

**La Gestione del Diabete
in Ospedale:
la clinica, la realtà,
i percorsi**

NH Hotel Leonardo da Vinci
via dei Gracchi, 324
00192 Roma

23 maggio 2015

Responsabili Scientifici

Elisa Forte
Concetta Suraci

PATROCINI

Con il patrocinio di
Società Italiana di Diabetologia



***Il peso del diabete in
ospedale: prevalenza e
impatto sugli esiti di
salute***

Alfonso Bellia



UNIVERSITA' DI ROMA
"TOR VERGATA"

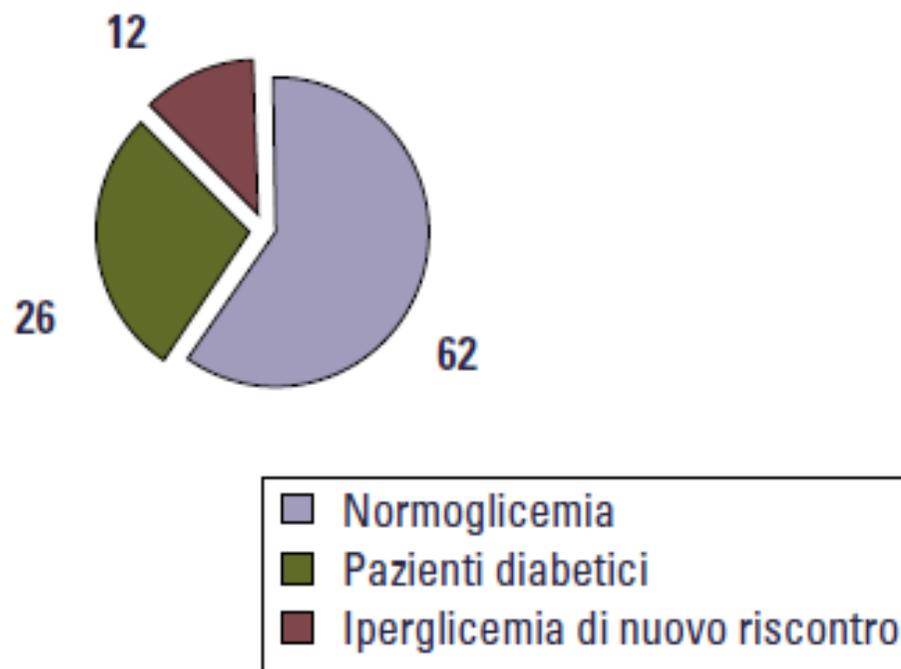
Dipartimento di Medicina dei Sistemi

POLICLINICO TOR VERGATA
Centro di riferimento

Diabete tipo 2

Quanto è rilevante la presenza del diabete durante il ricovero ospedaliero?

Figura 1: Incidenza di iperglicemia tra pazienti ospedalizzati



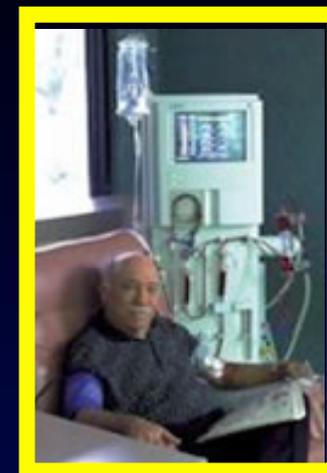
Umpierrez G. et al., J Clin Endocrinol Metabol 87:978, 2002

Diabete: complicanze gravi e disabilitanti



Prima causa
di cecità

Causa maggiore
di insufficienza
renale & dialisi

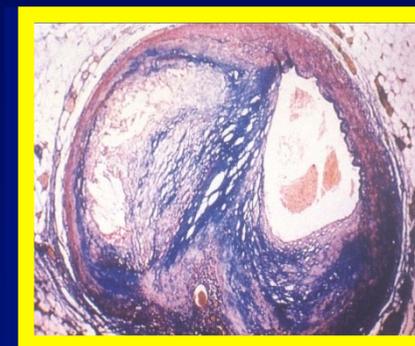


Diabete

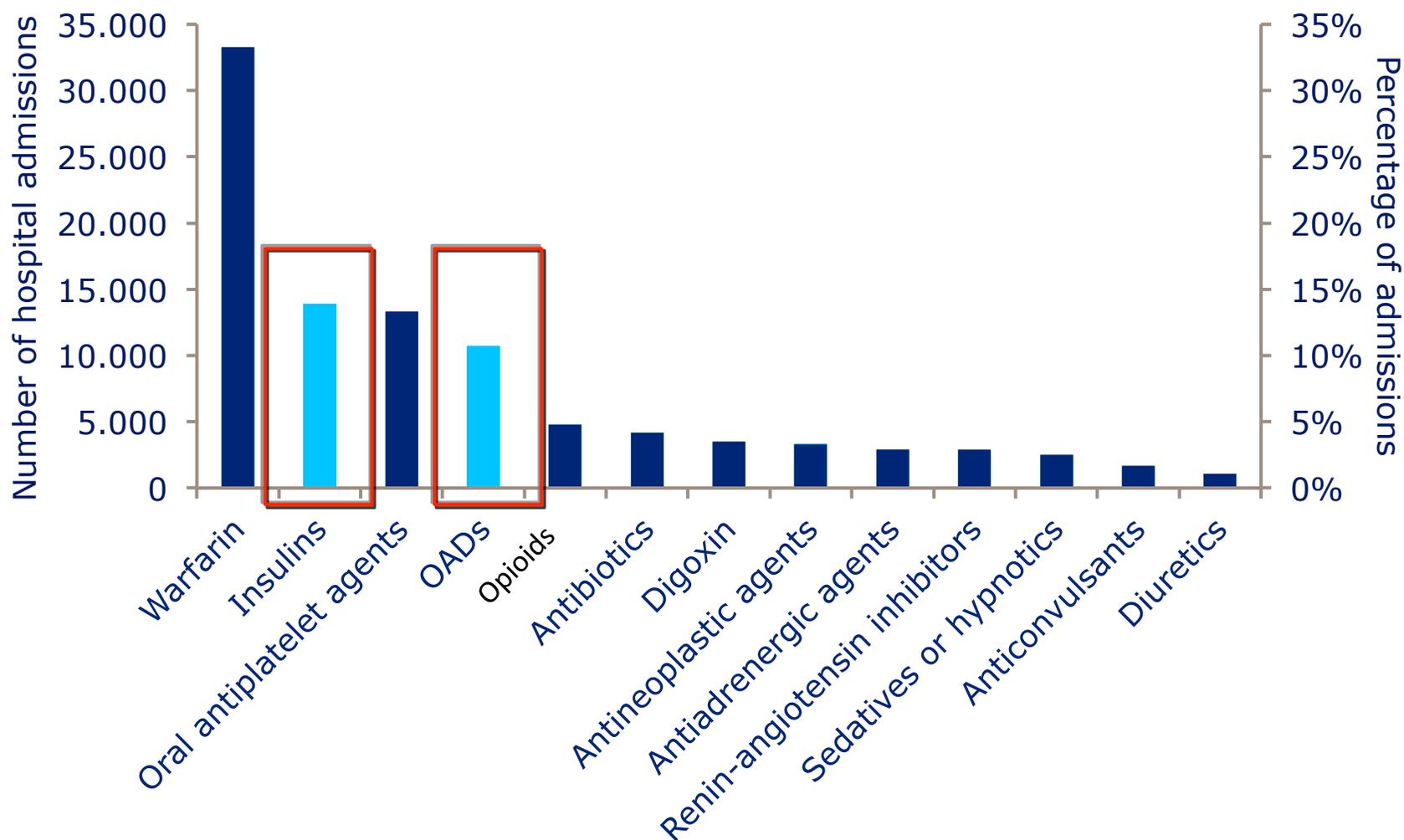


Prima causa
di amputazione
non traumatica

Concausa
nel 40-50% di
infarti e ictus



Medications Most Commonly Associated with Emergency Admissions in Patients >65 Years of Age

