

Congresso Regionale
SID-AMD LAZIO 2020

IL DIABETE MELLITO DOPO IL COVID-19:
A CHE PUNTO ERAVAMO RIMASTI
E COME POSSIAMO SPINGERCI OLTRE?

9-10 OTTOBRE 2020

ROMA | NH Villa Carpegna

Usiamo sempre i farmaci più efficaci sul peso corporeo?

Danila Capoccia

OGGI 10 OTTOBRE 2020

Obesity Day

Campagna Nazionale di Sensibilizzazione
per la Prevenzione dell'Obesità e del Sovrappeso

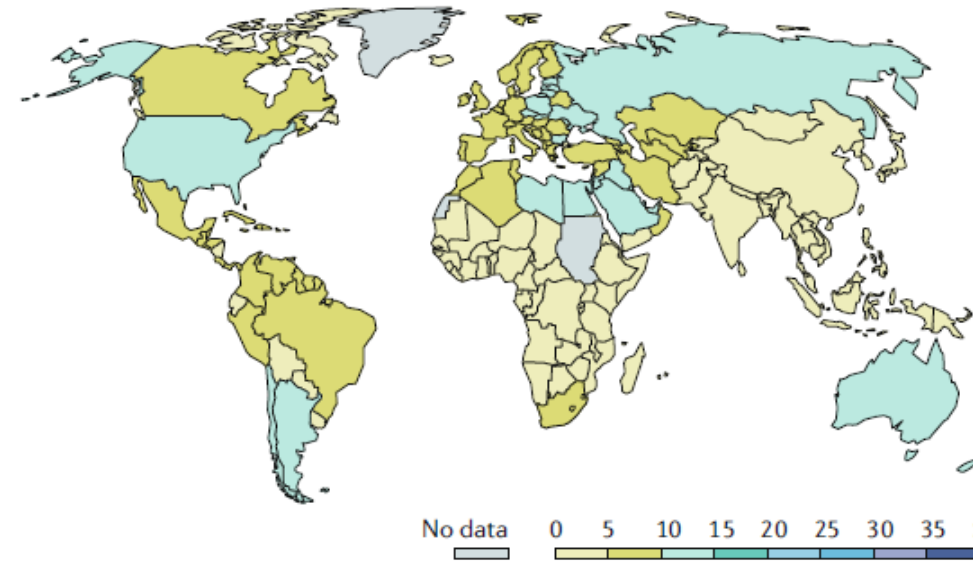


Obesity: global epidemiology and pathogenesis

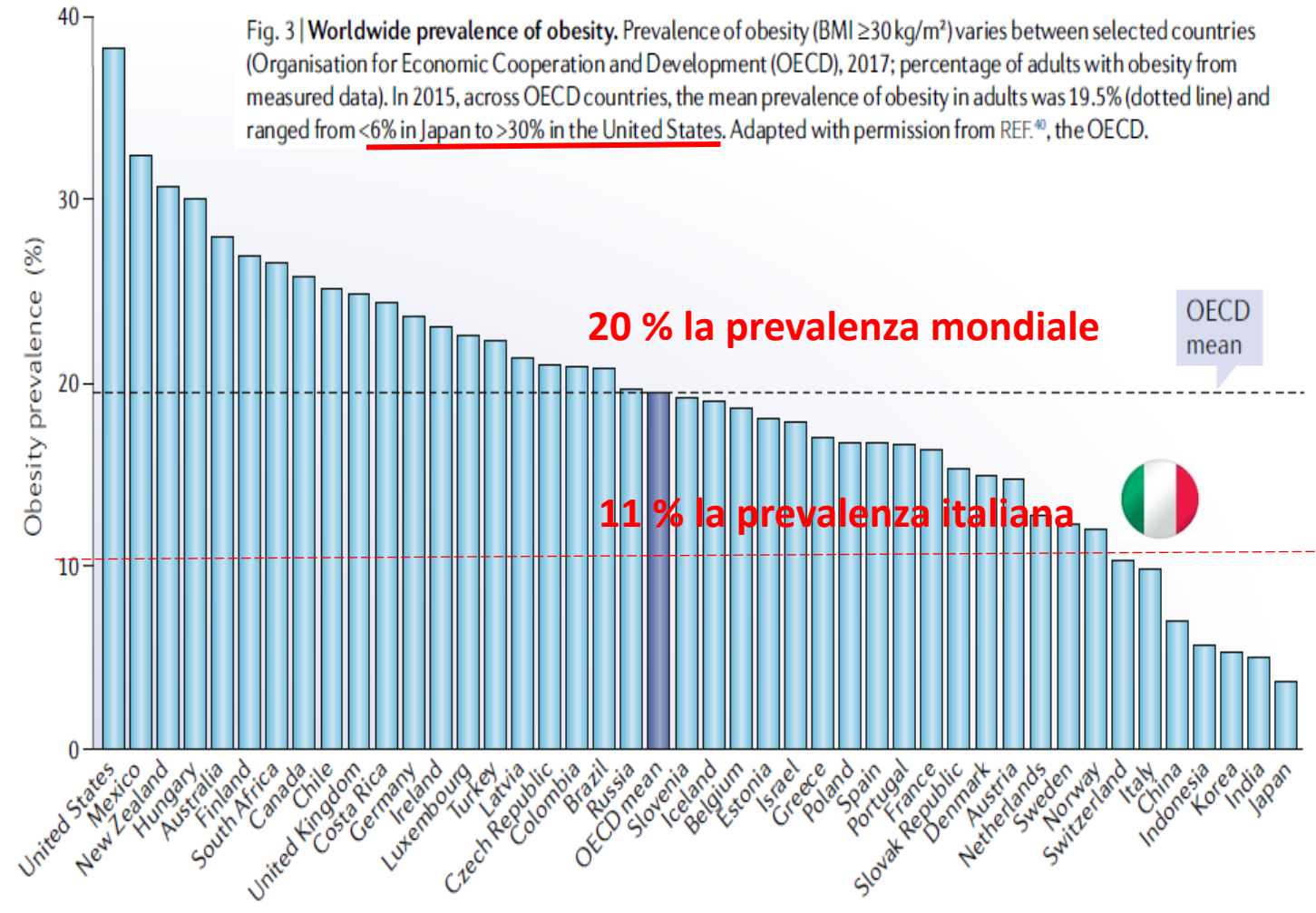
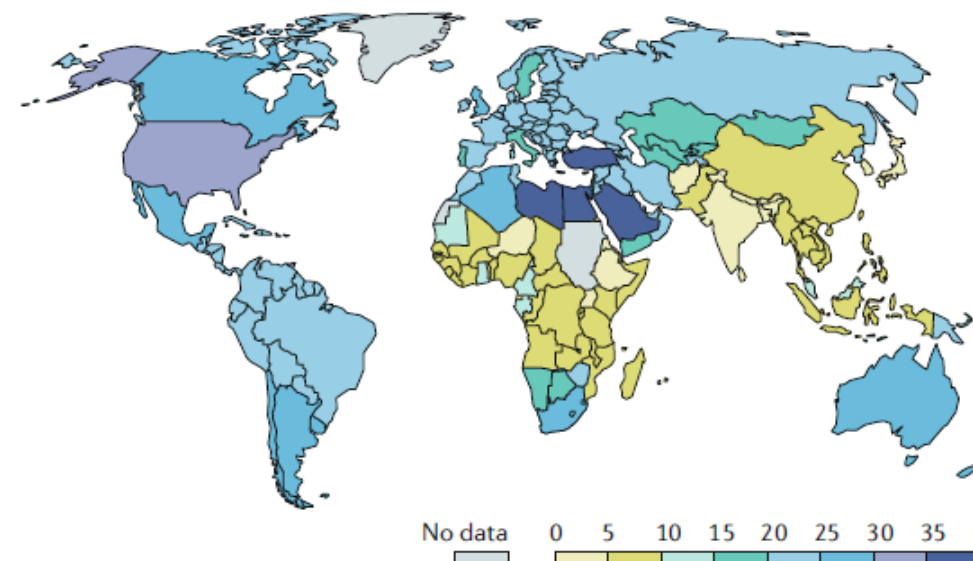
NATURE REVIEWS | ENDOCRINOLOGY
Published online: 27 February 2019



