

RESEARCH ARTICLE

Insulina DEgludec nei pazienti con diabete di tipo 2 Ospedalizzati (IDEOS Study): quali effetti su controllo glicemico, variabilità glicemica e ipoglicemie

Insulin DEgludec in hospitalized patients with type 2 diabetes (IDEOS Study): what effects on glycemic control, glycemic variability and hypoglycemia

P. Ponzani¹, R. Costa², A.M. Gatti², E. Torre¹

¹SSD Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL3 Genovese.

²SC Medicina, ASL3 Genovese.

Corresponding author: paola.ponzani@asl3.liguria.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation P. Ponzani, R. Costa, A.M. Gatti, E. Torre (2020). Insulina DEgludec nei pazienti con diabete di tipo 2 Ospedalizzati (IDEOS Study): quali effetti su controllo glicemico, variabilità glicemica e ipoglicemie. JAMD Vol. 23/2.

DOI 10.36171/jamd.20.23.3.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received August, 2020

Accepted October, 2020

Published November, 2020

Copyright © 2020 Ponzani et al. This is an open access article edited by AMD, published by Idelson Gnocchi, distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Abstract

Modern guidelines suggest the control of hyperglycemia in hospitalized patients through insulin therapy and the achievement of individualized glycemic targets, avoiding hypoglycemia, associated with a worsening of outcomes and a mortality increase. There is little evidence in literature on the use of new basal insulins in a hospital setting.

OBJECTIVE OF THE STUDY Document, in real-life context, the use of insulin degludec and the results in terms of glycemic control, variability and hypoglycemia in hospitalized patients with type 2 diabetes, compared to a population treated with traditional basal insulins.

DESIGN AND METHODS Prospective observational study on patients hospitalized in internist area. Personal and clinical data, in particular capillary blood levels on 4 daily points and hypoglycemia were collected. In a group of patients on traditional basal insulin therapy not at target, a switch to insulin degludec was performed.

RESULTS 65 patients (58.5% male) were enrolled: age 70.8±10.7 years, BMI 27.7 ± 4.4, HbA1c 8.4 ± 1.3% (average±/SD). 76.4% of patients had 3 or more comorbidities. 69.2% of patients were treated with basal-bolus, 7.7% with basal-plus, 16.9% with basal insulin alone. In the group treated with degludec (35 patients), a significant reduction in mean capillary glycaemia was obtained between the first day of hospitalization or initiation of therapy and discharge in each time slot: -36.6 mg/dl fasting (p <0.0001), -30 mg/dl before lunch (p <0.005), -38.9 mg/dl before dinner (p <0.001) and -37.3 mg/dl bedtime (p <0.001) and also fewer hypoglycemia (20% had at least one daytime hypoglycemia, no subjects had nocturnal hypoglycaemia). In the group receiving insulin glargine for the entire period (30 patients), a significant reduction in capillary blood sugar levels is present only in the pre-lunch range (-43.8 mg / dl, p <0.001) and 26% of subjects had at least one daytime hypoglycemia and 2% nocturnal hypoglycemia. In the group switched to

degludec, the mean capillary fasting blood glucose decreased from 176.6 ± 27.9 to 130.4 ± 36.6 mg/dl, that of pre-dinner from 217.9 ± 36.7 to 170.9 ± 49.1 mg/dl, patients at target upon awakening increased from 10% to 65%, glycemic variability expressed as the mean of morning standard deviations fell from 45.2 to 25.6 and hypoglycemia decreased (% of patients with at least one daytime hypoglycemia from 25% to 15%, with nocturnal hypoglycemia from 5% to 0%).

Conclusions The use of insulin degludec in hospitalized patients in medical area was effective and safe, with better glycemic control in every time slot, fewer hypoglycemia and reduced glycemic variability.

KEY WORDS basal insulins; hospitalized patients; hypoglycemia; glycemic variability.

Riassunto

Le moderne linee guida suggeriscono il controllo dell'iperglicemia nei soggetti ricoverati attraverso la terapia insulinica ed il conseguimento di target glicemici individualizzati, evitando ipoglicemie che si associano a peggioramento degli "outcomes" e aumento della mortalità. Scarse sono le evidenze presenti in letteratura sull'utilizzo delle nuove insuline basali in ambiente ospedaliero.

OBIETTIVO DELLO STUDIO Documentare, in un contesto *real-life*, l'utilizzo dell'insulina degludec e i risultati in termini di compenso, variabilità glicemica e ipoglicemie in pazienti con diabete di tipo 2 ospedalizzati, rispetto ad una popolazione trattata con insuline tradizionali.

DISEGNO E METODI Studio osservazionale prospettico, in pazienti ricoverati in area internistica nella ASL 3 Genovese. Sono stati raccolti dati anagrafici e clinici, le glicemie capillari su 4 punti giornalieri e le ipoglicemie. In un gruppo di pazienti in terapia con insulina basale tradizionale non a target, è stato effettuato uno switch a insulina degludec.

RISULTATI Sono stati arruolati 65 pazienti (58.5% maschi), età 70.8 ± 10.7 anni, BMI 27.7 ± 4.4 , HbA1c $8.4 \pm 1.3\%$ (media \pm -DS). Il 76.4% dei pazienti presentava 3 o più comorbidità. Il 69.2% dei pazienti è stato trattato con schema basal-bolus, il 7.7% con schema basal-plus, il 16.9% con sola insulina basale. Nei 35 pazienti trattati con degludec si è ottenuta una significativa riduzione della glicemia capillare media tra il primo giorno del ricovero (o dell'avvio della terapia) e la dimissione in ogni fascia oraria: -36.6 mg/dl a digiuno ($p < 0.0001$), -30 mg/dl pre-pranzo ($p < 0.005$), -38.9 mg/dl pre-cena ($p < 0.001$) e -37.3 mg/dl bedtime ($p < 0.001$) e un numero

minore di ipoglicemie (20% dei soggetti con almeno una ipoglicemia diurna, 0% notturna). Nei 30 pazienti in terapia con insulina glargine per tutto il periodo è emersa una riduzione significativa delle glicemie capillari solo nella fascia pre-pranzo (-43.8 mg/dl, $p < 0.001$) e il 26% dei soggetti ha avuto almeno una ipoglicemia diurna e il 2% notturna. Nel gruppo in cui è stato effettuato lo switch a degludec si sono ridotte le glicemie capillari medie del digiuno (da 176.6 ± 27.9 a 130.4 ± 36.6 mg/dl) e del pre-cena (da 217.9 ± 36.7 a 170.9 ± 49.1 mg/dl), i pazienti a target al risveglio sono aumentati dal 10% al 65%, mentre la variabilità glicemica (espressa come media delle deviazioni standard delle glicemie capillari mattutine da 45.2 a 25.6) e le ipoglicemie sono diminuite (% di pazienti con almeno una ipoglicemia diurna dal 25% al 15%, con ipoglicemia notturna dal 5% allo 0%).

