

# il Diabete

Vol. 36, N. 1, maggio 2024



## – RASSEGNE

La strana coppia

Linee guida per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico

## – EDITORIALI

Il paziente diabetico di tipo 2 con insufficienza renale cronica: le raccomandazioni delle linee guida italiane

## – AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Obesità: una malattia recidivante, anche dopo trattamento chirurgico

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Gli SGLT-2 inibitori non vengono prescritti in tutti i casi nei quali sarebbero indicati: dati da uno studio statunitense

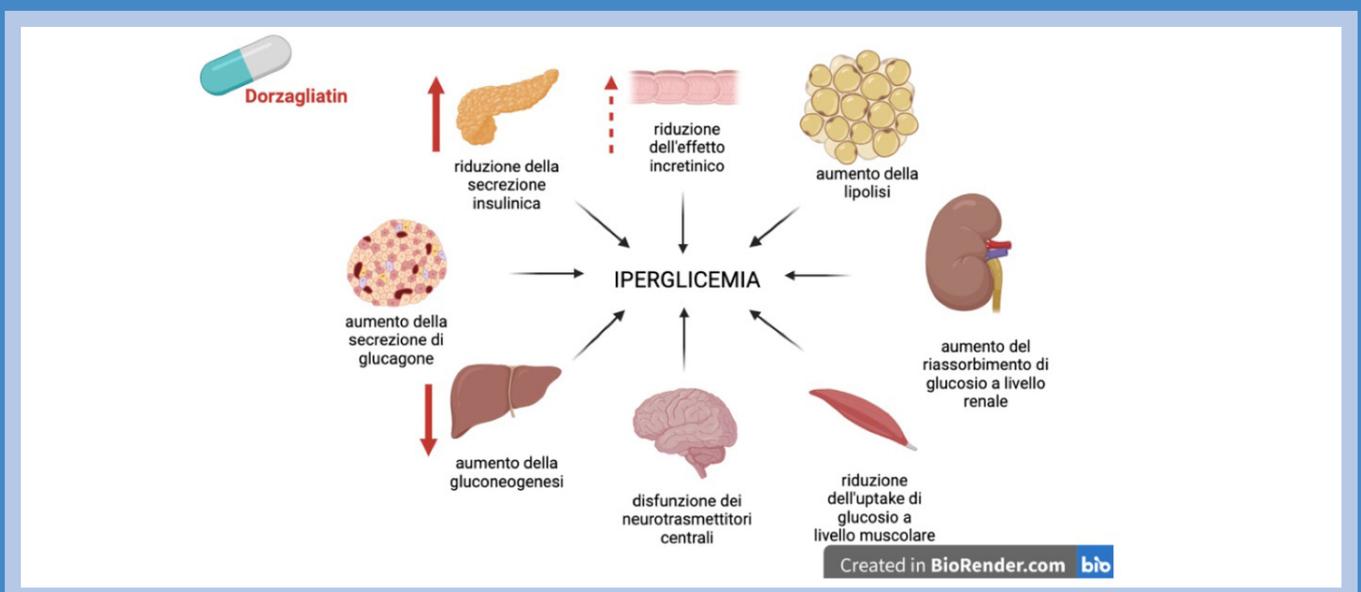
## – JOURNAL CLUB

## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Attivatori della glucochinasi: nuovo target per il trattamento del diabete mellito di tipo 2?

## – AGGIORNAMENTO CLINICO

Diabete autoimmune dell'adulto trattato con Semaglutide: un caso clinico con follow-up quinquennale e valutazione periodica della funzionalità beta-cellulare



# il Diabete

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## *Direttore Scientifico*

Sebastiano Squatrito (Catania)

## *Co-direttori*

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## *Comitato di Redazione*

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## **CONSIGLIO DIRETTIVO SID**

### *Presidente*

Angelo Avogaro (Padova)

### *Presidente Eletto*

Raffaella Buzzetti (Roma)