a Percentage of adults defined as obese, 1975



b Percentage of adults defined as obese, 2014



Research Article

Forecasting Future Trends in Obesity across Europe: The Value of Improving Surveillance

Table 3. Projected prevalence of obesity (≥ 30 kg/m²) in 2025 for countries with high data scores in the WHO European Region

Country	Prevalence of obesity % by <u>2025</u> (95% CI)
England	34 (28; 40)
Estonia	34 (24; 44)
Finland	20 (11; 29)
France	24 (21; 27)
Germany	19 (16; 22)
Greece	40 (35; 45)
Ireland	43 (28; 58)
Italy	13 (10; 16)
Lithuania	24 (10; 38)
Netherlands	14 (10; 18)
Russian Federation	29 (24; 34)
Scotland	37 (31; 43)
Sweden	17 (12; 22)
Wales	28 (20; 36)

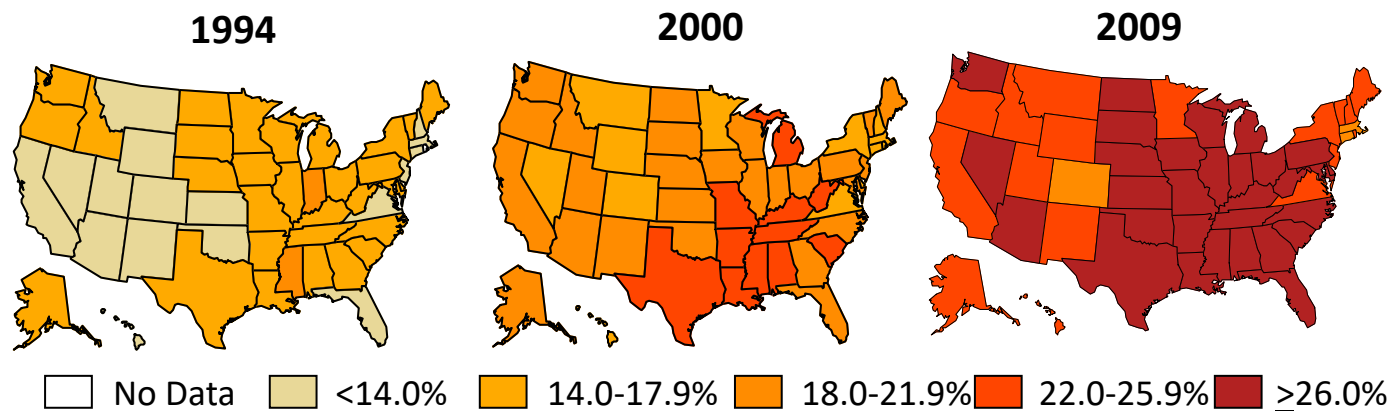


**In Italia è previsto un
ulteriore aumento
al 13%
di persone obese**



Age-adjusted Percentage of U.S. Adults Who Were Obese or Who Had Diagnosed Diabetes

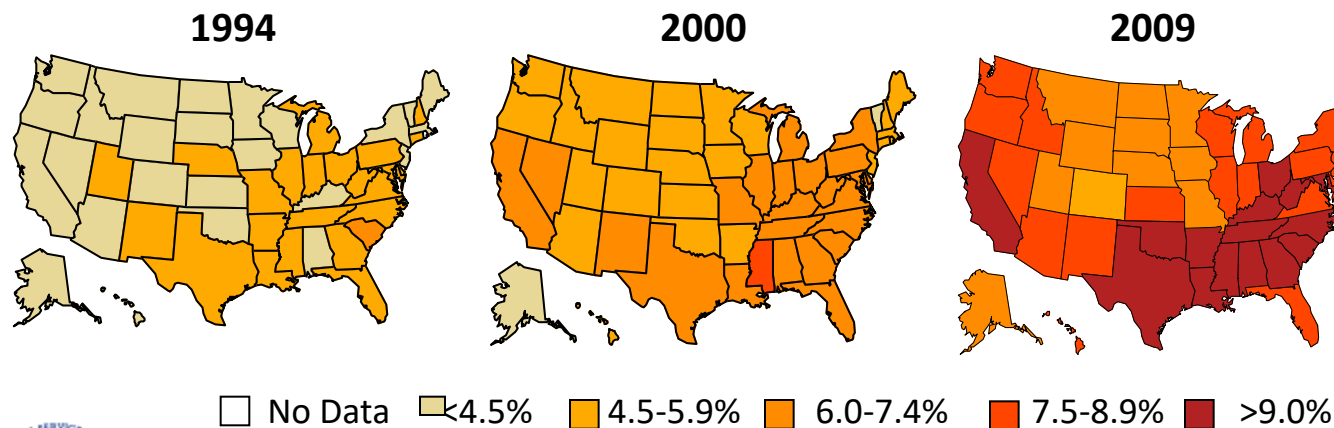
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²)



OBESITA'

e dopo aver preso
coscienza del
problema.....

