Gestione dei pazienti più suscettibili al danno da variabilità glicemica

Case report 1

Ibrahim, 52 aa carpentiere

DIAlogue
Diabete e relazioni transculturali
FERRARA
Hotel Ferrara
10-11 aprile 2015



- Diabete tipo 2 da circa 8 anni
- BMI 28
- Non fumatore
- Iperteso in trattamento farmacologico
- Dislipidemico da circa 4 anni
- Neuropatia diabetica di recente insorgenza
- IRC moderata (eGFR 45 ml/min)

Ibrahim non segue regolarmente i suoi controlli diabetologici

E’ in trattamento con metformina/glimepiride 850 x 3 die da 4 anni, ma gli capita di non assumere regolarmente la terapia prescritta perché, a volte, la associa a senso di debolezza e sudorazione fredda, che lo costringe a mangiare uno snack o a bere acqua zuccherata

Ricordiamoci che:

la <u>scarsa appropriatezza e la scarsa continuità/aderenza alle terapie croniche</u> rappresentano il maggior ostacolo al raggiungimento degli obiettivi di miglioramento della salute dimostratosi possibile

negli studi clinici!



- Di rado controlla la glicemia, prevalentemente a digiuno, con l'automonitoraggio a domicilio
- L'ultimo controllo HbA1c% (8.1) risale a circa dieci mesi fa.
- Il suo diario (peraltro lacunoso!) evidenzia una oscillazione significativa delle glicemie, anche intragiornaliera

Riflessione comune: fattori associati a maggior rischio di instabilità glicemica

- Riduzione della funzione β cellulare
- Età avanzata
- Insufficienza epatica
- Disfunzione renale
- Riduzione della massa magra
- Neuropatia autonomica
- Terapia antidiabetica (sopr.sulfoniluree e insuline)
- Politerapie
- Disfunzione cognitiva /demenze
- Bassa compliance al trattamento
- Alimenti ad alto indice glicemico e/o carico glicemico
- Quantità di vegetali e fibre nell'alimentazione
- Orari dei pasti irregolari
- Inattività fisica

Saisho, International Journal of Molecular Sciences 2014

- ✓ **Sebbene il suo medico curante lo abbia più volte sconsigliato, Ibrahim desidera praticare il digiuno durante il mese del Ramadan., anche se potrebbe essere esentato:**

"It is obligatory for all adult Muslims to observe fast during the holy month of Ramadan, but sick individuals including those with diabetes mellitus are exempted from the duty of fasting".

- ✓ ***Riflessione comune ….***

- ✓ **Assume la metformina/glimepiride in corrispondenza dei 3 pasti notturni**

- ✓ **Pensa che sia la dose necessaria per il suo organismo**

- ✓ ***Riflessione comune…***

- ✓ **Durante il mese sacro, riesce ad introdurre mediamente la stessa quota di calorie abituale, ma si accorge di ridurre l'introito di liquidi.**

- ✓ **Decide di aumentare l'assunzione di liquidi nelle ore consentite anche sotto forma di spremute e succhi di frutta.**

- ✓ ***Riflessione comune …***

- Durante l'ultimo Ramadan, Ibrahim effettua lo stick glicemico solo al mattino presto prima di andare al lavoro trovando valori elevati (240 -270 mg/dl)

- Lunedi Ibrahim va a lavoro come tutte le mattine: verso le ore 11.00 comincia ad avvertire una spiacevole sensazione (tremori, nervosismo, sudorazione).

- Non porta con sé il glucometro e pensa di poter continuare la sua giornata lavorativa.

