



Associazione
Medici
Endocrinologi



ITALIAN CHAPTER

2nd AME Diabetes Update

Diabete mellito e danno macrovascolare:
gestione clinica

Bologna, 10 - 11 febbraio 2017

Novotel Bologna Fiera

Programma preliminare



VIII Sessione: Focus terapeutici nel Diabete



ITALIAN CHAPTER



DIABETE e CORTICOSTEROIDI: istruzioni per l'uso

Anna Pia
SS Endocrinologia
AOU San Luigi, Orbassano (TO)



DIABETE e CORTICOSTEROIDI



ITALIAN CHAPTER

- Prevalenza del DM «steroidico»
 - Diagnosi e Monitoraggio
 - Fisiopatologia iperglicemia indotta da steroidi
 - Fattori di rischio
-
- **Terapia del Diabete steroidico**
 - **Terapia della S. di Cushing: effetto sulla glicemia**



ECCESSO di STEROIDI e Iperglicemia

Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER



Condizioni eterogenee



ENDOGENO

- ACTH-dipendente
- ACTH-indipendente

ESOGENO

- ❖ Asma/BPCO
- ❖ Malattie reumatiche
- ❖ IBD
- ❖ Tumori
- ❖ Trapianti
- ❖ Uso surrettizio



S. CUSHING endogena (prevalenza iperglicemia)

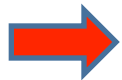


ALTERAZIONI METABOLISMO GLICIDICO:

≈ 50% dei pazienti con S. di CUSHING; > 20 % in SCS

- DM = 2/3 pazienti
 - IGT = 1/3 pazienti
 - IFG = meno frequente
- > 50% dei pazienti con S. di Cushing e DM ha glicemia normale.
DM spesso misconosciuto

Baroni MG et al, JEI 2016



VALUTARE OGTT e/o HbA1c nei pazienti con S. di Cushing



Bologna, 10-11 febbraio 2017

STEROIDI ESOGENI (prevalenza iperglicemia)



ITALIAN CHAPTER



Il diabete steroideo si manifesta in circa il 20% dei casi (range 10-60%)

1% della popolazione generale assume steroidi (*Fardet L, Drug 2014*)



Pazienti che ricevono steroidi
in ospedale: **30%** (*JBDS-IP, 2014*)

JBDS-IP Joint British
Diabetes Societies
for inpatient care

Management of Hyperglycaemia and
Steroid (Glucocorticoid) Therapy



In ospedale 53-70% dei pazienti
non diabetici sviluppano iperglicemia post-
prandiale (almeno un episodio HGT > 200
mg/dl; HGT a digiuno spesso normale)

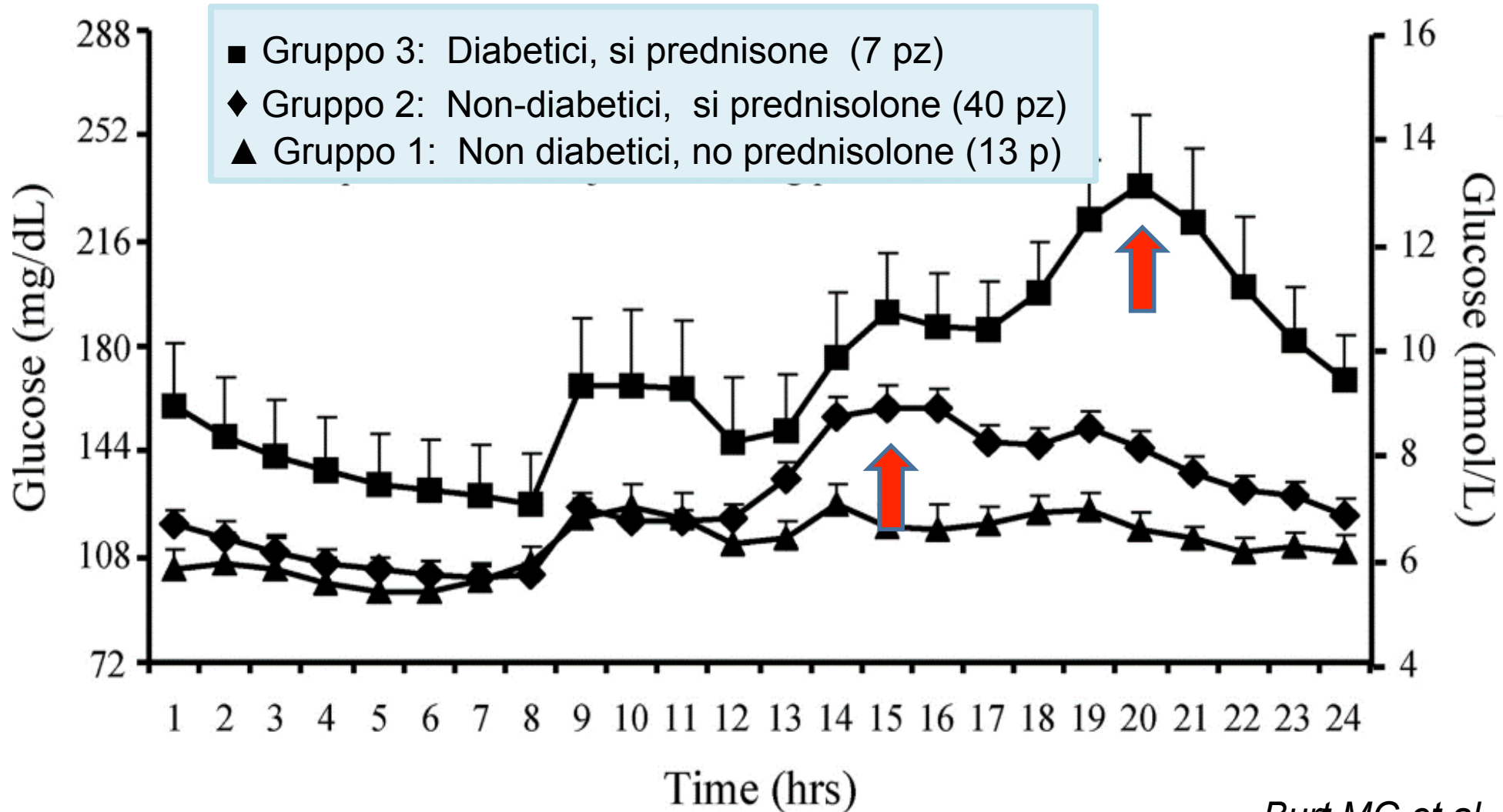
Burt MG et al, JCEM 2011
Fong AC et al,
Diabetes Res Clin Pract 2013



