



Associazione Italiana di
Dietetica e Nutrizione Clinica



Roma, 24 febbraio 2015

IL PAZIENTE DIABETICO IN OSPEDALE: FRA NUTRIZIONE E FARMACOTERAPIA

Responsabile Scientifico: Claudio Tubili



Terapia insulinica in ospedale

Giuseppe Fatati

UOC di Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica Azienda S.Maria, Terni

- **Magaji V, Johnston JM: Inpatient Management of Hyperglycemia and Diabetes. Clinical Diabetes 2011; 29: 3-9.**
- **Draznin B: Pathways to quality inpatient management of hyperglycemia and diabetes: a call to action. Diabetes Care. 2013 Jul;36(7):1807-14**
- **AMD-SID : Standard italiani per la cura del diabete mellito – 2014**
- **Mendez CE, UmpierrezGE: Pharmacotherapy for Hyperglycemia in Noncritically Ill Hospitalized Patients Diabetes Spectrum August 1, 2014 27:180-188**
- **American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital, Nursing Home and Skilled Nursing facility. Diabetes Care 2015; 38 (suppl 1); S80-85.**



- Progetto realizzato da
 - **AMD FADOI SID**

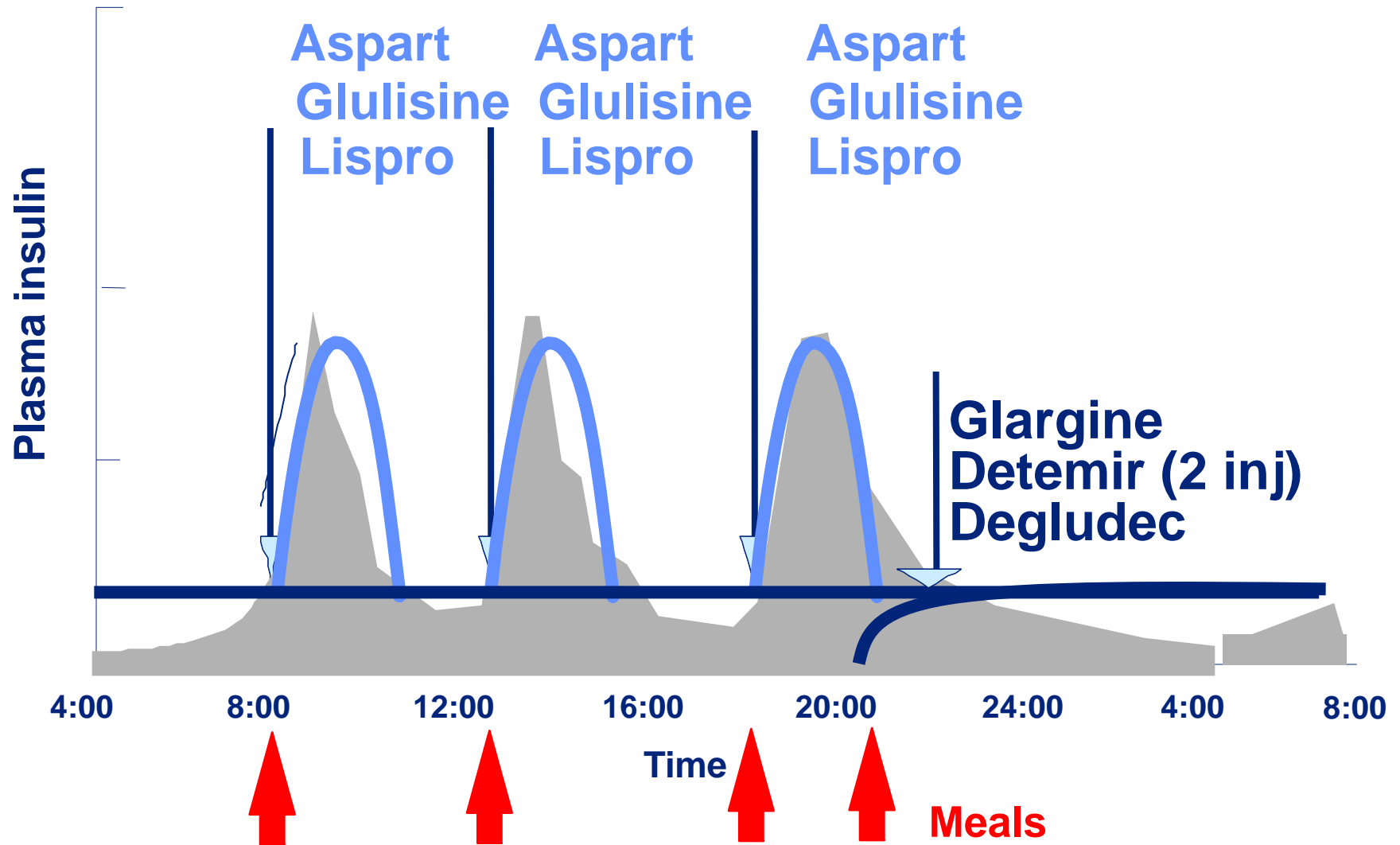
Nihil sub sole novum

Anni '20

Il Dr. Frederick Banting insieme a un assistente medico, Charles Best, scoprono l'insulina, una scoperta medica epocale in quel periodo.



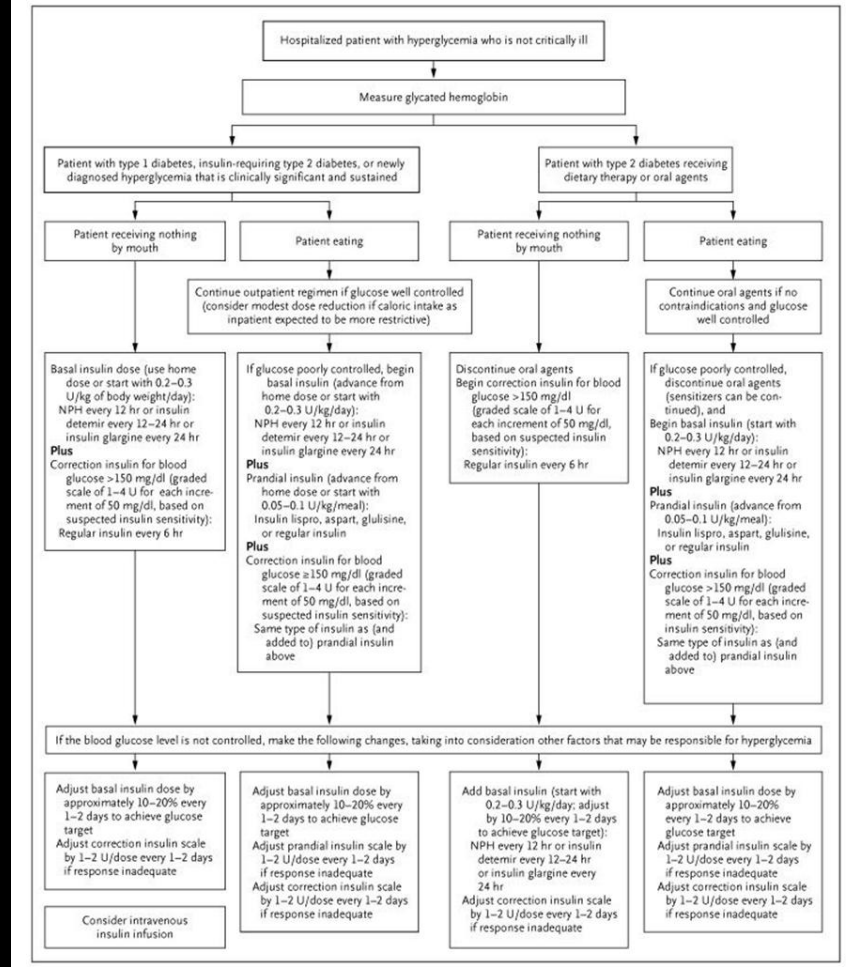
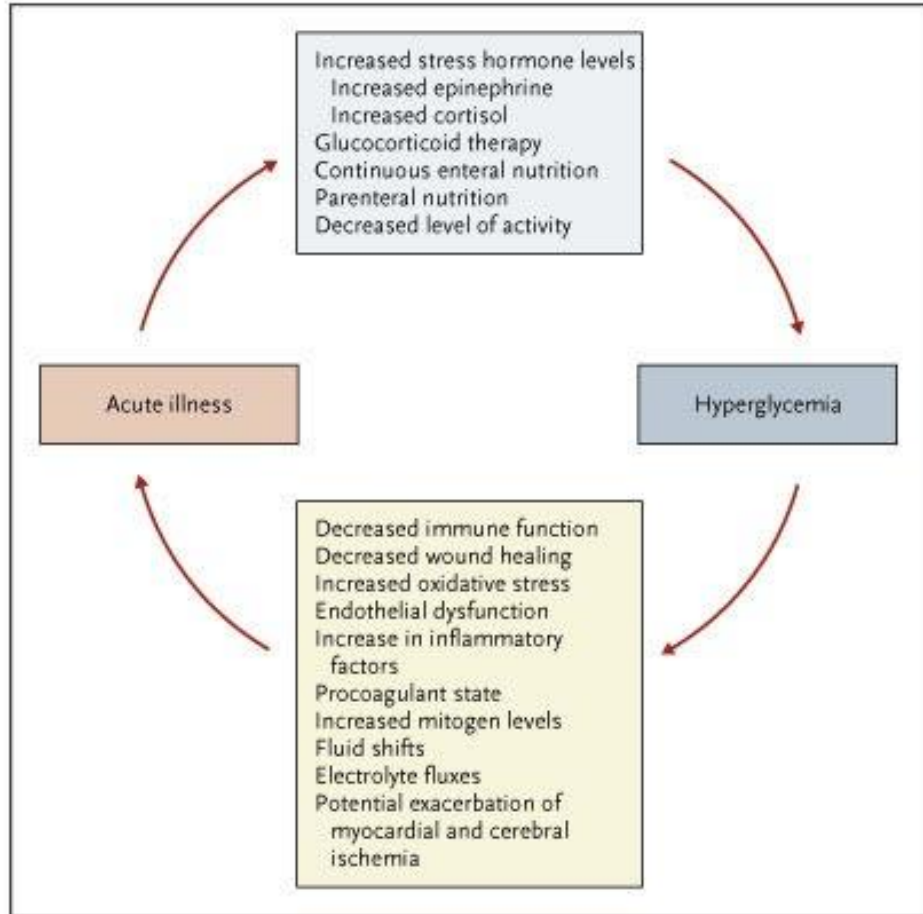
Basal/Bolus approach mimicking physiological insulin patterns



- Magaji V, Johnston JM: Inpatient Management of Hyperglycemia and Diabetes. Clinical Diabetes 2011; 29: 3-9.
- Draznin B: Pathways to quality inpatient management of hyperglycemia and diabetes: a call to action. Diabetes Care. 2013 Jul;36(7):1807-14
- **AMD-SID : Standard italiani per la cura del diabete mellito – 2014**
- Mendez CE, UmpierrezGE: Pharmacotherapy for Hyperglycemia in Noncritically Ill Hospitalized Patients Diabetes Spectrum August 1, 2014 27:180-188
- American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital, Nursing Home and Skilled Nursing facility. Diabetes Care 2015; 38 (suppl 1); S80-85.

The Relationship between Acute Illness and Hyperglycemia

Proposed Algorithm for the Management of Diabetes and Hyperglycemia in the Noncritical Care Setting



Inzucchi S. N Engl J Med
2006;355:1903-1911

A. CURA DEL DIABETE IN OSPEDALE – RACCOMANDAZIONI AMD-SID 2014

- **La diagnosi di diabete mellito deve essere chiaramente riportata nella cartella clinica** di tutti i pazienti diabetici ricoverati in ospedale. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- Qualora venga occasionalmente riscontrata iperglicemia durante un ricovero ospedaliero, **è opportuno effettuare la determinazione dell'HbA1c**, allo scopo di identificare uno stato di diabete misconosciuto. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- In tutti i pazienti diabetici ricoverati **deve essere monitorata la glicemia capillare e i risultati riportati in cartella**, in modo da renderli accessibili a tutti i membri dell'équipe curante. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- **Nei soggetti ricoverati con diabete noto deve essere programmata una determinazione dell'HbA1c** se non effettuata nei 2-3 mesi precedenti. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Tipologia dei pazienti

E' possibile suddividere i pazienti nei quali si riscontrano valori glicemici superiori alla norma durante la degenza ospedaliera in almeno tre categorie diverse:

- a) diabete mellito noto preesistente al ricovero;**
- b) diabete mellito di prima diagnosi durante la degenza, persistente dopo la dimissione;**
- c) iperglicemia correlata alla degenza o iperglicemia da stress: si tratta di persone non note come diabetiche, con un'iperglicemia comparsa per la prima volta durante il ricovero e regredita alla dimissione.**

