

TD2 IN REGIONE VENETO: DIMENSIONE DEL PROBLEMA, BISOGNI ED EVOLUZIONI TERAPEUTICHE

Eliana Ferroni, Cristina Basso, M. Chiara Corti

**UOC Servizio Epidemiologico Regionale e Registri
Azienda Zero-Regione Veneto**

19 dicembre 2018

*Villa Nievo Bonin Longare
Montecchio Precalcino (Vi)*

Il Diabete nel mondo

North America and Caribbean

2015 **44.3 million**
2040 **60.5 million**

Europe

2015 **59.8 million**
2040 **71.1 million**

Middle East and North Africa

2015 **35.4 million**
2040 **72.1 million**

Western Pacific

2015 **153.2 million**
2040 **214.8 million**

South and Central America

2015 **29.6 million**
2040 **48.8 million**

Africa

2015 **14.2 million**
2040 **34.2 million**

South East Asia

2015 **78.3 million**
2040 **140.2 million**

World

2015 **415 million**
2040 **642 million**

Il Diabete nel mondo

2015



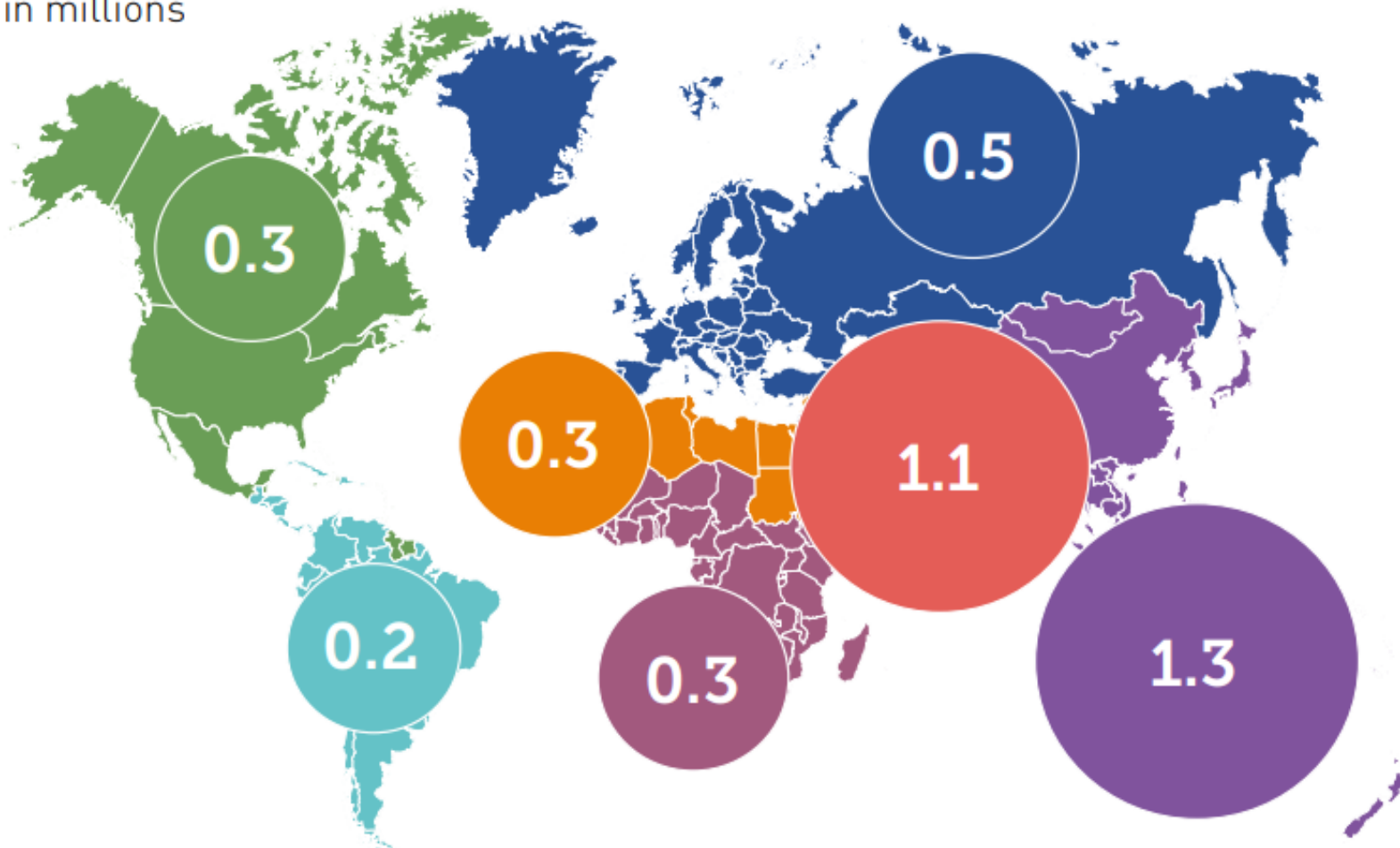
One in 11 adults has diabetes

2040

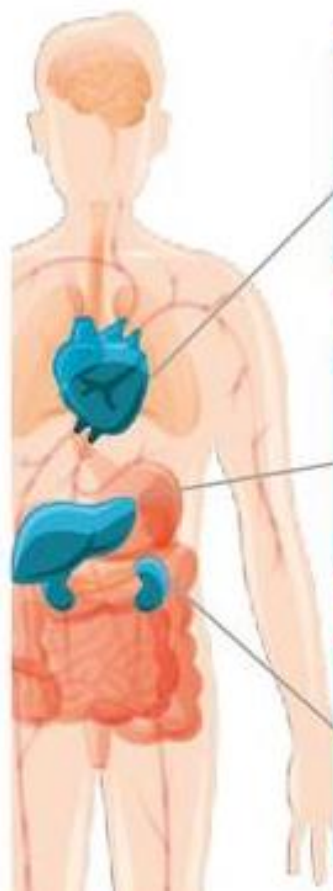


One in 10 adults will have diabetes

Number of deaths due to diabetes (20-79 years) in 2017 in millions



Le malattie cardio-cerebrovascolari e renali sono le principali complicanze del diabete



CVD

Il **25%** dei ricoverati in Unità di Terapia Intensiva è diabetico
Il **9%** dei ricoverati per stroke ischemico è diabetico

La mortalità dei diabetici per cause CV è del **30-40%**






Lo scompenso cardiaco è la principale causa di ricovero del paziente affetto da diabete

CKD

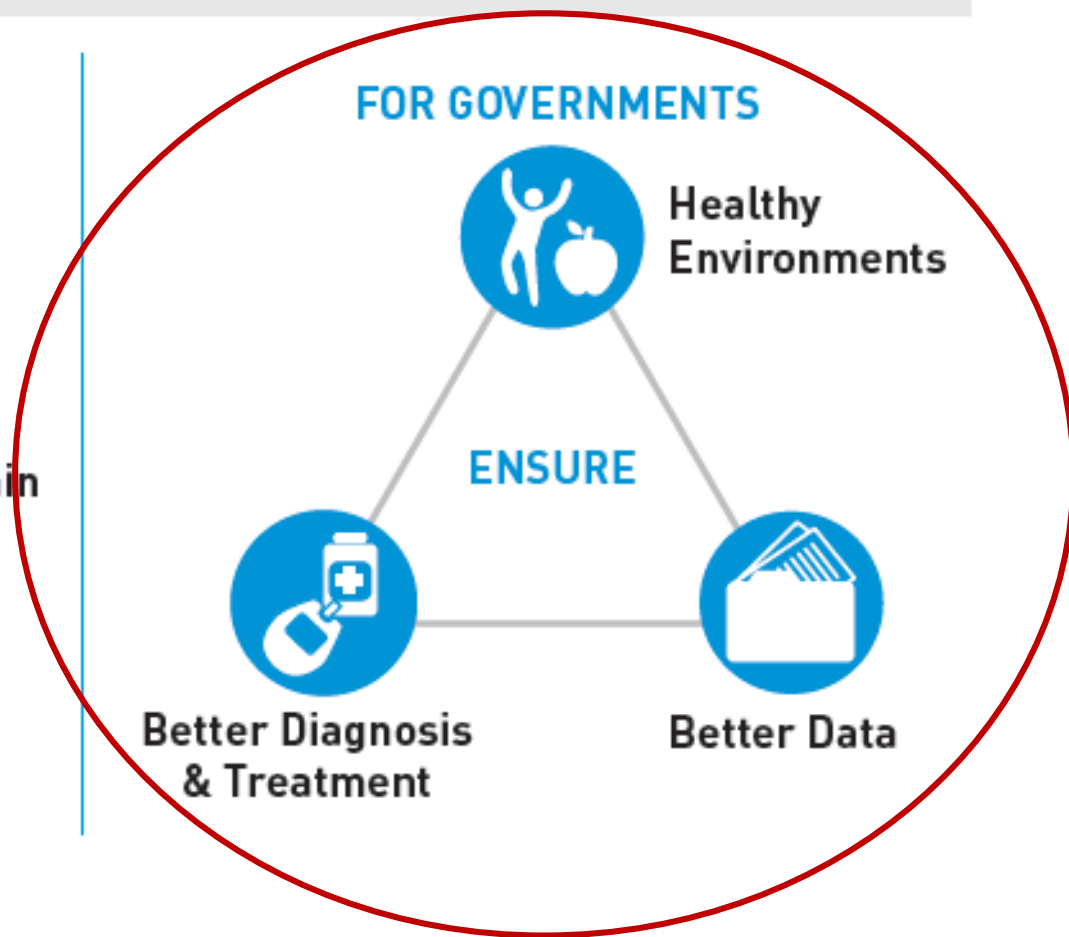
Il **20%** dei pazienti in dialisi è affetto da diabete

KEY ACTIONS

FOR EVERYONE

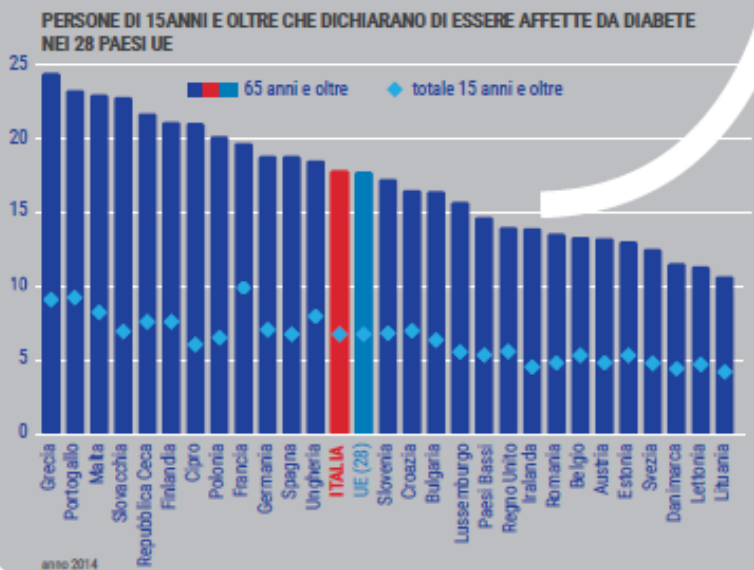
-  Eat healthily
-  Be physically active
-  Avoid excessive weight gain
-  Check blood glucose if in doubt
-  Follow medical advice

FOR GOVERNMENTS



Il diabete in Italia. Anno 2016

Ancora poco incisivi gli interventi preventivi di promozione dell'attività fisica/alimentazione-stile di vita