Diabetes



ecco il quadro
successivo e
Recente

DIABETE



Research article

Open Access

The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis

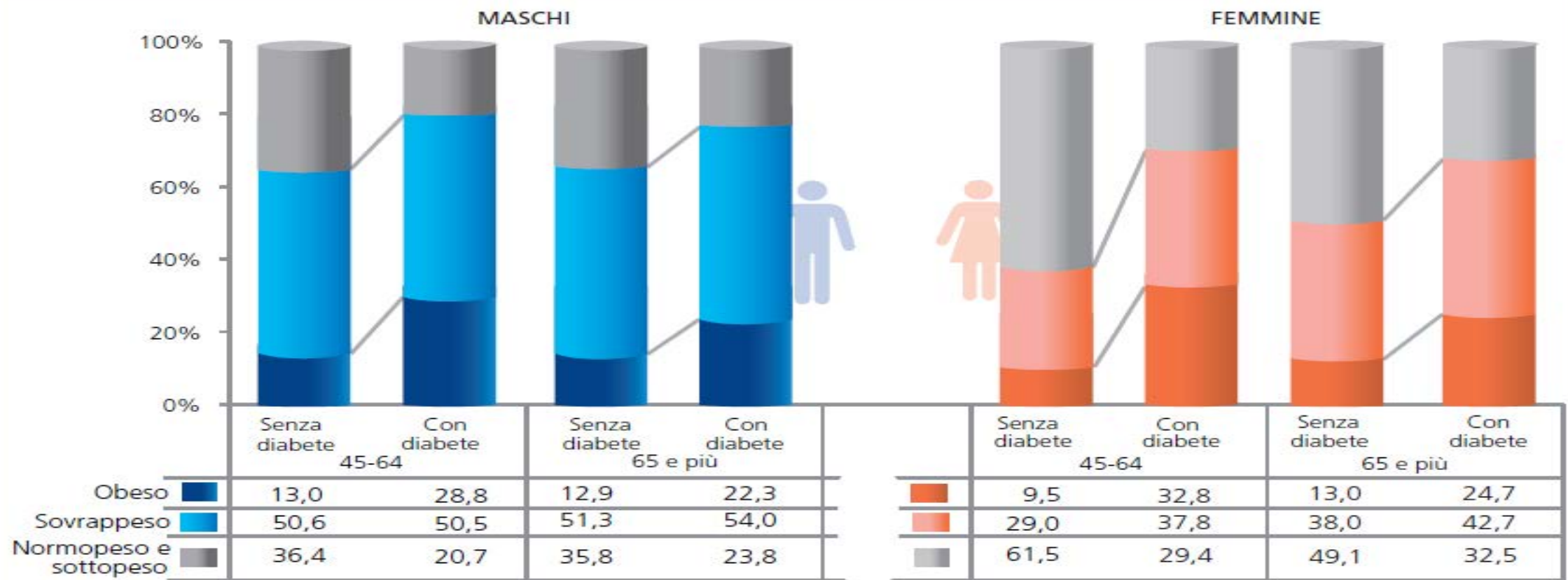
Daphne P Guh¹, Wei Zhang¹, Nick Bansback¹, Zubin Amarsi¹, C
Laird Birmingham^{1,2} and Aslam H Anis^{*1,3}

Co-morbidity	Measure	Overweight		Obesity	
		Male	Female	Male	Female
Type II Diabetes*	BMI	2.40 (2.12–2.72)	3.92 (3.10–4.97)	6.74 (5.55–8.19)	12.41 (9.03–17.06)
	WC	2.27 (1.67–3.10) [†]	3.40 (2.42–4.78)	5.13 (3.81–6.90) [†]	11.10 (8.23–14.96)

Diabesità

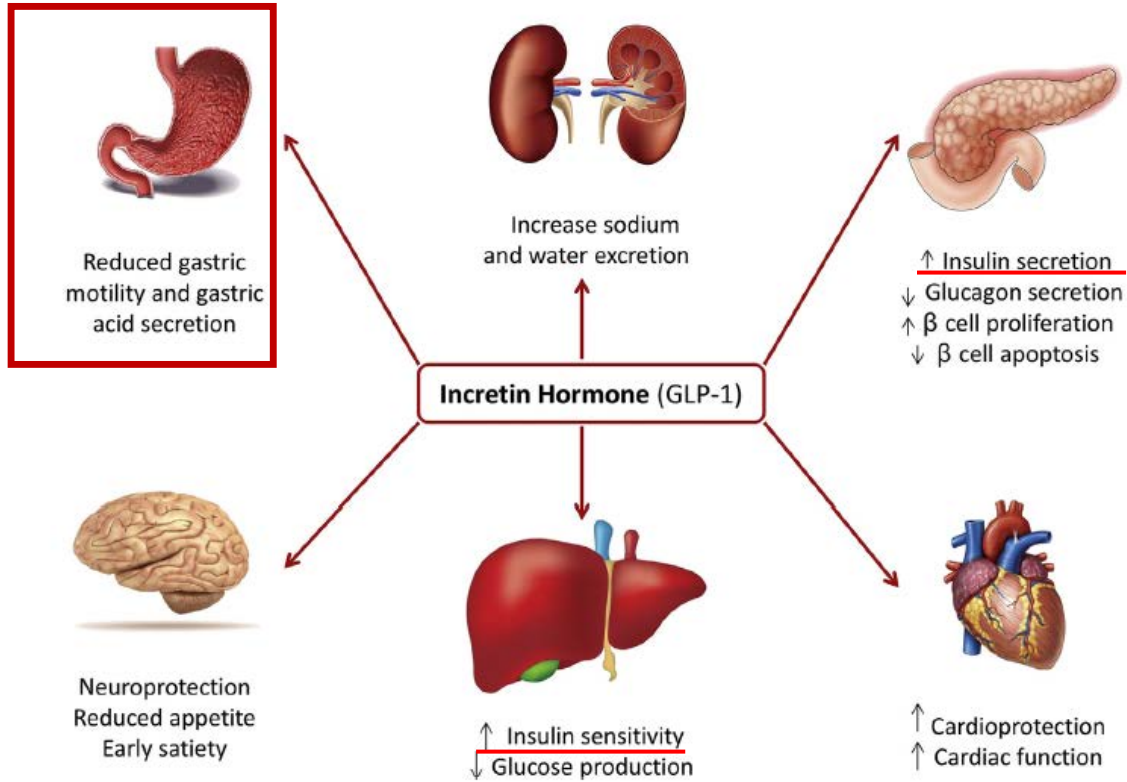
11° IBDO Report

Persone di 45 anni e oltre per classi di indice di massa corporea, presenza di diabete, sesso e classi di età. Anno 2016, Composizioni percentuali



Diabetici con BMI>25 oltre 70% dei pazienti diabetici dei quali il 27% già con BMI> 30, quindi francamente obeso

