



CONGRESSO REGIONALE
SID-AMD
LAZIO

DIABETOLOGIA 2024:
NUOVI SCENARI CLINICI
E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE



ROMA, 29-30 NOVEMBRE 2024

UNIVERSITÀ CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA

Caso Clinico
Semplificazione della terapia
insulinica con combinazioni fisse
in paziente con MASLD

Ilaria Giordani

UOC Diabetologia e Dietologia ASL Roma 1

Chiara Gaita

UOC Diabetologia Universitaria Latina

Conflitto di interessi

- La dr.ssa Ilaria Giordani dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche
- *Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).*

- La dr.ssa Chiara Gaita dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche
- *Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).*

Maurizio, 60 aa – PRIMA VISITA

Pz diabetico da circa 5 aa, seguito dal mmg e trattato con ipoglicemizzanti orali (Metformina 1,5 gr/die)

Dimesso dal reparto di chirurgia vascolare, dove veniva ricoverato per ischemia critica arto inferiore sx, con **terapia Basal Bolus**:

Glargine 300U/ml: 24 UI alle 22:00

Aspart 100U/ml: 6 UI a colazione, 6 UI a pranzo e 6UI a cena

APR: muta

Anamnesi Familiare: familiarità materna (mamma e zia) e paterna (padre) per DM2, familiarità per patologie cardiovascolari (ischemia cardiaca padre)

Attualmente: ipertensione, ipercolesterolemia, forte fumatore (2 pacchetti/die), consumo alcolico giornaliero (3 birre da 330 ml/die: circa 36 gr/die), alvo e diuresi regolari, **Steatosi epatica di grado lieve** (eco addome maggio 2023)

ESAMI EMATICI:

Glicemia: 148 mg/dl, HbA1c 7,9%

Creatinina 0,92 mg/dl (eGFR: 90 ml/min)

Col tot: 240 mg/dl, HDL: 55 mg/dl, TG: 135 mg/dl

LDL: 158 mg/dl

Acido Urico: 7,5 mg/dl

AST: 27 U/L (<50)

ALT : 39 U/L (<50)

GGT: 52 U/L (<55)

PARAMETRI ANTROPOMETRICI:

PC: 80,2 KG H: 1,62 m, **BMI : 30,6 kg/m²**

CV 102 cm

TERAPIA FARMACOLOGICA

Cardioaspirina 100 mg

Atorvastatina 20 mg

Doxazosina 4 mg

Nebivololo 5 mg

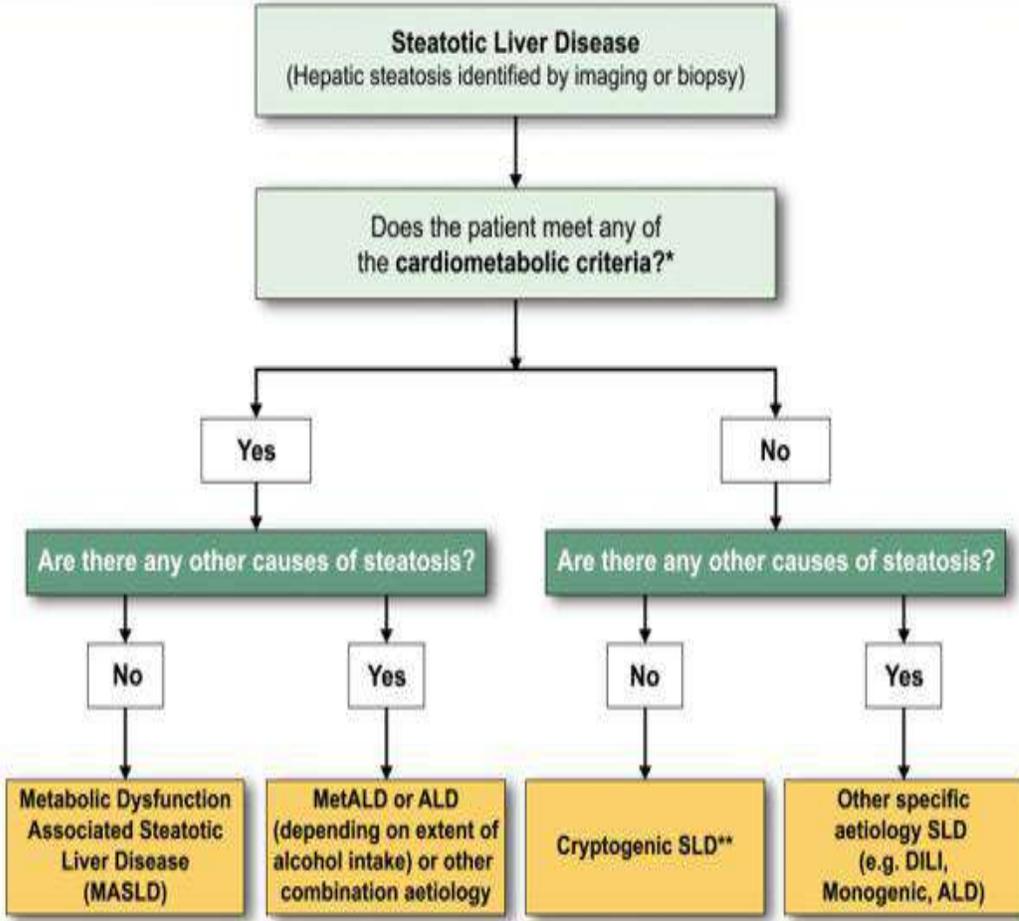
PRESSIONE ARTERIOSA: 145/82 mmHg

emocromo: Lieve leucocitosi, Hb 15.6, PST 247*10³/μl

GLICEMIA					
Al Risveglio	2 ore dopo Colazione	Prima di Pranzo	2 ore dopo Pranzo	Prima di Cena	Prima di Coricarsi
138					141
171					158
140					125
148					130
130					115
125					140
119					128

