**Linea Guida della Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), della Associazione Medici Diabetologi (AMD), della Società Italiana di Diabetologia (SID), della Federazione Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG) e dell'Associazione Nazionale Infermieri di Medicina (ANIMO)**

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

**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida**

**Roma, 20 febbraio 2023**

*SIMI-Società Italiana di Medicina Interna*
*AMD-Associazione Medici Diabetologi*
*SID-Società Italiana di Diabetologia*
*FADOI-Federazione Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti*
*SIGG-Società Italiana di Gerontologia e Geriatria*
*ANIMO-Associazione Nazionale Infermieri di Medicina*

# Sommario

***LISTA ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI ..... 3***

***GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA ..... 4***

***POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE ..... 8***

***DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE ..... 11***

***PUNTI CHIAVE PER L'INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI ..... 14***

***FINANZIAMENTO DELLA LINEA GUIDA ..... 15***

***SCOPO DELLA LINEA GUIDA ..... 15***

***METODOLOGIA DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA ..... 19***

***SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI ..... 25***

***QUESITI, SINTESI DELLE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI ..... 32***

***APPENDICE ..... 203***

## LISTA ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI

LG: Linea Guida

PICO: P: problema/ paziente/popolazione; I: intervento; C: confronto/controllo; O: outcome

CDI: Conflitto Di Interesse

RCT: Randomized Controlled Trial

OR: Odds Ratio

IC: Intervallo di Confidenza

RR: Rischio Relativo

MD: Mean Difference

QALY: Quality Adjusted Life Years (anni di vita aggiustati per qualità)

BMI: Body Mass Index

RT-CGM: Real-Time Continuous Glucose Monitoring

FGM: Flash Glucose Monitoring

MDI: Multiple Daily Injections

## GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

*COORDINATORE*

*Prof. Domenico Cucinotta* - Medico, Internista - già Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

*MEMBRI DEL PANEL*

| Nome | Qualifica professionale | Affiliazione |
|---|---|---|
| *Alberto Aglialoro* | Medico, Diabetologo | Servizio di Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Presidio Ospedaliero "Villa Scassi" ASL 3 Genovese |
| *Gabriella Bordin* | Infermiere coordinatore | Già UO Medicina Interna Castelfranco Veneto, AULSS2 Marca Trevigiana |
| *Salvatore Corrao* (co-chair metodologico) | Medico, Internista | Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo |
| *Elisa Forte* | Medico, Diabetologo | Già SC Diabetologia 2- ASL Latina |

| | | |
|---|---|---|
| *Andrea Giaccari* | Medico, Endocrinologo | Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche, Fondazione Policlinico A. Gemelli e Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma |
| *Ada Maffettone* | Medico, Internista | UOC di Medicina Interna ad Indirizzo Cardiovascolare e Dismetabolico AO Ospedale dei Colli, Napoli |
| *Fabio Monzani* | Medico, Geriatra | UOC Geriatria Universitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisa |
| *Raffaele Napoli* | Medico, Internista | Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II e Istituto di Oncologia e Endocrinologia Sperimentale CNR, Napoli. |
| *Maurizio Nizzoli* | Medico, Endocrinologo | U.O.C Endocrinologia e Malattie Metaboliche Ospedale Morgagni – Pierantoni, Forlì |
| *Ruggero Pastorelli* | Medico, Internista | Già U.O.C. Medicina Interna Ospedale L. Parodi Delfino, |

| | | |
|---|---|---|
| | | Colleferro, Roma |
| *Basilio Pintaudi* (developer) | Medico, Diabetologo | SC Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia |
| *Massimo Porta* | Medico, Internista | Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino |
| *Francesco Purrello* | Medico, Internista | Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania |
| *Maria Rosaria Rizzo* | Medico, Geriatra | Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli |
| *Umberto Restelli*, con la colaborazione di *Sofia Silvola* | Farmaco-economisti | LIUC Università Cattaneo, Castellanza (VR) |
| *Angelo Scuteri* | Medico, Geriatra | Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari |
| *Rita Stara* | Rappresentante dei pazienti | Fe.D.E.R. – Federazione Diabete Emilia Romagna |
| *Elena Succurro* | Medico, Internista | Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università M.G.di Catanzaro |

## EVIDENCE REVIEW TEAM

*Federica Agugliaro*, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo

*Fabio Falcone* "

*Marika Lo Monaco* "

*Francesco Manno* "

*Giuseppe Natoli* "

*Laura Priola* "

## REVISORI ESTERNI

*Carlo Bruno Giorda*, Medico Diabetologo, SC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASLTorino 5

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

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

## POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE

La valutazione degli interessi dei membri del gruppo di lavoro della LG "La gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico" è finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per ciascun PICO e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della LG. Questa valutazione sibasa sulla policy per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle Linee Guida dell'ISS descritta nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica.

Ogni singolo interesse viene valutato in base alla sua natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG e di valore finanziario, periodo e durata. La valutazione tiene conto delle seguenti informazioni utili a determinare la misura in cui ci si potrebbe ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto:

- tipologia dell'interesse
- rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG
- periodo e durata
- posizione dell'esperto nell'organizzazione e/o nell'attività in questione nel caso di interesse istituzionale.

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

1. interessi economici: le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l'argomento trattato. Ci si riferisce a qualunque valore monetario

riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, stock options o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, copyright royalties).

All'interno di questa tipologia, si distingue fra:

a) interesse economico personale, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per sé;

b) interesse economico familiare, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari:

c) interesse economico istituzionale, cioè riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.

2. interessi economici indiretti (o interessi intellettuali): si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

i. specifici: direttamente associati all'argomento oggetto della LG

ii. non-specifici: non direttamente associati all'argomento oggetto della LG.

Sulla base della valutazione, a ogni interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto:

• Livello 1: minimo o insignificante

• Livello 2: potenzialmente rilevante

• Livello 3: rilevante.

Ad ognuno dei tre livelli di conflitto, corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione.

Per il livello 1 le possibilità sono: a) Nessuna misura (piena partecipazione ai lavori).

Per il livello 2 le possibilità sono: b) piena partecipazione ai lavori con disclosure pubblicadell'interesse nel documento finale della LG o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce; c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale).

Per il livello 3 le possibilità sono: c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); d) esclusione totale.

L'interesse è considerato minimo o insignificante (livello 1) se è improbabile che influenzi il giudizio del soggetto. In questo caso, non è necessario intraprendere alcuna azione.

Nel caso del livello 2 (interesse potenzialmente rilevante), si indica l'applicazione di una delleseguenti misure per la gestione del conflitto:

- piena partecipazione ai lavori con disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale dellaLG o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce. Si applica per gli interessi considerati relativamente minori.

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale. È utilizzata per permettere ai membri del Panel di accedere alle conoscenze o opinioni degli esperti più qualificati, avendo però presente i loro bias potenziali.

Nel caso del livello 3 (interesse rilevante), si indica l'applicazione di una delle seguenti misure per la gestione del conflitto:

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale.

- esclusione totale, cioè la limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo. Si applica quando la natura dell'interesse è troppo significativa rispetto agli obiettivi generali o laddove limitare il coinvolgimento dell'esperto ad una parte dei lavori non avrebbe senso.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante (livello2 e 3), per decidere la misura da intraprendere è stato considerato il contributo, i compiti e le funzioni dell'esperto nel Panel rispetto alla disponibilità di esperti alternativi con le competenze richieste, ed è stata commisurata la natura, il tipo e la portata dell'interesse (cioè la misura in cui ci si può ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto), all'adeguatezza delle azioni e opzioni disponibili per garantire l'indipendenza e l'integrità del processo decisionale. Nei casi in cui l'interesse valutato sia di livello 3 è necessario indicare la motivazione per l'inclusione del membro con CDI rilevante nel Panel.

**DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE**

Tutti i membri del panel e i membri dell'evidence review team hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove). Tutti i conflitti di interesse rilevati sono stati discussi collegialmente al fine di valutare il livello di confitto che è stato, all'unanimità, giudicato di livello 1

per tutti i componenti del panel e dell'evidence review team; pertanto, tutti i membri hanno partecipato a tutte le fasi del processo di costruzione delle presenti linee guida.

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri.

PANEL

| | |
|---|---|
| Aglialoro Alberto | Nessun conflitto |
| Bordin Gabriella | Nessun conflitto |
| Corrao Salvatore | Nessun conflitto |
| Cucinotta Domenico | Nessun conflitto |
| Forte Elisa | Nessun conflitto |
| Giaccari Andrea | Nessun conflitto |
| Maffettone Ada | Nessun conflitto |
| Monzani Fabio | Ha ricevuto sovvenzioni e compensi per attività di ricerca e attività foramtiva da Bayer, Bruno Farmaceutici e Boehringer Ingelheim |
| Napoli Raffaele | Ha ricevuto compensi per consulenze, attività formative o congressuali da Astra Zeneca, Novo Nordisk, Sanofi, Lilly e Boehringer, MSD |
| Nizzoli Maurizio | Nessun conflitto |
| Pastorelli Ruggero | Nessun conflitto |
| Pintaudi Basilio | Ha ricevuto compensi per consulenze, attività formative o congressuali da Eli Lilly, Novo Nordisk e MSD |
| Porta Massimo | Nessun conflitto |
| Purrello Francesco | Nessun conflitto |
| Restelli Umberto | Nessun conflitto |

| | |
|---|---|
| Rizzo Maria Rosaria | Ha ricevuto compensi per consulenze, attività formative o congressuali da Abbot Diabetes Care |
| Scuteri Angelo | Nessun conflitto |
| Stara Rita Lidia | Nessun conflitto |
| Succurro Elena | Ha avuto compensi per consulenze, attività formative o congressuali da Novo Nodisk e Eli Lilly |

EVIDENCE REVIEW TEAM

| | |
|---|---|
| Agugliaro Federica | Nessun conflitto |
| Falcone Fabio | Nessun conflitto |
| Lo Monaco Marika | Nessun conflitto |
| Manno Francesco | Nessun conflitto |
| Natoli Giuseppe | Nessun conflitto |
| Priola Laura | Nessun conflitto |

REVISORI ESTERNI

| | |
|---|---|
| Giorda Carlo Bruno | Nessun conflitto |
| Paolisso Giuseppe | Ha avuto compensi per consulenze, attività formative o congressuali da Amarin |
| Pontremoli Roberto | Ha avuto compensi per consulenze, attività formative o congressuali da Lilly |

## PUNTI CHIAVE PER L'INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

### Graduazione della qualità delle prove

*QUALITÀ ALTA*: Alto grado di confidenza nei risultati. È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto

*QUALITÀ MODERATA*: Discreto grado di confidenza nei risultati. È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto

*QUALITÀ BASSA*. I risultati sono poco credibili. È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento.

*QUALITÀ MOLTO BASSA*. I dati esaminati sono totalmente inaffidabili. Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili.

### Interpretazione delle raccomandazioni

*Raccomandazione forte*

• per i clinici: la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato;

• per i pazienti: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglie diversamente;

• per i decisori: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse.

*Raccomandazione debole*

• per i clinici: devono considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;

• per i pazienti: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato ma una buona percentuale sceglie diversamente;

• per i decisori: è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder.

## FINANZIAMENTO DELLA LINEA GUIDA

Non è stato erogato alcun finanziamento per lo sviluppo di questa linea guida. Imembri del Panel non hanno ricevuto alcun compenso per il lavoro svolto nell'elaborazione della Linea Guida.

## SCOPO DELLA LINEA GUIDA

| | |
|---|---|
| *Titolo* | La gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico |
| *Contesto* | Secondo il rapporto dell'osservatorio CINECA- ARNO 2019 circa 1 paziente diabetico su 6 viene ricoverato almeno una volta l'anno; l'89% dei ricoverati entra in ospedale per almeno un ricovero ordinario e il 16% per almeno un ricovero in Day Hospital. Il tasso di ricovero ordinario nei diabetici è più che doppio rispetto ai non diabetici (235 contro 99 per 1000 persone). La degenza media è superiore nei diabetici di circa 1,5 giorni. Il rischio di ospedalizzazioni è aumentato nel diabetico rispetto al non diabetico di pari sesso e età per quasi |

| | |
|---|---|
| | tutte le cause (+43.5% per scompenso cardiaco, +23% per insufficienza respiratoria, +34% per infarto miocardico, +100% per insufficienza renale cronica) *(Osservatorio ARNO Diabete 2019).* D'altra parte bisogna anche considerare che il diabete è presente nel 20-25% dei ricoverati per altra patologia e che il compenso glicometabolico ha un notevole impatto sulla gestione e durata del ricovero e conseguentemente sui costi a carico del SSN.<br><br>Il diabete e alti livelli di glucosio sono associati ad un aumento delle complicanze, insufficienza respiratoria e mortalità nei pazienti ospedalizzati con COVID-19. Il report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia dell'Istituto Superiore di Sanità basato sui dati aggiornati al 4 giugno 2020 ha dimostrato che tra i pazienti COVID-2019 positivi deceduti il 30.3% aveva il diabete.<br><br>In ogni caso il medico di un reparto che ha in degenza un paziente diabetico deve tenere sempre presente alcuni aspetti tipici della malattia diabetica e fornire un programma individualizzato di gestione e di cura, in grado di affrontare tutti i problemi e le possibili complicanze relative al diabete che possono insorgere durante la degenza. È noto che in un paziente diabetico interventi chirurgici maggiori, malattie acute intercorrenti ed infezioni possono contribuire a peggiorare il controllo glicemico attraverso vari meccanismi, quali la riduzione dell'attività fisica, l'aumento del fabbisogno insulinico, l'incremento della produzione epatica di glucosio e la ridotta utilizzazione periferica del glucosio. Bisogna anche considerare che alcune condizioni |

| | |
|---|---|
| | possono impedire una normale alimentazione favorendo, per contro, lo sviluppo di un evento ipoglicemico. Per tutti questi motivi un paziente diabetico, qualunque sia la causa di ricovero, deve essere strettamente monitorato per ottenere/mantenere un buon compenso glicometabolico.<br><br>E' possibile suddividere i pazienti nei quali si riscontrano valori glicemici superiori alla norma durante la degenza ospedaliera in almeno tre categorie diverse: 1) diabete noto, preesistente al ricovero; 2) diabete di prima diagnosi durante la degenza, persistente dopo la dimissione; 3) iperglicemia correlata alla degenza o iperglicemia da stress: si tratta di persone non note come diabetiche, con un'iperglicemia comparsa per la prima volta durante il ricovero e regredita alla dimissione. È stato dimostrato che la presenza di diabete (noto o di nuova diagnosi) aumenta il rischio di infezioni e di complicanze, peggiora la prognosi, prolunga la degenza media e determina un incremento significativo dei costi assistenziali. Tale rilievo vale anche per soggetti con iperglicemia di nuovo riscontro.<br><br>In considerazione degli esiti clinici peggiori e dei costi gestionali più elevati osservati nei ricoveri dei pazienti con diabete noto o non noto rispetto ai paziente normoglicemici è indispensabile individuare e trattare in modo adeguato il diabete e l'iperglicemia durante il ricovero. |
| *Scopo* | Lo scopo della Linea Guida è quello di fornire un riferimento per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico |

| | |
|---|---|
| *Prospettiva* | Le raccomandazioni sono concepite quali indicazioni per i Professionisti sanitari responsabili della cura del diabete in setting clinico non critico, tenendo conto primariamente delle necessità cliniche delle persone con diabete e secondariamente dell'organizzazione del Sistema Sanitario. |
| *Popolazione bersaglio* | La popolazione di riferimento è quella delle persone con diabete o con iperglicemia ricoverate in setting clinico non critico |
| *Setting* | Le raccomandazioni si applicano a pazienti ricoverati in setting clinico non critico. |
| *Condizioni concomitanti principali* | Differenti a seconda della motivazione clinica che ha condotto al ricovero ospedaliero. |
| *Tipi di intervento* | Si esploreranno i seguenti temi: obiettivi terapeutici, terapia farmacologica, monitoraggio del glucosio, aspetti assistenziali. Si formuleranno raccomandazioni sulla base delle evidenze disponibili. |
| *Principali utilizzatori e stakeholders* | I soggetti interessati alla Linea Guida sono: medici, infermieri, dietisti ed educatori operanti in strutture ospedaliere, pazienti. |
| *Principali risorse da considerare* | Nella stesura delle Linee Guida si considereranno le risorse assistenziali esistenti, verificando se specifiche raccomandazioni comportano cambiamenti nell'organizzazione delle cure e tenendo conto, ove disponibili, dei dati di |

| | |
|---|---|
| | costo/efficacia. |
| *Punti chiave per l'implementazione* | L'implementazione della Linea Guida dovrà essere perseguita attraverso: 1) Una adeguata disseminazione del suo contenuto, anche attraverso siti web e riviste delle Società Scientifiche interessate e corsi di formazione organizzati dalle stesse;<br><br>2) Una disseminazione attraverso le Regioni, che si auspica possano farsi parte attiva nel processo. |
| *Documenti esistenti* | 1) Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, AMD e SID, 2018[1]<br><br>2) Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adult Patients in Non-Critical Care Settings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2022[2]<br><br>3) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, 2022[3] |

## METODOLOGIA DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Il processo di sviluppo e di elaborazione della LG è quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (http://www.snlg-iss.it). Le diverse fasi di sviluppo sono descritte in maniera sintetica nei paragrafi seguenti.

*Sviluppo dei quesiti clinici*

I quesiti clinici sono stati sviluppati dal panel utilizzando l'impostazione PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study type*). Alcuni quesiti sono stati sviluppati a partire dall'impostazione PECOS (*Population, Exposure, Comparison, Outcome, Study type*). Il panel multidisciplinare ha individuato i seguenti quesiti:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Selezione degli esiti*

Il panel ha identificato e successivamente classificato in termini di importanza gli esiti mediante unavotazione individuale effettuata utilizzando una scala a 9 punti:

*0-3 punti*: esiti poco rilevanti

*4-6 punti*: esiti importanti, ma non critici

*7-9 punti:* esiti critici.

Solo gli esiti categorizzati come critici sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione. I risultati della votazione sono riportati per esteso in ogni singolo capitolo di queste linee guida.

*Ricerca della letteratura e valutazione della qualità delle prove*

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati bibliografiche e siti internet:

• Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Wiley)

• Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley)

• MEDLINE (OVID)

• Embase (OVID)

• Clinicaltrials.gov

Per ciascuna banca dati sono state adottate specifiche strategie di ricerca (si veda gli specifici capitoli), a partire dai termini di ricerca utilizzati ai limiti temporali. Non sono stati applicati limiti di lingua. Sono state inoltre valutate le referenze bibliografiche degli studi acquisiti in full text per l'identificazione di ulteriori studi.

Sono state quindi condotte le seguenti attività:

- Selezione, a partire da titolo e abstract, dei record ottenuti dalla ricerca bibliografica. Gli studi considerati potenzialmente eleggibili sono stati reperiti come full text.
- Identificazione di studi rilevanti sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione identificati a priori.

- Valutazione critica del rischio di bias degli studi usando strumenti e checklist validati, come AMSTAR 2 per le revisioni sistematiche ed i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration per gli RCT.
- Estrazione delle caratteristiche degli studi in termini di popolazione in esame, esiti considerati e risultati. Elaborazione di tabelle di sintesi (disponibili per ogni capitolo).
- Sintesi quantitativa dei risultati per ogni esito. Come misura di effetto è stato utlizzato il Mantel-Haenzel Odd Ratio relativo per esiti dicotomici (MH-OR) e il "weighted mean difference" per quelli continui (WMD) con limiti di confidenza al 95%. Sono sempre stati utilizzati modelli "random-effect"; i modelli "fixed-effct", quando impiegati, sono stati utilizzati per effettuare analisi di sensibilità.
- Valutazione della eterogeneità (Test $I^2$) e del bias di pubblicazione (Funnel plot).
- Valutazione della certezza/confidenza nella qualità complessiva delle prove, relativa alle misure di esito selezionate dal panel, utilizzando i criteri GRADE[4] ed elaborazione delle tabelle di evidenza GRADE.
- Sintesi dei risultati nei framework Evidence to Decision (EtD) utilizzando lo strumento GRADEPro Guideline Development tool (https://gradepro.org). I framework EtD[5] sintetizzano i risultati di revisioni sistematiche della letteratura relativamente a otto dimensioni: priorità del problema, effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza delle prove, valori e preferenze che i differenti soggetti interessati attribuiscono agli esiti considerati, risorse economiche necessarie, equità, accettabilità e fattibilità.

Per le analisi statistiche sono stati usati i seguenti software:

- RevMan 5.0: metanalisi tradizionale (https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download**);**

*Sviluppo delle raccomandazioni*

Nel corso dello sviluppo della LG sono stati presentati al panel:

• Tabelle di evidenza per ogni capitolo

• Risultati (forest plot)

• EtD framework per ogni quesito clinico

Il panel ha formulato le raccomandazioni tenendo conto della qualità delle prove per ogni esito e dei risultati di sintesi della letteratura relativamente alle dimensioni considerate negli EtD. Dalla discussione tra i membri del panel, seguita da una votazione sulle singole dimensioni e una votazione finale, sono state prodotte le raccomandazioni. Un eventuale disaccordo tra i membri del panel è stato risolto con una discussione tra i membri del panel fino al raggiungimento del consenso.

*Revisione esterna della Linea Guida*

Il panel ha identificato tre revisori esterni, scelti tra professionisti con esperienza di ricerca clinica in Diabetologia, con comprovate competenze metodologiche, con almeno 100 pubblicazioni internazionali e h-index superiore a 30, escludendo coloro che avevano in qualsiasi modo partecipato all'elaborazione o alla stesura delle Linee Guida o che avessero incarichi nei consigli direttivi delle Società promuoventi. I revisori esterni hanno fatto pervenire al panel le loro osservazioni sulle Linee Guida. Le osservazioni sono state collegialmente discusse dal Panel, decidendo le conseguenti modifiche al testo e le risposte da fornire ai revisori.

*Aggiornamento della Linea Guida*

Le revisioni sistematiche della letteratura su cui si basa l'attuale versione delle linee guida saranno aggiornate (con la stessa modalità di ricerca) almeno una volta all'anno, a partire dall'approvazione della linea guida. L'EvidenceReview Team e il Panel valuteranno se le nuove evidenze modificano il bilancio rischi/benefici o la qualità delle evidenze complessive in maniera tale da determinare un cambiamento della formulazione della linea guida, della sua forza o del suo grado di evidenza. Almeno una volta all'anno, il Panel nominato dalle Società scientifiche promuoventi valuterà l'eventuale necessità di modificare, aggiornare, aggiungere o sopprimere quesiti, oltre che di modificare gli outcome di interesse e/o il loro peso. In caso di cambiamento dei quesiti e/o degli outcome critici, si provvederà a ripetere l'intera valutazione per giungere ad una nuova raccomandazione.

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

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

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

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

*Qualità delle prove: molto bassa.*

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

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

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

*Qualità delle prove: bassa.*

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

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

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

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

*Qualità delle prove: bassa*

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

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

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: molto bassa.*

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

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

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

*Qualità delle prove: bassa.*

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

**In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si suggerisce di**

**utilizzare analoghi rapidi dell'insulina rispetto all'utilizzo di insulina regolare.**

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: molto bassa.*

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

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

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

*Qualità delle prove: molto bassa.*

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

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

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: molto bassa.*

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

**In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico si suggerisce di adottare un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza**

**diabetologica, ove disponibile, rispetto a modelli organizzativi che non includano l'intervento di personale con competenza diabetologica.**

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: molto bassa.*

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

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

*Raccomandazione forte a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: alta.*

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

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

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: molto bassa.*

12. ***In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico, quali sono gli esiti della ipoglicemia?***

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

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: bassa.*

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Standard Italiani per la cura del diabete mellito https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf. Last accessed on June, 11st 2021.

Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adult Patients in Non-Critical Care Settings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2022;107:2101-2128

Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022; 45 (Suppl 1).

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ (Clinical research ed) 2008; 336(7650): 924-6.

Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ (Clinical research ed) 2016; 353: i2016.

### Bibliografia consultata per la valutazione dei valori e delle preferenze dei pazienti

Determining in-patient diabetes treatment satisfaction in the UK--the DIPSat study.
Rutter CL, Jones C, Dhatariya KK, James J, Irvine L, Wilson EC, Singh H, Walden E, Holland R, Harvey I, Bradley C, Sampson MJ. Diabet Med. 2013 Jun;30(6):731-8.

Psychometric validation and use of a novel diabetes in-patient treatment satisfaction questionnaire.
Sampson MJ, Singh H, Dhatariya KK, Jones C, Walden E, Bradley C. Diabet Med. 2009 Jul;26(7):729-35.

Pilot trial of diabetes self-management education in the hospital setting.
Korytkowski MT, Koerbel GL, Kotagal L, Donihi A, DiNardo MM. Prim Care Diabetes. 2014 Oct;8(3):187-94.

Perception and satisfaction with the use of insulin pen devices compared with insulin vial and syringes in an inpatient setting.
Shogbon AO, Ngo D, Jacob B, Kimble LP, Ryan G. Diabetes Technol Ther. 2014 Nov;16(11):742-6.

# QUESITI, SINTESI DELLE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI

Quesito 1.

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

Outcomes

*Critici*: mortalità

durata della degenza

re-ospedalizzazioni

ipoglicemia

iperglicemia

| | |
|---|---|
| *Popolazione* | Persone con diabete/iperglicemia |
| *Intervento* | Controllo intensivo della glicemia |
| *Confronto* | Controllo standard della glicemia |
| *Outcome critici* | Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia |
| *Setting* | Ospedale, area non critica |

| **Problema**<br>Il problema rappresenta una priorità? | | |
|---|---|---|
| **GIUDIZIO** | **EVIDENZA** | **CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVR** |
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente sì | I pazienti adulti con diabete rappresentano il 25% dei pazienti ospedalizzati non critici. Un altro 12-25% dei pazienti ospedalizzati non noti come affetti da diabete | |

| | | |
|---|---|---|
| ● Sì<br>○ Varia<br>○ Non noto | presenta iperglicemia, definita come glicemia > 140 mg/dL. Sia il diabete che l'iperglicemia neodiagnosticata sono associati ad aumento della mortalità, degenza ospedaliera prolungata, maggiore incidenza di complicanze e disabilità dopo la dimissione dall'ospedale (PMID: 26180108). Esistono diversi protocolli proposti per la gestione della glicemia durante l'ospedalizzazione. Tali protocolli sono rivolti alla semplice riduzione di episodi di iperglicemia grave che al raggiungimento di target più stringenti (con aumentato rischio di ipoglicemia insulino-indotta). Non è tuttavia chiaro se il raggiungimento o il solo perseguimento di diversi protocolli terapeutici abbia effetto sui principali endpoint clinici connessi alla degenza. | |

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Irrilevante<br>○ Piccolo<br>● Moderata<br>○ Grande<br>○ Varia<br>○ Non noti | Non sono stati reperiti dati relativi a re-ospedalizzazioni, durata della degenza, ipoglicemie severe, iperglicemie, tutti outcomes definiti come critici.<br><br>*Mortalità*<br><br>Il controllo glicemico intensivo rispetto al controllo standard non era associato a differenze in termini di mortalità nel breve periodo (RR 0.93 IC95% 0.74-1.16). | |

## Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Grande<br>○ Moderata<br>○ Piccola<br>○ Irrilevante<br>● Varia<br>○ Non noti | Un controllo glicemico intensivo potrebbe associarsi ad un aumentato rischio di insorgenza di episodi ipoglicemici. Sebbene ciò sia ampiamente consolidato da studi di intervento condotti in setting extra-ospedaliero non sono tuttavia disponibili solide evidenze in setting ospedaliero. | |

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ● molto bassa<br>○ Bassa<br>○ Moderata<br>○ Alta<br>○ Nessuno studio incluso | Complessivamente molto bassa per l'unico outcome critico disponibile. | |

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Importante incertezza o variabilità<br>○ Probabile importante incertezza o variabilità<br>○ Probabilmente nessuna importante incertezza e variabilità<br>● Nessuna incertezza o variabilità importante | Nessuna evidenza di incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali. | |

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Favorisce il confronto<br>○ Probabilmente favorisce il confronto<br>● Non favorisce nè l'intervento nè il confronto<br>○ Probabilmente favorisce l'intervento<br>○ Favorisce l'intervento<br>○ Varia<br>○ Non noto | Effetto neutro sulla mortalità. Il giudizio non favorisce nè l'intervento nè il confronto.<br><br>Non disponibili ulteriori dati sui rimanenti outcomes critici. | |

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>● Probabilmente si<br>○ Si<br>○ Varia<br>○ Non noto | Il perseguimento di un controllo glicemico intensivo non necessita di sostanziali cambiamenti organizzativi o strutturali nell'ambito dell'organizzazione dell'assistenza ospedaliera. Per tale ragione potrebbe essere generalmente accettato dai principali stakeholders. | |

## Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>● Probabilmente si<br>○ Si<br>○ Varia<br>○ Non noto | L'attuazione di una strategia volta ad implementare un controllo glicemico intensivo dovrebbe non gravare particolarmente sull'impatto organizzativo dei reparti di degenza, risultando fattibile nella maggior parte dei casi, anche in considerazione del modesto impiego di risorse | |

| | | |
|---|---|---|
| | economiche richieste. | |

# SOMMARIO DEI GIUDIZI

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non noto |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevante | Piccolo | Moderata | Grande | | Varia | Non noto |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grande | Moderata | Piccola | Irrilevante | | Varia | Non noto |
| QUALITÀ DELLE PROVE | molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabile importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna incertezza o variabilità importante | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | Favorisce il confronto | Probabilmente favorisce il confronto | Non favorisce nè l'intervento nè il confronto | Probabilmente favorisce l'intervento | Favorisce l'intervento | Varia | Non noto |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non noto |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non noto |

# TIPO DI RACCOMANDAZIONE

| **Raccomandazione forte contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata contro l'intervento** | Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto | **Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento** | **Raccomandazione forte a favore dell'intervento** |
|---|---|---|---|---|
| ○ | ○ | ● | ○ | ○ |

## Raccomandazione

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

## Giustificazione

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

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

L'ampia eterogeneità degli studi disponibili in letteratura non consente di potere definire un range glicemico ottimale in quanto gli studi consideravano differenti intervalli glicemici sia per la glicemia a digiuno che per la glicemia post-prandiale.

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

## Considerazioni relative al sottogruppo

Non sono stati esplorati sottogruppi.

## Considerazioni per l'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei potenziali vantaggi e degli svantaggi derivanti dal perseguimento di un controllo intensivo della glicemia. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

## Monitoraggio e valutazione

Monitoraggio e valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti analizzando la proporzione di soggetti trattati intensivamente al fine di normalizzare i valori glicemici sul totale dei soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database ospedalieri, prevalentemente disponibili a livello di singola realtà ospedaliera.

## Priorità della ricerca

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

### EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.

GRADE table

| Certainty assessment | | | | | | | № of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | controllo intensivo della glicemia | controllo standard della glicemia | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| **Mortalità in reparti non intensivi (follow-up: mean 28 days)**[12345678910] | | | | | | | | | | | | |
| 9[a] | randomised trials | serious[b] | serious[b] | serious[b] | serious[b] | none | 122/1351 (9.0%) | 130/1326 (9.8%) | **RR 0.93** (0.74 to 1.16) | **7 fewer per 1,000** (from 25 fewer to 16 more) | ⊕◯◯◯ Very low | CRITICO |

a. Walters et al, 2006 Range glicemico desiderato di 90-142 mg/dl (5-7,9 mmol/L); Malmberg et al, 1995 Range glicemico desiderato di 126-196 mg/dl (7-10 mmol/l); van der Horst et al, 2003 Range glicemico desiderato di 126-198 mg/dl (7-11 mmol/l); Cheung et al, 2006 Range glicemico desiderato di 126-196 mg/dL (7-10 mmol/L); Azevedo et al, 2007 Range glicemico desiderato 80-120 mg/dl; Yang et al., 2009 Range glicemico desiderato 80–110 mg/dL (4,4–6,1 mmol/L); Butterworth et al, 2005 Range glicemico desiderato > 100 mg/dl (> 5,56 mmol/L); Li et al, 2006 Range glicemico desiderato di 150-200 mg/dl; Oksanen et al, 2007 Range glicemico desiderato di 72-108 mg/dL

b. alcuni trials non erano comparabili e il rischio di bias era alto

## EVIDENZE ECONOMICHE

L'analisi ha rilevato una prevalenza di valutazioni effettuate in setting non ospedaliero o di terapia intensiva. L'articolo incluso nei risultati presenta la durata della degenza in setting ospedaliero e mostra come interventi volti ad un maggiore controllo della glicemia sarebbero associati a una minore durata della degenza.

A fronte della scarsità di evidenze, si include una seconda tabella che riporta i risultati di analisi che hanno incluso un setting ospedaliero di terapia intensiva. Anche in questo caso, la durata della degenza e il costo della stessa risultano minori a fronte di interventi messi in atto per il controllo della glicemia.

| **Autore / anno** | **Nazione / valuta / anno di riferimento** | **Interventi** | **Popolazione** | **Outcome** | **Conclusioni autori** |
|---|---|---|---|---|---|
| Newton CA et al., 2006 | Stati Uniti / N/A / N/A | Implementazione di un programma ospedaliero di gestione del diabete | Soggetti diabetici ospedalizzati | Durata della degenza | Il miglior controllo del glucosio associato all'intervento nei soggetti diabetici ospedalizzati ha comportato una riduzione della durata della degenza da 6,01 (±0,32) a 5,75 (±0,38) giornate (P = 0,01) |

| **Autore / anno** | **Nazione / valuta / anno di riferimento** | **Interventi** | **Popolazione** | **Outcome** | **Conclusioni autori** |
|---|---|---|---|---|---|
| Krinsley JS et al., 2006 | Stati Uniti / $ / 2002, 2003, 2004 | Protocollo intensivo di gestione del glucosio | Soggetti ricoverati in terapia intensiva | Costo e durata della degenza. | L'intervento ha consentito di ridurre di 1.580 $ i costi sostenuti per paziente e la mediana di giornate di ospedalizzazione è inferiore di 1 giorno a seguito dell'intervento. |
| Sadhu AR et | Stati Uniti / $ / | Intervento | Soggetti diabetici | Costo e durata | L'intervento ha consentito una |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| al., 2008 | non riportato | terapeutico intensivo con insulina | ricoverati in terapia intensiva | della degenza. | riduzione di 1,9 giorni di degenza (differenza statisticamente significativa) e una riduzione dei costi di terapia intensiva di –5.231 $ (differenza non statisticamente significativa) |
| CardonaS et al., 2017 | Stati Uniti / $ / 2012-2013 | Controllo del glucosio intensivo [100–140 mg/dl (5.5–7.8 mM)] vs. conservativo [141–180 mg/dl (7.9–10.0 mM)] | 143 soggetti con diabete sottoposti ad innesto di bypass aorto-coronarico ricoverati in terapia intensiva | Costo e durata della degenza. | Costo medio della degenza:<br>- controllo intensivo 37.473 [28.239–46.725]<br>- controllo conservativo 42.052 [32.858–56.421];<br><br>Durata della degenza:<br>- controllo intensivo 8.2 [6.4–11.3]<br>- controllo conservativo 8.9 [6–12.2] |

BIBLIOGRAFIA

Devan Kangsagara, Rongwei Fu, Michele Freeman, Fawn Wolf and Mark Helfand. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. Annals of internal medicine; 2011.

Azevedo, José Raimundo A. de, Lima, Eduardo Rodrigues M., Cossetti, Rachel Jorge Dino, Azevedo, Renato Palácio de. Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: a prospective controlled trial. Arquivos De Neuro-Psiquiatria; 2007-09.

Oksanen, Tuomas, Skrifvars, Markus B., Varpula, Tero, Kuitunen, Anne, Pettilä, Ville, Nurmi, Jouni, Castrén, Maaret. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. Intensive Care Medicine; 2007-12.

Walters, M. R., Weir, C. J., Lees, K. R. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland); 2006.

van der Horst, Iwan C. C., Zijlstra, Felix, van 't Hof, Arnoud W. J., Doggen, Carine J. M., de Boer, Menko-Jan, Suryapranata, Harry, Hoorntje, Jan C. A., Dambrink, Jan-Henk E., Gans, Rijk O. B., Bilo, Henk J. G., Group, Zwolle, Infarct,Study. Glucose-insulin-potassium infusion inpatients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. Journal of the American College of Cardiology; 2003-09-03.

Butterworth, John, Wagenknecht, Lynne E., Legault, Claudine, Zaccaro, Daniel J., Kon, Neal D., Hammon, John W., Rogers, Anne T., Troost, B. Todd, Stump, David A., Furberg, Curt D., Coker, Laura H. Attempted control of hyperglycemia during cardiopulmonary bypass fails to improve neurologic or neurobehavioral outcomes in patients without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery; 2005-11.

Cheung, N. Wah, Wong, Vincent W., McLean, Mark. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. Diabetes Care; 2006-04.

Yang, Meng, Guo, Qingjie, Zhang, Xiangtong, Sun, Shugang, Wang, Yaohua, Zhao, Liwei, Hu, Enxi, Li, Changyu. Intensive insulin therapy on infection rate, days in NICU, in-hospital mortality and neurological outcome in severe traumatic brain injury patients: a randomized controlled trial. International Journal of Nursing Studies; 2009-06.

Malmberg, K., Rydén, L., Efendic, S., Herlitz, J., Nicol, P., Waldenström, A., Wedel, H., Welin, L.. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. Journal of the American College of Cardiology; 1995-07.

Li JY, Sun S, Wu SJ. Continuous insulin infusion improves postoperative glucose control in patients with diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass surgery. Tex Heart Inst J; 2006.

Cardona S, Pasquel FJ, Fayfman M, Peng L, Jacobs S, Vellanki P, Weaver J, Halkos M, Guyton RA, Thourani VH, Umpierrez GE. Hospitalization costs and clinical outcomes in CABG patients treated with intensive insulin therapy. J Diabetes Complications. 2017 Apr;31(4):742-747. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.003.Epub 2017 Jan 20. PMID: 28161384.

Krinsley JS, Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. Chest. 2006 Mar;129(3):644-50. doi: 10.1378/chest.129.3.644. PMID: 16537863.

Newton CA, Young S. Financial implications of glycemic control: results of an inpatient diabetes management program. EndocrPract. 2006 Jul-Aug;12 Suppl 3:43-8. doi: 10.4158/EP.12.S3.43. PMID: 16905516.

Sadhu AR, Ang AC, Ingram-Drake LA, Martinez DS, Hsueh WA, Ettner SL. Economic benefits of intensive insulin therapy in critically Ill patients: the targeted insulin therapy to improve hospital outcomes (TRIUMPH) project. Diabetes Care. 2008 Aug;31(8):1556-61. doi: 10.2337/dc07-2456. Epub 2008 May 20. PMID: 18492943; PMCID: PMC2494645.

Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M, Staiger H, Bamberg M, Häring HU, Fritsche A, Peter A. Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA1c-Screening. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2018; 126:123 - 129.

Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:16 - 38.

Quesito 2

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

Outcomes

*Critici*: mortalità

durata della degenza

re-ospedalizzazioni

ipoglicemia

iperglicemia

| | |
|---|---|
| *Popolazione* | Persone con diabete/iperglicemia |
| *Intervento* | Monitoraggio in continuo/intermittente del glucosio |
| *Confronto* | Monitoraggio tradizionale della glicemia capillare |
| *Outcome critici* | Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia |
| *Setting* | Ospedale, area non critica |

| **Problema**<br>Il problema rappresenta una priorità? | | |
|---|---|---|
| **GIUDIZIO** | **EVIDENZA** | **CONSIDERATIONI** |
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente sì | Nei pazienti con diabete o iperglicemia ospedalizzati in setting non critico dovrebbe essere effettuato il monitoraggio della glicemia | |

| | | |
|---|---|---|
| ● Sì<br>○ Varia<br>○ Non noto | capillare "point of care" ogni 4-6 ore per i pazienti che non si alimentano per os, e prima dei pasti e al momento di coricarsi, con eventuali controlli postprandiali, per coloro i quali assumono regolarmente i pasti, al fine di consentire in tempi molto rapidi le modifiche nella terapia antidiabetica volte a migliorare i valori glicemici (1,2).<br><br>Il monitoraggio della glicemia può essere effettuato ad opera del personale sanitario attraverso i glucometri utilizzati in setting ambulatoriale per l'autocontrollo glicemico (SMBG, Self Monitoring Blood Glucose). E', tuttavia, di fondamentale importanza che i dispositivi utilizzati abbiano una accurata performance e siano sottoposti a continue valutazioni di affidabilità e qualità. Inoltre, è obbligatorio garantire gli standard di sicurezza per il monitoraggio della glicemia che vieta la condivisione di lancette e aghi (3).<br><br>Il monitoraggio continuo della glicemia (CGM, Continuous Glucose Monitoring) consente di misurare continuativamente la concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale, inviando i valori registrati a un monitor esterno, rendendoli quindi visibili in tempo reale. I real-time CGM forniscono una grande quantità di dati relativi alla concentrazione della glicemia ed alle sue variazioni nell'arco delle 24 ore, consentendo una gestione più efficace della terapia. Inoltre, rispetto alla misurazione point of care, grazie alla possibilità di impostare gli allarmi per valori di glucosio bassi, presenta un vantaggio superiore nella identificazione e nella segnalazione di valori anomali. Il Flash Glucose Monitoring (FGM) consente di rilevare il glucosio interstiziale in | |

| | | |
|---|---|---|
| | maniera intermittente, "on demand", cioè a richiesta del paziente o del personale sanitario. Il sensore misura in continuo il glucosio interstiziale ma il dato viene visualizzato solo quando il sensore viene scansionato con un apposito lettore o con il cellulare.<br><br>E' pertanto importante verificare se, in un contesto di degenza ospedaliera non intensiva, il monitoraggio continuo o flash della glicemia abbia vantaggi rispetto al monitoraggio tradizionale. | |

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Irrilevante<br>○ Piccolo<br>● Moderata<br>○ Grande<br>○ Varia<br>○ Non noto | Non sono disponibili dati su mortalità, durata della degenza e re-ospedalizzazioni, tutti outcomes definiti critici.<br><br>*Ipoglicemie*<br><br>I dati di letteratura non documentano vantaggi a favore dei sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia sia per quanto riguarda il numero totale di eventi ipoglicemici [MD -1.02, 95%CI -2.09 to 0.05] che per le sole ipoglicemie severe [MD -0.75, 95%CI -1.53 to 0.03] rispetto al monitoraggio glicemico capillare.<br><br>*Glicemia media*<br><br>I dati di letteratura non documentano vantaggi a favore dei sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia per quanto riguarda i livelli glicemici medi [MD -7, 95%CI -32 to 16] | Anche se non incluso tra gli outcomes considerati per il quesito, si ritiene utile riportare il dato relativo ai livelli di emoglobina glicata rilevati a tre mesi dall'applicazione in ambiente ospedaliero di sistemi di monitoraggio in continuo della glicamia rispetto a sistemi di monitoraggio capillare (6.9+/-0.8 vs. 6.8+/-1.5, rispettivamente, p=NS). |

## Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Grande<br>○ Moderata<br>● Piccola<br>○ Irrilevante<br>○ Varia<br>○ Non noto | *Ipoglicemie*<br><br>I dati di letteratura non documentano vantaggi a favore dei sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia sia per quanto riguarda il numero totale di eventi ipoglicemici [MD -1.02, 95%CI -2.09 to 0.05] che per le sole ipoglicemie severe [MD -0.75, 95%CI -1.53 to 0.03] rispetto al monitoraggio glicemico capillare. | |

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ molto bassa<br>● Bassa<br>○ Moderata<br>○ Alta<br>○ Nessuno studio incluso | Complessivamente bassa per gli outcomes critici considerati. | |

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Importante incertezza o variabilità<br>○ Probabile importante incertezza o variabilità<br>○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità<br>● Nessuna incertezza o variabilità importante | Nessuna evidenza di incertezza o variabilità importante. | |

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Favorisce il confronto<br>○ Probabilmente favorisce il confronto<br>● Non favorisce nè l'intervento nè il confronto<br>○ Probabilmente favorisce l'intervento<br>○ Favorisce l'intervento<br>○ Varia<br>○ Non noto | I dati disponibili mostrano una sostanziale neutralità tra l'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio e monitoraggio glicemico capillare. Tuttavia lo studio degli eventi ipoglicemici è condizionato dal basso numero di eventi e dalla eterogenea modalità di reportistica nei vari studi. Ciò comporta la difficoltà di sintetizzare dati derivanti da studi differenti con la conseguente stima di rischi basati su numeri estremamente esigui.<br><br>Non vi sono differenze in termini di livelli glicemici ottenuti attraverso l'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio o attraverso il tradizionale monitoraggio glicemico capillare. | |

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>○ Si<br>● Varia<br>○ Non noto | L'utilizzo di sistemi tecnologici dedicati alla misurazione in continuo del glucosio comporta alcuni costi derivanti dal loro acquisto. Ciò potrebbe essere non sempre accettato dai principali stakeholder. | |

| **Fattibilità**<br>È fattibile l'implementazione dell'intervento? | | |
|---|---|---|
| **GIUDIZIO** | **EVIDENZA** | **CONSIDERAZIONI** |
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>○ Si<br>● Varia<br>○ Non noto | L'utilizzo di sistemi tecnologici dedicati alla misurazione in continuo del glucosio comporta alcuni costi derivanti dal loro acquisto. Ciò potrebbe essere non sempre accettato dai principali stakeholder. | Nel caso di disponibilità dello strumento di misurazione in continuo del glucosio occorre che vi sia adeguata expertise da parte del personale sanitario, che deve essere addestrato ed aggiornato sul suo utilizzo.<br><br>Ai pazienti che utilizzano già al domicilio, quindi nel periodo pre-ricovero ospedaliero, i sistemi di misurazione in continuo del glucosio può essere offerta la possibilità di continuare ad indossare tali strumenti anche durante il periodo di degenza. |

# SOMMARIO DEI GIUDIZI

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non noto |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevante | Piccolo | Moderata | Grande | | Varia | Non noto |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grande | Moderata | Piccola | Irrilevante | | Varia | Non noto |
| QUALITÀ DELLE PROVE | molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o | Probabile importante | Probabilmente nessuna | Nessuna incertezza o | | | |

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | variabilità | incertezza o variabilità | importante incertezza o variabilità | variabilità importante | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | Favorisce il confronto | Probabilmente favorisce il confronto | Non favorisce nè l'intervento nè il confronto | Probabilmente favorisce l'intervento | Favorisce l'intervento | Varia | Non noto |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non noto |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non noto |

# TIPO DI RACCOMANDAZIONE

| **Raccomandazione forte contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata contro l'intervento** | Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto | **Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento** | **Raccomandazione forte a favore dell'intervento** |
|---|---|---|---|---|
| ○ | ○ | ● | ○ | ○ |

# CONCLUSIONI

## Raccomandazione

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

## Giustificazione

Nessuna differenza nel numero complessivo di eventi ipoglicemici, nel numero di episodi di ipoglicemia severa e nei livelli glicemici

medi con l'uso di sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio rispetto al monitoraggio glicemico capillare.

I dati di letteratura economica non riportano studi specificamente disegnati in setting non critico. In un contesto di setting assistenziale critico il monitoraggio in continuo della glicemia ha ridotto significativamente il tempo infermieristico, il numero di determinazioni glicemiche necessarie e il costo giornaliero per il controllo del glucosio. Va peraltro segnalato che i sistemi di monitoraggio in continuo sono più costosi di quelli tradizionali

## Considerazioni relative al sottogruppo

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

### Considerazioni per l'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei potenziali vantaggi e degli svantaggi derivanti da'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia rispetto al classico monitoraggio glicemico capillare. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

### Monitoraggio e valutazione

Monitoraggio e valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti analizzando la proporzione di soggetti cui è stato prescritto un sistema di monitoraggio in continuo della glicemia sul totale dei soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database ospedalieri, prevalentemente disponibili a livello di singola realtà ospedaliera.

### Priorità della ricerca

Sono sicuramente necessari studi che esplorino gli effetti dell'uso di sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia su outcomes clinici importanti quali re-ospedalizzazioni, durata della degenza, iperglicemie, mortalità.

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.

Grade table

| Certainty assessment | | | | | | | № of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | monitoraggio continuo | monitoraggio capillare | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| **Numero di ipoglicemie (<70 mg/dl)** | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | serious[a] | none | 93 | 89 | - | MD **1.02 lower** (2.09 lower to 0.05 higher) | ⊕⊕⊕◯ Moderate | CRITICAL |
| **Ipoglicemie severe** | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | serious[a] | none | 93 | 89 | - | MD **0.75 lower** (1.53 lower to 0.03 higher) | ⊕⊕⊕◯ Moderate | CRITICAL |
| **Glicemia media** | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomised trials | not serious | serious[b] | not serious | serious[b] | none | 73 | 83 | - | MD **7 lower** (32 lower to 16 higher) | ⊕⊕◯◯ Low | CRITICAL |

**CI: confidence interval; MD: mean difference**

a. Bassa numerosità di eventi

b. Campione numericamente piccolo

EVIDENZE ECONOMICHE

In assenza di evidenze correlate ad un utilizzo ospedaliero in setting non critico di sistemi di monitoraggio del glucosio in continuo / flash, si ritiene di interesse riportare i risultati di una analisi inclusa nella review della letteratura ed eliminata in quanto correlata a setting di terapia intensiva. La seconda evidenza legata al setting di terapia intensiva non risulta pertinente, in quanto non riporta dati relativi ai costi delle differenti alternative.

| **Autore / anno** | **Nazione / valuta / anno di riferimento** | **Interventi** | **Popolazione** | **Outcome** | **Conclusioni autori** |
|---|---|---|---|---|---|
| Boom DT et al., 2014 | Paesi Bassi / € / 2013 | Monitoraggio del glucosio in continuo Vs. misurazione point of care | Adulti critici con una durata di ospedalizzazione attesa maggior di 24 ore e con terapia insulinica. 21% con diabete nel gruppo CGM e 23% con diabete nel gruppo point of care. | Costo a giornata per paziente per il controllo del glucosio. Punto di vista assunto: Servizio Sanitario. | CGM ha ridotto significativamente il tempo infermieristico, le perdite di sangue e il costo giornaliero per il controllo del glucosio. |

**Note**: la maggior parte delle analisi economico-sanitarie incluse nella revisione della letteratura sono risultate essere svolte considerando un setting non ospedaliero. In particolare, le analisi di costo-efficacia / costo-utilità hanno considerato soggetti in setting di comunità, valutando le conseguenze cliniche ed economiche in orizzonti temporali di lungo periodo (life-time). L'esclusione di tali studi, in coerenza con il setting di interesse nell'analisi condotta, spiega l'esiguo numero di record selezionati per l'analisi.

BIBLIOGRAFIA

American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1):S244–S253

Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009;32:1119–1131

Cobaugh DJ, Maynard G, Cooper L, et al. Enhancing insulin-use safety in hospitals: practical recommendations from an ASHP Foundation expert consensus panel. Am J Health Syst Pharm 2013;70:1404–1413

Singh, Lakshmi G., Satyarengga, Medha, Marcano, Isabel, Scott, William H., Pinault, Lillian F., Feng, Zhaoyong, Sorkin, John D., Umpierrez, Guillermo E., Spanakis, Elias K.. Reducing Inpatient Hypoglycemia in the General Wards Using Real-time Continuous Glucose Monitoring: The Glucose Telemetry System, a Randomized Clinical Trial. Diabetes Care; 2020-11.

Fortmann, Addie L., Spierling Bagsic, Samantha R., Talavera, Laura, Garcia, Isabel Maria, Sandoval, Haley, Hottinger, Amiry, Philis-Tsimikas, Athena. Glucose as the Fifth Vital Sign: A Randomized Controlled Trial of Continuous Glucose Monitoring in a Non-ICU Hospital Setting. Diabetes Care; 2020-11.

Takano, Yuya, Namiki, Yulia, Hiiragi, Hiroko, Yamada, Taku, Sasaki, Hiroto, Murohashi, Yuko, Takamine, Hikaru, Inazumi, Koji, Terauchi, Yasuo, Osada, Uru N.. Equivalent Efficacy of Intensive Self-Monitoring of Blood Glucose to Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes. Diabetes; 2018-07-01.

Boom DT, Sechterberger MK, Rijkenberg S, Kreder S, Bosman RJ, Wester JP, van Stijn I, DeVries JH, van der Voort PH. Insulin treatment guided by subcutaneous continuous glucose monitoring compared to frequent point-of-care measurement in critically ill patients: a randomized controlled trial. Crit Care. 2014 Aug 20;18(4):453. doi: 10.1186/s13054-014-0453-9. PMID: 25139609; PMCID: PMC4161875.

Quesito 3

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

Outcomes

*Critici*: mortalità

durata della degenza

re-ospedalizzazioni

ipoglicemia

iperglicemia

| | |
|---|---|
| *Popolazione* | Persone con diabete/iperglicemia |
| *Intervento* | Trattamento con farmaci ipoglicemizzanti non insulinici |
| *Confronto* | Trattamento con insulina |
| *Outcome critici* | Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia |
| *Setting* | Ospedale, area non critica |

## Problema

Il problema rappresenta una priorità?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente sì<br>● Sì<br>○ Varia<br>○ Non noto | Secondo quanto riferito dallo studio ARNO Diabete 2019 le persone con diabete sono ricoverate molto più spesso di quelle senza diabete (92% in più). Esaminando le diagnosi principali associate ai ricoveri ordinari emerge che, fra le prime venti, 8 sono rappresentate da malattie cardiovascolari (l'edema polmonare acuto è accomunato all'insufficienza respiratoria) e, fra queste 8, al primo posto c'è lo scompenso cardiaco (circa il 6% delle diagnosi principali). Nel complesso le malattie cardiovascolari rappresentano circa il 20% delle cause di ricovero. Per altre patologie i tassi di ricovero sono 2-3 volte più alti nei soggetti con diabete che nei soggetti non affetti da diabete.<br><br>Poiché invece lo scompenso metabolico rappresenta solo lo 0,9% dei DRG, risulta evidente che i pazienti con diabete vengono ricoverati per cause diverse dal diabete, che però ne complica il decorso. Inoltre, i pazienti con diabete che giungono nei reparti di degenza sono spesso anziani o molto anziani, affetti da plurime patologie e assumono numerosi farmaci oltre a quelli per il trattamento del loro diabete.<br><br>In tale contesto si pone il problema di decidere se mantenere qualsivoglia terapia anti-iperglicemizzante già in corso oppure passare di default all'insulina, almeno per il periodo del ricovero. In mancanza di linee-guida precise, la decisione è basata sulle condizioni cliniche del singolo paziente e sulle indicazioni/controindicazioni dei farmaci in corso, con la considerazione che la terapia insulinica, al netto del rischio di ipoglicemia, non | |

| | | |
|---|---|---|
| | presenta sostanziali controindicazioni per alcuna patologia diversa dal diabete né interazioni con altri farmaci. | |

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Irrilevante<br>○ Piccolo<br>○ Moderata<br>● Grande<br>○ Varia<br>○ Non noto | L'unico outcome esaminabile, tra quelli considerati critici, è rappresentato dai livelli glicemici.<br><br>Gli studi disponibili sono eterogenei nell'intervento proposto e nel disegno sperimentale.<br><br>Di seguito vengono riportati per singolo studio i livelli glicemici all'endpoint, considerando i vari bracci di trattamento ed i confronti disponibili tra i vari bracci.<br><br>Le caratteristiche al basale dei pazienti coinvolti e altri dati descrittivi degli studi sono riportati in appendice.<br><br>Ove possibile sono state condotte metanalisi allo scopo di valutare eventuali vantaggi della terapia sperimentale proposta (sostanzialmente rappresentata da DPP4-inibitori oppure da agonisti recettoriali del GLP1), da sola oppure in combinazione all'insulina, rispetto a schemi insulinici basal-bolus.<br><br>I dati di metanalisi non mostrano un chiaro vantaggio dell'utilizzo di terapia insulinica multiniettiva confrontata con la terapia con DPP4-inibitori o con agonisti recettoriali del GLP1. Singoli studi non inclusi nella metanalisi mostrano risultati non chiaramente a favore dell'uno o dell'altro trattamento.<br><br>Le analisi per sottogruppi evidenziano come non vi sia un netto vantaggio di utilizzo di schemi terapeutici combinati costituiti da DPP4-inibitori e insulina rispetto | |

| | | |
|---|---|---|
| | a schemi basal-bolus.<br><br>Viceversa l'associazione di agonisti recettoriali del GLP1 e insulina basale si associa ad una significativa riduzione dei livelli glicemici medi rispetto a schemi basal-bolus.<br><br>*Studio di Garg et al. 2017*<br><br>Gruppo intervento (saxagliptin: 33 pazienti)<br><br>Gruppo controllo (basal bolus: 33 pazienti)<br><br>Glicemia media giornaliera: G.I (149.8 mg/dl SD ± 22) vs G.C. (146.9 mg/dl DS ± 30.5) p-value=0.59<br><br>*Studio di Fayfman et al. 2019*<br><br>Gruppo intervento 1 (exenatide: 47 pazienti)<br><br>Gruppo Intervento 2 (exenatide+insulina basale: 51 pazienti)<br><br>Gruppo controllo (basal bolus: 52 pazienti)<br><br>Glicemia media giornaliera:<br><br>G.I.1 ( 177mg/dl SD ± 41) vs G.I.2 (154 mg/dl SD ± 39) vs G.C. (166 mg/dl DS ± 40) p-value=0.03<br><br>G.I.1 vs G.I.2 p-value= 0.02<br><br>G.I.1 vs G.C. p-value=0.29<br><br>G.I.2 vs G.C p-value<0.05<br><br>*Studio di Vellanki et al. 2019*<br><br>Gruppo intervento (linagliptin: 128 pazienti)<br><br>Gruppo controllo (basal bolus: 122 pazienti)<br><br>Glicemia media giornaliera: G.I (171 mg/dl SD ± 46) vs | |

| | | |
|---|---|---|
| | G.C. (158 mg/dl DS ± 41) p-value=0.03<br><br>*Studio di Umpierrez et al. 2013*<br><br>Gruppo intervento 1 (Sitagliptin: 27 pazienti)<br><br>Gruppo Intervento 2 (sitagliptin + insulina basale: 29 pazienti)<br><br>Gruppo controllo (basal bolus: 26 pazienti)<br><br>Glicemia media giornaliera: G.I.1 ( 168.4 mg/dl SD ± 35) vs G.I.2 (154 mg/dl SD ± 29) vs G.C. (158 mg/dl DS ± 31)<br><br>*Studio di Pasquel et al. 2017*<br><br>Gruppo intervento (sitagliptin + basal insulin: 138 pazienti, 1947 test eseguiti)<br><br>Gruppo controllo (basal bolus: 139 pazienti, 1900 test eseguiti)<br><br>Glicemia media giornaliera: G.I (171 mg/dl SD ± 49) vs G.C. (169mg/dl DS ± 49) p-value= 0.79<br><br>*Studio di Fushimi et al. 2022*<br><br>Gruppo intervento (Basal plus + Dulaglutide) BG (mg/dl) 162 ± 30<br><br>Gruppo controllo (Basal plus) BG (mg/dl) 183 ± 29 p <0.05<br><br>*Studio di Luis et al. 2019*<br><br>Gruppo intervento (DPP-4 + basal insulin: 120 pazienti) | |

| | | |
|---|---|---|
| | Gruppo controllo (basal bolus: 120)<br><br>Glicemia media giornaliera: G.I (160.1 mg/dl SD ± 15.6) vs G.C. (147 mg/dl DS ± 11.9) p-value= 0.44 | |

## Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Grande<br>○ Moderata<br>● Piccola<br>○ Irrilevante<br>○ Varia<br>○ Non noto | Occorre considerare la possibilità che nei soggetti trattati con terapia insulinica si verifichino episodi di ipoglicemia (sintomatica o severa) associati all'utilizzo della stessa terapia insulinica.<br><br>Di contro, l'utilizzo di agonisti recettoriali del GLP1 è potenzialmente associato ad effetti collaterali a carico dell'apparato gastro-intestinale. | |

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ molto bassa<br>● Bassa<br>○ Moderata<br><br>○ Alta<br>○ Nessuno studio incluso | Complessivamente bassa per gli outcomes critici considerati. | |

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Importante incertezza o variabilità<br>○ Probabile importante incertezza o variabilità | Nessuna evidenza di incertezza o variabilità. | |

| | | |
|---|---|---|
| ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità<br>● Nessuna incertezza o variabilità importante | | |

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Favorisce il confronto<br>○ Probabilmente favorisce il confronto<br>● Non favorisce nè l'intervento nè il confronto<br>○ Probabilmente favorisce l'intervento<br>○ Favorisce l'intervento<br>○ Varia<br>○ Non noto | L'utilizzo della terapia insulinica multiniettiva con schemi di tipo basal-bolus non si associa ad un miglioramento dei livelli glicemici medi quando confrontata a terapia con farmaci incretinominetici, specie se associati con insulina basale | E' verosimile che il livello di scompenso glicemico sia il determinante principale della scelta della terapia da intraprendere durante la degenza. L'insieme degli studi considerati non ha permesso di potere effettuare analisi stratificate per livello di compenso basale in quanto i soggetti partecipanti avevano livelli glicemici medi elevati all'inizio degli studi. In assenza di tali dati di letteratura, considerando l'efficacia ed il grado di sicurezza dei trattamenti non insulinici, si può ipotizzare che alcune terapie domiciliari possano essere mantenute durante la degenza almeno nei casi di pazienti con stati di iperglicemia modesta o lieve. |

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>● Probabilmente si<br>○ Si<br>○ Varia | L'utilizzo di terapie farmacologiche non necessariamente insuliniche potrebbe rappresentare un fattore certamente accettabile dai principali stakeholder in relazione alla possibilità di gestione delle stesse terapie sia da parte dei | |

| | | |
|---|---|---|
| ○ Non noto | pazienti sia da parte degli operatori sanitari coinvolti.<br><br>I costi di tali terapie potrebbero almeno in alcuni contesti ospedalieri rappresentare un limite al loro utilizzo. | |

| **Fattibilità**<br><br>E' fattibile l'implementazione dell'intervento? | | |
|---|---|---|
| **GIUDIZIO** | **EVIDENZE** | **CONSIDERAZIONI** |
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>● Probabilmente si<br>○ Si<br>○ Varia<br>○ Non noto | L'implementazione di tale intervento è potenzialmente fattibile nella maggior parte delle strutture ospedaliere.<br><br>I costi di tali terapie potrebbero almeno in alcuni contesti ospedalieri rappresentare un limite al loro utilizzo. | |

# SOMMARIO DEI GIUDIZI

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non noto |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevante | Piccolo | Moderata | Grande | | Varia | Non noto |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grande | Moderata | Piccola | Irrilevante | | Varia | Non noto |
| QUALITÀ DELLE PROVE | molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabile importante incertezza o | Probabilmente nessuna importante | Nessuna incertezza o variabilità | | | |

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | variabilità | incertezza o variabilità | importante | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | Favorisce il confronto | Probabilmente favorisce il confronto | Non favorisce nè l'intervento nè il confronto | Probabilmente favorisce l'intervento | Favorisce l'intervento | Varia | Non noto |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non noto |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non noto |

# TIPO DI RACCOMANDAZIONE

| **Raccomandazione forte contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata contro l'intervento** | Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto | **Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento** | **Raccomandazione forte a favore dell'intervento** |
|---|---|---|---|---|
| ○ | ○ | ● | ○ | ○ |

# CONCLUSIONI

## Raccomandazione

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

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

## Giustificazione

L'utilizzo della terapia insulinica multiniettiva con schemi di tipo basal-bolus non si associa ad un miglioramento dei livelli glicemici medi quando confrontata a terapia non insulinica condotta con farmaci incretinomimetici., specie se associati ad insulina basale.