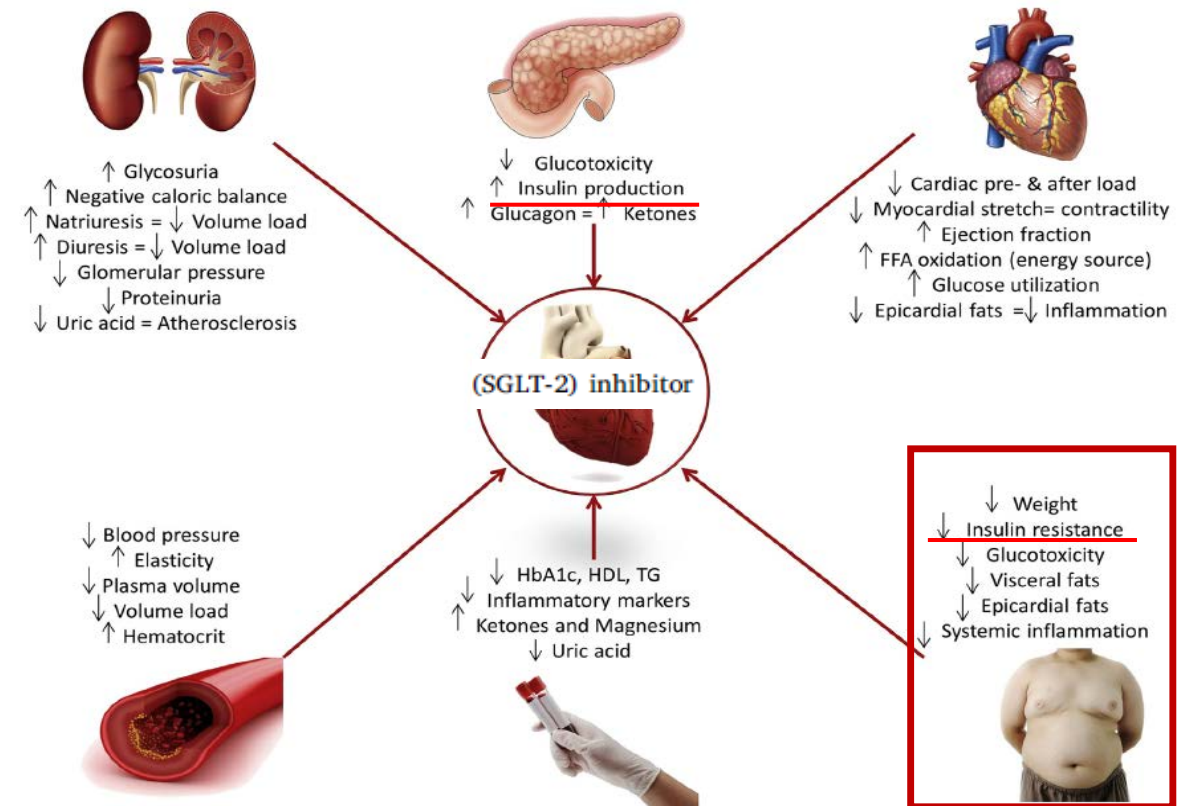
Curare l'obesità per curare il diabete...



Diabetes and antidiabetic drugs

<https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.10.004>

Received 7 August 2018; Received in revised form 10 October 2018; Accepted 30 October 2018



Effetti collaterali e rischi dei farmaci per il DM2



	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina basale	Insulina basale-bolus
Interazioni con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	++	-	-
Ipoglicemia	-	-	-	-	-	-	++	+++	+++
Aumento di peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	+++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	+/- ^a	-	+++	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	+/- ^b	++	+	-	-
Disturbi gastrointestinali	++	+++	++	+/-	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Acidosi lattica	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Chetoacidosi	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Amputazioni minori	-	-	-	+/- ^a	-	-	-	-	-

Benefici dei farmaci per il DM2



	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina basale	Insulina ba-sal-bolus
Riduzione HbA1c a breve termine (3-4 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	+++++
Riduzione HbA1c a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	+++++
Riduzione HbA1c a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	+++++
Riduzione peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	.	.	.	.	.
Riduzione pressione arteriosa	+/-	.	+	++	.	+	.	.	.
Riduzione morbilità e mortalità cardiovascolare**	+/-	+/-	++ ^a	+++ ^b	.	++	.	.	.

Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities *Obesity Reviews*. 2019;1-13.

Variabilità nella risposta ai diversi farmaci

Drug	Route of Administartion/Dosing	Weight Change in T2DM Trials: Absolute (kg)
GLP-1 RA		
Dulaglutide	sc 0.75-1.5 mg weekly	-0.8 to 2.9 ¹²
Exenatide	sc 5-10mcg bd	-1.4 to 4 ¹³⁻¹⁸
Exenatide-QW	sc 2 mg weekly	-1.6 to 3.7 ^{12,13,18}
Liraglutide	sc 1.2 mg-1.8 mg od	-2 to 5.0 ^{11,14,19-21}
Liraglutide	sc titrate in 0.6 mg weekly increments to 3 mg od	-6.0 ¹⁹
Lixisenatide	sc 10-20mcg od	-1.3 to 3.0 ¹⁵
Semaglutide	sc 0.25-0.5-1 mg weekly	- 3 to 5
SGLT2i		
Canagliflozin	po 100-300 mg od	-2.5 to 4.0 ^{22,23}
Dapagliflozin	po 5-10 mg od	-2.65 to 3.2 ²⁴⁻²⁷
Empagliflozin	po 10-25 mg od	-2.08 to 2.5 ^{28,29}
Ertugliflozin	po 5-10 mg od	-2.5 to 3.5 ³⁰⁻³²

Pre-existing Factors

- Age
- Sex
- Socioeconomic
- Psychological traits
- Comorbidities
- Baseline bodyweight
- Physical activity
- Eating habits
- Genetics



Drug Specific

- Mode of action
- Pharmacogenetics/ pharmacogenomics
- Prescribing habits
- Adherence/compliance

Compensatory Changes

- Physical activity
- Energy intake
- Substrate utilisation
- Resting metabolic rate

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

Scelta dell'ipoglicemizzante con dimostrato beneficio CV in pazienti in cui predomina la malattia cardiovascolare



Use metformin unless contraindicated or not tolerated

If not at HbA_{1c} target:

- Continue metformin unless contraindicated (remember to adjust dose/stop metformin with declining eGFR)
- Add SGLT2i or GLP-1 RA with proven cardiovascular benefit¹ (see below)

If at HbA_{1c} target:

