


Quale Farmaco per il Diabete tipo 2: efficacia vs farmaco economia

Caso Clinico

Paziente Diabetico Anziano
Un Approccio Personalizzato

Michele Riccio



M.A.  nata il 26-04-1936 (75aa)

- *Iperensione Arteriosa dal 1981*
(Amlodipina 10mg/Ramipril 10 mg)
- *Dislipidemia mista* (Fluvastatina 80 mg)
- *Calcolosi della Colecisti*
- *Fumatrice*
- *Alvo tendenzialmente stitico*

Caso Clinico



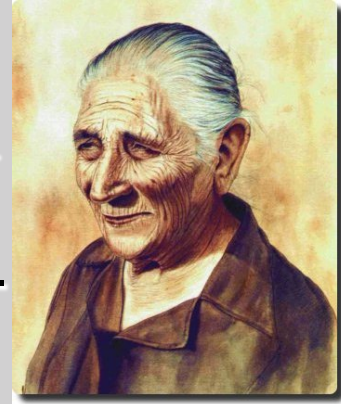
Roma,
9-11 novembre 2012



1° visita Amb. di Diabetologia marzo 2003 (67aa)

Dati clinici e di Laboratorio

- Peso **60** kg altezza **147** cm BMI **28**
- PA **140/70** mmhg
- Glicemie Dic 2002 **139** mg/dl – Feb 2003 **163** mg/dl –
HbA1c **6,6 %**
- Col tot **171** mg/dl – HDL **63** mg/dl – Tg **116** mg/dl –
LDL **108** mg/dl
- Creat **0,76** mg/dl Cl.Creat (CKD-EPI) **79** ml/min



EO Generale; Toni Cardiaci sclerotici – Respiro aspro –
Parziale Adentulia – lieve risentimento ipocondrio dx –
Fegato ai limiti – cute secca ai talloni

La paziente svolge con regolarità le faccende domestiche,
inoltre possiede un piccolo orto che cura personalmente

Diagnosi: Diabete Mellito tipo 2

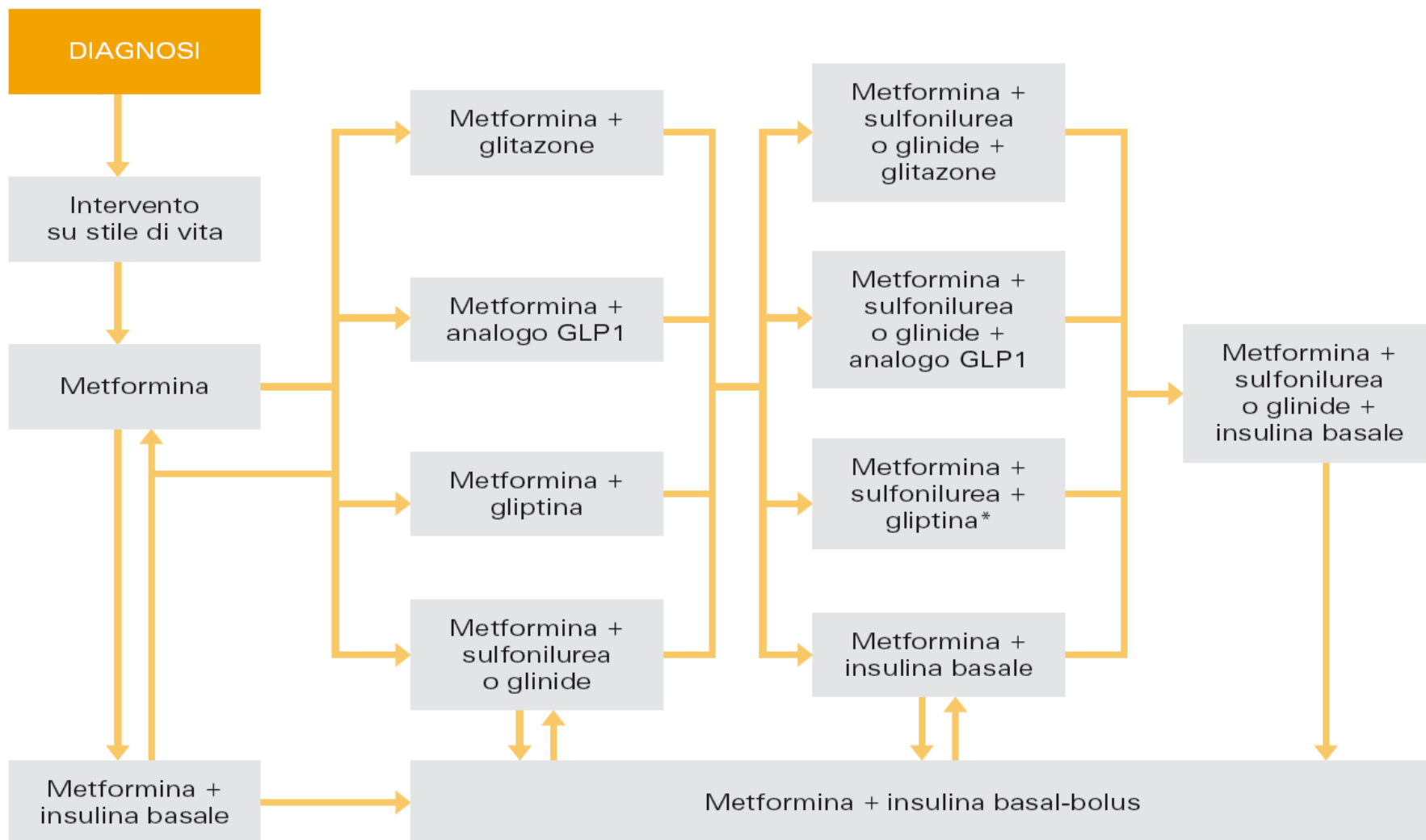
Scelta della terapia più appropriata

- **Dieta**

- **Dieta + Attività Fisica**

- **Dieta + Attività Fisica + Farmaco**

Figura 2
Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.



