

LA TERAPIA INSULINICA IN CORSO DI TERAPIA CORTICOSTEROIDEA

Dott.ssa Chiara Guglielmi

Area Endocrinologia & Diabetologia

Università Campus Bio Medico di Roma



AMD
ASSOCIAZIONE
MEDICI
DIABETOLOGI
LAZIO

SID
Società Italiana
di Diabetologia

La Clinica nel
Diabete

INCONTRO TRA ESPERIENZE MULTIDISCIPLINARI

Tivoli
Grand Hotel Duca D'Este
30 settembre 2017

CONGRESSO
PERIFERICO
AMD-SID
LAZIO

CONGRESSO PERIFERICO AMD - SID

LA CLINICA DEL DIABETE INCONTRO TRA ESPERIENZE MULTIDISCIPLINARI

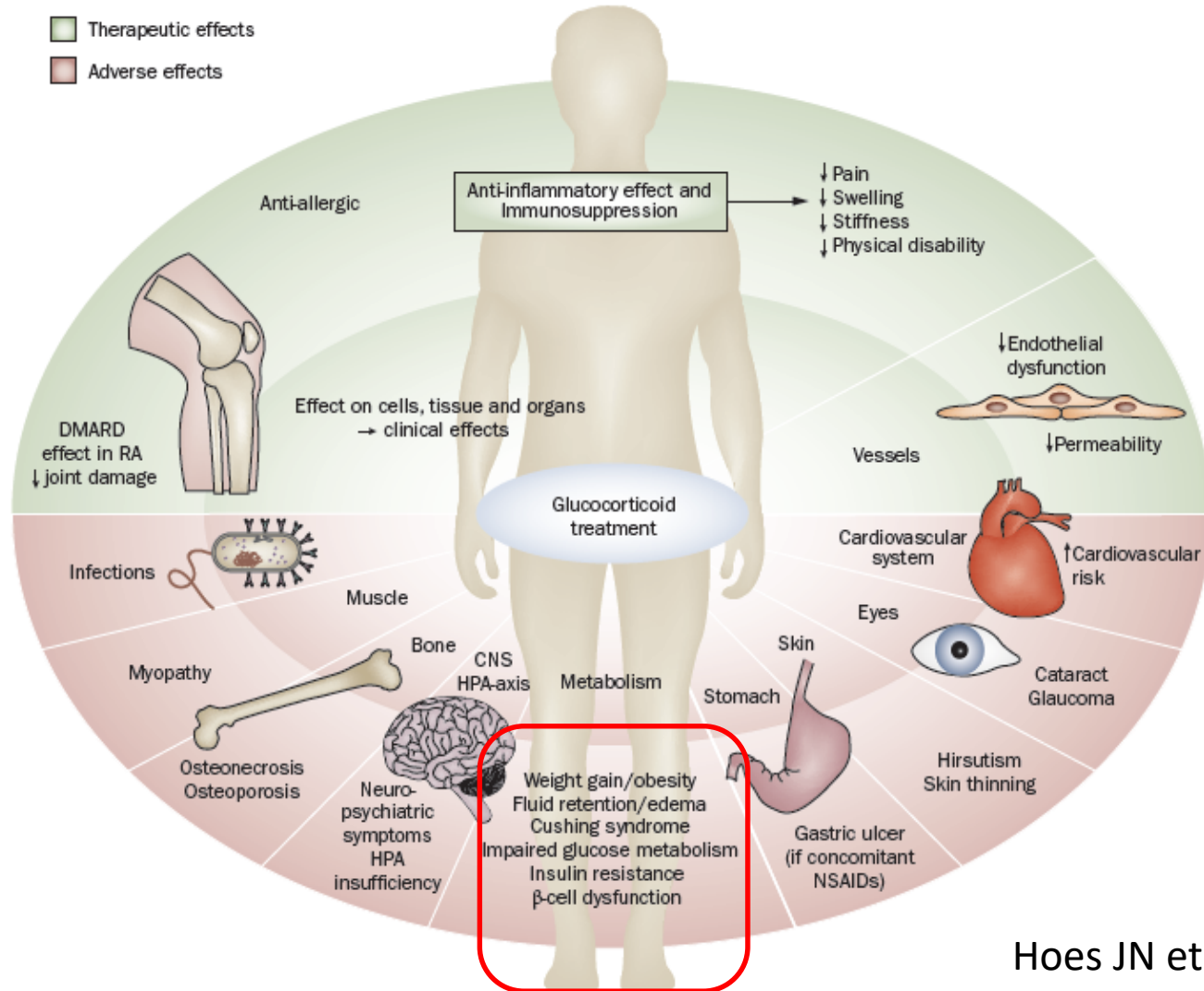
Tivoli, 30 settembre 2017

La dr.ssa Guglielmi dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o

Diagnostiche:

