

CORSO SID

"Inquadramento e Strategie Terapeutiche dell'Anziano Diabetico"

Rischio di Ipoglicemia

Annalisa Natalicchio

**Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche
Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi**



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO**

**VITO WOKO
DEGLI STUDI DI BARI**

Napoli, 24 ottobre 2017

Inquadramento e strategie terapeutiche nel diabete dell'anziano

Napoli 24 ottobre 2017

Il /la dr./sa Annalisa Natalicchio dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

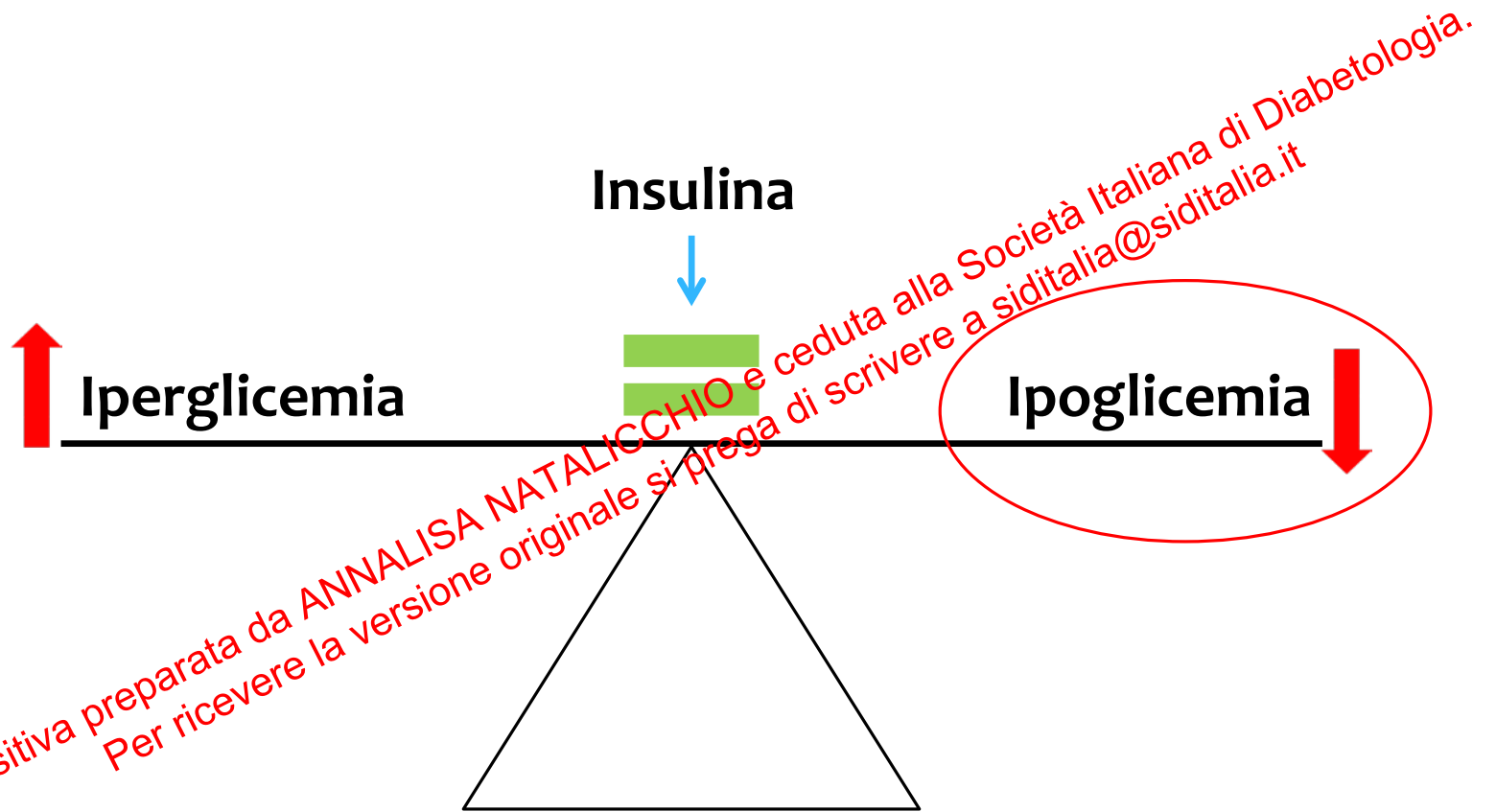
- Astra Zeneca
- Sanofi

-

-

Diapositiva preparata da ANNALISA NATALICCHIO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Il Controllo Glicemico



Che cos'è l'Ipoglicemia?

“Hypoglycemia is a common and potentially dangerous side effect of some medications used for type 2 diabetes. The risk of hypoglycemia should always be considered when selecting and implementing a therapy, with a ***focus on the individual***”.

Diapositiva preparata da ANMIA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Ipoglicemia:

Definizione American Diabetes Association-ADA

Triade di Whipple:

- Sintomi autonomici (palpitazioni, tremori, fame e sudorazione) e neuroplegici (cambiamenti comportamentali che includono anche aggressività, difficoltà di pensiero e/o confusione mentale fino ad arrivare a coma e morte);
- Presenza di bassi livelli di glucosio nel sangue;
- Risoluzione della sintomatologia a seguito della somministrazione di glucosio per os o endovena.