Diagnosi differenziale dell'iperglicemia sulla base dei valori della HbA_{1c}

A. Paziente **NON NOTO** come diabetico:

HbA_{1c} <6,5% Iperglicemia da stress

HbA_{1c} ≥6,5% Diabete di nuova diagnosi

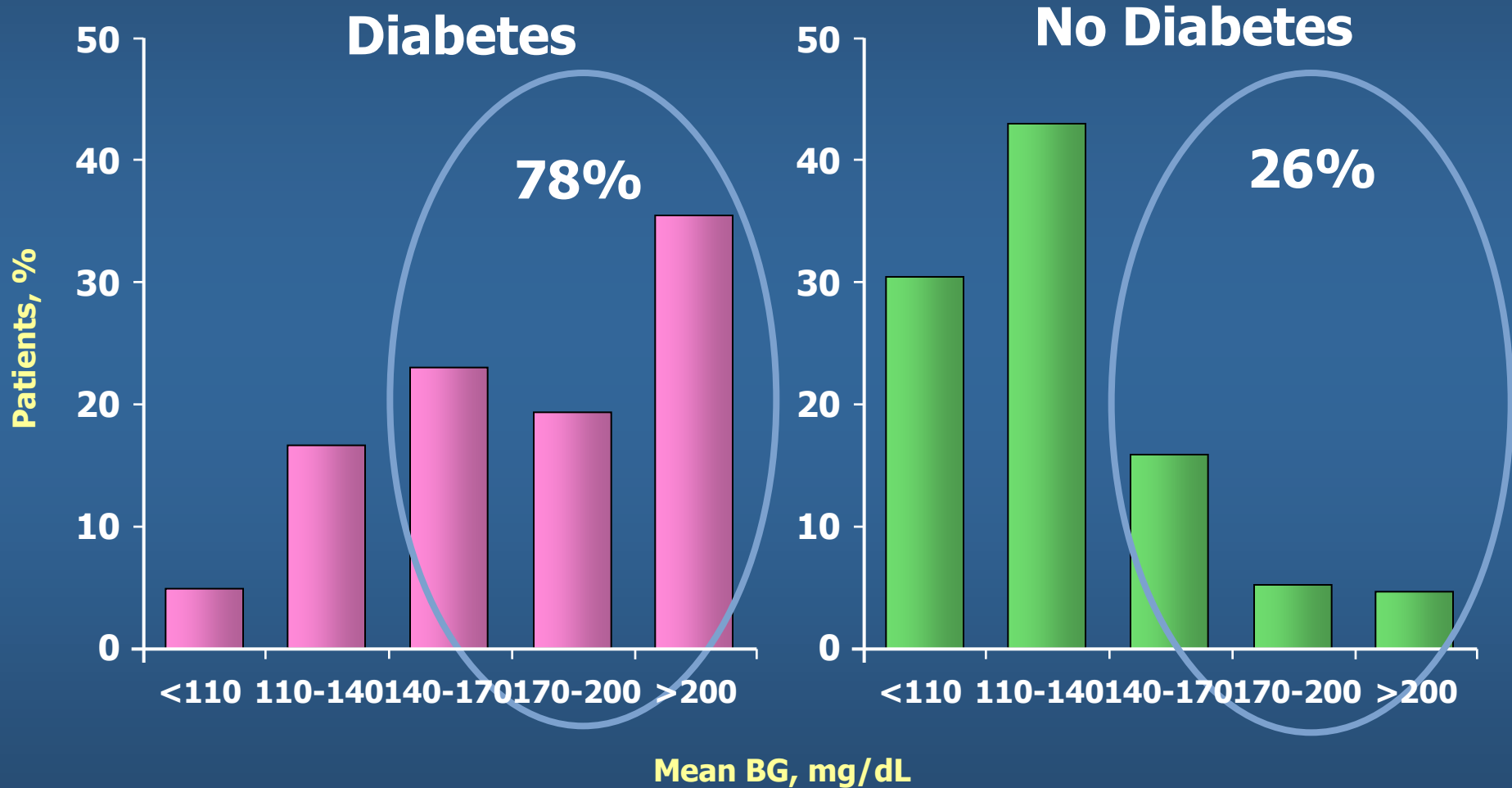
B. Paziente **NOTO e TRATTATO** per diabete:

Grado di compenso: ≤7% buono

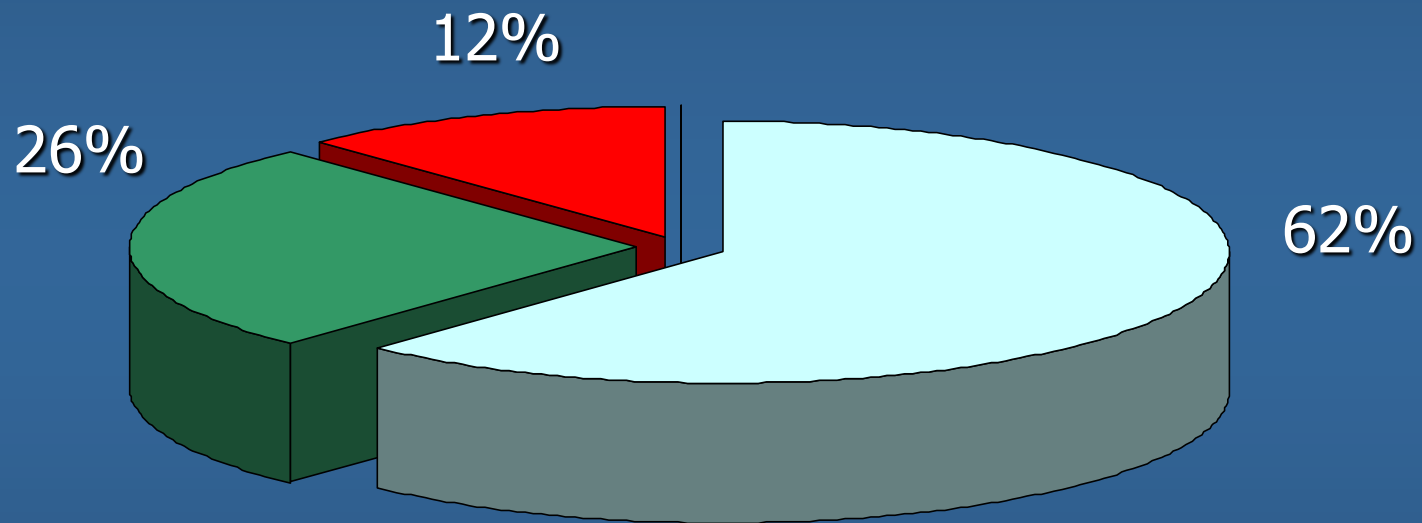
≥8% scadente (??)

Inhospital hyperglycemia is defined as an admission or inhospital BG > greater 140 mg/dl

Hyperglycemia: Scope of the Problem



Hyperglycemia*: A Common Comorbidity in Medical-Surgical Patients in a Community Hospital



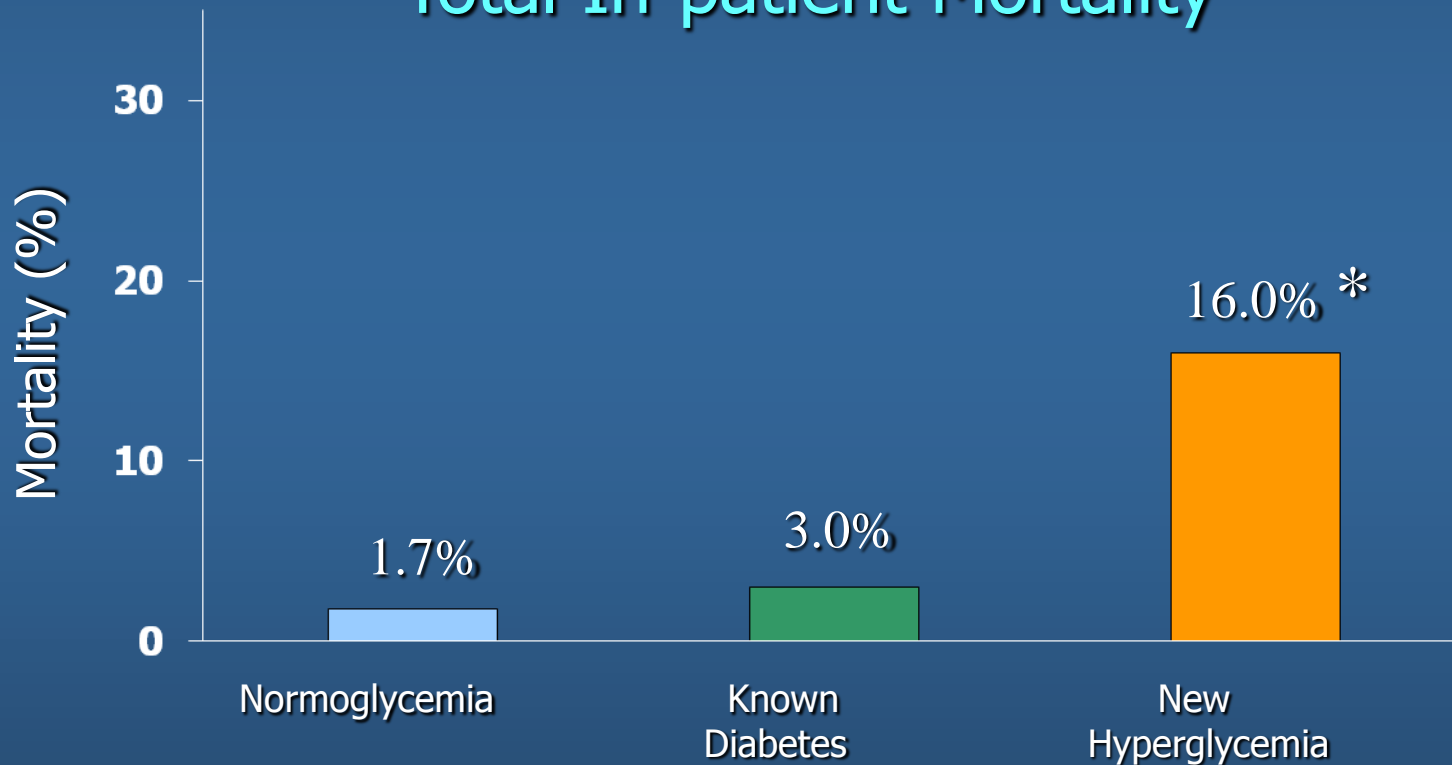
- Normoglycemia
- Known Diabetes
- New Hyperglycemia

n = 2,020

* Hyperglycemia: Fasting BG \geq 126 mg/dl or Random BG \geq 200 mg/dl X 2

Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes

Total In-patient Mortality



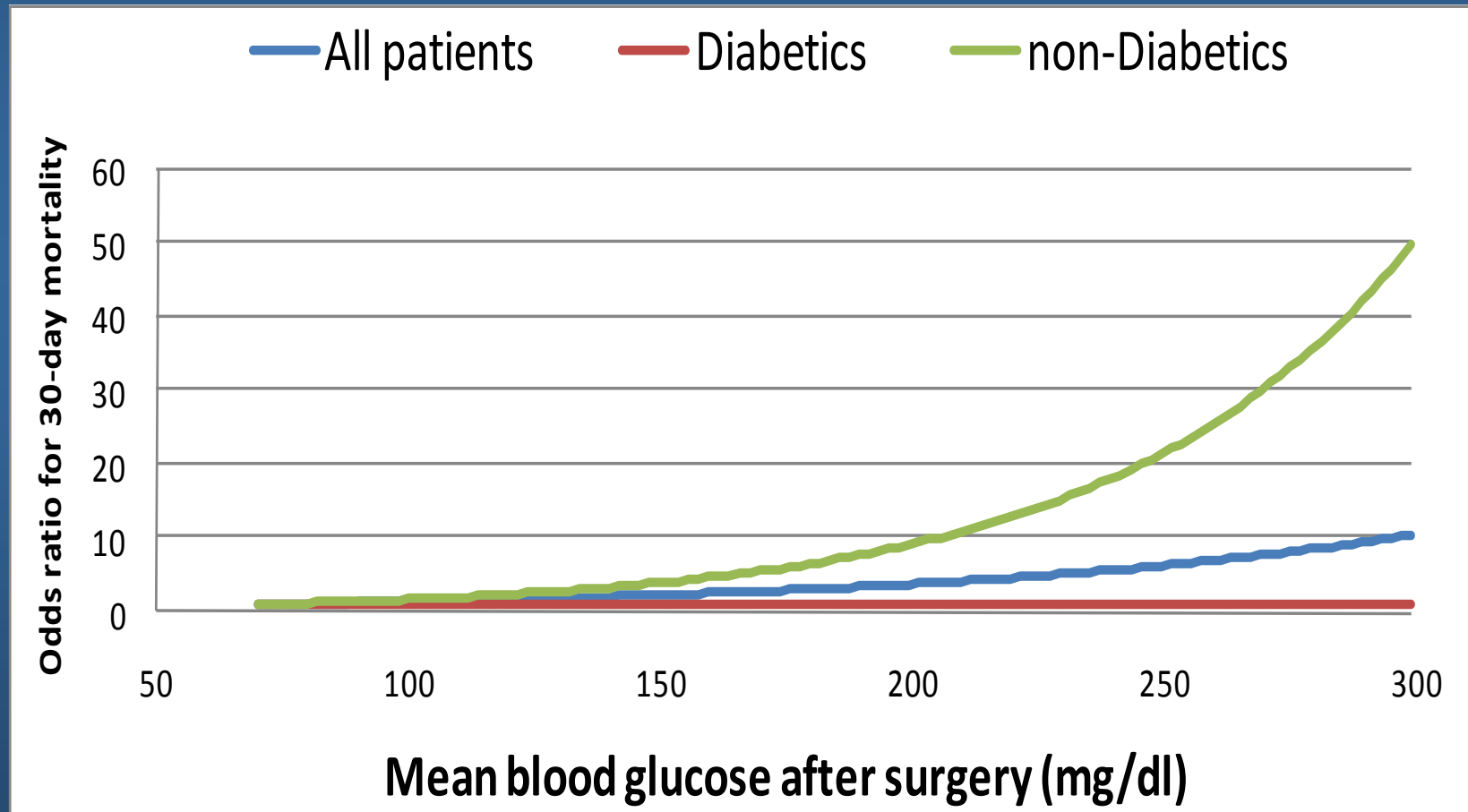
* $P < 0.01$

Umpierrez GE et al, J Clin Endocrinol Metabol 87:978, 2002

Inhospital hyperglycemia is defined as an admission or inhospital BG > 140 mg/dl

Hyperglycemia and mortality

Mean **POSTSURGERY** blood glucose and **ODDS RATIOS** for 30 day mortality in diabetic and non diabetic patients



- **Per ogni paziente deve essere definito un programma di trattamento dell'ipoglicemia.** Tutti gli episodi occorsi durante il ricovero ospedaliero devono essere registrati sulla cartella clinica. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- **Il ricovero non è il momento più idoneo all'impostazione di un programma educativo organico sulla malattia diabetica. Tuttavia,** un intervento educativo su alcuni aspetti essenziali, quali le modalità di iniezione dell'insulina e i principi dell'autocontrollo, deve essere fornito al diabetico prima della dimissione. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- **I pazienti non noti** come diabetici che manifestino iperglicemia in occasione di un ricovero ospedaliero **devono essere avviati a una valutazione presso il servizio diabetologico.** (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

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)
- **Pazienti in situazione non critica**: valori glicemici preprandiali <140 mg/dl, postprandiali <180 mg/dl o valori random <180 mg, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia. Target più stringenti possono essere perseguiti in soggetti clinicamente stabili e in precedente controllo glicemico ottimale. Target meno stringenti possono essere accettati in presenza di severe comorbidità. (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)

Ipoglicemia sintomatica con paziente in stato di incoscienza

Raccomandazione 21

Il paziente con ipoglicemia grave con obnubilamento dello stato di coscienza deve essere trattato con glucosata al 33% e.v. seguita da glucosata al 10% e da somministrazione di bevande zuccherate non appena lo stato di coscienza renda sicura la deglutizione.



