

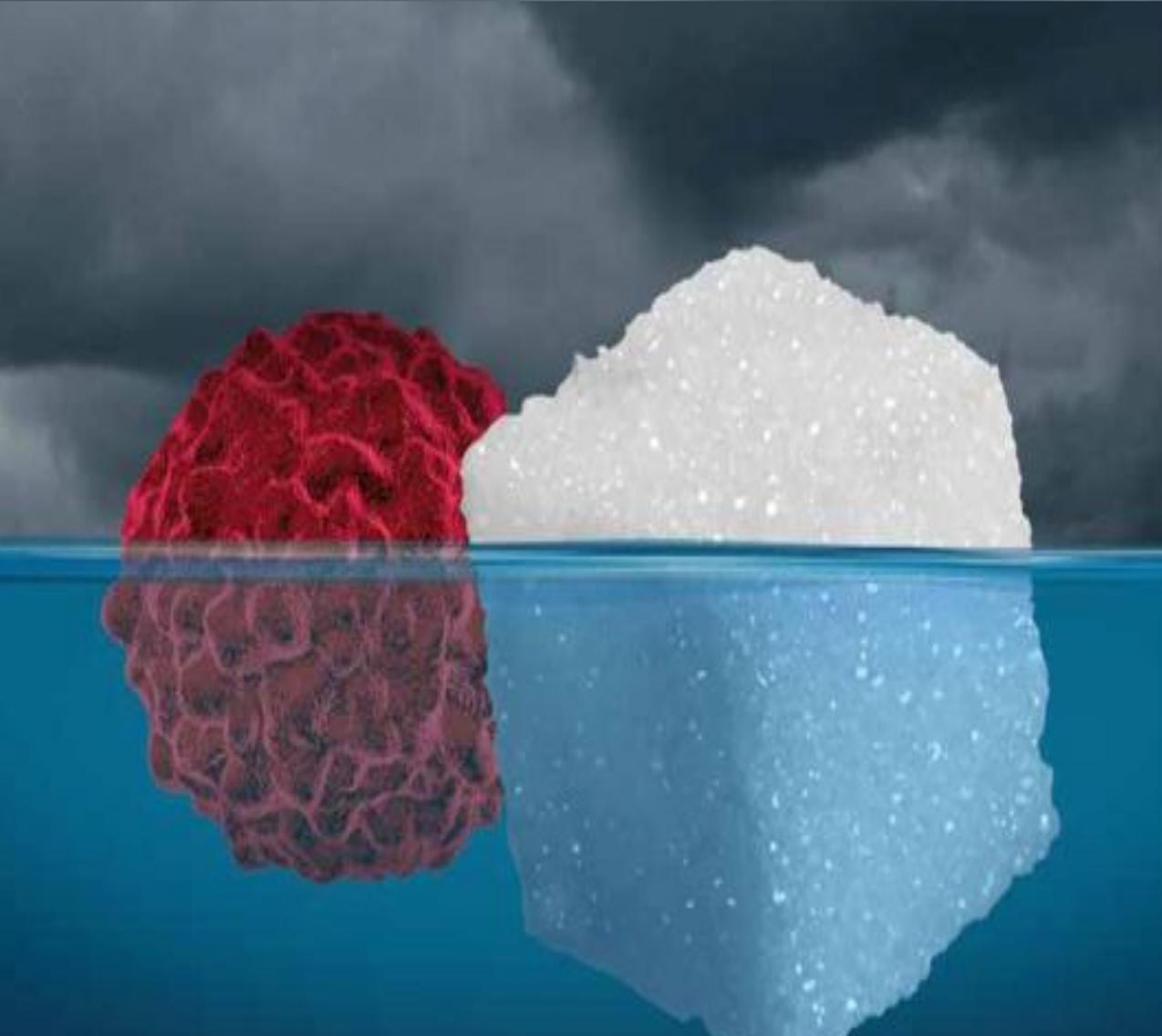
# Modulo dichiarazione conflitto di interessi

Tutti i rapporti finanziari intercorsi negli ultimi due anni devono essere dichiarati.

- Non ho rapporti (finanziari o di altro tipo) con le Aziende del farmaco
- Ho / ho avuto rapporti (finanziari o di altro tipo) con le Aziende del farmaco

Relationship	Company/Organization
RELATORE in eventi ECM sponsorizzati da:	Novo Nordisk
RELATORE in eventi ECM sponsorizzati da:	Eli Lilly
RELATORE in eventi ECM sponsorizzati da:	Boehringer Ingelheim
RELATORE in eventi ECM sponsorizzati da:	Menarini Diagnostici
RELATORE in eventi ECM sponsorizzati da:	Astra Zeneca
RELATORE in eventi ECM sponsorizzati da:	Takeda