- **ASTRAZENECA, BOEHRINGER, LILLY, SANOFI**

PROS & CONS DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA

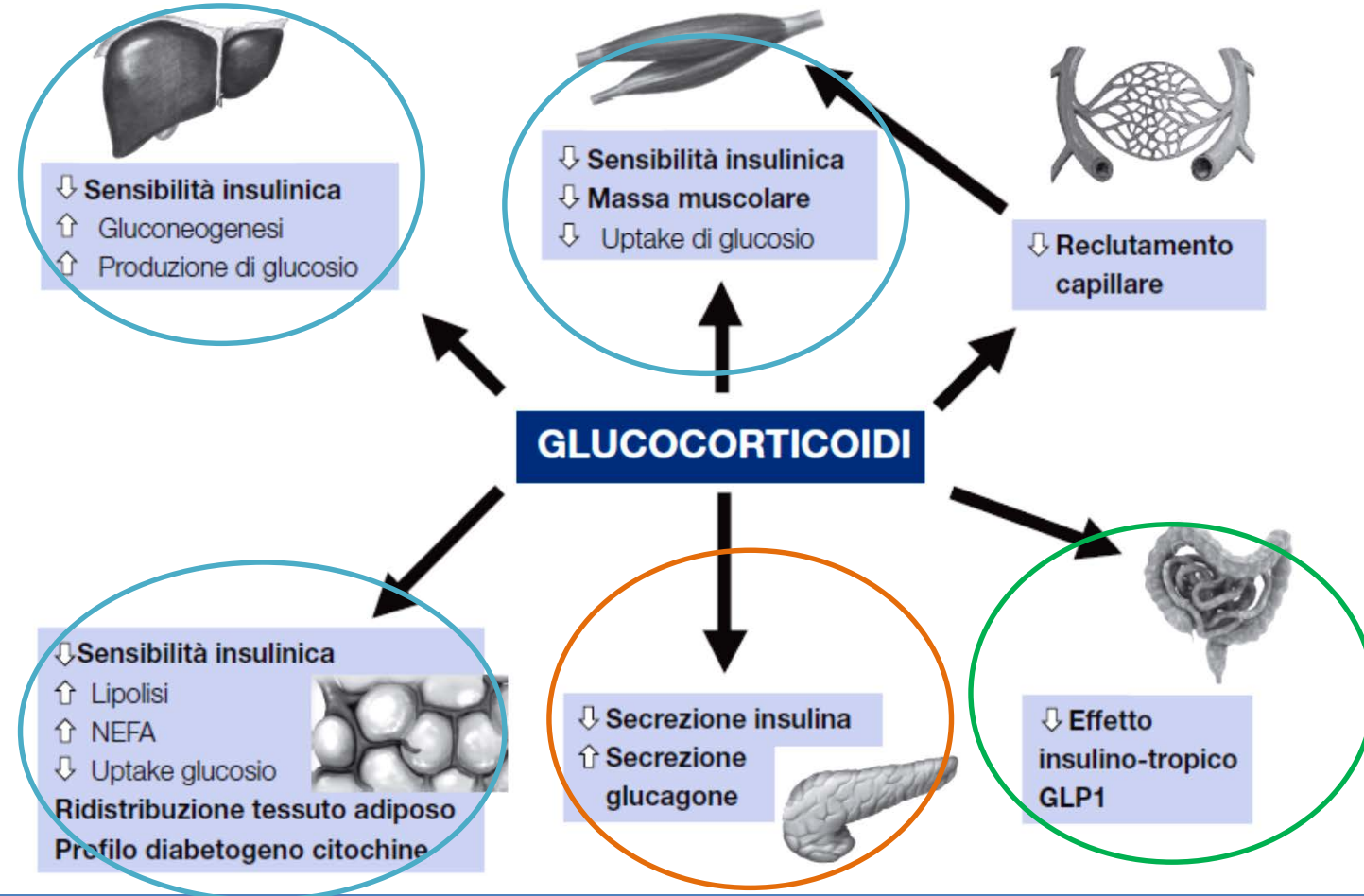


Qualche dato di EPIDEMIOLOGIA

- L'incidenza di diabete "steroidico" in soggetti senza storia pregressa per diabete varia tra 34 % e 56 %
- In corso di ricovero ospedaliero
 - >50% dei pazienti che ricevono steroidi ad alto dosaggio sviluppano iperglicemia,
 - incidenza dell'86% di almeno un episodio di iperglicemia
 - 48% dei pazienti presentano valori medi di glicemia ≥ 140 mg
- La probabilità di sviluppare diabete dopo terapia con steroidi varia da 1.36 (corticosteroidi orali a bassa dose) a 2.31 (tra gli anziani) fino a 5.82 (corticosteroidi ad alti dosaggi).

