



L'emergenza cardiocerebrovascolare nel Diabete Mellito

G. Borretta
M. Nizzoli
B. Pirali
G. Malferrari
E. Conficoni
V. De Geronimo

2°AME DIABETES UPDATE
Bologna, 10 febbraio 2017



Real Practice

Barbara Pirali
Endocrinologia e Diabetologia
HUMANITAS Mater Domini
Castellanza (VA)

Conflitti di interesse

- Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Real Practice



Gustavo, 75 anni

Anamnesi Familiare:

Familiarità per diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari

Anamnesi fisiologica:

Pensionato, fumatore, scarsa attenzione alla dieta, discreto bevitore

Anamnesi patologica remota:

Iperensione arteriosa da circa 20 anni, cardiopatia ischemica cronica post infartuale (IMA a 67 anni, sottoposto a PTCA) in attuale compenso emodinamico, minor stroke 2 anni fa, ateromasia carotidea non critica, steatosi epatica, ipercolesterolemia in terapia

Anamnesi patologica prossima

Diabete mellito di tipo 2 noto da circa 3 anni seguito MMG in terapia con Metformina 850 mg x 2

Glimepiride 4 mg a colazione

Ramipril 5 mg, Amlodipina 10 mg, ASA 100 mg e Simvastatina 20 mg (non sempre assunte regolarmente)





Bologna, 10-11 febbraio 2017

Real Practice: Gustavo



Riferisce al suo curante numerosi episodi di «testa vuota», un mese prima un episodio di amnesia globale transitoria durato circa 1 ora

Esame obiettivo

Peso: 93 kg, altezza: 175 cm, BMI: 30,4 kg/m²
CV: 115 cm. PA: 130/85
Ob cardiaca e toracica ndp.
EON: ndp



Esami ematochimici

Glicemia a digiuno: 185 mg/dl, HbA1c: 6,8%, colesterolemia totale 194 mg/dl, HDL 56 mg/dl, trigliceridi 201 mg/dl (Colesterolo LDL calcolato: 98 mg/dl)
ALT, emocromo e TSH nella norma
Creatinina: 1,4 mg/dl, clearance CKD-EPI: 48,8 ml/min per 1,73m², elettroliti nella norma, Uricemia 7,5 mg/dl
Esame urine ndp, Microalbuminuria 53 mcg/min

Esami strumentali:

ECG: onda Q in D3 e AVF da possibile pregresso infarto inferiore (noto)
Ecodoppler TSA: ateromasia carotidea non critica (stenosi 35%)
Fundus oculi: ndp

Diario glicemico: non effettuato



VISITA DIABETOLOGICA
Per modifica terapeutica
(sospetti episodi di ipoglicemia)



• VISITA DIABETOLOGICA ore 10

- Gustavo riferisce da stamane cefalea ingravescente con disturbo visivo: «vedo sfuocato nel volgare lo sguardo verso destra»
- EO: paziente vigile, confuso e poco orientato, lamenta cefalea, sudorazione. Non grossolani deficit di lato evidenti, disturbo visivo e inceppo nell'eloquio
- PA 160/100, FC 98 R
- DTX 39 mg/dl
- Tratto ipoglicemia; al ripristino dell'euglicemia DTX : 150 mg/dl
- persistenza del quadro , con peggioramento della contestualizzazione ed accentuazione del disturbo dell'eloquio



Inviato subito in PS





• In PS ore 11

- Contattato il neurologo: paziente vigile, scarsamente collaborante, afasico globale, slivella e prona al Mingazzini I a dx, emianopsia dx
- NIH:7
- PA 155/100, FC 90 R, obiettività invariata
- DTX 80
- Creatinina: 1,4 mg/dl, clearance CKD-EPI: 48,8 ml/min per 1.73m², emocromo e PLT nella norma, coagulazione, elettroliti, esame urine nella norma
- TC encefalo basale e angio tac: non lesioni focali, non aree emorragiche, leucoaraiosi



Quale target di compenso glicemico?

1. 80-110
2. 140-180
3. 140-200



Quale monitoraggio glicemico:

1. Ogni 1-2 ore
2. Ogni 4-6 ore



- **Ricoverato in Stroke Unit** : DTX 230 all'ingresso

Sospendiamo la terapia ipoglicemizzante orale?

1. Sì
2. No

Quale target di compenso glicemico?

1. 80-110
2. 140-180
3. 100-200

Quando ripetere TC encefalo?

Quali altri esami effettuare?

(doppler TSA, Holter ECG, ecocardio, RMN)

Terapia insulinica:

1. Basal bolus
2. EV

Terapia?

1. Anticoagulante
2. Antiaggregante
3. Fibrinolisi EV



Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER



•2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus



Bologna, 10-11 febbraio 2017

2nd AME Diabetes Update Diabete mellito
e danno macrovascolare: gestione clinica
Bologna, 10 - 11 febbraio 2017



ITALIAN ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGISTS

L'emergenza cardiocerebrovascolare nel Diabete Mellito

Real practice
2016 Standards of care nel
trattamento dell'ictus

G. Malferrari

ITALIAN ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGISTS

2nd AME Diabetes Update

Diabete mellito e danno macrovascolare:
gestione clinica

Bologna, 10 - 11 febbraio 2017
Novotel Bologna Fiera

Programma preliminare

The bottom half of the brochure features a photograph of a large, ornate statue in a city square, likely in Bologna, with a building and a church tower in the background under a clear blue sky.



Bologna, 10-11 febbraio 2017

2nd AME Diabetes Update Diabete mellito
e danno macrovascolare: gestione clinica
Bologna, 10 - 11 febbraio 2017



Diabetes hastens the atherosclerotic process in both large and small arteries

Disturbed
glucose metabolism



Ischemic
stroke

The relation between disturbed glucose metabolism and ischaemic stroke is
bidirectional

On the other hand people with diabetes have more than double the risk of ischaemic stroke
, compared with people without diabetes.

On the other hand , acute stroke can give rise to abnormalities in glucose metabolism



the relation between the disturbed glucose metabolism and cerebrovascular disease is not restricted to acute ischemic stroke.



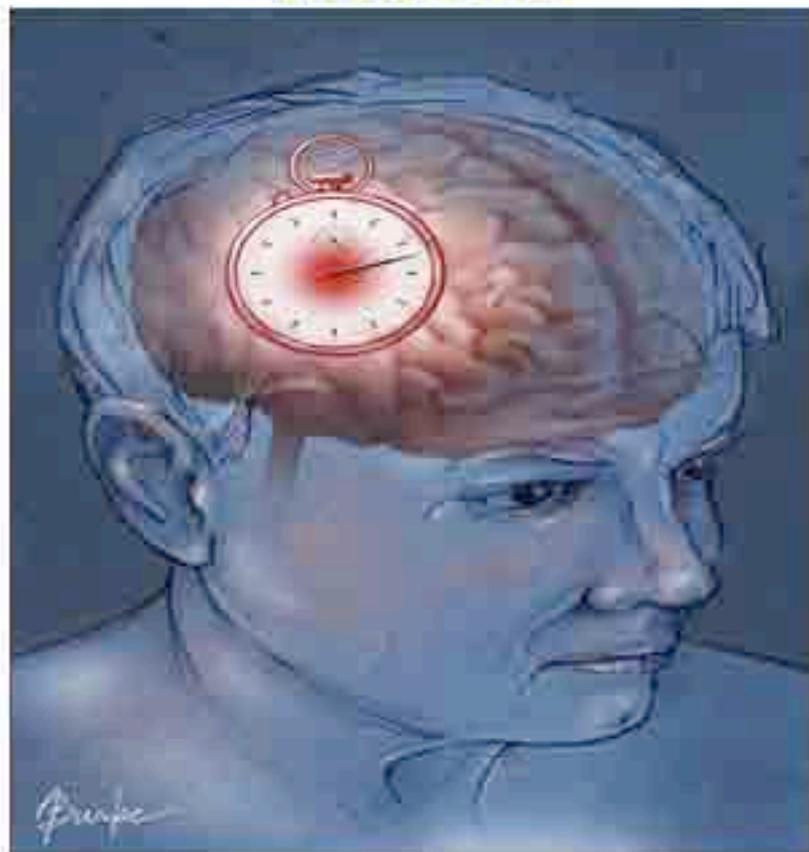
Small vessel disease



Cognitive Decline
[Biessels 2008]

**ASSESSMENT AND TREATMENT OF
ASSOCIATED RISK FACTORS CAN SUBSTANTIALLY REDUCE
THE RISK OF STROKE IN PATIENTS WITH DIABETES.**

TROMBOLISI



La TROMBOLISI e.v. entro 4.5 ore ha dimostrato di ridurre la disabilità

STROKE UNIT



L'organizzazione dell'assistenza allo stroke in STROKE UNIT ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza



Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus



EUROPEAN STROKE ORGANIZATION

Anamnesi patologica remota:

Iperensione arteriosa, cardiopatia ischemica cronica post infartuale (IMA a 67 anni, sottoposto a PTCA) in attuale compenso emodinamico, minor stroke 2 anni fa, aterosclerosi carotidea non critica, steatosi epatica, ipercolesterolemia
Diabetico da tre anni





Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus

INCLUSION and EXCLUSION CRITERIA



ITALIAN SOCIETIES



ICTUS e DIABETE

Table 1. Major Inclusion and Exclusion Criteria.

Main inclusion criteria

Acute ischemic stroke

Age, 18 to 80 years

Onset of stroke symptoms 3 to 4.5 hours before initiation of study-drug administration

Stroke symptoms present for at least 30 minutes with no significant improvement before treatment

Main exclusion criteria

Intracranial hemorrhage

Time of symptom onset unknown

Symptoms rapidly improving or only minor before start of infusion

Severe stroke as assessed clinically (e.g., NIHSS score >25) or by appropriate imaging techniques*

Seizure at the onset of stroke

Stroke or serious head trauma within the previous 3 months

Combination of previous stroke and diabetes mellitus

Administration of heparin within the 48 hours preceding the onset of stroke, with an activated partial-thromboplastin time at presentation exceeding the upper limit of the normal range

Platelet count of less than 100,000 per cubic millimeter

Systolic pressure greater than 185 mm Hg or diastolic pressure greater than 110 mm Hg, or aggressive treatment (intravenous medication) necessary to reduce blood pressure to these limits

Blood glucose less than 50 mg per deciliter or greater than 400 mg per deciliter

Symptoms suggestive of subarachnoid hemorrhage, even if CT scan was normal

Oral anticoagulant treatment

Major surgery or severe trauma within the previous 3 months

Other major disorders associated with an increased risk of bleeding



Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN-SCA/2016

Because it is not covered in the previous sections and it is a contraindication in the European license for alteplase use in the 0- to 3-hour and 3- to 4.5-hour windows, the risks of intravenous alteplase treatment among patients with stroke and diabetes mellitus is worth examining. Prior stroke and diabetes mellitus are strong predictors of poor outcome after treatment with alteplase.

Given these concerns, patients with both conditions were excluded in the ECASS III trial. Subsequently, analyses from several registries have provided more evidence on the safety and efficacy of intravenous alteplase in this subset of patients; however, no placebo-controlled data exist.



Bologna, 10-11 February 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus

INCLUSION and EXCLUSION CRITERIA



ARTICLES

Neurology®

ISSN 0028-387X (print) / ISSN 1546-1643 (online)
CODEN NEURD 1000-0462 (print) / CODEN NEURD 1000-0462 (online)

N.K. Mishra, MBBS
N. Ahmed, MD, PhD
A. Davalos, MD, PhD
H.K. Iyemori, MD,
DMac
T. Melo, MD
L. Scimone, MD, PhD
N. Walilgen, MD, PhD
K.R. Lees, MD, FRCP
For the STTS and
VISTA collaborators

Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus

ABSTRACT

Background: Patients with concomitant diabetes mellitus (DM) and prior stroke (PS) were excluded from European approval of alteplase in stroke. We examined the influence of DM and PS on the outcomes of patients who received thrombolytic therapy (T; data from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register) compared to nonthrombolitized controls (C; data from Virtual International Stroke Trials Archive).

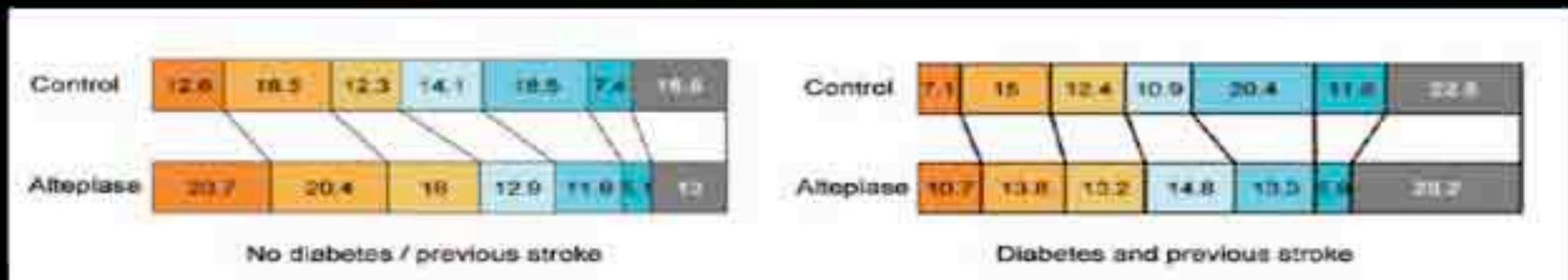
Results: Data were available for 29,500 patients: 5,411 (18.5%) had DM, 5,019 had PS (17.1%), and 1,141 (5.5%) had both. Adjusted mRS outcomes were better for T vs C among patients with DM (OR 1.45 [1.30-1.62], $n = 5,354$), PS (OR 1.55 [1.40-1.72], $n = 4,986$), or concomitant DM and PS (OR 1.23 [0.996-1.52], $p = 0.05$, $n = 1,136$), all CMH $p < 0.0001$. These are comparable to outcomes between T and C among patients with neither DM nor PS: OR = 1.53 [1.42-1.63], $p < 0.0001$, $n = 19,339$. There was no interaction on outcome between DM and PS with alteplase treatment (tissue plasminogen activator \times DM \times PS, $p = 0.5$). Age ≤ 80 years or > 80 years did not influence our findings.

Conclusions: Outcomes from thrombolysis are better than the controls among patients with DM, PS, or both. We find no statistical justification for the exclusion of these patients from receiving thrombolytic therapy. *Neurology*® 2011;77:1868-1872

The Official Journal of the
American Academy of Neurology

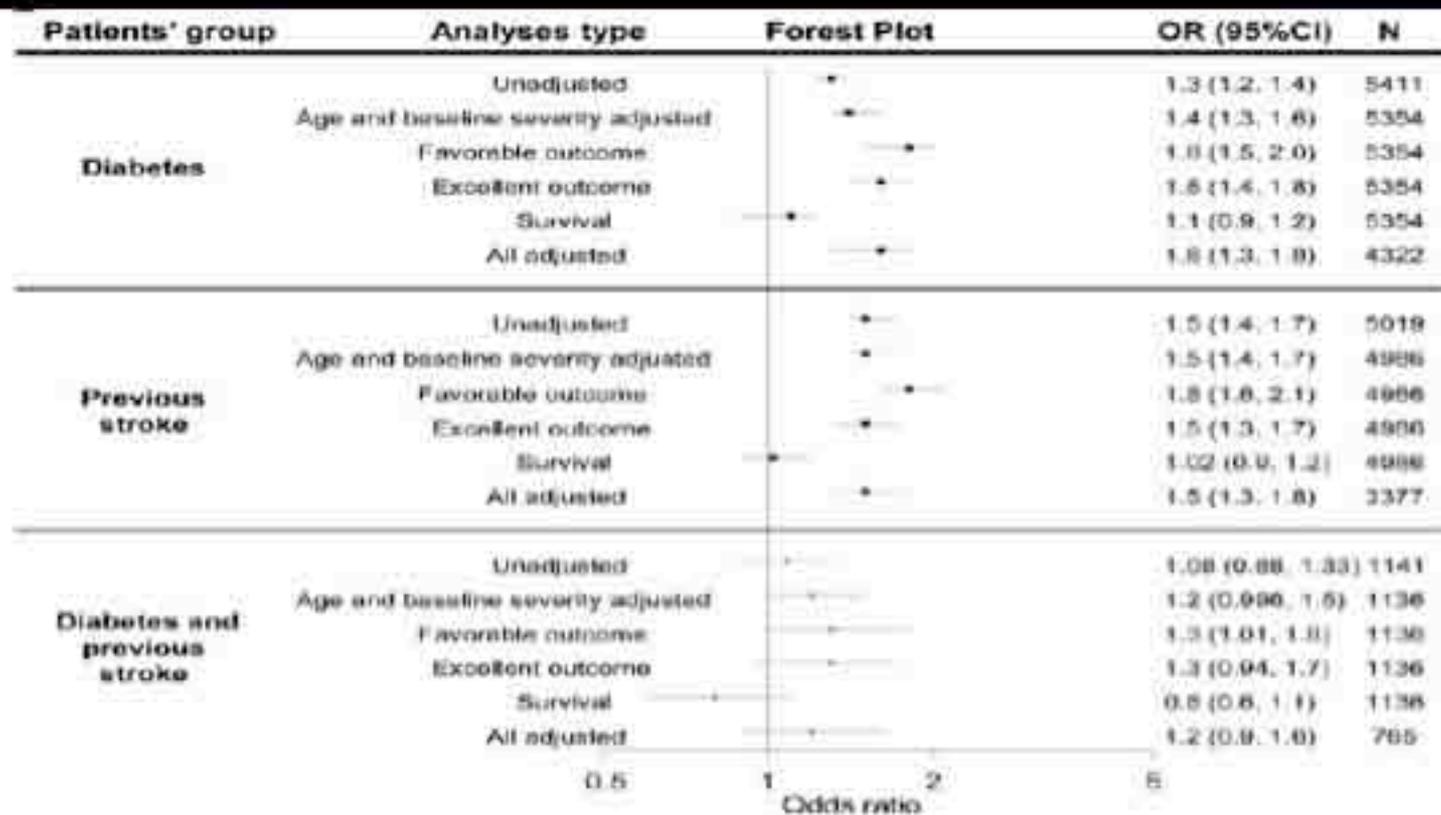
INCLUSION and EXCLUSION CRITERIA

Bologna, 10-11 febbraio 2017



The basis for this restriction is described in the review documents :

THE THERAPEUTIC BENEFIT IS REDUCED IN PATIENTS THAT HAD A PRIOR STROKE OR IN WHOM AN UNCONTROLLED DIABETES MELLITUS IS KNOWN , THUS THE BENEFIT/RISK RATIO IS CONSIDERED LESS FAVORABLE , BUT STILL POSITIVE IN THESE PATIENTS





A LOWER FREQUENCY OF IVT ADMINISTRATION HAS BEEN REPORTED , WHICH MAY REFLECT PHYSICIAN CONCERNS ABOUT THE RISK OF POOR OUTCOMES RELATED TO DIABETES

SOME STUDIES HAVE SUGGESTED A POORER RESPONSE TO IVT IN PT WITH METABOLIC SYNDROME OR WITH INSULIN RESISTANCE

HYPERLYCEMIA MAY COUNTERBALANCE THE BENEFICIAL EFFECT OF IVT INDUCED RECANLIZATION

A LIMITATION IN SOME STUDIES ADDRESSING OUTCOMES AFTER IVT IN PATIENTS WITH DIABETES IS THE LACK OF A CONTROL GROUP

A TOTAL OF 1139 ACUTE IS WERE ADMITTED : 283 (24.8%) PT HAD PREVIOUSLY KNOWN DM AND 261 WERE TREATED WITH IVT (23.2% NO DM ;21.9% DM)





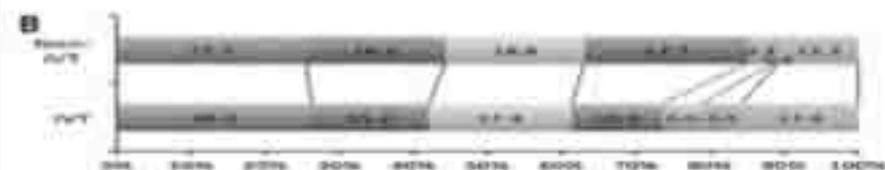
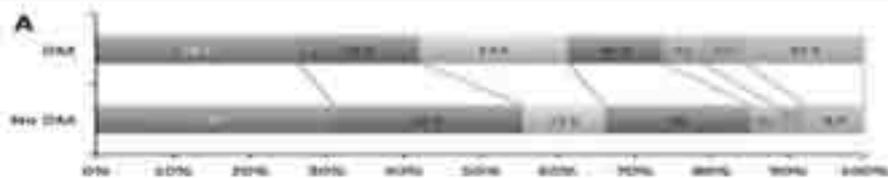
Bologna, 10-11 febbraio 2017

2015 Standards of care nel trattamento dell'ictus
G. Mallerrani



NO SIGNIFICANT DIFFERENCES WERE FOUND IN THE DEVELOPMENT OF ANY GRADE OF HEMORRAGIC TRANSFORMATION (12.9% IN THE DM group vs 8.2% in the NO DM group) TREATED WITH IVT

DATA REGARDING mRS at 3 MONTHS WERE AVAILABLE FOR 225 PT (86.2%) FIFTY-SEVEN (33.9%) IVT-treated IS PT WITHOUT DM and 22 (38.6%) PT WITH DM HAD POOR OUTCOMES at 3 MONTHS , WITHOUT SIGNIFICANT DIFFERENCES



THE PT WITH DM WHO DID NOT RECEIVE IVT HAD LESS SEVERE STROKE

THERE WAS A NON SIGNIFICANT TREND TOWARD HIGHER IN HOSPITAL MORTALITY IN IVT treated PT THAN IN PT NOT treated WITH IVT (12.9 vs 7.2%)

DATA REGARDING mRS at 3 MONTHS WERE AVAILABLE FOR 206 PT (72.8%) FIFTY-FIVE (36.9%) of the non-IVT-treated IS PT and 22 (38.6%) PT treated WITH IVT HAD POOR OUTCOMES at 3 MONTHS , WITHOUT SIGNIFICANT DIFFERENCES

Table 11. Additional Inclusion and Exclusion Characteristics of Patients With Acute Ischemic Stroke Who Could Be Treated With IV rtPA Within 3 to 4.5 Hours From Symptom Onset

Inclusion criteria

- Diagnosis of ischemic stroke causing measurable neurological deficit
- Onset of symptoms within 3 to 4.5 hours before beginning treatment

Relative exclusion criteria

- Aged >80 years
- Severe stroke (NIHSS>25)
- Taking an oral anticoagulant regardless of INR
- History of both diabetes and prior ischemic stroke

Class IIB; Level of Evidence C



Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus

INCLUSION and EXCLUSION CRITERIA



ELLERRE-SCAFRE

RACCOMANDAZIONI AHA/ASA 2016

Scientific Statement

Stroke e diabete

Studio caso – controllo di 29 500 pazienti trombolisati dal SITS – ISTR paragonati con pazienti del Virtual International Stroke Trials Archive register (controlli non trombolisati) ha mostrato che i pazienti con stroke pregresso e concomitante diabete che vengono trombolisati, a dispetto di un modesto, non statisticamente significativo incremento della mortalità, avevano un miglior outcome funzionale (aOR 1.23, 95% CI 0.996–1.52) rispetto ai non trombolisati. Guidelines D. Toni et al. 1124 Vol 10, October 2015, 1119–1129 © 2015 World Stroke Organization

INTRAVENOUS ALTEPLASE IS RECOMMENDED FOR CAREFULLY SELECTED PATIENTS WHO MEET ECASS III CRITERIA AND ARE TREATED IN THE 3 TO 4.5 HOUR WINDOW (class I; level of evidence B)

2016



Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti con storia di pregresso ictus e diabete.

GRADO B



Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus



ITALIAN ASSOCIATION OF STROKE

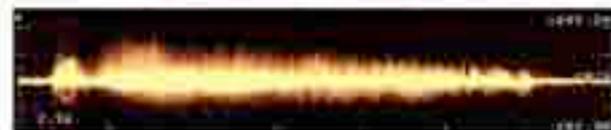
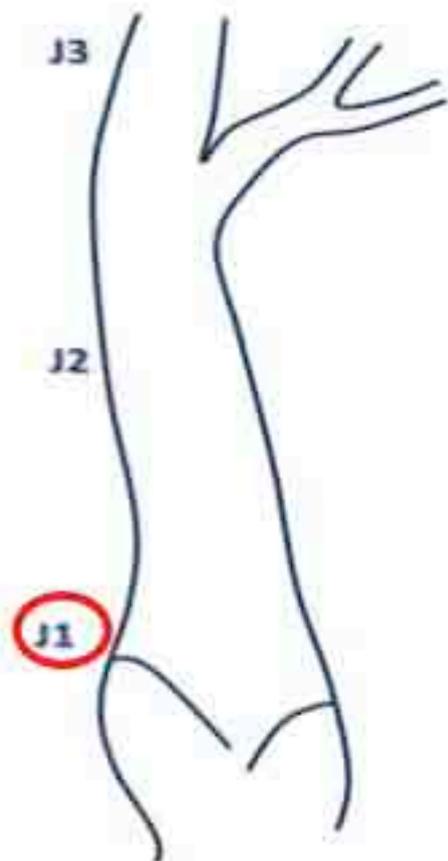
Anamnesi patologica remota:

Iperensione arteriosa, cardiopatia ischemica cronica post infartuale (IMA a 67 anni, sottoposto a FTCA) in attuale compenso emodinamico, minor stroke 2 anni fa, aterosclerosi carotidea non critica, steatosi epatica, ipercolesterolemia
Diabetico da tre anni

Riferisce al suo curante numerosi episodi di «testa vuota», un mese prima un episodio di amnesia globale transitoria durata circa 1 ora



Incompetence of internal jugular vein valve in patients with transient global amnesia





Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus



EUROPEAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL PHYSICIANS

Anamnesi patologica remota:

Iperensione arteriosa, cardiopatia ischemica cronica post infartuale (MA a 67 anni, sottoposto a PTCA) in attuale compenso emodinamico, minor stroke 2 anni fa, aterosclerosi carotidea non critica, steatosi epatica, ipercolesterolemia
Diabetico da tre anni

Riferisce al suo curante numerosi episodi di «testa vuota», un mese prima un episodio di amnesia globale transitoria durata circa 1 ora

VISITA DIABETOLOGICA ore 10

Il medico consiglia l'insulina (sospetti episodi di ipoglicemia)

Gustavo riferisce di un'ipoglicemia ingravemente con disturbo visivo
«vedo sfuocato con campo visivo superiore destro buio»

DIX-50

Trasmissione al primario del trattamento DIX - 150 mg/die





Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus

INCLUSION and EXCLUSION CRITERIA



ITALIAN-SCA/PRO



STROKE e GLIEMIA



Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus

INCLUSION and EXCLUSION CRITERIA



ELLERRE-SCAPPA

STROKE + GLUCEMIA

È necessaria particolare attenzione nel porre diagnosi di stroke in Pz con livelli di glicemia > 50 mg/dl oppure > 400 mg/dl

Hyperglycemia occurs in more than 40% of IS patients and , as a **marker of illness severity**



Il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi è indicato in pazienti con glicemia > 50 mg/dl e deficit neurologico che permane invariato anche dopo il ripristino di una glicemia normale.