# DIABETE E TUMORI NELLA PRATICA CLINICA: RILEVANZA, CRITICITÀ, SOLUZIONI



## TERAPIA STEROIDEA E DIABETE

*Danila Fava*

*UOSD Endocrinologia e Diabetologia  
AO S.Giovanni-Addolorata\_Roma*

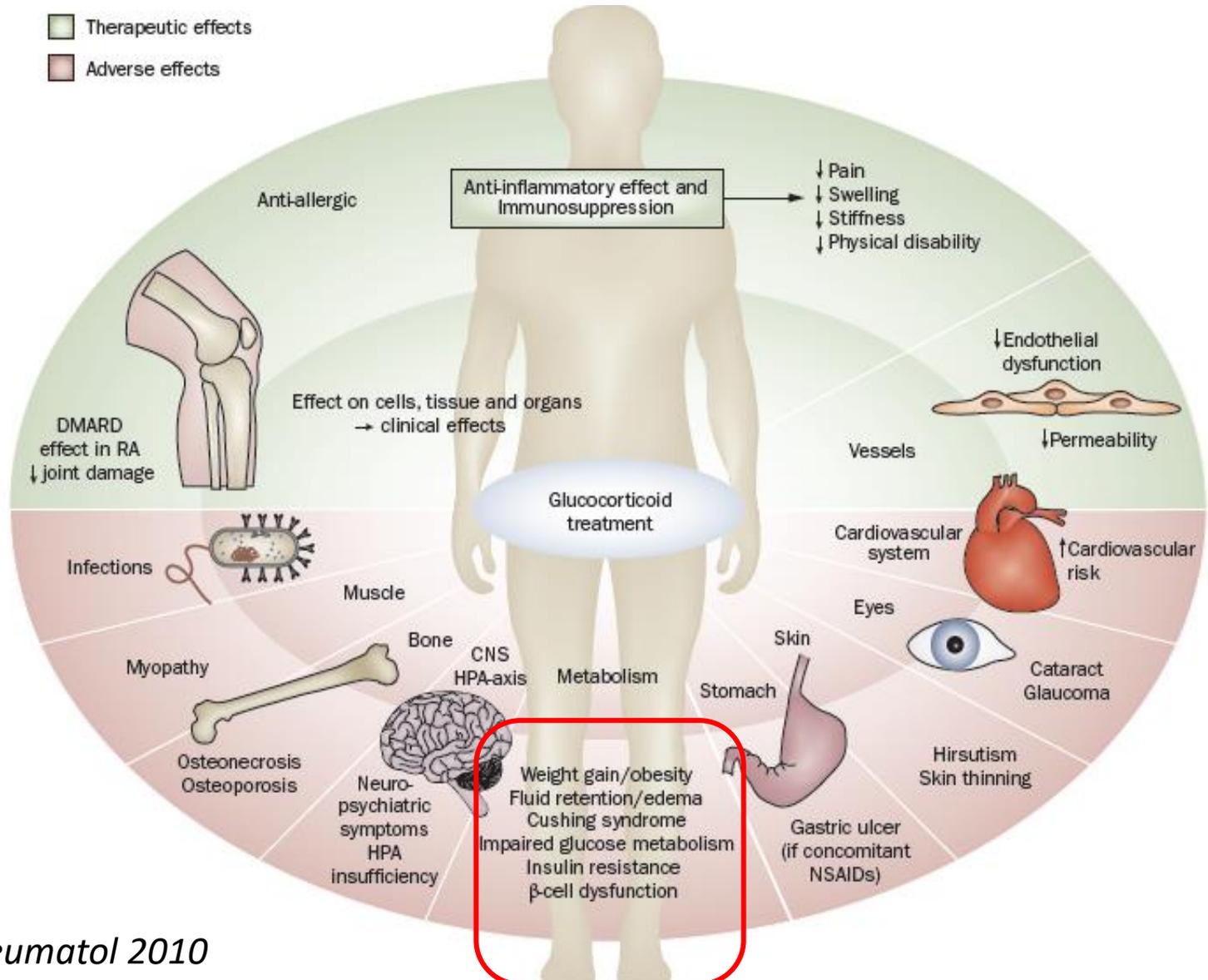
**ROMA, 9 Novembre 2019**

# AGENDA

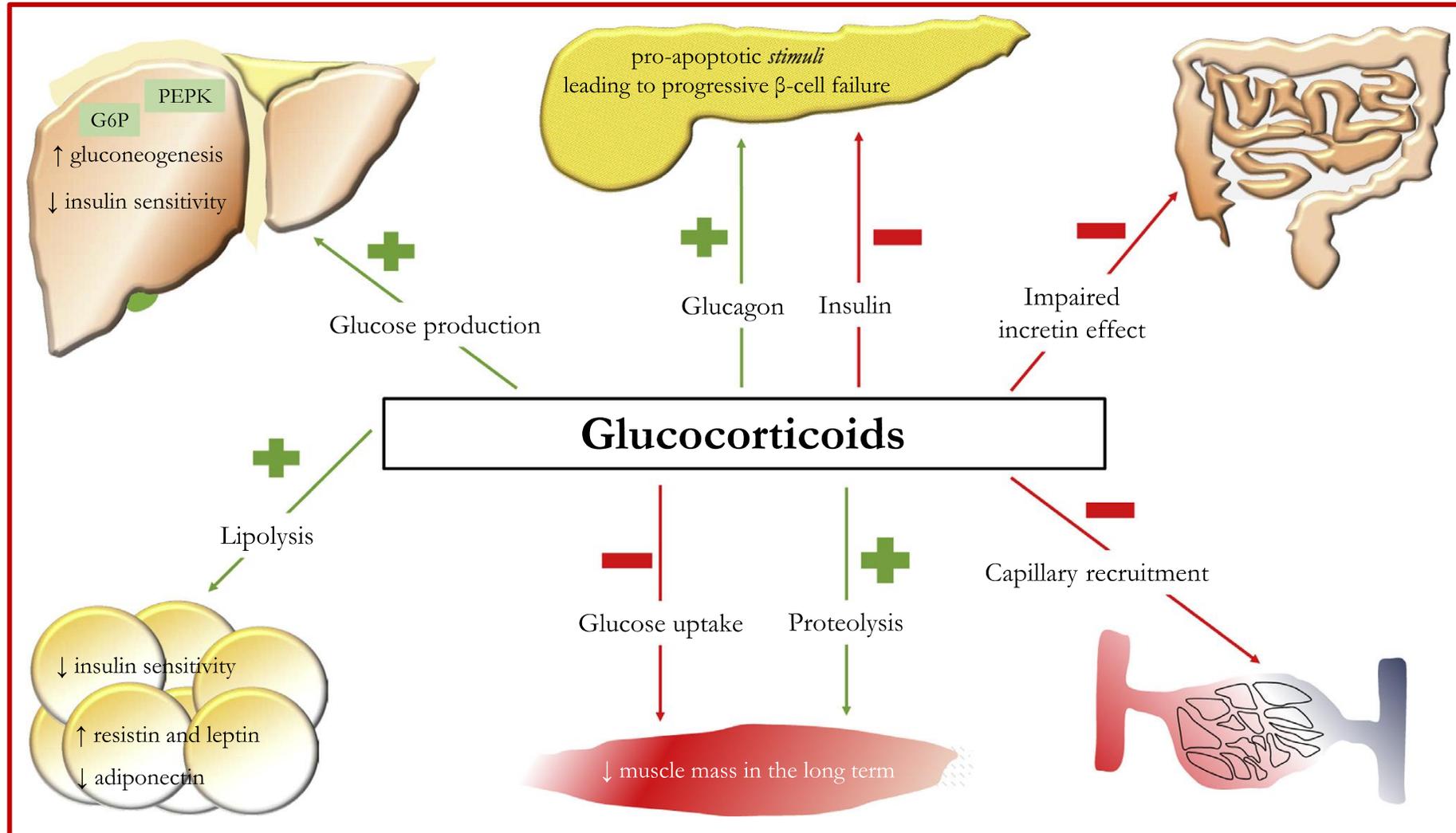
---

- Effetti della terapia corticosteroidea
- Diagnosi del diabete steroideo
- Epidemiologia dell'iperglicemia da steroidi
- Trattamento del diabete steroideo

# EFFETTI DEI GLUCOCORTICOIDI SINTETICI



# AZIONE IPERGLICEMIZZANTE DEI GLUCOCORTICOIDI



# CARATTERISTICHE DEI GLUCOCORTICOIDI SINTETICI

Compound	Equivalent dose (mg)	Anti-inflammatory potency*	Sodium retention power*	Half-life <sup>†</sup> (h)
<b>Short acting</b>				
Cortisone	25	0.8	0.8	8-12
Hydrocortisone	20	1	1	8-12
<b>Intermediate acting</b>				
Prednisone	5	4	0.8	12-16
Prednisolone	5	4	0.8	12-16
Methylprednisolone	4	5	0.5	12-16
Deflazacort	7.5	4	0.5	12-16
Fludrocortisone	2	10	125	12-24
Triamcinolone	4	5	0	12-24
<b>Long acting</b>				
Betamethasone	0.75	25	0	20-36
Dexamethasone	0.75	25	0	20-36
<b>Intra-articular administration</b>				
Triamcinolone acetonide	4	5	0	36-72
Methylprednisolone acetate	4	5	0.5	36-72
Paramethasone	2	10	0	36-72

\*Relative to hydrocortisone. <sup>†</sup>Duration of the estimated biological action of the glucocorticoid.