Per la DIAGNOSI di DIABETE da STEROIDI, la glicemia a digiuno NON basta



Continuous Monitoring of Circadian Glycemic Patterns In Patients Receiving Prednisolone For COPD



Diagnosi di diabete indotto da steroidi:

- 1) se effettuata sulla base della presenza di 2 valori a digiuno > 126 mg/dl, può comportare la mancata identificazione di una elevata % di soggetti affetti

Livello Prova: VI Forza Raccomandazione: D

- 2) deve essere effettuata clinicamente sulla base della glicemia 2 ore dopo il pranzo

Livello Prova: VI Forza Raccomandazione: A

- 3) pazienti in trattamento con steroidi dovrebbero essere educati alla rilevazione della glicemia capillare, specie dopo pranzo e prima di cena

Livello Prova: VI Forza Raccomandazione: A



Bologna, 10-11 febbraio 2017

MONITORAGGIO



ITALIAN CHAPTER



Paziente a rischio, alte dosi steroidi:

- **HbA1c** pre-trattamento
- **Glicemia post-prandiale**: se > 200 mg/dl, profilo completo

In hospitalized patients, monitoring should start with capillary glucose determination from the start of steroid treatment. Since almost 94% of cases of hyperglycemia develop within 1-2 d of initiation of steroid therapy in the hospital setting, in nondiabetic patients who maintain glucose levels < 140 mg/dL without insulin requirements for 24-48 h, glycemic monitoring can be discontinued^[23].





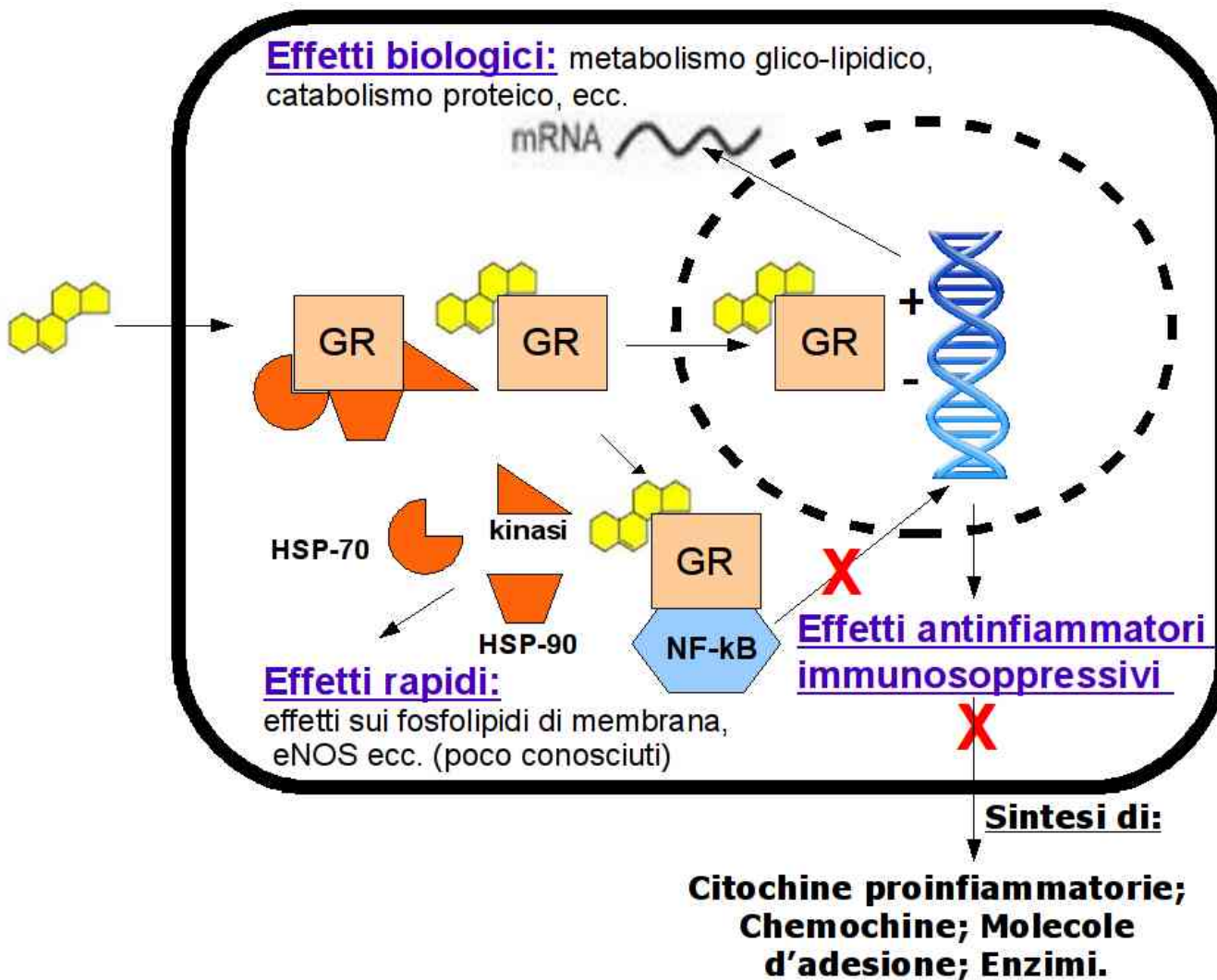
STEROIDI (meccanismo d'azione)

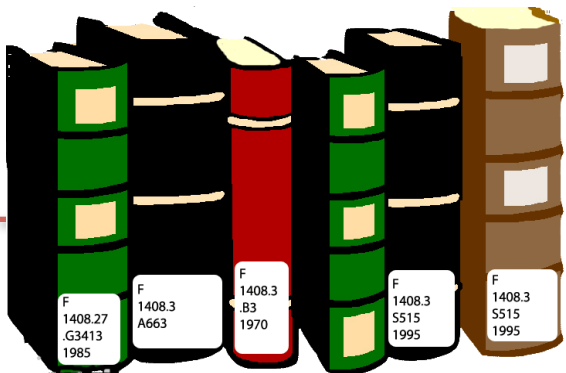


Effetti metabolici e farmacologici dei glucocorticoidi avvengono per azione genomica

Effetti immediati: ritenzione idrica, cambiamento dell'umore, insonnia, aumento di peso, modulazione della risposta immune

Effetti collaterali gradualmente: effetti metabolici sulla glicemia, osteoporosi, obesità centrale, fragilità capillare





