



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

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

Editor in Chief
Roberto Nardi

**L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia
nel paziente ospedalizzato: schemi di orientamento**

Guest Editors: R. Pastorelli, A. Maffettone, M. Campanini, A. Fontanella, R. Nardi

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato: schemi di orientamento

<i>Clinical governance</i> e appropriatezza nel <i>management</i> dell'iperglicemia in ospedale	1
I numeri del diabete	2
Nel mondo	2
In Italia.	2
Il diabete nella <i>real life</i> ospedaliera	2
L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nella fase del ricovero in ospedale.	5
L'appropriatezza nella definizione della terapia insulinica e degli obiettivi glicemici.	5
Perché sospendere gli ipoglicemizzanti orali?	5
Distinzione fra paziente critico e acuto non critico	7
Paziente critico	7
Paziente acuto non critico	7
Schema <i>basal bolus</i>	7
Schema <i>basal plus</i>	7
Transizione dalla somministrazione endovena alla somministrazione sottocute	7
Perché no <i>sliding scale</i> ?	10
Obiettivi glicemici	11
L'appropriatezza nella somministrazione dell'insulina sottocute.	11
Vantaggi in termini di costi	14
Considerazioni riassuntive sull'impiego del sistema siringa/flacone	14
Considerazioni riassuntive sull'impiego degli iniettori a penna	14
Aree di miglioramento.	14
Appropriatezza del trattamento con le penne pre-riempite in ospedale	16
L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nel paziente in terapia cortisonica	16
Come comportarsi?	16
L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nel paziente candidato al trattamento chirurgico	17
Cosa deve fare l'internista?	17
Dopo l'intervento chirurgico ed il rientro in reparto	17

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

L'appropriatezza nella rilevazione e nel trattamento delle ipoglicemie	20
Definizione	20
Prevalenza nelle Unità Operative di Medicina Interna	20
Fattori di rischio.	20
Esiti	20
Prevenzione	20
Trattamento	20
 L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nella fase della dimissione.	 21
 Conclusioni	 22
 Appendix	 24
 Bibliografia	 24

Non-commercial use only

L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato: schemi di orientamento

Ruggero Pastorelli,¹ Ada Maffettone,² Mauro Campanini,³ Andrea Fontanella,⁴ Roberto Nardi⁵

¹U.O.C. Medicina Interna, Ospedale L. Parodi Delfino, Colleferro (RM); ²U.O.D. Metabolica, U.O.C. Medicina ad Indirizzo Cardiovascolare e Dismetabolico, A.O. dei Colli plesso Monaldi, Napoli; ³Dipartimento di Medicina Interna 2, Ospedale Maggiore della Carità, Novara; ⁴Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli; ⁵Medicina Interna, Bologna, Italia

Clinical governance e appropriatezza nel management dell'iperglicemia in ospedale

Il diabete è una patologia eterogenea ad elevato rischio di complicanze cardiovascolari e di ospedalizzazione che nel setting ospedaliero esprime appieno tutta la sua complessità.

La malattia acuta causa diretta del ricovero, lo scompenso metabolico, gli alti livelli di assistenza richiesti, il maggiore assorbimento delle risorse, l'impatto sugli *outcome* impongono specifici obiettivi di cura che a loro volta richiedono la messa a punto di: i) sistemi di *clinical governance* che ottimizzino la capacità di gestione da parte della struttura ospedaliera; e ii) di metodologie di intervento basate sull'*appropriatezza*.

In altre parole, la sanità moderna esige dai medici e dagli infermieri ospedalieri una profonda integrazione fra le competenze strettamente tecniche e le esigenze di appropriatezza in un contesto di *clinical governance* che garantisca la qualità delle prestazioni e il suo miglioramento continuo.

Per *clinical governance* si può intendere un modello gestionale/organizzativo che favorisce il miglioramento della qualità creando le condizioni più idonee per l'eccellenza delle cure cliniche, l'impiego appro-

priato delle risorse, l'integrazione fra la visione clinica e quella manageriale della qualità.¹

La *clinical governance* comprende anche la *risk management*, quel processo sistematico comprensivo di metodi, strumenti e azioni in grado di identificare, valutare e trattare i rischi e gli errori. Una sua componente è il rischio clinico che nei pazienti ospedalizzati è espresso dalla probabilità di subire un evento legato direttamente o indirettamente all'attività assistenziale intraospedaliera in grado di allungare i tempi di degenza o peggiorare lo stato di salute. La gestione del rischio passa attraverso il monitoraggio sistematico degli eventi avversi utilizzando vari tipi di flussi informativi (reclami rivolti all'URP, *incident reporting*, eventi sentinella, richieste di risarcimento, *etc.*).

Il termine *appropriatezza* sta ad indicare, invece, la misura di quanto una scelta o un intervento diagnostico o terapeutico siano adeguatamente utilizzati per il trattamento delle malattie.² Si distinguono almeno due tipi di appropriatezza (Figura 1): i) clinica (utilizzo di una prestazione efficace ed indicata per uno specifico bisogno); ii) organizzativa (utilizzo del contesto migliore per erogare la prestazione più efficace, più sicura, più gradita e meno costosa).

Il concetto di appropriatezza è però comprensivo anche di altre considerazioni: i) una prestazione è adeguata se, oltre ad essere efficace, viene erogata a soggetti che ne possono realmente beneficiare, con modalità assistenziale idonea e con caratteristiche di tempestività e di continuità necessarie a garantirne l'effettiva utilità;² ii) una prestazione è adeguata se, oltre ad essere di provata efficacia, ha un'indicazione concreta, benefici superiori ai rischi e comporta un equilibrato impiego di risorse; iii) una prestazione è adeguata quando favorisce una cura sobria, rispettosa, giusta.

In caso di iperglicemia associata a patologie acute in ospedale, la complessità clinica e gestionale impone la definizione e l'applicazione di processi clinici e gestionali strutturati per tutte le fasi del ricovero allo scopo di: i) arrivare a una presa in ca-

Corrispondenti: Ruggero Pastorelli, U.O.C. Medicina Interna, Ospedale L. Parodi Delfino, piazza Aldo Moro, 1, 00034 Colleferro (RM), Italia.

Tel.: +39.360.250.628. E-mail: rugpas@inwind.it ;
Ada Maffettone, U.O.D. Metabolica, U.O.C. Medicina ad Indirizzo Cardiovascolare e Dismetabolico, A.O. dei Colli plesso Monaldi, via L. Bianchi, 80131 Napoli, Italia.
Tel.: +39.338.634.5045. E-mail: adamaff@hotmail.com

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

©Copyright A. Maffettone et al., 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 1-26

rico più appropriata e sicura nell'interno dell'ospedale (procedure, outcome clinici, costi, liberazione posti letto, *etc.*) e nella transizione ospedale/territorio; ii) evitare la frammentazione delle cure tra le varie Unità Operative (UO) dello stesso ospedale e nel passaggio al territorio; iii) assicurare la sicurezza degli operatori; iv) ottimizzare le risorse rendendo disponibile il risparmio per migliorare la qualità; v) *fare le cose giuste nel modo e tempo giusti, al paziente giusto ottenendo un risultato adeguato fin dal primo tentativo* (Donaldson e Gray, 1998) secondo modalità strutturate; vi) contribuire al miglioramento continuo della qualità dell'assistenza.

A quanto sopra riassunto va associato il concetto di *sostenibilità* che ha valenza economica e sociale e che richiede ai sistemi sanitari di sapersi modificare non riducendo l'offerta, ma adeguandola ai bisogni emergenti anche attraverso l'organizzazione di nuovi modelli di intervento.

I numeri del diabete

Nei paesi occidentalizzati le malattie croniche sono ormai divenute la causa più frequente di utilizzo dei servizi sanitari e la principale causa di disabilità. Esse assorbono circa il 70-75% della spesa sanitaria ed hanno sostituito le malattie acute come problema dominante della salute.³ Tra di esse il diabete mellito (DM) è caratterizzato da una prevalenza in significativa progressione e da un impatto sociale, economico

e sanitario che sta determinando difficoltà crescenti nelle organizzazioni sanitarie.

Nel mondo

L'*International Diabetes Federation* (IDF) nel rapporto del 2014⁴ riporta che nel mondo le persone affette da diabete sono circa 382 milioni (prevalenza 8,3%) con l'80% dei casi localizzato nei paesi a reddito medio-basso. Nel 2035 il numero di casi è destinato ad aumentare di oltre il 50%.

In Italia

Il rapporto ARNO 2015,⁵ relativo ad un ampio campione di popolazione italiana, riporta una prevalenza di diabete noto pari al 6,2% (doppia rispetto a 30 anni fa) con un aumento dei casi del 70% in 18 anni (Figura 2). Considerando che i casi di diabete misconosciuto potrebbero essere il 20-30% del totale, la prevalenza complessiva dovrebbe essere superiore all'8%. Oltre il 65% dei diabetici ha una età superiore a 65 anni e 1 paziente su 4 ha età superiore o uguale a 80 anni. Il costo complessivo della cura di un diabetico è circa il doppio rispetto a un non diabetico (€ 2900 vs € 1600) e per quasi la metà è da riferire ai ricoveri ospedalieri (Figura 3).

Il diabete nella *real life* ospedaliera

Il diabete incide significativamente sull'attività ospedaliera non tanto come causa diretta del ricovero

APPROPRIATEZZA: LA MISURA DI QUANTO UNA SCELTA O UN INTERVENTO DIAGNOSTICO O TERAPEUTICO SIANO ADEGUATAMENTE UTILIZZATI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE

- ✓ **CLINICA:** utilizzo di una prestazione efficace ed indicata per uno specifico bisogno
- ✓ **ORGANIZZATIVA:** utilizzo del contesto migliore per erogare la prestazione più efficace, più sicura, più gradita e meno costosa

Una prestazione è adeguata se, oltre ad essere efficace, viene erogata a soggetti che ne possono realmente beneficiare, con modalità assistenziale idonea e con caratteristiche di tempestività e di continuità necessarie a garantirne l'effettiva utilità

Una prestazione è adeguata se, oltre ad essere di provata efficacia, ha una indicazione concreta, benefici superiori ai rischi e comporta un equilibrato impiego di risorse

Una prestazione è adeguata quando favorisce una cura sobria, rispettosa, giusta

Figura 1. La definizione e i criteri di appropriatezza.

Prevalenza	> 8% (noto 6.2% + misconosciuto stimato 20-30%)
Trend	Aumento dei casi noti: 70% in 18 aa
Tasso ricovero /1000/anno	+ 62% vs non diabetici (343.6 vs 211,7)
N. medio ricoveri	1.7 vs 1.5 non diabetici
Degenza media	12.1 vs 11.2 non diabetici

Costo complessivo cura e monitoraggio	Doppio vs non diabetici (€ 2900 vs € 1600)
Costo complicanze e comorbilità	90% costo totale malattia
Costo gestione metabolica	10% costo totale malattia
Costo singolo ricovero ospedaliero	€ 9000
Composizione percentuale costi	In grafico fig 3

Figura 2. I numeri del diabete in Italia. Adattata da Osservatorio ARNO 2015.⁵

quanto come condizione frequentemente associata a una patologia acuta causa diretta del ricovero. Un diabetico su cinque viene ricoverato almeno una volta l'anno e il tasso di ricovero ordinario è del 62% più alto rispetto ai non diabetici.⁵

La presenza di diabete aumenta il rischio di ospedalizzazione, la durata della degenza e determina esiti più sfavorevoli.^{6,7} L'entità della glicemia (G) all'ingresso è un determinante indipendente di prognosi peggiore, in particolare l'iperglicemia di nuova diagnosi appare associata a una mortalità marcatamente maggiore (di 5 e 9 volte rispettivamente) rispetto al diabete noto e alla normoglicemia.^{8,9} L'iperglicemia da stress correttamente diagnosticata [iperglicemia in corso di malattia acuta, no storia di diabete, emoglobina glicosilata (HbA1c) <6,5% o <48 mmol/mol] correla con la prognosi meno favorevole anche se non è perfettamente chiarito il suo significato: determinante del danno o marker di aumentata morbilità e mortalità?^{9,10}

Nelle Figure 4 e 5 sono riportate le più frequenti cause di ricovero dei pazienti diabetici nel già citato rapporto ARNO 2015⁵ e nello studio FADOI-DIAMOND¹¹ condotto in 53 UO di Medicina Interna italiane.

La letteratura internazionale riporta negli adulti ospedalizzati una prevalenza di diabete pari al 12-25%¹² che arriva al 30-35% circa nelle unità di terapia intensiva cardiologica.¹³ Nei ricoveri in UO di Medicina Interna italiane la prevalenza è risultata pari al 22,3% nello studio FADOI GEMINI¹⁴ e al 23,8% nello studio FADOI PRACTICE.¹⁵ Un recente studio prospettico su 1447 pazienti acuti ricoverati in tre UO di Medicina Interna⁹ ha riportato una prevalenza cumulativa di iperglicemia all'ingresso pari al 28,6% (diabete noto 71,6%, diabete non noto 7,2%, iperglicemia da stress 21,2%). Nei pazienti con iperglicemia da stress sono risultati maggiori la degenza media e la

mortalità intraospedaliera (doppia rispetto a diabete noto e non noto).

La degenza media dei diabetici è stata 10,1 giorni nello studio FADOI-DIAMOND¹¹ e 12,1 giorni nel rapporto ARNO 2015⁵ nel quale è risultata maggiore di quasi un giorno rispetto ai non diabetici (11,2 giorni). Ogni giornata di ricovero costa in media € 750 e la sola riduzione del 10% della durata del ricovero determinerebbe un risparmio di assoluta rilevanza.