ADA. Diabetes Care 28: 1245-1249, 2005

**Qualsiasi episodio di riduzione del tasso glicemico
che espone il paziente a rischio**

Valori di Glicemia che Definiscono un'Ipoglicemia

Il **valore soglia** di glucosio al quale un individuo percepisce l'ipoglicemia è **variabile**; questa variabilità dipende principalmente dal compenso glicemico del soggetto in quel dato momento e da episodi di ipoglicemia che si sono verificati nel periodo precedente.

Amiel SA, et al. Diabetes 37: 901-907, 1998

Dagogo-Jack SE, et al. J Clin Invest 91: 819-828, 1993

Davis SN, et al. Diabetes 46: 1328-1335, 1997

Heller SR, et al. Diabetes: 40: 223-226, 1991

Boyle PJ, et al. New Engl J Med 318: 1487-1492, 1998

La soglia di ipoglicemia è stata fissata ad un valore di glucosio

$\leq 70 \text{ mg/dL}$ ($\leq 3,9 \text{ mmol/L}$)

Risposte Fisiologiche alla Riduzione del Glucosio Ematico

Risposta	Soglia glicemica mg/dl	Ruolo prevenzione o correzione ipoglicemia
Riduzione insulina	80-85	Prima difesa contro l'ipoglicemia
Aumento glucagone	65-70	Seconda difesa
Aumento epinefrina	65-70	Terza difesa, critica quando il glucagone è deficiente
Aumento cortisolo e GH	65-70	Coinvolti, non critici
Sintomi	50-55	Immediato comportamento di difesa (ingestione cibo)
Riduzione attività cognitiva	<50	Compromissione comportamento di difesa

Depositata presso la Società Italiana di Diabetologia.
 Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@sidiitalia.it
 ANALISA NATALICCHIO e cedere alla Società Italiana di Diabetologia.

Categorie a Rischio

- Bambini

- **Anziani**

- Nel 2030 i diabetici oltre i 65 anni supereranno il 36%;
- Complicanza metabolica più frequente;
(ogni giorno 270 diabetici over 65 sono ricoverati per ipoglicemia grave)
- Nell'anziano le conseguenze dell'ipoglicemia sono più pericolose.

Diapositiva preparata da ANNA ISA NATALICCHIO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Il Diabetico Anziano: un Paziente Fragile

Perché il paziente diabetico anziano è un paziente fragile e vulnerabile all'ipoglicemia?

- Politrattati farmacologicamente;
- Risposta contro-regolatoria all'ipoglicemia scadente o del tutto compromessa:

I. Risposta secretoria del glucagone e del GH;

Meneilly, et al. Diabetes 43: 403-410, 1994

II. Risposta adrenergica

III. Se gastro recisi, compromessa anche la risposta delle incretine.

Burge MR, et al. J Clin Endocrinol Metab 86: 5471-5478, 2001

Condizioni che possono aumentare il rischio di ipoglicemie sono:

- Ricerca di un controllo glicemico troppo stringente;
- Politerapia (sulfoniluree, insulina, glinidi);
- Deficit cognitivo;
- Insufficiente comprensione da parte del paziente e/o caregiver;
- Errori nell'assunzione degli antidiabetici orali;
- Incapacità di valutare il rapporto CHO/attività fisica;
- Malnutrizione o scarsa alimentazione;
- Ridotta efficienza dei meccanismi contro-regolatori;
- IRC, insufficienza epatica severa;
- Neuropatia autonoma;
- Ospedalizzazione recente.

Diapositiva preparata da ANALISA NATALIO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Conseguenze dell'Ipoglicemia nell'Anziano

- Inerzia clinica;
- Aumento ponderale dovuto a «defence eating»;
- Cadute, traumi contusivi;
- Perdita di coscienza;
- Coma;
- Aumentato rischio di incidenti stradali;
- Aumentato rischio di crisi comiziali;
- Aumentato rischio di demenza;
- Complicanze cardiovascolari;
- Riduzione della qualità di vita;
- Ospedalizzazione;
- Morte.

Deposita preparata da ANNALISA NATALICCHIO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Importanza di Evitare l'Ipoglicemia