Effetti metabolici del Cortisolo



ITALIAN CHAPTER



Azioni

Ipercortisolismo

Cortisolo «ormone
controregolazione»



CARBOIDRATI

- ↓ Glicogenosintesi
- ↑ Gluconeogenesi epatica
- ↓ Uptake periferica

IGT (30-60%)
Diabete (20-50%)

Con OGTT:
80%

PROTEINE

- ↑ Proteolisi (extraepatica)
Aminoaciduria
- ↓ Fibroblasti,
↓ crescita e funzioni cell. epiteliali

Ipotrofia muscolare
Fragilità cutanea e
vascolare

LIPIDI

- ↑ Lipolisi adipocitaria
(effetto differenziato a livello
del grasso viscerale)
- ↑ FFA ↑ VLDL
- ◆ In condizioni di iperinsulinismo:
Effetto lipogenetico
Ridistribuzione del grasso

Dislipidemia (70%)
Obesità centrale

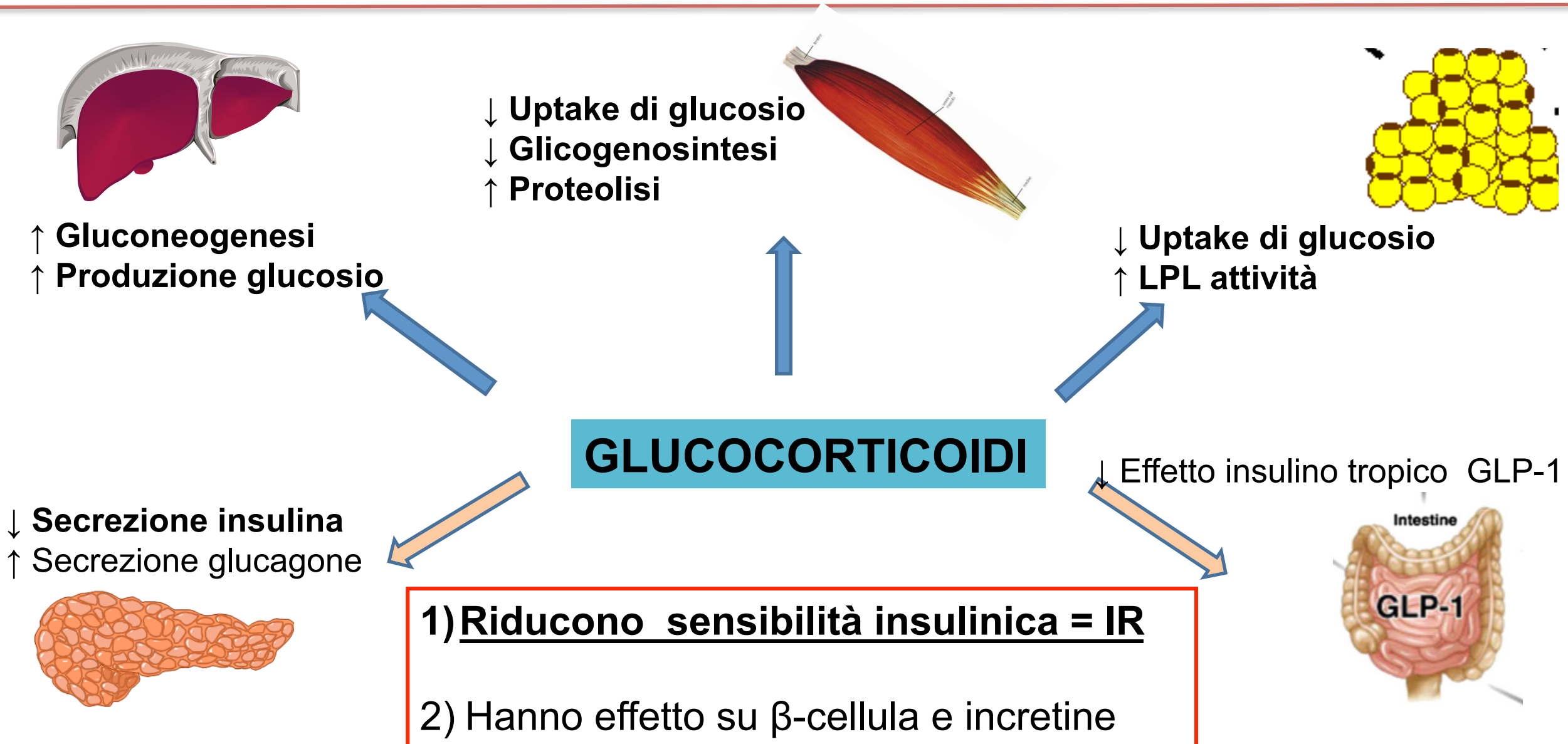


Bologna, 10-11 febbraio 2017

FISIOPATOLOGIA - Iperglicemia da steroidi



ITALIAN CHAPTER





TERAPIA STEROIDEA e IPERGLICEMIA

Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER



**CHI SVILUPPERÀ DIABETE
in corso di terapia con steroidi?**

Fattori di rischio

Tipo di
STEROIDE



Tipo di
PAZIENTE





Fattori di rischio legati al tipo di paziente

- Familiarità per DM
- Obesità, sindrome metabolica
- PCOS
- Pregresso diabete gestazionale
- Pregresso diabete steroideo

- **Età**
- **Malattia concomitante (es. AR)**

- **Pre-diabete (IFG, IGT)**





FATTORI di RISCHIO: paziente

Different polymorphisms of the GR gene have been associated with variable sensitivity to glucocorticoids



•N363S

•Bcl I

•ER22/23EK

•Tth III I

Increased sensitivity to GC

Resistance to GC



Bologna, 10-11 febbraio 2017

FATTORI DI RISCHIO: terapia



ITALIAN CHAPTER



Fattori di rischio legati al tipo di terapia

- **TIPO** di molecola (a breve-intermedia o lunga durata d'azione)
- **DOSE** (alte o basse dosi)
- **SCHEMA** di terapia (una volta/die o più somministrazioni/die)
- **DURATA**



Spesso la terapia steroidea è di breve durata, ma nel 20% dura per più di 6 mesi e nel 4.3% per oltre 5 anni (Fardet et al 2011)



