

Lavoro originale

Transizione dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea: esperienza pilota in pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta

RIASSUNTO

Nei diabetici con sindrome coronarica acuta (SCA) è suggerito un trattamento con insulina in infusione venosa nella fase acuta seguito dalla somministrazione sottocute (sc). In assenza di protocolli validati per questa condizione clinica, il passaggio dalla terapia insulinica infusiva a quella sc e la sua impostazione rappresenta un problema generalmente affrontato attraverso la consulenza dello specialista diabetologo.

Abbiamo valutato i risultati dei primi 6 mesi di applicazione di 2 protocolli per il passaggio dalla terapia insulinica infusiva a quella sc in pazienti ricoverati per SCA.

Sono stati inclusi nel protocollo tutti i pazienti ricoverati per SCA con diabete noto o con glicemia all'ingresso > 200 mg/dl. Nella prima fase dello studio la dose iniziale di insulina da somministrare sc è stata calcolata secondo le indicazioni suggerite da Bode et al. moltiplicando per 4 il numero delle unità (U) di insulina somministrate ev nelle ultime 6 ore, ridotte del 20%. La metà della dose è stata somministrata come insulina glargine due ore prima del termine dell'infusione, l'altra metà come insulina lispro prima dei pasti. Le dosi di insulina sc sono state rivalutate quotidianamente seguendo un algoritmo predefinito. In base ai risultati osservati nei primi mesi, il protocollo è stato modificato (*Desio Diabetes Diagram*, DDD) calcolando la dose iniziale di insulina sulla base delle ultime 12 ore di infusione ed eliminando la riduzione del 20%.

Sono stati valutati 35 pazienti, in 27 dei quali è stato effettuato il passaggio dall'insulina in infusione a quella sc (21 M e 6 F, età media $71,0 \pm 8,9$ anni, tutti diabetici noti). Il passaggio è avvenuto in media dopo $53,2 \pm 19,6$ ore di infusione di insulina. Nelle ultime 24 ore di infusione di insulina i valori glicemici medi sono risultati pari a $124,5 \pm 10,8$ mg/dl. Nei primi tre giorni di terapia con insulina sc i valori di glicemia preprandiale sono stati in media pari a $129,7 \pm 37,8$ e quelli postprandiali a $165,7 \pm 30,4$ mg/dl. Per ottimizzare il trattamento insulinico nel corso del ricovero le dosi di insulina sc sono state aumentate in media del $21,4 \pm 33,9\%$.

La modifica del protocollo dopo i primi mesi di applicazione ha permesso di migliorare la titolazione della dose di insulina, ridu-

**G. Marelli¹, F. Avanzini², W. Donzelli²,
L. Bellato¹, L. Sorbara², E. Palazzo²,
E. Colombo³, M. De Martini²**
per il Gruppo di Studio DDD

¹UOSS di Diabetologia e Malattie Metaboliche; ²UOC di Cardiologia/UTIC; ³Servizio di Dietologia, Ospedale di Desio, AO Ospedale Civile di Vimercate (MI)

Il Gruppo di Studio DDD è composto da tutto il personale medico, infermieristico e ausiliario della UOC di Cardiologia/UTIC, dal personale medico e infermieristico della UOSS di Diabetologia e Malattie Metaboliche e dalle dietiste del Servizio di Dietologia dell'Ospedale di Desio

Corrispondenza: dott. Giuseppe Marelli, UOSS di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale di Desio, AO Ospedale Civile di Vimercate (MI), via Mazzini 1, 20033 Desio (MI)
e-mail: giuseppe.marelli@aovimercate.org

G It Diabetol Metab 2007;27:212-219

*Pervenuto in Redazione il 07-05-2007
Accettato per la pubblicazione il 16-10-2007*

Parole chiave: iperglicemia, transizione, terapia infusione insulinica endovenosa, terapia insulinica sottocutanea

Key words: hyperglycemia, transition, intravenous insulin infusion therapy, subcutaneous insulin therapy

cendo significativamente dal 50 al 13% ($p = 0,038$) la proporzione di pazienti nei quali si è dovuta incrementare durante il ricovero di più del 20% la dose iniziale di insulina sc.

Il protocollo DDD sembra rappresentare uno strumento efficace per identificare la dose iniziale di insulina da somministrare sc al termine della fase infusiva così da ottimizzare il controllo glicemico nei pazienti diabetici ricoverati per SCA.

SUMMARY

Conversion from intravenous to subcutaneous insulin therapy: pilot experience in diabetic patients with acute coronary syndrome

Diabetic patients with acute coronary syndromes (ACS) benefit from tight glucometabolic control by means of insulin intravenous (IV) infusion followed by subcutaneous (SC) administration. In the absence of protocols validated for this clinical condition, the transition from IV to SC insulin therapy represent a problem usually managed consulting the diabetologist.