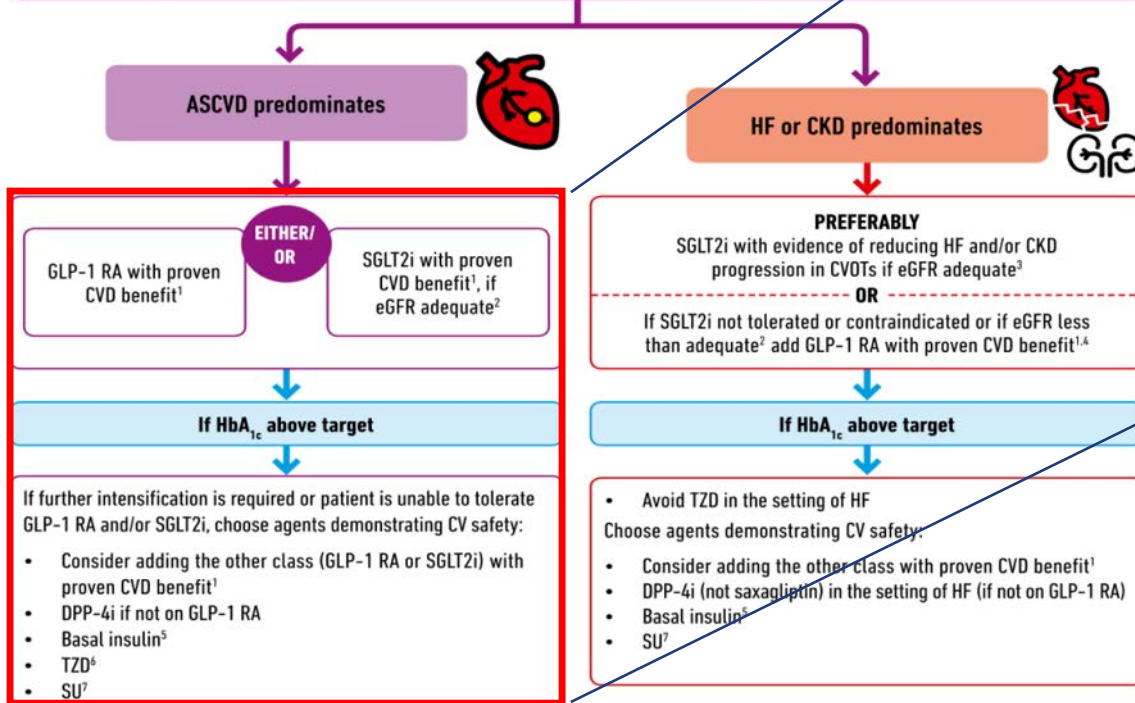
- If already on dual therapy, or multiple glucose-lowering therapies and not on an SGLT2i or GLP-1 RA, consider switching to one of these agents with proven cardiovascular benefit¹ (see below)

OR reconsider/lower individualized target and introduce SGLT2i or GLP-1 RA

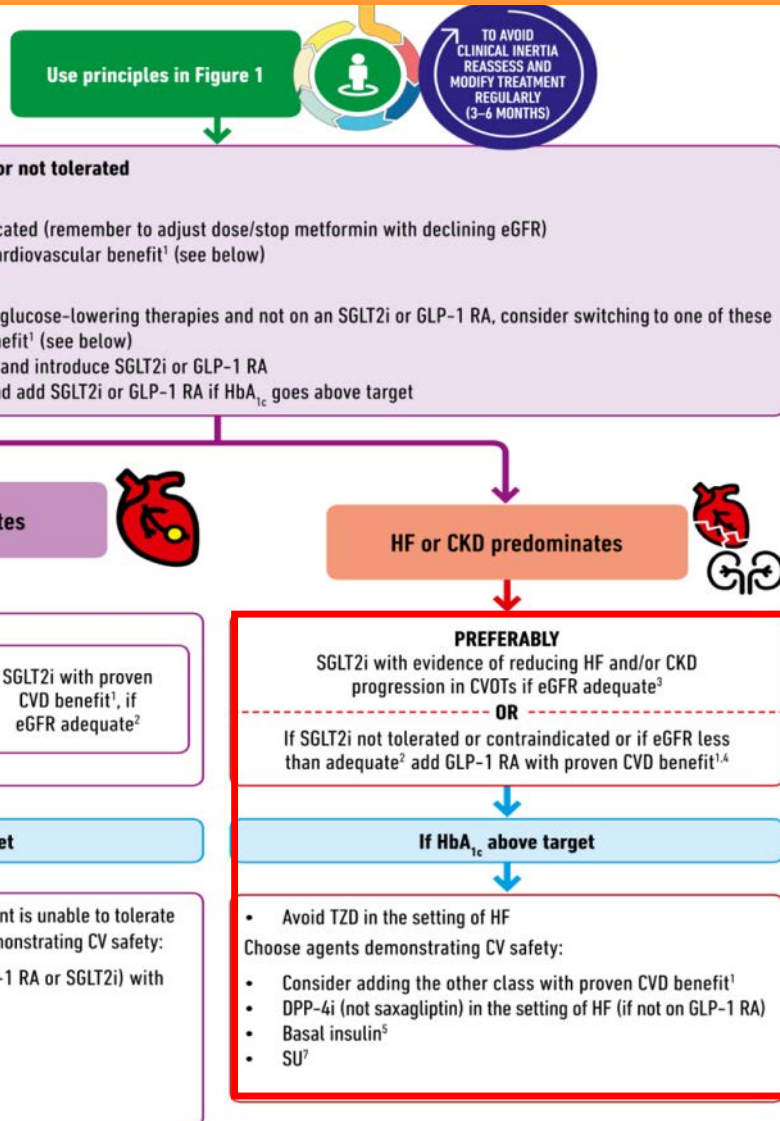
OR reassess HbA_{1c} at 3-month intervals and add SGLT2i or GLP-1 RA if HbA_{1c} goes above target

Se predomina la malattia aterosclerotica cardiovascolare:

• Preferire **GLP1 analoghi e/o SGLT2 inibitori** (se eGFR è adeguato)



Scelta dell'ipoglicemizzante con dimostrato beneficio CV in pazienti in cui predomina lo scompenso cardiaco o la malattia renale



Se predomina scompenso cardiaco o malattia renale (microalbuminuria):

• Preferire **SGLT2 inibitori con evidenza di riduzione dello scompenso cardiaco e/o riduzione della progressione della malattia renale**, se eGFR è adeguato