- Infusione e.v. in 1-3 min di **50 ml di glucosata al 33%** oppure 80 ml di glucosata al 20%
- Se accesso venoso non prontamente disponibile, somministrare glucagone 1 mg im o sc (siringhe preriempite)

Ipoglicemia sintomatica con paziente vigile

Raccomandazione 22

Il trattamento del paziente con ipoglicemia severa senza segni di obnubilamento dello stato di coscienza si basa sulla “regola del 15”.



Somministra 15
gr di zucchero

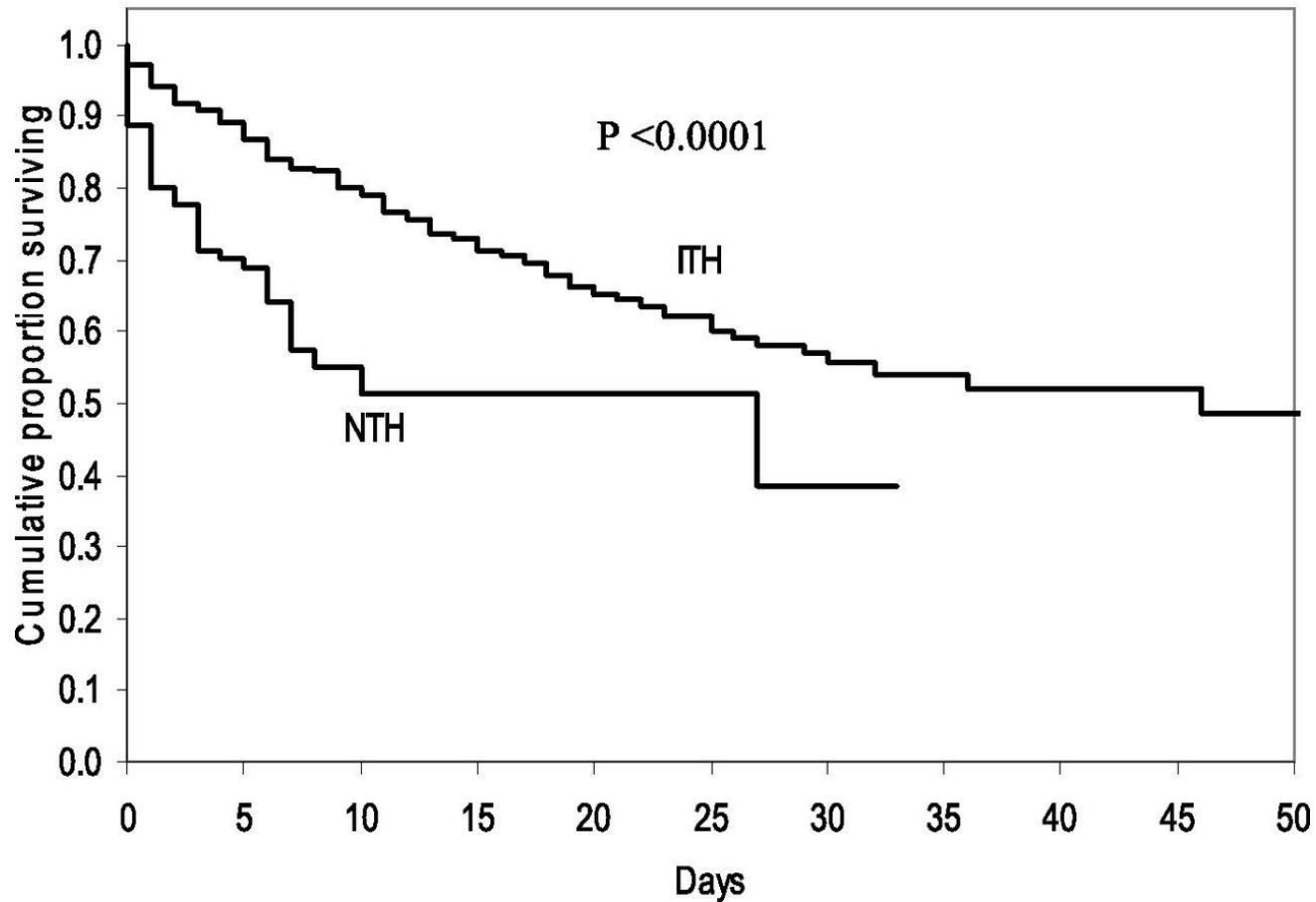
Attendi 15
minuti

Misura la
glicemia



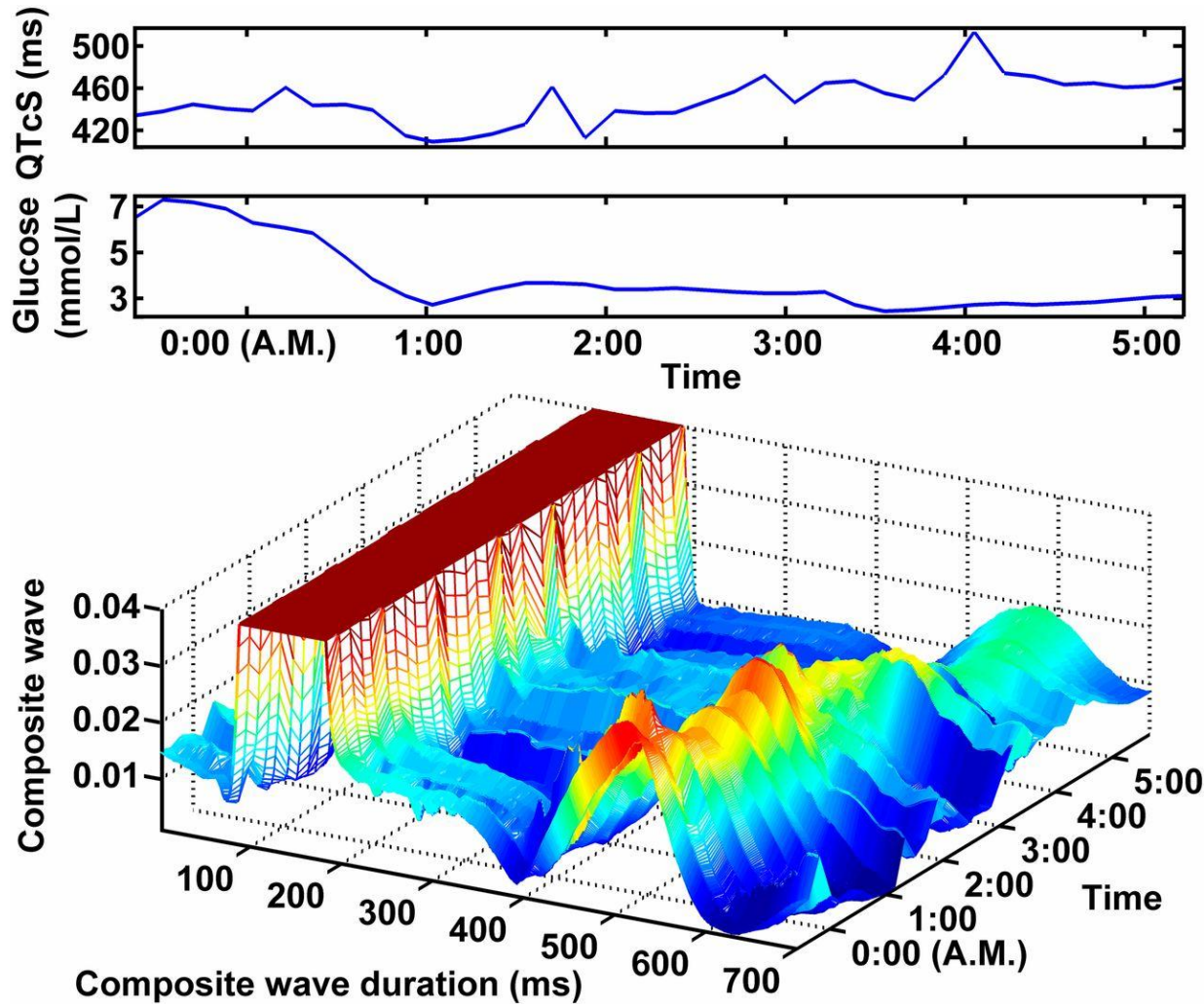
Plot of survival after the first episode of hypoglycemia for the ITH group versus the NTH group.

Survival Time After Hypoglycemia



Garg R et al. Dia Care 2013;36:1107-1110

Abnormal QT prolongation and T-wave morphology during hypoglycemia in a single patient.



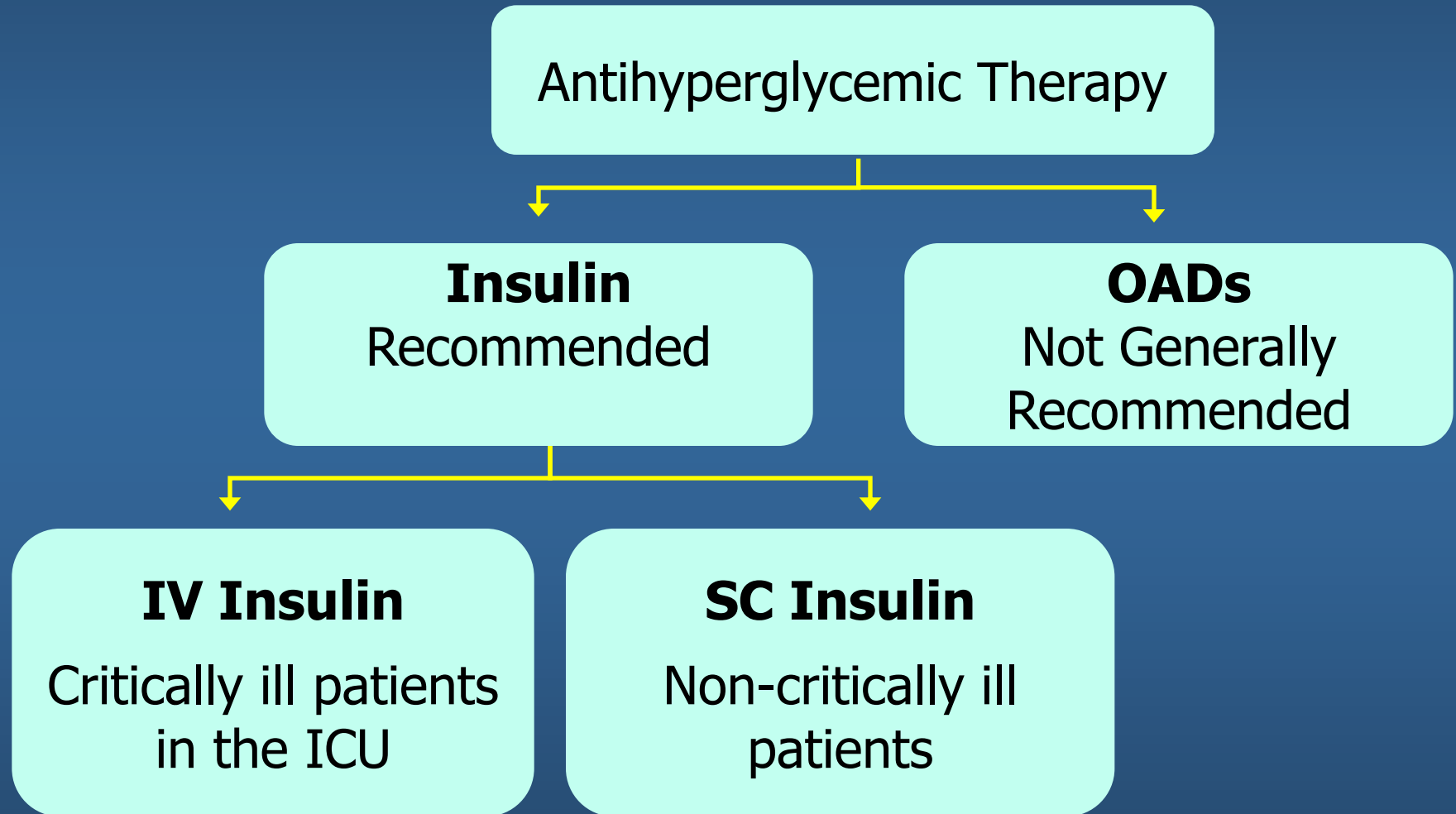
Chow E et al. Diabetes 2014;63:1738-1747

Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ: Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited. Diabetologia. 2009 Jan;52(1):42-5.