Aim of our study was to evaluate a protocol for the conversion from intravenous (IV) to subcutaneous (SC) insulin therapy in diabetic patients with acute coronary syndromes (ACS) implemented autonomously by the nurse and the medical staff of the Coronary Care Unit (CCU) and the Cardiology ward.

Inclusion criteria were ACS in patients with known diabetes or admission blood glucose (BG) > 200 mg/dl requiring more than 0,5 U of IV insulin therapy per hour to maintain a target BG between 100 and 139 mg/dl. In the first phase of the work the initial daily dose of the scheduled SC insulin was estimated according to recommendations of Bode and colleagues $\times 4$ the average amount of insulin infused in the last 6 h, reduced by 20%. Half dose was administered as insulin glargine two hour before IV insulin infusion discontinuation, half dose as insulin lispro before meals. The target BG was < 100 mg/dl before meals and < 135 mg/dl 2 hours after meals. On the basis of the first 3 months experience, the protocol was modified estimating the average amount of insulin infused in the last 12 h, removing the 20% reduction in the estimate of initial SC insulin daily dose and raising the pre- and postprandial BG target to < 120 and < 160 mg/dl (Desio Diabetes Diagram, DDD).

In the first 6 months of the protocol implementation 35 patients were included, 27 of whom passed from IV to SC insulin therapy (21 M and 6 F, mean age 71.0 ± 8.9 y, all known diabetics). The transition to SC insulin therapy occurred after a mean IV insulin infusion duration of 53.2 ± 19.6 h. In the last 24 h of IV insulin infusion mean BG levels were 124.5 ± 10.8 mg/dl. In the first 3 days of SC insulin therapy mean BG levels were 129.7 ± 37.8 and 165.7 ± 30.4 mg/dl respectively before and after meals. To optimize the glycaemic control the mean SC insulin doses were incremented before the discharge by $21.4 \pm 33.9\%$. Changing the protocol after a few months allowed faster titration of SC insulin dose: the proportion of patients who needed to increase before discharge the SC insulin initial dose by more than 20% significantly decreased from 50% to 13% ($p = 0.038$).

In conclusion, DDD protocol seems to offer a feasible and efficacious tool to identify the initial dose of SC insulin. This protocol enables the CCU and cardiology ward staff to manage the insulin treatment of diabetic patients with ACS.

Introduzione

Negli ultimi anni numerosi studi hanno documentato gli effetti del controllo glicemico su morbilità e mortalità in diverse situazioni cliniche critiche, quali per esempio un infarto miocardico acuto, un ictus, un intervento cardiocirurgico o un ricovero in terapia intensiva¹⁻¹².

Numerosi autori suggeriscono l'utilizzo di schemi di terapia insulinica in infusione venosa in questi pazienti per un più rapido ed efficace controllo dei valori glicemici sulla base di alcune evidenze di beneficio clinico¹³⁻¹⁵.

Alcuni studi condotti su pazienti diabetici con infarto miocardico acuto indicano l'utilità di proseguire il trattamento insulinico anche successivamente all'evento acuto con somministrazioni refratte sottocutanee. Nello studio DIGAMI (*Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) condotto in Svezia tra il 1990 e il 1993 venne dimostrata una riduzione della mortalità del 30% a un anno dall'infarto del miocardio nel gruppo trattato con glucosio e insulina endovena nelle prime 24 ore, seguiti da una terapia multi-iniettiva sottocutanea per almeno 3 mesi¹⁶. Il beneficio in termini di sopravvivenza si manteneva anche a distanza di anni¹⁷. Il più recente studio DIGAMI 2 conferma che i livelli glicemici nel post-infarto rappresentano un predittore prognostico forte e indipendente, sottolineando così l'importanza del controllo glicemico a lungo termine in questi pazienti¹⁸.

Uno dei problemi comuni a questi studi è stata la gestione del passaggio dalla terapia insulinica infusiva iniziale a quella successiva sottocutanea. Quando il protocollo insulinico infusivo veniva interrotto in occasione del miglioramento clinico del paziente e dell'inizio dell'alimentazione per os, nella maggior parte degli studi veniva osservato un rialzo dei valori glicemici fino a vere e proprie iperglicemie. Per esempio, nello studio di Goldberg del 2004 di presentazione dei risultati iniziali dello *Yale insulin infusion protocol*, al termine dell'infusione di insulina i valori glicemici salivano dal target di 100-139 mg/dl a livelli medi di 178 ± 57 mg/dl nelle prime 12 ore e a valori medi di 200 ± 70 mg/dl nelle 12 ore successive. Nella discussione del loro lavoro Goldberg et al. riconoscono la necessità di studi volti a sviluppare protocolli per la transizione dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea, disegnati per minimizzare questo effetto *rebound*¹⁹.

