

Target glicemici personalizzati?
Discussant:
Dott. Franco Tomasi

Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus

EVERY 1%
reduction in HbA_{1c}

Reduced
Risk*

Number
of patients

Number
of studies

Cardiovascular disease

-18%

7435

10

Coronary heart disease

-13%

6684

6

Fatal coronary
heart disease

-16%

3042

5

Stroke

-17%

5962

3

Peripheral arterial
disease

-28%

3748

3

1%

*p<0.0001

Effect of intensive glucose lowering on primary CVD endpoint, total mortality and CV mortality in ACCORD, ADVANCE and VADT

	ACCORD ¹	ADVANCE ²	VADT ³
Number	10,251	11,140	1,791
Primary CVD endpoint	↓ 10% (p=0.16)	↓ 6% (p=0.37)*	↓ 13% (p=0.12)
Mortality (overall)	↑ 22% (p=0.04)	↓ 7% (p=NS)	↑ 6.5% (p=NS)
CV mortality	↑ 39% (p=0.02)	↓ 12% (p=NS)	↑ 25% (p=NS)

*combined macro and micro: ↓10% ↓, p=0.013

*microvascular endpoint: ↓14% ↓, p=0.015

Hypoglycaemia and cardiovascular events in ADVANCE

- Hypoglycaemia predisposes to cardiovascular events

End point	Severe hypoglycemia, n=231 (%)	No severe hypoglycemia, n=10 909 (%)	HR (95% CI)
Major macrovascular event*	15.9	10.2	3.53 (2.41–5.17)
Major microvascular event*	11.5	10.1	2.19 (1.40–3.45)
All-cause mortality	19.5	9.0	3.27 (2.29–4.65)
Cardiovascular mortality	9.5	4.8	3.79 (2.36–6.08)
Noncardiovascular mortality	10	4.3	2.80 (1.64–4.79)

*Primary end points. Major macrovascular event=CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke; major microvascular event=new or worsening nephropathy or retinopathy

ORIGINAL ARTICLE

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.

ABSTRACT

BACKGROUND

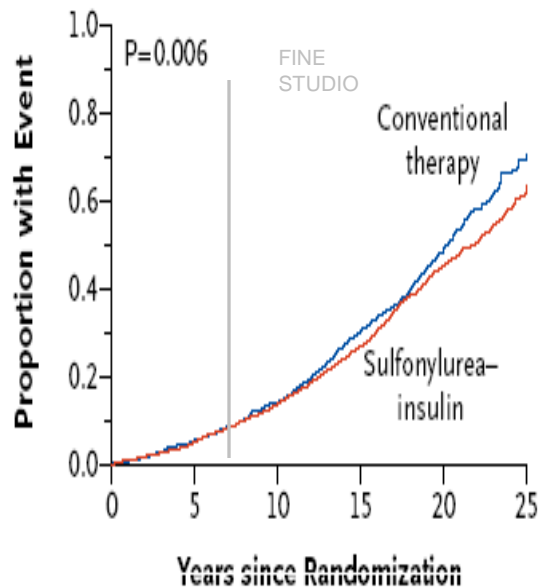
During the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), patients with type 2 diabetes mellitus who received intensive glucose therapy had a lower risk of microvascular complications than did those receiving conventional dietary therapy.

N Engl J Med 2008;359.

Conferma della memoria metabolica (*di danno*) nel DM2

La memoria metabolica (*di danno*) nel diabete tipo 2

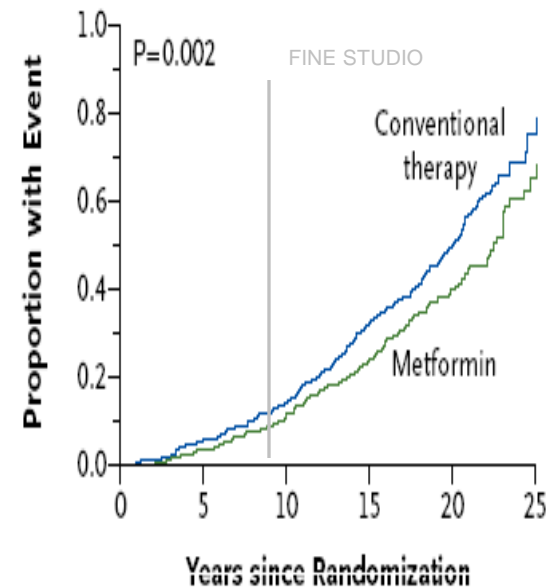
G Death from Any Cause



No. at Risk

Conventional therapy	1138	1066	939	665	270	28
Sulfonylurea-insulin	2729	2573	2276	1675	680	83

