

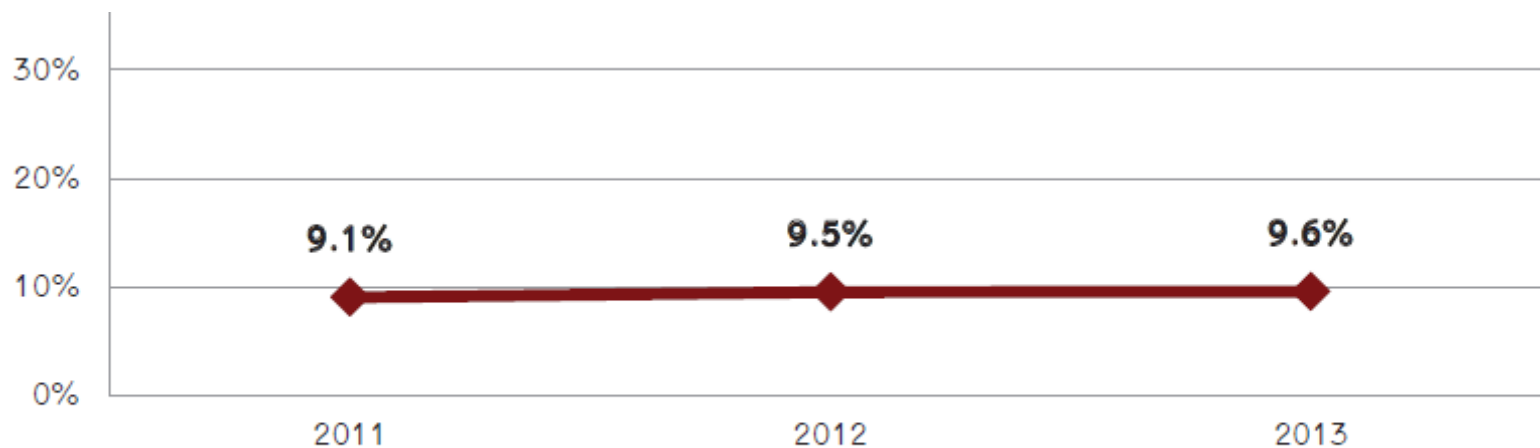
"הייחודיות והאתגרים בטיפול בסוכרת בגיל השלישי"

הכנס השנתי של האיגוד הישראלי לרפואה גריאטרית
מלון דן כרמל

10.12.2018

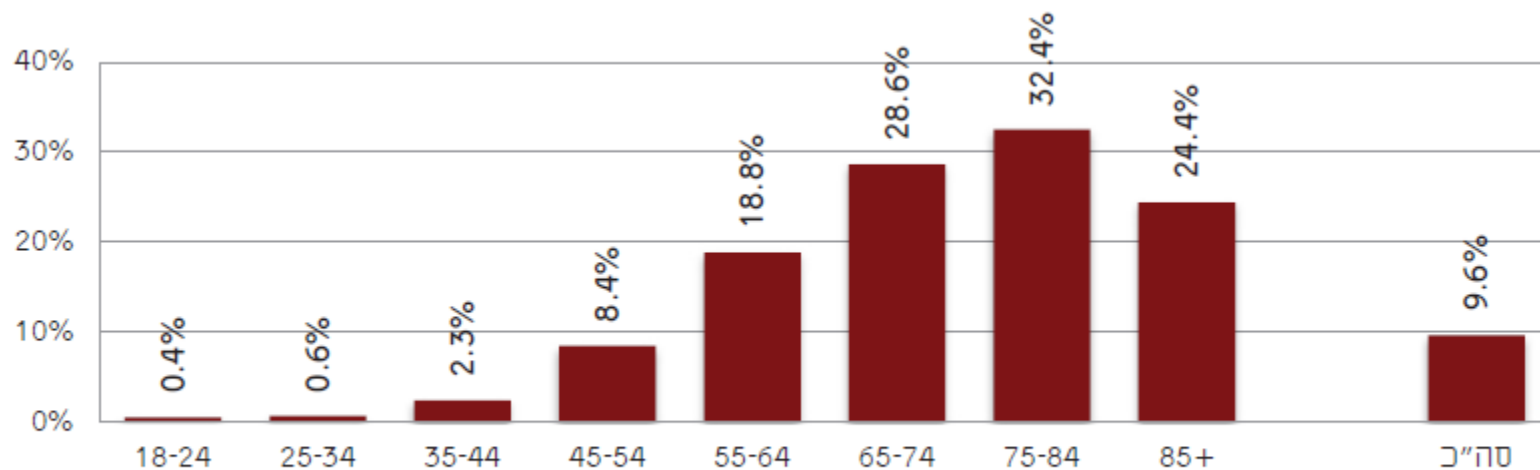
פרופ' חוליו וינשטיין
מרכז רפואי ע"ש א. וולפסון, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר,
אוניברסיטת תל-אביב ו DMC