Il ricovero dei pazienti diabetici e/o con iperglicemia da stress avviene per larga parte in area medica e soprattutto in medicina interna. Secondo i dati dello studio FADOI-DIAMOND¹¹ i pazienti diabetici ricoverati nelle UO di Medicina Interna sono caratterizzati

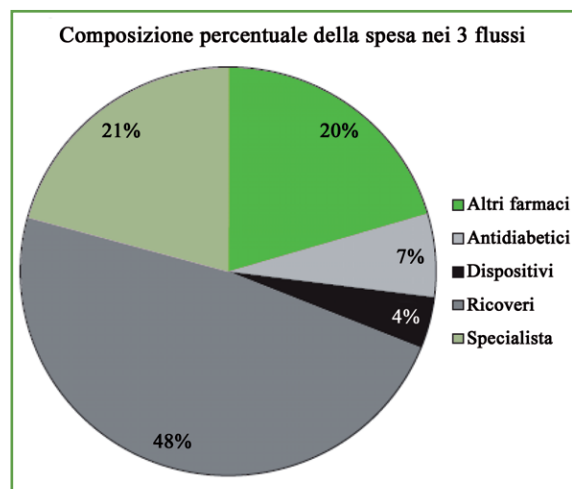


Figura 3. Composizione percentuale della spesa della cura di un paziente diabetico. Adattata da Osservatorio ARNO, 2015.⁵

Le prime 10 diagnosi in caso di ricovero ordinario in soggetti con e senza diabete
% ricoverati/totale ricoverati

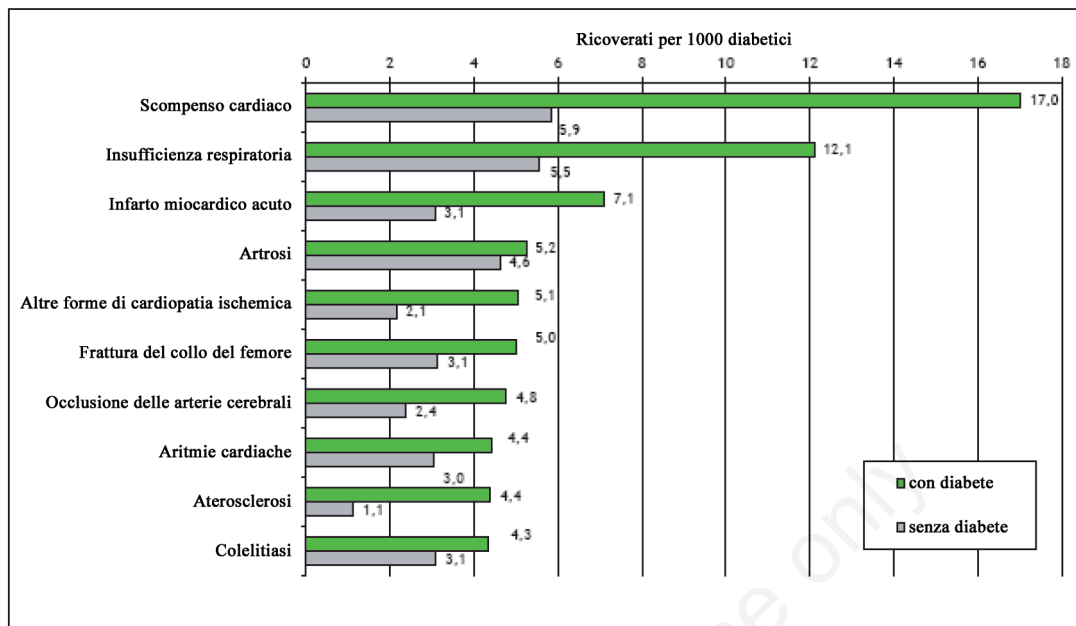


Figura 4. Cause più frequenti di ricovero dei pazienti diabetici. *Adattata da Osservatorio ARNO, 2015.⁵*

	DIETA	IGO	INSULINA	IGO + I	NO TRATT	TUTTI
	8.8% (N = 279)	47.3% (N = 1496)	34.5% (N = 1092)	7.1% (N = 225)	2.3% (N = 72)	100% N= 3 164
Cardiopatia ischemica	25.1 %	28.1%	42.5%	32.4%	23.6%	33%
BPCO	24.0 %	26.7 %	27.0%	22.2 %	26.4 %	26.2%
Nefropatia	13.3 %	13%	27.7%	16.9%	20.8 %	18.6%
Scompenso cardiaco	9.3 %	10.0%	15.8%	15.6 %	19.4 %	12.5%
Neoplasia attiva	8.6%	7.8 %	9.8 %	8.0%	9.7%	8.6%

Figura 5. Cause più frequenti di ricovero dei diabetici e terapie in uso. IGO, ipoglicemizzanti orali; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva. *Adattata da Gulli et al., 2014.¹¹*

da: i) età media di 75,4±11,0 anni; ii) comorbilità (almeno 2 patologie aggiuntive al DM nel 78,1% dei casi e 5-6 patologie in oltre il 50% dei casi); iii) polifarmacoterapia (almeno altri 4 farmaci aggiuntivi alla terapia del DM nel 67,1% dei casi); iv) glicemia all'ingresso pari a 164,4±72,2 mg/dL; v) HbA1c 7,8±1,9% (62,4±15,2 mmol/mol), vi) necessità di modificare la precedente terapia per il DM in oltre il 70% dei casi; vii) un trattamento insulinico già in corso nella percentuale del 41%. Questa quota sale al 68% durante il ricovero; alla dimissione viene consigliato il trattamento insulinico in oltre la metà dei casi (53,5%).

Pertanto, il trattamento insulinico e i suoi vari aspetti (indicazioni, schemi terapeutici, strumenti e modalità di somministrazione, eventi avversi, educazione al trattamento, indicazioni alla dimissione, follow up, *etc.*) costituiscono un problema clinico e gestionale di grande importanza nella *real life* ospedaliera delle UO di Medicina Interna italiane.

L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nella fase del ricovero in ospedale

L'appropriatezza degli interventi in questa fase consente di indirizzare al meglio la gestione complessiva del paziente con iperglicemia.

Nella fase del ricovero ospedaliero, oltre alla definizione e l'inizio della cura della patologia acuta causa diretta del ricovero, devono essere sempre riportati nella cartella clinica: i) l'eventuale diagnosi già nota di diabete,; ii) il valore di HbA1c misurata nei precedenti 2-3 mesi (se disponibile) e la programmazione di un suo controllo.

Inoltre, in tutti i pazienti acuti, dovrebbe essere sempre eseguita una glicemia su sangue capillare e su sangue venoso: i) nei pazienti noti come diabetici un valore di HbA1c <7% è indicativa di un buon controllo metabolico, mentre una HbA1c >8% è indicativa di compenso metabolico scadente; ii) nei pazienti non noti come diabetici, in caso di riscontro di iperglicemia ($G \geq 126$ mg/dL a digiuno o ≥ 200 mg/dL random), dovrebbe essere sempre eseguita una determinazione della HbA1c (preferibilmente con il metodo standardizzato con il sistema di riferimento *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine - IFCC*) che consente di distinguere altre due categorie di pazienti (Figura 6): DM non noto (HbA1c $\geq 6,5\%$); iperglicemia da stress (HbA1c <6,5%).

Le caratteristiche prognostiche e fisiopatologiche di quest'ultima categoria di iperglicemia sono state già riassunte nella parte introduttiva.

L'iperglicemia da stress deve essere trattata come le altre categorie di alterazione del metabolismo del glucosio.

Già in questa fase devono essere programmati: i) una glicemia a digiuno su sangue venoso per il mattino successivo; ii) un monitoraggio personalizzato della glicemia capillare i cui valori devono essere registrati nella cartella clinica in maniera chiara.

In caso di diabete noto in trattamento, devono essere acquisite informazioni il più possibile complete sui farmaci utilizzati e sull'orario della loro ultima somministrazione.

Come sarà illustrato successivamente, eccetto che in casi particolari, è appropriata la sospensione degli ipoglicemizzanti orali.

La *matrice delle responsabilità* delle azioni può essere un utile schema di orientamento per uniformare gli interventi e migliorarne la qualità, la velocità e l'appropriatezza (Figura 7).

L'appropriatezza nella definizione della terapia insulinica e degli obiettivi glicemici

È questa una fase cruciale nella quale le competenze strettamente tecniche devono profondamente integrarsi con l'appropriatezza clinica e organizzativa.

Un approccio strutturato dovrebbe prevedere almeno 4 fasi:

- Inquadramento della patologia acuta causa del ricovero e relativi provvedimenti.
- Sospensione ipoglicemizzanti orali (IGO) e inizio terapia insulinica se $G \geq 180$ mg/dL.
- Distinzione fra paziente: i) critico: insulina in infusione venosa con protocollo a gestione infermieristica, es. Yale; ii) acuto non critico: insulina sottocute (sc) con schema *basal bolus* (BB); un approccio *basal plus* (BP) può essere appropriato nei pazienti che si alimentano poco o affatto.¹⁶
- Definizione obiettivi glicemici.

Perché sospendere gli ipoglicemizzanti orali?

I ricoveri ospedalieri dei pazienti diabetici sono associati a patologie acute, iperglicemia da stress, instabilità clinica e nutrizionale, necessità di modifica della precedente terapia, a volte necessità di esami con contrasto iodato, impiego di farmaci che influiscono sul controllo glicemico.

È necessaria, pertanto, una strategia gestionale flessibile che di fatto esclude gli ipoglicemizzanti orali e fa considerare altamente appropriato un trattamento insulinico^{12,16-20} che spesso sarà consigliato anche alla dimissione. È appropriato che il trattamento con insulina venga iniziato se la glicemia è persistentemente ≥ 180 mg/dL. È possibile continuare gli IGO solo in casi selezionati^{12,16-18} caratterizzati da patologia acuta di modesta entità, condizioni cliniche stabili, alimentazione regolare, normale funzione renale o epatica, buon controllo glicemico.

DEFINIZIONE E MANAGEMENT DELLA PATOLOGIA ACUTA CAUSA DEL RICOVERO**IN CASO DI IPERGLICEMIA (glicemia a digiuno ≥ 126 mg o random ≥ 200 mg/dl) SU GLUCOMETRO:**

- Controllo della glicemia su sangue venoso
- Rilevazione e registrazione in cartella della HbA1c
- Rilevazione e registrazione in cartella dei dati antropometrici (quando possibile)

In base ai valori di **HbA1c** è possibile effettuare o escludere la diagnosi di diabete

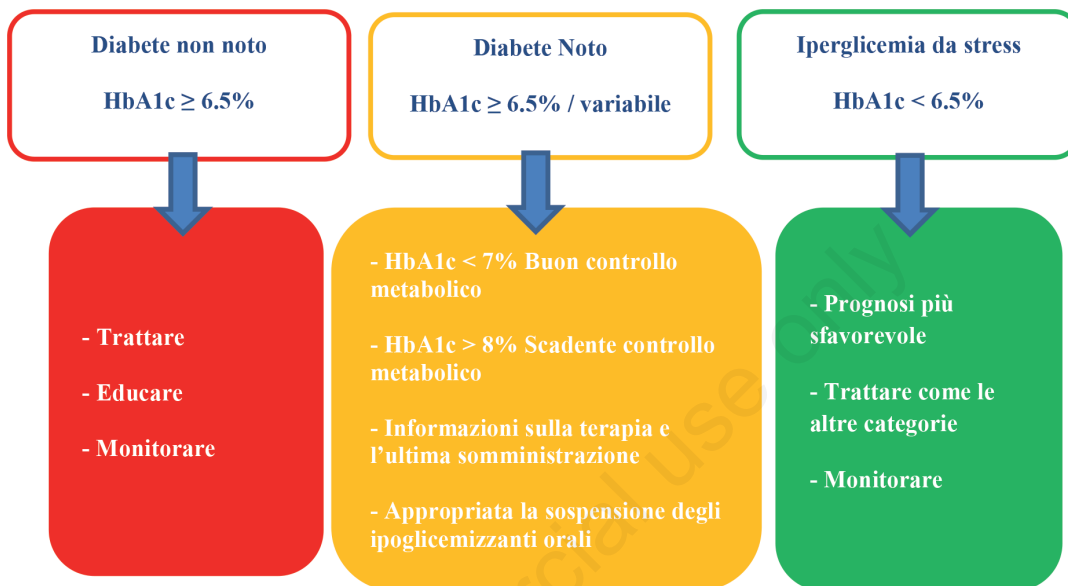


Figura 6. Interventi appropriati nella fase di ricovero. HbA1c, emoglobina glicosilata. *Adattata da Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID), 2014;¹² Beltramello et al., 2013;¹⁵ American Diabetes Association (ADA), 2016.¹⁶*

AZIONI APPROPRIATE NELLA FASE DEL RICOVERO OSPEDALIERO	Medico	Infermiere	Paziente/ Caregiver
Triage		R	
Glicemia capillare + venosa e annotazione in cartella	C	R	
Programmazione glicemia a digiuno	C	R	
Provvedimenti patologia acuta causa del ricovero	R	C	I
Se DM noto: sospensione IGO e valutazione HbA1c più recente disponibile. Determinazione HbA1c se non effettuata nei precedenti 3 mesi	R	C	
Se DM non noto: se iperglicemia (≥ 126 mg/dl a digiuno o ≥ 200 mg/dl random) procedere a determinazione HbA1c	C	R	
Monitoraggio personalizzato glicemia capillare	R	C	

Figura 7. Azioni e responsabilità nella fase di ricovero. R, responsabile; C, coinvolto; I, informato; DM diabete mellito; IGO, ipoglicemizzanti orali; HbA1c, emoglobina glicosilata.

Distinzione fra paziente critico e acuto non critico

È un passaggio fondamentale ben focalizzato nello studio *Triologue*.¹⁷ Questa semplice definizione preliminare dello *status* clinico permette, infatti, al clinico di orientare le sue scelte verso la modalità di somministrazione dell'insulina più appropriata.

Paziente critico

È un paziente che necessita di alta intensità di cure (per patologie acute gravi, quali ictus, sindrome coronarica acuta, shock settico, embolia polmonare o insufficienza respiratoria grave), richiede spesso terapia intensiva o semi-intensiva, di norma non si alimenta per os nelle prime 24-72 ore.¹⁷

In questo tipo di paziente è appropriato il trattamento con insulina per endovena (ev).^{12,16-20}

La terapia insulinica infusione venosa è la scelta migliore per ottenere e mantenere gli obiettivi glicemici nella tipologia dei pazienti che stiamo considerando.

Esistono molti protocolli (Digami, Van den Bergh, Portland, Markovitz, Yale, Desio, *etc.*), ma non vi sono ragioni specifiche per preferire l'uno all'altro.

È invece appropriato che l'algoritmo che si decide di impiegare nella propria UO sia condiviso e validato nel proprio contesto assistenziale, basato su frequenti controlli, semplice e sicuro, a gestione infermieristica.

Il protocollo di infusione insulinica più utilizzato nelle UO di Medicina Interna^{10,17} è il protocollo di Yale (Figura 8) o una delle sue modifiche.

Il trattamento insulinico per infusione venosa è indicato anche nelle condizioni di scompenso metabolico grave quali la sindrome iperglicemica iperosmolare e la cheto acidosi diabetica (con protocolli specifici), in corso di trattamento con alte dosi di cortisone e in tutte le situazioni di instabilità clinica associata a iperglicemia (periodo perioperatorio, fase post-trapianto, travaglio e parto, *etc.*).

