

FoRiSIE Winter School in Clinical Endocrinology

8-11 gennaio 2020 - Roma



# Breaking News su terapie innovative del diabete

**Tutor**

Dott.ssa Angela Dardano

**Medico Specializzando**

Dott. Pierpaolo Falchetta



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Sezione di Endocrinologia

# Il caso

GM, maschio, 64 anni

## Anamnesi fisiologica

- Non fumatore
- Dieta libera
- Nato a termine da parto eutocico

## Anamnesi patologica remota

- **Obesità di classe 3**
- Ipertensione arteriosa in terapia.
- Nel 1998 **ictus ischemico**.
- Nel 1998 diagnosi di **meningioma frontale**
- **Diabete mellito tipo 2** dal 2015, inizialmente in terapia orale, poi in terapia mista per scarso controllo glicemico.

## Anamnesi patologica prossima

Nel **novembre 2018**, alla RM encefalo di controllo si documentava aumento dimensionale del meningioma frontale (58mm) ed edema perilesionale. Associato tremore AS sn, diplopia e deficit III nc. **Per via del rischio ASA 4 non veniva operato -> consigliato calo ponderale.**

In data **14 gennaio 2019**, in occasione della pre-ospedalizzazione per intervento di NCH valutazione presso la nostra UO

# Esame obiettivo

**Peso:** 170 kg

**Altezza:** 170 cm

**BMI:** 53,7 kg/m<sup>2</sup>

**PA:** 136/96 mmHg

**Condiz. cliniche:** scadute



## Terapia

28 UI colazione

36 UI pranzo

30 UI cena

Insulina Glargina 36 UI

Metformina 1000 mg x 3/die

17/12/2018	
Glicemia (mg/dL)	254
HbA1c (%)	9.7%
Creatinina (mg/dL)	0.81
Col. totale (mg/dL)	191
HDL-C/LDL-C	50/123
Trigliceridi	157
<b>GOT</b>	<b>133</b>
<b>GPT</b>	<b>118</b>

**Ecocardio**  
ipertrofia VS.  
Normale FE.

**EcoTSA**  
stenosi 30% ACI dx

## C. OBIETTIVI GLICEMICI

C

In tutte le persone con diabete le glicemie e l'HbA1c vanno mantenute entro i livelli appropriati per la specifica condizione clinica al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche. **I A**

Il trattamento dell'iperglicemia deve essere tempestivamente aggiornato quando il controllo è perduto e l'obiettivo di HbA1c dovrebbe essere collocato sotto 48 mmol/mol (6.5%), valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari e macrovascolari. Ciò vale per il diabete mellito di tipo 1 non complicato, essendo plausibile un limite di 53 mmol/mol (7.0%) per i soggetti con complicanze. Nel caso di diabete di tipo 2 è applicabile il limite di 48mmol/mol (6.5%) purché tale livello sia raggiungibile con farmaci che comportano un basso rischio di ipoglicemia. **I B**

Nei pazienti con ridotta aspettativa di vita (per età avanzata e/o per comorbidità), nei quali il beneficio a lungo termine derivato dalla prevenzione delle complicanze croniche è meno rilevante, si possono tollerare livelli più elevati di HbA1c. **III C**

Quando, nel caso del diabete di tipo 2, si devono adoperare farmaci capaci di determinare ipoglicemia (insulina, sulfaniluree o glinidi), è necessario mantenere l'emoglobina glicata a livelli più elevati (tra 48 e 58 mmol/mol, ovvero tra 6.5 e 7.5%). **III B**

Quando si devono impiegare farmaci capaci di determinare ipoglicemia, occorre tenere conto dell'eventuale presenza di condizioni che aumentano il rischio di ipoglicemia e/o di conseguenze gravi dell'ipoglicemia (infanzia ed adolescenza, età molto avanzata, comorbidità). In questi casi, può essere opportuno mantenere l'emoglobina glicata a livelli relativamente più elevati, fino ad un massimo di 64 mmol/mol (8%). **III B**

È preferibile, qualora sia possibile farlo senza eccessivi rischio di ipoglicemia o altri effetti collaterali, mantenere la glicemia a digiuno tra 80 e 130 mg/dl e quella post-prandiale (tra 1 e 2 ore all'inizio del pasto) sotto 160 mg/dl. **III B**

