



# Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016

Questo testo è disponibile, in forma elettronica e interattiva, presso il website di riferimento: www.standarditaliani.it, raggiungibile anche dai website di AMD e SID

Data di rilascio: 20 giugno 2016

© Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016

Tutti i diritti riservati. Nessuna parte di questo documento può essere riprodotta, con qualsiasi mezzo e per qualsiasi scopo, senza l'autorizzazione esplicita di AMD e SID.

Si ricorda che è sempre responsabilità del medico curante, in base alle proprie esperienze e nel rispetto della normativa vigente e della deontologia professionale, determinare la cura migliore per il paziente. Per le indicazioni terapeutiche, la posologia, i modi di somministrazione e per le altre caratteristiche delle singole specialità medicinali citate, fare riferimento ai rispettivi riassunti delle caratteristiche di prodotto autorizzati. I medici sono invitati a contattare le rispettive aziende produttrici per qualsiasi domanda o limitazione dei farmaci. Tutti i soggetti coinvolti nella stesura del presente documento non assumono responsabilità alcuna per danni e quant'altro a persone o cose imputabili in qualsiasi maniera e/o per qualsiasi ragione all'uso delle informazioni contenute in questa pubblicazione e/o per eventuali errori od omissioni in essa contenuti nonostante gli sforzi profusi al fine di garantire un'informazione la più corretta possibile e pienamente aderente allo stato delle conoscenze medico-scientifiche attuali. Tutti i partecipanti all'iniziativa sono consapevoli che, pur avendo curato in ogni particolare i contenuti proposti, possono essere incorsi in sviste o errori, di cui si scusano in anticipo e per i quali ringraziano per le segnalazioni del caso. Nessun soggetto terzo, al di fuori dei partecipanti a questa iniziativa, ha avuto ruolo alcuno nella progettazione, ideazione, sviluppo, realizzazione e gestione dei contenuti qui proposti. L'intero documento è protetto da qualsiasi influenza commerciale.

## Indice

Prefazione

Introduzione

Il processo

Sintesi delle aggiunte e revisioni degli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016

Partecipanti al progetto

Ringraziamenti

Rapporti individuali diretti dei redattori con aziende portatrici di interessi negli argomenti trattati negli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016

#### I. Diagnosi, nosografia e fattori di rischio di diabete

- A. Criteri diagnostici
- B. Classificazione

#### II. Screening del diabete tipo 2

#### III. Screening e diagnosi del diabete gestazionale

#### IV. Prevenzione primaria del diabete tipo 2

#### V. Cura del diabete

- A. Valutazione iniziale
- B. Controllo glicemico
  - 1. Valutazione del controllo glicemico
    - a. Emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>)
    - b. Automonitoraggio della glicemia
  - 2. Obiettivi glicemici
- C. Educazione terapeutica
- D. Attività fisica
- E. Terapia medica nutrizionale e nutraceutici
  - 1. Terapia medica nutrizionale
  - 2. Nutraceutici
- F. Terapia farmacologica del diabete
  - 1. Diabete tipo 1
  - 2. Diabete tipo 2
- G. Tecniche iniettive
- H. Chirurgia bariatrica
- I. Trapianto di pancreas o di isole pancreatiche
- L. Valutazione psicosociale nella terapia del diabete
- M. Malattie intercorrenti
- N. Ipoglicemia
- O. Vaccinazioni
- P. Assistenza integrata del paziente diabetico

#### VI. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete

- A. Malattia cardiovascolare
  - 1. Valutazione del rischio cardiovascolare globale
  - 2. Iperglicemia
  - 3. Dislipidemia e suo trattamento
  - 4. Ipertensione e suo trattamento
  - 5. Abolizione del fumo
  - 6. Farmaci antiaggreganti piastrinici

- 7. Screening e trattamento della malattia cardiovascolare
- B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica
- C. Screening e trattamento della retinopatia diabetica
- D. Screening e trattamento della neuropatia diabetica
- E. Disfunzione erettile
- F. Cura del piede
- G. Diabete e salute orale

#### VII. Cura del diabete in popolazioni specifiche

- A. Cura del diabete in bambini e adolescenti
  - 1. Diabete tipo 1
  - 2. Diabete tipo 2
- B. Cura del diabete prima e durante la gravidanza
- C. Cura del diabete nelle persone anziane

#### VIII. Cura del diabete in contesti specifici

- A. Cura del diabete in ospedale
- B. Altri tipi di diabete
  - a. Diabete indotto da glicocorticoidi
  - b. Diabete associato a malattia pancreatica
  - c. Diabete associato a HIV/AIDS
- C. Cura del diabete a scuola e nell'assistenza diurna
- D. Cura del diabete nei campi educativi per persone con diabete
- E. Cura del diabete negli istituti di correzione
- F. Diabete e cure palliative

#### IX. Diabete mellito e normative

- A. Certificazione per la patente di guida
- B. Invalidità civile
- C. Presìdi sanitari per i soggetti affetti da diabete mellito
- D. Farmaci con prescrizione soggetta a piano terapeutico
- X. Strategie per il miglioramento della cura del diabete
- XI. Appendice Indicatori

## **Prefazione**

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito, nati nel 2007 da un'iniziativa congiunta dell'Associazione dei Medici Diabetologici (AMD) e della Società Italiana di Diabetologia (SID), sono giunti alla loro quarta edizione e costituiscono un consolidato riferimento clinico non solo per la comunità diabetologica e medica ma anche per le istituzionali nazionali e regionali e le agenzie regolatorie.

Questa nuova edizione ha raffinato l'adozione del processo AGREE (Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation) migliorando due punti che nelle precedenti edizioni avevano mostrato delle debolezze, ovvero l'assoluta indipendenza del comitato editoriale e il coinvolgimento dei potenziali utilizzatori che hanno avuto modo di esprimere liberamente la loro opinione.

Gli **Standard italiani** sono pubblicati anche quest'anno su un sito interattivo online creato *ad hoc* che funge anche da strumento di studio personale informatizzato, in cui tutti potranno evidenziare il testo di interesse, inserire in un apposito box le proprie note, aggiungere bookmark, salvare e stampare quelle parti o capitoli di particolare interesse per la propria attività.

Gli **Standard italiani** forniscono la dimostrazione più convincente dell'elevato livello culturale, clinico e scientifico raggiunto dalla diabetologia italiana che mette a disposizione le proprie competenze per elaborare un rigoroso documento fondamentale per una corretta gestione della clinica della persona con diabete che sia al tempo stesso un insostituibile riferimento per le istituzionali nazionali e regionali e per le agenzie regolatorie.

AMD e SID sono grate al comitato di redazione, ai commentatori esterni e a tutti coloro che hanno contribuito alla stesura degli **Standard italiani per la cura del diabete mellito** per aver dedicato molto del loro tempo al successo dell'iniziativa.

Nicoletta Musacchio Presidente AMD Giorgio Sesti Presidente SID

### Introduzione

Il diabete mellito è una malattia cronica complessa che richiede continui e molteplici interventi sui livelli glicemici e sui fattori di rischio cardiovascolare, finalizzati alla prevenzione delle complicanze acute e croniche; un'attività educativa della persona con diabete, finalizzata all'acquisizione delle nozioni necessarie all'autogestione della malattia; il trattamento delle complicanze della malattia, qualora presenti.

L'efficacia dell'insieme di questi interventi nel migliorare gli esiti della malattia è sostenuta da sempre più numerose prove scientifiche.

Dal 2007 gli **Standard italiani per la cura del diabete mellito** sono redatti dalle due società scientifiche diabetologiche italiane (AMD e SID) con l'intento di fornire ai clinici, ai ricercatori e a quanti sono coinvolti nella cura del diabete raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento del diabete e delle sue complicanze, nonché obiettivi di trattamento – suffragati dal grado di evidenza scientifica – sui quali basare le scelte terapeutiche; infine, strumenti di valutazione della qualità della cura, finalizzati alla realtà italiana. Essi costituiscono, in Italia, il modello di riferimento scientifico per la cura del diabete, sia per gli obiettivi sia per i processi. Il progetto si propone di condividere con i diabetologi italiani e tutte le figure professionali mediche e non mediche impegnate nella cura del diabete modelli e obiettivi di cura comuni per l'assistenza ai pazienti diabetici nella nostra realtà nazionale. Gli **Standard italiani per la cura del diabete mellito** si pongono come riferimento scientifico per la gestione integrata, il *disease management*, l'accreditamento professionale, la necessità quotidiana negli ambiti aziendali di creare percorsi diagnostico-terapeutici efficaci ed efficienti.

Il livello delle prove scientifiche alla base di ogni raccomandazione e stato classificato secondo quanto previsto dal Sistema nazionale delle linee-guida (http://www.snlg-iss.it/) (vedi Tabella).

Tabella. Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

#### Livelli di prova / Prove di tipo Livello delle raccomandazioni / Forza Prove ottenute da più studi clinici controllati L'esecuzione di quella particolare procedura o randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi test diagnostico è fortemente raccomandata. randomizzati Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo Prove ottenute da un solo studio randomizzato di I o II disegno adeguato Ш Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati particolare procedura o intervento debba con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere Prove ottenute da studi retrospettivi tipo casoattentamente considerata controllo o loro metanalisi Esiste una sostanziale incertezza a favore o Prove ottenute da studi di casistica ("serie di contro la raccomandazione di eseguire la casi") senza gruppo di controllo procedura o l'intervento Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o L'esecuzione della procedura non è raccomandata di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference, o basate su opinioni dei Ε membri del gruppo di lavoro responsabile di Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della queste linee-guida procedura

I commenti riportati negli <b>Standard di cura</b> sono necessariamente sintetici, per informazioni più dettagliate si consiglia di fare riferimento ai link ipertestuali e alla bibliografia dei singoli capitoli.

## Il processo

I Direttivi SID e AMD, recependo la necessità di un continuo e rapida aggiornamento degli **Standard italiani**, hanno nominato un comitato di revisione composto da 8 coordinatori, quattro nominati da SID e quattro da AMD. Il compito dei componenti di questo coordinamento è stato quello di aggiornare rapidamente le linee-guida, anche avvalendosi della consulenza e dell'esperienza di colleghi e dei gruppi di studio delle due società.

L'aggiornamento di ogni capitolo è stato discusso collegialmente dagli 8 coordinatori degli **Standard**.

Ogni capitolo aggiornato è stato quindi messo online per i commenti e i suggerimenti dei soci, e, infine, i capitoli sono stati ratificati dai Direttivi SID e AMD.

In questo modo le due società SID e AMD si sono poste l'obiettivo di mantenere in continuo rinnovamento le linee-guida, seguendo quanto più possibile l'evolversi della realtà scientifica e clinica della diabetologia. Come per gli **Standard** del 2014, anche per questa nuova edizione gli unici finanziamenti sono stati devoluti dalle due società scientifiche SID e AMD.

# Sintesi delle revisioni degli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016*

#### CAPITOLO I. Diagnosi, nosografia e fattori di rischio di diabete

Nella pratica clinica i familiari dei diabetici tipo 1 sono spesso preoccupati per la possibile insorgenza della malattia in altri membri della famiglia. Per rispondere a tale pressante richiesta tenendo conto delle evidenze disponibili nel capitolo 1 e di quanto riportato negli ultimi standard di cura ADA è stata inserita la nuova raccomandazione "Informare i familiari dei pazienti affetti da diabete tipo 1 della possibilità di eseguire lo screening per il rischio di diabete tipo 1, ma solo nel contesto di studi di ricerca clinica. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)".

E' stata effettuata una revisione della Tabella 1 relativa alla classificazione del diabete con inserimento del diabete gestazionale.

#### CAPITOLO II Screening del diabete tipo 2

Nella Tabella 4 relativa ai pazienti da sottoporre s screening sono state inserite la differenziazione del limite del BMI per la definizione del rischio secondo i gruppi etnici e la nuova categoria di rischio dei pazienti sottoposti a irradiazione addominale per tumori in età evolutiva.

Nel commento è stato inserito un riferimento al ruolo del valore glicemico registrato alla prima ora dell'OGTT nel predire il rischio futuro di diabete.

#### CAPITOLO III. Screening e diagnosi del diabete gestazionale

E' stato revisionato il commento con riferimenti al dibattito internazionale sui criteri classificativi per il diabete gestazionale ma senza variazione dei medesimi.

E stato inserito un sottocapitolo sulla prevenzione del diabete gestazionale.

#### Capitolo V. Cura del diabete

Il capitolo 5 è quello che ha subito le revisioni più estese, motivate da due ragioni:

- 1) l'introduzione di nuovi trattamenti, in particolare nuovi farmaci (SGLT2 inibitori, alcuni analoghi dell'insulina, alcuni nuovi GLP1 agonisti) e nuove tecnologie (modalità innovative di monitoraggio della glicemia, sistemi integrati microinfusori-sensore), che hanno modificato in maniera sostanziale l'approccio terapeutico;
- 2) la pubblicazione di numerosi importanti trial, sia su endpoint metabolici sia cardiovascolari, che hanno modificato le conoscenze anche su farmaci preesistenti.

Di conseguenza, il testo è stato modificato estesamente, le tabelle e figure integralmente ridisegnate e le raccomandazioni in parte riscritte rispetto all'edizione precedente. Nella valutazione comparativa tra approcci terapeutici alternativi, si è scelto di privilegiare, quando disponibili, i trial di confronto diretto, e di considerare solo in seconda battuta i trial contro placebo.

E' stato aggiunto un sottocapitolo sulle tecniche iniettive dell'insulina.

#### Capitolo VI. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete

A. Malattia cardiovascolare

2. Iperglicemia

E' stata modificata la raccomandazione sui target glicemici che devono essere personalizzati. Sono state discusse le evidenze derivate dai maggiori trial clinici (EXAMINE, SAVOR-TIMI, TECOS, ORIGIN, ELIXA, EMPA-REG OUTCOME) riguardanti gli obiettivi glicemici e dalla revisione di studi prospettici non randomizzanti su DPP4-inibitori e rischio di ricovero per scompenso cardiaco.

#### 3. Dislipidemia e suo trattamento

Sono stati modificati livelli di prove e di raccomandazione riguardanti il target terapeutico in pazienti diabetici con alto rischio cardiovascolare e il trattamento aggiuntivo con ezetimibe.

E' stata aggiornata la letteratura relativa a questi punti.

E' stato discusso l'utilizzo di inibitori di PCSK-9 nel paziente diabetico.

E' stata modificata la raccomandazione sul dosaggio di ApoB e ApoA1.

#### 4. Ipertensione e suo trattamento

Sono state modificate le raccomandazioni e i livelli di prova riguardanti gli obiettivi di pressione sistolica e diastolica nel paziente diabetico, con il relativo commento.

Sono stati modificati anche gli obiettivi pressori in gravidanza.

#### 5. Abolizione del fumo

Sono stati commentati l'uso di sigarette elettroniche e il rischio d'inizio dell'abitudine al fumo di sigaretta in età infantile adolescenziale.

#### 6. Farmaci antiaggreganti piastrinici

E' stato discusso l'effetto della terapia antiaggregante piastrinica quando prolungata oltre 1 anno dall'evento con i primi trial sull'area di investigazione.

#### 7. Screening e trattamento della malattia cardiovascolare

Sono stati modificati i livelli di prova e di raccomandazione sullo screening del paziente diabetico asintomatico per ischemia cardiaca e aggiornata la relativa discussione.

Sono stati modificati i livelli di prova e di raccomandazione sull'uso di beta bloccanti nel post-infarto, sull'uso degli inibitori dell'SGLT2 nei pazienti a rischio CVD, sull'uso delle sulfoniluree in relazione alla mortalità CVD e sull'uso dei tiazolidinedioni e della metformina nei pazienti a rischio di scompenso cardiaco. Sono state commentate tutte le modifiche alle raccomandazioni.

#### B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica

Sono stati modificati i livelli di prova e di raccomandazione sull'apporto proteico in pazienti in dialisi e sullo screening di nefropatia.

#### C. Screening e trattamento della retinopatia diabetica

Sono stati modificati i livelli di raccomandazione sui principi di screening della retinopatia.

Sono stati modificati i livelli di prova e di raccomandazione sul trattamento della retinopatia proliferante e commentate le modifiche.

#### D. Screening e trattamento della neuropatia diabetica

E' stata aggiornata la sezione di commento alle raccomandazioni sullo screening e sulla terapia della neuropatia diabetica, che non sono state modificate.

#### G. Diabete e salute orale

Sono state revisionate le procedure di screening e inserito il riferimento per approfondimenti al documento congiunto AMD-SID-Società Italiana di Parodontologia e Implantologia "Diabete e Parodontite", a cura di A. Carrassi, F. Graziani, L. Lione, L. Luzi, A. Solini, M. Tonetti, disponibile nei website societari dal dicembre 2015.

#### Capitolo VII. Cura del diabete in popolazioni specifiche

A. La cura del diabete in bambini e adolescenti

E' stata inserita la possibilità dell'uso dell'insulina degludec a partire dall'età di 1 anno.

Per la terapia della chetoacidosi in età pediatrica è stato inserito il riferimento alle recenti raccomandazioni di ISPAD, SIEDP, AMD, SID.

Nella gestione della malattia diabetica nel bambino e nell'adolescente è stato inserito il riferimento al position statement ADA 2015 sulla cura del diabete nelle scuole.

#### B. Cura del diabete prima e durante la gravidanza

L'obiettivo terapeutico della Hb glicata nella fase precedente il concepimento è stato ridotto da <53 mmol/mol (<7,0%) a  $\le48$  mmol/mol ( $\le6,5\%$ ) in assenza o limitando al massimo le ipoglicemie.

E' stata inserita la raccomandazione con forza A e livello di prova I per la valutazione del TSH nelle donne con diabete tipo 1 all'inizio della gravidanza.

Gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza per il diabete pre gestazionale sono stati ridotti a:

- <90 mg/dl a digiuno;</li>
- <130-140 mg/dl un'ora dopo i pasti;</li>
- <120 mg/dl 2 ore dopo i pasti;</li>

se compatibili con un rischio non aumentato di ipoglicemia.

E' stata aggiunta la raccomandazione sulla misurazione della chetonemia oltre che della chetonuria in gravidanza.

Per la terapia nutrizionale in gravidanza è stata modificata la tabella del fabbisogno energetico e incremento ponderale in gravidanza con l'inserimento della categoria "obese".