Assenza di specifiche evidenze farmacoeconomiche su tale ambito.

### Considerazioni relative al sottogruppo

Non sono stati analizzati sottogruppi. L'insieme degli studi considerati non ha permesso di potere effettuare analisi stratificate per livello di compenso basale in quanto i soggetti partecipanti avevano livelli glicemici medi elevati all'inizio degli studi.

### Considerazioni per l'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei potenziali vantaggi e degli svantaggi derivanti dall'utilizzo di terapie farmacologiche non insuliniche rispetto a schemi terapeutici costituiti da sola insulina. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

### Monitoraggio e valutazione

Monitoraggio e valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti analizzando la proporzione di soggetti cui è stata prescritta/mantenuta una terapia farmacologica non insulinica. Tale monitoraggio può essere condotto mediante la consultazione di database ospedalieri, prevalentemente disponibili a livello di singola realtà ospedaliera.

### Priorità della ricerca

Sono sicuramente necessari studi che esplorino gli effetti dell'uso di terapia farmacologica non insulinica su outcomes clinici importanti quali re-ospedalizzazioni, durata della degenza, ipoglicemie severe, mortalità.

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Glicemia capillare media giornaliera (esclusione pazienti in terapia insulinica) (follow-up: median 5 days)[6]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Gruppo intervento (saxagliptin: 33 pazienti) Gruppo controllo (basal bolus: 33 pazienti) Glicemia media giornaliera: G.I (149,8 mg/dl SD ± 22) vs G.C. (146,9 mg/dl DS ± 30.5) p-value=0.59 | ⨁⨁⨁⨁ High | CRITICAL |
| **Glicemia capillare media giornaliera (follow-up: mean 10 days)[1]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Gruppo intervento1 (Exenatide: 47 pazienti) Gruppo Intervento2 (exenatide+ insulina basale: 51 pazienti) Gruppo controllo (basal bolus: 52 pazienti) Glicemia media giornaliera: G.I.1 ( 177mg/dl SD ± 41) vs G.I.2 (154 mg/dl SD ± 39) vs G.C. (166 mg/dl DS ± 40) p-value=0.03G.I.1 vs G.I.2 p-value= 0.02G.I.1 vs G.C. p-value=0.29G.I.2 vs G.C p-value>0.05 | ⨁⨁⨁⨁ High | CRITICAL |
| **Glicemia capillare media giornaliera (follow-up: mean 10 days)[2]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Gruppo intervento (linagliptin: 128 pazienti) Gruppo controllo (basal bolus: 122 pazienti) Glicemia media giornaliera: G.I (171 mg/dl SD ± 46) vs G.C. (158 mg/dl DS ± 41) p-value=0.03 | ⨁⨁⨁⨁ High | CRITICAL |
| **Glicemia capillare media giornaliera (follow-up: mean >2 days)[3]** | | | | | | | | | |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | not serious | not serious | not serious | none | Gruppo intervento 1 (Sitagliptin: 27 pazienti) Gruppo Intervento 2 (sitagliptin + insulina basale: 29 pazienti) Gruppo controllo (basal bolus: 26 pazienti) Glicemia media giornaliera: G.I.1 ( 168.4 mg/dl SD ± 35) vs G.I.2 (154 mg/dl SD ± 29) vs G.C. (158 mg/dl DS ± 31) P=0.23 | ⨁⨁⨁◯ Moderate | CRITICAL |

**Glicemia capillare media giornaliera (follow-up: median 10 days)[4]**

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | randomised trials | very serious[b] | not serious | not serious | not serious | none | Gruppo intervento (sitagliptin + basal insulin: 138 pazienti, 1947 test eseguiti) Gruppo controllo (basal bolus: 139 pazienti, 1900 test eseguiti) Glicemia media giornaliera: G.I (171 mg/dl SD ± 49) vs G.C. (169mg/dl DS ± 49) p-value= 0.79 | ⨁⨁◯◯ Low | CRITICAL |

**Glicemia capillare media giornaliera[5]**

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | observational studies | very serious[c] | not serious | not serious | not serious | none | Gruppo intervento (DPP-4 + basal insulin: 120 pazienti) Gruppo controllo (basal bolus: 120) Glicemia media giornaliera: G.I (160.1 mg/dl SD ± 15.6) vs G.C. (147 mg/dl DS ± 11.9) p-value= 0.44 | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL |

**Glicemia capillare media giornaliera (follow-up: mean 7 days)[7]**

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | serious[d] | none | Gruppo intervento (Basal plus + Dulaglutide) BG (mg/dl) 162 ± 30, Gruppo controllo (Basal plus) BG (mg/dl) 183 ± 29 P: <0.05 | ⨁⨁⨁◯ Moderate | CRITICAL |

a. (Mean daily blood glucose comparison between intervention and comparator group. Not easy to describe results and to compare results with other trials because of differences between modality of collecting data e.g numbers and timing of daily blood glucose measurements, numbers of supplemental insulin doses needed)

b. Not blinded. Mean daily blood glucose comparison between intervention and comparator group. Not easy to describe results and to compare results with other trials because of differences between modality of collecting data e.g numbers and timing of daily blood glucose measurements, numbers of supplemental insulin doses needed

c. Studio osservazionale, retrospettivo.

d. Primary outcome defined by the percentage of BG measurements within the hIGR (ideal glucose range 100-180 mg/dL, arbitrarily defined by authors) among all BG measurements

EVIDENZE ECONOMICHE

La ricerca in letteratura ha evidenziato l'assenza di analisi condotte in soggetti adulti ricoverati in setting non critico. Le analisieconomico-sanitarie analizzate si concentrano sulle conseguenze di lungo termine nei soggetti in trattamento e, in particolare, considerano i costi ospedalieri solo in relazione alla gestione di eventi clinici correlati al diabete (ipoglicemie, iperglicemie, etc…) in soggetti in trattamento con insulina, iniziato in ambito ambulatoriale. Tali analisi comparano l'utilizzo di differentiti pologie di trattamenti per la gestione del diabete, solitamente in soggetti con pregresso utilizzo di insulina, non risultando quindi pertinenti al quesito anche in funzione della tipologia di soggetti considerati.

Bibliografia

Fayfman, Maya, Galindo, Rodolfo J., Rubin, Daniel J., Mize, Dara L., Anzola, Isabel, Urrutia, Maria A., Ramos, Clementina, Pasquel, Francisco J., Haw, J. Sonya, Vellanki, Priyathama, Wang, Heqiong, Albury, Bonnie S., Weaver, Rita, Cardona, Saumeth, Umpierrez, Guillermo E.. A Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care; 2019-03.

Vellanki, Priyathama, Rasouli, Neda, Baldwin, David, Alexanian, Sara, Anzola, Isabel, Urrutia, Maria, Cardona, Saumeth, Peng, Limin, Pasquel, Francisco J., Umpierrez, Guillermo E., Group, Linagliptin, Inpatient, Research. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. Diabetes, Obesity &Metabolism; 2019-04.

Umpierrez, Guillermo E., Gianchandani, Roma, Smiley, Dawn, Jacobs, Sol, Wesorick, David H., Newton, Christopher, Farrokhi, Farnoosh, Peng, Limin, Reyes, David, Lathkar-Pradhan, Sangeeta, Pasquel, Francisco. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care; 2013-11.

Pasquel, Francisco J, Gianchandani, Roma, Rubin, Daniel J, Dungan, Kathleen M, Anzola, Isabel, Gomez, Patricia C, Peng, Limin, Hodish, Israel, Bodnar, Tim, Wesorick, David, Balakrishnan, Vijay, Osei, Kwame, Umpierrez, Guillermo E. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology; 02/2017.

Garg, Rajesh, Schuman, Brooke, Hurwitz, Shelley, Metzger, Cheyenne, Bhandari, Shreya. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. BMJ Open Diabetes Research & Care; 03/2017.

Fushimi, Nobutoshi, Shibuya, Takashi, Yoshida, Yohei, Ito, Shun, Hachiya, Hiroki, Mori, Akihiro. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in non-critical hospitalized patients. Journal of Diabetes Investigation; 2020-01.

Quesito 4

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

Outcomes

*Critici*: mortalità

durata della degenza

re-ospedalizzazioni

ipoglicemia

iperglicemia

| | |
|---|---|
| *Popolazione* | Persone con diabete/iperglicemia |
| *Intervento* | Terapia insulinica basale |
| *Confronto* | Terapia insulinica multiiniettiva |
| *Outcome critici* | Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia |
| *Setting* | Ospedale, area non critica |

| **Problema**<br>Il problema rappresenta una priorità? | | |
|---|---|---|
| **GIUDIZIO** | **EVIDENZE** | **CONSIDERAZIONI** |
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente sì | In un setting non critico, per i pazienti ricoverati il trattamento insulinico per via sottocutanea (sc) rappresenta un approccio terapeutico abbastanza diffuso | |

| | | |
|---|---|---|
| ● Sì<br>○ Varia<br>○ Non noto | per il controllo della iperglicemia, benchè necessiti una attenta gestione, potendo provocare livelli indesiderati di glicemia, sia in senso ipoglicemico che iperglicemico.<br><br>Essendo disponibili più tipi di insulina (a lunga durata d'azione, a durata d'azione intermedia, a breve durata d'azione), gli schemi terapeutici sono molteplici.<br><br>La terapia insulinica basale sc prevede l'utilizzo di insuline a lunga durata d'azione (glargine, o detemir o degludec), somministrate una volta al giorno, o anche due volte al giorno (detemir), al fine di supplementare la disponibilità insulinica nell'intero arco della giornata.<br><br>La terapia insulinica sc multiniettiva, invece, prevede la somministrazione di più tipi di insulina in più momenti della giornata.<br><br>In particolare, in occasione dei pasti principali (colazione, pranzo, cena), a seguito di dosaggio della glicemia capillare, può essere somministrato un analogo rapido dell'insulina (glulisina, o lispro, o aspart) (bolo).<br><br>Tale schema può essere integrato dalla somministrazione sc di insulina a lunga durata d'azione (solo 1 volta al giorno, o anche due volte al giorno) (schema basal bolus).<br><br>Appare pertanto opportuno valutare se, nel contesto di un setting ospedaliero non critico, la terapia insulinica basale abbia vantaggi/svantaggi rispetto alla terapia multi-iniettiva. | |

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Irrilevante<br>○ Piccolo | Non sono state reperite evidenze sui seguenti outcomes definiti critici: mortalità, durata della degenza, re- | |

| | | |
|---|---|---|
| ● Moderata<br>○ Grande<br>○ Varia<br>○ Non noto | ospedalizzazione.<br><br>Iperglicemia<br><br>*Controllo glicemico medio*<br><br>1) Gruppo intervento (48 soggetti) - Gruppo controllo (46 soggetti). Glicemia Media: G.I. (131 mg/dl DS ±5.68) vs G.C. (124 mg/dl DS±2.5) (p-value= 0.065)<br><br>2) Gruppo intervento (30 soggetti trattati con insulina basale - Gruppo controllo (30 soggetti trattati con terapia insulinica multiiniettiva). Una riduzione statisticamente significativa dei valori medi di glicemia giornalieri è stata rilevata in entrambi i gruppi da giorno 1 a giorno 7. (p< 0.05)<br><br>*Valori di Glicemia compresi tra 140 mg/dl e 180 mg/dl (follow-up: media 7 giorni)*<br><br>Gruppo intervento (30 soggetti trattati con insulina basale) - Gruppo controllo (30 soggetti trattati con terapia insulinica multiiniettiva). Glicemia tra 140 mg/dl e 180 mg/dl: G.I. (194/840 misurazioni) vs G.C. (299/840 misurazioni) (p-value <0.001)<br><br>Ipoglicemia<br><br>Gruppo intervento (30 soggetti trattati con insulina basale) - Gruppo controllo (30 soggetti trattati con terapia insulinica multiiniettiva). Glicemia <70 mg/dl: G.I. (70/840 misurazioni) vs G.C. (125/840 misurazioni) (p <0.01 | |

## Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Grande<br>○ Moderata<br>● Piccola<br>○ Irrilevante<br>○ Varia<br>○ Non noto | Ipoglicemia<br><br>Gruppo intervento (30 soggetti trattati con insulina basale) - Gruppo controllo (30 soggetti trattati con terapia insulinica multiiniettiva). Glicemia <70 mg/dl: G.I. (70/840 misurazioni) vs G.C. (125/840 misurazioni), p <0.01 | |

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

| JGIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ● molto bassa<br>○ Bassa<br>○ Moderata<br>○ Alta<br>○ Nessuno studio incluso | Complessivamente molto bassa per gli outcomes critici considerati. | |

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Importante incertezza o variabilità<br>○ Probabile importante incertezza o variabilità<br>○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità<br>● Nessuna incertezza o variabilità importante | Nessuna evidenza di incertezza o variabilità importante. | |

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Favorisce il confronto<br>○ Probabilmente favorisce il confronto<br>○ Non favorisce nè l'intervento nè il confronto<br>● Probabilmente favorisce l'intervento<br>○ Favorisce l'intervento<br>○ Varia<br>○ Non noto | I dati disponibili mostrano un vantaggio a favore dell'utilizzo di schemi insulinici contenenti solo insulina basale rispetto a schemi basal-bolus in termini di valori glicemici medi, di prevalenza di valori glicemici rientranti in un range glicemico considerato accettabile e di numero di episodi di ipoglicemia. | Occorre sottolineare come gli studi considerati siano ad alto rischio di bias, talvolta considerinooutcomes clinici non univocamente definiti, siano basati su sample size non sempre adeguati per poter trarre conclusioni significative. |

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>● Si<br>○ Varia<br>○ Non noto | L'intervento è accettabile per i principali stakeholder. | |

## Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>● Si<br>○ Varia<br>○ Non noto | L'implementazione di tale intervento è potenzialmente fattibile in tutte le strutture ospedaliere. | |

| | | |
|---|---|---|
| | | |

# SOMMARIO DEI GIUDIZI

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non noto |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevante | Piccolo | Moderata | Grande | | Varia | Non noto |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grande | Moderata | Piccola | Irrilevante | | Varia | Non noto |
| QUALITÀ DELLE PROVE | molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabile importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna incertezza o variabilità importante | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | Favorisce il confronto | Probabilmente favorisce il confronto | Non favorisce nè l'intervento nè il confronto | Probabilmente favorisce l'intervento | Favorisce l'intervento | Varia | Non noto |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non noto |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non noto |

# TIPO DI RACCOMANDAZIONE

| **Raccomandazione forte contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto** | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento | **Raccomandazione forte a favore dell'intervento** |
|---|---|---|---|---|
| ○ | ○ | ○ | ● | ○ |

# CONCLUSIONI

## Raccomandazione

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

### Giustificazione

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

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

### Considerazioni relative al sottogruppo

Non sono stati esplorati sottogruppi pre-specificati.

Il Panel è concorde sulla necessità di intensificare eventualmente la terapia insulinica, ricorrendo in prima istanza anche a terapia insulinica con schemi intensivi, in relazione all'entità dell'iperglicemia.

### Considerazioni per l'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di schemi insulinici basali da utilizzare nel caso di iperglicemia in setting non critico. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

## Monitoraggio e valutazione

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando la proporzione di soggetti trattati con schemi insulinici di sola basale sul totale dei soggetti insulino-trattati. Tale monitoraggio può essere condotto mediante la consultazione di database ospedalieri di consumo di farmaci.

## Priorità della ricerca

Sono sicuramente necessari studi su più larga scala e con disegno adeguato che approfondiscano tale tematica, considerando anche outcomes clinici importanti quali re-ospedalizzazioni, durata della degenza, mortalità.

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Controllo glicemico medio (follow-up: median 5 days)[2]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Gruppo Glargine (48 soggetti) Gruppo NPH/regolare (46 soggetti) Glicemia Media: G. Glargine (131 mg/dl DS ±5.68) vs G.NPH/regolare (124 mg/dl DS±2.5) (p-value= 0.065) | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL |
| **Controllo glicemico medio (follow-up: mean 7 days)[1]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Gruppo intervento (30 soggetti trattati con insulina basale) Gruppo controllo (30 soggetti trattati con terapia insulinica multiiniettiva) Una riduzione statisticamente significativa dei valori medi di glicemia giornalieri è stata rilevata in entrambi i gruppi da giorno 1 a giorno 7. (p< 0.05) | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL |
| **Valori di Glicemia compresi tra 140 mg/dl e 180 mg/dl (follow-up: mean 7 days)[1]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Gruppo Intervento (30 soggetti trattati con insulina basale) Gruppo controllo (30 soggetti trattati con terapia insulinica multiiniettiva) Glicemia tra 140 mg/dl e 180 mg/dl: G.I. (194/840 misurazioni) vs G.C. (299/840 misurazioni) (p-value <0.001) | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL |
| **Ipoglicemia (follow-up: mean 7 days)[1]** | | | | | | | | | |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Gruppo intervento (30 soggetti trattati con insulina basale) Gruppo controllo (30 soggetti trattati con terapia insulinica multiiniettiva) Glicemia <70 mg/dl: G.I. (70/840 misurazioni) vs G.C. (125/840 misurazioni) p <0.01 | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL |

a. campione piccolo, endpoint non predefiniti

EVIDENZE ECONOMICHE

La revisione della letteratura ha evidenziato una preponderanza di analisi svolte considerando outcome di lungo periodo e, conseguentemente, una gestione del soggetto affetto da diabete a livello ambulatoriale / territoriale. L'unico studio che ha considerato un setting ospedaliero è stato condotto da Phillips e colleghi (2017), che ha però comparato l'utilizzo di un trattamento basal-bolus rispetto ad un trattamento sliding scale, sempre in termini multiniettivi.

Pur in assenza di analisi correlate al contesto ospedaliero, si ritiene di interesse riportare schematicamente le caratteristiche e i risultati dell'analisi di minimizzazione dei costi condotta in relazione al contesto italiano da Torre e colleghi (2018) relativa all'utilizzo di insulina degludec + liraglutide in dose fissa giornaliera rispetto a insulina glargine + insulina aspart in più somministrazioni giornaliere.

| **Autore / anno** | **Nazione / valuta / anno di riferimento** | **Interventi** | **Popolazione** | **Outcome** | **Conclusioni autori** |
|---|---|---|---|---|---|
| Torre E et al., 2018 | Italia / € / notreported | Insulina degludec + liraglutide in dose fissa giornaliera vs. insulina glargine + insulina aspart in più somministrazioni giornaliere. | Soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2. | Costi terapia, monitoraggio e gestione eventi clinici. Punto di vista assunto: Servizio Sanitario. | Il costo totale annuo di Insulina degludec + liraglutide è pari a 2.145,75 € rispetto al costo di insulina glargine + insulina aspart, pari a 1.711,88 €. |

**Bibliografia**

Asis Mitra, Saswati Ray, Sushma Jayan. Effect of basal insulin therapy with glargine U300 versus basal-bolus insulin therapy in hospitalized patients with type 2 diabetes. Real world study from India . Clinical Diabetology; 2021.

Yeldandi, Renuka R., Lurie, Alexander, Baldwin, David. Comparison of Once-Daily Glargine Insulin with Twice-Daily NPH/Regular Insulin for Control of Hyperglycemia in Inpatients After Cardiovascular Surgery. Diabetes Technology & Therapeutics; 12/2006.

Torre E, Bruno GM, Di Matteo S, Martinotti C, Oselin M, Valentino MC, Parodi A, Bottaro LC, Colombo GL. Cost-minimization analysis of degludec/liraglutide versus glargine/aspart: economic implications of the DUAL VII study outcomes. Clinicoecon Outcomes Res. 2018 Jul 26; 10:413-421. doi: 10.2147/CEOR.S169045. PMID: 30100746; PMCID: PMC6067612.

Quesito 5

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

Outcomes

*Critici*: mortalità

durata della degenza

re-ospedalizzazioni

ipoglicemia

iperglicemia

| | |
|---|---|
| *Popolazione* | Persone con diabete/iperglicemia |
| *Intervento* | Trattamento insulinico strutturato |
| *Confronto* | Trattamento "sliding scale" |
| *Outcome critici* | Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia |
| *Setting* | Ospedale, area non critica |

| **Problema**<br>Il problema rappresenta una priorità? | | |
|---|---|---|
| **GIUDIZIO** | **EVIDENZE** | **CONSIDERAZIONI** |
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente sì | L'iperglicemia nei pazienti ricoverati in setting non critico si associata ad outcomes negativi, quali ospedalizzazione prolungata, maggiore morbidità e mortalità. Durante | |

| | | |
|---|---|---|
| ● Sì<br>○ Varia<br>○ Non so | l'ospedalizzazione la terapia con insulina rappresenta l'opzione più utilizzata per il raggiungimento di un buon controllo glicemico. Tuttavia due sono le strategie di somministrazione dell'insulina comunemente utilizzate in setting non critici: "sliding scale" e "basal bolus". La strategia "sliding scale" o "correttiva" è definibile come un intervento terapeutico mediante somministrazioni insuliniche che il più delle volte vengono eseguite in relazione ai diversi livelli glicemici riscontrati secondo un algoritmo strutturato. Essa è ancora oggi frequentemente utilizzata ma la terapia prolungata con tale metodo risulta inefficace nella maggior parte dei pazienti, aumenta il rischio sia di ipo- che di iperglicemia e si associa ad incremento della durata della degenza, più frequente re-ospedalizzazione ed outcomes avversi.<br><br>L'uso della strategia "basal bolus" si caratterizza per una maggiore flessibilità nel controllo glicemico diurno e notturno, risultando più a lungo efficace nel controllo della glicemia, senza un incremento significativo del rischio di ipoglicemia. Conseguentemente il regime di trattamento "basal bolus" dimostra una maggiore efficacia nella riduzione dei livelli di emoglobina glicata circolante.<br><br>Ciononostante, l'evidenza scientifica degli studi attualmente disponibili che abbiano confrontato efficacia e sicurezza del regime "sliding scale" rispetto al "basal bolus" è tuttora insufficiente e rende necessaria l'esecuzione di ulteriori studi randomizzati, controllati su ampie casistiche di pazienti ricoverati in setting non critici, condotti da personale sanitario esperto, utilizzando le stesse insuline ad azione rapida in entrambi i bracci di intervento. | |

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Irrilevante<br>○ Piccolo<br>● Moderata<br>○ Grande<br>○ Varia<br>○ Non so | *Mortalità intraospedaliera per tutte le cause*<br><br>Il trattamento mediante sliding scale si associa ad una riduzione della mortalità per tutte le cause rispetto al trattamento mediante terapia insulinica strutturata [OR 0.50 (0.05 to 4.85)], ma su un numero esiguo di casi (1/268 vs 2/334).<br><br>*Ipoglicemia*<br><br>Il trattamento mediante mediante sliding scale si associa ad una significativa riduzione del rischio di ipoglicemia rispetto al trattamento mediante terapia insulinica strutturata [RR 0.22 (0.05 to 1.00)].<br><br>*Durata della degenza*<br><br>Gruppo Intervento (insulina strutturata), Gruppo Controllo (sliding scale). Durata della degenza media: G.I. (da 5 a 24 giorni) vs G.C. (0,5 giorni più lungo, C.I. 0.5- 1.4)<br><br>*Glicemia media*<br><br>Gruppo Intervento (insulina strutturata), Gruppo Controllo (sliding scale). Glicemia media: G.I. (da 156 a 221 mg/dl) vs G.C. (glicemia media 14.8 mg/dl più alta, C.I. 7.8- 21.8) | |

## Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Grande<br>○ Moderata<br>● Piccola<br>○ Irrilevante<br>○ Varia<br>○ Non so | La terapia insulinica strutturata si associa ad un aumento significativo del rischio di ipoglicemia rispetto al trattamento mediante sliding scale; quest'ultimo invece aumenta i tempi di degenza | |

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ molto bassa<br>● Bassa<br>○ Moderata<br>○ Alta<br>○ Nessuno studio incluso | Complessivamente bassa per gli outcomes critici considerati. | |

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Importante incertezza o variabilità<br>○ Probabile importante incertezza o variabilità<br>○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità<br>● Nessuna incertezza o variabilità importante | Nessuna evidenza di incertezza o variabilità importante. | |

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Favorisce il confronto<br>○ Probabilmente favorisce il confronto<br>● Non favorisce nè l'intervento nè il confronto<br>○ Probabilmente favorisce l'intervento<br>○ Favorisce l'intervento<br>○ Varia<br>○ Non so | Il trattamento insulinico strutturato permette di ottenere più facilmente livelli glicemici accettabili nei pazienti ospedalizzati rispetto alla terapia secondo sliding scale, ma si associa ad un aumentato rischio di ipoglicemia e alle sue conseguenze (v. quesito 12). La terapia sliding scale si associa invece ad aumentati tempi di degenza | Per quanto riguarda il dato sulla mortalità da tutte le cause, che sembrerebbe ridotta nel caso di adozione di terapia sliding scale, il Panel è concorde nel considerare tale dato meritevole di ulteriori approfondimenti, possibilmente derivanti da nuovi studi di alta qualità, data la bassissima numerosità di eventi riportata negli studi disponibili a dispetto della indiscussa valenza clinica di tale outcome.<br><br>Considerato il maggiore rischio di ipoglicemie il trattamento insulinico strutturato dovrebbe essere implementato da personale sanitario esperto nella gestione della terapia insulinica e comunque sempre in relazione alla necessità di ottimizzare l'eventuale più o meno marcata instabilità glicemica del paziente. |

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>● Si | L'intervento è accettabile per i principali stakeholder. L'applicazione del trattamento mediante sliding scale o mediante schemi insulinici basal-bolus non comporta | |

| | | |
|---|---|---|
| ○ Varia<br>○ Non so | modifiche organizzative nè significativi aumenti di costi. | |

| **Fattibilità**<br>E' fattibile l'implementazione dell'intervento? | | |
|---|---|---|
| **GIUDIZIO** | **EVIDENZE** | **CONSIDERAZIONI** |
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>● Si<br>○ Varia<br>○ Non so | L'implementazione di tale intervento è potenzialmente fattibile in tutte le strutture ospedaliere. | |

# SOMMARIO DEI GIUDIZI

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevante | Piccolo | Moderata | Grande | | Varia | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grande | Moderata | Piccola | Irrilevante | | Varia | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE | molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabile importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna incertezza o variabilità importante | | | |

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | Favorisce il confronto | Probabilmente favorisce il confronto | Non favorisce nè l'intervento nè il confronto | Probabilmente favorisce l'intervento | Favorisce l'intervento | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |

# TIPO DI RACCOMANDAZIONE

| **Raccomandazione forte contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata contro l'intervento** | Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto | **Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento** | **Raccomandazione forte a favore dell'intervento** |
|---|---|---|---|---|
| ○ | ○ | ● | ○ | ○ |

# CONCLUSIONI

## Raccomandazione

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

### Giustificazione

L'esito di alcuni trials clinici randomizzati ha evidenziato vantaggi sui livelli medi di glicemia e sulla durata della degenza quando venivano utilizzati schemi insulinici strutturati rispetto all'utilizzo di sliding scale.

Il trattamento di tipo sliding scale si associa au un minore rischio di eventi ipoglicemici e, forse, di mortalità

L'analisi di uno studio di farmaco-economia, condotto in un setting chirurgico, suggerisce che la terapia insulinica mediante schemi

strutturati può ridurre i costi rispetto all'utilizzo di sliding scale in quanto riduce i tempi di degenza.

## Considerazioni relative al sottogruppo

Non sono stati esplorati sottogruppi pre-specificati, come da protocollo di revisione sistematica. E' possibile che la scelta del trattamento insulinico dipenda dall'entità dell'iperglicemia al ricovero e/o dalla terapia eventualmente praticata dal paziente prima del ricovero

## Considerazioni per l'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi e degli svantaggi derivanti dall'utilizzo di schemi insulinici strutturati verso la terapia "sliding scale" da utilizzare nel caso di iperglicemia in setting non critico. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

## Monitoraggio e valutazione

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando la proporzione di soggetti trattati con sliding scale sul totale dei soggetti insulino-trattati. Tale monitoraggio può essere condotto mediante la consultazione di database ospedalieri di consumo di farmaci.

## Priorità della ricerca

Sono sicuramente necessari studi su più larga scala e con disegno adeguato che approfondiscano tale tematica.

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice

| Certainty assessment | | | | | | | № of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | trattamento insulinico strutturato | trattamento sliding scale | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| **Mortalità intraospedaliera per tutte le cause (follow-up: range 5 days to 9 days)**[12345] | | | | | | | | | | | | |
| 4 | randomised trials | serious | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | 3.36/602 (0.6%) | 1.8181/602 (0.3%) | **OR 0.50** (0.05 to 4.85) | **2 fewer per 1,000** (from 3 fewer to 11 more) | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL [c] |
| **Ipoglicemia severa (follow-up: range 5 days to 9 days)**[123456] | | | | | | | | | | | | |
| 5 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | not serious[a] | serious[b] | none | 16/667 (2.4%) | 3.33/667 (0.5%) | **RR 0.22** (0.05 to 1.00) | **4 fewer per 1,000** (from 5 fewer to 0 fewer) | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL [c] |
| **Durata della degenza (follow-up: range 5 days to 24 days)**[1257] | | | | | | | | | | | | |
| 6 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | not serious[a] | serious[b] | none | Gruppo Intervento (insulina strutturata) Gruppo Controllo (sliding scale) Durata della degenza media: G.I. (da 5 a 24 giorni) vs G.C. (0,5 giorni più lungo C.I. 0.5- 1.4) | | | | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL [c] |

| Certainty assessment | | | | | | | № of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | trattamento insulinico strutturato | trattamento sliding scale | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| **Glicemia media (follow-up: range 5 days to 24 days)**[1257] | | | | | | | | | | | | |
| 6 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | not serious | not serious | none | Gruppo Intervento (insulina strutturata) Gruppo Controllo (sliding scale) Glicemia media: G.I. (da 156 a 221 mg/dl) vs G.C. (glicemia media 14.8 mg/dl più alto C.I. 7.8- 21.8) | | | | ⨁⨁◯◯ Low | CRITICAL [c] |

a. non ci sono molte informazioni a supporto

b. Bassa numerosità di eventi

EVIDENZE ECONOMICHE

L'unico articolo pertinente con il quesito e che riporta elementi di interesse è l'analisi condotta da Phillips e colleghi (2017), i cui elementi principali vengono riportati nella tabella seguente.

| **Autore / anno** | **Nazione / valuta / anno di riferimento** | **Interventi** | **Popolazione** | **Outcome** | **Conclusioni autori** |
|---|---|---|---|---|---|
| Phillips VL et al., 2017 | United States / $ / 2015 | Basal bolus regimen vs. sliding scale regimen | Soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 ospedalizzati in chirurgia generale. | Costo per giornata di degenza. | Giornate di degenza medie: 8,97 (±8,60) per basal-bolus; 9,00 (±6,97) per sliding scale.<br>Costo totale ospedalizzazione: 23.226 $ (±18.745) per basal-bolus; 25.641 (±17,991) per sliding scale.<br>I risultati suggeriscono che la terapia basal-bolus potrebbe ridurre i costi. Inoltre ha dimostrato di migliorare gli outcomes in chirurgia generale. |

**Bibliografia**

Colunga-Lozano, Luis Enrique, Gonzalez Torres, Franscisco Javier, Delgado-Figueroa, Netzahualpilli, Gonzalez-Padilla, Daniel A, Hernandez, Adrian V, Roman, Yuani, Cuello-García, Carlos A. Sliding scale insulin for non-critically ill hospitalised adults with diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2018-11-29.

Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A,Ceron M,et al.. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial).. Diabetes Care; 2007.

Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L,Temponi A,Mulligan P,et al.. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery).. Diabetes Care; 2011.

Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K,Khan A,Olson DE,Newton C,et al.. Randomized study comparing a basal bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. Diabetes Care; 2013.

Said, Eman, Farid, Samar, Sabry, Nirmeen, Fawzi, May. Comparison on Efficacy and Safety of Three Inpatient Insulin Regimens for Management of Non-Critical Patients with Type 2 Diabetes. Pharmacology & amp; Pharmacy; 2013.

Schroeder, Josh E., Liebergall, M., Raz, I., Egleston, R., Ben Sussan, G., Peyser, A., Eldor, R.. Benefits of a simple glycaemic protocol in an orthopaedic surgery ward: a randomized prospective study. Diabetes/Metabolism Research and Reviews; 01/2012.

Korytkowski, Mary T., Salata, Rose J., Koerbel, Glory L., Selzer, Faith, Karslioglu, Esra, Idriss, Almoatazbellah M., Lee, Kenneth K.W., Moser, A. James, Toledo, Frederico G.S.. Insulin Therapy and Glycemic Control in Hospitalized Patients With Diabetes During Enteral Nutrition Therapy. Diabetes Care; 2009-04-01.

Phillips VL, Byrd AL, Adeel S, Peng L, Smiley DD, Umpierrez GE. A Comparison of Inpatient Cost Per Day in General Surgery Patients with Type 2 Diabetes Treated with Basal-Bolus versus Sliding Scale Insulin Regimens. Pharmacoecon Open. 2017;1(2):109-115. doi: 10.1007/s41669-017-0020-9. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28660256; PMCID: PMC5468101.

Quesito 6

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

Outcomes

*Critici*: mortalità

durata della degenza

re-ospedalizzazioni

ipoglicemia

iperglicemia

| | |
|---|---|
| *Popolazione* | Persone con diabete/iperglicemia |
| *Intervento* | Analoghi rapidi dell'insulina |
| *Confronto* | Insulina regolare |
| *Outcome critici* | Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia |
| *Setting* | Ospedale, area non critica |

| **Problema**<br><br>Il problema rappresenta una priorità? | | |
|---|---|---|
| **GIUDIZIO** | **EVIDENZE** | **CONSIDERAZIONI** |
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente sì<br>● Sì<br>○ Varia<br>○ Non so | L'insulina a rapida durata d'azione viene utilizzata nel setting non critico in infusione ev o sc secondo schemi sliding scale o, preferibilmente, in associazione all'insulina basale per coprire il fabbisogno prandiale o per la correzione delle iperglicemie.<br><br>Le insuline rapide disponibili sono: insuline regolari e analoghi rapidi dell'insulina.<br><br>Nel setting extra-ospedaliero l'utilizzo degli analoghi rapidi ha quasi completamente sostituito quello delle insuline regolari, stante la capacità che essi hanno di mimare meglio la fisiologica cinetica dell'insulina in risposta al pasto rispetto all'insulina regolare, con conseguente miglior controllo della iperglicemia post-prandiale, minore incidenza di ipoglicemie tardive e possibilità di essere somministrate subito prima del pasto, oppure nei 10 minuti successivi, in caso di dubbia assunzione di cibo da parte del paziente.<br><br>Queste caratteristiche renderebbero gli analoghi rapidi particolarmente utili anche nel setting ospedaliero, laddove è frequente che i soggetti ricoverati possano non assumere il pasto o che, per problemi organizzativi, possa non essere rispettato l'orario di somministrazione del pasto e della insulina, al fine di ridurre il rischio di ipoglicemie e il conseguente peggioramento degli outcome del ricovero.<br><br>Pochi e con casistiche poco numerose sono gli studi clinici che hanno documentato un maggior beneficio degli analoghi rapidi rispetto all' insulina regolare, in termini di minor rischio di ipoglicemie (3) e miglior controllo glicemico (4-6), in contrasto ad altri studi (5-1) che hanno invece dimostrato una efficacia simile in termini di controllo glicemico, ipoglicemie, lunghezza della degenza media, dose totale | |

| | | |
|---|---|---|
| | giornaliera di insulina. | |

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Irrilevante<br>○ Piccolo<br>● Moderata<br>○ Grande<br>○ Varia<br>○ Non so | Non sono disponibili dati in letteratura riguardanti la mortalità e le re-ospedalizzazioni, due degli outcome definifi critici.<br><br>Durata di degenza<br><br>Non vi sono differenze nella durata di degenza quando venivano utilizzati analoghi rapidi dell'insulina rispetto all'insulina regolare.<br><br>*Studio di Alfonso A, 2006*<br><br>Soggetti inclusi nello studio n°28. Gruppo Controllo (insulina regolare) n° 15 Gruppo Intervento (analogo rapido) n° 13. Degenza media G.I (2.33 DS± 1.23) Degenza media G.C (2.69 DS± 1.59) p 0.507<br><br>*Studio di Meyer C, 2010*<br><br>Soggetti inclusi nello studio n° 134 Gruppo Intervento (analogo rapido) n° 68 Gruppo Controllo (insulina regolare) n° 66. Degenza media G.I (10.3 DS± 3.9) Degenza media G.C (10.3 DS± 4.4) p 0.6<br><br>*Studio di Smiley, 2012*<br><br>Soggetti inclusi nello studio n° 60 Gruppo Intervento n° 27 Gruppo Controllo n° 33. Degenza media G.I. (4 DS 2.54) Degenza media G.C. (4.12 DS 3.66) p=0.885<br><br>*Ipoglicemie*<br><br>Studio di Meyer al, 2010<br><br>Soggetti inclusi nello studio n° 134 Gruppo Intervento n° 68 Gruppo n° 66. Percentuale eventi ipoglicemici nel campione | |

| | | |
|---|---|---|
| | G.I. n°26 (38%). Percentuale eventi ipoglicemici nel campione G.C. n°23(35%) p=0.6.<br><br>Studio di Guerra, 2011<br><br>Soggetti inclusi nello studio n° 180. Gruppo Controllo (insulina regolare) n° 92. Gruppo Intervento (analogo rapido) n° 88. Numero eventi ipoglicemici nel campione G.C n°67/92 Numero eventi ipoglicemici nel campione G.I. n°56/88<br><br>*Ipoglicemie severe*<br><br>Soggetti inclusi nello studio n° 134. Gruppo Controllo (insulina regolare) n° 68. Gruppo Intervento (analogo rapido) n° 66. Percentuale eventi ipoglicemici nel campione G.C. n°17(25%). Percentuale eventi ipoglicemici nel campione G.I. n°5(7.6%), p=0.08. Percentuale eventi ipoglicemci registrati al controllo glicemico G.C. n°20/2.060 (0.97%) Percentuale eventi ipoglicemci registrati al controllo glicemico G.I. n°5/1.983 (0.25%), p=0.01<br><br>*Livelli glicemici medi*<br><br>Soggetti inclusi nello studio n°28. Gruppo Controllo (insulina regolare) n° 15. Gruppo Intervento (analogo rapido) n° 13. Glicemia capillare media G.C (157.78 DS± 40.16). Glicemia capillare media G.I (152.04 DS± 27.71) p 0.669 | |

## Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Grande<br>● Moderata<br>○ Piccola<br>○ Irrilevante<br>○ Varia<br>○ Non so | Così come per tutte le terapie farmacologiche comprendenti qualsiasi tipo di insulina sono attesi eventuali episodi ipoglicemici sia sintomatici che severi. | |

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ● molto bassa<br>○ Bassa<br>○ Moderata<br>○ Alta<br>○ Nessuno studio incluso | Complessivamente molto bassa per gli outcomes critici considerati. | |

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Importante incertezza o variabilità<br>○ Probabile importante incertezza o variabilità<br>○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità<br>● Nessuna incertezza o variabilità importante | Nessuna evidenza di incertezza o variabilità. | |

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Favorisce il confronto<br>○ Probabilmente favorisce il confronto<br>○ Non favorisce nè l'intervento nè il confronto<br>● Probabilmente favorisce l'intervento<br>○ Favorisce l'intervento<br>○ Varia<br>○ Non so | Non vi sono differenze nella durata di degenza quando venivano utilizzati analoghi rapidi dell'insulina rispetto all'insulina regolare. Anche per quanto riguarda i livelli glicemici medi non si osservavano differenze. Si riscontra invece una riduzione degli eventi ipoglicemici severi quando venivano utilizzati analoghi rapidi. Quest'ultimo dato rappresenta un sostanziale vantaggio clinico a favore di tale tipologia di terapia insulinica. | Occorre tuttavia evidenziare come le evidenze relative all'outcome "ipoglicemia" siano condizionate da criticità derivanti dall'imprecisione delle stime dovuta alla bassa numerosità di eventi registrati. |

| | | |
|---|---|---|
| | | |

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>● Si<br>○ Varia<br>○ Non so | L'intervento è accettabile per i principali stakeholder. L'utilizzo di schemi insulinici comprendenti analoghi rapidi dell'insulina non comporta modifiche organizzative nè significativi aumenti di costi. | |

## Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>● Si<br>○ Varia<br>○ Non so | L'implementazione di tale intervento è potenzialmente fattibile in tutte le strutture ospedaliere. | |

# SOMMARIO DEI GIUDIZI

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevante | Piccolo | Moderata | Grande | | Varia | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grande | Moderata | Piccola | Irrilevante | | Varia | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE | molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabile importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna incertezza o variabilità importante | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | Favorisce il confronto | Probabilmente favorisce il confronto | Non favorisce nè l'intervento nè il confronto | Probabilmente favorisce l'intervento | Favorisce l'intervento | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |

# TIPO DI RACCOMANDAZIONE

| **Raccomandazione forte contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto** | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento | **Raccomandazione forte a favore dell'intervento** |
|---|---|---|---|---|
| ○ | ○ | ○ | ● | ○ |

# CONCLUSIONI

## Raccomandazione

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

### Giustificazione

L'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina si associa ad un minore rischio di eventi ipoglicemici severi rispetto all'utilizzo di insulina regolare.

L'analisi della letteratura farmacoeconomica ha evidenziato un chiaro vantaggio a carico degli analoghi rapidi dell'insulina. Questi ultimi sono costo-efficaci in quanto di facile utilizzo in un contesto non intensivo, evitano complicati aggiustamenti del dosaggio e riducono il tempo di somministrazione.

### Considerazioni relative al sottogruppo

Non sono stati esplorati sottogruppi.

## Considerazioni per l'implementazione

Sanitari ed amministratori devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina rispetto a insuline regolari. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

## Monitoraggio e valutazione

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando la proporzione di soggetti trattati con analoghi rapidi dell'insulina sul totale dei soggetti insulino-trattati. Tale monitoraggio può essere condotto mediante la consultazione di database ospedalieri di consumo di farmaci.

## Priorità della ricerca

Nessuna

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice

GRADE table

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Degenza media** [1] | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Soggetti inclusi nello studio n°28. Gruppo Intervento (insulina regolare) n° 15 Gruppo Controllo (analogo rapido) n° 13. Degenza media G.I (2.33 DS± 1.23) Degenza media G.C (2.69 DS± 1.59) p 0.507 | ⨁◯◯◯ Very low | |
| **Degenza media**[4] | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Soggetti inclusi nello studio n° 134Gruppo Intervento (insulina regolare) n° 68 Gruppo Controllo (analogo rapido) n° 66. Degenza media G.I (10.3 DS± 3.9) Degenza media G.C (10.3 DS± 4.4) p 0.6 | ⨁◯◯◯ Very low | |
| **Degenza Media** [2] | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Soggetti inclusi nello studio n° 60 Gruppo Intervento (insulina regolare) n° 27 Gruppo Controllo (analogo rapido) n° 33. Degenza media G.I. (4 DS 2.54) Degenza media G.C. (4.12 DS 3.66) p=0.885 [a] | ⨁⨁⨁⨁ High | |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Glicemia capillare media [1]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Soggetti inclusi nello studio n°28.<br>Gruppo Intervento (insulina regolare) n° 15<br>Gruppo Controllo (analogo rapido) n° 13.<br>Glicemia capillare media G.I (157.78 DS± 40.16)<br>Glicemia capillare media G.C (152.04 DS± 27.71) p 0.669 | ⨁◯◯◯<br>Very low | |
| **Eventi ipoglicemici < 70 mg/dl[4]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Soggetti inclusi nello studio n° 134 Gruppo Intervento (insulina regolare) n° 68 Gruppo Controllo (analogo rapido) n° 66. Percentuale eventi ipoglicemici nel campione G.I. n°26(38%). Percentuale eventi ipoglicemici nel campione G.C. n°23(35%) p=0.6Percentuale eventi ipoglicemci registrati al controllo glicemico G.I. n°68/2.060 (3.3%). Percentuale eventi ipoglicemci registrati al controllo glicemico G.C. n°49/1.983 (2.5%) p=0.1 | ⨁◯◯◯<br>Very low | |
| **Eventi ipoglicemici <40 mg/dl[4]** | | | | | | | | | |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Soggetti inclusi nello studio n° 134 Gruppo Intervento (insulina regolare) n° 68 Gruppo Controllo (analogo rapido) n° 66. Percentuale eventi ipoglicemici nel campione G.I. n°17(25%) Percentuale eventi ipoglicemici nel campione G.C. n°5(7.6%) p=0.08 Percentuale eventi ipoglicemci registrati al controllo glicemico G.I. n°20/2.060 (0.97%) Percentuale eventi ipoglicemci registrati al controllo glicemico G.C. n°5/1.983 (0.25%) p=0.01 | ⨁◯◯◯ Very low | |

**Eventi ipoglicemici** [3]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Soggetti inclusi nello studio n° 180 Gruppo Intervento (insulina regolare) n° 92 Gruppo Controllo (analogo rapido) n° 88.<br><br>Numero eventi ipoglicemici nel campione G.I. n°67/92<br><br>Numero eventi ipoglicemici nel campione G.C. n°56/88 | ⨁◯◯◯ Very low | |

EVIDENZE ECONOMICHE

La maggior parte delle evidenze farmacoeconomiche è relativa ad analisi di costo-efficacia (costo-utilità) con orizzonte temporale di lungo periodo e in setting non ospedaliero, risultando pertanto non pertinenti all'analisi. L'unico articolocheriporta dati relativi all'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina è la review condotta da Cornell e colleghi (2010), in cui vengono riportati i risultati dell'analisi condotta da Umpierrez e colleghi (2004).

In assenza di ulteriori evidenze, si ritiene di interesse riportare gli unici risultati relativi al contesto italiano emersi, valutati da Palmer e colleghi (2008) e quanto riportato in relazione al quesito 4 relativo all'analisi condotta da Torre e colleghi (2018), entrambe non relative a soggetti ospedalizzati.

| **Autore / anno** | **Nazione / valuta / anno di riferimento** | **Interventi** | **Popolazione** | **Outcome** | **Conclusioni autori** |
|---|---|---|---|---|---|
| Cornell S, 2010 (Umpierrez GE et al., 2004) | Stati Uniti / N/A / N/A | Insulina Lispro sottocutanea Vs. insulina "regular" con infusione intravenosa a basso dosaggio. | Soggetti ospedalizzati con ketoacidosi diabetica. | Giornate di ospedalizzazione e ore per la risoluzione dell'evento. | Insulina Lispro è costo-efficace in quanto di facile utilizzo in un contesto non intensivo ed evita complicati aggiustamenti del dosaggio e riduce il tempo di somministrazione. |
| Palmer JL et al., 2008 | Italia / € / 2006 | Insulina Aspart Vs. insulina umana. | Soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2. | Rapporto di costo-efficacia incrementale. | Insulina Aspart risulta essere dominante rispetto al comparator, essendo associata a minori costi e maggiore efficacia. |
| Torre E et al., 2018 | Italia / € / notreported | Insulina degludec + liraglutide in dose fissa giornaliera Vs. insulina glargine + insulina aspart | Soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2. | Costi terapia, monitoraggio e gestione eventi clinici. Punto di vista assunto: | Il costo totale annuo di Insulina degludec + liraglutide è pari a 2.145,75 € rispetto al costo di insulina glargine |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | considerando più somministrazioni giornaliere. | | Servizio Sanitario. | + insulina aspart, pari a 1.711,88 €. |

Bibliografia

1Alfonso A, Koops MK, Mong DP, Vigersky RA. Glycemic control with regular versus lispro insulin sliding scales in hospitalized Type 2 diabetics. J Diabetes Complications. 2006 May- Jun;20(3):153-7. doi:10.1016/j.jdiacomp.2005.06.009. PMID: 16632234

Smiley D., Hermayer K., Olson DE., Khan AN., Peng L., Newton CA., Fonseca V., Jacobs S., Pinzon I., Fereira ME et al. Differences in response to subcutaneous insulin therapy in general medical and surgical patients with type 2 diabetes. Diabetes.2012.EMBASE 70797779

Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, Miernik J, Shakya N, Fogelfeld L. Insulin injections in relation to meals in the hospital medicine ward: comparison of 2 protocols. Endocr Pract. 2011 Sep-Oct;17(5):737-46. doi: 10.4158/EP10358.OR. PMID: 21454236.

Meyer C, Boron A, Plummer E, Voltchenok M, Vedda R. Glulisine versus human regular insulin in combination with glargine in noncritically ill hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study. Diabetes Care. 2010 Dec;33(12):2496-501. doi: 10.2337/dc10- 0957. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20805258; PMCID: PMC2992177.

Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A, Samudio S, Cáceres M, Argüello R, Romero F, Echagüe G, Pasquel F, Umpierrez GE. Basal-bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 Diabetes: a randomized controlled trial in latin America. Endocr Pract. 2015 Jul;21(7):807-13. doi: 10.4158/EP15675.OR. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26121460.

Cornell S. Managing diabetes-related costs and quality of life issues: Value of insulin analogs and pens for inpatient use. Health Policy. 2010 Aug;96(3):191-9. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.02.006. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20226560.

Umpierrez GE, Latif K, Stoever J, Cuervo R, Park L, Freire AX, E Kitabchi A. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. Am J Med. 2004 Sep 1;117(5):291-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.05.010. PMID: 15336577.

Palmer JL, Goodall G, Nielsen S, Kotchie RW, Valentine WJ, Palmer AJ, Roze S. Cost-effectiveness of insulin aspart versus human soluble insulin in type 2 diabetes in four European countries: subgroup analyses from the PREDICTIVE study. Curr Med Res Opin. 2008 May;24(5):1417-28. doi: 10.1185/030079908x297295. Epub 2008 Apr 8. PMID: 18400145.

Torre E, Bruno GM, Di Matteo S, Martinotti C, Oselin M, Valentino MC, Parodi A, Bottaro LC, Colombo GL. Cost-minimization analysis of degludec/liraglutide versus glargine/aspart: economic implications of the DUAL VII study outcomes. Clinicoecon Outcomes Res. 2018 Jul 26; 10:413-421. doi: 10.2147/CEOR.S169045. PMID: 30100746; PMCID: PMC6067612.

Quesito 7

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

Outcomes

*Critici*: mortalità

durata della degenza

re-ospedalizzazioni

ipoglicemia

iperglicemia

| | |
|---|---|
| *Popolazione* | Persone con diabete/iperglicemia |
| *Intervento* | Insulina intermedia |
| *Confronto* | Analoghi lenti dell'insulina |
| *Outcome critici* | Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia |
| *Setting* | Ospedale, area non critica |

## Problema

Il problema rappresenta una priorità?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente sì<br>● Sì<br>○ Varia<br>○ Non so | La ricerca farmaceutica ha reso disponibili sul mercato diversi analoghi dell'insulina, caratterizzati da differente farmacocinetica rispetto alle insuline umane ricombinanti. In particolare, gli analoghi lenti hanno una maggiore durata di azione ed una concentrazione plasmatica piu' piatta e costante rispetto alla insulina intermedia umana oggi ancora in commercio e cioè la NPH.<br><br>Ne conseguono differenti effetti (minor numero e severita' di ipoglicemia, minore incremento ponderale e livelli di HbA1c talora inferiori con gli analoghi nei confronti della insulina NPH)<br><br>Non è noto però se questi vantaggi si applichino anche alle condizioni di degenza ospedaliera in setting non critici, in considerazione anche dei maggiori costi di questa terapia | |

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Irrilevanti<br>○ Piccoli<br>● Moderati<br><br>○ Ampi<br>○ Variabili<br>○ Non studi disponibili | Durata della degenza<br><br>*Studio di Guerra Y, 2011*<br><br>Gruppo insulina intermedia NPH + regolare ai pasti (n=33) vs. Gruppo insulina glargine + lispro ai pasti (n=27)<br><br>Degenza media in giorni<br><br>Gruppo insulina intermedia NPH + regolare 4.12 (DS 3.66) vs. gruppo insulina glargine + lispro 4 (DS 2.54), p=0.88<br><br>*Studio di Umpierrez, 2009* | Molteplici studi osservazionali mostrano una maggiore manegevoleza d'uso degli analoghi lenti dell'insulina rispetto all' insulina intermedia, anche grazie alla loro maggiore capacità di copertura delle 24 ore e alla loro minore variabilità glicemica. |

| | | |
|---|---|---|
| | Gruppo insulina intermedia NPH + regolare (n=63) vs. Gruppo insulina Detemir + aspart (n=67)<br><br>Degenza media in giorni<br><br>Gruppo insulina intermedia NPH + regolare 7.1 (DS 7) vs. gruppo analogo lento (Detemir) + aspart 6.5 (DS 7), p=ns<br><br>Ipoglicemia<br><br>*Studio di Umpierrez, 2009*<br><br>Gruppo insulina intermedia NPH + regolare (n=63)<br><br>Gruppo insulina Detemir + aspart (n=67)<br><br>Eventi ipoglicemici nel gruppo insulina intermedia NPH + regolare: di 1021 misurazioni glicemiche, 19 (1.9%) misurazioni rilevavano valori compresi tra 40 e 59 mg/dl; solo due misurazioni (0.2%) rilevavano valori sotto 40 mg/dl.<br><br>Eventi ipoglicemici nel gruppo analogo lento Detemir + aspart: di n° 1090 misurazioni glicemiche, 23 misurazioni (2.1%) rilevavano valori compresi tra 40 e 59 mg/dl; solo tre misurazioni (0.3%) rilevavano valori sotto 40 mg/dl.<br><br>La differenza tra i due gruppi non era risultata significativa (p=0.86).<br><br>Glicemia media<br><br>*Studio di Umpierrez, 2009*<br><br>Gruppo insulina intermedia NPH + regolare (n=63) vs. Gruppo insulina Detemir + aspart (n=67)<br><br>Glicemia media gruppo insulina intermedia NPH + regolare 158±51 mg/dl.<br><br>Glicemia media gruppo analogo lento Detemir + aspart 160±38 mg/dl.<br><br>La differenza tra i due gruppi non era risultata significativa. | |

## Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Notevoli<br>○ Moderati<br>● Modesti<br>○ inconsistenti<br>○ Variabili<br>○ Non noti | Così come per tutte le terapie farmacologiche comprendenti qualsiasi tipo di insulina sono attesi eventuali episodi ipoglicemici sia sintomatici che severi. | |

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ● Molto bassa<br>○ Basa<br>○ Moderata<br>○ Alta<br>○ Nessuno studio | Complessivamente molto bassa per gli outcomes critici considerati. | |

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Importante incertezza o variabilità<br>○ Possibile importante incertezza o variabilità<br>○ Probabile nessuna importante incertezza o variabilità<br>● Nessa importante incertezza o variabilità | Nessuna evidenza di incertezza o variabilità | |

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Favorisce il confronto<br>○ Probabilmente favorisce il confronto<br>● Non favorisce nè l'intervento nè il confronto<br>○ Probabilmente favorisce l'intervento<br>○ Favorisce l'intervento<br>○ Varia<br>○ Non noto | Effetti sostanzialmente sovrapponibili tra insuline intermedie ed analoghi lenti dell'insulina su tempi di degenza, ipoglicemie, livelli glicemici medi. | |

## Risorse richieste

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Costi elevati<br>○ Costi moderati<br>○ Costi e benefici trascurabili<br>○ Benefici moderati<br>○ Benefici elevati<br>○ Varibili<br>● Non noto | Il quesito non trova riscontri in termini farmaco-economici in letteratura. In particolare, le analisi presenti non sono relative a setting ospedaliero e non considerano il costo o le ricadute in termini di risorse utilizzate nel periodo dell'ospedalizzazione. | |

## Evidenza delle risorse richieste

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERZIONI |
|---|---|---|
| ○ Molto bassa<br>○ Bassa<br>○ Moderata<br>○ Alta<br>● Non studi disponibili | Non vi sono studi disponibili specificamente condotti in setting ospedaliero non critico. | |

## Costo-efficacia

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Favorisce il controllo<br>○ Probabilmente favorisce il controllo<br>○ Non favorisce né l'intervento né il controllo<br>○ Probabilmente favorisce l'intervento<br>○ Favorisce lintervento<br>○ Varia<br>● Non studi disponibili | La analisi costo-efficacia dell'intervento risulta non valutabile in quanto non vi sono studi disponibili specificamente condotti in setting ospedaliero non critico. | |

## Equità

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Ridotta<br>○ Probabilmente ridotta<br>● Probabilmente nessun impatto<br>○ Probabilmente aumentata<br>○ Aumentata<br>○ Varia<br>○ Non nota | Probabilmente nessun impatto sulla equità di trattamento. | |

| | | |
|---|---|---|
| | | |

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>● Probabilemente si<br>○ si<br>○ Varia<br>○ Non nota | L'intervento è probabilmente accettabile per i principali stakeholder. L'utilizzo di schemi insulinici comprendenti analoghi lenti dell'insulina non comporta modifiche organizzative. Per alcuni contesti assistenziali potrebbero esserci dubbi rispetto all'accettabilità dell'uso di analoghi lenti dell'insulina in relazione all'aumento di costo di tali terapie. | |

## Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>● Probabilemente si<br>○ si<br>○ Varia<br>○ Non nota | L'implementazione di tale intervento è potenzialmente fattibile in tutte le strutture ospedaliere. | |

# SOMMARIO DEI GIUDIZI

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| EFFETTI | Irrilevante | Piccolo | Moderato | Grande | | Varia | Non so |

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DESIDERABILI | | | | | | | |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grande | Moderata | Piccola | Irrilevante | | Varia | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE | molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabile importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna incertezza o variabilità importante | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | Favorisce il confronto | Probabilmente favorisce il confronto | Non favorisce nè l'intervento nè il controllo | Probabilmente favorisce l'intervento | Favorisce l'intervento | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |

# TIPO DI RACCOMANDAZIONE

| **Raccomandazione forte contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata contro l'intervento** | Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto | **Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento** | **Raccomandazione forte a favore dell'intervento** |
|---|---|---|---|---|
| ○ | ○ | ● | ○ | ○ |

# CONCLUSIONI

## Raccomandazione

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

### Giustificazione

L'analisi della letteratura ha evidenziato effetti sostanzialmente neutri su tempi di degenza, episodi di ipoglicemia e livelli glicemici medi.

Non sono disponibili specifiche evidenze farmacoeconomiche.

### Considerazioni relative al sottogruppo

Non sono stati esplorati sottogruppi.

### Considerazioni per l'implementazione

Sanitari ed amministratori devono essere resi consapevoli dei vantaggi e degli svantaggi derivanti dall'utilizzo di analoghi lenti dell'insulina rispetto a insuline intermedie. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

### Monitoraggio e valutazione

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando la proporzione di soggetti trattati con analoghi lenti dell'insulina sul totale dei soggetti insulino-trattati. Tale monitoraggio può essere condotto mediante la consultazione di database ospedalieri di consumo di farmaci.

## Priorità della ricerca

Nessuna

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Degenza media** [1] | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Soggetti inclusi nello studio n° 60. Gruppo insulina intermedia NPH (basale) + insulina regolare ai pasti n° 33. Gruppo Insulina glargine (basale) + insulina lispro ai pasti n° 27. Degenza media in giorni Gruppo insulina intermedia NPH+ regolare 4.12 (DS 3.66) Degenza media in giorni Gruppo insulina lenta+ regolare (4 DS 2.54) p=0.885 | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL |
| **Degenza media**[2] | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Pazienti inclusi nello studio n° 130. Gruppo insulina intermedia (NPH) +regolare n° 63. Gruppo analogo lento (Detemir) +aspart n° 67. Durata della degenza media Gruppo insulina intermedia (NPH) +regolare 7.1 (DS ±7) Durata della degenza media Gruppo analogo lento (Detemir) + aspart 6.5 (DS ±7) [p =not significant (NS)]. | ⨁⨁⨁⨁ High | CRITICAL |
| **Eventi Ipoglicemici** [2] | | | | | | | | | |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Pazienti inclusi nello studio n° 130. Gruppo insulina intermedia (NPH) +regolare n° 63. Gruppo analogo lento (Detemir) +aspart n° 67. Eventi ipoglicemici nel Gruppo insulina intermedia (NPH) +regolare: di 1021 misurazioni glicemiche, 19 (1.9%) misurazioni rilevavano valori compresi tra 40 –59 mg/dl, e solo due misurazioni (0.2%) rilevavano valori sotto 40 mg/dl. Eventi ipoglicemici nel Gruppo analogo lento (Detemir) + aspart: di n° 1090 misurazioni glicemiche, 23 misurazioni (2.1%) rilevavano valori compresi tra 40 –59 mg/dl, e solo tre misurazioni (0.3%) rilevavano valori sotto 40 mg/dl.(P=0.86). | ⨁⨁⨁⨁ High | CRITICAL |

**Glicemia media dopo il primo giorno di terapia**[2]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Pazienti inclusi nello studio n° 130. Gruppo insulina intermedia (NPH) +regolare n° 63. Gruppo analogo lento (Detemir) +aspart n° 67. Glicemia media Gruppo insulina intermedia (NPH) +regolare 158±51 mg/dl. Glicemia media Gruppo analogo lento (Detemir) + aspart 160±38 mg/dl (P=NS). | ⨁⨁⨁⨁ High | CRITICAL |

EVIDENZE ECONOMICHE

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

Bibliografia

Guerra Y, Lacuesta E, Yrastorza R et al. Insulin injections in relation to meals in the hospital medicine ward: comparison of 2 protocols. Endocr Pract.; 2011.

Umpierrez G, Hor T, Smiley D et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine Hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab.; 2009.