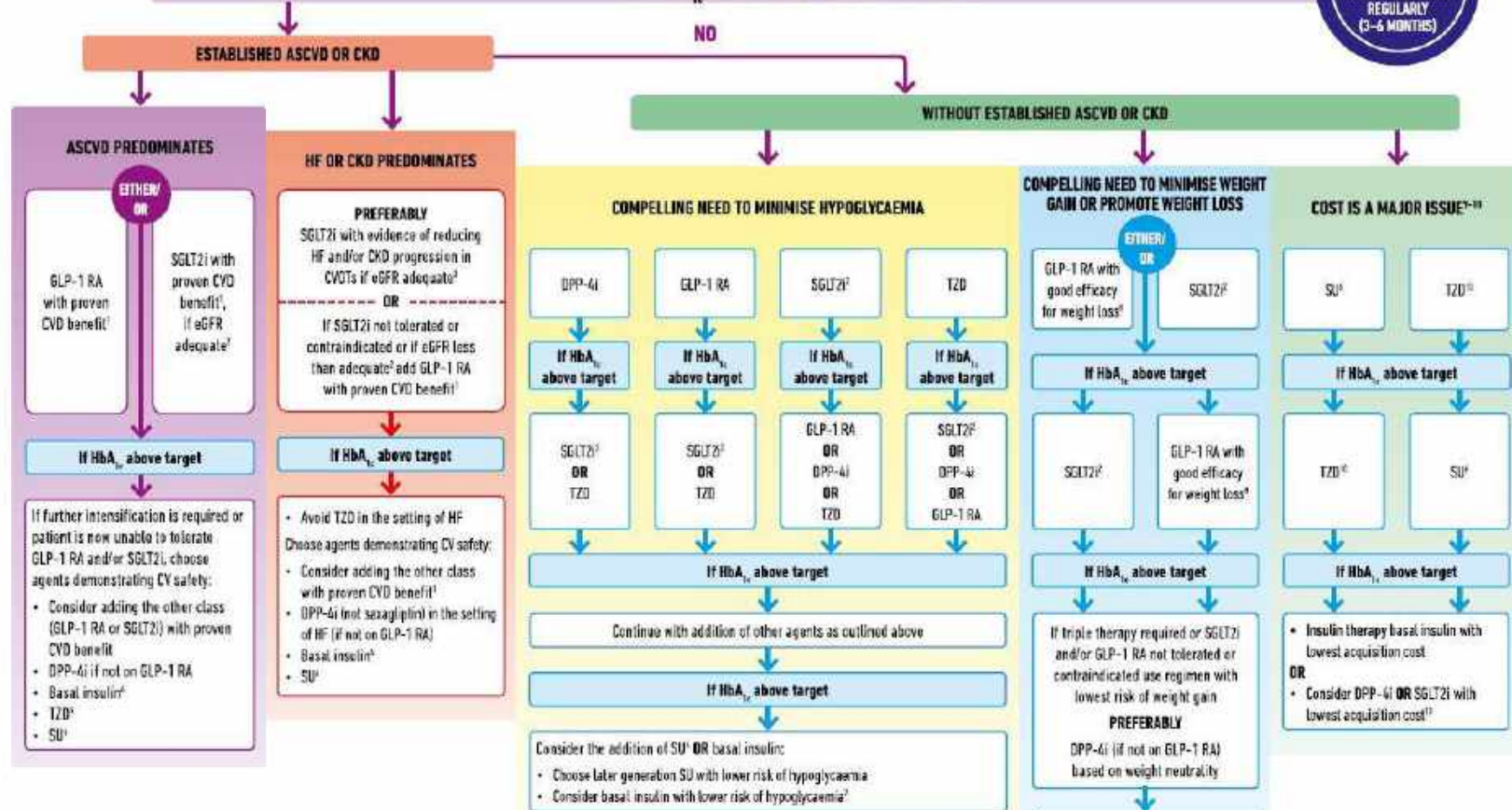
- HbA
- HbA
- HbA
- HbA



# GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

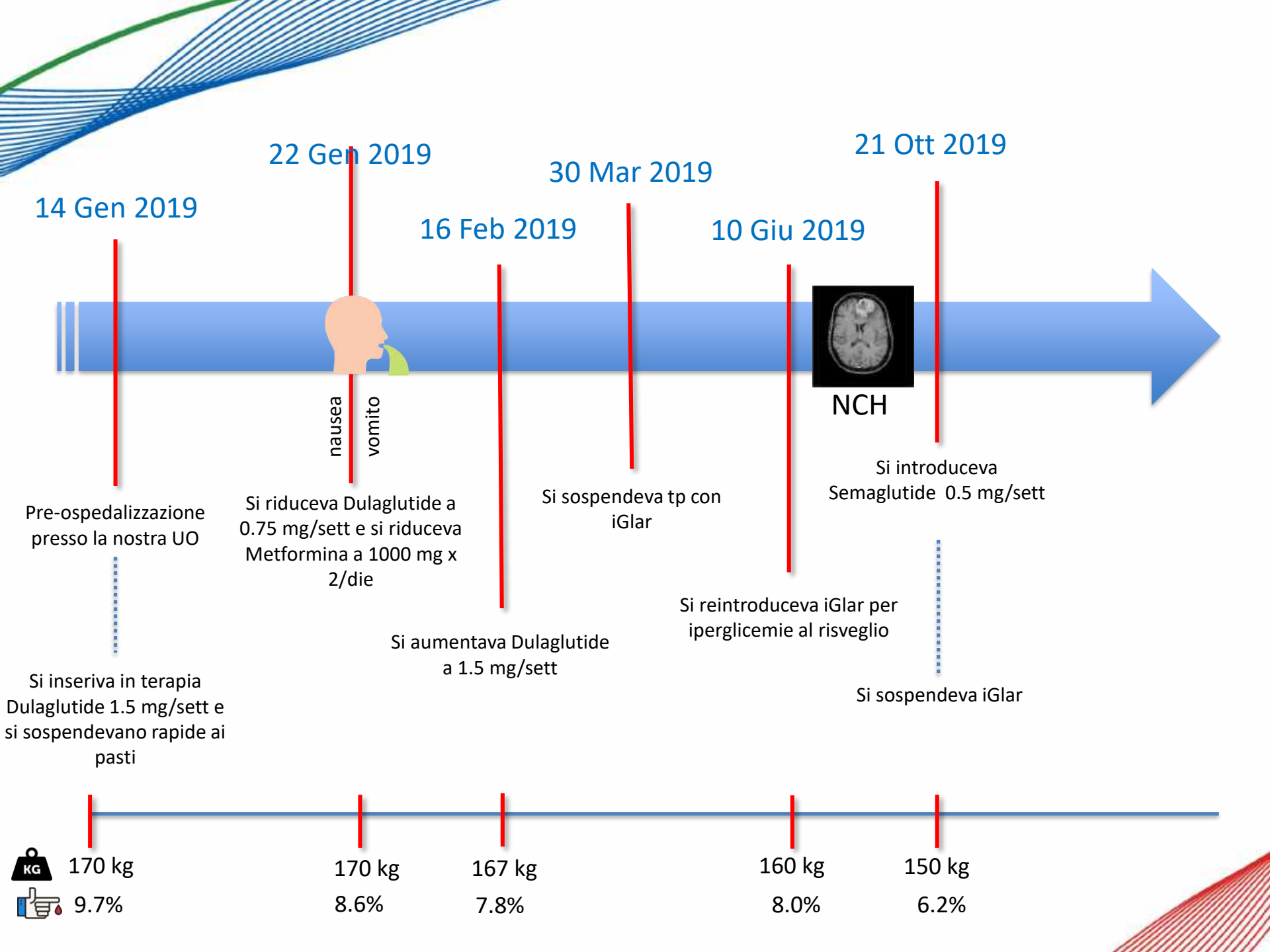
FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)  
IF HbA<sub>1c</sub> ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)



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 hypoglycaemia  
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 hypoglycaemia 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



14 Gen 2019

22 Gen 2019

30 Mar 2019

21 Ott 2019

16 Feb 2019

10 Giu 2019



nausea  
vomito



NCH

Pre-ospedalizzazione presso la nostra UO

Si riduceva Dulaglutide a 0.75 mg/sett e si riduceva Metformina a 1000 mg x 2/die