Il trattamento

- L'utilizzo dei principali farmaci ipoglicemizzanti orali o iniettivi diversi dall'insulina (secretagoghi, biguanidi, tiazolidinedioni, incretine) 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)

Recommendations for Managing Patients With Diabetes in the Hospital Setting



1. ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. *Diabetes Care*. 2006 & 2009

2. *Diabetes Care*. 2009;31(suppl 1):S1-S110..

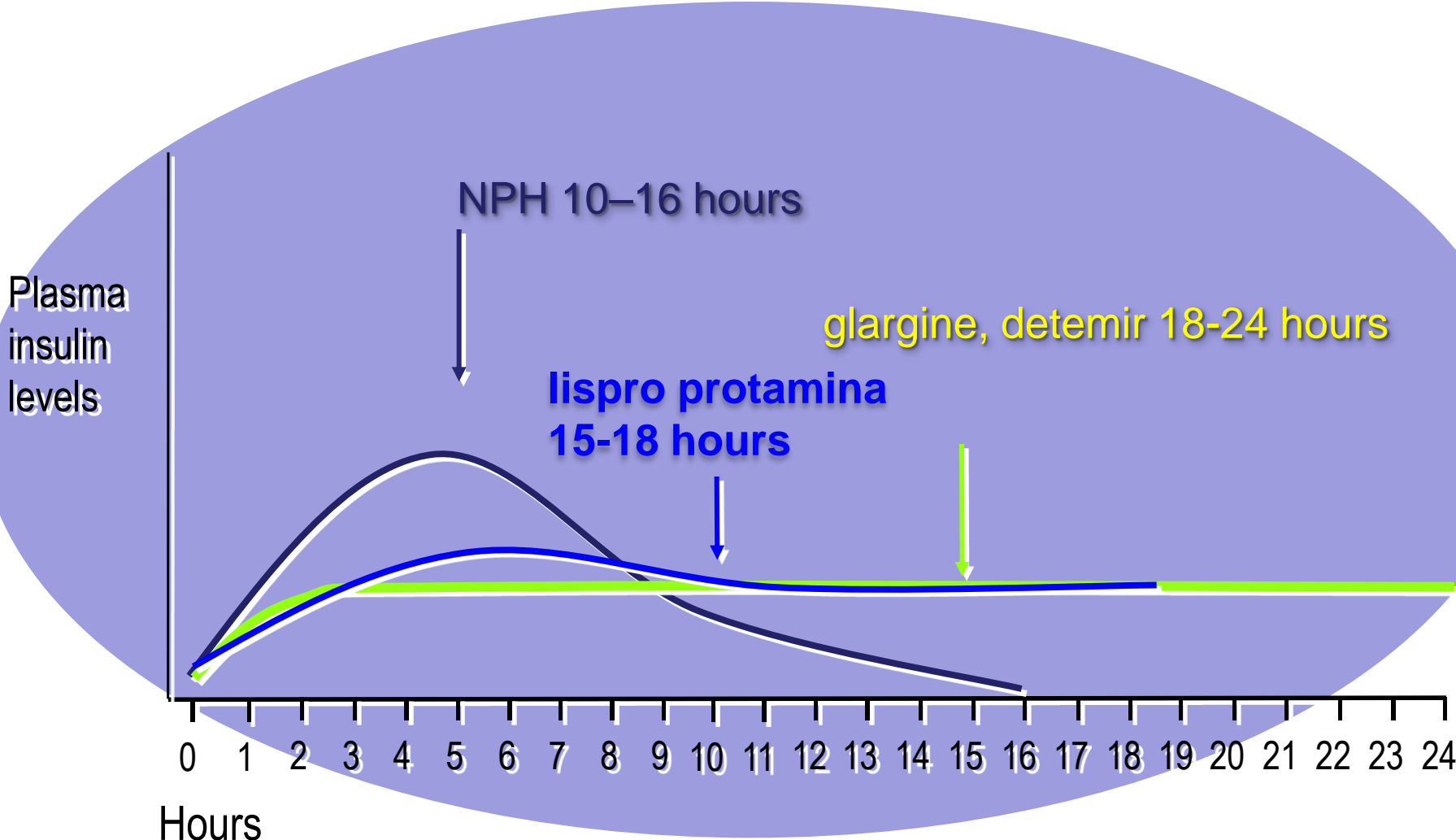
Non-insulin therapies in the hospital?

- Sulfonylureas are a major cause of hypoglycemia
- Metformin contraindicated in setting of decrease renal blood flow and with use of iodinated contrast dye
- Thiazolidinediones associated with edema and CHF
- α glucosidase inhibitors are weak glucose lowering agents
- Pramlintide and GLP1-directed therapies can cause nausea and have a greater effect on postprandial glucose

Il trattamento

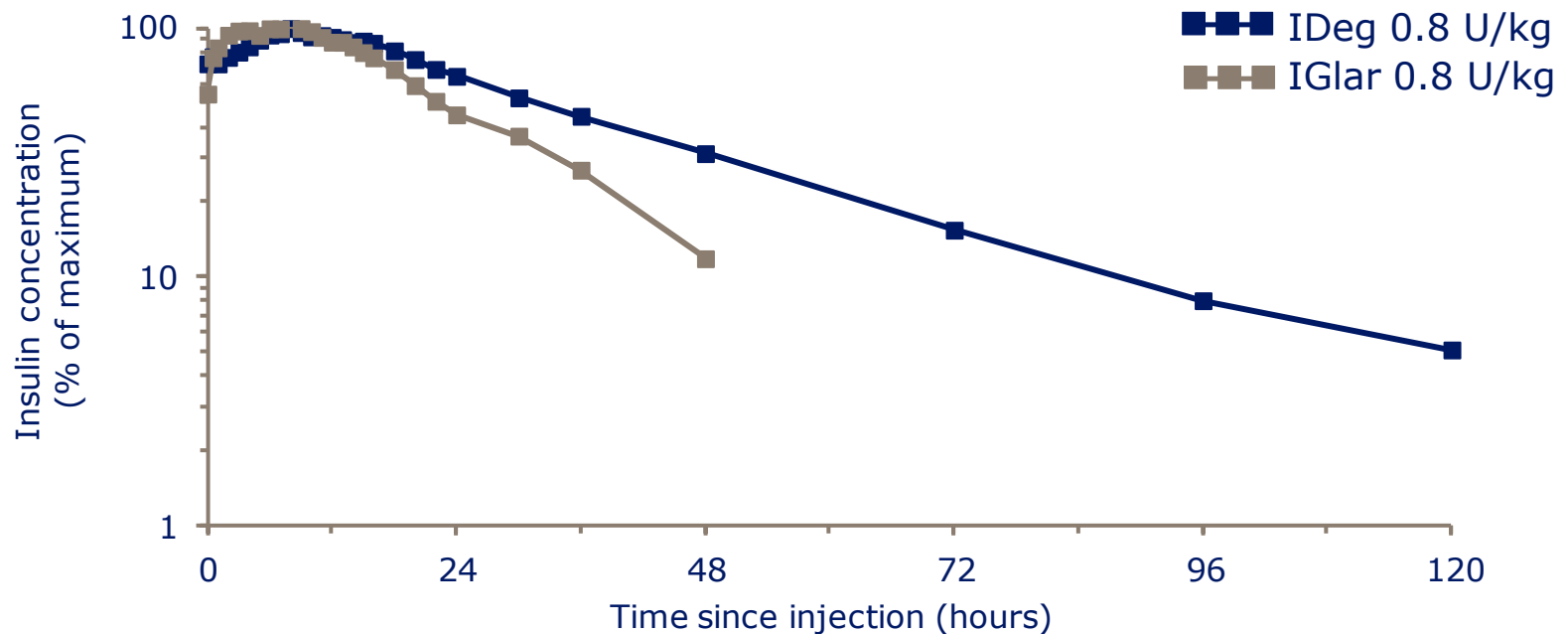
- L'utilizzo dei principali farmaci ipoglicemizzanti orali o iniettivi diversi dall'insulina (secretagoghi, biguanidi, tiazolidinedioni, incretine) presenta notevoli limitazioni in ambito ospedaliero. **La somministrazione di insulina è pertanto la terapia di scelta nel paziente diabetico ospedalizzato non stabilizzato.** (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- **La terapia insulinica per via sottocutanea deve seguire uno schema programmato. Questo schema deve 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)
- L'insulina per via sottocutanea deve essere usata nella maggior parte dei pazienti ospedalizzati in situazioni non critiche, quando non siano presenti indicazioni alla infusione continua endovenosa ... Lo schema insulinico preferibile è il basal-bolus consistente nell'impiego di insulina umana regolare (ormai molto raramente) o di analoghi insulinici rapidi prima dei pasti e di insulina intermedia (NPH ormai molto raramente) o di analogo insulinico basale generalmente bed-time (!?).

Analoghi dell'insulina ad azione basale



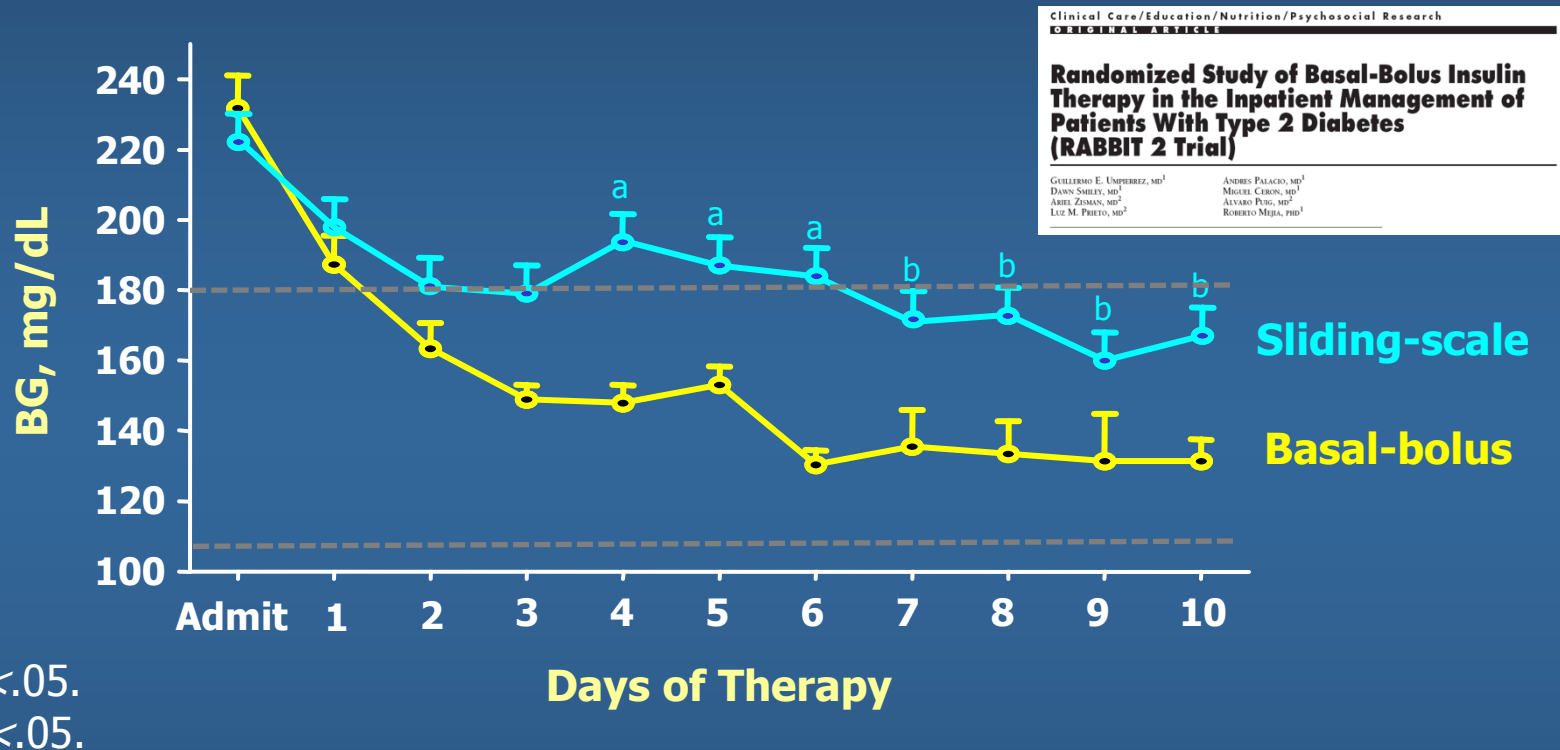
Mayfield JA et al, Amer Fam Phys, 2004
Plank J et.al, Diabetes Care, 2005