In questo lavoro presentiamo i risultati relativi ai primi 6 mesi di applicazione di un protocollo disegnato per ottimizzare il passaggio dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea in pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC) per una sindrome coronarica acuta (SCA).

Materiale e metodi

Lo studio è stato condotto su 35 pazienti ricoverati consecutivamente dall'1.3.2006 al 31.8.2006 nella nostra UTIC con sospetta SCA e diabete mellito noto o glicemia all'ingresso > 200 mg/dl che sono stati sottoposti nella fase acuta a una terapia insulinica infusiva endovena seguita da una terapia insulinica sottocutanea. Il passaggio alla terapia insulinica sc

Tabella 1 Schema per il calcolo della dose iniziale di insulina sottocutanea.

Step	Azione	Esempio
1	Calcolare la quantità di insulina che il paziente ha ricevuto nelle ultime 12 ore sommando i ml/h di infusione somministrati (1 ml = 1 unità di insulina)	20 ml in 12 h = 20 U di insulina
2	Moltiplicare questo numero × 2 al fine di riportare il quantitativo alle 24 ore	20 U × 2 = 40 U (quantità totale giornaliera di insulina)
3	Il 50% di questa quantità andrà somministrata come insulina basale utilizzando un analogo lento dell'insulina	40 U × 50% = 20 U (quantità giornaliera di insulina basale)
4	L'altro 50% andrà somministrato come insulina in bolo ai pasti utilizzando un analogo rapido dell'insulina	40 U × 50% = 20 U (quantità giornaliera di insulina prandiale)
5	Suddividere la quantità dell'analogo rapido dell'insulina ai pasti in 20% a colazione, 40% a pranzo, 40% a cena	– 20% a colazione: 4 U – 40% a pranzo: 8 U – 40% a cena: 8 U

non è avvenuto in 8 casi su 35 (22,9%) per i seguenti motivi: 3 pazienti sono stati trasferiti in fase acuta in altro ospedale per eseguire interventi di rivascularizzazione coronarica chirurgica urgente e 5 pazienti hanno presentato alla fine della fase infusiva di insulina un controllo ottimale delle glicemie con un fabbisogno di insulina giornaliero inferiore a 12 U. Nel primo gruppo di 12 pazienti il passaggio alla terapia insulinica sottocute con insulina glargine e lispro è stato effettuato tenendo conto delle indicazioni fornite da Bode et al. (fase 1)²⁰. Sulla base dell'esperienza maturata in questi pazienti, le modalità di passaggio alla terapia insulinica sottocute sono state modificate, adottando una nuova e originale versione del protocollo denominato *Desio Diabetes Diagram* (DDD) (fase 2)²¹. In entrambe le fasi dello studio il passaggio dalla terapia insulinica infusione a quella sottocutanea è stato effettuato dopo un periodo di almeno 24 ore di glicemia nel range desiderato, cioè quando più del 50% dei valori di glicemia rientrava nei limiti prefissati di 100-139 mg/dl.

Nei pazienti nei quali la glicemia si manteneva nel range prefissato con una quantità di insulina inferiore a 0,5 U/h e quindi con un fabbisogno giornaliero di insulina stimato inferiore a 12 U il passaggio alla terapia insulinica sottocute non veniva effettuato, utilizzando in alternativa la sola terapia dietetica.

Nella fase 1 per il calcolo della quantità di insulina da somministrare sottocute sono state seguite le indicazioni di Bode

et al. che prevedevano l'utilizzo della quantità di insulina infusa nelle ultime 6 ore, rapportata alle 24 ore, e la sua riduzione del 20% al fine di limitare cautelativamente il rischio di eventi ipoglicemici²⁰.

La valutazione dei risultati raggiunti con questo schema ci ha portato a definire un nuovo algoritmo considerando un intervallo più ampio per il calcolo della dose iniziale di insulina (12 ore anziché 6) ed eliminando la riduzione del 20%.

La dose totale di insulina giornaliera così calcolata veniva poi suddivisa in due quote:

- 50% a copertura del fabbisogno insulinico basale utilizzando un analogo dell'insulina a lunga durata in monosomministrazione (glargine);
- 50% sotto forma di boli ai 3 pasti principali, utilizzando un analogo dell'insulina ad azione ultrarapida (lispro) suddividendo la dose in 20% per la colazione, 40% per il pasto e 40% per la cena.

