

## Il controllo dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato non-critico: stop alla sliding scale!



V. Borzi

dott.vitoborzi@gmail.com

U.O.C. I Medicina, A.O.U. Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

**Parole chiave:** Diabete, Ospedale, Sliding scale, Analoghi

**Key words:** Diabetes, Hospital, Sliding scale, Insulin analogues

Il Giornale di AMD, 2013; 16:287-293

### Riassunto

L'iperglicemia nei pazienti ricoverati, sia diabetici che non, è associata con un aumentato rischio di complicanze e mortalità, una maggiore durata della degenza, una maggiore percentuale di trasferimenti in Unità Intensiva e più elevati costi di ospedalizzazione. Nonostante l'aumento delle evidenze che supportano l'opportunità di un più intensivo controllo glicemico nei pazienti ricoverati, il trattamento della glicemia continua ad essere sottovalutato e la sliding scale (SSI), uno schema terapeutico associato a limitati successi, continua ad essere lo schema più frequentemente utilizzato in regime di ricovero. Numerose evidenze cliniche hanno evidenziato la scarsa efficacia ed effetti negativi nell'uso della sliding scale. Per spiegare il suo largo uso e accettazione, passerò in rassegna i vantaggi e gli svantaggi dell'uso della sliding scale in ospedale. Al suo posto, l'uso di un regime insulinico costituito da insulina regolare e insulina protaminata (NPH), è usualmente utilizzato. Ma l'inadeguata durata di azione dell'insulina NPH e il suo indesiderato picco di azione alla 4-6 ora dalla somministrazione, nonché l'alta variabilità di assorbimento, ne costituiscono una barriera al raggiungimento di un efficace controllo metabolico (BG). Negli ultimi anni sono stati sviluppati degli analoghi dell'insulina ad azione rapida e ritardo, proprio per superare i limiti della terapia insulinica, tra cui l'ipoglicemia. Una terapia costituita da una associazione di analogo rapido e basale, è oggi lo schema consigliato per il trattamento dell'iperglicemia nei pazienti non critici ricoverati in ospedale.

### Summary

Inpatient hyperglycemia in people with or without diabetes is associated with an increased risk of complications and mortality, a longer hospital stay, a higher admission rate to the intensive care unit, and higher hospitalization costs. Despite increasing evidence that supports intensive glycemic control in hospitalized patients, blood glucose control continues to be challenging, and sliding scale insulin coverage (SSI), a practice associated with limited therapeutic success, continues to be the most frequent insulin regimen in hospitalized pa-

tients. Several studies showed evidence of poor glycemic control and deleterious effects in sliding scale insulin use. To understand its wide use and acceptance, in this paper I reviewed the advantages and disadvantages of sliding scale insulin in the inpatient setting. An insulin regimen of intermediate neutral protamine Hagedorn (NPH) and regular insulin is usually used for the management of diabetes. But the inadequate duration of action of NPH insulin and an undesirable peak activity at 4-6 h after injection, as well as the high day-to-day absorption variability, have been proposed as barriers in achieving appropriate targets of blood glucose (BG) control in patients with diabetes. In recent years, the rapid-acting and basal insulin analogues have been developed to overcome some of the barriers to insulin therapy, including concerns over hypoglycemia. The combination of a long-acting basal and a rapid-acting prandial insulin analogue has been recommended as a more physiological approach to glucose control in non-critically ill patients admitted in hospital.

### Introduzione

Il numero dei pazienti con diabete continua inesorabilmente ad aumentare e di conseguenza aumenta anche il numero dei pazienti diabetici che abbisognano di un ricovero ospedaliero; si considera che il diabete è presente nel 12.4-25% dei pazienti ospedalizzati. Uno stato iperglicemico è presente nel 38% dei pazienti ricoverati e in un terzo di questi non era presente una anamnesi di diabete. Pertanto tali pazienti potevano avere un diabete non diagnosticato o un pre-diabete, oppure una iperglicemia transitoria legata allo stress della malattia acuta in atto. Tale prevalenza sale addirittura a circa il 70% nei pazienti con sindrome coronarica acuta e a circa l'80% nel periodo perioperatorio dei pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici. Il dato importante è che i pazienti con iperglicemia presentano maggiori eventi avversi, quali mortalità, infezioni, infarto del miocardio, durata del ricovero rispetto a coloro che invece hanno valori glicemici nel-

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

l'ambito della norma. D'altra parte, anche severe ipoglicemie contribuiscono a peggiorare la prognosi dei pazienti ricoverati, specie se anziani e fragili, determinando insulti cerebrali o una aumentata mortalità e morbilità cardiovascolare. Pertanto, un ottimale controllo glicemico è raccomandato per migliorare tali outcomes clinici<sup>(1,2)</sup>.

