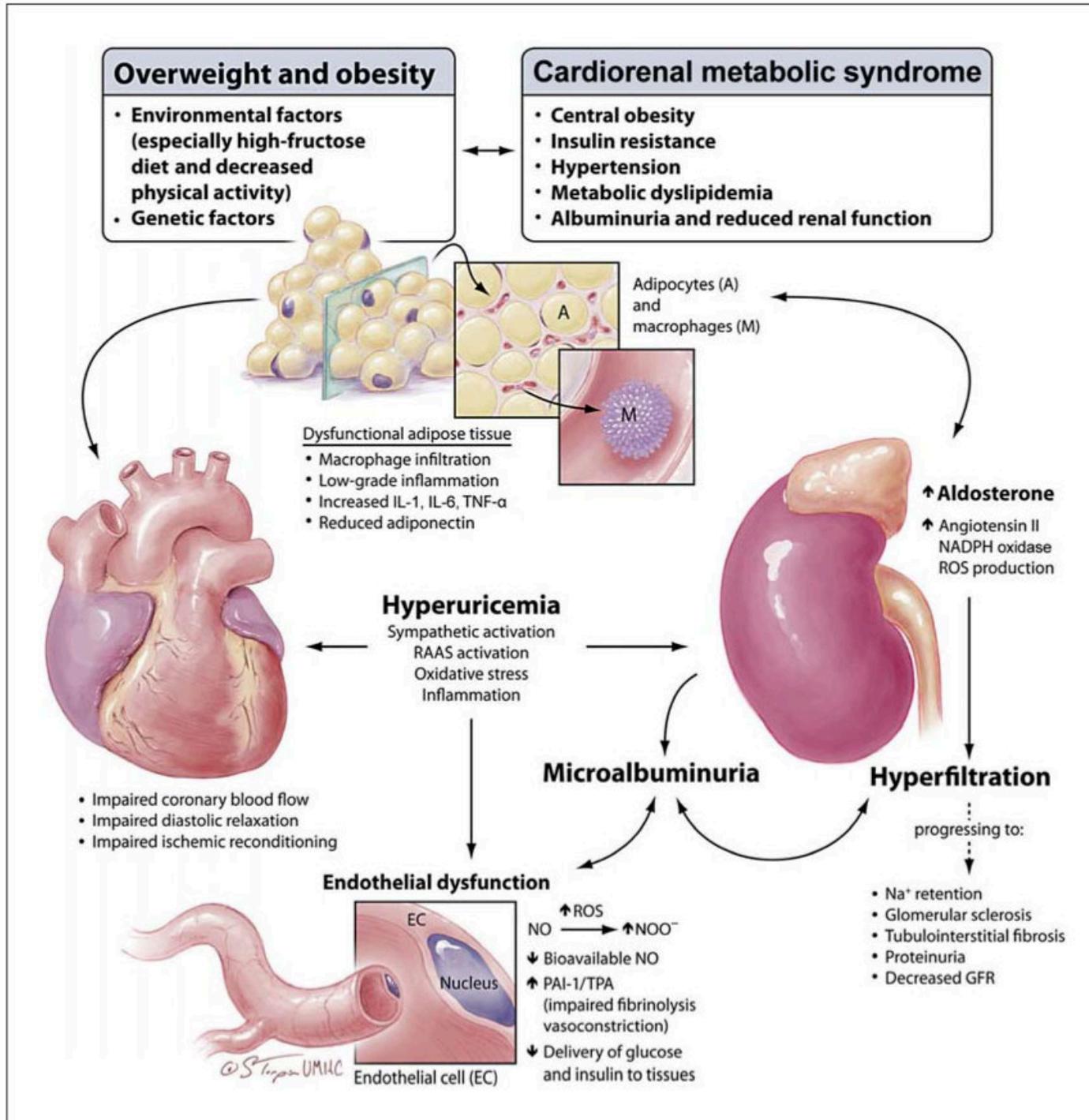




FARMACI PER IL
TRATTAMENTO
DELL'IPERGLICEMIA IN
OSPEDALE:
Quali utilizzare ?



Andrea Palermo
Endocrinologia e malattie metaboliche
Università Campus Bio-Medico di Roma
a.palermo@unicampus.it



Il DM2 è una patologia COMPLESSA

Con una terapia COMPLESSA

Analoghi del GLP-1

Miglioramento della secrezione di insulina glucosio-dipendente, soppressione della secrezione di glucagone, rallentamento della svuotamento gastrico

Inibitori della DPP-4

Prolungamento dell'azione del GLP-1, stimolazione della secrezione di insulina, soppressione della secrezione di glucagone

Biguanidi (metformina)

Riduzione della produzione epatica del glucosio e aumento dell'uptake di glucosio

Tiazolidinedioni

Incremento dell'uptake di glucosio nel muscolo scheletrico e riduzione della lipolisi nel tessuto adiposo

Sulfaniluree

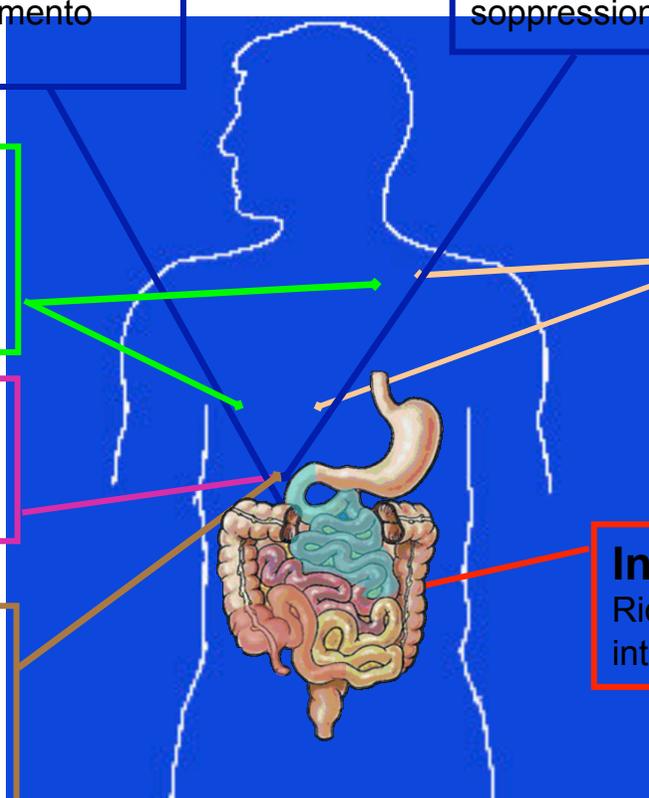
Aumento della secrezione di insulina da parte delle β -cellule