שיעור

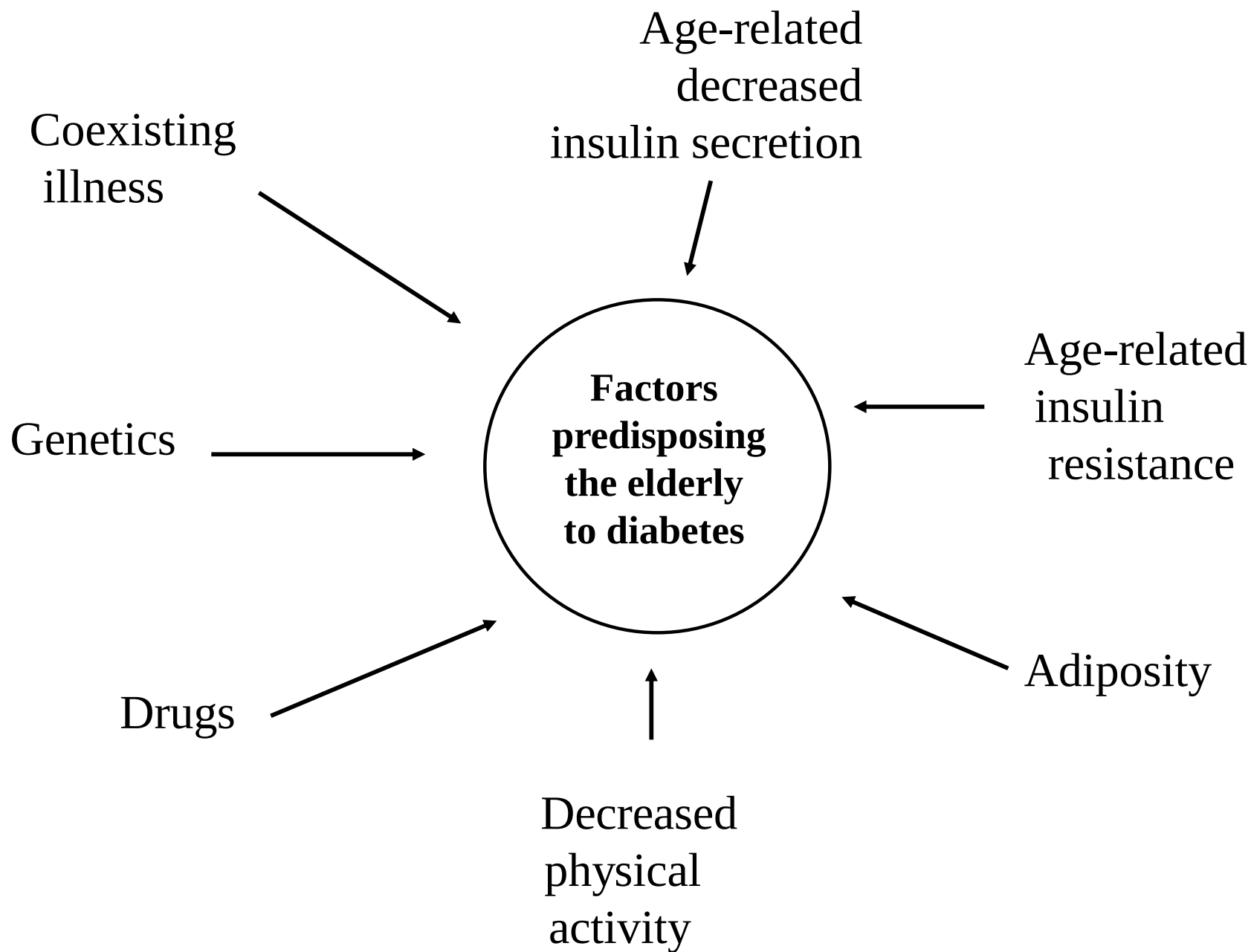


שנה

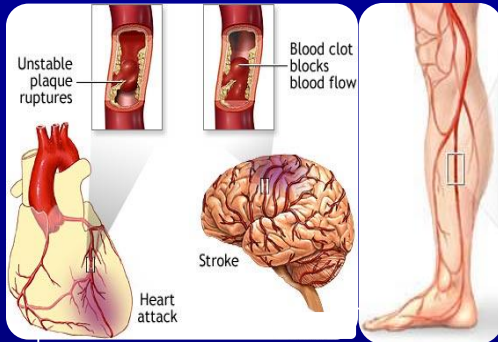
שיעור



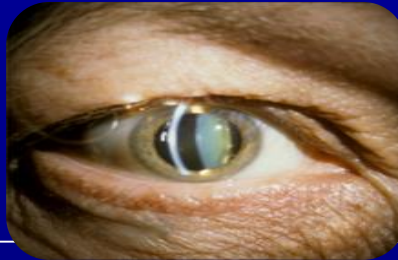
גיל



Diabetes and aging: Epidemiologic overview



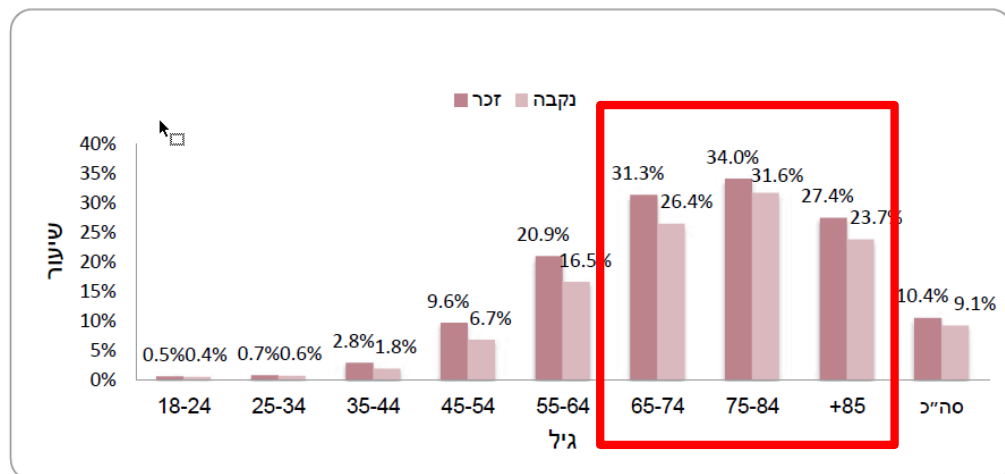
↑ Risk of MI, stroke and PVD



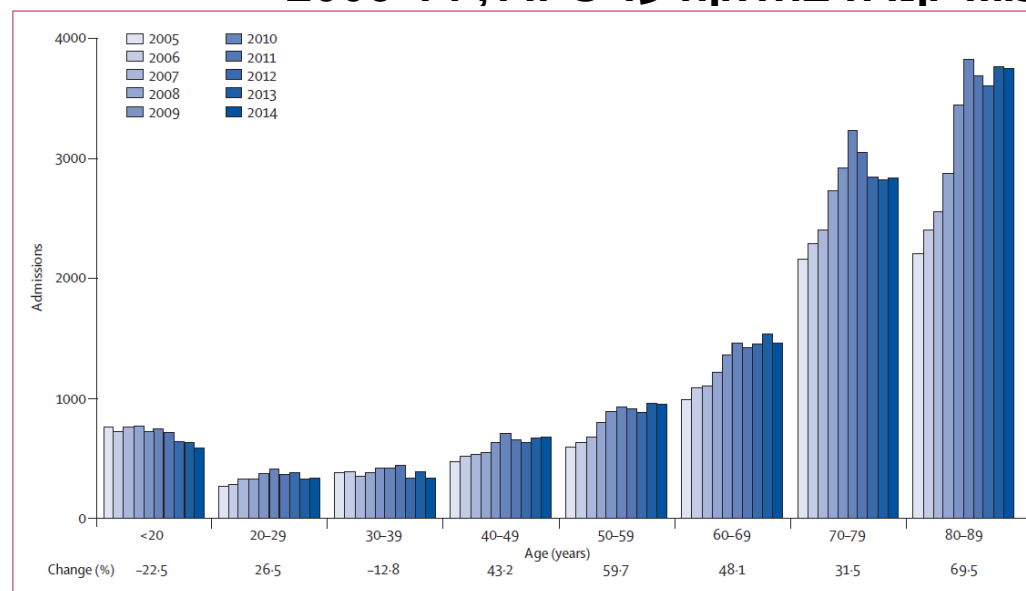
MI = myocardial infarction; PVD = peripheral vascular disease
Morley. Clin Geriatr Med 2008; 24:395-405.

52% מחולי הסוכרת בישראל הם בני 65 ומעלה¹

הימצאות סוכרת על פי גיל בישראל¹



אישפוזים בגין היפוגליקמיה בחלוקה על פי גיל, 2005-14²



מחקר רטרוספקטיבי, תצפיתי
N=79,172

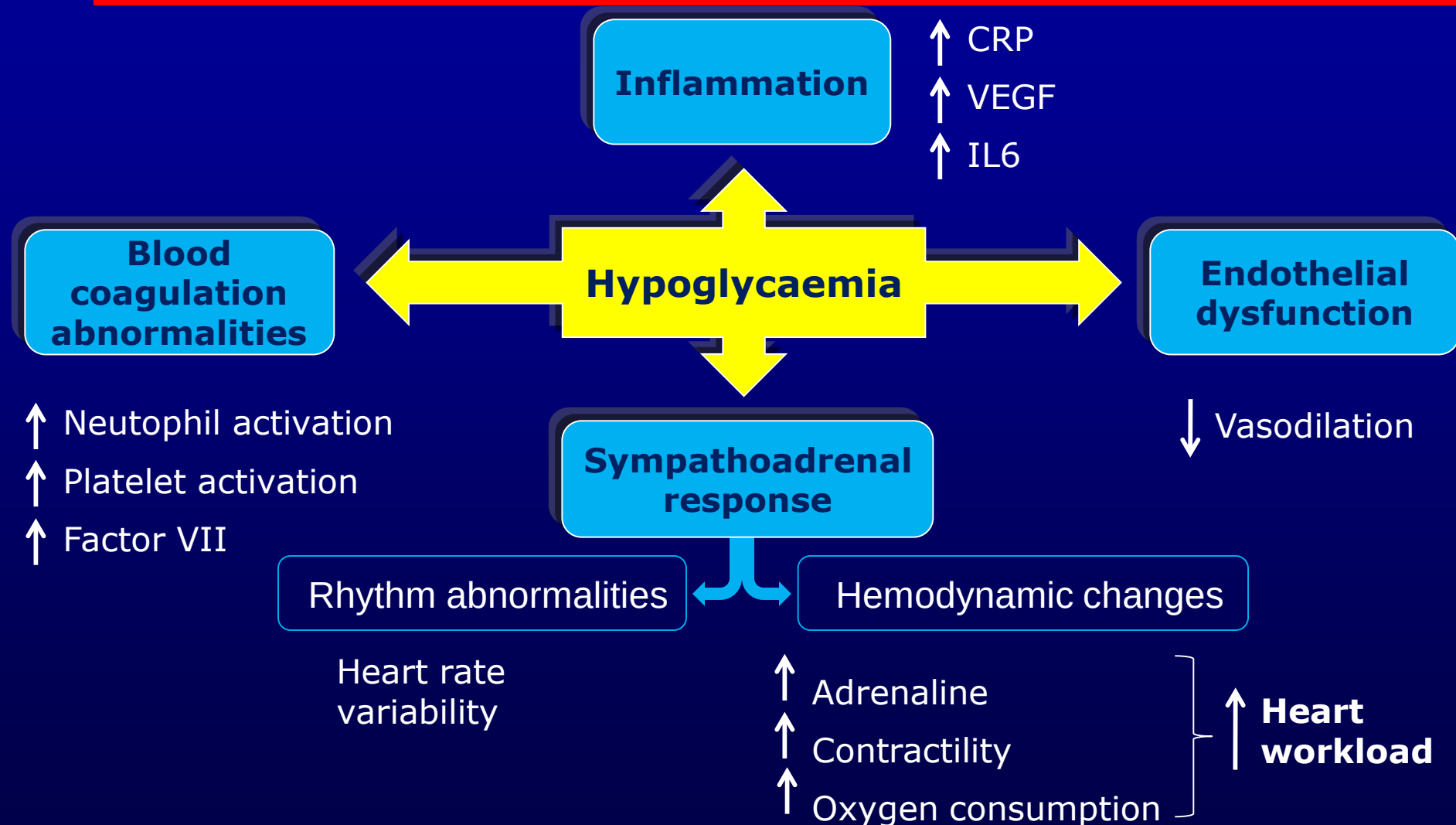
1. דו"ח מדדי איכות 2014-2016

2. Zaccardi et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Aug;4(8):677-85.

היפוגליקמיה בקשישים

- לרוב, היפוגליקמיה מתקשרת יותר עם סוכרת מסוג 1 ובאנשים צעירים, אבל הנתונים מוכיחים שהיפוגליקמיה קיימת הרבה יותר בסוכרת מסוג 2 ובאנשים קשישים.
- "פספוס" אבחון היפוגליקמיה מוכר ומתואר בספרות.
- **קשישים פגיעים יותר:**
 - הקלירנס של האינסולין מופרע ואיטי יותר בקשישים עם או בלי סוכרת.
 - , ובמיוחד, תגובת counter regulatory המערכת ההורמונלית ה
 - הגלוקגון לייצור גלוקוז בכבד, משובשת ואיטית יותר בקשישים עם או בלי סוכרת.
 - לקשישים יכולת פחותה לחוש בסכנות ההיפוגליקמיה ולטפל בה מבעוד מועד: גלוקגון ואפינפרין מופרשים כתגובה להיפוגליקמיה בצעירים בערכי סוכר של 59 מ"ג/ד"ל ואילו בקשישים בערכי סוכר של 50 מ"ג/ד"ל.