Paziente acuto non critico

È un qualsiasi paziente (generalmente vigile) ricoverato in ambiente ospedaliero e che necessita di bassa o media intensità di cure.¹⁷

Vi è un diffuso consenso internazionale^{12,16-20} a considerare appropriata in questo tipo di pazienti la terapia insulinica sottocute secondo uno schema programmato, tipo BB (Figura 9), che prevede la somministrazione di analogo rapido ai tre pasti, di 1-2 somministrazioni di analogo basale e di un algoritmo di correzione.

Uno schema BP (analogo basale associato a 1-2 iniezioni di analogo prandiale) può essere una scelta appropriata nei pazienti che si alimentano poco o che non assumono cibo per somministrazione orale (OS).^{16,21}

Schema *basal bolus*

Le regole dello schema BB sono: i) corretta determinazione dose totale; ii) corretta ripartizione analogo rapido/basale; iii) boli di correzione.

Va sottolineato che: i) la sola basalizzazione non è un'alternativa accettabile nella maggioranza dei casi; ii) il corretto impiego degli analoghi rapidi consente di evitare le fluttuazioni della glicemia e riduce il rischio di ipoglicemie; iii) deve essere considerato non appropriato l'impiego dello schema *sliding scale* (esclusivo impiego di insulina rapida *al bisogno*).

In linea di massima la quota complessiva giornaliera di insulina necessaria corrisponde al 20-50% dei kg di peso corporeo (0,2-0,5 UI/kg); essa va ripartita per il 50% in analogo basale e per il restante 50% in tre somministrazioni di analogo rapido ai pasti: 10% a colazione, 20% a pranzo, 20% a cena (Figura 9).

Questa è certamente un'utile semplificazione che però va modulata in ogni singolo paziente, poiché vari fattori condizionano la dose iniziale (Figure 9 e 10).

Stabilita la dose iniziale e iniziato il trattamento, il monitoraggio della glicemia capillare può dimostrare la necessità di aumentare il dosaggio e di praticare boli di correzione.

Il fattore di correzione può essere determinato con la *regola del 1700* o con la *regola del 3000* (Figura 10). In alternativa si può fare riferimento a tabelle (Figura 10) che riportano l'adeguamento appropriato a seconda della glicemia registrata e del grado stimato di insulino-resistenza.¹⁶

Schema *basal plus*

Nei pazienti che si alimentano poco e in maniera irregolare così come in coloro che non assumono cibo per OS, può essere appropriato il trattamento con lo schema *basal plus*: analogo basale associato a 1-2 iniezioni di analogo prandiale.^{16,21}

Transizione dalla somministrazione endovena alla somministrazione sottocute

Superato il periodo di criticità e stabilizzata la glicemia ($G < 200$ mg/dL), il paziente può ritornare ad alimentarsi e passare alla somministrazione di insulina secondo schema BB.

In linea generale (Figura 11): i) la dose totale giornaliera iniziale di insulina sc da impiegare corrisponde al doppio della insulina infusa nelle ultime dodici ore prudenzialmente ridotta del 20-30%; ii) l'analogo basale deve essere somministrato due ore prima dello stop della terapia infusione; iii) la prima dose di insulina prandiale coincide con lo stop dell'infusione e l'inizio dell'alimentazione per OS.

I più comuni errori nella terapia con insulina sc: i) errata definizione della dose basale e della ripartizione; ii) inerzia terapeutica; iii) preferire uno stato iperglicemico di *sicurezza* ($G > 200$ mg/dL); iv) sospensione del-

Inizio dell'infusione di insulina

1. INFUSIONE DI INSULINA: miscelare 1 unità di Insulina Umana Regolare per 1 mL di sol. fisiologica 0,9% NaCl (es. 50 U Insulina in 50 mL fisiologica). Somministrare con pompa di infusione (con incrementi di 0,5 U/h)
2. PRIMING: prima di iniziare l'infusione, iniettare 50 mL della soluzione nei tubi di infusione (per saturare i siti di legame insulinico nei tubi)
3. TARGET GLICEMICO: 120-160 mg/dL
4. BOLO e VELOCITÀ DI INFUSIONE INIZIALE DELL'INSULINA: dividere GM iniziale per 100, poi arrotondare alla più vicina 0,5 U per il bolo e per la velocità di infusione iniziale.

Esempi: 1) GM iniziale=325 mg/dL: $325:100=3,25$, arrotondato a 3,5; praticare bolo e.v. 3,5 U, e iniziare infusione a 3,5 U/h
 2) GM iniziale=174 mg/dL: $174:100=1,74$, arrotondato a 1,5; praticare bolo e.v. 1,5 U, e iniziare infusione a 1,5 U/h

Monitoraggio della glicemia

1. Controllare GM ogni ora fino a stabilizzazione (3 rilevazioni consecutive entro il target).
2. Successivamente controllare GM ogni 2 ore; una volta stabilizzati i valori per 12-24 ore, i controlli GM possono essere effettuati ogni 4 ore, se:
 - a) non ci sono cambiamenti significativi nelle condizioni cliniche, e b) non ci sono cambiamenti significativi nell'introito nutrizionale.
3. Valutare il ritorno temporaneo a controlli BG ogni ora, fino a una nuova stabilizzazione, se si verifica una delle seguenti eventualità:
 - a) qualunque cambiamento nella velocità di infusione (quindi GM al di fuori del range di riferimento);
 - b) cambiamento significativo nelle condizioni cliniche;
 - c) inizio o sospensione di terapia pressoria o steroidea;
 - d) inizio o sospensione di emodialisi o CVVH;
 - e) inizio, sospensione, o modificazione della velocità dell'apporto nutrizionale (NPT, NPP, nutrizione per sonda, ecc.).

Modificazioni della velocità di infusione dell'insulina

Se GM <50 mg/dL:

STOP INFUSIONE DI INSULINA iniettare 25 g di gluc. e.v. (50 mL di sol. gluc. 50%, o 75 mL di sol. gluc. 33%); ricontrollare GM ogni 15 min
 → Quando BG ≥100 mg/dL, attendere 1 ora, poi riprendere infusione al 50% dell'ultima velocità.

Se GM 50-74 mg/dL:

STOP INFUSIONE DI INSULINA se paziente sintomatico (o incapace di valutare i sintomi): iniettare 25 g di gluc. e.v. (50 mL di sol. gluc. 50%, o 75 mL di sol. gluc. 33%); ricontrollare GM ogni 15 min

se paziente asintomatico: valutare l'iniezione di 10-15 g di gluc. e.v. (20-25 mL di sol. gluc. 50%, o 30-45 mL di sol. gluc. 33%) o la somministrazione di 200 mL di succo di frutta per OS; ricontrollare GM ogni 15-30 min

→ Quando BG 100 mg/dL, attendere 1 ora, poi riprendere infusione al 75% dell'ultima velocità.

Se GM ≥75 mg/dL:

STEP 1: Determinare il LIVELLO ATTUALE GM – questo identifica una COLONNA nella tabella:

GM 75-99 mg/dL	GM 100-139 mg/dL	GM 140-199 mg/dL	GM 200 mg/dL
----------------	------------------	------------------	--------------

STEP 2: Determinare la VELOCITÀ DI CAMBIAMENTO rispetto al precedente livello GM – questo identifica una CELLA nella Tabella – Da lì muoversi verso destra per le ISTRUZIONI. (Attenzione: se l'ultima determinazione GM era stata effettuata 2-4 ore prima del GM attuale, calcolare la velocità di cambiamento oraria. Esempio: se GM alle ore 14 era 150 mg/dL, e alle ore 16 è 120 mg/dL, il cambiamento complessivo nelle 2 ore è -30 mg/dL; tuttavia il cambiamento orario è dato dal calcolo: $-30 \text{ mg/dL} : 2 \text{ h} = -15 \text{ mg/dL/h}$)

GM 75-99 mg/dL	GM 100-139 mg/dL	GM 140-199 mg/dL	GM 200 mg/dL	ISTRUZIONI*
		GM ↑ di >50 mg/dL/h	GM ↑	↑ INFUSIONE di "2Δ"
	GM ↑ di >5 mg/dL/h	GM ↑ di 1-50 mg/dL/h, o GM INVARIATO	GM INVARIATO, o GM ↓ di 1-25 mg/dL/h	↑ INFUSIONE di "Δ"
GM ↑	GM ↑ di 1-25 mg/dL/h, o GM INVARIATO, o GM ↓ di 1-25 mg/dL/h	GM ↓ di 1-50 mg/dL/h	GM ↓ di 26-75 mg/dL/h	NON MODIFICARE INFUSIONE
GM IMMODIFICATO, o GM ↓ di 1-25 mg/dL/h	GM ↓ di 26-50 mg/dL/h	GM ↓ di 51-75 mg/dL/h	GM ↓ di 76-100 mg/dL/h ↓	INFUSIONE di "Δ"
GM ↓ di >25 mg/dL/h vedi sotto°	GM ↓ di >50 mg/dL/h	GM ↓ di > 75mg/dL/h	GM ↓ di >100 mg/dL/h	SOSPENDERE ×30' poi ↓ INFUSIONE di "2Δ"

°SOSPENDERE INFUSIONE DI INSULINA; controllare GM ogni 30 min; quando ≥100 mg/dL riprendere infusione al 75% della velocità precedente.

*Le MODIFICAZIONI NELLA VELOCITÀ DI INFUSIONE (D) sono determinate in base alla velocità di infusione in corso

Velocità in corso (U/h)	Δ=cambio velocità (U/h)	2Δ=2×cambio velocità (U/h)
<3	0,5	1
3-6	1	2
6,5-9,5	1,5	3
10-14,5	2	4
15-19,5	3	6
20-24,5	4	8
≥25	≥5	10 (avvisare medico di guardia)

Figura 8. Protocollo di Yale modificato, proposto dagli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. Adattata da Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID), 2014.¹²

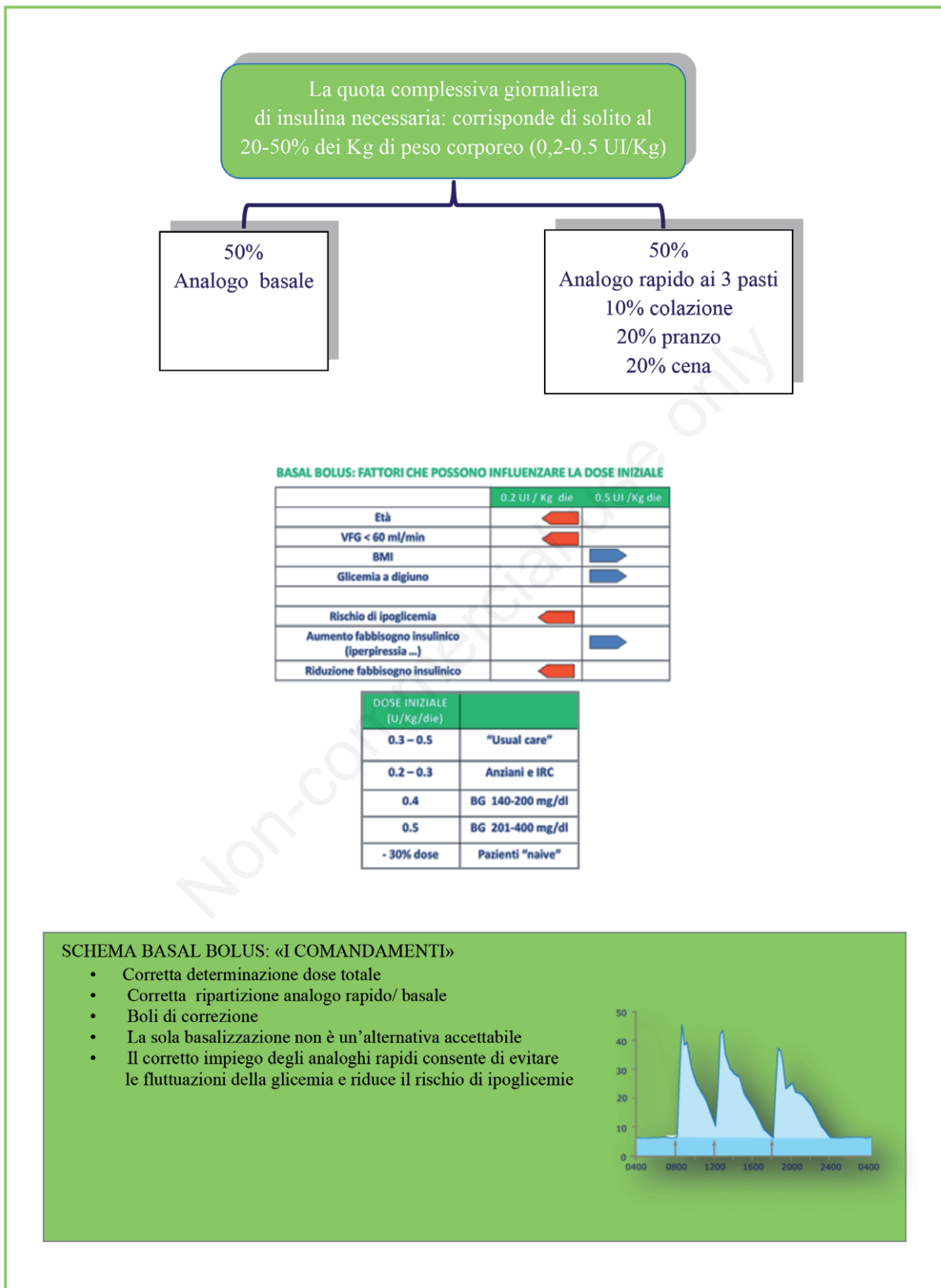


Figura 9. Terapia insulinica sottocutanea: schema *basal-bolus*.

l'analogo lento a fronte di glicemie bed time normali; v) sospensione della dose prandiale a fronte di glicemie preprandiali normali; vi) uso della *sliding scale*.

Perché no *sliding scale*?

