



Associazione Italiana di
Dietetica e Nutrizione Clinica



Roma 30.03.2016



Terapia insulinica in ospedale

Giuseppe Fatati

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



Annals of Internal Medicine

CLINICAL GUIDELINE

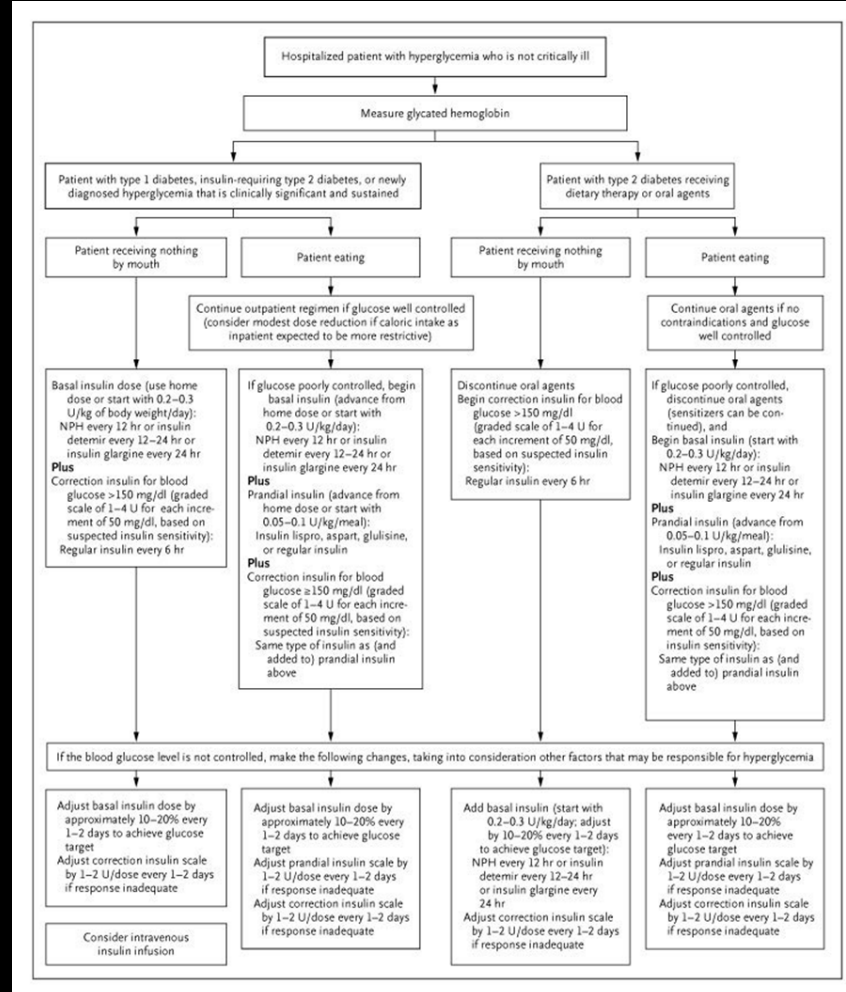
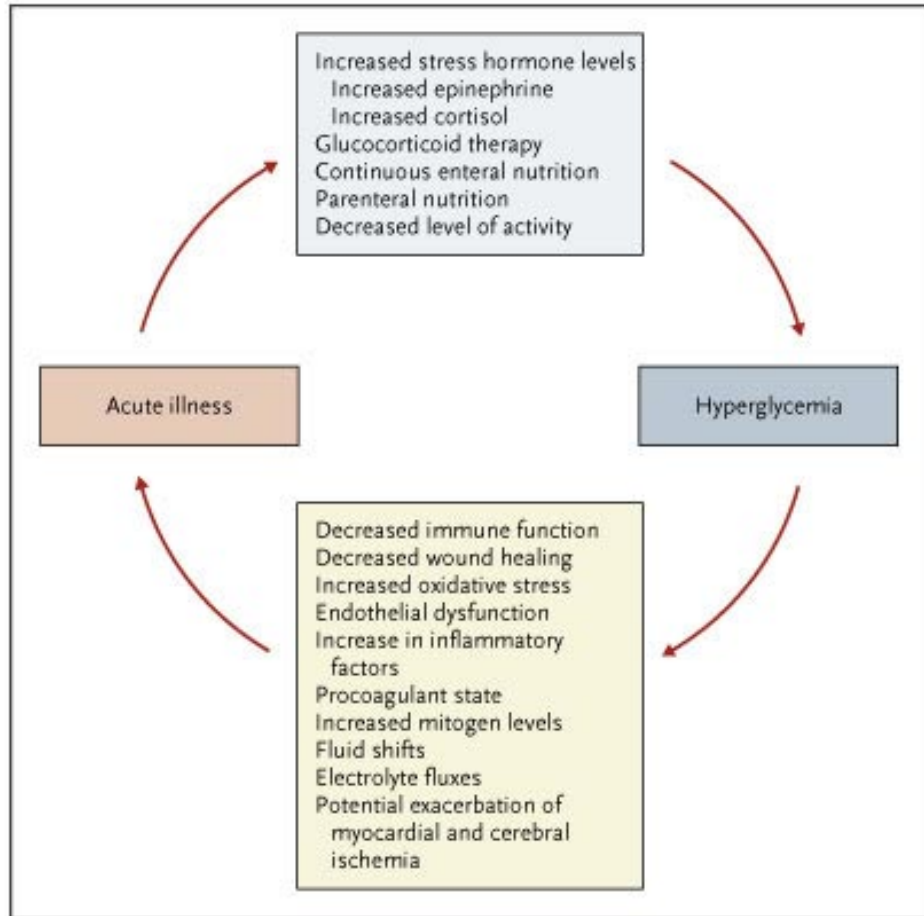
**Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016
American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes**

James J. Chamberlain, MD; Andrew S. Rhinehart, MD; Charles F. Shaefer Jr., MD; and Annie Neuman, PA-C

Inpatient hyperglycemia and hypoglycemia are associated with adverse outcomes, including death. Therefore, hospital glucose goals include preventing hyperglycemia and hypoglycemia, promoting the shortest safe hospital stay, and providing an effective transition out of the hospital that prevents complications and readmission.

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



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

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

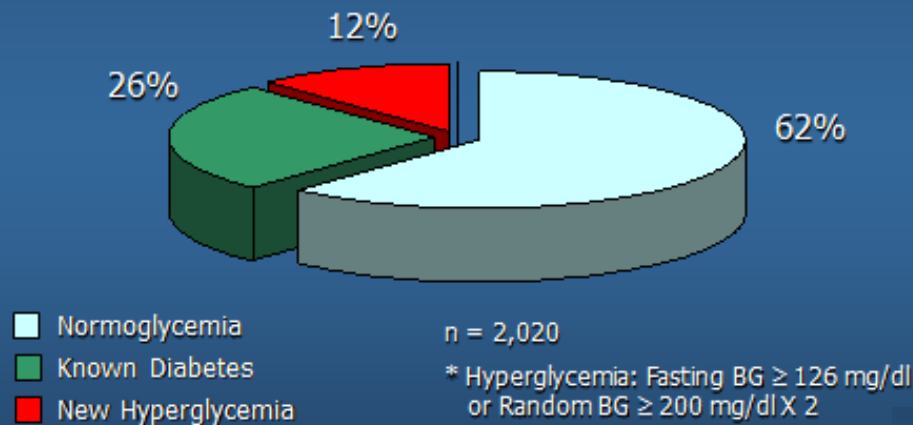
B. Paziente **NOTO e TRATTATO** per diabete:

Grado di compenso: ≤7% buono

≥8% scadente

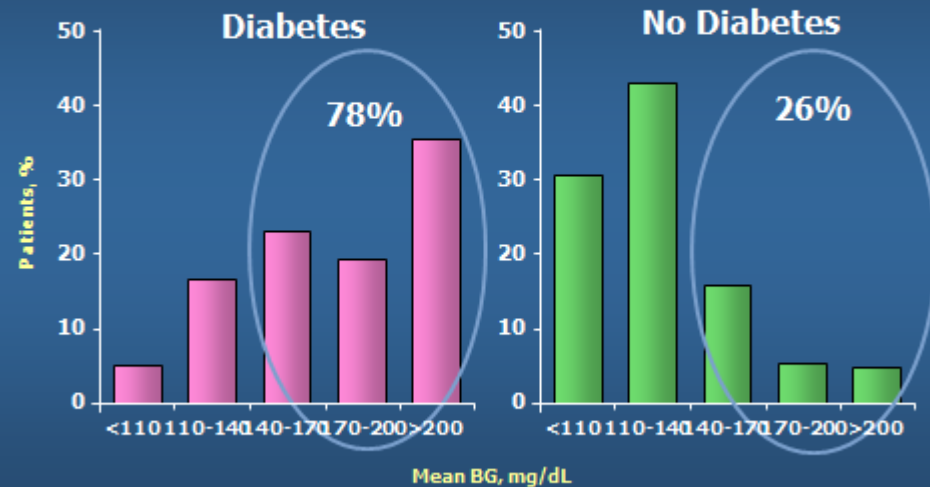
Inhospital hyperglycemia is defined as an admission or inhospital BG > greater 140 mg/dl

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



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

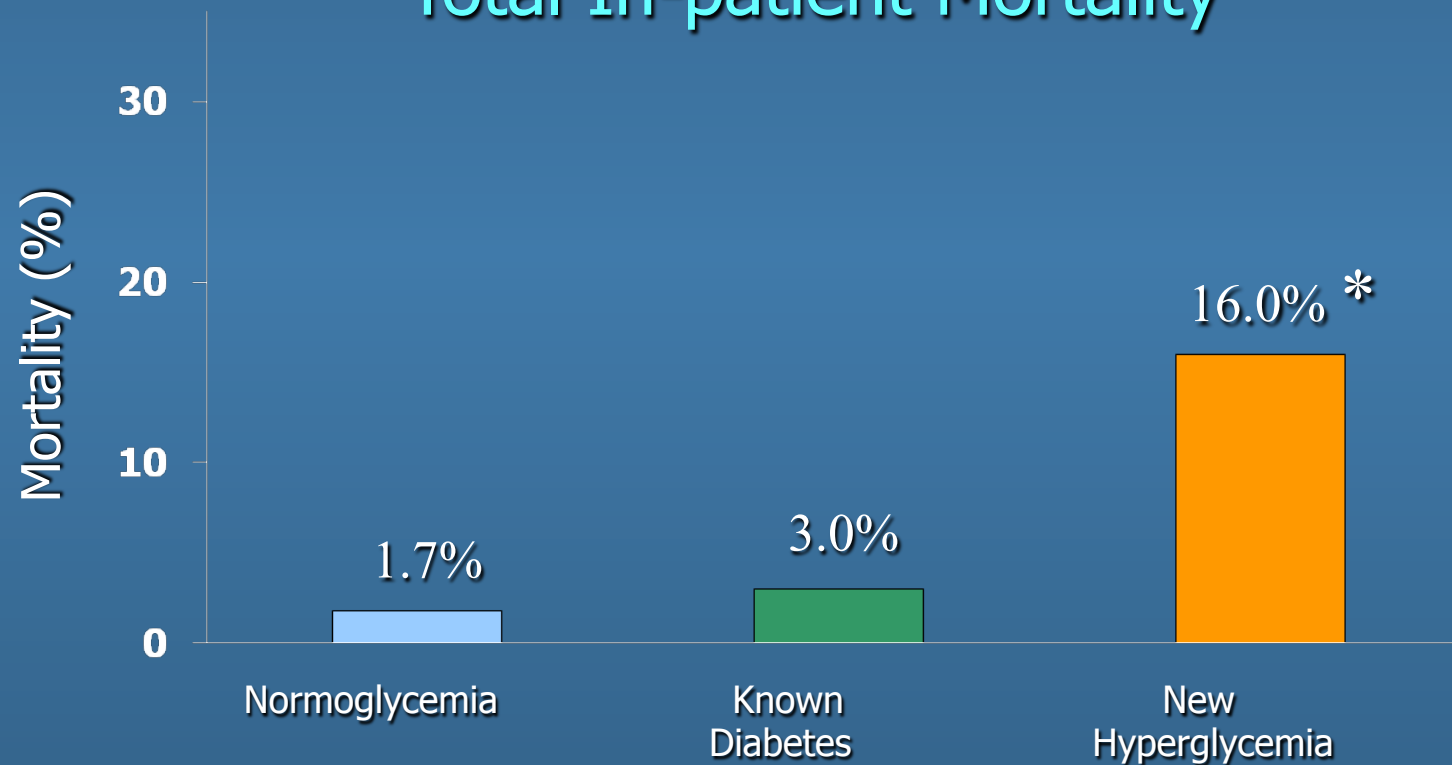
Hyperglycemia: Scope of the Problem



Kosiborod M, et al. J Am Coll Cardiol. 2007;49(9):1018-183:283A-284A.