3 milioni e 200mila
 diabetici

persone che dichiarano di essere affette da diabete



il **64%** non fa
 attività
 fisica

persone di 45 anni e più



il **26%**
 è obeso

persone di 45 anni e più

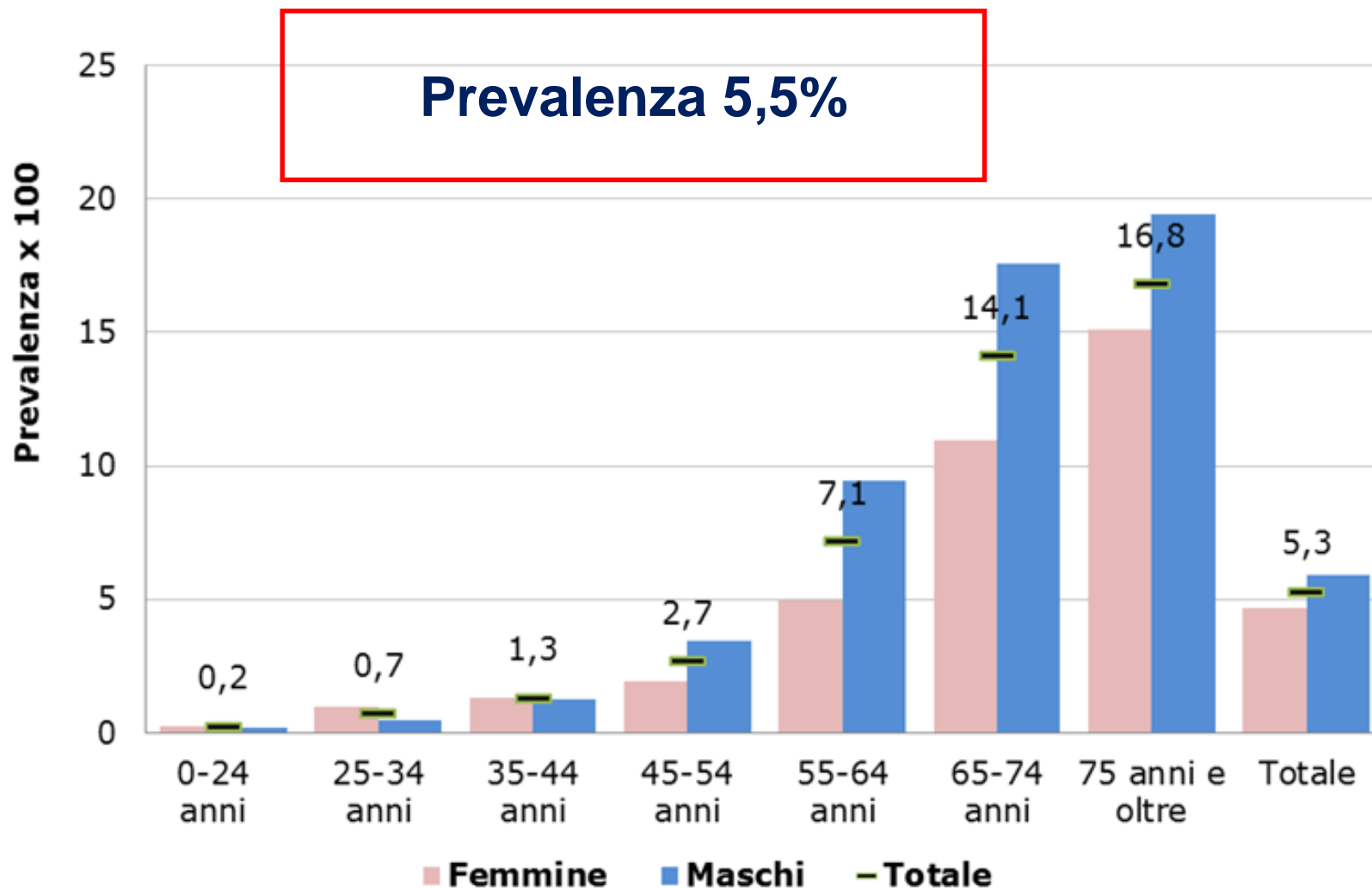
20.119
 morti per diabete

anno 2014

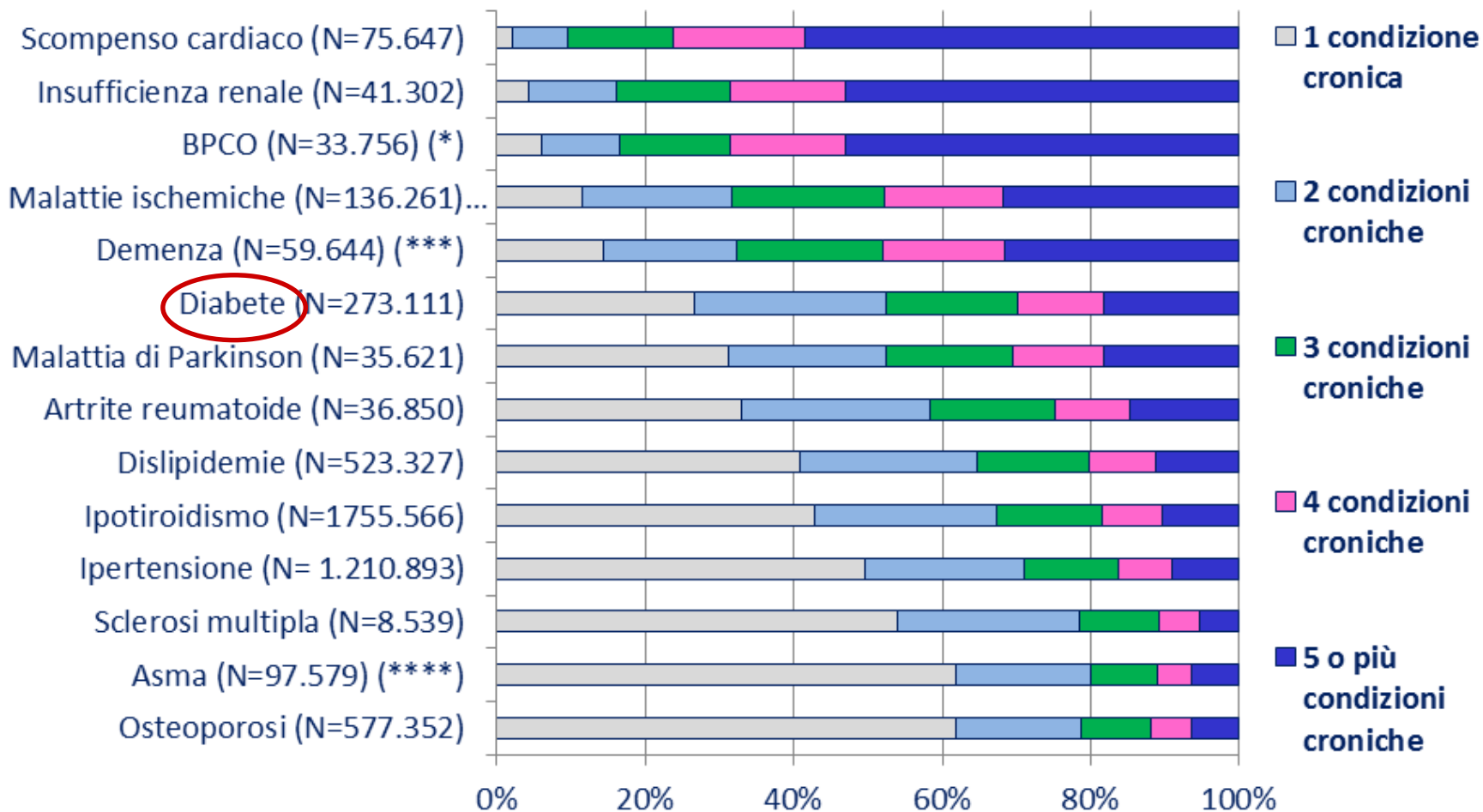
**POPOLAZIONE
 AFFETTA
 DA DIABETE**

nel 1980 | nel 2016
2,9% | **5,3%**

3,2 milioni /1 milione non sa di avere il diabete

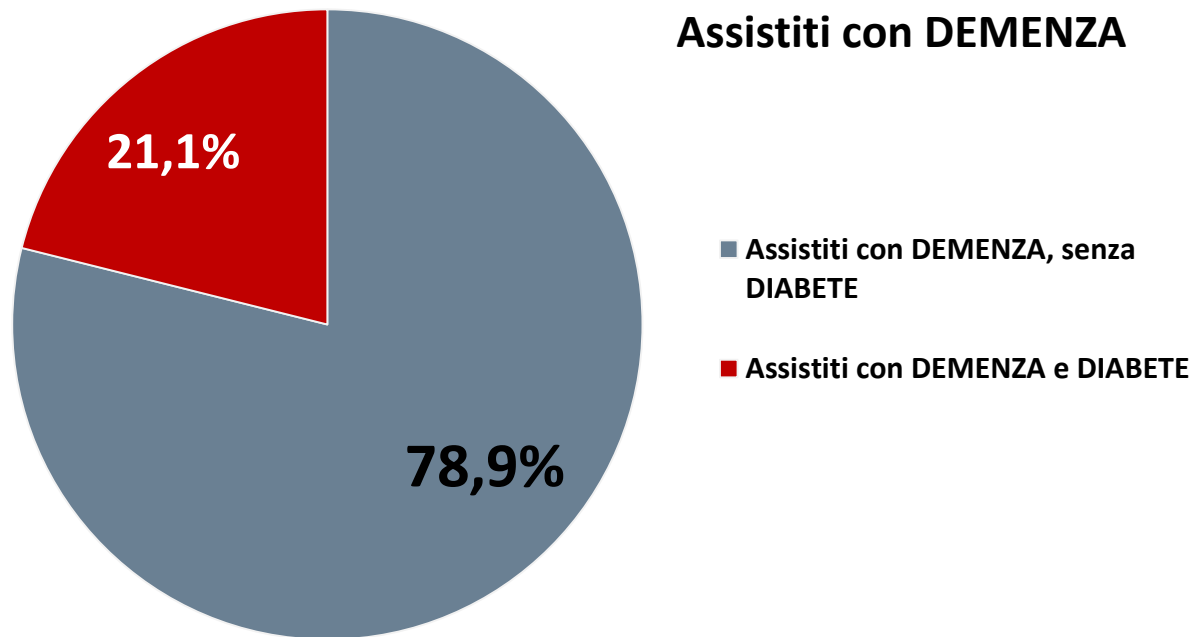


Profilo di co-morbidity in assistiti con specifiche malattie



(*) grado moderato/grave, solo da diagnosi