EFFETTO *DIABETOGENO* DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA

**Meccanismi dell'azione
Iperglicemizzante dei glucocorticoidi**



Terapia con glucocorticoidi: evidenze

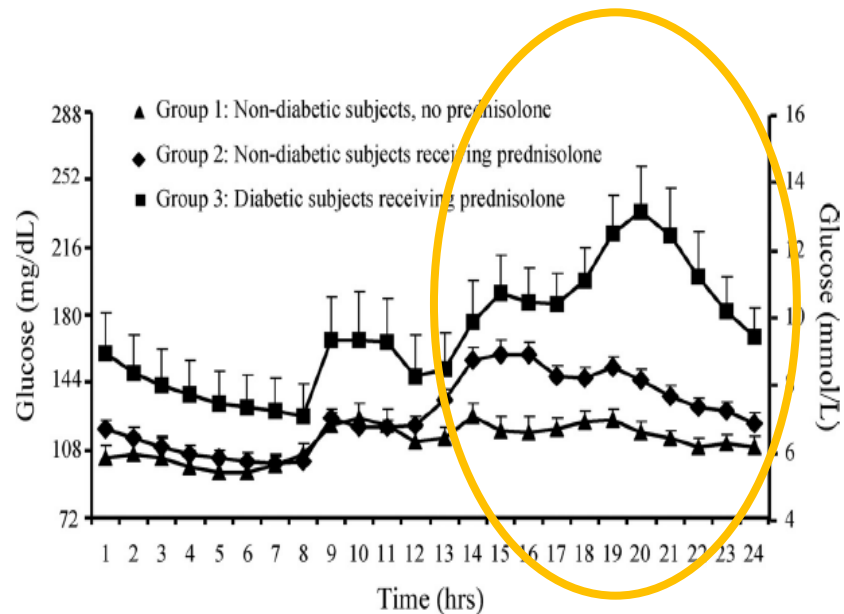
- L'iperglicemia è prevalentemente postprandiale, con modifiche minori della glicemia a digiuno, in quanto i glucocorticoidi hanno come effetto principale quello di **inibire l'utilizzazione del glucosio a livello muscolare e del tessuto adiposo**, mentre hanno un effetto minore sulla gluconeogenesi.
- Nei pazienti con diabete in buon controllo glicemico, la glicemia a digiuno potrebbe risultare nella norma, ma nell'arco della giornata arrivare anche a 300-400 mg/dl, per poi ritornare nuovamente normale il mattino successivo.