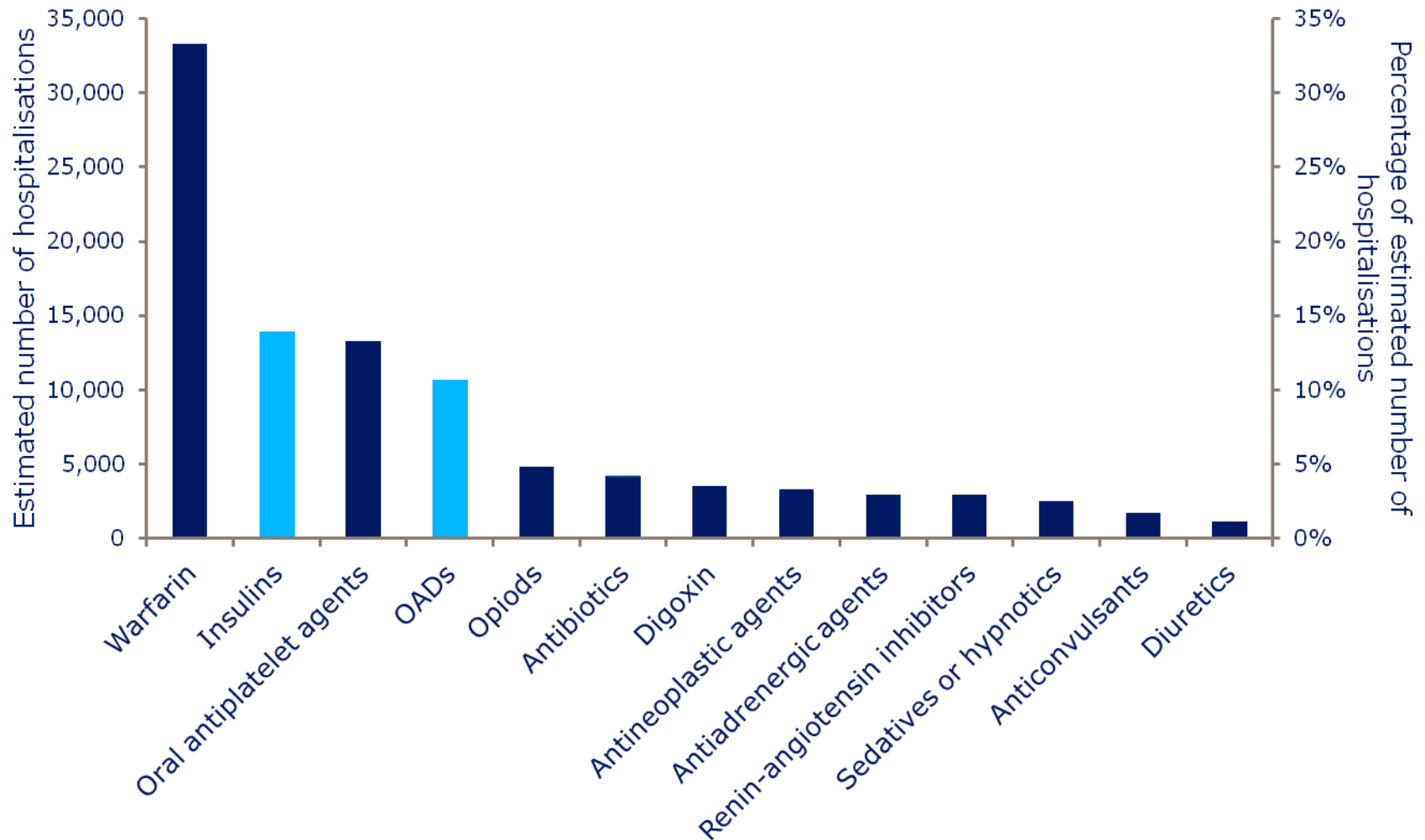
Hypoglycaemia may effect cardiovascular events



Hypoglycaemia may negatively impact treatment adherence and glycaemic control

- Patients reporting hypoglycaemia are:
 - Less satisfied with treatment
 - More likely to report barriers to adherence
- Fear of hypoglycaemia can be a major barrier to achieving glycaemic control

Medications most commonly associated with emergency hospitalisations



Cost of Hypoglycaemia

Severe

- hospitalization
- risk of brain damage and/or cardiovascular event/**death** (elderly)

Mild

- poor quality of life
- absence from work
- long-term increases risk for severe hypoglycaemia and is an obstacle to near-normal HbA_{1c}

הנחיות המועצה הלאומית לסוכרת

Lifestyle Modification, Teamwork and Patient Empowerment

Target HbA1c

SET HbA1c TARGET according to patient characteristics and glucose-lowering agents

A1c < 6.5%

Lifestyle intervention + metformin *eGFR > 30 mL/min/BSA

If HbA1c not at target after 3–6 months add:

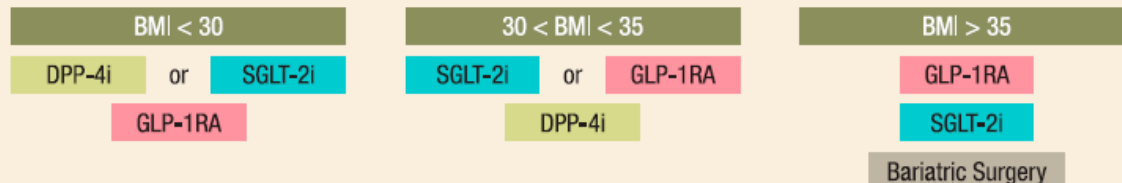
A1c > 7.5%

Consider combination therapy

A1c > 9%

and/or symptomatic consider (short term) insulin

A1c < 7%



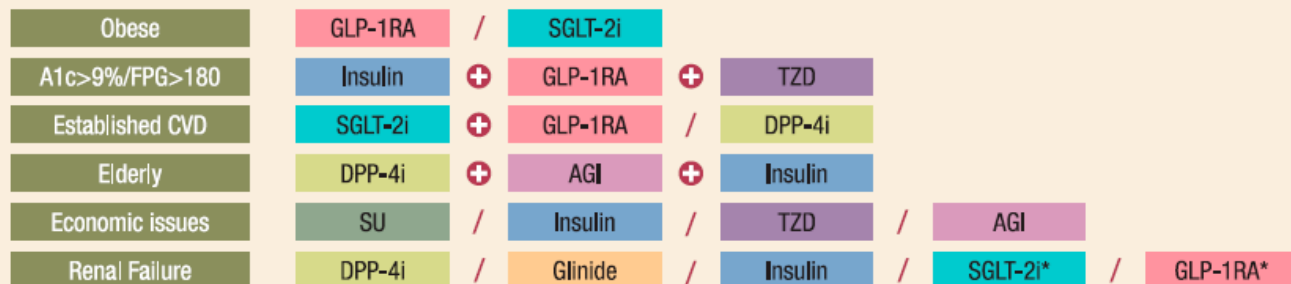
When cost is a major limiting factor less preferable GLAs to consider: TZD, AGI, insulin, glinide, sulfonylurea

If HbA1c not at target after 3–6 months add/replace:

A1c < 7% (LR¹)

A1c < 8% (HR²)

Combination therapy according to patient characteristics



If HbA1c not at target after 6–12 months add/replace:

* eGFR > 45 mL/min/BSA

* eGFR > 30 mL/min/BSA

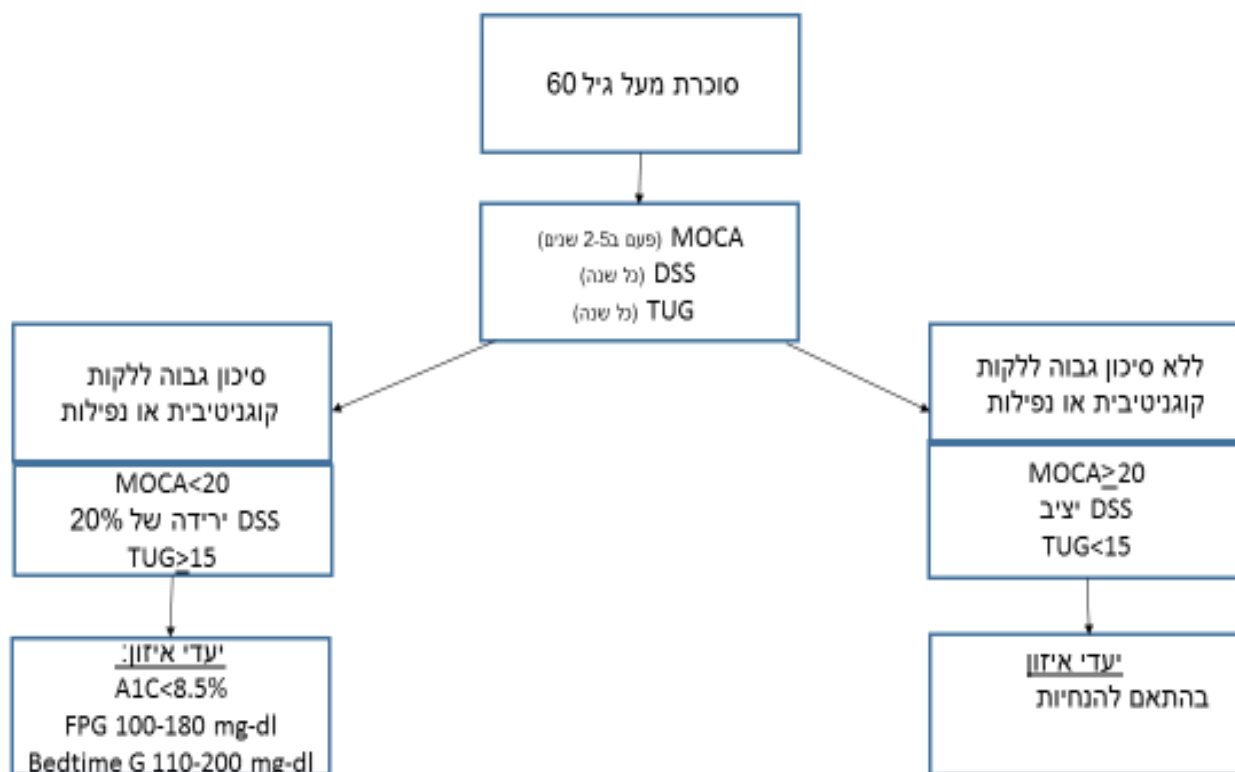
A1c < 7% (LR¹)