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

Total In-patient Mortality



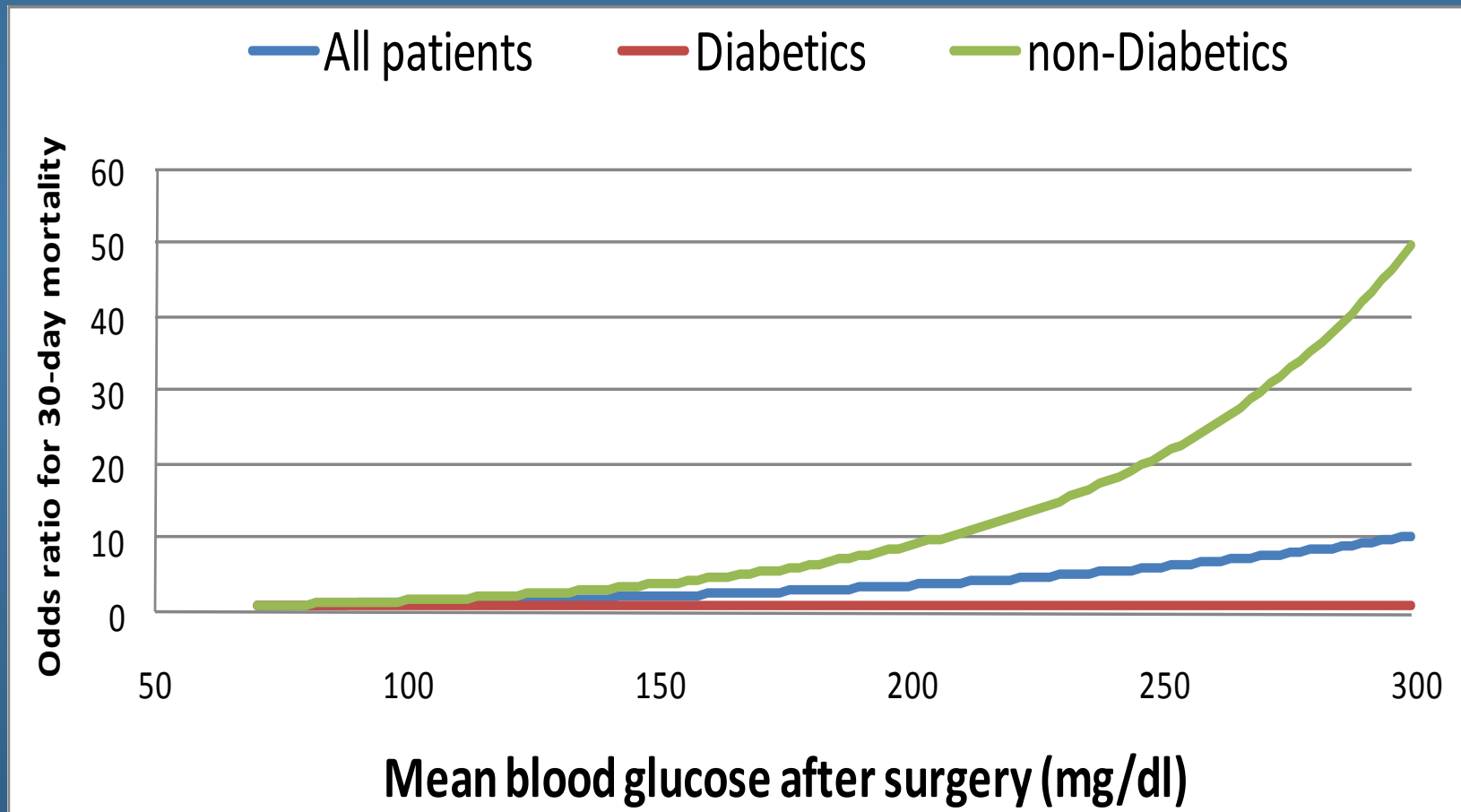
* P < 0.01

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



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

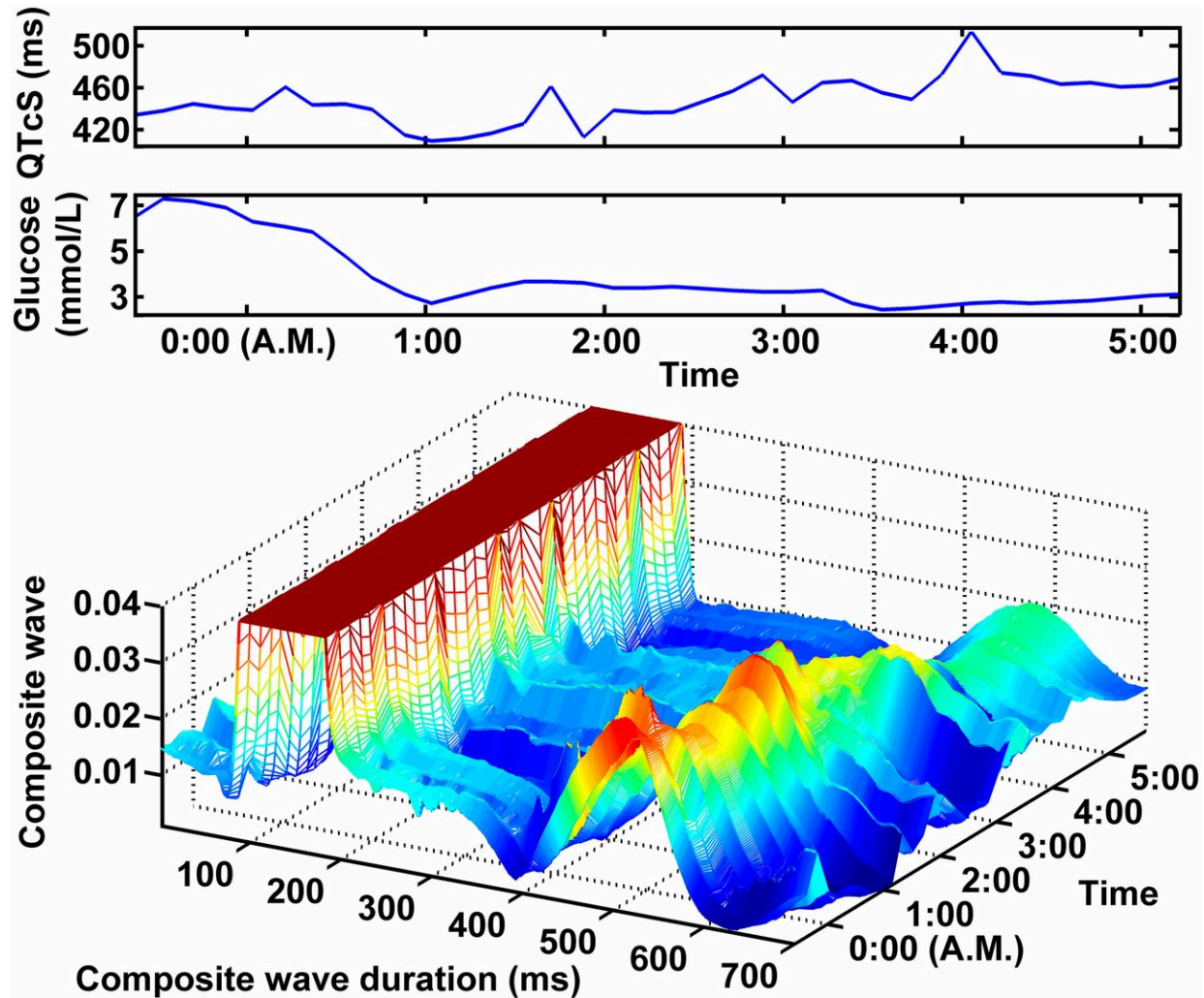
- **Pazienti in situazione critica**, ricoverati in Terapia Intensiva, medica o chirurgica: valori glicemici 140-180 mg/dl, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia. (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

- **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 comorbilità. (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)

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.

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



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

- ❑ In modo pragmatico e sulla base di alcune evidenze scientifiche, una glicemia di 70 mg/dl viene indicata come soglia di allerta per definire un episodio di ipoglicemia**
- ❑ Nei pazienti con episodi di ipoglicemia non avvertita è consigliato innalzare i target glicemici per ridurre la comparsa di nuovi episodi di ipoglicemia e per ripristinare in parte la sensibilità alle ipoglicemie. (Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)**

Recommendations

- The sole use of sliding scale insulin in the inpatient hospital setting is strongly discouraged. A
- **A hypoglycemia management protocol should be adopted and implemented by each hospital or hospital system.** A plan for preventing and treating hypoglycemia should be established for each patient. Episodes of hypoglycemia in the hospital should be documented in the medical record and tracked. E
- The treatment regimen should be reviewed and changed if necessary to prevent further hypoglycemia when a blood glucose value is <70 mg/dL (3.9 mmol/L). C
- There should be a structured discharge plan tailored to the individual patient. B

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

L'effetto del trattamento sull'ipoglicemia può essere solo temporaneo. Pertanto la glicemia deve essere misurata ogni 15 minuti, fino al riscontro di almeno due valori normali in assenza di ulteriore trattamento tra le due misurazioni.

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.



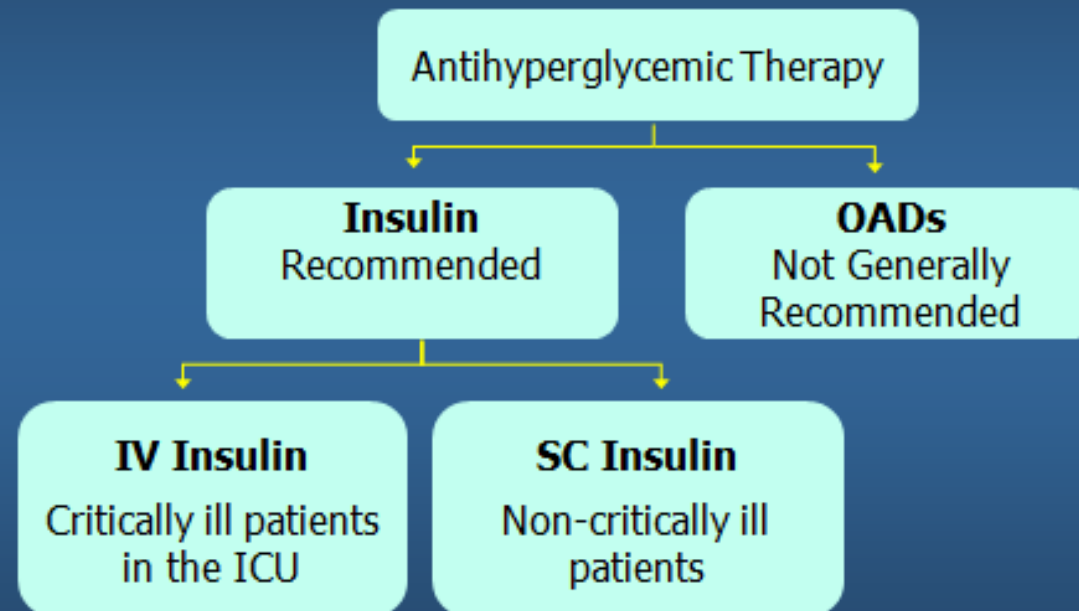
- Infusione e.v. in 1-3 min di **50 ml di glucosata al 33%** oppure 80 ml di glucosata al 20%
- Se accesso venoso non prontamente disponibile, somministrare glucagone 1 mg im o sc (siringhe preriempite)

- **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)

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



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

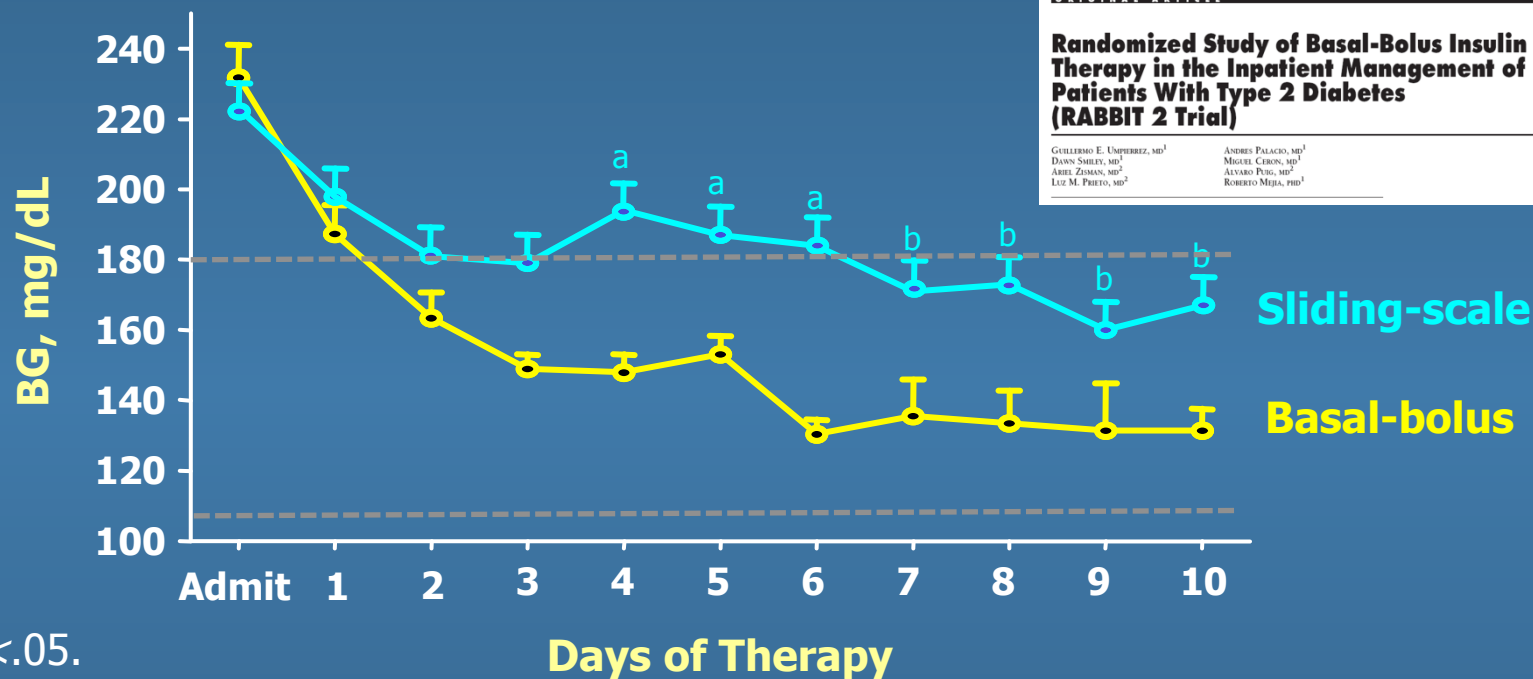
Il trattamento

▪ 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 (!?).

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



^a $P < .05$.

^b $P < .05$.

- 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

Umpierrez GE, et al. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2181-2186.

