

# EMERGENZE e URGENZE della MALATTIA DIABETICA: i percorsi diagnostici e i protocolli terapeutici da adottare nella ASL Viterbo

Con il Patrocinio di



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL  
VITERBO

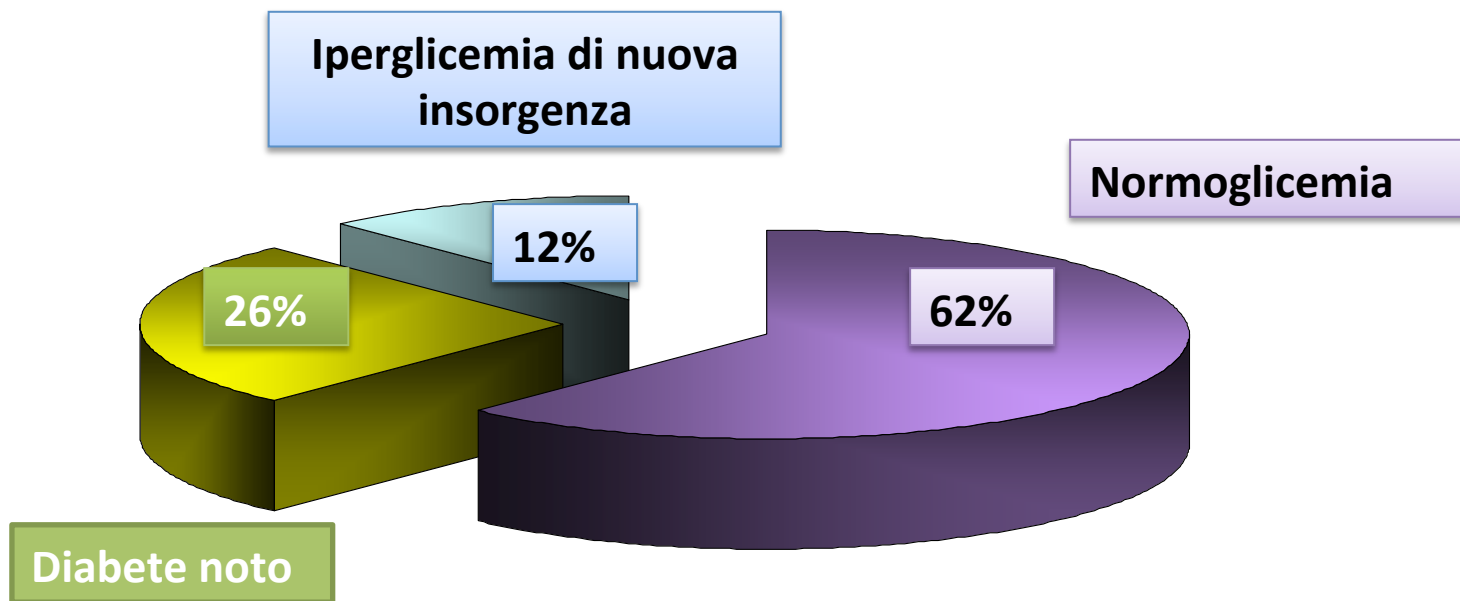


Viterbo  
**30 aprile** 2016  
**MINI PALACE HOTEL**

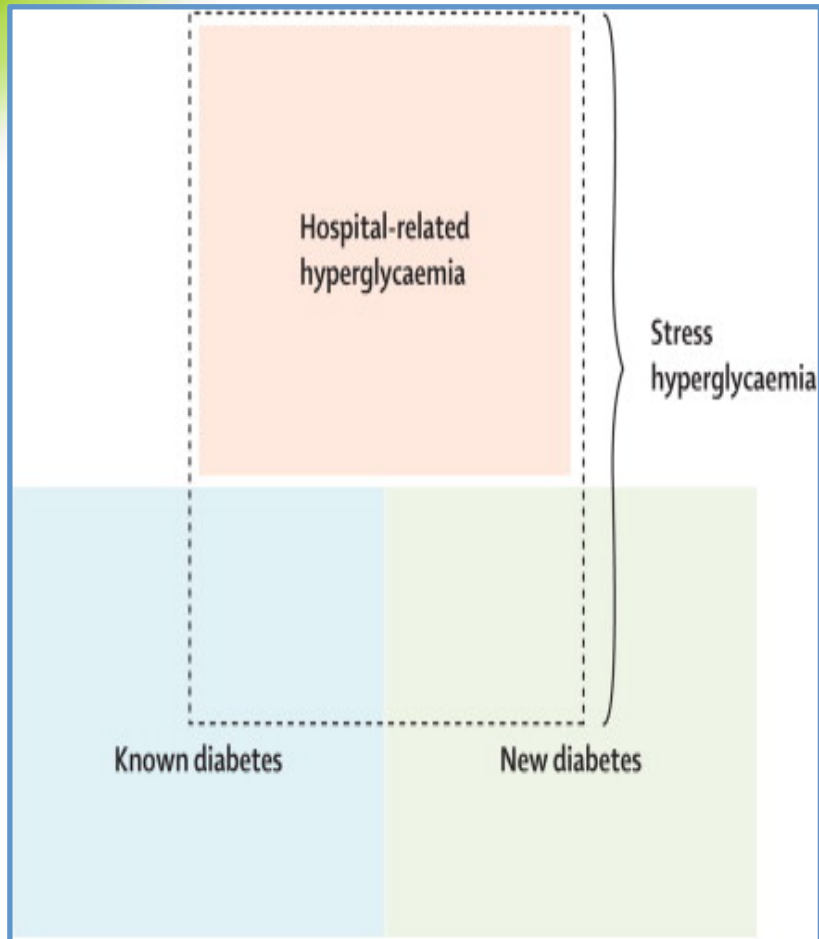
## **Le Iperglicemie nel Reparto di Medicina**

Paolo Fiorentini

## ***Distribuzione della glicemia all'ingresso in ospedale***



# ***Classificazione dell'iperglicemia in ospedale***



## **Diabete noto**

diabete diagnosticato e trattato prima del ricovero.

## **Diabete non conosciuto**

glucosio a digiuno superiore a 126mg/dl o glucosio random superiore a 140 mg/dl durante la permanenza in ospedale e confermato dopo la dimissione.

## **Iperglicemia da stress**

glucosio a digiuno superiore a 126mg/dl o glucosio random superiore a 140 mg/dl durante la permanenza in ospedale che torna a livelli normali dopo la dimissione

## Diagnosi differenziale dell'iperglicemia sulla base dei valori della HbA1c

- **Paziente NON NOTO come diabetico:**

HbA1c <6,5% Iperglicemia da stress

HbA1c ≥6,5% Diabete di nuova diagnosi

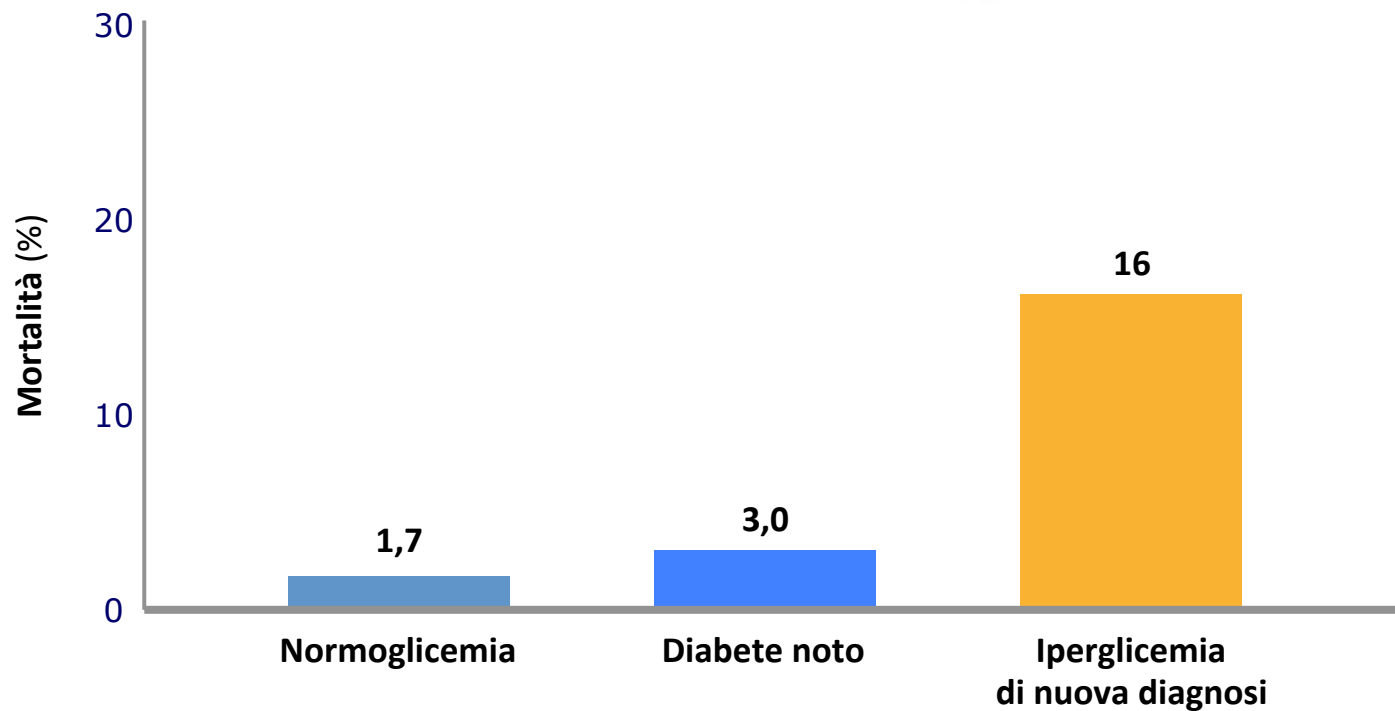
- **Paziente NOTO e TRATTATO per diabete:**

- Grado di compenso: ≤7% buono

- ≥8% scadente (??)

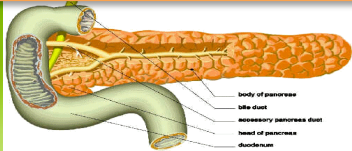
In hospital hyperglycemia is defined as an admission or in hospital BG > greater 140 mg/dl

***Mortalità intraospedaliera in pazienti con normoglicemia, diabete noto e iperglicemia di nuova diagnosi***



# Meccanismi di Iperglicemia

**Ridotta secrezione insulinica**



**Aumentata secrezione di Glucagone**

**↑ Output di gluc.**

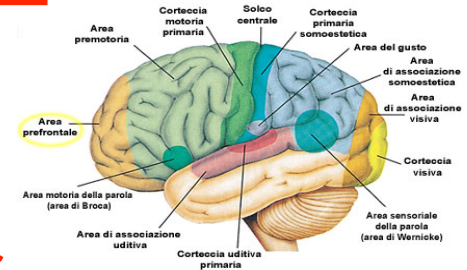


**Iperglicemia**

**Ridotta azione incretinica**



**Disfunzione dei neurotrasmettitori**



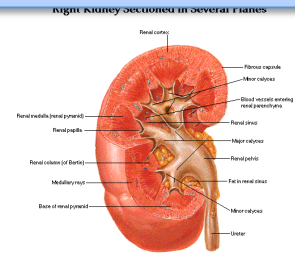
**Ridotto Uptake di glucosio**



**Aumentata lipolisi**



**Aumentato riassorbimento tubulare di glucosio**



# 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

## Sulfaniluree

Aumento della secrezione di insulina da parte delle  $\beta$ -cellule

## Glinidi

Aumento della secrezione di insulina da parte delle  $\beta$ -cellule

## Tiazolidinedioni

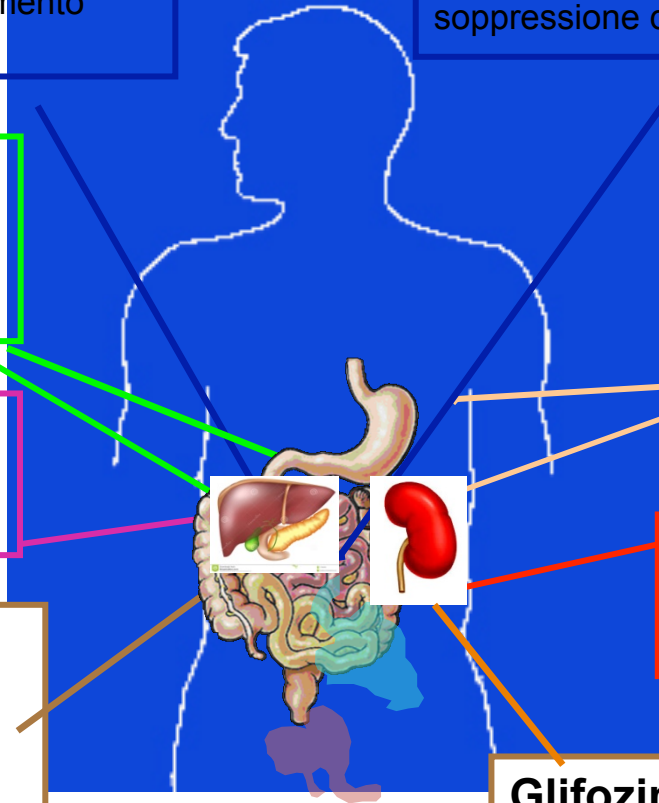
Incremento dell'uptake di glucosio nel muscolo scheletrico e riduzione della lipolisi nel tessuto adiposo

## Inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi

Riduzione dell'assorbimento intestinale di glucosio

## Glifozine

Diminuzione del riassorbimento tubulare prossimale di glucosio





## 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)**



# Quando evitare la Metformina

*Diabetes Care 2011;34:1431-37*



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

- La metformina causa acidosi lattica attraverso due meccanismi: modificando il metabolismo intracellulare da aerobio ad anaerobio e sopprimendo la gluconeogenesi a partenza dal lattato.
- Tutti gli **stati di disidratazione** o **di shock ipovolemico** possono drammaticamente peggiorare tale rischio.
- L'uso di anestetici allunga i tempi di eliminazione della metformina mentre l'uso contemporaneo **di mezzi di contrasto iodati** può precipitare una insufficienza renale.

## Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

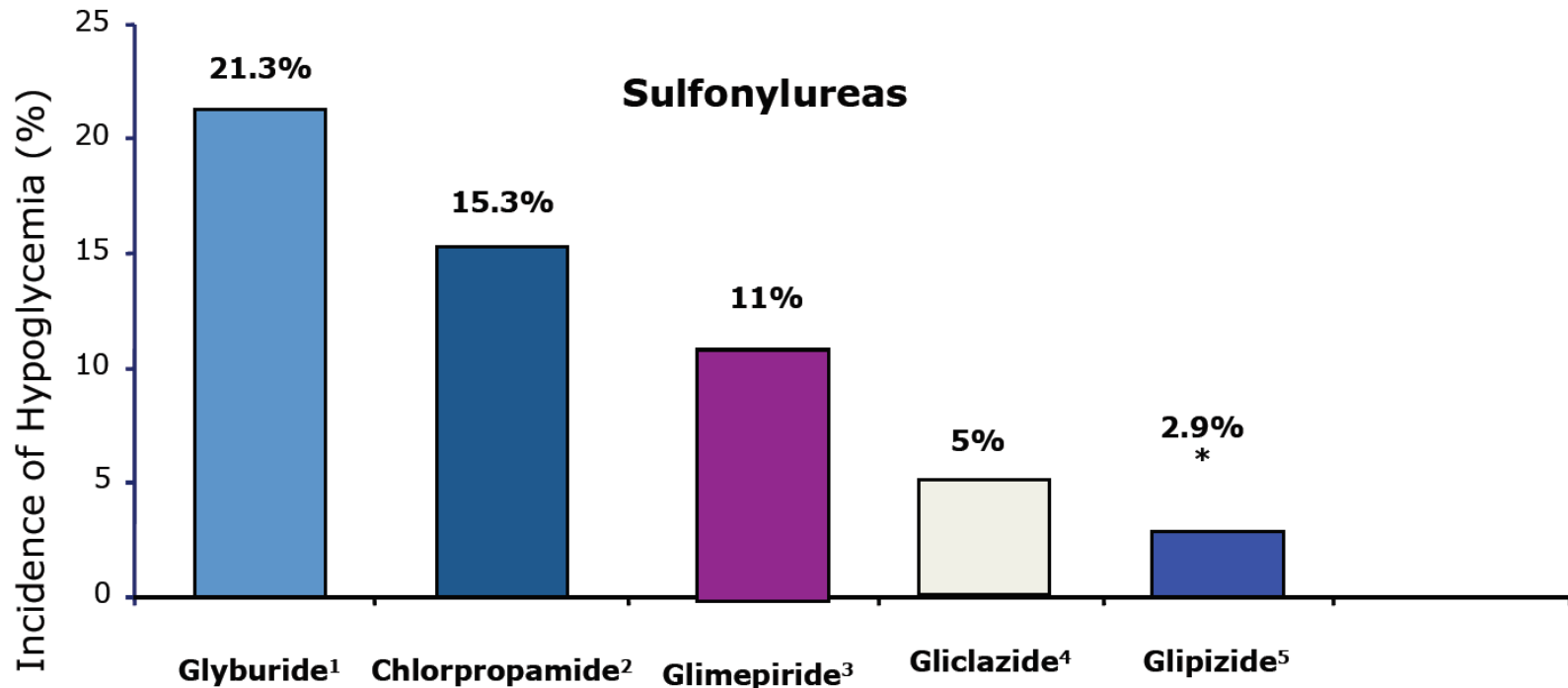
### **Secretagoghi.**

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 comorbilità 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

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

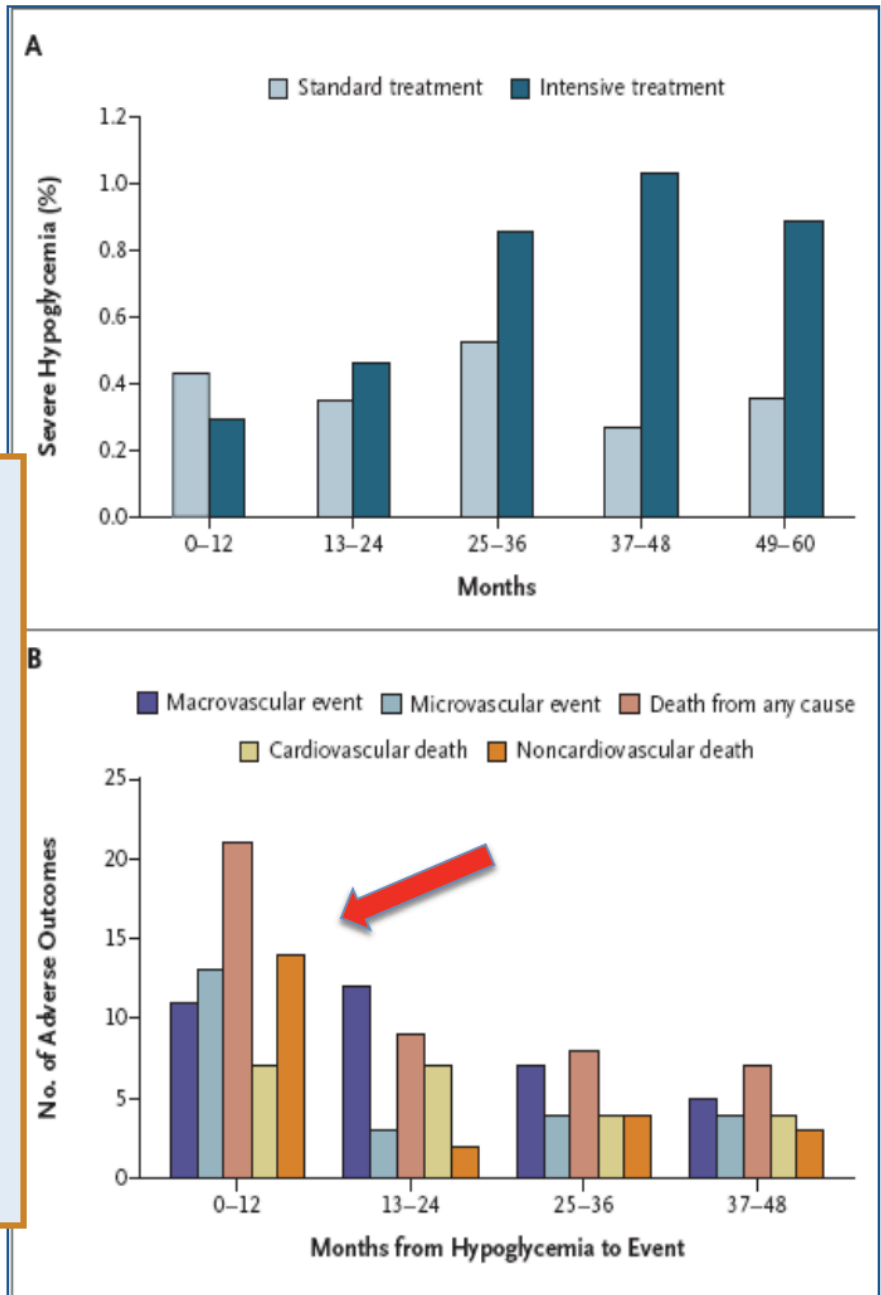


\*Hypoglycemia: fingerstick blood glucose measurement  $\leq 50$  mg/dL (2.75 mmol/L)

•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

## 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.



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

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 incretinomimetici nella cura del paziente ospedalizzato

**Paziente ricoverato con iperglicemia in condizioni non critiche**

Misurare HbA<sub>1c</sub>

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

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

Paziente che non si alimenta

Paziente che si alimenta

Paziente che non si alimenta

Paziente che si alimenta

Se in buon controllo glicemico, proseguire il trattamento in uso a domicilio (modesta riduzione del dosaggio se si prevede una restrizione dell'introito calorico durante la degenza)

Se in buon controllo glicemico, in assenza di controindicazioni proseguire il trattamento con ipoglicemizzanti orali

Assicurare adeguata insulinizzazione basale sc (mantenere il dosaggio in uso a domicilio, o iniziare con 0,2-0,3 U/kg/die): insulina isofano ogni 12 h o insulina detemir ogni 12-24 h o insulina glargine ogni 24 h  
**Più**  
Boli insulinici sc di correzione per glicemia >150 mg/dl (dose variabile da 1 a 4 U per ogni incremento di 50 mg/dl, sulla base del livello previsto di sensibilità insulinica): insulina regolare ogni 6 h

Se glicemie non controllate, assicurare adeguata insulinizzazione basale sc (aumentare rispetto al dosaggio in uso a domicilio, o iniziare con 0,2-0,3 U/kg/die): insulina isofano ogni 12 h o insulina detemir ogni 12-24 h o insulina glargine ogni 24 h  
**Più**  
Boli insulinici pre-prandiali sc (aumentare rispetto al dosaggio in uso a domicilio o iniziare con 0,05-0,1 U/kg/pasto): insulina lispro, aspart, glulisina o regolare  
**Più**  
Boli insulinici sc di correzione per glicemia >150 mg/dl (dose variabile da 1 a 4 U per ogni incremento di 5 mg/dl, sulla base del livello previsto di sensibilità insulinica): stesso tipo di insulina usata per i boli prandiali (ai quali va aggiunta)

Sospendere ipoglicemizzanti orali. Iniziare insulina regolare ogni 6 h: boli insulinici sc di correzione per glicemia >150 mg/dl (dose variabile da 1 a 4 U per ogni incremento di 50 mg/dl, sulla base del livello previsto di sensibilità insulinica)

Se glicemie non controllate, sospendere ipoglicemizzanti orali (un uso prudente degli insulino-sensibilizzanti può essere proseguito), e iniziare insulinizzazione basale sc (iniziare con 0,2-0,3 U/kg/die): insulina isofano ogni 12 h o insulina detemir ogni 12-24 h o insulina glargine ogni 24 h  
**Più**  
Boli insulinici prandiali sc (iniziare con 0,05-0,1 U/kg/pasto): insulina lispro, aspart, glulisina o regolare  
**Più**  
Boli insulinici sc di correzione per glicemia >150 mg/dl (dose variabile da 1 a 4 U per ogni incremento di 50 mg/dl, sulla base del livello previsto di sensibilità insulinica): stesso tipo di insulina usata per i boli prandiali (ai quali va aggiunta)

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

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

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

Aggiungere insulina basale (iniziare con 0,2-0,3 U/kg/die; adeguare di circa il 10-20% ogni 1-2 giorni, per raggiungere il target glicemico): Insulina isofano ogni 12 h o insulina detemir ogni 12-24 h o insulina glargine ogni 24 h. In caso di risposta inadeguata modificare la dose dei boli insulinici sc di correzione di 1-2 U/bolo ogni 1-2 giorni.