# FARMACODINAMICA DEI GLUCOCORTICOIDI SINTETICI

- **Metilprednisolone e prednisolone** inducono iperglicemia prevalentemente nelle **4-12 ore successive**.
- **Desametasone e betametasone** hanno un effetto iperglicemizzante **più prolungato e più potente** (5-7 volte) con un picco iperglicemico tra l'ottava e la decima ora e un effetto che può durare **oltre le 24 ore**.
- L'effetto iperglicemizzante del **triamcinolone**, somministrato per via intra articolare, si osserva **già dopo 2 ore** nei pazienti con diabete, con un picco d'azione che varia tra le 2-24 ore e una durata media di circa **2-3 giorni**, ma osservabile fino a 5 giorni.

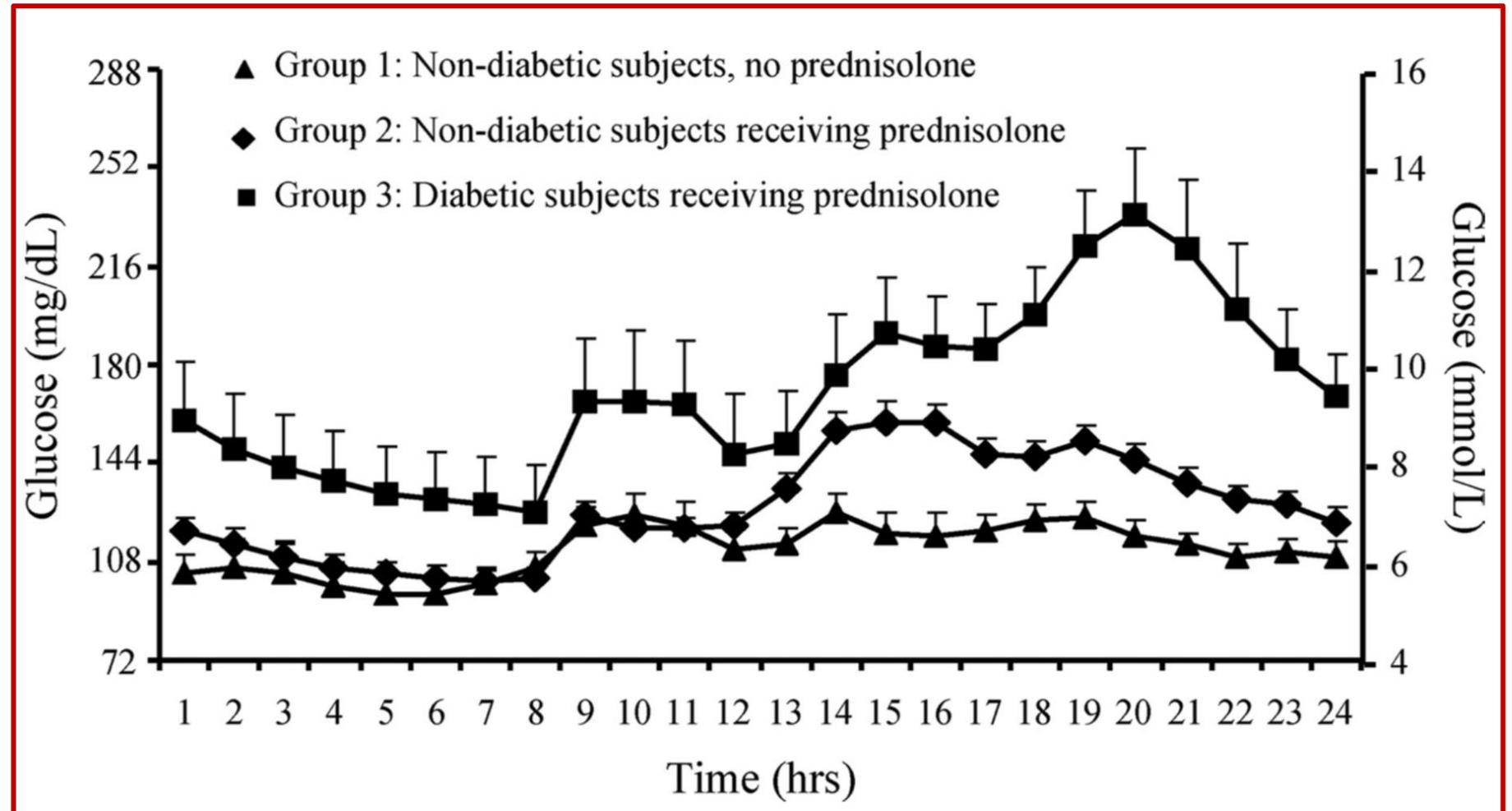
# FARMACODINAMICA DEI GLUCOCORTICOIDI SINTETICI

## In pratica:

- **Nei corticosteroidi ad azione intermedia**, in monosomministrazione mattutina, l'iperglicemia è principalmente post-prandiale (pranzo e cena) e i valori tendono a normalizzarsi durante la notte
- **Nei corticosteroidi ad azione intermedia in duplice somministrazione e in quelli a lunga durata**, l'iperglicemia è costante, prevalentemente post-prandiale, con una lieve riduzione durante la notte