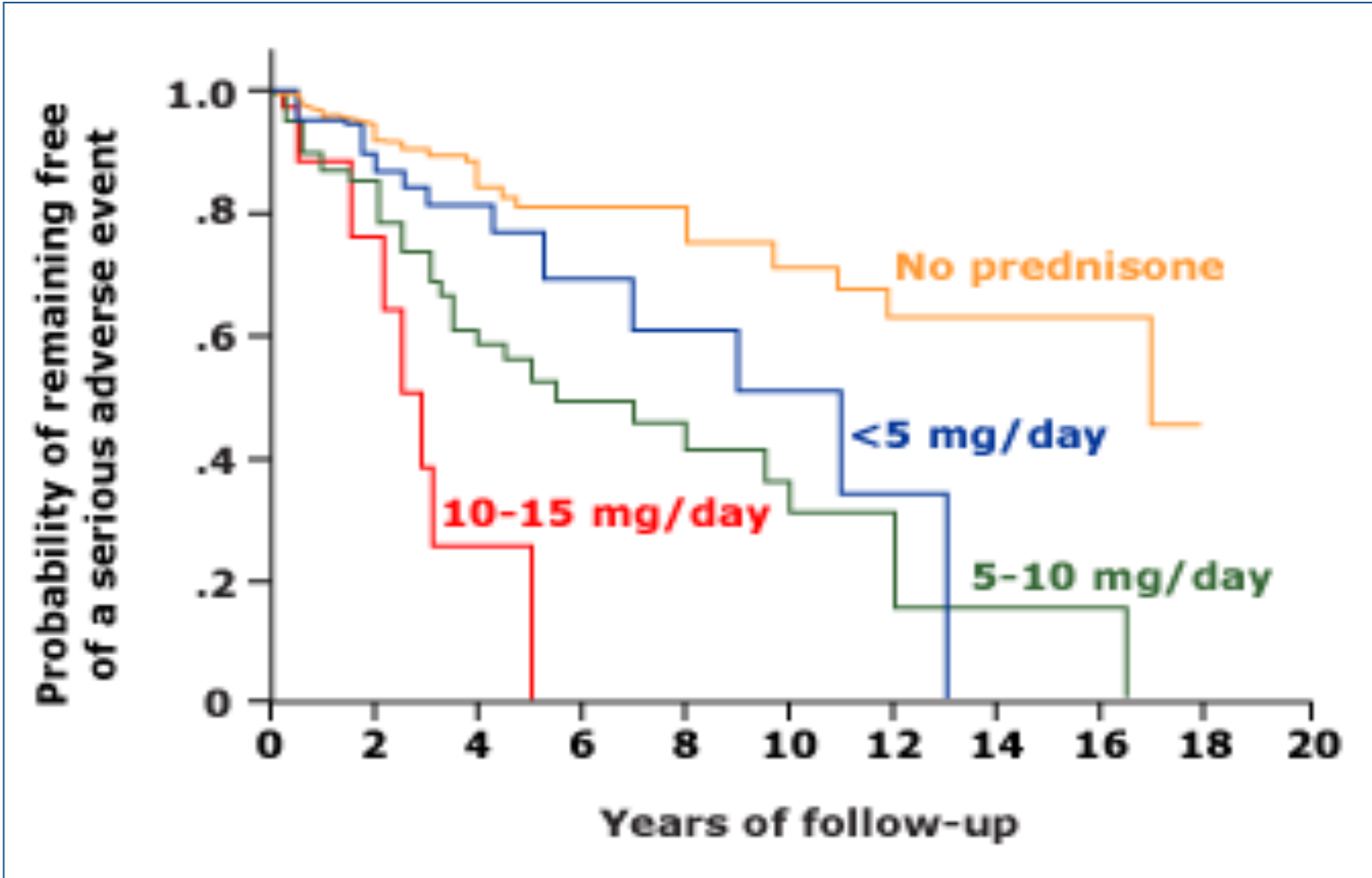


FATTORI DI RISCHIO: durata terapia



Bologna, 10-11 febbraio 2017

ITALIAN CHAPTER



Survival curves demonstrating the time to development of the first serious adverse event (ie, the probability of remaining free of an adverse event) in patients with rheumatoid arthritis treated with no or different doses of prednisone. **There is a clear dose-dependence of side effects: odds ratio 4.5 for 5 to 10 mg/day, and 32.3 for 10 to 15 mg/day.**

Saag KG et al. Am J Med 1994



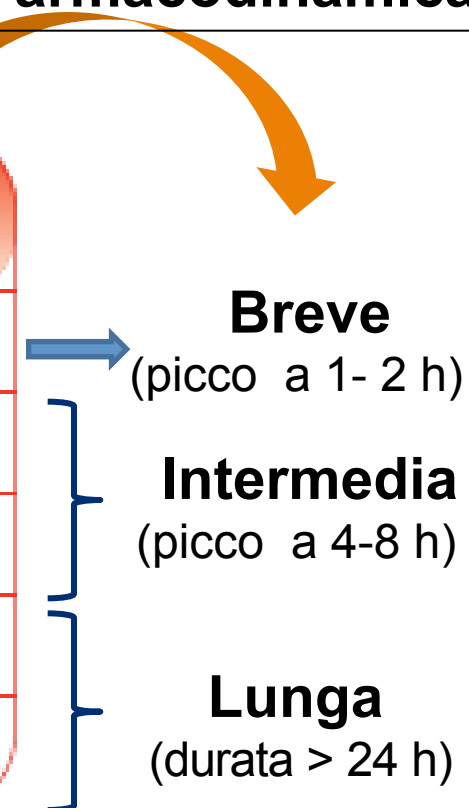
FATTORI di RISCHIO: tipo/dose steroide



Effetti sulla glicemia in base a Farmacocinetica e Farmacodinamica

Table 1. Steroid dose equivalents

Steroid	Potency (Equivalent doses)	Duration of action (Half-life in hours)
Hydrocortisone	20mg	8
Prednisone/ Prednisolone	5mg	12 - 16
Methylprednisolone	4mg	12 - 16
Dexamethasone	0.75mg	20 - 36
Betamethasone	0.75mg	20 - 36



N.B. potency relates to anti-inflammatory action, which may not equate to hyperglycaemic effect



Bologna, 10-11 febbraio 2017

TERAPIA



ITALIAN CHAPTER



Quale farmaco utilizzare
nel diabete steroideo?