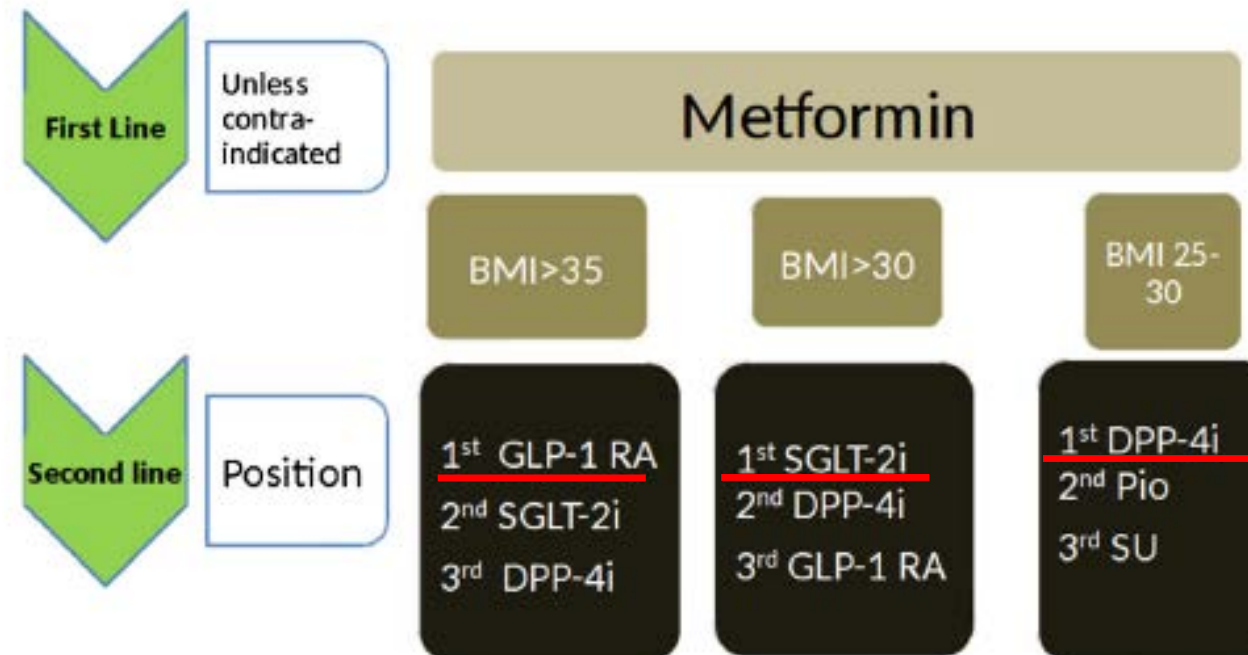
• Se SGLT2 inibitori non sono tollerati o controindicati o se eGFR è ridotto **scegliere GLP-1 analoghi con comprovato beneficio CVD**

Medical Management of Diabetes: Do We Have Realistic Targets?

Curr Diab Rep (2017) 17:4

Drug molecule/combination	HbA1c reduction (95% CI)	Weight loss (95% CI)
Metformin	1.1% (1.19–1.01)	1.1 kg (0.31–1.83)
GLP-1 agonists	1.0% (0.5–1.5)	1.73 kg (2.4–1.06)
DPP-4 inhibitors	0.5–1.0%	Weight neutral
SGLT-2 inhibitors	0.66% (0.73–0.58)	1.8 kg (3.50–1.10)
Metformin + GLP-1 agonist	0.82% (1.05–0.59)	1.6 kg (2.12–1.08)
Metformin + DPP-4 inhibitors	0.64% (0.71–0.57)	0.21 kg (–0.1–0.53)
Metformin + SGLT-2 inhibitors	0.72% (0.85–0.59)	2.15 kg (2.63–1.67)
GLP-1 agonists + SGLT-2 inhibitors	0.39–1.05%	3.07–4.6 kg

Algoritmo terapeutico
per i pazienti con
diabesità



Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies – EASO Can Lead the Way

Obes Facts 2017;10:483–492

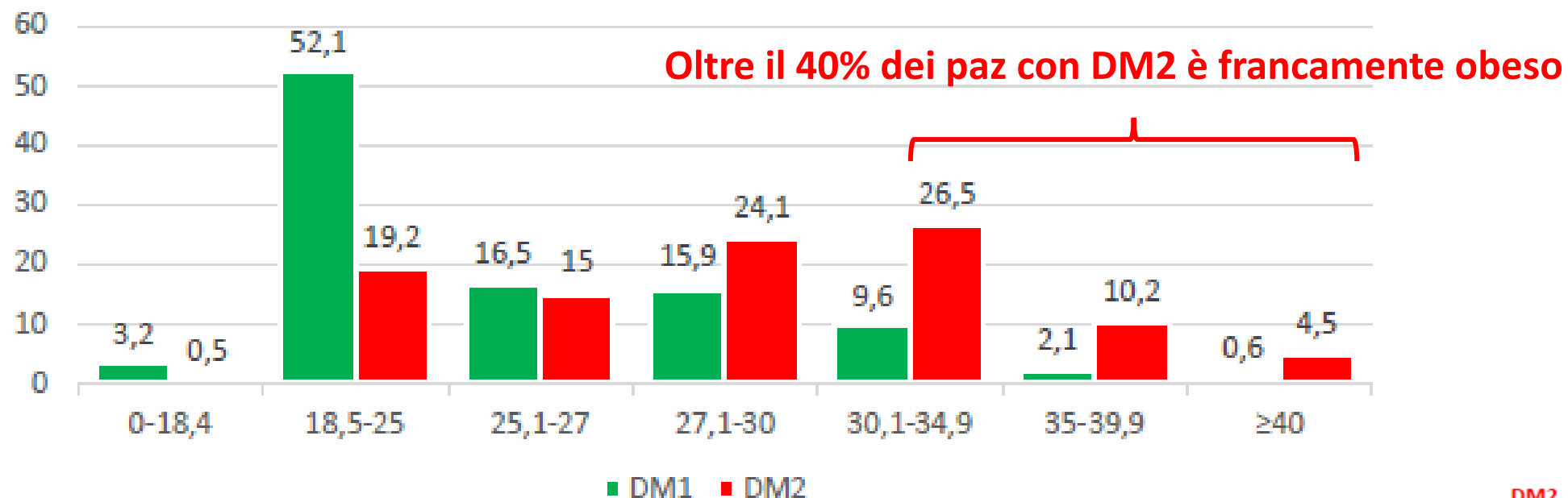
Obesity *Facts*
The European Journal of Obesity

Anche la Società Europea Obesità (EASO) suggerisce di ricorrere negli obesi diabetici a quei farmaci che hanno effetto di riduzione del peso corporeo

Drug class		Weight effect ¹
<i>Antidiabetic treatments [59]</i>		
Metformin	ANTIDIABETICI	neutral
Alpha-glucosidase inhibitors		neutral
Glinides		neutral to +
Sulfonylureas		(+) to ++
Pioglitazone		neutral to ++
DDP-IV inhibitors		neutral
SGLT-2 inhibitors		neutral to --
GLP-agonists		neutral to ---
Insulin	+ to +++	
<i>Antidepressant agents [60]</i>		
Tricyclic antidepressants	ANTIDEPRESSIVI	
Amitriptyline, nortriptyline		+/-
MAO inhibitors		
Phenelzine, tranylcypromine		+++
Moclobemide		0/-
SSRI		
Citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline		+/-
SNRI		
Duloxetine, venlafaxine, milnacipran		0/-
Others		
Bupropion	0/-	
Mirtazapine	++	
Lithium	+++ [61]	
<i>Antipsychotic agents [60]</i>		
Clozapine	ANTIPSICOTICI	+++
Olanzapine		+++
Risperidone		++
Quetiapine		++
Aripiprazole		0/+
Ziprasidone		0/+
Haloperidol		+++ [62]
Pherphenazine		+/- [63]
<i>Antiepileptics</i>		
Valproic acid	ANTIEPILETTICI	++ to +++ [53, 64–66]
Carbamazepine		+ to ++(+) [65–68]
Gabapentin		+ to +++ [69, 70]