Lo schema di somministrazione di insulina rapida sc con dosi modulate sui valori estemporanei di glicemia

(in genere 4-6 controlli giornalieri), impiegato in maniera continuativa e senza basalizzazione (*sliding scale*) è attualmente considerato non appropriato. Infatti, con questa modalità di intervento si insegue l'iperglicemia e non la si previene; per di più i pazienti tendono ad avere valori glicemici a tipo *montagne russe* il che non consente il raggiungimento di un buon controllo metabolico.^{18,19}

Modifica della posologia dell' insulina - analogo rapido			
	Resistenza insulinica		
	<input type="checkbox"/> Bassa	<input type="checkbox"/> Media	<input type="checkbox"/> Alta
Se glicemia prima dei pasti			
< 150 mg/dL	0	0	0
150-200 mg/dL	+ 1 U	+ 2	+ 3
200-250mg/dL	+ 2 U	+ 4	+ 6
250-300 mg/dL	+ 3 U	+ 6	+ 8
300-350 mg/dL	+ 4 U	+ 8	+ 10
350-400 mg/dL	+ 5 U	+ 10	+ 12
> 400 mg/dL	Consultare il medico		

Modifica della posologia dell'insulina - analogo lento	
Se glicemia a digiuno	
<70 mg/dL	Ridurre la posologia del 20%
>150	Aumentare la posologia del 20%

Boli di correzione Riduzione del glucosio per 1 unità di insulina rapida
<p>Usa la <i>regola del 1700 o del peso</i> per determinare il fattore di correzione (FC):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ FC = 1700 diviso la <i>dose totale giornaliera</i> (DTG) di insulina (es. se DTG = 56 unità: CF = 1700/56 = 30, mediamente 1 unità di insulina ridurrà la glicemia di 30 mg/dL) ✓ In alternativa il fattore di conversione può essere determinato con la formula: $3000/\text{peso}$ in kg

Figura 10. Terapia insulinica sottocutanea: schema *basal-bolus*, adeguamenti terapeutici.

Può essere opportuno precisare che brevi periodi di terapia con boli di insulina rapida giustificati da esigenze cliniche non devono essere considerati impiego della strategia *sliding scale* che ha invece carattere continuativo.

Obiettivi glicemici

Devono essere orientati a raggiungere non la normoglicemia ma valori di sicurezza che potranno essere ottimizzati nella fase successiva alla dimissione (Figura 12).

Per i pazienti critici, si raccomanda il raggiungimento e il mantenimento di valori di glicemie comprese tra 140 e 180 mg/dL in funzione del rischio stimato di ipoglicemia.^{12,16-18}

Per i pazienti acuti (non critici) si raccomandano valori di glicemia a digiuno fra 90 e 130 mg/dL, preprandiale <140 mg/dL e post-prandiale <180 mg/dL se ottenibili senza rischio elevato di ipoglicemia.^{12,16-18}

Gli *Standard of Medical Care in Diabetes 2016* dell'*American Diabetes Association (ADA)*¹⁶ riportano tre categorie di pazienti per i quali, presso strutture con esperienza e dotazione organica e strumentale adatte, potrebbe essere appropriato perseguire target glicemici compresi fra 110 e 140 mg/dL: i) sottoposti ad interventi di cardiocirurgia; ii) con patologie coronariche acute; iii) con eventi cerebrovascolari acuti.

Nelle Figure 13 e 14 riportiamo, rispettivamente, uno schema riassuntivo della terapia insulinica in ospedale e la *matrice delle responsabilità* delle azioni in questa fase del ricovero, che può essere un utile

schema di orientamento per uniformare gli interventi e migliorarne la qualità, la velocità e l'appropriatezza.

L'appropriatezza nella somministrazione dell'insulina sottocute

L'efficacia della terapia insulinica sottocute si basa, oltre che su scelte terapeutiche appropriate, anche su una appropriata modalità di somministrazione.

A questo riguardo hanno valore critico: i) la scelta della lunghezza dell'ago (non oltre gli 8 mm); ii) il sito di iniezione; iii) la rotazione dei siti; iv) la tecnica di iniezione; v) la corretta conservazione dell'insulina.

Per molti anni l'unico metodo disponibile per la somministrazione sc dell'insulina è stato quello della siringa e dei flaconi.

La disponibilità, a partire dagli anni '80, degli iniettori a penna (penne per insulina) ha migliorato significativamente la gestione di molti aspetti della somministrazione sc anche in ambito ospedaliero.

Infatti, quando si effettua una ragionata selezione dei pazienti, il costo diretto inferiore e la limitazione degli sprechi del sistema siringhe/flaconi vengono largamente compensati da considerazioni inerenti il *risk management*, il grado di soddisfazione degli operatori e dei pazienti, la possibilità di iniziare l'educazione all'impiego dell'insulina già durante il ricovero ospedaliero, la possibilità di assicurare una più efficace transizione ospedale-territorio e una migliore continuità delle cure.^{22,23}

Dopo avere ottenuto una stabilità glicemica adeguata (glicemia < 200 mg/dl da 6 ore o 3 valori successivi di glicemia < 200 mg/dl), programmare la terapia di transizione come segue.

- 1. CALCOLARE LA QUANTITÀ DI INSULINA CHE IL PAZIENTE HA RICEVUTO NELLE ULTIME 12 ORE**
- 2. MOLTIPLICARE QUESTO NUMERO PER 2 PER OTTENERE LA QUANTITÀ GIORNALIERA DA SOMMINISTRARE E RIDURRE PRUDENZIALMENTE LA DOSE DEL 20-30%.**
- 3. REGOLA DEL 50:**
 - ✓ 50% come analogo basale
 - ✓ 50% come analogo rapido da suddividersi fra i 3 pasti (1/4 a colazione I resto a pranzo e a cena)

Un possibile inconveniente è l'effetto rebound, a cui è possibile ovviare iniziando la terapia con insulina basale sc 2 ore prima della sospensione dell'infusione.

Se la infusione di Insulina ev è stata nelle ultime 24 ore < 12 UI si può evitare l'insulina basale serale in una fase iniziale ed utilizzare solo l'analogo rapido ai pasti (in base ai valori glicemici pre/post prandiali circa 4 – 5 UI a pasto); in questa situazione è necessario verificare sia le dosi di insulina rapida che un eventuale inserimento della basale sulla base dei profili.

Sospendere l'infusione venosa alla prima somministrazione di analogo prandiale.

Figura 11. Transizione dalla terapia insulinica da endovenosa (ev) a sottocutanea (sc).

TARGET GLICEMICI

Target glicemici ottimali da raggiungere e mantenere per i pazienti diabetici in regime di ricovero.

Pazienti critici

- ✓ Target glicemico > 140 mg/dl e < 180 mg/dl, in funzione del rischio di ipoglicemia stimato
- ✓ Indicazione alla terapia insulinica in infusione e.v. continua secondo algoritmi validati e basati su controlli frequenti della glicemia

I pazienti instabili vanno trattati in analogia ai pazienti critici. Situazioni di instabilità: periodo peri-operatorio, chetoacidosi diabetica, scompenso iperosmolare, Interventi di cardiocirurgia, shock cardiogeno, parto e travaglio.

Pazienti acuti non critici

- ✓ Target glicemico a digiuno 90-130 mg/dl, pre-prandiale < 140 mg/dl e glicemia post-prandiale e glicemia random < 180 mg/dl, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia

Figura 12. Obiettivi glicemici. ev, endovena; sc, sottocutanea. Adattata da Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID), 2014.¹²

TERAPIA INSULINICA IN OSPEDALE	
INSULINA IN INFUSIONE VENOSA	
PAZIENTE CRITICO	E' appropriato che l'algoritmo sia condiviso e validato nel proprio contesto assistenziale, semplice e sicuro, a gestione infermieristica (es protocollo di Yale). Obiettivi glicemici: G 140 - 180 mg/dl
DKA e SII	Protocolli specifici
INSTABILITÀ CLINICA E METABOLICA ASSOCIATA A IPERGLICEMIA (trattamento cortisonico ad alte dosi, periodo peri-operatorio, fase post-trapianto, travaglio e parto, ...).	Protocolli validati e condivisi nella struttura Obiettivi glicemici: G 140 - 180 mg/dl
CATEGORIE A TARGET GLICEMICI 110-140 mg/dl <ul style="list-style-type: none"> ○ interventi di cardiocirurgia, ○ patologie coronariche acute, ○ eventi cerebrovascolari acuti. 	Presso strutture con esperienza e dotazione organica e strumentale appropriate potrebbe essere appropriato perseguire target glicemici compresi fra 110-140 mg/dl
TRANSIZIONE DA INFUSIONE VENOSA A INSULINA SOTTOCUTE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Dose totale iniziale giornaliera: calcolare la dose infusa nelle ultime 12 ore, moltiplicarla per 2 e ridurla del 20-30% ○ Ripartizione dose in 50% basale e 50% prandiale (10%, 20%, 20%) ○ Due ore prima dello stop infusione: somministrazione analogo basale ○ Al momento stop infusione: somministrazione prima dose analogo prandiale e ripresa alimentazione 	
INSULINA SOTTOCUTE	
PAZIENTE ACUTO	Schema Basal – Bolus se alimentazione regolare
	Schema Basal- Plus se alimentazione os irregolare o assente

Figura 13. Schema riassuntivo sulla terapia insulinica in ospedale. DKA, chetoacidosi diabetica; SII, sindrome iperglicemica iperosmolare; G, glicemia.

L'uso delle penne per insulina è associato ad una maggiore soddisfazione e compliance del paziente.

Un recente studio italiano ha messo in evidenza che il 74% dei pazienti in trattamento con la penna sceglie di continuare la terapia a casa rispetto al 12% dei pazienti in trattamento con flacone e siringa ($P < 0,0001$).²²

Già in una precedente revisione sistematica era stato riportato che in 28 studi su 29 il 66% dei pazienti preferiva i dispositivi a penna o sceglieva di continuare il trattamento con insulina solo se somministrata con penne.²³

Altri studi effettuati su pazienti ricoverati in ospedale hanno evidenziato che la maggior parte dei pazienti in trattamento con una penna per insulina, dopo adeguata educazione durante il ricovero, presentano una maggiore probabilità di continuare ad utilizzare tale dispositivo dopo la dimissione rispetto a quelli del gruppo flacone/siringa.²⁴

Inoltre, va sottolineato che le penne per insulina offrono segnali visivi che facilitano la precisione del dosaggio e riducono così il rischio di errori da somministrazione di farmaco. Questa può essere una considerazione importante sia per i pazienti con diabete di tipo 2 non precedentemente trattati con insulina, sia per pazienti già in trattamento insulinico con diminuita destrezza manuale e/o con riduzione della vista e/o con scarsa accettazione della terapia insulinica.²⁵

L'uso delle penne per insulina è associato anche ad una maggiore soddisfazione dell'operatore sanitario.

In studi condotti su infermieri e medici, sia in ambito ambulatoriale che ospedaliero,²⁵ il personale intervistato ha convenuto che le penne per insulina sono più convenienti rispetto a flacone/siringa in termini di: i) minor tempo per la preparazione e la somministrazione dell'insulina; ii) semplicità nell'educazione del paziente; iii) riduzione del rischio clinico (accuratezza della terapia e rischio punture accidentali).

L'uso delle penne per insulina associato ad ago di sicurezza e previa educazione del personale sanitario è associato ad un più basso rischio di punture accidentali.

Un altro motivo che rende le penne più sicure è la presenza di cappucci auto-coprenti e la possibilità di comprendere se l'ago è già stato utilizzato (quindi, non ulteriormente utilizzabile) attraverso chiari segnali visivi. Uno studio, che ha valutato gli effetti del passaggio da siringhe e flaconi alla penna preimpilata nell'uso quotidiano in reparto, ha evidenziato che questa innovazione, nei primi sei mesi dalla sua introduzione, ha permesso di abbattere di ben l'80% il numero di punture accidentali.²⁶

Infatti, onde evitare l'esposizione percutanea da punture accidentali con aghi, è importante avvalersi di

Azioni appropriate nella definizione di terapia insulinica e obiettivi glicemici	Medico	Infermiere	Paziente/ Caregiver
Sospensione IGO e passaggio a terapia insulinica	R	C	I
Distinzione <i>paziente critico</i> e <i>paziente acuto</i>	R	C	
<i>Paziente critico</i> : inizio insulina in infusione venosa	R	C	
Infusione secondo protocollo condiviso a gestione infermieristica	R	R	
Transizione alla somministrazione sc	R	C	
<i>Paziente acuto</i> : inizio insulina sc con schema <i>basal-bolus</i>	R	C	
Definizione dose iniziale e ripartizione	R	C	
Boli di correzione	R	C	
Monitoraggio personalizzato glicemia capillare	C	R	
Raggiungimento e mantenimento degli obiettivi glicemici	R	C	

Figura 14. Azioni e competenze nella fase della definizione della terapia insulinica. IGO, ipoglicemizzanti orali; R, responsabile; C, coinvolto; I, informato; sc, sottocute.

needlesticks prevention devices messi a disposizione dall'evoluzione tecnologica, dopo adeguato programma di addestramento al loro corretto utilizzo, come ad esempio, nel caso della somministrazione della terapia insulinica con penne preriempite, gli aghi NovoFine® Autocover® (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) o i BD AutoShield™ (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA), che si rendono automaticamente inutilizzabili dopo una prima iniezione. Accanto all'uso di questi dispositivi resta cruciale sensibilizzare, informare e formare gli operatori sanitari sui rischi associati alle diverse attività, sull'importanza di attenersi alle procedure di sicurezza, sull'uso efficace degli strumenti di protezione (collettivi ed individuali), sulla necessità di segnalare ogni evento e sui diritti/doveri che riguardano ogni operatore.²⁷ Numerosi studi condotti in diversi Paesi europei, statunitensi e canadesi hanno dimostrato che questi dispositivi preventivi funzionano, tutelando efficacemente la salute degli operatori sanitari.

Vantaggi in termini di costi

Il già citato studio di Ward²⁶ ha valutato gli effetti di un programma di implementazione della penna per insulina in reparti in cui veniva utilizzata solo la somministrazione dell'insulina tramite flacone/siringa. In oltre 4000 pazienti sono stati complessivamente dimostrati: i) un minor spreco di insulina ed un risparmio di \$ 36 per ogni paziente in terapia con penna; ii) un più basso numero di punture accidentali con la penna rispetto a flacone/siringa (-80%); iii) la riduzione del 57% del volume di insulina consumata rispetto ai sei mesi precedenti; iv) la riduzione del 50% dei costi complessivi della terapia rispetto ai sei mesi precedenti.

Inoltre, il passaggio da siringhe/flaconi a penna preriempita nell'uso quotidiano in reparto ha ridotto del 57% il volume di insulina consumata e del 50% i costi complessivi della terapia, rispetto ai sei mesi precedenti.