A1c < 8% (HR²)

MDI vs. Insulin Pump/Metabolic surgery +/- MET, SGLT-2i, GLP-1RA

המלצת המועצה הלאומית לסוכרת

לקביעת יעדי איזון רצויים לקשיש סוכרתי



הנחיות המועצה הלאומית לסוכרת

Lifestyle Modification, Teamwork and Patient Empowerment

Target HbA1c

SET HbA1c TARGET according to patient characteristics and glucose-lowering agents

A1c < 6.5%

Lifestyle intervention + metformin *eGFR > 30 ml/min/BSA

If HbA1c not at target after 3–6 months add:

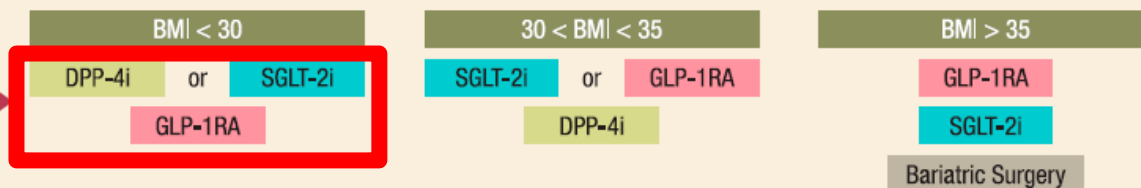
A1c > 7.5%

Consider combination therapy

A1c > 9%

and/or symptomatic consider (short term) insulin

A1c < 7%



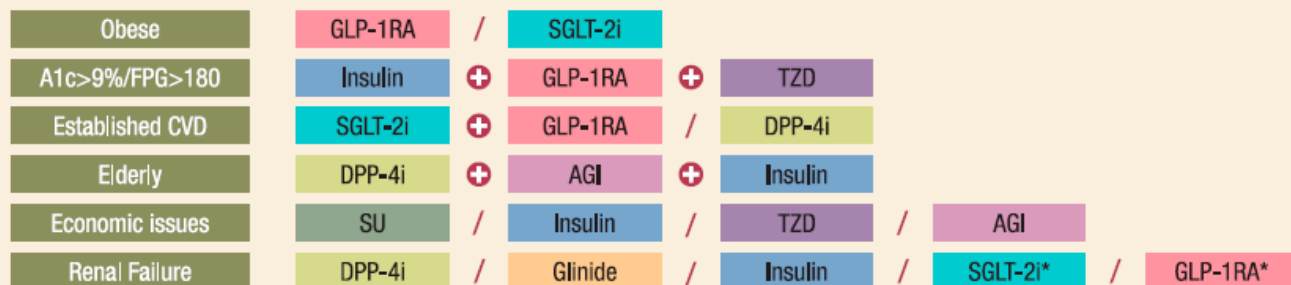
When cost is a major limiting factor less preferable GLAs to consider: TZD, AGI, insulin, glinide, sulfonylurea

If HbA1c not at target after 3–6 months add/replace:

A1c < 7% (LR¹)

A1c < 8% (HR²)

Combination therapy according to patient characteristics



If HbA1c not at target after 6–12 months add/replace:

* eGFR > 45 ml/min/BSA

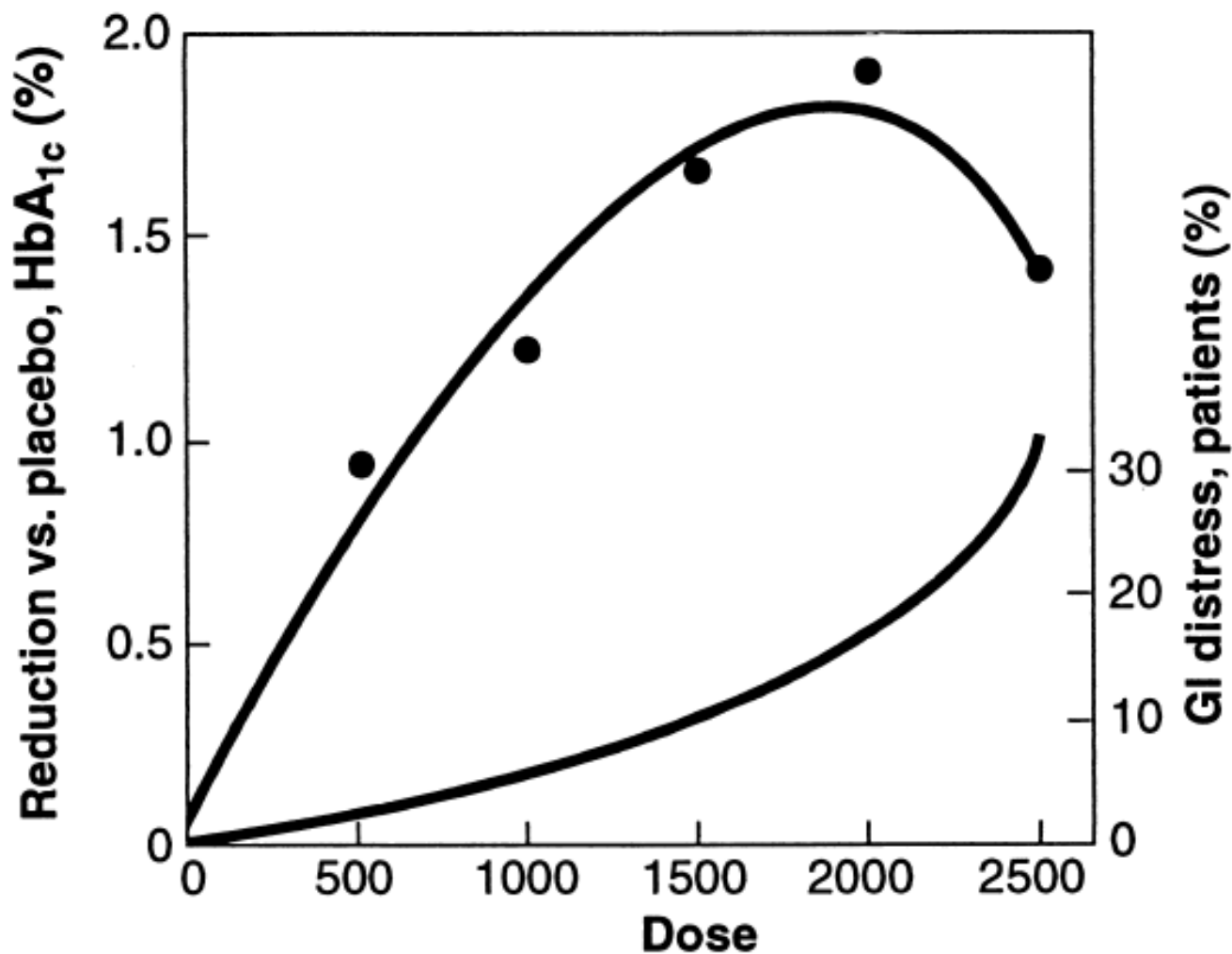
* eGFR > 30 ml/min/BSA

A1c < 7% (LR¹)

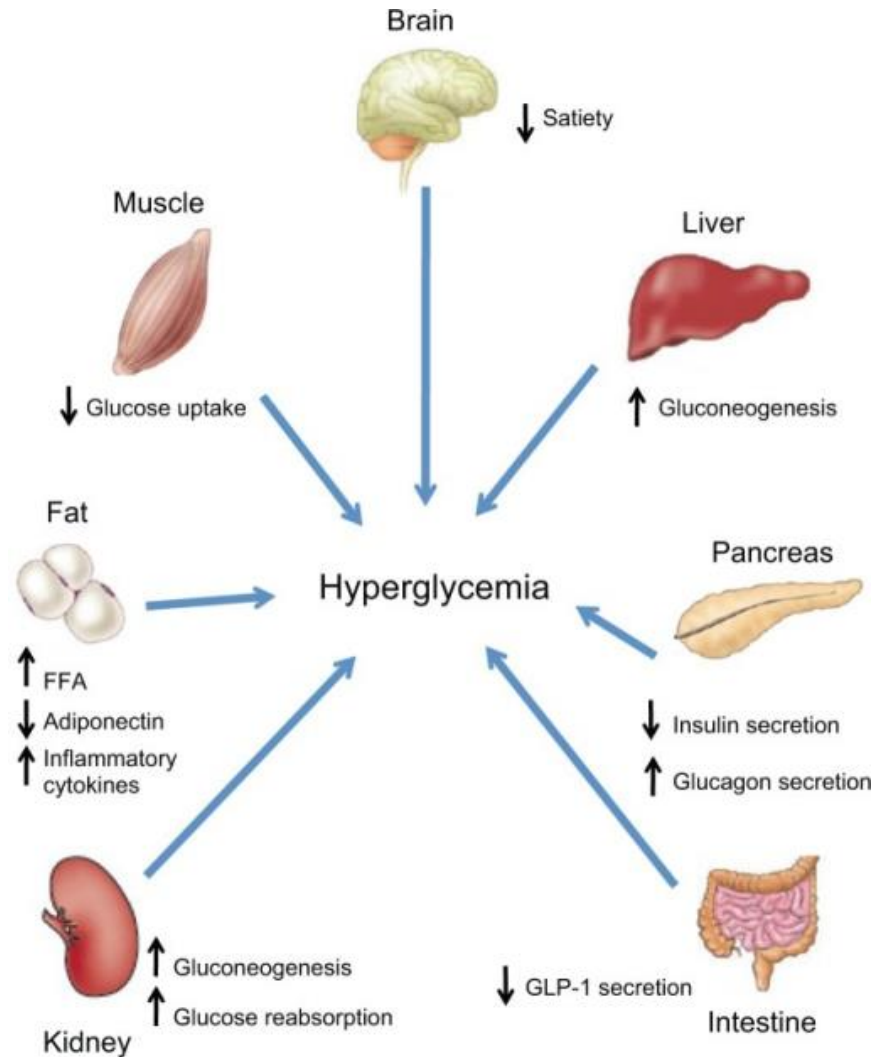
A1c < 8% (HR²)