I programmi di trattamento delle iperglicemie in ospedale necessitano di risorse per permettere un frequente monitoraggio glicemico, particolare attenzione alle necessità e richieste nutrizionali oltre ad ulteriori risorse facilmente disponibili per il controllo e il trattamento delle eventuali ipoglicemie.

Modificazioni istituzionali e comportamentali sono quindi necessarie per migliorare la compliance degli operatori a seguire le correnti raccomandazioni. Una più attenta cura del paziente ospedalizzato che presenta iperglicemia potrebbe rappresentare una grossa potenzialità di risparmio economico in termini di migliori outcomes, ridotta mortalità e più breve degenza.

In questo articolo discuterò degli approcci "evidence-based" del trattamento dell'iperglicemia nei pazienti non critici, che poi sono la maggioranza di quelli ricoverati presso le Unità Operative presso cui operiamo o prestiamo le nostre consulenze, focalizzando l'attenzione sulla necessità di non utilizzare più la terapia sliding scale (SSI), e di indirizzare i nostri schemi terapeutici verso l'uso del modello basal-bolus con gli analoghi dell'insulina, che ci permettono una modulazione elastica della glicemia, estremamente importante nei pazienti ospedalizzati.

## Target glicemici nel paziente non critico

Dopo il NICE-SUGAR e le numerose meta-analisi che ne sono seguite, l'ipoglicemia ha assunto sempre di più un ruolo importante come fattore di rischio indipendente per la mortalità, specie nei pazienti di pertinenza medica, e soprattutto se anziani e con polipatologie, mentre un ruolo minore riveste nei pazienti puramente chirurgici. Per tale motivo, le raccomandazioni che ne sono seguite sui target di trattamento si sono alquanto modificate rispetto a qualche anno fa. Infatti per la maggior parte dei pazienti non critici si raccomandano livelli glicemici preprandiali <140mg/dl e livelli glicemici random <180 mg/dl. Per evitare ipoglicemie, le dosi di insulina basale e prandiale dovrebbero essere ridotte se i valori glicemici si attestano fra 70 e 100 mg/dl. Al contrario, livelli più elevati di glicemia possono essere accettabili in pazienti terminali, in quelli con severe comorbidità o in quelle situazioni in cui non è possibile garantire una efficace supervisione o monitoraggio infermieristico. In tale gruppo di pazienti è più prudente mantenere valori glicemici intorno a 200 mg/dl allo scopo di evitare sintomatiche e pericolose ipoglicemie.

## Sliding scale (SSI)

Ignorare il problema dell'iperglicemia in ospedale non è più ammissibile, e il controllo glicemico non dovrebbe essere compromesso per paura dell'ipoglicemia; per cui altrettanto importante è il controllo dell'ipoglicemia, che nella maggior parte dei casi può essere prevenuta con uno stretto controllo glicemico, così come nel porre una particolare attenzione allo stato nutrizionale, alle variabili condizioni cliniche del paziente e alle appropriate modifiche della terapia insulinica.

Purtroppo in molti ospedali è ancora in uso la prescrizione sotto cute di insulina regolare ogni 4-6 ore in base ai valori della glicemia riscontrati al momento, senza uno schema programmato di somministrazione prandiale o basale. Per il paziente che per la gravità della sua malattia, non è in condizioni di assumere cibo, questo comporta un effetto altalenante della glicemia legato al mancato parallelismo tra concentrazione insulinica e valori glicemici. A maggior ragione, nel paziente che si alimenta, questa somministrazione insulinica basata sul valore capillare rilevato al momento e indipendente dall'assunzione del cibo, comporta una inaccettabile oscillazione dei valori della glicemia. Non tutti però intendono la SSI in tal modo; in un recente studio<sup>(3)</sup> per esempio, la SSI è stata definita come la somministrazione di insulina regolare somministrata prima dei pasti e bedtime, basandosi sempre sulla glicemia determinata capillarmente al letto del malato, oppure somministrata ogni 6 ore per coloro che non si alimentano. Secondo altre interpretazioni, la SSI consiste nell'aggiungere alcune somministrazioni di insulina ad un già programmato schema terapeutico; ma in questo caso dovremmo parlare piuttosto di boli di correzione. Il bolo di correzione è legato al fatto che differenti pazienti hanno differenti livelli di sensibilità insulinica e che rispondono in modo diverso a differenti stadi di una malattia acuta, per cui si impongono talvolta aggiunte estemporanee di insulina per raggiungere i target terapeutici.

La mancanza di efficacia della SSI è dovuta al fatto che essa tratta l'iperglicemia dopo che questa si è già manifestata, per cui è una strategia reattiva, opposta a quella proattiva della terapia programmata.