Il già citato studio di Bossi¹ ha messo in evidenza che, sebbene le penne per insulina presentino un maggiore costo diretto rispetto sia a flacone/siringhe tradizionali (€ 43 vs € 18/paziente, $P < 0,0001$) sia a flacone e siringhe di sicurezza (€ 21,5/paziente, $P < 0,0001$), se si considerano anche i costi indiretti e le punture accidentali, il risparmio stimato per l'utilizzo delle penne rispetto a flacone e siringa (sia tradizionale che di sicurezza) è stato di ben € 32/paziente (€ 45,8 vs € 77,6/paziente, $P < 0,0001$).

Inoltre, diversi studi hanno evidenziato che i pazienti avviati all'uso della penna per insulina durante il ricovero hanno presentato un minor numero di visite ambulatoriali e ricoveri e che la conversione da flacone e siringa a penna per insulina è stata associata a miglioramenti significativi dell'aderenza al trattamento, riduzioni significative delle ipoglicemie e dei ricoveri per ipoglicemia.²⁸

Considerazioni riassuntive sull'impiego del sistema siringa/flacone

Distinguiamo tra considerazioni a favore e contro l'impiego del sistema siringa/flacone.

A favore: i) minore costo economico diretto; ii) possibilità di impiegare lo stesso flacone di insulina per più pazienti in tempi diversi; iii) possibile minore spreco di insulina (Figura 15).

Contro: i) maggiore rischio di punture accidentali; ii) aghi troppo lunghi (non inferiori a 8 mm) e conseguente maggiore rischio di somministrazione intramuscolare e di punture accidentali con la tecnica dell'iniezione su plica cutanea; iii) puntura più dolorosa; iv) maggiore rischio di errori di dosaggio; v) difficile educazione per l'uso domiciliare personale; vi) l'impiego dello stesso flacone di insulina per più pazienti in tempi diversi è ammesso dalla normativa italiana, ma non incoraggiato in alcuni modelli di *risk management*²⁴ e da segnalazioni in ambito infettivologico²⁹ (Figura 16).

Considerazioni riassuntive sull'impiego degli iniettori a penna

Tra le considerazioni relative all'impiego degli iniettori a penna possiamo individuare: i) minore rischio di punture accidentali; ii) disponibilità di aghi più sottili e corti (4, 5, 6, 8, 12 mm); iii) puntura meno dolorosa; iv) minima probabilità di errori di dosaggio, soprattutto per le dosi più basse; v) facile e rapida educazione per l'uso domiciliare; vi) più efficace transizione ospedale-territorio e continuità delle cure; vii) sicurezza del paziente (minori errori nel dosaggio e nell'iniezione); viii) soddisfazione del paziente maggiore rispetto a terapia con siringa/flacone;^{22,24} ix) soddisfazione degli operatori: minore tempo per preparazione, somministrazione, educazione;^{25,30} x) sprechi assenti se impiegate nei pazienti che devono continuare la terapia insulinica anche dopo la dimissione.

Aree di miglioramento

Possibili aree di miglioramento sono: i) necessità di personalizzazione della penna: una penna per paziente con indicazioni di tracciabilità da parte della farmacia ospedaliera e/o del reparto; ii) programmi di formazione per il personale infermieristico; iii) condivisione dei risvolti economici con la dirigenza amministrativa della struttura.

Come già detto, poiché le penne preriempite possono essere utilizzate solo dallo stesso paziente, il loro impiego in pazienti che non proseguono la terapia insulinica a domicilio (scelta terapeutica, decesso, *etc.*) determina uno spreco maggiore di insulina rispetto a siringa/flacone. Una ragionata selezione dei pazienti può minimizzare o annullare lo spreco se l'utilizzo delle penne viene riservato ai pazienti per i quali si prevede una degenza di almeno 7 giorni.³¹

Flacone + siringa		Penne	
Pro	Contro	Pro	Contro
Minor costo economico diretto	Spreco di flaconi di insulina in reparti a minor prevalenza di diabete	Minor spreco di insulina per dosaggi medi in degenze di 7 gg circa	Potenzialmente più costose per degenze brevi
Possibilità di uso per via endovena	Iniezione più dolorosa	Iniezione meno dolorosa con maggior soddisfazione per la terapia	Non uso per insulina in via endovena
Possibilità di usare un flacone per più pazienti in tempi diversi	Possibili errori di dosaggio	Maggior precisione nelle dosi e meno episodi di ipoglicemia	Necessità di personalizzazione della penna (una penna per paziente)
	Difficile educazione per l'uso personale domiciliare del flacone	Educazione per l'uso personale domiciliare con penna	

Figura 15. Uso ospedaliero flacone-siringa vs penne. Adattata da Maffettone et al., 2016.³¹

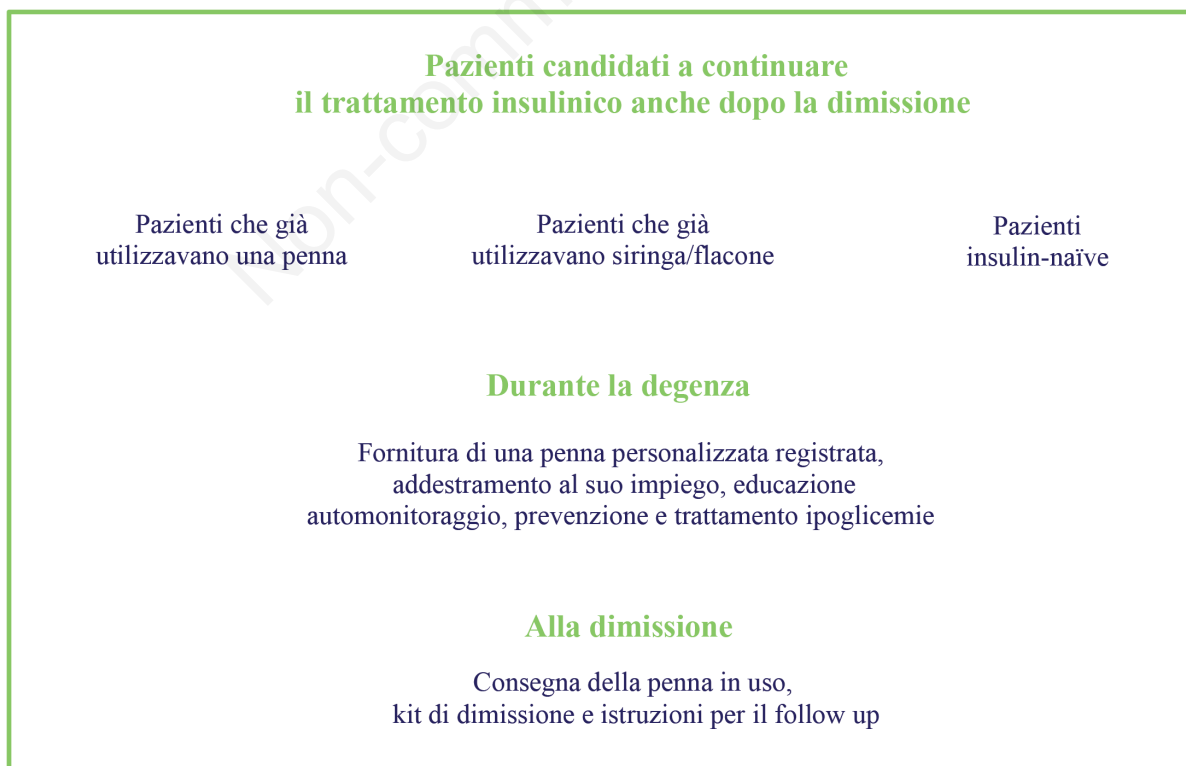


Figura 16. Appropriatezza penne pre-riempite in ospedale.

Appropriatezza del trattamento con le penne pre-riempite in ospedale

I pazienti ospedalizzati candidati al trattamento con penne pre-riempite sono i pazienti destinati ad un trattamento insulinico anche dopo la dimissione.

Oltre la metà dei pazienti diabetici ricoverati nelle UO di Medicina Interna italiane riceve alla dimissione la prescrizione di un trattamento insulinico.³² Essi sono pazienti insulina-naive o pazienti che necessitano dell'adeguamento di un trattamento insulinico precedentemente in uso talora già condotto con una penna.

In un modello organizzativo auspicabile: i) è necessario che il personale infermieristico sia adeguatamente formato all'impiego dei *devices* e che sia in grado di fornire una adeguata educazione al trattamento insulinico ai pazienti naive e di controllare la correttezza delle procedure nei pazienti che già praticavano il trattamento; ii) è appropriato che ciascun paziente riceva comunque dalla farmacia dell'ospedale una penna personalizzata anche assicurando la tracciabilità della fonte e del percorso (registri della farmacia ospedaliera e/o di reparto); iii) è appropriato che al momento della dimissione sia attivata una procedura già strutturata di consegna della penna in uso e del kit di dimissione.

L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nel paziente in terapia cortisonica

Circa il 10% delle persone ricoverate in ospedale viene trattato con steroidi, mentre nei pazienti a domicilio con patologie respiratorie l'utilizzo di tali farmaci si aggira intorno al 40%. Se consideriamo che in Italia la prevalenza del diabete in ospedale è intorno al 25% (medicina e chirurgia) ma può arrivare al 35% nelle Unità di Terapia Intensiva Cardiologica, va da sé che il numero di pazienti diabetici ospedalizzati in terapia con steroidi sia elevato.³³

Attualmente si distinguono: i) l'iperglicemia indotta da steroidi nel paziente già affetto da diabete [*steroid induced hyperglycemia* (SIH)]; ii) l'iperglicemia indotta da steroidi in persone senza storia di diabete [*steroid induced diabetes* (SID)].³⁴

Numerosi sono i fattori di rischio per lo sviluppo di iperglicemia indotta da steroidi. I maggiori sono qui di seguito elencati: i) DM di tipo 1 e di tipo 2 (DMT1 e DMT2) preesistenti; ii) persone con fattori di rischio per diabete (obesità, familiarità, pregresso diabete gestazionale, donne affette da sindrome dell'ovaio policistico); iii) persone con alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza ai carboidrati con valori di HbA1c compresi tra 42-47 mmol/mol (5.9-6.49%); iv) persone che hanno già presentato in passato iperglicemia post terapia steroidea; v) persone a

rischio con il *diabetes risk calculator* della *Leicester University/Diabetes UK* (<http://riskscore.diabetes.org.uk/start>).

L'effetto diabetogeno degli steroidi è da ricondursi al loro meccanismo d'azione: a livello epatico stimolano la neoglucogenesi con iperproduzione di glucosio mentre a livello adiposo favoriscono la lipolisi con conseguente eccessiva produzione di acidi grassi liberi che, a loro volta, bloccano l'azione dell'insulina (lipotossicità) determinando iperglicemia. A livello muscolare, invece, gli steroidi agiscono sia a livello recettoriale sia post-recettoriale impedendo la penetrazione delle molecole di glucosio all'interno delle cellule, inducendo insulino-resistenza. Mentre il paziente non diabetico, che ha riserve insuliniche intatte, riesce a compensare, entro certi limiti, le variazioni della glicemia durante la terapia steroidea, nel paziente diabetico il cortisone provoca un netto ed immediato squilibrio glico-metabolico con la comparsa di picchi iperglicemici post prandiali che necessitano di aggiustamenti terapeutici³⁵⁻³⁷ (Figura 17).

Come comportarsi?

Un approccio ragionevole è istituire un *monitoraggio glicemico per almeno 48 ore* in tutti i pazienti che ricevono terapia con steroidi ad alte dosi.

Sicuramente la terapia con insulina è la terapia migliore, più sicura ed efficace. L'insulina prandiale è il bisogno primario e deve essere dosata secondo la glicemia post-prandiale. L'insulina basale dovrebbe essere data al mattino e dosata secondo la glicemia del mattino seguente. Vi sono però alcune situazioni nelle quali, ove possibile, si può somministrare terapia ipoglicemizante orale, soprattutto per i pazienti non diabetici ma con SID e incrementi moderati della glicemia. In tali pazienti, in caso di riscontro di almeno due glicemie >180 mg/dL è opportuno eseguire prelievo per HbA1c; se esso risulta normale il paziente può iniziare terapia con ipoglicemizante orale quale la gliclazide (fino ad un dosaggio massimo di 320 mg/die) ed eventualmente aggiungere insulina basale al mattino (10 UI sc), aumentando del 10-20% ogni giorno con assiduo controllo delle glicemie.³³

Nel paziente già diabetico, oltre all'assiduo controllo delle glicemie e all'effettuazione di un prelievo per HbA1c (misurare anche chetoni nel DMT1) bisogna considerare anche la terapia assunta dal paziente, le sue fragilità e comorbidità. Se il paziente effettua solo insulina basale è preferibile spostare tale insulina al mattino aumentando le dosi del 10-20% se necessario; se, invece, il paziente assume insulina basale due volte al dì, è opportuno aumentare il dosaggio dell'insulina al mattino monitorando assiduamente le glicemie nel corso della giornata. In caso di pazienti in terapia con regime BB è opportuno spostare la dose di insulina basale al

mattino aumentando, eventualmente, i boli pre pasto del 10-20% fino al raggiungimento dei target. Infatti, come già detto, in corso di terapia steroidea il fabbisogno è soprattutto prandiale e il 70% della dose totale giornaliera di insulina (di solito 0,5 UI/kg) deve essere somministrata ai pasti e solo il 30% come analogo basale.

Nel paziente acuto iperglicemico in terapia corticosteroidica la terapia insulinica deve essere somministrata secondo lo schema BB. Questo permette di controllare la glicemia a digiuno e consente di modulare i boli di analogo rapido secondo i picchi iperglicemici che, in caso di terapia steroidea, sono più marcati dopo il pranzo. Lo schema basal plus, che prevede l'utilizzo di un analogo lento e una sola somministrazione di analogo rapido in occasione del picco prandiale più elevato (solitamente a pranzo), può essere utile per ridurre il numero di iniezioni giornaliere nei pazienti che a digiuno hanno valori glicemici controllati e nei quali l'iperglicemia nelle ore diurne si limita al periodo prandiale.^{38,39}

Bisogna comunque sempre considerare la riduzione delle dosi di insulina alla riduzione o sospensione della terapia steroidea (Figura 18).

L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nel paziente candidato al trattamento chirurgico

Cosa deve fare l'internista?

In area chirurgica si presentano due situazioni tipiche: i) il ricovero del paziente che richiede un intervento chirurgico in urgenza; ii) il paziente che deve affrontare un intervento in elezione.