Stile di Vita



- **Alimentazione**
- **Attività Fisica**

Raccomandazione nutrizionali per il trattamento del diabete

Bilancio energetico e peso corporeo

Un calo ponderale è raccomandato per tutti i soggetti adulti in sovrappeso o obesi (BMI ≥ 30).
Forza della raccomandazione A)

L'approccio principale per ottenere e mantenere il calo ponderale è la modificazione dello stile di vita, che include una riduzione dell'apporto calorico e un aumento dell'attività fisica. Una moderata riduzione dell'apporto calorico (300-500 kcal/die) e un modesto incremento del dispendio energetico (200-300 kcal/die) permettono un lento ma progressivo calo ponderale (0,45-0,90 kg/settimana).
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nel breve periodo sia una dieta naturalmente ricca in fibre vegetali sia una dieta a basso contenuto di grassi, sia una dieta a basso contenuto di carboidrati, permettono di determinare un calo ponderale.
Forza della raccomandazione B)

L'attività fisica e la terapia comportamentale sono componenti fondamentali per un programma di calo ponderale e sono di grande utilità nel mantenimento dei risultati ottenuti. **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**

Vale anche per un Diabetico Anziano ??

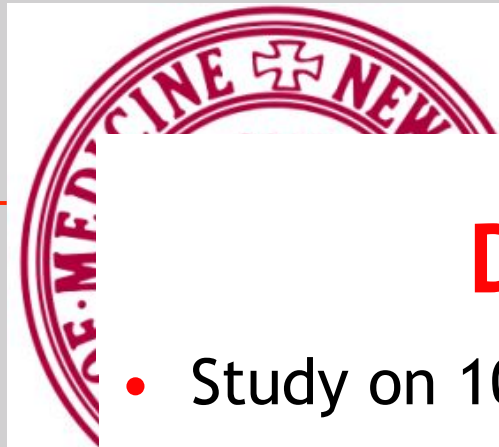
Cura del Diabete nelle persone Anziane pgg 116-121

Attività fisica e alimentazione

Studi clinici randomizzati in diabetici anziani hanno evidenziato che un aumento dell'attività fisica – associata a una corretta edu-

controllo lipidico e glicemico (15,16). Tuttavia, vi sono pochi dati sull'effetto del calo ponderale sulla morbilità e mortalità in questa fascia di età, e la riduzione del peso corporeo può **non** essere un obiettivo appropriato in tutti i casi. Inoltre, in alcuni di questi pazienti una compromissione funzionale o cognitiva troppo avanzata impedisce di aumentare in modo sufficiente il livello di attività fisica.

mentare e della terapia nutrizionale nella gestione clinica dei soggetti diabetici adulti o anziani, rilevando come questi approcci possano essere utili per migliorare anche pressione arteriosa, livelli lipidici e glicemici (17).



Diet, Exercise or Both

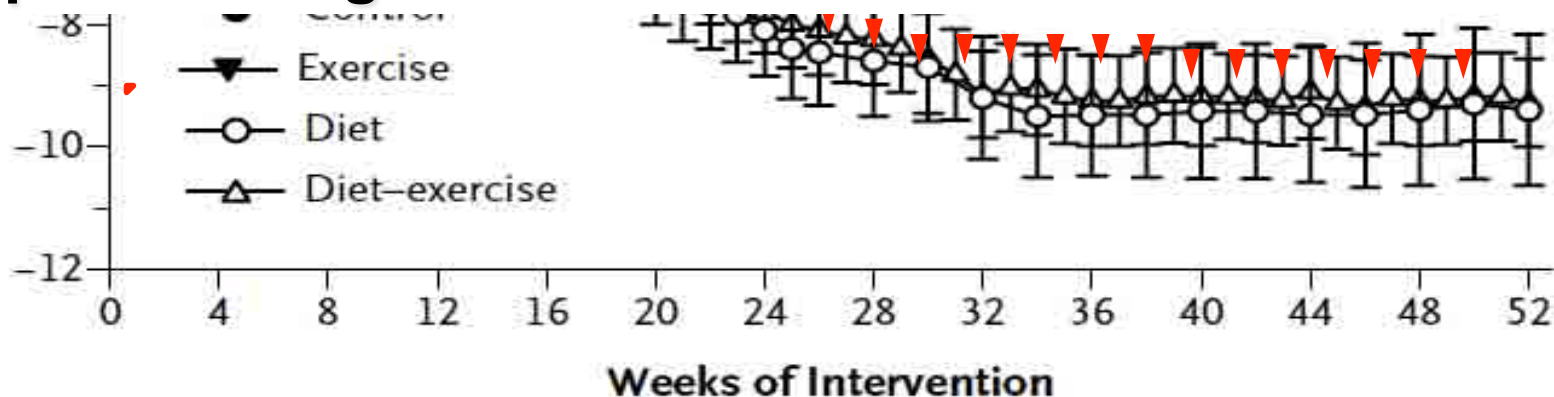
- Study on 107 adults (65 yrs or older and obese)
- Randomly assigned to a control group, a weight management (diet) group, an exercise group, or a combined-management (diet-exercise) group.
- Primary outcome: change in score on the modified Physical Performance Test (PPT)
 - 7 standardized tasks (walking 50 ft, putting on and removing a coat, picking up a penny, standing up from a chair, lifting a book, climbing one flight of stairs, and performing a progressive Romberg test)
 - 2 additional tasks (climbing up and down four flights of stairs and performing a 360-degree turn)
- A total of 93 participants (87%) completed the study.