Sono state aggiunte indicazioni sugli obiettivi glicemici e il trattamento insulinico durante il travaglio, il parto e il postpartum.

Sono state aggiunte indicazioni sul monitoraggio delle complicanze del diabete durante la gravidanza nel diabete pregestazionale.

E' stato aggiunto un paragrafo esplicativo sull'uso degli ipoglicemizzanti orali in gravidanza.

E' stato aggiunto un paragrafo esplicativo sulle problematiche tiroidee nel diabete pregestazionale tipo 1 e 2 e nel diabete gestazionale con le indicazioni per gli esami di screening.

#### C. Cura del diabete nelle persone anziane

E' stata aggiunta una nota sui possibili effetti indesiderati cardiaci di alcuni inibitori della DPP4 negli anziani.

E' stata aggiunta una nota sull'utilizzo degli inibitori di SGLT2 negli anziani.

#### Capitolo VIII. Cura del diabete in contesti specifici

A. Cura del diabete in ospedale

E' stata aggiunta una nota sulla sospensione degli inibitori SGLT2 nei diabetici ospedalizzati per procedure chirurgiche importanti o per gravi patologie.

E' stata aggiunta una nota sulla gestione della terapia in dimissione del diabetico ospedalizzato.

# Partecipanti al progetto

#### Comitato di coordinamento:

Marco Giorgio Baroni Riccardo Candido Alberto De Micheli Carla Giordano Edoardo Mannucci Gianluca Perseghin Maria Chantal Ponziani Giuseppina Russo

# Ringraziamenti

#### Per la loro fattiva collaborazione:

Francesco Bandello
Laura Bertoccini
Matteo Bonomo
Enzo Bonora
Simona Frontoni
Marco Gallo
Annunziata Lapolla
Angela Napoli
Giuseppe Penno
Basilio Pintaudi

Massimo Porta

Angela Rivellese Giorgio Sesti

Anna Solini

Vincenza Spallone

Roberto Trevisan

Ester Vitacolonna

#### I gruppi di studio:

- Diabete e aterosclerosi
- Diabete ipertensione e rene
- Complicanze oculari e diabete
- Neuropatia diabetica
- Interassociativo AMD-SID Diabete e gravidanza

#### I Direttivi SID e AMD

#### Per i commenti ricevuti:

Bruno Angiulli, Antonio Bossi, Amelia Caretto, Antonio Ceriello, Giuseppe De Corrado, Nicoletta Dozio, Stefano Genovese, Sandro Gentile, Raffaella Gentilella, Andrea Laurenzi Frida Leonetti, Italo Nosari, Marco Orsini Federici, Marina Scavini.

# Rapporti individuali diretti dei redattori con aziende portatrici di interessi negli argomenti trattati negli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016*

#### Marco Giorgio Baroni

- Consulenza come speaker: AstraZeneca, Boehringher Ingelheim, Eli Lilly Italia, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi, Servier.
- Consulenza scientifica: Sanofi.

#### Riccardo Candido

 Consulenza scientifica: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Roche Diagnostics, Eli Lilly Italia, Johnson & Johnson Medical (div. Lifescan), Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Rottapharm, Sanofi Aventis, Takeda.

#### Maria Chantal Ponziani

• Consulenza scientifica: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Lifescan, Sanofi Aventis.

#### Alberto De Micheli

Consulenza scientifica: Johnson & Johnson (div. Lifescan), Novo Nordisk.

#### Carla Giordano

 Compensi per relazioni a convegni e/o partecipazione a riunioni di esperti, e/o finanziamenti per ricerca: Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda.

#### Edoardo Mannucci

 Compensi per relazioni a convegni e/o partecipazione a riunioni di esperti, e/o finanziamenti per ricerca, da: Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Lifescan, Merck, Molteni, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda.

#### Gianluca Perseghin

- Consulenza come speaker: Abbott, AstraZeneca, Bayer Diagnostics, Eli Lilly, Janssen, Johnson & Johnson Medical (div. Lifescan), Lilly/Boheringer Ingelheim, Menarini, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Sanofi, Sigma-Tau, Takeda.
- Supporto alla ricerca: Kellogg (Investigator-Initiated-Study Grant), Novo Nordisk (Investigator-Initiated-Study Grant).
- Consulenza scientifica: Astra Zeneca, Eli Lilly, Sanofi.

#### Giuseppina Russo

• Consulenza scientifica: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly Italia, Novo Nordisk.





# Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016

# I. Diagnosi, nosografia e fattori di rischio di diabete

#### A. CRITERI DIAGNOSTICI

#### **RACCOMANDAZIONI**

In *presenza* di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con il riscontro, anche in una sola occasione di:

• glicemia casuale ≥200 mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo).

#### (Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

In assenza dei sintomi tipici della malattia la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di:

- glicemia a digiuno ≥126 mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo) oppure
- glicemia ≥200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g) oppure
  - HbA<sub>1c</sub> ≥48 mmol/mol (6,5%) (a condizione che il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> sia standardizzato, allineato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio).

#### (Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

Ai fini diagnostici e di screening la misurazione della glicemia deve essere effettuata su plasma venoso in laboratorio e massima cura deve essere posta nell'appropriata manipolazione del campione (fase preanalitica). L'uso del glucometro è sconsigliato, in quanto genera misurazioni non standardizzabili.

#### (Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

Per formulare la diagnosi di diabete non sono utili le misurazioni di:

- glicemia postprandiale o profilo glicemico;
- insulinemia basale o durante OGTT (*Oral Glucose Tolerance Test*, test da carico orale di glucosio);
- C-peptide;
- autoanticorpi.

#### (Livello della prova III, Forza della raccomandazione E)

Oltre al diabete sono conosciuti altri stati di disglicemia. I seguenti valori dei principali parametri glicemici sono considerati meritevoli di attenzione in quanto identificano soggetti a rischio di diabete e malattie cardiovascolari. Per definire queste condizioni deve tuttavia essere evitato l'uso del termine "pre-diabete":

- glicemia a digiuno 100-125 mg/dl (alterata glicemia a digiuno o impaired fasting glucose, IFG);
- glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio 140-199 mg/dl (ridotta tolleranza al glucosio o impaired glucose tolerance, IGT);
- HbA<sub>1c</sub> 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%) (solo con dosaggio allineato IFCC).

E' da notare che l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità; WHO, World Health Organization) indica per la diagnosi di IFG valori di glicemia 110-125 mg/dl e non ha ratificato l'uso dell'emoglobina

glicata per la definizione degli stati di disglicemia non diagnostici per diabete.

#### (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nei soggetti con IFG e/o IGT oppure HbA<sub>1c</sub> con valori di 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%) deve essere ricercata la presenza di altri fattori di rischio di diabete (obesità, familiarità per diabete, ecc.) al fine di programmare un intervento per ridurre il rischio della malattia. In tali soggetti è anche opportuno ricercare la presenza di eventuali altri fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia, ipertensione, ecc.) per definire il rischio cardiovascolare globale e instaurare gli opportuni provvedimenti terapeutici.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei soggetti con IFG, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio di diabete, è utile eseguire la curva da carico orale di glucosio per una migliore definizione diagnostica e prognostica; non è infatti raro che tali persone abbiano valori di glicemia dopo carico compatibili con la diagnosi di diabete.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

Anche la sindrome metabolica è una condizione caratterizzata da un elevato rischio di diabete, che va ricercato con attenzione in tutte le persone con sindrome metabolica. I diversi criteri diagnostici finora proposti per la sindrome metabolica sono riportati in **Tabella 3**.

#### (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Informare i familiari dei pazienti affetti da diabete tipo 1 della possibilità di eseguire lo screening per il rischio di diabete tipo 1, ma solo nel contesto di studi di ricerca clinica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

#### **B. CLASSIFICAZIONE**

Vedi Tabella 1, Tabella 2 e Tabella 3.

#### Tabella 1. Classificazione etiologica del diabete mellito (WHO 2006, ADA 2014)

**Diabete tipo 1** – E' causato da distruzione beta-cellulare, su base autoimmune o idiopatica, ed è caratterizzato da una carenza insulinica assoluta (la variante LADA, *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*, ha decorso lento e compare nell'adulto).

**Diabete tipo 2** – E' causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo ma non porta mai a una carenza assoluta di ormone, e che si instaura spesso su una condizione, più o meno severa, di insulino-resistenza su base multifattoriale.

**Diabete gestazionale** – Diabete diagnosticato in gravidanza, che non è un diabete manifesto. E' causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2; viene diagnosticato per la prima volta in gravidanza (generalmente nel secondo o terzo trimestre) e in genere regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi, spesso a distanza, preferenzialmente con le caratteristiche del diabete tipo 2.

#### Altri tipi di diabete

- difetti genetici della beta-cellula
- difetti genetici dell'azione insulinica
- malattie del pancreas esocrino
- endocrinopatie

- indotto da farmaci o sostanze tossiche
- infezioni
- forme rare di diabete immuno-mediato
- sindromi genetiche rare associate al diabete

Tabella 2. Caratteristiche cliniche differenziali del diabete tipo 1 e tipo 2

	Tipo 1	Tipo 2	
Prevalenza	Circa 0,3%	Circa 5%	
Sintomatologia	Sempre presente Spesso eclatante e a inizio brusco	Spesso modesta o assente	
Tendenza alla chetosi	Presente	Assente	
Peso	Generalmente normale	Generalmente in eccesso	
Età all'esordio	Più comunemente <30 anni	Più comunemente >40 anni	
Comparsa di complicanze croniche	Non prima di alcuni anni dopo la diagnosi	Spesso presenti al momento della diagnosi	
Insulina circolante	Ridotta o assente	Normale o aumentata	
Autoimmunità	Presente	Assente	
Terapia	Insulina necessaria sin dall'esordio	Dieta, farmaci orali, analoghi GLP1, insulina	

Tabella 3. Criteri diagnostici della sindrome metabolica

Anormalità	AHA-NHBLI Qualsiasi combinazione di 3 anormalità	IDF Obesità centrale e 2 ulteriori anormalità	NCEP-ATP III Qualsiasi combinazione di 3 anormalità	OMS Alterazioni glicemiche o insulino- resistenza e 2 ulteriori anormalità
Alterazioni glicemiche	FPG >100 mg/dl o diabete noto	FPG >100 mg/dl o diabete noto	FPG >100 mg/dl o diabete noto	FPG >100 mg/dl o IGT o diabete noto
Insulino- resistenza				M-clamp nel quartile inferiore della distribuzione
Obesità centrale	Circonferenza vita ≥102 cm nell'uomo e ≥88 cm nella donna	Circonferenza vita ≥94 cm nell'uomo e ≥80 cm nella donna (valori diversi sono indicati per i non caucasici	Circonferenza vita ≥102 cm nell'uomo e ≥88 cm nella donna	Rapporto vita/fianchi >0,90 nell'uomo e >0,85 nella donna e/o IMC ≥30

Ipertensione arteriosa	Sistolica ≥130 e/o diastolica ≥85 mmHg o trattamento antipertensivo	Sistolica ≥130 e/o diastolica ≥85 mmHg o trattamento antipertensivo	Sistolica ≥130 e/o diastolica ≥85 mmHg	Sistolica ≥140 e/o diastolica ≥90 mmHg
lpertrigliceridemi a	≥150 mg/dl o trattamento ipolipemizzante	≥150 mg/dl o trattamento ipolipemizzante	≥150 mg/dl	
Basso C-HDL	<40 mg/dl nell'uomo e <50 mg/dl nella donna, o trattamento ipolipemizzante	<40 mg/dl nell'uomo e <50 mg/dl nella donna, o trattamento ipolipemizzante	<40 mg/dl nell'uomo e <50 mg/dl nella donna, o trattamento ipolipemizzante	
Dislipidemia				Trigliceridi ≥150 mg/dl e/o C-HDL <35 mg/dl nell'uomo e <39 mg/dl nella donna
Microalbuminuria				Microalbuminuria (>20 μg/min) o rapporto albuminuria/creat inuria >30 μg/mg

FPG, fasting plasma glucose, glicemia a digiuno; IGT, impaired glucose tolerance, ridotta tolleranza al glucosio; C-HDL, colesterolo HDL.

AHA, American Heart Association; NHLBLI, National Health and Blood Institute; IDF, International Diabetes Federation; NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III; OMS; Organizzazione Mondiale della Sanità.

Nota: un documento di un gruppo di esperti di varie istituzioni, incluse AHA e IDF, ha convenuto sull'opportunità di adeguarsi ai criteri AHA-NHBLI (16).

#### **COMMENTO**

L'uso dell'emoglobina glicata per la diagnosi di diabete è stato proposto nel 2009 da un comitato di esperti nominati dall'American Diabetes Association (ADA), dalla European Association for the Study of Diabetes (EASD) e dall'International Diabetes Federation (IDF) per rivalutare i criteri diagnostici per il diabete. Dopo esaustiva revisione della letteratura, il comitato ha concluso per la validità dell'uso dell'HbA<sub>1c</sub> nella diagnosi del diabete (1). Viene tuttavia raccomandato di eseguire il dosaggio con un metodo allineato IFCC e di verificare che non sussistano condizioni che interferiscano con l'interpretazione o con il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> (ad es. diabete tipo 1 in rapida evoluzione, gravidanza, emoglobinopatie, malaria, anemia, recente trasfusione, splenectomia, uremia, marcata iperbilirubinemia, marcata ipertrigliceridemia, marcata leucocitosi, alcolismo). Rispettando tali indicazioni, l'emoglobina glicata è per molti versi un parametro più pratico e affidabile della glicemia (2-5): essa ha infatti una instabilità preanalitica minore della glicemia, non richiede preparazione (es. digiuno) e non è influenzata da eventi acuti. L'instabilità preanalitica della glicemia è dovuta al fatto che, dopo il prelievo, la glicolisi continua nelle cellule ematiche determinando una

progressiva riduzione dei valori di glucosio il fenomeno può essere evitato centrifugando i campioni subito dopo il prelievo, oppure fortemente limitato utilizzando provette pretrattate con soluzione antiglicolitica.

Utilizzando i dati di osservazione della relazione tra HbA₁c e prevalenza di retinopatia di una popolazione di 28.000 soggetti, il comitato di esperti ADA/EASD/IDF ha proposto un valore di HbA₁c ≥48 mmol/mol (6,5%) quale soglia diagnostica di diabete. Al di sotto di tale livello la retinopatia diabetica, utilizzata come marcatore della presenza di malattia, è virtualmente assente e non vi sarebbe quindi diabete (1). Questa proposta è stata recepita dall'ADA, che ha modificato i criteri per la diagnosi di diabete nel 2010 accogliendo l'uso dell'emoglobina glicata; successivamente, tale modifica è stata ratificata anche dall'OMS e dall'IDF (6-8), le quali raccomandano inoltre che la determinazione dell'HbA₁c sia eseguita con metodo standardizzato IFCC. In tal senso, indicazioni molto precise sono state espresse anche nel documento di consenso del gruppo di lavoro italiano GLAD (9), successivamente integrato da altre pubblicazioni sull'argomento (10-13). In base a tale documento, il professionista di laboratorio dovrebbe essere in grado di provare che:

- a) il metodo utilizzato in routine abbia un'imprecisione contenuta entro il 2% (espressa in termini di CV, cioè di variabilità biologica intra- e interindividuale); tale evidenza dovrebbe essere comprovata dai dati di controllo di qualità interno (CQI, continuous quality improvement);
- b) il metodo medesimo abbia una inaccuratezza, rispetto al metodo di riferimento, non superiore al 2,8%; tale dato dovrebbe essere ricavato dall'attestato di allineamento al sistema IFCC emesso dal produttore di diagnostici;
- c) il laboratorio partecipi regolarmente a programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) con uno scostamento massimo, rispetto alla media di gruppo, non superiore al 6% per ogni campione analizzato.

Ove non sia disponibile un dosaggio di HbA<sub>1c</sub> sufficientemente standardizzato, o siano presenti condizioni cliniche che interferiscono con il dosaggio o con l'interpretazione dei risultati, per la diagnosi deve essere utilizzata la misurazione della glicemia.

Si deve anche sottolineare che, così come non vi è concordanza piena tra i valori di glicemia a digiuno e dopo carico di glucosio, allo stesso modo non vi è concordanza totale tra i livelli di emoglobina glicata e i livelli di glicemia a digiuno o dopo OGTT. Ciò può essere in parte dovuto alla variabilità di laboratorio, ma anche al fatto che i tre parametri in una certa misura riflettono processi fisiologici diversi. Lo studio NHANES ha evidenziato che, utilizzando l'emoglobina glicata per lo screening di diabete, un terzo dei casi con glicemia a digiuno ≥126 mg/dl non viene identificato in quanto presenta valori di glicata <48 mmol/mol (6,5%). A causa della non intercambiabilità delle misurazioni è quindi possibile che una persona possa avere valori di glicemia diagnostici per diabete e valori di emoglobina glicata normali, o viceversa. Per questo motivo, ove si renda necessario un test di conferma per la diagnosi di diabete, è consigliabile ripetere lo stesso test. Nel caso in cui il paziente si presenti con due test diversi (es. glicemia a digiuno ed emoglobina glicata) concordanti, la diagnosi può essere posta senza ripetere nessuna delle misurazioni; se invece il paziente si presenta con due test diversi e discordanti è consigliabile ripetere il test anormale e fare la diagnosi sulla base di questo risultato.

