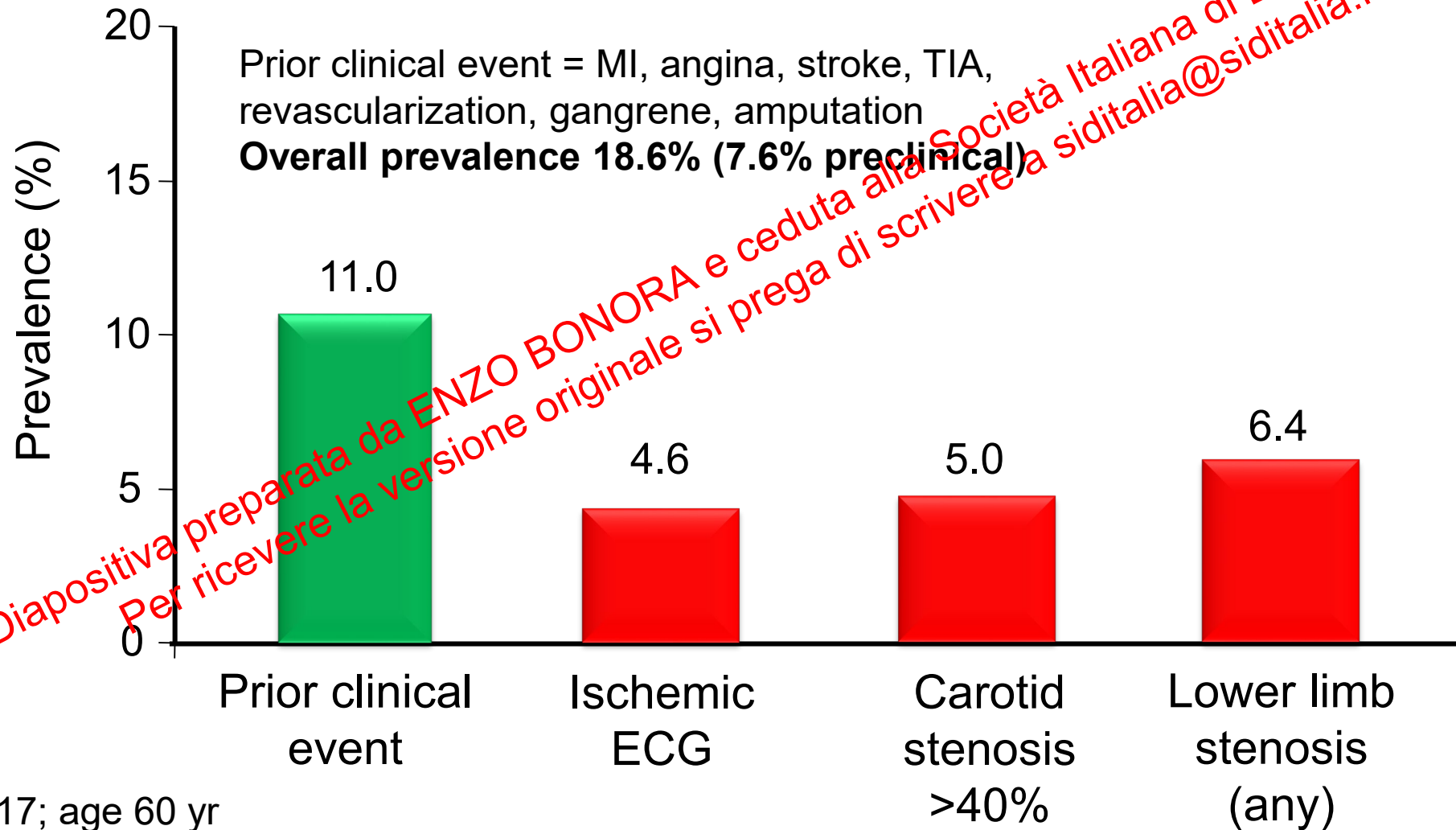
RIACE Study – Solini A et al, JAGS 2013: 61-1253



19 Diabetes Centers; n=15,773; age 67 yr; duration 11 yr

Prevalence of CVD in subjects with newly diagnosed T2DM attending the Verona Diabetes Clinic in 2003-2008