Il passaggio alla terapia insulinica sottocute è stato effettuato in corrispondenza del primo pasto serale, praticando la somministrazione della prima dose di insulina glargine due ore prima dell'orario del pasto. In corrispondenza quindi della cena veniva interrotta l'infusione venosa di insulina e praticata la prima somministrazione di insulina ultrarapida. Dal giorno successivo l'iniezione di glargine veniva praticata alle ore 14 (Tabb. 1 e 2).

Tabella 2 Indicazioni operative per il passaggio dalla terapia insulinica ev a quella sc.

Giorno del passaggio all'insulina sc	Due ore prima del primo pasto serale somministrare sottocute la dose stabilita di insulina glargine Subito prima della cena interrompere l'infusione venosa di insulina e quella di glucosio e somministrare sottocute la dose prevista di insulina ultrarapida
Giorno successivo e seguenti	Il giorno dopo, subito prima della colazione, somministrare sottocute la dose prevista di insulina ultrarapida Subito prima del pranzo somministrare sottocute la dose prevista di insulina ultrarapida Alle ore 14 somministrare sottocute la dose prevista di insulina glargine Subito prima della cena somministrare sottocute la dose prevista di insulina ultrarapida

Durante tutto il periodo della terapia insulinica sottocute sono state utilizzate diete a quantità calorica variabile, elaborate sulla base delle più recenti indicazioni nutrizionali per il paziente diabetico²².

Per facilitare il calcolo delle dosi di insulina necessarie per la terapia sottocutanea la quantità di carboidrati era la stessa di quella somministrata endovena per tutto il periodo della terapia insulinica per via infusione²¹.

L'andamento dei valori glicemici è stato valutato mediante determinazione della glicemia su sangue venoso, durante la fase di infusione insulinica ev, e capillare, durante la fase di somministrazione di insulina sottocute, utilizzando il glucometro in dotazione al reparto (Ascensia Elite XL, Bayer®).

Nei primi 3 mesi sono stati utilizzati come obiettivi glicemici quelli suggeriti dalle linee guida della International Diabetes Federation del 2005²³: glicemia preprandiale < 100 mg/dl e glicemia postprandiale < 135 mg/dl. Successivamente, nella fase 2, la glicemia preprandiale è stata considerata a target se ≤ 120 mg/dl e la glicemia postprandiale se ≤ 160 mg/dl, secondo quanto suggerito nelle linee guida della Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice del 2003 e della International Diabetes Federation European Region del 1999^{24,25}.

Statistica

I risultati relativi alle variabili quantitative sono presentati come media ± DS in caso di distribuzione normale e come mediana e range interquartile (IQR) in caso di distribuzione

non normale. I risultati relativi alle variabili qualitative sono presentati come percentuali. Il confronto delle variabili quantitative distribuite normalmente è stato effettuato con il test t di Student e quello delle variabili distribuite in modo non normale con il test di Mann-Whitney. Il confronto delle variabili qualitative è stato effettuato con il test del chi-quadrato. Un valore di p < 0,05 con il test a due code è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Nella tabella 3 sono illustrate le principali caratteristiche dei 27 pazienti in cui è stata effettuata la transizione dalla somministrazione endovena (ev) di insulina a quella sottocute (sc).

Il passaggio alla terapia insulinica sc si è verificato in media dopo 53,2 ± 19,6 ore di infusione endovena di insulina, con una durata minore nella fase 2 (47,4 ± 17,3 ore) rispetto alla fase 1 (60,5 ± 20,5 ore), anche se la differenza non risulta statisticamente significativa.

La media dei valori glicemici nelle ultime 12 ore di infusione insulinica è risultata pari a 125,3 ± 30,6 mg/dl, con valori sovrapponibili nelle due fasi (123,7 ± 33,8 e 126,5 ± 27,9, p = 0,429). La dose mediana di insulina infusa nelle ultime 12 ore è stata di 1,6 U/ora (IQR 1,2-2,5), senza differenze significative tra la prima (1,6, IQR 1,3-2,5) e la seconda fase (1,4, IQR 1,2-2,6).

La figura 1 mostra i valori glicemici nelle ultime 24 ore di infusione e quelli pre- e postprandiali a colazione, pranzo e cena nei primi 3 giorni di insulina sc.

Tabella 3 Caratteristiche dei pazienti studiati.

