

GRG-Gruppo di Ricerca Geriatrica - Brescia

I seminari del Venerdì del GRG

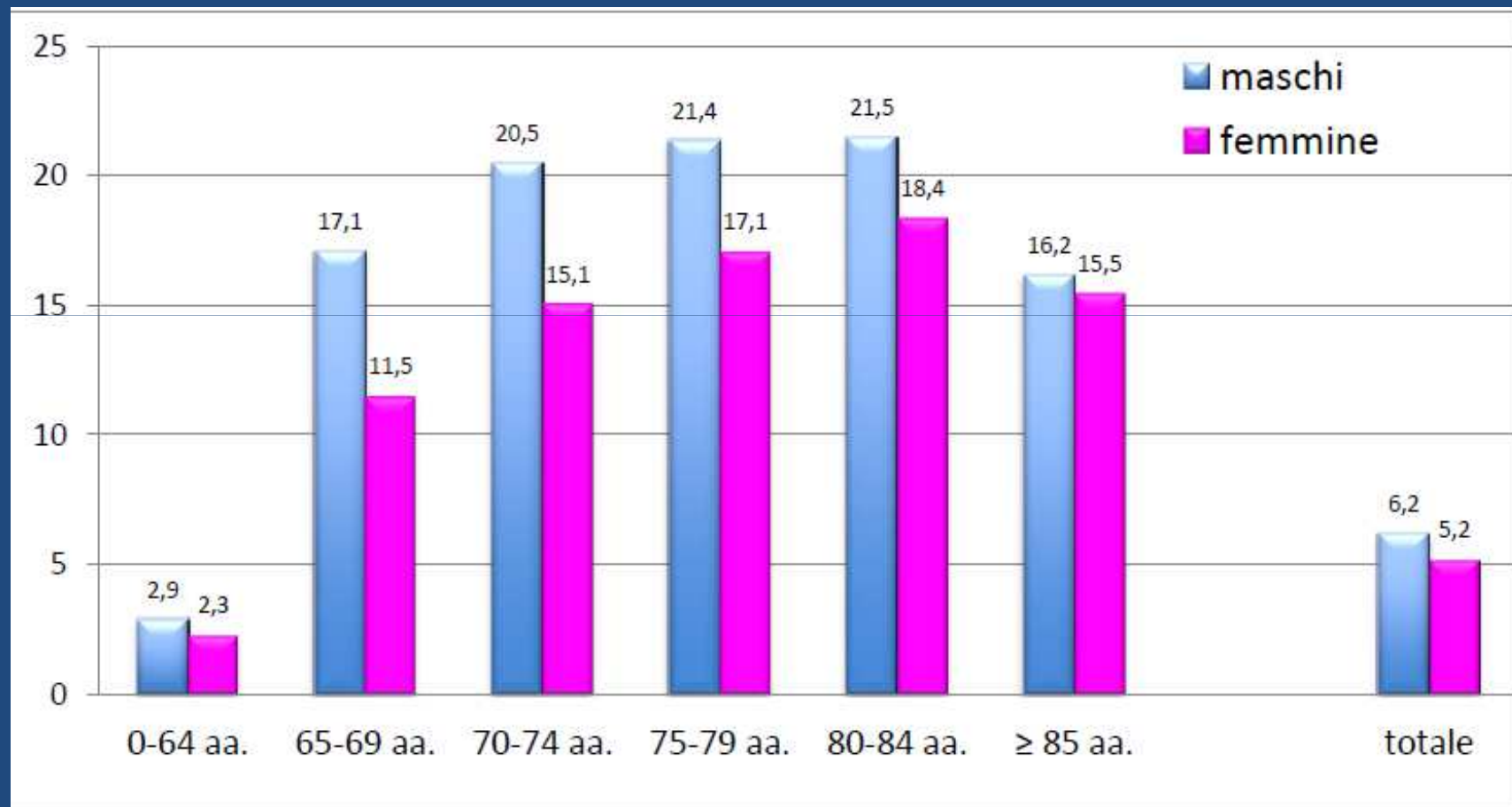
TERAPIA DEL DIABETE NELL'ANZIANO: NUOVE EVIDENZE

Roberto Schepisi

U.O. Medicina IC S. Anna Brescia

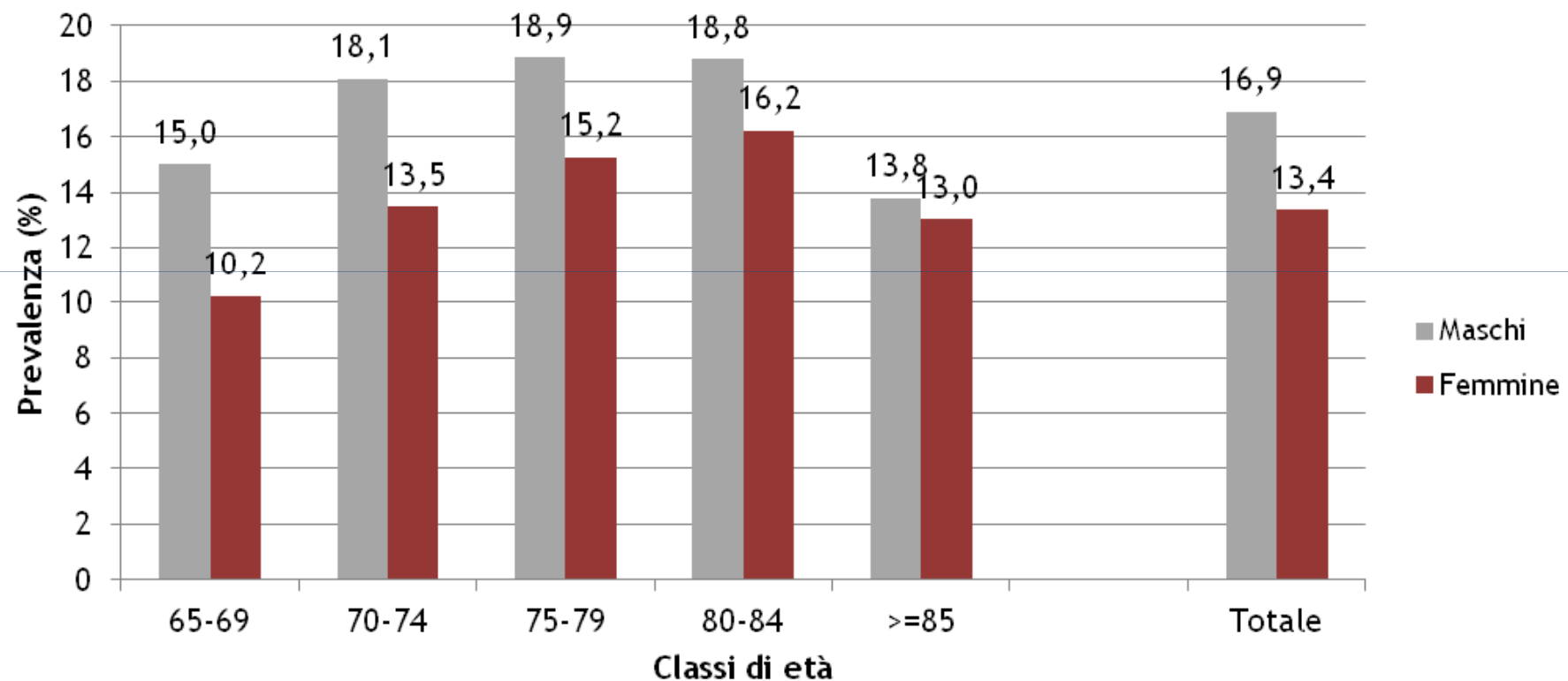
Venerdì 17 Novembre 2017

Prevalenza del Diabete in Italia per classi di età



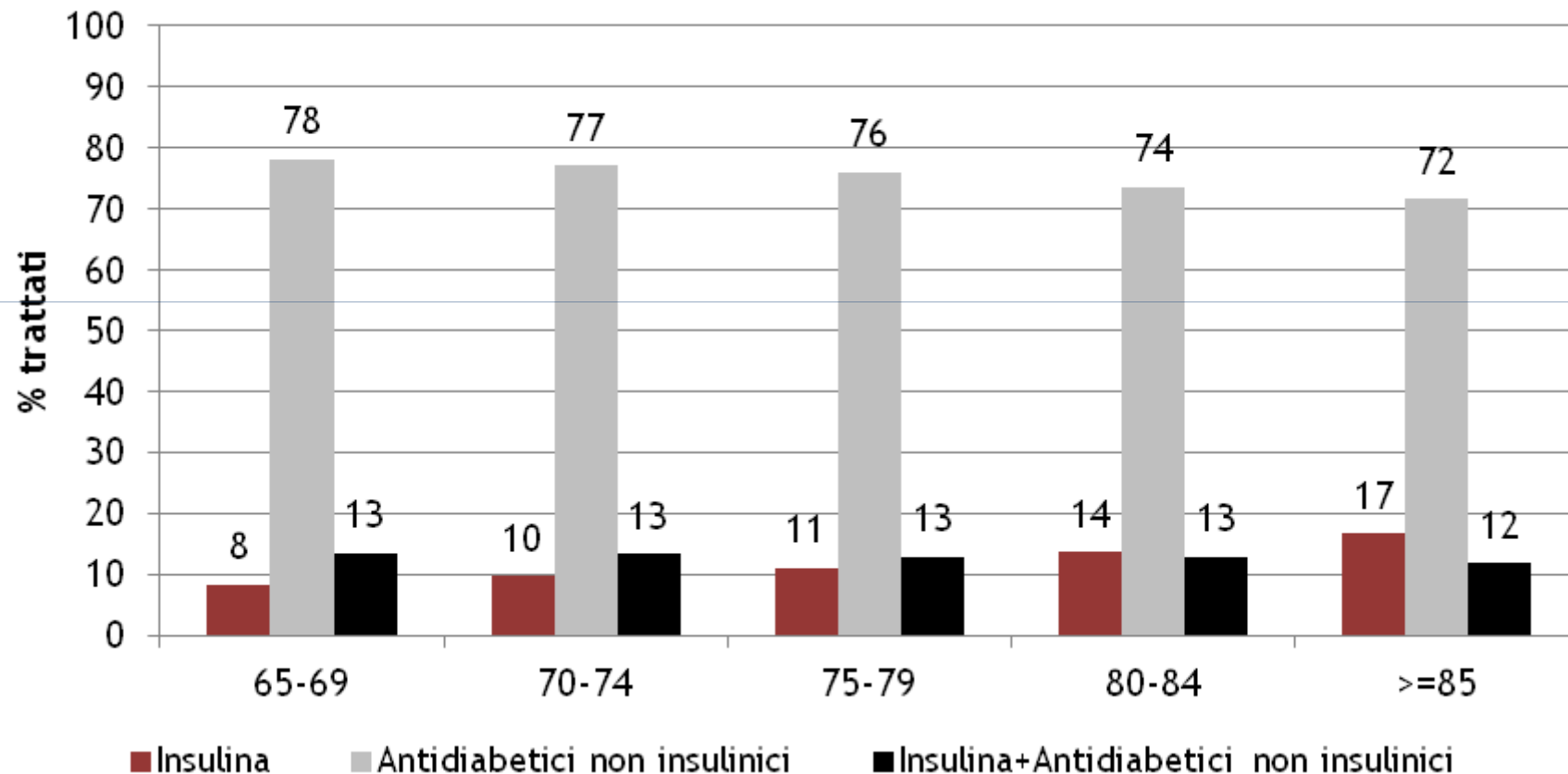
Consensus SIGG-SID 2017

Prevalenza del diabete farmacotrattato nell'anziano



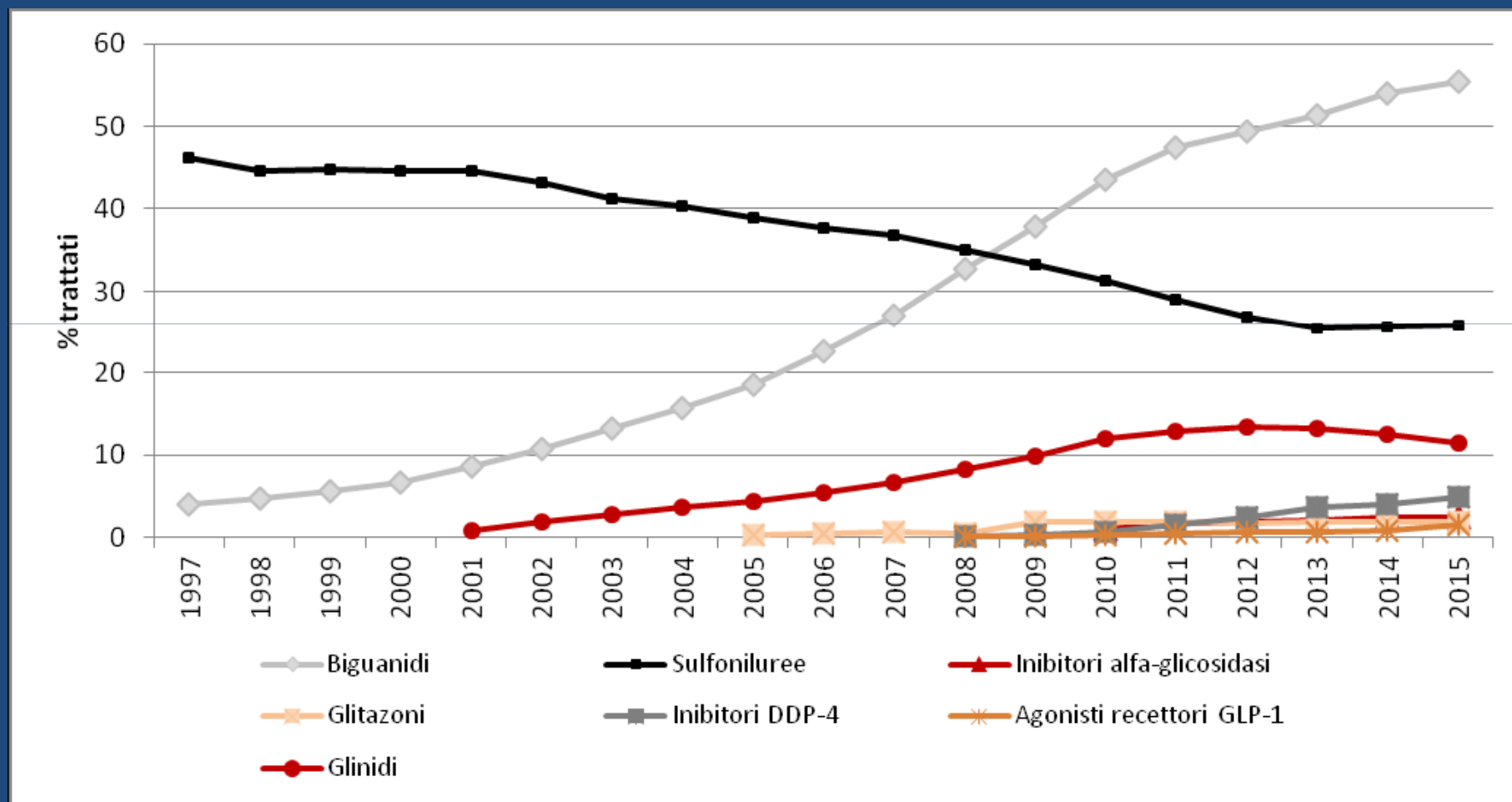
Osservatorio ARNO Diabete Anziani 2017

Distribuzione per età della tipologia di trattamento del diabete



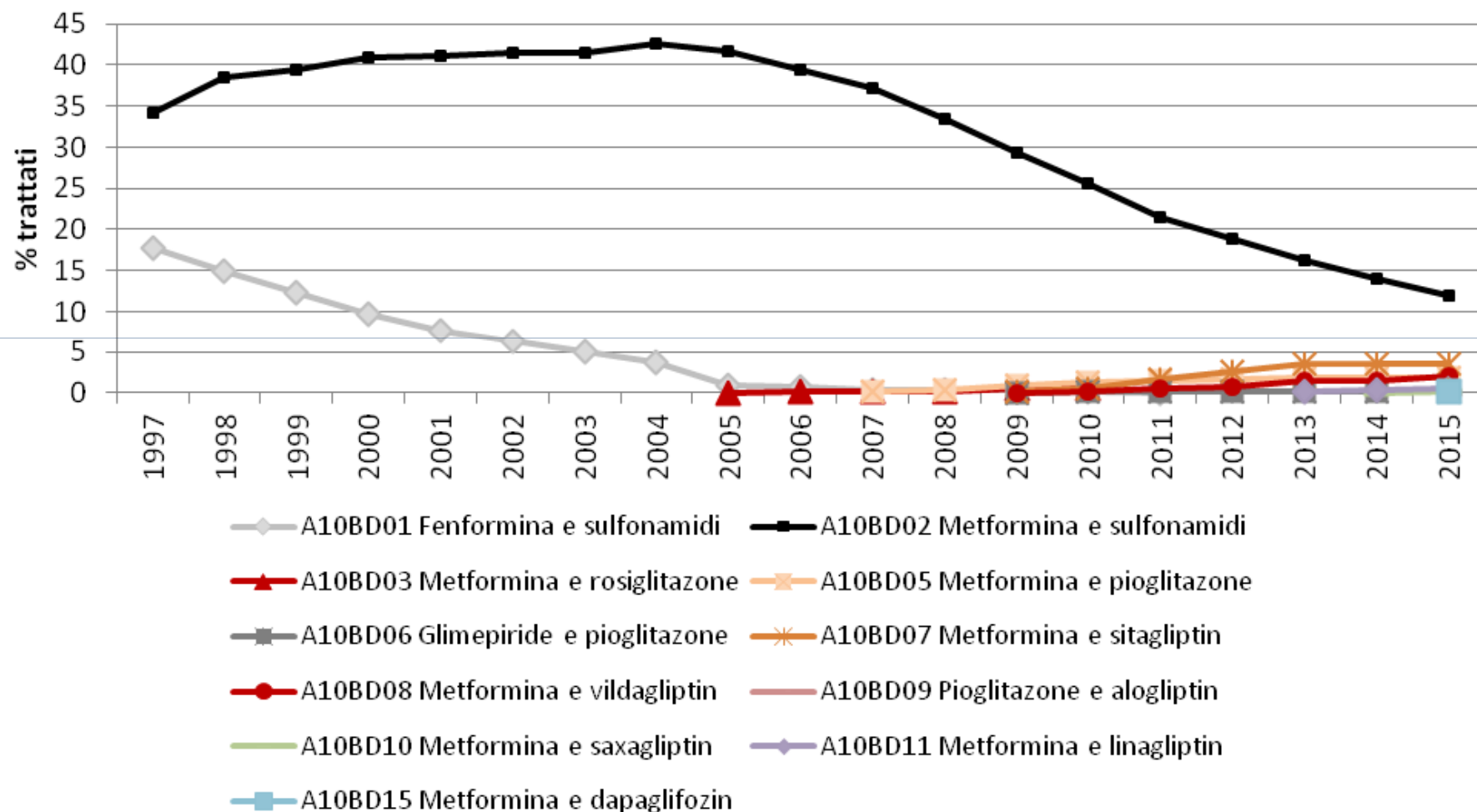
Osservatorio ARNO Diabete Anziani 2017

Antidiabetici diversi dall'insulina non usati in combinazione fissa



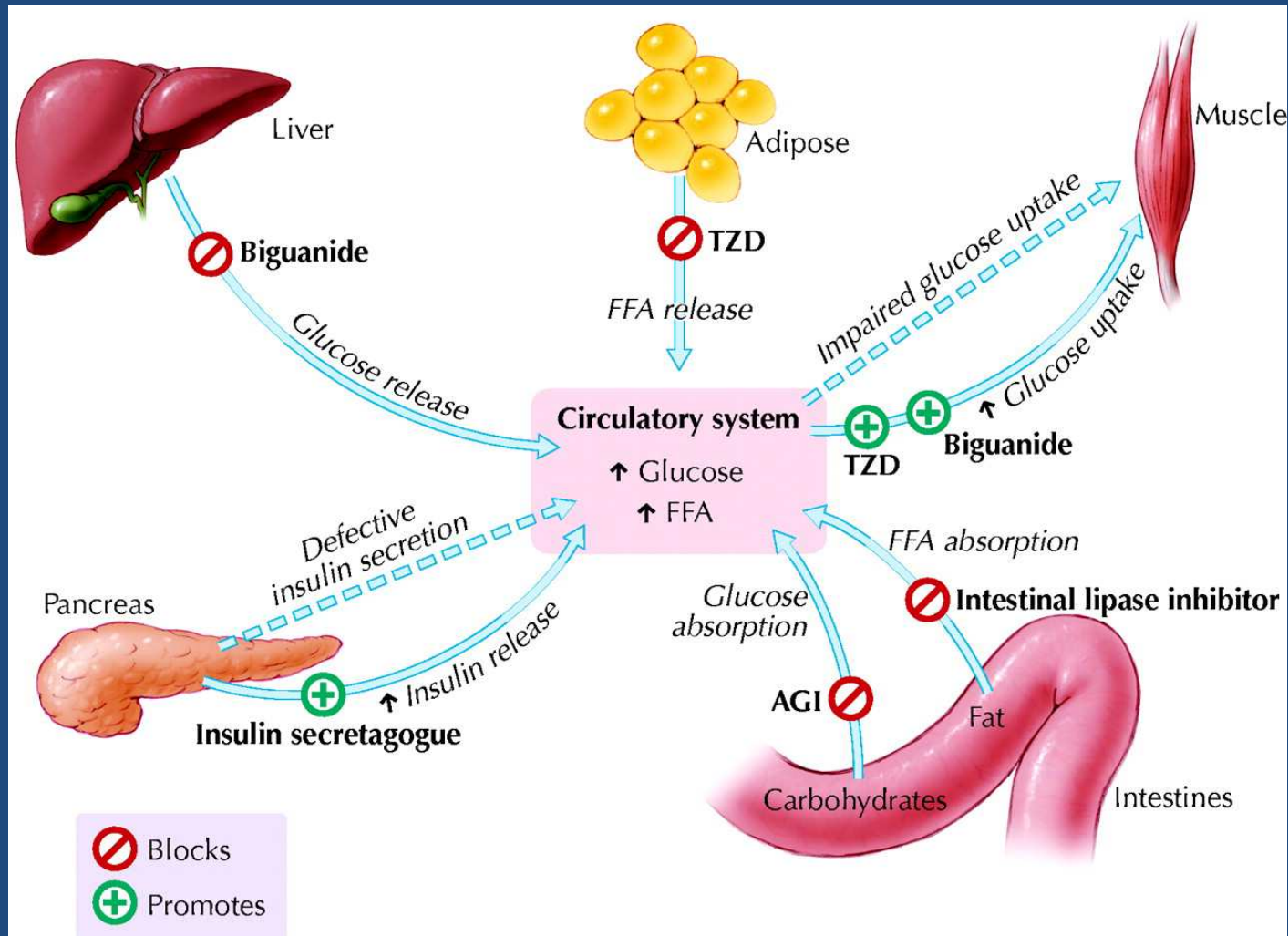
Osservatorio ARNO Diabete Anziani 2017

Antidiabetici diversi dall'insulina usati in combinazione fissa



Osservatorio ARNO Diabete Anziani 2017

Major target organs and actions of orally administered antihyperglycemic agents in type 2 diabetes mellitus.



Alice Y.Y. Cheng, and I. George Fantus CMAJ
2005;172:213-226

CMAJ·JAMC

Kidneys

Glucose reabsorption



SGLT2 inhibition

Pancreas



Insulin secretion

Sulfonylurea
GLP-1 agonists
DPP-4 inhibitors
Glinides

Thiazolidinedione
Metformin
Exogenous insulin

Liver



Insulin effect

Thiazolidinedione
Metformin
Exogenous insulin

Muscles, fatty tissue



Insulin effect

BIGUANIDI : Metformina (1)

- Ipoglicemizzante orale più utilizzato (specie in pazienti sovrappeso od obesi)
- Ottima compliance
- Non rischio di ipoglicemia
- Non incrementa peso corporeo
- Basso costo
- Migliora Glicemia a digiuno
- Dose titolabile
- Efficacia dose-dipendente (max 2 g/die)
- UKPDS: uso di MTF >minor rischio di complicanze CV in pazienti obesi

Da: “L’approccio clinico assistenziale al paziente anziano con diabete mellito tipo 2” – AMD 2017

BIGUANIDI: Metformina (2)

- Probabile prevenzione della Sarcopenia (Lee C et al, 2011)
- Evidenze su riduzione della mortalità per tutte le cause e riduzione del rischio di sviluppo di malattie diabete-correlate (Wang CP et al. 2017)

Metformina ed EFFETTI COLLATERALI

- Meteorismo
- Diarrea (10% dei pazienti)
- Acidosi Lattica (4,3 casi/100.000/anno)
- Controindicata in Insufficienza Respiratoria e Cardiaca (NYHA III-IV), Insufficienza Epatica (Liv. Prova VI, Forza Racc. A SIGG-SID 2017)
- Sospendere MTF in previsione di MDC radiologico, interventi chirurgici, ricoveri per eventi acuti, peggioramento rapido di funzione renale ed/od epatica
- Deficit di assorbimento di Vitamina B12 (Mazokopakis E. et al. 2012)

Da: "L'approccio clinico assistenziale al paziente anziano con diabete mellito tipo 2" – AMD 2017

METFORMINA ed INSUFFICIENZA RENALE

- Somministrabile in caso di funzione renale ridotta, VFG tra 60 e 45 ml/min. (Inzucchi SE et al, 2014)
- Dimezzare la dose VFG tra 45 e 30 ml/min. (LG NICE, 2015)
- Sospendere VFG <30 ml/min.

INBITORI dell' α -Glucosidasi: Acarbosio

- Agisce su enzima che scinde carboidrati complessi ed i disaccaridi ->monosaccaridi
- Efficacia su rialzi glicemici post-prandiali
