



ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI
www.associazionemediciendocrinologi.it
Per la qualità clinica in Endocrinologia



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

Terapia ipoglicemizzante nel paziente oncologico

Egle Ansaldi

Torino, 20 marzo 2015

Terapia diabetologica nel paziente oncologico

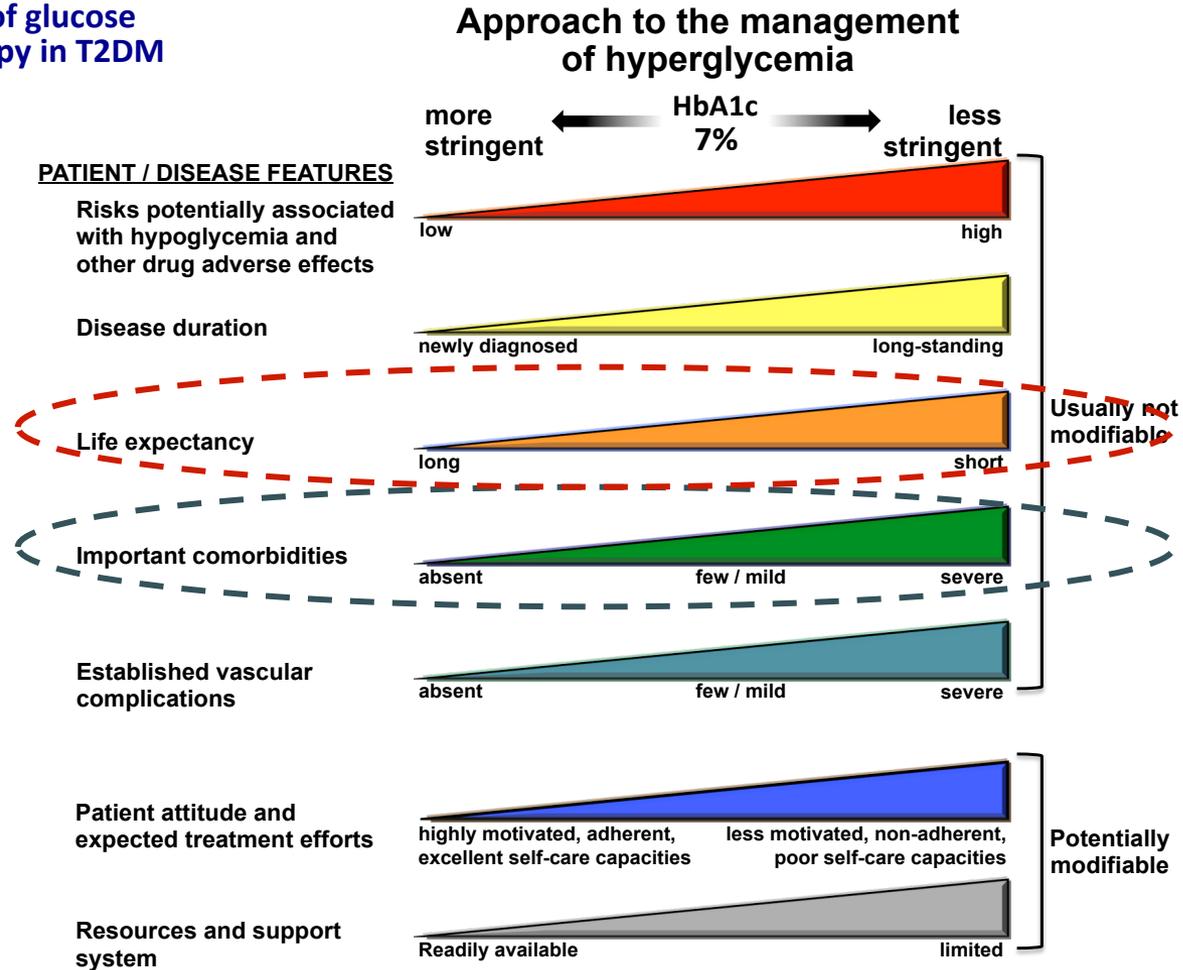
- ▶ Perché?
- ▶ Obiettivi
- ▶ Criticità
- ▶ Quali farmaci usare
- ▶ In quali contesti

Perché diabete e cancro?