- Ibrahim perde coscienza e viene portato in ospedale:
- **glicemia plasmatica 28 mg/dl!**



Riflessione comune: Fattori di rischio per ipoglicemia

- Uso di insulina e SU
- Età avanzata[2,3]
- Lunga durata di malattia[2]
- Abitudini alimentari irregolari[3]
- Attività fisica inappropriata[3]
- Bassi valori di HbA1c[4]
- Periodi di digiuno rituale (es Ramadan)
- Precedenti episodi ipoglicemici[5,6,7]
- Scarsa consapevolezza dei sintomi [8]
- Consumo eccessivo di alcool)[9]

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

Tabella 14. Terapia non insulinica nel diabete tipo 2 con insufficienza renale cronica

Stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR >60	60 >eGFR >30	30 >eGFR >15	eGFR <15
Metformina	almeno 2 g	non indicato (utilizzabile)	NO	NO
Acarbosio	da titolare	da titolare	NO	NO
Sitagliptin	100 mg x 1	50 mg x1	25 mg x 1	25 mg x 1
Vildagliptin	50 mg x 2	50 mg x 1	50 mg x 1	50 mg x 1
Saxagliptin	5 mg x 1	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1	NO
Linagliptin	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1
Exenatide	da titolare	cautela	NO	NO
Liraglutide	da titolare	NO	NO	NO
Lixisenatide	da titolare	cautela	NO	NO
Sulfoniluree	da titolare	NO (1)	NO	NO
Repaglinide	da titolare	non indicato (utilizzato)	NO	NO
Pioglitazone	da titolare	da titolare	da titolare	NO

Cosa avrebbe dovuto fare Ibrahim?

- Mantenere un adeguato controllo glicemico nei mesi precedenti al Ramadan e presentarsi ai controlli diabetologici programmati
- Avere una adeguata aderenza al trattamento farmacologico, all'automonitoraggio e al corretto stile di vita
- Effettuare un monitoraggio glicemico frequente nei giorni antecedenti e soprattutto durante il Ramadan
- Portare sempre con sé il glucometro
- Correggere le ipoglicemie rompendo immediatamente il digiuno per evitare il peggioramento della situazione clinica
- Altro?

Cosa avrebbe dovuto fare il suo medico?

- Introdurre una terapia farmacologica a basso rischio ipoglicemico anche in caso di digiuno

- Tener presente l'insufficienza renale di Ibrahim, che aumenta il rischio di ipoglicemie soprattutto se il paziente è in terapia con insulina o sulfoniluree

- Instaurare un'alleanza terapeutica con questo difficile paziente con una più energica educazione all'autogestione della sua malattia

Siete d'accordo? Altre osservazioni?

Terapia del paziente diabetico durante il digiuno del Ramadan: consensus ADA

Treatment before Ramadan	Treatment during Ramadan
Oral hypoglycaemic agents	Ensure adequate fluid intake
Biguanides	Metformin 1 g at sunset meal and 500 mg at predawn meal
TZDs, AGIs, or incretin-based therapies	No change needed
Sulphonylureas once a day	Dose should be given before sunset meal. Adjust dose based on glycaemic control and hypoglycaemia risk
Sulphonylureas twice a day	Half the usual morning dose at predawn meal and usual dose at sunset meal
Insulin	Ensure adequate fluid intake
Premixed or intermediate-acting insulin twice daily	Consider change to long-acting or intermediate insulin in the evening, and short or rapid-acting insulin with meals; take usual dose at sunset meal and half usual dose at predawn meal

- **La scelta del farmaco antidiabetico dovrebbe essere individualizzata alla luce del rischio di ipoglicemia**
- **Nuovi trattamenti farmacologici con ridotto potenziale ipoglicemico possono aver specifici vantaggi in questi pazienti**
- **Cautela nell'utilizzo di sulfoniluree**

Al-Arouj M et al. Diabetes Care 2010;33:1895–902

TZD = thiazolidinedione; AGI, alpha-glucosidase inhibitor;T2DM = type 2 diabetes mellitus; SU = sulphonylureas

Riflessione comune: importanza dell'educazione all'autogestione del diabete

Molti studi hanno riscontrato che l'educazione all'autogestione del diabete si associa a:

- miglioramento della conoscenza della malattia miglioramento nelle modalità di autocura
- miglioramento negli esiti: riduzione dell'HbA1c, calo ponderale e miglioramento della qualità della vita

AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

Riflessione comune: piano di cura e alleanza terapeutica

- I diabetici devono assumere un ruolo attivo nel piano di cura, formulato come un'alleanza terapeutica personalizzata tra il paziente, la sua famiglia e i membri del team diabetologico.