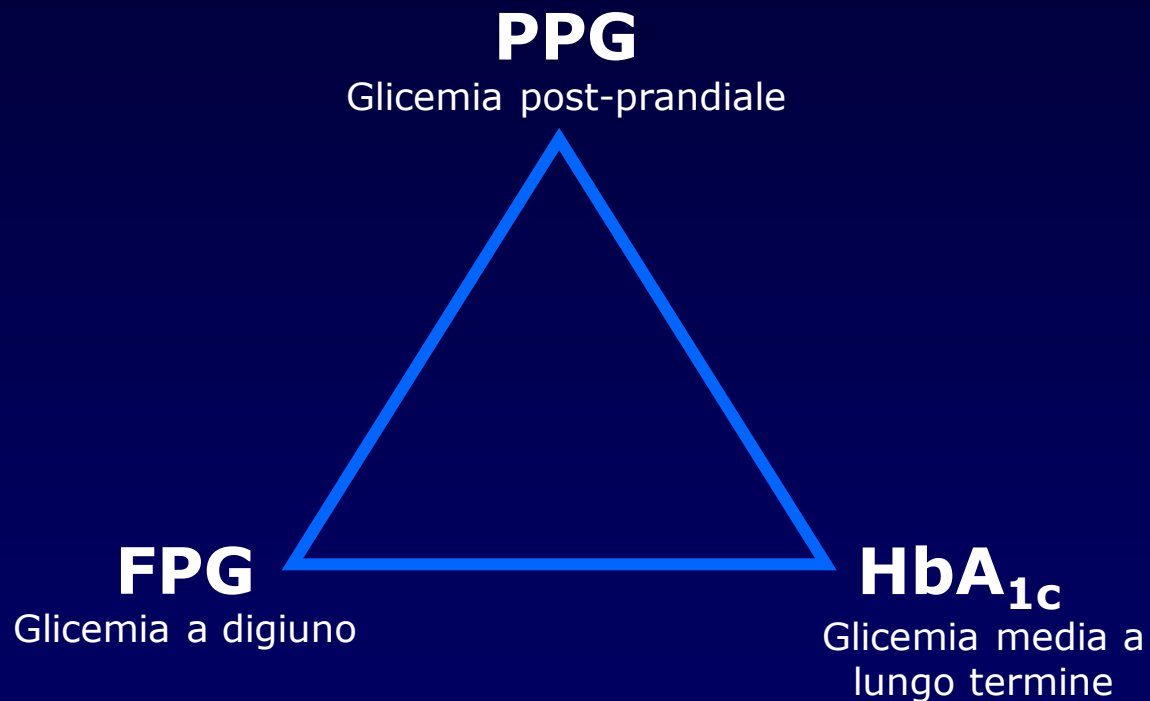
H Death from Any Cause



No. at Risk

Conventional therapy	411	387	345	246	116	7
Metformin	342	328	296	239	124	11

La 'triade glicemica' nel trattamento del diabete



HbA_{1c} = emoglobina glicata
FPG = glicemia a digiuno
PPG = glicemia post-prandiale

Il controllo intensivo della glicemia migliora l'outcome in tutti i soggetti ?

- Forse...,ma probabilmente dipende dall'approccio utilizzato.
- La maggior parte dei trial clinici ha dimostrato che il controllo intensivo della glicemia è associato con la riduzione della morbidity e della mortalità cardiovascolare.
- Vi sono però alcune recenti evidenze che il controllo intensivo della glicemia potrebbe essere responsabile di un aumento della mortalità per tutte le cause.
- E' stato ipotizzato che tale incremento potrebbe essere legato all'aumentata incidenza di ipoglicemie, verosimilmente secondaria ad un utilizzo eccessivo di solfoniluree e/o di insulina.