Il comitato di esperti ADA/EASD/IDF ha indicato i valori di HbA<sub>1c</sub> ≥42 e <48 mmol/mol (es. 6,0-6,49%) come non diagnostici di diabete, ma meritevoli di attenzione in quanto associati a un elevato rischio di sviluppare la malattia. In presenza di tali condizioni viene raccomandato un attento monitoraggio, la valutazione della coesistenza di altri fattori di rischio per diabete o malattie cardiovascolari come obesità (soprattutto centrale), dislipidemia, ipertensione arteriosa, cioè dei fattori che fanno parte del quadro della sindrome metabolica (14-17), e l'implementazione di misure di prevenzione. Tale indicazione è stata recepita nel presente documento. Va tuttavia sottolineato

che al momento non esiste uniformità di vedute su questo punto. Infatti, l'OMS considera le evidenze disponibili non sufficienti per dare alcuna raccomandazione sull'interpretazione di livelli di emoglobina glicata <48 mmol/mol (7); al contrario, l'ADA estende la categoria di elevato rischio anche ai valori di emoglobina glicata compresi fra 39 e 42 mmol/mol (es. 5,7-6%). Certamente sull'argomento sono ancora necessari studi prospettici a lungo termine. I criteri per definire le condizioni di IFG e di IGT restano quelli raccomandati dall'ADA (18) e fatti propri sia dall'IDF sia dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società Italiana di Diabetologia (SID). Come è noto, l'OMS non ha ratificato la riduzione della soglia della condizione di IFG da 110 a 100 mg/dl (19). Le condizioni di IFG e IGT non rappresentano situazioni di malattia, ma fattori di rischio per diabete tipo 2 (20-23) e malattie cardiovascolari (24-28); è quindi importante in queste persone ricercare e correggere gli altri fattori di rischio per diabete e malattie cardiovascolari. Le condizioni di IFG e IGT possono coesistere nello stesso individuo, ma sono spesso presenti in forma isolata. Nei soggetti con IFG, soprattutto quelli con altri fattori di rischio per diabete, è utile l'esecuzione dell'OGTT per un migliore inquadramento diagnostico e prognostico in quanto una proporzione non trascurabile di questi soggetti presenta una risposta al carico di glucosio compatibile con la diagnosi di diabete (21-22). Relativamente alla corretta esecuzione dell'OGTT, si rimanda alle Raccomandazioni per l'esecuzione della curva standard da carico orale di glucosio (OGTT) per la diagnosi di diabete mellito (29).

Per indicare le condizioni di IFG e IGT, dall'ADA è stato suggerito il termine "pre-diabete". Termine che non sembra appropriato: sia per le conseguenze psicologiche, sociosanitarie ed economiche che può comportare, sia perché un'elevata percentuale di soggetti con IFG e/o IGT e/o con HbA<sub>1c</sub> non ottimale (valore fra 42-48 mmol/mol [6,00-6,49%]) non sviluppa il diabete. In Italia, solo il 20-25% dei soggetti con IFG e/o IGT sviluppa diabete nell'arco di 10 anni (21,24). Nella pratica clinica è pertanto preferibile definire IFG e IGT come condizioni di "disglicemia" o di "alterato metabolismo glicidico". Il termine "pre-diabete" è adottato in Italia in ambito pediatrico per identificare bambini e adolescenti con evidenza di autoimmunità beta-cellulare, suscettibilità genetica al diabete tipo 1 e alterazione della secrezione insulinica. Come nell'età adulta, anche in età pediatrica la presenza di valori di glicemia ≥100 mg/dl a digiuno consente di porre diagnosi di IFG. In tal caso, è possibile il completamento dell'indagine con dati immunologici, genetici (HLA di rischio) e metabolici (OGTT e IVGTT per valutare la prima fase della risposta insulinica). Il presupposto fisiopatologico di tale approfondimento diagnostico è dato dall'evidenza, anche in casistiche italiane, di una frequente evoluzione in diabete mellito tipo 1 in presenza di autoimmunità beta-cellulare (Ab antinsulina [IAA], Ab antiglutammato decarbossilasi [GADA], Ab antitirosino fosfatasi IA2 [IA-2A]) (30,31). In queste circostanze, quindi, il termine "pre-diabete" sembra appropriato. Tuttavia, poiché al momento non è disponibile alcun approccio terapeutico in grado di arrestare il danno beta-insulare e prevenire la malattia, l'utilità della ricerca sistematica dei casi di "pre-diabete" e l'eventuale approfondimento patogenetico e fisiopatologico restano controversi.

Il diabete tipo 1 e tipo 2 rappresentano le forme di diabete di più comune riscontro nella pratica clinica. In Italia, alla fine degli anni '80 del secolo scorso la prevalenza del diabete noto era intorno al 2,5% (32,33). Osservazioni successive hanno indicato una prevalenza della malattia è intorno al 5% (34-35). Più recentemente, i dati rilevati dall'osservatorio ARNO relativi al 2012 riportano una prevalenza del diabete del 6,2% e indicano quindi che nel nostro paese dovrebbero esserci 3.750.000 persone affette da diabete (36). Gli studi di Cremona e di Brunico, condotti all'inizio degli anni '90 del secolo scorso e basati su campioni casuali della popolazione di età fra 40 e 80 anni nei quali è stato eseguito un OGTT, hanno indicato che esiste un diabetico non diagnosticato ogni due casi di diabete noto. Questo rapporto, ragionevolmente non diverso al giorno d'oggi, permette di stimare che il totale dei diabetici italiani ammonti a circa 5,2 milioni, di cui 1,5 non diagnosticati. Anche la prevalenza delle alterazioni glicemiche non diagnostiche per diabete è elevata, siamo su

percentuali di poco inferiori al 10% (24,31). Stime più recenti ottenute utilizzando i criteri diagnostici dell'ADA, che considerano normale una glicemia a digiuno <100 mg/dl, sono significativamente più elevate. Nell'analisi dei dati registrati, nell'anno 2011, nel database di Health Search, istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), i soggetti con almeno una glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl erano il 29,8% del campione (37).

In Italia il diabete tipo 1 rappresenta all'incirca il 2-3% di tutti i casi di diabete noto e il diabete tipo 2 rappresenta oltre il 90% dei casi. Lo studio di Brunico, uno dei pochi studi di popolazione condotti con l'esecuzione di un OGTT, ha mostrato un'incidenza del diabete tipo 2 in soggetti di 40-79 anni pari a 7,6 casi per 1000 persone-anno (23), l'incidenza è 11 volte più elevata nei soggetti con IFG, 4 volte nei soggetti con IGT, 3 volte in quelli sovrappeso e 10 volte superiore negli obesi. L'incidenza del diabete tipo 1 è intorno al 10-11 per 100.000 persone per anno, con tassi 3-4 volte superiori alla media nazionale in Sardegna (38-40). Anche l'incidenza di diabete tipo 1 è in aumento sia in Italia sia negli altri paesi.

L'inquadramento diagnostico del diabete ha importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche. La Tabella 2 riporta le principali caratteristiche cliniche del diabete tipo 1 e tipo 2. Il quadro clinico è spesso sufficiente per la classificazione, tuttavia in alcuni casi può essere necessaria la determinazione dei marcatori di autoimmunità (IAA, GADA, ICA, IA-2) e la valutazione della secrezione beta-cellulare Infatti, circa il 5% dei pazienti inizialmente definiti come diabete tipo 2 è in realtà affetto da una forma di diabete autoimmune a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza, definito LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) (41,42). Utilizzando il criterio clinico, tali pazienti sono classificati come diabete tipo 2 e iniziano il trattamento con dieta e ipoglicemizzanti orali, ma nell'arco di 2-6 anni manifestano un deterioramento della funzione beta-cellulare tale da richiedere terapia insulinica. Gli aspetti epidemiologici, genetici e fisiopatologici di questa condizione non sono completamente chiariti e alcuni autori ritengono che il LADA rappresenti in realtà il diabete tipo 1 dell'adulto. In uno studio di popolazione condotto in Lombardia, circa il 2% dei pazienti era positivo per GADA (43). In uno studio multicentrico di circa 900 diabetici di età >40 anni, afferenti a centri per la cura del diabete il 6,7% era positivo per GADA (44), mentre in uno studio di popolazione di pazienti giovani e normopeso alla diagnosi di diabete la frequenza di ICA e/o GADA era pari al 22% (45). Il problema principale degli studi sull'epidemiologia del LADA è dato dalla mancanza di criteri diagnostici standardizzati. Dal punto di vista clinico il LADA va sospettato se sono presenti uno o più tra le seguenti caratteristiche: età <50 anni; IMC <25 kg/m<sup>2</sup>; anamnesi positiva per malattie autoimmuni, familiarità positiva per diabete tipo 1 o malattie autoimmuni; necessità di terapia insulinica entro 6-12 mesi dalla diagnosi. L'età di esordio >50 anni e la presenza di sovrappeso non devono tuttavia portare a escludere a priori la diagnosi di LADA quando gli altri criteri siano soddisfatti. I test diagnostici utili per confermare il sospetto clinico di LADA sono la determinazione dei marcatori di autoimmunità (GADA, IA-2A), la valutazione della funzione beta-cellulare mediante misurazione C-peptide basale o dopo stimolo con glucagone (44). Il test va effettuato a digiuno e consiste in un prelievo basale e un prelievo dopo 6 minuti dalla iniezione ev di 1 mg di glucagone. Valori di C-peptide <0,2 nmol/l al basale o <0,6 nmol/l dopo stimolo, sono indicativi di un grave deficit di secrezione insulinica e della necessità di trattamento insulinico. Valori di glicemia >180 mg/dl controindicano l'esecuzione del test, in quanto l'iperstimolazione della beta-cellula che ne deriva indurrebbe una sovrastima della secrezione insulinica. Il test è utile per l'inquadramento diagnostico e prognostico dei casi di incerta classificazione, ma non rappresenta l'unico criterio su cui basare la scelta terapeutica (46,47).

Nonostante tali caratteristiche differenziali, l'assegnazione di un tipo di diabete a un individuo spesso dipende dalle circostanze presenti al momento della diagnosi, con individui che non sempre rientrano in una chiara e singola categoria diagnostica. Ad esempio, alcuni pazienti non possono essere chiaramente classificati come affetti da diabete tipo 1 o tipo 2. La presentazione

clinica e la progressione della malattia può variare in entrambi i tipi di diabete.

Il MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) è una forma monogenica di diabete relativamente rara (1-2% dei casi di diabete), caratterizzata da trasmissione autosomica dominante. Attualmente sono descritti una decina di difetti genetici diversi che, con meccanismi differenti, conducono a un'alterazione funzionale della beta-cellula pancreatica. La frequenza delle diverse mutazioni causa di MODY nella popolazione italiana sembra differire da quelle descritte nelle popolazioni nordeuropee (48-50); non esistono tuttavia adeguati studi di popolazione. I criteri clinici per la identificazione del MODY sono i seguenti: età di insorgenza <25 anni; controllo metabolico mantenuto senza insulina per oltre 2 anni; ereditarietà autosomica dominante (almeno tre generazioni di soggetti affetti da diabete nel pedigree familiare); assenza di autoimmunità. In presenza di un fondato sospetto clinico di MODY è necessario rivolgersi a laboratori di riferimento per la caratterizzazione del difetto genetico. L'identificazione del MODY è rilevante per l'inquadramento prognostico del paziente e perché indica la necessità di screening nei familiari.

#### **Bibliografia**

- 1. International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of HbA<sub>1c</sub> assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327-1334
- 2. Consensus Committee. Consensus Statement on the worldwide standardization of the haemoglobin A1c measurement: American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Diabetes Care 2007;30:2399-2400
- 3. Gambino R. Glucose: a simple molecule that is not simple to quantify. Clin Chem 200753:2040-2041
- 4. Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. Clin Chem 200955:850-852
- 5. Lapolla A, Mosca A, Fedele D. The general use of glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance: Still a long way to go. Nutr Metab Cardiovasc 2011;21:467-475
- 6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33(suppl 1):S62-S69
- 7. Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. World Health Organization 2011
- 8. International Diabetes Federation 2012. Clinical guidelines task force. global guideline for type 2 diabetes www.idf.org/global-guideline-type-2-Diabetes-2012
- 9. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia. Biochimica clinica 2009;33:258-261
- 10. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Recommendations for the implementation of international standardization of glycated hemoglobin in Italy. Clin Chem Lab Med 2010;48:623-626
- 11. Mosca A. Considerazioni sull'implementazione a livello nazionale delle raccomandazioni per la standardizzazione della misura dell'emoglobina glicata. Biochimica clinica 2011;35:36-41
- 12. Mosca A, Lapolla A, Gillery P. Glycemic control in the clinical management of diabetic patients. Clin Chem Lab Med 2013;51:753-766
- 13. Braga F, Panteghini M. Standardization and analytical goals for glycated hemoglobin measurement. Clin Chem Lab Med 2013;5:1719-1726
- 14. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of obesity. Circulation 2009;120:1640-1645
- 15. Grundy SM, Brewer B, Cleeman J, et al.; for the Conference Participants. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004;109:433-438
- 16. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J; the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. Lancet 2005;366:1059-1062
- 17. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 2003;52:1210-1214
- 18. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013;36:S67-S74
- 19. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Organization, 2006
- 20. N. G. Forouhi, B. Balkau, K. Borch-Johnsen, et al.; on behalf of EDEG. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose. A position statement by the European Diabetes Epidemiology Group (EDEG). Diabetologia 2006;49:822-827
- 21. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, et al. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose: a prospective analysis. Diabetes Care 1999;22:1490-1493
- 22. Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. Diabetes Care 2005;28:1786-1788
- 23. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, et al. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2

- diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Diabetes 2003;52:475-1484
- 24. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in caucasians: the Bruneck Study. Diabetes 2004;53:1782-1789
- 25. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus and carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck Study. Diabetologia 2000;43:156-164
- 26. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes. The epidemiological evidence. Diabetologia 2000;144:2107-2114
- 27. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001;161:397-404
- 28. Sung J, Song YM, Ebrahim S, Lawlor DA. Fasting blood glucose and the risk of stroke and myocardial infarction. Circulation 2009;119:812-819
- 29. Andreani P, Caldini A. Carta M, et al. Raccomandazioni per l'esecuzione della curva standard da carico orale di glucosio (OGTT) per la diagnosi di diabete mellito. RIMeL/IJLaM 2006;2:331-334
- 30. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, et al.; Pediatric Italian Study Group of "pre-diabetes". Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: A multicenter Italian study. Diabetes Care 2001;24:1210-1216
- 31. Lorini R, Vanelli R. Normal values of first-phase insulin response to intravenous glucose in healthy Italian children and adolescents. Diabetologia 1996;39:370-371
- 32. Garancini MP. L'epidemiologia del diabete tipo 2 e della ridotta tolleranza al glucosio. In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, et al. (Eds). Il diabete in Italia. Kurtis, Milano, 1996
- 33. Bruno G, Carta Q, Runzo C, et al. Incidenza e prevalenza di diabete mellito tipo 2. Il Diabete 2004;(suppl 1):295-299
- 34. Gnavi R, Karaghiosoff L, Costa G, et al. Socioeconomic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:678-682
- 35. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2011 Vol. XVII. Collana Rapporti ARNO
- 36. CINECA-SID. Rapporto ARNO Diabete 2014. Collana Rapporti ARNO
- 37. Iraci T. Strategie di screening del diabete mellito di tipo 2. Il ruolo del Medico di Medicina Generale. MeDia 2013;13:140-146
- 38. Cherubini V, Mascioli G, Carle F. L'incidenza del diabete mellito tipo 1 nell'età infantile: lo studio RIDI. Il Diabete 2004;(suppl 1):274-281
- 39. Casu A, Songini M. Diabete mellito tipo 1 nell'adulto In: Il diabete mellito in Italia Parte prima: epidemiologia. Il Diabete 2004;(suppl 1):287-294
- 40. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, et al.; and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: population-based registry in the Province of Turin, Italy. Diabetes Care 2005;28:2613-2619
- 41. Groop L, Tuomi T, Rowley M, et al. Latent autoimmune diabetes in the adults (LADA) more than a name. Diabetologia 2006;49:1996-1998
- 42. Fourlanos S, Perry M, Stein MS, et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. Diabetes Care 2006;29:970-975
- 43. Bosi E, Garancini MP, Poggiali F, et al. Low prevalence of islet autoimmunity in adult diabetes and low predictive value of islet autoantibodies in the general population of Northern Italy. Diabetologia 1999;42:840-844
- 44. Genovese S, Bazzigaluppi E, Goncalves D, et al. The prevalence and clinical features of adult onset autoimmune diabetes mellitus in continental Italy. Eur J Endocrinol 2006;54:441-447
- 45. Bruno G, De Salvia A, Arcari R, et al., and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Clinical, immunological and genetic heterogeneity of diabetes in an Italian population-based cohort of lean newly-diagnosed patients aged 30-54 yrs. Diabetes Care 1999;22:50-55
- 46. Monge L, Bruno G, Pinach S, et al. A clinically-oriented approach increases the efficiency of screening for LADA in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 yrs. Diabetic Med 2004;21:456-459
- 47. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez I, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. Diabetes Care 2006;29:2575-2579
- 48. Lorini R, Klersy C, D'Annunzio G, et al.; The Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED) Study Group. Maturity-onset diabetes of the young in children with incident hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. Diabetes Care 2009;32:1864-1866
- 49. Nailor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturiy-onset diabetes of the young? Clin Endocrinol 2011;75:422-426
- 50. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. Diabetes Care 2012;35:1206-1212

# II. Screening del diabete tipo 2

#### **RACCOMANDAZIONI**

I programmi di screening raccomandati nella popolazione generale sono quelli rivolti alle persone ad alto rischio di diabete (screening selettivi, **Tabella 4**) effettuati in occasione di un controllo medico (screening opportunistici).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I programmi di screening possono essere basati sulla glicemia a digiuno, sull'emoglobina glicata o sull'OGTT. Il dosaggio dell'emoglobina glicata deve essere standardizzato e allineato IFCC e devono essere escluse le condizioni che interferiscono con l'interpretazione o con il dosaggio della stessa (vedi Capitolo I).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In caso di normalità del test di screening, il test andrebbe ripetuto ogni 3 anni, considerando valutazioni più frequenti in presenza di disglicemia e in considerazione della condizione di rischio globale. Inoltre, devono essere fornite indicazioni utili a modificare lo stile di vita e a ridurre i fattori di rischio di diabete presenti.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Lo screening del diabete tipo 2 dovrebbe essere preso in considerazione nei bambini e negli adolescenti in sovrappeso che presentino due o più fattori di rischio per il diabete (Tabella 4).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei soggetti identificati affetti da condizioni di disglicemia dovrebbero essere identificati e trattati gli eventuali fattori di rischio cardiovascolare.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### Tabella 4. Soggetti ad alto rischio di diabete

BMI ≥25 kg/m² (≥23 kg/m² negli asiatici americani) e una o più tra le seguenti condizioni:

- · inattività fisica;
- familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- ipertensione arteriosa (≥140/90 mmHg) o terapia antipertensiva in atto;
- bassi livelli di colesterolo HDL (<35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (>250 mg/dl);
- nella donna: parto di un neonato di peso >4 kg o pregresso diabete gestazionale;
- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'acanthosis nigricans;
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari;
- HbA<sub>1c</sub> ≥39 mmol/mol (5,7%), IGT o IFG in un precedente test di screening;
- soggetti sottoposti a radioterapia addominale (es. linfonodi paraaortici, TBI *total body irradiation*) per tumore trattato in età evolutiva.