GPP

RACCOMANDAZIONI AHA/ASA

Scientific Statement

Alteplase e.v. è raccomandato in quei pazienti altrimenti eleggibili con livelli glicemici > 50 mg/dl (classe I; livello evidenza A).

Il clinico deve essere consapevole che ipoglicemia ed iperglicemia possono mimare uno stroke acuto. Alteplase e.v. non è indicato in patologie non vascolari (classe III; livello evidenza B)

Alteplase e.v. in Pz con iniziali valori glicemici > 400 mg/dl può essere ragionevole solo dopo normalizzazione dei valori glicemici (classe Ib; livello evidenza C).

Is associated with a range of deleterious effect increased cortical toxicity , large infarct volume , and susceptibility to infection

In caso di diagnosi dubbia, possono essere utili sequenze MR DW/PW o pCT.



Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus

INCLUSION and EXCLUSION CRITERIA



However, it rarely produces stroke-like deficits in the absence of other more typical symptoms such as altered consciousness, seizures, and diaphoresis.

In case of doubtful diagnosis, MR DW/PW sequences or pCT may be helpful. If serum glucose is >100 mg/dl, blood sugar must be reduced with s.c. or i.v. insulin administration. If serum glucose levels fall below 200 mg/dl within 4.5 hours of onset of symptoms, IVT performed.

It is reasonable to consider intravenous alteplase in suspected stroke patients with initial blood glucose levels <50 or >400 mg/dl after appropriate glycemic management (ie, dextrose or insulin, respectively) and neurological re-examination within a short time frame (ie, 15 minutes). If the significant neurological deficits persist with normalization of glucose levels, intravenous alteplase may be optimal in such patients. However, data on this practice are lacking.

Raccomandazione 9.7

GPP

In pazienti con glicemia >400 mg/dl che, trattata con insulina rapida s.c. o in infusione e.v. scende sotto i 200 mg/dl, il Gruppo ISO-SPREAD suggerisce il trattamento con r-tPA e.v. entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi.

Levels between 50 and 400 mg/dL had previously been recommended for alteplase eligibility because of their inclusion in the 2 NINDS trials, although the most recent AHA/ASA guideline mentions excluding only patients with glucose <50 mg/dL. The original FDA label for alteplase reiterated the NINDS criteria and further stated that "... special diligence is required in making this diagnosis in patients whose blood glucose values are <50 mg/dL (2.7 mmol/L) or >400 mg/dL (22.2 mmol/L)." Thus, the rationale for its inclusion in the eligibility criteria derives mostly from a concern that hypoglycemia and hyperglycemia are known to produce acute focal neurological deficits that can mimic those from acute brain ischemia.

This warning has now been removed from the most updated FDA label.



Criterion	AHA/ASA Acute Stroke Management Guideline 2013 ²⁴	Old Alteplase (Activase) PI (Updated 2009)	New Alteplase (Activase) PI (February 2015)
Blood glucose	Exclusion: blood glucose <50 mg/dL	Warning: because of the increased risk for misdiagnosis of acute ischemic stroke, special diligence is required in making this diagnosis in patients whose blood glucose values are <50 or >400 mg/dL.	Removed entirely

Blood Glucose: Recommendations

1. Intravenous alteplase is recommended in otherwise eligible patients within initial glucose levels >50 mg/dL (Class I, Level of Evidence A).
2. Treating clinicians should be aware that hypoglycemia and hyperglycemia may mimic acute stroke presentations and check blood glucose levels before intravenous alteplase (Class II, Level of Evidence B).
3. Treatment with intravenous alteplase in patients with acute ischemic stroke who present with initial glucose levels >400 mg/dL that are subsequently normalized and who are otherwise eligible may be reasonable (Class IIb, Level of Evidence C).



CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE PER PAZIENTE ELEGGIBILE ALLA TROMBOLISI

- Emorragia intracranica alla TAC cerebrale
- Sospetto clinico di ESA, anche se TAC normale
- Somministrazione di eparina endovena nelle precedenti 48 ore e aPTT eccedente limite normale superiore del laboratorio
- Conta piastrinica $< 100.000/mm^3$
- Diatesi emorragica nota
- Sanguinamento grave in atto o recente
- Sospetto di emorragia intracranica in atto
- Endocardite batterica, pericardite
- Pancreatite acuta
- Neoplasia con aumentato rischio emorragico
- Grave epatopatia, compresa insufficienza epatica, cirrosi, ipertensione portale, (varici esofagee), epatite attiva
- Retinopatia emorragica, (es in diabetici alterazioni del visus)
- Alto rischio emorragico per comorbidità
- Recenti (< 10 giorni) massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di
- Vaso sanguigno non comprimibile (es. vena succlavia o giugulare)
- Malattia ulcerosa del tratto gastroenterico (< 3 mesi)

Despite the fact that the safety and efficacy of IV rtPA has been repeatedly confirmed in large international observational studies over the past 20 years, **most patients with acute ischemic stroke disappointingly still do not receive thrombolytic treatment.** Some of the original exclusion criteria have proven to be unnecessarily restrictive in real-world clinical practice. It has been suggested that application of relaxed exclusion criteria might increase the IV thrombolysis rate up to 20% with comparable outcomes to thrombolysis with more conventional criteria.

NO BORDER, NO NATION
REFUGEES WELCOME!

The numbers of treatments, however, are still limited, amounting in 2014 to approximately 4200 out of the 10 000 which should theoretically be performed each year

Too strict exclusion criteria and/or their too restrictive interpretation are two of the main causes of this substantial undertreatment.

Hence, a critical reappraisal of these criteria was necessary.

On the other hand, recent evidences on **the potentialities of intra-arterial interventions** made it **mandatory to better define the role of these techniques in the chain of treatments for acute ischemic stroke.**

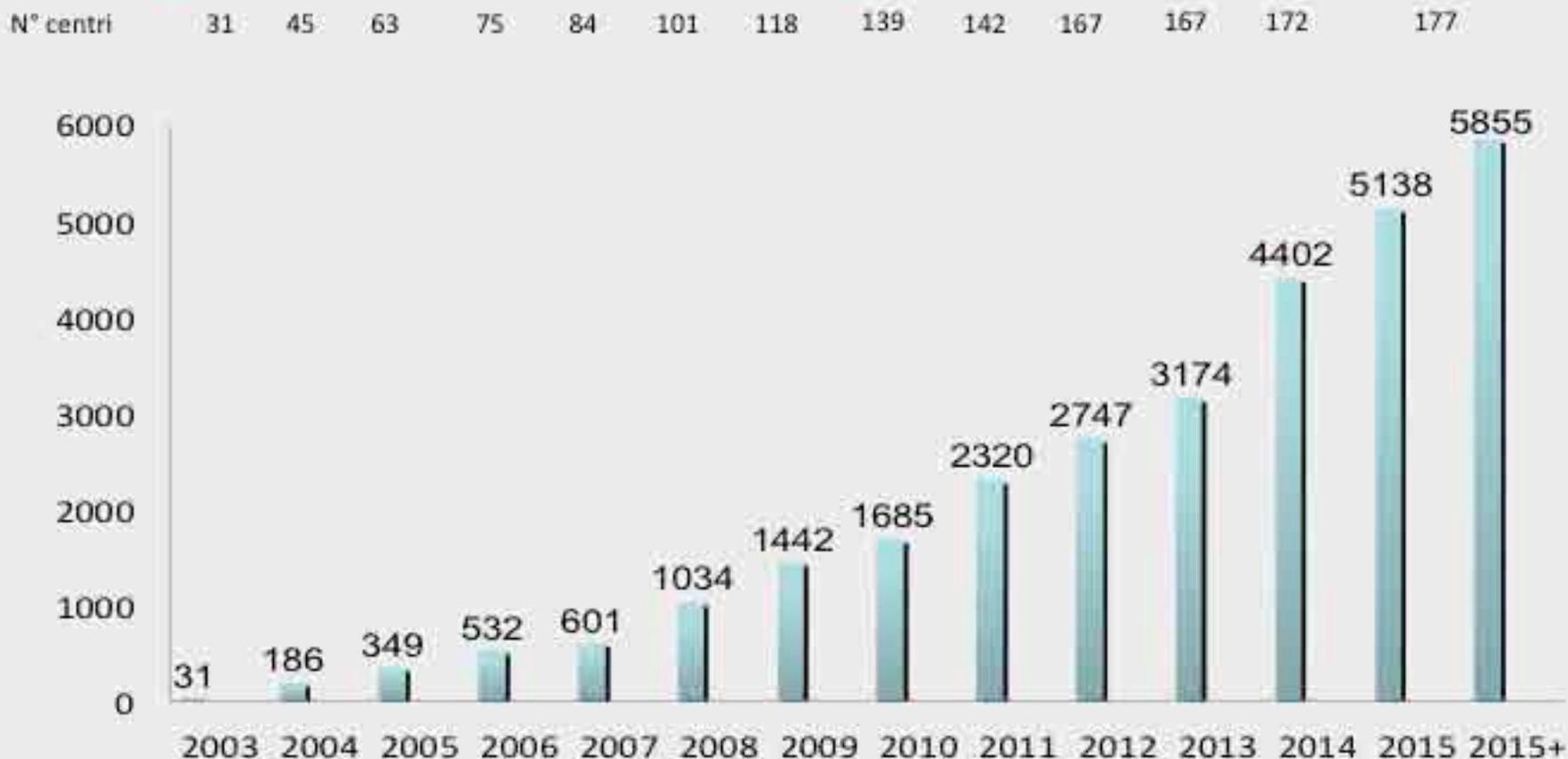
NO BORDER, NO NATION
REFUGEES WELCOME!

International
Journal of Stroke

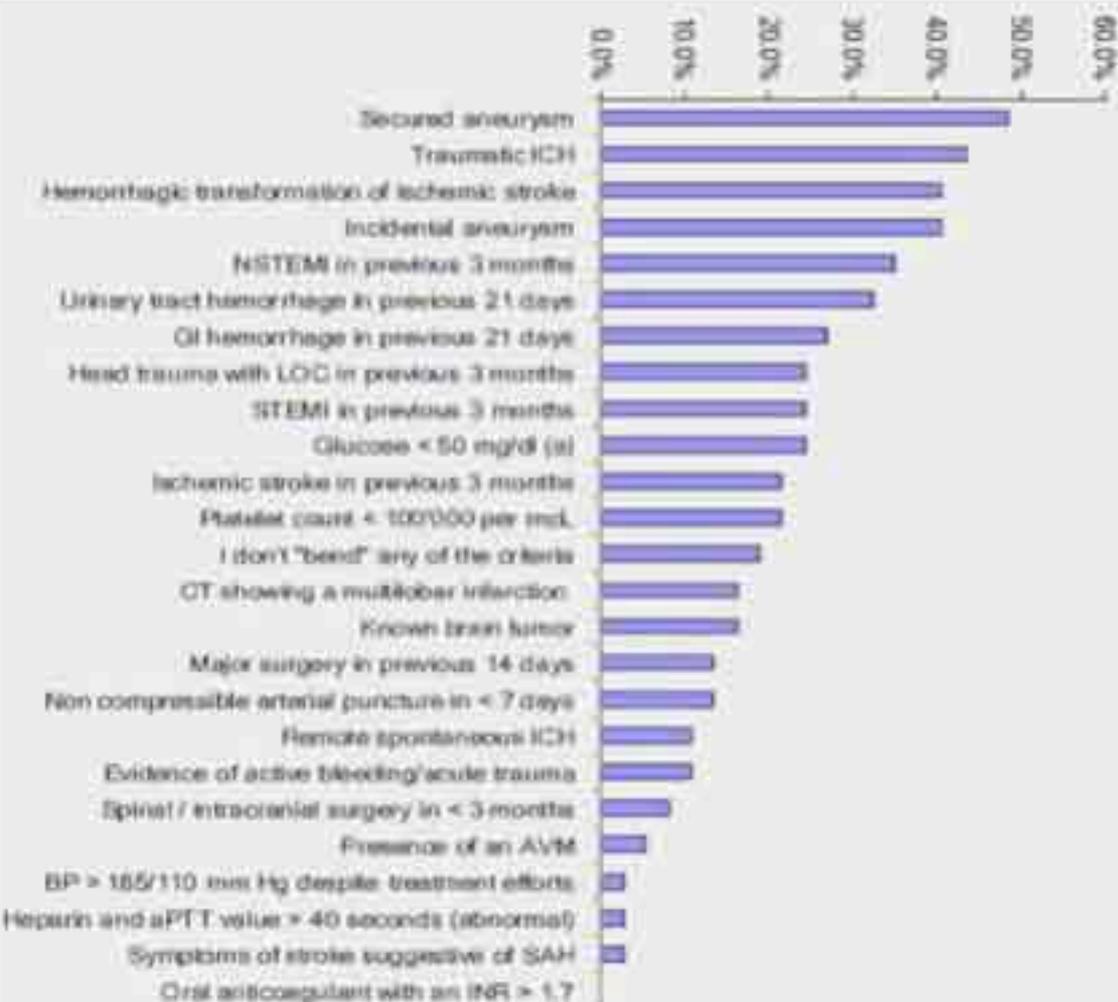
Intravenous Thrombolysis and Intra-Arterial Interventions in Acute Ischemic Stroke: Italian Stroke Organisation (ISO)-Spread Guidelines [Int J Stroke](#). 2015 Oct;10(7):1119-29

Toni D, Mangiavico S, Agostoni E, Berquil M, Cerrato P, Ciccone A, Vallone S, Zini A, Inzitari D

Progressione centri attivati/pz. trattati



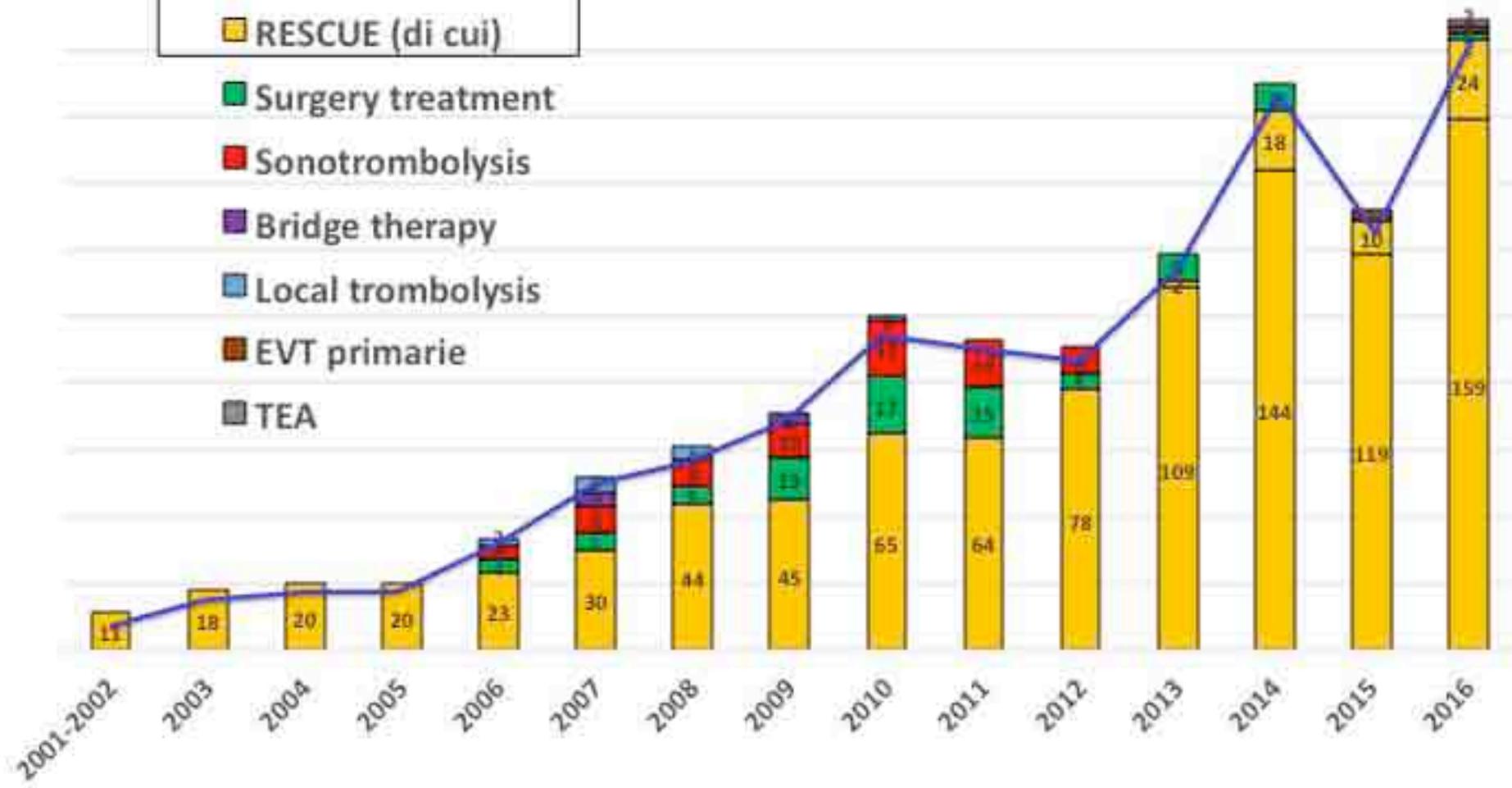
Sondaggio tra medici americani esperti di stroke sulla loro disponibilità a trattare con trombolisi nel setting di ciascun criterio di esclusione



Patients recruited: 118 Confirmed patients: 103 Overdue 3 months: 107

- Rt-PA ev
- RESCUE (di cui)

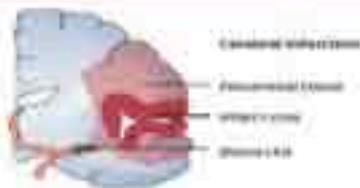
- Surgery treatment
- Sonotrombolysis
- Bridge therapy
- Local trombolysis
- EVT primarie
- TEA





Bologna, 10-11 febbraio 2017

PATHOPHYSIOLOGY



Microthrombotic embolism

Hyperglycaemic embolism



- Impaired recanalisation:**
- 1. Prolonged platelet-platelet aggregation
 - 2. Fibrinolytic pathway block
 - 3. 2. complement
 - 4. Hyperfibrinogen and low plasminogen
 - 5. Microthrombotic stroke pathophysiology
 - 6. Stroke volume leads to 2 thrombus



- Increased reperfusion injury:**
- 1. BBB breakdown leads to 2. microthrombotic
 - 2. 2. microthrombotic leads to 2. microthrombotic



- Direct tissue injury:**
- 1. Microthrombotic stroke leads to 2. microthrombotic
 - 2. Microthrombotic stroke leads to 2. microthrombotic
 - 3. Microthrombotic stroke leads to 2. microthrombotic

Potential effects of hyperglycaemia over time on pathophysiological processes entailed in development of cerebral infarction

Disturbances in coagulation and in fibrinolytic pathways



Impaired recanalisation



This could impinge the efficacy of fibrinolytic treatment



Increased risk of haemorrhagic complications after fibrinolysis



Bologna, 10-11 febbraio 2017

diversi meccanismi sono stati identificati attraverso i quali iperglicemia potrebbe aggravare il danno cerebrale ischemico, tra cui ricanalizzazione compromessa e il danno da ri-perfusione

IMPAIRED RECANALISATION



Gli inibitori dell'attivatore del plasminogeno tissutale 1 e antigeni del plasminogeno, erano più alti nei soggetti con intolleranza al glucosio rispetto a quelli con livello normale di tolleranza. L'iperinsulinemia è associata principalmente con fibrinolisi alterata nelle persone con intolleranza

t-PA promuove l'attivazione del plasminogeno a plasmina

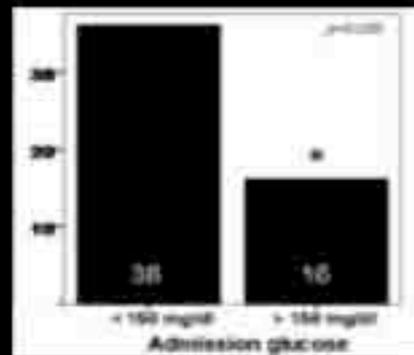


Bologna, 10-11 febbraio 2017

DECREASED REPERFUSION

We studied 139 consecutive stroke patients with documented intracranial artery occlusion treated with intravenous tissue-type plasminogen activator (tPA). Admission glucose levels were recorded (in mg/dL). The existence of previous chronic HG was determined by plasma levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c, %) and fructosamine (in mol/L). Transcranial Doppler monitoring assessed complete recanalization 2 hours after tPA bolus.

On admission, the median NIHSS score was 18 and mean glucose value was 140 ± 63 mg/dL. At 2 hours, 32% of patients (n44) achieved complete recanalization. Pts who Recanalized showed lower admission glucose levels (127 vs 146 mg/dL; $P=0.039$) but no differences in HbA1c (6.3% vs 6.3%; $P=0.896$) or fructosamine (292 vs 293 mol/L; $P=0.957$). Other variables associated with recanalization were initial distal middle cerebral artery occlusion ($P=0.011$) and platelet count ($P=0.015$). Pts with an admission glucose level ≥ 158 mg/dL had lower recanalization rates (16% vs 36.1%; $P=0.035$) and a higher NIHSS score at 48 hours (7 vs 14.5; $P=0.04$).

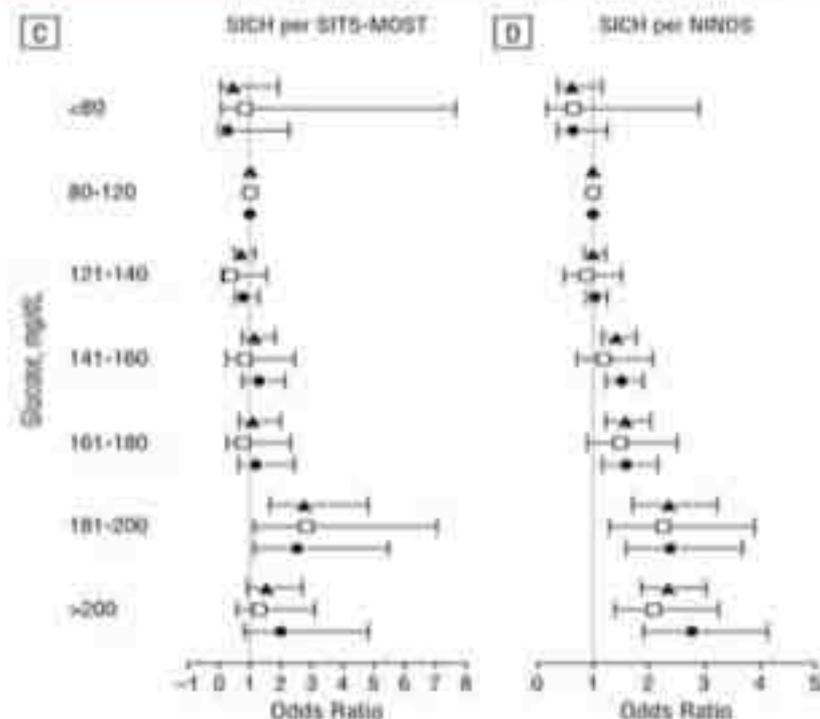
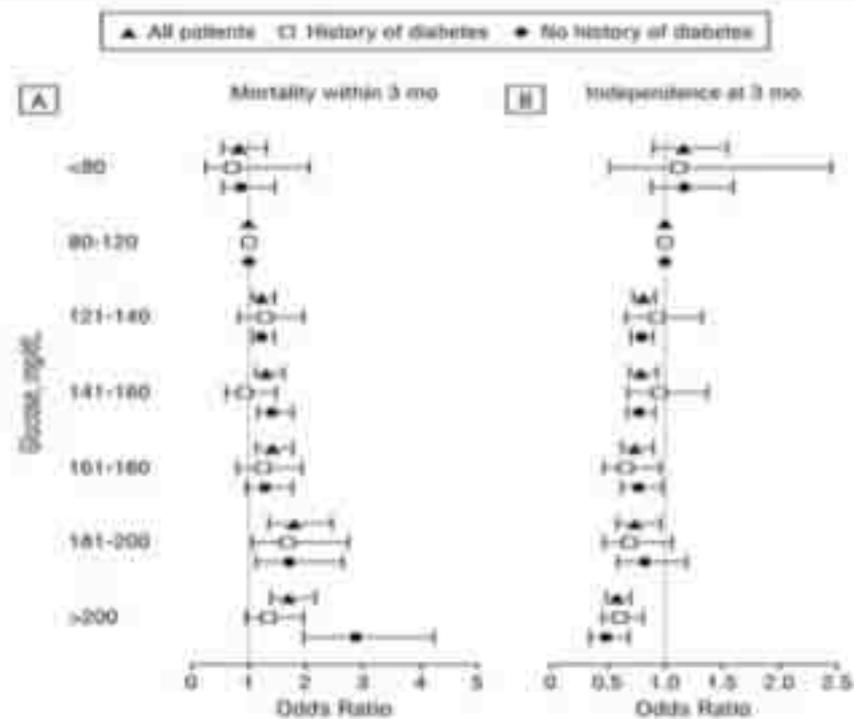


Stroke Acute Hyperglycemia State Is Associated With Lower tPA-Induced Recanalization Rates in Stroke Patients

Both acute and chronic hyperglycaemia are associated with widespread abnormalities in blood vessels that can affect blood flow and vascular reactivity. Disturbances in metabolism of Endothelium derived nitric oxide



PATHOPHYSIOLOGY



Association of Admission Blood Glucose and Outcome in Patients Treated With Intravenous Thrombolysis

Results From the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register

(SITS-ISTR) *Arch Neurol.* 2010;67(9):1123-1130.



Bologna, 10-11 febbraio 2017

- **Glucose should be measured on admission in all patients**

Exclusion of patients with a known history of diabetes from receiving thrombolytic Treatment is unnecessary .

The odds of improvement after thrombolysis are similar in people with or without a history of diabetes (odds ratio 1.5,95% CI 1.3-1.6 vs 1.53,1.4-1.6)

- **Severe hyperglycaemia can cause focal neurological deficits with sudden onset → perfusion CT can help to differentiate**

Severe hyperglycaemia can cause focal neurological deficits with sudden onset , thus mimicking stroke .



Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus



ITALIAN-SCAPES

• DTX 80

In Pronto Soccorso ore 11

• Contattato il neurologo: paziente vigile, scarsamente collaborante, afasia globale, livello di coscienza Mingazzini I a dx, emianopsia dx NIH:7 pa 180-100

TC encefalo basale : non lesioni focali, non aree emorragiche, leucoaraiosi



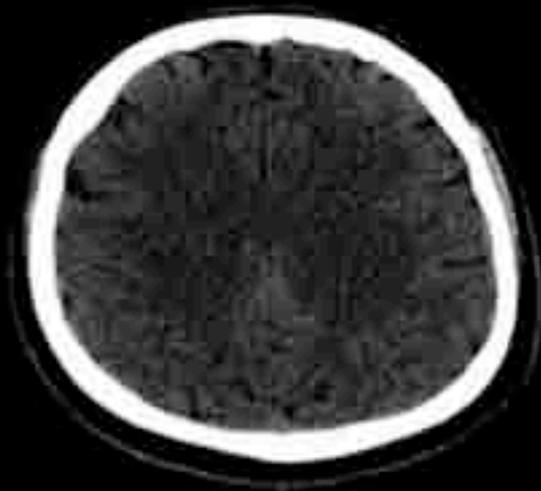


Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus



ITALIAN ASSOCIATION OF NEUROLOGISTS
ITALIAN ASSOCIATION OF STROKE SPECIALISTS





Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus



ITALIAN-ISCAPES

DTX 80

In Pronto Soccorso ore 11

Contattato il neurologo: paziente vigile, scarsamente collaborante, afasia globale, livello di coscienza Mingazzini I a dx, emianopsia dx NIH:7 pa 180-100

TC encefalo basale : non lesioni focali, non aree emorragiche, leucoaraiosi

NGH e dilatazione fornice di ipercogenza : aneurisma e lac perforazionale



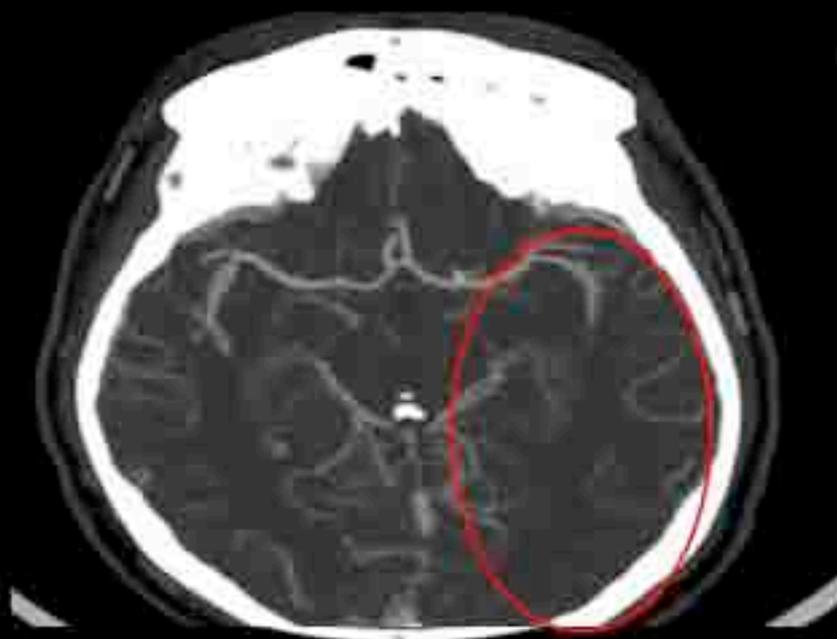


Bologna, 10-11 febbraio 2017

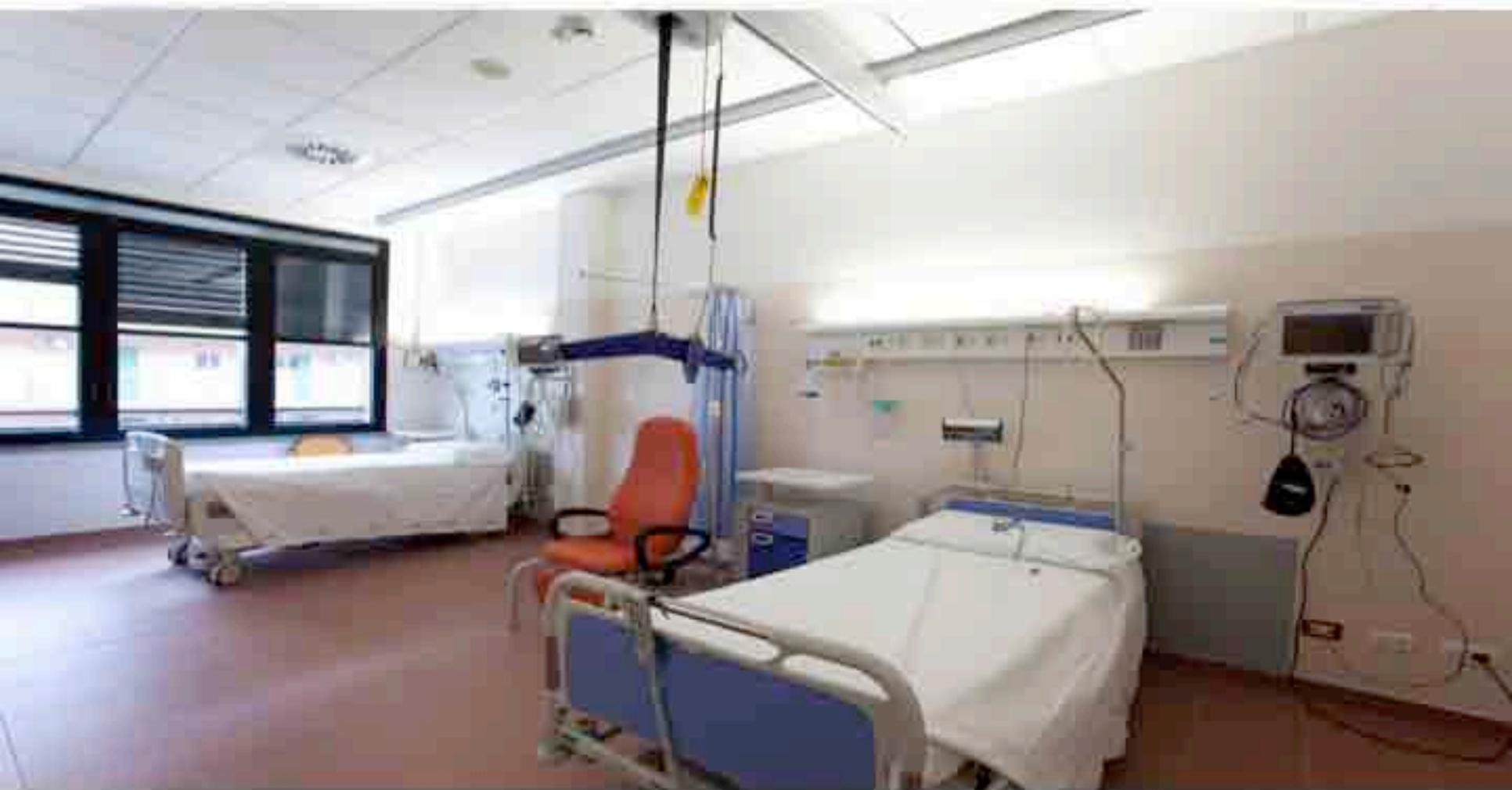
2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus



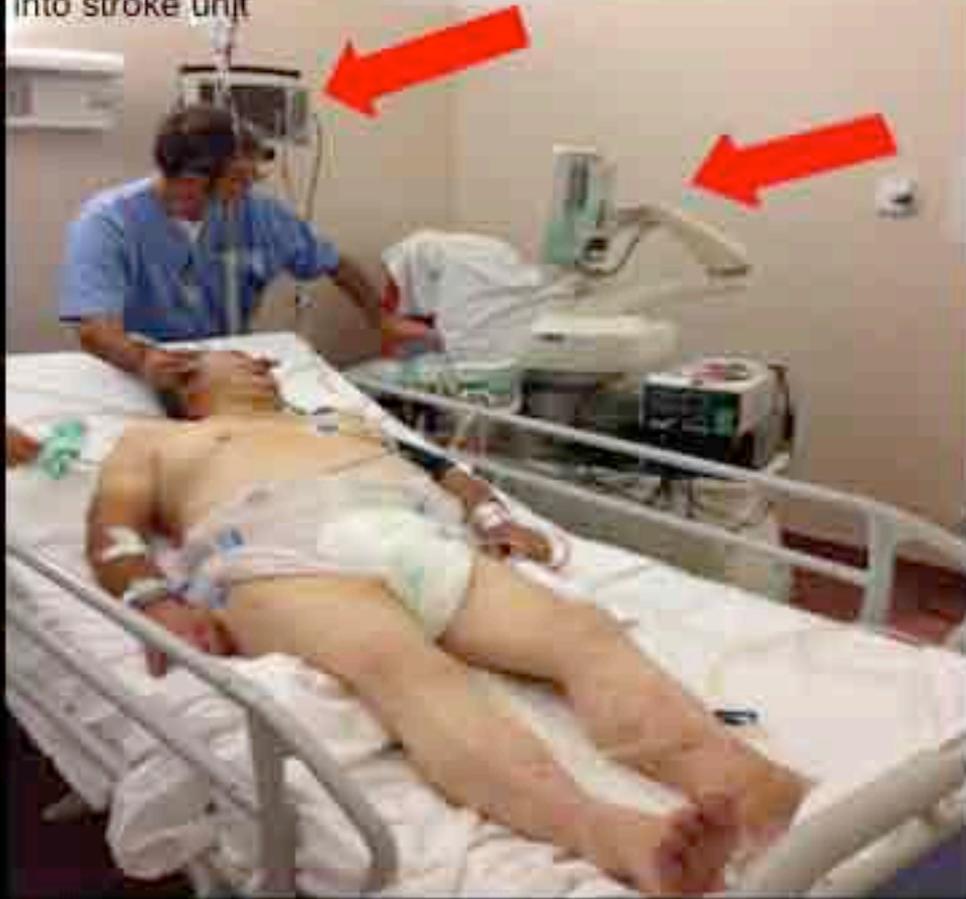
ITALIAN ASSOCIATION OF NEUROLOGISTS
ITALIAN ASSOCIATION OF STROKE



STROKE CENTER SPOKE



at the beginning when it comes
into stroke unit





Bologna, 10-11 febbraio 2017



• **Treat hyperglycaemia: recommended cut-offs 10 mmol/L**

A meta-analysis of seven trials including 1296 pts, demonstrated that, although tight glucose control regimens (72-135 mg/dl) did increase the risk of symptomatic and asymptomatic Hypoglycemia, this did not affect functional outcome, death or final neurological deficit after IS

Key recommendations : regular blood glucose monitoring is essential .

Treatment with continuous insulin infusion to maintain serum glucose between 140-180 mg/dl (8.0-10.0 mmol/l) is preferred in ICU

The subcutaneous insulin protocols can safely lower and maintain blood glucose levels below 180 mg/dL in acute stroke patients without excessive use of healthcare resources. However, some hospitals may be prepared to safely administer intravenous insulin to patients with acute stroke and hyperglycemia and maintain the glucose levels considerably below 200 mg/dL.

Raccomandazione 10.19

Debole a favore

Grado D

In pazienti con ictus acuto e **glicemia** >180 mg/dL, è indicata la correzione dell'iperglicemia con terapia insulinica.



Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professional From the American Heart Association/American Stroke Association

The intensive care management of acute ischemic stroke: an overview

Critical Items of TCCS in the acute stroke



1

Diagnosis of the
PRESENCE and **SITE**
of vascular occlusion

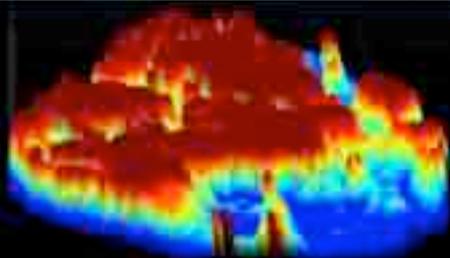
2 Monitoring of **RECANALIZATION**:

- **SPECTRUM**
- **TIME**
- **MORPHOLOGY**



3

PERFUSIONAL STUDY



Critical Items of TCCS in the acute stroke



1

MONITORING OF
PERCENTAGE OF
RECANALIZATION

2 Monitoring of RECANALIZATION:

- TIME
- MORPHOLOGY



3

MONITORING OF
PERCENTAGE OF
RECANALIZATION





FUNDAMENTAL HARMONIC



SETTINGS



SECOND HARMONIC WITH UCA

FINDINGS

Fundamental Harmonic Imaging with UCA administration allows a quick and easy diagnosis of MCA occlusion, even in the acute stroke

Second Harmonic Imaging allows a higher sensibility in monitoring the dynamic phase of recanalization and detecting intracranial stenosis





Study of recanalization

- Recanalization is a highly dynamic process that could pass through intracranial stenosis
- Morphology is well assessed by TCCD also using SHI with UCA
- Incomplete at various grades of vessel patency and stenosis



SUDDEN REPERFUSION

Within 60 seconds



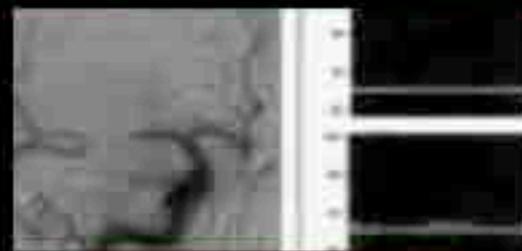
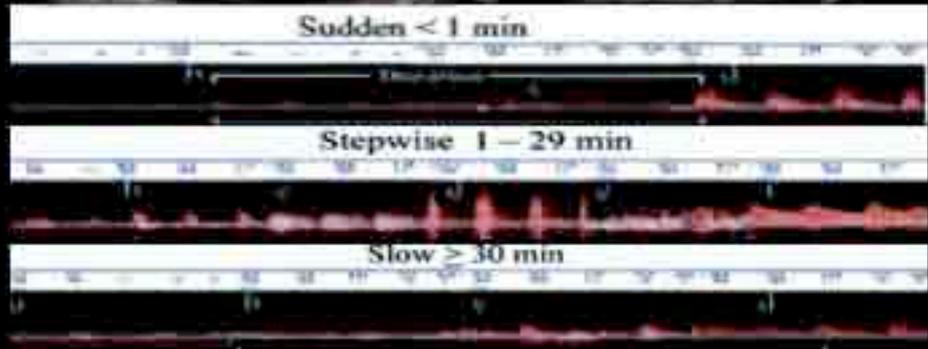
STEPWISE REPERFUSION

Within half an hour

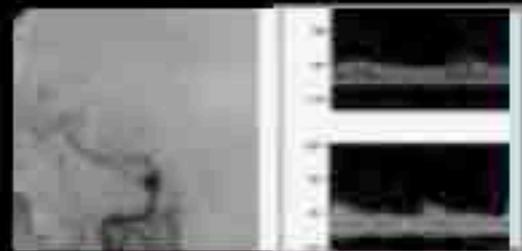




t3h



Complete occlusion



Partial Occlusion



Complete Recanalization



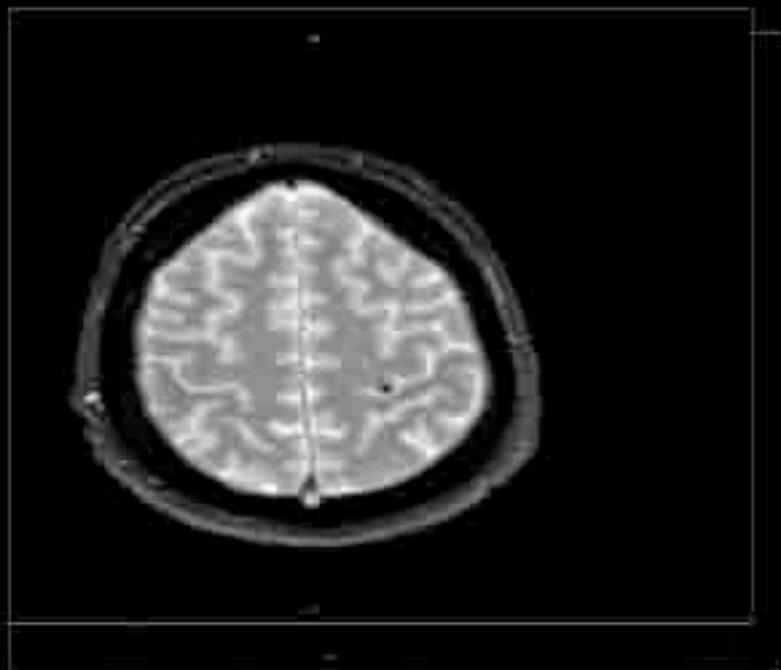
Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus

MANAGEMENT



ELLERRE-SCAPPA





Bologna, 10-11 febbraio 2017

Diabetes mellitus is an independent risk factor for lacunar strokes

the risk of lacunar stroke was 2× higher in patients with diabetes mellitus compared with age and sex-matched controls

3020 participants of the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) trial performed in 8 countries between 2001 and 2011 ;37% (n=1106) were classified as patients with diabetes mellitus

The location of the qualifying lacunar infarct was more often in the brain stem or cerebellum (ie, posterior circulation) in patients with diabetes (32%) versus patients without diabetes mellitus (22%; $P<0.0001$), and intracranial arterial stenosis $\geq 50\%$ was significantly more frequent (23% in patients with diabetes mellitus, 14% in patients without diabetes mellitus; $P<0.0001$)

	Nondiabetic	Diabetic	P Value	P Value From Multivariable Model
Intracranial stenosis $\geq 50\%$ any artery, % (n=2900)	255 (14%)	248 (23%)	<0.0001	<0.0001
Anatomic location of qualifying stroke			<0.0001	<0.0001
Basal ganglia/ internal capsule	552 (20%)	289 (26%)		
Corona radiata/ centrum semiovale	510 (27%)	209 (19%)		
Thalamum	425 (22%)	252 (23%)		
Brain stem/cerebellum	425 (22%)	356 (32%)		

Lacunar Strokes in Patients With Diabetes Mellitus: Risk Factors, Infarct Location, and Prognosis

The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study





Bologna, 10-11 febbraio 2017



INFARCT LOCATION and SUBTYPE of RECURRENT ISCHEMIC STROKE

Most recurrent ischemic strokes were lacunar and attributed to cerebral small artery disease, with no significant difference between patients with diabetes mellitus versus patients without diabetes mellitus ; ARE YOU SURE ??????????????????????

	Nondiabetics n (%)	Diabetics n (%)	P value*
All recurrent ischemic strokes†	113 (5.9)	125 (11.4)	<0.0001
Recurrent ischemic stroke subtypes‡			
Lacunar	61 (54)	75 (60)	0.35
Large artery atherosclerosis	18 (16)	10 (8)	0.057
Intracranial	11 (61)	7 (70)	0.23
Extracranial	7 (39)	3 (30)	0.14
Cardioembolism	12 (11)	9 (7)	0.35
Other specific cause	3 (3)	6 (5)	0.38
Unknown strokes	19 (17)	25 (20)	0.53

Lacunar strokes tend to breed true, with recurrent strokes in patients with lacunar strokes are likely to be lacunar. Atherosclerosis at the ostium of the perforating arteries is one of the mechanisms that leads to lacunar

The qualifying lacunar stroke significantly more frequently involved the posterior circulation in patients with diabetes mellitus versus patients without diabetes mellitus

During a mean follow-up of 3.6 years, recurrent ischemic stroke occurred in 11.4% of patients with diabetes versus 5.9% of patients without diabetes mellitus $P < 0.0001$

DIABETES IS ASSOCIATED WITH DIFFERENT SUBTYPES OF STROKE:

- Lacunar
- Large artery occlusive
- Thromboembolic stroke



Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus



ITALIAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS



Parent Artery Disease - PAD

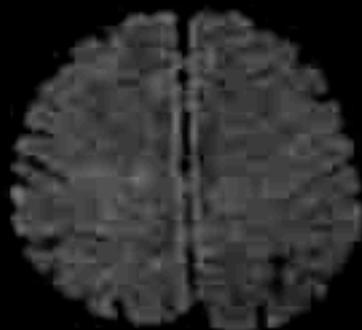
Diffusion

Diffusion

Diffusion



C 189
W 330



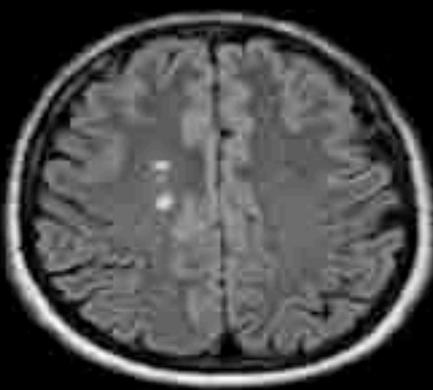
C 115
W 143



C 201
W 350



R



R



C 113
W 196

P

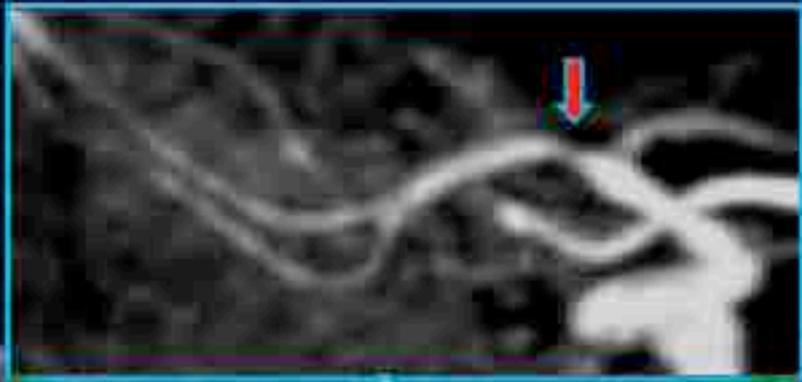
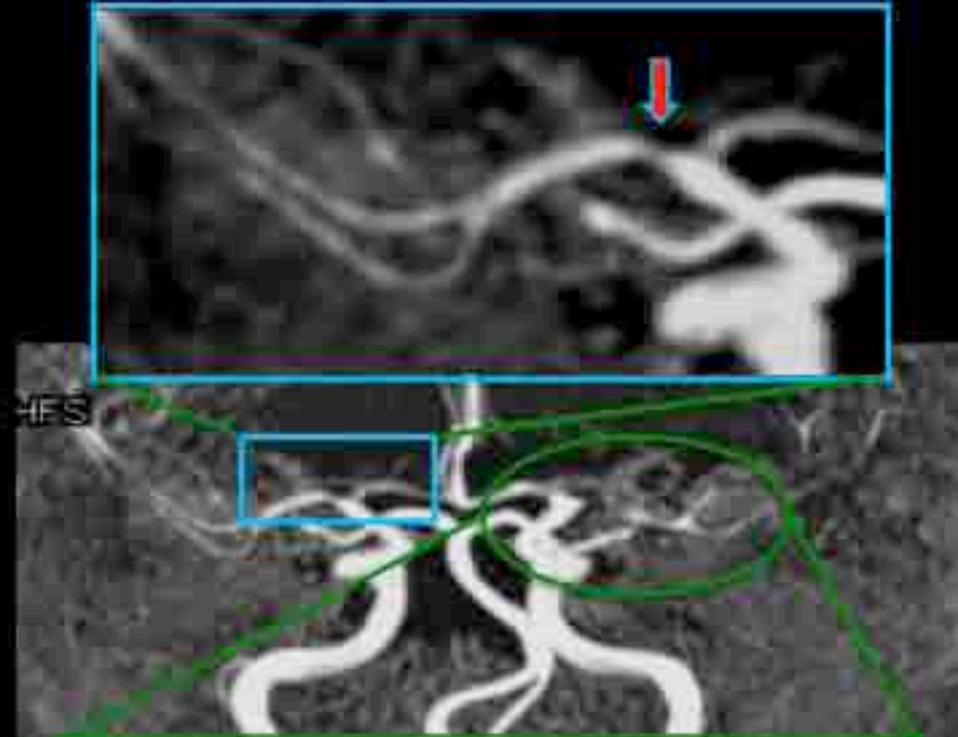
P

P

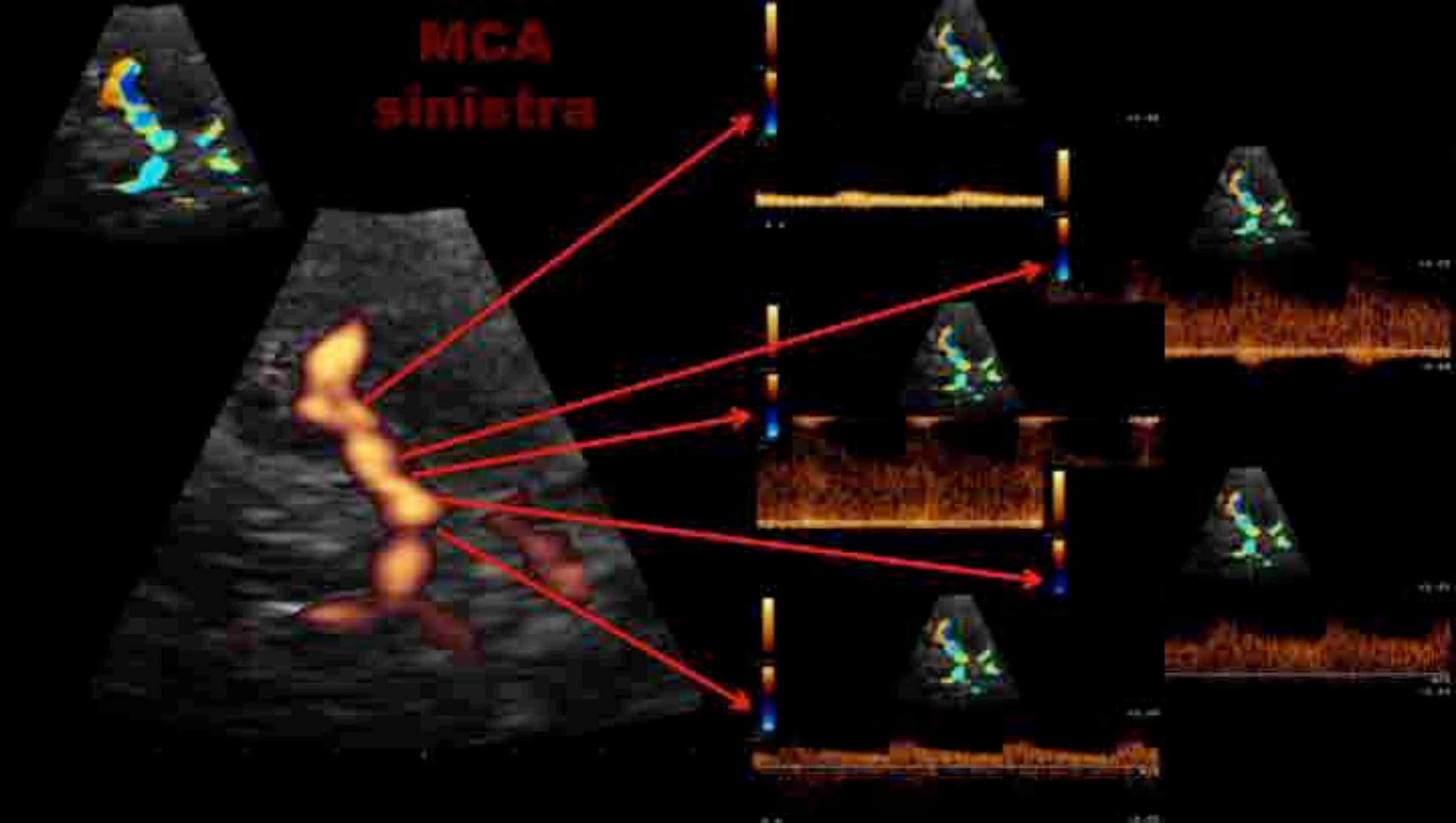
DX

MCA

SX



MCA
sinistra



Ruolo del Diabete - Letteratura

High lipoprotein (a), diabetes, and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis

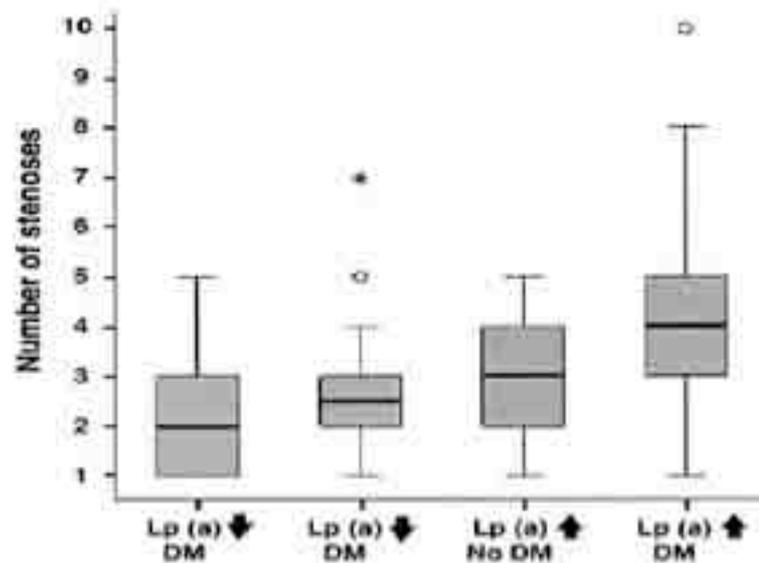
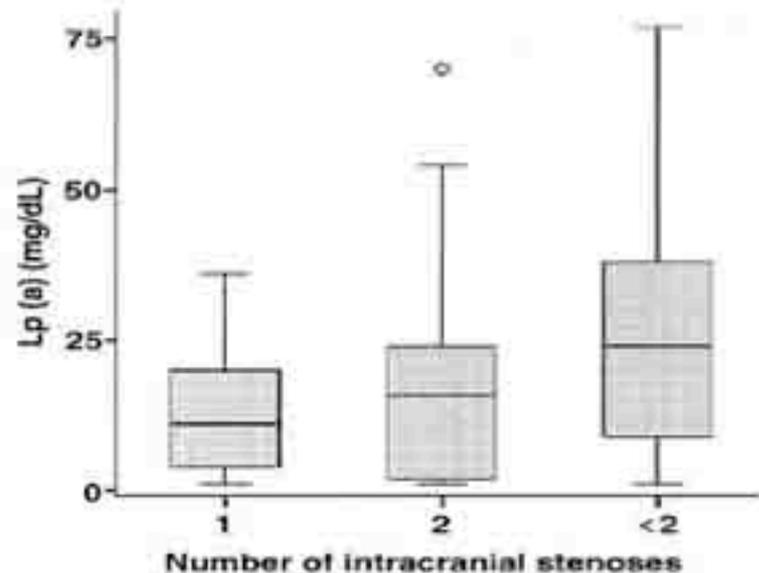
NEUROLOGY 2004;63:327-32

Abstract—Background: Lipoprotein (a) (Lp(a)) has important atherothrombogenic properties, but its role in intracranial atherosclerosis remains unclear. **Objective:** To investigate the relationship between Lp(a) level and the extent of intracranial large-artery occlusive disease. **Methods:** Between June 2001 and August 2003, 166 consecutive first-ever TIA or stroke patients had intracranial stenoses on transcranial Doppler, of which 100 fulfilled all inclusion criteria. The extent of intracranial large-artery occlusive disease was assessed by the number of angiographically confirmed intracranial stenoses. Serum Lp(a) was determined a minimum of 3 months after stroke onset. **Results:** Two hundred eighty-one intracranial stenoses were documented. Fifty-one (51%) patients had three or more stenoses (greater-extent group). Patients in the highest Lp(a) quartile had a higher adjusted odds ratio (OR) for a greater extent than those in the lowest quartile (OR 3.43, 95% CI 1.04 to 11.33, $p = 0.04$). A positive correlation was found between Lp(a) concentration and the number of stenoses ($r = 0.310$, $p = 0.002$). Moreover, Lp(a) level increased gradually with the number of stenoses ($p = 0.02$). A multiple logistic regression model identified diabetes (OR 2.4, 95% CI 1.04 to 5.57, $p = 0.04$) and high Lp(a) (OR 2.52, 95% CI 1.03 to 6.18, $p = 0.043$) as independent markers of a greater extent of intracranial large-artery occlusive disease. **Conclusions:** High Lp(a) level and diabetes mellitus are independent markers of a greater extent of intracranial large-artery occlusive disease. These findings support a role for Lp(a) in intracranial stenotic atherogenesis and might be useful for the selection of high-risk patients.

Elevati livelli di Lp(a) e la presenza di diabete mellito sono marcatori di rischio indipendenti di una maggiore estensione della patologia dei grossi vasi intracranici.

Questi reperti supportano un ruolo per la Lp(a) nell'aterogenesi delle stenosi intracraniche e possono essere utili per la selezione dei pazienti ad alto rischio.

Ruolo del Diabete - Letteratura



Inoltre pare esistere una relazione lineare fra il valore di Lp(a) plasmatica e il numero di stenosi intracraniche, così come la coesistenza di diabete e elevati livelli di Lp(a) costituisce un marcatore di rischio additivo di estensione dell'interessamento della patologia dei vasi intracranici

Intracranial Atherosclerotic Stroke: Specific Focus on the Metabolic Syndrome and Inflammation

Current Atherosclerosis Reports 2006, 8:330–336

Table 1. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerosis: multiple regression analysis results

Variable	Intracranial atherosclerosis*		Extracranial atherosclerosis*	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Age, per 1-year increase	–	0.705	1.03 (1.01–1.06)	0.009
Male sex	–	0.991	0.53 (0.29–0.98)	0.044
Hypertension	–	0.229	–	0.886
Diabetes	–	0.521	–	0.971
Smoking	–	0.88	–	0.413
Low-density lipoprotein	–	0.15	–	0.15
Previous stroke history	–	0.177	2.35 (1.10–3.73)	0.024
History of coronary heart disease	–	0.974	2.35 (0.88–6.22)	0.087
C-reactive protein, per 1-mg/dL increase	–	0.306	1.18 (0.98–1.42)	0.08
Metabolic syndrome	–	0.004	–	0.283
1 component	2.39 (0.83–6.90) [†]	0.108	–	0.081
2 components	3.70 (1.32–10.38) [†]	0.013	–	0.89
3 components	4.49 (1.61–12.54) [†]	0.004	–	0.619
4 components	6.58 (2.31–18.76) [†]	<0.001	–	0.541
5 components	5.92 (1.59–22.11) [†]	0.008	–	0.349

*Patients of nonatherosclerotic subtypes were used as the reference group.

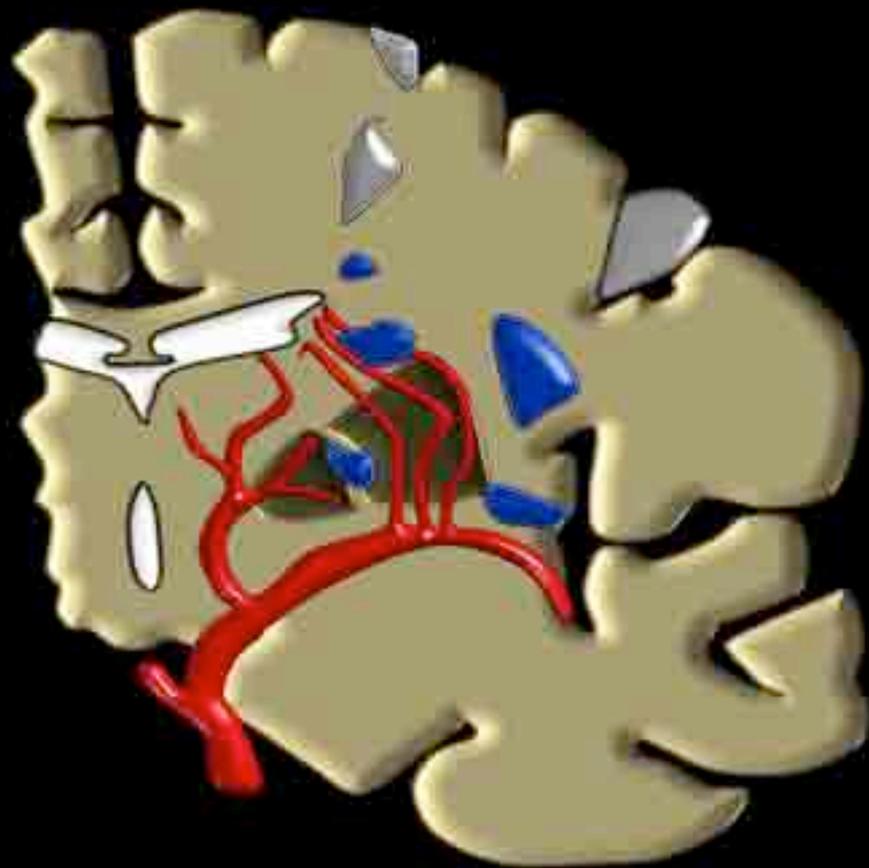
[†]Compared with patients with no components of the metabolic syndrome.

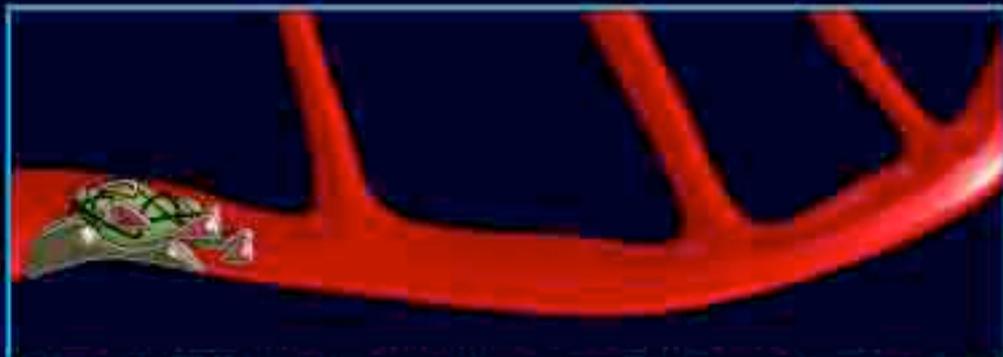
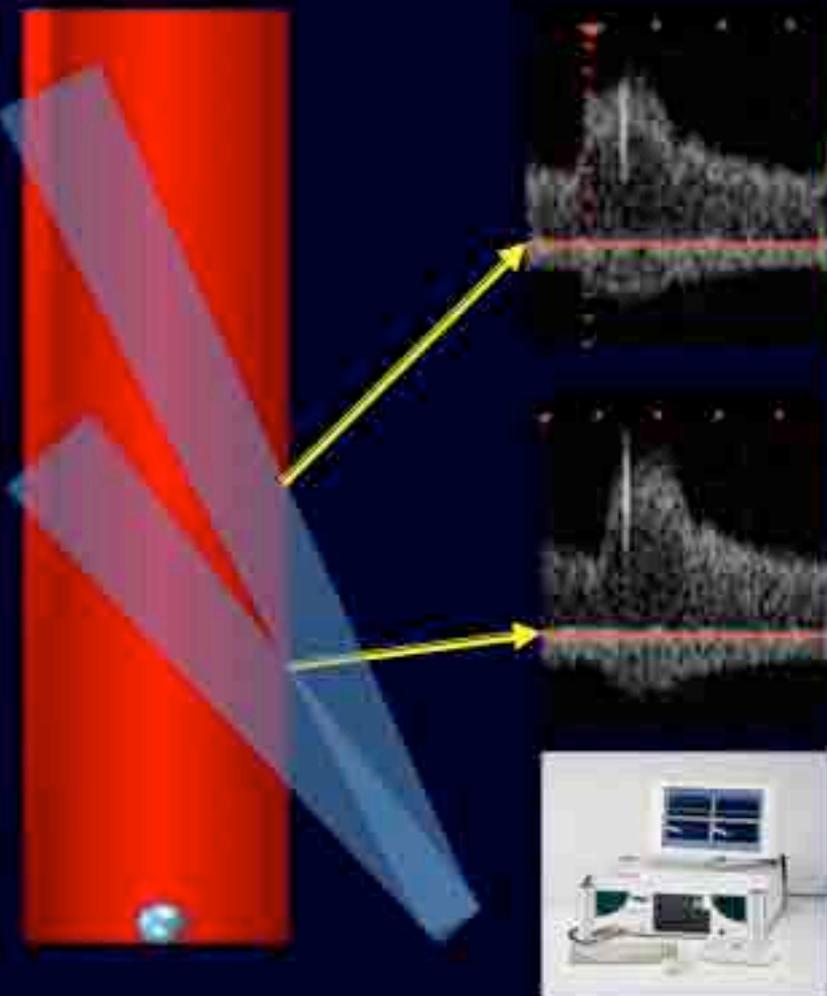
Parent Artery Disease - PAD

Lacunar infarcts are presumed to result from the occlusion of single, small perforating arteries, but the precise arterial pathology underlying remains often undetermined.

A recent systematic review of studies comparing risk factor profiles in lacunar versus non-lacunar infarction found an excess of atrial fibrillation and severe carotid stenosis among non-lacunar infarction patients, but no clear difference in the frequency of any other risk factors, including hypertension and diabetes.

(Jackson and Sudlow, 2005)





*S/M ratio, a relative distance of MCA stenosis from MCA origin.
S indicates the stenotic portion, and M indicates the distance between the MCA origin and its bifurcation site*
JNNP 2009;80:48-52

Asian Population
36% of the 102 patients with SSDIs had a symptomatic MCA lesion, which is a parent artery of the lenticulo-striate arteries



Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus



**INFARCT LOCATION
and SUBTYPE of RECURRENT ISCHEMIC STROKE**

- 1) ESA sulcale
- 2) Microbleeds
- 3) Segni di ipoperfusione cronica del microcircolo



INTRACRANIAL STENOSES
PARENT ARTERY DISEASE
MICROBLEEDS
CAA

Number of Cerebral Microbleeds and Risk of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis

Table 2. Unadjusted and Adjusted ORs for Association Between Number of CMBs and sICH, PH, and Favorable Outcome

	sICH		PH		Favorable Outcome*	
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted† OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted† OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted‡ OR (95% CI)
No CMB	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)
1 CMB	3.23 (0.53–19.81)	3.38 (0.54–21.20)	0.66 (0.15–3.00)	0.71 (0.15–3.34)	0.58 (0.32–1.06)	0.92 (0.43–1.98)
2–4 CMBs	0.49 (1.48–60.69)	7.75 (1.17–51.44)	1.40 (1.39–15.05)	1.83 (1.38–17.03)	0.78 (0.39–1.91)	1.10 (0.33–3.63)
≥5 CMBs	34.57 (5.90–202.55)	42.65 (6.89–271.96)	7.07 (1.65–30.33)	8.15 (1.29–29.40)	0.09 (0.01–0.74)	0.24 (0.02–2.81)

CI indicates confidence interval; CMB, cerebral microbleed; mRS, modified Rankin scale; OR, odds ratio; PH, parenchymal hemorrhage; and sICH, symptomatic intracerebral hemorrhage.

*Favorable outcome was defined as modified Rai

†Adjustment was made for all variables associated with stroke, including age, sex, systolic blood pressure, age-related white matter changes score, prior statin use, onset-to-treatment time, and atrial fibrillation.

‡Adjustment was made for all variables significantly associated with stroke, including age, sex, systolic blood pressure, age-related white matter changes score, and sICH.

	All (n=326)
CMB parameters	
Any CMB, % (n)	24.8 (81)
CMB number, median (IQR)	0 (0–1)
No CMB, % (n)	75.2 (245)
1 CMB, % (n)	16.0 (52)
2–4 CMBs, % (n)	5.8 (19)
≥5 CMBs, % (n)	3.1 (10)



Age-Related White Matter Changes score, National Institutes of Health Stroke Scale, atrial fibrillation, Age-Related White Matter Changes score, and systolic blood pressure.

	No PH (n=303)	PH (n=23)	P Value
11	23.8 (72)	39.1 (9)	0.13
11	0 (0–0)	0 (0–2)	0.03
11*	76.2 (231)	60.9 (14)	<0.01*
	16.5 (50)	8.7 (2)	
	5.0 (15)	17.4 (4)	
	2.3 (7)	13.0 (3)	

Assai esiguo è il gruppo di pazienti con più di 5 MBs negli studi disponibili sul trattamento fibrinolitico

Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden

A Meta-analysis

Key Points

Question What is the association of high cerebral microbleed (CMB) burden (>10 CMBs) with the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke?

Findings In this meta-analysis, higher risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis was detected in patients with high CMB burden when compared with patients with 0 to 10 or 1 to 10 CMBs on pretreatment magnetic resonance imaging. High CMB burden was associated with increased likelihood of symptomatic intracerebral hemorrhage before and after adjusting for potential confounders.

Meaning High CMB burden on pretreatment magnetic resonance imaging is independently associated with symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis.

Table 3. Univariable and Multivariable Logistic Regression Analysis in Patients Who Have Evidence of CMB Presence Prior to IVT Administration

	Univariable Analysis OR (95% CI)	P Value	Multivariable Analysis OR (95% CI)	P Value
Age	1.03 (0.96-1.10)	.40	NA	NA
Male sex	3.63 (0.91-14.42)	.07	5.33 (0.97-29.19)	.05
NIHSS score at admission	0.97 (0.87-1.09)	.65	NA	NA
HTN	0.35 (0.08-1.50)	.16	NA	NA
AF	2.08 (0.55-7.81)	.28	NA	NA
DM	0.60 (0.12-2.93)	.53	NA	NA
Smoking	2.60 (0.61-10.97)	.19	NA	NA
CAD	0.55 (0.06-4.84)	.59	NA	NA
OTT	1.01 (0.99-1.02)	.08	1.01 (0.99-1.02)	.062
Glucose level	0.99 (0.97-1.01)	.48	NA	NA
High CMB burden*	3.91 (1.77-8.63)	.001	3.15 (1.13-8.73)	.03
Cortical CMB presence	1.41 (0.35-5.62)	.63	NA	NA
SWI	0.46 (0.09-2.25)	.34	NA	NA
3-T MRI	1.39 (0.35-5.54)	.64	NA	NA

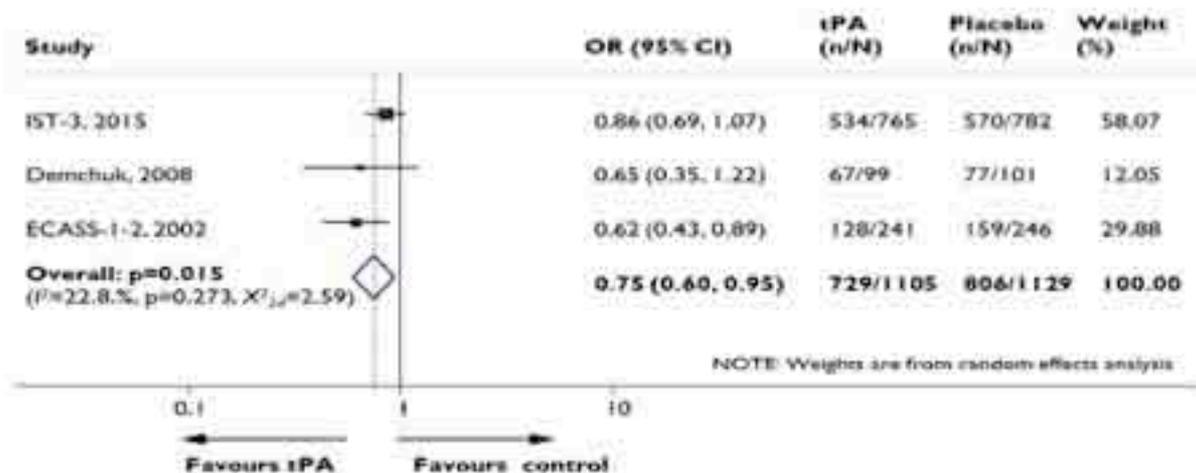
Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CAD, coronary artery disease; CMB, cerebral microbleed; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; IVT, intravenous thrombolysis; NA, not available; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio; OTT, onset-to-treatment time; SWI, susceptibility-weighted imaging.
* More than 10 CMBs on MRI.

	Cerebral Microbleeds		
	None	1-10	>10
Patients, No.	399	114	8

Leukoaraiosis, Cerebral Hemorrhage, and Outcome After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke

A Meta-Analysis

B tPA response and 3-6 month poor functional outcome in leukoaraiosis patients



QUANDO INVECE INFORMAZIONI SONO DISPONIBILI ...



INFORMATION



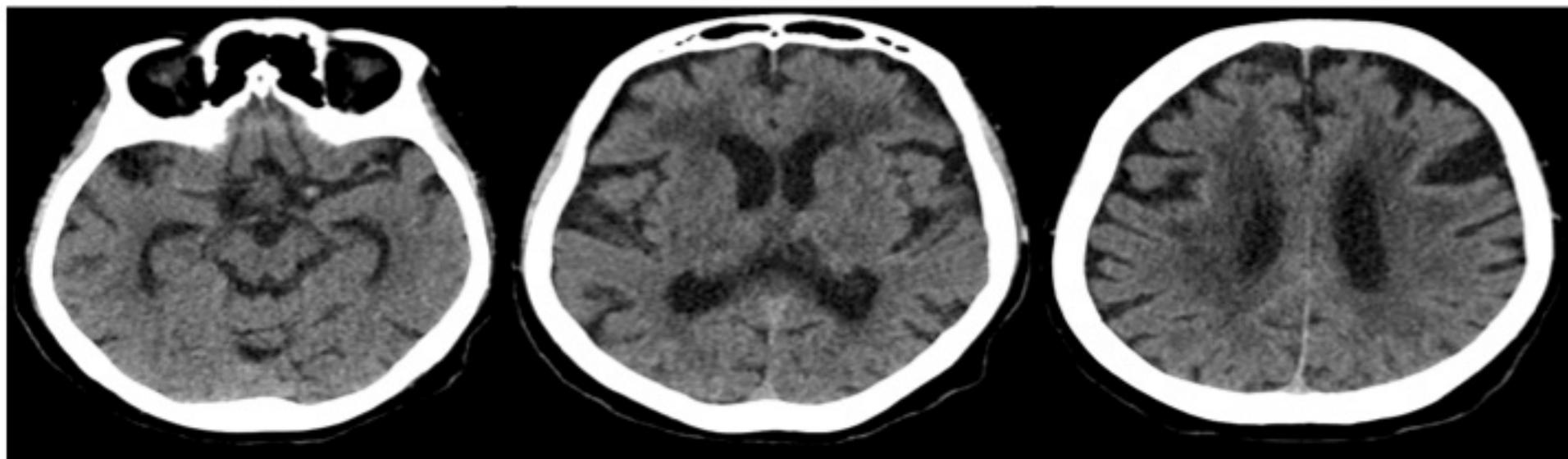
TIME



KNOWLEDGE

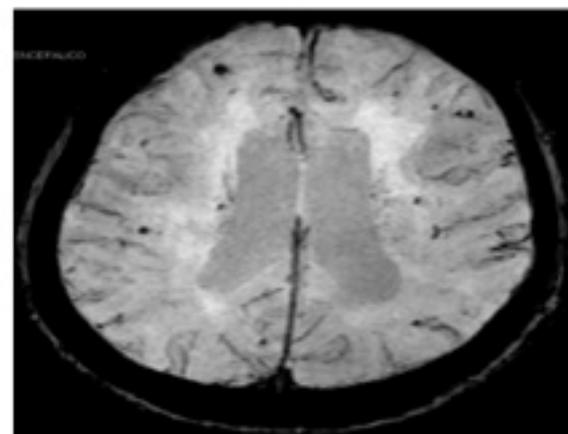
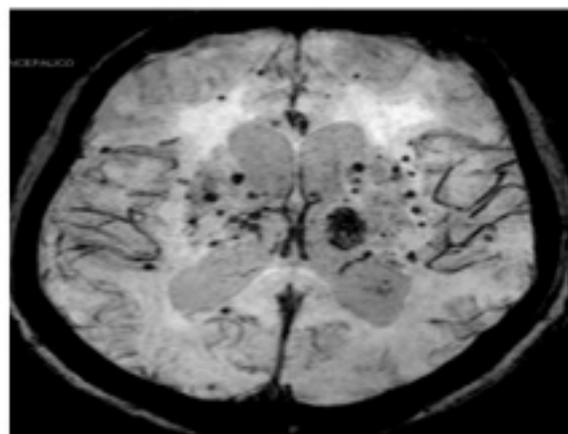
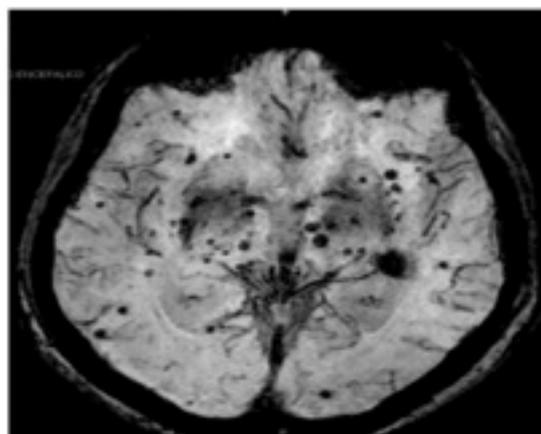
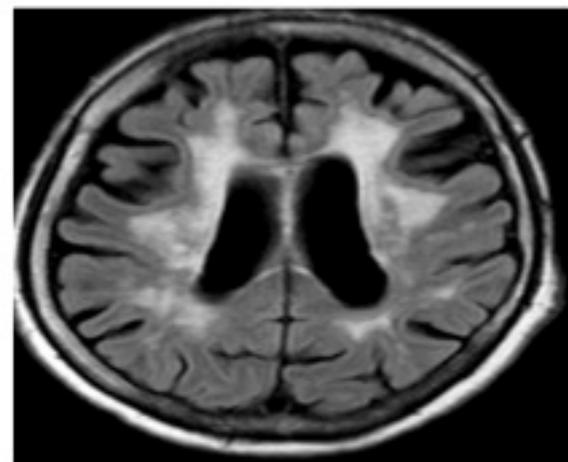
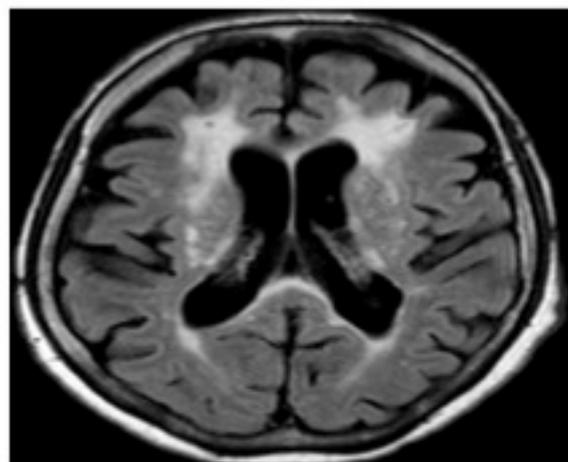
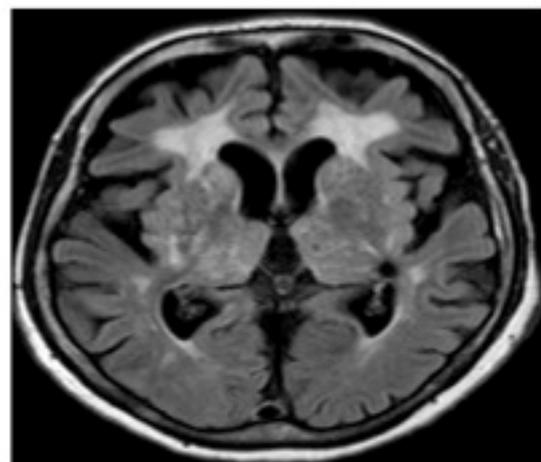
... MA SAREBBE PIU' FACILE NON SAPERE

Afasia ed emiparesi destra insorte alle ore 9.45
NIHSS 7

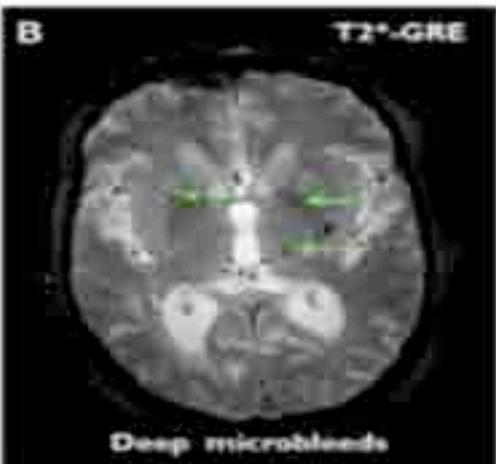
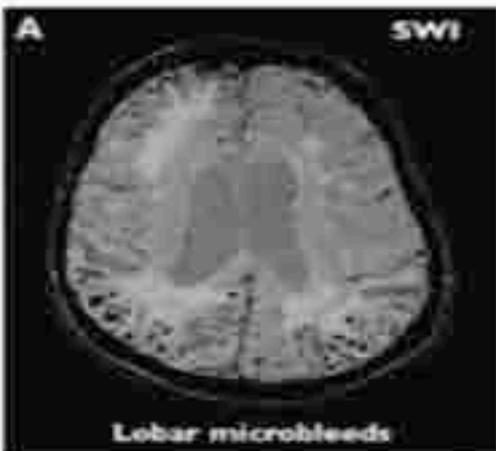


Sembrerebbe un caso di facile decisione, però ...