MDI vs. Insulin Pump/Metabolic surgery +/- MET, SGLT-2i, GLP-1RA

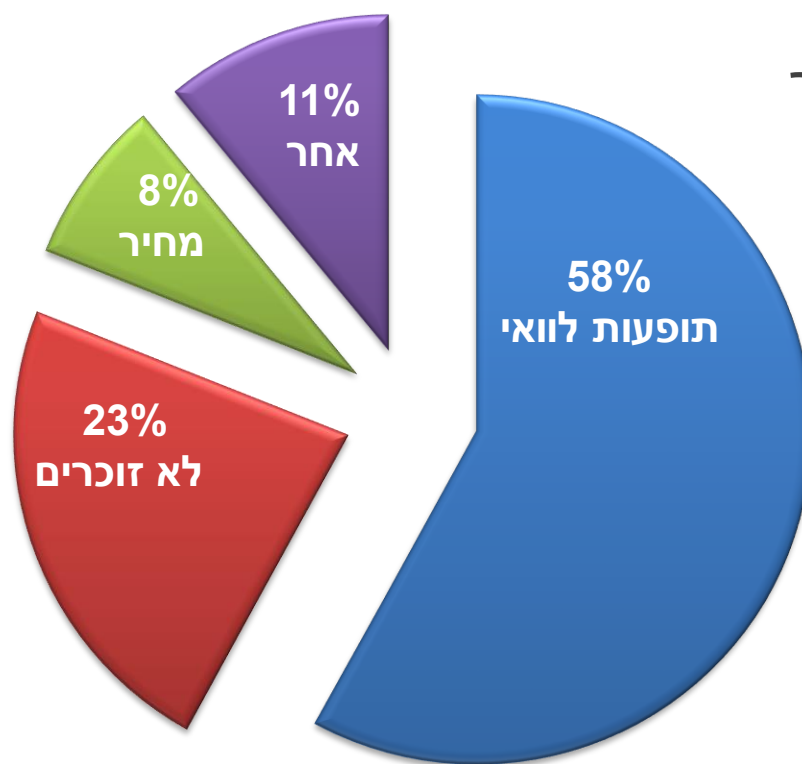
מטפורמין שלישי?



שילוב מנגנונים לטיפול בפתופיזיולוגיה של סוכרת מסוג 2



מיעוט תופעות לוואי עם מעכבי DPP4



הגורמים העיקריים לחוסר
היענות לנטילת תרופות
בחולי סוכרת מסוג 2:

רק 24% מהמטופלים מדווחים לרופא על תופעות הלוואי

N=128 Type 2 diabetic patients, self reported

הנחיות המועצה הלאומית לסוכרת

Dual Therapy [†] According to ADA/EASD position statement Efficacy* Hypo risk Weight Side effects Costs*	Sulfonylurea	Thiazolidine- dione	DPP-4 Inhibitor	SGLT-2 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration	GI	hypoglycemia
	low	low	high	high	high	variable
Efficacy/ Durability	↑	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑
Hypo	↑	↓	↓	↓	↓	↑
Weight	↑	↑↑	↔	↓	↓↓	↑
Other Side Effects	↔	↑↑	↓	↑	↑	↔
Cost	↓*	↓*	↑	↑	↑	↓↑**
CV Safety	not available	↑	↑	↑↑	↑↑	↑
Recommendation	3 rd line	3 rd line	2 nd line	2 nd line	2 nd line	1 st or 3 rd line

יתרונות הטיפול במעכבי DPP-4

פרופיל יעילות ובטיחות מבוסס מחקרית מזה 20 שנה^{1, 2} 

נסיון מצטבר במגוון אוכלוסיות בסיכון גבוה: 

CVD³⁻⁵, CKD⁶, elderly⁷

נוחות למטופל: טיפול פומי, חד יומי(ג'נואט XR) , 

מיעוט תופעות לוואי

עשור שנות ניסיון בכל שלבי המחלה 

CVD: Cardio Vascular Disease
CKD: Chronic Kidney Disease
FDC: Fixed Dose Combination

1. Deacon CF. et al. *Diabetes* . 44:1126-34,1995. 2. Inzucchi S. et al. *Diabetes Care*. 38:140-9, 2015. 3. White W. et al. *N Engl J Med*. 369:1327–1335, 2013; 4. Scirica BM et al. *N Engl J Med*.;369:1317–1326, 2013. 5. Green JB et al. *N Engl J Med*. 373(3):232-42 , 2015. 6. Giorda CB. Et al. *Endocrine*. 46:406–19, 2014 7. Avogaro A. et al. *Diabetes Obes Metab*.17(2):107-15, 2015.

שיקולי בטיחות במטופלים מבוגרים

באוכ' מבוגרת	
התיבשות	נטיה מוגברת ¹
GFR נמוך	שכיחות גבוהה ²
היפוגליקמיה	נטיה מוגברת ³
זיהומים (UTI)	נטיה מוגברת ⁴
שברים	נטיה מוגברת ⁵

* בהשוואה מול פלסבו

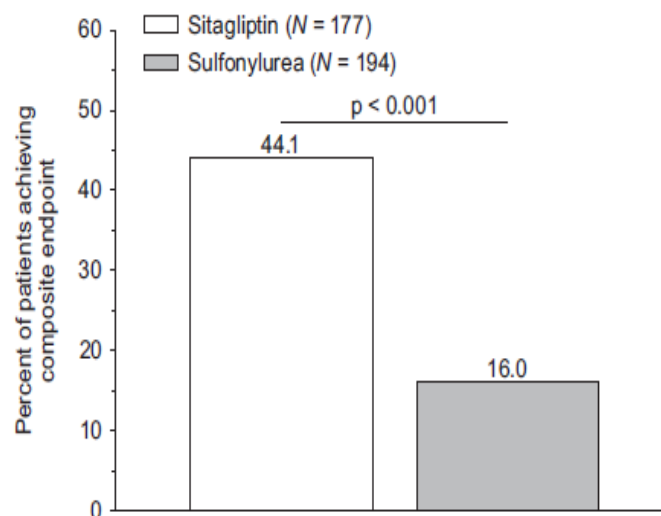
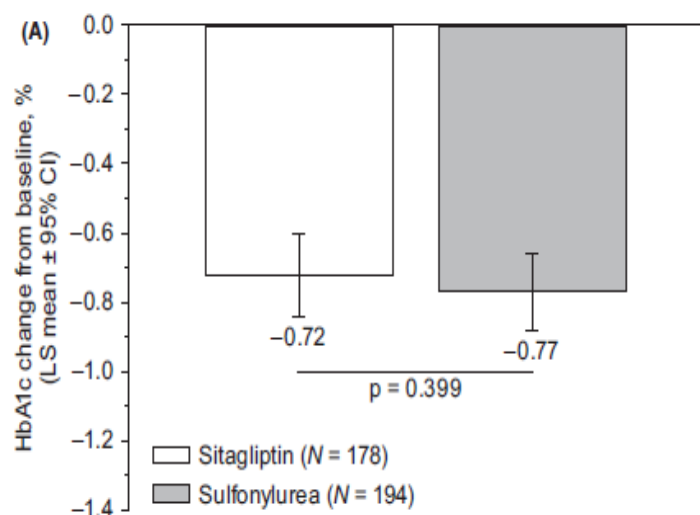
שיקולי בטיחות במטופלים מבוגרים

מעכבי DPP-4	באוכ' מבוגרת	
ללא עלייה בסיכון* ⁶	נטיה מוגברת ¹	התיבשות
בטיחות בכל השלבים ⁷⁻⁸	שכיחות גבוהה ²	GFR נמוך
ללא עלייה בסיכון* ^{6, 10-11}	נטיה מוגברת ³	היפוגליקמיה
ללא עלייה בסיכון* ^{6,10-11}	נטיה מוגברת ⁴	זיהומים (UTI)
ללא עלייה בסיכון* ^{6,10}	נטיה מוגברת ⁵	שברים

* בהשוואה מול פלסבו

A comparison of glycaemic effects of sitagliptin and sulfonylureas in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