Diet, Exercise or Both



Conclusioni:

I Risultati suggeriscono che una combinazione di calo ponderale ed attività fisica offrano un maggiore e significativo miglioramento delle funzioni fisiche rispetto ai singoli interventi



Scelta della terapia più appropriata

- **Dieta**

- **Dieta + Attività Fisica**

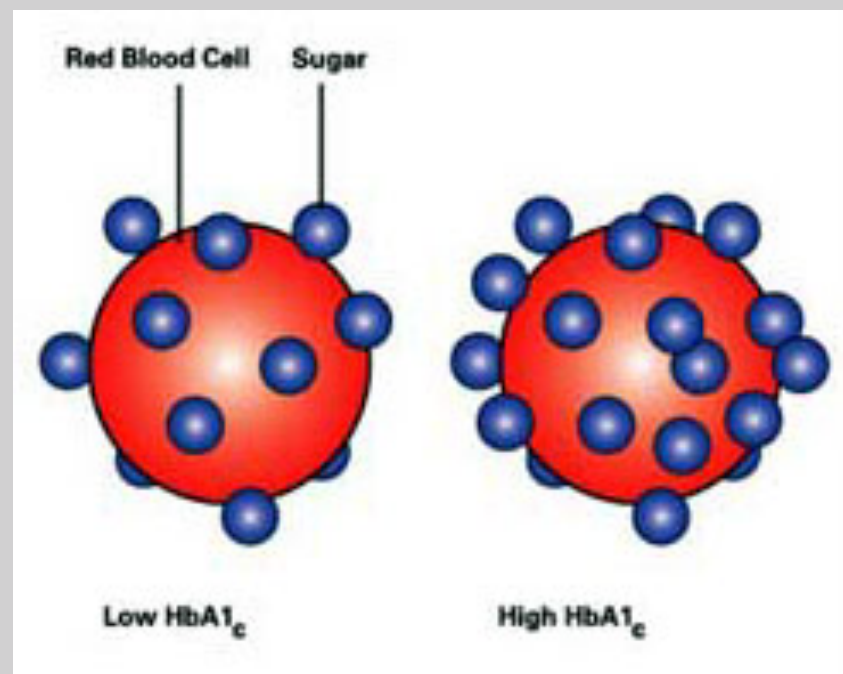
- **Dieta + Attività Fisica + Farmaco**

con quali Obiettivi glicemici ?

- HbA_{1c} tra 5,5 e 6,5%

- HbA_{1c} tra 6,5 e 7,5 %

- HbA_{1c} tra 7,5 e 8,5 %



C. CURA DEL DIABETE NELLE PERSONE ANZIANE

RACCOMANDAZIONI

Il compenso glicemico e il trattamento ipoglicemizzante

- ▶ Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati. Se le condizioni generali sono relativamente buone, il valore di HbA_{1c} potrà essere compreso tra 6,5 e 7,5%. (**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, con valori di HbA_{1c} compresi tra 7,5 e 8,5%. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

STANDARD
PER LA CURA
DEL DIABETE
2009-2012

Dati clinici e di Laboratorio

*Clearance calcolata con CKD-EPI

Data	Età	BMI	ClCr*	HbA1c	Col.	HDL	LDL	Tg	P.A.	Terapia
10/'03	67	25	62	6,0	174	38	119	123	140/ 80	Dieta/AF
04/'04	68	24	56	6,1	183	43	109	92	150/ 80	Dieta/AF

Nel 2005 frattura femore dx superata brillantemente – salta i controlli per 3 aa

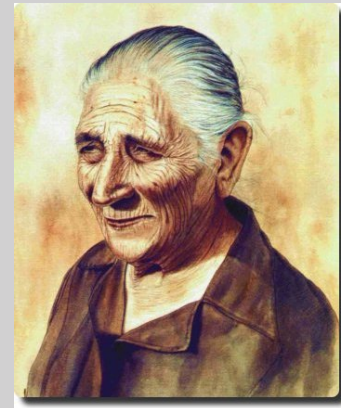
10/'07	70	26	50	6,7	192	40	125	135	130/ 70	Dieta/AF
--------	----	----	----	-----	-----	----	-----	-----	------------	-----------------

Nel gennaio 2008 operata di colecistectomia per via Laparoscopica

10/'08	71	24	62	7,0	185	61	102	103	130/ 80	???
--------	----	----	----	-----	-----	----	-----	-----	------------	------------

Caso Clinico

Follow UP



•SI'

