

Iperglicemia nel paziente critico ospedalizzato



G. Marelli

giuseppe.marelli@pavimercate.org

U.O. Diabetologia e Malattie Metaboliche Ospedale di Desio (MB)

Consigliere Nazionale Associazione Medici Diabetologi

Parole chiave: iperglicemia, obiettivi glicemici, terapia insulinica intensiva

Key words: hyperglycemia, glucose targets, intensive insulin therapy

Il Giornale di AMD, 2011;14:165-168

Riassunto

L'iperglicemia è una condizione frequente tra i pazienti ospedalizzati sia quando affetti da diabete noto sia in soggetti di cui non era mai stata posta diagnosi di diabete prima. La terapia insulinica intensiva riduce la mortalità e la morbilità intraospedaliera ma è associata ad un alto rischio di ipoglicemia. Il raggiungimento di obiettivi glicemici stabiliti con un basso tasso di ipoglicemie è associato con una valutazione delle caratteristiche dei pazienti, iniziative di formazione per il team diabetologico e le caratteristiche del protocollo di terapia insulinica.

Summary

Hyperglycemia is a common finding among medical and surgical patients with or without known diabetes during hospital admission. The intensive insulin therapy reduces mortality and morbidity, but is associated with an high risk for hypoglycemia. The achievement of glucose target with low rates of hypoglycemia is based on the several, right evaluation of patients characteristics, training initiatives for diabetological team and titration of insulin protocol.

L'iperglicemia è una condizione frequente tra i pazienti ospedalizzati sia quando affetti da diabete noto sia in soggetti di cui non era mai stata posta diagnosi di diabete prima^(1,2).

Sulla prevalenza del fenomeno *ipergliemia* in pazienti ospedalizzati vi sono molte incertezze e stime indirette la collocherebbero ad un livello compreso tra il 30 e il 40%, con una tendenza all'incremento negli ultimi anni^(3,4).

La causa dell' iperglicemia durante il ricovero in ospedale può essere legata ad un incremento della gluconeogenesi e dell'insulino-resistenza, indotte da elevazione delle concentrazioni plasmatiche degli ormoni controregolatori (glucagone, glucocorticoidi, catecolamine, GH), di citochine ed interleuchine, oltre che a terapie antinfiammatorie e nutrizionali, dotate di potere iperglicemizzante^(5,6,7).

Anche se l' iperglicemia può essere considerata una risposta "adattiva allo stress", di fatto essa è associata in modo significativo ad eventi complicanti il diabete come infarto miocardico, stroke, scompenso cardiaco o con il ricorso alla cardiocirurgia^(8,9,10,11,12), determi-

nando un pesante e significativo aumento dei costi⁽¹³⁾. Ad aumentare l'interesse per la ricerca ed il trattamento dell'iperglicemia in ospedale contribuisce il fatto che i soggetti a maggior incidenza di complicanze non sono i diabetici noti, bensì quelli in cui quali viene riscontrata per la prima volta iperglicemia durante il ricovero⁽⁴⁾.

Prima del 2001, una iperglicemia da stress veniva definita come una glicemia plasmatica compresa tra 180 e 200 mg/dl^(5,6). Successivamente, il gruppo della Van den Berghe ha dimostrato in pazienti chirurgici critici che uno stretto controllo glicemico, ottenuto con un protocollo di terapia insulinica intensiva, era in grado di migliorarne gli esiti clinici⁽¹⁴⁾.

A seguito dei risultati di questo studio, prima American College of Endocrinology⁽¹⁵⁾, poi l'American Diabetes Association⁽¹⁶⁾ e, successivamente l'Institute for Health Care Improvement⁽¹⁷⁾ convennero di considerare pericolosa una glicemia plasmatica superiore a 110 mg/dl e tale livello venne proposto come standard di riferimento nelle unità di cura intensiva in tutto il mondo^(15,16,17).