Da colloquio con il pz si evincono:

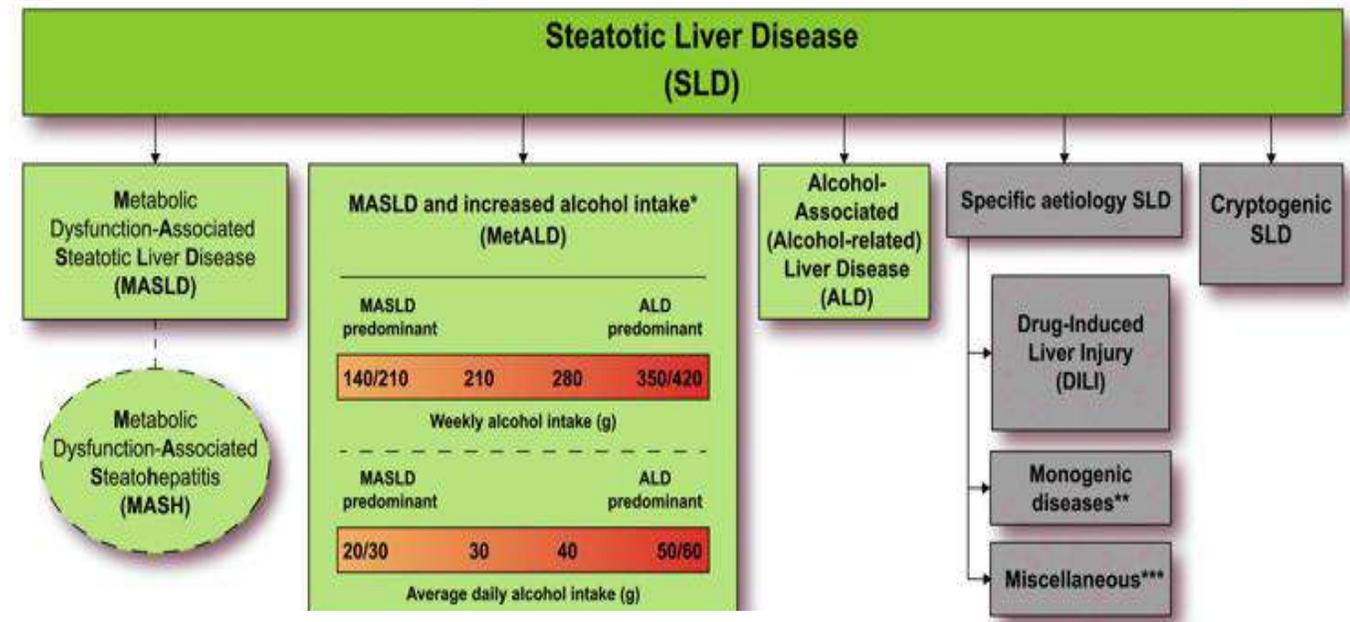
- abitudini alimentari scorrette (es. mangia sia pasta sia pane nello stesso pasto; salta gli spuntini)
- la cena è il pasto principale e spesso dimentica di somministrare l'insulina rapida a pranzo
- Consuma alcol quotidianamente (riferite 3 birre al giorno, circa 36 gr/die)



A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature

**Nuova definizione 2023
MASLD**

Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease



*Cardiometabolic criteria

Adult Criteria	Paediatric Criteria
<p>At least 1 out of 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> BMI ≥ 25 kg/m² [23 Asia] OR WC > 94 cm (M) 80 cm (F) OR ethnicity adjusted equivalent <input type="checkbox"/> Fasting serum glucose ≥ 5.6 mmol/L [100 mg/dL] OR 2-hour post-load glucose levels ≥ 7.8 mmol/L [≥140 mg/dL] OR HbA1c ≥ 5.7% [39 mmol/L] OR type 2 diabetes OR treatment for type 2 diabetes <input type="checkbox"/> Blood pressure ≥ 130/85 mmHg OR specific antihypertensive drug treatment <input type="checkbox"/> Plasma triglycerides ≥ 1.70 mmol/L [150 mg/dL] OR lipid lowering treatment <input type="checkbox"/> Plasma HDL-cholesterol ≤ 1.0 mmol/L [40 mg/dL] (M) and ≤ 1.3 mmol/L [50 mg/dL] (F) OR lipid lowering treatment 	<p>At least 1 out of 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> BMI ≥ 85th percentile for age/sex [BMI z score ≥ +1] OR WC > 95th percentile OR ethnicity adjusted equivalent <input type="checkbox"/> Fasting serum glucose ≥ 5.6 mmol/L [≥ 100 mg/dL] OR serum glucose ≥ 11.1 mmol/L [≥ 200 mg/dL] OR 2-hour post-load glucose levels ≥ 7.8 mmol [140 mg/dL] OR HbA1c ≥ 5.7% [39 mmol/L] OR already diagnosed/treated type 2 diabetes OR treatment for type 2 diabetes <input type="checkbox"/> Blood pressure age < 13y, BP ≥ 95th percentile OR ≥ 130/80 mmHg (whichever is lower); age ≥ 13y, 130/85 mmHg OR specific antihypertensive drug treatment <input type="checkbox"/> Plasma triglycerides age < 10y, ≥ 1.15 mmol/L [≥ 100 mg/dL]; age ≥ 10y, ≥ 1.70 mmol/L [≥ 150 mg/dL] OR lipid lowering treatment <input type="checkbox"/> Plasma HDL-cholesterol ≤ 1.0 mmol/L [≤ 40 mg/dL] OR lipid lowering treatment

