

volume 11

ISSUE 4

2023 dicembre



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

Editor in Chief
Michele Meschi

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

**Linea Guida Multisocietaria per il paziente adulto con diabete
o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico**

Sistema Nazionale Linee Guida, 20 febbraio 2023

SINTESI e COMMENTI

Guest Editors: R. Pastorelli, A. Maffettone, M. Nizzoli, G. Bordin

S. Battaglia, M. Cardinali, S. Colantuoni, G. Fontana

EDITOR-IN-CHIEF

Michele Meschi, Internal Medicine Unit, Parma Local Health Authority, Fidenza (PR), Italy

PRESIDENTE NAZIONALE FADOI

Francesco Dentali, *Varese, Italy*

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

EDITOR-IN-CHIEF

ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE E ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI

Michele Meschi, *Fidenza (PR), Italy*

ASSOCIATE EDITORS

Laurent Bertoletti, *Saint-Étienne, France*
Benhood Bikdeli, *New Haven, USA*
Alessandra Bura Riviere, *Toulouse, France*
Francesco Dentali, *Varese, Italy*
Antonio Gasbarrini, *Roma, Italy*
David Jiménez Castro, *Madrid, Spain*
Egidio Imbalzano, *Messina, Italy*
Vittorio Maio, *Philadelphia, USA*
Giuseppe Mancia, *Milano, Italy*
Dario Manfellotto, *Roma, Italy*
Lucia Mazzolai, *Lausanne, Switzerland*

EDITORIAL BOARD

Mario Angelico, *Roma, Italy*
Giuseppe Camporese, *Padova, Italy*
Edoardo Carretto, *Reggio Emilia, Italy*
Pierpaolo Di Micco, *Napoli, Italy*
Luigi Gennari, *Siena, Italy*
Paola Gnerre, *Acqui Terme (AL), Italy*
Luca Miele, *Roma, Italy*
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*
Alberto Palazzuoli, *Siena, Italy*
Antonello Pani, *Cagliari, Italy*
Ombretta Para, *Firenze, Italy*
Paola Piccolo, *Roma, Italy*
Fulvio Pomerio, *Verduno (CN), Italy*
Giuseppe Regolisti, *Parma, Italy*
Giovanni Maria Rossi, *Parma, Italy*
Massimo Siciliano, *Roma, Italy*
Antonio Spanevello, *Tradate (VA), Italy*
Bruno Sposato, *Grosseto, Italy*
Flavio Tangianu, *Varese, Italy*

ADVISORY BOARD

Dimitriy Arioli, *Modena, Italy*
Valentina Bambara, *Catanzaro, Italy*
Vanessa Bianconi, *Perugia, Italy*
Pietro Bocchi, *Fidenza (PR), Italy*
Aldo Bonaventura, *Varese, Italy*
Roberta Buso, *Treviso, Italy*
Maurizio Cavalieri, *Chiavari (GE), Italy*
Paolo Fraticelli, *Ancona, Italy*
Fernando Gallucci, *Napoli, Italy*
Angelo Cosimo Gioia, *Giulianova (TE), Italy*
Riccardo Mancini, *Gorizia, Italy*
Alberto Maino, *Trento, Italy*
Simone Meini, *Pontedera (PI), Italy*
Roberto Nersita, *IS, Italy*
Matteo Nicoletto, *Verduno (CN), Italy*
Nicola Parenti, *Bologna, Italy*
Eleonora Pistella, *Roma, Italy*
Maurizio Renda, *Cefalù (PA), Italy*
Paola Giustina Maria Simeone, *Chieti, Italy*
Carmine Siniscalchi, *Parma, Italy*

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Francesco Dentali

PRESIDENTE ELETTO

Andrea Montagnani

PAST PRESIDENT

Dario Manfellotto

SEGRETARIO

Flavio Tangianu

STAFF DI SEGRETERIA

Maria Gabriella Coppola

Nicola Mumoli

Ombretta Para

TESORIERE

Roberto Riscicato

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Davide Carrara

RESPONSABILI RAPPORTI CON LE REGIONI

Franco Mastroianni

Salvatore Lenti (*Vice*)

RESPONSABILE RAPPORTI FADOI/ANÍMO

Tiziana Marcella Attardo

EDITOR-IN-CHIEF

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI
MEDICINA INTERNA”

Michele Meschi

COMITATO EDITORIALE

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI
MEDICINA INTERNA”

Giorgio Vescovo

Roberto Nardi

RESPONSABILI EDIZIONI ON LINE E INIZIATIVE SPECIALI

Michele Meschi

Pierpaolo Di Micco

Andrea Fontanella (*MEDICINA33*)

Giuliano Pinna (*AGGIORN@FADOI*)

RESPONSABILI SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL

Matteo Giorgi Pierfranceschi

Giuseppe Oteri

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti

DATA PROTECTION OFFICER (DPO)

Domenico Panuccio

CONSULTA DEI PRESIDENTI

Sandro Fontana

Salvatore Di Rosa

Ido Iori

Antonino Mazzone

Carlo Nozzoli

Mauro Campanini

Andrea Fontanella

Dario Manfellotto

PRESIDENTE FONDAZIONE

Dario Manfellotto

COORDINATORE

Filippo Pieralli

SEGRETARIO

David Terracina

**COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI
FONDAZIONE FADOI**

Gualberto Gussoni

**DIREZIONE DIPARTIMENTO FORMAZIONE E
AGGIORNAMENTO**

Paola Gnerre

Maurizio Ongari (*Segretario e Responsabile Scientifico del provider
ECM*)

DIREZIONE DIPARTIMENTO RICERCA CLINICA

Fulvio Pomero

Paola Piccolo (*Segretaria*)

DELEGATI EFIM

(European Federation of Internal Medicine)

Antonio Brucato

Lorenza Lenzi

Gabriele Vassallo (*Giovani*)

Filomena Pietrantonio (*Tesoriere*)

Gualberto Gussoni (*Rappresentante EMA*)

PRESIDENTE ANÍMO

Letizia Tesei

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

LINEA GUIDA MULTISOCIETARIA PER IL PAZIENTE ADULTO CON DIABETE O CON IPERGLICEMIA RICOVERATO IN SETTING CLINICO NON CRITICO

Sistema Nazionale Linee Guida, 20 febbraio 2023

SINTESI E COMMENTI

Guest Editors: R. Pastorelli, A. Maffettone, M. Nizzoli, G. Bordin

S. Battaglia, M. Cardinali, S. Colantuoni, G. Fontana

Introduzione	1
Gruppo di sviluppo della Linea Guida	2
Caratteristiche di una Linea Guida dell'ISS pubblicata sul Sito Nazionale Linee Guida	3
Metodologia di sviluppo della Linee Guida	3
Elenco dei quesiti	5
Quesito 1: premesse, sintesi delle evidenze, raccomandazione, commento	6
Quesito 2: premesse, sintesi delle evidenze, raccomandazione, commento	9
Quesito 3: premesse, sintesi delle evidenze, raccomandazione, commento	12
Quesito 4: premesse, sintesi delle evidenze, raccomandazione, commento	15
Quesito 5: premesse, sintesi delle evidenze, raccomandazione, commento	17
Quesito 6: premesse, sintesi delle evidenze, raccomandazione, commento	20
Quesito 7: premesse, sintesi delle evidenze, raccomandazione, commento	23
Quesito 8: premesse, sintesi delle evidenze, raccomandazione, commento	25
Quesito 9: premesse, sintesi delle evidenze, raccomandazione, commento	28
Quesito 10: premesse, sintesi delle evidenze, raccomandazione, commento	31
Quesito 11: premesse, sintesi delle evidenze, raccomandazione, commento	34
Quesito 12: premesse, sintesi delle evidenze, raccomandazione, commento	37
Discussione	40
Conclusioni	41

Non-commercial use only

ACRONIMI

- CNEC:** Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure.
GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.*
ISS: Istituto Superiore di Sanità.
LG: Linea Guida.
LG SNLG: Linea Guida dell'ISS pubblicata sul Sito Nazionale Linee Guida.
PICOS: P: problema/paziente/popolazione; I: intervento; C: confronto/controllo; O: *outcome*; S: *study type*.
Q: quesito PICOS.
SNLG: Sistema Nazionale Linee Guida.
SSN: Servizio Sanitario Nazionale.

Linea Guida Multisocietaria per il paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico

Sistema Nazionale Linee Guida, 20 febbraio 2023

Sintesi e commenti

Ruggero Pastorelli¹, Ada Maffettone², Maurizio Nizzoli³, Gabriella Bordin⁴,

Simona Battaglia⁵, Marco Cardinali⁶, Sara Colantuoni⁷, Gianluca Fontana⁸

¹già UOC Medicina Interna, Colleferro (RM); ²UOC di Medicina Interna ad Indirizzo Cardiovascolare e Dismetabolico AO Ospedale dei Colli, Napoli; ³UOC Endocrinologia e M. Metaboliche Ospedale Morgagni – Pierantoni, Forlì;

⁴già Coordinatrice Infermieristica UOC Medicina Interna, Castelfranco Veneto, Treviso; ⁵UOC Medicina Interna, Ospedale S. Pertini, Roma; ⁶UOC Medicina Interna, Ospedale Infermi, Rimini, AUSL Romagna; ⁷UOC Medicina e Chirurgia di Accettazione e di Urgenza, Ospedale CTO, Azienda Ospedaliera Specialistica dei Colli, Napoli;

⁸UOC Medicina Interna, Ospedale S. Pertini, Roma, Italia

Introduzione

Nel febbraio 2023 sul Sito Nazionale delle Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è stata pubblicata la Linea Guida (LG) multisocietaria¹ per il paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in *setting* clinico non critico.

Questa LG potrebbe essere considerata di significato particolare per alcuni motivi:

- è ispirata da una strategia e da principi per alcuni versi innovativi,

Corrispondente: Ruggero Pastorelli, già UOC Medicina Interna, Ospedale L.P. Delfino, Colleferro (RM), Italia.
Tel.: +39.360250628.
E-mail: rugpas@inwind.it

Parole chiave: diabete, iperglicemia, setting non critico, linea guida, Istituto Superiore di Sanità, Sistema Nazionale Linee Guida.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano che non vi sono potenziali conflitti di interessi.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(4)

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

- riguarda una patologia, il diabete, presente nel 20-25% dei ricoverati in ospedale per qualunque causa e che ha un notevole impatto su complicanze, mortalità, gestione, durata del ricovero e costi,
- è un esempio di proficua collaborazione fra Società Scientifiche.

La LG, al pari di tutte le altre pubblicate sul SNLG, è la conseguenza naturale della cosiddetta Legge Gelli-Bianco sulla responsabilità professionale in ambito sanitario (Legge n. 24/2017) e del Decreto Ministeriale 2 agosto 2017 (elenco Società Scientifiche, Associazioni tecnico-scientifiche e altri soggetti che possono proporre LG per la pubblicazione sul SNLG).

La legge Gelli-Bianco ha obiettivi clinico-assistenziali, poiché punta alla maggiore sicurezza dei pazienti, ma ha anche importanti risvolti medico-legali poiché ridisegna i confini della colpa medica, con ricadute su responsabilità penale e civile e introduce una causa di non punibilità per il medico la cui condotta "imperita" abbia causato morte/lesioni, purché siano state rispettate le LG.

Pertanto, gli esercenti le professioni sanitarie devono attenersi alle raccomandazioni delle LG del SNLG (LG SNLG). Solo in assenza di queste devono attenersi alle "buone pratiche clinico-assistenziali".

¹ La gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in *setting* clinico non critico.

Linea Guida della Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), della Associazione Medici Diabetologi (AMD), della Società Italiana di Diabetologia (SID), della Federazione Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG) e dell'Associazione Nazionale Infermieri di Medicina (ANIMO). <https://snlg.iss.it>

Nei fatti le LG SNLG introducono una novità sostanziale poiché con esse viene concretizzata la necessità di preparare LG italiane, scritte in italiano, solo da istituzioni comprese nell'elenco DM 2 agosto 2017.

Esse vengono sviluppate non da una singola Società Scientifica, ma da un *Panel* di Esperti che comprende tutte le professioni, le specialità, le organizzazioni dei pazienti coinvolte nella problematica di salute in oggetto.

Le raccomandazioni derivano da una raccolta sistematica degli studi clinici con il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) su ciascuno dei quesiti clinici definiti dal *Panel* di Esperti.

La qualità metodologica viene valutata da ISS prima della pubblicazione (strumento AGREE II).

Il risultato è un documento fondato su criteri chiari ed espliciti, sul rigore del metodo e non sulla «autorevolezza» di alcuni, con le loro inclinazioni, opinioni, abitudini e la possibile esclusione involontaria di alcune evidenze.

Questa LG è stata sviluppata secondo uno schema di risposte ad una serie di quesiti clinici individuati dal *Panel*. Non fornisce istruzioni operative, ma quesiti e risposte della letteratura su argomenti generali di possibile impatto sugli *outcome* clinici.

Questa sintesi del testo della LG e i relativi commenti sono stati elaborati dai Componenti FADOI e ANIMO del *Panel* e da giovani Internisti FADOI già esperti nelle problematiche delle patologie metaboliche.

Gruppo di sviluppo della Linea Guida

Membri del *Panel*

Il *Panel* di Esperti comprende tutte le professioni, le specialità, le organizzazioni di pazienti coinvolte nella problematica di salute oggetto della LG.

Gli Esperti del *Panel* sono stati selezionati in base alla loro competenza professionale nel settore oggetto della LG e hanno partecipato come singoli professionisti e non come rappresentanti di società scientifiche o associazione di pazienti.

Domenico Cucinotta, Medico, Internista, Coordinatore, già Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Messina;

Alberto Agliarolo, Medico, Diabetologo, Servizio di Diabetologia PO Villa Scassi, ASL 3 Genovese;

Gabriella Bordin, Infermiere coordinatore, già UOC Medicina Interna PO Castelfranco Veneto;

Salvatore Corrao, Medico, Internista, Cochair metodologico, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università Palermo;

Elisa Forte, Medico, Diabetologo, già SC Diabetologia 2, ASL Latina;

Andrea Giaccari, Medico, Endocrinologo, Centro Malattie Endocrine e Metaboliche, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma;

Ada Maffettone, Medico, Internista, UOC di Medicina Interna ad Indirizzo Cardiovascolare e Dismetabolico, AO Ospedale dei Colli, Napoli;

Fabio Monzani, Medico, Geriatra, UOC Geriatria Universitaria, AO Universitaria Pisa;

Raffaele Napoli, Medico, Internista, Dipartimento SC Mediche Traslazionali Università Federico II e Istituto di Oncologia e Endocr Sperimentale CNR, Napoli;

Maurizio Nizzoli, Medico, Endocrinologo, UOC Endocrinologia e M. Metaboliche Ospedale Morgagni – Pierantoni, Forlì;

Ruggero Pastorelli, Medico, Internista, già UOC Medicina Interna Ospedale L. Parodi Delfino, Colferro (RM);

Basilio Pintaudi, Medico, Diabetologo, Developer, SC Diabetologia, Ospedale Niguarda, Milano;

Massimo Porta, Medico, Internista, Dipartimento Scienze Mediche, Università di Torino;

Francesco Purrello, Medico, Internista, Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania;

Maria Rosaria Rizzo, Medico, Geriatra, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Università L. Vanvitelli, Napoli;

Umberto Restelli, collab. **Sofia Silvola**, Farmaco-economisti, LIUC Università Cattaneo, Castellanza (VR);

Angelo Scuteri, Medico, Geriatra, Dipartimento Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari;

Rita Stara, Rappresentante dei pazienti, Fe.D.E.R. – Federazione Diabete Emilia Romagna;

Elena Succurro, Medico, Internista, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università M.G. di Catanzaro.

Evidence review team

Federica Agugliaro, **Fabio Falcone**, **Marika Lo Monaco**, **Francesco Manno**, **Giuseppe Natoli**, **Laura Priola**, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo.

Revisori esterni

Carlo Bruno Giorda, Medico, Diabetologo, SC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5;

Giuseppe Paolisso, Medico, Internista, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli;

Roberto Pontremoli, Medico, Internista, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Genova.

Caratteristiche di una LG SNLG

Una LG pubblicata sul SNLG dell'ISS (LG SNLG) è un documento contenente raccomandazioni di contenuto clinico o clinico-organizzativo sviluppato attraverso un processo sistematico trasparente di revisione critica delle evidenze disponibili, proposto da istituzioni di cui all'elenco DM 2 agosto 2017, in linea con legge n. 24/2017 (Legge Gelli-Bianco).

La LG viene sviluppata secondo criteri rigorosi, espliciti e definiti in un percorso strutturato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure) dell'ISS (Istituto Superiore di Sanità).

Il metodo impiegato per la revisione sistematica delle evidenze riportate in letteratura, della loro qualità e per la formulazione delle raccomandazioni è il GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Nella Figura 1 sono riassunti i principali requisiti generali e i principali criteri di esclusione.

Metodologia di sviluppo della Linea Guida

Il processo di sviluppo e di elaborazione della LG è definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>).

Esso impiega il metodo GRADE, lo standard metodologico di riferimento più utilizzato a livello internazionale per la produzione di LG.

Il metodo GRADE si basa su criteri prestabiliti e dichiarati di valutazione delle evidenze e su una valuta-

zione della qualità delle prove "outcome specifica" piuttosto che "studio specifica". La forza delle raccomandazioni è tenuta distinta dalla qualità delle prove poiché tiene conto anche del bilancio complessivo benefici/effetti indesiderati, preferenze dei pazienti, risorse necessarie all'implementazione.

Le diverse fasi di sviluppo sono di seguito riassunte.

Sviluppo dei quesiti clinici

I quesiti clinici sui quali si intende sviluppare la raccomandazione sono individuati dal *Panel* multidisciplinare utilizzando l'impostazione PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study type*) e secondo criteri di criticità.

Ricerca della letteratura e valutazione della qualità delle prove

Ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati bibliografiche e siti internet, selezione dei record a partire da titolo e abstract, *full text* dei lavori potenzialmente eleggibili, ulteriore eventuale selezione con strumenti validati predefiniti di definizione della qualità e del rischio di *bias*.

Sintesi dei risultati

Sintesi dei risultati nei *framework Evidence to Decision* (EtD) per ogni quesito clinico utilizzando lo strumento GRADEPro *Guideline Development tool* (<https://gradepro.org>).

Valutazione della qualità delle prove

La qualità delle prove viene definita non solo sulla base del disegno dei singoli studi disponibili

Principali requisiti generali	Principali criteri di esclusione
Elaborazione di gruppi multidisciplinari e multiprofessionali di esperti	<i>Position Statement, Consensus statements, Consensus papers</i>
Processo esplicito e sistematico di ricerca della letteratura biomedica	PDTA (Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali)
Criteri espliciti di valutazione qualità prove	Protocolli tecnico-operativi
Sistematicità e trasparenza della ricerca	Documenti di <i>health technology assessment</i>

Figura 1. Principali criteri generali e di esclusione di una Linea Guida dell'Istituto Superiore di Sanità.