- Attenzione particolare deve essere posta all'età del paziente, all'attività scolastica e lavorativa, all'attività fisica praticata, alle abitudini alimentari, alle condizioni socioeconomiche, alla personalità, ai fattori culturali e alla presenza di altre patologie o di complicanze del diabete.

AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

Riflessione comune: HbA1c e instabilità glicemica

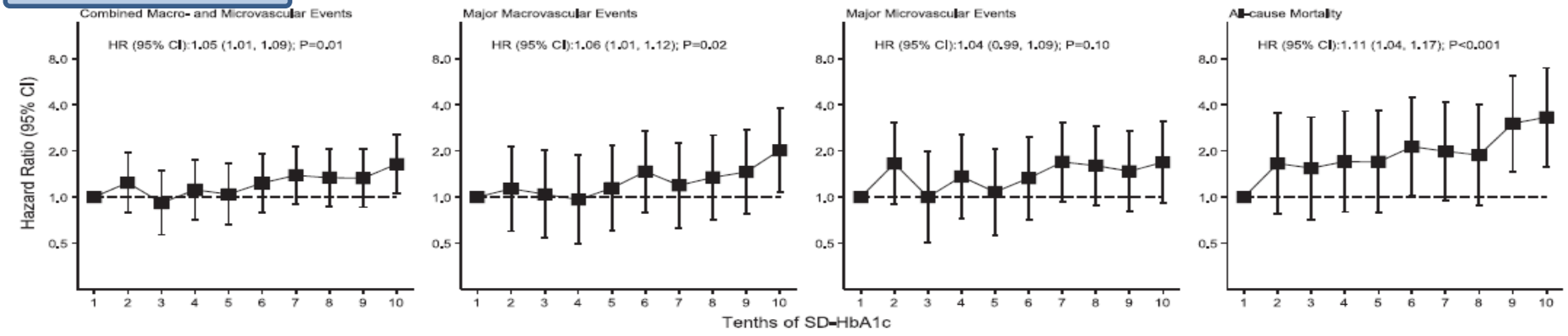
- La percentuale di HbA1c non rappresenta l'espressione completa del grado del controllo glicemico
- Non è influenzata dalla instabilità glicemica
- Non riflette le alterazioni qualitative del compenso glicemico e quindi non è in grado di dare indicazioni sulla variabilità glicemica, cioè sulle oscillazioni circadiane, spesso rapide, della glicemia.
-

Riflessione comune: l'instabilità glicemica aumenta il rischio di eventi micro e macrovascolari (studio Advance)