Quesito 8

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

Outcomes

*Critici*: mortalità

durata della degenza

re-ospedalizzazioni

ipoglicemia

iperglicemia

| | |
|---|---|
| *Popolazione* | Persone con diabete/iperglicemia |
| *Intervento* | Penne per insulina |
| *Confronto* | Siringhe per insulina |
| *Outcome critici* | Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia |
| *Setting* | Ospedale, area non critica |

| **Problema**<br>Il problema rappresenta una priorità? | | |
|---|---|---|
| **GIUDIZIO** | **EVIDENZE** | **CONSIDERAZIONI** |
| ○ No<br>○ Probabilmente no | Molti studi prospettici su larga scala hanno dimostrato l'importanza fondamentale della terapia insulinica nel | |

| | | |
|---|---|---|
| ○ Probabilmente sì<br>● Sì<br>○ Varia<br>○ Non so | raggiungimento di uno stretto controllo glicemico e, quindi, nel ridurre il rischio di sviluppo o progressione di complicanze diabetiche sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2. Attualmente le penne usa e getta sono gli strumenti di somministrazione dell'insulina più utilizzati e preferiti dai pazienti nell'uso domiciliare, grazie alla loro estrema facilità d'uso unita alla elevata precisione. Nel contesto ospedaliero invece gli studi che dimostrano vantaggi dell'uso delle penne a fronte della terapia tradizionale con siringhe per insulina sono pochi e con dati non conclusivi, anche per problematiche di tipo pratico connesse all'utilizzo personalizzato della penna, che in un contesto di degenza può presentare difficoltà. | |

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERATZIONI |
|---|---|---|
| ○ Irrilevante<br>○ Piccolo<br>● Moderata<br>○ Grande<br>○ Varia<br>○ Non so | Non sono disponibili dati su mortalità e su re-ospedalizzazioni, due outcomes definiti critici.<br><br>Iperglicemia<br><br>I dati relativi a tale outcome derivano da due studi disponibili in letteratura:<br><br>*Studio di Bossi, 2016*<br><br>Gruppo intervento (penna insulinica: 111 pazienti) vs. Gruppo controllo1 (siringa insulinica tradizionale: 120 pazienti) vs. Gruppo controllo2 (siringa insulinica di sicurezza: 129 pazienti)<br><br>Iperglicemia: G.I. (30/111pazienti) vs G.C.1 (38/120 pazienti p=0.3) vs G.C.2 (30/129 p=0.3)<br><br>*Studio di Davis, 2008* | |

| | | |
|---|---|---|
| | Gruppo intervento (penna insulinica: 35 pazienti) vs. Gruppo controllo (siringa insulinica tradizionale: 40 pazienti)<br><br>Media di iperglicemie durante la degenza: G.I (19.5 ± 18) vs G.C. (13.2 ± 11.8), significativamente a favore del gruppo di intervento<br><br>*Ipoglicemia*<br><br>I dati relativi a tale outcome derivano da due studi disponibili in letteratura:<br><br>*Studio di Bossi, 2016*<br><br>Gruppo intervento (penna insulinica: 111 pazienti) vs. Gruppo controllo1 (siringa insulinica tradizionale: 120 pazienti) vs. Gruppo controllo2 (siringa insulinica di sicurezza: 129 pazienti)<br><br>Ipoglicemia: G.I. (15/111pazienti) vs G.C.1 (12/120 pazienti p=0.3) vs G.C.2 (9/129 p=0.3)<br><br>*Studio di Davis, 2008*<br><br>Gruppo intervento (penna insulinica: 35 pazienti) vs. Gruppo controllo (siringa insulinica tradizionale: 40 pazienti)<br><br>Media ipoglicemie durante la degenza: G.I ( 1.2 DS ± 2.3) vs G.C. (0.8 DS ± 1.5) p <0.05<br><br>Soddisfazione del paziente<br><br>I dati relativi a tale outcome derivano da due studi disponibili in letteratura:<br><br>*Studio di Bossi, 2016*<br><br>Gruppo intervento (penna insulinica: 111 pazienti) vs. | |

| | | |
|---|---|---|
| | Gruppo controllo Totale (siringa insulinica tradizionale e di sicurezza: 249)<br><br>DTSQ: risposte molto positive sul totale di risposte<br><br>Soddisfazione per il trattamento ricevuto (G.I. 94,7% vs G.C. 61.7%, p<0.0001)<br><br>Metodica di utilizzo del device considerata semplice (G.I. 85% vs G.C. 40.7%, p<0.0001)<br><br>Desiderio di utilizzare a domicilio i device ospedalieri (G.I. 74,2% vs G.C. 12.4%, p<0.0001)<br><br>Il paziente raccomanderebbe il metodo di somministrazione dell'insulina utilizzato durante il ricovero ad altri pazienti (G.I. 89,3% vs C.I. 38.9%, p<0.0001).<br><br>Dolore al sito di iniezione (G.I. 77,4% vs G.C. 72.1%, p=0.3)<br><br>*Studio di Davis, 2008*<br><br>Gruppo intervento (penna insulinica: 35 pazienti) vs. Gruppo controllo (siringa insulinica tradizionale: 40 pazienti)<br><br>Soddisfazione per il trattamento ricevuto (G.I. 94% vs G.C. 98.7%, p<0.05)<br><br>Desiderio di utilizzare a domicilio i device ospedalieri (G.I. 74% vs G.C. 45%, p<0.05)<br><br>Il paziente raccomanderebbe il metodo di somministrazione dell'insulina utilizzato durante il ricovero ad altri pazienti (G.I. 94% vs C.I. 73%, p<0.05). | |

## Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Grande<br>○ Moderata<br>● Piccola<br>○ Irrilevante<br>○ Varia<br>○ Non so | In uno studio (Davis, 2008) è stata riportata una maggiore incidenza di ipoglicemie con l'uso della penna rispetto alla siringa, ma questo dato non è confermato nello studio di Bossi. | |

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ● molto bassa<br>○ Bassa<br>○ Moderata<br>○ Alta<br>○ Nessuno studio incluso | Complessivamente molto bassa per gli outcomes critici considerati. | |

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Importante incertezza o variabilità<br>○ Probabile importante incertezza o variabilità<br>○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità<br>● Nessuna incertezza o variabilità importante | Nessuna evidenza di incertezza o variabilità | |

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Favorisce il confronto<br>○ Probabilmente favorisce il confronto<br>○ Non favorisce nè l'intervento nè il confronto<br>● Probabilmente favorisce l'intervento<br>○ Favorisce l'intervento<br>○ Varia<br>○ Non so | Effetti sostanzialmente neutri su ipoglicemie ed iperglicemie durante la degenza.<br><br>Migliore soddisfazione del paziente per il trattamento ricevuto quando venivano utilizzate penne di insulina. | Occorre sottolineare come vi siano motivazioni ulteriori a favore dell'utilizzo delle penne di insulina relative alla loro sicurezza con vantaggi in termini igienico-sanitari. |

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>● Probabilmente si<br>○ Si<br>○ Varia<br>○ Non so | L'intervento è probabilmente accettabile per i principali stakeholder. L'utilizzo di penne per la somministrazione di insulina non comporta modifiche organizzative.<br><br>I costi derivanti dall'utilizzo delle penne per insulina potrebbe in alcuni casi rappresentare un ostacolo al loro utilizzo in contesti assistenziali ospedalieri. | |

## Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>● Probabilmente si<br>○ Si<br>○ Varia | L'implementazione di tale intervento è potenzialmente fattibile in tutte le strutture ospedaliere. | Le penne di insulina sono comunque preferibili quando disponibili |

| | | |
|---|---|---|
| ○ Non so | | |

# SOMMARIO DEI GIUDIZI

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevante | Piccolo | Moderata | Grande | | Varia | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grande | Moderata | Piccola | Irrilevante | | Varia | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE | molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabile importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna incertezza o variabilità importante | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | Favorisce il confronto | Probabilmente favorisce il confronto | Non favorisce nè l'intervento nè il confronto | Probabilmente favorisce l'intervento | Favorisce l'intervento | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |

# TIPO DI RACCOMANDAZIONE

| **Raccomandazione forte contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto** | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento | **Raccomandazione forte a favore dell'intervento** |
|---|---|---|---|---|
| ○ | ○ | ○ | ● | ○ |

# CONCLUSIONI

## Raccomandazione

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

### Giustificazione

Più alto grado di soddisfazione del paziente quando utilizzate le penne per insulina.

L'analisi della letteratura farmacoeconomica ha evidenziato costi minori quando si utilizzano penne di insulina rispetto a siringhe.

### Considerazioni relative al sottogruppo

Non sono stati esplorati sottogruppi.

### Considerazioni per l'implementazione

Sanitari ed amministratori devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di penne per insulina.

## Monitoraggio e valutazione

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando la proporzione di soggetti trattati con penne per insulina sul totale dei soggetti insulino-trattati. Tale monitoraggio può essere condotto mediante la consultazione di database ospedalieri di consumo di farmaci.

## Priorità della ricerca

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

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Iperglicemia (follow-up: median 9 days)[1]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Gruppo intervento (penna insulinica: 111 pazienti) Gruppo controllo1 (siringa insulinica tradizionale: 120 pazienti) Gruppo controllo2 (siringa insulinica di sicurezza: 129 pazienti)<br><br>Iperglicemia: G.I. (30/111pazienti) vs G.C.1 (38/120 pazienti p=0.3 ) vs G.C.2 (30/129 p=0.3) | ⨁⨁⨁⨁<br>High | CRITICAL |
| **Iperglicemia[2]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | not serious[a] | not serious[a] | serious[a] | none | Gruppo intervento (penna insulinica: 35 pazienti) Gruppo controllo (siringa insulinica tradizionale: 40 pazienti) Media Iperglicemie durante la degenza: G.I ( 19.5 DS ± 18) vs G.C. (13.2 DS ± 11.8) | ⨁⨁◯◯<br>Low | CRITICAL |
| **Ipoglicemia (follow-up: median 9 days)[1]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious[a] | not serious | not serious | none | Gruppo intervento (penna insulinica: 111 pazienti) Gruppo controllo1 (siringa insulinica tradizionale: 120 pazienti) Gruppo controllo2 (siringa insulinica di sicurezza: 129 pazienti) Ipoglicemia: G.I. (15/111pazienti) vs G.C.1 (12/120 pazienti p=0.3 ) vs G.C.2 (9/129 p=0.3) | ⨁⨁⨁◯<br>Moderate | CRITICAL |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Ipoglicemia** [2] | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | not serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Gruppo intervento (penna insulinica: 35 pazienti) Gruppo controllo (siringa insulinica tradizionale: 40 pazienti) Media Ipoglicemie durante la degenza: G.I ( 1.2 DS ± 2.3) vs G.C. (0.8 DS ± 1.5 p< 0.05) | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL |
| **Soddisfazione del paziente: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire DTSQ (follow-up: median 9 days)**[1] | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Gruppo intervento (penna insulinica: 111 pazienti) Gruppo controllo Totale (siringa insulinica tradizionale e di sicurezza: 249) DTSQ: risposte molto positive sul totale di risposte-Soddisfazione per il trattamento ricevuto (G.I. 94,7% vs G.C. 61.7% p<0.0001)-Metodica di utilizzo del device considerata semplice (G.I. 85% vs G.C. 40.7% p<0.0001)-Desiderio di utilizzare a domicilio i device ospedalieri (G.I. 74,2% vs G.C. 12.4% p<0.0001)-Il paziente raccomanderebbe il metodo di somministrazione dell'insulina utilizzato durante il ricovero ad altri pazienti(G.I. 89,3% vs C.I. 38.9% p<0.0001).-Dolore al sito di iniezione (G.I. 77,4% vs G.C. 72.1% p=0,3) | ⨁⨁⨁⨁ High | CRITICAL |
| **Soddisfazione del paziente**[2] | | | | | | | | | |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Gruppo intervento (penna insulinica: 35 pazienti) Gruppo controllo (siringa insulinica tradizionale: 40 pazienti) -Soddisfazione per il trattamento ricevuto (G.I. 94% vs G.C. 98% p>0.05)-Desiderio di utilizzare a domicilio i device ospedalieri (G.I. 74% vs G.C. 45% p<0.05) -Il paziente raccomanderebbe il metodo di somministrazione dell'insulina utilizzato durante il ricovero ad altri pazienti(G.I. 94% vs C.I. 73% p<0.05). | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL |

EVIDENZE ECONOMICHE

L'analisi ha permesso di individuare 7 articoli di potenziale interesse. Tra questi sono presenti articoli che riportano dati relativi ad ulteriori analisi (Cornell, 2010; Niskanen, 2010; Davis et al., 2013). Questi ultimiri portano tra gli articoli di interesse documenti non rilevati con la review e che sono stati quindi ulteriorment eanalizzati, ma che non hanno mostrato le caratteristich enecessarie per esserei nclusi nell'analisi: Cobden et al., 2007 (presenta il costo di soggetti non ospedalizzati); Baser et al., 2010 (presenta dati di costo relativi alla gestione dei soggetti nei 12 mesi post inizio terapia, non considerando i soli costi legati all'ospedalizzazione).

| **Autore / anno** | **Nazione / valuta / anno di riferimento** | **Interventi** | **Popolazione** | **Outcome** | **Conclusioni** |
|---|---|---|---|---|---|
| Davis EM, 2008 | StatiUniti / $ / 2005/2006 (non riportato) | Somministrazione di insulina tramite fiale e siringhe Vs. penne e aghi per penna. | Soggetti ospedalizzati con più di 19 anni affetti da Diabete Mellito di Tipo 1 o 2. | Prezzo medio di vendita di fiale di insulina e siringhe, penne e aghi per penne. | Nella casistica reale i soggetti che hanno iniziato il trattamento con penne hanno continuato anche ad utilizzare fiale e siringa, con un costo per paziente significativamente più elevato del gruppo trattato solo con fiale e siringa (154,39 $ ± 91,41 $ rispetto a 108,04 $ ± 62,30 $ - p=0,012). Considerando il solo consumo teorico di penne, invece, il costo per paziente del gruppo in trattamento con penne sarebbe risultato di 36 $ inferiore al gruppo in |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | trattamento con fiale e siringa ( 71,85 ± 46,21 $ - *p*=0,006). |
| Ward LG et al., 2011 (Davis EM et al., 2013) | Stati Uniti / $ / 2009 | Analisi di un programma di interscambio che prevede il passaggio dalla somministrazione di insulina in fiale e siringhe a quella tramitepenne iniettabili preriempite. | Soggetti ospedalizzati presso la Mayo Clinic in Florida. | Costo della terapia insulinica nella fase pre e post implementazione del programma. | Il costo totale dei prodotti con insulina è stato minore nella fase post implementazione rispetto alla fase pre-implementazione (124.181 $ Vs. 60.655 $). |
| Lee LG et al., 2012 | Stati Uniti / $ / 2010 (non dichiarato) | Confronti di interesse:<br>- penne individuali da 3 mL Vs. fiale da 3 mL.<br>- penne individuali da 3 mL Vs fiale da 3 mL. | Pazienti che sviluppano iperglicemia a prescindere dalla presenza o assenza di una precedente diagnosi di diabete. | Costi dal punto divista della farmacia ospedaliera. | Convertire da fornitura individuale per paziente di penne da 3 mL a fornitura individuale per paziente di fiale da 3 mL ridurrebbe i costi del 27%, ma non ridurrebbe gli sprechi.<br>Convertire da fornitura individuale per paziente di penne da 3 mL a scorta di piano di fiale da 3 mL ridurrebbe i costi del 69%per minori costi delle fiale rispetto alle penne e minori costi per siringhe. |

Bibliografia

Bossi, Antonio C., Veronesi, Giovanni, Poerio, Carmine S., Braus, Alessandra, Madaschi, Sara, Destro, Maurizio, Ferraro, Bruno, Gilberti, Lavinia, Sganzerla, Paolo, Davis, Estella M. A Prospective Study for Introducing Insulin Pens and Safety Needles in a Hospital Setting. The SANITHY Study. Current Diabetes Reviews; 2016.

Davis, Estella M., Christensen, Carla M., Nystrom, Kelly K., Foral, Pamela A., Destache, Chris. Patient satisfaction and costs associated with insulin administered by pen device or syringe during hospitalization. American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists; 2008-07-15.

Baser O, Bouchard J, DeLuzio T, Henk H, Aagren M. Assessment of adherence and healthcare costs of insulin device (FlexPen) versus conventional vial/syringe. Adv Ther. 2010 Feb;27(2):94-104. doi: 10.1007/s12325-010-0009-6. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20352392.

Cobden D, Lee WC, Balu S, Joshi AV, Pashos CL. Health outcomes and economic impact of therapy conversion to a biphasic insulin analog pen among privately insured patients with type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy. 2007 Jul;27(7):948-62. doi: 10.1592/phco.27.7.948. PMID: 17594200.

Cornell S. Managing diabetes-related costs and quality of life issues: Value of insulin analogs and pens for inpatient use. Health Policy. 2010 Aug;96(3):191-9. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.02.006. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20226560.

Davis EM, Christensen CM, Nystrom KK, Foral PA, Destache C. Patient satisfaction and costs associated with insulin administered by pen device or syringe during hospitalization. Am J Health Syst Pharm. 2008 Jul 15;65(14):1347-57. doi: 10.2146/ajhp070636. PMID: 18593681.

Davis EM, Foral PA, Dull RB, Smith AN. Review of insulin therapy and pen use in hospitalized patients. Hosp Pharm. 2013 May;48(5):396-405. doi: 10.1310/hpj4805-396. PMID: 24421496; PMCID: PMC3839460.

Lee LJ, Smolen LJ, Klein TM, Foster SA, Whiteman D, Jorgenson JA, Hultgren S. Budget impact analysis of insulin therapies and associated delivery systems. Am J Health Syst Pharm. 2012 Jun 1;69(11):958-65. doi: 10.2146/ajhp110333. PMID: 22610028.

Ward LG, Aton SS. Impact of an interchange program to support use of insulin pens. Am J Health Syst Pharm. 2011 Jul 15;68(14):1349-52. doi: 10.2146/ajhp100535. PMID: 21719595.

Quesito 9

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

Outcomes

*Critici*: mortalità

durata della degenza

re-ospedalizzazioni

ipoglicemia

iperglicemia

| | |
|---|---|
| *Popolazione* | Persone con diabete/iperglicemia |
| *Intervento* | modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica |
| *Confronto* | modello organizzativo che non includa l'intervento del personale con competenza diabetologica |
| *Outcome critici* | Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia |
| *Setting* | Ospedale, area non critica |

## Problema

Il problema rappresenta una priorità?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente sì<br>● Sì<br>○ Varia<br>○ Non so | Il ricovero ospedaliero dei pazienti affetti da diabete è mediamente più lungo rispetto ai pazienti senza diabete con un aggravio di costi economici, sanitari e sociali. In aggiunta ai problemi connessi all'aumentata complessità clinica che caratterizza il paziente con diabete, motivo addizionale di prolungamento della permanenza in ospedale è la difficoltà di gestire in modo ottimale la terapia antiperglicemica, sia durante il ricovero che in fase di dimissione. Da un punto di vista organizzativo, l'utilizzo durante il ricovero di un *team* dedicato costituito da personale sanitario con competenze diabetologiche e da un infermiere con competenze specifiche è in grado di ridurre significativamente il rischio di nuovo ricovero nei sei mesi successivi alla dimissione. Inoltre, i dati disponibili sono indicativi, benchè non significativi, di riduzione della durata del ricovero e di miglioramento del controllo intraospedaliero della glicemia quando un *team* dedicato con competenze diabetologiche si occupa dei pazienti affetti da diabete. Un altro momento delicato nella gestione dl paziente diabetico ospedalizzato è la fase di dimissione e di avvio ad una terapia domiciliare corretta, particolarmente quando durante il ricovero è stata introdotta la terapia insulinica. I pochi dati presenti in letteratura suggeriscono che la presenza di un *team* di transizione ospedale/territorio non modifica né il compenso della glicemia nelle settimane successive alla dimissione né il tasso di nuovo ricovero, mentre migliora il livello di soddisfazione dei pazienti. | |

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Irrilevante<br>○ Piccolo<br>● Moderata<br>○ Grande<br>○ Varia<br>○ Non so | L'analisi della letteratura disponibile non ha mostrato dati relativi agli outcomes critici: mortalità, ipoglicemia, iperglicemia.<br><br>Durata della degenza<br><br>I dati per tale outcome derivano da due studi disponibili.<br><br>*Studio di Pyrlis, 2019*<br><br>Gruppo intervento (team specialistico: 85 pazienti di cui: 26 pazienti G.I1 prima diagnosi, 59 pazienti G.I.2 diagnosi pregressa) vs. Gruppo controllo (standard of care: 94 pazienti di cui: 14 pazienti G.C.1 prima diagnosi, 80 pazienti G.C.2 diagnosi pregressa)<br><br>Degenza media: G.I.1( 7.8 ± 6.7) vs G.I.2 (12.9 ± 10) vs G.C.1 (10.3 ± 8.5) vs G.C.2 (14.1 ± 11.7)<br><br>*Studio di Koproski, 1997*<br><br>Gruppo intervento (team specialistico: 55 pazienti) vs. Gruppo controllo (standard of care: 48 pazienti)<br><br>Durata della degenza (mediana, gg): G.I ( 7 IQR 3-12) vs G.C. (8 IQR 5.5- 11.5), p=0.26<br><br>Numero di re-ospedalizzazioni<br><br>I dati per tale outcome derivano da due studi disponibili.<br><br>*Studio di Pyrlis, 2019*<br><br>Gruppo intervento (team specialistico: 85 pazienti)<br><br>Gruppo controllo (standard of care: 94 pazienti) | |

| | | |
|---|---|---|
| | N° ri-ospedalizzazioni: G.I.( 13) vs G.C. (30) p < 0.01<br><br>*Studio di Koproski, 1997*<br><br>Gruppo intervento (team specialistico: 55 pazienti)<br><br>Gruppo controllo (standard of care: 48 pazienti)<br><br>N° ri-ospedalizzazioni: G.I.(1) vs G.C. (1) p=0.99 | |

## Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Grande<br>○ Moderata<br>○ Piccola<br>● Irrilevante<br>○ Varia<br>○ Non so | Non sono ipotizzabili effetti indesiderati attesi. | |

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ● molto bassa<br>○ Bassa<br>○ Moderata<br>○ Alta<br>○ Nessuno studio incluso | Complessivamente molto basso per gli outcomes critici considerati. | |

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Importante incertezza o variabilità<br>○ Probabile importante incertezza o variabilità<br>○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità<br>● Nessuna incertezza o variabilità importante | Nessuna evidenza di incertezza. L'ottenimento di plausibili tempi di degenza, evitando il più possibile le re-opedalizzazioni, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida. | |

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Favorisce il confronto<br>○ Probabilmente favorisce il confronto<br>○ Non favorisce nè l'intervento nè il confronto<br>○ Probabilmente favorisce l'intervento<br>● Favorisce l'intervento<br>○ Varia<br>○ Non so | L'applicazione di un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica si associa a riduzione significativa della durata di degenza e riduzione del numero di re-ospedalizzazioni rispetto all'applicazione di un modello organizzativo che non includa l'intervento di personale con competenza diabetologica. | |

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>● Probabilmente si<br>○ Si<br>○ Varia | Non esistono evidenze disponibili | |

| | | |
|---|---|---|
| ○ Non so | | |

| **Fattibilità**<br>È fattibile l'implementazione dell'intervento? | | |
|---|---|---|
| **GIUDIZIO** | **EVIDENZE** | **CONSIDERAZIONI** |
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>● Probabilmente si<br>○ Si<br>○ Varia<br>○ Non so | Nei contesti assistenziali che non prevedono in organico la presenza di personale sanitario con competenza diabetologica potrebbero essere necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle della pratica clinica routinaria. | |

# SOMMARIO DEI GIUDIZI

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevante | Piccolo | Moderata | Grande | | Varia | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grande | Moderata | Piccola | Irrilevante | | Varia | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE | molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o | Probabile importante | Probabilmente nessuna | Nessuna incertezza o | | | |

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | variabilità | incertezza o variabilità | importante incertezza o variabilità | variabilità importante | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | Favorisce il confronto | Probabilmente favorisce il confronto | Non favorisce nè l'intervento nè il confronto | Probabilmente favorisce l'intervento | Favorisce l'intervento | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |

# TIPO DI RACCOMANDAZIONE

| **Raccomandazione forte contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto** | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento | **Raccomandazione forte a favore dell'intervento** |
|---|---|---|---|---|
| ○ | ○ | ○ | ● | ○ |

# CONCLUSIONI

## Raccomandazione

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

## Giustificazione

Adottare un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica, ove disponibile, offre vantaggi in termini di durata di degenza media e di re-ospedalizzazioni.

L'analisi della letteratura farmacoeconomica ha evidenziato un chiaro vantaggio su durata di ospedalizzazione e su ricoveri successivi quando veniva adottato un modello organizzativo che includeva l'intervento di personale con competenza diabetologica rispetto a modelli che non comprendevano un intervento specialistico.

## Considerazioni relative al sottogruppo

Non sono stati esplorati sottogruppi.

## Considerazioni per l'implementazione

I sanitari e gli amministratori devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di modelli organizzativi che includano l'intervento di personale con competenza diabetologica.

## Monitoraggio e valutazione

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando il numero di pazienti per cui è stata richiesta almeno una consulenza diabetologica sul totale dei pazienti ricoverti affetti da diabete/iperglicemia. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database ospedalieri.

## Priorità della ricerca

Nessuna

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Durata della degenza (follow-up: mean 3 months)[2]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Gruppo intervento (team specialistico: 85 pazienti di cui: 26 pazienti G.I1 prima diagnosi, 59 pazienti G.I.2 diagnosi pregressa) Gruppo controllo (standard of care: 94 pazienti di cui: 14 pazienti G.C.1 prima diagnosi, 80 pazienti G.C.2 diagnosi pregressa) Degenza mediana: G.I.1(5.5 IQR 4-8) vs G.I.2 (10 IQR 8-13) vs G.C.1 (7.5 IQR 5-11) vs G.C.2 (10.5 IQR 8-13) | ⨁⨁⨁⨁ High | CRITICAL |
| **Durata della degenza[1]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Gruppo intervento (team specialistico: 56 pazienti) Gruppo controllo (standard of care: 47 pazienti) Durata della degenza (mediana, gg): G.I (7 IQR 3-12) vs G.C. (8 IQR 5.5- 11.5) p-value= 0.26 | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL |
| **Numero di ri-ospedalizzazioni[2]** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | serious[a] | not serious | not serious | none | Gruppo intervento (team specialistico: 85 pazienti) Gruppo controllo (standard of care: 94 pazienti) N° ri-ospedalizzazioni: G.I (13) vs G.C. (30) p-value< 0.01 | ⨁⨁⨁◯ Moderate | CRITICAL |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Numero di ri-ospedalizzazioni** [1] | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Gruppo intervento (team specialistico: 56 pazienti) Gruppo controllo (standard of care: 47 pazienti) N° ri-ospedalizzazioni: G.I (1) vs G.C. (1) p-value< 0.99 | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL |

a. randomizzazione non adeguata

EVIDENZE ECONOMICHE

L'analisi ha permesso di individuare 3 articoli di potenziale interesse. L'analisi condotta da Sheahan e colleghi (2020) ha considerato un intervento organizzativo che prevede per isoggetti con diagnosi di diabete ricoverati presso l'unità operativa di Medicina Interna una consulenza diabetologica entro 48 ore dal ricovero. L'analisi non ha considerato l'impatto sul controllo della glicemia, ma solo sulla durata della degenza. Si è comunque ritenuto di interesse presentare i risultati dell'analisi. L'analisi condotta da Levetan e colleghi (1995) ha valutato la presenza di team ospedalieri per la gestione del diabete, osservando una riduzione della durata della degenza associata alla presenza di tali team.

Infine, si ritiene di interesse riportare i risultati dell'analisi condotta da Giorda e colleghi (2013), che ha svolto una review della letteratura volta a valutare il ruolo dei modelli di cura e assistenza nel modificare la prognosi nei soggetti diabetici ospedalizzati. In particolare, si ritiene di interesse riportare la tabella riassuntiva dell'analisi, che include i risultati dell'analisi di Levetan e colleghi (1995).

| **Autore / anno** | **Nazione / valuta / anno di riferimento** | **Interventi** | **Popolazione** | **Outcome** | **Conclusioni autori** |
|---|---|---|---|---|---|
| SheahanKH, 2020 | Stati Uniti / $ / 2017 (non riportato) | Consulto diabetologico entro 48 ore dal ricovero. | Soggetti ospedalizzati in medicina interna con diagnosi di diabete. | Giornate di degenza nei pazienti con consulto diabetologico entro 48 ore dal ricovero vs. soggetti senza consulto diabetologico entro 48 ore dal ricovero. | I soggetti con consulto diabetologico entro 48 ore dal ricovero hanno avuto una minore durata del ricovero media pari a 1,56 giorni, quantificabile in minori costi superiori a 10.000 $ per paziente. |

| **Autore / anno** | **Tipo di studio** | **Numero di soggetti** | **Outcome** | **Conclusioni autori** |
|---|---|---|---|---|
| Levetan et al., 1995 | RCT | 70 | Durata della degenza | Team diabetologici ospedalieri sono associati a una minore durata della degenza |
| Koproski et al., 1997 | RCT | 179 | Durata della | Team diabetologici ospedalieri sono associati |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | degenza | a una minore durata della degenza |
| Groeneveld et al., 2001 | RCT | 246 | HbA1c + ospedalizzazione | Riduzione delle ospedalizzazioni e miglioramento dei livelli di HbA1c |
| Cavan et al., 2001 | Osservazionale | 819 | Durata della degenza | Team diabetologici ospedalieri sono associati a una minore durata della degenza |
| Sampson et al., 2006 | Osservazionale | 14.722 | Durata della degenza | Team diabetologici ospedalieri sono associati a una minore durata della degenza |
| Giorda et al., 2006 | Osservazionale | 120.000 | Durata della degenza e ospedalizzazioni | Team diabetologici ospedalieri sono associati a una minore durata della degenza e minori ospedalizzazioni |
| Flanagan et al., 2008 | Osservazionale | 28.016 | Durata della degenza | Team diabetologici ospedalieri sono associati a una minore durata della degenza |
| Flanagan et al., 2010 | Osservazionale | 2.287 | Durata della degenza | Team diabetologici ospedalieri sono associati a una minore durata della degenza |
| Mahto et al., 2009 | Osservazionale | 1.459 | Durata della degenza e ospedalizzazioni | Team diabetologici ospedalieri sono associati a una minore durata della degenza |
| Branger et al., 1999 | RCT | 275 | Processi e outcome intermedi dopo scambio di data informatici | Assistenza e cure condivise migliorano i livelli di HbA1c, raccolta dati e gestione |
| Hayes et al., 1984 | RCT | 200 | HbA1c | Assistenza e cure condivise hanno risultati migliori rispetto alla sola assistenza primaria |
| Hoskins et al., 1993 | RCT | 206 | HbA1c, BP, tasso di aderenza | Assistenza e cure condivise hanno risultati migliori rispetto alla sola assistenza primaria o specialistica |
| Diabetes Integrated Care Evaluation Team, 1994 | RCT | 247 | HbA1c, tasso di aderenza | Assistenza e cure condivise sono efficaci come l'assistenza ospedaliera |
| Shah et al., 2005 | Osservazionale | 2.502 | Inerzia clinica | Assistenza e cure condivise sono correlate a una riduzione dell'inerzia clinica |
| Mc Allister et al., 2007 | Osservazionale | 24.232 | Aderenza alle line guida | Assistenza e cure condivise sono correlate a un incremento all'aderenza alle linee guida |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Gnavi et al., 2009 | Osservazionale | 33.453 | Aderenza alle line guida | Assistenza e cure condivise sono correlate a un incremento all'aderenza alle linee guida |
| Rossi et al., 2011 | Osservazionale | 5.181 | Outcome cardiovascolari | La qualità dell'assistenza e delle cure del diabete sono correlate agli outcome cardiovascolari di lungo periodo |
| Verlato et al., 1996 | Osservazionale | 7.488 | Overall mortality | Assistenza e cure condivise sono correlate a una riduzione della morbidità e della overall mortality |
| Griffin et al., 1998 | Metanalisi di 5 RCT | 1.058 | Overall mortality e outcome intermedi | Riduzione della morbidità e della overall mortality nel braccio dell'assistenza e cure condivise |
| Bruno et al., 2005 | Osservazionale | 1.565 | Overall mortality e mortalità cardiovascolare | Assistenza e cure condivise sono correlate a un incremento della sopravvivenza |
| Giorda et al., 2012 | Osservazionale | 32.964 | Overall mortality | Assistenza e cure condivise sono correlate a una riduzione della morbidità e della overall mortality |

Bibliografia

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

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

Pyrlis, Felicity, Ogrin, Rajna, Arthur, Sonja, Zhai, Cathy, Churilov, Leonid, Baqar, Sara, Zajac, Jeffrey D, Ekinci, Elif I. Feasibility of using a transition diabetes team to commence injectable therapies postdischarge from a tertiary hospital: a pilot, randomised controlled trial. BMJ Open; 09/2019.

Koproski, J., Pretto, Z., Poretsky, L.. Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. Diabetes Care; 1997-10.

Branger PJ, van't Hooft A, van der Wouden JC, Moorman PW, van Bemmel JH. Shared care for diabetes: supporting communication between primary and secondary care. Int J Med Inform 1999 FebeMar;53(2e3):133e42.

Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L, Societa` Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi (SID-AMD) Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009-2010". Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011 Apr;21(4): 302e14.

Cavan DA, Hamilton P, Everett J, Kerr D. Reducing hospital inpatient length of stay for patients with diabetes. Diabet Med 2011;18:162e4.

Diabetes Integrated Care Evaluation Team. Integrated care for diabetes: clinical, psychosocial, and economic evaluation. Diabetes Integrated Care Evaluation Team. BMJ 1994;308(6938):1208e12. PMC2540045.

Flanagan D, Moore E, Baker S, Wright D, Lynch P. Diabetes careinhospitalethe impact of a dedicated inpatient care team. Diabet Med 2008;25(2):147e51.

Flanagan D, Ellis J, Baggott A, Grimsehl K, English P. Diabetes management of elective hospital admissions. Diabet Med 2010;27(11):1289e94.

Giorda C, Petrelli A, Gnavi R, Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study. Diabet Med2006; 23:377e83.

Giorda CB, Picariello R, Nada E, Tartaglino B, Marafetti L, Costa G, et al. The impact of adherence to screening guidelines and of specialist referral on morbidity and mortality in diabetes. The population-based Torino Study. PLoS One 2012; 7(4):e33839. Epub 2012 Apr 3.

Gnavi R, Karaghiosoff L, Costa G, Merletti F, Bruno G. Socioeconomic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008 Dec;18(10):678e82.

Griffin S. Diabetes care in general practice: meta-analysis of randomised control trials. BMJ 1998;317(7155):390e6.

Groeneveld Y, Petri H, Hermans J, Springer M. An assessment of structured care assistance in the management of patients with type 2 diabetes in general practice. Scand J Prim Health Care 2001;19(1):25e30.

Hayes TM, Harries J. Randomised controlled trial of routine hospital clinic care versus routine general practice care for type II diabetics. Br Med J (Clin Res Ed) 1984;289(6447):728e30.

Hoskins PL, Fowler PM, Constantino M, Forrest J, Yue DK, Turtle JR. Sharing the care of diabetic patients between hospital and general practitioners: does it work? Diabet Med 1993;10(1):81e6.

Integrated care for diabetes: clinical, psychosocial, and economic evaluation. Diabetes Integrated Care Evaluation Team. BMJ 1994;308(6938):1208e12. PMC2540045.

Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. Diabetes Care 1997; 20:1553e5.

Levetan CS, Salas J, Wilets IF, Zumoff B. Impact of endocrine and diabetes team consultation on hospital length of stay for patients with diabetes. Am J Med 1995; 99:22e8.

Mahto R, Venugopal H, Vibhuti VS, Mukherjee A, Cherukuri V, Healey B, et al. The effectiveness of a hospital diabetes outreach service in supporting care for acutely admitted patients with diabetes. QJM 2009 Mar;102(3):203e7.

Mc Allister FA, Majumdar SR, Eurich DT, Johnson JA. The effect of specialist care within the first year on subsequent outcomes in 24,232 adults with new-onset diabetes mellitus: population based cohort study. Qual Saf Health Care 2007; 16:6e11.

Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi P, et al. AMD-QUASAR Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. Diabetes Care 2011;34(2):347e52.

Sampson MJ, Crowle T, Dhatariya K, Dozio N, Greenwood RH, Heyburn PJ, et al. Trends in bed occupancy for inpatients with diabetes before and after the introduction of a diabetes inpatient specialist nurse service. Diabet Med 2006;23(9):1008e15.

Shah BR, Hux JE, Laupacis A, Zinman B, van Walraven C. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: do specialists differ from primary care physicians? Diabetes Care 2005;28(3):600e6.

Verlato G, Muggeo M, Bonora E, Corbellini M, Bressan F, de Marco R. Attending the diabetes center is associated with increased 5-year survival probability of diabetic patients: the Verona diabetes study. Diabetes Care 1996; 19:211e3.

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

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

Quesito 10

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

Outcomes

*Critici*: mortalità

durata della degenza

re-ospedalizzazioni

ipoglicemia

iperglicemia

| | |
|---|---|
| *Popolazione* | Persone con diabete/iperglicemia |
| *Intervento* | Piano post-dimissione |
| *Confronto* | Nessun piano post-dimissione |
| *Outcome critici* | Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia |
| *Setting* | Ospedale, area non critica |

| **Problema**<br>Il problema rappresenta una priorità? | | |
|---|---|---|
| **GIUDIIZO** | **EVIDENZE** | **CONSIDERAZIONI** |
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente sì<br>● Sì | La dimissione segna il passaggio di responsabilità da una situazione nella quale il personale ospedaliero gestisce il diabete ad una situazione di self-management e, quindi, richiede il coordinamento tra diverse figure professionali e | |

| | | |
|---|---|---|
| ○ Varia<br>○ Non so | non (medici ospedalieri, infermieri, dietista, medico di base, assistente sociale, pazienti, parenti del paziente o caregiver).<br><br>Una corretta dimissione deve essere pianificata fin dall'inizio del ricovero raccogliendo precocemente informazioni sulle capacità cognitive, livello culturale, acuità visiva, abilità manuali e contesto socioeconomico e familiare per una definizione appropriata di complessità e fragilità (valutazione multidimensionale).<br><br>I pazienti non noti come affetti da diabete che manifestino iperglicemia in occasione di un ricovero devono essere avviati ad una valutazione presso il servizio diabetologico per un inquadramento clinico-terapeutico e la programmazione di regolare follow-up.<br><br>Il ricovero non è il momento più idoneo all'impostazione di un programma educativo organico sulla malattia diabetica: i pazienti ospedalizzati sono sofferenti, stressati e, inoltre, si trovano in un ambiente che spesso non favorisce l'apprendimento. Tuttavia, un intervento educativo strutturato su alcuni aspetti essenziali, quali le modalità corrette di iniezione dell'insulina, i principi dell'autocontrollo (obiettivi glicemici, riconoscimento, trattamento e prevenzione delle iperglicemie e ipoglicemie) e informazioni nutrizionali deve essere fornito al paziente prima della dimissione (documento ADA 2004, Clement S, Shepperd S, Lanin NA, 2016). Il ruolo della terapia educazionale nel paziente con diabete ospedalizzato è stato confermato da una pubblicazione (Healy SJ, 2013) nella quale si è osservato come il tasso di reospedalizzazione a 30 giorni fosse ridotto in modo statisticamente significativo nei pazienti che avevano ricevuto una terapia educazionale e tale dato rimaneva significativo anche dopo correzione per fattori socio-demografici e per fattori patologia-correlati. Un piano di | |

| | | |
|---|---|---|
| | dimissione strutturato oltre a ridurre i tassi di riammissione in ospedale aumenta la soddisfazione del paziente e l'aderenza al programma terapeutico (Shepperd S, Lanin NA, 2016).<br><br>La relazione per il paziente e il medico curante deve contenere indicazioni chiare sulla terapia globale, le modifiche delle terapie, il piano suggerito per l'autocontrollo domiciliare della glicemia, il programma nutrizionale e le necessità di follow-up, con gli eventuali appuntamenti presso il servizio di diabetologia (Shepperd S, 2013; Agency for Healhtcare Research and Quality, 2014). | |

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Irrilevante<br>○ Piccolo<br>○ Moderata<br>● Grande<br>○ Varia<br>○ Non so | Non sono disponibili dati in letteratura riguardanti la mortalità, uno degli outcome definifi critici.<br><br>*Ipoglicemie*<br><br>Non vi sono differenze sul rischio di eventi ipoglicemici quando una modalità di dimissione ospedaliera comprendente un piano strutturato di dimissione veniva confrontata con una modalità di dimissione senza un piano strutturato di dimissione.<br><br>*Re-ospedalizzazioni*<br><br>Minori re-ospedalizzazioni quando veniva attuata una modalità di dimissione ospedaliera comprendente un piano strutturato di dimissione rispetto ad una modalità di dimissione senza un piano strutturato di dimissione. | |

| | | |
|---|---|---|
| | *Livelli glicemici post-dimissione*<br><br>Una modalità di dimissione ospedaliera comprendente un piano strutturato di dimissione si associa a livelli glicemici medi post-dimissione significativamente più bassi rispetto a quelli misurati nel caso di dimissione senza un piano strutturato di dimissione. | |

## Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Grande<br>○ Moderata<br>○ Piccola<br>● Irrilevante<br>○ Varia<br>○ Non so | Non vi sono differenze sul rischio di eventi ipoglicemici quando una modalità di dimissione ospedaliera comprendente un piano strutturato di dimissione veniva confrontata con una modalità di dimissione senza un piano strutturato di dimissione. | |

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ molto bassa<br>○ Bassa<br>○ Moderata<br>● Alta<br>○ Nessuno studio incluso | Complessivamente alta per gli outcomes critici considerati. | |

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZIO | EVIDENZA | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Importante incertezza o variabilità<br>○ Probabile importante incertezza o variabilità<br>○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità<br>● Nessuna incertezza o variabilità importante | Nessuna evidenza di incertezza. Garantire una dimissione ottimale, evitando il più possibile le re-opedalizzazioni e le oscillazioni glicemiche acute post-dimissione, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida. | |

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Favorisce il confronto<br>○ Probabilmente favorisce il confronto<br>○ Non favorisce nè l'intervento nè il confronto<br>○ Probabilmente favorisce l'intervento<br>● Favorisce l'intervento<br>○ Varia<br>○ Non so | Riduzione del rischio di re-ospedalizzazioni.<br><br>Riduzione dei livelli glicemici post-dimissione. | |

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

| GIUDIZIO | EVIDENAE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>● Si<br>○ Varia<br>○ Non so | L'intervento è accettabile per i principali stakeholder. | |

| | | |
|---|---|---|
| **Fattibilità**<br>È fattibile l'implementazione dell'intervento? | | |
| **GIUDIZIO** | **EVIDENZE** | **CONSIDERAZIONI** |
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>● Si<br>○ Varia<br>○ Non so | L'intervento è facilmente implementabile una volta definite procedure ed attori coinvolti. | |

# SOMMARIO DEI GIUDIZI

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevante | Piccolo | Moderata | Grande | | Varia | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grande | Moderata | Piccola | Irrilevante | | Varia | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE | molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabile importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna incertezza o variabilità importante | | | |

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | Favorisce il confronto | Probabilmente favorisce il confronto | Non favorisce nè l'intervento nè il confronto | Probabilmente favorisce l'intervento | Favorisce l'intervento | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |

# TIPO DI RACCOMANDAZIONE

| **Raccomandazione forte contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto** | **Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento** | Raccomandazione forte a favore dell'intervento |
|---|---|---|---|---|
| ○ | ○ | ○ | ○ | ● |

# CONCLUSIONI

## Raccomandazione

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

### Giustificazione

Adottare un piano strutturato di dimissione offre vantaggi in termini di re-ospedalizzazioni e di stabilità glicemica.

L'analisi della letteratura farmacoeconomica ha evidenziato un chiaro vantaggio sui costi derivanti dai ricoveri successivi quando

veniva adottato un modello strutturato di dimissione.

## Considerazioni relative al sottogruppo

Non sono stati esplorati sottogruppi.

## Considerazioni per l'implementazione

Sanitari ed amministratori devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di modelli organizzativi che includano un piano strutturato di dimissione ospedaliera.

## Monitoraggio e valutazione

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando il numero di pazienti per cui è stato proposto un piano strutturato di dimissioni sul totale dei pazienti ricoverti affetti da diabete/iperglicemia. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database ospedalieri.

## Priorità della ricerca

Nessuna.

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.

# GRADE table

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Ipoglicemia**[1] | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | 122 pazienti inclusi nello studio Gruppo Intervento (n°88) Gruppo Controllo (n°92) Ipoglicemia media giornaliera G.I (0.14 SD± 0.20) G.C. (0.10 SD± 0.18) p 0.20 | ⨁⨁⨁⨁ High | |
| **Numero di re-ospedalizzazioni a 30 giorni dalla dimissione**[7] | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | pazienti inclusi nello studio Gruppo Intervento (n°45) Gruppo Controllo (n°46) N° ri-ospedalizzazioni a 30 giorni dalla dimissione G.I (22%) G.C. (48%) | ⨁⨁⨁⨁ High | |
| **Numero di ei-ospedalizzazioni a 90 giorni dalla dimissione** | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | pazienti inclusi nello studio Gruppo Intervento (n°45) Gruppo Controllo (n°46) N° ri-ospedalizzazioni a 90 giorni dalla dimissione G.I (46.7%) G.C. (50%) | ⨁⨁⨁⨁ High | |
| **Percentuale di re-ospedalizzazione dopo un mese dalla dimissione**[4] | | | | | | | | | |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | 184 pazienti inclusi nello studio Gruppo Intervento (n°93) Gruppo Controllo (n°91) Percentuale di ri-ospedalizzazioni ad un mese dalla dimissione G.I (25%) G.C. (15%) p 0.17 | ⨁⨁⨁⨁ High | |

**Glicemia media** [2]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | 101 pazienti inclusi nello studio Gruppo Intervento (n°51) Gruppo Controllo (n°50) Glicemia media a quattro settimane G.I (142 SD± 93) G.C. (259 SD± 124) p 0.01 | ⨁⨁⨁⨁ High | |

EVIDENZE ECONOMICHE

La review ha evidenziato la presenza di una analisi pertinente rispetto al quesito. Baldwin e colleghi (2018) hanno analizzato in modo prospettico le ri-ospedalizzazioni entro 30 giorni dalla dimissione di unacoorte di 75 soggetti dimessi e gestiti da un team di assistenza interprofessionale composto da un infermiere, un farmacista ospedaliero, un case manager e un operatore dei servizi sociali che si occupa di gestire accessi post-dimissione per i soggetti dimessi con l'obiettivo di fornire una formazione aggiuntiva ai pazienti in relazione alla recente ospedalizzazione. L'analisi non è specifica per i soli soggetti affetti da diabete e ha evidenziato un tasso di ri-ospedalizzazione a 30 giorni pari a 2,7%, inferiore rispetto a quanto osservato nei soggetti che non hanno usufruito del servizio negli anni precedenti e assicurati con Medicare e assicurazioni private, rispettivamente pari a 17,3% e 8,6%. In termini economici il minor numero di ri-ospedalizzazioni è quantificato in minori costi pari a – 689.200 $, a fronte di un costo operativo del team pari a 354.000 $, con minori costi annui pari a 335.200 $.

| **Autore / anno** | **Nazione / valuta / anno di riferimento** | **Interventi** | **Popolazione** | **Outcome** | **Conclusioni autori** |
|---|---|---|---|---|---|
| Baldwin SM et al., 2018 | Stati Uniti / $ / 2015 | Team di assistenza interprofessionale per visite e formazione post dimissione. | Soggetti dimessi (non specificatamente soggetti diabetici). | Costo del servizio con team interdisciplinare e costi legati alla riduzione delle ri-ospedalizzazioni. | I minori costi totali annui sono stimati in – 335.200 $. |

Bibliografia

Magny-Normilus, Cherlie, Nolido, Nyryan V., Borges, Jorge C., Brady, Maureen, Labonville, Stephanie, Williams, Deborah, Soukup, Jane, Lipsitz, Stuart, Hudson, Margo, Schnipper, Jeffrey L.. Effects of an Intensive Discharge Intervention on Medication Adherence, Glycemic Control, and Readmission Rates in Patients With Type 2 Diabetes. Journal of Patient Safety; 3/2021.

.Magee, Michelle F., Nassar, Carine M., Mete, Mihriye, White, Keyoana, Youssef, Gretchen A., Dubin, Jeffrey S.. The synergy to enable glycemic control following emergency department discharge program for adults with type 2 diabetes: step-diabetes. Endocrine

Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists; 2015-11.

Lyu, Qi-Yuan, Huang, Jie-Wei, Li, Yao-Xia, Chen, Qing-Ling, Yu, Xiao-Xue, Wang, Jia-le, Yang, Qiao-Hong. Effects of a nurse led web-based transitional care program on the glycemic control and quality of life post hospital discharge in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. International Journal of Nursing Studies; 2021-07.

Garg, Rajesh, Hurwitz, Shelley, Rein, Raquel, Schuman, Brooke, Underwood, Patricia, Bhandari, Shreya. Effect of follow-up by a hospital diabetes care team on diabetes control at one year after discharge from the hospital. Diabetes Research and Clinical Practice; 2017-11.

Pietrantonio, Filomena, Vinci, Antonio, Rosiello, Francesco, Alessi, Elena, Pascucci, Matteo, Rainone, Marianna, Delli Castelli, Michela, Ciamei, Angela, Montagnese, Fabrizio, D'Amico, Roberto, Valerio, Antonella, Manfellotto, Dario. Green Line Hospital-Territory Study: A Single-Blind Randomized Clinical Trial for Evaluation of Technological Challenges of Continuous Wireless Monitoring in Internal Medicine, Preliminary Results. International Journal of Environmental Research and Public Health; 2021-09-30.

Rubin, Daniel J., Watts, Samantha, Deak, Andrew, Vaz, Cherie Lisa, Tanner, Samuel, Recco, Dominic, Tivon, Madeline, Dillard, Felicia R., Brzana, Emily, Joyce, Katherine E., Karunakaran, Abhijana, Iwamaye, Amy, Miller, Eli, Mathai, Christine, Kondamuri, Neil, Albury, Bonnie S., Allen, Shaneisha, Naylor, Mary D., Golden, Sherita, Wu, Jingwei. 151-LB: A Pilot Randomized Controlled Trial to Reduce Hospital Readmission Risk of Patients with Diabetes: 90-Day Outcomes. Diabetes; 2020-06-01.

Daniel J. Rubin, Preethi Gogineni, Andrew Deak, Cherie Vaz, Samantha Watts, Dominic Recco, Felicia Dillard, Jingwei Wu, Abhijana Karunakaran, Neil Kondamuri, Huaqing Zhao, Mary D. Naylor, Sherita H. Golden and Shaneisha Allen. The Diabetes Transition of Hospital Care (DiaTOHC) Pilot Study: A Randomized Controlled Trial of an Intervention Designed to Reduce Readmission Risk of Adults with Diabetes. Journal of clinical medicine; 2022.

Baldwin SM, Zook S, Sanford J. Implementing Posthospital Interprofessional Care Team Visits to Improve Care Transitions and Decrease Hospital Readmission Rates. Prof Case Manag. 2018 Sep/Oct;23(5):264-271. doi: 10.1097/NCM.0000000000000284. PMID: 30059466.

Quesito 11

***Qual è il significato prognostico dell'iperglicemia all'ammissione?***

Outcomes

*Critici*: mortalità

durata della degenza

re-ospedalizzazioni

ipoglicemia

iperglicemia

| | |
|---|---|
| *Popolazione* | Persone con diabete/iperglicemia |
| *Esposizione* | Iperglicemia all'ammissione |
| *Confronto* | Normoglicemia all'ammissione |
| *Outcome critici* | Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia |
| *Setting* | Ospedale, area non critica |

## Problema

Il problema rappresenta una priorità?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente sì<br>● Sì<br>○ Varia<br>○ Non so | L'iperglicemia al momento del ricovero (admission hyperglycemia), sia da stress che in soggetti con diabete noto, è considerata da tempo un fattore prognostico negativo sui diversi aspetti connessi alla degenza (durata, esiti, complicanze) nelle strutture emergenziali (unità coronariche, terapie intensive, ecc) (Diab Vasc Dis Res. 2019 Nov; 16 (6):582-584. Doi: 10.1177/1479164119871540; Diabetes Metab. 2020 Sep;46(4):265-271. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.008;) e questo impatto negativo è apparso ancora più evidente durante la pandemia da COVID-19 (Diabetes Metab Syndr. 2020 Nov-Dec;14(6):1641-1644. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.034). Scarse sono invece le evidenze relative ai rapporti tra iperglicemia al momento del ricovero nei reparti di degenza non critica ed esiti di tali ricoveri, nè vi sono indicazioni sull'eventuale ruolo dell'entità dell'iperglicemia o su differenze negli esiti tra iperglicemia da stress e iperglicemia in persone con diabete, sempre in questo contesto assistenziale | |

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Irrilevante<br>○ Piccolo<br>○ Moderata<br>● Grande<br>○ Varia | Mortalità<br><br>*Studio di Castellanos, 2010*<br><br>La mortalità è stata registrata nel campione di pazienti di età ≤64 anni: | I valori di iperglicemia considerati sono stati rilevati in maniera random sia fasting che post-prandiali. |

| | | |
|---|---|---|
| ○ Non so | Gruppo 1 glicemia normale ≤100 mg/dl: n°56 % 3.6(2)<br><br>Gruppo 2 glicemia media 101- 125 mg/dl: n°51 %2(1) OR 0.54 [95% CI 0.48- 0.62] p 0.61<br><br>Gruppo 3 iperglicemia severa >126 mg/dl: n°44 %6.8 (3) OR 1.98 [95% CI 0.32- 12.37] p 0.46.<br><br>La mortalità è stata registrata nel campione di pazienti > 65 anni:<br><br>Gruppo 1 glicemia normale ≤100 mg/dl: n°69 %10.3 (7);<br><br>Gruppo 2 glicemia media 101- 125 mg/dl: n°68 %12(8) OR 1,17 [95% CI 0.40- 3.40] p 0.78;<br><br>Gruppo 3 iperglicemia severa >126 mg/dl: n°99 %12 (12) OR 1.22 [95% CI 0.45- 3.27] p 0.69<br><br>*Studio di Javier*<br><br>Pazienti arruolati 81. Gruppo A n°20: 2(10%), Gruppo B n°61: 3(4.9%) p value= 0.59<br><br>*Studio di Evans, 2012*<br><br>Numero percentuale di morti a 28 giorni<br><br>Gruppo 1 Glicemia < 6.5 mmol/l n°455: 22 (4.8%)<br><br>Gruppo 2 glicemia tra 6.5mmol/l- 7mmol/l n°116: 7 (6.0%)<br><br>Gruppo 3 glicemia tra 7.1mmol/l-9mmol/l n°155: 9(5.8%)<br><br>Gruppo 4 glicemia tra 9.1mmol/l - 11mmol/l n°64: 11 (17.2%)<br><br>Gruppo 5 glicemia tra 11.1mmol/l- 20mmol/l n°70: 12 (17.1%) | |

| | | |
|---|---|---|
| | Gruppo 6 glicemia >20mmol/l n°33: 2 (6.1%)<br><br>Livelli di glicemia elevati (HR=2.08, 95% CI: 1.38–3.49; P<0.01) ed età (HR=2.76, 95% CI: 1.65–3.77; P<0.01) sono indipendentemente associati ad un più alto rischio di mortalità secondo analisi multivariata eliminando confondenti:<br><br>*Studio di Di Luzio, 2022*<br><br>568 pazienti mortalità a tre mesi: 58(10.2%)<br><br>*Studio di Zhang, 2021*<br><br>Gruppo A n° 19: 5.3%, Gruppo B n° 18: 22.2%, Gruppo C n°40: 27.5%. p=0.14<br><br>*Studio di Corrao, 2021*<br>Pazienti arruolati nello studio n° 4714 La mortalità intraospedaliera è stata registrata nel campione di pazienti over 65:<br><br>Gruppo 1 (n°361 glicemia ≥250 mg/dl): 9.2%<br><br>Gruppo 2 (n° 4353 glicemia <250 mg/dl): 5.1%<br><br>p 0.0010.<br><br>Durata della degenza<br><br>*Studio di Corrao, 2021*<br><br>Pazienti arruolati nello studio n° 4714<br><br>Durata della degenza media in giorni:<br><br>Gruppo 1 (glicemia ≥250 mg/dl): 11.1 (CI 95% 10.4-12.3)<br><br>Gruppo 2 (glicemia <250 mg/dl): 11.8 (CI 95% 11.4-12.3)<br><br>p 0.7463 | |

| | | |
|---|---|---|
| | *Studio di Evans, 2012*<br><br>Degenza mediana in giorni<br><br>Gruppo 1 Glicemia < 6.5 mmol/l n°455: 8.8 (4)<br><br>Gruppo 2 glicemia tra 6.5mmol/l- 7mmol/l n°116: 11.3 (7)<br><br>Gruppo 3 glicemia tra 7.1mmol/l-9mmol/l n°155: 10.2 (5)<br><br>Gruppo 4 glicemia tra 9.1mmol/l - 11mmol/l n°64: 10.6 (5)<br><br>Gruppo 5 glicemia tra 11.1mmol/l- 20mmol/l n°70: 12 (5.5)<br><br>Gruppo 6 glicemia >20mmol/l n°33: 9.1 (5)<br><br>*Studio di Javier*<br><br>Durata della degenza (mediana Q1, Q3) 81 pazienti.<br><br>Gruppo A n 20: 44.5(IQR 27.5- 58.5)<br><br>Gruppo B n 61: 28 (IQR 13-40)<br><br>p 0.005<br><br>*Re-ospedalizzazioni*<br><br>Numero di re-ospedalizzazioni a 28 giorni:<br><br>Gruppo 1 Glicemia < 6.5 mmol/l n°455: 29 (6.4%)<br><br>Gruppo 2 glicemia tra 6.5mmol/l- 7mmol/l n°116: 7 (6.0%)<br><br>Gruppo 3 glicemia tra 7.1mmol/l-9mmol/l n°155: 15(9.7%)<br><br>Gruppo 4 glicemia tra 9.1mmol/l - 11mmol/l n°64: 8 (12.5%) | |

| | | |
|---|---|---|
| | Gruppo 5 glicemia tra 11.1mmol/l- 20mmol/l n°70: 7 (10.0%)<br><br>Gruppo 6 glicemia >20mmol/l n°33: 5 (15%)<br><br>*Ipoglicemie*<br><br>Gruppo1 non affetti da diabete n206: 4 (1.9%)<br><br>Gruppo2 storia di diabete n154: 16 (10.4%)<br><br>Gruppo 3 diabete di recente diagnosi n18: 1(5.6%)<br><br>p=0.002 | |

## Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Grande<br>○ Moderata<br>○ Piccola<br>● Irrilevante<br>○ Varia<br>○ Non so | Non sono ipotizzabili effetti indesiderabili derivanti dalla valutazione della eventuale ipoglicemia all'ammissione ospedaliera. | |

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ● molto bassa<br>○ Bassa<br>○ Moderata<br>○ Alta<br>○ Nessuno studio incluso | Complessivamente molto bassa per gli outcomes considerati. | |

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Importante incertezza o variabilità<br>○ Probabile importante incertezza o variabilità<br>○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità<br>● Nessuna incertezza o variabilità importante | Nessuna incertezza o variabilità. | |

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Favorisce il confronto<br>○ Probabilmente favorisce il confronto<br>○ Non favorisce nè l'intervento nè il confronto<br>○ Probabilmente favorisce l'intervento<br>● Favorisce l'intervento<br>○ Varia<br>○ Non so | La valutazione dell'eventuale presenza di iperglicemia all'ammissione permette di identificare i casi potenzialmente gravati da esiti di salute peggiori. | |

| | | |
|---|---|---|
| | | |

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>● Si<br>○ Varia<br>○ Non so | L'intervento è accettabile per i principali stakeholder. | |

## Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>● Si<br>○ Varia<br>○ Non so | L'intervento è facilmente implementabile una volta definite procedure ed attori coinvolti. | |

# SOMMARIO DEI GIUDIZI

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevante | Piccolo | Moderata | Grande | | Varia | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grande | Moderata | Piccola | Irrilevante | | Varia | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE | molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabile importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna incertezza o variabilità importante | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | Favorisce il confronto | Probabilmente favorisce il confronto | Non favorisce nè l'intervento nè il confronto | Probabilmente favorisce l'intervento | Favorisce l'intervento | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |

# TIPO DI RACCOMANDAZIONE

| **Raccomandazione forte contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto** | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento | **Raccomandazione forte a favore dell'intervento** |
|---|---|---|---|---|
| ○ | ○ | ○ | ● | ○ |

# CONCLUSIONI

## Raccomandazione

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

### Giustificazione

Aumentato rischio di mortalità, ipoglicemie, re-ospedalizzazione e più lunga durata di degenza nel caso di presenza di iperglicemia all'ammissione.

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

### Considerazioni relative al sottogruppo

Non sono stati esplorati sottogruppi.

### Considerazioni per l'implementazione

I sanitari e gli amministratori devono essere resi consapevoli delle conseguenze legate alla presenza di iperglicemia all'ammissione.

## Monitoraggio e valutazione

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando il numero di pazienti per cui è stata richiesta una valutazione specialistica o per cui è stata intensificata la terapia in conseguenza dell'iperglicemia all'ammissione. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database ospedalieri.