In assenza del criterio precedente lo screening dovrebbe iniziare all'età di 45 anni.

Se il risultato è normale, lo screening dovrebbe essere ripetuto almeno con intervallo di 3 anni, considerando un test più frequente in relazione ai risultati iniziali (soggetti con disglicemia dovrebbero essere risottoposti a screening annualmente) e allo stato di rischio globale.

Ragazzi/e di età >10 anni o all'inizio della pubertà se questa si verifica a un'età più giovane con sovrappeso (BMI >85° percentile per età e sesso, peso per altezza >85° percentile, o peso >120% del peso ideale per l'altezza) e due dei seguenti fattori di rischio:

- familiarità di primo o secondo grado per diabete tipo 2;
- · appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- segni di insulino-resistenza o condizioni associate a insulino-resistenza (*acanthosis nigricans*, ipertensione, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico, peso alla nascita basso per l'età gestazionale);
- storia materna di diabete o diabete gestazionale durante la gestazione.

Frequenza dello screening: ogni 3 anni.

BMI, indice di massa corporea (Body Mass Index); HDL, lipoproteine a bassa densità (high density lipoprotein).

#### **COMMENTO**

Con il termine "screening" si intende un esame sistematico, condotto con mezzi clinici, strumentali o laboratoristici, nella popolazione nel suo insieme o in un sottogruppo di essa, volto all'identificazione di patologie in fase preclinica, indicatori di malattia o indicatori di condizioni di rischio. Lo screening è quindi, per definizione, un processo di valutazione di soggetti asintomatici eseguito allo scopo di individuare quelli più probabilmente affetti dalla malattia di interesse. Risulta errato considerare un test di screening alla pari di un test diagnostico, essendo quest'ultimo riservato solo ai soggetti positivi alle procedure di screening. In linea generale, l'OMS ha definito i criteri che rendono un test di screening raccomandabile; tale condizione si realizza se il test è semplice da eseguire, facile da interpretare, accettabile dalla persona a cui è proposto, di elevata accuratezza diagnostica, ripetibile nel tempo e dotato di un favorevole rapporto costo/beneficio (1).

A livello internazionale è stata ampiamente dibattuta la questione relativa all'utilità e alle più idonee modalità di attuazione di programmi di screening del diabete tipo 2 (2-7). Il tema è particolarmente attuale in considerazione dell'incremento dei nuovi casi di malattia, registrato sia nelle aree in via di sviluppo sia in quelle industrializzate, come l'Italia, e dell'impatto degli elevati costi sociali della malattia. Secondo alcuni, la strategia più efficace di riduzione dei costi correlati al diabete dovrebbe essere incentrata su campagne informative sugli stili di vita da eseguire a larga scala; ciò allo scopo di diminuire il numero di nuovi casi di diabete grazie agli effetti della riduzione, anche molto limitata, della glicemia.

Dati osservazionali suffragano l'ipotesi di un ruolo rilevante della riduzione, anche modesta, dei valori di glicemia, estesa a tutta la popolazione, nei confronti della diminuzione di insorgenza di nuovi casi di diabete. Tirosh e coll. analizzando dopo un periodo di follow-up pari a 12 anni i dati di soggetti di età compresa tra 26 e 45 anni e con glicemia basale inferiore a 100 mg/dl, hanno dimostrato un rischio di insorgenza di diabete aumentato di 8 volte per soggetti con valori di glicemia compresi tra 91 e 99 mg/dl e valori di trigliceridi ≥150 mg/dl rispetto a soggetti con valori di glicemia <86 mg/dl e trigliceridi <150 mg/dl (8).

Recentemente, uno studio italiano ha dimostrato che le persone con normale tolleranza glucidica, ma con valori di glicemia maggiori di 155 mg/dl, 1 ora dopo il test da carico orale di glucosio, hanno un aumento del 400% del rischio di sviluppare diabete rispetto ai soggetti di controllo, con normale tolleranza al glucosio e valori di glicemia 1 ora dopo carico orale di glucosio inferiori a 155 mg/dl. Nello stesso studio questi soggetti avevano un rischio maggiore anche rispetto a quelli con alterata glicemia a digiuno e presentavano due aspetti patogenetici, tipici del diabete tipo 2, ovvero: una riduzione della sensibilità insulinica e una ridotta funzione secretoria da parte delle beta-cellule pancreatiche (9).

E' oggi scientificamente condivisa la teoria secondo cui la diagnosi clinica di diabete sia preceduta da una fase asintomatica di malattia della durata variabile di diversi anni, e caratterizzata da alterazioni lievi della glicemia, da insulino-resistenza e da precoce decremento della capacità secretoria insulare. Durante questi anni, l'iperglicemia esercita effetti deleteri a livello dei tessuti bersaglio, così che alla diagnosi clinica sono spesso già presenti le complicanze della malattia. E' verosimile, quindi, che una diagnosi tempestiva del diabete consenta di ridurre il rischio di complicanze. Ciò indica chiaramente la necessità di individuare i casi di diabete misconosciuto, che rappresentano verosimilmente circa un terzo dei casi complessivi di diabete.

L'efficacia di una precoce identificazione del diabete o delle condizioni di disglicemia attraverso un test di screening di massa dei soggetti asintomatici non è stata provata definitivamente. La US Preventive Services Task Force (USPSTF) (5) non raccomanda uno screening di routine, ma lo propone solo a soggetti asintomatici con una pressione arteriosa maggiore di 135/80 mmHg, e ciò per il fatto di dover ottenere obiettivi pressori con target stringenti sin da quando la diagnosi di diabete è posta.

L'importanza di una precoce identificazione della malattia è supportata da numerose evidenze, che indicano la possibilità di ottenimento di un migliore stato di benessere cardiovascolare negli anni successivi alla diagnosi. In un grande studio randomizzato controllato condotto in Europa, pazienti seguiti da medici di medicina generale con età compresa tra 40 e 69 anni sono stati sottoposti a screening per diabete e poi randomizzati alla cura di routine del diabete o a un trattamento intensivo dei fattori di rischio multipli. Dopo 5,3 anni di follow-up i fattori di rischio cardiovascolari erano modestamente ma significativamente migliorati con il trattamento intensivo. L'incidenza del primo evento cardiovascolare e il tasso di mortalità non erano tuttavia significativamente differenti tra i gruppi (10).

Le raccomandazioni per testare la presenza di diabete in adulti asintomatici senza diagnosi sono descritte in Tabella 4. A oggi non esistono dati a supporto dello screening di massa, attuato sull'intera popolazione. La strategia più idonea è pertanto rappresentata dalla identificazione delle categorie a elevato rischio di sviluppare il diabete. Oltre alla presenza di IFG, considerata il principale fattore di rischio per lo sviluppo di diabete, come documentato dallo studio di Brunico (11), tra i fattori di rischio noti, assume una particolare rilevanza il BMI (body mass index, indice di massa corporea). Evidenze italiane suggeriscono che un incremento di BMI di 1 kg/m² aumenta dell'8,4% il rischio di sviluppare diabete tipo 2. Tale rischio risulta inoltre aumentato del 3,5% per ogni incremento di 1 cm di circonferenza vita (12). Lo screening dovrebbe essere raccomandato ad adulti di ogni età con BMI ≥25 kg/m² e uno o più dei fattori di rischio noti per diabete. In aggiunta ai fattori di rischio riportati, alcuni farmaci quali antipsicotici e glucocorticoidi, sono noti aumentare il rischio di diabete tipo 2. C'è evidenza che un più basso BMI sia associato a un più alto rischio di sviluppare il diabete in alcune razze ed etnie. In un grande studio coinvolgente una popolazione multietnica, un tasso di incidenza di diabete conferito da un BMI di 30 kg/m² nella razza bianca equivaleva a un cut-off di BMI di 24 kg/m² per i sudasiatici, 25 kg/m² per la popolazione cinese e 26 kg/m² per quella afroamericana (13). Sulla base di tali osservazioni, l'ultimo aggiornamento degli Standards dell'ADA ha ridotto il valore di BMI per il quale sottoporre a screening per diabete la popolazione degli asiatici americani, portandolo a 23 kg/m² (vs. 25 kg/m²), riconoscendo questa popolazione a rischio più elevato di sviluppare diabete per livelli di BMI inferiori rispetto alla popolazione generale.

Tra i soggetti ad alto rischio di sviluppare il diabete si ritiene di dover includere i soggetti sottoposti a radioterapia addominale (es. linfonodi paraaortici, TBI - *total body irradiation*) per tumore trattato in età evolutiva. Vi sono ormai numerose evidenze che la RT addominale aumenti il rischio di sviluppare diabete in età adulta, in questi *cancer survivors*, con un RR da 3 a 12,6. Il caso più emblematico è quello del linfoma di Hodgkin a esordio in età pediatrica (14-15).

Per il fatto che l'età rappresenta un fattore di rischio maggiore per diabete, lo screening per i

soggetti senza nessun altro fattore di rischio dovrebbe iniziare non più tardi dell'età di 45 anni.

Per quanto riguarda i bambini e gli adolescenti, la rapida crescita dell'incidenza di diabete tipo 2 anche in queste fasce di età, soprattutto nelle minoranze etniche, richiama la necessità di estendere lo screening ai soggetti più giovani che presentino un elevato rischio (Tabella 4).

Per quanto riguarda i test da utilizzare per lo screening, alla glicemia plasmatica a digiuno o alla glicemia a 2 ore durante OGTT, tradizionalmente considerati, si è aggiunta negli ultimi anni la misura dell'emoglobina glicata.

Nel 2009, un International Expert Committee – che includeva rappresentanti dell'ADA, dell'IDF e dell'EASD – ha raccomandato l'uso dell'HbA<sub>1c</sub> per la diagnosi di diabete, con il limite ≥48 mmol/mol (6,5%) (16), e l'ADA ha adottato questo criterio nel 2010 (17). Studi epidemiologici mostrano una simile relazione tra HbA<sub>1c</sub> e rischio di retinopatia, così come è stato dimostrato per i limiti di FPG e FPG (fasting plasma glucose) a 2 ore. L'HbA<sub>1c</sub> ha diversi vantaggi rispetto a FPG e OGTT, inclusi maggiore comodità (digiuno non richiesto), maggiore stabilità preanalitica, minore variabilità nei periodi di stress e malattia. Tali vantaggi devono essere bilanciati da più grandi costi, incompleta correlazione tra HbA<sub>1c</sub> e glicemia media in alcuni soggetti, razza/etnia (18,19). Le analisi dei dati dello studio National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) indicano che assumendo uno screening universale dei soggetti non diagnosticati, il *cut-off* di HbA<sub>1c</sub> ≥48 mmol/mol (6,5%) identifica un terzo dei casi in meno dei casi di diabete non diagnosticato rispetto al *cut-off* di glicemia a digiuno ≥126 mg/dl (20).

Lo studio di Brunico ha evidenziato che valori di HbA<sub>1c</sub> fra 6,0 e 6,5% conferiscono un rischio di diabete superiore a quello associato alla presenza di IFG (21). Recentemente sulla base di dati che mostrano un aumento del rischio di diabete al crescere dei valori di HbA<sub>1c</sub> anche al di sotto del *cut-off* per diabete, l'ADA ha definito il range di HbA<sub>1c</sub> tra 39 mmol/mol (5,7%) a 46 mmol/mol (6,4%) come indicante la condizione di "pre-diabete" (16,22,23).

L'intervallo più appropriato fra due test di screening non è noto in maniera assoluta; nonostante ciò viene definito in 3 anni. Il razionale per stabilire un intervallo di 3 anni è che i soggetti risultati essere falsi negativi al primo screening saranno nuovamente sottoposti a screening prima di un sostanziale intervallo di tempo, considerato che vi è una bassa probabilità che un soggetto sviluppi le complicanze del diabete entro 3 anni da un test di screening negativo. Una recente analisi ha dimostrato come ripetere lo screening ogni 3 o 5 anni sia *cost-effective* (24). Nel caso di elevato rischio di diabete (presenza di IFG, IGT o HbA<sub>1c</sub> fra 39 mmol/mol [5,7%] e 46 mmol/mol [6,4%]), il test di screening andrebbe ripetuto dopo un anno.

Lo screening dovrebbe essere eseguito all'interno di un ambiente sanitario, per consentire alle persone con test positivo di avere adeguato accesso a follow-up e processi di cura appropriati. Screening di comunità, al di fuori dell'ambiente sanitario, potrebbero inoltre essere inefficienti, se proposti a soggetti a basso rischio o a soggetti con diagnosi di diabete già nota.

A tutt'oggi non esistono dati che consentano di privilegiare la scelta di un test di screening rispetto a un altro, e la scelta va effettuata sulla base di criteri di opportunità e disponibilità delle varie opzioni.

Un'alternativa più costosa, proposta da diversi ricercatori (25-28), è quella di misurare sia la glicemia a digiuno che l'emoglobina glicata, simultaneamente o in sequenza, soprattutto nei pazienti a più alto rischio di sviluppare diabete. Tale approccio consente di individuare un numero maggiore di soggetti con diabete rispetto all'uso di un solo test, risultando tuttavia gravato da ben più alti costi sanitari.

Nessun trial clinico ha valutato gli effetti e la *cost-effectiveness* di strategie di screening sequenziali per individuare nuovi casi di diabete tipo 2. E' stato recentemente condotto uno studio su popolazione non affetta da diabete che ha utilizzato un modello matematico denominato Archimedes per stimare la *cost-effectiveness* di diverse strategie di screening che comprendevano la misura di glicemia a digiuno, pressione arteriosa e profilo lipidico, rispetto a una strategia di non

screening. Le strategie differivano per età di inizio e frequenza di screening. Gli autori hanno concluso che nella popolazione statunitense lo screening per diabete tipo 2 risulta essere *costeffective* guando iniziato nell'età compresa tra 30 e 45 anni e ripetuto ogni 3-5 anni.

Negli ultimi anni sono stati condotti studi per definire indici in grado di consentire una più agevole identificazione dei soggetti a rischio di diabete. Il vantaggio degli strumenti basati su questi indici è dato dalla loro agevole somministrazione alla popolazione generale in occasione di comuni visite ambulatoriali. I questionari autocompilati, per esempio, prevedono di calcolare personalmente il proprio indice di rischio e, se elevato, di segnalarlo al proprio medico curante. Tra questi, è da segnalare il Diabetes Risk Score, applicato alla popolazione finlandese (20). Lo studio IGLOO, condotto in Italia su 1377 soggetti di età 55-75 anni, ha confermato l'applicabilità di tale strumento alla popolazione italiana con uno o più fattori di rischio cardiovascolare (sensibilità 86%, potere predittivo negativo 93%). In questo studio, l'utilizzo dello score come test iniziale, seguito da glicemia a digiuno solo nei soggetti con score >9 e da OGTT in quelli con glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl ha consentito l'identificazione dell'83% dei casi di diabete e del 57% dei casi di IGT (glicemia a digiuno eseguita nel 64% dei soggetti e OGTT nel 38%) (30).

I benefici dell'identificazione e della diagnosi precoce dei casi di diabete asintomatico non sono ancora chiaramente quantificati e possono variare in base ai contesti e alle popolazioni. Gli elementi salienti del dibattito in corso sullo screening del diabete possono essere riassunti come di seguito proposto.

#### 1. Elementi a favore dello screening del diabete

- Il diabete tipo 2 presenta una lunga fase asintomatica durante la quale la malattia può essere diagnosticata solo se attivamente ricercata attraverso una procedura di screening.
- Sono disponibili test non invasivi, semplici e poco costosi per lo screening del diabete.
- La percentuale di diabete non diagnosticato varia fra il 30 e il 50% dei casi di diabete tipo 2
  e la fase preclinica non è benigna; è infatti frequente che i pazienti presentino già
  complicanze croniche della malattia al momento in cui viene posta la diagnosi.
- E' dimostrato che il compenso glicemico ottimale fin dalle prime fasi della malattia e la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare associati al diabete sono efficaci nel ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze del diabete.
- Le complicanze acute e croniche del diabete hanno un grave impatto sulla qualità di vita dell'individuo, nonché sulla salute pubblica.
- Nel corso dello screening per diabete possono essere identificati soggetti con alterazioni della glicemia non diagnostiche per diabete (IGT, IFG e HbA<sub>1c</sub> fra 39 mmol/mol [5,7%] e 46 mmol/mol [6,4%]) nei quali interventi sullo stile di vita possono consentire di prevenire/ritardare lo sviluppo della malattia conclamata.

#### 2. Elementi a sfavore dello screening del diabete

- Alla diagnosi di diabete può far seguito in alcuni casi la comparsa di ansia e ridotto benessere psicologico.
- Dispendio di tempo ed energia da parte del paziente per eseguire test aggiuntivi necessari a confermare la diagnosi e per le visite di follow-up.
- Possibili effetti avversi del trattamento.
- Una campagna di screening efficace farebbe aumentare in modo sostanziale il numero di persone che richiedono un trattamento e una cura adeguati. Non è chiaro se il sistema sanitario sia ben organizzato e in grado di dare una risposta adeguata a una simile crescita di domanda assistenziale.

 Carenza di evidenze sulla maggior efficacia di interventi messi in atto nella fase preclinica della malattia rispetto a quelli instaurati dopo la diagnosi clinica.