PARAMETRI ANTROPOMETRICI:

PC: 80,2 kg H: 1.62 m

BMI: 30,6 kg/m²

CV: 102 cm

FLI: 80

FIB-4: 1.05

CAP Score

Steatosis Grade

Amount of Liver with Fatty Change

Fib

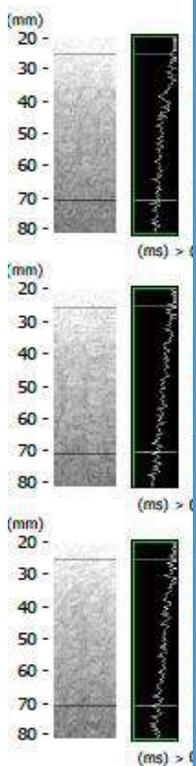
Considerato il quadro clinico del pz:

- la necessità di una prevenzione cardiovascolare secondaria
- la diagnosi di MASLD
- le abitudini alimentari scorrette e l'abuso di alcol
- la dislipidemia

Si modifica la terapia come segue:

- Sospendere GLARGINE 300U/ml ed Insulina rapida ai pasti ed iniziare somministrazione di insulina a rapporto fisso DEGLUDEC + LIRAGLUTIDE 24 UI (corrispondenti a circa 0.86 mg/die di liraglutide)
- Sospendere Atorvastatina 20 mg ed iniziare ATORVASTATINA 40 mg + EZETIMIBE 10 mg
- Iniziare a seguire piano alimentare bilanciato (dieta Mediterranea) ed ipocalorico, limitando il consumo di alcol (il pz è avviato al percorso nutrizionale del nostro ambulatorio)
- Si richiede screening delle complicanze diabetologiche
- Si rilascia PT per sistema di monitoraggio in continuo della glicemia FGM

Si programma appuntamento tra 3 mesi con esami ematici



STATISTICHE E TARGET GLUCOSIO

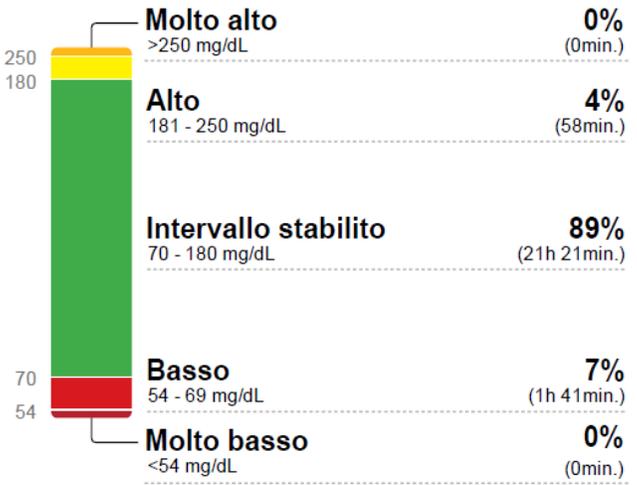
26 ottobre 2024 - 8 novembre 2024 14 Giorni
 Tempo in cui il sensore è attivo: 83%

Intervalli e target per Diabete tipo 1 o tipo 2	
Intervalli di glucosio	Target % di letture (Ora/Giorno)
Intervallo stabilito 70-180 mg/dL	Superiore a 70% (16h 48min.)
Inferiore a 70 mg/dL	Inferiore a 4% (58min.)
Inferiore a 54 mg/dL	Inferiore a 1% (14min.)
Superiore a 180 mg/dL	Inferiore a 25% (6h)
Superiore a 250 mg/dL	Inferiore a 5% (1h 12min.)

Ogni aumento del 5% del tempo nell'intervallo (70-180 mg/dL) è clinicamente vantaggioso.

Valore medio del glucosio 105 mg/dL
 Indicatore di gestione del glucosio (GMI) 5,8% o 40 mmol/mol
 Variabilità del glucosio 31,1%
 Definito come percentuale del coefficiente di variazione (%CV); obiettivo ≤36%