Glinidi

Aumento della secrezione di insulina da parte delle β -cellule

Inibitori dell' α -glucosidasi

Riduzione dell'assorbimento intestinale di glucosio



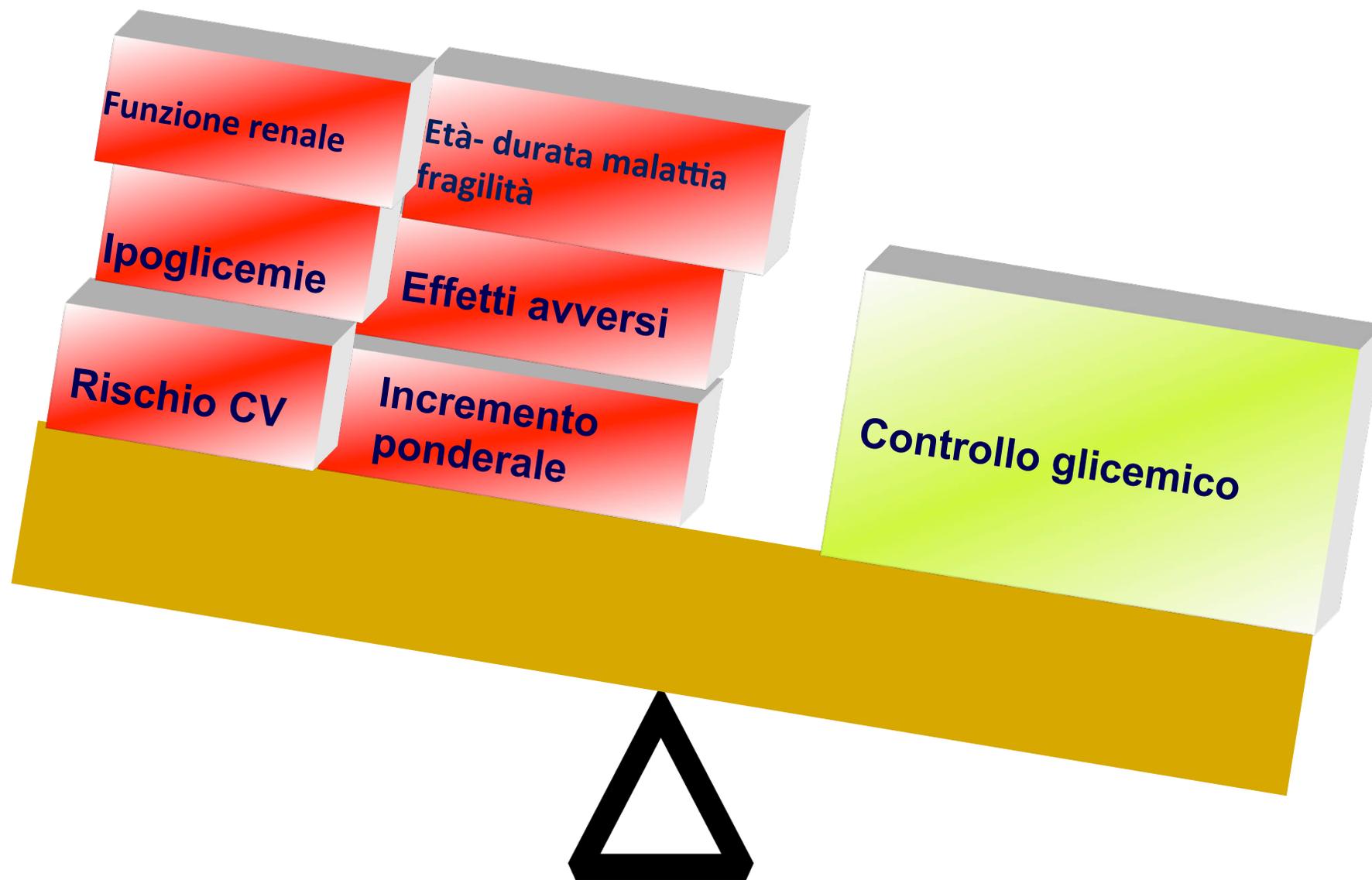
Adapted from Cheng AY, Fantus IG. CMAJ 2005; 172: 213-226

Efficacia delle strategie ipoglicemizzanti

Intervento	Riduzione HbA_{1c} (Monoterapia)
Stile di vita	1.0-2.0
Metformina	1.0-2.0
Insulina	1.5-3.5
Sulfoniluree	1.0-2.0
Glinidi	0.5-1.5
Tiazolidinedioni	0.5-1.4
Exenatide	0.5-1.0
Liraglutide	0.8-1.1
Inibitori DPP4	0.6-0.9
Acarbosio	0.5-0.8
Inibitori SGLT2	0.6-0.1

PERSONALIZZAZIONE NELLA TERAPIA DEL DM

Il rapporto rischio beneficio delle terapie deve essere stabilito su base individuale



Effetti dei diversi farmaci ipoglicemizzanti

Farmaci									
	Metformina	Inibitori del DPP4	Sulfoniluree	Repaglinide	Pioglitazone	Acarbosio	Agonisti del GLP-1	SGLT-2	Insulina
Benefici									
Riduzione glicemia PP	lieve	moderata	moderata	moderata	lieve	moderata	moderata o forte	moderata o forte	moderata o forte
Riduzione glicemia a digiuno	moderata	lieve	moderata	lieve	lieve	neutrale	lieve	moderata o forte	moderata o forte
Riduzione NAFLD	lieve	neutrale	neutrale	neutrale	moderata	neutrale	lieve	neutrale	neutrale
Rischi									
Ipoglicemia	neutrale	neutrale	moderata	lieve	neutrale	neutrale	neutrale	neutrale	moderata o severa
Disturbi GE	moderata	neutrale	neutrale	neutrale	neutrale	moderata	moderata	neutrale	neutrale
Pericolo in IRC	severo	Ridurre dosi	moderato	neutrale	Moderato (edema)	neutrale	Ridurre dosi	neutrale	neutrale
Controindicata in insufficienza epatica o predisposizione a acidosi lattica	severo	neutrale	moderata	moderata	moderata	neutrale	neutrale	infezioni	neutrale
Insufficienza cardiaca/ edema	usare con cautela	neutrale	neutrale	neutrale	Lieve/moderata/controindic.	neutrale	neutrale	neutrale	neutrale (non associare a pioglitazone)
Incremento ponderale	beneficio	beneficio	lieve	lieve	moderato	neutrale	beneficio	beneficio	lieve moderato
Fratture	neutrale	neutrale	neutrale	neutrale	moderato	neutrale	neutrale	Perdita ossea?	neutrale
Interazioni farmacologiche	neutrale	neutrale	moderato	moderato	neutrale	neutrale	neutrale	neutrale	neutrale

modificata da AACE 2013

Sta
Dia

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

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.

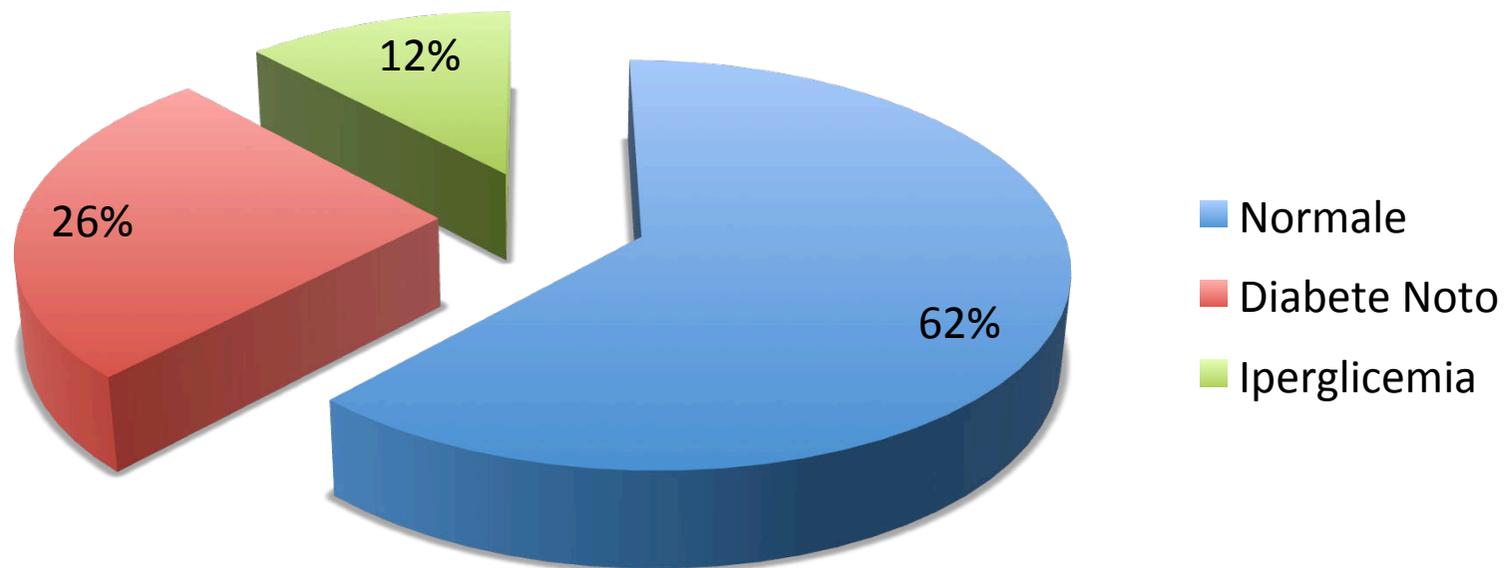
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

