- 6-8 Giugno 2002 : IX Seminario
  Le disfunzioni cd subcliniche della Tiroide
- 5-7 Giugno 2003 : X Seminario
  La terapia estrogenica sostitutiva , un equilibrio fra danno e beneficio
- 10-12 Giugno 2004 : XI Seminario
  La terapia corticosteroidea , un equilibrio fra rischi e benefici
- 9-11 Giugno 2005 : XII Seminario
  Gli "incidentalomi" , un problema di metodologia clinica
- 12-14 Giugno 2007 : XIV Seminario
  Le interferenze farmacologiche sulla funzione tiroidea
- 12-14 Giugno 2008 : XV Seminario
  L'iperaldosteronismo , attualità diagnostiche e terapeutiche
- 11-13 Giugno 2009 : XVI Seminario
  Le Pneumopatie da farmaci , una diagnosi troppo spesso dimenticata
- 10-12 Giugno 2010 : XVII Seminario
  Farmacogenetica e Farmacodinamica possono modificare l'antiaggregazione
- 6-8 Giugno 2012 : XIX Seminario
  Le Ipercalcemie
  La Farmacologia Clinica degli Antibiotici



66° EDIZIONE - 20°SEMINARIO

Gli EQUILIBRI in MEDICINA INTERNA
"Alla RICERCA de' " I FONDAMENTALI "

Benevento 12-13 giugno 2013

Centro Congressi Fra Pietro Maria de Giovanni o.h.
Ospedale Sacro Cuore di Gesu' - Fatebenefratelli

Moderna Gestione dell'Iperglicemia nei Pazienti Ricoverati in Area Medica

Marco Grandi

Direttore Dipartimento di Area Medica
Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo - AUSL di Modena

CONSIGLIERE ONORARIO
della FADOI EMILIA ROMAGNA

FADOI
FEDERAZIONE DELLE ASSOCIAZIONI DEI DIRIGENTI OSPEDALIERI INTERNISTI

Emilia Romagna

Studi osservazionali indicano:

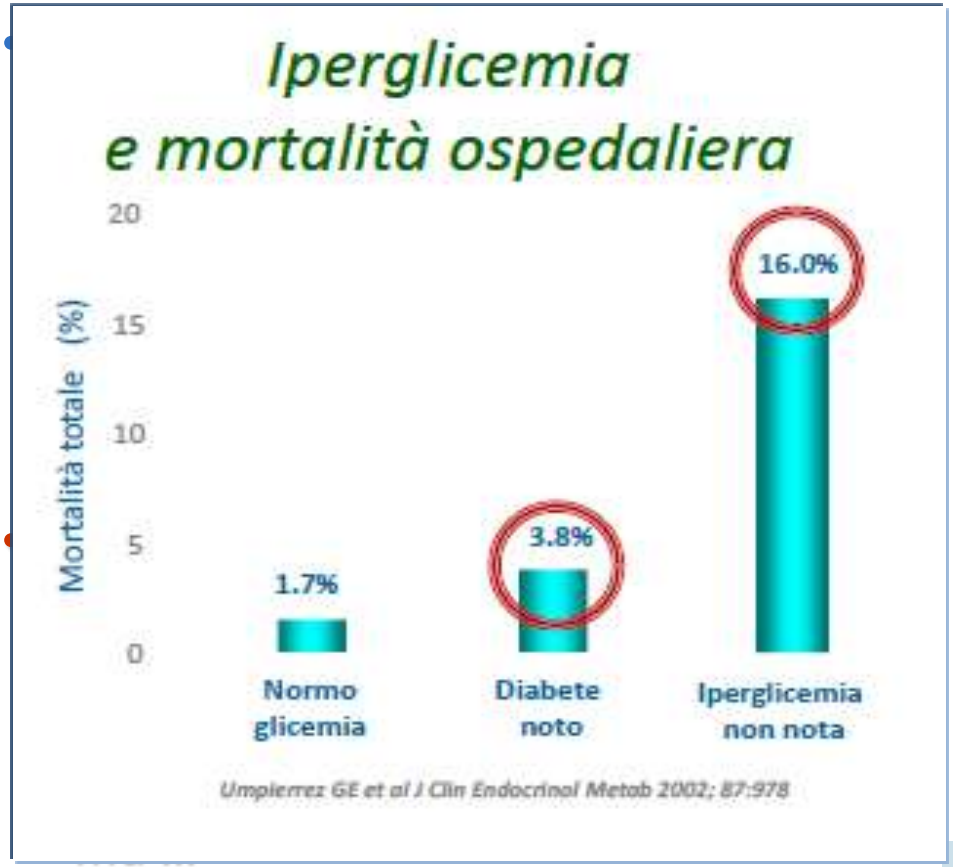
Iperglicemia è presente nel :

- *32-38% dei ricoverati nei reparti di medicina interna*
- 41% dei pazienti con sindrome coronarica acuta
- 44% dei pazienti con scompenso cardiaco
- 80% dei pazienti cardiochirurgici

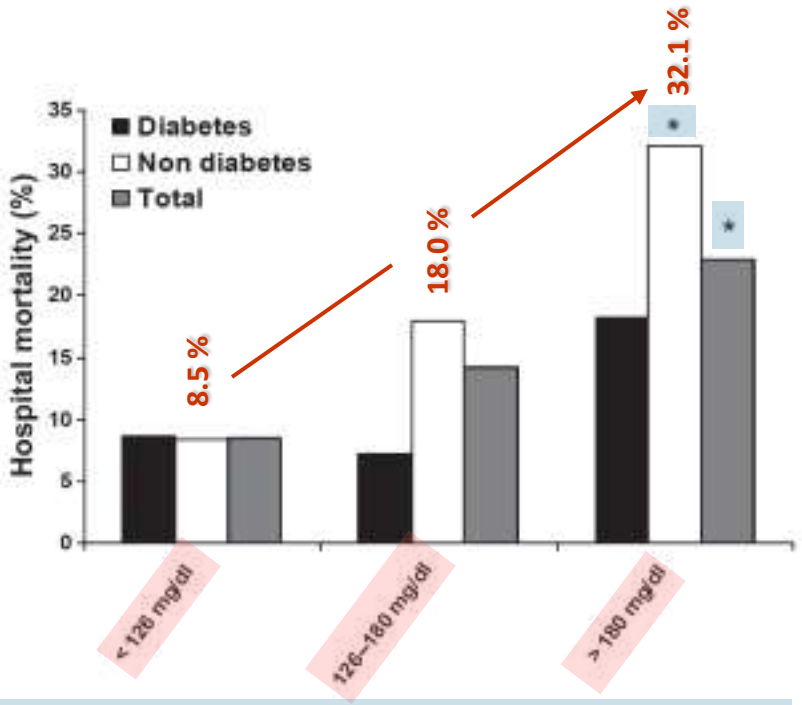
- Iperglicemia transitoria , *da stress* :
  - 2/5 dei pazienti non critici
  - Oltre il 50% dei pazienti di terapia intensiva con iperglicemia non ha storia di diabete

Agenda

- Introduzione all'argomento
- Il Trattamento nel Paziente Critico
- Il Trattamento del Paziente Non Critico ma Instabile
- Il Trattamento del Paziente Non Critico e Stabile
  - il problema dell'utilizzo degli IGO in Ospedale



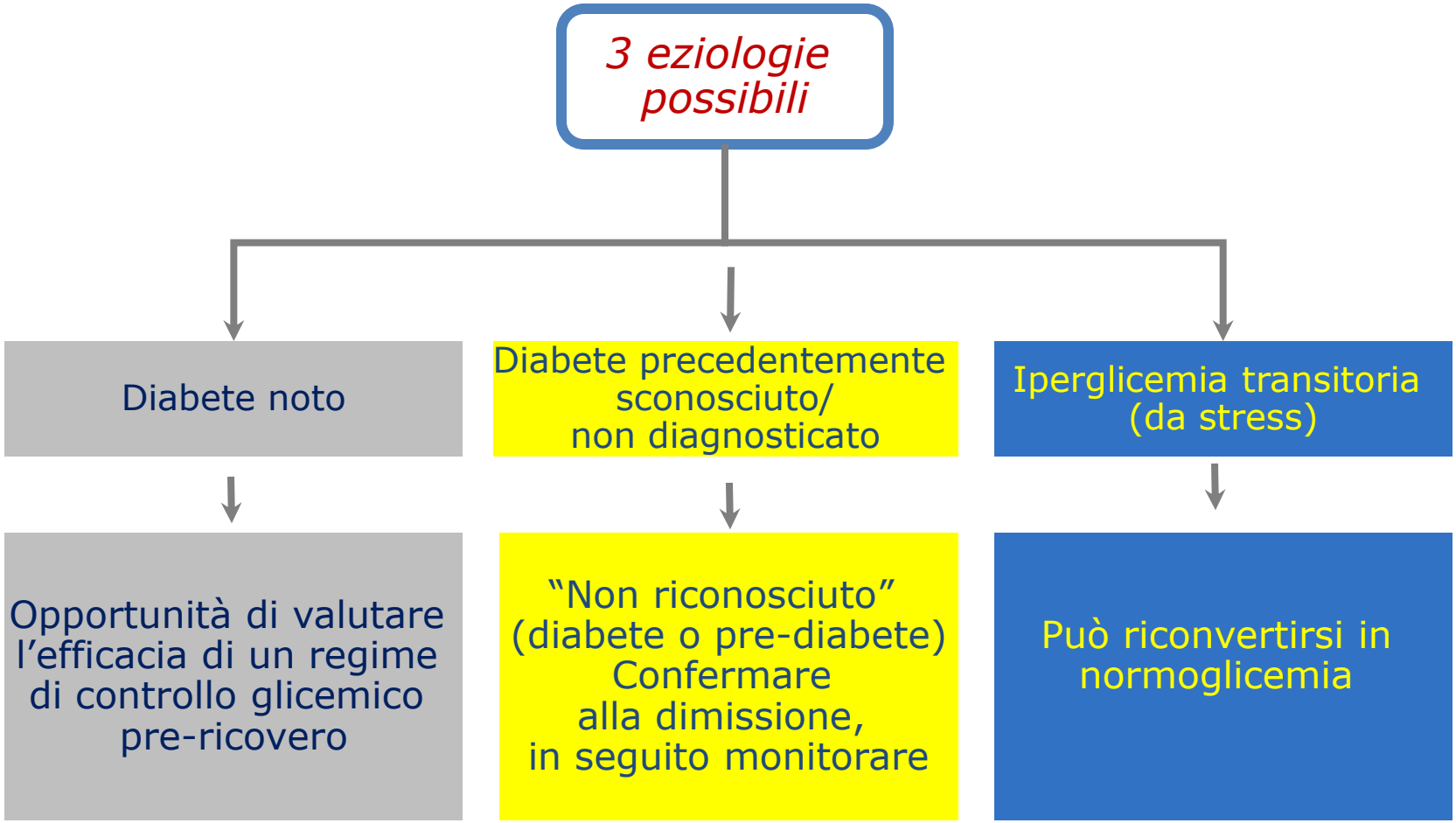
In-hospital mortality rate in elderly patients admitted for ***acute illness*** according to fasting serum glucose concentrations after admission.



*** p < 0.001 for the difference in mortality rate in non-diabetics and in total**

Int J Clin Pract. 2011 Mar; 65 (3):308-13

IPERGLICEMIA
NEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI



Modificata da Norhammar A, et al. *Lancet* 2002;359:2140-2142.
Improving inpatient diabetes care: a call to action conference. AACE, 2006.
Disponibile su: http://www.aace.com/meetings/consensus/IIDC/IDGC0207.pdf. Accessed June 5, 2006.



La distinzione fra queste forme non è sempre immediata.

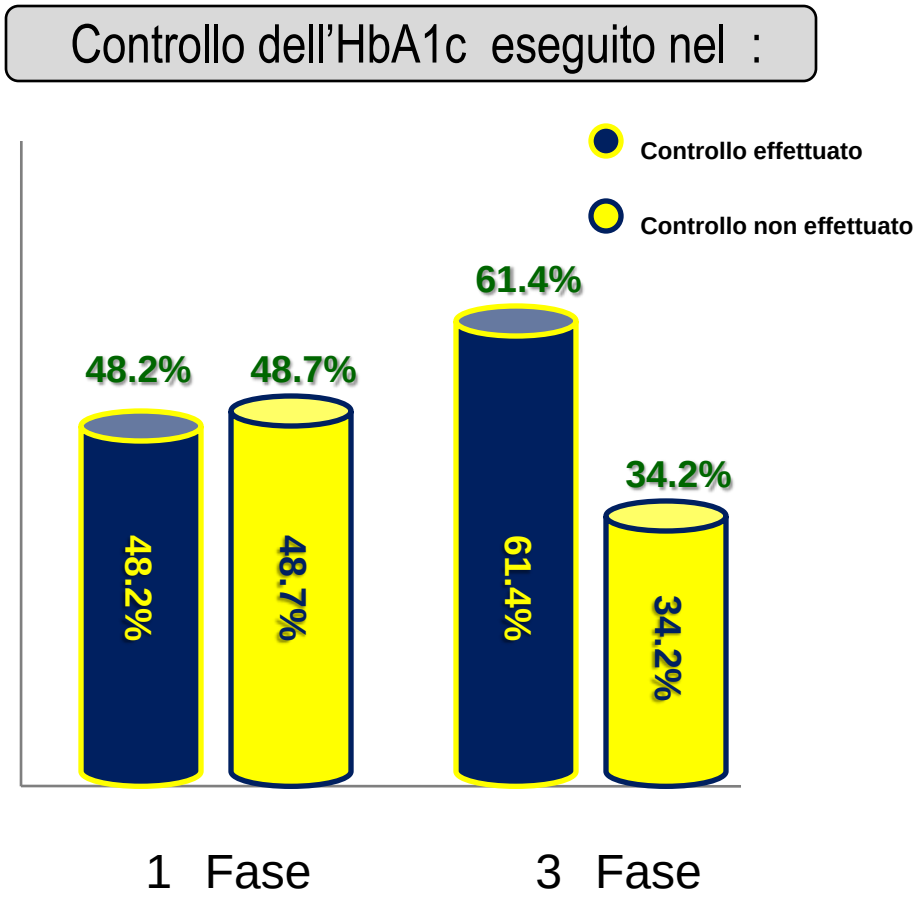
È di grande utilità a questo scopo il ***dosaggio dell'HbA1c*** , che andrebbe sempre eseguito al momento del ricovero in ospedale

- *glicemia variabile & HbA1c elevata* :
  - diabete non noto
    ma già presente prima del ricovero

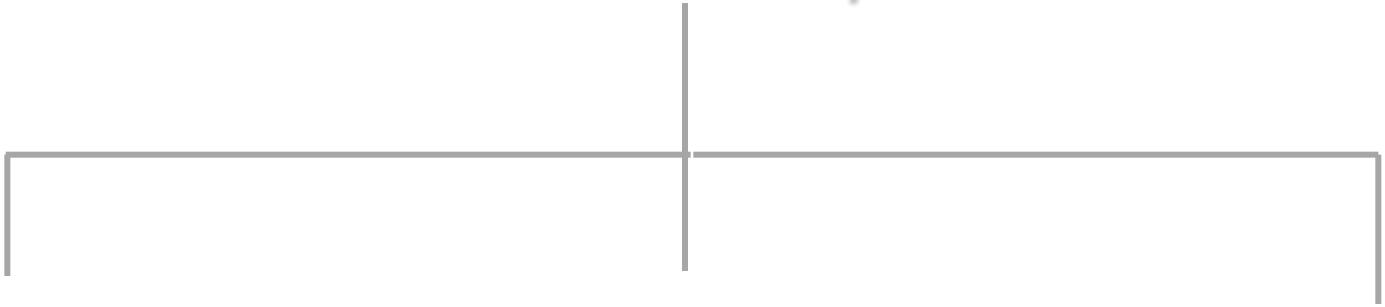
- *glicemia elevata & HbA1c normale* :
  - iperglicemia da stress