Serum concentration and half-life of insulin degludec and insulin glargine



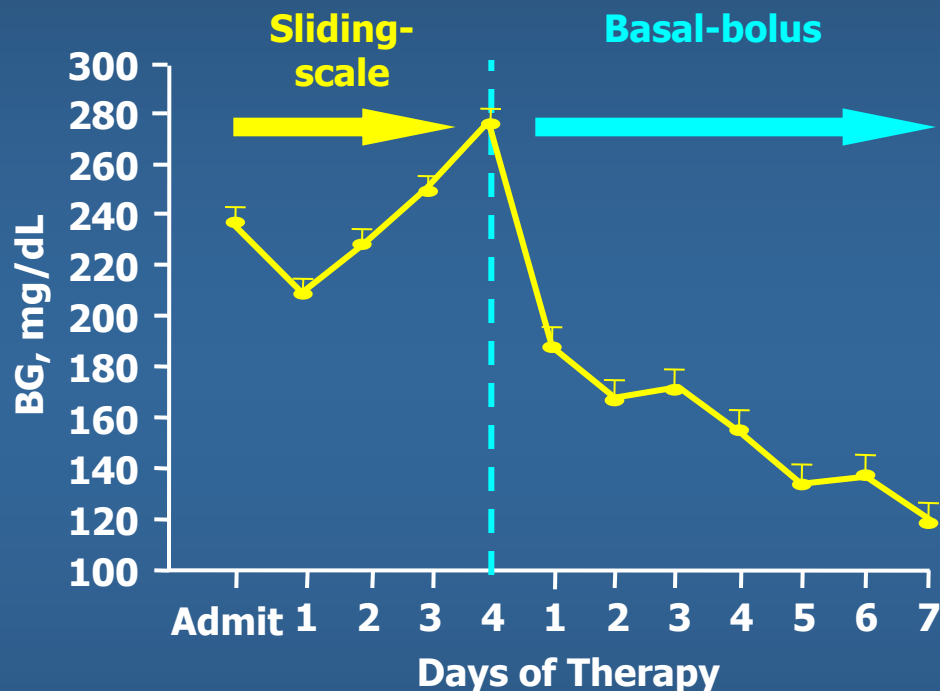
	IDeg			IGlar		
	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg
Half-life (hours)	25.9	27.0	23.9	11.8	14.0	11.9
Mean half-life	25.4			12.5		

Rabbit 2 Trial: Changes in Glucose Levels With Basal-Bolus vs. Sliding Scale Insulin



- Sliding scale regular insulin (SSRI) was given 4 times daily
- Basal-bolus regimen: glargine was given once daily; glulisine was given before meals.
0.4 U/kg/d x BG between 140-200 mg/dL
0.5 U/kg/d x BG between 201-400 mg/dL

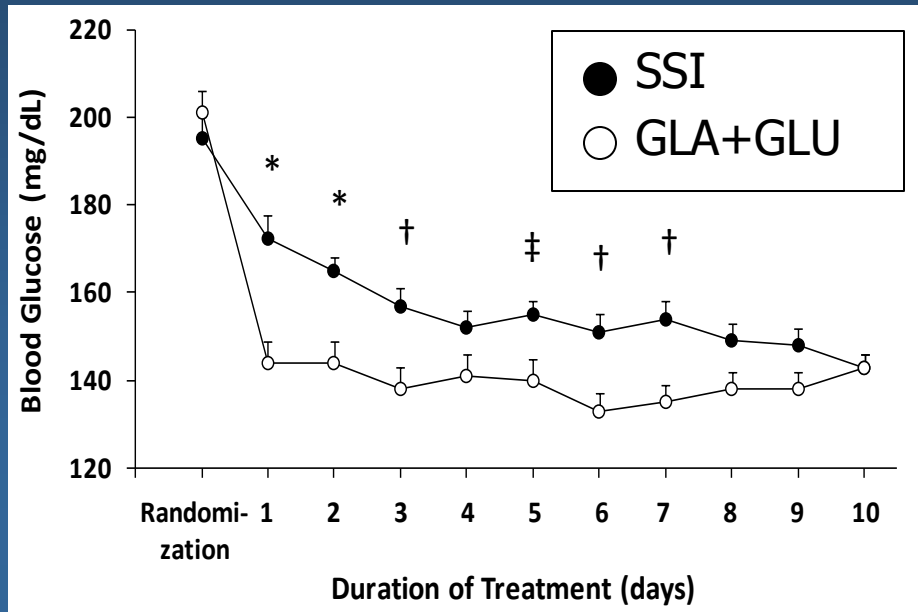
Rabbit 2 Trial: Treatment Success With Basal-Bolus vs. Sliding Scale Insulin



Despite increasing insulin doses, 14% of patients treated with SSI remained with blood glucose 240 mg/dl.

Persistent hyperglycemia (BG > 240 mg/dl) is common (15%) during SSI therapy

Rabbit Surgery Trial: Glucose levels during Basal Bolus and SSI Therapy



* $p < 0.001$

† $p: 0.01$

‡ $p: 0.02$

Umpierrez GE: Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011;34(2):256-61

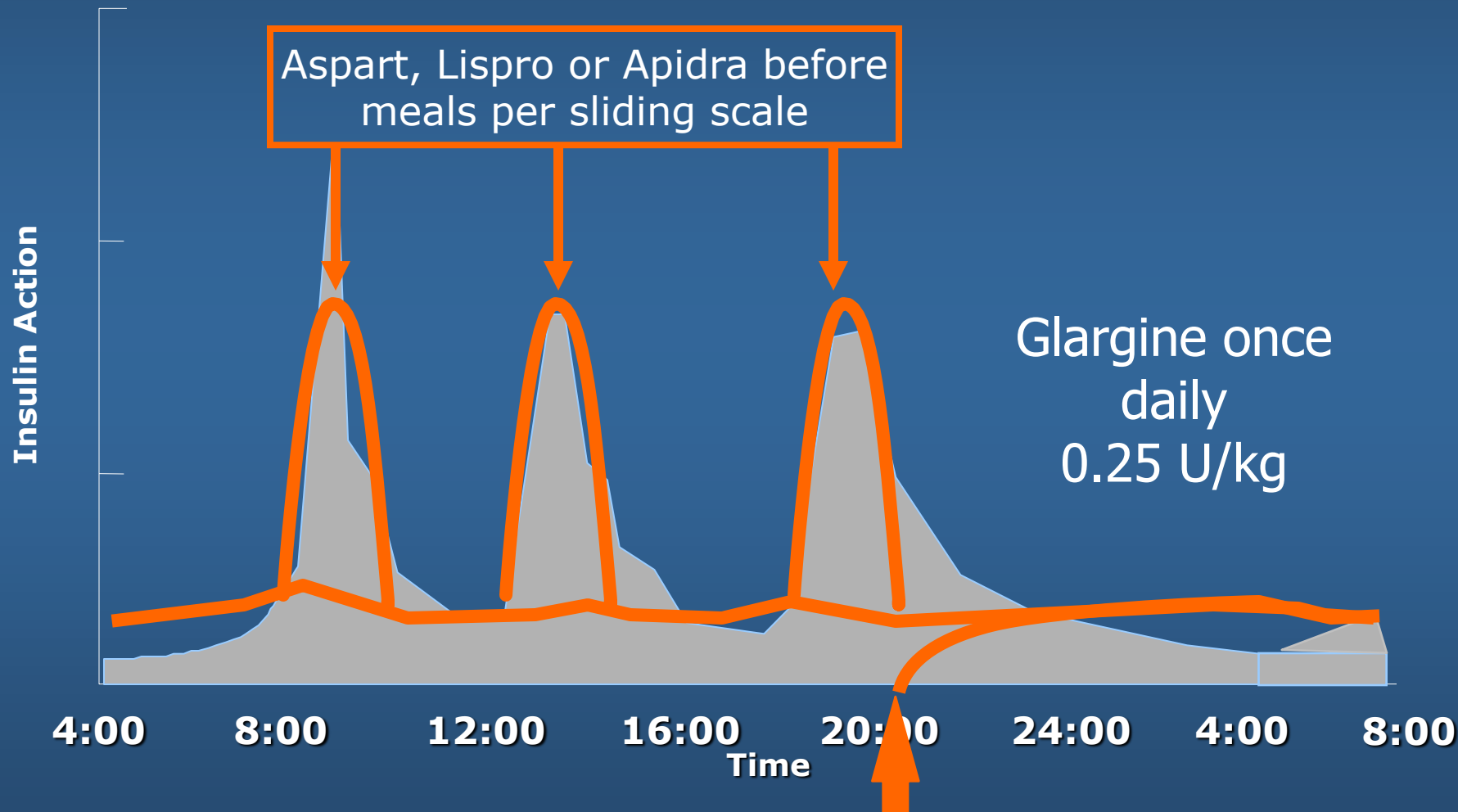
CONCLUSIONS: Basal-bolus treatment with glargine once daily plus glulisine before meals improved glycemic control and reduced hospital complications compared with SSI in general surgery patients. Our study indicates that a basal-bolus insulin regimen is preferred over SSI in the hospital management of general surgery patients with type 2 diabetes.

Nella maggior parte dei pazienti diabetici, una corretta terapia insulinica richiede **il ricorso a schemi programmati**, frequentemente aggiornati sulla base del monitoraggio glicemico, con controlli pre e postprandiali. A questo programma di base deve aggiungersi **un algoritmo di correzione che tenga conto del valore glicemico misurato**, utile sia per evitare eccessive escursioni glicemiche sia per guidare la modificazione dello schema nei giorni successivi

Basal Bolus Insulin Regimen in T2DM: Summary

- D/C oral antidiabetic drugs on admission
- Starting total daily dose (TDD):
 - 0.3 U/kg/d in elderly and renal failure (lean?)
 - 0.4 U/kg/d x BG between 140-200 mg/dL
 - ➔ **▪ 0.5 U/kg/d x BG between 201-400 mg/dL**
- Half of TDD as insulin glargine and half as rapid-acting insulin (lispro, aspart, glulisine)
- Decrease outpatient insulin dose by 20-25%

Basal-bolus Insulin Regimen



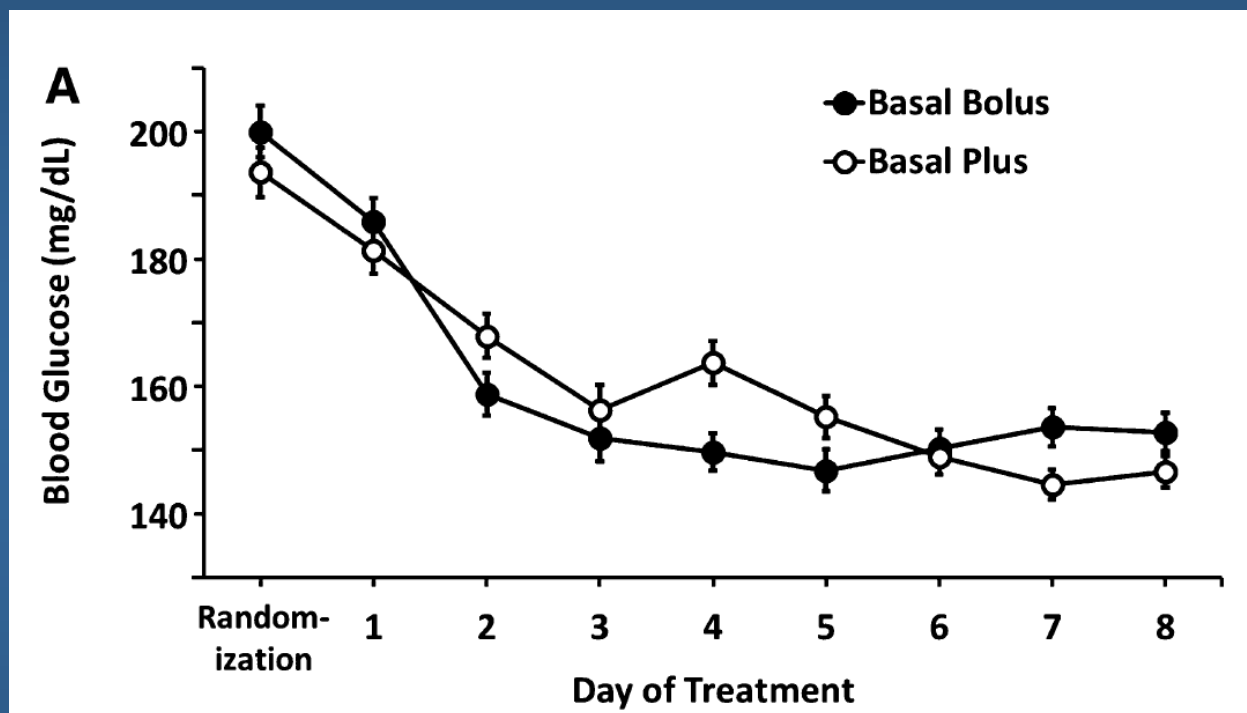
3. Protocolli per l'attuazione dello schema programmato (*basal-bolus*)

Step 1	Pesare il pz	Kg ...
Step 2	Calcolare la dose totale giornaliera iniziale di insulina necessaria	Kg x 0.3 *
Step 3	Calcolare la dose di insulina basale (da somministrare come analogo basale) e la dose di insulina prandiale (da somministrare come analogo rapido)	50% basale 50% prandiale
Step 4	Calcolare la dose di insulina prandiale da somministrare a ciascuno dei tre pasti	33% a colazione 33% a pranzo 33% a cena

* Il range va da 0.2 Unità pro Kg/die per pz. a bassa insulinoresistenza (sottopeso, anziani, insuff renale o epatica ...) a 0.5 Unità pro Kg/die per pz ad elevata insulinoresistenza (obesità, terapia steroidea, infezione in atto ...)

Basal Bolus o Basal Plus?

Umpierrez GE: Randomized study comparing a Basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(8):2169-74.