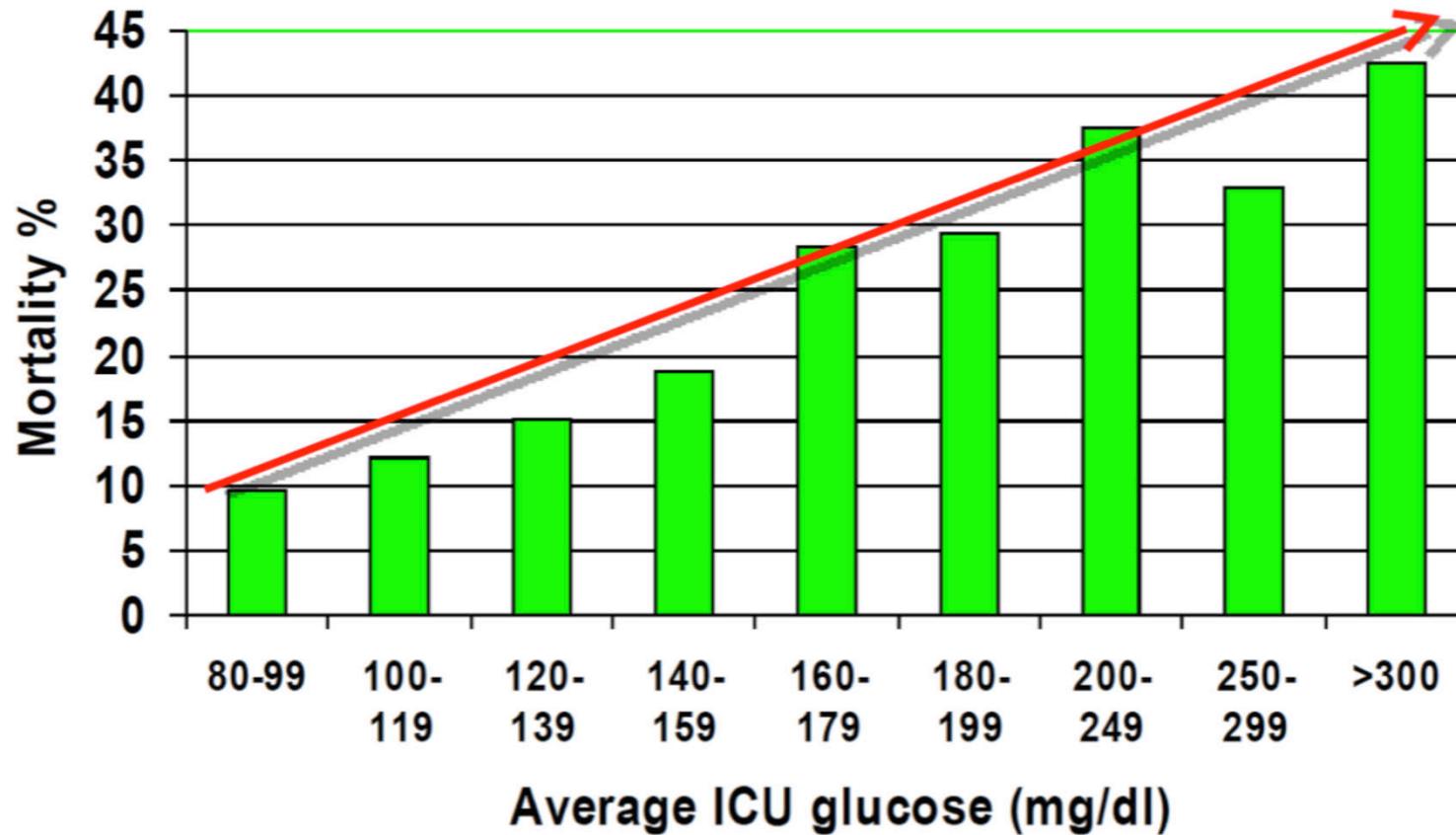


Distribuzione della Glicemia all'ingresso

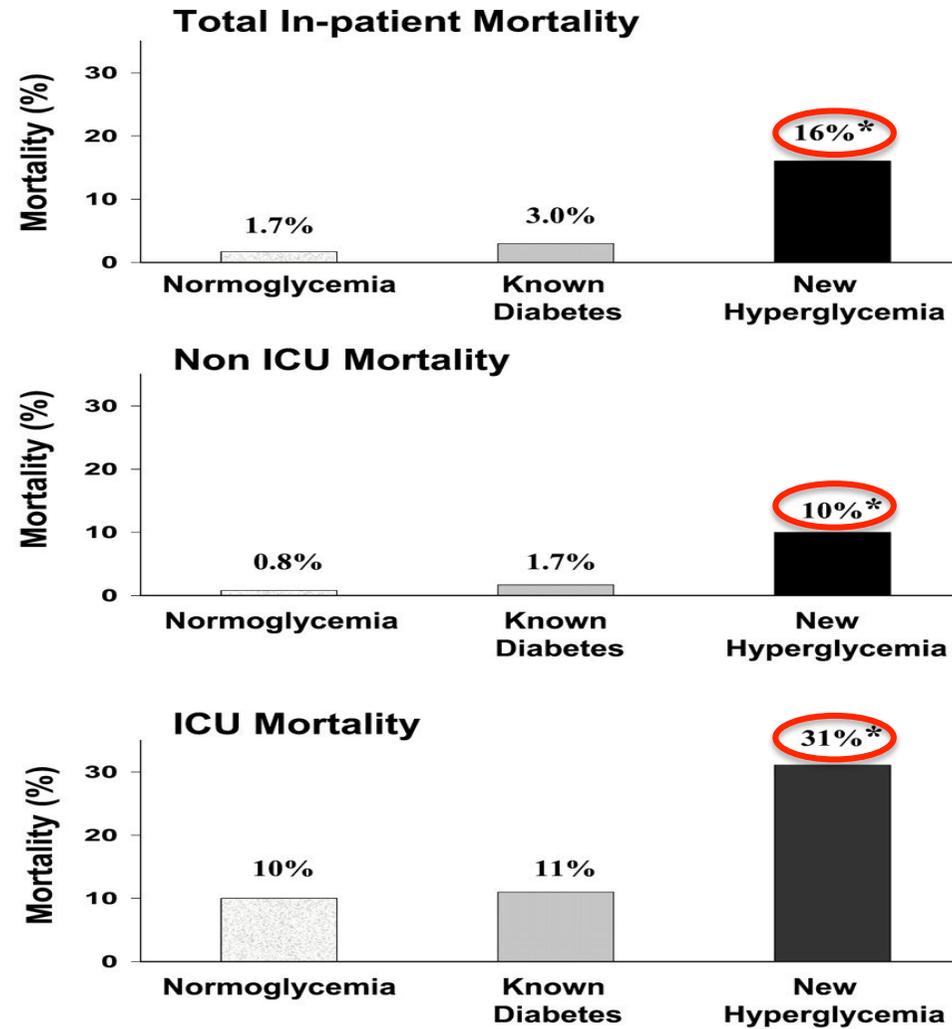


Hyperglycemia and Hospital Mortality

1826 consecutive ICU patients 10/99 thru 4/02, Stamford CT



Iperglicemia e Mortalità



* P < 0.01

PAZIENTE CRITICO

*È un paziente ricoverato
alta intensità di cura
cardico, ictus, shock
richiede una terapia
non si alimenta per os*



*maliero che necessita di
te gravi (infarto mio-
respiratoria grave) che
ensiva e che di norma,
?*

PAZIENTE NON CRITICO

*È u
nece
autc*



*to in ambiente
di cure e, solitam*



*non
er os*

Target Glicemici in Paziente Critico

Table 1. Guidelines from Professional Organizations on the Management of Glucose Levels in the ICU.*

Year	Organization	Patient Population	Treatment Threshold	Target Glucose Level <i>mg/dl</i>	Definition of Hypoglycemia	Updated since NICE-SUGAR Trial, 2009 [†]
2009	American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association	ICU patients	180	140–180	<70	Yes
2009	Surviving Sepsis Campaign	ICU patients	180	150	Not stated	Yes
2009	Institute for Healthcare Improvement	ICU patients	180	<180	<40	Yes
2008	American Heart Association	ICU patients with acute coronary syndromes	180	90–140	Not stated	No
2007	European Society of Cardiology and European Association for the Study of Diabetes	ICU patients with cardiac disorders	Not stated	“Strict” [‡]	Not stated	No



Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2014

Target Glicemici in Paziente Non Critico



Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2014

SPECIAL FEATURE

Clinical Practice Guideline

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

Glicemia Pre-Prandiale < 140 mg/dl
Glicemia Post-Prandiale < 180 mg/dl
(Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B)

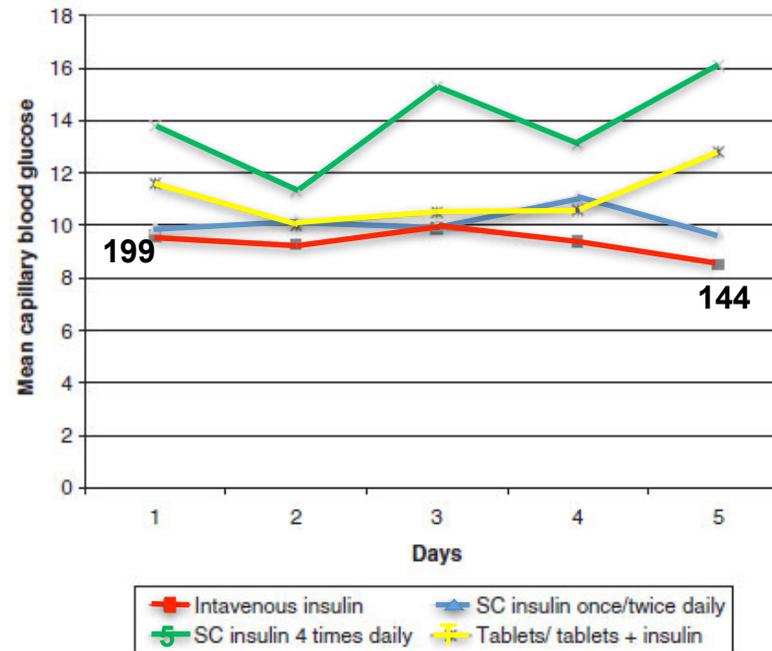
▶ In alcune situazioni cliniche a elevato rischio di ipoglicemia è opportuno un innalzamento degli obiettivi glicemici. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

Immediate in-patient management of hyperglycaemia—confusion rather than consensus?