- Per l'intervento in *elezione* nel paziente diabetico già noto, si prevede di solito un percorso assistenziale specifico, con una rivalutazione del compenso metabolico pre-operatorio, ma la gestione perioperatoria è la medesima del paziente operato in urgenza.⁴⁰
- Per l'*urgenza* è indispensabile condividere con gli anestesisti un algoritmo di trattamento adeguato per affrontare nelle migliori condizioni metaboliche l'intervento chirurgico.

Bisogna, inoltre, distinguere se l'intervento chirurgico è da considerarsi minore o maggiore.⁴¹

Chirurgia minore: non comporta apertura di una cavità corporea o l'amputazione di grosso segmento osseo, dura non oltre i 60 min.

- DMT2 e chirurgia minore: nessun intervento (restrizione) se in buon compenso.
- DMT1 e chirurgia minore: continuare regolarmente la terapia insulinica in corso. Ricercare il compenso metabolico, elettrolitico e volemico valutando la possibilità di somministrare insulina sc o ev immediatamente prima dell'intervento in caso di iperglicemia.

DMT2 e chirurgia maggiore: i) se il controllo metabolico è buono sospendere gli ipoglicemizzanti orali il giorno dell'intervento; sospendere quelli a lunga durata (sulfaniluree) e la metformina 48 h prima. Se necessario sostituirli con ipoglicemizzanti a breve emivita come la repaglinide (Figura 17); ii) se il controllo metabolico è insufficiente passare a terapia insulinica sc con schema BB. Praticare sempre l'Insulina basale la sera precedente all'intervento, adeguando il dosaggio in base alle glicemie misurate (20% in meno della dose usuale) (Figura 18).⁴²

DMT1 e chirurgia maggiore: i) proseguire la terapia insulinica praticata a domicilio, inclusa l'ultima somministrazione dell'insulina basale la sera prima dell'intervento. Se il compenso metabolico è insoddisfacente, correggere la terapia insulinica; ii) i pazienti sottoposti ad anestesia sono a rischio di complicanze peri-operatorie che possono favorire l'insorgenza di acidosi lattica (digiuno prolungato, disidratazione, ipotensione, sepsi, *etc.*);⁴³⁻⁴⁶ iii) prendere in considerazione l'utilizzo dell'insulina in infusione venosa immediatamente prima e durante l'intervento.

L'internista chiamato in consulenza dovrà controllare i farmaci per il diabete assunti a casa. Non sempre è necessario sospendere i farmaci ipoglicemizzanti che il paziente assume a casa. Bisognerà, però, comportarsi diversamente in caso di intervento previsto al mattino o al pomeriggio, basandosi anche sulle differenti posologie giornaliere assunte (Figura 19).⁴² In caso di paziente insulino-trattato, invece, bisognerà distinguere se il paziente assume solo l'insulina basale serale (in questo caso la si potrà ridurre del 20% la sera precedente il ricovero), oppure se il paziente sia sottoposto a multiple dosi insuliniche giornaliere; in tal caso le modifiche insuliniche sono specificate nella Figura 20.⁴²

Durante la fase perioperatoria la gestione dell'iperglicemia sarà affidata all'anestesista/rianimatore.

Dopo l'intervento chirurgico ed il rientro in reparto

Il trattamento con infusione di insulina ev va continuato almeno fino ad 1 ora dopo che il paziente abbia consumato il primo pasto post operatorio. A questo punto si potrà sospendere il protocollo infusivo ed iniziare il trattamento intensivo a 4 somministrazioni tipo BB effettuando profili glicemici seriati se il paziente si alimenta.

Se così non fosse si tratterà il paziente con nutrizione artificiale utilizzando insulina basale o schema BB a seconda delle glicemie presentate dal paziente.⁴⁷⁻⁴⁹

Ricordare sempre che nel perioperatorio ed in corso di nutrizione artificiale il paziente è critico e pertanto i target glicemici di riferimento saranno compresi tra 140-180 mg/dL.^{50,51}

Diabete e cortisone: 10 consigli

1. Il diabete indotto da steroidi è di difficile controllo
2. L'effetto primario è sulla glicemia post-prandiale
3. I valori della glicemia tendono a normalizzarsi di notte,
4. I livelli di glucosio dovrebbero sempre essere misurati prima e due ore dopo il pasto
5. Gli ipoglicemizzanti orali sono inappropriati, inefficaci e poco maneggevoli
6. L'insulina è la migliore terapia
7. L'insulina prandiale è il bisogno primario e deve essere dosata secondo la glicemia post-prandiale
8. L'insulina basale dovrebbe essere data al mattino e dosata secondo la glicemia del mattino seguente
9. I target glicemici sono <115 mg/dL pre-prandiale e 140-180 post-prandiale
10. La sospensione graduale della terapia deve comportare una opportuna modifica graduale del dosaggio per evitare ipoglicemie

Figura 17. Diabete e cortisone.

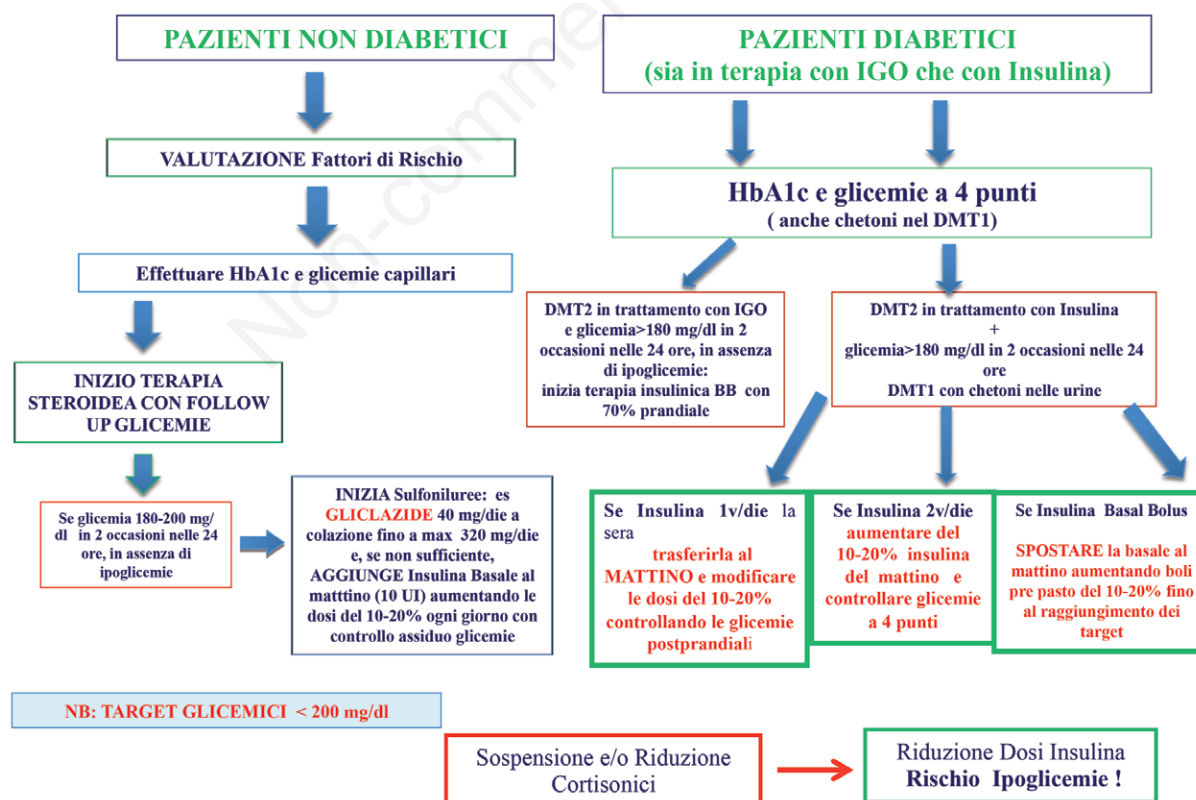


Figura 18. Algoritmo per pazienti con iperglicemia e uso di steroidi. Adattata da Scott et al. JBDS-IP, 2015.³⁴

COMPRESSE	GIORNO PRIMA DELL'INTERVENTO	GIORNO INTERVENTO AL MATTINO	GIORNO INTERVENTO DI POMERIGGIO
ACARBOSE	ASSUMERE NORMALMENTE	OMETTERE LA CP DEL MATTINO SE E' STATO PRESCRITTO IL DIGIUNO DALLA SERA PRECEDENTE	ASSUMERE IL DOSAGGIO DEL MATTINO SE SI FA COLAZIONE. NON ASSUMERE LA CP DEL PRANZO
MEGLITINIDI (REPAGLINIDE O NATEGLINIDE)	ASSUMERE NORMALMENTE	OMETTERE LA CP DEL MATTINO SE E' STATO PRESCRITTO IL DIGIUNO DALLA SERA PRECEDENTE	ASSUMERE IL DOSAGGIO DEL MATTINO SE SI FA COLAZIONE. NON ASSUMERE LA CP DEL PRANZO
METFORMINA /METFORMINA A LENTO RILASCIO SE SOTTOPOSTI A MEZZO DI CONTRASTO PUO' CAPITARE CHE IL FARMACO DEBBA ESSERE SOSPESO PIU' DI 48 H PRIMA DELL'INTERVENTO	ASSUMERE NORMALMENTE	SE ASSUNTA 1 V/DIE NON SOSPENDERE SE ASSUNTA 2V/DIE NON SOSPENDERE SE ASSUNTA 3V/DIE OMETTERE SOLO LA DOSE PRANZO	SE ASSUNTA 1 V/DIE NON SOSPENDERE SE ASSUNTA 2V/DIE NON SOSPENDERE SE ASSUNTA 3V/DIE OMETTERE SOLO LA DOSE PRANZO
SULFANILUREE (GLIBENCLAMIDE, GLIPIZIDE, GLICLAZIDE/ GLICLAZIDE MR, GLIMEPIRIDE, GLIQUIDONE)	ASSUMERE NORMALMENTE	SE ASSUNTA SOLO 1 V/DIE A COLAZIONE: OMETTERE TALE DOSAGGIO. SE ASSUNTA 2 V/DIE OMETTERE LA DOSE DEL MATTINO	SE ASSUNTA SOLO 1 V/DIE A COLAZIONE: OMETTERE TALE DOSAGGIO. SE ASSUNTA 2 V/DIE OMETTERE ENTRAMBI I DOSAGGI DI COLAZIONE E PRANZO
GLITAZONI (PIOGLITAZONE)	ASSUMERE NORMALMENTE	ASSUMERE NORMALMENTE	ASSUMERE NORMALMENTE
DPP-IV INIBITORI (SITAGLIPTIN, SAXAGLIPTIN, VILDAGLIPTIN, ALOGLIPTIN, LINAGLIPTIN)	ASSUMERE NORMALMENTE	OMETTERE LA DOSE DEL MATTINO	OMETTERE LA DOSE DEL MATTINO
ANALOGHI GLP-1 (es. EXENATIDE, LIRAGLUTIDE, LIXISENATIDE)	ASSUMERE NORMALMENTE	ASSUMERE NORMALMENTE	ASSUMERE NORMALMENTE
SGLT-2 INHIBITORS (es. DAPAGLILOZIN, CANAGLILOZIN)	ASSUMERE NORMALMENTE	ASSUMERE NORMALMENTE	ASSUMERE NORMALMENTE
RIPRENDERE IL DOSAGGIO USUALE DELLE COMPRESSE IL GIORNO SUCCESSIVO ALL'INTERVENTO TENENDO CONTO CHE LE GLICEMIE POSSONO ESSERE ELEVATE PER UNO, DUE GIORNI			

Figura 19. Terapia ipoglicemizzante in caso di chirurgia. Adattata da Scott et al. JBDS-IP, 2015.³⁴

TERAPIA INSULINICA IN CASO DI OPERAZIONI MINORI

INSULINE	GIORNO PRIMA DEL RICOVERO	PZ CHE SI OPERANO DI MATTINA	PZ CHE SI OPERANO DI POMERIGGIO
CHI FA SOLO INSULINA BASALE LA SERA	RIDURRE LA DOSE DEL 20%	NESSUNA MODIFICA POSOLOGICA	NESSUNA MODIFICA POSOLOGICA
CHI FA INSULINA BASALE O INTERMEDIA AL MATTINO	RIDURRE IL DOSAGGIO DEL 20%	RIDURRE IL DOSAGGIO DEL 20% . CONTROLLARE LE GLICEMIE AL RICOVERO	RIDURRE IL DOSAGGIO DEL 20% . CONTROLLARE LE GLICEMIE AL RICOVERO
CHI FA INSULINA 2 VOLTE AL GIORNO (MISCELATE, INTERMEDIE)	NESSUNA MODIFICA POSOLOGICA	DIMEZZARE LA DOSE DEL 50% . CONTROLLARE LE GLICEMIE ALL'INGRESSO IN REPARTO. RITORNARE AL REGIME INSULINICO USUALE AL PRIMO PASTO SERALE	DIMEZZARE LA DOSE DEL 50% . CONTROLLARE LE GLICEMIE ALL'INGRESSO IN REPARTO. RITORNARE AL REGIME INSULINICO USUALE AL PRIMO PASTO SERALE
INSULINA GIORNALIERA IN 3, 4, or 5 INIEZIONI QUOTIDIANE (MISCELATE O REGIME BASAL BOLUS)	NESSUNA MODIFICA POSOLOGICA	NON EFFETTUARE L'INSULINA RAPIDA DEL MATTINO SE NON SI FA COLAZIONE. SE SI FA INSULINA BASALE AL MATTINO EFFETTUARE LA DOSE MATTUTINA RIDOTTA DELL'80%. I CHI FA INSULINE MISCELATE DEVE RIDURRE LA DOSE DEL 50% E OMETTERE LA DOSE DEL PRANZO. RITORNARE AL REGIME INSULINICO USUALE AL PRIMO PASTO SERALE	EFFETTUARE LA NORMALE DOSE DI INSULINA DEL MATTINO. NON EFFETTUARE LA DOSE INSULINICA DEL PRANZO. CONTROLLARE LE GLICEMIE ALL'INGRESSO IN REPARTO. RITORNARE AL REGIME INSULINICO USUALE AL PRIMO PASTO SERALE
RIPRENDERE IL DOSAGGIO USUALE DI INSULINA IL GIORNO SUCCESSIVO ALL'INTERVENTO TENENDO CONTO CHE LE GLICEMIE POSSONO ESSERE ELEVATE PER UNO, DUE GIORNI			

Figura 20. Terapia insulinica in caso di chirurgia. Adattata da Scott et al. JBDS-IP, 2015.³⁴

L'appropriatezza nella rilevazione e nel trattamento delle ipoglicemie

Definizione

L'ipoglicemia è uno dei fattori che condizionano maggiormente la gestione del controllo glicemico.