Gruppo	Neoplasia	RR
Mitri 2008	LNH	1.19
Friberg 2007	Endometrio	2.1
Larsson 2007	Mammella	1.2
El-Seraq 2006	Fegato	2.5
Larsson 2006	Vescica	1.2
Huxley 2005	Pancreas	OR 1.8
Larsson 2005	Colon-retto	1.3
Kasper 2006	Prostata	0.84

Personalizzazione degli obiettivi

Figure 1. Modulation of the intensiveness of glucose lowering therapy in T2DM



Diabetes Care 2015;38:140-149; *Diabetologia* 2015;10.1077/s00125-014-3460-0

Obiettivi glicemici

HbA1c	< 53 mmol/mol (< 7 %)
Glicemia a digiuno e preprandiale	70-130 mg %
Glicemia post-prandiale	< 160 mg %

Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, 2014

Target glicemici

Sono generalmente considerati ragionevoli i target glicemici seguenti, in relazione all'aspettativa di vita:

se prognosi di mesi: 120 e 270 mg/dl

se prognosi di settimane (o pochi mesi): 180 e 360 mg/dl (riducendo frequenza dei controlli della glicemia al minimo accettabile)

se prognosi di giorni: valutare interruzione dei controlli della glicemia e semplificare la terapia antidiabetica (es., sostituzione schema insulinico multiniettivo con glargine/analogo basale); somministrare insulina rapida se glicemia >360mg/dl, tenendo conto del grado di coscienza del paziente

- se paziente pre-terminale/terminale: valutare interruzione terapia antidiabetica tenendo conto del grado di coscienza del paziente (considerare problemi etici nel paziente con diabete tipo 1 o pancreasectomizzato!)

Comorbidità maggiori	Obiettivo glicata
Assenti (> 10 anni di aspettativa di vita)	< 7 %
Presenti (5-10 anni di spettanza di vita)	< 8 %
Marcate (< 5 anni di spettanza di vita)	8-9 %

Condizioni cliniche del paziente

- ▶ Tipo di neoplasia (prognosi)
- ▶ Tipo di diabete
- ▶ Condizioni generali (peso corporeo, idratazione)
- ▶ Sintomatologia: appetito, nausea, vomito, anoressia, candidosi.
- ▶ Compenso glicemico attuale (tendenza alle ipoglicemie)
- ▶ Funzionalità epatica e renale

Principi della terapia diabetologica nei pazienti oncologici

- ▶ Proseguire la terapia diabetologica in atto se non ci sono controindicazioni o rischi.
- ▶ Semplificare la terapia e rivalutare gli obiettivi glicemici.
- ▶ Evitare indicazioni dietetiche restrittive.
- ▶ Finalizzare la terapia alla riduzione della sintomatologia legata al diabete (ipo-iperglicemie),
- ▶ Prevenire il peggioramento di patologie concomitanti (infezioni, mucositi, disidratazioni).
- ▶ Modificare tempestivamente la terapia al variare delle condizioni cliniche (peso corporeo, introduzione di farmaci iperglicemizzanti, inappetenza)

Contesti

- ▶ Paziente diabetico in terapia con antidiabetici orali o con insulina
- ▶ Paziente diabetico in nutrizione enterale o parenterale
- ▶ Paziente diabetico in terapia palliativa
- ▶ Diabete indotto da farmaci

Cancro e ipoglicemizzanti orali: metformina

Gruppo	Outcome	RR
Noto 2012	Incidenza cancro	0.67
Noto 2012	Incidenza k colon-retto	0.68
Noto 2012	Incidenza K fegato	0.20
Noto 2012	Incidenza K polmone	0.67
Noto 2012	Mortalità per cancro	0.66



Controindicazioni all'uso della metformina

- ▶ Metformina puo determinare diarrea, nausea, sapore metallico, dolori addominali e anoressia
- ▶ Controindicazioni all'uso:
 - ▶ IRC (disidratazione, ipotensione grave, ipovolemia)
 - ▶ Insuff respiratoria
 - ▶ Scompenso cardiaco, ipoperfusione
 - ▶ Uso di mezzi di contrasto iodati
 - ▶ Interventi chirurgici

Cancro e farmaci ipoglicemizzanti

Classe di farmaci	Rischio di neoplasia
metformina	Possibile effetto protettivo, non evidenziabile rischio di cancro
Sulfoniluree	Rischio di ipoglicemie
TZD	
Pioglitazone	Rischio di cancro alla vescica ad alte dosi
SGLT2 inibitori	Non evidenziato rischio di cancro
Incretine	
GLP-1 agonisti	Non evidenze di Ca midollare della tiroide e ca pancreas nell'uomo
Inibitori DPP-4	Non evidenze di Ca midollare della tiroide e ca pancreas nell'uomo
Insulina	Sospetto aumentato rischio di cancro a dosaggi molto elevati