EFFETTO TERAPIA CORTICOSTEROIDEA SU GLICEMIA

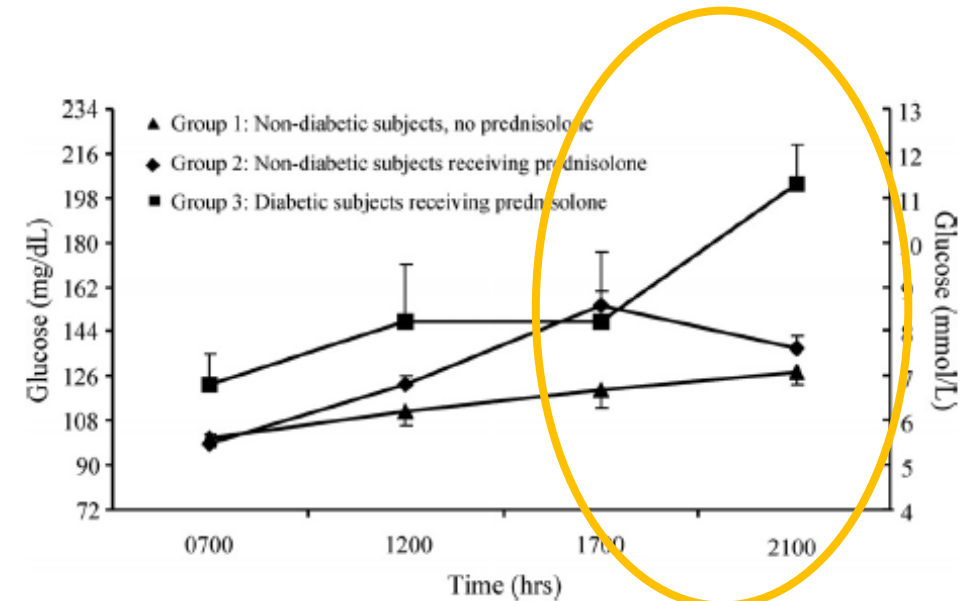
Continuous Monitoring of Circadian Glycemic Patterns in Patients Receiving Prednisolone for COPD

Morton G. Burt, Gregory W. Roberts, Norma R. Aguilar-Loza, Peter Frith, and Stephen N. Stranks

Average hourly interstitial glucose concentration
Values represent mean \pm SE



Finger-prick BGL
Values represent mean \pm SE



FARMACI CORTICOSTEROIDEI

Table 1 Characteristics of the different systemic glucocorticoid preparations

Compound	Equivalent dose (mg)	Anti-inflammatory potency*	Sodium retention power*	Half-life [†] (h)
Short acting				
Cortisone	25	0.8	0.8	8–12
Hydrocortisone	20	1	1	8–12
Intermediate acting				
Prednisone	5	4	0.8	12–16
Prednisolone	5	4	0.8	12–16
Methylprednisolone	4	5	0.5	12–16
Deflazacort	7.5	4	0.5	12–16
Fludrocortisone	2	10	125	12–24
Triamcinolone	4	5	0	12–24
Long acting				
Betamethasone	0.75	25	0	20–36
Dexamethasone	0.75	25	0	20–36
Intra-articular administration				
Triamcinolone acetonide	4	5	0	36–72
Methylprednisolone acetate	4	5	0.5	36–72
Paramethasone	2	10	0	36–72

*Relative to hydrocortisone. [†]Duration of the estimated biological action of the glucocorticoid.

Terapia con glucocorticoidi: evidenze

- Variabili che influenzano la gestione dell'iperglicemia da glucocorticoidi sono la durata d'azione, la dose, la via e la frequenza di somministrazione dello steroide.
- **Metilprednisolone e prednisone**, corticosteroidi ad azione intermedia, causano iperglicemia prevalentemente **nelle 4-12 ore successive**.
- **Desametasone**, corticosteroide a lunga durata d'azione, ha un effetto iperglicemizzante **più prolungato e più potente** (5-7 volte) con un picco iperglicemico tra l'ottava e la decima ora e un effetto che può durare **oltre le 24 ore**.
- L'effetto iperglicemizzante del **triamcinolone**, somministrato per via intraarticolare, si osserva **già dopo 2 ore** nei pazienti con diabete con un picco d'azione che varia tra le 2-24 ore e una durata media di circa **2-3 giorni**, estendibile fino ai 5 giorni.

