



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΔΕΚΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΥ  
ΚΑΙ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
Γενική Σχολή, 5<sup>η</sup> Παθολογική Κλινική  
και Ογκολογία Εργαστήριο  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Παπαγεωργίου»

# 5<sup>η</sup> ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ Αιχμές στην Παθολογία

27-28

ΜΑΡΤΙΟΥ 2015

Ξενοδοχείο **Crowne Plaza**  
ΑΘΗΝΑ

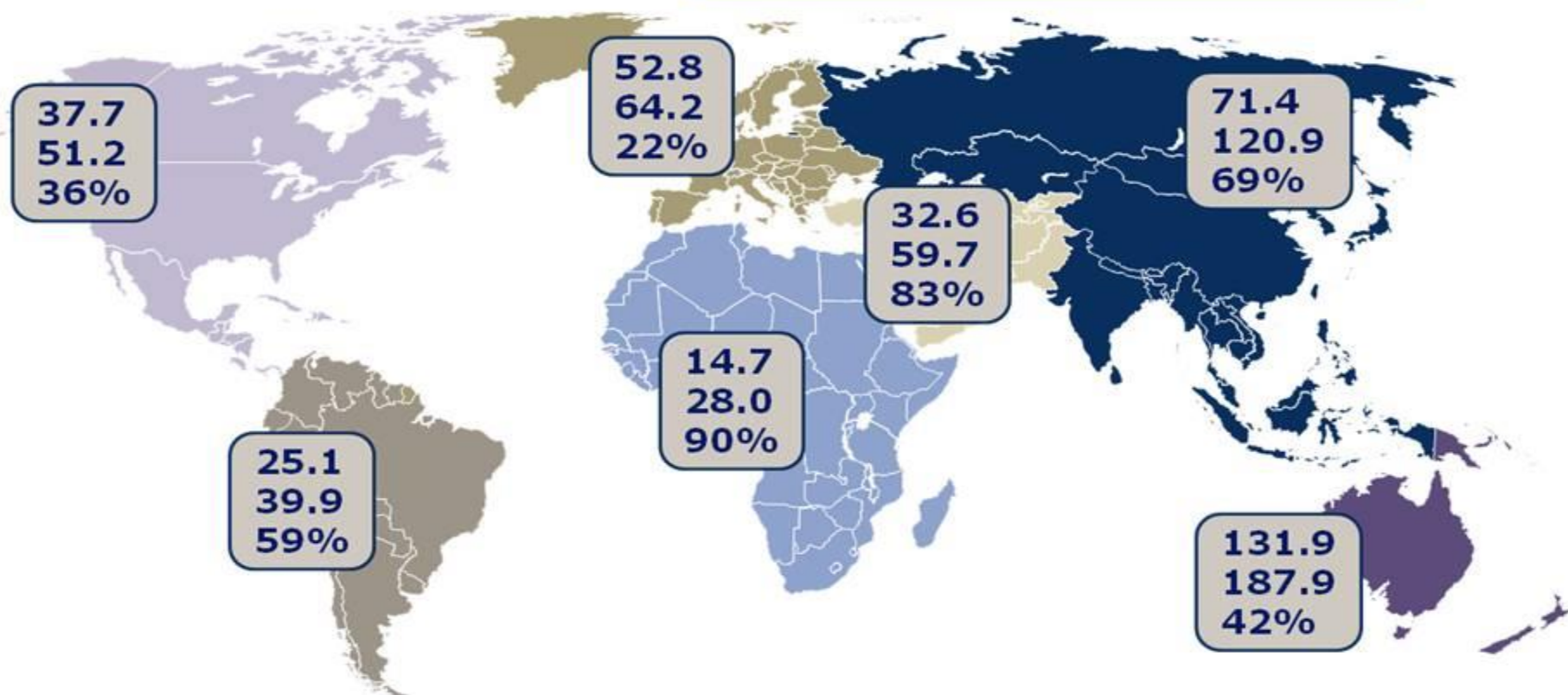
## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

*Δημήτριος Ηλιόπουλος  
Ειδικός Παθολόγος*

*Διαβητολογικό Κέντρο Β' Παθολογικής Κλινικής Παν/μίου Αθηνών*

# The Diabetes Epidemic: Global Projections, 2010–2030

**World**    2011 = 366 million  
              2030 = 552 million  
              Increase = 51%



- Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν **μεγαλύτερη** πιθανότητα νοσηλείας έναντι μη διαβητικών ασθενών. Η διάρκεια της νοσηλείας τους είναι συνήθως παρατεταμένη

*BMC Health Services Research 2015; 15:12*  
*Diabetes Care 2009; 32: 1119-1131*

- Η υπεργλυκαιμία, ακόμα και σε διαβητικούς ασθενείς, συχνά υποεκτιμάται ή θεωρείται δευτερεύων στόχος, σε σχέση με την αιτία εισαγωγής

*Diabetes Care 2004; 27: 553–91*

## Λόγοι εισαγωγής των διαβητικών ασθενών

- Λοιμώξεις (24,1%)
- Νευρολογικές διαταραχές (19,1%)
- Καρδιολογικά συμβάματα (16,7%)
- Οξείες επιπλοκές του διαβήτη (13,6%)
- Νεφρικές παθήσεις (9,9%)
- Διαβητικό πόδι (4,6%)

Μη γραμμική συσχέτιση της γλυκαιμικής ρύθμισης (HbA1c) με τον κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο

- Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα νοσηλείας έναντι μη διαβητικών ασθενών. Η διάρκεια της νοσηλείας τους είναι συνήθως παρατεταμένη

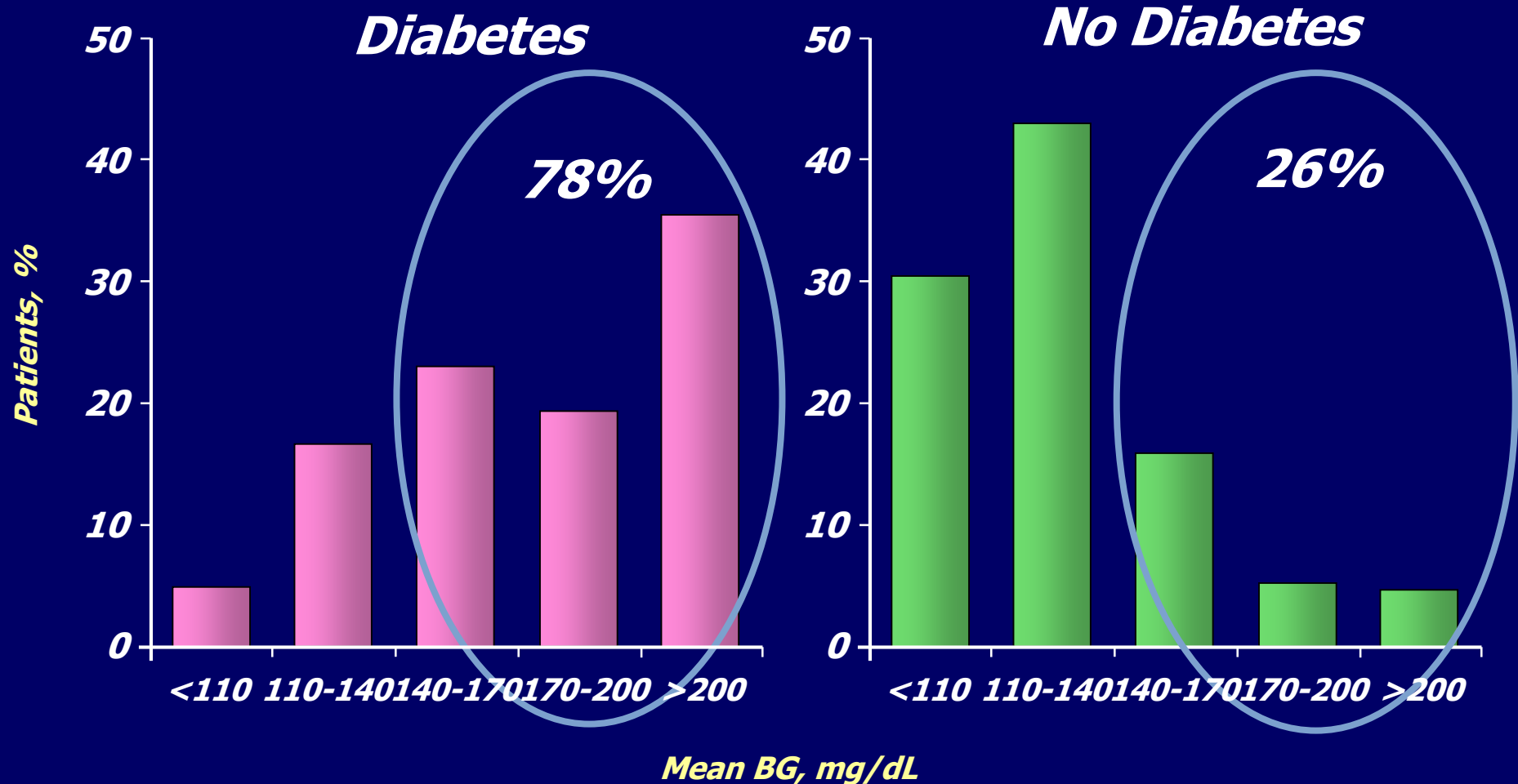
*BMC Health Services Research 2015; 15:12*