## Priorità della ricerca

Nessuna

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice

# GRADE table

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Mortalità per tutte le cause (%)[1]** | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | La mortalità è stata registrata nel campione di pazienti di età ≤64 anni: Gruppo 1 glicemia normale ≤100 mg/dl: n°56 % 3.6(2); Gruppo 2 glicemia media 101- 125 mg/dl: n°51 %2(1) OR 0.54 [95% CI 0.48- 0.62] p 0.61; Gruppo 3 iperglicemia severa >126 mg/dl: n°44 %6.8 (3) OR 1.98 [95% CI 0.32- 12.37] p 0.46;<br><br>La mortalità è stata registrata nel campione di pazienti over 65 anni: Gruppo 1 glicemia normale ≤100 mg/dl: n°69 %10.3 (7); Gruppo 2 glicemia media 101- 125 mg/dl: n°68 %12(8) OR 1,17 [95% CI 0.40- 3.40] p 0.78; Gruppo 3 iperglicemia severa >126 mg/dl: n°99 %12 (12) OR 1.22 [95% CI 0.45- 3.27] p 0.69 | ⨁⨁◯◯<br>Low | CRITICAL |
| **Mortalità intraospedaliera (%)[4]** | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Pazienti arruolati nello studio n° 4714 La mortalità intraospedaliera è stata registrata nel campione di pazienti over 65: Gruppo 1 (n°361 glicemia ≥250 mg/dl): 9.2%; Gruppo 2 (n° 4353 glicemia <250 mg/dl): 5.1% p 0.0010. | ⨁⨁◯◯<br>Low | CRITICAL |
| **Durata della degenza media (giorni)[4]** | | | | | | | | | |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Pazienti arruolati nello studio n° 4714<br><br>Durata della degenza media in giorni:Gruppo 1 (glicemia ≥250 mg/dl): 11.1 (CI 95% 10.4-12.3); Gruppo 2 (glicemia <250 mg/dl): 11.8 (CI 95% 11.4-12.3) p 0.7463 | ⨁⨁◯◯<br><br>Low | CRITICAL |

**Durata della degenza media (giorni)** [7]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | observational studies | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | none | Durata della degenza media<br><br>Coorte 1: Non rilevata<br><br>Coorte 2: 9 giorni<br><br>Coorte 3: 5 giorni | ⨁◯◯◯<br><br>Very low | CRITICAL |

**Durata della degenza media** [2]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Degenza mediana in giorni Gruppo 1 Glicemia < 6.5 mmol/l n°455: 8.8 (4) Gruppo 2 glicemia tra 6.5mmol/l- 7mmol/l n°116: 11.3 (7) Gruppo 3 glicemia tra 7.1mmol/l- 9mmol/l n°155: 10.2 (5) Gruppo 4 glicemia tra 9.1mmol/l - 11mmol/l n°64: 10.6 (5) Gruppo 5 glicemia tra 11.1mmol/l- 20mmol/l n°70: 12 (5.5) Gruppo 6 glicemia >20mmol/l n°33: 9.1 (5) | ⨁⨁◯◯<br><br>Low | CRITICAL |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Mortalità a 28 giorni** [2] | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Numero percentuale di morti a 28 giorni Gruppo 1 Glicemia < 6.5 mmol/l n°455: 22 (4.8%) Gruppo 2 glicemia tra 6.5mmol/l- 7mmol/l n°116: 7 (6.0%) Gruppo 3 glicemia tra 7.1mmol/l-9mmol/l n°155: 9(5.8%) Gruppo 4 glicemia tra 9.1mmol/l - 11mmol/l n°64: 11 (17.2%) Gruppo 5 glicemia tra 11.1mmol/l- 20mmol/l n°70: 12 (17.1%) Gruppo 6 glicemia >20mmol/l n°33: 2 (6.1%) | ⨁⨁◯◯ Low | CRITICAL |
| **Ri-ospedalizzazioni a 28 giorni** [2] | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Numero di riospedalizzazioni a 28 giorni<br>Gruppo 1 Glicemia < 6.5 mmol/l n°455: 29 (6.4%)<br>Gruppo 2 glicemia tra 6.5mmol/l- 7mmol/l n°116: 7 (6.0%)<br>Gruppo 3 glicemia tra 7.1mmol/l-9mmol/l n°155: 15(9.7%)<br>Gruppo 4 glicemia tra 9.1mmol/l - 11mmol/l n°64: 8 (12.5%)<br>Gruppo 5 glicemia tra 11.1mmol/l- 20mmol/l n°70: 7 (10.0%)<br>Gruppo 6 glicemia >20mmol/l n°33: 5 (15%) | ⨁⨁◯◯ Low | CRITICAL |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Mortalità intra-ospedaliera**[6] | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Gruppo1 non diabetici n°206: 30 (14.6%) Gruppo2 storia di diabete n154: 13 (8.4%) Gruppo 3 diabete di recente diagnosi n18: 1(5.6%) p=0.143 | ⨁⨁◯◯ Low | CRITICAL |
| **Ipoglicemie**[6] | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Gruppo1 non diabetici n206: 4 (1.9%) Gruppo2 storia di diabete n154: 16 (10.4%) Gruppo 3 diabete di recente diagnosi n18: 1(5.6%) p=0.002 | ⨁⨁◯◯ Low | CRITICAL |
| **Mortalità a tre mesi** [5] | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | serious[a] | serious[a] | serious[a] | serious[a] | all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient | 568 pazienti mortalità a tre mesi: 58(10.2%) | ⨁◯◯◯ Very low | CRITICAL |
| **Mortalità**[9] | | | | | | | | | |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Pazienti arruolati 81. Gruppo A n°20: 2(10%), Gruppo B n°61: 3(4.9%) P value= 0.59 | ⊕⊕◯◯ Low | CRITICAL |

**Durata della degenza**[9]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Durata della degenza (mediana Q1, Q3) 81 pazienti. Gruppo A n 20:44.5(IQR 27.5-58.5) Gruppo B n 61: 28 (IQR 13-40) P value 0.005 | ⊕⊕◯◯ Low | CRITICAL |

**Mortalità**[3]

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | | Mortalità a 28 giorni in pazienti diabetici con polmonite acquisita in comunità 11.2%. Soggetti arruolati n°1656.<br><br>Soggetti con livelli di glucosio più alti avevano un più basso tasso di sopravvivenza rispetto a quelli con livelli di glucosio nel sangue più bassi. (HR=2.36, 95% CI: 1.46–3.82; P<0.01).<br><br>Livelli di glicemia elevati (HR=2.08, 95% CI: 1.38–3.49; P<0.01) ed età<br><br>(HR=2.76, 95% CI: 1.65–3.77; P<0.01) sono indipendentemente associati ad un più alto rischio di mortalità secondo analisi multivariata eliminando confondenti: | - | CRITICAL |

**Mortalità**[8]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | | Mortalità (%)<br><br>Gruppo A n° 19: 5.3%, Gruppo B n° 18: 22.2%, Gruppo C n°40: 27.5%. p=0.14 | - | CRITICAL |

EVIDENZE ECONOMICHE

La review condotta ha permesso di selezionare 5 full-text pertinenti con il quesito. In particolare, ilivelli di glicemia all'ospedalizzazione sarebbero correlati ad una maggiore durata della degenza e a maggiori costi. I risultati vengono schematizzati nella tabella seguente.

| **Autore / anno** | **Nazione / valuta / anno di riferimento** | **Interventi** | **Popolazione** | **Outcome** | **Conclusioni autori** |
|---|---|---|---|---|---|
| GullifordMC et al., 1995 | Trinidad e Tobago / £ / 1994 (non dichiarato) | N/A | Soggetti diabetici ospedalizzati. | Durata e costo della degenza. | I soggetti con glicemia ≥ 16,7 mmol $l^{-1}$hanno avuto una degenza media di 8 giornate (mediana 5 – range interquartile 3-10) e un costo pari a 231 £; mentre i soggetti con glicemia ≤ 2,2 mmol $l^{-1}$hanno avuto una degenza media di 7 giornate (mediana 4 – range interquartile 2-9) e un costo pari a 56 £ |
| Williams LS et al., 2002 | StatiUniti / $ / non dichiarato | N/A | Soggetti ospedalizzati con ictus ischemico (non solo diabetici). | Durata e costo della degenza. | I soggetti con iperglicemia presentano una maggiore durata della degenza (7 giorni Vs. 6 giorni, p = 0,015) e costi di ospedalizzazione maggiori (6.611 $ Vs. 5.262 $, p < 0,001). |
| Estrada CA et al., 2003 | StatiUniti / $ / 1999 | N/A | Soggetti ospedalizzati | Durata e costo della degenza. | Ogni incremento di 50 mg/dL di glucosio nel sangue è correlato ad un incremento della durata della degenza post intervento di 0,76 giorni (intervallo di confidenza 95% 0,36 – 1,17 giorni; p < 0,001); e ad un costo dell'ospedalizzazione incrementale pari a 1.769 $ (intervallo di confidenza 95% 928 $ - 2.610 $; p < 0,001). |
| Yendamuri S et al., 2003 | Stati Uniti / N/A / N/A | N/A | Soggetti ospedalizzati con iperglicemia perioperativa | Durata della degenza e giorni in terapia | Degenza media:<br>- soggetti con glucosio < 135 mg/dL: 4,21 giorni;<br>- soggetti con glucosio ≥ 135 mg/dL: 10,99 giorni; |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | sottoposti a bypass coronarico (non solo diabetici). | intensiva. | - soggetti con glucosio < 200 mg/dL: 5,4 giorni;<br>- soggetti con glucosio ≥ 200 mg/dL: 14,88 giorni.<br><br>Giornate medie in terapia intensiva:<br>- soggetti con glucosio < 135 mg/dL: 0,96 giorni;<br>- soggetti con glucosio ≥ 135 mg/dL: 4,42 giorni;<br>- soggetti con glucosio < 200 mg/dL: 1,55 giorni;<br>- soggetti con glucosio ≥ 200 mg/dL: 6,76 giorni. |
| Menzin J et al., 2010 | Stati Uniti / $ / 2007 | N/A | Soggetti ospedalizzati con diabete mellito di Tipo 1 e 2. | Costo della degenza. | Costo medio dell'ospedalizzazione:<br>- soggetti con A1c media < 7%: 2.792 $;<br>- soggetti con A1c ≥ 7% e < 8%: 3.278 $;<br>- soggetti con A1c ≥ 8% e < 9%: 4.029 $;<br>- soggetti con A1c ≥ 9% e < 10%: 4.963 $;<br>- soggetti con A1c ≥ 10%: 6.759 $. |

Bibliografia

Castellanos MR, Szerszen A, Saifan C,Zigelboym I,Khoueiry G,Abi Rafeh N,Wetz RV,Kleiner M,Aoun N,Weiserbs KF,Maniatis T,Rothman J.. Fasting hyperglycemia upon hospital admission is associated with higher pneumonia complication rates among the elderly.. Int Arch Med; 2010.

Evans NR, Dhatariya KK. Assessing the relationship between admission glucose levels, subsequent length of hospital stay, readmission and mortality.. Clin Med (Lond); 2012.

Shen Y, Xu X, Meng S,Qin M,Li H,Chu D,Zheng C.. Association of Admission Blood Glucose Level with All-Cause Mortality According to Age in Patients with Community Acquired Pneumonia. Int J Gen Med; 2011.

Corrao S, Nobili A, Natoli G,Mannucci PM,Perticone F,Pietrangelo A,Argano C, Investigators., REPOSI. Hyperglycemia at admission, comorbidities, and in-hospital mortality in elderly patients hospitalized in internal medicine wards: data from the RePoSI Registry.. Acta Diabetol.; 2021.

Yao T, Zhan Y, Shen J,Xu L,Peng B,Cui Q,Liu Z.. Association between fasting blood glucose and outcomes and mortality in acute ischaemic stroke patients with diabetes mellitus: a retrospective observational study in Wuhan, China.. BMJ Open; 2020.

Di Luzio R, Dusi R, Barbanti FA,Calogero P,Marchesini G,Bianchi G.. Prognostic Value of Stress Hyperglycemia in Patients Admitted to Medical/Geriatric Departments for Acute Medical Illness.. Diabetes Ther; 2022.

Islam EA, Limsuwat C, Nantsupawat T,Berdine GG,Nugent KM.. The association between glucose levels and hospital outcomes in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.. Ann Thorac Med.; 2015.

Zhang Y, Zhang Y, Xu Y, Huang Y.. The associations between fasting blood glucose levels and mortality of SFTS in patients. BMC Infect Dis; 2021.

Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR Jr. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2003 May;75(5):1392-9. doi: 10.1016/s0003-4975(02)04997-4. PMID: 12735552.

Gulliford MC, Ariyanayagam-Baksh SM, Bickram L, Picou D, Mahabir D. Counting the cost of diabetic hospital admissions from a multi-ethnic population in Trinidad. Diabet Med. 1995 Dec;12(12):1077-85. doi: 10.1111/j.1464-5491.1995. tb00424.x. PMID: 8750217.

Menzin J, Korn JR, Cohen J, Lobo F, Zhang B, Friedman M, Neumann PJ. Relationship between glycemic control and diabetes-related hospital costs in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. J Manag Care Pharm. 2010 May;16(4):264-75. doi: 10.18553/jmcp.2010.16.4.264. PMID: 20433217.

Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, Fineberg SE, Tierney WR. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. Neurology. 2002 Jul 9;59(1):67-71. doi: 10.1212/wnl.59.1.67. PMID: 12105309.

Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admissionhyperglycemiaas a prognosticindicator in trauma. J Trauma. 2003 Jul;55(1):33-8. doi: 10.1097/01.TA.0000074434.39928.72. PMID: 12855878.

Quesito 12

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

Outcomes

*Critici*: mortalità

durata della degenza

re-ospedalizzazioni

ipoglicemia

iperglicemia

| | |
|---|---|
| *Popolazione* | Persone con diabete/iperglicemia |
| *Esposizione* | Ipoglicemia |
| *Confronto* | Non ipoglicemia |
| *Outcome critici* | Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia |
| *Setting* | Ospedale, area non critica |

## Problema

Il problema rappresenta una priorità?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente sì<br>● Sì<br>○ Varia | In ambito ospedaliero si definisce ipoglicemia il riscontro di un valore inferiore a 70 mg/dl. La prevalenza è incerta, sia per una non unanime definizione e diagnosi sia per la eterogenecità dei pazienti studiati. In studi controllati randomizzati in pazienti medici e chirurgici diabetici | |

| | | |
|---|---|---|
| ○ Non so | trattati con insulina sottocute la prevalenza varia tra il 3% e il 30%. L'impiego della terapia insulinica è elettivo per il trattamento della iperglicemia in ospedale e il timore della ipoglicemia iatrogena è considerata il principale ostacolo al raggiungimento degli obiettivi glicemici; target glicemici più bassi comportano rischi di ipoglicemia maggiori. L'ipoglicemia sembra comportare un maggior rischio di complicanze, di mortalità a breve e lungo termine, e un aumento della durata della degenza. Come indice di peggior prognosi, non è stato possibile, per l'oggettiva difficoltà ad impostare studi randomizzati e controllati, accertare se via un rapporto di causa effetto, oppure se l'ipoglicemia vada considerata un marcatore di gravità di malattia. Nel NICE-SUGAR study di 6.026 pazienti il 45% sviluppò una moderata ipoglicemia, e il 3.7% una severa ipoglicemia e la mortalità attribuita all'ipoglicemia si correlava alla severità e alla durata, senza distinzione tra trattamento intensivo o convenzionale. I fattori di rischio possono essere distinti in iatrogeni (obiettivi glicemici troppo aggressivi, inadeguata organizzazione ospedaliera, terapia insulinica al bisogno, rapida sospensione della terapia steroidea o della nutrizione parenterale o enterale) e organici (età avanzata, anamnesi positiva per ipoglicemia inavvertita, sepsi, insufficienza renale o epatica, malnutrizione, declino cognitivo). Protocolli specifici e condivisi per ll trattamento dell'iperglicemia consentono di evitare gli episodi ipoglicemici. Inoltre potrebbe essere possibile identificare precocemente i pazienti più a rischio e su questi intensificare l'attenzione e il monitoraggio glicemico. (Sono due gli studi randomizzati e controllati. Uno Canadese condotto in un setting medico non critico ha dimostrato che uno score basato, su età, anamnesi per accesso in PS nei sei mesi precedenti, utilizzo di terapia insulinica, uso di ipoglicemizzanti orali non a rischio di ipoglicemia, severa insufficienza renale cronica, aveva un | |

| | | |
|---|---|---|
| | discreto valore predittivo di ipoglicemia con una sensibilità del 86% e una specificità del 32%. L'altro condotto in pazienti sottoposti a trapianto di fegato si evidenziava che il periodo notturno era quello a maggior rischio di ipoglicemia e si correlava sia ad un fabbisogno maggiore di insulina sia ad errori nell'applicazione del protocollo abitualmente utilizzato per il trattamento del diabete. | |

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Irrilevante<br>○ Piccolo<br>○ Moderata<br>● Grande<br>○ Varia<br>○ Non so | Mortalità<br><br>*Studio di Turchin, 2009*<br><br>4.368 ricoveri registrati di n°2.582 pazienti inclusi nello studio. Mortalità durante la degenza in pazienti con almeno un episodio ipoglicemico 2.96%. In pazienti che non hanno avuto episodi ipoglicemici 0.82% (p=0.0013). Mortalità a un anno dalla dimissione in pazienti con almeno un episodio ipoglicemico 27.8%. In pazienti che non hanno avuto episodi ipoglicemici 14.1% (p <0.0001).<br><br>*Studio di Nirantharakumar, 2012*<br><br>Mortalità Gruppo 1 (soggetti senza episodi ipoglicemici, glicemia >3.9 mmol/l n° 5726): n°298 (5.2%), Mortalità Gruppo 2 (soggetti con ipoglicemia da lieve a moderata, glicemia da 2.3-3.9 mmol/l n°500): 49 (9.8%), Mortalità Gruppo 3 (soggetti con ipoglicemia severa ≤ 2.2 mmol/l): 22 (14.9%)<br><br>*Studio di Brodovicz, 2013*<br><br>Mortalità in soggetti con più di tre eventi ipoglicemici Adjusted OR (95% CI)Gruppo1 n° 4286 qualsiasi | |

| | | |
|---|---|---|
| | ipoglicemia (glicemia ≤ 70 mg/dL): 2.23 (1.99, 2.50)Gruppo2 n° 825 severa ipoglicemia ( glicemia ≤ 50 mg/dL): 2.10 (1.63, 2.70)Gruppo 3 n° 2892 Ipoglicemia non severa (glicemia> 50 a ≤ 70 mg/dL): 2.24 (1.96, 2.56)<br><br>Durata della degenza<br><br>*Studio di Turchin, 2009*<br><br>4.368 ricoveri registrati di n°2.582 pazienti inclusi nello studio. Durata della degenza: i pazienti che hanno avuto almeno un episodio ipoglicemico hanno avuto una durata della degenza di almeno 2.8 giorni in più rispetto a chi non ha avuto eventi ipoglicemici (p< 0.0001)<br><br>*Studio di Nirantharakumar, 2012*<br><br>Degenza mediana Gruppo 1 (soggetti senza episodi ipoglicemici, glicemia >3.9 mmol/l n° 5726): 5.9 (IQR 2.1–12.9), Degenza mediana Gruppo 2 (soggetti con ipoglicemia da lieve a moderata, glicemia da 2.3-3.9 mmol/l n°500): 11.0 (IQR 4.7–21.1) , Degenza mediana Gruppo 3 (soggetti con ipoglicemia severa ≤ 2.2 mmol/l): 17.0 (IQR 8.0–37.2)<br><br>*Studio di Brodovicz, 2013*<br><br>Durata della degenza mediana per ipoglicemia (glicemia ≤ 70 mg/dl)In soggetti con eventi ipoglicemici 8.2 giorni [IQR 4.9-13.9] in soggetti senza eventi ipoglicemici 5.2 giorni [IQR 3.1-8.3] p < 0.0001.<br><br>Durata della degenza mediana per ipoglicemia severa (glicemia ≤ 50 mg/dl)<br><br>In soggetti ospedalizzati con almeno un evento ipoglicemico severo 9.0 giorni [IQR 5.2 - 14.8 ] Degenza | |

| | | |
|---|---|---|
| | mediana in soggetti ospedalizzati con evento non severo 7.9 giorni [IQR 4.8 - 13.2] p< 0.0001. | |

## Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Grande<br>○ Moderata<br>○ Piccola<br>● Irrilevante<br>○ Varia<br>○ Non so | Non sono ipotizzabili effetti indesiderabili derivanti dalla valutazione della eventuale ipoglicemia durate la degenza ospedaliera. | |

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ molto bassa<br>● Bassa<br>○ Moderata<br>○ Alta<br>○ Nessuno studio incluso | Complessivamente bassa per gli outcomes considerati. | |

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Importante incertezza o variabilità<br>○ Probabile importante incertezza o variabilità<br>○ Probabilmente nessuna importante | Nessuna incertezza. | |

| | | |
|---|---|---|
| incertezza o variabilità<br>● Nessuna incertezza o variabilità importante | | |

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ Favorisce il confronto<br>○ Probabilmente favorisce il confronto<br>○ Non favorisce nè l'intervento nè il confronto<br>○ Probabilmente favorisce l'intervento<br>● Favorisce l'intervento<br>○ Varia<br>○ Non so | La valutazione dell'eventuale presenza di ipoglicemia durante la degenza permette di identificare i casi potenzialmente gravati da esiti di salute peggiori tra cui la mortalità ed una più lunga durata di degenza. | |

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No<br>○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>● Si<br>○ Varia<br>○ Non so | L'intervento è accettabile per i principali stakeholder. | |

## Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

| GIUDIZIO | EVIDENZE | CONSIDERAZIONI |
|---|---|---|
| ○ No | L'intervento è facilmente implementabile una volta definite | |

| | | |
|---|---|---|
| ○ Probabilmente no<br>○ Probabilmente si<br>● Si<br>○ Varia<br>○ Non so | procedure ed attori coinvolti. | |

# SOMMARIO DEI GIUDIZI

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente sì | Sì | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevante | Piccolo | Moderata | Grande | | Varia | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grande | Moderata | Piccola | Irrilevante | | Varia | Non so |
| QUALITÀ DELLE PROVE | molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabile importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna incertezza o variabilità importante | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | Favorisce il confronto | Probabilmente favorisce il confronto | Non favorisce nè l'intervento nè il confronto | Probabilmente favorisce l'intervento | Favorisce l'intervento | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |

| | GIUDIZIO | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | no | | | | | |

# TIPO DI RACCOMANDAZIONE

| **Raccomandazione forte contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata contro l'intervento** | **Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto** | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento | **Raccomandazione forte a favore dell'intervento** |
|---|---|---|---|---|
| ○ | ○ | ○ | ● | ○ |

# CONCLUSIONI

## Raccomandazione

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

### Giustificazione

Aumentato rischio di mortalità e maggiore durata di degenza nel caso di presenza di ipoglicemia durante la degenza, che assume pertanto un ruolo prognostico importante e giustifica un trattamento adeguato.

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

### Considerazioni relative al sottogruppo

Non sono stati esplorati sottogruppi.

## Considerazioni per l'implementazione

I sanitari e gli amministratori devono essere resi consapevoli delle conseguenze legate alla presenza di ipoglicemia durante la degenza.

## Monitoraggio e valutazione

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando il numero di pazienti per cui è stata richiesta una valutazione specialistica o per cui è stata adattata la terapia in conseguenza dell'ipoglicemia. Tale monitoraggio può essere fatto mediante la consultazione di database ospedalieri.

## Priorità della ricerca

Nessuna

EVIDENZE A SUPPORTO

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda alla Appendice.

# GRADE table

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Mortalità per Ipoglicemia** [2] | | | | | | | | | |
| 1[2] | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | 4.368 ricoveri registrati di n°2.582 pazienti inclusi nello studio. Mortalità durante la degenza in pazienti con almeno un episodio ipoglicemico 2.96%. In pazienti che non hanno avuto episodi ipoglicemici 0.82% (p=0.0013). Mortalità a un anno dalla dimissione in pazienti con almeno un episodio ipoglicemico 27.8%. In pazienti che non hanno avuto episodi ipoglicemici 14.1% (p <0.0001). | ⨁⨁◯◯ Low | CRITICAL |
| **Durata della degenza per Ipoglicemia** [2] | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | 4.368 ricoveri registrati di n°2.582 pazienti inclusi nello studio. Durata della degenza: i pazienti che hanno avuto almeno un episodio ipoglicemico hanno avuto una durata della degenza di almeno 2.8 giorni in più rispetto a chi non ha avuto eventi ipoglicemici (p< 0.0001) | ⨁⨁◯◯ Low | CRITICAL |
| **Mortalità**[3] | | | | | | | | | |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Mortalità Gruppo 1 (soggetti senza episodi ipoglicemici, glicemia >3.9 mmol/l n° 5726): n°298 (5.2%), Mortalità Gruppo 2 (soggetti con ipoglicemia da lieve a moderata, glicemia da 2.3-3.9 mmol/l n°500): 49 (9.8%), Mortalità Gruppo 3 (soggetti con ipoglicemia severa ≤ 2.2 mmol/l): 22 (14.9%) | ⨁⨁◯◯ Low | CRITICAL |

**Durata della degenza**[3]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Degenza mediana Gruppo 1 (soggetti senza episodi ipoglicemici, glicemia >3.9 mmol/l n° 5726): 5.9 (IQR 2.1–12.9), Degenza mediana Gruppo 2 (soggetti con ipoglicemia da lieve a moderata, glicemia da 2.3-3.9 mmol/l n°500): 11.0 (IQR 4.7–21.1) , Degenza mediana Gruppo 3 (soggetti con ipoglicemia severa ≤ 2.2 mmol/l): 17.0 (IQR 8.0–37.2) | ⨁⨁◯◯ Low | CRITICAL |

**Mortalità**[4]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | none | Mortalità in soggetti con più di tre eventi ipoglicemici Adjusted OR (95% CI)Gruppo1 n° 4286 qualsiasi ipoglicemia (glicemia ≤ 70 mg/dL): 2.23 (1.99, 2.50)Gruppo2 n° 825 severa ipoglicemia ( glicemia ≤ 50 mg/dL): 2.10 (1.63, 2.70)Gruppo 3 n° 2892 Ipoglicemia non severa (glicemia> 50 a ≤ 70 mg/dL): 2.24 (1.96, 2.56) | ⨁⨁◯◯ Low | CRITICAL |

| Certainty assessment | | | | | | | Impact | Certainty | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | | | |
| **Durata della degenza**[4] | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | not serious | not serious | not serious | not serious | | Durata della degenza mediana per ipoglicemia (glicemia ≤ 70 mg/dl) In soggetti con eventi ipoglicemici 8.2 giorni [IQR 4.9-13.9] in soggetti senza eventi ipoglicemici 5.2 giorni [IQR 3.1-8.3] p < 0.0001.<br><br>Durata della degenza mediana per ipoglicemia severa (glicemia ≤ 50 mg/dl)<br><br>In soggetti ospedalizzati con almeno un evento ipoglicemico severo 9.0 giorni [IQR 5.2 - 14.8] Degenza mediana in soggetti ospedalizzati con evento non severo 7.9 giorni [IQR 4.8 - 13.2] p< 0.0001. | - | CRITICAL |

EVIDENZE ECONOMICHE

La review condotta ha permesso di selezionare 8 full-text pertinenti con il quesito. Soggetti affetti da Diabete Mellito ospedalizzati con ipoglicemia mostrano una durata della degenza e un costo per il Servizio Sanitario maggiore rispetto a soggetti con diabete mellito ospedalizzati senza ipoglicemie. I risultati vengono schematizzati nella tabella seguente.

| **Autore / anno** | **Nazione / valuta / anno di riferimento** | **Interventi** | **Popolazione** | **Outcome** | **Conclusioniautori** |
|---|---|---|---|---|---|
| Curkendall SM et al., 2009 | Stati Uniti / $ / 2006 | N/A | Soggetti diabetici ospedalizzati con ipoglicemia. | Durata della degenza e costi della degenza. | Durata della degenza incrementale: 3.0 giornate.<br><br>Costo incrementale della degenza: +38.9%. |
| Menzin J et al., 2010 | Stati Uniti / $ / 2007 | N/A | Soggetti ospedalizzati con Diabete Mellito di Tipo 1 e 2. | Costo della degenza. | Costo medio dell'ospedalizzazione:<br>- soggetti con A1c media < 7%: 2.792 $;<br>- soggetti con A1c ≥ 7% e < 8%: 3.278 $;<br>- soggetti con A1c ≥ 8% e < 9%: 4.029 $;<br>- soggetti con A1c ≥ 9% e < 10%: 4.963 $;<br>- soggetti con A1c ≥ 10%: 6.759 $. |
| Nirantharakumar K et al., 2012 | Regno Unito / N/A / N/A | N/A | Soggetti diabetici ospedalizzati (ipoglicemia al ricovero o durante la degenza). | Durata della degenza. | Durata della degenza mediana (giorni):<br>- glucosio > 3,9 mmol⁄l = 5,9 (RIQ 2,1–12,9),<br>- glucosio 2,3–3,9 mmol⁄l = 11,0 (RIQ 4,7–21,1); |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | - glucosio ≤ 2,2 mmoИ = 17,0 (RIQ 8–37,2).<br><br>La durata della degenza aggiustata è incrementa di 1,51 volte (IC 95% 1,35–1,68) nel gruppo con glucosio di 2,3–3,9 mmoИe, di 2,33 volte (CI 95% 1,91–2,84) nel gruppo con glucosio ≤ 2,2 mmoИ. |
| Candrilli SD et al., 2015 | Stati Uniti / $ / 2009, 2010, 2011 | N/A | Soggetti diabetici ospedalizzati | Costo del ricovero | Costo medio per ospedalizzazione:<br>- soggetti con ipoglicemia 6.714 $<br>- soggetti con malattia coronarica 25.139 $<br>- malattia cardiovascolare 15.122 $<br>- complicanze 13.692 $<br>- insufficienza renale 10.338 $ |
| Borzì V et al., 2016 | Italia / N/A / N/A | N/A | Soggetti diabetici ospedalizzati | Durata della degenza | Una durata della degenza maggiore statisticamente significativa è osservata nei soggetti che sviluppano ipoglicemia durante il ricovero (12,7 giornate ± 10,9 Vs. 9,6 giornate ± 6,5 - p < 0,01). |
| Chevalier P et al., 2016 | Belgio / / € | N/A | Soggetti diabetici ospedalizzati | Costo della degenza e durata della degenza | I soggetti con ipoglicemia, rispetto ai soggetti ospedalizzati non per ipoglicemia, hanno un costo |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | medio dell'ospedalizzazione pari a 10.258 (± 324), rispetto a 7.173 €.<br>La durata media dell'ospedalizzazione nei soggetti con ipoglicemia è pari a 16,2 giorni (± 0,4), rispetto a 10,1 giorni. |
| Duan X et al., 2020 | Cina / Yuan / 2015 | N/A | Soggetti diabetici ospedalizzati | Costo della degenza e durata della degenza | I soggetti con ipoglicemia severa presentano un costo medio per ospedalizzazione di 11.412 yuan, maggiore del costo medio di ospedalizzazione per chetosi (11.023 yuan) e acidosi lattica 7.544 yuan), e minore del costo medio delle ospedalizzazioni per coma diabetico iperosmolare non ketosico (17.714 yuan).<br>La durata della degenza nei soggetti con ipoglicemia severa è pari a 9,5 giorni, minore rispetto ai soggetti con acidosi lattica (9,8 giorni), chetosi (12,8 giorni) e per coma diabetico iperosmolare non ketosico (13,4 giorni). |
| Lan K et al., 2020 | Cina / US$ / 2016, 2017, 2018 | N/A | Soggetti diabetici ospedalizzati | Costo della degenza, durata della degenza. | Il costo medio totale della degenza nei pazienti con ipoglicemia è pari a 3,021 US$ in modo statisticamente |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | significativo maggiore del costo medio dell'ospedalizzazione dei soggetti senza ipoglicemia, pari a 1,643 US$.<br>In termini di durata della degenza, i soggetti con ipoglicemia mostrano una durata media di 11,88 giorni (± 7,90), mentre i soggetti senza ipoglicemia hanno avuto una durata media di 8,65 giorni (± 4,87). |

Bibliografia

1Shah, Baiju R., Walji, Sakina, Kiss, Alexander, James, Jacqueline E., Lowe, Julia M.. Derivation and Validation of a Risk-Prediction Tool for Hypoglycemia in Hospitalized Adults With Diabetes: The Hypoglycemia During Hospitalization (HyDHo) Score. Canadian Journal of Diabetes; 2019-06.

Turchin A, Matheny ME, Shubina M,Scanlon JV,Greenwood B,Pendergrass ML. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. . Diabetes Care; 2009.

K. Nirantharakumar, T. Marshall, A. Kennedy,P. Narendran,K. Hemming,J. J. Coleman. Hypoglycaemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized. Diabet Med; 2012.

Brodovicz KG, Mehta V, Zhang Q,Zhao C,Davies MJ,Chen J,Radican L,Engel SS.. Association between hypoglycemia and inpatient mortality and length of hospital stay in hospitalized, insulin-treated patients. Curr Med Res Opin.; 2013

Borzì V, Frasson S, Gussoni G, Di Lillo M, Gerloni R, Augello G, Gulli G, Ceriello A, Solerte B, Bonizzoni E, Fontanella A; 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 May; 115:24-30. doi: 10.1016/j.diabres.2016.01.020. Epub 2016 Mar 7. PMID: 27242119.

Candrilli SD, Meyers JL, Boye K, Bae JP. Health care resource utilization and costs during episodes of care for type 2 diabetes mellitus-related comorbidities. J Diabetes Complications. 2015 May-Jun;29(4):529-33. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.12.009. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25660136.

Chevalier P, Vandebrouck T, De Keyzer D, Mertens A, Lamotte M. Cost and co-morbidities associated with hypoglycemic inpatients in Belgium. J Med Econ. 2016;19(1):44-52. doi: 10.3111/13696998.2015.1086775. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26428944.

Curkendall SM, Natoli JL, Alexander CM, Nathanson BH, Haidar T, Dubois RW. Economic and clinical impact of inpatient diabetic hypoglycemia. EndocrPract. 2009 May-Jun;15(4):302-12. doi: 10.4158/EP08343.OR. PMID: 19502209.

Duan X, Li Y, Liu Q, Liu L, Li C. Epidemiological characteristics, medical costs and healthcare resource utilization of diabetes-related complications among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2020 Oct;20(5):513-521. doi: 10.1080/14737167.2019.1661777. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31456456.

Lan K, Wang J, Nicholas S, Tang Q, Chang A, Xu J. Is hypoglycemia expensive in China? Medicine (Baltimore). 2021 Feb 5;100(5):e24067. doi: 10.1097/MD.0000000000024067. PMID: 33592860; PMCID: PMC7870220.

Menzin J, Korn JR, Cohen J, Lobo F, Zhang B, Friedman M, Neumann PJ. Relationship between glycemic control and diabetes-related hospital costs in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. J Manag Care Pharm. 2010 May;16(4):264-75. doi: 10.18553/jmcp.2010.16.4.264. PMID: 20433217.

Nirantharakumar K, Marshall T, Kennedy A, Narendran P, Hemming K, Coleman JJ. Hypoglycaemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized. Diabet Med. 2012 Dec;29(12):e445-8. doi: 10.1111/dme.12002. PMID: 22937877.

Randomized study of basal insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (Rubbit 2 Trial). Unpierrez D et al. Diabetes Care 2007, 30: 2182 – 2186

Randomized study of basal insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (Rubbit Surgery). Unpierrez D et al. Diabetes Care 2011, 34: 256-261

Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in general ward. Alexander Turchin et al. Diabetes Care 2009, 32: 1153 – 1157

NICE-SUGAR Study Investigators; Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. New Engl J Med 2013, 367: 1108 – 18

Derivation and validation of risk-prediction tool for hypoglycemia in hospitalized adults with diabetes: the hypoglycemia during hospitalization (HyDHo) Score. Can J Diabetes 2019, 43: 278 – 282

Inpatient hypoglycemic events in comparative effectiveness trial for glycemic control in a high-risk population. Endocrine Practice 2016, 9 sept, 1041 - 1047

# Appendice

Questa appendice contiene informazioni relative alle revisioni sistematiche della letteratura e meta-analisi non pubblicate altrove. Per revisioni e meta-analisi pubblicate, si rimanda alle relativepubblicazioni, citate in ciascun capitolo. Sono inoltre contenuti i metodi della strategia di ricerca delle evidenze economiche.

STRATEGIA DI RICERCA DELLA LETTERATURA RELATIVA A STUDI ECONOMICI

Quesito 1

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

Stringa di ricerca:

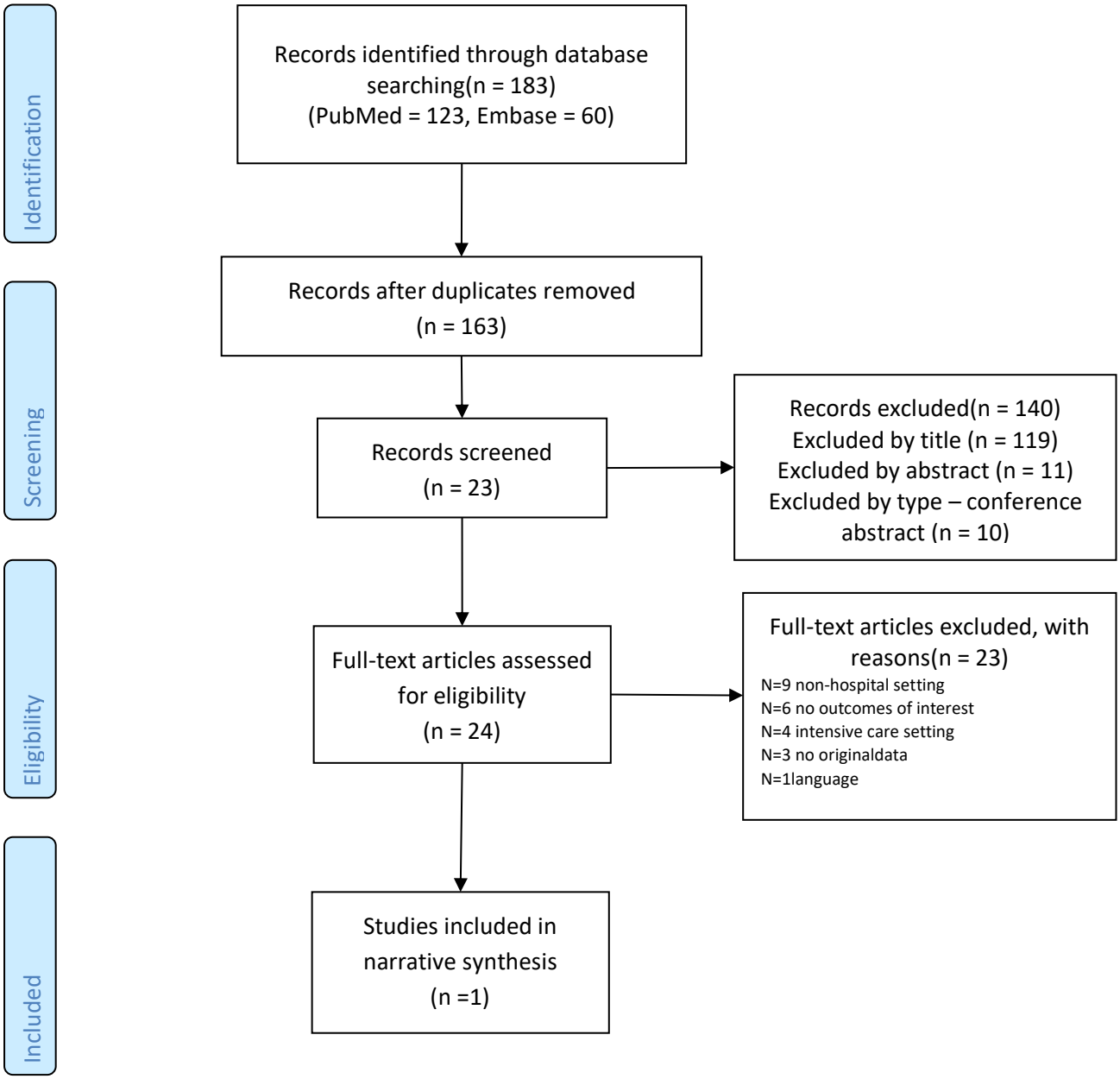
Search:(diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus") AND intensive glucose control AND (costs OR economics)

((("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia s"[All Fields])) AND ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR

"hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("inpatient s"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "inpatients"[All Fields] OR "inpatient"[All Fields]))) NOT "diabetes insipidus"[All Fields]) AND (("intensive"[All Fields] OR "intensives"[All Fields]) AND ("glucose"[MeSH Terms] OR "glucose"[All Fields] OR "glucoses"[All Fields] OR "glucose s"[All Fields]) AND ("controling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields])) AND ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields] OR ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR

"economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]))

Di seguito si riporta la sequenza di selezione degli studi.



Quesito 2

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

Stringa di ricerca:

(diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus") AND ((continuous OR flash) AND glucose AND monitoring) OR (CGM OR FGM) AND (costs OR economics)

(((((("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabets"[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia s"[All Fields])) AND ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR

"hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("inpatient s"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "inpatients"[All Fields] OR "inpatient"[All Fields]))) NOT "diabetes insipidus"[All Fields]) AND (("continual"[All Fields] OR "continually"[All Fields] OR "continuance"[All Fields] OR "continuation"[All Fields] OR "continuations"[All Fields] OR "continue"[All Fields] OR "continued"[All Fields] OR "continuer"[All Fields] OR "continuers"[All Fields] OR "continues"[All Fields] OR "continuing"[All Fields] OR "continuities"[All Fields] OR "continuity"[All Fields] OR "continuous"[All Fields] OR "continuously"[All Fields] OR ("flash"[All Fields] OR "flash s"[All Fields] OR "flashed"[All Fields] OR "flashes"[All Fields] OR "flashing"[All Fields] OR "flashings"[All Fields])) AND ("glucose"[MeSH Terms] OR "glucose"[All Fields] OR "glucoses"[All Fields] OR "glucose s"[All Fields]) AND ("monitor s"[All Fields] OR "monitorable"[All Fields] OR "monitored"[All Fields] OR "monitoring"[All Fields] OR "monitoring s"[All Fields] OR "monitoring, physiologic"[MeSH Terms] OR ("monitoring"[All Fields] AND "physiologic"[All Fields]) OR "physiologic monitoring"[All Fields] OR "monitor"[All Fields] OR "monitorings"[All Fields] OR "monitorization"[All Fields] OR "monitorize"[All Fields] OR "monitorized"[All Fields] OR "monitors"[All Fields]))) OR ("CGM"[All Fields] OR "FGM"[All Fields])) AND ("costed"[All

Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields] OR ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]))

Translations

diabetes: "diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabets"[All Fields]

hyperglycemia: "hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia's"[All Fields]

hospitalized: "hospital's"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]

hospitalised: "hospital's"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All

Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]

hospitalization: "hospital's"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]

hospitalised: "hospital's"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]

inpatient: "inpatient's"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "inpatients"[All Fields] OR "inpatient"[All Fields]

continuous: "continual"[All Fields] OR "continually"[All Fields] OR "continuance"[All Fields] OR "continuation"[All Fields] OR "continuations"[All Fields] OR "continue"[All Fields] OR "continued"[All Fields] OR "continuer"[All Fields] OR "continuers"[All Fields] OR "continues"[All Fields] OR "continuing"[All Fields] OR "continuities"[All Fields] OR "continuity"[All Fields] OR "continuous"[All Fields] OR "continuously"[All Fields]

flash: "flash"[All Fields] OR "flash's"[All Fields] OR "flashed"[All Fields] OR "flashes"[All Fields] OR "flashing"[All Fields] OR "flashings"[All Fields]

glucose: "glucose"[MeSH Terms] OR "glucose"[All Fields] OR "glucoses"[All Fields] OR "glucose's"[All Fields]

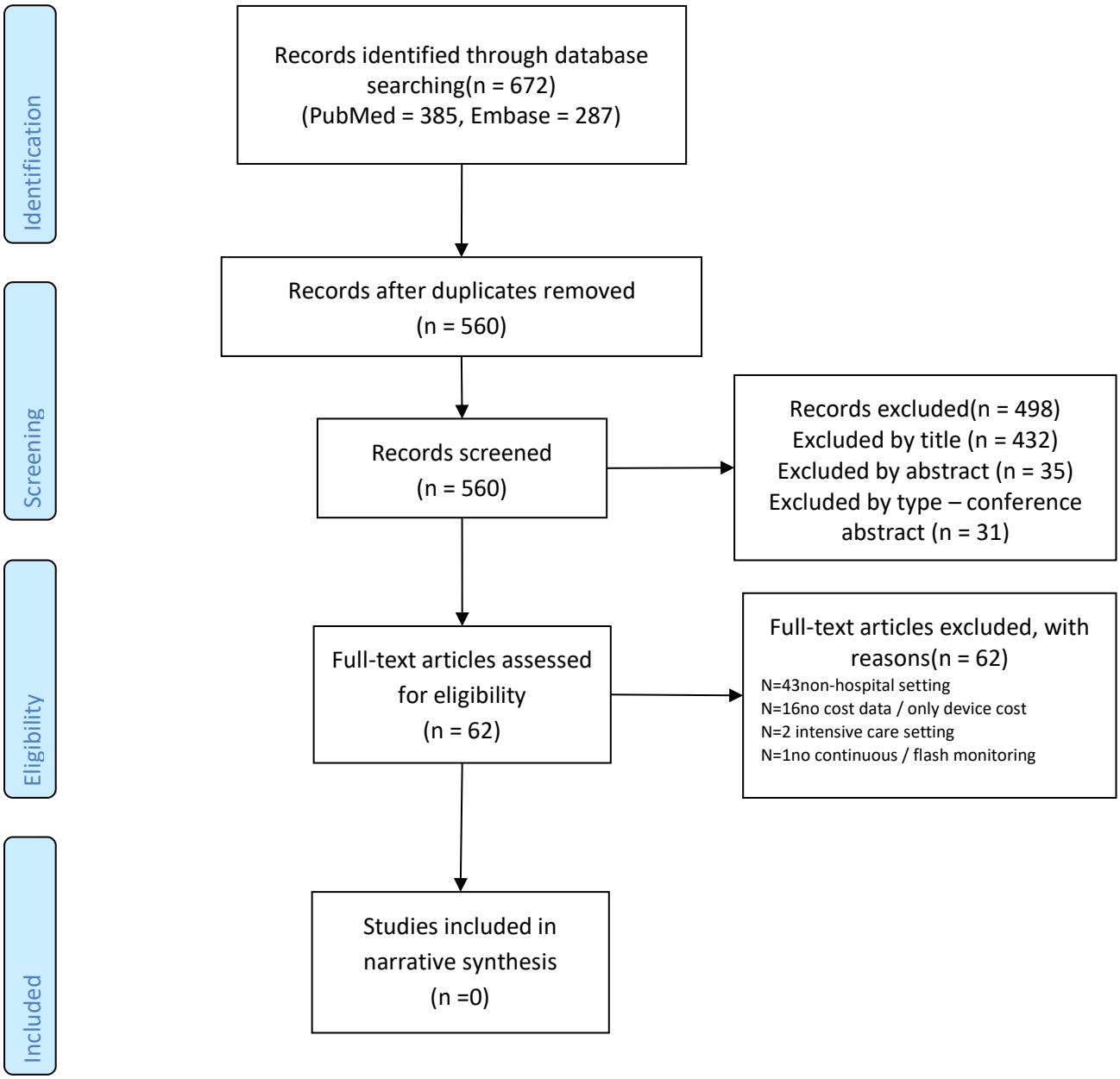
monitoring: "monitor's"[All Fields] OR "monitorable"[All Fields] OR "monitored"[All Fields] OR "monitoring"[All Fields] OR "monitoring's"[All Fields] OR "monitoring, physiologic"[MeSH

Terms] OR ("monitoring"[All Fields] AND "physiologic"[All Fields]) OR "physiologic monitoring"[All Fields] OR "monitor"[All Fields] OR "monitorings"[All Fields] OR "monitorization"[All Fields] OR "monitorize"[All Fields] OR "monitorized"[All Fields] OR "monitors"[All Fields]

costs: "costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields]

economics: "economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]

Di seguito si riporta la sequenza di selezione degli studi.


Identification
Screening
Eligibility
Included
Records identified through database searching(n = 672)
(PubMed = 385, Embase = 287)
Records after duplicates removed
(n = 560)
Records screened
(n = 560)
Records excluded(n = 498)
Excluded by title (n = 432)
Excluded by abstract (n = 35)
Excluded by type – conference abstract (n = 31)
Full-text articles assessed for eligibility
(n = 62)
Full-text articles excluded, with reasons(n = 62)
N=43non-hospital setting
N=16no cost data / only device cost
N=2 intensive care setting
N=1no continuous / flash monitoring
Studies included in narrative synthesis
(n =0)

Quesito 3

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

Stringa di ricerca:

Search: (((((("insulin, isophane" OR ("insulin" AND "isophane") OR "isophane insulin" OR "insulin isophane" OR "insulin, regular, human" OR ("insulin" AND "regular" AND "human") OR "human regular insulin" OR "humulin" OR "insulin regular human" OR "isophane insulin human" OR ("isophane" AND "insulin" AND "human") OR "human isophane insulin" OR ("insulin" AND "human" AND "isophane") OR "insulin human isophane" OR ("nph" AND "insulin" AND "human") OR "nph insulin human") OR ("insulin degludec" OR "insulin degludec" OR "tresiba" OR "abasaglar" OR ("insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine") OR "insulin glargine" OR "toujeo") OR ("glargin" OR "insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine") OR "insulin glargine" OR "glargine") OR ("insulin degludec"OR "insulin degludec" OR "degludec") OR ("insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine") OR "insulin glargine" OR "lantus") OR ("insulin detemir" OR ("insulin" AND "detemir") OR "insulin detemir" OR "levemir") OR (("insulin lispro" OR ("insulin" AND "lispro") OR "insulin lispro" OR "humalog") AND ("basal" OR "basale" OR "basally" OR "basals")) OR ("insulin detemir" OR ("insulin" AND "detemir") OR "insulin detemir" OR "detemir"))) OR ("fiasp" OR ("insulin aspart" OR ("insulin" AND "Aspart") OR "insulin aspart" OR "novorapid") OR ("insulin lispro" OR ("insulin" AND "lispro") OR "insulin lispro" OR "lispro") OR "Aspart" OR "Glulisine" OR ("insulin lispro" OR ("insulin" AND "lispro") OR "insulin lispro" OR "humalog") OR ("insulin glulisine" OR "insulin glulisine" OR "apidra") OR "Actrapid" OR ("Insuman" AND ("rapid" OR "rapidities" OR "rapidity" OR "rapidness")))) OR (basal bolus)) OR (basal plus)) OR (sliding

scale) AND ((((((((((((((((((((((((((((((((((biguanide) OR (metformin)) OR (alfa glucosidase inhibitors)) OR (acarbose)) OR (glibenclamide)) OR (Glipizide)) OR (Gliquidone)) OR (Gliclazide)) OR (Glimepiride)) OR (Pioglitazone)) OR (Sitagliptin))) OR (Vildagliptin)) OR (Saxagliptin)) OR (Alogliptin)) OR (Linagliptin)) OR (Gemigliptin)) OR (Dulaglutide)) OR (Liraglutide)) OR (lixisenatide)) OR (Exenatide)) OR (Semaglutide)) OR (Canagliflozin)) OR (Empagliflozin)) OR (dapagliflozin)) OR (Ertugliflozin)) OR (glp-1 receptor agonists)) OR (glp-1 RA)) OR (glp1 agonists)) OR (dpp4 inhibitors)) OR (dpp4i)) OR (gliptin)) OR (sulfonylureas)) OR (Sglt2i)) OR (gliflozin)) OR (sglt2 inhibitors)) OR (Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors)) OR (thiazolidinedione) AND (costs OR economics)

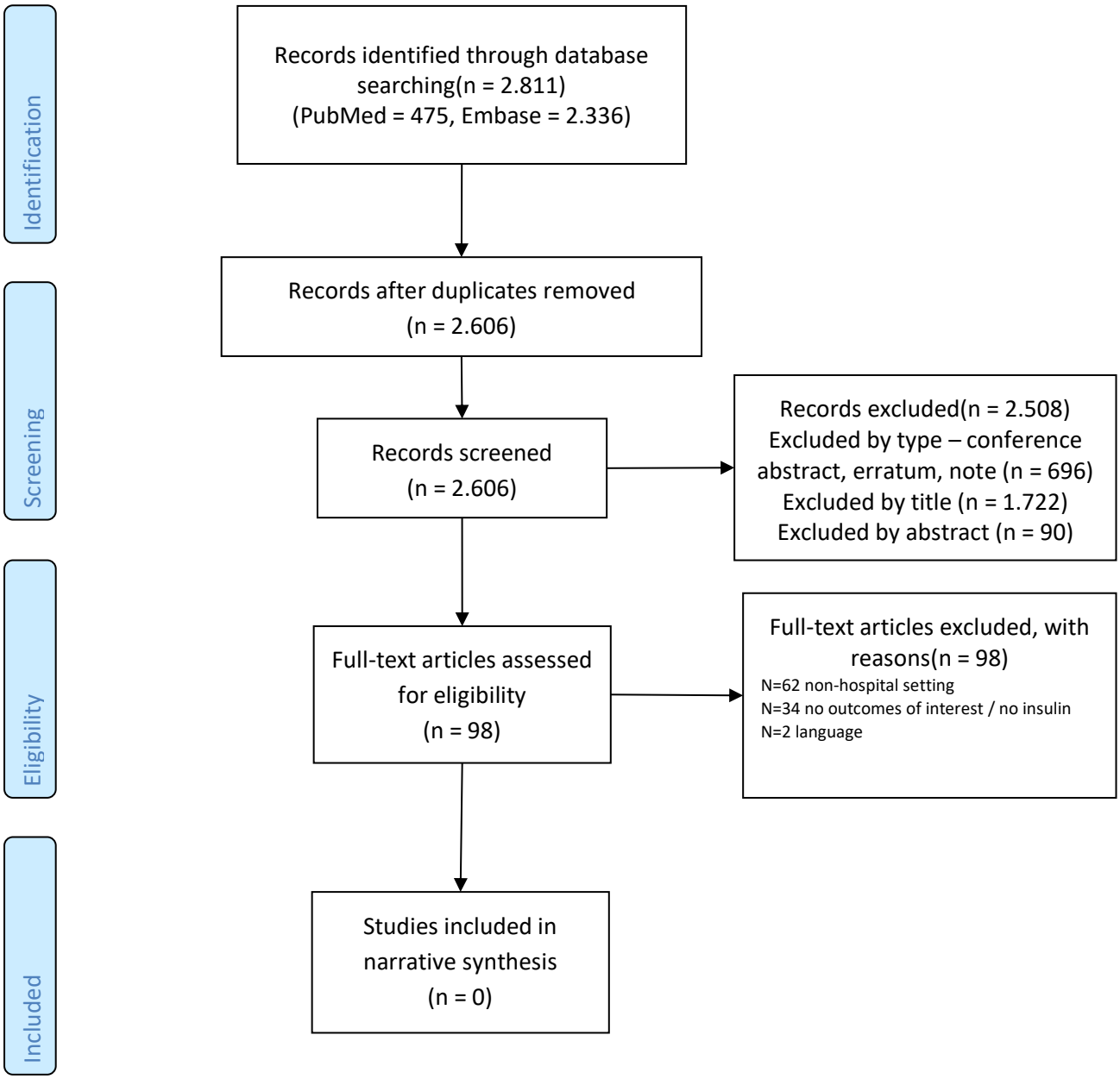
((("insulin isophane"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "isophane"[All Fields]) OR "isophane insulin"[All Fields] OR "insulin isophane"[All Fields] OR "insulin regular human"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "regular"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human regular insulin"[All Fields] OR "humulin"[All Fields] OR "insulin regular human"[All Fields] OR "isophane insulin human"[All Fields] OR ("isophane"[All Fields] AND "insulin"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human isophane insulin"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "human"[All Fields] AND "isophane"[All Fields]) OR "insulin human isophane"[All Fields] OR ("nph"[All Fields] AND "insulin"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "nph insulin human"[All Fields] OR ("insulin degludec"[All Fields] OR "insulin degludec"[All Fields] OR "tresiba"[All Fields] OR "abasaglar"[All Fields] OR ("insulin glargine"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "toujeo"[All Fields]) OR ("glargin"[All Fields] OR "insulin glargine"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "glargine"[All Fields]) OR ("insulin degludec"[All Fields] OR "insulin degludec"[All Fields] OR "degludec"[All Fields]) OR ("insulin glargine"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "lantus"[All Fields]) OR ("insulin detemir"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND

"detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "levemir"[All Fields]) OR (("insulin lispro"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "humalog"[All Fields]) AND ("basal"[All Fields] OR "basale"[All Fields] OR "basally"[All Fields] OR "basals"[All Fields])) OR ("insulin detemir"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "detemir"[All Fields])) OR ("fiasp"[All Fields] OR ("insulin aspart"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "Aspart"[All Fields]) OR "insulin aspart"[All Fields] OR "novorapid"[All Fields]) OR ("insulin lispro"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "lispro"[All Fields]) OR "Aspart"[All Fields] OR "Glulisine"[All Fields] OR ("insulin lispro"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "humalog"[All Fields]) OR ("insulin glulisine"[All Fields] OR "insulin glulisine"[All Fields] OR "apidra"[All Fields]) OR "Actrapid"[All Fields] OR ("Insuman"[All Fields] AND ("rapid"[All Fields] OR "rapidities"[All Fields] OR "rapidity"[All Fields] OR "rapidness"[All Fields]))) OR (("basal"[All Fields] OR "basale"[All Fields] OR "basally"[All Fields] OR "basals"[All Fields]) AND "bolus"[All Fields]) OR (("basal"[All Fields] OR "basale"[All Fields] OR "basally"[All Fields] OR "basals"[All Fields]) AND "plus"[All Fields]) OR (("slide"[All Fields] OR "slides"[All Fields] OR "sliding"[All Fields] OR "slidings"[All Fields]) AND ("scale s"[All Fields] OR "scaled"[All Fields] OR "scaling"[All Fields] OR "scalings"[All Fields] OR "weights and measures"[MeSH Terms] OR ("weights"[All Fields] AND "measures"[All Fields]) OR "weights and measures"[All Fields] OR "scale"[All Fields] OR "scales"[All Fields]))) AND ("biguanid"[All Fields] OR "biguanides"[MeSH Terms] OR "biguanides"[All Fields] OR "biguanide"[All Fields] OR "biguanids"[All Fields] OR ("metformin"[MeSH Terms] OR "metformin"[All Fields] OR "metformine"[All Fields] OR "metformin s"[All Fields] OR "metformins"[All Fields]) OR ("alfa"[All Fields] AND ("glucosidases"[MeSH Terms] OR "glucosidases"[All Fields] OR "glucosidase"[All Fields]) AND ("antagonists and inhibitors"[MeSH Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND

"inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields] OR "inhibitor"[All Fields] OR "inhibitor s"[All Fields])) OR ("acarbose"[MeSH Terms] OR "acarbose"[All Fields]) OR ("glibenclamid"[All Fields] OR "glyburide"[MeSH Terms] OR "glyburide"[All Fields] OR "glibenclamide"[All Fields] OR "glyburide s"[All Fields]) OR ("glipizide"[MeSH Terms] OR "glipizide"[All Fields]) OR ("gliquidone"[Supplementary Concept] OR "gliquidone"[All Fields]) OR ("gliclazide"[MeSH Terms] OR "gliclazide"[All Fields]) OR ("glimepiride"[Supplementary Concept] OR "glimepiride"[All Fields]) OR ("pioglitazone"[MeSH Terms] OR "pioglitazone"[All Fields] OR "pioglitazone s"[All Fields] OR "pioglitazones"[All Fields]) OR ("sitagliptin phosphate"[MeSH Terms] OR ("sitagliptin"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "sitagliptin phosphate"[All Fields] OR "sitagliptin"[All Fields] OR "sitagliptine"[All Fields]) OR ("vildagliptin"[MeSH Terms] OR "vildagliptin"[All Fields]) OR ("saxagliptin"[Supplementary Concept] OR "saxagliptin"[All Fields]) OR ("alogliptin"[Supplementary Concept] OR "alogliptin"[All Fields]) OR ("linagliptin"[MeSH Terms] OR "linagliptin"[All Fields]) OR ("lc15 0444"[Supplementary Concept] OR "lc15 0444"[All Fields] OR "gemigliptin"[All Fields]) OR ("dulaglutide"[Supplementary Concept] OR "dulaglutide"[All Fields]) OR ("liraglutid"[All Fields] OR "liraglutide"[MeSH Terms] OR "liraglutide"[All Fields] OR "liraglutide s"[All Fields]) OR ("lixisenatide"[Supplementary Concept] OR "lixisenatide"[All Fields]) OR ("exenatide"[MeSH Terms] OR "exenatide"[All Fields] OR "exenatide s"[All Fields]) OR ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR "semaglutide"[All Fields]) OR ("canagliflozin"[MeSH Terms] OR "canagliflozin"[All Fields]) OR ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) OR ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields]) OR ("ertugliflozin"[Supplementary Concept] OR "ertugliflozin"[All Fields]) OR (("glucagon like peptide 1 receptor"[MeSH Terms] OR ("glucagon like"[All Fields] AND "peptide 1"[All Fields] AND "receptor"[All Fields]) OR "glucagon like peptide 1 receptor"[All Fields] OR "glp 1 receptor"[All Fields]) AND ("agonist"[All Fields] OR "agonist s"[All Fields]

OR "agonistic"[All Fields] OR "agonistically"[All Fields] OR "agonistics"[All Fields] OR "agonists"[MeSH Subheading] OR "agonists"[All Fields])) OR (("glucagon like peptide 1"[MeSH Terms] OR "glucagon like peptide 1"[All Fields] OR "glp 1"[All Fields]) AND "RA"[All Fields]) OR ("glp1"[All Fields] AND ("agonist"[All Fields] OR "agonist s"[All Fields] OR "agonistic"[All Fields] OR "agonistically"[All Fields] OR "agonistics"[All Fields] OR "agonists"[MeSH Subheading] OR "agonists"[All Fields])) OR ("dipeptidyl peptidase iv inhibitors"[Pharmacological Action] OR "dipeptidyl peptidase iv inhibitors"[MeSH Terms] OR ("dipeptidyl peptidase"[All Fields] AND "iv"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "dipeptidyl peptidase iv inhibitors"[All Fields] OR ("dpp4"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "dpp4 inhibitors"[All Fields]) OR ("dpp4i"[All Fields] OR "dpp4is"[All Fields]) OR ("dipeptidyl peptidase iv inhibitors"[Pharmacological Action] OR "dipeptidyl peptidase iv inhibitors"[MeSH Terms] OR ("dipeptidyl peptidase"[All Fields] AND "iv"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "dipeptidyl peptidase iv inhibitors"[All Fields] OR "gliptin"[All Fields] OR "gliptins"[All Fields]) OR ("sulfonylurea compounds"[MeSH Terms] OR ("sulfonylurea"[All Fields] AND "compounds"[All Fields]) OR "sulfonylurea compounds"[All Fields] OR "sulfonylurea"[All Fields] OR "sulfonylureas"[All Fields] OR "sulphonylurea"[All Fields] OR "sulphonylureas"[All Fields]) OR ("sglt2i"[All Fields] OR "sglt2is"[All Fields]) OR ("sodium glucose transporter 2 inhibitors"[Pharmacological Action] OR "sodium glucose transporter 2 inhibitors"[MeSH Terms] OR "sodium glucose transporter 2 inhibitors"[All Fields] OR "gliflozin"[All Fields] OR "gliflozins"[All Fields]) OR ("sodium glucose transporter 2 inhibitors"[Pharmacological Action] OR "sodium glucose transporter 2 inhibitors"[MeSH Terms] OR "sodium glucose transporter 2 inhibitors"[All Fields] OR ("sglt2"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "sglt2 inhibitors"[All Fields]) OR ("Sodium-glucose"[All Fields] AND ("symporters"[MeSH Terms] OR "symporters"[All Fields] OR ("co"[All Fields] AND "transporter"[All Fields]) OR "co transporter"[All Fields]) AND "2"[All Fields] AND ("antagonists and inhibitors"[MeSH Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND

"inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields] OR "inhibitor"[All Fields] OR "inhibitor s"[All Fields])))) OR ("2 4 thiazolidinedione"[Supplementary Concept] OR "2 4 thiazolidinedione"[All Fields] OR "thiazolidinedione"[All Fields] OR "thiazolidinediones"[MeSH Terms] OR "thiazolidinediones"[All Fields])) AND ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields] OR ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]))


Identification
Screening
Eligibility
Included
Records identified through database searching(n = 2.811) (PubMed = 475, Embase = 2.336)
Records after duplicates removed (n = 2.606)
Records screened (n = 2.606)
Records excluded(n = 2.508) Excluded by type – conference abstract, erratum, note (n = 696) Excluded by title (n = 1.722) Excluded by abstract (n = 90)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 98)
Full-text articles excluded, with reasons(n = 98)
N=62 non-hospital setting
N=34 no outcomes of interest / no insulin
N=2 language
Studies included in narrative synthesis (n = 0)

Quesito 4

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

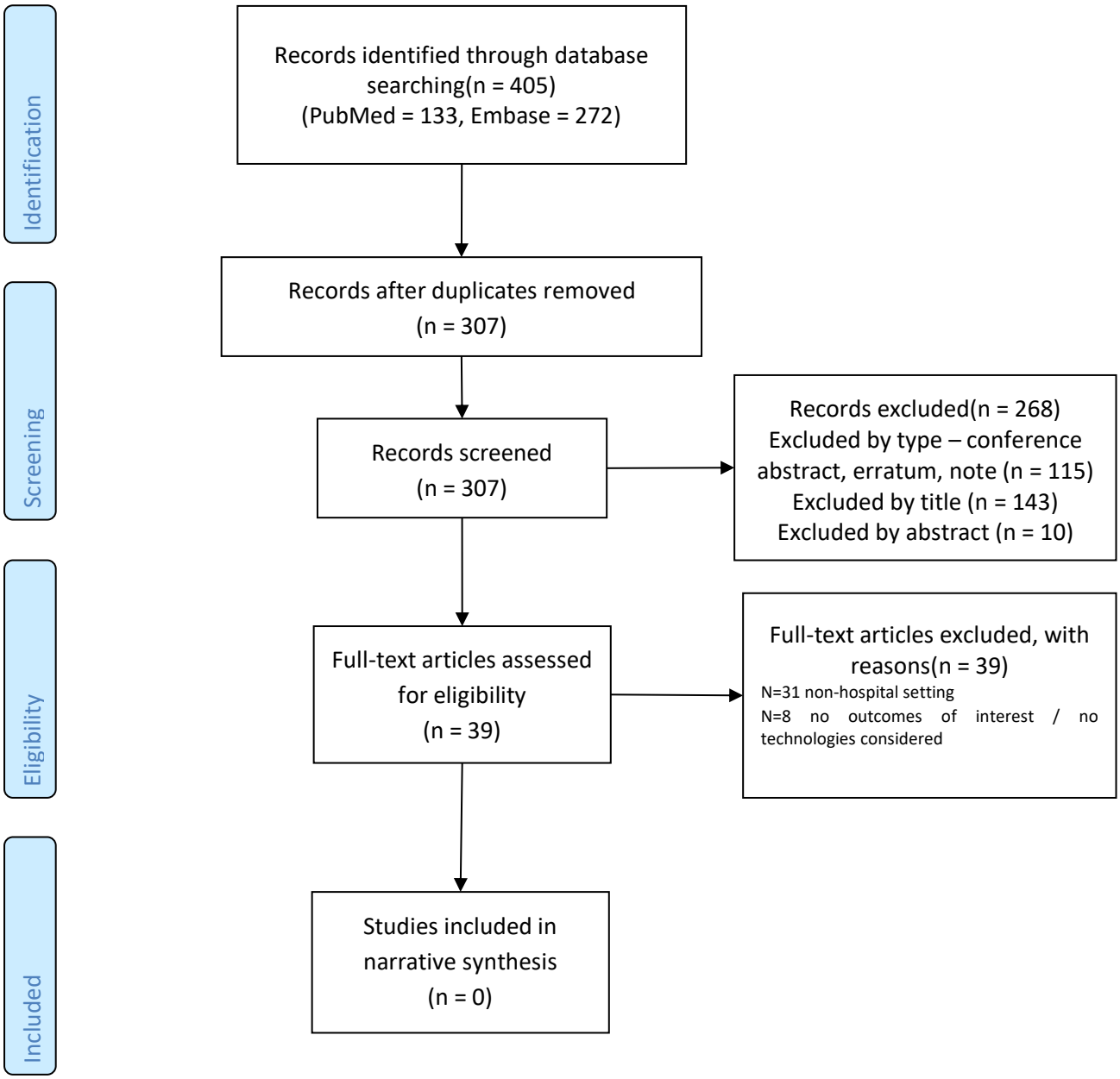
Stringa di ricerca:

Search: (diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus") AND "insulin degludec"OR "insulin degludec" OR "tresiba" OR "abasaglar" OR ("insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine") OR "insulin glargine" OR "toujeo") OR ("glargin" OR "insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine") OR "insulin glargine" OR "glargine") OR ("insulin degludec" OR "insulin degludec" OR "degludec" ) OR ("insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine" ) OR "insulin glargine" OR "lantus") OR ("insulin detemir" OR ("insulin" AND "detemir") OR "insulin detemir" OR "levemir") OR (("basal" OR "basale" OR "basally" OR "basals")) OR ("insulin detemir" OR ("insulin" AND "detemir") OR "insulin detemir" OR "detemir") AND ("sliding scale" OR "basal bolus" OR "basal plus") AND (cost OR economics)

(((((("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabets"[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia s"[All Fields])) AND ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR

"hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("inpatient s"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "inpatients"[All Fields] OR "inpatient"[All Fields]))) NOT "diabetes insipidus"[All Fields]) AND "insulin degludec"[All Fields]) OR "insulin degludec"[All Fields] OR "tresiba"[All Fields] OR "abasaglar"[All Fields] OR ("insulin glargine"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "toujeo"[All Fields]) OR ("glargin"[All Fields] OR "insulin glargine"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "glargine"[All Fields]) OR ("insulin degludec"[All Fields] OR "insulin degludec"[All Fields] OR

"degludec"[All Fields]) OR ("insulin glargine"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "lantus"[All Fields]) OR ("insulin detemir"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "levemir"[All Fields]) OR ("basal"[All Fields] OR "basale"[All Fields] OR "basally"[All Fields] OR "basals"[All Fields]) OR ("insulin detemir"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "detemir"[All Fields])) AND ("sliding scale"[All Fields] OR "basal bolus"[All Fields] OR "basal plus"[All Fields]) AND ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]))


Identification
Screening
Eligibility
Included
Records identified through database searching(n = 405)
(PubMed = 133, Embase = 272)
Records after duplicates removed
(n = 307)
Records screened
(n = 307)
Records excluded(n = 268)
Excluded by type – conference abstract, erratum, note (n = 115)
Excluded by title (n = 143)
Excluded by abstract (n = 10)
Full-text articles assessed for eligibility
(n = 39)
Full-text articles excluded, with reasons(n = 39)
N=31 non-hospital setting
N=8 no outcomes of interest / no technologies considered
Studies included in narrative synthesis
(n = 0)

Quesito 5

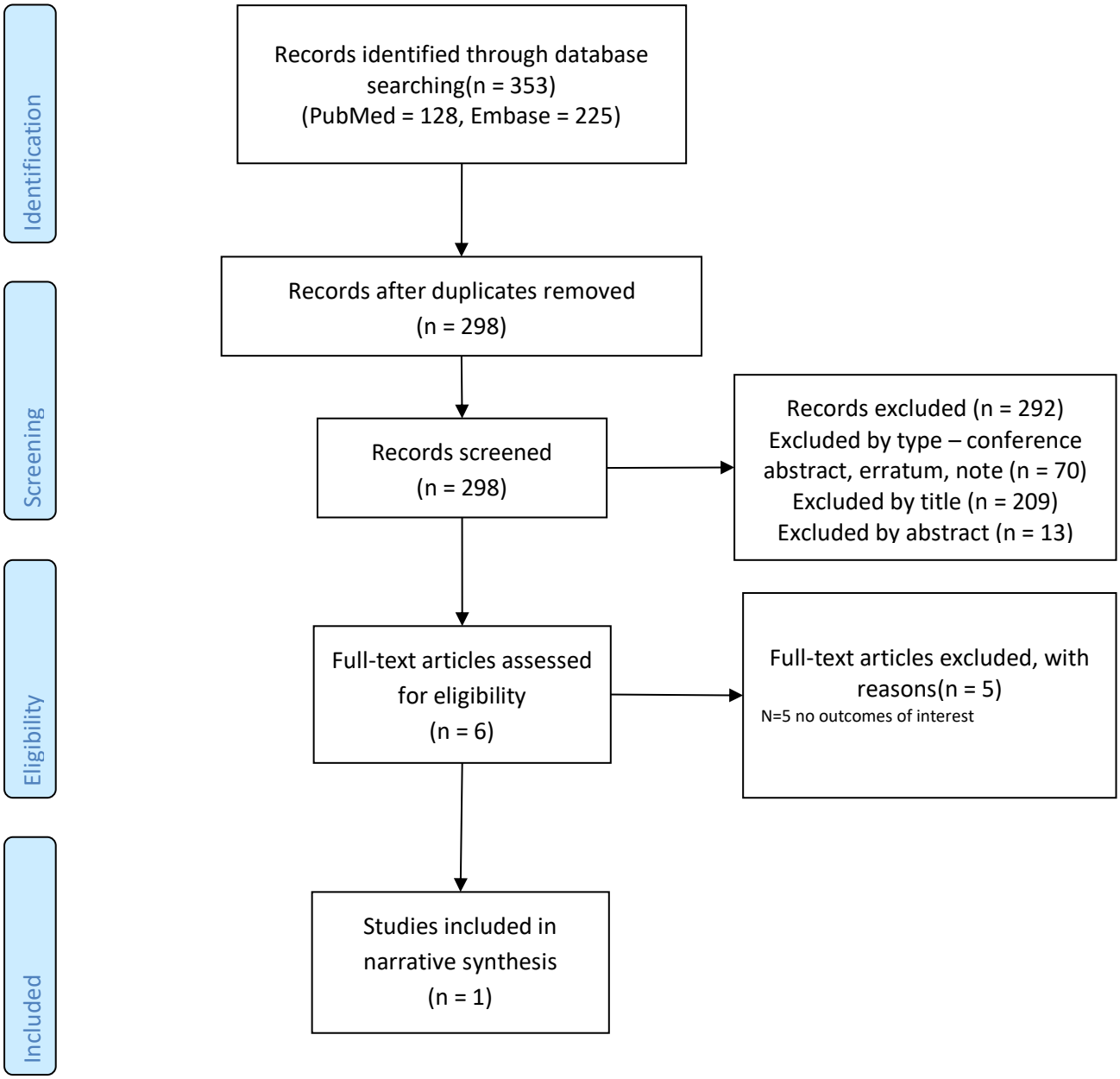
*In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in setting non critico con necessità di terapia insulinica è preferibile il trattamento insulinico strutturato oppure il trattamento "sliding scale"?*

Stringa di ricerca:

Search: (((Diabetes) OR (((insulin* AND depend*) OR insulin AND depend*))) NOT (("Diabetes Insipidus") OR ((diabet* AND "insipidus")))) AND ((correct* AND insulin*) OR ("sliding" AND (scale*))) AND (costs OR economics)

(("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "Diabetes Insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "Diabetes Insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabets"[All Fields] OR ((("insulin*"[All Fields] AND "depend*"[All Fields]) OR ("insulin"[MeSH Terms] OR "insulin"[All Fields] OR "insulin s"[All Fields] OR "insuline"[All Fields] OR "insulinic"[All Fields] OR "insulinization"[All Fields] OR "insulinized"[All Fields] OR "insulins"[MeSH Terms] OR "insulins"[All Fields])) AND "depend*"[All Fields])) NOT ("Diabetes Insipidus"[All Fields] OR ("diabet*"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]))) AND (("correct*"[All Fields] AND "insulin*"[All Fields]) OR ("sliding"[All Fields] AND "scale*"[All Fields])) AND ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields] OR ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR

"economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]))



Quesito 6

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

Stringa di ricerca:

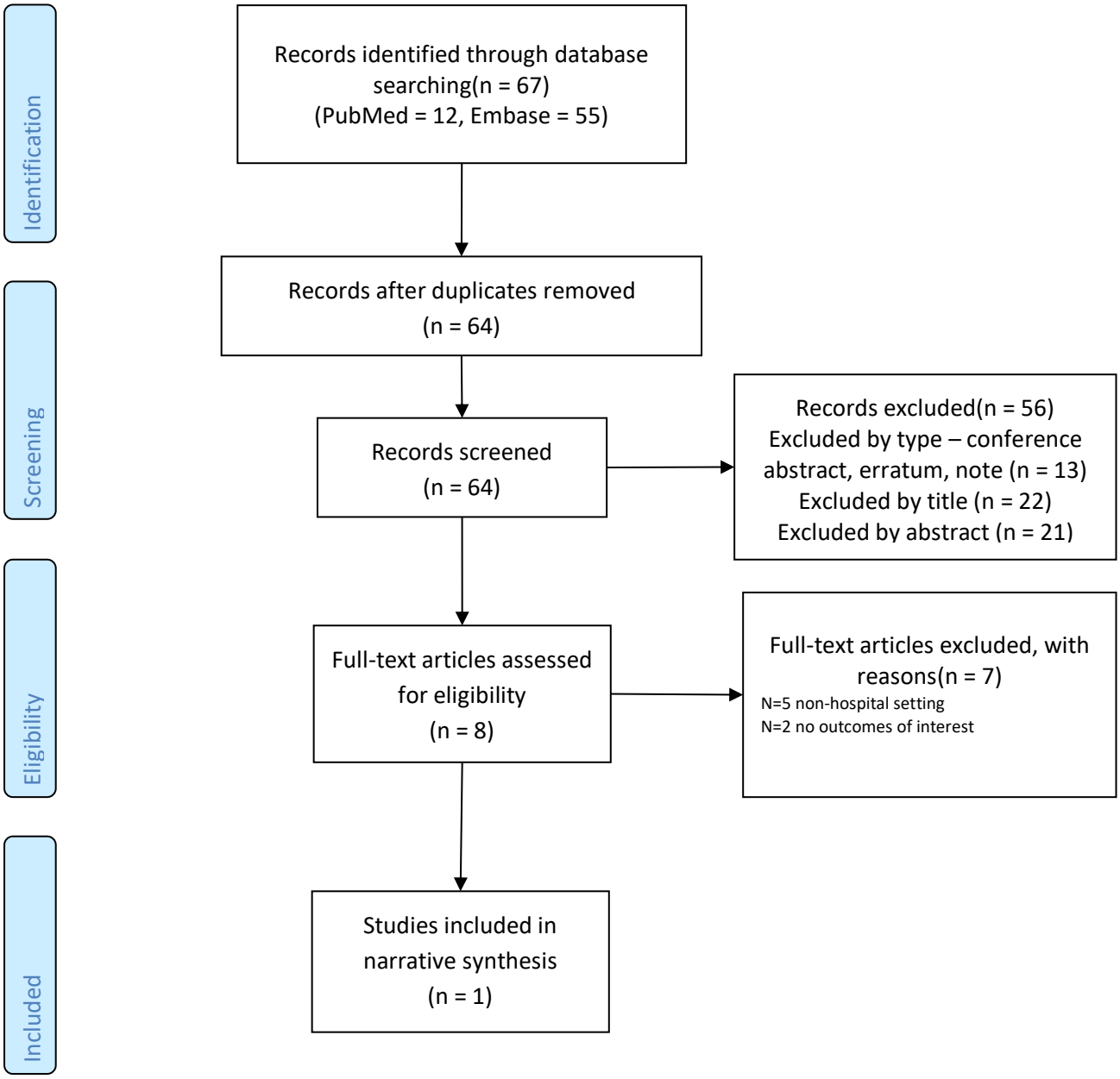
Search: ((diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")) AND (("insulin, isophane" OR ("insulin" AND "isophane") OR "isophane insulin" OR "insulin isophane" OR "insulin, regular, human" OR ("insulin" AND "regular" AND "human" ) OR "human regular insulin" OR "humulin" OR "insulin regular human" OR "isophane insulin, human" OR ("isophane" AND "insulin" AND "human") OR "human isophane insulin" OR ("insulin" AND "human" AND "isophane") OR "insulin human isophane" OR ("nph" AND "insulin" AND "human") OR "nph insulin human")) AND ("fiasp" OR ("insulin aspart" OR ("insulin" AND "Aspart") OR "insulin aspart" OR "novorapid") OR ("insulin lispro" OR ("insulin" AND "lispro") OR "insulin lispro" OR "lispro") OR "Aspart" OR "Glulisine" OR ("insulin lispro" OR ("insulin" AND "lispro" ) OR "insulin lispro" OR "humalog" ) OR ("insulin glulisine" OR "insulin glulisine" OR "apidra" ) OR "Actrapid" OR ("Insuman" AND ("rapid" OR "rapidities" OR "rapidity" OR "rapidness"))) AND (mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying") AND (costs OR economics)

((("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabets"[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR

"hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia s"[All Fields])) AND ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("inpatient s"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "inpatients"[All Fields] OR "inpatient"[All Fields]))) NOT "diabetes insipidus"[All Fields]) AND ("insulin isophane"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "isophane"[All Fields]) OR "isophane insulin"[All Fields] OR "insulin isophane"[All Fields] OR "insulin regular human"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "regular"[All

Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human regular insulin"[All Fields] OR "humulin"[All Fields] OR "insulin regular human"[All Fields] OR "isophane insulin human"[All Fields] OR ("isophane"[All Fields] AND "insulin"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human isophane insulin"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "human"[All Fields] AND "isophane"[All Fields]) OR "insulin human isophane"[All Fields] OR ("nph"[All Fields] AND "insulin"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "nph insulin human"[All Fields]) AND ("fiasp"[All Fields] OR ("insulin aspart"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "Aspart"[All Fields]) OR "insulin aspart"[All Fields] OR "novorapid"[All Fields]) OR ("insulin lispro"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "lispro"[All Fields]) OR "Aspart"[All Fields] OR "Glulisine"[All Fields] OR ("insulin lispro"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "humalog"[All Fields]) OR ("insulin glulisine"[All Fields] OR "insulin glulisine"[All Fields] OR "apidra"[All Fields]) OR "Actrapid"[All Fields] OR ("Insuman"[All Fields] AND ("rapid"[All Fields] OR "rapidities"[All Fields] OR "rapidity"[All Fields] OR "rapidness"[All Fields]))) AND ("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR "mortalities"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Subheading] OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields] OR "deaths"[All Fields]) OR ("hypoglycaemia"[All Fields] OR "hypoglycemia"[MeSH Terms] OR "hypoglycemia"[All Fields] OR "hypoglycaemias"[All Fields] OR "hypoglycemias"[All Fields]) OR ("complicances"[All Fields] OR "complicate"[All Fields] OR "complicated"[All Fields] OR "complicates"[All Fields] OR "complicating"[All Fields] OR "complication"[All Fields] OR "complication s"[All Fields] OR "complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields]) OR ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields]) OR "cost analysis"[All Fields] OR "LOS"[All Fields] OR "length of staying"[All Fields]) AND ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost

analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields] OR ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]))



Quesito 7

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

Stringa di ricerca:

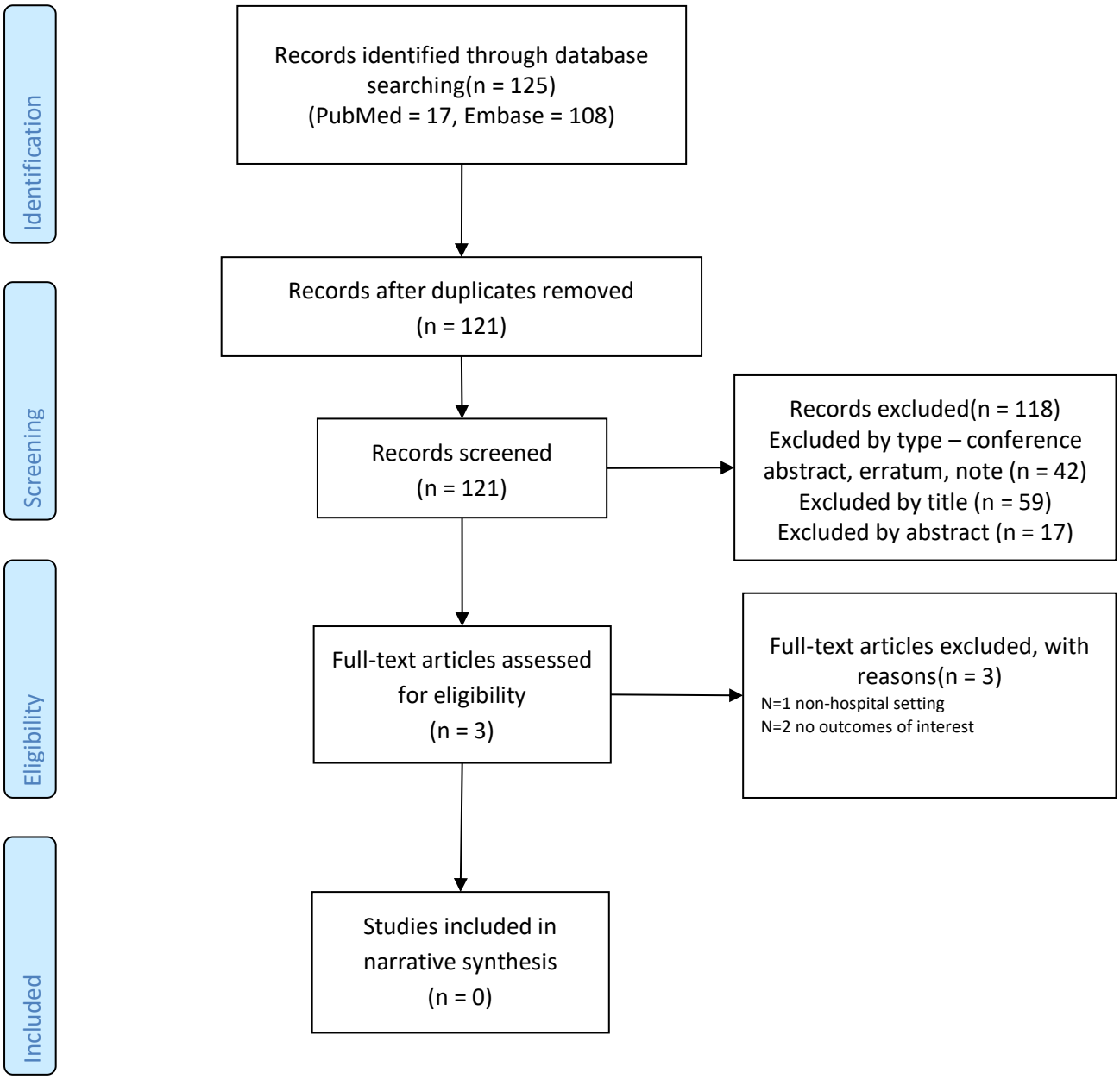
Search: ((diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")) AND (("insulin, isophane" OR ("insulin" AND "isophane") OR "isophane insulin" OR "insulin isophane" OR "insulin, regular, human" OR ("insulin" AND "regular" AND "human") OR "human regular insulin" OR "humulin" OR "insulin regular human" OR "isophane insulin, human" OR ("isophane" AND "insulin" AND "human") OR "human isophane insulin" OR ("insulin" AND "human" AND "isophane") OR "insulin human isophane" OR ("nph" AND "insulin" AND "human") OR "nph insulin human")) AND (("insulin degludec" OR "insulin degludec" OR "tresiba") OR "abasaglar" OR ("insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine" ) OR "insulin glargine" OR "toujeo" ) OR ("glargin" OR "insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine" ) OR "insulin glargine" OR "glargine" ) OR ("insulin degludec" OR "insulin degludec" OR "degludec") OR ("insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine") OR "insulin glargine" OR "lantus") OR ("insulin detemir" OR ("insulin" AND "detemir") OR "insulin detemir" OR "levemir") OR (("insulin lispro" OR ("insulin" AND "lispro") OR "insulin lispro" OR "humalog") AND ("basal" OR "basale" OR "basally" OR "basals")) OR ("insulin detemir" OR ("insulin" AND "detemir") OR "insulin detemir" OR "detemir")) AND (mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying") AND (costs OR economics)

((("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR

"diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabets"[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia s"[All Fields])) AND ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("inpatient s"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "inpatients"[All Fields] OR "inpatient"[All Fields]))) NOT

"diabetes insipidus"[All Fields]) AND ("insulin isophane"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "isophane"[All Fields]) OR "isophane insulin"[All Fields] OR "insulin isophane"[All Fields] OR "insulin regular human"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "regular"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human regular insulin"[All Fields] OR "humulin"[All Fields] OR "insulin regular human"[All Fields] OR "isophane insulin human"[All Fields] OR ("isophane"[All Fields] AND "insulin"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human isophane insulin"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "human"[All Fields] AND "isophane"[All Fields]) OR "insulin human isophane"[All Fields] OR ("nph"[All Fields] AND "insulin"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "nph insulin human"[All Fields]) AND ("insulin degludec"[All Fields] OR "insulin degludec"[All Fields] OR "tresiba"[All Fields] OR "abasaglar"[All Fields] OR ("insulin glargine"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "toujeo"[All Fields]) OR ("glargin"[All Fields] OR "insulin glargine"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "glargine"[All Fields]) OR ("insulin degludec"[All Fields] OR "insulin degludec"[All Fields] OR "degludec"[All Fields]) OR ("insulin glargine"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]) OR "insulin glargine"[All Fields] OR "lantus"[All Fields]) OR ("insulin detemir"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "levemir"[All Fields]) OR (("insulin lispro"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin lispro"[All Fields] OR "humalog"[All Fields]) AND ("basal"[All Fields] OR "basale"[All Fields] OR "basally"[All Fields] OR "basals"[All Fields])) OR ("insulin detemir"[All Fields] OR ("insulin"[All Fields] AND "detemir"[All Fields]) OR "insulin detemir"[All Fields] OR "detemir"[All Fields])) AND ("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR "mortalities"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Subheading] OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields] OR "deaths"[All Fields]) OR ("hypoglycaemia"[All Fields] OR "hypoglycemia"[MeSH Terms] OR "hypoglycemia"[All

Fields] OR "hypoglycaemias"[All Fields] OR "hypoglycemias"[All Fields]) OR ("complicances"[All Fields] OR "complicate"[All Fields] OR "complicated"[All Fields] OR "complicates"[All Fields] OR "complicating"[All Fields] OR "complication"[All Fields] OR "complication s"[All Fields] OR "complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields]) OR ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields]) OR "cost analysis"[All Fields] OR "LOS"[All Fields] OR "length of staying"[All Fields]) AND ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields] OR ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]))


Identification
Screening
Eligibility
Included
Records identified through database searching(n = 125)
(PubMed = 17, Embase = 108)
Records after duplicates removed
(n = 121)
Records screened
(n = 121)
Records excluded(n = 118)
Excluded by type – conference abstract, erratum, note (n = 42)
Excluded by title (n = 59)
Excluded by abstract (n = 17)
Full-text articles assessed for eligibility
(n = 3)
Full-text articles excluded, with reasons(n = 3)
N=1 non-hospital setting
N=2 no outcomes of interest
Studies included in narrative synthesis
(n = 0)

Quesito 8

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

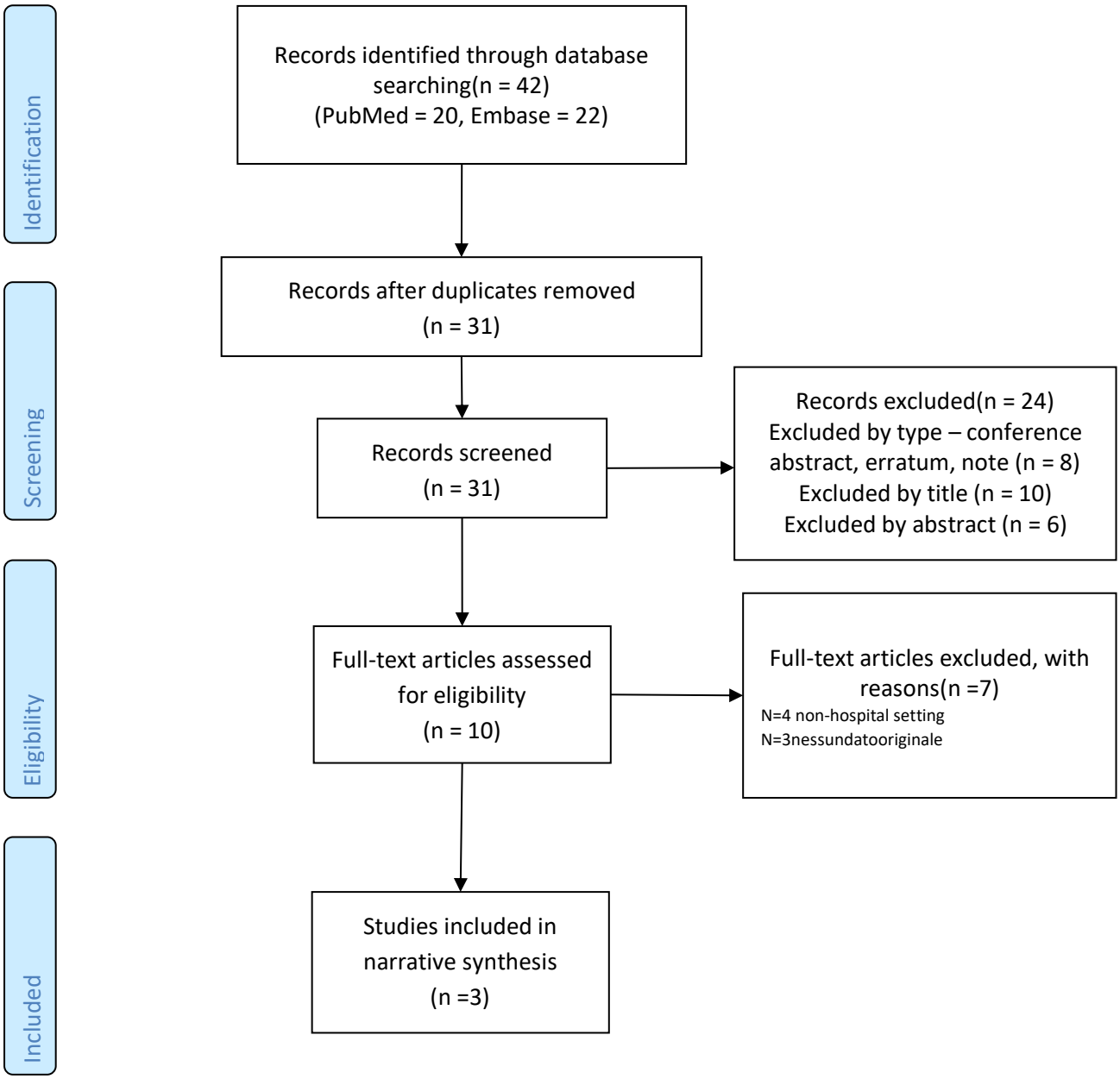
Stringa di ricerca:

Search: ((diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")) AND (insulin pen) AND (Insulin syringe) AND (mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying") AND (costs OR economics)

((("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabets"[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia s"[All Fields])) AND ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR

"hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("inpatient s"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "inpatients"[All Fields] OR "inpatient"[All Fields]))) NOT "diabetes insipidus"[All Fields]) AND (("insulin"[MeSH Terms] OR "insulin"[All Fields] OR "insulin s"[All Fields] OR "insuline"[All Fields] OR "insulinic"[All Fields] OR "insulinization"[All Fields] OR "insulinized"[All Fields] OR "insulins"[MeSH Terms] OR "insulins"[All Fields]) AND "pen"[All Fields]) AND (("insulin"[MeSH Terms] OR "insulin"[All Fields] OR "insulin s"[All Fields] OR "insuline"[All Fields] OR "insulinic"[All Fields] OR "insulinization"[All Fields] OR "insulinized"[All Fields] OR "insulins"[MeSH Terms] OR "insulins"[All Fields]) AND ("syringe s"[All Fields] OR "syringed"[All Fields] OR "syringes"[MeSH Terms] OR "syringes"[All Fields] OR "syringe"[All Fields])) AND ("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR "mortalities"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Subheading] OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields] OR "deaths"[All Fields]) OR ("hypoglycaemia"[All Fields] OR "hypoglycemia"[MeSH Terms] OR "hypoglycemia"[All Fields] OR "hypoglycaemias"[All Fields] OR "hypoglycemias"[All Fields])

OR ("complicances"[All Fields] OR "complicate"[All Fields] OR "complicated"[All Fields] OR "complicates"[All Fields] OR "complicating"[All Fields] OR "complication"[All Fields] OR "complication s"[All Fields] OR "complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields]) OR ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields]) OR "cost analysis"[All Fields] OR "LOS"[All Fields] OR "length of staying"[All Fields]) AND ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields] OR ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]))


Identification
Screening
Eligibility
Included
Records identified through database searching(n = 42)
(PubMed = 20, Embase = 22)
Records after duplicates removed
(n = 31)
Records screened
(n = 31)
Records excluded(n = 24)
Excluded by type – conference abstract, erratum, note (n = 8)
Excluded by title (n = 10)
Excluded by abstract (n = 6)
Full-text articles assessed for eligibility
(n = 10)
Full-text articles excluded, with reasons(n =7)
N=4 non-hospital setting
N=3nessundatooriginale
Studies included in narrative synthesis
(n =3)

Quesito 9

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

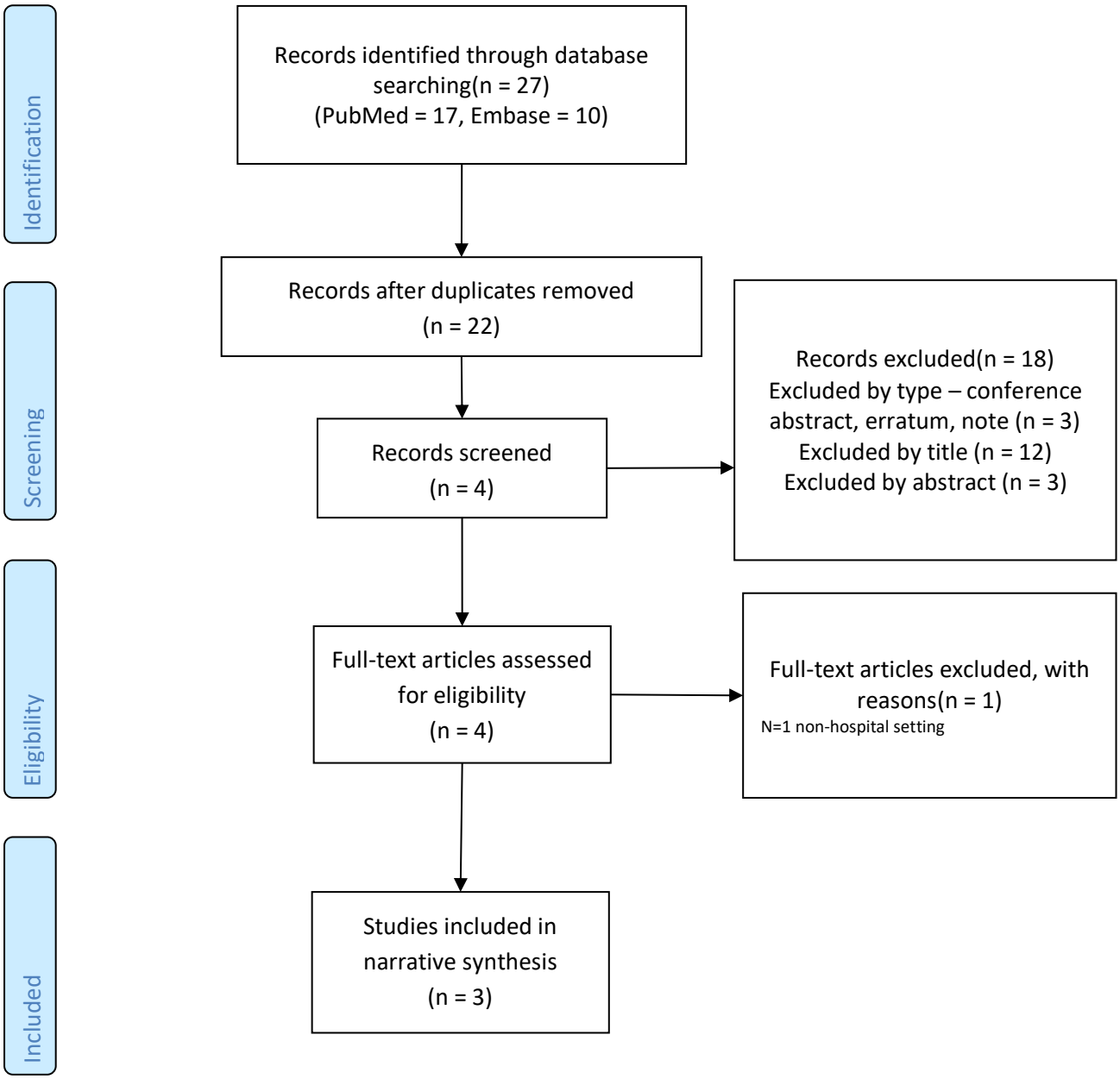
Stringa di ricerca:

Search: ((diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")) AND ("consultant model" OR "Diabetes team" OR "System-Wide model") AND (mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying") AND (costs OR economics)

((("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabets"[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia s"[All Fields])) AND ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] OR ("hospital s"[All Fields] OR

"hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("inpatient s"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "inpatients"[All Fields] OR "inpatient"[All Fields]))) NOT "diabetes insipidus"[All Fields]) AND ("consultant model"[All Fields] OR "Diabetes team"[All Fields] OR "System-Wide model"[All Fields]) AND ("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR "mortalities"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Subheading] OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields] OR "deaths"[All Fields]) OR ("hypoglycaemia"[All Fields] OR "hypoglycemia"[MeSH Terms] OR "hypoglycemia"[All Fields] OR "hypoglycaemias"[All Fields] OR "hypoglycemias"[All Fields]) OR ("complicances"[All Fields] OR "complicate"[All Fields] OR "complicated"[All Fields] OR "complicates"[All Fields] OR "complicating"[All Fields] OR "complication"[All Fields] OR "complication s"[All Fields] OR "complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields]) OR ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs

and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields]) OR "cost analysis"[All Fields] OR "LOS"[All Fields] OR "length of staying"[All Fields]) AND ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields] OR ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]))


Identification
Screening
Eligibility
Included
Records identified through database searching(n = 27)
(PubMed = 17, Embase = 10)
Records after duplicates removed
(n = 22)
Records screened
(n = 4)
Records excluded(n = 18)
Excluded by type – conference abstract, erratum, note (n = 3)
Excluded by title (n = 12)
Excluded by abstract (n = 3)
Full-text articles assessed for eligibility
(n = 4)
Full-text articles excluded, with reasons(n = 1)
N=1 non-hospital setting
Studies included in narrative synthesis
(n = 3)

Quesito 10

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

Stringa di ricerca:

Search: ((diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")) AND (Discharge AND (plan OR planning OR program OR strategy OR strategy OR policy)) AND (mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying" ((diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")) AND ((diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")) AND (Discharge AND (plan OR planning OR program OR strategy OR strategy OR policy)) AND ((mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"))) AND (costs OR economics)
((("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabets"[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia s"[All Fields])) AND ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR

"hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("inpatient s"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "inpatients"[All Fields] OR "inpatient"[All Fields]))) NOT "diabetes insipidus"[All Fields]) AND (("discharges"[All Fields] OR "discharging"[All Fields] OR "patient discharge"[MeSH Terms] OR ("patient"[All Fields] AND "discharge"[All Fields]) OR "patient discharge"[All Fields] OR "discharge"[All Fields] OR "discharged"[All Fields]) AND ("plan"[All Fields] OR ("plan s"[All Fields] OR "planned"[All Fields] OR "planning"[All Fields] OR "plannings"[All Fields] OR "plans"[All Fields]) OR ("program"[All Fields] OR "program s"[All Fields] OR "programe"[All Fields] OR "programed"[All Fields] OR

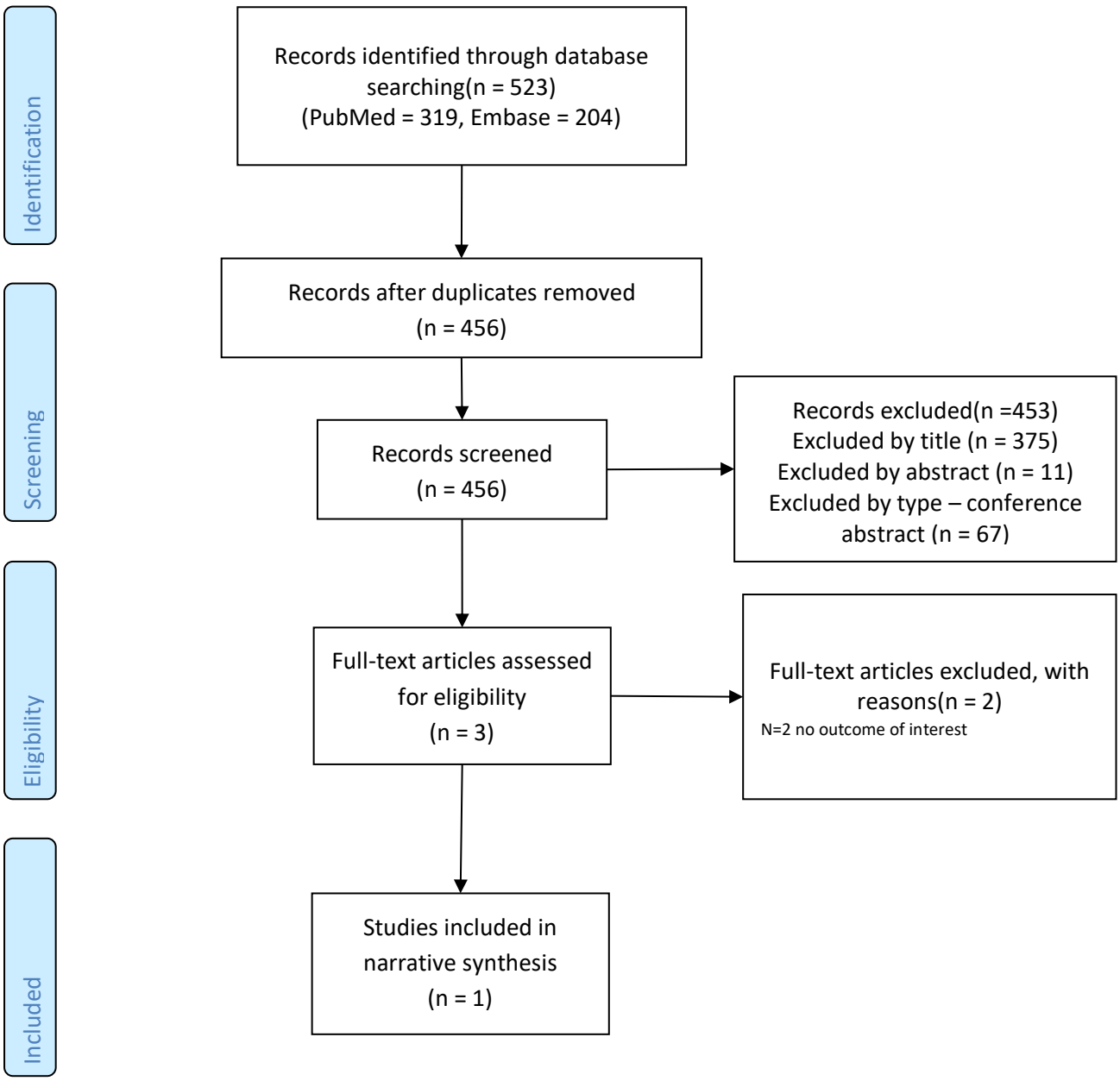
"programes"[All Fields] OR "programing"[All Fields] OR "programmability"[All Fields] OR "programmable"[All Fields] OR "programmably"[All Fields] OR "programme"[All Fields] OR "programme s"[All Fields] OR "programmed"[All Fields] OR "programmer"[All Fields] OR "programmer s"[All Fields] OR "programmers"[All Fields] OR "programmes"[All Fields] OR "programming"[All Fields] OR "programmings"[All Fields] OR "programs"[All Fields]) OR ("strategie"[All Fields] OR "strategies"[All Fields] OR "strategy"[All Fields] OR "strategy s"[All Fields]) OR ("strategie"[All Fields] OR "strategies"[All Fields] OR "strategy"[All Fields] OR "strategy s"[All Fields]) OR ("policy"[MeSH Terms] OR "policy"[All Fields] OR "policies"[All Fields] OR "policy s"[All Fields]))) AND (("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR "mortalities"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Subheading] OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields] OR "deaths"[All Fields]) OR ("hypoglycaemia"[All Fields] OR "hypoglycemia"[MeSH Terms] OR "hypoglycemia"[All Fields] OR "hypoglycaemias"[All Fields] OR "hypoglycemias"[All Fields]) OR ("complicances"[All Fields] OR "complicate"[All Fields] OR "complicated"[All Fields] OR "complicates"[All Fields] OR "complicating"[All Fields] OR "complication"[All Fields] OR "complication s"[All Fields] OR "complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields]) OR ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields]) OR "cost analysis"[All Fields] OR "LOS"[All Fields] OR "length of staying"[All Fields]) AND ((("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabets"[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia

s"[All Fields])) AND ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("inpatient s"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "inpatients"[All Fields] OR "inpatient"[All Fields]))) NOT "diabetes insipidus"[All Fields]) AND ((("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR

"diabets"[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia s"[All Fields])) AND ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("inpatient s"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "inpatients"[All Fields] OR "inpatient"[All Fields]))) NOT "diabetes insipidus"[All Fields]) AND (("discharges"[All Fields] OR "discharging"[All Fields] OR "patient discharge"[MeSH Terms] OR ("patient"[All Fields] AND "discharge"[All Fields])

OR "patient discharge"[All Fields] OR "discharge"[All Fields] OR "discharged"[All Fields]) AND ("plan"[All Fields] OR ("plan s"[All Fields] OR "planned"[All Fields] OR "planning"[All Fields] OR "plannings"[All Fields] OR "plans"[All Fields]) OR ("program"[All Fields] OR "program s"[All Fields] OR "programe"[All Fields] OR "programed"[All Fields] OR "programes"[All Fields] OR "programing"[All Fields] OR "programmability"[All Fields] OR "programmable"[All Fields] OR "programmably"[All Fields] OR "programme"[All Fields] OR "programme s"[All Fields] OR "programmed"[All Fields] OR "programmer"[All Fields] OR "programmer s"[All Fields] OR "programmers"[All Fields] OR "programmes"[All Fields] OR "programming"[All Fields] OR "programmings"[All Fields] OR "programs"[All Fields]) OR ("strategie"[All Fields] OR "strategies"[All Fields] OR "strategy"[All Fields] OR "strategy s"[All Fields]) OR ("strategie"[All Fields] OR "strategies"[All Fields] OR "strategy"[All Fields] OR "strategy s"[All Fields]) OR ("policy"[MeSH Terms] OR "policy"[All Fields] OR "policies"[All Fields] OR "policy s"[All Fields]))) AND ("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR "mortalities"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Subheading] OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields] OR "deaths"[All Fields]) OR ("hypoglycaemia"[All Fields] OR "hypoglycemia"[MeSH Terms] OR "hypoglycemia"[All Fields] OR "hypoglycaemias"[All Fields] OR "hypoglycemias"[All Fields]) OR ("complicances"[All Fields] OR "complicate"[All Fields] OR "complicated"[All Fields] OR "complicates"[All Fields] OR "complicating"[All Fields] OR "complication"[All Fields] OR "complication s"[All Fields] OR "complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields]) OR ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields]) OR "cost analysis"[All Fields] OR "LOS"[All Fields] OR "length of staying"[All Fields])) AND ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR

"costs"[All Fields] OR ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]))



Quesito 11

*Qual è il significato prognostico dell'iperglicemia all'ammissione?*

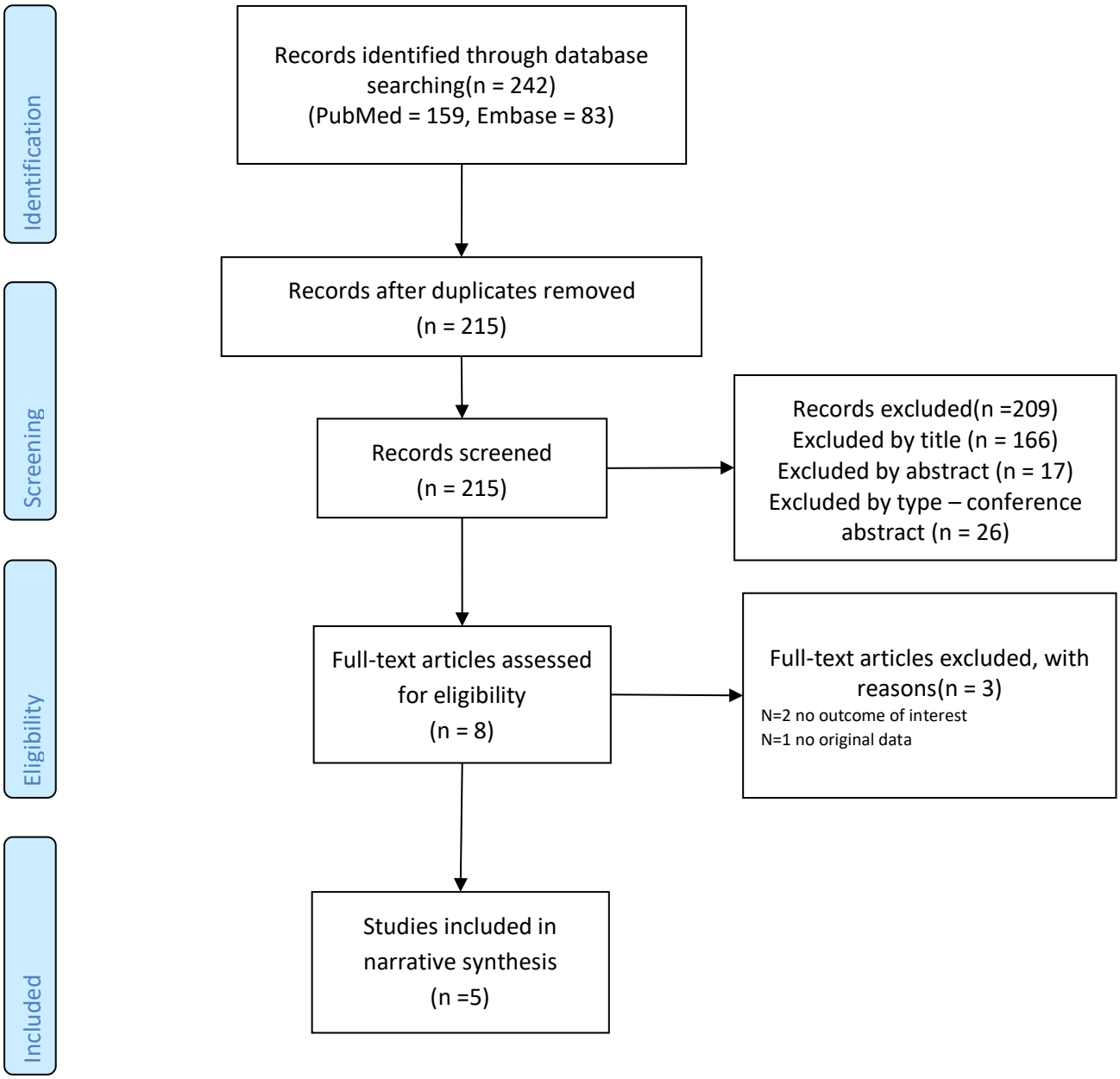
Stringa di ricerca:

Search: ((diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")) AND ((hyperglycemia) OR (blood sugar) AND admission) AND (mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying") AND (costs OR economics)

((("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabets"[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia s"[All Fields])) AND ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR

"hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("inpatient s"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "inpatients"[All Fields] OR "inpatient"[All Fields]))) NOT "diabetes insipidus"[All Fields]) AND (("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia s"[All Fields] OR ("blood glucose"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields]) OR "blood glucose"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "sugar"[All Fields]) OR "blood sugar"[All Fields])) AND ("admission"[All Fields] OR "admissions"[All Fields])) AND ("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR "mortalities"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Subheading] OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields] OR "deaths"[All Fields]) OR ("hypoglycaemia"[All Fields] OR "hypoglycemia"[MeSH Terms] OR "hypoglycemia"[All Fields] OR "hypoglycaemias"[All Fields] OR "hypoglycemias"[All Fields]) OR ("complicances"[All Fields] OR "complicate"[All Fields] OR "complicated"[All Fields] OR "complicates"[All Fields] OR "complicating"[All Fields] OR "complication"[All Fields] OR "complication s"[All Fields] OR "complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields]) OR ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs

and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields]) OR "cost analysis"[All Fields] OR "LOS"[All Fields] OR "length of staying"[All Fields]) AND ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields] OR ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]))


Identification
Screening
Eligibility
Included
Records identified through database searching(n = 242)
(PubMed = 159, Embase = 83)
Records after duplicates removed
(n = 215)
Records screened
(n = 215)
Records excluded(n =209)
Excluded by title (n = 166)
Excluded by abstract (n = 17)
Excluded by type – conference abstract (n = 26)
Full-text articles assessed for eligibility
(n = 8)
Full-text articles excluded, with reasons(n = 3)
N=2 no outcome of interest
N=1 no original data
Studies included in narrative synthesis
(n =5)

Quesito 12

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

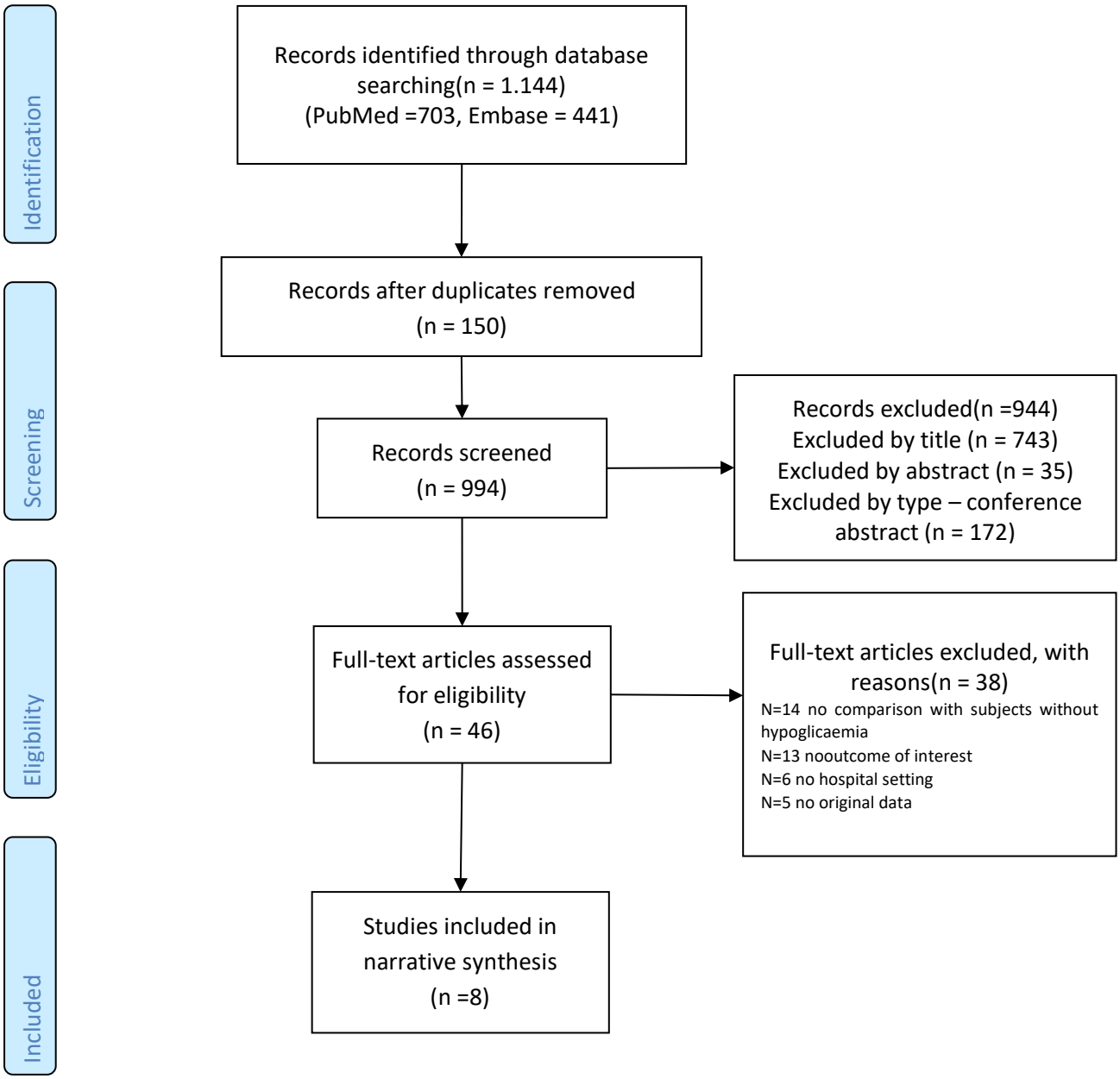
Stringa di ricerca:

Search: ((diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")) AND (hypoglycemia) AND (mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying") AND (costs OR economics)

((("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabets"[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields] OR "hyperglycaemias"[All Fields] OR "hyperglycemias"[All Fields] OR "hyperglycemia s"[All Fields])) AND ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields] OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields]

OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields] OR "hospitalization"[MeSH Terms] OR "hospitalization"[All Fields] OR "hospitalising"[All Fields] OR "hospitality"[All Fields] OR "hospitalisations"[All Fields] OR "hospitalised"[All Fields] OR "hospitalizations"[All Fields] OR "hospitalized"[All Fields] OR "hospitalize"[All Fields] OR "hospitalizing"[All Fields] OR "hospitals"[MeSH Terms] OR "hospitals"[All Fields] OR "hospital"[All Fields]) OR ("inpatient s"[All Fields] OR "inpatients"[MeSH Terms] OR "inpatients"[All Fields] OR "inpatient"[All Fields]))) NOT "diabetes insipidus"[All Fields]) AND ("hypoglycaemia"[All Fields] OR "hypoglycemia"[MeSH Terms] OR "hypoglycemia"[All Fields] OR "hypoglycaemias"[All Fields] OR "hypoglycemias"[All Fields]) AND ("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields] OR "mortalities"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Subheading] OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields] OR "deaths"[All Fields]) OR ("hypoglycaemia"[All Fields] OR "hypoglycemia"[MeSH Terms] OR "hypoglycemia"[All Fields] OR "hypoglycaemias"[All Fields] OR "hypoglycemias"[All Fields]) OR ("complicances"[All Fields] OR "complicate"[All Fields] OR "complicated"[All Fields] OR "complicates"[All Fields] OR "complicating"[All Fields] OR "complication"[All Fields] OR "complication s"[All Fields] OR "complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields]) OR ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms]

OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields]) OR "cost analysis"[All Fields] OR "LOS"[All Fields] OR "length of staying"[All Fields]) AND ("costed"[All Fields] OR "costing"[All Fields] OR "costings"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields] OR ("economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]))


Identification
Screening
Eligibility
Included
Records identified through database searching(n = 1.144)
(PubMed =703, Embase = 441)
Records after duplicates removed
(n = 150)
Records screened
(n = 994)
Records excluded(n =944)
Excluded by title (n = 743)
Excluded by abstract (n = 35)
Excluded by type – conference abstract (n = 172)
Full-text articles assessed for eligibility
(n = 46)
Full-text articles excluded, with reasons(n = 38)
N=14 no comparison with subjects without hypoglicaemia
N=13 nooutcome of interest
N=6 no hospital setting
N=5 no original data
Studies included in narrative synthesis
(n =8)

STRATEGIA DI RICERCA DELLA LETTERATURA RELATIVA A STUDI CLINICI

# Analisi preliminare

I quesiti clinici sono stati precedentemente formulati dal panel e sviluppati utilizzando l'impostazione PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome).

E' stata eseguita un'analisi preliminare dell'informazione scientifica disponibile sull'argomento, utilizzando la P e la O del modello PICO al fine di individuare l'universo informativo relativo e le revisioni sistematiche presenti in letteratura.

- search string:

[Patient :] (diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")
AND
[Outcome :] mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"

- risultati:

Sono state individuate 90 Cochrane Reviews e 7562 Trials Controllati di cui 4127 dal database Embase, 2920 dal database Pubmed e 9 da CINAHL; 1121 protocolli di studio da CT.gov, 811 protocolli di studio da NICTRP.

La ricerca è stata eseguita in data 09/01/2022 ore 22.30

Una prima analisi delle Cochrane Reviews ha portato alla selezione per pertinenza di una revisione sistematica dal titolo:

*"Sliding scale insulin for non-critically ill hospitalised adults with diabetes mellitus"* che appare rispondere al relativo quesito n° 5 (allegato RS 5).

Successivamente a quest'analisi preliminare, sono stati cercati i principali database di linee guida internazionali e repository di società scientifiche:
ADA (American Diabetes Association): nessuna linea guida pertinente.
AACE (American Association of Clinical Endocrinology): nessuna linea guida pertinente.
NICE (The National Institute for Health and Care Excellence): nessuna linea guida pertinente.
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network): nessuna linea guida pertinente.

Anche se non sono state trovate linee guida pertinenti che fosse possibile aggiornare, è stata effettuata un'hand-searching che, tuttavia, non ha identificato revisioni sistematiche tra gli articoli citati nella bibliografia delle linee guida inerenti.

Tale analisi è stata completata in data 20/05/2022

Nel mese di Agosto 2022 è stata effettuata una nuova ricerca per l'aggiornamento delle fonti bibliografiche ed è stata trovata una nuova revisione sistematica a supporto delle linee guida internazionali intersocietarie di endocrinologia sulla gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato in setting non critico o candidato a trattamento chirurgico elettivo. Tale revisione sistematica è stata utilizzata per individuare ulteriori eventuali voci bibliografiche utili alla redazione della presente linea guida.

Di seguito il riferimento bibliografico della revisione sistematica.

*Seisa MO, Saadi S, Nayfeh T, Muthusamy K, Shah SH, Firwana M, Hasan B, Jawaid T, Abd-Rabu R, Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, Donihi AC, Drincic AT, Luger A, Torres Roldan VD, Urtecho M, Wang Z, Murad MH.A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the Management of Hyperglycemia in Adults Hospitalized for Noncritical Illness or Undergoing Elective Surgical Procedures. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jul 14;107(8):2139-2147. doi: 10.1210/clinem/dgac277. PMID: 35690929*

Quesito 1

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

PICO proposto

P: Persone con diabete/iperglicemia ospedalizzati, area non critica

I: Controllo intensivo della glicemia

C: Controllo standard della glicemia

O: Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia.

PICO search string

P: (diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")

I: intensive glucose control

C: /

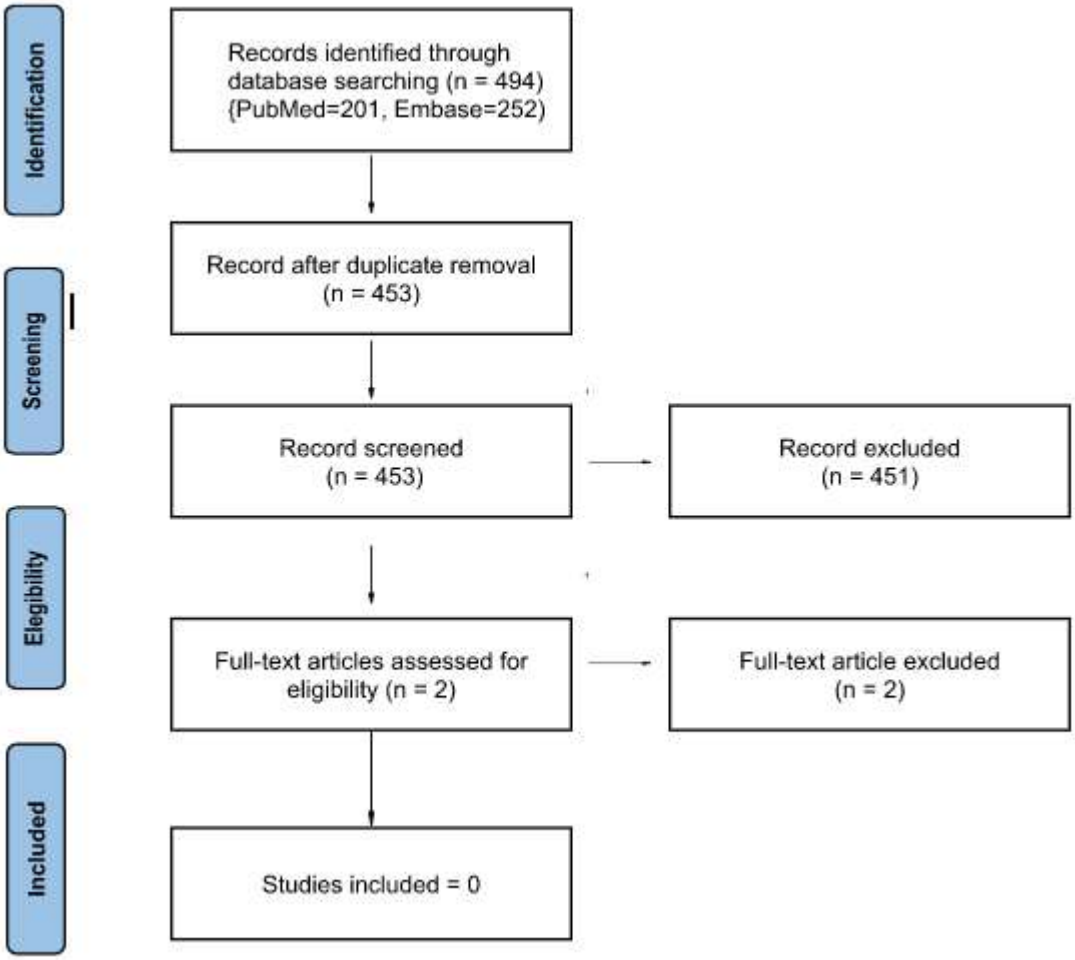
O: mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"

La ricerca è stata eseguita in data 09/03/2022 ore 22.47

La stringa di ricerca prodotta ha permesso l'individuazione di 10 Cochrane Reviews e 494 Trials (*trial quesito 1*) di cui 252 dai database Embase e 201 dai database Pubmed.

Le 10 Cochrane Reviews sono state escluse dopo l'analisi dei full text, perché non pertinenti.
Sono stati quindi esaminati gli abstract dei Trials.
Dopo esclusione dei duplicati, i titoli e gli abstract sono stati valutati in maniera indipendente dal seguente Evidence Review Team: Corrao S., Agugliaro F., Giaccari A., Succurro E., Napoli R.
La Q1-Figura 1 mostra la sequenza di selezione degli studi in accordo con lo standard PRISMA.

Q1-Figura 1. Flow Diagram of the study selection process




Evidence Review Team: Corrao S., Agugliaro F., Giaccari A., Succurro E., Napoli R.