Vi è consenso diffuso nel ritenere che un episodio di ipoglicemia sia definito da una glicemia inferiore a 70 mg/dL anche se vari fattori possono influenzare la soglia di comparsa dei sintomi.

Si possono distinguere tre gradi di ipoglicemia: i) lieve (di solito $G < 70$ mg/dL): sintomi neurogenici (sudorazione, tremori, palpitazioni) e capacità di autogestire il problema; ii) moderato (di solito $G \sim 50$ mg/dL): anche sintomi neuroglicopenici (astenia, confusione), ma è conservata la capacità di autogestione; iii) grave: stato di coscienza alterato e necessità aiuto di terzi (di solito $G < 40$ mg/dL).

Prevalenza nelle Unità Operative di Medicina Interna

La letteratura internazionale riporta una prevalenza di ipoglicemia pari al 12-18% nei pazienti ricoverati in Medicina Interna e trattati per diabete.⁵²

Nello studio FADOI-DIAMOND¹¹ la prevalenza delle ipoglicemie nei diabetici ricoverati nelle Medicine Interne italiane è stata pari al 12%. Gli eventi ipoglicemici si sono verificati nel 65% degli insulinottrattati, ma i pazienti trattati con schema BB hanno presentato meno ipoglicemie rispetto a quelli trattati con sliding scale; la degenza media è risultata maggiore in coloro che avevano presentato ipoglicemie.⁵³

Tuttavia, se la misurazione della glicemia avviene con la tecnica del monitoraggio continuo e non solo alla comparsa dei sintomi dell'ipoglicemia o nel corso di un monitoraggio programmato discontinuo della glicemia capillare, la prevalenza risulta significativamente maggiore. In un recente studio⁵⁴ condotto in diabetici di tipo 2 ospedalizzati in trattamento insulinico BB gli episodi ipoglicemici verificati con il monitoraggio continuo sono risultati significativamente più numerosi rispetto alle glucometrie effettuate ad intervalli e prevalentemente concentrati nella fascia oraria 18:00-6:00.

Questa osservazione rafforza l'ipotesi che le ipoglicemie nei pazienti ospedalizzati per patologie acute siano spesso asintomatiche e ampiamente sottostimate.

Fattori di rischio

Le ipoglicemie possono verificarsi non solo nel corso di un trattamento per diabete, ma anche in corso di malnutrizione, neoplasie, sepsi, insufficienza epatica e renale. Pertanto, i fattori di rischio sono tanto iatrogeni quanto organici.⁵⁵

- Fattori di rischio iatrogeni: i) trattamento troppo aggressivo; ii) scarsa coordinazione tra assunzione

dei pasti e somministrazione di insulina; iii) digiuno per esami non adeguatamente programmato; iv) riduzione terapia cortisonica senza adeguata riduzione della terapia insulinica; v) impiego della *sliding scale*.

- Fattori di rischio organici: i) storia di ipoglicemie frequenti o di *unawareness hypoglycemia*; ii) neuropatia autonoma; iii) età avanzata con e senza deterioramento cognitivo; iv) sepsi; v) condizioni cliniche critiche; vi) insufficienza renale o epatica; vii) cancro; viii) iposurrenalismo.

Esiti

Le conseguenze delle ipoglicemie⁵³ sono: i) effetti protrombotici e proinfiammatori; ii) modificazioni elettrocardiografiche (ischemia, aritmie); iii) aumento della mortalità intraospedaliera e a medio termine.

La mortalità intraospedaliera oltre che essere proporzionale al numero e alla durata degli eventi ipoglicemici, appare maggiore nel caso di ipoglicemie *spontanee* e nei pazienti a maggiore comorbidità. Questi dati sostengono l'ipotesi che almeno nei pazienti con numerose comorbidità le ipoglicemie debbano essere considerate non tanto una causa diretta di maggiore mortalità quanto un marker di fragilità associato a una grave polipatologia.^{53,55}

Prevenzione

La migliore prevenzione delle ipoglicemie sta nella formulazione di un piano personalizzato di monitoraggio per ciascun paziente.

È appropriato che i contenuti minimi di questo piano riguardino: i) l'opportunità di non somministrare ipoglicemizanti orali, insuline premiscelate, insulina umana regolare e/o insulina rapida combinata con protamina, *sliding scale*; ii) le condizioni cliniche e i fattori di rischio di ipoglicemia del singolo paziente; iii) l'impiego della strategia insulinica BB; iv) la definizione corretta della dose iniziale e della ripartizione analogo basale e prandiale (vedi avanti) in accordo con lo stato clinico del paziente; v) la somministrazione della dose prandiale a metà/fine pasto se l'assunzione regolare dei pasti non è affidabile; vi) target glicemici più elevati per i pazienti a maggiore rischio; vii) l'aumento ragionato dei controlli glicemici su sangue capillare.

Trattamento

Non è appropriato che il trattamento delle ipoglicemie avvenga secondo prassi di reparto più o meno consolidata (*abbiamo fatto sempre così ed ha sempre funzionato*).

È invece appropriato seguire un protocollo di intervento validato e condiviso fra tutte le figure professionali che intervengono nella cura del paziente

IPOGLICEMIA GRAVE (alterazione stato di coscienza)	Soluz glucosata al 33% 50 ml ev in 1-3 min (in alternativa Soluz glucosata 20% 80 ml o Soluz glucosata 10% 160 ml) seguita da glucosata al 10% fino a ripresa della coscienza; poi bevande zuccherate fino a valori di glicemia stabilmente > 100 mg/dl. In assenza di accesso venoso: Glucagone 1 mg sc o im
IPOGLICEMIA MODERATA E LIEVE (senza alterazioni dello stato di coscienza)	<u>Regola del 15</u> Somministrazione di 15 grammi di zuccheri semplici per os e controllo della glicemia dopo 15 min. Eventualmente ripetere il trattamento ogni 15 min fino a raggiungere una glicemia stabilmente superiore a 100 mg/dl
NB: 15 grammi di glucosio corrispondono a 3 cucchiaini di zucchero, 3 caramelle di zucchero morbide, mezza lattina di Coca-Cola, 1 brik di succo di frutta	

Figura 21. Le azioni appropriate nel trattamento delle ipoglicemie. ev, endovena; sc, sottocute; im, intramuscolo; os, somministrazione orale. Adattata da Beltramello et al., 2013.¹⁵

LE AZIONI APPROPRIATE NEL TRATTAMENTO DELLE IPOGLICEMIE	Medico	Infermiere	Paziente/Caregiver
Valutazione del rischio di ipoglicemia	R	C	
Piano personalizzato di monitoraggio glicemico	R	C	
Misurazione glicemia su sangue capillare		R	
Rilievo di ipoglicemia su sangue capillare	I	R	
Intervento con soluzione glucosata ev	R	R	
Intervento con bevande zuccherate (regola del 15)	I	R	
Ev. adeguamento piano monitoraggio glicemico	R	C	

Figura 22. Le azioni appropriate e le responsabilità nella gestione delle ipoglicemie. R, responsabile; C, coinvolto; I, informato; ev, endovena.

diabetico (Figura 21). La matrice delle responsabilità individua le azioni appropriate e le relative competenze (Figura 22).

L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nella fase della dimissione

La dimissione dall'ospedale rappresenta un momento di importanza cruciale nel management ospedaliero dell'iperglicemia. Non è fuori luogo pensare che una cattiva dimissione possa compromettere i risultati di una corretta gestione delle prime fasi dell'ospedalizzazione, mentre una dimissione precocemente pianificata e centrata sui bisogni del paziente possa ri-

dure la degenza, le riospedalizzazioni e migliorare il grado di soddisfazione del paziente.⁵⁶

Una dimissione che risponda ai criteri di appropriatezza è indispensabile per assicurare una transizione sicura 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.¹⁸

Le principali conseguenze di una dimissione *frettolosa*, con informazioni sinteticamente fornite al momento del rientro a domicilio,¹⁸ potrebbero essere: i) insicurezza del paziente/caregiver; ii) mancata aderenza alla terapia per insufficiente comprensione delle prescrizioni e/o per timore delle conseguenze della

somministrazione dei farmaci; iii) errori nella somministrazione dei farmaci; iv) complicanze evitabili (ipoglicemiche ed iperglicemiche); v) ricorso evitabile ai servizi di pronto soccorso; vi) riospedalizzazioni a breve termine;⁵⁷ vii) aumento del costo complessivo della gestione dei pazienti diabetici.⁵⁸

I fatti che appaiono particolarmente rilevanti^{57,58} quando è carente un piano strutturato di transizione ospedale-territorio risultano essere: i) l'aumento delle riospedalizzazioni precoci (tasso di riospedalizzazione entro 30 giorni dalla dimissione: 14,4-21,0% nei diabetici vs 8,5-13,5% nella popolazione generale); ii) i costi evitabili legati alle dette riospedalizzazioni (39% dei costi legati al fenomeno).

Quando, invece, ai pazienti diabetici ospedalizzati in scarso controllo metabolico sono stati svolti programmi di educazione formale i risultati sono stati ben altri: riduzione del 34% delle riospedalizzazioni per tutte le cause entro 30 giorni e del 20% delle riospedalizzazioni per tutte le cause entro 180 giorni.⁵⁹

Pertanto, è evidente la necessità che le unità operative di medicina interna predispongano per i pazienti iperglicemici ricoverati un piano strutturato di dimissione personalizzato che comprenda anche l'educazione alla gestione della terapia insulinica.

L'ambiente e il momento del ricovero ospedaliero non costituiscono certamente l'occasione migliore per educare i pazienti all'autogestione della malattia diabetica. Tuttavia, in ospedale è strettamente necessario, soprattutto nei neodiagnosticati e in 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 e in attesa della presa in carico dei servizi ambulatoriali.

Il programma educativo dovrebbe iniziare il primo giorno di ricovero, o non appena il paziente è in grado di partecipare e dovrebbe comprendere alcuni contenuti educativi *minimi*:^{12,16} i) le conoscenze di base sulla malattia diabetica e gli obiettivi glicemici; ii) la prevenzione, il riconoscimento e il trattamento di ipoglicemie e iperglicemie; iii) le informazioni nutrizionali e sui farmaci; iv) l'autogestione della terapia insulinica; v) l'autocontrollo glicemico, vi) la gestione del diabete durante malattie intercorrenti.

Inoltre, nella fase della dimissione dovrà essere verificato che le terapie croniche indispensabili non siano sospese e che siano chiaramente indicate le nuove prescrizioni.

La *matrice delle responsabilità* delle azioni può essere un utile schema di orientamento per uniformare gli interventi e migliorarne la qualità, la velocità e l'appropriatezza anche nella fase della dimissione (Figura 23).

Gli studi FADOI sull'argomento¹¹ supportano l'ipotesi che la fase della dimissione riceva un'attenzione in-

feriore a quella delle fasi iniziali dell'ospedalizzazione (ricovero e trattamento farmacologico) (Figura 24).

Infatti, benché nelle UO di Medicina Interna un trattamento insulinico venga consigliato alla dimissione in oltre la metà dei pazienti dimessi,¹¹ solo una parte di essi (60,4%) riceve istruzioni precise sulla conduzione del trattamento insulinico (Figura 25).

Inoltre, considerando nel loro insieme tutti i pazienti dimessi, risulta che solo una quota inferiore allo standard ritenuto accettabile riceve indicazioni dietetiche, sull'automonitoraggio glicemico, il trattamento dell'ipoglicemia e una lettera di dimissione con l'indicazione del valore dell'HbA1c e un appuntamento presso una struttura diabetologia ambulatoriale.

Pertanto, poiché i processi educazionali e di dimissione dei pazienti hanno dimostrato un valore critico nell'influenzare gli *outcome* clinici ed economici a breve termine,^{57,58} appare altamente auspicabile un innalzamento dei livelli di attenzione degli internisti ospedalieri verso questa delicata fase del management ospedaliero dei pazienti con iperglicemia.

Conclusioni

Come ampiamente riportato dalla letteratura internazionale^{6-10,16,18-20} il trattamento appropriato dell'iperglicemia nei pazienti ospedalizzati è in grado di migliorare gli outcome clinici e i tempi di degenza.

I comportamenti delle unità operative di medicina interna italiane su questo aspetto dell'attività ospedaliera probabilmente non sono del tutto uniformi, ma alcuni studi condotti da FADOI^{11,16} (in Appendix: Borzi e Fontanella, 2015; Borzi *et al.*, 2016; Maffettone *et al.*, 2016; Montagnani *et al.*, 2015) sull'argomento hanno portato all'individuazione di specifiche aree nelle quali è appropriato che i clinici concentrino ulteriormente la propria attenzione.

È evidente che la complessità clinica e gestionale dell'iperglicemia in corso di malattie acute impone: i) lo stesso livello di attenzione per tutte le fasi del ricovero ospedaliero, dall'ingresso in reparto fino alla dimissione; ii) la definizione, la diffusione e l'applicazione di processi clinici e gestionali strutturati e formalizzati per tutte le fasi del ricovero; iii) l'appropriatezza degli interventi da parte del team con l'individuazione delle specifiche competenze nell'ambito di modelli gestionali condivisi.

Tutto ciò allo scopo di: i) arrivare a una presa in carico del paziente più sicura, sia in ospedale che nella transizione ospedale-territorio; ii) evitare la frammentazione delle cure nell'ambito delle unità operative dello stesso ospedale e nel passaggio al territorio; iii) ottimizzare le risorse e contribuire al miglioramento continuo della qualità dell'assistenza ospedaliera.

LE AZIONI APPROPRIATE NELLA FASE DI DIMISSIONE	Medico	Infermiere	Paziente/ Caregiver
Scheda di valutazione sociale (contesto socio-familiare, livello culturale, grado autonomia, abilità manuale, complessità clinico-assistenziale, possibilità di rientro a domicilio/struttura, ...)		R	
Pianificazione dimissione (sin dall'inizio del ricovero)	R	C	
Prosecuzione terapia insulinica anche a domicilio	R	C	I
Comunicazione al paziente su patologia e necessità terapia insulinica domiciliare	R	C	I
Educazione stile di vita (alimentazione, attività fisica, sospensione fumo, ...)		R	I
Educazione autosomministrazione insulina (penne, conservazione, siti iniezione, rotazione siti, ...)		R	I
Educazione monitoraggio glicemia capillare		R	I
Educazione prevenzione, riconoscimento e trattamento ipoglicemie		R	I
Verifica raggiungimento obiettivi educazionali	I	R	I
Piano per terapia e presidi	R		
Consegna di penna personale per insulina, glucometro, materiale educativo cartaceo		R	I
Adempimenti amministrativi		R	I
Appuntamento (entro 1-2 settimane) presso struttura diabetologica ambulatoriale di riferimento	R	C	I

Figura 23. Le azioni e le responsabilità nella fase di dimissione. R, responsabile; C, coinvolto; I, informato.