L'effetto negativo della SSI è più evidente nel diabete di tipo 1, in cui è presente una assoluta insulino deficienza. In questi pazienti facilmente si possono instaurare gravi iperglicemie con chetoacidosi o severe ipoglicemie. Nel diabetico di tipo 2, caratterizzato da insulino-resistenza e da una relativa insulino deficienza, prolungati periodi di carenza insulinica difficilmente determinano situazioni di severe iperglicemie, anche se la variabilità glicemica ne risente in maniera significativa<sup>(4)</sup>. Purtroppo ad oggi ancora pochi studi controllati e randomizzati sono stati condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza della SSI.

Due studi epidemiologici hanno dimostrato l'inefficacia di tale schema di trattamento insulinico. Su 171 adulti diabetici ricoverati in ospedale<sup>(5)</sup>, 130 erano sottoposti a SSI. Questo gruppo di pazienti presentava un rischio di iperglicemia che era 3 volte maggiore del gruppo che non praticava tale schema terapeutico. L'altro studio retrospettivo di Golightly<sup>(6)</sup>, ha evidenziato come solo una piccolissima percentuale di pazienti raggiungeva un buon controllo metabolico (2-10%), rispetto alla maggior parte dei pazienti che manteneva un controllo inadeguato (17-25%) o addirittura scarso (51-68%), mentre le ipoglicemie si attestavano intorno a valori dell'1-2%.

Uno studio effettuato su 44 ospedali americani<sup>(7)</sup>, che includeva 274 pazienti ricoverati di tipo 1 e 725 di tipo 2 e in cui il 45% dei pazienti praticava la sliding scale, ha rilevato che rispettivamente il 77% (tipo 1) e il 76% (tipo 2) dei pazienti presentava almeno un valore di glicemia >200 mg/dl, e il 38% e il 18% aveva valori di glicemia >200 mg/dl per almeno 3 giorni consecutivi. Per quanto riguarda le ipoglicemie, il 12% e il 18% avevano un singolo valore <60 mg/dl, mentre il 3% e il 5% avevano valori di glicemia <60mg/dl per tre giorni consecutivi. Questa survey, anche se non ci dimostra l'inferiorità della SSI, ci evidenzia come nella reale pratica clinica il trattamento dell'iperglicemia in ospedale sia ancora ben lungi dal raggiungere livelli qualitativi adeguati a quanto le linee guida propongono. Un altro studio retrospettivo<sup>(8)</sup> su 3912 pazienti ricoverati per polmonite, ha dimostrato che coloro che venivano sottoposti a SSI avevano un rischio di mortalità, complicanze cardiovascolari, sepsi o ricovero in ICU, 2.55 volte superiore al gruppo che non praticava SSI. Due studi del gruppo di Umpierrez hanno dimostrato in maniera inequivocabile come la SSI, sebbene semplice e facile da implementare, presenti numerosi limiti soprattutto nel coprire le escursioni glicemiche e il sovradosaggio di insulina. Nel primo<sup>(3)</sup> gli autori riportano i risultati di un trial randomizzato, prospettico, multicentrico in cui si confrontava l'efficacia e la sicurezza di un regime insulinico basal-bolus (analogo rapido prima dei tre pasti + analogo basale) versus uno schema sliding scale (insulina regolare quattro volte al giorno) in diabetici tipo 2 ricoverati presso un reparto di medicina interna. Gli autori hanno trovato che fra i 130 pazienti, tutti naive per il trattamento insulinico, e con glicemie all'ingresso tra 140 mg/dl e 400 mg/dl, l'uso dello schema basal-bolus determinava un miglior compenso glicemico rispetto alla SSI. Una glicemia target <140 mg/dl era raggiunta nel 66% dei pazienti in basal-bolus, rispetto al 38% del gruppo in SSI. Un quinto dei pazienti trattati con SSI avevano persistentemente valori glicemici > 240 mg/dl durante il ricovero. L'incidenza di ipoglicemie (BG<60 mg/dl) era bassa in tutto lo studio. Se i pazienti in SSI non compensati venivano passati a regime basal-bolus, si assisteva ad un rapido miglioramento del loro compenso

metabolico. Ma il totale delle dosi giornaliere di insulina erano significativamente minori nel gruppo SSI e questo potrebbe costituire un bias nell'interpretazione dei risultati. L'altro studio ha invece confrontato l'efficacia e sicurezza del regime basal-bolus versus SSI in diabetici di tipo 2 ricoverati in ambiente chirurgico<sup>(9)</sup>, utilizzando lo stesso schema insulinico dello studio precedente. Gli end point dello studio includevano naturalmente i valori glicemici giornalieri ma anche complicanze post-operatorie quali infezione della ferita, polmoniti, insufficienza respiratoria, insufficienza renale acuta e sepsi. I soggetti che praticavano lo schema basal-bolus avevano un significativo miglior compenso glicemico (55% vs 31%), e una significativa riduzione delle complicanze post-operatorie: infezione della ferita (2.9vs 10.3%; P=0.05), polmoniti (0 vs. 2.8%; P=0.247), insufficienza renale acuta (3.8 vs. 10.3%; P=0.106). Inoltre il regime basal-bolus comportava un ridotto, anche se non significativo, ricorso al ricovero in terapia intensiva. I risultati di questi due trial quindi indicano come il regime basal-bolus sia da preferire alla sliding scale, in quanto determina un miglior controllo metabolico e una riduzione delle complicanze nei pazienti medici e chirurgici.