(Figura 2), ma anche su una serie di criteri generali (applicabilità, coerenza con altri studi, ...) in parte studio-specifici. Una volta valutata la qualità delle prove per ogni esito selezionato, viene dato un giudizio sulla qualità/affidabilità delle prove complessive per PICOS di riferimento (Figura 3).

Dalle evidenze alle raccomandazioni

Il *Panel*, dopo discussione dei risultati, sviluppa le raccomandazioni sulla base della qualità delle prove e della sintesi della letteratura nelle dimensioni considerate negli EtD.

Il metodo GRADE prevede la possibilità di esprimere la forza delle raccomandazioni secondo quanto riportato nella Figura 4.

Revisione esterna delle Linea Guida

Eseguita da tre Revisori Esterni di documentata esperienza di ricerca clinica in Diabetologia.

Invio del testo al CNEC per il processo di valutazione

La valutazione viene svolta secondo lo strumento AGREE 2 (eleggibilità, qualità del reporting e metodologica, aderenza alla policy del CNEC, ...).

Eventuale approvazione e pubblicazione della LG su SNLG di ISS

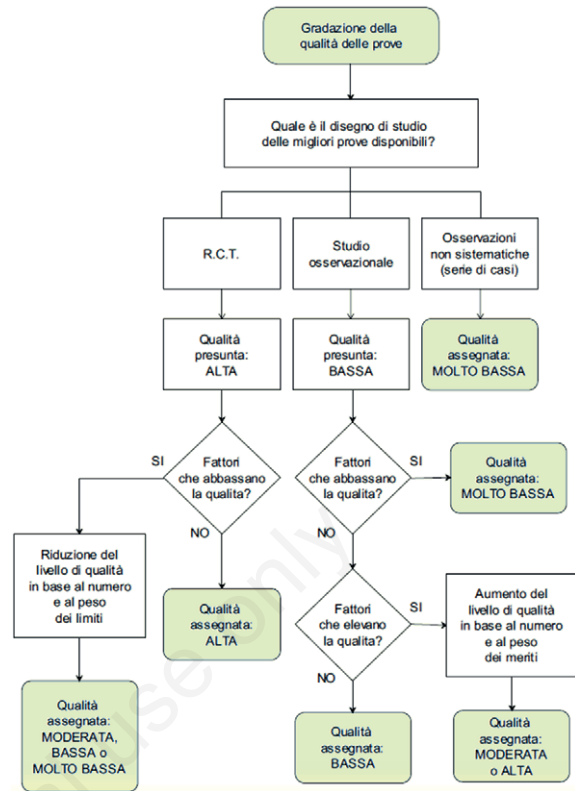


Figura 2. Processo per l’attribuzione del livello di qualità delle prove. Fonte: Manuale software GRADEpro, adattato.

Livello di qualità	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza dei dati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nelle stime dell’effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell’intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

Figura 3. Graduale della qualità delle prove.

Tipo di raccomandazione	Suggerimenti per il clinico
Forte	La maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato
Debole	Considerare in modo completo e attento i valori e le preferenze del paziente che possono influenzano la scelta
Condizionata	Gli effetti favorevoli prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa), ma c'è ancora rilevante incertezza. Si suggerisce di valutare attentamente in quali condizioni proporre l'intervento

Figura 4. Interpretazione delle raccomandazioni.

Elenco quesiti

I quesiti clinici sui quali si intendeva sviluppare una raccomandazione sono stati individuati dal *Panel* multidisciplinare utilizzando l'impostazione PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study type*) e secondo criteri di criticità.

- In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in un *setting* non critico è preferibile il controllo intensivo o il controllo standard non intensivo della glicemia?
- In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico è preferibile il monitoraggio in continuo/intermittente del glucosio sottocute o il monitoraggio tradizionale della glicemia capillare?
- In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico e precedentemente non trattati con insulina è opportuno iniziare il trattamento con insulina?
- In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico che richiedono un trattamento insulinico è preferibile avviare una terapia insulinica basale o una terapia insulinica multiniettiva?
- In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico con necessità di terapia insulinica è preferibile il trattamento insulinico strutturato oppure il trattamento "sliding scale"?
- In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico è preferibile come insulina prandiale l'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina o di insulina regolare?
- In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico è preferibile come insulina basale l'utilizzo di insulina intermedia o di analoghi lenti dell'insulina?
- In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico in terapia insulinica è preferibile l'utilizzo di penne o di siringhe per insulina?
- In soggetti con diabete ospedalizzati in *setting* non critico un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica è più efficace e costo-efficace rispetto ad uno che non lo include?
- In soggetti con diabete ospedalizzati in *setting* non critico un piano strutturato di dimissione è più efficace e costo-efficace rispetto a una modalità di dimissione che non preveda un piano strutturato?
- In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico, qual è il significato prognostico dell'iperglicemia all'ammissione?
- In soggetti con diabete ospedalizzati in *setting* non critico, quali sono gli esiti dell'ipoglicemia?

QUESITO 1

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in un *setting* non critico è preferibile il controllo intensivo o il controllo *standard* non intensivo della glicemia?

Premessa

I pazienti adulti con diabete rappresentano circa il 25% dei pazienti ospedalizzati non critici. Un altro 12-25% dei pazienti ospedalizzati non noti come affetti da diabete presenta iperglicemia, definita come glicemia >140 mg/dL. Sia il diabete che l'iperglicemia neodiagnosticata sono associati ad aumento della mortalità, degenza ospedaliera prolungata, maggiore incidenza di complicanze e disabilità dopo la dimissione dall'ospedale (PMID: 26180108). Esistono diversi protocolli proposti per la gestione della glicemia durante l'ospedalizzazione. Tali protocolli sono rivolti sia alla semplice riduzione di episodi di iperglicemia grave che al raggiungimento di target più stringenti (con aumentato rischio di ipoglicemia). Non è tuttavia chiaro se il raggiungimento del target o il solo perseguimento in diversi protocolli terapeutici abbia effetto sui principali endpoint clinici connessi alla degenza.

Ambito della ricerca

Popolazione: persone con diabete/iperglicemia;
Intervento: controllo intensivo della glicemia;
Confronto: controllo standard della glicemia;
Outcome critici: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia;
Setting: ospedale, area non critica.

Sintesi delle evidenze e giustificazione della raccomandazione

La ricerca sistematica con metodo GRADE ha permesso di rilevare n. 494 articoli scientifici sull'argomento. Di questi n. 2 sono stati valutati in *full test* per eventuale eleggibilità, ma n. 0 sono stati considerati idonei per la valutazione e la conseguente raccomandazione (Figure 5 e 6).

L'analisi del confronto tra un approccio terapeutico supportato da un controllo intensivo della glicemia rispetto ad un controllo non intensivo mostra risultati neutri sulla mortalità nel breve periodo.

Si registra una sostanziale assenza di informazioni su altri *outcome* critici rilevati in *setting* di cura non intensivo.

L'ampia eterogeneità degli studi disponibili in letteratura non consente di potere definire un range glicemico ottimale in quanto gli studi consideravano

differenti intervalli glicemici sia per la glicemia a digiuno che per la glicemia post-prandiale.

L'analisi della letteratura economica mostra come interventi volti ad un maggiore controllo della glicemia sarebbero associati ad una minore durata della degenza.

Sono sicuramente necessari studi che esplorino gli effetti di un controllo intensivo della glicemia su *outcome* clinici importanti quali re-ospedalizzazioni, durata della degenza, ipoglicemie severe, iperglicemie.

Elenco completo evidenze a supporto ed *evidence-to-decision frameworks*

Si rimanda alla versione comprensiva di Appendice pubblicata il 20.2.23 sul SNLG (LG SNLG/ISS).

Commento

Secondo il *Panel* il problema del confronto tra controllo intensivo e controllo standard non intensivo della glicemia rappresenta una priorità associata a probabile accettabilità e fattibilità da parte degli *stakeholders*. Tuttavia, attualmente, il bilancio degli effetti non favorisce né l'intervento né il confronto.

Un'attenta e corretta gestione del paziente diabetico/iperglicemico in ospedale è cruciale al fine della riduzione della durata media della degenza e per prevenire la riammissione del paziente in Pronto Soccorso.

Iperglicemia, ipoglicemia e variabilità glucidica rappresentano fattori prognostici negativi in termini di morbilità e mortalità per i pazienti diabetici/iperglicemici ospedalizzati, ma comportano anche un aumento dei costi, anche se le osservazioni derivano da studi condotti generalmente in una popolazione di pazienti con patologie acute che hanno richiesto il ricovero in aree intensive e semi-intensive. È, pertanto, importante definire la migliore strategia di controllo glicemico anche nel *setting* in esame.

Esistono diversi protocolli proposti per la gestione della glicemia durante l'ospedalizzazione, molti dei quali determinano adeguamenti estemporanei della posologia insulinica in base al controllo glucometrico istantaneo senza considerare altre variabili, come le terapie concomitanti e le comorbilità del paziente. Tali protocolli sono rivolti prevalentemente alla riduzione

di episodi di iperglicemia grave più che al raggiungimento di target più stringenti (con aumentato rischio di ipoglicemia in particolare nei pazienti più fragili).

L'implementazione di un controllo glicemico intensivo in un *setting* ospedaliero non critico è un obiettivo perseguito in alcuni reparti ospedalieri, in particolare negli ambienti internistici e nei reparti in cui è disponibile la figura di un medico esperto nella gestione della terapia diabetologica. Attualmente il controllo glicemico intensivo può essere raggiunto tramite implemen-

tazione di algoritmi a prescrizione medica, ma che possono essere facilmente utilizzati anche in autonomia dal personale infermieristico.

In conclusione, l'impiego di un controllo glicemico intensivo, potrebbe essere più utile nei pazienti fragili, potrebbe non gravare particolarmente sull'impatto organizzativo e sui costi dei reparti di degenza, ma attualmente non sono disponibili dati sulla sua superiorità rispetto al controllo standard per quanto riguarda gli *outcome* critici considerati.

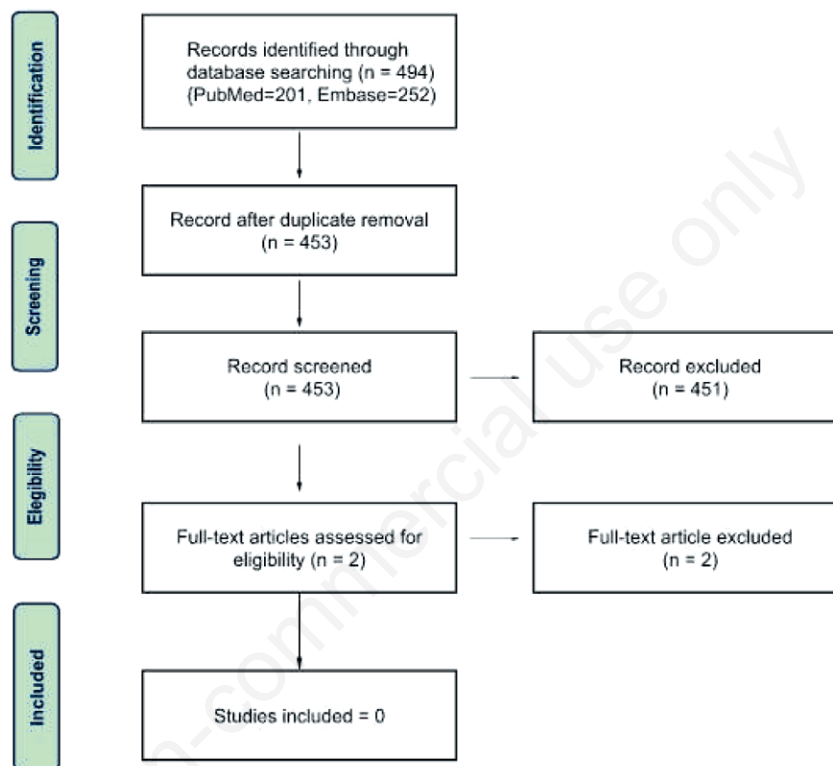


Figura 5. Diagramma del processo di selezione degli studi.

RACCOMANDAZIONE

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico si suggerisce di utilizzare il controllo intensivo o il controllo *standard* della glicemia, sulla base della valutazione dei livelli glicemici e del quadro clinico complessivo, dell'accettabilità e della fattibilità in termini di risorse.

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione **condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto.**

QUALITÀ DELLE PROVE

Molto bassa per gli *outcome* critici considerati.

Figura 6. Raccomandazione Quesito 1.

Bibliografia

- Kangsagara D, Fu R, Freeman M, et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011.
- De Azevedo JRA, Lima ERM, Cossetti RJD, de Azevedo RP. Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: a prospective controlled trial. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria* 2007.
- Oksanen T, Skrifvars MB., Varpula T, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 2007.
- Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 2006.
- Van der Horst ICC, Zijlstra Fe, van 't Hof AWJ., et al. Glucose-insulin-potassium infusion inpatients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2003.
- Butterworth J, Wagenknecht LE, Legault C, et al. Attempted control of hyperglycemia during cardiopulmonary bypass fails to improve neurologic or neurobehavioral outcomes in patients without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 2005.
- Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006.
- Yang M, Guo Q, Zhang X, et al. Intensive insulin therapy on infection rate, days in NICU, in-hospital mortality and neurological outcome in severe traumatic brain injury patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2009.
- Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. 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.
- Li JY, Sun S, Wu SJ. Continuous insulin infusion improves postoperative glucose control in patients with diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass surgery. *Tex Heart Inst J* 2006.
- Cardona S, Pasquel FJ, Fayman M, et al. Hospitalization costs and clinical outcomes in CABG patients treated with intensive insulin therapy. *J Diabetes Complications* 2017;31:742-7.
- Krinsley JS, Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest* 2006;129: 644-50.
- Newton CA, Young S. Financial implications of glycemic control: results of an inpatient diabetes management program. *EndocrPract* 2006;12:43-8.
- Sadhu AR, Ang AC, Ingram-Drake LA, et al. Economic benefits of intensive insulin therapy in critically ill patients: the targeted insulin therapy to improve hospital outcomes (TRIUMPH) project. *Diabetes Care* 2008;31: 1556-61.
- Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M, et al. Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA1c-Screening. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018;126:123-9.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16-38.

QUESITO 2

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico è preferibile il monitoraggio in continuo/intermittente del glucosio sottocute o il monitoraggio tradizionale della glicemia capillare?

Premessa

Nei pazienti con diabete o iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico dovrebbe essere effettuato il monitoraggio della glicemia capillare “*point of care*” ogni 4-6 ore per i pazienti che non si alimentano per os e prima dei pasti e al momento di coricarsi, con eventuali controlli postprandiali per coloro i quali assumono regolarmente i pasti al fine di consentire in tempi molto rapidi le modifiche nella terapia antidiabetica volte a migliorare i valori glicemici.

Il monitoraggio della glicemia può essere effettuato ad opera del personale sanitario attraverso i glucometri utilizzati in *setting* ambulatoriale per l’autocontrollo glicemico (SMBG, *Self Monitoring Blood Glucose*). È, tuttavia, di fondamentale importanza che i dispositivi utilizzati abbiano una accurata performance e siano sottoposti a continue valutazioni di affidabilità e qualità. Inoltre, è obbligatorio garantire gli standard di sicurezza per il monitoraggio della glicemia che vieta la condivisione di lancette e aghi.

Il monitoraggio continuo della glicemia (CGM, *Continuous Glucose Monitoring*) consente di misurare continuamente la concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale inviando i valori registrati a un monitor esterno e rendendoli quindi visibili in tempo reale. I real-time CGM forniscono una grande quantità di dati relativi alla concentrazione della glicemia ed alle sue variazioni nell’arco delle 24 ore consentendo una gestione più efficace della terapia. Inoltre, rispetto alla misurazione “*point of care*”, grazie alla possibilità di impostare gli allarmi per valori di glucosio bassi, presentano un vantaggio superiore nella identificazione e nella segnalazione di valori anomali. Il *Flash Glucose Monitoring* (FGM) consente di rilevare il glucosio interstiziale in maniera intermittente, “*on demand*”, cioè a richiesta del paziente o del personale sanitario. Il sensore misura in continuo il glucosio interstiziale, ma il dato viene visualizzato solo quando il sensore viene scansionato con un apposito lettore o con il cellulare.

È importante verificare se, in un contesto di degenza ospedaliera non intensiva, il monitoraggio continuo o flash della glicemia abbia vantaggi rispetto al monitoraggio tradizionale.

Ambito della ricerca

Popolazione: persone con diabete/iperglicemia;

Intervento: monitoraggio in continuo/intermittente del glucosio;

Confronto: monitoraggio tradizionale della glicemia capillare;

Outcome critici: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia;

Setting: ospedale, area non critica.

Sintesi delle evidenze e giustificazione della raccomandazione

La ricerca sistematica con metodo GRADE ha permesso di rilevare n. 262 articoli scientifici sull’argomento. Di questi n. 6 sono stati valutati in *full test* per eventuale eleggibilità e n. 3 sono stati considerati per la valutazione e la conseguente raccomandazione (Figure 7 e 8).

Non è stata rilevata alcuna differenza nel numero complessivo di eventi ipoglicemici, nel numero di episodi di ipoglicemia severa e nei livelli glicemici medi con l’uso di sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio rispetto al monitoraggio glicemico capillare. I dati di letteratura economica non riportano studi specificamente disegnati in *setting* non critico. In un contesto di *setting* assistenziale critico il monitoraggio in continuo della glicemia ha ridotto significativamente il tempo infermieristico, il numero di determinazioni glicemiche necessarie e il costo giornaliero per il controllo del glucosio. Va peraltro segnalato che i sistemi di monitoraggio in continuo sono più costosi di quelli tradizionali.

Benché non siano stati formalmente esplorati sottogruppi, in considerazione dei limiti di imprecisione delle stime derivanti dalla bassa numerosità di eventi ipoglicemici, il *Panel* suggerisce di valutare l’opzione di utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia rispetto al classico monitoraggio glicemico capillare soprattutto nei soggetti che presentino un’elevata labilità glicemica o condizioni fortemente predisponenti all’insorgenza di episodi di ipoglicemia severa.

Sono sicuramente necessari studi che esplorino gli effetti dell’uso di sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia su *outcome* clinici critici quali

re-ospedalizzazioni, durata della degenza, iperglicemie, mortalità.

Elenco completo delle evidenze a supporto ed *evidence-to-decision frameworks*

Si rimanda alla versione comprensiva di Appendice pubblicata il 20.2.23 sul SNLG (LG SNLG/ISS).