Eventi Cardiovascolari

Variables	Stroke		CHD		CVD		Death	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Hypertension, yes versus no	1.61	1.39–1.86	1.53	1.31–1.78	1.95	1.78–2.13	1.28	1.07–1.54
Atrial fibrillation, yes versus no	1.26	0.63–2.52	1.49	0.79–2.81	1.57	1.12–2.48	0.93	0.43–2.01
Dyslipidemia, yes versus no	0.88	0.75–1.05	1.33	1.12–1.57	1.01	0.91–1.11	0.73	0.59–0.91
Liver cirrhosis, yes versus no	0.60	0.31–1.16	0.60	0.30–1.19	1.49	1.09–2.05	2.28	1.32–3.93
Renal disease, yes versus no	1.26	0.97–1.63	1.36	1.17–1.91	1.79	1.54–2.08	2.01	1.52–2.65
Mental disease, yes versus no	1.12	0.93–1.35	1.04	0.86–1.26	1.03	0.92–1.16	1.12	0.83–1.43
Previous cancer, yes versus no	0.66	0.43–1.01	0.58	0.36–0.92	1.03	0.81–1.31	2.03	1.36–3.02
Previous stroke, yes versus no	4.26	1.15–5.43	0.76	0.56–1.03	1.42	1.19–1.69	1.26	0.91–1.74
Heart disease, yes versus no	1.13	0.85–1.52	4.73	3.68–6.08	1.96	1.64–2.34	1.30	0.94–1.79
High social economic status	1.94	0.81–1.09	0.91	0.78–1.05	0.96	0.87–1.04	0.58	0.48–0.71
Good compliance	1.15	0.97–1.36	1.06	0.90–1.25	1.14	1.03–1.26	1.21	0.98–1.49
Insulin	1.63	1.29–2.07	1.54	1.21–1.95	1.74	1.51–2.01	1.74	1.34–2.27
Sulfonylureas	1.17	1.00–1.37	1.30	1.11–1.53	1.34	1.22–1.47	1.38	1.14–1.67
Mild hypoglycemia	1.92	1.60–2.31	1.76	1.46–2.13	2.21	1.98–2.47	2.70	2.19–3.33
Severe hypoglycemia	1.64	1.29–2.07	1.63	1.28–2.08	2.26	1.93–2.65	2.18	1.66–2.88

Good compliance of treatment here is proportion of days covered >80%. High social economic status here is salary of the insured more than the median (16,500 new Taiwan dollars).

Importanza di Evitare l'Ipoglicemia

Costo delle Ospedalizzazioni in Italia

- Circa 3,000,000 di soggetti con diabete mellito
- Circa 16,000 ricoveri l'anno per ipoglicemia severa
- Spesa complessiva di circa € 48,000,000 l'anno

Diapositiva preparata da ANNALISA NATALICCHIO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Conseguenze dell'Ipoglicemia nell'Anziano

In considerazione delle gravi conseguenze dell'ipoglicemia nel paziente anziano, ha assunto un ruolo preminente nel determinare gli obiettivi di cura.

Diapositiva preparata da ANNALISA NATALICCHIO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Categorizzazione del Paziente

L'approccio clinico al trattamento del diabete è reso complesso dall'eterogeneità dei soggetti anziani affetti da diabete mellito. È pertanto necessaria una categorizzazione:

- **Il paziente INDIPENDENTE:**

- i. No deterioramento delle attività di base della vita quotidiana;
- ii. Non si avvale di caregivers;
- iii. Il diabete è la patologia principale ma presenta comorbidità;

- **Il paziente DIPENDENTE:**

- i. Perdita delle normali attività quotidiane;
- ii. Richiesta attenzione medica e sociale;
- iii. Probabilità di dover accedere alle cure domiciliari;

- **Il paziente a FINE VITA:** aspettativa di vita < 1 anno.

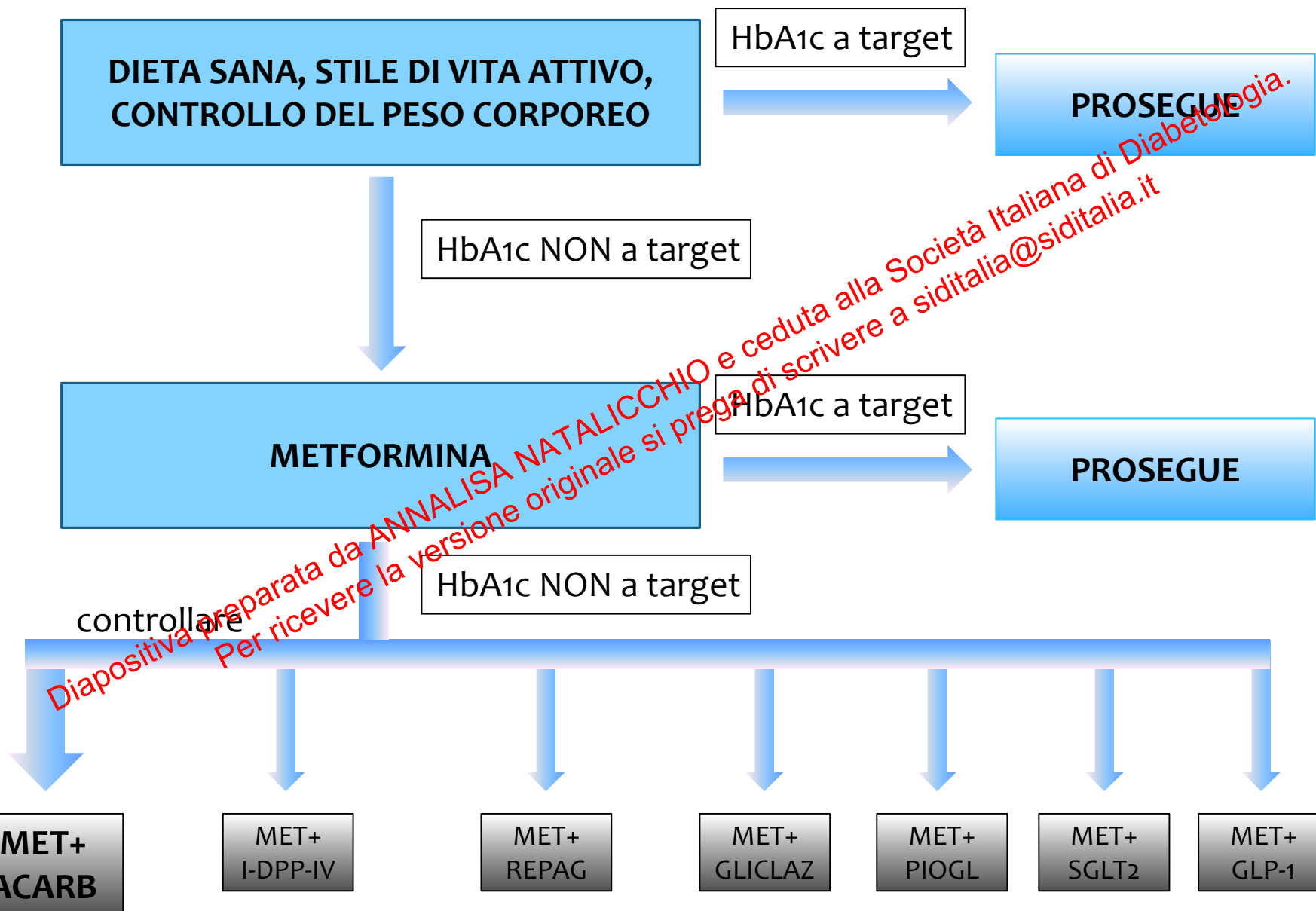
Obiettivi della Terapia nel Paziente Anziano