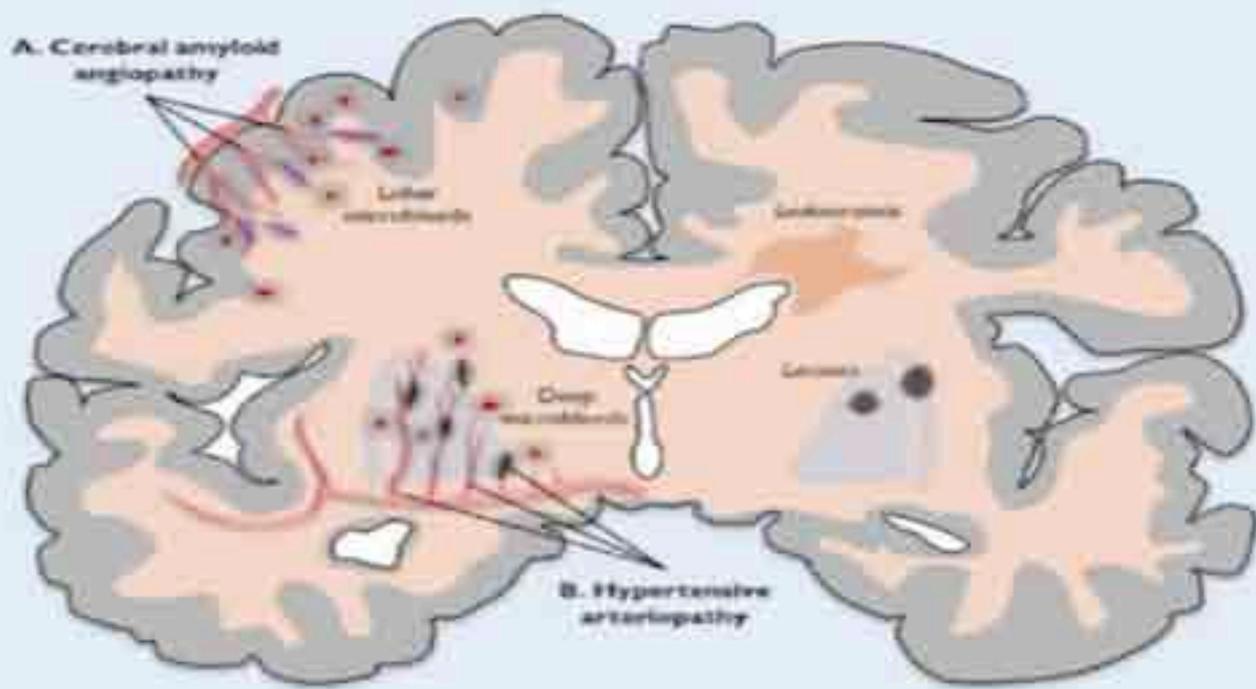
... la paziente è seguita presso la SC Neurologia ed ha recentemente eseguito RMN cerebrale di controllo



Microbleeds

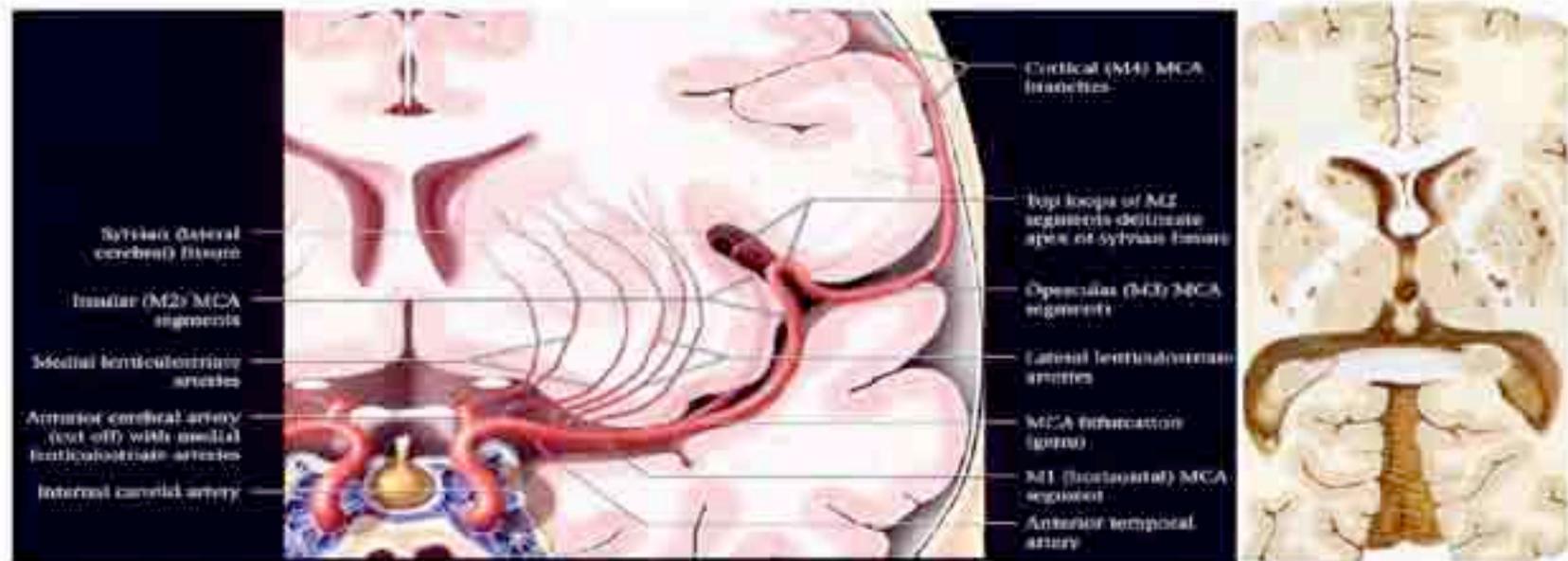


A. Cerebral amyloid angiopathy



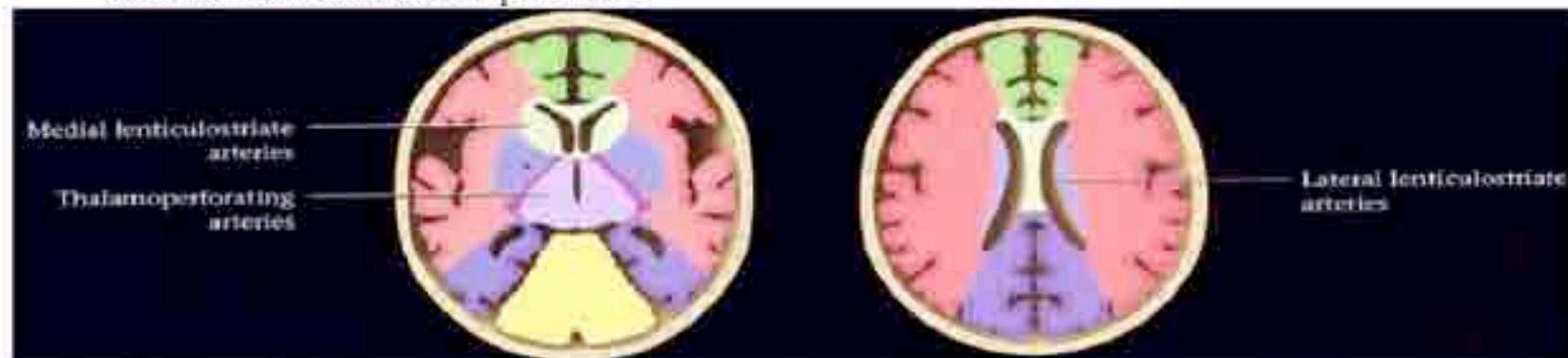
SISTEMA PROFONDO

Nasce da poligono Willis, AChA, a.basilare, attraversa il parenchima ed irrorra **diencefalo, gangli della base, capsula interna, tronco encefalico.**



INFARTI LACUNARI (diametro <1,5 cm)

1. Sovratentoriali: occlusione lenticulostriate/talamoperforanti/ccc
2. Ponte: + frequenti in sede **paramediana** (**arteriole lunghe**: perforanti mediana ed anteromediali)
3. Bulbo e mesencefalo (meno frequente): irrorati da **arteriole brevi** meno vulnerabili dalle alterazioni ipertensive



Malattia dei piccoli vasi:

- aterosclerosi
- lipoialinosi
- altre cause: vasculite infettiva/autoimmunitaria, embolia, dissezione, ipercoagulabilità

Rara l'embolia: **bassa percentuale di flusso e angolo acuto** tra vasi penetranti e vaso parente (rispetto al sistema leptomeningeo)



Bologna, 10-11 febbraio 2017

2016 Standards of care nel trattamento dell'ictus



ITALIAN-ISCAPES

DTX 80

In Pronto Soccorso ore 11

Contattato il neurologo: paziente vigile, scarsamente collaborante, afasia globale, livello di coscienza di Mingazzini I a dx, emianopsia dx NIH:7 pa 180-100

TC encefalo basale : non lesioni focali, non aree emorragiche, leucoaraiosi

NON è dilatao l'orario di emergenza : angio tac e tac perfusionale

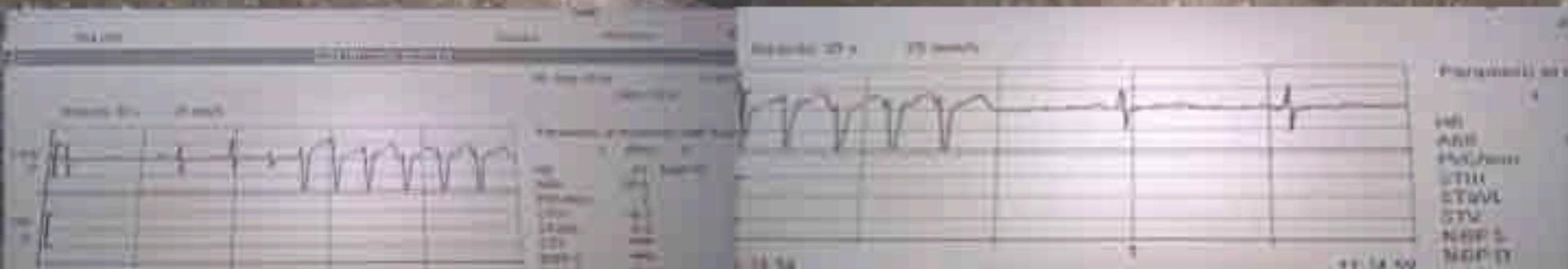
The risk of atrial fibrillation is increased by 40% in diabetes [Huxley 2011].

Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct

Robert G Hart, Hans-Christoph Diener, Shalagh B Coultz, J Donald Easton, Christophe B Granger, Martin J O'Donnell, Ralph L Sacco, Stuart J Connolly, for the Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group

Few data are available to define what duration is needed to substantially increase the risk of stroke and thus merit anticoagulation. Furthermore, few of the available monitoring studies have included a non stroke control group of similarly aged

Management
And
Treatment
strategies



CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc

7

Risk factors	Points assigned	
	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc
Age (years)		
65-74		+1
→ ≥75		+2
>75	+1	
Congestive heart failure	+1	+1
→ Hypertension	+1	+1
→ Diabetes mellitus	+1	+1
→ Stroke/TIA	+2	+2
→ Vascular disease*		+1
Female gender		+1
	Cumulative score: 0-6	Cumulative score: 0-9

*MI, peripheral artery disease or aortic plaque

HAS-BLED: prognostic scale

4

Pisters R, Chest 2010

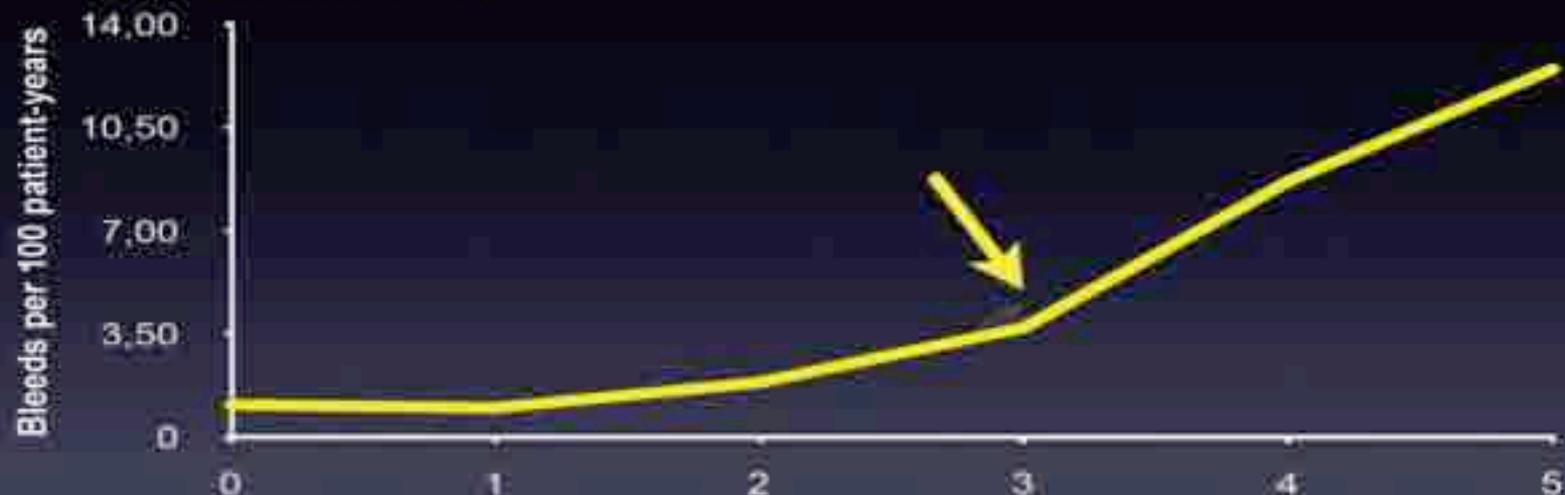
Item	Points	HAS-BLED	Major Bleeding* (100 paz/aa)
Stroke/TIA		6-9	not evaluable
Haemorrhage		5	12,5
Age ≥ 65 years		4	8,7
Hypertension		3	3,74
Drugs		2	1,88
Alcohol		1	1,02
Instability INR		0	1,13
liver-renal disease			

Add points
together

*intracranial bleeding
hemorrhage requiring hospitalization,
blood transfusion or hemoglobin decrease > 2

Risk of major bleeding increases with the HAS-BLED score (p=0.007)

AF cohort of the Euro Heart Survey



HAS-BLED score

Number of patients	798	1,266	744	187	46	8	1	0	0	0
Number of bleeding events	9	13	14	7	4	1	0	0	0	0

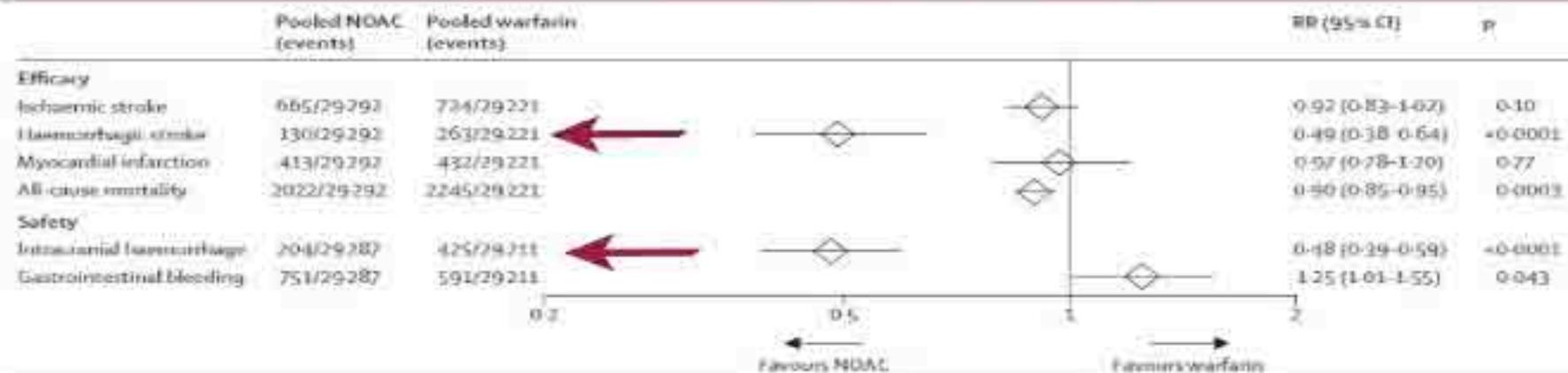
Pisters R, Chest 2010

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

Lancet 2014; 383: 955-62

Intracranial hemorrhage



EFFETTO DI CLASSE:

I NAO mantengono più fisiologica l'emostasi cerebrale, mentre invece il Warfarin riduce i substrati richiesti per la produzione di T.

Lancet 2014; 383: 955-62





Bologna, 10-11 febbraio 2017



Gestione dei parametri metabolici in fase acuta

Dr. Vincenzo De Geronimo - CCD Morgagni - *Catania*
Servizio di Endocrinologia, Diabetologia, Prevenzione e Cura
dell'Osteoporosi





Conflitti di interesse

- Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:
 - Abiogen
 - Bruno Farmaceutici
 - Lilly
 - Sanofi
 - BMS



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Gustavo, primo set di domande: Paziente in P.S. – Paziente attesa di
Procedura/Intervento



ITALIAN CHAPTER



Indicazioni alla terapia insulinica endovenosa

INDICAZIONI ASSOLUTE

- Chetoacidosi diabetica e coma iperosmolare
- Ricovero in Unità di Terapia Intensiva
- Infarto miocardico, shock cardiogeno
- Postoperatorio in Cardiocirurgia

INDICAZIONI RELATIVE

Assistenza perioperatoria in generale (trapianti)

- Iperglicemia in corso di terapia steroidea ad alti dosaggi
- Parto
- Nutrizione enterale, parenterale, grave instabilità metabolica
- Ictus



Area
Critica



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Proposte di Obiettivi di controllo glicemico



- Unità Coronariche: Glicemia < 180 mg/dl (Capes SE et al. Lancet 2000)
- Stroke Unit: < 108 mg/dl (Capes SE et al. Stroke 2001)
- Cardiochirurgia: < 150 mg/dl (Furnary AP et al. Ann Thorac Surg 1999)
- Terapia intensiva: 80-110 mg/dl (Van De Berghe G et al. NEJM 2001)
- "ICU chirurgiche": < 110 mg/dl - minore incidenza di sepsi (Wiener RS et al. JAMA 2008)

Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito – 2016:

A fronte di risultati contrastanti, pur dando per acquisita l'esigenza di evitare un'iperglicemia marcata nei pazienti ricoverati in area critica, è evidentemente necessaria una riconsiderazione dell'atteggiamento di grande aggressività terapeutica adottato negli ultimi anni. In accordo con un editoriale del *New England Journal of Medicine* e con il documento congiunto ADA-AACE del giugno 2009 pertanto, in attesa di nuove evidenze, un obiettivo di 140-180 mg/dl, pare al momento ragionevole.

Standards of medical care in Diabetes – 2017:

Insulin therapy should be initiated for treatment of persistent hyperglycemia starting at a threshold ≥ 180 mg/dl. Once insulin therapy is started, a target glucose range of 140-180 mg/dl is recommended for the majority of critically ill and noncritically ill patients. More stringent goals, such as 140 mg/dl, may be appropriate for selected patients, ***as long as this can be achieved without significant hypoglycemia***. Conversely, higher glucose ranges may be acceptable in terminally ill patients, in patients with severe comorbidities, and in inpatient care settings where frequent glucose monitoring or close nursing supervision is not feasible.



- Siamo in PS - per definizione AREA CRITICA
- Non conosciamo ancora l'evoluzione del quadro clinico. Siamo di fronte ad un paziente con storia clinica di cardiopatia ischemica, che presenta sintomatologia di verosimile genesi neurologica e deve essere sottoposto a diagnostica. Nel caso del nostro paziente è ragionevole pensare ad una ipoglicemia da sulfonilurea?
- La funzione renale è ridotta: GFR 48 ml/min – Glicemia 80 mg/dl (da glucometro)

- In una situazione di questo genere il target glicemico potrebbe essere 140-180 (Standard Italiani 2016) oppure 80-110 (Van Der Berghe G.)?

- Sospendere la somministrazione di Metformina e Glimepiride
- Eseguire Controllo della glicemia:
 - in situazioni non critiche si può orientativamente indicare una valutazione ogni 4-6 ore per i pazienti che non si alimentano per os
 - mentre in chi assume regolarmente i pasti le determinazioni dovranno essere almeno preprandiali e al momento di coricarsi, con la possibilità di aggiungere controlli postprandiali ed eventualmente notturni
 - In corso di infusione insulinica endovenosa continua, invece, il controllo dovrà essere più serrato, con determinazioni ogni 1-2 ore, secondo le necessità cliniche.
- Mantenere un accesso venoso per eventuale somministrazione di sol. Glucosata o per predisporre un Protocollo di Terapia Infusionale. Specialmente se non si è sicuri dell'alimentazione e delle procedure alle quali dovrà essere successivamente sottoposto il nostro paziente.



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Gustavo, 2° set di domande: Paziente in Stroke Unit – Diagnosi: Ictus Ischemico



- Siamo in Stroke Unit
- Non conosciamo ancora l'evoluzione del quadro clinico. Siamo di fronte ad un paziente con storia clinica di cardiopatia ischemica, che presenta sintomatologia di verosimile genesi ischemica
- Il nostro paziente dovrà essere sottoposto ad una Procedura Diagnostica
- La funzione renale è ridotta: GFR 55 ml/min – Glicemia 230 mg/dl (da glucometro)
- Abbiamo indicazioni sul compenso da ricercare in questi pazienti?
 - In una situazione di questo genere il target glicemico potrebbe essere 140-180 (Standard Italiani 2016) oppure Stroke Unit: < 108 mg/dl (Capes SE et al. Stroke 2001) - < 180 (Linee guida SPREAD VIII Ed.) (N.B. i target valgono per i protocolli di terapia infusioneale)
- Mantenere la sospensione della somministrazione di Metformina e Glimepiride
- Sottoporre il paziente a valutazione nutrizionale



Gustavo: Trattamento Insulinico Basal-Bolus

Per formulare un programma insulinico razionale e fisiologico è sufficiente seguire 4 tappe:

- 1. stimare il fabbisogno insulinico giornaliero
- 2. ripartire il fabbisogno insulinico nell'arco della giornata
- 3. scegliere il tipo di insulina da usare:
 - il 40-50% come basale;
 - il restante 50-60% come boli prandiali suddivisi in parti uguali ai 3 pasti principali (o il 20-40-40% rispettivamente a colazione, pranzo e cena).
- 4. utilizzare i boli di correzione.

Caratteristiche del Paziente	Unità/Kg/Die*
Insulino-sensibile: magro, malnutrito, a rischio di ipoglicemia, anziano, IRA, IRC, Dialisi	0,3
Peso normale, Normale sensibilità insulinica (incluso IDDM)	0,4
Sovrappeso	0,5
Insulino-resistente (obeso) o in terapia con alte dosi di corticosteroidi	0,6

* Il fabbisogno insulinico medio (per i pazienti con diabete) è di 0,5-0,7 Unità/Kg/die



Gustavo: Quando Controllare la Glicemia?