*Diabetes Care 2009; 32: 1119-1131*

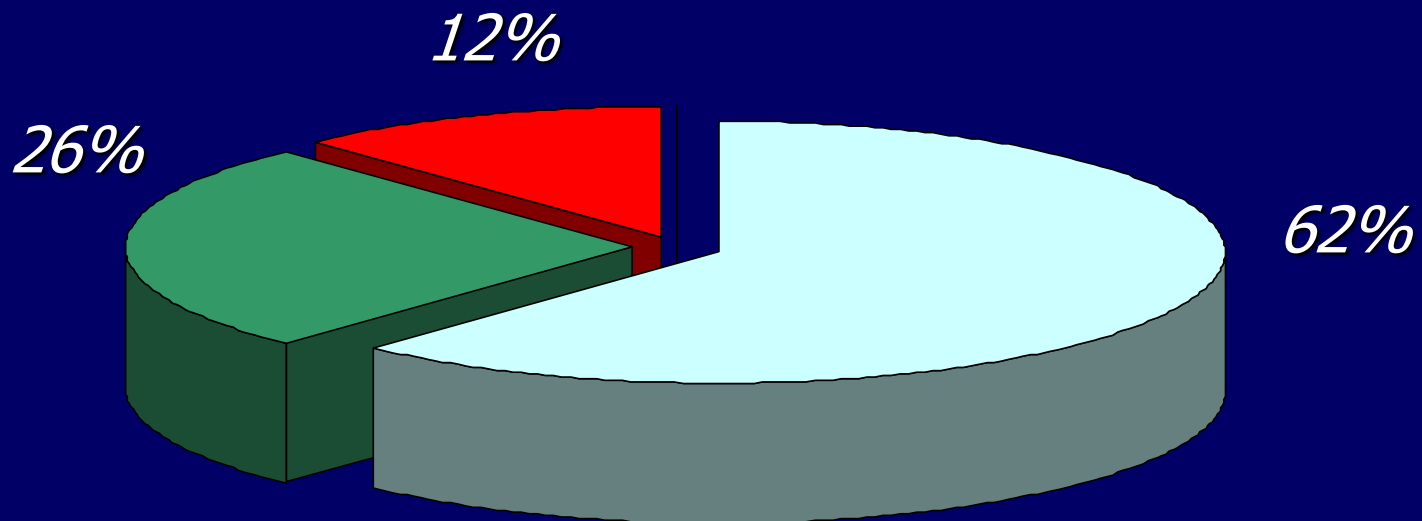
- Η υπεργλυκαιμία στο νοσοκομείο, ακόμα και σε διαβητικούς ασθενείς, συχνά **υποεκτιμάται** ή **θεωρείται δευτερεύων** στόχος, σε σχέση με την αιτία εισαγωγής




*Diabetes Care 2004; 27: 553–91*

# Hyperglycemia: Scope of the Problem



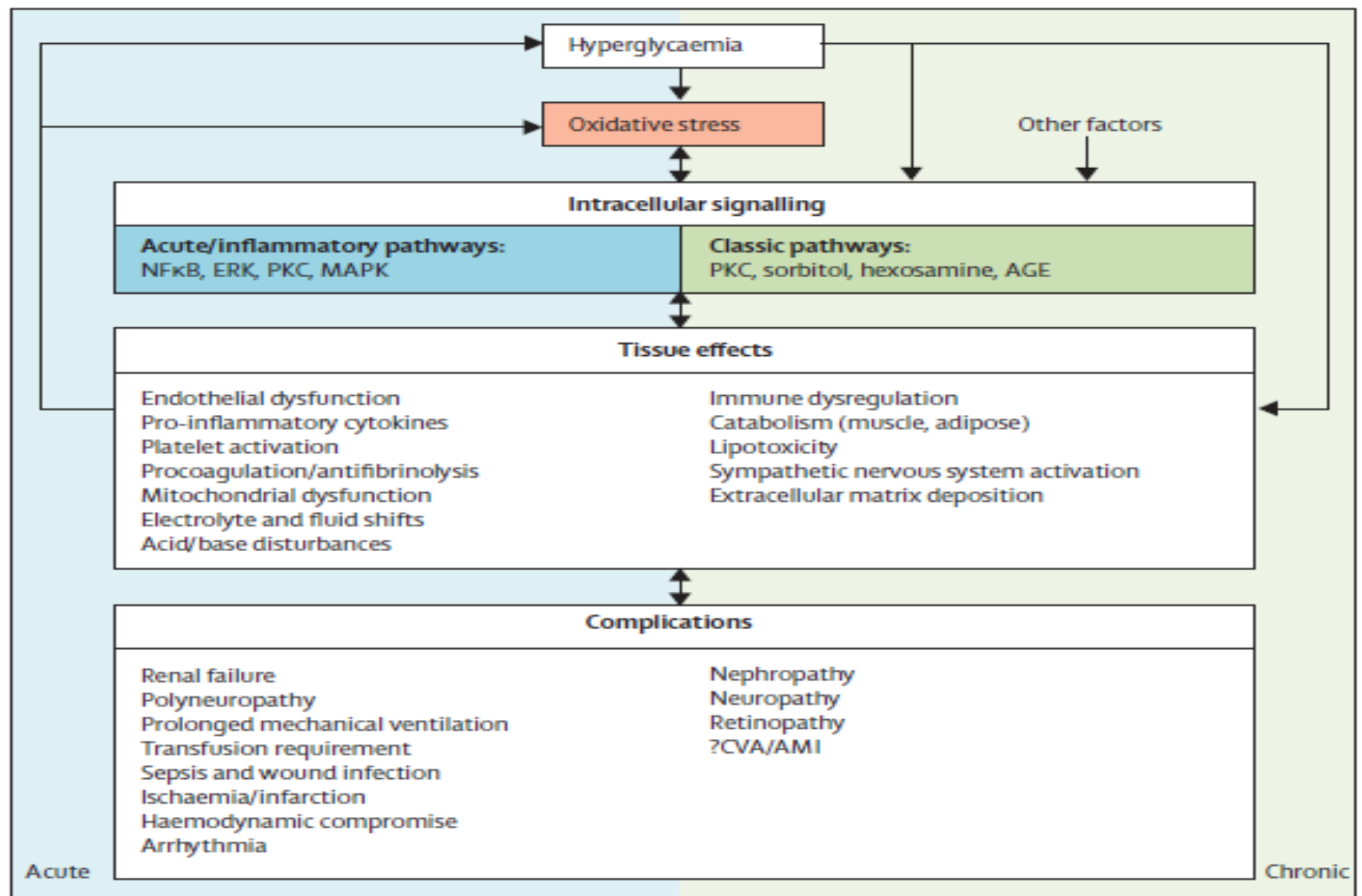
## *Hyperglycemia\*: A Common Comorbidity in Medical-Surgical Patients in a Community Hospital*