Due ulteriori studi prospettici su diabetici ricoverati in ambiente non intensivo, supportano ulteriormente il concetto della necessità di una programmazione standardizzata della terapia insulinica. In questi studi, infatti, sono stati usati schemi programmati per la terapia insulinica. Uno studio<sup>(10)</sup> ha dimostrato un beneficio nel controllo glicemico allorché si passava dalla SSI ad un algoritmo di somministrazione insulinica, con una significativa riduzione della durata in cui i pazienti presentavano glicemie >180 mg/dl (37.8%vs 30.1%; P<0.005). Il secondo studio<sup>(11)</sup> ha dimostrato un miglioramento del 10% dei pazienti che raggiungevano glicemie tra 160 e 180 mg/dl e un 23% di riduzione nella durata del ricovero. Nessuno di questi due studi titolava l'insulina per raggiungere dei target prestabiliti, ma entrambi utilizzavano uno stretto monitoraggio glicemico e schemi prestabiliti di somministrazione insulinica.

## Schema basal-bolus per pazienti non critici

La somministrazione programmata di insulina per via sottocutanea costituisce il metodo preferito per raggiungere e mantenere il controllo glicemico in pazienti non ricoverati in ICU con diabete o iperglicemia da stress. I componenti dei regimi di somministrazione di insulina per via sottocutanea per i pazienti ricoverati sono quelli basale, nutrizionale ed un elemento supplementare (di correzione). Il paziente ricoverato in reparti di Medicina presenta la necessità di aver praticata una terapia insulinica che sia il più possibile ela-

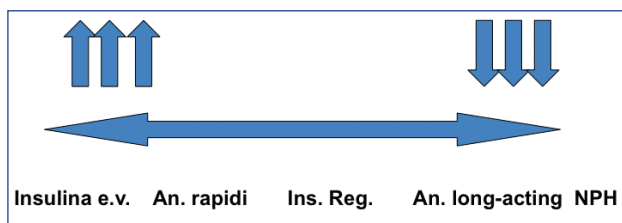


Figura 1. Flessibilità della terapia.

stica (Figura 1) e che facilmente si adattano a tutti i problemi che questi pazienti presentano e che possono determinare importanti iper/ipoglicemie (Tabelle 1, 2).

La terapia insulinica sottocute secondo il metodo basal-bolus prevede la somministrazione secondo uno schema programmato in cui l'insulina ad azione lenta rappresenta circa il 50% della dose totale giornaliera e il resto è somministrato come insulina rapida prima dei tre pasti principali, in percentuale del 20-30% a colazione, 30-40% a pranzo e a cena<sup>(12,13)</sup>. Questo schema terapeutico è flessibile, efficace, garantisce un'adeguata insulinizzazione basale e permette un rapido cambiamento della terapia in funzione delle condizioni del paziente.

La dose giornaliera iniziale di insulina totale (rapida + basale) varia da 0.3 U/Kg/die a 1.5 U/Kg/die<sup>(3,10,14)</sup>, sebbene solamente la dose iniziale tra 0.4 U/Kg/die e 0.5 U/Kg/die è stata studiata in maniera prospettica<sup>(3,9)</sup>. Una analisi caso-controllo di 1990 diabetici, usando l'ipoglicemia come strumento per identificare la variabilità delle dosi, ha riportato che la dose giornaliera di 0.6 U/Kg sembra essere la soglia sotto cui il rischio di ipoglicemia è basso, mentre dosi > 0.79 U/Kg sono associate ad un rischio di ipoglicemia tre volte maggiore rispetto alle dosi < 0.2 U/Kg. La scelta della dose insulinica iniziale dipende dalle caratteristiche del paziente (BMI e condizioni cliniche associate), in particolare grado dello scompenso glicemico e fattori che aumentano il fabbisogno di insulina, quali ipertensione, nutrizione artificiale, terapia steroidea etc. Potrebbe invece essere ragionevole considerare dosi iniziali basse (< 0.3 U/Kg) in pazienti che presentano un significativo rischio di ipoglicemie (anziani, diabetici da lungo tempo, con insufficienza renale cronica, etc.). Il paziente ricoverato, anche se non critico, va seguito attentamente

Tabella 1. Problemi della terapia insulinica in ospedale.