 (***) soggetti con età > 64 anni

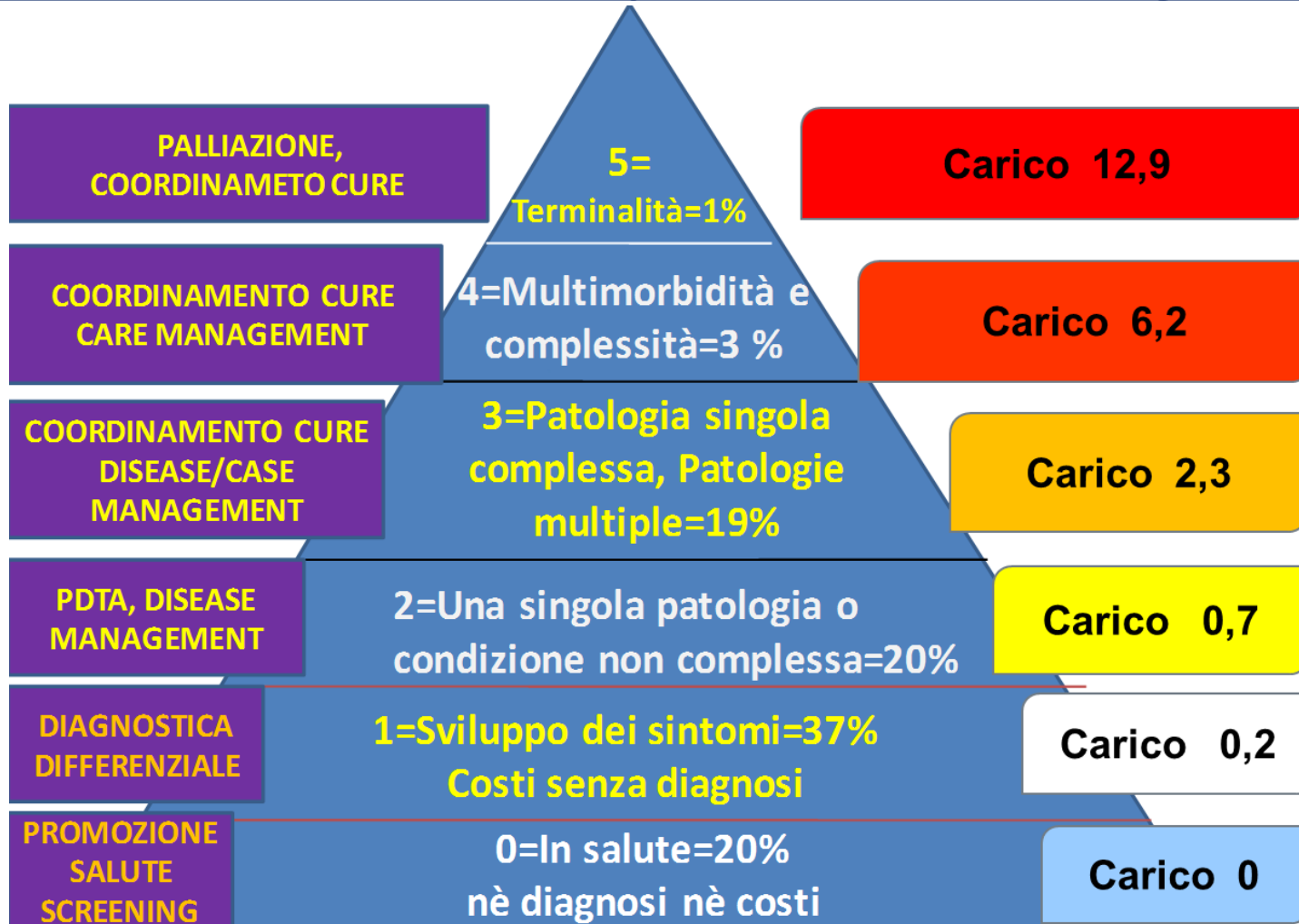
(**) infarto acuto del miocardio escluso
 (****) solo da diagnosi



Assistiti <65 anni

	N. paz. con demenza in Veneto	%
Assistiti con DEMENZA	61.442	
Assistiti con DEMENZA, senza DIABETE	48.482	78,9%
Assistiti con DEMENZA e DIABETE	12.960	21,1%

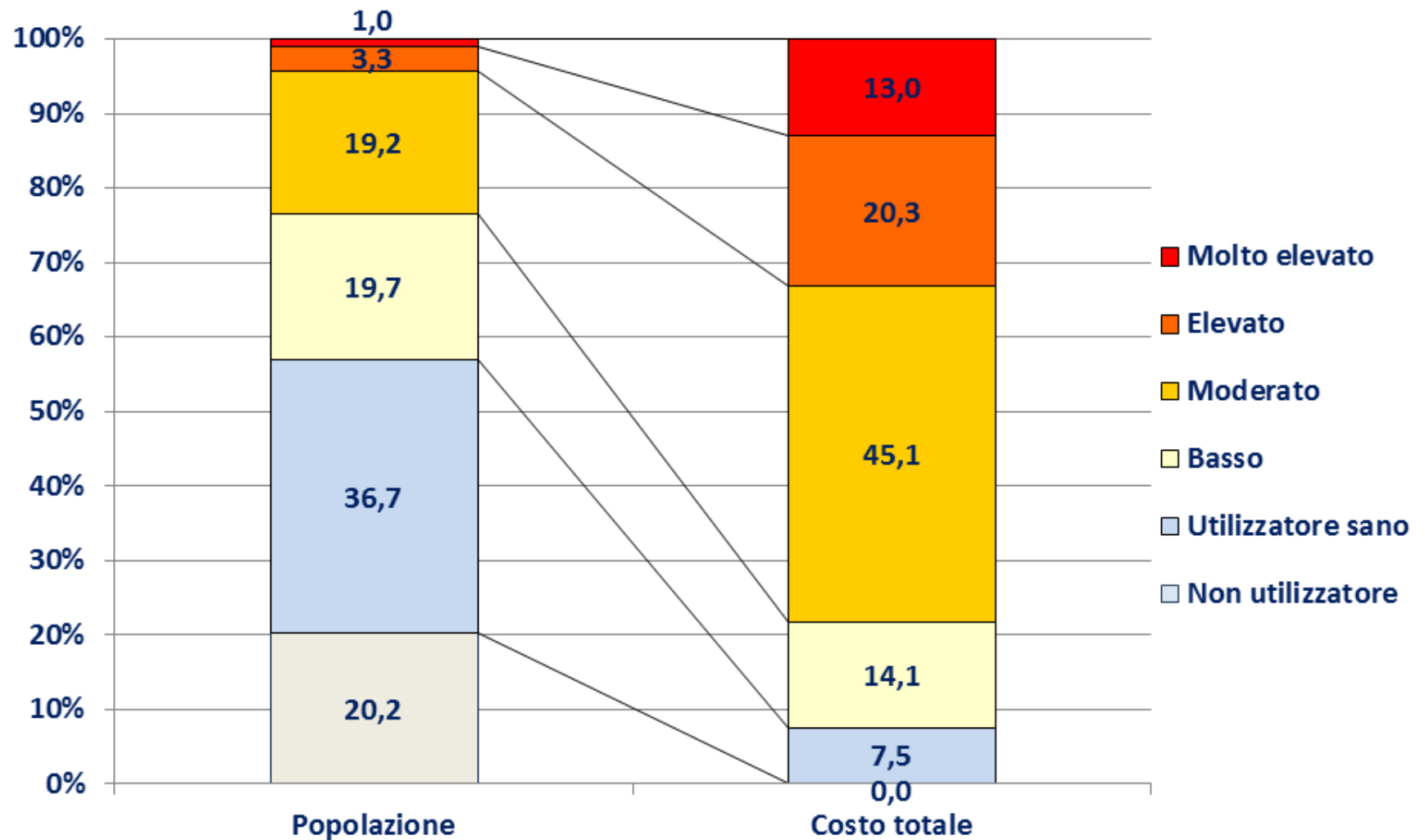
Stratificazione del rischio: Population Health Management



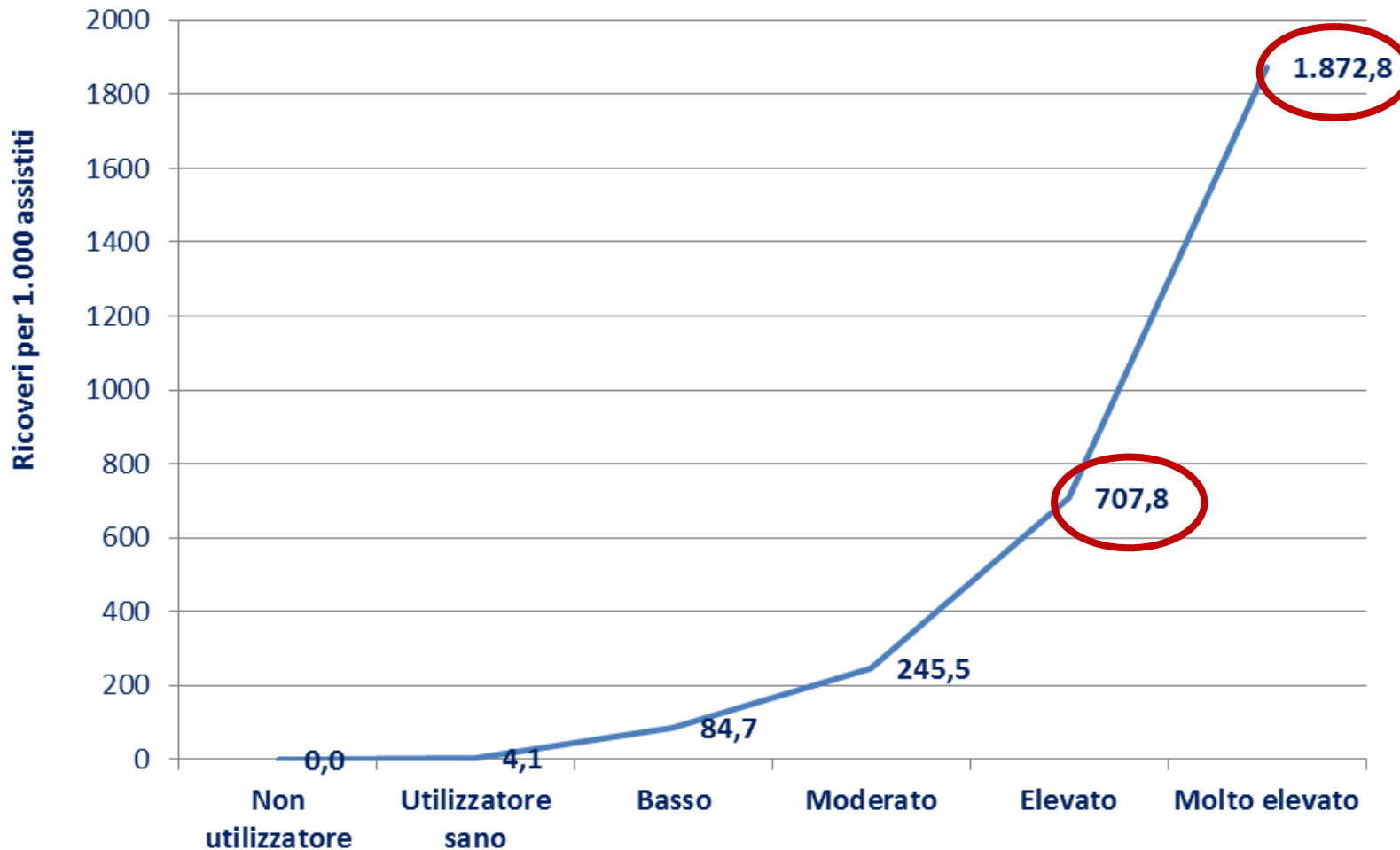
ACG: DALLE MALATTIE

AL PESO ASSISTENZIALE

Popolazione e costo totale per carico di malattia (RUB)