Commento

Secondo il *Panel* la questione rappresenta una priorità con accettabilità e fattività variabili. Tuttavia, il bilancio degli effetti non favorisce né l'intervento né il controllo.

Definire la migliore strategia di controllo glicemico

rappresenta un'importante sfida per il futuro in relazione alle opportunità che i progressi tecnologici possono offrire. I dispositivi di monitoraggio continuo, già ampiamente utilizzati nel *setting* ambulatoriale, sono stati proposti come alternativa al controllo capillare per il paziente ospedalizzato in virtù della loro potenzialità di intercettare gli episodi di ipo- ed iperglicemia. Infatti, attraverso sensori monouso o impiantabili, registrando la glicemia nel fluido interstiziale in tempo reale in maniera continua o intermittente (dato acquisito e trasmesso su richiesta del paziente/caregiver), forniscono maggiori informazioni sull'andamento della glicemia rispetto alle rilevazioni spot. Inoltre, per il paziente insulino-trattato, che deve spesso essere sottoposto a ripetute misurazioni nell'arco della giornata, l'uso dei

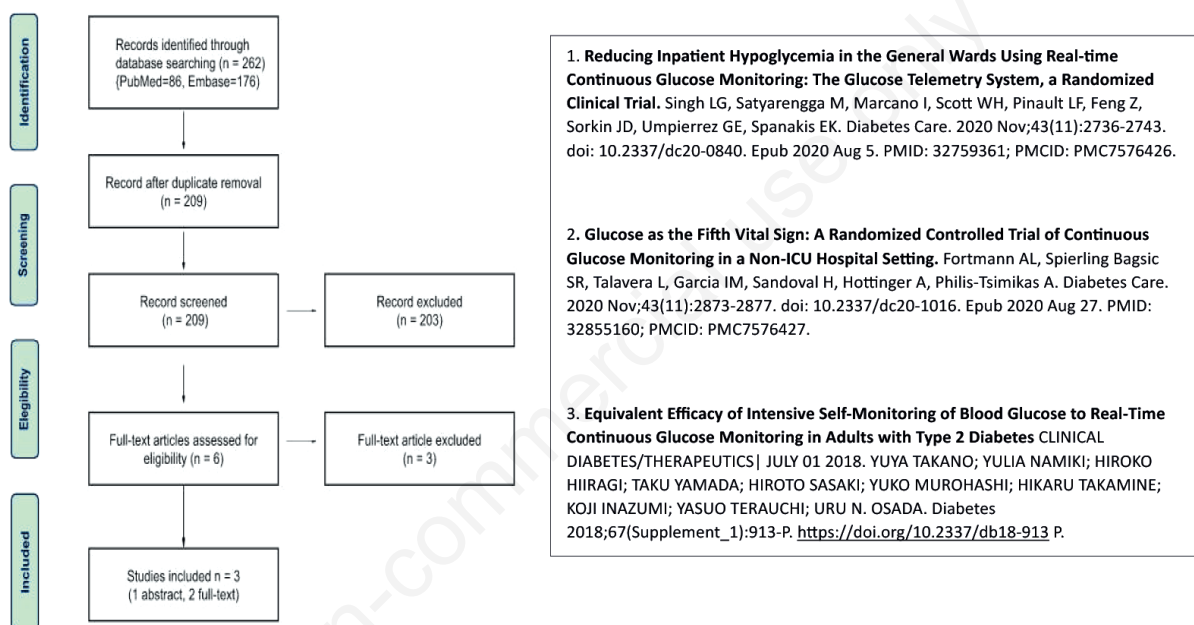


Figura 7. Diagramma del processo di selezione degli studi.

RACCOMANDAZIONE

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico si suggerisce di utilizzare sia il classico monitoraggio glicemico capillare che, ove possibile, sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia.

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione **condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto.**

QUALITÀ DELLE PROVE

Complessivamente **bassa** per gli *outcomes* critici considerati.

Figura 8. Raccomandazione Quesito 2.

suddetti dispositivi si traduce in un miglioramento in termini di qualità della vita e compliance. Essi offrono anche il vantaggio di segnalare, mediante sistemi di allarme, eventuali ipo-iper-glicemie con possibilità di pronto intervento.

In alcuni trial clinici condotti con i dispositivi di monitoraggio continuo/intermittente su diabetici di tipo 1 e 2 ospedalizzati in *setting* non critico, è stato osservato un miglioramento in termini di tempo di glicemia a target, rischio di ipoglicemia e grado di soddisfazione dei pazienti sul trattamento. Tali vantaggi sono stati percepiti anche da una parte della comunità scientifica quando ha acquisito una maggiore esperienza di tali dispositivi, soprattutto nel periodo della pandemia da COVID. Tuttavia, i trials descritti sono di numero esiguo, taluni non randomizzati o inficiati da altri bias e, peraltro, gravati da scarsa numerosità campionaria.

Di contro vi sono altrettanti trials clinici che non hanno mostrato vantaggi a favore di uno dei due sistemi sui parametri esplorati dai predetti studi. Inoltre, le evidenze ad oggi disponibili non mostrano differenze significative tra i due sistemi su morbilità e mortalità.

È importante ricordare che i dispositivi di rilevazione continua presentano una minore precisione in alcune situazioni cliniche (es. ipovolemia, ipoperfusione) e durante l'assunzione di alcuni farmaci (es. vasopressori, idrossiurea, paracetamolo >4 gr/die, acido salicilico, mannitolo, tetracicline). Altri rischi sono la dermatite da contatto e l'iper-correzione di eventi ipoed iperglicemici.

La scelta della migliore strategia di controllo glicemico deve, inoltre, tenere conto anche dei costi. L'adozione dei dispositivi per monitoraggio continuo comporta, infatti, costi derivanti da acquisto degli apparecchi, istruzione del personale all'utilizzo, manutenzione o riposizionamento per i pazienti sottoposti a RMN o altre procedure radiologiche; d'altro canto potrebbe comportare una riduzione del tempo di impiego del personale infermieristico, del numero di determinazioni glicemiche necessarie e del costo giornaliero per il controllo del glucosio.

In conclusione, nel paziente diabetico/iperglicemico

ospedalizzato in *setting* non critico il confronto fra monitoraggio standard e monitoraggio continuo/intermittente della glicemia, non dimostra differenze significative sui principali *outcome* clinici. Il monitoraggio continuo potrebbe essere considerato se disponibile personale formato per la relativa gestione, nei pazienti che già utilizzano tale sistema a domicilio e in quelli che presentano un'elevata labilità glicemica o condizioni fortemente predisponenti all'insorgenza di episodi di ipoglicemia severa.

Bibliografia

- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45:S244-S253.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31.
- Cobaugh DJ, Maynard G, Cooper L, et al. Enhancing insulin-use safety in hospitals: practical recommendations from an ASHP Foundation expert consensus panel. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:1404-13.
- Singh Lakshmi G, Satyarengga M, Marcano I, et al. Reducing Inpatient Hypoglycemia in the General Wards Using Real-time Continuous Glucose Monitoring: The Glucose Telemetry System, a Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2020.
- Fortmann AL, Spierling Bagsic SR, Talavera L, et al. Glucose as the Fifth Vital Sign: A Randomized Controlled Trial of Continuous Glucose Monitoring in a Non-ICU Hospital Setting. *Diabetes Care* 2020.
- Takano Y, Namiki Y, Hiiragi H, et al. Equivalent Efficacy of Intensive Self-Monitoring of Blood Glucose to Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2018.
- Boom DT, Sechterberger MK, Rijkenberg S, et al. Insulin treatment guided by subcutaneous continuous glucose monitoring compared to frequent point-of-care measurement in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2014;18:453.

QUESITO 3

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico e precedentemente non trattati con insulina è opportuno iniziare il trattamento con insulina?

Premessa

Secondo quanto riferito dallo studio ARNO Diabete 2019 le persone con diabete sono ricoverate molto più spesso di quelle senza diabete (92% in più). Esaminando le diagnosi principali associate ai ricoveri ordinari emerge che, fra le prime venti, 8 sono rappresentate da malattie cardiovascolari (l'edema polmonare acuto è accomunato all'insufficienza respiratoria) e, fra queste 8, al primo posto c'è lo scompenso cardiaco (circa il 6% delle diagnosi principali). Nel complesso le malattie cardiovascolari rappresentano circa il 20% delle cause di ricovero. Ma anche per altre patologie i tassi di ricovero sono 2-3 volte più alti nei soggetti con diabete che nei soggetti non affetti da diabete.

Poiché invece lo scompenso metabolico rappresenta solo lo 0,9% dei DRG, risulta evidente che i pazienti con diabete vengono ricoverati per cause diverse dal diabete, che, però, ne complica il decorso. Inoltre, i pazienti con diabete che giungono nei reparti di degenza sono spesso anziani o molto anziani, affetti da plurime patologie e assumono numerosi altri farmaci oltre a quelli per il trattamento del loro diabete.

In tale contesto si pone il problema di decidere se mantenere qualsivoglia terapia anti-iperglicemizzante già in corso oppure passare di *default* all'insulina, almeno per il periodo del ricovero. In mancanza di linee-guida precise, la decisione potrebbe essere basata sulle condizioni cliniche del singolo paziente e sulle indicazioni/controindicazioni dei farmaci in corso, con la considerazione che la terapia insulinica, al netto del rischio di ipoglicemia, non presenta sostanziali controindicazioni per alcuna patologia diversa dal diabete né interazioni con altri farmaci.

Ambito della ricerca

Popolazione: persone con diabete/iperglicemia;
Intervento: trattamento con farmaci ipoglicemizzanti non insulinici;
Confronto: trattamento con insulina;
Outcome critici: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia;
Setting: ospedale, area non critica.

Sintesi delle evidenze e giustificazione della raccomandazione

La ricerca sistematica con metodo GRADE ha permesso di rilevare n. 742 articoli scientifici sull'argomento. Di questi n. 11 sono stati valutati in *full test* per eventuale eleggibilità e n. 6 sono stati considerati per la valutazione e conseguente raccomandazione (Figure 9 e 10).

Esaminando gli studi disponibili, eterogenei nell'intervento proposto e nel disegno sperimentale, l'unico *outcome* esaminabile, tra quelli considerati critici, è rappresentato dai livelli glicemici.

I dati di metanalisi e i singoli studi non inclusi nella metanalisi non mostrano un chiaro vantaggio dell'utilizzo di terapia insulinica multiniettiva confrontata con la terapia con DPP4-inibitori o con agonisti recettoriali del GLP-1.

Le analisi per sottogruppi evidenziano come non vi sia un vantaggio significativo degli schemi terapeutici combinati DPP4-inibitori + insulina rispetto a schemi *basal-bolus*.

Viceversa, la combinazione di agonisti recettoriali del GLP-1 e insulina basale sarebbe associata ad una significativa riduzione dei livelli glicemici medi rispetto a schemi *basal-bolus*.

Si segnala l'assenza di analisi farmacoeconomiche condotte in soggetti adulti ricoverati in *setting* non clinico.

Elenco completo delle evidenze a supporto ed *evidence-to-decision frameworks*

Si rimanda alla versione comprensiva di Appendice pubblicata il 20.02.23 sul SNLG (LG SNLG/ISS).

Commento

L'argomento rappresenta una priorità e l'intervento con farmaci non insulinici presenta accettabilità e fattibilità per i principali *stakeholder*, tuttavia, il bilancio degli effetti desiderabili o indesiderati non favorisce né l'intervento né il confronto.

Valutando le diagnosi principali associate ai ricoveri ordinari risulta evidente che i pazienti con diabete vengono ricoverati per lo più per cause diverse dallo scompenso glicemico grave, principalmente a causa

di malattie cardiovascolari che ne complicano il decorso clinico.

Alla luce di questo e da ciò che è emerso nello studio ARNO Diabete 2019, risulta di fondamentale importanza valutare la possibilità di eventuali modifiche

alla terapia in corso dei pazienti ospedalizzati in *setting* non critico. Molto spesso essi assumono farmaci ipoglicemizzanti orali o sottocute diversi dall'insulina, in particolare la metformina, gli agonisti recettoriali del GLP-1, gli inibitori del DPP-4 e le gliflozine.

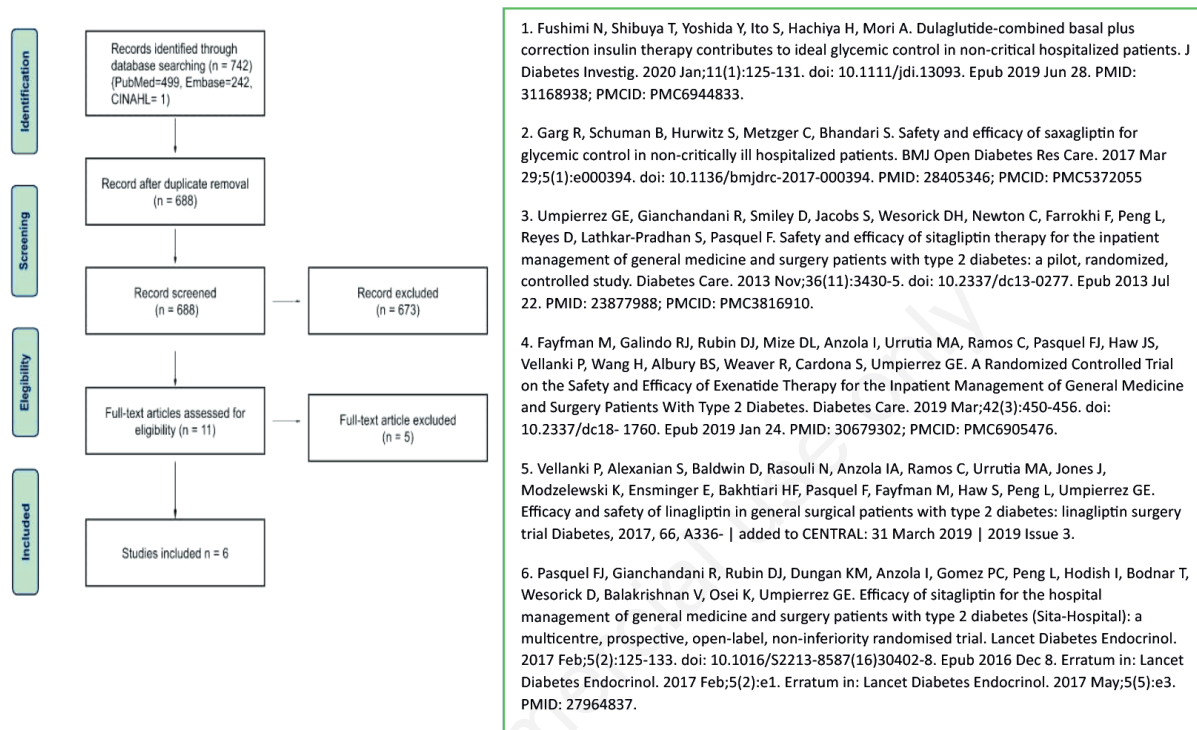


Figura 9. Diagramma del processo di selezione degli studi.

RACCOMANDAZIONE

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico e precedentemente non trattati con insulina si suggerisce di valutare di iniziare un trattamento insulinico, con schema e posologia variabile a seconda del livello di scompensazione glicemica, oppure di avviare/proseguire una terapia ipoglicemizzante diversa dall'insulina.

Sulla base dell'esperienza clinica dei componenti del *Panel* ed in assenza di studi specificatamente disegnati, nei casi di non grave scompensazione glicemica viene suggerito di valutare la possibilità di mantenere la terapia orale o iniettiva non insulinica in corso prima dell'ospedalizzazione, considerando comunque la necessità di eventuali opportuni aggiustamenti in relazione alla situazione clinica condizionante il ricovero ospedaliero.

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione **condizionata di non differenza** fra l'intervento e il confronto.

QUALITÀ DELLE PROVE

Bassa.

Figura 10. Raccomandazione Quesito 3.

All'ingresso in ospedale il Clinico si trova frequentemente davanti al quesito se mantenere tali farmaci in terapia, oppure sospenderli ed impostare "tout court" una terapia insulinica *basal-bolus*. Il comportamento attualmente prevalente, pur con differenze a seconda del reparto coinvolto e dello specialista che ha in carico in paziente, è quella di sospendere la terapia antidiabetica non insulinica prediligendo terapia insulinica sottocute che, come già riportato, può comportare episodi di ipoglicemia, ma non presenta sostanziali controindicazioni per alcuna patologia diversa dal diabete né interazioni con altri farmaci.

I dati della letteratura più recente circa l'impiego dei farmaci ipoglicemizzanti non insulinici in un *setting* ospedaliero non critico, riguardano principalmente gli inibitori del DPP-4 e gli agonisti recettoriali del GLP-1.

Su tali farmaci si è accentrata l'attenzione del *Panel*.

Valutando l'unico *outcome* critico esaminabile, ovvero i livelli glicemici medi, dalle metanalisi eseguite non è emerso un chiaro vantaggio della terapia insulinica multiniettiva tipo *basal-bolus* rispetto alla terapia con farmaci incretinomimetici, specie se associati con insulina basale, anche se l'associazione fra agonisti recettoriali di GLP-1 e insulina basale lascerebbe intravedere una maggiore riduzione della glicemia media.

La continuazione della metformina in un *setting* non critico è ancora fonte di dibattito (*Umpierrez GE. NEJM September 15, 1040-41, 2022, Inzucchi S. NEJM September 15, 1041-42, 2022*), ma vi è un sostanziale accordo nel ritenere che sia consigliabile la sua sospensione in caso di rischio di acidosi lattica, riduzione significativa del volume del filtrato glomerulare (<30 ml/min) o in previsione di un esame diagnostico che prevede l'uso di un mezzo di contrasto iodato.

Per le gliflozine, appare opportuno ricordare che esse non dovrebbero essere somministrate in caso di malattia grave, chetonemia e/o chetonuria, digiuno prolungato e procedure chirurgiche. Attualmente non ne è consigliato l'uso routinario in ospedale e di solito sono utilizzate nello scompenso cardiaco una volta raggiunta la fase di stabilità o direttamente alla dimissione.

Altri farmaci, quali le sulfoniluree e i tiazolidinedioni, si prestano poco all'uso in ospedale.

In conclusione, si può ritenere che il determinante principale della scelta della terapia ipoglicemizzante da intraprendere durante la degenza possa essere il grado di scompenso glicemico. L'insieme degli studi considerati non ha permesso di potere effettuare analisi stratificate per livello di compenso basale.