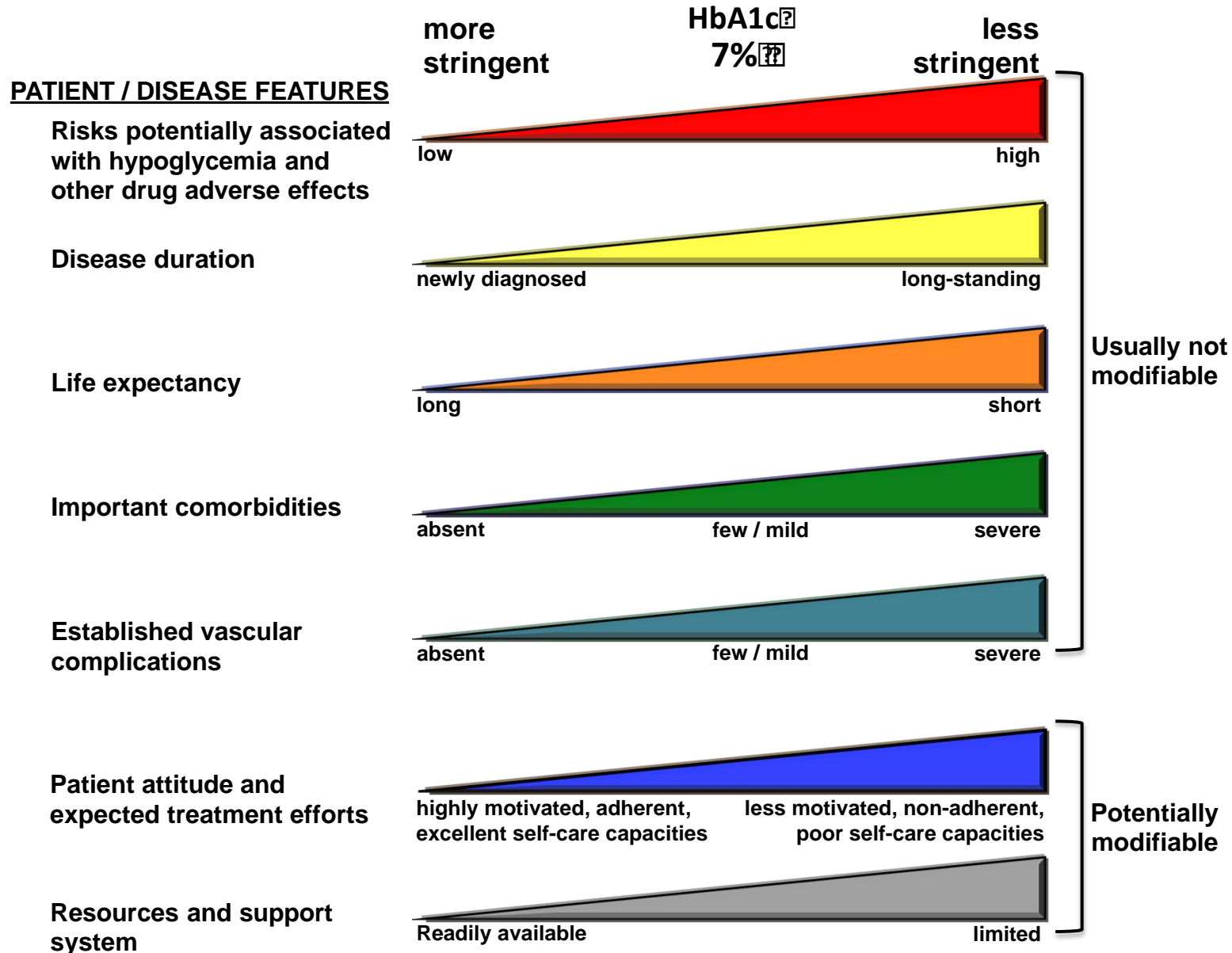
The use of a basal plus regimen with glargine once daily plus corrective doses with glulisine insulin before meals resulted in glycemic control similar to a standard basal-bolus regimen. The basal plus approach is an effective alternative to the use of a basal-bolus regimen in general medical and surgical patients with T2D

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

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

Inzucchi SE, Bergenstal RB, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E,
Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR

Approach to the management of hyperglycemia



Basal Insulin

(usually with metformin +/- other non-insulin agent)

- **Start:** 10U/day or 0.1-0.2 U/kg/day
- **Adjust:** 10-15% or 2-4 U once-twice weekly to reach FBG target.
- **For hypo:** Determine & address cause; ↓ dose by 4 units or 10-20%.

If not controlled after FBG target is reached (or if dose > 0.5 U/kg/day), treat PPG excursions with meal-time insulin. (Consider initial GLP-1-RA trial.)

Add 1 rapid insulin* injections before largest meal

- **Start:** 4U, 0.1 U/kg, or 10% basal dose. If A1c<8%, consider ↓ basal by same amount.
- **Adjust:** ↑ dose by 1-2 U or 10-15% once-twice weekly until SMBG target reached.
- **For hypo:** Determine and address cause; ↓ corresponding dose by 2-4 U or 10-20%.

If not controlled, consider basal-bolus.☐

Add ≥2 rapid insulin* injections before meals ('basal-bolus'†)

- **Start:** 4U, 0.1 U/kg, or 10% basal dose/meal. †☐ If A1c<8%, consider ↓ basal by same amount.
- **Adjust:** ↑ dose by 1-2 U or 10-15% once-twice weekly to achieve SMBG target.
- **For hypo:** Determine and address cause; ↓ corresponding dose by 2-4 U or 10-20%.

Change to premixed insulin* twice daily

- **Start:** Divide current basal dose into 2/3 AM, 1/3 PM or 1/2 AM, 1/2 PM.
- **Adjust:** ↑ dose by 1-2 U or 10-15% once-twice weekly until SMBG target reached.
- **For hypo:** Determine and address cause; ↓ corresponding dose by 2-4 U or 10-20%.

If not controlled, consider basal-bolus.☐

**E il paziente in terapia con
steroidi?**

Il trattamento

- L'utilizzo dei principali farmaci ipoglicemizzanti orali o iniettivi diversi dall'insulina (secretagoghi, biguanidi, tiazolidinedioni, incretine) 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 deve 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)
- **In tutti i pazienti non noti come diabetici sottoposti a trattamenti che comportano un rischio elevato di iperglicemia (corticosteroidi ad alte dosi, nutrizione enterale o parenterale, farmaci come octreotide o immunosoppressori) deve essere praticato il monitoraggio glicemico, prevedendo l'eventuale somministrazione di dosi correttive di insulina.** In caso di iperglicemia persistente, si può rendere necessaria l'impostazione di una **terapia insulinica basal-bolus (???)**, con gli stessi obiettivi glicemici utilizzati nei pazienti con diabete noto. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Steroid-associated diabetes risk

Authors	Journal	Year	OR	95%CI
Gulliford et al.	Diabetes Care 29: 2728-2729	2006	1.36	1.10-1.69
Blackburn et al.	J Gen Intern Med 17: 717-720	2002	2.31	2.11-2.54
Gurwitz et al.	Arch Intern Med 154: 97-101	1994	1.36	1.10-1.69
Gurwitz et al.	Arch Intern Med 154: 97-101	1994	5.82	2.74-12.35

Treating glucocorticoid-induced diabetes: Things to keep in mind

Glucocorticoids cause hunger, weight gain, and edema

Oral glucocorticoids are often given in the morning to mimic the diurnal rhythm of cortisol

Glucocorticoids given in the morning affect plasma glucose levels later in the day rather than fasting plasma glucose

Higher glucocorticoid doses or twice-daily dosing can also increase fasting plasma glucose levels

Chronic glucocorticoid administration is often followed by a taper

How to start insulin treatment ?

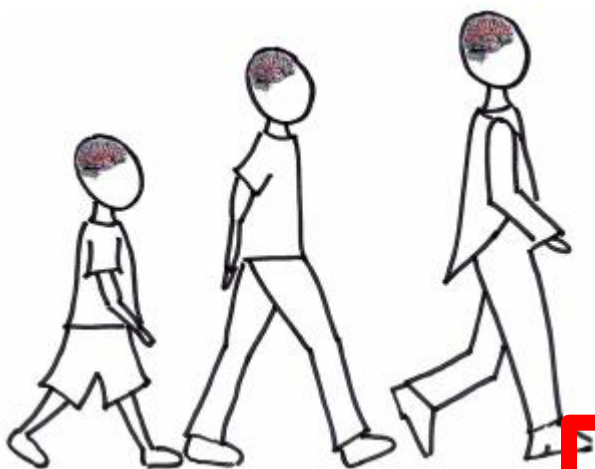
- On the basis of patient's weight, a starting total daily dose of **0.15 to 0.3 U/kg** is reasonable
- If fasting glucose levels are not elevated, then preprandial insulin **short-acting analogues**, such as lispro, are recommended or a premixed combination of an intermediate-acting plus a fast- or short-acting insulin can be given once a day before breakfast, or even before lunch if the glucose levels start to rise only after lunch
- If both the fasting and the postprandial glucose levels are elevated, regimens similar to those for type 1 or insulin-requiring type 2 diabetes can be used, except that the ratios of the doses are titrated more toward covering **postprandial** than fasting hyperglycemia

How to increase insulin dose ?

- Increase the short- or fast-acting insulins and the morning intermediate-acting insulin by **at least 10% to 20%** as soon as an elevation in glucose is detected
- Long-acting insulin or nighttime intermediate-acting insulin should be increased if fasting glucose levels are affected
- Insulin requirements can double depending on the glucocorticoid dose
- In patients with type 1 diabetes who were given prednisone 60 mg orally for 3 days, mean blood glucose levels increased from a baseline of 110 mg/dL at baseline to 149 mg/dL on the days on prednisone.⁶ The average blood glucose level remained elevated at 141 mg/dL on the day after the last dose of prednisone. The insulin dose increased by 31% to 102% (mean 69%).

E il paziente anziano ?

LA NUOVA DEFINIZIONE DELLE CLASSI DI ETÀ



0-10

- Bambini

11-20

- Adolescenti

21-25

- Giovani

26-35

- Giovani adulti

36-54

- Adulti

55-64

- Tardo adulti

65-74

- Giovani anziani

75-84

- Anziani

85 e più

- Grandi anziani

Iperglicemia e anziano fragile

- Nell'anziano l'iperglicemia peggiora la prognosi come nel paziente giovane
- Ruolo dell'iperglicemia da stress vs paziente con diabete??
- Il rischio di iperglicemia prolungata è correlato nel paziente anziano ad un maggior rischio di disabilità.

Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction
Implications for Patients With and Without Recognized Diabetes
Circulation. 2005;111:3078-3086

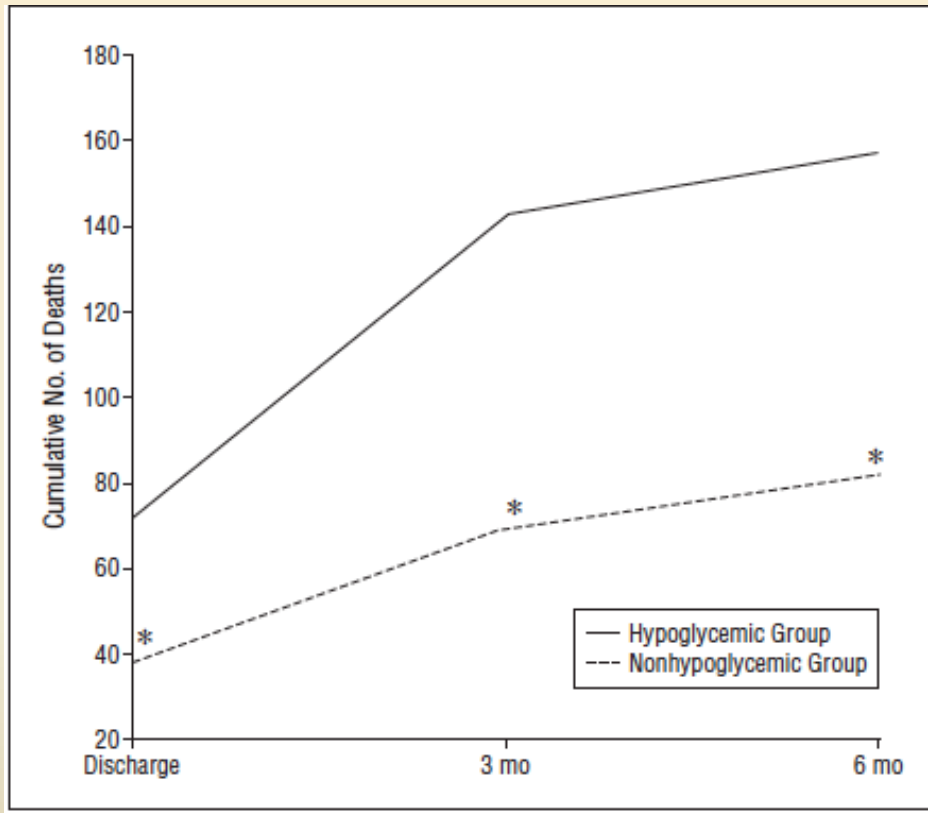
The Influence of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Immediate and 3-Month Morbidity and Mortality After Acute Stroke
Arch Neurol. 1990;47(11):1174-1177.

Fasting hyperglycemia upon hospital admission is associated with higher pneumonia complication rates among the elderly
International Archives of Medicine 2010, 3:16

Cortical Function in Elderly Non-Insulin Dependent Diabetic Patients
Behavioral and Electrophysiologic Studies
Arch Intern Med. 1988;148(11):2369-2372.