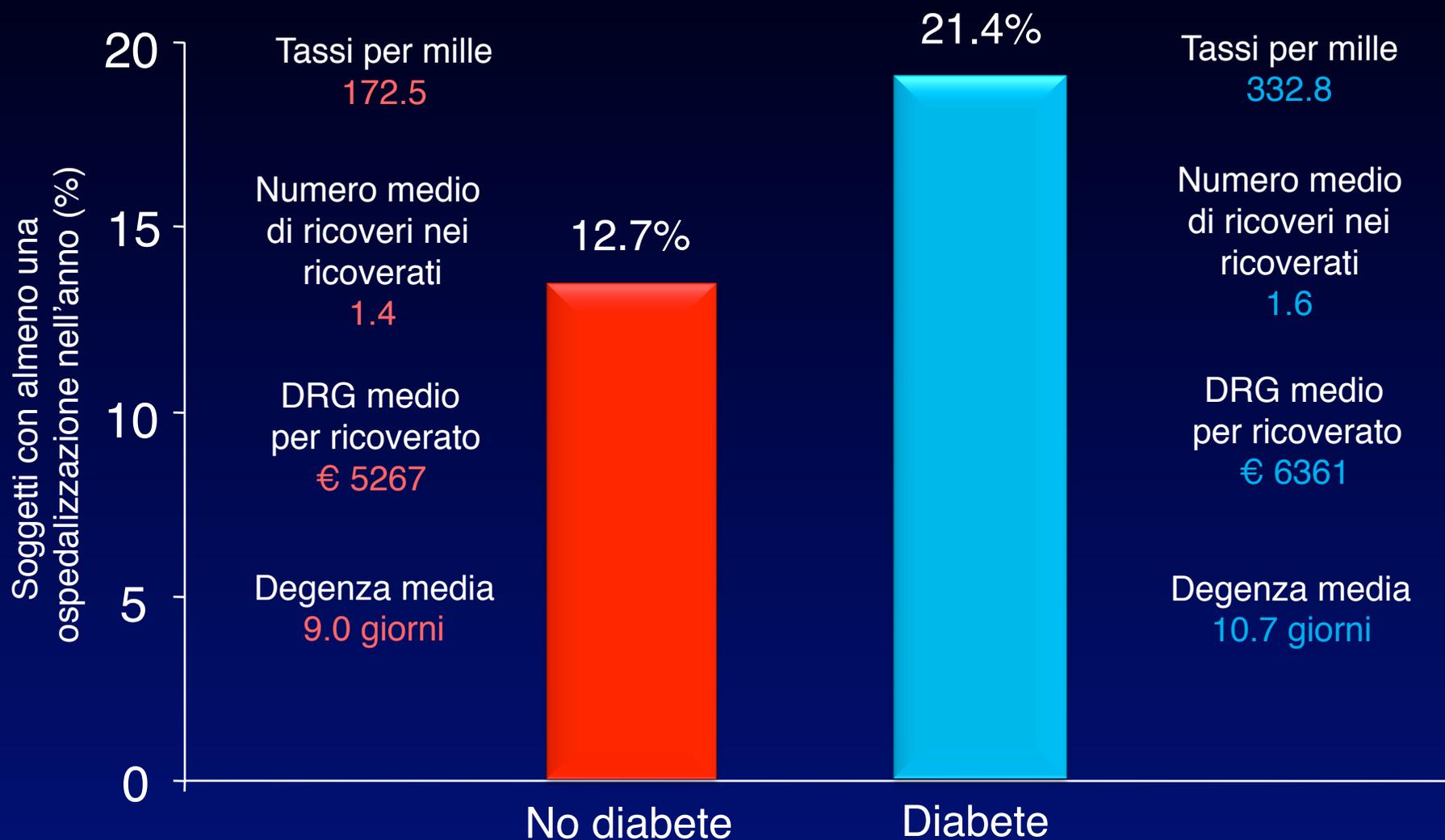


Hypoglycemia Accounts for Most Endocrine-related Emergency Hospital Admissions

Diagnose (AE manifestation)	Proportion of events
Hypoglycaemia with loss of consciousness or seizure	26.0%
Hypoglycaemia with altered mental status or other neurologic sequelae	40.7%
Hypoglycaemia with cardiovascular sequelae	8.3%
Hypoglycaemia with weakness, dyspnea, or respiratory distress	5.7%
Hypoglycaemia with other or unspecified sequelae	14.0%
Other	5.3%

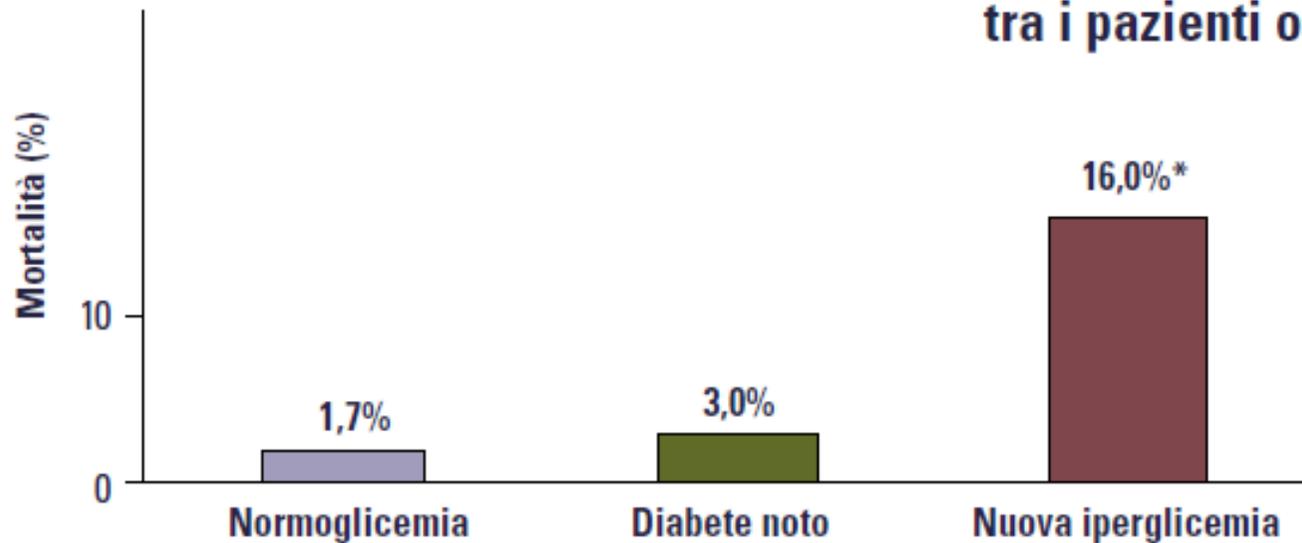
Ospedalizzazioni nel diabete: ricoveri ordinari

Osservatorio ARNO Diabete CINECA-SID -
2012



Quanto è rilevante l'iperglicemia durante il ricovero ospedaliero?

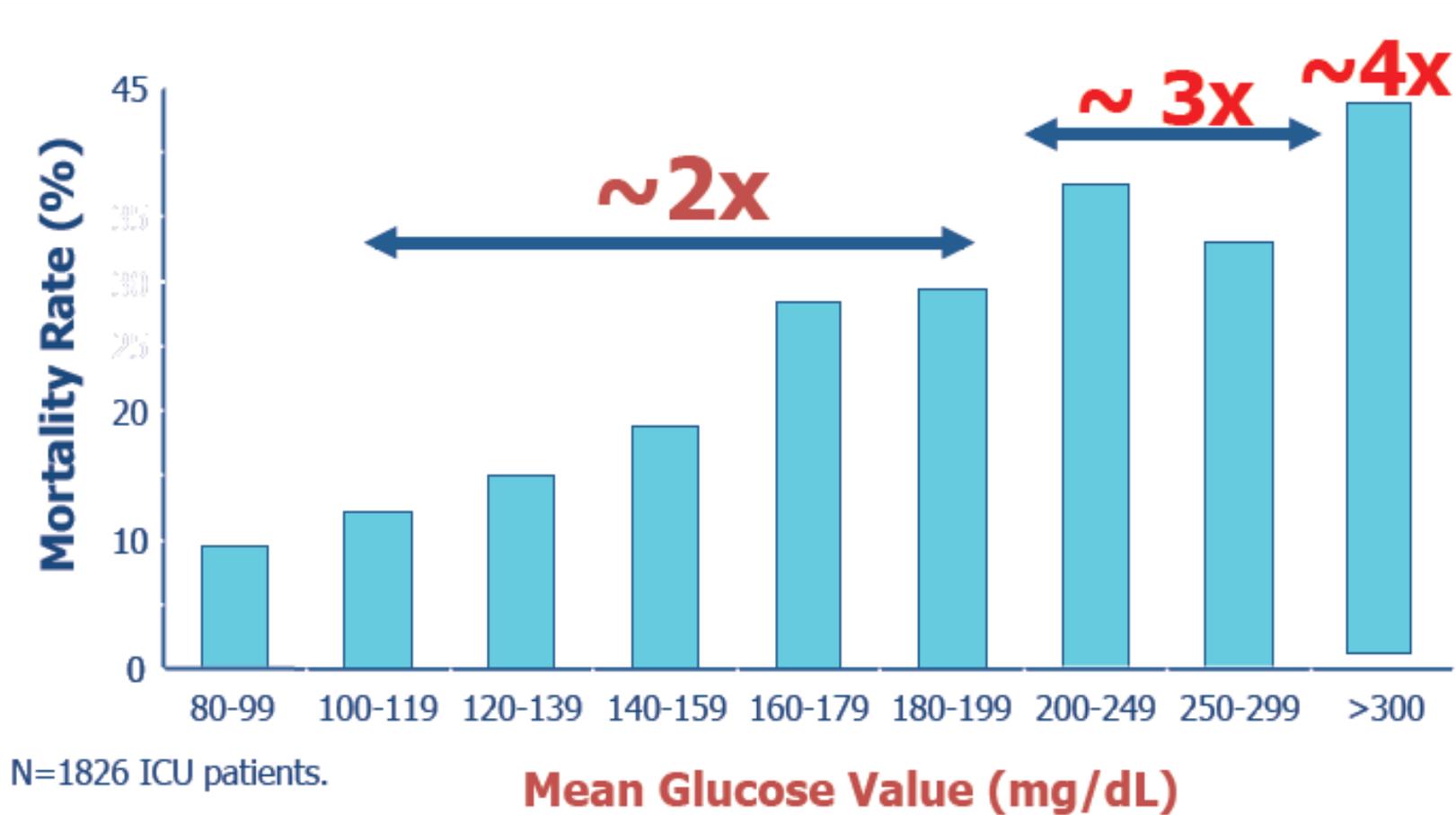
Figura 2: L'iperglicemia è un *marker* di mortalità tra i pazienti ospedalizzati