#### Bibliografia

- 1. Holland WW, Stewart S, Masseria C. WHO European Centre for Health Policy: Screening in Europe, 2006
- 2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Screening for diabetes. Diabetes Care 2013;36(suppl 1):S13
- 3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Screening for type 1 and type 2 diabetes. Can J Diabetes 2013;37:S12-S15
- 4. International Diabetes Federation 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Accessibile al: www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012
- 5. US Preventive Services Task Force. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2008;148:846-854
- 6. Colagiuri S, Davies D, Girgis S, et al. National evidence based guideline for case detection and diagnosis of type 2 diabetes diabetes Australia and the NHMRC, Canberra 2009
- 7. NICE Public Health Guidance 38. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. Accessibile al: https://www.nice.org.uk/guidance/ph38
- 8. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. N Engl J Med 2005;14:1454-1462
- 9. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, et al. One-hour post-load hyperglycemia is a stronger predictor of type 2 diabetes than impaired fasting glucose. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:3744-3751
- 10. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. Lancet 2011;378:156-167
- 11. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in Caucasians. The Bruneck Study. Diabetes 2004;53:1782-1789
- 12. Bombelli M, Facchetti R, Sega R, et al. Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage. Hypertension 2011;6:1029-1035
- 13. Chiu M, Austin PC, Manuel DG, et al. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. Diabetes Care 2011;34:1741-1748
- 14 Meacham LR, Sklar CA, Li S, et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. Arch Intern Med 2009;169:1381-1388
- 15 van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2014;32:3257-326
- 16. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327-1334
- 17. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33(suppl 1):S62-S69
- 18. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. Ann Intern Med 2010;152:770-777
- 19. Kumar PR, Bhansali A, RavikiranM, et al. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2832-2835
- 20. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1c criteria in the US population in 1988-2006. Diabetes Care 2010;33:562-568
- 21. Bonora E, Kiechl S, Mayr A, et al. High-normal HbA<sub>1c</sub> is a strong predictor of type 2 diabetes in the general population. Diabetes Care 2011;34:1038-1040
- 22. Nathan DM, Balkau B, Bonora E, et al. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327-1334
- 23. Sacks DB. A1c versus glucose testing: a comparison. Diabetes Care 2011;34:518-523
- 24. Kahn R, Alperin P, Eddy D, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. Lancet 2010;375:1365-1374
- 25. Hu Y, Liu W, Chen Y, et al. Combined use of fasting plasma glucose and glycated hemoglobin A1c in the screening of diabetes and impaired glucose tolerance. Acta Diabetol 2010;47:231-236
- 26. Selvin E, Steffes MW, Gregg E, et al. Performance of A1c for the classification and prediction of diabetes. Diabetes Care 2011;34:84-89
- 27. Fajans SS, Herman WH, Oral EA. Insufficient sensitivity of hemoglobin A1c determination in diagnosis or screening of early diabetic states. Metabolism 2011;60:86-91
- 28. Heianza Y, Hara S, Arase Y, et al.  $HbA_{1c}$  5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of "pre-diabetes" and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. Lancet 2011;378:147-155
- 29. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2003;26:725-731
- 30. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. Diabetes Care 2005;5:1187-1194

# III. Screening e diagnosi del diabete gestazionale

#### **RACCOMANDAZIONI**

La valutazione iniziale di una donna in gravidanza deve prevedere due aspetti: lo screening del diabete manifesto (*overt diabetes in pregnancy*) e quello per il diabete gestazionale (GDM).

- 1) Diagnosi di diabete manifesto: lo screening e l'eventuale diagnosi di diabete manifesto devono essere effettuate alla prima visita con la valutazione della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata. Per la diagnosi si utilizzano gli stessi criteri impiegati al di fuori della gravidanza (glicemia a digiuno ≥126 mg/dl, glicemia random ≥200 mg/dl o HbA<sub>1c</sub> ≥48 mmol/mol (≥6,5%), riconfermate in una successiva occasione. Le gestanti con diagnosi di diabete manifesto devono essere prontamente avviate a un monitoraggio metabolico intensivo, come raccomandato per il diabete pregestazionale.
- 2) Screening per il GDM: si basa sulla valutazione dei fattori di rischio specifici: le donne con almeno un fattore di rischio per il GDM devono eseguire un OGTT con 75 g di glucosio alla 24-28ma settimana di gestazione. Per alcune categorie a elevato rischio (obesità, pregresso GDM e glicemia a digiuno 100-125 mg/dl, all'inizio o prima della gravidanza) viene offerto uno screening precoce, con OGTT con 75 g alla 16-18ma settimana, da ripetere alla 24-28ma settimana, se negativo.

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

#### Fattori di rischio per il GDM (OGTT 75 g a 24-28 settimane):

- familiarità positiva per diabete in familiari di primo grado;
- pregresso diabete gestazionale (anche se con screening normale alla 16-18 settimana);
- macrosomia fetale in gravidanze precedenti;
- sovrappeso o obesità (BMI ≥25 kg/m²);
- età ≥35 anni;
- etnie a elevato rischio (Asia meridionale, Medio Oriente, Caraibi).

#### Alto rischio per il GDM (OGTT 75 g a 16-18 settimane):

- obesità (BMI ≥30 kg/m²);
- pregresso diabete gestazionale;
- glicemia a digiuno 100-125 mg/dl, all'inizio della gravidanza o in passato.

La procedura di screening che prevedeva l'esecuzione del minicarico con 50 g di glucosio è da considerarsi superata ed è pertanto non raccomandata. Il test diagnostico consiste in una curva da carico orale con 75 glucosio (OGTT 75 g) col dosaggio della glicemia ai tempi: 0, 60, 120 minuti.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La diagnosi di diabete gestazionale è definita dalla presenza uno o più valori uguali o superiori a quelli indicati in **Tabella 5**. Le donne con pregresso GDM devono sottoporsi a un OGTT 75 g per lo screening del diabete mellito tipo 2, dopo 6 settimane dal parto ed entro 6 mesi. Il controllo successivo deve prevedere un OGTT 75 ogni 3 anni. Se vi è una alterata tolleranza glucidica (IFG o IGT) il test deve essere ripetuto ogni anno.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### Modalità di esecuzione del test con carico orale di glucosio

- Il test con carico orale di glucosio deve essere eseguito al mattino, a digiuno.
- il carico glucidico va somministrato a una concentrazione del 25% (75 g di glucosio sciolti in 300 cc di acqua).
- Durante il test la donna deve assumere la posizione seduta e astenersi dall'assunzione di alimenti e dal fumo.
- Nei giorni precedenti il test l'alimentazione deve essere libera e comprendere almeno 150 g di carboidrati/die.
- Il dosaggio della glicemia deve essere effettuato su plasma, utilizzando metodi enzimatici, mentre è sconsigliato l'uso dei glucometri.
- Il test con carico di glucosio non deve essere effettuato in presenza di malattie intercorrenti (influenza, stati febbrili, ecc.).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Tempi OGTT diagnostico (75 g)
glicemia su plasma venoso (mg/dl)

0 min 92

1 ora 180

2 ore 153

Tabella 5. Criteri per l'interpretazione del test diagnostico

#### **COMMENTO**

Per molti anni il diabete gestazionale (GDM, gestational diabetes mellitus) è stato definito come "una intolleranza al glucosio di entità variabile che inizia o viene diagnosticato per la prima volta in gravidanza" e che, nella maggior parte dei casi, si risolve dopo il parto (1). Tale definizione veniva usata in passato anche per quelle forme di diabete pregestazionale che venivano identificate per la prima volta in gravidanza. Il notevole incremento del diabete tipo 2, anche in età fertile, ha reso frequente il riscontro di donne affette da diabete non diagnosticato che intraprendono la gravidanza, le quali hanno un rischio elevato di complicanze materne e fetali, comprese le malformazioni (2). Simile condizione, definita "diabete manifesto" (overt diabetes in pregnancy), necessita di un approccio simile a quello che viene raccomandato per il diabete pregestazionale. Per tale motivo, negli ultimi anni, le principali linee-guida raccomandano di porre una specifica attenzione allo screening di questa condizione, che deve essere effettuato il più precocemente possibile, con le stesse modalità messe in atto al di fuori della gravidanza.

Il GDM, invece, solitamente insorge nella seconda parte dalla gravidanza, per cui l'epoca ottimale per lo screening è la 24-28ma settimana di gestazione (3). Alcune condizioni particolarmente a rischio, come l'obesità, il GDM pregresso e l'alterata glicemia a digiuno (IFG) prima della gravidanza o all'inizio della stessa possono creare le condizioni per un'insorgenza precoce del GDM. Anche se non vi sono in atto evidenze scientifiche forti, è raccomandato un approccio basato sulle modificazioni dello stile di vita e su uno screening anticipato alla 16-18 settimana di gestazione, da ripetere alla 24-28ma settimana in caso di negatività.

Nel 2015, l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), l'American College of

Endocrinology (ACE) e l'Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society (AE-PCOS) hanno dichiarato congiuntamente che donne con sindrome dell'ovaio policistico in gravidanza sono a rischio di diabete gestazionale per molti motivi, inclusa una più altra prevalenza di IGT. Il counseling circa l'importanza dello screening del diabete, dell'ipertensione e della perdita di peso, laddove necessario, andrebbe fatto già prima del concepimento (4).

Il GDM, anche nelle sue forme lievi, se non diagnosticato e, quindi, non trattato, comporta rischi rilevanti sia per la madre (ipertensione e più frequente ricorso al parto cesareo), sia per il feto e il neonato (aumentata incidenza di macrosomia, iperbilirubinemia, ipocalcemia, policitemia, ipoglicemia) (5,6).

Due grandi trial randomizzati – uno australiano (ACHOIS, 2005) (7) e l'altro statunitense, multicentrico, condotto attraverso una rete di strutture di terapia intensiva neonatale (NICHD - MFMU) (8) – hanno chiaramente dimostrato che il trattamento del GDM riduce l'incidenza degli outcome avversi della gravidanza, anche nelle forme con lievi alterazioni metaboliche. La diagnosi del GDM è, pertanto, rilevante per l'esito della gravidanza e rappresenta, inoltre, un'importante occasione di prevenzione della malattia diabetica nella madre (9). Purtroppo, ancora oggi non c'è uniformità e chiarezza sui procedimenti da seguire e diversi problemi sono ancora aperti, e per quanto concerne lo screening e per la diagnosi del GDM (10,11).

#### Estensione della popolazione da indagare: screening universale o selettivo?

Vi è da decenni un acceso dibattito sulla strategia diagnostica complessiva per il GDM da adottare nelle donne in gravidanza, a partire dalla questione, fondamentale, della estensione dello screening.

La maggior parte delle analisi finora condotte non è stata in grado di fornire evidenze di un rapporto costo-beneficio favorevole di uno screening universale (12,13), al contrario di quanto rilevato invece su popolazioni a rischio (14,15). E' tuttavia da considerare che la maggior parte di questi studi si è concentrata solamente sulle complicazioni a breve termine, relative agli esiti ostetrici e perinatali della gravidanza, senza valutare le conseguenze a distanza, sulla insorgenza successiva di diabete tipo 2. Pubblicazioni più recenti, estendendo la valutazione anche a questi esiti sul lungo periodo, hanno invece modificato questo giudizio, classificando l'intervento di screening non elettivo come "highly cost-effective" (16-18).

La consensus dell'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) (19) ha raccomandato lo screening universale in un'unica fase (OGTT 75 g alla 24-28ma settimana a tutte le donne in gravidanza). Pur permanendo una discussione aperta sulle metodiche da utilizzare, il concetto di uno screening esteso all'intera popolazione delle gravide è stato successivamente accettato da ADA e AACE negli Stati Uniti e in questo stesso senso si è espressa anche la "Diabetes and Pregnancy - Clinical Practice Guideline" della Endocrine Society nel 2014 (20); a esse si sono poi adeguate (se pure con alcuni "distinguo") le principali organizzazioni scientifiche internazionali: IDF, OMS e, infine, la International Federation of Gynecology and Obsterics (FIGO), in un documento pubblicato alla fine del 2015 (21). Rimane una voce discordante rappresentata dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE), che nell'aggiornamento 2015 delle precedenti linee-guida su diabete e gravidanza conferma, in un contesto generale di non accettazione delle raccomandazioni IADPSG, la scelta di uno screening selettivo, basato sui fattori di rischio.

I primi dati sulla efficacia di questa metodica nella nostra popolazione (22) dimostrano una buona predittività per tutti i fattori di rischio considerati dalla linea-guida ministeriale sulla gravidanza fisiologica, tranne che per l'età materna. Lo studio ha confermato che il ricorso allo screening basato sui fattori di rischio permette un notevole risparmio di risorse (riduzione di circa il 40% del numero di OGTT eseguiti rispetto allo screening universale). Perlatro, è gravato da un tasso elevato (oltre il 20%) di donne che potrebbero sfuggire alla diagnosi perché prive di fattori di rischio, come riportato

da altri autori (23-26). Sono tuttavia necessari studi più ampi nella nostra popolazione, per valutare la reale efficacia e sensibilità di questa nuova modalità di screening.

#### Diagnosi

Per quanto riguarda il test diagnostico, la discussione si è sviluppata in questi anni lungo due direttive: da un lato quella che prevede un OGTT diagnostico con 100 g di glucosio – proposta da O'Sullivan nel 1964 (27), e poi accettata dal National Diabetes Data Group (28) e dalle prime tre edizioni (1980, 1985 e 1991) dell'International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus (29-31); dall'altro, quella che prevede un OGTT con 75 g di glucosio proposta dall'OMS nel 1985 (32).

La prima posizione, con una serie successiva di adattamenti – l'ultimo dei quali, a opera di Carpenter e Coustan (33) – ha avuto larga applicazione negli USA e in Italia (34). L'indicazione dell'OMS ha avuto a sua volta una notevole diffusione in Inghilterra (13) e in molti paesi emergenti ed è stata anche approvata dall'EASD (35).

La pubblicazione dei risultati dello studio internazionale HAPO (Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome) (36) ha dato luogo a un vivace confronto che è ancora in corso (10,11,37). Lo studio, condotto su oltre 25.000 gravide di varie etnie, ha evidenziato una relazione continua tra glicemia materna (basale, a 1 ora e a 2 ore dopo OGTT con 75 g di glucosio) e alterato outcome materno e fetale. Sulla base dei risultati dello studio, un panel internazionale di esperti dell'IADPSG (16) ha redatto una proposta di nuovi criteri diagnostici e di screening. In sintesi, le nuove indicazioni prevedono che il minicarico di glucosio e la curva da carico con 100 g vengano sostituiti da un unico test con 75 g da effettuare fra la 24ma e la 28ma settimana gestazionale. Inoltre, le soglie per la diagnosi sono di 92 mg/dl per la glicemia a digiuno, di 180 mg/dl dopo un'ora e di 153 mg/dl 2 ore dopo OGTT con 75 g di glucosio.

Diverse società medico scientifiche, compresa quella dei ginecologi statunitensi e il National Institutes of Health (NHI) (38,39) hanno considerato ancora non sufficienti le evidenze scientifiche e i dati sull'efficacia e utilità delle indicazioni dell'IADPSG, decidendo di continuare a utilizzare i criteri di Carpenter e Coustan. Invece, nella stessa nazione, ADA e AACE hanno deciso di adottare i nuovi criteri IADPSG, generando notevole confusione e perplessità. L'OMS, dopo una lunga riflessione, nell'agosto del 2013 ha pubblicato un aggiornamento delle raccomandazioni sul GDM, superando una controversia con l'ADA che durava da oltre 30 anni e che potrebbe porre le basi per una uniformità di diagnosi del GDM nelle varie nazioni (40).

Dopo una iniziale accettazione dell'iter in fase unica, a partire dalla versione 2015 degli *Standards* of *Medical Care in Diabetes*, l'ADA è tornata ad ammettere la possibilità di utilizzare per lo screening e la diagnosi del GDM sia le indicazioni IADPSG sia le precedenti di Carpenter e Coustan (41), sottolineando la mancanza di dati certi a supporto di una delle due ipotesi e ricordando come nella scelta possano entrare anche fattori non clinici (ad esempio rapporto costo/beneficio, disponibilità di strutture sanitarie dedicate e altri). Negli *Standards 2016* però (42), pur riportando ancora le due opzioni diagnostiche, viene affermato che, in base a evidenze recenti (43), quello proposto dalla IADPSG potrebbe essere considerato l'approccio da preferire.

Nel nostro paese vi è stato un immediato recepimento delle indicazioni dell'IADPSG con una consensus nazionale nel 2010, organizzata dal gruppo di studio AMD-SID "Diabete e gravidanza", alla quale è seguita la pubblicazione della linea-guida ministeriale sulla gravidanza fisiologica da parte del Sistema nazionale linee-guida (SNLG) e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), la quale, nella prima versione forniva indicazioni per lo screening e diagnosi del GDM in linea con le raccomandazioni della linea-guida NICE. Nel 2011, un panel di esperti coordinato da ISS e SNLG, al quale hanno partecipato anche AMD e SID, ha elaborato le nuove indicazioni, tenendo conto dei risultati dello studio HAPO e delle altre evidenze scientifiche esistenti (44,45) (Figura 1).

Il documento italiano, frutto di una mediazione fra posizioni inizialmente molto distanti fra loro, si discosta dalle raccomandazioni IADPSG, e quindi dalla posizione ultimamente assunta dalla maggior parte delle organizzazioni internazionali, essenzialmente per l'estensione dello screening, per il quale è stata reintrodotta una selezione basata sui fattori di rischio. All'interno di un modello che nel complesso recepisce i principali aspetti innovativi dell'approccio derivato dai dati HAPO, tale discordanza, malgrado alcune perplessità suscitate anche a livello internazionale, non sembra però possa avere conseguenze rilevanti sulla estensione dello screening, in considerazione della modesta selettività dei fattori considerati.

L'accoglienza del documento nella realtà diabetologica italiana è stata fin dall'inizio buona: una recente indagine condotta dal gruppo di studio intersocietario "Diabete e gravidanza", di prossima pubblicazione (46), ha infatti documentato la completa applicazione dei criteri indicati dalle lineeguida, sia per quanto riguarda la esecuzione di un procedimento diagnostico in fase unica, sia per la adozione dei nuovi criteri interpretativi dell'OGTT.

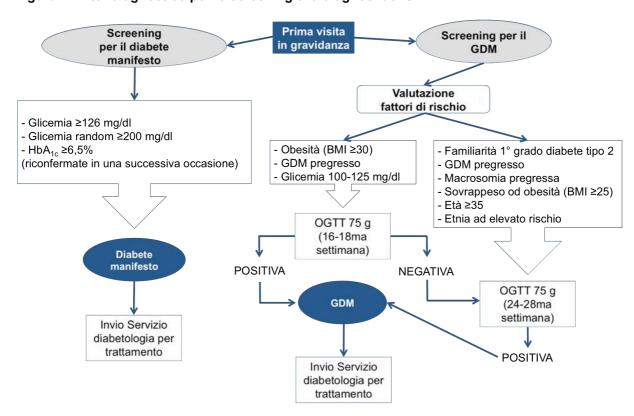


Figura 1. L'iter diagnostico per lo screening e la diagnosi del GDM.

In Italia, i tassi riportati, seguendo i criteri di Carpenter e Coustan, indicano una prevalenza di GDM pari al 7% circa delle gravidanze (47-48); tale dato rappresenta verosimilmente una sovrastima della reale entità del fenomeno, in quanto nella maggior parte degli studi lo screening è stato rivolto a donne con uno o più fattori di rischio per GDM, piuttosto che a una popolazione non selezionata.

