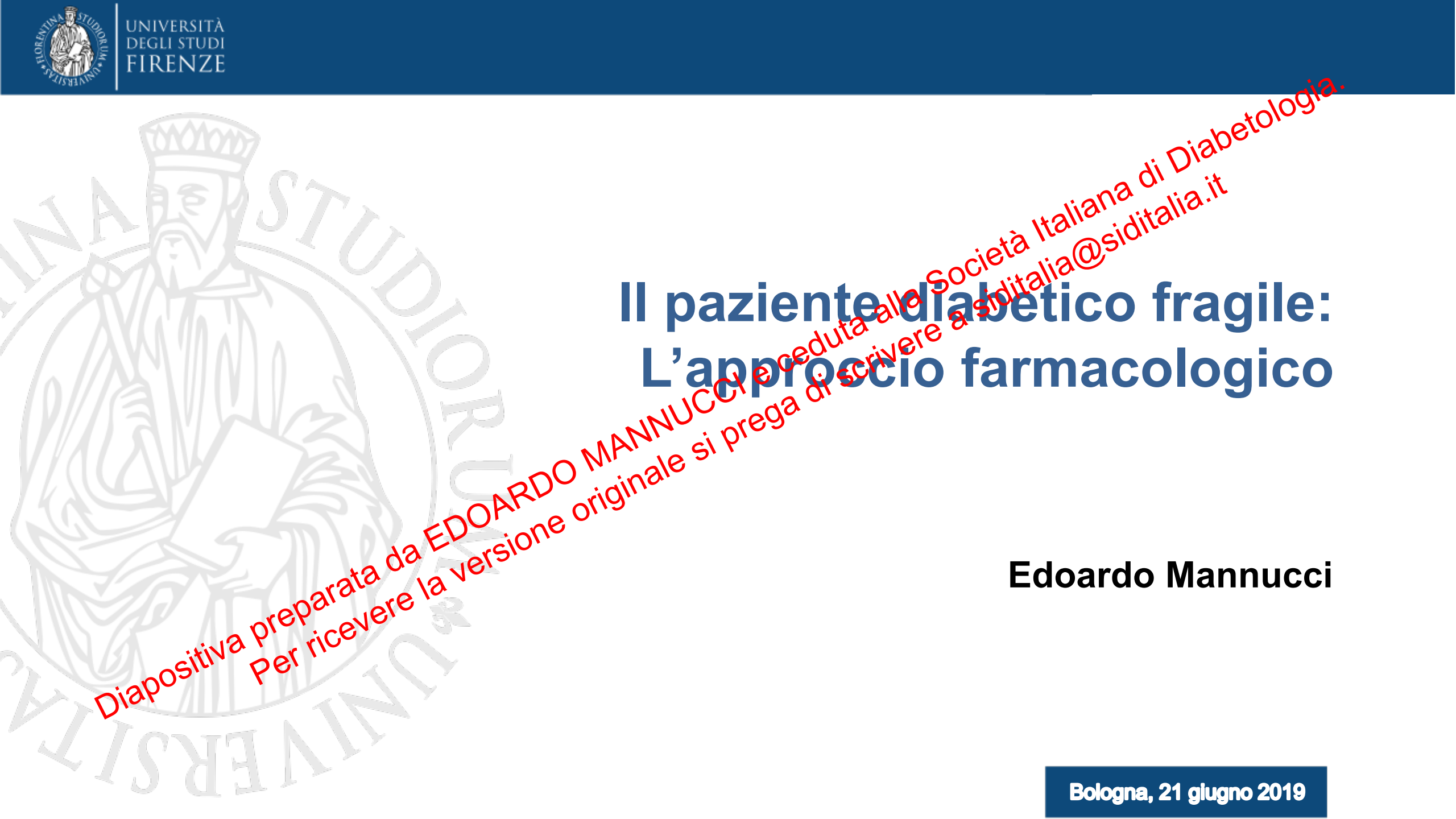


Il paziente diabetico fragile: L'approccio farmacologico

Edoardo Mannucci



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

Conflitti di interessi

Negli ultimi due anni, E. Mannucci ha ricevuto:

compensi per consulenze da **AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Mundipharma e Novo Nordisk**

compensi per relazioni a corsi/convegni da **Abbott e Eli Lilly**

compensi da agenzie in simposi sponsorizzati da **Abbott, Allergan, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bruno, Eli Lilly, Menarini, Merck, Mundipharma, Novo Nordisk, Sanofi e Takeda**

La struttura diretta da E. Mannucci ha ricevuto:

finanziamenti per attività di ricerca e/o educative da **AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Molteni e Novo Nordisk**

compensi per trial clinici da:

AstraZeneca, Eli Lilly, Genentech, Janssen, Novartis e Novo Nordisk.

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

fràgile agg. [dal lat. *fragilis*, der. di *frangere* «rompere»]. –

1. Che si rompe facilmente, spec. per urto: *il vetro è f.*; recipienti, sinoli *f.*; *il f. stelo d'un fiore*; *le ossa dei vecchi sono f.*; *fragile*, scritta posta su casse di spedizione, e sim., che contengono oggetti fragili, come avvertimento a usare cautela nel trasporto.