- Prevenire le ipoglicemie;
- Controllo dell'iperglicemia;
- Mantenimento di un buon stato di salute;
- Migliore qualità di vita possibile;
- Prevenzione e trattamento delle complicanze;
- Gestione delle comorbidità.

Come osservato negli studi **ACCORD**, **ADVANCE** e **VAST**, un controllo glicemico troppo stringente sembra esporre ad un aumentato rischio di ipoglicemie severe, ritenute responsabili della mancata riduzione di eventi cardiovascolari.

Diapositiva preparata da ANNALISA NATALICCHIO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Cosa Preferire nell' Anziano Diabetico



Antidiabetici e Rischio di Ipoglicemie

Farmaco	Rischio di Ipoglicemie	Limite di Eta' (anni)
Metformina	Basso	Non presente
I-DPP-IV	Basso	Fino a 75
Vildagliptin e Sitagliptin	Basso	anche > 75
Acarbosio	Basso	Non presente
SU	Medio/elevato	Non presente
Glinidi	Medio/elevato	Fino a 75
Pioglitazone	Basso, ma ↑ di peso	Non presente
Gliflozine	Basso	Fino a 75
Agonisti del GLP-1	Basso	Fino a 75 Non presente

Diapositiva preparata da ANNALISA NATALICCHIO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Terapia Insulinica

Il ricorso alla terapia insulinica nel paziente anziano è correlato al decadimento della funzione renale, al fallimento della terapia con antidiabetici orali e al concomitante trattamento con steroidi.

Diapositiva preparata da ANNALISA NATALICCO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

INSULINA BASALE
(+O- Metf o altri ADO)

INIZIO:
10U/die di basale o 0,1-0,2 U/Kg/die

TITOLAZIONE:
+10-15% o +2-4U due volte a settimana

SE IPOGLICEMIA:
-4U o -10-20%

HbA1c a target

PROSEGUE

HbA1c NON a target

**+1 INSULINA RAPIDA
AL PASTO PRINCIPALE**

INIZIO:
4U rapida o 0,1U/Kg

AGGIUSTARE:
+1-2U o +10-15%

SE IPOGLICEMIA:
-2-4U o -10-20%

HbA1c a target

PROSEGUE

**PREMISCELATA
2 VOLTE AL GIORNO**

INIZIO:
2/3 di dose al mattino, e 1/3 sera oppure ½ e ½

AGGIUSTARE:
+1-2U o +10-15% due volte a settimana

SE IPOGLICEMIA:
-2-4U o -10-20%

HbA1c NON a target

BASAL BOLUS

INIZIO:
4U rapida per ciascun pasto o 0,1U/Kg in aggiunta alla basale

AGGIUSTARE:
+1-2U o +10-15%

SE IPOGLICEMIA:
-2-4U o -10-20%

HbA1c a target

PROSEGUE

Quali Insuline nell'Anziano Diabetico?

- **Analoghi insulinici** (mantengono la farmacocinetica in caso di IRC terminale);
- **Analoghi rapidi** a basso dosaggio;
- **Analoghi lenti** per il ridotto rischio di ipoglicemie notturne.