Determinazione dell'HbA1C



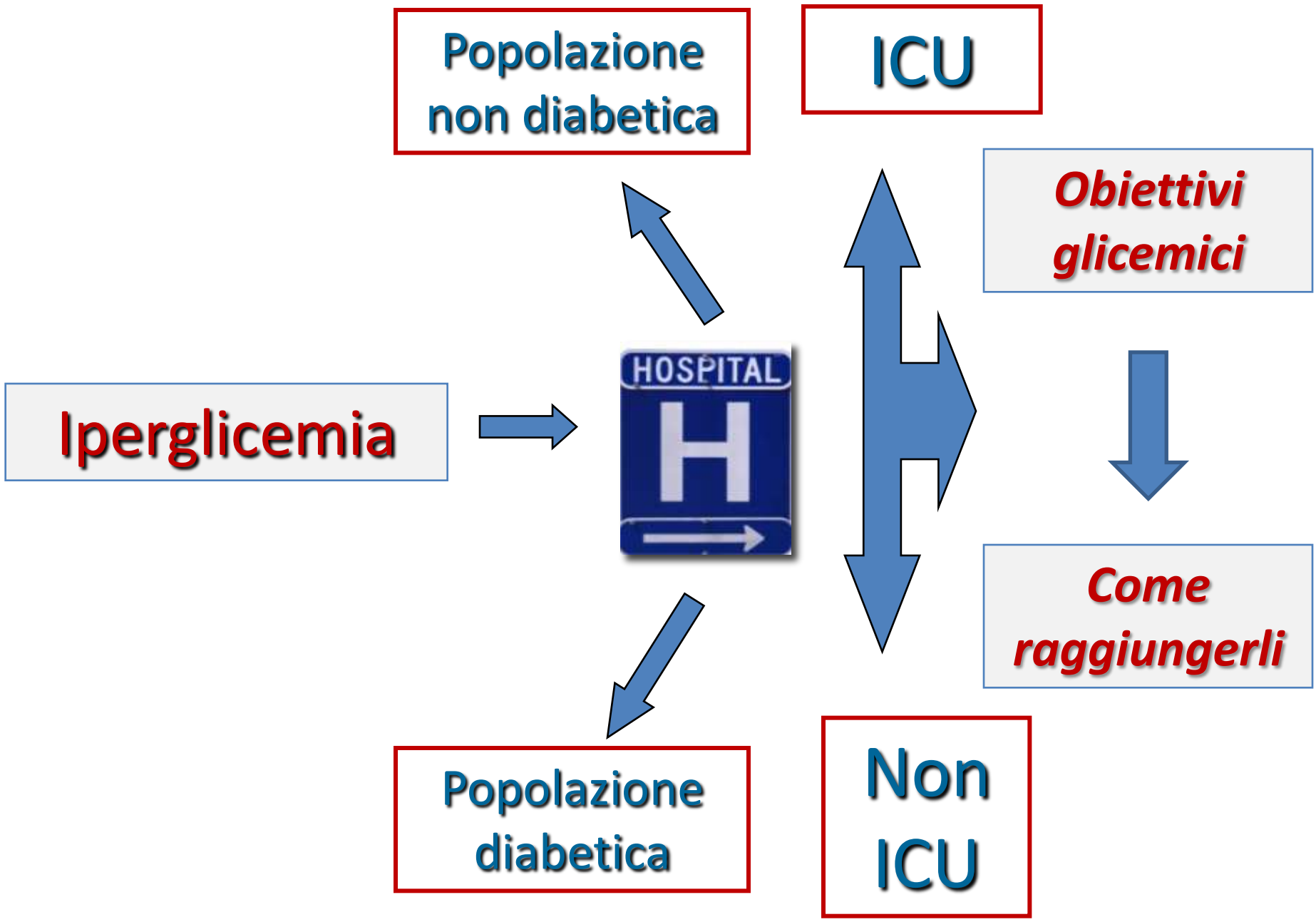


Diabetico in ospedale



Agenda

- Introduzione all'argomento
- Il Trattamento nel Paziente Critico
- Il Trattamento del Paziente Non Critico ma Instabile
- Il Trattamento del Paziente Non Critico e Stabile
  - il problema dell'utilizzo degli IGO in Ospedale


Popolazione non diabetica
ICU
Obiettivi glicemici
Iperglicemia
HOSPITAL
H
Come raggiungerli
Popolazione diabetica
Non ICU

Target Glicemici

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010

Pre prandiali < 140 mg/dl
Post prandiali < 180 mg/dl

- Pazienti in situazione non critica: valori glicemici pre-prandiali < 140 mg/dl, post-prandiali < 180 mg/dl, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In alcune situazioni cliniche a elevato rischio di ipoglicemia è opportuno un innalzamento degli obiettivi glicemici. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO 2009-2010

Gli obiettivi glicemici durante un ricovero ospedaliero possono essere differenziati in funzione delle diverse situazioni cliniche:

- Pazienti in situazione critica, ricoverati in Terapia Intensiva, medica o chirurgica: valori glicemici 140-180 mg/dl, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO 2009-2010

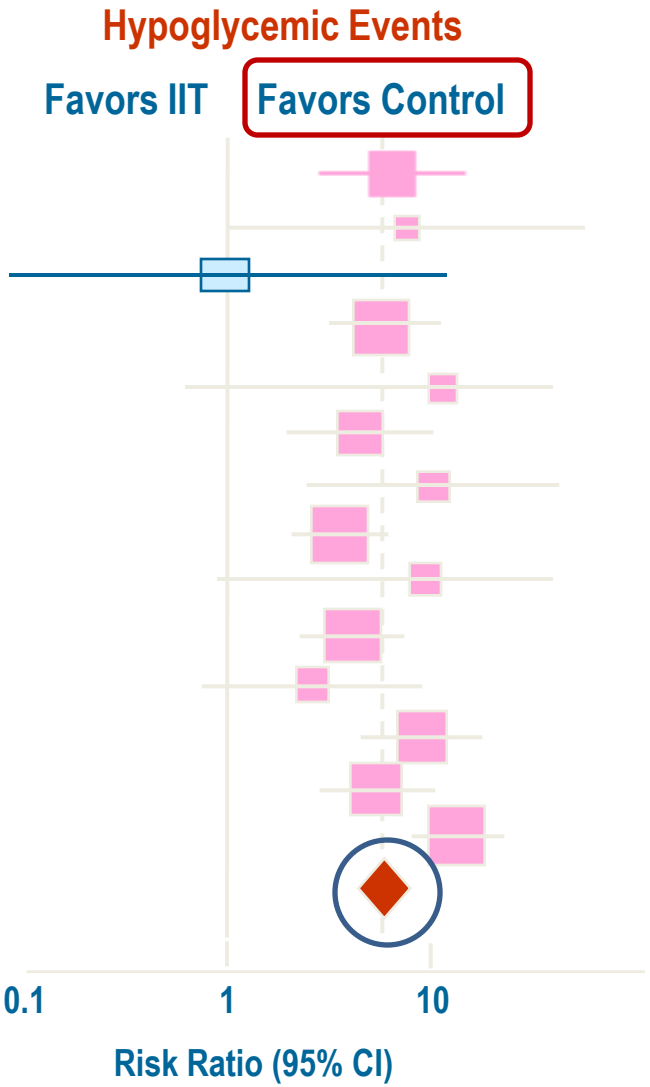
140-180 mg/dl

Target Glicemici nel Paziente Critico

- *I dati favorevoli del trattamento insulinico intensivo sulla mortalità di pazienti in ICU* (target glicemico *80-110 mg/dl*) e *con IMA* non sono stati confermati da studi successivi
- *I dubbi sulla reale utilità di un trattamento aggressivo della glicemia nel paziente critico sono supportati* da:
  - Lo studio HI-5
  - Le conclusioni di revisioni sistematiche
  - Lo studio NICE-SUGAR
  - I dati di diverse meta analisi

Intensive Insulin Therapy and Hypoglicemia in Critically Ill Patients: A Meta-analysis

Study	No. Events/Total No. Patients IIT	Control	Risk ratio (95% CI)
Van den Berghe et al	39/765	6/783	6.65 (2.83-15.62)
Henderson et al	7/32	1/35	7.66 (1.00-58.86)
Bland et al	1/5	1/5	1.00 (0.08-11.93)
Van den Berghe et al	111/595	19/605	5.94 (3.70-9.54)
Mitchell et al	5/35	0/35	11.00 (0.63-191.69)
Azevedo et al	27/168	6/169	4.53 (1.92-10.68)
De La Rosa et al	21/254	2/250	10.33 (2.45-43.61)
Devos et al	54/550	15/551	3.61(2.06-6.31)
Oksanen et al	7/39	1/51	9.15 (1.17-71.35)
Brunkhorst et al	42/247	12/290	4.11(2.2-7.63)
Iapichino et al	8/45	3/45	2.67 (0.76-9.41)
Arabi et al	76/266	8/257	9.18 (4.52-18.63)
Mackenzie et al	50/121	9/119	5.46 (2.82-10.60)
NICE-SUGAR	206/3016	15/3014	13.72 (8.15-23.12)
Overall	**654/6138**	**98/6209**	**5.99 (4.47-8.03)**



Griesdale DE, et al. CMAJ. 2009;180:821

Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis.

Tight glucose control vs usual care in critically ill adults*

Outcomes	Number of trials (*n*)	Weighted event rates	RRR (95% CI)	NNT (CI)
Hospital or 30-day mortality	27 (8315)	22% vs 23%	7% (–3 to 15)	Not significant
Septicemia	9 (3916)	10% vs 13%	24% (3 to 41)	32 (19 to 249)
New need for dialysis	9 (3629)	11.6% vs 12.1%	4% (–20 to 24)	Not significant
			RRI (CI)	**NNH (CI)**
Hypoglycemia†	15 (6613)	13% vs 2.5%	413% (309 to 543)	10 (8 to 13)

Conclusion :

In critically ill adults, tight glucose control

- increases risk for hypoglycemia ,
- reduces risk for septicemia ,
- has no effect on short-term mortality.

JAMA.2008;300:933-44.

Target Glicemici nel Paziente Critico

AACE-ADA Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control



- **Glucose target = 140 - 180 mg/dl**



- **Lower target (110-140 mg/dl) acceptable in selected patients**



Paziente con Sepsi

- **Tighter targets (<110 mg/dl) not safe;**
- **> 180 mg/dl not acceptable.**

IL PROTOCOLLO di INFUSIONE ENDOVENA IDEALE

- DI FACILE PRESCRIZIONE
  (SOLO LA FIRMA DEL MEDICO)
- EFFICACE
  (RAGGIUNGIMENTO RAPIDO DEGLI OBIETTIVI GLICEMICI)
- SICURO
  (MINIMIZZAZIONE DEL RISCHIO DI IPOGLICEMIE)
- FACILMENTE ESEGUIBILE
- UTILIZZABILE IN TUTTI I REPARTI OSPEDALIERI

SCHEMA DI INFUSIONE TERAPIA INSULINA

Dati paziente:

Nome Cognome

Data Di Nascita Reparto di degenza

La terapia insulinica per via venosa è indicata in ogni paziente in condizioni critiche con glicemia persistentemente > a 200-250 mg/dl (riscontro in almeno due occasioni).

E' da valutare in base al contesto clinico se è > a 200 mg/dl

Obiettivo glicemico	**140 - 180 mg/dl**
Preparazione infusione di insulina mediante pompa siringa	**49,5 ml. di SOL. FISIOL + 50 U.I. di INSULINA RAPIDA (= 0,5 ml) che determina una concentrazione di 1 U.I. di INSULINA / ml**

ALGORITMO per INFUSIONE di INSULINA RAPIDA in POMPA SIRINGA

Togliere 0.5 ml da Soluzione Fisiologica 50 ml +
Insulina Regolare 50 U (0,5ml) = 1 U di Insulina in 1 ml

BOLO INIZIALE : Dividere la glicemia per 100 e arrotondare a 0.5 U per determinare il bolo e il dosaggio iniziale

Glicemia mg /dl	Bolo Iniziale e.v.	Velocità di Infusione
> 500	SI	**5** cc/h
400 - 500	SI	**4** cc/h
300 - 400	SI	**3** cc/h
250 - 300	SI / NO	**2,5** cc/h

La Proposta AMD-SID-OSDI della Regione Emilia Romagna per la Gestione dell'Iperglicemia in Ospedale

CONTROLLO GLICEMICO OGNI ORA fino alla 3° ORA POI
OGNI 2 h per le PRIME 12 Ore e OGNI 4 h a Stabilizzazione

Agenda

- Introduzione all'argomento
- Il Trattamento nel Paziente Critico
- Il Trattamento del Paziente Non Critico ma Instabile
- Il Trattamento del Paziente Non Critico e Stabile
  - il problema dell'utilizzo degli IGO in Ospedale

Il trattamento

L'utilizzo dei principali farmaci ipoglicemizzanti orali (secretagoghi, biguanidi, tiazolidinedioni) presenta notevoli limitazioni in ambito ospedaliero.

La somministrazione di insulina è pertanto la terapia di scelta nel paziente diabetico ospedalizzato non stabilizzato.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La terapia insulinica per via sottocutanea deve seguire uno schema programmato.

Questo schema può essere integrato da un algoritmo di correzione basato sulla glicemia al momento dell'iniezione.

Il metodo di praticare insulina solamente "al bisogno" (sliding scale) deve essere abbandonato.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting:

An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

4.2 Transition from home to hospital

Recommendations

- 4.2.1 *We recommend insulin therapy* as the preferred method for achieving glycemic control *in hospitalized patients with hyperglycemia*. **(1|⊕⊕○○)**
- 4.2.2 *We suggest the discontinuation of oral hypoglycemic agents and initiation of insulin therapy for the majority of patients with type 2 diabetes at the time of hospital admission for an acute illness*. **(2|⊕○○○)**
- 4.2.3 We suggest that patients treated with insulin before admission have their insulin dose modified according to clinical status as a way of reducing the risk for hypoglycemia and hyperglycemia. **(2|⊕○○○)**

4.3 Pharmacological therapy

- 4.3.1 We recommend that all patients with diabetes treated with insulin at home be treated with a scheduled sc insulin regimen in the hospital. **(1|⊕⊕⊕⊕)**
- 4.3.2 Suggeriamo che *l'uso della SSI sia da evitare* come unico metodo per il controllo glicemico in pazienti iperglicemici con storia di diabete durante il ricovero **(2|⊕)**
- 4.3.3 Per i Pazienti che si alimentano è consigliata una *terapia insulinica sc con insulina basale in combinazione con insulina rapida* o di breve durata d'azione somministrata prima dei pasti **(1|⊕⊕⊕)**

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism January 1, 2012 vol. 97 no. 1

Standards of Medical Care in Diabetes-2013

American Diabetes Association

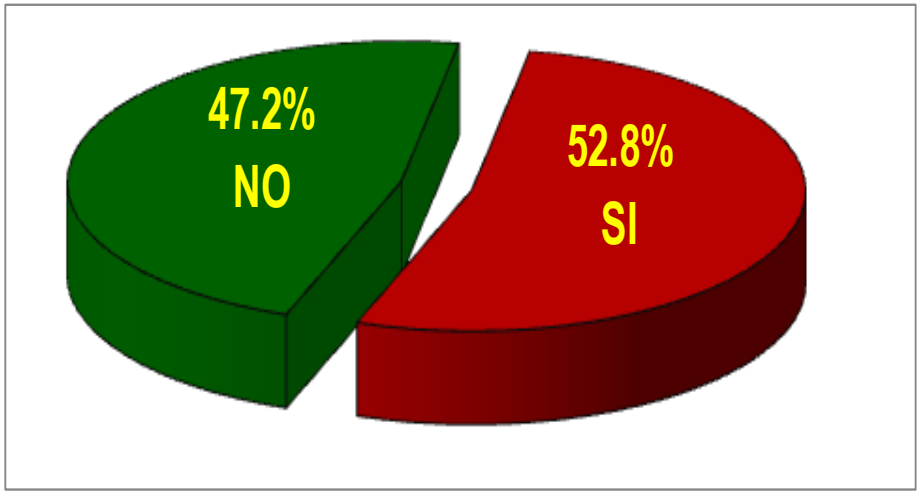
- *La terapia insulinica prolungata con il metodo della "sliding scale" è inefficace* nella maggior parte dei pazienti perchè *aumenta il rischio sia di ipoglicemia che di iperglicemia* . Recentemente si è dimostrato che tale trattamento , nei Pazienti "chirurgici" con DM 2 , *è associato ad esiti avversi quali l'aumento delle infezioni settiche e/o il ricovero in terapia intensiva* (**Umpierrez GE** et al. Randomized study of basalbolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (**RABBIT 2 surgery**). *Diabetes Care. 2011;34:256-261.*

- *La Sliding Scale è potenzialmente "pericolosa" anche nei Pazienti con DM 1* (**Moghissi ES** et al . *American Association of Clinical EndocrinologistsAmerican Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009;32:1119–1131*)

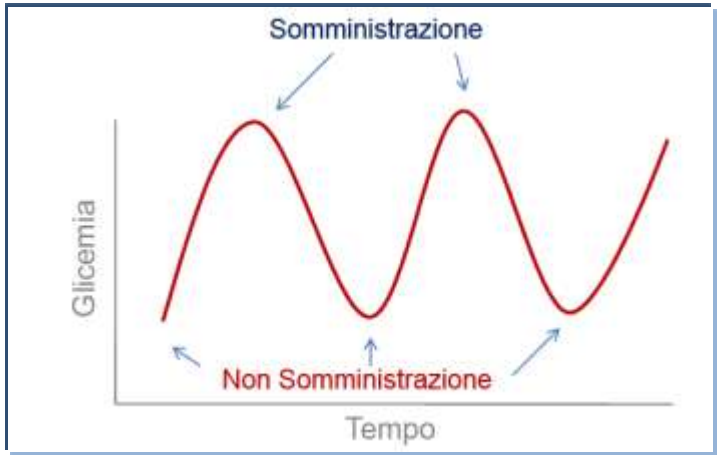
Standards of Medical Care in Diabetes-2013 American Diabetes Association
Diabetes Care January 2013 vol. 36 no. Supplement 1 S11-S66

% di Centri che utilizzano lo Sliding Scale

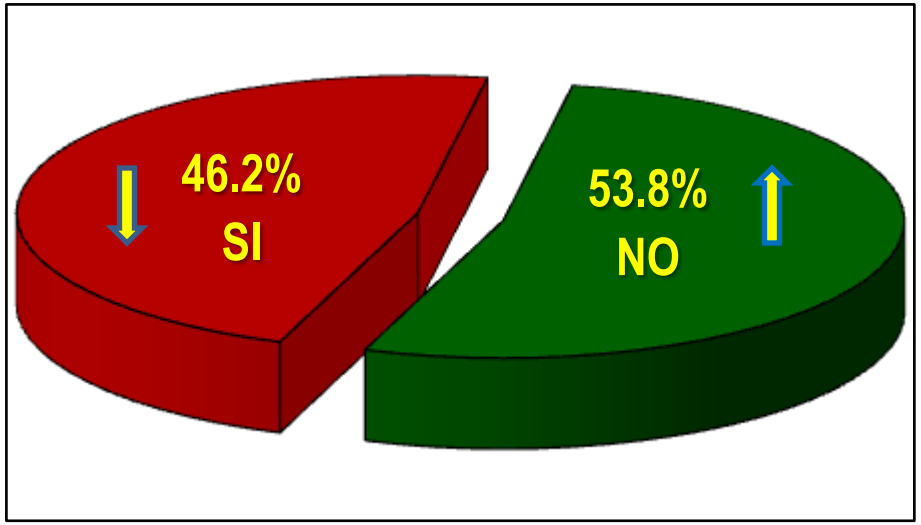
FASE 1: 26 / 53 Centri non lo utilizzano MAI



Sliding Scale Insulin *:*
La posologia dell'insulina da somministrare è decisa in relazione all' ultimo valore glicemico riscontrato (al bisogno).