- Riduzione aggiuntiva della Hb Glicata di 0,6-0,7%
- Dose titolabile
- Non ipoglicemie (in monoterapia)
- Neutro sul peso corporeo
- Somministrabile in Insufficienza epatica

Acarbosio ed EFFETTI COLLATERALI

- Flatulenza e diarrea (molto frequenti) con difficile compliance
- Non somministrare con VFG <25 ml/min.
- Ipoglicemie in terapie di combinazione
- Non esistono trials su pazienti anziani

TIAZOLIDINEDIONI (GLITAZONI): Pioglitazone

- Agonisti del recettore PPAR- γ , recettore nucleare presenti in molti tessuti, specie adipociti
- Efficacia simile ad altri ipoglicemizzanti orali (in monoterapia)
- Associato a MTF od a Glimepiride
- Non ipoglicemie
- Migliora glicemie a digiuno
- Somministrabile in Insufficienza Renale (VFG >5 ml/min.)
- Studio PROactive: outcome CV in diabetici <75 anni e pregressa mal CV, < mortalità generale, IMA, Ictus a 34 mesi
- Efficacia max dopo almeno 4-6 settimane di terapia

Pioglitazone ed EFFETTI COLLATERALI

- Studio PROactive: aumento ricoveri per Scompenso Cardiaco senza incremento di mortalità (dato confermato da Metanalisi Lincoff AM et al. JAMA, 2007; Patel C et al Diab Vasc Dis Res 2005)
- Incremento di edemi periferici (effetto additivo se assunto con Insulina) →proscritto in qualsiasi Classe NYHA
- Proscritto in sospetto (ematuria macroscopica) o pregresso K Vescica
- Peggioramento edema maculare diabetico con < acuità visiva
- Aumento rischio di fratture nelle donne in post-menopausa (Metanalisi Loke YK et al, CMAJ 2009)

SULFONILUREE e GLINIDI

- Azione di stimolo secrezione insulinica (glucosio-indipendente) con legame a SUR-1 delle β cellule ed immediata liberazione di insulina da granuli intracellulari e da quelli di neosintesi
- Effetto ipoglicemizzante potente (-1,5% di Glicata in Monoterapia e -0,8-1,6% in associazione)
- Trattamento intensivo determina riduzione degli eventi microvascolari (studio ADVANCE, 2005; Monami M et al, Diabetes Obes Metab, 2013;); riduzione NON significativa di prevalenza di IMA
- Studio TOSCA SID+AMD

Sulfoniluree ed EFFETTI COLLATERALI

- Aumento di Ipoglicemie (max con Glibenclamide, min con Gliclazide a RM)
- Incremento ponderale
- Efficacia limitata nel tempo

Glinidi

- Repaglinide è unica in commercio in Italia
- E' potente secretagogo a breve durata d'azione e simula I fase di secrezione insulinica con efficacia maggiore su iperglicemia post-prandiale
- Efficacia simile a Sulfaniluree
- Minor rischio di Ipoglicemia
- Metabolismo epatico
- Somministrabile fino a VFG di 20-30 ml/min (in scheda tecnica fino a 30 ml/min)
- Non differenze per outcomes CV in confronto con MTF

Da: "L'approccio clinico assistenziale al paziente anziano con diabete mellito tipo 2" – AMD 2017

Glinidi ed EFFETTI COLLATERALI

- Aumento di peso
- In assenza di studi o per mancata indicazione in scheda tecnica uso sarebbe da sconsigliare già con VFG < 60 ml/min.

I NUOVI FARMACI

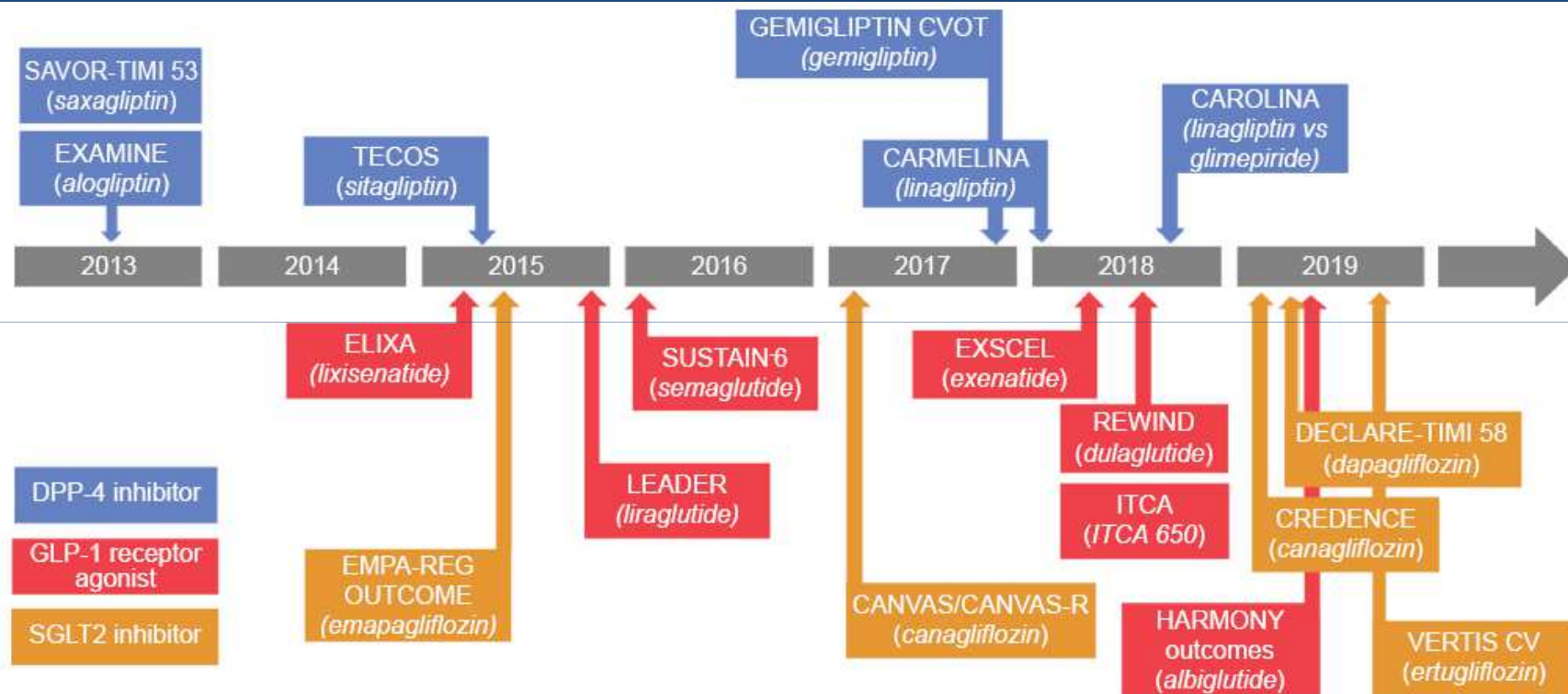
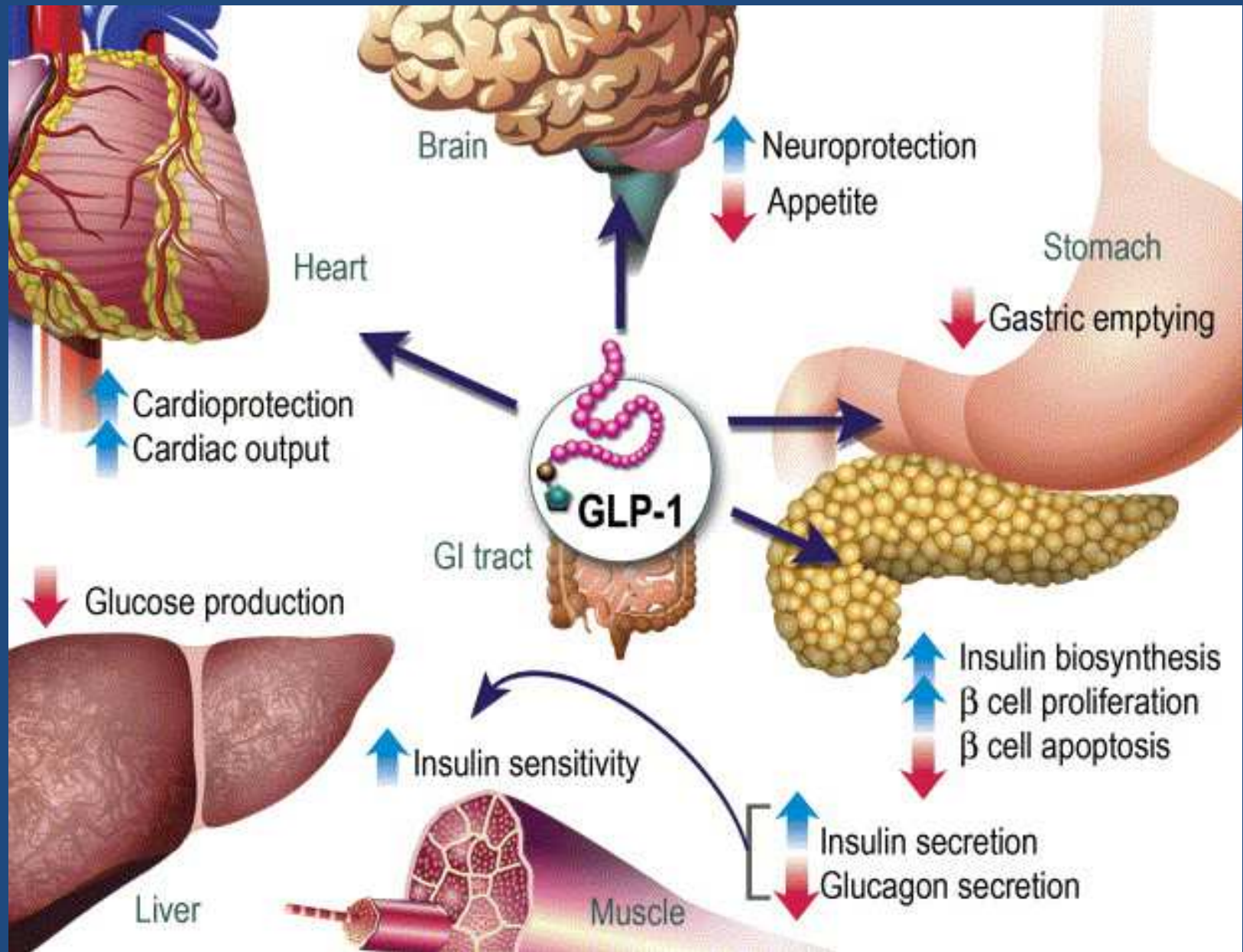


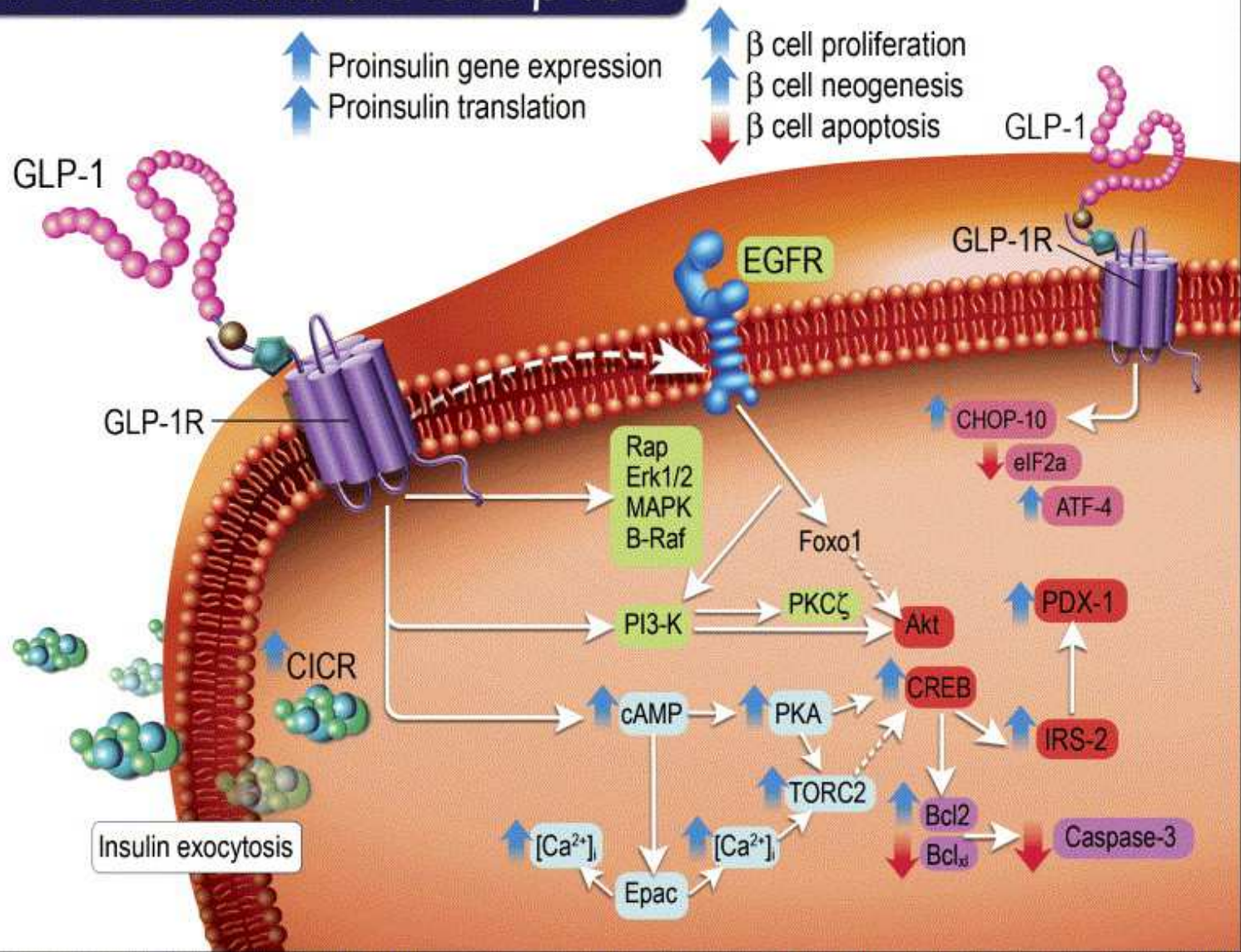
Figure 1 Completed and ongoing cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes.