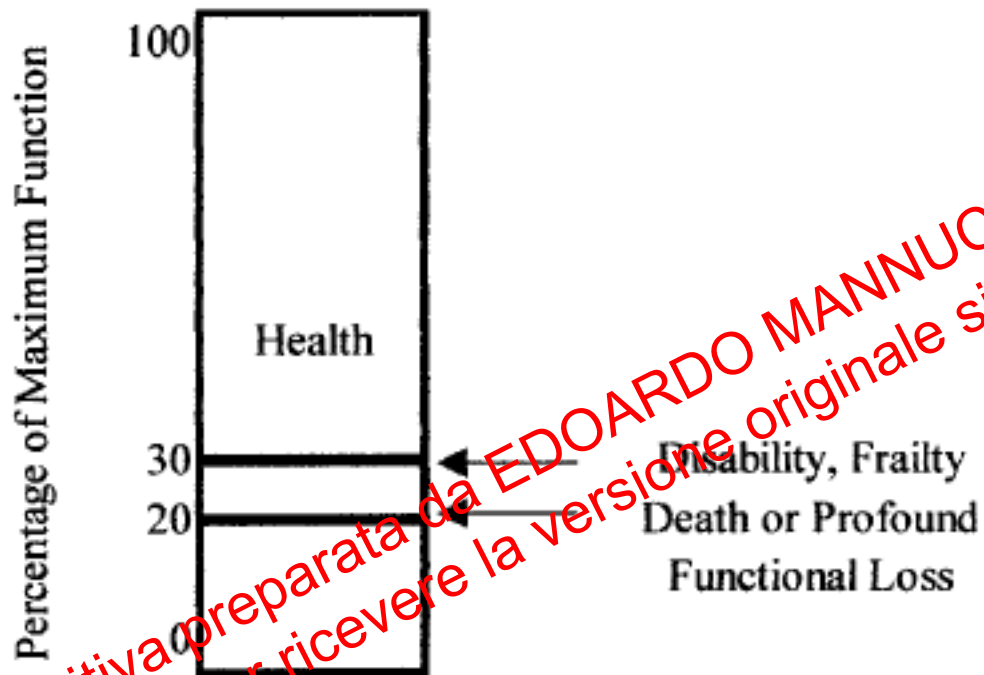
2. fig. a. Che oppone scarsa resistenza al male fisico e morale, quindi debole, gracile, poco fermo: *salute f.*, *costituzione f.*; *animo f.*; *una giovinetta f. e delicata* (o, determinando, *fisicamente*, *psichicamente fragile*). **b.** Che non resiste alle tentazioni, che cade facilmente in colpa: *una volontà*, *una virtù f.*; *la f. natura umana*. **c.** Debole, inconsistente, riferito a teorie, ipotesi, argomenti. **d. letter.** Instabile, di poca durata: *speranze*, *propositi f.*; *i f. beni mondani*.

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

Definitions of frailty

- being dependent on others
- being at a substantial risk of dependency and other adverse health outcomes
- experiencing the loss of 'physiological reserves'
- experiencing 'uncoupling from the environment'
- having many chronic illnesses
- having complex medical and psychosocial problems
- having 'atypical' disease presentations
- being able to benefit from specialised geriatric programmes
- most simply, experiencing accelerated aging.

Definitions of frailty



Risk of:

- death
- disability
- dependance
- cognitive decline
- falls
- fractures

Definitions of frailty

Table 2. Interactive Conditions Associated with Frailty*

Condition	Reference
Advanced age	9
Allostatic load score	40
Physical disability; functional decline; need for help with ADLs and IADLs	9, 12, 13, 26, 40–46
Falls and injury	8, 37
Polypharmacy	11
Chronic diseases	3, 20, 28, 47
Social status: dependency or caregiver needs	48, 49
Cognitive state: decline or depression	21, 50, 51
Physician visits: hospitalization or institutionalization	10, 14, 52
Nutritional impairment: reduced food intake; serum albumin level < 35 g/L; unintentional weight loss; cachexia; BMI < 24 kg/m ² ; increase in soluble interleukin-2 receptor level	29, 32, 48, 53–55
Hip fracture	24

* ADLs = activities of daily living; BMI = body mass index; IADLs = instrumental activities of daily living.

Definitions of frailty

«Frailty remains more a constellation of many conditions than a discrete clinical entity, and it certainly does not have a precise scientific meaning»



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

Determinants of therapeutic targets in diabetes

- Age
- Comorbidities
- Life expectancy
- Renal insufficiency
- Cognitive decline

Target di emoglobina glicata

Pazienti	mmol/mol	42	48	53	58	64	69	75
Target generale								
Trattamento con sulfaniluree/glinidi/insulina								
Anziani o comorbidità con aspettativa di vita ridotta								
Trattamento con sulfaniluree/glinidi/insulina								
con fragilità/comorbidità/decadimento cognitivo								
	%	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0

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

In assenza di studi clinici randomizzati di lunga durata, un paziente anziano posto in terapia con farmaci che non determinano un elevato rischio di ipoglicemia (metformina, DPP4 inibitori, pioglitazone, SGLT-2 inibitori, agonisti del recettore del GLP-1 ed acarbosio o loro combinazioni) è consigliabile un obiettivo terapeutico di HbA1c <7% e per ottenere questo target dovrebbe mantenere le glicemie a digiuno e pre-prandiali nell'ambito dei valori di norma senza indurre ipoglicemie. **VI B**

Qualora risulti indispensabile l'uso di farmaci a rischio di ipoglicemia (sulfoniluree, repaglinide, insulina) dovrà essere perseguito un obiettivo meno a rischio di ipoglicemie (HbA1c 7.0-7.5%) che potrà anche essere più elevato (7.5-8.0%) in presenza di fragilità, co-morbidità, decadimento cognitivo e trattamenti farmacologici complessi. **VI B**

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

Factors affecting risk of hypoglycemia in elderly T2DM patients

Higher risk of hypo

- Visual impairment
- Renal insufficiency
- Cognitive impairment
- Polypharmacotherapy
- Lack of social support

Greater risks from hypos

- Sarcopenia
- Postural instability
- Cognitive impairment
- Established cardiovascular disease
- Lack of social support
- Osteoporosis