R. R. Shankar, L. Xu, G. T. Golm, E. A. O'Neill, B. J. Goldstein,* K. D. Kaufman, S. S. Engel



- Post Hoc analysis
- N=372 elderly patients (mean age – 69.2 years old) who completed a trial through 25 or 30 weeks.
- SU- glipizide or glimepiride

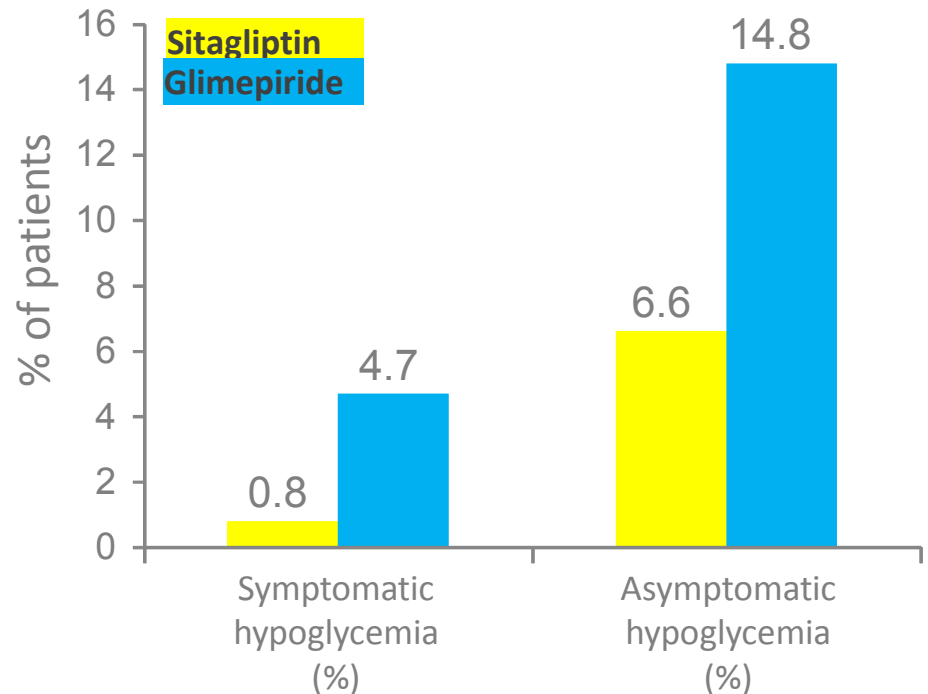
Sitagliptin vs. SU in elderly patients

Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial

Paul Hartley¹ • Yue Shentu² • Patricia Betz-Schiff² • Gregory T. Golm² • Christine McCrary Sisk² • Samuel S. Engel² • R. Ravi Shankar²

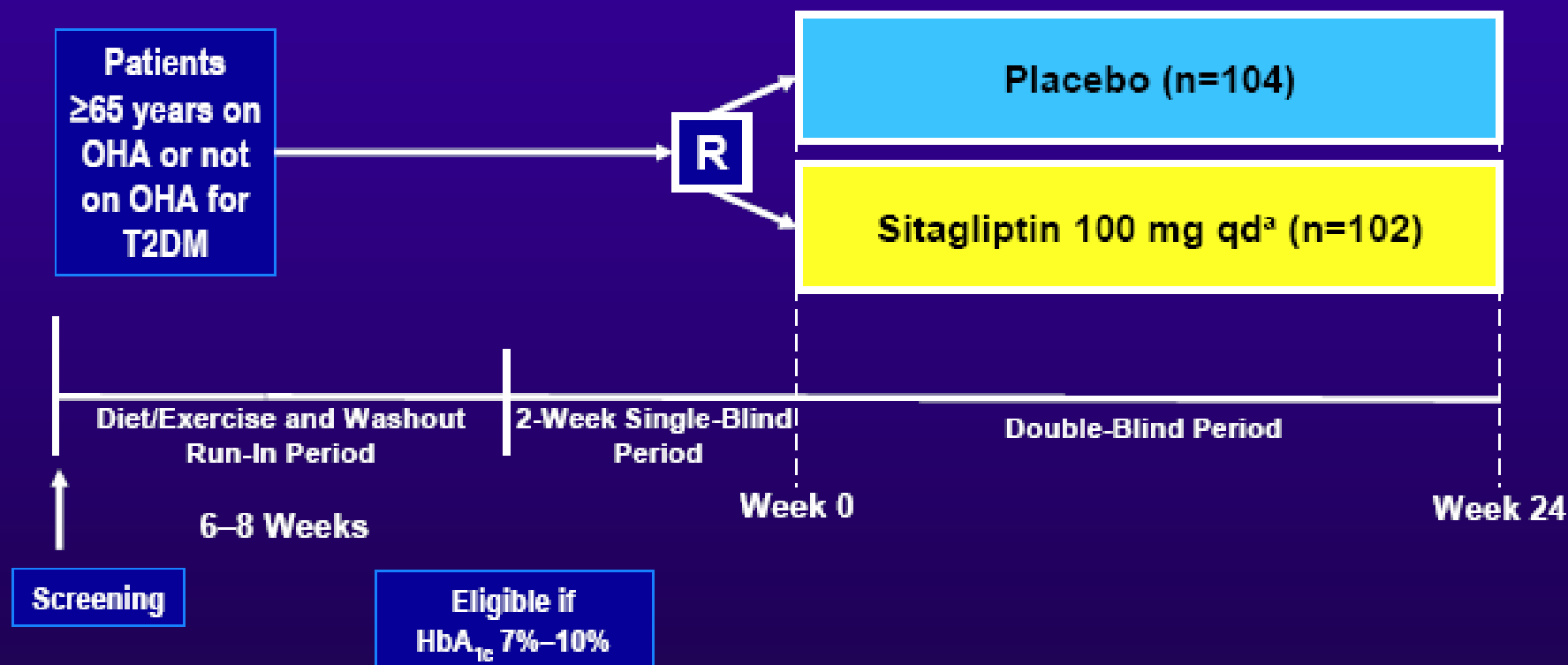
Similar **efficacy** (non inferior) with Sitagliptin vs. SU.

Hypoglycemia: significantly lower with Sitagliptin.



- Randomize trial, double blinded
- N=480 elderly patients (mean age – 70.7 years old)
- SU- Glimepiride
- 30 weeks

Sitagliptin in Older Patients With Type 2 Diabetes: Study Design¹



CrCl=creatinine clearance; OHA=oral antihyperglycemic agent; qd=once daily; R=randomization; T2DM=type 2 diabetes mellitus.

^aSitagliptin was down-titrated to 50 mg (1 tablet instead of 2) in patients with CrCl <50 mL/min; patients with CrCl <30 mL/min were discontinued.

1. Barzilai N et al. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(5):1049–1058.

Sitagliptin in Older Patients With Type 2 Diabetes: Conclusion

- Sitagliptin provided clinically important glycemic efficacy in older (≥ 65 years) patients with T2DM.
 - Significantly reduced HbA_{1c}, FPG, and 2-hour PPG levels compared with placebo ($P < 0.001$)
 - Significantly improved markers of beta-cell function (ie, proinsulin-to-insulin ratio, HOMA- β) compared with placebo ($P < 0.05$)
- Treatment with sitagliptin resulted in a small reduction in body weight from baseline that was similar to that observed with placebo
- Sitagliptin was generally well tolerated in older patients with the incidence of hypoglycemia being similar to that of placebo.

הנחיות המועצה הלאומית לסוכרת

Lifestyle Modification, Teamwork and Patient Empowerment

Target HbA1c

SET HbA1c TARGET according to patient characteristics and glucose-lowering agents

A1c < 6.5%

Lifestyle intervention + metformin *eGFR > 30 mL/min/BSA

If HbA1c not at target after 3–6 months add:

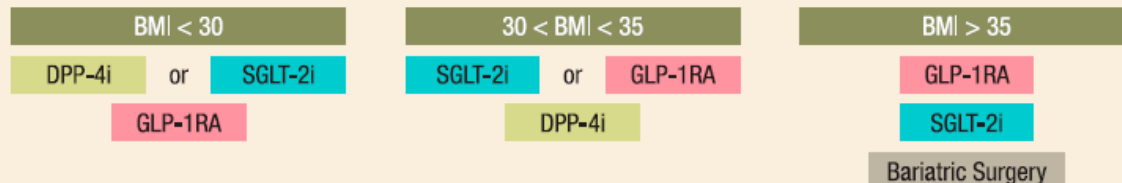
A1c > 7.5%

Consider combination therapy

A1c > 9%

and/or symptomatic consider (short term) insulin

A1c < 7%



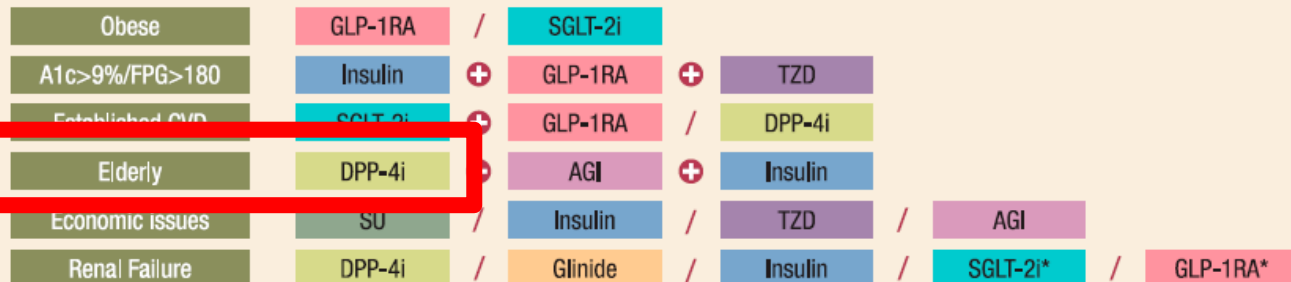
When cost is a major limiting factor less preferable GLAs to consider: TZD, AGI, insulin, glinide, sulfonylurea