Note: This figure was produced based on trials referenced at clinicaltrials.gov.⁶²

Abbreviations: CVOT, cardiovascular outcome trial; SGLT2, sodium/glucose cotransporter 2.



GLP-1 action and the islet β cell



AGONISTI del RECETTORE del GLP-1 (1)

- Implementano il GLP-1 endogeno
- Exenatide, Liraglutide, Exenatide LAR, Lixisenatide, Dulaglutide potenziano biosintesi e secrezione insulina indotta dal glucosio, inibendo secrezione di Glucagone, rallentando svuotamento gastrico e riducendo appetito (Holst JJ, Diabetologia 2006)
- Non ipoglicemie
- Riduzione della Hb Glicata di 0,9-1,1 % in monoterapia, in add-on a MTF 1,0-1,2 %, in add-on ad altri Ipoglicemizzanti orali di 1,0-1,5%
- Sono i più efficaci in termini di riduzione di Hb Glicata in pazienti anziani (Liv. Prova I, Forza Racc. A SID-SIGG 2017)

Da: “L’approccio clinico assistenziale al paziente anziano con diabete mellito tipo 2” – AMD 2017

ANALOGHI DEL GLP-1

- Effetti sia su Glicemia a digiuno che post-prandiale (long acting più su glicemia a digiuno)
- Efficacia maggiore in caso di valori elevati di Glicata

AGONISTI del RECETTORE del GLP-1 (2)

- Gli analoghi a lunga emivita (Exenatide LAR, Liraglutide) riducono maggiormente Hb Glicata e migliorano Glicemia a digiuno rispetto agli short-acting
- Short-acting hanno miglior effetto su svuotamento gastrico, con maggior riduzione della glicemia post-prandiale
- Significativo calo ponderale
- Riduzione della pressione arteriosa
- Metanalisi di trials clinici randomizzati uso di GLP-1 NON associato ad aumento di casi di Pancreatite o di Tumore rispetto ai controlli

Da: “L’approccio clinico assistenziale al paziente anziano con diabete mellito tipo 2” – AMD 2017

Agonisti del Recettore del GLP-1: EFFETTI COLLATERALI

- Esperienza in pazienti anziani comunque limitata; da usare con cautela e da sospendere in caso di disturbi gastrointestinali (nausea/vomito) che possono indurre deplezione di volume
- Controindicati in pazienti con Insufficienza renale cronica (VFG <60 ml/min.); da sospendere per VFG <30 ml/min. (SID-SIGG 2017)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes

Johannes F.E. Mann, M.D., David D. Ørsted, M.D., Ph.D.,
Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Steven P. Marso, M.D.,
Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Søren Rasmussen, Ph.D., Karen Tornøe, M.D., Ph.D.,
Bernard Zinman, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D.,
for the LEADER Steering Committee and Investigators*

MIGLIORAMENTO DELLA PREVALENZA DI NEFROPATIA
DIABETICA IN PAZIENTI IN TERAPIA CON LIRAGLUITDE

NEJM, 2017;377;839-

48

Inibitori della dipeptidil peptidasi 4

- Non ipoglicemia
- Neutri sul peso corporeo
- Somministrabili anche con VFG ridotta, anche in dialisi
- Offrono il maggior numero di studi in pazienti over 65 e fino ai 75 anni
- La loro combinazione con Metformina può moderare gli effetti cardiovascolari degli inibitori (Crowley MJ, et al. Diabetes Care 2017)

Inibitori della dipeptidil peptidasi 4: EFFETTI COLLATERALI

- Sicurezza cardiovascolare nonostante alcuni alerts su Sitagliptin (TECOS Gree JB, NEJM 2015) e Alogliptin (Toh S, Ann Int Med, 2016) non confermati
- Utile riduzione del dosaggio per alcune di queste molecole (es. Sitagliptin 50 mg/die per VFG <50 e >30ml/min. anziché 100 mg; 25 mg /die <30 ml/min. fino a dialisi; Saxagliptin 5 mg/die fino a 50 ml/min., 2,5 mg/die tra 50 e 15 ml/min.; controindicato <15 ml/min; Alogliptin 25 mg/die fino a 50 ml/min; 12,5 mg fino a 30 ml/min.; 6,25 mg/die <30 fino a dialisi; Vildagliptin 50 mg bis/die fino a 50 ml/min; 50 mg/die fino a dialisi)

Inibitori della dipeptidil peptidasi 4: EFFETTI COLLATERALI

- Utile riduzione del dosaggio per alcune di queste molecole in caso di Insufficienza epatica sec. Child-Pugh (in Ins.Epatica grave >9 Child-Pugh, somministrabile solo Linagliptin; fino a 9 di Child-Pugh somministrabile dosaggio pieno di Sitagliptin e Alogliptin)

LINAGLIPTIN in paziente Anziano

Efficacia e sicurezza di Linagliptin in pazienti con Diabete mellito di tipo II di età > 70 anni, con insufficiente controllo glicemico

- Riduzione in Hb glicata clinicamente significativa pari a 0.64% (corretto per placebo) dopo 24 settimane di trattamento in pazienti anziani con Diabete mellito di tipo 2
- Consistenti effetti indipendentemente da età, durata di malattia e terapia pregressa
- Profilo di sicurezza globale comparabile con placebo in popolazione fragile
 - Ipoglicemie in quantità piuttosto moderata
 - Maggior eventi ipoglicemici sono avvenuti in concomitante terapia con SU/MTF
 - Stabile peso corporeo con Linagliptin (placebo -0.6 kg, Linagliptin -0.2 kg a 24 settimane)

Formule in commercio

Nomi commerciali GLP-1

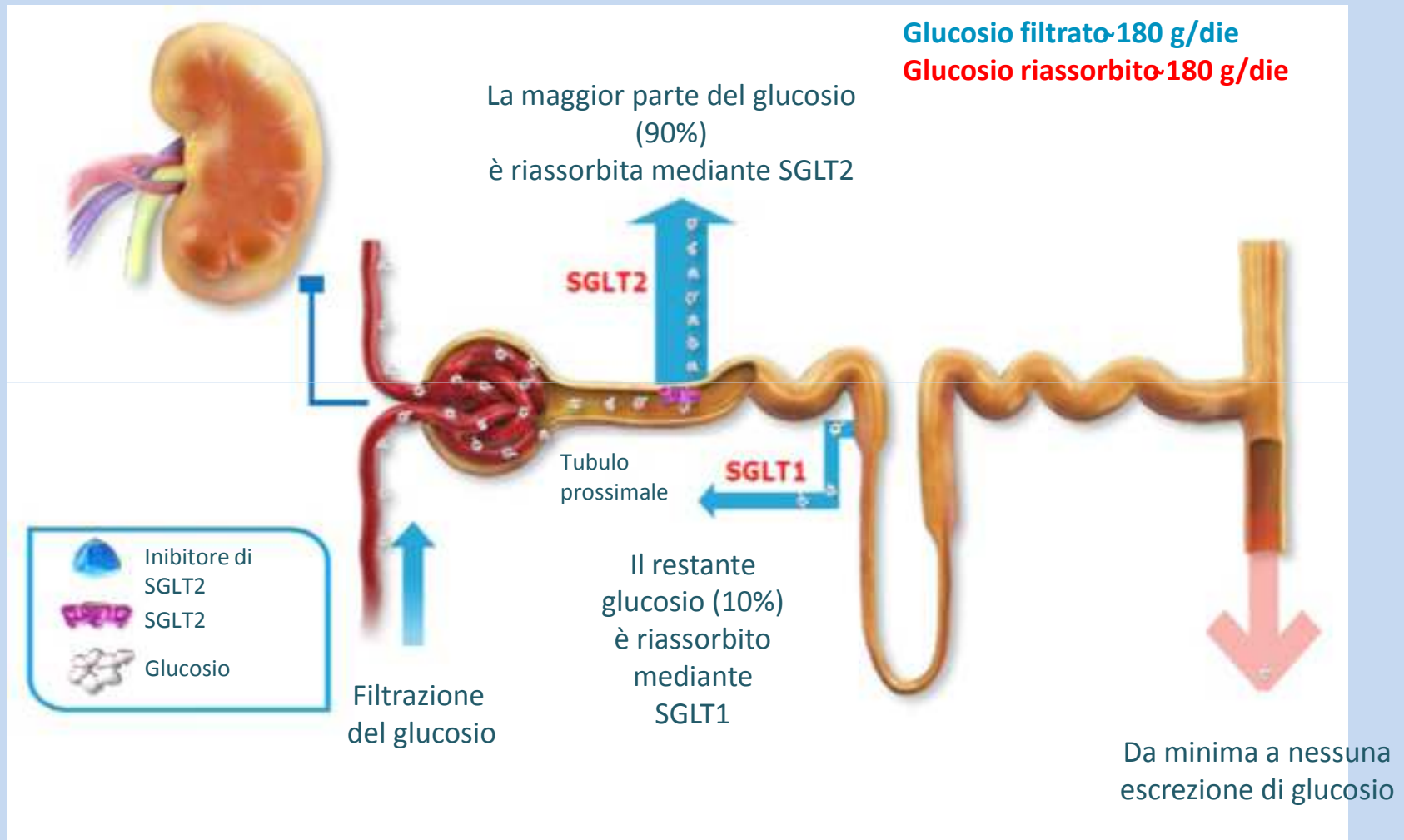
- Exenatide → Byetta
- Exenatide LAR → Bydureon
- Liraglutide → Victoza
- Lixisenatide → Lyxumia
- Dulaglutide → Trulicity

Nomi commerciali DPP4I

- Sitagliptin → Xelevia, Januvia, Tesavel
- Vildagliptin → Galvus, Xiliarx
- Saxagliptin → Onglyza
- Alogliptin → Vipidia
- Linagliptin → Trajenta

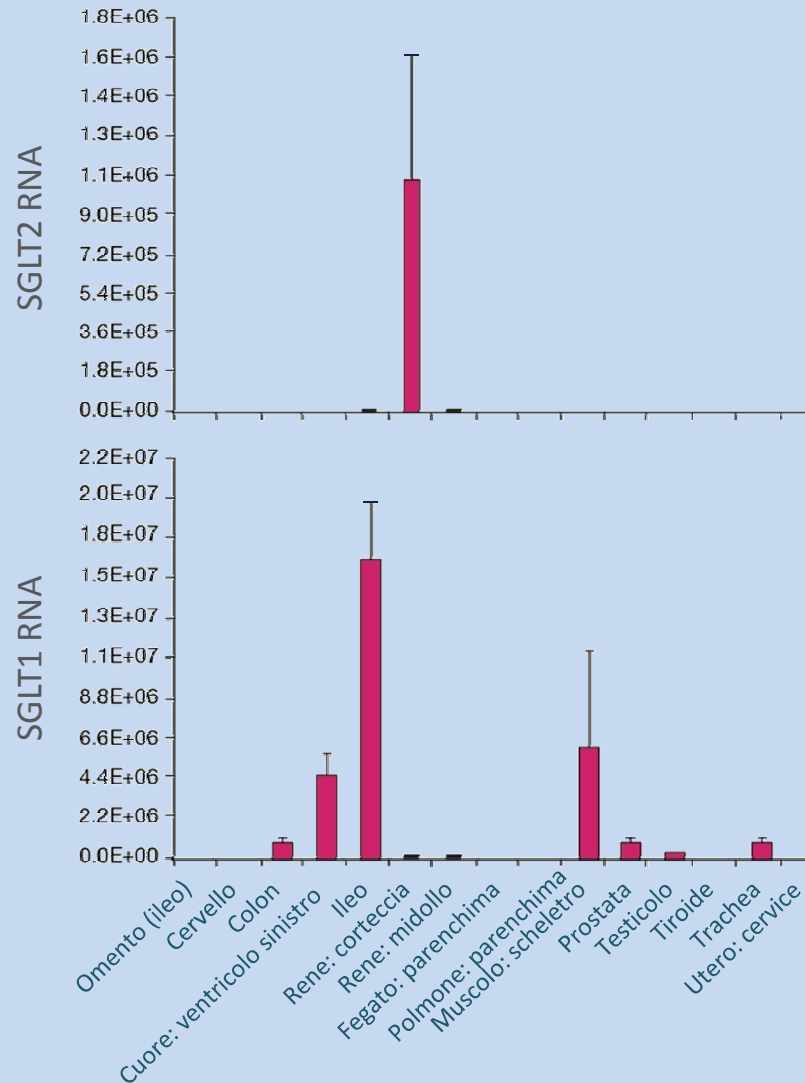
I trasportatori sodio-glucosio (SGLT)

Normale funzione renale sul glucosio



Hummel CS, et al. Am J Physiol Cell Physiol 2011; 300: C14-21
Lee YJ, et al. Kidney Int Suppl. 2007; 72: S27-35
Wright EM. Am J Physiol Renal Physiol 2001; 280: F10-8

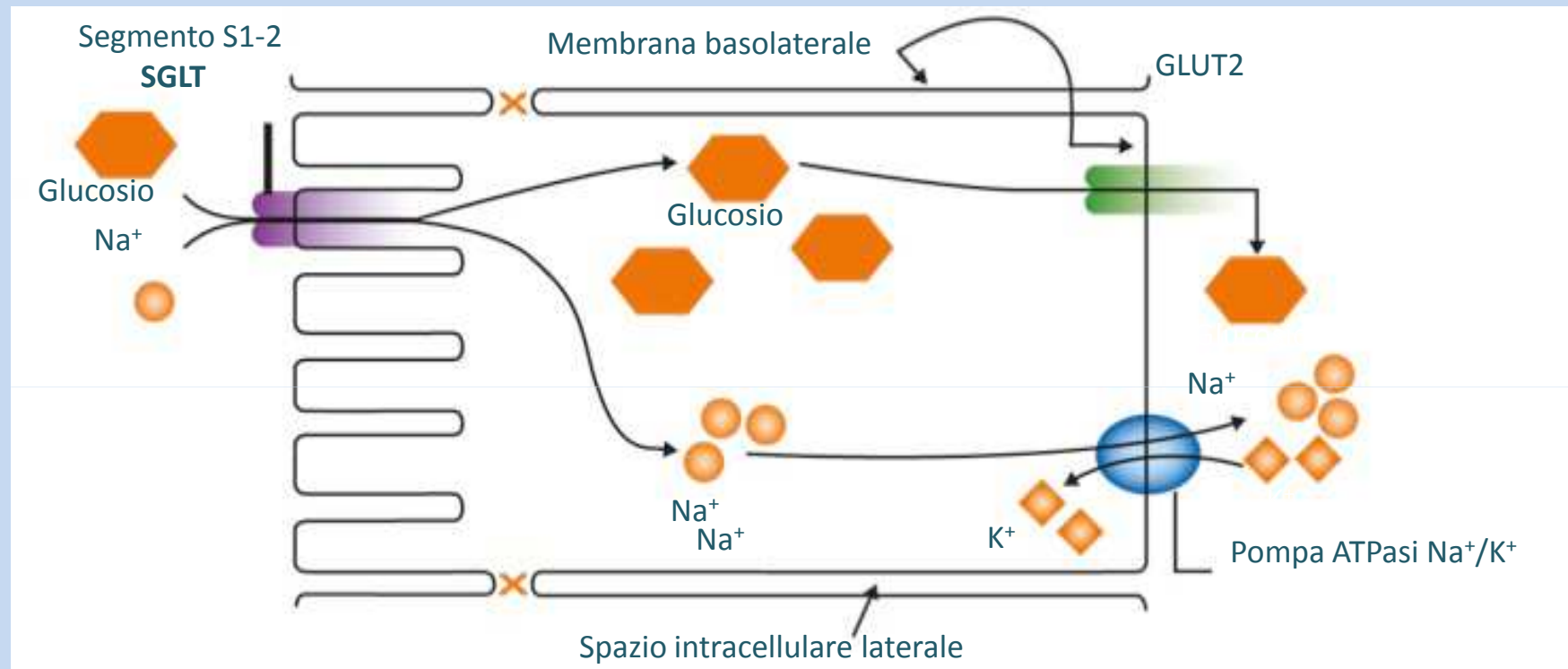
Espressione genica dei principali SGLT



SGLT2 è espresso soprattutto nel rene

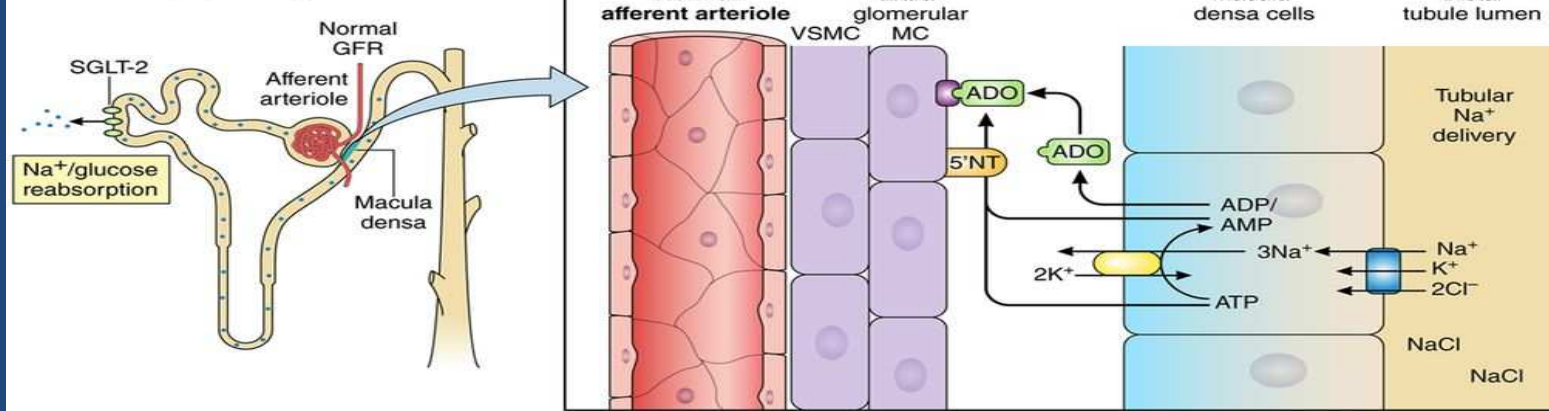
SGLT1 è espresso soprattutto nel tratto gastrointestinale, nel muscolo scheletrico, nel cuore e, in quantità minore, nel rene

SGLT2

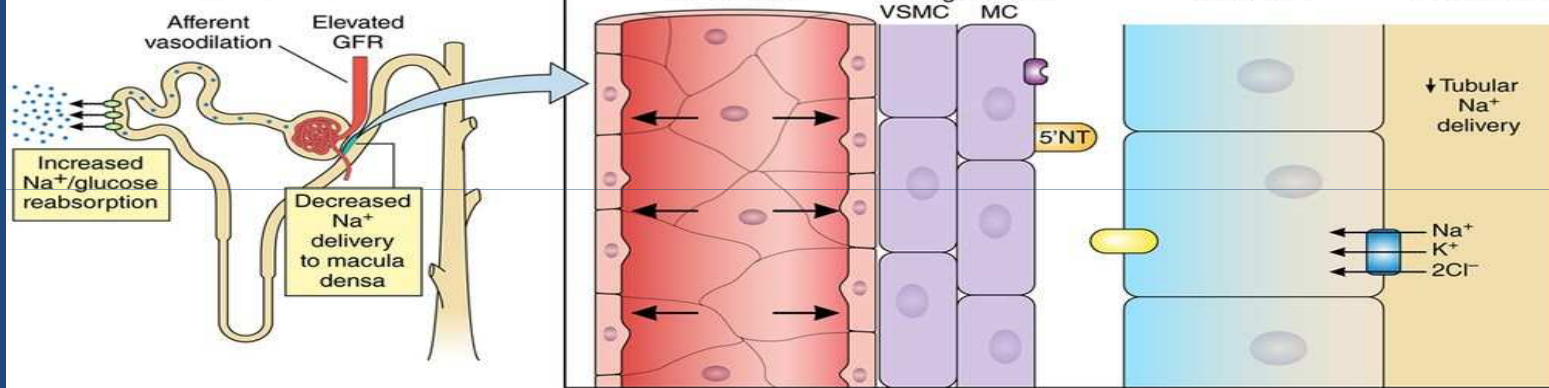


- Gli SGLT trasferiscono glucosio e sodio dal lume del tubulo prossimale renale nel citoplasma delle cellule tubulari attraverso un meccanismo di trasporto attivo secondario.
- A livello della membrana basolaterale, il GLUT2 trasferisce il glucosio intracellulare nell'interstizio e nel plasma mediante un processo di trasporto facilitato (tramite un pompa ATPasi Na⁺/K⁺).