CONCLUSIONI L'utilizzo dell'insulina degludec nei pazienti ospedalizzati in area medica risulta efficace e sicuro, con miglior controllo glicemico in ogni fascia oraria, meno ipoglicemie e una ridotta variabilità glicemica.

PAROLE CHIAVE insuline basali; pazienti ospedalizzati; ipoglicemie; variabilità glicemica.

Introduzione

Il diabete e l'iperglicemia sono una condizione frequente nei soggetti ospedalizzati in area medica, in parte come causa primaria di ospedalizzazione, più spesso come malattia concomitante⁽¹⁻³⁾. Le moderne linee guida suggeriscono il controllo dell'iperglicemia nei soggetti ricoverati attraverso l'utilizzo della terapia insulinica ed il conseguimento di target glicemici individualizzati, evitando gli eventi di ipoglicemia^(4,5). L'ipoglicemia è associata ad un peggioramento degli "outcomes" e ad un aumento della mortalità⁽⁶⁾. Uno studio multicentrico italiano condotto in 53 unità di medicina interna ha evidenziato come l'ipoglicemia nei soggetti con diabete ospedalizzati correli con un aumento della durata della degenza ed un aumento della mortalità durante il ricovero. Nello stesso lavoro sono stati identificati i principali fattori di rischio predittivi dell'ipoglicemia, quali età avanzata, peggioramento delle funzioni cognitive, nefropatia, utilizzo di schemi di terapia insulinica "sliding-scale", piuttosto che basal-bolus e l'utilizzo di sulfaniluree^(3,7). Oltre all'ipoglicemia, anche la variabilità glicemica correla in modo significativo con un aumento della durata della degenza ed un aumento della mortalità nei pazienti non critici, ricoverati in area medica o chirurgica⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Accanto agli analoghi basali dell'insulina di prima generazione come l'insulina glargine e l'insulina detemir, nella pratica clinica ambulatoriale sono ormai ampiamente utilizzati analoghi basali di ultima generazione, tra cui un ruolo centrale ha l'insulina degludec, che presenta caratteristiche innovative: una maggiore durata d'azione, una ridotta variabilità glicemica intra-individuo, un effetto ipoglicemizzante più prevedibile e riproducibile, un minor rischio di ipoglicemia ed una maggiore flessibilità nell'orario di somministrazione⁽¹¹⁻¹³⁾.

La letteratura scientifica è ricca di evidenze circa i risultati della terapia con insulina degludec nei soggetti con diabete di tipo 1 e di tipo 2^(14,15). Tali evidenze provengono dai trials clinici di fase 3 e da studi osservazionali sui pazienti seguiti a livello ambulatoriale sul territorio⁽¹⁶⁻²⁰⁾. Al contrario pochi lavori descrivono le caratteristiche dei pazienti che vengono trattati con il nuovo analogo basale in regime di ricovero nei reparti di Medicina Interna o in altri reparti di degenza e le informazioni circa i risultati della terapia con insulina degludec in questo "set" di pazienti sono ancora limitate^(3,7,21). Sono poco noti gli "outcomes" della terapia dal punto di vista del controllo glicemico, della stabilità glicemica e dell'incidenza di ipoglicemie nei pazienti ospedalizzati.

Attualmente, in ambito ospedaliero, spesso l'insulina rapida viene utilizzata "al bisogno", solo in caso di iperglicemia ed il dosaggio delle insuline basali spesso viene variato in base al valore della glicemia serale. Di fronte a valori glicemici buoni il dosaggio viene spesso ridotto o addirittura azzerato, su indicazione del medico di guardia che non sempre ha adeguata esperienza nella gestione della terapia insulinica e non conosce direttamente il paziente. Tale approccio, in parte mediato anche dal timore dell'ipoglicemia notturna, è causa di iperglicemia al risveglio ed aumento della variabilità glicemica.

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'insulina degludec, soprattutto la sua flessibilità nell'orario di somministrazione, ne consentono un utilizzo in orari di normale attività clinica, più facilmente gestibili dal personale infermieristico, senza interferenze e variazioni estemporanee della dose^(22,23).

Il presente studio si propone di documentare, in un contesto di *real-life*, l'attuale utilizzo dell'insulina degludec e i risultati raggiunti nella gestione dei pazienti con diabete di tipo 2 ed iperglicemia ricoverati in alcuni reparti di area medica della ASL 3 Genovese, in termini di compenso glicemico, variabilità glicemica e ipoglicemie, rispetto ad una popolazione di background trattata con le insuline tradizionali durante la degenza in ospedale.

Materiali e metodi

Lo studio è stato regolarmente autorizzato dal Comitato Etico Regionale. Tutte le procedure sono state condotte in accordo con la dichiarazione di Helsinki del 1964 e successivi emendamenti, in accordo alle normative nazionali.

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale prospettico. Tutti i pazienti hanno fornito apposito consenso informato scritto per l'utilizzo dei dati clinici.

SETTING CLINICO

Pazienti ricoverati che afferiscono ai reparti di Medicina, Pneumologia, Cardiologia Riabilitativa, Reumatologia, Riabilitazione fisiatica e Neuromuscolare della ASL3 Genovese nel periodo tra luglio e dicembre 2018.

CRITERI D'INCLUSIONE

1. Età > 18 anni
2. Diabete mellito (già presente in anamnesi o diagnosticato durante il ricovero ospedaliero) o rilievo di iperglicemia intraricovero (valori di glicemia >126mg/dL a digiuno o >200mg/dL casuale)
3. Trattamento insulinico per la gestione dell'iperglicemia/diabete.

CRITERI D'ESCLUSIONE

Incapacità da parte del soggetto di dare il proprio consenso alla partecipazione allo studio.