-  Normoglycemia
-  Known Diabetes
-  New Hyperglycemia

*n = 2,020*

*\* Hyperglycemia: Fasting BG  $\geq 126$  mg/dl  
or Random BG  $\geq 200$  mg/dl X 2*



**Figure 4: Overlapping mechanisms of harm in hyperglycaemia**

Mechanisms of harm relate to acute or chronic complications of hyperglycaemia. NFκB=nuclear factor κ B. ERK=extracellular signal regulated kinase. MAPK= microtubule associated protein kinase. PKC=protein kinase C. AGE=advanced glycosylation endproducts. CVA=cerebrovascular accident. AMI=acute myocardial infarction.



- Αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, σε ασθενείς που νοσηλεύονταν σε κοινό θάλαμο, ανέδειξαν ισχυρή συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας με δυσμενή κλινική έκβαση, ήτοι παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας, ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, θνησιμότητα, αναπηρία μετά το εξιτήριο
- Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες (RCT) που να συσχετίζουν την εντατικοποιημένη γλυκαιμική ρύθμιση με την έκβαση της νοσηλείας
- Η αυστηρή διόρθωση της υπεργλυκαιμίας δε συνεπάγεται βελτίωση της έκβασης

*J Clin Endocrinol Metab* 2002

*Stroke* 2001;32:2426–2432

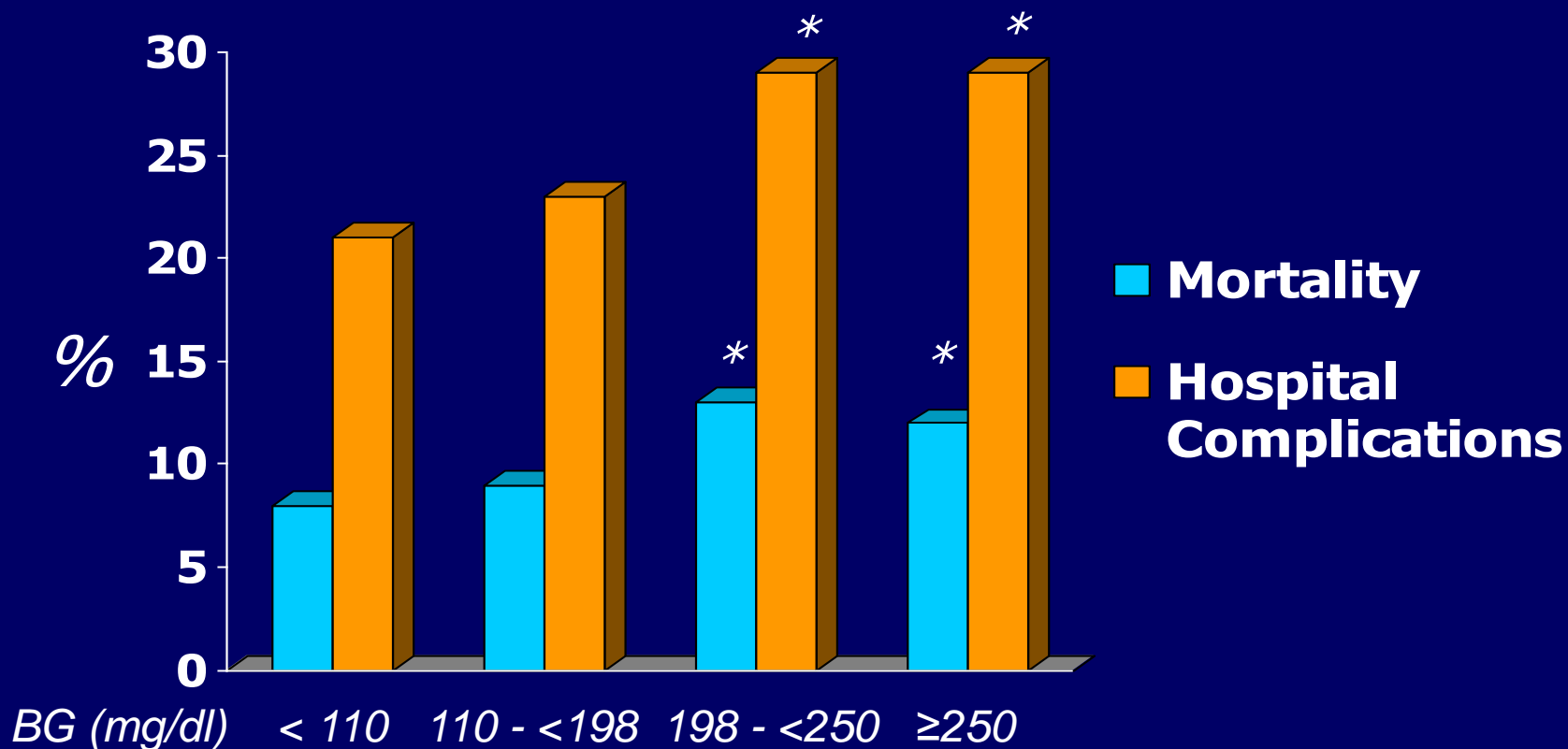
*Diabetes Care* 2008;31: 2209–221080

*Diabetes Care* 2005; 28:810–815

*Thorax* 2006;61:284–289

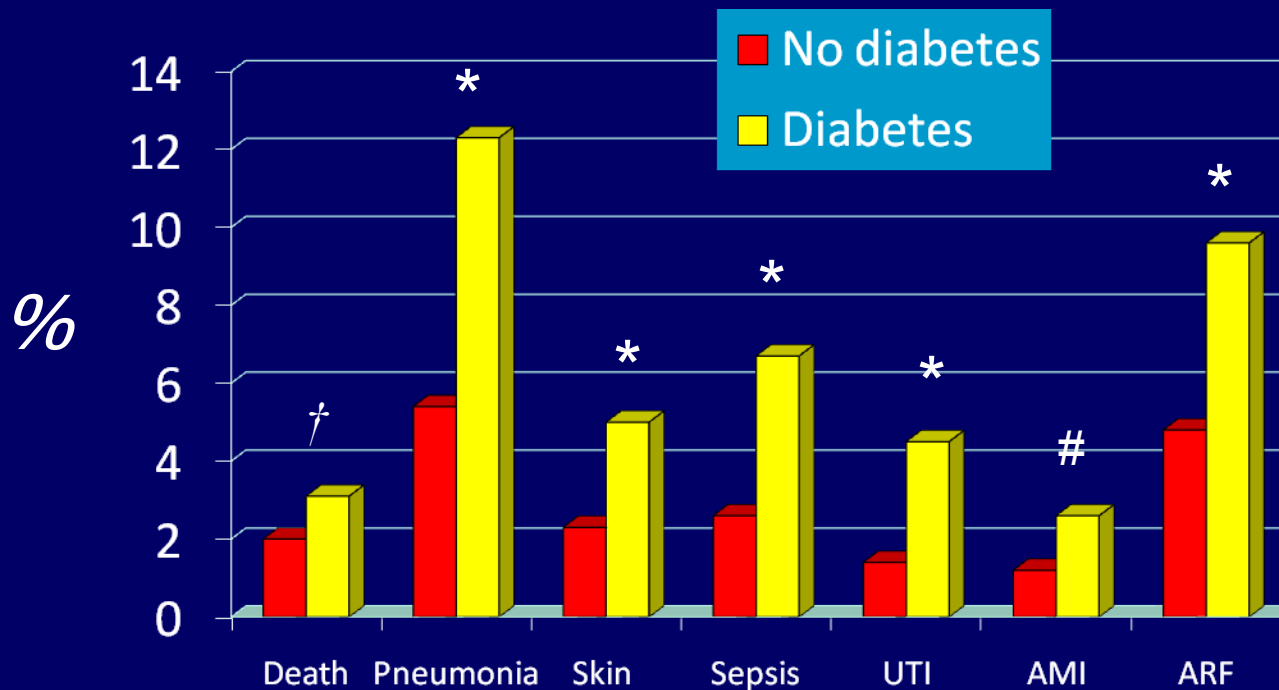
# Hyperglycemia and Pneumonia Outcomes

## Admission glucose (mg/dl)



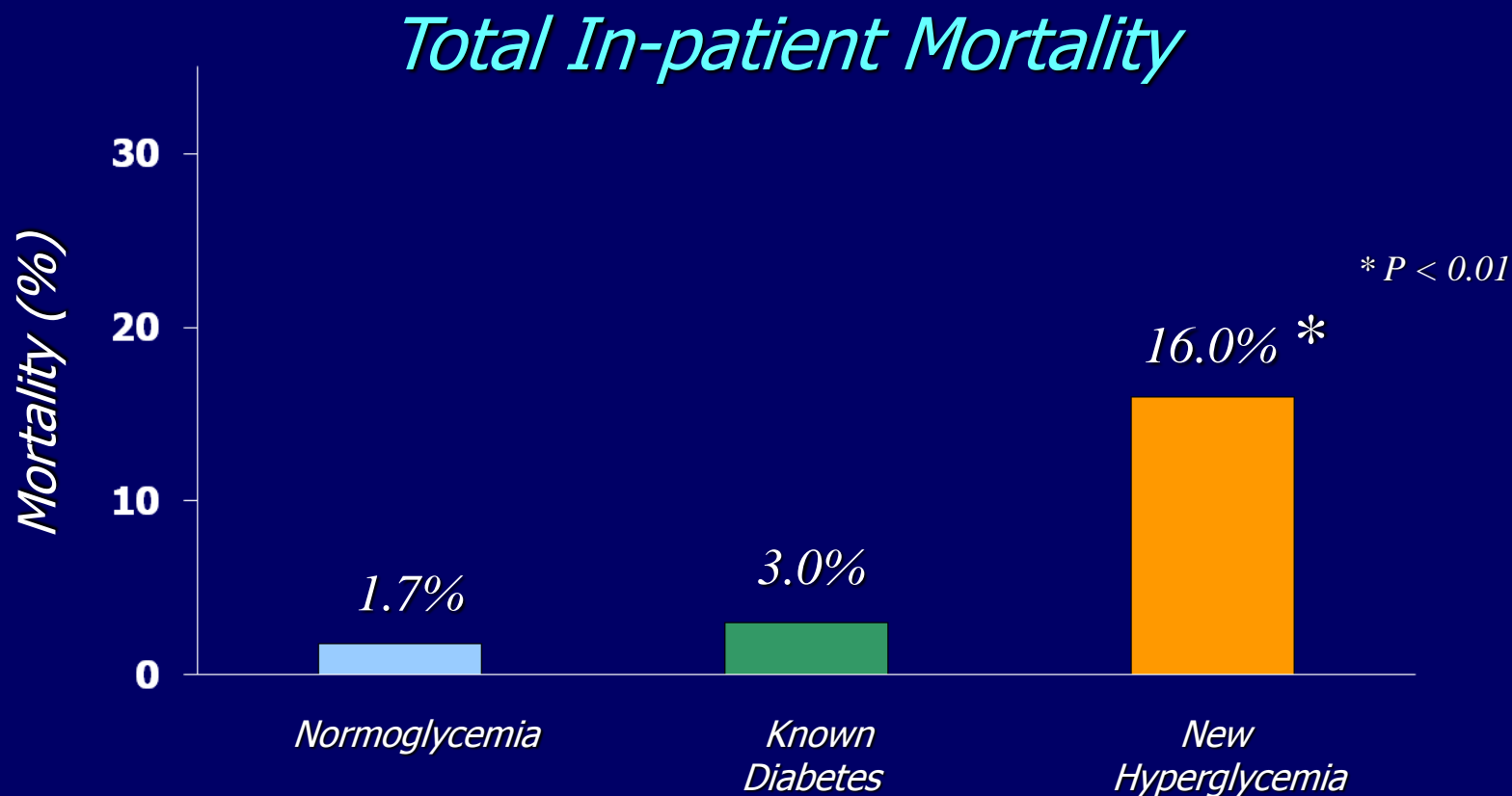
\*  $p < 0.05$  vs BG < 198 mg/dl (11 mmol/L)  
N= 2,471 patients with CAP