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

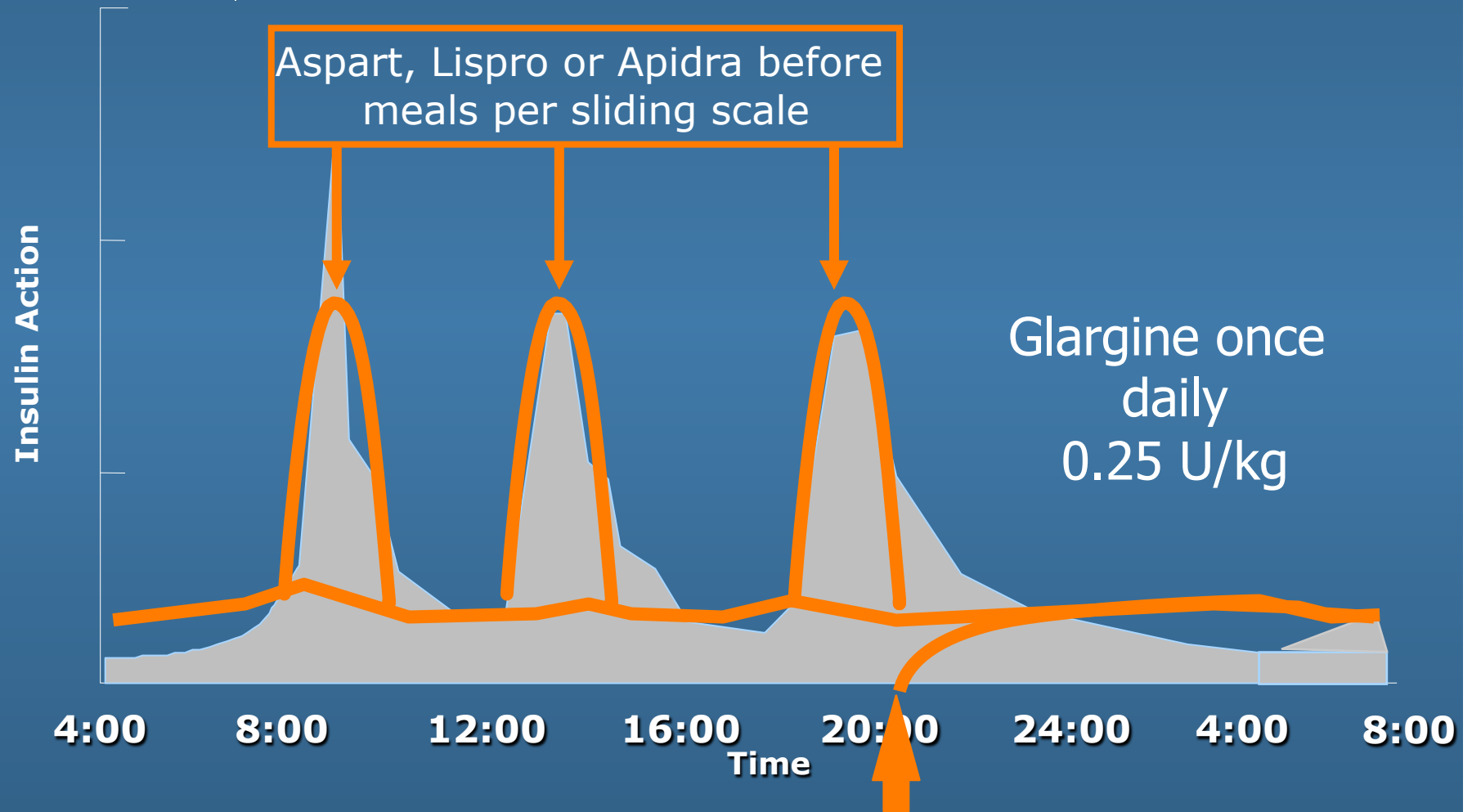
Step 1	Pesare il pz	Kg ...
Step 2	Calcolare la dose totale giornaliera iniziale di insulina necessaria	Kg x 0.3 *
Step 3	Calcolare la dose di insulina basale (da somministrare come analogo basale) e la dose di insulina prandiale (da somministrare come analogo rapido)	50% basale 50% prandiale
Step 4	Calcolare 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 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



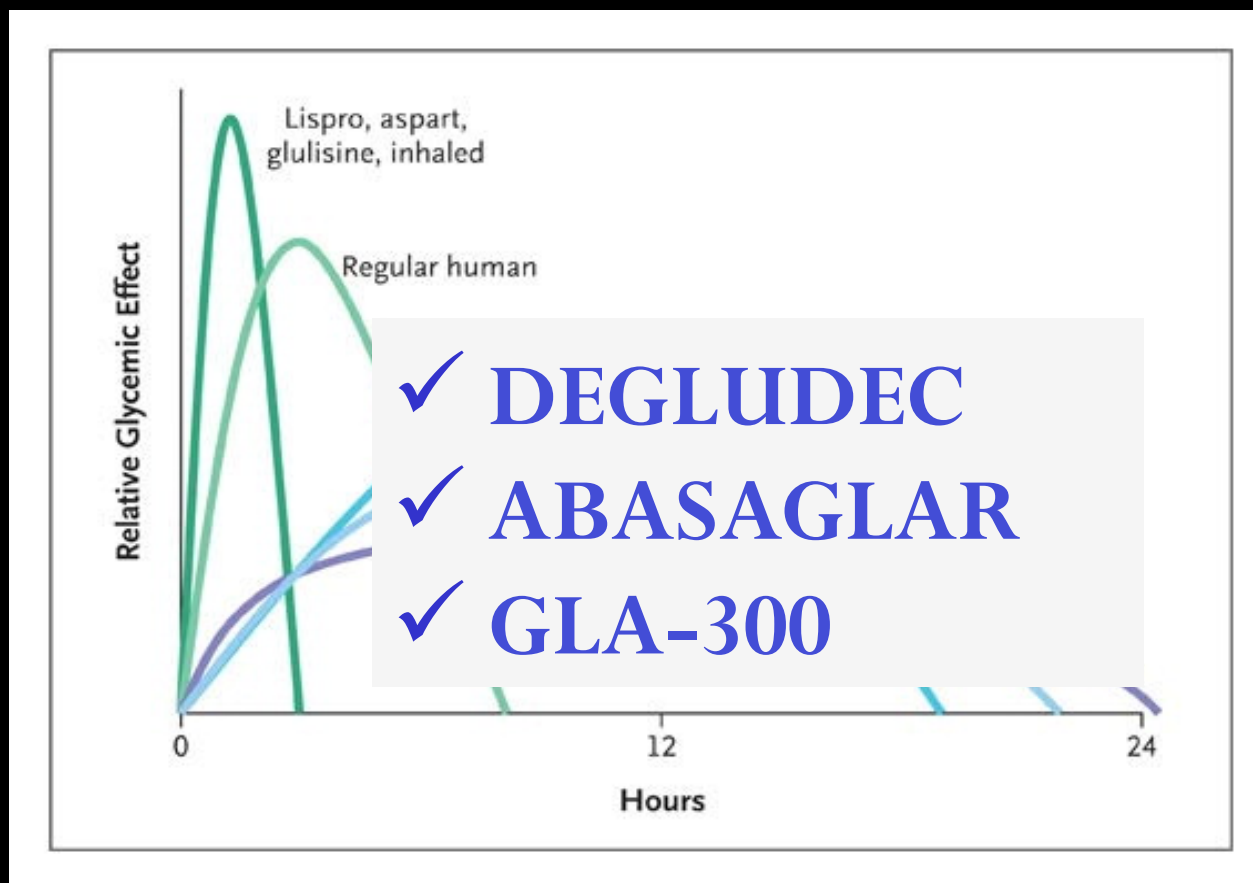
Leahy J. In: Leahy J, Cefalu W, eds. *Insulin Therapy*. New York: Marcel Dekker; 2002:87; Nathan DM. *N Engl J Med*. 2002;347:1342

Schematic Time–Activity Curves for Selected Insulin Formulations.

McMahon GT, Dluhy RG. N Engl J Med 2007;357:1759-1761.



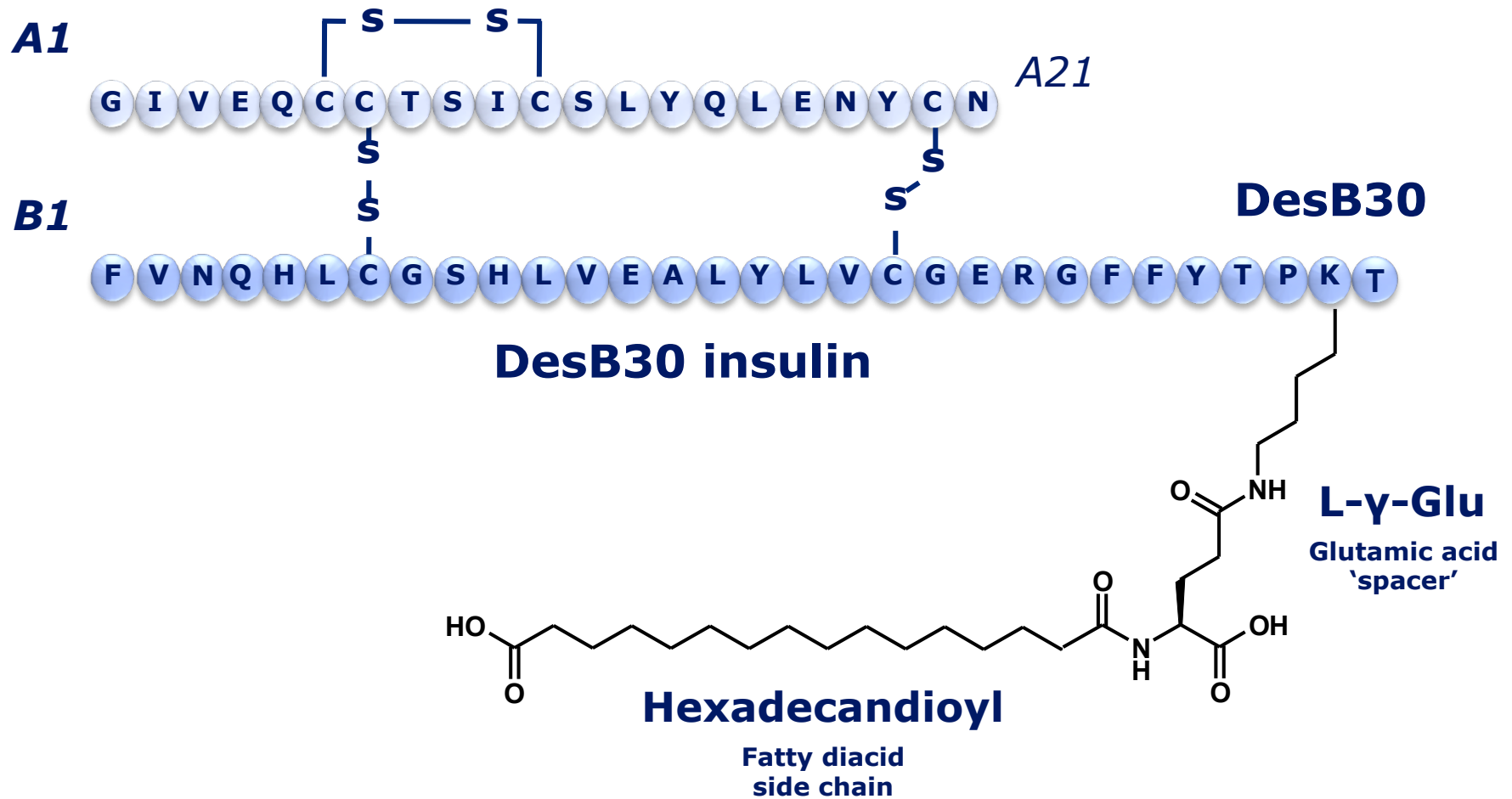
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

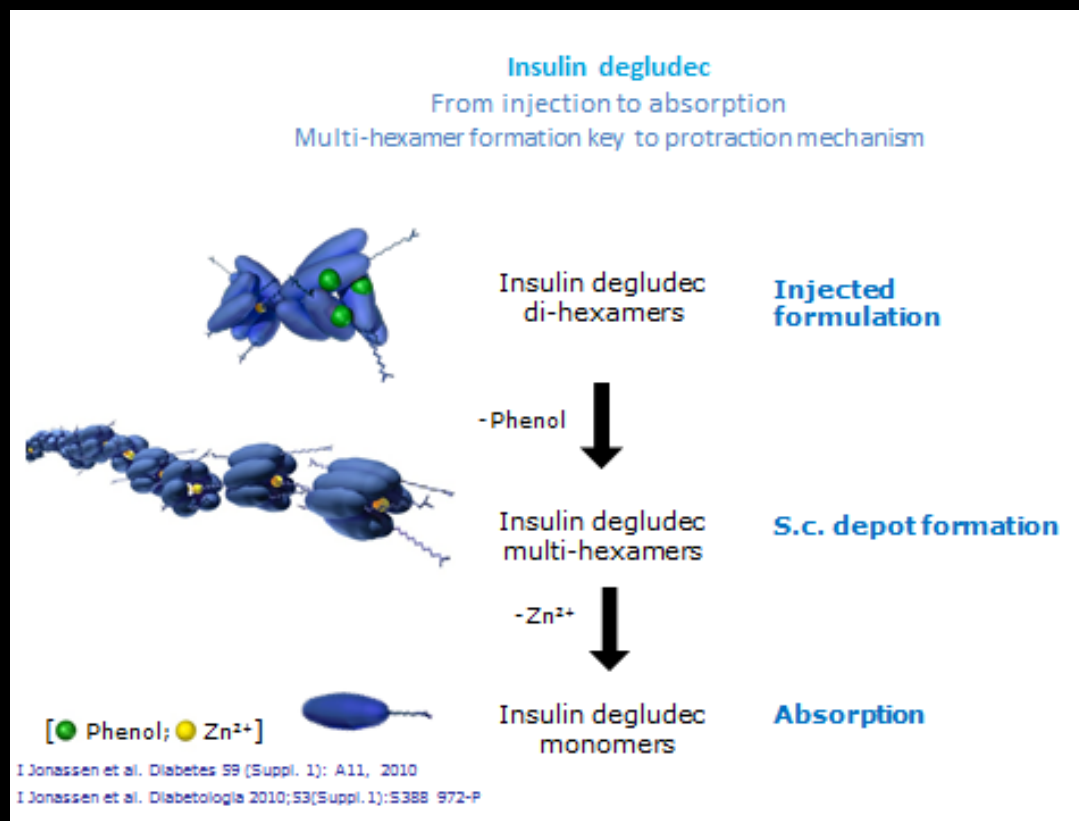


Il vantaggio degli analoghi dell'insulina ad azione basale è rappresentato dalla sostanziale mancanza di un picco, dopo l'iniezione, e da un profilo regolare e costante; la durata di azione consente la monosomministrazione giornaliera.