Caratteristiche	Totale (n = 27)	Fase 1 (n = 12)	Fase 2 (DDD) (n = 15)	p
Età (aa, media ± DS)	71,0 ± 8,9	73,6 ± 9,4	69,0 ± 8,3	0,198
Sesso (M, n, %)	21 (77,8%)	7 (58,3%)	14 (93,3%)	0,030
Storia di diabete:				
– tipo 1 (n, %)	2 (7,4%)	2 (16,7%)	0 (0,0%)	0,129
– tipo 2 (n, %)	25 (92,6%)	10 (83,3%)	15 (100,0%)	
Trattamento ipoglicemizzante:				
– ipoglicemizzante orale (n, %)	17 (63,0%)	6 (50,0%)	11 (73,3%)	0,255
– insulina (n, %)	9 (33,3%)	5 (41,7%)	4 (26,7%)	
– nessuno (n, %)	1 (3,7%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	
BMI (kg/m ² , mediana ± IQR)	26,4 (24,2-30,6)	26,0 (23,1-29,5)	29,0 (22,0-30,5)	0,500
Glicemia all'ingresso (mg/dl, mediana ± IQR)	183 (147-307)	186 (123-282)	181 (134-319)	0,733
HbA _{1c} (%), media ± DS)	7,7 ± 1,5	7,4 ± 1,0	7,9 ± 1,8	0,335
Diagnosi:				
– IMA (n, %)	21 (77,8%)	10 (83,3%)	11 (73,3%)	0,535
– angina instabile (n, %)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	
– altro (n, %)	5 (18,5%)	2 (16,7%)	3 (20,0%)	

IQ: range interquartile; DS: deviazione standard; IMA: infarto miocardico acuto.

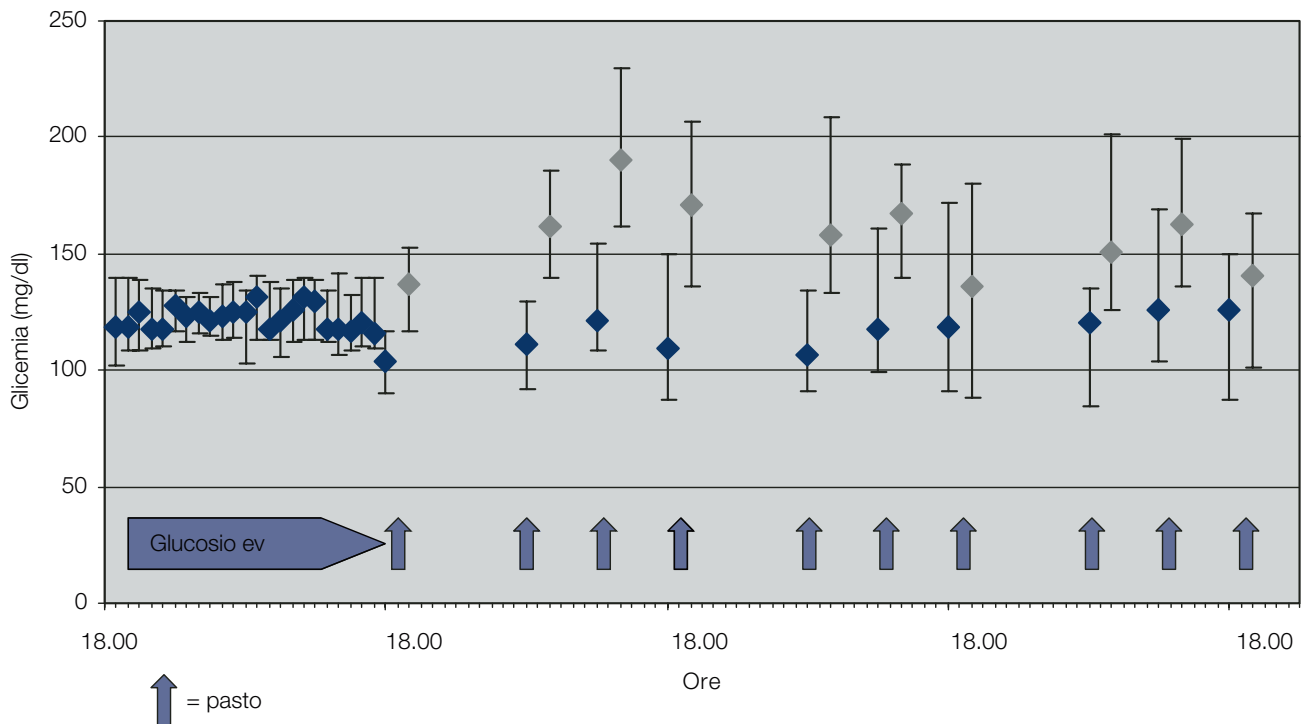


Figura 1 Valori glicemici nelle ultime 24 ore di infusione ev e quelli pre- e postprandiali a colazione, pranzo e cena nei primi 3 giorni di insulina sc (valori mediani e IQR).