FASE 3: 28 / 53 Centri non lo utilizzano MAI



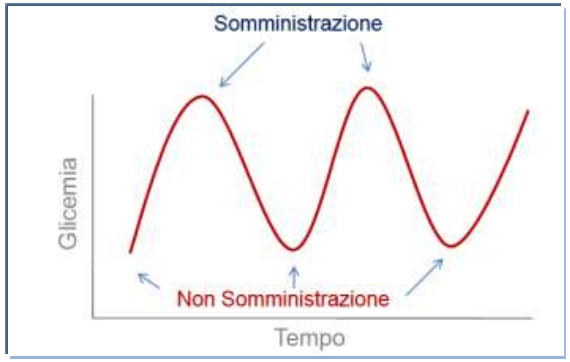
Limitazioni della insulinoterapia "Sliding Scale" (al bisogno)

Sliding Scale Insulin Limitations

- *NON* provvede alla insulinizzazione basale

- La posologia è dipendente da una singola misurazione retrospettiva della glicemia e non da una valutazione "prospettica" :
  insegue l'iperglicemia e non la previene …

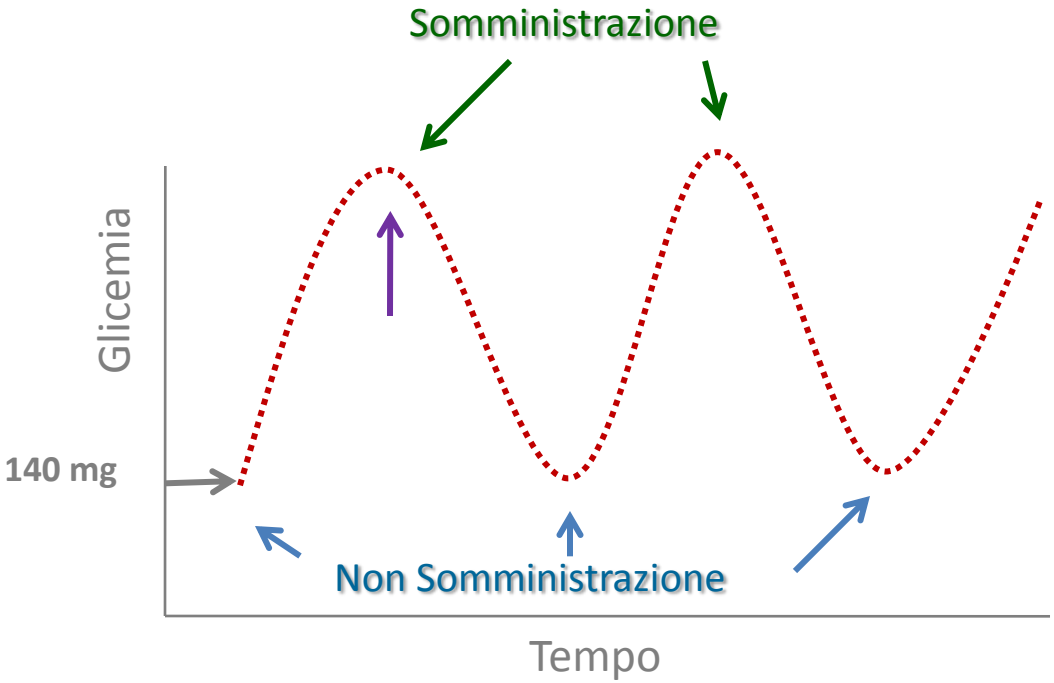
- La non correlazione fisiologica sottopone il paziente a notevoli fluttuazioni glicemiche ***con aumento tanto degli episodi iper che ipoglicemici***

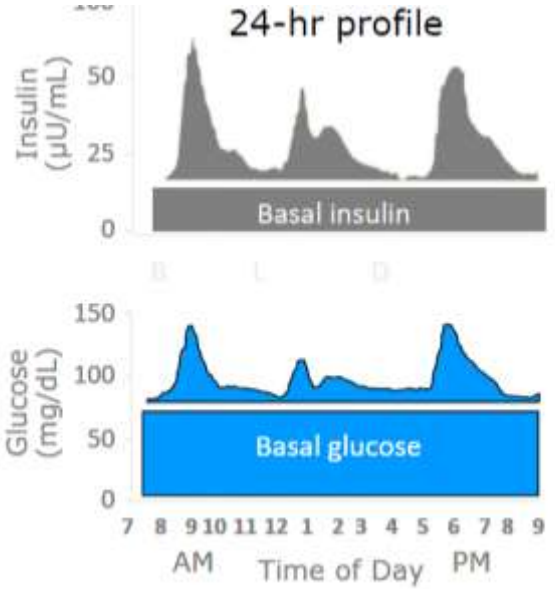


Nathan R. Harmon : Management of Inpatient Type 2 Diabetes

Roller Coaster Effect of Insulin Sliding Scale

… Insulina "a detta" o "secondo dex" …





I pazienti tendono ad avere un controllo glicemico da "montagne russe"

Con questo protocollo, il paziente nei momenti indicati dalle frecce , non avrebbe ricevuto insulina per i normali livelli glicemici

MA … la fisiologia della secrezione glico - insulinemica in risposta alla introduzione di carboidrati …

Avrebbe comportato l'ovvio rialzo glicemico …

SOLO a QUESTO PUNTO , vista la Iperglicemia , sarebbe stata di nuovo somministrata l'insulina e così via

… si insegue l'iperglicemia e non la si previene … !!!

Sliding scale regimen

- ***Quando si sospendono gli IGO al momento del ricovero :***
  - **Se il paziente è in grado di mangiare**, somministrare l' insulina regolare prima di ogni pasto , seguendo le indicazioni della colonna "Usual".
  - **Se il paziente non è in grado di mangiare**, somministrare l' insulina regolare ogni 6 ore (6-12-18-24), seguendo le indicazioni della colonna "Insulin Sensitive".
- ***Aggiustamenti posologici***
  - Se la glicemia a digiuno e prima dei pasti sono persistentemente ≥ 140 mg / dl in assenza di ipoglicemia, aumentare la posologia insulinica , passando da "Insulin Sensitive" → "Usual " e da "Usual" → "Insulin Resistant"
  - Se un paziente sviluppa ipoglicemia (glicemia 70 mg / dl), ridurre in modo inverso la posologia : da "Resistant" → Usual e da "Usual " → Insulin Sensitive
- ***Monitoraggio della glicemia***
  - Misurare la glicemia prima di ogni pasto e prima di coricarsi (o ogni 6 ore se NPO).

Se Necessario un Supplemento Insulinico

Prima del Pasto :

Aggiungi alla dose di insulina programmata , quella dello schema sottostante

Bedtime:

Aggiungi la metà di insulina dello schema sottostante

Blood Glucose (mg/dL)	Insulin Sensitive	Usual	Insulin Resistant
> 141-180	2	4	6
181-220	4	6	8
221-260	6	8	10
261-300	8	10	12
301-350	10	12	14
351-400	12	14	16
> 400	14	16	18

Umpierrez GE et al. *Diabetes Care*. 2007;30:2181-2186

La Vita Reale …

Blood Glucose (mg/dL)	Insulin Sensitive	Usual	Insulin Resistant
> 141-180	2	4	6
181-220	4	6	8
221-260	6	8	10
261-300	8	10	12
301-350	10	12	14
351-400	12	14	16
> 400	14	16	18

Umpierrez GE et al. *Diabetes Care*. 2007;30:2181-2186

Paziente con Glicemia Pre Prandiale di 175 mg/dl

- Medico del M.O. di Oncologia
  - → 3 Unità di Insulina “Regolare”
- Medico del M.O. di L. D.
  - → 6 Unità di Insulina “Regolare”
- Medico “del Reparto”
  - → 5 Unità di Insulina “Regolare”

EVIDENCE AGAINST the SLIDING SCALE

- Queale e Coll riportano che con la Sliding Scale ***si triplica il tasso di iperglicemia*** …
  … ***con un associato 23% di episodi di ipoglicemia***

  Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. **Glycemic control and sliding scale insulin** use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Int Med.* 1997;157:545-552.

- In una successiva revisione riguardante 52 Pubblicazioni, Umpierrez riferisce che ***nessuna di queste ha dimostrato alcun beneficio con l'utilizzo della Sliding Scale***

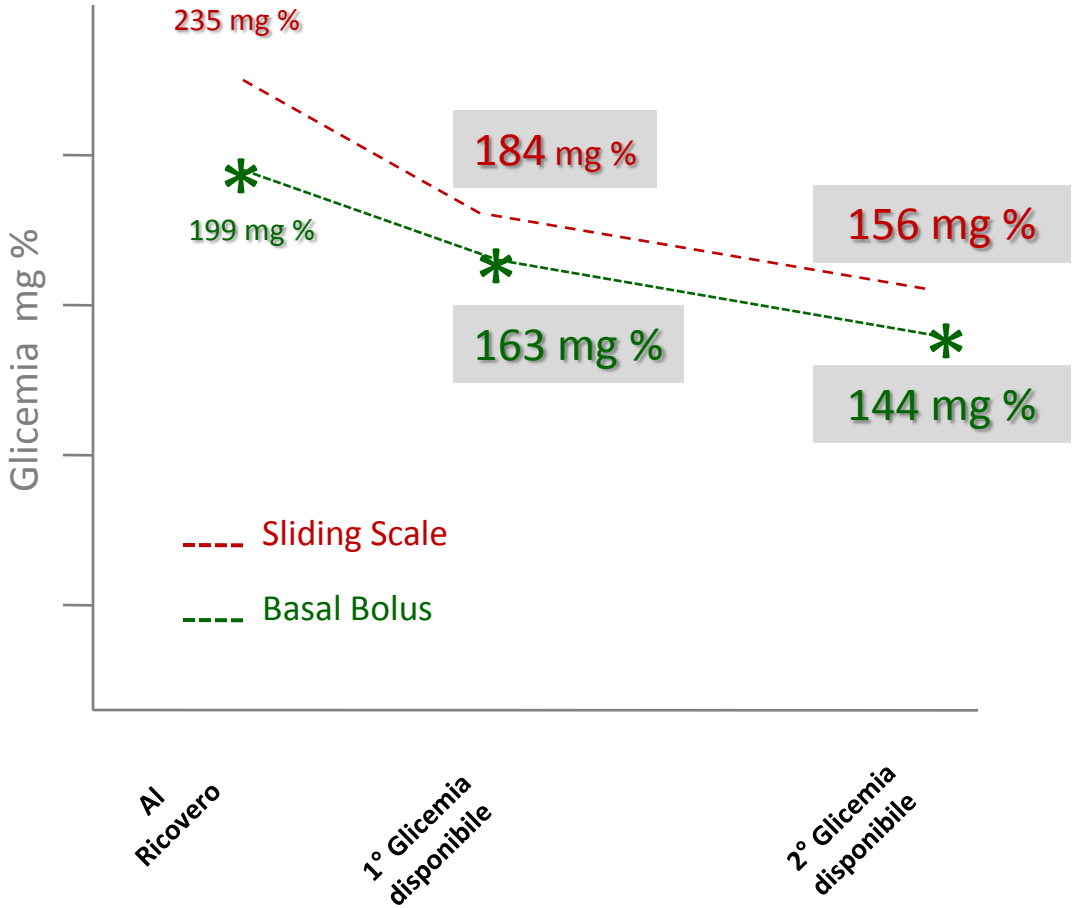
  Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. **Sliding scale insulin use: myth or insanity** ? *Am J Med. 2007;120:563-567.*

- Uno studio retrospettivo di pazienti con polmonite , ricoverati in una unità di insegnamento clinico della McMaster University ha dimostrato che ***l'utilizzo della Sliding Scale si è accompagnato a statisticamente e clinicamente significativi aumenti di outcomes avversi*** come la sepsi o il ricovero in terapia intensiva

  Becker T, Moldoveanu A, Cukierman T, Gerstein HC. **Clinical outcomes associated with the use of subcutaneous insulin-by-glucose sliding scales to manage hyperglycemia in hospitalized patients with pneumonia**. *Diabetes Res Clin Pract. 2007;78:392-397.*

Sliding Scale vs Basal Bolus

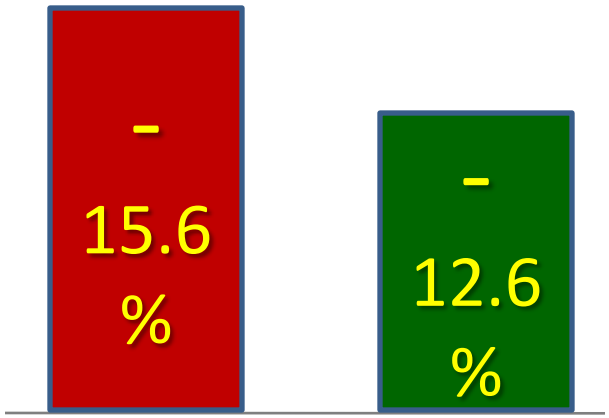
Andamento dei valori glicemici durante il ricovero



Variazione Percentuale della Glicemia durante il ricovero

Sliding Scale: - 15.6 %

Basal Bolus: - 12.6 %



Variazione Glicemica Assoluta

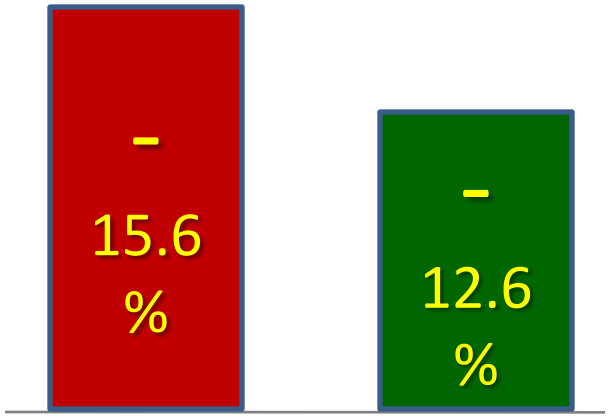
SSI	- 28 mg %
BB	- 19 mg %

Sliding Scale vs Basal Bolus

Variazione Percentuale della Glicemia durante il ricovero

Sliding Scale: - 15.6 %

Basal Bolus: - 12.6 %



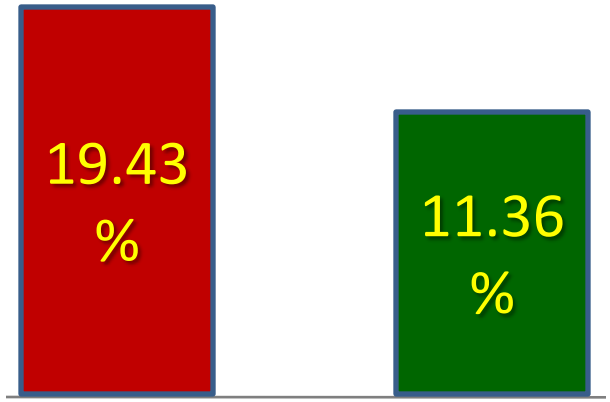
… *con un associato 23% di episodi di ipoglicemia …*

Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. **Glycemic control and sliding scale insulin** use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Int Med.* 1997;157:545-552

% di pazienti che ha manifestato episodi di ipoglicemia :

Sliding Scale: 19.43%

Basal Bolus: 11.36%

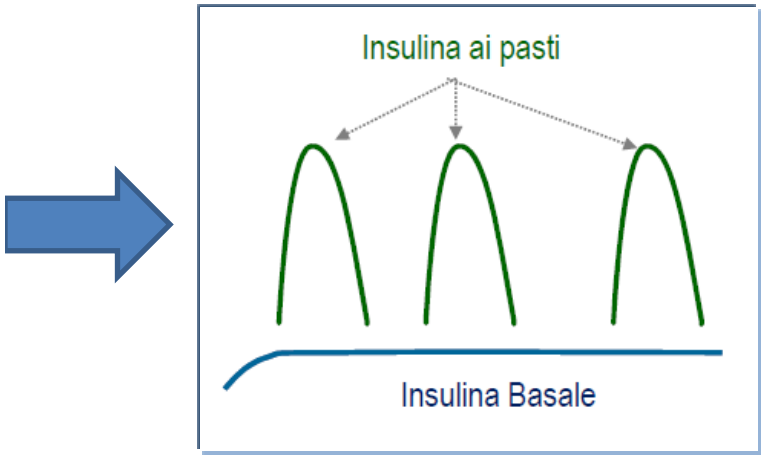


*Applicare lo **SLIDING SCALE** porta a variazioni della glicemia tali da indurre una **probabilità di ipoglicemia quasi doppia rispetto al Basal Bolus***