In assenza di tali dati di letteratura, considerando l'efficacia ed il grado di sicurezza dei trattamenti non insulinici, si può ipotizzare che alcune terapie domiciliari possano essere comunque mantenute durante il ricovero ospedaliero in un *setting* non critico, almeno nei casi di pazienti con stati di iperglicemia modesta o lieve, sempre che non ci siano controindicazioni nell'iter diagnostico terapeutico del paziente.

Bibliografia

- Fayfman M, Galindo RJ, Rubin DJ, et al. A Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2019.
- Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, et al. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2019.
- Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 2013.
- Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017.
- Garg R, Schuman B, Hurwitz S, et al. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017.
- Fushimi N, Shibuya T, Yoshida Y, et al. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in non-critical hospitalized patients. *J Diabetes Investig* 2020.

QUESITO 4

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico che richiedono un trattamento insulinico è preferibile avviare una terapia insulinica basale o una terapia insulinica multiiniettiva?

Premessa

Per i pazienti con diabete/iperglicemia ricoverati in un *setting* non critico il trattamento insulinico per via sottocutanea (sc) rappresenta un approccio terapeutico abbastanza diffuso benché esso necessiti di una attenta gestione. Essendo disponibili più tipi di insulina (a lunga durata d'azione, a durata d'azione intermedia, a breve durata d'azione) gli schemi terapeutici sono molteplici.

La terapia insulinica basale prevede l'utilizzo di insuline a lunga durata d'azione (glargine o degludec o detemir), somministrate una volta al giorno o anche due volte al giorno (detemir) al fine di soddisfare la richiesta basale nell'intero arco della giornata.

La terapia insulinica sc multiiniettiva, invece, prevede di solito la somministrazione di un analogo rapido dell'insulina (lispro, aspart, glulisina) in occasione dei pasti principali (colazione, pranzo, cena). Tale schema può essere integrato dalla somministrazione sc di insulina a lunga durata d'azione (solo 1 volta al giorno, o anche due volte al giorno) secondo schema *basal-bolus*.

Appare opportuno valutare se, nel contesto di un *setting* ospedaliero non critico, la terapia insulinica basale abbia vantaggi/svantaggi rispetto alla terapia multi-iniettiva.

Ambito della ricerca

Popolazione: persone con diabete/iperglicemia;

Intervento: terapia insulinica basale;

Confronto: terapia insulinica multiiniettiva;

Outcome critici: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia;

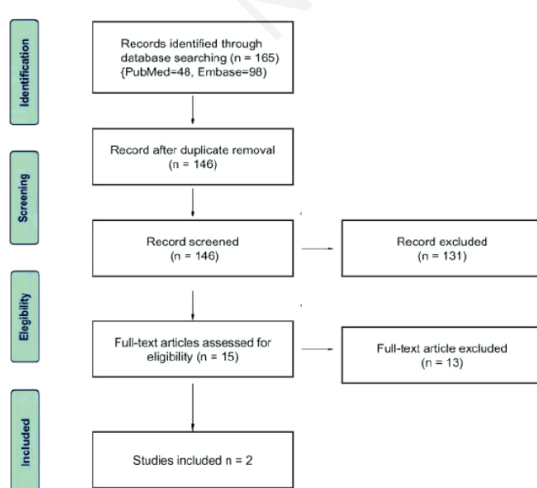
Setting: ospedale, area non critica.

Sintesi delle evidenze e giustificazione della raccomandazione

La ricerca sistematica con metodo GRADE ha permesso di rilevare n. 65 articoli scientifici sull'argomento. Di questi n. 15 sono stati valutati in *full test* per eventuale eleggibilità e n. 2 sono stati considerati per la valutazione e conseguente raccomandazione (Figure 11 e 12).

Un limitato numero di trials clinici randomizzati ha evidenziato vantaggi sui profili glicemici e sul rischio di ipoglicemia quando i soggetti partecipanti utilizzavano schemi insulinici contenenti solo insulina basale rispetto a schemi insulinici di tipo *basal-bolus*.

Il *Panel* è concorde sulla possibilità, in relazione all'entità dell'iperglicemia, di insensibilizzare eventual-



1. Comparison of once-daily glargine insulin with twice-daily NPH/regular insulin for control of hyperglycemia in inpatients after cardiovascular surgery. Renuka R, Yeldandi RR, Lurie A, Baldwin D. *Diabetes Technol Ther.* 2006 Dec;8(6):609-16. doi: 10.1089/dia.2006.8.609. PMID: 17109592.
2. Mitra A, Ray S, Jayan S. Effect of basal insulin therapy with glargine U300 versus basal bolus insulin therapy in hospitalized patients with type 2 diabetes. Real-world study from India. *Clin Diabetol.*2021;10(2):180-187. doi:10.5603/DK.a2021.0011

Figura 11. Diagramma del processo di selezione degli studi.

RACCOMANDAZIONE

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico che richiedono un trattamento insulinico si suggerisce di avviare una terapia insulinica basale rispetto ad una terapia insulinica multiniettiva.

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione **condizionata a favore dell'intervento**.

QUALITÀ DELLE PROVE

Molto bassa.

Figura 12. Raccomandazione Quesito 4.

mente la terapia basale con somministrazione di analoghi rapidi ai pasti, ma anche di ricorrere in prima istanza a terapia insulinica con schemi intensivi.

Non sono disponibili studi specifici di farmaco-economia che documentino la costo-efficacia di somministrazioni insuliniche basali rispetto a schemi insulinici multiniettivi.

Elenco completo delle evidenze a supporto ed *evidence-to-decision frameworks*

Si rimanda alla versione comprensiva di Appendice pubblicata il 20.02.23 sul SNL (LG SNLG/ISS).

Commento

L'argomento rappresenta una priorità e l'intervento con insulina basale rispetto allo schema *basal-bolus* presenta accettabilità e fattibilità per i principali *stakeholder*.

I dati disponibili mostrano un vantaggio, nel *setting* non critico, per l'utilizzo di schemi insulinici contenenti solo insulina basale rispetto a schemi *basal-bolus* in termini di valori glicemici medi, di prevalenza di valori glicemici rientranti in un range glicemico considerato accettabile e di numero di episodi di ipoglicemia. Seppure gli studi presi in considerazione siano pochi e con rischi di bias elevato, appare verosimile che la terapia con sola insulina basale possa dare un vantaggio sia gestionale che in termini di risultati rispetto ad un più complesso schema *basal-bolus* almeno nei casi di scompenso glicemico non grave.

Naturalmente, in caso di mancato raggiungimento di livelli glicemici target, rimane salva la possibilità di intensificare la terapia basale con dosi di insulina prandiale ai pasti (1-3 somministrazioni).

È anche possibile, in caso di scompenso glicemico

grave, ricorrere in prima istanza a terapia insulinica con schemi intensivi.

Il regime *basal-bolus* (0,3-0,5 U/Kg per pazienti naive) prevede la somministrazione di insulina basale (50% della dose totale) e di insulina prandiale (50% della dose diviso nei tre pasti). La dose totale può essere ridotta nei pazienti anziani e fragili per il rischio di ipoglicemia iatrogena. Nel *setting* considerato la strategia *basal-bolus* appare più appropriata in caso di marcata iperglicemia.

Negli studi presi in considerazione non sono state bene delineate tutte le caratteristiche dei pazienti, in particolare sarebbe stato opportuno valutare l'efficacia e sicurezza della terapia basale *vs. basal-bolus* in persone con diverso grado di insulino-resistenza, di scompenso glicemico o in quelle che utilizzano farmaci che possono alterare il controllo glicemico, ad esempio la terapia steroidea o la nutrizione parenterale totale (criterio di esclusione in uno degli studi).

Su questo argomento di grande importanza nella pratica clinica appaiono necessari ulteriori studi clinici di approfondimento.

Bibliografia

- Mitra A, Ray S, Jayan S. Effect of basal insulin therapy with glargine U300 versus basal-bolus insulin therapy in hospitalized patients with type 2 diabetes. Real world study from India. Clin Diabetol 2021.
- Yeldandi RR, Lurie A, Baldwin D. Comparison of Once-Daily Glargine Insulin with Twice-Daily NPH/Regular Insulin for Control of Hyperglycemia in Inpatients After Cardiovascular Surgery. Diabetes Technol Ther 2006.
- Torre E, Bruno GM, Di Matteo S, et al. Cost-minimization analysis of degludec/liraglutide versus glargine/aspart: economic implications of the DUAL VII study outcomes. Clinicoecon Outcomes Res. 2018;10:413-21.

QUESITO 5

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico con necessità di terapia insulinica è preferibile il trattamento insulinico strutturato oppure il trattamento *sliding scale*?

Premessa

L'iperglicemia nei pazienti ricoverati in *setting* non critico si associa ad *outcome* negativi, quali ospedalizzazione prolungata, maggiore morbilità e mortalità. Durante l'ospedalizzazione la terapia con insulina rappresenta l'opzione più utilizzata per il raggiungimento di un buon controllo glicemico. Due sono le strategie di somministrazione dell'insulina comunemente utilizzate in *setting* non critici: *sliding scale* e *basal-bolus*. La strategia *sliding scale* o "correttiva" è definibile come un intervento terapeutico mediante somministrazioni insuliniche che il più delle volte vengono eseguite in relazione ai diversi livelli glicemici riscontrati secondo un algoritmo strutturato. Essa è ancora oggi frequentemente utilizzata, ma la terapia prolungata con tale metodo risulterebbe inefficace nella maggior parte dei pazienti, aumenterebbe il rischio sia di ipo- che di iperglicemia e si associerebbe ad incremento della durata della degenza, più frequente re-ospedalizzazione ed *outcome* avversi.

L'uso della strategia *basal-bolus* si caratterizza per una maggiore flessibilità nel controllo glicemico diurno e notturno, risultando più a lungo efficace nel controllo della glicemia, senza un incremento significativo del rischio di ipoglicemia. Conseguentemente

il regime di trattamento *basal-bolus* dimostra nel lungo termine una maggiore efficacia nella riduzione dei livelli di emoglobina glicata circolante.

Nonostante queste considerazioni, l'evidenza scientifica degli studi attualmente disponibili che hanno confrontato efficacia e sicurezza del regime *sliding scale* rispetto al *basal-bolus* nel *setting* non critico è tuttora insufficiente e rende necessaria l'esecuzione di ulteriori studi randomizzati, controllati su ampie casistiche di pazienti ricoverati in *setting* non critici, condotti da personale sanitario esperto, utilizzando le stesse insuline ad azione rapida in entrambi i bracci di intervento.

Ambito della ricerca

Popolazione: persone con diabete/iperglicemia;

Intervento: trattamento insulinico strutturato;

Confronto: trattamento *sliding scale*;

Outcome critici: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia;

Setting: ospedale, area non critica.

Sintesi delle evidenze e giustificazione della raccomandazione

La ricerca sistematica con metodo GRADE ha permesso di rilevare sull'argomento n. 1333 articoli scientifici. Di questi n. 3 sono stati valutati in *full test* per eventuale eleggibilità e n. 0 è stato considerato per la valutazione e conseguente raccomandazione (Figure 13 e 14).

I dati della letteratura non appaiono conclusivi anche se l'esito di alcuni trials clinici randomizzati ha evidenziato vantaggi sui livelli medi di glicemia e sulla durata della degenza quando venivano utilizzati schemi insulinici strutturati tipo *basal-bolus* rispetto all'utilizzo di *sliding scale*.

Il trattamento di tipo *sliding scale* in alcuni studi risulterebbe associato a un minore rischio di eventi ipoglicemici e, forse, di mortalità.

Non sono stati esplorati sottogruppi pre-specificati. È possibile che la scelta del trattamento insulinico dipenda dalla entità della iperglicemia al ricovero e/o dalla terapia praticata dal paziente prima del ricovero.

L'analisi di uno studio di farmaco-economia, con-

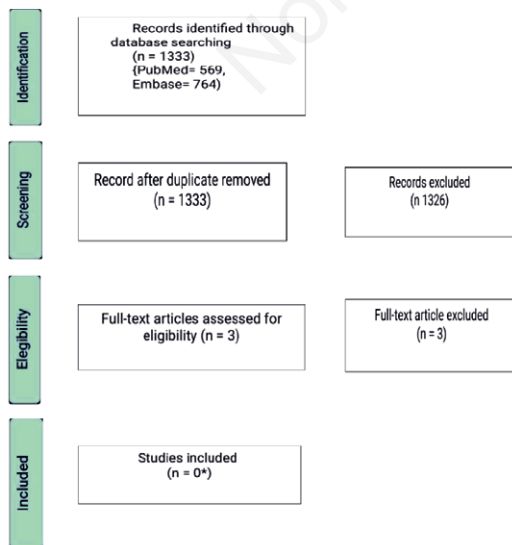


Figura 13. Diagramma del processo di selezione degli studi.

RACCOMANDAZIONE

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico con necessità di terapia insulinica è possibile utilizzare sia un trattamento insulinico strutturato che un trattamento di tipo “*sliding scale*”.

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione **condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto.**

QUALITÀ DELLE PROVE

Complessivamente **bassa** per gli *outcomes* critici considerati.

Figura 14. Raccomandazione Quesito 5.

dotto in un *setting* chirurgico, suggerisce che la terapia insulinica mediante schemi strutturati può ridurre i costi rispetto all'utilizzo di *sliding scale* in quanto riduce i tempi di degenza.

Elenco completo delle evidenze a supporto ed evidence-to-decision frameworks

Si rimanda alla versione comprensiva di Appendice pubblicata il 20.2.23 sul SNLG (LG SNLG/ISS).

Commento

Nel *setting* considerato l'argomento rappresenta una priorità con livelli alti di accettabilità e fattibilità per i principali *stakeholder*, ma il bilancio degli effetti desiderabili e indesiderati non favorisce né l'intervento né il confronto.

Diversi regimi di trattamento con insulina umana o analoghi rapidi per via sottocutanea sono stati testati nei pazienti non critici con diabete mellito di tipo 2.

Il trattamento di tipo “*sliding scale*” (o insulina al bisogno o correttiva) può essere definito come una strategia di controllo glicemico attuata con la somministrazione di sola insulina ad azione rapida a partire da un determinato valore stabilito arbitrariamente dal medico oppure secondo un algoritmo predefinito. Il limite di tale strategia è dato dall'intervallo temporale del controllo glicemico (che dovrebbe essere ogni 6-8 ore in caso di digiuno, oppure ai pasti ed eventualmente prima del riposo notturno (se il paziente si alimenta) e dalla sensibilità insulinica diversa da paziente a paziente.

La “*sliding scale*” se adeguatamente impostata secondo un algoritmo condiviso che tenga in conto, sia il grado di resistenza insulinica, sia un regolare monitoraggio glicemico, potrebbe trovare uno spazio terapeutico transitorio per pazienti ricoverati in ambiente non intensivo per brevi periodi, che erano in trattamento domiciliare non insulinico e che erano in discreto compenso metabolico.

Nel *setting* considerato, questa modalità di trattamento sembrerebbe associata a una minore incidenza di ipoglicemie e forse di mortalità, ma il suo impiego prolungato risulterebbe spesso poco efficace sul controllo della glicemia e sarebbe correlato a più frequenti *outcome* avversi e re-ospedalizzazioni.

Il metodo strutturato tipo *basal-bolus* è più flessibile e risulta associato invece a una migliore controllo della glicemia e a una riduzione della durata della ospedalizzazione.

Potrebbe essere preferito nel paziente acuto, in caso di iperglicemia moderata (201-300 mg/dl) o in caso di riscontro di due o più rilevazioni di glicemia >180 mg/dl, nonostante l'uso della “*sliding scale*”.

Inoltre, nel paziente iperglicemico con diabete trattato prima del ricovero con schema *basal-bolus* (molto spesso impiegato anche nel *setting* domiciliare), potrebbe essere opportuno continuare ad utilizzare lo stesso schema insulinico con le necessarie modifiche dei dosaggi correlate al quadro nutrizionale e di acuzia presente.

In conclusione, il confronto di efficacia e sicurezza del regime terapeutico “*sliding scale*” rispetto al *basal-bolus* nel *setting* non critico non ha evidenziato sostanziali differenze, sia per l'insufficienza di studi randomizzati, sia per l'eterogeneità con la quale viene impostata la *sliding scale*. Pertanto, il confronto fra le due strategie terapeutiche rappresenta ancora un argomento di dibattito nella comunità scientifica.

Bibliografia

- Colunga-Lozano LE, Gonzalez Torres FJ, Delgado-Figueroa N, et al. Sliding scale insulin for non-critically ill hospitalised adults with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2018.
- Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 2007.

- Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 2011.
- Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. *Diabetes Care* 2013.
- Said E, Farid S, Sabry N, Fawzi M. Comparison on Efficacy and Safety of Three Inpatient Insulin Regimens for Management of Non-Critical Patients with Type 2 Diabetes. *Pharmacol Pharma* 2013.
- Schroeder JE, Liebergall M, Raz I, et al. Benefits of a simple glycaemic protocol in an orthopaedic surgery ward: a randomized prospective study. *Diabetes Metab Res Rev* 2012.
- Korytkowski MT, Salata RJ, Koebel GL, et al. Insulin Therapy and Glycemic Control in Hospitalized Patients With Diabetes During Enteral Nutrition Therapy. *Diabetes Care* 2009.
- Phillips VL, Byrd AL, Adeel S, et al. A Comparison of Inpatient Cost Per Day in General Surgery Patients with Type 2 Diabetes Treated with Basal-Bolus versus Sliding Scale Insulin Regimens. *Pharmacoecon Open* 2017;1:109-15.

Non-commercial use only

QUESITO 6

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico è preferibile come insulina prandiale l'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina o di insulina regolare?

Premessa

L'insulina ad azione rapida viene utilizzata nel *setting* non critico in infusione endovenosa (ev) o sottocutanea (sc) secondo schemi *sliding scale* o, preferibilmente, in associazione all'insulina basale (schema *basal-bolus*). Le insuline rapide disponibili sono: insuline regolari e analoghi rapidi dell'insulina.

Nel *setting* extra-ospedaliero l'utilizzo degli analoghi rapidi ha quasi completamente sostituito quello della insulina regolare stante la capacità che essi hanno di mimare meglio la fisiologica cinetica post-prandiale rispetto all'insulina regolare, con conseguente miglior controllo della iperglicemia post-prandiale, minore incidenza di ipoglicemie tardive e possibilità di essere somministrate subito prima del pasto, oppure nei 10 minuti successivi in caso di dubbia assunzione di cibo da parte del paziente.

Queste caratteristiche renderebbero gli analoghi rapidi particolarmente utili anche nel *setting* ospedaliero, laddove è frequente che i soggetti ricoverati possano non assumere il pasto o che, per problemi organizzativi, possa non essere esattamente rispettato l'orario di somministrazione del pasto e della insulina.