If HbA1c not at target after 3–6 months add/replace:

A1c < 7% (LR¹)

A1c < 8% (HR²)

Combination therapy according to patient characteristics



If HbA1c not at target after 6–12 months add/replace:

* eGFR > 45 mL/min/BSA

* eGFR > 30 mL/min/BSA

A1c < 7% (LR¹)

A1c < 8% (HR²)

MDI vs. Insulin Pump/Metabolic surgery +/- MET, SGLT-2i, GLP-1RA

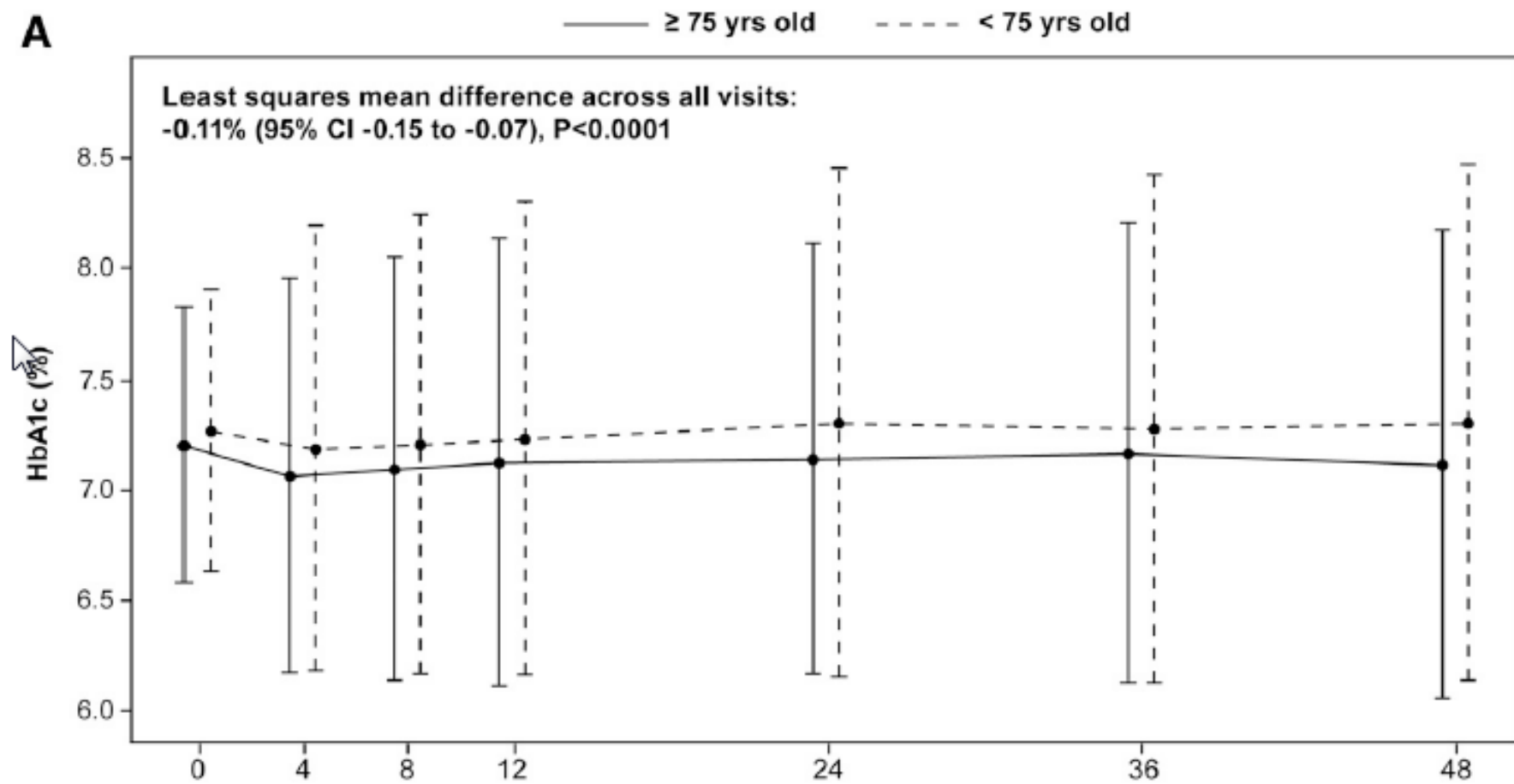
מחקר ה TECOS – בטיחות בחולים מבוגרים

Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS)

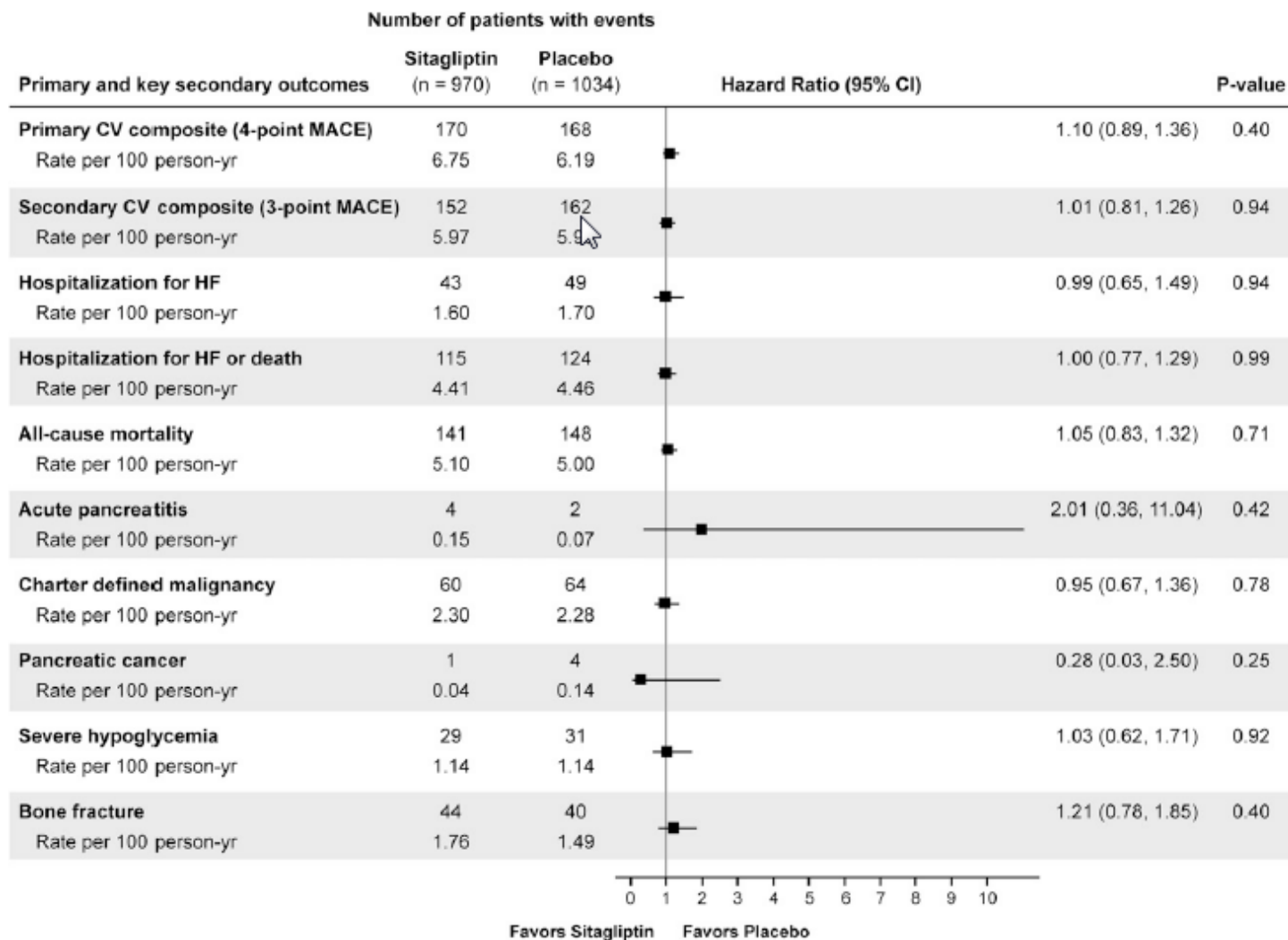
- 2,004 participants >75
- 2.9 years follow up

*M. Angelyn Bethel,¹ Samuel S. Engel,²
Jennifer B. Green,³ Zhen Huang,³
Robert G. Josse,⁴ Keith D. Kaufman,²
Eberhard Standl,⁵ Shailaja Suryawanshi,²
Frans Van de Werf,⁶ Darren K. McGuire,⁷
Eric D. Peterson,³ and Rury R. Holman,¹ for
the TECOS Study Group*