Terapia insulinica

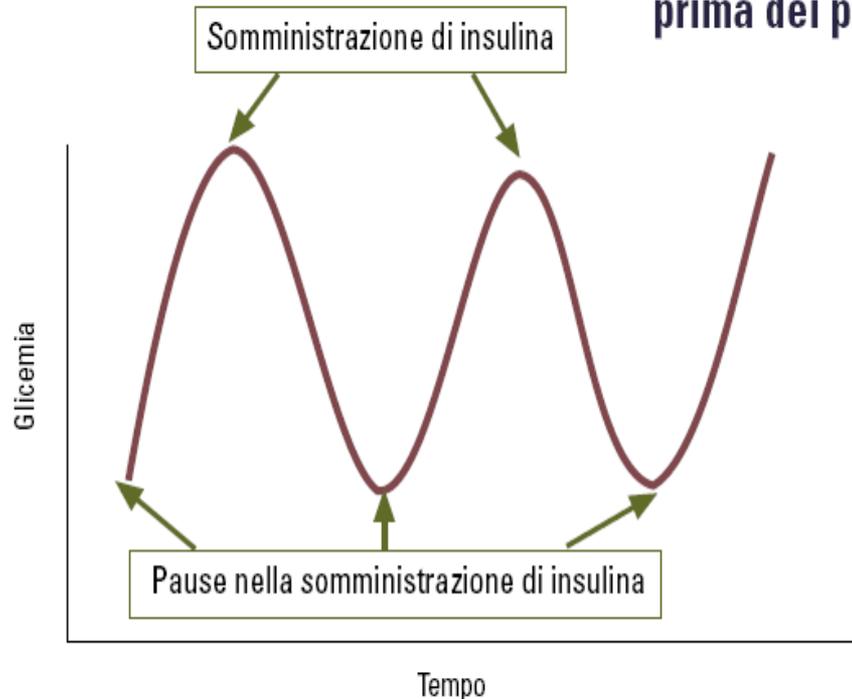
- ▶ La terapia ipoglicemizzante più adatta è spesso quella insulinica perché:
 - ▶ Il raggiungimento di un buon controllo metabolico in una fase precoce potrebbe prevenire o attenuare lo sviluppo di cachessia
 - ▶ Riduce il rischio di disidratazione.
 - ▶ Efficace per iperglicemie spesso severe.
 - ▶ Più flessibile ed efficace
 - ▶ Di prima scelta in caso di IRC, esecuzione di procedure diagnostiche.

Quale schema insulinico?

- ▶ Mantenere lo schema insulinico domiciliare con eventuali correzioni
- ▶ Mai schemi al bisogno (sliding scale)
- ▶ Analoghi rapidi ai pasti, somministrati al momento o subito dopo i pasti
- ▶ Insuline long acting (glargine, deglutec) o lente (detemir, lispro protaminata) alla sera

Sliding scale

Figura 17: Somministrazione di sola insulina rapida prima dei pasti o ogni 4-6 ore (*sliding scales*)



- Evidenze scientifiche scarse e non favorevoli all'utilizzo di questo schema
- Determina percentuali non accettabili di:
 - iperglicemia
 - ipoglicemia
 - chetoacidosi diabetica in pazienti ospedalizzati affetti da diabete di tipo 1
- nonostante tutto, questo schema viene impiegato nel 75% dei pazienti

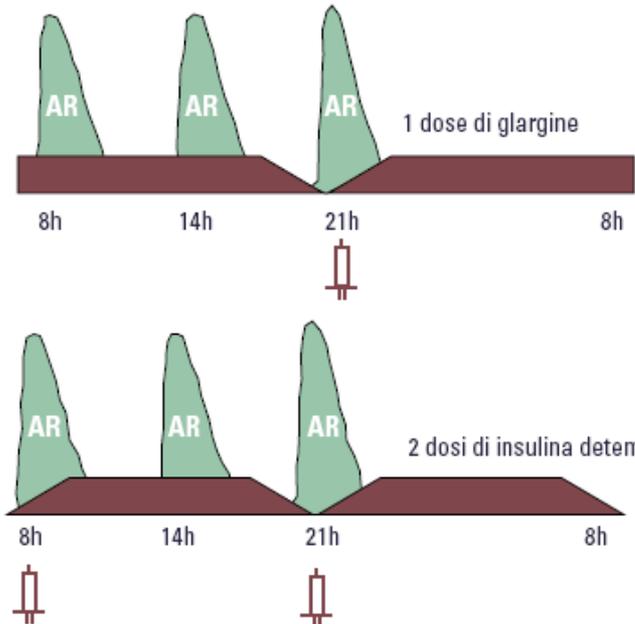
Antonio Pérez Pérez et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital - Hospital management of hyperglycemia. Conferencia de Consenso. Med Clin (Barc). 2009;132(12):465-475



Schema basal-bolus

Figura 19: Schemi di insulina che differenziano le richieste basali e prandiali (*basal-bolus*)

Riproduzione della secrezione fisiologica di insulina
Il concetto di insulina *basal-bolus*