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

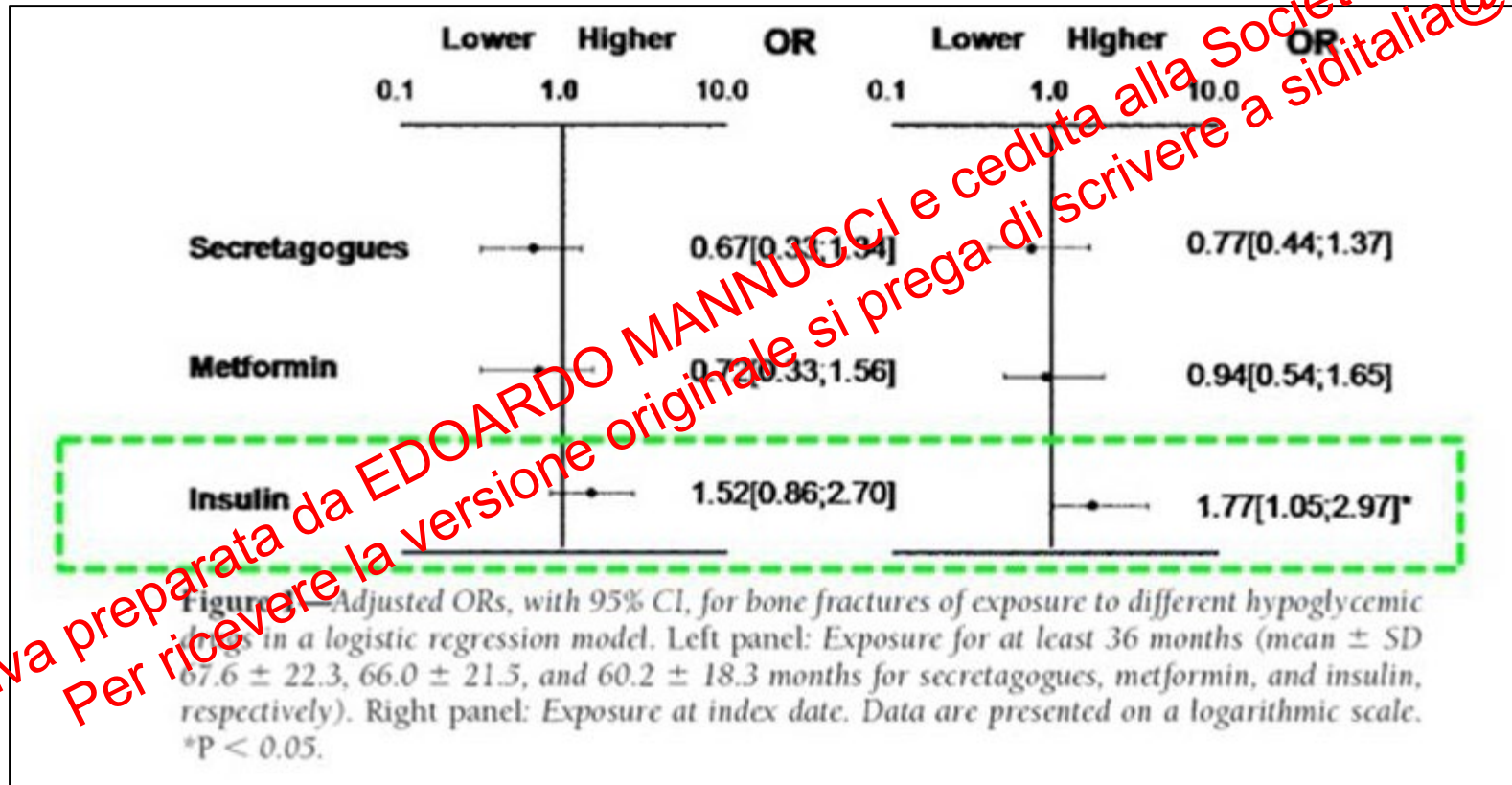
Falls in type 2 diabetes

A cohort study

Population with type 2 diabetes and nature of accident	Hazard ratio (95% CI)	Predicted incidence rate per 10000 person-years (95% CI)	
		Hypoglycaemia	No hypoglycaemia
Age <65 years			
Any accident	1.35 (1.14, 1.61)*	138.5 (114.1, 162.9)	102.8 (90.3, 115.3)
Accidental fall	1.17 (0.98, 1.57)	42.7 (30.4, 55.1)	36.4 (29.5, 43.4)
Motor vehicle accident	2.01 (1.44, 2.80)*	23.9 (12.4, 35.5)	10.4 (6.3, 14.4)
Other accident	1.43 (1.19, 1.81)*	76.0 (57.2, 94.7)	53.1 (43.7, 62.5)
Age ≥65 years			
Any accident	1.46 (1.18, 1.80)*	135.5 (108.0, 162.9)	92.9 (78.9, 106.9)
Accidental fall	1.52 (1.18, 1.95)*	78.9 (58.3, 99.4)	52.0 (41.4, 62.6)
Motor vehicle accident	0.79 (0.26, 2.38)	4.7 (0.0, 9.7)	6.0 (2.6, 9.4)
Other accident	1.23 (0.82, 1.85)	38.0 (23.6, 52.3)	30.8 (23.1, 38.6)

Bone fractures and treatment for type 2 diabetes

A retrospective case-control study



Target di emoglobina glicata

Pazienti	mmol/mol	42	48	53	58	64	69	75
Target generale								
Trattamento con sulfaniluree/glinidi/insulina								
Anziani o comorbidità con aspettativa di vita ridotta								
Trattamento con sulfaniluree/glinidi/insulina								
con fragilità/comorbidità/decadimento cognitivo								
%		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0