Bonora et al - unpublished



CVD in Italy - a view from administrative data

Incidence of AMI and stroke CVD in DM in Italy in 2012 - age 45-84

	Rate per 1000 patient-year (% of total)	OR DM vs no DM (95% CI)
AMI	8.72 (0.9%)	2.49 (2.35-2.65)
Stroke	7.67 (0.7%)	2.09 (1.96-2.22)

Diabetes n=183,286; No diabetes 1,981,037

Baviera et al – NMCD 2017; 27: 54

Hospital admission for CHF and AMI in Italy in 2016 - All ages

	Diabetes (per 1000 person-year)	No diabetes (per 1000 person-year)
CHF	11.5	4.0
AMI	4.7	2.1

Diabetes n=640,846; No diabetes 9,501,465

ARNO Diabetes Observatory - 2017 Report

Alcuni numeri delle complicanze in Italia

Nuovi eventi per anno nei 4 milioni di diabetici italiani:

- Scompenso cardiaco: circa 50.000
- Infarto: circa 50.000
- Ictus: circa 50.000
- Inizio terapia dialitica: circa 2.000
- Panfotocoagulazione retinica: circa 15.000
- Amputazione: circa 10.000 (circa 3000 sono maggiori)

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

Tassi di mortalità nelle persone con diabete in Italia

De Marco et al - Diabetes Care 1999; Zoppini et al - Am J Gastroenterology 2014;
Baviera et al - NMCD 2017

- 1987-1991 (Verona) = 4.8 per 100 persone-anno
- 2007-2009 (Regione Veneto) = 3.6 per 100 persone-anno
- 2012 (7 ASL della Lombardia) = 3.3 per 100 persone-anno

Decessi fra i circa 4 milioni di diabetici italiani in 1 anno ~125.000

Decessi totali in Italia per anno ~500.000

1 ogni 4 degli italiani deceduti ogni anno aveva il diabete

Il diabete non era uno spettatore innocente

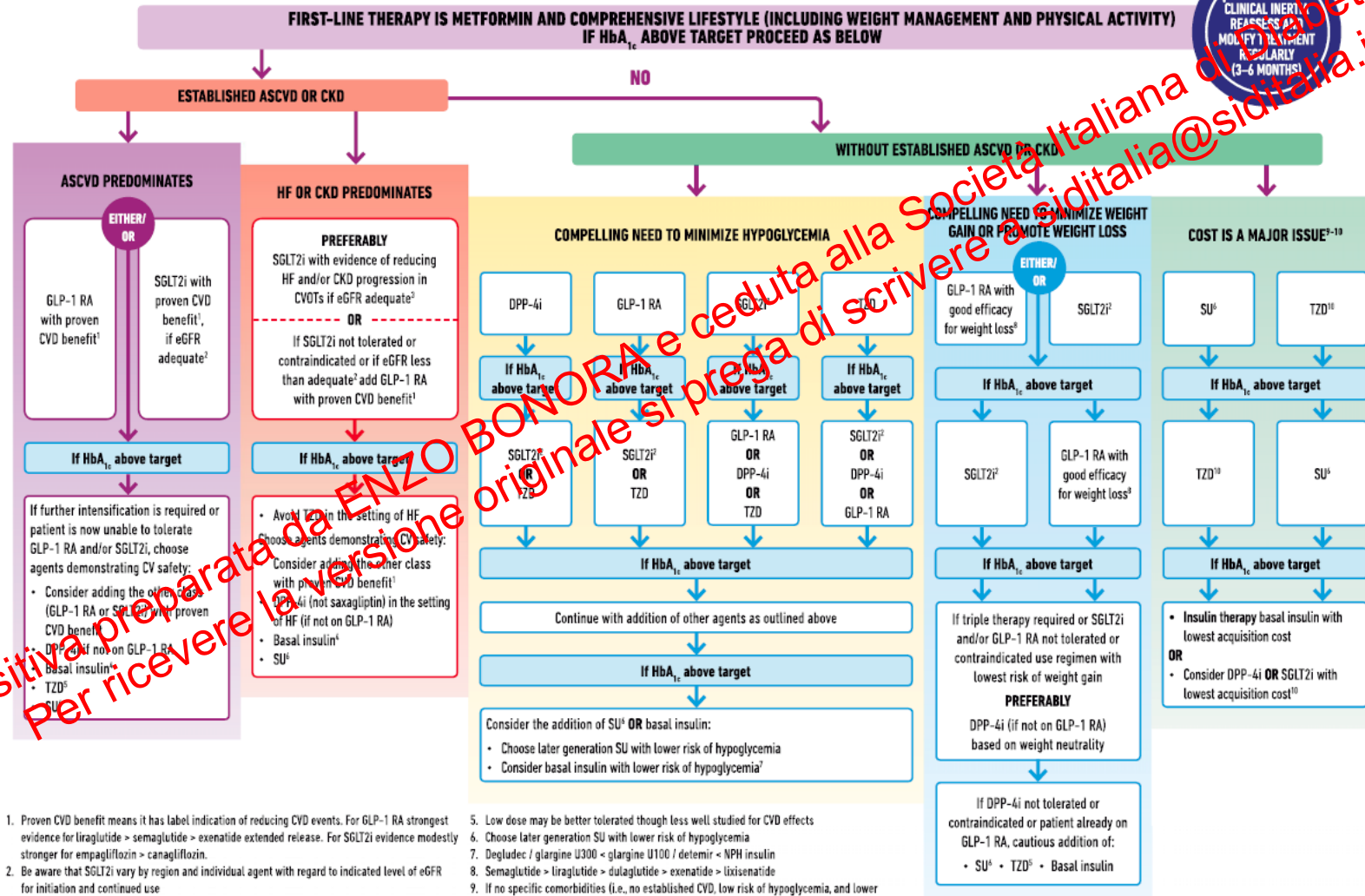
Intermediate and hard benefits of antidiabetic agents