### *Tesoriere*

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### *Segretario*

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

### *Consiglieri*

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

## **UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024**

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

## *Responsabili di Redazione*

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

## Sommario

- **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO
- 1 **La strana coppia**  
*Michelantonio De Fano, Francesca Porcellati, Carmine Giuseppe Fanelli, Geremia B. Bolli*
- 15 **Linee guida per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico**  
*Elena Succurro*
- 25 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO  
**Il paziente diabetico di tipo 2 con insufficienza renale cronica: le raccomandazioni delle linee guida italiane**  
*Matteo Monami*
- 30 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA  
**Obesità: una malattia recidivante, anche dopo trattamento chirurgico**  
*Federica Vinciguerra, Carla Di Stefano, Luigi Piazza, Lucia Frittitta*
- 43 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL  
**Gli SGLT-2 inibitori non vengono prescritti in tutti i casi nei quali sarebbero indicati: dati da uno studio statunitense**
- 45 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL
- 49 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**  
A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID  
**Attivatori della glucochinasi: nuovo target per il trattamento del diabete mellito di tipo 2?**  
*Stefano Boni, Eleonora Zanni, Immacolata Conte, Carla Greco*
- 62 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID  
**Diabete autoimmune dell'adulto trattato con Semaglutide: un caso clinico con follow-up quinquennale e valutazione periodica della funzionalità beta-cellulare**  
*Martina Antonello, Eleonora Varisco, Sabrina Della Mora, Leonardo Alberto Sechi, Andrea Da Porto*

# il Diabete

---

Vol. 36, N. 1, maggio 2024

**Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

**Direttore Responsabile**

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-445-8

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2401

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

**Fondazione Bologna University Press**

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: [info@buponline.com](mailto:info@buponline.com)

[www.buponline.com](http://www.buponline.com)

*Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali*

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

*Avvertenza ai lettori*

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

# Linee guida per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico

## *Italian guidelines for the management of the adult patient with diabetes or hyperglycemia hospitalized in a non-critical clinical setting*

Elena Succurro

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2401b>

### ABSTRACT

**Background/aim:** *This editorial is aimed at providing a reference for the management of adult patients with diabetes or hyperglycemia hospitalized in a non-critical clinical setting. Methods and results:* *The Italian guidelines have recently been published (<https://www.iss.it/-/snlg-gestione-paziente-adulto-con-diabete-setting-non-critico>) developed following the GRADE method by a panel nominated by Società Italiana di Medicina Interna, Associazione Medici Diabetologi, Società Italiana di Diabetologia, Federazione Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti, Società Italiana di Gerontologia e Geriatria e Associazione Nazionale Infermieri di Medicina. Conclusions:* *The recommendations are conceived as indications for healthcare professionals responsible for diabetes care in non-critical clinical settings, taking into account primarily the clinical needs of people with diabetes and secondarily the organization of the healthcare system.*

### KEYWORDS

*Diabetes, Inpatient glucose management, Italian guidelines, non-intensive care unit, hyperglycemia in hospital.*

### INTRODUZIONE

Il diabete è una condizione molto frequente nei pazienti ospedalizzati ed è esso stesso responsabile dell'ospedalizzazione. In Italia, 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 (1). Inoltre, il tasso di ricovero ordinario nei pazienti diabetici è più che doppio rispetto ai non diabetici (235 contro 99 per 1000 persone) e il numero medio di ricoveri nei diabetici è del 15% più alto rispetto ai non diabetici. È stato stimato che anche la degenza media è superiore nei diabetici di circa 1,5 giorni (1). Nel complesso questi dati dimostrano il peso enorme che la malattia comporta per le persone affette, le loro famiglie e il Servizio Sanitario Nazionale. I pazienti adulti con diabete rappresentano il 25% dei pazienti ospedalizzati non critici (2-3). Un altro 12-25% dei pazienti ospedalizzati presenta iperglicemia durante la degenza, definita come un valore di glicemia >140 mg/dL (>7.8 mmol/L). Un valore di  $\geq 6.5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol) definisce diabete di prima diagnosi precedente l'ospedalizzazione (4). Un valore di HbA<sub>1c</sub> <6.5% (<48 mmol/mol) in pazienti con un valore di glicemia >140 mg/dL durante la degenza senza una storia di diabete definisce l'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 (5).

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 me-

dia e determina un incremento significativo dei costi assistenziali. Tale rilievo vale anche per soggetti con iperglicemia di nuovo riscontro (5).