S. PENFOLD¹, R. GOUNI¹, P. HAMILTON¹, T. RICHARDSON¹ and D. KERR^{1,2}

From the ¹Bournemouth Diabetes and Endocrine Centre, Royal Bournemouth Hospital NHS Foundation Trust and ²Centre of Postgraduate & Bournemouth University, Bournemouth, Bb7 7DW, UK

Received 13 July 2007 and in revised form 18 September 2007



**unico trattamento efficace infusione
insulinica e.v.**

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

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)

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)



Come scegliere ?

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

EVIDENCE

Scarse

IPOGLICEMIA



DURATA AZIONE



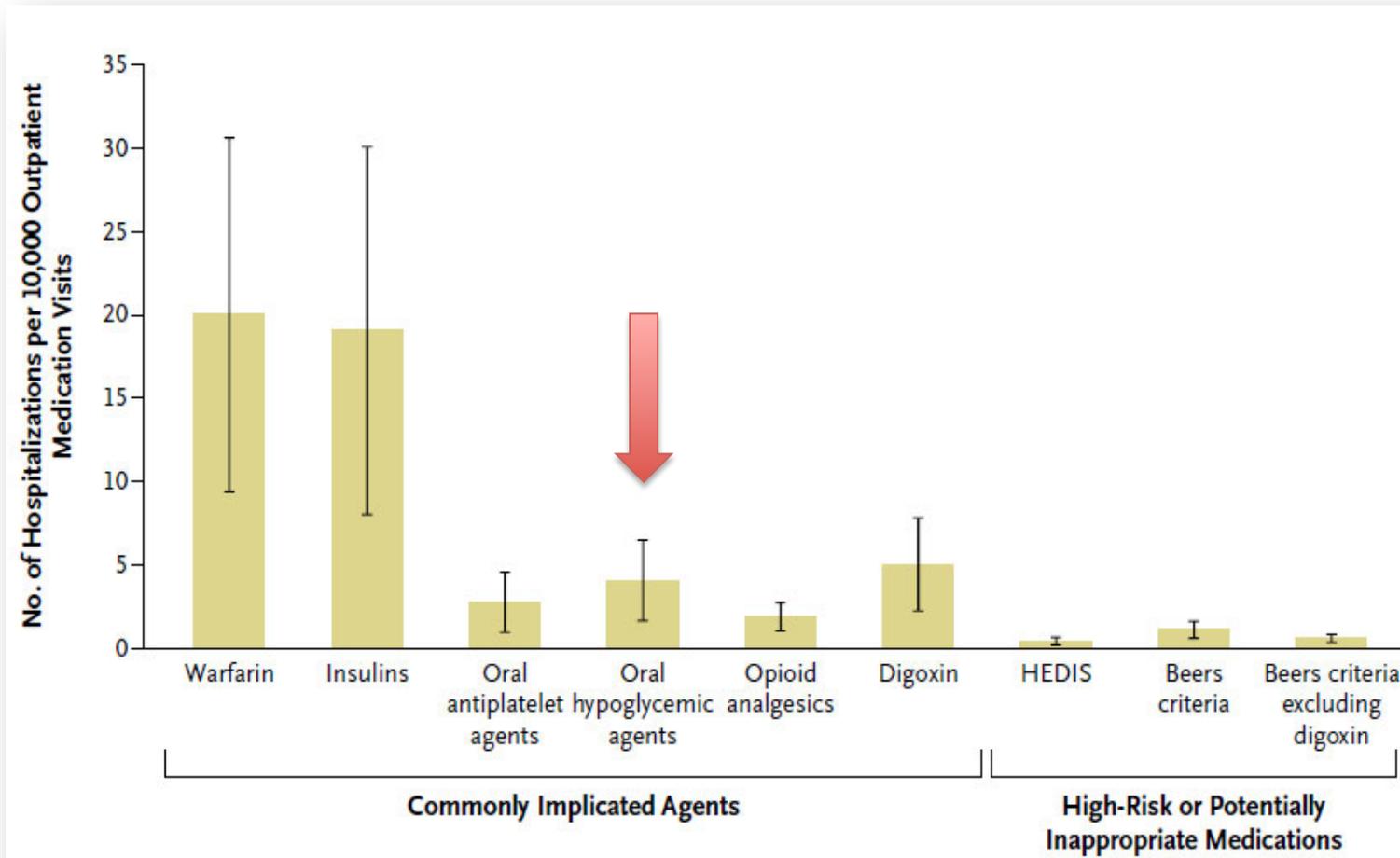
INTERFERENZE



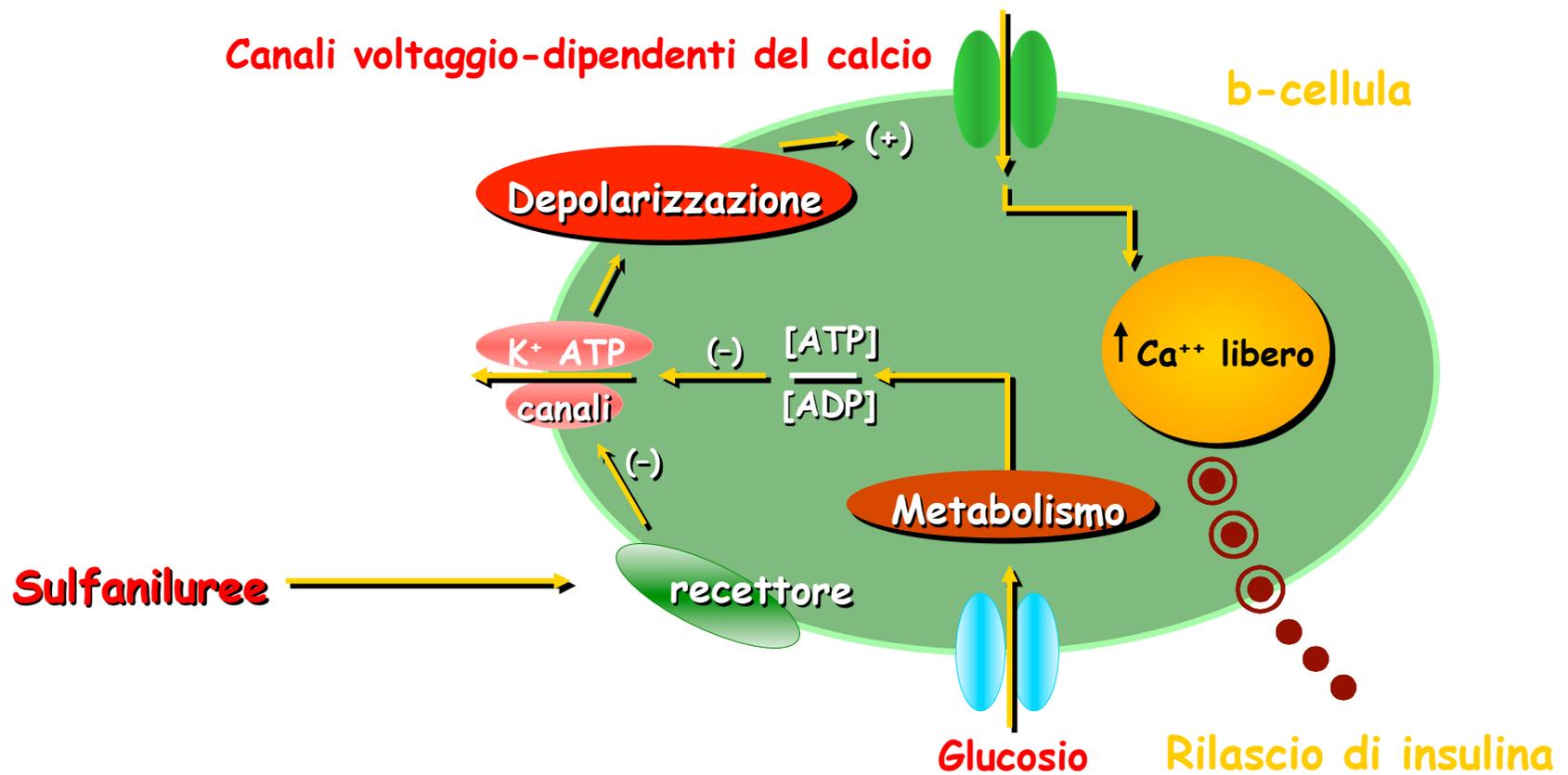
CONTROINDICAZIONI



Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans



MECCANISMO D'AZIONE DELLE SULFANILUREE



I secretagoghi: caratteristiche generali

GLIMEPIRIDE: emivita 10/12 ore; GLIBENCLAMIDE: 6/8 ore

Indicazioni:

- funzione residua della β -cellula
- Preferibilmente pazienti non obesi

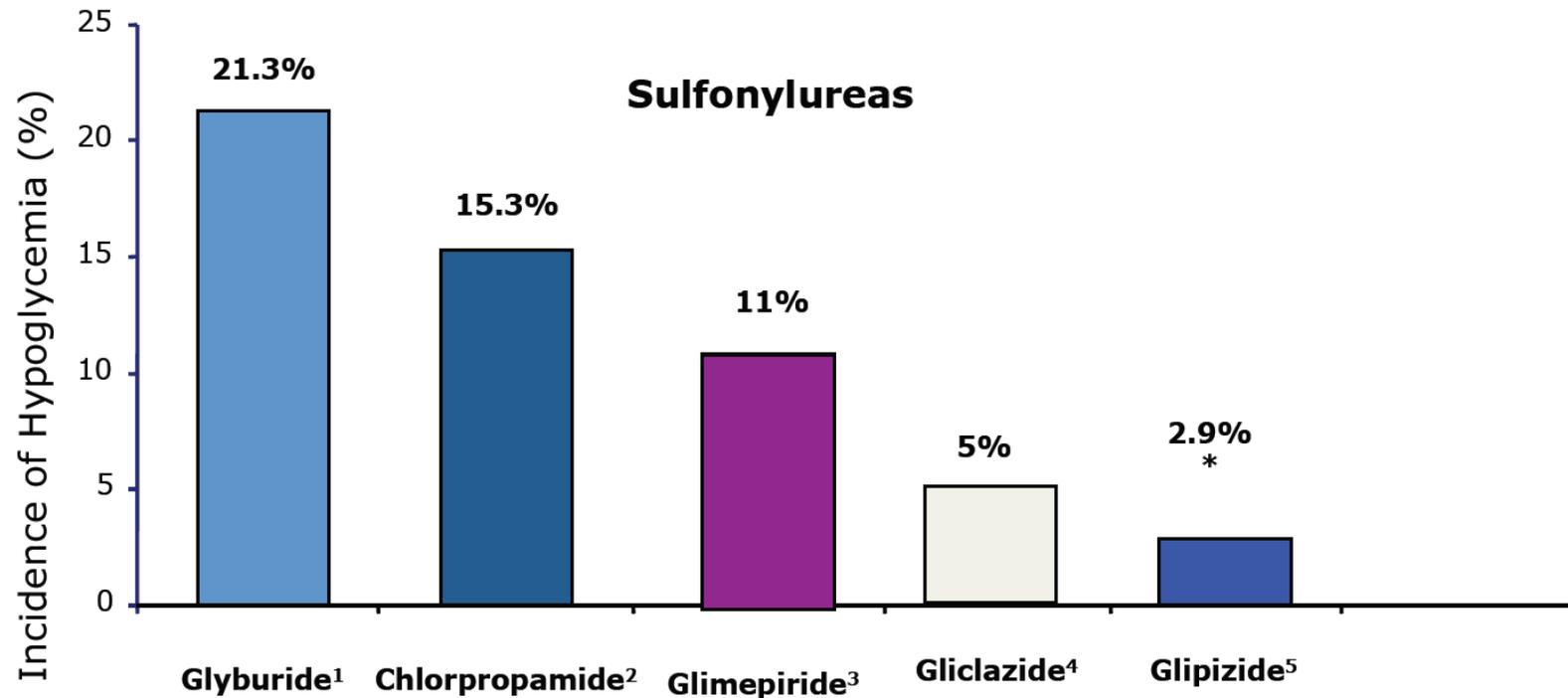
Effetti collaterali:

- **IPOGLICEMIA**
- aumento di peso
- allergia (rara)

Controindicazioni:

- diabete secondario a pancreopatie
- insufficienza renale
- abuso di alcool
- uso di farmaci aumentano azione ipoglicemizzante

L'ipoglicemia è frequente con le sulfoniluree: freq di ipoglicemie (< 50 mg/dl) sintomatiche con diverse molecole di SU



*Hypoglycemia: fingerstick blood glucose measurement ≤ 50 mg/dL (2.75 mmol/L)

•1. Glucovance [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2004. 2. UKPDS Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853. 3. Draeger KE, et al. *Horm Metab Res*. 1996; 28: 419-425. 4. McGavin JK, et al. *Drugs* 2002; 62: 1357-1364. 5. Metaglip [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2002

La cascata di eventi che l'ipoglicemia innesca:
IPOGLICEMIA Acuta

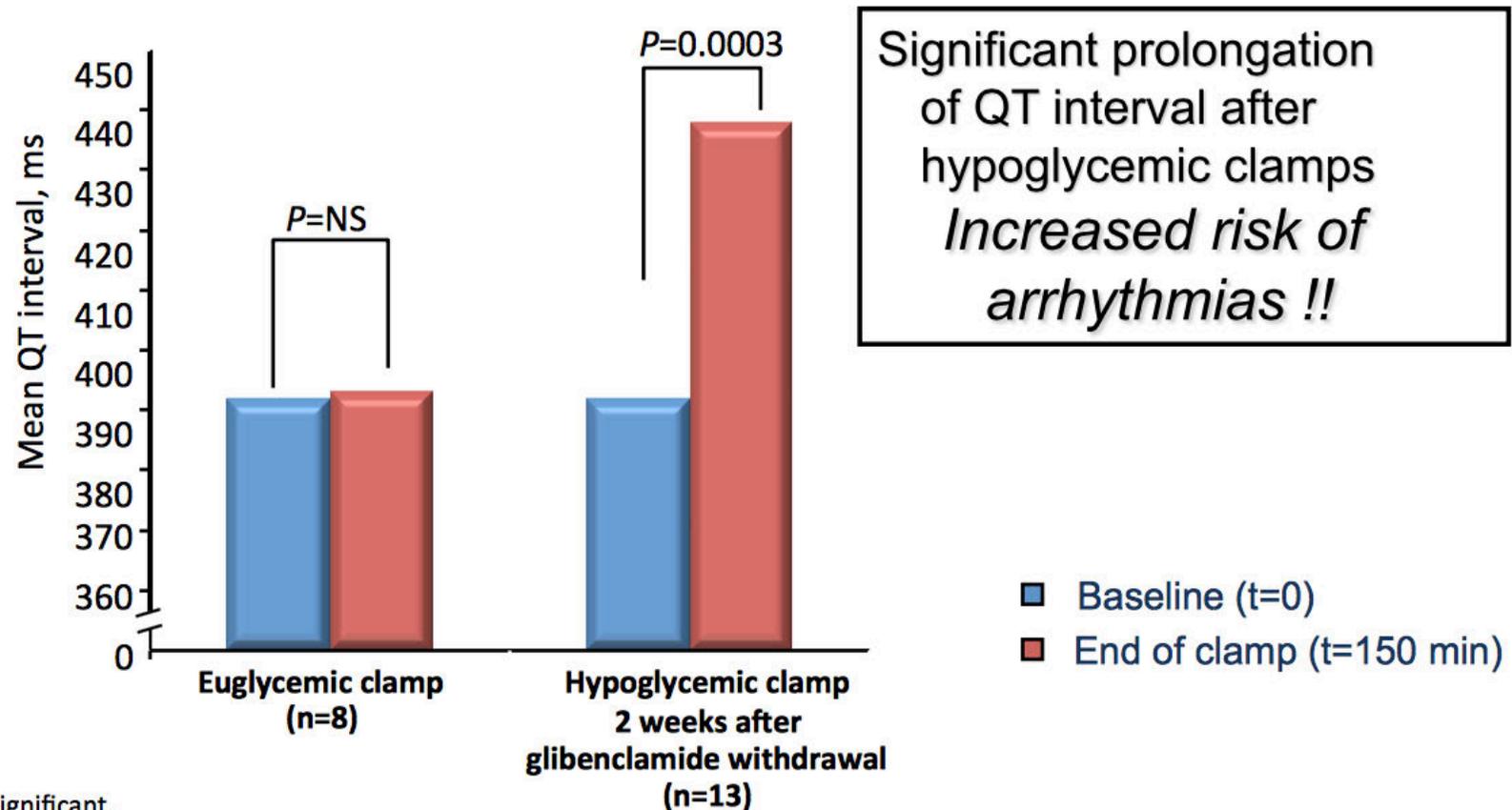
- Inibizione della secrezione endogena di Insulina
 - Ormoni della controregolazione: **GLUCAGONE** e **ADRENALINA**
- Alterazioni ECG **CHD/IpArt/IMA ?**