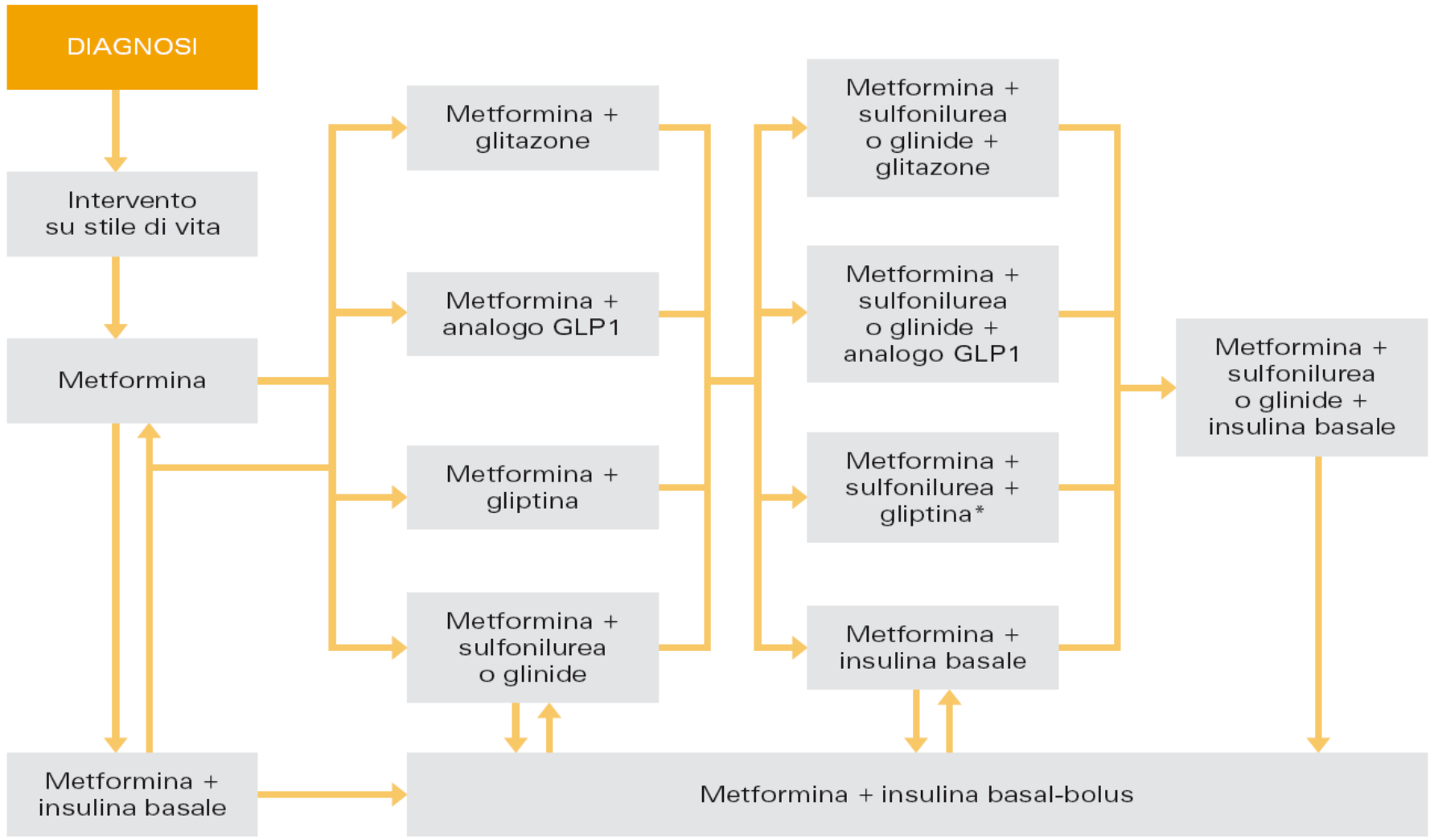
•NO

- Metformina
- Acarbose
- Sulfanilurea
- Gliptina
- Analogo GLP-1
- Insulina

Quesito; confermereste la terapia in atto??

Quesito; Cosa aggiungereste??

Figura 2
Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.

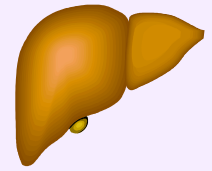


Effetti Metabolici della Metformina

- Riduce la gluconeogenesi:
- Riduce la glicemia a digiuno



la produzione epatica di glucosio



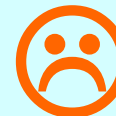
la secrezione di GLP-1 e

espressione dei GLP1 Rec sulle β cells

- Aumenta l'utilizzazione del glucosio

Effetti clinici della Metformina

- ✓ Calo Hb glicata [in monoterapia]: 1-2%
- ✓ Calo di peso
- ✓ NO ipoglicemia [se assunta in monoterapia]
- ✓ Effetti sull'assetto lipidico (LDL-C e TG)
- ✓ Effetti su PAI-1
- ✓ Effetti sulla funzione endoteliale



- **Condizioni di ridotta clearance**
 - Insufficienza renale (creatinina ≥ 1.7 mg/dl nell'uomo; ≥ 1.4 mg/dl nella donna) (cl.creat. ≤ 30 ml/min)
- **Condizioni di aumentata produzione di lattato**
 - Insufficienza respiratoria
 - Insufficienza cardiaca
- **Condizioni di ridotto uptake di lattato**
 - Insufficienza epatica
 - Alcoolismo

La prescrivereste ad un paziente Anziano Diabetico ?