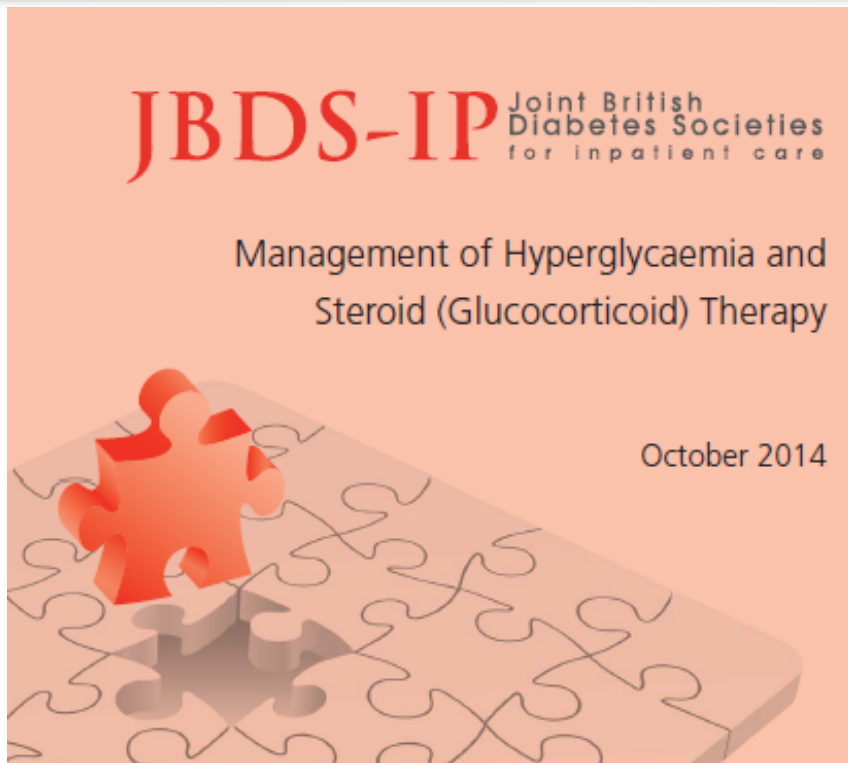


Bologna, 10-11 febbraio 2017

Suggerimenti dalla letteratura...



ITALIAN CHAPTER



J Endocrinol Invest (2016) 39:235–255
DOI 10.1007/s40618-015-0404-6



CONSENSUS STATEMENT

Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly

M. G. Baroni¹ · F. Giorgino² · V. Pezzino³ · C. Scaroni⁴ · A. Avogaro⁵



Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2016



World Journal of
Diabetes

MINIREVIEWS

Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review



Bologna, 10-11 febbraio 2017

TERAPIA



ITALIAN CHAPTER



DIETA e attività fisica

TERAPIA NON insulinica

TERAPIA INSULINICA

Paziente in ospedale / ambulatoriale

Diabete pre-esistente/ non noto

Profilo glicemico (iperglicemia a digiuno e/o post-prandiale)

Tipo di steroide: azione intermedia o lunga, bassa o alta dose, N° somministrazioni/die

Patologie concomitanti



TERAPIA (non insulinica)

Come per DM tipo 2

SENSIBILIZZATORI

- Biguanidi (**Metformina**)
- ~~Glitazonic~~ (TZD)

~~GLICOSURICI~~



SEGRETAGOGHI

- Sulfaniluree (gliclazide)
- **Glinidi** (repaglinide)

INCRETINE

- **GLP-1 RA**
- **DPP4-I**

INIBITORI ASSORBIMENTO GLUCIDI

- inibitori α -glucosidasi



TERAPIA (non insulinica)

ANALOGHI del GLP-1 e inibitori DPP4

Dal punto di vista fisiopatologico agiscono su alcune delle cause principali dell'iperglicemia indotta da steroidi con effetto mirato principalmente sulla fase post-prandiale

Evidenze disponibili ancora limitate ma promettenti

- ❖ Rallentamento dello svuotamento gastrico
- ❖ Potenziamento secrezione insulinica ai pasti
- ❖ Riduzione secrezione di glucagone

- Minor rischio di ipoglicemia
- Effetto favorevole sul peso



Bologna, 10-11 febbraio

GLP-1



ITALIAN CHAPTER



ORIGINAL PAPER
Glucocorticoids suppress GLP-1 secretion: possible contribution to their diabetogenic effects

Kappe C et al, Clinical Science 2015

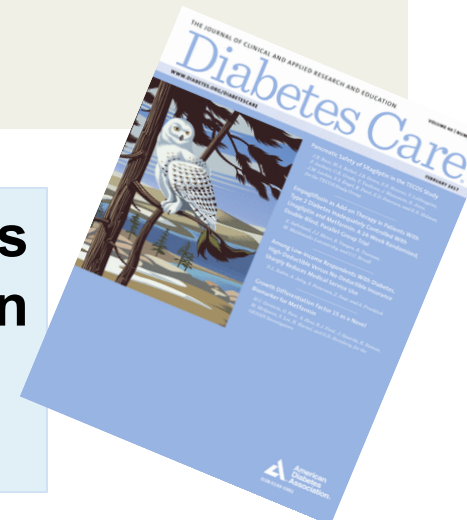


Evaluation of the effects of exenatide administration in patients with type 2 diabetes with worsened glycemic control caused by glucocorticoid therapy.

Matsuo K et al, Intern Med 2013

Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans.

van Raalte DH et al, Diabetes Care 2011



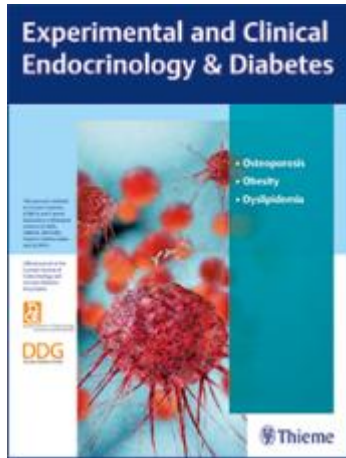


Bologna, 10-11 febbraio 2017

GLP-1 nel DM tipo 2 e nel DM secondario a M. di Cushing



ITALIAN CHAPTER



Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007; 115(2): 146-150

Case Report

Preserved GLP-1 Effects in a Diabetic Patient with Cushing's Disease

R. A. Ritzel^{1, 2}, N. Kleine³, J. J. Holst⁴, B. Willms³, W. Schmiegel¹,
M. A. Nauck^{1, 3}

CONCLUSIONS:

The insulinotropic, glucagonostatic and glucose-lowering actions of GLP-1 in a patient with diabetes mellitus due to cortisol excess were similar to actions in typical type 2 diabetes. Therefore incretin mimetics might be a novel therapeutic strategy for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes mellitus.