Nell'ottica di indagare e delineare l'attuale fenotipo clinico di elezione alla terapia con insulina degludec durante l'ospedalizzazione, per i pazienti aderenti allo studio, trattati con insulina degludec e con le altre insuline basali in uso nei reparti coinvolti, sono stati raccolti i seguenti dati.

Sono stati raccolti i seguenti dati anagrafici e dati clinici: età, sesso, peso, altezza, BMI, comorbidità, motivo del ricovero e tipo di farmaci assunti prima del ricovero, tipo di nutrizione durante il ricovero, trattamento impiegato per il diabete/iperglicemia, HbA1c, creatinina, glicemie capillari su 4 punti giornalieri, episodi di ipoglicemia (glicemia < 70 mg/dl) alla rilevazione con glucometro, sia diurni sia notturni.

Le caratteristiche e i risultati ottenuti con l'insulina degludec sono stati considerati rispetto ad una popolazione di background trattata, sempre durante la degenza e nello stesso periodo di tempo, con le insuline tradizionalmente utilizzate (Figura 1).

In un gruppo di pazienti in terapia con insulina basale tradizionale, in cui a discrezione del clinico, non

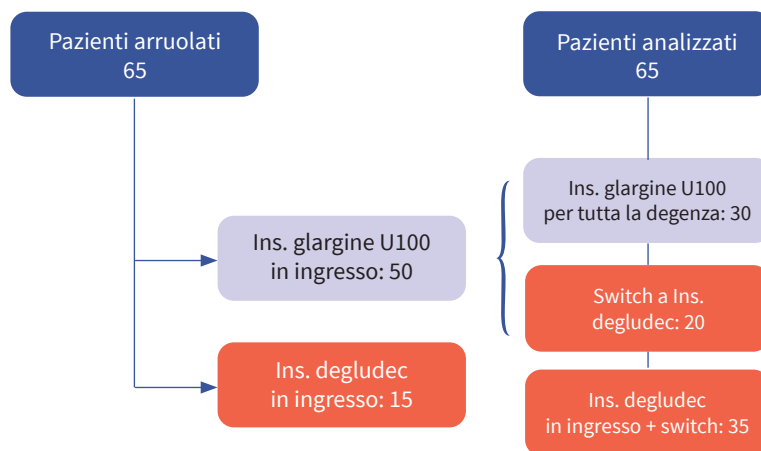


Figura 1 | La casistica arruolata e analizzata.

si erano raggiunti gli obiettivi di cura e i target desiderati, è stato effettuato uno switch a insulina degludec. Per tale gruppo, a scopo puramente descrittivo, sono stati indagati gli effetti dello switch ottenuti sulle glicemie medie (variazione pre e post switch) e sulla variabilità glicemica del digiuno e del pre-cena (considerata come media delle deviazioni standard delle glicemie pre e post-switch). Sono stati inoltre registrati tutti gli episodi di ipoglicemia.

Relativamente alle glicemie capillari sui 4 punti giornalieri, per tutti i pazienti sono stati raccolti i valori pre-colazione, pre-pranzo, pre-cena e bedtime dal giorno di ingresso in reparto fino al day 7 (o fino al giorno di switch dell'insulina) e i valori alla dimissione. Per il gruppo di pazienti che ha modificato l'insulina, passando a degludec, sono stati considerati anche i valori dei 7 giorni post-switch o fino alla dimissione.

ENDPOINTS DELLO STUDIO

- Analisi descrittiva delle caratteristiche dei pazienti inclusi all'ingresso in reparto e alla dimissione
- Valutazione del compenso glicemico medio in più misurazioni nei soggetti studiati, con determinazione del delta di glicemia media tra l'ingresso e la dimissione in ogni fascia oraria analizzata (pre-colazione, pre-pranzo, pre-cena e bedtime) nei gruppi di pazienti considerati (trattati con insulina degludec, trattati con insuline basali tradizionali e pazienti in cui è stato effettuato lo switch di analogo basale)
- Valutazione della variabilità glicemica a digiuno e del pre-cena espressa come deviazione standard nei soggetti trattati con insuline tradizionali e nel gruppo in cui è stato effettuato lo switch a insulina degludec, considerando i valori dei

giorni pre-switch (dall'ingresso in reparto allo switch) e post switch (dal giorno successivo alla modifica della terapia insulinica alla dimissione)

- Valutazione della percentuale di soggetti con almeno un episodio di ipoglicemia nei soggetti trattati con insulina degludec, con insuline basali tradizionali e nel gruppo in cui è stato effettuato lo switch.

In considerazione della natura esplorativa dello studio le caratteristiche basali e le variabili continue sono espresse come medie +/- deviazione standard, mentre quelle categoriche in termini di conta e distribuzione percentuale.

I confronti tra gruppi, a scopo descrittivo, sono stati effettuati attraverso test t-Student per dati appaiati o mediante il test del χ^2 . Le analisi sono state condotte attraverso software di statistica (GNU-PSPP).

Risultati

Sono stati arruolati 65 pazienti nel periodo in esame, con età media 70.8 ± 10.7 anni (range 32-91), il 58.5% maschi, con BMI medio 27.7 ± 4.4 (range 21.3-41), HbA1c media 8.4 ± 1.3 % (range 7.1-12.8) e glicemia basale media 181.1 ± 76.3 mg/dl (range 60-388) (Tabella 1).

Il 98.5% aveva un diabete tipo 2 noto, l'1.5% diagnosticato durante il ricovero.

Il 40% dei pazienti era ricoverato in Cardiologia Riabilitativa, il 23% in Riabilitazione, il 18.4% in Medicina, il 15.4% in Pneumologia, il 3.1% in Reumatologia. Le principali cause di ricovero sono state le seguenti: riabilitazione post-intervento cardiocirurgico per bypass o valvulopatie (24.6%), riabilitazione post-sindrome coronarica acuta (16.9%), BPCO riacutizzata (13.8%), ictus o TIA (10.8%), scompenso cardiaco (6.1%).

Considerando le comorbidità, il 73.9% era iperteso, il 69.2% aveva una cardiopatia ischemica, il 59.4%

Tabella 1 | Caratteristiche dei pazienti.