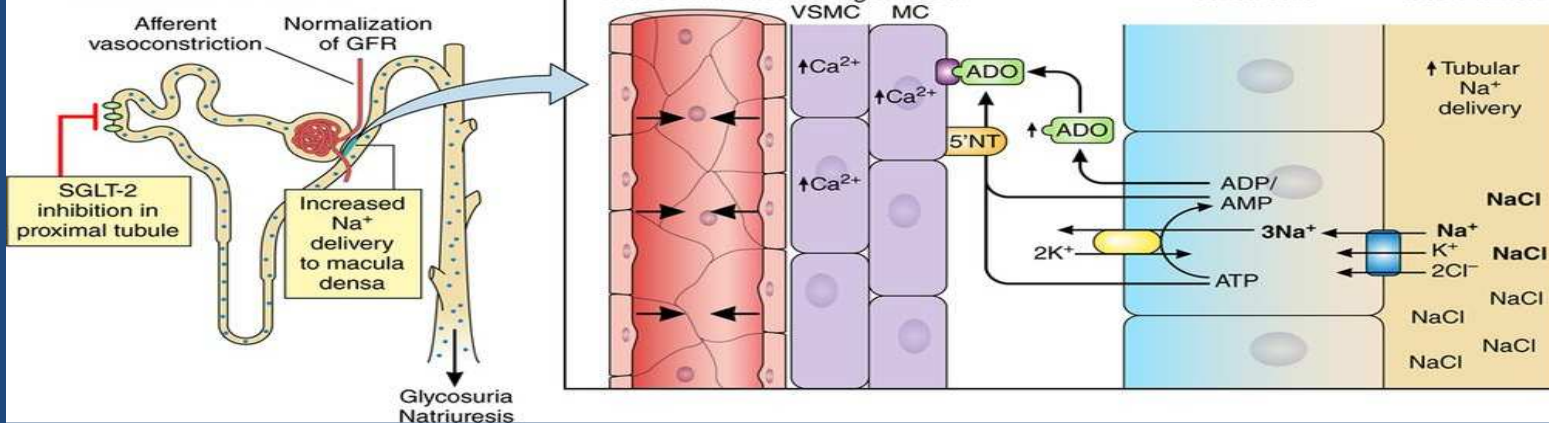
A Normal physiology



B Hyperfiltration in early stages of diabetic nephropathy

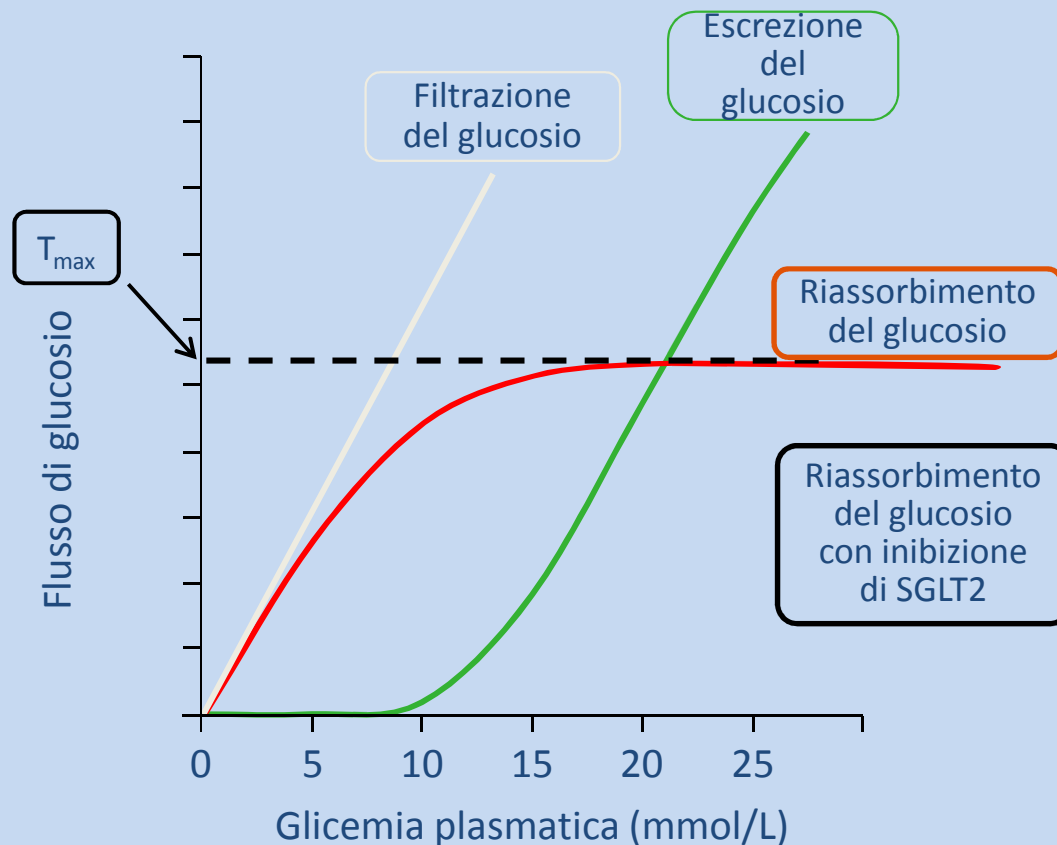


C SGLT-2 inhibition reduces hyperfiltration via TGF



Heerspink HJ, 2016

Riassorbimento ed escrezione del glucosio a livello renale



Il riassorbimento di glucosio è aumentato nel T2DM...

riducendo la quantità di glucosio escreto a un dato livello di glicemia

Gli inibitori di SGLT2 riducono la quantità di glucosio che può essere riassorbito, cioè abbassano la soglia renale.

Questo aumenta l'escrezione del glucosio

T_{max} , capacità massima di riassorbimento del glucosio del tubulo renale

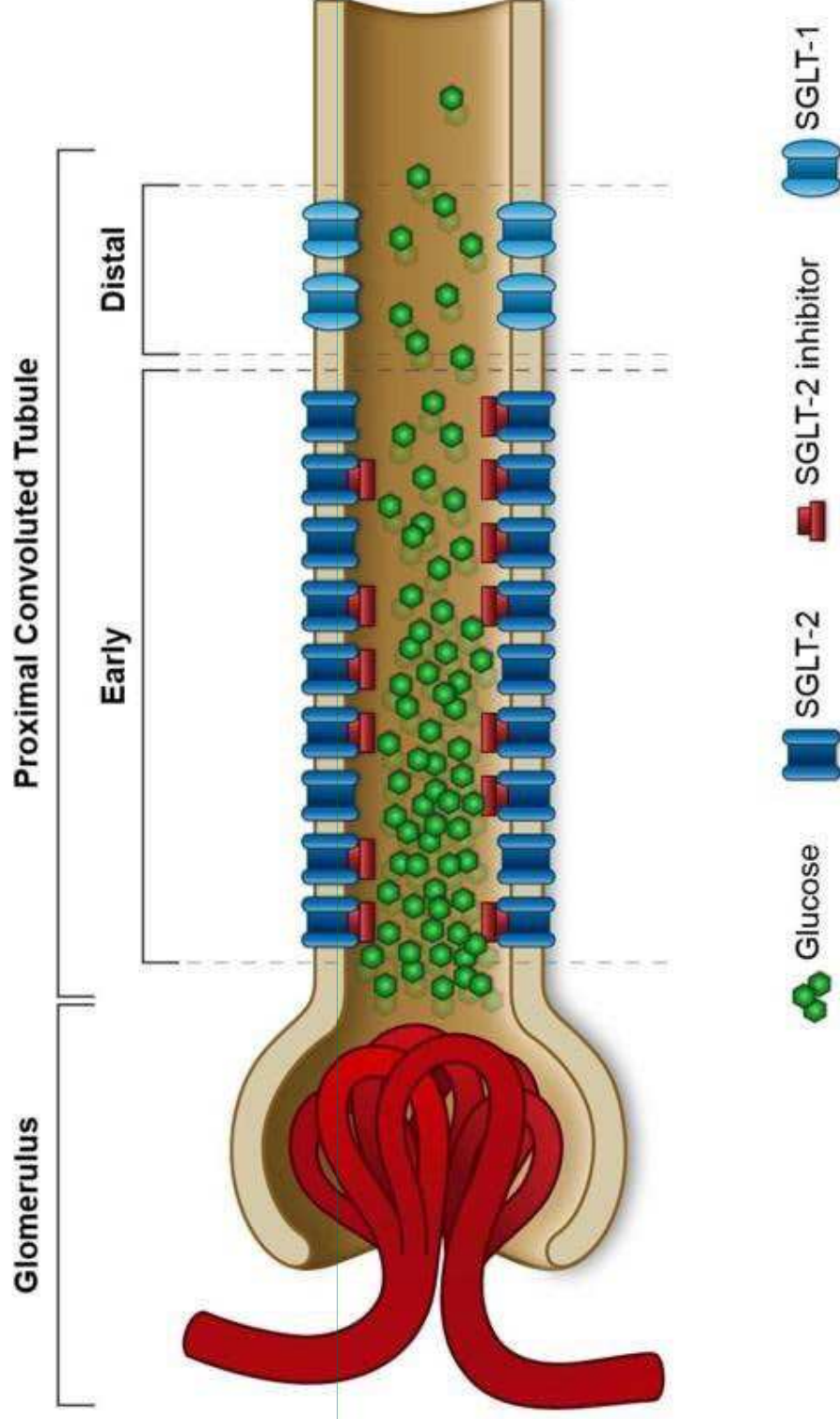
Razionale per l'utilizzo terapeutico degli inibitori di SGLT2

- Nei **soggetti diabetici**, sia T1DM sia T2DM, la **soglia renale del glucosio (TmG)** è aumentata del 20-40%.
- Nelle **cellule tubulari renali** in cultura di **pazienti diabetici**, l'espressione di **SGLT2**, la sua concentrazione e la sua capacità di trasporto di glucosio sono **aumentate** rispetto ai soggetti non diabetici (*difetto intrinseco o adattamento?*).
- Nel **ratto pancreatectomizzato al 90%** la resistenza periferica ed epatica all'insulina e il difetto beta-cellulare acquisito sono totalmente ripristinati da **florizina**.

Gli inibitori di SGLT2

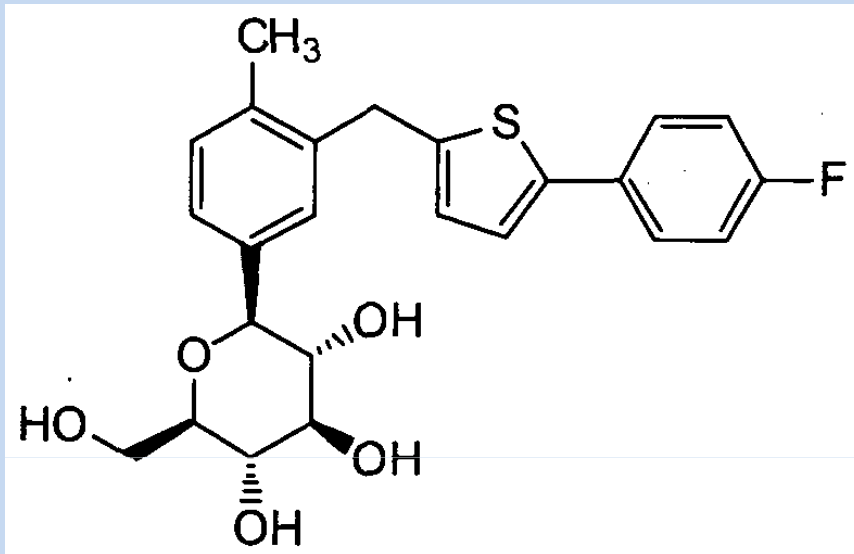
Mechanism of Action

Increase the removal of glucose via SGLT2 inhibitors

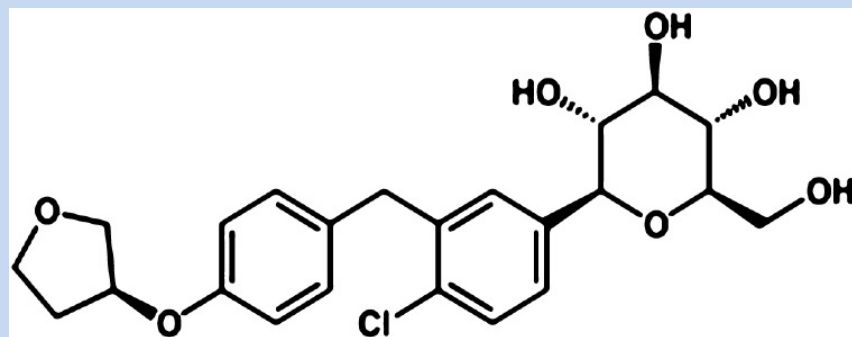


Kanai Y, et al. *J Clin Invest.* 1994;93:397-404^[18]; You G, et al. *J Biol Chem.* 1995;270:29365-29371^[19]; Rothenberg PL, et al. EASD 2010:Abstract 876.^[20]

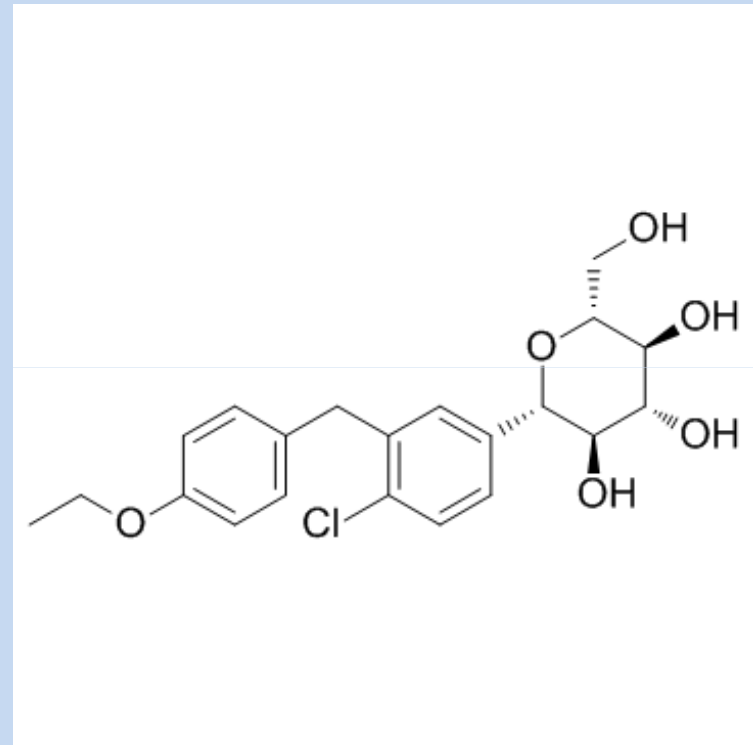
SGLT-2 INIBITORI



CANAGLIFLOZIN

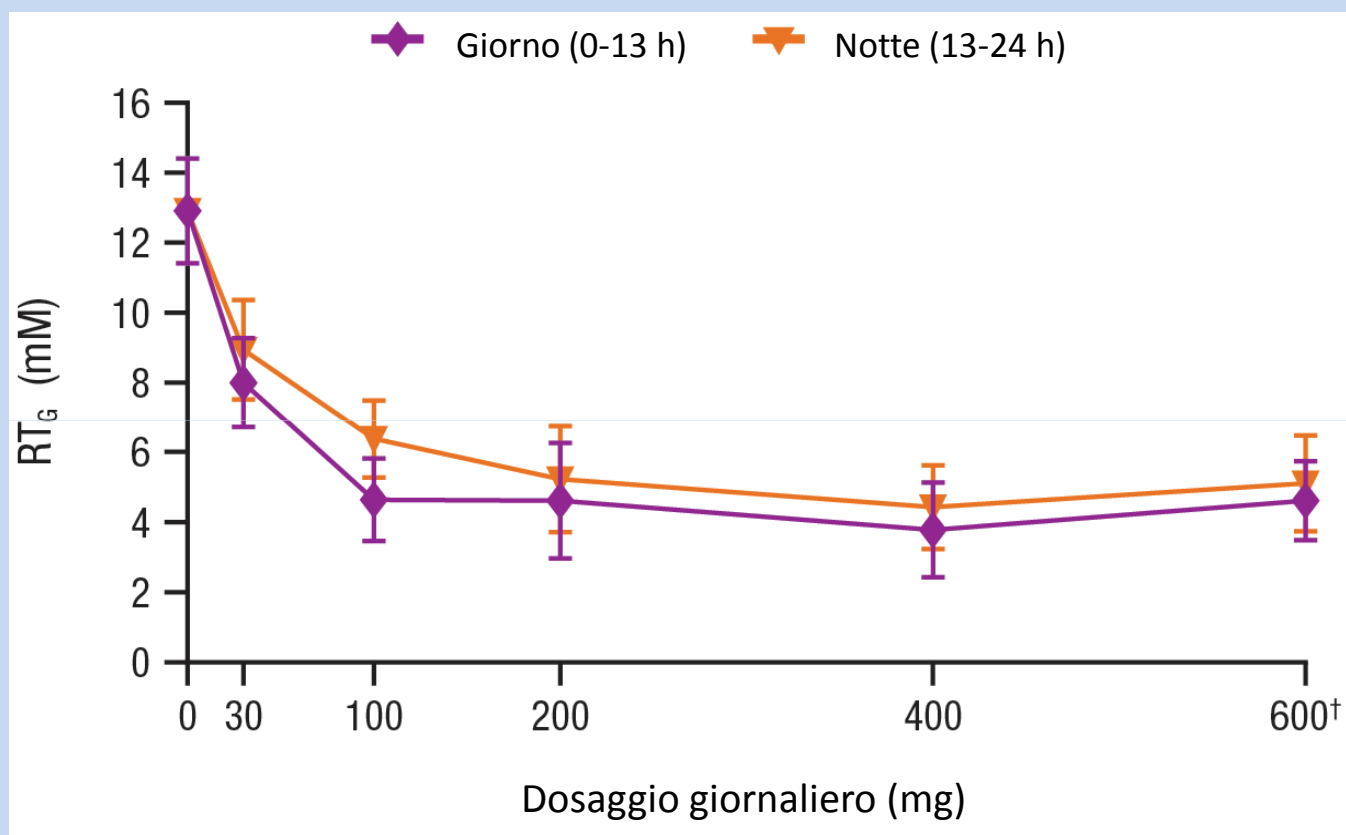


EMPAGLIFLOZIN



DAPAGLIFLOZIN

Riduzione della soglia renale per il glucosio con canagliflozin in pazienti con T2DM