Nel gruppo intero di pazienti nei primi 3 giorni di terapia con insulina sc i valori di glicemia preprandiale risultavano in media pari a $129,7 \pm 37,8$ mg/dl e la proporzione di valori glicemici nel range ottimale, tra 70 e 120 mg/dl, è stata pari al 47,5%. Negli stessi giorni i valori glicemici postprandiali sono stati in media pari a $165,7 \pm 30,4$ mg/dl e la proporzione dei valori giudicabili ben controllati, tra 70 e 160 mg/dl, è stata pari al 43,0%. Il confronto tra le 2 fasi mostra valori medi di glicemia sia pre- sia postprandiali più bassi nella fase 2 (gruppo DDD), anche se non statisticamente significativi (Tab. 4). Il calcolo dell'incremento postprandiale della glicemia ai 3 pasti nei primi 3 giorni di terapia insulinica sottocutanea ha mostrato valori medi entro il limite accettabile di 50 mg/dl: a colazione $45,8 (\pm 41,1)$, a pranzo $43,4 (\pm 59,5)$, a cena $20,5$

($\pm 62,4$). I più bassi incrementi rilevati a cena sono da attribuire a frequenti problemi di assunzione non completa del pasto serale.

Nel corso del ricovero la dose di insulina è stata modificata in funzione dei valori glicemici sia pre- sia postprandiali. Mentre non si è osservato in dimissione alcun incremento della dose mediana di insulina glargine, la quantità mediana di insulina lispro aumenta di 3 U (Tab. 5).

In dimissione le dosi di insulina risultano in media aumentate del $21,3 \pm 33,9\%$ rispetto a quelle iniziali. Nella fase 2 l'incremento medio di insulina è stato inferiore rispetto alla fase 1, anche se non in modo statisticamente significativo: $12,5 \pm 23,2\%$ vs $32,5 \pm 42,2\%$ ($p = 0,159$). Se si considera la proporzione di pazienti nei quali si è dovuta incrementare la

Tabella 4 Valori glicemici pre- e postprandiali nei primi 3 giorni di trattamento (media delle 9 determinazioni eseguite per 3 giorni consecutivi in occasione dei 3 pasti).

	Totale (n = 27)	Fase 1 (n = 12)	Fase 2 (DDD) (n = 15)	p
Glicemia preprandiale nei primi 3 giorni di trattamento con insulina sc (mg/dl, media \pm DS)	$129,7 \pm 37,8$	$138,7 \pm 40,1$	$122,4 \pm 35,4$	0,280
Glicemia postprandiale nei primi 3 giorni di trattamento con insulina sc (mg/dl, media \pm DS)	$165,7 \pm 30,4$	$172,1 \pm 33,4$	$160,5 \pm 27,8$	0,344

*Fase 1 vs fase 2.

Tabella 5 Variazioni della dose di insulina sottocute (U/die) in dimissione rispetto a quella iniziale (mediana e IQR della differenza tra la dose degli ultimi 3 giorni di ricovero e quella programmata inizialmente in base alla dose somministrata ev).

	Totale (n = 27)	Fase 1 (n = 12)	Fase 2 (DDD) (n = 15)	p
Glargine	0 (-2/+4)	+1 (-1/+5)	0 (-1/+2)	0,751
Lispro	+3 (+1/+9)	+5 (+3/+11)	+2 (+1/+4)	0,143
Totale	+3 (+1/+10)	+5 (+3/+14)	+2 (-1/+5)	0,164

dose totale di insulina di almeno il 25% le differenze tra i 2 gruppi diventano significative: 13,3% dei pazienti nella fase 2 vs 50,0% dei pazienti nella fase 1 ($p = 0,038$).

Nelle prime 24 ore di somministrazione dell'insulina sottocute si sono registrati 7 episodi di ipoglicemia in 5 pazienti su 27 (18,5%).

Complessivamente nella prima notte e nei successivi 3 giorni di terapia insulinica sc gli episodi di ipoglicemia sono stati 31 (2 gravi), coinvolgendo poco più di un terzo dei pazienti, senza differenze significative tra la fase 1 e la fase 2 (Tab. 6).

Discussione

Numerose evidenze cliniche mostrano che il rapido ed efficace controllo dei valori glicemici e il loro mantenimento in pazienti critici è in grado di migliorarne gli outcomes clinici²⁶. Nei pazienti con SCA lo studio DIGAMI ha documentato i benefici di una terapia insulinica infusiva nella fase acuta e di una terapia insulinica sottocutanea nei mesi successivi^{16,17}. Questi dati hanno trovato conferma in studi osservazionali quali il registro della Academic Schwabing Hospital di Monaco (Germania), che ha evidenziato una significativa riduzione della mortalità ospedaliera nei pazienti con SCA dopo una intensificazione delle strategie terapeutiche, comprensive di una terapia insulinica intensiva (*Munich registry*)²⁷.