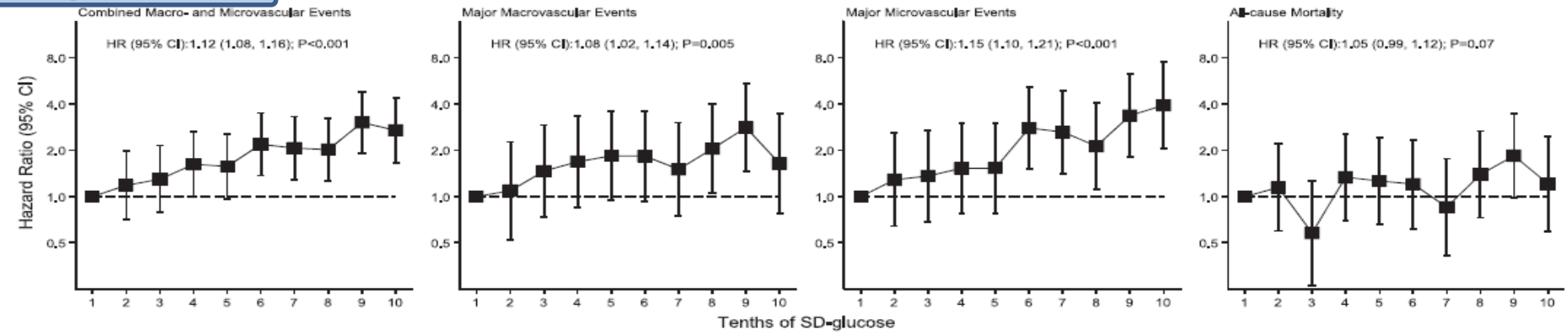
Impact of Visit-to-Visit Glycemic Variability on the Risks of Macrovascular and Microvascular Events and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial

Yoichiro Hirakawa,[1] Hisatomi Arima,[1] Sophia Zoungas,[1,2] Toshiharu Ninomiya,[1] Mark Cooper,[3] Pavel Hamet,[4] Giuseppe Mancia,[5] Neil Poulter,[6] Stephen Harrap,[7] Mark Woodward,[1] and John Chalmers[1]

SD-HbA1c and Outcomes



SD-glucose and Outcomes



Diabetes Care Publish Ahead of P©r int, published online May 8, 2014

Scelta terapeutica del medico per Ibrahim

La terapia di Ibrahim viene così modificata:

sospensione di met/glibenclamide e inizio di Vildagliptin 50 mg/die +metformina 1000 bis in die

Viene proposto un piano di educazione strutturato, con autocontrollo frequente fino alla fine del Ramadan (20 giorni dopo), che il paziente dichiara di accettare, anche perchè spaventato dall'ultimo episodio di grave ipoglicemia

Siete d'accordo? Avreste fatto altro?

Razionale della scelta: terapia farmacologica del DM2 in add on a metformina

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

Iniziare con solo intervento su stile di vita (se non grave scompenso metabolico [ref. 1])

↓

Aggiungere gradualmente metformina, fino alla dose di almeno 2 g/die

↓

Add on a metformina	Ipoglic.	Peso	Effetti indesid.	CVD	Fattori rischio CV	Scomp. cardiaco	Effetti GI	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B (2)	1A	Elevato
A.R. GLP-1	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	Elevato
Sulfonilurea o repaglinide	1D	1D	Non indicato in IRC (3)	3C (2)	1B	1B	1A	Basso
Pioglitazione	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	Medio
Acarbosio	1A	1D	Rari	2B	2B	3C	1C	Basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni GU	3C	2B	2B	1A	???
Insulina basale	1D	1A	Rari	1B	1A	1B	1A	Medio

AMD SID

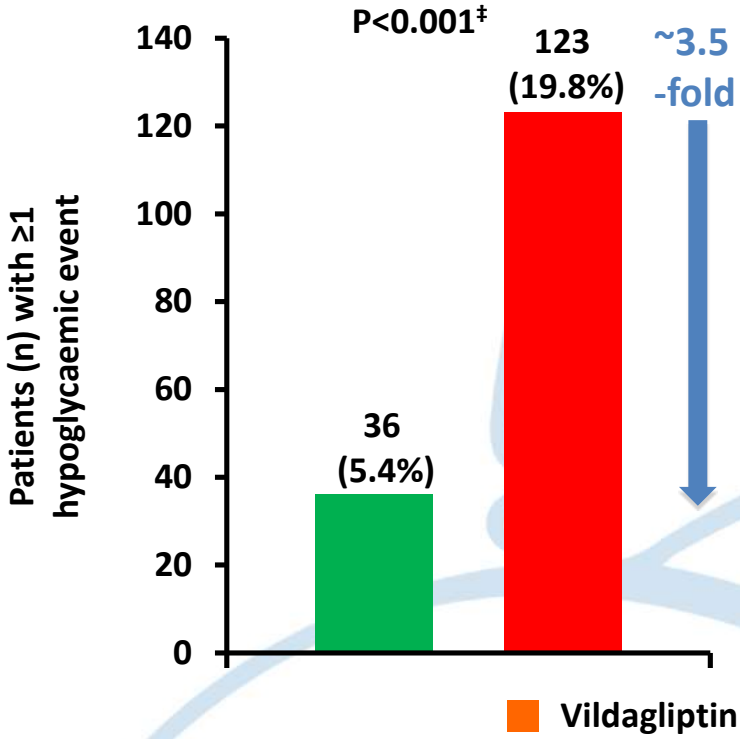
Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