Ipoglicemia e anziano

Hypoglycemia as a Predictor of Mortality in Hospitalized Elderly Patients

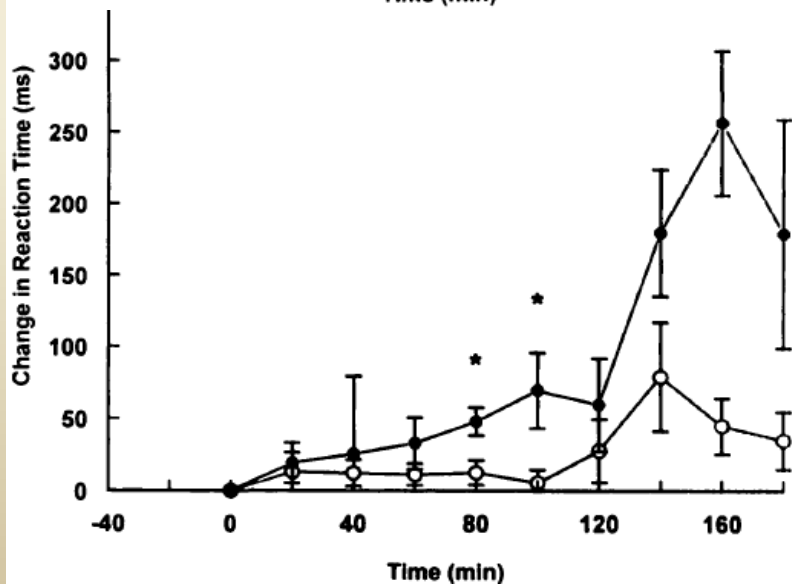
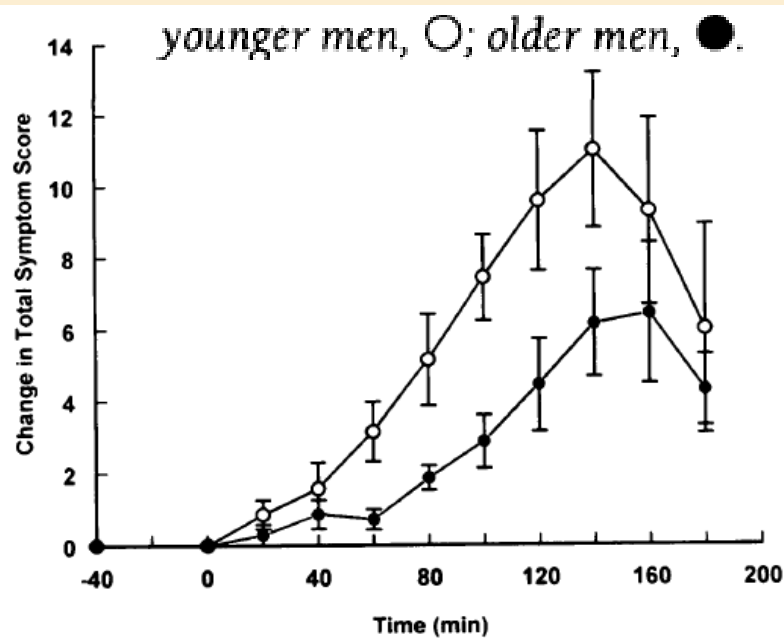


- Nel paziente anziano l' ipoglicemia si associa ad un' aumentata mortalità a 3 e 6 mesi
- Causa di incrementata mortalità o solo marker?
- Nel paziente anziano fragile l' ipoglicemia è un fattore di aumentata fragilità.

Arch Intern Med. 2003;163:1825-1829

Ipoglicemia e anziano...

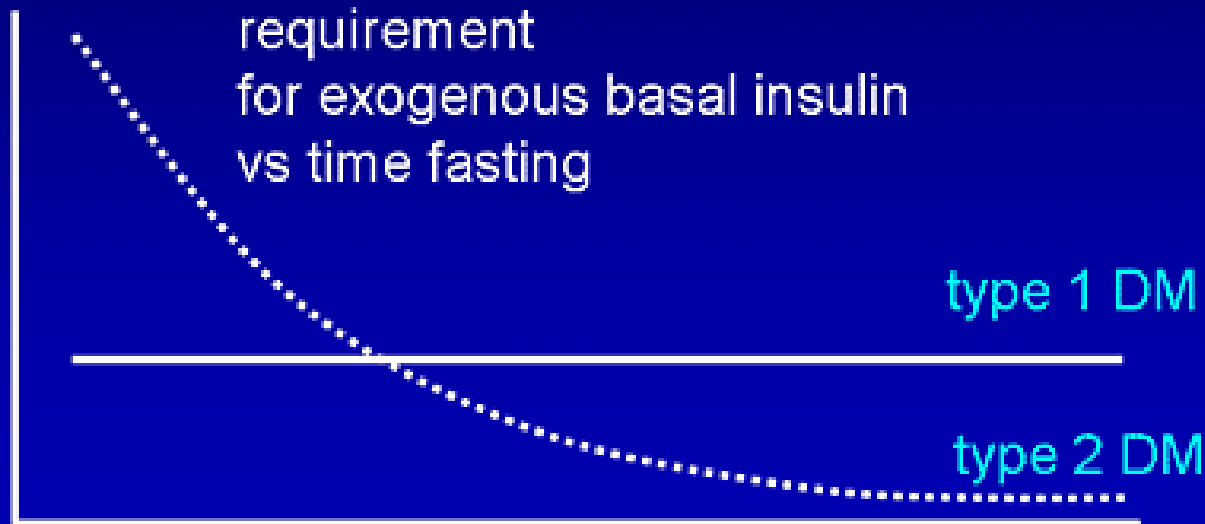
paucisintomatica e difficile da riconoscere



- Risposta neuromonale è ridotta
- L'anziano presenta meno sintomi ma ha un maggior ritardo nel tempo di reazione
- L'anziano "si accorge" tardivamente dell'ipoglicemia e sviluppa quadri più gravi

Remember: the dead in bed syndrome

**Requirement for Exogenous Insulin
During Prolonged Fasting
May Disappear in Type 2 DM,
But Even During Prolonged Fasting
it Is Absolute in Type 1 DM**



Il controllo metabolico intensivo, ma tardivo, determina una prognosi clinica negativa

	Duration of illness	Patients	Follow-up	Death from any cause (n pts)			Major CV events (n pts)		
				Intens.	Stand.	HR	Intens.	Stand.	HR
ACCORD	10 yrs	Intensive tt 5128 Standard tt 5123	3.5 yrs	257	203	1.22 95%CI 1.01-1.46 p=0.04	352	371	0.90 95%CI 0.78-1.04 p=0.16 (NS)
VADT	11.5 yrs	Intensive tt 892 Standard tt 899	5.6 yrs	102	95	1.07 95%CI 0.81-1.42 p=0.62 (NS)	235	264	0.88 95%CI 0.74-1.05 p=0.14 (NS)
ADVANCE	8 yrs	Intensive tt 4828 Standard tt 4741	5.0 yrs	498	533	0.93 95%CI 0.83-1.06 p=0.28 (NS)	557	590	0.94 95%CI 0.84-1.06 p=0.32 (NS)

The ACCORD Study Group. N Engl J Med. 2008;358:2545-59.
 VADT Duckworth W, et al. N Engl J Med. 2009;360(2):129-39.
 ADVANCE Patel A, et al. N Engl J Med 2008 Jun 12;358(24):2560-72



ALGORITMO F

Flowchart F0

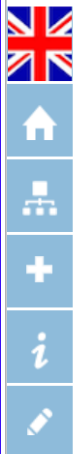
Parametri per l'inquadramento/caratterizzazione del paziente con diabete di tipo 2, anziano fragile

Criteri di fragilità

- Ospite di casa di riposo/RSA
- Decadimento cognitivo
- Importante impedimento funzionale arti inferiori
- Allettamento
- Storia di comorbidità invalidanti

Obiettivi terapeutici

- HbA_{1c}: >7,6 e <8,5% (>60 e <69 mmol/mol)
- Glicemia a digiuno: >136 e <162 mg/dl (>7,5 e <9 mmol/l)



Note esplicative:

La fragilità è una sindrome multidimensionale derivante dall'interazione complessa fra variabili sociali, biologiche e psicologiche, predisponente ad una maggiore vulnerabilità, al declino funzionale, a cadute, ospedalizzazione e morte.
Gli obiettivi glicemici proposti vanno perseguiti in sicurezza, limitando il rischio di ipoglicemia.
La connotazione dell'iperglicemia all'automonitoraggio (a digiuno o post-prandiale) perde gran parte del suo significato negli step terapeutici in questa tipologia di pazienti.
Per una scelta corretta di farmaci e dosaggi, la VFG (MDRD o CKD-EPI) deve essere valutata al momento della diagnosi, all'avvio del trattamento, a ciascuna variazione terapeutica, nonché periodicamente.
La glibenclamide è controindicata nel paziente anziano fragile.
Il Pioglitazonetrova difficile collocazione in questi pazienti per il rischio di ritenzione idrica e scompenso cardiaco, di osteoporosi e per la non infrequente coesistenza di maculopatia.
La repaglinide non è raccomandata (secondo la stessa scheda tecnica) per i pazienti >75 anni.
Gli agonisti/analoghi del GLP-1 non hanno, al momento, indicazione per i pazienti >75 anni e non sono sicuramente adatti per il paziente fragile di età <75 anni.

Key point

- ✓ Secondo le linee-guida disponibili il trattamento di scelta nel paziente diabetico ospedalizzato per patologia acuta è il **trattamento insulinico con schema basal-bolus**. Questo garantisce una maggiore flessibilità nel trattamento, una più rapida correzione delle glicemie e non ha controindicazioni reali. (*SID-AMD. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010; p. 116-117.*)
- ✓ L'obiettivo glicemico a breve termine per un paziente anziano con comorbidità è quello di ottenere **glicemie < 200 mg/dL piuttosto che il 180 mg/dL** desiderabile nei diabetici ospedalizzati in generale. (*Hyperglycemia guidelines in hospitalized patients. Umpierrez GE et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:16-38.*) Anche a lungo termine il **target deve essere meno stretto con HbA_{1c} di 7-8%, evitando le ipoglicemie.**

E il paziente critico ?

- **In pazienti critici** e/o che non si alimentano per os, nel periodo perioperatorio e in situazioni di grave instabilità metabolica, **la terapia insulinica deve essere effettuata in infusione venosa continua, applicando algoritmi** basati su frequenti controlli dei valori glicemici e validati nel contesto di applicazione. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- I pazienti non critici, esperti nell'autosomministrazione di insulina e nell'autocontrollo glicemico, possono essere autorizzati a proseguire l'autogestione anche durante il ricovero, concordandone le modalità con l'équipe curante. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- Nei pazienti già in trattamento con microinfusore (CSII) può essere utile proseguire tale modalità di somministrazione della terapia anche durante il ricovero ospedaliero, purché ne sia possibile la corretta gestione nella specifica situazione clinica. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Gestione dell'iperglicemia nel paziente critico

Raccomandazione 14

L'algoritmo di infusione endovenosa d'insulina per le emergenze iperglicemiche nel paziente critico deve essere gestito prevalentemente dal personale infermieristico, su indicazione e supervisione del medico.

Raccomandazione 15

Sono fondamentali coinvolgimento e motivazione degli infermieri di reparto in un programma formativo che consenta una gestione autonoma e responsabile dei protocolli.

Protocollo GIK: esperienza dell' Emilia Romagna

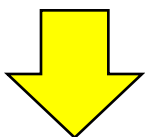
Tabella 4 - Protocollo GIK intensivo a due vie

		1 ^a via e.v.: pompa-siringa contenente insulina rapida 50UI/50ml di fisiologica	Monitoraggio infermieristico:	2 ^a via e.v.: sacca 500ml di glucosata al 5% con potassio cloruro 0.3% (20mmol) in pompa
Se la glicemia è	>500	Impostare la velocità di infusione della insulina a 5 ml/ora	Controllare la glicemia dopo 3 ore	Niente glucosata (rubinetto chiuso)
Se la glicemia è compresa	tra 400 e 500	Impostare la velocità di infusione della insulina a 4 ml/ora	Controllare la glicemia dopo 3 ore	Niente glucosata (rubinetto chiuso)
Se la glicemia è compresa	tra 300 e 400	Impostare la velocità di infusione della insulina a 3 ml/ora	Controllare la glicemia dopo 2 ore	Niente glucosata (rubinetto chiuso)
Se la glicemia è compresa	tra 250 e 300	Impostare la velocità di infusione della insulina a 2 ml/ora	Controllare la glicemia dopo 2 ore	Dare anche glucosata alla velocità di 30 ml/ora
Se la glicemia è compresa	tra 150 e 250	Impostare la velocità di infusione della insulina a 1 ml/ora	Controllare la glicemia dopo 2 ore	Dare anche glucosata alla velocità di 30 ml/ora
Se la glicemia è compresa	tra 110 e 150	Impostare la velocità di infusione della insulina a 0,5 ml/ora	Controllare la glicemia dopo 1 ora	Dare anche glucosata alla velocità di 60 ml/ora
Se la glicemia è compresa	<110	STOP INSULINA	Controllare la glicemia dopo 1 ora	Dare anche glucosata alla velocità di 60 ml/ora

Uso in infusione endovenosa

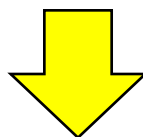
(Position Statement SID-AMD-SIEPD)

Aspart



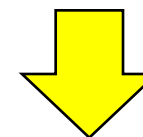
può essere somministrato per via endovenosa.
Da 0.05 U/ml a 1.0 U/ml in soluzioni di 0.9% di cloruro di sodio, 5% di destrosio o 10% di destrosio con 40 mmol/l di cloruro di potassio nelle sacche in polipropilene sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore

Lispro



L' iniezione endovenosa di insulina lispro deve essere effettuata seguendo la normale pratica clinica (es. bolo o dispositivo per infusione).
Frequente monitoraggio dei livelli di glicemia.
Da 0,1 U/ml a 1,0 U/ml in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5% è stabile a temperatura ambiente per 48 ore

Glulisina



può essere somministrata per via endovenosa.
Non deve essere miscelata con soluzione glucosata 5% o soluzione di Ringer. L'uso di altre soluzioni non è stato studiato.
1 Unità/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore

“In insulin there is glory enough for all”



Dr. Lewellys Franklin Barker
Toronto's 1923 Nobel Prize dinner

Barriers Current Practice

Past

- Historically little attention paid to glucose control
 - Lack of benchmarks, guidelines, & evidence
- Sliding scale insulin protocols
 - Glucose control started at >200 mg/dl
 - Minimal insulin used
 - Insulin drips rare
 - Fear of hypoglycemia