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

Clinical Practice Guidelines

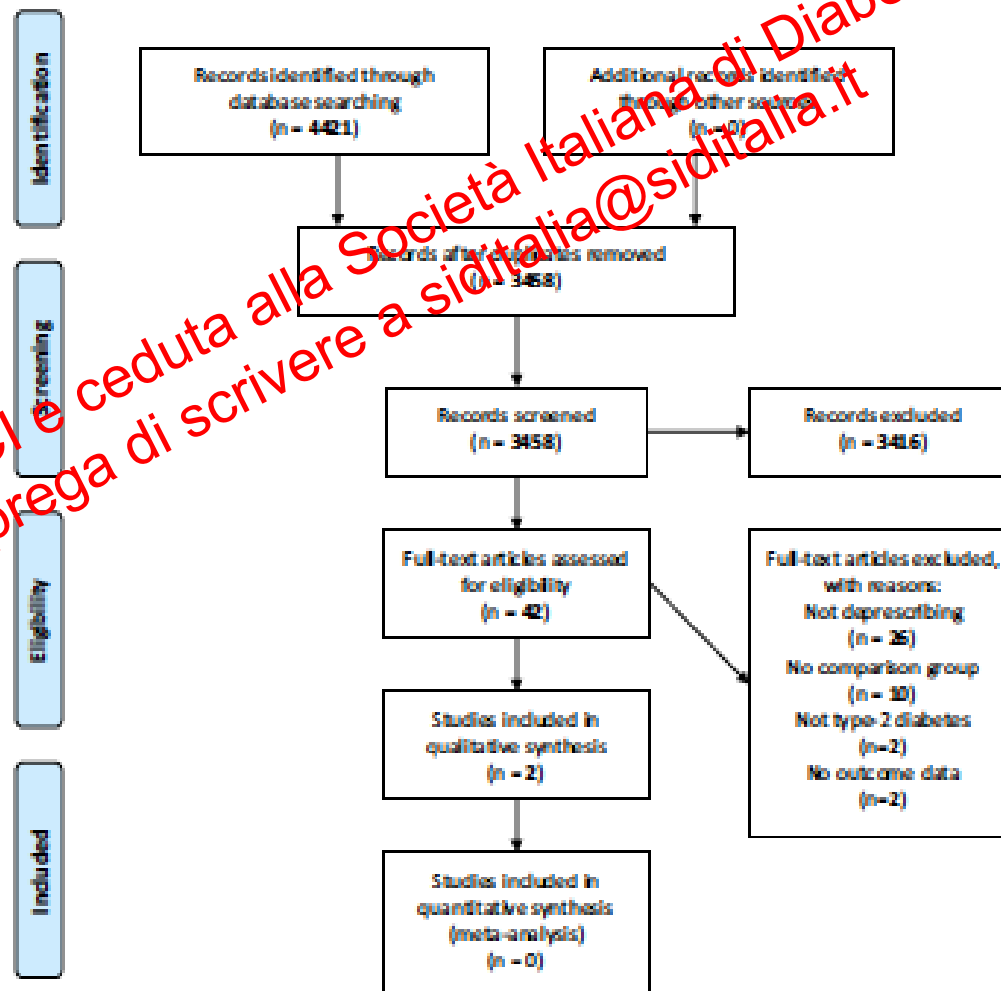
Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons

Evidence-based clinical practice guideline

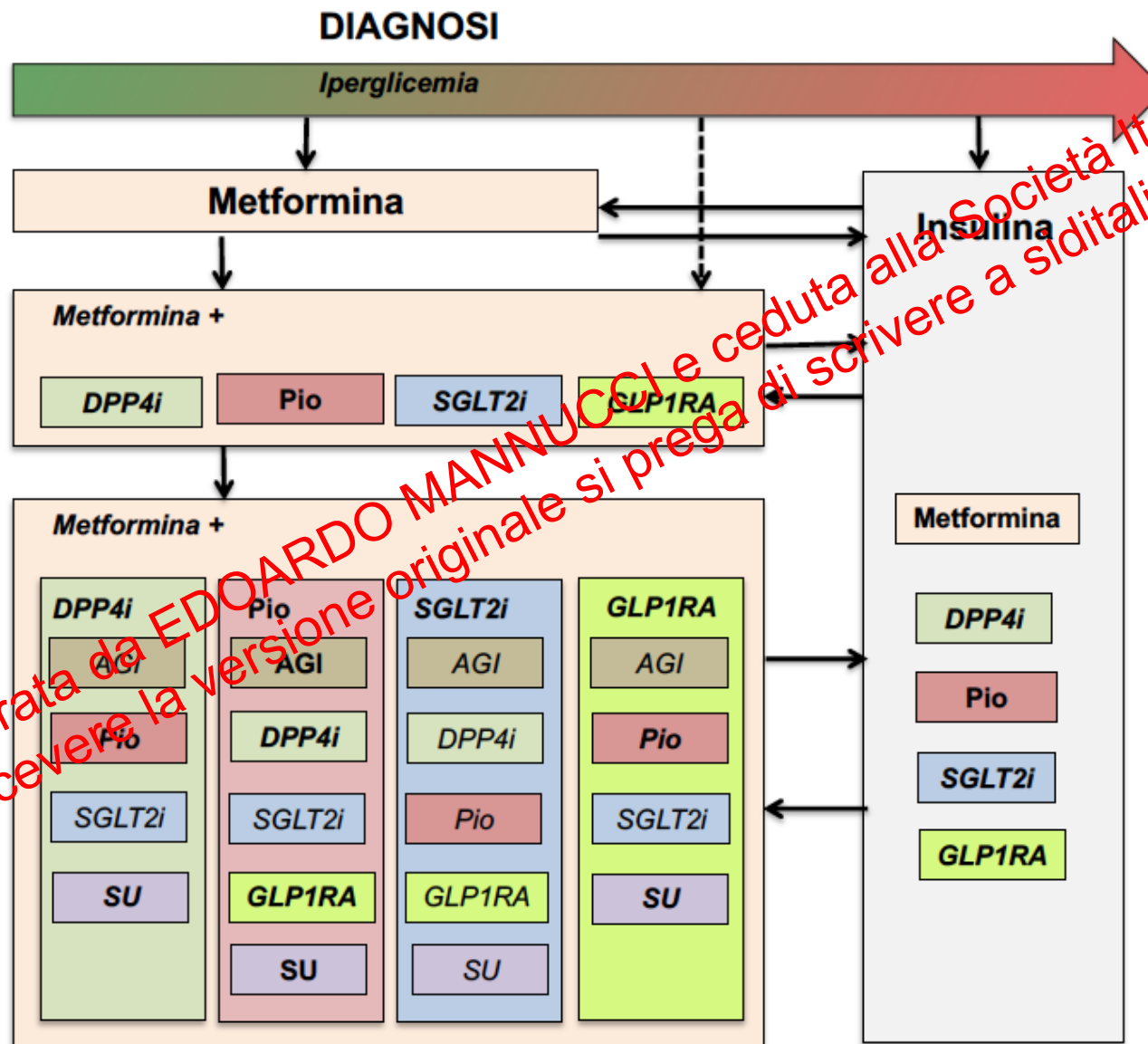
Barbara Farrell PharmD ACPR FCSM Cody Black Wade Thompson Lisa McCarthy PharmD MSc
Carlos Rojas-Fernandez PharmD Heather Lochnan MD FRCPC Salima Shamji MD CCFP FCFP CoE
Ross Upshur MD MSc CCFP FRCPC Manon Bouchard NP-PHC Vivian Welch PhD

