

Evento residenziale

TITOLO

**LA GESTIONE DEL PAZIENTE
ONCOLOGICO CON DIABETE
MELLITO – PRESSO ASL TO4**

DATE

Ediz.1: 24 MAGGIO 2017

ORARIO

Dalle 15.00 alle 19.00

SEDE DEL CORSO

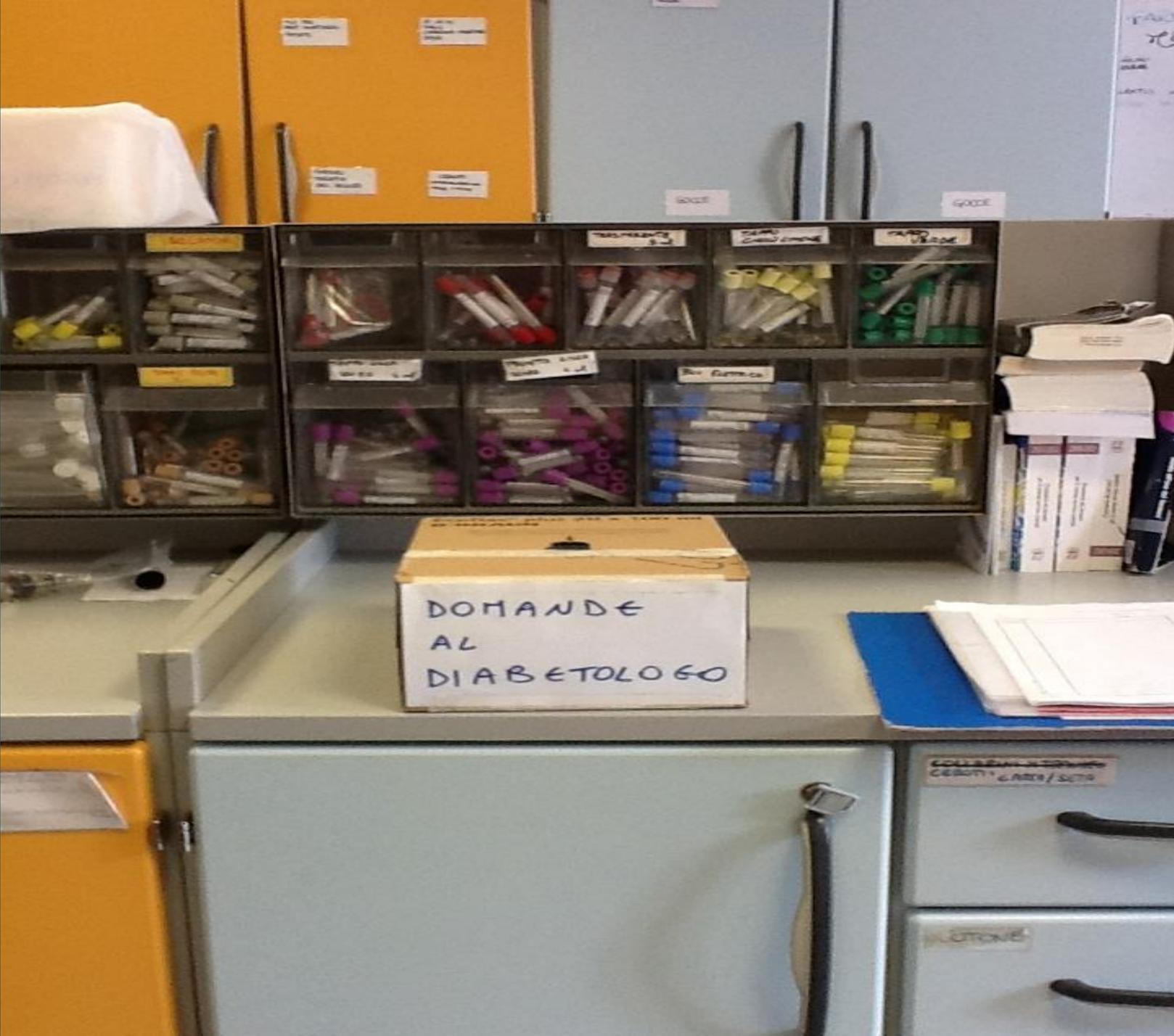
ASL TO4

**Aula Direzione Generale
III piano- Via Po 11
Chivasso**

Aspetti clinici peculiari del paziente oncologico/ematologico diabetico

GIORGIO GRASSI, ENDOCRINOLOGIA E DIABETOLOGIA, CITTA'
DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA, TORINO





DOMANDE
AL
DIABETOLOGO

COLLEZIONE
CERCHI - CARTE / SETA

LETTORE

Il decalogo della salute



Mantenersi snelli per tutta la vita. Per conoscere se il proprio peso è in un intervallo accettabile è utile calcolare l'indice di massa corporea (BMI = peso in Kg diviso per l'altezza in metri elevata al quadrato: ad esempio una persona che pesa 70 kg ed è alta 1,74 ha un BMI = $70 / (1,74 \times 1,74) = 23,1$), che dovrebbe rimanere verso il basso dell'intervallo considerato normale (fra 18,5 e 24,9 secondo l'Organizzazione mondiale della sanità).



Mantenersi fisicamente attivi tutti i giorni. In pratica è sufficiente un impegno fisico pari a una camminata veloce per almeno mezz'ora al giorno; man mano che ci si sentirà più in forma, però, sarà utile prolungare l'esercizio fisico fino ad un'ora o praticare uno sport o un lavoro più impegnativo. L'uso dell'auto per gli spostamenti e il tempo passato a guardare la televisione sono i principali fattori che favoriscono la sedentarietà nelle popolazioni urbane.



Limitare il consumo di alimenti ad alta densità calorica ed evitare il consumo di bevande zuccherate. Sono generalmente ad alta densità calorica i cibi industrialmente raffinati, precotti e preconfezionati, che contengono elevate quantità di zucchero e grassi, quali i cibi comunemente serviti nei fast food. Si noti la differenza fra "limitare" ed "evitare". Se occasionalmente si può mangiare un cibo molto grasso o zuccherato, ma mai quotidianamente, l'uso di bevande gassate e zuccherate è invece da evitare, anche perché forniscono abbondanti calorie senza aumentare il senso di sazietà.

Il decalogo della salute



4 Basare la propria alimentazione prevalentemente su cibi di provenienza vegetale, con cereali non industrialmente raffinati e legumi in ogni pasto e un'ampia varietà di verdure non amidacee e di frutta. Sommando verdure e frutta sono raccomandate almeno cinque porzioni al giorno (per circa 600g); si noti fra le verdure non devono essere contate le patate.



5 Limitare il consumo di carni rosse ed evitare il consumo di carni conservate. Le carni rosse comprendono le carni ovine, suine e bovine, compreso il vitello. Non sono raccomandate, ma per chi è abituato a mangiarne si raccomanda di non superare i 500 grammi alla settimana. Si noti la differenza fra il termine di "limitare" (per le carni rosse) e di "evitare" (per le carni conservate, comprendenti ogni forma di carni in scatola, salumi, prosciutti, wurstel), per le quali non si può dire che vi sia un limite al di sotto del quale probabilmente non vi sia rischio.



6 Limitare il consumo di bevande alcoliche. Non sono raccomandate, ma per chi ne consuma si raccomanda di limitarsi ad una quantità pari ad un bicchiere di vino (da 120 ml) al giorno per le donne e due per gli uomini, solamente durante i pasti. La quantità di alcol contenuta in un bicchiere di vino è circa pari a quella contenuta in una lattina di birra e in un bicchierino di un distillato o di un liquore.



7 Limitare il consumo di sale (non più di 5 g al giorno) e di cibi conservati sotto sale. Evitare cibi contaminati da muffe (in particolare cereali e legumi). Assicurarsi quindi del buon stato di conservazione dei cereali e dei legumi che si acquistano, ed evitare di conservarli in ambienti caldi ed umidi.

Il decalogo della salute



Assicurarsi un apporto sufficiente di tutti i nutrienti essenziali attraverso il cibo. Di qui l'importanza della varietà. L'assunzione di supplementi alimentari (vitamine o minerali) per la prevenzione del cancro è invece sconsigliata.



Allattare i bambini al seno per almeno sei mesi.



Nei limiti dei pochi studi disponibili sulla prevenzione delle recidive, le raccomandazioni per la prevenzione alimentare del cancro valgono anche per chi si è già ammalato.

Adherence to the Healthy Eating Index and Alternative Healthy Eating Index dietary patterns and mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: a meta-analysis of observational studies

▶ **Background:** This meta-analysis investigated the association of diet quality indices, as assessed by HEI and AHEI, and the risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality.

[J Hum Nutr Diet.](#) 2016 Sep 13.
doi: 10.1111/jhn.12415

- ▶ The highest level of adherence to the Healthy Eating Index (HEI) and Alternative Healthy Eating Index (AHEI) was significantly associated with:
- ▶ reduced risk of all-cause mortality [relative risk (RR) = 0.77, 95% confidence interval (CI) = 0.76–0.78],
- ▶ cardiovascular mortality (RR = 0.77, 95% CI = 0.74–0.80)
- ▶ cancer mortality (RR = 0.83, 95% CI = 0.81–0.86)

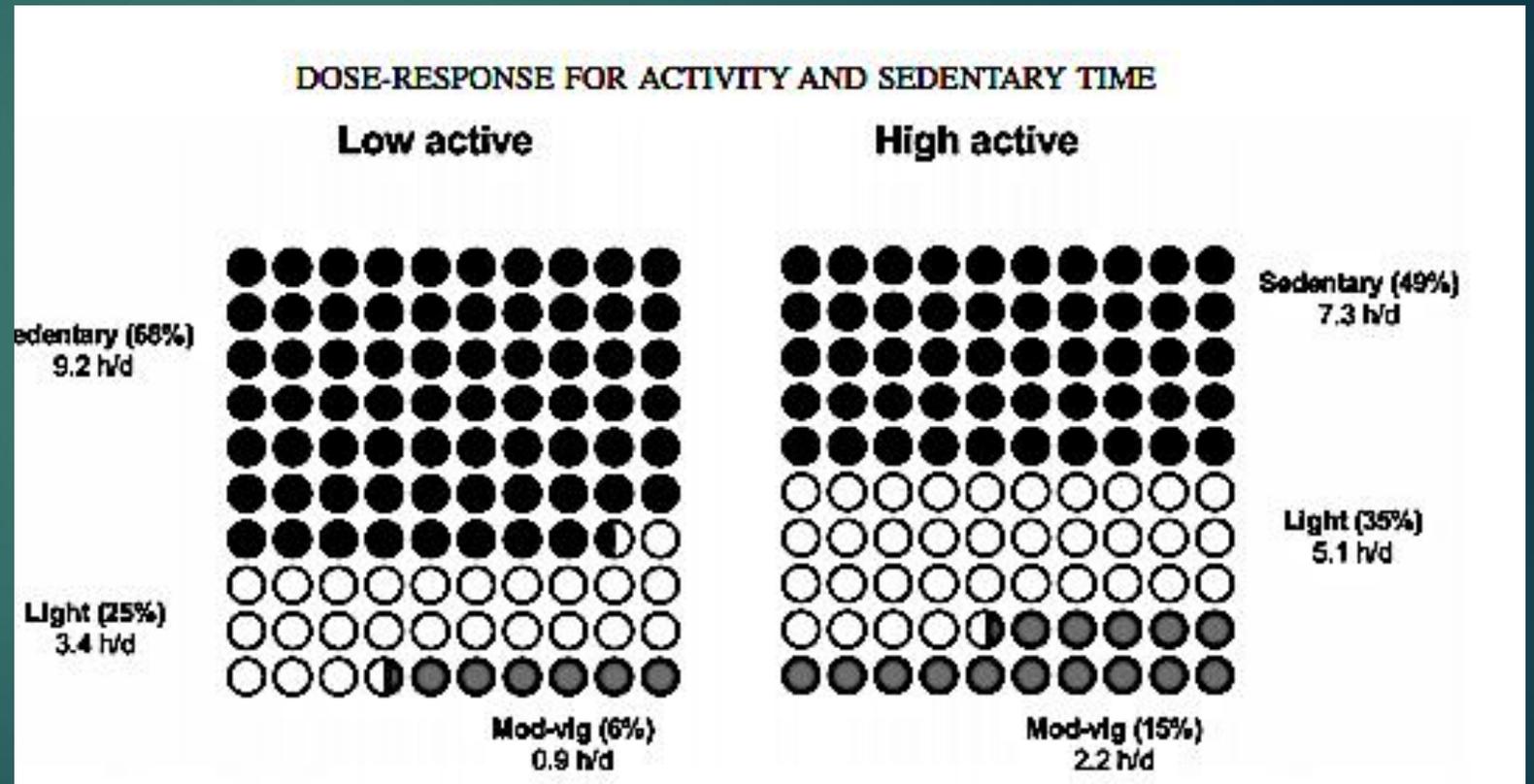
Adherence to the Healthy Eating Index and Alternative Healthy Eating Index dietary patterns and mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: a meta-analysis of observational studies

- ▶ Alternative Healthy Eating Index
- ▶ Healthy Eating Index
- ▶ Nine components included vegetables, fruits, nuts and soy protein, ratio of white to red meat, cereal fibre, trans-fat, polyunsaturated-to-saturated fat ratio, duration of multi-vitamin use, and alcohol.
- ▶ Ten components included grains, vegetables, fruits, milk, meat, total fat, saturated fat, cholesterol, sodium and variety.

Accelerometer-measured dose-response for physical activity, sedentary time, and mortality in US adults

▶ BACKGROUND:

- ▶ Moderate-to-vigorous-intensity physical activity is recommended to maintain and improve health, but the mortality benefits of light activity and risk for sedentary time remain uncertain



Accelerometer-measured dose-response for physical activity, sedentary time, and mortality in US adults

▶ **BACKGROUND:**

- ▶ Moderate-to-vigorous-intensity physical activity is recommended to maintain and improve health, but the mortality benefits of light activity and risk for sedentary time remain uncertain

- ▶ Health promotion efforts for physical activity have mostly focused on moderate-to-vigorous activity. However, our findings derived from accelerometer-based measurements suggest that **increasing light-intensity activity and reducing sedentary time are** also important, particularly for inactive adults.

- ▶ © 2016 American Society for Nutrition.

Several types of diabetes

- Type 1 diabetes (immune-mediated, insulin deficiency)
- Type 2 diabetes (insulin resistance and insulin deficiency)
- Gestational diabetes
- Other types (monogenic, secondary, drug-induced, others)

WHO, 1999

CRITERI DIAGNOSTICI

▶ RACCOMANDAZIONI

- ▶ In *presenza* di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con il riscontro, anche in una sola occasione di:
 - ▶ glicemia casuale ≥ 200 mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo). (Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)
- ▶ In *assenza* dei sintomi tipici della malattia la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di:
 - ▶ glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo) *oppure*
 - ▶ glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g) *oppure*
 - ▶ HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6,5%) (a condizione che il dosaggio dell'HbA1c sia standardizzato, allineato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio).
- ▶ **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)**

Soggetti ad alto rischio di diabete 2

- ▶ BMI ≥ 25 kg/m² (≥ 23 kg/m² negli asiatici americani) e una o più tra le seguenti condizioni:
- ▶ inattività fisica;
- ▶ familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);
- ▶ appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- ▶ ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg) o terapia antipertensiva in atto;
- ▶ bassi livelli di colesterolo HDL (< 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (> 250 mg/dl);

Soggetti ad alto rischio di diabete 2

- ▶ nella donna: parto di un neonato di peso >4 kg o pregresso diabete gestazionale;
- ▶ sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*;
- ▶ evidenza clinica di malattie cardiovascolari;
- ▶ HbA1c ≥ 39 mmol/mol (5,7%), IGT o IFG in un precedente test di screening;
- ▶ soggetti sottoposti a radioterapia addominale (es. linfonodi paraaortici, TBI - *total body irradiation*)

Diabete tipo 2

- ▶ Il diabete mellito tipo 2 è causato da un insieme di vari gradi di insulino-resistenza e deficit di insulina relativa. La sua presenza molto probabilmente rappresenta una complessa interazione fra diversi geni e fattori ambientali.
- ▶ La ricerca di geni candidati plausibili si è concentrata su geni che codificano per le proteine e che potrebbero essere coinvolti nello sviluppo del pancreas, la sintesi di insulina, la sua secrezione, o la sua azione.
- ▶ I fattori di rischio ambientali più suggestivi nella maggior parte dei pazienti che sviluppano il diabete di tipo 2 sono aumentati di peso e ridotta attività fisica, ognuno dei quali aumenta il rischio di diabete.

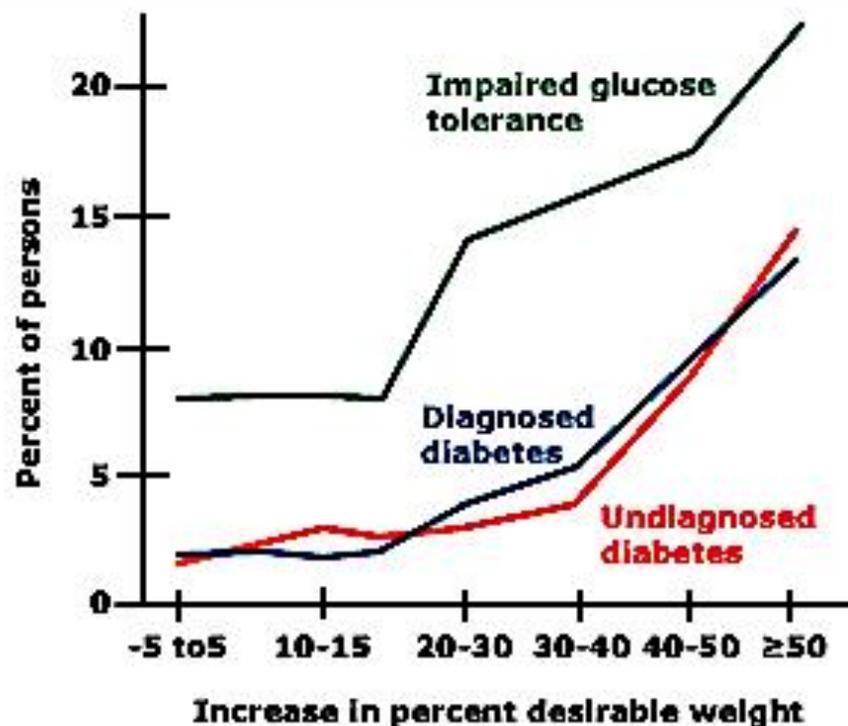
Diabete tipo 2

- ▶ Il meccanismo con cui l'obesità induce insulino-resistenza è poco conosciuta. L'infiammazione può essere il mediatore comune che collega l'obesità alla patogenesi del diabete. (Vedere 'Il ruolo della dieta, obesità e infiammazione' sopra.).
- ▶ Un gran numero di farmaci in grado di alterare la tolleranza al glucosio. Essi agiscono diminuendo la secrezione di insulina, aumentando la produzione epatica di glucosio, o causare resistenza all'azione dell'insulina (tabella 2). (Vedere 'iperglicemia indotta dai farmaci' sopra.)

Diabete tipo 2

©2016 UpToDate®

Increasing body weight increases risk of diabetes



Rates of impaired glucose tolerance and diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes in the United States adult population according to increase in percent desirable weight from age 25 years to age at maximum adult weight (about 50 years).

Data from Harris, MI, *Diabetes Care* 1989; 12:464.

Table 1 Risk of developing different neoplasms for individuals with diabetes when compared to controls: results of meta-analyses

Cancer site	Relative risk (RR or OR)	Reference
<i>Pancreas</i>		
Cohort studies (<i>N</i> = 19)	1.73 (1.59–1.88)	6
Case-control studies (<i>N</i> = 17)	1.94 (1.53–2.46)	
<i>Colon-rectum</i>		
Cohort studies (<i>N</i> = 9)	1.29 (1.16–1.43)	9
Case-control studies (<i>N</i> = 6)	1.36 (1.23–1.50)	
<i>Liver</i>		
Cohort studies (<i>N</i> = 7)	2.51 (1.9–3.2)	12
Case-control studies (<i>N</i> = 13)	2.50 (1.8–3.5)	
<i>Breast</i>		
Cohort studies (<i>N</i> = 15)	1.20 (1.11–1.30)	16
Case-control studies (<i>N</i> = 5)	1.18 (1.05–1.32)	
<i>Endometrium</i>		
Cohort studies (<i>N</i> = 3)	1.62 (1.21–2.16)	22
Case-control studies (<i>N</i> = 13)	2.22 (1.80–2.74)	
<i>Bladder</i>		
Cohort studies (<i>N</i> = 3)	1.43 (1.18–1.74)	24
Case-control studies (<i>N</i> = 7)	1.37 (1.04–1.80)	
<i>Prostate</i>		
Cohort studies (<i>N</i> = 10)	0.81 (0.71–0.92)	19
Case-control studies (<i>N</i> = 9)	0.89 (0.72–1.11)	
<i>Non-Hodgkin's lymphoma</i>		
Cohort studies (<i>N</i> = 5)	1.41 (1.07–1.88)	23
Case-control studies (<i>N</i> = 11)	1.12 (0.95–1.31)	

Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes

- ▶ The strongest evidence of an association between glucose metabolism alterations and cancer derives from cohort studies, showing increased cancer incidence and mortality in the presence of diabetes
- ▶ association between type 2 diabetes and the risk of colorectal, pancreatic, and breast cancer
- ▶ An increased risk of liver, gastric, and endometrial malignancies has also been suggested
- ▶ Type 1 diabetes is associated with an elevated risk of female reproductive organs and gastric cancers

La fisiopatologia dell'iperglicemia in corso di malattia oncologica

- ▶ Obesity, insulin resistance, diabetes, and cancer are heterogeneous, multifactorial, and chronic diseases influencing each other

Table 1. Presentations of Diabetes Related to Cancer or Cancer Treatment

Causes of Iatrogenic Hyperglycemia in Cancer Treatment	Mechanism	Notable Features	Unique Aspect of Therapy
Corticosteroid-Induced	Increased insulin resistance	Very common; reversible when drug is stopped; postprandial elevations greater than fasting elevations	All antidiabetes drugs are potentially useful but insulin is often needed
PI3K/AKT/mTOR Inhibitor-Induced	Increased insulin resistance and impaired secretion	Reversible when drug is stopped	
Immune checkpoint Inhibitor-Induced	Autoimmune destruction of beta cells	At least six cases reported to date.[10,11] Important to recognize due to potentially fulminant presentation with ketoacidosis	Insulin required
Unresectable pancreatic cancer	Destruction or impairment of islet cells due to tumor growth and inflammation	Poor patient oral intake often limits its severity and makes less aggressive treatment advisable	Low-dose once-daily basal insulin is often a suitable option, but extreme care should be taken to avoid hypoglycemia
Pancreatic cancer resection	Removal of part or all of the pancreas	Should be treated as type 1 phenotype initially, although patients with pancreatic remnant often recover function with time There is significant evidence that good glycemic control improves surgical outcomes in this population[12]	Endocrine should be consulted preoperatively and patient should be prepared for discharge from hospital taking basal-bolus insulin

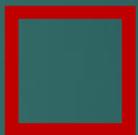
AKT = protein kinase B; mTOR = mammalian target of rapamycin; PI3K = phosphoinositide 3-kinase.

La fisiopatologia dell'iperglicemia in corso di malattia oncologica

Table 3. Acute or Subacute Complications of Diabetes and Diabetes Treatment Relevant to Oncology Care

Complications of Diabetes

Polyuria and dehydration	Above a 'renal threshold' of approximately 180 mg/dL of glucose, hyperglycemia leads to glycosuria and diuresis. The resulting polyuria affects patient quality of life and can lead to dehydration and acute kidney failure. A major motivation for glycemic control even in very ill patients is prevention of this diuresis.
Infection	Diabetes is associated with higher overall infection rates in many organ systems, including the respiratory tract, urinary tract, and soft tissue. There are numerous potential mechanisms; in vivo data support impaired neutrophil function due to hyperglycemia. There are few intervention studies with infection endpoints. On balance, it is considered prudent to maintain blood sugar level less than 200 mg/dL.
Surgical complications	Numerous observational studies and two randomized controlled trials[12,16] have illustrated better wound healing and lower rates of infection and other complications when blood sugar level is adequately controlled postoperatively. Overall, the evidence for acute benefit from glycemic control is strongest in surgical patients. Although the target blood sugar level will vary by clinical scenario, significant hyperglycemia (glucose > 200 mg/dL) in postoperative patients should never be ignored.
Catabolic weight loss	Requires chronic glucose elevations > 300 mg/dL. Loss of muscle and fat. May be confused with cancer cachexia.
Hyperosmolar nonketotic state (HNK)	Extreme state of hyperglycemia, dehydration, and electrolyte abnormalities, but in which insulin production is preserved and there is no ketoacidosis. Despite this, HNK can lead to coma and has a high mortality rate. HNK is often preceded by a lengthy period of hyperglycemia that goes unnoticed; detection and treatment of such hyperglycemia is critical.
Diabetic ketoacidosis (DKA)	Similar in presentation to HNK, except that DKA is also a state of profound insulin deficiency, leading to ketoacidosis. Can occur under extreme conditions (including chemotherapy), even in patients without type 1 diabetes. Like HNK, many cases of DKA can likely be avoided by early detection and management of even mild hyperglycemia.



<http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/diabetes-management-cancer-patients?GUID=0FA1E230-940A-4839-8090-54CD0203458D&XGUID=&rememberme=1&ts=30062016>

Complications Related to Diabetes Management

Reduced treatment eligibility	Clinical judgment or clinical trial protocols may dictate that antineoplastic therapy be delayed in severely hyperglycemic patients.
Hypoglycemia	Hypoglycemia most commonly occurs in patients treated with sulfonylureas and insulin—rates of hypoglycemia are extremely low with other antidiabetic agents. Because hypoglycemia is both distressing to patients and potentially life-threatening, it is essential to avoid overtreatment.

Ruolo della variabilità glicemica nel non diabetico “limitata capacità di adattamento cellulare”

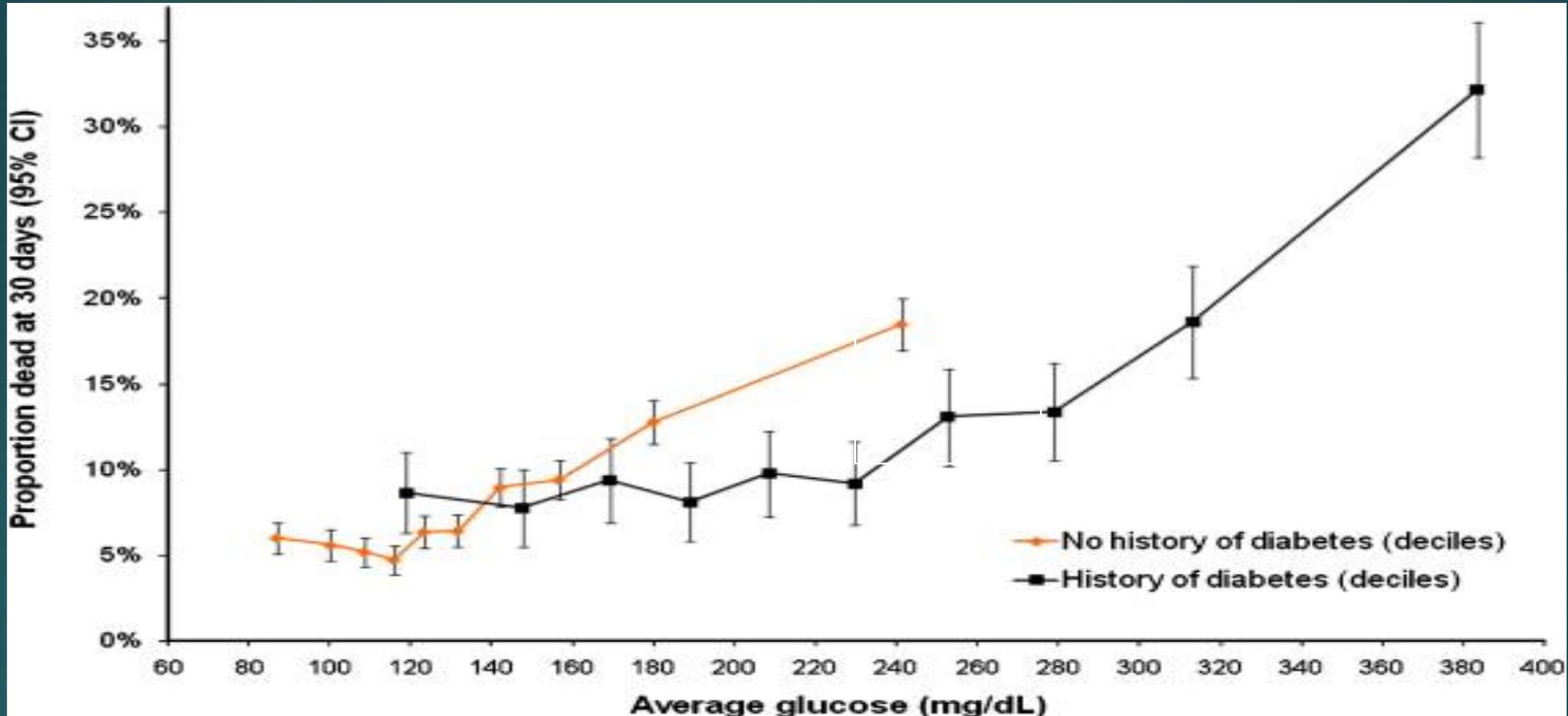


Figure 2 Death at 30 days by average in-hospital glucose level. Deciles of average glucose have been calculated separately for patients with and without a history of diabetes.

Abhinav Goyal , Shamir R. Mehta , Hertz C. Gerstein , Rafael D?az , Rizwan Afzal , Denis Xavier , Jun Zhu , Pre...

Glucose levels compared with diabetes history in the risk assessment of patients with acute myocardial infarction

DIABETE INDOTTO DA GLICOCORTICOIDI

▶ RACCOMANDAZIONI

- ▶ 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)
- ▶ I soggetti diabetici, sottoposti a trattamento con steroidi, dovrebbero essere educati alla rilevazione della glicemia capillare soprattutto dopo pranzo e prima di cena.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)
- ▶ La terapia insulinica rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)
- ▶ I farmaci agenti sull'asse incretinico, per il loro meccanismo d'azione e il loro profilo di sicurezza, potrebbero rappresentare un'opzione terapeutica efficace nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea.
(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)



Le caratteristiche della malattia
diabetica in corso di malattia
onco-ematologica

DIABETES AND ALTERED CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH CANCER

ARVIN S. GLICKSMAN, M.D., AND RULON W. RAWSON, M.D.

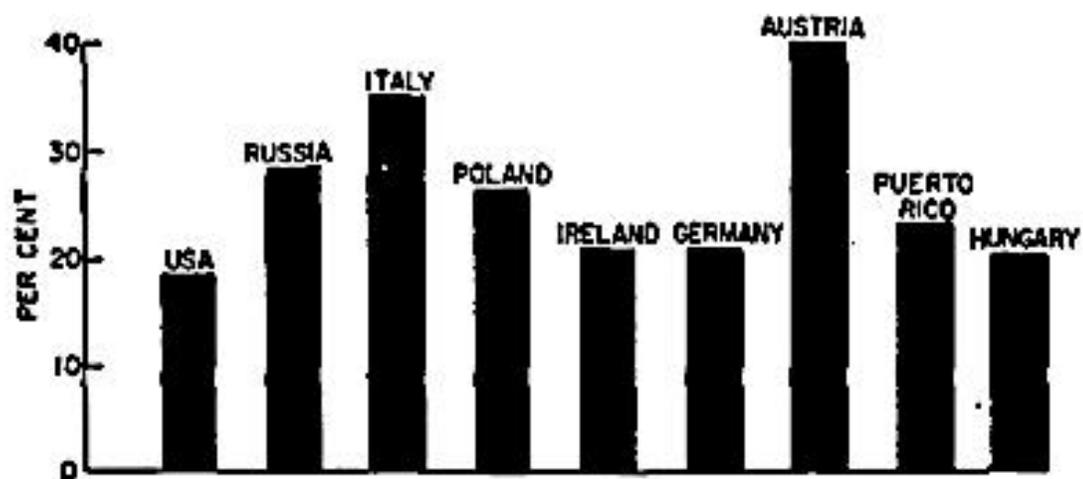


FIG. 5. Incidence of diabetes by national origins (based on twenty-five or more cases in each group).

TABLE 8

RELIGIOUS DISTRIBUTION OF PATIENTS WITH DIABETES ASSOCIATED WITH CANCER

	% Catholic	% Protestant	% Jewish
New York City*	45	25	28
All pt. in study	42.5	24.5	33
All diabetic-cancer pt.	45.0	23.0	32
All diabetic—benign†	41.0	11.0	48

*Estimate of the National Council of Churches of Christ in the United States.

†Not statistically significant (based on total of 27 patients).

effetti del diabete sulle terapie antitumorali

impatto sulla scelta di schemi, timing e posologie antitumorali

- riduzione funzionalità renale (es. cisplatino)
- insufficienza cardiaca / ischemia (es. antracicline)
- neuropatia periferica (es. taxani, platino, vincristina)
- ipertensione arteriosa Ab-antiVEGFR

maggiore incidenza complicanze CT

- mucositi
- neutropenia, infezioni, sepsi
- neuropatie
- disidratazione, disturbi elettroliti
- peggioramento funzionalità renale

effetti delle terapie antitumorali sul diabete

glucocorticoids

- in combination with cytotoxic agents (Hodgkin, leukemia, MM)
- as antiemetics
- as antiedemigen

“conventional” chemotherapies

- L-asparaginase (ALL): ↓insulin synthesis and secretion, ↑ IR, pancreatitis
- TBI and BMT in cancer survivors (pediatric age leukemias)
- arsenic trioxide, thalidomide

biotherapies (somatostatin analogs, IFN α)

thyrosine kinase inhibitors

ADT prostate cancer

radionuclide therapy (ibrutumab tiuxetan)

temsirolimus, everolimus (mTOR inhibitors))

pancreasectomy

Cancer chemotherapies

- ▶ Patients with long-standing diabetes may have cardiovascular co-morbidities, renal or neuropathic disease which makes chemotherapy challenging.
- ▶ Many chemotherapeutic agents may exacerbate renal dysfunction or worsen neuropathic complications.
- ▶ Patients with diabetic comorbidities should be carefully counselled about the risk and benefits of such agents.
- ▶ Avoidance of dehydration leading to acute kidney injury should be a clear priority in such patients.

Metformina

- ▶ **CANCER INCIDENCE** — Observational data suggest that use of metformin decreases cancer incidence.
- ▶ In meta-analyses of predominantly case-control and cohort studies in patients with type 2 diabetes, use of metformin compared with nonuse or with use of other diabetes treatment was associated with a reduced risk of all cancers (relative risk [RR] 0.61, 95% CI 0.54-0.70), colorectal cancer (RR 0.64, 95% CI 0.54-0.76), and lower cancer mortality (RR 0.66, 95% CI 0.49-0.88) . Among the meta-analyses, the summary effect estimates were similar. With the exception of colorectal cancer, there was significant heterogeneity among the individual studies.

Metformina

- ▶ **CANCER INCIDENCE** — Observational data suggest that use of metformin decreases cancer incidence.
- ▶ In contrast to the observational data, a meta-analysis of randomized trials comparing metformin with a comparator (thiazolidinedione [TZD], sulfonylurea, dipeptidyl peptidase 4 [DPP-4] inhibitor, or placebo) did not show a reduction in cancer incidence. The majority of the trials were not designed to explore cancer outcomes, which were not uniformly collected or adjudicated; therefore, malignancies were noted as serious adverse events. In addition, average follow-up for cancer outcomes was only four years. A longer interval may be required to adequately assess cancer outcomes. Thus, prospective clinical trial data are required to confirm or refute this protective effect.
- ▶ **A possible mechanism by which metformin may decrease cancer incidence is regulation of AMP-activated protein kinase (AMPK) through LKB1. LKB1 is a tumor suppressor, and activation of AMPK through LKB1 may play a role in inhibiting cell growth.**

Pioglitazone

▶ **Warnings/Precautions** *Concerns related to adverse effects:*

- ▶ • Bladder cancer: Clinical trial data suggest an increased risk of bladder cancer in patients exposed to pioglitazone; risk may be increased with duration of use. Avoid use in patients with active bladder cancer and consider risks vs. benefits prior to initiating therapy in patients with a history of bladder cancer.

Obiettivi glicemici

- ▶ Bilanciare gli obiettivi glicemici:
prognosi – Aspettative di vita –
benessere del paziente

Monitoraggio glicemico

- ▶ Monitoraggio glicemico capillare
 - ▶ Lo strumento:
 - ▶ Accuratezza
 - ▶ Sicurezza per il paziente e l'operatore
 - ▶ La tecnica di prelievo capillare
 - ▶ Sicurezza per il paziente e l'operatore
- ▶ Quando controllare
 - ▶ Profilo di approfondimento
 - ▶ Profilo per gestire la terapia
 - ▶ Profilo domiciliare
 - ▶ Cadenza dei profili

Obiettivi di educazione del paziente: diabete di nuova insorgenza

- ▶ Se paziente con diabete noto accompagnarlo nella intensificazione del trattamento
- ▶ Se iperglicemia di nuova diagnosi intrecciare il carico di malattia con le esigenze del trattamento alla luce degli obiettivi
- ▶ Considerazione personale: la diagnosi di diabete può essere vissuta come un evento che sposta il carico emotivo dalla malattia tumorale o invece rappresentare un elemento di ulteriore carico emotivo

Terapia insulinica: la somministrazione

- ▶ Terapia iniettiva:
 - ▶ Istruzione del paziente:
 - ▶ Sedi : rotazione
 - ▶ Tecnica iniettiva
 - ▶ Ago
 - ▶ In ospedale
 - ▶ Momento della somministrazione
- ▶ Insulina:
 - ▶ Analogi rapidi
 - ▶ Analoghi lenti
 - ▶ Nuove insuline

Insulina

- ▶ Schemi di terapia insulinica
- ▶ **SSI** = sliding scale insulin molto utilizzato come prima risposta all'iperglicemia nel paziente ricoverato
- ▶ **BBI** = basal bolus/Basal plus insulin, preferito dal consulente diabetologo

Table 3
Study Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus Treated
for Dexamethasone-induced Hyperglycemia
With Basal Bolus Insulin or Sliding Scale Insulin

	BBI (n = 12)	SSI (n = 28)	P value
Blood glucose (mg/dL)			
Day 0	229.2 ± 68.6 ^a	170.3 ± 56.7	.004
Day 1	255.3 ± 65.1	289.3 ± 65.5	.14
Day 2	225.2 ± 36.8	303.4 ± 54.2	<.001
Day 3	176.8 ± 35.0	298.3 ± 71.4	<.001
Infection, n (%)			
No	10 (83)	19 (68)	.45
Yes	2 (17)	9 (32)	
ICU transfer, n (%)			
No	12 (100)	25 (89)	.54
Yes	0 (0)	3 (11)	
Length of stay, days	19.7 ± 16.2	19.7 ± 13.7	.72

Abbreviations: BBI = basal bolus insulin; SSI = sliding scale insulin; ICU transfer = intensive care unit transfer for management of hyperglycemic crises.

^aValues are mean ± SD.

PRESCRIZIONE TERAPIA INSULINICA PER I PASTI

Glicemia 101-149 mg/dL Praticare la dose prescritta di insulina: <i>Humalog</i>	Data	1 vista	Controllo	Controllo
	Colazione:	<i>6</i>		
	pranzo:	<i>6</i>		
	cena:	<i>6</i>		

Correttivi da praticarsi sulla base del controllo glicemico preprandiale (1)

Glicemia Inferiore 70 mg/dL (2)	Trattare l'ipoglicemia (3) ricontrollare la glicemia ogni 15 min, quando >80 mg/dl praticare l'insulina ridotta di <u>4</u> -UI (2), avvertire il Medico di Reparto		
Glicemia inferiore 100 mg/dL	Ridurre la dose di <u>2</u> UI, (4)		
Glicemia 150-199 mg/dL	Aumentare la dose di insulina di	<u>2</u>	UI
Glicemia 200-249 mg/dL	Aumentare la dose di insulina di	<u>4</u>	UI
Glicemia 250-299 mg/dL	Aumentare la dose di insulina di	<u>6</u>	UI
Glicemia 300-349 mg/dL	Aumentare la dose di insulina di	<u>6</u>	UI (5)
Glicemia ≥ 350 mg/dL	Aumentare la dose di insulina di	<u>8</u>	UI (5)

INSULINA Ritardo/Basale da praticarsi alle ore: (in genere 23.00) (6)

Insulina ritardo tipo: _____	<i>Lantus</i>	data	1 vista		
		Dose	<u>8</u>		

Ulteriori indicazioni: Adeguare le dosi ai pasti
sulla scelta dello
glicemia pre-prandiale

Algoritmo: statico/dinamico e Bolo insulinico di avvio e successivi

- Statici
- Dinamici:
 - Centrati sulla sensibilità all'insulina: metodo delle colonne (es. Markovitz), utilizzano il 1500/1700 o 1800 rule
 - Centrati sulla variazione nel tempo della glicemia, richiedo calcoli da operare sulle glicemie (considerando il tempo ed il grado di variazione nel tempo della glicemia: es. Yale/Portland)

The Diabetes Educator
 2005,31(6): 818
 Endocr. Pract
 2005, 11(4): 240.

Schemi infusiona dinamici

DUKE UNIVERSITY HOSPITAL
INSULIN INTRAVENOUS THERAPY
AND ORDER SET (LIEN-SF)

M05UB
(9/04)

STEP 1. Starting the Insulin Drip:
 If patient is not in DKA: Weight of patient in _____
 If patient is in DKA: Weight of patient in _____
 If patient's glucose < 160 (i.e. acute MI) _____

STEP 2. Check blood glucose (BG) hourly
 Notify MD, if any BG is less than 85 mg/dL

STEP 3. Medications and Fluids
 1000ml D5W with _____ mEq KCl
 Other IV/DKA fluids: _____
 Pharmacy to prepare human regular insulin
 Titrate insulin infusion as follows

STEP 4. NURSE: MULTIPLY CURRENT INSULIN RATE BY # BELOW

If Current BG =	If Prior BG =	Multiply current insulin rate by # below		
Any BG < 85	Stop insulin and notify MD			
	85-100	< 120 0.6 120-150 0.5 151-200 0.3 > 200 0.1		
	101-120	<100 1 100-120 0.9 121-140 0.7 141-180 0.6 181-225 0.5 226-250 0.4 251-275 0.3 276-450 0.1		
		121-140	< 100 1.1 100-140 1 141-160 0.9 161-180 0.8 181-200 0.7 201-225 0.5 226-275 0.4 276-300 0.3 301-325 0.2 326-450 0.1	
			141-160	<100 1.2 100-140 1.1 141-160 1 161-180 0.9 181-200 0.7 201-225 0.6 226-275 0.5 276-300 0.4 301-325 0.2 326-450 0.1
201-225				0.5
226-250				0.4
251-275				0.3
276-300	0.2			
301-325	0.1			
326-350	0.5			
351-400	0.4			
401-450	0.2			

Begin hypoglycemic protocol for BG < 70 mg/dL and Notify HO
 Begin subcutaneous insulin one hour before stopping IV insulin when transitioning from IV to SC therapy

STEP 6. Consults and patient education Nutrition Diabetes Mgmt service 900-8000 Diabetes CNS 900-8000

STEP 7. Provider signature/Title/ID _____ Date/time _____

White - Chart Yellow - Pharmacy Pink - Nursing

Transitioning from IV insulin

- ▶ Calculate the avg insulin infusion rate in a steady state over the last 6 hours
- ▶ Multiply this by 20 (this is about 80% of the total in the last 24 h)
 - ▶ If substantial nutrition was provided during this time period, then the amount calculated represents the TDDI
 - ▶ If insignificant nutritional intake was taking place, this amount equals the basal dose

Iperglicemia Post-trapianto Renale

Unita Trapianto di Rene A.O. S.
Giovanni Battista di Torino

DGT				
intervalli	* DGT= dose totale giornaliera insulina del paziente			
U.I	COLAZIONE	PRANZO	CENA	ORE 22 lantus
<15	non somministrare insulina			
15-19	3	3	3	5
20-24	4	4	4	7
25-29	4	4	4	9
30-34	5	5	5	10
35-39	6	6	6	12
40-49	7	7	7	15
50-59	9	9	9	17
60-69	10	10	10	21
70-79	12	12	12	24
80-89	14	14	14	27
90-99	15	15	15	30

• E' stata calcolata la quantità di insulina infusa nelle ultime 12 ore partendo dalla velocità di infusione dell'insulina, per ottenere il quantitativo delle 24 ore è stato moltiplicato il numero ottenuto per 2
• Dal numero ottenuto da questa moltiplicazione è stato sottratto il 20% per ottenere la DGT (si tiene conto della riduzione dell'introito dei carboidrati al passaggio dell'alimentazione naturale).
• Il 40% del DGT verrà somministrata alle 22 come insulina lenta e il restante 60% ai pasti con la suddivisione : 2/6 a colazione, 2/6 a pranzo e 2/6 a cena attraverso un analogo rapido dell'insulina.

Insulina: schemi semplificati per il diabete da corticosteroidi



After oral administration of the commonly used GCs **prednisone or prednisolone**, plasma concentrations peak at approximately 1 hour, and the plasma half-life is 2.5 hours (22).

The pharmacokinetic profile of **dexamethasone** is quite similar (23). In contrast, the pharmacodynamic profiles with respect to glucose tolerance are more prolonged and are consistent with the genomic effects of the drugs mediating gluconeogenesis and peripheral insulin sensitivity.

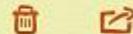
Prednisone and prednisolone demonstrate a peak effect at 4 to 8 hours and a duration of approximately 12 to 16 hours (22). This pattern mirrors that of NPH insulin.

Pharmacodynamic data for the effect of dexamethasone on glucose are even more sparse, but in a recent study, insulin concentrations were significantly elevated 20 hours after administration of dexamethasone to normal volunteers (24). This finding suggests a more prolonged corticosteroid effect on insulin resistance in comparison with prednisone.

22. Magee MH, Blum RA, Iates CD, Jusko WJ. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:1180-1194.

23. Toth GG, Klocsterman C, Uges DR, Jonkman MF. Pharmacokinetics of high-dose oral and intravenous dexamethasone. *Ther Drug Monit*. 1999;21:532-535.

24. Gustavson SM, Sandovall DA, Erit AC, Bao S, Raj SR, Davis SN. Stimulation of both type I and type II corticosteroid receptors blunts counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in healthy man. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294:E506-E512.



Farmacodinamica e glucosio tolleranza

Prednisone, Prednisolone: picco 4-8 h, durata 12-16 h

Dexametasone: insulinemia significativamente elevata dopo 20 h

Diabète cortico-induit, une entité fréquente sans prise en charge standardisée

Implications pratiques

- Les critères diagnostiques du diabète cortico-induit sont similaires à ceux du diabète de type 2 (glycémie >7 mmol/l ou postprandiale $>11,1$ mmol/l), mais dans le cadre d'une exposition aux glucocorticoïdes et sans diabète existant préalable
- Dépistage par le biais de glycémies à jeun et deux heures après les repas chez tous les patients sous corticothérapie de longue durée ou si le patient présente des facteurs de risque de développer un diabète cortico-induit
- Les deux facteurs de risque principaux sont la dose totale et la durée des glucocorticoïdes prescrits, alors que l'âge, l'indice de masse corporelle, l'intolérance au glucose et le fait d'être institutionnalisé sont aussi évoqués
- L'insulinorésistance périphérique est le mécanisme principal du diabète cortico-induit
- L'insulinothérapie est le traitement de choix avec une insuline lente le matin associée à des insulines prandiales de nouvelle génération



Table 3
Suggested Dosages of NPH Insulin
for Tapering Dosages of Glucocorticoids

Prednisone dosage (mg/d)	Insulin dosage (U/kg)
≥40	0.4
30	0.3
20	0.2
10	0.1

Grazie !



Terapia Insulinica

Corretta Tecnica Iniettiva
per l'Algoritmo AMD

Raccomandazione iniziale per terapia iniettiva per insulina e altri farmaci iniettivi

1

L'insulina e i GLP1-RA vanno iniettati nel sottocute integro, evitando spazi intradermici e muscolari, cicatrici e zone lipodistrofiche.

2

Va attuata una costante rotazione delle aree di iniezione e in ogni area va attuata una ulteriore rotazione, distanziando le iniezioni di almeno 1 cm (un dito trasverso); ciascuna area iniettiva va riutilizzata non prima di 4 settimane.

3

Una volta terminata l'iniezione e prima di estrarre l'ago, il paziente deve contare lentamente almeno fino a 10 per evitare iniezioni incomplete. Per volumi più elevati è consigliato contare fino a 20

TECNICA INIETTIVA PER L'INSULINA

Una corretta tecnica iniettiva rende l'assorbimento dell'insulina regolare e prevedibile, rispettandone la farmaco-cinetica

L'iniezione di insulina in aree lipodistrofiche provoca assorbimento imprevedibile, ipoglicemie inaspettate, variabilità glicemica inspiegabile e cattivo compenso glicemico

Fattori che influenzano una corretta tecnica iniettiva

1

Scelta dell'Ago

Preferire aghi corti da 4 mm

Evitare aghi più lunghi

2

Perché Aghi corti

Sono meno dolorosi, più efficaci e più sicuri

3

Perché Aghi sottili

Sono meno dolorosi e meglio accettati ai pazienti

Livello di prova della raccomandazione III, forza C

Lo strato più superficiale della cute (epidermide + derma) è stabilmente spesso circa 2 mm, mentre il sottocutaneo varia in relazione a sesso, età, BMI, tipologia dell'individuo.

Nei soggetti magri lo spessore di cute e sottocute generalmente non supera i 6 mm, specie nelle cosce e nella regione deltoidea

L' ago da 4 mm:

1. non supera mai lo spessore di cute e sottocute in nessuna sede di iniezione e non penetra nel muscolo
2. non necessita della manovra del pizzicotto
3. è ugualmente utile nelle varie tipologie di soggetti

nel Normopeso

nell'Obeso

nel Sottopeso e nel Bambino

Solo in soggetti particolarmente magri o nei bambini molto piccoli può essere utile la manovra del pizzicotto

Livello di prova della raccomandazione III, forza C

Sito di iniezione

52

E' raccomandata la regolare rotazione delle sedi di iniezione dell'insulina

Per non iniettare l'insulina in noduli lipodistrofici il paziente deve guardare e palpare attentamente la pelle prima dell'iniezione

La sede di iniezione non va massaggiata nè prima nè dopo la puntura, per non aumentare la velocità di assorbimento dell'insulina

Non riutilizzare lo stesso ago già usato
(maggiore dolore e rischio di lipodistrofia)

1

L'iniezione ripetuta nello stesso punto e con lo stesso ago è causa di lipodistrofia e di conseguente alterazione della cinetica di assorbimento dell'insulina

2

I noduli lipodistrofici sono aree fibrotiche che rendono la cessione dell'insulina in circolo imprevedibile, causando ipoglicemie imprevedibili e variabilità glicemica inspiegabile

3

Non è necessario nessun trattamento farmacologico o di chirurgia estetica per eliminare noduli lipodistrofici di media grandezza: basta evitare di iniettarvi l'insulina

Livello di prova della raccomandazione III, forza C

Tipo di ago e Tecnica di iniezione negli adulti

1

L'ago da 4 mm è il più sicuro per gli adulti, indipendentemente da età, sesso e BMI. Se i pazienti utilizzano un ago >4 mm (o se si presume che la distanza tra superficie cutanea e muscolo sia inferiore alla lunghezza dell' ago) va utilizzata la manovra del pizzicotto per evitare iniezioni IM. Solo negli adulti molto magri (BMI ≤ 19) l'ago va inserito perpendicolarmente utilizzando la manovra del pizzicotto. **A1**

2

L'ago della siringa più corto attualmente disponibile è da 6 mm e se usato in adulti magri o normopeso deve essere utilizzata la manovra del pizzicotto. **A1**

3

L'ago 4 millimetri può essere utilizzato in modo sicuro ed efficace in tutti i pazienti obesi. Anche se il 4 mm è l'ago di scelta per questi pazienti, un ago da 5 mm è essere considerato altrettanto sicuro. **A1**

4

Le donne in gravidanza affette da diabete (di qualsiasi tipo) devono utilizzare un ago 4 millimetri. **B2**

Sedi di iniezione

54

ADULTI



- Addome entro i seguenti confini: 1 cm sopra sinfisi pubica, 1 cm al di sotto delle costole , 1 cm di distanza dall'ombelico e lateralmente sui fianchi
- parte laterale superiore delle cosce.
- parte laterale di glutei e fianchi
- Faccia posteriore del braccio

BAMBINI



- Tutto l'addome, tenendosi a due dita (dell'adulto) dall'ombelico.
- parte laterale superiore delle cosce.
- parte laterale glutei e fianchi
- Faccia posteriore del braccio

Esame alla palpazione

	Normale	Lipo Distrofia	Lipo Atrofia	Infiammazione	Dolore
Addome	84%	13,2%	0,5%	8%	0
Cosce	79,3%	13,2%	0,5%	9,6%	1%
Glutei	91,3%	5,8%	0	2,9%	2,9%
Braccia	75,8%	19%	0,7%	5,2%	3,3%

ANIED, Indagine Piemontese sulla tecnica di iniezione, 2010

Monitoraggio glicemico

- ▶ Quando controllare
 - ▶ Profilo di approfondimento
 - ▶ Profilo per gestire la terapia
 - ▶ Profilo domiciliare
 - ▶ Cadenza dei profili
- ▶ I soggetti diabetici, sottoposti a trattamento con steroidi, dovrebbero essere educati alla rilevazione della glicemia capillare soprattutto dopo pranzo e prima di cena.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

institutional glucometrics to determine glucose control as Practiced by general medicine wards

Figure 1. Distribution of glucose readings throughout the day