Dall'analisi dei full-text non sono stati riscontrati articoli pertinenti. Attraverso l'hand search è stata individuata una revisione sistematica che include studi con setting differenti da quello indicato dal panel. Di seguito i riferimenti bibliografici della revisione individuata:

- *Intensive Insulin Therapy in Hospitalized Patients: A Systematic Review. Devan Kansagara, MD, MCR; Rongwei Fu, PhD; Michele Freeman, MPH; Fawn Wolf, MD; and Mark Helfand, MD, MPH (2016)*

Sono stati analizzati tutti gli articoli della revisione sistematica relativi ai ricoverati non-ICU anche se non direttamente pertinenti al quesito. Gli altri articoli riferiti ai ricoverati in ICU sono stati esclusi. Gli articoli analizzati dalla revisione sistematica individuata sono stati sottoposti ad un'analisi qualitativa per lo studio del rischio di distorsione attraverso il tool di Cochrane "Risk of Bias 2 (RoB 2) tool".

1. *Walters MR, 2006*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | HIGH |
| Bias in measurement of the outcome | HIGH |
| Bias in selection of the reported result | HIGH |
| Overall risk of bias | HIGH |

2. *Malmberg K, 1995 Jul*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | HIGH |
| Bias in measurement of the outcome | HIGH |
| Bias in selection of the reported result | HIGH |
| Overall risk of bias | HIGH |

3. *Van der Horst IC, 2003*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |

| | |
|---|---|
| Bias due to missing outcome data | HIGH |
| Bias in measurement of the outcome | HIGH |
| Bias in selection of the reported result | HIGH |
| Overall risk of bias | HIGH |

4. *Cheung NW, 2006*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | HIGH |
| Bias in measurement of the outcome | HIGH |
| Bias in selection of the reported result | HIGH |

| | |
|---|---|
| Overall risk of bias | HIGH |

5. *Azevedo JR, 2007*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | HIGH |
| Bias in measurement of the outcome | HIGH |
| Bias in selection of the reported result | HIGH |
| Overall risk of bias | HIGH |

6. *Yang M, 2009*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | HIGH |
| Bias in measurement of the outcome | HIGH |
| Bias in selection of the reported result | HIGH |
| Overall risk of bias | HIGH |

7. *Butterworth J, 2005*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | LOW |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOW |

| | |
|---|---|
| Bias due to missing outcome data | HIGH |
| Bias in measurement of the outcome | HIGH |
| Bias in selection of the reported result | HIGH |
| Overall risk of bias | SOME CONCERNS |

*8. Li JY, 2006*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | SOME CONCERN |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | HIGH |
| Bias in measurement of the outcome | HIGH |
| Bias in selection of the reported result | HIGH |

| | |
|---|---|
| Overall risk of bias | HIGH |

*9. Oksanen T, 2007*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | HIGH |
| Bias in measurement of the outcome | HIGH |
| Bias in selection of the reported result | HIGH |
| Overall risk of bias | HIGH |

Il materiale metodologico relativo ai singoli studi è stato incluso in tabelle riepilogative.

| Authors | Type of study | Time of follow-up (days) | N intervention group / n comparator group | Population | Age (Avarage) | Women (%) | Setting | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Baseline medications |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Walters et al, 2006 | Randomised Controlled Pilot Study | 28 | 13/12 | na | 75 ± 17 | 60 | Acute Stroke Unit | admitted within 24 h of onset of CT-confirmed ischaemic stroke, venous blood glucose greater than 8 mmol/l and Glasgow Coma Scale greater than 8 | na | na |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Malmberg et al, 1995 | Randomised Controlled trial | 28 | 306/314 | na | 67.5 ± 9 | 38%<br><br>273 | coronary care units | suspected acute myocardial infarction within the preceding 24 h combined with previously known diabetes mellitus and a blood glucose level > 11 mmol/liter or a blood glucose level >11 retool/liter even without known | inability to participate for reasons of health, refusal to participate, residence outside the hospital catchment area, enrollment in other studies and previous participation in DIGAMI | na |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Van der Horst et al, 2003 | Randomised Controlled trial | 30 | 476/464 | na | 60 ±12 | 24%<br><br>274 | coronary care units | symptoms consistent with acute MI of 30 min duration, presenting within 24 h after the onset of symptoms and with an ST-segment elevation of more than 1 mm (0.1 mV) in two or more contiguous leads on the electrocardiogram, or new onset left | pre-treatment with trombolysis or an illness associated with a marked restrincted life expectancy was present. | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cheung et al, 2006 | Randomised Controlled trial | 28 | 126/114 | na | 63± 11 | 21% | coronary care units | evidence of AMI within the last 24, known diabetes or not diabetic with admission blood glucose level >= 7.8 mmol/L (140 mg/dL) | pregnancy, diabetic ketoacidosis, blood glucose level at the admission >= 20 mmol/L | na |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Azevedo et al, 2007 | Prospective controlled trial | na | 31/17 | na | 57.1± 15.4 | 58% | intensive care unit | at least two out of three glycemic level measurements in the first 12 h of ICU admission >150 mg/dL | pregnancy | na |
| Yang et al, 2009 | Randomised Controlled trial | 28 | 121/119 | na | 46±11 | 66% | Neurological intensive care | severe brain trauma | who were participating in other trials, moribund or whom there were do-not-resuscitate orders | na |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Butterworth et al, 2005 | | | | | | | | english-speaking adults between 35-80 years undergoing to CABG with CBP | history of diabetes mellitus treated by diet, oral hypoglycemic agents or insulin, with history of neurodegenerative disease, major depressive disorder or psuchosis in the past 5 year | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Li et al, 2006 | Randomised Controlled trial | 28 | 42/51 | na | 63.5 | 62% | Cardiac ICU | Patients with diabetes mellitus undergoing CABG for the 1st time. | na | Insulin (8%) Oral hypoglycemic agents (82.7%) |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oksanen et al, 2007 | Randomised Controlled trial | 30 | 39/51 | na | 64 | 23% | Intensive care unit | VF of presumably cardiac origin, witnessed arrest, age ≥ 18 years, basic life support (BLS) delay of less than 15 min, return of spontaneous circulation (ROSC) in less than 35 min | persistent hypotension (mean arterial pressure < 65 mmHg for > 30 min) despite therapy, pregnancy, terminal illness, pre-arrest illness limiting follow-up (e.g., dementia) or a do-not-attempt-resuscitation order. | na |

279

| Authors | Intervention | Comparator | Primary Endpoint |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| Walters et al, 2006 | Infusion of insulin with dosage adjustment according to a sliding scale and rigorous glycaemic control (RC) with desired glycemia range of 90-142 mg/dl (5-7.9 mmol/L) | standard management of their blood glucose, continuation of any preexisting oral hypoglycaemic therapy in those able to swallow, and blood glucose monitoring with the same frequency as the insulin group | Relative risk (95 % CI) of short-term mortality |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Malmberg et al, 1995 | insulin-glucose infusion according to a predefined protocol for 24 h, then subcutaneous insulin four times daily for ->3 months with desired glycemia range of 126-196 mg/dL (7-10 mmol/L) | standard coronary care unit practice and did not receive insulin unless it was deemed clinically indicated | Relative risk (95 % CI) of short-term mortality |

| | | | |
|---|---|---|---|
| van der Horst et al, 2003 | GIK (glucose-Insulin-Potassium) infusion with desired glycemia range of 126-198 mg/dl (7-11 mmol/L) | Non GIK infusion | Relative risk (95 % CI) of short-term mortality |
| Cheung et al, 2006 | Intensive insulin infusion therapy with desired glycemia range of 126-196 mg/dL (7-10 mmol/L) | conventional therapy | Relative risk (95 % CI) of short-term mortality |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Azevedo et al, 2007 | Intensive Insulin therapy (continuous intravenous infusion) with desired glycemia range 80-120 mg/dl | standard care unit practice and did not receive insulin unless it was deemed clinically indicated | Relative risk (95 % CI) of short-term mortality |
| Yang et al, 2009 | Intensive insulin therapy with desired glycemia range 80–110 mg/dL (4.4–6.1 mmol/L) | Conventional insulin therapy and did not receive insulin unless it was deemed clinically indicated | Relative risk (95 % CI) of short-term mortality |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Butterworth et al, 2005 | Intensive glycemic control with a target >100 mg/dl | Standard glycemic control | Relative risk (95 % CI) of short-term mortality |
| Li et al, 2006 | Glucometer-guided insulin (GGI): subcoutaneous insulin injections every 2 h with desired glycemic range of 150-200 mg/dL | continuous Insulin Infusion (CII) with desired glycemic range of 150-200 mg/dL | Relative risk (95 % CI) of short-term mortality |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Oksanen et al, 2007 | Strict glucose level with desired glycemic range of 72-108 mg/dL (4-6 mmol/L) | Moderate glucose level with desired glycemic range of 108-144 mg/dL (6-8 mmol/L) | Relative risk (95 % CI) of short-term mortality |

| Authors | Primary Endpoint Intervention n/N | Primary Endpoint Comparator n/N |
|---|---|---|
| Walters et al, 2006 | 1/13 | 0/12 |
| Malmberg et al, 1995 | 28/306 | 35/314 |
| van der Horst et al, 2003 | 23/476 | 27/464 |
| Cheung et al, 2006 | 6/126 | 4/114 |
| Azevedo et al, 2007 | 8/31 | 6/17 |
| Yang et al, 2009 | 35/121 | 34/119 |

| | | |
|---|---|---|
| Butterworth et al, 2005 | 6/188 | 5/193 |
| Li et al, 2006 | 2/51 | 1/42 |
| Oksanen et al, 2007 | 13/39 | 18/51 |

Quesito 2

*Il monitoraggio continuo o flash della glicemia migliora gli esiti clinici nei soggetti ospedalizzati in setting non critico con diabete/iperglicemia?*

PICO proposto

P: Persone con diabete/iperglicemia ospedalizzati, area non critica

I: Controllo frequente della glicemia

C: Controllo standard della glicemia

O: Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia.

PICO search string

P: (diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")

I: ((continuous OR flash) AND glucose AND monitoring) OR (CGM OR FGM)

C: /

O: mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"

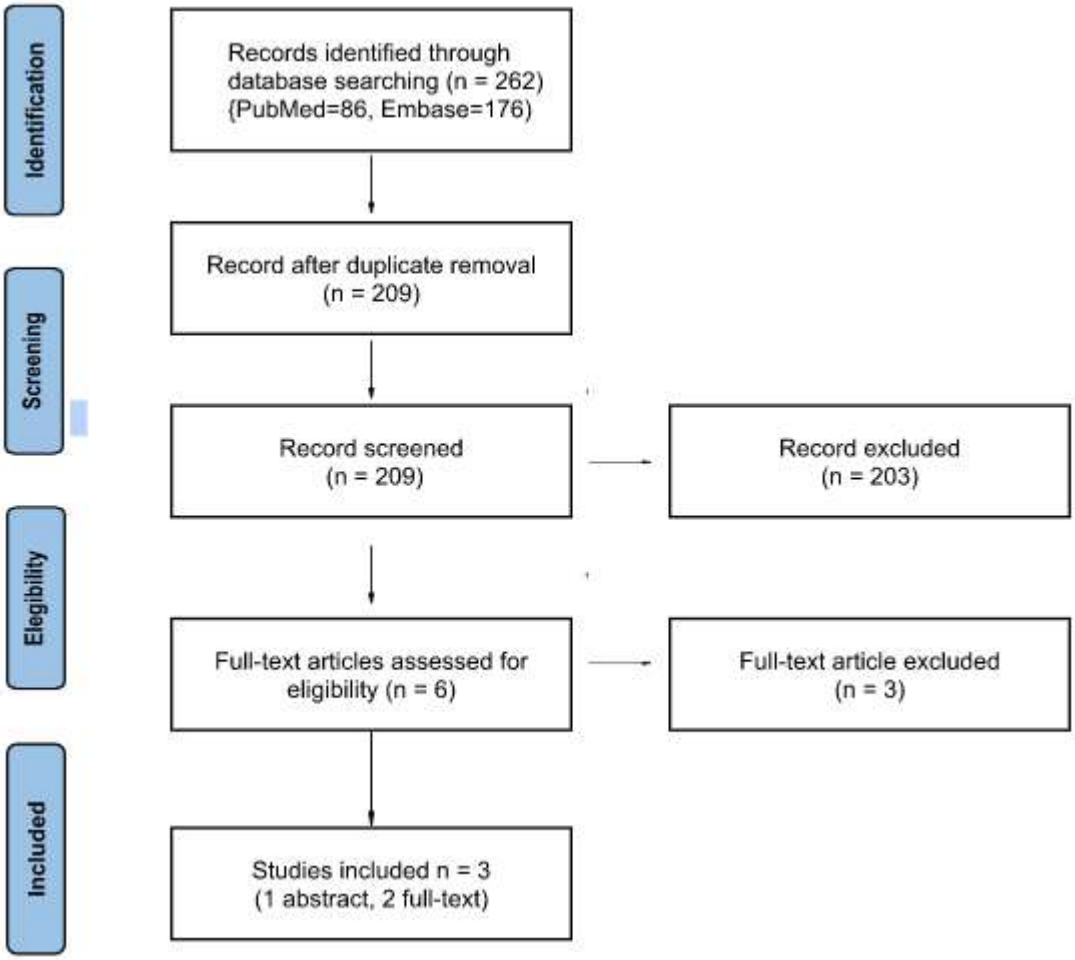
La stringa di ricerca prodotta ha permesso l'individuazione di 7 Cochrane Reviews e 262 Trials (trial quesito 2) di cui 176 dai database Embase e 86 dai database Pubmed.

La ricerca è stata eseguita in data 09/03/2021 ore 07:30

Le 7 Cochrane Reviews sono state escluse dopo l'analisi dei full text, perché non pertinenti.
Sono stati quindi esaminati gli abstract dei Trials.
Dopo esclusione dei duplicati, i titoli e gli abstract sono stati valutati in maniera indipendente dal seguente Evidence Review Team: Corrao S., Agugliaro F., Giaccari A., Succurro E., Napoli R.

La Q2-Figura 1 mostra la sequenza di selezione degli studi in accordo con lo standard PRISMA.

Q2-Figura 1. Flow Diagram of the study selection process




Evidence Review Team: Corrao S., Agugliaro F., Giaccari A., Succurro E., Napoli R.

Di seguito i riferimenti bibliografici corrispondenti agli studi selezionati per l'analisi del full text:

1. Reducing Inpatient Hypoglycemia in the General Wards Using Real-time Continuous Glucose Monitoring: The Glucose Telemetry System, a Randomized Clinical Trial. Singh LG, Satyarengga M, Marcano I, Scott WH, Pinault LF, Feng Z, Sorkin JD, Umpierrez GE, Spanakis EK. Diabetes Care. 2020 Nov;43(11):2736-2743. doi: 10.2337/dc20-0840. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32759361; PMCID: PMC7576426.

2. Glucose as the Fifth Vital Sign: A Randomized Controlled Trial of Continuous Glucose Monitoring in a Non-ICU Hospital Setting. Fortmann AL, Spierling Bagsic SR, Talavera L, Garcia IM, Sandoval H, Hottinger A, Philis-Tsimikas A. Diabetes Care. 2020 Nov;43(11):2873-2877. doi: 10.2337/dc20-1016. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32855160; PMCID: PMC7576427.

3. Equivalent Efficacy of Intensive Self-Monitoring of Blood Glucose to Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes CLINICAL DIABETES/THERAPEUTICS| JULY 01 2018. YUYA TAKANO; YULIA NAMIKI; HIROKO HIIRAGI; TAKU YAMADA; HIROTO SASAKI; YUKO MUROHASHI; HIKARU TAKAMINE; KOJI INAZUMI; YASUO TERAUCHI; URU N. OSADA. Diabetes 2018;67(Supplement_1):913-P. https://doi.org/10.2337/db18-913-P.

L' analisi dei full text ha permesso la selezione di 3 articoli pertinenti. Tali articoli sono stati pertanto sottoposti ad un'analisi qualitativa per lo studio del rischio di distorsione attraverso il tool di Cochrane "Risk of Bias 2 (RoB 2) tool".

1. *Lakshmi G. Singh, 2020*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | LOW |
| Bias in measurement of the outcome | LOW |
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | SOME CONCERNS |

2. *Fortmann L., 2020*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | LOW |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOW |
| Bias due to missing outcome data | LOW |

| | |
|---|---|
| Bias in measurement of the outcome | LOW |
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | LOW |

3. *Takano, 2018 (Abstract)*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | LOW |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOW |
| Bias due to missing outcome data | HIGH |
| Bias in measurement of the outcome | LOW |
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | LOW |

Il materiale metodologico relativo ai singoli studi è stato incluso in tabelle riepilogative.

| Authors | Type of study | Time of Follow up (days) | N intervention group / n comparator group | Population | Age (Avarage) | Women (%) | Setting | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Baseline medications |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lakshmi G. Singh et al (2020) | Randomized clinical trial | na | 36/36 | 36 % Caucasian, 64% african american | 68 ± 10 | 7% | general medicine service at the Baltimore Veterans Affairs (VA) Medical Center | TDM2, insulin therapy, hospitalized not ICU | Not TDM2, Not on insulin in their outpatient diabetes regimen,significant hyperglycemia or diabetic ketoacidosis requiring continuous intravenous insulin infusion or intensive care unit (ICU) admission, pregnant | Basal only 15.3%, Basal + oral or GLP1-RA 20.8 % Basal +Rapid 43%, Basal + rapid+ oral/GLP1-RA 20.8 |
| | | | | | | 296 | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Addie L. Fortman et al (2020) | Randomized clinical trial | na | 57/53 | 73% Hispanic | 61.9± 13 | 45% | admitted in non intensive-care unit | Adults > 18 y, TDM2 and three POC or serum values > 200 mg/dL in the last 24 h, non ICU admitted | Pregnancy, intravenous insulin, adhesive allergy, anticipated computed tomogra-phy/MRI/diathermy procedures in next 24 h | na |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Y. Takano et al (ABSTRACT 2017) | Randomized clinical trial | 90 | 16/11/30 | na | 65.8±10.8 | 38.6% | admitted in non intensive-care unit | na | Patients of age over 85 years, pregnant, admission less than 1 week, or emergency hospitalization | na |

| Authors | intervention | Comparator | Primary Endpoint | Secondary Endpoint |
|---|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Lakshmi G. Singh et al (2020) | RT-CGM/ GTS 1 | point-of-care (POC) blood glucose testing. | N. of hypoglicemic events <70 mg/dL | N. of severe hypoglicemic events <54 mg/dL |
| Addie L. Fortman et al (2020) | RT-CGM | point-of-care (POC) blood glucose testing | Mean capillary glucose (mg/dL) | Number of hyperglicemic events < 70 mg/dL (IQR) and <54 mg/dL (IQR) |
| Y. Takano et al (ABSTRACT 2017) | SMBG with RT-CGM using the Medtronic MiniMed 620G,. | SMBG with retrospective CGM using Medtronic iPro2®, or SMBG alone | Glycemic control with HbA1c and mean glucose levels at discharge | Percentage of hypoglicemic events |

RT-CGM: Use of real-time continuous glucose monitoring

GTS: glucose telemetry system

FGM: Flash Glucose Monitoring System

SMBG: Self-Monitoring Blood Glucose

| Authors | Primary Endpoint Intervention n/N or % or mg/dL | Primary Endpoint Comparator n/N or % or mg/dL | Secondary Endpoint Intervention n/N or IQR | Secondary Endpoint Comparator n/N or IQR | Efficacy according to authors |
|---|---|---|---|---|---|
| Lakshmi G. Singh et al (2020) | 24/36 | 61/36 | 2.88/36 | 27/36 | RT-CGM/GTS combined with a simplified hypoglycemia prevention protocol can decrease hypoglycemia among insulin-treated patients with type 2 diabetes. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Addie L. Fortman et al (2020) | 191.50 mg/dL (38.89) | 212.40 mg/dL (45.91) | Hypoglicemic events <70 mg/dL 1.00 (1.00–1.50) Hypoglicemic events < 54 mg/dL 1.00 (1.00–2.25) | Hypoglicemic events <70 mg/dL 2.00 (1.00–4.00) Hypoglicemic events < 54 mg/dL 3.50 (2.75–4.25) | RT-CGM can be used safely and successfully in community-based hospital settings to improve glucose management. |

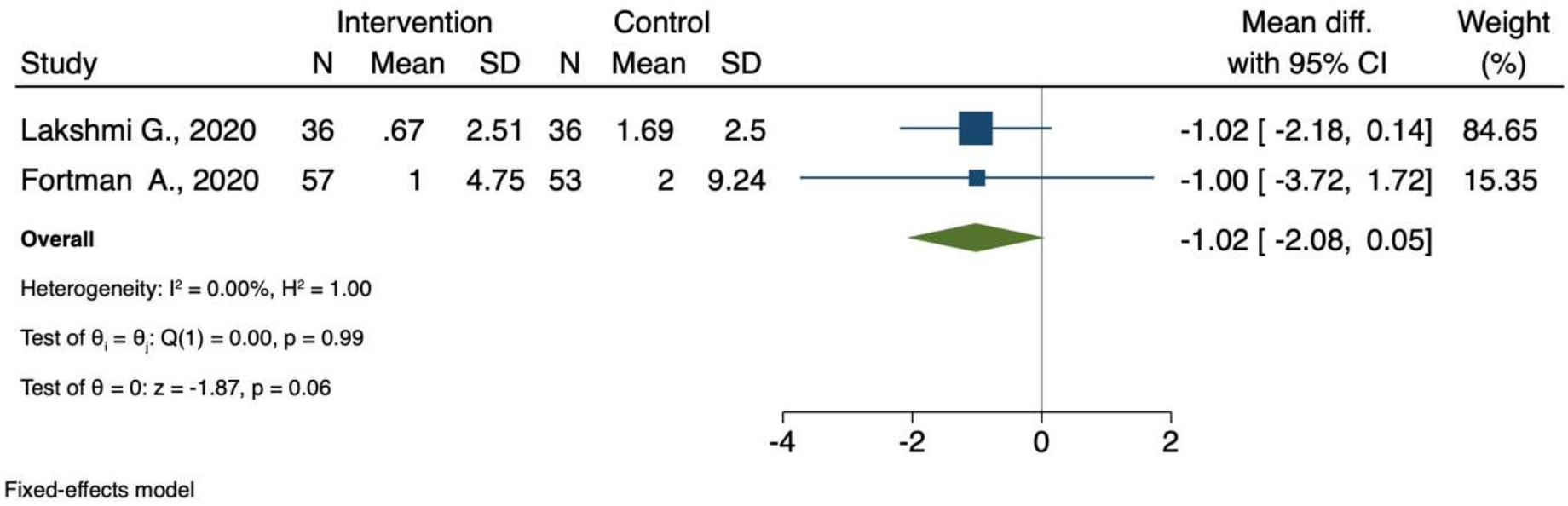
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Y. Takano et al (ABSTRACT 2017) | - Change in HbA1c:<br>-2.1 ± 2.4 (RT-CGM group)<br>-3.9± 3<br>(Retrospective CGM group)<br>-Mean glucose levels<br>132 ± 13 mg/dL (RT-CGM group)<br>128 ± 16 mg/dL(Retrospective CGM group) | -Change in HbA1c: -1.9 ± 1.4<br>(SMBG group)<br>-Mean glucose levels<br>139 ± 22<br>(SMBG group) | Hypoglicemia events:<br>0.04 ± 0.09<br>(RT-CGM group)<br>0.01±0.03<br>(Retrospective CGM group) | Hypoglicemia events:<br>0.04± 0.13<br>(SMBG group ) | Among adults with type 2 diabetes, intensive SMBG may have the equivalent effect to RT-CGM and retrospective CGM. |

Q2-Figura 2: Forrest plot degli studi individuati.

Outcome: ipoglicemie < 70 mg/dL

Intervento: RT-CGM

Controllo: point-of-care (POC) blood glucose testing.

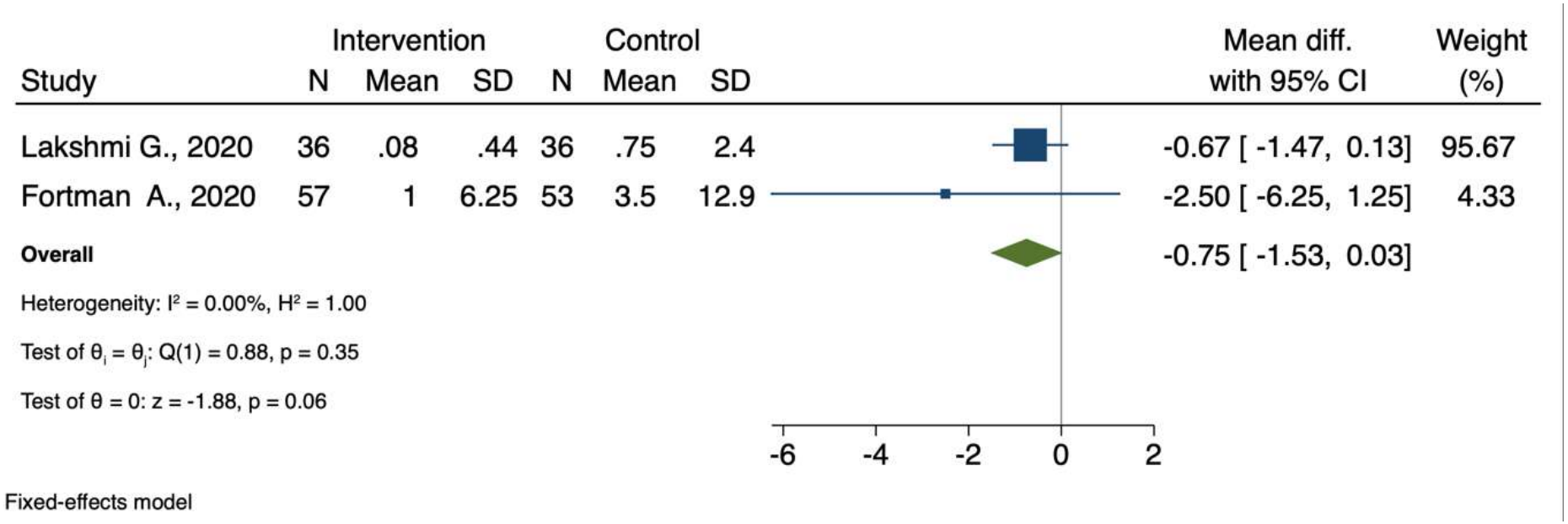



Q2-Figura 3: Forrest plot degli studi individuati.

Outcome: ipoglicemie < 50 mg/dL

Intervento: RT-CGM

Controllo: point-of-care (POC) blood glucose testing.



# Quesito 3

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

PICO proposto

P: Persone con diabete/iperglicemia ospedalizzati, area non critica

I: Trattamento insulinico

C: Trattamento con farmaci ipoglicemizzanti non insulinici

O: Mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazioni, ipoglicemia, iperglicemia.

PICO search string

P: (diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")

I: (((((("insulin, isophane" OR ("insulin" AND "isophane") OR "isophane insulin" OR "insulin isophane" OR "insulin, regular, human" OR ("insulin" AND "regular" AND "human") OR "human regular insulin" OR "humulin" OR "insulin regular human" OR "isophane insulin human" OR ("isophane" AND "insulin" AND "human") OR "human isophane insulin" OR ("insulin" AND "human" AND "isophane") OR "insulin human isophane" OR ("nph" AND "insulin" AND "human") OR "nph insulin human") OR ("insulin degludec" OR "insulin degludec" OR "tresiba" OR "abasaglar" OR ("insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine") OR "insulin glargine" OR "toujeo") OR ("glargin" OR "insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine") OR "insulin glargine" OR "glargine") OR ("insulin degludec"OR "insulin degludec" OR "degludec") OR ("insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine") OR "insulin glargine" OR "lantus") OR ("insulin detemir" OR ("insulin" AND "detemir") OR "insulin detemir" OR "levemir") OR (("insulin lispro" OR ("insulin" AND "lispro") OR "insulin lispro" OR "humalog") AND ("basal" OR "basale" OR "basally" OR "basals")) OR ("insulin detemir" OR ("insulin" AND "detemir") OR "insulin detemir" OR "detemir"))) OR ("fiasp" OR ("insulin aspart" OR ("insulin" AND "Aspart") OR "insulin aspart" OR "novorapid") OR ("insulin lispro" OR ("insulin" AND "lispro") OR "insulin lispro" OR "lispro") OR "Aspart" OR "Glulisine" OR ("insulin lispro" OR ("insulin" AND "lispro") OR "insulin lispro" OR "humalog") OR ("insulin glulisine" OR "insulin glulisine" OR "apidra") OR "Actrapid" OR ("Insuman" AND ("rapid" OR "rapidities" OR "rapidity" OR "rapidness")))) OR (basal bolus)) OR (basal plus)) OR (sliding scale)

C: ((((((((((((((((((((((((((((((((((biguanide) OR (metformin)) OR (alfa glucosidase inhibitors)) OR (acarbose)) OR (glibenclamide)) OR (Glipizide)) OR (Gliquidone)) OR

(Gliclazide)) OR (Glimepiride)) OR (Pioglitazone)) OR (Sitagliptin))) OR (Vildagliptin)) OR (Saxagliptin)) OR (Alogliptin)) OR (Linagliptin)) OR (Gemigliptin)) OR (Dulaglutide)) OR (Liraglutide)) OR (lixisenatide)) OR (Exenatide)) OR (Semaglutide)) OR (Canagliflozin)) OR (Empagliflozin)) OR (dapagliflozin)) OR (Ertugliflozin)) OR (glp-1 receptor agonists)) OR (glp-1 RA)) OR (glp1 agonists)) OR (dpp4 inhibitors)) OR (dpp4i)) OR (gliptin)) OR (sulfonylureas)) OR (Sglt2i)) OR (gliflozin)) OR (sglt2 inhibitors)) OR (Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors)) OR (thiazolidinedione) AND mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"

O: mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"

La stringa di ricerca prodotta ha permesso l'individuazione di 3 Cochrane Reviews e 688 Trials (trial quesito 3) di cui 242 dai database Embase e 499 dai database Pubmed, 1 dal database CINAHL.

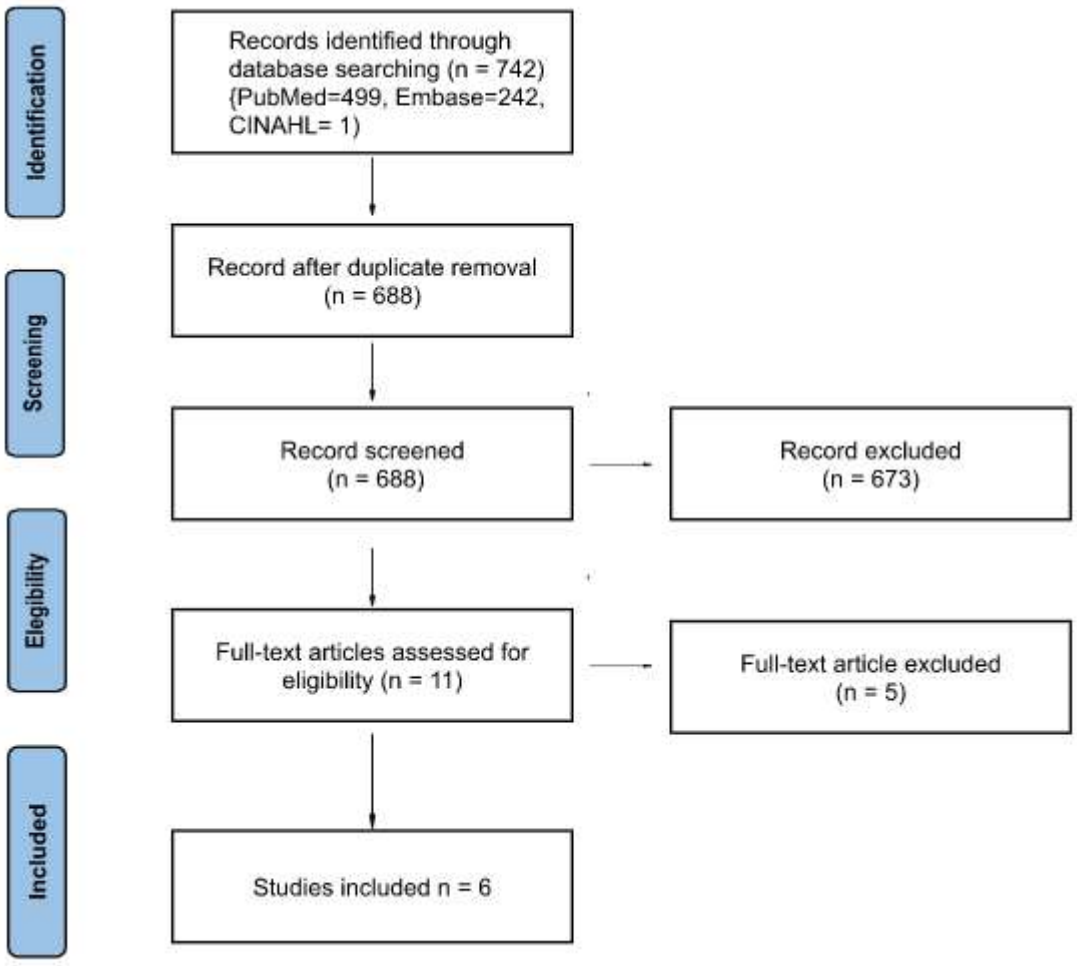
La ricerca è stata eseguita in data 29/03/2022 ore 11.35

Le 3 Cochrane Reviews sono state escluse dopo l'analisi dei full text, perché non pertinenti. Sono stati quindi esaminati gli abstract dei Trial.

Dopo esclusione dei duplicati, i titoli e gli abstract sono stati valutati in maniera indipendente dal seguente Evidence Review Team: Corrao S., Falcone F., Porta M, Rizzo M.R., Maffettone A.

La Q3-Figura 1 mostra la sequenza di selezione degli studi in accordo con lo standard PRISMA.

Q3-Figura 1. Flow Diagram of the study selection process



Di seguito i riferimenti bibliografici corrispondenti agli studi selezionati per l'analisi del full text:

1. Fushimi N, Shibuya T, Yoshida Y, Ito S, Hachiya H, Mori A. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in non-critical hospitalized patients. J Diabetes Investig. 2020 Jan;11(1):125-131. doi: 10.1111/jdi.13093. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31168938; PMCID: PMC6944833.
2. Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017 Mar 29;5(1):e000394. doi: 10.1136/bmjdrc-2017-000394. PMID: 28405346; PMCID: PMC5372055
3. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, Farrokhi F, Peng L, Reyes D, Lathkar-Pradhan S, Pasquel F. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3430-5. doi: 10.2337/dc13-0277. Epub 2013 Jul 22. PMID: 23877988; PMCID: PMC3816910.
4. Fayfman M, Galindo RJ, Rubin DJ, Mize DL, Anzola I, Urrutia MA, Ramos C, Pasquel FJ, Haw JS, Vellanki P, Wang H, Albury BS, Weaver R, Cardona S, Umpierrez GE. A Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019 Mar;42(3):450-456. doi: 10.2337/dc18-1760. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30679302; PMCID: PMC6905476.
5. Vellanki P, Alexanian S, Baldwin D, Rasouli N, Anzola IA, Ramos C, Urrutia MA, Jones J, Modzelewski K, Ensminger E, Bakhtiari HF, Pasquel F, Fayfman M, Haw S, Peng L, Umpierrez GE. Efficacy and safety of linagliptin in general surgical patients with type 2 diabetes: linagliptin surgery trial Diabetes, 2017, 66, A336- | added to CENTRAL: 31 March 2019 | 2019 Issue 3.
6. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, Peng L, Hodish I, Bodnar T, Wesorick D, Balakrishnan V, Osei K, Umpierrez GE. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a

multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Feb;5(2):125-133. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30402-8. Epub 2016 Dec 8. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Feb;5(2):e1. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 May;5(5):e3. PMID: 27964837.

L' analisi dei full text ha permesso la selezione di 6 articoli pertinenti. Tali articoli sono stati pertanto sottoposti ad un'analisi qualitativa per lo studio del rischio di distorsione attraverso il tool di Cochrane "Risk of Bias 2 (RoB 2) tool".

1. *Vellanki P, 2019.*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomization process | LOW |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOW |

| | |
|---|---|
| Bias due to missing outcome data | LOW |
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS (Mean daily blood glucose comparison between intervention and comparator group. Not easy to describe results and to compare results with other trials because of differences between modality of collecting data e.g numbers and timing of daily blood glucose measurements, numbers of supplemental insulin doses needed). |
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | LOW |

2. *Fayfman M, 2019*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomization process | LOW |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOW |
| Bias due to missing outcome data | LOW |
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS (Mean daily blood glucose comparison between intervention and comparator group. Not easy to describe results and to compare results with other trials because of differences between modality of collecting data e.g numbers and timing of daily blood glucose measurements, numbers of supplemental insulin doses needed). |
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | LOW |

3. *Garg R, 2017*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomization process | LOW |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOW |
| Bias due to missing outcome data | LOW |
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS (Mean daily blood glucose comparison between intervention and comparator group. Not easy to describe results and to compare results with other trials because of differences between modality of collecting data e.g numbers and timing of daily blood glucose measurements, numbers of supplemental insulin doses needed). |
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | LOW |

4. *Umpierrez GE, 2013*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomization process | SOME CONCERNS (not clear randomization process1:1:1 ratio) |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOW |
| Bias due to missing outcome data | LOW |
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS (Mean daily blood glucose comparison between intervention and comparator group. Not easy to describe results and to compare results with other trials because of differences between modality of collecting data e.g numbers and timing of daily blood glucose measurements, numbers of supplemental insulin doses needed). |
| Bias in selection of the reported result | LOW |

| | |
|---|---|
| Overall risk of bias | HIGH |

5. *Pasquel FJ, 2017*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomization process | SOME CONCERNS (not blinded) |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOW |
| Bias due to missing outcome data | LOW |
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS (Mean daily blood glucose comparison between intervention and comparator group. Not easy to describe results and to compare results with other trials because of differences between modality of collecting data e.g numbers and timing of daily blood glucose measurements, numbers of supplemental insulin doses needed). |

| | |
|---|---|
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | HIGH |

6. *Fushimi N, 2020.*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomization process | LOW |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOW |
| Bias due to missing outcome data | LOW |

| | |
|---|---|
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS (Primary outcome defined by the percentage of BG measurements within the hIGR (ideal glucose range 100-180 mg/dL, arbitrarily defined by authors) among all BG measurements |
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | LOW |

Il materiale metodologico relativo ai singoli studi è stato incluso in tabelle riepilogative.

| Authors | Type of study | N intervention group / n comparator group | Population | Age (Average) | Women (%) | Setting | Time to follow up | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Baseline medications |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vellanki P. et al. | Randomized Controlled Trial | linagliptin + lispro 128<br><br>Basal Bolus 122 | White 36,5%<br>Black 47%<br>Other 17% | 58 +/- 11 | 49.6%<br><br>320 | Hospital, not critical, surgical ward (not cardiac surgery) | Maximum 10 days | Subjects with T2D who were admitted to the hospital for a non-cardiac surgical procedure<br>stay as inpatient > 24 hours<br>18–80 years<br>blood glucose (BG) between 7.8–22.2 mmol/L without laboratory evidence of diabetic ketoacidosis | Admission to ICU<br>T1DM<br>No known prior diagnosis of diabetes<br>Outpatient treatment with a DPP-4 or GLP-1<br>clinically relevant gallbladder disease<br>History of pancreatitis<br>Clinically significant hepatic or renal (GFR < 30 | No medications 15/9<br>Oral antidiabetic only: 89/81<br>Insulin only 11/14<br>Oral and insulin: 13/18 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fayfman M et al | Randomized Controlled Trial | Exenatide + lispro/aspart 47<br><br>Exenatide + Basal Insulin 51<br><br>Basal Bolus 52 | n.a. | 55 | 25<br><br>321 | Hospital, not critical | 10 days | age 18–80 known history of T2D treated with diet, oral agents, and/or low-dose insulin at a total daily dose (TDD) of ,0.5 units/kg; Admission or randomizatio n BG >140 and <400 mg/dL, and BMI >25 and <50 kg/m2 | DMT1 history of diabetic ketoacidosis or hyperosmolar hypergly-cemic state treated with GLP1-RAs during the 3 months prior to admission Had recurrent severe hypoglycemi a or clinically relevant liver disease or estimated | Diet alone 13/16/13% Oral agents 24/26/20% Insulin 15/22/23% Oral and insulin 21/12/25% |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Garg R et al. | Randomized Controlled Trial | Saxagliptin + aspart 33<br><br>Basal bolus 33 | White 19/91%<br>Other 21/9% | 68 +/- 10 | 60/48%<br><br>322 | Hospital, not critical | 5 days | >18 years with T2DM HbA1C ≤7.5% on a ≤1 non-insulin hypoglycemic agent HbA1C ≤7.0% on ≤2 non-insulin hypoglycemic agents Admission to the hospital for a non-critical illness. | Insulin treatment before admission to hospital Admission (ICU) History of diabetic ketoacidosis or hyperosmolar state, Unable to take oral food or medications systemic steroid use, pregnancy or breast-feeding, a | none 24/15%<br>metformin 67/55%<br>Sulfanilurea 6/30%<br>other 3/0% |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Umpierrez GE et al | Randomized Controlled Trial | Sitagliptin + lispro 27<br><br>Sitagliptin + basal insulin 29<br><br>Basal bolus 26 | n.a. | 57.83 | 27/55/21%<br><br>323 | Hospital, not critical (medical and surgical ward) | >2 day | (BG) prior to randomization of between 140 and 400 mg/dL known history of T2D for >3 months, 18 to 80 years of age Treated at home with diet alone, any combination of oral antidiabetic agents, or low-dose insulin | BG between admission and randomization of >400 mg/dL or with a prior history of hyperglycemic crises; Patients with hyperglycemia but without a known history of diabetes; Patients admitted to or expected to require ICU admission or | Diet alone 19/7/10% Oral agents 58/56/52% Insulin + oral 8/7/17% |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pasquel FJ et al. | Randomized Controlled Trial | Sitagliptin + basal insulin 138<br><br>Basal bolus 139 | white 38%<br>Black 57%<br>other 9% | 56.9 +/- 10.9 | 40%<br><br>324 | Hospital, not critical. Medical and Surgical ward | 10 days | Patients with type 2 diabetes admitted to general medicine and surgery services in the participating hospitals. Patients with a known history of type 2 diabetes, aged between 18 and 80 years, and treated at home with diet, any | patients with a blood glucose concentration greater than 22·22 mmol/L with current or previous history of diabetic ketoacidosis, type 1 diabetes, hyperglycaemia without a known history of diabetes recent treatment with a DPP-4 | diet alone 12%<br>oral drugs 42%<br>insulin alone 24%<br>insulin + oral drugs 22% |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fushimi N. et al. | Randomized Controlled Trial | Dulaglutide + basal plus 27<br><br>Basal plus 27 | n.a. | 70.1 +/- 13 | 40%<br><br>325 | Hospital, not critical | >7 | aged >18 years with type 2 diabetes and a known history of >3 months with type 2 diabetes, and who were treated at home with either<br><br>diet alone, any combination of oral antidiabetic agents or low-dose insulin | Admission to the intensive care unit (ICU), a history of diabetic ketoacidosis or hyperosmolar state, blood glucose (BG) >400 mg/dL before admission to the hospital, systemic steroid use, pregnancy, a history of pancreatitis or active | diet alone 8.5%<br>oral agents 15%<br>insulin + oral agents 4% |

| Authors | Intervention | Comparator | Primary Endpoint | Secondary Endpoint |
|---|---|---|---|---|
| Vellanki P. et al. | Linagliptin + lispro | Basal bolus | To show that mean daily BG between the groups was non-inferior. | Number of hypoglycaemic episodes (BG < 3.9 mmol/L and BG < 2.2 mmol/L)<br>Number of hyperglycaemic episodes (BG > 16.7 mmol/L),<br>Total daily insulin dose<br>Length of stay<br>Treatment failures<br>Hospital readmission<br>Composite of hospital complications. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Fayfman M et al. | Exenatide + lispro/aspart<br><br>Exenatide + Basal insulin (glargine) | Basal Bolus | The primary outcome was to determine differences among groups in glycemic control as measured by mean daily BG concentration during the hospital stay. | Number of hypoglycemic events <70 mg/dL<br>Clinically significant hypoglycemia <54 mg/dL<br>Severe hypoglycemia <40 mg/dL;<br>Number of hyperglycemic episodes >240 mg/dL after the 1st day of treatment;<br>TDD of insulin<br>LOS;<br>Composite of hospital complications<br>Death |
| Garg R et al. | Saxagliptin + aspart | Basal Bolus | Mean daily BG level obtained by point of care testing during study days 2–5. | Proportion of BG readings in 70–140 mg/dL range<br>Average dose and number of insulin injections<br>Incidence of hypoglycemia (BG <70 mg/dL)<br>Incidence of severe hypoglycemia (BG <50 mg/dL)<br>Incidence of hyperglycemia (BG >200 mg/dL)<br>Treatment failure with DPP-4 inhibitor<br>Length of hospital stay. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Umpierrez GE et al. | Sitagliptin+ lispro<br><br>Sitagliptin + basal insulin (glargine) | Basal bolus | The primary outcome of the study was to determine differences in glycemic control as measured by mean daily BG concentration among treatment groups. | Differences between treatment groups in any of the following measures: number of BG values within range, number of hypoglycemic events (BG <70 and <40 mg/dL), number of episodes of hyperglycemia (BG <200 mg/dL) after the first day of treatment, TTD of insulin, length of hospital stay, hospital complications, and differences in glycemic control between medicine and surgery patients. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Pasquel FJ et al. | Sitagliptin + Basal insulin glargine | Basal bolus | Non-inferiority for differences between treatment groups on glycaemic control determined by mean daily blood glucose concentrations. Endpoints related to glycaemic control were assessed during the first 10 days of therapy.<br><br>A total of 140 patients were required for both the sitagliptin–basal and the basal–bolus group to ensure 80% power to reject the non-inferiority hypothesis. | differences between groups in any of the following measures: the number of hypoglycemic events (blood glucose <3·9 mmol/L; severe hypoglycaemia was defined as blood glucose <2·2 mmol/L), the number of episodes of hyperglycaemia (blood glucose >13·3 mmol/L after the first day of treatment) and number of blood glucose values within 3·9–7·8 mmol/L and 3·9–10·0 mmol/L, number of treatment failures as defined above, hospital length of stay, total daily dose of basal and prandial insulin, number of insulin injections per day, transfer to an intensive-care unit, and hospital complications and mortality. |
| Fushimi N. et al. | basal plus + dulaglutide | basal plus | The percentage of BG measurements within the hIGR (100–180 mg/dL) among all BG measurements (%hIGR: number of BG measurements within hIGR / all BG measurements x 100). | Individual mean BG, GV (standard deviation and coefficient of variation), BG at evaluation time in each group, frequency of hypoglycemia, insulin dose and frequency of gastrointestinal symptoms. |

| Authors | Primary Endpoint Intervention<br>n/N | Primary Endpoint Comparator<br>n/N | Efficacy according to authors |
|---|---|---|---|
| Vellanki P. et al. | Mean daily BG 9.5 +/- 2.6 mmol/L (171 +/- 46)<br><br>Hypoglycemia event: 2 (1.6%) | Mean daily BG 8.8 +/- 2.3 mmol/L (158 +/-41)<br>p-value=0.03<br><br>Hypoglycemia event: 14 (11%) | This is the first randomized controlled study to evaluate the efficacy and safety of an oral antidiabetic agent in non-cardiac surgical patients with T2D.<br>The study showed that treatment with linagliptin, an oral DPP4-inhibitor was inferior and resulted in higher mean daily BGs compared to the basal-bolus group. However, two-thirds of patients had a BG < 11.1 mmol/L prior to randomization. In these patients, treatment with linagliptin resulted in clinically similar glycaemic control as the basal-bolus insulin regimen. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Fayfman M et al. | Exenatide 177.1+/- 41 (DS) P: 0.03 0<br>Hypoglycemic event: (0%)<br><br>Exenatide + basal insulin 154 +/- 39 (DS) P: 0.03<br>Hypoglycemic event: 3(6%)<br><br>Multiple comparisons:<br>Exenatide + Basal vs Exenatide P:0.02<br>Exenatide vs Basal Bolus not significant<br>Exenatide + Basal vs Basal Bolus not significant | Basal Bolus 166,1 +/-40 P: 0.03<br>Hypoglycemic event: 6 (12%) | The study demonstrates that the inpatient use of exenatide alone or in combination with basal insulin is effective for the management of general medicine and surgery patients with T2D. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Garg R et al. | Saxagliptin + aspart 149,8 +/- 22 P: 0.59<br><br>Hypoglycemic event: 1 (0,4%)<br><br>The primary outcome was not different between the two groups, and the non-inferiority criteria for saxagliptin were satisfied. With an observed group difference of 2.9 mg/dL and an a priori non-inferiority margin of 20 mg/dL, the null hypothesis of inferiority was rejected in favor of the alternative hypothesis of non-inferiority (p=0.007). Further, the upper limit of a one-sided 95% CI around the difference between group means was 14.2 mg/dL, well within the non-inferiority margin. | Basal Bolus 146.9 +/- 30.5 P: 0.59<br><br>Hypoglycemic event: 1 (0,3%) | This study shows that saxagliptin is non-inferior to basal-bolus insulin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients with well-controlled diabetes before admission.<br><br>332 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Umpierrez GE et al. | Sitagliptin + lispro 168.4 +/- 35 P: 0.23<br>Hypoglycemic event: 1 (4%)<br><br>Sitagliptin + Basal insulin 154,2 +/- 29 P: 0.23<br>Hypoglycemic event: 2 (7%) | Basal Bolus 158,3+/- 31 P: 0.23<br>Hypoglycemic event: 2 (8%) | Similar improvements in glycemic control in all treatment groups with no differences in the mean daily BG, number of BG readings within target, number of treatment failures, hospital LOS, or number of hypoglycemic events. The result of this preliminary study suggests that treatment with sitagliptin alone or in combination with basal insulin is safe and effective for the management of general medicine and surgery patients with T2D. |

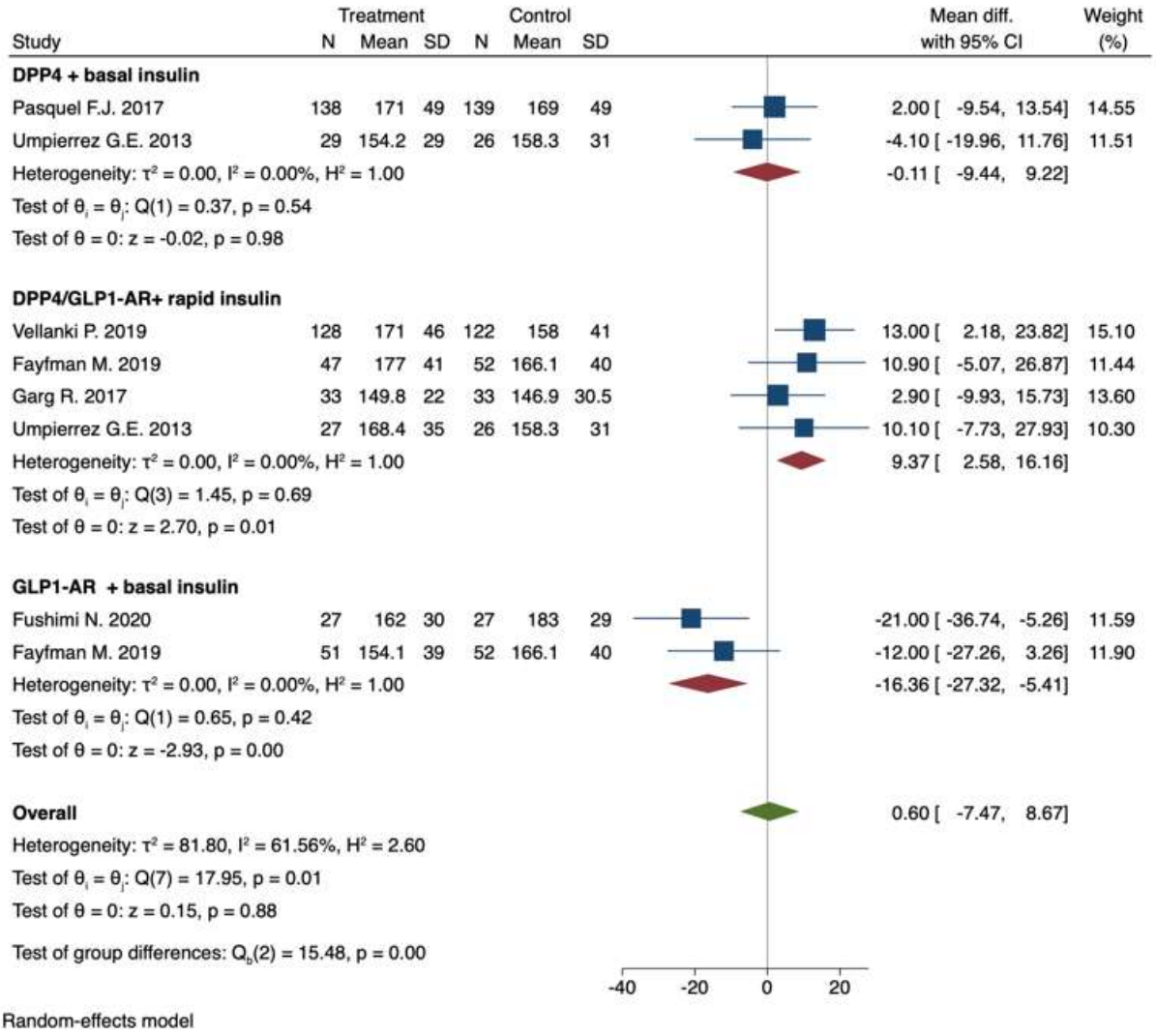
| | | | |
|---|---|---|---|
| Pasquel FJ et al. | Mean daily BG: 171 +/- 49 (9.5 mmol/L) [SD: 2.7] p: 0.79<br>total blood glucose test given: 1947<br>Hypoglycemic event: 13(19%) | Mean daily BG: 169 +/- 49 (9.4 mmol/L) [SD: 2.7]<br>total blood glucose test given: 1900<br>Hypoglycemic event: 17 (12%) | The trial met the non-inferiority threshold for the primary endpoint of differences between the sitagliptin–basal and basal–bolus groups for mean daily blood glucose concentrations. |
| Fushimi N. et al. | BG 100-180 (%hIGR) 546 (56%) P: <0.001<br>Mean daily BG: 162 +/- 30<br>Hypoglycemic event: 3 (11%) | BG 100-180 (%hIGR) 399 (44%)<br>Mean daily BG: 183 +/- 29<br>Hypoglycemic event: 9 (33%) | The present study, confirmed the superiority of BG control with BP + DU therapy compared with BP therapy, suggesting there is an indication for the prescription of GLP-1RA to control BG in hospitalized patients. |

Q3-Figura 2: Forrest plot degli studi individuati, suddivisi in sottogruppi in base al trattamento del gruppo intervento

Outcome: glicemia (media)

Intervento: ipoglicemizzanti non insulinici

Controllo: trattamento insulinico basal bolus

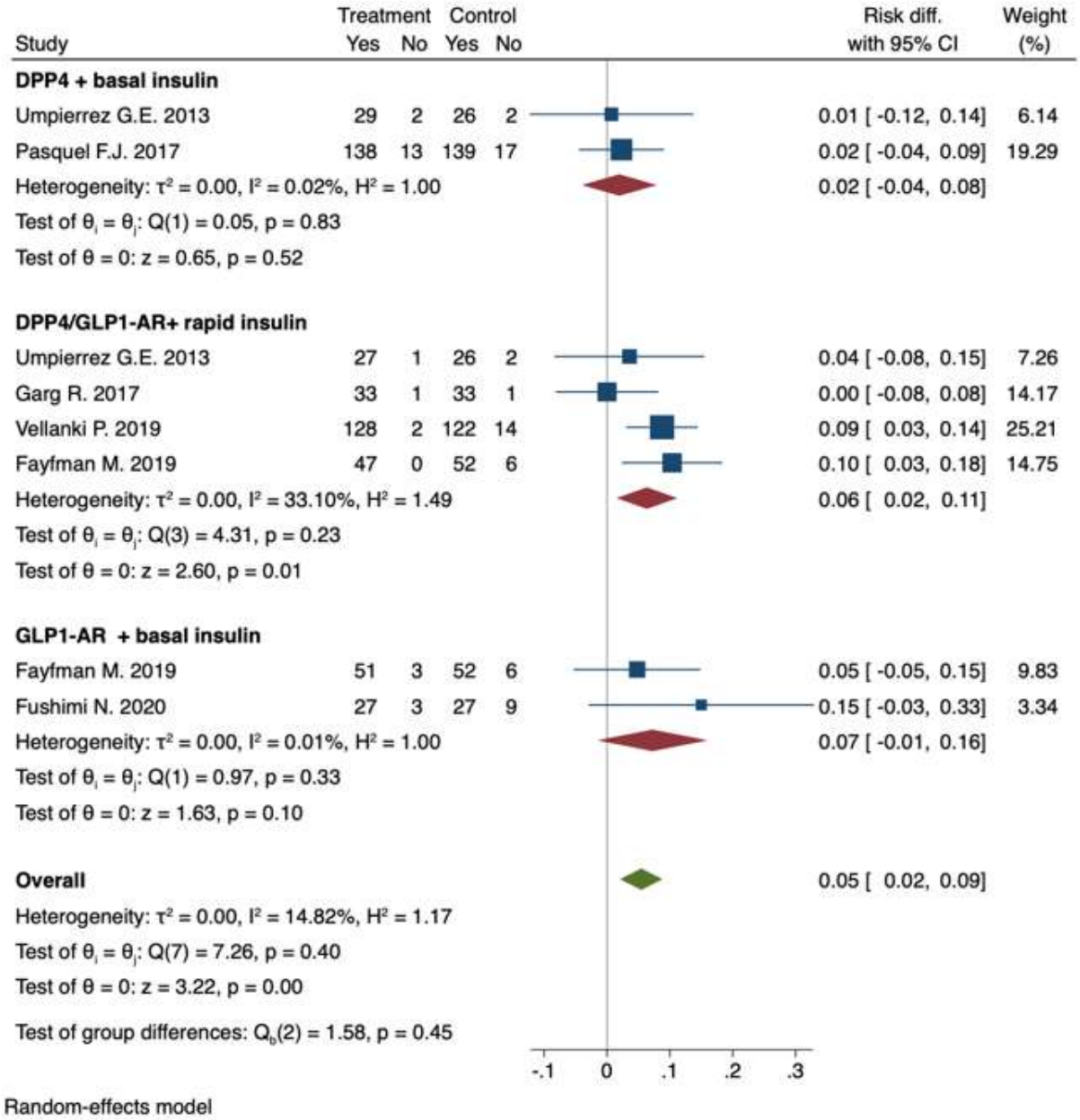


Q3 - Figura 3: Forrest plot degli studi individuati, suddivisi in sottogruppi in base al trattamento del gruppo intervento

Outcome: ipoglicemie (numero)

Intervento: ipoglicemizzanti non insulinici

Controllo: trattamento insulinico



# Quesito 4

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

PICO proposto

P: Persone con diabete/iperglicemia ospedalizzati, area non critica

I: Insulina basale

C: terapia insulinica multi iniettiva

O: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazione, iperglicemia, ipoglicemia

PICO search string

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

P: (diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")

I: "insulin degludec"OR "insulin degludec" OR "tresiba" OR "abasaglar" OR ("insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine") OR "insulin glargine" OR "toujeo") OR ("glargin" OR "insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine") OR "insulin glargine" OR "glargine") OR ("insulin degludec" OR "insulin degludec" OR "degludec" ) OR ("insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine" ) OR "insulin glargine" OR "lantus") OR ("insulin detemir" OR ("insulin" AND "detemir") OR "insulin detemir" OR "levemir") OR (("basal" OR "basale" OR "basally" OR "basals")) OR ("insulin detemir" OR ("insulin" AND "detemir") OR "insulin detemir" OR "detemir")

C: ("sliding scale" OR "basal bolus" OR "basal plus")

O: mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"

La stringa di ricerca prodotta ha permesso l'individuazione di 1 Cochrane Review (Non pertinenti: 1) e 165 Trials (trial quesito 4) di cui 98 dai database Embase e 48 dai database Pubmed.

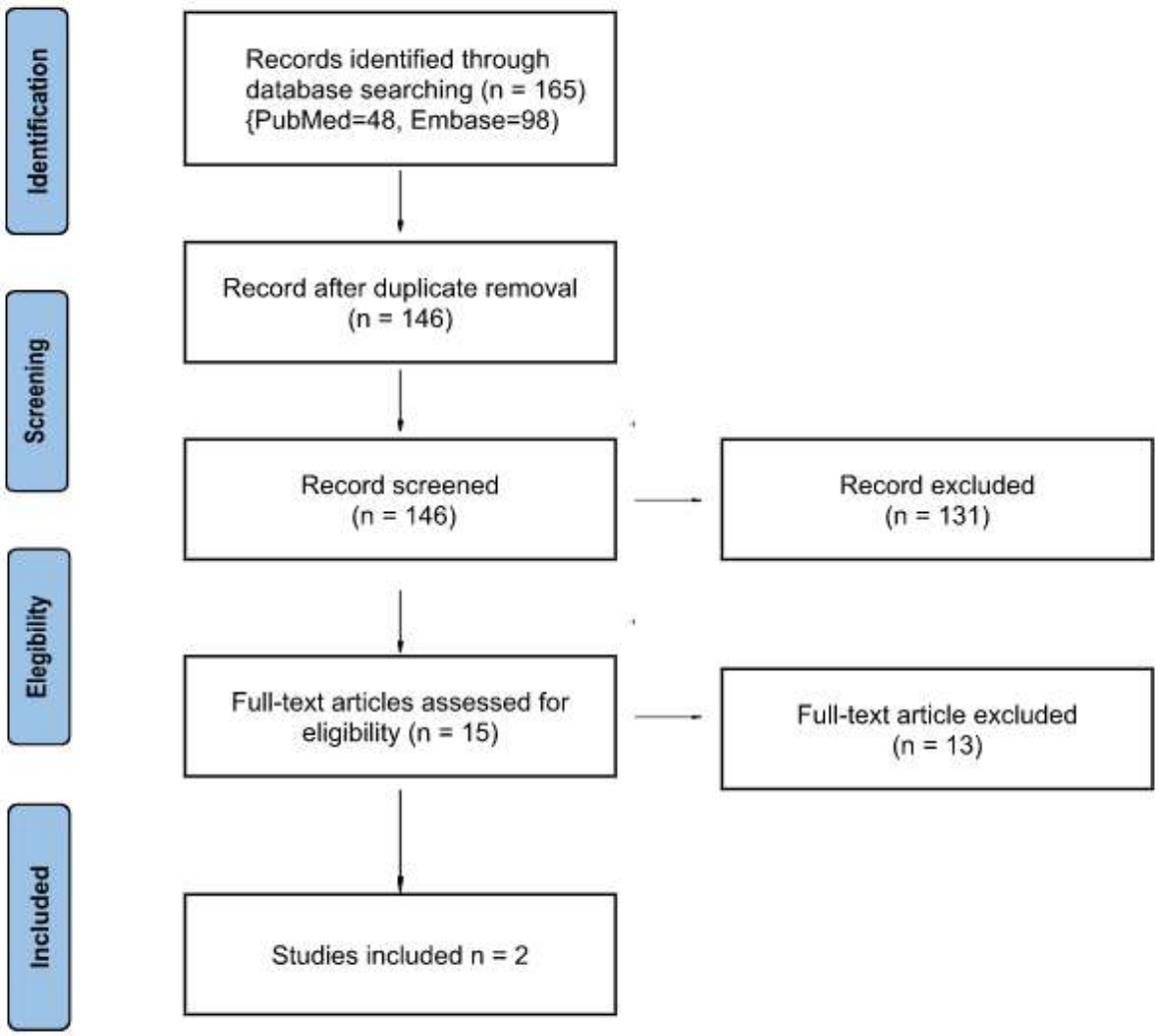
La ricerca è stata eseguita in data 09/03/2022 ore 23.22

La Cochrane Review è stata esclusa dopo l'analisi del full text, perché non pertinente.