- Comparsa dei sintomi: Autonomici e Neuroglicopenici

- Disfunzioni neurofisiologiche
- Alterazioni EEG

- Turbe cognitive
 - Riduzione dello stato di coscienza
 - Convulsioni
 - coma
- STROKE/TIA ?**

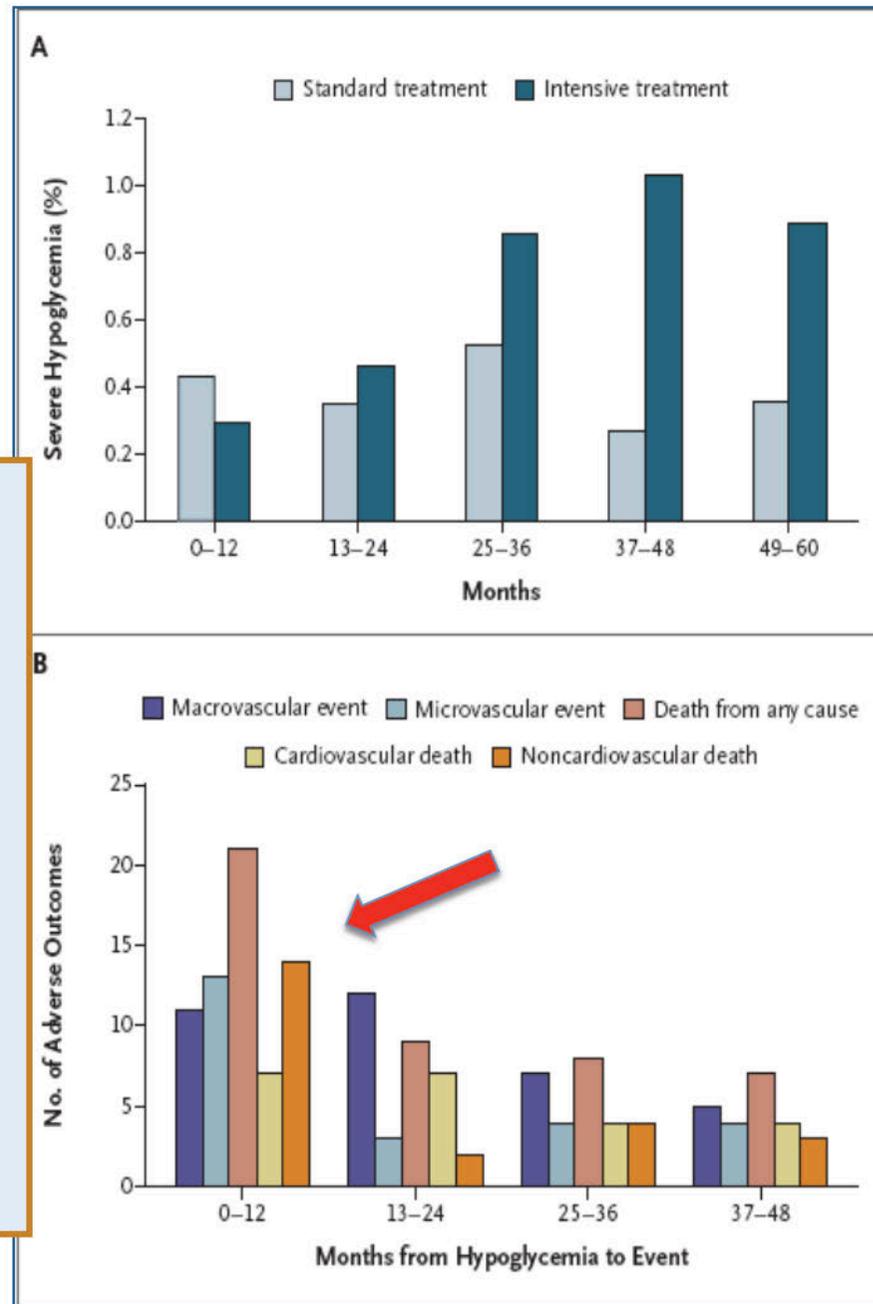
Severe Hypoglycemia May Cause a Prolongation of QT Interval in Patients With Type 2 Diabetes



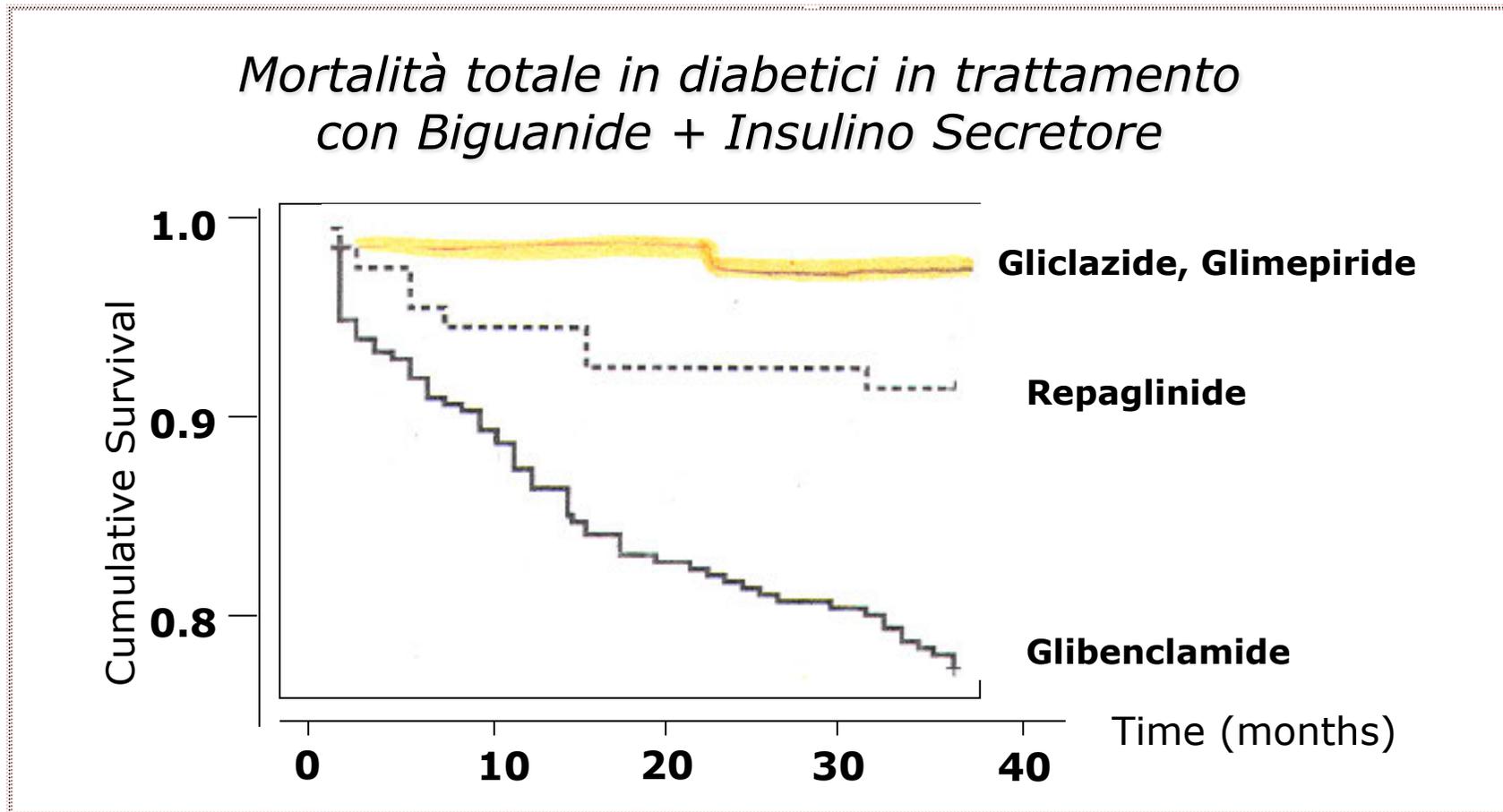
NS=not significant.

Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death

Severe hypoglycemia is strongly associated with increased risks of various adverse clinical outcomes, ... severe hypoglycemia may contribute to these outcomes, or it may alternatively be a marker of vulnerability to these events.



Rischio CV in base alla terapia del diabete di tipo 2



Fra i pazienti in trattamento con terapia ADO di combinazione, glibenclamide e repaglinide sono associate ad una mortalità totale significativamente maggiore rispetto a quelli trattati con gliclazide o glimepiride.

Non solo ipoglicemie da sovradosaggio ipoglicemizzanti ma anche da interazioni farmacologiche

Original Investigation

Hypoglycemia After Antimicrobial Drug Prescription for Older Patients Using Sulfonylureas

Trisha M. Parekh, DO; Mukaila Raji, MD, MS; Yu-Li Lin, MS; Alai Tan, MD, PhD;
Yong-Fang Kuo, PhD; James S. Goodwin, MD

Antimicrobial Drug ^a	Hypoglycemia	
	Mechanism	Evidence
Ciprofloxacin	Inhibits ATP K ⁺ channels in pancreatic B-cells initiating insulin secretion ^{10,11} Enhances glucose-induced insulin secretion ^{10,11}	Shown to cause hypoglycemia in a cohort study ¹²
Clarithromycin	May increase sulfonylurea level by inhibiting P-glycoprotein in the intestinal wall ^{13,14}	Shown to cause hypoglycemia in cohort studies ^{8,15}
Fluconazole	CYP2C9 inhibitor interfering with sulfonylurea metabolism ¹⁶	Shown to cause hypoglycemia in cohort study ⁸
Levofloxacin	Inhibits ATP-sensitive K ⁺ channels affecting insulin release ^{10,11} May serve as P-glycoprotein inhibitor, which can increase concentrations of sulfonylureas ^{14,17}	Displayed hypoglycemic drug interactions with sulfonylureas in multiple studies ^{8,12,18}
Metronidazole	CYP2C9 inhibitor interfering with sulfonylurea metabolism ^{19,20}	May have lowered fasting plasma glucose level in hospitalized patients taking sulfonylureas ¹⁹
Moxifloxacin	Enhances glucose-induced insulin secretion ¹⁰	Conflicting evidence from cohort studies ^{19,21}
Sulfamethoxazole-trimethoprim	CYP2C9 inhibitor, interfering with sulfonylurea metabolism ^{8,22}	Hypoglycemia in cohort studies ^{8,9}

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

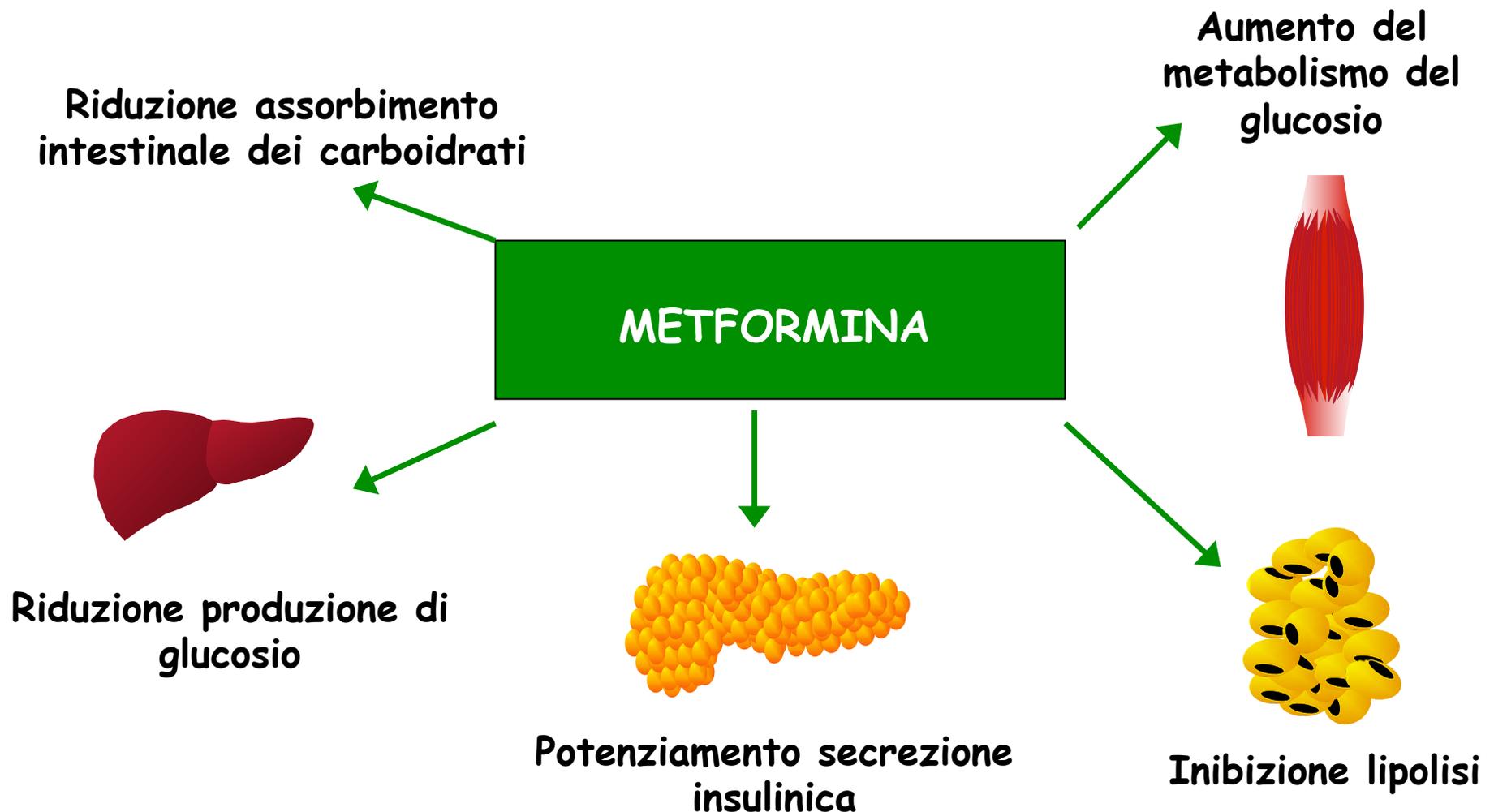
Secretagoghi. La lunga durata di azione delle molecole e la predisposizione all'ipoglicemia in pazienti che non si alimentano regolarmente costituiscono controindicazioni relative all'uso ospedaliero delle sulfoniluree (32). Questi farmaci non permettono, infatti, il rapido adattamento posologico richiesto dalle mutevoli necessità dei pazienti ospedalizzati. La mancanza di dati derivanti da trial clinici rende sconsigliabile anche l'uso delle metiglinidi.

- In pazienti anziani e/o con comorbidità epatiche o renali i tempi di eliminazione dei farmaci sono prolungati
- Durante il ricovero il cambiamento del regime alimentare (ridotto apporto calorico e glicidico) può facilitare ipoglicemie

METFORMINA

J Clin Endocrinol Metab. 2015 Feb;100(2):363-70

EMIVITA: emivita 6/8 ore; **ELIMINAZIONE:** prev renale



QUANDO EVITARE LA METFORMINA

Diabetes Care 2011;34:1431-37



Nello scompenso cardiaco congestizio
Nelle sindromi coronariche acute
Nell'insufficienza renale
Nell'insufficienza respiratoria



- Le biguanidi aumentano la captazione del glucosio da parte della cellula muscolare e incrementano la glicolisi con **accumulo di lattato** e protoni che possono condurre ad apoptosi e facilitare aritmie.
- Tutti gli **stati di disidratazione** o di **shock ipovolemico** possono drammaticamente peggiorare tale rischio.
- L'uso di **anestetici** allunga i tempi di eliminazione delle biguanidi mentre l'uso contemporaneo di **contrastanti iodati** può precipitare una insufficienza renale.