Concetti chiave della terapia insulinica

Key Concepts of Insulin Therapy

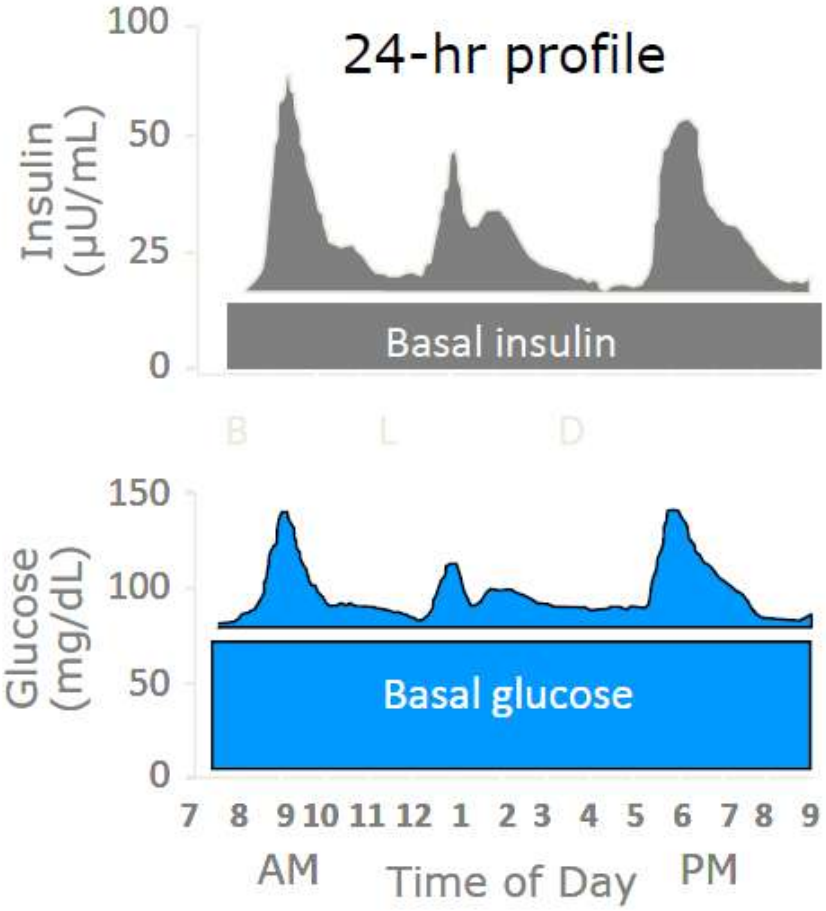
- *Insulina* ***Basale***
  - Controlla la produzione epatica di glucosio
- *Insulina* ***Peri Prandiale***
  - Secreta in base al contenuto di carboidrati
- *Insulina* ***Supplementare***
  - Controlla l'eventuale iperglicemia



BASAL BOLUS REGIMEN

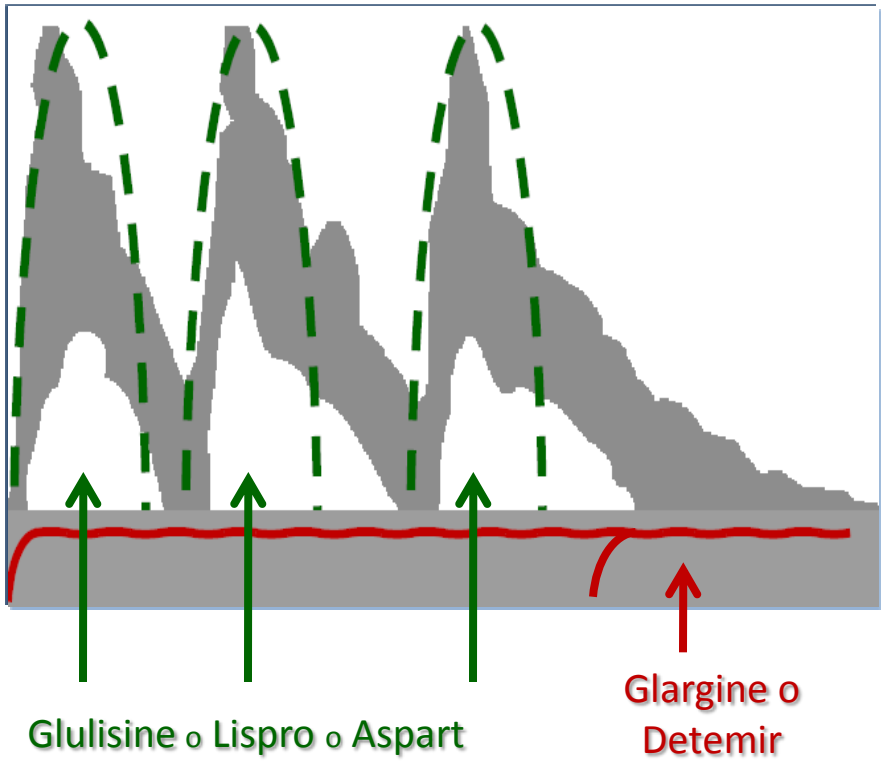
Basal - Bolus : il background fisiologico

Physiologic Glucose - Insulin Secretion



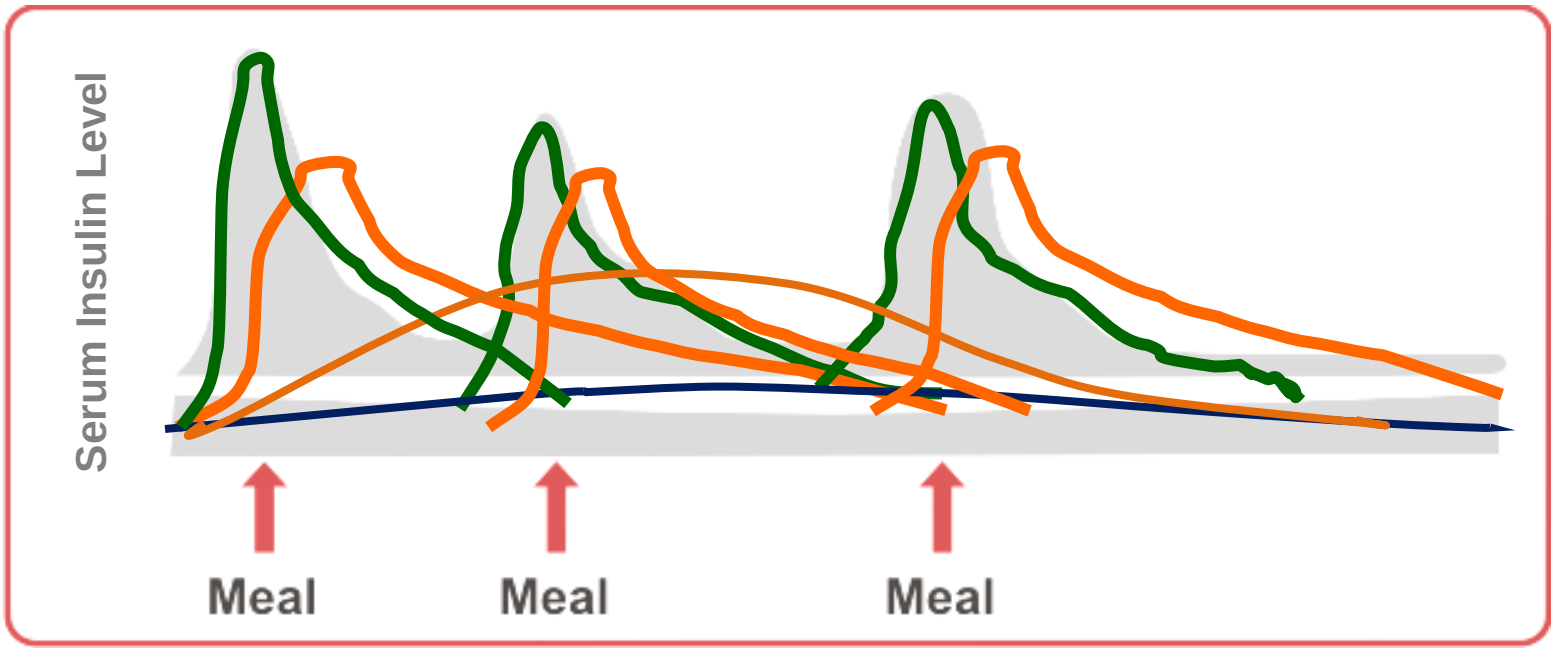
In: DeGroot LJ, eds. Endocrinology.
4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co.; 2001:821.

Basal - Bolus Therapy



In : Leahy J eds Insulin Therapy New York , NY
Marcel Dekker Inc ; 2002:87

Basal - Bolus



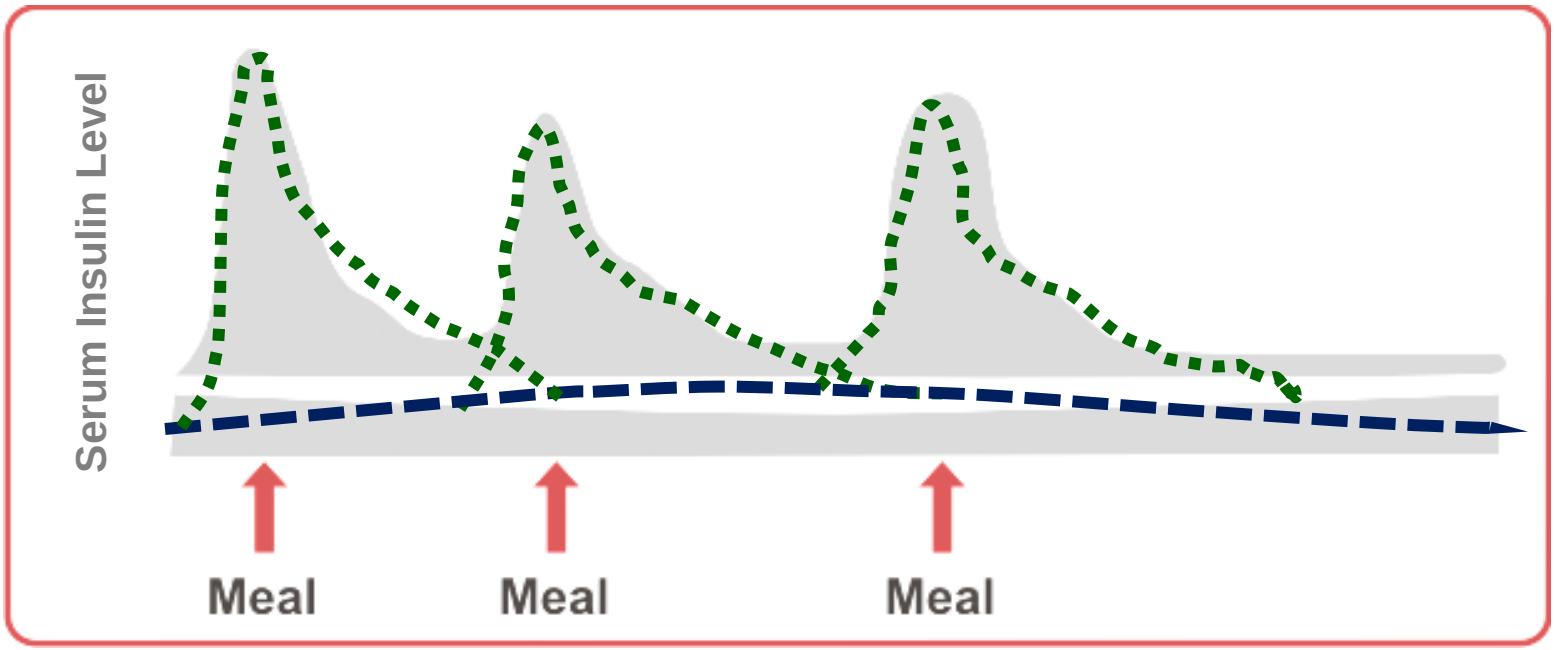
Human Basal: Humulin-N, Novolin ge NPH

Analogue Basal: Lantus, Levemir

Human Bolus: Humulin-R, Novolin ge Toronto

Analogue Bolus: Apidra, Humalog, NovoRapid

Basal - Bolus



Human Basal: Humulin-N, Novolin ge NPH

Analogue Basal: Lantus, Levemir

Human Bolus: Humulin-R, Novolin ge Toronto

Analogue Bolus: Apidra, Humalog, NovoRapid

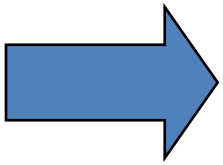
Insuline in commercio ad azione rapida/ultrarapida				
Tipo di azione	Nome	Inizio	Picco	Durata
Analogo Rapido (Ultrarapida)	**Aspart (Novorapid®)** **Glulisina (Apidra®)** **Lispro (Humalog®)**	da 15 a 35 '	**1-3 h**	3-5 h
Rapida **Umana Regolare**	**Actrapid®** **Humulin R®**	30 '	2-3 h	5-8 h

Insuline disponibili per insulinizzazione basale				
Tipo di azione	Nome	Inizio	Picco	Durata
Intermedia	**NPH (Humulin N®)**	2 h	4-6 h	8-14 h
Analogo Basale	**Glargine (Lantus®)**	2 – 4 h	nessuno	**24 h**
Analogo Basale	**Detemir (Levemir®)**	1 – 2 h	6-12 h	**20-24 h**
Analogo Lento	**Lispro NPL**	1 – 4 h	6 h	15 h

Basal Bolus: come fare

J Clin Endocrinol Metab, January 2012, 97(1):16–38

POSOLOGIA INSULINICA GIORNALIERA	
0.2 – 0.3 U / kg	ETA'
0.4 U / Kg	FUNZIONE RENALE
0.5 U / Kg	GLICEMIA a DIGIUNO



50% "Basal"

+

50% "Bolus":

20-30% a Colazione

30-40% a Pranzo e Cena

MODIFICA della POSOLOGIA dell' INSULINA - ANALOGO RAPIDO			
	Resistenza Insulinica		
	❑ Bassa	❑ Media	❑ Alta
SE GLICEMIA PRIMA dei PASTI			
< 150 mg/dl	0	0	0
150-200 mg/dl	+ 1 U	+ 2	+ 3
200-250mg/dl	+ 2 U	+ 4	+ 6
250-300 mg/dl	+ 3 U	+ 6	+ 8
300-350 mg/dl	+ 4 U	+ 8	+ 10
350-400 mg/dl	+ 5 U	+ 10	+ 12
> 400 mg/dl	CONSULTARE IL MEDICO		

MODIFICA della POSOLOGIA della INSULINA - ANALOGO LENTO	
SE GLICEMIA A DIGIUNO	
< 70 mg/dl	RIDURRE la POSOLOGIA del 20%
> 150 mg/dl	AUMENTARE la POSOLOGIA del 20%

Per esempio, se il peso è 80 kg e il paziente è obeso (resistenza insulinica maggiore) : ***0,5 x 80 = 40 U/die.***

Dose di analogo lento (insulina glargine o detemir) = ***50%*** della dose totale giornaliera iniziale = ***20 U***;

se non ha mai fatto terapia insulinica iniziare con il 30% in meno = **13-14 U**

Dose di analogo rapido = ***50%*** della dose giornaliera = ***20 U*** (4+8+8)

Per calcolare correttamente la dose di insulina rapida dei pasti è importante tenere conto del contenuto di carboidrati nella dieta

Per il corretto aggiustamento terapeutico nei giorni successivi è utile calcolare il fattore di correzione:
puo essere effettuato applicando la "regola del 1700":

TRIALOGUE Il Giornale di AMD 2012;15:93-100

Boli di correzione

- Per Stimare la riduzione della glicemia per 1 U di insulina rapida :
  1. Utilizzare la regola del 1700 (a) o la regola del peso (b) per determinare il Fattore di correzione (FC)
  2. 3000 : il peso in Kg

a) FC =
1700 diviso per la Dose Totale di Insulina Giornaliera (DTG)
esempio,
se la DTG = 56 unità,
il FC = 1700/56 = 30 ,
cioè mediamente ***1 U di insulina ridurrà la glicemia di 30 mg/dl***

$$\frac{258 - 140}{30} = 3{,}9$$

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo

SCHEDA di MONITORAGGIO TERAPEUTICO del PAZIENTE con IPERGLICEMIA

Dipartimento di Area Medica

PAZIENTE :

UNITA' di INSULINA da UTILIZZARE 0,2 - 0,5 /Kg = 20 - 50% del PESO
QUALE INSULINA UTILIZZARE 50 % LEVEMIR o LANTUS (ore 22) , 50 % RAPIDA (ai pasti)

IL TRATTAMENTO IPOGLICEMIZZANTE NON VA MODIFICATO
A MENO di VALORI GLICEMICI < a 100 o > a 180 mg/dl

☐ Humalog ®
☐ Novorapid ®
☐ Apidra ®

☐ Lantus ®
☐ Levemir ®

TERAPIA PERSONALIZZATA							
Inizio	IGO / INSULINA	COLAZIONE	PRANZO	CENA	ORE 22	Fine	Firma Infermiere

Se permangono Glicemie Mattutine Alterate nonostante l'aumento di 2 U della Lantus Serale,si proceda con queste variazioni :

CORREZIONE a SECONDA dei VALORI GLICEMICI PREPRANDIALI (con Insulina "rapida" , Humalog ,Novorapid ,Apidra)

Fra 70 e 80 mg/dl	MENO 2 Unità
Fra 150 e 200 mg/dl	AGGIUNGERE 1 Unità
Fra 200 e 250 mg/dl	2 Unita'
Fra 250 e 300 mg/dl	3 Unità
Fra 300 e 350 mg/dl	4 Unità

CORREZIONE ESTEMPORANEA dei VALORI GLICEMICI POSTPRANDIALI (con Insulina "rapida" , Humalog ,Novorapid ,Apidra)

Fra 220 e 300 mg/dl	FARE in ESTEMPORANEA 2 Unità aggiuntive
Fra 300 e 350 mg/dl	3 Unita' aggiuntive

LA DOSE dell'INSULINA "BASALE" (LEVEMIR o LANTUS) DEVE ESSERE SEMPRE SOMMINISTRATA A MENO di GLICEMIE < ai 100 mg/dl

Cosa fare

- ✓ Titolare la dose di analogo lento serale in base al valore di glicemia del mattino:
  - Aumentare di 2-4 U ogni 2-3 giorni sino al target di glicemia < 140 mg/dl
  - Ridurre del 20% se glicemia del mattino a digiuno < 70-100 mg/dl

- ✓ Se non siamo certi che il pazienti si alimenti:
  - Somministrare analogo rapido al termine del pasto

Cosa non fare

- ✓ Somministrare l'insulina al bisogno
- ✓ Sospendere la terapia insulinica con analogo lento per la notte a fronte di valori glicemici normali o bassi
- ✓ Sospendere analogo rapido prima dei pasti a fronte di valori glicemici normali-bassi
- ✓ A fronte di valori glicemici interprandiali elevati non fare il bolo di correzione
- ✓ Sospendere terapia insulinica se il paziente non si alimenta

Agenda

- Introduzione all'argomento
- Il Trattamento nel Paziente Critico
- Il Trattamento del Paziente Non Critico ma Instabile
- Il Trattamento del Paziente Non Critico e Stabile
  - ***il problema dell'utilizzo degli IGO in Ospedale***

Paziente con diabete di tipo 2



STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO 2009-2010

L'utilizzo dei principali farmaci ipoglicemizzanti orali (secretagoghi biguanidi, tiazolidinedioni) presenta notevoli limitazioni in ambito ospedaliero.