TERAPIA (non insulinica)

Choice of GLP-1 receptor agonist: short acting versus long acting

The pharmacological profile and half-life of a GLP-1 receptor agonist influences its effects on postprandial and basal (fasting) glycaemia

SHORT ACTING
GLP-1 receptor agonists
eg. Lixisenatide OD, Exenatide BD

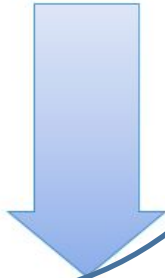
or

LONG ACTING
GLP-1 receptor agonists
eg. Liraglutide OD, Exenatide QW

Effect on
FPG



Effect on
PPG



Effect on
FPG



Effect on
PPG



FPG = fasting plasma glucose
PPG = postprandial glucose

Gastric Emptying Effects of Short- vs Long-Acting GLP-1 RAs



Average HbA_{1c} reduction of long-acting GLP-1 RAs ranges from 1.0% to 1.9%.

Madsbad S. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:317-332.



www.associazionemediciendocrinologi.it

ame news farmaci

nr. 52 - novembre 2016

**EMA APPROVA ASSOCIAZIONE PRECOSTITUITA
GLARGINE/LIXISENATIDE PER DM₂**

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

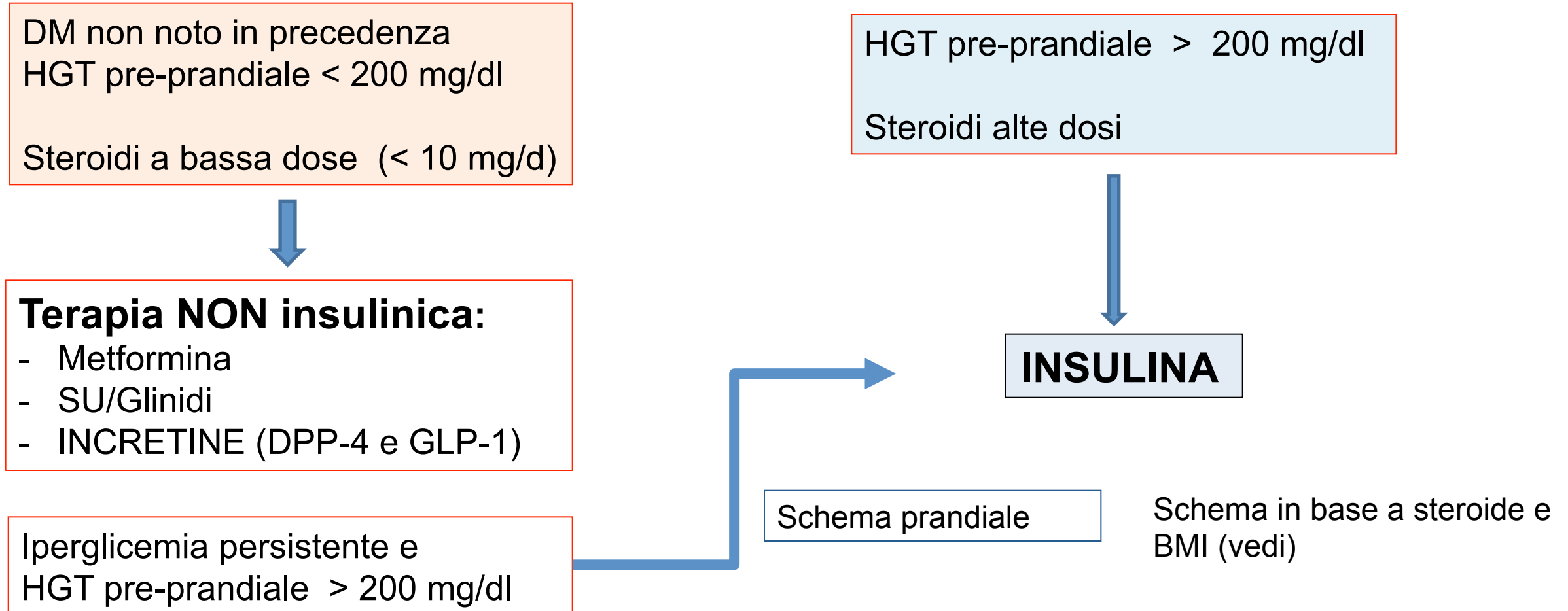
Approvazione EMA di associazione precostituita insulina + agonisti recettore del GLP-1:

- degludec/liraglutide (Xultophy – Novo Nordisk)
- glargine/lixisenatide (Suliqua - Sanofi-Aventis)





Iperglicemia da steroidi: algoritmi terapeutici





Bologna, 10-11 febbraio 2017

Iperglicemia da steroidi: ALGORITMI terapeutici



Dosaggio di prednisone (mg/die)	Dosaggio insulinico (U/kg/die)
≥ 40	0,4
30	0,3
20	0,2
10	0,1

HGT pre-prandiale > 200 mg/dl

INSULINA

Schema prandiale

0.1 U/Kg x pasto

****Schema in base a steroide e BMI**

SINGOLA dose/die, al mattino

NPH 0.4 U/kg

MULTIPLE dosi

Insulina 0.4 U/kg
70% rapida 30% NPH

Iperglicemia persistente:

HGT 200-300 mg/dl
0.04 U/Kg x pasto

HGT ≥ 300 mg/dl
0.08 U/Kg x pasto

Iperglicemia persistente > 200 mg/dl
↑ 20% ogni 2-3 gg

Tamez-Perez HE et al, WJD 2015



TERAPIA INSULINICA



Algoritmo di somministrazione di **insulina NPH** o «long-acting» (glargine e detemir) per pazienti in terapia steroidea a dosi scalari, con **prednisone**: picco d'azione dopo 4-6 ore, effetto sulle glicemie per circa 12-16 h; NB: dex durata d'azione circa 20 h

Dosaggio di prednisone (mg/die)	Dosaggio insulinico (U/kg/die)
≥ 40	0,4
30	0,3
20	0,2
10	0,1

Il dosaggio di insulina tiene conto sia **del peso** del paziente sia del **dosaggio dello steroide** e delle sue modificazioni.