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

Lack of Evidence to Guide Deprescribing of Antihyperglycemics: A Systematic Review

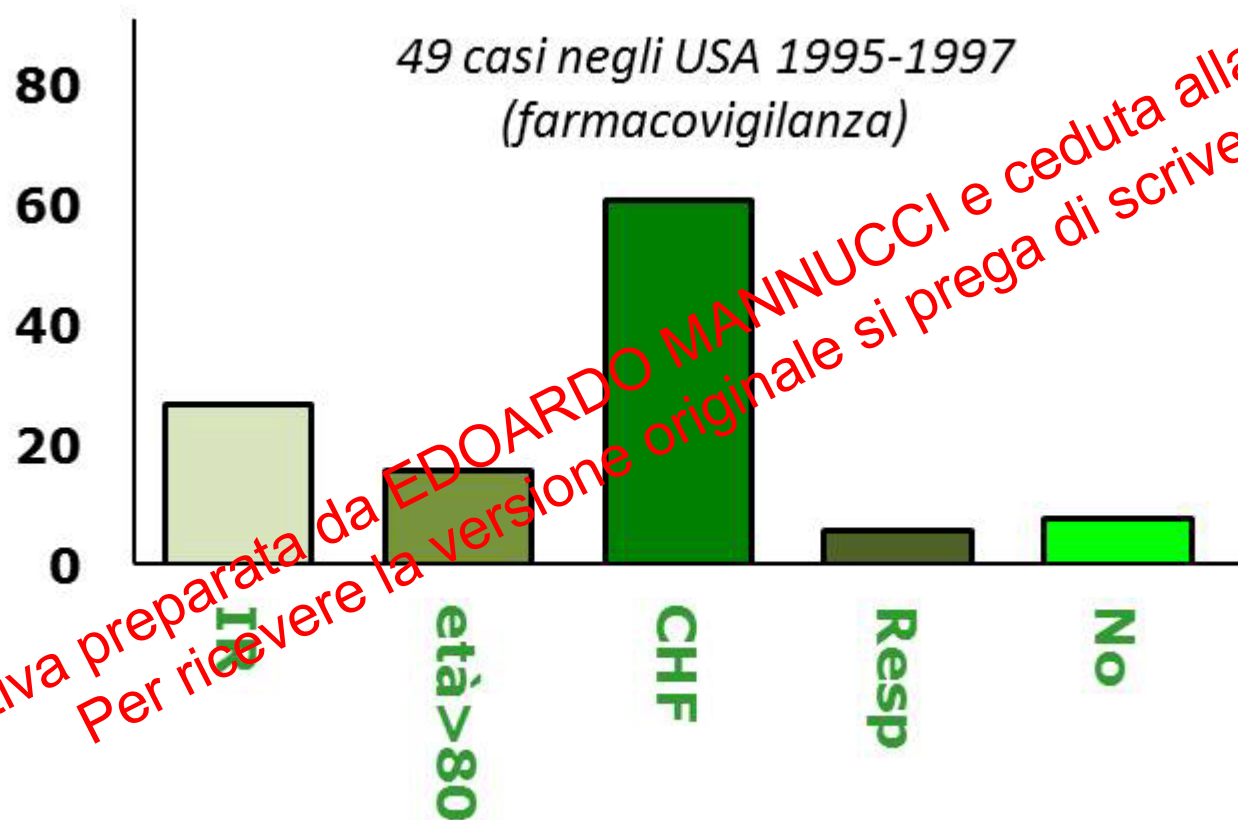


Diapositiva preparata da EDOARDO MANNUCCI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Metformina and acidosi lattica

Condizioni associate con acidosi lattica da metformina



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

Pioglitazone and heart failure

Results of the PROACTIVE trial

	Pioglitazone (n=2605)		Placebo (n=2633)		p
	Number of events	Number of patients	Number of events	Number of patients	
Any report of heart failure*	417	281 (11%)	302	198 (8%)	<0.0001
Heart failure not needing hospital admission*	160	132 (5%)	112	90 (3%)	0.003
Heart failure needing hospital admission*	209	149 (6%)	153	108 (4%)	0.007
Fatal heart failure†	25	25 (1%)	22	22 (1%)	0.634

*Not adjudicated. †Adjudicated cause of death.