	Totale pazienti (n=65)	Pazienti in insulina degludec (n= 35)	Pazienti in insulina glargine U100 (n=30)	Pazienti passati a insulina degludec (n=20)
Età	70.8±10.7 (32-91)	72±7.1(54-91)	69.4 ± 13.8 (32-86)	72 ± 6,4 (54-81)
M/F %	58.5/41.5	54.3/45.7	62/38	55/45
Peso Kg	78.5 ± 14.7 (52-116)	78.1 ± 14.0 (52-116)	79 ± 15.6 (55-110)	78,8 ± 11,7 (52-98)
BMI (61)	27.7±4.4 (21.3-41)	27.6 ± 4.1 (22,1-40.8)	27.7 ± 4.9 (21.3-41)	28 ± 4 (23,2-40,8)
HbA1c % (25)	8.4±1.3 (7-12.8)	8.5 ± 0.9 (7,2-10)	8.4 ± 1.9 (7.1-12.8)	8,3 ± 0,9 (7,2-9,9)
glicemia mg/dl (60)	181.1 ± 76.3 (60-388)	194.6 ± 83.7 (60-388)	163.6 ± 62,6 (90-382)	193,9 ± 69,2 (97-374)
creatinemia mg/dl (52)	1,2 ± 0,8 (0,3-4)	1,3 ± 0,7 (0,3-2,7)	1,2 ± 0,9 (0,5-4)	1,4±0,7 (0,7-2,7)
eGFR ml/min * 1,73 m ² (Cockcroft-Gault) (52)	74,9 ± 41,4 (13,5-219,9)	68,7 ± 33,8 (32,5-156)	82,2 ± 51,9 (13,5-219,9)	61,5 ± 24,3 (24,3-106,5)
≥3 comorbidità % (55)	76,3	76,6	76,0	80,0

una dislipidemia, il 30.8% una insufficienza renale cronica, il 26.2% uno scompenso cardiaco, il 24.6% una BPCO, il 21.5% un pregresso episodio cerebrovascolare e il 4.6% era affetto da demenza (Figura 2). A testimonianza della complessità di questi pazienti, più del 76% dei pazienti presentavano 3 o più comorbidità (il 25.5% tre comorbidità, il 21.8% quattro e il 29.1% cinque o più comorbidità). Solo il 7.3% presentava una sola comorbidità (Figura 2).

Il 15.4% dei pazienti è stato trattato con steroide durante il ricovero. Tutti i 65 pazienti si sono alimentati per os. La degenza media è stata di 16.7 ±9.6 giorni (range 4-47).

Terapia diabetologica domiciliare. Il 43.1% non assumeva insulina prima del ricovero, il 32.3% era in terapia con sola insulina basale (24.6% insulina glargine e 7.7% insulina degludec), il 24.6% era in terapia basal-bolus (16.9% con glargine, 7.7% con degludec). Per quanto riguarda la terapia non insulinica, il 53.9% assumeva metformina, il 12.3% sulfoniluree,

il 7.7% un analogo del GLP-1, il 6.2% un inibitore del DPP-IV, il 4.5% un inibitore dell'SGLT-2 (Figura 3).

Terapia insulinica durante il ricovero. Il 69.2% dei pazienti è stato trattato con insulina in schema basal-bolus, il 7.7% in schema basal-plus, il 6.2% con schema sliding scale con insulina rapida al bisogno e il 16.9% con sola insulina basale (Figura 4A). All'ingresso in ospedale, 50 pazienti sono stati trattati con insulina glargine (76.9%) e 15 con insulina degludec (23.1%). Durante il ricovero in 20 pazienti l'insulina glargine è stata sostituita con degludec a giudizio del clinico (o per compenso non adeguato o per eccessiva variabilità o per la presenza di ipoglicemie) (Figura 4B). Lo switch è stato effettuato dopo un tempo variabile a seconda della decisione del clinico, in base al raggiungimento o meno degli obiettivi desiderati. Su 20 soggetti in cui è stato effettuato lo switch, in 5 (25%) è stato effettuato in 5°-6° giornata, in 15 (75%) in 7° giornata o dopo.

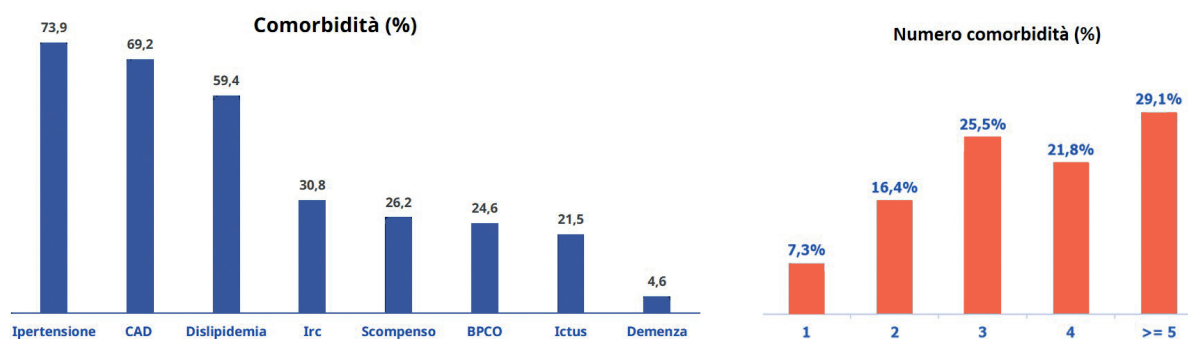


Figura 2 | Comorbidità presenti.

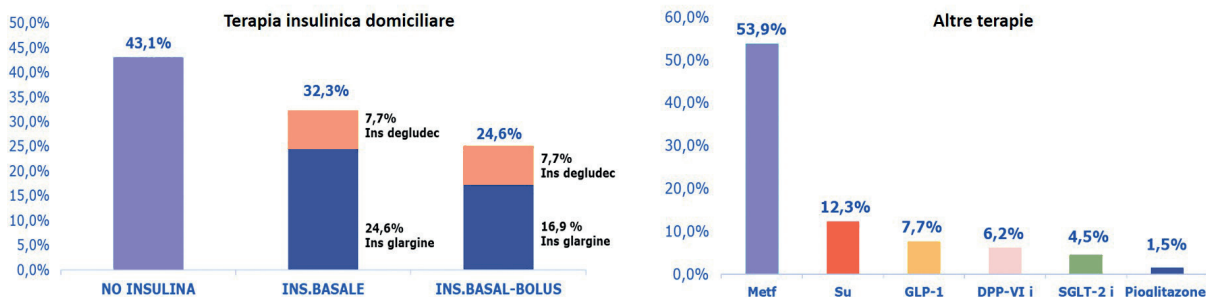


Figura 3 | Terapia diabetologica domiciliare (insulinica e non insulinica).