TEMPO NEGLI INTERVALLI

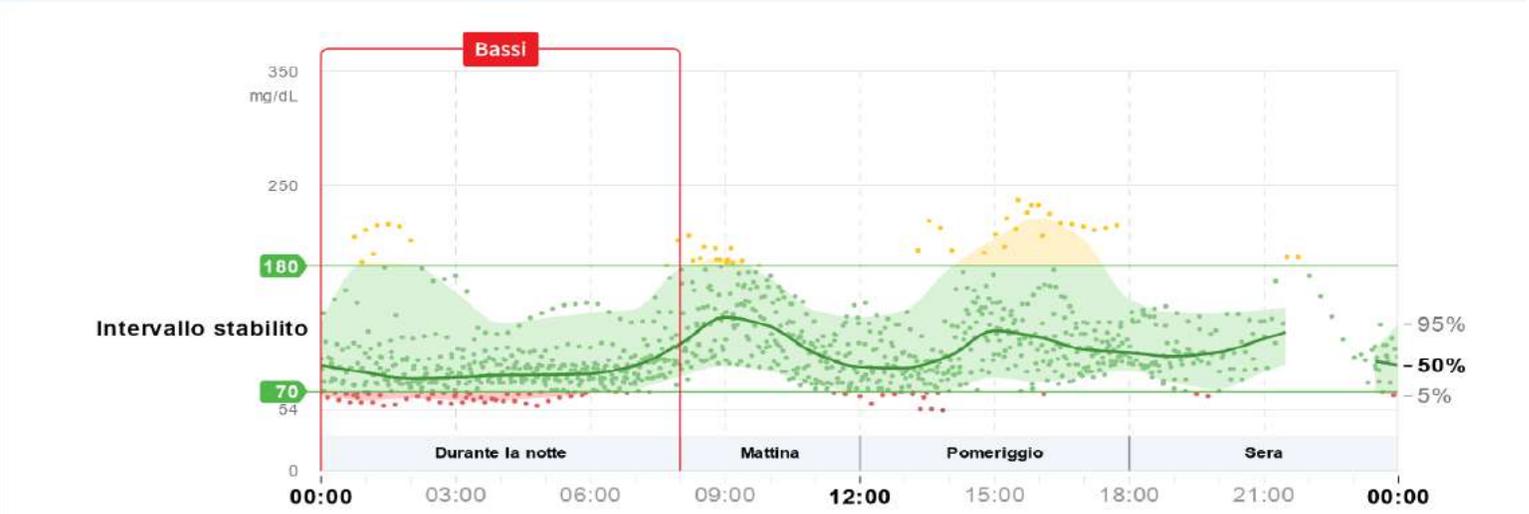


Torna a controllo dopo 3 mesi di trattamento

ESAMI EMATICI:

- Glicemia 105 mg/dl
- HbA1c 6.7%**
- Creatinina 0,94 mg/dl (eGFR: 88 ml/min)
- Albuminuria: assente
- Col tot: 119 mg/dl
- HDL: 46 mg/dl
- TG: 61 mg/dl
- LDL: 60 mg/dl**
- Acido Urico: 4 mg/dl**
- AST: 19 U/L (<50)
- ALT : 28 U/L (<50)
- GGT: 22 U/L (<55)**
- emocromo: Lieve leucocitosi, Hb 13.8, PST 318*10³/μl

Andamento glicemico (14 Giorni)



Glucometria derivata da isCGM al baseline (T0) e dopo inizio di IDegLira (T1)

Characteristics	T0	T1	p
Time in range (%)			
Overall	56.8 ± 23.5	81.3 ± 13.5	<0.0001
Insulin naïve	47.1 ± 24.4	82.2 ± 13.3	<0.0001
BOT	61.4 ± 23.2	78.8 ± 16.3	0.0001
MDI	61.8 ± 21.4	81.7 ± 12.5	<0.0001
Time above range (%)			
Overall	42.3 ± 24.2	17.1 ± 13.6	<0.0001
Insulin naïve	52.3 ± 24.8	17.1 ± 13.3	<0.0001
BOT	39.3 ± 23.7	19.8 ± 16.1	<0.0001
MDI	36.5 ± 22.1	16.0 ± 12.7	<0.0001
Time below range (%)			
Overall	1.3 ± 2.3	1.4 ± 2.6	0.62
Insulin naïve	0.6 ± 1.1	0.9 ± 2.0	0.44
BOT	1.2 ± 3.3	0.9 ± 1.9	0.60
MDI	1.9 ± 2.3	2.0 ± 3.1	0.73
HbA1c (%)*			
Overall	9.1 ± 2.1	6.7 ± 0.6	<0.0001
Insulin naïve	10.1 ± 2.1	6.7 ± 0.7	<0.0001
BOT	8.9 ± 1.6	6.7 ± 0.8	0.0001
MDI	8.4 ± 2.0	6.7 ± 0.6	<0.0001

Characteristics	T0	T1	p
Fasting blood glucose (mg/dl)			
Overall	191.0 ± 75.0	119.1 ± 23.0	<0.0001
Insulin naïve	222.9 ± 68.9	121.9 ± 23.1	<0.0001
BOT	181.8 ± 99.1	116.3 ± 27.0	0.015
MDI	167.9 ± 60.3	118.2 ± 21.1	0.0001
Mean blood glucose levels (mg/dl)			
Overall	175.6 ± 36.5	140.6 ± 27.1	<0.0001
Insulin naïve	184.0 ± 28.8	143.6 ± 35.2	<0.0001
BOT	168.1 ± 34.3	140.3 ± 24.9	<0.0001
MDI	173.0 ± 41.7	138.6 ± 21.2	<0.0001
Coefficient of variation (%)			
Overall	32.0 ± 7.2	28.2 ± 6.7	<0.0001
Insulin naïve	30.3 ± 9.0	28.9 ± 7.0	0.25
BOT	31.9 ± 6.6	28.0 ± 6.4	0.001
MDI	33.3 ± 5.8	27.7 ± 6.7	<0.0001
Coefficient of variation ≥ 36%			
Overall	33.2	13.8	0.0005
Insulin naïve	35.7	20.7	0.1
BOT	33.3	16.7	0.09
MDI	25.0	7.5	0.01