Invece, per quanto concerne l'impatto dei nuovi criteri, esistono ancora pochi studi, tutti retrospettivi e numericamente non rappresentativi della realtà nazionale (22,49-,51), i quali, comunque, confermano anche nel nostro paese il notevole incremento previsto della malattia, con tassi di prevalenza dell'11-13%, con conseguente aumento delle risorse necessarie e per la organizzazione delle strutture diabetologiche e ostetriche.

Anche il follow-up del GDM dopo il parto rappresenta un aspetto critico, in considerazione della allarmante percentuale delle donne che dopo il parto si sottopone allo screening, inferiore al 30-40% (9,52,53). Certamente, questa rappresenta una opportunità sprecata per la prevenzione del diabete tipo 2, della sindrome metabolica e delle complicanze cardiovascolari (54-56).

#### Prevenzione del diabete gestazionale

L'aumentata prevalenza del GDM in tutte le nazioni del mondo ha posto l'accento sull'importanza della prevenzione, Un numero crescente di donne inizia la gravidanza in condizione di obesità o in età avanzata contribuendo al trend in significativo incremento del diabete gestazionale. Gli interventi efficaci nella prevenzione del diabete tipo 2 potrebbero essere efficaci nel prevenire il GDM. Una recente metanalisi di trial randomizzati (57) ha identificato tre differenti strategie preventive: dieta, dieta più stile di vita e supplementazioni nutrizionali (mioinositolo e probiotici). Relativamente agli interventi basati sulla sola dieta o combinati dieta e stile di vita gli autori concludono che non hanno mostrato un effetto significativo di prevenzione del diabete gestazionale. Il supplemento nutrizionale con mioinositolo ha mostrato risultati più promettenti rivelandosi efficace nel prevenire il GDM in donne non obese con glicemia ≥92 mg/dl in epoca precoce di gravidanza, oppure in sovrappeso, obese e con familiarità per diabete mellito (58-61).

#### **Bibliografia**

- 1. Metzger BE, Coustan DR; the Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;21(suppl 2):B161-B167
- 2. Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, et al. The clinical significance of overt diabetes in pregnancy. Diabet Med 2013;30:468-474
- 3. Moyer VA. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2014;160(6)
- 4.Goodman NF,Cobin RH,Futterweit W, et al. American Association of Clinical Endocrinologist, American College of Endocrinology and Androgen Excess and PCOS Society State. Clinical Review Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. Part 2. Endocr Pract 2015;21:1415-1426
- 5. Person B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1998;21(suppl 2):B79-B84
- 6. Lapolla A, Bonomo M, Dalfrà MG, et al.; on behalf of GISOGD. Pregnancy BMI influences maternal and fetal outcome in women with isolated gestational hyperglycemia: a multicenter study. Diabetes Metab 2010;36:265-270
- 7. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477-2486
- 8. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes N Engl J Med 2009;361:1339-1348
- 9. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009;373:1773-1779
- 10. Long H. Diagnosing gestational diabetes: can expert opinions replace scientific evidence? Diabetologia 2011;54:2211-2213
- 11. Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. Diabetologia 2011;54:480-486
- 12. US Preventive Services Task Force. USPSTF guide to clinical preventive service; 2008. Accessibile al: www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/gestdiab/gdrs.htm
- 13. National Institute for Clinical Excellence. Diabetes in Pregnancy: Full Guideline. Clinical Guideline 63. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. London, UK: NICE, 2008
- 14. Round JA, Jacklin P, Fraser RB, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: cost-utility of different screening strategies based on a woman's individual risk of disease. Diabetologia 2011;54:256-263
- 15. Meltzer SJ, Snyder J, Penrod JR, et al. Gestational diabetes mellitus screening and diagnosis: a prospective randomised controlled trial comparing costs of one-step and two-step methods. BJOG 2010;117:407-415
- 16 Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the international association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups costeffective? Diabetes Care 2012;35(3):529-535
- 17 Lohse N, Marseille E, Kahn JG. Development of a model to assess the costeffectiveness of gestational diabetes mellitus screening and lifestyle change for the prevention of type 2 diabetes mellitus. Int J Gynecol Obstet 2011;115(suppl 1):S20-
- 18 Marseille E, Lohse N, Jiwani A, et al. The costeffectiveness of gestational diabetes screening including prevention of type 2 diabetes: application of a new model in India and Israel. J Matern Fetal Neonatal Med 2013;26:802-810
- 19. International Association of diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. International Association of diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Diabetes Care 2010;33:676-682

- 20 Blumerl, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman GH, Murad MH, Yogev Y. Diabetes and Pregnancy. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4227-4249
- 21 Hod M, Kapur A. Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, Cabero Rour L, David McIntyre H, Morris JL, Divakar H. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynaecol Obstet 2015;131:S173-S211
- 22. Pintaudi B, Di Vieste G, Corrado F, et al. improvement of selective screening strategy for gestational diabetes through a more accurate definition of high risk groups. Eur J Endocrinol 2013;170:87-93
- 23. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rate, gestation at diagnosis and outcome. Diabet Med 2000;17:26-32
- 24. Moses RG, Moses J, Davis WS. Gestational diabetes: do lean young Caucasian women need to be tested? Diabetes Care 1998;21:1803-1806
- 25. Weeks JW, Major CA, de Venciana M, et al. Gestational diabetes: does the presence of risk factors influence perinatal outcome? Am J Obstet Gynecol 1994;171:1003-1007
- 26. Capula C, Chiefari E, Vero A, et al. Gestational diabetes mellitus: screening and outcomes in southern italian pregnant woman. ISRN Endocrinology 2013;2103:387495
- 27. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278-285
- 28. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;28:1039-1059
- 20. American Diabetes Association Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: summary and recommendations. Diabetes Care 1980;3:499-501
- 30. Freinkel N. (Ed) Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 1985;34(suppl 2):123-127
- 31. Metzger BE and the Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. Diabetes 1991;40(suppl 2):197-201
- 32. World Health Organization. Diabetes Mellitus: report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., no. 727)
- 33. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obst Gynecol 1982;144:768-773
- 34. Società Italiana di Diabetologia, Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia, Società Italiana di Medicina Perinatale Gruppo di studio "Diabete e gravidanza": Diabete e gravidanza Metodi di screening e di monitoraggio. Progetto finalizzato CNR FATMA. Roma, 1995
- 35. Lind T, Phillips PR; and the Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes Influence of pregnancy on the 75-g OGTT. A prospective multicenter study. Diabetes 1991;40(suppl 2):8-13
- 36. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002
- 37. International Association of Diabetes & Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panel Writing Group and the Hyperglycemia & Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Steering Committee, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. The diagnosis of gestational diabetes mellitus: new paradigms or status quo? J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:2564-2569
- 38. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 137: Gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2013:122:406
- 39. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH Consens State Sci Statements 2013;6;29:1-31
- 40. WHO. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Accessibile al: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO\_NMH\_MND\_13.2\_eng.pdf?ua=1
- 41. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2015;38(suppl 1):s8-s16
- 42 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2016;39(suppl 1):S13-S22
- 43 Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. Diabetes Care 2014;37:2442-2450
- 44. Linea-guida Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Diagnosi del diabete gestazionale, pag 169-173. Accessibile al: www.salute.gov.it/imgs/C\_17\_pubblicazioni\_1436\_allegato.pdf
- 45. Lapolla A, Mosca A. Screenig e diagnosi del diabete gestazionale: definite le raccomandazioni. Biochimica Clinica 2012:36:12-14
- 46 Pintaudi B, Fresa R, Dalfrà M, et al. M. Level of implementation of guidelines on screening and diagnosis of gestational diabetes: a national survey. Diabetes Res Clin Pract 2016;113:48-52
- 47. Di Cianni G, Volpe L, Casadidio I, et al. Universal screening and intensive metabolic management of gestational diabetes: cost-effectiveness in Italy. Acta Diabetol 2002;39:69-73
- 48. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, et al. Epidemiology of diabetes in pregnancy. A review of italian data. Diab Nutr Metab 2004:17:358-367
- 49. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. Diabetes Res Pract 2003;62:131-137
- 50. Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, et al. New International Association of the diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. Diabet Med 2011;28:1074-1077

- 51. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, et al. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. Diabetes Metab 2012;38:458-461
- 52. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002;25:1862-1868
- 53. Kim C, Herman WH, Vijan S. Efficacy and cost of postpartum screening strategies for diabetes among women with histories of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2007;30:1102-1106
- 54. Verma Å, Boney CM, Tucker R, et al. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3227-3235
- 55. Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C, et al. Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2008;31:e32
- 56. Di Cianni G, Ghio A, Resi V, et al. Gestational diabetes mellitus: an opportunity to prevent type 2 diabetes and cardiovascular disease in young women. Womens Health 2010;6:97-105
- 57. Rogozińska E, Chamillard M, Hitman GA, et al. Nutritional manipulation for the primary prevention of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised studies. PLoS One 2015 Feb 26;10(2):e0115526
- 58. Matarrelli B, Vitacolonna E, D'Angelo M, et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med 2013;26:967-972
- 59. Santamaria A, Di Benedetto A, Petrella E, et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med 2015; Dec 23:1-4
- 60. D'Anna R, Di Benedetto A, Scilipoti A, et al. Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes in obese pregnant women: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2015;126:310-315
- 61. D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, et al. Myo-Inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care 2013;36:854-857

# IV. Prevenzione primaria del diabete tipo 2

### **RACCOMANDAZIONI**

Evitare il sovrappeso e svolgere un'attività fisica regolare (20-30 minuti al giorno o 150 minuti alla settimana) rappresentano i mezzi più appropriati per ridurre il rischio di insorgenza di diabete mellito tipo 2 nei soggetti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT). Sebbene non formalmente dimostrato è probabile che questa raccomandazione sia valida anche per altre forme di disglicemia (IFG, HbA<sub>1c</sub> 42-48 mmol/mol [6,00-6,49%]).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

I soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati devono ricevere un *counseling* sul calo ponderale, così come indicazioni per aumentare l'attività fisica.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

I soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati devono essere incoraggiati a modificare le abitudini alimentari secondo queste indicazioni:

- ridurre l'apporto totale di grassi (<30% dell'apporto energetico giornaliero) e particolarmente degli acidi grassi saturi (meno del 10% dell'apporto calorico giornaliero);
- aumentare l'apporto di fibre vegetali (almeno 15 g/1000 kcal).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei soggetti con rischio molto elevato di sviluppare diabete mellito tipo 2 (quelli con una storia di diabete gestazionale, obesità severa e rapida progressione dell'iperglicemia) un trattamento farmacologico (metformina, acarbosio, glitazoni) può essere considerato in aggiunta all'intervento sullo stile di vita. In termini di costo/beneficio la metformina potrebbe comportare un risparmio dopo 10 anni di trattamento. La prevenzione non è fra le indicazioni ministeriali per l'uso di tali farmaci (off-label).

(Livello della Prova I, Forza della raccomandazione B)

Nei bambini e adolescenti a elevato rischio di diabete mellito tipo 2 è indicato un intervento sullo stile di vita, facendo attenzione a che il calo ponderale non sia eccessivo e venga mantenuto un BMI appropriato per l'età e il sesso.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il monitoraggio della tolleranza glicidica nei soggetti con IFG e/o IGT dovrebbe essere effettuato annualmente.

(Livello della Prova VI, Forza della raccomandazione C)

### **COMMENTO**

Nei soggetti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) tali raccomandazioni sono supportate dai risultati di più di un trial clinico randomizzato, e sono quindi da considerare di grado A, in accordo anche con le raccomandazioni nutrizionali per la prevenzione e la terapia del diabete del gruppo di studio dell'EASD (1). E' ragionevole ipotizzare che gli interventi proposti siano efficaci anche in altre categorie a rischio di diabete (ad es. in soggetti con IFG, obesità, familiarità per diabete, ecc.); tuttavia, al momento non sono disponibili dati che permettano di valutare il bilancio costo-beneficio dell'implementazione di programmi di prevenzione in categorie diverse dall'IGT. Va sottolineato che le raccomandazioni derivano dall'analisi di risultati forniti da studi clinici condotti in soggetti ad alto

rischio (strategie a valle, o *down-stream*). Al contrario, non vi sono evidenze relative all'efficacia di interventi su ampia scala (strategie a monte, o *up-stream*), rivolte alla popolazione generale, che si caratterizzano, in teoria, per la possibilità di avere un maggiore impatto in termini di prevenzione. Gli studi in cui sono state attuate strategie intermedie o *mid-stream* – con interventi diretti a gruppi definiti della popolazione o a comunità a rischio – presentano limitazioni nel disegno sperimentale e pertanto risultano relativamente indicativi.

#### Stile di vita

Le evidenze prodotte dagli studi epidemiologici osservazionali (Nurses' Health Study) (2), di intervento non controllati e controllati (3-6) hanno raggiunto simili conclusioni. Interventi per migliorare lo stile di vita, che includano un'attività fisica aerobica di moderata intensità e della durata di almeno 20-30 minuti al giorno o 150 minuti alla settimana e il calo ponderale del 5-10%, riducono del 60% circa l'incidenza del diabete mellito tipo 2 e rappresentano, pertanto, uno strumento preventivo particolarmente efficace per arrestare o rallentare l'epidemia di diabete. L'adozione e il mantenimento di un programma di attività fisica può essere facilitato da programmi di educazione terapeutica in cui venga misurato regolarmente il livello di attività fisica svolta (7).

Per quanto riguarda le abitudini alimentari, molti studi epidemiologici hanno tentato di valutare la relazione tra quantità/qualità degli acidi grassi della dieta e il rischio di diabete tipo 2. La maggior parte delle evidenze disponibili indica che più della quantità totale, è importante la qualità di questi nutrienti: in particolare, gli acidi grassi saturi aumentano il rischio di diabete tipo 2, mentre la parziale sostituzione di questi con acidi grassi insaturi (poli- e monoinsaturi) lo riducono (8). Nell'ambito di questi ultimi, un discorso a parte meritano gli acidi grassi n-3 e/o il consumo di pesce, in quanto la maggior parte degli studi a riguardo mostrerebbe un effetto protettivo del pesce nei confronti del diabete tipo 2.

Per quanto riguarda i carboidrati, la maggioranza degli studi epidemiologici osservazionali suggerisce che una dieta ricca in fibre e in alimenti a basso indice glicemico è protettiva nei confronti del rischio di diabete tipo 2. I due studi più recenti di prevenzione primaria del diabete tipo 2, il DPS (Finnish Diabetes Prevention Study) (9) e il DPP (Diabetes Prevention Program) (5) prevedevano, come base dell'intervento multifattoriale sullo stile di vita, una riduzione del consumo di grassi saturi e un aumento delle fibre vegetali oltre alla riduzione ponderale e all'aumento dell'attività fisica. E' verosimile che la riduzione dell'incidenza di diabete tipo 2 ottenuta in questi studi sia dovuta in parte anche alle modificazioni della dieta (9); tuttavia, non è possibile definire quanto dei risultati ottenuti derivi dall'attuazione dei singoli interventi. Recenti analisi del DPS dimostrano che, indipendentemente dalla pratica dell'esercizio fisico e dai valori iniziali di glicemia, i soggetti che seguivano una dieta ridotta in grassi e con elevato contenuto di fibre mostravano una maggiore riduzione ponderale e una minore incidenza di diabete in confronto ai soggetti che seguivano una dieta ricca in grassi e povera di fibre.

Inoltre, negli studi DPS e Da Qing è stato osservato che nel gruppo di intervento la riduzione del rischio di sviluppare il diabete persiste anche diversi anni dopo la cessazione dell'intervento stesso (10,11).

### Intervento con farmaci ipoglicemizzanti

Il DPP è uno studio che ha raccolto 2155 soggetti con IGT il cui obiettivo primario era quello di valutare le variazioni della tolleranza glucidica mediante OGTT ripetuto annualmente e attraverso la misurazione semestrale della glicemia a digiuno. Dopo un periodo di follow-up della durata media di 2,8 anni, l'incidenza del diabete è risultata del 7,8% nei pazienti trattati con placebo e del 4,8% nei pazienti trattati con metformina, con una riduzione del rischio relativo di sviluppare la malattia pari al 31% (5).

Più recentemente, l'uso della metformina è stato valutato anche in uno studio indiano con risultati qualitativamente simili a quelli ottenuti nel DPP (6). E' interessante sottolineare che in questo studio la combinazione metformina più modificazioni dello stile di vita non era più efficace dei due interventi praticati isolatamente.

Per quanto riguarda altri farmaci insulino-sensibilizzanti, quattro studi hanno esaminato l'effetto dei glitazonici nella prevenzione del diabete tipo 2: il DPP, che includeva anche un braccio con troglitazone, lo studio TRIPOD (Troglitazone in Prevention of Diabetes) (12), condotto in donne con pregresso diabete gestazionale, lo studio DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) (13) e lo studio ACT NOW (14).

Sia il DPP (braccio con troglitazone) sia il TRIPOD sono stati terminati precocemente dopo la nota segnalazione di casi di tossicità epatica fatale da troglitazone; il TRIPOD è continuato in aperto sostituendo il troglitazone con il pioglitazone (12). Tuttavia, l'analisi prospettica dei soggetti trattati prima della chiusura degli studi suggerisce un'elevata efficacia del farmaco nel prevenire la progressione verso il diabete.

Lo studio DREAM ha valutato in soggetti a rischio la capacità del rosiglitazone di ridurre dopo 3 anni la comparsa di diabete. Nello studio DREAM sono stati arruolati 5269 soggetti (età >30 anni) senza malattia cardiovascolare ma con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) oppure con alterata glicemia a digiuno (IFG). I soggetti sono stati assegnati al gruppo placebo o al gruppo rosiglitazone (4 mg/die per i primi 4 mesi e in seguito 8 mg/die). Il rosiglitazone ha ridotto il rischio di sviluppare il diabete del 60%, in maniera statisticamente significativa rispetto al placebo. Non si è invece evidenziata alcuna riduzione dei decessi né degli eventi cardiovascolari totali, mentre è stato rilevato un aumento del rischio di scompenso cardiaco che passava da 0,1% del gruppo placebo a 0,5% del gruppo rosiglitazone (13).

Infine, lo studio ACT NOW ha valutato in soggetti con IGT l'effetto della somministrazione di pioglitazone (45 mg/die) sulla conversione a diabete in 4 anni di follow-up. Pioglitazone ha ridoto l'incidenza di diabete del 72%, ma ha prodotto aumento ponderale ed edema (14).