FATTORI DI RISCHIO per DIABETE STEROIDEO

**DOSE/TIPO/DURATA
corticosteroide**

**FAMILIARITA' PER
DIABETE**

**PREGRESSO DIABETE
GESTAZIONALE**

**ALTERATA GLICEMIA
DIGIUNO/RIDOTTA
TOLLERANZA
CARBOIDRATI**

ETA' (anziani)

RAZZA (AfroAmericani)

BMI

**CONCOMITANTI
TERAPIE
IMMUNOSOPPRESSIVE**

Terapia con glucocorticoidi: monitoraggio glicemico

- La glicemia va **monitorata per almeno 36-48 ore** nei pazienti in terapia con glucocorticoidi, indipendentemente dalla presenza nota di diabete.
- Nei pazienti senza diabete noto la misurazione della glicemia **può essere sospesa se nelle prime 48 ore**, senza alcuna terapia ipoglicemizzante, la glicemia **<140 mg/dl** e non sia previsto un incremento della dose dello steroide nei giorni successivi.

OPZIONI TERAPEUTICHE PER DIABETE STEROIDEO

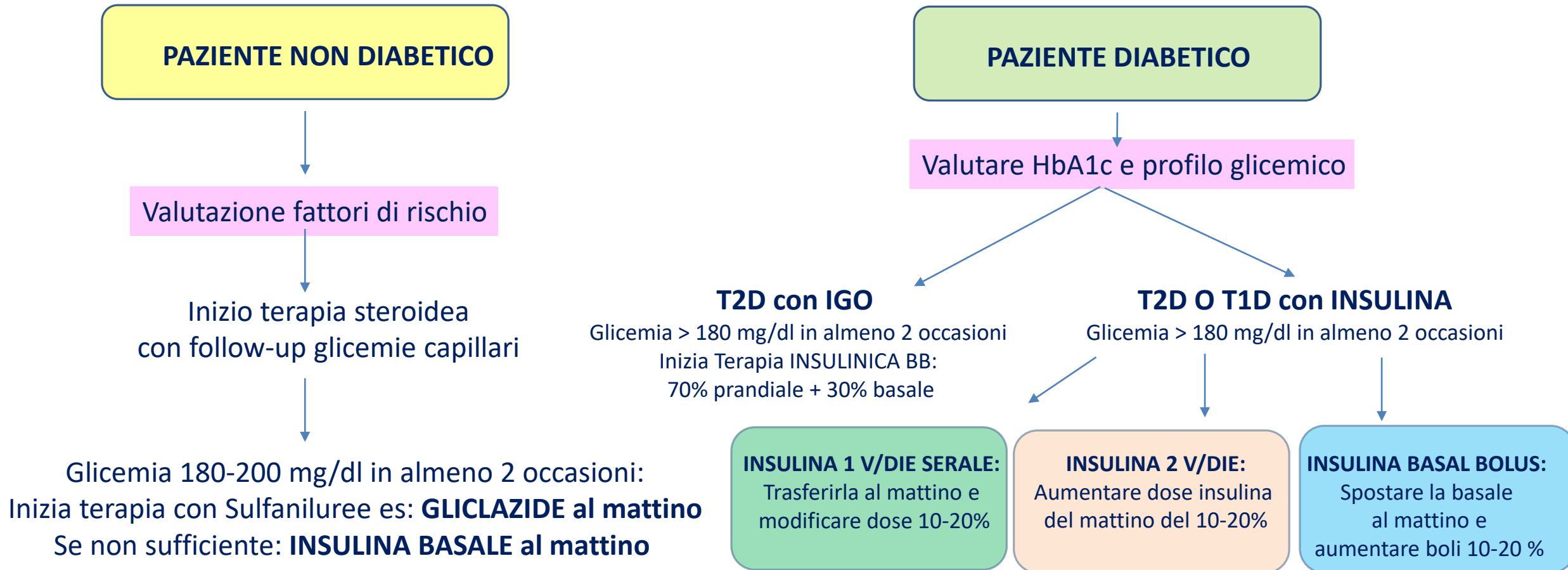
L'approccio all'iperglicemia deve essere individualizzato tenendo conto del tipo di farmaco steroideo che viene usato, della dose somministrata e soprattutto dello «stato glicemico» del paziente