Colori:

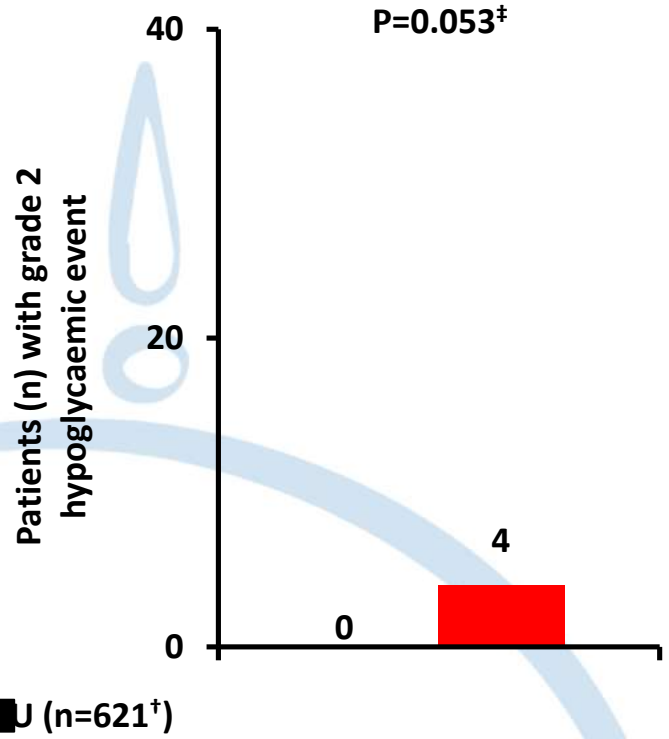
- effetto o parametro negativo o sconsigliato
- effetto o parametro parzialmente negativo o sconsigliato
- effetto o parametro positivo o probabilmente positivo
- il farmaco non ha effetti significativi sul parametro o viene dato un giudizio neutro

Razionale della scelta: pazienti in Ramadan con ≥1 episodi ipoglicemici trattati con vildagliptin vs sulfoniluree in add a metformina

Patients with ≥1 hypoglycaemic event



Patients with grade 2 hypoglycaemic events



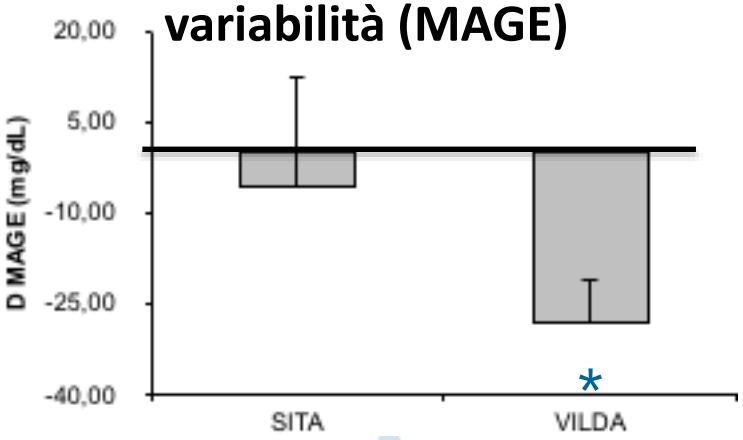
†Number of patients with a post baseline assessment of hypoglycaemic events. Hypoglycaemia defined as grade 1 (mild): reported symptoms by the patient and/or blood glucose measurement of <3.9 mmol/L (70 mg/dL) or grade 2 (severe): need for third party assistance ‡Fisher's exact test