	MET	SU	AGI	REP	PIO	DPP-4	GLP-1	SGLT-2
HbA1c reduction on short term	++	+++	+	++	+	+	+++	++
HbA1c reduction on long term	++	+	+	+	+++	+	+++	++
Body weight reduction	+						++	++
Blood pressure reduction	(+)				(+)		+	+
Lipid profile improvement					+		(+)	(+)
CVD prevention			(+)		++		++	++
HF prevention								+++
CKD prevention							++	+++
Reduced all-cause mortality	+						++	+++

Algoritmo terapeutico nel diabete tipo 2

Consensus ADA-EASD 2018

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
9. If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Curare il diabete: chi sta al centro della scena?

- L'iperglicemia
- I determinanti fisiopatologici più che la glicemia
- Diabete più che la glicemia
- Danno d'organo più che la glicemia
- La persona con diabete più che la glicemia

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

Partecipazione alla cura

Azioni richieste ad un diabetico nel corso della vita:

- Dieta (un minimo di 3 volte al giorno)
- Attività fisica (almeno una volta al giorno)
- Farmaci antidiabetici orali o iniettabili (1-4 volte al giorno)
- Altri farmaci (1-4 volte al giorno)
- Autocontrollo glicemico (variabile ma può essere 6 volte al giorno)
- Visite mediche per il controllo del diabete (un minimo di 2 all'anno)
- Visite mediche per le complicanze (numero variabile)
- Esami di laboratorio (un minimo di 2 volte all'anno)
- Esami strumentali e visite di consulenza (numero variabile)

Nel corso della vita un diabetico deve imporsi da 100.000 a 500.000 momenti di partecipazione alla cura

Quesito n. 3 - Quanto può ridursi la mortalità nel diabete con un paziente bene educato a gestire la malattia?