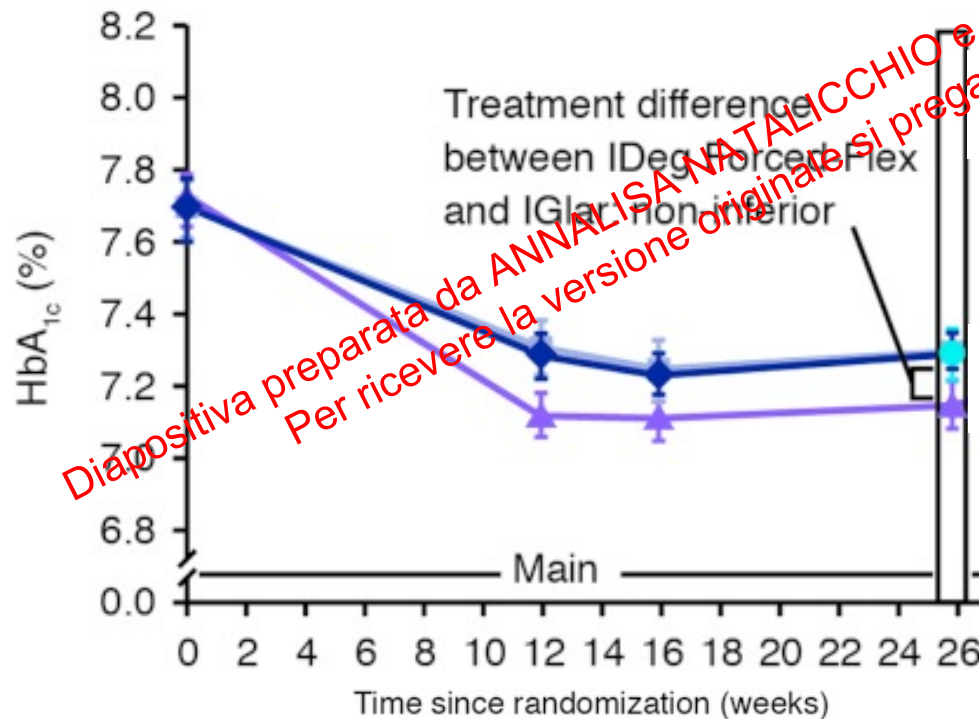
Diapositiva preparata da ANNALISA NATALICCHIO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Insulina *Degludec*: Efficacia e Sicurezza

BEGIN®

DM1 e DM2

- In pazienti *naïve*
- In pazienti in precedente terapia insulinica
- Schema *basal bolus*
- In associazione con ipoglicemizzanti orali