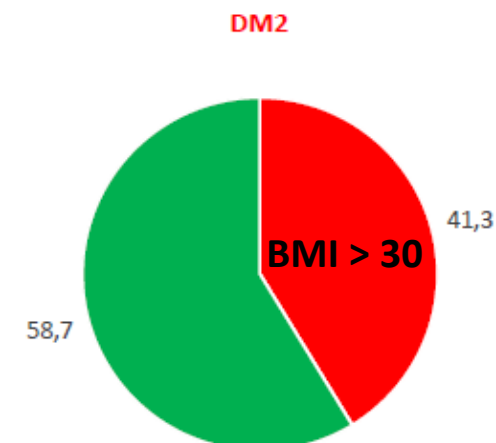
**Usiamo SEMPRE i farmaci più efficaci sul
peso corporeo?**

Prevalenza del diabete per classi di BMI

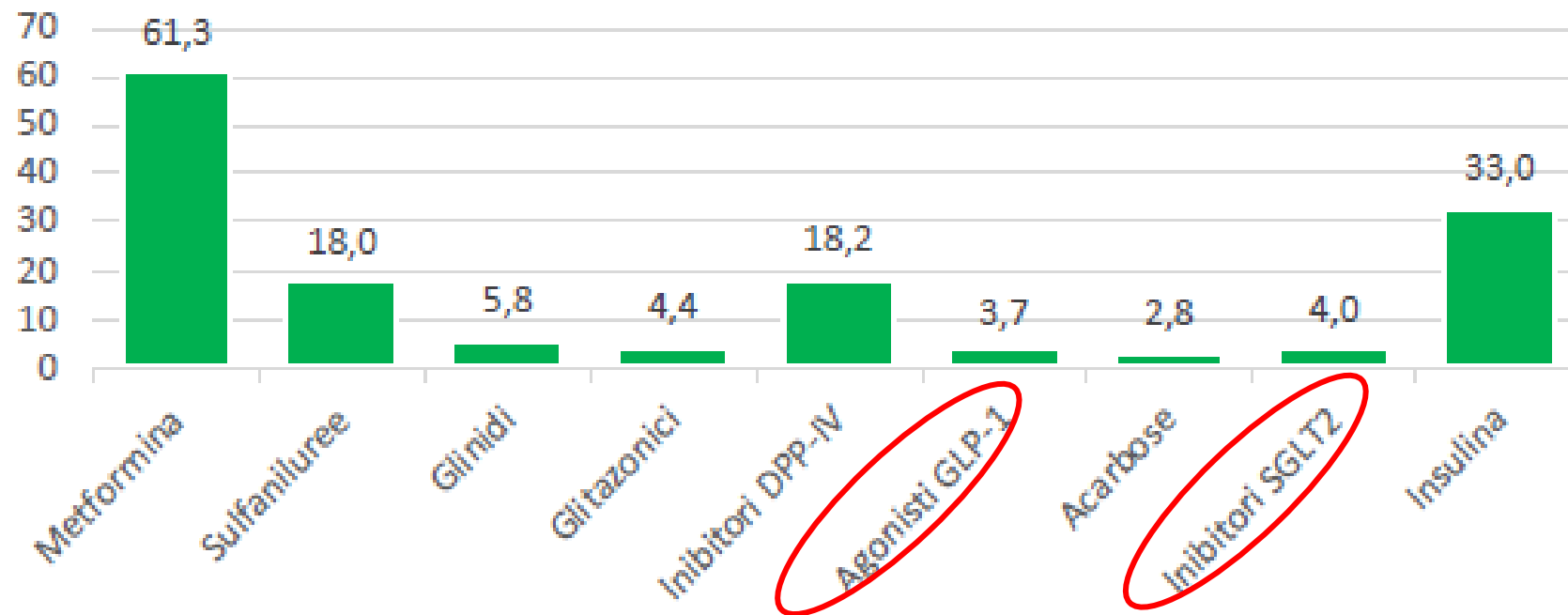


Livelli medi del BMI (Kg/m²)

	DM1 Media ± ds	DM2 Media ± ds
BMI	25,1 ± 4,4	29,6 ± 5,5



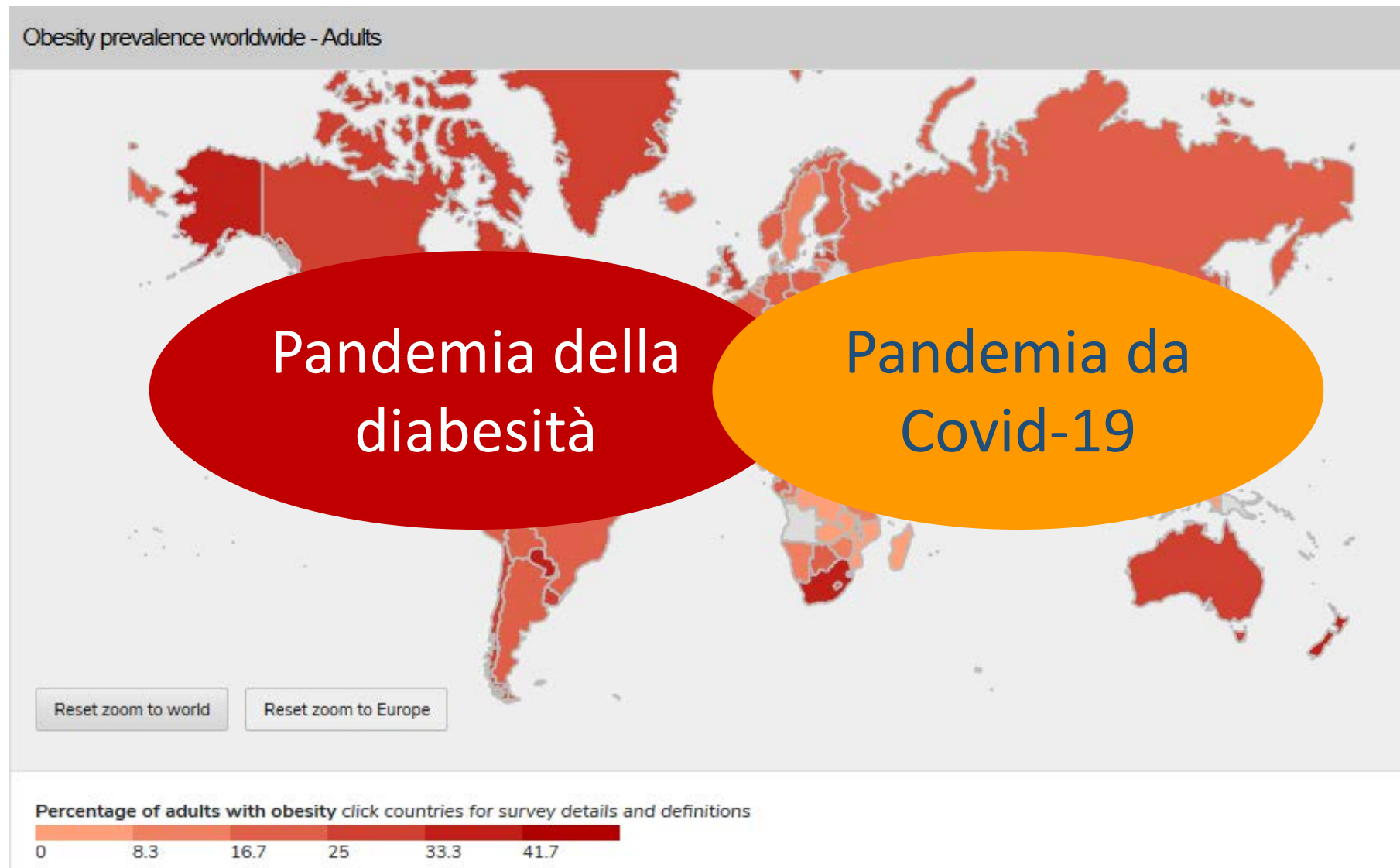
Distribuzione dei pazienti con DM2 per classe di farmaco ipoglicemizzante