ULTIMA GLICEMIA	144.6 ± 57 mg/dl	
DEGENZA MEDIA	10.1 ± 7.4	
Impiego iniettori a penna	27.2%	
INSULINA	53.5%	(BB 36.2% B 5.0% AR 9.9%)
	66.3%	nei nefropatici
IGO	33.5%	(Met 19.7% Rep 11.8% SU 5.6%)
	17.5%	nei nefropatici
IGO + I	9.2 %	4.3% nei nefropatici
CONSULENZA DIABETOLOGICA	11.6%	
VALUTAZ ALIMENTARE	16.2%	
VALUTAZ COGNITIVA	10.8%	
INDIRIZZO POST-DIMISSIONE		
•MMG	59.1 %	
•Amb Divisionale	26.7 %	
•Diabetologo Territorio	13.8 %	
•Nessuno	6.6 %	

Figura 24. Dati dalle dimissioni (terapie consigliate e azioni eseguite) (fase 3 studio FADOI-DIAMOND). IGO, ipoglicemizzanti orali; I, insulina. *Adattata da Gulli et al., 2014.*¹¹

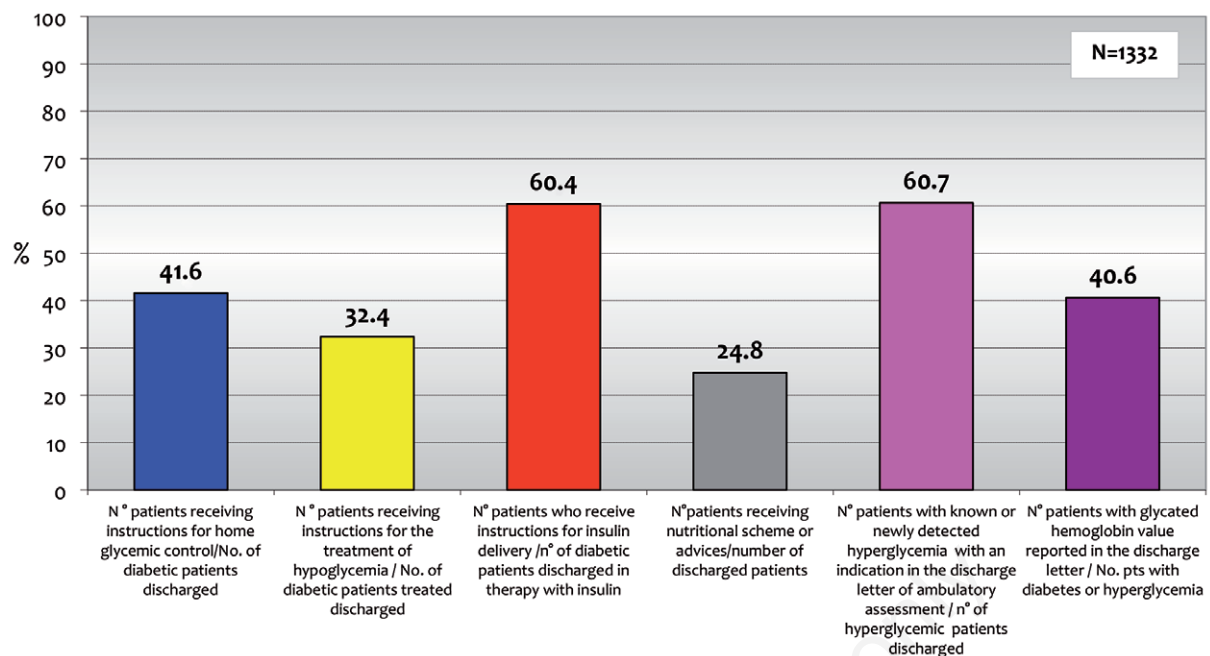


Figura 25. Audit clinico sulle dimissioni dei pazienti diabetici dalle Unità Operative Complesse di Medicina Interna. Adattata da Montagnani et al., 2015.⁶⁰

Appendix

Contributi FADOI allo studio degli aspetti clinici e gestionali dell'iperglicemia nei pazienti ospedalizzati

- Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue: managing hyperglycaemia in internal medicine: instruction for use. *Acta Diabetol* 2013;50:465-73.
- Gulli G, Frasson S, Borzi V, Fontanella A, Grandi M, Marengo C, Nicolucci A, Pastorelli R, Solerte B, Gatti A, Raimondo FC, Bonizzoni E, Gussoni G, Mazzone A, Ceriello A. Effectiveness of an educational intervention on the management of type 2 diabetic patients hospitalized in Internal Medicine: results from the FADOI-DIAMOND study. *Acta Diabetol* 2014;51:765-70.
- Borzi V, Fontanella A. The clinical impact of hypoglycaemia in hospitalized patients. *Ital J Med* 2015;9:549.
- Montagnani A, Morbidoni L, Attardo T, Brancato D, Gambacorta M, Grassi A, Maffettone A, Re R, Tirota D, Campanini M, for the FADOI Permanent area of Clinical Governance. *Ital J Med* 2015;9:141-9.
- Maffettone A, Rinaldi M, Ussano L, Fontanella A. Insulin therapy in the hospital setting: a time for a change? *Ital J Med* 2016;10:23-8.
- Borzi V, Frasson S, Gussoni G, Di Lillo M, Gerloni R, Augello G, Gulli G, Ceriello A, Solerte B,

Bonizzoni E, Fontanella A for the 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. *Diabet Res Clin Pract* 2016 [In press].

Bibliografia

1. Scally G. Clinical governance and the drive for quality improvement in the new NHS in England. *BMJ* 1988;317:61-5.
2. Ministero della Salute. Appropriatelyzza clinica, strutturale, tecnologica e operative per la prevenzione, diagnosi e terapia dell'obesità e del diabete mellito. Quaderni del Ministero della Salute n.10; 2011.
3. Holman H, Chronic disease - the need for a new clinical education. *JAMA* 2004;292:1057-59.
4. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 7th edition. International Diabetes Federation; 2014. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
5. Osservatorio ARNO. Diabete - Rapporto 2015. Disponibile su: <http://osservatorioarno.cineca.org>
6. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR et al. Relationship between glycaemia and length of hospital stay during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2013;43:721-24.
7. Eurich DT, Gamble JM, Marrie TJ, Majumdar SR. Dysglycaemia and 90 day and 1 year risk of death and readmission on in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Diabetologia* 2010;53:497-503.

8. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
9. Pieralli F, Bazzini C, Fabbri A, et al. The classification of hospitalized patients with hyperglycemia and its implication on outcome: results from a prospective observational study in internal medicine. *Internal Emerg Med* 2016; [Epub ahead of print].
10. Umpierrez GE, Kosiborod M. Inpatient dysglycemia and clinical outcomes: association or causation? *J Diabetes Complication* 2014;28:427-9.
11. Gulli G, Frasson F, Borzi V, et al. Effectiveness of an educational intervention on the management of type 2 diabetic patients hospitalized in internal medicine: results from the FADOI-DIAMOND study. *Acta Diabetol* 2014;51:765-70.
12. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard Italiani per la cura del diabete mellito; 2014. Disponibile su: www.standarditaliani.it
13. Amin AP, Marso SP. Acute coronary syndrome in the patient with diabetes: is the management different? *Curr Cardiol Rep* 2010;12:321-9.
14. Gussoni G, Campanini M, Silingardi M, et al. on behalf of the GEMINI study group. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in internal medicine. Findings from a multicenter, prospective study. *Thromb Haemost* 2009;101:893-901.
15. Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue: managing hyperglycaemia in internal medicine: instruction for use. *Acta Diabetol* 2013;50:465-73.
16. American Diabetes Association (ADA). Diabetes care in the hospital. In *Standard of Medical Care in Diabetes*. *Diabetes Care* 2016;39:S99-S104.
17. Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue: managing hyperglycaemia in internal medicine: instruction for use. *Acta Diabetol* 2013;50:465-73.
18. Umpierrez EG, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol* 2012;97:16-38.
19. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. American diabetes association diabetes in hospitals writing committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-91.
20. Moghissi ES, Koritkowsky MT, DiNardo ME, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatients glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31.
21. 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;36:2169-74.
22. 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 Diabet Revi* 2016;12:1-8.
23. Molfè C, Lee LJ, Shi L, et al. Assessment of patient-reported outcomes of insulin pen devices versus conventional vial and syringe. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:529-38.
24. 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.
25. Davis EM, Foral PA, Dull RB, Smith AN. Review of insulin therapy and pen use in hospitalized patients. *Hosp Pharm* 2013;48:396-405.
26. Ward LG, Aton SS. Impact of an interchange program to support use of insulin pens. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:1349-52.
27. Gruppo PHASE (People for Healthcare Administration, Safety and Efficiency). Prevenzione dell'esposizione occupazionale al rischio biologico derivante da lesione percutanea accidentale (puntura, ferita, taglio) nel settore ospedaliero e sanitario. Compendio tecnico e raccomandazioni per il recepimento e l'attuazione in Italia della Direttiva 2010/32/UE del Consiglio dell'Unione Europea; 2012. Disponibile su: <https://medicocompetente.it/files/documenti/622-La-prevenzione-delle-punture-accidentali.pdf>
28. Lee WC, Balu S, Cobden D. Medication adherence and the associated health-economic impact among patients with type 2 diabetes mellitus converting to insulin pen therapy: an analysis of third-party managed care claims data. *Clin Ther* 2006;28:1712-25.
29. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guidelines for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. *Am J Infect Control* 2007;35:S65-164.
30. Lalli C. Soddissfazione del personale infermieristico ospedaliero nell'uso della penna insulinica pre-riempita. Abstract. XX Congresso Nazionale AMD. Genova: Associazione Medici Diabetologi; 2015. Disponibile su: http://www.infodiabetes.it/files/Congressi/amd_2015/poster/P7.pdf
31. Maffettone A, Rinaldi M, Ussano L, Fontanella A. Insulin therapy in the hospital setting: a time for a change? *Ital J Med* 2016;10:23-8.
32. Montagnani A, Morbidoni L, Attardo T, et al. for the FADOI permanent area of clinical governance. The discharge of patients with diabetes from internal medicine units: a clinical audit. *Ital J Med* 2015;9:141-9.
33. Fardet L, Peterson I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology* 2011;50:1982-90.
34. Scott AR, JBDS-IP (Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care). Management of hyperglycemia and steroid (glucocorticoid) therapy: October 2014. *Diabet Med* 2015;32:714-24.
35. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:75-102.
36. Donihi AC, Raval D, Saul M, et al. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycaemia in hospitalised patients. *Endocr Pract* 2006;12:358-62.
37. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009;373:1798-807.
38. Health and Social Care Information Centre. National Diabetes inpatient audit (NaDIA) – 2013; Publication date: March 05, 2014. Available from: <http://www.hscic>

- gov.uk/article/2021/WebsiteSearch?productid=14305&q=National+Diabetes+Inpatient+Audit&sort=Relevance&size=10&page=1&area=both#top
39. Swafe L, Narwani V, Stavrika C, Dhataria K. How frequently are bedside glucose levels measured in hospital inpatients on glucocorticoids? *Clin Med (Lond)* 2014; 14:327-8.
 40. Flanagan D, Ellis J, Baggot A, et al. Diabetes management of elective hospital admissions. *Diabet Med* 2010; 27:1289-94.
 41. Società Italiana di Diabetologia (SID). Il diabete mellito. Guida pratica alla diagnosi e al trattamento. Milano: Kurtis; 1997. pp 173-179.
 42. Dhataria K, Flanagan D, Hilton L, et al. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: improving standards; 2011. Available from: <https://www.diabetes.org.uk/Documents/Professionals/Reports%20and%20statistics/Management%20of%20adults%20with%20diabetes%20undergoing%20surgery%20and%20elective%20procedures%20-%20improving%20standards.pdf>
 43. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 2005;80:862-6.
 44. Lipshutz AK, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence based review. *Anesthesiology* 2009;110:408-21.
 45. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:233-43.
 46. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, et al. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomised prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:156-60.
 47. Sato H, Carvalho G, Sato T, et al. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4338-44.
 48. Cohen LS, Sedhom L, Salifu M, Friedman EA. Inpatient diabetes management: examining morning practice in an acute care setting. *Diabetes Educ* 2007;33:483-92.
 49. Lipshutz AK, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology* 2009; 110:408-21.
 50. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard Italiani per la cura del diabete; 2015. Disponibile su: www.standarditaliani.it
 51. Gruppo di lavoro AMD Campania "Diabete e ospedale" in associazione con ARSAN. Il diabete in ospedale: protocolli di assistenza ospedaliera per la cura del diabete mellito; 2015, CD-ROM.
 52. Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, et al. Prevalence of hyper- and hypoglycemia among patients with diabetes: a national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care* 2007;30:367-9.
 53. Borzi V, Fontanella A. The clinical impact of hypoglycemia in hospitalized patients. *Ital J Med* 2015;9:549.
 54. Schaupp L, Donsa K, Neubauer KM, et al. Taking a closer look-continuous glucose monitoring in non-critically ill hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus under basal-bolus insulin therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17:611-8.
 55. Borzi V, Frasson S, Gussoni G, et al. for the 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.
 56. Shepperd S, Lannin NA, Clemson LM, et al. Discharge planning from hospital to home. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000313.
 57. Rubin DJ, Donnel-Jackson K, Jhingan R, et al. Early readmission among patients with diabetes: A qualitative assessment of contributing factors. *J Diabetes Complications* 2014;28:869-73.
 58. Ghose T, Fiellin DA, Gordon AJ. Hazardous drinking and its association with homelessness among veterans in care. *Drug Alcohol Depend* 2013;132:202-6.
 59. Healy S, Black D, Harris C, et al. Inpatient diabetes education is associated with less frequent hospital readmission among patients with poor glycemic control. *Diabetes Care* 2013;36:2960-7.

Non-commercial use only