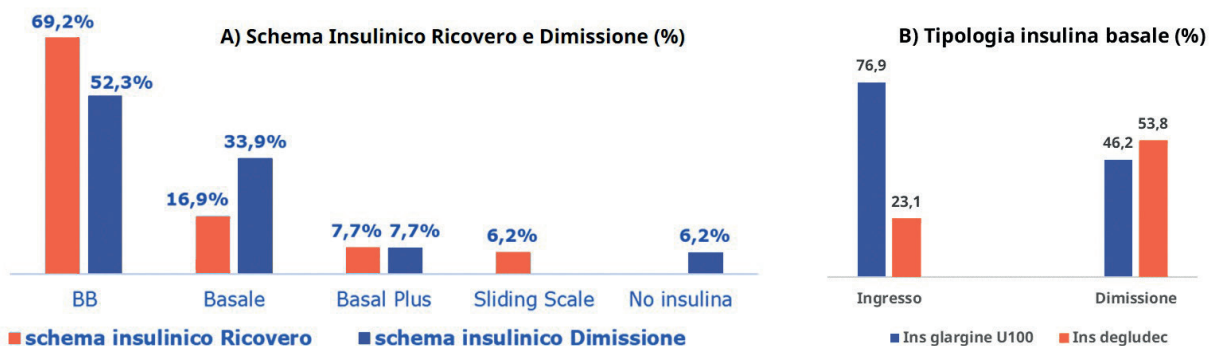


Figura 4 | Terapia insulinica durante il ricovero. A) Schema al ricovero e alla dimissione. B) Tipologia di insulina basale al ricovero e alla dimissione.

L'89,2% dei pazienti durante il ricovero ha utilizzato insulina in penna, il 10,8% in flacone. Alla dimissione la terapia insulinica è stata continuata nel 93,9% dei pazienti, di cui il 33,9% con sola insulina basale, il 7,7% con schema basal-plus, il 52,3% in basal-bolus (Figura 4A). Alla dimissione il 70,5% dei pazienti è stato riaffidato allo specialista diabetologo, mentre il 29,5% al medico di medicina generale.

COMPENSO GLICEMICO Nel gruppo trattato con insulina degludec (35 pazienti) si è ottenuta una significativa riduzione della glicemia capillare media tra il primo giorno del ricovero o dell'avvio della terapia e la dimissione in ogni fascia oraria: -36,6 mg/dl a digiuno ($p < 0.0001$), -30 mg/dl prima di pranzo ($p < 0.005$), -38,9 mg/dl prima di cena ($p < 0.001$) e -37,3 mg/dl bedtime ($p < 0.001$). Nel gruppo in terapia con insulina glargine per tutto il periodo (30 pazienti), una riduzione significativa delle glicemie capillari tra il primo giorno e la dimissione è presente solo nella fascia del pre-pranzo (-43,8 mg/dl, $p < 0.001$), mentre nelle altre fasce orarie il dato non è significativo: -15 mg/dl a digiuno ($p = NS$), -9,9 mg/dl nel pre-cena ($p = NS$), -10,5 mg/dl bedtime ($p = NS$) (Figura 5).

Alla dimissione, nel gruppo trattato con insulina degludec è stato raggiunto il target di glicemia a

digiuno < 140 mg/dl nel 74,3% dei soggetti (25,7% nel gruppo trattato con glargine), di glicemia del pre-pranzo < 140 mg/dl nel 40% (41,4% con glargine), di glicemia del pre-cena < 140 mg/dl nel 42,9% dei pazienti (24,1% nel gruppo in terapia con glargine) e nell'80% è stato raggiunto il target di glicemia bed-time < 180 mg/dl (62,1% nel gruppo trattato con glargine) (Figura 6).

Nel gruppo di soggetti in cui è stato effettuato il passaggio a insulina degludec ($n = 20$), la glicemia capillare media del digiuno (di tutti i giorni e di tutti i pazienti) nel periodo precedente lo switch era $176,6 \pm 27,9$ mg/dl, dopo lo switch la glicemia capillare media (dal giorno dopo lo switch alla dimissione in tutti i pazienti) è scesa a $130,4 \pm 36,6$ mg/dl. Nella fascia oraria del pre-cena la glicemia capillare media è scesa dopo lo switch da $217,9 \pm 36,7$ mg/dl a $170,9 \pm 49,1$ mg/dl. Dopo lo switch a insulina degludec, il 65% di questi pazienti (13/20) ha ottenuto valori di glicemia pre-colazione a target (< 140 mg/dl), mentre solo il 10% (2/20) era a target al momento dello switch.

VARIABILITÀ GLICEMICA Nel gruppo di soggetti in cui è stata effettuato il cambio di insulina basale, la media delle deviazioni standard delle glicemie capil-

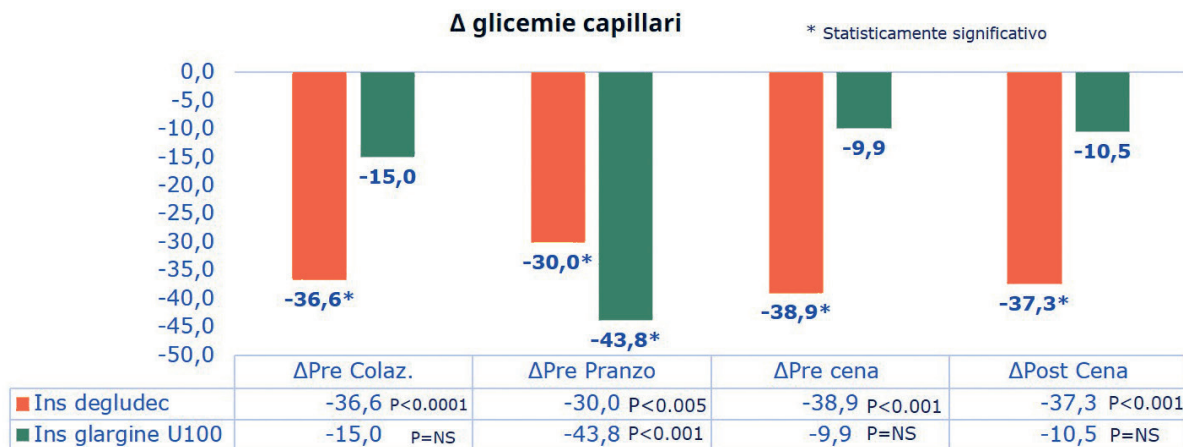


Figura 5 | Compenso glicemico.

lari del digiuno era 45.2 nel periodo di trattamento con glargine ed è scesa a 25.6 durante il trattamento con degludec. Anche nella fascia del pre-cena la deviazione standard è scesa da 49.1 a 33.1.

