



PROTOCOLLO PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON DIABETE MELLITO

A cura del Gruppo di Studio sulle Terapie di Supporto

Partecipanti:

Irene Alabiso, Marilena Bellò, Roberto Berardo, Emanuela Caiazza, Francesco Cattel,
Davide Deangelis, Gianna Di Costanzo, Vittorio Fusco, Marco Gallo,
Petro La Ciura, Maria Rosa La Porta, Gian Mauro Numico, Davide Ottaviani,
Giuseppe Parello, Matilda Scaldaferri, Elisa Sperti, Stefania Terziotto, Sabrina Terzolo

Descrizione sintetica

Il presente documento descrive l'approccio diagnostico-terapeutico al paziente affetto contemporaneamente da patologia tumorale e da diabete mellito. L'approccio delineato intende rappresentare una proposta organizzativa pratica per l'intervento diabetologico in campo oncologico, contenente i principali elementi che i clinici oncologi ed endocrinologi/diabetologi devono conoscere e condividere per la gestione di base dei soggetti affetti da entrambe le patologie.

Obiettivi

Definizione del percorso diagnostico-terapeutico per la gestione del paziente oncologico con diabete mellito.

Ambito di applicazione

Gestione clinica del paziente oncologico con diabete mellito nei Centri ospedalieri della Rete Oncologica Piemonte – Valle d'Aosta.

Terminologia e abbreviazioni

Acronimi

Abbreviazione	Descrizione
ADI	Assistenza Domiciliare Integrata
HbA1c	Emoglobina glicata
PAG	Piano di automonitoraggio glicemico
RRD	Registro Regionale persone con Diabete

CONTENUTI DEL DOCUMENTO

Generalità

Diabete e cancro sono condizioni cliniche sempre più comuni, la cui gestione nello stesso individuo presenta spesso importanti difficoltà.

È noto inoltre come la presenza di diabete si associ a un aumentato rischio di sviluppare vari tipi di neoplasie e come la coesistenza di diabete conferisca un incremento del rischio di mortalità per numerose patologie tumorali.

La presenza di diabete nel paziente oncologico pone diversi problemi complessi relativi alla gestione clinica, quali gli obiettivi di compenso glicometabolico da perseguire, le modalità terapeutiche da adottare per controllare nel modo migliore l'iperglicemia, le potenziali limitazioni dei consueti trattamenti antitumorali e le eventuali ripercussioni generali dei suddetti trattamenti. Le condizioni che più comunemente richiedono l'intervento di un endocrinologo/diabetologo per un soggetto con patologia tumorale sono: 1) il trattamento di un paziente oncologico con diabete mellito noto e pre-esistente; 2) le turbative dell'omeostasi endocrino-metabolica in corso di terapia oncologica di soggetti senza malattia diabetica nota.

In assenza di linee guida specifiche reperibili in letteratura, il modello gestionale proposto nel presente PDTA, redatto su mandato del Gruppo Terapie di Supporto della Rete Oncologica Piemonte - Valle d'Aosta, deriva dall'esperienza consolidata presso il COES (Centro Onco-Ematologico Subalpino) dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, dove da diversi anni è attivo un servizio per la gestione delle complicanze metaboliche dei trattamenti antitumorali (SCDU Endocrinologia Oncologica) costruito sul principio di una gestione condivisa e vicina (sia logisticamente sia clinicamente) tra Endocrinologi e Oncologi.

Attività

APPROCCIO AL PAZIENTE ONCOLOGICO CON DIABETE MELLITO

L'intervento del diabetologo nella gestione clinica di un paziente oncologico può concretizzarsi secondo diverse modalità, non alternative tra loro:

- visita ambulatoriale
- consulenza durante passaggio presso day hospital oncologico
- consulenza durante degenza presso reparto oncologico
- attività di ricovero presso reparto endocrino-diabetologico.

Modalità d'accesso alla visita CAS (codice regionale 89.05)

In considerazione della frequente evenienza di pazienti oncologici con scompenso glicemico acuto, deve essere garantita la possibilità di consulenza ambulatoriale, presso il day hospital oncologico o presso un reparto oncologico entro 1-2 giornate lavorative dal momento dell'effettuazione della richiesta da parte del Medico che ha in cura il paziente.

È quindi raccomandabile poter garantire quotidianamente l'accesso a visita urgente ai pazienti oncologici con scompenso metabolico, organizzando di conseguenza l'attività ambulatoriale e di consulenza delle Strutture di Endocrinologia/Diabetologia, identificando a tal fine una o più figure disponibili per tali visite.

Se il paziente è già seguito presso altro Centro/Servizio di Diabetologia, concordare con l'Endocrinologo/Diabetologo curante le modalità della prosecuzione della gestione nel periodo dei trattamenti antitumorali (suggerita la presa in carico temporanea da parte del Diabetologo ospedaliero, per comodità logistica del paziente e per la possibilità di comunicazione continua con gli Oncologi curanti). A questo proposito, per i pazienti con diabete noto che si accingono ad affrontare trattamenti antitumorali, è raccomandabile una rivalutazione diabetologica preliminare per evitare situazioni di scompenso glicemico.

Alla conclusione dei trattamenti antitumorali in Ospedale, andrà organizzata dall'Endocrinologo/Diabetologo curante la transizione ai servizi diabetologici territoriali (o al Centro/Servizio di Diabetologia dove il paziente era eventualmente in cura in precedenza) per la prosecuzione della gestione del diabete.

Paziente oncologico visto in visita ambulatoriale/CAS/day hospital oncologico

L'evenienza più frequente riguarda soggetti (con diabete precedentemente noto o di prima diagnosi) con riscontro occasionale di iperglicemia grave/scompenso glicemico per effetto dei trattamenti antitumorali in atto (terapia steroidea, target therapy, esiti di pancreasectomia).

La valutazione diabetologica deve recepire e tenere in considerazione le seguenti informazioni:

Anamnesi

- Presenza o meno di diabete precedentemente noto (o familiarità in tal senso)
- In caso di diabete noto:
 - tipo di diabete e durata di malattia diabetica
 - complicanze di rilievo ai fini della gestione diabeto-oncologica (cardiopatie, neuropatia, nefropatia severa)
 - eventuale terapia antidiabetica in atto

- compenso metabolico pregresso/degli ultimi mesi (HbA1c o dati dell'automonitoraggio glicemico)
- possibilità di autogestione (automonitoraggio domiciliare della glicemia, capacità di gestione autonoma della terapia)
- precedenti episodi di scompenso acuto (ipo- e iperglicemie severe, chetoacidosi)
- Precedenti patologici e comorbidità di rilievo ai fini della gestione diabeto-oncologica
- Tipo di neoplasia per il quale è seguito:
 - sede
 - estensione (grading, TNM, sede delle metastasi se rilevante)
 - stadio (gravità e aspettativa di vita)
- Trattamenti oncologici pregressi, in atto e/o in programma con particolare attenzione a:
 - effetti potenziali sulla glicemia (es.: steroidi, inibitori mToR, nilotinib)
 - effetti potenziali sulla pressione arteriosa (es.: inibitori Tyr-K, Ab-monoclonali)
 - effetti potenziali su altri aspetti metabolici (es.: compenso lipidico [inibitori mToR, inibitori dell'aromatasi, mitotane], alterazioni elettrolitiche, iperuricemia [sindrome da lisi tumorale, leucemie, linfomi])
- Trattamenti di supporto in atto, con particolare attenzione alla terapia steroidea:
 - schema e dosi della terapia steroidea (continua, "on & off")
 - tipo di steroide utilizzato (durata di effetto, farmacodinamica, farmacocinetica)
- Disponibilità di caregiver, condizioni psicosociali (se rilevanti)

Motivo della visita e valutazione attuale

- Condizioni generali, idratazione e stato nutrizionale del paziente (performance status [es.: ECOG, Karnofsky])
- Peso attuale, variazioni ponderali recenti, alimentazione attuale:
 - appetito
 - abitudini nutrizionali, se rilevanti (problemi economici, fattori culturali o religiosi)
 - presenza di limitazioni (impedimenti della masticazione/deglutizione, disgeusia, mucositi, candidosi, ecc.)
 - nutrizione artificiale:
 - parziale/totale

- enterale/parenterale
- timing e durata dell'infusione
- quantità di carboidrati e di insulina nella sacca
- Dati relativi al compenso glicemico attuale:
 - HbA1c: non sempre necessaria o attendibile (scompenso recente, anemie, elevato fabbisogno trasfusionale)
 - automonitoraggio glicemico (pattern delle iper/ipoglicemie)
- segni/sintomi di scompenso glicemico (disidratazione, poliuria, capacità di percezione delle ipoglicemie *anche* in relazione all'eventuale terapia con oppioidi in atto)
- funzionalità epatica/renale (di rilievo per l'eventuale utilizzo di antidiabetici non insulinici)

Impostazione del target glicemico

Salvo eccezioni, in questa fase della vita del paziente l'obiettivo NON è la prevenzione delle complicanze a lungo termine, ma il supporto alle esigenze nutrizionali/metaboliche del soggetto sul breve/medio termine e il mantenimento di adeguati comfort/qualità di vita. È quindi fondamentale prendere in considerazione:

- l'aspettativa di vita
- la necessità di limitare i rischi di ipoglicemie e iperglicemie severe
- la necessità di limitare disagi aggiuntivi per il paziente (sete, poliuria/polidipsia, disidratazione, malessere, sintomi autonomici/neuroglicopenici)
- in questo senso, è considerato ragionevole un target glicemico compreso **tra 120 e 270 mg/dl**.

Impostazione/modificazione della terapia

Salvo particolari eccezioni, in considerazione della fase di vita del paziente, delle limitazioni nell'alimentazione spesso già esistenti (imposte dai trattamenti antitumorali) e dell'aspettativa di vita ignota: eliminare le restrizioni dietetiche.

Non esistono indicazioni universali o linee guida condivise relative alla terapia ideale; tuttavia, nella maggioranza dei pazienti inviati a valutazione per iperglicemia in corso di trattamenti antitumorali, la terapia antidiabetica più appropriata è quella con insulina. Questo perché:

- l'iperglicemia è generalmente severa

- le terapie non insuliniche hanno spesso limitata efficacia e flessibilità (rischio di iper- e ipoglicemie), risultando quindi non appropriate
- le terapie non insuliniche presentano limitazioni d'impiego:
 - effetti collaterali
 - necessità di adeguata funzionalità d'organo (epatica, renale, respiratoria)
 - la frequente esecuzione di procedure diagnostiche/terapeutiche ne richiederebbe la sospensione (es.: metformina ed esami con mdc)
- l'insulina ha un effetto anabolico/anticatabolico vantaggioso nel paziente con cachessia o decadimento organico di origine neoplastica.

Costituiscono una possibile eccezione i soggetti con diabete tipo 2 noto da tempo e in buon compenso con altra terapia, non scompensati, se non vi sono controindicazioni a proseguire tali trattamenti. In questi casi, privilegiare farmaci a basso rischio di effetti collaterali (metformina se ben tollerata, inibitori DPP-4, inibitori SGLT2, sulfoniluree a breve durata d'azione [es. gliclazide, glipizide, gliquidone], glinidi).

Tra i vari tipi di insulina, privilegiare gli analoghi rapidi (aspart, glulisina, lispro) o long-acting/lenti (glargine, degludec, detemir, lispro protaminata) alle insuline umane e alle pre-miscelate per la maggiore comodità e prevedibilità di effetto. In particolare:

- educare il paziente alla somministrazione degli analoghi rapidi al momento o anche subito dopo il pasto in caso di alimentazione imprevedibile/erratica (nausea/vomito, disgeusia)
- nei pazienti in **terapia steroidea**, l'esigenza primaria è generalmente la copertura delle iperglicemie ai pasti principali (**Tabella 1**). In questi casi:
 - è preferibile partire con analogo insulinico rapido ai pasti principali
 - titolare la quantità di insulina prandiale sulla base dei valori glicemici post-prandiali e di quelli pre-prandiali del pasto successivo
 - considerare successivamente l'introduzione di insulina basale con schemi **basal-bolus** (insulina basale + analogo rapido dell'insulina ai pasti) o **basal-plus** (insulina basale + 1-2 somministrazioni di analogo rapido dell'insulina al pasto o ai pasti con maggiore escursione glicemica), soppesandone la necessità con l'esigenza di limitare il disagio per il paziente

- in tal caso, preferire analogo insulinico lento (al mattino), titolando la dose sulla base dei valori glicemici basali dei giorni precedenti
- in alternativa alla terapia con analogo insulinico rapido ai pasti principali, valutare la possibilità d'impiego di sole insuline lente con durata inferiore alle 24h (detemir, lispro protaminata) o intermedie al mattino per consentire una miglior copertura delle iperglicemie post-prandiali ed evitare ipoglicemie notturne
- (valutare possibilità e utilità di aggiunta di farmaci insulino-sensibilizzanti).

Spesso gli schemi chemio/radioterapici prevedono l'utilizzo di steroidi secondo schemi "on & off"; in tal caso:

- prevedere schemi insulinici diversi per i giorni nei quali viene assunta terapia steroidea rispetto agli altri giorni
- intensificare/personalizzare l'automonitoraggio nei giorni nei quali è prevista la terapia steroidea (privilegiando controlli post-prandiali)
- concordare con l'Oncologo/Radioterapista modi e tempi della terapia steroidea, anche sulla base delle capacità autogestionali del paziente o della disponibilità di caregiver.

Impostazione ex-novo di terapia insulinica

Il paziente con nuova indicazione a terapia insulinica deve ricevere, possibilmente durante la prima visita o la consulenza in day hospital (o in un momento di poco successivo):

- educazione al corretto utilizzo dell'insulina (privilegiare l'uso di penne vs. flaconi/siringhe, nonché l'uso di aghi sottili e corti [4-6 mm; 31-33 G])
 - fornitura dell'insulina (penna campione; se non disponibile, invio al MMG o a farmacia ospedaliera/territoriale)
 - caratteristiche dell'insulina prescritta
 - timing dell'iniezione
 - durata stimata dell'effetto
 - funzionamento delle penne (*se possibile, esempio pratico*)
 - tecnica e sede delle iniezioni (*se possibile, esempio pratico*)
 - conservazione dell'insulina

- informazioni essenziali sul rapporto tra fabbisogno insulinico e tipo di alimentazione (contenuto di carboidrati), attività fisica, terapie interferenti (steroidi)
- certificazione dell'avvenuto inserimento nel Registro Regionale Diabetici (RRD), ai fini del rilascio dell'esenzione ticket e della fornitura dei materiali di consumo (insulina, aghi, strisce reattive)
- piano di Automonitoraggio Glicemico (PAG)
 - (possibilità di emissione di PAG con deroghe per scompenso, uso di farmaci diabetogeni, motivi educazionali)
- glucometro, se prevista la dispensazione diretta (altrimenti, fornire informazioni su come ottenerne uno); nel caso già posseda un glucometro, verificare il suo adeguato funzionamento e la capacità effettiva di utilizzo da parte del paziente e/o del caregiver
- educazione al corretto utilizzo del glucometro
 - timing dei controlli
 - privilegiare controlli post-prandiali (90-120') nei pazienti in terapia steroidea
 - limitare il numero di controlli sulla base della fase della malattia, per ridurre al massimo il disagio del paziente (es.: schemi sfalsati/a scacchiera)
 - modalità di puntura delle sedi di prelievo (*se possibile, esempio pratico*)
 - registrazione del dato (l'utilizzo di diari cartacei consente la registrazione contemporanea di eventi rilevanti: presenza di nausea/vomito, esecuzione chemioterapia, dosi supplementari di steroidi, ecc.)
- educazione alla gestione delle iperglicemie
 - schema di variazione della quantità di insulina (vd. esempi riportati nell'**Allegato A e A-bis**)
- educazione alla gestione delle ipoglicemie
 - riconoscimento dei sintomi/segni
 - cosa fare ("regola del 15", vd. **Allegato A**)

In caso d'impossibilità a fornire attività educativa durante la visita o la consulenza in day hospital, organizzare l'attività di addestramento infermieristico alla terapia insulinica e all'autocontrollo glicemico secondo le modalità operative presso ciascun Centro.

Controllo

Programmare gli appuntamenti di controllo successivi; in caso di presa in carico diretta, tenere conto (ove possibile) dei passaggi in ospedale già programmati per le visite oncologiche di controllo del paziente.

Fornire inoltre:

- Istruzioni scritte per il corretto uso dell'insulina (impiegando la modulistica e il materiale educativo utilizzati presso ciascun centro)
- Recapito del Referente Diabetologo/Endocrinologo in caso di necessità (telefono, e-mail, fax)
- Istruzioni su cosa fare in caso di scompenso glicemico grave e/o impossibilità a contattare il Curante (notte, festivi)

In caso di richiesta di consulenza per scompenso glicemico acuto: vd. esempio riportato nell'**Allegato B**

In previsione dell'esecuzione di ^{18}F -FDG PET/TC: vd. indicazioni riportate nell'**Allegato C**

Paziente oncologico degente o visto in consulenza durante ricovero ospedaliero

Anche in questo caso, si tratta generalmente di soggetti (con diabete precedentemente noto o di prima diagnosi) con riscontro occasionale di iperglicemia grave/scompenso glicemico per effetto dei trattamenti antitumorali in atto. Nella valutazione generale tenere conto di:

- condizioni generali (complicanze, comorbidità, funzionalità epatica/renale, stadio della neoplasia)
- stato nutrizionale e alimentazione (naturale, artificiale, mista)
- aspettativa di vita
- tipo di diabete (tipo 1, tipo 2, secondario, ecc.)
- terapia in atto (steroidi, antidiabetici, ecc.)
- dati del monitoraggio glicemico dei giorni precedenti
- caratteristiche della gestione dopo la dimissione (autogestione, disponibilità di caregiver, ADI, hospice).

Impostazione del target glicemico

Anche in questo caso, l'obiettivo principale è generalmente il supporto alle esigenze nutrizionali/metaboliche del paziente e il mantenimento di adeguati comfort/qualità di vita, evitando ipoglicemie e iperglicemie severe.

In un soggetto ricoverato per un intervento chirurgico, un trattamento neoadiuvante per una neoplasia neo-diagnosticata o un trapianto (es.: trapianto di cellule staminali ematopoietiche per neoplasie ematologiche), con buone possibilità di successo e ampio spazio di manovra terapeutica, è raccomandata l'adozione di un atteggiamento più aggressivo anche nella gestione dell'iperglicemia nel corso del ricovero, per minimizzare l'impatto sfavorevole di un cattivo compenso metabolico sul rischio di infezioni e di complicanze post-chirurgiche.

In questi casi, analogamente a quanto raccomandato per i pazienti diabetici non oncologici ospedalizzati, vengono raccomandati obiettivi glicemici differenziati a seconda del setting operativo, con un target glicemico compreso tra **90-130 mg/dl nel paziente acuto** (glicemia pre-prandiale <130mg/dl; post-prandiale <180mg/dl, se raggiungibili senza un rischio elevato di ipoglicemia) e tra **140-180 mg/dl nel paziente critico**.

Nella gestione palliativa, l'obiettivo deve essere unicamente il perseguimento della miglior qualità di vita possibile. Sono generalmente considerati ragionevoli i target glicemici seguenti, in relazione all'aspettativa di vita:

- **se prognosi di mesi: 120 e 270 mg/dl**
- **se prognosi di settimane (o pochi mesi): 180 e 360 mg/dl** (riducendo frequenza dei controlli della glicemia al minimo accettabile)
- **se prognosi di giorni:** valutare interruzione dei controlli della glicemia e semplificare la terapia antidiabetica (es. sostituzione schema insulinico multiniettivo con analogo insulinico basale); somministrare insulina rapida se glicemia >360mg/dl, tenendo conto del grado di coscienza del paziente
- **se paziente pre-terminale/terminale:** valutare interruzione terapia antidiabetica tenendo conto del grado di coscienza del paziente (considerare aspetti etici nel paziente con diabete tipo 1 o pancreatectomizzato!).

Impostazione/modificazione della terapia

Anche in questo caso, salvo particolari eccezioni: eliminare le restrizioni dietetiche.

Come per i pazienti non oncologici, la terapia antidiabetica più appropriata soggetto ricoverato è quella con insulina, sospendendo gli ipoglicemizzanti orali eventualmente in terapia.

- Impostare la terapia insulinica ritenuta più appropriata sulla base del pattern glicemico e delle terapie concomitanti in atto. Per es.:
 - privilegiare analoghi rapidi ai pasti nei pazienti in terapia steroidea
 - valutare analogo lento nei pazienti in nutrizione artificiale (**Tabella 2**)
 - scoraggiare di massima l'uso dell'insulina "al bisogno" (*sliding scale*)
- La scelta della dose insulinica iniziale dipende dalle caratteristiche del paziente (BMI e condizioni cliniche associate; in particolare, grado dello scompenso glicemico e fattori che aumentano il fabbisogno di insulina quali ipertensione, infezioni, nutrizione artificiale, terapia steroidea, ecc). In caso di rischio elevato di ipoglicemia, iniziare con basse dosi.
- Rivalutare i profili glicemici nei giorni successivi (o fornire disponibilità in tal senso in caso di consulenza)
- Valutare la possibilità di passare a terapia non insulinica, specie nel paziente con problemi di autogestione/assistenza, nei 2-3 giorni precedenti la dimissione, verificando l'adeguatezza del compenso attraverso i dati del monitoraggio glicemico.

Utilizzare il periodo di ricovero per:

- educare il paziente/caregiver all'autocontrollo della glicemia, con la collaborazione del personale infermieristico di Reparto
- educare il paziente/caregiver alla gestione della terapia insulinica (privilegiare l'uso di penne vs. flaconi/siringhe, nonché l'uso di aghi sottili e corti [4-6 mm; 31-33 G]), con la collaborazione del personale infermieristico di Reparto
- educare il paziente/caregiver alla gestione delle ipoglicemie e delle iperglicemie severe
- coinvolgere i familiari (spiegando gli obiettivi e le finalità dell'assistenza diabetologica in relazione alla fase di malattia).

In caso d'impossibilità a fornire attività educativa in Reparto, organizzare l'attività di addestramento infermieristico alla terapia insulinica e all'autocontrollo glicemico secondo le modalità operative presso ciascun Centro.

È di grande importanza che la consulenza diabetologica venga richiesta ed effettuata non a ridosso delle dimissioni ma almeno con alcuni giorni di anticipo, in modo da poter addestrare adeguatamente il paziente/careviger e di verificare l'adeguatezza della terapia impostata. Allo scopo, coinvolgere gli Oncologi e i Colleghi che richiedono la consulenza condividendo con loro l'importanza di questa modalità di esecuzione della consulenza.

Impostando *ex-novo* una terapia insulinica, il paziente dovrà ricevere (prima della dimissione):

- certificazione dell'avvenuto inserimento nell'RRD, ai fini del rilascio dell'esenzione ticket e della fornitura dei materiali di consumo (insulina, aghi, strisce reattive)
- PAG per la gestione successiva alla dimissione
 - o (possibilità di emissione di PAG con deroghe per scompenso, uso di farmaci diabetogeni, motivi educazionali)
- istruzioni scritte per il corretto uso dell'insulina (impiegando la modulistica e il materiale educativo utilizzati presso ciascun centro)
- glucometro, se prevista la dispensazione diretta (altrimenti, fornire informazioni su come ottenerne uno)
- device per la somministrazione dell'insulina (penna e aghi campione, secondo le modalità di distribuzione concordate con la farmacia ospedaliera).

Al momento della dimissione, fornire nella relazione consegnata al paziente:

- indicazioni per la terapia antidiabetica domiciliare
- indicazioni per l'autocontrollo domiciliare della glicemia (frequenza, timing, registrazione del dato)
- appuntamento per visita di controllo (tenendo conto, ove possibile, dei passaggi in ospedale già programmati per le visite oncologiche di controllo del paziente)
- recapito del Referente Diabetologo/Endocrinologo in caso di necessità (telefono, e-mail, fax)
- istruzioni su cosa fare in caso di scompenso glicemico grave e/o impossibilità a contattare il Curante (notte, festivi)
- se aspettativa di vita non limitata, non trascurare terapia con ASA, statine e antipertensivi (come per i pazienti diabetici non oncologici).



In caso di richiesta di consulenza per scompenso glicemico acuto: vd. esempio riportato nell'**Allegato B**

In previsione dell'esecuzione di ^{18}F -FDG PET/TC: vd. indicazioni riportate nell'**Allegato C**

BIBLIOGRAFIA, FONTI E RIFERIMENTI

- **AMD, SID.** Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. Reperibili al sito: <http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf> (ultimo accesso: 29 settembre 2018).
- **AME.** Endowiki. Tonutti L. Gestione del diabete durante il ricovero in oncologia. http://endowiki.it/index.php?option=com_content&view=article&id=1101&Itemid=1579&lang=it (ultimo accesso: 29 settembre 2018).
- **AMD-OSDI.** Consensus AMD-OSDI sulle Tecniche iniettive nel soggetto diabetico. Il Giornale di AMD, 2014;17:176-181.
- **ADA.** Standards of medical care in diabetes--2018. Diabetes Care. 2018 Jan;41 Suppl 1:S1-159. http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1 (ultimo accesso: 29 settembre 2018).
- **AMD, FADOI, SID.** Trialogue: Managing hyperglycaemia in internal medicine: instructions for use. *Acta Diabetol.* 2013 Jun;50(3):465-73. doi: 10.1007/s00592-013-0462-1. Epub 2013 Apr 11.
- **Clore JN, Thurby-Hay L.** Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009 Jul-Aug;15(5):469-74. doi: 10.4158/EP08331.RAR.
- **King EJ, Haboubi H, Evans D, Baker I, Bain SC, Stephens JW.** The management of diabetes in terminal illness related to cancer. *QJM.* 2012 Jan;105(1):3-9. doi: 10.1093/qjmed/hcr167.
- **Ford-Dunn S, Quin J.** Management of diabetes in the terminal phase of life. *Pract Diab Int* 2004;21:175-176.
- **McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C, Dawes L.** Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. *European Journal of Cancer Care* 2005;14:244-248.
- **Oyer DS, Shah A, Bettenhausen S.** How to manage steroid diabetes in the patient with cancer. *J Support Oncol.* 2006 Oct;4(9):479-83.
- **Poulson J.** The management of diabetes in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Management* 1997;13:339-346.

- **Quinn K, Hudson P, Dunning T.** Diabetes Management in Patients Receiving Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:275-286.
- **Gallo M, Gentile L, Arvat E, Bertetto O, Clemente G.** Diabetology and oncology meet in a network model: union is strength. *Acta Diabetol.* 2016;53(4):515-24.
- **Clemente G, Giorgini M, Mancini M, Gallo M, on behalf of the AMD ‘Diabetes and Cancer’ working group.** Diabetologists and Oncologists attitudes towards treating diabetes in the oncologic patient: insights from an exploratory survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Mar 26. pii: S0168-8227(17)31592-9. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.044.
- **Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, Faggiano A, Trimarchi F, Arvat E, Vigneri R, Colao A.** Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism.* 2018 Jan;78:141-154. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.013.
- **Clemente G, Gallo M, Michelini M, Suraci C, Ponziani MC, Candido R, Musacchio N, Mannino D per AMD; Corsi D, Farci D, Russo A, Pinto C, Gori S. per AIOM.** Profilo di cura del paziente oncologico con diabete mellito ricoverato in ospedale. *The Journal of AMD*, 21(2): 135-148, 2018.

Tabella 1. Fattori chiave nel controllo del diabete metasteroideo nel paziente oncologico

1. L'effetto principale viene esercitato sui livelli glicemici post-prandiali
2. I valori glicemici tendono a normalizzarsi durante la notte
3. Controllare la glicemia prima e 2 ore dopo i pasti principali
4. Gli antidiabetici orali sono generalmente inappropriati, inefficaci o troppo poco flessibili
5. L'insulina costituisce generalmente la migliore soluzione terapeutica
6. L'iperglicemia è tamponabile principalmente con insulina ai pasti
7. L'insulina prandiale va titolata sulla base dei livelli glicemici post-prandiali
8. Quando necessaria, somministrare l'insulina basale al mattino titolandone la dose sulla base dei livelli glicemici delle mattine precedenti

Modificata da:

Oyer DS et al. J Support Oncol. 2006

Tabella 2. Aspetti rilevanti nella gestione della nutrizione artificiale (NA) nel paziente oncologico

1. Valutazione delle indicazioni alla NA (presenza di malnutrizione, aspettativa e qualità di vita, ecc.)
2. Definire gli obiettivi della NA e stabilire gli obiettivi di compenso glicemico
3. Valutare il compenso glicemico attuale (iniziare quando glicemia a digiuno <250 mg/dl)
4. Valutare la terapia insulinica più appropriata (dose, schema insulinico, via di somministrazione, ecc.)
5. Valutazione del compenso glicemico in corso di NA
6. Attenzione alle ipoglicemie!

ALLEGATI

Allegato A:

Esempio di schema per la variazione della terapia insulinica rapida (da somministrare ai pasti) sulla base della glicemia pre-prandiale

Allegato A-bis:

Esempio di schema per il calcolo della dose correttiva di insulina rapida da somministrare in caso di iperglicemia

Allegato B:

Esempio di schema per la gestione dello scompenso glicemico acuto in day hospital/reparto

Allegato C:

Indicazioni per la preparazione all'esecuzione della ^{18}F -FDG PET/TC in pazienti con diabete

Allegato A

Esempio di schema per la variazione della terapia insulinica rapida (da somministrare ai pasti) sulla base della glicemia pre-prandiale

Correggere la quantità di insulina pre-prandiale sulla base del seguente schema:

glicemia prima del pasto	insulina rapida
inferiore a 80 mg/dl	NON praticare insulina e correggere l'ipoglicemia*
compresa tra 80 e 120 mg/dl	praticare metà della dose prevista di insulina
compresa tra 120 e 250 mg/dl	praticare la dose prevista di insulina
compresa tra 250 e 300 mg/dl	praticare 2 U in più rispetto alla dose prevista
compresa tra 300 e 350 mg/dl	praticare 3-4 U in più rispetto alla dose prevista
compresa tra 350 e 400 mg/dl	praticare 4-6 U in più rispetto alla dose prevista
superiore a 400 mg/dl	praticare 6-8 U in più rispetto alla dose prevista

*correzione dell'ipoglicemia con la “**regola del 15**”: somministrare 15 g di zuccheri semplici per os (es.: 3 cucchiaini o zollette o bustine di zucchero, oppure un brik di succo di frutta, oppure mezza lattina di una bevanda zuccherata, oppure 3 caramelle di zucchero morbide) e ricontrollare la glicemia dopo 15 minuti. Se la glicemia è <100 mg/dl, ripetere la somministrazione di 15 g di zuccheri semplici e ricontrollare la glicemia dopo altri 15 minuti, fino ad avere una glicemia >100 mg/dl. In alternativa, iniziare immediatamente il pasto con assunzione di carboidrati (pasta, riso, pane).

N.B.: la quantità di insulina basale (long-acting o lenta: glargine, degludec, detemir, lispro protaminata) NON deve essere variata sulla base delle glicemie pre-prandiali, ma rivalutata sulla base della glicemia al risveglio:

- se glicemia per 2-3 giorni superiore a 200 mg/dl, aumentare l'insulina basale di 2-3 U
- se glicemia per 2-3 giorni inferiore a 120 mg/dl, ridurre l'insulina basale di 2-3 U.

Allegato A-bis

Esempio di schema per il calcolo della dose correttiva di insulina rapida da somministrare in caso di iperglicemia

Regola del 1700

Fattore di correzione (FC) = 1700/dose totale giornaliera (DTG) di insulina

es. DTG 50 unità: $FC = 1700/50 = 34 \rightarrow 1 \text{ unità ridurrà la glicemia di } 34 \text{ mg/dL}$.

Allegato B

Esempio di schema per la gestione dello scompenso glicemico acuto nel paziente oncologico in day hospital - reparto

- Se glicemia > 400 mg/dl:
 - somministrare analogo insulinico rapido (Apidra[®], Humalog[®], NovoRapid[®]) 5-10 UI s.c.
 - se non disponibile, somministrare insulina umana regolare (Actrapid[®], Humulin R[®], Insuman[®]) 5-10 UI s.c.
- Idratazione con soluzione fisiologica sulla base di:
 - grado di scompenso/stato di disidratazione del paziente
 - capacità del paziente di tollerare idratazione (ascite, anasarca, insufficienza cardiaca, ecc.).
- Infusione soluzione fisiologica 500 ml + insulina umana regolare (es. Actrapid[®]) 50 UI + KCl 10/20mEq (tenendo conto dei livelli di potassiemia) partendo alla velocità di 20 ml/h (=2 UI/h). Controllo della glicemia ogni ora, modificando la velocità d'infusione secondo il seguente schema:

glicemia	velocità di infusione	U insulina/h
<120 mg/dl	STOP	---
tra 120 e 180 mg/dl	10 ml/h	1
tra 180 e 250 mg/dl	20 ml/h	2
tra 250 e 350 mg/dl	30 ml/h	3
tra 350 e 400 mg/dl	40 ml/h	4
> 400 mg/dl	50 ml/h	5

- Nel paziente in day hospital, consentire il re-invio a domicilio se glicemia inferiore a 250 mg/dl, raccomandando di controllare la glicemia nelle ore seguenti
- Nel paziente ricoverato, quando la glicemia scende a valori compresi tra 200-300 mg/dl ridurre la frequenza dei controlli (ogni 2-3 ore).

Allegato C

Preparazione all'esecuzione della ^{18}F -FDG PET/TC in pazienti con diabete

L'esecuzione corretta dell'esame richiede una glicemia (misurata mediante glucometro) inferiore a 200 mg/dl al momento della somministrazione di ^{18}F -FDG. Glicemie elevate possono infatti determinare dei “falsi negativi”. Nel programmare una ^{18}F -FDG PET, il Medico dovrà tenere in considerazione il compenso glicemico recente del paziente, prendendo in considerazione l'invio dello stesso a valutazione diabetologica nei giorni precedenti l'esecuzione dell'esame.

Se la glicemia è superiore a 200 mg/ml al momento dell'esecuzione dell'esame, valutare la possibilità di somministrare insulina rapida s.c. per ridurre la glicemia a valori il più possibile vicino a 150 mg/dl (in questo caso si devono attendere 3-4 ore dalla somministrazione dell'insulina prima della iniezione del radiofarmaco).

- L'esame deve essere eseguito dopo un digiuno di almeno 4-6 ore (consentita l'assunzione di acqua), evitando cene eccessivamente caloriche la sera precedente l'esecuzione dell'esame
- Nei pazienti con nutrizione parenterale, questa va sospesa almeno 4 ore prima; lo stesso vale per l'infusione di glucosio i.v.
- I pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali non devono assumere il farmaco la mattina dell'esame; sono consigliati abbondante idratazione (almeno 1 litro d'acqua) e l'esecuzione dell'esame al mattino; nel caso l'esame preveda l'uso di mezzo di contrasto iodato (PET/TC), sospendere la metformina il giorno prima dell'esame e riprenderne l'assunzione 48 ore dopo
- I pazienti in terapia insulinica s.c. possono assumere la colazione molto presto (almeno 4 ore prima dell'esecuzione dell'esame) insieme a insulina rapida (controindicato l'uso di insulina ad azione intermedia o prolungata la mattina dell'esame); sono consigliati abbondante idratazione (almeno 1 litro d'acqua) e l'esecuzione dell'esame al mattino (dopo un digiuno di almeno 4 ore)
- Nei pazienti in terapia con insulina i.v. in infusione continua l'esame andrebbe effettuato la mattina presto, interrompendo l'infusione almeno 4 ore prima della somministrazione del radiofarmaco
- I pazienti in terapia cortisonica i.v. devono generalmente sospendere l'infusione alcune ore prima dell'esecuzione dell'esame.

Bibliografia, fonti e riferimenti

AIMN. Raccomandazioni procedurali per l'imaging oncologico con ^{18}F -FDG PET/TC. Versione 03/2012.

linee guida SMN

EANM. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb;42(2):328-54.