*At T1 HbA1c levels were estimated by isCGM

N. overall = 87, N. MDI = 40

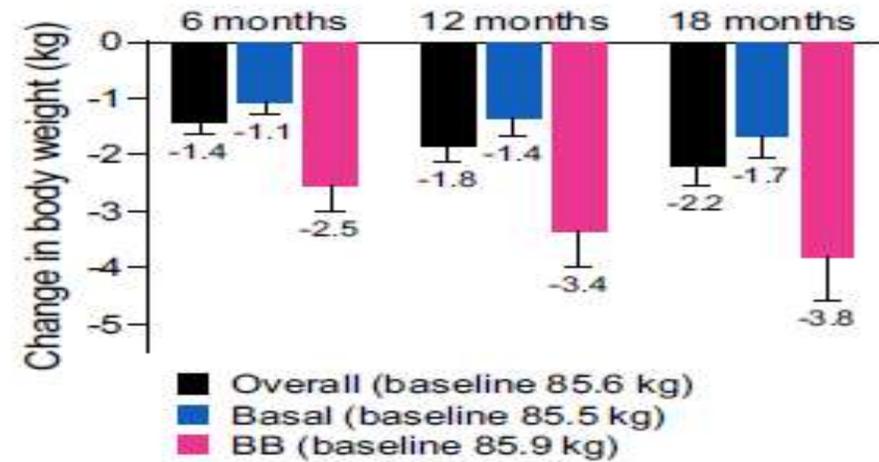
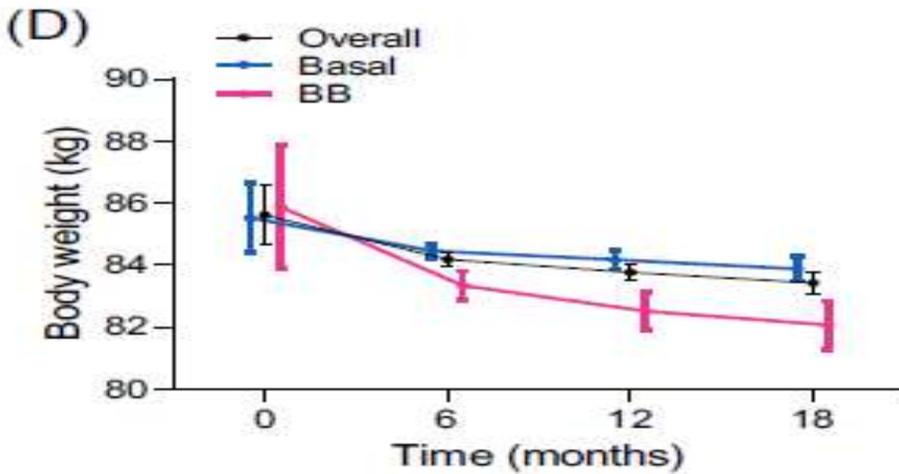
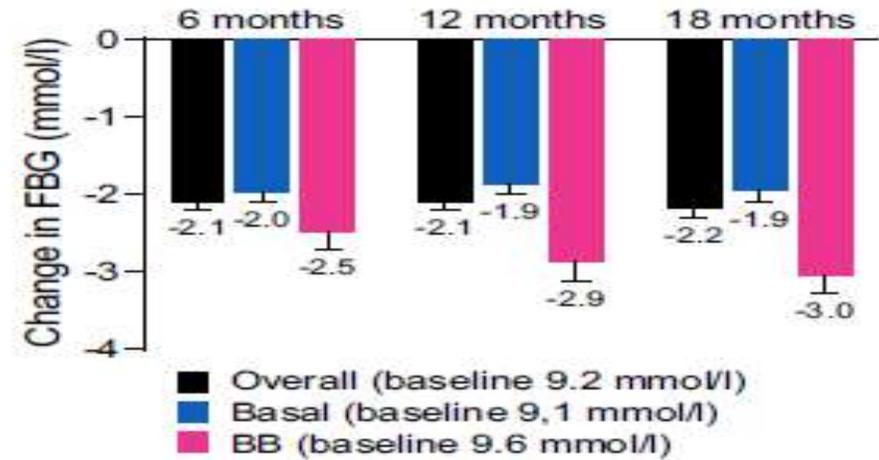
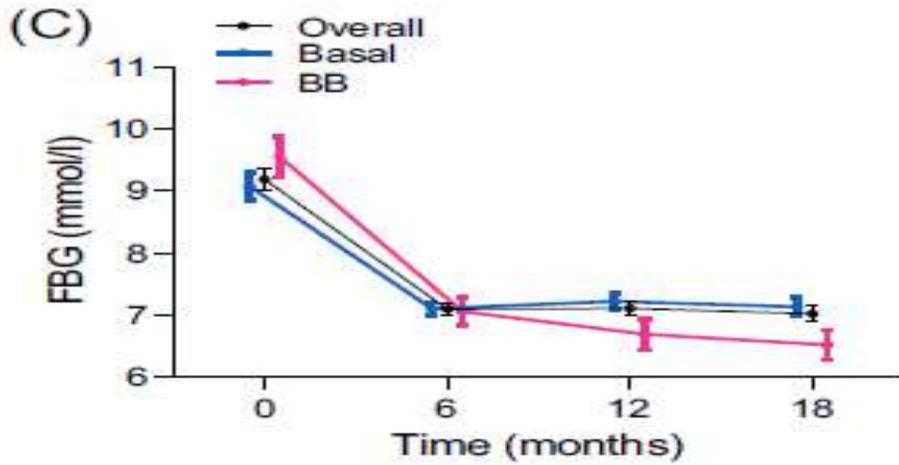
ORIGINAL ARTICLE

IDegLira for the real-world treatment of type 2 diabetes in Italy. Final results from the REX observational study