**Paziente
EUGLICEMICO con
iperglicemia in corso
di terapia CCS**

**Paziente
DISGLICEMICO che
sviluppa diabete in
corso di terapia CCS**

**Paziente DIABETICO
che necessita di
terapia CCS**

POSSIBILE ALGORITMO TERAPEUTICO



SCELTA DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

IPOGLICEMIZZANTI ORALI

INSULINA

IPOGLICEMIZZANTI ORALI

Tutti i farmaci disponibili per il trattamento del diabete mellito sono stati consigliati come opzioni terapeutiche per l'iperglicemia indotta da steroidi

- **SULFALINUREE**: Primi farmaci ipoglicemizzanti orali usati nel trattamento di soggetti sottoposti a trapianto renale trattati con steroidi. Presentano però **scarsa maneggevolezza** legata anche alla loro farmacocinetica, che li rende poco adatti a controllare l'andamento circadiano dell'iperglicemia ed espone al rischio di ipoglicemia in occasione di trattamenti steroidei di breve durata, o in corso di "tapering" del dosaggio.
- **METFORMINA**: Indicata sul piano teorico per la sua azione insulino-sensibilizzante, presenta **limitate possibilità** di impiego in pazienti che presentano comorbidità (insufficienza renale)
- **TIAZOLIDINEDIONI**: Sono stati usati in associazione ad altri farmaci ipoglicemizzanti nel diabete associato a terapia steroidea in soggetti trapiantati. Gli **effetti collaterali possibili** (edemi, rischio di insufficienza cardiaca, rischio di fratture) costituiscono potenziali controindicazioni al loro uso.
- **INCRETINE**: I principali meccanismi d'azione delle incretine (riduzione della secrezione di glucagone e aumento della secrezione insulinica) fanno **ipotizzare un loro ruolo nel trattamento dell'iperglicemia associata a terapia steroidea** ma i **dati** della letteratura sono ancora **limitati**.

TRATTAMENTO con TERAPIA INSULINICA

vantaggi dell'impiego della terapia insulinica in corso di terapia corticosteroidea

1

- la terapia insulinica può essere utilizzata anche in caso di comorbidità multiple

2

- la terapia insulina non provoca interazioni farmacologiche significative

3

- la terapia insulinica può essere regolata in base alle esigenze del paziente

Terapia insulinica

Nei pazienti con iperglicemia persistente da glucocorticoidi **l'insulina è il farmaco di scelta.**

Schema

Nei pazienti con diabete di tipo 2 **non insulinotrattati, o con iperglicemia di nuovo riscontro**, che ricevono **steroidi ad azione intermedia** in una dose unica al mattino, è consigliabile una **singola somministrazione al mattino di insulina ad azione intermedia** con un profilo farmacocinetico che mima il profilo di azione iperglicemizzante del corticosteroide ad azione intermedia. Secondo alcuni potrebbe essere utilizzata anche insulina intermedia premiscelata con insulina rapida (es. 30/70 o 25/75).

Se viene somministrato uno **steroidi a lunga durata d'azione o per via intra-articolare** è preferibile ricorrere ad una **insulina a più lunga durata d'azione** (1 iniezione di glargine o degludec, 1-2 di detemir).

Dose

La dose iniziale di insulina da utilizzare è di **0.25 UI per ogni milligrammo di steroidi ad azione intermedia** (da aumentare in caso di insulinoresistenza) **fino a 2-2.5 UI/mg di steroidi a lunga durata d'azione** come il desametasone.