Sono stati quindi esaminati gli abstract dei Trial.

Non erano presenti duplicati. I titoli e gli abstract sono stati valutati in maniera indipendente dal seguente Evidence Review Team: Corrao S., Falcone F., Porta M, Rizzo M.R., Maffettone A. La Q4-Figura 1 mostra la sequenza di selezione degli studi in accordo con lo standard PRISMA.

Q4-Figura 1. Flow Diagram of the study selection process




Evidence Review Team: Corrao S., Falcone F., Porta M, Rizzo M.R., Maffettone A.

Di seguito i riferimenti bibliografici corrispondenti agli studi selezionati per l'analisi del full text:

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

L' analisi dei full text ha permesso la selezione di 2 articoli pertinenti. Tali articoli sono stati pertanto sottoposti ad un'analisi qualitativa per lo studio del rischio di distorsione attraverso il tool di Cochrane "Risk of Bias 2 (RoB 2) tool".

1. *Mitra A, 2021.*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomization process | SOME CONCERNS (not clear randomization process) |

| | |
|---|---|
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH<br>Primary endpoint not clearly defined. List of objectives:<br>- Change in mean daily capillary blood glucose concentration from day one to day seven.<br>- Number of capillary blood glucose readings between 140 to 180 mg/dL in both the groups for all 4 readings.<br>- Number of capillary blood glucose readings between 110 to 140 mg/dL in both the groups for all 4 readings.<br>- Number of hypoglycemia: capillary blood glucose level less than 70 mg/dL (level 1) in both the groups.<br>- Number of clinically significant hypoglycemia capillary blood glucose level less than 54 mg/dL (level 2) in both the groups.<br>- Daily insulin requirements at beginning and end of the study in both the groups.<br>- Assessment of glycemic variability in both the groups. |
| Bias due to missing outcome data | HIGH (not all results related to outcomes are shown) |
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS<br>(concerns on collecting data as mean spot glycemic values, need to elaborate data for clear reading) |

| | |
|---|---|
| Bias in selection of the reported result | SOME CONCERNS (data on glycemic variability was expressed only by graphic measures) |
| Overall risk of bias | HIGH |

1. *Renuka R, 2006*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomization process | HIGH<br>Not clear randomization technique |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOW |
| Bias due to missing outcome data | LOW |

| | |
|---|---|
| Bias in measurement of the outcome | LOW |
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | SOME CONCERNS |

Il materiale metodologico relativo ai singoli studi è stato incluso in tabelle riepilogative.

| Authors | Type of study | N intervention group / n comparator group | Population | Age (Average) | Women (%) | Setting | Time follow up | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Baseline medications |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mitra A. et al. | Randomized Controlled Trial (Single centred, prospective parallel group randomized study) | 30/30 | n.a. | 61.015 | n.a. | Not critical (general medical and surgical ward) | n.a. | T2DM admitted in general medicine ward or for elective surgery in surgery ward. 30 to 65 years old. | T2DM. Gestational DM. Requiring emergency surgery. Past hystory of DKA or HHS.Admitted to critical care units. Patient requiring nothing p.o. for > 12h. Patients requiring total parenteral nutrition. CKD stage >4 or under | n.a. |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Renuka R. et al. | Randomized Controlled Trial? | 46/48 | 61.5 caucasian, 20,5% african american, 11% hispanic, 5% asian, 2% other | 65.3 | 30% | not critical (surgical ward) | 5 days | Patients requiring > 1unit/h of iv insulin in previous ICU | None | Sulfonylurea 16%, Insulin 11,5%, metformin 1%, Thiazolidine dione 8.5% (previous hystory of DMT2: 32%) |

| Authors | Intervention | Comparator | Primary Endpoint | Secondary Endpoint |
|---|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Mitra A. et al. | basal bolus regimen (BBIT) glargine 100 - actrapid | basal insulin regimen (BIT) - glargine 300U | Primary endpoint not clearly defined.<br><br>List of objectives:<br>1. Change in mean daily capillary blood glucose concentration from day one to day seven.<br>2. Number of capillary blood glucose readings between 140 to 180 mg/dL in both the groups for all 4 readings.<br>3. Number of capillary blood glucose readings between 110 to 140 mg/dL in both the groups for all 4 readings.<br>4. Number of hypoglycemia: capillary blood glucose level less than 70 mg/dL (level 1) in both the groups.<br>5. Number of clinically significant hypoglycemia capillary blood glucose level less than 54 mg/dL (level 2) in both the groups.<br>6. Daily insulin requirements at beginning and end of the study in both the groups.<br>7. Assessment of glycemic variability in both the groups. | Secondary endpoint not clearly defined. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Renuka R. et al. | NPH/Regular | Glargine | Primary endpoint not clearly defined.<br>Hypothesis: once-daily insulin glargine may be equivalent or better to twice-daily NPH/regular in maintaining normoglycemia among postoperative CV patients.<br><br>Data analysis in results:<br>1. Glycemic control<br>2. Percentage of blood glucose values between 80 and 140 mg/dL<br>3. Percentage of blood glucose values above 200 mg/dL<br>4. Frequency of hypoglycemia<br>5. Mean daily dose of insulin | Secondary endpoint not clearly defined. |

| Authors | Primary Endpoint Intervention<br><br>n/N | Primary Endpoint Comparator<br><br>n/N | Efficacy according to authors |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mitra A. et al. | Statstical analysis made on patients capillary blood glucose (CBG), assessed 4 times daily (pre-meal and at bedtime) assessed in both the groups from day 1 to day 7<br><br>1. There was a statistically significant reduction in the daily mean capillary blood glucose in all four time points from day 1 to day 7 within the groups and between the groups. (p value < 0.05)<br>2. 299/840 samples in BBIT group achieved target glycemia (CBG between 140–180 | Statstical analysis made on patients capillary blood glucose (CBG), assessed 4 times daily (pre-meal and at bedtime) assessed in both the groups from day 1 to day 7<br><br>1. There was a statistically significant reduction in the daily mean capillary blood glucose in all four time points from day 1 to day 7 within the groups and between the groups. (p value < 0.05)<br>2. 194/840 samples in BIT group achieved target glycemia (CBG between 140–180 | Not found any study comparing basal insulin therapy (BIT) with basal-bolus insulin therapy (BBIT), even after extensive search of literature.<br><br>There was significant difference in attaining glycemic target (140–180 mg/dL) between two groups of therapy with better glycemic control with BIT group receiving glargine U 300 as monotherapy and required less insulin. Nevertheless they found less intraday and interday glycemic variability (GV) in patients in BIT group.<br><br>351 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Renuka R. et al. | 1. Glycemic control: (P-value: 0.065)<br>Mean blood glucose: 124 (SE 2.5, DS 4.9; range 96–173) mg/dL<br>0. Percentage of blood glucose values between 80 and 140 mg/dL<br>62.7% of blood glucose values (total n. of values not available)<br>0. Percentage of blood glucose values above 200 mg/dL<br>4.5% of blood glucose values (total n. of values not available)<br>0. Frequency of hypoglycemia (P 0.036)<br>2% of blood glucose values<br>0. Mean daily dose of insulin at hospital discharge 22U | 1. Glycemic control: (P-value: 0.065)<br>Mean blood glucose: 131 (SE 2.9, DS 5.68; range 97–180) mg/dL<br>0. Percentage of blood glucose values between 80 and 140 mg/dL<br>59.8% of blood glucose values (total n. of values not available)<br>0. Percentage of blood glucose values above 200 mg/dL<br>5.3% of blood glucose values (total n. of values not available)<br>0. Frequency of hypoglycemia (P 0.036)<br>0.5% of blood glucose values<br>0. Mean daily dose of insulin at hospital discharge 28 | The study found that NPH/regular insulin administered twice daily and glargine insulin administered once daily resulted in similar glycemic control in hyperglycemic patients without a history of diabetes, however in patients with previous history of diabetes (32%) the glycemic control was better after NPH/regular insulin given twice daily.<br>The incidence of hypoglycemia in patients treated with glargine insulin alone was 25% of that seen with NPH/ regular insulin. |

# Quesito 5

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

PICO proposto

P: Persone con diabete/iperglicemia ospedalizzati, area non critica

I: Trattamento insulinico strutturato

C: Trattamento "sliding scale"

O: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazione, iperglicemia, ipoglicemia

Una prima analisi delle Cochrane Reviews ha portato alla selezione per pertinenza di una revisione sistematica dal titolo:

*"Sliding scale insulin for non-critically ill hospitalised adults with diabetes mellitus"*

pertanto, è stata eseguita la stringa di ricerca della revisione sistematica proponendo un aggiornamento della letteratura

PICO search string

E' stata utilizzata la seguente stringa di ricerca in data 22 Dicembre 2017:

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library)

1. [mh "Diabetes Mellitus"]
2. diabet*:ti,ab,kw
3. ("IDDM" or "NIDDM" or "MODY" or T1D* or T2D*):ti,ab,kw
4. ((("non insulin*" or noninsulin*) next depend*) or "non insulindepend*" or noninsulindepend*):ti,ab,kw
5. ((insulin* next depend*) or insulindepend*):ti,ab,kw
6. [mh "Diabetes Insipidus"]
7. (diabet* next "insipidus"):ti,ab,kw
8. {or #1-#5}
9. #6 or #7
10. #8 not #9
11. (correct* near/4 insulin*):ti,ab,kw
12. ("sliding" near/4 scale*):ti,ab,kw
13. #11 or #12
14. #10 and #13

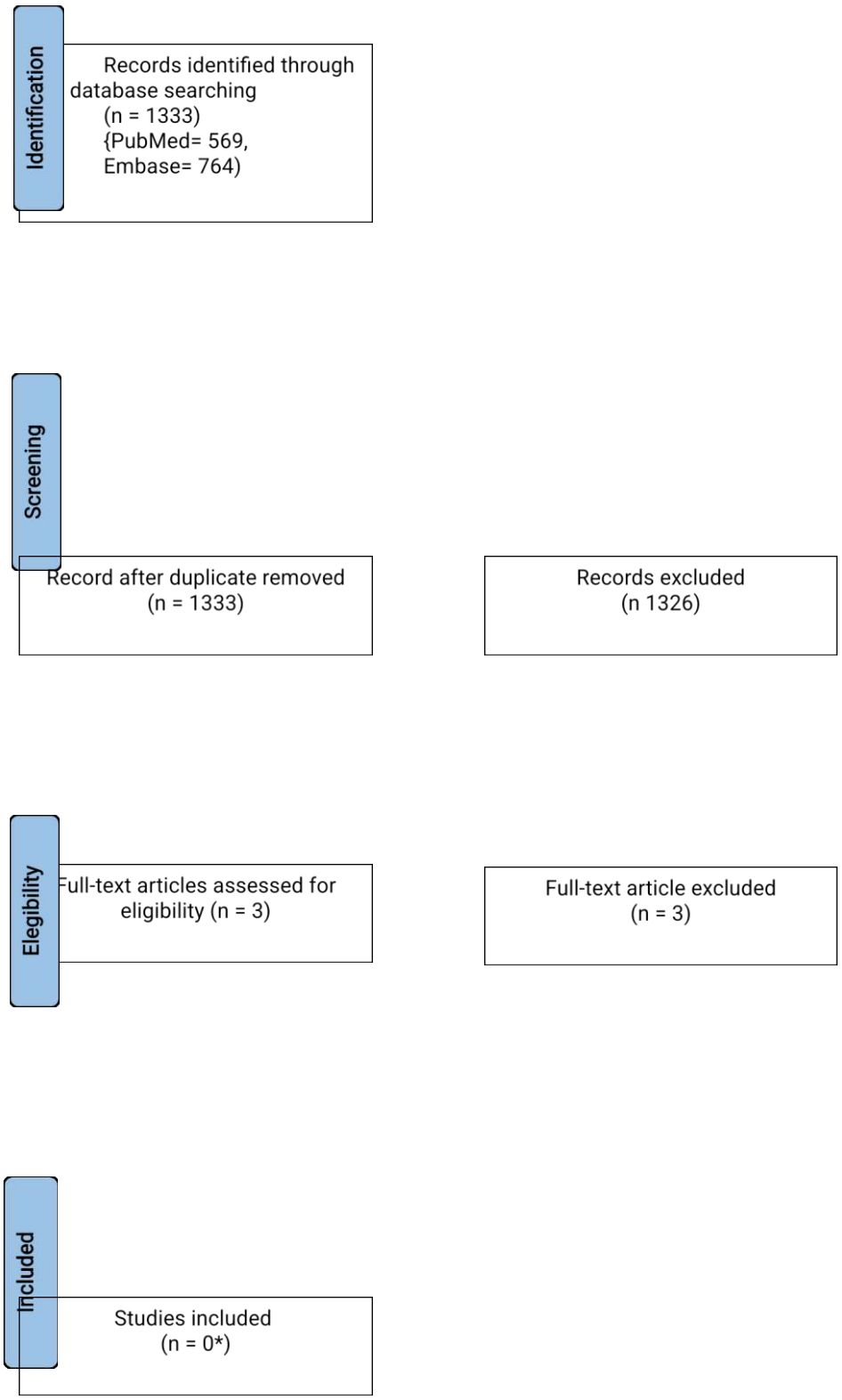
(((Diabetes) OR (((insulin* AND depend*) OR insulin AND depend*))) NOT (("Diabetes Insipidus") OR ((diabet* AND "insipidus")))) AND ((correct* AND insulin*) OR ("sliding" AND (scale*)))

La stringa di ricerca prodotta ha permesso l'individuazione di 11 Cochrane Review (non pertinenti: 10) e 1333 Trials (trial quesito 5) di cui 764 dai database Embase e 569 dai database Pubmed.

La ricerca è stata eseguita in data 09/03/2022 ore 10.30

Sono esaminati gli abstract dei Trial. Non erano presenti duplicati. I titoli e gli abstract sono stati valutati in maniera indipendente dal seguente Evidence Review Team: Corrao S., Manno F., Scuteri A., Monzani F., Forte E.
La Q5-Figura 1 mostra la sequenza di selezione degli studi in accordo con lo standard PRISMA

Q5-Figura 1. Flow Diagram of the study selection process



*Non sono stati individuati studi pertinenti all'aggiornamento della metanalisi; sono pertanto stati inclusi tutti gli studi presenti nella metanalisi individuata.

Evidence Review Team: Corrao S., Manno F., Scuteri A., Monzani F., Forte E.

Revisione sistematica:

Colunga-Lozano LE, Gonzalez Torres FJ, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA, Hernandez AV, Roman Y, Cuello-García CA. Sliding scale insulin for non-critically ill hospitalised adults with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 29;11(11):CD011296. doi: 10.1002/14651858.CD011296.pub2. PMID: 30488948; PMCID: PMC6517001.

Di seguito i riferimenti bibliografici corrispondenti agli studi selezionati per l'analisi del full text:

1. Alfonso A, Koops MK, Mong DP, Vigersky RA. Glycemic control with regular versus lispro insulin sliding scales in hospitalized Type 2 diabetics. J Diabetes Complications. 2006 May-Jun;20(3):153-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.06.009. PMID: 16632234.

2. Dickerson LM, Ye X, Sack JL, Hueston WJ. Glycemic control in medical inpatients with type 2 diabetes mellitus receiving sliding scale insulin regimens versus routine diabetes medications: a multicenter randomized controlled trial. Ann Fam Med. 2003 May-Jun;1(1):29-35. doi: 10.1370/afm.2. PMID: 15043177; PMCID: PMC1466558.

3. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, Selzer F, Karslioglu E, Idriss AM, Lee KK, Moser AJ, Toledo FG. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. Diabetes Care. 2009 Apr;32(4):594-6. doi: 10.2337/dc08-1436. PMID: 19336639; PMCID: PMC2660455.

L' analisi dei full text ha permesso la selezione di 3 articoli pertinenti (già inclusi nella metanalisi). Tali articoli sono stati sottoposti ad un'analisi qualitativa per lo studio del rischio di distorsione attraverso il tool di Cochrane "Risk of Bias 2 (RoB 2) tool".

1. *Alfonso A, 2006*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |

| | |
|---|---|
| Bias due to missing outcome data | HIGH |
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS |
| Bias in selection of the reported result | SOME CONCERNS |
| Overall risk of bias | HIGH |

2. *Dickerson LM, 2003*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |

| | |
|---|---|
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | SOME CONCERNS |
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS |
| Bias in selection of the reported result | SOME CONCERNS |
| Overall risk of bias | SOME CONCERNS |

3. *Korytkowski MT, 2009*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |

| | |
|---|---|
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | SOME CONCERNS |
| Bias in measurement of the outcome | HIGH |
| Bias in selection of the reported result | SOME CONCERNS |
| Overall risk of bias | HIGH |

Il materiale metodologico relativo ai singoli studi è stato incluso in tabelle riepilogative.

| Authors | Type of study | Follow up | N intervention group / n comparator group | Population | Age (Average) | Women (%) | Setting | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Baseline medications |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alfonso A, Koops MK, Mong DP | Randomized Controlled Trial (prospectiverandomized, open-labeled study) | | 21/22 | n.a. | 65 | 41.5% 363 | Not critical (internal medicine service) | Patients with Type 2 diabetes mellitus | Type 1 diabetes mellitus, were receiving any type of insulin prior to admission, or if they had a history of hypoglycemia unawareness. Patients were also excluded if they required corticosteroids during their hospitalization or if they | Sulfonurea 10 (46) 12 (63) Metformin 20 (91) 13 (68) Thiazolidinediones 5 (23) 3 (16) |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dickerson LM, Ye X, Sack JL, | Multicenter Randomized Controlled Trial | | 75/78 | White, not of Hispanic Origin 83<br><br>Black, not of Hispanic Origin 56<br><br>American Indian/Alaska Native 4<br><br>Hispanic 10 | 64,2 | 65%<br><br>364 | not critical (family medicine inpatient services) | patients were enrolled from the inpatient services of 10 family medicine residency programs across the United States.<br>A convenience sample of adults admitted to the inpatient services with a comorbid illness and a concurrent diagnosis of | Patients were excluded from enrollment in the presence of diabetic ketoacido-sis (DKA), hyperosmolar nonketotic state or hypo-glycemia on admission,15 pregnancy; acute myocardial infarction13; hemodynami c instability attributable to hypovolemia, | Oral sulfonylurea Biguanide Thiazolidine dione Short-acting insulin Intermediate acting insulin Combination therapy Diet controlled |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, | open-label, randomized clinical trial | | 25/25 | n.a. | 65 | 40% | not critical | Fifty inpatients meeting criteria for inpatient diagnosis of diabetes with two or more blood glucose measures 7.2 mmol/l | not well defined | not well defined |

| Authors | Intervention | Comparator | Primary Endpoint | Secondary Endpoint |
|---|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Alfonso A, Koops MK, Mong DP | regular insulin | lispro insulin | Compare glycemic control with either regular or lispro insulin sliding scales in hospitalized Type 2 diabetics who were not using insulin as outpatients. | Secondary endpoint not clearly defined. |
| Dickerson LM, Ye X, Sack JL, | sliding scale insulin regimen | routine diabetes medications | The purpose of this study was to compare the effects of the sliding scale insulin regimen with those of routine diabetes medications on hyperglycemia, hypoglycemia and length of hospitalization in diabetic patients hospitalized for other conditions. | Secondary endpoint not clearly defined. |
| Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, | sliding-scale regular insulin (SSRI) in combination with insulin glargine | sliding-scale regular insulin (SSRI) alone | To compare two subcutaneous insulin strategies for glycemic management of hyperglycemia in non–critically ill hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy (ENT). | Secondary endpoint not clearly defined. |

# Quesito 6

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

PICO proposto

P: Persone con diabete/iperglicemia ospedalizzati, area non critica

I: Analoghi rapidi dell'insulina

C: Insulina regolare

O: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazione, iperglicemia, ipoglicemia

PICO search string

P: (diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")

I: ("insulin, isophane" OR ("insulin" AND "isophane") OR "isophane insulin" OR "insulin isophane" OR "insulin, regular, human" OR ("insulin" AND "regular" AND "human" ) OR "human regular insulin" OR "humulin" OR "insulin regular human" OR "isophane insulin, human" OR ("isophane" AND "insulin" AND "human") OR "human isophane insulin" OR ("insulin" AND "human" AND "isophane") OR "insulin human isophane" OR ("nph" AND "insulin" AND "human") OR "nph insulin human")

C: "fiasp" OR ("insulin aspart" OR ("insulin" AND "Aspart") OR "insulin aspart" OR "novorapid") OR ("insulin lispro" OR ("insulin" AND "lispro") OR "insulin lispro" OR "lispro") OR "Aspart" OR "Glulisine" OR ("insulin lispro" OR ("insulin" AND "lispro" ) OR "insulin lispro" OR "humalog" ) OR ("insulin glulisine" OR "insulin glulisine" OR "apidra" ) OR "Actrapid" OR ("Insuman" AND ("rapid" OR "rapidities" OR "rapidity" OR "rapidness"))

O: mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"

La stringa di ricerca prodotta ha permesso l'individuazione di 1 Cochrane Reviews (non pertinenti:1) e 71 Trials (trial quesito 6) di cui 36 dai database Embase e 35 dai database Pubmed.

La ricerca è stata eseguita in data 09/03/2022 ore 23.32

Sono esaminati gli abstract dei Trial. Non erano presenti duplicati. I titoli e gli abstract sono stati valutati in maniera indipendente dal seguente Evidence Review Team: Corrao S., Manno F., Scuteri A., Monzani F., Forte E.

La Q6-Figura 1 mostra la sequenza di selezione degli studi in accordo con lo standard PRISMA

Q6-Figura 1. Flow Diagram of the study selection process



Evidence Review Team: Corrao S., Manno F., Scuteri A., Monzani F., Forte E.

Di seguito i riferimenti bibliografici corrispondenti agli studi selezionati per l'analisi del full text:

1. Alfonso A, Koops MK, Mong DP, Vigersky RA. Glycemic control with regular versus lispro insulin sliding scales in hospitalized Type 2 diabetics. J Diabetes Complications. 2006 May-Jun;20(3):153-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.06.009. PMID: 16632234

2. Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, Miernik J, Shakya N, Fogelfeld L. Insulin injections in relation to meals in the hospital medicine ward: comparison of 2 protocols. Endocr Pract. 2011 Sep-Oct;17(5):737-46. doi: 10.4158/EP10358.OR. PMID: 21454236.

3. Meyer C, Boron A, Plummer E, Voltchenok M, Vedda R. Glulisine versus human regular insulin in combination with glargine in noncritically ill hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study. Diabetes Care. 2010 Dec;33(12):2496-501. doi: 10.2337/dc10-0957. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20805258; PMCID: PMC2992177.

4. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A, Samudio S, Cáceres M, Argüello R, Romero F, Echagüe G, Pasquel F, Umpierrez GE. BASAL-BOLUS REGIMEN WITH INSULIN ANALOGUES VERSUS HUMAN INSULIN IN MEDICAL PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN LATIN AMERICA. Endocr Pract. 2015 Jul;21(7):807-13. doi: 10.4158/EP15675.OR. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26121460.

L' analisi dei full text ha permesso la selezione di 4 articoli pertinenti. Tali articoli sono stati pertanto sottoposti ad un'analisi qualitativa per lo studio del rischio di distorsione attraverso il tool di Cochrane "Risk of Bias 2 (RoB 2) tool".

1. *Alfonso A, 2006*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | HIGH |
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS |

| | |
|---|---|
| Bias in selection of the reported result | SOME CONCERNS |
| Overall risk of bias | HIGH |

2. *Guerra YS, 2011*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | LOW |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | SOME CONCERNS |
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS |

| | |
|---|---|
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | SOME CONCERNS |

*3. Meyer C, 2010*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | SOME CONCERNS |
| Bias in measurement of the outcome | LOW |

| | |
|---|---|
| Bias in selection of the reported result | SOME CONCERNS |
| Overall risk of bias | HIGH |

*4. Bueno E, 2015*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | SOME CONCERNS |
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS |

| | |
|---|---|
| Bias in selection of the reported result | HIGH |
| Overall risk of bias | HIGH |

Il materiale metodologico relativo ai singoli studi è stato incluso in tabelle riepilogative.

| Authors | Type of study | N intervention group / n comparator group | Population | Age (Average) | Women (%) | Setting | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Baseline medications |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alfonso A, Koops MK, Mong DP | Randomized Controlled Trial (prospective, randomized, open-labeled study) | 21/22 | n.a. | 65 | 41.5% | Not critical (internal medicine service) | Patients with Type 2 diabetes mellitus | Type 1 diabetes mellitus, were receiving any type of insulin prior to admission, or if they had a history of hypoglycemia unawareness. Patients were also excluded if they required corticosteroids during their hospitalization or if they | Sulfonurea 10 (46) 12 (63) Metformin 20 (91) 13 (68) Thiazolidinediones 5 (23) 3 (16) |
| | | | | | | 378 | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, | Open-label randomized controlled trial | 27/33 | n.a. | 47 | 50% | Not critical (general wards)<br><br>379 | Patients were enrolled in the study if they had a ran-dom blood glucose measurement of 200 mg/dL or greater or a preprandial blood glucose measurement of 180 mg/ dL or greater on 2 occasions within 24 hours. Patients had to have been | Patients with type 1 diabetes mellitus, end-stage renal disease, chronic liver disease, and/or a history of hypoglycemia unawareness were excluded. | not defined |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Meyer C, Boron A, Plummer E, | Randomized double-blind study | 88/92 | White 75% Black 12,5% Hispanic 12,5% | 65 | 1% | Noncritical care medical or surgical unit<br><br>380 | Type 2 diabetes with expected to stay hospitalized > 3 days.. | Exclusion criteria included se-vere hypoglycemia within the past 6 months or hypoglycemia unawareness because of the known risk reduction of hypoglycemia using rapid-acting insulin analogs (9,10), prolonged nothing by | Diabetes treatment before hospitalization<br><br>No pharmacological agents<br>Oral agent monotherapy<br>Multiple oral agents<br>Insulin plus oral agents<br>Insulin only |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, | Prospective, open-label randomized trial | 66/68 | n.a. | 59,5 | 50% | Non critical (general medicine services) | 134 nonsurgical patients over 18 years of age admitted to general medicine services with a blood glucose (BG) level between 140 and 400 mg/dL. Further inclusion criteria included a known history of T2D >1 month, | Exclusion criteria included subjects without a known history of dia-betes, subjects expected to undergo surgery during the hos-pitalization course, patients with clinically relevant hepatic disease or | No treatment - Oral agents - Insulin alone - Insulin + oral agents |
| | | | | | | 381 | | | |

| Authors | Intervention | Comparator | Primary Endpoint | Secondary Endpoint |
|---|---|---|---|---|
| Alfonso A, Koops MK, Mong DP | regular insulin | lispro insulin | Compare glycemic control with either regular or lispro insulin sliding scales in hospitalized Type 2 diabetics who were not using insulin as outpatients. Glucosion excursion (difference between the highest and lowest FSBG during hospitalization). | Secondary endpoint not clearly defined. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, | Insulin lispro with meals and basal insulin glargine | Regular insulin before meals and basal neutral protamine Hagedorn insulin twice daily | The primary endpoint was rate of targeted timing of insulin to meals (target time).<br>In the intervention group, target time was defined as insulin administered from 15 minutes before to 15 minutes after the patient started a meal (16). For the control group, target time was defined as insulin administered from 30 minutes before to 30 minutes after the patient started a meal. The longer premeal period for the control group was in place to account for the pharmacokinetic profile of regular insulin (17). The longer postmeal period for the control group was in place to avoid disadvantaging regular insulin, which has been a criticism of previous studies comparing short-acting insulin analogues and regular insulin. Also obtained the rates of manufacturer-defined correct timing, using the same range for the intervention group and from 0 to 30 minutes before the meal for the control group (to maintain time parity with that of analogue insulin). | The secondary endpoints were defined as follows.<br>Hyperglycemic patient-days were those with any blood glucose value above 180 mg/dL. Severe hyperglycemic patient-days were those with any blood glucose value above 300 mg/dL.<br><br>Hypoglycemic patient days were those with any blood glucose value less than 70 mg/ dL, while severe hypoglycemic patient-days were those with any blood glucose concentration less than 50 mg/dL. The hypoglycemia data were also analyzed per patient and per independent events. The distribution of independent events throughout the day was also analyzed.<br><br>The individual patient length of stay included the time of hospital stay in the general ward from enrollment in the study until hospital discharge. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Meyer C, Boron A, Plummer E, | Glulisine In combination with insulin glargine at bedtime | Regular insulin In combination with insulin glargine at bedtime | The primary endpoint were glycemic control, measured by the mean daily blood glucose concentration, and the incidence of hypoglycemia. | Length of stay was the secondary end point. |
| Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, | Insulin analogues glargine/glulisine | Human insulin (NPH/regular) | The primary outcome of the study was to determine differences in glycemic control between groups, as measured by mean daily BG concentration during the hospital stay. | Secondary outcomes included differences between treatment groups in any of the following measures: number of hypoglycemic events (BG <70 mg/dL and <40 mg/dL), total daily dose of insulin, length of hospital stay, hospital complications, and mortality. |
| | | | | |

| Authors | Primary Endpoint Intervention n/N | Primary Endpoint Comparator n/N | Efficacy according to authors |
|---|---|---|---|
| Alfonso A, Koops MK, Mong DP | Glucose excursion mean 110,13 mg/dl SD 25.86 (regular) 15 participants | Glucose excursion mean 106.77 mg/dl SD 52.65 (lispro) 13 participants | No significant difference in glycemic control was found in hospitalized Type 2 diabetic patients who received either regular or lispro insulin sliding scales. Both insulin sliding scales used in this study are inadequate to achieve current recommended glycemic targets in this patient population, when used as the only inpatient treatment for diabetes. |
| Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, | Rate of compliance with target time N=27<br>All meals 78,1%<br>Breakfast 81%<br>Lunch 90%<br>Evening meal 94,7% | Rate of compliance with target time N=33<br>All meals 70,1%<br>Breakfast 73.6%<br>Lunch 66.7%<br>Evening meal 70.1% | This trial showed that in comparison with the use of regular insulin in the inpatient setting, the use of analogue insulin improves the target time of insulin administration related to meals. This may have led to better hypoglycemic outcomes. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Meyer C, Boron A, Plummer E, | Mean blood glucose concentrations 152,6 mg/dl +/- 66,6 (after 4 days of therapy) | Mean blood glucose concentrations 160,4 mg/dl +/- 70,8 (after 4 days of therapy) | In hospitalized type 2 diabetic patients, glulisine may provide better glycemic control than regular insulin, especially in those who have a prolonged length of stay.<br><br>The mean daily incidence of hypoglycemia was slightly but not significantly lower in the glulisine than the regular insulin group (0.10 0.02 vs. 0.14 0.03 episode/day; P 0.35). |
| Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, | Mean daily BG 157 +/- 37 mg/dl | Mean daily BG 158+/-44 mg/dl | The basal-bolus regimen with insulin analogues resulted in equivalent glycemic control and frequency of hypoglycemia compared to treatment with human insulin in hospitalized patients with diabetes. |

# Quesito 7

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

PICO proposto

P: Persone con diabete/iperglicemia ospedalizzati, area non critica

I: Insulina intermedia

C: analoghi lenti dell'insulina

O: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazione, iperglicemia, ipoglicemia

PICO search string

P: (diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")

I: ("insulin, isophane" OR ("insulin" AND "isophane") OR "isophane insulin" OR "insulin isophane" OR "insulin, regular, human" OR ("insulin" AND "regular" AND "human") OR "human regular insulin" OR "humulin" OR "insulin regular human" OR "isophane insulin, human" OR ("isophane" AND "insulin" AND "human") OR "human isophane insulin" OR ("insulin" AND "human" AND "isophane") OR "insulin human isophane" OR ("nph" AND "insulin" AND "human") OR "nph insulin human")

C: ("insulin degludec" OR "insulin degludec" OR "tresiba") OR "abasaglar" OR ("insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine" ) OR "insulin glargine" OR "toujeo" ) OR ("glargin" OR "insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine" ) OR "insulin glargine" OR "glargine" ) OR ("insulin degludec" OR "insulin degludec" OR "degludec") OR ("insulin glargine" OR ("insulin" AND "glargine") OR "insulin glargine" OR "lantus") OR ("insulin detemir" OR ("insulin" AND "detemir") OR "insulin detemir" OR "levemir") OR (("insulin lispro" OR ("insulin" AND "lispro") OR "insulin lispro" OR "humalog") AND ("basal" OR "basale" OR "basally" OR "basals")) OR ("insulin detemir" OR ("insulin" AND "detemir") OR "insulin detemir" OR "detemir")

O: mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"

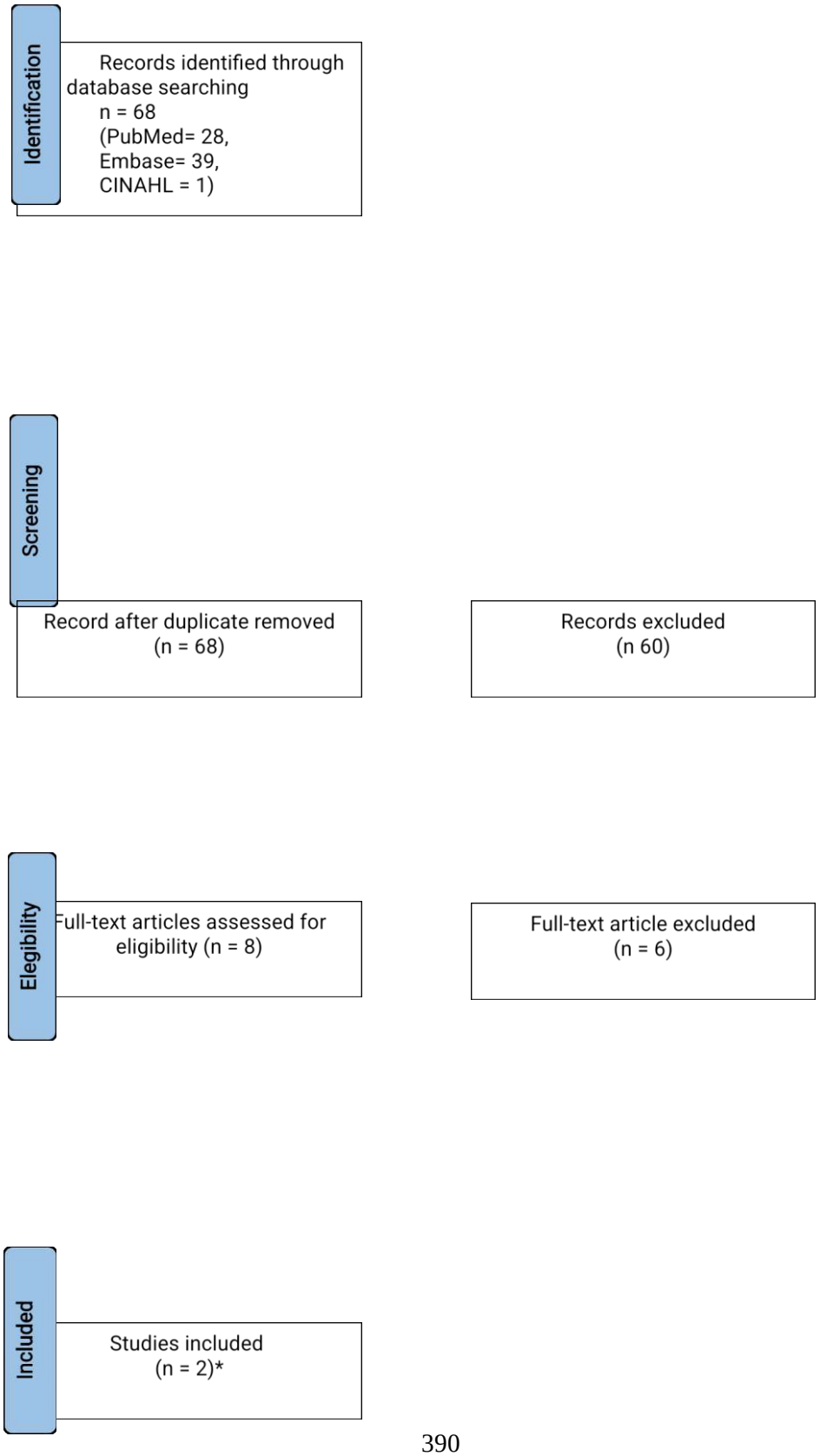
La stringa di ricerca prodotta ha permesso l'individuazione di 0 Cochrane Reviews e 68 Trials (Trial quesito 7) di cui 39 dai database Embase e 28 dai database Pubmed.1 dal database CINAHL.

La ricerca è stata eseguita in data 09/03/2022 ore 09.00

Sono esaminati gli abstract dei Trial. Non erano presenti duplicati. I titoli e gli abstract sono stati valutati in maniera indipendente dal seguente Evidence Review Team: Evidence Review Team: Corrao S., Manno F., Scuteri A., Monzani F., Forte E.
Attraverso l'hand search è stata individuata una metanalisi pertinente al quesito, della quale è stato analizzato il full text.

La Q7-Figura 1 mostra la sequenza di selezione degli studi in accordo con lo standard PRISMA

Q7-Figura 1. Flow Diagram of the study selection process



* Gli studi selezionati erano già inclusi nella metanalisi, che non conteneva altri articoli pertinenti.

Evidence Review Team: Corrao S., Manno F., Scuteri A., Monzani F., Forte E.

Di seguito il riferimento bibliografico che corrisponde alla metanalisi individuata.

1. Singh K, Ansari MT, Patel RV, Bedard M, Keely E, Tierney M, Moher D. Comparative efficacy and safety of insulin analogs in hospitalized adults. Am J Health Syst Pharm. 2015 Apr 1;72(7):525-35. doi: 10.2146/ajhp140161. PMID: 25788506.

Di seguito i riferimenti bibliografici corrispondenti agli studi selezionati per l'analisi del full text:

1. Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, Miernik J, Shakya N, Fogelfeld L. Insulin injections in relation to meals in the hospital medicine ward: comparison of 2 protocols. Endocr Pract. 2011 Sep-Oct;17(5):737-46. doi: 10.4158/EP10358.OR. PMID: 21454236.

2. Umpierrez G, Hor T, Smiley D et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine Hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:564-9.

L' analisi dei full text ha consentito la selezione di 2 articoli pertinenti (già inclusi nella metanalisi). Tali articoli sono stati sottoposti ad un'analisi qualitativa per lo studio del rischio di distorsione attraverso il tool di Cochrane "Risk of Bias 2 (RoB 2) tool". Gli altri articoli inclusi nella metanalisi sono stati esclusi perché non pertinenti al quesito.

1. *Umpierrez G, 2009*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | SOME CONCERN |
| Bias due to deviations from intended interventions | SOME CONCERNS |
| Bias due to missing outcome data | SOME CONCERNS |
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS |

| | |
|---|---|
| Bias in selection of the reported result | SOME CONCERNS |
| Overall risk of bias | SOME CONCERNS |

2. *Guerra YS, 2011*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | LOW |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | SOME CONCERNS |
| Bias in measurement of the outcome | SOME CONCERNS |

| | |
|---|---|
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | SOME CONCERNS |

Il materiale metodologico relativo ai singoli studi è stato incluso in tabelle riepilogative.

| Authors | Type of study | N intervention group / n comparator group | Population | Age (Average) | Women (%) | Setting | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Baseline medications |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, | Open-label randomized controlled trial | 27/33 | n.a. | 47 | 50% | Not critical (general wards)<br><br>396 | Patients were enrolled in the study if they had a ran-dom blood glucose measurement of 200 mg/dL or greater or a preprandial blood glucose measurement of 180 mg/ dL or greater on 2 occasions within 24 hours. Patients had to have been | Patients with type 1 diabetes mellitus, end-stage renal disease, chronic liver disease, and/or a history of hypoglycemia, unawareness were excluded. | not defined |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Umpierrez, Hor, 2009 | Randomized controlled trial | 63/67 | Diabetic inpatients | Età media 58.5 ± 10 | 50% | General medicine ward | Patients with known history of type 2 diabetes longer than 3 months. Any combination of oral antidiabetic agents and/or insuline | Diabetic ketoacidosis, ICU patients, surgical patients, haepatic disease, impaired renal failure (serum creatinine >3mg/dl) pregnancy, mental disorders. | Any combination of oral antidiabetic agents and/or insuline |

| Authors | Interventi | Comparator | Primary Endpoint | Secondary Endpoint |
|---|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, | insulin lispro with meals and basal insulin glargine | regular insulin before meals and basal neutral protamine Hagedorn insulin twice daily | Rate of targeted timing of insulin to meals (target time).<br>In the intervention group, target time was defined as insulin administered from 15 minutes before to 15 minutes after the patient started a meal (16). For the control group, target time was defined as insulin administered from 30 minutes before to 30 minutes after the patient started a meal. The longer premeal period for the control group was in place to account for the pharmacokinetic profile of regular insulin (17). The longer postmeal period for the control group was in place to avoid disadvantageous regular insulin, which has been a criticism of previous studies comparing short-acting insulin analogues and regular insulin. We also obtained the rates of manufacturer-defined correct timing, using the same range for the intervention group and from 0 to 30 minutes before the meal for the control group (to maintain time parity with that of analogue insulin). | The secondary endpoints were defined as follows.<br>Hyperglycemic patient-days were those with any blood glucose value above 180 mg/dL. Severe hyperglycemic patient-days were those with any blood glucose value above 300 mg/dL.<br><br>Hypoglycemic patient days<br>were those with any blood glucose value less than 70 mg/ dL, while severe hypoglycemic patient-days were those with any blood glucose concentration less than 50 mg/dL. The hypoglycemia data were also analyzed per patient and per independent events. The distribution of independent events throughout the day was also analyzed.<br><br>The individual patient length of stay included the time of hospital stay in the general ward from enrollment in the study until hospital discharge. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Umpierrez, Hor | Intermediate insulin group (NPH) + regular | (Detemir) + aspart | Patients included in the study n ° 130. Intermediate insulin group (NPH) + regular n ° 63. Slow analogue group (Detemir) + aspart n ° 67. Average length of stay Intermediate insulin group (NPH) + regular 7.1 (SD ± 7) Average length of stay Slow analog group (Detemir) + aspart 6.5 (SD ± 7) | n.a. |

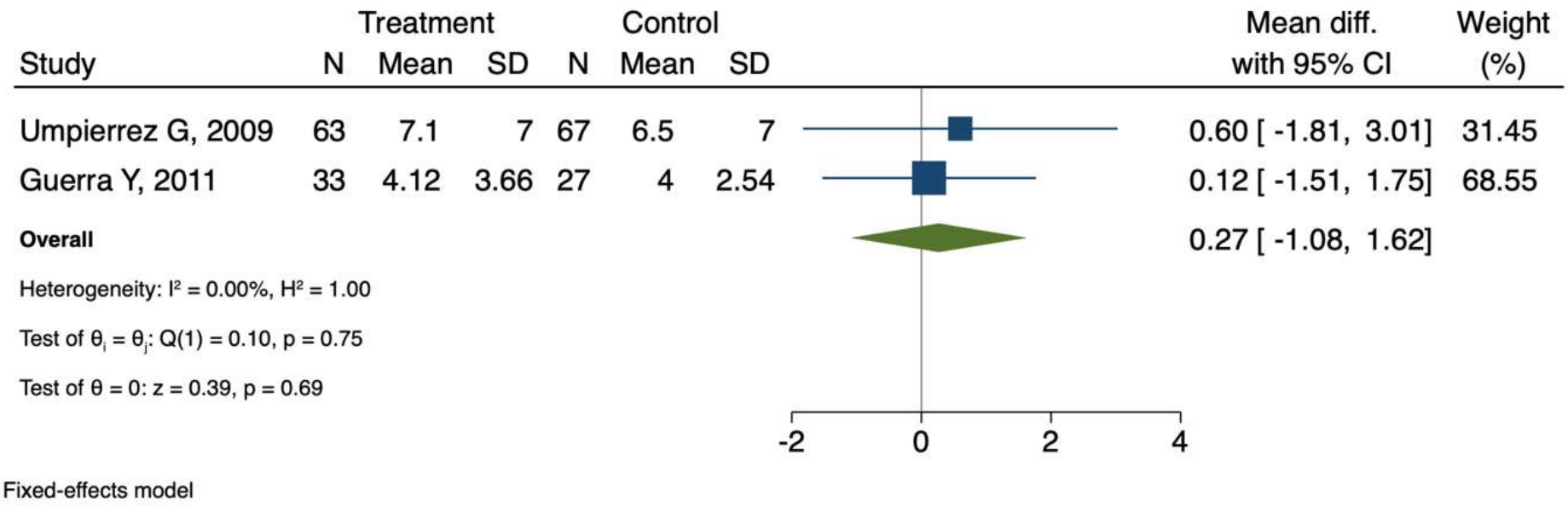
| Authors | Primary Endpoint Intervention n/N | Primary Endpoint Comparator n/N | Efficacy according to authors |
|---|---|---|---|
| Umpierrez, Hor | Lenght of stay 63/130 | Lenght of stay 67/130 | n.a |
| Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, | rate of compliance with target time N=27<br>All meals 78,1%<br>Breakfast 81%<br>Lunch 90%<br>Evening meal 94,7% | rate of compliance with target time N=33<br>All meals 70,1%<br>Breakfast 73.6%<br>Lunch 66.7%<br>Evening meal 70.1% | This trial showed that in comparison with the use of regular insulin in the inpatient setting, the use of analogue insulin improves the target time of insulin administration related to meals. This may have led to better hypoglycemic outcomes. |

Q7-Figura 2: Forrest plot degli studi individuati

Outcome: durata della degenza (LOS)

Trattamento: insulina intermedia

Controllo: analoghi lenti dell'insulina



# Quesito 8

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

PICO proposto

P: Persone con diabete/iperglicemia ospedalizzati, area non critica

I: Penne per insulina

C: Siringhe per insulina

O: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazione, iperglicemia, ipoglicemia

PICO search string

P: (diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")

I: (insulin pen)

C: (Insulin syringe)

O: mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"

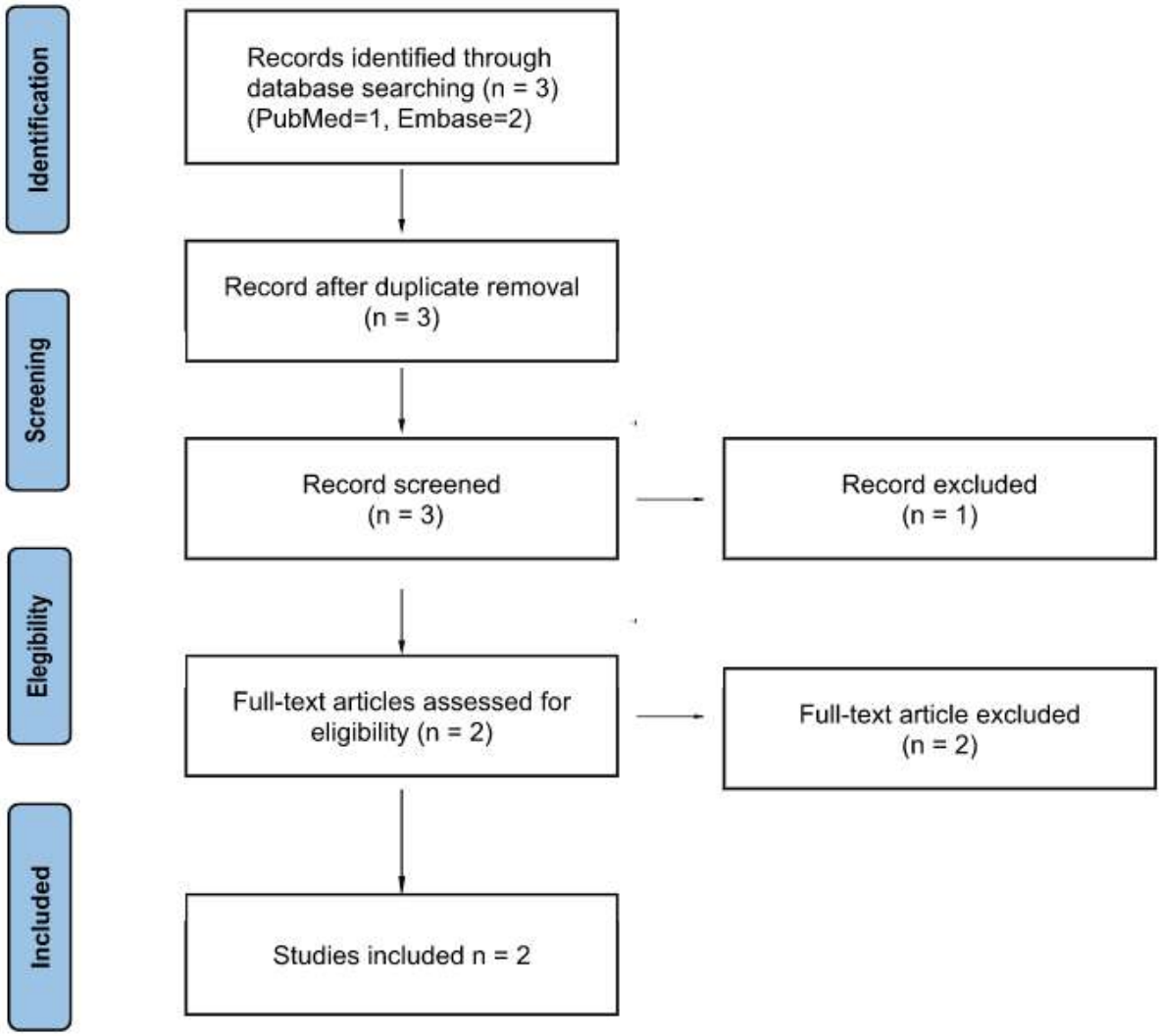
La stringa di ricerca prodotta ha permesso l'individuazione di 0 Cochrane Reviews e 3 Trials (trial quesito 8) di cui 2 dai database Embase e 1 dai database Pubmed.

La ricerca è stata eseguita in data 09/03/2022 ore 23.38

Sono esaminati gli abstract dei Trial. Non erano presenti duplicati. I titoli e gli abstract sono stati valutati in maniera indipendente dal seguente Evidence Review Team: Corrao S., Falcone F., Porta M, Rizzo M.R., Maffettone A.

La Q8-Figura 1 mostra la sequenza di selezione degli studi in accordo con lo standard PRISMA.

Q8-Figura 1 Flow Diagram of the study selection process




Evidence Review Team: Corrao S., Falcone F., Porta M, Rizzo M.R., Maffettone A.

Di seguito i riferimenti bibliografici corrispondenti agli studi selezionati per l'analisi del full text:

1. Davis EM, Christensen CM, Nystrom KK, Foral PA, Destache C. Patient satisfaction and costs associated with insulin administered by pen device or syringe during hospitalization. Am J Health Syst Pharm. 2008 Jul 15;65(14):1347-57. doi: 10.2146/ajhp070636. PMID: 18593681.

2. Bossi AC, Veronesi G, Poerio CS, Braus A, Madaschi S, Destro M, Ferraro B, Gilberti L, Sganzerla P, Davis EM. A Prospective Study for Introducing Insulin Pens and Safety Needles in a Hospital Setting. The SANITHY Study. Curr Diabetes Rev. 2016;12(4):460-467. doi: 10.2174/1573399811666150806150210. PMID: 26245310; PMCID: PMC5112762.

L' analisi dei full text ha permesso la selezione di 2 articoli pertinenti. Tali articoli sono stati pertanto sottoposti ad un'analisi qualitativa per lo studio del rischio di distorsione attraverso il tool di Cochrane "Risk of Bias 2 (RoB 2) tool".

1. *Bossi AC, 2016*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomization process | SOME CONCERNS (consecutive enrollment) |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOW |
| Bias due to missing outcome data | LOW |
| Bias in measurement of the outcome | HIGH Primary endpoint not clearly defined. Outcome Measures: Economic Outcomes, Patient Safety, Patient Satisfaction. |
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | HIGH |

2. *Davis EM, 2008*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomization process | HIGHER (not clear randomization process, adapted to the institution needs and devices availability) |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOWER |
| Bias due to missing outcome data | LOWER |
| Bias in measurement of the outcome | HIGHER Primary endpoint not clearly defined. Outcome Measures: patient satisfaction, glycaemic control, economic effect, and post-discharge insulin administration method |
| Bias in selection of the reported result | LOWER |
| Overall risk of bias | HIGHER |

Il materiale metodologico relativo ai singoli studi è stato incluso in tabelle riepilogative.

| Authors | Type of study | N intervention group / n comparator group | Population | Age (Average) | Women (%) | Setting | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Baseline medications |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bossi AC. et al. | Randomized controlled trial | Pen 111<br><br>Safety syringe 129<br><br>Traditional syringe 120 | n.a. | 75,6 (DS 11,8) | (55,0%) | hospital, not critical | Muliple daily injections according to Basal Bolus or Basal Plus regimen | n.a. | Diet alone (10,9%), Oral Antidiabeic Drugs (29,5%), Insulin syringe (3.3%), Insulin pen (56.3%) |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Davis EM. et al. | Randomized controlled trial, non inferiority | Insulin pen 35<br><br>Traditional syringe 40 | 84 % Caucasian, 16% african american, other 8% | 57.5 | 48% | hospital, not critical | T2DM, T1DM, requied subcutaneous insulin, above 19 y.o. | On insulin analogue that could not be substituted with innolet or flexpen | Syringe only (48%), Insulin pen only (9%), Never treated with injectable insulin (29%), Current using oral antidiabetic medication (6%) |

| Authors | Intervention | Comparator | Primary Endpoint | Secondary Endpoint |
|---|---|---|---|---|
| Bossi AC. et al. | Insulin pen | Traditional Syringe, Safety Syringe | Primary endpoint not clearly defined.<br><br>Outcome Measures:<br>● Economic Outcomes (direct and indirect costs)<br>● Patient Safety (mistakes in insulin administration, frequency of hypoglycemic- glucose <70 mg/dL, and hyperglycemic events - glucose > 300 mg/dL)<br>● Patient Satisfaction (DTSQ - Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) | Secondary endpoint not clearly defined. |
| Davis EM. et al. | Insulin pen | Traditional syringe | Primary endpoint not clearly defined.<br>The goals of the current study were to evaluate patient satisfaction, glycemic control, economic effect, and postdischarge insulin administration method by comparing the use of insulin administered through a pen device with the administration of insulin from vials using a syringe in hospitalized patients. | Secondary endpoint not clearly defined. |

| Authors | Primary Endpoint<br><br>Irven n/N | Primary Endpoint Comparator<br><br>n/N | Efficacy according to authors |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| Bossi AC. et al. | • Economic Outcomes (direct and indirect costs)<br>-Direct insulin costs €20.1 /patient p-values <.0001)<br>-Indirect costs at discharge €0.8/patient in the insulin pen group (both p-values<0.0001).<br>-Total costs (direct + indirect) for 10-days of in-hospital treatment: (€45.8/patient p=0.02/p=0.08)<br>-Injury costs (median saving for 10-days pen | • Economic Outcomes (direct and indirect costs)<br>-Direct insulin costs: Traditional syringe: €6.5/patient; Safety syringe: €5.1/patient; both p-values <.0001<br>-Indirect costs at discharge: traditional €50.9/patient, safety €50.9/patient (both p-values<0.0001) [Of note, the estimated costs of insulin wasting cover about 50% of the supply in the syringe groups].<br>-Total costs (direct + indirect) for 10-days of in-hospital treatment: (traditional syringes | Findings suggest that a selective use of insulin pens for diabetic patients who are likely to continue insulin treatment at home may lead to a reduction of in-hospital costs. The use of insulin pens with dual-ended safety needles was found to be safe for both nurses and patients. In-hospital use of vial/syringes with safety needles in diabetic patients who are likely to discontinue treatment at home should be preferred, as it does not involve wastage during hospitalization. These represented about 25% of hospitalized patients in the investigated hospital units. For the remaining patients, the use of insulin pens may reduce total hospital costs. Finally, the use of insulin pens at discharge for all insulin-treated patients involves considerable savings, increases compliance and satisfaction, enhancing adherence to treatment. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Davis EM. et al. | • Patient Satisfaction:<br>-Satisfaction with the treatment received: 94% 33/35 p>0.05 not reached significativity<br>-Dialed at least one dose of insulin: (77.1% 27/35) (p = 0.002)<br>-Used the pen to self-inject at least one dose (77.1% 27/35) (p = 0.001)<br>-Responded positively that they would like to continue administering insulin at home by the method used during the hospital stay (74%, 33/35) , (p < 0.05)<br>-Would recommend the insulin administration method used (94%) | • Patient Satisfaction:<br>-Satisfaction with the treatment received: 98% 39/40 p>0.05 not reached significativity<br>-Dialed at least one dose of insulin: 5% 2/40 (p = 0.002)<br>-Used the pen to self-inject at least one dose (12.5%, 5/40 ) (p = 0.001)<br>-Responded positively that they would like to continue administering insulin at home by the method used during the hospital stay (45%, 18/40) , (p < 0.05)<br>-Would recommend the | This document is intended to provide an educational checklist for various health care professionals to document a patient's readiness to learn about multiple aspects of diabetes, including an understanding of the disease, signs and symptoms and treatments for hyperglycemia and hypoglycemia, blood glucose monitoring, oral antidiabetic medications and injectable insulins, the effects of stress and exercise on diabetes, preventive care, and nutrition therapy. In addition, health care professionals may ask patients to demonstrate certain skills to assess the patient's selfcare technique. |

# Quesito 9

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

PICO proposto

P: Persone con diabete/iperglicemia ospedalizzati, area non critica

I: Modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica

C: Modello organizzativo che non includa l'intervento del personale con competenza diabetologica

O: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazione, iperglicemia, ipoglicemia

PICO search string

P: (diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")

I: "consultant model" OR "Diabetes team" OR "System-Wide model"

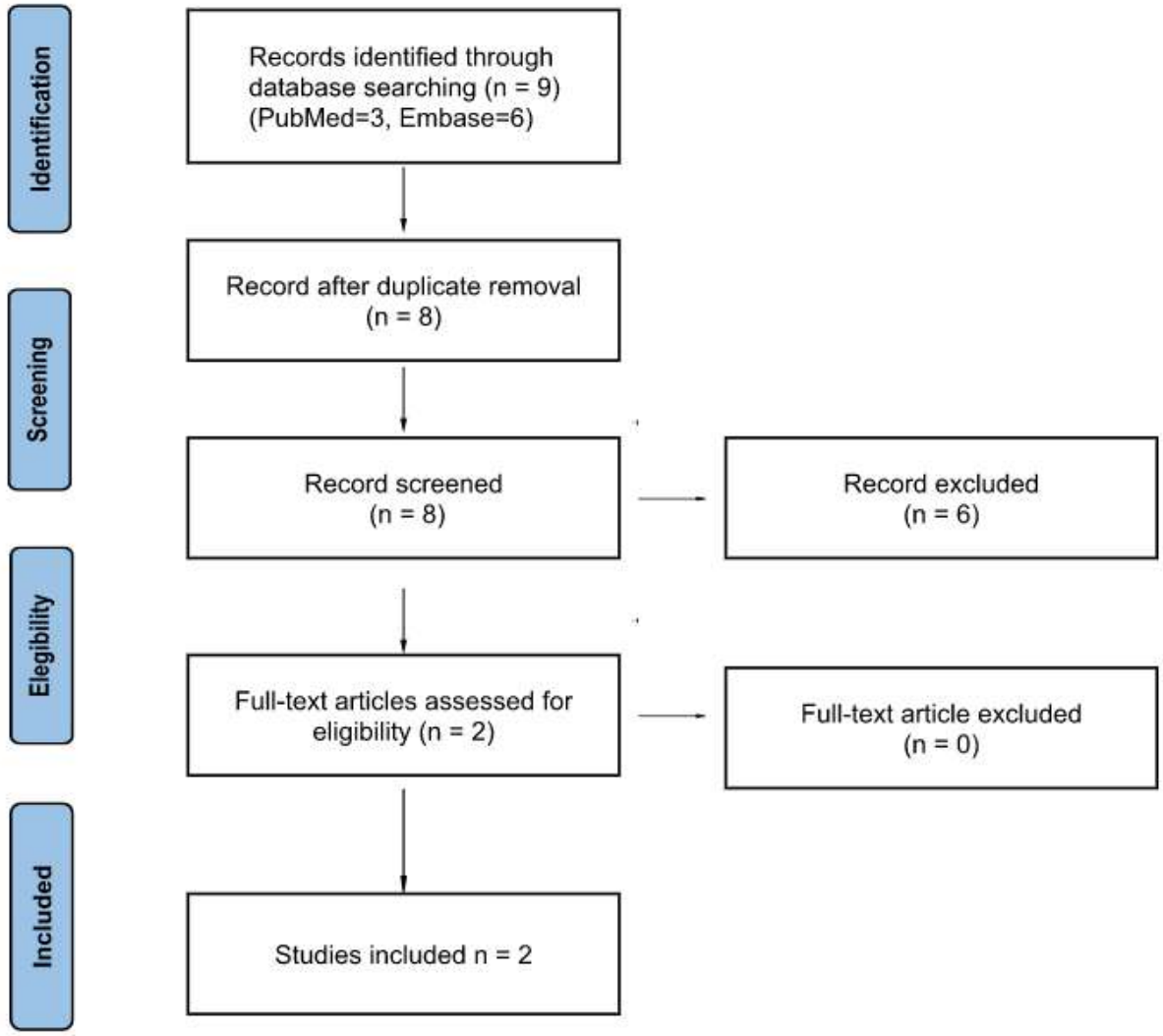
C: /

O: mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"

La stringa di ricerca prodotta ha permesso l'individuazione di 0 Cochrane Reviews e 9 Trials (trial quesito 9) di cui 6 dai database Embase e 3 dai database Pubmed.
La ricerca è stata eseguita in data 09/03/2022 ore 10.35

Sono stati esaminati gli abstract dei Trials.
Dopo esclusione dei duplicati, i titoli e gli abstract sono stati valutati in maniera indipendente dal seguente Evidence Review Team: Corrao S., Agugliaro F., Giaccari A., Succurro E., Napoli R.
La Q9-Figura 1 mostra la sequenza di selezione degli studi in accordo con lo standard PRISMA.

Q9-Figura 1. Flow Diagram of the study selection process




Evidence Review Team: Corrao S., Agugliaro F., Giaccari A., Succurro E., Napoli R.

Di seguito i riferimenti bibliografici corrispondenti agli studi selezionati per l'analisi del full test:

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

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

L' analisi dei full text ha permesso la selezione di 2 articoli pertinenti. Tali articoli sono stati pertanto sottoposti ad un'analisi qualitativa per lo studio del rischio di distorsione attraverso il tool di Cochrane "Risk of Bias 2 (RoB 2) tool".