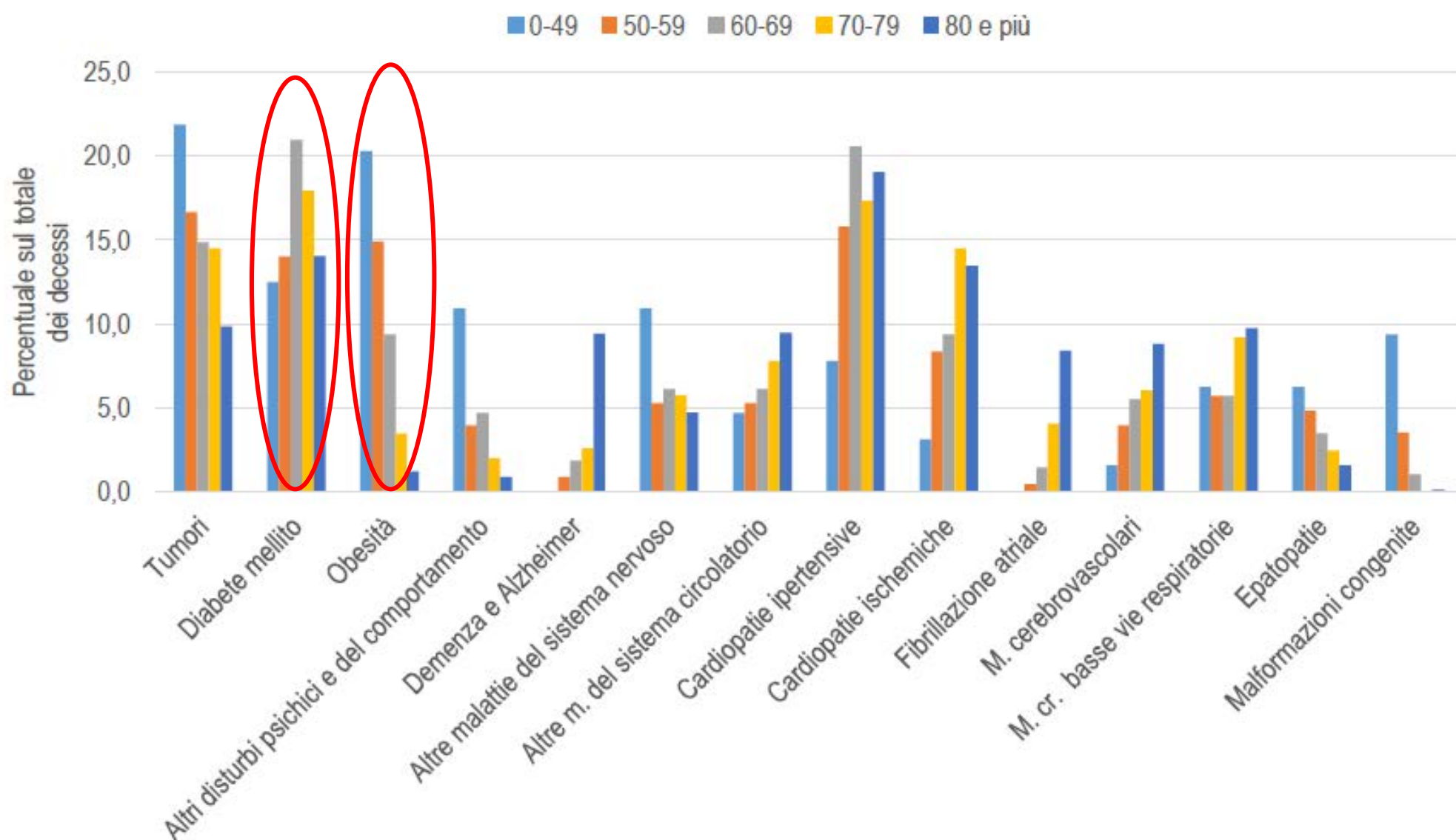
Meno dell'8% assume farmaci che favoriscono il calo ponderale

E in tempi di pandemia?

Scontro tra due pandemie



Concause presenti nelle schede di decesso di pazienti positivi al SARS-coV2 per classi di età



Fonte: Elaborazione Istat su dati Iss, Sistema di Sorveglianza Integrata COVID-19.

Cosa abbiamo imparato sul COVID-19 nell'obesità e nel diabete?

Che i diabetici obesi che si ammalano di Covid-19 hanno un decorso più grave con prognosi peggiore

Che i diabetici obesi hanno già una compromissione dell'apparato respiratorio che rende il decorso della malattia virale ancora più pesante

Che i diabetici obesi che non si sono ammalati di Covid-19 e hanno vissuto il lockdown hanno avuto un peggioramento del quadro glicometabolico proprio perché sono ulteriormente aumentati di peso in mancanza dei farmaci più adatti ad impedirlo

Che i diabetici obesi trattati con i farmaci che favoriscono il calo ponderale non hanno mostrato l'aumento ponderale riscontrato negli altri pazienti

Non diamogliela vinta!!!

OGGI 10 OTTOBRE 2020

Obesity Day

Campagna Nazionale di Sensibilizzazione
per la Prevenzione dell'Obesità e del Sovrappeso