La somministrazione di insulina è pertanto la terapia di scelta nel paziente diabetico ospedalizzato non stabilizzato.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Sospensione ipoglicemizzanti orali

HbA1c → valutazione → In dimissione

Profilo glicemico (12-24 ore) → **target glicemico**

target glicemico → **No** / **Si**

Si → **Proseguire il controllo**

No →

- ***Iperglicemia solo post prandiale*** → **Analogo rapido ai pasti**
- ***Iperglicemia a digiuno e post prandiale*** →
  - **Paziente stabile** → **Basal - Bolus**
  - **Paziente non stabile** → **Insulina endovena**

Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism January 1, 2012 vol. 97 no. 1

TRIALOGUE
La gestione dell' iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso

Documento condiviso di Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e Società Italiana di Diabetologia (SID)

Selected patients may be candidates for continuation of previously prescribed oral hypoglycemic therapy in the hospital.

Patient criteria guiding the continued use of these agents include those who are clinically stable and eating regular meals and who have no contraindications to the use of these agents.

Each of the available classes of oral antidiabetic agents possesses characteristics that limit their desirability for inpatient use

Nei diabetici noti si raccomanda – di norma – di *sospendere, al momento del ricovero, il trattamento con ipoglicemizzanti orali e di introdurre terapia insulinica*.

Quando è possibile mantenere o adottare la terapia con ipoglicemizzanti orali ?

Quando il paziente

- *è in condizioni cliniche stabili,*
- *ha una patologia acuta di modesta entita,*
- *si alimenta regolarmente,*
- *non ha insufficienza renale o epatica ed*
- *è in buon controllo glicemico.*

Diabetico in ospedale

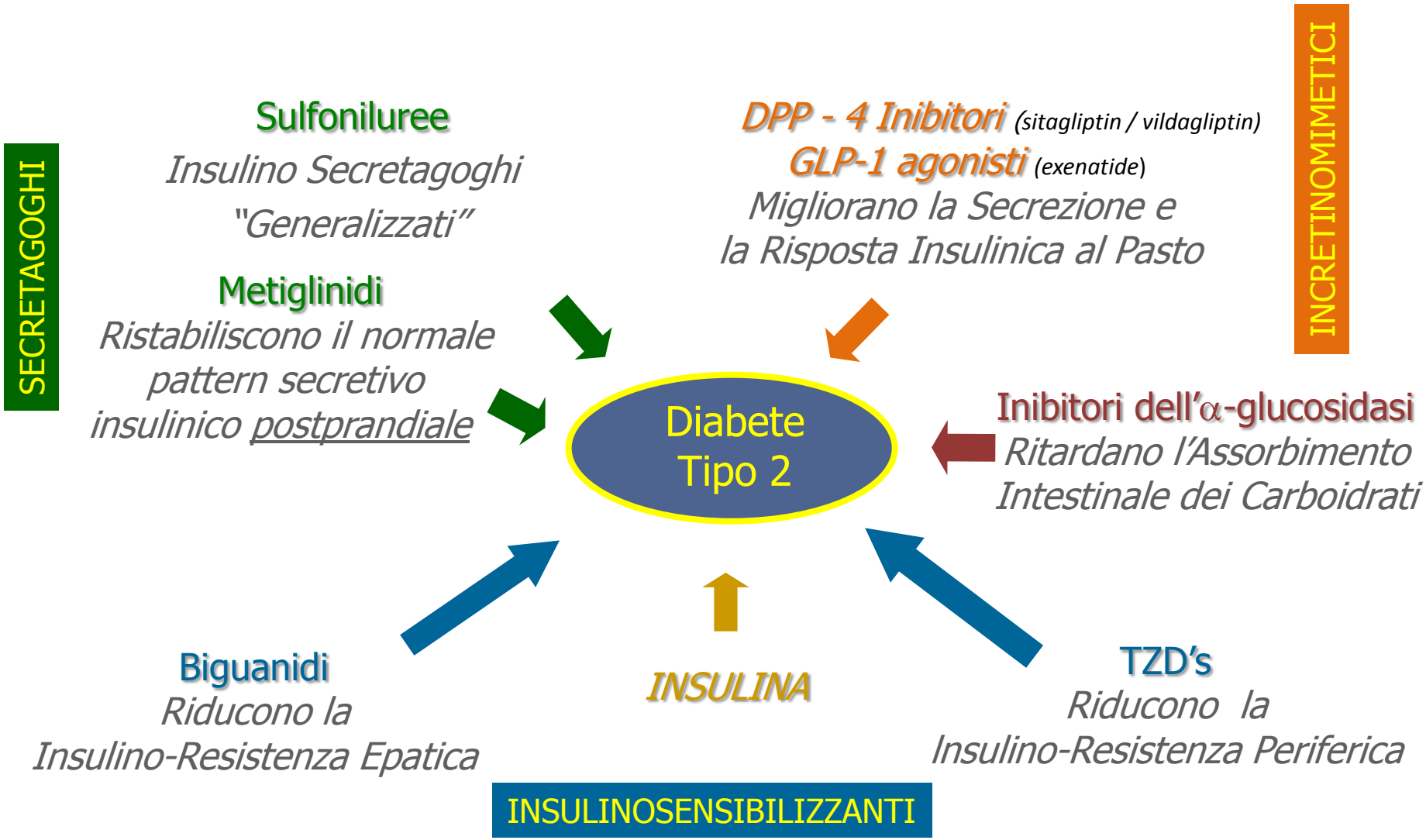
- Paz. NON Critico
  - Pz. stabile
    - Paziente Diabetico Noto
    - Paziente Diabetico di Nuova Diagnosi
  - Pz. instabile
- Paziente Critico
- Paz. con problematiche nutrizionali

TERAPIA con IGO , possibile

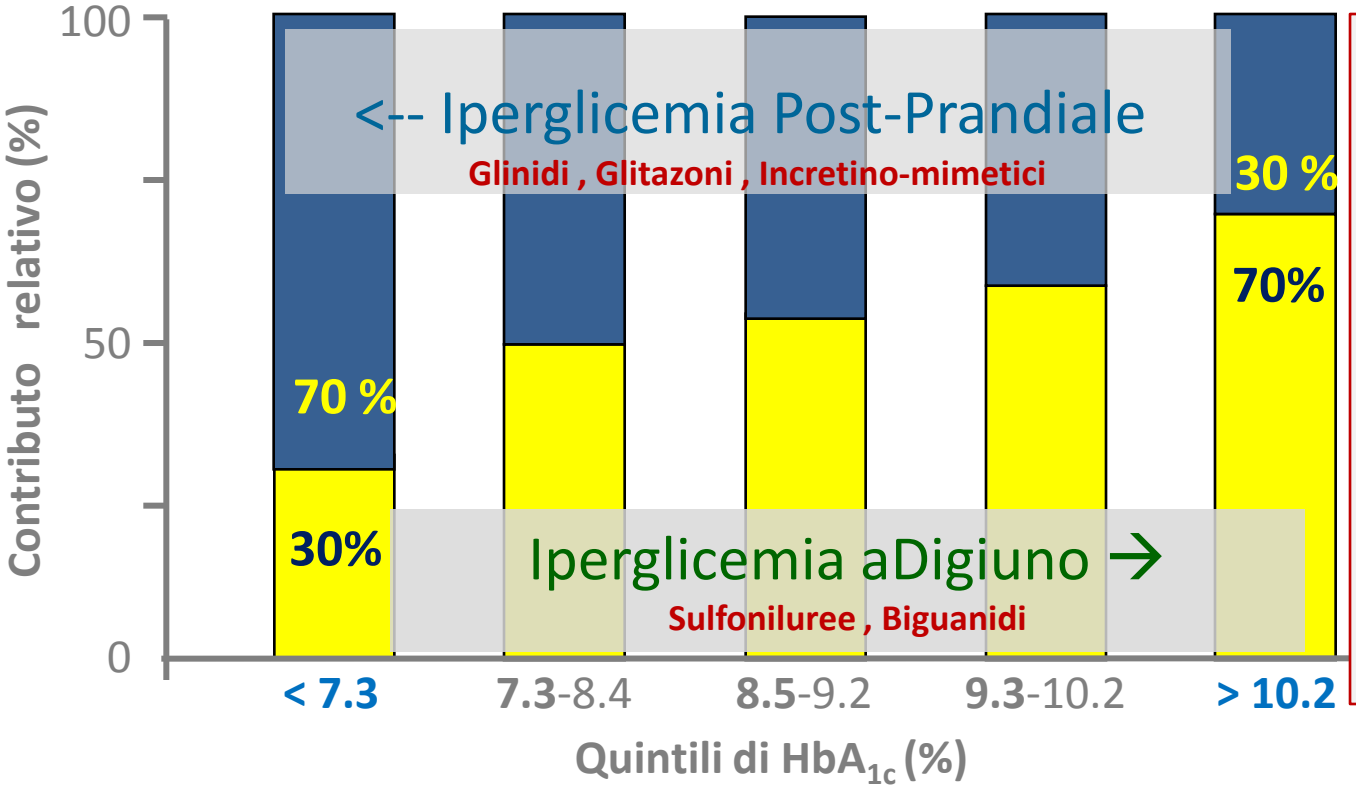
Quando il paziente

- è in condizioni cliniche stabili,
- ha una patologia acuta di modesta entita,
- si alimenta regolarmente,
- non ha insufficienza renale o epatica ed
- è in buon controllo glicemico.

Terapia Ipoglicemizzante



Il contributo della iperglicemia a digiuno e di quella postprandiale sul compenso glico-metabolico



- IGO che agiscono prevalentemente sulla *glicemia post-prandiale* *Glinidi , Glitazoni e Incretinomimetici*
- IGO che agiscono prevalentemente sulla *glicemia a digiuno* *Sulfoniluree e Biguanidi*

Adattata da Monnier L, et al. Diabetes Care 2003;26:881-5.

Caratteristiche farmacologiche delle sulfoniluree

Farmaco	Dose (mg/die)	N°. di somministrazioni	Durata di azione	Attività ipoglicemizzante dei metaboliti	Escrezione renale %
Prima Generazione					
Tolbutamide	500-3000	2-3	6-10	+	100
Acetoexamide	250-1500	2	12-18	++	100
Tolazamide	100-1000	1-2	16-24	+	100
Clorpropamide	100-500	1	24-72	+	100
Seconda Generazione					
Gliclazide	80-320	1-2	10-20	Inattivi	60-70
Gliquidone Glurenor	30-120	1-3	6-8	Inattivi	50
Glipizide Diamicron , Diabrezide	2,5-40	1-3	12-18	Inattivi	80
Glibenclamide Daonil , Euglucon 5 , Gliben , Gliboral	2,5-20	1-2	12-24	+/-	50
Terza Generazione					
Glimepiride Amaryl , Solosa	1-8	1	24	+	60

Repaglinide Novonorm	1,5-12	3	4	Inattivi	biliare

Caratteristiche farmacologiche delle sulfoniluree

Farmaco	Dose (mg/die)	N°. di somministrazioni	Durata di azione	Attività ipoglicemizzante dei metaboliti	Escrezione renale %
Prima Generazione					
Tolbutamide	500-3000	2-3	6-10	+	100
Acetoexamide	250-1500	2	12-18	++	100
Tolazamide	100-1000	1-2	16-24	+	100
Clorpropamide	100-500	1	24-72	+	100
Seconda Generazione					
Gliclazide	80-320	1-2	10-20	Inattivi	60-70
Gliquidone Glurenor	30-120	1-3	6-8	Inattivi	50
Glipizide Diamicron , Diabrezide	2,5-40	1-3	12-18	Inattivi	80
Glibenclamide Daonil , Euglucon 5 , Gliben , Gliboral	2,5-20	1-2	12-24	+/-	50
Terza Generazione					
Glimepiride Amaryl , Solosa	1-8	1	24	+	
Repaglinide Novonorm	1,5-12	3	4	Inattivi	biliare

IGO : Emivita – Durata d'Azione

Drug	T 1/2
Glibenclamide	6 - 10 h
Glimepiride	5 - 7 h
Gliclazide	6 - 15 h
Repaglinide	0.6 - 1.8 h
Nateglinide	1.2 - 1.8 h
Acarbose	

Drug	T 1/2
Metformin	4 - 9 h
Pioglitazone	3 - 7 h Active and inactive metabolites : 16 - 24 h
Exenatide	2.4 h
Liraglutide	13 h
Sitagliptin	8 - 24 h
Vildagliptin	1.5 - 4.5 h
Saxagliptin	2 - 4 hrs
Linagliptin	10 - 40 h

Swiss Society for Endocrinology and Diabetology

Swiss Med Wkly Published 13 September 2012

Le variabili da prevedere sono relative

- Ai periodi di ***digiuno***, non esattamente preventivabili per l'espletamento di accertamenti laboratoristico – radiologici
- Alla possibile ***presenza*** di ***deficit funzionali degli emuntori***
- Alle possibili ***interferenze farmacologiche*** fra gli IGO e gli altri farmaci utilizzati durante il ricovero
- Alla presenza o meno di ***patologie*** per le quali quella o l'altra classe di ***IGO può essere controindicata***
- Agli ***obiettivi "glicemici"*** che ci si vuole porre
- Alla possibilità concreta che il Paziente possa in autonomia o con l'aiuto dei Familiari , iniettarsi l'Insulina

Liver dysfunction

- Individui con diabete di tipo 2 hanno frequentemente *epatosteatosi*
- Non ci sono prove sicure che i pazienti con steatosi epatica possono trarre beneficio dal trattamento con Pioglitazone. Il farmaco però non deve essere utilizzato in un individuo con malattia epatica attiva o livelli di transaminasi sopra 2,5 volte il limite superiore della norma.
- Nei Pazienti Diabetici con steatosi con lievi anomalie dei test epatici, questo insulino - sensibilizzante può essere vantaggioso.
- Le Sulfaniluree raramente possono causare anomalie nei test del fegato, e non sono specificamente controindicato .
- Anche le Meglitinidi (Repaglinide) possono essere utilizzate.
- *Tuttavia se la insufficienza epatica è grave, gli IGO secretagoghi dovrebbero essere evitati a causa del maggior rischio di ipoglicemia*.

- *Nei pazienti con insufficienza epatica lieve, i farmaci incretino-mimetici* **(JANUVIA , XELEVIA,GALVUS,TESAVEL)** *possono essere prescritti, a meno che ci sia una storia di coesistente pancreatite*.

L'insulina non ha restrizioni per l'uso in pazienti con insufficienza epatica ed è davvero la scelta preferita in quelli con malattia avanzata.

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care June 2012 vol. 35 no. 6 1364-1379*

Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management: a review of pharmacokinetic and clinical trial data

... Il farmaco è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale, e ha una breve emivita di eliminazione (circa 1,5 ore).

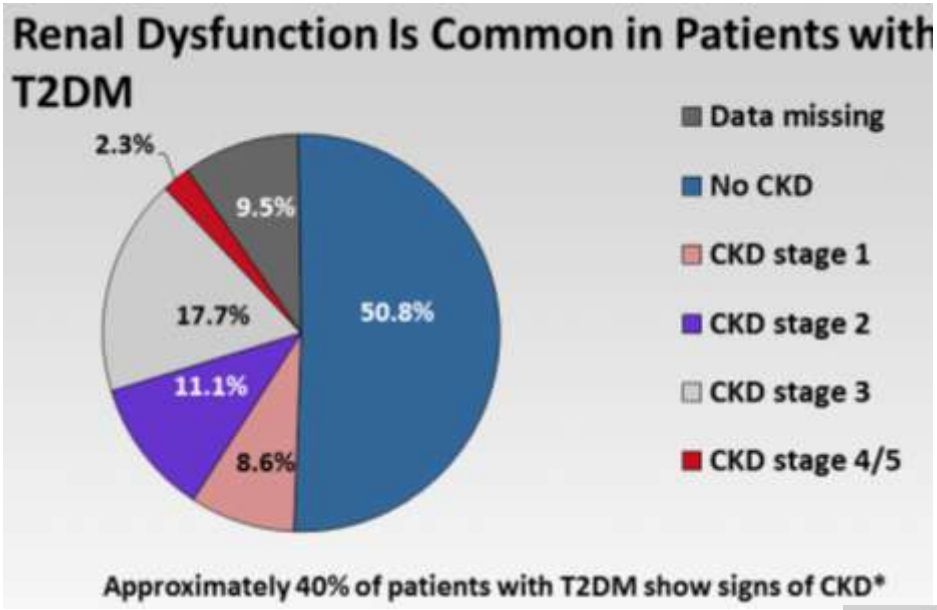
Il metabolismo è mantenuto nei pazienti con insufficienza epatica, e

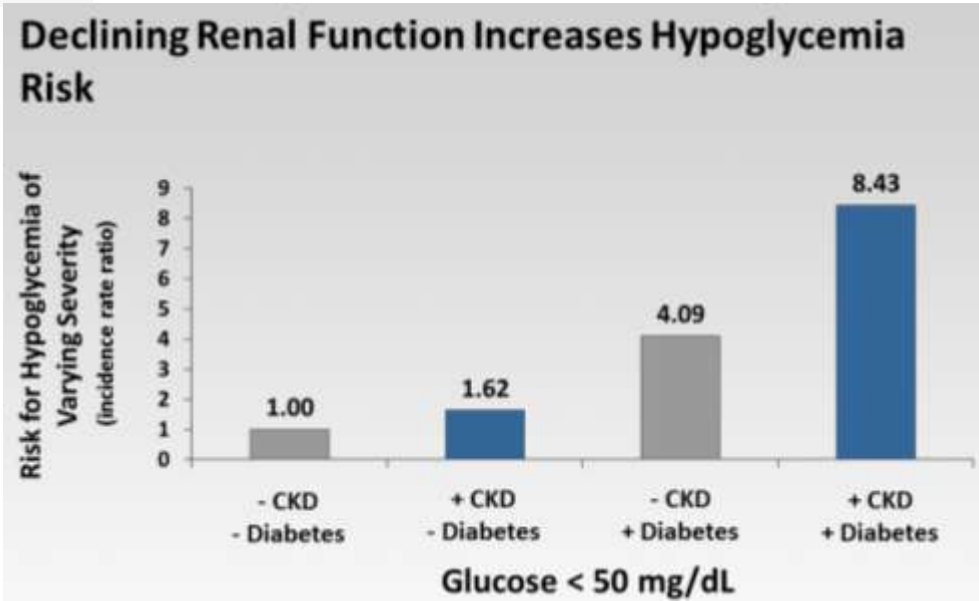
l' accumulo non avviene nei pazienti con funzionalità renale compromessa

Drugs R D. 2006;7(6):331-7.