SU = sulphonylurea

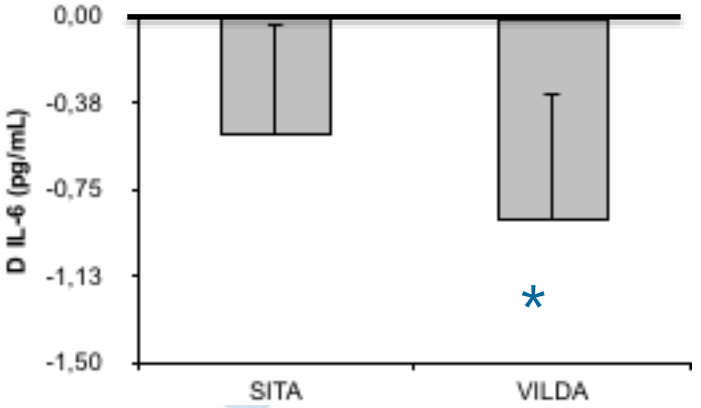
Al-Arouj M. et al, International Journal of Clinical Practice 2013

Razionale della scelta: ridurre la variabilità glicemica con i DPP IV inibitori

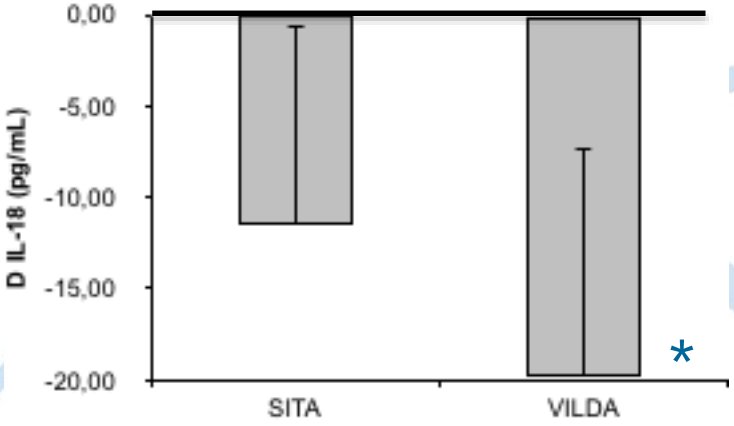
Miglioramento variabilità (MAGE)