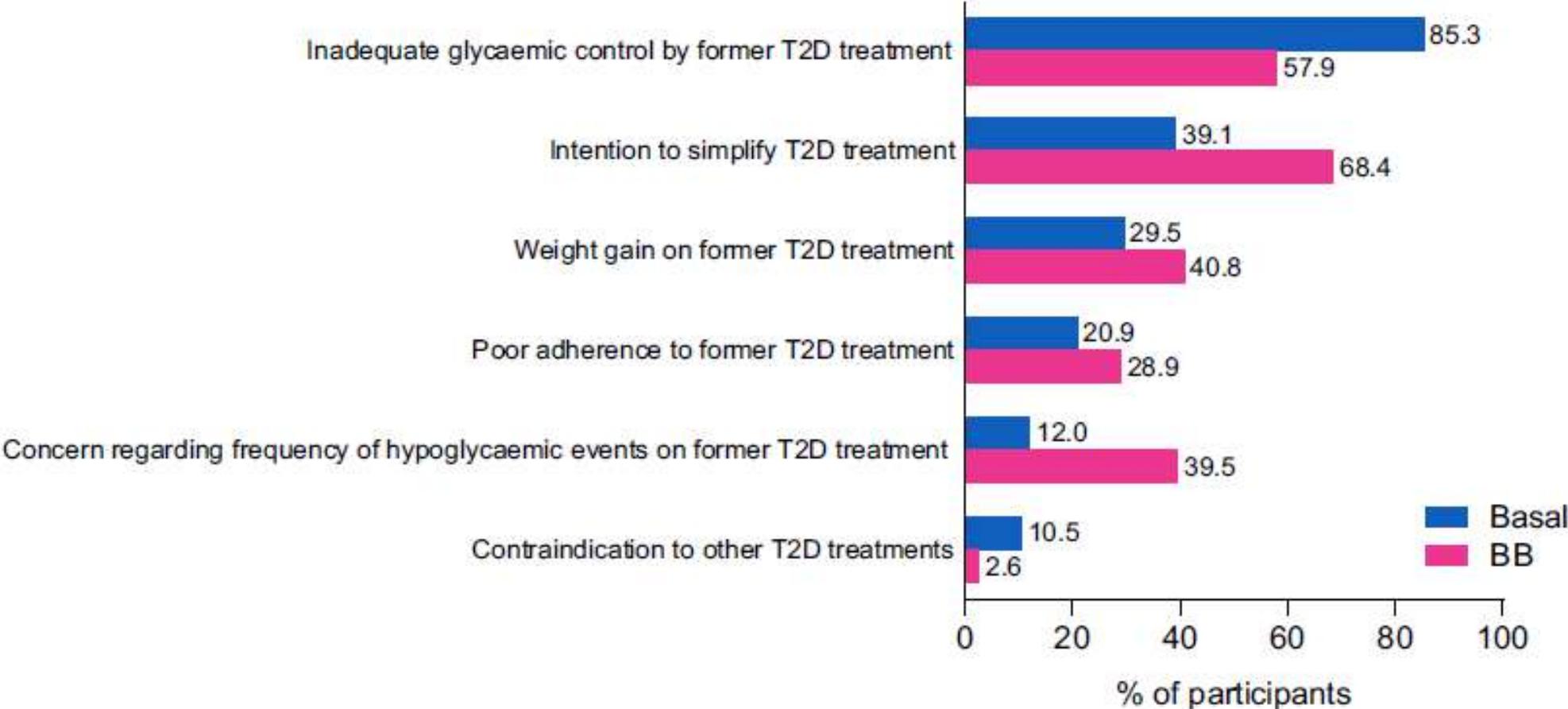
Gian Paolo Fadini MD^{1,2}  | Raffaella Buzzetti MD³  | Dario Pitocco MD⁴ |
Elena Tortato MD⁵ | Alessia Scatena MD⁶ | Olga Lamacchia MD⁷ |
Giusi Lastoria BSc⁸ | Lucia Simoni PhD⁹ | Agostino Consoli MD¹⁰ | on behalf of REX
study group[†]

28 centri italiani
358 pazienti
Età media 67.2 aa
Durata media DM 15.7 aa

Cambiamento stimato medio dei parametri clinici nella popolazione totale e nei sottogruppi



Principali motivazioni cliniche del cambiamento terapeutico



PARAMETRI ANTROPOMETRICI:

PC: 73,1 kg H: 1.62 m (Calo ponderale 7,1 kg)

BMI: 27,8 kg/m²

CV: 98 cm

FLI: 37

FIB-4: 0,68

Dopo tre mesi di terapia farmacologica e nutrizionale, il pz:

- Ha ridotto il suo fabbisogno insulinico e ottenuto un miglior controllo glicemico (TIR 89%, HbA1c 6,7%)

-Ha ridotto il suo PC di circa 7 kg (una riduzione di circa l'**8,8%** rispetto al suo peso di partenza)

-Riferisce un maggior senso di inappetenza e un minor desiderio di alcol (assume 1 birra a settimana, 12 gr/set)

Agli esami ematochimici:

-miglioramento degli enzimi epatici

-miglioramento del quadro lipidico

Fibroscan:

-miglioramento della CAP e della stiffness come evidenziato anche dagli indicatori FLI e Fib4

FibroScan[®]

	CAP (dB/m)	E (kPa)	
SD	MEDIA	MEDIANA	IQR/med.
4			10%

PRIMA

HbA1c 7,9%

PC: 80,2 kg

BMI: 30,6kg/m²

CV: 102 cm

Acido Urico: 7,5 mg/dl

AST: 27 U/L (<50)

ALT : 39 U/L (<50)

GGT: 52 U/L (<55)

Col tot: 240 mg/dl

HDL: 55 mg/dl

TG: 135 mg/dl

LDL: 158 mg/dl

FLI: 80

FIB-4: 1,05

CAP: 244

STIFFNESS 7,6 kPa

DOPO

HbA1c 6,7%

PC: 73,1 kg

BMI: 27,8 kg/m²

CV: 98 cm

Acido Urico: 4 mg/dl

AST: 19 U/L (<50)

ALT : 28 U/L (<50)

GGT: 22 U/L (<55)

Col tot: 119 mg/dl

HDL: 46 mg/dl

TG: 61 mg/dl

LDL: 60 mg/dl

FLI: 37

FIB-4: 0,68

CAP: 238

STIFFNESS 5 kPa

Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study



Matthew James Armstrong, Piers Gaunt, Guruprasad P Aithal, Darren Barton, Diana Hull, Richard Parker, Jonathan M Hazlehurst, Kathy Guo, LEAN trial team, George Abouda, Mark A Aldersley, Deborah Stocken, Stephen C Gough, Jeremy W Tomlinson, Rachel M Brown, Stefan G Hübscher, Philip N Newsome*