Per quanto riguarda la fase infusiva di insulina sono presenti in letteratura numerosi protocolli¹⁵ mentre non esistono a nostra conoscenza studi che hanno sperimentato schemi per il passaggio dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea.

La transizione dalla terapia insulinica endovenosa a quella sottocutanea è un momento delicato, e la possibilità di utilizzare schemi appositi a gestione totale in ambiente cardiologico può rendere questo passaggio più facile, sicuro ed efficace.

Tra le poche indicazioni presenti in letteratura^{13,20}, abbiamo utilizzato lo schema proposto da Bode et al. L'applicazione di queste indicazioni ha permesso nei nostri pazienti di evitare il *rebound* iperglicemico descritto in altri studi¹⁹ e di ottenere fin dalle prime ore un discreto controllo dei valori glicemici. Durante i successivi giorni di ricovero per mantenere un controllo ottimale delle glicemie la dose di insulina è stata incrementata in media del 32,5%.

Nella fase 2 l'abolizione della riduzione del 20% suggerita da Bode nel calcolo della prima dose totale di insulina da effettuare sottocute ha portato a una riduzione della differenza tra la dose insulinica programmata e quella alla dimissione del paziente (incremento medio del 12,5%).

Anche il confronto dei valori di glicemia pre- e postprandiali nei primi giorni di trattamento insulinico sc mostra una tendenza al miglior controllo glicemico con il protocollo DDD, senza pur raggiungere la significatività statistica.

Uno dei problemi nella gestione di protocolli di terapia insulinica intensiva è rappresentato dalle ipoglicemie, motivo che ha portato in alcune esperienze a modificare i target glicemici al termine della fase infusiva²⁸.

Nel nostro studio nella fase di transizione episodi di ipoglicemia si sono verificati in un terzo dei pazienti; solo in due casi la glicemia è scesa sotto i 40 mg/dl e mai ha comportato conseguenze cliniche significative. Gli episodi di ipoglicemia sono stati spesso in relazione alla mancata o parziale assunzione dei pasti, sia per l'inappetenza da parte dei pazienti sia per la necessità di eseguire procedure diagnostiche e/o terapeutiche.

Tabella 6 Episodi di ipoglicemia verificatisi nella prima notte e nei primi 3 giorni di somministrazione di insulina sc

	Totale (n = 27)	Fase 1 (n = 12)	Fase 2 (DDD) (n = 15)	p
Numero episodi di glicemia < 70 mg/dl	31	13	18	
Numero episodi di glicemia < 40 mg/dl	2	2	0	
Mediana (IQR) episodi di ipoglicemia (< 70 mg/dl) per paziente	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-2)	0,826
Pazienti con episodi di ipoglicemia (n, %)	10 (37%)	4 (33,3%)	6 (40,0%)	0,722

L'utilizzo di dosi iniziali più alte di insulina con il protocollo DDD non ha comportato un incremento del numero di episodi di ipoglicemia.

Una delle ragioni della buona performance della fase di transizione osservata nel nostro studio è da ricercare nella scelta di adeguare la dose di glucosio da somministrare endovena a quella che il paziente avrebbe assunto dopo la fase acuta. Questo schema di *transizione nutrizionale* ha permesso anche di ottenere una buona corrispondenza tra la dose di insulina programmata inizialmente e quella prescritta alla dimissione. Mentre per quanto riguarda l'insulina basale non è stato necessario aumentare in media la dose nel corso del ricovero, modesti incrementi ha richiesto l'insulina prandiale.

Ottenere un buon controllo delle glicemie in ospedale è alquanto difficile e richiede uno sforzo notevole sia da parte del personale medico che di quello infermieristico attraverso il monitoraggio continuo dei valori glicemici, l'utilizzo e la gestione di protocolli infusionali insulinici e di quelli per la somministrazione di insulina sottocutanea. I protocolli presenti in letteratura sono strumenti efficaci per il controllo dell'iperglicemia in pazienti critici. Il protocollo DDD sembra essere in grado di identificare con maggior precisione la dose iniziale di insulina da somministrare sc al termine della fase infusiva così da favorire l'ottimizzare del controllo glicemico nei pazienti diabetici ricoverati per SCA.

Ringraziamenti

Si ringrazia il dott. Stefano Signorini della UOC di Medicina di Laboratorio dell'Ospedale di Desio per il prezioso contributo nella validazione della metodica di misurazione della glicemia, il personale della cucina dell'Ospedale di Desio gestita dalla ditta SeRist per la paziente collaborazione nella preparazione dei pasti a contenuto glicemico predefinito, le dott.sse Simona Barlera e Carla Roncaglioni dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano per l'opera di consulenza sulle analisi statistiche.