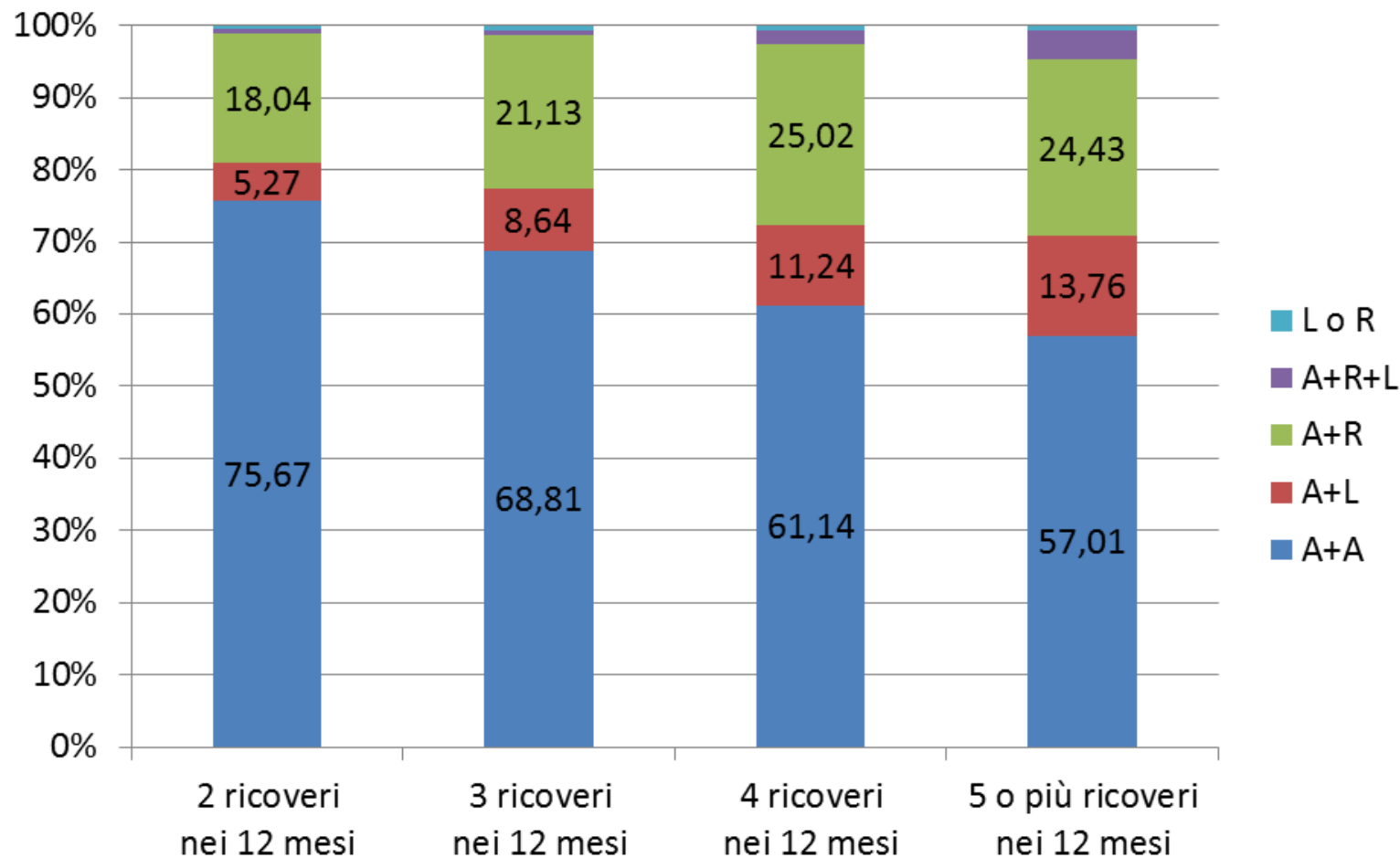


Tasso di ospedalizzazione nel Veneto (numero di ricoveri per 1.000 assistiti) DH incluso

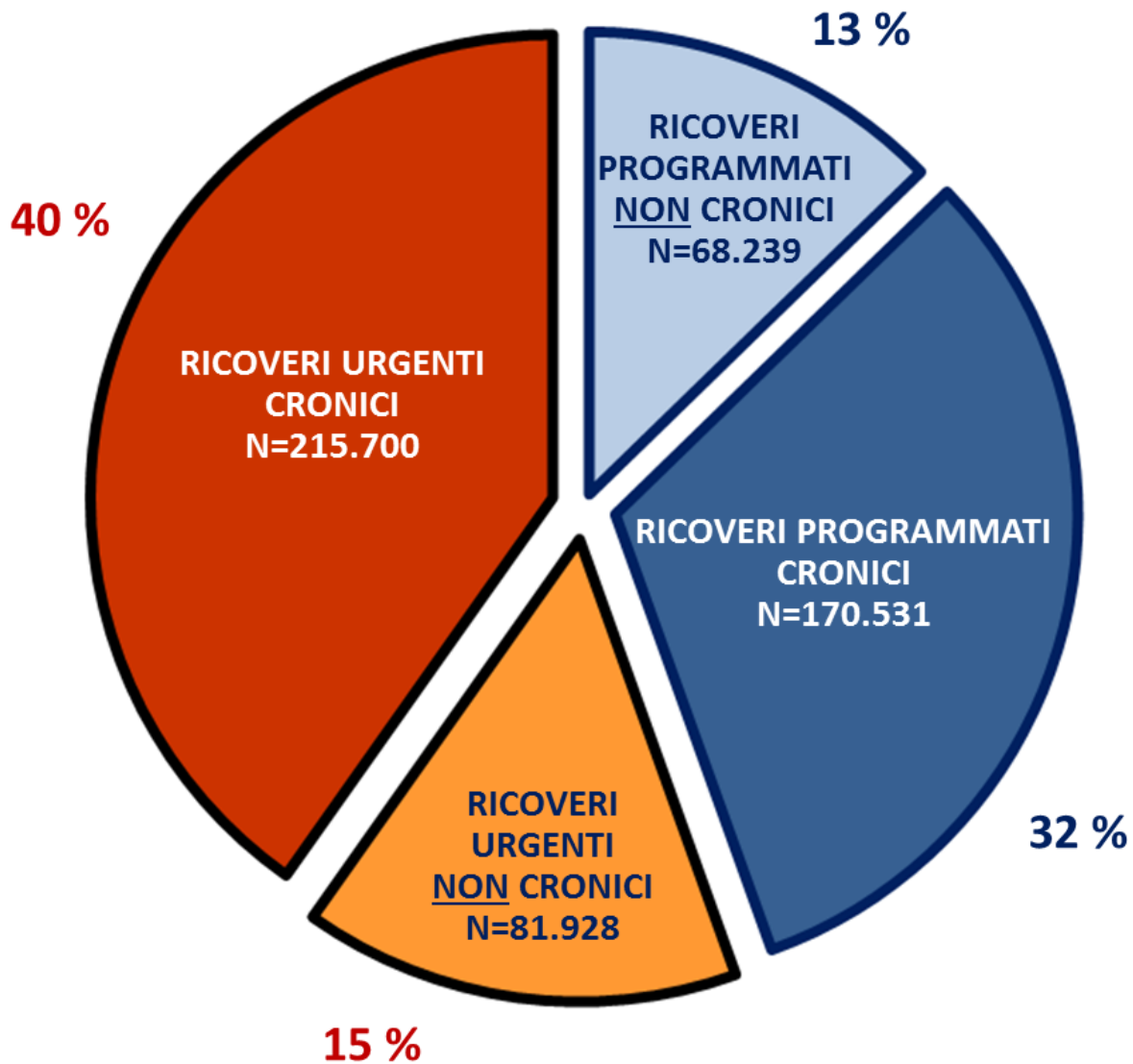


I ricoveri ripetuti negli over 65enni:

Ricoveri ordinari per Acuti (A), Lungodegenza (L) e Riabilitazione (R)

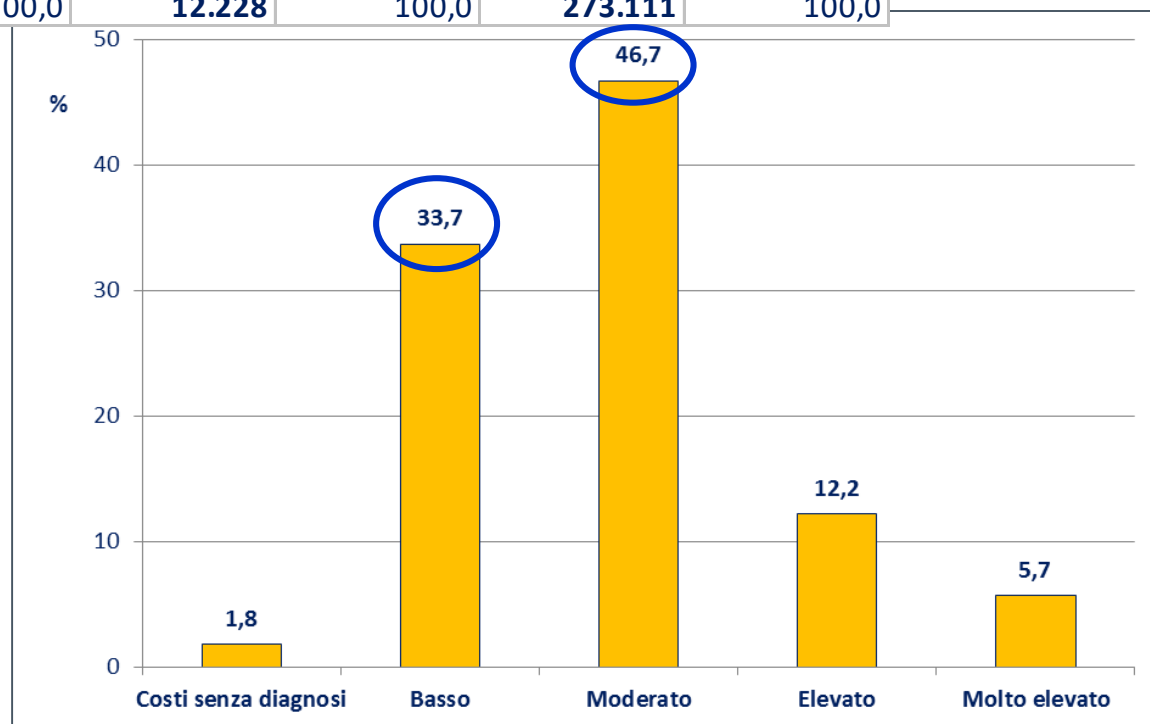


Distribuzione dei ricoveri ospedalieri urgenti / programmati nel Veneto



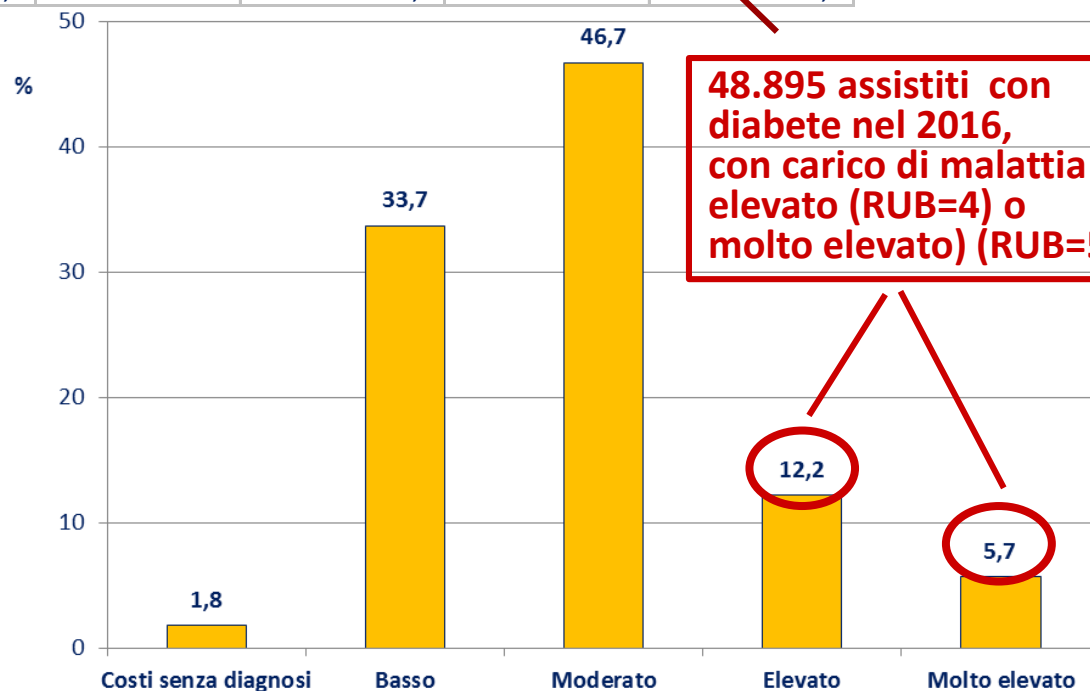
Assistiti per carico di malattia (RUB)