Modificato da Clore JN e Thurby-Hay L, Endocr Pract 2009

Bonomo et al, GID 2015; Baroni et al, JEI 2016



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Iperglicemia da steroidi: ALGORITMI terapeutici



Dosaggio di prednisone (mg/die)	Dosaggio insulinico (U/kg/die)
≥ 40	0,4
30	0,3
20	0,2
10	0,1

HGT pre-prandiale > 200 mg/dl

INSULINA

Schema prandiale

0.1 U/Kg x pasto

****Schema in base a steroide e BMI**

SINGOLA dose/die, al mattino

NPH 0.4 U/kg

MULTIPLE dosi

Insulina 0.4 U/kg
70% rapida 30% NPH

**Insulina Basal-Bolus
70% insulina prandiale - 30% insulina basale**

HGT 200-300 mg/dl
0.04 U/Kg x pasto

HGT ≥ 300mg/dl
0.08 U/Kg x pasto

Tamez-Perez HE et al, WJD 2015

Nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea:

- 1) La terapia insulinica rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace

Livello Prova: VI Forza Raccomandazione: A

- 2) Farmaci agenti sull'asse incretinico per il loro meccanismo d'azione e il loro profilo di sicurezza potrebbero rappresentare un'opzione terapeutica efficace

Livello Prova: V Forza Raccomandazione: B

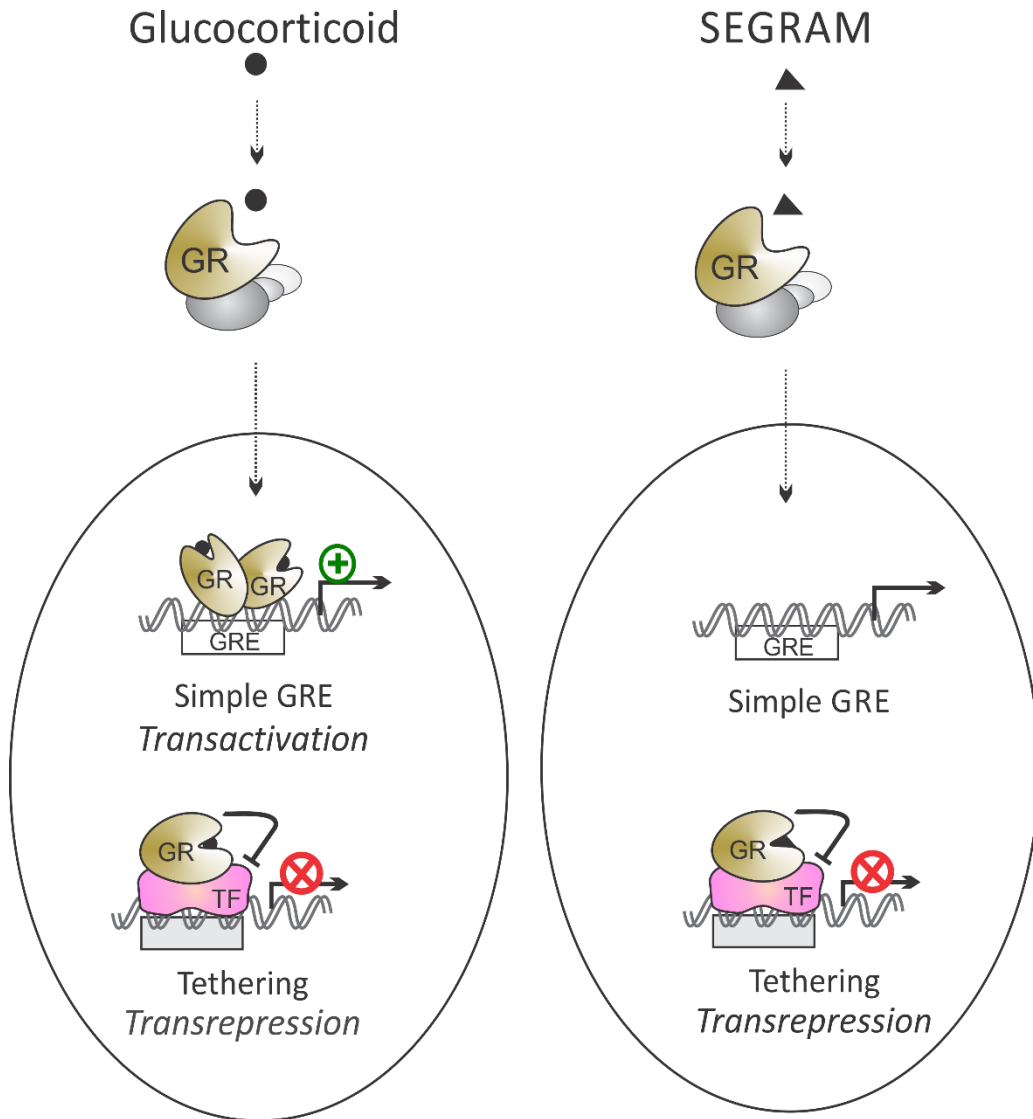


Bologna, 10-11 febbraio 2017

NUOVI FARMACI



ITALIAN CHAPTER

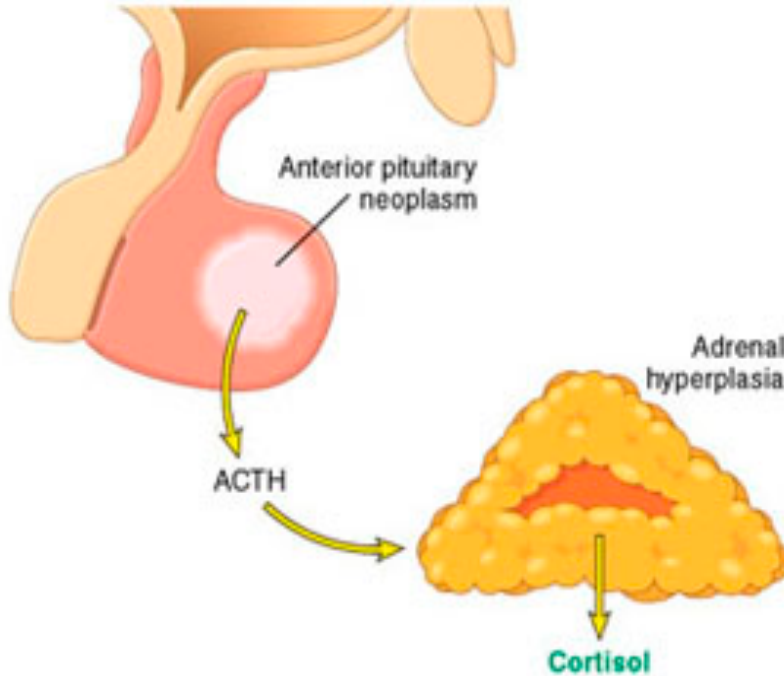


Selective glucocorticoid receptor modulators (SEGRMs) and selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs) formerly known as dissociated glucocorticoid receptor agonists (DIGRAs) are a class of experimental drugs designed to share many of the desirable [anti-inflammatory](#), [immunosuppressive](#), or [anticancer](#) properties of classical [glucocorticoid](#) drugs but with fewer side effects such as [skin atrophy](#).