# Thirty Day Mortality and Inhospital Complications in diabetic and non-diabetic subjects

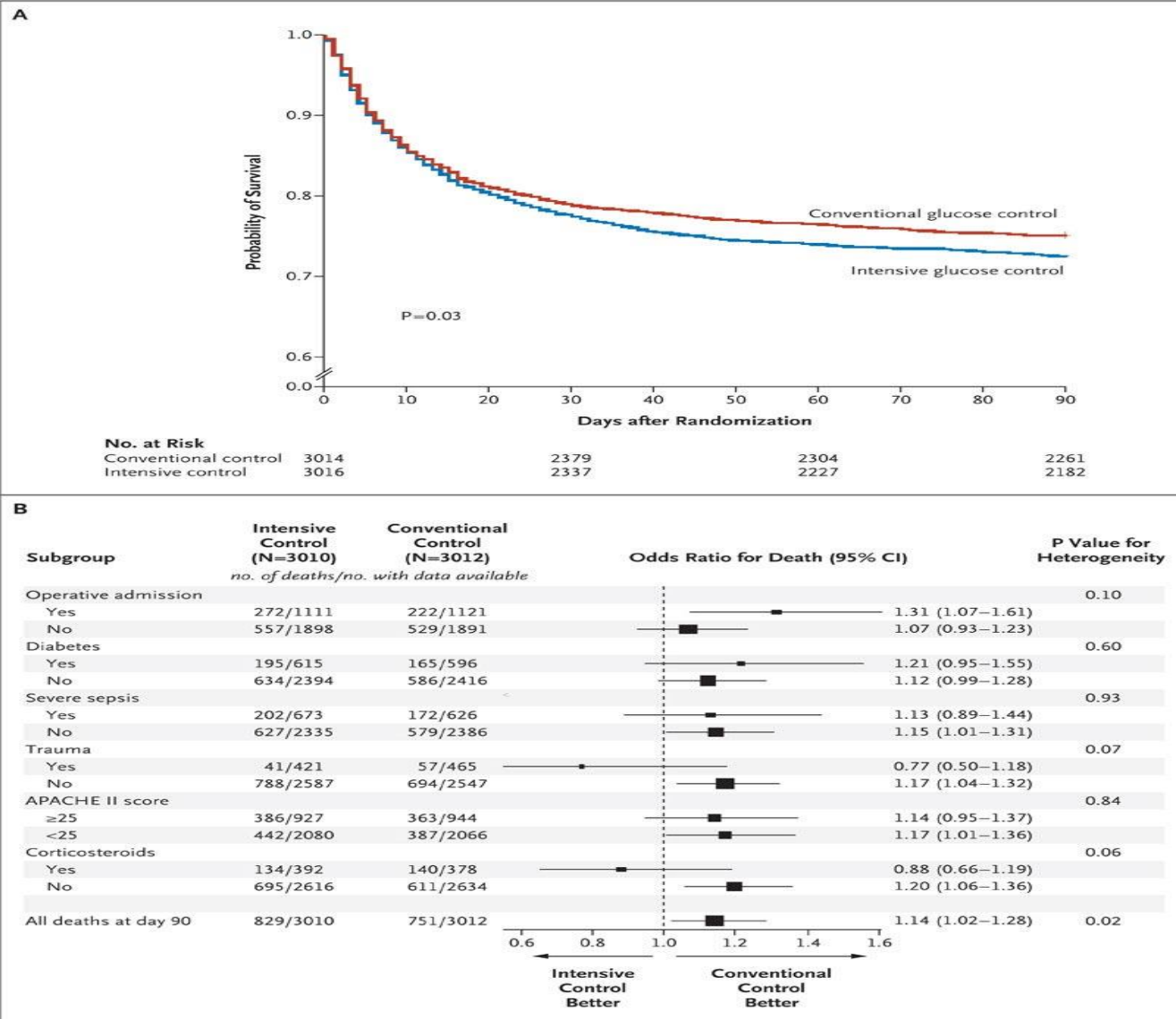


† $p = 0.1$   
\* $p = 0.001$   
# $p = 0.017$

# *Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes*



# NICE-SUGAR



- Σε νοσηλευόμενους ασθενείς υπεργλυκαιμία θεωρείται τιμή γλυκόζης αίματος **>140 mg/dl**
- Σε όλους τους ασθενείς με υπεργλυκαιμία πρέπει να ελέγχεται η HbA1c, εφόσον δεν υπάρχει γνωστή τιμή το τελευταίο τρίμηνο
- Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς:
  - ✓ Τιμή > 6,5% θέτει τη διάγνωση του ΣΔ
  - ✓ Τιμή 5,7-6,4% θέτει υπόνοια ομάδας υψηλού κινδύνου
- Σε διαβητικούς ασθενείς με γνωστό ιστορικό
  - ✓ Τιμή >7% θέτει τη διάγνωση αρρύθμιστου ΣΔ

## Μέτρηση γλυκόζης με σακχαρόμετρο

- Πριν από τα γεύματα και προ κατακλίσεως για τους ασθενείς που λαμβάνουν τακτικά γεύματα

- Κάθε 30 λεπτά με 2 ώρες σε ασθενείς που λαμβάνουν αντλία ινσουλίνης, μέχρι να σταθεροποιηθούν, και ακολούθως κάθε 4-6 ώρες

*Diabetes Care 2015; 35 (Suppl 1): S 1-10*

- ✓ Προσοχή σε ασθενείς με αναιμία, πολυκυτταραιμία, υπογκαιμία ή χρήση ορισμένων φαρμάκων (μαννιτόλη, βιταμίνη C, ASA) που δύναται να επηρεάσουν τις μετρήσεις

*Endocr Pract. 2009;15:1-15*

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ Ή ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ?



# *Guideline for Management of Hyperglycemia in Non-critically Ill Hospitalized Patients*

A consensus guideline from the Endocrine Society, the American Diabetes Association, the American Heart Association, the American Association of Diabetic Educators, the European Society of Endocrinology, and the Society of Hospital Medicine

- Μέτρηση HbA<sub>1c</sub> σε ασθενείς με διαβήτη ή υπεργλυκαιμία, εφόσον δεν υπάρχει μέτρηση το τελευταίο δίμηνο ή τρίμηνο.
- Ο γλυκαιμικός στόχος προ γευμάτων είναι <140 mg/dL και η τυχαία μεταγευματική μέτρηση <180 mg/dL στους περισσότερους ασθενείς. Τα επίπεδα δύναται να τροποποιηθούν βάση της κλινική κατάσταση του ασθενούς.
- Προς αποφυγήν της υπογλυκαιμίας συνιστάται επανέλεγχος των αντιδιαβητικών δισκίων εφόσον το σάκχαρο είναι <100 mg/dL και διακοπή τους όταν η γλυκόζη αίματος είναι <70 mg/dL.

*J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:16

- **Εξατομίκευση** των στόχων αναλόγως με το ιστορικό ρύθμισης του ασθενούς και τις συννοσηρότητες

# *Guideline for Management of Hyperglycemia in Non-critically Ill Hospitalized Patients*

A consensus guideline from the Endocrine Society, the American Diabetes Association, the American Heart Association, the American Association of Diabetic Educators, the European Society of Endocrinology, and the Society of Hospital Medicine

- Προτιμάται η θεραπεία με ινσουλίνη σε ασθενείς που νοσηλεύονται
- Προτείνεται η διακοπή των αντιδιαβητικών δισκίων

## Αντιδιαβητικά δισκία

- Τα ινσουλινοεκκριταγωγά δισκία, όπως οι **σουλφονουλουρίες** και οι **μεγλιτινίδες** σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας
- Η **μετφορμίνη** δεν πρέπει να χορηγείται σε νοσηλευόμενους ασθενείς λόγω αυξημένου κινδύνου γαλακτικής οξέωσης επί οξείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (σε έδαφος μεταβολής του ενδαγγειακού όγκου, λήψεως φαρμάκων ή χρήσης σκιαγραφικών), επί καρδιακής και ηπατικής ανεπάρκειας. Επίσης, προκαλεί γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, διαρροϊκές κενώσεις, μετεωρισμό)
- Η **πιογλιταζόνη** μπορεί να αυξήσει τον όγκο του πλάσματος από 6% σε 7% οπότε αντενδείκνυεται σε ασθενείς με οίδημα ή καρδιακή ανεπάρκεια

- Η ενδοφλέβια έγχυση αγωνιστών glucagon-like peptide 1 (GLP-1) πετυχαίνει καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση, με μικρότερη συχνότητα υπογλυκαιμίας, έναντι της ενδοφλέβιας έγχυσης ινσουλίνης

*Diabetes Care. 2009;32:1669–1671*

- Οι ινκρετίνες μπορούν να διατελέσουν σημαντικό ρόλο σε νοσηλευόμενους διαβητικούς ασθενείς, καθώς επηρεάζουν την ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης με μηχανισμό ανάλογο της γλυκόζης (γλυκοζοεξαρτώμενη δράση), ελαχιστοποιώντας έτσι το κίνδυνο υπογλυκαιμίας