- Orario dei pasti
- Arrivo dei pasti irregolari
- Difficoltà della somministrazione 30' prima
- Improvvise necessità di annullamento del pasto
- Modifiche della terapia
- Variazioni cliniche improvvise
- Imprevedibilità dell'assunzione alimentare
- Vomito

Tabella 2. Condizioni favorevoli l'ipoglicemia in diabetici ricoverati in trattamento insulinico programmato.

- Improvvisa necessità di digiuno o riduzione dell'introito alimentare
- Interruzione della nutrizione enterale, parenterale o infusione con glucosio
- Somministrazione di insulina non seguita dall'alimentazione (malesseri, vomito, trasporto non programmato fuori dal reparto per accertamenti etc.)
- Riduzione del dosaggio di corticosteroidi
- Non riconosciuta insufficienza renale
- Età avanzata, demenza, awareness hypoglycemia
- Interazioni farmacologiche

con il monitoraggio glicemico per apportare tutti i necessari aggiustamenti posologici necessari<sup>(15)</sup>. Per il corretto aggiustamento terapeutico nei giorni successivi è utile calcolare il fattore di correzione; il calcolo del fattore di correzione per il singolo paziente può essere effettuato applicando la "regola del 1700":

fattore di correzione (FC) = 1700 diviso per la dose totale giornaliera (DTG) di insulina

(per es., se DTG = 56 unità: FC = 1700/56 = 30) → mediamente 1 unità di insulina ridurrà la glicemia di 30 mg/dl.

In alternativa, il fattore di correzione può essere determinato con la formula:

3000/peso in kg: FC = 3000/80 = 37.

## Quale tipo di insulina usare?

Numerosi preparati insulinici possono essere utilizzati in relazione alla disponibilità della farmacia dell'Ospedale. Ma da parecchi anni sono stati sviluppati gli analoghi rapidi e basali, che hanno un profilo farmacocinetico (Tabella 3) che si avvicina di più alla fisiologica secrezione insulinica rispetto all'insulina regolare e all'NPH. Pertanto queste formulazioni garantiscono un miglior profilo di efficacia e sicurezza. L'utilizzo degli analoghi non comporta sempre un miglior controllo metabolico, ma senz'altro riduce il rischio di ipoglicemia rispetto alle insuline tradizionali.

Gli analoghi rapidi (aspart, lispro o glulisina) determinano notevoli benefici, rispetto all'insulina regolare, quando usati per controllare la glicemia postprandiale. Le insuline regolari, proprio per la loro cinetica, devono essere somministrate 30-45 minuti prima dei pasti, mentre gli analoghi possono essere somministrati subito prima o addirittura durante o subito dopo i pasti<sup>(16)</sup>. E questo costituisce un notevole vantaggio nella gestione della glicemia in ospedale, dove spesso non è possibile determinare con precisione l'orario o la quantità di cibo che il paziente assumerà. Inoltre l'effetto picco si raggiunge più presto rispetto all'insulina regolare, con conseguente miglior con-

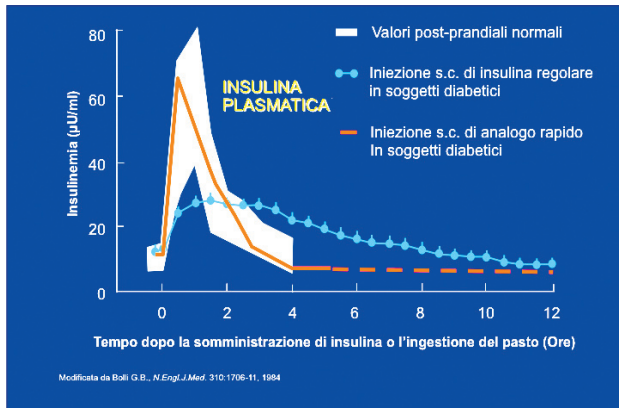


Figura 2. Farmacocinetica degli analoghi rapidi rispetto all'insulina umana.

trollo della glicemia post-prandiale, mentre la loro più breve durata d'azione riduce il rischio di ipoglicemie tardive o pre-pasto<sup>(17-19)</sup> (Figura 2). Numerosi trial clinici hanno dimostrato come l'utilizzo dell'insulina lispro<sup>(20)</sup> e aspart<sup>(21)</sup> è associato ad una più bassa incidenza di eventi ipoglicemici, a parità di controllo glicemico. Invece un trial randomizzato<sup>(22)</sup>, multicentrico e controllato ha suddiviso 130 diabetici tipo 2 a ricevere detemir una volta al giorno e aspart prima dei pasti oppure insulina regolare e NPH entrambe due volte al giorno. Prefissato un target glicemico < 140 mg/dl a digiuno, entrambi i tipi di trattamento determinavano un equivalente miglioramento del controllo glicemico (45% nel gruppo detemir/aspart e 48% in quello NPH/insulina regolare). Le ipoglicemie (BG < 60 mg/dl), si osservavano in circa 1/4 dei pazienti di entrambi i gruppi. Non si evidenziavano differenze in relazione a mortalità o durata della degenza.