מחקר ה TECOS – יציבות טיפולית במבוגרים



מחקר ה TECOS – בטיחות סיטגליפטין במבוגרים



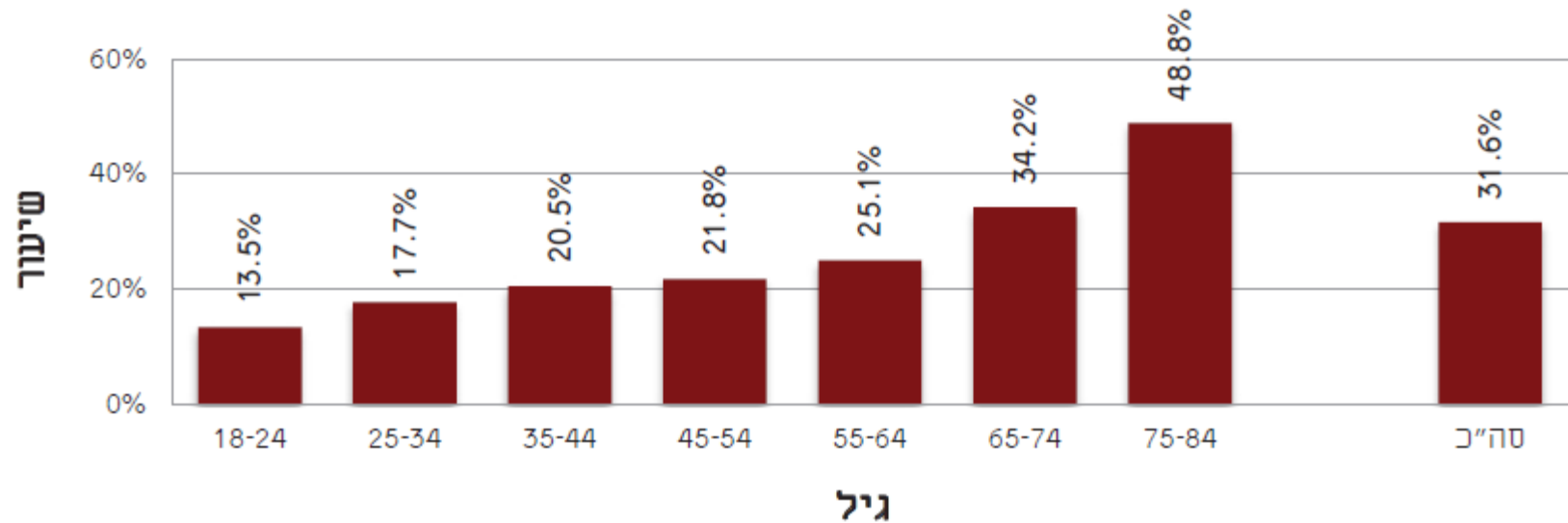
בחירת התרופה האנטי-דיאבטית הראשונה עבור
הסוכרתי הזקן צריכה להתחשב, בנוסף ליעילות
ולבטיחות, גם:

1. בסיכון הכרוך בהיפוגליקמיה בזקן.

2. בעובדה שקשישים בכלל, אך סוכרתיים בפרט,
עלולים לסבול מירידה בתפקוד הכיליתי.

שיעור חולי סוכרת עם פגיעה כלייתית (גילאים 18-

(84



שנה	גיל							סה"כ	
	75-84	65-74	55-64	45-54	35-44	25-34	18-24		
2013	מונה	287	1,052	4,309	13,270	31,396	41,818	41,336	133,468
	מכנה	2,126	5,929	20,987	60,769	125,109	122,246	84,632	421,798
	שיעור	13.5%	17.7%	20.5%	21.8%	25.1%	34.2%	48.8%	31.6%

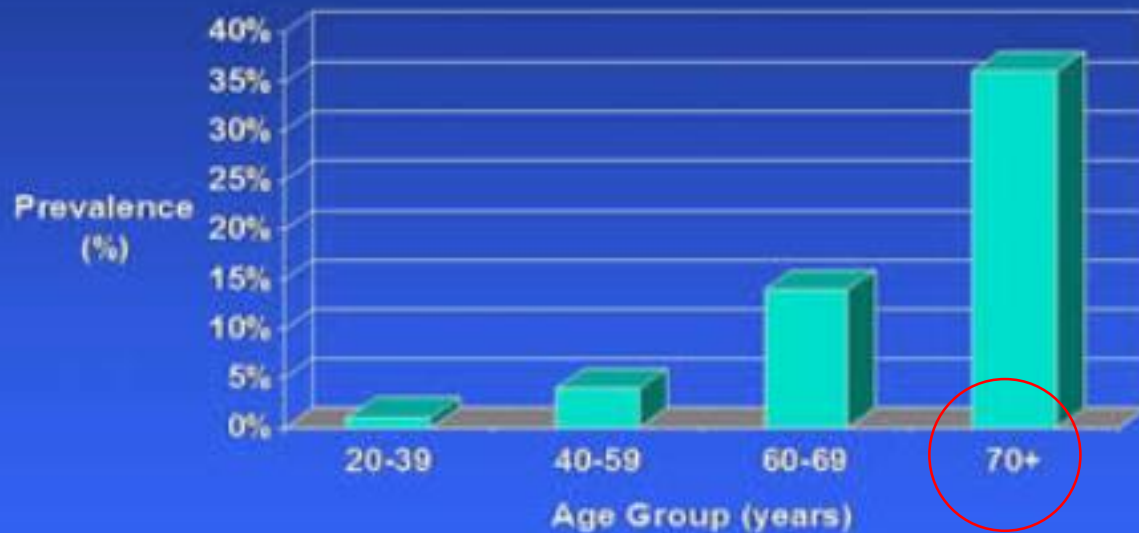
* מדד זה הינו חדש ומוצג לראשונה בדו"ח המדדים

תרשים 132 דו"ח מדדי איכות 2011-2013

אי ספיקה כלייתית

CKD-NHANESIII

Prevalence of CKD Stage 3 by Age Group (1999-2004)



הנחיות המועצה הלאומית לסוכרת

Lifestyle Modification, Teamwork and Patient Empowerment

Target HbA1c

SET HbA1c TARGET according to patient characteristics and glucose-lowering agents

A1c < 6.5%

Lifestyle intervention + metformin *eGFR > 30 mL/min/BSA

If HbA1c not at target after 3–6 months add:

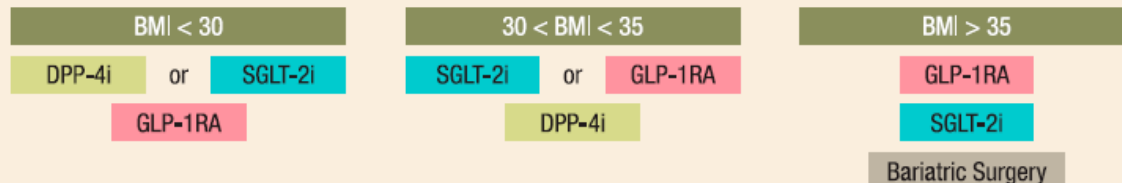
A1c > 7.5%

Consider combination therapy

A1c > 9%

and/or symptomatic consider (short term) insulin

A1c < 7%



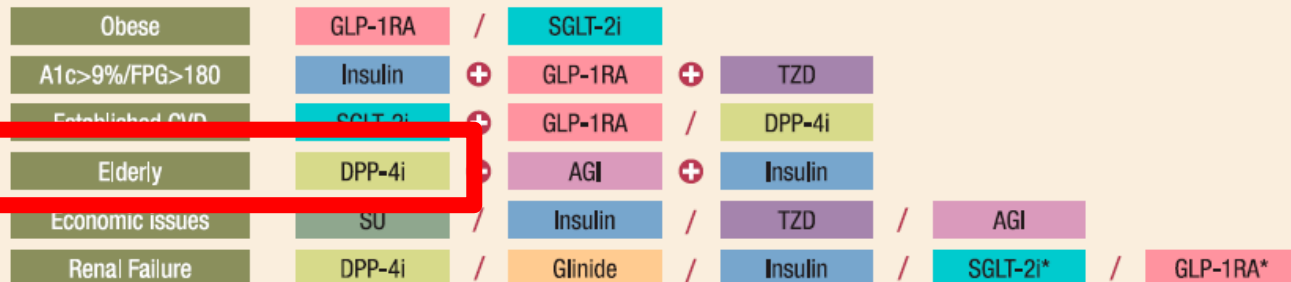
When cost is a major limiting factor less preferable GLAs to consider: TZD, AGI, insulin, glinide, sulfonylurea

If HbA1c not at target after 3–6 months add/replace:

A1c < 7% (LR¹)

A1c < 8% (HR²)

Combination therapy according to patient characteristics



If HbA1c not at target after 6–12 months add/replace:

* eGFR > 45 mL/min/BSA

* eGFR > 30 mL/min/BSA

A1c < 7% (LR¹)

A1c < 8% (HR²)

MDI vs. Insulin Pump/Metabolic surgery +/- MET, SGLT-2i, GLP-1RA

איזו תרופה אנטי דיאבטית עדיפה עבור קשיש סוכרתי?

- מטפורמין – אם אין לא הוראת נגד ולא ת. לואי
- מעכבי האנזים DPP-IV: ז'נוביה, גלבוס, אונגלייזה, טראז'נטה
- רפגליניד – (נובו-נורם).

- אם אינסולין: אנלוגים: טאוז'או, טרהגלודק
- [אנלוגים ארוכי טווח אשר, כפי הנראה, גורמים לפחות היפוגליקמיה]

תודה על ההקשבה ושיתוף הפעולה