- Profili insulinemici più vicini a quelli fisiologici
 - Insulinizzazione basale e prandiale
 - Bassa variabilità di assorbimento
- Separazione tra richieste basali-prandiali
 - Non richiesti supplementi di carboidrati
 - Flessibilità di orario dei pasti e quantità di carboidrati assunti
 - Minor rischio di ipoglicemia a parità di controllo glicemico
- Gestione più semplice in situazioni dinamiche
 - Ospedalizzazione:
 - Cambiamenti nell'ingestione di alimenti
 - Indagini che richiedono digiuno
 - Richieste mutevoli
 - Cambiamento degli orari

Antonio Pérez Pérez et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital - Hospital management of hyperglycemia. Conferencia de Consenso. Med Clin (Barc). 2009;132(12):465-475



Come iniziare la terapia insulinica

- ▶ 0.4-0.5 U/Kg peso corporeo
- ▶ 50 % costituisce l'insulinizzazione basale (analogo lento)
- ▶ 50 % costituisce l'insulina prandiale (analogo rapido prima o subito dopo i pasti):
 - ▶ 20% colazione
 - ▶ 40% pranzo
 - ▶ 40% cena

Correzione iperglicemia con insulina sc

Glicemia prepasto (mg/dL):	Dosi aggiuntive di insulina per la correzione dell'iperglicemia (Unità)			
	<40 U/die	40-80 U/die	>80 U/die	individualizzata
<80	-1	-1	-2	
<80-129	0	0	0	
130-149	0	1	1	
150-199	1	1	2	
200-249	2	3	4	
250-299	3	5	7	
300-349	4	7	10	
>349	5	8	12	

Antonio Pérez Pérez et al. Tratamiento de la hiperglicemia en el hospital - Hospital management of hyperglycemia. Conferencia de Consenso. Med Clin (Barc). 2009;132(12):465-475

Gestione dello scompenso glicemico acuto

- ▶ In caso di terapia steroidea ad alte dosi e in corso di nutrizione parenterale
- ▶ Se glicemia > 400 mg %
- ▶ Idratazione ev
- ▶ Infusione insulinica ev con pompa siringa (fisiol 50 ml + insulina rapida 50 UI)
- ▶ Controllo glicemico ogni ora fino a stabilizzazione, quindi ogni 4 ore.

Algoritmo per insulina ev

	Algoritmo 1	Algoritmo 2	Algoritmo 3	Algoritmo 4	Algoritmo 5	Algoritmo 6	Algoritmo 7
Glicemia capillare (mg/dL)	Ritmo di infusione (U/ora)						
<60	Protocollo per l'ipoglicemia						
61-80	0	0	0,5	0,5	1	1,5	
81-100	0	0,5	1	1,5	2	3	
101-119	0,5	1	2	3	4	5	
120-149	1	1,5	3	4	6	8	
150-179	1,5	2	4	6	9	12	
180-209	2	3	5	8	12	16	
210-239	3	4	6	10	16	22	
240-269	4	5	8	12	20	28	
270-299	5	6	10	16	24	36	
300-349	6	7	12	20	30	44	
350-400	7	9	14	24	36	54	
>401	8	12	16	28	42	64	

Antonio Pérez Pérez et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital - Hospital management of hyperglycemia. Conferencia de Consenso. Med Clin (Barc). 2009;132(12):465-475

Terapia steroidea e diabete

- ▶ Dopo somministrazione di prednisone e prednisolone l'effetto metabolico ha un picco dopo 4-8 ore e una durata di 12-16 ore
- ▶ La glicemia sia alza soprattutto dopo pranzo e prima di cena, mentre l'effetto tende a svanire durante la notte
- ▶ La terapia insulinica rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace
- ▶ Si realizza un incremento del fabbisogno prandiale rispetto al basale (70% prandiale e 30% basale)

Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, 2014

Effetti sul metabolismo glicemico delle terapie a bersaglio molecolare

- ▶ Inibitori di mTOR (temsirolimus, everolimus) (RCC, ca mammario, linfoma mantellare, PNET)
- ▶ mTOR determina aumento della resistenza insulinica e ridotta secrezione
- ▶ La metformina è farmaco di prima scelta anche se non sempre migliora il quadro, ruolo bifronte “effetto giano”
- ▶ Controllo periodico della glicemia basale e della glicata

Nutrizione artificiale

Nutrizione Enterale

▶ Continua

- ▶ Glargine o degludec una volta al dì
- ▶ levemir o NPH (bid)

▶ Frazionata

- ▶ levemir + piccola quota di analogo rapido o premiscelate

Nutrizione Parenterale

▶ 150-200g glucosio/die + insulina 1-1,5U/10g

- ▶ inizialmente infusione ev di insulina rapida in fisiologica per valutare fabbisogno in 2° via (gli analoghi rapidi non sono compatibili con le formulazioni per la NP!), poi analogo long acting s.c., analoghi rapidi se iperglicemia .



ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI
www.assoziazionemediciendocrinologi.it
Per la qualità clinica in Endocrinologia

Buon lavoro!