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

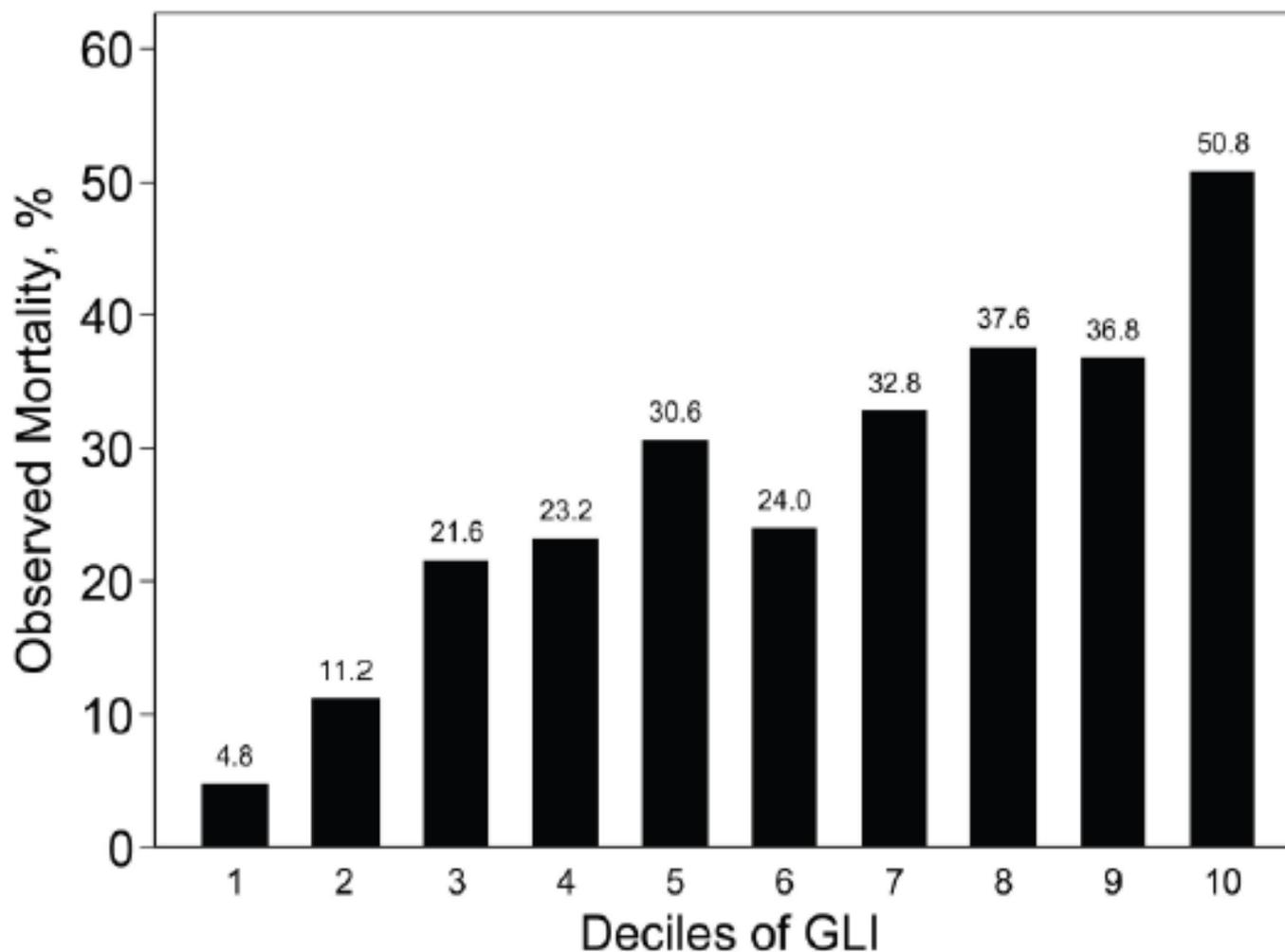
Iperglicemia e Mortalità intra-ospedaliera

1862 pzs consecutivi (Terapia Intensiva)

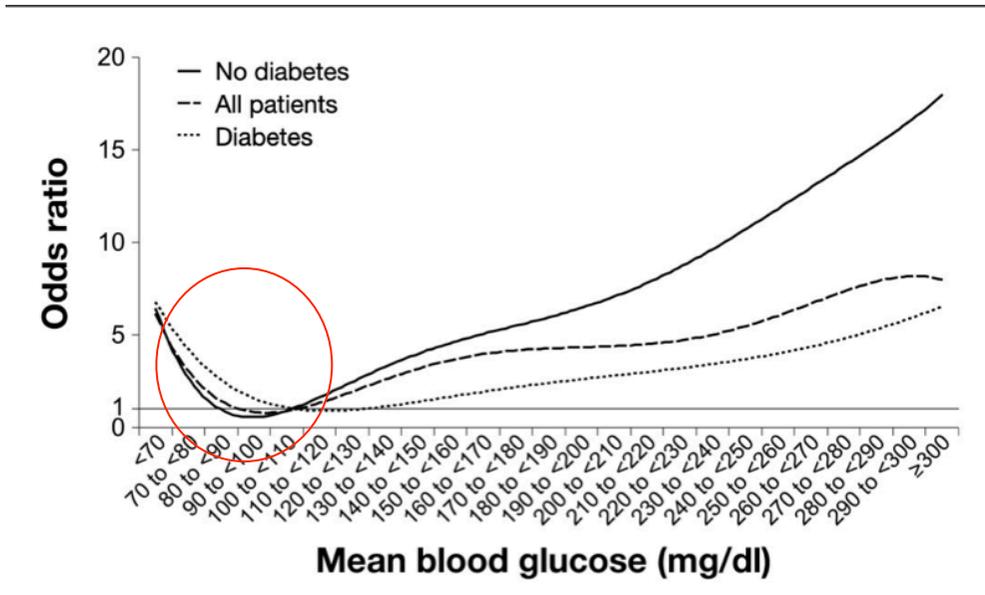


Glucose variability and mortality in patients with sepsis*

Naeem A. Ali, MD; James M. O'Brien Jr, MD, MSc; Kathleen Dungan, MD; Gary Phillips, MAS;
Clay B. Marsh, MD; Stanley Lemeshow, PhD; Alfred F. Connors Jr, MD; Jean-Charles Preiser, MD, PhD

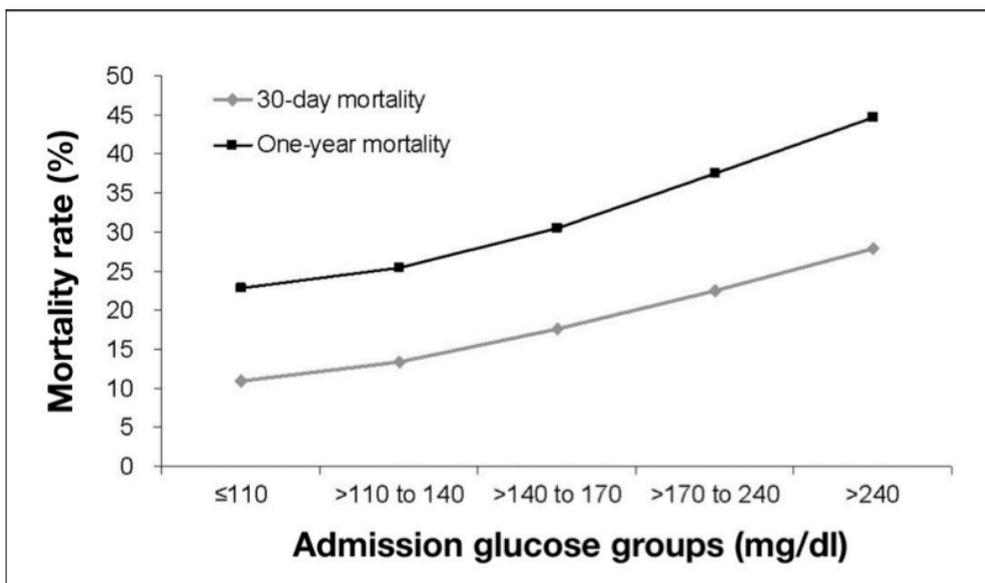


Valore prognostico dell'iperglicemia durante il ricovero in UTIC



Relazione tra rischio di mortalità intraospedaliera e livelli glicemici medi del ricovero, in pazienti con IMA e con diabete noto o non noto

Kosiborod M et al. Circulation 2005



Relazione tra livelli glicemici al ricovero e mortalità a 30 giorni e 1 anno in pazienti con IMA

Kosiborod M et al. Circulation 2008

Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview

Sarah E Capes, Dereck Hunt, Klas Malmberg, Hertzell C Gerstein

The Lancet 2000;355:773-778

14 studi clinici dal 1968 al 2000

Iperglicemia nell'IMA: Indicatore indipendente

- **di mortalità nella fase acuta**
- **di comparsa di Scompenso Cardiaco**
- **sia in Diabetici che in Non Diabetici**