La fisiologica secrezione basale di insulina è mimata nei nostri pazienti diabetici dalla somministrazione di insulina basale o ritardo. L'insulina basale ideale dovrebbe avere delle caratteristiche particolari

Tabella 3. Insuline in commercio.

Insuline disponibili ad azione rapida				
Tipo di azione	Nome	Inizio	Picco	Durata
Analogo Rapido	Aspart (Novorapid®), Glulisina (Apidra®), Lispro (Humalog®)	da 15 a 35'	1-3 h	3-5 h
Umana Regolare	Actrapid® Humulin R®	30'	2-3 h	5-8 h

Insuline disponibili per insulinizzazione basale				
Tipo di azione	Nome	Inizio	Picco	Durata
Intermedia	NPH (Humulin N®)	2 h	4-6 h	8-14 h
Analogo basale	NPL (Humalog NPL®)	1-4 h	6 h	15 h
Analogo basale	Glargine (Lantus®)	2-4 h	-	24 h
Analogo basale	Detemir (Levemir®)	1-2 h	-	24 h (in funzione della dose)

Tabella 4. Caratteristiche dell'insulina basale ideale.

- Copertura delle 24 ore con una singola somministrazione
- Assenza di picchi
- Prevedibilità di azione
- Scarsa variabilità intra e interindividuale
- Bassa incidenza di ipoglicemie
- Minor aumento del peso corporeo
- Sicurezza
- Facilità di somministrazione
- Iniezione in siti differenti
- Iniezione a tempi differenti

Tabella 5. Limiti delle insuline a durata d'azione intermedia: NPH.

- Non mima il profilo insulinemico basale
- Assorbimento variabile
- Picco d'azione evidente
- Durata di 13-16 ore
- Richiede una somministrazione giornaliera multipla per coprire il fabbisogno insulinico basale delle 24 ore
- Può provocare frequenti episodi ipoglicemici

(Tabella 4), quali soprattutto la durata di azione di 24 h e l'assenza di picchi. Purtroppo l'NPH non mima assolutamente la fisiologica secrezione in quanto la sua monosomministrazione non copre le 24 h e la sua azione presenta un picco verso la seconda-quarta ora dalla sua somministrazione (Tabella 5). Queste caratteristiche incidono in maniera significativa sull'andamento glicemico, rendendola responsabile di oscillazioni glicemiche (ipoglicemie notturne e iperglicemie al risveglio). Gli analoghi basali long acting (Glargine e Detemir) hanno in maniera molto soddisfacente risolto questi problemi (Figura 3). La loro durata di 20-24 ore e la loro assenza di picchi, permette il raggiungimento di un

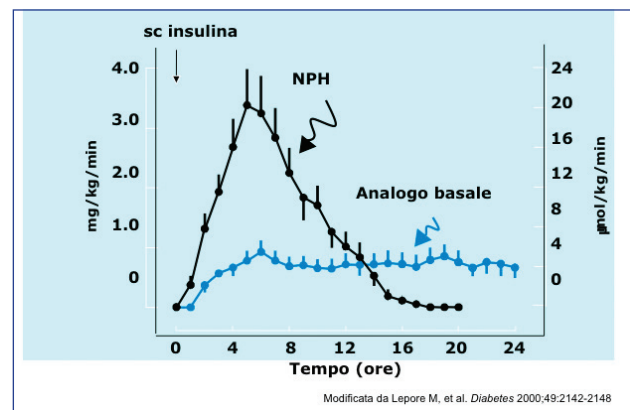


Figura 3. Farmacocinetica degli analoghi basali rispetto all'insulina NPH.