1. *Koproski J, 1997*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | LOW |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOW |
| Bias due to missing outcome data | LOW |
| Bias in measurement of the outcome | LOW |

| | |
|---|---|
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | LOW |

2. *Pyrlis F, 2019*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGH |
| Bias due to missing outcome data | LOW |

| | |
|---|---|
| Bias in measurement of the outcome | LOW |
| Bias in selection of the reported result | LOW |
| Overall risk of bias | SOME CONCERNS |

Il materiale metodologico relativo ai singoli studi è stato incluso in tabelle riepilogative.

| Authors | Type of study | Time of follow-up (months) | N intervention group / n comparator group | Population | Age (Avarage) | Women (%) | Setting | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Baseline medications |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Jill Koproski et al (1997) | Controlled prospective randomized study | 3 | 85 (26 primary diagnosis, 59 secondary) /94 (14 primary diagnosis, 80 secondary) | / | 62.5 ± 22.2 | 50% | Hospitalized in medical department, not critical | T2DM (primary and secondary diagnosis) | Patients inability or who refused to give the consent, an eraly discharge (<72H) | NA |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Felicity Pyrlis et al (2018) | Randomised controlled trial. | 3 | 55/48 | / | 61.18 ± 13.6 | 67.9%<br><br>424 | tertiary referral hospital and a community healthcare provider. | the ability to provide informed consent, the presence of TDM2, age>18 years, requirement to commence or change injectable therapies; medically stable and awaiting diabetes education, reside within a 30min travel radius of the | NA | NA |

| Authors | Intervention | Comparator | Primary Endpoint | Secondary Endpoint |
|---|---|---|---|---|
| Jill Koproski et al (1997) | Usual care supplemented with a diabetes team intervention | Usual care without a diabetes team intervention | Hospital Lenght of Stay (Median) | Percentage of readmission after 3 months discharge (%) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Felicity Pyrlis et al (2018) | The transition team group participants received in-home education to start injectable therapy within 24–48 hours of discharge. | Standard care with diabetes education regarding injectable therapies in this institution complies with the guidelines of the Australian Diabetes Educators Association. | Hospital Lenght of Stay (Median) | Percentage of readmission after 3 months discharge (%) |

DTSQc: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version

| Authors | Primary Endpoint Intervention n/N Median (IQR) | Primary Endpoint Comparator Median | Secondary Endpoint Intervention n/N (%) | Secondary Endpoint Comparator n/N (%) | Efficacy according to authors |
|---|---|---|---|---|---|
| Jill Koproski et al (1997) | Primary diagnosis 5.5 (4-8) Secondary diagnosis 10.0 (8-13) | Primary diagnosis 7.5 (5-11) Secondary diagnosis 10.5 (8-13) | 13/85 (15%) | 30/94 (32%) | The length-of-stay differences between the groups did not reach statistical signifi- cance. Power calculations using survival analysis sample size with 90% power indicated that to demonstrate a statistically significant 1- to 2-day reduction in the length of stay. |
| Felicity Pyrlis et al (2018) | 7 (3–12) | 8 (5.5–11.5) | 1/48 (2%) | 1/55 (2%) | The most important finding in this trial was that a transition team to initiate injectable diabetes therapies following discharge is a feasible model of care. These data suggest that a transition team is safe and acceptable with a trend towards reduced length of hospital stay. |

# Quesito 10

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

PICO proposto

P: Persone con diabete/iperglicemia ospedalizzati, area non critica

I: Piano post-dimissione

C: Nessun piano post-dimissione

O: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazione, iperglicemia, ipoglicemia

PICO search string

P: (diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")

I: Discharge AND (plan OR planning OR program OR strategy OR strategy OR policy)

C: /

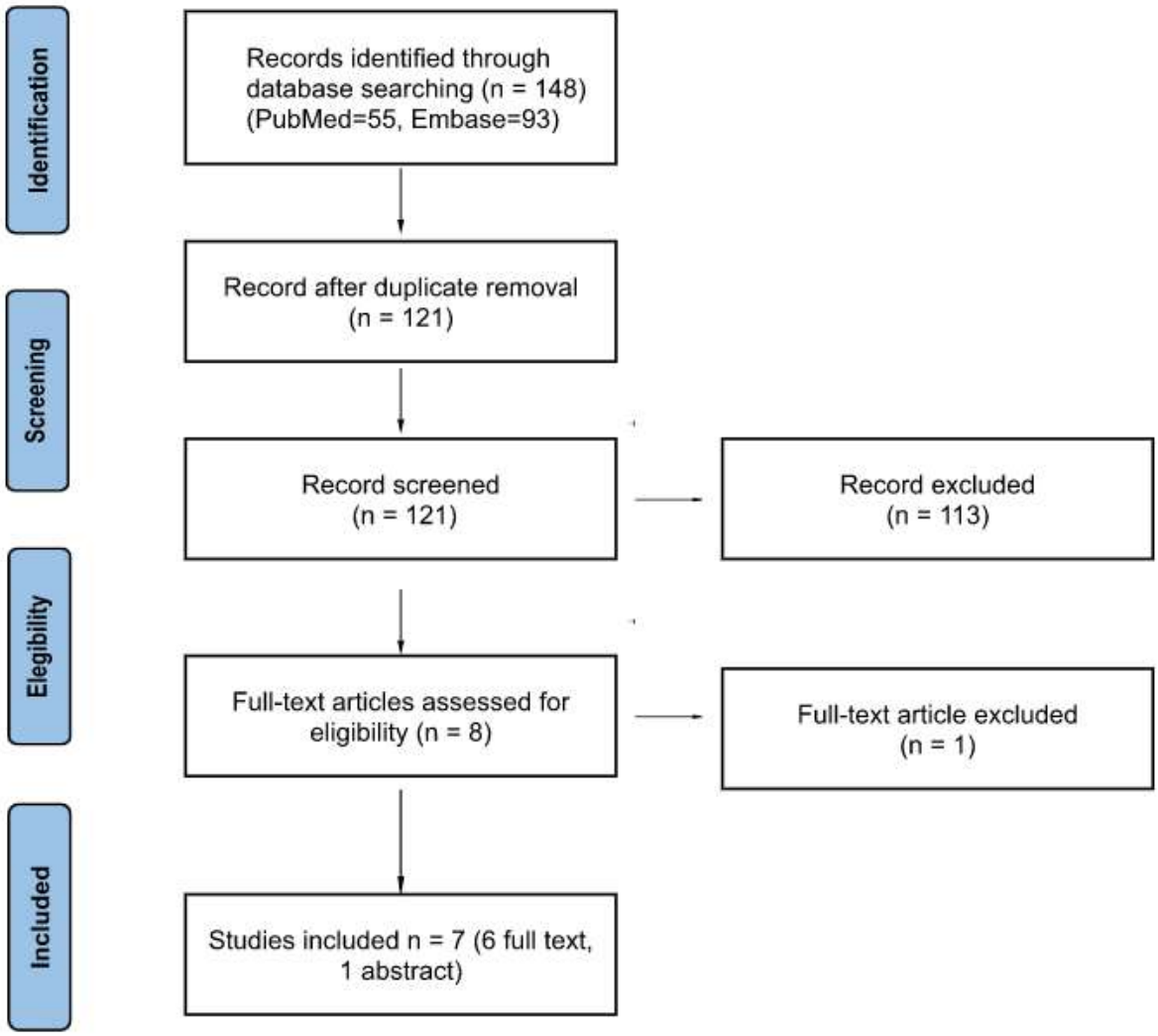
O: mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"

((diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")) AND ((diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")) AND (Discharge AND (plan OR planning OR program OR strategy OR strategy OR policy)) AND ((mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"))

La stringa di ricerca prodotta ha permesso l'individuazione di 6 Cochrane Reviews e 148 Trials (trial quesito 10) di cui 93 dai database Embase e 55 dai database Pubmed.

La ricerca è stata eseguita in data 09/03/2022 ore 23.47
Le 6 Cochrane Reviews sono state escluse dopo l'analisi dei full text, perché non pertinenti.
Sono stati quindi esaminati gli abstract dei Trials.
Dopo esclusione dei duplicati, i titoli e gli abstract sono stati valutati in maniera indipendente dal seguente Evidence Review Team: Corrao S., Agugliaro F., Giaccari A., Succurro E., Napoli R. La Q10-Figura 1 mostra la sequenza di selezione degli studi in accordo con lo standard PRISMA.

Q10-Figura 1. Flow Diagram of the study selection process




Evidence Review Team: Corrao S., Agugliaro F., Giaccari A., Succurro E., Napoli R.

Di seguito i riferimenti bibliografici corrispondenti agli studi selezionati per l'analisi del full test:

1. Effects of an Intensive Discharge Intervention on Medication Adherence, Glycemic Control, and Readmission Rates in Patients With Type 2 Diabetes. Magny-Normilus C, Nolido NV, Borges JC, Brady M, Labonville S, Williams D, Soukup J, Lipsitz S, Hudson M, Schnipper JL. J Patient Saf. 2021 Mar 1;17(2):73-80. doi: 10.1097/PTS.0000000000000601. PMID: 31009408; PMCID: PMC7647006.

2. Green Line Hospital-Territory Study: A Single-Blind Randomized Clinical Trial for Evaluation of Technological Challenges of Continuous Wireless Monitoring in Internal Medicine, Preliminary Results. Pietrantonio F, Vinci A, Rosiello F, Alessi E, Pascucci M, Rainone M, Delli Castelli M, Ciamei A, Montagnese F, D'Amico R, Valerio A, Manfellotto D. Int J Environ Res Public Health. 2021 Sep 30;18(19):10328. doi:10.3390/ijerph181910328. PMID: 34639631; PMCID: PMC8507826.

3. Rubin DJ, Gogineni P, Deak A, Vaz C, Watts S, Recco D, Dillard F, Wu J, Karunakaran A, Kondamuri N, Zhao H, Naylor MD, Golden SH, Allen S. The Diabetes Transition of Hospital Care (DiaTOHC) Pilot Study: A Randomized Controlled Trial of an Intervention Designed to Reduce Readmission Risk of Adults with Diabetes. J Clin Med. 2022 Mar 8;11(6):1471. doi: 10.3390/jcm11061471. PMID: 35329797; PMCID: PMC8949063.

4. A Pilot Randomized Controlled Trial to Reduce Hospital Readmission Risk of Patients with Diabetes: 90-Day Outcomes DANIEL J. RUBIN; SAMANTHA WATTS; ANDREW DEAK; CHERIE LISA VAZ; SAMUEL TANNER; DOMINIC RECCO; MADELINE TIVON; FELICIA R. DILLARD; EMILY BRZANA; KATHERINE E. JOYCE; ABHIJANA KARUNAKARAN; AMY IWAMAYE; ELI MILLER; CHRISTINE MATHAI; NEIL KONDAMURI; BONNIE S. ALBURY; SHANEISHA ALLEN; MARY D. NAYLOR; SHERITA GOLDEN; JINGWEI WU Diabetes 2020;69(Supplement_1):151-LB. https://doi.org/10.2337/db20-151-LB

5.Garg R, Hurwitz S, Rein R, Schuman B, Underwood P, Bhandari S. Effect of follow-up by a hospital diabetes care team on diabetes control at one year after discharge from the hospital. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Nov;133:78-84. doi: 10.1016/j.diabres.2017.08.014. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28898714.

6. Effects of a nurse led web-based transitional care program on the glycemic control and quality of life post hospital discharge in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Lyu QY, Huang JW, Li YX, Chen QL, Yu XX, Wang JL, Yang QH. Int J Nurs Stud. 2021 Jul;119:103929. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2021.103929. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33901941.

7. THE SYNERGY TO ENABLE GLYCEMIC CONTROL FOLLOWING EMERGENCY DEPARTMENT DISCHARGE PROGRAM FOR ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES: STEP-DIABETES. Magee MF, Nassar CM, Mete M, White K, Youssef GA, Dubin JS. Endocr Pract. 2015 Nov;21(11):1227-39. doi: 10.4158/EP15655.OR. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26214111.

L' analisi dei full text ha permesso la selezione di 6 articoli pertinenti (di cui 5 full text ed un Abstract). Tali articoli sono stati pertanto sottoposti ad un'analisi qualitativa per lo studio del rischio di distorsione attraverso il tool di Cochrane "Risk of Bias 2 (RoB 2) tool".

1. *Magny-Normilus C, 2021*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | LOWER |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOWER |
| Bias due to missing outcome data | LOWER |
| Bias in measurement of the outcome | LOWER |
| Bias in selection of the reported result | LOWER |
| Overall risk of bias | LOWER |

2. *Pietrantonio F, 2021*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | LOWER |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOWER |
| Bias due to missing outcome data | HIGH |
| Bias in measurement of the outcome | HIGH |
| Bias in selection of the reported result | HIGH |
| Overall risk of bias | SOME CONCERNS |

*3. Rubin D, 2020*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | LOWER |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOWER |
| Bias due to missing outcome data | LOWER |
| Bias in measurement of the outcome | LOWER |
| Bias in selection of the reported result | LOWER |
| Overall risk of bias | LOWER |

4. *Rubin D, 2022*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | LOWER |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOWER |
| Bias due to missing outcome data | LOWER |
| Bias in measurement of the outcome | LOWER |
| Bias in selection of the reported result | LOWER |
| Overall risk of bias | LOWER |

5. *Garg R, 2017*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | LOWER |
| Bias due to deviations from intended interventions | HIGHER |
| Bias due to missing outcome data | LOWER |
| Bias in measurement of the outcome | LOWER |
| Bias in selection of the reported result | LOWER |
| Overall risk of bias | LOWER |

6. *Qi-yuan Lyua, 2020*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | HIGH |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOWER |
| Bias due to missing outcome data | LOWER |
| Bias in measurement of the outcome | HIGH |
| Bias in selection of the reported result | LOWER |
| Overall risk of bias | SOME CONCERNS |

7. *Magee MF, 2015*

| | |
|---|---|
| Bias arising from the randomisation process | LOWER |
| Bias due to deviations from intended interventions | LOWER |
| Bias due to missing outcome data | LOWER |
| Bias in measurement of the outcome | LOWER |
| Bias in selection of the reported result | LOWER |
| Overall risk of bias | LOWER |

Il materiale metodologico relativo ai singoli studi è stato incluso in tabelle riepilogative.

| Authors | Type of study | Time of follow up (days) | N intervention group / n comparator group | Population | Age (Avarage) | Women (%) | Setting | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Baseline medications |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cherlie Magny-Normilu et Al. (2021) | Randomized controlled trial | na | 88/92 | Black 29.4%, Hispanic 35.5%, White 33.9 % | 64 ±11.4 | 65.5%<br><br>441 | Hospitalized on medicine or cardiology units. | Adult inpatients with type 2 diabetes on medicine or cardiology units; active cardiovascular disease; likely to be discharged home; and either prescribed insulin before admission or likely to be prescribed insulin at discharge. | Discharge to a location other than home or rehabilitation inability to administer his/her own medications and absence of a caregiver who lived with the patient and administered all medications; no telephone or homeless; previous enrollment in | na |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Filomena et Al. (2021) | A Single Blind Randomized Clinical Trial | 30 | 56/54 | na | 76.2 | 442 | Patient hospitalized in the Internal Medicine Unit in stable clinical condition | Patient > 18 years old, Patient hospitalized in the Internal Medicine Unit in stable clinical condition, Patient presumed dischargeable on the seventh day of admission, Patient agreed to participate in the study before discharge, | Patient with COVID-19 diagnosis, OR Patient living in low-intensity facilities Patient with unstable conditions (terminal cancer, severe cognitive impairment or not dischargeable on the seventh day), Patient did not | na |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Daniel J. Rubin et al (2022) | Randomized controlled trial | 30 | 45/46 | 65% black, 25% withe, 1 % other | 58.7± 12.7 | 51.6% | Hospital admission to a non-critical care unit | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Daniel J. Rubin et al (2020-ABSTRACT) | Randomized controlled trial | 90 | 45/46 | 65 % black, 25 % white, 1% other | 58.7 ± 12.7 | 51.6<br><br>444 | Hospital admission to a non-critical care unit | Established diagnosis of diabetes, defined by preadmission use of a diabetes-specific medication and/or documentation of the diagnosis in the medical record, age ≥18 years, high predicted risk of 30-day readmission (≥27%) based on the | Pregnancy, drug or alcool abuse within 3 months before admission, receiving palliative care during the hospitalization,participation in another readmission risk reduction program, planned or actual transfer to another | na |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rajesh Garg et al (2017) | Randomized controlled trial | 360 | 93/91 | na | 64 ± 10 | ?? | Hospitalized and undergoing an elective surgery | na | Patients undergoing bariatric surgery or surgery for a condition that may limit their life expectancy, e.g. advanced cancer or organ transplant. | na |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Qi-yuan Lyua (2020) | Randomized controlled trial | na | 54/52 | na | 60.85 ± 21.05 | 55%<br><br>446 | Admitted to the Department of Endocrinology | Patients who met the World Health Organization 1999 diagnostic criteria for diabetes (i.e., fasting blood glucose ≥7.0 mmol/L or 2-h postprandial blood glucose ≥11.0 mmol/L) and had been diagnosed with type 2 diabetes; clear | Patients with serious complications; patients with severe physical disabilities preventing them from taking care of themselves in daily life; patients with malignant tumors; and patients with gestational | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Michelle F. Magee (2015) | Randomized controlled trial | na | 51/50 | 96% black | 50 | 54% | Urban tertiary care teaching hospital | any primary diagnosis plus a new or existing diagnosis of type 2 DM, BG ≥200 mg/d, age ≥18 years, able to check BG and self-inject insulin if required, and otherwise stable for discharge home. | type 1 DM, pregnancy or anticipated conception in ≤3 months, treatment with a glucocorticoid or a history of diabetic ketoacidosis. | na |

DERRI : Diabetes Early Readmission Risk Indicator

| Authors | intervention | Comparator | Primary Endpoint | Secondary Endpoint |
|---|---|---|---|---|
| Cherlie Magny-Normilu (2021) | A multimodal program with Inpatient protocol for adjusting the discharge diabetes regimen, Visiting nurse intervention "discharge advocate" (DA), Follow-up in a postdischarge clinic with the DA and pharmacist, Standardized visiting nurse (VNA) intervention with open lines of communication, Telemonitoring of point-of-care glucose levels | Usual Care (Inpatient insulin protocols<br>Postdischarge plan at discretion of physicians<br>Pharmacists less involved, Visiting nurses at discretion of team, intervention not standardized<br>Phone calls not standard<br>No postdischarge diabetes clinic<br>No or rare telemonitoring) | Percentage of adherence to diabetes medications for 90 days after discharge | -Mean Hypoglycemia per monitored patient-day<br>-Percentage of readmission within 30 days post-discharge |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Filomena et Al. (2021) | Wireless vital parameter continuous monitoring (WVPCM) after discharge | Regular monitoring after discharge | Number of major complications within 30 days after discharge | Number of rehospitalizations |
| Daniel J. Rubin et al (2022) | Intervention designed to reduce readmission risk (the Diabetes Transition of Hospital Care [DiaTOHC] program) | Usual care | Number of readmission 30 days after discharge (%) | na |
| Daniel J. Rubin et al (2020 Abstract) | Intervention designed to reduce readmission risk (the Diabetes Transition of Hospital Care [DiaTOHC] program) | Usual care | Number of readmission 90 days after discharge (%) | na |
| Rajesh Garg et Al (2017) | Hospital diabetes team | Usual Care | Mean HbA1c at 1-year after discharge | Percentage of readmission within 1 month |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Qi-yuan Lyua et al (2020) | Web-based transitional care program, it consists of five modules: disease self-management (diet, exercise, medicine man-agement, and blood glucose self-monitoring), health education, group interaction, remote counseling, and data collection. | Usual care | Mean HbA1c after 3 month of program | Effects on quality of life |
| Michelle F. Magee et al (2015) | A multidisciplinary team of physicians and nurses, endocrinologists, and certified diabetes educators (CDE), the intervention incorporated a guideline-based algorithm for DM medication management and survival skills | Usual care | Mean glicemia after after 4 weeks | na |

| Authors | Primary Endpoint Intervention N/n or % or SD | Primary Endpoint Comparator N/n or % or SD | Secondary Endpoint Intervention M (SD) or % | Secondary Endpoint Comparator M (SD) or % | Efficacy according to authors |
|---|---|---|---|---|---|
| Cherlie Magny-Normilu et al (2021) | 84.5%(22.6)<br>p value 0.06 | 76.4% (25.1) | -Mean Hypoglicemia (SD) : 0.14 (0.2)<br>-Readmission %: 20.5% | -Mean Hypoglicemia (SD): 0.10 (0.18)<br>p value 0.2<br>-Readmission %: 14.1% | Use of a multipronged transitions intervention in patients discharged on insulin was associated with a greater reduction in A1c levels from preadmission to 60 to 120 days after discharge compared with usual care. This effect was ssociated with a nonsignificant trend toward greater adherence with insulin in the intervention arm. |
| Filomena et Al. (2021) | 12/56 (22%) | 27/54 (48%) | na | na | Integrating hospital and community is a new challenge for telemedicine that allows for improving patient management both during hospitalization and after discharge. |
| Daniel J. Rubin (2022) | 14/45 (31.1) | 15/46 (32.6) | na | na | The DiaTOHC intervention may modestly reduce readmission risk and cut costs by half within 30 days after discharge |

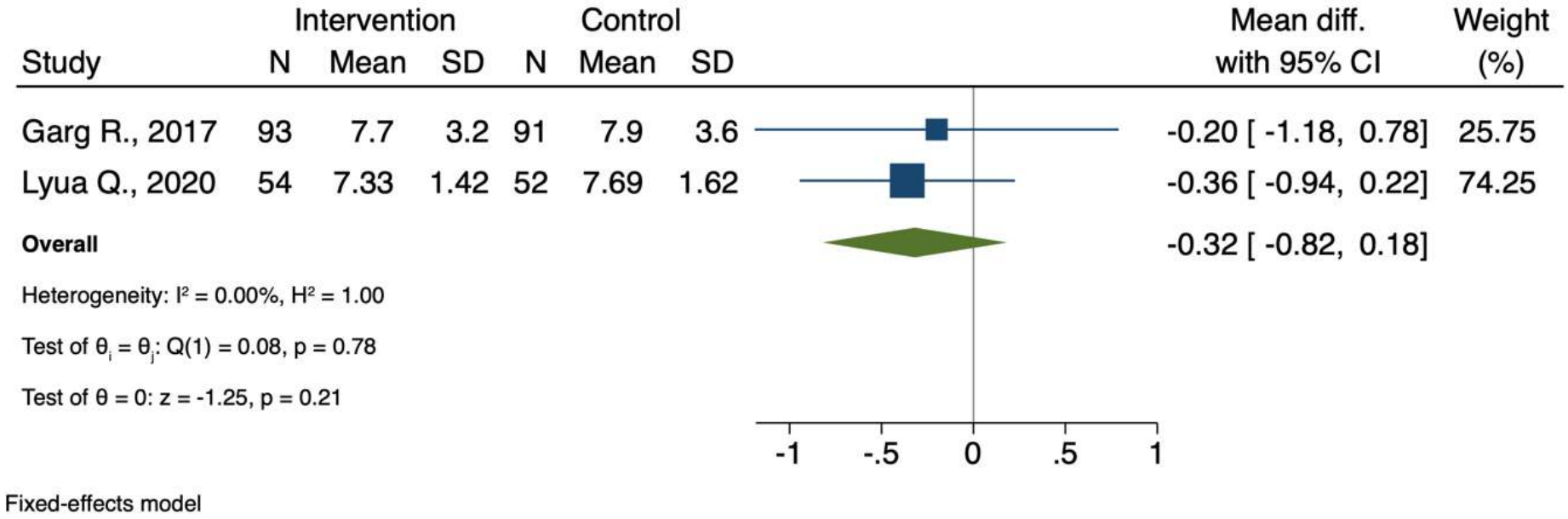
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Daniel J. Rubin; (2020 Abstract) | 21/45 (46.7%) | 23/46 (50%) | na | na | The DiaTOHC intervention may modestly reduce readmission risk and cut costs by half within 90 days after discharge |
| Rajesh Garg (2017) | HbA1c after 1 y 8.2 ± 1.4 | HbA1c after 1 y 8.5 ± 1.5<br>p value 0.96 | 25% | 15%<br>p value 0.17 | Strategy including intensive preoperative diabetes treatment, optimal inpatient diabetes treatment and individualized discharge instructions is associated with improved long-term glycemic control. |
| Qi-yuan Lyua et al (2020) | HbA1c<br>7.33 ± 1.42 | HbA1c<br>7.69 ± 1.62<br>p value <0.01 | Quality of life 660.86 ± 46.5 | Quality of life 606.20 ± 64.38 | This report presents positive findings from a study of a 3-month web-based transitional care program aimed at improving glycemic control and quality of life among people with type 2 diabetes post hospital discharge. |
| Michelle F. Magee et al (2015) | 192 ± 93 mg/dl | 259±124 mg/dl<br>p value 0.01 | na | na | The dual intervention improved medication adherence and short-term glycemic outcomes without increasing the risk of hypoglycemia |

Q10 - Figura 2: Forrest plot degli studi individuati

Outcome: HbA1c% (media)

Intervento: team multidisciplinare

Controllo: usual care



# Quesito 11

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

PICO proposto

P: Persone con diabete/iperglicemia ospedalizzati, area non critica

E: Iperglicemia all'ammissione

C: Normoglicemia all'ammissione

O: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazione, iperglicemia, ipoglicemia

PICO search string

P: (diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")

E: ((hyperglycemia) OR (blood sugar) AND admission)

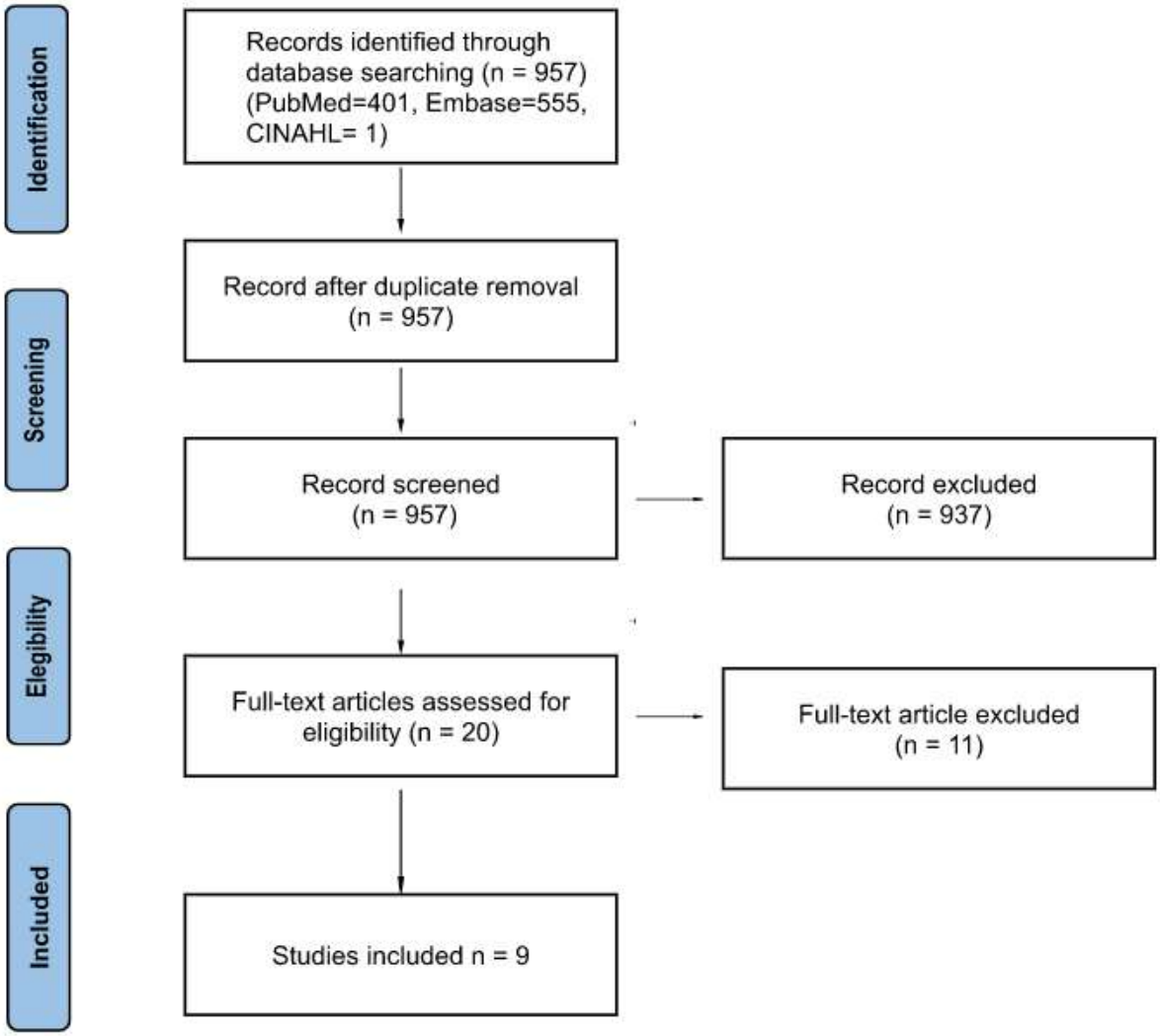
O: mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"

La stringa di ricerca prodotta ha permesso l'individuazione di 12 Cochrane Reviews (Non pertinenti: 12) e 1005 Trials (trial quesito 11) di cui 555 dai database Embase e 401 dai database Pubmed. Sono state individuate 180 citazioni dal database CT.gov, 91 dal database 89 ICTRP, 1 dal database CINAHL.

La ricerca è stata eseguita in data 09/03/2022 ore 23.45

Sono stati esaminati gli abstract dei Trials. Dopo esclusione dei duplicati, i titoli e gli abstract sono stati valutati in maniera indipendente maniera indipendente dal seguente Evidence Review Team: Corrao S., Priola L., Purrello F., Nizzoli M., Aglialoro A., Pastorelli R.
La Q11-Figura 1 mostra la sequenza di selezione degli studi in accordo con lo standard PRISMA.

Q11-Figura 1. Flow Diagram of the study selection process




Evidence Review Team: Corrao S., Priola L., Purrello F., Nizzoli M., Aglialoro A., Pastorelli R.

Di seguito i riferimenti bibliografici corrispondenti agli studi selezionati per l'analisi del full text:

1. Evans NR, Dhatariya KK. Assessing the relationship between admission glucose levels, subsequent length of hospital stay, readmission and mortality. Clin Med (Lond). 2012 Apr;12(2):137-9. doi: 10.7861/clinmedicine.12-2-137. PMID: 22586788; PMCID: PMC4954098.

2. Castellanos MR, Szerszen A, Saifan C, Zigelboym I, Khoueiry G, Abi Rafeh N, Wetz RV, Kleiner M, Aoun N, Weiserbs KF, Maniatis T, Rothman J. Fasting hyperglycemia upon hospital admission is associated with higher pneumonia complication rates among the elderly. Int Arch Med. 2010 Aug 2;3:16. doi: 10.1186/1755-7682-3-16. PMID: 20678212; PMCID: PMC2923124.

3. Islam EA, Limsuwat C, Nantsupawat T, Berdine GG, Nugent KM. The association between glucose levels and hospital outcomes in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Thorac Med. 2015 Apr-Jun;10(2):94-9. doi: 10.4103/1817-1737.151439. PMID: 25829959; PMCID: PMC4375748.

4. Di Luzio R, Dusi R, Barbanti FA, Calogero P, Marchesini G, Bianchi G. Prognostic Value of Stress Hyperglycemia in Patients Admitted to Medical/Geriatric Departments for Acute Medical Illness. Diabetes Ther. 2022 Jan;13(1):145-159. doi: 10.1007/s13300-021-01183-y. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34859364; PMCID: PMC8638797.

5. Yao T, Zhan Y, Shen J, Xu L, Peng B, Cui Q, Liu Z. Association between fasting blood glucose and outcomes and mortality in acute ischaemic stroke patients with diabetes mellitus: a retrospective observational study in Wuhan, China. BMJ Open. 2020 Jun 23;10(6):e037291. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037291. PMID: 32580989; PMCID: PMC7312333.

6. Corrao S, Nobili A, Natoli G, Mannucci PM, Perticone F, Pietrangelo A, Argano C; REPOSI Investigators. Hyperglycemia at admission, comorbidities, and in-hospital mortality in elderly patients

hospitalized in internal medicine wards: data from the RePoSI Registry. Acta Diabetol. 2021 Sep;58(9):1225-1236. doi: 10.1007/s00592-021-01716-8. Epub 2021 Apr 22. Erratum in: Acta Diabetol. 2021 Jun 17;: PMID: 33890176; PMCID: PMC8316168.

7. Shen Y, Xu X, Meng S, Qin M, Li H, Chu D, Zheng C. Association of Admission Blood Glucose Level with All-Cause Mortality According to Age in Patients with Community Acquired Pneumonia. Int J Gen Med. 2021 Nov 6;14:7775-7781. doi: 10.2147/IJGM.S331082. PMID: 34785935; PMCID: PMC8579829.

8. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL. Impact of perioperative glycaemia and glycated haemoglobin on the outcomes of the surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis. Diabetes Res Clin Pract. 2011 Dec;94(3):e83-5. doi: 10.1016/j.diabres.2011.09.009. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21955961.

9. Zhang Y, Zhang Y, Xu Y, Huang Y. The associations between fasting blood glucose levels and mortality of SFTS in patients. BMC Infect Dis. 2021 Aug 5;21(1):761. doi: 10.1186/s12879-021-06463-3. PMID: 34353296; PMCID: PMC8343909.

L' analisi dei full text ha permesso la selezione di 9 articoli pertinenti. Tali articoli sono stati pertanto sottoposti ad un'analisi qualitativa per lo studio del rischio di distorsione attraverso l'Ottawa score.

(*Uno studio può ricevere un massimo di una stella per ogni items. È possibile assegnare un massimo di due stelle per la comparabilità.*)

1. *Evans NR, 2012*

| | |
|---|---|
| Selection | * |
| Comparability | * |
| Exposure | * |
| Outcome | * |

2. *Castellanos MR, 2010*

| | |
|---|---|
| Selection | * |

| | |
|---|---|
| Comparability | * |
| Exposure | * |
| Outcome | * |

*3. Islam EA, 2015*

| | |
|---|---|
| Selection | * |
| Comparability | * |
| Exposure | * |
| Outcome | * |

*4. Di Luzio R, 2022*

| | |
|---|---|
| Selection | * |
| Comparability | ** |
| Exposure | * |

| | |
|---|---|
| Outcome | * |

5. *Yao T, 2020*

| | |
|---|---|
| Selection | * |
| Comparability | ** |
| Exposure | * |
| Outcome | * |

6. *Corrao S, 2021*

| | |
|---|---|
| Selection | * |
| Comparability | * |
| Exposure | * |
| Outcome | * |

7. *Aragón-Sánchez J, 2011*

| | |
|---|---|
| Selection | * |
| Comparability | * |
| Exposure | * |
| Outcome | * |

*8. Shen Y, 2021*

.

| | |
|---|---|
| Selection | * |
| Comparability | * |
| Exposure | * |
| Outcome | * |

*9. Zhang Y, 2021*

| | |
|---|---|
| Selection | * |
| Comparability | * |
| Exposure | * |
| Outcome | * |

Il materiale metodologico relativo ai singoli studi è stato incluso in tabelle riepilogative.

| Authors | Type of study | Time of follow-up (days) | N | Population | Age (Average) | Women (%) | Setting | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Baseline medications |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NR Evans and KK Dhatariya (2012) | Retrospective study | 28 | 1502 divided in to 6 groups by the blood glucose level:<br>- n Group 1 HbA1c mmol/L <6.5: 455<br>-n Group 2 HbA1c 6.5-7 mmol/L: 116<br>-n Group 3 hbA1c 7.1-9 mmol/L: 155<br>-n Group 4 HbA1c mmol/L 9.1-11: 64<br>-n Group 5 HbA1c | na | Group 1: 69.6 ± 18.8 y,<br>Group 2: 72.7± 15.5 y<br>Group 3: 76.5 ± 13.9 y<br>Group 4 : 74.9±13.7 y<br>Group 5: 68.4±17.3 y<br>Group 6: 60.6±2.26 y | 465 | Acute medical unit | Hyperglicemia on admission with or without diagnosis of diabetes | na | na |

| Authors | Type of study | Time of follow-up (days) | N | Population | Age (Average) | Women (%) | Setting | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Baseline medications |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mario R Castellanos, et Al. | Retrospective review | n.a. | 2000 | n.a. | 65 | 46.4%<br><br>467 | This study was conducted at a large teaching hospital. The hospital serves a mixed urban/suburb an population of nearly half a million in a borough of New York City | Age 18 years or older, placement on a general medical floor on admis-sion, pneumonia diagnosed by the finding of a new infiltrate on chest x-ray as documented by a radiology report with clinical symptoms suggestive of a pulmonary infection; and having an | Patients were excluded if they were being treated for a<br><br>hospital-acquired pneumonia, defined as either develop-ing a new pneumonia 48 hours or more afte or within 2 weeks after discharge from a hospital. | n.a. |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ebtesam A. Islam, et al. | Retrospective study | 30 days | 350 | The information was collected during three separate projects in the same hospital. The first cohort included COPD patients admitted for an acute exacerbation to a non-ICU bed to determine if there was a relationship between corticosteroid | 70-67-64 in each group | 80-53-52% in each group | University Medical Center in Lubbock, TX, using charts from July 1, 2008 through June 30, 2009. These charts were identified by the billing office in the Department of Internal Medicine | Adults patients with a discharge diagnosis of COPD exacerbation identified by the coders in the Department of Internal Medicine | Patients younger than 18 years and those admitted to an ICU | n.a. |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Raffaella Di Luzio . et al. | Prospective study | n.a. | 400 | The study was prospectively carried out in two medical/geriatric units of the Sant'Orsola-Malpighi Hospital, a university hospital with nearly 1000 beds, and in a peripheral hospital of the Local Health Unit, Bologna, Italy, from | 78.3 ± 12.4 | 53.4% 469 | The patients admitted to a medical/geriatric department | Patients with hyper-glycemia at entry (C 126 mg/dl) (206 without known diabetes) were included, with a wide range of underlying diseases requiring hospital admission and independent of the presence of diabetes. | Presence of an active cancer disease, the recent use of steroids (orally or by injection), the use of par-enteral nutrition and recent hemorrhage or blood transfusion (within the last 3 months). | n.a. |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tao Yao, et al. | Retrospective observational study | 90 days | 568 | n.a. | 65 | 35% | Patients who had AIS with DM, who were consecutively admitted within 24 hours of onset from January 2018 to June 2019. | n.a. | n.a. | n.a. |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Salvatore Corrao et al. | Prospective study | | 4714 | Active register of 102 internal medicine and geriatric wards in Italy (RePoSi project) | 79.3 (78.5—80.0) | 45.2% | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Javier Aragón-Sanchez et al. | Prospective study | n.a. | 81 | n.a. | 65 | 31% | From 1 November 2007 to 30 May 2010, we enrolled a prospective cohort of patients with diabetes who underwent surgical treatment for osteomyelitis. | n.a. | n.a. | n.a. |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Yejing Shen1 et al. | Retrospective study | n.a. | 1656 | From January 1, 2018, to December 31, 2020, patients with CAP (≥45 years) were retrospectively enrolled in this observational study. They were stratified by age (45–64 or ≥65 years) and blood glucose level (≥11.1 or <11.1 mmol/l). The effect of | 67.8±9.8 | 44% | Inpatients (≥ 45 years) with a confirmed diagnosis of CAP at the Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University from Jan. 1, 2018, to Dec. 31, 2020. | (1) Community onset; (2) Presence of new infiltrate on chest X-ray or computed tomography scan together with at least one of the following: (i) New or increased cough (productive, nonproductive or with a change in sputum characteristics | (1) Acquisition of pneumonia after hospital admission or patients re-admitted after hospital discharge of <28 days; (2) Presence of severe immunosuppression associated with a relevant risk of opportunisti | n.a. |

473

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Yin Zhang et al. | Retrospective study | n.a. | 77 | Eighty-one patients (suffering from SFTS) were admitted into the hospital in which 4 patients were ruled out for the underlined rea-sons: (1) no FBG data available at admission (2) having previously diagnosed diabetes. All patients were | 63 (55–69) | 27% | Between April 1 and December 1, 2020, the list of hospitalized patients affected with SFTS infection was provided by the Infectious Disease Department at First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, followed by the collection | n.a. | n.a. | n.a. |
| | | | | | | 474 | | | | |

| Authors | Prognostic measure | Primary Endpoint | Secondary Endpoint |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| NR Evans and KK Dhatariya (2012) | Disglycemia on admission<br>measures [mean(median)]<br>Blood glucose (mmol/L) <6.5 n 455<br>Blood glucose (mmol/L) 6.5-7 n 116<br>Blood glucose (mmol/L) 7.1-9 n 155<br>Blood glucose (mmol/L) 9.1-11 n 64 Blood glucose (mmol/L)11.1-20 n 70<br>Blood glucose (mmol/L) >20 n 33 | Mean length of stay (days)<br><br>Blood glucose (mmol/L) <6.5: 8.8 (4)<br>Blood glucose (mmol/L) 6.5-7 11.3 (7)<br>Blood glucose (mmol/L) 7.1-9 n 10.2 (5)<br>Blood glucose (mmol/L) 9.1-11 n 10.6 (5)<br>Blood glucose (mmol/L)11.1-20 n 12 (5.5)<br>Blood glucose (mmol/L) >20 n 9.1 (5) | Number of readmission within days<br>Number of short-term mortality (28 days) based on disglycemi at admission<br><br>Blood glucose (mmol/L) <6.5 n 22 (4.8)<br>Blood glucose (mmol/L) 6.5-7 n 7 (6)<br>Blood glucose (mmol/L) 7.1-9 n 9 (5.8)<br>Blood glucose (mmol/L) 9.1-11 n 11 (17.2)<br>Blood glucose |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mario R Castellanos, et al. | Death in patients hospitalized for pneumonia and hyperglycemia | Death in group 1 with Normal ≤100 mg/dl<br>N = 56, (%) 3.6 (2), Group 2 with medium glycemia (101-126 mg/dL) n 51, (%) 2 (1), OR 0.54, [95%CI] 0.48-0.62 P 0.61, group 3 with severe hyperglycemia (>126 mg/dL) n 44, (%) 6.8 (3), OR 1.98 [95%CI] 0.32-12.37, p 0.46 | n.a. |
| Ebtesam A. Islam et al | Mortality, length of stay, Re-admission | Mortality (%) coort 1: NR, coort 2: 12, coort 3: 4<br>LOS (days) coort 1: NR, coort 2: 9, coort 3: 5<br>Re-admission (%) coort 1: NR, coort 2: NR, coort 3:13 | n.a. |
| Raffaella Di Luzio et al. | Importance of stress-related hyperglycemia for the development of poor outcomes in individuals admitted to internal/geriatric units for acute events or exacerbation of pre-existing diseases. | In hospital death in each group:<br>no diabetes 30 /(14,6) n= 206<br>diabetes by history 13 (8,4) n= 154<br>newly diagnosis diabetes 33(-) n=18 | n.a. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Tao Yao et al. | Fasting blood glucose and outcomes and mortality in acute ischaemic stroke patients with diabetes mellitus *(not defined data)* | Correlation between blood glucose levels and functional outcomes in DM patients *(not defined data)* | n.a. |
| Salvatore Corrao et al. | Association between hyperglycemia at hospital admission and relevant short- and long-term outcomes in elderly population. We assessed the effects on mortality of hyperglycemia, disability, and multimorbidity at admission in internal medicine ward in patients aged≥65 years. | Lenght of stay: In Inpatient with fasting glucose≥250 mg/dL: 11.4 (10.4—12.3)<br><br>Lenght of stay: In Inpatient with fasting glucose <250 mg/dL 11.8 (11.4—12.3) 0.7463<br><br>In-hospital mortality: Gruppo 1 fasting glucose ≥250 mg/dl): 9.2%; Gruppo 2 fasting glucose <250 mg/dl): 5.1% p 0.0010. | n.a. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Javier Aragon-Sanchez et al. | The association between hyperglycaemia and the increased risk of complications (amputation) and mortality in patients with diabetes | Mortality and lenght of stay<br>Mortality n (%) Group A n 20:2 (10)<br>Group B n 61:3(4.9)<br>Lenght of stay median (Q1, Q3)<br>Group A n 20: 44.5 (27.5, 58.5)<br>Group B n 61:28 (13, 40) | n.a. |
| Yejing Shen1 et al. | Association of admission blood glucose and mortality in diabetic patients with CAP | Death in diabetic patients with CAP:<br>Hazard ratio-95% CI-P value: 2.08 1.38–3.49 <0.01 | n.a. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Yin Zhang et al. | Mortality | Group A Mortality (n %) 5.3% n 19, Group B 22.2% n 18, Group C 27.5% n 40 | n.a. |

# Quesito 12

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

PICO proposto

P: Persone con diabete/iperglicemia ospedalizzati, area non critica

I: ipoglicemia

C: non ipoglicemia

O: mortalità, durata della degenza, re-ospedalizzazione, iperglicemia, ipoglicemia

PICO search string

P: (diabetes OR hyperglycemia) AND (hospitalized OR hospitalised OR hospitalization OR hospitalised OR inpatient) NOT ("diabetes insipidus")

E: (hypoglycemia)

O: mortality OR death OR hypoglycemia OR complications OR costs OR "cost analysis" OR LOS OR "length of staying"

La stringa di ricerca prodotta ha permesso l'individuazione di 6 Cochrane Reviews (Non pertinenti: 6) e 1226 Trials (trial quesito 13) di cui 759 dai database Embase e 465 dai database Pubmed, 2 CINHAL.

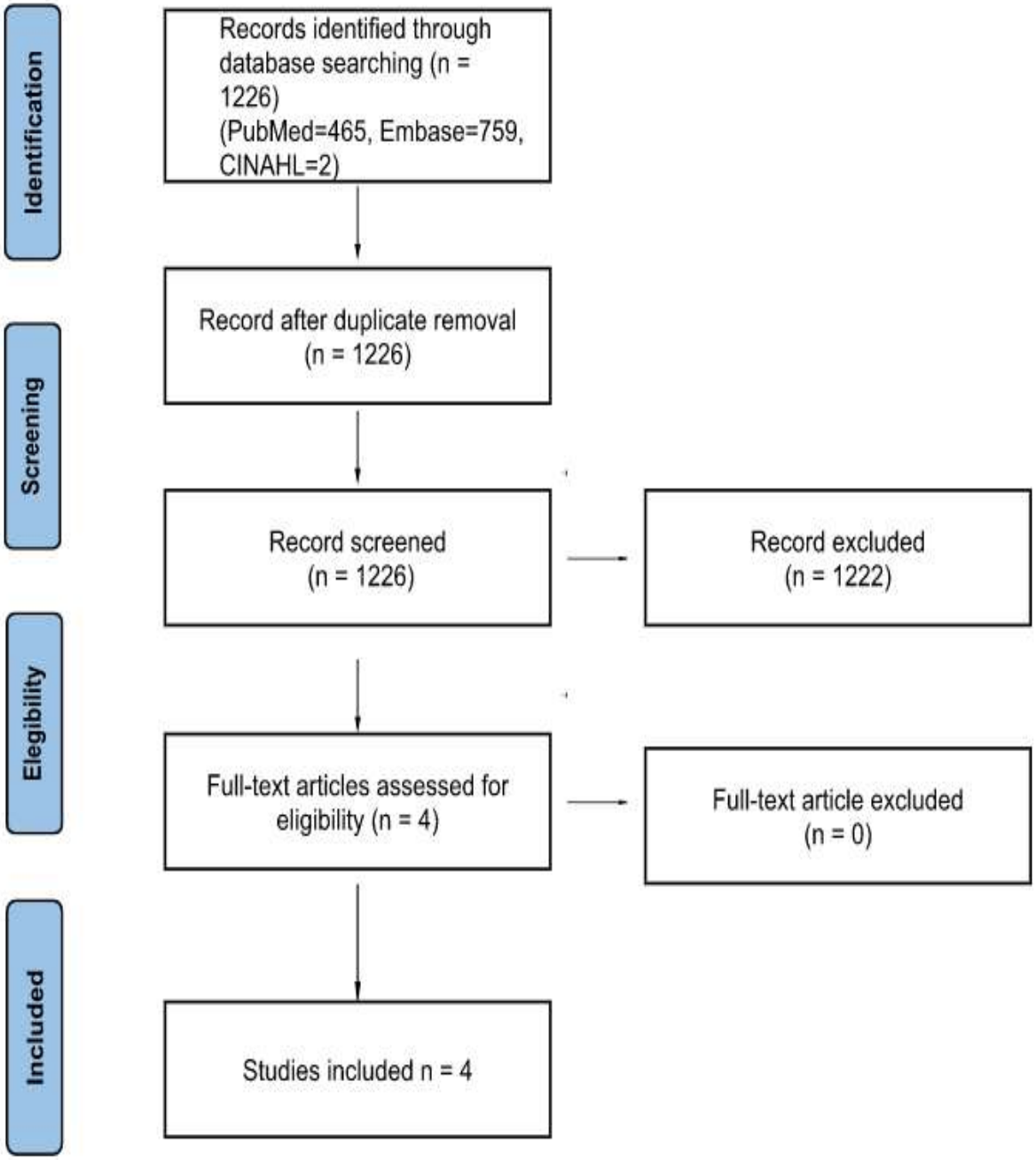
La ricerca è stata eseguita in data 09/03/2022 ore 11.00

Sono stati esaminati gli abstract dei Trials. Dopo esclusione dei duplicati, i titoli e gli abstract sono stati valutati in maniera indipendente dal seguente Evidence Review Team: Corrao S., Priola L., Purrello F., Nizzoli M., Aglialoro A., Pastorelli R.

Questa analisi ha portato alla selezione di 2 *Trial Randomizzati Controllati*.

La Q12-Figura 1 mostra la sequenza di selezione degli studi in accordo con lo standard PRISMA

Q12-Figura 1. Flow Diagram of the study selection process


Identification
Screening
Elegibility
Included
Records identified through database searching (n = 1226) (PubMed=465, Embase=759, CINAHL=2)
Record after duplicate removal (n = 1226)
Record screened (n = 1226)
Record excluded (n = 1222)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 4)
Full-text article excluded (n = 0)
Studies included n = 4

Evidence Review Team: Corrao S., Priola L., Purrello F., Nizzoli M., Aglialoro A., Pastorelli R.

Di seguito i riferimenti bibliografici corrispondenti agli studi selezionati per l'analisi del full text:

1. Shah BR, Walji S, Kiss A, James JE, Lowe JM. Derivation and Validation of a Risk-Prediction Tool for Hypoglycemia in Hospitalized Adults With Diabetes: The Hypoglycemia During Hospitalization (HyDHo) Score. Can J Diabetes. 2019 Jun;43(4):278-282.e1. doi: 10.1016/j.jcjd.2018.08.061. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30322794.
2. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. Diabetes Care. 2009 Jul;32(7):1153-7. doi: 10.2337/dc08-2127. PMID: 19564471; PMCID: PMC2699723.
3. Brodovicz KG, Mehta V, Zhang Q, Zhao C, Davies MJ, Chen J, Radican L, Engel SS. Association between hypoglycemia and inpatient mortality and length of hospital stay in hospitalized, insulin-treated patients. Curr Med Res Opin. 2013 Feb;29(2):101-7. doi: 10.1185/03007995.2012.754744. Epub 2012 Dec 14. PMID: 23198978.

4. K. Nirantharakumar,T. Marshall,A. Kennedy,P. Narendran,K. Hemming,J. J. Coleman

Brodovicz KG, Mehta V, Zhang Q, Zhao C, Davies MJ, Chen J, Radican L, Engel SS. Association between hypoglycemia and inpatient mortality and length of hospital stay in hospitalized, insulin-treated patients. Curr Med Res Opin. 2013 Feb;29(2):101-7. doi: 10.1185/03007995.2012.754744. Epub 2012 Dec 14. PMID: 23198978.

L' analisi dei full text ha permesso la selezione di 4 articoli pertinenti. Tali articoli sono stati pertanto sottoposti ad un'analisi qualitativa per lo studio del rischio di distorsione attraverso l' Ottawa score.

(*Uno studio può ricevere un massimo di una stella per ogni items. È possibile assegnare un massimo di due stelle per la comparabilità*)

1. *Shah BR, 2019*

| | |
|---|---|
| Selection | * |
| Comparability | / |
| Exposure | * |
| Outcome | * |

2. *Turchin A, 2009*

| | |
|---|---|
| Selection | * |

| | |
|---|---|
| Comparability | ** |
| Exposure | * |
| Outcome | * |

3. Nirantharakumar K, 2013

| | |
|---|---|
| Selection | * |
| Comparability | ** |
| Exposure | * |
| Outcome | * |

*4. Brodovicz KG, 2013*

| | |
|---|---|
| Selection | * |
| Comparability | ** |
| Exposure | * |
| Outcome | * |

l materiale metodologico relativo ai singoli studi è stato incluso in tabelle riepilogative.

| Authors | Type of study | Time of follow-up (days) | N | Population | Age (Average) | Women (%) | Setting | Inclusion criteria | Exclusion criteria |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Shah BR, 2019 | cohort study | n.a. | 300 | n.a | 61 | 41% | Medical inpatient unit | Diabetic patients (not specified type of diabetes as an inclusion criteria) | Insulin, Sulfonylurea, Metformin, SGLT2, DPP4, GLP1RA |
| Turchin A, 2009 | Retrospective cohort study | 1 year | 4368 | Diabetic patients hospitalised in the general ward of a teaching hospital between january 2003 and august 2004 | 63.6 | 51% | General ward | Diabetic patients | n.a. |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Niranthara kumar K., 2013 | Retrospective analysis with a record | n.a. | 6347 | Patients were catego rized into a group without hypoglycaem ia (> 3.9 mmoИ), a group with mild to moderate hypoglycaem ia (2.3–3.9 mmoИ) and a group with severe hypoglycaem ic (£ 2.2 mmoИ). Length of stay and inpatient | Group 1: 66 (54–76), Group 2: 68 (55–76), Group 3: 72 (58–79) | 42.3%-44.4%-42.6% 494 | Non critical care setting at University Hospital Birmingham, UK. | n.a. | n.a. |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Brodovicz KG, 2013 | Retrospective coort analysis with a record | n.a. | 107312 | Patients hospitalized between January 2005 and December 2007 from 70 academic and community hospitals across the United States. | 67.7 13.8<br><br>67.6 14.0<br><br>67.7 13.8<br><br>66.5 14.0 | (47.2) 3612<br>(47.9) 6559<br>(46.8) 41,447<br>(48.3) | General ward | n.a. | n.a. |

| Authors | Prognostic measure | Primary Endpoint | Secondary Endpoint |
|---|---|---|---|
| Shah BR, 2019 | A prediction model that uses five key clinical variables to predict, at the time of admission to a general medical unit, the risk for a patient with diabetes to have hypoglycemia during hospitalization. | Over 3,000 inpatients receiving insulin who had hypoglycemia. Models to predict the risk of glucose <3.9 mmol/L and <3.3 mmol/L were derived<br><br>These models were not validated. | n.a. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Turchin A, 2009 | Mortality 43 means (1.0) , lenght of stay (patients who had at least one episode of hypoglycemia stayed in the hospital 2.8 days longer than who did not have) and mortality after 1 year after discharge 388 mean (17.9) | Finding if hypoglycemic episodes are associated with higher mortality in diabetic patients hospitalized in the general ward | n.a. |
| Nirantharakumar K., 2013 | Inpatients mortality and lenght of stay | Inpatient death in each group n (%)<br>Group 1: 298 (5.2), Group 2: 49 (9.8),<br>Group 3: 22 (14.9)<br><br>Length-of-stay median (interquartile range) days in each gruop<br>Group 1: 5.9 (2.1–12.9) Group 2: 11.0 (4.7–21.1)<br>Group 3: 17.0 (8.0–37.2) | n.a. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Brodovicz KG, 2013 | Inpatients mortality | Mortality<br>Adjusted OR (95% CI)<br>Group 1 (Any hypoglycemia (blood glucose 70 mg/dL): n 4286 2.23 (1.99, 2.50)<br><br>Group 2 (Severe hypoglycemia (blood glucose 50 mg/dL): n 825 2.10 (1.63, 2.70)<br><br>Group 3 (Non-severe hypoglycemia (blood glucose450 to 70 mg/dL): n 2892 2.24 (1.96, 2.56) | n.a. |

## QUESITO 1

### RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials




Legend

R - Bias arising from the randomization process

D - Bias due to deviations from intended interventions

Mi - Bias due to missing outcome data

Me - Bias in measurement of the outcome

S - Bias in selection of the reported result

O - Overall risk of bias

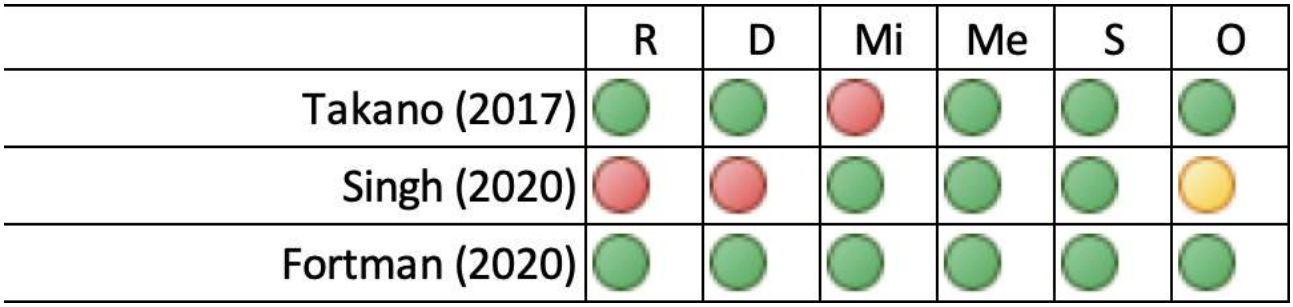
+Low risk of bias

-High risk of bias

?Some concern

## QUESITO 2

### RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials




Legend

R - Bias arising from the randomization process

D - Bias due to deviations from intended interventions

Mi - Bias due to missing outcome data

Me - Bias in measurement of the outcome

S - Bias in selection of the reported result

O - Overall risk of bias

+Low risk of bias

-High risk of bias

?Some concern

## QUESITO 3

### RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials

| | R | D | Mi | Me | S | O |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Umpierrez (2013) | ? | + | + | ? | + | - |
| Pasquel (2016) | ? | + | + | ? | + | - |
| Garg (2017) | + | + | + | ? | + | + |
| Vellanki (2018) | + | + | + | ? | + | + |
| Fayfman (2019) | + | + | + | ? | + | + |
| Fushimi (2019) | + | + | + | ? | + | + |

Legend

R - Bias arising from the randomization process

D - Bias due to deviations from intended interventions

Mi - Bias due to missing outcome data

Me - Bias in measurement of the outcome

S - Bias in selection of the reported result

O - Overall risk of bias

+ Low risk of bias

- High risk of bias

? Some concern

## QUESITO 4

## RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials

| | R | D | Mi | Me | S | O |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Renuka (2006) |  |  |  |  |  |  |
| Mitra (2021) |  |  |  |  |  |  |

Legend

R - Bias arising from the randomization process

D - Bias due to deviations from intended interventions

Mi - Bias due to missing outcome data

Me - Bias in measurement of the outcome

S - Bias in selection of the reported result

O - Overall risk of bias

+Low risk of bias

-High risk of bias

?Some concern

## QUESITO 5

## RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials

| | R | D | Mi | Me | S | O |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Dickerson (2003) | - | - | ? | ? | ? | ? |
| Alfonso (2006) | - | - | - | ? | ? | - |
| Korytkowski (2009) | - | - | ? | - | ? | - |

Legend

R - Bias arising from the randomization process

D - Bias due to deviations from intended interventions

Mi - Bias due to missing outcome data

Me - Bias in measurement of the outcome

S - Bias in selection of the reported result

O - Overall risk of bias

+Low risk of bias

-High risk of bias

?Some concern

## QUESITO 6

### RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials

| | R | D | Mi | Me | S | O |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Alfonso (2006) | - | - | - | ? | ? | - |
| Meyer (2010) | - | - | ? | + | ? | - |
| Guerra (2011) | + | - | ? | ? | + | ? |
| Bueno (2015) | - | - | ? | ? | - | - |

Legend

R - Bias arising from the randomization process

D - Bias due to deviations from intended interventions

Mi - Bias due to missing outcome data

Me - Bias in measurement of the outcome

S - Bias in selection of the reported result

O - Overall risk of bias

+Low risk of bias

-High risk of bias

?Some concern

## QUESITO 7

## RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials

| | R | D | Mi | Me | S | O |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Umpierrez (2009) |  |  |  |  |  |  |
| Guerra (2011) |  |  |  |  |  |  |

Legend

R - Bias arising from the randomization process

D - Bias due to deviations from intended interventions

Mi - Bias due to missing outcome data

Me - Bias in measurement of the outcome

S - Bias in selection of the reported result

O - Overall risk of bias

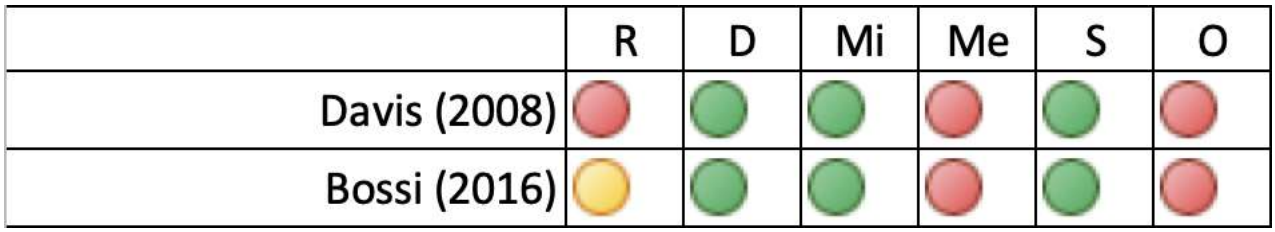
+Low risk of bias

-High risk of bias

?Some concern

## QUESITO 8

## RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials




Legend

R - Bias arising from the randomization process

D - Bias due to deviations from intended interventions

Mi - Bias due to missing outcome data

Me - Bias in measurement of the outcome

S - Bias in selection of the reported result

O - Overall risk of bias

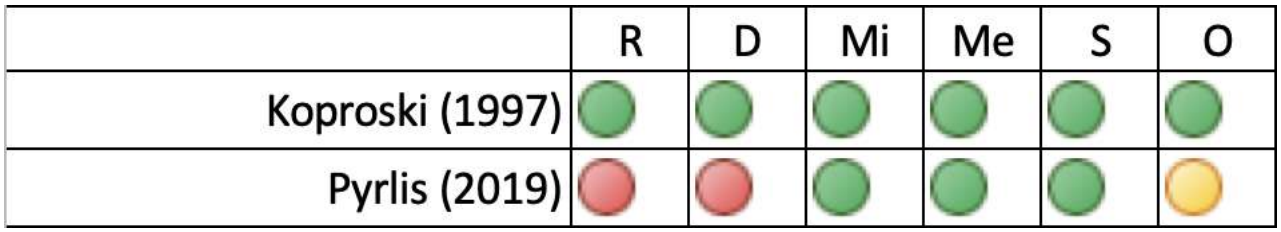
+Low risk of bias

-High risk of bias

?Some concern

## QUESITO 9

## RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials




Legend

R - Bias arising from the randomization process

D - Bias due to deviations from intended interventions

Mi - Bias due to missing outcome data

Me - Bias in measurement of the outcome

S - Bias in selection of the reported result

O - Overall risk of bias

+Low risk of bias

-High risk of bias

?Some concern

## QUESITO 10

### RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials



| | R | D | Mi | Me | S | O |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Magee (2015) | + | + | + | + | + | + |
| Garg (2017) | + | - | + | + | + | + |
| Rubin (2020) | + | + | + | + | + | + |
| Qi-yuan Lyua (2020) | - | + | + | - | + | ? |
| Magny-Normilus (2021) | + | + | + | + | + | + |
| Pietrantonio (2021) | + | + | - | - | - | ? |
| Rubin (2022) | + | + | + | + | + | + |

Legend

R - Bias arising from the randomization process

D - Bias due to deviations from intended interventions

Mi - Bias due to missing outcome data

Me - Bias in measurement of the outcome

S - Bias in selection of the reported result

O - Overall risk of bias

+ Low risk of bias

- High risk of bias

? Some concern