Research Article

Medical Acute Complications of Intracerebral Hemorrhage in Young Adults

Riku-Jaakko Koivunen,¹ Elena Haapaniemi,¹ Jarno Satopää,² Mika Niemelä,² Turgut Tatlisumak,¹ and Jukka Putaala¹

DISEGNO osservazionale

325 pazienti giovani (età mediana 42 anni)
Ricoverati in Stroke Unit per emorragia cerebrale non traumatica
Iperglicemia 51% dei casi
Ipoglicemia 5% dei casi

Outcome:

Mortalità a 90 giorni

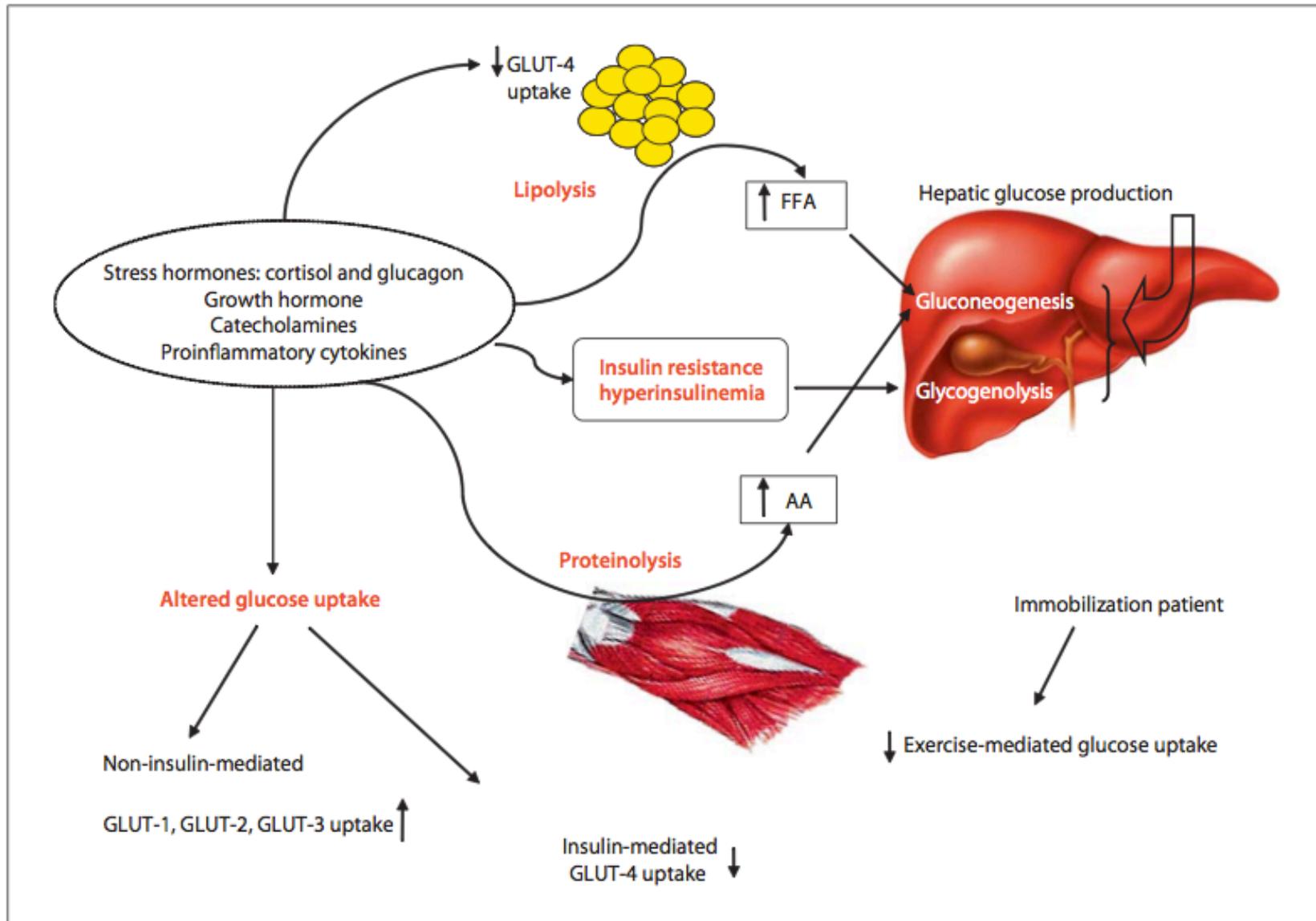
TABLE 4: Logistic regression analysis of hyperglycemia and 3-month mortality in young patients with intracerebral hemorrhage.

Factor	OR (95% CI)	P value
Female	1.78 (0.71–4.49)	0.220
Age group		
16–29	1	N.A.
30–39	0.04 (0.01–0.25)	0.001
40–49	0.27 (0.09–0.81)	0.020
Hematoma volume (mL)		
0–30	1	N.A.
30–60	1.75 (0.61–5.01)	0.296
>60	2.97 (0.80–10.97)	0.103
NIH Stroke Scale, per point	1.18 (1.13–1.23)	<0.001
Intraventricular hemorrhage	1.44 (0.57–3.60)	0.441
Infratentorial location	0.40 (0.12–1.24)	0.109
Hematoma evacuation	0.07 (0.02–0.20)	<0.001
Arrhythmia	1.23 (0.04–37.93)	0.908
Renal failure	1.99 (0.76–5.21)	0.159
Hyperglycemia	5.90 (2.25–15.48)	<0.001
Hypernatremia	1.33 (0.50–3.54)	0.563
Diabetes	1.54 (0.40–6.01)	0.533

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

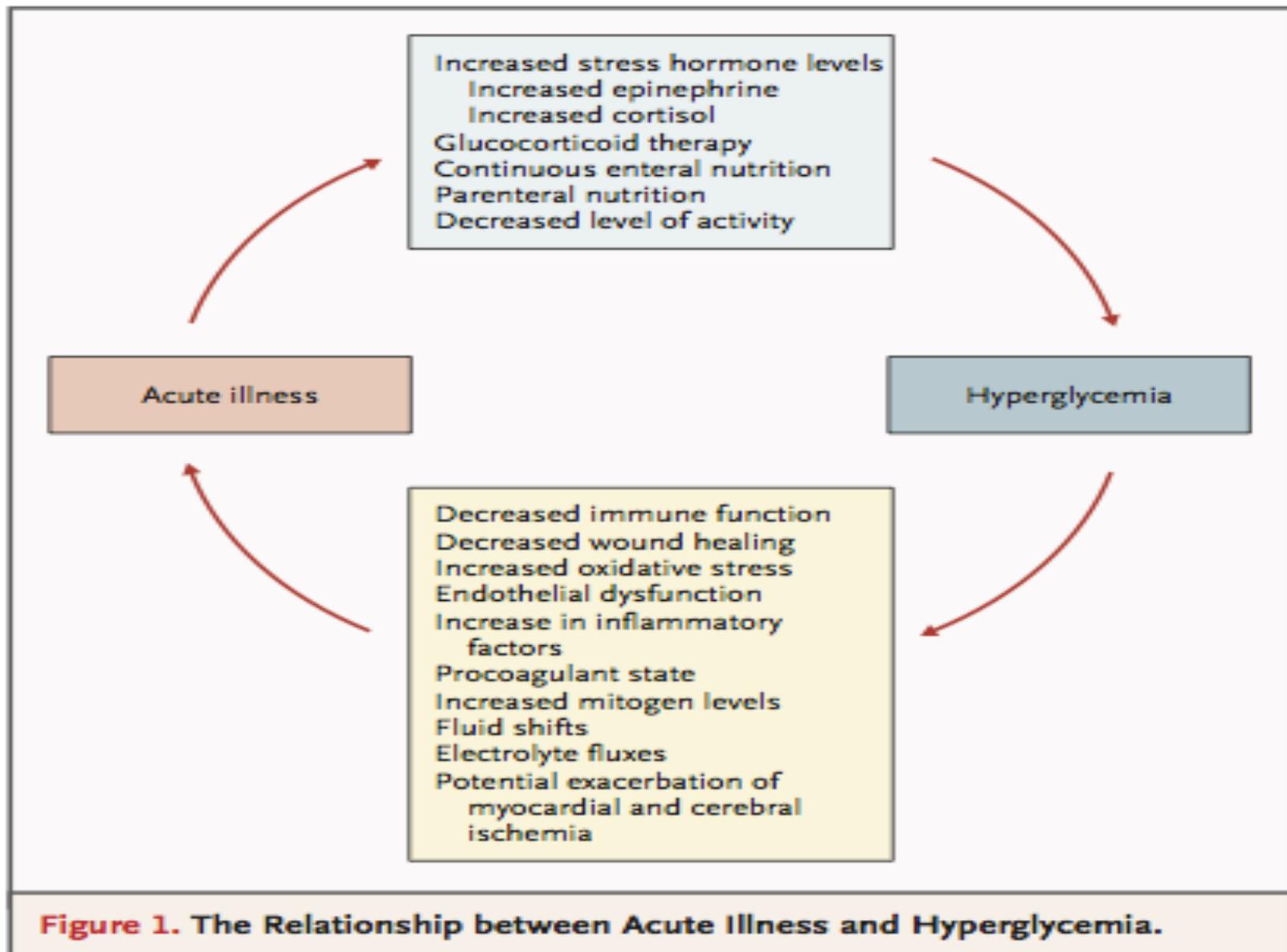
**Perché si sviluppa
l'iperglicemia nel
paziente con
acuzie?**

Stress e iperglicemia

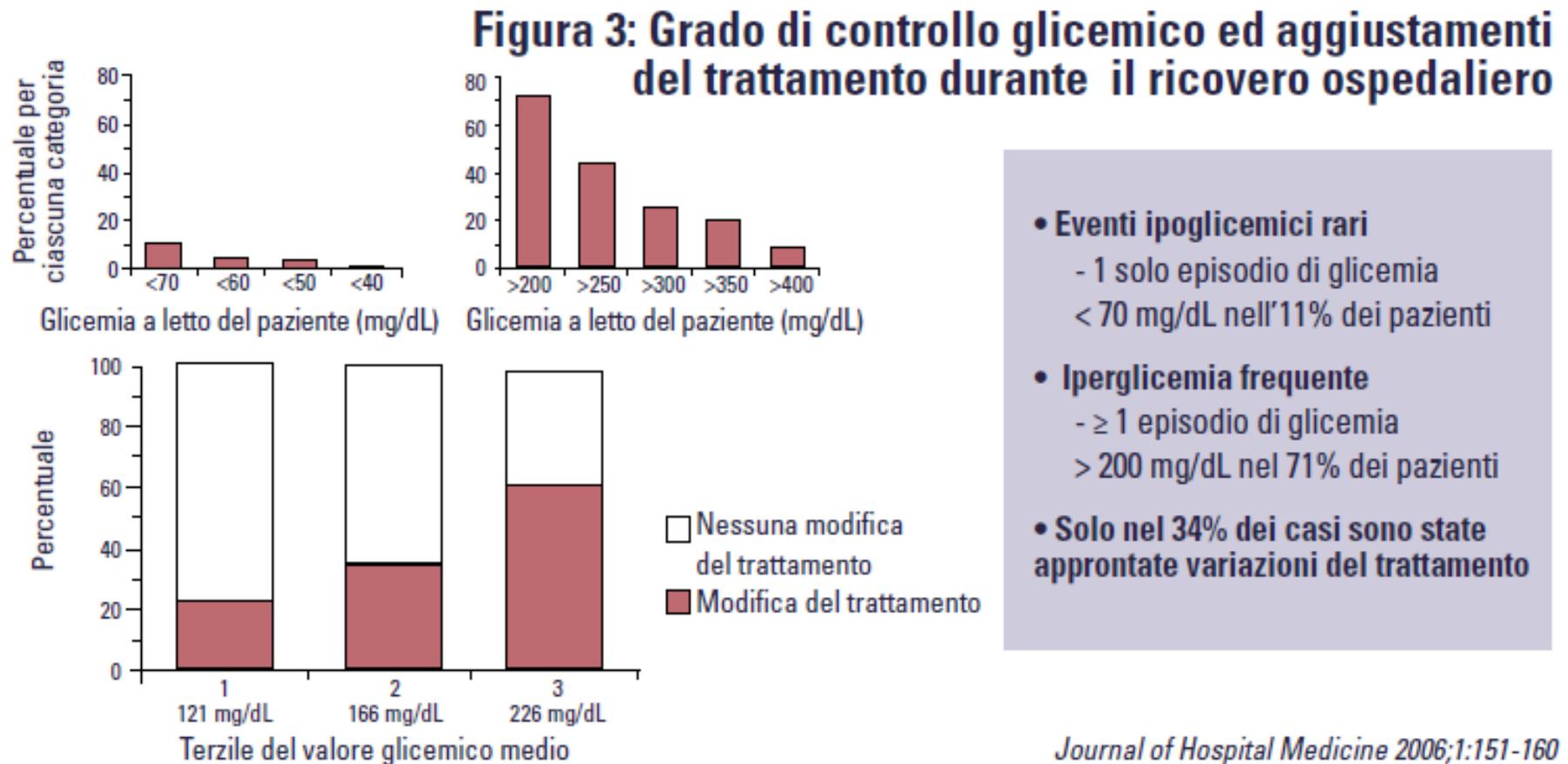


Management of Hyperglycemia in the Hospital Setting

Silvio E. Inzucchi, M.D. N Engl J Med 2006;355:1903-11.



Come mai il cattivo controllo glicemico è tanto frequente tra i pazienti ospedalizzati?



Principali cause di controllo glicemico insoddisfacente durante il ricovero

- **Tolleranza dell' iperglicemia**

- ❖ misura di sicurezza vs l' ipoglicemia
- ❖ inerzia clinica

- **Nessuna conoscenza del precedente trattamento**

- **Insufficiente utilizzo delle pompe di infusione ev**

- **Eccessiva utilizzazione del regime *sliding scale* o basato su sola insulina rapida**

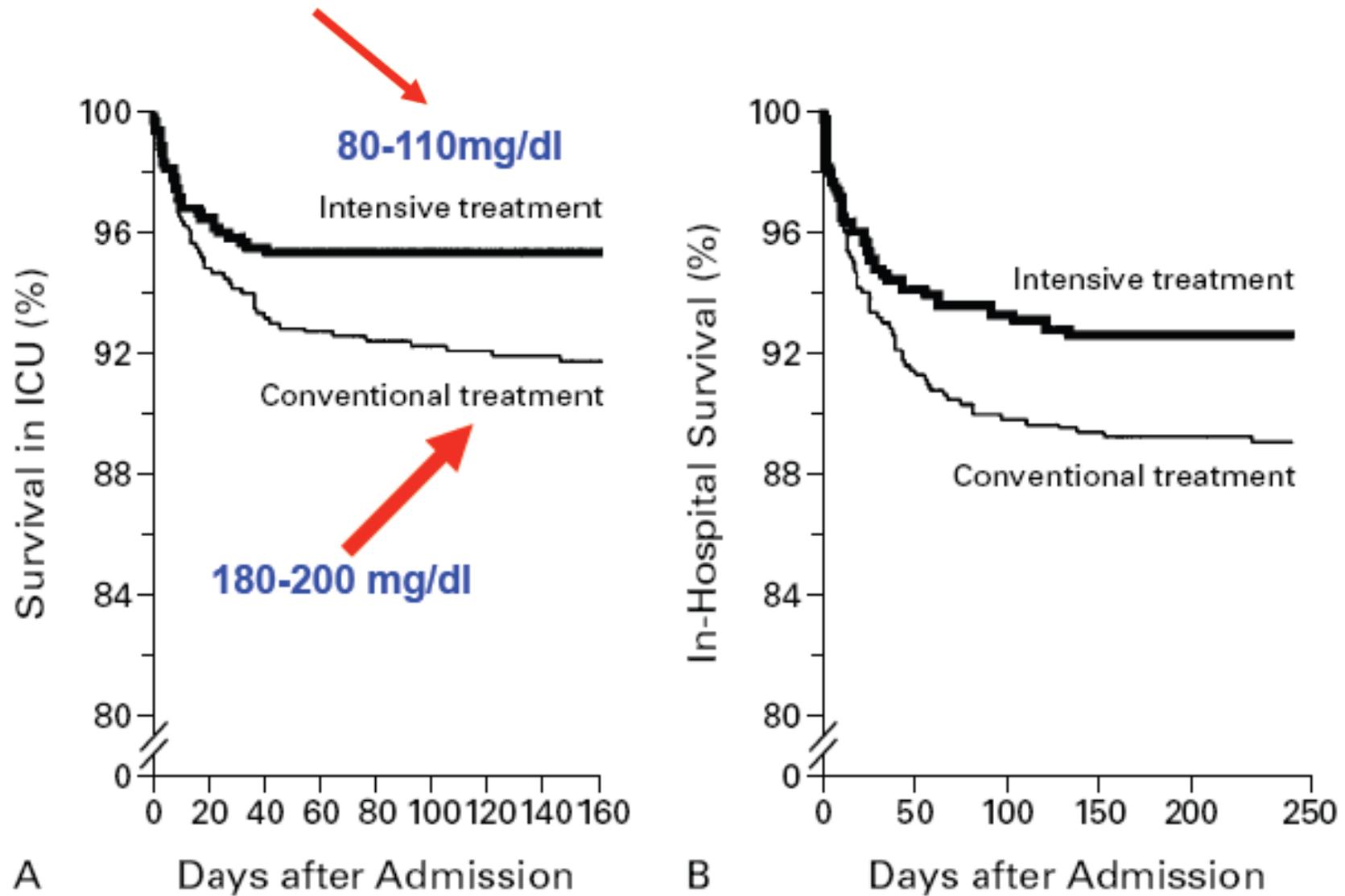
**Il trattamento dell'iperglicemia,
nei diversi contesti ospedalieri,
è efficace e sicuro?**

Con quali obiettivi glicemici?

Quali sono le evidenze del controllo glicemico intensivo nel paziente critico?

- Evidenza da studi di coorte o trial clinici di effetto favorevole sugli esiti ospedalieri del trattamento intensivo dell'iperglicemia: studio DIGAMI (*Malmberg K et al Circulation 1999*) e studio di Lovanio (*van den Berghe G et al N Engl J Med 2001*)

Terapia insulinica intensiva in pazienti critici



riduzione mortalità UTI da 8.0 a 4.6%

N Engl J Med. 2001;345:1359-1367

Quali sono le evidenze del controllo glicemico intensivo nel paziente critico?

- **Evidenza da studi di coorte o trial clinici di effetto favorevole sugli esiti ospedalieri del trattamento intensivo dell'iperglicemia: studio DIGAMI (*Malmberg K et al Circulation 1999*) e studio di Lovanio (*van den Berghe G et al N Engl J Med 2001*)**
- **Non conferma in trial clinici recenti di un effetto favorevole sulla mortalità del controllo glicemico intensivo (*Wiener RS et al JAMA 2008; Brunkhorst FM et al (SepNet) N Engl J Med 2008*) o addirittura evidenza di incremento della mortalità (*NICE-SUGAR Study Investigators et al N Engl J Med 2009*), con rischio aumentato di gravi ipoglicemie (*Wiener RS et al JAMA 2008; Griesdale DE et al CMAJ 2009*).**

Benefits and Risks of Tight Glucose Control in Critically Ill Adults

A Meta-analysis

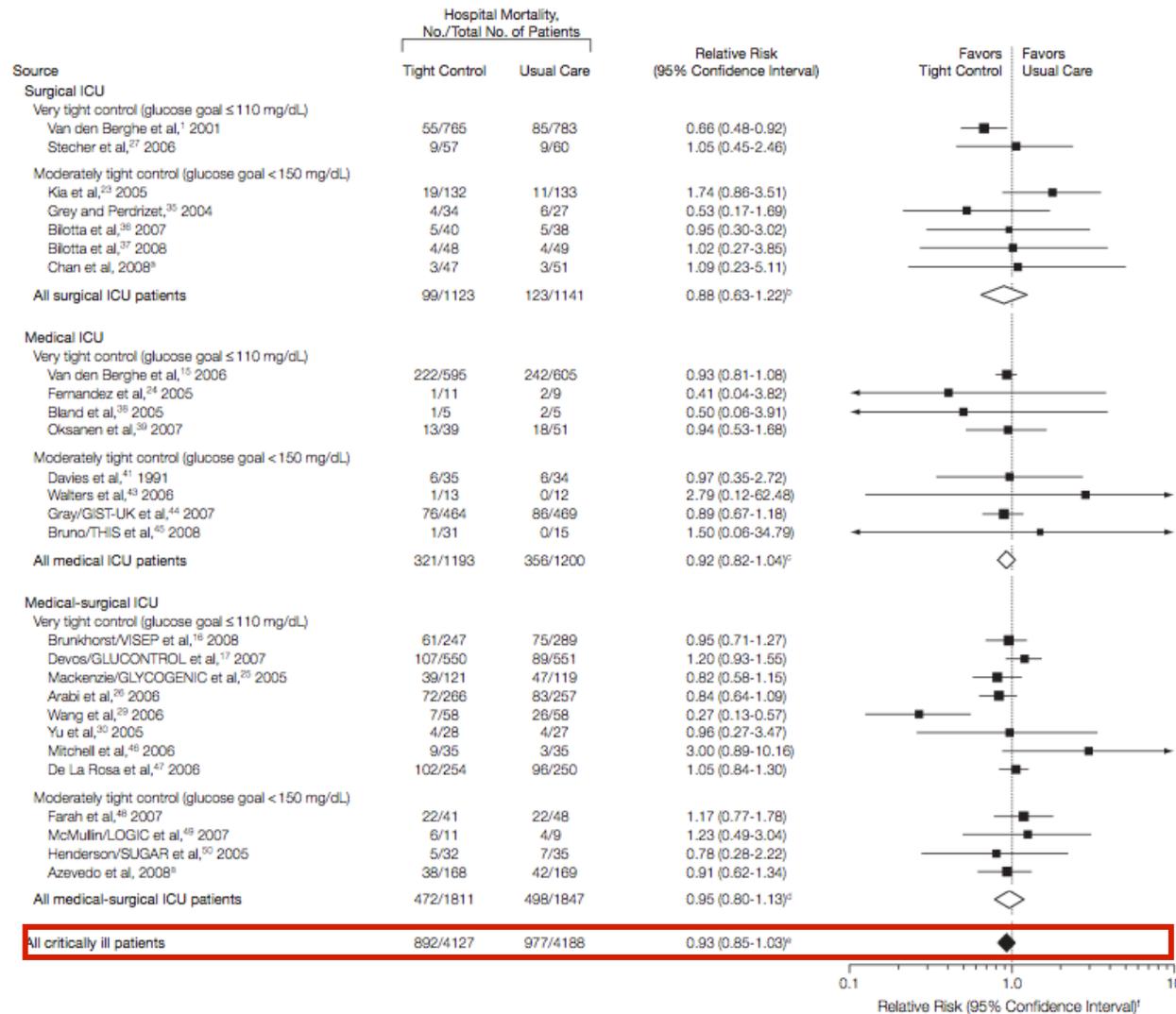
Renda Soylemez Wiener, MD, MPH

Daniel C. Wiener, MD

Robin J. Larson, MD, MPH

JAMA. 2008;300(8):933-944

Figure 2. Association of Tight Glucose Control vs Usual Care With Hospital Mortality, Stratified by ICU Setting and Glucose Goal in Tight Control Group



Valutazione separata degli studi in terapia intensiva chirurgica, medica e mista.

Non differenze tra diversi ambiti.

RR 0.93

Nessun beneficio

Benefits and Risks of Tight Glucose Control in Critically Ill Adults

A Meta-analysis

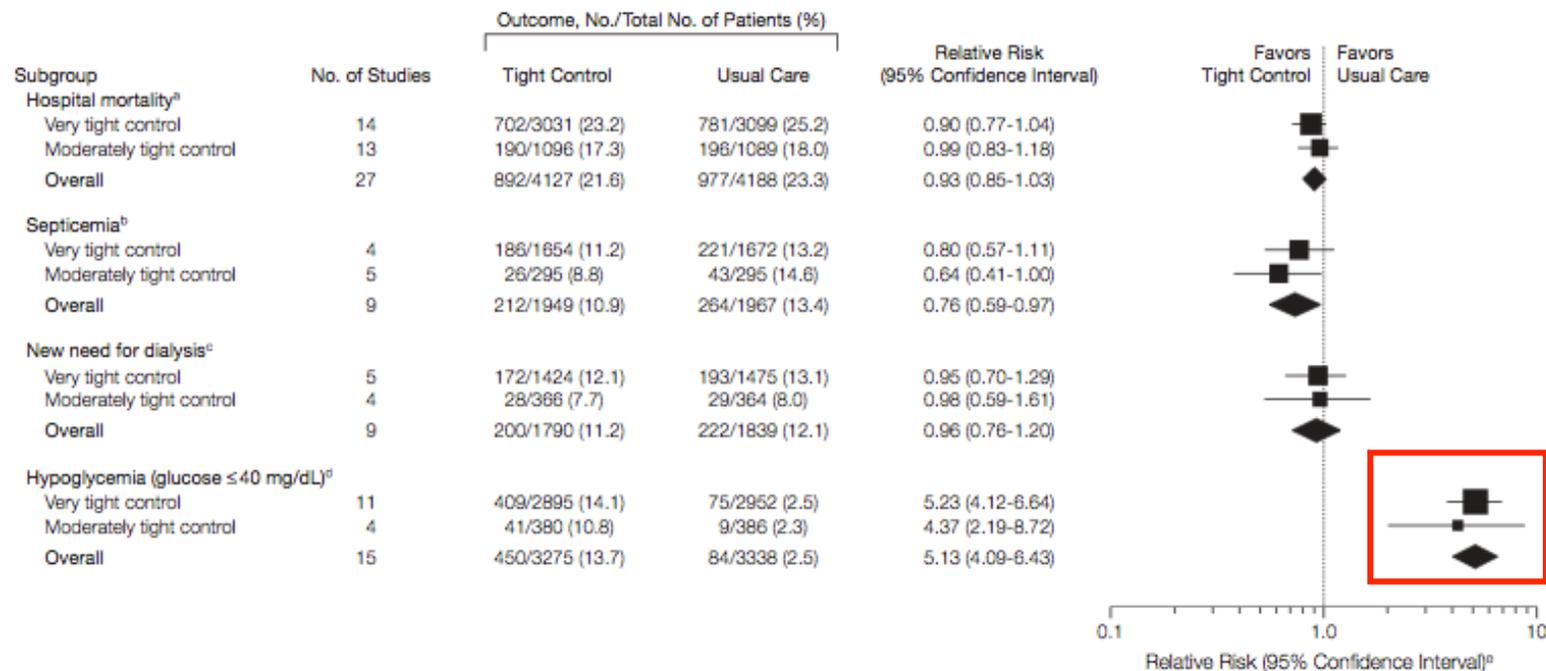
Renda Soylemez Wiener, MD, MPH

Daniel C. Wiener, MD

Robin J. Larson, MD, MPH

JAMA. 2008;300(8):933-944

Figure 3. Association of Tight Glucose Control vs Usual Care With Outcomes Among Critically Ill Adults, Stratified by Glucose Goal in Tight Control Group



Conclusioni:

In pazienti adulti critici, lo stretto controllo glicemico non è associato a significativa riduzione della mortalità ospedaliera ma a rischio aumentato di ipoglicemia.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

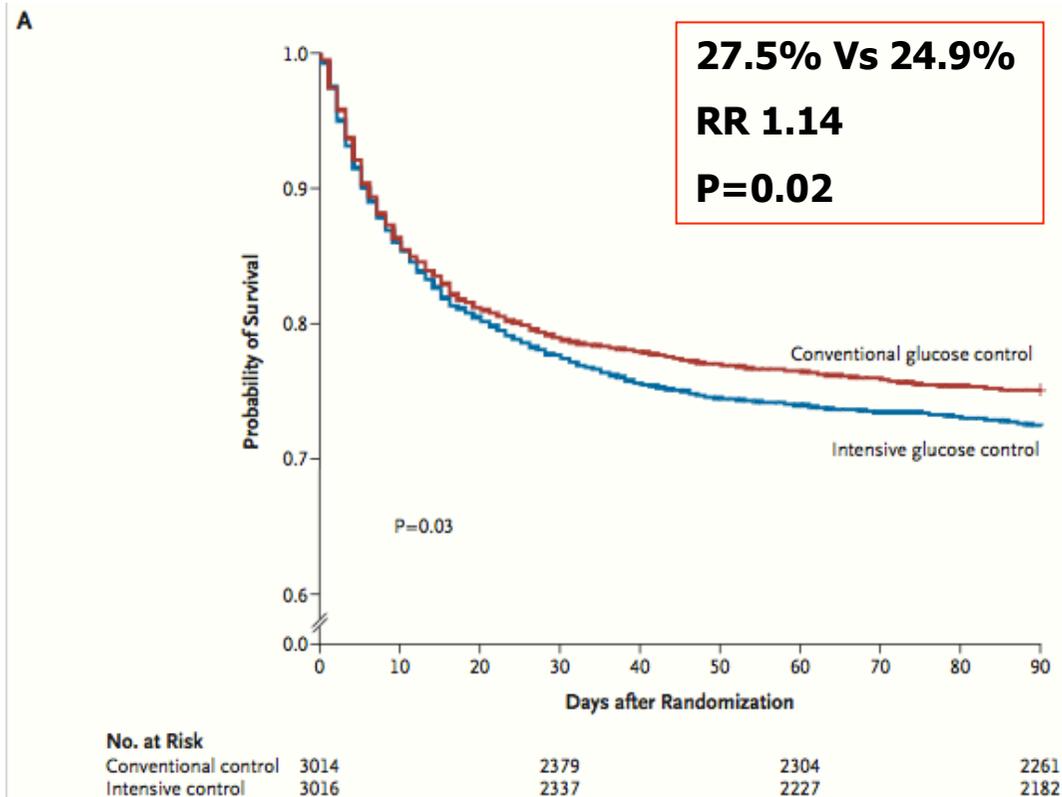
ESTABLISHED IN 1812

MARCH 26, 2009

VOL. 360 NO. 13

Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators*



**Mortalità maggiore nel
gruppo intensivo rispetto al
gruppo convenzionale**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

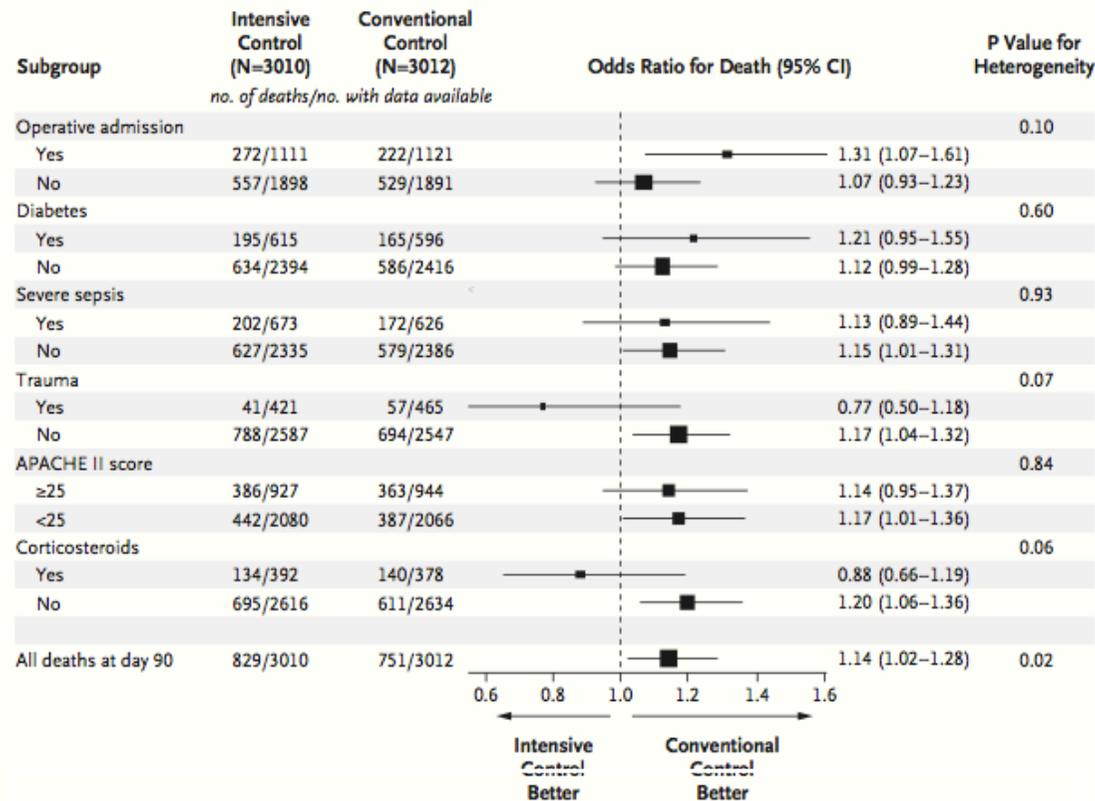
MARCH 26, 2009

VOL. 360 NO. 13

Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators*

B



Non differenze sostanziali tra pazienti chirurgici e medici e con diverse comorbidità.

**Ipoglicemia severa (≤ 40 mg/dl) più frequente nel gruppo intensivo
6.8% Vs 0.5% $p < 0.001$**

Fattori di rischio per ipoglicemia in ospedale

Table 2. Risk factors for inpatient hypoglycemia in intensive care (ICU) and non-ICU settings

ICU

- Intensity of insulin regimen
- Advanced age
- Underlying illnesses (eg renal failure, heart failure, advanced liver disease)
- Poor nutrition intake/variable
- Infections
- Medications (beta-blockers, disopyramide, quinine, sulfonylureas, salicylates, sulfonamide, trimethoprim, and haloperidol)
- Endocrinopathies (hypothyroidism, adrenal insufficiency, and catecholamine deficiencies)
- Pregnancy

Non-ICU

- Intensity of insulin regimen
- Advanced age
- History of diabetes
- Pre-admission use of insulin
- Duration of diabetes
- Renal failure
- Medications (beta-blockers, disopyramide, quinine, sulfonylureas, salicylates, sulfonamide, trimethoprim, haloperidol, and lithium)
- Variable nutrition intake
- Malignancy
- Low albumin
- Pregnancy

Hypoglycemia and Risk of Death in Critically Ill Patients

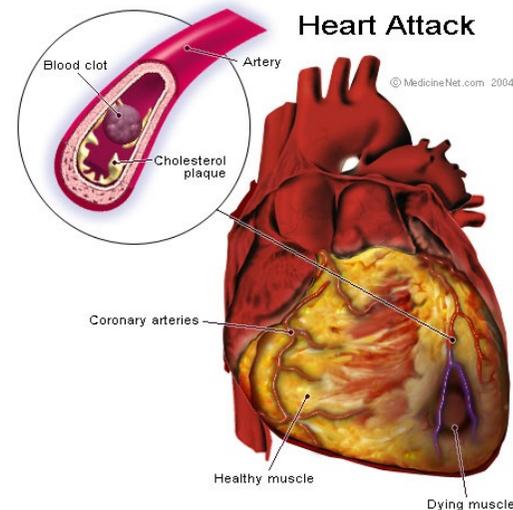
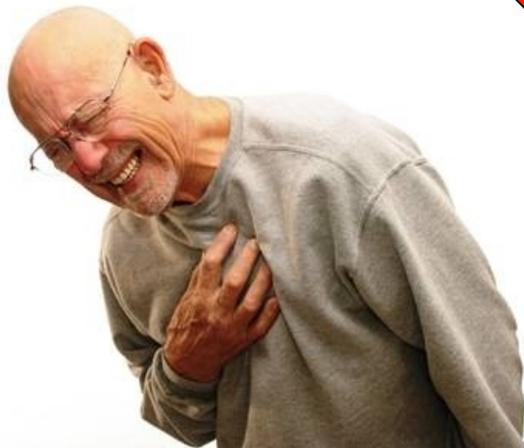
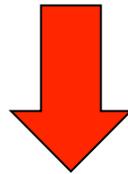
The NICE-SUGAR Study Investigators¹

- Le ipoglicemie moderate o severe si associano ad aumentata mortalità, indipendentemente dal trattamento insulinico intensivo o convenzionale ricevuto
- L'ipoglicemia può essere un marker di paziente fragile a più elevato rischio di mortalità
- L'associazione tra ter insulinica e ipoglicemie sostiene anche una relazione causale tra ipoglicemia e mortalità (?)
- La mortalità infatti aumenta con la severità della ipoglicemia ed anche con l'aumentato numero di eventi ipoglicemici.

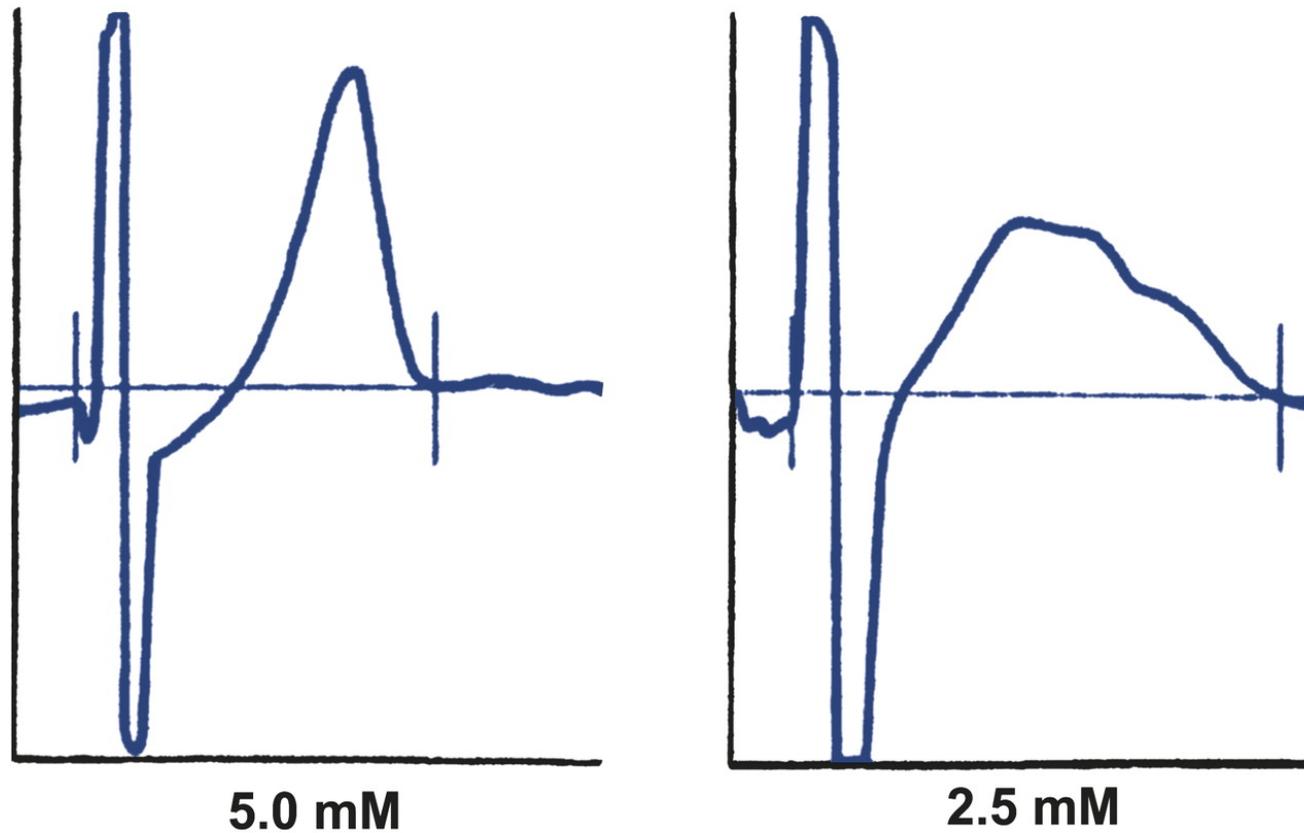
From Hypoglycemia to Heart Attack...

Hemodynamic changes associated with acute hypoglycemia:

- Increased heart rate
- Increased systolic blood pressure
- Fall in central blood pressure
- Reduced peripheral arterial resistance
- Increased myocardial contraction and cardiac output



Effects of experimental hypoglycemia on QT interval

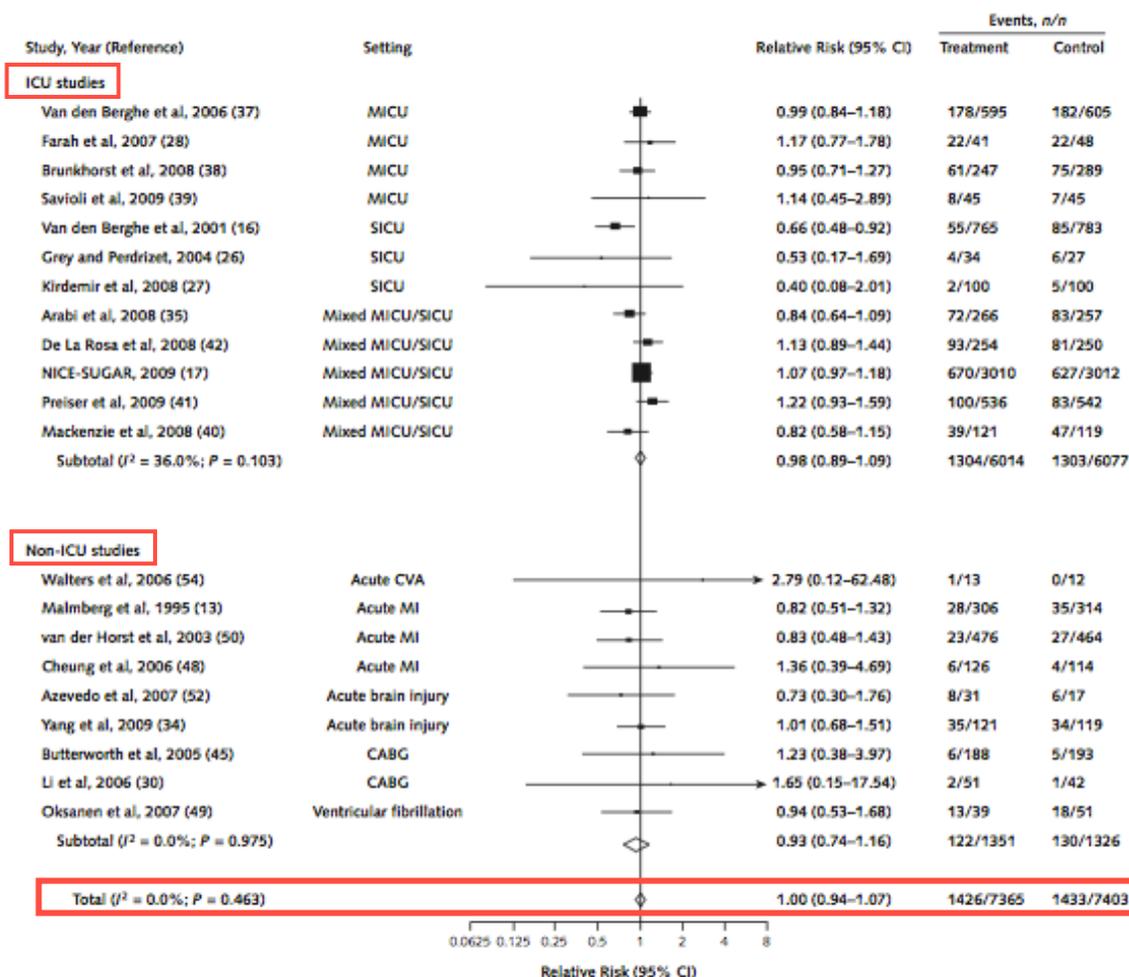


Intensive Insulin Therapy in Hospitalized Patients: A Systematic Review

Ann Intern Med. 2011;154:268-282.

Devan Kansagara, MD, MCR; Rongwei Fu, PhD; Michele Freeman, MPH; Fawn Wolf, MD; and Mark Helfand, MD, MPH

Figure. Short-term mortality in studies of intensive insulin therapy, by inpatient setting.



12 studi in ICU
9 studi in non ICU
Esito: mortalità a breve termine

Conclusioni

Non vi è evidenza consistente che la terapia insulinica intensiva con stretti obiettivi glicemici, rispetto al controllo glicemico meno stretto, migliori gli esiti in pazienti ospedalizzati, a fronte di un rischio aumentato di gravi ipoglicemie.

Short-term mortality includes death occurring within 28 d of or during the ICU or hospital stay; we used 28-d mortality in the meta-analysis when a study reported >1 outcome. *Events* is the number of deaths among participants in the treatment and control groups. CABG = coronary artery bypass graft; CVA = cerebrovascular accident; ICU = intensive care unit; MI = myocardial infarction; MICU = medical intensive care unit; NICE-SUGAR = Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation study; SICU = surgical intensive care unit.



Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

Gli obiettivi glicemici

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)

Take Home Message:

- L'iperglicemia è un riscontro molto comune nel paziente ospedalizzato, non soltanto nel paziente con diagnosi nota di diabete
- L'iperglicemia è un indicatore prognostico sfavorevole, nei pazienti critici e non critici, quindi sicuramente da trattare
- L'attento controllo glicemico come indicato dalle linee guida, con attenzione alle **ipoglicemie**, migliora la prognosi nelle maggior parte delle situazioni cliniche del paziente ricoverato.

Progetto TRIALOGUE

La gestione dell'Iperglicemia in area medica :
Istruzioni per l'uso.

AMD FADOI SID

Sui siti delle società scientifiche

www.aemmedi.it

www.sid.it

www.fadoi.it

ACTA Diabetologica 2012