Insulin degludec: rationally designed, beyond sequence modification

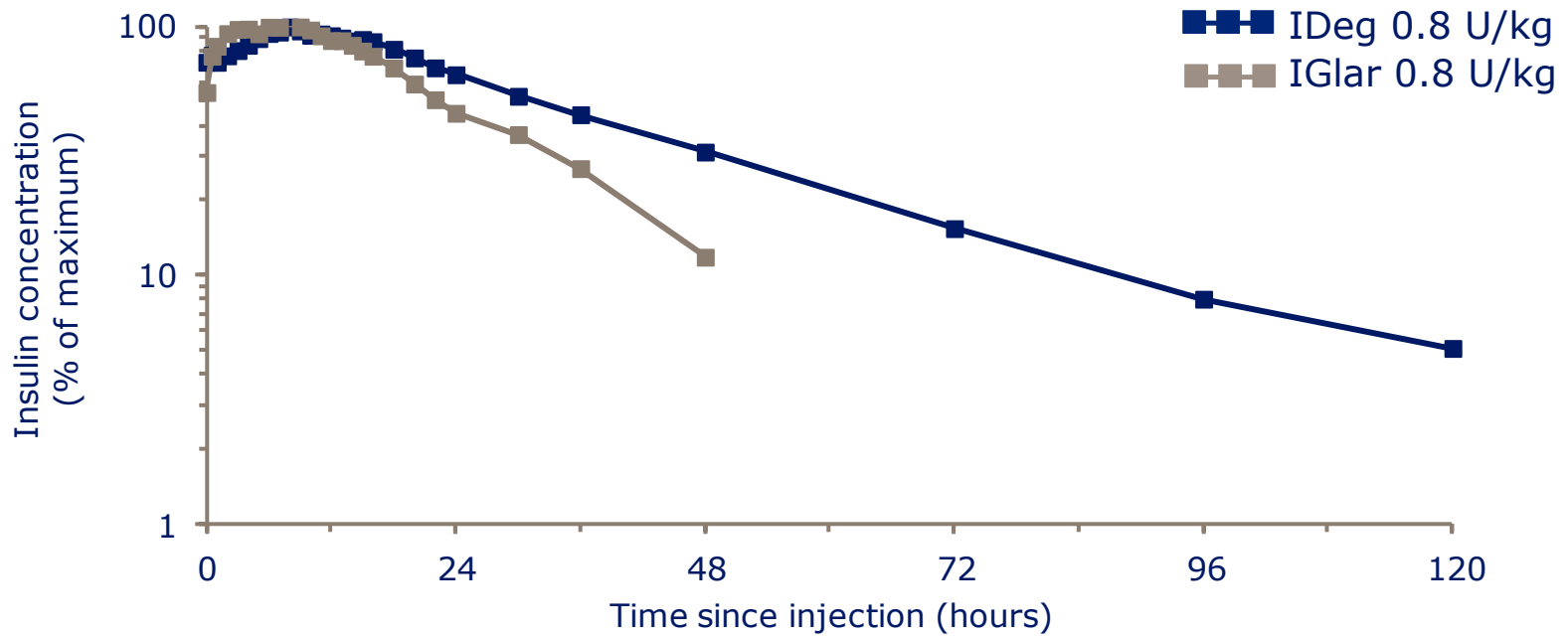
Des(B30) LysB29(γ -Glu N ϵ -hexadecandioyl) human insulin





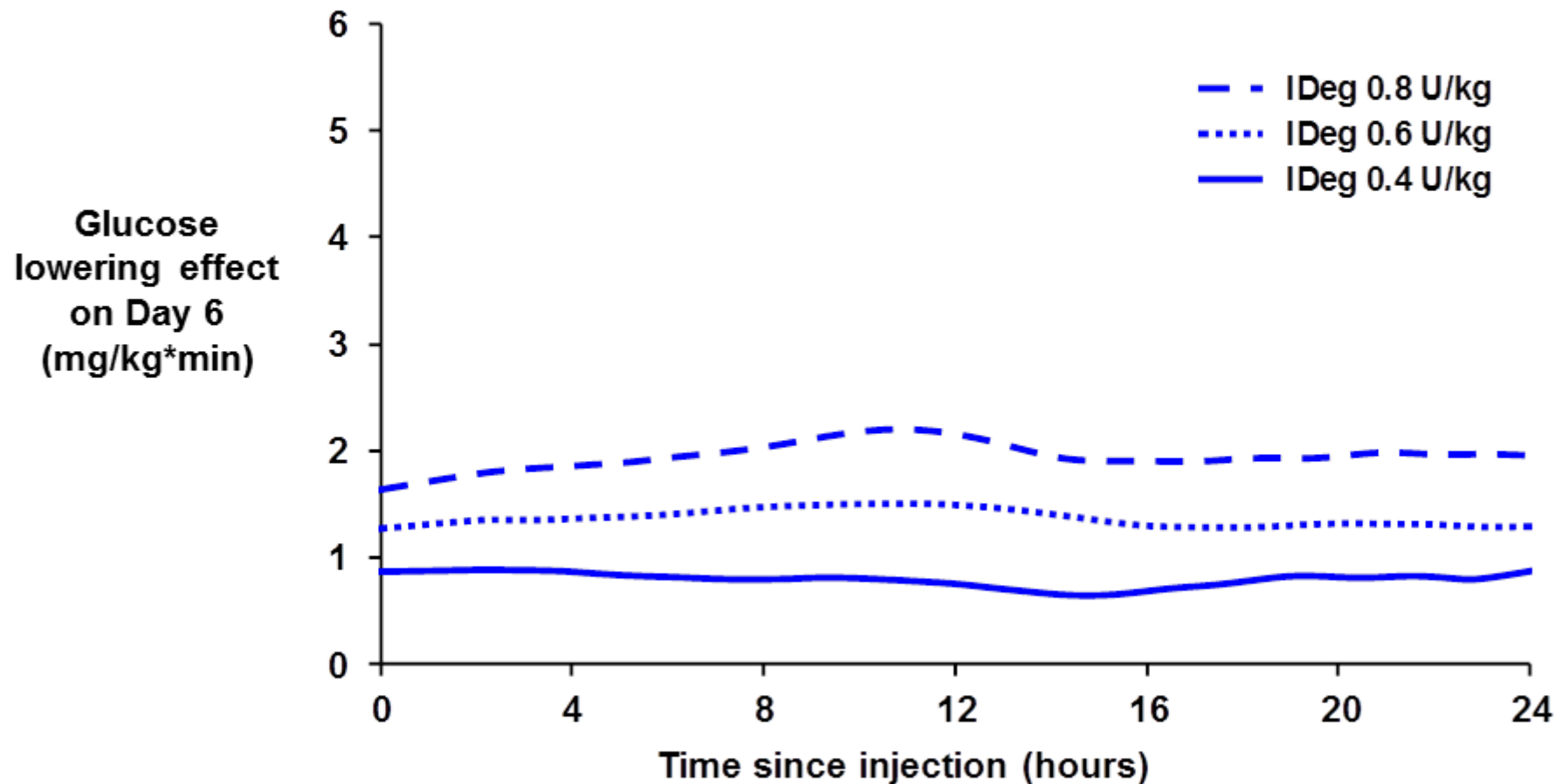
La differenza tra l'insulina umana e IDeg è la eliminazione del residuo ThrB30 e l'aggiunta di una catena di acido grasso, esadecandiolo, attaccato a LysB29 tramite un acido glutammico spaziatore. Una volta che il fenolo nella formulazione farmaceutica è disperso dopo l'iniezione, l'acile della catena 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.

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

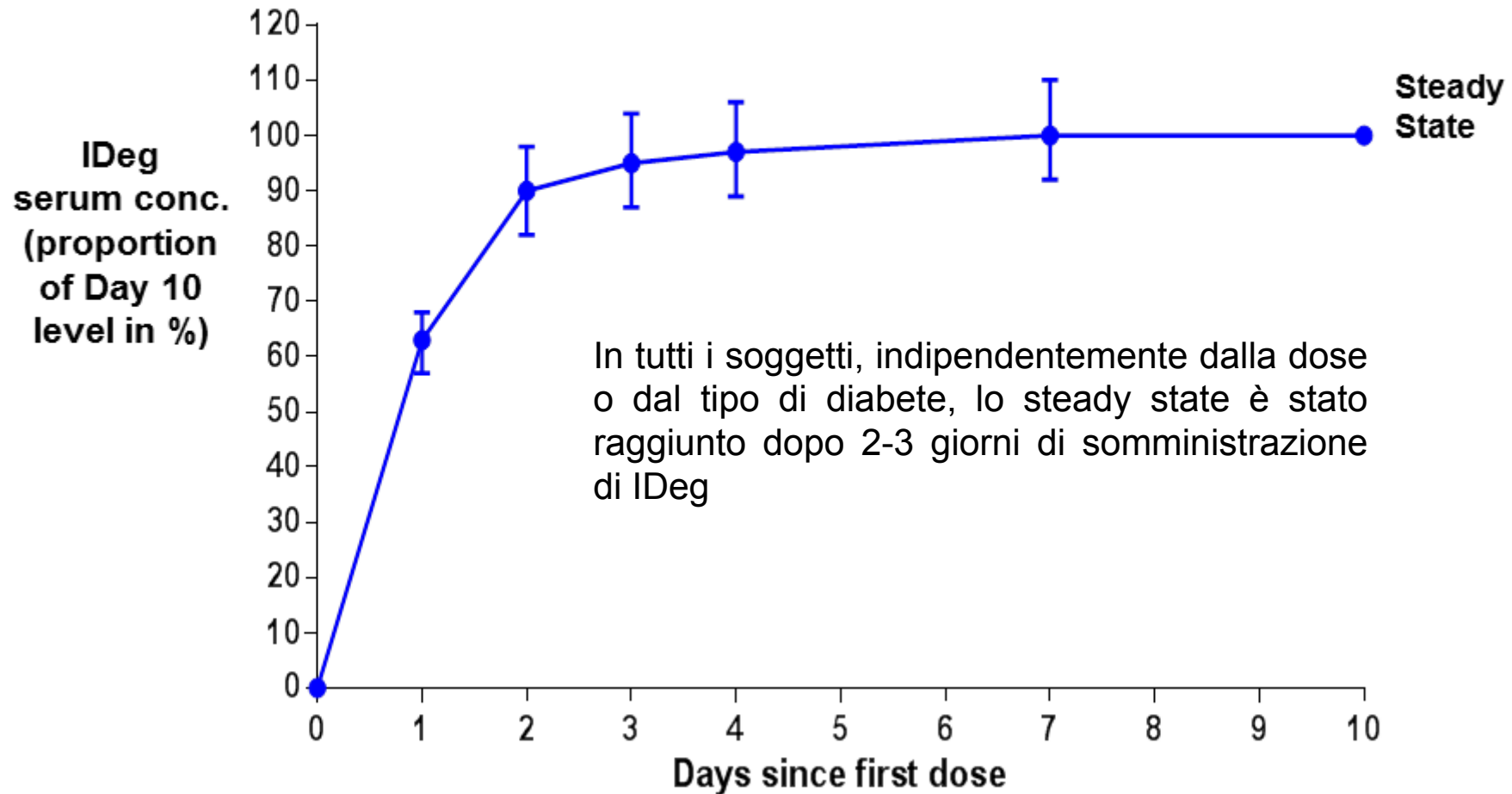


	IDeg			IGlar		
	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg
Half-life (hours)	25.9	27.0	23.9	11.8	14.0	11.9
Mean half-life	25.4			12.5		

Long Half-Life Results in Flat, Stable PD Profile at Steady State

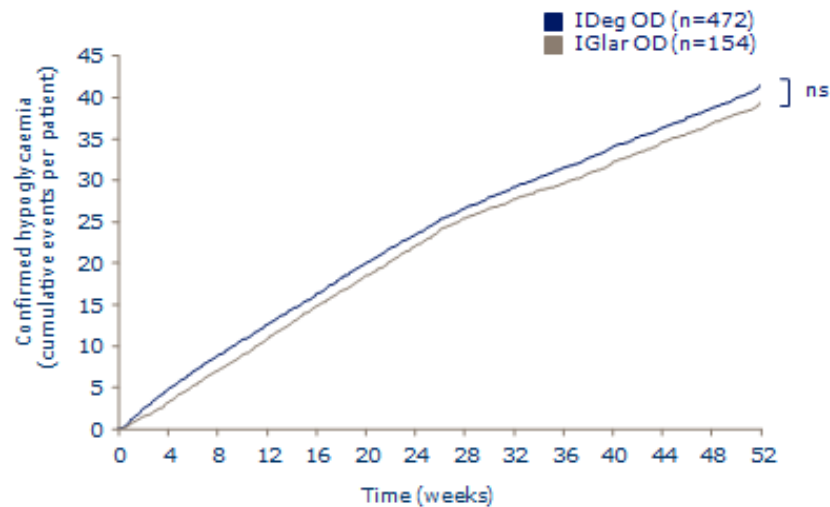


IDeg Steady State Is Reached Within 3 Days of Once-Daily Dosing



Values are estimated ratios and 95% CI relative to day 10
Trial 1991, T1DM, N=27, 0.4 U/kg

Overall confirmed hypoglycaemia



SAS
ns; Not statistically significant
Comparisons: Estimates adjusted for multiple covariates
Heller S et al. Lancet 2012;379:1489-97

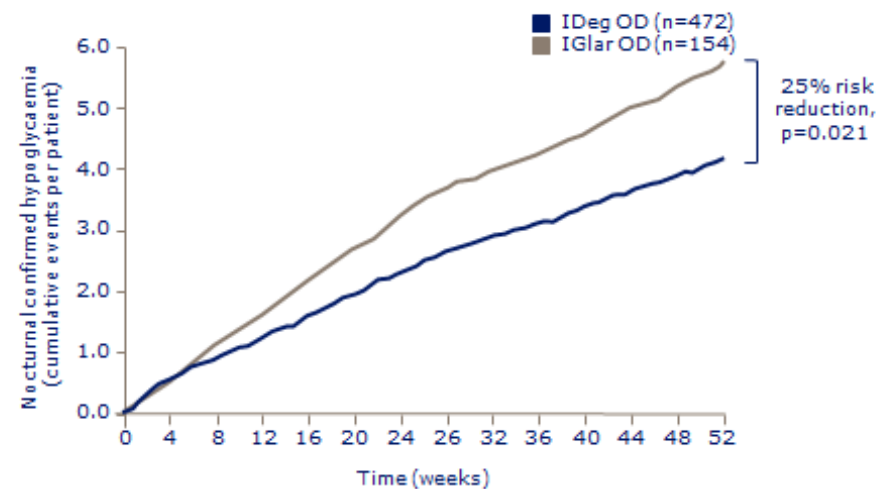
Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (The BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial

Simon Heller, John Buse, Miles Fisher, Satish Garg, Michel Marre, Ludwig Merker, Eric Renard, David Russell-Jones, Areti Philotheou, Ann Marie Ocampo Francisco, Huiling Pei, Bruce Bode, on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators

The Lancet 2012;379:1489-97

- ❑ Insulin degludec effectively improved HbA1c and was non-inferior to insulin glargine in basal-bolus therapy in DM1
- ❑ Participants treated with insulin degludec used less basal, bolus and total insulin at the end of the study than those treated with insulin glargine
- ❑ **Insulin degludec resulted in significantly less (25%) risk of confirmed nocturnal hypoglycaemia than insulin glargine**