Altri autori suggeriscono di calcolare il fabbisogno insulinico iniziale considerando oltre a dose e tipo di steroidi anche il peso del paziente.

Terapia insulinica BASALE

- L'impiego di un'insulina basale, oltre all'insulina prandiale, si deve prendere in considerazione quando si utilizzano dosi elevate di steroidi oppure in quei pazienti che sono già affetti da diabete prima dell'inizio della terapia steroidea

Dose iniziale di insulina basale per trattare iperglicemia da steroidi

Prednisone dose (mg/day)	Dexamethasone dose (mg/day)	Insulina glargine/detemir/degludec (IU/kg per day)
10	2	0,1
20	4	0,2
30	6	0,3
≥ 40	≥ 8	0,4

Terapia insulinica PRANDIALE

- Nei pazienti con buona glicemia a digiuno e alta durante la giornata viene anche suggerito l'impiego di **insulina prandiale** (0,1 UI/kg/pasto).
- L'utilizzo di un'insulina prandiale si basa sull'osservazione che, sebbene possano essere presenti normali livelli di glucosio a digiuno, il glucosio tende a aumentare gradualmente per tutta la giornata, in particolare nel pomeriggio in quei pazienti che assumono terapia steroidea al mattino, con una successiva graduale riduzione durante la notte.
- La dose di insulina da somministrare deve tener conto del peso del paziente e dei CHO del pasto.
- La dose iniziale di insulina (0.1 U/kg) per pasto va poi modificata a seconda della sensibilità insulinica e della quantità di insulina supplementare necessaria per correggere l'iperglicemia preprandiale o l'eccessivo apporto di carboidrati durante il pasto.

Terapia insulinica

- Nei pazienti con marcata iperglicemia (o persistentemente >180 mg/dl) o se sono previste 2-3 somministrazioni/die di steroide è raccomandabile da subito uno **schema insulinico basal-bolus** (es. 0.3 UI/kg di basale + 0.1 UI/kg/pasto).
- In alternativa sono suggerite 2 iniezioni die di insulina ad azione intermedia (miscelata o meno con rapida) 2/3 al mattino e 1/3 la sera, ma tale schema difetta di flessibilità.
- Se il paziente è **già in terapia insulinica** si può continuare con la stessa dose fino a **riconoscere un pattern glicemico** che permetta adeguati aggiustamenti.
- In alternativa stimare la dose di insulina da aggiungere in base a peso, dose e tipo di steroide e distribuirla nell'arco della giornata a seconda dello schema insulinico in atto: possibile **incremento del 20-50% del fabbisogno e variazione del rapporto basale/boli** (30-40% basale e 60-70% prandiale).

Tabella 9 ♦ **Aggiustamento della terapia insulinica in pazienti precedentemente trattati con insulina, considerando lo schema insulinico abituale e lo schema di terapia con glucocorticoide (20)**

ABITUALE SCHEMA INSULINICO	GLUCOCORTICOIDE AD AZIONE INTERMEDIA AL MATTINO	GLUCOCORTICOIDE AD AZIONE INTERMEDIA MATTINO E SERA	GLUCOCORTICOIDE AD AZIONE LUNGA O INTRAARTICOLARE
Insulina intermedia o premiscelata a cena o a bedtime	Aggiungere l'incremento stimato di insulina come una dose di intermedia o di premiscelata al mattino prima di colazione	Aggiungere l'incremento stimato di insulina come intermedia o premiscelata: 2/3 prima di colazione 1/3 prima di cena	Aggiungere l'incremento stimato di insulina come intermedia o premiscelata: 2/3 prima di colazione 1/3 prima di cena
Insulina basale	Aggiungere l'incremento di insulina necessario come una dose di intermedia o di premiscelata al mattino prima di colazione	Aggiungere l'incremento di insulina come: - 2/3 di insulina intermedia prima di colazione; - 1/3 di insulina basale prima di cena.	Aggiungere l'incremento stimato di insulina come insulina basale
Insulina intermedia/ premiscelata in due dosi giornaliere	Aggiungere l'incremento stimato di insulina come intermedia o premiscelata al mattino	Aggiungere l'incremento stimato di insulina come intermedia o premiscelata: - 2/3 prima di colazione - 1/3 prima di cena	Aggiungere l'incremento stimato di insulina come intermedia o premiscelata: - 2/3 prima di colazione - 1/3 prima di cena
Basal/ bolus	Aggiungere l'incremento stimato di insulina come bolo: - 20% a colazione - 40% a pranzo - 40% a cena	Aggiungere l'incremento stimato di insulina come: - 25% di basale - 75% di boli (1/3 per ciascun pasto)	Aggiungere l'incremento stimato di insulina come: - 25% di basale; - 75% di boli (1/3 per ciascun pasto)