# FARMACODINAMICA DEI GLUCOCORTICOIDI SINTETICI

Pattern circadiani del glucosio interstiziale in soggetti trattati con prednisolone per BPCO



# FARMACODINAMICA DEI GLUCOCORTICOIDI SINTETICI

**DURATA D'AZIONE, DOSE, VIA E FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE**

**dello steroide utilizzato**

**influiscono**

**su DIAGNOSI e TRATTAMENTO del diabete steroideo**

# DIABETE STEROIDEO

---

Aumento anormale della glicemia associato con l'uso di farmaci corticosteroidi in pazienti senza una storia precedente di diabete

# I CRITERI DIAGNOSTICI PER DIABETE MELLITO SONO ACCURATI IN CORSO DI TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDI?

In presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia, calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con il riscontro, anche in una sola occasione di glicemia casuale  $\geq 200$  mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo).

In assenza dei sintomi tipici della malattia la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di:

- glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo)

oppure

- glicemia  $\geq 200$  mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g)

oppure

- HbA<sub>1c</sub>  $\geq 48$  mmol/mol (6.5%), a condizione che il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> sia standardizzato, allineato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possano interferire con il dosaggio.

Bassa sensibilità:  
glicemie a digiuno  
<100 mg/dl in  
presenza di glicemie  
>200 mg/dl post  
prandiali\*

Bassa sensibilità:  
spesso l'iperglicemia  
compare dopo le ore  
12

Diagnosi tardiva

# DIAGNOSI DI DIABETE MELLITO INDOTTO DA STEROIDI

La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi sulla base della presenza di due valori a digiuno uguali o superiori a 126 mg comporta la mancata identificazione di una elevata percentuale di soggetti affetti.

VI D

**Sottostima della prevalenza di diabete indotto da steroidi nelle popolazioni trattate!**

La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi dovrebbe essere effettuata clinicamente sulla base della glicemia 2 ore dopo il pranzo.

VI A

**Diabete steroideo:  
glicemia >200 mg/dl 2 ore dopo il pranzo**

# DIAGNOSI DI DIABETE MELLITO INDOTTO DA STEROIDI

I soggetti con diabete, sottoposti a trattamento con steroidi, dovrebbero essere educati alla rilevazione della glicemia capillare soprattutto dopo pranzo e prima di cena. *III A*

**Attenzione ai diabetici  
con bassa frequenza di automonitoraggio glicemico!**

# INCIDENZA DEL DIABETE INDOTTO DA STEROIDI

**Il rischio di sviluppare diabete dopo terapia con steroidi varia**  
da **1.36** (corticosteroidi orali a bassa dose)  
a **2.31** (negli anziani)  
fino a **5.82** (corticosteroidi ad alti dosaggi)

# INCIDENZA DEL DIABETE INDOTTO DA STEROIDI

Annals of  
**Nutrition &  
Metabolism**

Ann Nutr Metab 2014;65:324–332  
DOI: 10.1159/000365892

Received: March 20, 2014  
Accepted after revision: July 13, 2014  
Published online: November 14, 2014

## Hyperglycemia Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic Patients: A Meta-Analysis

Xiao-xia Liu<sup>a</sup> Xiao-ming Zhu<sup>b</sup> Qing Miao<sup>a</sup> Hong-ying Ye<sup>b</sup> Zhao-yun Zhang<sup>b</sup>  
Yi-ming Li<sup>b</sup>

- *10 studi retrospettivi + 3 studi prospettici*
- *Eterogeneità dei criteri di definizione di Iperglicemia e Diabete*
- *Eterogeneità delle popolazioni studiate*

**Dopo 1 mese di terapia  
con glucocorticoidi  
il 36% dei pazienti sviluppa  
IPERGLICEMIA e  
il 18% sviluppa DIABETE  
MELLITO**

# FATTORI DI RISCHIO PER DIABETE INDOTTO DA STEROIDI

- **Dose e tipo di steroide**
- **Durata del trattamento**
- **Posologia (trattamento continuo o periodico)**
- **Uso concomitante di micofenolato e inibitori della calcineurina**

- **Età > 65 aa**
- **Sesso maschile**
- **BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>**
- **GFR<sub>c</sub> < 40 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>**
- **HbA1c > 6.0%**
- **Pregresso diabete gestazionale**
- **Familiarità per diabete**
- **IFG o IGT**

# MONITORAGGIO GLICEMICO DURANTE TERAPIA CON CORTICOSTEROIDI

- La **glicemia** capillare va **monitorata** nei pazienti in terapia con glucocorticoidi, **indipendentemente dalla presenza nota di diabete**.
- Nei pazienti senza diabete noto la misurazione della glicemia **può essere sospesa se nelle prime 48 ore**, senza alcuna terapia ipoglicemizzante, tutte le glicemia sono **<140 mg/dl** e non sia previsto un incremento della dose dello steroide nei giorni successivi.

**NEI NON DIABETICI: controllo della glicemia 2 ore dopo pranzo o prima di cena per una diagnosi precoce!**

**NEI DIABETICI: controllo in base alla terapia ipoglicemizzante adottata + 2 ore dopo pranzo per ottimizzare precocemente il controllo glicometabolico**

# TRATTAMENTO DEL DIABETE INDOTTO DA STEROIDI: quali obiettivi glicemici?

## Obiettivi glicemici generali nel trattamento dell'iperglicemia indotta da steroidi

Terapia steroidea di breve durata	Terapia steroidea di lunga durata
Glicemia prima di cena < 140 mg/ dl	Glicemia pre-prandiale < 130 mg/ dl
Evitare ipoglicemia prima di pranzo	Glicemia post prandiale < 180 mg/ dl
Evitare ipoglicemia a digiuno	Hb A <sub>1c</sub> < 7%
	Cure palliative: glicemia 180-360 mg/ dl

# TRATTAMENTO DEL DIABETE INDOTTO DA STEROIDI: quali farmaci utilizzare?

**Non esistono evidenze da RCT che indichino quali terapie siano più efficaci nell'ottenere il compenso glicemico e nel ridurre le complicanze nei pazienti con iperglicemia indotta da corticosteroidi**

*L'approccio terapeutico si basa fundamentalmente sulla fisiopatologia, sul meccanismo d'azione dei diversi farmaci, sull'esperienza clinica*

# TRATTAMENTO DEL DIABETE INDOTTO DA STEROIDI: quali farmaci utilizzare?

Il farmaco ideale dovrebbe avere potenza ipoglicemizzante illimitata, rapidità d'azione e sufficiente flessibilità per adattarsi ai pattern glicemici e ai cambiamenti delle dosi di steroidi.

# TRATTAMENTO DEL DIABETE INDOTTO DA STEROIDI: quali farmaci utilizzare?

## FARMACI NON-INSULINICI: vantaggi e svantaggi nel trattamento dell'iperglicemia indotta da steroidi

Farmaco	Vantaggi	Svantaggi
Metformina	<ul style="list-style-type: none"><li>• Azione insulino-sensibilizzante</li><li>• Non ipoglicemia</li><li>• Sicurezza</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inizio di azione lento</li><li>• Necessità di titolare per favorire la tolleranza</li><li>• Effetto principale sulla glicemia a digiuno</li><li>• Controindicata in insufficienza renale e stati ipossici</li><li>• Efficacia non prevedibile</li></ul>
Sulfoniluree	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inizio di azione immediato</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Durata di azione prolungata (24 h)</li><li>• Azione prevalente su glicemia a digiuno</li><li>• Rischio moderato- alto di ipoglicemia</li><li>• Efficacia non prevedibile</li></ul>
Repaglinide	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inizio di azione immediato</li><li>• Durata di azione breve (4-6 h)</li><li>• Effetto prevalente su iperglicemia post- prandiale</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rischio moderato di ipoglicemia</li><li>• Efficacia non prevedibile</li></ul>

# TRATTAMENTO DEL DIABETE INDOTTO DA STEROIDI: quali farmaci utilizzare?

## FARMACI NON-INSULINICI: vantaggi e svantaggi nel trattamento dell'iperglicemia indotta da steroidi

Farmaco	Vantaggi	Svantaggi
Pioglitazone	<ul style="list-style-type: none"><li>• Azione insulino-sensibilizzante</li><li>• Non induce ipoglicemia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inizio di azione molto lento (4-6 settimane)</li><li>• Azione prevalente sulla glicemia a digiuno</li><li>• Ritenzione di liquidi, scompenso cardiaco</li><li>• Efficacia non prevedibile</li></ul>
Gliptine	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inizio di azione immediato</li><li>• Effetto prevalente su iperglicemia post-prandiale</li><li>• Non ipoglicemia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Utilizzabili in insufficienza renale (modalità d'uso specifiche per le singole molecole)</li><li>• Esperienza limitata</li><li>• Efficacia non prevedibile</li></ul>
Agonisti del recettore del GLP-1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inizio di azione immediato</li><li>• Effetto prevalente su iperglicemia post-prandiale</li><li>• Non ipoglicemia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nausea e vomito iniziali</li><li>• Necessità di titolare per favorire la tolleranza</li><li>• Somministrazione sottocutanea</li><li>• Esperienza limitata</li><li>• Efficacia non prevedibile</li></ul>

# TRATTAMENTO DEL DIABETE INDOTTO DA STEROIDI: quali farmaci utilizzare?

Il farmaco ideale dovrebbe avere potenza ipoglicemizzante illimitata, rapidità d'azione e sufficiente flessibilità per adattarsi ai pattern glicemici e ai cambiamenti delle dosi di steroidi

**SOLO L'INSULINA POSSIEDE QUESTE CARATTERISTICHE!**

# TRATTAMENTO DEL DIABETE INDOTTO DA STEROIDI: quali farmaci utilizzare?

## **Fattori chiave nel controllo del diabete metasteroideo nel paziente oncologico**

L'effetto principale viene esercitato sui livelli glicemici post-prandiali

I valori glicemici tendono a normalizzarsi durante la notte

Controllare la glicemia prima e 2 ore dopo i pasti principali

Gli antidiabetici orali sono generalmente inappropriati, inefficaci o troppo poco flessibili

L'insulina costituisce generalmente la migliore soluzione terapeutica

L'iperglicemia è tamponabile principalmente con insulina ai pasti

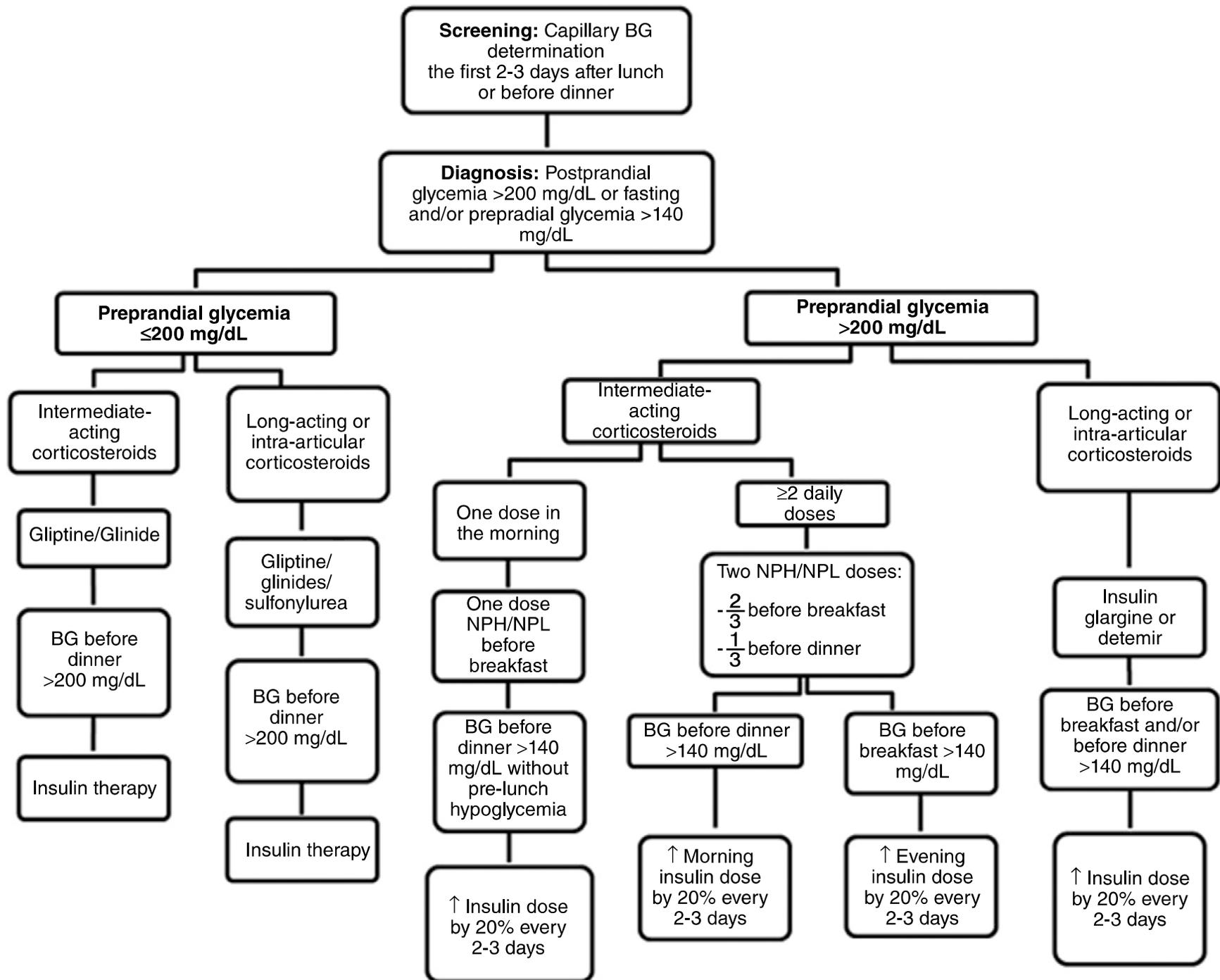
L'insulina prandiale va titolata sulla base dei livelli glicemici post-prandiali

Quando necessaria, somministrare l'insulina basale al mattino titolandone la dose sulla base dei livelli glicemici delle mattine precedenti

# TRATTAMENTO DEL DIABETE INDOTTO DA STEROIDI: insulina prandiale o schema basal bolus

- Nei pazienti con **glicemia a digiuno a target, ma elevata durante la giornata**, utilizzare **insulina prandiale** (0,1 UI/kg/pasto)
- In caso di **glicemie persistentemente elevate** (180 mg/dl), utilizzare lo schema **basal bolus**, titolando l'insulina basale e le insuline prandiali in base al pattern glicemico del paziente
- Se il paziente è **già in terapia insulinica**, incrementare **del 20-50% la dose giornaliera totale, variando il rapporto basale/boli** (30-40% basale e 60-70% prandiale).

# TRATTAMENTO DEL DIABETE INDOTTO DA STEROIDI: Ipoglicemizzanti orali o insulina basale



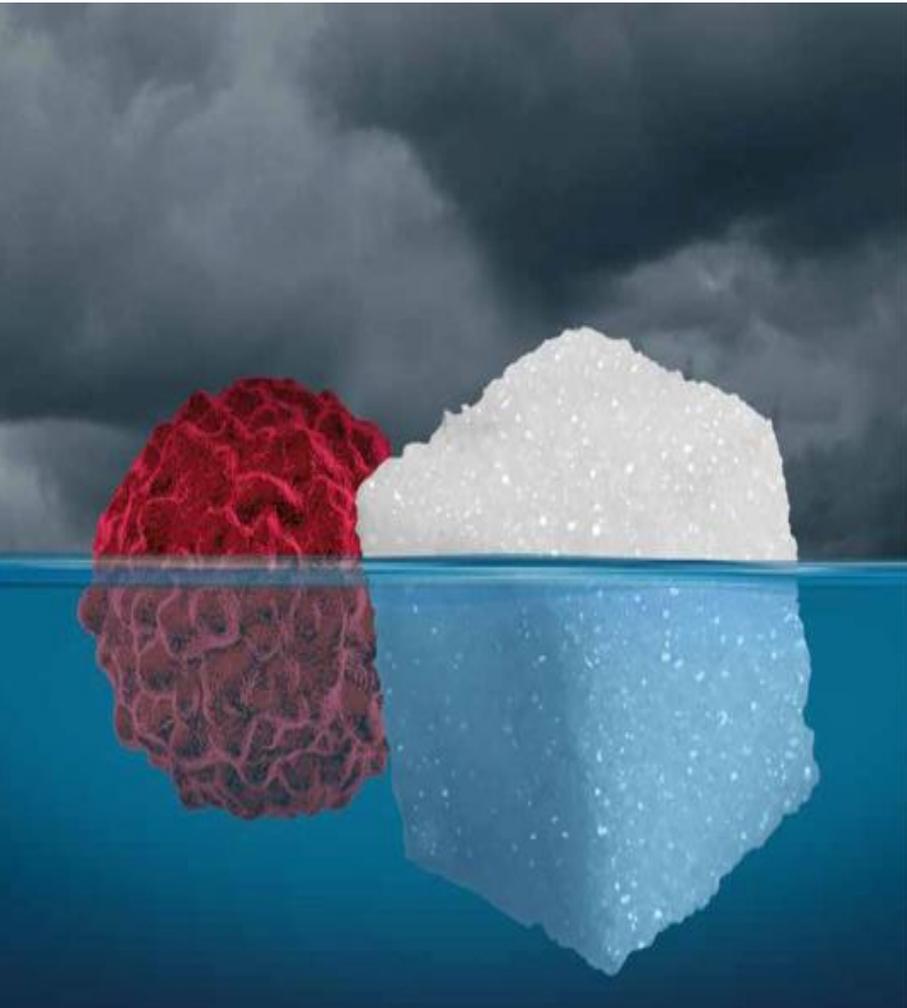
# TRATTAMENTO DEL DIABETE INDOTTO DA STEROIDI: come stimare la dose iniziale di insulina intermedia/prolungata?

Stima della dose iniziale di insulina nei pazienti con iperglicemia da glucocorticoidi, in base al tipo e alla dose di glucocorticoide (da Mathioudakis, Hill Golden, 2015, mod.)<sup>(3)</sup>.

<b>Prednisone (mg/dle)</b>	<b>Insulina ad azione Intermedia (UI/kg/dle)</b>	<b>Desametazone (mg/dle)</b>	<b>Insulina ad azione prolungata (UI/kg/dle)</b>
≥ 40	0,4	≥ 8	0,4
30	0,3	6	0,3
20	0,2	4	0,2
10	0,1	2	0,1

# CONCLUSIONI

---



- Necessità di evidenze scientifiche di buona qualità su epidemiologia e terapia del diabete steroideo
- Importanza della fenotipizzazione del paziente in terapia steroidea
- Interdisciplinarietà e condivisione dei profili di cura