Raccomandazioni sull' utilizzo di medicinali a base di metformina nella gestione del diabete mellito di tipo 2

in collaborazione con FOFI, SID, AMD, SIMG, SIF e SIFO
Luglio 2011

“... sospendere per un breve periodo (2 giorni prima fino ad un giorno dopo) il trattamento con metformina in corso di interventi chirurgici, somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto a base di iodio o altra procedura che possa comportare un rischio di insufficienza renale acuta”



SIFO
Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



Terapia OHA nel perioperatorio

Profilo Di Cura Del Paziente Diabetico Ricoverato In Chirurgia per Intervento d'elezione

^Gestione della terapia non-insulinica in caso di digiuno-breve (1 pasto)

FARMACI	Giorno precedente il ricovero	Giorno Intervento	
		Chirurgia mattino	Chirurgia pomeriggio
Acarbosio	Invariato	Omettere	Somministrare a colazione se si alimenta
Repaglinide	Invariato	Omettere	Somministrare a colazione se si alimenta
Metformina*	Invariato	Omettere la mattina	Omettere la mattina e a pranzo
Sulfonilurea	Invariato	Omettere la mattina	Omettere la mattina e a pranzo
Pioglitazone	Invariato	Omettere la mattina	Omettere la mattina e a pranzo
Inibitore DPP IV	Invariato	Omettere	Omettere
Analogo GLP-1	Invariato	Omettere	Omettere

**Solo in presenza di eVFG>60ml/min e se non sono previste procedure con mdc; altrimenti omettere il giorno prima dell'intervento e per le successive 48 ore*

Modificata da NHS - Diabetes Care. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: improving standards. April 2011

Il “problema” METFORMINA

JAMA 312:2668-2675,2014

Table 2. Possible Approach to Metformin Prescribing in the Setting of CKD^a

CKD Stage	eGFR, mL/min per 1.73 m ²	Maximal Total Daily Dose, mg	Other Recommendations
1	≥90	2550	
2	60 -<90	2550	
3A	45 -<60	2000	Avoid if kidney function is or expected to become unstable Consider more cautious follow-up of kidney function
3B	30 -<45	1000	Do not initiate therapy at this stage but drug may be continued Avoid if kidney function is or expected to become unstable Consider more cautious follow-up of kidney function
4	15 -<30	Do not use	
5	<15	Do not use	

^a Questo approccio non è stato valutato o validato in un trial clinico; non esistono dati a supporto di efficacia, sicurezza o potenziale miglioramento degli outcome clinici.

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

Tiazolidinedioni. In considerazione della latenza con la quale si sviluppa il loro effetto clinico, non è indicato iniziare il trattamento con questi farmaci durante il ricovero ospedaliero. Oltre a ciò, essi aumentano il volume intravascolare; questo rappresenta un problema particolarmente nei pazienti predisposti allo scompenso congestizio e in quelli con alterazioni emodinamiche, quali l'ischemia coronaria acuta o sottoposti a interventi chirurgici.

Incretine. Vi è ancora scarsa esperienza sull'uso ospedaliero di questa nuova categoria di farmaci. Anche se non sembrano esserci problemi di sicurezza (anzi il basso rischio ipoglicemico, il profilo di sicurezza cardiovascolare, la possibilità di impiego nell'insufficienza renale con adeguamento posologico potrebbero costituire un vantaggio), pare difficile al momento ipotizzare un spazio rilevante per gli incretino-mimetici nella cura del paziente ospedalizzato. Gli analoghi del GLP 1 e gli inibitori del DPP4 esercitano un effetto rilevante sull'iperglicemia postprandiale: la loro utilizzazione sarebbe quindi chiaramente inappropriata in degenti che non si alimentano, o si alimentano poco. Inoltre, inappetenza e nausea sono fra gli effetti collaterali più frequenti degli analoghi del GLP1, soprattutto nelle prime fasi del trattamento; non vi è quindi indicazione a iniziare la somministrazione di questi farmaci in un ambito come quello ospedaliero, dove sono frequenti problemi nella regolare assunzione di cibo. I possibili vantaggi e svantaggi relativi all'impiego degli incretino-mimetici in ambiente ospedaliero sono stati oggetto di un recente editoriale (36).

Is Incretin-Based Therapy Ready for the Care of Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes?

DIABETES CARE, VOLUME 36, JULY 2013

The time has come for GLP-1 receptor agonists!

Table 1—Benefits/risks of GLP-1 receptor agonist and insulin therapy

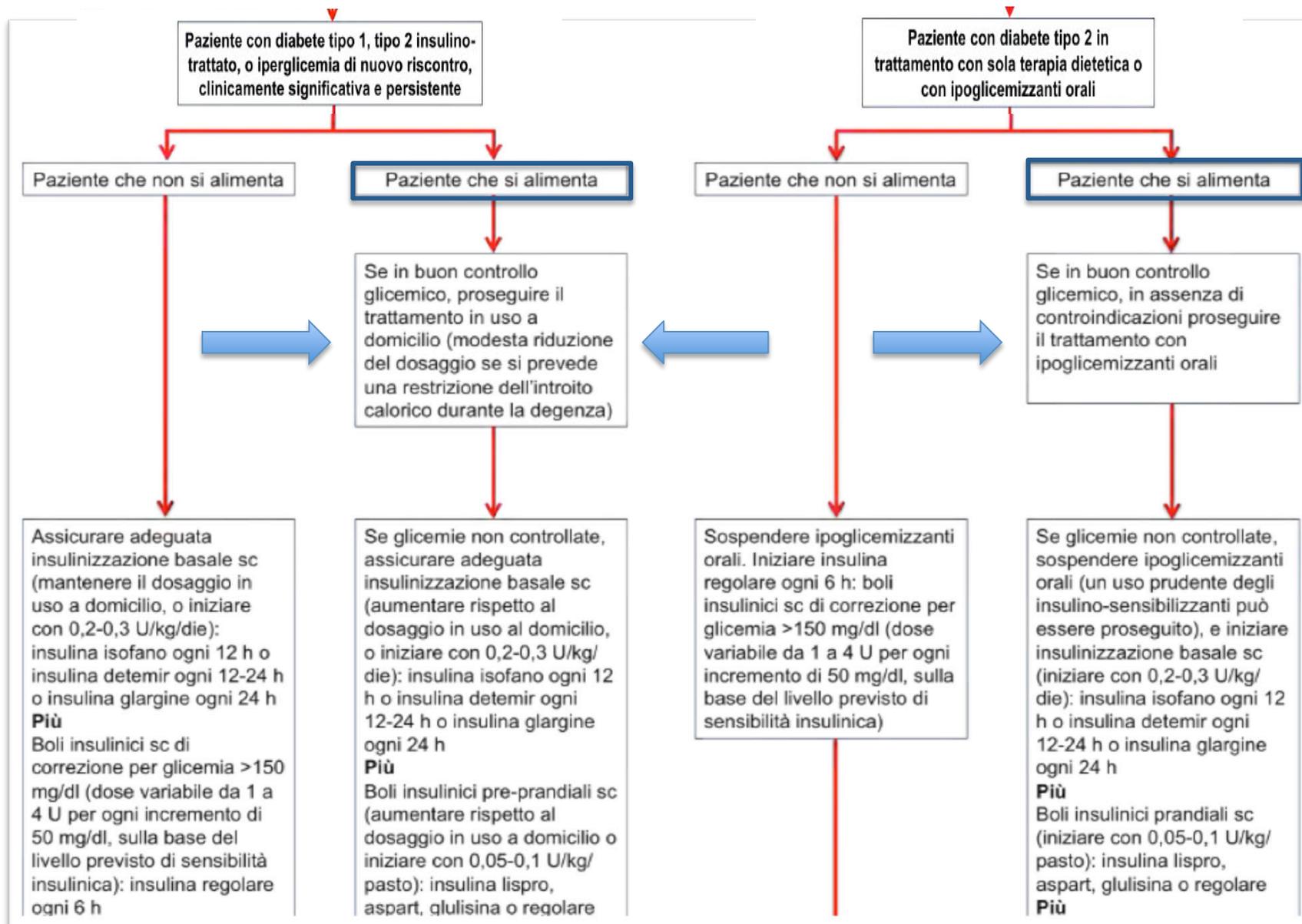
	GLP-1 receptor agonists	Insulin
Glycemic control	Very good	Very good
Hypoglycemia	Minimal	Significant
Improved mortality and cardiovascular outcomes	To be determined	Controversial, many negative studies
Specifically counteracts stress-induced hyperglycemia	Yes	No
Gastrointestinal side effects	Small	None
Therapeutic approach	Simple, little dose titration can obviate need for insulin	Complicated, requires significant dose titration

Come passare dalla infusione iv continua di insulina all'insulina sottocute o agli ipoglicemizzanti orali?

IPOGLICEMIZZANTI ORALI

- Reiniziarli quando il paziente inizia ad alimentarsi, dose uguale al pre-intervento chirurgico.
- Se sulfanilurea ridurre la quantità se il paziente si alimenta di meno.

Gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato NON CRITICO



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