Pochi e con casistiche poco numerose sono gli studi clinici che hanno documentato un maggior beneficio degli analoghi rapidi rispetto all'insulina regolare, in termini di minor rischio di ipoglicemie e miglior controllo glicemico, in contrasto ad altri studi che hanno invece dimostrato una efficacia simile in termini di controllo glicemico, ipoglicemie, lunghezza della degenza media, dose totale giornaliera di insulina.

Ambito della ricerca

Popolazione: persone con diabete/iperglicemia;
Intervento: analoghi rapidi dell'insulina;
Confronto: insulina regolare;
Outcome critici: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia;
Setting: ospedale, area non critica.

Sintesi delle evidenze e giustificazione della raccomandazione

La ricerca sistematica con metodo GRADE ha permesso di rilevare n. 71 articoli scientifici sull'argo-

mento. Di questi n. 65 sono stati esclusi, n. 6 sono stati valutati in *full test* per eventuale elegibilità e n. 4 sono stati considerati per la valutazione e conseguente raccomandazione (Figura 15).

L'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina è risultato associato ad un minore rischio di eventi ipoglicemici severi rispetto all'utilizzo di insulina regolare. Non sono disponibili dati relativi a differenze di mortalità, riospedalizzazioni, durata della degenza, livelli glicemici medi. La relativa raccomandazione è riportata nella Figura 16.

L'analisi della letteratura farmacoeconomica ha evidenziato un chiaro vantaggio a carico degli analoghi rapidi dell'insulina. Questi ultimi sono costo-efficaci in quanto di facile utilizzo anche in un contesto non intensivo ed evitano aggiustamenti del dosaggio in rapporto all'orario di assunzione dei pasti.

Elenco completo delle evidenze a supporto ed *evidence-to-decision frameworks*

Si rimanda alla versione comprensiva di Appendice pubblicata il 20.02.23 sul SNLG (LG SNLG/ISS).

Commento

L'argomento rappresenta una priorità con grado di fattività e accettabilità alto per i principali *stakeholder* e un bilancio degli effetti desiderabili e indesiderati che favorisce l'intervento.

La scoperta dell'insulina all'inizio dello scorso secolo ha cambiato la storia naturale della patologia diabetica. Si attendeva, però, fino al 1978 per arrivare alla produzione della prima insulina umana. Tuttavia, il suo utilizzo suggeriva alla tecnologia farmaceutica alcune modifiche relative al tempo di inizio della sua azione, ovvero 30-60 minuti, al picco di azione a 2-4 ore e alla durata di azione di 6-8 ore. Era pertanto necessario eseguire la somministrazione con un discreto anticipo rispetto al pasto oltre ad essere esposti ad una azione abbastanza lunga.

L'avvento degli analoghi rapidi e ultrarapidi dell'insulina ha reso disponibile un'alternativa che ha permesso un miglior controllo dei picchi glicemici post-prandiali mimando la fisiologica risposta insulinica al pasto. Infatti, la azione degli analoghi rapidi ha inizio dopo 10-15 minuti con un picco dopo 30-60 minuti e una durata di circa 4 ore. Questo permette la somministrazione appena

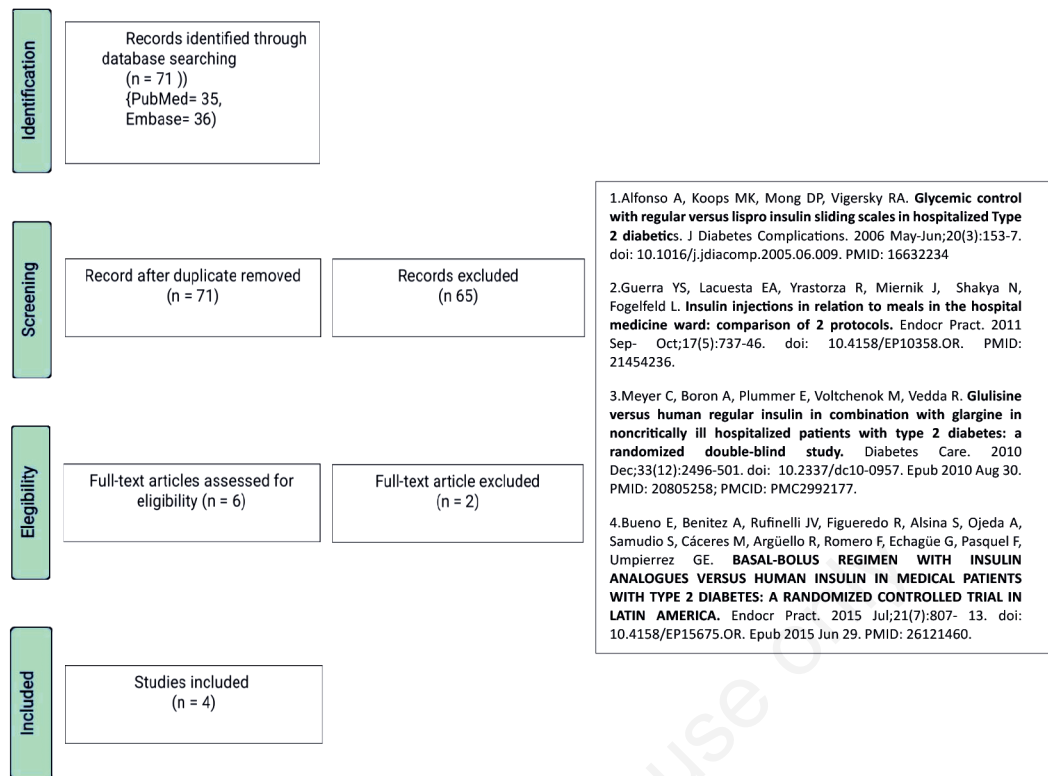


Figura 15. Diagramma del processo di selezione degli studi.

prima dell’inizio del pasto e all’occorrenza anche subito dopo. Tale possibilità assume maggiore valenza in ospedale dove l’assunzione del pasto a volte è ritardata o sospesa a causa delle condizioni cliniche (possibilità della definizione della dose a posteriori in base alla quantità di cibo effettivamente assunta) o, ad esempio, per l’esecuzione di esami diagnostici. Tutto ciò, associato alla minore durata di azione, riduce il rischio di ipoglicemie tardive postprandiali, in particolare quelle severe, e determina un miglior controllo glicemico.

I trial clinici sull’argomento sono pochi e con scarsa

campionatura. Alcuni di essi dimostrano una riduzione del rischio di ipoglicemie e un miglior controllo glicemico da parte dell’analogo rapido. La differenza più significativa, però, è stata riscontrata nel numero di ipoglicemie severe che sarebbero particolarmente ridotte con il loro uso. Tuttavia, altri studi hanno mostrato una efficacia simile tra i due tipi di insuline in termini di controllo glicemico, rischio di ipoglicemie e anche durata della degenza.

Non sono ad oggi disponibili invece studi sulla mortalità e le re-ospedalizzazioni.

RACCOMANDAZIONE

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico si suggerisce di utilizzare analoghi rapidi dell’insulina rispetto all’utilizzo di insulina regolare.

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione **condizionata a favore dell’intervento.**

QUALITÀ DELLE PROVE

Complessivamente **molto bassa** per gli *outcome* critici considerati.

Figure 16. Raccomandazione Quesito 6.

Anche per quanto riguarda il rapporto costo-efficacia gli studi, seppure ad oggi siano pochi e perlopiù indirizzati in *setting* non ospedaliero, sono a favore dell'analogo insulinico in quanto di facile utilizzo in un contesto non intensivo.

In conclusione, nei soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico si suggerisce di utilizzare analoghi rapidi dell'insulina rispetto all'insulina umana regolare e appare necessario sensibilizzare i principali *stakeholder* sull'argomento.

Bibliografia

- Alfonso A, Koops MK, Mong DP, Vigersky RA. Glycemic control with regular versus lispro insulin sliding scales in hospitalized Type 2 diabetics. *J Diabetes Complications* 2006;20:153-7.
- Smiley D, Hermayer K, Olson DE, et al. Differences in response to subcutaneous insulin therapy in general medical and surgical patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2012.EMBASE 70797779.
- Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, et al. Insulin injections in relation to meals in the hospital medicine ward: comparison of 2 protocols. *Endocr Pract* 2011;17:737-46.
- Meyer C, Boron A, Plummer E, et al. Glulisine versus human regular insulin in combination with glargine in noncritically ill hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study. *Diabetes Care* 2010;33:2496-501.
- Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, et al. Basal-bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 Diabetes: a randomized controlled trial in latin America. *Endocr Pract* 2015;21:807-13.
- Cornell S. Managing diabetes-related costs and quality of life issues: Value of insulin analogs and pens for inpatient use. *Health Policy* 2010;96:191-9.
- Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;117:291-6.
- Palmer JL, Goodall G, Nielsen S, et al. Cost-effectiveness of insulin aspart versus human soluble insulin in type 2 diabetes in four European countries: subgroup analyses from the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1417-28.
- Torre E, Bruno GM, Di Matteo S, et al. Cost-minimization analysis of degludec/liraglutide versus glargine/aspart: economic implications of the DUAL VII study outcomes. *Clinicoecon Outcomes Res* 2018;10:413-21.

QUESITO 7

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico è preferibile come insulina basale l'utilizzo di insulina intermedia o di analoghi lenti dell'insulina?

Premessa

La ricerca farmaceutica ha reso disponibili sul mercato diversi analoghi dell'insulina, caratterizzati da differente farmacocinetica rispetto alle insuline umane ricombinanti. In particolare, gli analoghi lenti hanno una maggiore durata di azione ed una concentrazione plasmatica più "piatta" e costante rispetto alla insulina intermedia umana oggi ancora in commercio e cioè la NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*). Ne conseguirebbero differenti effetti quali minor numero e severità di ipoglicemie, minore incremento ponderale e migliori livelli di emoglobina glicosilata nel lungo termine.

Non è noto però se questi vantaggi si applichino anche alle condizioni di degenza ospedaliera in *setting* non critici.

Ambito della ricerca

Popolazione: persone con diabete/iperglicemia;
Intervento: insulina intermedia;
Confronto: analoghi lenti dell'insulina;
Outcome critici: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia;
Setting: ospedale, area non critica.

Sintesi delle evidenze e giustificazione della raccomandazione

La ricerca sistematica con metodo GRADE ha permesso di rilevare n. 68 articoli scientifici sull'argomento. Di questi n. 60 sono stati esclusi, n. 8 sono stati valutati in *full test* per eventuale eleggibilità e n. 2 sono stati considerati per la valutazione e conseguente raccomandazione (Figura 17).

Nel confronto fra insulina umana protaminata (NPH) e analoghi lenti dell'insulina per la insulinizza-

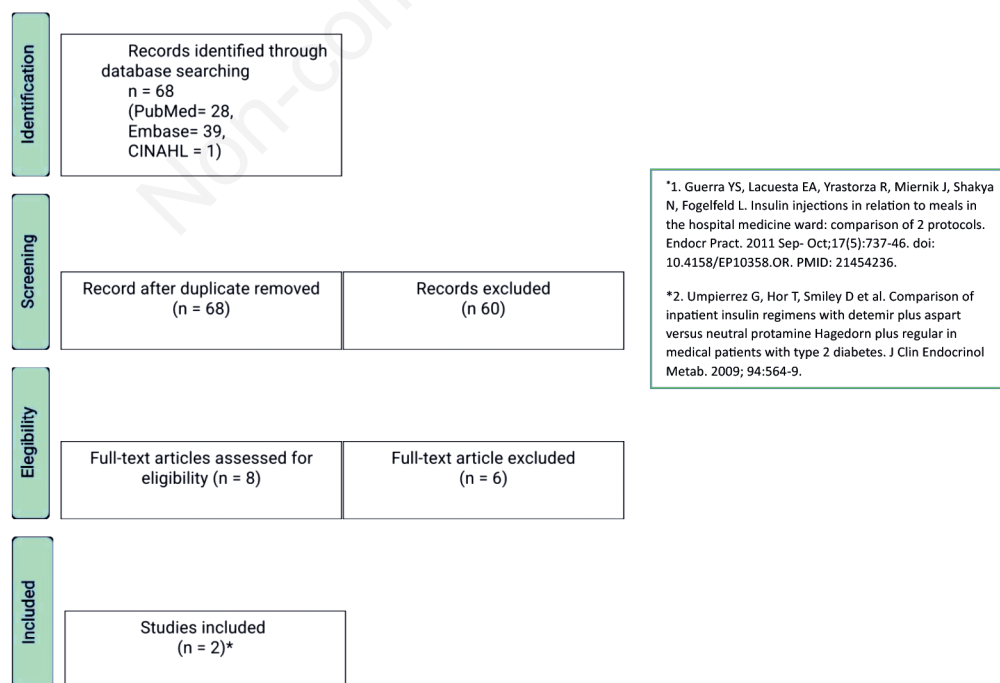


Figura 17. Diagramma del processo di selezione degli studi.

RACCOMANDAZIONE

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico è possibile utilizzare come insulina basale sia l'insulina intermedia che gli analoghi lenti dell'insulina.

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione **condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto.**

QUALITÀ DELLE PROVE

Molto bassa.

Figura 18. Raccomandazione Quesito 7.

zione basale di pazienti ricoverati nel *setting* ospedaliero non critico, l'analisi della letteratura ha evidenziato effetti sostanzialmente neutri su tempi di degenza, episodi di ipoglicemia e livelli glicemici medi.

La relativa raccomandazione è riportata nella Figura 18.

Il quesito non trova riscontri in termini farmacoeconomici in letteratura. In particolare, le analisi presenti non sono relative al *setting* ospedaliero e non considerano il costo o le ricadute in termini di risorse utilizzate nel periodo dell'ospedalizzazione.

Elenco completo delle evidenze a supporto ed *evidence-to-decision frameworks*

Si rimanda alla versione comprensiva di Appendice pubblicata il 20.02.23 sul SNLG (LG SNLG/ISS).

Commento

L'argomento rappresenta una priorità e l'intervento con analoghi lenti dell'insulina presenta accettabilità e fattibilità per i principali *stakeholder*, tuttavia, il bilancio degli effetti desiderabili o indesiderati non favorisce né l'intervento né il confronto.

Molteplici studi osservazionali mostrano una maggiore maneggevolezza d'uso degli analoghi lenti dell'insulina rispetto all'insulina umana intermedia, anche

grazie alla loro maggiore capacità di copertura delle 24 ore e alla minore variabilità glicemica. Tuttavia, come per tutte le terapie farmacologiche comprendenti qualsiasi tipo di insulina, non possono essere esclusi eventuali episodi ipoglicemici.

Purtroppo, ad oggi non vi sono studi disponibili specificamente condotti in *setting* ospedaliero non critico. Le evidenze riguardano studi datati in cui l'intervento è costituito da insuline basali a breve emivita le quali non differiscono in maniera significativa dall'insulina protaminata in termini di farmacocinetica e farmacodinamica, pertanto non sorprende la sostanziale neutralità sugli *outcome* dell'intervento.

Su questo argomento di significativa importanza nella pratica clinica sono necessari ulteriori studi di approfondimento.

Bibliografia

- Guerra Y, Lacuesta E, Yrastorza R, et al. Insulin injections in relation to meals in the hospital medicine ward: comparison of 2 protocols. *Endocr Pract* 2011.
- Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine Hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009.

QUESITO 8

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico in terapia insulinica è preferibile l'utilizzo di penne o di siringhe per insulina?

Premessa

Molti studi prospettici su larga scala hanno dimostrato l'importanza fondamentale della terapia insulinica nel raggiungimento di uno stretto controllo glicemico e, quindi, nel ridurre il rischio di sviluppo o progressione di complicanze diabetiche sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2.

Attualmente le penne "usa e getta" sono gli strumenti di somministrazione dell'insulina più utilizzati e preferiti dai pazienti nell'uso domiciliare, grazie alla loro estrema facilità d'uso unita alla elevata precisione. Nel contesto ospedaliero, invece, gli studi che dimostrano i vantaggi dell'uso delle penne a fronte della terapia tradizionale con siringhe per insulina sono pochi e con dati non conclusivi, anche per problematiche di tipo pratico connesse all'utilizzo personalizzato della penna, che in un contesto di degenza può presentare difficoltà.

Ambito della ricerca

Popolazione: persone con diabete/iperglicemia;

Intervento: penne per insulina;

Confronto: siringhe per insulina;

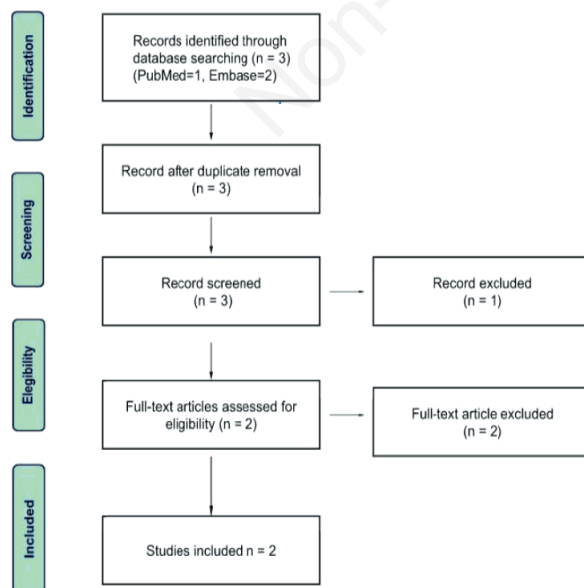
Outcome critici: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia;

Setting: ospedale, area non critica.

Sintesi delle evidenze e giustificazione della raccomandazione

La ricerca sistematica con metodo GRADE ha permesso di rilevare n. 3 articoli scientifici sull'argomento. Di questi n. 2 sono stati valutati in *full test* per eventuale eleggibilità e sono stati considerati per la valutazione e conseguente raccomandazione (Figure 19 e 20).

I due studi considerati non dimostrano differenze significative sulla mortalità e sulla re-ospedalizzazione, non permettono di trarre conclusioni sulla differenza di incidenza di ipo/iperglicemie tra i 2 gruppi mentre rilevano un più alto grado di soddisfazione del paziente legato all'uso delle penne per insulina.



1. Davis EM, Christensen CM, Nystrom KK, Foral PA, Destache C. *Patient satisfaction and costs associated with insulin administered by pen device or syringe during hospitalization*. Am J Health Syst Pharm. 2008 Jul 15;65(14):1347-57. doi: 10.2146/ajhp070636. PMID: 18593681. 2.
2. Bossi AC, Veronesi G, Poerio CS, Braus A, Madaschi S, Destro M, Ferraro B, Gilberti L, Sganzerla P, Davis EM. *A Prospective Study for Introducing Insulin Pens and Safety Needles in a Hospital Setting*. The SANITHY Study. Curr Diabetes Rev. 2016;12(4):460-467. doi: 10.2174/1573399811666150806150210. PMID: 26245310; PMCID: PMC51127

Figura 19. Diagramma del processo di selezione degli studi.