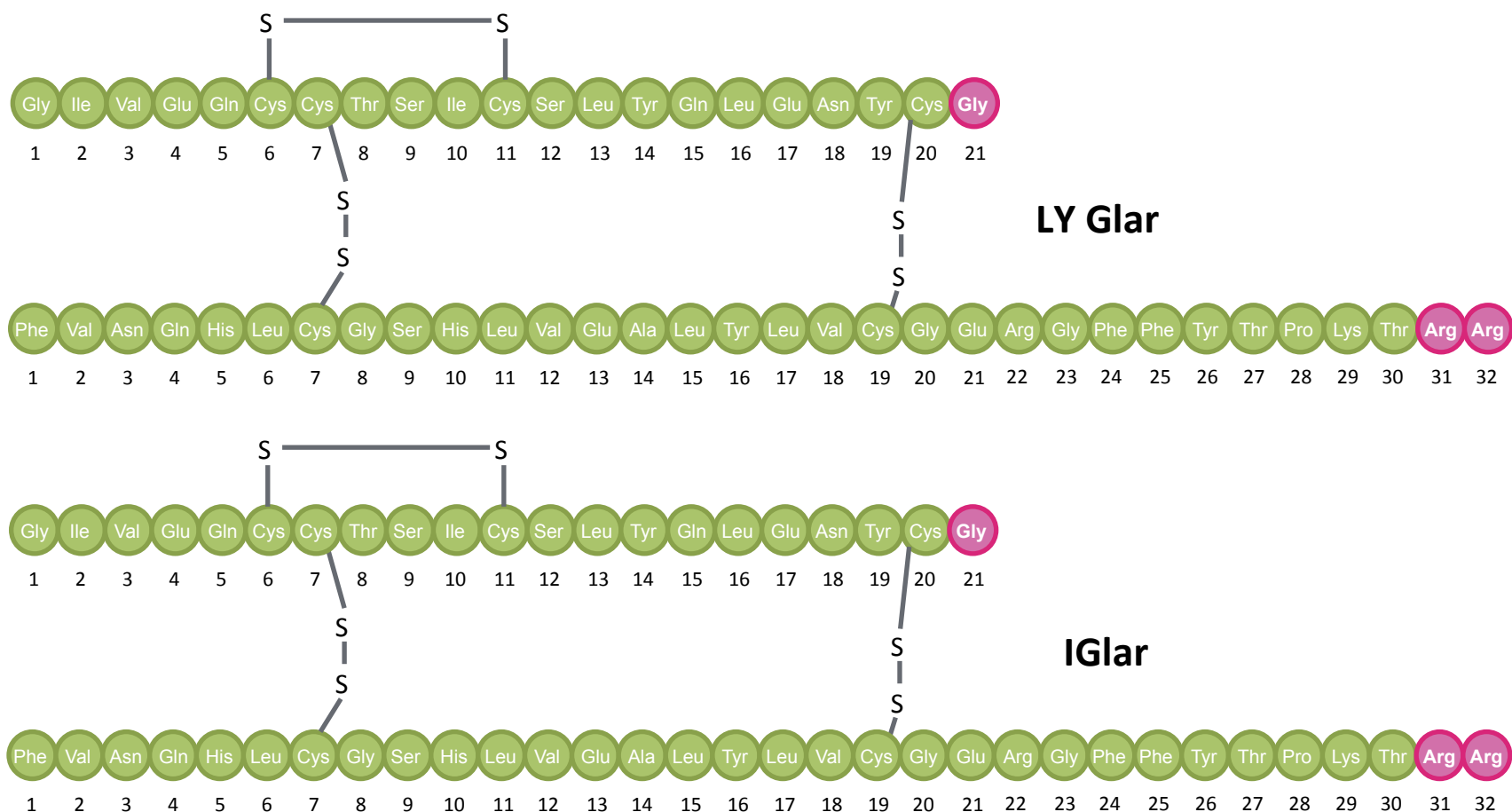
Nocturnal confirmed hypoglycaemia



SAS
Comparisons: Estimates adjusted for multiple covariates
Heller S et al. Lancet 2012;379:1489-97

ABASAGLAR è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Biosimilare: identica struttura primaria



Differenze tra generico e biosimilare

GENERICI

- Copie di farmaci a basso peso molecolare che derivano da processi di produzione chimici¹
- Strutture chimiche identiche a quelle dei prodotti già in commercio¹

BIOSIMILARI

- Versioni simili di prodotti biologici derivanti da processi di produzione biotecnologici¹
- La sequenza aminoacidica deve essere identica a quella del farmaco originatore²
- Le differenze nei processi di produzione biotecnologici tra le aziende fanno sì che i prodotti biosimilari non possano essere considerati identici^{1,3}

1. Sekhon BS, Saluja V. Biosimilars 2011;1:1–11;

2. EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality Issues (Revision 1). 2012;

3. Owens DR et al. Diabetes Technol Ther 2012;14:989–996

Differenze tra generico e biosimilare

GENERICI

- Basso peso molecolare¹
- Sintesi chimica^{1,2}
- Raramente immunogenici^{1,2}
- Non influenzati da lievi modifiche nei processi di produzione ed ambientali²
- Facili da purificare e caratterizzare²
- Facile stabilire la riproducibilità²

BIOSIMILARI

- Elevato peso molecolare¹
- Prodotti da cellule o organismi viventi tramite biotecnologia^{1,2}
- Rischio immunogenico più alto^{1,2}
- Altamente suscettibili a lievi modifiche nei processi di produzione ed ambientali^{2,3}
- Processi di purificazione e caratterizzazione complessi²
- Complesso stabilire la riproducibilità²

1. Declerck PJ. *GaBI J* 2012;1:13-6
2. Sekhon BS and Saluja V. *Biosimilars* 2011;1:1-11
3. Mellstedt H et al. *Ann Oncol* 2008;19:411-9

Quali sono altre considerazioni sui biosimilari?

Razionale dell'introduzione dei biosimilari

- ◆ Possono aumentare il numero di opzioni terapeutiche disponibili per i pazienti, i medici prescrittori e gli enti pagatori¹
- ◆ Possono ampliare la gamma di programmi di supporto disponibili per i pazienti, i medici prescrittori e gli enti pagatori¹
- ◆ Possono aumentare l'accessibilità dei trattamenti¹
- ◆ Possono ridurre i costi terapeutici¹

Possibili sfide legate all'introduzione dei biosimilari

- ◆ Stabilire il grado di similarità di profilo degli AE, immunogenicità, PK/PD ed efficacia
- ◆ La reputazione dei prodotti biologici alternativi è regolamentata in modo meno rigoroso nelle aree diverse dall'EU e dagli US²
- ◆ In molti Paesi non vi sono criteri chiari in merito all'intercambiabilità²
- ◆ Risparmio economico inferiore al previsto rispetto a quello ottenuto con i farmaci generici

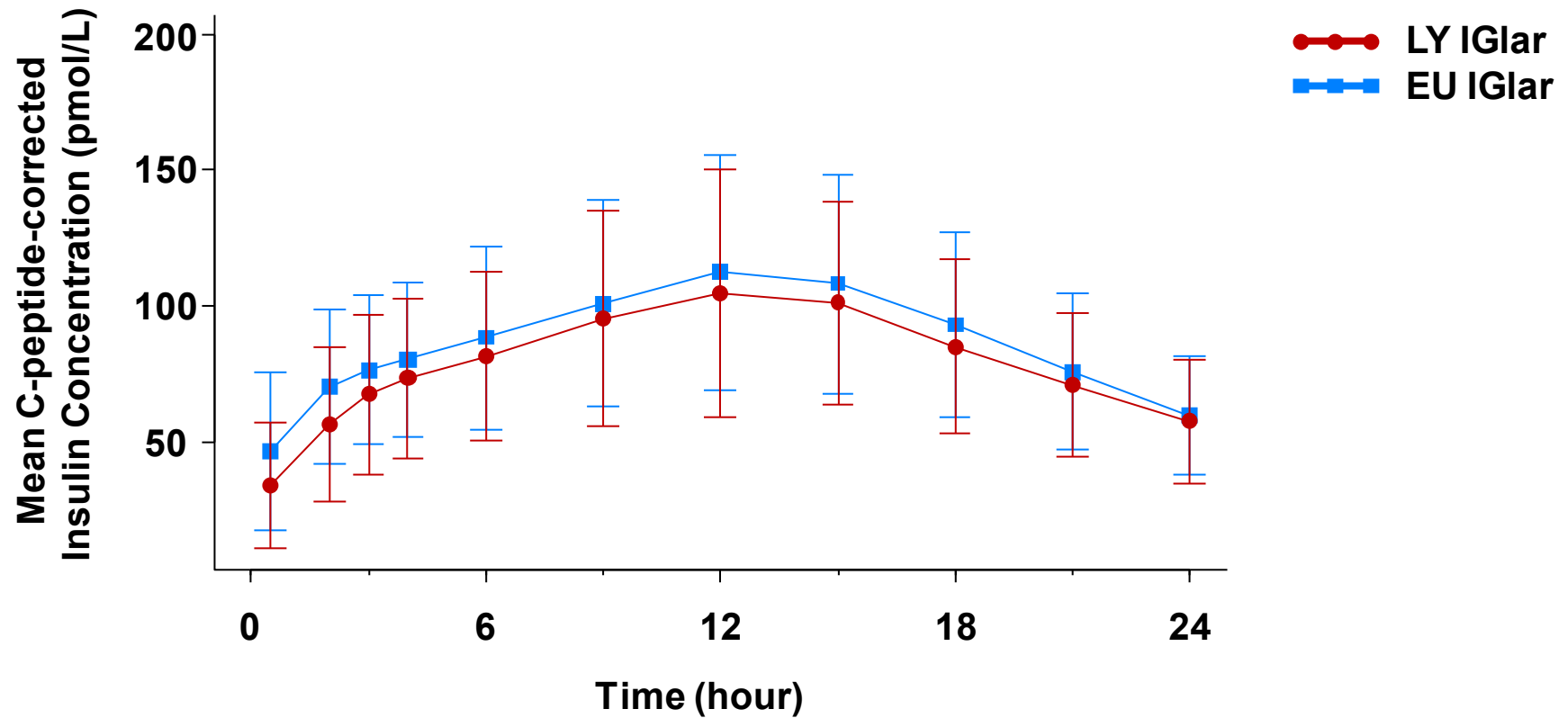
1. Rotenstein LS et al. *Clin Diabetes* 2012;30:138-50

2. Owens DR et al. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:989-96



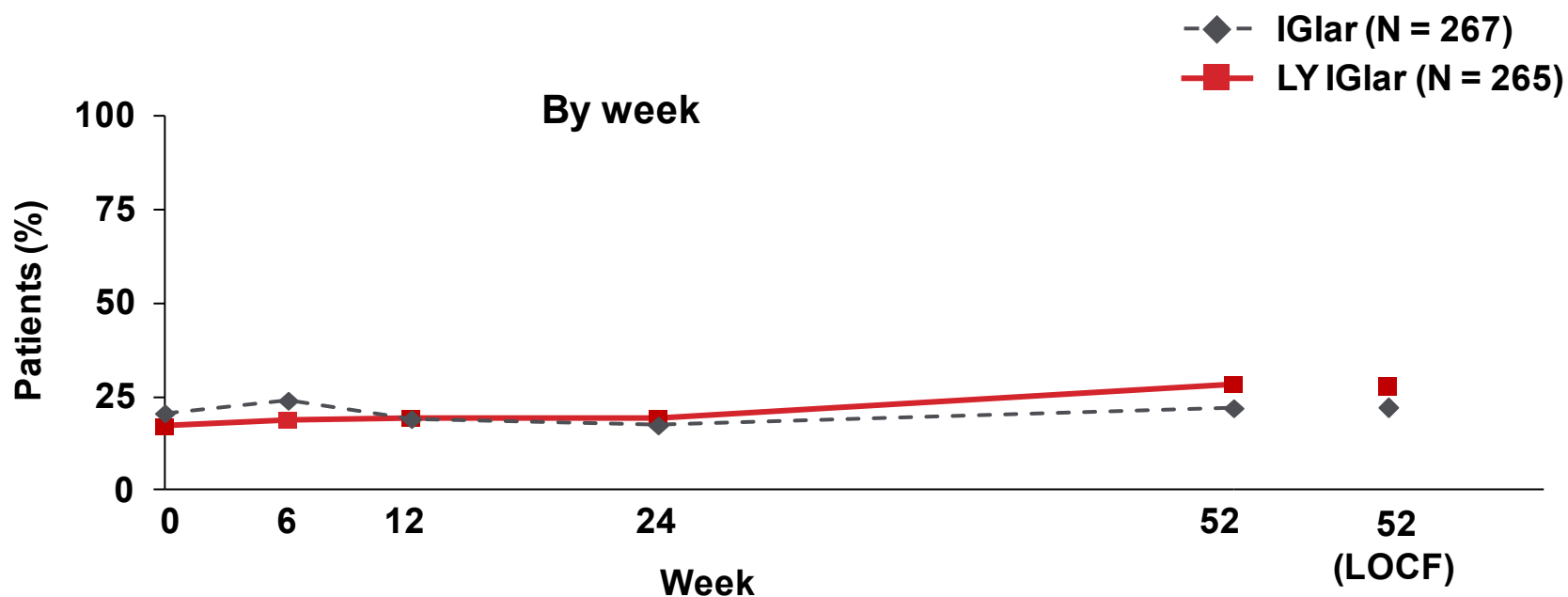
PK Profiles of LY IGlAr vs. EU IGlAr*

Mean (\pm SD) C-peptide-corrected Serum Insulin Concentration



*Healthy subjects
PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation
Data from Lilly-BI alliance

Proportion of Patients with Detectable Antibodies: ELEMENT 1

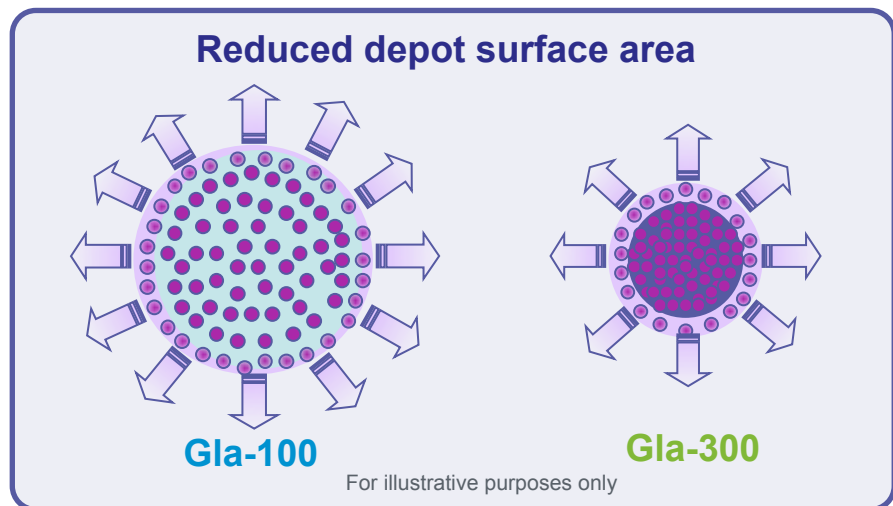


		IGlAr	LY IGlAr	p value
Patients with detectable antibodies, n (%)	Overall 24 weeks	90 (34)	80 (30)	0.40
	Overall 52 weeks	105 (39)	107 (40)	0.86

LOCF=last observation carried forward
 Data from Lilly-BI alliance

Gla-300: A novel insulin glargine formulation

- Gla-300 is a new insulin glargine formulation, which is not bioequivalent to Gla-100 (insulin glargine 100 U/mL) and not interchangeable
- Gla-300 has the same mode of protraction (forming microprecipitates) as Gla-100 but with a smaller depot surface area
- Gla-300 contains 3-times the amount of insulin glargine per mL as Gla-100
 - the same unit amount in one third the volume