Si sospendeva tp con iGlar

Si introduceva Semaglutide 0.5 mg/sett

Si inseriva in terapia Dulaglutide 1.5 mg/sett e si sospendevano rapide ai pasti

Si aumentava Dulaglutide a 1.5 mg/sett

Si reintroduceva iGlar per iperglicemie al risveglio

Si sospendeva iGlar



170 kg

170 kg

167 kg

160 kg

150 kg



9.7%

8.6%

7.8%

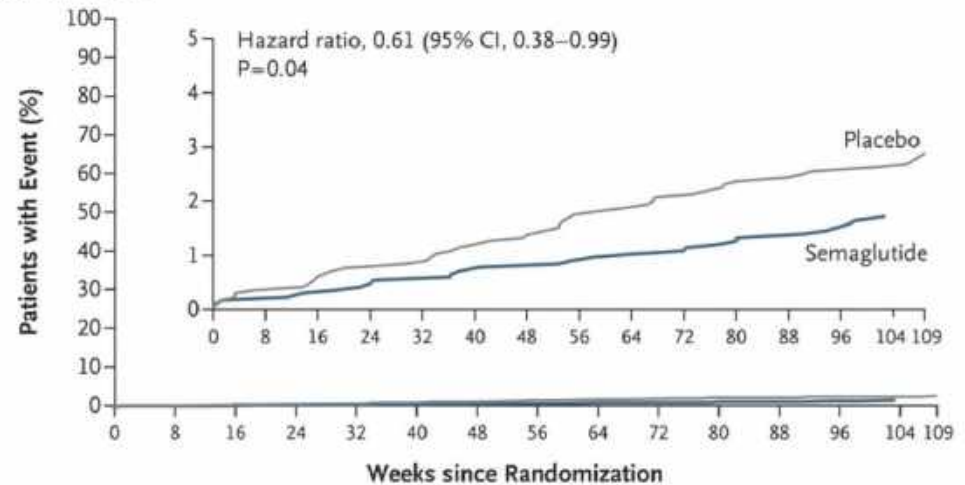
8.0%

6.2%

# Nello studio SUSTAIN-6 semaglutide che benefici ha mostrato in merito allo stroke non fatale?

- - 25% (P=ns)
- - 18% (P=0.01)
- - 39% (P=0.04)
- + 9% (P=0.5)

C Nonfatal Stroke

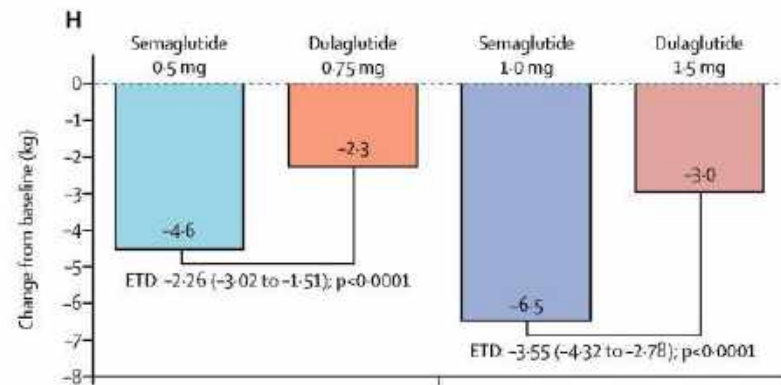
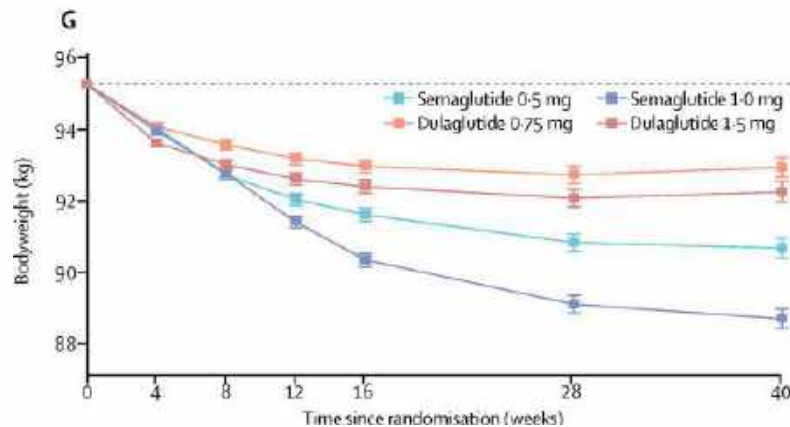