RACCOMANDAZIONE

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico si suggerisce di utilizzare per la somministrazione sottocutanea di insulina le penne rispetto alle siringhe.

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione **condizionata** a favore dell'intervento.

QUALITÀ DELLE PROVE

Complessivamente **molto bassa** per gli *outcomes* critici considerati.

Figura 20. Raccomandazione Quesito 8.

L'analisi della letteratura farmacoeconomica ha evidenziato costi minori quando si utilizzano penne di insulina rispetto a siringhe soprattutto nell'ambito di un programma di continuazione di questa modalità di somministrazione anche a domicilio.

Benché non siano stati formalmente esplorati sottogruppi, sanitari ed amministratori devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di penne per insulina.

Sarebbe auspicabile condurre studi su larga scala che esplorino gli effetti dell'uso delle penne per insulina su *outcome* critici quali re-ospedalizzazioni.

Elenco completo delle evidenze a supporto ed *evidence-to-decision frameworks*

Si rimanda alla versione comprensiva di Appendice pubblicata il 20.2.23 sul SNLG (LG SNLG/ISS).

Commento

Secondo il *Panel* la questione rappresenta una priorità con accettabilità e fattività probabili ed un bilancio degli effetti a probabile favore dell'intervento.

L'efficacia della terapia insulinica sottocute si basa, oltre che su scelte terapeutiche appropriate, anche su una appropriata modalità di somministrazione. Per molti anni l'unico metodo disponibile per la somministrazione dell'insulina è stato quello della siringa e dei flaconi, ma, a partire dagli anni '80 la disponibilità delle penne per insulina ha migliorato significativamente la gestione dell'insulinoterapia anche in ambito ospedaliero.

Tuttavia, le evidenze, ad oggi disponibili, non mostrano differenze significative tra i due sistemi su *outcome* clinici critici quanto piuttosto sul gradimento del paziente e del personale oltre che su aspetti legati al *risk management*.

Infatti, l'uso delle penne garantisce una maggiore soddisfazione e compliance del paziente per la facilità d'uso ed il minor dolore nel sito di iniezione, qualità

che porterebbero i pazienti a volere continuare ad usarla alla dimissione e a consigliarla ad altri pazienti.

Altro elemento a favore dell'uso delle penne è la possibilità di iniziare l'educazione all'autosomministrazione dell'insulina già durante il ricovero assicurando una migliore continuità delle cure. Inoltre, va sottolineato che i segnali visivi di cui sono dotati tali dispositivi facilitano la precisione del dosaggio riducendo il rischio di errori da somministrazione di farmaco.

Inoltre, l'uso delle penne per insulina è associato anche ad una maggiore soddisfazione dell'operatore sanitario per il minor tempo necessario alla preparazione e la somministrazione dell'insulina; la semplicità nell'educazione del paziente e la riduzione del rischio clinico (accuratezza della terapia e rischio punture accidentali).

L'uso delle penne è probabilmente accettabile dai principali *stakeholder* per i vantaggi elencati e perché, non comportando particolari modifiche organizzative, è realizzabile in tutti i contesti ospedalieri.

L'analisi della letteratura farmacoeconomica ha evidenziato costi minori legati all'uso delle penne di insulina rispetto a siringhe, in particolare se alla dimissione del paziente se ne prevede l'uso ed in considerazione dei costi indiretti legati alla gestione del rischio clinico e al risparmio tempo-infermiere nella somministrazione ed educazione del paziente.

In conclusione, nel paziente diabetico/iperglicemico ospedalizzato in *setting* non critico il confronto fra l'utilizzo di penne per la somministrazione di insulina e le siringhe, pur non dimostrando differenze significative sui principali *outcome* clinici, si associa ad un maggior grado di soddisfazione dei pazienti e del personale sanitario.

Bibliografia

Bossi AC, Veronesi G, Poerio CS, et al. A Prospective Study for Introducing Insulin Pens and Safety Needles in a Hospital Setting. The SANITHY Study. *Curr Diabetes Rev* 2016.

- Davis EM, Christensen CM, Nystrom KK, et al. Patient satisfaction and costs associated with insulin administered by pen device or syringe during hospitalization. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1347-57.
- Baser O, Bouchard J, DeLuzio T, et al. Assessment of adherence and healthcare costs of insulin device (FlexPen) versus conventional vial/syringe. *Adv Ther* 2010;27:94-104.
- Cobden D, Lee WC, Balu S, et al. Health outcomes and economic impact of therapy conversion to a biphasic insulin analog pen among privately insured patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2007;27:948-62.
- Cornell S. Managing diabetes-related costs and quality of life issues: Value of insulin analogs and pens for inpatient use. *Health Policy* 2010;96:191-9.
- Davis EM, Christensen CM, Nystrom KK, et al. Patient satisfaction and costs associated with insulin administered by pen device or syringe during hospitalization. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1347-57.
- Davis EM, Foral PA, Dull RB, Smith AN. Review of insulin therapy and pen use in hospitalized patients. *Hosp Pharm* 2013;48:396-405.
- Lee LJ, Smolen LJ, Klein TM, et al. Budget impact analysis of insulin therapies and associated delivery systems. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:958-65.
- Ward LG, Aton SS. Impact of an interchange program to support use of insulin pens. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:1349-52.

QUESITO 9

In soggetti con diabete ospedalizzati in *setting* non critico un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica è più efficace e costo-efficace rispetto ad uno che non lo include?

Premessa

Il ricovero ospedaliero dei pazienti affetti da diabete è mediamente più lungo rispetto ai pazienti senza diabete con un aggravio di costi economici, sanitari e sociali. In aggiunta ai problemi connessi all'aumentata complessità clinica che caratterizza il paziente con diabete, motivo addizionale di prolungamento della permanenza in ospedale è la difficoltà di gestire in modo ottimale la terapia anti-iperglicemica, sia durante il ricovero che in fase di dimissione. Da un punto di vista organizzativo, la presenza durante il ricovero di un team multiprofessionale, dedicato e con competenze diabetologiche è in grado di ridurre significativamente il rischio di nuovo ricovero nei sei mesi successivi alla dimissione.

Inoltre, i dati disponibili associano in modo indicativo, benché non significativo, la presenza di un modello organizzativo che include l'intervento di personale con competenza diabetologica alla riduzione della degenza, al miglioramento del controllo intra-ospedaliero della glicemia e alla garanzia di continuità assistenziale alla dimissione.

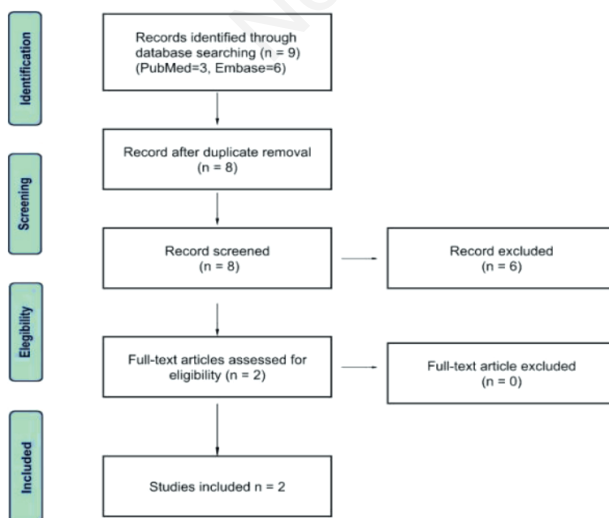
Ambito della ricerca

Popolazione: persone con diabete/iperglicemia;
Intervento: modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica;
Confronto: modello organizzativo che non includa l'intervento del personale con competenza diabetologica;
Outcome critici: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia;
Setting: ospedale, area non critica.

Sintesi delle evidenze e giustificazione della raccomandazione

La ricerca sistematica con metodo GRADE ha permesso di rilevare n. 9 articoli scientifici sull'argomento. Di questi n. 2 sono stati valutati in *full test* per eventuale eleggibilità e sono stati considerati per la valutazione e conseguente raccomandazione (Figure 21 e 22).

L'analisi della scarsa letteratura disponibile non ha mostrato dati relativi agli *outcome* critici quali mortalità, ipoglicemia, iperglicemia, mentre l'applicazione



1. Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. *Diabetes Care*. 1997 Oct;20(10):1553-5. doi: 10.2337/diacare.20.10.1553. PMID: 9314634.

2. Feasibility of using a transition diabetes team to commence injectable therapies postdischarge from a tertiary hospital: a pilot, randomised controlled trial. Pyrlis F, Ogrin R, Arthur S, Zhai C, Churilov L, Baqar S, Zajac JD, Ekinci EI. *BMJ Open*. 2019 Sep 20;9(9):e023583. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023583. PMID: 31542730; PMCID: PMC6756454

Figura 21. Diagramma del processo di selezione degli studi.

RACCOMANDAZIONE

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico si suggerisce di adottare un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica, ove disponibile, rispetto a modelli organizzativi che non includano l'intervento di personale con competenza diabetologica.

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione **condizionata a favore dell'intervento**.

QUALITÀ DELLE PROVE

Complessivamente **molto bassa** per gli *outcomes* critici considerati.

Figura 22. Raccomandazione Quesito 9.

di un modello organizzativo che include l'intervento di personale con competenza diabetologica appare associato ad una riduzione significativa della durata di degenza e delle re-ospedalizzazioni rispetto ad un'organizzazione che non includa l'intervento di un team con tale competenza.

L'analisi della letteratura farmacoeconomica ha evidenziato un chiaro vantaggio sui costi legati alla durata del ricovero e alle re-ospedalizzazioni.

Benché non siano stati formalmente esplorati sottogruppi, i sanitari e gli amministratori devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di modelli organizzativi che includano l'intervento di personale con competenza diabetologica.

Elenco completo delle evidenze a supporto ed evidence-to-decision frameworks

Si rimanda alla versione comprensiva di Appendice pubblicata il 20.2.23 sul SNLG (LG SNLG/ISS).

Commento

L'argomento presenta un bilancio degli effetti desiderabili e indesiderati a favore dell'intervento e come tale, pur non essendo emerse evidenze specifiche in merito al grado di accettazione per i principali *stakeholder*, è plausibile il loro interesse.

La ricerca bibliografica condotta per confrontare gli *outcome* critici legati alla presenza durante il ricovero di un'organizzazione che preveda o meno un team dedicato e con competenza specifica nella gestione e assistenza del paziente diabetico non riporta dati riguardanti la mortalità o differenze sul rischio di eventi ipo-iperglicemici, mentre si associa alla riduzione della durata della degenza e delle re-ospedalizzazioni e garantisce maggiore continuità assistenziale al momento della dimissione.

Garantire plausibili tempi di degenza, dimissioni ottimali evitando il più possibile le re-ospedalizzazioni, è

già indicato dalle principali linee guida tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2.

Per questo motivo è preferibile un modello organizzativo che preveda un team con competenze specifiche nella cura e assistenza della persona con diabete e che, tramite un approccio multidisciplinare e interprofessionale (team diabetologico), metta in campo conoscenze e abilità non solo cliniche ma anche educative ed organizzative che aiutino il paziente e i familiari a gestire il proprio stato di salute.

In termini di fattibilità deve essere considerato come, nei contesti assistenziali che non prevedono in organico la presenza di personale sanitario con competenza diabetologica, potrebbero essere necessarie risorse aggiuntive o quanto meno devono essere previsti specifici percorsi formativi rivolti al personale su aspetti essenziali quali terapia ipoglicemizzante orale ed insulinica, modalità corrette di iniezione dell'insulina, principi del controllo glicemico (obiettivi glicemici, riconoscimento, trattamento e prevenzione delle iperglicemie e ipoglicemie), informazioni nutrizionali.

In conclusione, nei soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico si suggerisce di adottare un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica, ove disponibile, rispetto a modelli organizzativi che non includano l'intervento di personale con competenza diabetologica.

Bibliografia

- Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1553-5.
- Pyrlis F, Ogrin R, Arthur S, et al. Feasibility of using a transition diabetes team to commence injectable therapies post discharge from a tertiary hospital: a pilot, randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019;9:e023583.
- Branger PJ, van't Hooft A, van der Wouden JC, Moorman

- PW, van Bommel JH. Shared care for diabetes: supporting communication between primary and secondary care. *Int J Med Inform* 1999;53:133e42.
- Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L. Società Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi (SID-AMD) Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009-2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:302e14.
- Cavan DA, Hamilton P, Everett J, Kerr D. Reducing hospital inpatient length of stay for patients with diabetes. *Diabet Med* 2011;18:162e4.
- No authors listed. Integrated care for diabetes: clinical, psychosocial, and economic evaluation. Diabetes Integrated Care Evaluation Team. *BMJ* 1994;308:1208e12.
- Flanagan D, Moore E, Baker S, et al. Diabetes care in hospital--the impact of a dedicated inpatient care team. *Diabet Med* 2008;25:147e51.
- Flanagan D, Ellis J, Baggott A, et al. Diabetes management of elective hospital admissions. *Diabet Med* 2010;27:1289e94.
- Giorda C, Petrelli A, Gnani R, Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study. *Diabet Med* 2006;23:377e83.
- Giorda CB, Picariello R, Nada E, et al. The impact of adherence to screening guidelines and of specialist referral on morbidity and mortality in diabetes. The population-based Torino Study. *PLoS One* 2012;7:e33839.
- Gnani R, Karaghiosoff L, Costa G, et al. Socioeconomic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:678e82.
- Griffin S. Diabetes care in general practice: meta-analysis of randomised control trials. *BMJ* 1998;317:390e6.
- Groeneveld Y, Petri H, Hermans J, Springer M. An assessment of structured care assistance in the management of patients with type 2 diabetes in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2001;19:25e30.
- Hayes TM, Harries J. Randomised controlled trial of routine hospital clinic care versus routine general practice care for type II diabetics. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:728e30.
- Hoskins PL, Fowler PM, Constantino M, et al. Sharing the care of diabetic patients between hospital and general practitioners: does it work? *Diabet Med* 1993;10:81e6.
- Levetan CS, Salas J, Willets IF, Zumoff B. Impact of endocrine and diabetes team consultation on hospital length of stay for patients with diabetes. *Am J Med* 1995;99:22e8.
- Mahto R, Venugopal H, Vibhuti VS, Mukherjee A, Cherukuri V, Healey B, et al. The effectiveness of a hospital diabetes outreach service in supporting care for acutely admitted patients with diabetes. *QJM* 2009;102:203e7.
- Mc Allister FA, Majumdar SR, Eurich DT, Johnson JA. The effect of specialist care within the first year on subsequent outcomes in 24,232 adults with new-onset diabetes mellitus: population based cohort study. *Qual Saf Health Care* 2007;16:6e11.
- Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, et al. AMD-QUASAR Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. *Diabetes Care* 2011;34:347e52.
- Sampson MJ, Crowle T, Dhatariya K, et al. Trends in bed occupancy for inpatients with diabetes before and after the introduction of a diabetes inpatient specialist nurse service. *Diabet Med* 2006;23:1008e15.
- Shah BR, Hux JE, Laupacis A, et al. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: do specialists differ from primary care physicians? *Diabetes Care* 2005;28:600e6.
- Verlato G, Muggeo M, Bonora E, et al. Attending the diabetes center is associated with increased 5- year survival probability of diabetic patients: the Verona diabetes study. *Diabetes Care* 1996;19:211e3.

QUESITO 10

In soggetti con diabete ospedalizzati in *setting* non critico un piano strutturato di dimissione è più efficace e costo-efficace rispetto a una modalità di dimissione che non preveda un piano strutturato?

Premessa

La dimissione segna il passaggio di responsabilità da una situazione nella quale il personale ospedaliero gestisce il diabete ad una situazione di *self-management* e, quindi, richiede il coordinamento tra diverse figure professionali e non (medici ospedalieri, infermieri, dietista, medico di base, assistente sociale, pazienti, parenti del paziente o *caregiver*). Una corretta dimissione deve essere pianificata fin dall'inizio del ricovero e prevedere una valutazione multidimensionale che consideri i bisogni del paziente in rapporto alle capacità cognitive, il livello culturale, l'acuità visiva, le abilità manuali e il contesto socioeconomico e familiare per una definizione appropriata di complessità e fragilità. I pazienti non noti come affetti da diabete che manifestino iperglicemia in occasione di un ricovero devono essere avviati ad una valutazione presso il servizio diabetologico per un inquadramento clinico-terapeutico e la programmazione di regolare *follow-up*.

Il ruolo della terapia educativa nel paziente con diabete ospedalizzato è stato confermato da uno studio (Healy, 2013) nella quale si è osservato come il tasso di reospedalizzazione a 30 giorni fosse ridotto in modo statisticamente significativo nei pazienti che avevano ricevuto una terapia educativa e tale dato rimaneva significativo anche dopo correzione per fattori socio-demografici e per fattori patologia-correlati. Un piano di dimissione strutturato oltre a ridurre i tassi di riammissione in ospedale sembrerebbe aumentare la soddisfazione del paziente e l'aderenza al programma terapeutico (Shepperd and Lanin, 2016).

Ambito della ricerca

Popolazione: persone con diabete/iperglicemia;
Intervento: piano post-dimissione;
Confronto: nessun piano post-dimissione;
Outcome critici: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia;
Setting: ospedale, area non critica.

Sintesi delle evidenze e giustificazione della raccomandazione

La ricerca sistematica con metodo GRADE ha permesso di rilevare n. 148 articoli scientifici sull'argo-

mento. Di questi n. 8 sono stati valutati in *full test* per eventuale eleggibilità e n. 7 sono stati considerati per la valutazione e conseguente raccomandazione (Figure 23 e 24).

Gli studi analizzati dimostrano come adottare un piano strutturato di dimissione offra vantaggi in termini di riduzione delle re-ospedalizzazioni e di maggiore stabilità glicemica. L'analisi della letteratura farmacoeconomia ha evidenziato un chiaro vantaggio sui costi derivanti dai ricoveri successivi quando veniva adottato un modello strutturato di dimissione.

Benché non siano stati formalmente esplorati sottogruppi, sanitari ed amministratori devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di modelli organizzativi che includano un piano strutturato di dimissione ospedaliera.

Elenco completo delle evidenze a supporto ed *evidence-to-decision frameworks*

Si rimanda alla versione comprensiva di Appendice pubblicata il 20.2.23 sul SNLG (LG SNLG/ISS).

Commento

L'argomento rappresenta una priorità con grado di accettabilità alto per i principali *stakeholder* e un bilancio degli effetti desiderabili e indesiderati che favorisce l'intervento.

Secondo il *Panel* non ci sono incertezze nel dichiarare che l'intervento sia da implementare nel *setting* ospedaliero, una volta definite procedure ed attori coinvolti.