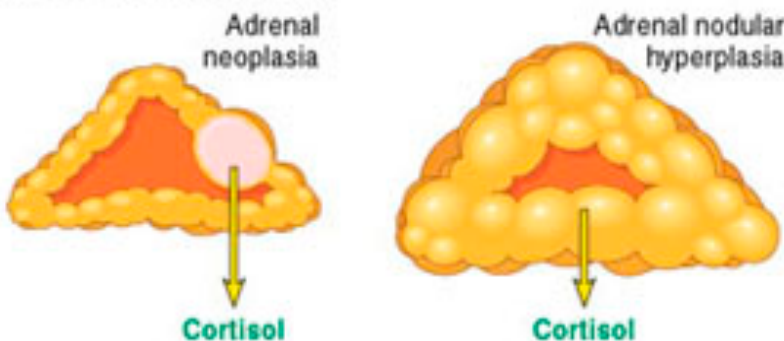
The combined abbreviation of selective glucocorticoid receptor agonist and modulator is **SEGRAM**. A number of such ligands have been developed and are being evaluated in preclinical and clinical testing.



Pituitary Cushing Syndrome



Adrenal Cushing Syndrome



**Terapia antidiabetica nella s. di Cushing:
non disponibili studi «mirati»**

1° step: controllo dell'ipercortisolismo

Paziente in ospedale (casi gravi)

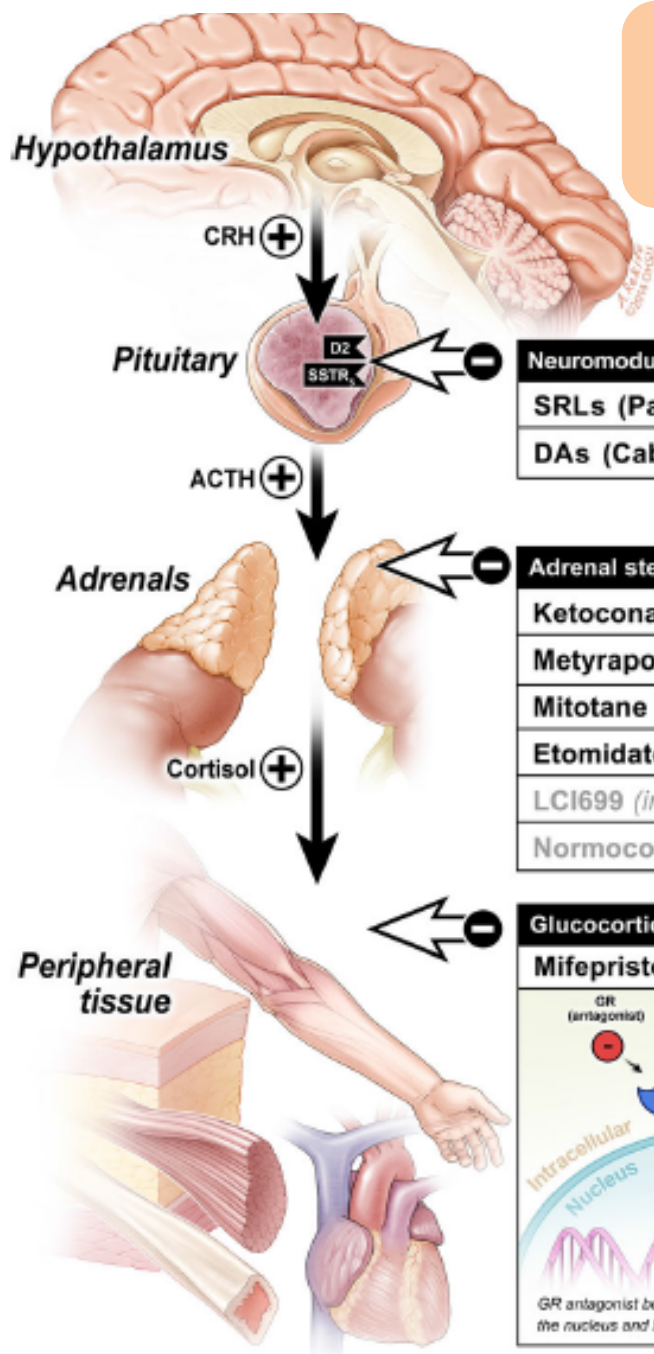
- Insulina (basal-bolus, infusione)
- Metopirone per rapidità d'azione

Paziente ambulatoriale

- In attesa di intervento
- Non guarito
- Rifiutato intervento

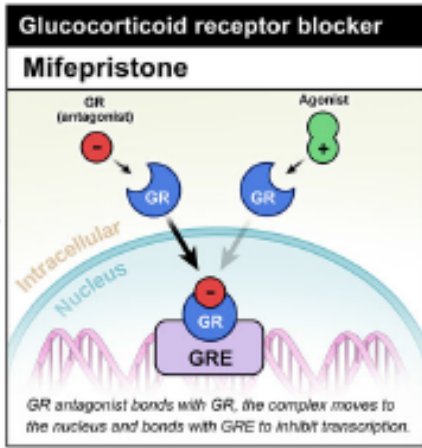
Terapia ipoglicemizzante
(non insulinica /insulinica)

**Terapia medica
x l'ipercortisolismo**



Neuromodulators of ACTH release
SRLs (Pasireotide)
DAs (Cabergoline)

Adrenal steroidogenesis inhibitors
Ketoconazole
Metyrapone
Mitotane
Etomidate
LC1699 (in clinical trials)
Normocort (in clinical trials)



S. di Cushing: Terapia medica e metabolismo glicidico



1. Neuromodulatori della secrezione ACTH

Pasireotide } **Peggioramento** del controllo glicemico (Baroni et al, JEI 2016)

2. Inibitori della steroidogenesi surrenalica

KC
Metopirone } **Miglioramento** del controllo glicemico (Baroni et al, JEI 2016)

3. Antagonisti periferici dei RC glicocorticoidi

Mifepristone } **Miglioramento** del controllo glicemico (Baroni et al, JEI 2016)

Diabete e Steroidi

ISTRUZIONI per l'uso



ITALIAN CHAPTER



Valutare Fattori di rischio per DM steroideo:
Caratteristiche del paziente e della terapia

Per la diagnosi:

- controllare glicemia post-prandiale,
- HbA1c

Valutare la terapia in base a:

- fisiopatologia del DM steroideo
- tipo di steroide usato e schema di terapia

Nel paziente con S. di Cushing endogena: valutare sempre l'effetto della terapia per l'ipercortisolismo sul metabolismo glicidico





Bologna, 10-11 febbraio 2017



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



- Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario: