



Associazione  
Medici  
Endocrinologi



ITALIAN CHAPTER

## 2<sup>nd</sup> 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



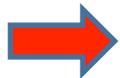
# S. CUSHING endogena (prevalenza iperglicemia )

## 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 )

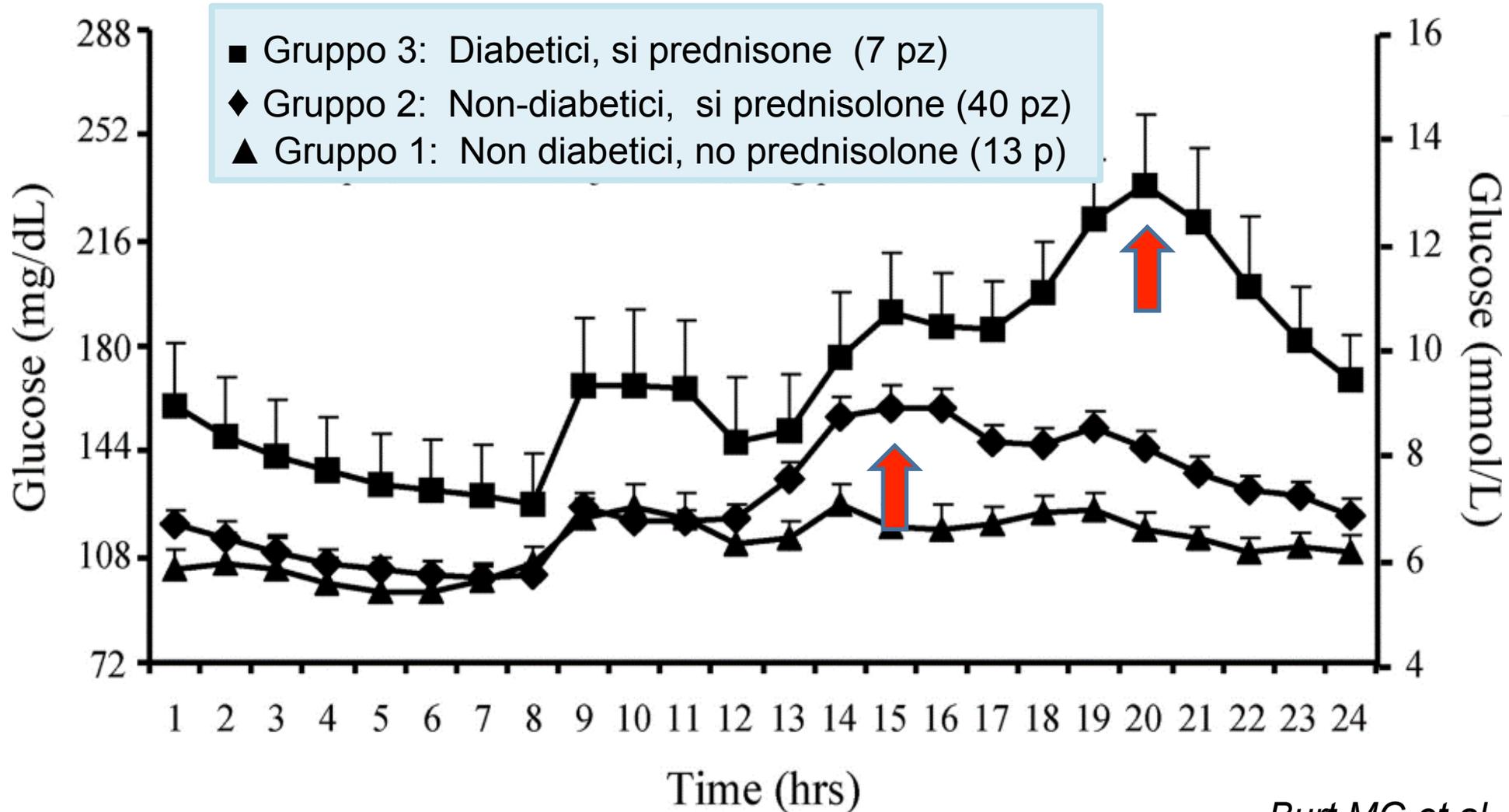
Burt MG et al, JCEM 2011  
Fong AC et al,  
Diabetes Res Clin Pract 2013



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<sup>[23]</sup>.





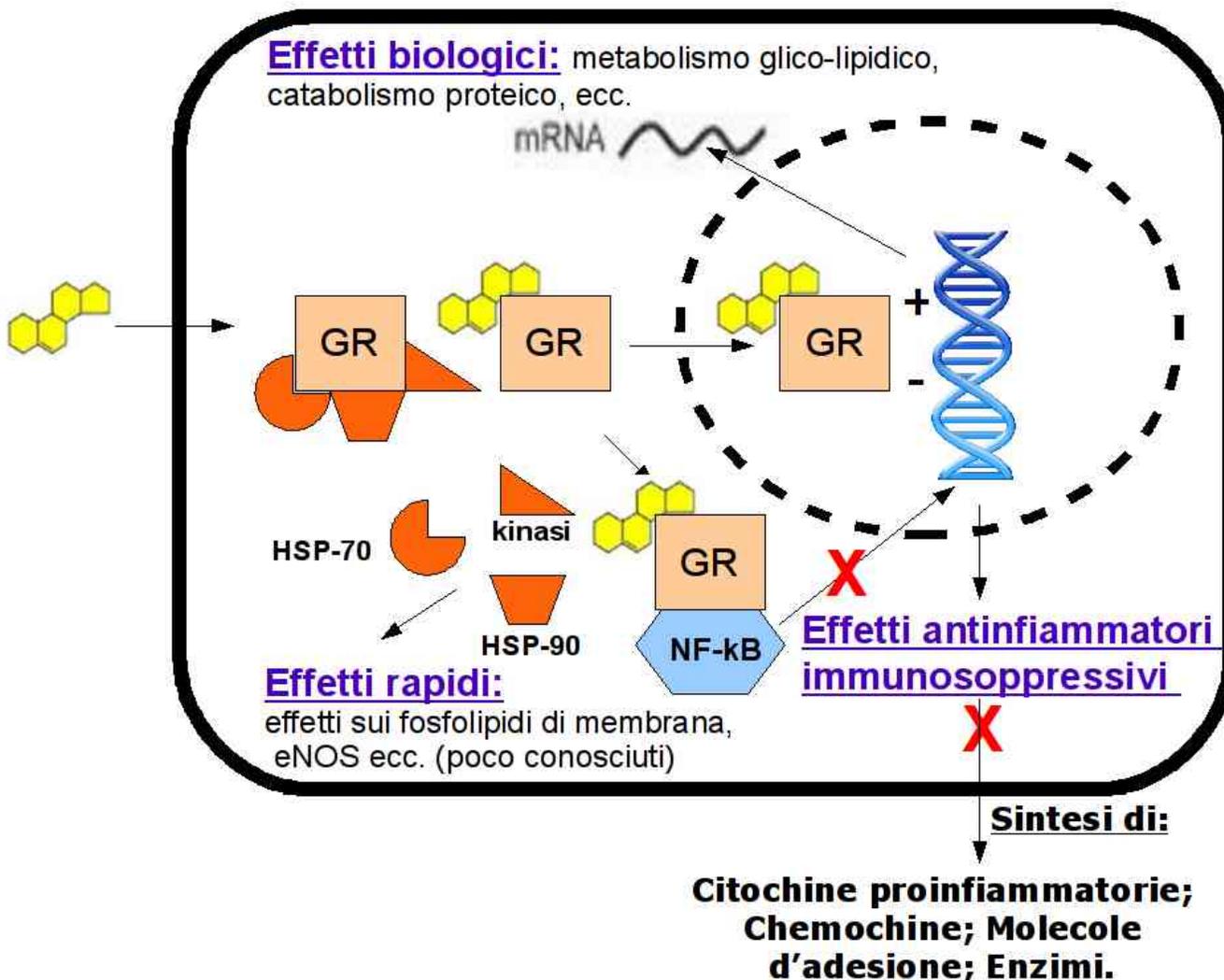
# STEROIDI (meccanismo d'azione)

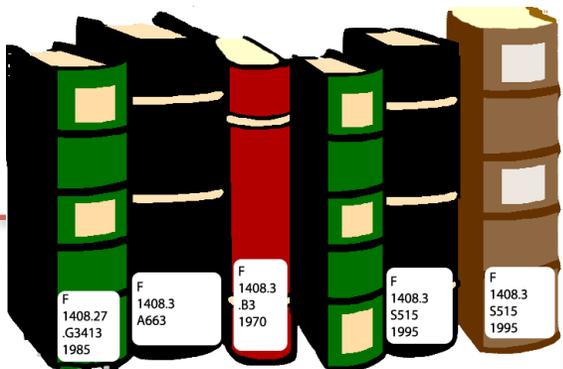


## Effetti metabolici e farmacologici dei glucocorticoidi avvengono per azione genomica

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

**Effetti collaterali gradual:** 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

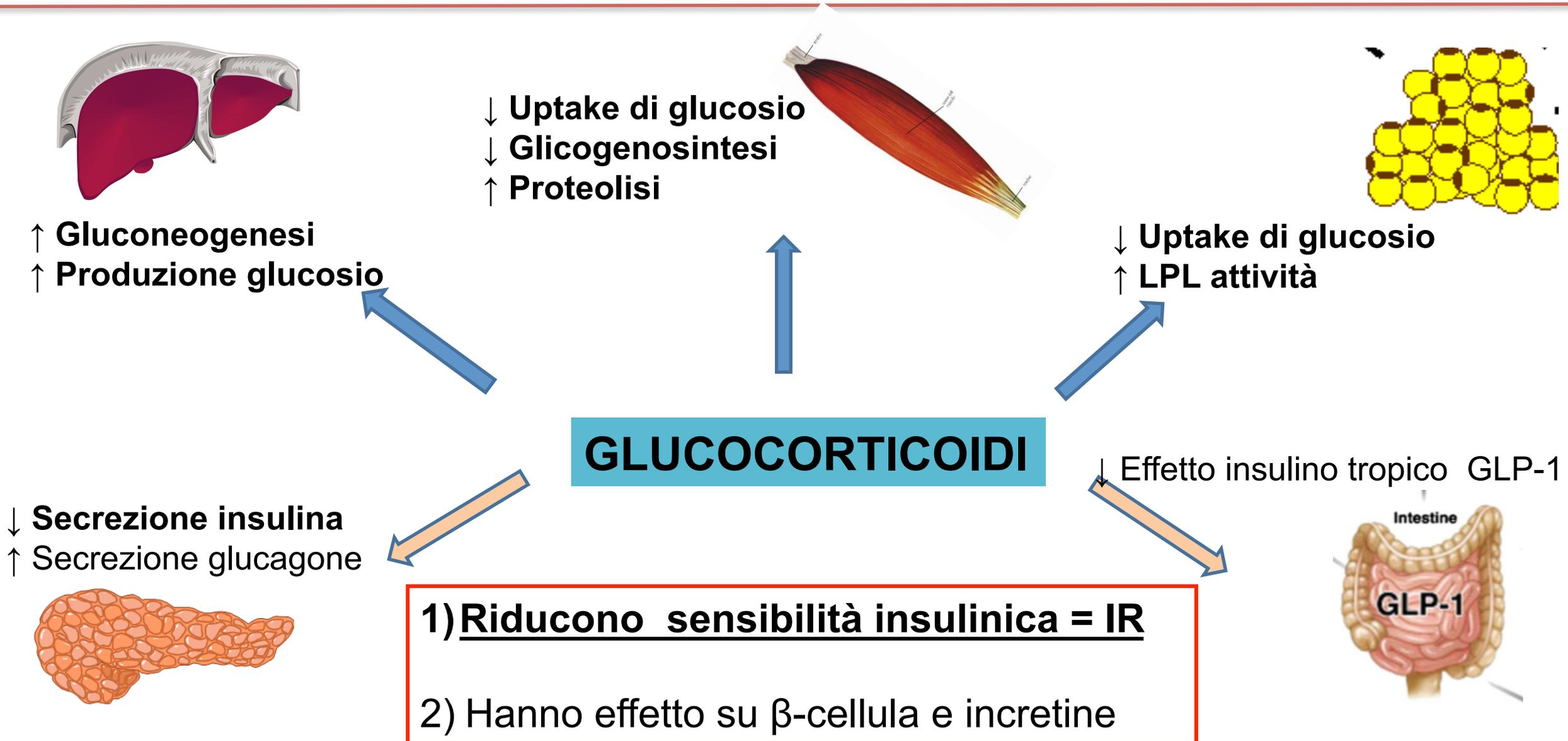


Bologna, 10-11 febbraio 2017

# FISIOPATOLOGIA - Iperglicemia da steroidi



ITALIAN CHAPTER





# TERAPIA STEROIDEA e IPERGLICEMIA

Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER



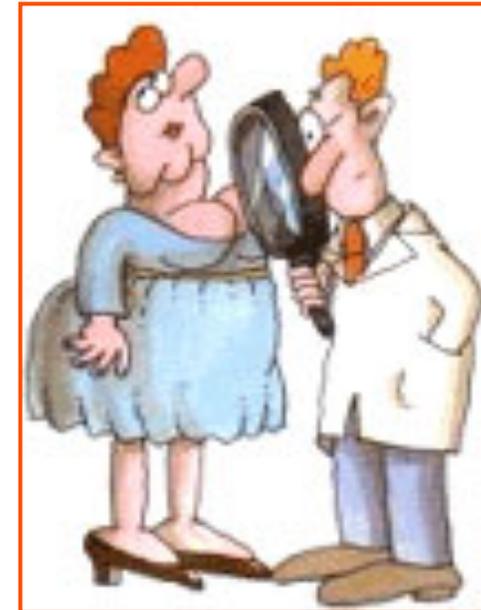
**CHI SVILUPPERÀ DIABETE  
in corso di terapia con steroidi?**

**Fattori di rischio**

Tipo di  
**STEROIDE**



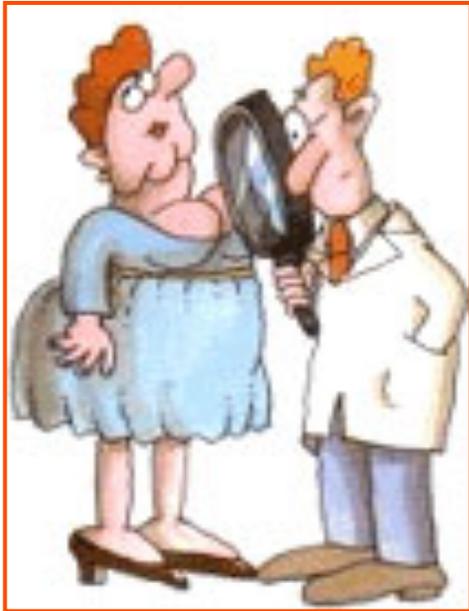
Tipo di  
**PAZIENTE**





## 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)**

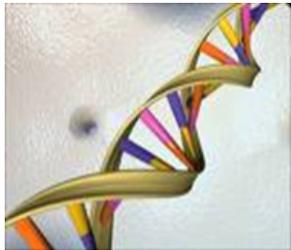




# FATTORI di RISCHIO: paziente



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



•N363S

Increased sensitivity to GC

•Bcl I

•ER22/23EK

Resistance to GC

•Tth III I



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)



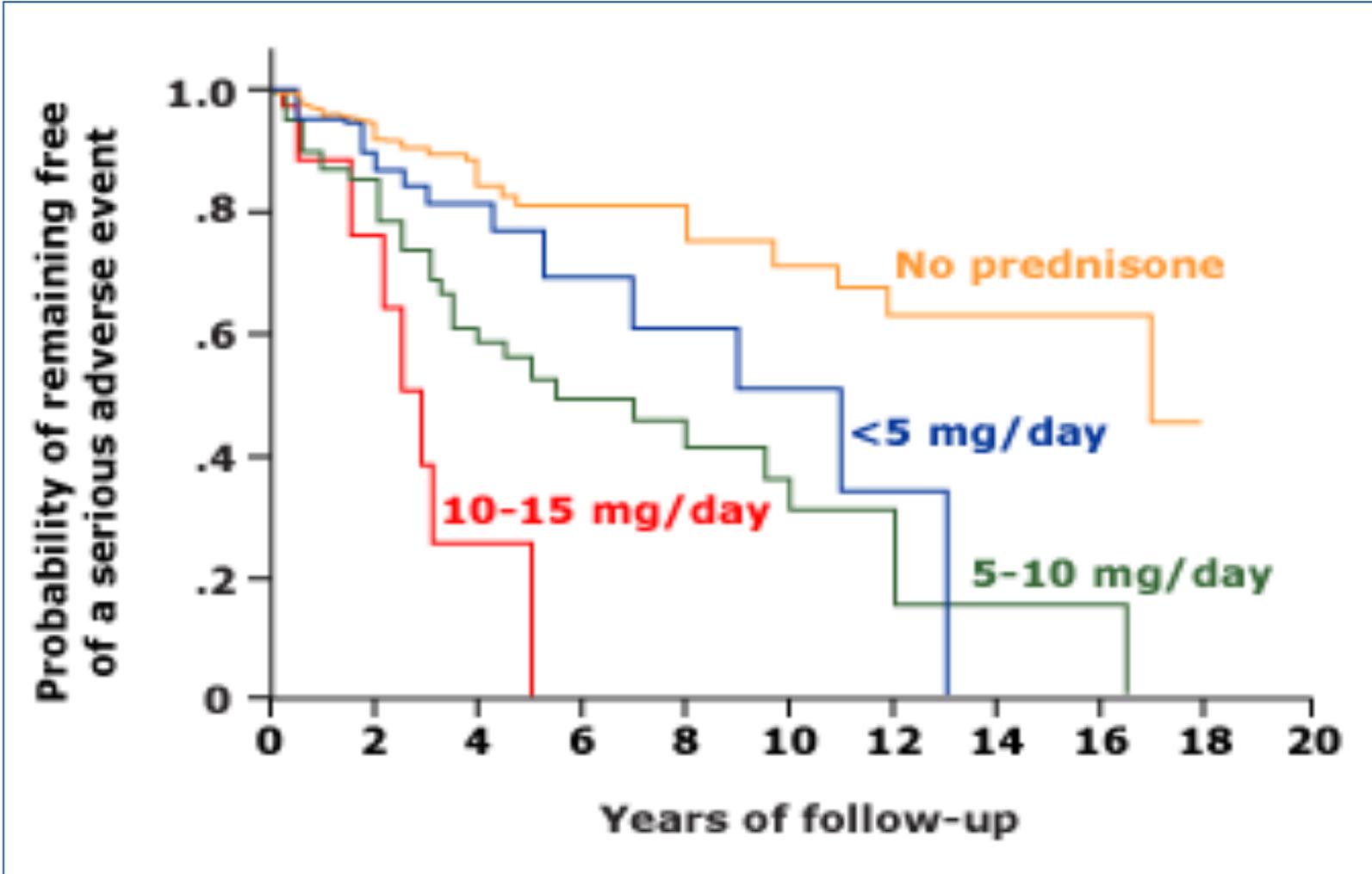


# FATTORI DI RISCHIO: durata terapia



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*



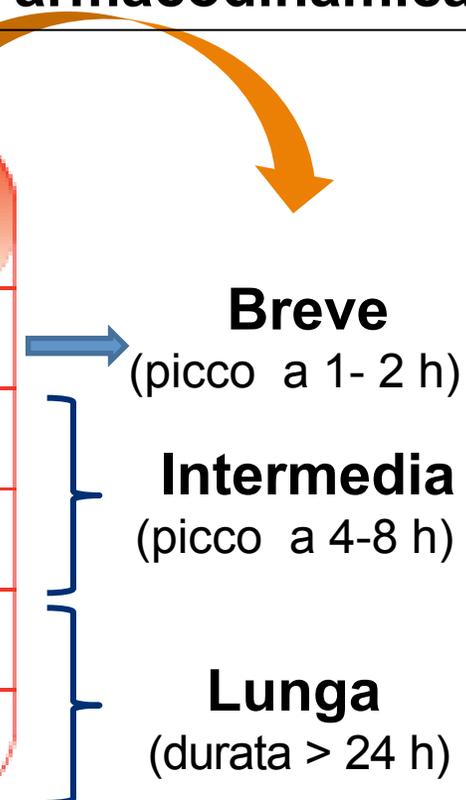
# FATTORI di RISCHIO: tipo/dose steroide



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?

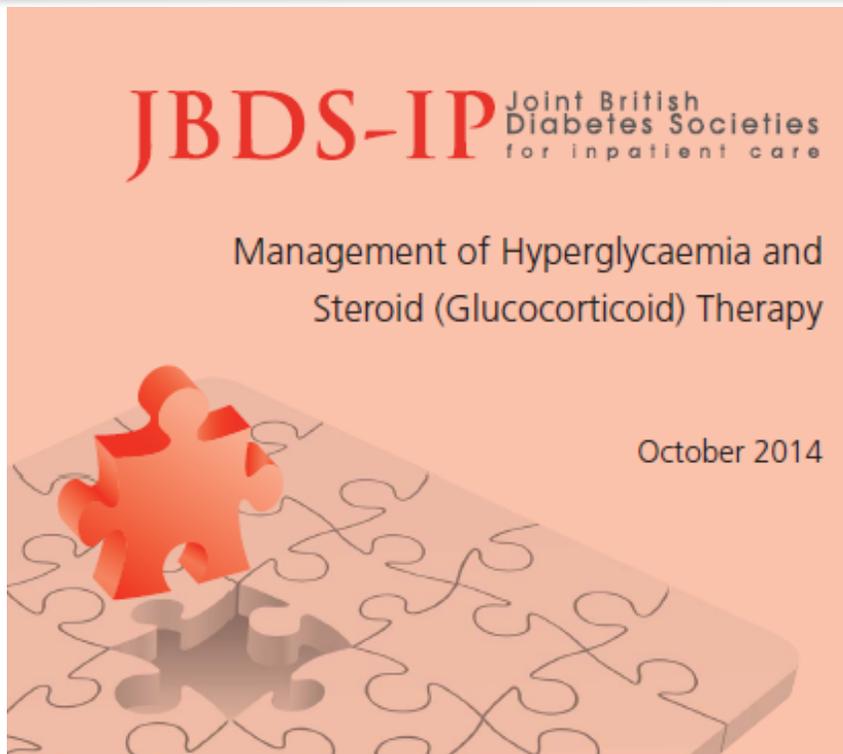


Bologna, 10-11 febbraio 2017

# Suggerimenti dalla letteratura...



ITALIAN CHAPTER



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



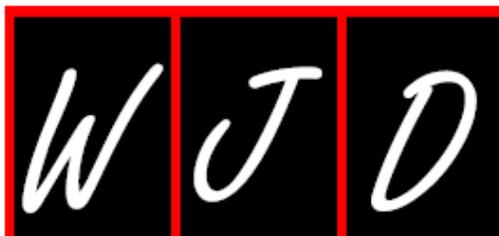
## CONSENSUS STATEMENT

### 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. Baroni<sup>1</sup> · F. Giorgino<sup>2</sup> · V. Pezzino<sup>3</sup> · C. Scaroni<sup>4</sup> · A. Avogaro<sup>5</sup>



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



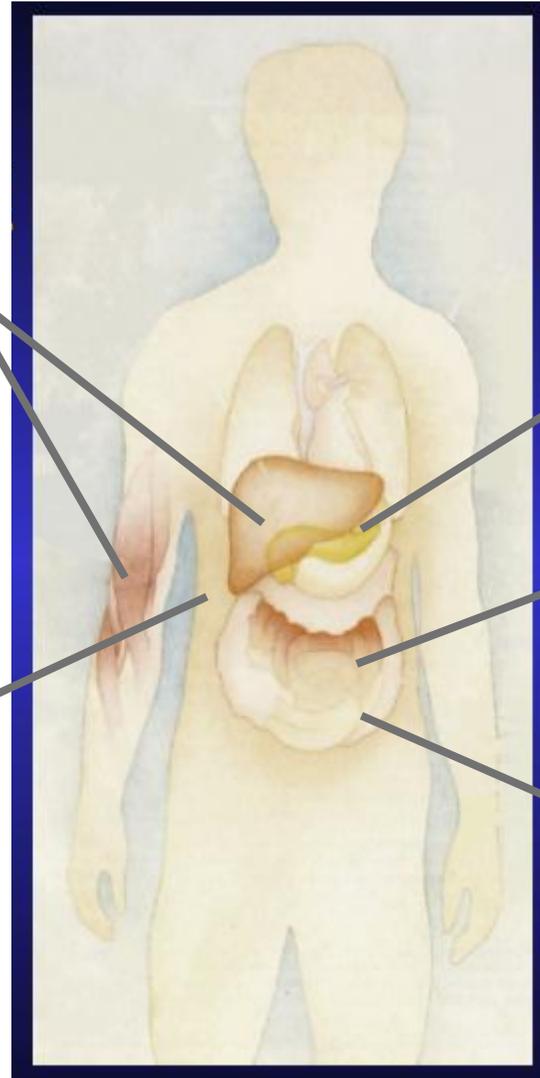
# TERAPIA (non insulinica)

Come per DM tipo 2

## SENSIBILIZZATORI

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

## ~~GLICOSURICI~~



## SEGRETAGOGHI

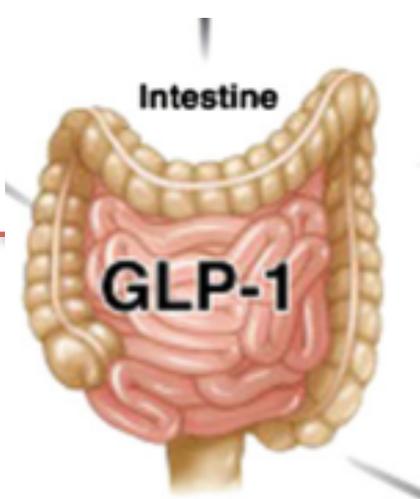
- Sulfaniluree (gliclazide)
- **Glinidi** (repaglinide)

## INCRETINE

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

## INIBITORI ASSORBIMENTO GLUCIDI

- inibitori  $\alpha$ -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

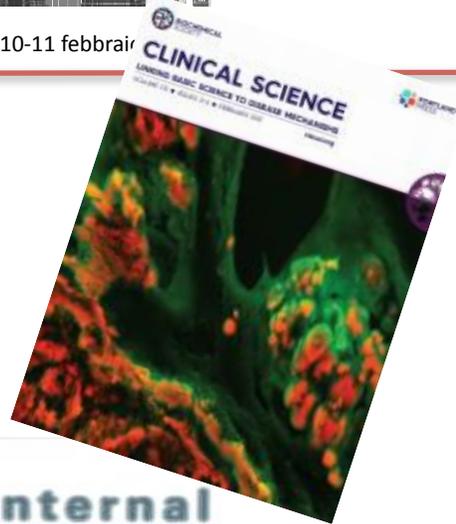


Bologna, 10-11 febbraio

# GLP-1



ITALIAN CHAPTER



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

*Kappe C et al, Clinical Science 2015*

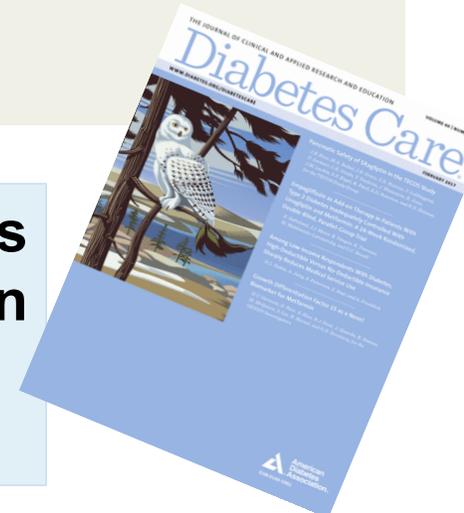


**Evaluation of the effects of exenatide administration in patients with type 2 diabetes with worsened glycemic control caused by glucocorticoid therapy.**

*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*



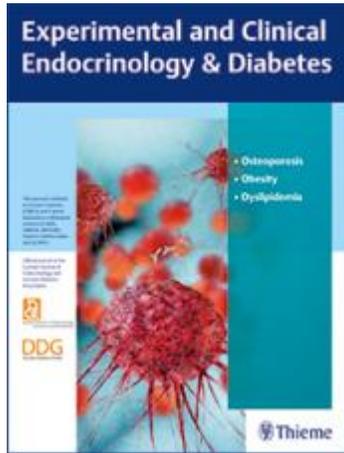


Bologna, 10-11 febbraio 2017

# 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<sup>1, 2</sup>, N. Kleine<sup>3</sup>, J. J. Holst<sup>4</sup>, B. Willms<sup>3</sup>, W. Schmiegel<sup>1</sup>,  
M. A. Nauck<sup>1, 3</sup>

## 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

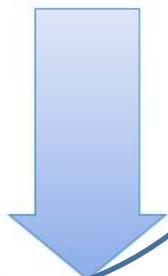
or

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

Effect on  
**FPG**



Effect on  
**PPG**



Effect on  
**FPG**

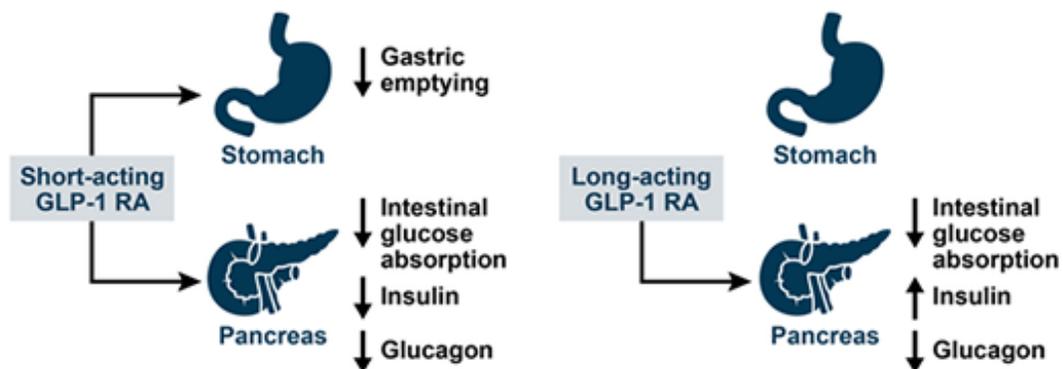


Effect on  
**PPG**



FPG = fasting plasma glucose  
PPG = postprandial glucose

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



Average HbA<sub>1c</sub> 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 DM<sub>2</sub>**

**Responsabile Editoriale**  
Renato Cozzi

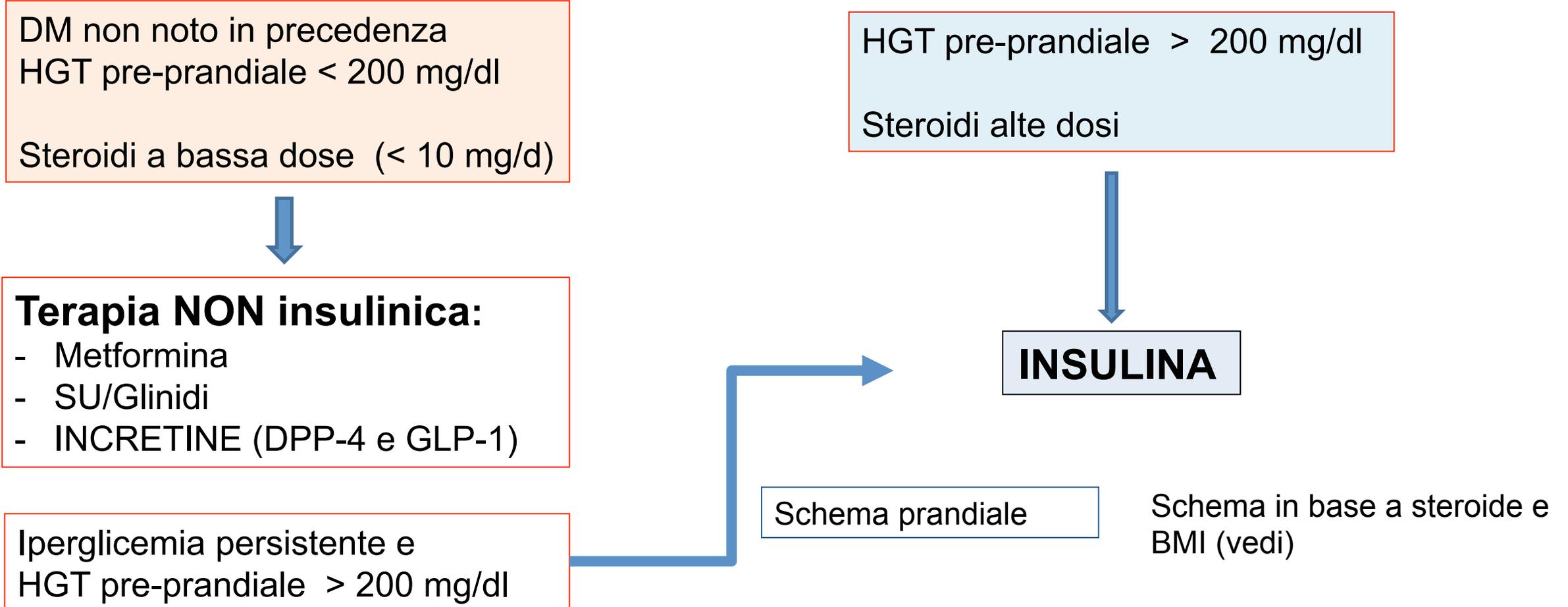
Approvazione EMA di associazione precostituita insulina + agonisti recettore del GLP-1:

- 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



Bologna, 10-11 febbraio 2017

# TERAPIA INSULINICA



ITALIAN CHAPTER



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**

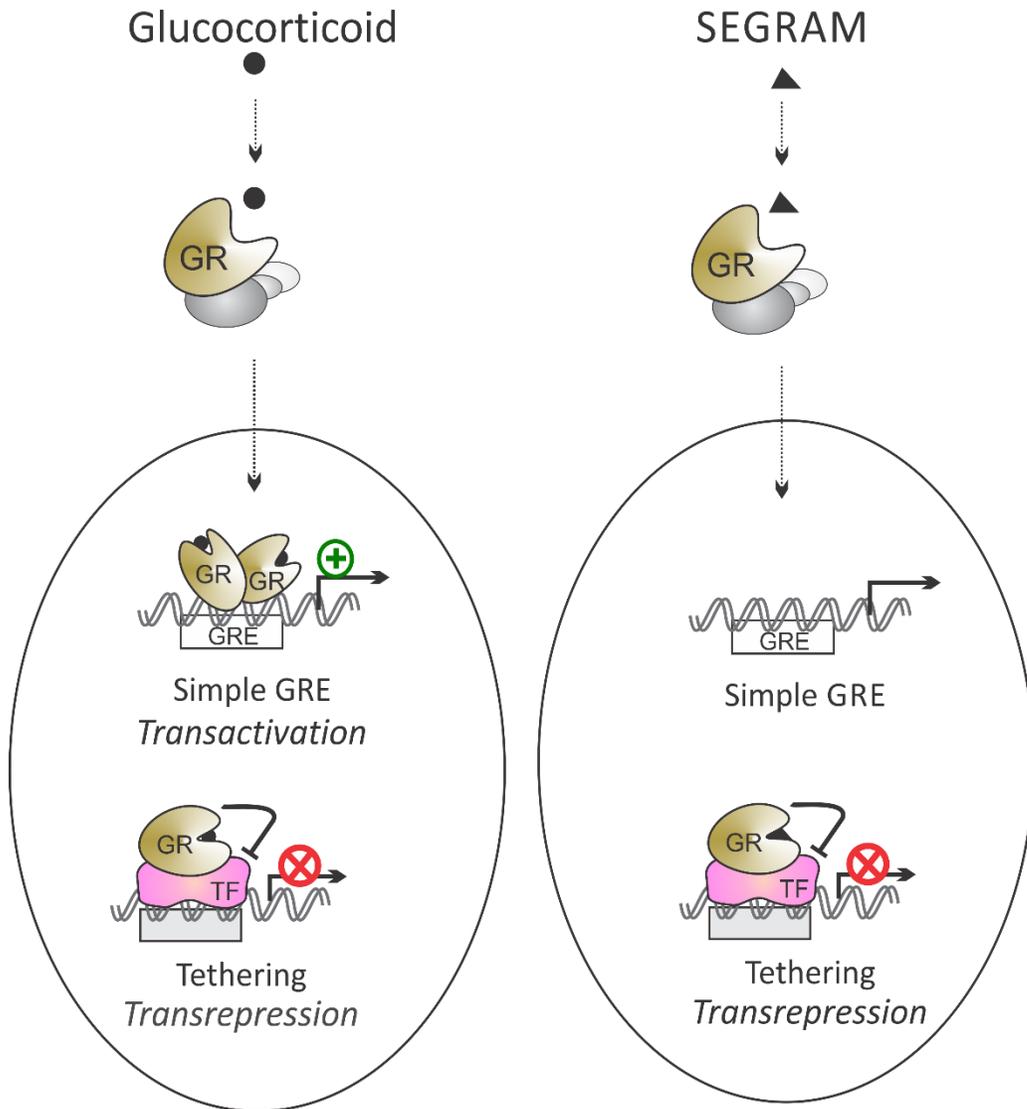


Bologna, 10-11 febbraio 2017

# NUOVI FARMACI



ITALIAN CHAPTER

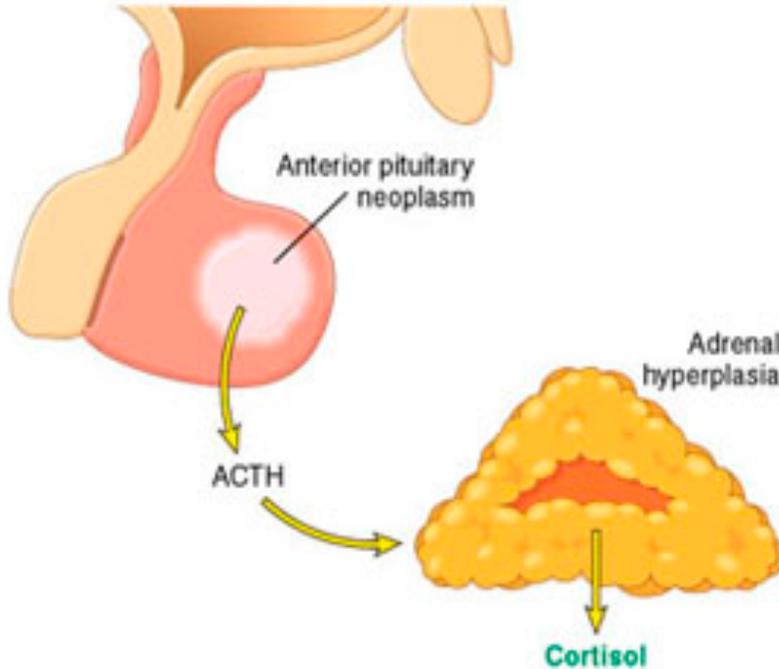


**Selective glucocorticoid receptor modulators (SEGRMs) and selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs) formerly known as dissociated glucocorticoid receptor agonists (DIGRAs)** are a class of experimental drugs designed to share many of the desirable [anti-inflammatory](#), [immunosuppressive](#),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