Nel 2006, sempre lo stesso gruppo della Van den Berghe tentò di dimostrare che l'applicazione dello stesso protocollo di terapia insulinica intensiva utilizzato precedentemente migliorava la sopravvivenza anche in pazienti ricoverati in area intensiva medica, rispetto a quelli trattati in modo tradizionale, ma senza riuscirci⁽¹⁸⁾. Risultati positivi furono raggiunti solamente per una riduzione della morbilità nel Nel gruppo in trattamento intensivo si otteneva un miglioramento solo della morbilità per complicanze cardio-vascolari ma non la mortalità complessiva che, viceversa, si riduceva solo nei pazienti critici restati in unità di cura intensiva per più di 3 giorni. La validità di questo studio fu anche messa in discussione per la pubblicazione nel 2009 dei risultati dello studio multicentrico randomizzato Nice-Sugar. In quest'ultimo veniva segnalato un aumento della mortalità nel gruppo di trattamento intensivo a

a concentrazione ridotta delle preparazioni per uso enterale rispetto a quelle per uso parenterale, con conseguente maggiore difficoltà di regolazione del rapporto glucosio-insulina nelle prime e maggior rischio di ipoglicemia. Infatti, il rischio di ipoglicemia "iatrogena" da trattamento intensivo è un fattore critico ben noto⁽²⁵⁾. Altro fattore da valutare, alla luce dei dati del tial VADT, la durata di malattia e la condizione generale del singolo paziente^(26,27).

Va anche considerato che i benefici di una TI associata ad un elevato carico glucidico per via parenterale trovano riscontro in letteratura^(28,29) e che l'eccessivo apporto di glucosio per via parenterale in assenza di terapia insulinica intensiva è associato a danni organici e a maggior rischio di morte^(28,29).

Le valutazioni degli effetti dell'ipoglicemia severa sulla mortalità in pazienti ospedalizzati non è stata approfondita in modo esaustivo da nessuno studio e sono carenti anche le evidenze del loro effetto sul prolungamento della degenza, nonostante che venga segnalato dalle principali linee guida come un fenomeno da evitare. Per definire il ruolo dell'ipoglicemia sulla mortalità, sulla morbilità e sulle ospedalizzazioni, specie in pazienti critici sono necessari studi specifici.

Una ulteriore considerazione va fatta sulla variabilità glicemica, fenomeno frequente anche con nutrizione e terapia insulinica continue. Sono stati ampiamente dimostrati gli effetti negativi delle fluttuazioni glicemiche sull'endotelio sia in soggetti normali che in pazienti diabetici^(30,31,32) e vari studi hanno identificato la variabilità glicemica come un fattore di rischio indipendente per eventi avversi nei pazienti critici^(33,34,35).

Sulla scorta di queste osservazioni nel 2009 l'American Association of Clinical Endocrinologists e l'American Diabetes Association hanno prodotto un documento di consenso nel quale affermavano che *"forse maggiori effetti benefici sugli outcomes possono derivare da un target glicemico maggiore di 80-110 mg/dl, in confronto con una iperglicemia non controllata"*. Nello stesso documento veniva pertanto raccomandato di mantenere la glicemia in un range tra 140 e 180 mg/dl⁽³⁶⁾. Tale obiettivo è stato ripreso anche dagli Standard Italiani per la cura del diabete 2009-2010⁽³⁷⁾.

Si potrebbe alla fine declinare questa equazione: trattare l'iperglicemia in modo intensivo, con obiettivi glicemici adeguati in linea con le attuali indicazioni nazionali e internazionali, evitando il più possibile le ipoglicemie, al fine di migliorare la mortalità e la morbilità intraospedaliera. Il che significa che il ricorso alle linee guida e ai documenti di consenso deve essere modulato da un'attenta valutazione delle caratteristiche del singolo paziente, quasi come se ogni singolo paziente fosse un vero e proprio trial⁽³⁸⁾.