Table 9: Reports of heart failure

Rosiglitazone: effect on bone fractures

Results of the ADOPT trial

Note added in proof: While this article was in production, further examination of data on adverse events identified a higher rate of fractures in the group receiving rosiglitazone. This was an unexpected event that was not part of the prespecified analysis plan.

	Rosiglitazone	Metformin	Glyburide
	number of patients (percent)		
Men	32 (3.45)	29 (3.36)	28 (3.35)
Women	50 (9.30)	30 (5.08)*	21 (3.47)*
Lower limb	36 (5.58)	18 (3.05)†	8 (1.32)*
Upper limb	22 (3.41)	10 (1.69)	9 (1.49)†
Spinal	1 (0.16)	1 (0.17)	1 (0.17)

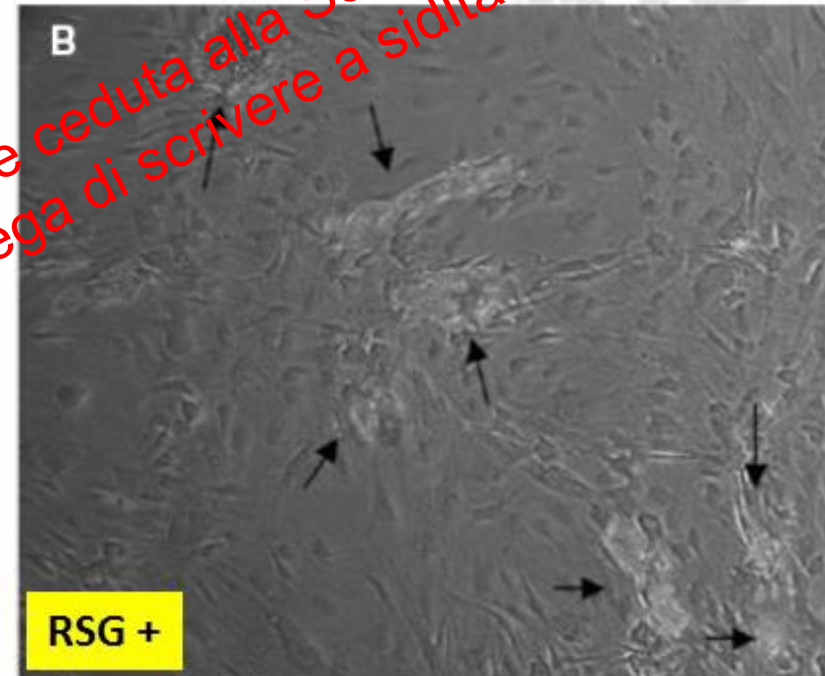
* $P < 0.01$ for the comparison with rosiglitazone (unadjusted, contingency chi-square test).

† $P < 0.05$ for the comparison with rosiglitazone (unadjusted, contingency chi-square test).

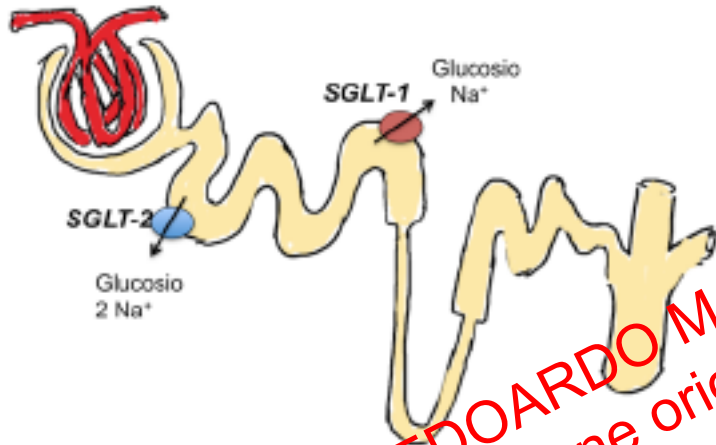
Rosiglitazone: effect on bone metabolism