IGO e FUNZIONE RENALE

Swiss Med Wkly Published 13 ***September 2012***





IGO e FUNZIONE RENALE

Stadio	1-2	3a	3b	4	5
eGFR(ml/min)	> 60	45-60	30-45	15-30	Dialisi
Metformina	→	RIDUZIONE DOSE ESPERIENZE LIMITATE	//	//	//
Pioglitazone	→	ESPERIENZE LIMITATE	ESPERIENZE LIMITATE	ESPERIENZE LIMITATE	ESPERIENZE LIMITATE
Glibenclamide	→	//	//	//	//
Glimepiride	→	//	//	//	//
Acarbose	→	//	//	//	//
Glicazide	→	RIDUZIONE DOSE			
Exenatide	→	RIDUZIONE DOSE ESPERIENZE LIMITATE		//	//
Sitagliptin	→	RIDUZIONE DOSE	RIDUZIONE DOSE	ESPERIENZE LIMITATE	ESPERIENZE LIMITATE
Vildagliptin	→	→			
Liraglutide	→	→			
REPAGLINIDE	→	→	→	→	→
INSULINA	→	RIDUZIONE DOSE	RIDUZIONE DOSE	RIDUZIONE DOSE	RIDUZIONE DOSE

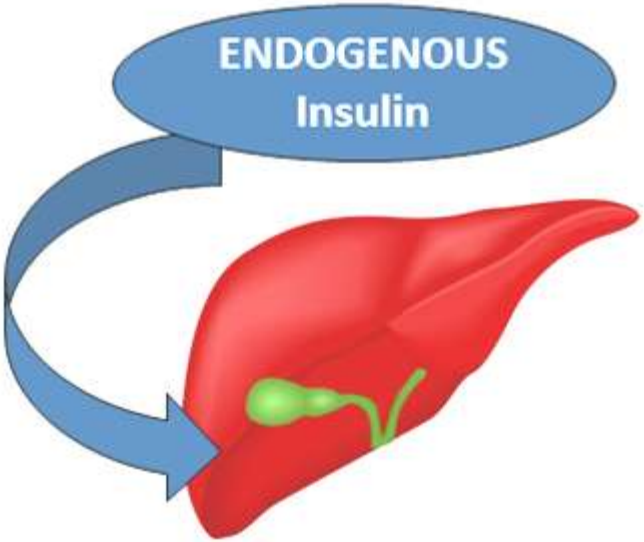
Swiss Med Wkly Published 13 September 2012

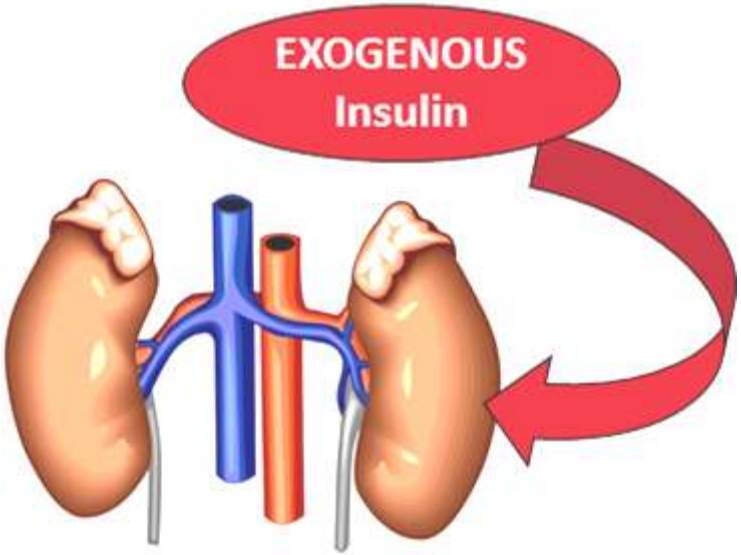
Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management: a review of pharmacokinetic and clinical trial data

... Il farmaco è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale, e ha una breve emivita di eliminazione (circa 1,5 ore).
Il metabolismo è mantenuto nei pazienti con insufficienza epatica, e
nei pazienti con funzionalità renale compromessa non vi è accumulo del farmaco (= non rischio di ipoglicemia)

Drugs R D. 2006;7(6):331-7.

Insulina e Funzione Renale





1/3 dell' Insulina Esogena è escreta dal Rene
Nell' I.R. vi è quindi la possibilità di un suo accumulo = Ipoglicemia

eGFR	Insulin dosage
10-50 mL/min	25% reduction
< 10 mL/min	50% reduction

Charpentier G, et al. *Diabetes Metab.* 2000;26(Suppl 4):73-85.

Le variabili da prevedere sono relative

- Ai periodi di ***digiuno***, non esattamente preventivabili per l'espletamento di accertamenti laboratoristico – radiologici
- Alla possibile ***presenza*** di ***deficit funzionali degli emuntori***
- Alle possibili ***interferenze farmacologiche*** fra gli IGO e gli altri farmaci utilizzati durante il ricovero
- Alla presenza o meno di ***patologie*** per le quali quella o l'altra classe di ***IGO può essere controindicata***
- Agli ***obiettivi "glicemici"*** che ci si vuole porre
- Alla possibilità concreta che il Paziente possa in autonomia o con l'aiuto dei Familiari , iniettarsi l'Insulina

Drug interactions with oral hypoglycaemic drugs

Farmaci Potenzialmente Ipoglicemizzanti	
Farmaco	Meccanismo
ACE-I	Potenziano l' Azione Insulinica
Fibrati	Sconosciuto
I-MAO	Sconosciuto
Salicilati	Sconosciuto

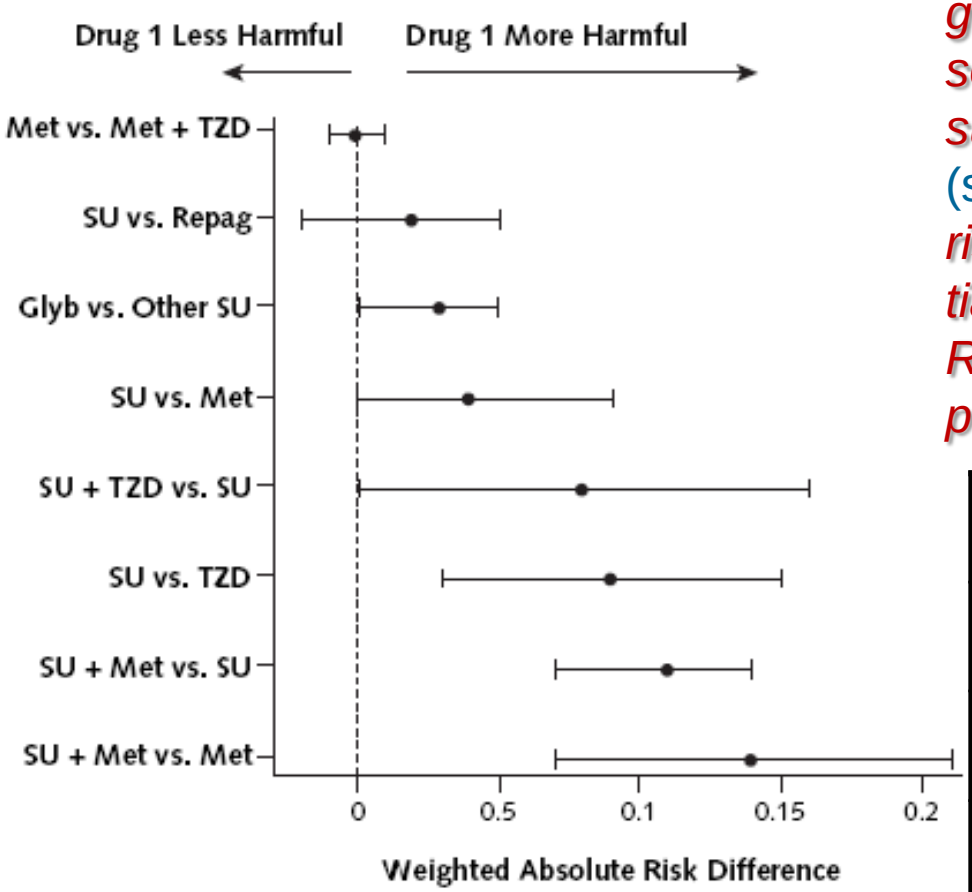
Interazioni Potenziali con le S.U o la Repaglinide	
> del Metabolismo (**riduzione della [ ]**)	< del Metabolismo (**aumento della [ ]**)
Fenintoina	**Allopurinolo**
Fenobarbitale	**CAF**
Rifampicina	**Cimetidina**
Rifabutina	**Eritrocina ,Chinolonici e Antifungini Azolici**

Farmaci Potenzialmente Ipoglicemizzanti
Antidepressivl *Arch pediatr 2004*
Sertralina *Ann pharmacother 2001*
Maprotilina *Diabetes care 1999*
Fluoxetina *West J Med 1996*
Nefazodone *Am J Psych 1997*

Australian Prescriber Vol. 24 No. 4 2001

Systematic Review:Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus

Pooled Hypoglycemia Results for Randomized Trials,by Drug Comparison



Diversi studi randomizzati e controllati e alcuni studi osservazionali, dimostrano che ***gli episodi ipoglicemici minori e maggiori sono più frequenti negli adulti trattati con sulfoniluree di seconda generazione*** * (specialmente glibenclamide (gliburide) ** ***rispetto a quelli trattati con metformina o tiazolidinedioni***.
Repaglinide non si diversifica dalle SU per il rischio di ipoglicemia***

SU vs Met o TZDs	**AR difference 4-9%**
Glibenclamide(Glyburide)** vs other SU	**AR difference 4-9%**
Glibenclamide ** vs Met (UKPDS)	**Annual Rates 17.5 vs 4.2%**
Repaglinide*** vs 2°generation SU	**Similar Risk**

* Diamicron, Diabrezide, Glicazide
** Daonil,Gliben
*** Novonorm

*Annals of Internal Medicine , **2007**, VOL 147 ; PART 6*

Le variabili da prevedere sono relative

- Ai periodi di ***digiuno***, non esattamente preventivabili per l'espletamento di accertamenti laboratoristico – radiologici
- Alla possibile ***presenza*** di ***deficit funzionali degli emuntori***
- Alle possibili ***interferenze farmacologiche*** fra gli IGO e gli altri farmaci utilizzati durante il ricovero
- Alla presenza o meno di ***patologie*** per le quali quella o l'altra classe di ***IGO può essere controindicata***
- Agli ***obiettivi "glicemici"*** che ci si vuole porre
- Alla possibilità concreta che il Paziente possa in autonomia o con l'aiuto dei Familiari , iniettarsi l'Insulina

METFORMINA	METFORMINA + GLIBENCLAMIDE	METFORMINA + PIOGLITAZONE	METFORMINA + VILDAGLIPTIN	METFORMINA + SITAGLIPTIN
Metforal 500, 850 mg	Bieuglucon 400 + 2.5 mg	Competact 850 + 15 mg	Eucreas 50 + 800 mg	Janumet 50 + 1000 mg
Glucophage 500, 850, 1000mg	Glibomet 5 400 + 5 mg			Velmetia 50 + 850 mg 50 + 1000 mg
Metbay 500 mg	Glibomet 400 + 2.5 mg			Efficib 50 + 850 mg 50 + 1000 mg
Metfonorm 500, 850, 1000mg	Gliconorm 500 + 5 mg			
Metiguanide 500 mg	Glicorest 500 + 5 mg			
Metformina Hexal 1 G Metformina Merk 1000mg	Glucomide 500 + 2.5 mg Suguan M 400 + 2.5 mg			
Metformina Teva 500, 850, 1000 mg				
Zuglimet 500, 850, 1000 mg				

La Metformina è da sospendere

- nella Insufficienza Renale (con F.G < ai 60)
- nello Scompenso Cardiaco Grave e
- per Esami Radiologici con MdC Iodati

- *I Tiazolidinedioni devono essere sospesi*
  - nello Scompenso Cardiaco e
  - per Alterazioni della Funzionalità Epatica.

Pioglitazone	+ Glimepiride	+ Metformina
Actos 15 ,30 ,45 mg	Tandemact 30/4	Competact 15/850
Glustin 15, 30 mg		Glubrava 15/850

- *Le Sulfoniluree , specie Glibenclamide e Glipizide sono da sospendere*

  - nell'Insufficienza Renale
  - nell'immediato post IMA

Crude and adjusted ORs with 95% CIs for MI according to prescriptions for antidiabetic drugs filled within 90 days before hospitalization compared with nondiabetic subjects

Antidiabetic medication	Cases (n = 6636)	Controls (n = 66 839)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR[a] (95% CI)
New SUs	56	322	1.96 (1.47-2.61)	1.36 (1.01-1.84)
Glimepiride	35	205	1.93 (1.34-2.77)	1.36 (0.93-1.99)
Gliclazide	21	117	2.01 (1.26-3.21)	1.37 (0.84-2.22)
Old SUs	305	1.306	2.59 (2.28-2.95)	2.07 (1.81-2.37)
Glibenclamide	206	889	2.57 (2.20-3.01)	2.08 (1.77-2.45)
Glipizide	72	317	2.51 (1.94-3.25)	1.97 (1.50-2.58)
Tolbutamide	27	100	3.02 (1.97-4.64)	2.32 (1.48-3.64)
Non-SU oral antidiabetic drugs	31	177	1.88 (1.25-2.82)	1.38 (0.90-2.11)
Insulin	235	737	3.55 (3.03-4.16)	2.56 (2.16-3.03)
Any combination	51	183	1.09 (0.77-1.55)	1.02 (0.70-1.47)
Diabetes without pharmacotherapy	189	423	4.96 (4.16-5.90)	3.51 (2.92-4.22)

[a] Adjusted for discharge diagnoses of hypertension, chronic bronchitis and emphysema, alcoholism, and liver cirrhosis, and prescriptions for antihypertensive drugs, lipid-lowering agents, high-dose aspirin, platelet inhibitors, oral anticoagulants, hormone replacement therapy, and nitrates before the date of hospitalization for MI.

Thisted H, et al. Metabolism. 2006 May;55(5 Suppl 1):S16-9

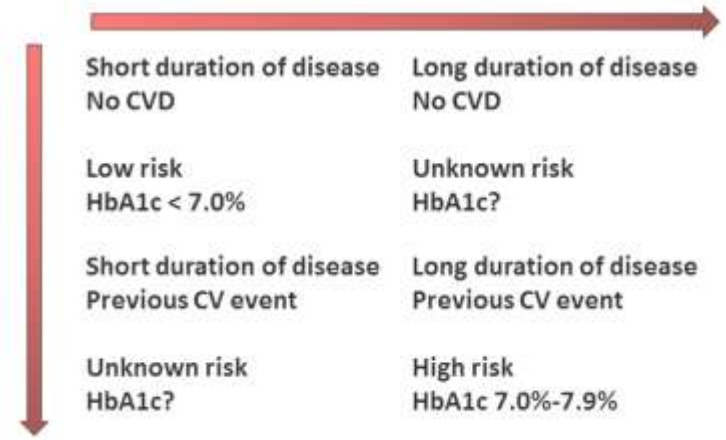
Glimepiride : AMARYL SOLOSA
Glicazide : DIAMICRON DIABREZIDE GLICLAZIDE

Le variabili da prevedere sono relative

Multiple Factors Should Be Considered When Treating Hyperglycemia



Hypothetical Scheme to Separate T2DM Patients into 4 Groups



- Alla presenza o meno di ***patologie*** per le quali quella o l'altra classe di ***IGO può essere controindicata***
- Agli ***obiettivi "glicemici"*** che ci si vuole porre
- Alla possibilità concreta che il Paziente possa in autonomia o con l'aiuto dei Familiari , iniettarsi l'Insulina

Nel paziente Ospedalizzato e nel Diabetico Anziano con lunga durata di malattia ***la sicurezza è fondamentale***

- Gli obiettivi glicemici devono essere ragionevolmente adattati al setting ospedaliero in cui si gestiscono prevalentemente pazienti in fase acuta (***controllare iperglicemia ed evitare ipoglicemia***) e nel contempo , tendere alla stabilizzazione piuttosto che alla normalizzazione della glicemia, soprattutto per evitare il rischio di ipoglicemia

Per quanto riguarda i soggetti diabetici anziani,

l'American Diabetes Association

opera una distinzione fondamentale e certamente condivisibile:

coloro che, essendo in buone condizioni generali, hanno una aspettativa di vita tale da poter godere dei benefici di un trattamento intensivo (stimata in almeno 10 anni) e sono in grado di gestire la propria condizione clinica, dovrebbero essere trattati con gli stessi obiettivi suggeriti per la popolazione generale.