•SI'

•NO

Risk of fatal and nonfatal **lactic acidosis** with metformin use in type 2 diabetes mellitus

Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E.



THE COCHRANE
COLLABORATION®

2006

There is **no evidence** from prospective comparative trials or from observational cohort studies **that metformin is associated with an increased risk of lactic acidosis**, or with increased levels of lactate, **compared to other anti-hyperglycemic treatments**

Review Article

Review: Metformin: Potential benefits and use in chronic kidney disease

HELEN L PILMORE

Department of Renal Medicine, Auckland City Hospital and University of Auckland, Auckland, New Zealand

While the use of metformin should remain contraindicated in dialysis patients, **it is possible that its use in patients with CKD and after renal transplantation would result in cardiovascular and survival benefits.**

Thus the recommendations of the Australian Diabetes Guidelines to liberalize the GFR guidelines for the use of metformin appear sensible.

The risk of lactic acidosis is extremely low while the potential benefits are substantial.



Effect of *Metformin* on Mortality in Patients With Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus. In conclusion, this large observational data suggest that metformin may be beneficial in patients with CHF and DM. [2010 American Journal of Cardiology](#)

Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes. In patients with DM and advanced systolic HF who are closely monitored metformin

Metformin
Metformin
diabetes a

Riassumendo le conclusioni di tutti questi articoli pubblicati nel 2010 e 2011 sulla metformina nel paziente con Diabete e Heart Failure

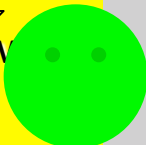
- Potrebbe avere benefici effetti in tali pazienti
- È Sicura
- È associata ad un basso rischio di mortalità se comparata alle SU o alla insulina

Metformin
heart failu
associated
treatment

Treatment

control study from the U.K. General Practice Research Database. the current use of metformin monotherapy (adjusted odds ratio 0.65 [0.48-0.87]) or metformin with or without other agents (0.72 [0.59-0.90]) was associated with lower mortality. [Diabetes Care.](#) [2010 Jun;33\(6\):1213-8](#)

e.
nts v
with
ed with
case-



Insulin Sensitizers May Attenuate Lean Mass Loss in Older Men With Diabetes

CHRISTINE G. LEE, MD¹
 EDWARD J. ROUSO, MD²
 ELIZAVITA M. ANDRUSAK, MD
 SUSAN M. ANDRUSAK, MD

CORA E. LEWIS, MD⁷
 BEGGY MANNING CAUTION, MD⁸

la perdita percentuale in massa magra totale o appendicolare in uomini di età >65aa con diabete trattato con insulino sensibilizzanti è risultata significativamente inferiore a quella negli uomini normoglicemici.

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
Total fat					
Δ (kg)	0.2 (-1.3 to 1.9)	0.2 (-1.6 to 1.9)	-0.4 (-2.5 to 1.7)	1.0 (-1.1 to 3.4)	-0.1 (-2.4 to 2.0)
Δ (%)	1.2 (-6.9 to 10.4)	0.8 (-7.1 to 8.6)	-1.9 (-10.9 to 7.4)	3.4 (-4.8 to 14.2)	-0.4 (-9.9 to 9.9)
Total lean					
Δ (kg)	-1.0 (-2.2 to 0.3)	-1.1 (-2.6 to 0.2)	-1.6 (-3.3 to -0.3)	-0.9 (-2.5 to 0.7)	-1.9 (-3.8 to -0.2)
Δ (%)	-1.7 (-3.9 to 0.5)	-1.9 (-4.5 to 0.4)	-2.9 (-5.5 to -0.4)	-1.4 (-4.2 to 1.1)	-3.0 (-6.6 to -0.4)
Appendicular lean					
Δ (kg)	-0.6 (-1.4 to 0.0)	-0.8 (-1.6 to -0.1)	-1.1 (-2.0 to -0.2)	-0.6 (-1.4 to 0.2)	-1.2 (-2.1 to -0.3)
Δ (%)	-2.7 (-5.7 to 0.1)	-3.1 (-6.3 to -0.3)	-4.3 (-7.8 to -1.0)	-2.4 (-5.2 to 0.7)	-4.9 (-8.2 to -1.2)

Metformina istruzioni per l'uso:

Come da Raccomandazioni AIFA 2011 (in collaborazione con SID/AMD(SIMG/SIFO/SIF/FOFI)

Pubbligate sul sito dell' AIFA

L' età avanzata non costituisce una controindicazione se il paziente non presenta patologie importanti associate.

Il farmaco può essere utilizzato, con una attenta sorveglianza del filtrato, anche nei soggetti che abbiano un GFR compreso tra **30 - 60 ml/min.** (assoluta controindicazione per un GFR < 30 ml/min)

Una **insufficienza cardiaca NYHA I e II** non controindica la metformina, che invece va sospesa in caso di eventi acuti come IMA o altre patologie intercorrenti responsabili di ipossia

Sospendere prima e dopo 48 ore da studi radiografici con m.d.c.