UNA NUOVA VISIONE NELLA TERAPIA DEL DIABETE TIPO 2

Il nuovo imperativo sembra essere “*the earlier the better*”

Impedire il deterioramento dell'HbA_{1c} piuttosto che ridurla

I farmaci ipoglicemizzanti disponibili devono venire utilizzati più precocemente

- Nel contesto della comunità scientifica si è fatta strada la convinzione che sia necessario sviluppare un piano di intervento *personalizzato* che:
 - pur tenendo sempre in conto l'EBM,
 - consideri il *profilo individuale* della persona con diabete
- Gli obiettivi sono duplici:
 - ottenere un controllo glicometabolico il più sicuro possibile
 - fare delle scelte terapeutiche che rappresentino il miglior compromesso possibile fra efficacia, sicurezza e aderenza alla terapia.

Terapia personalizzata del diabete tipo 2

La sfida nel cercare di personalizzare la terapia del diabete tipo 2 è costituita soprattutto dalla eterogeneità delle persone con diabete

- Età, genere
- Differenti livelli di iperglicemia legati alla diversa prevalenza dei difetti fisiopatologici (prevalenza dell'iperglicemia a digiuno o postprandiale).
- Differenti comorbidità che possono impattare sulla scelta terapeutica e sugli outcome: .
 - Insufficienza renale
 - Ipoglicemia
 - Complicanze micro- e macrovascolari
 - Ipertensione, dislipidemia, scompenso cardiaco
 - Neuropatia
- Differenti livelli di compliance con la terapia farmacologica

PERSONALIZZARE IL TRATTAMENTO NEL DIABETE TIPO 2: PROPOSTA RIASSUNTIVA

- Il target di HbA_{1c} da raggiungere deve essere personalizzato in base alle caratteristiche personali cliniche e storiche della persona con diabete.
- Il SMBG costituisce uno strumento continuo per supportare le decisioni terapeutiche nel corso del follow-up.
- L'insulina rappresenta uno strumento temporaneo per raggiungere i target glicemici nelle persone con recente diagnosi di diabete e/o con scarso controllo metabolico (HbA_{1c} ≥9%).
- L'intervento deve essere aggressivo ("early add-on") nelle persone con DMT2 neodiagnosticate in assenza di complicanze.
- E' importante evitare gli effetti collaterali dei farmaci ipoglicemizzanti, in particolare l'ipoglicemia:
 - nelle persone con diabete con professioni nelle quali l'ipoglicemia può far correre loro forti rischi;
 - nelle persone con diabete portatrici di gravi patologie cardiovascolari o che hanno già avuto severi episodi ipoglicemici.