Il Gruppo di Studio DDD (*Desio Diabetes Diagram*) è composta da:

- personale medico della UOC di Cardiologia/UTIC: M. De Martini, A. Alberzoni, F. Avanzini, P. Bertocchi, P. Camasca, W. Donzelli, G. Iacuitti, G. Mantovani, M. Mistò, E. Planca, G. Pozzoli, D. Saltafossi, S. Tresoldi, P. Vandoni;
- personale infermieristico della UOC di Cardiologia/UTIC: S. Tomasello, R. Amodeo, M. Berizzi, J. Bertazzolo, S. Bottan, G. Busi, S. Carbone, M. Caspani, L. Ciotta, A. Colaiani, R. Cotza, A. De Ponti, E. Di rocco, V. Donè, G. Feroletto, A.M. Gagliardi, M. Klajn, M. Ilardi, A. Ledda, R. Mamo, M. Mulieri, F. Orsenigo, E. Palazzo, C. Radaelli, I. Saltarel, L. Sorbara, G. Stelluti, S. Sutura, L. Tonelli;
- personale di supporto della UOC di Cardiologia/UTIC: L. Battaglia, M. Calati, P. Sala;
- personale medico della UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche: G. Marelli, E. Fochesato;
- personale infermieristico della UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche: L. Bellato, M. Fedeli, A. Merlini, G. Pinelli;
- dietiste del Servizio di Dietologia: E. Colombo, E. De Luca, C. Galimberti.

Bibliografia

1. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. *Stress-induced hyperglycemia*. Crit Care Clin 2001;17:107-24.
2. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. *Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview*. Lancet 2000;355:773-8.
3. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. *Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study*. Circulation 1999;99:2626-32.
4. Gray CS, Taylor R, French JM, Alberti KG, Venables GS, James OFW et al. *The prognostic value of stress hyperglycaemia and previously unrecognized diabetes in acute stroke*. Diab Med 1987;4:237-40.
5. Levetan CS. *Effect of hyperglycemia on stroke outcomes*. Endocr Pract 2004;10(suppl 2):34-9.
6. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. *Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations*. Ann Thorac Surg 1997;63:356-61.
7. Golden SH, Peart-Vigilance C, KaoWHL, Brancati FL. *Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes*. Diabetes Care 1999;22:1408-14.
8. Lind L, Lithell H. *Impaired glucose and lipid metabolism seen in intensive care patients is related to severity of illness and survival*. Clin Intens Care 1994;5:100-5.
9. Krinsley Js. *Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients*. Mayo Clin Proc 2003;78:1471-8.
10. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. *Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:978-82.
11. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. *Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview*. Stroke 2001;32:2426-32.
12. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP et al. *Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes*. Circulation 2005;111:3078-86.
13. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG et al.; Diabetes in Hospitals Writing Committee. *Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals*. Diabetes Care 2004;27:553-91.
14. American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes and Metabolic Control. *American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control*. Endocr Pract 2004;10(suppl 2):4-9.
15. Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JHJM, Zijlstra JG, Ligtenberg JJM. *Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature*. Critical Care 2006;10:R19.
16. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A et al.; DIGAMI Study Group. *Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction*

- (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
17. Malmberg K, DIGAMI Study Group. *Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus*. *BMJ* 1997;314:1512-5.
 18. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K et al. *Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity*. *Eur Heart J* 2005;26:650-61.
 19. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA et al. *Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit*. *Diabetes Care* 2004;27:461-7.
 20. Bode BW, Braithwaite SS, Steed RD, Davidson PC. *Intravenous insulin infusion therapy: indications, methods, and transition to subcutaneous insulin therapy*. *Endocr Pract* 2004;10(suppl 2):71-80.
 21. Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, Sorbara L, Palazzo E, Bellato L et al. *Protocollo di infusione di insulina a gestione infermieristica per il controllo intensivo della glicemia: esperienza pilota in pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta*. *G It Diabetol Metab* 2007;27:202-11.
 22. *Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes*. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30(suppl 1):S48-75.
 23. International Diabetes Federation del 2005.
 24. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10(suppl 1):S1-78.
 25. European Diabetes Policy Group 1999. *A desktop guide to type 2 diabetes mellitus*. *Diabet Med* 1999;16:716-30.
 26. Langley J, Adams G. *Insulin-based regimens decrease mortality rates in critically ill patients: A systematic review*. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:184-92.
 27. Schnell O, Schafer O, Kleybrink S, Doering W, Standl E, Otter W. *Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. The Munich registry*. *Diabetes Care* 2004;27:455-60.
 28. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. *Intensive insulin therapy in the Medical ICU*. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.