Fondamentale e insostituibile è il controllo della glicemia

- Consente di adattare in tempi molto rapidi gli schemi di terapia ipoglicemizzante
- I risultati devono essere chiari e facilmente reperibili in cartella (specialmente per chi deve prendere decisioni operative)
- In situazioni non critiche si può, orientativamente, eseguire un controllo ogni 4-6 ore se non si assumono pasti per os, preprandiali e al momento di coricarsi per chi assume pasti regolari
- *In corso di infusione continua di Insulina determinazioni ogni 1-2 ore*

Profilo glicemico Basale 1

- Prima di colazione
- Prima di pranzo
- Prima di cena
- Prima di coricarsi *

Profilo glicemico intensivo 3

- Prevede controlli anche notturni a orari indicati

Profilo glicemico intensivo 2

- Prima di colazione
- 2 ore dopo colazione
- Prima di pranzo
- 2 ore dopo pranzo
- Prima di cena
- 2 ore dopo cena
- Prima di coricarsi *



Determinazione dei Boli di Correzione della dose di Insulina preprandiale – Fattore di correzione

- Un po' "a naso":
- Incrementare di 1-4 U di insulina per ogni 50 mg/dl di incremento della glicemia rispetto a 150 mg/dl (sempre in relazione alla stima dell'insulino-sensibilità del paziente)
- Utilizzo del fattore di correzione (fattore di sensibilità insulinica)

Insulina Utilizzata o Grado di Resistenza Insulinica	Umana Regolare s.c. o Paziente Insulino-Resistente	Analogo Rapido s.c. o Paziente Insulino-Sensibile
Calcolare il fattore di correzione per il paziente	1500+UI/die = ...mg/dl; riduzione stimata della glicemia per 1 unità di insulina	1800+UI/die = ...mg/dl; riduzione stimata della glicemia per 1 unità di insulina
Determinare la dose di insulina per la correzione	(Glicemia misurata - Glicemia target) + Fattore di correzione	(Glicemia misurata-Glicemia target) + Fattore di correzione



Esempio

- Target glicemico desiderato: 160 mg/dl
 - Glicemia rilevata: 220 mg/dl
 - Paziente obeso (BMI >30) in trattamento con 75 UI/die
-
- 1) Calcolo il fattore di correzione: $1500 \div 75 = 20$ mg/dl
 - Quindi in base a questa formula 1 U di insulina, in questo paziente, farà ridurre la glicemia di 20 mg/dl
 - 2) Determino la dose di insulina da aggiungere a quella abituale per correggere questa iperglicemia: $(220 - 160) \div 20 = 3$ UI
 - Quindi per correggere questo quadro di iperglicemia dovrò aggiungere, alla dose abituale di insulina, 3 U



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Correzione della dose di insulina sulla base del peso corporeo o del fabbisogno insulinico giornaliero (algoritmo)



ITALIAN CHAPTER

Glicemia Pre-Prandiale (mg/dl)	Dose aggiuntiva di Insulina (Unità Internazionali)			
	<40 UI/die o <60 Kg	<40-80 UI/die o 60-90 Kg	>80 UI/die o >90 Kg	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	



- Fattori di rischio per ipoglicemia:
- Età
- Precedenti rilevazioni di glicemia < 70 mg/dl
- Utilizzo di insuline basali "con picco"
- Comorbidità
- Atteggiamento terapeutico aggressivo nella ricerca dell'euglicemia
- Sepsi
- Shock
- Insufficienza d'organo: Fegato, Rene
- Ventilazione meccanica

- Cause di Ipoglicemia:
- Improvvisa riduzione/sospensione della somministrazione di glucocorticoidi
- Ridotta assunzione di cibo, Vomito e "NPO status"
- Inappropriata temporizzazione della somministrazione di insulina ai pasti
- Riduzione della velocità di infusione di glucosio e.v.
- Interruzione della nutrizione enterale o parenterale
- Ridotta capacità del paziente di riferire la sua sintomatologia

Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017

Prevenzione e cura dell'ipoglicemia. P. Di Bartolo in Bitarromesso D - "Terapia Insulinica" in "La gestione della persona con diabete ricoverata per altra patologia"



ITALIAN CHAPTER



Previously, hypoglycemia in hospitalized patients has been defined as blood glucose ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L) and severe hypoglycemia as ≤ 40 mg/dL (2.2 mmol/L). However, the American Diabetes Association (ADA) now defines clinically significant hypoglycemia as glucose values ≤ 54 mg/dL (3.0 mmol/L), while severe hypoglycemia is defined as that associated with severe cognitive impairment regardless of blood glucose level. A blood glucose level of ≤ 70 mg/dL is considered an alert value and may be used as a threshold for further titration of insulin regimens.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES

Table 1—Proposed glucose levels when reporting hypoglycemia in clinical trials

Level 1
A glucose alert value of 3.9 mmol/L (70 mg/dL) or less. This need not be reported routinely in clinical studies, although this would depend on the purpose of the study

Level 2
A glucose level of <3.0 mmol/L (<54 mg/dL) is sufficiently low to indicate serious, clinically important hypoglycemia

Level 3
Severe hypoglycemia, as defined by the ADA (6,7), denotes severe cognitive impairment requiring external assistance for recovery



Giulia, 69 anni

Anamnesi Familiare:
Familiarità per diabete

Anamnesi fisiologica:
ex fumatrice, dieta varia, non svolge attività fisica

Anamnesi patologica remota:
Da 14 anni ipertensione arteriosa in tp con ACE-inibitori
Da 10 anni dislipidemia mista in terapia
Diabete mellito di tipo 2 noto da circa 15 anni in terapia
Osteoporosi

Terapia
Pioglitazone 30 mg, Metformina 1000 mg x 2, sitagliptin 100 mg, ramipril 10 mg,
Simvastatina 20 mg, Alendronato, Colecalciferolo





Esame obiettivo

Peso: 89 kg, altezza: 164 cm, BMI: 33 kg/m²

CV: 118 cm

PA: 130/80

Esami ematochimici

Glicemia a digiuno: 205 mg/dl

HbA1c: 8,5 %

Funzionalità renale, epatica nella norma, uricemia 4 mg/dl

Assetto lipidico: col tot 220 mg/dl, HDL 38 mg/dl, trigl 200 mg/dl, LDL 142 mg/dl

Esami strumentali:

ECG: nella norma;

FO: nella norma

Ecodoppler TSA: lieve ateromasia carotidea non critica

Esame neurologico e ENG: nella norma



- Accesso **in PS** per nausea, ipotensione, malessere, dispnea.
- DTX 387
- creatinina 1,4 mg/dl con clearance calcolata CKD-EPI 38,2 ml/min/1.73 m², PCR 0,3 mg/dl
- emocromo e f epatica nei limiti, es urine: glicosuria e chetoni +
- NT-proBNP: 3841 pg/ml (<144)
- all'EGA lattati 2,8 mEq/l, pH 7,3, pO₂ 65 mmHg, pCO₂ 52 mmHg, HCO₃⁻ 24mEq/l, satO₂ 90%
- PA 145/70, FC 74 R, soffio sistolico 3/6, MV ridotto alle basi bilateralmente, broncospasmo diffuso, succulenza malleolare bilaterale



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Real Practice : Giulia



TI 100 ng/l, CKMB 7,3 ng/ml

ECG: sovraccarico VS + ischemia antero-laterale

RX torace: congestione ilare + versamento pleurico bilaterale

- Il medico del PS effettua insulina lispro 12 UI sc e richiede cons. diabetologica
- **Vis. Cardiologica:** diagnosi di SCA e iniziale scompenso di circolo con EPA. Indicazione a coronarografia ed eventuale PTCA.



- Ricoverata **in cardiologia**.
- NTS 5 ml/h, poi ridotti a 3 ml/h; Furosemide 20 mg 2 fl ev; ASA 300 mg
- O2 4l/min in Venturi 28% , satO2 97% PA 150/95 fc 70
- Monitorizzata diuresi
- Ecocardio: stenosi valvolare aortica moderato-severa, ventricolo sx moderatamente ipertrofico specie a carico del setto, ipocinesia laterale, FE 50%
- **DIABETOLOGO: DTX 380**

Sospendiamo la terapia ipoglicemizzante orale?

1. Sì
2. No

Terapia insulinica:

1. Basal bolus
2. EV

Quale target di compenso glicemico?

1. 80-110
2. 140-180
3. 100-200



CORONAROGRAFIA

Coronaria Sinistra

Tronco comune: presenta stenosi ostiale del 50-60% e stenosi al take-off del 50%.

Ramo discendente anteriore: circonda la punta, fornisce un ramo diagonale principale. presenta irregolarità diffuse con lunga del 70-80% prossimale.

Ramo circonflesso: presenta stenosi all'ostio del 50%, quindi fornisce un ramo marginale discretamente sviluppato, termina con due esili rami posterolaterali.

Coronaria Destra

Fornisce il ramo interventricolare posteriore e un postero-laterale. Presenta stenosi calcifica ostiale del 80%.

Quale rivascolarizzazione?

1. PCI
2. BPAC

Quale terapia antiaggregante?

1. ASA + ticagrelor
2. ASA + plasugrel
3. ASA + clopidogrel



Bologna, 10-11 febbraio 2017



Standards of care nel trattamento dell'IMA

Dott. Elisa Conficoni

**U.O. Cardiologia, Ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni
Forlì**



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Conflitti di interesse



- Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



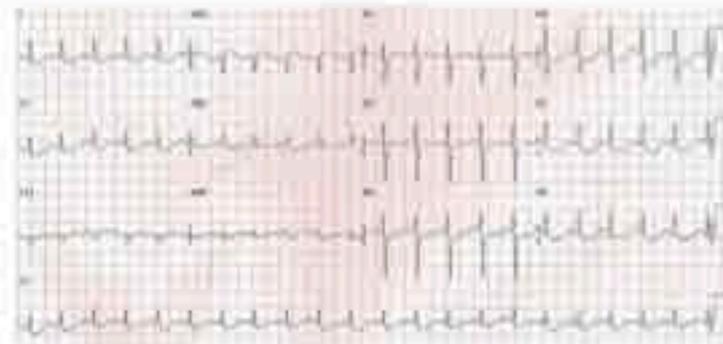
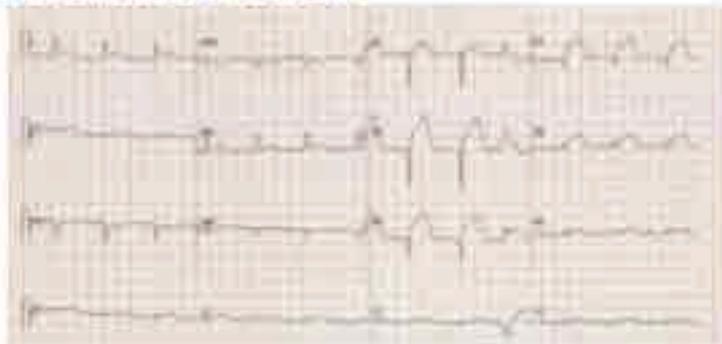
Standard of care nel trattamento dell'IMA

Sdr. Coronarica Acuta: insieme di quadri clinici determinati da ischemia miocardica acuta (angina instabile e infarto acuto del miocardio).

Infarto acuto del miocardio: presenza di miocardiocitonecrosi nel contesto di un quadro clinico suggestivo di ischemia miocardica acuta.

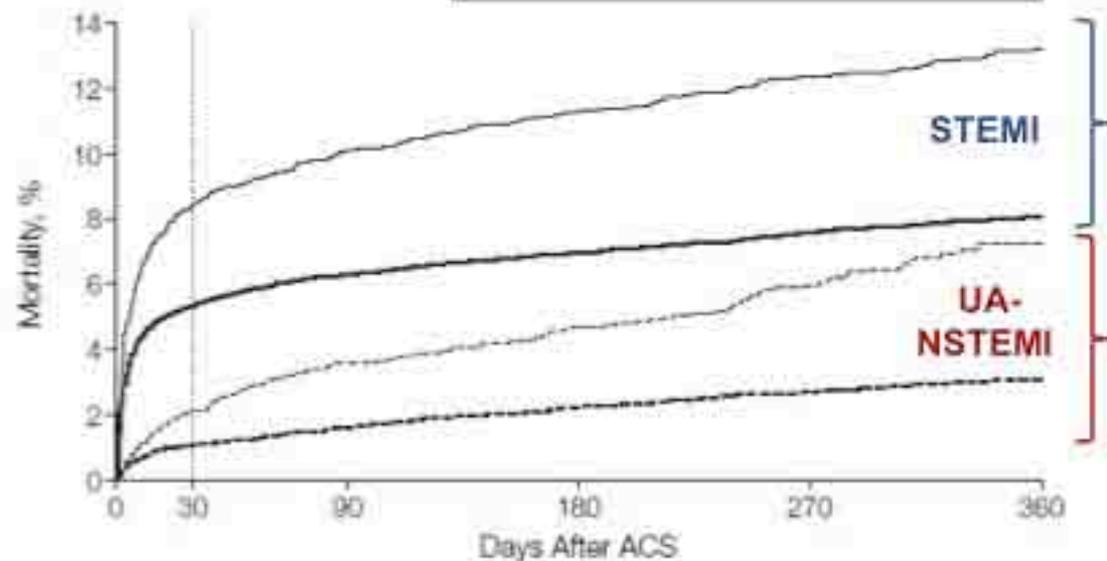
STEMI: infarto acuto del miocardio con sopralivellamento persistente del tratto ST (>20 min);
riflette generalmente una occlusione coronarica acuta

NSTEMI: infarto acuto del miocardio senza sopralivellamento del tratto ST;
stenosi coronariche di entità variabile senza occlusione completa





Standard of care nel trattamento dell'IMA



✓ Pazienti con DM hanno rischio aumentato di sviluppare complicanze ischemiche;

✓ **STEMI**: mortalità a 30 gg 8.5% pz diabetici VS 5.4% non diabetici $p < 0.001$
A un anno 13.2% VS 8.1% $p < 0.001$

✓ **NSTEMI**: mortalità a 30 gg 2.1% pz diabetici VS 1.1% non diabetici $p < 0.001$
A un anno 7.2% VS 3.1% $p < 0.001$

✓ Lo stato pro-trombotico è favorito dalla disfunzione endoteliale, disfunzione del sistema coagulativo e fibrinolitico e dall'iper-reattività piastrinica



Terapia antiaggregante

Le piastrine nel paziente diabetico sono dis-funzionanti:

- **Aumentata reattività piastrinica:**

- accelerato turnover piastrinico;

- alterata omeostasi del calcio a livello piastrinico → aumento della secrezione di fattori pro-aggreganti;

- aumento dell'espressione di glicoproteine (Ib e IIb/IIIa), P-selectina e dei segnali P2Y₁₂

- **Ridotta risposta alla terapia antiaggregante:**

- maggior frequenza di soggetti non responder al clopidogrel

- ridotti livelli di aggregazione piastrinica nonostante tp con ASA e Clopidogrel



Terapia antiaggregante

2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

With respect to antithrombotic treatment, diabetic patients should be treated with the same agents and dosing regimen as non-diabetic individuals.

European Heart Journal (2016) 37, 267–315

2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

There is no indication that antithrombotic pharmacotherapy should differ between diabetic and non-diabetic patients undergoing revascularization.

European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehu278



Terapia antiaggregante

Linee guida ESC 2015 per il trattamento delle sindromi coronariche acute nei pazienti senza sopralivellamento persistente del tratto ST

Raccomandazioni per la terapia antiaggregante piastrinica nei pz con sindrome coronarica acuta senza sopralivellamento del tratto ST

Terapia antiaggregante piastrinica per via orale

In assenza di controindicazioni, l'aspirina è raccomandata in tutti i pazienti a una dose di carico iniziale di 150-300 mg (in pz aspirin naive) seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg/die a lungo termine, indipendentemente dalla strategia terapeutica. IA

La somministrazione di inibitori del recettore P2Y₁₂, in aggiunta all'ASA, è raccomandata per 12 mesi a meno che non sussistano controindicazioni come un rischio emorragico eccessivo. IA

• In assenza di controindicazioni la somministrazione di ticagrelor (dose di carico 180 mg seguita da 90 mg bid) è raccomandata in tutti i pz a rischio moderato-alto di eventi ischemici indipendentemente dalla strategia terapeutica iniziale, inclusi i pz pretrattati con clopidogrel (che deve essere sospeso prima di iniziare la terapia con ticagrelor). IB

• In assenza di controindicazioni la somministrazione di prasugrel (dose di carico 60 mg seguita da 10 mg/die) è raccomandata in tutti i pazienti candidati a PCI. IB

• La somministrazione di clopidogrel (dose di carico 300-600 mg seguita da 75 mg/die) è raccomandata in tutti i pazienti per i quali non sono indicati il ticagrelor o il prasugrel o che necessitano di terapia anticoagulante orale. IB



Bologna, 10-11 febbraio 2017

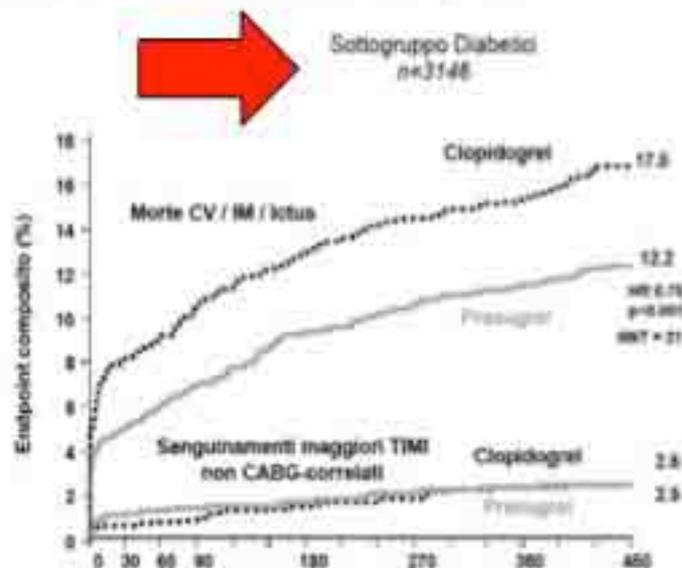
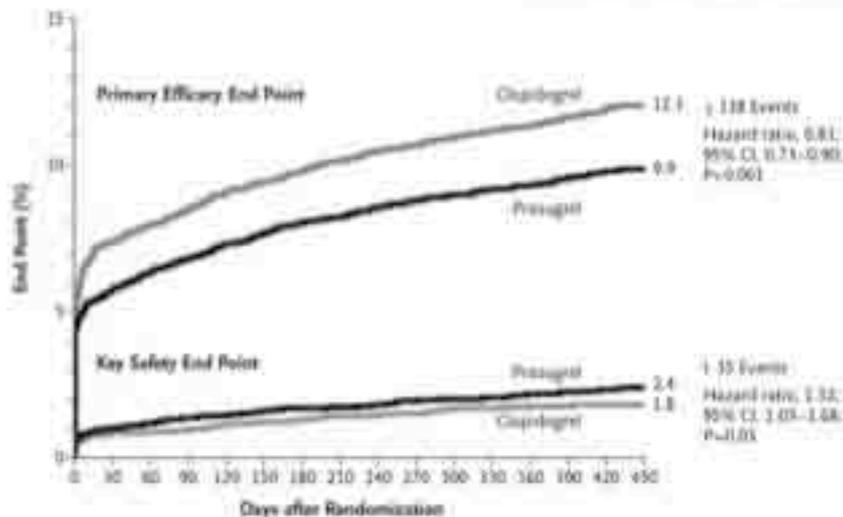
Terapia antiaggregante



THE NEW ENGLAND
JOURNAL OF MEDICINE

Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes

Stephen D. Wiviott, M.D., Eugene Braunholtz, M.D., Carolyn H. McCabe, B.S., Gilles Montalescot, M.D., Ph.D.,
Wald Ruzyllo, M.D., Shmuel Gottesb, M.D., Franz-Joseph Neumann, M.D., Diego Arribas, M.D.,
Stefano De Servi, M.D., Sabine A. Murphy, M.P.H., Jeffrey R. Koster, M.D., Govinda Wisnalkody, Ph.D.,
C. Michael Gibson, M.D., and Elliot M. Antman, M.D., for the TRITON-TIMI 38 Investigators*





Bologna, 10-11 febbraio 2017

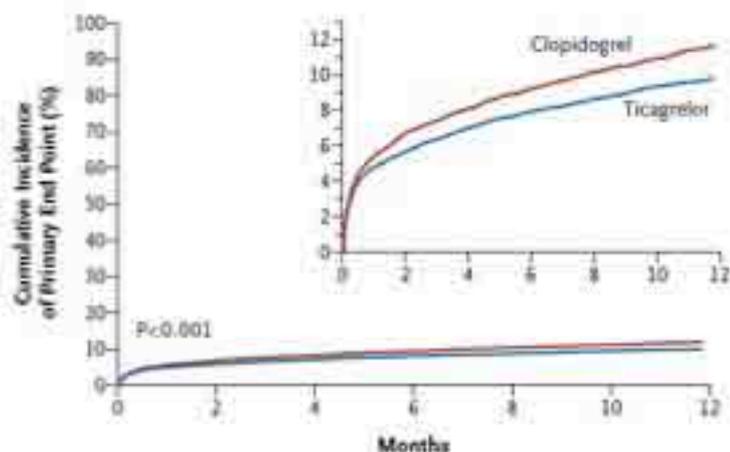
Terapia antiaggregante



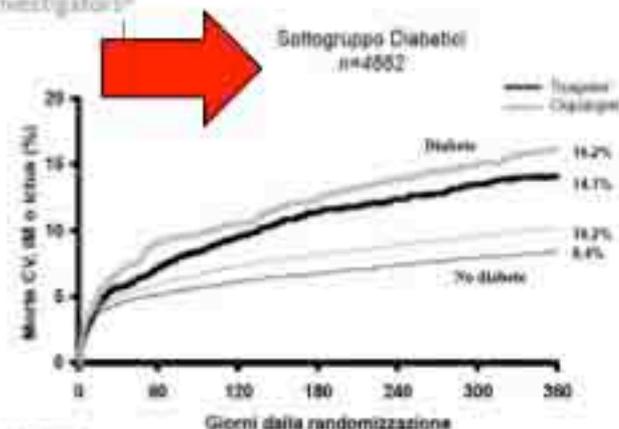
THE NEW ENGLAND
JOURNAL OF MEDICINE

Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes

Lars Wallentin, M.D., Ph.D., Richard C. Becker, M.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Christopher P. Cannon, M.D., Håkan Emanuelson, M.D., Ph.D., Claes Held, M.D., Ph.D., Jay Horowitz, M.D., Steen Husted, M.D., D.Sc., Stefan James, M.D., Ph.D., Hugo Katus, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Allan Skene, Ph.D., Philippe Gabriel Steg, M.D., Robert F. Storey, M.D., D.M., and Robert A. Harrington, M.D., for the PLATO Investigators*



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12
Ticagrelor	8333	3628	8460	8219	6743	5161	4147
Clopidogrel	8291	8521	8162	8124	6650	5096	4047



Subgroup	0	90	180	270	360
Diabetic					
— Ticagrelor	220	219	200	190	180
— Clopidogrel	210	204	191	180	160
No diabetic					
— Ticagrelor	469	457	447	432	414
— Clopidogrel	462	446	433	424	400



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Terapia antiaggregante: inibitori GP IIb/IIIa



2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

Although a correlation between diabetic status and efficacy of GP IIb/IIIa inhibitors was noted in earlier trials without concomitant use of thienopyridines, this was not confirmed in the more recent Early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (EARLY-ACS) trial.³⁵⁷ In the current context of use of oral P2Y₁₂ inhibitors, diabetic patients do not specifically benefit from the addition of GP IIb/IIIa inhibitors.

Ila C

Linee guida ESC 2015 per il trattamento delle sindromi coronariche acute nei pazienti senza sopralivellamento persistente del tratto ST

La somministrazione di inibitori della GPIIb/IIIa deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti a PCI per l'utilizzo in bailout o in caso di complicanze trombotiche.

Linee guida ESC 2014 Rivascolarizzazione miocardica

Nei pazienti con STEMI la somministrazione di inibitori della GPIIb/IIIa deve essere presa in considerazione per l'utilizzo in bailout, in caso di complicanze trombotiche o no-reflow.



Timing della rivascularizzazione NSTE-SCA

Criteri di rischio molto alto

- Instabilità emodinamica o shock cardiogeno
- Dolore toracico in atto o ricorrente refrattario alla terapia medica
- Aritmie potenzialmente fatali o arresto cardiaco
- Complicanze meccaniche dell'IM
- Scoppio cardiaco acuto
- Modificazioni dinamiche ricorrenti del tratto ST e dell'onda T, in particolare con sopralivellamento transitorio del tratto ST

Criteri di alto rischio

- Elevazione o decremento delle concentrazioni di troponina suggestivi di IM
- Modificazioni dinamiche del tratto ST e dell'onda T (sintomatiche o silenti)
- GRACE risk score >140

Criteri di rischio intermedio

- Diabete mellito
- Insufficienza renale (eGFR <60 ml/min/1.73 m²)
- FEV5 <40% o scoppio cardiaco congestizio
- Angina post-infartuale precoce
- Pregressa PCI
- Pregressa CABG
- GRACE risk score compreso tra >109 e <140

Criteri di basso rischio

- Qualsiasi caratteristica al di fuori di quelle sopraccennate

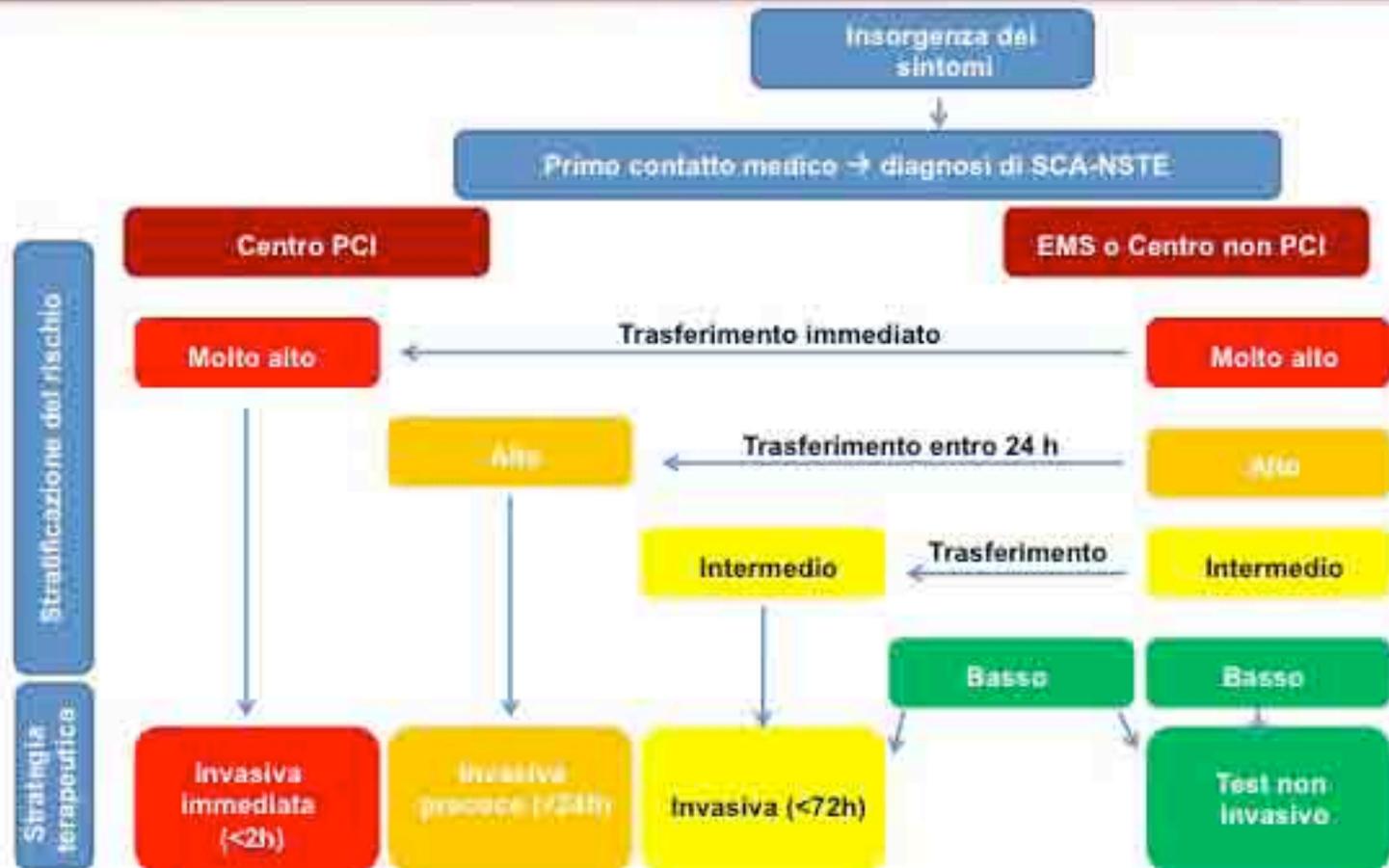
GRACE 2.0 risk score:

quantificazione del rischio ischemico che correla con tasso di mortalità intraospedaliera, a 6 mesi, un anno e tre anni:

- Età
- PA, FC
- Classe Killip
- valori creatinina
- sottolivellamento tratto ST
- valori di troponina
- arresto cardiaco alla presentazione



Timing della rivascolarizzazione NSTE-SCA





Bologna, 10-11 febbraio 2017

Rivascolarizzazione nella coronaropatia multivasale: PCI VS BPAC



ITALIAN CHAPTER



Specific recommendations for revascularization in patients with diabetes

Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

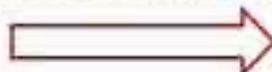
Trattamento antitrombotico e strategia invasiva

Nei pazienti diabetici si raccomanda di somministrare lo stesso trattamento antitrombotico previsto per i non diabetici.	I	C	
Si raccomanda una strategia invasiva piuttosto che un approccio non invasivo.	I	A	352,441,442
Nei pazienti con compromissione renale in condizioni basali o trattati con metformina è raccomandato il monitoraggio della funzione renale per 2-3 giorni dopo l'esecuzione della coronarografia o della PCI.	I	C	
Nei pazienti candidati a PCI è raccomandato l'utilizzo dei DES di nuova generazione, da privilegiare rispetto ai BMS.	I	A	240,241,243

Nei pazienti con CAD multivasale stabile e un rischio operatorio accettabile è raccomandato l'intervento di CABG piuttosto che la PCI.	I	A	379,436,444
Nei pazienti con CAD multivasale stabile e un SYNTAX score <22 deve essere presa in considerazione la PCI in alternativa all'intervento di CABG.	IIa	B	435,445

2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

In stable patients with multivessel CAD and/or evidence of ischaemia, revascularization is indicated in order to reduce cardiac adverse events.	I	B	93,367
In patients with stable multivessel CAD and an acceptable surgical risk, CABG is recommended over PCI.	I	A	106,175,349
In patients with stable multivessel CAD and SYNTAX score ≤ 22, PCI should be considered as alternative to CABG.	IIa	B	346,350
New-generation DES are recommended over BMS.	I	A	351,352
Bilateral mammary artery grafting should be considered.	IIa	B	368



Heart Team



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Rivascolarizzazione nella coronaropatia multivasale: PCI VS BPAC



ITALIAN CHAPTER

PCI VS BPAC					Primary endpoint			Max clinical Follow-up					
Year	Study	N	Age (y)	MVD (%)	Definition	y	Results	y	Death	CV Death	MI	Revasc	Stroke
2009	SYNTAX	452	65	100	Death, MI, stroke or repeat revascularization	1	26.0% vs 14.2% <i>p</i> <0.001 Sx-score 0-22: 20.3% vs 18.3% 23-32: 26% vs 12.9% >33: 32.4% vs 12.2%	5	19.5% vs 12.9% <i>p</i> =0.065	12.7% vs 6.5% <i>p</i> =0.034	9.0% vs 5.4% <i>p</i> =0.20	35.3% vs 14.6% <i>p</i> <0.001	3.0% vs 4.7% <i>p</i> =0.34
2010	CARDia (DES/BMS vs CABG)	510	64	93	Death, MI or stroke	1	13.0% vs 10.5% <i>p</i> =0.393	1	3.2% vs 3.2% <i>p</i> =0.97	-	9.8% vs 5.7% <i>p</i> =0.088	11.8% vs 2.0% <i>p</i> <0.001	0.4% vs 2.8% <i>p</i> =0.066
2012	FREEDOM (DES vs CABG)	1900	63	100	Death, MI or stroke	3.8	26.6% vs 18.7% <i>p</i> =0.005 Sx-score 0-22: 23% vs 17% 23-32: 27% vs 18% >33: 31% vs 23%	3.8	16.3% vs 10.9% <i>p</i> =0.049	10.9% vs 6.8% <i>p</i> =0.12	13.9% vs 6.0% <i>p</i> <0.001	12.6% vs 4.8% (at 1 y) <i>p</i> <0.001	2.4% vs 5.2% <i>p</i> =0.03



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Rivascolarizzazione nella coronaropatia multivasale: quale tipo di BPAC?