Sospendere il farmaco in caso di disidratazione, ipossia, stato settico

Valutare periodicamente l' **emocromo** per la possibile comparsa di **Anemie da carenza di Vitamina B¹²**

Dati clinici e di Laboratorio

*Clearance calcolata con CKD-EPI

Data	Età	BMI	ClCr*	HbA1c	Col.	HDL	LDL	Tg	P.A.	Terapia
10/'08	71	24	62	7,0	185	61	102	103	130/ 80	+Met 500x3
07/'09	72	25	65	7,4	168	54	94	149	130/ 80	+Met 850x3
01/'10	72	25	65	7,8	184	53	//	104	125/ 70	???

Quesito; Confermereste ancora la terapia in atto??

•SI'

•NO



Quesito; Cosa aggiungereste??



Roma,
9-11 novembre 2012

Metformina + Glitazoni

Metformina + SUrea

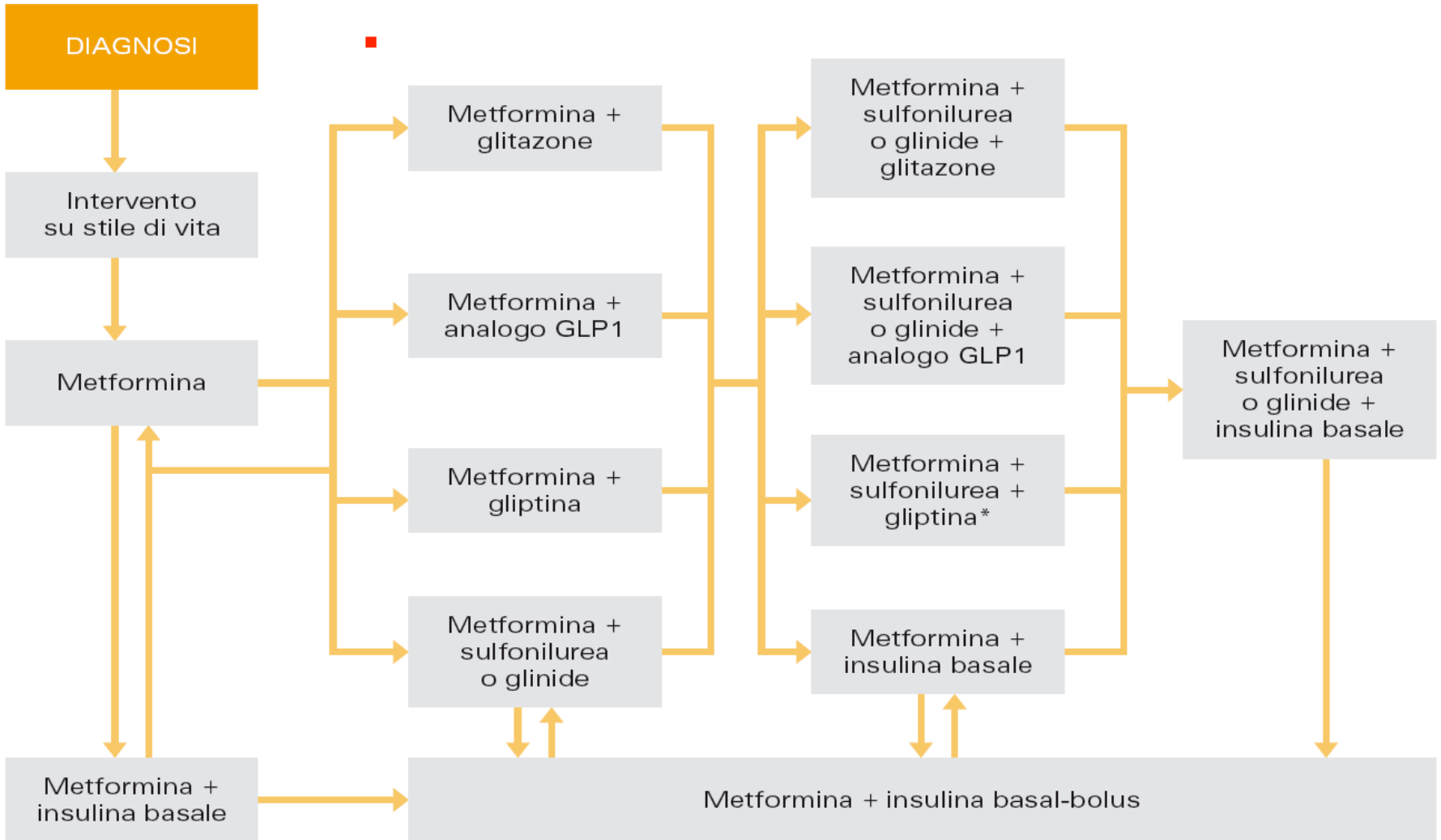
Metformina + Analogo GLP-1

Metformina + Gliptine

Metformina + Insulina

Metformina + Acarbose

Figura 2
Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.