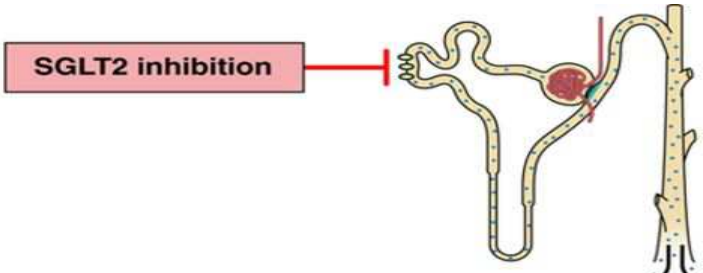
Soglia renale iniziale: media 13,7 mM (246 mg/dl)

Canagliflozin riduce la soglia renale in maniera dose-dipendente fino a circa 4-5 mM (72-90 mg/dl) con effetto quasi massimale a dosi ≥ 200 mg

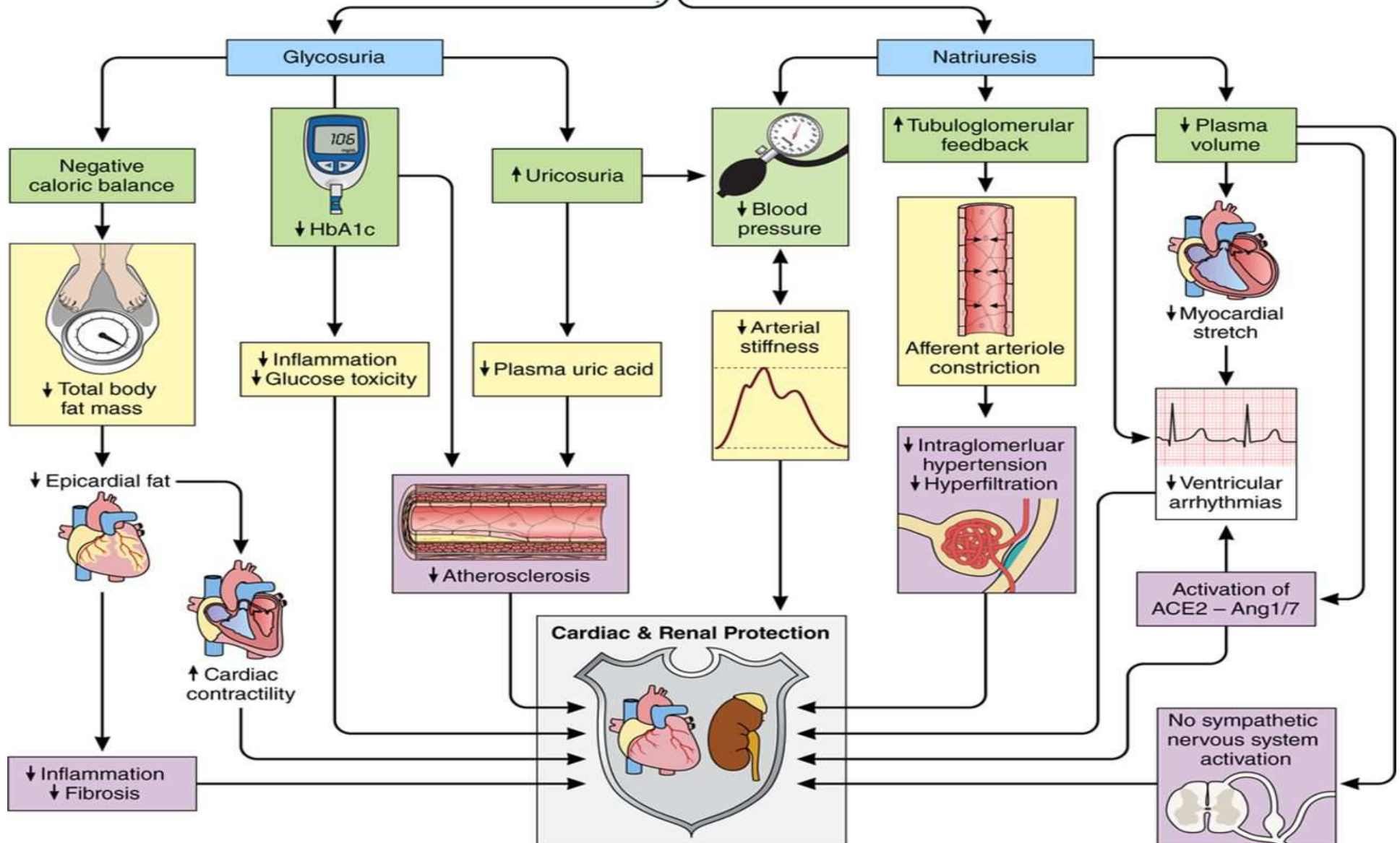
[†] Canagliflozin 300 mg bid

INIBITORI DI SGLT-2

- Nuova classe di farmaci che provoca glicosuria e riduce glicemia con meccanismo indipendente da Insulina
- Notevole efficacia in riduzione di Hb Glicata sia in mono che in politerapia (add-on a MTF)
- Efficacia \geq a Sulfoniluree o a DPP4I (Nauck MA et al. Diabetes Obes Metabolism, 2014; Kohan DE et al. Kidney Int. 2014)
- Inducono calo ponderale
- Dati limitati su popolazione anziana (Fioretto P et al. Drugs Aging, 2016)



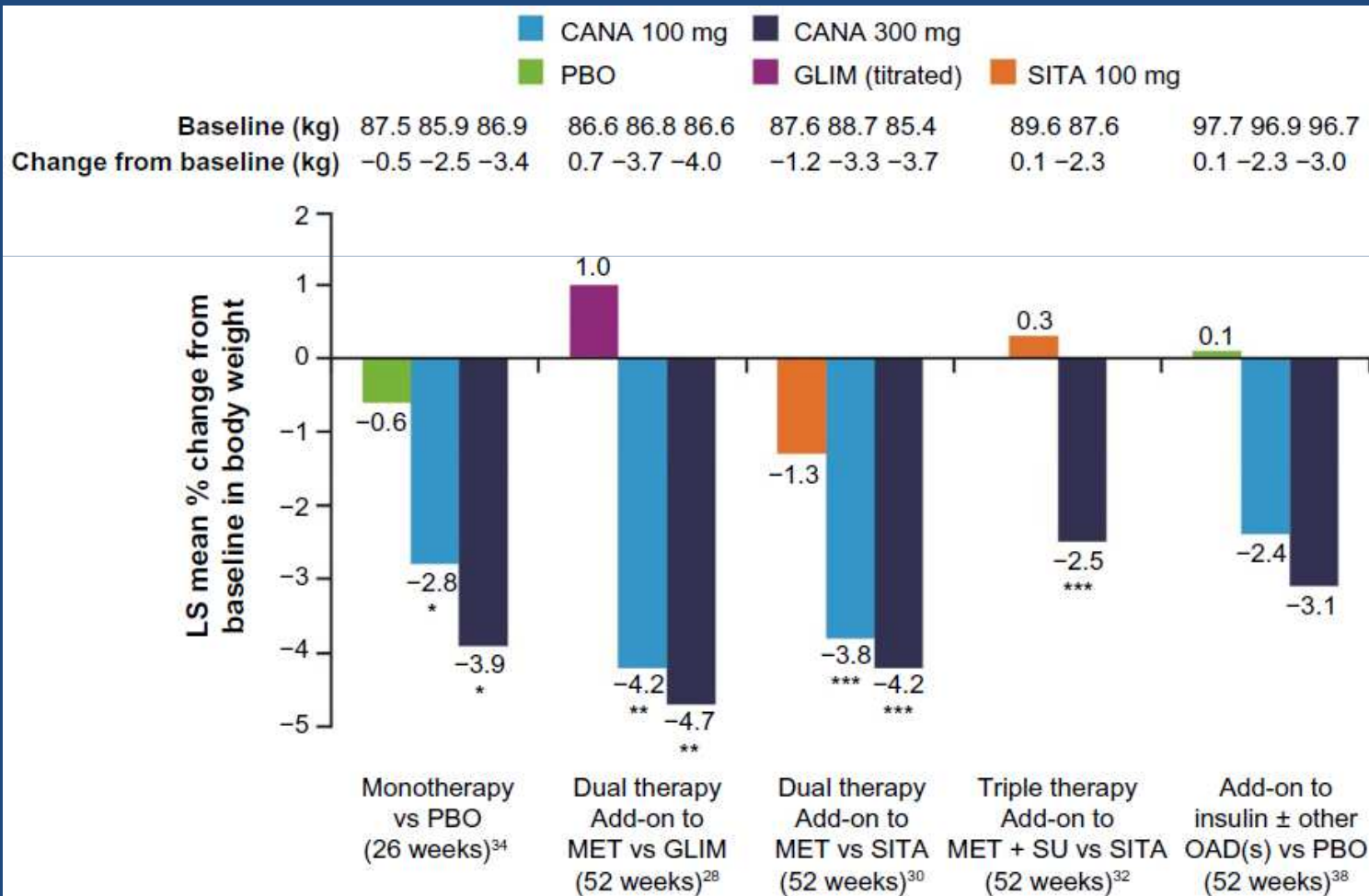
Heerspink HJ, 2016



INIBITORI DI SGLT-2: EFFETTI COLLATERALI

- Efficacia declina con riduzione della funzione renale (trattamento non è indicato con VFG <60 ml/min.)
- Perdita di Volume in funzione della diuresi osmotica con rischio di disidratazione e squilibri elettrolitici
- Incremento di infezioni genito-urinarie
- Non somministrabili se già in uso Diuretici dell'ansa di Henle

Study	Monotherapy CANA vs PBO ³⁴			Dual therapy MET + CANA vs MET + GLIM ²⁸			Dual therapy MET + CANA vs MET + SITA ³⁰			Triple therapy MET + SU + CANA vs MET + SU + SITA ³²		Combination with insulin ^a Insulin ^a + CANA vs Insulin ^a + PBO ³⁸		
Observation term	26 weeks			52 weeks			52 weeks			52 weeks		52 weeks		
Treatment groups	PBO	CANA 100 mg	CANA 300 mg	GLIM (titrated)	CANA 100 mg	CANA 300 mg	SITA 100 mg	CANA 100 mg	CANA 300 mg	SITA 100 mg	CANA 300 mg	PBO	CANA 100 mg	CANA 300 mg
HbA _{1c} (%): baseline (average)	8.0	8.1	8.0	7.8	7.8	7.8	7.9	7.9	8.0	8.1	8.1	8.2	8.3	8.3
HbA _{1c} (%): change from baseline (adjusted average)	+0.14	-0.77 <i>P</i> <0.001 vs PBO	-1.03 <i>P</i> <0.001 vs PBO	-0.81	-0.82	-0.93	-0.73	-0.73	-0.88	-0.66	-1.03	+0.13	-0.58	-0.68



Seufert, 2015

Inibitori di SGLT2: studi di *safety* cardiovascolare

Empagliflozin: studio EMPA-REG

Canagliflozin: studi CANVAS e CANVAS-R

Dapagliflozin: studio DECLARE

Neal B, et al. Diabetes Care 2015; 38: 403-9

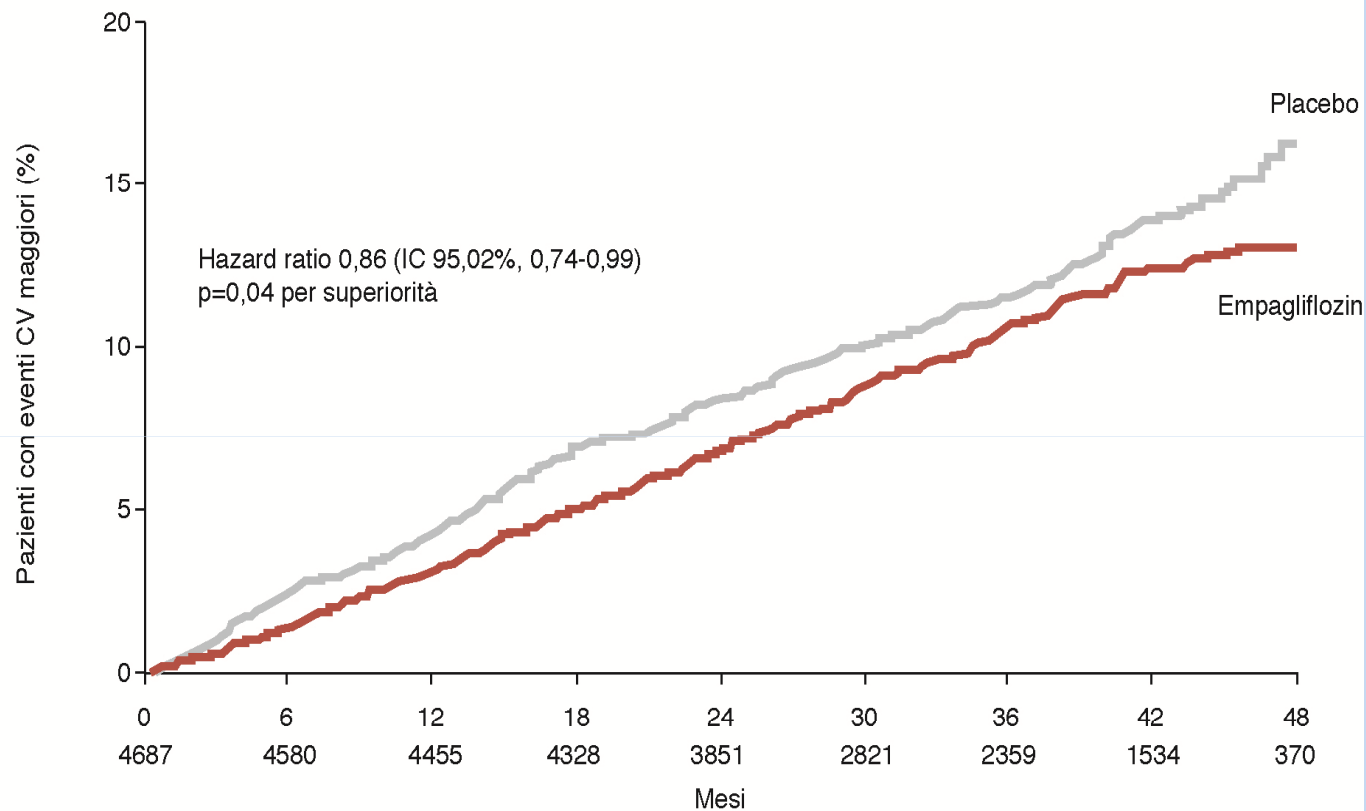
Stroiek K. Diabetes Ther 2014; 5: 267-83