La possibilità di prevenire l'insorgenza del diabete tipo 2 mediante terapia con acarbosio è stata verificata nello studio STOP-NIDDM (Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus). In questo trial sono stati randomizzati 1429 soggetti con IGT, di cui 715 trattati con acarbosio (100 mg per 3 volte al giorno) e 714 con placebo. La durata dello studio è stata di 3,3 anni. L'incidenza del diabete durante i 39 mesi di osservazione è stata del 32% nel gruppo cui era stato somministrato acarbosio e del 42% nel gruppo placebo, con una riduzione del rischio relativo pari al 25%. Anche in questo caso, alla fine dello studio, i pazienti sono stati valutati dopo un periodo di sospensione del trattamento (farmaco o placebo) di circa 3 mesi, durante i quali il 15% dei pazienti trattati con acarbosio ha sviluppato diabete rispetto al 10,5% dei pazienti di controllo. Questi risultati hanno dimostrato che l'intervento farmacologico con l'acarbosio nei pazienti con IGT può ritardare la progressione verso il diabete mellito. Tale effetto, però, scompare alla sospensione del trattamento. Va segnalato, inoltre, che una percentuale significativa di pazienti (circa il 25%) ha abbandonato lo studio prima del termine a causa degli effetti collaterali gastrointestinali dell'acarbosio (15).

### Intervento farmacologico con altri farmaci

Un importante studio di intervento con orlistat è lo XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects), in cui si è evidenziata, dopo 4 anni di terapia, una riduzione complessiva del 37% del rischio di diabete, che nei soggetti con IGT ha raggiunto il 45% (16).

Gli effetti positivi di orlistat sulla glicemia sono stati confermati successivamente anche dallo studio XXL (Xenical ExtraLarge), condotto in oltre 15.000 pazienti obesi con e senza diabete tipo 2, da cui è emersa una riduzione complessiva della glicemia a digiuno del 7,5%, in particolare del 5,1% nel gruppo dei non diabetici e del 15,0% nel gruppo dei diabetici (17).

#### Stile di vita o farmaci?

Nel DPP è stato effettuato un confronto fra i due tipi di intervento terapeutico, da cui è emerso che le modificazioni dello stile di vita hanno un'efficacia circa doppia nel prevenire il diabete rispetto all'intervento con metformina (riduzione relativa rispettivamente 58 vs. 31%). Il maggior beneficio ottenuto con il calo ponderale e l'aumento dell'attività fisica dimostra l'opportunità, come prima scelta nella prevenzione, di incoraggiare i pazienti a rischio affinché modifichino il proprio stile di vita. Recentemente gli studi di intervento con stile di vita o farmaci per la prevenzione del diabete nei soggetti con ridotta tolleranza glicidica sono stati valutati in una revisione sistematica e metanalisi che indica che l'intervento sullo stile di vita è almeno efficace quanto l'intervento farmacologico (26).

Gli obiettivi da raccomandare sono modesti cali ponderali (5-10% del peso corporeo) e moderata attività fisica (30 minuti al giorno). Poiché questo approccio terapeutico ha dimostrato non solo di prevenire o ritardare la comparsa del diabete ma di avere anche altri effetti benefici, i medici e gli infermieri devono esortare tutti i soggetti sovrappeso o sedentari ad adottare tali cambiamenti dello stile di vita, e simili raccomandazioni devono essere riproposte a ogni occasione. Una volta considerati tutti questi aspetti, non vi sono attualmente evidenze sufficienti per consigliare l'uso della terapia farmacologica in sostituzione, o in aggiunta routinaria, alla modificazione dello stile di vita nella prevenzione del diabete; pertanto medici, operatori sanitari, il Sistema sanitario in generale e tutti coloro che svolgono un ruolo sociale devono incoraggiare un modello di stile di vita più sano, nell'attesa che ulteriori ricerche individuino più efficaci ed efficienti programmi di prevenzioni primaria del diabete tipo 2.

#### Note di farmacoeconomia

Una recente revisione sistematica della letteratura (18) ha valutato gli aspetti economici relativi agli interventi di prevenzione nel diabete mellito tipo 2. Da questa analisi emerge che, anche se gli studi effettuati sono ancora pochi, le strategie che utilizzano in maniera intensiva l'intervento sullo stile di vita per prevenire il diabete tipo 2, come è avvenuto del DPP e nel DPS, sono altamente *costeffective*, nel senso che i costi necessari per attuarle producono una riduzione della spesa sanitaria a lungo termine. Tuttavia, il programma utilizzato nel DPP produrrebbe costi molto elevati se fosse adottato in un contesto di politica sanitaria rivolta alla popolazione generale. Pertanto, è auspicabile che si individuino metodi meno costosi in grado di raggiungere lo stesso grado di calo ponderale osservato nel DPP. Anche l'uso di farmaci capaci di ridurre insieme peso corporeo e iperglicemia risulta efficace rispetto agli interventi convenzionali. Nell'attuare le strategie di prevenzione va inoltre ricordato che è importante che si crei una rete integrata tra livelli di base e livelli specialistici di assistenza al fine di ottimizzare sia lo screening sia la prevenzione del diabete tipo 2.

Occorre ricordare che questi interventi sullo stile di vita, che hanno prodotto entusiasmanti risultati sulla riduzione dell'incidenza di diabete tipo 2 in popolazioni a rischio, hanno ottenuto una riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare, che tuttavia non raggiunge la significatività statistica anche in follow-up di 20 anni. Risultati analoghi sono stati osservati per l'esercizio fisico (12,19-20).

#### **Bibliografia**

- 1. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, et al.; Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004;14:373-394
- 2. Hu FB, Manson JE, Stamper MJ, et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. New Engl J Med 2001;345:790-797
- 3. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997;20:537-544
- 4. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-1350

- 5. The Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403
- 6. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Diabetologia 2006;49:289-297
- 7. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects. Diabetes Care 2003;26:404-408
- 8. Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito. Il Diabete 2005;17:173-196
- 9. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. High-fiber, low fat diet predicts long term weight loss and decreased type 2 diabetes risk in the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetologia 2006;49:912-920
- 10. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet 2006;368:1673-1679
- 11. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet 2008;371:1783-1789
- 12. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. Diabetes 2006;55:517-522
- 13. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1096-105
- 14. DeFronzo RA, Schwenke TD, Banerji MA, et al.; the ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2011;364:1104-1115
- 15. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. Lancet 2002;359:2072-2077
- 16. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004;27:155-161
- 17. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL Primary Health Care Trial. Diabetes Obes Metab 2005;7:21-27
- 18. Vijgen SM, Hoogendoorn M, Baan CA, et al. Cost effectiveness of preventive interventions in type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review. Pharmacoeconomics 2006;24:425-441
- 19. Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study-secondary analysis of the randomized trial. PLoS One 2009;4:e5656
- 20. Yoon U, Kwok LL, Magkidis A. Efficaacy of lifestyle interventions in reducing diabetes ncidence in patients with IGT: a systematic review of randomized clincal trials. Metabolism 2013;62:303-314

## V. Cura del diabete

#### **RACCOMANDAZIONI**

Le persone affette da diabete devono ricevere le cure da parte del medico di medicina generale e del team diabetologico, coordinato da un medico diabetologo, comprendente medici, infermieri, dietisti, podologi, professionisti della salute mentale, in grado di mettere in atto un approccio integrato di gestione della malattia, idoneo al trattamento di una patologia cronica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I diabetici devono assumere un ruolo attivo nel piano di cura, formulato come un'alleanza terapeutica personalizzata tra il paziente, la sua famiglia e i membri del team diabetologico. Attenzione particolare deve essere posta all'età del paziente, all'attività scolastica e lavorativa, all'attività fisica praticata, alle abitudini alimentari, alle condizioni socioeconomiche, alla personalità, ai fattori culturali e alla presenza di altre patologie o di complicanze del diabete.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il piano di cura deve comprendere un programma di educazione all'autogestione del diabete, che garantisca, tramite l'utilizzo di strategie e tecniche diversificate a seconda fenotipo clinico, modalità terapeutica, età, livello socioculturale e abilità individuali del paziente, un adeguato apprendimento delle modalità di gestione delle varie problematiche proprie della malattia. L'attuazione del piano di cura richiede che ogni aspetto sia stato chiarito e concordato tra il paziente e il team diabetologico e che gli obiettivi identificati siano raggiungibili.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

### A. VALUTAZIONE INIZIALE

### **RACCOMANDAZIONI**

La prima valutazione di un paziente diabetico deve comprendere una visita medica completa volta a definire le sue condizioni cliniche generali ma focalizzata soprattutto sulla ricerca di eventuali complicanze croniche della malattia già in atto anche mediante esami di laboratorio e strumentali e visite di consulenza. Se la diagnosi di diabete è stata posta in precedenza, è opportuno anche riesaminare il trattamento instaurato e il grado di compenso glicemico ottenuto, eventualmente, riformulando secondo necessità il piano di cura e gestione della malattia, avendone individuati i punti critici.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Le componenti della valutazione complessiva sono illustrate nella Tabella 6.

#### Tabella 6. La valutazione iniziale del paziente diabetico

#### **ANAMNESI FAMILIARE**

• Familiarità per diabete, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, malattie cardiovascolari, altre malattie endocrine

#### **ANAMNESI FISIOLOGICA**

- · Attività fisica praticata
- Stile di vita e fattori culturali, psicosociali, educativi ed economici che possono influenzare la gestione del diabete
- Utilizzo di tabacco, alcolici, sostanze stupefacenti

- Valutazione delle abitudini alimentari e dello stato nutrizionale, anamnesi ponderale, crescita e sviluppo in bambini e adolescenti
- Contraccezione, anamnesi sessuale e della riproduzione

### **ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA**

- Storia e terapia di altre patologie, incluse quelle endocrine e i disturbi del comportamento alimentare
- · Fattori di rischio cardiovascolare: fumo, ipertensione, obesità, dislipidemia
- Valori precedenti di glicemia e HbA<sub>1c</sub>
- Frequenza, gravità e cause di complicanze acute, come chetoacidosi e ipoglicemia
- Valutazione in dettaglio dei precedenti programmi terapeutici, della dieta prescritta, del grado di educazione all'autogestione del diabete e dell'approccio verso la malattia

#### **ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA**

- · Sintomi in relazione alla diagnosi di diabete
- Sintomi riferibili a patologie che possono causare diabete secondario (per es.: emocromatosi, malattie pancreatiche)
- Trattamento attuale del diabete: farmaci, piano alimentare, autocontrollo
- Infezioni precedenti o attuali, a carico di cute, piedi, denti o apparato genitourinario
- Sintomi o trattamenti in atto delle complicanze del diabete, a carico di: occhi, reni, nervi periferici, apparato genitourinario (incluse le patologie sessuali), vescica, funzione gastrointestinale (inclusa la malattia celiaca nel diabete tipo 1), cuore, apparato cardiovascolare, piedi
- Utilizzo di farmaci che possano interferire con i livelli glicemici
- · Valutazione dei disturbi dell'umore

#### **ESAME OBIETTIVO**

- Altezza e peso (in relazione con i parametri normali per età nel bambino e nell'adolescente)
- · Circonferenza addominale
- Maturazione sessuale (se in peripubertà)
- Pressione arteriosa in clino- e ortostatismo (confronto con i parametri normali per l'età nel bambino e nell'adolescente)
- Esame oftalmoscopico del fundus
- · Esame del cavo orale
- Palpazione tiroidea
- · Semeiotica cardiaca e polmonare
- Palpazione addominale (per evidenziare epatomegalia)
- · Valutazione dei polsi con palpazione e auscultazione per la ricerca di eventuali soffi vascolari
- Esame dei piedi
- Esame della cute (in particolare nei siti di iniezione insulinica)
- Esame neurologico con valutazione dei riflessi osteotendinei e delle soglie sensitive della percezione pressoria, vibratile, termica e dolorifica

### **ESAMI DI LABORATORIO**

- Glicemia a digiuno e HbA<sub>1c</sub>
- Profilo lipidico a digiuno, comprendente colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi e colesterolo LDL
- Test di funzionalità epatica ed eventuali approfondimenti nel sospetto di steatosi o epatite
- Microalbuminuria in tutti i diabetici tipo 2 e nei diabetici tipo 1 con durata di malattia >5 anni
- · Creatininemia (nel bambino solo in presenza di proteinuria) e stima della filtrazione glomerulare
- Nei diabetici tipo 1 alla diagnosi: screening di tiroidite autoimmune e malattia celiaca: TSH, FT4, anticorpi antitiroide, EMA o antitransglutaminasi\*, IgA
- Autoanticorpi anti-insulina, e/o anti-GAD e/o anti-IA2 se necessario per la corretta classificazione del tipo di diabete
- Esame delle urine per valutare chetonuria, proteinuria e sedimento

### **B. CONTROLLO GLICEMICO**

#### 1. VALUTAZIONE DEL CONTROLLO GLICEMICO

<sup>\*</sup> Se normali, in età pediatrica controllare annualmente TSH, anticorpi antitiroide, EMA o antitransglutaminasi. In caso di EMA o antitransglutaminasi positivi in due occasioni, è opportuno eseguire biopsia intestinale per confermare la diagnosi di malattia celiaca con esame istologico.

### a. Emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>)

#### RACCOMANDAZIONI

La valutazione del controllo glicemico ottenuto in un soggetto diabetico deve includere il periodico esame dell'HbA<sub>1c</sub>.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

La valutazione dell'HbA<sub>1c</sub> deve essere effettuato non meno di 2 volte all'anno in ogni paziente diabetico, 4 volte all'anno nei pazienti con compenso precario o instabile o nei quali sia stata modificata la terapia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure l'obiettivo terapeutico non è ancora stato raggiunto o non è stabile nel tempo, l'esame dell'HbA<sub>1c</sub> deve essere effettuato ogni 3 mesi.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

 $L'HbA_{1c}$  deve essere misurata con metodi calibrati secondo il sistema di riferimento IFCC. Nel referto di laboratorio, a partire dal 2013, il valore di  $HbA_{1c}$  viene espresso di regola in unità IFCC (mmol/mol). Sui website AMD e SID sono a disposizione tabelle di conversione per convertire nelle unità %.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

#### COMMENTO

Effettuando l'esame dell' $HbA_{1c}$  è possibile stimare la media della glicemia dei 2-3 mesi precedenti e, in tal modo, valutare l'efficacia della terapia. Poiché l' $HbA_{1c}$  riflette la glicemia media degli ultimi 2-3 mesi, per determinare se il controllo metabolico è stato raggiunto e mantenuto nell'obiettivo terapeutico è necessaria una misurazione all'incirca ogni 3 mesi. La regolare effettuazione dell' $HbA_{1c}$  permette, infatti, di rilevare in modo tempestivo un allontanamento dall'obiettivo terapeutico. Nel singolo paziente la frequenza del esame dell' $HbA_{1c}$  dovrebbe dipendere dalla situazione clinica, dal tipo di terapia in atto e dal giudizio del curante.

Il controllo glicemico è meglio valutabile analizzando parallelamente sia i risultati dell'automonitoraggio glicemico sia il esame dell'HbA<sub>1c</sub>; questo consente di verificare anche l'adeguatezza del piano di automonitoraggio, la precisione del reflettometro utilizzato, la presenza di ipoglicemie o di iperglicemia postprandiale, la variabilità glicemica.

Concettualmente, poter convertire un valore di  $HbA_{1c}$  in un equivalente di glicemia media potrebbe migliorare la comprensione e l'interpretazione del risultato stesso dell' $HbA_{1c}$ . Lo studio ADAG (A1C-Derived Average Glucose) ha valuato le correlazioni tra livelli di  $HbA_{1c}$  e glicemia plasmatica media utilizzando frequenti misurazioni della glicemia mediante automonitoraggio o monitoraggio continuo in un gruppo di 507 soggetti adulti affetti o meno da diabete tipo 1 o da diabete tipo 2 che avevano contemporaneamente misurato i livelli di  $HbA_{1c}$  (1). Le stime sono basate sui dati relativi a circa 2700 misurazioni della glicemia in un periodo di 3 mesi in un gruppo di 507 soggetti adulti affetti o meno da diabete tipo 1 o da diabete tipo 2 che avevano contemporaneamente misurato i livelli di  $HbA_{1c}$ .

Il gruppo di lavoro multidisciplinare "GLAD" (Gruppo di Lavoro  $A_{1c}$  Delegati), nelle sue raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia (2), recepite da AMD e SID, ha sconsigliato la refertazione della glicemia media stimata sulla base dell'HbA $_{1c}$ , attraverso l'equazione proposta a conclusione dello studio ADAG in

quanto soggetta a troppe limitazioni (mancata inclusione nello studio di adolescenti, donne in gravidanza, pazienti nefropatici e soggetti di origine asiatica; presenza di limiti fiduciari troppo ampi).

Il documento propone inoltre il nuovo sistema di riferimento IFCC per misurare direttamente e specificamente la porzione dell'emoglobina che è glicata, in particolare gli esapeptidi terminali delle catene beta dell'emoglobina. In conseguenza della definizione precisa dell'analista, AMD e SID propongono l'introduzione di nuove unità di misura (mmol/mol) essendo le precedenti (%) non allineate con il sistema internazionale delle unità di misura (SI) (2,3). L'adozione del nuovo sistema di riferimento IFCC, oltre a comportare un cambio di unità di misura, comporta quindi nuovi intervalli di riferimento, così definiti:

- intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato al DCCT): 4,0-6,0%;
- intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato all'IFCC): 20-42 mmol/mol.

La relazione tra le due unità di misura, ricavata dalla pubblicazione citata è la seguente:

• HbA<sub>1c</sub> "allineata DCCT" (%) = [0,0915 x HbA<sub>1c</sub> "allineata IFCC" (mmol/mol)] + 2,15

La corrispondenza tra i valori dell'HbA<sub>1c</sub>, quando espressi nelle relative unità di misura, viene esemplificata in **Tabella 7**.