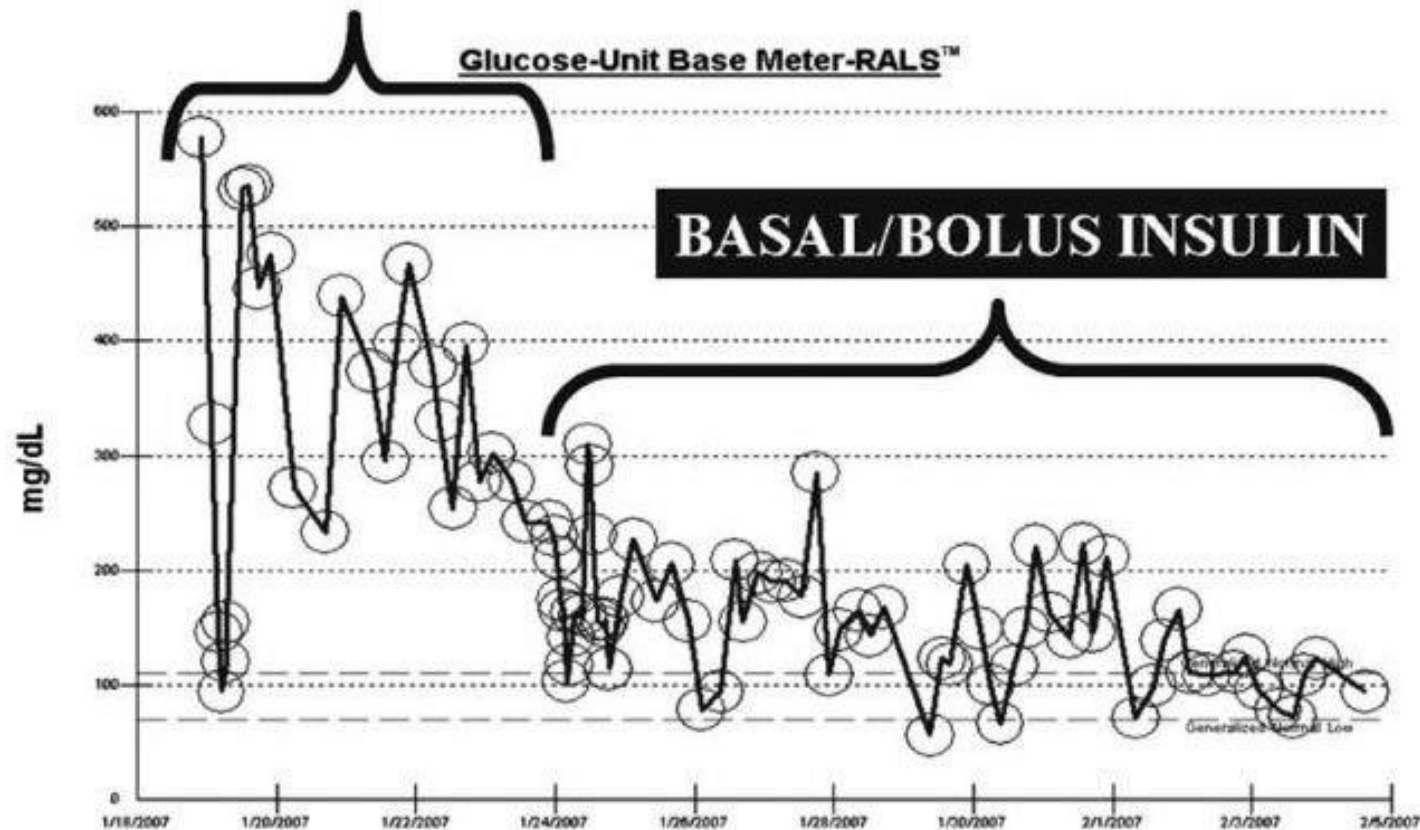
- Δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες
- Γαστρεντερικές διαταραχές

*Laboratory Medicine. 2011;42(7):427-434*

*Ινσουλινοθεραπεία*

## Διορθωτική κλίμακα χορήγησης ΥΔ ινσουλίνης (SSI)

- Η ανθρώπινη ινσουλίνη συνιστάται να αποφεύγεται για την υποδόρια διόρθωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας
- Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία
- Δεν είναι αποτελεσματική για το γλυκαιμικό έλεγχο των νοσηλευόμενων ασθενών και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα
- Υποεκτιμά τη συνολική ημερήσια ανάγκη της ινσουλίνης
- Η κλίμακα αντιμετωπίζει μια ήδη υπάρχουσα υπεργλυκαιμία, αντί να την προλαμβάνει
- Δεν εκτιμάται η εξατομικευμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη

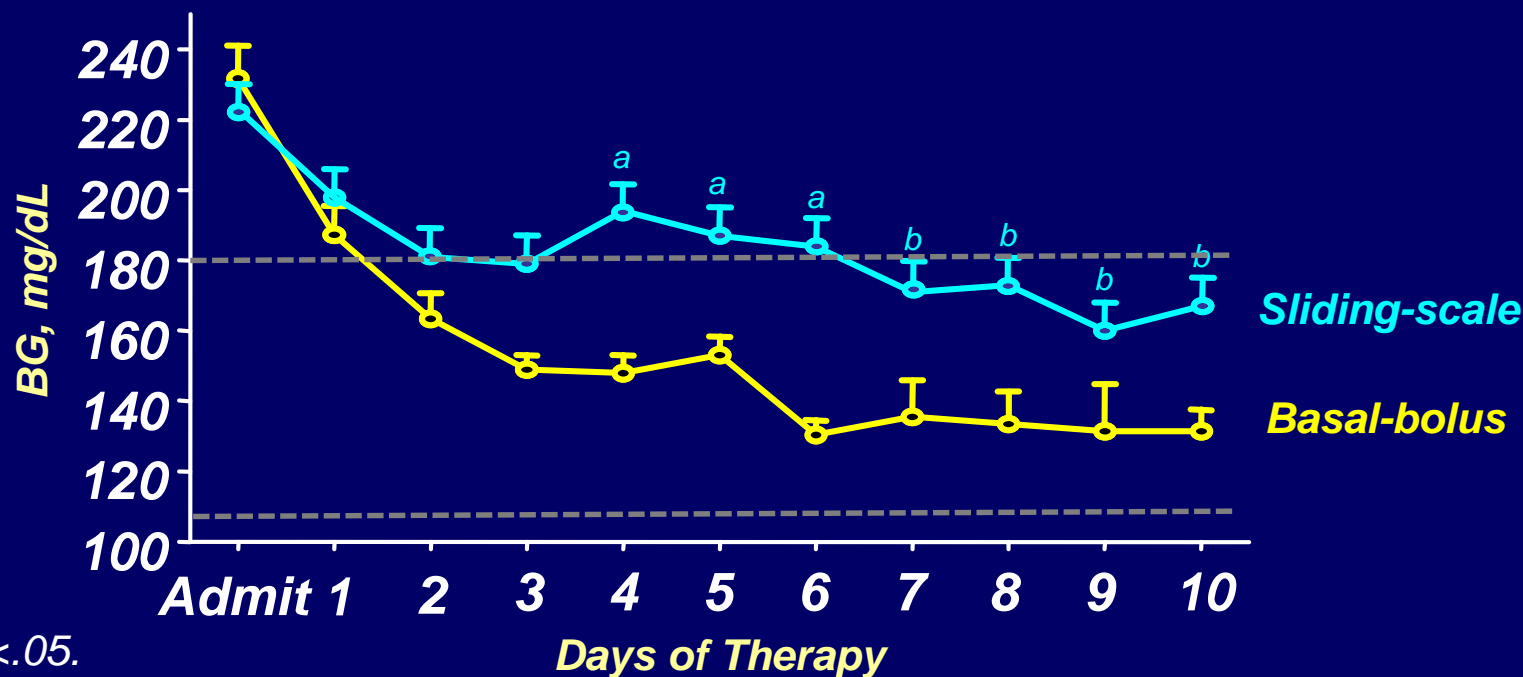
**SLIDING SCALE ONLY**

RALS = Remote Automated Laboratory System.

Source: Lab Med © 2011 American Society for Clinical Pathology

*Example of a patient on a sliding-scale-only insulin regimen for the first few days of hospitalization with high mean glucose with large glycemic variability. When switched to a basal/bolus insulin regimen, mean glucose gradually decreased, and glycemic variability was significantly less*