Paziente con DM sottoposto a intervento di BPAC:

- maggior mortalità e più frequenti complicanze peri-operatorie (infezioni, ritardo di guarigione delle ferite chirurgiche, infezione ferita sternale)
- **Ila B**: rivascolarizzazione mediante doppia mammaria.

Pervietà BPAC:

Graft	Pervietà a 1 anno	Pervietà a 4-5 anni	Pervietà >10 anni
Vena safena	75-95%	65-85%	32-71%
Arteria radiale	92-96%	90%	63-83%
Art. .mammaria interna sin	>95%	90-95%	88-95%
Art. mammaria interna dx	>95%	>90%	65-90%



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Rivascolarizzazione nella coronaropatia multivasale: quale tipo di BPAC?



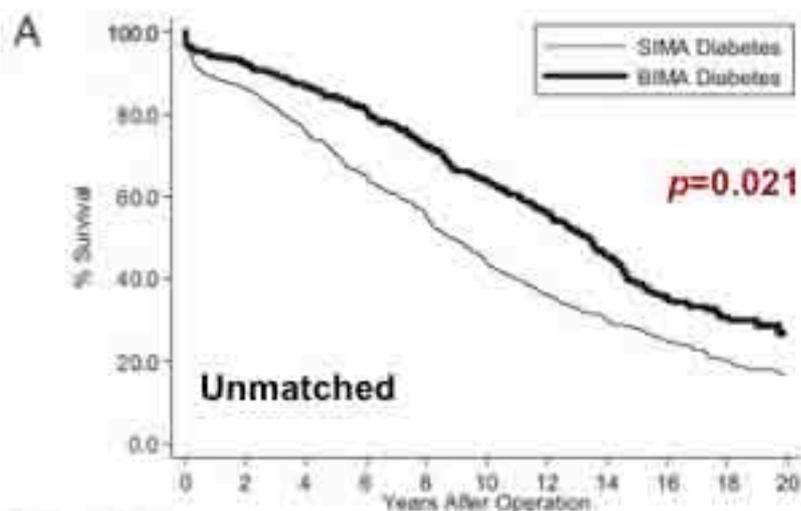
ITALIAN CHAPTER

Cardiovascular Surgery

Bilateral Internal Mammary Artery Grafting Enhances Survival in Diabetic Patients

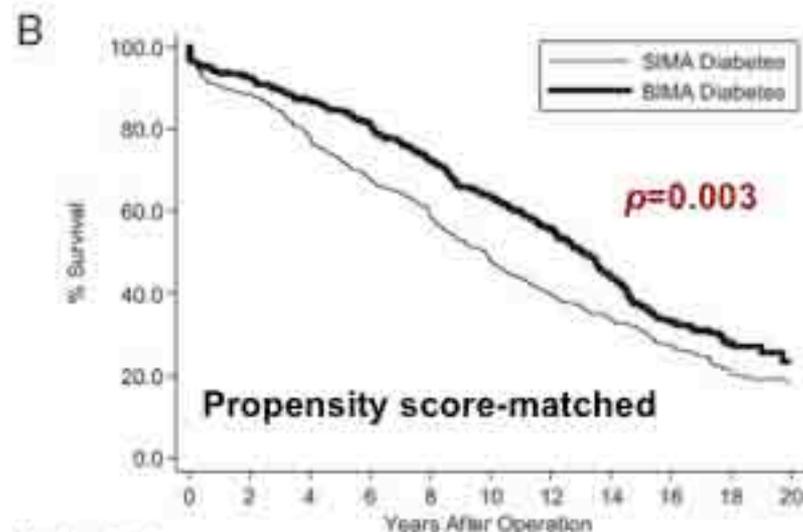
A 30-Year Follow-Up of Propensity Score-Matched Cohorts

Malcolm J. Dorman, MD; Paul A. Kurlansky, MD; Ernest A. Traut, MD; David L. Galtut, MD; Melinda Zucker, BSN; George Elms, EdD



Number at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
SIMA Diabetes	646	555	460	417	356	280	193	118	80	50	29
BIMA Diabetes	461	425	401	373	330	289	229	141	82	39	13

	Unmatched			Propensity score matched		
	SIMA	BIMA	<i>p</i>	SIMA	BIMA	<i>p</i>
Sternal infection	1.5%	2.8%	0.144	1.7%	3.1%	0.180



Number at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
SIMA Diabetes	414	364	320	278	242	197	140	92	58	33	21
BIMA Diabetes	414	382	360	335	297	259	202	121	67	31	9



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Rivascolarizzazione nella coronaropatia multivasale: quale tipo di BPAC?



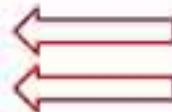
THE NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts

David P. Taggart, M.D., Ph.D., Douglas G. Aliman, D.Sc., Alastair M. Gray, Ph.D.,
Belinda Lees, Ph.D., Stephen Gerry, M.Sc., Umberto Benedetto, M.D.,
and Marcus Flather, M.B., B.S., for the ART Investigators*

Table 2. Clinical Outcomes and Adverse Events at 5 Years.

Variable	Single-Graft Group (N=1554)	Bilateral-Graft Group (N=1548)	Hazard Ratio or Relative Risk (95% CI) ^a	P Value
	number (percent)			
Clinical outcome				
Primary outcome: death from any cause	130 (8.4)	134 (8.7)	1.04 (0.81–1.32)	0.77
Composite of death, myocardial infarction, and stroke	198 (12.7)	189 (12.2)	0.96 (0.79–1.17)	0.69
Myocardial infarction†	54 (3.5)	52 (3.4)	0.97 (0.66–1.41)	0.86
Stroke‡	49 (3.2)	38 (2.5)	0.78 (0.51–1.19)	0.24
Adverse event				
Major bleeding	41 (2.6)	48 (3.1)	1.18 (0.78–1.77)	0.44
Repeat revascularization	101 (6.6)	101 (6.5)	0.98 (0.78–1.28)	0.91
Sternal wound complication	29 (1.9)	54 (3.5)	1.87 (1.20–2.92)	0.005
Sternal wound reconstruction	10 (0.6)	29 (1.9)	2.91 (1.42–5.95)	0.002





Bologna, 10-11 febbraio 2017

Rivascolarizzazione nella coronaropatia multivasale: quale tipo di BPAC



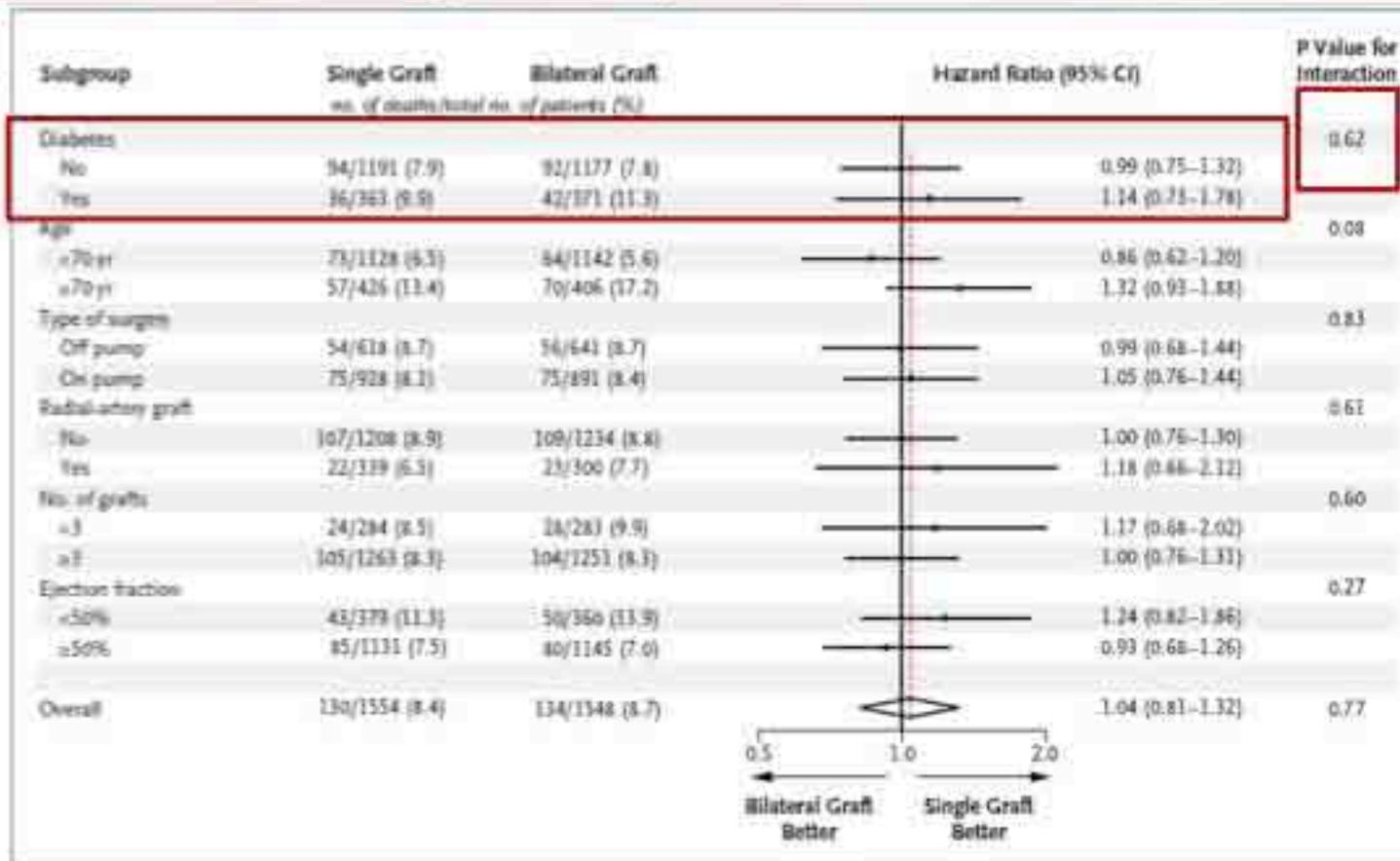
ITALIAN CHAPTER



THE NEW ENGLAND
JOURNAL OF MEDICINE

Randomized Trial of Bilateral versus Single
Internal-Thoracic-Artery Grafts

Wang G, Jiang H, Li J, et al. *N Engl J Med*. 2017;376:1631-1640. doi:10.1056/NEJMoa1612322





Bologna, 10-11 febbraio 2017

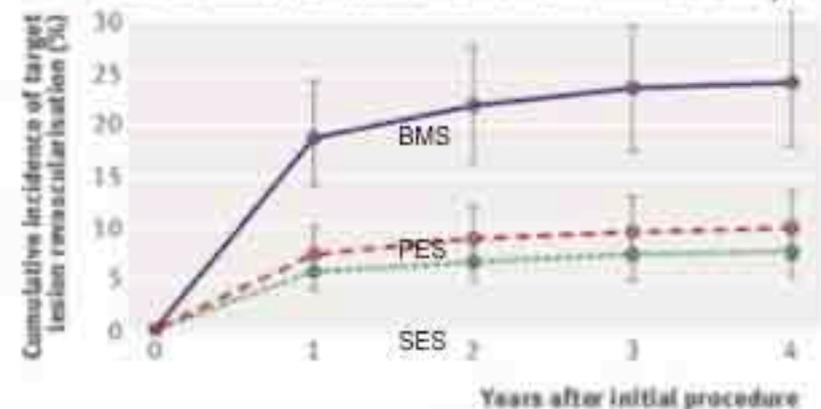
Rivascolarizzazione nella coronaropatia multivasale: PCI → BMS VS DES



Linee guida ESC 2015 per il trattamento delle sindromi coronariche acute nei pazienti senza sopralivellamento persistente del tratto ST e Linee guida ESC 2014 Rivascolarizzazione miocardica

Nei pazienti candidati a PCI è raccomandato l'utilizzo dei DES di nuova generazione da privilegiare rispetto ai BMS IA

BMJ Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis



No of events/No of patients

BMS	935	193/935	10/496	4/282	2/185
PES	1171	99/1171	21/946	3/487	3/146
SES	1122	80/1122	14/780	1/444	2/66

BMJ 2008;337:a1331

BMJ Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22 844 patient years of follow-up from randomised trials

	Bare metal	Sirolimus	Paclitaxel	Everolimus	Zotarolimus
Target vessel revascularisation	193.40 (95.10 to 294.80)	41.51 (32.51 to 51.45)	51.14 (36.00 to 64.88)	34.55 (21.38 to 55.82)	65.12 (46.70 to 102.50)
Probability of being best	0.00%	12.44%	0.25%	67.22%	0.02%
Death	17.51 (11.33 to 27.75)	11.58 (10.85 to 20.87)	16.88 (10.25 to 26.54)	14.51 (6.78 to 29.67)	20.27 (9.54 to 42.31)
Probability of being best	11.89%	7.13%	11.52%	66.82%	13.12%
Myocardial infarction	19.16 (12.31 to 30.38)	19.03 (9.21 to 22.98)	19.84 (9.27 to 28.91)	19.13 (9.82 to 22.82)	41.70 (19.68 to 103.4)
Probability of being best	0.49%	16.71%	2.19%	60.58%	0.07%
Amy stent thrombosis	1.49 (0.00 to 2.71)	0.96 (0.26 to 2.00)	1.19 (0.44 to 3.00)	0.82 (0.22 to 2.98)	4.18 (0.75 to 26.94)
Probability of being best	1.98%	29.57%	4.52%	61.87%	2.05%
Definite/probable stent thrombosis	0.81 (0.33 to 2.48)	0.47 (0.15 to 1.36)	0.64 (0.2 to 1.88)	0.39 (0.09 to 1.59)	3.81 (0.83 to 22.86)
Probability of being best	0.74%	68.40%	0.38%	67.47%	0.07%

BMJ 2012;345:e5170

Significant reduction in target vessel revascularisation (37% to 69%)



Standard of care nel trattamento dell'IMA

Pazienti con DM hanno un rischio più elevato di sviluppare complicanze ischemiche dei pazienti non diabetici e mortalità significativamente più elevata in corso di sdr. coronarica acuta.

E' necessario:

- ottimizzare la terapia antiaggregante mediante utilizzo di Prasugrel e Ticagrelor;
- seguire una strategia invasiva;
- in presenza di coronaropatia multivasale discutere la strategia di rivascularizzazione → Heart Team;
- privilegiare la rivascularizzazione chirurgica in pz a rischio operatorio accettabile;
- utilizzare graft arteriosi;
- utilizzare DES di nuova generazione



- **Indicazione a sostituzione valvolare aortica + bypass aorto-coronarico**

Effettuato triplice BPAC (mammaria su IVA, venoso sequenziale su CX e DX), intrapreso clopidogrel e ASA per complicazioni in corso di CEC rivediamo Giulia in coma farmacologico.

Ricoverata in **terapia intensiva**.

Terapia diabetologica: insulina ev

- glicemia 290 mg/dl, Na 129, K 3.2, creatinina 4.3 mg/dl

H 8	H 10	H 12	H 15	H 18	H 21
210	315	210	285	170	193
181	285	200	267	180	190



Valutazione stato nutrizionale.. Che nutrizione?

1. enterale
2. parenterale

Quale target di compenso glicemico?

1. 80-110
2. 140-180
3. 100-200

Terapia insulinica: fino a quando proseguire schema EV?

Come gestire gli altri parametri metabolici?



Bologna, 10-11 febbraio 2017



Gestione dei parametri metabolici in fase acuta

Dr. Vincenzo De Geronimo - CCD Morgagni - *Catania*
Servizio di Endocrinologia, Diabetologia, Prevenzione e Cura
dell'Osteoporosi





Bologna, 10-11 febbraio 2017

Giulia, primo set di domande: Paziente in P.S. – Paziente attesa di
Procedura/Intervento e Valutazione dell'EGA



ITALIAN CHAPTER



Indicazioni alla terapia insulinica endovenosa

Acidosi Metabolica		Valore	Campione	Intervallo di Riferimento	
Formula di previsione di HCO_3^-		$0,1 \cdot (\text{PaCO}_2 - 40) + 24$			
All		$0,1 \cdot (52 - 40) + 24 = 25,2$	7,3	7,38-7,42	
Sovrapposta Acidosi Metabolica			52	35-45 mmHg	
Acidosi Respiratoria	$\text{pH} < 7,38$		65	80-100 mmHg	
	$\text{PaCO}_2 > 42 \text{ mmHg}$				
Alkalosi Respiratoria	$\text{pH} > 7,42$				
	$\text{PaCO}_2 < 38 \text{ mmHg}$				
			HCO ₃ ⁻	24	21-30 mEq/L
			Lattato	2,8	0,5-1 mmol/L



Giulia: Che paziente? Che contesto?

- Paziente con Diabete Mellito noto al momento della diagnosi
- Paziente in contesto Critico
- Paziente con IMA e ricoverato in UTIC

- Quindi rispondiamo alle nostre domande:
- Quale terapia effettuare? Insulina
- Perché? Perché è un paziente in area critica e ha un quadro di acidosi respiratoria/metabolica (lattica)
- Basal Bolus o Pompa? Pompa. Scompenso glicometabolico in area critica (Glic. 380 mg/dl) in paziente che in questa fase non è previsto che si alimenti. Insufficienza renale (stima del GFR 40 ml/min).
- Con che schema? Protocollo adottato dalla struttura nella quale si opera (fondamentale la condivisione per garantire la sicurezza)
- Fare Bolo Insulinico iniziale? Dipende dal protocollo che uso: per Yale **SI**, per Osp. Maggiore di Bologna **NO**
- Quale target glicemico? Mantenere la glicemia < 180 mg/dl (>140 mg/dl)
- Altre terapie? Non altri farmaci per il Diabete Mellito in questa fase. Ma bisogna considerare il quadro metabolico e cardiologico. Per il trattamento dell'Acidosi Lattica vanno rimosse le cause (es. Metformina ed ipoperfusione da deficit di pompa). Dato il quadro biumorale non è necessario fare di più



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Protocolli di terapia infusionale insulinica (1)



- **INFUSIONE di INSULINA:** miscelare 1 U di insulina umana regolare per ml di sol. salina al 9% (fisiologica): Es. 50 U di insulina in 50 ml di sol. fisiologica. Somministrare con pompa da infusione (incrementi di 0,5 U/h)
- **PRIMING:** prima di iniziare l'infusione iniettare 50 ml di soluzione nei tubi di infusione (saturare il legame insulinico nei tubi)
- **TARGET GLICEMICO:** 100-139
- **Bolo e Velocità di infusione iniziale dell'insulina:** Glicemia/100 (arrotondare alla più vicina 0,5 U)
 - Esempio 1: Glicemia iniziale 325 mg/dl: $325/100=3,25$ (arrotondamento 3,5 U). Praticare un bolo di 3,5 U e.v. e iniziare ad infondere alla velocità di 3,5U/h
 - Esempio 2: Glicemia 174 mg/dl: $174/100=1,74$ (arrotondamento 1,5 U). Praticare bolo di 1,5 U e.v. e iniziare ad infondere a 1,5 U/h

Glicemia 75-99 mg/dl	Glicemia 100-139 mg/dl	Glicemia 140-199 mg/dl	Glicemia ≥ 200 mg/dl	Istruzioni	
		Glic. \uparrow di >50 mg/dl/h	Glic. \uparrow	Aumenta infusione di 2Δ	<ul style="list-style-type: none"> • Controllare la glicemia ogni ora fino alla stabilizzazione (3 rilevazioni consecutive entro il target) • Successivamente ridurre la frequenza dei controlli ad 1 ogni 2 ore. Una volta stabilizzati i valori per 12-24 ore i controlli possono essere eseguiti ogni 4 ore se: <ul style="list-style-type: none"> • non ci sono cambiamenti significativi delle condizioni cliniche • non ci sono cambiamenti significativi dell'introito nutrizionale • Valutare il ritorno temporaneo a controlli di Glicemia ogni ora, fino a nuova stabilizzazione, se si verifica una delle seguenti eventualità. <ul style="list-style-type: none"> • qualunque cambiamento della velocità di infusione (quindi glicemia al di fuori del range di riferimento) • cambiamento significativo delle condizioni cliniche • inizio o sospensione di terapia preterea o steroidea • inizio o sospensione di emodialisi o CVVH • inizio, modificazione o sospensione della velocità dell'apporto nutrizionale
	Glic. $< \uparrow$ di >25 mg/dl/h	Glic. \uparrow di 1-50 mg/dl/h Glic. INVARIATO	Glic. INVARIATO Glic. \downarrow di 1-25 mg/dl/h	Aumenta infusione di Δ	
Glic. \uparrow	Glic. \uparrow di 1-25 mg/dl/h Glic. INVARIATO Glic. \downarrow di 1-25 mg/dl/h	Glic. \downarrow di 1-50 mg/dl/h	Glic. \downarrow di 26-75 mg/dl/h	Non modificare infusione	
Glic. INVARIATO o Glic. \downarrow di 1-25 mg/dl/h	Glic. \downarrow di 26-50 mg/dl/h	Glic. \downarrow di 51-75 mg/dl/h	Glic. \downarrow di 76-100 mg/dl/h	Riduci infusione di Δ	

* SOSPENDERE INFUSIONE DI INSULINA; controllare Glic. ogni 30 min; quando Glicemia > 100 mg/dl riprendere infusione al 75% della velocità precedente



Protocolli di terapia infusionale insulinica (2)

ALGORITMO per INFUSIONE di INSULINA RAPIDA EV IN CORSO DI IPERGLICEMIA SEVERA (≥ 200 mg/dl) per 48/72 ore nei pazienti critici

1^a via ► Infusione in pompa siringa di 49,5 ml. di soluzione fisiologica + 50 U.I. di insulina regolare (= 0,5 ml) -1 cc di soluzione = 1 U.I. di insulina

2^a via ► per glicemia in partenza >500 mg/dl, solo quando la glicemia è ≤ 250 mg infondere soluzione glucosata 5% 500 cc + KCl 20 mEq (1 fl) o soluzione potassio 27 mEq) a velocità variabile secondo il compenso emodinamico e lo stato di idratazione

- Se glicemia >500 mg/dl: velocità di infusione 5 cc/h + bolo iniziale di 10 U e.v.

- Se glicemia 400-500 mg/dl: velocità di infusione 4 cc/h + bolo 8 U e.v.

- Se glicemia 300-400 mg/dl: velocità di infusione 3 cc/h + bolo 5 U e.v.