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 pazienti normoglicemici è indispensabile individuare e trattare in modo adeguato il diabete e l'iperglicemia durante il ricovero.

Lo scopo della Linea Guida, elaborate secondo il Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>) e sviluppate secondo la metodologia GRADE, è quello di fornire un riferimento per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico. 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.

## 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 un setting non critico il Panel di esperti 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*

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 (7-9).

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 (7-9).

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.

L'analisi della letteratura economica mostra come interventi volti ad un maggiore controllo della glicemia sarebbero associati ad una minore durata della degenza (10).

### 2. In soggetti con diabete/iperglicemia ospedalizzati in un 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*

Nei pazienti con diabete o iperglicemia ospedalizzati in setting non critico dovrebbe essere effettuato il monitoraggio della glicemia capillare "point of care" ogni 4-6 ore per i pazienti che non si alimentano per os, e prima dei pasti e al momento di coricarsi, con eventuali controlli postprandiali, per coloro i quali assumono regolarmente i pasti, al fine di consentire in tempi molto rapidi le modifiche nella terapia antidiabetica volte a migliorare i valori glicemici (4). Il monitoraggio della glicemia può essere effettuato ad opera del personale sanitario attraverso i glucometri utilizzati in setting ambulatoriale per l'autocontrollo glicemico. È, tuttavia, di fondamentale importanza che i dispositivi utilizzati abbiano una accurata performance. Inoltre, è obbligatorio garantire gli standard di sicurezza per il monitoraggio della glicemia che vieta la condivisione di lancette e aghi (4).

Il monitoraggio continuo della glicemia (CGM, Continuous Glucose Monitoring) consente di misurare continuamente la concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale, inviando i valori registrati a un monitor esterno, 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 im-

postare gli allarmi per valori di glucosio bassi, presenta un vantaggio superiore nella identificazione e nella segnalazione di valori anomali. 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.

I dati di letteratura non documentano vantaggi a favore dei sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia nel numero complessivo di eventi ipoglicemici, nel numero di episodi di ipoglicemia severa e nei livelli glicemici medi rispetto al monitoraggio glicemico capillare (11-13) nel setting non critico. Tuttavia, alcuni studi pubblicati dopo l'analisi effettuata per la stesura delle linee guida hanno evidenziato un vantaggio dell'uso del CGM rispetto al monitoraggio point of care nell'identificazione degli episodi di ipoglicemia, soprattutto notturni, dell'ipoglicemia prolungata e nella riduzione dell'ipoglicemia ricorrente in pazienti ospedalizzati in area non critica (14-15).

Il Panel suggerisce di valutare l'opzione di utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia soprattutto per i soggetti che presentino un'elevata labilità glicemica o condizioni fortemente predisponenti all'insorgenza di episodi di ipoglicemia severa.

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.

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.

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

Il Panel di esperti suggerisce di valutare di iniziare, in soggetti precedentemente non trattati con insulina, 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.

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

*Qualità delle prove: bassa*

L'utilizzo della terapia insulinica multiiniettiva con schemi di tipo basal-bolus non si associa ad un miglioramento dei livelli glicemici medi quando confrontata a terapia con farmaci incretinomimetici, specie se associati con insulina basale (16-20).

È 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, nei casi di non grave scompenso glicemico il Panel suggerisce 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.

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. Di contro, l'utilizzo di agonisti recettoriali del GLP1 è potenzialmente associato ad effetti collaterali a carico dell'apparato gastro-intestinale.

### **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 multiiniettiva.

*Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento*

*Qualità delle prove: molto bassa*

Per i pazienti ospedalizzati in un setting non critico il trattamento insulinico per via sottocutanea (sc) rappresenta un approccio terapeutico abbastanza diffuso per il controllo della iperglicemia, benché necessiti una atten-

ta gestione, potendo provocare livelli indesiderati di glicemia, sia in senso ipoglicemico che iperglicemico.

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.

La terapia insulinica sc multiniettiva, invece, prevede la somministrazione di più tipi di insulina in più momenti della giornata.

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).

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).

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 (21-23). Tuttavia, gli studi considerati sono ad alto rischio di bias, talvolta considerano outcomes clinici non univocamente definiti, e sono basati su sample size non sempre adeguati per poter trarre conclusioni significative.