La ricerca bibliografica condotta per confrontare gli *outcome* critici conseguenti ad una dimissione comprendente un piano strutturato di dimissione versus una modalità di dimissione senza un piano strutturato non riporta dati riguardanti la mortalità o differenze sul rischio di eventi ipoglicemici, mentre associa forti evidenze alla riduzione delle re-ospedalizzazioni, al controllo dei livelli glicemici medi post-dimissione e costi significativamente più bassi nei pazienti dimessi con piano strutturato.

Garantire una dimissione ottimale, evitando il più possibile le re-ospedalizzazioni e le oscillazioni glicemiche acute post-dimissione, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida.

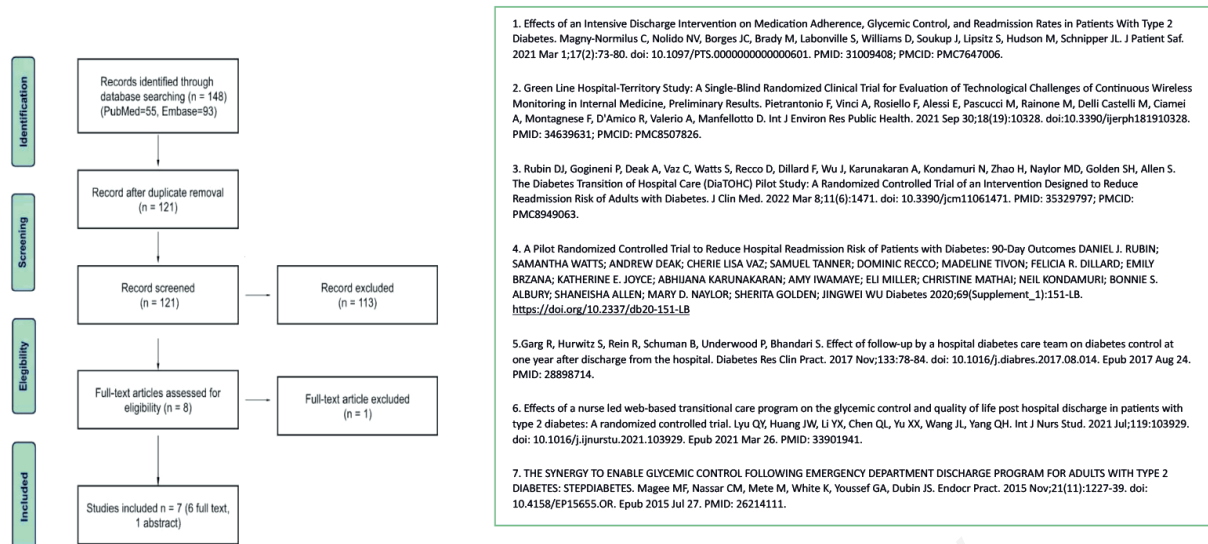


Figura 23. Diagramma del processo di selezione degli studi.

Per questo motivo la dimissione dall'ospedale rappresenta un momento di importanza cruciale dell'assistenza al paziente diabetico e se non pianificata può compromettere i risultati di una corretta gestione delle prime fasi dell'ospedalizzazione.

Il ricovero può essere il momento meno idoneo per impostare un programma educativo organico sulla malattia diabetica: i pazienti ospedalizzati sono sofferenti, stressati e si trovano in un ambiente che spesso non favorisce l'apprendimento. Tuttavia, in ospedale è necessario, soprattutto per i pazienti non noti e per coloro che iniziano il trattamento insulinico, fornire una educazione di base sufficiente a porre il paziente nelle condizioni di praticare in sicurezza e consapevolezza la terapia consigliata una volta rientrato nel proprio domicilio.

Una dimissione che risponda ai criteri di appropriatezza è indispensabile per assicurare una transizione si-

cura ospedale-territorio e, pertanto, deve garantire al paziente una tranquilla condizione di self management dall'uscita dal reparto fino all'effettiva presa in carico da parte delle cure primarie o dei servizi ambulatoriali di riferimento.

Il piano educativo strutturato dovrebbe iniziare appena il paziente sia in grado di partecipare e dovrebbe comprendere alcuni contenuti essenziali, quali le modalità corrette di iniezione dell'insulina, i principi dell'autocontrollo (obiettivi glicemici, riconoscimento, trattamento e prevenzione delle iperglicemie e ipoglicemie) le informazioni nutrizionali.

Alla dimissione il paziente dovrebbe essere dotato di un piano alimentare, del materiale necessario per la gestione della terapia insulinica a domicilio ed indirizzato presso una struttura diabetologia ambulatoriale per la continuità dei controlli.

In conclusione, nel paziente diabetico/iperglicemico

RACCOMANDAZIONE

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si raccomanda di adottare un piano strutturato di dimissione rispetto ad una modalità di dimissione che non preveda un piano strutturato.

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione **forte** a favore dell'intervento.

QUALITÀ DELLE PROVE

Complessivamente **alta** per gli *outcome* critici considerati.

Figura 24. Raccomandazione Quesito 10.

ospedalizzato in *setting* non critico il confronto tra una modalità di dimissione che preveda un piano strutturato di dimissione e una che non lo preveda, dimostra differenze significative sui principali *outcome* clinici ed economici. Pertanto, è altamente auspicabile un innalzamento dei livelli di attenzione di tutti gli *stakeholder* verso questa delicata fase della gestione ospedaliera dei pazienti con iperglicemia.

Bibliografia

- Magny-Normilus C, Nolido NV, Borges JC, et al. Effects of an Intensive Discharge Intervention on Medication Adherence, Glycemic Control, and Readmission Rates in Patients With Type 2 Diabetes. *J Patient Saf* 2021.
- Magee MF, Nassar CM, Mete M, et al. The synergy to enable glycemic control following emergency department discharge program for adults with type 2 diabetes: step-diabetes. *Endocr Pract* 2015;21:1227-39.
- Lyu Q-Y, Huang J-W, Li Y-X, et al. Effects of a nurse led web-based transitional care program on the glycemic control and quality of life post hospital discharge in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2021.
- Garg R, Hurwitz S, Rein R, et al. Effect of follow-up by a hospital diabetes care team on diabetes control at one year after discharge from the hospital. *Diabetes Res Clin Pract* 2017.
- Pietrantonio F, Vinci A, Rosiello F, et al. Green Line Hospital Territory Study: A Single-Blind Randomized Clinical Trial for Evaluation of Technological Challenges of Continuous Wireless Monitoring in Internal Medicine, Preliminary Results. *Int J Environ Res Public Health* 2021.
- Rubin DJ, Watts S, Deak A, et al. 151-LB: A Pilot Randomized Controlled Trial to Reduce Hospital Readmission Risk of Patients with Diabetes: 90-Day Outcomes. *Diabetes* 2020.
- Rubin DJ, Gogineni P, Deak A, et al. The Diabetes Transition of Hospital Care (DiaTOHC) Pilot Study: A Randomized Controlled Trial of an Intervention Designed to Reduce Readmission Risk of Adults with Diabetes. *J Clin Med* 2022.
- Baldwin SM, Zook S, Sanford J. Implementing Posthospital Interprofessional Care Team Visits to Improve Care Transitions and Decrease Hospital Readmission Rates. *Prof Case Manag* 2018;23:264-71.

QUESITO 11

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico, qual è il significato prognostico dell'iperglicemia all'ammissione?

Premessa

L'iperglicemia al momento del ricovero, sia da stress che in soggetti con diabete noto, è considerata da tempo un fattore prognostico negativo sui diversi aspetti connessi alla degenza (durata, esiti, complicanze) nelle strutture emergenziali quali unità coronariche e terapie intensive e questo impatto negativo è apparso ancora più evidente durante la pandemia da COVID-19.

Scarse sono invece le evidenze relative ai rapporti tra iperglicemia al momento del ricovero nei reparti di degenza non critica ed esiti di tali ricoveri, né vi sono indicazioni sull'eventuale ruolo dell'entità dell'iperglicemia o su differenze negli esiti tra iperglicemia da stress e iperglicemia in corso di diabete noto, sempre in questo contesto assistenziale.

Ambito della ricerca

Popolazione: persone con diabete/iperglicemia;
Esposizione: iperglicemia all'ammissione;
Confronto: normoglicemia all'ammissione;
Outcome critici: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazione, iperglicemia, ipoglicemia;
Setting: ospedale, area non critica.

Sintesi delle evidenze e giustificazione della raccomandazione

La ricerca sistematica con metodo GRADE ha permesso di rilevare n. 957 articoli scientifici sull'argomento. Di questi n. 20 sono stati valutati in *full test* per eventuale eleggibilità, n. 11 sono stati esclusi e n. 9 considerati per la valutazione e conseguente raccomandazione (Figure 25 e 26).

L'analisi degli studi ha permesso di verificare un aumentato rischio di mortalità, ipoglicemie, re-ospe-

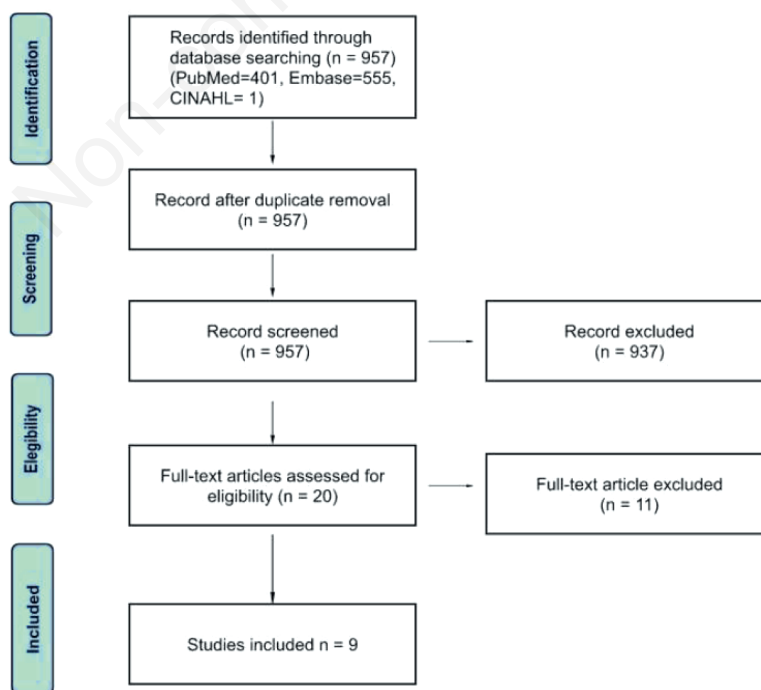


Figura 25. Diagramma del processo di selezione degli studi.

RACCOMANDAZIONE

In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico si suggerisce di valutare attentamente l'eventuale presenza di iperglicemia all'ammissione per ridurre i rischi derivanti dalla sua presenza.

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione **condizionata a favore dell'intervento**.

QUALITÀ DELLE PROVE

Complessivamente **molto bassa** per gli outcomes considerati.

Figura 26. Raccomandazione Quesito 11.

dalizzazione e più lunga durata di degenza nel caso di presenza di iperglicemia all'ammissione.

L'analisi economica ha evidenziato come i livelli di glicemia all'ospedalizzazione siano correlati ad una maggiore durata della degenza e a maggiori costi

Elenco completo delle evidenze a supporto ed evidence-to-decision frameworks

Si rimanda alla versione comprensiva di Appendice pubblicata il 20.2.23 sul SNLG (LG SNLG/ISS).

Commento

Nel *setting* considerato l'argomento rappresenta una priorità con livelli alti di accettabilità e fattibilità per i principali *stakeholder* e il bilancio degli effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento.

Secondo quanto riportato da alcuni studi osservazionali, l'iperglicemia rilevata ad inizio ricovero rappresenta un fattore prognostico negativo in quanto connessa all'aumento della mortalità, all'aumento della durata media della degenza ospedaliera e alla precoce riammissione del paziente in ospedale (entro 28 giorni dalla dimissione).

L'impatto sfavorevole che l'iperglicemia esercita sulla prognosi è stato indagato nell'ambito di studi condotti sui pazienti con infarto del miocardio e ictus: per tali pazienti, diabetici e non, alti livelli di glicemia predicono esiti funzionali sfavorevoli e morte. Diversi meccanismi sembrano concorrere a tale fenomeno: da un lato lo squilibrio tra sistema coagulativo e fibrinolitico e la ridotta produzione di ossido nitrico indotti da iperglicemia (determinerebbero alterazione della ricanalizzazione e riperfusione nella sede dell'ischemia) e dall'altro l'aumentato stress ossidativo con conseguenti reazioni infiammatorie e danno da riperfusione.

I dati disponibili evidenziano, inoltre, un rapporto di diretta proporzionalità tra l'aumento dei valori glicemici medi ed il rientro precoce del paziente post-dimissione; il rischio sembrerebbe maggiore per i pazienti con valori di glicemia in ingresso >360 mg/dl, per i quali, viceversa, il tasso di mortalità a 28 giorni risulta più basso in confronto a pazienti con valori glicemici più contenuti (162-250 mg/dl), verosimilmente in virtù del trattamento e del controllo glicemico intensivo cui vengono sottoposti essendo inquadrati come priorità emergenziale (chetoacidosi diabetica e iperglicemia iperosmolare).

L'aumento della durata media della degenza connesso all'iperglicemia è un fattore da considerare con attenzione sia in termini economici, per l'aumento dei costi legati all'assistenza, sia in termini prognostici, per la maggiore esposizione al rischio di infezioni nosocomiali (che a loro volta causano ulteriore prolungamento dei tempi di ricovero). È noto come in un ambiente iperglicemico la funzione dei neutrofili e dei monociti risulti compromessa con conseguente aumentata suscettibilità a microrganismi patogeni. In particolare, uno studio condotto su pazienti anziani ospedalizzati in *setting* non critico per polmonite ha evidenziato come il riscontro di iperglicemia all'ingresso, anche in range non diagnostico per diabete (101-125 mg/dl) sia determinante per un aumento del rischio di complicanze. Secondo altri studi l'iperglicemia in ingresso si associa ad aumento del rischio di mortalità indipendentemente dall'età. L'iperglicemia potrebbe pertanto essere considerata *marker* di disfunzione immunitaria e la sua rilevazione fin dall'ammissione in ospedale potrebbe essere utile per identificare pazienti ad alto rischio di complicanze.

In conclusione, secondo il *Panel* è consigliabile eseguire, per tutti i soggetti ospedalizzati in *setting* non critico, il dosaggio urgente della glicemia all'ingresso al fine di rilevarne un suo possibile incremento e contrastare i rischi legati alla sua presenza.

Bibliografia

- Castellanos MR, Szerszen A, Saifan C, et al. Fasting hyperglycemia upon hospital admission is associated with higher pneumonia complication rates among the elderly. *Int Arch Med* 2010.
- Evans NR, Dhatariya KK. Assessing the relationship between admission glucose levels, subsequent length of hospital stay, readmission and mortality. *Clin Med (Lond)* 2012.
- Shen Y, Xu X, Meng S, et al. Association of Admission Blood Glucose Level with All-Cause Mortality According to Age in Patients with Community Acquired Pneumonia. *Int J Gen Med* 2011.
- Corrao S, Nobili A, Natoli G, et al. Investigators., REPOSI. Hyperglycemia at admission, comorbidities, and in-hospital mortality in elderly patients hospitalized in internal medicine wards: data from the RePoSI Registry. *Acta Diabetol* 2021.
- Yao T, Zhan Y, Shen J, et al. Association between fasting blood glucose and outcomes and mortality in acute ischaemic stroke patients with diabetes mellitus: a retrospective observational study in Wuhan, China. *BMJ Open* 2020.
- Di Luzio R, Dusi R, Barbanti FA, et al. Prognostic Value of Stress Hyperglycemia in Patients Admitted to Medical/Geriatric Departments for Acute Medical Illness. *Diabetes Ther* 2022.
- Islam EA, Limsuwat C, Nantsupawat T, et al. The association between glucose levels and hospital outcomes in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med* 2015.
- Zhang Y, Zhang Y, Xu Y, Huang Y. The associations between fasting blood glucose levels and mortality of SFTS in patients. *BMC Infect Dis* 2021.
- Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR Jr. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1392-9.
- Gulliford MC, Ariyanayagam-Baksh SM, Bickram L, et al. Counting the cost of diabetic hospital admissions from a multi-ethnic population in Trinidad. *Diabet Med* 1995;12:1077-85.
- Menzin J, Korn JR, Cohen J, et al. Relationship between glycemic control and diabetes-related hospital costs in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Manag Care Pharm* 2010;16:264-75.
- Williams LS, Rotich J, Qi R, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:67-71.
- Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma* 2003;55:33-8.

QUESITO 12

In soggetti con diabete ospedalizzati in *setting* non critico, quali sono gli esiti dell'ipoglicemia?

Premessa

In ambito ospedaliero si definisce ipoglicemia il riscontro di un valore inferiore a 70 mg/dl. La prevalenza è incerta, sia per una non unanime definizione e diagnosi, sia per la eterogeneità dei pazienti studiati.

In studi controllati randomizzati in pazienti medici e chirurgici diabetici trattati con insulina sottocute la prevalenza varia tra il 3 e il 30%. L'impiego della terapia insulinica in alcune realtà è elettivo per il trattamento della iperglicemia in ospedale e il timore della ipoglicemia iatrogena è considerata il principale ostacolo al raggiungimento degli obiettivi glicemici poiché target glicemici più bassi comportano rischi di ipoglicemia maggiori. L'ipoglicemia sembra comportare un maggior rischio di complicanze, di mortalità a breve e lungo termine, di morbidità, di eventi cardiovascolari e della durata media della degenza.

Come indice di peggior prognosi, non è stato possibile, per l'oggettiva difficoltà ad impostare studi randomizzati e controllati, accertare se vi sia un rapporto di causa effetto, oppure se l'ipoglicemia vada considerata un marcatore di gravità di malattia. Nel NICE-SUGAR study su 6.026 pazienti il 45% sviluppò una moderata ipoglicemia, il 3.7% una severa ipoglicemia e la mortalità attribuita all'ipoglicemia si correlava alla severità e alla durata, senza distinzione tra trattamento intensivo o convenzionale. I fattori di rischio possono essere distinti in iatrogeni (obiettivi glicemici troppo aggressivi, inadeguata organizzazione ospedaliera, terapia insulinica al bisogno, rapida sospensione della terapia steroidea o della nutrizione parenterale o enterale) e organici (età avanzata, anamnesi positiva per ipoglicemia inavvertita, sepsi, insufficienza renale o epatica, malnutrizione, declino cognitivo). L'identificazione precoce dei pazienti a maggiore rischio permette di stabilire su chi intensificare l'attenzione e il monitoraggio glicemico. Sono due gli studi randomizzati e controllati su questo argomento. Uno canadese condotto in un *setting* medico non critico ha dimostrato che uno score basato su età, anamnesi per accesso in Pronto Soccorso nei sei mesi precedenti, utilizzo di terapia insulinica, uso di ipoglicemizanti orali non a rischio di ipoglicemia, severa insufficienza renale cronica aveva un discreto valore predittivo di ipoglicemia con una sensibilità del 86% e una specificità del 32%. L'altro condotto in pazienti sottoposti a trapianto di fegato evi-

denziava che il periodo notturno era quello a maggior rischio di ipoglicemia che si correlava sia ad un fabbisogno maggiore di insulina sia ad errori nell'applicazione del protocollo abitualmente utilizzato per il trattamento del diabete.