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

# PREMESSA

**PAZIENTE CRITICO**  
**PAZIENTE "NON CRITICO"**





# Paziente Non Critico



Si intende qualsiasi paziente (generalmente vigile) ricoverato in ambiente ospedaliero che necessita di bassa o media intensità di cure ed è in grado di alimentarsi regolarmente.

## Obiettivi glicemici nel paziente non critico

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)**

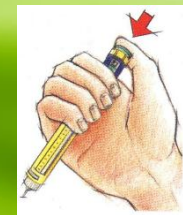
In alcune situazioni cliniche a elevato rischio di ipoglicemia è opportuno un innalzamento degli obiettivi glicemici.

**(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**



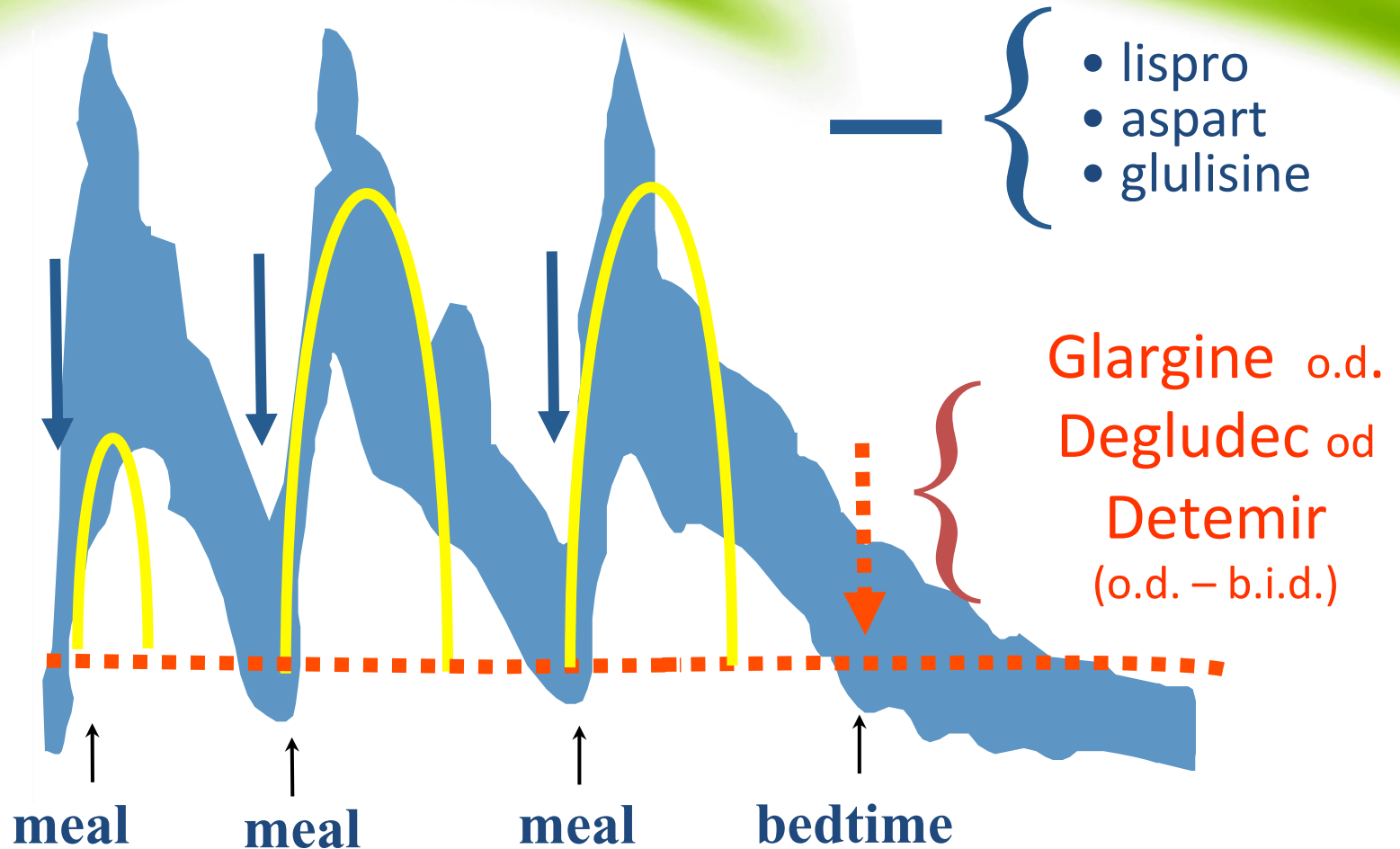


# Insuline



<b>Tipo</b>	<b>Preparato</b>	<b>Inizio</b>	<b>Picco</b>	<b>Durata eff.</b>	<b>Durata max</b>
<b>Ultrarapida</b>	Analogo rapido (Apidra, Humalog, Novorapid)	15-30 m'	30-90 m'	3-4 h	4-6 h
<b>Pronta</b>	Regolare (Actrapid, Insuman Regular, Humulin R)	30-60 m'	2-3 h	3-6 h	6-8 h
<b>Intermedia</b>	NPH Humalog Basal (Humulin I, Prothafane)	2-4 h	6-10 h	10-16 h	14-18 h
<b>Ritardata</b>	Analogo lento (Lantus, Levemir, Tresiba)	4-6 h	-	18-20 h	20-24 h
		4-6 h	-	24-28 h	42-48 h
<b>Premiscelate</b>	Humalog Mix 25 Humalog Mix 50 Novomix 30 Novomix 50 Novomix 70	15-30 m'	1-4 h	10-18 h	20 h

# Strategia di terapia insulinica: Basal - Bolus



## ***Limiti dell'insulina umana regolare: Actrapid, Humuli n R, Insuman***

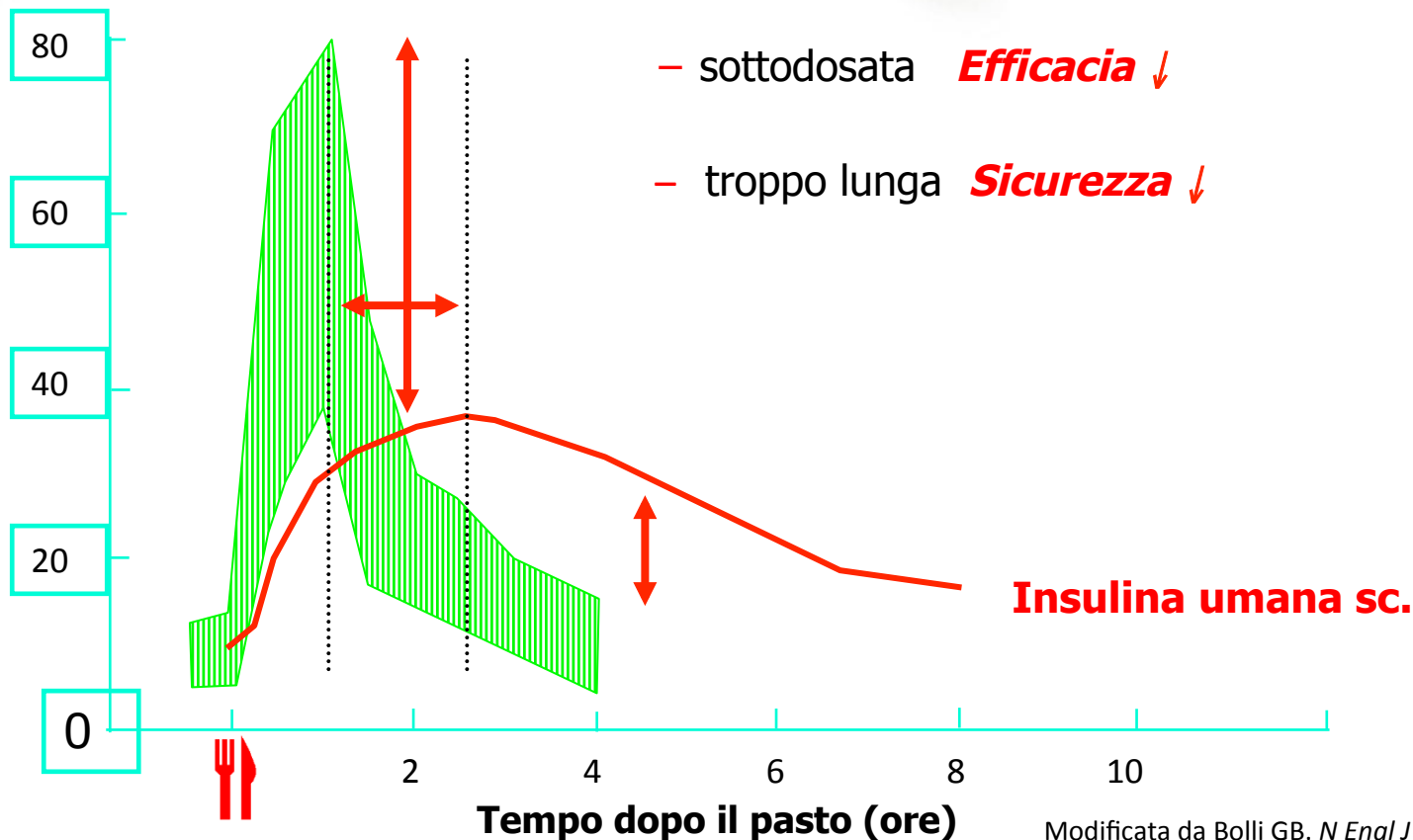
### **Fisiologia della secrezione insulinica**