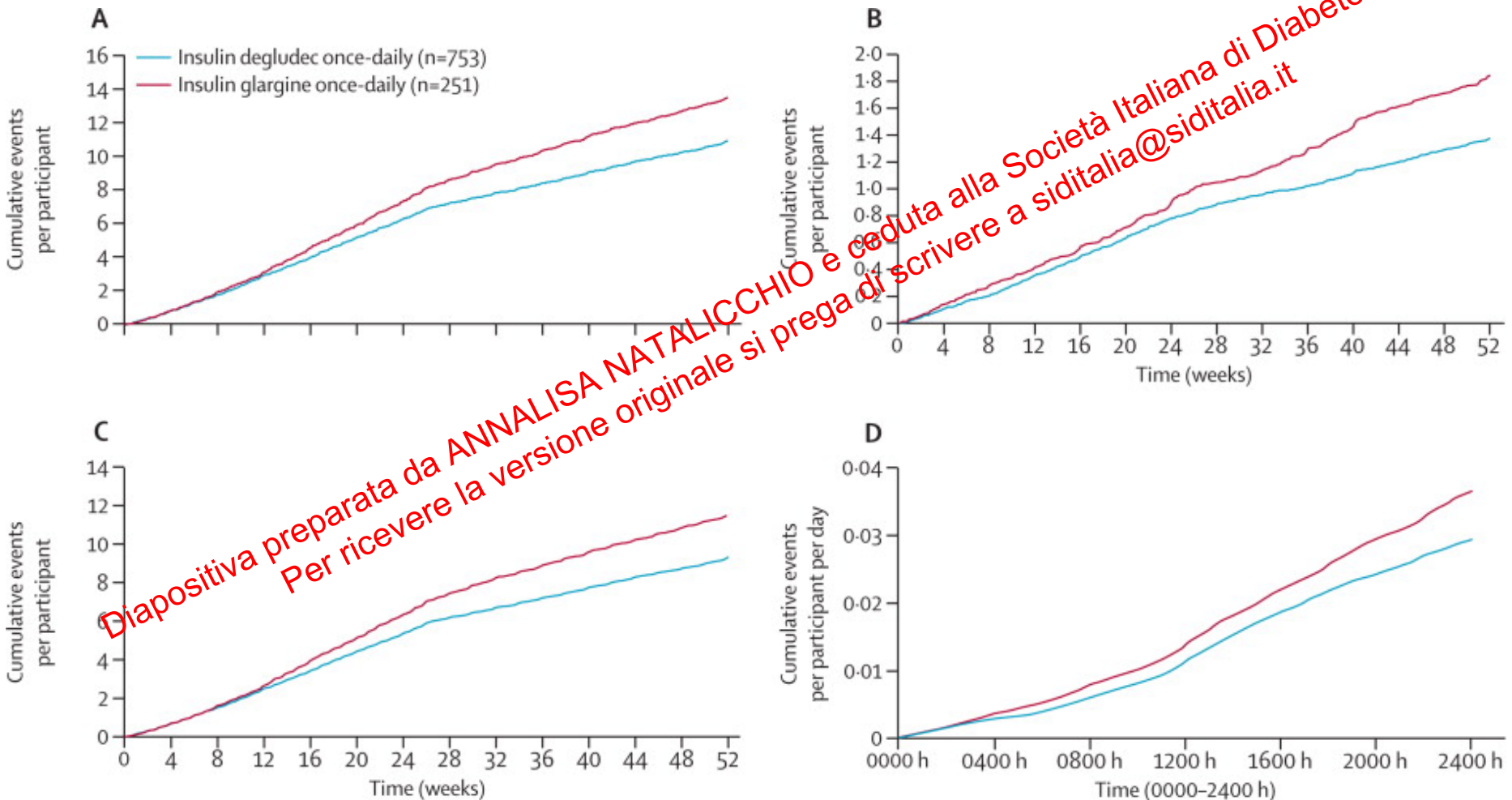


Valori glicemici
< a **56 mg/dl**
Periodo notturno
00:01 e le 05:59

■ IDeg Forced-Flex ◆ IDeg ▲ IGlax

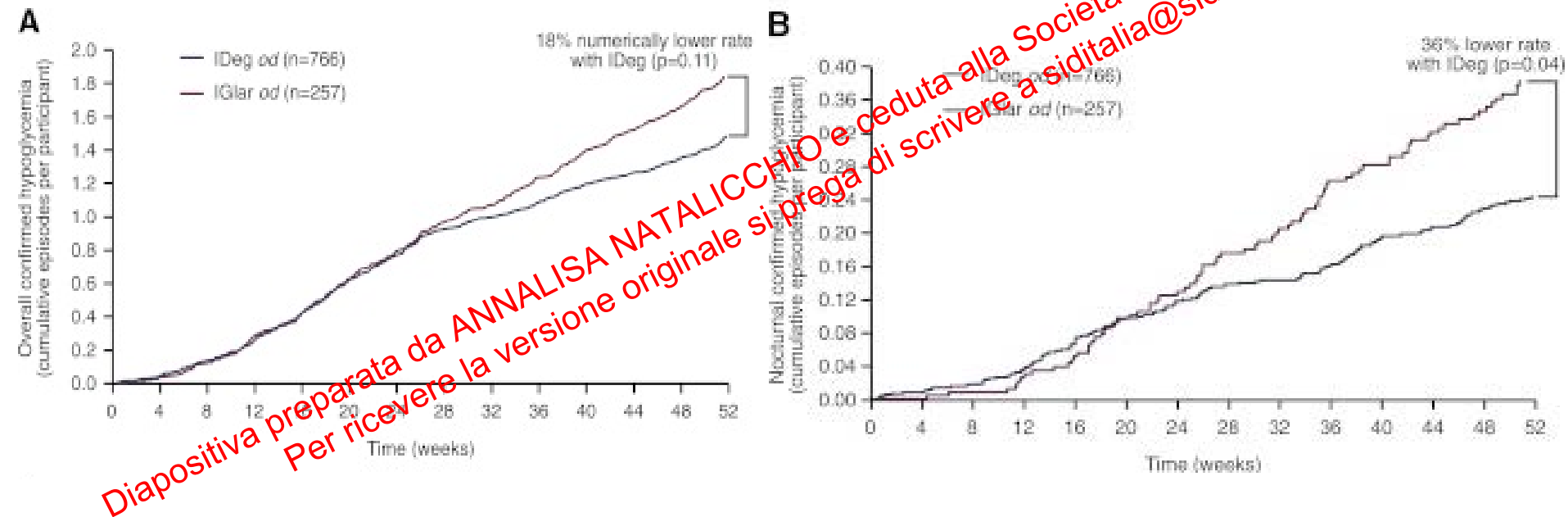
BEGIN[®] Basal-Bolus Type 2

Pazienti DM2 trattati con Degludec o Glargine 100 + Aspart ai pasti, +/- Metformina o Pioglitazone



BEGIN[®] Once Long

Efficacia e Sicurezza Degludec vs Glargine 100 in pazienti naïve alla terapia insulinica + Metformina