# Rabbit 2 Trial: Changes in Glucose Levels With Basal-Bolus vs. Sliding Scale Insulin



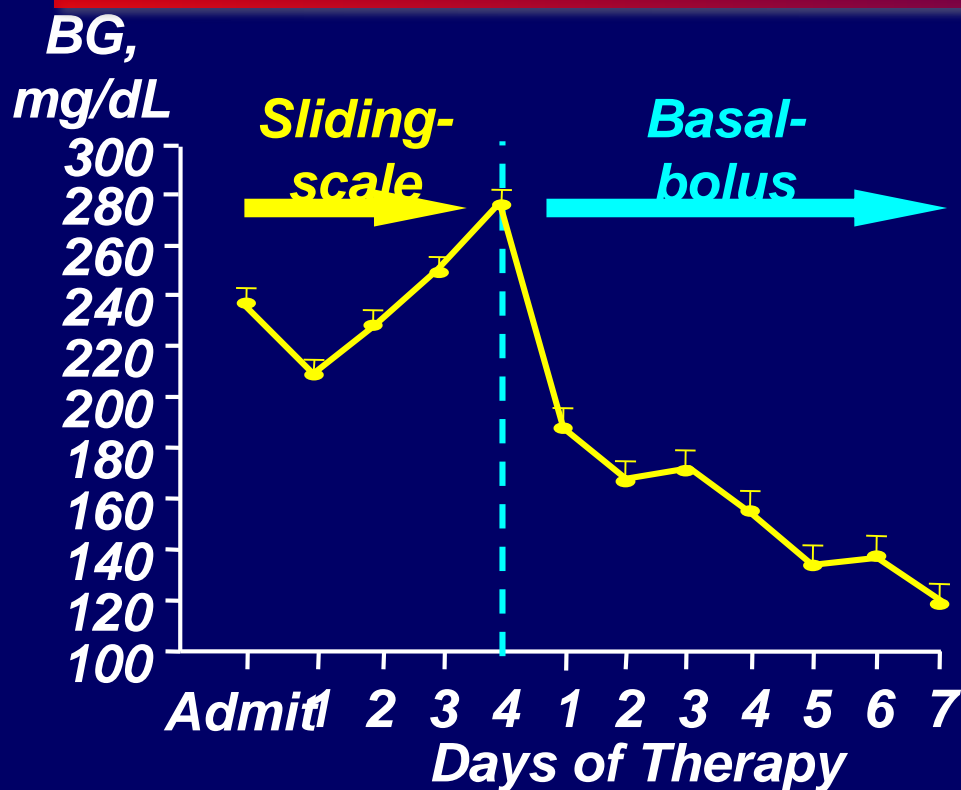
<sup>a</sup> $P < .05$ .

<sup>b</sup> $P < .05$ .

- Sliding scale regular insulin (SSRI) was given 4 times daily
- Basal-bolus regimen: glargine was given once daily; glulisine was given before meals.  
0.4 U/kg/d x BG between 140-200 mg/dL  
0.5 U/kg/d x BG between 201-400 mg/dL



## Rabbit 2 Trial: Treatment Success With Basal-Bolus vs. Sliding Scale Insulin



Persistent hyperglycemia (BG > 240 mg/dl) is common (15%) during SSI therapy

### Hypoglycemia rate:

#### Basal Bolus Group:

- BG < 60 mg/dL: 3%
- BG < 40 mg/dL: none

#### SSRI:

- BG < 60 mg/dL: 3%
- BG < 40 mg/dL: none

# Ινσουλινοθεραπεία

- Βασική + γευματική (Basal/Bolus) σε ασθενείς που σιτίζονται
- Ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης με συνεχή χορήγηση γλυκόζης 5% σε παρατεταμένη νηστεία
- Προτιμούμε τα ταχεία ανάλογα ινσουλίνης από την ανθρώπινη ινσουλίνη
  - ✓ Πιο προβλέψιμη απορρόφηση και δράση
  - ✓ Λιγότερη φαρμακευτική διακύμανση σε νεφροπαθείς ασθενείς
  - ✓ Μικρότερη διάρκεια δράσης
  - ✓ Συντομότερη αιχμή δράσης
  - ✓ Μικρότερη συχνότητα συνάθροισης ινσουλίνης (insulin stacking)

*Diabetes. 2000;49:999–1005*

*Postgrad Med. 1997;101:58–60, 63–65, 70*

*Diabetes Care 2015*

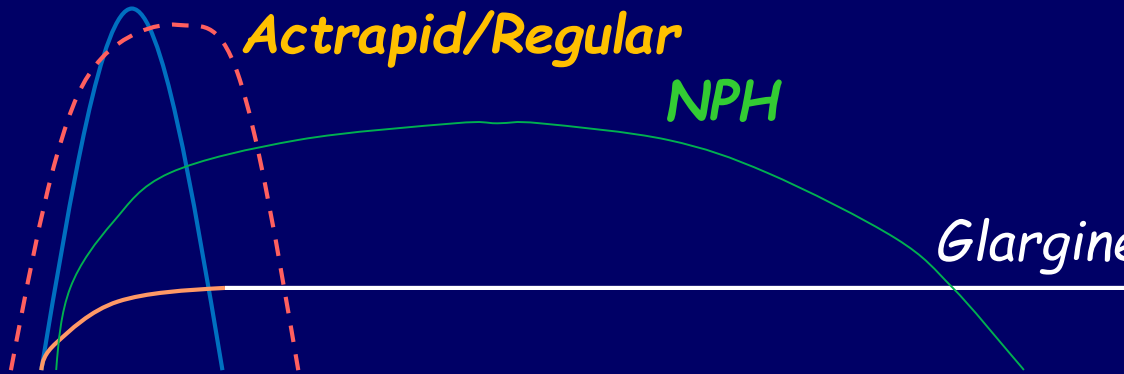
*Aspart/Lisp*

*ro*

*Actrapid/Regular*

*NPH*

*Glargine*



## Δοσολογία της υποδόριας ινσουλίνης

- Η αρχική συνολική ημερήσια δόση της υποδόριας ινσουλίνης (TDD) υπολογίζεται σε 0.3-0.6 μονάδες ανά kg σωματικού βάρους
- Δόση μικρότερη των 0.6 μονάδων/kg θεωρείται όριο ασφαλείας για υπογλυκαιμία
- Η βασική ινσουλίνη υπολογίζεται ως 40-60% της συνολικής ημερήσιας δόσης
- Η υπόλοιπη δόση χορηγείται με τα γεύματα
- Συμπληρωματική διορθωτική δόση με βάση την προγευματική γλυκαιμία (BG-100/CF, CF=1700/TDD)
- Τιτλοποίηση της γευματικής ινσουλίνης κάθε 1-2 ημέρες , τιτλοποίηση της βασικής ινσουλίνης κάθε 2-3 ημέρες

# Αλλαγή της ενδοφλέβιας σε υποδόρια ινσουλίνη

## Προοπτικές μελέτες παρατήρησης

- Υπολογισμός της ενδοφλέβιας ινσουλίνης που χορηγήθηκε το τελευταίο 12ωρο. Χορήγηση 50% ως βασική και 50% ως γευματική

*Diabetes Care 2015*

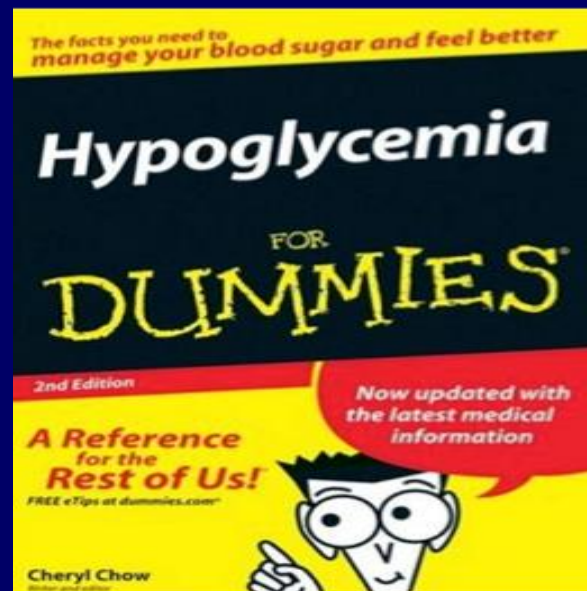
- Τροποποίηση της γευματικής ινσουλίνης με βάση τη σίτιση του ασθενούς
- Η έγχυση της ενδοφλέβιας ινσουλίνης συνεχίζεται για 4 ώρες μετά τη χορήγηση της βασικής ινσουλίνης (glargine/detemir) ή 2 ώρες μετά τη χορήγηση μείγματος (NPH)

*Laboratory Medicine. 2011;42(7):427-434*

- ✓ Καθημερινή επανεκτίμηση με βάση την εμπειρία και την κλινική κατάσταση του ασθενούς

Endocr Pract. 2009;15:1-15

- ✓ Συχνότερο λάθος στη ρύθμιση του ΣΔ?