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.

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.

##### **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*

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.

Il trattamento insulinico strutturato è il trattamento preferito per la maggior parte dei pazienti diabetici ospedalizzati in setting non critico che sia alimentano regolarmente (4).

L'analisi della letteratura ha evidenziato che il trattamento insulinico strutturato permette di ottenere più facilmente livelli glicemici accettabili nei pazienti ospedalizzati rispetto alla terapia secondo sliding scale e ad una riduzione della durata della degenza, ma si associa ad un aumentato rischio di ipoglicemia e alle sue conseguenze (24). Per tale motivo, 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.

Il trattamento di tipo sliding scale si associa ad un minore rischio di eventi ipoglicemici e, di mortalità rispetto al trattamento mediante terapia insulinica strutturata, evidenziata tuttavia su un numero esiguo di casi (1/268 vs 2/334) (25).

Per tale motivo, 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.

##### **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*

Le insuline rapide disponibili sono: insuline regolari e analoghi rapidi dell'insulina. Nel setting extra-ospedaliero l'utilizzo degli analoghi rapidi ha quasi completa-

mente 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.

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.

L'analisi dei dati disponibili in letteratura ha evidenziato che l'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina si associa ad un minore rischio di eventi ipoglicemici severi rispetto all'utilizzo di insulina regolare (26-28).

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.

#### **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?**

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*

La ricerca farmaceutica ha reso disponibili sul mercato diversi analoghi dell'insulina, caratterizzati da differenze farmacocinetiche rispetto alle insuline umane ricombinanti. In particolare, gli analoghi lenti hanno una maggiore durata di azione ed una concentrazione plasmatica più piatta e costante rispetto alla insulina intermedia umana oggi ancora in commercio e cioè la NPH. Ne conseguono differenti effetti (minor numero e severità di ipoglicemia, minore incremento ponderale e livelli di HbA<sub>1c</sub> talora inferiori con gli analoghi nei confronti della insulina NPH).

L'analisi della letteratura ha evidenziato effetti sostanzialmente neutri tra insuline intermedie ed analoghi lenti dell'insulina su tempi di degenza, episodi di ipoglicemia e livelli glicemici medi (29-30).

#### **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?**

Il Panel 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*

Le evidenze scientifiche hanno mostrato effetti sostanzialmente neutri tra somministrazione sottocutanea di insulina attraverso penne o siringhe su ipoglicemie ed iperglicemie durante la degenza (31).

Migliore soddisfazione del paziente per il trattamento ricevuto quando venivano utilizzate penne di insulina (32).

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 e costi minori rispetto a siringhe (33).

#### **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?**

Il Panel 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*

L'applicazione di un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica si associa, infatti, ad una 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 (34-35).

L'ottenimento di plausibili tempi di degenza, evitando il più possibile le re-ospedalizzazioni, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida (36).

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 (37).

**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*

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. Inoltre, adottare un piano strutturato di dimissione offre vantaggi in termini di re-ospedalizzazioni con conseguenti riduzione anche dei costi (38-41).

Garantire una dimissione ottimale, evitando il più possibile le re-ospedalizzazioni e le oscillazioni glicemiche acute post-dimissione, è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida (36).

L'analisi della letteratura farmacoeconomica ha evidenziato un chiaro vantaggio sui costi derivanti dai ricoveri successivi quando veniva adottato un modello strutturato di dimissione.

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

Il Panel 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*

L'iperglicemia al momento del ricovero, sia da stress che in soggetti con diabete noto, è considerata da tempo un fattore prognostico negativo sui diversi aspetti connessi alla degenza (durata, esiti, complicanze) nel setting critico (42).

L'analisi dei dati presenti in letteratura ha evidenziato che l'iperglicemia all'ammissione si associa ad un aumentato rischio di mortalità, ipoglicemie, re-ospedalizzazione e più lunga durata di degenza in pazienti ospedalizzati in setting non critico (43-46).