Viceversa ***gli anziani con complicanze della malattia in fase avanzata, con altre comorbidità o con alterazioni cognitive o funzionali importanti dovrebbero avere obbiettivi glicemici meno stringenti, soprattutto per le conseguenze particolarmente negative che in questi soggetti avrebbero gli eventi ipoglicemici***

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

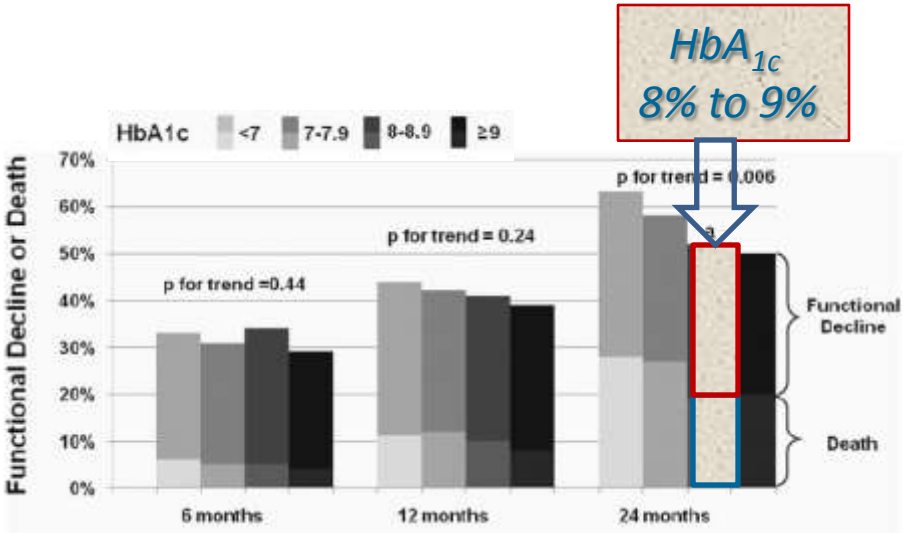
Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Reviews/Consensus Reports/ADA Statements
POSITION STATEMENT

Diabetes Care, aprile 2012

Approccio al management dell'Iperglicemia :	Approccio "Aggressivo"
Atteggiamento del Paziente e Attese Previste	Pazienti altamente motivati, aderenti, con eccellenti capacità di auto-cura
Potenziali Rischi correlati con l'Ipoglicemia , altri eventi avversi	Bassi
Durata della Malattia	Diabete di nuova diagnosi
Spettanza di Vita	Lunga
Presenza di Importanti Comorbilità	Assenti — Moderate
Presenza di Complicanze Vascolari	Assenti — Moderate
Risorse Sanitarie e Sistemi di Supporto	Facilmente reperibili

What's the Optimal HbA_{1c} Level in Elders ?



HbA_{1c} 8% to 9%

Compared with patients in the reference category (HbA_{1c} levels, 7%-8%), ***patients whose HbA_{1c} levels were between 8% and 9% had a significantly lower incidence of functional decline or death*** (relative risk, 0.88) and ***those with HbA_{1c} levels < 7% had a nearly significant higher incidence of functional decline or death***.

Corrispondenza

HbA1c → Glicemia

(media ultimi 2-3 mesi)

HbA1c %	Glicemia media
13	350 mg/dl
11	280
10	250
9,0	*215*
8,0	*180*
7,0	150
6,5	135
6,0	115

JAGS 60:1215–1221, 2012


IL TEAM DELLA MED.A
...COSÌ DIVERSI...
MA PUR
SEMPRE
UNA
SQUADRA...
DOTTOR GRANDI
ANCA
SIMONA
ANDREA
MARCO

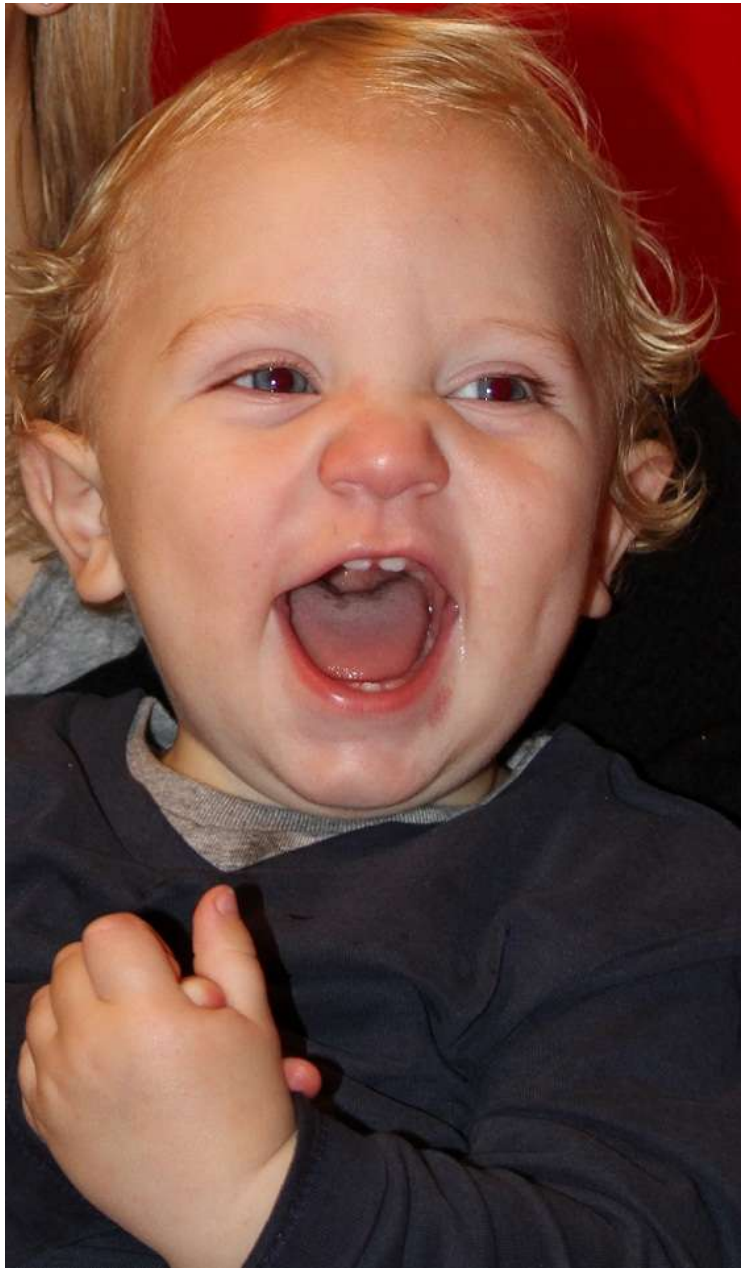












Grazie



Agenda

- Introduzione all'argomento
- Il Trattamento nel Paziente Critico
- Il Trattamento del Paziente Non Critico ma Instabile
- Il Trattamento del Paziente Non Critico e Stabile
  - il problema dell'utilizzo degli IGO in Ospedale
- *Il Trattamento nel Paziente con Problematiche Nutrizionali*

Nutrizione Enterale & Trattamento Insulinico

*Nel paziente **diabetico, utilizzare le diete-formula specifiche per Diabete**, che permettono un migliore equilibrio glico metabolico rispetto alle diete-formula standard.*

***Somministrare la NE in continuo**: più vantaggiosa ed efficace*

Non iniziare NET fino a quando la glicemia non è ≤ 200 mg/dl

Quantità di insulina da somministrare per la normalizzazione della glicemia prima dell'inizio della EN							
	Glicemia (mg/dl)						
	111-144	145-200	201-250	251-300	301 -350	351-400	< 400
U di Insulina (ev o sc)	0	2	4	6	8	10	Medico

STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO 2009-2010

Nutrizione Enterale : Valutazione del fabbisogno insulinico

- Il fabbisogno insulinico totale delle 24 ore è dato dalla somma del
  - fabbisogno basale +
  - il fabbisogno nutrizionale

- Il ***fabbisogno basale*** medio = ***0,2 u/kg***
  (range 0,15-0,25 u/kg)
- Il ***fabbisogno nutrizionale*** medio = ***1 u ogni 10 g di glucidi***
  (range 0,6-1,7 u/ 10 g)

- La variabilità di range e' dovuta alla insulino sensibilità ed alla insulino resistenza

- **DIASIP®**
- **GLUCERNA®**
- **GLUCERNA SELECT®**
- **NOVASOURCE DIABETES®**
- **NOVASOURCE DIABETES PLUS®**

Esempio di fabbisogno insulinico totale 24 ore (basale + nutrizionale) calcolato per la somministrazione di una *miscela enterale per diabetici contenete 120 g glucidi/litro* :

Peso kg	Miscela **500 ml** ***21 ml/ora***		Miscela **1000 ml** ***42 ml/ora***		Miscela **1500 ml** ***63 ml/ora***		Miscela **2000 ml** ***84 ml/ora***	
	Fabbisogno insulina 24 h		**Fabbisogno insulina 24 h**		**Fabbisogno insulina 24 h**		**Fabbisogno insulina 24 h**	
	range*		range*		range*		range*	
45-49,9	11	16	14	19	18	23	22	26
50-58,9	12	18	16	22	21	27	25	31
59-62,9	13	19	17	23	22	28	26	32
63-67,9	15	21	20	26	24	30	29	35
68-76,9	**16**	**23**	**21**	**28**	**25**	**32**	**30**	**37**
77-81,9	17	25	23	31	28	36	34	42
82-85,9	19	27	25	33	31	39	37	45
86-90,9	20	29	26	35	33	42	39	48
91-99,9	22	32	30	40	37	47	45	55
100-108,9	24,4	34	32,8	43	41	51	50	60
>109	27	38	37	48	47	58	57	68

* **range** :
il fabbisogno sarà più elevato in soggetti insulino resistenti (obeso, corticosteroidi ad alte dosi) e minore nei soggetti insulino sensibili (magro, malnutrito, anziano, insufficienza renale)

Nutrizione Enterale & Trattamento Insulinico

Paziente con diabete tipo 1, tipo 2 insulino-trattato, o iperglicemia di nuovo riscontro, significativa e persistente

Assicurare adeguata insulinizzazione basale sc :

- *mantenere il dosaggio in uso a domicilio* o
- *iniziare* con *0,2-0,3 U / kg / die* di :
  - insulina isofano ogni 12 h oppure
  - insulina detemir ogni 12-24 h oppure
  - insulina glargine ogni 24 h

Associando

Per questi Pazienti , rimane valido :

INSULINA SECONDO STICK !!!

Paziente con diabete tipo 2 in trattamento con sola terapia dietetica o con ipoglicemizzanti orali

Sospendere ipoglicemizzanti orali.

Iniziare insulina regolare ogni 6 h :

boli insulinici sc di correzione per glicemia

Per questi Pazienti ,rimane valido :

INSULINA SECONDO STICK !!!

Il modello sottocutaneo più comunemente utilizzato è l'insulina basale una/due volte al giorno con aggiunta di una piccola dose di insulina pronta all'inizio della NE.

Nutrizione Enterale & Trattamento Insulinico

Se controllo glicemico insoddisfacente, apportare le seguenti correzioni, prendendo in considerazione altri fattori potenzialmente responsabili dell'iperglicemia

- Modificare la dose di insulina basale sc di circa il 10-20% ogni 1-2 giorni, per raggiungere il target glicemico.
- In caso di risposta inadeguata, modificare la dose dei boli insulinici sc di correzione di 2 U/bolo ogni 1-2 giorni.

Nutrizione Parenterale & trattamento insulinico

***I paz. Diabetici in NP vanno incontro facilmente ad Iperglicemia** :*

***aumentare la velocità d' infusione dell' Insulina**, ma **non ridurre i nutrienti**, soprattutto se i pazienti sono in condizioni ipercataboliche (febbre, sepsi, stress chirurgico, ustioni, ictus, ecc)*

***Iniziare** con*
150 - 200 g/die di Carboidrati
e poi progressivamente aumentare di 50 g/die fino ad arrivare a regime (4-5 g / Kg / die)

- ***nei pazienti con iperglicemia > 200 mg/dl o nei diabetici insulino trattati somministrare l'insulina in 2° via***

- Raggiunti valori glicemici discretamente controllati si puo'utilizzare l' insulina in sacca nutrizionale

- ***Solo l'insulina regolare umana (Actrapid) è compatibile con le formulazioni per nutrizione parenterale***.
- Le altre insuline tipo NPH, lenta, ultralenta, lispro, aspart, glulisina, glargine, detemir non sono compatibili

Nutrizione Parenterale & trattamento insulinico

1. Sospendere l'eventuale Terapia con IGO
2. Prima dell'inizio della NP, misurare la Glicemia : se > a 200 , NON somministrare Glucosio

3. Calcolare l'apporto di Glucosio giornaliero (nel 1° giorno , infondere la metà dose)

Calcolo dell'apporto di glucosio massimo/die		
Peso Paziente	Max Glucosio 1° giorno	Max Glucosio gg successivi
40	80 gr / 24 h	160 gr / 24 h
45	90	180
50	100	200
55	110	220
60	120	240
65	130	260
68	135	270
70	140	280
75	150	300
> 80	170	340

La Proposta AMD-ADI della Regione Piemonte per la Gestione della NPT nel diabetico

Nutrizione Parenterale & trattamento insulinico

4. ***Calcolare*** poi ***la QUANTITA' di INSULINA da UTILIZZARE*** , aggiungendo nelle varie preparazioni queste U di Insulina :

			ACTRAPID da aggiungere	
Preparato	Volume	**Glucosio presente**	Condizioni basali : 1 U/10gr	Condizioni di stress : 2U/10gr
Glucosata 5%	500	**25 gr**	**0 – 5**	**5**
10 %	500	**50**	**5**	**10**
20 %	500	**100**	**10**	**20**
Isolyte	2000	**100**	**10**	**20**
Oliclinomel 4	1500	**120**	**12**	**24**
Periven	1440	**97**	**10**	**20**
Nutriper Lipid	1250	**80**	**8**	**16**
Oliclinomel 7	1500	**240**	**24**	**48**
Kabiven	1540	**150**	**15**	**30**
Nutriplus Lipid	1875	**225**	**22**	**44**
Nutri Special Lipid	1875	**270**	**27**	**54**
Krinuven	1970	**250**	**25**	**50**
Clinimix 17	2000	**350**	**35**	**70**
Negli Obesi o nei Pazienti in terapia steroidea , utilizzare sempre 2 U di Actrapid / 10 gr				

La **Proposta AMD-ADI** della Regione Piemonte per la Gestione della NPT nel diabetico

Nutrizione Parenterale & trattamento insulinico

4. ***Calcolare*** poi ***il FABBISOGNO INSULINICO*** da utilizzare , aggiungendo queste U di Insulina nelle varie preparazioni :

5. ***Eventuale correzioni da apportare al trattamento insulinico in sacca*** :

La Proposta AMD-ADI della Regione Piemonte per la Gestione della NPT nel diabetico

	U di Analogo Rapido da somministrare ogni 4 ore	
Peso	Glicemia 180 - 240	Glicemia 250 - 300
40 – 49 Kg	**3**	**5**
50 – 59	**4**	**6**
60 - 69	**5**	**7**
> 70	**6**	**8**

Per Glicemie > ai 300 mg /dl UTILIZZARE SCHEMA di INSULINOTERAPIA per via E.V

Nutrizione Parenterale & trattamento insulinico

4. ***Calcolare*** poi ***il FABBISOGNO INSULINICO*** da utilizzare , aggiungendo queste U di Insulina nelle varie preparazioni :
5. ***Eventuale correzioni da apportare al trattamento insulinico in sacca***
6. ***Nei giorni successivi :***
   - ***SE COMPENSO GLICEMICO PRESENTE :***
     - » ***PROSEGUIRE il PROGRAMMA IMPOSTATO***
   - ***SE VI E' NECESSITA' di ATTUARE 2 o PIU' CORRETTIVI GLICEMICI :***
     - » ***AUMENTARE la QUANTITA' di INSULINA nella SACCA del 25 % (per es da 32 a 40 U)***
   - ***SE , NONOSTANTE l'AUMENTO del 25 % , permane SCOMPENSO GLICEMICO :***
     - » ***RIVALUTAZIONE CLINICA !***

La Proposta AMD-ADI della Regione Piemonte per la Gestione della NPT nel diabetico

Nutrizione Parenterale & trattamento insulinico

4. ***Calcolare*** poi ***il FABBISOGNO INSULINICO*** da utilizzare , aggiungendo queste U di Insulina nelle varie preparazioni :
5. ***Eventuale correzioni da apportare al trattamento insulinico in sacca***
6. ***Nei giorni successivi :***
   - ***SE COMPENSO GLICEMICO PRESENTE :***
     - » ***PROSEGUIRE il PROGRAMMA IMPOSTATO***
   - ***SE VI E' NECESSITA' di ATTUARE 2 o PIU' CORRETTIVI GLICEMICI :***
     - » ***AUMENTARE la QUANTITA' di INSULINA nella SACCA del 25 % (per es da 32 a 40 U)***
   - ***SE , NONOSTANTE l'AUMENTO del 25 % , permane SCOMPENSO GLICEMICO :***
     - » ***RIVALUTAZIONE CLINICA !***
7. ***In caso di comparsa di IPOGLICEMIA (< 60-70 mg/dl) , sintomatica o no :***
   - *Usuale trattamento , per os o per via ev a seconda del quadro clinico*