IPOGLICEMIE Nel gruppo trattato con insulina degludec, l'80% dei soggetti non ha avuto ipoglicemie, il 20% ha avuto almeno un episodio di ipoglicemia diurna, nessun soggetto ha avuto ipoglicemie notturne. Nel gruppo trattato con insulina glargine, il 72% dei pazienti non ha avuto episodi ipoglicemici, il 26% ha avuto almeno una ipoglicemia diurna e il

2% una ipoglicemia notturna (Figura 7A). Nel gruppo trattato con glargine il numero totale degli episodi di ipoglicemia è stato 33 di cui 2 notturni, nel gruppo trattato con degludec 16 di cui nessuno notturno. In tutti gli 8 pazienti che al domicilio erano in terapia con sulfonilurea il farmaco è stato sospeso in fase acuta e mai assunto durante il ricovero, per cui si esclude che le sulfoniluree siano responsabili delle ipoglicemie.

Nei 20 soggetti in cui è stato effettuato lo switch da glargine a degludec, la % di pazienti che ha avuto

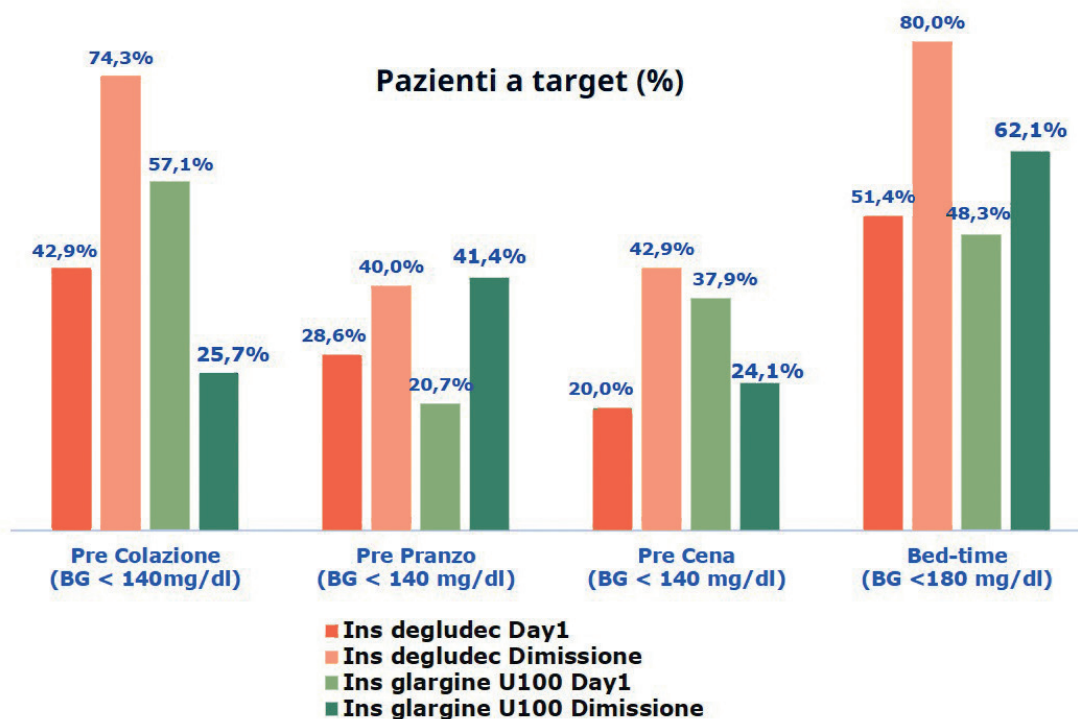


Figura 6 | Percentuali di pazienti a target glicemico nelle diverse fasce orarie analizzate. BG, blood glucose.

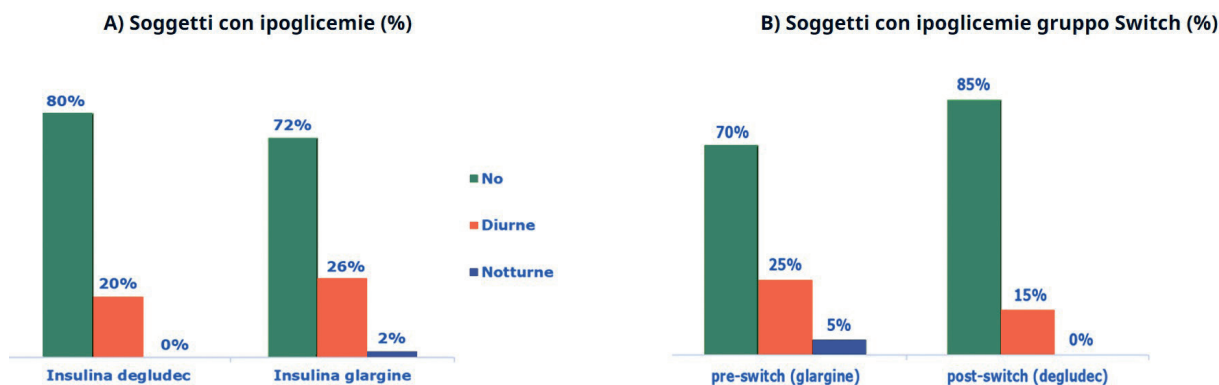


Figura 7 | Ipoglicemie.

almeno una ipoglicemia diurna è scesa dal 25% al 15% e almeno un episodio di ipoglicemia notturna si è verificato nel 5% dei soggetti durante il trattamento con glargine e in nessuno dopo il cambio della terapia (Figura 7B).