Zinman B, et al. Cardiovasc Diabetol 2014; 13: 102

Zinman B, et al. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28

Studio EMPA-REG OUTCOME: *endpoint* primario, eventi CV maggiori

Endpoint primario



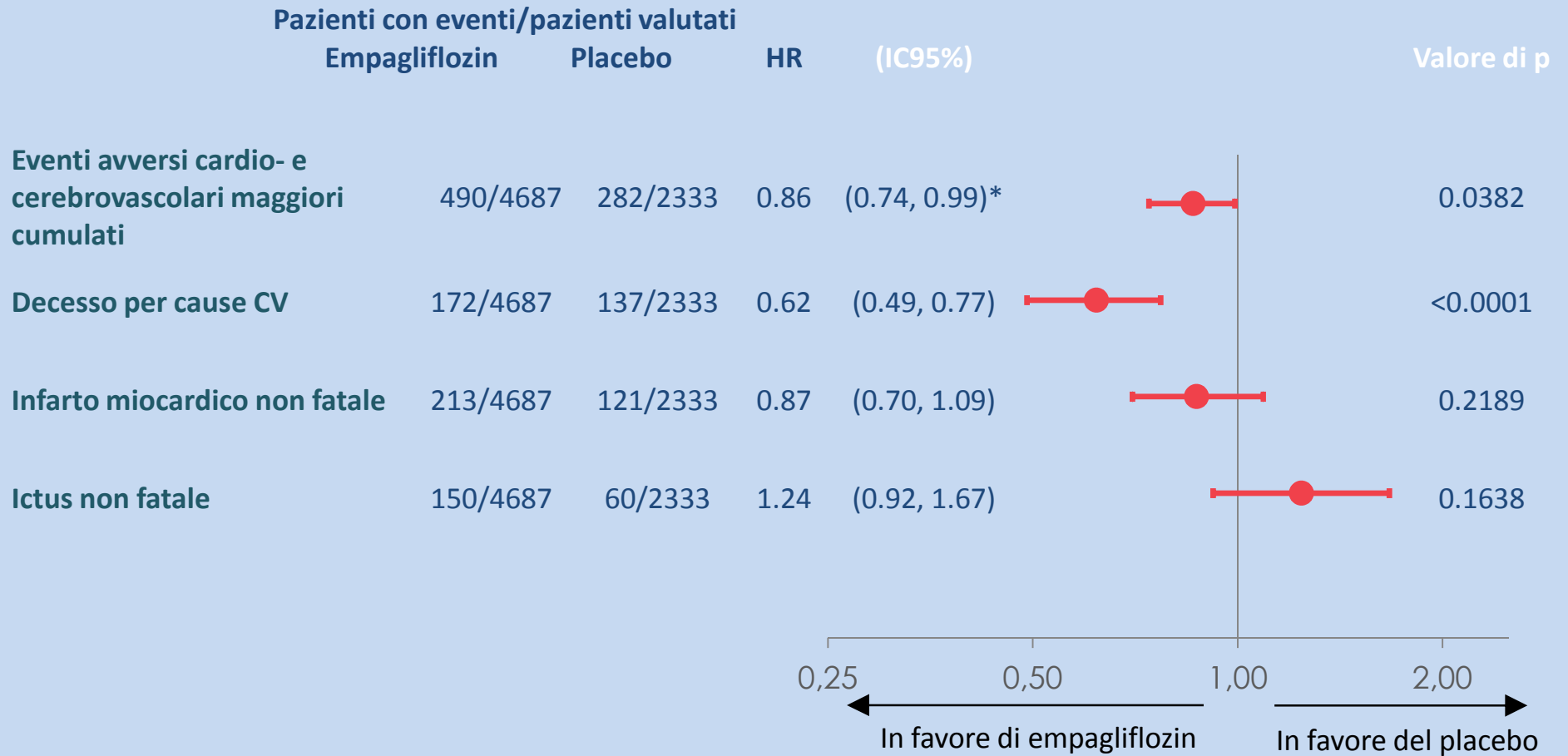
N. a rischio

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

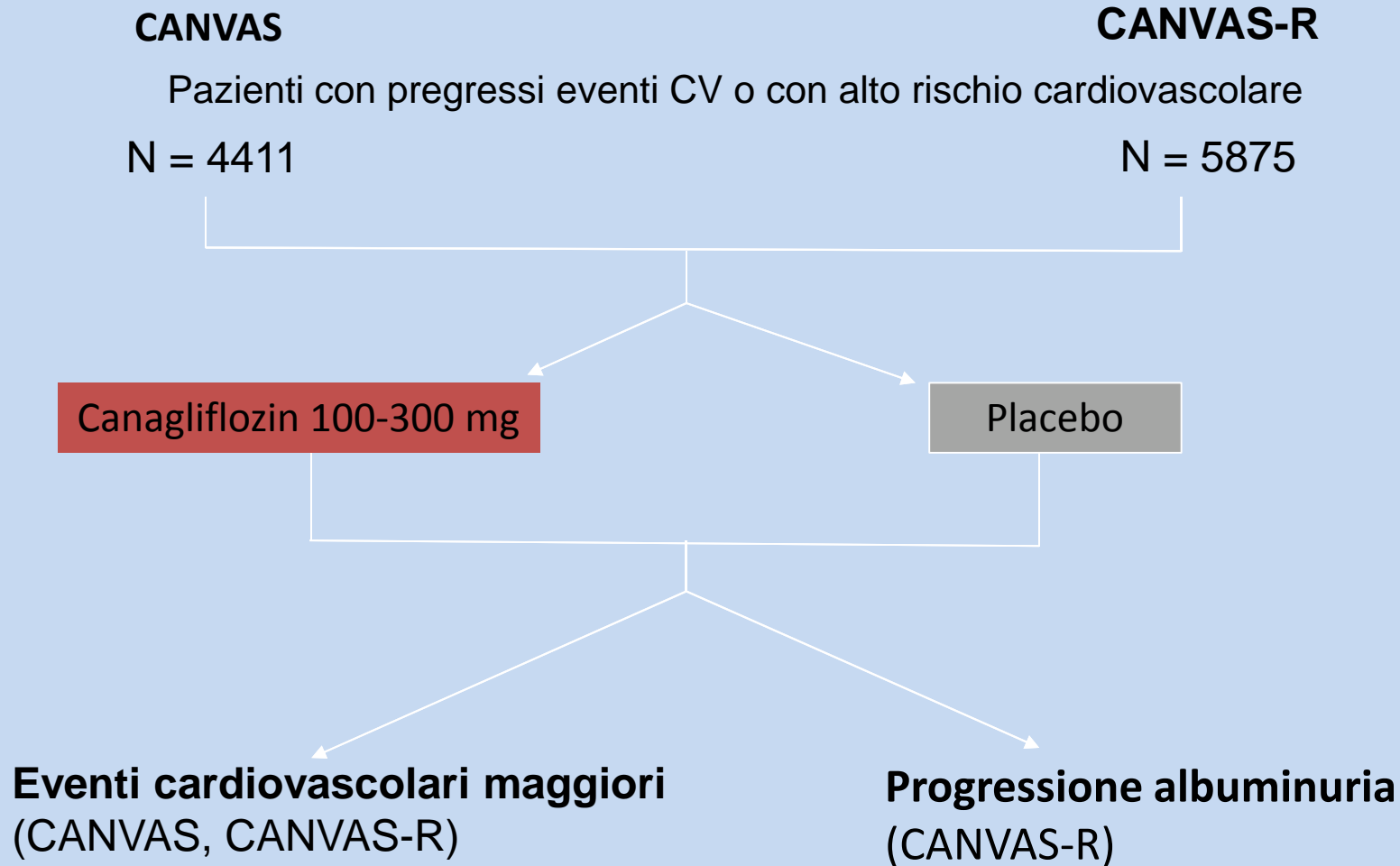
EMPA-REG OUTCOME

- Questo studio in pazienti diabetici con alto rischio CV ha dimostrato una riduzione dell'end-point primario "Morte CV" per eventi maggiori quali IMA non fatale, Stroke non fatale;
- Riduzione delle ospedalizzazioni per Scompenso cardiaco

Studio EMPA-REG OUTCOME: eventi CV

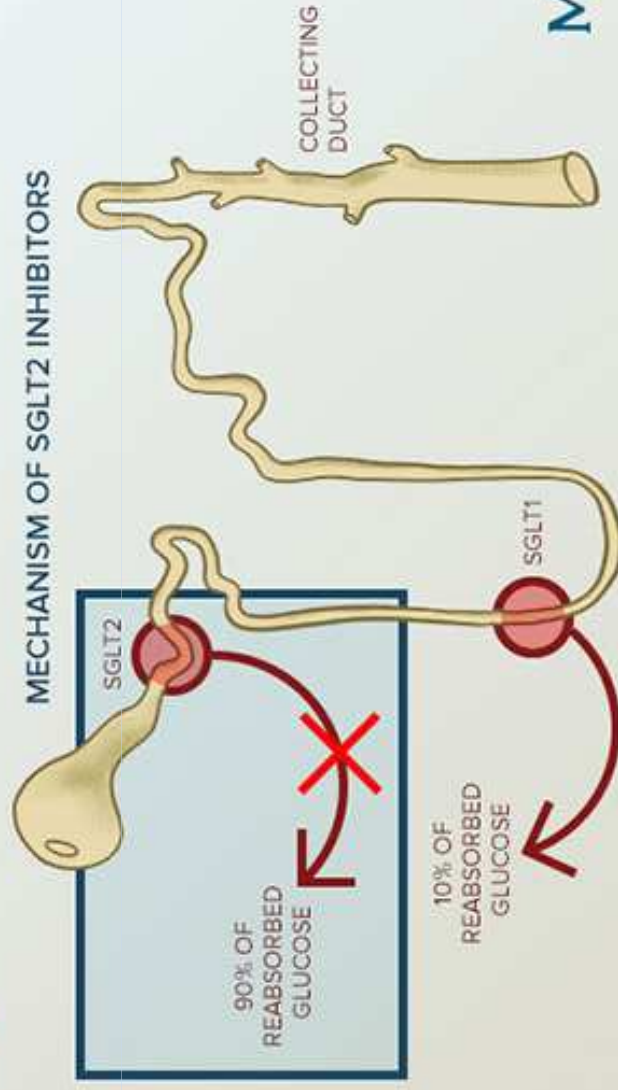


Studio di *outcome* CV con canagliflozin: CANVAS e CANVAS-R



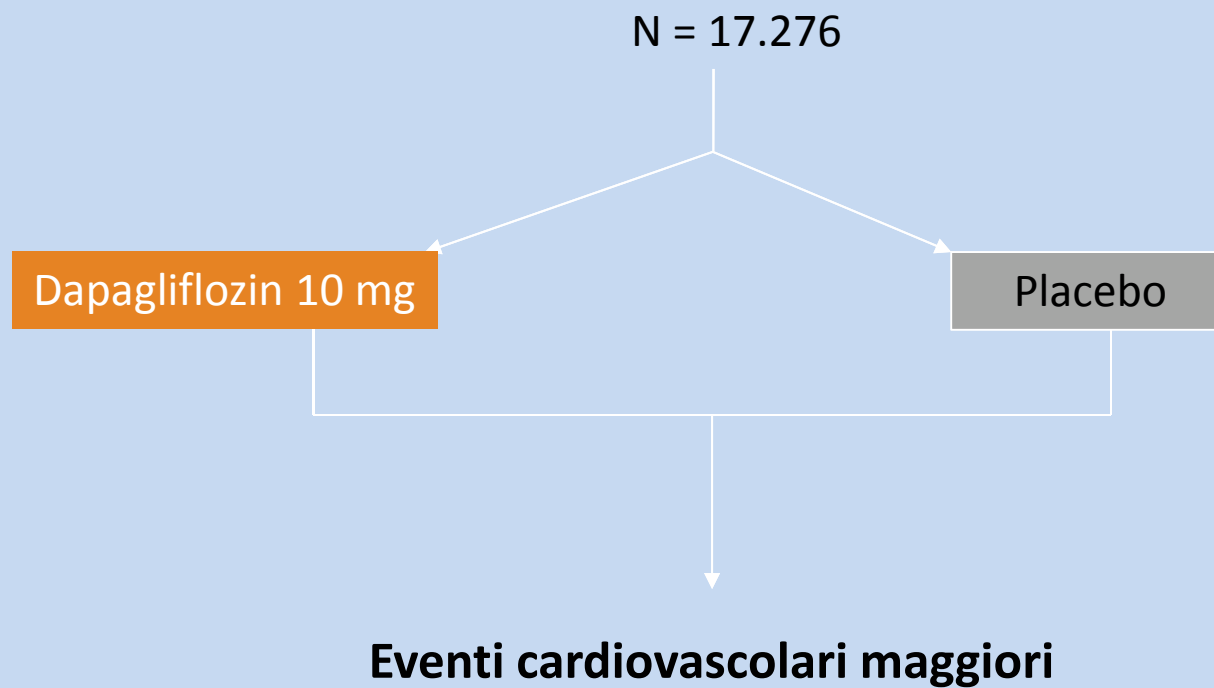
CANVAS TRIAL

Results of the CANVAS and CANVAS-R trials found that canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, reduced cardiovascular events by **14%** and cut the rate of renal decline by **40%**. However, it doubled the risk for lower limb amputations (**6.3 vs 3.4** cases per 1000 patient-years; hazard ratio, 1.97).



Studio di *outcome* cardiovascolare con dapagliflozin: DECLARE-TIMI58

Pazienti con pregressi eventi CV o con alto rischio cardiovascolare



Inibitori di SGLT2: modalità d'uso in pazienti anziani o nefropatici (RCP)

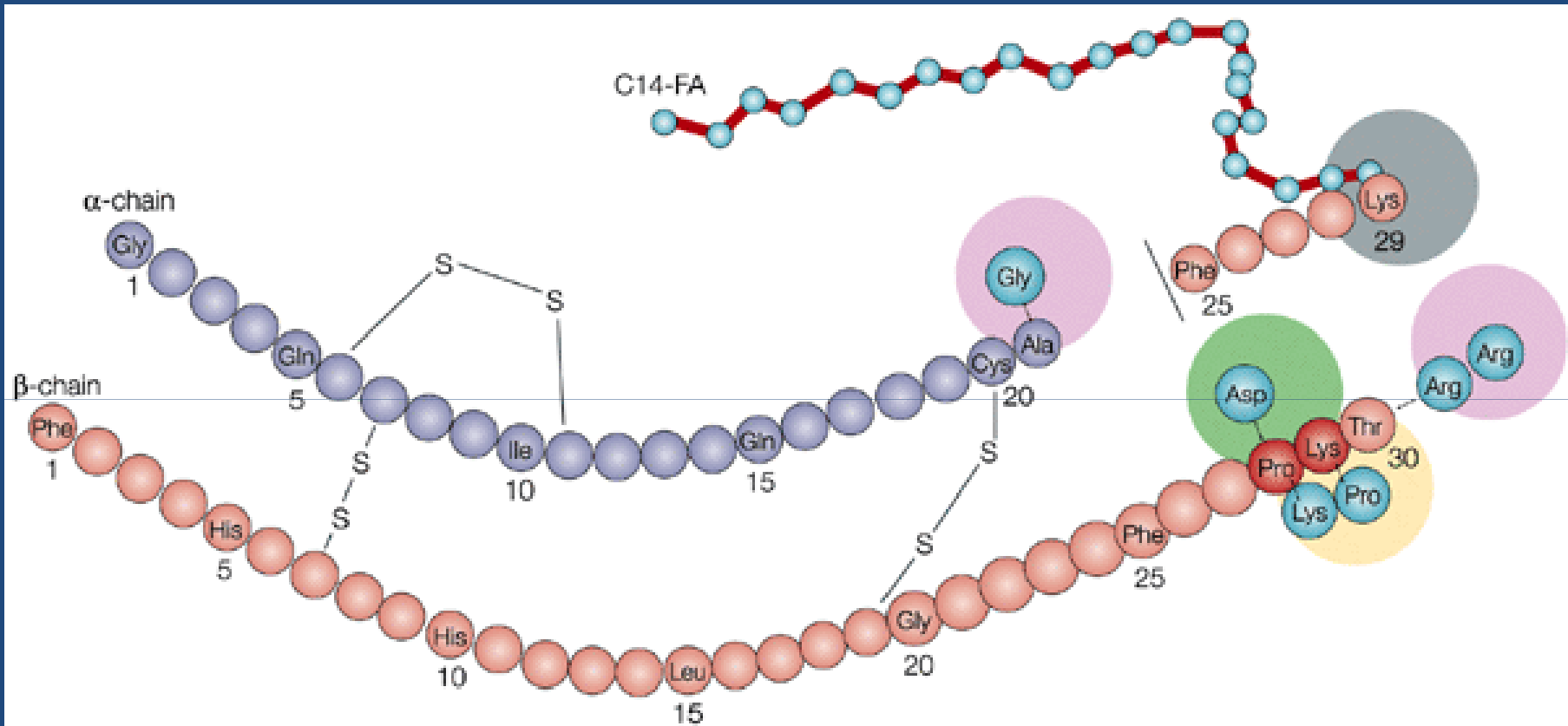
Farmaco	Pazienti anziani	Pazienti nefropatici
Canagliflozin (Invokana®)	<u>Età ≥ 65 anni</u> : tenere conto della funzionalità renale e del rischio di deplezione di volume	<u>eGFR < 60 ml/min/1,73 m²</u> : non raccomandato Nei pazienti che tollerano canagliflozin per i quali l'eGFR scende costantemente sotto i 60 ml/min/1,73 m ² , la dose di canagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 100 mg 1 volta al giorno fino a eGFR > 45 ml/min/1,73 m ²
Dapagliflozin (Forxiga®)	<u>Età ≥ 75 anni</u> : non raccomandato	<u>eGFR < 60 ml/min/1,73 m²</u> : non raccomandato
Empagliflozin (Jardiance®)	<u>Età ≥ 75 anni</u> : considerare un aumento del rischio di deplezione di volume <u>Età ≥ 85 anni</u> : non raccomandato	<u>eGFR < 60 ml/min/1,73 m²</u> : non raccomandato Nei pazienti che tollerano empagliflozin per i quali l'eGFR scende costantemente sotto i 60 ml/min/1,73 m ² o CrCl 60 ml/min, la dose di empagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg 1 volta al giorno fino a eGFR > 45 ml/min/1,73 m ²

SGLT2 Inhibitors Need Adequate Renal Function to Be Efficacious

Drug	Dosage and Administration
Canagliflozin	Not recommended if eGFR < 45
Dapagliflozin	Not recommended if eGFR < 60
Empagliflozin	Not recommended if eGFR < 45

Assess renal function before initiating SGLT2 inhibitor and periodically monitor thereafter.

Analoghi dell'insulina



Fast-acting analogues



Insulin lispro



Insulin aspart

Long-acting analogues

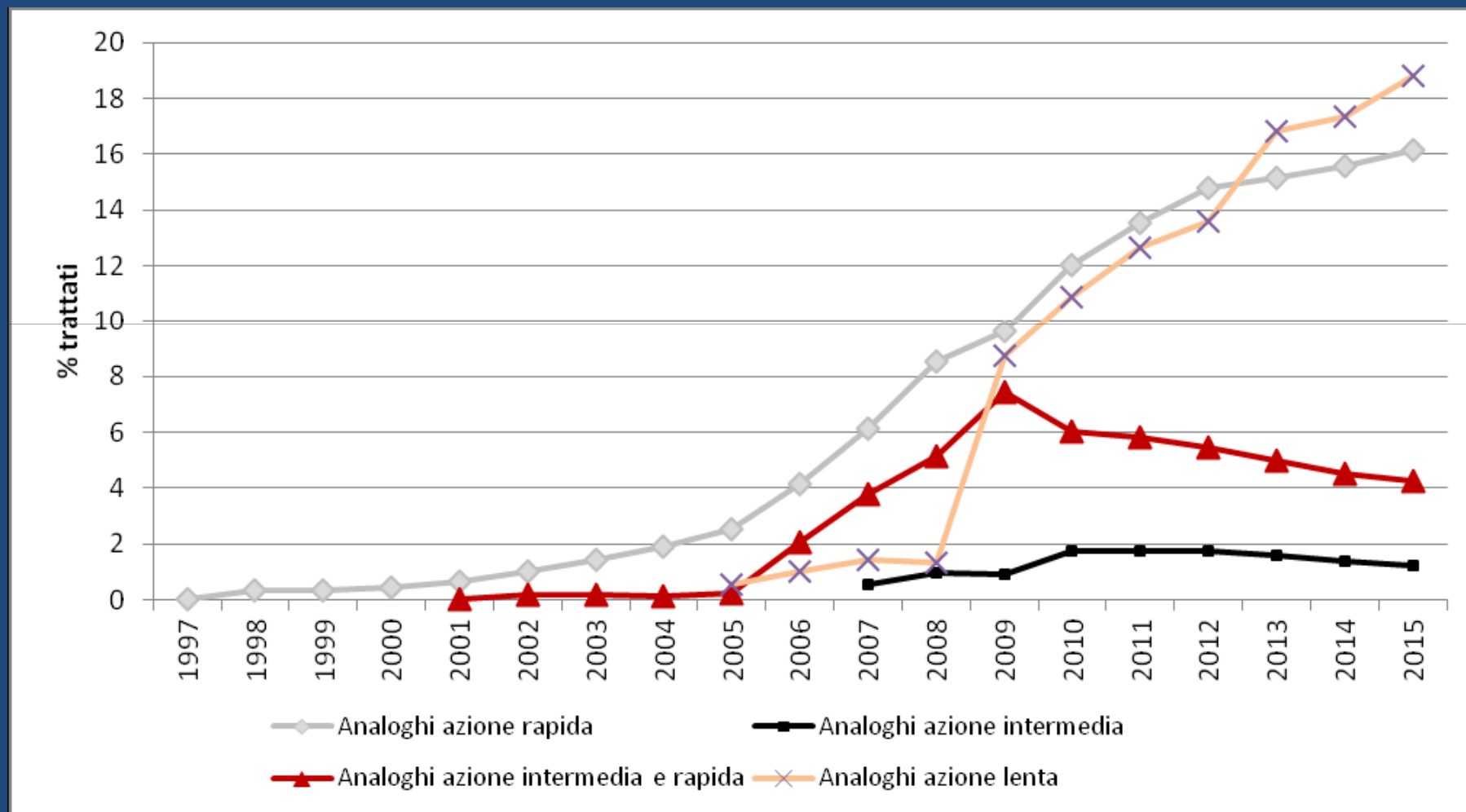


Insulin glargine



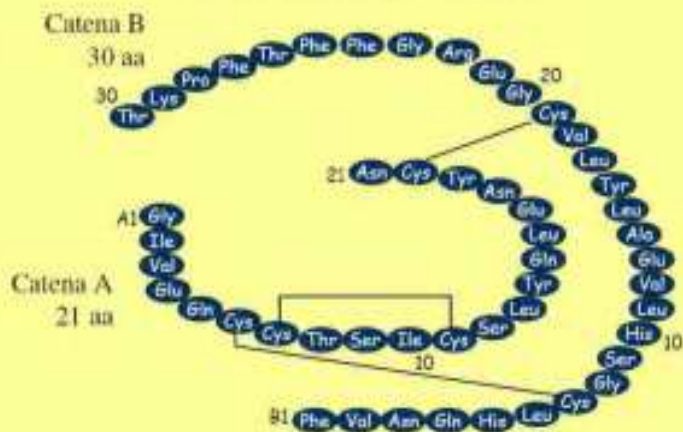
Detemir insulin

Andamento temporale dell'utilizzo degli Analoghi dell'insulina



Osservatorio ARNO Diabete Anziani 2017

Insulina Umana



Insulina Aspart (Novorapid)



Modifica
sequenza
catena B

Insulina Lispro (Humalog)



Insulina Glulisina (Apidra)



Indicazioni terapeutiche in sottogruppi di pazienti

APIDRA - Glulisina

HUMALOG - Lispro

NOVORAPID - Aspart

ANZIANO

Nei pazienti anziani con diabete mellito vi sono dati limitati di farmacocinetica.