Osteoblasts

hMSC isolated from bone marrow of donors



SGLT-2 inhibitors: potential risks in the elderly



- Hypotension
- Dehydration
- Uro-genital infections

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

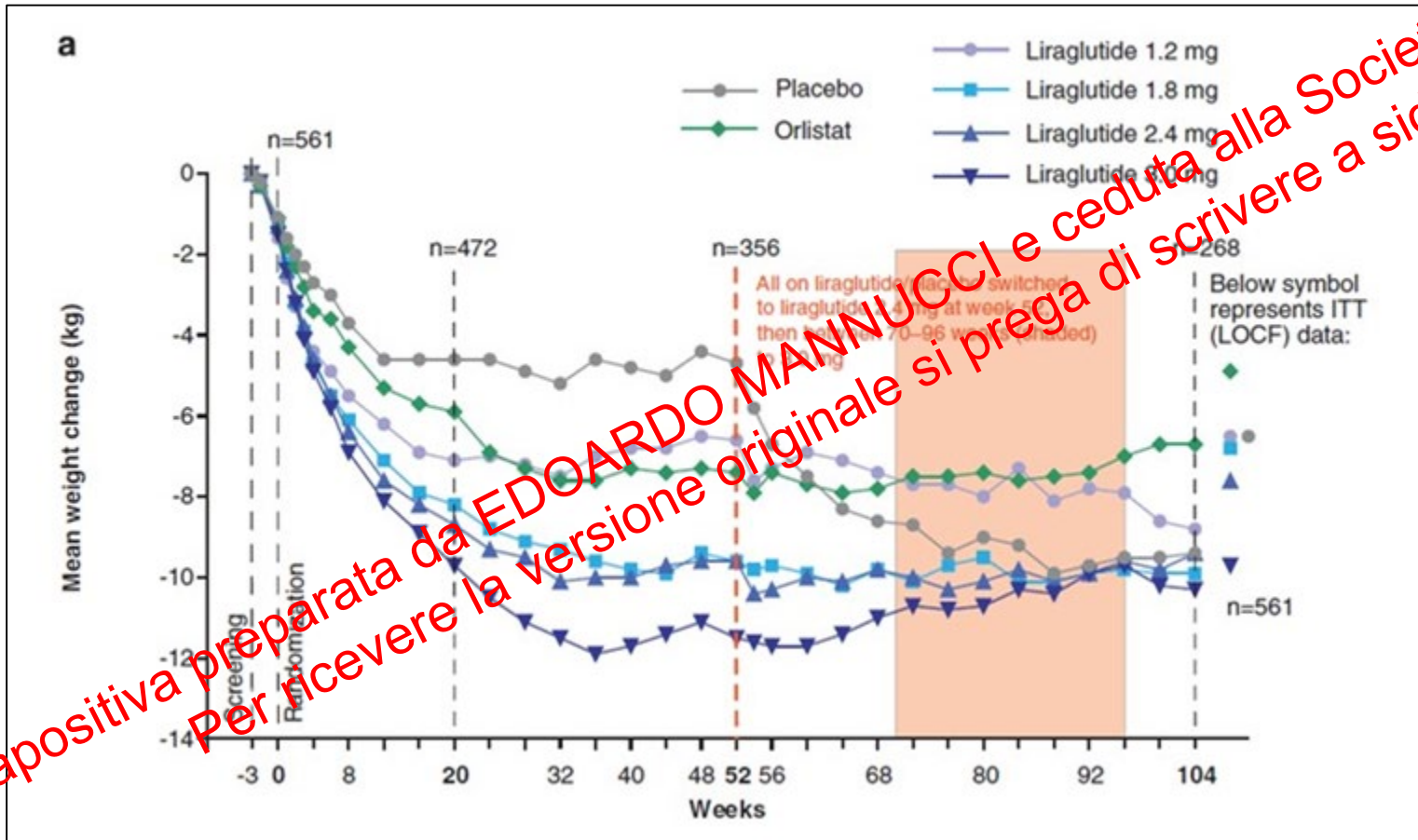
Farmaci per il diabete di tipo 2 e insufficienza renale

eGFR fino a (ml/min*1.73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	10	Totale
Metformina	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Acarbosio^a	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
Gliptine										
Sitagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Vildagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow
Saxagliptin ^b	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
Linagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Alogliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
GLP1 agonisti										
Exenatide	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Exenatide LAR	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Liraglutide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
Lixisenatide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
Dulaglutide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
Sulfaniluree										
Glibenclamide	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Gliclazide	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Glimepiride	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Repaglinide	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Glitazone	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
Gliflozine										
Dapagliflozin	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red
Empagliflozin ^c	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red
Canagliflozin ^c	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red

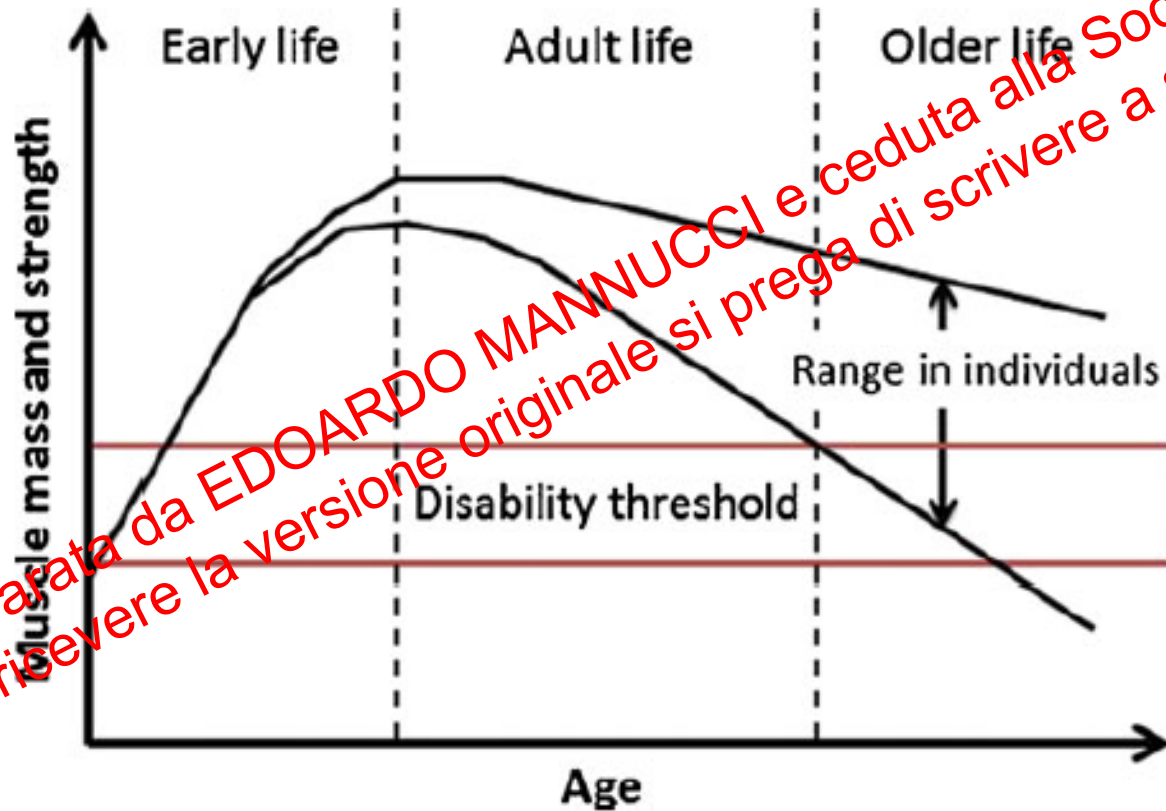
Diapositiva preparata da EDOARDO MANNUCCI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a info@siditalia.it

Liraglutide vs orlistat: effect on body weight

RCT, obese non-diabetic patients



Muscle mass and health outcomes in advanced age



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

Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy in elderly patients

Pooled analysis of phase II-III RCTs

	All		Aged <65 years		Aged ≥65 years	
	BL	AMΔ	BL	AMΔ	BL	AMΔ
n	1,469		1,231		238	
A1C (%)	8.6 ± 0.0	-1.0 ± 0.0*	8.7 ± 0.0	-1.0 ± 0.0*	8.3 ± 0.1†	-1.2 ± 0.1*
FPG (mmol/l)	10.4 ± 0.1	-1.1 ± 0.1*	10.5 ± 0.1	-1.1 ± 0.1*	9.6 ± 0.1†	-1.5 ± 0.2*†
Body weight (kg)	90.6 ± 0.5	-0.3 ± 0.1	92.0 ± 0.6	-0.2 ± 0.1	83.4 ± 1.0†	-0.9 ± 0.3*
Responder analyses	n†	n (%)	n‡	n (%)	n‡	n (%)
(achieving A1C <7.0%)		responders		responders		responders
Overall	1,462	548 (37.5)	1,226	438 (35.7)	236	110 (44.6)†
Baseline A1C ≤8.0%	526	286 (54.4)	405	210 (51.9)	121	76 (62.8)†

Effect of vildagliptin in the elderly

Results of the INTERVAL Study

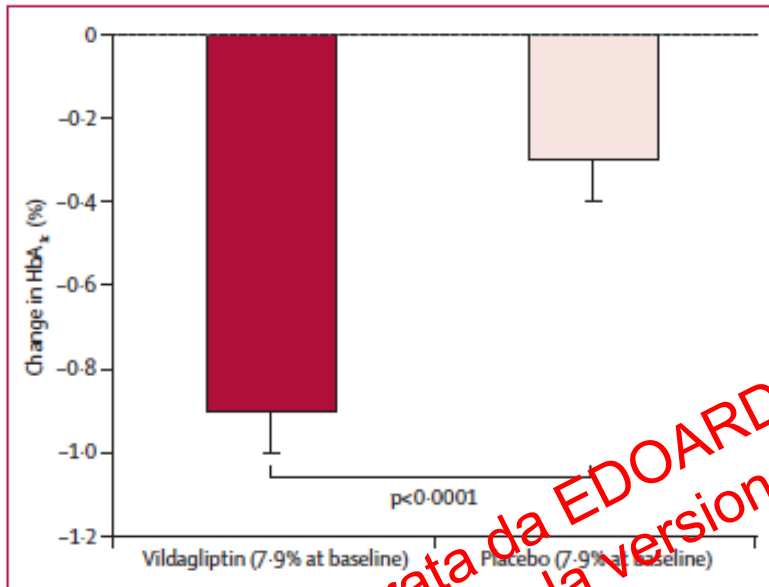


Figure 3: Change in HbA_{1c} values from baseline to week 24 in the intention-to-treat population. Bars show least squares mean; the lines from the bars show SE.

	Vildagliptin (n=137)	Placebo (n=137)
Age (years)		
<75	33/67 (49.3%)	22/86 (25.6%)
≥75	39/70 (55.7%)	15/51 (29.4%)
HbA_{1c} levels		
≤8%	16/83 (55.4%)	27/86 (31.4%)
>8%	26/71 (43.1%)	10/51 (19.6%)
≤9%	45/125 (52.0%)	34/128 (26.6%)
>9%	7/12 (58.3%)	3/9 (33.3%)
Frailty status		
Frail	5/12 (41.7%)	6/14 (42.9%)
Non-frail	67/124 (54.0%)	30/121 (24.8%)

Data are number (%). HbA_{1c}=glycosylated haemoglobin A_{1c}.

Table 2: Proportion of patients achieving individualised HbA_{1c} targets, according to baseline characteristics

Design:

24-wk RCT, vildagliptin

Patients:

278 T2DM patients >70 yo
Drug-naïve or on OAD

Outcome:

HbA_{1c}

Insulin therapy in advanced age

Simple

- Few injections
- Simple devices
- Little adjustments

Accurate

- Postprandial control
- No need for interprandial snacks
- Low risk of late postprandial hypo

Iniziare la terapia insulinica secondo uno schema adeguato all'andamento delle glicemie del paziente.

Gli schemi possibili comprendono:

1. La somministrazione di sola insulina lenta, preferibilmente serale (schema più frequente)
2. La somministrazione di sola insulina rapida a uno o più pasti
3. La somministrazione di insulina lenta associata ad insulina rapida a uno o più pasti

In generale, è consigliabile iniziare con gli schemi più semplici possibili per poi aumentare il numero di somministrazioni se necessario.

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



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