Gli Standard Italiani propongono 6 alternative



Roma,
9-11 novembre 2012



Metformina + Glitazoni

Controindicato in caso di scompenso Cardiaco o nei pz in Classe NYHA II a salire - nessun rischio di Ipoglicemie - marcato aumento di peso - Rischio Fratture - Rischio K Vescicale

Metformina + Analogo del GLP-1

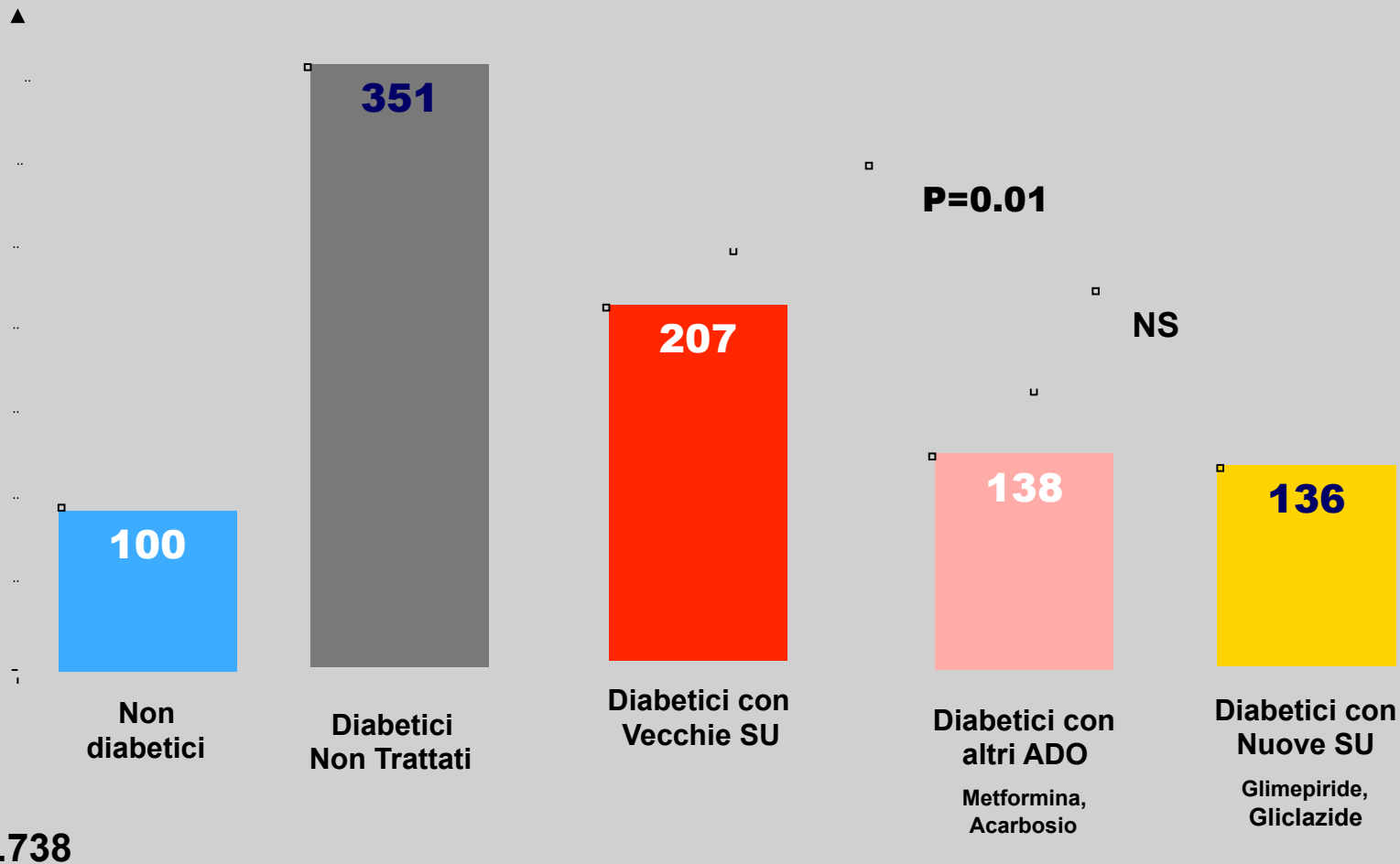
Poco maneggevoli perché iniettivi - costi elevati (materiali di consumo) - nessun rischio di Ipoglicemie

Metformina + Sulfaniluree/ Glinidi

Poco maneggevoli per il rischio di Ipoglicemie e con controindicazione relativa nei pz cardiopatici (perdita del Precondizionamento Ischemico Cardiaco, aumento del rischio di Aritmie fatali)

**Le sulfaniluree
tuttavia non sono
tutte uguali !!**

Incidenza di IM o di Aritmie Fatali in base alla terapia antidiabetica



Gli Standard Italiani propongono 6 alternative

Metformina + Glitazoni

Controindicato in caso di scompenso Cardiaco o nei pz in Classe NYHA II a salire - nessun rischio di Ipoglicemie - marcato aumento di peso

Metformina + Analogo del GLP-1

Poco maneggevoli perché iniettivi - costi elevati (materiali di consumo) - nessun rischio di Ipoglicemie - limiti negli ultra 75aa

Metformina + Sulfaniluree/ Glinidi

Poco maneggevoli per il rischio di Ipoglicemie e con controindicazione relativa nei pz cardiopatici (**perdita del Precondizionamento Ischemico Cardiac**)

**Le sulfaniluree
tuttavia non sono
tutte uguali !!**

Se in un soggetto anziano è indicata una terapia con antidiabetici orali, non è opportuno l'utilizzo di clorpropamide e glibenclamide. (**Livello della prova V, Forza della raccomandazione B**)

Gli Standard Italiani propongono 6 alternative



Roma,
9-11 novembre 2012



Metformina + Acarbose

nessun rischio di Ipoglicemie - marcato aumento degli effetti gastrointestinali - non ci sono formulazioni combinate