Per raggiungere un tale obiettivo in ogni ospedale è necessaria una specifica competenza ed è auspicabile la espresa da un team specialistico multidisciplinare comprendente medici e infermieri, nel quale il diabetologo sia il regista delle attività, coordinando gli aspetti nutrizionali, il protocollo di trattamento insulinico e l'organizzazione necessaria per ottimizzare i risultati, nonché una valutazione fenotipica e personalizzata del singolo paziente⁽³⁹⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care*. 1998;21:246-9
2. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978-82
3. Clement S, Braithwaite S, Magee M, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27:553-91
4. Marelli G., Mariani G., Piatti P.M., et al. Iperglicemia e diabete in pazienti con sindrome coronarica acuta: prevalenza, trattamento e incidenza delle complicanze cardiovascolari. *Atti del XVIII Congresso Nazionale AMD, Pacini Ed, Pisa, pagg.348-350, 2011*
5. McCowen KC, Malhotra A, Bistrrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*. 2001; 17 (1): 107 - 124.
6. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*. 2004; 30 (5): 748 - 756.
7. Mesotten D, Delhanty PJ, Vanderhoydonc F, et al. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (12): 5516 - 5523.
8. Norhammar AM, Rydén L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1999; 22 (11): 1827 - 1831.
9. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999; 99(20): 2626- 2632.
10. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001; 32 (10): 2426 - 2432.
11. Barsheshet A, Garty M, Grossman E, et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (15): 1613 - 1619.
12. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125 (5): 1007 - 1021.
13. Kansagara D, Wolf F, Freeman M, Helfand M. Management of inpatient hyperglycemia: a systematic review. A report by the Evidence-based Synthesis Program of Veterans Health Administration, Health Services Research

- & Development. Washington, DC, USA. Veterans Health Administration, 2008
14. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345 (19): 1359 - 1367
 15. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, et al; American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes Metabolic Control. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract.* 2004; 10 (1): 77 - 82
 16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care.* 2008; 31 (Suppl 1): S12 - S54.
 17. Institute for Health Care Improvement. Establish a glycemic control policy in your ICU. <http://www.ihc.org/IHI/Topics/CriticalCare/IntensiveCare/Changes/Individual-Changes/EstablishesGlycemicControlPolicyinYourICU.htm>. Accessed February 20, 2009.
 18. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006; 354 (5): 449 - 461.
 19. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 360 (13): 1283 - 1297
 20. Marik P.E., Preiser J.C. Toward Understanding Tight Glycemic Control in the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2010;137;544-551. Prepublished online December 16, 2009; DOI 10.1378/chest.09-1737
 21. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2009; 35(10): 1738- 1748.
 22. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008; 358 (2): 125 - 139.
 23. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, et al; Grupo de Investigacion en Cuidado intensivo: GICI-HPTU. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care.* 2008; 12 (5): R120.
 24. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008; 36 (12): 3190 - 3197
 25. Fadini GP, Rigato M, Tiengo A, Avogaro A. Characteristics and mortality of type 2 diabetic patients hospitalized for severe iatrogenic hypoglycemia. *Diab Res Clin Pract* 2009; 84:3, 267-272.
 26. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, New Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
 27. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2009; 8;360(2):129-39.
 28. Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP. Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care.* 2005; 28 (10): 2367 - 2371.
 29. Marik PE, Pinsky M. Death by parenteral nutrition. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (6): 867 - 869.
 30. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2008; 57 (5): 1349 - 1354
 31. Colette C, Monnier L. Acute glucose fluctuations and chronic sustained hyperglycemia as risk factors for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2007; 39 (9): 683 - 686
 32. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliari L, Ceriello A, Giugliano D: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002, 106:2067-2072
 33. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology.* 2006; 105 (2): 244 - 252
 34. Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2008; 36 (8): 2316 - 2321.
 35. Dossset LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM Jr, May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg.* 2008; 74 (8): 679 - 685, discussion 685
 36. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009; 32(6): 1119- 1131.
 37. Standard italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010 AMD-SID. Ed. Infomedica, Torino 2010, www.aemmedi.it
 38. Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia.* 2008; 51(6): 921-5.
 39. Ceriello A, Armentano V, De Micheli A, Gallo M, Perriello G, Gentile S. La personalizzazione della terapia: innovazione nella gestione del paziente con diabete di tipo 2. *Il Giornale di AMD,* 2011;14:35-45.