48 sett

26 paz liraglutide, 26 paz placebo

Primary outcome: risoluzione della NASH senza peggioramento della fibrosi

Modifica dell'istologia epatica dopo 48 settimane di trattamento

	Liraglutide	Placebo	Relative risks or mean changes (95% CI) from baseline to 48 weeks (liraglutide vs placebo)	p value*
Primary outcome				
Number of patients with paired liver biopsies	23	22
Patients with resolution of non-alcoholic steatohepatitis	9 (39%)	2 (9%)	4.3 (1.0 to 17.7)	0.019
Changes from baseline in histopathological parameters				
Total NAFLD activity score				
Change in score	-1.3 (1.6)	-0.8 (1.2)	-0.5 (-1.3 to 0.3)	0.24
Patients with improvement	17 (74%)	14 (64%)	1.2 (0.8 to 1.7)	0.46
Hepatocyte ballooning score				
Mean change	-0.5 (0.7)	-0.2 (0.6)	-0.3 (-0.7 to 0.1)	0.15
Patients with improvement	14 (61%)	7 (32%)	1.9 (1.0 to 3.8)	0.05
Steatosis				
Change in score	-0.7 (0.8)	-0.4 (0.8)	-0.2 (-0.6 to 0.2)	0.22
Patients with improvement	19 (83%)	10 (45%)	1.8 (1.1 to 3.0)	0.009
Lobular inflammation				
Change in score	-0.2 (0.6)	-0.2 (0.5)	-0.01 (-0.3 to 0.3)	0.97
Patients with improvement	11 (48%)	12 (55%)	0.9 (0.5 to 1.6)	0.65
Kleiner fibrosis stage				
Change in score	-0.2 (0.8)	0.2 (1.0)	-0.4 (-0.8 to 0.1)	0.11
Patients with improvement	6 (26%)	3 (14%)	1.9 (0.5 to 6.7)	0.46†
Patients with worsening	2 (9%)	8 (36%)	0.2 (0.1 to 1.0)	0.04†

Data are n (%) or mean (SD). The mean of the two independent pathologists' scores for overall non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score, steatosis, ballooning, inflammation, and fibrosis were used to compare the two treatment groups. The pathologists' agreement for overall NAFLD activity score using a weighted kappa was 0.854. *p values and mean changes from baseline were calculated by linear regression analysis using the baseline characteristic score and treatment as model covariates (equivalent to ANCOVA); for categorical comparisons, p values were determined by χ^2 analysis. †p value was determined by Fisher's exact test.

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)*

European Association for the Study of the Liver (EASL)*, European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO)

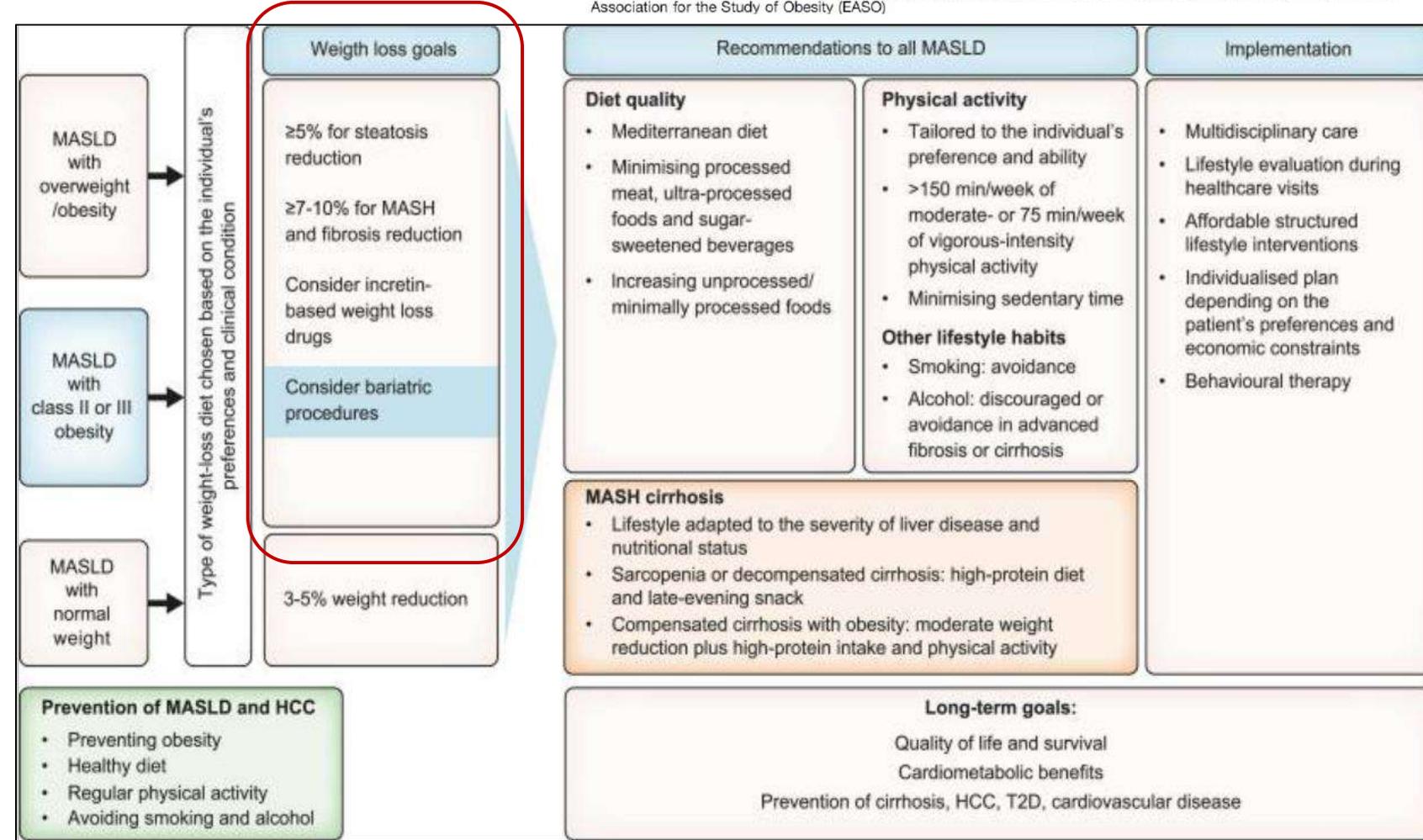
Uno studio interventistico rigoroso con endpoint istologici ha suggerito che è necessaria una riduzione del peso corporeo

≥5% per ridurre il contenuto di lipidi epatici,

7-10% per migliorare l'infiammazione

≥10% per migliorare la fibrosi

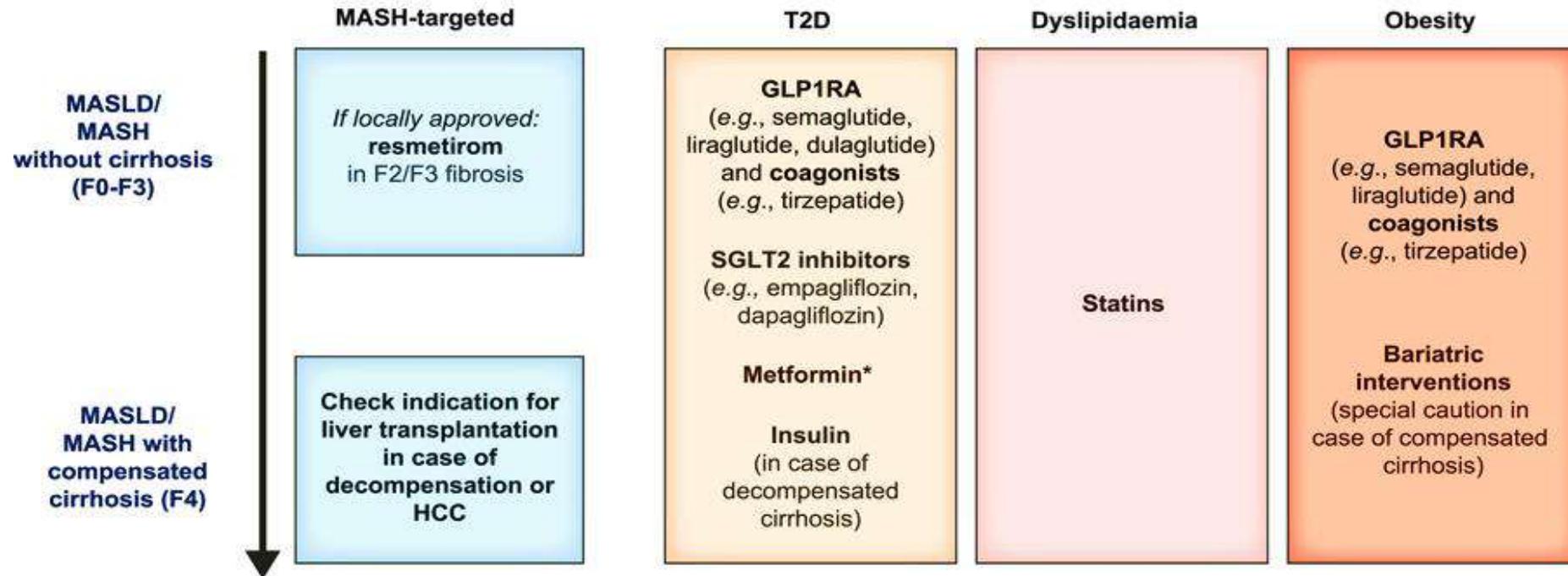
• Negli adulti con MASLD, si dovrebbe raccomandare di migliorare *la qualità della dieta (simile al modello alimentare mediterraneo)*, limitare il consumo di *alimenti ultra-elaborati (ricchi di zuccheri e grassi saturi)* ed evitare *bevande zuccherate* per migliorare il danno epatico valutato istologicamente o con metodi non invasivi (raccomandazione forte, forte consenso).



EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[☆]

European Association for the Study of the Liver (EASL)^{*}, European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO)

Preferred pharmacological options for treating comorbidities



*if glomerular filtration rate >30 ml/min

- In assenza di una dimostrazione formale di miglioramento istologico in ampi studi di fase III i **GLP1RA non possono essere raccomandati** come terapie mirate per la MASH (raccomandazione forte)

- Tuttavia, sono **sicuri da utilizzare nella MASH (inclusa la cirrosi compensata) e dovrebbero essere utilizzati per le rispettive indicazioni, vale a dire diabete di tipo 2 e obesità**, poiché il loro utilizzo migliora i risultati cardiometabolici (forte raccomandazione)
- In caso di sostanziale **perdita di peso indotta da GLP1RA, ci si potrebbe aspettare un beneficio istologico epatico**, sebbene ciò non sia stato ampiamente documentato finora (forte consenso)

Conclusioni

- In un paziente in terapia insulinica basal-bolus, la possibilità di shiftare a insulina e GLP1-RA in combinazione fissa consente di semplificare la terapia, non rinunciando ad una efficace gestione della glicemia e ad un effetto benefico

**TO BE
CONTINUED....**

- Anche se ad un dosaggio più
- i livelli di enzimi epatici,
- gli indici di steatosi e fibrosi

- Nel nostro paziente, la combinazione insulina/GLP1RA a rapporto fisso è stato un buon compromesso tra compliance ed efficacia glico-metabolica