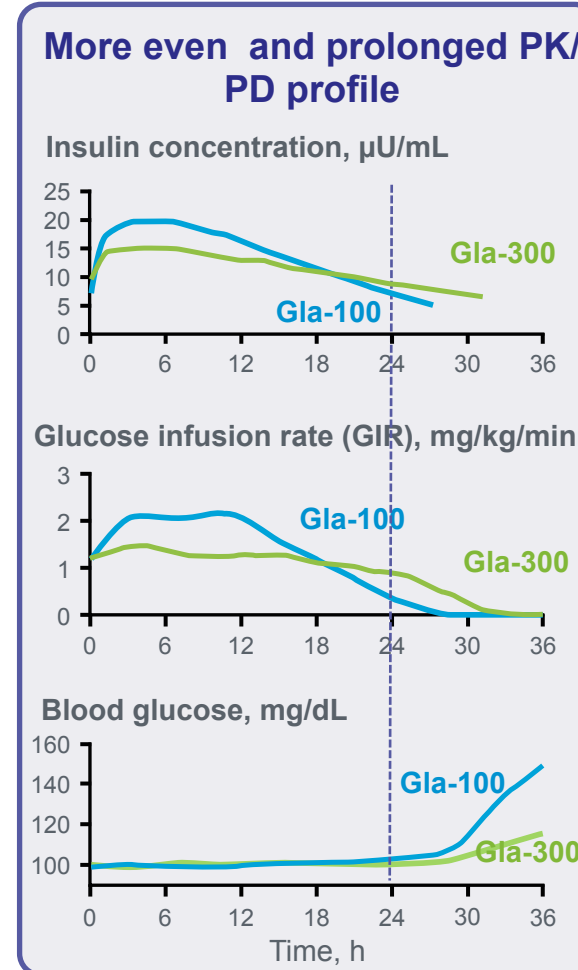
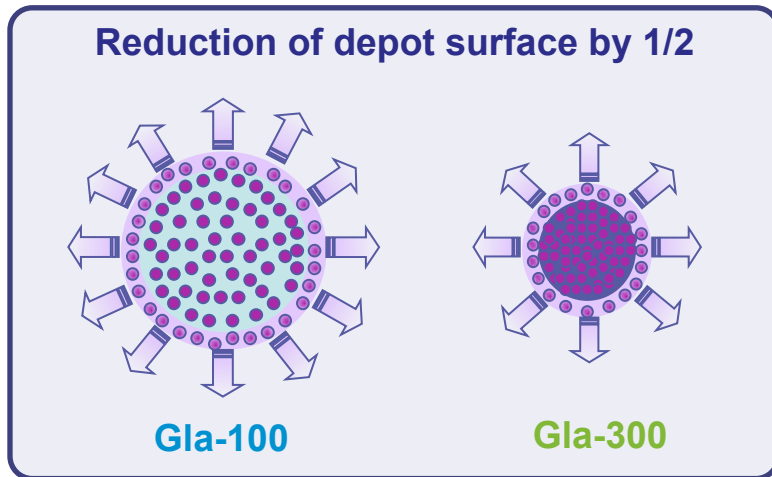
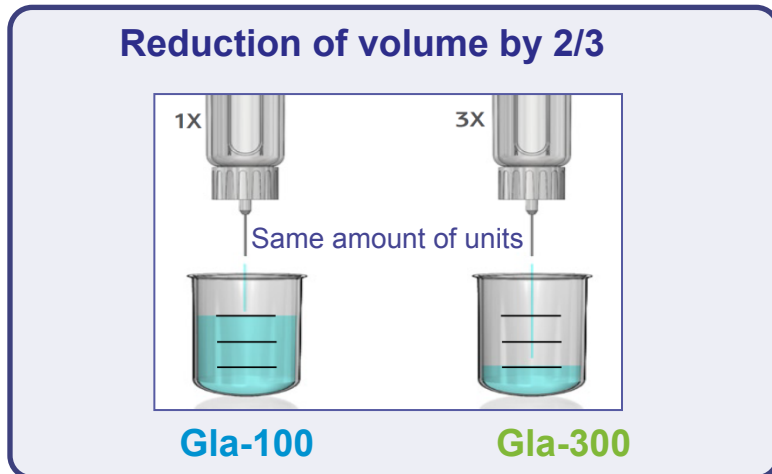
The more sustained release of insulin glargine from the Gla-300 precipitate compared to Gla-100 is attributable to the reduction of the injection volume by two thirds that results in a smaller precipitate surface area

- Gla-300 has the same metabolism (main circulating moiety is M1) as for Gla-100

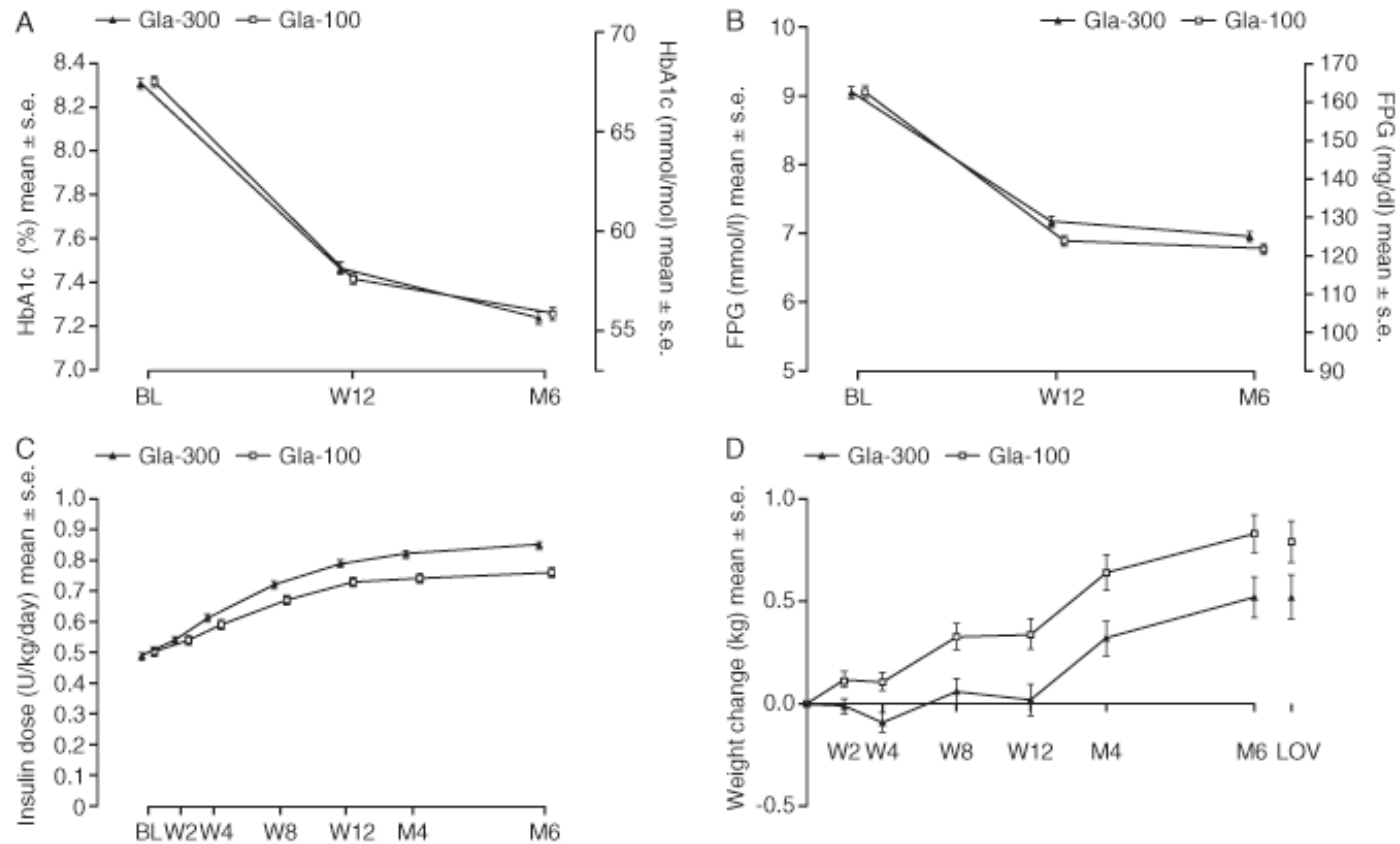
Toujeo SmPC. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf
Accessed June 2015; Steinstraesser A et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:873-6



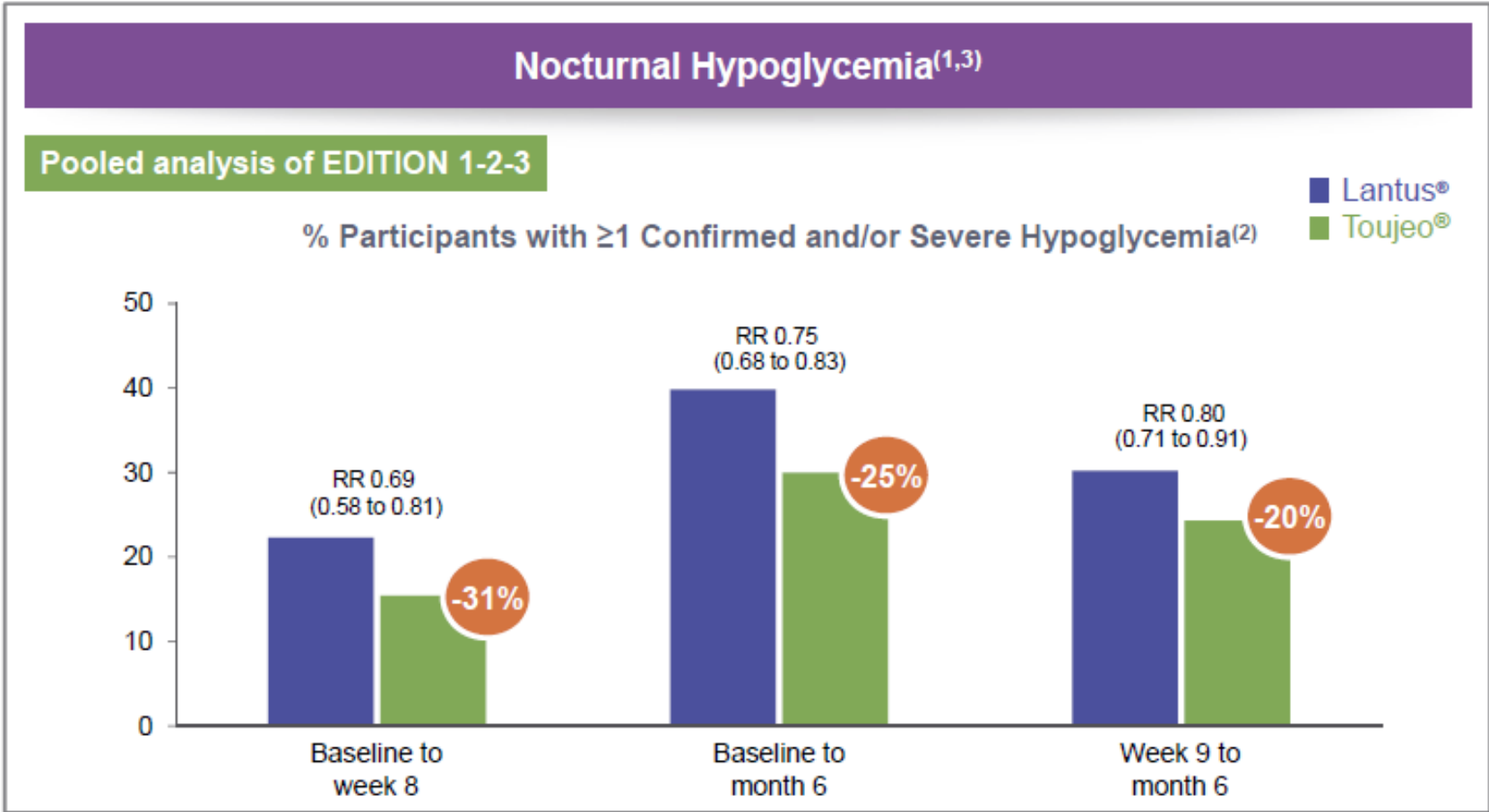
Gla-300 is a new long-acting basal insulin with a more even and prolonged PK/PD profile vs Gla-100[®]



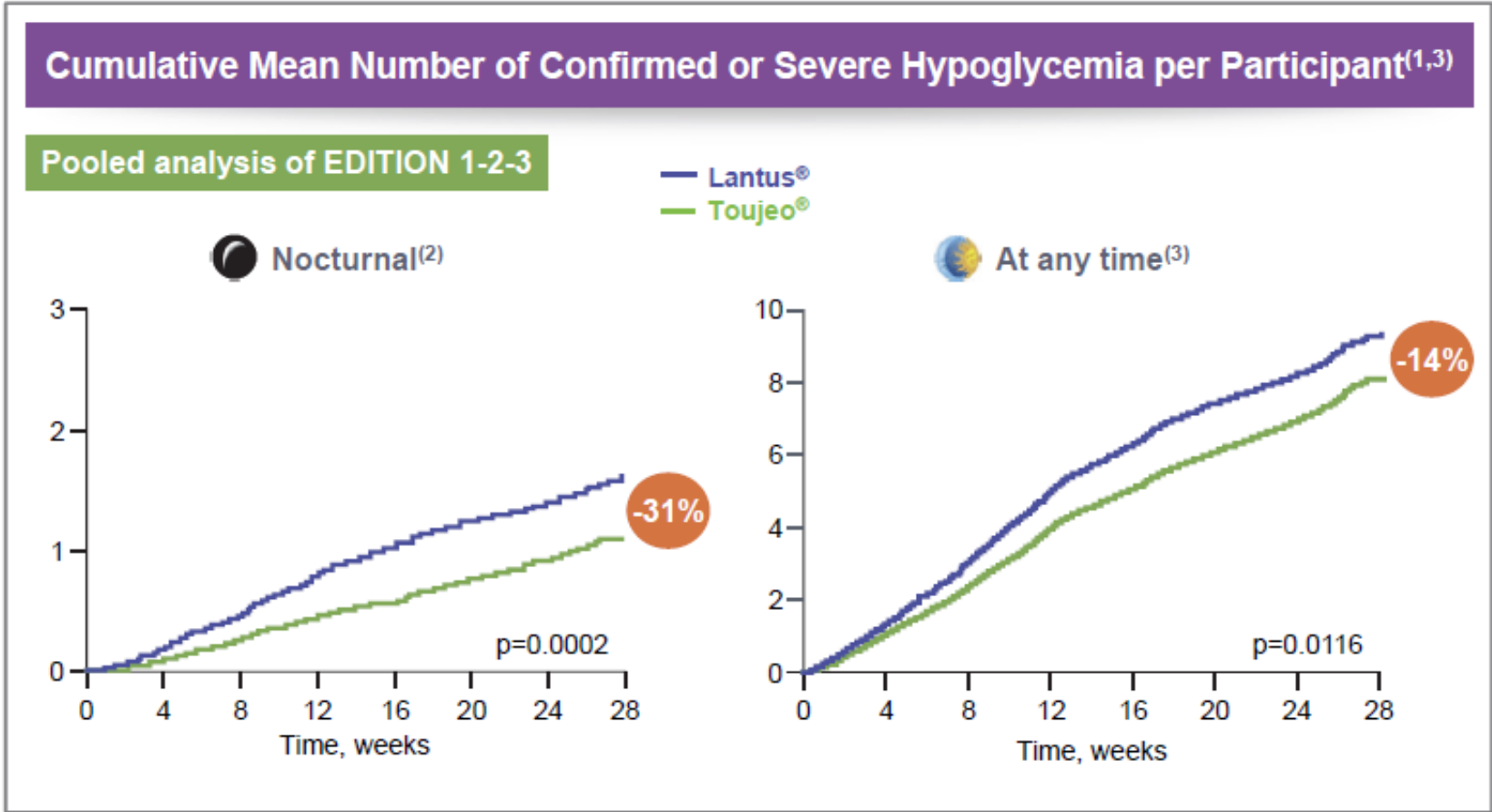
Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes



Benefit on Nocturnal Hypoglycemia



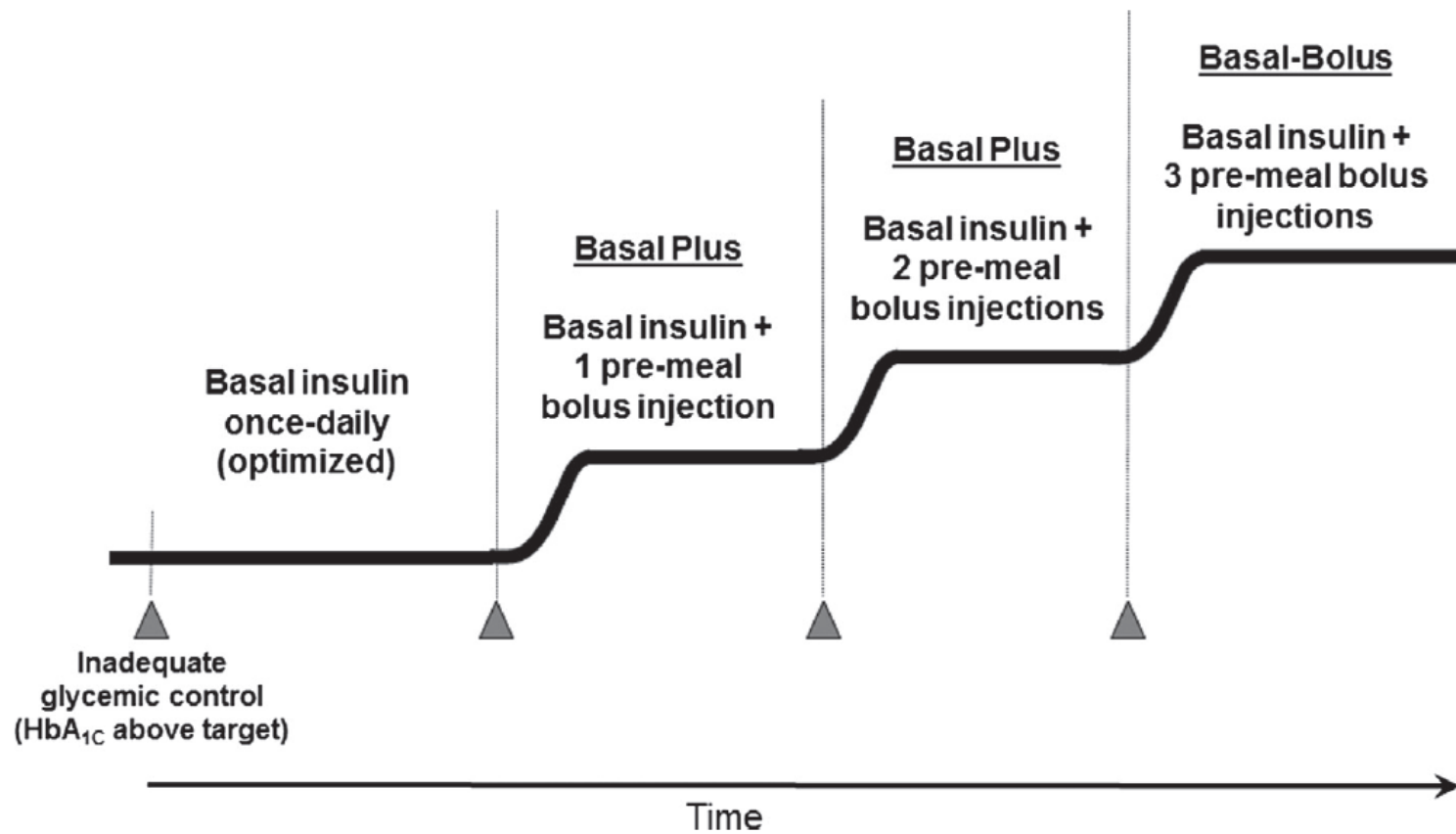
Confirmed or severe Hypoglycemia per Patient per Year are significantly lower



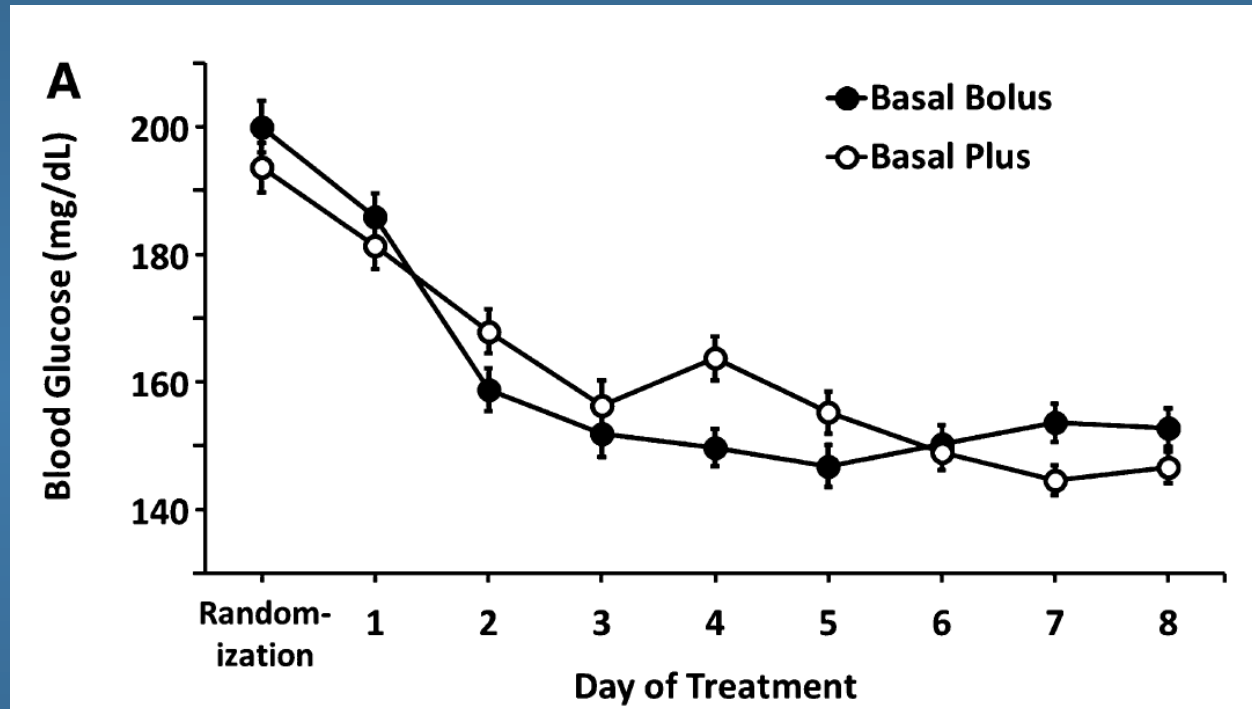
Basal Bolus o Basal Plus?

The progressive nature of diabetes mellitus suggests that a stepwise intensification of therapy would be a logical approach to treatment

Intensification of basal-bolus insulin therapy



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.



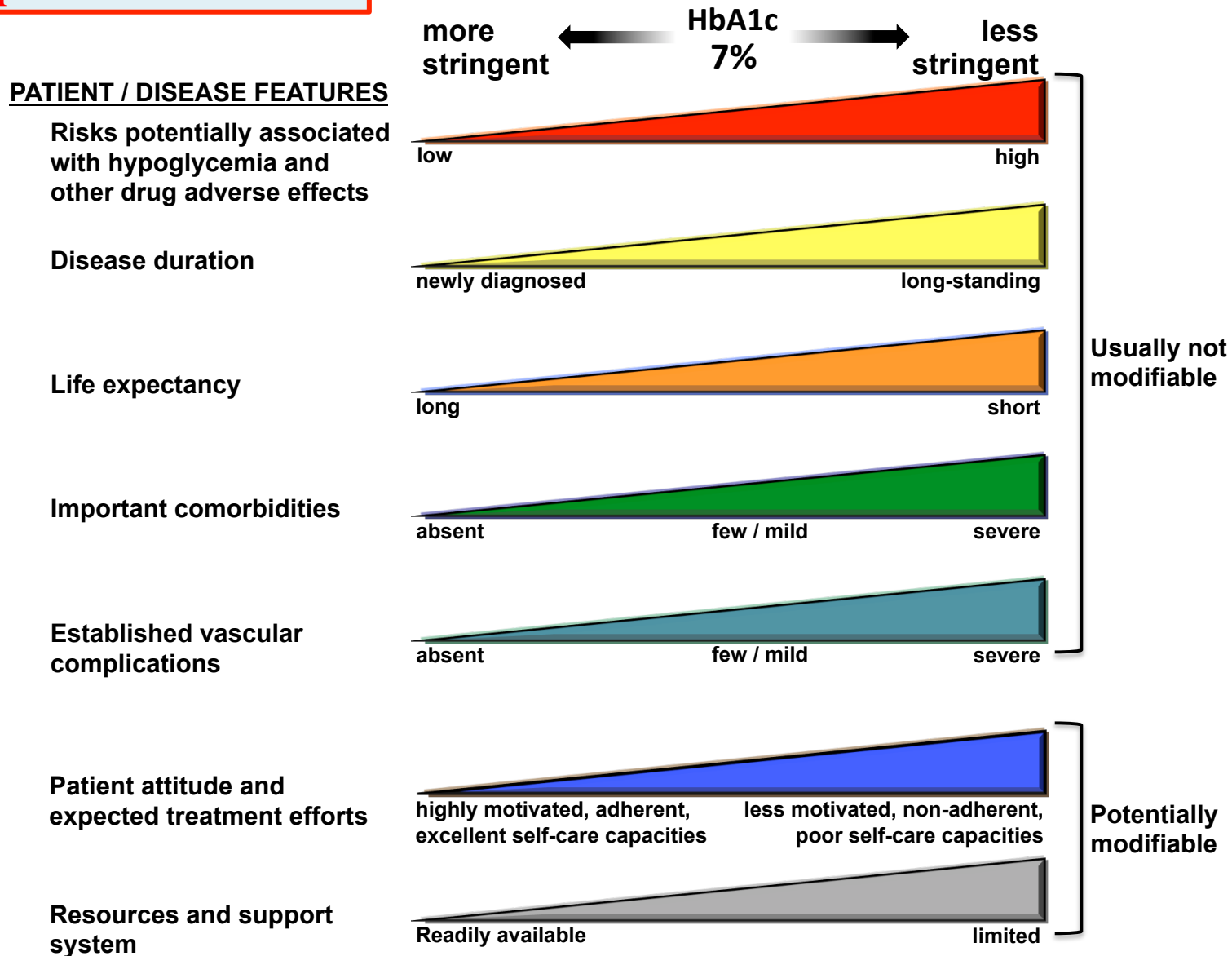
The use of a basal plus regimen with glargine once daily plus corrective doses with glulisine insulin before meals resulted in glycemic control similar to a standard basal-bolus regimen. The basal plus approach is an effective alternative to the use of a basal-bolus regimen in general medical and surgical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

Recommendations

- Consider performing an A1C on all patients with diabetes or hyperglycemia admitted to the hospital if not performed in the prior 3 months. C
- Insulin therapy should be initiated for treatment of persistent hyperglycemia starting at a threshold ≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L). Once insulin therapy is started, a target glucose range of 140–180 mg/dL (7.8–10.0 mmol/L) is recommended for the majority of critically ill patients A and noncritically ill patients. C
- More stringent goals, such as 110–140 mg/dL (6.1–7.8 mmol/L) may be appropriate for selected critically ill patients, as long as this can be achieved without significant hypoglycemia. C
- Intravenous insulin infusions should be administered using validated written or computerized protocols that allow for predefined adjustments in the insulin infusion rate based on glycemic fluctuations and insulin dose. E
- **A basal plus bolus correction insulin regimen is the preferred treatment for noncritically ill patients** with poor oral intake or those who are taking nothing by mouth. An insulin regimen with basal, nutritional, and correction components is the preferred treatment for patients with good nutritional intake. A