- troppo lenta ***Flessibilità ↓***

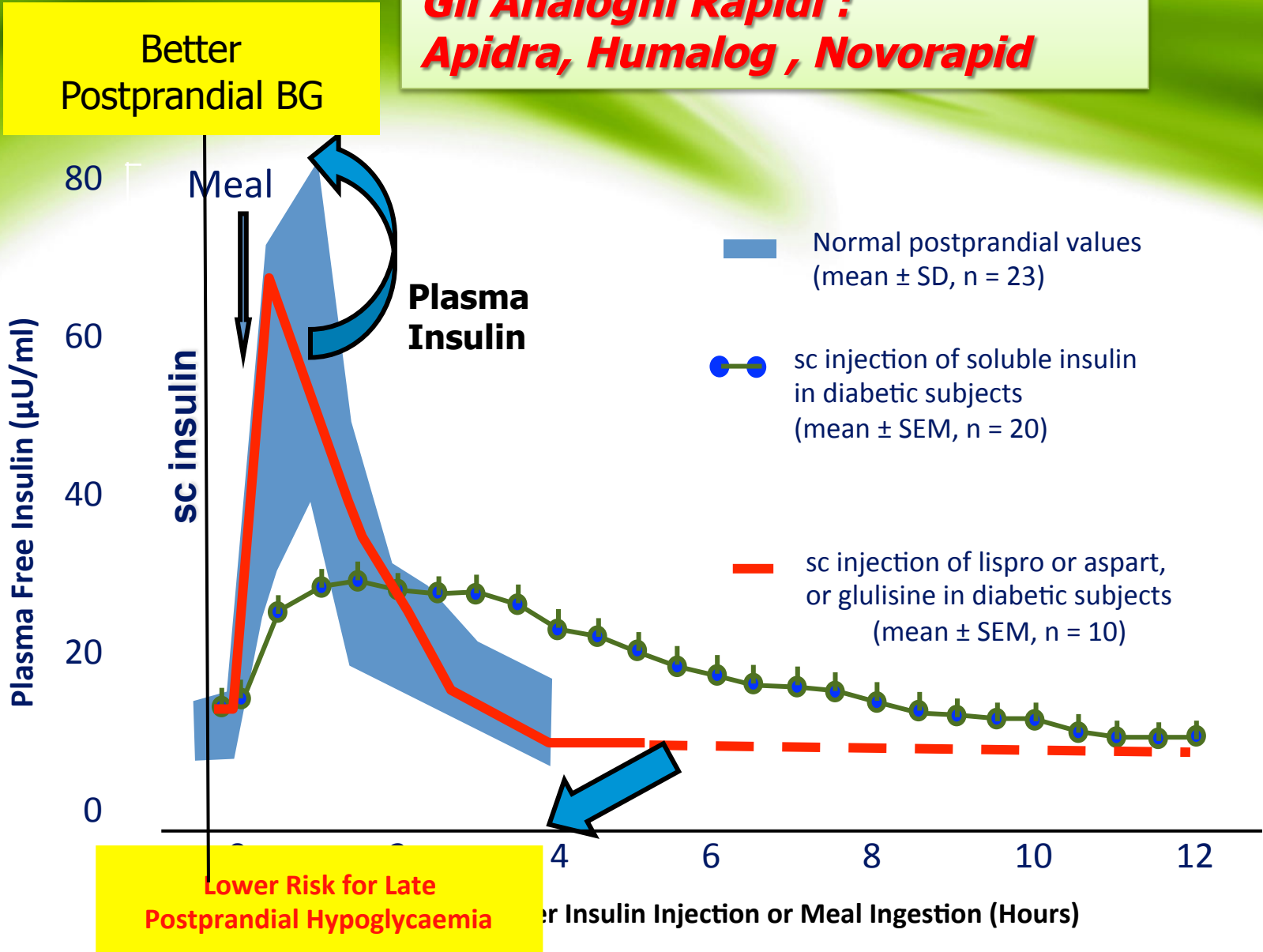
- sottodosata ***Efficacia ↓***

- troppo lunga ***Sicurezza ↓***

**Concen-  
trazione  
di  
insulina  
[ $\mu$ U/ml]**



***Gli Analoghi Rapidi :  
Apidra, Humalog , Novorapid***



## I tre analoghi rapidi dell'insulina sono farmaci equivalenti? Farmacocinetica e farmacodinamica

Dal punto di vista di farmacocinetica e farmacodinamica esistono alcune evidenze, secondo le quali l'insulina **glulisina** è caratterizzata, rispetto a **lispro** e **aspart**, da **un'insorgenza di effetto leggermente più rapido**, con una riduzione del picco glicemico post-prandiale, del tempo al picco iperglicemico e dell'escursione glicemica complessiva nei primi 30-60 minuti dalla somministrazione. Tale effetto, riferibile all'assenza di zinco nella formulazione dell'insulina glulisina (stabilizzata con polisorbato 20), sembra più evidente tra i soggetti obesi (BMI 30-40 kg/m<sup>2</sup>)[8], **senza** peraltro che ciò si traduca in un **beneficio clinico dimostrabile**.

# Indicazioni terapeutiche in condizioni patologiche specifiche

## APIDRA - Glulisina

## HUMALOG - Lispro

## NOVORAPID - Aspart

INSUFFICIENZA  
EPATICA

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina **non sono state studiate** in pazienti con diminuita funzionalità epatica <sup>1</sup>

La risposta glucodinamica all'insulina lispro **non è influenzata da un'insufficiente funzionalità epatica**. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile<sup>2</sup>

In soggetti con disfunzione epatica moderata e grave **la velocità di assorbimento risulta diminuita** (da 50 fino a 85 minuti) **e più variabile** rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale <sup>3</sup>

INSUFFICIENZA  
RENALE

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina vengono di solito mantenute nei pazienti che presentano una ridotta funzione renale <sup>1</sup>

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale <sup>2</sup>

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina aspart sono generalmente mantenute in pazienti con insufficienza renale <sup>3</sup>

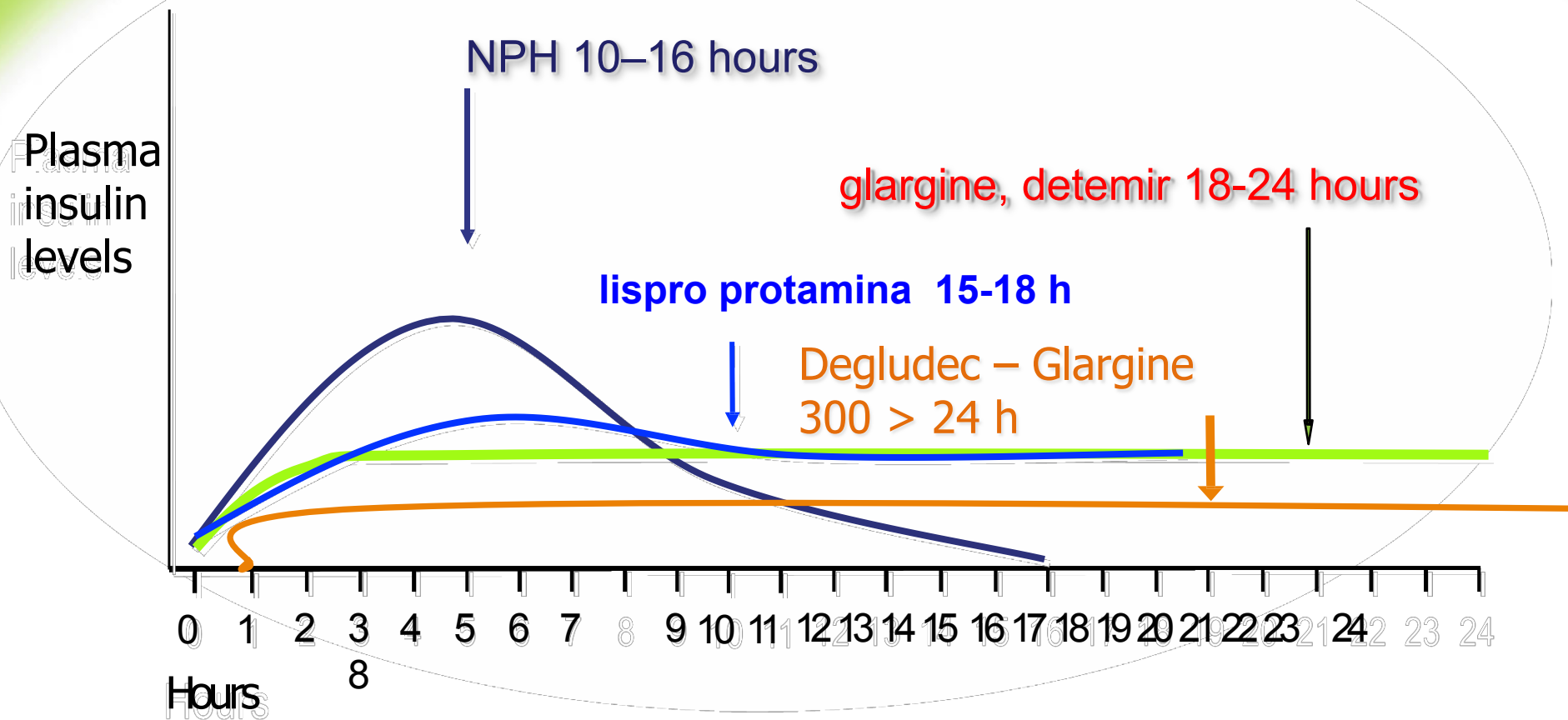
**I dati nei soggetti con insufficienza renale moderata e grave sono limitati.**

Position Statement SID AMD SIEDP sul principio di equivalenza per gli analoghi rapidi dell'insulina, giugno 2012

- 1 RCP Apidra
- 2 RCP Humalog
- 3 RCP Novorapid



# Analoghi dell'Insulina ad azione basale



Mayfield JA et al, Amer Fam Phys, 2004

Plank J et al, Diabetes Care, 2005

# Algoritmi Treat-to-Target per la terapia insulinica iniziale: indicazioni ADA/EASD e IDF: Titolazione dell'Insulina Basale

## ADA/EASD 2009<sup>1</sup>

- Insulina basale una volta al giorno
- Titolazione di 2 U ogni 3 giorni fino a una FBG di 3.9–7.2 mmol/l (70–130 mg/dl)
- Titolazione di 4 U ogni 3 giorni se la FBG >10 mmol/l (>180 mg/dl)

## IDF 2005<sup>2</sup>

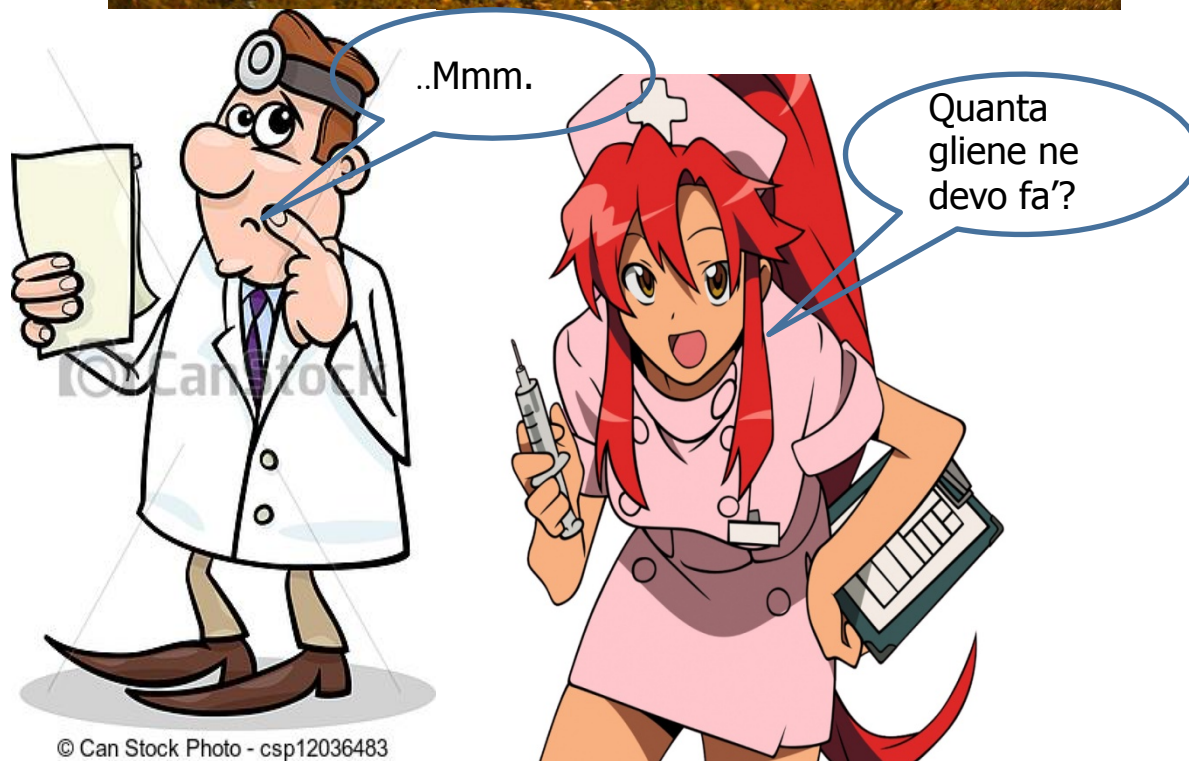
- Autotitolazione di 2 U ogni 3 giorni, o utilizzare un algoritmo regolato con frequenti controlli clinici
- Gli obiettivi sono valori glicemici pre-colazione e pre-cena < 6.0mmol/l (<110 mg/dl)



dreamstime.com

HGT= 100  
= 130  
= 153  
= 98

Il dosaggio dell'insulina basale va adeguato in base ai valori di stick glicemico del mattino e seguendo degli algoritmi precisi



© Can Stock Photo - csp12036483



## Orario di determinazione della glicemia



### Raccomandazione 10:

L'orario da preferirsi per il dosaggio della glicemia è la fase pre-prandiale, in quanto permette di correggere la dose di analogo rapido usando il fattore di correzione.