Metformina + Insulina

rischio di Ipoglicemie - aumento Peso corporeo - necessaria autonomia del paziente o la presenza di un caregiver - costi (materiali di consumo/nuove insuline)

Metformina + Inibitori delle DPP- IV

Nessun rischio di ipoglicemie - riduzione della glicata fino 0,8% - neutrali sul peso corporeo - riducono il glucagone - costi più elevati - favorevole il profilo di aderenza alla terapia - formulazioni combinate

Gliptine: razionale maggiore efficacia ipoglicemizzante nel paziente anziano

	Massa α -cell.*	Grado di iperglucag. *	Deficit di secrez. ins.**	Deficit asse incretine** *	Grado di PPG**
<i>Paz. < 75 anni</i>	++	++	++	+++	++
<i>Paz. \geq 75 anni</i>	++++	++++	++++	++++	++++

* Basu et al. Diabetes 2003

** Mannucci et al. Diabetes Metabolism Research and Reviews 2011

*** Korosi et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001

Evidenze cliniche sull' uso delle gliptine nei pazienti anziani studi nei pazienti con età media ≤ 72 anni

Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Current Medical Research & Opinion Vol. 27, No. 5, 2011, 1049–1058

SITAGLIPTIN

- studio in pazienti ≥ 65 anni (n.102)
- età media: 72 anni
- pazienti > 75 anni: n=30

SAXAGLIPTIN

- studio in pazienti ≥ 65 anni (n.142)
- età media: 69 anni
- pazienti > 75 anni: n=10

Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus

Current Medical Research & Opinion Vol. 27, No. 4, 2011, 863–869

Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials

A. Schweizer¹, S. Dejager², J. E. Foley³, Q. Shao³ & W. Kothny³

¹Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

²Novartis Pharma SAS, Rue de Malmaison, France

³Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, NJ, USA

Aim: To report the experience with vildagliptin in a patient population with type 2 diabetes mellitus (T2DM) ≥ 75 years.

Methods: Efficacy data from seven monotherapy and three add-on therapy to metformin studies, respectively, of ≥ 24 weeks duration were pooled; effects of 24 weeks of treatment with vildagliptin (50 mg bid) in patients ≥ 75 years were assessed in these two pooled datasets. Safety data were pooled from 38 studies of ≥ 12 to ≥ 104 weeks duration; adverse events (AEs) profiles of vildagliptin (50 mg bid) were evaluated relative to a pool of comparators; 301 patients ≥ 75 years were analysed. Data in patients < 75 years are provided as a reference.

Results: Mean age of the elderly population was 77 years. Changes in haemoglobin A1c (HbA1c) with vildagliptin in the patient group ≥ 75 years were -0.9% from a baseline of 8.3% in monotherapy ($p < 0.0001$) and -1.1% from a baseline of 8.5% in add-on therapy to metformin ($p = 0.0004$), and these reductions were similar to those seen in the younger patients. The corresponding weight changes in the elderly patients were -0.9 kg ($p = 0.0277$) and -0.2 kg [not significant (NS)], respectively, and no confirmed hypoglycaemic events, including no severe events, were reported. AEs, drug-related AEs, serious adverse events (SAEs) and deaths were reported with a lower frequency in older patients receiving vildagliptin than comparators [133.9 vs. 200.6, 14.5 vs. 21.8, 8.8 vs. 16.5 and 0.0 vs. 1.7 events per 100 subject year exposure (SYE), respectively], and the incidence of discontinuations due to AEs was similar in the two groups (7.2 vs. 7.5 events per 100 SYE, respectively). The safety profile of vildagliptin was overall similar in younger and older patients.

Conclusions: Vildagliptin was effective and well-tolerated in type 2 diabetic patients ≥ 75 years (mean age 77 years).

Keywords: diabetes, diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4, DPP-IV inhibitor, elderly

MOLECOLA

SCHEDA TECNICA

Vildagliptin	Nessun aggiustamento di dose è necessario nel paziente anziano.
Sitagliptin	Nessun aggiustamento di dose è necessario in base all'età. Sono presenti limitati dati di sicurezza in pazienti di età ≥ 75 anni per cui bisogna prestare cautela nell' utilizzo in tali popolazioni.
Saxagliptin	L' esperienza in pazienti di età ≥ 75 anni è molto limitata per cui bisogna prestare molta attenzione nell' utilizzo in questa fascia di popolazione
Liraglutide	Pazienti (>65 anni): Nessun aggiustamento della dose è richiesto. L' esperienza terapeutica in pazienti di età ≥ 75 anni è limitata
Exenatide	Deve essere usata cautela e titolazione della dose da 5 μg a 10 μg in pazienti di età >70 anni. L' esperienza clinica in pazienti di età >75 anni è molto limitata.

Dati clinici e di Laboratorio

*Clearance calcolata con CKD-EPI

Data	Età	BMI	ClCr*	HbA1c	Col.	HDL	LDL	Tg	P.A.	Terapia
01/' 10	72	25	55	7,8	184	53	//	104	125/ 70	+Vildagliptin 50x2
07/' 10	73	25	50	7,0	//	//	//	//	110/ 70	+Vildagliptin 50x2
02/' 11	74	24	62	6,8	//	//	//	87	125/ 70	+Vildagliptin 50x2
09/' 11	75	26	65	6,3	159	//	//	103	130/ 60	+Vildagliptin 50x2



GRAZIE PER L' ATTENZIONE