Carico di malattia (RUB)	Stato in vita				Totale	
	Vivi al 31.12		Deceduti			
	N	%	N	%	N	%
Costi senza diagnosi	4.853	1,9	17	0,1	4.870	1,8
Basso	91.676	35,1	257	2,1	91.933	33,7
Moderato	124.750	47,8	2.663	21,8	127.413	46,7
Elevato	29.094	11,2	4.113	33,6	33.207	12,2
Molto elevato	10.510	4,0	5.178	42,3	15.688	5,7
Totale	260.883	100,0	12.228	100,0	273.111	100,0



Assistiti per carico di malattia (RUB)

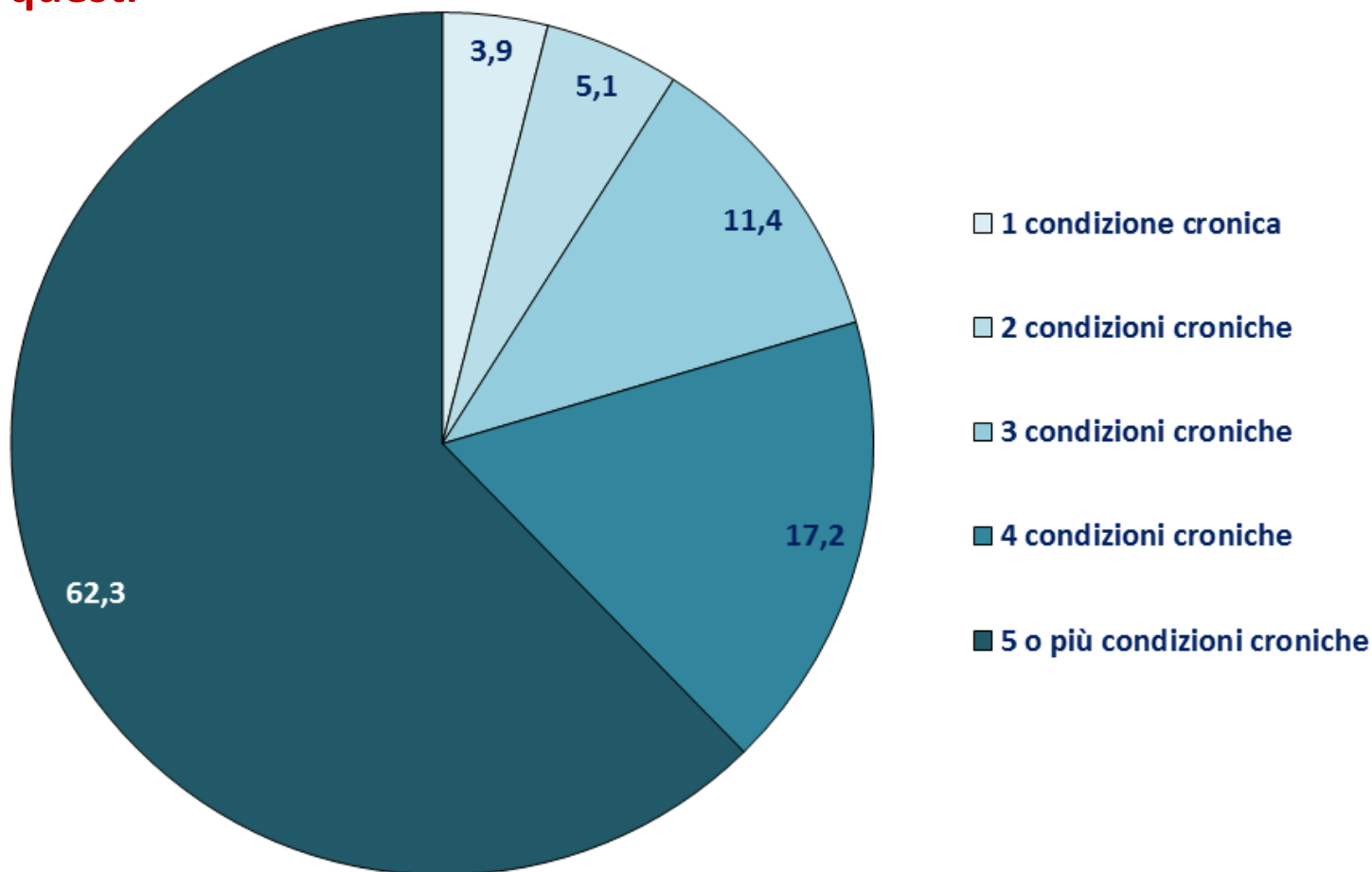
Carico di malattia (RUB)	Stato in vita				Totale	
	Vivi al 31.12		Deceduti			
	N	%	N	%	N	%
Costi senza diagnosi	4.853	1,9	17	0,1	4.870	1,8
Basso	91.676	35,1	257	2,1	91.933	33,7
Moderato	124.750	47,8	2.663	21,8	127.413	46,7
Elevato	29.094	11,2	4.113	33,6	33.207	12,2
Molto elevato	10.510	4,0	5.178	42,3	15.688	5,7
Totale	260.883	100,0	12.228	100,0	273.111	100,0



48.895 assistiti con diabete nel 2016, con carico di malattia elevato (RUB=4) o molto elevato (RUB=5)

Assistiti con carico di malattia (RUB) elevato o molto elevato Numero di condizioni croniche

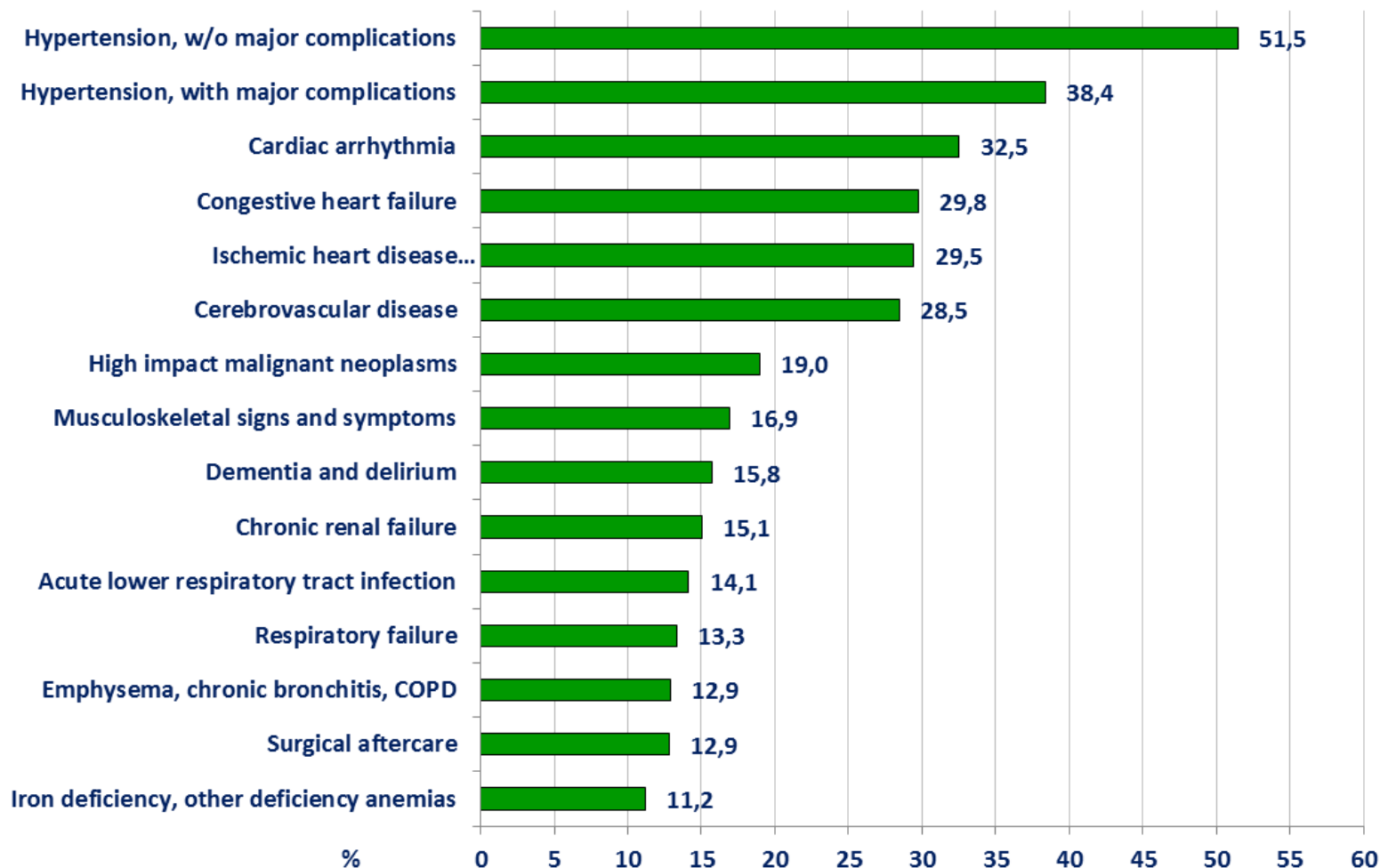
Quante altre
patologie croniche,
oltre al diabete,
presentano questi
pazienti?



Assistiti con carico di malattia (RUB) elevato o molto elevato

Quali altre patologie croniche, oltre al diabete, presentano questi pazienti?