Nell'RCP non sono riportati limiti di età in merito all'utilizzo di Humalog negli anziani.

Nell'RCP è citato uno studio di farmacocinetica e farmacodinamica condotto su 19 pazienti.

- 1 RCP Apidra
- 2 RCP Humalog
- 3 RCP Novorapid

Categorie speciali di pazienti

APIDRA - Glulisina

HUMALOG - Lispro

NOVORAPID - Aspart

INSUFFICIENZA EPATICA

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica ¹

La risposta glucodinamica all'insulina lispro **non è influenzata da un'insufficiente funzionalità epatica**. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile ²

In soggetti con disfunzione epatica moderata e grave la velocità di assorbimento risulta diminuita (da 50 fino a 85 minuti) e più variabile rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale ³

INSUFFICIENZA RENALE

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina vengono di solito mantenute nei pazienti che presentano una ridotta funzione renale ¹

La risposta glucodinamica all'insulina lispro **non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale** ²

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina aspart sono generalmente mantenute in pazienti con insufficienza renale. I dati nei soggetti con insufficienza renale moderata e grave sono limitati³

1 RCP Apidra

2 RCP Humalog

3 RCP Novorapid

Efficacia e sicurezza dell'insulina lispro pazienti geriatrici con diabete mellito tipo 2: una analisi retrospettiva di 7 RCT - *Safety data su ipoglicemia*

- Non sono state riscontrate differenze significative nella incidenza di episodi ipoglicemici tra 3 e 6 mesi nelle due fasce di età
- I tassi di episodi ipoglicemici erano simili in popolazione geriatrica e non geriatrica

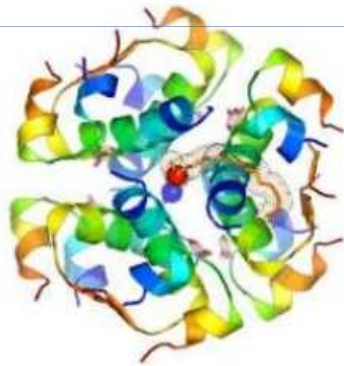
Table 5 Incidence and rate of hypoglycemic episodes

	All studies combined (up to month 3)		<i>p</i> value	Long-term studies combined (up to month 6)		<i>p</i> value
	Non-geriatric (<i>n</i> = 1,084)	Geriatric (<i>n</i> = 441)		Non-geriatric (<i>n</i> = 625)	Geriatric (<i>n</i> = 260)	
Overall incidence of hypoglycemic episodes, <i>n</i> (%)	659 (60.79)	241 (54.65)	0.828	368 (58.88)	131 (50.38)	0.941
Overall rate of hypoglycemic episodes per 30 days, mean (SD)	1.52 (2.81)	1.21 (2.47)	0.276	1.01 (1.99)	0.71 (1.67)	0.234

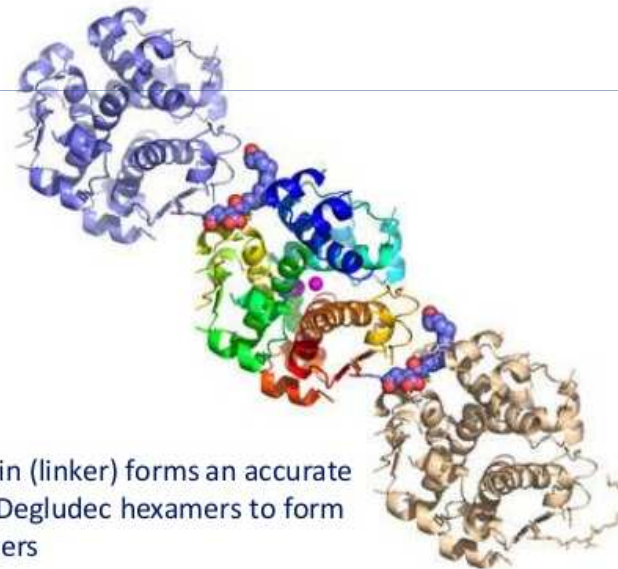
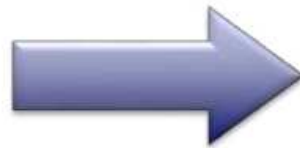
Insuline Long Acting: Degludec

Degludec:

Multi-hexamer formation key to protraction mechanism



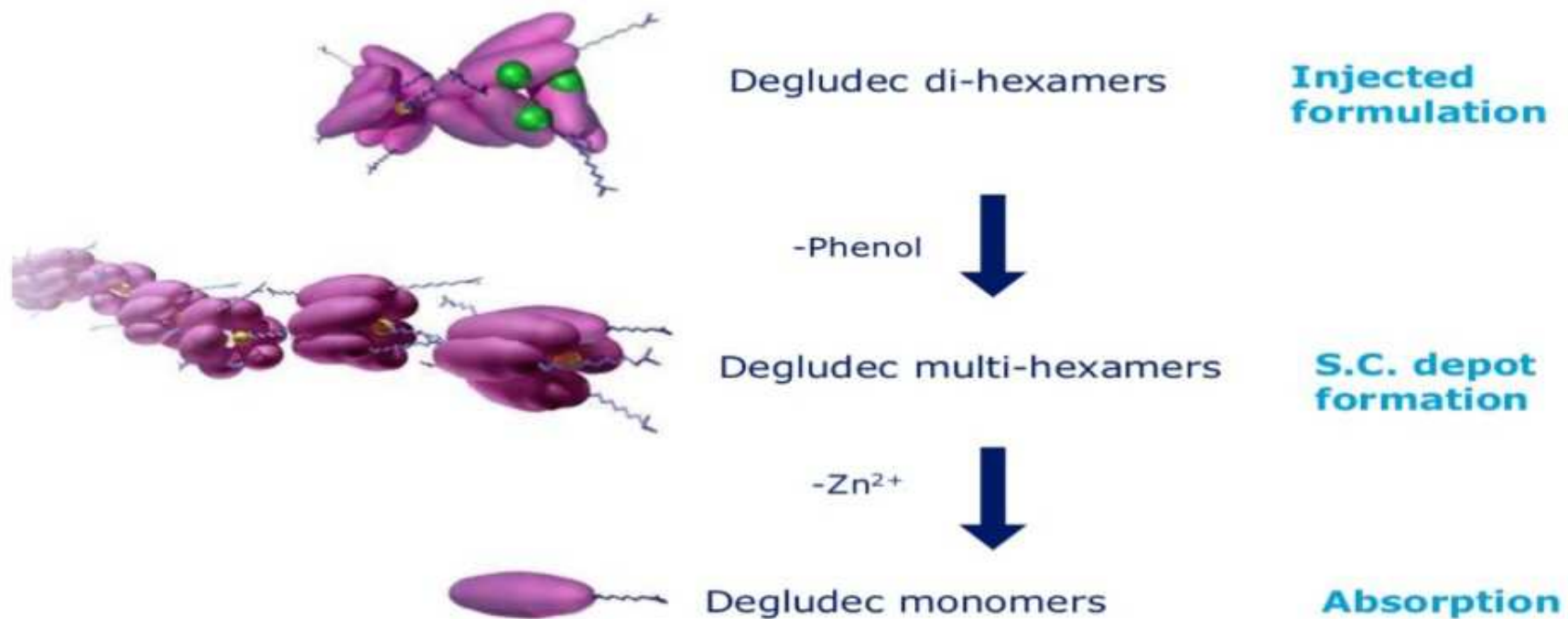
Degludec molecules form hexamers



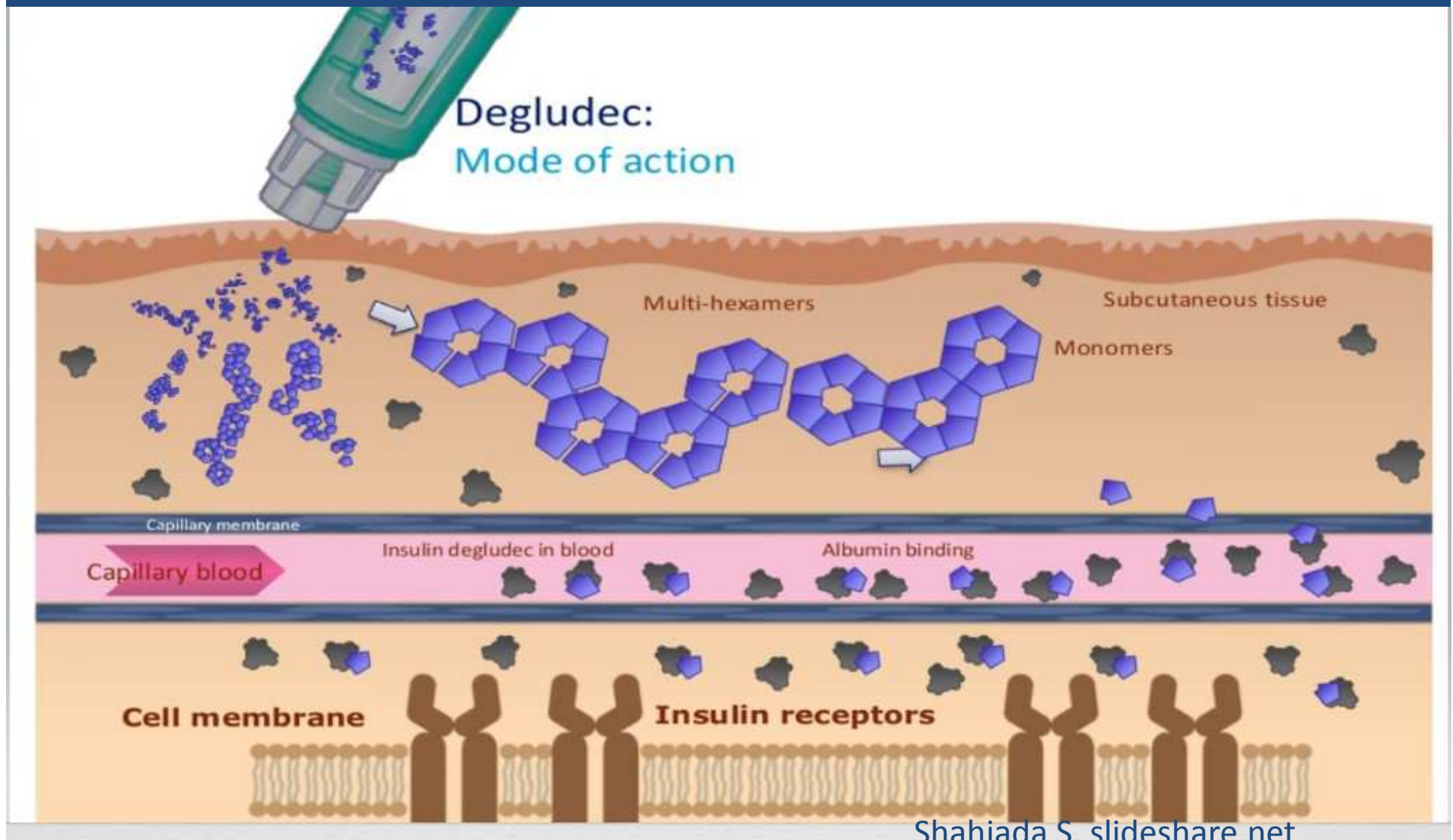
The side chain (linker) forms an accurate fit between Degludec hexamers to form multi-hexamers

Insuline Long Acting: Degludec

Degludec association
Proposed steps from injection
to absorption



Insuline Long Acting: Degludec



Comparison of various basal insulins

Insulin	NPH (Not truly basal)	Glargine	Detemir	Degludec
Structure	Crystalline suspension of human insulin with protamine and zinc	Addition of two and substitution of one amino acid	Addition of acylated fatty acid chain at B	Deletion of B30, addition of glutamic acid spacer and diacylated fatty acid chain at B29
Number of amino acids	51	53	51	50
Carbon in side chain	0	0	14	16
Mechanism of protraction	Less solubility in the extracellular fluid leads to slower absorption and a prolonged effect	Precipitation at acidic pH	Binding to albumin	Multihexamer chain formation
Terminal half life	Variable	12.5 hrs	12.5 hrs	25.1-25.4 hrs
Duration of action	13-20 hrs	Upto 24 hrs	Upto 18-23 hrs	Upto 42 hrs
Intra-patient glycemic variability	High	High	Low	Lowest
Exposure ratio: first 12 hrs to second 12 hrs after injection		60:40	50:50	50:50
Timing of administration	Once or twice or thrice daily	At the same time everyday	Once or twice daily	At any time, every day

Comparison of various basal insulins-2

Insulin	NPH	Glargine	Detemir	Degludec
Risk of hypoglycemia	Present	Low	Low	Least
Risk of nocturnal hypoglycemia	Present	Low	Low	Least
Risk of severe hypoglycemia	Present	Low	Low	Least
Injection site reactions	Lesser than glargine	Possible, because of acidic pH	Rare	Rare
Weight gain	Yes	Yes	No	Yes
Binding of IGF-1R (human insulin 100)		641±51	18±2	2
Binding affinity to insulin receptor (human insulin 100)		86±3	16±1	13-15
Use in renal impairment	Dose needs to be adjusted	Safe	Safe	Safe
Use in hepatic impairment	Dose needs to be adjusted	Safe	Safe	Safe
Miscibility with regular/rapid acting insulin	Can be mixed with soluble insulin without affecting absorption kinetics of either insulin	No	No	Yes
Miscibility with Glucagon like peptide - 1 receptor agonists		Yes	No	Yes

ADA-EASD Position Statement: Management of Hyperglycemia in T2DM

Injections

1

2

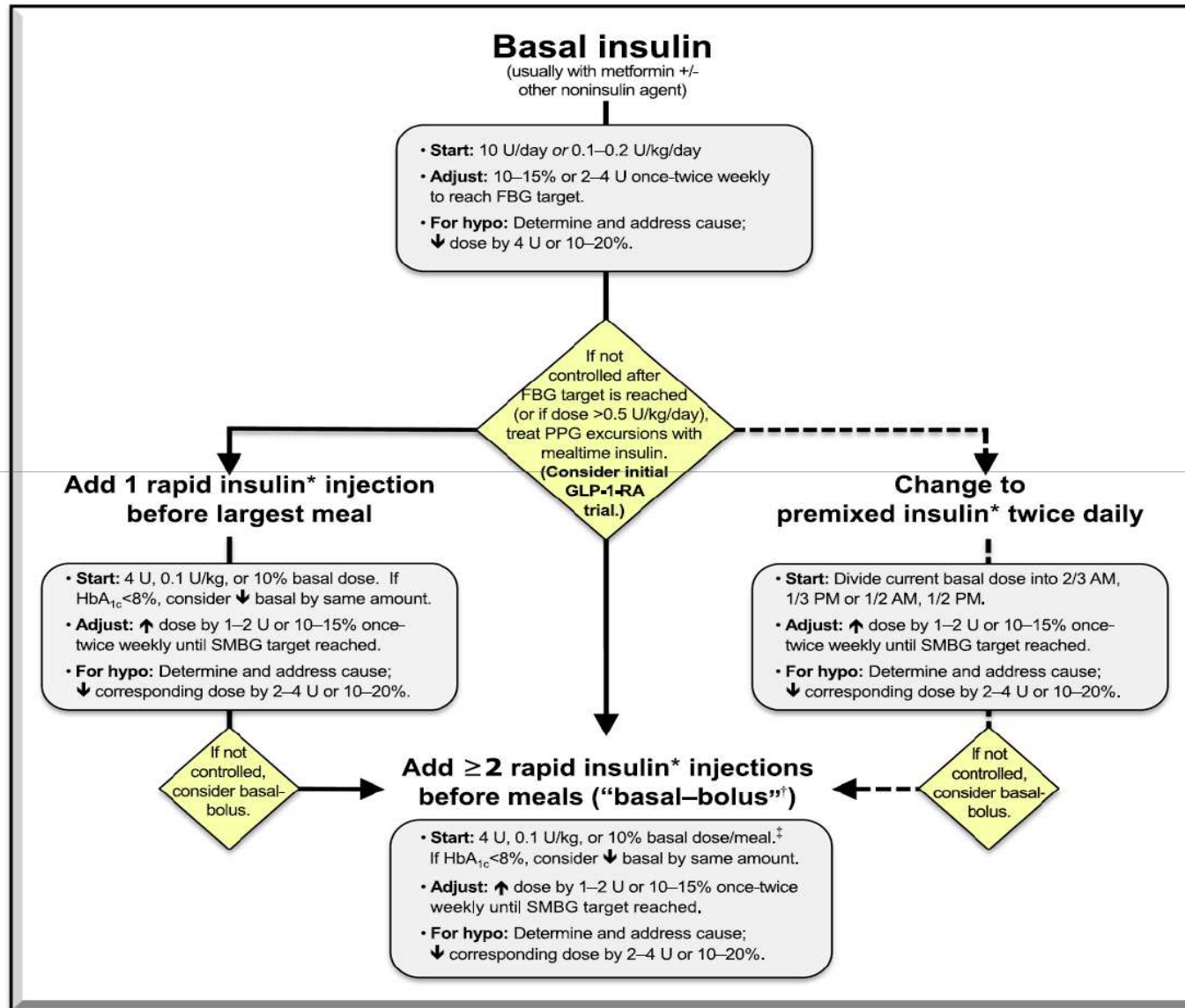
3+

Complexity

low

mod.

high



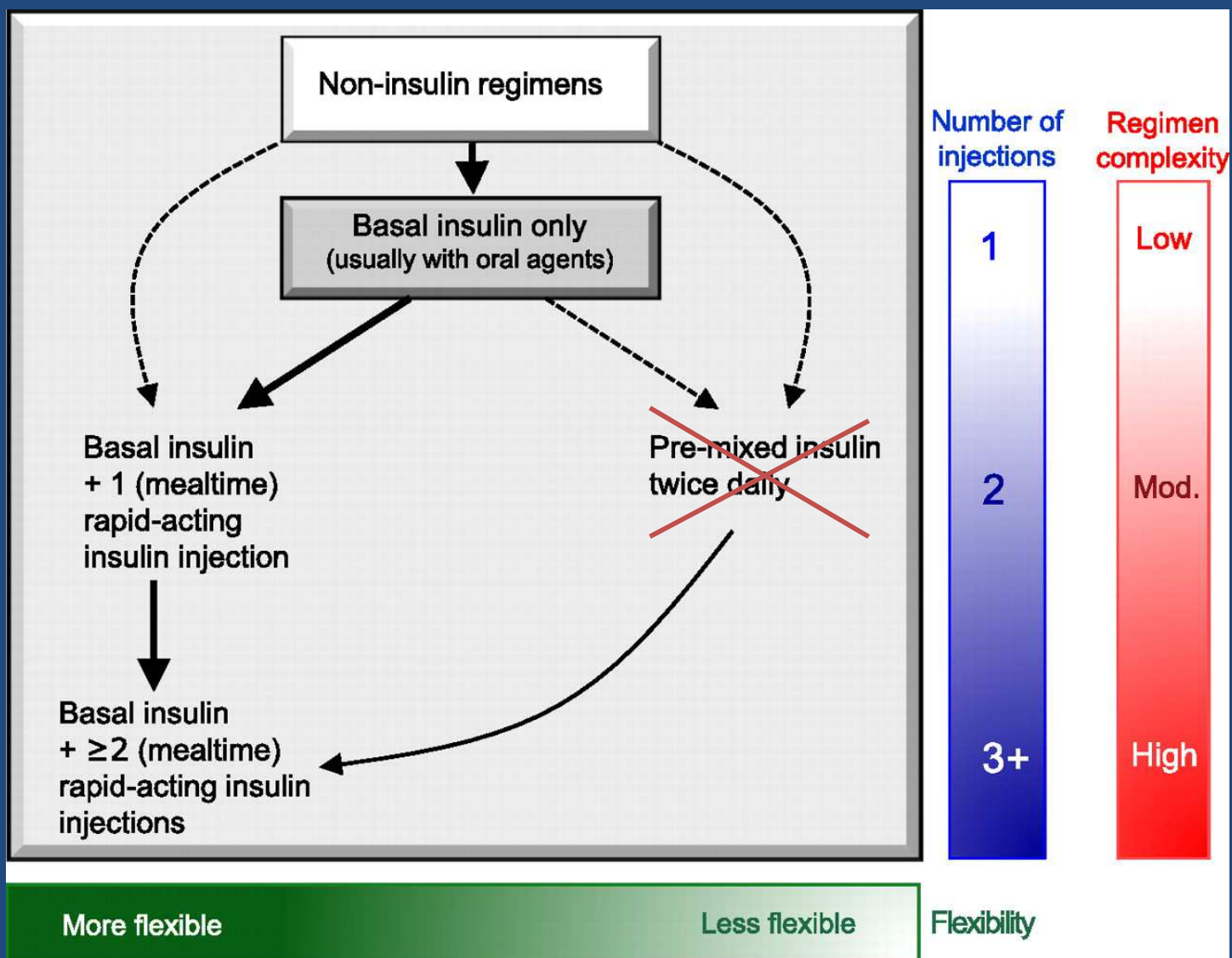
Flexibility

more flexible

less flexible

Diabetes Care
2015;38:
140–149

Sequential insulin strategies in type 2 diabetes.