APPROCCIO ALLA GESTIONE DELL'IPERGLICEMIA

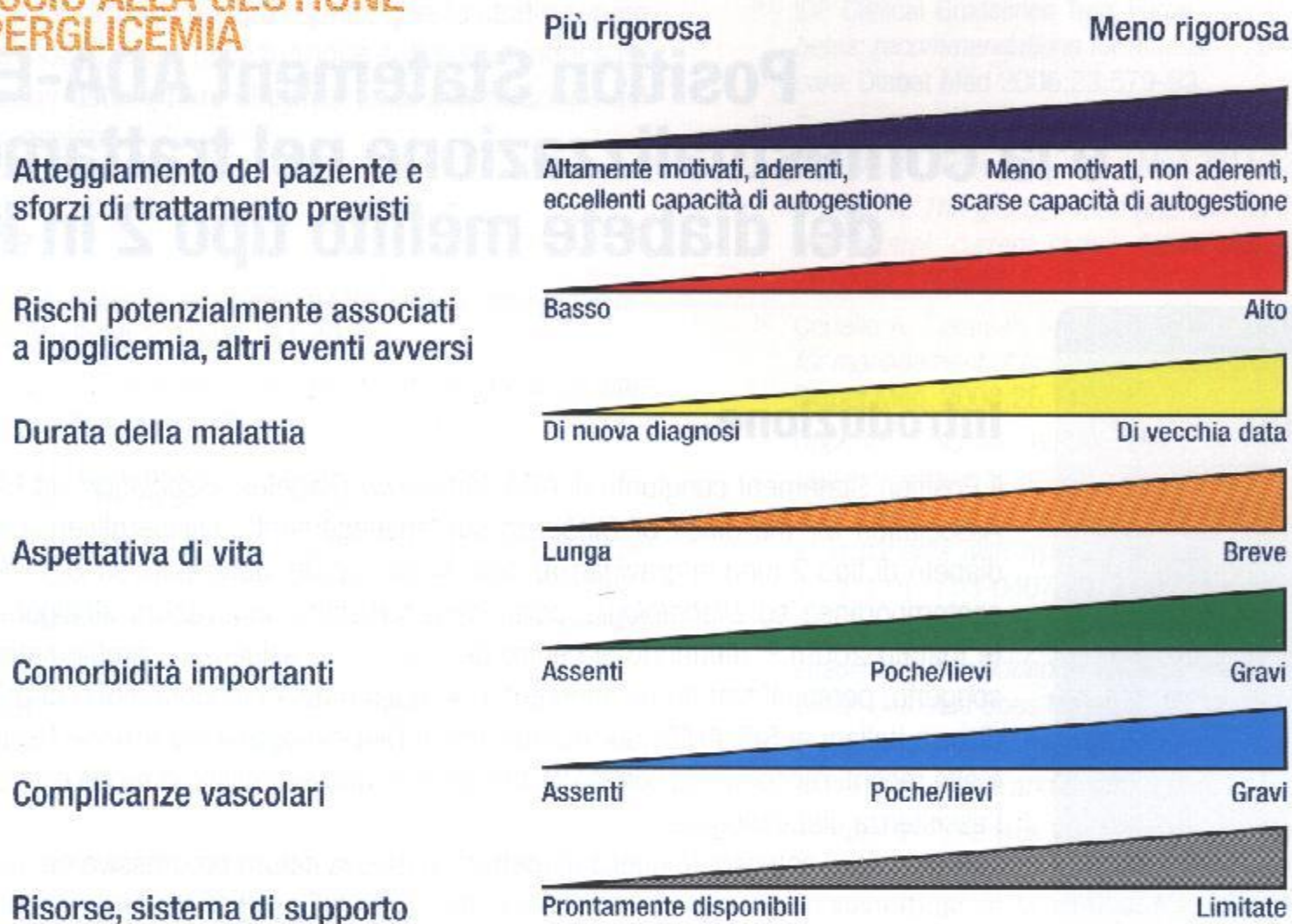


Figura 1.

Elementi di valutazione per la scelta della terapia (da Inzucchi et al., 2012, mod.)².

The **COMPLEX PATHOPHYSIOLOGY** of type 2 diabetes implies a **COMPLEX THERAPY**...that also takes into account the costs of the disease which reached **US \$245 Billion in 2012** according to the **ADA report of March 7, 2013**.

WHAT STRATEGY?

- ABCD(+E=empowerment/economics)
- ALGORITMO AMD

Age

Body weight

Complications

Duration of disease

Empowerment / economics

Patient perspective

“Normal glycaemia”

Easy to use

Safe and tolerable

Immediate benefit

Physician perspective

Durability

Easy to prescribe

Reduce complications

Long-term benefit

Preserve beta-cells

Inexpensive

ADA-EASD Position Statement: Management of Hyperglycemia in T2DM: A Patient-Centered Approach

19 aprile 2012

Healthy eating, weight control, increased physical activity

Initial drug monotherapy

Efficacy (↓ HbA1c)
Hypoglycemia
Weight
Side effects
Costs

Metformin

high
low risk
neutral/loss
GI / lactic acidosis
low

If needed to reach individualized HbA1c target after ~3 months, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

Two drug combinations*

Efficacy (↓ HbA1c)
Hypoglycemia
Weight
Major side effect(s)
Costs

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea [†]	Thiazolidinedione	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (usually basal)
high efficacy moderate risk gain hypoglycemia [‡] low costs	high efficacy low risk gain edema, HF, fx [‡] high costs	intermediate efficacy low risk neutral rare [‡] high costs	high efficacy low risk loss GI [‡] high costs	highest efficacy high risk gain hypoglycemia [‡] variable costs

If needed to reach individualized HbA1c target after ~3 months, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

Three drug combinations

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea [†] + TZD or DPP-4-i or GLP-1-RA or Insulin [§]	Thiazolidinedione + SU [†] or DPP-4-i or GLP-1-RA or Insulin [§]	DPP-4 Inhibitor + SU [†] or TZD or Insulin [§]	GLP-1 receptor agonist + SU [†] or TZD or Insulin [§]	Insulin (usually basal) + TZD or DPP-4-i or GLP-1-RA

If combination therapy that includes basal insulin has failed to achieve HbA1c target after 3-6 months, proceed to a more complex insulin strategy, usually in combination with 1-2 non-insulin agents:

More complex insulin strategies

Insulin [#] (multiple daily doses)
--

KEY POINTS

- Glycemic targets and glucose-lowering therapies must be individualized.
- Diet, exercise, and education remain the foundation of any type 2 diabetes treatment program.
- Unless there are prevalent contraindications, metformin is the optimal first-line drug.
- After metformin, there are limited data to guide us. Combination therapy with an additional 1–2 oral or injectable agents is reasonable, aiming to minimize side effects where possible.
- Ultimately, many patients will require insulin therapy alone or in combination with other agents to maintain glucose control.
- All treatment decisions, where possible, should be made in conjunction with the patient, focusing on his/her preferences, needs, and values.
- Comprehensive cardiovascular risk reduction must be a major focus of therapy.