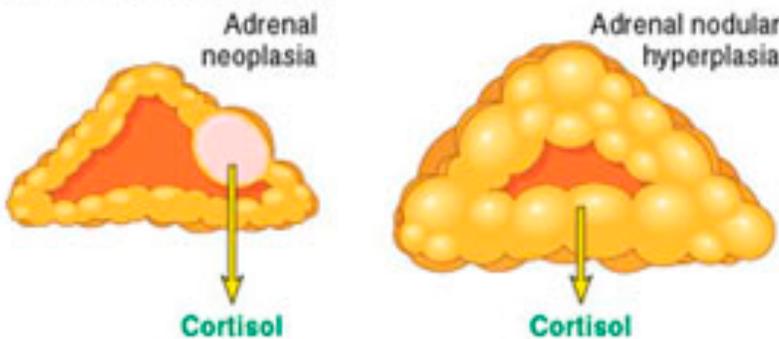
The combined abbreviation of selective glucocorticoid receptor agonist and modulator is **SEGRAM**. A number of such ligands have been developed and are being evaluated in preclinical and clinical testing.



## 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)

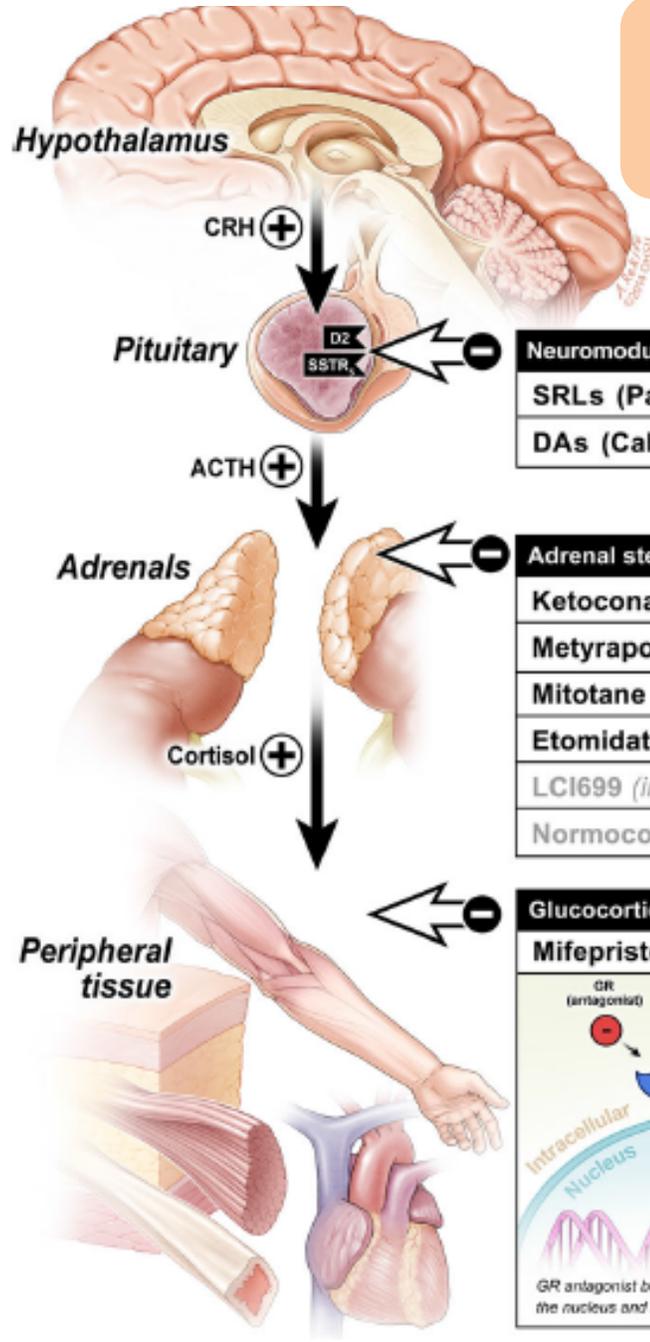
- Insulina (basal-bolus, infusione)
- Metopirone per rapidità d'azione

**Paziente ambulatoriale**

- In attesa di intervento
- Non guarito
- Rifiutato intervento

Terapia ipoglicemizzante  
(non insulinica /insulinica)

**Terapia medica  
x l'ipercortisolismo**



# S. di Cushing: Terapia medica e metabolismo glicidico



## 1. Neuromodulatori della secrezione ACTH

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

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

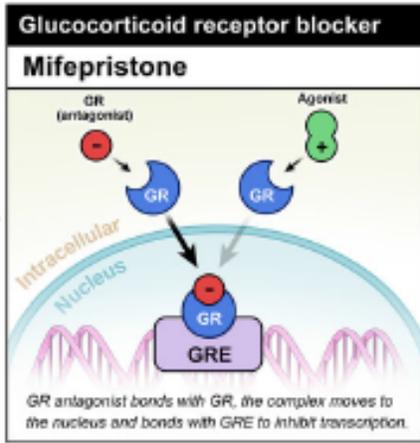
## 2. Inibitori della steroidogenesi surrenalica

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

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

## 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: