



Nota AIFA 100 (versione del 25 gennaio 2022)

La gestione dell paziente diabetico ospite in RSA

Dr Paolo Desenzani
Specialista in Endocrinologia e Diabetologia
Specialista in Geriatria

SS Attività Specialistiche Ambulatoriali
UO Medicina PO Montichiari
Spedali Civili di Brescia



POSITION STATEMENT

Personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete tipo 2

Autori per la Società Italiana di Gerontologia e Geriatria:
Raffaele Antonelli Incalzi, Nicola Ferrara, Stefania Maggi, Giuseppe Paolisso, Gianluigi Vendemiale.
Autori per la Società Italiana di Diabetologia:
Enzo Bonora, Andrea Giaccari, Gianluca Perseghin, Francesco Purrello, Giorgio Sesti
Roberto Miccoli ha curato la edizione



La gestione della persona con diabete ricoverata per altra patologia

a cura di Daniela Bruttomesso e Laura Sciacca



Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

Derek LeRoith,¹ Geert Jan Biessels,² Susan S. Braithwaite,^{3,4} Felipe F. Casanueva,⁵ Boris Draznin,⁶ Jeffrey B. Halter,^{7,8} Irl B. Hirsch,⁹ Marie E. McDonnell,¹⁰ Mark E. Molitch,¹¹ M. Hassan Murad,¹² and Alan J. Sinclair¹³

¹Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York 10029; ²University Medical Center Utrecht, 3584 CX Utrecht, Netherlands; ³Presence Saint Francis Hospital, Evanston, Illinois 60202; ⁴Presence Saint Joseph Hospital, Chicago, Illinois 60657; ⁵Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, CIBER de Fisiopatología Obesidad y Nutrición, Instituto Salud Carlos III, 15782 Santiago de Compostela, Spain; ⁶University of Colorado Denver Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado 80045; ⁷University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109; ⁸National University of Singapore, Singapore 119077, Singapore; ⁹University of Washington Medical Center–Roosevelt, Seattle, Washington 98105; ¹⁰Brigham and Women’s Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115; ¹¹Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois 60611; ¹²Division of Preventive Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 55905; and ¹³King’s College, London SE1 9NH, United Kingdom

ORCID numbers: 0000-0002-7920-8474 (D. LeRoith).

***Cosponsoring Associations:** European Society of Endocrinology, The Gerontological Society of America, and The Obesity Society.

Objective: The objective is to formulate clinical practice guidelines for the treatment of diabetes in older adults.

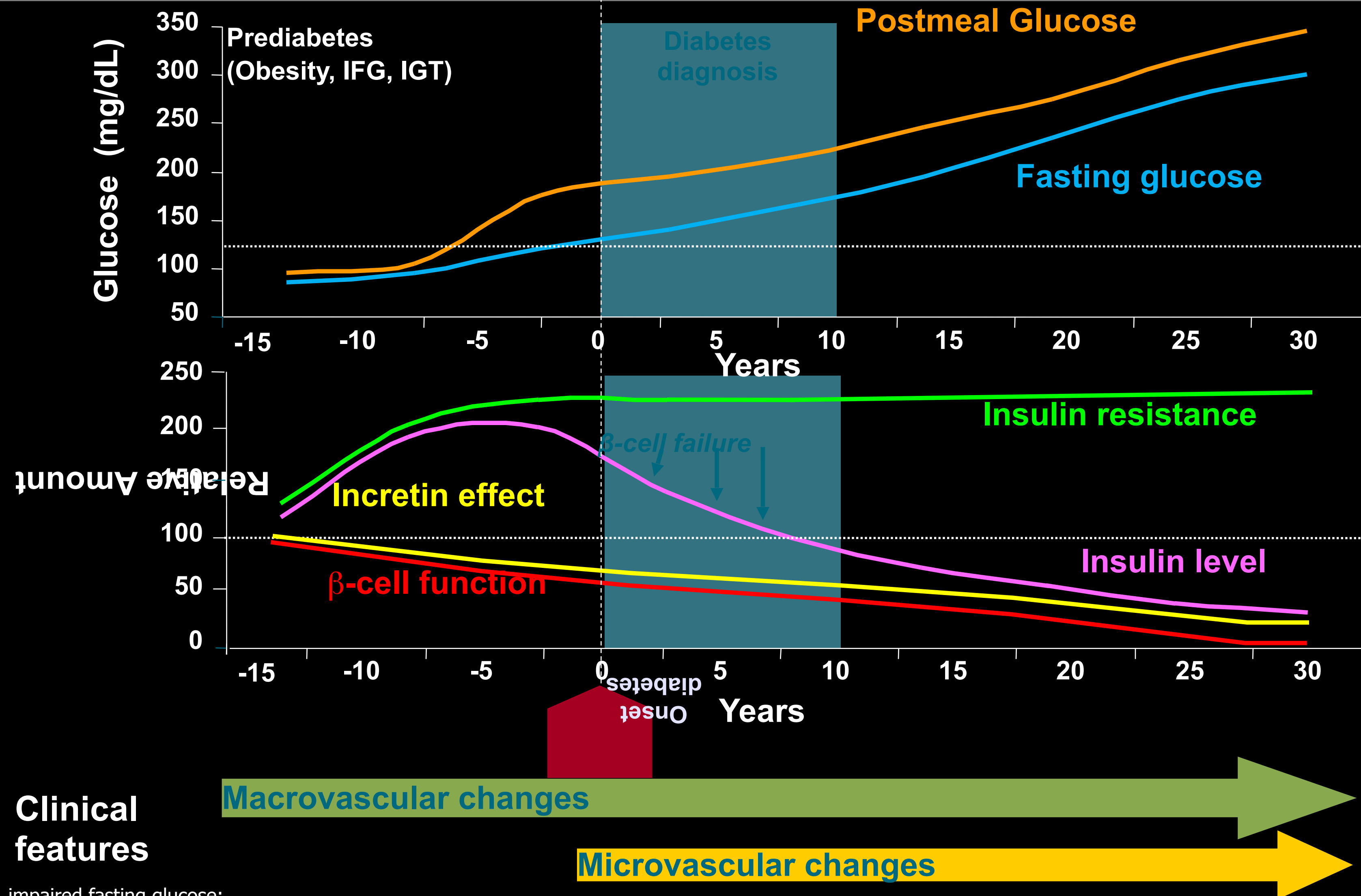
Conclusions: Diabetes, particularly type 2, is becoming more prevalent in the general population, especially in individuals over the age of 65 years. The underlying pathophysiology of the disease in these patients is exacerbated by the direct effects of aging on metabolic regulation. Similarly, aging effects interact with diabetes to accelerate the progression of many common diabetes complications. Each section in this guideline covers all aspects of the etiology and available evidence, primarily from controlled trials, on therapeutic options and outcomes in this population. The goal is to give guidance to practicing health care providers that will benefit patients with diabetes (both type 1 and type 2), paying particular attention to avoiding unnecessary and/or harmful adverse effects. (*J Clin Endocrinol Metab* 104: 1520–1574, 2019)

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell’Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

La terapia del diabete mellito di tipo 2

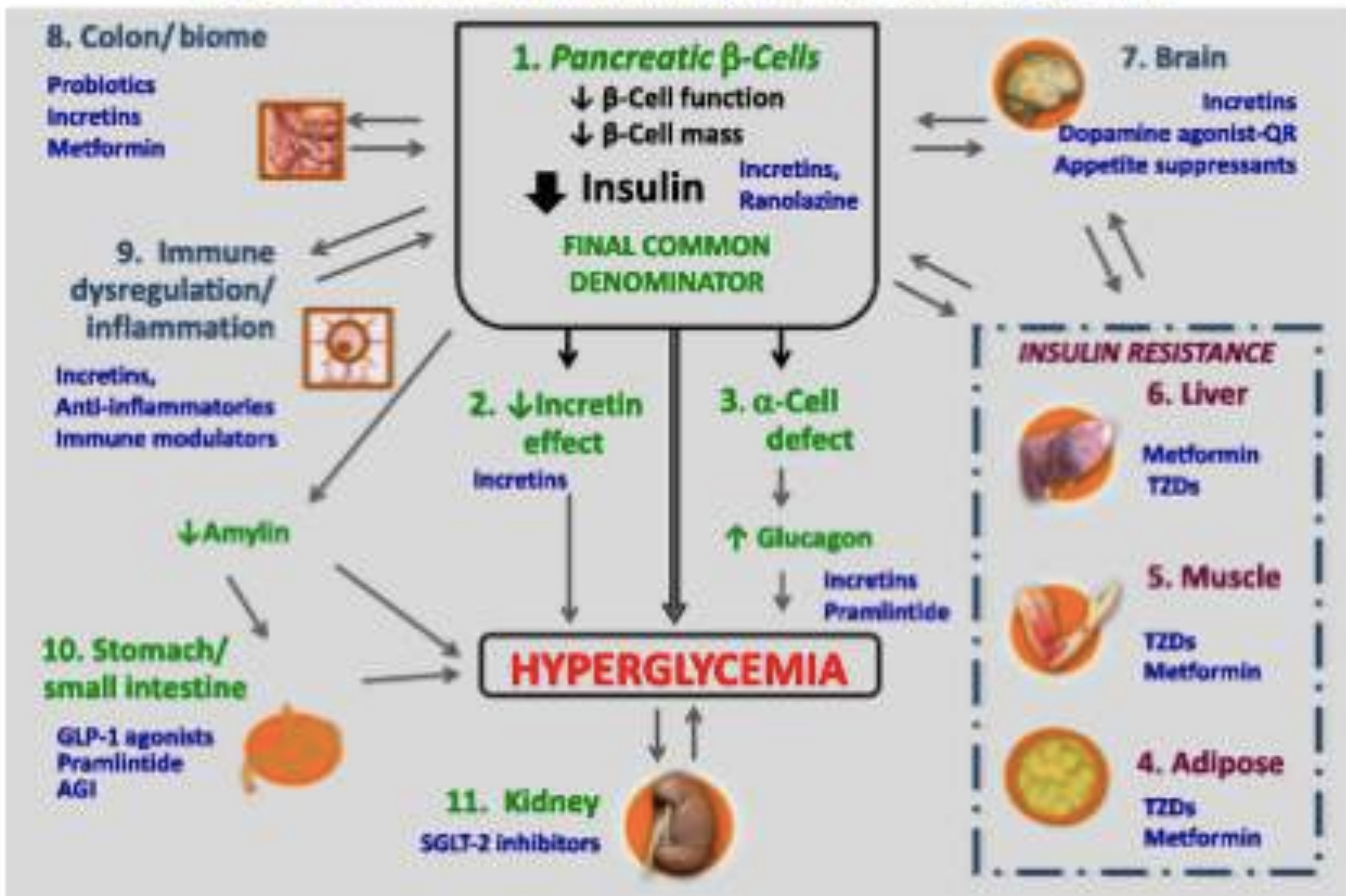
NOTA AIFA 100 - Prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2									
Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA INIBITORI SGLT2 • canagliflozin • dapagliflozin • empagliflozin • ertugliflozin AGONISTI RECETTORIALI GLP1 • dulaglutide • exenatide • exenatide LAR • liraglutide • lixisenatide • semaglutide INIBITORI DPP4 • alogliptin • linagliptin • saxagliptin • sitagliptin • vildagliptin ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE • canagliflozin/metformina • dapagliflozin/metformina • empagliflozin/metformina • empagliflozin/linagliptin • ertugliflozin/ metformina • saxagliptin/dapagliflozin • degludec/liraglutide • glargine/lixisenatide • alogliptin/metformina • alogliptin/pioglitazone • linagliptin/metformina • saxagliptin/metformina • sitagliptin/metformina • vildagliptin/metformina	La presente Nota AIFA ha l’obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità da parte del SSN degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1 e degli inibitori del DPP4 nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 in controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata -HbA1c- superiore a 53 mmol/mol o 7.0%). La prescrizione a carico del SSN deve avvenire nel rispetto delle indicazioni contenute nella Nota e prevedere la compilazione della Scheda di valutazione e prescrizione (Al.1) da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti secondo quanto riportato nella tabella sottostante. <table><tr><th>Prescrittori</th><th>Farmaci</th></tr><tr><td rowspan="3">Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni^A</td><td>Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (In monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell’associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)</td></tr><tr><td>Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (In monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell’associazione con inibitori del SGLT2)</td></tr><tr><td>Inibitori DPP4 (DPP4i) (In monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell’associazione con inibitori del SGLT2)</td></tr><tr><td>Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito</td><td>Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)</td></tr></table> ^Apuò prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.	Prescrittori	Farmaci	Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni ^A	Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (In monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell’associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (In monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell’associazione con inibitori del SGLT2)	Inibitori DPP4 (DPP4i) (In monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell’associazione con inibitori del SGLT2)	Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito	Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)
Prescrittori	Farmaci								
Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni ^A	Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (In monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell’associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)								
	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (In monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell’associazione con inibitori del SGLT2)								
	Inibitori DPP4 (DPP4i) (In monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell’associazione con inibitori del SGLT2)								
Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito	Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)								

Progressive Nature of Type 2 Diabetes



IFG, impaired fasting glucose;
IGT, impaired glucose tolerance.

Kendall DM, et al. Am J Med 2009;122:S37-S50.
Kendall DM, et al. Am J Manag Care 2001;7(suppl):S327-S343.

B **β -Cell-Centric Construct: Egregious Eleven****Targeted Treatments for Mediating Pathways of Hyperglycemia**

	Autoimmunità	C peptide	Chetonemia	Genetica	Familiarità	IR	Rd	Nefropatia	PGA	
Tipo Lada	++ (32)	-	+/-	-	+	-	+	-	++++	10%
Tipo Lada (Said)	+	-	+/-	-	+	-	+	-	++++	
Tipo2 (Sidd)	-	-	+	-	-	-	++		-	20%
Double Diabetes	+	-	+/-	-	+	+	+	-	-	8 %
Tipo 3 C	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-	
KPDM	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
KPDM	-	+	+	-	-	-	-	-	-	16%
Mody	-	+	-	++	++	+	-	-	-	
FDA	-	+	-	-	++++	+	-	-	-	
Tipo 2 (Sird)	-	+	-	-	+	+++	+	++++		
Tipo 2 (Mard)	-	+	-	-	-	+	+	+	-	20%
Tipo 2 (Mod)	-	+	-	-	-	++	-	+	-	20%
Tipo 3 (endocri nopathie)	-	+	-	-	-	++	-	-	-	
Nodat	-	+	-	-	-	+	-	-	-	

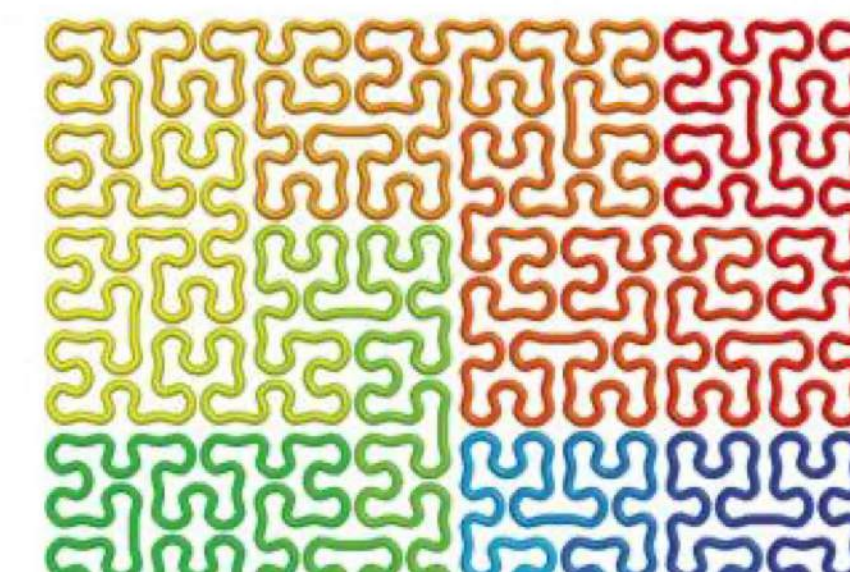
RISULTATI

Il 10% presentava un forma di **LADA A+|β-** (**SAID**, severe automimune diabetes) con alto titolo di anticorpi anti GAD65 (superiore a 32), 1% **LADA A+|β+** con basso titolo di ab antiGAD65 in pazienti sovrappeso (**DOUBLE DIABETES**) , 1% diabete definito **KPDM A-|β+**, ketosis prone diabetes diabetes mellitus, e 1% con **KPDM A-|β-**. Tutti questi casi di KPDM erano associati con DKA, chetoacidosi diabetica iperglicemica, in pazienti di origine africana. Dei restanti pazienti riclassificati l'8% presentava in realtà un **DIABETE A-|β-** (secondario a pancreatiti, tumori pancreatici, esiti di pancreasectomia), 2% diabete tipo **MODY A-|β+**, 7% diabete tipo **FDA A-|β+**, 1% Diabete tipo **NODAT A-|β+** (new onset diabetes after transplantation), 20% di pazienti con **DIABETE TIPO 2 A-|β-** (**SIDD**, severe insulin deficient diabetes) con necessità di eseguire terapia insulinica basal bolus, 3% **DIABETE SECONDARIO AD ENDOCRINOPATIE A-|β+**. Il restante 56 % dei pazienti, in accordo con quanto presente in letteratura, presentava nel 20% un quadro di **MARD** (mild-age related diabetes), nel 20% **MOD** (mild obesity related diabetes) e nel 16% **SIRD** (severe insulin resistant diabetes) con HOMA INDEX > 3. Nella nostra casistica i pazienti con positività per anticorpi anti GAD 65 presentavano nel 50% dei casi associazione con altre endocrinopatie e/o patologie autoimmuni all'interno di verosimile sindrome polietiologica autoimmune tipo 3 a (in particolare associazione con tireopatia autoimmune, vitiligiosa, vitiligo). I pazienti riclassificati con deficit della secrezione insulinica (diabete autoimmune che non) tranne quelli con diabete tipo 3 c presentavano, in accordo con i dati in letteratura, come principale complicanza microangioapatica la nefropatia diabetica: la nefropatia incipiente veniva riscontrata invece nella maggior parte dei casi con SIRD.

Il paziente diabetico in casa di riposo

- Meno obeso rispetto al giovane
- Alta prevalenza di complicanze micro e macrovascolari
- Maggiore incidenza di infezioni batteriche e micotiche
- Elevata comorbidità, disabilità funzionale, politerapia

LADA, TIPO 1 LENTO ESORDIO



EPIDEMIOLOGIA

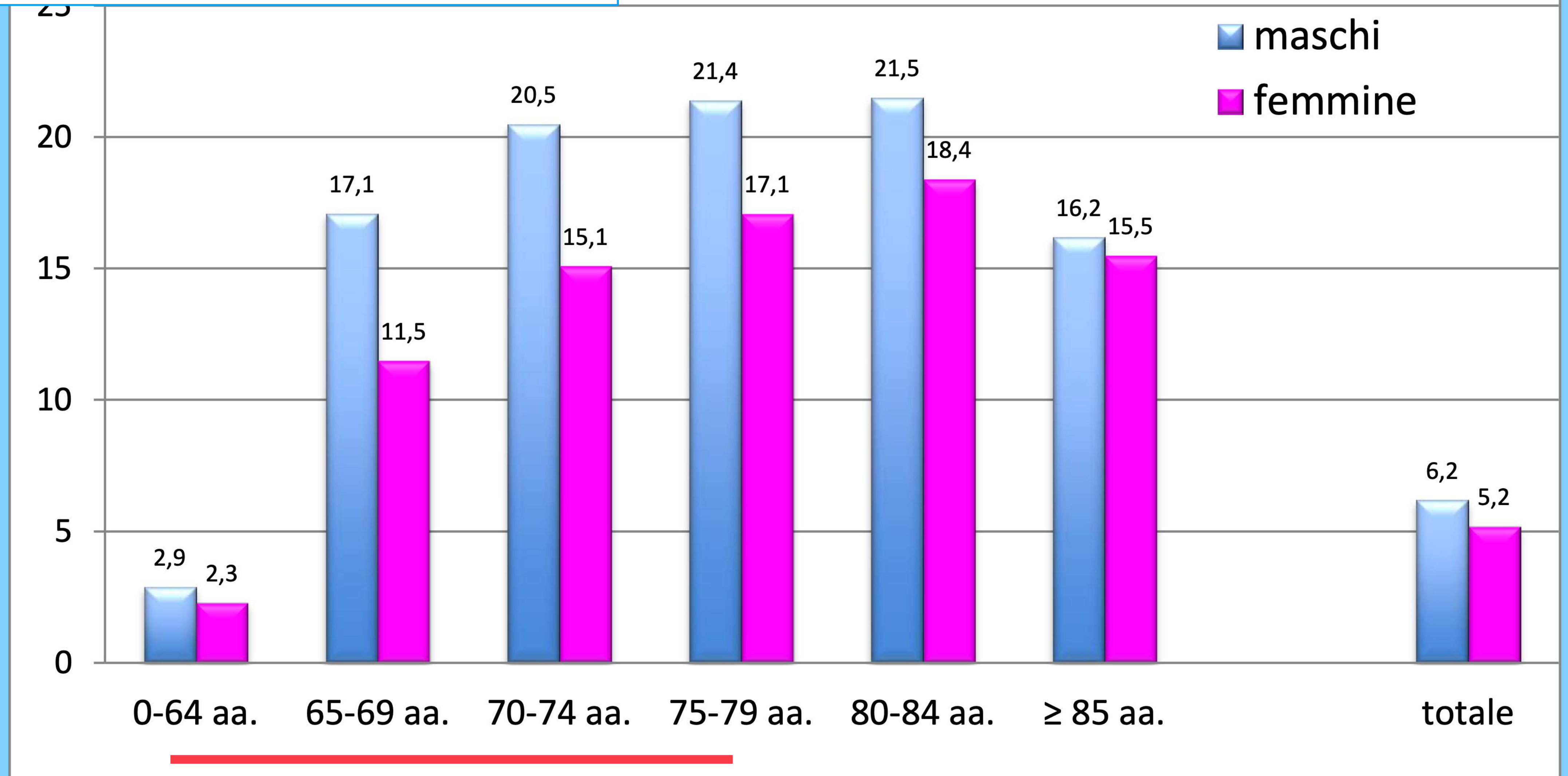


Figura - Prevalenza del diabete in Italia per classi di età (20)

Prevalenza del diabete in casa di riposo

- Secondo gli studi osservazionali, il **26%** dei residenti ha una diagnosi di diabete all'ingresso
- A questi si aggiunge il **7%** di pazienti già affetti da diabete e per i quali non è ancora stata fatta una diagnosi
- Un ulteriore **10%** di pazienti presenta un'intolleranza al glucosio, e sarà quindi soggetto a sviluppare il diabete nel corso della degenza



Criteri diagnostici

DIAGNOSI

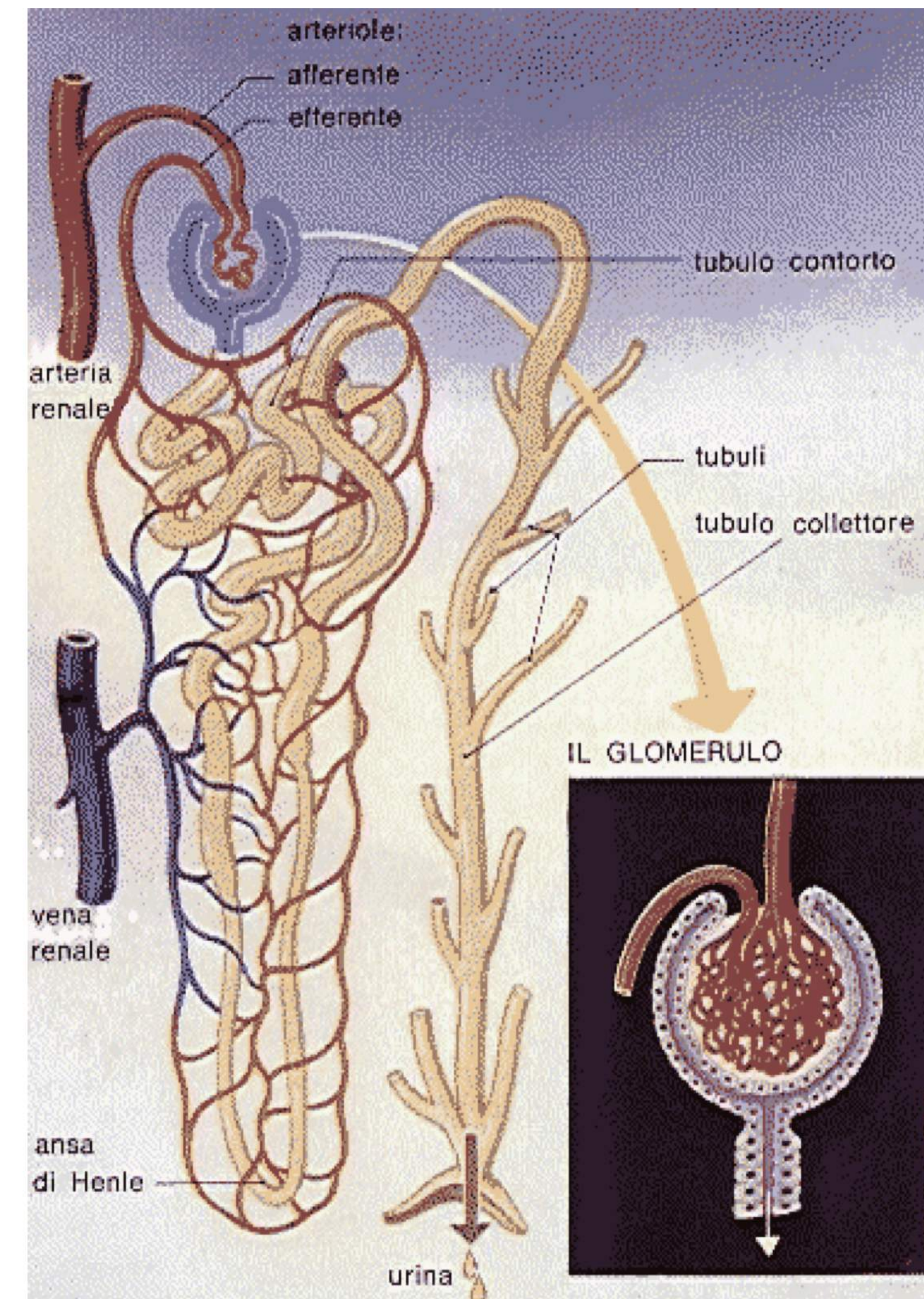


- 3 sintomi caratteristici: polidipsia, polifagia, poliuria associati ad una rilevazione casuale di glicemia > 200 mg/dl
- In assenza di sintomi, riscontro confermato in almeno due occasioni di glicemia a digiuno > 126 mg/dl, oppure una glicemia > 200 mg/dl dopo carico orale di 75 gr di glucosio, oppure riscontro di HbA1c $> 6,5\%$

Sintomatologia atipica

CLINICA

Alterazione della
soglia renale:
la poliuria compare
solo con valori di
glicemia molto
elevata



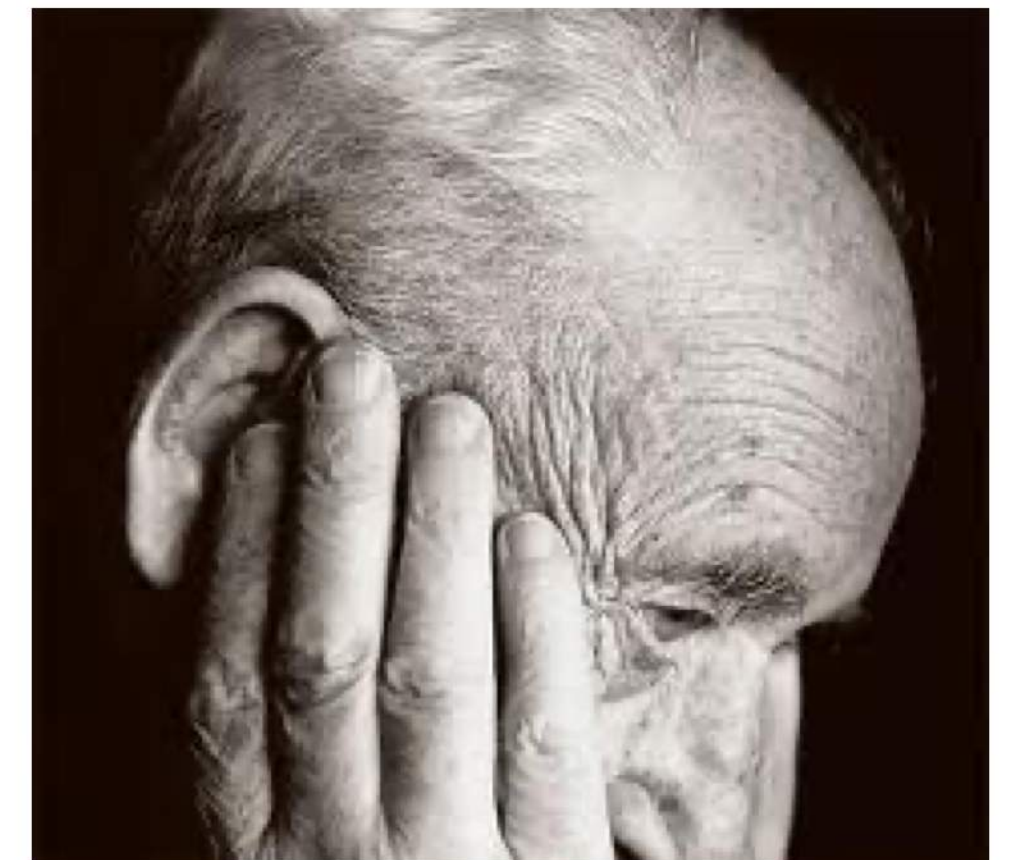
Sintomatologia atipica

Riduzione della sensibilità dei centri ipotalamici alle variazioni osmotiche:
riduzione del senso della sete e assenza di polidipsia



Sintomatologia nell'anziano

- Facile affaticabilità
- Depressione
- Calo ponderale
- Nicturia e pollachiuria



Diabete e sindromi geriatriche

- Maggior rischio di sviluppare piaghe da decubito (+28%)
- Notevole aumento (+50%) delle cadute
- Rischio elevato di disidratazione
- Maggiore frequenza di delirium (ipo/iperglicemia)



OBIETTIVI GLICOMETABOLICI

Obiettivi glicemici

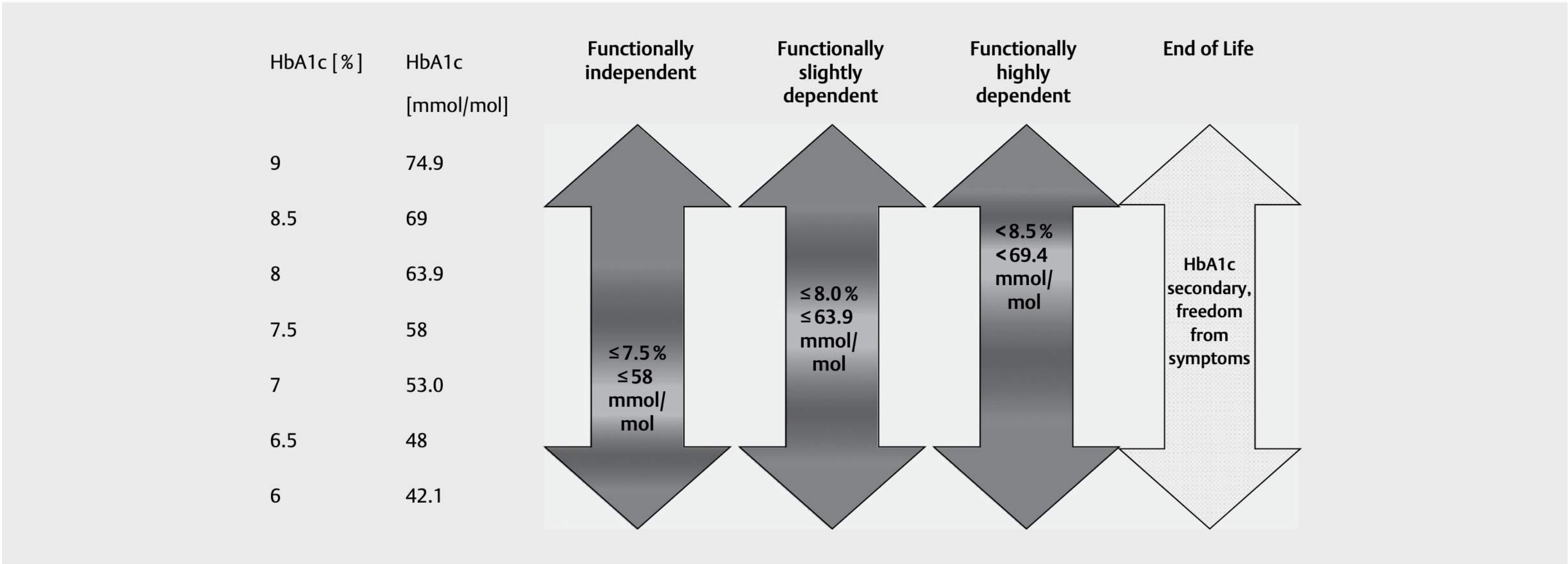
Raccomandazioni

- Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici devono essere individualizzati in funzione del farmaco utilizzato ed il potenziale rischio di ipoglicemia.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- In caso di utilizzo di farmaci a basso rischio di ipoglicemia (metformina, DPP4 inibitori, pioglitazone, SGLT-2 inibitori, agonisti del recettore del GLP-1 ed acarbosio o loro combinazioni) l'obiettivo di HbA1c è < 7,0 % (< 53 mmol/mol).
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- Negli anziani nei quali risulti indispensabile l'utilizzo di farmaci a potenziale rischio di ipoglicemia (sulfoniluree, repaglinide, insulina o suoi analoghi), è appropriato un obiettivo meno restrittivo (HbA1c 7,0 – 7,5 %; 53 - 58 mmol/mol) che può essere più elevato (HbA1c 7,5 – 8,0 %; 58 - 64 mmol/mol) in presenza di fragilità (complicanze gravi, decadimento cognitivo, demenza, pluripatologie).
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

Diabetes Mellitus at an Elderly Age

Authors
Andrej Zeyfang¹, Jürgen Wernecke², Anke Bahrmann³

Patient group	Patient description
Functionally independent	Elderly people with diabetes mellitus and good functional status. Patients with low co-morbidity, possibly low cognitive impairment and good compensation possibilities
Functionally slightly dependent	Elderly people with diabetes mellitus and limited functional status. Patients with multimorbidity, functional and cognitive limitations and geriatric syndromes
Functionally highly dependent	Elderly people with diabetes mellitus and extremely limited functional status or terminally ill people. Patients with multimorbidity, geriatric symptoms, pronounced functional and cognitive limitations and the presence of diseases with limited life prognosis, e. g. terminal heart, kidney or malignant diseases
End of Life	People who are on their deathbed



► **Fig. 1** HbA1c corridors according to functionality under strict avoidance of hypoglycemia.

► **Table. 2** Target corridors for elderly people with diabetes.

Patient group	Reasoning	HbA1c	Blood glucose before meals	Blood pressure (HYVET target values apply for 80+ year olds)
- Few concomitant diseases - Cognitively not restricted (functionally independent patients)	- Life expectancy> 15 years - Advantages of an intensive therapy can be experienced	6.5–7.5 % (47.5–58.5 mmol/mol)	100–125 * mg/dl 5.6–6.9 mmol/l	- Over 80 years old: < 150 mmHg 60–80 years old: < 140 * mmHg (ESC/ESH)
Very old or multimorbid or slightly cognitively impaired patients (functionally slightly dependent patients)	- Life expectancy< 15 years - Benefits of an intensive therapy cannot be experienced - Increased risk of hypoglycemia and falls	≤ 8.0 % (63.9 mmol/mol)	100 * –150 mg/dl 5.6–8.3 mmol/l	< 150 mmHg
Patients who are dependent on nursing care or cognitively severely restricted (functionally highly dependent patients)	Limited life expectancy	< 8.5 % (69.4 mmol/mol)	110–180 mg/dl 6.1–10 mmol/l	Individual therapy decision that takes into account the overall context of the patient (as there is no target value evidence)
End of Life	Individually with the goal of freedom of symptoms			

* Lower blood glucose limits apply only during hypoglycemic therapy.

Table 13.1—Framework for considering treatment goals for glycemia, blood pressure, and dyslipidemia in older adults with diabetes

Patient characteristics/ health status	Rationale	Reasonable A1C goal‡	Fasting or preprandial glucose	Bedtime glucose	Blood pressure	Lipids
Healthy (few coexisting chronic illnesses, intact cognitive and functional status)	Longer remaining life expectancy	<7.0–7.5% (53–58 mmol/mol)	80–130 mg/dL (4.4–7.2 mmol/L)	80–180 mg/dL (4.4–10.0 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statin unless contraindicated or not tolerated
Complex/ intermediate (multiple coexisting chronic illnesses* or 2+ instrumental ADL impairments or mild-to-moderate cognitive impairment)	Intermediate remaining life expectancy, high treatment burden, hypoglycemia vulnerability, fall risk	<8.0% (64 mmol/mol)	90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L)	100–180 mg/dL (5.6–10.0 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statin unless contraindicated or not tolerated
Very complex/poor health (LTC or end- stage chronic illnesses** or moderate-to-severe cognitive impairment or 2+ ADL impairments)	Limited remaining life expectancy makes benefit uncertain	Avoid reliance on A1C; glucose control decisions should be based on avoiding hypoglycemia and symptomatic hyperglycemia	100–180 mg/dL (5.6–10.0 mmol/L)	110–200 mg/dL (6.1–11.1 mmol/L)	<150/90 mmHg	Consider likelihood of benefit with statin

This table represents a consensus framework for considering treatment goals for glycemia, blood pressure, and dyslipidemia in older adults with diabetes. The patient characteristic categories are general concepts. Not every patient will clearly fall into a particular category. Consideration of patient and caregiver preferences is an important aspect of treatment individualization. Additionally, a patient’s health status and preferences may change over time. ADL, activities of daily living; LTC, long-term care. ‡A lower A1C goal may be set for an individual if achievable without recurrent or severe hypoglycemia or undue treatment burden. *Coexisting chronic illnesses are conditions serious enough to require medications or lifestyle management and may include arthritis, cancer, heart failure, depression, emphysema, falls, hypertension, incontinence, stage 3 or worse chronic kidney disease, myocardial infarction, and stroke. “Multiple” means at least three, but many patients may have five or more (60). **The presence of a single end-stage chronic illness, such as stage 3–4 heart failure or oxygen-dependent lung disease, chronic kidney disease requiring dialysis, or uncontrolled metastatic cancer, may cause significant symptoms or impairment of functional status and significantly reduce life expectancy. Adapted from Kirkman et al. (3).

Table 3. Conceptual Framework for Considering Overall Health and Patient Values in Determining Clinical Targets in Adults Aged 65 y and Older

Overall Health Category		Group 1: Good Health	Group 2: Intermediate Health	Group 3: Poor Health
Patient characteristics		No comorbidities or 1-2 non-diabetes chronic illnesses* and No ADL [€] impairments and ≤1 IADL impairment	3 or more non-diabetes chronic illnesses* and/or Any one of the following: mild cognitive impairment or early dementia ≥2 IADL impairments	Any one of the following: End-stage medical condition(s)** Moderate to severe dementia ≥2 ADL impairments Residence in a long-term nursing facility
		Reasonable glucose target ranges and HbA1c by group Shared decision-making: individualized goal may be lower or higher		
Use of drugs that may cause hypoglycemia (e.g., insulin, sulfonylurea, glinides)	No	Fasting: 90-130 mg/dL Bedtime: 90-150 mg/dL <7.5%	Fasting: 90-150 mg/dL Bedtime: 100-180 mg/dL <8%	Fasting: 100-180 mg/dL Bedtime: 110-200 mg/dL <8.5% [¥]
	Yes [£]	Fasting: 90-150 mg/dL Bedtime: 100-180 mg/dL ≥7.0 and <7.5%	Fasting: 100-150 mg/dL Bedtime: 150-180 mg/dL ≥7.5 and <8.0%	Fasting: 100-180 mg/dL Bedtime: 150-250 mg/dL ≥8.0 and <8.5% [¥]

Tabella A. Conversione HbA1c e glicemia media stimata

HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)	Glicemia media (mg/dL)
5.0	31	97
5.5	37	112
6.0	42	126
6.5	48	140
7.0	53	154
7.5	58	168
8.0	64	183
8.5	69	198
9.0	75	212
9.5	80	226
10.0	86	240

**Emoglobina glicata
(%)**

**Glicemia media
(mg/dl)**

5

97 (76–120)

6

126 (100–152)

7

154 (123–185)

8

183 (147–217)

9

212 (170–249)

10

240 (193–282)

11

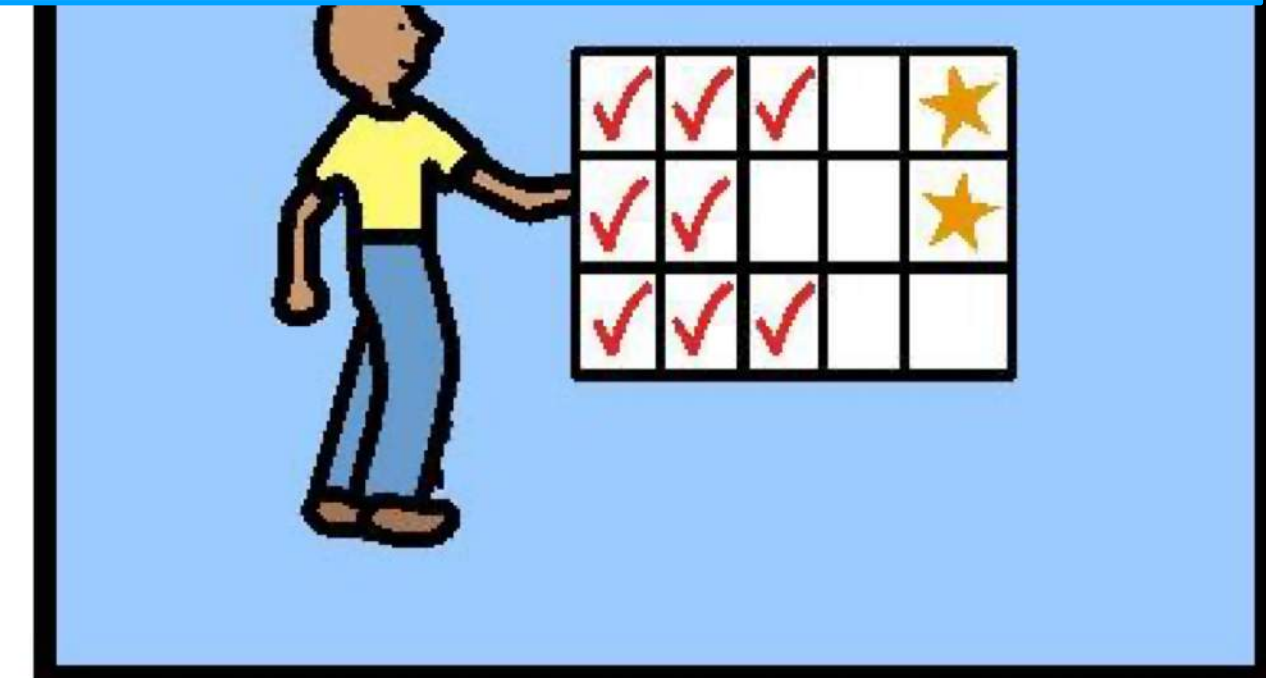
269 (217–314)

12

298 (240–347)

Sdr iperglicemiche, maggiore prevalenza IVU, polmoniti, disidratazione, incontinenza urinaria

Assessment



- Anamnesi
- Esame obiettivo (vista, complicanze cardiovascolari, neuropatie, condizioni della pelle, apparato genito-urinario)
- Esami di laboratorio (emocromo, elettroliti, funzionalità renale ed epatica, elettroforesi proteica, assetto lipidico ed esame urine con microalbuminuria ed urinocoltura) e strumentali in casi selezionati
- Valutazione multidimensionale geriatrica, per comprendere il paziente nella sua globalità e la sua aspettativa di vita, allo scopo di calibrare l'intensività dell'approccio terapeutico.

Raccomandazioni

- Il paziente anziano con diabete tipo 2 dovrebbe ricevere una valutazione multidimensionale geriatrica e una valutazione delle sindromi geriatriche.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)
 - La valutazione deve includere la misura delle funzioni globale/fisica, cognitiva e affettiva dal momento che una limitazione nelle attività quotidiane potrebbe influenzare la capacità del paziente di autogestire la terapia antidiabetica.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)
 - La valutazione funzionale deve essere completata da un accertamento delle comorbidità e dello stato nutrizionale.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)
 - Il diabetico anziano dovrebbe essere valutato periodicamente riguardo alla possibilità di eseguire attività fisica e informato sui benefici che ne possono derivare e le risorse disponibili per incrementare il livello di attività praticata.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)
 - Il medico che ha in cura un diabetico anziano dovrebbe prendere in considerazione la possibile presenza di un decadimento cognitivo, sia nel corso della valutazione iniziale sia in presenza di un declino non altrimenti giustificabile dello stato clinico (ad es. con un'aumentata difficoltà nella cura di sé).
(Livello di prova III, forza della raccomandazione B)
 - Il diabetico anziano presenta un rischio aumentato di depressione maggiore, per cui particolare attenzione deve essere posta alla ricerca di sintomi suggestivi di tale diagnosi, sia nel corso della valutazione iniziale sia in occasione di peggioramenti dello stato clinico non altrimenti giustificabili.
(Livello di prova III, forza della raccomandazione C)
 - Nel caso venga prescritto un farmaco antipsicotico di seconda generazione, devono essere attentamente monitorate le variazioni di peso ed i livelli di colesterolo e rivalutato il regime di trattamento.
(Livello di prova V, forza della raccomandazione C)
- Il diabetico anziano dovrebbe essere invitato a tenere una registrazione aggiornata dei farmaci assunti, da presentare al medico curante.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione C)
 - Per una scelta corretta di farmaci e dosaggi, deve essere valutata la stima del filtrato glomerulare (MDRD o CKD-EPI) al momento della diagnosi, all'avvio del trattamento, a ciascuna variazione terapeutica, nonché periodicamente.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)
 - Lo screening annuale del diabetico anziano dovrebbe prevedere la ricerca di sintomi di incontinenza.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione C)
 - Il diabetico anziano dovrebbe essere interrogato su eventuali episodi di cadute a terra. In tal caso, ne andranno indagate le cause (per es. farmaci, fattori ambientali, ecc.).
(Livello di prova III, forza della raccomandazione B)

VMD Geriatrica

Funzioni cognitive

Comorbidità e stato nutrizionale

- Il diabetico anziano dovrebbe essere invitato a tenere una registrazione aggiornata dei farmaci assunti, da presentare al medico curante.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione C)
- Per una scelta corretta di farmaci e dosaggi, deve essere valutata la stima del filtrato glomerulare (MDRD o CKD-EPI) al momento della diagnosi, all'avvio del trattamento, a ciascuna variazione terapeutica, nonché periodicamente.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)
- Lo screening annuale del diabetico anziano dovrebbe prevedere la ricerca di sintomi di incontinenza.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione C)
- Il diabetico anziano dovrebbe essere interrogato su eventuali episodi di cadute a terra. In tal caso, ne andranno indagate le cause (per es. farmaci, fattori ambientali, ecc.).
(Livello di prova III, forza della raccomandazione B)

L'assistenza ai pazienti anziani con diabete ospiti nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA) e nelle case di riposo:

In Italia, i presidi residenziali socioassistenziali e sociosanitari attivi al 31 dicembre 2013 erano 12.261, disponendo complessivamente di 384.450 posti letto (6 ogni 1000 persone residenti). Esistono forti squilibri territoriali: l'offerta raggiunge i più alti livelli nelle regioni del nord, dove si concentra il 66% dei posti letto complessivi (9 ogni 1000 residenti) e tocca i valori minimi nel sud, con il 10% dei posti letto (soltanto 3 posti letto ogni 1000 residenti). Nei presidi socioassistenziali e sociosanitari sono assistite 367.485 persone: quasi 280.000 (76%) hanno più di 65 anni. <https://www.istat.it/it/archivio/176622>. 2013

La prevalenza del diabete mellito tra gli ospiti delle case di riposo è stimata, a livello internazionale, in percentuali variabili dal 7 al 27% (Sinclair A, 2011).

L'assistenza a questi pazienti dovrebbe (Sinclair A, 2011):

- Garantire il massimo livello di qualità di vita e di benessere, evitando di sottoporre i pazienti a interventi medici e terapeutici non appropriati e/o superflui.
- Prevedere un piano di cura "individualizzato" per ogni ospite con il diabete e una sua revisione periodica.
- Fornire supporto per consentire ai pazienti di gestire la propria condizione diabetica, ove ciò sia possibile e utile.
- Assicurare un piano nutrizionale e dietetico bilanciato al fine di prevenire uno stato malnutritivo (in eccesso e in difetto).
- Prevedere un adeguato piano formativo per il personale medico/infermieristico e di assistenza con verifiche preferibilmente annuali.
- Prevedere la presenza di semplici protocolli per la gestione delle ipo e delle iperglicemie.
- Ottimizzare la cura dei piedi e la cura della vista, per favorire il miglior grado possibile di mobilità, ridurre il rischio di cadute ed evitare ricoveri ospedalieri non necessari.
- Raggiungere un controllo metabolico soddisfacente evitando sia l'iperglicemia sia l'ipoglicemia, consentendo il massimo livello di funzione fisica e cognitiva.
- Prevedere uno screening efficace delle complicanze del diabete a intervalli regolari, con particolare attenzione alla neuropatia e alla vasculopatia periferica, che predispongono all'ulcerazione e all'infezione dei piedi, nonché alle complicanze oculari.

Il *position statement* dell'ADA pubblicato nel 2016 raccomanda di (Munshi MN, 2016):

- evitare farmaci che facilitino il rischio di ipoglicemia viste le catastrofiche conseguenze che ne potrebbero derivare nei pazienti anziani;
- utilizzare regimi di trattamento semplici in quanto preferiti dai pazienti e meglio tollerati;
- evitare l'utilizzo di sliding scale insulin;
- garantire al paziente una alimentazione libera e un'idratazione adeguata;
- evitare diete restrittive onde evitare la disidratazione e il calo ponderale non intenzionale;
- favorire l'attività fisica e l'esercizio fisico a tutti i pazienti compatibilmente con le loro condizioni fisiche.

Nei pazienti a fine vita, in hospice/cure palliative:

- promuovere il comfort, il controllo del dolore, evitare ipo- e iperglicemie gravi che potrebbero indurre disidratazione;
- evitare ricorso al pronto soccorso e ricoveri ospedalieri preservando dignità e qualità di vita;
- ridurre la complessità delle cure, degli esami strumentali e di laboratorio e del monitoraggio glicemico;
- sospendere o ridurre ipoglicemizzanti orali/insulina se richiesto dal paziente (Munshi MN, 2016).

Polifarmacoterapia

I pazienti anziani con diabete sono ad alto rischio di politerapia, e quindi ad aumentato rischio di effetti collaterali da farmaci e/o di interazioni farmacologiche che rendono il paziente anziano più fragile e più pronò all'ipoglicemia ed alle cadute (21-22). Importante sfida per la pratica clinica è l'individualizzazione della terapia farmacologica che diventa una priorità assoluta nel paziente anziano diabetico. Per ottimizzare il trattamento dovrebbero essere sempre considerate alcune raccomandazioni. In particolare, durante ogni controllo clinico andrebbe eseguita una attenta revisione del regime terapeutico in atto con il chiaro intento di ridurre per quanto possibile la polifarmacoterapia e l'uso inappropriato di farmaci. Inoltre nei pazienti più fragili o che si approssimano alla fine della vita, sarà logico scegliere farmaci che siano in grado di produrre un beneficio realistico a breve termine focalizzando l'attenzione sul miglioramento della qualità della vita, sulla riduzione degli effetti collaterali provocare associati alla terapia farmacologica.

TERAPIA MEDICA NON FARMACOLOGICA

Raccomandazioni

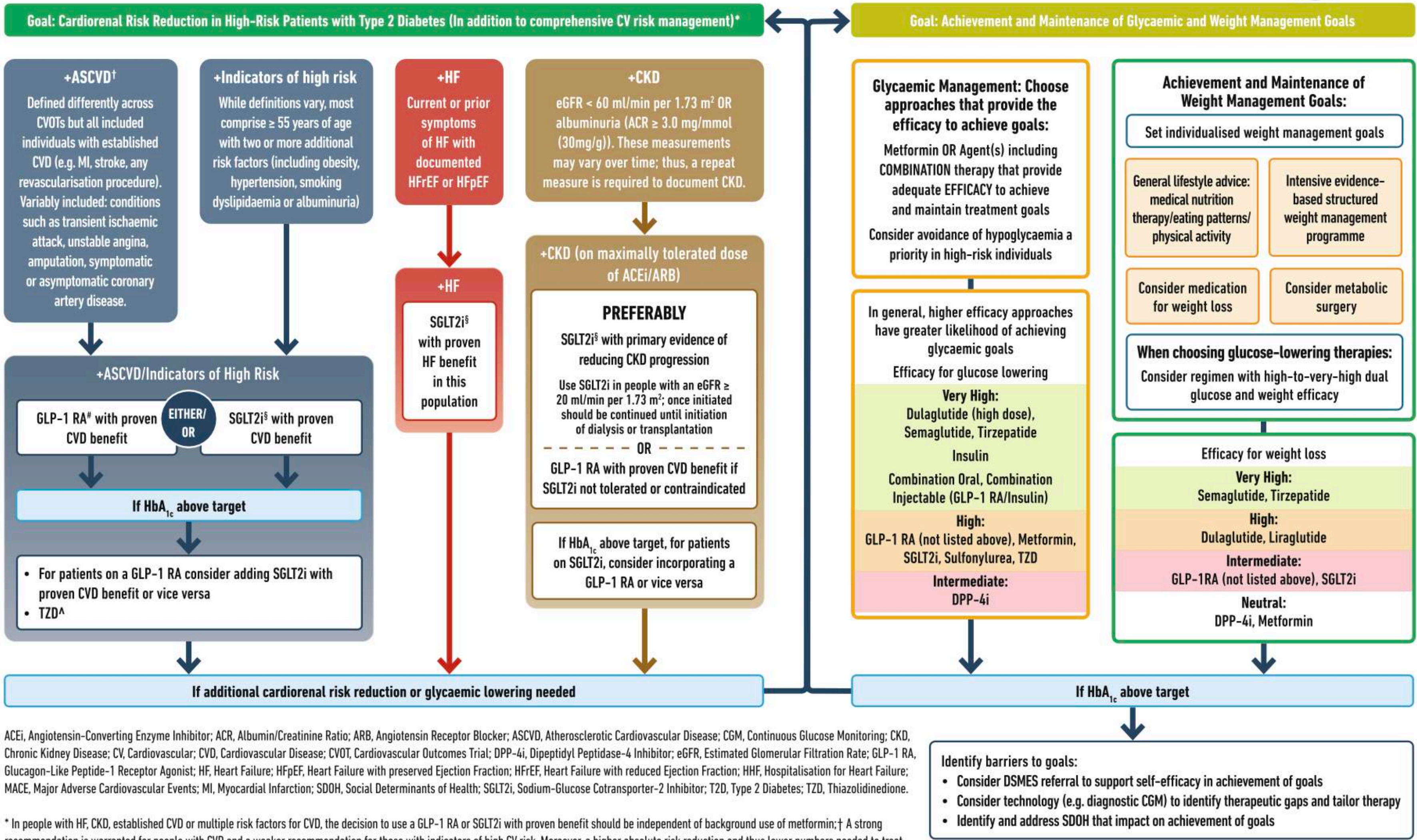
- Tutti i pazienti anziani con diabete e i loro caregivers devono essere informati sull'importanza della nutrizione e dell'attività fisica nel controllo glicemico e nella prevenzione delle complicanze e devono ricevere un counselling adeguato.
(Livello della prova II, forza della raccomandazione A)
- Il piano nutrizionale deve essere personalizzato e tenere in considerazione le preferenze e le abitudini individuali, lo stato di salute fisica e mentale, la terapia in atto *(Livello della prova VI A)*
- Tutti i pazienti anziani con diabete devono essere incoraggiati a compiere attività fisica in base al loro stato funzionale e di salute. La durata e il tipo di attività fisica devono essere adattati anche al regime farmacologico, soprattutto se include farmaci antidiabetici ad elevato rischio di ipoglicemia
(Livello della prova I, forza della raccomandazione A)

USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



Diabetologia (2022) 65:1925–1966



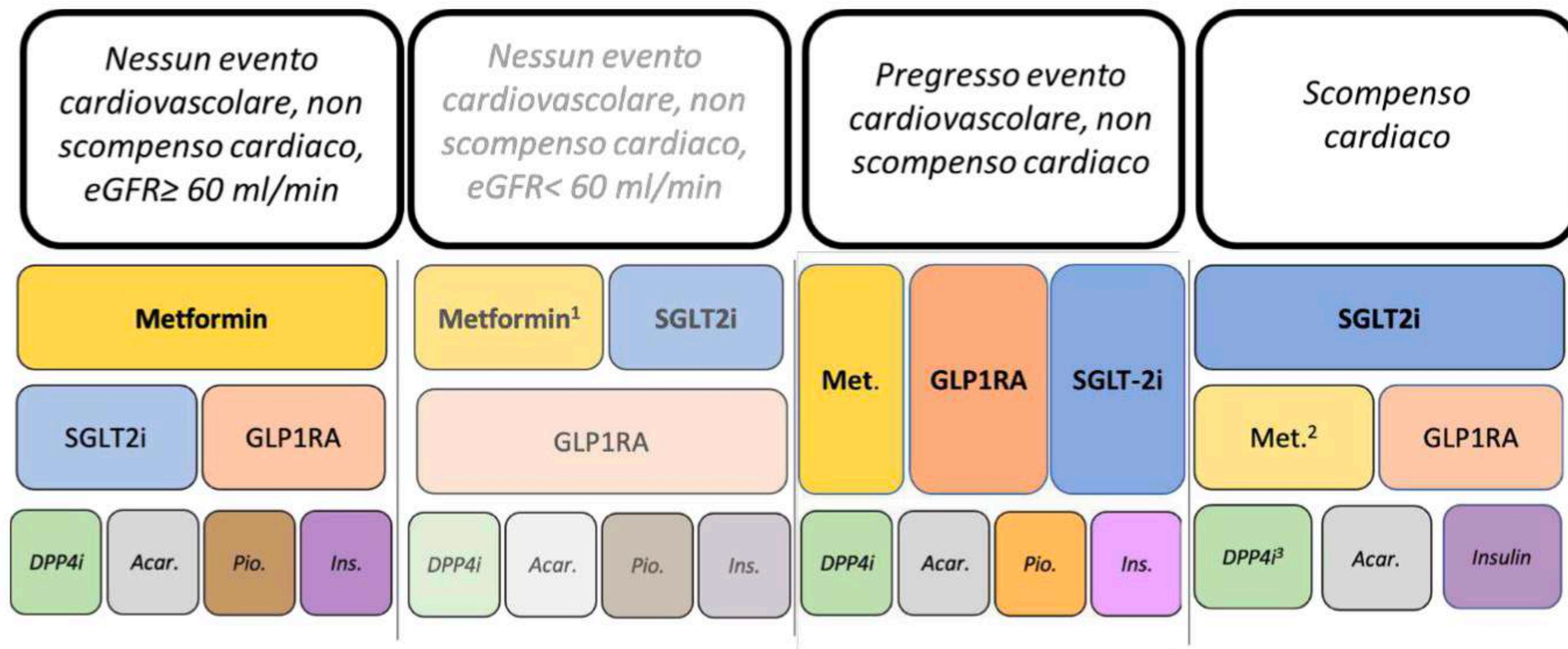
ACEi, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor; ACR, Albumin/Creatinine Ratio; ARB, Angiotensin Receptor Blocker; ASCVD, Atherosclerotic Cardiovascular Disease; CGM, Continuous Glucose Monitoring; CKD, Chronic Kidney Disease; CV, Cardiovascular; CVD, Cardiovascular Disease; CVOT, Cardiovascular Outcomes Trial; DPP-4i, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor; eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate; GLP-1 RA, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist; HF, Heart Failure; HFrEF, Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFpEF, Heart Failure with preserved Ejection Fraction; HHF, Hospitalisation for Heart Failure; MACE, Major Adverse Cardiovascular Events; MI, Myocardial Infarction; SDOH, Social Determinants of Health; SGLT2i, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor; T2D, Type 2 Diabetes; TZD, Thiazolidinedione.

* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin; † A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ^ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HHF and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; # For GLP-1 RA, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

Fig. 3 Use of glucose-lowering medications in the management of type 2 diabetes

TERAPIA FARMACOLOGICA

5. Terapia farmacologica



¹Se la metformina non è controindicata per ridotto eGFR.

²Se la metformina non è controindicata per ridotta funzione cardiaca.

³Eccetto saxagliptin che non è indicato in caso di scompenso cardiaco.

La raccomandazione sui pazienti con eGFR < 60ml/min è debole per carenza di studi clinici effettuati su questa popolazione

Si raccomanda la deprescrizione di sulfanilurre e glinidi

Tabella C. Potenziali rischi dei farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (modificato da *Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018* e aggiornato in base alle schede tecniche all'agosto 2021)

	Acarbosio	DPP4i	GLP1-RA	Insulina umana/analoghi dell' insulina	Metformina	Pioglitazone	SGLT2i	SU/repaglinide
Interazione con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	-	++
Ipoglicemie	-	-	-	++	-	-	-	+++
Aumento di peso	-	-	-	++	-	++	-	+
Disturbi gastrointestinali	+++	-	++	-	++	-	-	-
Pancreatiti acute	-	+	+/-	-	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	-	-	+++	+/- ^a	-
Deplezione di volume/disidratazione	-	-	+/-	-	-	-	+	-
Ritenzione idrica/edemi	-	-	-	-	-	++	-	-
Scompenso cardiaco	-	+/- ^b	-	-	-	++	-	+
Infezioni genito-urinarie	-	-	-	-	-	-	+	-
Chetoacidosi	-	-	-	-	-	-	+	-
Retinopatia diabetica	-	-	+/- ^c	-	-	+	-	-
Amputazioni arti inferiori	-	-	-	-	-	-	+/- ^a	-
Fascite necrotizzante del perineo	-	-	-	-	-	-	+	-

DPP4i=inibitori del DDP4; GLP1-RA=agonisti recettoriali del GLP1; SGLT2i=inibitori del SGLT2; SU=sulfaniluree;

^asegnalato per canagliflozin; ^bsegnalato per saxagliptin; ^csegnalato per semaglutide

[illegible]

Raccomandazioni

- Ai pazienti che non raggiungono i target glicemici con le modificazioni della dieta e dello stile di vita è indicato prescrivere la metformina come prima linea di terapia farmacologica.
(Livello della prova III, forza della raccomandazione A)
- La metformina è controindicata nei pazienti con malattia renale cronica al IV stadio (eGFR <30 ml/min), insufficienza cardiaca (classe III/IV NYHA), insufficienza respiratoria o epatica.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)
- Nei pazienti che presentano controindicazioni o che non tollerano la metformina, è indicato l'impiego in monoterapia (*prima linea di trattamento*) di un farmaco che non induce ipoglicemia, scegliendo fra acarbosio, agonista del recettore GLP-1, inibitore DPP-4, inibitore SGLT-2 e pioglitazone.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)
- In caso di mancato controllo metabolico con la monoterapia (*prima linea di trattamento*), a questa dovrà essere aggiunto un secondo farmaco non insulinico (*seconda linea di trattamento*) ed eventualmente un terzo e un quarto farmaco (*terza e quarta linea di trattamento*) scelto fra quelli che non causano ipoglicemia e in funzione del quadro clinico (fenotipo glicemico, comorbidità, terapie concomitanti con possibili interazioni indesiderate).
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)
- Per la loro efficacia, l'elevata tollerabilità, la semplicità d'uso, il profilo di sicurezza cardiovascolare e l'ampio numero di studi clinici randomizzati in popolazioni anziane, gli inibitori della DPP-4 rappresentano una opzione terapeutica da preferire a sulfoniluree e repaglinide nei pazienti anziani non adeguatamente controllati con la sola metformina o con intolleranza o controindicazioni alla metformina.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- Occorre cautela nell'uso di inibitori SGLT-2 nei pazienti di età superiore a 75 anni a rischio di deplezione di volume.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)
- In caso di rischio di frattura ossea o di scompenso cardiaco non dovrebbe essere usato il pioglitazone.
(Livello della prova I, forza della raccomandazione A)
- Tra i farmaci non insulinici, gli agonisti del recettore di GLP-1 sono quelli più efficaci in termini di riduzione del livello di HbA1c nei soggetti anziani.
(Livello della prova I, forza della raccomandazione A)
- Nei vecchi (età superiore a 75 anni) l'esperienza d'uso degli agonisti del recettore di GLP-1 è ancora limitata e tali farmaci dovrebbero essere usati con cautela e sospesi in caso di rilevanti disturbi gastrointestinali che potrebbero causare deplezione di volume. In ogni caso questi farmaci vanno sospesi in caso di filtrato glomerulare inferiore a 30 ml/min.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)

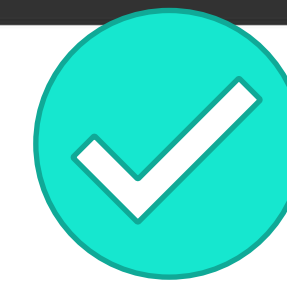
METFORMINA

ANALOGO GLP1
GLIFLOZINE

INCRETINE

OVER 75 ENNI

Spazio terapeutico



VFG	METFORMINA
> 60 ml/min	Dosaggio massimo 2.550 mg/die Non controindicazioni renali per metformina Monitorare funzionalità renale annualmente
45 ÷ 60 ml/min	Dosaggio massimo 2.000 mg/die Continuare l'uso se la funzione renale è stabile Controllo della funzionalità renale ogni 3-6 mesi
30 ÷ 45 ml/min	Dosaggio massimo 1.000 mg/die Non iniziare terapia con metformina a questo stadio Il farmaco può essere continuato se VFG stabile Controllare molto frequentemente la funzione renale (ogni 3mesi)
< 30 m/min	Interrompere metformina

Sospendere 48 ore prima di mdc, interventi chirurgici/ortopedici e riprendere dopo 48 h

UKPDS, follow-up UKPDS
Formulazioni a lento rilascio unidie,
Vitamina B12

	METFORMINA
BENEFICI	
Iperglicemia a digiuno	MODERATO
Iperglicemia post-prandiale	LIEVE
NAFLD/NASH	MODERATO
RISCHI	
Ipoglicemia	NEUTRO
Effetti GI	MODERATO
Rischio uso in IRC	SEVERO
Rischio uso in insuff. Epatica	SEVERO
Acidosi lattica	SEVERO
Edema/SCC	NEUTRO/CAUTELA IN SCC
Aumento di peso	BENEFICIO
Fratture	NEUTRO
Interazioni farmacologiche	NEUTRO

ACARBOSIO

Spazio terapeutico 

- Azione a livello dell'intestino prossimale
- Riduce mediante blocco dell'alfa-glucosidasi, la digestione dei polisaccaridi
- Riduce prevalentemente l'iperglicemia post-prandiale
- Frequenti effetti collaterali gastrointestinali

Indicazione

- → da soli per la modesta iperglicemia post-prandiale
- → in associazione con gli altri (attenzione con metformina per ulteriore rischio effetti collaterali gastrointestinali) per casi più complessi.

Stop-Niddm

		ACARBOSIO
BENEFICI		
Iperglicemia a digiuno		NEUTRO
Iperglicemia post-prandiale		MODERATO
NAFLD/NASH		NEUTRO
RISCHI		
Ipoglicemia		NEUTRO
Effetti GI		MODERATO
Rischio uso in IRC		NEUTRO
Rischio uso in insuff. epatica		NEUTRO
Acidosi lattica		NEUTRO
Edema/SCC		NEUTRO
Aumento di peso		NEUTRO
Fratture		NEUTRO
Interazioni farmacologiche		NEUTRO

Spazio terapeutico 

Tiazolidinedioni → glitazonici pioglitazone

- Farmaci con scarsa azione ipoglicemizzante in acuto
- Ritenzione idrica
- Costo elevato
- Indicati in associazione alla metformina
- Probabilmente il loro vero ruolo è nella prevenzione della comparsa di diabete mellito (passaggio dalle fasi prediabete → diabete)

Adopt, DREAM, PROactive, Iris
Pioglitazone in associazione con alogliptin
NASH, NAFLD, cerebrovascolare

	GLITAZONE
BENEFICI	
Iperglicemia a digiuno	MODERATO
Iperglicemia post-prandiale	MODERATO
NAFLD/NASH	MODERATO
RISCHI	
Ipoglicemia	NEUTRO
Effetti GI	NEUTRO
Rischio uso in IRC	LIEVE
Rischio uso in insuff. epatica	MODERATO
Acidosi lattica	NEUTRO
Edema/SCC	MODERATO
Aumento di peso	MODERATO
Fratture	MODERATO
Interazioni farmacologiche	NEUTRO

Spazio terapeutico

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte a favore dell'intervento, con qualità delle prove moderata.

Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari. SGLT-2i e GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

Motivazione della raccomandazione

Molti studi clinici randomizzati sostengono l'uso di metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci preferenziali nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2, per la loro efficacia nella riduzione della HbA1c, il basso rischio di ipoglicemia e la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi (sulfaniluree e repaglinide) hanno minore efficacia a lungo termine, con rischio di ipoglicemia e mortalità maggiori delle altre classi e pertanto non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2. La qualità delle evidenze è moderata. Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci che hanno effetti clinicamente simili.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Questa raccomandazione offre più di una opzione possibile nella scelta del farmaco di seconda o terza scelta. La scelta tra queste opzioni dipende dalle caratteristiche del paziente, quali l'età, la presenza di insufficienza renale, altre comorbidità o complicanze diabetiche, peso corporeo, durata del diabete, grado di iperglicemia, ecc.

Considerazioni sull'implementazione

Le sulfaniluree non dovrebbero essere aggiunte a una terapia esistente e progressivamente deprescritte o sostituite con altri farmaci indipendentemente dal controllo glicemico. La comunità medica dovrebbe essere messa a conoscenza dei contenuti di questa raccomandazione (mediante programmi di educazione continua in medicina) in modo da uniformare la terapia del diabete di tipo 2 in linea con le attuali evidenze scientifiche.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa linea guida può essere fatto mediante la consultazione di database già esistenti^{11,12}.

Priorità di ricerca

Nessuna.

	GLINIDE	SULFONILUREA(SU)
BENEFICI		
Iperglicemia a digiuno	LIEVE	MODERATO
Iperglicemia post-prandiale	MODERATO	MODERATO
NAFLD/NASH	NEUTRO	NEUTRO
RISCHI		
Ipoglicemia	LIEVE/MODERATO	MODERATO
Effetti GI	NEUTRO	NEUTRO
Rischio uso in IRC	NEUTRO	MODERATO
Rischio uso in insuff. epatica	MODERATO	MODERATO
Acidosi lattica	NEUTRO	NEUTRO
Edema/SCC	NEUTRO	NEUTRO
Aumento di peso	LIEVE	LIEVE
Fratture	NEUTRO	NEUTRO
Interazioni farmacologiche	MODERATO	MODERATO

- A causa del rischio di ipoglicemia e di molteplici osservazioni in merito ad un aumentato rischio cardiovascolare, gli agonisti dei recettori delle sulfoniluree (sulfoniluree o repaglinide) non devono essere usati nella terapia del diabete dell'anziano a meno che non siano l'unica opzione possibile per controindicazione o non tollerabilità dei farmaci delle altre classi. Tra le sulfoniluree la molecola di scelta dovrebbe essere la gliclazide in quanto ha un più basso rischio di ipoglicemia e non è associata ad aumento del rischio cardiovascolare come le altre molecole della classe.

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

- In caso di pregresso evento cardiovascolare, nella terapia dell'iperglicemia deve essere presente un farmaco con documentati benefici cardiovascolari quali empagliflozin, liraglutide o pioglitazone, salvo sua controindicazione o non indicazione oppure mancata tollerabilità.

(Livello della prova II, forza della raccomandazione A)

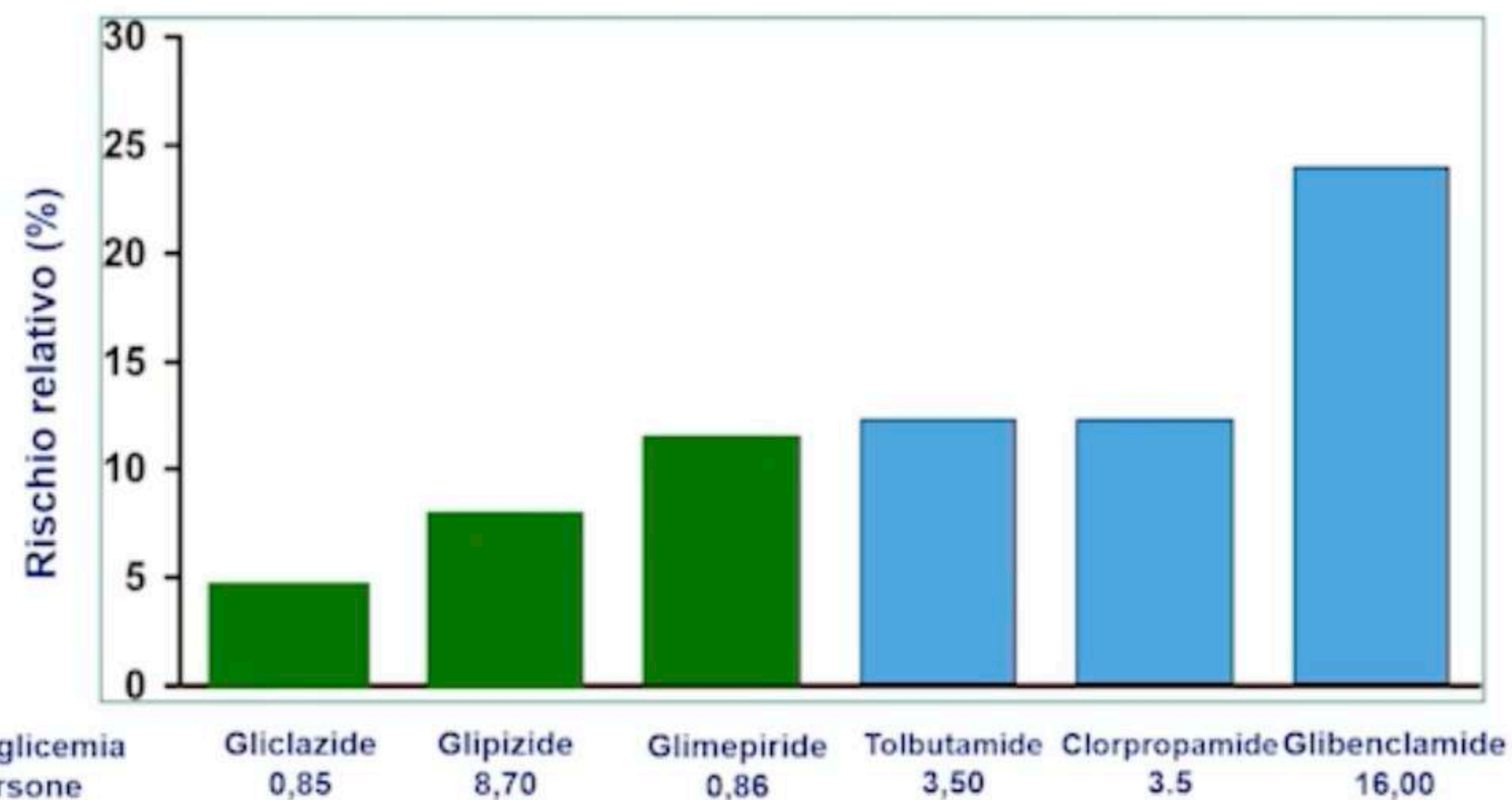
- Tutti i benefici e i potenziali rischi delle varie opzioni terapeutiche e la eventuale non rimborsabilità delle stesse dovrebbero essere attentamente discussi con il paziente.

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)



IL DIABETE NELL'ANZIANO

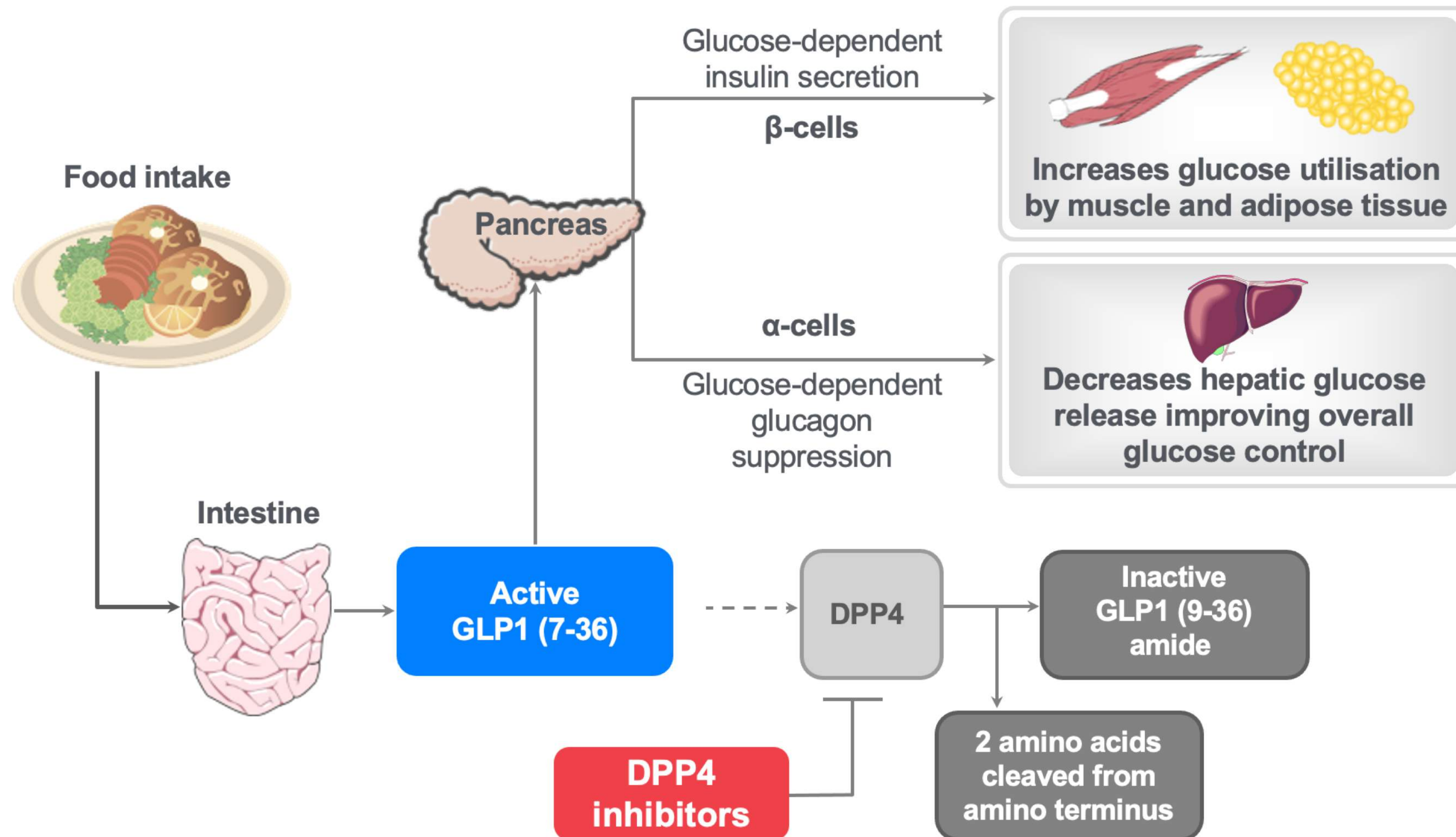
Il rischio di ipoglicemia con le diverse SU



Grave ipoglicemia
n/1000 persone
anno $\neq$ <50 mg/dl

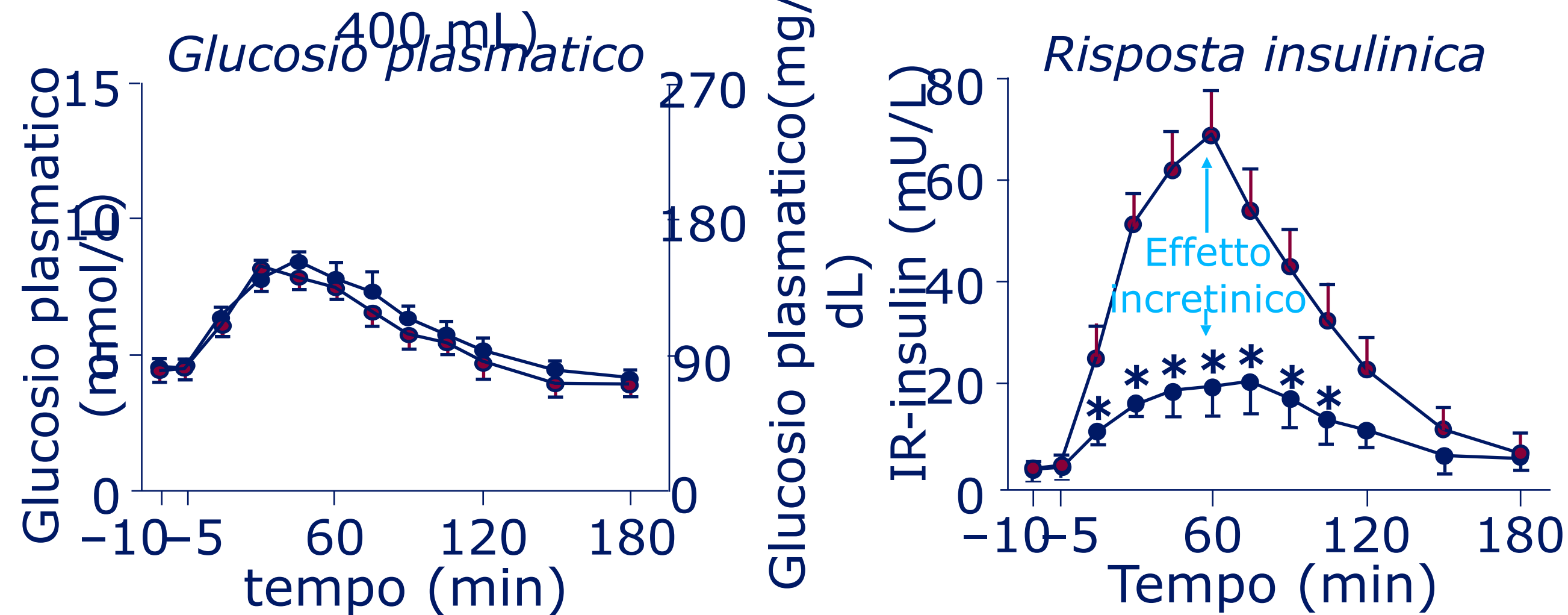
Tayek J. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:1128-1130

Meccanismo d'azione



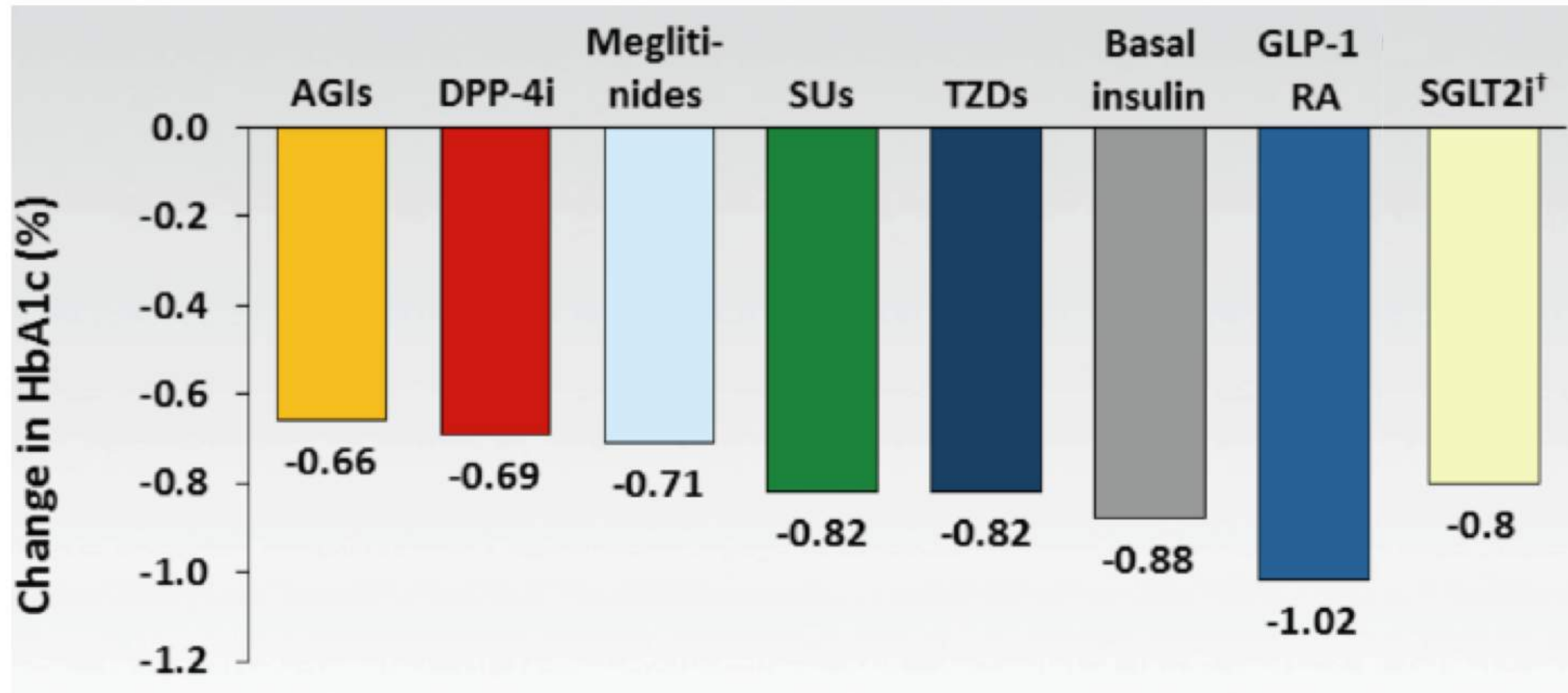
L'effetto incretinico (Intestine Secretion Insulin)

- Carico orale di glucosio (50 g/400 mL)
- Infusione isoglicemica di glucosio



- La risposta insulinica è maggiore dopo carico orale di glucosio che dopo glucosio ev, nonostante vengano raggiunte concentrazioni plasmatiche di glucosio simili

Efficacia ipoglicemizzante



Principi attivi

ALOGLIPTIN



LINAGLIPTIN



SAXAGLIPTIN



SITAGLIPTIN



VILDAGLIPTIN



IL DIABETE NELL'ANZIANO

DPP4i: Dosaggi nella I.R.C.

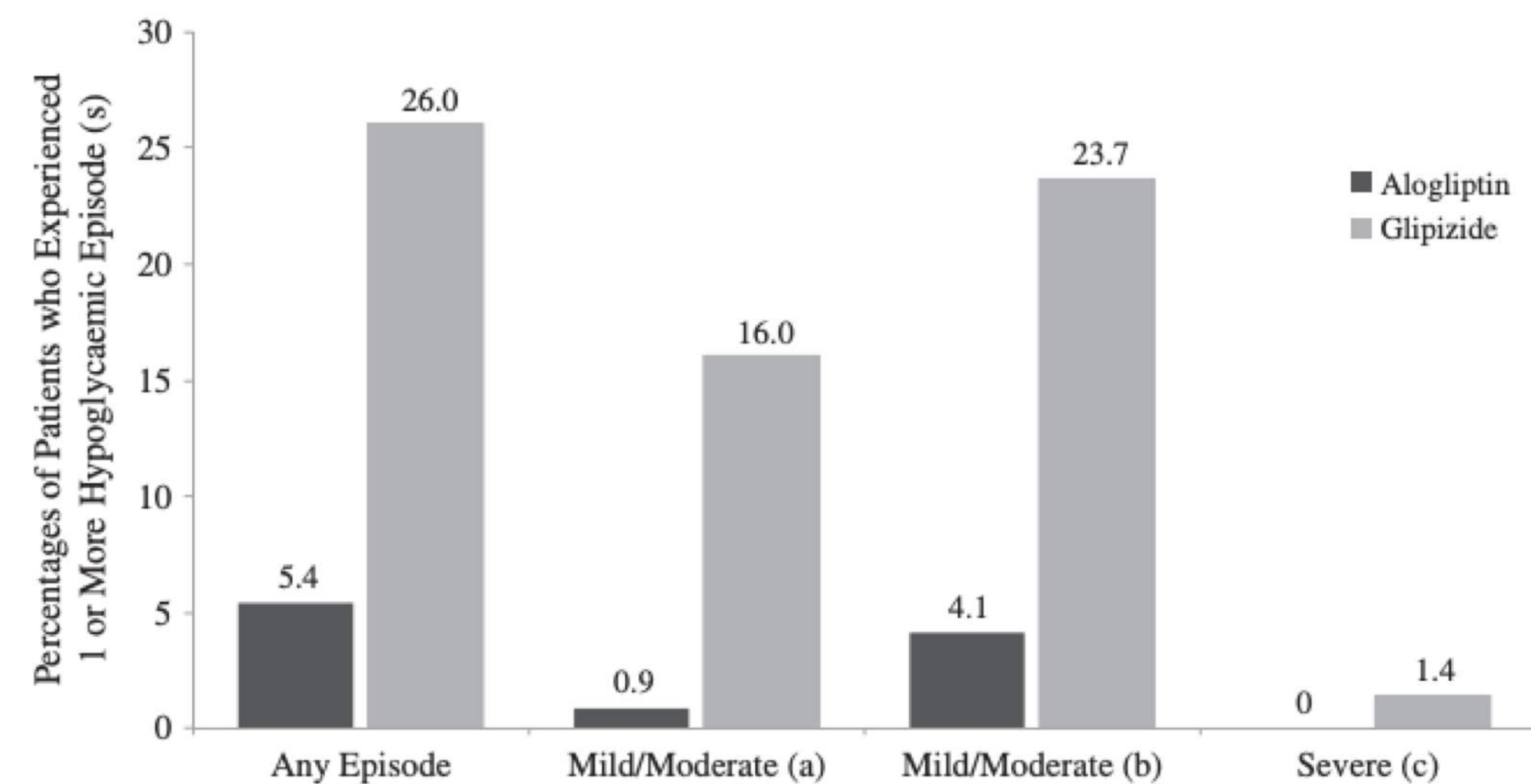
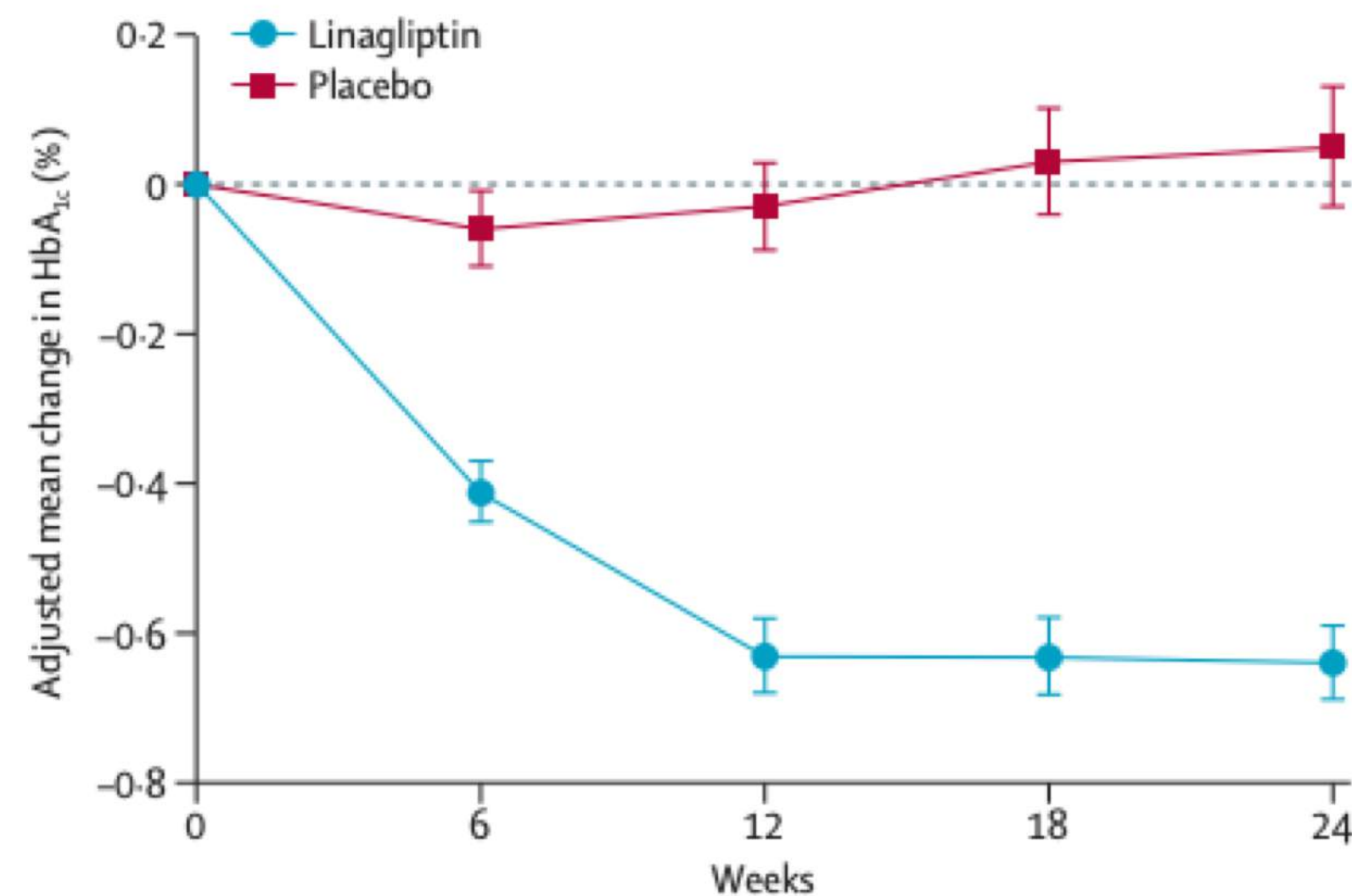
	GFR >45ml/min	45 ÷ 30 ml/min	< 30 ml/min	Dialisi
SAXAGLIPTIN	5 mg	2,5 mg	2,5 mg	50 mg
VILDAGLIPTIN	100 mg	50 mg	50 mg	25 mg
SITAGLIPTIN	100 mg	50 mg	25 mg	6,25 mg
ALOGLIPTIN	25 mg	12,5 mg	6,25 mg	
LINAGLIPTIN	5 mg			
		Dosaggio immodificato		



Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018

DPP4-i nei pazienti anziani

Esistono in letteratura molte evidenze sull'efficacia e tollerabilità dei DPP4-i nel paziente anziano.



- Tuttavia, i dati sulla sicurezza si basano principalmente su risultati a breve termine. Evidenze di benefici a lungo termine sono più limitate e abbastanza incoerenti.
- La maggior parte degli studi non fornisce alcuna informazione circa il livello di fragilità e lo stato cognitivo dei partecipanti.

1. Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetics

2. Rosenstock et al. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. Diabetes Obes Metab. 2013;15 :906-14. 47.

DPP4-i nei pazienti anziani

SID-AMD: Standard italiani per la cura del diabete mellito

- In caso di pregresso evento CV, nella terapia dell'iperglicemia deve essere presente un farmaco con documentati benefici cardiovascolari salvo sua controindicazione o non indicazione oppure mancata tollerabilità.
- Per la loro efficacia, l'elevata tollerabilità, la semplicità d'uso, il profilo di sicurezza CV e l'ampio numero di studi clinici randomizzati in popolazioni anziane, i DPP4-i rappresentano una opzione terapeutica da preferire a sulfoniluree e repaglinide nei pazienti anziani non adeguatamente compensati con sola metformina o con intolleranza o controindicazioni a metformina.



OBIETTIVI DI CURA E TERAPIA DEL DIABETICO ANZIANO

Incretine

Farmaci Diabetologici

Inibitori orali della DPP-4

- Pochi effetti collaterali e sicuri per gli anziani
- Riducono la glicemia postprandiale , senza provocare ipoglicemia
- Neutri sul peso corporeo
- Maggiore efficacia nei pazienti anziani
 - Dove sono maggiormente espressi il deficit secretivo di insulina e iper glucagonemia
- Non aumentano il rischio di eventi avversi cardiovascolari
- Possibili effetti benefici sull'assetto lipidico, sul rischio cardiovascolare e sulla incidenza di fratture.

Karagiannis T, P Achos P , Paletas k, et al.. BMJ 2012;344

Manomi M, Cremasco F, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Diabetes Metab Res Rev 2011, 27:362-372

Davies MJ, D ' Alessio DA, Fradkin J, et al. Diabetes Care 2018;41:2669 – 2701

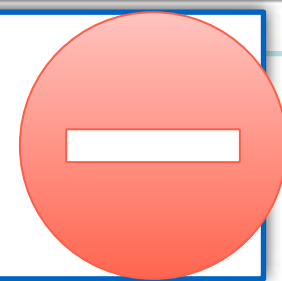
Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. N Engl J Med 2015;373:232 – 242

Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, et al.; Diabetes Care 2015;38:1145 – 1153

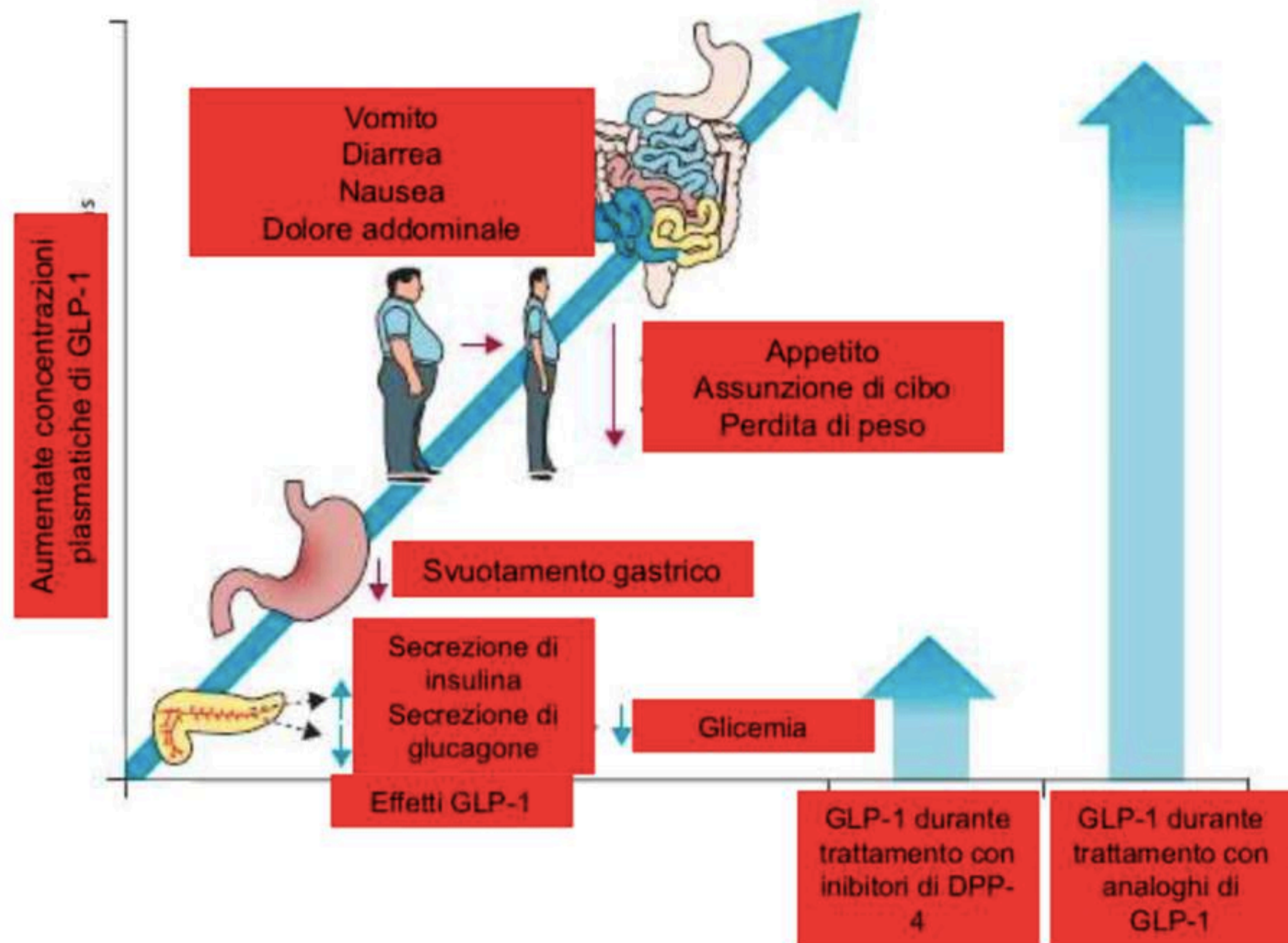
White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; N Engl J Med 2013;369:1327 – 1335



Spazio terapeutico

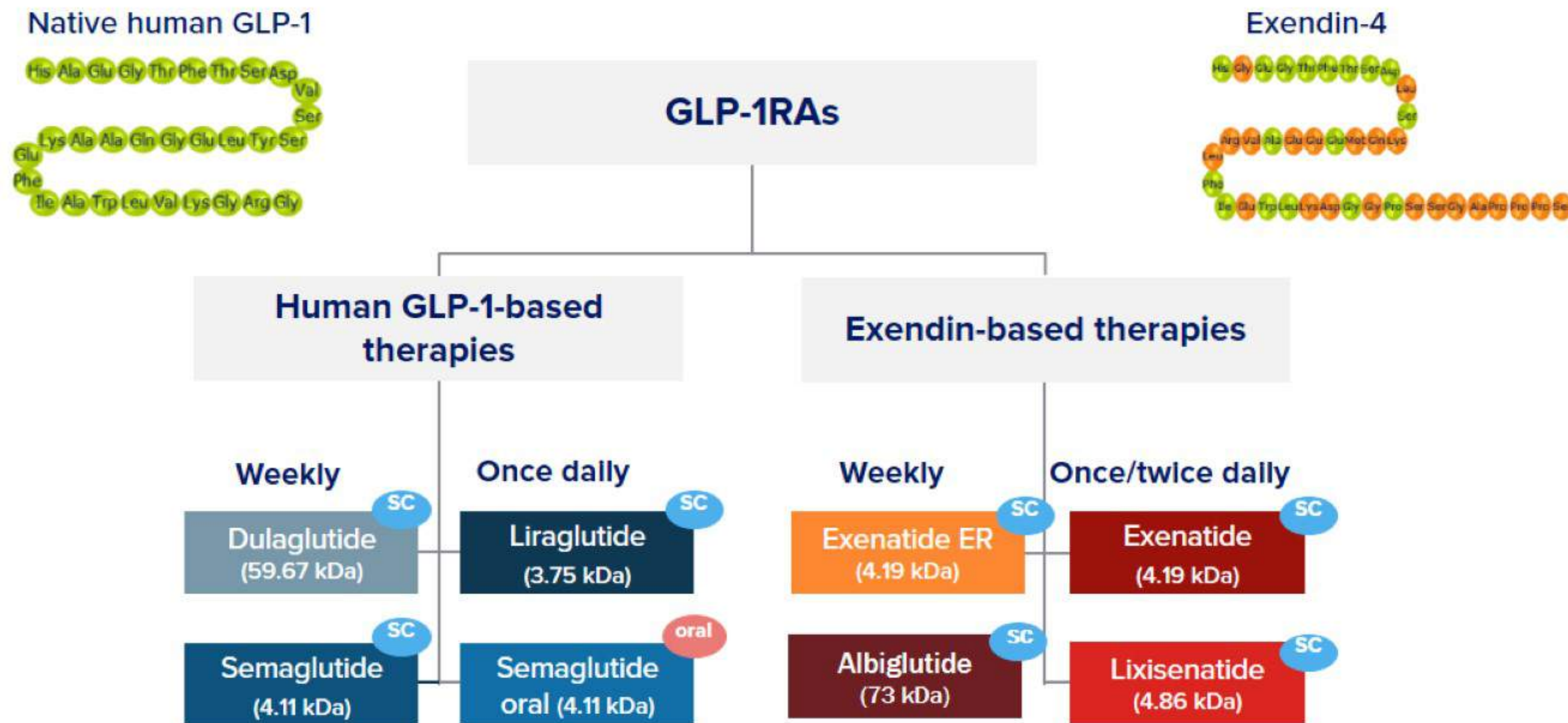


ANALOGHI GLP-1



Madsbad S. Lancet 2009; 373:438-439

GLP-1RAs Vary In Molecular Structure and Size



GLP-1 receptor agonists

GLP-1 receptor agonist/ basal insulin fixed-dose combinations

Pen devices
for injection

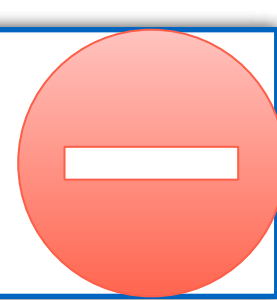


Drug name:

Pen for single or multiple use?	multiple	multiple	multiple	single	single	single	single	multiple	multiple	multiple
Pen for pre-determined single dose/variable dosing	single	single	variable (0.6, 1.2, or 1.8 mg)	single	single	single	single	single	variable, for titration	variable, for titration
Pen devices available (maximum dose)	5 or 10 µg	10 or 20 µg	1.8 mg	2 mg	2 mg	0.75 or 1.5 mg	30 or 50 mg	0.25, 0.5 or 1.0 mg	Up to 1.8 mg (plus insulin <i>degludec</i> up to 50 IU)	Up to 20 µg (plus insulin <i>glargine</i> up to 60 IU)
Resuspension before injection necessary?	no	no	no	yes	No, but thorough mixing	no	yes	no	no	no

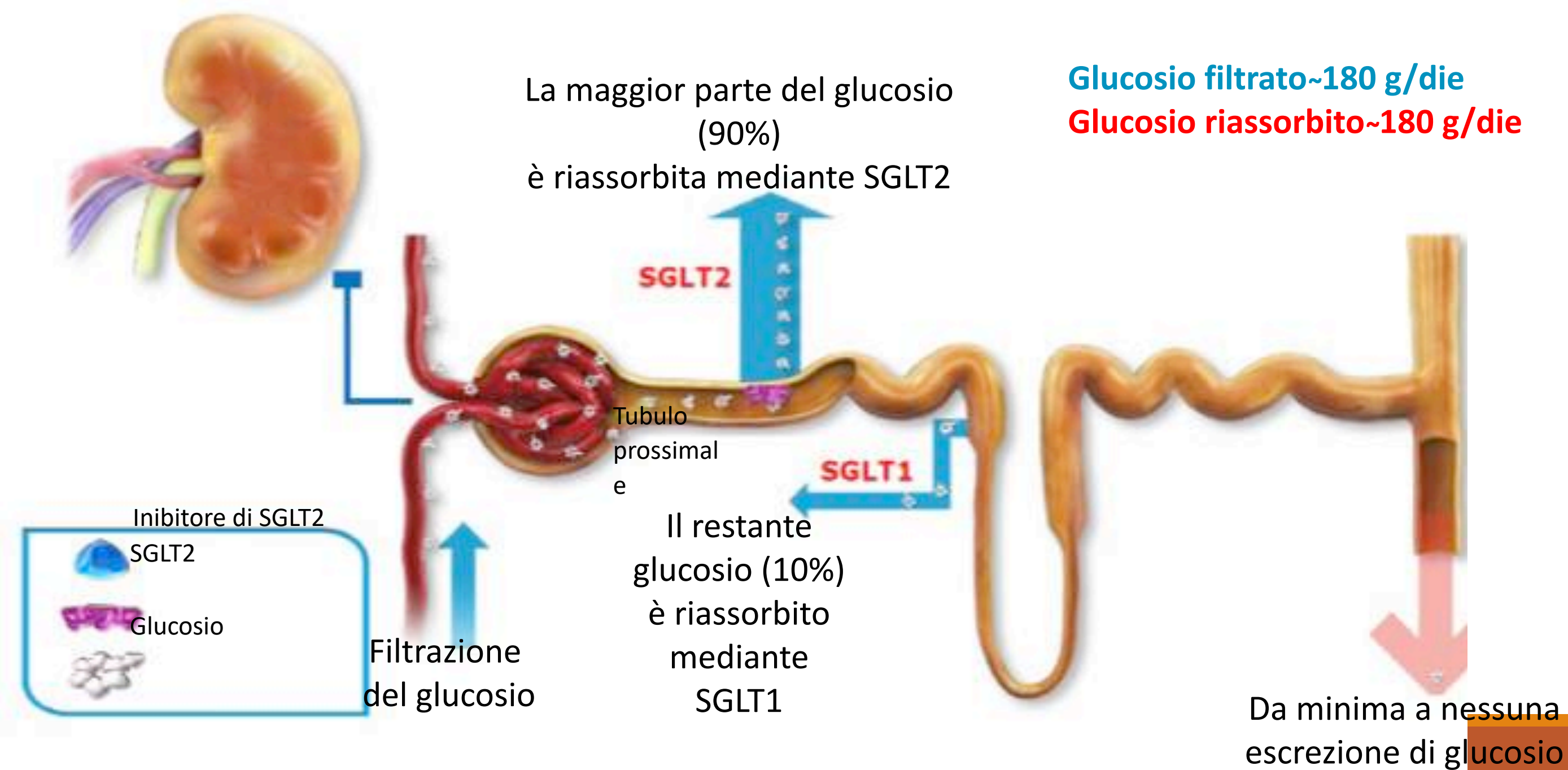


Spazio terapeutico



INIBITORI SGLT2 - GLIFLOZINE

Nei soggetti sani, la quantità di glucosio riassorbito nel rene attraverso i trasportatori SGLT1 (*sodium glucose cotransporter 1*) e SGLT2 (*sodium glucose cotransporter 2*) è uguale alla quantità di glucosio filtrata dai glomeruli. Il riassorbimento del glucosio da parte dei tubuli prossimali aumenta linearmente con il crescere delle concentrazioni di glucosio, fino a una soglia teorica di ~180 mg/dl. Nei **soggetti diabetici**, sia T1DM sia T2DM, la **soglia renale del glucosio (TmG) è aumentata** del 20-40%.



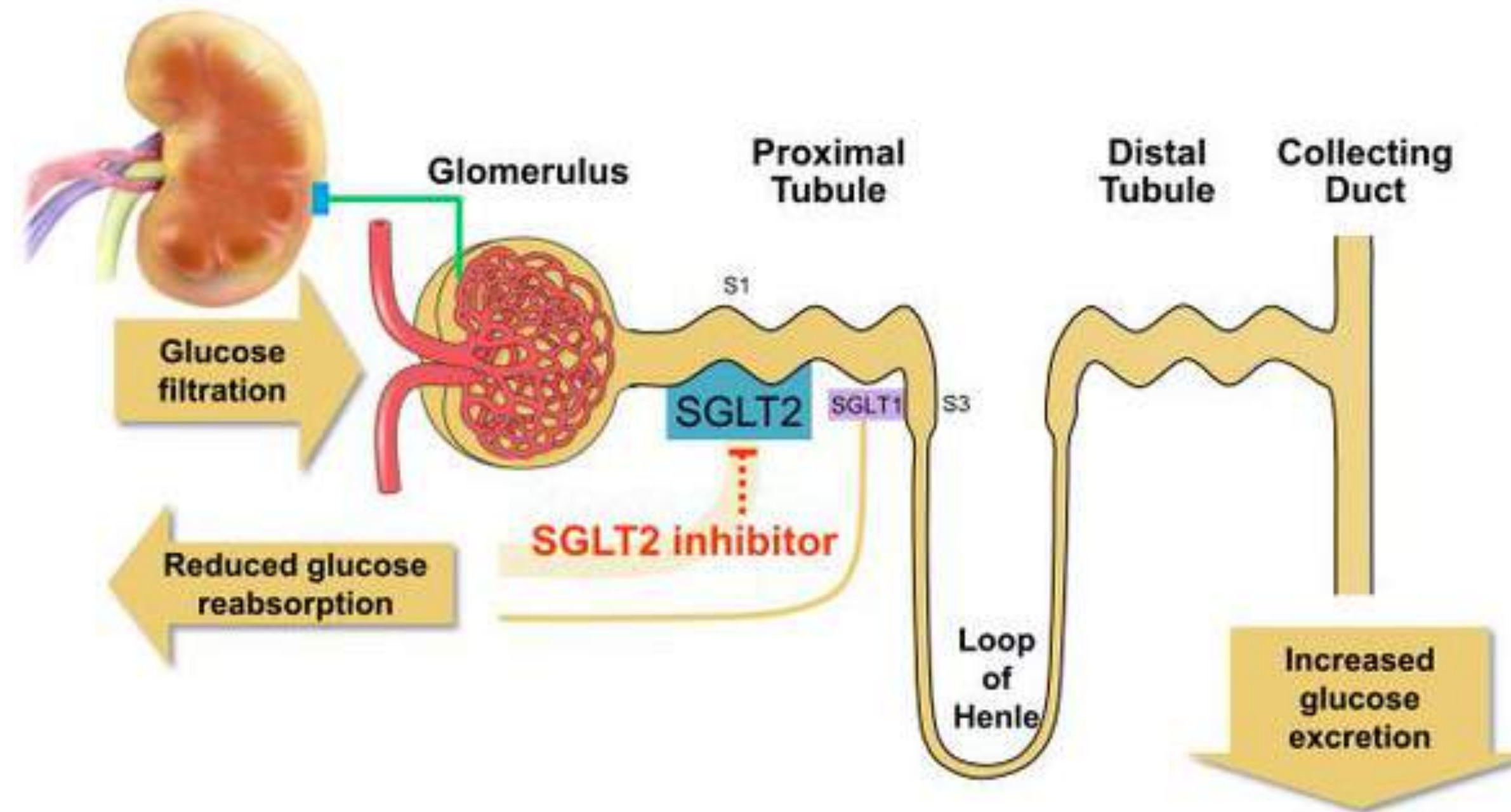
Gliflozine o inibitori sGLT2

Empagliflozin (Jardiance)

Canagliflozin (Invokana)

Dapagliflozin (Forxiga)

Ertugliflozin (Steglatro)



1.1 SPECIALITA' MEDICINALI IN COMMERCIO

A10BD07	sitagliptin + metformina	EFFICIB JANUMET VELMETIA	compresse 850/50mg, 1000/50mg
A10BD08	vildagliptin + metformina	EUCREAS	compresse 50/850 e 50/1000
A10BD09	alogliptin + pioglitazone	INCRESYNC	compresse 25/30, 25/45, 12,5/30, 12,5/45
A10BD10	saxagliptin + metformina	KOMBOGLYZE	compresse 2,5/850 e 2,5/1000
A10BD11	linagliptin + metformina	JENTADUETO	compresse 50/1000, 50/850
A10BD13	alogliptin + metformina	VIPDOMET	compresse 12,5/850, 12,5/1000
A10BD16	canaglifozin + metformina	<u>VOKANAMET</u>	compresse 50/850, 50/1000, 150/850, 150/1000
A10BD15	dapaglifozin + metformina	<u>XIGDUO</u>	compresse 5/850, 5/1000
A10BD20	empaglifozin + metformina	<u>SYNJARDY</u>	compresse 5/850, 5/1000, 12.5/850, 12.5/1000
A10BH01	sitagliptin fosfato monoidrato	JANUVIA TESAVEL XELEVIA	compresse 100mg, 50mg, 25mg
A10BH02	vildagliptin	GALVUS	compresse 50 mg
A10BH03	saxagliptin	ONGLYZA	compresse 5 mg - 2,5 mg
A10BH04	alogliptin	VIPIDIA	compresse 25 mg, 12,5 mg, 6,25 mg
A10BH05	linagliptin	TRAJENTA	compresse 5 mg
A10BX04	exenatide	<u>BYETTA</u> <u>BYDUREON</u>	fiala 5 mg / 10 mg fiala/penna
A10BX07	liraglutide	<u>VICTOZA</u>	fiala 6 mg
A10BX10	lixisenatide	<u>LYXUMIA</u>	fiala 10- 20 mcg
A10BX09	dapaglifozin	<u>FORXIGA</u>	compresse 10 mg
A10BX11	canaglifozin	<u>INVOKANA</u>	compresse 100mg, 300mg
A10BX12	empaglifozin	<u>JARDIANCE</u>	compresse 10mg, 25mg
A10BX13	albiglutide	<u>EPERZAN</u>	fiala 30mg, 50 mg
A10BX14	dulaglutide	<u>TRULICITY</u>	penne 0,75, 1,5 MG

ATTENZIONE: L'ALBIGLUTIDE NON è PRESCRIVIBILE NELLA REGIONE SICILIA IN QUANTO NON IMMESSO IN PTORS

Steglatro 5 mg ertugliflozin
Segluromet 2.5/1000 ertugliflozin/metformina
Steglujan 5/100, 15/100

Qtern 5/10 mg saxagliptin/dapagliflozin
Glyxamby 10/5 empagliflozin/linagliptin

Ozempic 0.25, 0,5,1 mg semaglutide fl s.c/w
Rybelsus 3, 7, 14 mg per os

Xultophy 100/3,6 (degludec/liraglutide) fl s.c
Suliqua 100/50, 100/33 (glargine/lixisenatide)

Sick Day Rules for Patients With Diabetes

Stop medications that can cause dehydration or rapid decline in kidney function during illness or before surgery

S	SGLT2 inhibitors
A	ACE inhibitors
D	Diuretics
M	Metformin
A	ARBs
N	NSAIDs



Restart after 24 to 48 h,
once able to eat and drink

WARNING!!!!!!!!

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; DKA, diabetic ketoacidosis; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Down S. Diabetes Prim Care. 2020;22:23-38.



Spazio terapeutico

Terapia insulinica

Raccomandazioni

- In alcuni pazienti anziani, soprattutto con lunga storia di diabete, la carenza di insulina endogena, anche stimolata da secretagoghi, rende indispensabile l'inizio di una terapia insulinica.
(Livello di prova I, forza della raccomandazione A)
- La prima insulina da prescrivere è un analogo basale.
(Livello di prova I, forza della raccomandazione A)
La scelta fra i diversi analoghi basali deve essere adattata alle specifiche esigenze cliniche e sociali del singolo paziente.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione C)
- L'inizio di una terapia insulinica deve essere accompagnata da un adattamento della concomitante terapia non insulinica per il diabete, possibilmente sospendendo sulfoniluree e glinidi.
(Livello di prova II, forza della raccomandazione B)
- L'obiettivo glicemico deve essere adattato al singolo paziente, cercando di limitare episodi di ipoglicemia anche non grave ed iperglicemie gravi.
(Livello di prova I, forza della raccomandazione A)
- In alcuni pazienti può rendersi indispensabile l'avvio di uno schema insulinico di tipo basal-bolus.
(Livello di prova I, forza della raccomandazione A)

TERAPIA INSULINICA SC

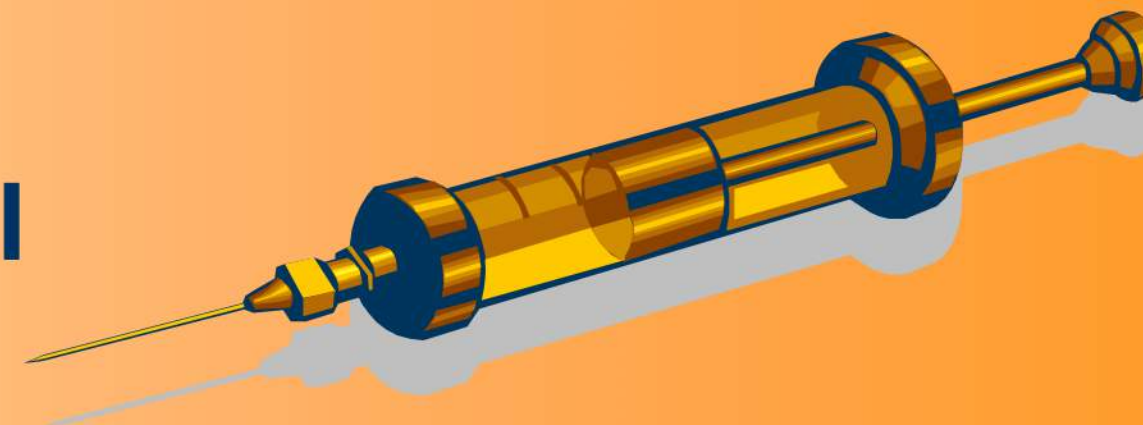
Tabella 1 Azioni terapeutiche preliminari alla prescrizione di una terapia insulinica

1.	Verifica (almeno annuale) delle capacità di apprendimento, memoria, motorie e visive del paziente
2.	Eventuale verifica (almeno annuale) dell'apprendimento e della continuità assistenziale dei care-givers (parenti, badanti, altro)
3.	<u>Educazione al corretto utilizzo del sistema iniettivo</u>
4.	Educazione al corretto utilizzo del sistema di monitoraggio della glicemia
5.	Educazione per la prevenzione dell'ipoglicemia
6.	Prescrizione nutrizionale personalizzata (con eventuale counting carboidrati)
7.	Eventuale educazione all'autotitolazione
8.	Prescrizione della terapia insulinica

TERAPIA INSULINICA

Il trattamento insulinico deve essere iniziato quando la terapia orale non è più in grado di controllare sufficientemente gli obiettivi glicemici prefissati (secondary failure), in presenza di diabete non controllato e/o segni catabolici e/o sintomi e/o particolari patologie intercorrenti (IM, CHF, sepsi, interventi chirurgici, IRC, insufficienza epatica, ecc.).

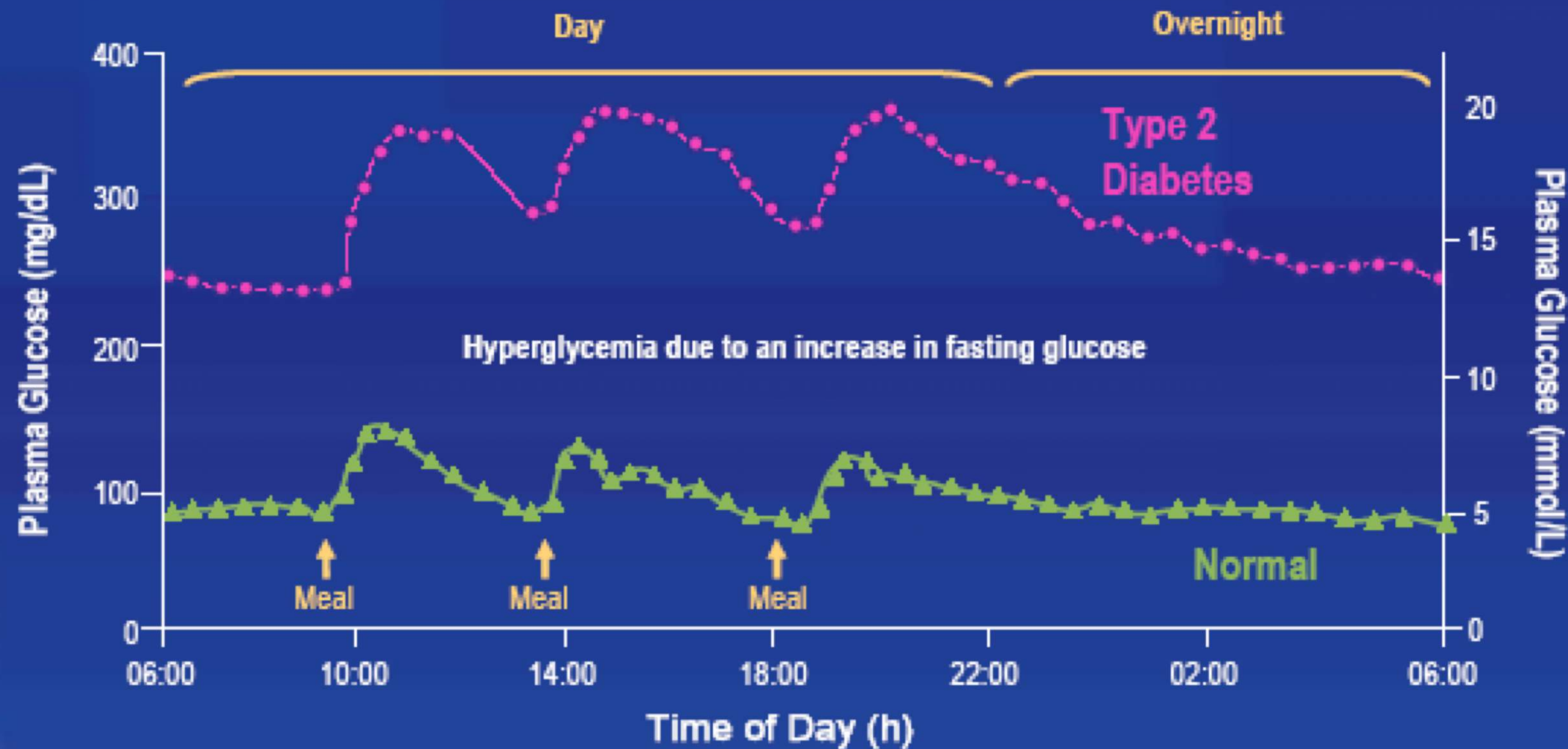
1. **HbA1c > 10%**
2. **Ripetuti FBG > 250 mg/dl**
3. **Glicemie nella giornata > 300 mg/dl**
4. **Chetonuria**
5. **Poliuria, polidipsia e calo ponderale**



A Constant Supply of Basal Insulin Is Essential to Improve Overall Glycemic Control¹

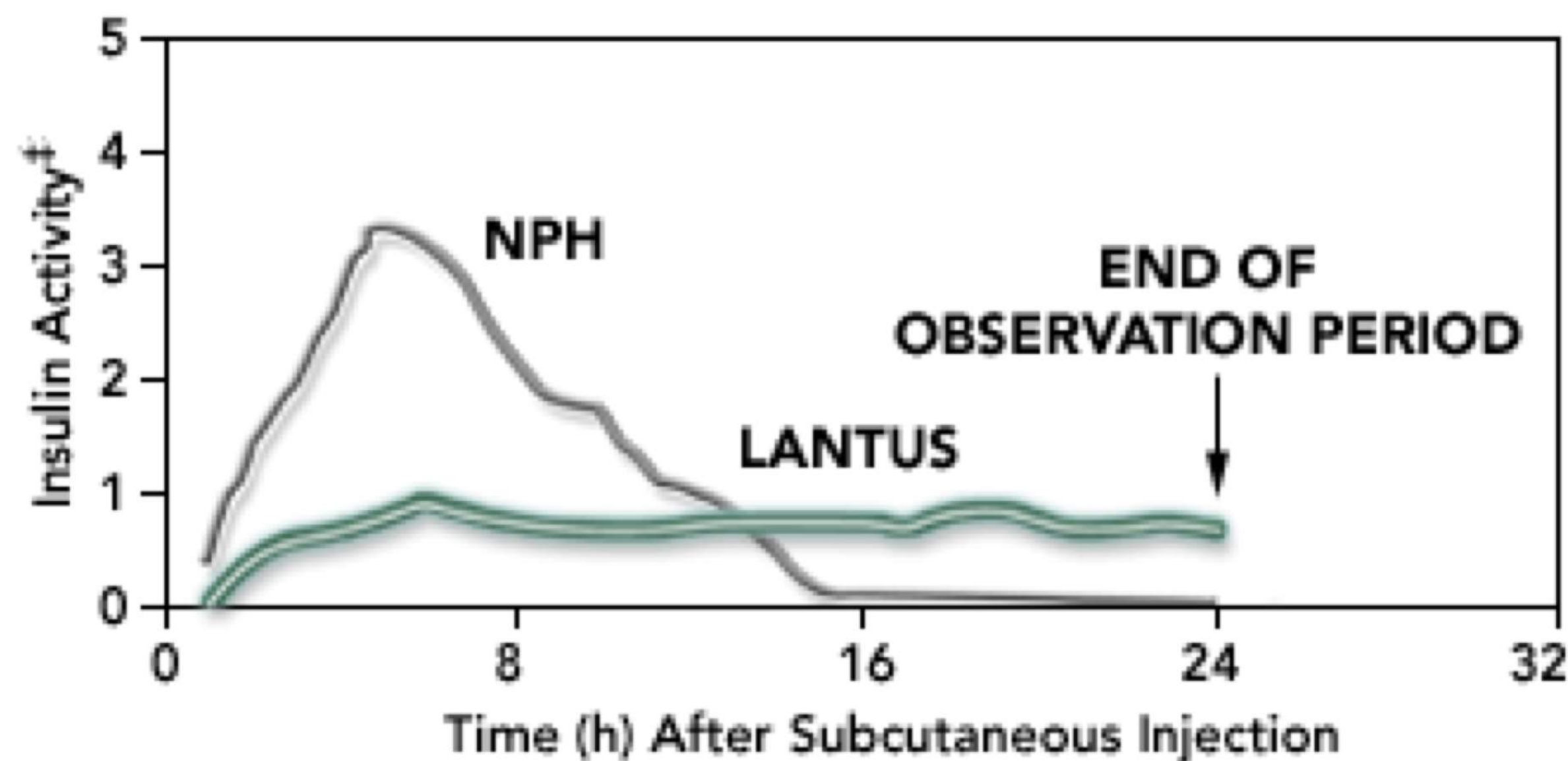
A1C levels are derived from both fasting and postmeal glucose²

Theoretical Simulation of Diurnal Blood Glucose Profile



Graph adapted from Polonsky KS et al. *N Engl J Med*. 1988;318:1231-1239.

LANTUS provided sustained activity over 24 hours^{1*†}



*In a double-blind, randomized, crossover euglycemic clamp study involving 20 patients with type 1 diabetes.²

†Between patient variability (CV, coefficient of variation); insulin glargine, 84% and NPH, 78%.¹

‡Glucose utilization rate in mg/kg/min, determined as the amount of glucose infused to maintain constant plasma glucose levels (hourly mean values); indicative of insulin activity.¹

Schema “basal-bolus”

- In caso di scarso controllo glicometabolico, è necessario passare ad una terapia più intensiva, rappresentata dallo schema basal-bolus, cioè un bolo ai tre pasti di insulina rapida con l'aggiunta di una dose di insulina ad azione lenta (analogo basale) al momento di coricarsi.
- Le scelte attuali prevedono impiego ai pasti di analoghi rapidi di ultima generazione, che hanno il vantaggio di avere una disponibilità immediata che mima da vicino la risposta al picco insulinico fisiologico del pasto;
- sono somministrabili prima, durante, e subito dopo i pasti. Questa flessibilità è particolarmente utile nei pazienti della casa di riposo, la cui alimentazione talvolta è soggetta ad ampia variabilità (ad esempio per eventi acuti in atto, per disturbi comportamentali, per episodi di vomito, ecc)

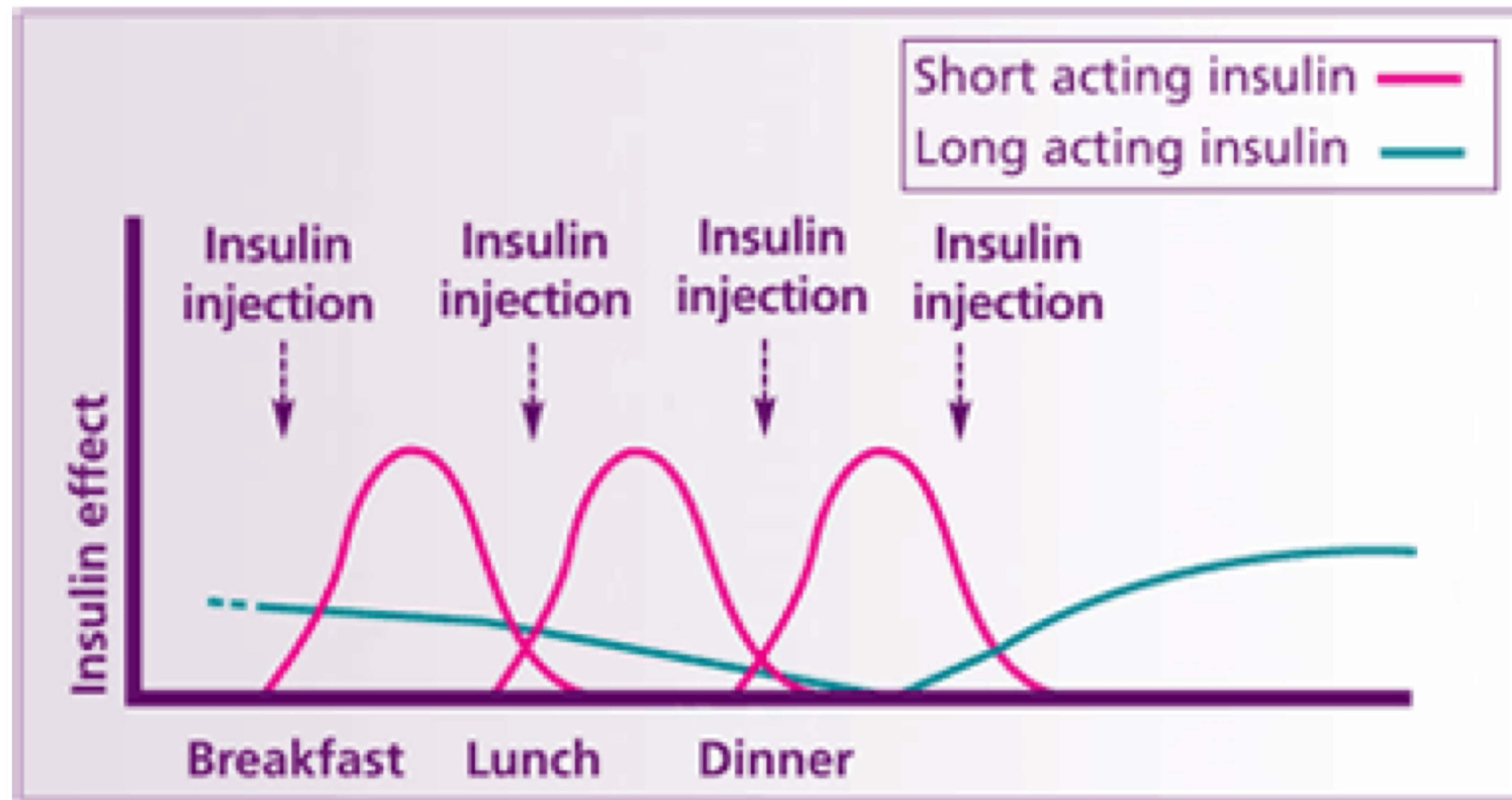


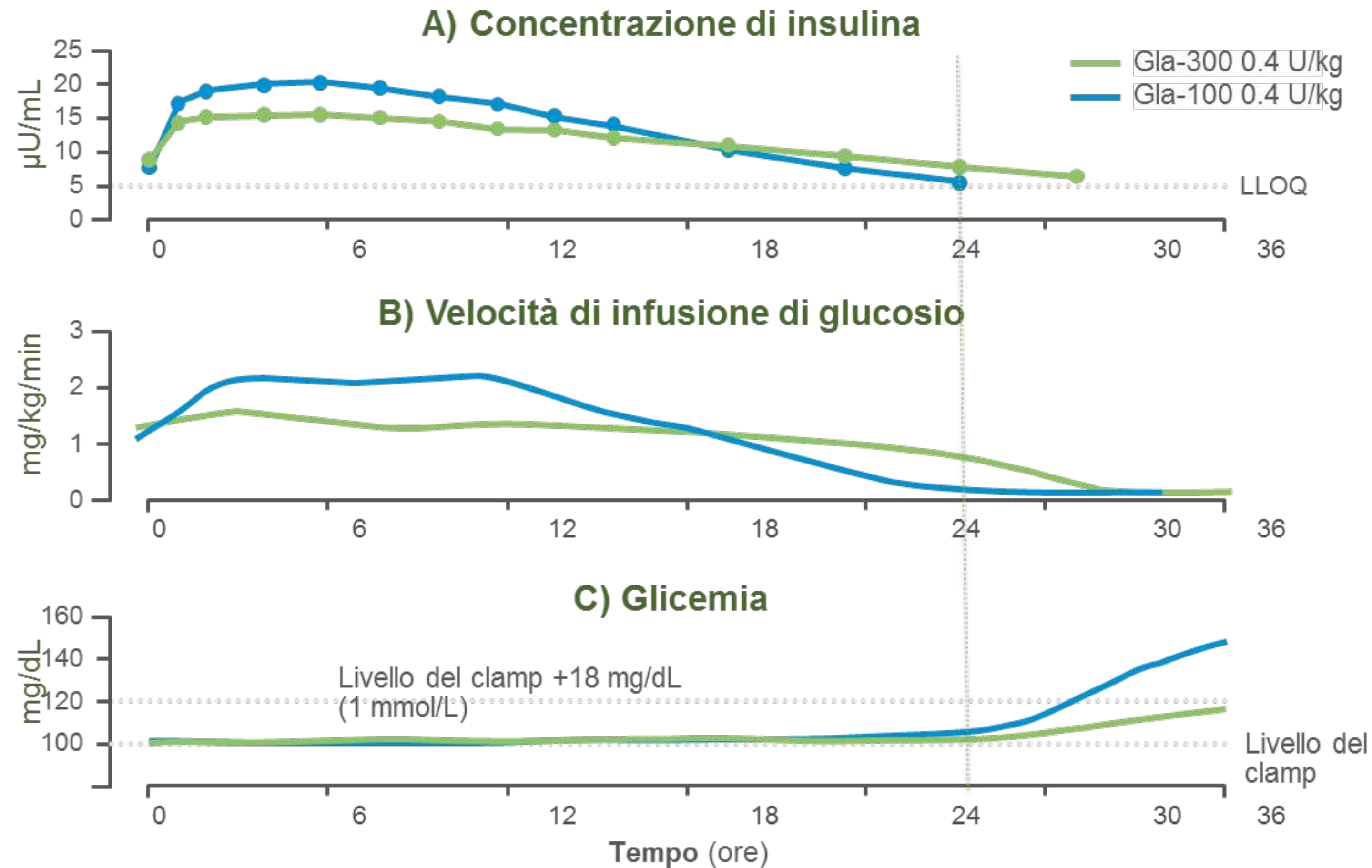
Tabella 1 ♦ **Stima del fabbisogno giornaliero di insulina in relazione alle caratteristiche cliniche del paziente**

CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE	(UNITÀ/KG/DIE)*
Insulino-sensibile: magro, malnutrito, a rischio di ipoglicemia, (soprattutto se DT1), anziano, IRA, IRC (in particolare se dialisi)	0.3
Peso normale, con normale sensibilità insulinica, incluso DT1	0.4
Sovrappeso	0.5
Insulino resistente (obeso) o in terapia con alte dosi di corticosteroidi	0.6
DT1 = diabete mellito tipo 1; IRA = insufficienza renale acuta; IRC = insufficienza renale cronica. * il fabbisogno insulinico può variare da 0.3 a 1 o più UI/kg/die.	

Tabella 3 ♦ Caratteristiche delle insuline attualmente in uso

TIPO INSULINA	INIZIO	PICCO	DURATA AZIONE
Analoghi ad azione rapida Fasteraspart FIASP			
Aspart (Novorapid)	10-20 min	60-180 min	3-5 h
Glulisina (Apidra)	5-15 min	55 min	4-5 ore
Lispro (Humalog) HUMALOG U200	entro 15 min	30-70 min	2-5 ore
Umane ad azione rapida LISPRO SANOFI			
Regolare (Actrapid, Humulin R, Insuman)	30-60 min	2-3 ore	5-8 ore
<i>Analoghi ad azione prolungata</i>			
Detemir (Levemir)	60-120 min	3-4 ore	max 24 ore in funz. della dose
Glargine (Lantus- <u>Abasaglar</u>)	60-120 min	senza picco	24 ore
Lispro-protamina (Humalog basal)	60-240 min	6 ore	fino a 16 ore in funzione della dose
Degludec (Tresiba)	N/A	senza picco	42 ore
Glargine 300 (Toujeo)	6 ore	senza picco	>24 ore
Umane ad azione intermedia			
NPH (Humulin I)	1-4 ore	6-10 ore	16-20 ore
Premiscelate con analoghi			
25/75 Lispro/ lisproprotaminata (Humalog mix 25)	entro 15 min	30-70 min	fino a 14 ore
30/70 Aspart /aspart protaminata (Novomix 30/70)	10-20 min	1-4 ore	24 ore
50/50 Lispro/lisproprotaminata (Humalog mix 50)	10-20 min	30-70 min	8-10 ore
50/50 Aspart/aspart protaminata (Novomix 50/50)	10-20 min	1-4 ore	14-24 ore
70/30 Aspart /aspart protaminata (Novomix 70/30)	10-20 min	1-4 ore	14-24 ore
Premiscelate con Umane			
Regolare/NPH (Humulin 30/70)	30-45 min	2-4 ore	10-12 ore

Profilo PK/PD più uniforme e prolungato di Gla-100, per un controllo glicemico che va oltre le 24 ore¹

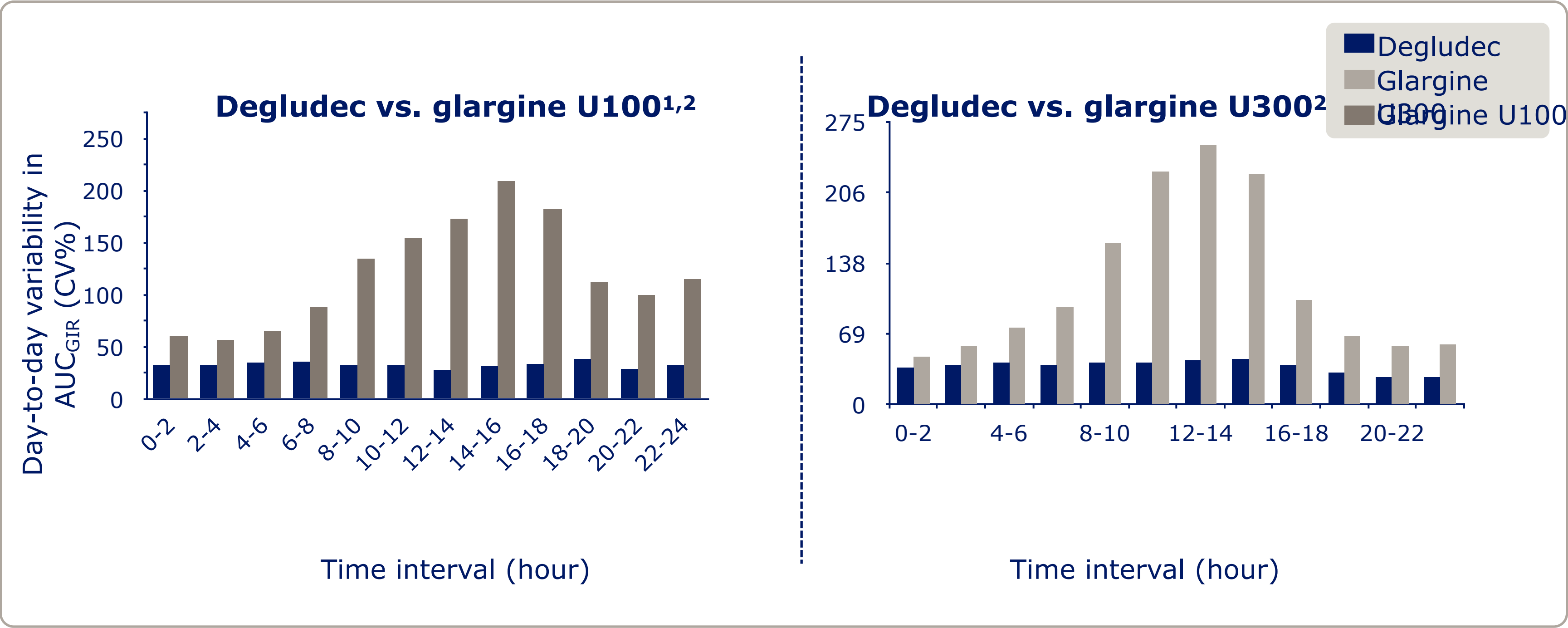


Profilo allo stato stazionario di (A) concentrazione media di insulina ((LLOQ=5,02 U/mL), (B) velocità di infusione di glucosio standardizzata in base al peso corporeo [è stato applicato un fattore di appiattimento LOESS (LOcal regrESSion, regressione locale) di 0,15] e (C) glicemia valutata mediante Biostator (è stato applicato un fattore di appiattimento LOESS di 0,15), con soglia di controllo glicemico $\leq 118 \text{ mg/dL}$. Risultati della coorte 1.

Modificato da 1.

Disegno dello studio in nota.

Lower day-to-day variability in glucose-lowering effect for degludec versus glargine U100/U300



1. Heise et al. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:859–64; 2. Heise et al. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:356-63; 3. Heise et al. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1032–9

5.6. Si raccomanda l'uso degli analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione, rispetto a quelli a minore durata di azione, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina basale.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.

Giustificazione

Vi sono numerose evidenze provenienti da trial clinici che mostrano come l'uso degli analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione si associ ad un rischio minore di ipoglicemie totali e notturne e ad una tendenziale riduzione degli eventi ipoglicemici severi a parità di controllo metabolico e senza aumenti di peso corporeo.

La qualità delle evidenze è moderata, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi e per la presenza di elevata eterogeneità per alcuni degli outcome critici.

Gli studi di farmacoeconomia mostrano che le nuove formulazioni hanno costi diretti maggiori; tuttavia, il rapporto costo-efficacia è generalmente favorevole per QALY guadagnati e per gli effetti positivi su rischio ipoglicemico. La disponibilità di biosimilari con costi diretti ridotti può ulteriormente migliorare il rapporto costo-efficacia.

5.7. Si suggerisce l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina, rispetto all'insulina regolare umana, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina prandiale.

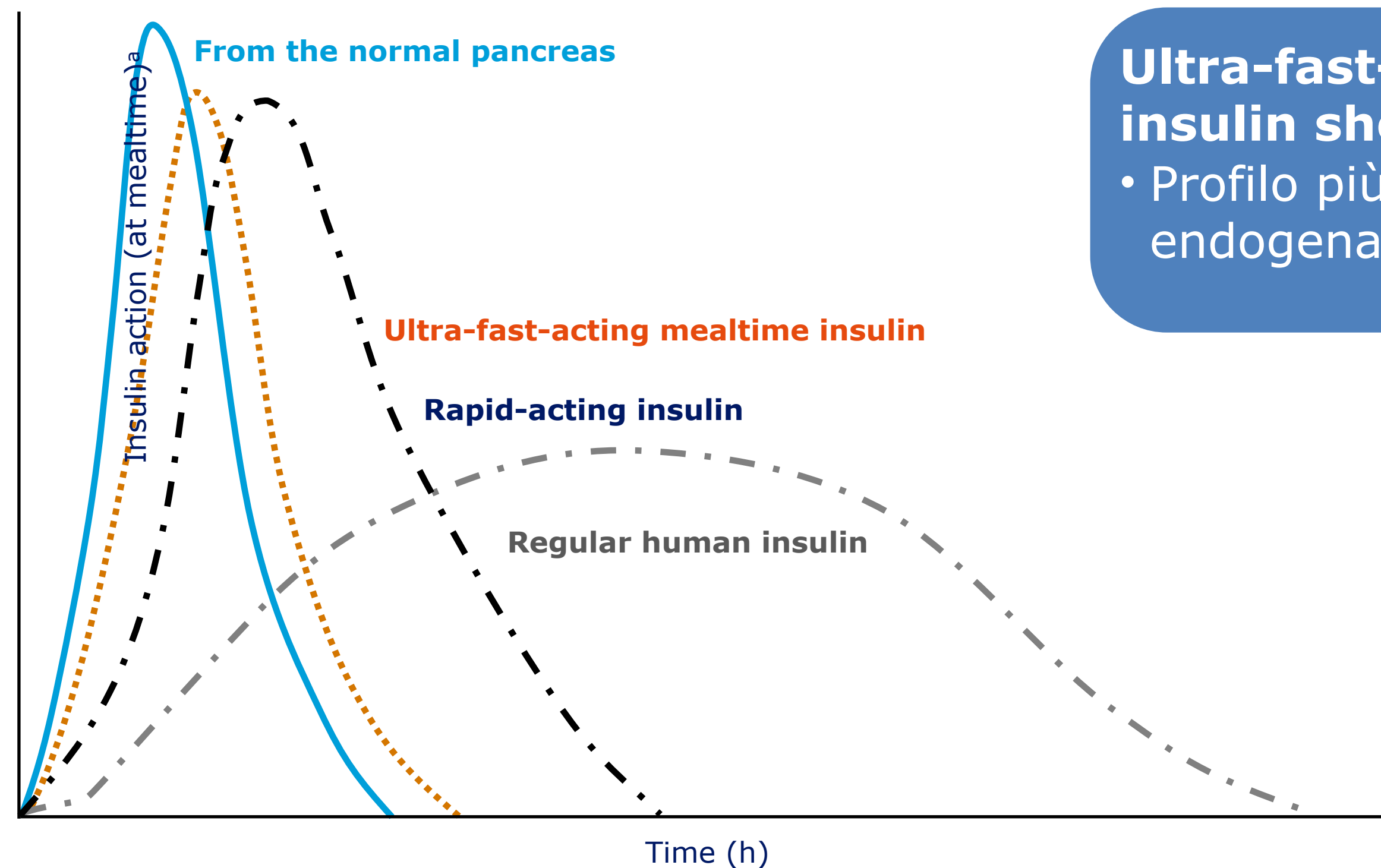
Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.

Giustificazione

Alcune evidenze suggeriscono un possibile miglioramento della qualità della vita con l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina.

La qualità delle evidenze è molto bassa per la maggior parte degli *outcome* critici, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi, la presenza di elevata eterogeneità e la scarsa numerosità di pazienti arruolati.

Il rapporto costo-efficacia potrebbe essere favorevole agli analoghi rapidi, visti i piccoli effetti sul rischio ipoglicemico ed il miglioramento possibile della qualità della vita.



Ultra-fast-acting mealtime insulin should:

- Profilo più simile all'insulina endogena

Adapted from Home PD. Diabetes Obes Metab 2015;17:1011-20.



Insulina umana vs analoghi

- Molte strutture per anziani non utilizzano ancora gli analoghi, forse per una questione di costi. Tuttavia, poiché il numero di pazienti in terapia insulinica non è elevato, tale costo non sembra incidere in modo significativo e dunque i vantaggi sembrano decisamente superare gli svantaggi.
- Lo switch dall'insulina umana all'analogo non richiede un cambio nel dosaggio;
- è invece necessario informare il personale infermieristico circa le caratteristiche farmacocinetiche differenti, in modo da non somministrare con eccessivo anticipo rispetto ai pasti le preparazioni rapide; in determinate condizioni (incertezza dell'assunzione del cibo o paziente con episodi di vomito) l'analogo può essere somministrato durante o anche dopo la fine del pasto.
- E' inoltre importante che il personale conosca la sede appropriata di somministrazione (addome per le rapide, cosce e braccia per le prolungate)

Inizio della terapia con insulina basale (vantaggi)

- Una iniezione (no miscele).
- Utilizzo delle penne per aumentare l'accettazione della terapia.
- Titolazione graduale e semplice.
- Bassi dosaggi.
- Limitato impatto sul peso.
- Miglioramento del controllo glicemico.

Dose iniziale dell'insulina basale

- **Metodo 1: in base al grado di controllo glicemico iniziale.**
Con $HbA_{1c} < 8\%$ dose di 0,1 UI/kg di peso corporeo.
Con $HbA_{1c} = 8-10\%$ dose di 0,2 UI/kg di peso corporeo.
Con $HbA_{1c} > 10\%$ dose di 0,3 UI/kg di peso corporeo.
- **Metodo 2: in base al peso.**
Partire con una dose molto più bassa del necessario: 0,1-0,2 UI/Kg di peso corporeo attuale. Esempio: 70 kg = 14 unità.
- **Metodo 3: (preferibile) dose standard.**
Dose standard iniziale: 8-10 UI/die indipendentemente dal peso.

Titolazione della insulina basale ²

Target della FPG < 130 mg/dl (del mattino).

- **Metodo 1 (medico, modificato dallo studio Treat-To-Target).**
Controllare la glicemia a digiuno al mattino e fare la media sui 2-3 gg precedenti.
Aumentare la dose ogni 3 gg secondo l'algoritmo:
 - 2 UI se FPG < 70 mg/dl (o più se necessario);
 - nulla FPG 70-130 mg/dl;
 - + 2 UI se FPG > 130 e < 140 mg/dl;
 - + 4 UI se FPG > 140 e < 160 mg/dl;
 - + 6 UI se FPG > 160 e < 180 mg/dl;
 - + 8 UI se FPG > 180 mg/dl;
- **Metodo 2 (paziente).**
Controllare la glicemia a digiuno e fare la media sui 3 gg.
Aumentare la dose ogni 3-5 gg sempre di 2 unità.

Titolazione della insulina analogo rapido ²

- **Metodo 1.**

Dose iniziale, UI = peso/20.

2 UI x 40 kg.

3 UI x 60 kg.

4 UI x 80 kg.

5 UI x 100 kg.

6 UI x 120 kg.

Aggiustare la dose ogni 2 gg facendo la media delle glicemie PP.

Se glicemia PP < 100 → - 2 UI.

Se glicemia PP = 100-160 → nessuna variazione.

Se glicemia PP > 160 → + 2 UI.

La stessa titolazione può essere fatta dal paziente sulla media dei ogni 3 giorni di PP.

Se glicemia = 90-160 → stessa dose

Se glicemia > 160 → + 1 UI.

- **Metodo 2.**

Iniziare con 4 UI. Modificare di 2-4 UI ogni 3 giorni fino all'obiettivo.

CORREZIONE DELLA GLICEMIA NEL PAZIENTE IN TERAPIA INSULINICA SCHEMA BASAL BOLUS

Schemi di modifica della dose di insulina analogo ultrarapido (Humalog, Apidra, Novorapid)

DTG = Dose totale giornaliera di insulina = somma delle unità dei boli ai pasti + insulina lenta
(secondo TRIALOGUE: insulina rapida = 50% circa, insulina lenta = 50% circa)

FC = Fattore di correzione = 1700/DTG, indica di quanto 1UI di insulina modifica la glicemia

TARGET GLICEMIA PREPRANDIALE 110-150 paziente acuto ma stabile						TARGET GLICEMIA PREPRANDIALE 140-180 paziente fragile, critico							
FC =1UI / 30mg/dl		FC =1UI / 50mg/dl		FC =1UI / 70mg/dl		FC =1UI / 30mg/dl		FC =1UI / 50mg/dl		FC =1UI / 70mg/dl		FC =	
dal		dal		dal		dal		dal		dal		dal	
firma		firma		firma		firma		firma		firma		firma	
						70-79	-3 UI						
70-79	-2 UI					80-109	-2 UI	70-89	-2 UI	70-99	-2 UI		
80-109	-1 UI	70-109	-1 UI	70-109	-1 UI	110-139	-1 UI	90-139	-1 UI	100-139	-1 UI		
110-150	+0 UI	110-150	+0 UI	110-150	+0 UI	140-180	+0 UI	140-180	+0 UI	140-180	+0 UI		
151-180	+1 UI	151-200	+1 UI	151-220	+1 UI	181-210	+1 UI	181-230	+1 UI	181-250	+1 UI		
181-210	+2 UI	201-250	+2 UI	221-290	+2 UI	211-240	+2 UI	231-280	+2 UI	251-320	+2 UI		
211-240	+3 UI	251-300	+3 UI	291-350	+3 UI	241-270	+3 UI	281-330	+3 UI	321-350	+3 UI		
241-270	+4 UI	301-350	+4 UI			271-300	+4 UI	331-350	+4 UI				
271-300	+5 UI					301-330	+5 UI						
301-330	+6 UI					331-350	+6 UI						
331-350	+7 UI												
glicemia preprandiale (mg/dl)	correzione dose insulina	glicemia preprandiale (mg/dl)	correzione dose insulina	glicemia preprandiale (mg/dl)	correzione dose insulina	glicemia preprandiale (mg/dl)	correzione dose insulina	glicemia preprandiale (mg/dl)	correzione dose insulina	glicemia preprandiale (mg/dl)	correzione dose insulina	glicemia preprandiale (mg/dl)	correzione dose insulina

☐ Algoritmo di correzione dal																							
FOGLIO	M Cognome	T. OCCASIONALE	DATA	ORA	FARMACO			MEDICO			INFERMIERE			Sistema Socio Sanitario  Regione Lombardia ASST Spedali Civili									
	Nome																						
	F Data di nascita																						
	(etichetta)																						
TERAPIA DEL DIABETE		DATA			DATA			DATA			DATA			DATA			DATA			DATA			
PRESCRIZIONE: SIGLA MEDICO																							
ORARIO		8	12	18	8	12	18	8	12	18	8	12	18	8	12	18	8	12	18	8	12	18	
FARMACO / GLICEMIA mg/dl																							
INSULINA RAPIDA																							
prescrizione																							
modifica																							
..... correzione da algoritmo																							
prescrizione																							
modifica																							
prescrizione																							
modifica																							
prescrizione																							
modifica																							
Il paziente si è alimentato (vedi legenda)																							
somministrazione: sigla infermiere																							
LEGENDA: indicare nello spazio grigio: 0 - il paziente non si è alimentato 1 - il paziente si è alimentato poco * - applicata procedura ipoglicemia		ora	mg/dl		ora	mg/dl		ora	mg/dl		ora	mg/dl		ora	mg/dl		ora	mg/dl		ora	mg/dl		
Terapia domiciliare:		G																					
		L																					
		I																					
		C																					
		E																					
		M																					
		I																					
		A																					

Gestione della basale

- Non sospendere l'insulina basale se la glicemia bed-time è bassa ma gestire così
 - > 130 somministrare la basale prescritta
 - 100-130 basale prescritta + spuntino (20 gr CHO complessi)
 - < 100 riduzione basale (-2 UI) + spuntino; controllo h 02
 - < 70 riduzione basale (-2 UI) + trattamento ipoglicemia bed-time (CHO semplici e complessi); controllo h 02

<https://www.youtube.com/watch?v=ZEWddSDgGos>

[Prof Sesti](#)

Diabetic injection sites



Ipoglicemia severa



- Il trattamento delle ipoglicemie gravi, in cui l'ospite non è in grado d'assumere sostanze per bocca; richiede un trattamento sistemico:
- se è possibile reperire un accesso venoso si infonde in 1-3 minuti 15-20 gr di glucosio in soluzione ipertonica al 20 o al 33% pari a 80 ml di glucosata al 20% o 50 ml di glucosata al 33%.
- Se non è possibile reperire un accesso venoso si utilizzano siringhe predosate (1 mg) di glucagone iniettate per via sottocutanea o intramuscolare.
- Generalmente, anche la grave ipoglicemia si risolve rapidamente, specie se affrontata tempestivamente;
- se lo stato di coscienza non migliora rapidamente, o se il paziente non è stabile dal punto di vista emodinamico, occorre valutare l'eventuale ospedalizzazione.

L'ipoglicemia

Raccomandazioni

- Per ipoglicemia si intende una condizione caratterizzata da una bassa concentrazione di glucosio nel sangue (con o senza sintomi) che espone un individuo a pericolo. Ai fini del presente documento è definita da una glicemia $< 70 \text{ mg / dl}$.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- I pazienti anziani con diabete hanno un'aumentata frequenza di episodi di ipoglicemia, ed in particolare di ipoglicemia grave o fatale. L'ipoglicemia grave è associata alla durata della malattia diabetica, all'età e a una maggiore durata del trattamento insulinico.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- Nelle persone anziane, l'ipoglicemia è una malattia molto diffusa ma certamente sottostimata, che può causare gravi conseguenze (ad esempio maggior rischio di cadute, deficit cognitivo, aumentato rischio cardiovascolare, ricovero ospedaliero).
(Livello della prova III, forza della raccomandazione B)
- Gli anziani sono a più alto rischio di ipoglicemia per diverse ragioni, tra cui una progressiva insufficienza renale ed una riduzione della secrezione di glucagone correlata all'età. Nei pazienti anziani è anche alterata la soglia glicemica che attiva i sintomi legati all'ipoglicemia. Anche una consistente disfunzione cognitiva può contribuire a un'alterata percezione dei sintomi (hypoglycemia unawareness).
(Livello della prova III, forza della raccomandazione B)
- Il rischio di grave ipoglicemia, potenzialmente fatale, aumenta nei pazienti anziani che assumono farmaci per il diabete insieme ad altre terapie (politerapie), nei pazienti recentemente dimessi dall'ospedale, in quelli malnutriti o che risiedono in case di cura, ed in quelli con deficit cognitivo.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

- Gli anziani sono a più alto rischio di ipoglicemia per diverse ragioni, tra cui una progressiva insufficienza renale ed una riduzione della secrezione di glucagone correlata all'età. Nei pazienti anziani è anche alterata la soglia glicemica che attiva i sintomi legati all'ipoglicemia. Anche una consistente disfunzione cognitiva può contribuire a un'alterata percezione dei sintomi (hypoglycemia unawareness).

(Livello della prova III, forza della raccomandazione B)

- Il rischio di grave ipoglicemia, potenzialmente fatale, aumenta nei pazienti anziani che assumono farmaci per il diabete insieme ad altre terapie (politerapie), nei pazienti recentemente dimessi dall'ospedale, in quelli malnutriti o che risiedono in case di cura, ed in quelli con deficit cognitivo.

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

- E' fondamentale la massima personalizzazione della cura, dai target metabolici alla scelta dei farmaci. I pazienti anziani trattati con regime insulinico intensivo o con sulfoniluree sono a maggior rischio di ipoglicemie.

(Livello della prova I, forza della raccomandazione A)

- Le sulfoniluree possono provocare ipoglicemia e questo aspetto deve essere considerato nella strategia terapeutica del paziente anziano, nel quale un evento ipoglicemico può avere conseguenze importanti (crisi anginose, aritmie, cadute). La probabilità di incorrere in ipoglicemie, ed in particolare in ipoglicemie gravi, è diversa a seconda della sulfonilurea usata, essendo maggiore per la glibenclamide e minore per la gliclazide. Diverse linee-guida sconsigliano nel paziente diabetico anziano l'uso della glibenclamide per la sua lunga durata d'azione e quindi per il maggior rischio di ipoglicemia.

(Livello della prova III, forza della raccomandazione B)

- Una mirata strategia di informazione deve essere impostata ed attuata sia per i pazienti che per i familiari o per gli assistenti (care-givers) in modo da ridurre il rischio di successivi episodi di ipoglicemia.

(Livello della prova IV, forza della raccomandazione A)

Gestione dell'ipoglicemia



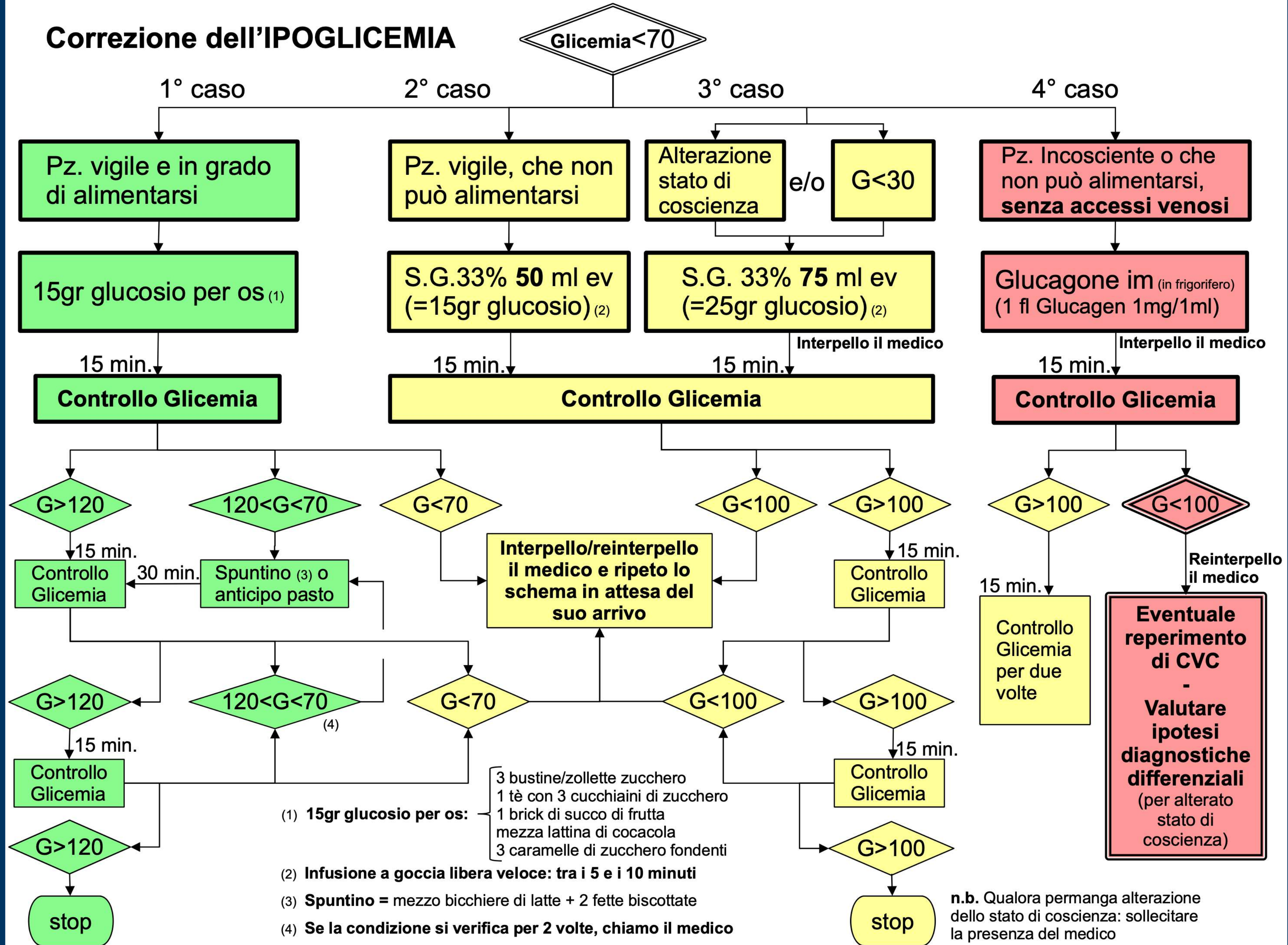
- Si definisce ipoglicemia un valore di glucosio plasmatico inferiore a 70 mg/dl;
- vengono distinti due livelli di gravità: si parla di **ipoglicemia lieve o moderata** per valori compresi tra 40 e 70 mg/dl, e di **ipoglicemia severa** per valori inferiori a 40 mg/dl.
- Nel primo caso, l'ospite è ancora cosciente, e può riportare **sintomi caratteristici** di questa condizione per attivazione del sistema adrenergico (tremori, sudorazione, visione confusa, ansia, agitazione, senso di fame, malessere generale, confusione mentale, disorientamento) oppure **sintomi atipici** (cadute, irritabilità, allucinazioni, deliri,...) o ancora **non mostrare alcun sintomo**, soprattutto se è presente una lunga storia di diabete, o ancora se il paziente cognitivamente compromesso non è in grado di comunicare il proprio stato.

Regola del 15



- se il paziente è cosciente ed in grado di assumere cibo, si somministrano **15 grammi di zucchero** (pari a 3 cucchiaini, oppure tre zollette, oppure mezzo bicchiere di succo di frutta, oppure un bicchiere di latte);
- si deve poi ricontrollare il valore dopo **15 minuti**; se il valore risulta ancora inferiore a 70 mg, occorre ripetere l'operazione fino a che la glicemia non risulti superiore a 100 mg/dl.
- L'effetto del trattamento sull'ipoglicemia può essere solo temporaneo, pertanto bisogna ripetere la misurazione ogni **15 minuti** fino al riscontro di almeno due valori normali in assenza di ulteriore trattamento tra le due misurazioni.
- Una volta rientrati nel range, si consiglia di somministrare carboidrati complessi (pane, cracker, fette biscottate) per evitare che la glicemia possa in una seconda fase nuovamente ridursi.
- Inutile utilizzare nelle crisi ipoglicemiche sostanze grasse, come cioccolato, panna o simili, in quanto presentano lentissimo assorbimento.
- Evitare altresì di eccedere nella somministrazione di carboidrati, per non incorrere in iperglicemia nelle 4-6 ore successive.

Correzione dell'IPOGLICEMIA



Gestione dell'iperglicemia

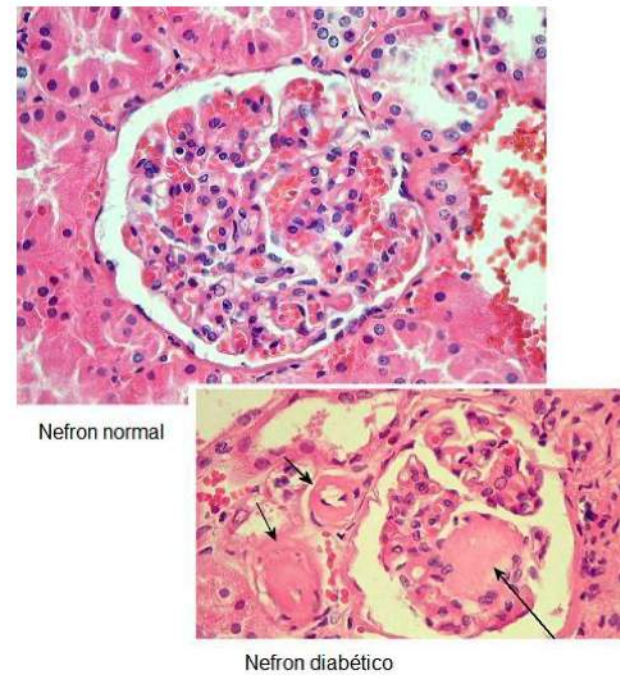
- Si riconoscono due condizioni di coma diabetico:
- **COMA IPERGLICEMICO-IPEROSMOLARE NON CHETOSICO:** con questo termine si definisce una sindrome caratterizzata da iperglicemia severa, disidratazione estrema e iperosmolarità plasmatica in assenza di corpi chetonici riscontrabili nelle urine; tale condizione conduce alla compromissione dello stato di coscienza.
- **COMA CHETOACIDOSICO:** è una condizione tipica del diabete tipo I e meno frequente nel diabete tipo II. E' caratterizzato da iperglicemia > 300 mg/dl, acidosi metabolica e aumento dei corpi chetonici circolanti. La sintomatologia è caratterizzata da nausea, vomito, dolore addominale, disidratazione a causa della poliuria persistente, tachicardia, tachipnea (con il classico respiro di Kussmaul), alito acetone, sonnolenza ingravescente fino al coma.

Coma diabetico



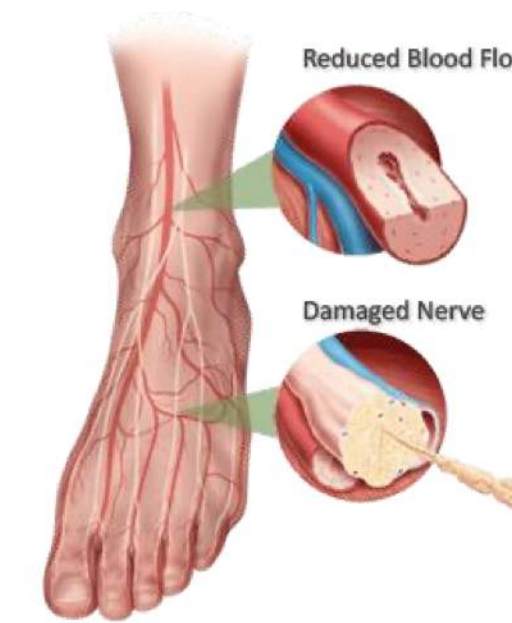
- In entrambe le circostanze, la terapia si basa sulla reidratazione con soluzioni ipotoniche e sul trattamento insulinico che non deve essere troppo aggressivo
- Il coma iperosmolare presenta una mortalità del 50%; meno grave il coma chetoacidotico, che tuttavia presenta nell'ultrasessantacinquenne una mortalità del 30%
- Per entrambi i casi, si tratta di una terapia intensiva, che necessita di frequenti controlli clinici e laboratoristici: ogni struttura deve valutare le proprie risorse umane, tecniche e organizzative per decidere, caso per caso, se ospedalizzare il paziente.

GESTIONE DELLE COMPLICANZE



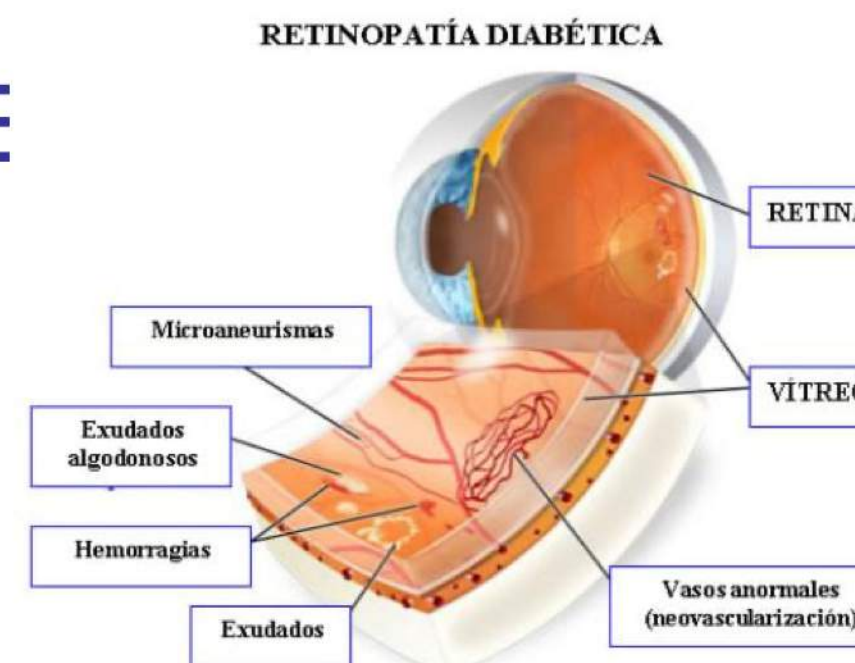
- **Nefropatia diabetica:** Le linee guida raccomandano una dieta ipoproteica in caso di nefropatia conclamata: nel caso del paziente anziano fragile tale provvedimento va valutato attentamente, vista la frequente coesistenza di malnutrizione.
- La valutazione dell'escrezione renale di albumina è necessaria per lo screening e la stadiazione. Tutti i pazienti che presentano micro- o macro-albuminuria andrebbero trattati con ACE inibitori o sartanici, indipendentemente dalla presenza di ipertensione arteriosa.
- Nei pazienti ipertesi, viene raccomandato uno stretto controllo dei valori pressori.
- In caso di grave nefropatia, occorre prendere in considerazione la consulenza di uno specialista in nefropatia diabetica.

GESTIONE DELLE COMPLICANZE



- **Neuropatia diabetica:** lo screening della polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale cronica deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici; non sono necessari esami elettrofisiologici, se non per una diagnosi differenziale in selezionati casi atipici.
- Qualora sia identificato il problema, è necessario inserire il paziente in un programma di sorveglianza specifica per il piede diabetico.
- Il trattamento farmacologico (es: triciclici, anticonvulsivanti, SSRI) è indicato per alleviare i sintomi e migliorare la qualità di vita.

GESTIONE DELLE COMPLICANZE



- **RETINOPATIA:** le linee guida rivolte alla popolazione diabetica adulta consigliano **una prima valutazione** del fundus al momento della diagnosi, **ogni due anni** in assenza di retinopatia, **annualmente** in presenza di una retinopatia lieve-moderata, più precoce (**ogni 3-6 mesi**) se si sono manifestate nuove lesioni o se le stesse sono peggiorate dall'ultimo controllo.
- L'opportunità di mettere in atto un follow up di questo tipo va messa ovviamente in relazione alle condizioni generali del singolo paziente ricoverato in casa di riposo:

GESTIONE DELLE COMPLICANZE



- **PIEDE DIABETICO:** Le affezioni ai piedi sono tra le principali cause di morbidità e mortalità nei pazienti diabetici.
- Nei soggetti con neuropatia o vasculopatia periferica, traumi anche minimi portano ad ulcerazioni della cute, infezioni, e gangrena che culminano nell'amputazione.
- Nei pazienti a rischio, il personale deve valutare quotidianamente lo stato della cute del piede (in particolare se è presente un deficit cognitivo e il paziente non è in grado di riferire personalmente eventuali problemi) e ricorrere periodicamente alle cure podologiche, oltre che intervenire tempestivamente attraverso alcune misure comportamentali (igiene, scelta delle calze e delle calzature, eventuali plantari o scarpe ortopediche).
- Se il paziente presenta già ulcere, devono essere eseguite medicazioni quotidiane; utile un eventuale esame radiografico per identificare una possibile osteomielite. Nei casi di ulcere infette agli arti, in aggiunta alla cura topica, si può ricorrere alla somministrazione di antibiotico per via sistemica e, nei casi più gravi, alla consulenza del chirurgo vascolare.

GESTIONE DELLE COMPLICANZE



- **Iperensione:** stessi organi bersaglio del diabete. L'ipertensione accelera il danno retinico; a livello cardiaco può precipitare uno scompenso latente, favorire l'infarto miocardico o un'insufficienza ventricolare acuta; peggiora il danno renale da nefropatia diabetica.
- Nei diabetici anziani affetti da ipertensione, l'obiettivo del trattamento deve prevedere il raggiungimento di valori pressori <140/80, se ben tollerati.
- Dato che i soggetti in età avanzata possono manifestare una scarsa tolleranza alla riduzione dei valori pressori (pregressi episodi sincopali, cadute a terra, ipotensione ortostatica) il trattamento antipertensivo dovrebbe essere instaurato e titolato gradualmente.
- I farmaci consigliati sono ACE inibitori, sartanici, beta-bloccanti, diuretici, calcio antagonisti.

GESTIONE DELLE COMPLICANZE



- **Rischio cardiovascolare:** l'aspirina è raccomandata come prevenzione primaria e secondaria nei diabetici.
- Il clopidogrel si è dimostrato efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari nei diabetici e dovrebbe essere considerato come una terapia aggiuntiva in pazienti con elevato rischio o come terapia alternativa in pazienti intolleranti all'aspirina.
- Nei pazienti anziani con dislipidemie è necessario correggere le anomalie del quadro lipidico, compatibilmente con una valutazione complessiva dello stato di salute generale del paziente.
- Se un paziente diabetico anziano presenta un valore di colesterolo LDL >130 mg/dl, è necessaria la terapia farmacologica in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita. Il quadro lipidico deve essere ricontrollato annualmente.

Sistema Socio Sanitario



Regione Lombardia

ASST Spedali Civili

Dipartimento di Medicina e della Cronicità

ALGORITMO DI CORREZIONE PER INFUSIONE DI INSULINA RAPIDA
NEL PAZIENTE CON SCOMPENSO GLICEMICO (GM≥200mg/dl)

Realizzato per la correzione dell'iperglicemia grave in reparti ad intensità di cura intermedia, può costituire un riferimento anche nella chetoacidosi diabetica e nell'iperglicemia iperosmolare (che richiedono un intervento più estensivo per la concomitante correzione dell'equilibrio idroelettrolitico, acido-base..)

INFUSIONE in pompa di INSULINA RAPIDA (Humulin R o Actrapid) 1 U.I./ml

SCHEMA A		SCHEMA B		SCHEMA C	
GLICEMIA mg/dl	INSULINA ml/h	GLICEMIA mg/dl	INSULINA ml/h	GLICEMIA mg/dl	INSULINA ml/h
≤70	STOP Insulina e Applicare Algoritmo Ipoglicemia	≤70	STOP Insulina e Applicare Algoritmo Ipoglicemia	≤70	STOP Insulina e Applicare Algoritmo Ipoglicemia
71-110	STOP Insulina	71-110	STOP Insulina	71-110	STOP Insulina
111-140	0,5	111-140	1	111-140	
141-180	1 (0,5 ml/h durante turno notturno)	141-180	1,5 (1 ml/h durante turno notturno)	141-180	
181-220	1,2	181-220	2	181-220	
221-250	1,5	221-250	2,5	221-250	
251-300	2	251-300	3	251-300	
301-350	2,5	301-350	3,5	301-350	
351-400	3*	351-400	4*	351-400	
401-450	3,5*	401-450	4,5*	401-450	
451-500	4*	451-500	5*	451-500	
501-599	5*/contattare il medico	501-599	6*	501-599	
≥600	6*/contattare il medico	≥600	7*/contattare il medico	≥600	

*A giudizio del curante, bolo iniziale ev secondo la regola: Insulina=Glicemia/100 arrotondata per difetto

Impostare infusione di soluzione glucosata 5% a velocità 30-60 ml/h

RACCOMANDAZIONI DI UTILIZZO

1. Partire preferibilmente con lo schema A, tranne nei casi in cui si sospetti una rilevante insulino-resistenza (es. obesità grave, paziente già in trattamento con alte dosi di insulina al domicilio...)

2. Controllo glicemia capillare ogni ora finché glicemia in calo, poi ogni 2 ore per le prime 12 ore, quindi ogni 4 ore

3. Contattare il medico se la riduzione oraria della glicemia > 60mg/dl, se il trend delle glicemie non è in calo o se è in aumento (passaggio da schema A→ B → C)

4. Ridurre la velocità di infusione dell'insulina da 1 a 0,5 ml/h (schema A) e da 1,5 a 1 ml/h (schema B) durante il turno notturno (22.00 - 6.00) se glicemia compresa entro range desiderabile 141-180 mg/dl

5. A giudizio clinico, quando i valori della glicemia sono a target, è possibile embricare la terapia insulinica s.c. ai pasti con analogo rapido (aspart, glulisina, lispro) secondo schema basal bolus. Si raccomanda di praticare insulina basale due ore prima della s

TERAPIA INSULINICA E.V.

PAZIENTE DIABETICO: TRATTAMENTO PERIOPERATORIO**O IN CASO DI DIGIUNO:**

Andranno sottoposti a valutazione diabetologica i pazienti in trattamento insulinico, quelli con diabete scompensato (glicemie frequentemente superiori a 180 mg/dl o HbA1c > 64 mmol/mol) o con iperglicemia non nota ed in presenza di insufficienza renale cronica o di recente scompenso cardiaco. Per gli altri pazienti, se in uso, sospendere la terapia con Metformina 48 ore prima dell'intervento e proseguire con gli eventuali altri ipoglicemizzanti in uso (vedi ALLEGATO 3 Gestione della Terapia con Metformina).

Sospendere l'altra terapia ipoglicemizzante (orale/insulina) la sera prima dell'intervento. Il trattamento infusivo perioperatorio andrà iniziato almeno 6 ore prima dell'inizio dell'intervento.

L'infusione di insulina andrà eseguita con pompa siringa o con pompa peristaltica

Pompa Siringa	Pompa Peristaltica
▪ Siringa con Soluzione fisiologica 50 cc ▪ Insulina Rapida (Actrapid, Humulin R) 50U	▪ Soluzione fisiologica 100 cc ▪ Insulina Rapida (Actrapid, Humulin R) 100U

In questo modo si otterrà una soluzione contenente 1U di insulina per ogni ml.

Infusione di soluzione Glucosata

In contemporanea con l'inizio dell'erogazione dell'insulina con pompa siringa andrà iniziata infusione con 500 cc di sol Glucosata al 5 % più 10 mEq di KCl, se la funzione renale ed i valori di potassiemia sono normali, altrimenti la dose andrà stabilita dal medico di reparto. La soluzione Glucosata, a meno di diversa indicazione medica, andrà infusa alla velocità di 60 ml/h (1440 ml/24h). Ogni 1-2 ore è necessario controllare la regolarità di questa infusione per evitare episodi ipoglicemici e per permettere una più agevole correzione della dose di insulina.

Protocollo infusivo insulinico

L'infusione andrà iniziata quando la glicemia è superiore a 130mg/dl.

Per definire la quantità iniziale di insulina da infondere per ora sarà necessario tener presente il peso e la glicemia di partenza:

Glicemia	Peso < 60 Kg	Peso 60-80 Kg	Peso > 80 Kg
< 130	0	0	0
130-150	0.8 ml/h (0,8 U/h)	1,0 ml/h (1,0 U/h)	1,2 ml/h (1,2 U/h)
150-200	1,0 ml/h (1,0 U/h)	1,2 ml/h (1,2 U/h)	1,4 ml/h (1,4 U/h)
> 200	1,2 ml/h (1,2 U/h)	1,4 ml/h (1,4 U/h)	1,6 ml/h (1,6 U/h)

La glicemia andrà controllata ogni 60' fino alla stabilizzazione dei valori di glicemia tra 100 e 160 mg/dl. Successivamente potrà essere controllata ogni 4 ore.

Aumentare la velocità di infusione insulinica in base ai valori riscontrati:

- se glicemia superiore a 180 mg/dl aumentare di 0.2 ml/h (= 0.2 U/h)
- se glicemia superiore a 220 mg/dl aumentare di 0.3 ml/h (= 0.3 U/h)
- se glicemia superiore a 250 mg/dl aumentare di 0.4 ml/h (= 0.4 U/h)
- se glicemia superiore a 280 mg/dl aumentare di 0.5 ml/h (= 0.5 U/h)

Ridurre la velocità di infusione:

- se glicemia inferiore a 120 mg/dl di 0.2 ml/h (= 0.2 U/h)
- se glicemia inferiore a 90 mg/dl di 0.3 ml/h (= 0.3 U/h)

- Se glicemia inferiore a 80 mg/dl sospendere l'infusione di insulina fino a quando i valori siano risaliti sopra i 120 mg/dl; riprendere poi l'infusione della pompa siringa riducendo la velocità del 20% rispetto alla velocità di infusione precedente.
- Se glicemia inferiore a 70 mg/dl fermare la pompa di infusione.
Se il paziente è vigile somministrare 15 grammi di glucosio ev (50 ml glucosata 33%).
Se il paziente è soporoso somministrare 25 grammi di glucosio ev (75 ml glucosata 33%)
Ricontrollare la glicemia dopo 15 minuti e se necessario ripetere il trattamento fino a quando glicemia superiore a 100 mg/dl.
Riprendere l'infusione di insulina quando i valori siano risaliti sopra i 120 mg/dl, riducendo la velocità del 20% rispetto alla velocità di infusione precedente.

Questo schema infusivo ed i relativi controlli andranno proseguiti fino alla ripresa dell'alimentazione per os.

GESTIONE DELLA GLICEMIA NEI PAZIENTI ONCOLOGICI DA SOTTOPORRE A FDG PET/TC
MANAGEMENT OF BLOOD GLUCOSE LEVELS IN ONCOLOGICAL PATIENTS SCHEDULED FOR FDG PET/CT EXAMINATION

AIMN (Laura Evangelista¹ e Giuseppe Rubini²), AMD (Marco Gallo³), e AIOM (Stefania Gori⁴), a nome del Gruppo di Studio Intersocietario 'Diabete e Tumori'⁵

¹Unità di Medicina Nucleare, Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova

²Unità di Medicina Nucleare, Università di Bari "Aldo Moro", Bari

³SCU Endocrinologia Oncologica, Università di Torino; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Molinette

⁴Dipartimento di Oncologia, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona

⁵Vedi Appendice

Qual è la corretta preparazione prima di un'indagine FDG PET/TC nei soggetti con diabete in trattamento insulinico?

In caso di diabete tipo 1 o di diabete tipo 2 in terapia insulinica, l'indagine PET/TC con FDG può essere programmata in momenti diversi della giornata, con differenti approcci suggeriti per la preparazione all'esame.

- a. La mattina presto, prestando particolare attenzione al tipo di insulina. Nel caso di un'insulina lenta somministrata la sera prima dell'esame, potrebbe esserci una lieve interferenza con l'indagine PET/TC. Pertanto, se questo è lo schema più appropriato, è raccomandato l'uso di un'insulina a durata d'azione intermedia (con durata di efficacia di 12-18 ore), piuttosto che un'insulina a più lunga durata di azione. Quindi, il paziente deve consumare una normale colazione dopo l'esecuzione della PET/TC e somministrarsi la quantità prevista di insulina.
- b. In tarda mattinata o a mezzogiorno, occorre suggerire al paziente di assumere una normale colazione la mattina presto (verso le h 7.00) e di somministrarsi la quantità prevista di insulina. L'FDG andrebbe iniettato almeno 4 ore dopo l'iniezione di insulina rapida short-acting sottocute o 6 ore dopo l'iniezione di una formulazione rapida regolare. La somministrazione di FDG non è raccomandata nella stessa giornata dell'iniezione di un'insulina ad azione intermedia e/o a lunga durata.



GESTIONE DELLA GLICEMIA NEI PAZIENTI ONCOLOGICI DA SOTTOPORRE A FDG PET/TC
MANAGEMENT OF BLOOD GLUCOSE LEVELS IN ONCOLOGICAL PATIENTS SCHEDULED FOR FDG PET/CT EXAMINATION

AIMN (Laura Evangelista¹ e Giuseppe Rubini²), AMD (Marco Gallo³), e AIOM (Stefania Gori⁴), a nome del Gruppo di Studio Intersocietario 'Diabete e Tumori'⁵

¹Unità di Medicina Nucleare, Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova

²Unità di Medicina Nucleare, Università di Bari "Aldo Moro", Bari

³SCU Endocrinologia Oncologica, Università di Torino; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Molinette

⁴Dipartimento di Oncologia, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona

⁵Vedi Appendice

2) Qual è la corretta preparazione prima dell'esecuzione di una FDG PET/TC, in soggetti con diabete in terapia con antidiabetici non insulinici?

È importante un'adeguata pre-idratazione per garantire una concentrazione urinaria di FDG sufficientemente bassa (riduzione degli artefatti) e per motivi di radioprotezione. È suggeribile l'assunzione di 1 litro di acqua nelle 2 ore precedenti la somministrazione di FDG. Questi accorgimenti sono indicati in tutti i casi, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete. Nei soggetti con diabete tipo 2 trattati con antidiabetici orali, la PET/TC con FDG andrebbe eseguita preferibilmente in tarda mattinata. Inoltre, allo scopo di ridurre la cross-reazione tra il mezzo di contrasto endovenoso e la captazione fisiologica di FDG nelle anse intestinali, la metformina andrebbe sospesa almeno 48 ore prima dell'esecuzione della procedura (16). Non esistono evidenze relative a sulfoniluree, glinidi, inibitori dell'alfa-glicosidasi, della DPP-4, dell'SGLT2 e agli agonisti recettoriali del GLP-1, mentre evidenze preliminari indicano che il pioglitazone può incrementare la captazione di ¹⁸F-FDG da parte delle lesioni maligne.

Tabella 10 ♦ Schemi di terapia insulinica nella nutrizione enterale

NUTRIZIONE ENTERALE	BASALE	NUTRIZIONALE	CORREZIONI
Continua	40% Glargine/degludec (1 v/die) Detemir (1-2 v/die) Lisproprotamina (2-3 v/die)	60% Ogni 4 ore con analogo rapido o ogni 6 ore con regolare (preferibile)	In base al valore glicemico. Stessa insulina usata come nutrizionale
A boli	40%	60% Regolare o analoghi rapidi in base ai carboidrati somministrati	Stessa insulina usata come nutrizionale
Intermittente	Insulina intermedia 30-60 min prima dell'infusione		All'inizio e ogni 4-6 ore (analogo rapido o regolare)

Calcolo del fabbisogno insulinico iniziale nei pazienti precedentemente in terapia con antidiabetici orali = 0,3-0,5 U/kg (in base a BMI, trattamento domiciliare, glicemia al momento del ricovero, malattie intercorrenti, terapia cortisonica).

Nutrizione enterale continua

Con la NE continua il paziente riceve l'alimentazione continuativamente nelle 24 ore. È quindi ovvio pensare che lo schema più fisiologico sia quello di dare tutto il fabbisogno insulinico giornaliero sotto forma di insulina a lunga durata d'azione (23) cui aggiungere eventuali boli di correzione (ogni 4 ore con analogo rapido, ogni 6 ore con insulina regolare) se nell'arco della giornata la glicemia non risulterà ben controllata. Tuttavia, se viene usata questa strategia e la nutri-

Per determinare più velocemente il fabbisogno insulinico converrebbe, all'inizio della NPT, iniettare l'insulina per via endovenosa (e.v.) separatamente dalla sacca nutrizionale (9). Una volta identificato questo fabbisogno, aggiungere nella sacca il 70-80% dell'insulina regolare utilizzata nelle 24 ore precedenti e somministrare eventuali boli correttivi ogni 6 ore con insulina regolare.

N.B.: è buona norma utilizzare per l'infusione endovenosa insulina rapida regolare. Nel caso si dovesse ricorrere ad analoghi rapidi, ricordare che glulisina non deve essere miscelata con soluzione glucosata o soluzione di Ringer in quanto risultata incompatibile con queste soluzioni.

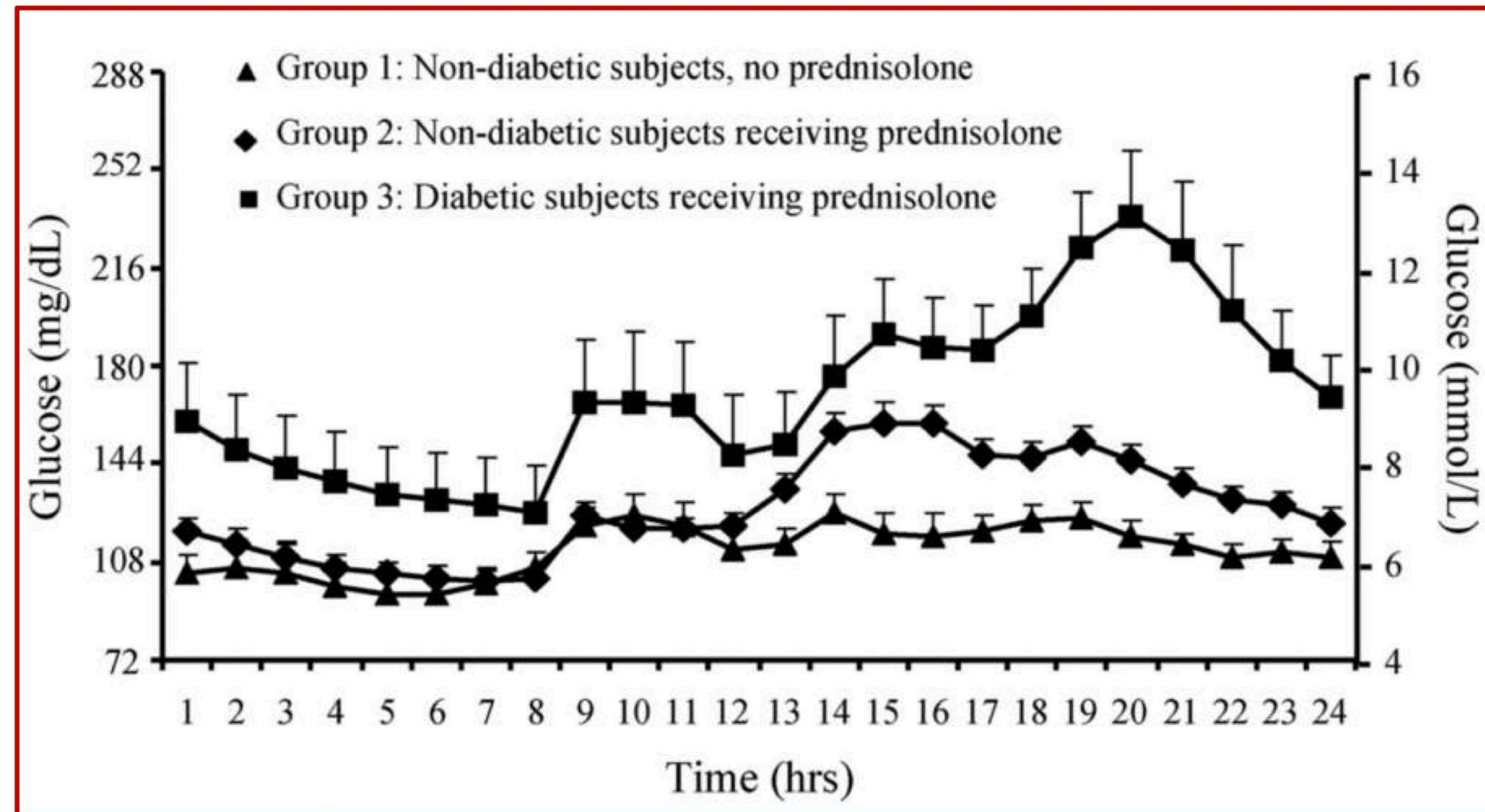
La somministrazione di insulina per via e.v. separata dalla sacca può essere necessaria anche per trattare iperglicemie marcate (Tabella 11).

Tabella 11 ♦ **Approccio alla terapia insulinica nella nutrizione parenterale**

- Aggiungere insulina regolare alla sacca di NPT.
- 1 UI/10-15 gr di CHO nel paziente diabetico, 1 UI/15-20 gr di CHO nel non diabetico.
- Boli di correzione s.c con analogo rapido o insulina regolare ogni 4-6 ore rispettivamente (in base ai controlli delle glicemia). Il giorno successivo aggiungere nella sacca i 2/3 della dose di insulina somministrata come correzione il giorno precedente.
- Nel diabetico di tipo 1 può essere utile iniettare anche 0,05-0,1 UI/kg sc di insulina basale.
- In caso di iperglicemia incontrollabile o per determinare più rapidamente il fabbisogno insulinico che risulta utile una infusione insulinica ev separata dalla sacca nutrizionale.

FARMACODINAMICA DEI GLUCOCORTICOIDI SINTETICI

Pattern circadiani del glucosio interstiziale in soggetti trattati con prednisolone per BPCO



Burt MG et al. J Clin Endocrinol Metab 2011

DIABETE DA STEROIDI

Diabete e cortisone: 10 consigli

1. Il diabete indotto da steroidi è di difficile controllo
2. L'effetto primario è sulla glicemia post-prandiale
3. I valori della glicemia tendono a normalizzarsi di notte,
4. I livelli di glucosio dovrebbero sempre essere misurati prima e due ore dopo il pasto
5. Gli ipoglicemizzanti orali sono inappropriati, inefficaci e poco maneggevoli
6. L'insulina è la migliore terapia
7. L'insulina prandiale è il bisogno primario e deve essere dosata secondo la glicemia post-prandiale
8. L'insulina basale dovrebbe essere data al mattino e dosata secondo la glicemia del mattino seguente
9. I target glicemici sono <115 mg/dL pre-prandiale e 140-180 post-prandiale
10. La sospensione graduale della terapia deve comportare una opportuna modifica graduale del dosaggio per evitare ipoglicemie

Figura 17. Diabete e cortisone.

iperglicemizzante del corticosteroide ad azione intermedia. Secondo alcuni potrebbe essere utilizzata anche insulina intermedia premiscelata con insulina rapida (es. 30/70 o 25/75) (21). Se non vi sono controindicazioni gli ipoglicemizzanti orali possono essere continuati. Se viene somministrato uno steroide a lunga durata d'azione o per via intra-articolare è preferibile ricorrere ad una insulina a più lunga durata d'azione (es. 1 iniezione glargine o degludec, 1-2 di detemir) (2).

- La dose iniziale di insulina da utilizzare è di 0.25 UI per ogni milligrammo di steroide ad azione intermedia (da aumentare in caso di insulino resistenza) o di 2-2,5 UI/mg di steroide a lunga durata d'azione come il desametasone (19).
- Altri autori suggeriscono di calcolare il fabbisogno insulinico iniziale tenendo presente non solo la dose e il tipo di steroide somministrato ma anche il peso del paziente (Tabella 8) (20).

Tabella 8 ♦ **Stima della dose iniziale di insulina nei pazienti con iperglicemia da glucocorticoidi, in base al tipo e alla dose di glucocorticoide (20)**

PREDNISONE (MG/DIE)	INSULINA AD AZIONE INTERMEDIA (UI/KG/DIE)	DESAMETAZONE (MG/DIE)	INSULINA AD AZIONE PROLUNGATA (UI/KG/DIE)
≥40	0.4	≥8	0.4
30	0.3	6	0.3
20	0.2	4	0.2
10	0.1	2	0.1

- Nei pazienti con buona glicemia a digiuno e alta durante la giornata qualche autore suggerisce l'impiego di insulina prandiale (1).
- Nei pazienti che sviluppano livelli marcatamente elevati di glicemia (o comunque persistentemente superiori a 180 mg/dl) o se sono previste 2-3 somministrazioni/die di steroide è raccomandabile iniziare da subito uno schema insulinico basal-bolus (es. 0,3 UI/kg di basale +0,1 UI/kg /pasto) (9, 18).
- In alternativa qualche autore suggerisce 2 iniezioni die di insulina ad azione intermedia (miscelata o meno con rapida) ripartita come 2/3 al mattino e 1/3 la sera (20), ma altri autori ritengono che tale schema sia poco flessibile nel dosaggio (18).
- Se il paziente è già in terapia insulinica si può continuare con la stessa dose fino a riconoscere un pattern glicemico specifico che permette di fare adeguati aggiustamenti. In alternativa può essere utile stimare la dose di insulina da aggiungere sulla base del peso del paziente, della dose e del tipo di steroide e quindi distribuirlo nell'arco della giornata a

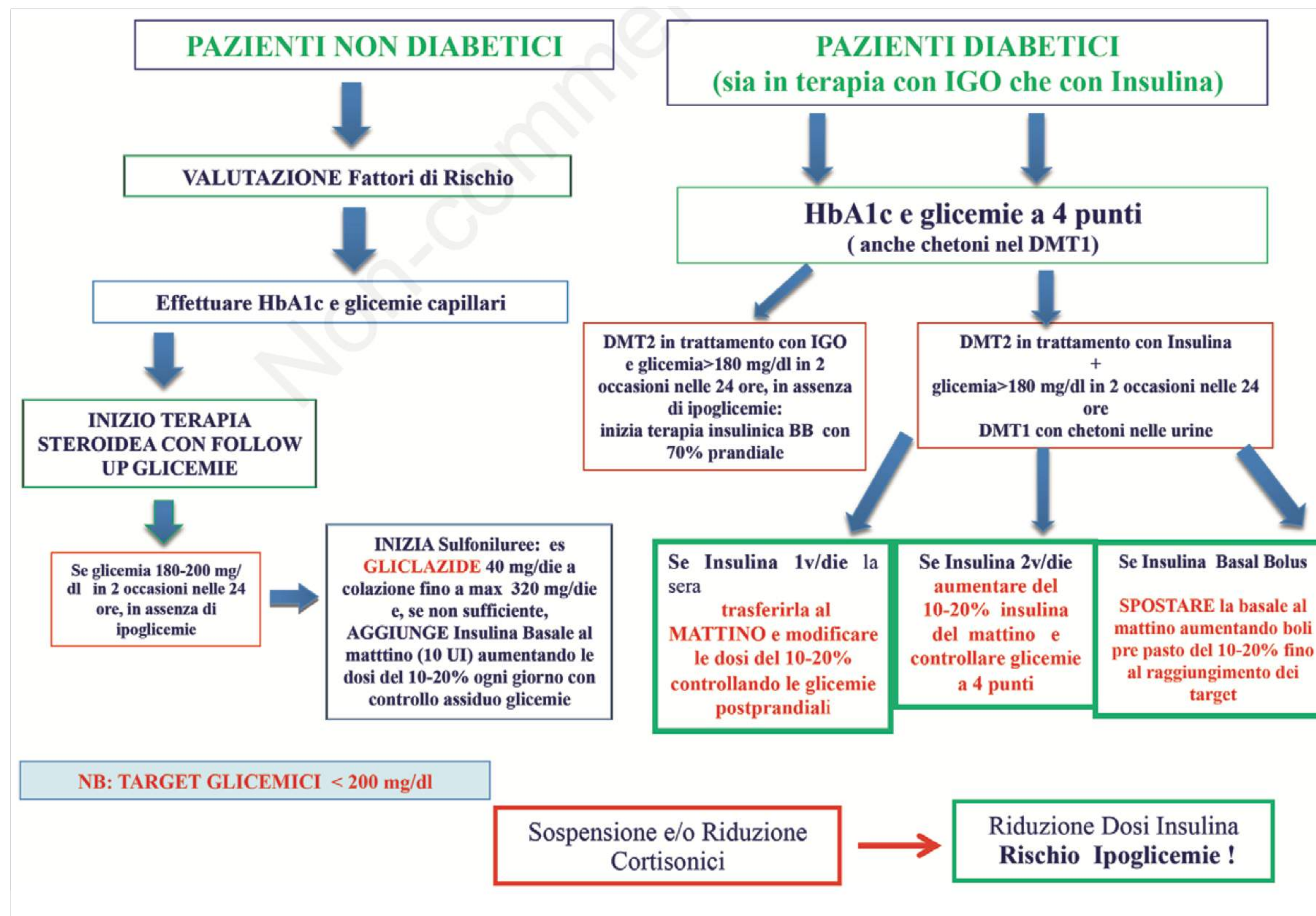


Figura 18. Algoritmo per pazienti con iperglicemia e uso di steroidi. Adattata da Scott et al. JBDS-IP, 2015.³⁴

TERAPIA FARMACOLOGICA

Terapia ipoglicemizzante

Raccomandazione 9

Nella fase acuta di malattia la terapia ipoglicemizzante orale va sospesa ed utilizzata solo terapia insulinica. La terapia ipoglicemizzante orale può essere ripresa dopo il superamento della fase acuta di malattia ^(16, 19).

Raccomandazione 10

Nei pazienti con SCA l'uso della terapia insulinica può essere protratto con efficacia e sicurezza fino a tre mesi dopo la dimissione o comunque per tutto il tempo necessario a raggiungere e stabilizzare un buon compenso glicemico anche nei diabetici di tipo 2 ⁽²⁰⁾.

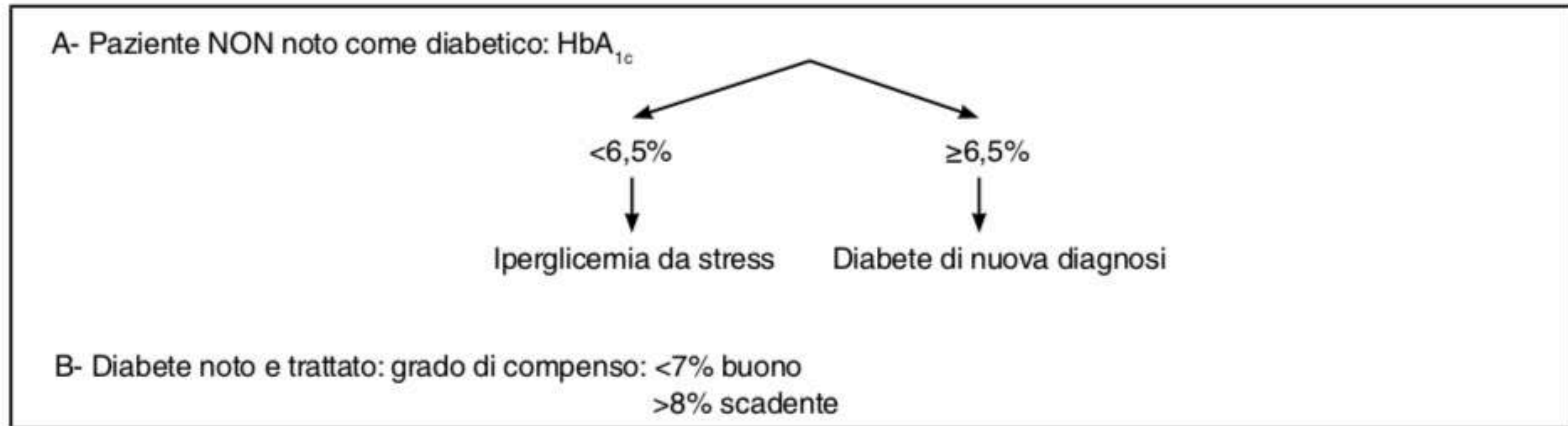
Raccomandazione 11

Tra gli ipoglicemizzanti orali, la metformina è il farmaco di prima scelta, salvo controindicazioni. In aggiunta a metformina, tutti i farmaci antidiabetici possono essere utilizzati tenendo conto del fenotipo del paziente (terapia personalizzata) e dei possibili effetti collaterali ⁽¹⁶⁾.

Raccomandazione 12

Evitare l'uso di secretagoghi a lunga emivita come la glibenclamide, soprattutto nei pazienti anziani, con pregressi eventi CV o altre comorbidità.

Fig. 1. Cut-off di HbA_{1c} per sospetto diagnostico differenziale di iperglicemia da stress vs iperglicemia associata a diabete (noto o non diagnosticato)



Cut off per indicazione
chirurgica in elezione

OBIETTIVI DI CURA E TERAPIA DEL DIABETICO ANZIANO