La Proposta AMD-ADI della Regione Piemonte per la Gestione della NPT nel diabetico

IGO : Emivita – Durata d'Azione

Drug	T 1/2
Glibenclamide	6 - 10 h
Glimepiride	5 - 7 h
Gliclazide	6 - 15 h
Repaglinide	0.6 - 1.8 h
Nateglinide	1.2 - 1.8 h
Acarbose	

Drug	T 1/2
Metformin	4 - 9 h
Pioglitazone	3 - 7 h Active and inactive metabolites : 16 - 24 h
Exenatide	2.4 h
Liraglutide	13 h
Sitagliptin	8 - 24 h
Vildagliptin	1.5 - 4.5 h
Saxagliptin	2 - 4 hrs
Linagliptin	10 - 40 h

Swiss Society for Endocrinology and Diabetology

IGO : Eliminazione

Swiss Med Wkly Published 13 September 2012

TARGET GLICEMICI NEL PAZIENTE CRITICO

- *I dati favorevoli del trattamento insulinico intensivo sulla mortalità di pazienti in ICU* (target glicemico *80-110 mg/dl*) (1,2) e *con IMA* (3) non sono stati confermati da studi successivi

- *I dubbi sulla reale utilità di un trattamento aggressivo della glicemia nel paziente critico sono supportati* da:
  - Lo studio HI-5 (4)
  - I dati di una metanalisi di 29 studi per un totale di circa 8000 pazienti (5)
  - Le conclusioni di revisioni sistematiche (6)
  - Lo studio NICE-SUGAR (7)

Attualmente, perciò, il target glicemico consigliato in questa tipologia di pazienti è 140-180 mg/dl

1. Van den Berghe G, N Engl J Med 2001
2. Van den Berghe G, N Engl J 2006
3. Malberg K, J Am Coll Cardiol 1995-2009
4. Cheung NW, Diabetes Care 2006
5. Wiener RS, JAMA 2008
6. Kelly NT, Ann Intern Med 2009
7. The NICE-SUGAR Study, N Engl J Med 2009

Infusione insulinica endovena: esistono differenti protocolli

- **DIGAMI** *(IN PAZIENTI CON IM ACUTO)*
- **VAN DEN BERGHE** *(NEI REPARTI DI TERAPIA INTENSIVA)*
- **PORTLAND PROTOCOL** *(IN AMBITO CHIRURGICO)*
- **MARKOVITZ** *(IN PAZIENTI IN FASE POSTOPERATORIA CARDIOCHIRURGICA)*
- **YALE PROTOCOL** *(IN TERAPIA INTENSIVA DI AREA INTERNISTICA)*

Modificata da Malmeberg K, et al. Am Coll Cardiol 1995;26:57-65;

Malmeberg K, et al. BMU 1997;314:1512-1515;

Van den Berghe G, et al. N Engl J Med 2001;345:1359-1367;

Furnary AP, et al. Endocr Eval 2004;101(Suppl 2):21-33;

Morkovitz LJ, et al. Endocr Pract 2002:8:10-18;

Goldberg PA ,et al. Diabetes Care 2004;27:461-467.

Paziente con diabete di tipo 2



STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO 2009-2010

L'utilizzo dei principali farmaci ipoglicemizzanti orali (secretagoghi biguanidi, tiazolidinedioni) presenta notevoli limitazioni in ambito ospedaliero.

La somministrazione di insulina è pertanto la terapia di scelta nel paziente diabetico ospedalizzato non stabilizzato.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Sospensione ipoglicemizzanti orali

HbA1c → valutazione → In dimissione

Profilo glicemico (12-24 ore) → **target glicemico**

target glicemico → **No**

target glicemico → **Si** → **Proseguire il controllo**

No →

- ***Iperglicemia solo post prandiale*** → **Analogo rapido ai pasti**
- ***Iperglicemia a digiuno e post prandiale*** →
  - **Paziente stabile** → **Basal - Bolus**
  - **Paziente non stabile** → **Insulina endovena**

Caratteristiche farmacologiche delle sulfoniluree

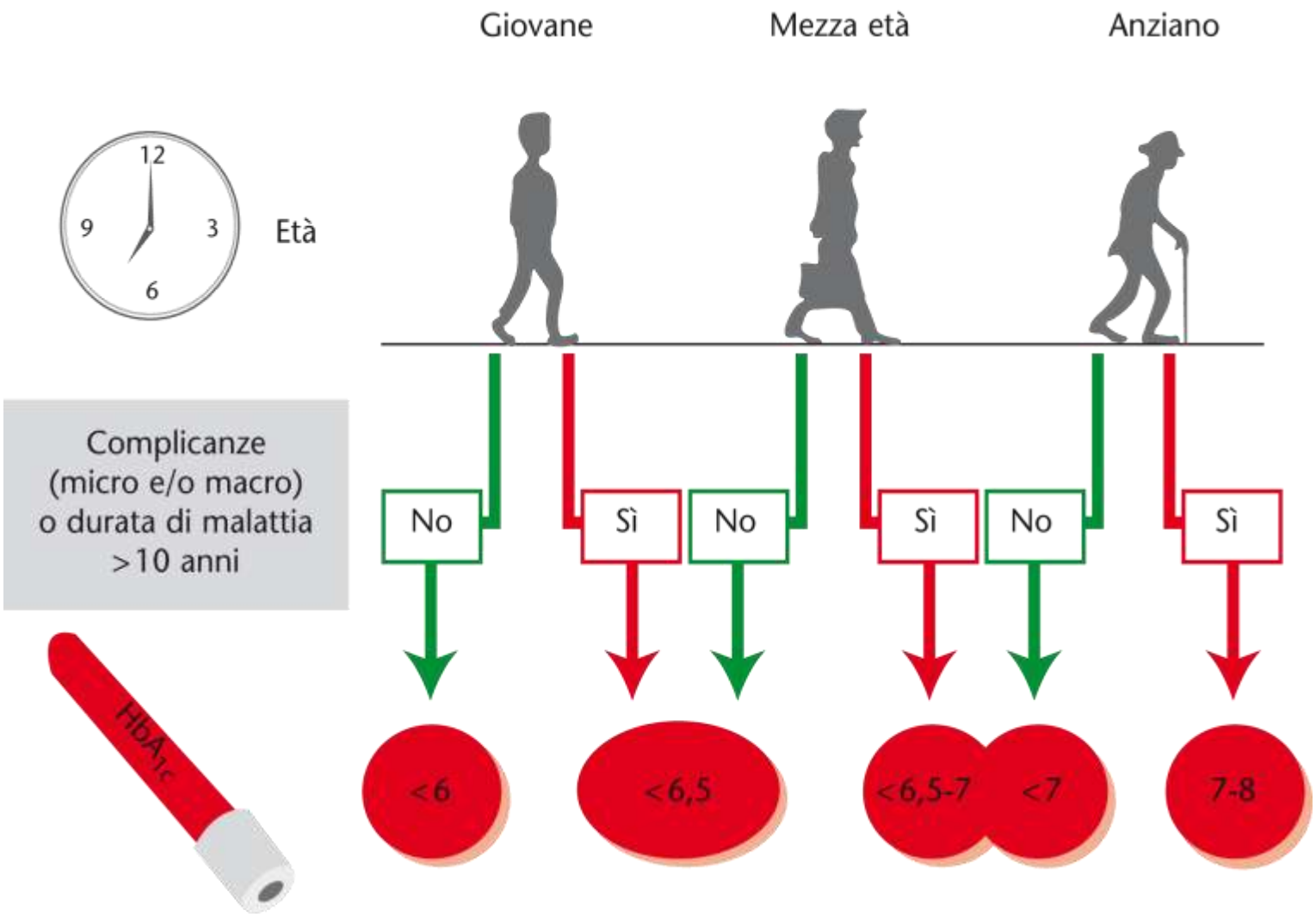
Farmaco	Dose (mg/die)	N°. di somministrazioni	Durata di azione	Attività ipoglicemizzante dei metaboliti	Escrezione renale %
Prima Generazione					
Tolbutamide	500-3000	2-3	6-10	+	100
Acetoexamide	250-1500	2	12-18	++	100
Tolazamide	100-1000	1-2	16-24	+	100
Clorpropamide	100-500	1	24-72	+	100
Seconda Generazione					
Gliclazide	80-320	1-2	10-20	Inattivi	60-70
Gliquidone Glurenor	30-120	1-3	6-8	Inattivi	50
Glipizide Diamicron , Diabrezide	2,5-40	1-3	12-18	Inattivi	80
Glibenclamide Daonil , Euglucon 5 , Gliben , Gliboral	2,5-20	1-2	12-24	+/-	50
Terza Generazione					
Glimepiride Amaryl , Solosa	1-8	1	24	+	60
Repaglinide Novonorm	1,5-12	3	4	Inattivi	biliare

Should Oral Hypoglycemic Agents Be Used in Patients With Liver Disease ?

- *La maggior parte degli agenti antidiabetici orali sono considerati non sicuri nei pazienti con danno epatico significativo di qualsiasi tipo e non dovrebbero quindi essere utilizzati*.
- L'Insufficienza Epatica è un fattore di rischio ben noto per la acidosi lattica da Metformina indotta acidosi lattica .
- La preoccupazione principale con l'uso dei Tiazolidinedioni è la insufficienza epatica, quindi il loro uso in pazienti con malattia epatica è controindicato.
- La Repaglinide è metabolizzata dal fegato. Anche se non vi sono prove concrete di sicuri danni epatici associati con il suo utilizzo, tuttavia un deficit funzionale epatico potrebbe prolungarne l'emivita con un aumentato rischio di ipoglicemia .

- *Così, le due scelte sicure per la gestione del diabete nei pazienti con insufficienza epatica sono rappresentate :*
  - *Sulfoniluree per il diabete di tipo 2 "lieve"*
  - *Insulina*.

L'obiettivo glicemico



Modificata da Pozzilli P, et al. Diabetes Metab Res Rev 2010; 26: 239-244.

IGO e FUNZIONE RENALE

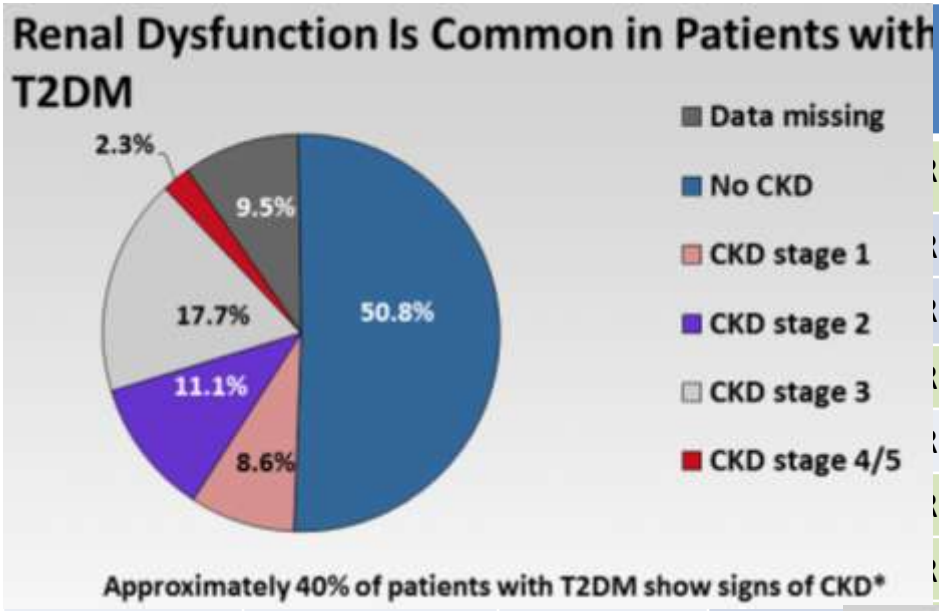
*Swiss Med Wkly Published 13 **September 2012***

Class	Drug	T 1/2	Duration of action	Use in case of renal impairment		Dialysis
GLP-1 receptor agonists	**Exenatide**	2.4 h		GFR > 60	Yes	No
				GFR: 30–60	**Limited experience; with caution.**	
				GFR < 30	No	
	Liraglutide	13 h		GFR > 50	Yes	No
				GFR < 50	No	
DPP-4 inhibitors	**Sitagliptin**	8-24 h		GFR > 50	Yes	Limited experience, with caution.
				GFR: 30–50	50 mg/day	
				GFR < 30	25 mg/day, **limited experience**	
	Vildagliptin	1.5-4.5 hrs		GFR > 50	Yes	No
				GFR < 50	No	
	Saxagliptin	2-4 hrs		GFR > 50	Yes	No (CH) ; limited experience, with caution (US)
				GFR: 30–50	2.5 mg/day	
				GFR: 15–30	2.5 mg/day; **limited experience**	
	Linagliptin	10-40 hrs		GFR > 50	Yes	No experience, with caution
				GFR < 50	Yes **limited experience**	

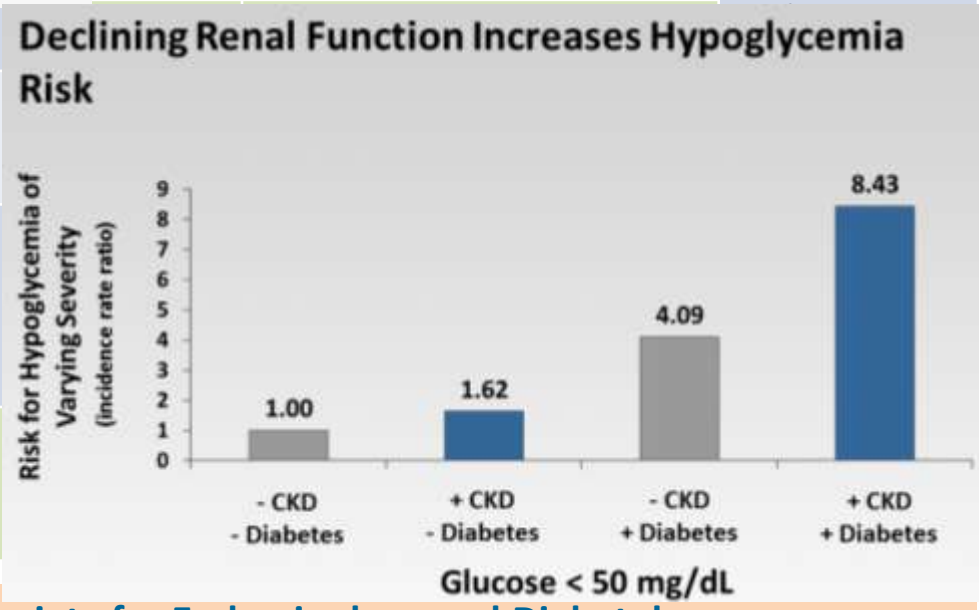
Recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology

IGO e FUNZIONE RENALE

*Swiss Med Wkly Published 13 **September 2012***



			Use in case of renal impairment		Dialysis
			> 60	Yes	No
			: 30–60	Limited experience; with caution.	
			< 30	No	
			> 50	Yes	No
			< 50	No	
			> 50	Yes	Limited experience,
			: 30–50	50 mg/day	
DPP-4 inhibitors	**Vildagliptin**	1.5-4.5 hrs			
	Saxagliptin	2-4 hrs			
	Linagliptin	10-40 hrs			



Recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology

IGO e FUNZIONE RENALE

Class	Drug	T 1/2	Duration of action	Use in case of renal impairment		Dialysis
Biguanide	**Metformin**	4-9 h		GFR > 60	Yes	No
				GFR: 45–60	With caution, ***only in the absence of conditions that may increase the risk of lactic acidosis***.	
Glitazone	**Pioglitazone**	3-7 h Active and inactive metabolites : 16-24 h		GFR > 60	Yes	Limited experience; great caution.
				GFR < 60	With caution, risk of water and sodium retention.	

Recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology

*Swiss Med Wkly Published 13 **September 2012***

IGO e FUNZIONE RENALE

Class	Drug	T 1/2	Duration of action	Use in case of renal impairment		Dialysis
Sulfonylureas	**Glibenclamide**	**6-10 h**	18-24 h	GFR > 60	Yes	No
	Glimepiride	**5-7 h**	> 24 h	GFR < 60	No	
	Gliclazide	**6-15 h**	18-24 h	GFR > 60	Yes	No
				GFR: 40-60	With caution	
				GFR < 40	No	
Glinides	**Repaglinide**	**0.6–1.8 h**	4-6 h	Yes		Yes
	Nateglinide	**1.2-1.8 h**	4 h	With caution		No
Alpha-glucosidase inhibitors	**Acarbose**			GFR > 60	Yes	No
				GFR < 60	No	

Recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology

*Swiss Med Wkly Published 13 **September 2012***

Le variabili (= avvertenze) da prevedere sono relative

- Ai periodi di ***digiuno***, non esattamente preventivabili per l'espletamento di accertamenti laboratoristico – radiologici
- Alla possibile ***presenza*** di ***deficit funzionali degli emuntori***
- Alle possibili ***interferenze farmacologiche*** fra gli IGO e gli altri farmaci utilizzati durante il ricovero
- Alla presenza o meno di ***patologie*** per le quali quella o l'altra classe di ***IGO può essere controindicata***
- Agli ***obiettivi "glicemici"*** che ci si vuole porre
- Alla possibilità concreta che il Paziente possa in autonomia o con l'aiuto dei Familiari , iniettarsi l'Insulina