A. 10%

B. 20%

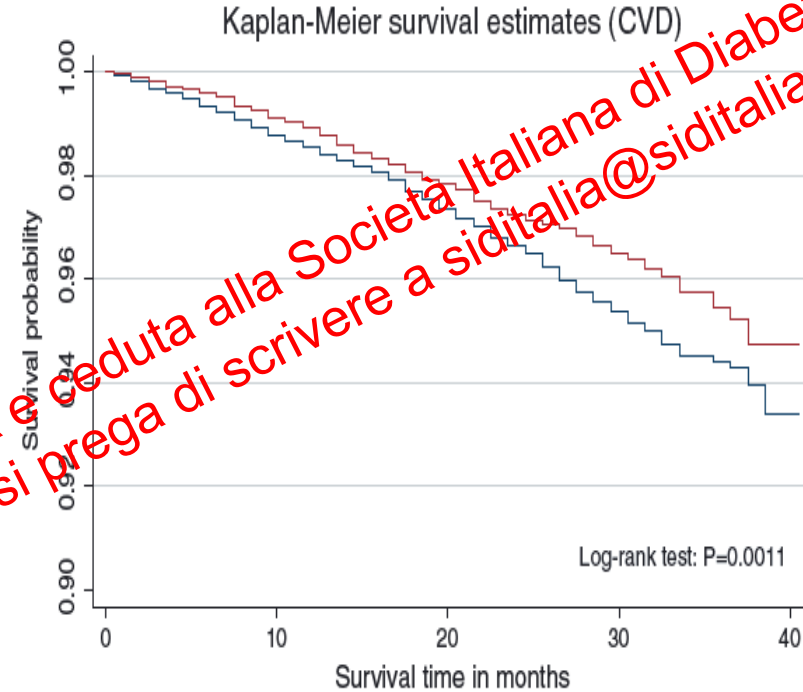
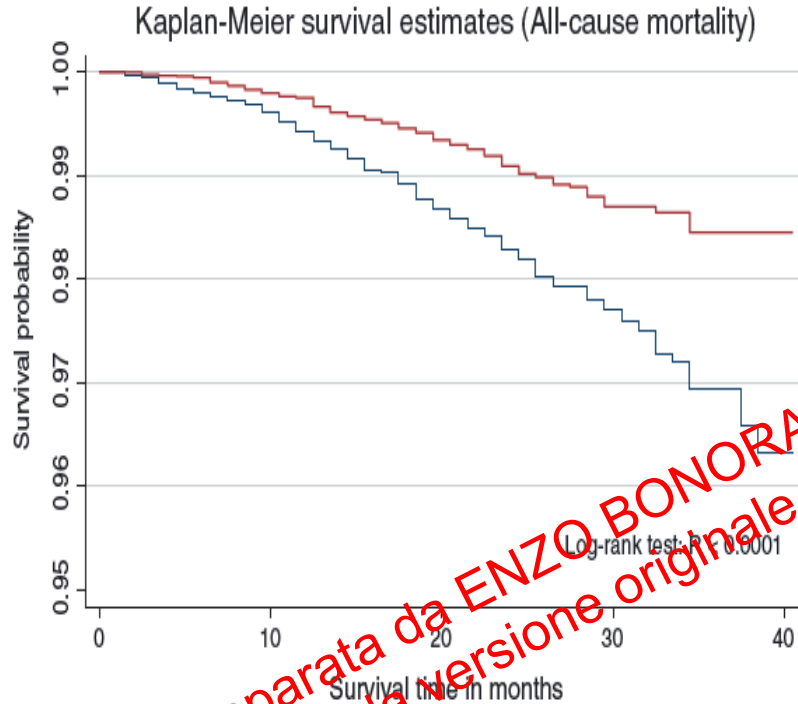
C. 30%