- Se glicemia 250-300 mg/dl: velocità di infusione 2,5 cc/h

- Se glicemia 200-250 mg/dl: velocità infusione 2 cc/h (GI+K)

- Se glicemia 150-250 mg/dl: velocità di infusione 1,5 cc/h

- Se glicemia 110-150 mg/dl: velocità di infusione 1 cc/h (0,5 cc/h di notte)

- Se glicemia <110 mg/dl: STOP INSULINA! (ma mantenere la pompa)

Se glicemia <80 mg/dl: infondere glucosio 5% e.v. per almeno 2-4 ore + glicemia capillare ogni ora e adeguamento dell'infusione e.v. di insulina in pompa

Se ci sono sintomi di ipoglicemia usare glucosio al 10-30% per 2 ore e controllo della glicemia capillare ogni ora

Quando 3 glicemie successive sono >110 e ≤ 140 , embricare la terapia insulinica s.c. ai pasti con analogo rapido, e sospendere la pompa alla prima dose di glargine serale

Controllo della glicemia capillare dopo 1 ora, per verifica della dose (U/ora), poi ogni 2 ore per le prime 12 ore, poi ogni 4 ore, se la glicemia è stabile



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Protocolli di terapia infusionale insulinica (3)



Glicemia mg/dl	Algoritmo 1 (U/h)	Algoritmo 2 (U/h)	Algoritmo 3 (U/h)	Algoritmo 4 (U/h)
<70	No.	No.	No.	No.
70-109	0,1	0,5	1	1,5
110-119	0,5	1	2	3
120-149	1	1,5	3	5
150-179	1,5	2	4	7
180-209	2	3	5	9
210-239	3	4	6	12
240-269	3	5	8	16
270-299	3	6	10	20
300-329	4	7	12	24
330-359	4	8	14	28
>160	6	12	18	28

100 U/100 ml di soluzione fisiologica, da infondere secondo 4 algoritmi:

1. Soggetti con insulino-sensibilità conservata
2. Soggetti insulino-resistenti
3. Soggetti non controllati con l'algoritmo precedente
4. Soggetti non controllati con l'algoritmo precedente

Aspetti operativi

- l'infusione di insulina è guidata dai livelli glicemici del paziente, determinati ogni ora fino a quando non sono stabili
- se l'obiettivo non è raggiunto o se la glicemia non si riduce di almeno 60 mg/dl rispetto al valore precedente, il paziente passa all'algoritmo successivo
- se la glicemia è <70 mg/dl, il paziente passa all'algoritmo precedente
- se la glicemia è stabile per 2 volte consecutive nel range desiderato, il monitoraggio può essere eseguito ogni 2 ore e quindi ogni 4 ore



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Protocolli di terapia infusionale insulinica (4)



ITALIAN CHAPTER

Protocollo in uso presso l'Osp. Maggiore di Bologna: Istruzioni	Schema A	Schema B
Ago-cannula con rubinetto a 2 vie	Glicemia	Glicemia
Infusione di insulina in Pompa-Siringa (miscela di Soluzione Fisiologica con 50 UI di insulina Umana Regolare portate a 50 ml con Soluzione Fisiologica: 1 cc = 1 UI di insulina). Iniziare con 2 cc/h (N.B.: Senza Bolo)	Velocità di infusione	Velocità di infusione
Controllo della glicemia 1 ora dopo l'inizio e assegnare il paziente allo Schema A o allo Schema B	>400 5 UI di insulina Umana Regolare in bolo e.v. + ↑ velocità di infusione di 1 UI (1 cc/h)	>400 6 UI di insulina Umana Regolare in bolo e.v. + ↑ velocità di infusione di 1 UI (1 cc/h)
Se la riduzione della glicemia è > del 30% del valore basale assegnare a Schema A	400-350 3 UI di insulina Umana Regolare in bolo e.v. + ↑ velocità di infusione di 1 UI (1 cc/h)	400-350 5 UI di insulina Umana Regolare in bolo e.v. + ↑ velocità di infusione di 1 UI (1 cc/h)
Se la riduzione della glicemia è < del 30% del valore basale assegnare a Schema B	349-300 ↑ velocità di infusione di 1 UI (1 cc/h)	349-300 4 UI di insulina Umana Regolare in bolo e.v. + ↑ velocità di infusione di 1 UI (1 cc/h)
Controlli successivi della glicemia: Ogni ora se all'inizio o velocità di infusione variata Ogni 2 ore se velocità di infusione stabile	299-250 ↑ velocità di infusione di 1 UI (1 cc/h)	299-250 3 UI di insulina Umana Regolare in bolo e.v. + ↑ velocità di infusione di 1 UI (1 cc/h)
Quando la glicemia è < 200 mg/dl iniziare ad infondere (dalla seconda via) sol. Glucosata al 10% alla velocità di 40 ml/ora	249-200 ↑ velocità di infusione di 1 UI (1 cc/h)	249-200 ↑ velocità di infusione di 1 UI (1 cc/h)
Glucosata e insulina vanno somministrate attraverso la stessa Ago-Cannula utilizzando un rubinetto a 2 vie	199-130 - Velocità invariata - Iniziale infusione di Glucosata al 10% (40 cc/h)	199-130 - Velocità invariata - Iniziale infusione di Glucosata al 10% (40 cc/h)
Una volta iniziata l'infusione di Glucosata, questa non va più interrotta neanche in caso di glicemia > 200 mg/dl	129-90 - Portare la velocità di infusione ad 1 UI/h. Se è già ad 1 UI/h ridurre a 0,5 UI/h (0,5 cc/h) - Continua Glucosata al 10% (40 cc/h)	129-90 - Portare la velocità di infusione ad 1 UI/h. Se è già ad 1 UI/h ridurre a 0,5 UI/h (0,5 cc/h) - Continua Glucosata al 10% (40 cc/h)
Se ipoglicemia sintomatica somministrare 30 cc (3 fiale) di sol. Glucosata al 33%	<90 - Stop insulina e controllo della glicemia dopo 30 minuti - Riprendere infusione di insulina quando la glicemia è > 130 mg/dl - Continua Glucosata al 10% (40 cc/h)	<90 - Stop insulina e controllo della glicemia dopo 30 minuti - Riprendere infusione di insulina quando la glicemia è > 130 mg/dl - Continua Glucosata al 10% (40 cc/h)



Computerized Physician Order Entry

- L'utilizzo di guide computerizzate per il dosaggio dei farmaci può essere vantaggioso per pazienti che assumono alcuni farmaci rispetto al dosaggio empirico basato sull'osservazione e l'esperienza del medico.
- Quando viene usata un'assistenza informatica, i professionisti sanitari possono prescrivere appropriatamente elevate dosi di un determinato farmaco. Ciò riduce efficacemente gli episodi di tromboembolismo nei pazienti che assumono anticoagulanti, riduce gli effetti indesiderati in quelli che assumono aminoglicosidi e farmaci anti rigetto.
- Tendenzialmente viene ridotto il tempo di ricovero.
- Non c'è alcuna evidenza di aumentato rischio di mortalità nella somministrazione di insulina, anestetici, farmaci anti rigetto e antidepressivi, né di ipoglicemia nella somministrazione di insulina.
- In particolare nel caso della terapia insulinica:
 - Aumenta il tempo trascorso in target terapeutico
 - Migliora la glicemia media dei pazienti

The Institute of Medicine recommends CPOE to prevent medication-related errors and to increase efficiency in medication administration. Thus, where feasible, there should be structured order sets that provide computerized advice for glucose control.



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice (Review)



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Giulia, 2° set di domande: Paziente in terapia intensiva dopo il BAC Nutrizione Enterale e Gestione del Diabete



- Controllare la glicemia 4-6 volte al giorno in caso di Nutrizione Enterale. Preferire formulazioni a "basso indice glicemico"
- Poche evidenze cliniche sulle modalità di somministrazione insulinica
- Se viene interrotta la NE, somministrare glucosata al 50% fino alla fine dell'effetto ipoglicemizzante dell'insulina somministrata o all'inizio di nuova NE

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 Parenterale (in caso di controindicazione alla Nutrizione Enterale – Aumentato rischio infettivo CVC in Diabetici)



- Iniziare con glicemia < 200 mg/dl. Mantenere la glicemia fra 140-180 mg/dl
- Glucosio partire da 100-150 g/die incrementare di 50 g/die fino ad un massimo di 4-5 g/kg/die
- Lipidi 1-1,5 g/Kg/die
- Protidi 0,8-1,2 g/Kg di peso ideale /die (ma può essere incrementata a 1,5-2 g in condizioni di eccessivo catabolismo)

- Miscelare l'insulina regolare nella sacca di NPT
- 1 U di insulina ogni 10-15 g di CHO in pazienti con Diabete noto e 1 U di insulina ogni 15-20 g di CHO in pazienti senza storia clinica di Diabete.
- Boli correttivi s.c. con analogo rapido o Insulina regolare ogni 4-6 ore in relazione al controllo glicemico. Il giorno successivo aggiungere alla sacca i 2/3 della dose totale usata come correzione
- Nei pazienti affetti da IDDM si può anche basalizzare con 0,05-0,1 U/Kg di insulina basale
- In caso di iperglicemia non controllabile iniziare infusione e.v. di insulina separata dalla sacca di NPT

Attenzione al rischio di Ipoglicemia ed eventualmente trattarla prontamente

Fattori di rischio in corso di Nutrizione Assistita: eccesso di insulina, brusca interruzione del supporto nutrizionale, superamento della fase acuta di malattia, riduzione della dose di glucocorticoidi, insufficienza d'organo



- Il fabbisogno insulinico stimato in pazienti affetti da IRA (Insufficienza renale Acuta) è considerato ridotto 0,3 U/Kg/die (sebbene in relazione alla patologia di base possa esservi anche una relativa insulino-resistenza)
- L'IRA rappresenta un fattore di rischio per Ipoglicemia
- I pazienti affetti da NIDDM hanno una maggiore prevalenza di IRC (Insufficienza Renale Cronica) in stadio 3-5: GFR < 60 ml/min. Questa è un fattore di rischio per *Contrast-Induced Acute Kidney Injury*, CI-AKI
- L'unico intervento terapeutico che ha dimostrato una riduzione del rischio è l'idratazione per via endovenosa pre-procedura. Non vi è concordanza su volumi totali, composizione, frequenza e durata delle soluzioni infuse, così come non vi è consenso sull'uso del bicarbonato di sodio. L'indicazione più condivisa è l'uso della soluzione salina in infusione continua:
 - 1 ml/kg p.c./ora per 6-12 ore prima e 100 ml/ora dopo la procedura per 4-12 ore
- 2013: "KDIGO clinical practice guidelines for Acute Kidney Injury": Target di glicemia 110-149 mg/dl in ICU
- Nutrizione: Kcal 25-35/kg/die; Glucidi 5 g/Kg/die (65-70% del fabbisogno); Lipidi (quota rimanente di fabbisogno); Proteine 1,5 g/Kg/die (plus perdita legata alla terapia sostitutiva: 0,2 g/Kg/die di AminoAcidi)
- Forme di IRA non oliguriche non cataboliche (es. da mezzo di contrasto): si può ridurre la somministrazione di proteine a 0,6 g/Kg/die (oppure 0,3 g/kg/die plus AA con Istidina 0,3 g/Kg/die) e mai per più di 10 giorni o per ritardare una eventuale terapia sostitutiva



Bologna, 10-11 febbraio 2017

E se Giulia supera la fase critica? Passaggio da terapia infusionale a schema Basal - Bolus



		Dose Iniziale	Basale	Bolo per ogni Pasto (3)
Proveniente da infusione venosa		70-80% della quantità somministrata nelle ultime 12-24 ore	50%	50%+3
età \geq 70 aa e/o GFR $<$ 60 ml/min		0,2 - 0,3 U/kg	50%	50%+3
età $<$ 70 aa e/o GFR $>$ 60 ml/min	Glicemia 140 - 200 mg/dl	0,4 U/kg	50%	50%+3
	Glicemia 201 - 400 mg/dl	0,5 U/Kg	50%	50%+3



Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER



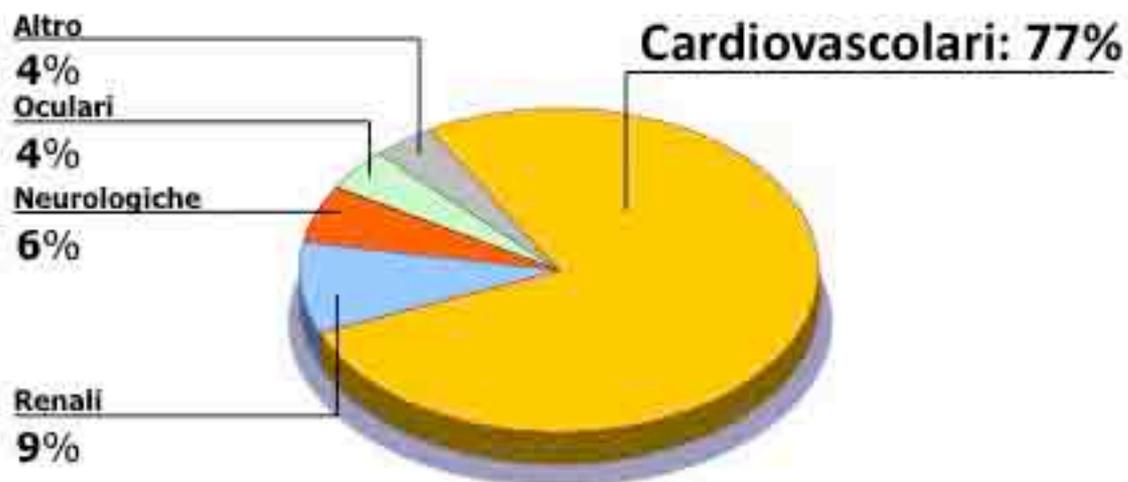
TAKE HOME MESSAGE

Dott. Maurizio Nizzoli
U.O. Endocrinologia e Malattie Metaboliche
U.O. Medicina Interna
maurizio.nizzoli@auslromagna.it



(Acta Diabetologica ; Aprile ; 2012)

Complicanze croniche del diabete mellito





Bologna, 10-11 febbraio 2014

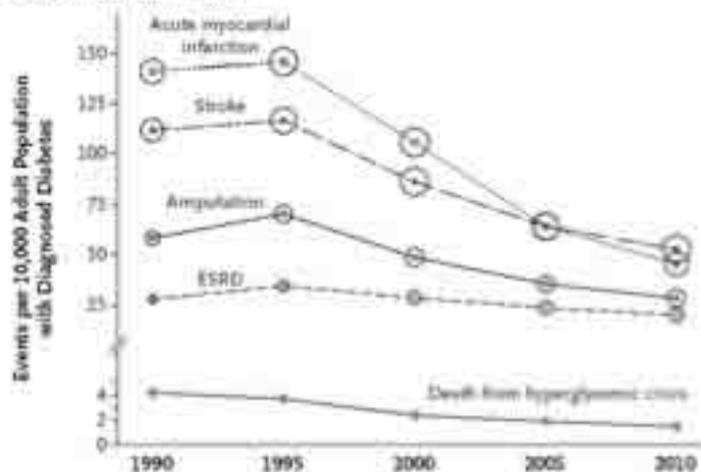
Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

N ENGL J MED 370:16 NEJM.ORG APRIL 17, 2014

A Population with Diabetes



Rischio relativo aggiustato per età

IMA	STROKE	AMPUTAZIONE	IRC
1.8	1.5	10.5	6.1

	Percent change, 1990–2010
IMA con diabete	- 67.8 %
IMA senza diabete	- 31.2 %
Stroke con diabete	- 52.7 %
Stroke senza diabete	- 5.5 %
Amputazione con diabete	- 51.4 %
Amputazione senza diabete	- 12.9 %
IRC con diabete	- 28.3 %
IRC senza diabete	65 %



PREMESSA

- I dati epidemiologici dicono che l'iperglicemia è presente:
 - 41% dei pazienti con sindrome coronarica acuta
 - 20-50% dei pazienti con ictus
- **Esiste una correlazione lineare fra glicemia e mortalità intraospedaliera soprattutto per eventi cardiovascolari passando dal 9.6%, per glicemie nel range 88-99 mg/dl, al 42.5%, per glicemie superiori a 300 mg/dl.**



Quando iniziare e come trattare l'iperglicemia?



Quale target glicemico ?



Bologna, 10-11 febbraio 2017



ITALIAN CHAPTER



THE CHS EP. 1957

Arthur Rossman



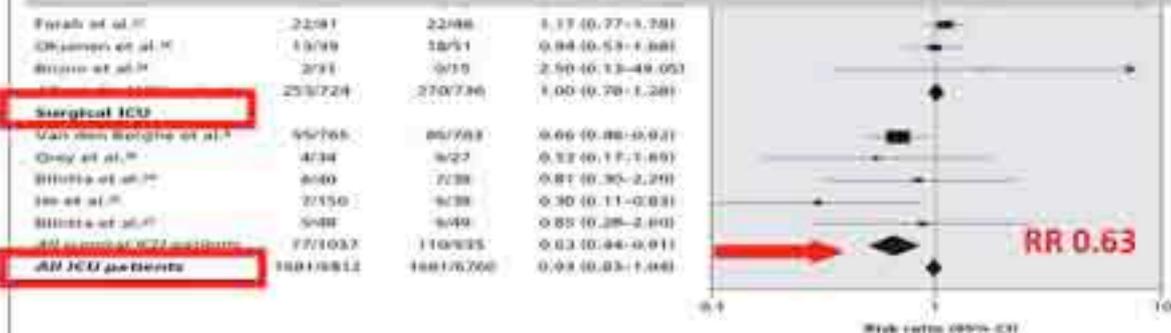


Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data

Donald E.G. Griesdale MD MPH, Russell J. de Souza RD MSc, Rob M. van Dam PhD, Daren K. Heyland MD, Deborah J. Cook MD MSc, Atul Malhotra MD, Rupinder Dhaliwal RD, William R. Henderson MD, Dean R. Chittock MD MS(Epi), Simon Finfer MBBS, Daniel Talmor MD MPH



Un controllo intensivo della glicemia aumenta di 6 volte il rischio di ipoglicemia e non offre alcun vantaggio nel rischio di mortalità, a parte il “setting” chirurgico.





Toward Understanding Tight Glycemic Control in the ICU

CHEST / 137 / 3 / MARCH 2010

Paul E. Marik, MD, FCCP, and Jean-Charles Preissner, MD

A Systematic Review and Metaanalysis



CHEST



IN CHAPTER



Un controllo intensivo della glicemia
si associa ad un alto rischio di
ipoglicemia e di mortalità in pazienti
che non ricevono una nutrizione
parenterale

Meta Analysis

FIGURE 2. Effect of intensive insulin therapy (IIT) on 28-day mortality. a-TPN = parenteral nutrition; b-ENT = enteral nutrition.

7 trials: 11425 pazienti

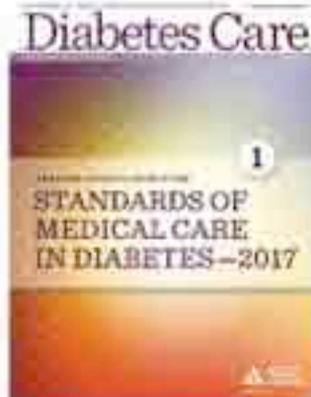


Bologna, 10-11 febbraio 2017



Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Guillermo E. Umphierrez, J Clin Endocrinol Metab, January 2012, 97(1):16-38
Mikhail Kosiborod, Greg Jane J. Seley, and Greet Van den Berghe



2013 Clinical Practice Guidelines Committees

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.ScienceDirect)

Canadian Journal of Diabetes

journal homepage:
www.canadianjournalofdiabetes.com



AACE/ADA Consensus Statement

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS
AND AMERICAN DIABETES ASSOCIATION
CONSENSUS STATEMENT ON INPATIENT GLYCEMIC CONTROL

Eric S. Mayhew, MD, FACP, FACE; Marc T. Kovalowich, MD*
Moussa DiNanno, MSN, CRNE, CDE; David Zilberstein, MD, FACP, FACE;
Richard Hoffmann, MD, FACE, FACE; Jill P. Hirsch, MD; Silvio E. Inzucchi, MD;
Farouq J. Ismail, MD, PhD; M. Sue Kirkman, MD;
Guillermo E. Umphierrez, MD, FACE, FACE*



ENDOCRINE PRACTICE Vol 15 No. 4 May/June 2009

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016



Current recommendations for glycemic control in critically ill patients



Bologna, 10-11 November 2017

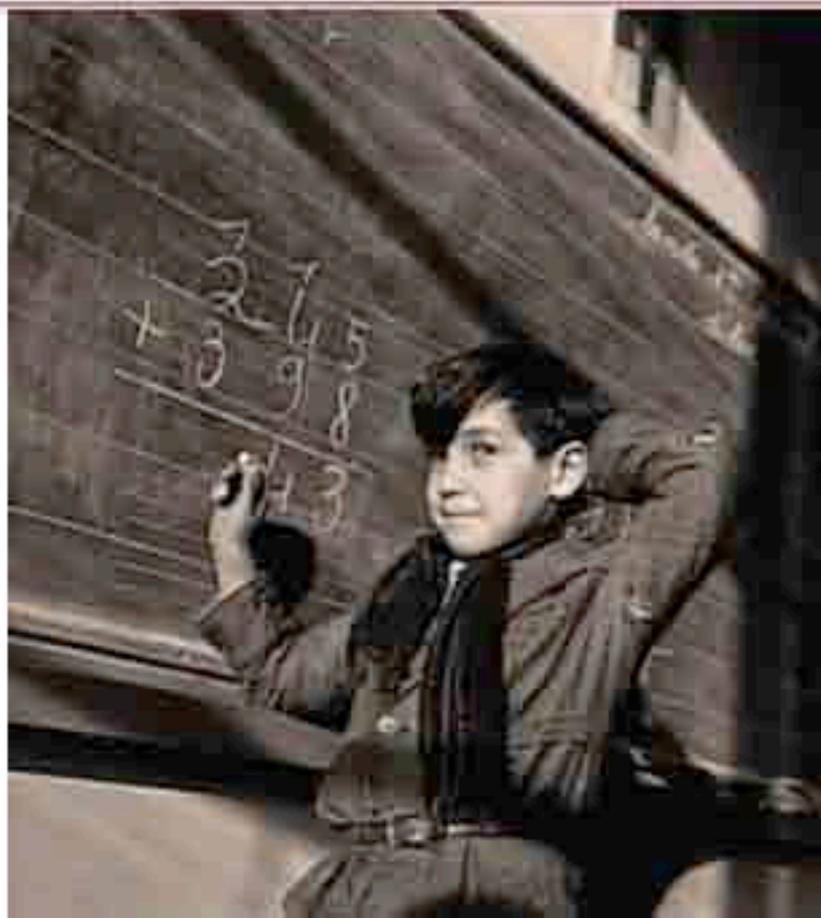
ITALIAN CHAPTER

Organization	year	Patients population	Treatment threshold (mg/dl)	Target glucose
Surviving sepsis campaign	2008	ICU	180	< 150
American heart association	2009	ACS	180	< 140
European society of cardiology	2015	Major non cardiac surgery	180	140-180
Institute of healthcare improvement	2009	ICU	180	< 180
American diabetes association	2017	ICU	180	140-180
American college of physicians	2011	ICU Hospitalized patients	180	140-200
AACE/ACE	2015	ICU	180	140-180
Standard Italiani	2016	ICU	180	140-180
SPREAD	2016	ICU	180	140-180



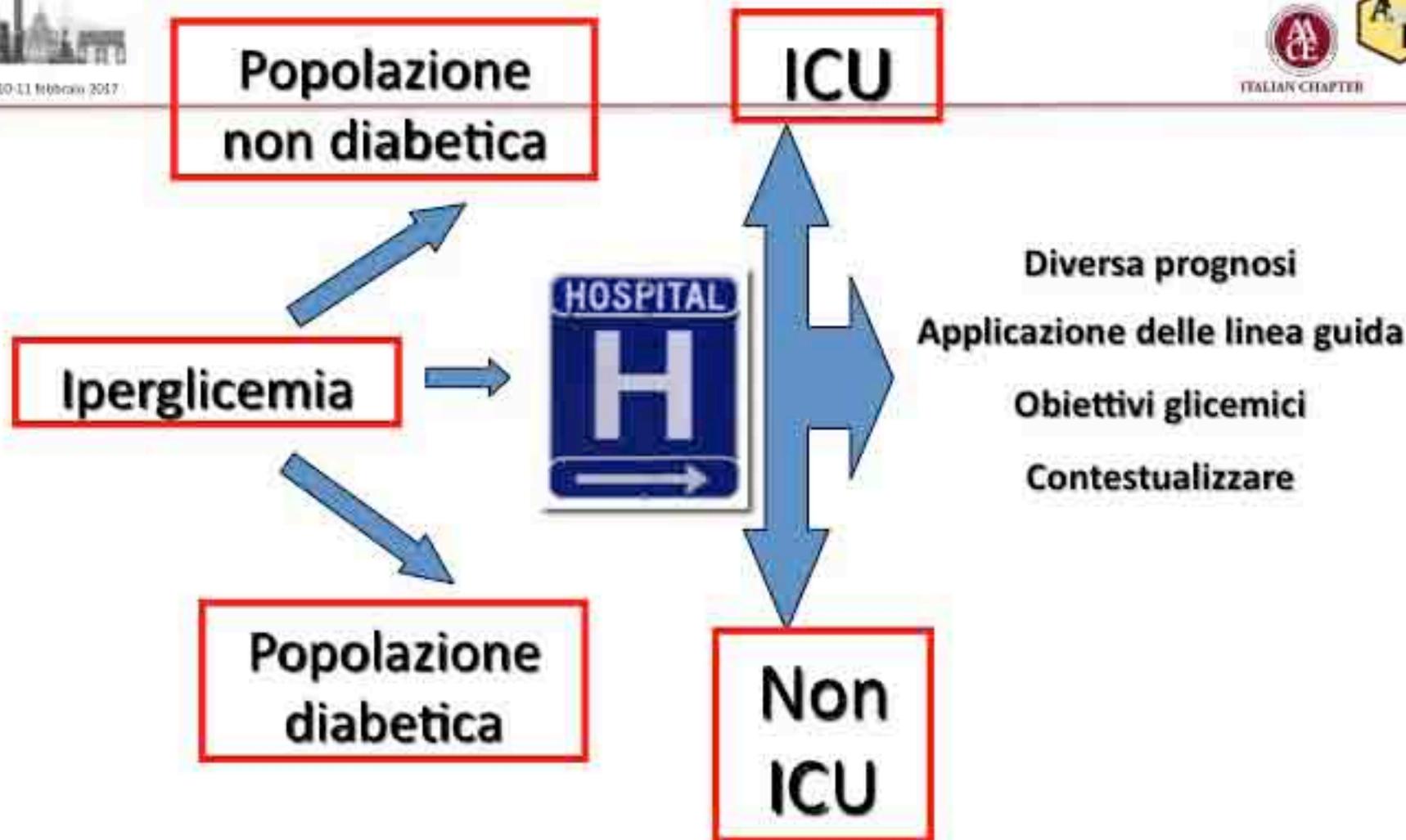
Come trattare l'iperglicemia

- Basal Bolus con algoritmo di correzione?
- Insulina endovena ? e con quale protocollo ?





Bologna, 10-11 febbraio 2017





**Obiettivo
glicemico**



ipoglicemia

Conciliare la necessità di un controllo glicemico
ottimale con un rischio accettabile di ipoglicemia

SICUREZZA



ACIDOSI LATTICA

- E' la forma + comune di ACIDOSI METABOLICA
 - **pH < 7,35**
 - **HCO₃ < 22 mmol/l**
 - **Acido Lattico > 5 mmol/l**
- Incidenza: 3-9 casi/100.000/anno
- Mortalità 50%
- **Tipo A:** ↑ per ipossia
- **Tipo B:** ↑ senza ipossia
 - **B1:** Diabete, insufficienza renale, Insufficienza epatica, neoplasia
 - **B2:** Intossicazione da farmaci (metformina), alcoli
 - **B3:** Deficit enzimatico

Iperlattatemia: acido lattico compreso tra 2 e 5 mmol/l



Bologna, 10-11 febbraio 2017

Paziente con diabete in ospedale: Checklist



1. Ho eseguito glicemia
2. Ho eseguito HbA1C
3. Ho pianificato i controlli glicemici nelle 24 ore
4. Ho definito un target glicemico
5. Ho definito se insulina ev o sottocute
6. Ho predisposto un protocollo per la gestione della ipoglicemia
7. Ho pianificato terapia di dimissione
8. Il paziente o colui che lo assiste è stato educato
9. Ho inserito in lettera dimissione la diagnosi di diabete e riportato il valore di HbA1c
10. Ho programmato il controllo dopo la dimissione o dal curante o presso il servizio di diabetologia