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

**12. In soggetti con diabete 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*

In ambito ospedaliero si definisce ipoglicemia il riscontro di un valore inferiore a 70 mg/dl. La prevalenza è incerta, sia per una non unanime definizione e diagnosi sia per la eterogeneità dei pazienti studiati. In studi controllati randomizzati in pazienti medici e chirurgici diabetici trattati con insulina sottocute la prevalenza varia tra il 3% e il 30%. L'impiego della terapia insulinica 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'analisi dei dati presenti in letteratura ha permesso di evidenziare un aumentato rischio di mortalità e maggiore durata di degenza nel caso di presenza di ipoglicemia durante la degenza in setting non critico (47-49). L'ipoglicemia 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 (50).

**CONCLUSIONI**

In conclusione, le linee guida italiane intersocietarie disegnate e condotte seguendo il metodo GRADE esprimono, seppur con i limiti insiti negli studi considerati,

suggerimenti clinici importanti per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico.

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

Il Panel di esperti 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, e di utilizzare sia il classico monitoraggio glicemico capillare che, ove possibile, sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia. In particolare, il Panel suggerisce di valutare l'opzione di utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia soprattutto per i soggetti che presentino un'elevata labilità glicemica o condizioni fortemente predisponenti all'insorgenza di episodi di ipoglicemia severa.

In soggetti 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 ipoglicemizante diversa dall'insulina.

In soggetti che richiedono un trattamento insulinico si suggerisce di avviare una terapia insulinica basale rispetto ad una terapia insulinica multiiniettiva.

Nei pazienti con necessità di terapia insulinica è possibile utilizzare sia un trattamento insulinico strutturato che un trattamento di tipo "sliding scale". Si suggerisce di utilizzare analoghi rapidi dell'insulina rispetto all'utilizzo di insulina regolare, mentre è possibile utilizzare come insulina basale sia l'insulina intermedia che gli analoghi lenti dell'insulina. Il Panel suggerisce, inoltre, di utilizzare per la somministrazione sottocutanea di insulina le penne rispetto alle siringhe.

Le linee guida suggeriscono di adottare un modello organizzativo che includa l'intervento di personale con competenza diabetologica, ove disponibile, poiché si associa, ad una 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.

Infine, il Panel di esperti raccomanda di adottare un piano strutturato di dimissione, il quale offre vantaggi in termini di glicemici medi post-dimissione, re-ospedalizzazioni e conseguente riduzione dei costi rispetto ad una modalità di dimissione che non preveda un piano strutturato.

## BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio ARNO Diabete. Rapporto. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/5025-rapporto-arno-diabete-2019>; 2019.
2. Seisa MO, et al. 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; 107:2139-2147.
3. 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 HbA<sub>1c</sub>-Screening. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018; 126:123-129.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024; 47(Suppl 1):S295-S306.
5. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:978-982.
6. 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. Istituto Superiore di Sanità 2023 <https://www.iss.it/-/snlg-gestione-paziente-adulto-con-diabete-setting-non-critico>.
7. Azevedo JR, Lima ER, Cossetti RJ, Azevedo RP. Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: a prospective

- controlled trial. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2007; 65:733-738.
8. van der Horst IC, Zijlstra F, van 't Hof AW, Doggen CJ, de Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gans RO, Bilo HJ; Zwolle Infarct Study Group. 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; 42:784-791.
  9. 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; 26:57-65.
  10. Newton CA, Young S. Financial implications of glycemic control: results of an inpatient diabetes management program. *Endocr Pract*. 2006; 12(Suppl 3):43-48.
  11. Singh LG, Satyarengga M, Marcano I, Scott WH, Pinault LF, Feng Z, Sorkin JD, Umpierrez GE, Spanakis EK. Reducing Inpatient Hypoglycemia in the General Wards Using Real-time Continuous Glucose Monitoring: The Glucose Telemetry System, a Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2020; 43: 2736-2743.
  12. Fortmann AL, Spierling Bagsic SR, Talavera L, Garcia IM, Sandoval H, Hottinger A, Philis-Tsimikas A. Glucose as the Fifth Vital Sign: A Randomized Controlled Trial of Continuous Glucose Monitoring in a Non-ICU Hospital Setting. *Diabetes Care*. 2020; 43:2873-2877.
  13. Takano Y, Namiki Ya, Hiiragi H, Yamada T, Sasaki H, Murohashi Y, Takamine H, Inazumi K, Terauchi Y, Osa-da 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; 67(Suppl 1):913-P.
  14. Galindo RJ, Migdal AL, Davis GM, Urrutia MA, Albury B, Zambrano C, Vellanki P, Pasquel FJ, Fayfman M, Peng L, Umpierrez GE. Comparison of the FreeStyle Libre Pro flash continuous glucose monitoring (CGM) system and point-of-care capillary glucose testing in hospitalized patients with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin regimen. *Diabetes Care*. 2020; 43:2730-2735.
  15. Spanakis EK, Urrutia A, Galindo RJ, Vellanki P, Migdal AL, Davis G, Fayfman M, Idrees T, Pasquel FJ, Coronado WZ, Albury B, Moreno E, Singh LG, Marcano I, Lizama S, Gothong C, Munir K, Chesney C, Maguire R, Scott WH, Perez-Guzman MC, Cardona S, Peng L, Umpierrez GE. Continuous glucose monitoring-guided insulin administration in hospitalized patients with diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2022; 45:2369-2375.
  16. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, Alexanian S, Anzola I, Urrutia M, Cardona S, Peng L, Pasquel FJ, Umpierrez GE; Linagliptin Inpatient Research Group. 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; 21:837-843.
  17. 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; 36:3430-3435.
  18. 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017; 5:125-133.
  19. 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 Research & Care*. 2017; 29; 5:e000394.
  20. 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. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020; 11:125-131.
  21. 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; 10(2):180-187.
  22. Yeldandi RR, Lurie A, Baldwin D. Comparison of Once-Daily Glargine Insulin with Twice-Daily NPH/Reg-

- ular Insulin for Control of Hyperglycemia in Inpatients After Cardiovascular Surgery. *Diabetes Technol Ther.* 2006; 8(6):609-616.
23. 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 Resm.* 2018; 10:413-421.
  24. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, Puig A, Mejia R. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care.* 2007; 30:2181-2186.
  25. 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 of Systematic Reviews.* 2018; 29;11(11):CD011296.
  26. Alfonso A, Koops MK, Mong DP, Vigersky RA. Glycemic control with regular versus lispro insulin sliding scales in hospitalized Type 2 diabetics. *J Diabetes Complication.* 2006; 20:153-157.
  27. 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; 33:2496-2501.
  28. 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; 21:807-813.
  29. 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; 17:737-746.
  30. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, Munoz C, Newton C, Peng L, Baldwin D. 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; 94:564-569.
  31. 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. *Current Diabetes Reviews.* 2016; 12:460-467.
  32. 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; 65:1347-1357.
  33. 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; 27:94-104.
  34. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1997; 20:1553-1555.
  35. Pyrlis F, Ogrin R, Arthur S, Zhai C, Churilov L, Baqar S, Zajac JD, Ekinci EI. Feasibility of using a transition diabetes team to commence injectable therapies post-discharge from a tertiary hospital: a pilot, randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2019; 20(9) e023583.
  36. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L, Società Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi (SID-AMD). Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009-2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21:302e14.
  37. Diabetes Integrated Care Evaluation Team. Integrated care for diabetes: clinical, psychosocial, and economic evaluation. Diabetes Integrated Care Evaluation Team. *BMJ.* 1994; 308:1208e12.
  38. 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.* 2021; 17:73-80.
  39. Magee, MF, Nassar CM, Mete M, White K, Youssef GA, Dubin JS. 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; 21:1227-1239.

40. 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 Research and Clinical Practice*. 2017; 133:78-84.
41. Rubin DJ, Watts S, Deak A, Vaz CL, Tanner S, Recco D, Tivon M, Dillard FR, Brzana E, Joyce KE, Karunakaran A, Iwamaye A, Miller E, Mathai C, Kondamuri N, Albury BS, Allen S, Naylor MD, Golden S, Wu J. 151-LB: A Pilot Randomized Controlled Trial to Reduce Hospital Readmission Risk of Patients with Diabetes: 90-Day Outcomes. *Diabetes*. 2020.
42. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab*. 2020; 46:265-271.
43. 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; 14:7775-7781.
44. 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; 58:1237.
45. 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; 10:e037291.
46. 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; 13:145-159.
47. 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; 32:1153-1157.
48. 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; 29:101-107.
49. 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; 115:24-30.
50. 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; 16:264-275.