Insulina Glargine 300

EDITION

Efficacia

Sicurezza

vs Glargine 100

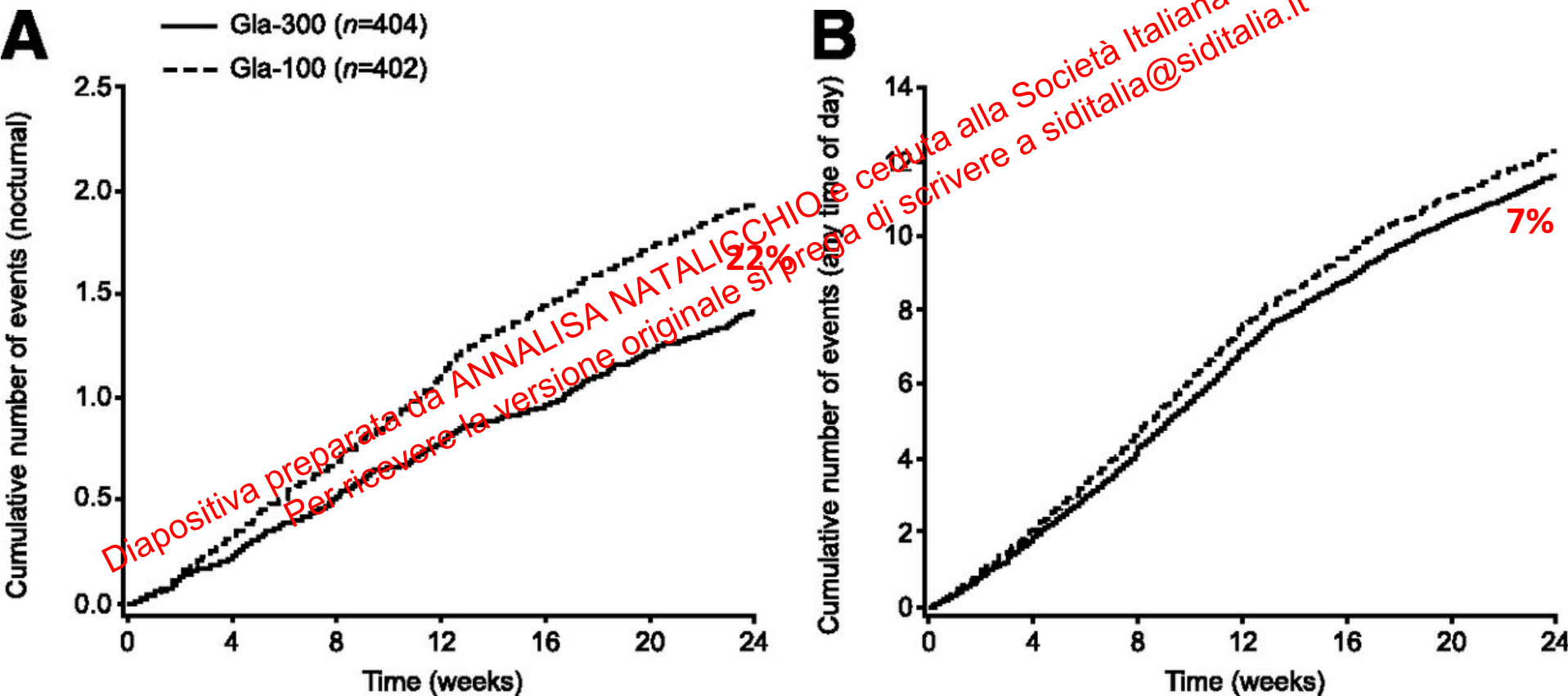
Ipoglicemia: <70mg/dl
e/o episodi severi che
richiedevano assistenza.

Intervallo temporale 00:01 – 05:59

Diapositiva preparata da ANNALISA NATALICCHIO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

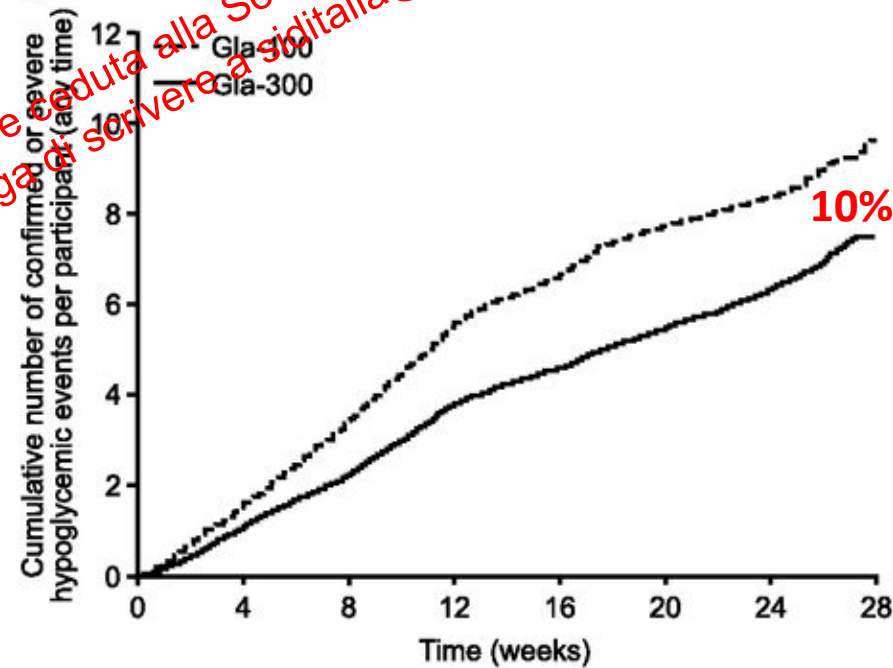
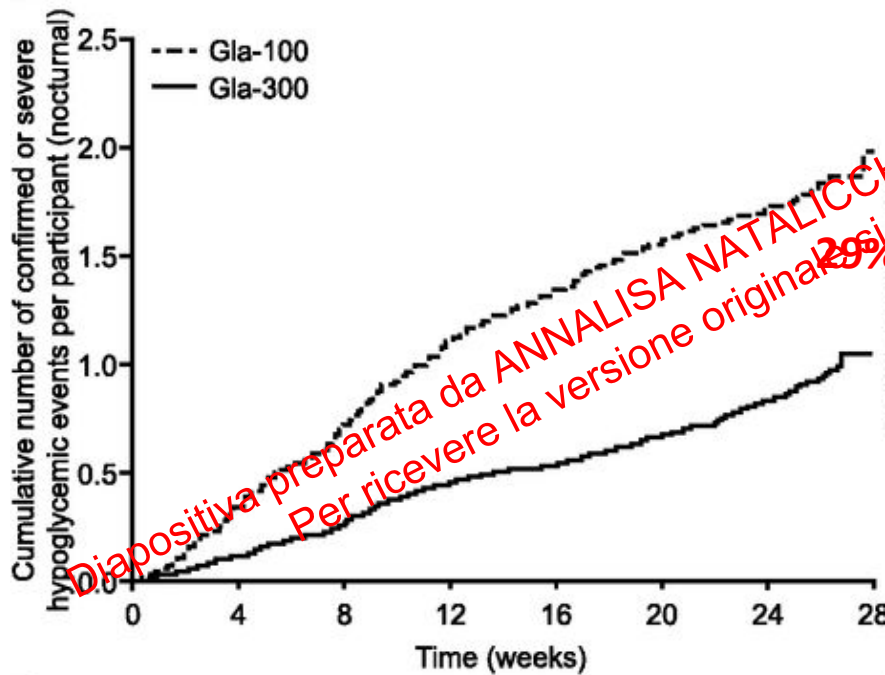
EDITION I