Obiettivi glicemici nell'anziano

- Gli obiettivi glicemici devono essere individualizzati in funzione del farmaco utilizzato ed il potenziale rischio di ipoglicemia.

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

- In caso di utilizzo di farmaci a basso rischio di ipoglicemia (metformina, DPP4 inibitori, pioglitazone, SGLT-2 inibitori, agonisti del recettore del GLP-1 ed acarbosio o loro combinazioni) l'obiettivo di HbA1c è < 7,0 % (< 53 mmol/mol).

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

- Nei casi in cui risulti indispensabile l'utilizzo di farmaci a potenziale rischio di ipoglicemia (sulfoniluree, repaglinide, insulina o suoi analoghi), è appropriato un obiettivo meno restrittivo (HbA1c 7,0 – 7,5 %; 53 - 58 mmol/mol) che può essere più elevato (HbA1c 7,5 – 8,0 %; 58 - 64 mmol/mol) in presenza di fragilità

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

Obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 1 e 2

Standard di cura SID - AMD 2016

HbA_{1c} <53 mmol/mol (<7,0%)* (≤48 mmol/mol [≤6,5%] in singoli pazienti)

Glicemia a digiuno e preprandiale 70-130 mg/dl

Glicemia postprandiale[§] <160 mg/dl

* Facendo riferimento ai valori di 20-42 mmol/mol (4,0-6,0%) della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT.

[§] La misurazione della glicemia postprandiale deve essere effettuata tra 1 e 2 ore dopo l'inizio del pasto (IDF 2011).

Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA_{1c} ≤64 mmol/mol [≤8,0%]) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (>10 anni) soprattutto con precedenti di malattie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbidità. Questo è particolarmente appropriato se la terapia consta di farmaci che causano ipoglicemia.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La terapia ipoglicemizzante nel paziente anziano

Standard di cura SID - AMD 2016

Se in un soggetto anziano è indicata una terapia con antidiabetici orali, non è opportuno l'utilizzo di glibenclamide.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione A)

La gliclazide è la sulfonilurea da preferire, in quanto associata a un rischio minore di ipoglicemia.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

In diabetici anziani la metformina è utilizzabile con cautela fino a un VFG stimato di 30 ml/min/1,73 m², purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale; al di sotto di tali valori non è opportuno l'uso di metformina.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

In diabetici anziani trattati con metformina il controllo del filtrato glomerulare stimato dovrebbe essere effettuato almeno una volta all'anno e in occasione di ogni incremento posologico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Obiettivi glicemici nel paziente anziano

Standard di cura SID - AMD 2016

Il compenso glicemico e il trattamento ipoglicemizzante

Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati. Gli obiettivi di emoglobina glicata potranno essere ambiziosi (<7%-7,5%; 53-58 mmol/mol) per pazienti autosufficienti, in condizioni generali buone e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Negli anziani fragili (con complicanze, affetti da demenza, con pluripatologie, nei quali il rischio di ipoglicemia è alto e nei quali i rischi di un controllo glicemico intensivo superino i benefici attesi) è appropriato un obiettivo meno restrittivo (<8,0-8,5%; 64-69 mmol/mol).

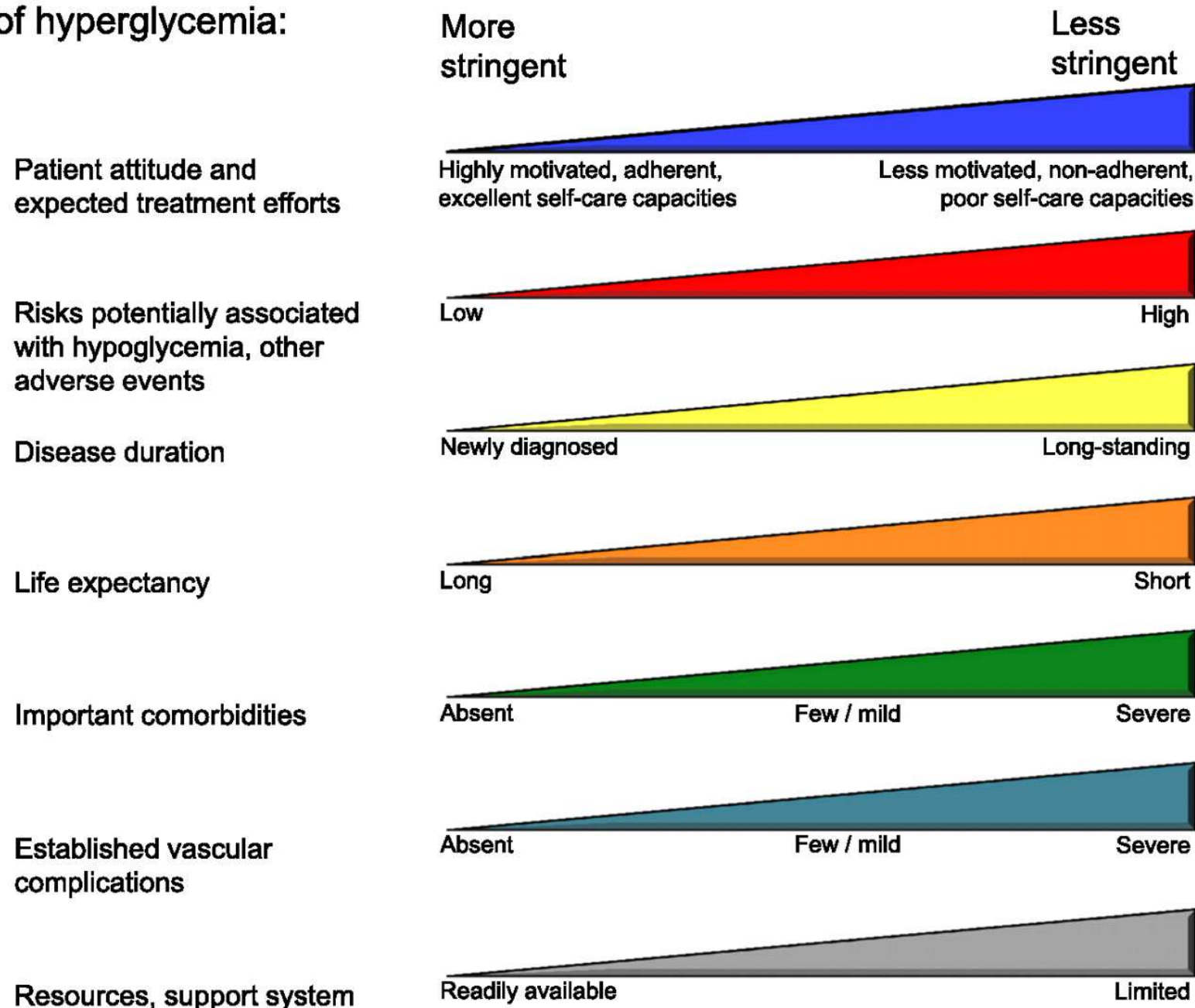
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Gli obiettivi metabolici vanno perseguiti in sicurezza, evitando o cercando di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia. Non è raccomandato il perseguimento di una glicemia a digiuno <108 mg/dl e si sconsiglia di iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente >126 mg/dl.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Criteri decisionali nella scelta del target glicemico appropriato

Approach to management of hyperglycemia:



Il pieghevole dell'Appropriatezza Terapeutica

Classe	Molecola	Efficacia su		Durata d'azione (ore)	Rischio ipoglicemico	Effetto sul peso corporeo	Via di eliminazione	Anziano >75 anni in buone condizioni generali
		PPG	PPG					
Inibitori α -glicosidasi	Acarbose	A	M	4	A in monoterapia	↔	I	I
	Metformina	M	L	7-12	A in monoterapia	↓	R	C se IRC o altre cause di accumulo lattato
Secretagoghi	Pioglitazone	M	L	24-30	A in monoterapia	↑	SGE + R minimo	C
	Glibenclamide	M	M/F	20-24	G	↑	R	S
	Gliclazide	M	M/F	10-15 (24 se RM)	M in assenza di alcuni determinanti	↑	R	C
	Glimepiride	M	M/F	24	G	↑	R + F	C
GLP1-RA	Glipizide	M	M	12-14	M in assenza di alcuni determinanti	↑	R	C
	Gliquidone	M	M	8-10	M in assenza di alcuni determinanti	↑	F	C
	Repaglinide	L	F	6-8	M in assenza di alcuni determinanti	↑	F	C per mancanza di evidenza
	Exenatide BID	M	F	2-4	A in monoterapia	↓	R	C per mancanza di evidenza
Inibitori DPP-4	Exenatide LAR	F	M	4-8 giorni	A in monoterapia	↓	R	C per mancanza di evidenza
	Liraglutide	F	M	10-14	A in monoterapia	↓	R + F + SGE	C per mancanza di evidenza
	Lixisenatide	M	M/F	3-4	A in monoterapia	↓	R	C per mancanza di evidenza
	Sitagliptin	M	M/F	8-14	A in monoterapia	↔	R	I
SGLT2 inibitori	Vildagliptin	M	M/F	2-3	A in monoterapia	↔	R	I
	Saxagliptin	M	M/F	2,2-3,8	A in monoterapia	↔	R	I
	Linagliptin	M	M/F	10-40	A in monoterapia	↔	R	I
	Alogliptin	M	M/F	12-21	A in monoterapia	↔	R	I
SGLT2 inibitori	Canaglifozin	M	M/F	12,9	A in monoterapia	↓	SGE + R	C
	Dapaglifozin	M	L	10,6-13,1	A in monoterapia	↓	R + SGE	S
	Empaglifozin	M	L	13,1	A in monoterapia	↓	R + SGE	C

A (= assente)
L (= lieve)
M (= moderata)
F (= forte)

L (= lieve)
M (= moderata)
G (= grave)

↑ (= aumento)
↔ (= neutro)
↓ (= riduzione)

F (= fegato)
R (= rene)
SGE (= sistema gastroenterico)

I (= indicato)
S (= sconsigliato)
C (= da utilizzare con qualche cautela)

Giudizio incerto perché la letteratura in merito è scarsa

GLP1- RA = agonisti recettoriali del GLP1

Nota: in riferimento alla nota "M in assenza di alcuni determinanti" si intende che il rischio diventa grave in presenza di determinanti quali basso grado di educazione, nefro- o epatopatia o altro fattore che nel caso specifico risulta clinicamente rilevante.

Il pieghevole dell'Appropriatezza Terapeutica

Classe	Molecola	Epatopatia			Nefropatia con GFR mL/min:				Cardiopatia			Altre contro-indicazioni	Effetti collaterali (vedi legenda)
		Child A	Child B	Child C	> 60	60-30	< 30	Dialisi	Assente	CHD	NYHA		
Insulino-sensibilizzanti	Metformina	OK	No	No	Si	Ridurre dose	No	No	OK	OK	II-IV	IR	GE, S
	Pioglitazone	OK	Attenzione	No	Si	Si	Si	No	OK	OK	No	V	OS, V, C, F, O
	Acarbose	OK	Attenzione	No	Si	Si	No	No	OK	OK	OK	GE	GE
Secretagoghi	Glibenclamide	OK	Attenzione	No	OK	Attenzione	No	No	OK	OK	Attenzione	-	E (deficit G6PD)
	Glicazide	OK	Attenzione	No	OK	Attenzione	No	No	OK	OK	OK	-	E (deficit G6PD)
	Glimepiride	OK	Attenzione	No	OK	Attenzione	No	No	OK	OK	OK	-	E (deficit G6PD)
	Glipizide	OK	Attenzione	No	OK	Ridurre dose, monitoraggio	No	No	OK	OK	OK	-	Insufficienza surrenalica; E (deficit G6PD)
GLP1 -RA	Gliquidone	OK	Attenzione	No	OK	Ridurre dose	No	No	OK	OK	Attenzione	-	Insufficienza surrenalica; E (deficit G6PD)
	Repaglinide	OK	Ridurre dose	No	OK	Attenzione	Attenzione	No	OK	OK	OK	-	-
	Exenatide BID	OK	OK	OK	OK	5 mg	No	No	OK	OK	OK	GE	GE
	Exenatide LAR	OK	OK	OK	OK	No	No	No	OK	OK	OK	GE	GE
	Liraglutide	OK	No	No	OK	OK	No	No	OK	OK	III e IV lim	GE	GE
	Lixisenatide	OK	OK	OK	OK	Attenzione	No	No	OK	OK	OK	GE	GE
	Sitagliptin	OK	OK	No	100 mg	50 mg	25 mg	25 mg	OK	OK	OK*	-	RF, cefalea
	Vildagliptin	OK	No	No	100 mg	50 mg	50 mg	50 mg c lim	OK	OK	IV No*	-	vertigini
	Saxagliptin	OK	OK	No	5 mg	2.5 mg	2,5 mg c lim	No	OK	OK	III e IV c*	-	D, vertigini
	Linagliptin	OK	OK	OK	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	OK	OK	OK*	-	Rari
Inibitori DPP-4	Alogliptin	OK	OK	No	25 mg	12,5 mg	6,25 mg	6,25 mg	OK	OK	OK*	-	RF, cefalea
	Canaglifozin	OK	OK	No	OK	GFR 60-45 dose max 100 mg	GFR < 45 No	No	OK	OK	OK	-	Infezioni genito-urinarie deplezione di volume
	Dapaglifozin	OK	OK	Ridurre dose	OK	No	No	No	OK	OK	OK	V	Infezioni genito-urinarie deplezione di volume
SGLT2 inibitori	Empaglifozin	OK	OK	No	OK	GFR 60-45 dose max 10 mg	GFR < 45 No	No	OK	OK	OK	-	Infezioni genito-urinarie deplezione di volume

Giudizio incerto perché la letteratura in merito è scarsa

c lim = occorre cautela perché l'esperienza è limitata; III e V c = in III e IV classe NYHA occorre cautela; III e IV lim = in III e IV classe NYHA l'esperienza è limitata

IR (= insufficienza respiratoria); RF (= rinfaringite); F (= fegato); R (= rene); C (= cuore); D (= derma); GE (= gastroenterico); OS (= osso); O (= occhio); S (= sangue); V (= vescica); P (= pancreas)

* Si rimanda al testo per i particolari

Mono-therapy

- Efficacy*
- Hypo risk
- Weight
- Side effects
- Costs*

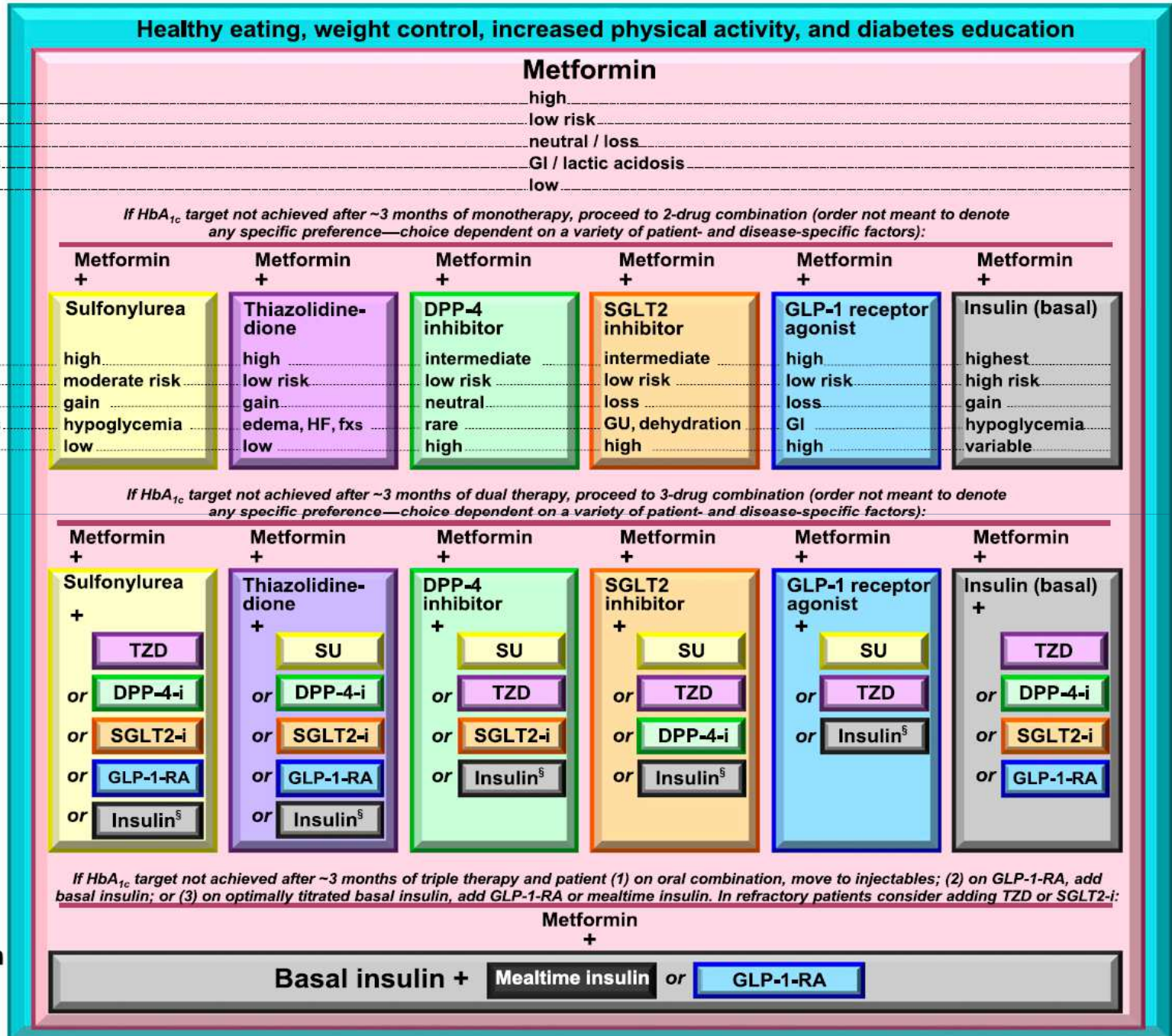
Dual therapy†

- Efficacy*
- Hypo risk
- Weight
- Side effects
- Costs*

Triple therapy

Diabetes Care 2015;38: 140–149

Combination injectable therapy‡



...Ringraziamenti