buon controllo metabolico con significativa riduzione degli episodi ipoglicemici soprattutto notturni rispetto all'insulina NPH<sup>(23-27)</sup>. Gli analoghi basali sono anche associati ad una minore variabilità farmacocinetica, per cui determinano una maggiore stabilità glicemica inter e intraindividuale rispetto all'NPH<sup>(28)</sup>. In alcuni trial clinici con diabetici di tipo 1<sup>(29)</sup> e tipo 2<sup>(30)</sup>, l'insulina glargine in monosomministrazione era associata ad un miglior compenso glicemico (PPG 14.4 mg/dl inferiore alla NPH) e a una significativa riduzione delle ipoglicemie (39.9% vs 49.2% nello studio con pazienti tipo 1 e 33% vs 50.7% in quello con pazienti di tipo 2). Anche l'insulina detemir dimostrava la stessa azione favorevole sull'efficacia e sulla sicurezza, con in più un dato positivo sul peso corporeo. In diabetici di tipo 1<sup>(31)</sup>, l'insulina detemir si dimostrava più efficace dell'NPH nel ridurre l'HbA1c a valori < 7% (38% vs 29%), con una riduzione del rischio di ipoglicemie del 69% e con un minor incremento ponderale (1.7 vs 2.7 Kg). Proprio alla luce di tutte queste considerazioni lo statement dell'AACE/ACE<sup>(32)</sup> raccomanda fortemente l'utilizzo degli analoghi (Glargine e Detemir) rispetto all'NPH come insulina basale. Uno studio che ci dà uno spaccato della realtà ospedaliera e ci conferma ulteriormente i vantaggi (riportati anche negli standard di cura italiani) di trattare i pazienti diabetici in ospedale con il migliore schema insulinico, lo schema «basal bolus» e con le migliori insuline a disposizione «gli analoghi», abbandonando così le vecchie terapie ed il classico schema al bisogno «Sliding scale» è quello di Bernard e coll.<sup>(33)</sup> È questo il primo trial clinico randomizzato che ha valutato e comparato, nel Rush Medical Center di Chicago, due protocolli per il trattamento dell'iperglicemia in pazienti con diabete tipo 2, utilizzati prima in pronto soccorso e poi nella fase di ospedalizzazione, consistenti l'uno nell'utilizzo prima di aspart e poi di detemir in basal bolus (trattamento intensivo con analoghi, INT), e l'altro nell'utilizzo di un trattamento convenzionale (UC, ciò che i medici del pronto soccorso e poi del reparto avevano al momento a disposizione). Lo studio era strutturato in due fasi, la fase 1 in pronto soccorso, in cui i pazienti assegnati a INT ricevevano aspart per via sottocutanea ogni 2 ore e nella maggior parte dei casi al massimo in 2 somministrazioni al giorno; e i pazienti in UC che erano trattati a discrezione e scelta dei medici del pronto soccorso.

I pazienti in INT che necessitavano del passaggio dal pronto soccorso al reparto (fase 2), venivano transitati alla terapia in basal bolus, aggiungendo all'aspart che facevano già, anche la detemir. Durante l'ospedalizzazione, i pazienti in UC venivano trattati a discrezione dello staff di medici ai quali venivano affidati (alcuni facevano NPH, glargine o detemir, altri venivano lasciati solo con terapia orale, altri facevano aspart+NPH etc.).

Gli obiettivi sui quali i due tipi di protocollo sono stati confrontati sia per la fase 1 che per la fase 2 erano: compenso glicemico, frequenza di ipoglicemie, durata del ricovero.

I risultati ottenuti, in relazione agli obiettivi appena descritti, sono stati i seguenti:

miglioramento del compenso glicemico nei pazienti in trattamento in basal bolus, sia nella fase 1 che nella fase 2, rispetto a quanto osservato nei pazienti in trattamento usual care. Il compenso glicemico medio ottenuto nella fase 1 per i pazienti in INT è stato di 217±71 mg/dl e di 257±89 mg/dl per il gruppo in UC (P < 0.01). Per quello che riguarda gli episodi ipoglicemici, durante la fase di pronto soccorso si sono verificati 3 episodi di ipoglicemia (BG < 50 mg/dl) in 3 pazienti in trattamento INT, e 2 episodi in 2 pazienti in UC. Nella fase 2 di ospedalizzazione i risultati sono stati i seguenti: il compenso glicemico medio durante i 5 giorni di ospedalizzazione è stato significativamente migliore per i pazienti in INT. Il compenso glicemico medio per l'intera ospedalizzazione è stato di 135 ±48 mg/dl per i pazienti in INT e di 185±72 mg/dl (P < 0.01) per quelli in UC. Gli eventi ipoglicemici moderati registrati in questa fase sono stati del 4,3% nei pazienti in INT e del 4,5% nei pazienti in UC. Non c'era alcuna differenza significativa fra i due gruppi per quanto riguarda la durata della degenza. Per cui in conclusione si può affermare che sia in pronto soccorso che in reparto, il trattamento con protocollo aspart ± detemir determina un miglior compenso glicemico senza un incremento degli episodi ipoglicemici.

## Conclusioni

Nonostante la semplicità nella gestione del regime insulinico sliding scale, nessuno studio ha dimostrato la sua superiorità nel controllo glicemico e nella sua sicurezza. Anche se da più di 50 anni molti editoriali e rassegne ne hanno scoraggiato l'uso, questo regime terapeutico continua ad essere tramandato da medico anziano a specializzando e a studente. È quindi necessario un cambiamento culturale che riesca a far sì che uno schema di terapia programmata diventi la chiave del trattamento del paziente ospedalizzato, non critico e con iperglicemia. Questo schema terapeutico dovrebbe incoraggiare l'uso di analoghi basali e di analoghi rapidi che coprano il fabbisogno dei pasti. Ogni ospedale dovrebbe implementare dei protocolli di somministrazione di insulina su questo genere di pazienti, che vengano accettati e utilizzati da tutte le Unità Operative. E soprattutto è necessario che vengano effettuati dei controlli sulla reale efficacia raggiunta, in maniera da motivare sempre di più gli operatori sanitari sul loro uso. Questo semplice intervento consentirà un sostanziale miglioramento del controllo glicemico, con notevole riduzione delle oscillazioni iper e ipoglicemiche, trasformando così il miraggio del controllo glicemico del paziente ricoverato in una solida realtà. Ma, come ha scritto Umpierrez in uno splendido editoriale, aspettarsi risultati migliori senza questi elementi essenziali è non solo temerario ma si adatterebbe alla definizione che Einstein ha dato della follia: fare la stessa cosa più e più