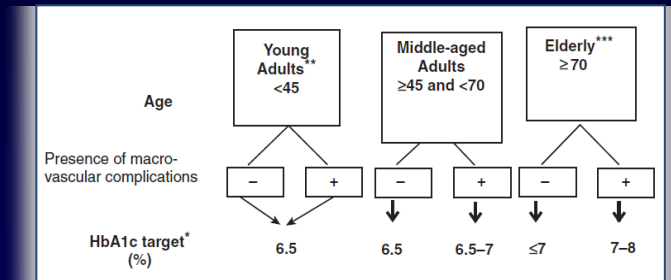
Personalizing Treatment in Type 2 Diabetes: A Self-Monitoring of Blood Glucose Inclusive Innovative Approach

Antonio Ceriello, M.D., Ph.D.,^{1,2} Marco Gallo, M.D.,³ Vincenzo Armentano, M.D.,⁴ Gabriele Perriello, M.D.,⁵
Sandro Gentile, M.D., Ph.D.,⁶ and Alberto De Micheli, M.D.,⁷
on behalf of the Associazione Medici Diabetologi

La personalizzazione della terapia: innovazione nella gestione del paziente con diabete di tipo 2

Caratterizzazione del paziente:

- situazione clinica generale del paziente
- entità iperglicemia
- obesità
- rischio ipoglicemie
- insufficienza renale



• Caratterizzazione delle iperglicemie:

- prevalentemente a digiuno/pre-prandiali
- prevalentemente post-prandiali
- pre- e post-prandiali

**SMBG quale strumento guida per apportare correzioni
più tempestive e ridurre i periodi di iperglicemia**

Le persone con diabete sono “fenotipizzate” sulla base di:

- HbA1c
- Tipologia e prevalenza dei livelli glicemici durante la giornata, attraverso l'utilizzo del SMBG con misurazione delle glicemie a digiuno, pre-prandiali e post-prandiali (2 ore dopo i pasti)..

In accordo con le raccomandazioni disponibili¹⁻⁵ i target glicemici sono stati individuati come segue:

- 70-130 mg/dl per la glicemia a digiuno e pre-prandiale
- < 180 mg/dl per la glicemia post-prandiale

L'analisi dei valori ottenuti con il SMBG individua 2 tipologie di iperglicemia:

- Prevalentemente a digiuno/pre-prandiale*: quando l'iperglicemia è riscontrata in >60% dei valori a digiuno o preprandiali
- Prevalentemente post-prandiale*:e quando l'iperglicemia è riscontrata in >60% dei valori raccolti 2 ore dopo un pasto

*SMBG: self-monitoring blood glucose

1. Nathan DM, *et al. Diabetes Care* 32(1), 193-203 (2009)
2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010
3. www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2010_linee_guida.pdf
4. www.siditalia.it/documenti/2010_linee_guida.pdf
5. Duran A, *Journal of Diabetes* 2 (2010) 203–211.

OBIETTIVI GLICEMICI PIU' STRINGENTI: HbA1c < 6,5%

- Tutti i pazienti di nuova diagnosi
- Diabete di breve durata < 10 anni
- In discreto compenso glicemico
- Pazienti senza pregressi eventi CV
- Pazienti senza comorbidità che li rendano fragili
- A parità di controllo glicemico, ridurre al minimo il rischio di ipoglicemie

OBIETTIVI GLICEMICI MENO STRINGENTI: HbA1c tra 7% e 8%

- Diabete di lunga durata >10 anni
- Pazienti con controllo glicemico cronicamente insoddisfacente
- Pazienti con pregressi eventi CV
- Pazienti fragili per età e/o comorbidità
- Terapia tale da prevenire crisi ipoglicemiche

Terapia "sartoriale"