D. 40%

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

Participation in empowerment program (PEP) and mortality in T2DM

Wong et al - Diab Obes Metab 2014

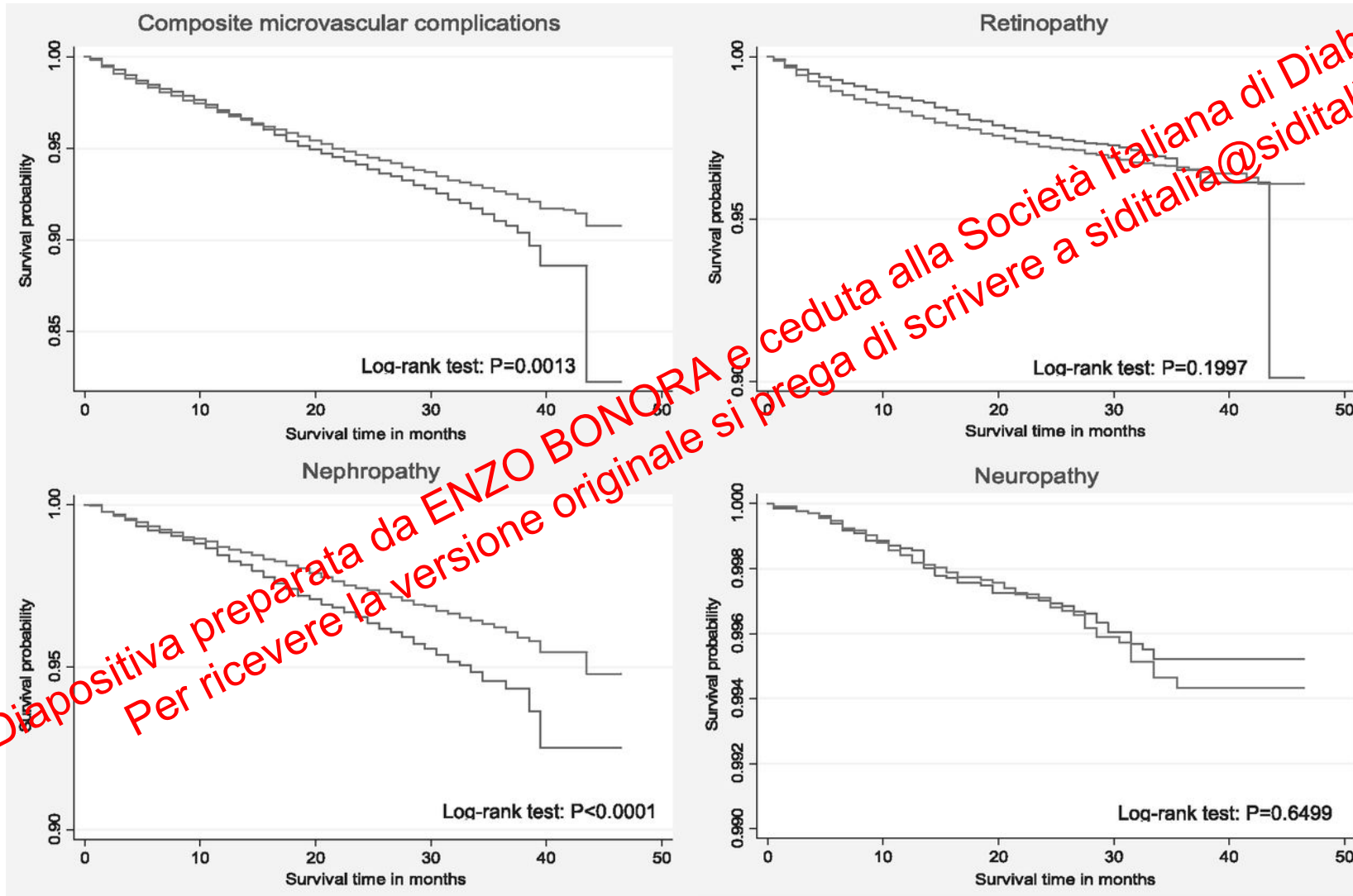


	HR†	95% CI	p
PEP participants versus PEP non-participants (N = 27 278)			
All-cause mortality	0.564	0.445, 0.715	<0.001*
CVD	0.807	0.696, 0.935	0.004*
CHD	0.840	0.670, 1.054	0.132
Stroke	0.702	0.569, 0.867	0.001*
Heart failure	0.809	0.574, 1.139	0.224
Sensitivity analysis, PEP completers versus PEP non-participants (N = 12 306)			
All-cause mortality	0.593	0.406, 0.868	0.007*
CVD	0.716	0.571, 0.897	0.004*
CHD	0.716	0.503, 1.019	0.063
Stroke	0.773	0.558, 1.070	0.121
Heart failure	0.573	0.341, 0.961	0.035*

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Participation in empowerment program (PEP) and outcome in T2DM

Wong et al - Diabetes Care 2015



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

La cura del diabete tipo 2 in futuro: diabetologia di precisione con l'ausilio della genetica, dell'intelligenza artificiale, un occhio di riguardo per il microbiota e molto empowerment del paziente