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

Approach to the management of hyperglycemia



Injections

1

2

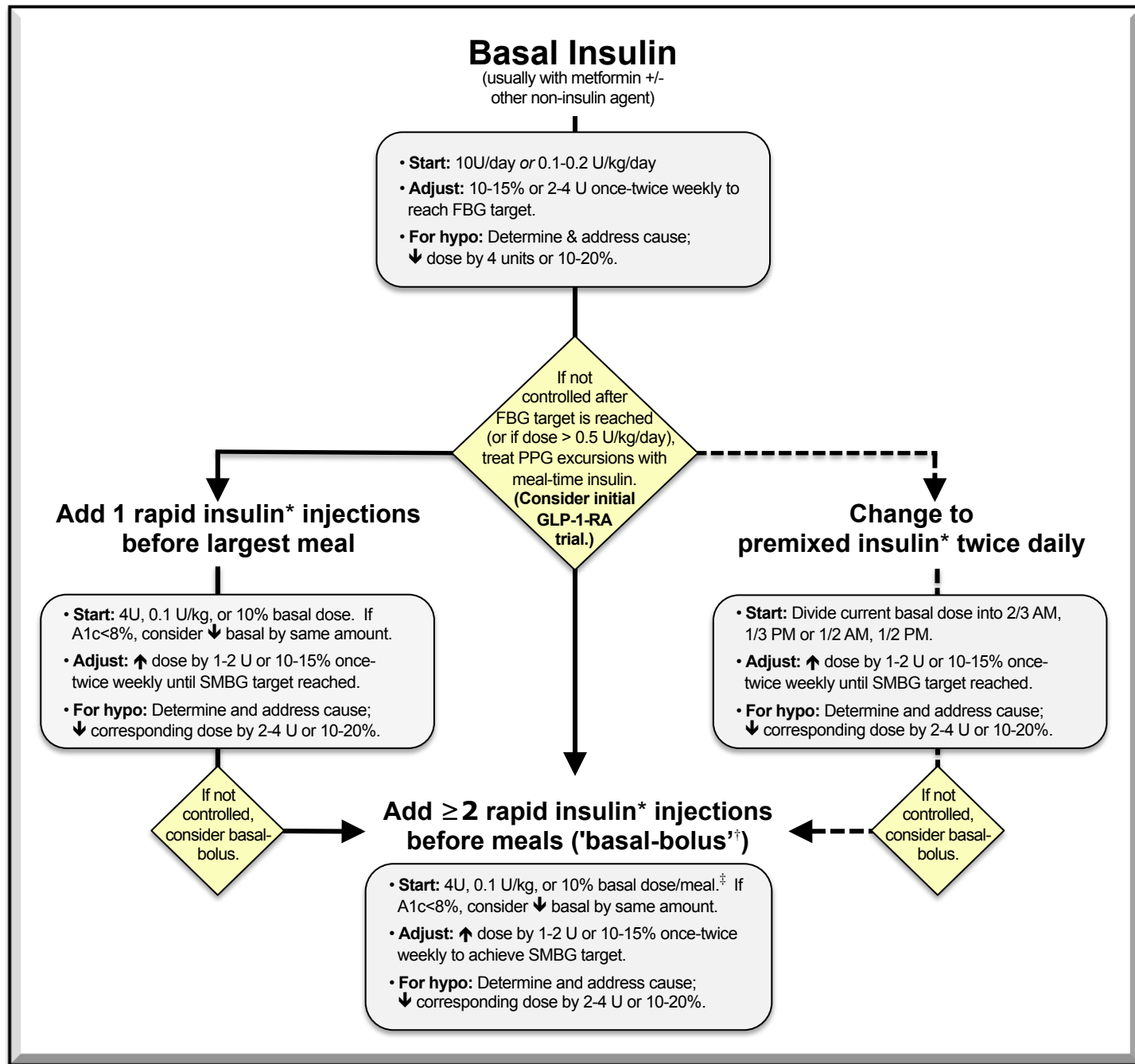
3+

Complexity

low

mod.

high



**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 pre-prandial 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

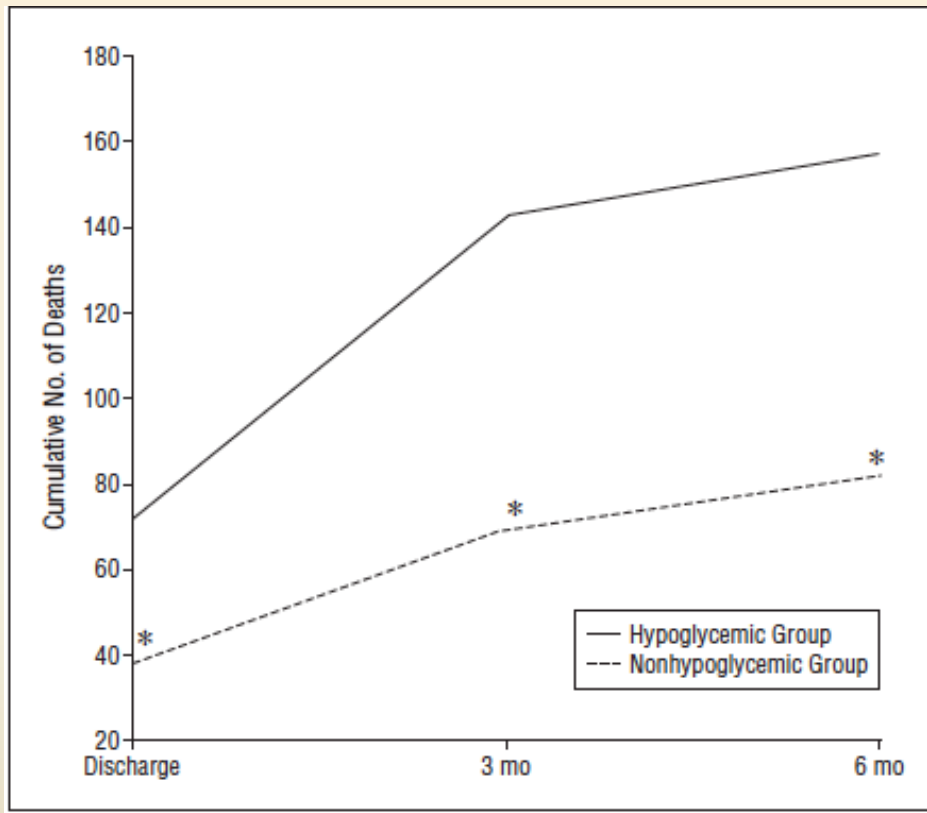
The Influence of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Immediate and 3-Month Morbidity and Mortality After Acute Stroke
Arch Neurol. 1990;47(11):1174-1177.

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

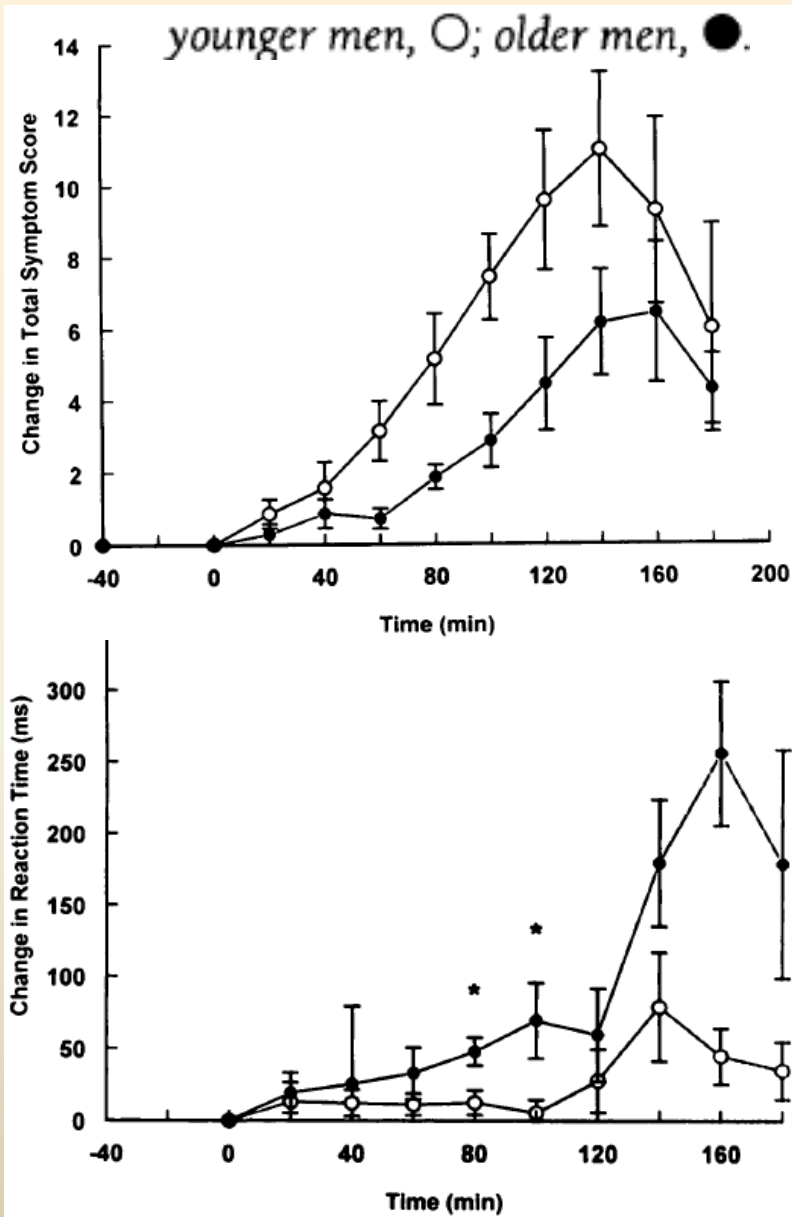


- Nel paziente anziano l' ipoglicemia si associa ad un' aumentata mortalità a 3 e 6 mesi
- Causa di incrementata mortalità o solo marker?
- **Nel paziente anziano fragile l' ipoglicemia è un fattore di aumentata fragilità.**

Arch Intern Med. 2003;163:1825-1829

Ipoglicemia e anziano...

paucisintomatica e difficile da riconoscere

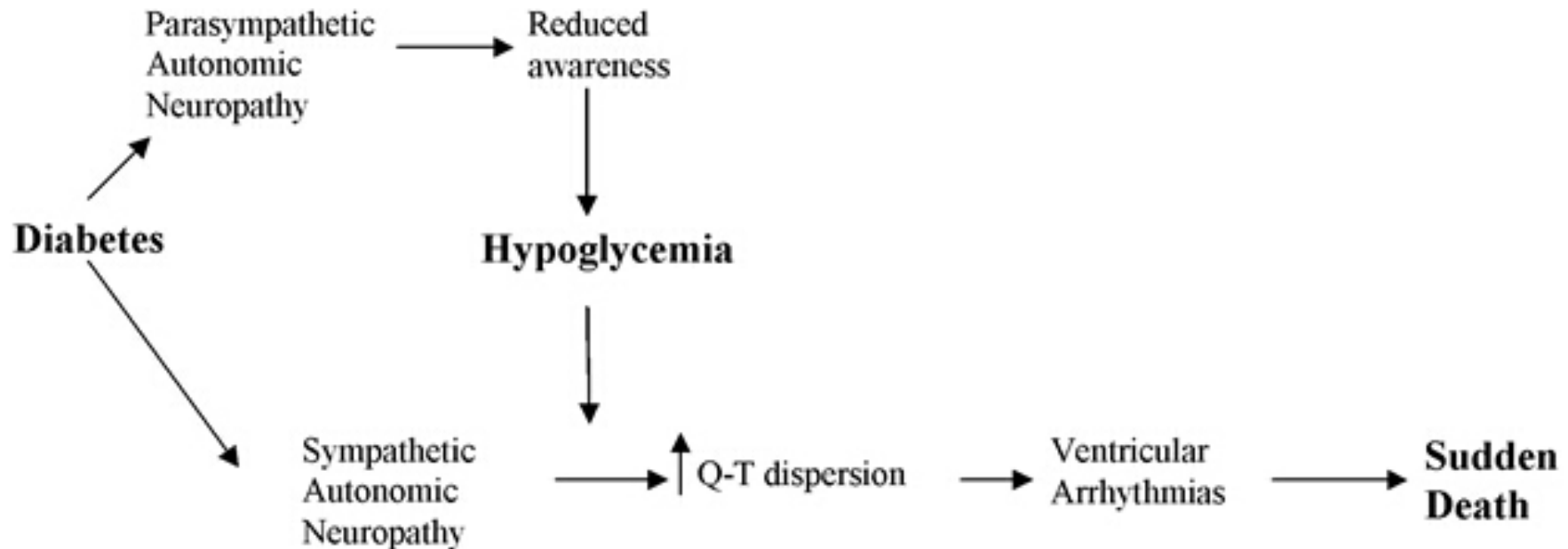


- Risposta neuormonale è ridotta
- L'anziano presenta meno sintomi ma ha un maggior ritardo nel tempo di reazione
- L'anziano "si accorge" tardivamente dell'ipoglicemia e sviluppa quadri più gravi

Review Article

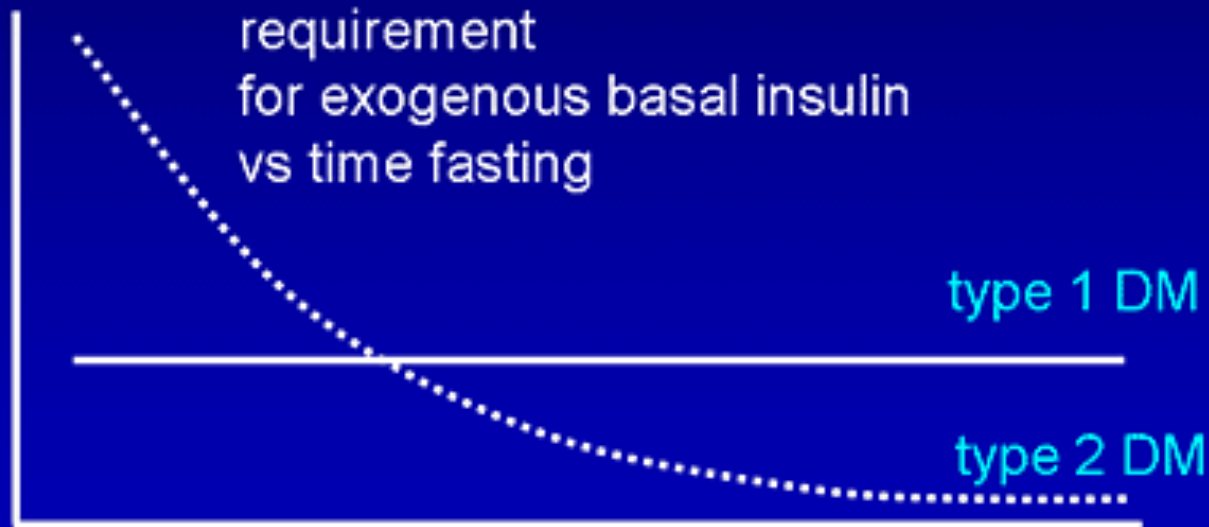
Hypoglycemia in Older People - A Less Well Recognized Risk Factor for Frailty

Ahmed H Abdelhafiz¹, Leocadio Rodríguez-Mañas², John E. Morley³, Alan J Sinclair^{4*}



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 Pioglitazone trova 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.

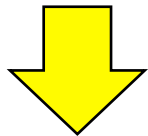
Protocollo GIK: esperienza dell' Emilia Romagna

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

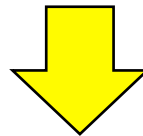
Uso in infusione endovenosa (Position Statement SID-AMD-SIEPD)

Aspart



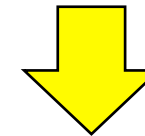
**può essere somministrato per via endovenosa.
Da 0.05 U/ml a 1.0 U/ml in soluzioni di 0.9% di cloruro di sodio, 5% di destrosio o 10% di destrosio con 40 mmol/l di cloruro di potassio nelle sacche in polipropilene sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore**

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