volte e aspettarsi sempre risultati differenti. Fermiamo adesso questa follia della sliding scale!<sup>(4)</sup>

**Conflitto di interessi:** nessuno.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Campbell RK. Etiology and effect on outcomes of hyperglycemia in hospitalized patients. *Am Health Sys Pharm* 64: S4-8, 2007.
2. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 16-38, 2012.
3. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care* 30(9): 2181-2186, 2007.
4. Umpierrez GE, Maynard G. Glycemic chaos (not glycemic control) still the rule for inpatient care: how do we stop the insanity? *J Hosp Med* 1(3): 141-4, 2006.
5. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 157: 545-52-58, 1997.
6. Golightly LK, Jones MA, Hamamura DH, et al. Management of diabetes mellitus in hospitalized patients: efficiency and effectiveness of sliding-scale insulin therapy. *Pharmacotherapy* 26: 1421-32, 2006.
7. Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, et al. Prevalence of hyper- and hypoglycemia among inpatients with diabetes: a national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care* 30: 367-9, 2007.
8. Becker T, Moldoveanu A, Cukierman T, et al. Clinical outcomes associated with the use of subcutaneous insulin-by-glucose sliding scales to manage hyperglycemia in hospitalized patients with pneumonia. *Diabetes Res Clin Pract* 78: 392-7, 2007.
9. Umpierrez E, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 34(2): 256-61, 2011.
10. Maynard G, Lee J, Phillips G, et al. Improved inpatient use of basal insulin, reduced hypoglycemia, and improved glycemic control: effect of structured subcutaneous insulin orders and an insulin management algorithm. *J Hosp Med* 4: 3-15, 2009.
11. Schnipper JL, Ndumele CD, Liang CL, et al. Effects of a subcutaneous insulin protocol, clinical education, and computerized order set on the quality of inpatient management of hyperglycemia: results of a clinical trial. *J Hosp Med* 4: 16-27, 2009.
12. Beltramelio GP, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue: la gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso. *Il Giornale di AMD* 15: 93-100, 2012.
13. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009, pp. 122-29, 2010.
14. Pietras SM, Hanrahan P, Arnold LM, et al. State-of-the-art inpatient diabetes care: the evolution of an academic hospital. *Endocr Pract* 16(3): 512-21, 2010.
15. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 355: 1903-2911, 2006.
16. Brunner GA, Hirschberger S, Sendhofer G, Wutte A, Elmerer M, Balent B, Schaupp L, Krejs GJ and Pieber TR. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 17(5): 371-5, 2000.
17. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, et al. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 21: 1904-9, 1998.
18. Anderson Jr JH, Brunelle RL, Koivisto VA, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 46: 265-70-86, 1997.
19. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, et al. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2363-8, 2004.
20. Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group. *Diabetes Care* 22: 1607-11, 1999.
21. Heller S, Colagiuri S, Vaaler S, et al. Reduced hypoglycemia with insulin aspart: a double-blind, randomized crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 50: A137, 2001.
22. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, Munoz C, Newton C, Peng L, Baldwin D. Comparison of Inpatient Insulin Regimens with Detemir plus Aspart Versus Neutral Protamine Hagedorn plus Regular in Medical Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 564-569, 2009.
23. Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J* 35: 536-42-74, 2005.
24. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 950-575, 2005.
25. Yki-Jarvinen H. The relationship between glycemic control and hypoglycemia using insulin glargine versus NPH insulin: a meta-regression analysis in type 2 diabetes. *Diabetes* 52(Suppl 1): A149-50-76, 2003.
26. Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 7: 56-64, 2005.
27. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 1269-74, 2006.
28. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab* 9: 648-59, 2007.
29. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23: 639-43, 2000.
30. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M, et al. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23: 1130-6, 2000.
31. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, et al. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med* 25: 442-9, 2008.
32. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 15: 540-59, 2009.
33. Bernard JB, Munoz C, Harper J, Muriello M, Rico E, Baldwin D. Treatment of Inpatient Hyperglycemia Beginning in the Emergency Department: A Randomized Trial Using Insulins Aspart and Detemir Compared With Usual Care. *Journal of Hospital Medicine* 6: 279-284, 2011.