Malattie più frequenti



Traiettoria prognostica

2016

48.895 assistiti con anche diabete
con carico di malattia
**elevato (RUB=4) o
molto elevato (RUB=5)**



2013

4.810 assistiti con solo diabete
con carico di malattia
basso (RUB=2)

Traiettoria prognostica

2016

48.895 assistiti con diabete
con carico di malattia
**elevato (RUB=4) o
molto elevato (RUB=5)**

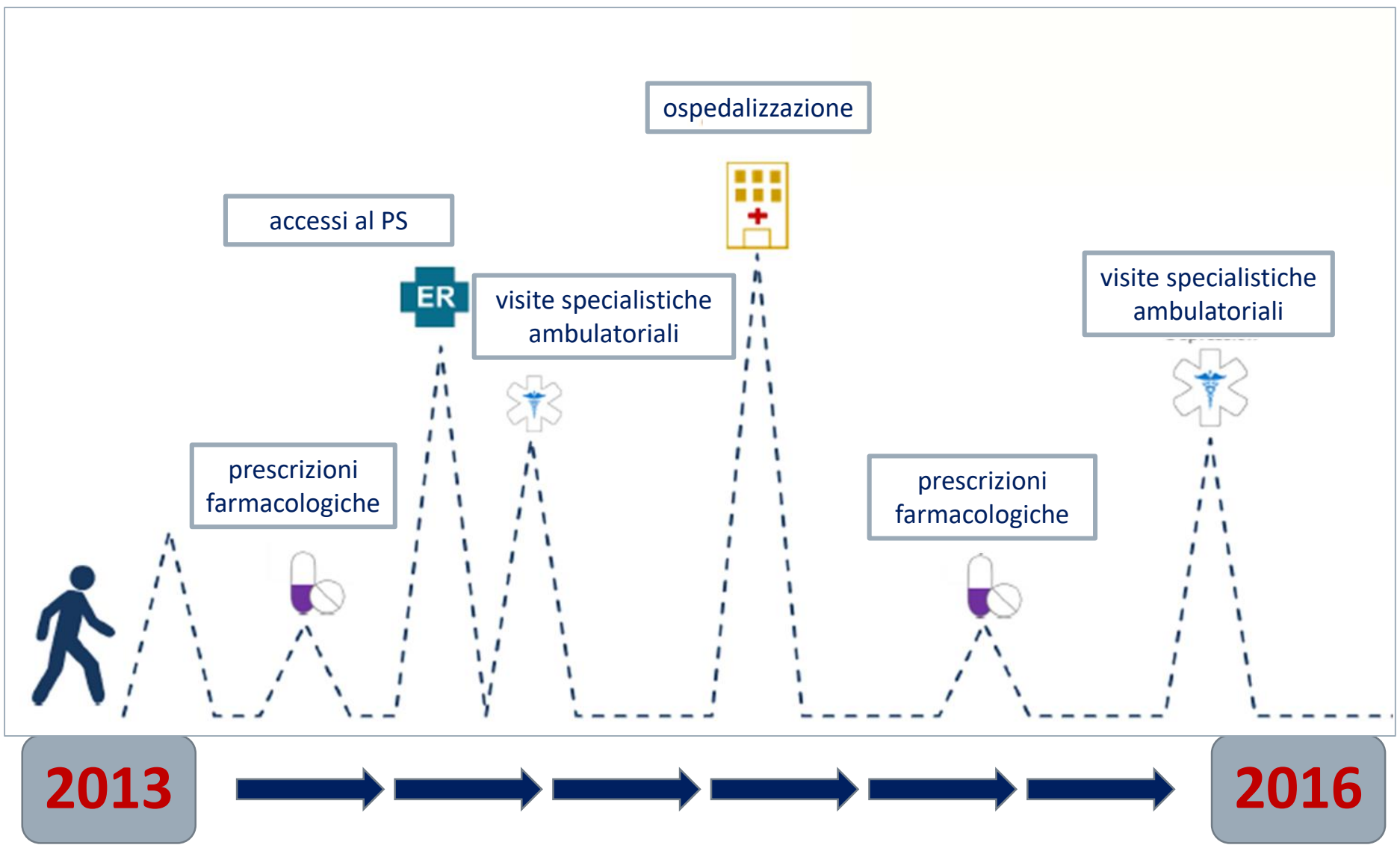


2013

4.810 assistiti con diabete
con carico di malattia
basso (RUB=2)

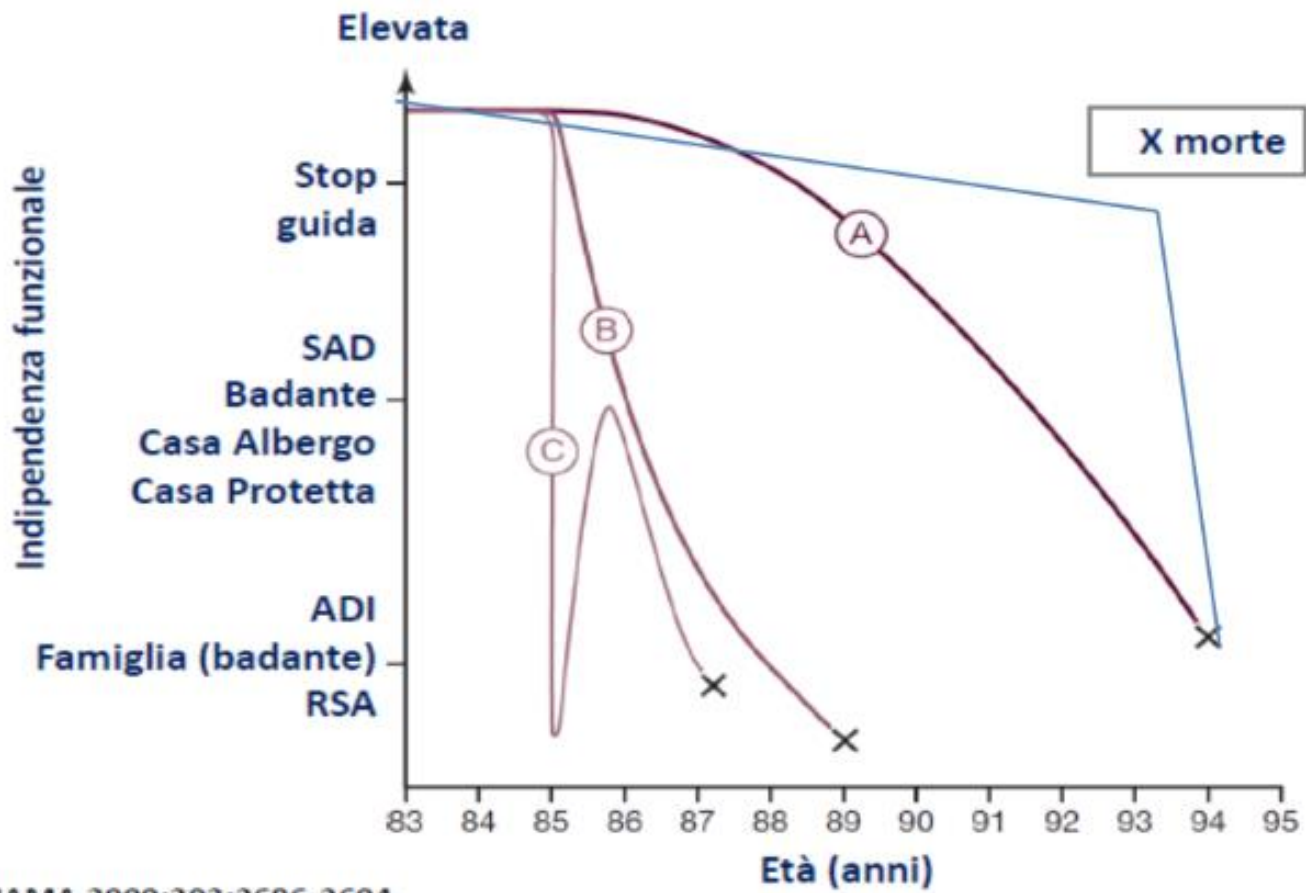
10% degli assistiti in
RUB 4-5 nel 2016
si trovava in
RUB 2 nel 2013

Cos'è successo a questi pazienti?



	2013 (68 aa)		2016 (71 aa)	
RUB	2	basso carico	4	elevato carico
N. Diagnosi	1	diabete	10	diabete/IPA/CHD/FA/ obesità/TIA/depressio ne/gastrite/stipsi/CHF
N. Farmaci assunti	2	glibenclamide+ metformina	12	nessuna riconciliazione terapeutica successiva
N. Accessi PS	1		7	
N. Ospedalizzazioni	1		4	
Principi attivi	2	nessuna modifica	12	Incremento progressivo nessuna modifica all'interno della stessa classe di farmaci
costi	minimi		>20 v	
Stato funzionale	autonomo	ADL conservate	disabile	

Obiettivo: «Rettilineizzare» le traiettorie di declino funzionale



Reuben, D. B. JAMA 2009;302:2686-2694

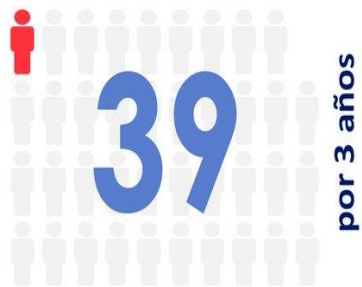
JAMA

Traiettorie ipotetiche di declino funzionale per il signor R. Traiettorie A: stato di salute buono; buona aspettanza di vita. Traiettorie B: il paziente ha una malattia cronica degenerativa (ad es., malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson): declino funzionale costante con un periodo di dipendenza funzionale prolungato. Traiettorie C: evento catastrofico improvviso (ad es., frattura di femore, stroke, sepsi, polmonite) con qualche miglioramento funzionale, ma senza tornare allo stato di partenza, riduzione della aspettanza di vita.

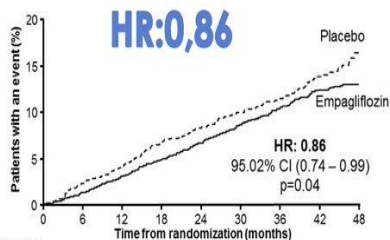
Outcome	Trials							
	UKPDS ^{1,2} (n=3867)		ADVANCE ^{3,4} (n=11,140)		VADT ⁵ (n=1791)		ACCORD ⁶⁻⁹ (n=10,251)	
	In-trial 10 years	Including extension 20 years	In-trial 5 years	Including extension 10 years	In-trial 5.6 years	Including extension 9.8 years	In-trial 4-5 years	Including extension 8 years
All microvascular	↓	↓	↓	-	-	-	↔	-
Nephropathy	↓	-	↓	↓	↓	-	↓	-
Neuropathy	↔	-	↑	-	↔	-	↓	-
Retinopathy	↓	-	↓	-	↓	-	↓	↓

1. UKPDS 33. *Lancet* 1998;352:837-853;
2. Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589;
3. ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572;
4. Wong MG, et al. *Diabetes Care* 2016;pii:dc152322;
5. Duckworth W, et al. *N Engl J Med* 2009;360:129-139;
6. ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008;358: 2545-2559;
7. Ismail-Beigi F, et al. *Lancet* 2010;376:419-430;
8. ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. *N Engl J Med* 2010;363:233-244;
9. ACCORDION Eye Study Group and ACCORDION Study Group. *Diabetes Care* 2016; doi:10.2337/dc16-0024

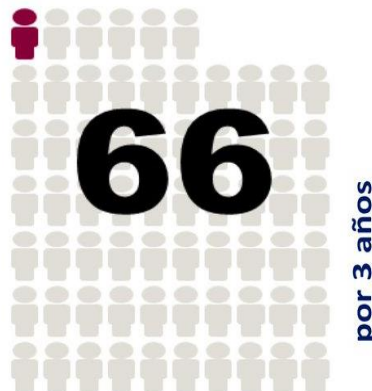
Nel paziente diabetico la protezione sugli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) è evidente in tutti gli studi di intervento



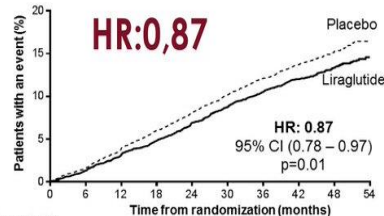
↓14% MACE³



Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166



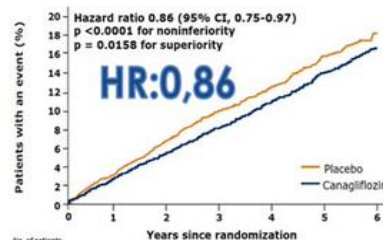
↓13% MACE³



Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407



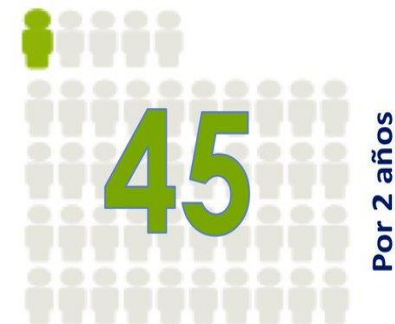
↓14% MACE³



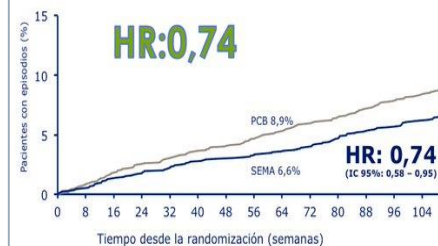
No. of patients	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	4347	4153	2942	1240	1187	1120	789
Canagliflozin	5795	5566	4343	2555	2460	2363	1661



Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes



↓26% MACE³



Patients with an event (%)	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104
PCB	0	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0	10.5	12.0	13.5	15.0	16.5	18.0	19.5
SEMA	0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	11.0	12.0	13.0

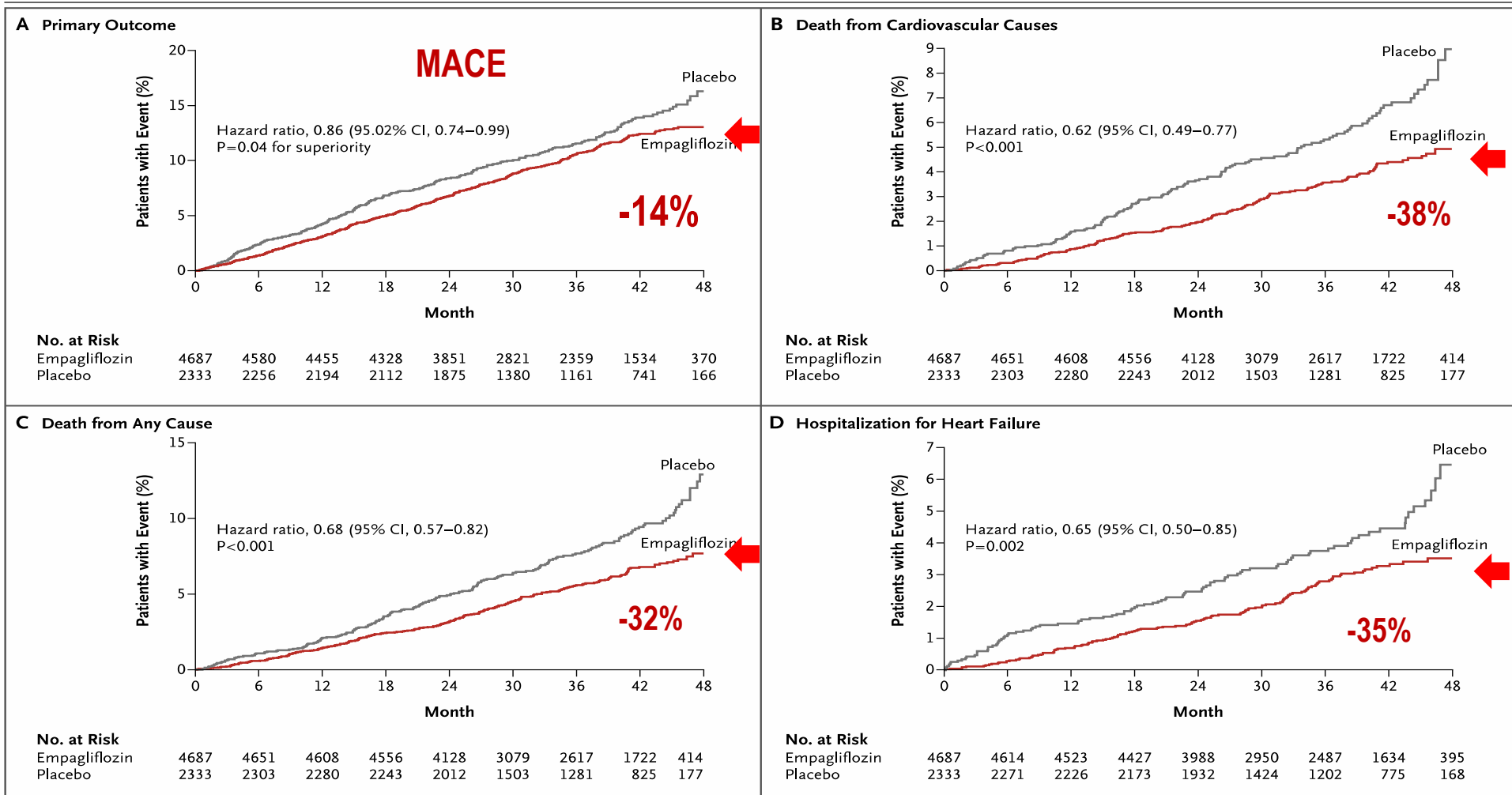
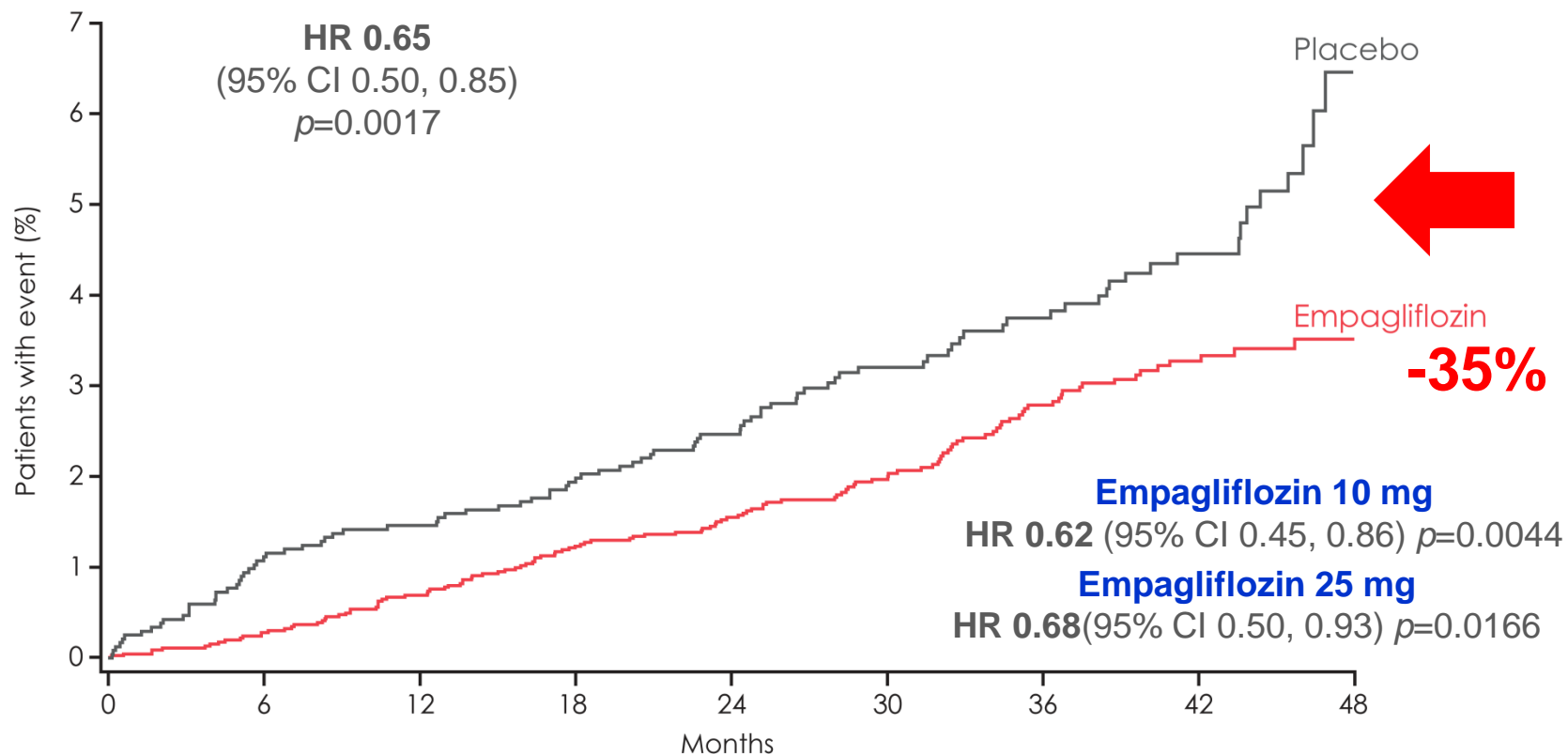


Figure 1. Cardiovascular Outcomes and Death from Any Cause.

Shown are the cumulative incidence of the primary outcome (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) (Panel A), cumulative incidence of death from cardiovascular causes (Panel B), the Kaplan–Meier estimate for death from any cause (Panel C), and the cumulative incidence of hospitalization for heart failure (Panel D) in the pooled empagliflozin group and the placebo group among patients who received at least one dose of a study drug. Hazard ratios are based on Cox regression analyses.



No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

Studio CANVAS riduzione significativa degli MACE a 3 punti nei pazienti trattati con canaglifozin

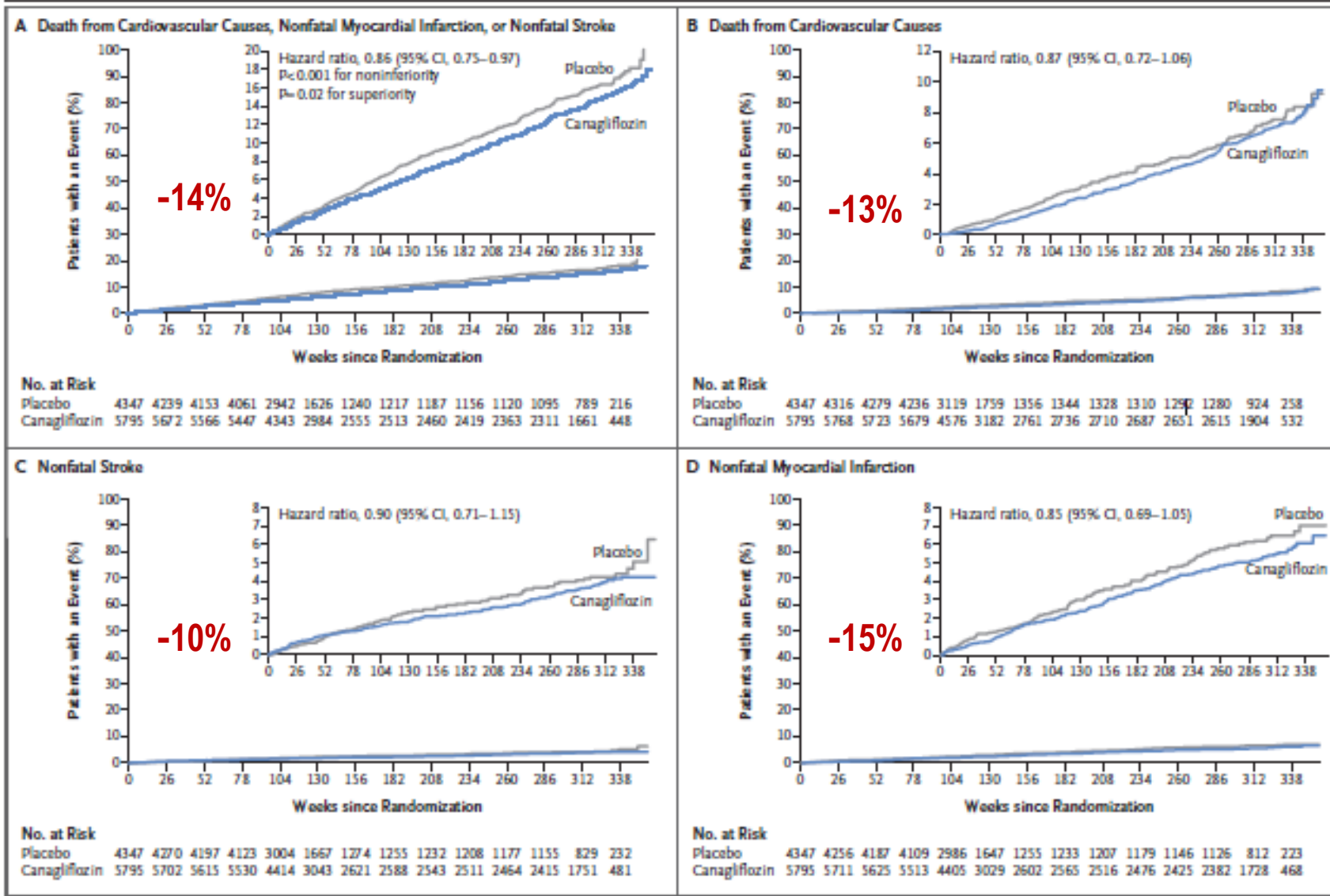


Figure 2. Cardiovascular Outcomes in the Integrated CANVAS Program.
 The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. The hazard ratios and 95% confidence intervals for the primary outcome and the components of the outcome were estimated with the use of Cox regression models with stratification according to trial and history of cardiovascular disease for all canagliflozin groups combined versus placebo. Analyses are based upon the full, integrated data set comprising all participants who underwent randomization. The inset in each panel shows the same data on an enlarged y axis.

Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

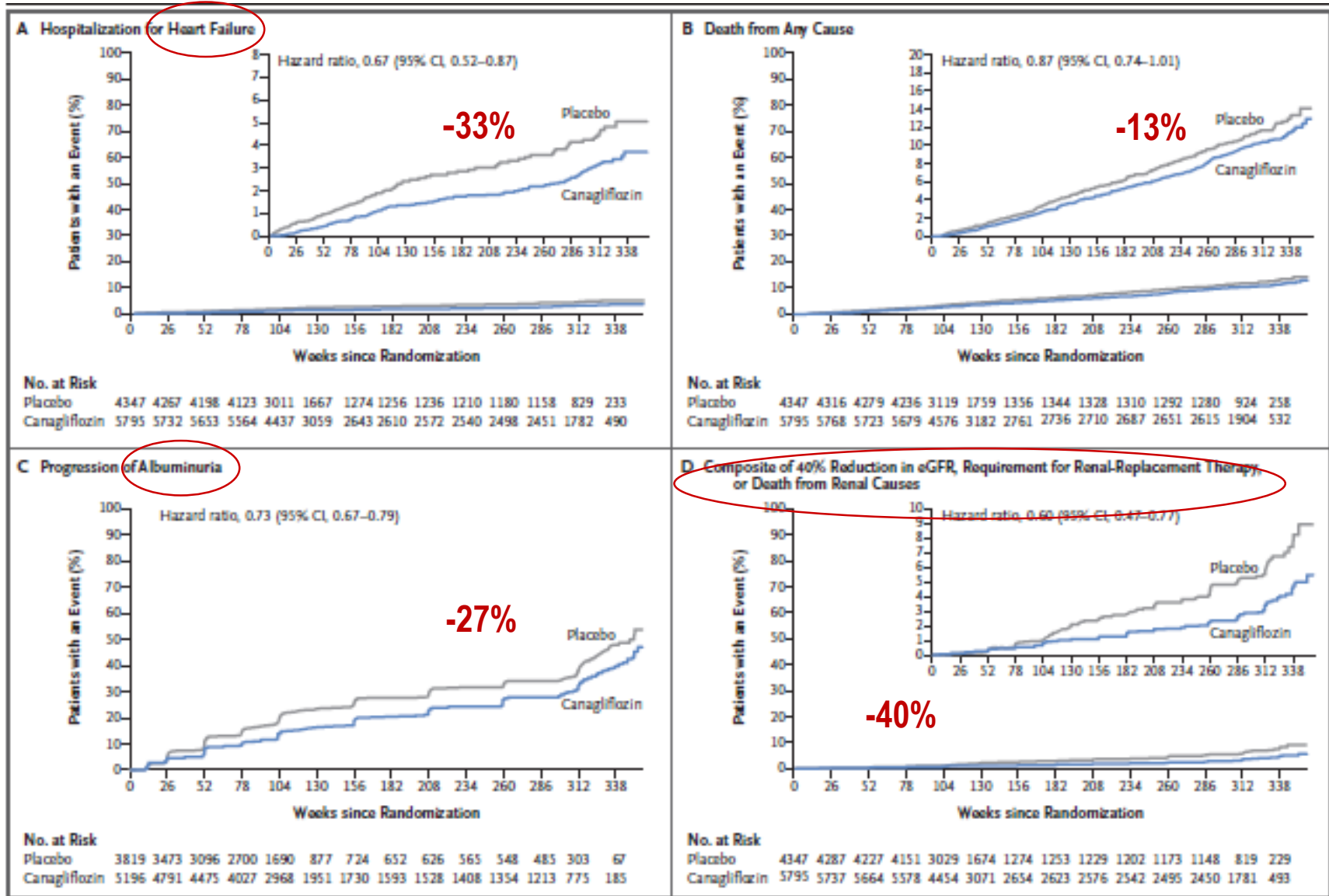


Figure 5. Rates of Hospitalization for Heart Failure, Death from Any Cause, and Renal Outcomes in the Integrated CANVAS Program.
 The hazard ratios and 95% confidence intervals were estimated with the use of Cox regression models with stratification according to trial and history of cardiovascular disease for all canagliflozin groups combined versus placebo. Analyses are based upon the full, integrated data set comprising all participants who underwent randomization. The insets in Panels A, B, and D show the same data on enlarged y axes.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

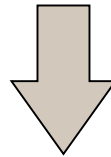
S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca, O. Mosenzon, E.T. Kato, A. Cahn, M.G. Silverman, T.A. Zelniker, J.F. Kuder, S.A. Murphy, D.L. Bhatt, L.A. Leiter, D.K. McGuire, J.P.H. Wilding, C.T. Ruff, I.A.M. Gause-Nilsson, M. Fredriksson, P.A. Johansson, A.-M. Langkilde, and M.S. Sabatine, for the DECLARE-TIMI 58 Investigators*

CONCLUSIONS

In patients with type 2 diabetes who had or were at risk for atherosclerotic cardiovascular disease, treatment with dapagliflozin did not result in a higher or lower rate of MACE than placebo but did result in a lower rate of cardiovascular death or hospitalization for heart failure, a finding that reflects a lower rate of hospitalization for heart failure. (Funded by AstraZeneca; DECLARE-TIMI 58 ClinicalTrials.gov number, NCT01730534.)

Perché una traiettoria di rapido peggioramento?

"Inerzia clinica" ?



Mancato riconoscimento del problema

Tardivo riconoscimento del problema

Intervento non tempestivo o mancato

LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

Entry A1C ≥ 7.5%

Entry A1C > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ⚠ TZD
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

DUAL THERAPY*

MET
or other
1st-line
agent

+

- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ⚠ TZD
- ⚠ Basal Insulin
- ✓ Colesevelam
- ✓ Bromocriptine QR
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

TRIPLE THERAPY*

MET
or other
1st-line
agent +
2nd-line
agent

+

- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ⚠ TZD
- ⚠ Basal insulin
- ✓ DPP-4i
- ✓ Colesevelam
- ✓ Bromocriptine QR
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy

SYMPTOMS

NO

YES

DUAL
Therapy

OR

TRIPLE
Therapy

INSULIN
±
Other
Agents

ADD OR INTENSIFY INSULIN

Refer to Insulin Algorithm

LEGEND

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ⚠ Use with caution

PROGRESSION OF DISEASE

* Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation

Position Statement – Società Italiana di Diabetologia (2017)

Farmaci ipoglicemizzanti, malattie CV e renali

Box 1 - Al momento attuale i farmaci ipoglicemizzanti che sulla base di RCTs posseggono documentati benefici cardiovascolari sono metformina (prevenzione primaria e secondaria), empagliflozin, canagliflozin, liraglutide e pioglitazone (prevenzione secondaria).

Box 2 - L'associazione di inibitori di SGLT2, in particolare empagliflozin e canagliflozin, e liraglutide potrebbe essere una opzione terapeutica per i pazienti con pregressa malattia cardiovascolare.

Box 3 - In pazienti con pregressa malattia cardiovascolare la terapia ipoglicemizzante dovrebbe includere inibitori di SGLT2, in particolare empagliflozin, canagliflozin e liraglutide anche in presenza di buon controllo glicemico con la terapia in corso.

Box 5 - Empagliflozin, canagliflozin e liraglutide oltre a benefici cardiovascolari, hanno determinato, indipendentemente dagli effetti sulla glicemia, importanti benefici renali. In virtù di ciò, quanto meno in soggetti con pregressa malattia cardiovascolare, empagliflozin canagliflozin o liraglutide dovrebbero essere considerate utili nella nefroprotezione. È verosimile che l'effetto nefroprotettivo sia comune a tutte le molecole della classe degli inibitori di SGLT-2 e che i benefici di liraglutide siano condivisi anche da altri agonisti del recettore di GLP-1 ma ciò deve essere ancora verificato con studi clinici di outcome renale attualmente in corso.

Box 10 - La terapia con inibitori di SGTL-2 e/o con gli agonisti del recettore di GLP-1 in aggiunta ad altri farmaci ipoglicemizzanti non-insulinici potrebbe essere economicamente sostenibile per i minori costi legati alle complicanze cardiovascolari e renali del diabete oltre che per i minori costi legati a queste terapie rispetto ad alternative basate su schemi insulinici complessi.

PROJECTED DIABETES PREVALENCE 2017–2045⁹

(ADULTS AGED 20–79)



**CRESCITA DELLA CURVA DELLA
PREVALENZA SENZA
STRATEGIE DI PREVENZIONE**

736 mln di diabetici (11.7%)
1.076 mld di dollari

**STABILIZZAZIONE DEL TREND
DI PREVALENZA**

625 mln di diabetici (10%)
872 mld di dollari



«*Inerzia clinica*»... *come affrontarla*

- ❖ Non solo indicatori di percorso secondo le indicazioni dei PDTA, ma anche promozione di interventi terapeutici mirati alla cura evitando il ritardo terapeutico (effetto tunnel)
- ❖ Intercettazione tempestiva (OMS/Report Diabetes 2016)
- ❖ Aggiustamento/cambio della terapia e uso di farmaci innovativi
- ❖ Applicazione delle linee guida (anche in pazienti ad rischio elevato come da Glycemic Control Algorithm ACE 2016, Rapporto Arno Diabete 2017, Position Statement-SID)

Cambiamento di paradigma nella cura del diabete



- > Distinguere la cronicità semplice dalla complessa/avanzata
- > Puntare sulla prevenzione delle malattia e delle complicanze
- > Mantenere il paziente in compenso clinico (QoL) con l'obiettivo di prevenire le riacutizzazioni evitabili
- > Rallentare la progressione di malattia utilizzando tutte le armi in nostro possesso (nuovi modelli di cura della cronicità; contrastare l'inerzia terapeutica/ favorire l'utilizzo farmaci innovativi) *Linee guida SID 2017/Rapporto Arno Diabete 2017*
- > Cercare di modificare le curve di declino funzionale/procrastinare la comparsa di disabilità

Grazie per l'attenzione