Infine, va riportato che l'applicazione di protocolli specifici e condivisi per il trattamento dell'iperglicemia consentirebbe di evitare gli episodi ipoglicemici.

Ambito della ricerca

Popolazione: persone con diabete/iperglicemia;

Esposizione: ipoglicemia;

Confronto: non ipoglicemia;

Outcome critici: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia;

Setting: ospedale, area non critica.

Sintesi delle evidenze e giustificazione della raccomandazione

La ricerca sistematica con metodo GRADE ha permesso di rilevare n. 1226 articoli scientifici sull'argomento. Di questi n. 1222 sono stati esclusi, n. 4 sono stati valutati in *full test* per eventuale elegibilità e sono stati considerati per la valutazione e conseguente raccomandazione (Figure 27 e 28).

L'analisi della letteratura documenta un aumentato rischio di mortalità e maggiore durata del ricovero nel caso di ipoglicemia durante la degenza. L'ipoglicemia, pertanto, ha un ruolo prognostico importante che ne giustifica la prevenzione e un trattamento adeguato.

L'analisi economica evidenzia come soggetti affetti da diabete mellito ospedalizzati con ipoglicemia mostrano una durata della degenza e un costo per il Servizio Sanitario maggiore rispetto a soggetti con diabete mellito ospedalizzati senza complicanze.

Elenco completo delle evidenze a supporto ed *evidence-to-decision frameworks*

Si rimanda alla versione comprensiva di Appendice pubblicata il 20.2.23 sul SNLG (LG SNLG/ISS).

Commento

Secondo il *Panel* l'argomento rappresenta una priorità con livelli alti di accettabilità e fattibilità per i prin-

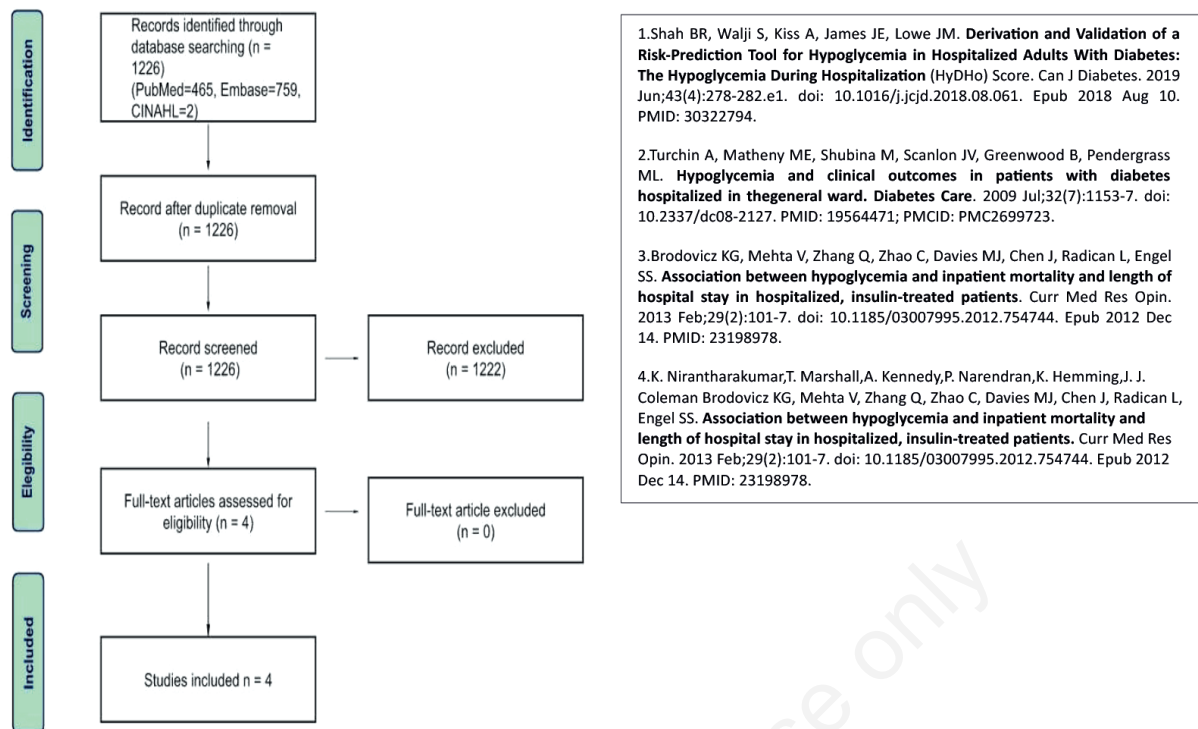


Figura 27. Diagramma del processo di selezione degli studi.

cipali *stakeholder* ed un bilancio degli effetti a favore dell'intervento.

L'ipoglicemia è una condizione caratterizzata da bassi livelli di glucosio plasmatico e correlate manifestazioni autonome e neuro-glicopeniche con possibile evoluzione, in assenza di trattamento, a stato di coma e morte.

In ambito ospedaliero l'ipoglicemia è definita da concentrazioni plasmatiche di glucosio <70 mg/dl, valore a partire dal quale avviene il rilascio degli ormoni controinsulari (prevalentemente adrenalina) responsabili dell'insorgenza delle manifestazioni autonome

(sudorazione, tremore, palpitazioni, languore) che rendono l'evento ipoglicemia clinicamente apprezzabile. Esiste, tuttavia, una certa variabilità interindividuale per cui, in alcuni soggetti, i sintomi correlati all'ipoglicemia possono manifestarsi anche per valori glicemici più alti. Inoltre, i pazienti, in conseguenza della perdita della fase adrenergica correlata alla neuropatia autonoma, possono sperimentare ipoglicemia in assenza di sintomi di allarme, per cui l'evento ipoglicemico può risultare misconosciuto (oltreché maggiormente pericoloso, essendo compromessa la fisiologica risposta che l'organismo innesca per riportare i valori di glicemia a range).

RACCOMANDAZIONE

In soggetti con diabete ospedalizzati in *setting* non critico si suggerisce di valutare attentamente l'eventuale presenza di ipoglicemia durante il ricovero per ridurre i rischi che ne derivano.

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione **condizionata a favore dell'intervento.**

QUALITÀ DELLE PROVE

Complessivamente **bassa** per gli *outcomes* considerati.

Figura 28. Raccomandazione Quesito 12.

Tutto questo contribuisce a rendere difficile l'acquisizione di dati certi relativi alla prevalenza dell'ipoglicemia nel paziente ospedalizzati. Inoltre, i dati attuali fanno riferimento a trials clinici in cui i gruppi di pazienti studiati sono molto eterogenei tra loro.

Diversi studi hanno evidenziato una correlazione tra ipoglicemie e aumento di morbilità, mortalità e durata media della degenza con conseguente impatto negativo sui costi. Il rischio di *outcome* avversi aumenta sensibilmente in rapporto al numero, alla durata e alla severità degli eventi ipoglicemici (si parla di ipoglicemia severa per valori <50 mg/dl).

A causa di evidenti impedimenti etici a condurre trials di intervento sull'argomento, non è noto se vi sia una relazione di causa-effetto tra l'ipoglicemia e la peggiore prognosi o se l'ipoglicemia rappresenti di per sé un marcatore indipendente di gravità di malattia.

Istituire un piano standardizzato di gestione delle iperglicemie e di monitoraggio degli episodi ipoglicemici, quest'ultimo da sottoporre a continuo aggiornamento, sembrerebbe utile a contrastarne l'incidenza.

E altresì opportuno registrare e tracciare le ipoglicemie in modo da rivalutare il piano di monitoraggio ed eventualmente la terapia.

Diversi fattori causali sono determinanti di ipoglicemia nel paziente ospedalizzato: ridotto introito alimentare, vomito, interruzione improvvisa di nutrizione enterale o parenterale, riduzione troppo rapida della terapia steroidea o della velocità di infusione di destrosio per via endovenosa, errori nel trattamento insulinico, tempismo inappropriato nella somministrazione di insulina ad azione rapida in relazione ai pasti, ritardati o mancati controlli della glicemia capillare.

Vi sono, inoltre, fattori intrinseci del paziente quali l'età avanzata (≥ 65 anni), BMI ≤ 27 Kg/m², l'incapacità dell'individuo ad avvertire e/o segnalare i sintomi e condizioni patologiche quali la sepsi, lo scompenso cardiaco, l'insufficienza renale cronica (VFG <60 ml/min), l'insufficienza epatica, le neoplasie, le malattie pancreatiche, la malnutrizione, il declino cognitivo e storia di ipoglicemie.

La valutazione all'inizio del ricovero del rischio ipoglicemico dei singoli pazienti può permettere di identificare quelli meritevoli di un maggiore controllo; per quest'ultimi, si può anche prendere in considerazione, in presenza di personale adeguatamente formato, l'adozione di un sistema di monitoraggio in continuo della glicemia.

In conclusione, in soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in *setting* non critico, il *Panel* suggerisce di valutare attentamente "*ab initio*" il rischio ipoglicemico dei singoli pazienti e l'eventuale presenza di ipoglicemia durante il ricovero per ridurre i rischi che ne derivano.

Bibliografia

- Shah BR, Walji S, Kiss A, et al. Derivation and Validation of a Risk- Prediction Tool for Hypoglycemia in Hospitalized Adults With Diabetes: The Hypoglycemia During Hospitalization (HyDHo) Score. *Can J Diabetes* 2019.
- Turchin A, Matheny ME, Shubina M, et al. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care* 2009.
- Nirantharakumar K, Marshall T, Kennedy A, et al. Coleman. Hypoglycaemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized. *Diabet Med* 2012.
- Brodovicz KG, Mehta V, Zhang Q, et al. Association between hypoglycemia and inpatient mortality and length of hospital stay in hospitalized, insulin-treated patients. *Curr Med Res Opin* 2013.
- Borzi V, Frasson S, Gussoni G, et al. Research Department of FADOI. Risk factors for hypoglycemia in patients with type 2 diabetes, hospitalized in internal medicine wards: Findings from the FADOI-DIAMOND study. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;115:24-30.
- Candrilli SD, Meyers JL, Boye K, Bae JP. Health care resource utilization and costs during episodes of care for type 2 diabetes mellitus-related comorbidities. *J Diabetes Complications* 2015;29:529-33.
- Chevalier P, Vandebrouck T, De Keyser D, et al. Cost and comorbidities associated with hypoglycemic inpatients in Belgium. *J Med Econ* 2016;19:44-52.
- Curkendall SM, Natoli JL, Alexander CM, et al. Economic and clinical impact of inpatient diabetic hypoglycemia. *EndocrPract* 2009;15:302-12.
- Duan X, Li Y, Liu Q, et al. Epidemiological characteristics, medical costs and healthcare resource utilization of diabetes-related complications among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2020;20:513-21.
- Lan K, Wang J, Nicholas S, et al. Is hypoglycemia expensive in China? *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e24067.
- Menzin J, Korn JR, Cohen J, et al. Relationship between glycemic control and diabetes-related hospital costs in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Manag Care Pharm* 2010;16:264- 75.
- Nirantharakumar K, Marshall T, Kennedy A, et al. Hypoglycaemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized. *Diabet Med* 2012;29:e445-8.
- Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (Rabbit 2 Trial). *Diabetes Care* 2007;30:2182-6.
- Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (Rabbit Surgery). *Diabetes Care* 2011;34:256-61.
- NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *New Engl J Med* 2013;367:1108 -18.

Discussione

La LG che è stata fin qui sintetizzata e commentata non è un manuale di istruzioni operative, ma un documento contenente risposte della letteratura su argomenti generali di possibile impatto sugli *outcome* clinici nel *setting* ospedaliero non critico.

Va sottolineato che la solidità dell'impianto metodologico ne fa un documento diverso dai documenti contenenti le opinioni di "Esperti" (*Position Statement*, *Consensus statements*, *Consensus papers*, *Consensus GL*, *PDTA*, protocolli operativi, documenti di *health technology assessment*, ecc.) che infatti costituiscono criteri di esclusione dalla pubblicazione sul SNLG.

La rigorosa revisione sistematica della letteratura sui quesiti (Q) proposti dal *Panel*, oltre a confermare il valore prognostico negativo di iperglicemia e ipoglicemia anche nell'area assistenziale non critica (Q 11 e Q 12), ha permesso di formulare suggerimenti su:

- condizioni cliniche nelle quali può essere preferibile il controllo intensivo o il controllo standard della glicemia o il monitoraggio in continuo/intermittente del glucosio sottocute (Q 1 e Q 2);

- opportunità di valutare nei soggetti ricoverati con diabete/iperglicemia non precedentemente trattati con insulina la necessità di iniziare subito un trattamento insulinico oppure di avviare/proseguire una terapia ipoglicemizzante diversa dall'insulina (Q 3);
- quale tipo di insulinizzazione (basale o multinetiva) può essere preferibile quando si inizia un trattamento insulinico (Q 4);
- quali insuline prandiali e basali potrebbero essere preferibili (Q 6 e Q 7) e con quale modalità (Q 8) di somministrazione (penne o siringhe).

Una raccomandazione forte con una qualità delle prove alta è stata formulata sull'efficacia/appropriatezza di un piano strutturato di dimissione (Q 10).

Le informazioni derivate dalla revisione sistematica della letteratura sull'argomento del Q 5 (trattamento insulinico strutturato oppure trattamento "sliding scale") meritano probabilmente qualche considerazione aggiuntiva. Infatti, la raccomandazione scaturita è una raccomandazione condizionata di non differenza fra intervento e confronto (Figura 29).

In contrasto con questa raccomandazione, la strategia "sliding scale" come unico strumento di intervento

QUESITI	Raccomandazione	Qualità delle prove
1	Condizionata di non differenza tra l'intervento e il confronto	Molto bassa
2	Condizionata di non differenza tra l'intervento e il confronto	Bassa
3	Condizionata di non differenza tra l'intervento e il confronto	Bassa
4	Condizionata a favore dell'intervento	Molto bassa
5	Condizionata di non differenza tra l'intervento e il confronto	Bassa
6	Condizionata a favore dell'intervento	Molto bassa
7	Condizionata di non differenza tra l'intervento e il confronto	Molto bassa
8	Condizionata a favore dell'intervento	Molto bassa
9	Condizionata a favore dell'intervento	Molto bassa
10	Forte a favore dell'intervento	Alta
11	Condizionata a favore dell'intervento	Molto bassa
12	Condizionata a favore dell'intervento	Bassa

Figura 29. Grado delle raccomandazioni e relativa qualità delle prove per tutti i quesiti PICOS proposti dal *Panel*.

sulla iperglicemia è per lo più scoraggiata, anche da *Panel* internazionali assai autorevoli e generalmente poco utilizzata anche in *setting* non critico.

Pertanto, potremmo ritenere che:

- in alcune circostanze informazioni e comportamenti abituali che si ritengono fondati su studi esenti da critiche, in realtà non sono sufficientemente supportati dalle evidenze se queste vengono ricercate con modalità rigorose nell'ambito del particolare *setting* che si prende in considerazione;
- il confronto nel *setting* non critico tra il metodo “*sliding scale*” e un modello strutturato di somministrazione insulinica deve essere ancora considerato un argomento di dibattito nella comunità scientifica poiché su di esso sono disponibili solo pochi studi, con una campionatura insufficiente e qualità delle prove bassa.

Nella Figura 29 sono riassunti il grado delle raccomandazioni e la relativa qualità delle prove per tutti i quesiti proposti dal *Panel*.

Come già riportato, una raccomandazione forte con una qualità delle prove alta è stata formulata solo sull'efficacia/appropriatezza di un piano strutturato di dimissione (Q 10), mentre per gli altri quesiti le raccomandazioni sono quasi tutte “raccomandazioni condizionate” con una qualità delle prove bassa o molto bassa.

Su questo aspetto appare opportuno sottolineare che:

- il metodo GRADE si fonda su una filosofia “conservativa” per la quale la valutazione complessiva della qualità delle prove viene definita dall'*outcome* “critico” di peggiore qualità, cioè da quello che ha avuto la valutazione più bassa tra quelli considerati;
- la valutazione della qualità delle prove nel GRADE è considerata separatamente dal tipo di raccomandazione.

Pertanto, l'alta prevalenza di “raccomandazioni condizionate” con una qualità delle prove bassa o molto bassa potrebbe essere stata in parte determinata da:

- quesiti su argomenti ancora carichi di incertezze e non ancora consolidati da un sufficiente numero di studi clinici controllati, pluricentrici, concordanti e con solido impianto statistico;
- ampia eterogeneità degli studi disponibili in letteratura;
- *setting* caratterizzato da degenza contenuta e da gravità moderata con un numero non molto elevato di eventi critici.

Conclusioni

La LG discussa risponde, oltre che alle esigenze determinate dall'impatto clinico, assistenziale ed economico del diabete in ospedale (prevalenza, complicanze, mortalità, gestione, durata del ricovero e costi), anche alle esigenze derivanti dalla cosiddetta Legge Gelli-Bianco sulla responsabilità professionale in ambito sanitario (Legge n. 24/2017) che ridisegna i confini della colpa medica, con ricadute favorevoli su responsabilità penale e civile purché vengano rispettate le LG pubblicate sul SNLG.

La multidisciplinarietà e la multiprofessionalità degli Esperti del *Panel*, il rigore metodologico basato su criteri prestabiliti e dichiarati di valutazione delle evidenze e su una valutazione della qualità delle prove “*outcome* specifica” piuttosto che “studio specifica” (metodo GRADE), la valutazione del CNEC prima della pubblicazione, ne fanno un documento contenente raccomandazioni cliniche e clinico-organizzative (art. 5, comma 1, Legge 24/2017) che offrono una valutazione chiara dei rischi e dei benefici di opzioni alternative delle prestazioni sanitarie.

L'attuale versione della LG sarà aggiornata con le stesse modalità di ricerca, per quanto eventualmente necessario, almeno una volta l'anno e sarà sottoposta a revisione completa dopo tre anni dalla approvazione anche con l'inserimento di nuovi quesiti e/o con il perfezionamento di quelli preesistenti.