Terapia insulinica

- Nei pazienti **con microinfusore** si può ricorrere ad un aumento temporaneo del basale e del rapporto insulina/CHO, iniziando con un **30% in più**.
- Stabilita la dose di insulina con cui iniziare o la dose di incremento, utilizzare **boli correttivi** secondo i valori glicemici con variazioni del 20%.
- Se nonostante la terapia basal-bolus s.c. la glicemia non viene controllata, considerare **l'infusione di insulina per via endovenosa**.
- Se la dose di glucocorticoidi varia è necessario aggiustare anche la terapia insulinica.
- La riduzione e/o sospensione della terapia con glucocorticoidi in pazienti in terapia insulinica si associa al **rischio di sviluppare ipoglicemia** se nel contempo non viene ridotta la terapia ipoglicemizzante in atto.

a. DIABETE INDOTTO DA GLICOCORTICOIDI

RACCOMANDAZIONI

La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi sulla base della presenza di due valori a digiuno uguali o superiori a 126 mg comporta la mancata identificazione di una elevata percentuale di soggetti affetti.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi dovrebbe essere effettuata clinicamente sulla base della glicemia 2 ore dopo il pranzo.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

I soggetti diabetici, sottoposti a trattamento con steroidi, dovrebbero essere educati alla rilevazione della glicemia capillare soprattutto dopo pranzo e prima di cena.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

La terapia insulinica rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

I farmaci agenti sull'asse incretinico, per il loro meccanismo d'azione e il loro profilo di sicurezza, potrebbero rappresentare un'opzione terapeutica efficace nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea.

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)



Standard Italiani per la cura del Diabete 2016

▲ RACCOMANDAZIONI

La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi sulla base della presenza di due valori a digiuno uguali o superiori a 126 mg comporta la mancata identificazione di una elevata percentuale di soggetti affetti.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi dovrebbe essere effettuata clinicamente sulla base della glicemia 2 ore dopo il pranzo.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

I soggetti diabetici, sottoposti a trattamento con steroidi, dovrebbero essere educati alla rilevazione della glicemia capillare soprattutto dopo pranzo e prima di cena.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

La terapia insulinica rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

ASPETTI PRATICI

- In pazienti che sono naïve al trattamento insulinico si inizia con una dose di insulina che deve essere calcolata empiricamente → la dose di insulina sarà calcolata in base al peso di **0,7 U / kg al giorno**. La dose di insulina deve poi essere regolata secondo la glicemia capillare ogni 2-3 giorni, con aumenti e/o riduzioni di circa il 20%.
- E' altresì importante ricordare che le dosi di insulina devono essere regolate in base alle variazioni della dose di steroidi per prevenire l'iperglicemie e/o l'ipoglicemie.
- La percentuale di aggiustamento della dose di insulina corrisponde alla metà della percentuale nel cambiamento della dose dello steroide: ad esempio, se la dose di steroidi è ridotta o aumentata del 50%, la dose di insulina sarà ridotta o aumentata rispettivamente del 25%.
- In pazienti con pregressa diagnosi di diabete in trattamento insulinico prima di iniziare la terapia steroidea, la dose di insulina dovrebbe essere aumentata del 20%.