TGC-Barriers to Protocol and to Achieving Target

Nurse

Doctor

1. Fear Hypoglycemia
2. Lack of Value TGC
3. Nurse Avoids Drip
4. Reluctant to call MD
5. Does Not Follow Protocol

1. Fear Hypoglycemia
2. Personal Beliefs
3. Different Clinical Triggers
4. Lack of time/ too busy
5. Don't know about protocol

1. Delay in receiving drip
2. Lack of real time value
3. Reactive Instead of Proactive

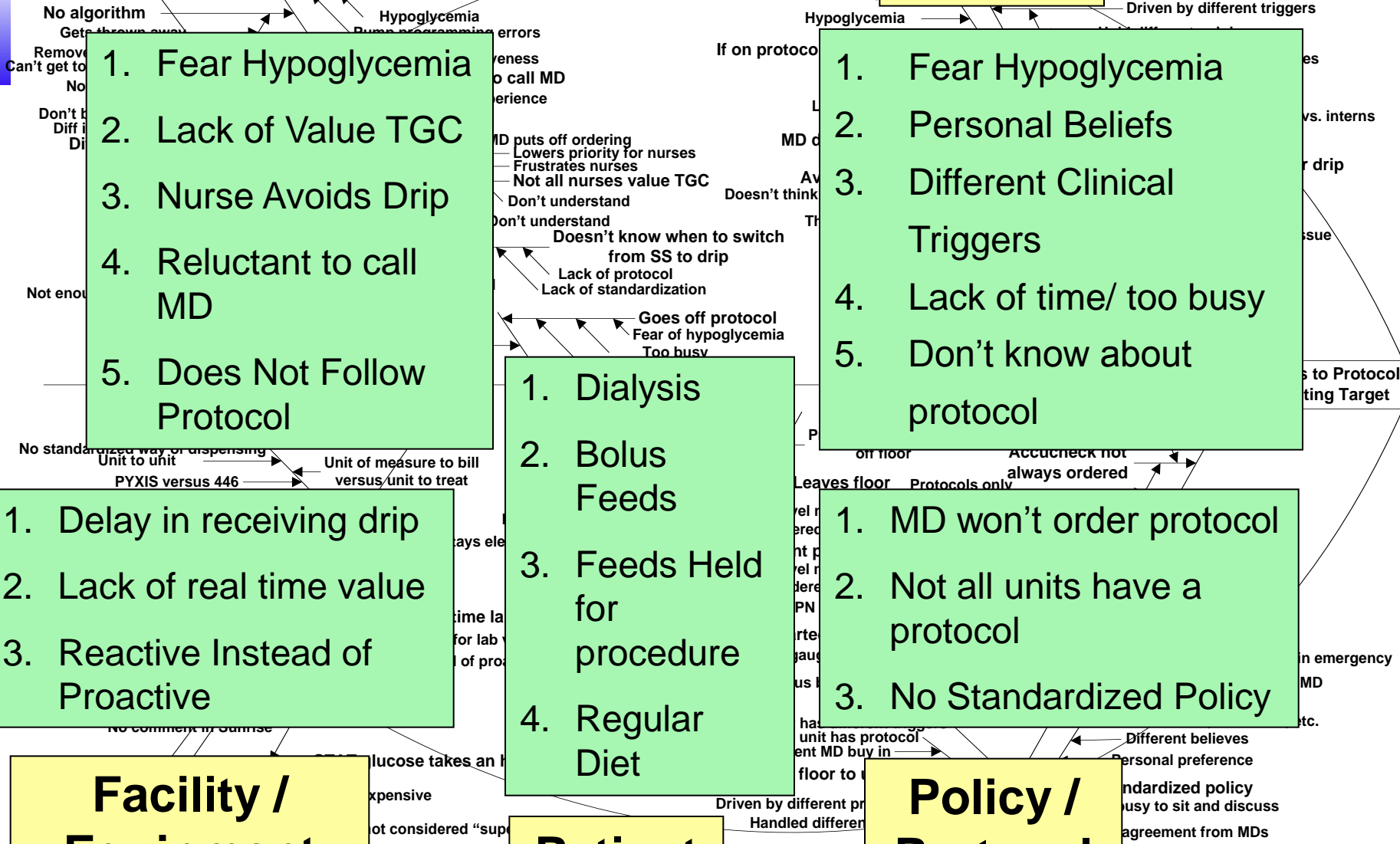
1. Dialysis
2. Bolus Feeds
3. Feeds Held for procedure
4. Regular Diet

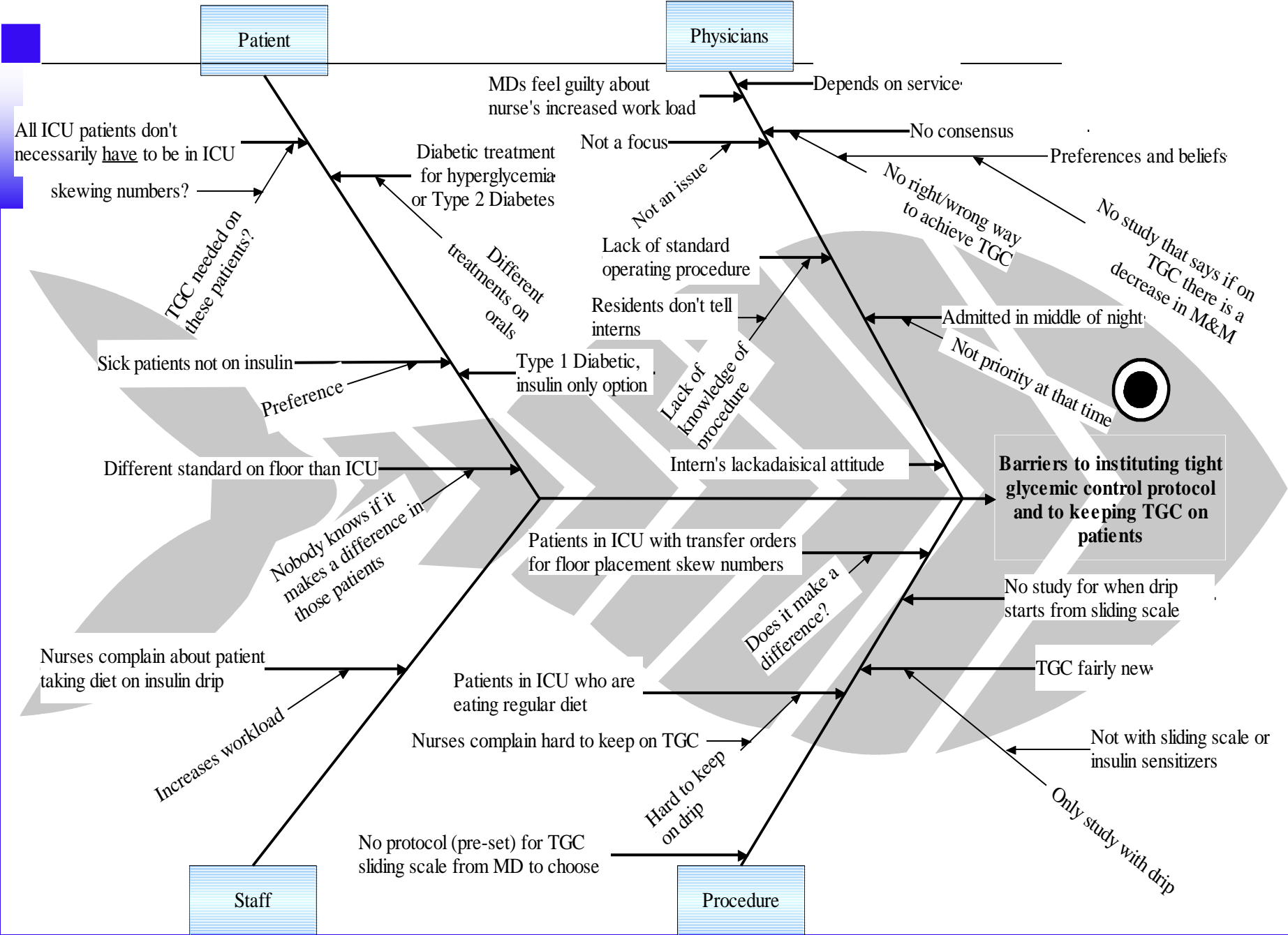
1. MD won't order protocol
2. Not all units have a protocol
3. No Standardized Policy

Facility / Equipment

Patient

Policy / Protocol







Grazie

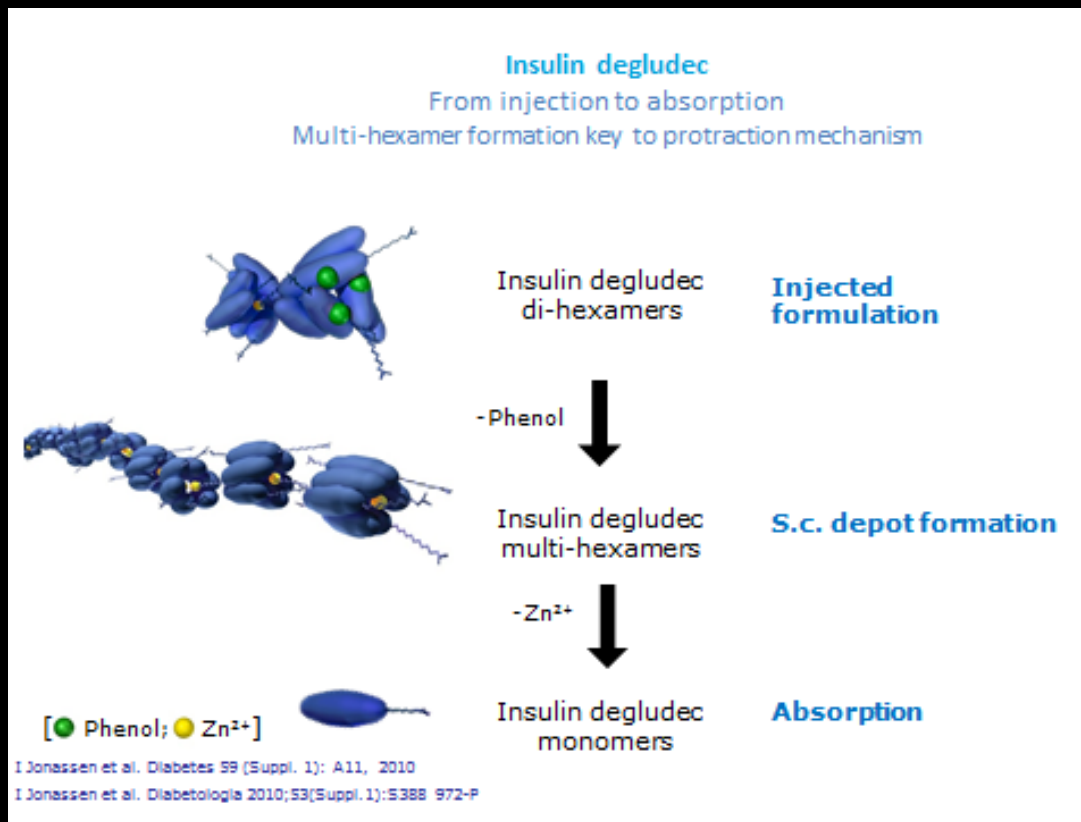
Garg R,
Hurwitz S,
Turchin A,
Trivedi A

: Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care* 36:1107–1110, 2013

Insuline: profili di farmacocinetica

Insulin type ^b	Onset	Peak	DOA	C _{max} (mU/mL)	T _{max} (min)	Appearance
Rapid-acting						
Lispro ¹⁹	5–15 minutes	30–60 minutes	3–4 hours	116	30–90	Clear, colorless
Aspart ²⁰	10–20 minutes	40–50 minutes	3–5 hours	82.1	40–50	Clear, colorless
Glulisine ^{21,22}	20 minutes	1 hour	4 hours	82	30–90	Clear, colorless
Short-acting						
Regular ^{3,13,15–17}	30 minutes	60–120 minutes	6–8 hours	51	50–120	Clear, colorless
Intermediate-acting						
NPH ¹²	1–2 hours	3–8 hours	12–15 hours	22.8	360–720	Cloudy, white
Long-acting						
Glargine ^{c,23}	1–2 hours	Flat ^c	~24 hours	18.9	None	Clear, colorless
Detemir ^{d,4,24}	1.6 hours	Flat ^c	Up to 24 hours ^c	149 pmol/L	None	Clear, colorless
Lispro Protamine	1-4 hours	6 hours	15-18 hours			

Basal insulin



La differenza tra l'insulina umana e IDeg è la eliminazione del residuo ThrB30 e l'aggiunta di una catena di acido grasso, esadecandiolo, attaccato a LysB29 tramite un acido glutammico spaziatore. Una volta che il fenolo nella formulazione farmaceutica è disperso dopo l'iniezione, l'acile della catena laterale causa l'autoassociazione di IDeg, che forma grandi multi-esameri solubili, creando un deposito sottocutaneo. Gli ioni di zinco lentamente lasciano questo complesso, portando i monomeri di IDeg a dissociarsi e diffondere nel circolo sanguigno con velocità lenta e costante.

A1C for Diagnosis of Diabetes in the Hospital

- Inhospital hyperglycemia is defined as an admission or inhospital BG > greater 140 mg/dl.
- HbA1c > 6.5% can be identified as having diabetes, and patients with A1C 5.7%-6.4% can be considered as being at risk for diabetes.
- Implementation of A1C testing can be useful:
 - assess glycemic control prior to admission
 - assist with differentiation of newly diagnosed diabetes from stress hyperglycemia
 - designing an optimal regimen at the time of discharge