DM2 in terapia basal-bolus, randomizzati a Glargine 100 o Glargine 300 + analogo rapido +/- metformina.



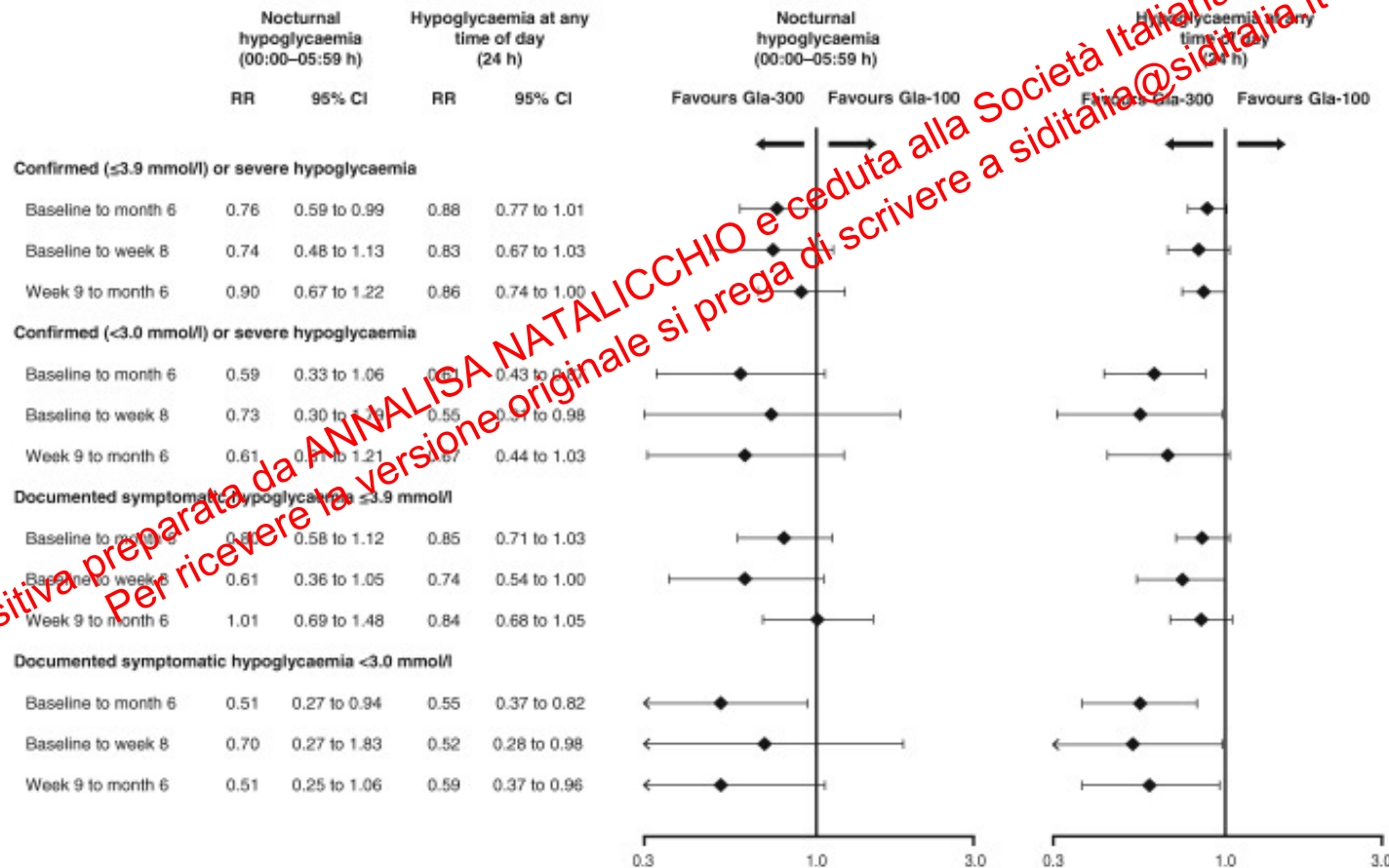
EDITION II

DM2 in terapia con insulina basale e ipoglicemizzanti orali, randomizzati a Glargine 100 o Glargine 300 +/- dose stabile di ipoglicemizzanti orali.



EDITION III

DM2 naïve alla terapia insulinica, randomizzati a Glargine 100 o Glargine 300 +/- ipoglicemizzanti orali.



Grazie per l'attenzione

Diapositiva preparata da ANNALISA NATALICCHIO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it