A seconda degli schemi di terapia, si possono effettuare determinazioni glicemiche anche in fase post-prandiale, che permettono di valutare il corretto dosaggio dell'analogo rapido, o durante la notte (per verificare la presenza di eventuali ipoglicemie).

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**)

# Quanta Insulina?



Calcolo della dose in base al peso corporeo

- 0,3 unità/kg se paziente in dialisi, molto magro o a rischio ipoglicemia
- 0,4 unità/kg in pazienti standard normopeso e normoconformati
- 0,5 unità se BMI 25-30
- 0,6 unità/kg se BMI > 30, alte dosi di steroidi o importante insulino resistenza

Esempio: paziente di 80 Kg obeso:  $0.5 \times 80 = 40$  unità totali

1. Schema per l'analogo lento = 50% della dose giornaliera iniziale = 20 UI

2. Schema per l'analogo rapido = 50% della dose giornaliera ai pasti = 20 UI suddivisi 20% a colazione e 40% a pranzo e cena: 4 - 8 - 8.

## La Correzione della dose di Insulina Prandiale

Il **Fattore di Sensibilità** indica di quanto si modifica la glicemia con 1 unità di insulina analogo rapido.

Si utilizza per determinare le unità di insulina da aggiungere o togliere alla dose di insulina programmata quando la glicemia preprandiale è superiore o inferiore all'obiettivo glicemico previsto per quel paziente o per correggere delle iperglicemie (se mantenuto costante l'apporto di carboidrati del pasto)

**Si calcola dividendo 1800/ dose totale quotidiana di insuline analoghi**

*Esempio:*

*Carla ha un fabbisogno insulinico giornaliero di 40 unità*

*Fattore di Sensibilità  $1800/40 = 45$*

*Glicemia preprandiale 220 – obiettivo 130 mg/dl*

*Dose di correzione:  $220 - 130 = 90$   $90:45 = 2$ : **Aumentare di 2 unità***

# Correzione della dose di Insulina prandiale in base alla glicemia pre-prandiale

<b>Algoritmo a basso dosaggio</b> <i>(<math>\leq 40</math> U insulina/die)</i> F.C. $\approx 1:45$		<b>Algoritmo a medio dosaggio</b> <i>(40-80 U insulina/die)</i> F.C. $\approx 1:30$		<b>Algoritmo ad alto dosaggio</b> <i>(&gt;80 U insulina/die)</i> F.C. $\approx 1:20$	
Glicemia pre-prandiale	Unità da modificare	Glicemia pre-prandiale	Unità da modificare	Glicemia pre-prandiale	Unità da modificare
< 70	-2* (d.p.)	< 70	- 2-3* (dp)	< 70	-3-4* (dp)
70- 99	-1 (d.p.)	70-99	-1/2 (d.p.)	70-99	-2/3 (d.p.)
100-149	0	100-149	0	100-149	0
150-199	1	150-199	1	150-199	2
200-249	2	200-249	3	200-249	4
250-299	3	250-299	5	250-299	7
300-349	4	300-349	7	300-349	10
>349	5	>349	8	>349	12

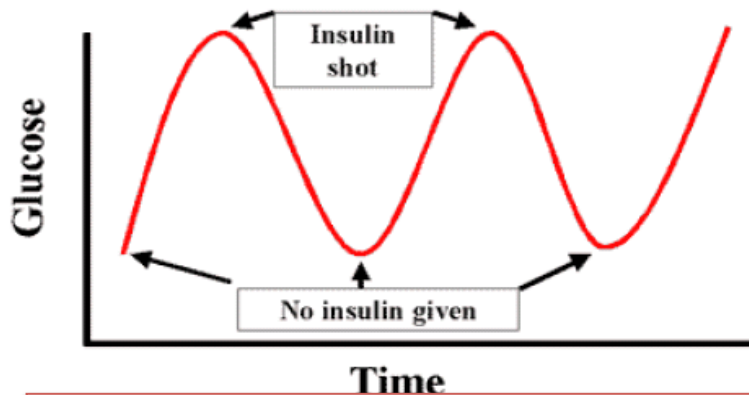
\* Correzione della ipoglicemia secondo la regola del 15

d.p. dopo pasto

## Insulina regolare secondo HGT

Il metodo di praticare insulina solamente "al bisogno" (*sliding scale*) deve essere abbandonato. Livello della prova II, V, forza della raccomandazione B

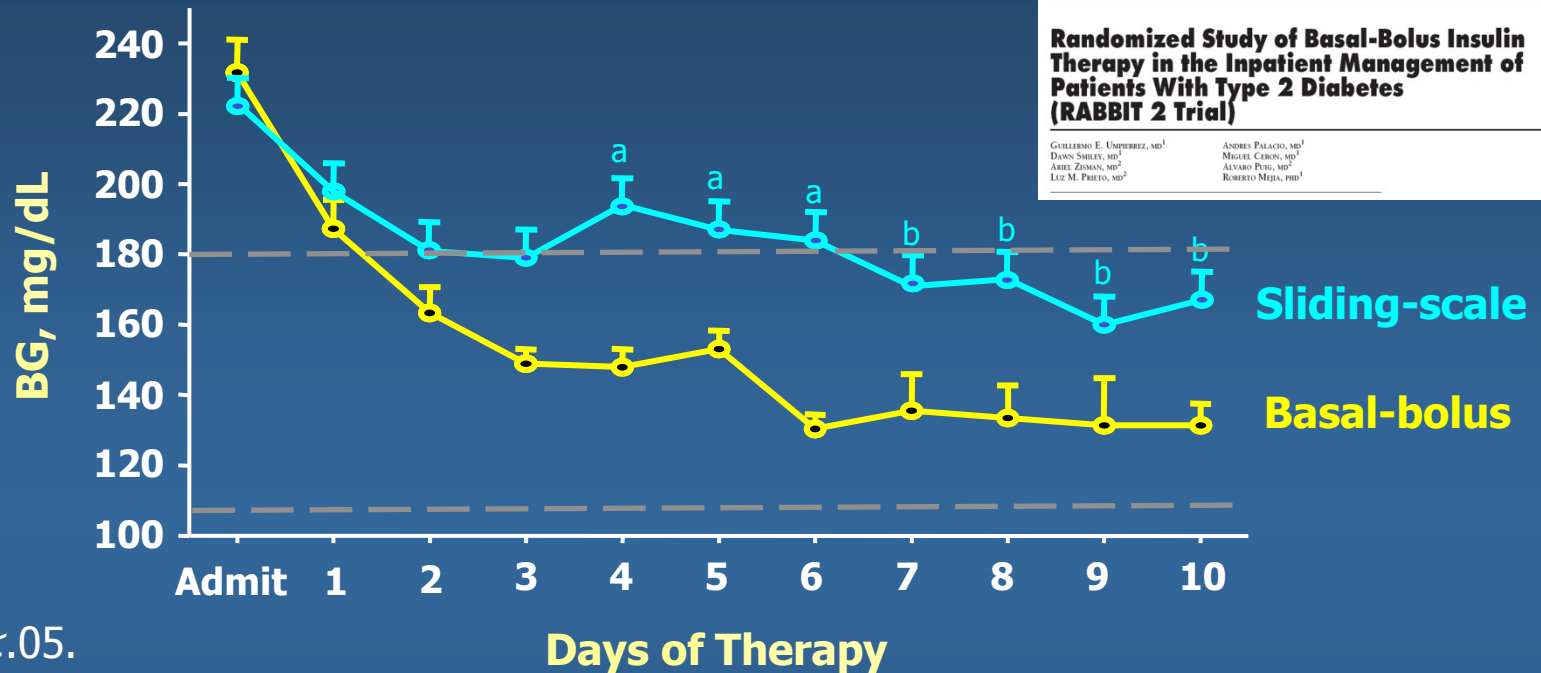
### Roller Coaster Effect of Insulin Sliding Scale



- E' un approccio di attesa fino ad elevati valori di HGT
- L'approccio basal/bolus è attivo
- Si deve utilizzare il basal/bolus con le correzioni, non le correzioni da sole nella maggior parte dei casi



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



Clinical Care/Education/Nutrition/Psychosocial Research  
ORIGINAL ARTICLE

**Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients With Type 2 Diabetes (RABBIT 2 Trial)**

GUILLERMO E. UNPERRIZ, MD<sup>1</sup>  
DAWN SHREY, MD<sup>2</sup>  
ARIEL ZISHAN, MD<sup>2</sup>  
LUZ M. PRIETO, MD<sup>2</sup>

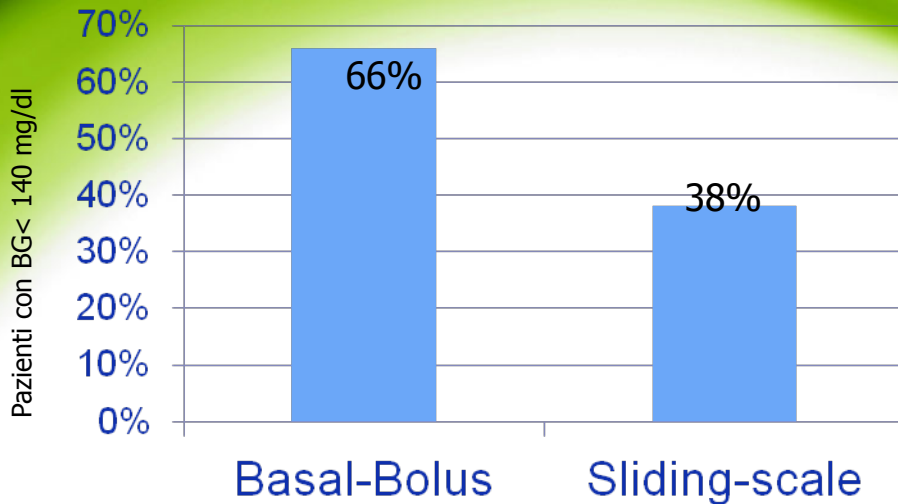
ANDRES PALACIO, MD<sup>3</sup>  
MIGUEL CARRON, MD<sup>3</sup>  
ALVARO PISG, MD<sup>2</sup>  
ROBERTO MIJAL, PhD<sup>1</sup>

<sup>a</sup> $P < .05$ .  
<sup>b</sup> $P < .05$ .

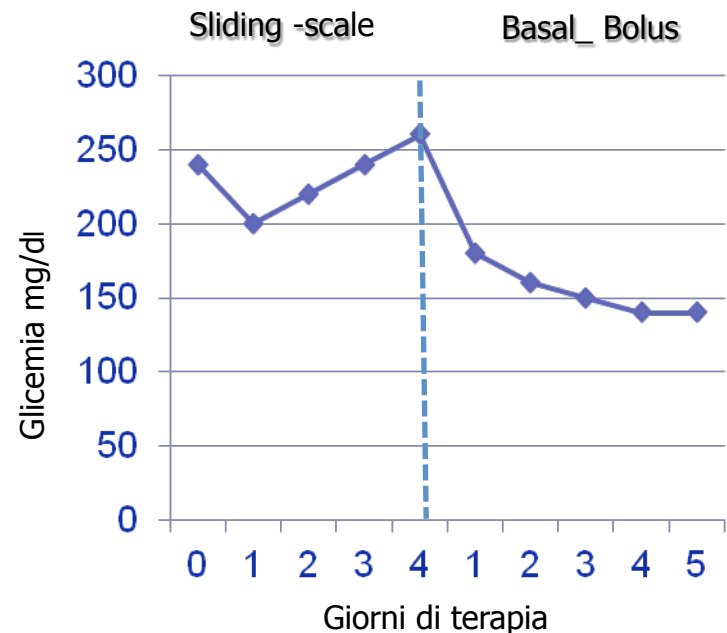
- Sliding scale regular insulin (SSRI) was given 4 times daily
- Basal-bolus regimen: glargine was given once daily; glulisine was given before meals.
  4. U/kg/d x BG between 140-200 mg/dL
  5. U/kg/d x BG between 201-400 mg/dL

# La terapia insulinica sc deve seguire uno schema programmato

## Regime basal-bolus in pz. ospedalizzati non critici



La terapia insulinica non va praticata al bisogno (sliding-scale)



# 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 ipoglicemia nel paziente anziano

Nell'anziano l'iperglicemia peggiora la prognosi come nel paziente giovane

Il rischio di iperglicemia prolungata è correlato nel paziente anziano ad un maggior rischio di disabilità.

Nel paziente anziano fragile l'ipoglicemia è un fattore di aumentata fragilità.

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

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 HbA1c di 7-8%, evitando le ipoglicemie.**

## Il paziente critico



- Possiamo definire paziente "critico" non solo quello che si trova in unità di terapia intensiva o di rianimazione ma tutti quelli che per lo scompenso metabolico e/o per la gravi patologie acute necessitano di alta intensità di cure e di monitoraggio costante dei parametri clinici per l'estrema variabilità delle condizioni cliniche.
- Questi pazienti hanno spesso un alterato stato di coscienza
- Non si alimentano in maniera regolare per os
- Hanno bisogno di apporto di liquidi, sali e nutrienti per via infusione

## Obiettivi glicemici

Nel paziente critico, per il maggior rischio di eventi acuti ( aritmie ) conseguenti alle ipoglicemie gli obiettivi glicemici sono meno "stretti":

**$\geq 140$  e  $< 180$  mg/dl**

Per gli stessi motivi il monitoraggio delle glicemie da sangue capillare deve avere intervalli massimi di 4 ore

## Gestione dell'iperglicemia nel paziente critico



Raccomandazioni 12, 13, 14 e 15: Il protocollo per infusione di insulina va sempre applicato per **valori glicemici almeno superiori a 200 mg/dl e in caso di grave instabilità glicemica**. Gli obiettivi glicemici nel paziente critico sono valori di glicemia compresi tra 140-180 mg/dl. Sono indispensabili accurati e frequenti controlli glicemici in accordo con il protocollo adottato. 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. Sono fondamentali coinvolgimento e motivazione degli infermieri di reparto in un programma formativo che consenta una gestione autonoma e responsabile dei protocolli.



# ALGORITMO per INFUSIONE di INSULINA RAPIDA nel paz Critico in CORSO di I.M.A/EPA/ICTUS/Insuff Resp per 48/72 ore in pazienti Diabetici e/o con Iperglicemia grave (>200-250)

1° via: INFUSIONE IN POMPA SIRINGA di 49,5 ml. di SOL. FISIOL + 50 U.I. di INSULINA RAPIDA ( R ) (= 0,5 ml) che determina una concentrazione di

**1 ml. = 1 U.I. di INSULINA**

2° via: GIK -Infondere Gluc 5% 500 cc + KCL 20 mEq a vel variabile secondo il compenso emodinamico e lo stato di idratazione (30 - 60 cc/h)

- SE GLIC. > 500 mg/dl velocità Infusione 5 cc/h + bolo iniziale di 10 u ev
- SE GLIC. TRA 400 e 500 velocità Infusione 4 cc /h. + bolo 8 u ev
- SE GLIC. TRA 300 e 400 velocità Infusione 3 cc/h + bolo 5 u ev
- SE GLIC. TRA 250 e 300 velocità Infusione 2,5 cc/h
- **SE GLIC. TRA 200 e 250 velocità Infusione 2 cc/h + GIK in 2° via**
- SE GLIC. TRA 150 e 200 velocità Infusione 1,5 cc/h (1 cc/h di NOTTE )
- SE GLIC. TRA 110 e 150 velocità Infusione 1 cc/h ( 0,5 cc/h di NOTTE)
- SE GLIC. <= 110 STOP INSULINA! (ma mantenere la pompa)
- SE GLIC. <= 70 INFONDERE GLUCOSIO 10% E.V. PER ALMENO 2-4 ORE + STIK ogni ora e adeguamento infusione EV Insulina in pompa)
- SE CI SONO SINTOMI da IPOGLICEMIA USARE GLUC. AL 30% per 2 ore e controllo stik ogni ora)

- **CONTROLLO STIK dopo 1ora, per verifica dose (U/ora) poi OGNI 2 ORE PER LE PRIME 12 ore, poi OGNI 4 ore, se glicemie stabili**
- **Quando 3 glic successive sono < 140 ◇ embricare la TER. INSULINICA S.C. AI PASTI con HUMALOG o NOVORAPID o APIDRA, poi sospendere la pompa al momento della prima dose di Ins.**

# Si utilizza l'Insulina Umana Regolare

**Actrapid  
Humulin R  
Insuman**



# Modalità di somministrazione



## Infusione endovenosa

### APIDRA - Glulisina

### HUMALOG - Lispro

### NOVORAPID - Aspart

#### UTILIZZO IN SOLUZIONE

- può essere somministrata per via endovenosa.
- Apidra® **non deve essere miscelata con soluzione glucosata 5% o soluzione di Ringer** in quanto risultata incompatibile con queste soluzioni, o con altre insuline.
- l'uso di altre soluzioni non è stato studiato.

- l'iniezione endovenosa di insulina lispro deve essere effettuata seguendo la normale pratica clinica per le somministrazioni endovenose, per esempio mediante bolo endovenoso o tramite un dispositivo per infusione.
- è richiesto un frequente monitoraggio dei livelli di glicemia

- se necessario, NovoRapid può essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario.

#### STABILITA' IN SOLUZIONE

- insulina glulisina per uso endovenoso alla concentrazione di 1 Unità/ml è stabile a temperatura ambiente per **48 ore**

- i dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/ml a 1,0 U/ml in soluzione di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5% sono stabili a temperatura ambiente per **48 ore**.

- per uso endovenoso, i sistemi di infusione con NovoRapid 100 U/ml alle concentrazioni di insulina aspart da 0,05 U/ml a 1,0 U/ml in soluzioni di infusione al 0,9% di cloruro di sodio, 5% di destrosio o 10% di destrosio, al 40 mmol/l di cloruro di potassio, sono stabili a temperatura ambiente per **24 ore** usando sacche per infusione in polipropilene.

## Transizione dalla Infusione di Insulina alla Terapia Sottocute

### Quando il paziente riprende ad alimentarsi (2a-3a giornata):

- ✓ Insulina analogo rapido ai pasti (*HUMALOG o APIDRA o NOVORAPID*) sovrapposta alla infusione basale di insulina.

Analogo lento (*LANTUS, TRESIBA o LEVEMIR*): sospendere la pompa al momento della prima dose di Insulina serale sc.

### Dopo sospensione della Infusione ev:

- ✓ Analogo Rapido ai pasti + Analogo Lento serale

In base alla glicemia a digiuno valutare la dose di *Lantus, Tresiba o Levemir* serale, da modificare ogni 2-3 gg e di conseguenza correggere i boli ai pasti.

## **Schema per il calcolo della dose iniziale di insulina sottocute**

Calcolare la quantità di insulina che il paziente ha ricevuto nelle ultime 12 ore (1 ml= 1 unità) o la dose oraria di insulina somministrata e moltiplicata per 12

Es. 20 ml nelle ultime 12 ore= 20 unità di insulina

Es. 1,5 U/ora di insulina x 12= 18 unità di insulina

Moltiplicare questo numero per 2 al fine di ottenere il fabbisogno delle 24 ore

Es. 20 unità x 2= 40 unità/die

Il 50% della quantità totale andrà somministrato come insulina basale (iniziando con il 20% in meno) utilizzando: **LANTUS, TRESIBA, LEVEMIR**

Il restante 50% andrà somministrato come insulina ai pasti utilizzando un analogo rapido **HUMALOG, NOVORAPID, APIDRA** da suddividere:

- 20% a colazione – 40% a pranzo - 40% a cena
- Aumentare la dose dei boli in base all'aumento dell'apporto alimentare per os e dei valori delle glicemie

L'analogo rapido dell'insulina:

- Ha maggior effetto sull'iperglicemia postprandiale
- Dà minori ipoglicemie
- Si può somministrare da 15 minuti prima a 15 minuti dopo il pasto in modo da modulare la dose in base alla quantità di alimenti assunti

Un' esempio di gestione infermieristica

La gestione infermieristica di un protocollo  
di trattamento e monitoraggio del paziente  
con iperglicemia  
in un reparto di medicina:  
l'esperienza di Carpi

**Lorella Rossetti**

Infermiere Coordinatore

U.O. Medicina Interna

Ospedale "B. Ramazzini" di Carpi (MO)

Azienda USL di Modena

*Che fare per il paziente **diabetico già noto**?* **PROTOCOLLO di routine**

**Scheda:** eseguire gli stik pre-prandiali e segnare il risultato in scheda diabete. Per valori pre-prandiali compresi **tra 80 e 280 NON CHIAMARE IL MEDICO DI REPARTO O DI GUARDIA, MA PRATICARE LA TERAPIA.** Per valori superiori o inferiori avvisare il medico. Applicare schema di variazione (colorato) in caso di irreperibilità del medico in quel momento.

**ATTENZIONE:** non sospendere la terapia con Lantus anche se il paziente deve rimanere digiuno per esami.

*Che fare per il paziente **diabetico di nuova diagnosi**?* **PROTOCOLLO NUOVA DIAGNOSI DI DIABETE**

**Scheda:** eseguire gli stik pre-prandiali e segnare il risultato in scheda diabete. Per valori pre-prandiali compresi **tra 80 e 280 NON CHIAMARE IL MEDICO DI REPARTO O DI GUARDIA, MA PRATICARE LA TERAPIA.** Per valori superiori o inferiori avvisare il medico. Applicare schema di variazione (colorato) in caso di irreperibilità del medico in quel momento.

**ATTENZIONE:** non sospendere la terapia con Lantus anche se il paziente deve rimanere digiuno per esami.

**Educazione terapeutica:** addestrare il paziente ad auto-somministrarsi la terapia insulinica e ad eseguire l'autocontrollo della glicemia dal dito. Addestrare il paziente sulla gestione delle crisi ipoglicemiche

*Che fare se il paziente **diabetico vomita o non si alimenta**?* **PROTOCOLLO GIK semplificato** fino alla ripresa dell'alimentazione orale.

**Scheda:** eseguire gli stik pre-prandiali e segnare il risultato in scheda diabete

*Che fare se il paziente è in **semi-intensiva (diabetico e non)**?* **PROTOCOLLO GIK intensivo**

**Scheda:** eseguire gli stik pre-prandiali e segnare il risultato in scheda diabete.

**Preparazione della pompa-siringa:** riempire la siringa da 50cc con soluzione fisiologica fino a 45 cc, aggiungere 50 U.I. di insulina rapida (Actrapid o Humulin R) (rapporto 1 cc di fisiologica = 1 U.I. Insulina).



# **PROTOCOLLO GIK semplificato**

<b>Glicemia (mg/dL)</b>	<b>Fluidi (flacone da 500 cc) Velocità di infusione 100 cc/ora</b>	<b>Insulina ultrarapida Humalog o Apidra Unità in flac. da 500 cc</b>
<b>&lt;100</b>	<b>Sacca Glucosata al 5% con Kcl (20mmol)</b>	<b>2,5</b>
<b>101-200</b>	<b>Sacca Glucosata al 5% con Kcl</b>	<b>5</b>
<b>201-300</b>	<b>Sacca Glucosata al 5% con Kcl</b>	<b>10</b>
<b>&gt;300</b>	<b>Sacca Glucosata al 5% con Kcl</b>	<b>15</b>

<b>PROTOCOLLO GIK INTENSIVO</b>		<b>1a via e.v.:</b> pompa-siringa contenente insulina rapida HUMALOG o HUMULIN R <b>50U.I. di insulina</b> in <b>50cc di fisiologica</b> (totale vol.)	Monitoraggio Infermieristico	<b>2a via e.v.:</b> Sacca 500cc di Glucosata al 5% con potassio cloruro 0,3% (20 mmol) in pompa
Se la Glicemia è	<b>&gt;500</b>	Impostare la velocità di infusione della insulina a <b>5 cc/ora</b>	Controllare la glicemia dopo <b>3 ore</b>	Niente glucosata (rubinetto chiuso)
Se la Glicemia è compresa	<b>tra 400 e 500</b>	Impostare la velocità di infusione della insulina a <b>4 cc/ora</b>	Controllare la glicemia dopo <b>3 ore</b>	Niente glucosata (rubinetto chiuso)
Se la Glicemia è compresa	<b>tra 300 e 400</b>	Impostare la velocità di infusione della insulina a <b>3 cc/ora</b>	Controllare la glicemia dopo <b>2 ore</b>	Niente glucosata (rubinetto chiuso)
Se la Glicemia è compresa	<b>tra 250 e 300</b>	Impostare la velocità di infusione della insulina a <b>2 cc/ora</b>	Controllare la glicemia dopo <b>2 ore</b>	Dare anche glucosata alla velocità di <b>30 cc/ora</b>
Se la Glicemia è compresa	<b>tra 150 e 250</b>	Impostare la velocità di infusione della insulina a <b>1 cc/ora</b>	Controllare la glicemia dopo <b>2 ore</b>	Dare anche glucosata alla velocità di <b>30 cc/ora</b>
Se la Glicemia è compresa	<b>tra 110 e 150</b>	Impostare la velocità di infusione della insulina a <b>0,5 cc/ora</b>	Controllare la glicemia dopo <b>1 ora</b>	Dare anche glucosata alla velocità di <b>60 cc/ora</b>
Se la Glicemia è	<b>&lt;110</b>	<b>STOP INSULINA!</b>	Controllare la glicemia dopo <b>1</b>	Dare anche glucosata alla velocità di <b>60 cc/ora</b>

**PROTOCOLLO DI VARIAZIONE istantanea**

<b>Glicemia (mg/dL)</b>	<b>Tipo di Insulina RAPIDA o ULTRARAPIDA</b>	<b>Variazione Dose Insulina</b> Unità s.c. da fare in meno o in più rispetto a quanto segnato in terapia
<b>&lt;40</b>	<b>Humulin R o Actrapid Humalog o Novorapid o Apidra</b>	<b>NO insulina + succo di frutta + 2 fette biscottate (oppure 10cc glucosata al 33% e.v.)</b>
<b>40-59</b>	<b>Humulin R o Actrapid Humalog o Novorapid o Apidra</b>	<b>- 4 UI s.c. (anche dopo pasto) + mezzo succo di frutta e aumentare mezzo panino al pasto (oppure glucosata al 10% e.v. vel 60cc/h)</b>
<b>60-80</b>	<b>Humulin R o Actrapid Humalog o Novorapid o Apidra</b>	<b>- 2 UI s.c.</b>
<b>200-300</b>	<b>Humulin R o Actrapid Humalog o Novorapid o Apidra</b>	<b>+2 UI s.c.</b>
<b>300-400</b>	<b>Humulin R o Actrapid Humalog o Novorapid o Apidra</b>	<b>+4 UI s.c.</b>
<b>&gt;400</b>	<b>Humulin R o Actrapid Humalog o Novorapid o Apidra</b>	<b>8 UI s.c. + 500cc di fisiologica veloce in continuo fino a 250-280</b>



**Scheda di rilevazione**

Data	<b>Stik ore 8</b>	Nau sea o Vom ito	Tp sche ma SI/ NO	Tp mod ifica ta	Dott	<b>Stik ore 12</b>	Nau sea o Vom ito	Tp sche ma SI/ NO	Tp mod ifica ta	Dott	<b>Stik ore 18</b>	Nau sea o Vom ito	Tp sche ma SI/ NO	Tp mod ifica ta	Dott	<b>Stik ore 22</b>	Nau sea o Vom ito	Tp sche ma SI/ NO	Tp mod ifica ta	Dott

**N.B. PER VALORI COMPRESI TRA 80 E 280 mg/dl SOMMINISTRARE TP SENZA CHIAMARE IL MEDICO**

**CONSULENZA DIABETOLOGICA** Data richiesta \_\_\_\_\_ Data esecuzione \_\_\_\_\_

**EDUCAZIONE SANITARIA**

**SI**   
**NO**

**ATTIVAZIONE**





## DiabHosp



**Protocollo di Terapia insulinica Intensiva**

**Algoritmo per Infusione di Insulina Rapida nel Paziente Critico**

**Protocollo di Transazione della Terapia e.v. alla Terapia s.ctx.**

**Nutrizione Parentale e Nutrizione Enterale**

**Trattamento per Grave Ipoglicemia o Coma Ipoglicemico**

**Insuline**

**Gestione infermieristica**

## Il Diabete da Glucocorticoidi

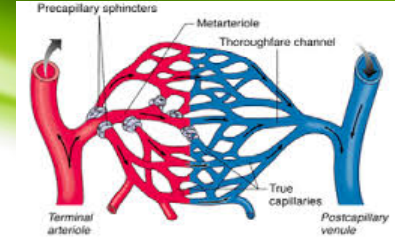
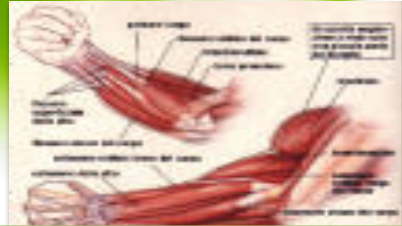
La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi sulla base della presenza di due valori a digiuno uguali o superiori a 126 mg comporta la mancata identificazione di una elevata percentuale di soggetti affetti.

**(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)**

La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi dovrebbe essere effettuata clinicamente sulla base della glicemia 2 ore dopo il pranzo.

**(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)**



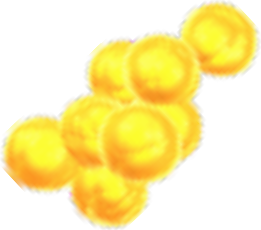


↓ Sensibilità Insulinica  
 ↓ Gluconeogenesi  
 ↑ Produzione epatica di glucosio

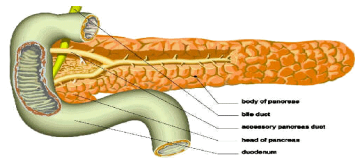
↓ Sensibilità Insulinica  
 ↓ Massa Muscolare  
 ↓ Up take di glucosio

↓ Reclutamento Capillare

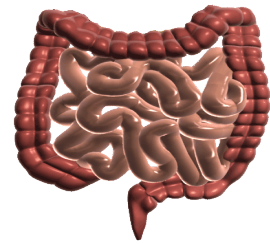
**GLUCOCORTICOIDI**



↓ Sensibilità Insulinica  
 ↓ Aumento lipolisi  
 ↓ Aumento NEFA  
 ↓ Up take di glucosio



↓ Secrezione Insulinica  
 ↑ Secrezione glucagone



↓ Effetto Insulinotropico  
 ↓ GLP-1

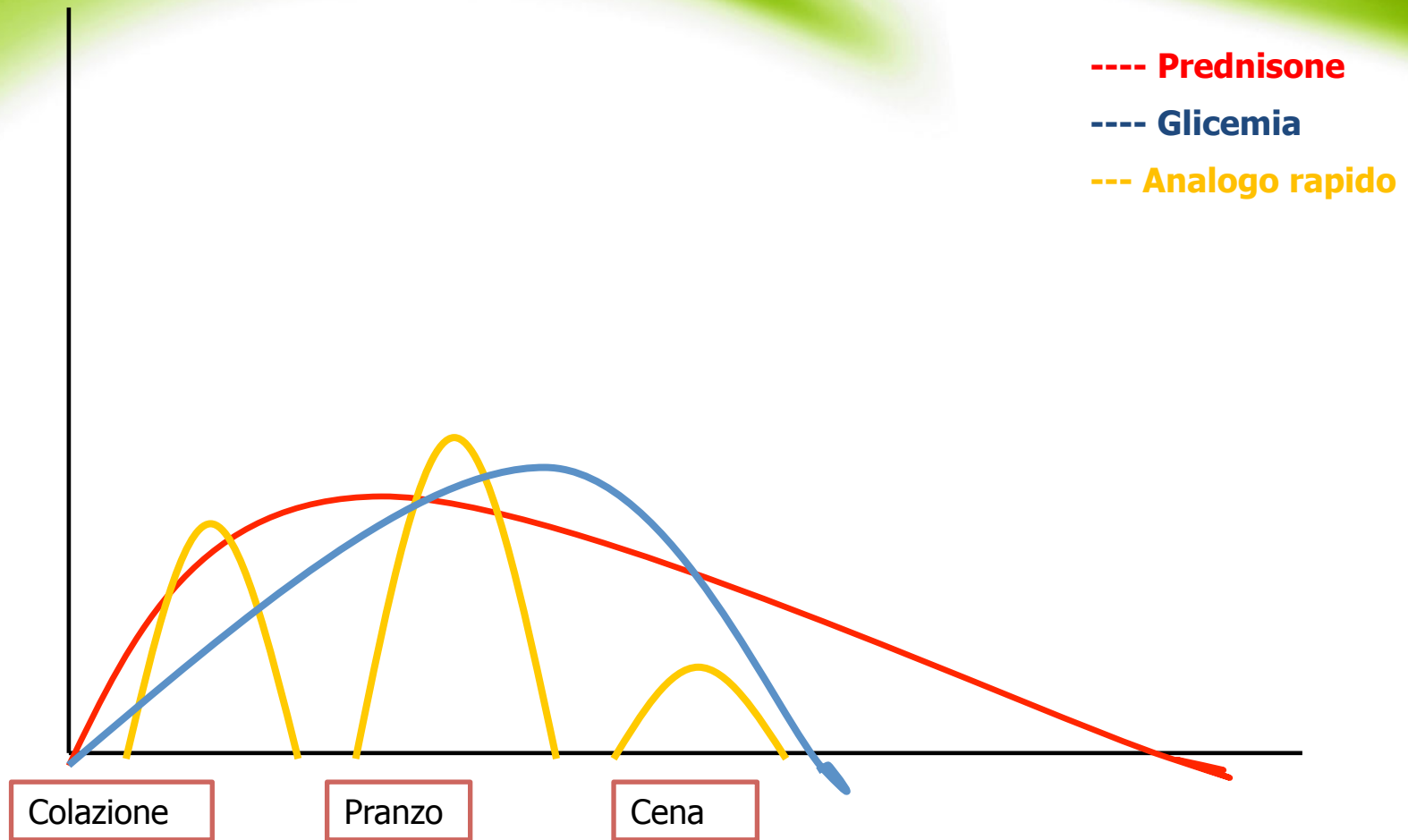
<b>Corticosteroidi</b>	<b>Attività antiinfiammatoria</b>	<b>Dose equivalente (mg)</b>	<b>Emivita plasmatica (min)</b>	<b>Durata azione (ore)</b>
<b>Idrocortisone</b>	1	20	90	8
<b>Prednisolone</b>	4	5	200	16-36
<b>Metilprednisolone</b>	5	4	180	18-40
<b>Dexametasone</b>	25 - 30	0,75	100-300	36-54
<b>Betametasone</b>	25	0,75	100-300	26-54

## Calcolo della dose insulinica basata sul peso e sulla dose di steroide

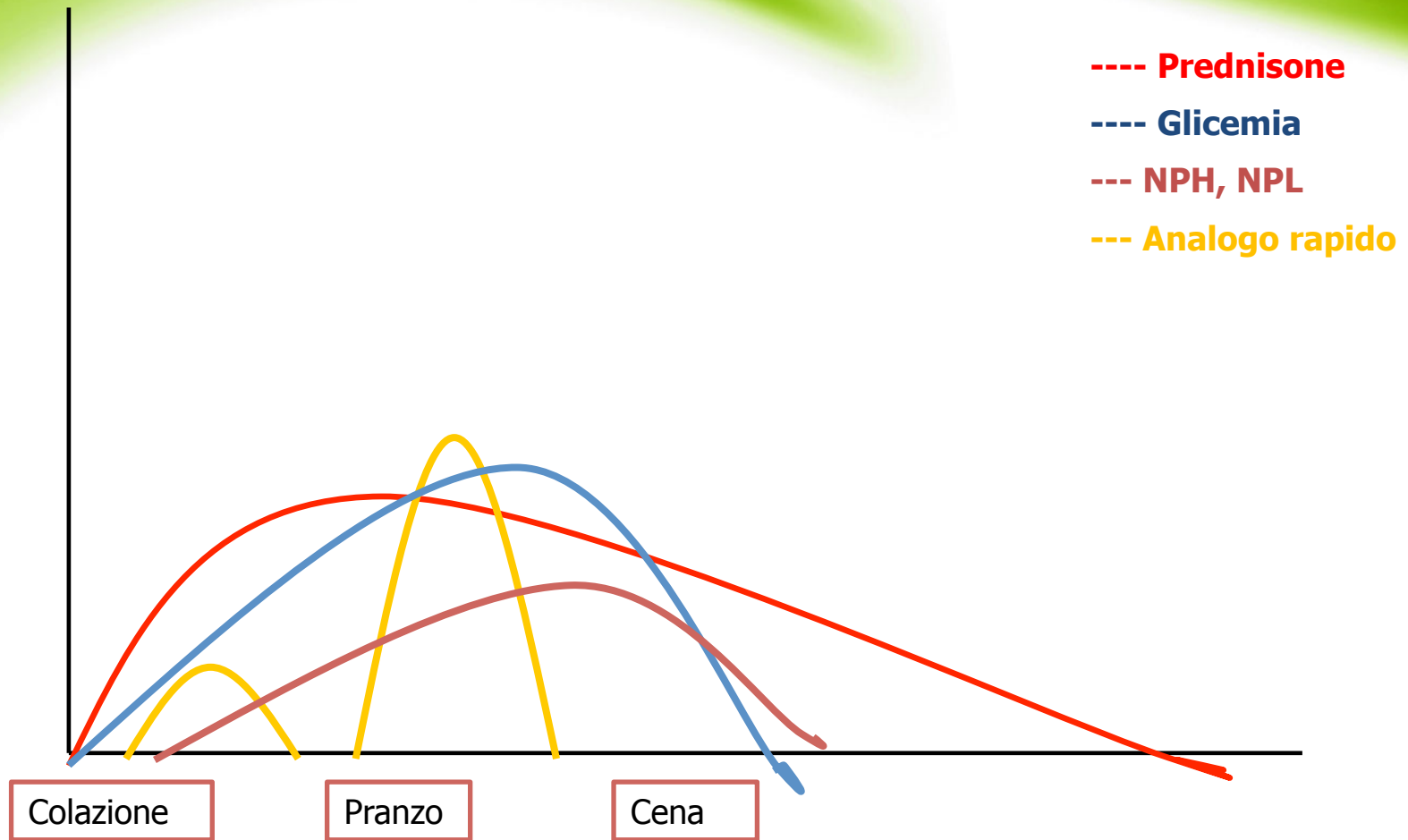
Dose di prednisone	Dose insulinica
>40 mg/d	0,4 U/kg
30 mg/d	0,3 U/kg
20 mg/d	0,2 U/kg
10 mg/d	0,1 U/kg

Modificata da: a Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Endocr Pract 2009;15(5):469-74.

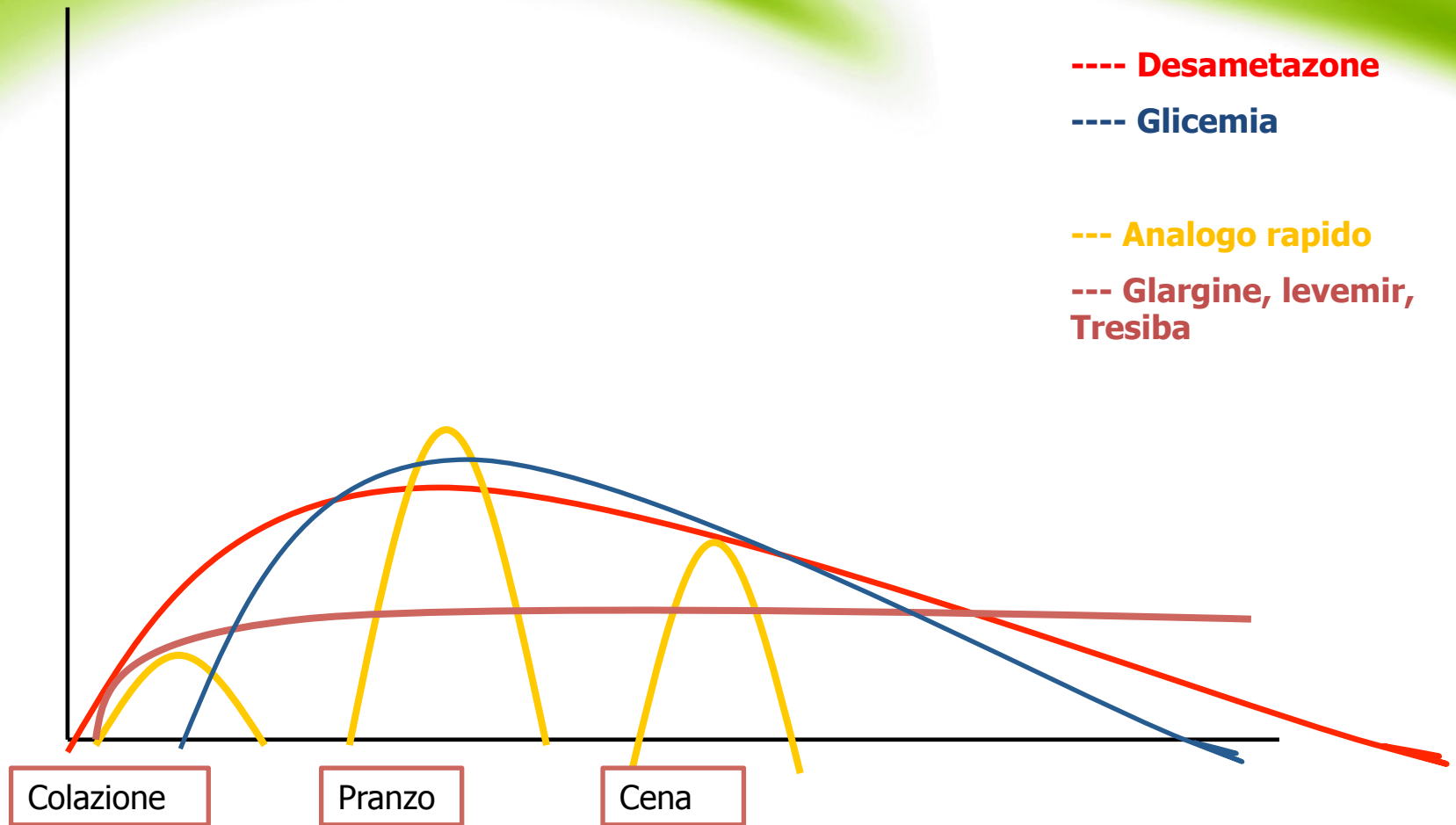
## Uso di singola dose di prednisolone nel paziente con DM Schema con boli prandiali



## Uso di singola dose di prednisolone nel paziente con DM Schema con utilizzo di NPH o NPL



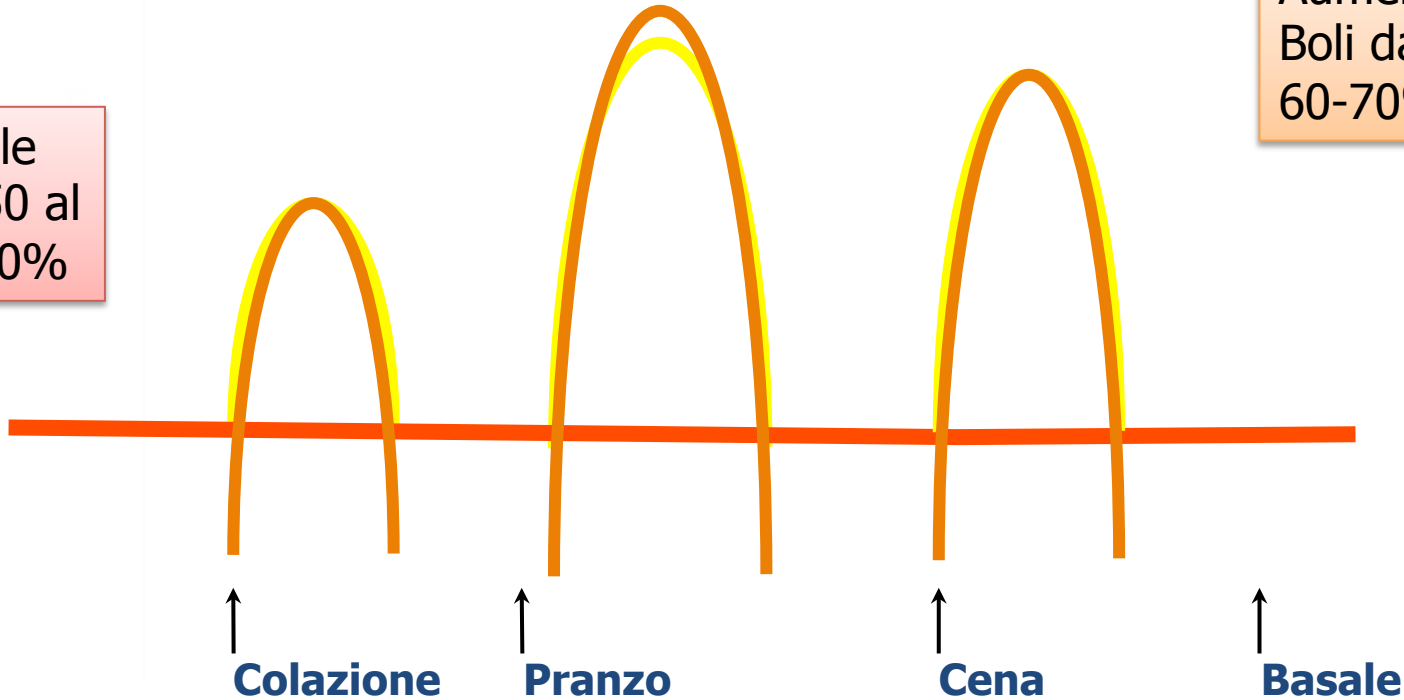
## Uso di singola dose di desametazone nel paziente con DM



## Strategia di terapia insulinica: Basal - Bolus durante la terapia con corticosteroidi

Basale  
dal 50 al  
30-40%

Aumentare  
Boli dal 50 al  
60-70%



# Management of Hyperglycaemia and Steroid (Glucocorticoid) Therapy

October 2014

## If hyperglycaemia on non-insulin therapies

- Gliclazide – titrate to maximum of 320mg daily, with maximum 240mg in the morning
- Metformin – titrate to maximum of 1g BD

## If hyperglycaemia on insulin therapies

- If on evening once daily human insulin consider switch to morning dosing
- If uncontrolled hyperglycaemia or multiple daily dosing of steroid consider switch to basal analogue insulin (or alternative regimen) and involve diabetes team in hospital or community
- Beware of nocturnal and early morning hypoglycaemia





In ogni cosa è salutare, di tanto in tanto, mettere un punto interrogativo a ciò che a lungo si era dato per scontato.

Bertrand Russell

**Grazie**