No. at Risk

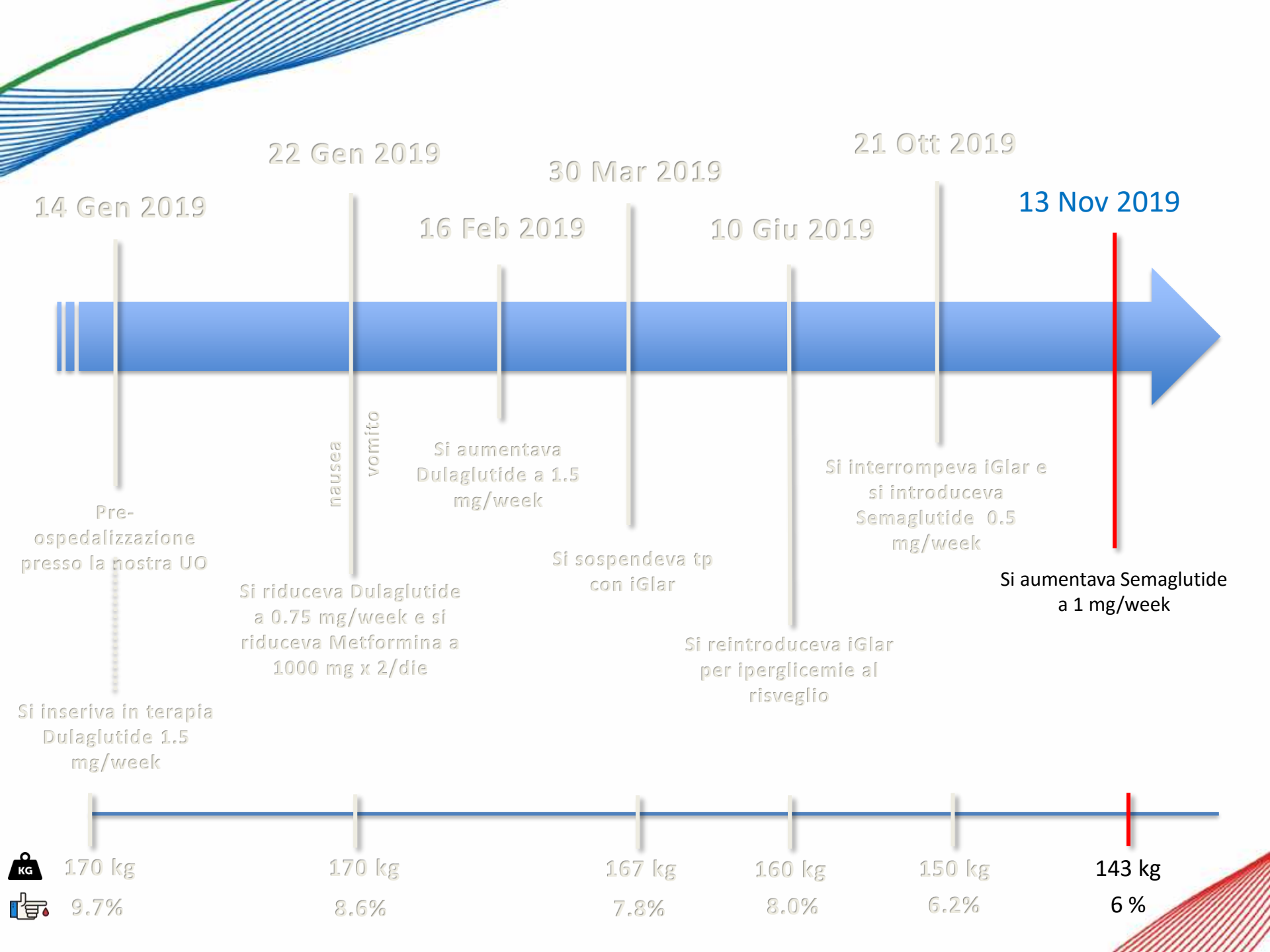
Placebo	1649	1629	1611	1597	1571	1548	1528
Semaglutide	1648	1630	1619	1606	1593	1572	1558

# Lo studio SUSTAIN-7 (sema vs. dula) che differenze in termini di calo ponderale ha documentato tra le due specialità farmacologiche?

- Semaglutide = dulaglutide (P=ns)
- Semaglutide > dulaglutide (ETD: -3.55 kg)
- Dulaglutide > semaglutide (ETD: -1.8 kg)







# Take home message

L'inerzia terapeutica è un problema rilevante nell'ambito della cura del diabete, con ricadute importanti per l'*outcome* dei pazienti.

Le linee guida raccomandano la metformina come farmaco di prima scelta per tutti i soggetti affetti da DM tipo 2, a cui aggiungere, con una strategia "*proactive*", un altro farmaco qualora il controllo glicemico non risulti adeguato, in base agli obiettivi personalizzati.

I farmaci innovativi per il diabete tipo 2 sono efficaci nel prevenire lo sviluppo di complicanze, in particolare di quelle cardiovascolari e renali, pertanto molto utili nei pazienti con DMT2 ad alto rischio CV.

Le molecole a lunga emivita permettono di personalizzare la terapia, ridurre la frequenza delle somministrazioni e migliorare sensibilmente l'aderenza al trattamento.

Una corretta fenotipizzazione del paziente, in base a criteri condivisi, permette di selezionare la strategia terapeutica (intensificazione o de-intensificazione) in modo specifico e sartoriale.