Discussione

La gestione della terapia insulinica nei pazienti ospedalizzati rappresenta un atto medico e infermieristico complesso e delicato che richiede di raggiungere un compromesso tra l'obiettivo di ottimizzare il compenso glicemico per migliorare gli outcomes clinici e la necessità di evitare episodi di ipoglicemia, potenzialmente pericolosi vista la fragilità dei pazienti ricoverati. Molteplici sono le criticità intercorrenti: la complessità del paziente in relazione al quadro clinico acuto che ha determinato il ricovero, le frequenti comorbidità presenti, l'alimentazione spesso irregolare, la difficoltà nel rispettare il corretto timing pasto/insulina per tutti i pazienti del reparto e non ultimo, la non sempre adeguata esperienza dei medici di guardia nella gestione della terapia insulinica.

La terapia ipoglicemizante di scelta in ambito ospedaliero è rappresentata dalla terapia insulinica, in quanto consente sia una maggiore flessibilità nel dosaggio che un miglior adattamento alle condizioni cliniche, spesso variabili, del paziente ricoverato. La sua efficacia e il minor rischio di effetti collaterali supportano ampiamente l'uso dell'insulina in soggetti con un quadro clinico acuto. Lo schema insulinico maggiormente utilizzato è quello basal-bolus, in quanto ormai numerose sono le evidenze che lo schema *sliding scale*, con utilizzo di insulina rapida solo al bisogno, in presenza di iperglicemia, si asso-

cia ad una maggiore variabilità glicemica e ad un maggior rischio di ipoglicemia, dimostratesi responsabili sia di un peggioramento degli outcomes clinici, sia di un prolungamento della degenza media, sia di un aumento della mortalità.

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare, in un contesto di normale pratica clinica ospedaliera, in ambiente internistico, l'utilizzo dell'insulina degludec e l'eventuale esistenza di un fenotipo clinico particolare che spingesse il clinico a preferire questo analogo basale, analizzando i risultati ottenuti in termini di compenso glicemico, variabilità glicemica e presenza di ipoglicemie, rispetto ad una popolazione di background trattata con le insuline basali tradizionali. Numerose sono infatti le evidenze in letteratura sui vantaggi che l'insulina basale degludec presenta rispetto alle insuline basali tradizionali, sia dal punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico, sia in termini di incidenza di ipoglicemie. Molto meno esplorato è invece il comportamento dell'insulina degludec in una popolazione particolare di pazienti come quella dei soggetti ricoverati, ad elevata complessità clinico-assistenziale e spesso fragili.

Anche la nostra casistica di pazienti arruolati si è rilevata ad elevata complessità: più dei due terzi dei soggetti presentavano tre o più comorbidità tra malattia renale cronica, storia di malattia cardio o cerebrovascolare pregressa o causa del ricovero, ipertensione arteriosa, BPCO, scompenso cardiaco, dislipidemia e demenza, circa il 30% aveva cinque o più comorbidità e solo una minoranza ne presentava una sola. Prima del ricovero meno della metà dei pazienti era trattato con insulina, trattamento di scelta invece durante la degenza. Anche dal nostro studio è emerso che lo schema insulinico maggiormente utilizzato è

quello basal-bolus, al secondo posto l'utilizzo della sola insulina basale.

Per quanto riguarda il device utilizzato, quasi il 90% dei pazienti ha utilizzato insulina in penna. Questo dato riflette l'organizzazione dei reparti, in cui sono stati svolti, nel tempo, training educativi al personale infermieristico per la corretta gestione della terapia insulinica in sicurezza. L'utilizzo delle penne ha anche il vantaggio di favorire l'educazione al paziente ricoverato, che avvia la terapia insulinica e la continuerà a domicilio. Anche alla dimissione più del 90% dei pazienti è rimasto in terapia insulinica, con un aumento considerevole dello schema con solo analogo basale. In quasi i due terzi dei casi i pazienti sono stati affidati al Centro diabetologico di riferimento.

Non sono emerse differenze rilevanti nelle caratteristiche dei pazienti tra il gruppo trattato con insulina degludec e quello trattato con insuline basali tradizionali, rappresentate da insulina glargine nella totalità dei casi: i pazienti trattati con degludec hanno una età media leggermente più alta, presentano una glicemia a digiuno più elevata e hanno un numero elevato di comorbidità in una percentuale maggiore.

Nel gruppo trattato con insulina degludec si sono ottenuti risultati migliori sul compenso durante la degenza: una riduzione statisticamente significativa delle glicemie capillari (media di tutte le glicemie capillari di tutti i soggetti) in ogni fascia oraria, indicativa di una basalizzazione più efficace, una percentuale decisamente superiore di soggetti che hanno raggiunto il target <140 mg/dl per le glicemie del risveglio e in fase pre-prandiale e <180 mg/dl nel dopo cena rispetto al gruppo trattato con glargine, in cui è risultato significativo solo il delta glicemico tra ingresso e dimissione nella fascia del pre-pranzo. Anche la percentuale di soggetti con almeno un episodio ipoglicemico è risultata inferiore nel gruppo trattato con degludec durante il giorno, senza ipoglicemie notturne, presenti invece nel 2% dei soggetti trattati con glargine.

Nei pazienti trattati con le insuline basali tradizionali in cui l'internista del reparto o lo specialista diabetologo in consulenza non era soddisfatto dei risultati raggiunti, o per una difficoltà a raggiungere valori glicemici adeguati o per una eccessiva variabilità glicemica o per la presenza di ipoglicemie, l'insulina glargine è stata sostituita con degludec. Se osserviamo le caratteristiche al basale di questi soggetti, sono più anziani e soprattutto più complessi, con un numero di comorbidità maggiore.

In questi soggetti il cambio dell'analogo basale ha permesso di migliorare il compenso glicemico: le glicemie capillari medie (di tutti i soggetti e di tutti i giorni dopo lo switch) sono significativamente scese, sia al risveglio, sia nella fascia oraria del pre-cena, si sono ridotte le ipoglicemie e soprattutto la variabilità glicemica. Evidentemente proprio la minore variabilità ha consentito al clinico di titolare meglio l'analogo basale, permettendo di raggiungere i target glicemici in una percentuale più elevata di soggetti.

Un altro vantaggio evidenziato con l'utilizzo di degludec è quello rappresentato dalla sua flessibilità nell'orario di somministrazione: il clinico ha deciso di somministrare la basale all'ora di pranzo, eliminando così anche i possibili inconvenienti legati alla variazione della dose in presenza di valori di glicemia bed-time buoni, evenienza piuttosto frequente nei reparti ospedalieri. Al di là del diverso profilo farmacocinetico di degludec, è verosimile che questa scelta di modificare il timing di somministrazione dal bed-time alla mattina abbia contribuito alla riduzione della variabilità, rappresentando una nuova modalità di somministrazione dell'insulina basale, sicura e facilmente attuabile, grazie all'emivita di degludec superiore alle 24 ore, atteggiamento coerente anche con le più recenti raccomandazioni delle linee guida internazionali⁽⁴⁾.

Il principale limite di questo studio deriva dalle piccole dimensioni del campione analizzato, che consente osservazioni puramente descrittive; tuttavia, date le limitate evidenze disponibili in letteratura sull'uso delle più moderne insuline basali, in particolare dell'insulina degludec, in un setting di pazienti ospedalizzati, tale lavoro rappresenta un proof of concept di come l'insulina degludec possa fornire benefici clinici anche in tale ambito.

Conclusioni

L'utilizzo dell'insulina degludec in ambiente ospedaliero, in un set di soggetti ad elevata complessità clinico-assistenziale e spesso fragili, si è dimostrato sicuro ed efficace, permettendo di raggiungere risultati migliori rispetto alle insuline basali tradizionali, sia in termini di compenso glicemico, con un miglior controllo della glicemia in ogni fascia oraria, sia di variabilità glicemica, con un numero inferiore di episodi ipoglicemici soprattutto notturni.

Punti chiave

- L'utilizzo dell'insulina degludec in ambiente ospedaliero, in una popolazione di soggetti ad elevata complessità clinico-assistenziale e spesso fragili, si è dimostrato sicuro ed efficace
- Nei soggetti trattati con degludec, rispetto ad una popolazione di controllo trattata con insuline basali tradizionali, si è ottenuto un miglior controllo della glicemia in ogni fascia oraria, una minore variabilità glicemica e un numero inferiore di episodi ipoglicemici
- La flessibilità nell'orario di somministrazione di degludec ha permesso al clinico di scegliere un orario diverso dal bed-time, preferibile per l'organizzazione del reparto e per evitare alcuni errori nella gestione del dosaggio dell'insulina basale, piuttosto frequenti in ambiente ospedaliero.

Key points

- The use of insulin degludec in a hospital setting, in a population of patients with high clinical-care complexity and often fragile, has proven to be safe and effective.
- In subjects treated with degludec, compared to a control population treated with traditional basal insulins, better glycemic control was achieved in each time slot, lower glycemic variability and fewer hypoglycemic episodes have been recorded.
- The flexibility in the time of administration of degludec allowed the clinician to choose a time other than bed-time, preferable for the organization of the ward and to avoid some errors in the management of the basal insulin dosage, which are quite frequent in a hospital setting.

Bibliografia

1. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:16–38, 2012.
2. Osservatorio ARNO Diabete - Il profilo assistenziale della popolazione con diabete, Rapporto 2019, Volume XXXI, Collana Rapporti Arno 2019.

3. Gulli G, Frasson S, Borzi V et al. Effectiveness of an educational intervention on the management of type 2 diabetic patients hospitalized in Internal Medicine: results from the FADOI-DIAMOND study. *Acta Diabetol* 51:765–770, 2014.
4. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care in the hospital. *Diabetes Care* Volume 43, Supplement 1, 2020.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38:140–149, 2015.
6. Kadayakkara DK, Balasubramanian P et al. Multidisciplinary strategies to treat severe hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes mellitus reduce inpatient mortality rate: Experience from an academic community hospital. *PLOS ONE*, 2019.
7. Borzi V, Frasson S et al, for the Research Department of FADOI. Risk factors for hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes, hospitalized in internal medicine wards: findings from the FADOI-DIAMOND study. *Diabetes research and clinical practice* 115: 24–30, 2016.
8. Eiland L, Goldner W, Drincic A, Desouza C. Inpatient hypoglycemia: a challenge that must be addressed. *Curr Diabetes Rep* 14:445, 2014.
9. Mendez CE, Mok K-T, Ata A, Tanenberg RJ et al. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Care* 36:4091–7, 2013.
10. Kovatchev B, Cobelli C et al. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 39:502–510, 2016.
11. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 14:859–64, 2012.
12. Heise T, Kaplan K et al. Day-to-Day and Within-Day Variability in Glucose-Lowering Effect Between Insulin Degludec and Insulin Glargine (100 U/mL and 300 U/mL): A Comparison Across Studies. *Journal of Diabetes Science and Technology* 12:356–363, 2018.
13. Simioni N. Inpatient hyperglycemia management: the opportunities of a new basal insulin. *Ital J Med* 10:103–10, 2016.
14. Heller S, Buse J, Fisher M et al. BEGIN basal-bolus type 1 trial investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN basal-bolus type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 379:1489–97, 2012.
15. Garber AJ, King AB, Del Prato S et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN basal-bolus type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 21:1498–507, 2012.
16. Ponzani P, Berra C, Di Lelio A, Del Sindaco P et al. Switching of Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: Real-World Data on Effectiveness and Safety. *Diabetes Ther* 9: 2209–2218, 2018.
17. Ponzani P, Berra C, Di Lelio A et al. Switching Patients with Type 1 Diabetes to Insulin Degludec from Other Basal Insulins:

Real-World Data of Effectiveness and Safety. *Diabetes Ther* 11:97–105, 2020.

18. Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen AT. A European, multi-centre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 1–9, 2017.

19. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab* 1–9, 2019.

20. Fadini GP, Feher M, Hansen TK. Switching to Degludec from Other Basal Insulins is Associated with Reduced Hypoglycemia Rates: a Prospective Study. *JCEM* 2019.

21. Simioni C, Filippi A et al. Efficacy and Safety of Insulin Degludec for Hyperglycemia Management in Noncritical Hospitalized Patients with Diabetes: An Observational Study. *Diabetes Ther* 8:941–946, 2017.

22. Meneghin L, Atkin SL, Gough SCL. The Efficacy and Safety of Insulin Degludec Given in Variable Once-Daily Dosing Intervals Compared With Insulin Glargine and Insulin Degludec Dosed at the Same Time Daily. *Diabetes Care* 36:858–864, 2013.

23. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN : Flex T1) : a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1154–62, 2013.