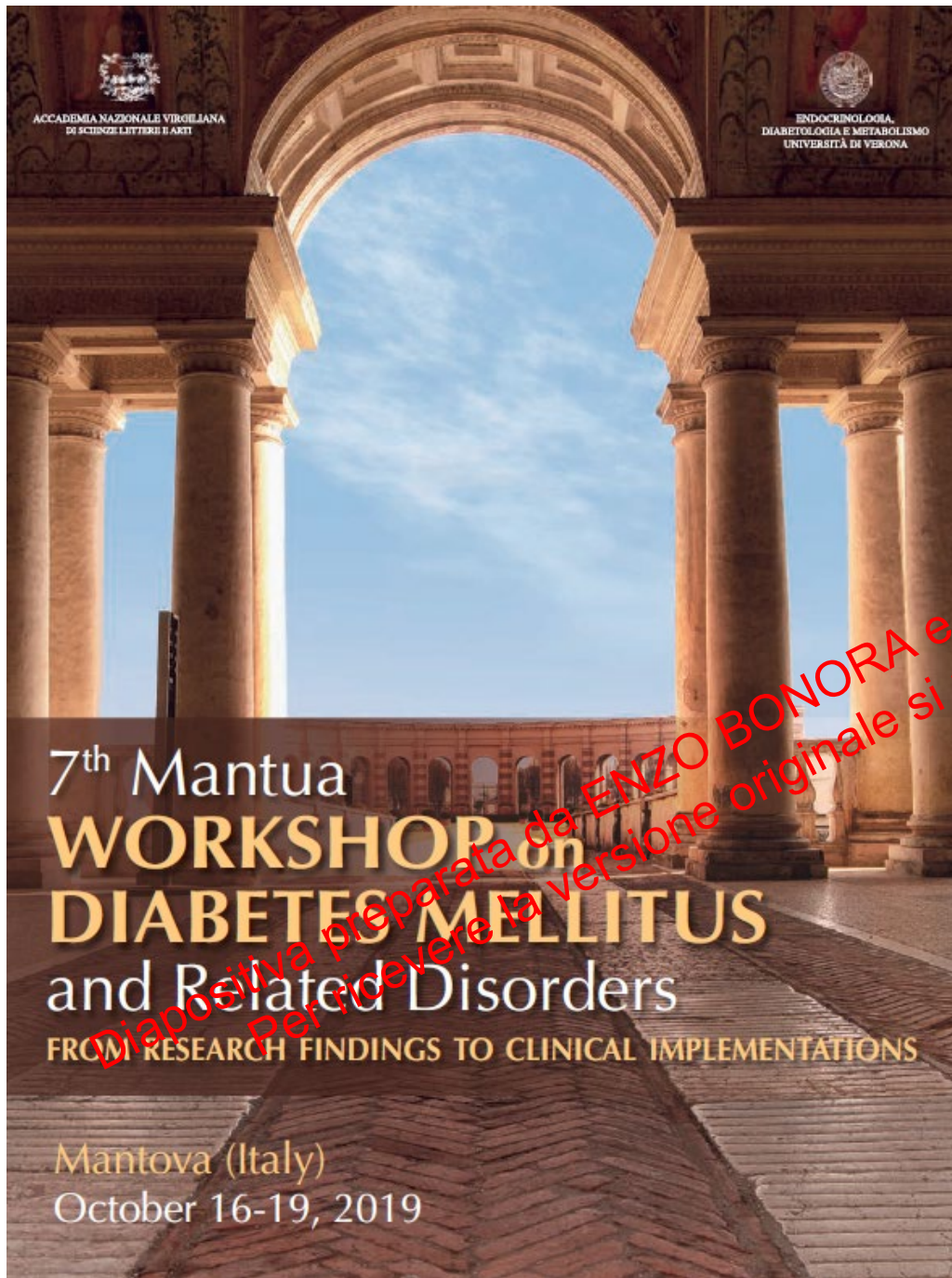
Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

La cura del diabete tipo 2 oggi: pochissima genetica, poca patogenesi e fisiopatologia, molta clinica, moltissima esperienza, infinita saggezza e troppo poco tempo a disposizione

Un altro elemento prezioso per la cura del diabete: il tempo

MMG e team diabetologico	Persona con diabete e sua famiglia
Ascoltare	Raccontare
Spiegare	Capire
Educare	Gestire

E siamo stanchi di perdere tempo con quegli inutili e offensivi piani terapeutici!!!



**Arrivederci a
Mantova
in Ottobre**