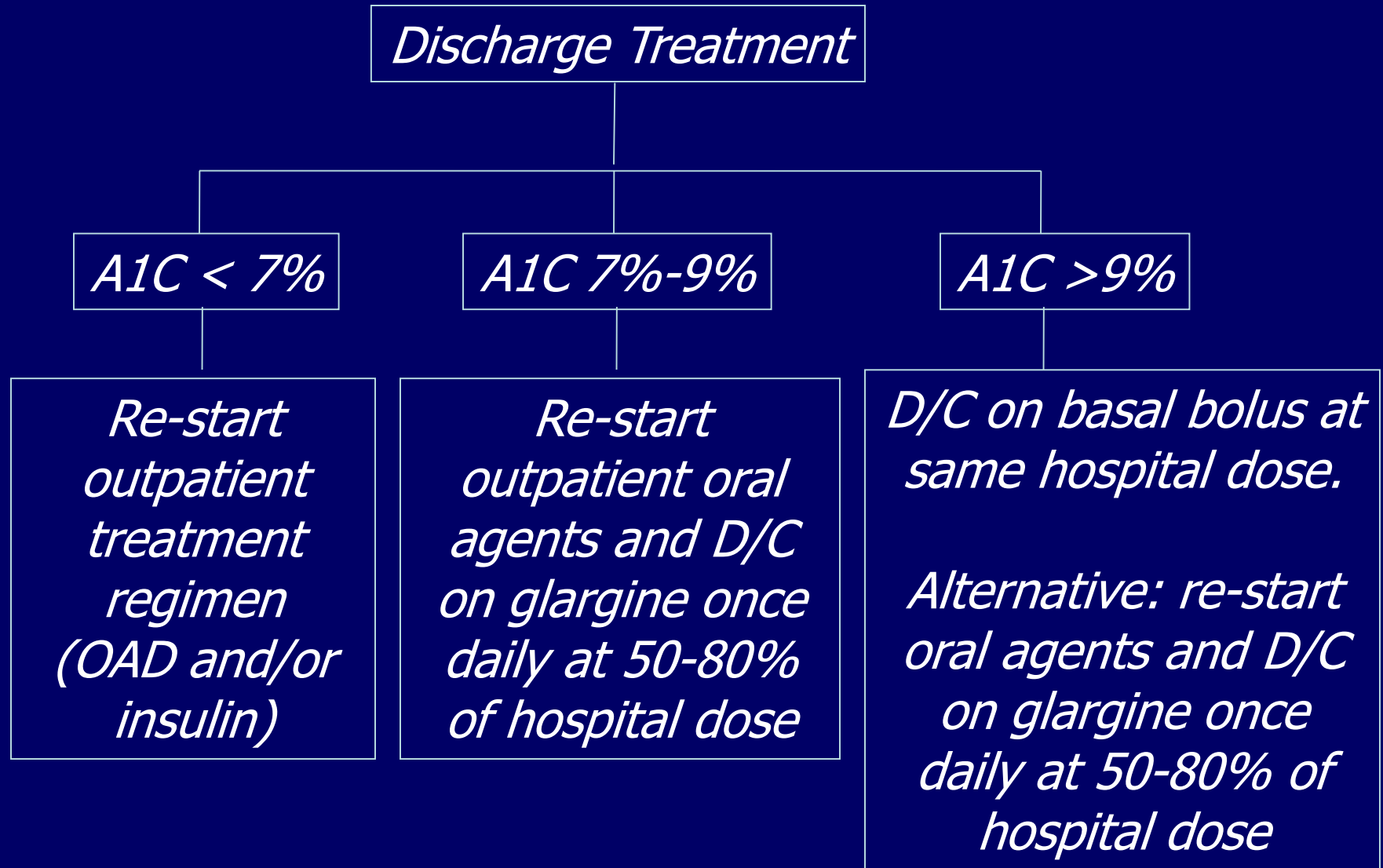


# 1000 περιστατικά υπογλυκαιμίας σε μεγάλη αναδρομική μελέτη

- 67% σχετίζονταν με αλλαγή στη διατροφή
- Άλλοι παράγοντες
  - ✓ Λάθος συγχρονισμός της χορήγησης ινσουλίνης με την ώρα του γεύματος
  - ✓ Μεταβολή της κλινικής κατάστασης του ασθενούς ή της φαρμακευτικής του αγωγής (κορτικοστεροειδή, αγγειοσυσπαστικά)
  - ✓ Ελλιπή μέτρηση σακχάρου και τροποποίησης της δόσης της ινσουλίνης
  - ✓ Μέτρηση σακχάρου σε μη προκαθορισμένο χρόνο
  - ✓ Μετακίνηση του ασθενούς για εξετάσεις χωρίς ενημέρωση
  - ✓ Κακογραμμένες ή λανθασμένες ιατρικές οδηγίες
  - ✓ Αποτυχία ρύθμισης της δόσης της ινσουλίνης με βάση την νεφρική, ηπατική ή γενική κλινική κατάσταση του ασθενούς
  - ✓ Λάθος τύπος ινσουλίνης

**Σοβαρή υπογλυκαιμία σε νοσηλευόμενο ασθενή <50 mg/dL**

# Discharge insulin Algorithm





## *Ρύθμιση γλυκαιμίας σε ΣΔτ2 νοσηλευόμενους ασθενείς*

- Απαραίτητος ο έλεγχος της γλυκαιμίας σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς, ανεξαρτήτως του ιστορικού διαβήτη
- Καταγραφή του τύπου διαβήτη, εφόσον είναι γνωστός, στο φάκελο του ασθενούς (E)
- Σαφής οδηγίες για την παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος, με τα αποτελέσματα να είναι εμφανή σε όλους τους θεράποντες ιατρούς (E)
- Παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος σε μη διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν διαβητογόνα θεραπεία, όπως γλυκοκορτικοειδή, ανοσοκατασταλτικά, εντερική ή παρεντερική διατροφή (B)
- Εφόσον η υπεργλυκαιμία είναι εμμένουσα ή σημαντική, άμεση χορήγηση αγωγής. Οι στόχοι είναι οι ίδιοι με αυτούς των διαβητικών ασθενών (E)

## *Ρύθμιση γλυκαιμίας σε ΣΔτ2 νοσηλευόμενους ασθενείς*

- Η ινσουλίνη συνιστάται ως η πιο κατάλληλη θεραπεία
- Χρήση αντιδιαβητικών δισκίων κατά περίπτωση και εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις
- Προσοχή στις υπογλυκαιμίες και στον τρόπο διόρθωσης
- Επιλογή θεραπευτικού σχήματος προ του εξιτηρίου και σαφείς οδηγίες στο εξιτήριο
  - ✓ Έχει ο ασθενής φάρμακα για το σπίτι?
  - ✓ Έλαβε οδηγίες για τη διατροφή?
  - ✓ Έμαθε πως να κάνει ινσουλίνη και πως να υπολογίζει τη δόση?
  - ✓ «Συνέχιση αγωγής σε συνενόηση με το θεράποντα διαβητολόγο»???

## *Ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ*

- Στόχος 140-180 mg/dL στη ΜΕΘ και 90-140 mg/dL στη μονάδα εμφραγμάτων
- Χορήγηση ενδοφλέβιας ινσουλίνης
- Αποφυγή υπογλυκαιμιών
- Άμεση επίτευξη των στόχων (6 με 10 ώρες)

## *Ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερική αγωγή*

- Το πρώτο 24ωρο χορηγείται ενδοφλέβια ινσουλίνη για να προσδιοριστεί η ημερήσια ανάγκη
- Ακολούθως, χωρίζεται η δόση της ινσουλίνης στους σάκους της παρεντερικής διατροφής, μειωμένη κατά 20%