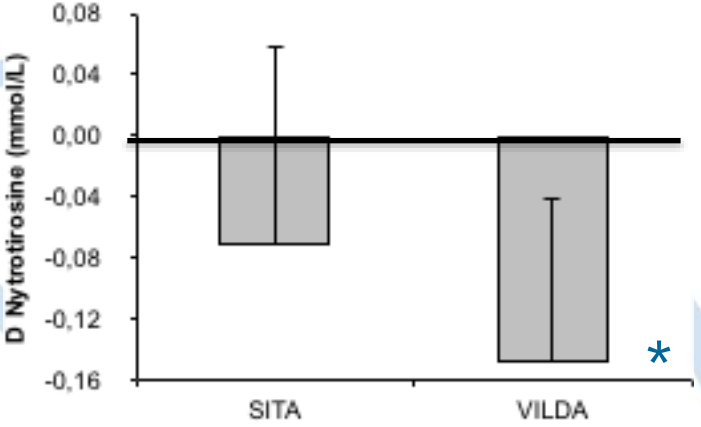
Interleuchina 6



Interleuchina 18



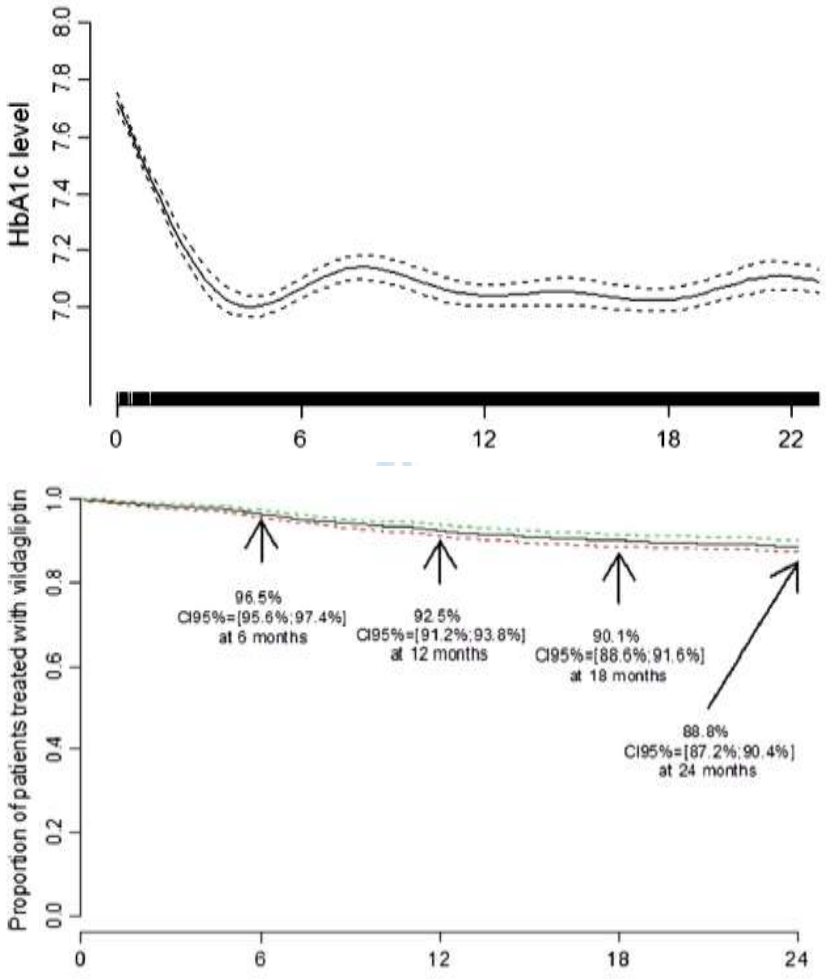
Nitrotirosina



*P<0.05

Rizzo et al. Diabetes Care 2012

Razionale della scelta: massimizzare l'aderenza alla terapia con i DPP IV inibitori



Simon et al, Diabetes Ther 12 aprile 2014

Use of Vildagliptin in Management of Type 2 Diabetes: Effectiveness, Treatment Persistence and Safety from the 2-Year Real-Life VILDA Study

Solo il 4% dei pazienti ha abbandonato il farmaco per effetti avversi

La HbA1c si è ridotta da un baseline di 7.8 ± 1.2% a 7.0 ± 1.1%

L' 88.8% dei pazienti trattati con vilda sono rimasti in terapia a due anni [95% CI (87.2%; 90.4%).

E' buona norma:

- Ricordarsi che durante il Ramadan l'organismo vive una condizione particolare rispetto alla quotidianità: un abituale buon compenso della patologia non sempre ci assicura un successo in questa fase critica

- Saper sempre riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia e i fattori che possono scatenarla (es: aumentata attività fisica, salto dei pasti, terapia con insulina/sulfoniluree)

- Utilizzare terapie a basso rischio di ipoglicemia come i DPP IV e sicure nel paziente anziano, con insufficienza renale, con storia di patologie CV