Tabella 7. Corrispondenza tra i valori dell'HbA<sub>1c</sub> in unità derivate (%) e in unità mmol/mol

HbA <sub>1c</sub> valori attuali (allineati al DCCT) %	HbA <sub>1c</sub> valori nuovi (allineati all'IFCC) mmol/mol
4,0	20
5,0	31
6,0	42
7,0	53
8,0	64
9,0	75
10,0	86

Qualora venisse riscontrata una discrepanza tra valore misurato di HbA<sub>1c</sub> e profili glicemici domiciliari, tale discrepanza va approfondita accertandosi che il paziente esegua correttamente le misurazioni domiciliari, cercando di individuare e correggere gli eventuali errori e prendendo in considerazione le condizioni che modificano il turnover degli eritrociti, quali anemia cronica, uremia, splenectomia, emolisi, emorragie, nonché varianti delle emoglobine che possono essere responsabili di valori di HbA<sub>1c</sub> insolitamente elevati o abbassati (3). E' stata anche documentata l'esistenza di soggetti che hanno HbA<sub>1c</sub> più alta o più bassa di quanto predetto dai valori glicemici (definiti rispettivamente "alti glicatori" o "bassi glicatori"). Inoltre, i valori HbA<sub>1c</sub> non forniscono una misura della variabilità glicemica o della presenza di ipoglicemie. In tali casi, il controllo glicemico è valutato in modo più efficace attraverso la combinazione dell'automonitoraggio e della misurazione HbA<sub>1c</sub>.

### b. Autocontrollo glicemico domiciliare e monitoraggio glicemico continuo

### **RACCOMANDAZIONI**

L'autocontrollo glicemico domiciliare è assolutamente indispensabile per i pazienti con diabete tipo 1 e con diabete tipo 2 insulino-trattati. In questi soggetti l'autocontrollo glicemico va considerato parte integrante della terapia.

### (Livello della prova II, Forza della raccomandazione A e B rispettivamente)

L'autocontrollo glicemico domiciliare, con diversa frequenza di misurazione, in genere da fare a scacchiera (giornaliera, settimanale o mensile), è estremamente utile anche nei pazienti con diabete tipo 2 in terapia non insulinica ma solo in presenza di una azione educativa strutturata e di una attenta condivisione del diario glicemico da parte del team diabetologico-

### (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Per raggiungere gli obiettivi glicemici postprandiali e quindi ottenere un buon controllo glicemico globale è utile anche la misurazione della glicemia postprandiale.

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' necessaria una formazione qualificata del personale sanitario per implementare programmi di educazione delle persone con diabete alla loro partecipazione attiva a una gestione condivisa della malattia.

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La persona con diabete dovrebbe essere educata a:

- effettuare correttamente la misurazione della propria glicemia;
- · misurare nei tempi appropriati per monitorare tutti i momenti della giornata;
- effettuare misurazioni extra in caso di malattia intercorrente, eventi speciali o cambio di terapia;
- registrare opportunamente i dati sul diario cartaceo oppure elettronico;
- interpretare i risultati come base per intraprendere una azione;
- percepire i collegamenti tra specifici comportamenti (alimentazione, esercizio fisico) e i risultati della misurazione glicemica, prendendo da questi la motivazione al cambiamento dei comportamenti;
- mettere in atto autonomamente comportamenti correttivi, farmacologici e non, in risposta ai risultati delle misurazioni glicemiche, soprattutto per la prevenzione del rischio ipoglicemico;
- · condividere periodicamente i dati con il team curante.

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L'uso e la periodicità dell'autocontrollo glicemico devono essere stabiliti sulla base della terapia del diabete. In caso di terapia solo dietetica o con farmaci che non causano ipoglicemia sono sufficienti alcune decine di misurazioni per anno; in caso di terapia con farmaci non insulinici che possono determinare ipoglicemia le misurazioni dovrebbero essere alcune centinaia all'anno; in caso di terapia insulinica le misurazioni dovrebbero essere molto più numerose e commisurate al numero di iniezioni giornaliere (da un minimo di 400-500 a un massimo di 2000-2500 per anno).

### (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

La frequenza dell'autocontrollo deve essere adattata agli eventi intercorrenti e intensificata in presenza di situazioni cliniche quali patologie intercorrenti ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne, variazioni della terapia ipoglicemizzante.

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il processo "automonitoraggio della glicemia", nel paziente diabetico non ospedalizzato, deve prendere in esame:

Definizione dell'input.

- Definizione delle attività sequenziali (formazione del personale, addestramento e educazione dei pazienti, definire l'obiettivo del SMBG [Self-Monitoring of Blood Glucose] – autogestione della malattia, monitoraggio del quadro clinico, gestione domiciliare).
- Informazioni chiare (per gli operatori e per i pazienti) su esattezza e precisione analitica.
- Procedure per le verifiche dell'esattezza e precisione degli strumenti.
- Procedure per l'addestramento all'autocontrollo del paziente e le relative verifiche.
- Definizione di attori, ruoli, competenze, responsabilità, prodotti intermedi, risultati finali.

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' necessario che le ditte proponenti glucometri rendano esplicite le caratteristiche analitiche (soprattutto precisione, accuratezza) così come presentate per la conformità alla norma ISO.

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Si raccomanda alle Regioni e alle Aziende Sanitarie di garantire la disponibilità di numerosi modelli di strumenti per soddisfare le molteplici esigenze dei pazienti e di permettere l'immediato accesso all'innovazione tecnologica; si raccomanda al diabetologo di personalizzare la scelta dello strumento in base alle caratteristiche cliniche individuali e di specificare, nella prescrizione del piano terapeutico, il tipo di strumento scelto per quel paziente (modello e nome commerciale; la prescrizione non è genericabile); si raccomanda ai soggetti erogatori/distributori (farmacie private, servizi farmaceutici ASL) di non sostituire lo strumento indicato dallo specialista prescrittore. La sostituzione dello strumento, da parte di personale non qualificato per la formazione del paziente all'impiego di altro prodotto, è responsabilità del distributore e può essere fonte di rischio per il paziente stesso. La sostituzione di uno strumento dovrebbe avvenire solo per esigenze cliniche documentate (o per obsolescenza dello strumento) e non per altre motivazioni. La sostituzione di uno strumento implica in non pochi casi la sostituzione di un intero sistema perché sempre più spesso i pazienti utilizzano software di archiviazione e analisi dei dati, a volte con il team curante, non solo al suo interno, ma in remoto.

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

I glucometri non possono essere impiegati per attività di screening di massa, né su popolazioni a rischio, a causa delle prestazioni analitiche insufficienti.

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Si raccomanda di scegliere unicamente strumenti o metodi plasma-calibrati e di escludere metodi sangue-calibrati.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il monitoraggio glicemico continuo (*continous glucose monitoring*, CGM) in associazione alla terapia insulinica intensiva, in pazienti con diabete tipo 1 selezionati e di età superiore ai 25 anni è uno strumento utile per ridurre l'HbA<sub>1c</sub>.

### (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA<sub>1c</sub> in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento.

### (Livello della prova II, Forza della raccomandazione C)

Il CGM può contribuire a svelare e quindi ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di

soggetti proni all'ipoglicemica o con sindrome da ipoglicemia inavvertita. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E)

### **COMMENTO**

I principali trial clinici sul ruolo del controllo glicemico sullo sviluppo delle complicanze nel diabete tipo 1 hanno utilizzato l'automonitoraggio glicemico come elemento della strategia terapeutica (4). L'autocontrollo glicemico inteso come monitoraggio della glicemia capillare, interpretazione dei risultati glicemici e conseguenti interventi terapeutici coerenti a migliorarli che le persone con diabete devono essere educate a effettuare, in collaborazione con il personale sanitario è una componente importante nella gestione della malattia diabetica sia per ottenere un buon controllo metabolico che per ridurre il rischio di ipoglicemie nel diabete mellito tipo 1 (5-11).

Nonostante esso sia raccomandato da numerose linee-guida nazionali e internazionali anche nel diabete tipo 2, in questo tipo di diabete ancora non sono ben definiti ruolo del SMBG e frequenza dei controlli. Tuttavia, il SMBG rappresenta l'unica modalità per rivelare episodi di ipoglicemia asintomatici, confermare quelli sintomatici e mettere in evidenza l'iperglicemia postprandiale ponendo le premesse per implementare la terapia più appropriata per prevenirli. L'iperglicemia postprandiale è fattore importante per il raggiungimento dei target desiderati di emoglobina glicata, contribuisce a identificare l'eccessiva variabilità glicemica, ed è un fattore di rischio indipendente di patologia cardiovascolare (12-19).

Mentre le evidenze fornite dal Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) considerano l'autocontrollo nell'ambito di una strategia globale di cura (5), una revisione sistematica degli studi non ha confermato l'evidenza sull'efficacia clinica (11). Bisogna però sottolineare che molti lavori inclusi nella metanalisi di Coster e coll. (11) hanno una bassa potenza statistica e/o non considerano i possibili effetti in una popolazione che esegue l'autocontrollo rispetto a chi non lo esegue (11,20-34). Una distinzione deve essere fatta quindi tra utilizzo di SMBG nel diabete tipo 1 e tipo 2.

Nel diabete tipo 1, la maggior parte degli studi clinici ha evidenziato il ruolo centrale dell'autocontrollo nel raggiungimento di un buon controllo glicemico. E' pratica clinica ormai radicata consigliare al paziente diabetico tipo 1 il controllo della glicemia prima di ogni iniezione di insulina in modo tale da aggiustarne il dosaggio, sia in base al valore della glicemia sia al contenuto di carboidrati del pasto successivo (35). Nelle sue raccomandazioni del 2014 l'ADA consiglia che nei pazienti in terapia intensiva multiiniettiva e/o con microinfusore il controllo delle glicemie dovrebbe essere eseguito sistematicamente prima dei pasti e degli spuntini, occasionalmente dopo i pasti principali, prima di andare a letto e prima di un esercizio fisico, sempre nel sospetto di ipoglicemia, dopo la correzione delle ipoglicemie, prima di guidare (4). Inoltre l'autocontrollo permette in tali pazienti di adeguare la dose di insulina in rapporto all'attività fisica e di ridurre il rischio di ipoglicemia (33). Pertanto l'autocontrollo deve essere considerato un componente essenziale della terapia di questi pazienti (11,20,21).

L'uso dell'autocontrollo per raggiungere un obiettivo glicemico il più possibile vicino alla normalità consente di ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche nel diabete tipo 1 (5,8). Tale evidenza è verosimilmente trasferibile anche al diabetico tipo 2 insulino-trattato. Inoltre, l'automonitoraggio a digiuno si è dimostrato essenziale anche per il raggiungimento di un buon controllo glicemico nel diabetico tipo 2 in trattamento con antidiabetici orali associati a un'insulina a lunga durata d'azione (36).

Nel diabete tipo 2 non insulino-trattato, invece, il ruolo dell'autocontrollo è tuttora controverso; le numerose metanalisi e revisioni pubblicate fino al 2010 sull'argomento hanno sottolineato la difficoltà di stabilire con chiarezza il ruolo e l'efficacia dell'autocontrollo nel migliorare il controllo glicemico nel paziente con diabete tipo 2 in terapia con antidiabetici orali o con sola dieta (11,22-24,35,37-47). A

favore del monitoraggio glicemico nel diabete tipo 2 sono i risultati del Kaiser Permanente e del ROSSO (21,48) (studi osservazionali), mentre contrari sono i dati emersi dal QuED e dal Fremantle (49,50). Tra gli studi randomizzati e controllati, risultati favorevoli sono stati ottenuti dallo studio ASIA, DINAMIC 1 e German-Austrian (51-53), mentre dati non a favore sono quelli di King-Drew, ESMON e DIGEM (36,54,46).

Tutti questi lavori hanno comunque dei limiti: molti dei trial non forniscono informazioni sui risultati dell'autocontrollo in base al trattamento farmacologico ricevuto, inoltre nessuno studio chiarisce quali siano i pazienti che ottengono il maggior beneficio dall'autocontrollo e/o se esistano sottogruppi di pazienti in cui addirittura possa essere controindicato. La maggior parte di questi studi è inoltre gravata dal bias di considerare l'autocontrollo come un intervento a sé stante, invece che un mezzo per ottenere un beneficio negli outcome del paziente. In effetti, è chiaro che l'autocontrollo deve essere associato a un'educazione appropriata, che va periodicamente rivalutata, a una modificazione dello stile di vita e a modifiche del trattamento farmacologico (55).

Nuovi dati ottenuti da studi randomizzati hanno dimostrato che l'autocontrollo nei diabetici tipo 2 non in trattamento con insulina è efficace quando strutturato e frutto di uno specifico percorso educativo. Lo studio di Bonomo (56) ha dimostrato come il monitoraggio strutturato della glicemia anche in diabetici tipo 2 non insulino-trattati si associa a un miglioramento del controllo glicemico, solo quando il paziente mostra una adeguata compliance. Tali dati sono stati recentemente confermati dallo studio STeP (Structured Testing Program) (57). L'importanza dell'educazione, svolta principalmente dalla figura dell'infermiere, è stata dimostrata anche dallo studio ROSES (58), che ha evidenziato che la strategia educazionale, a opera del team diabetologico, associata a un incremento della frequenza del monitoraggio, porta a un miglioramento del compenso metabolico e a modificazioni dello stile di vita.

Nel luglio del 2011 è stato concluso anche lo studio PRISMA, uno studio italiano condotto su 1024 soggetti diabetici tipo 2 non in terapia insulinica. I soggetti, reclutati in 39 centri diabetologici nazionali, dopo aver partecipato a un programma educativo sono stati randomizzati all'intervento con monitoraggio intensivo strutturato con 4 misurazioni/die per 3 gg/settimana (ISM) o al gruppo di controllo attivo (AC) con 24 misurazioni strutturate e ulteriori 26 misurazioni discrezionali in un anno. Al termine dello studio si è osservata una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> significativamente maggiore nel gruppo ISM rispetto al gruppo AC (59,60).

Infine, l'ultima metanalisi pubblicata dalla Cochrane (61) evidenzia che l'automonitoraggio glicemico nei soggetti non insulino-trattati di nuova diagnosi, al follow-up a 1 anno, si traduce in una riduzione significativa dei livelli di HbA<sub>1c</sub> rispetto al gruppo di controllo. Tale dato suggerisce quindi che l'intervento educativo iniziato precocemente, entro il primo anno dalla diagnosi, permette di ottenere un migliore effetto a lungo termine (62).

L'autocontrollo della glicemia è una pratica centrale nella gestione quotidiana del diabete e deve far parte delle competenze teoriche e pratiche che il paziente deve acquisire durante il processo educativo. L'autocontrollo deve quindi essere parte integrante di un programma di ETS con una metodologia che permetta al paziente di imparare a usare lo strumento, la tecnica per misurare e la pratica dell'autocontrollo, ivi compresa la registrazione o l'archiviazione corretta del dato per essere condiviso con il team diabetologico. L'autocontrollo deve, inoltre, essere associato a piani di autogestione sviluppati tra personale sanitario qualificato e paziente, per rispondere ai bisogni del paziente stesso. Da questo punto di vista, una pratica da implementare è la conta dei carboidrati nei soggetti in terapia basal-bolus sia con tipo 1 che con tipo 2.

Il team diabetologico che ha in carico il paziente, in relazione allo strumento dell'autocontrollo deve operare la scelta più appropriata rispettando le esigenze, le caratteristiche e le capacità manuali e intellettive del singolo soggetto. A tale proposito preme sottolineare che nelle raccomandazioni a cura di un gruppo di lavoro intersocietario AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel

recentemente pubblicate (63) sono stati definiti i requisiti qualitativi minimi e quelli desiderabili relativamente alle prestazioni analitiche, quale guida a una scelta accurata del dispositivo da adottare. Le raccomandazioni esplicitate nel documento sono allineate a quelle proposte dallo standard ISO 15197 (2003) (43). Recentemente sono state pubblicate (44) le nuove norme ISO che prevedono requisiti più stringenti per la valutazione della performance dei dispositivi in termini di accuratezza e precisione (ISO/FDIS 15197). E' interessante notare come oltre ad avere definito criteri più restrittivi di accuratezza sono stati introdotti anche criteri di valutazione di accuratezza per l'utente, e di valutazione delle interferenza e dell'ematocrito. L'applicazione di tali norme ISO prevede un periodo di transizione di 3 anni durante i quali le aziende produttrici dei glucometri dovranno produrre strisce che rispettino tali norme, e gli specialisti diabetologi dovranno sostituire gli strumenti non adeguati alle nuove norme.

In **Tabella 8** sono riportate le raccomandazioni sull'uso e la periodicità dell'autocontrollo (e sulle verifiche) come suggerito da documenti societari, che riprendono in parte le raccomandazioni ADA (4).

Si individuano le seguenti classi di pazienti in funzione della terapia:

- Paziente in trattamento insulinico intensivo (basal-bolus o con microinfusore).
- Paziente in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato con farmaci non insulinici orali o iniettivi.
- Paziente in trattamento con ipoglicemizzanti orali secretagoghi che possono causare ipoglicemia.
- Paziente in trattamento dietetico e/o con farmaci che non causano ipoglicemia.
- Paziente con diabete gestazionale.

Tabella 8. Raccomandazioni sull'uso e la periodicità dell'autocontrollo

Classe	Periodicità SMBG
Paziente in trattamento insulinico intensivo (basal-bolus o con microinfusore)	<ul> <li>Pazienti in terapia insulinica basal-bolus (suggerite/raccomandate 150 misurazioni/mese).</li> <li>Pazienti in terapia con microinfusore, pazienti con diabete pregestazionale in gravidanza e soggetti con età inferiore a 18 anni (suggerite/raccomandate 250 misurazioni/mese).</li> <li>Bambini con età inferiore a 6 anni (suggerite/raccomandate 300 misurazioni/mese).</li> <li>Pazienti che iniziano il trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 200 misurazioni/mese per il primo trimestre).</li> <li>Pazienti con diabete tipo 2 in terapia insulinica basal-bolus, in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 125 misurazioni/mese).</li> <li>E' consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.</li> </ul>
2. Paziente in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato con farmaci non insulinici orali o iniettivi	<ul> <li>Pazienti in trattamento combinato con sola insulina basale (1 iniezione die) (suggerite/raccomandate 40-50 misurazioni/mese).</li> <li>Pazienti in terapia insulinica basale o combinata che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e soggetti che svolgono professioni che espongono a un rischio di conseguenze gravi in caso di ipoglicemia (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/mese).</li> </ul>

3. Paziente in trattamento con ipoglicemizzanti orali secretagoghi che possono causare ipoglicemia	<ul> <li>Pazienti che iniziano la terapia insulinica (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/mese per il primo trimestre)</li> <li>Pazienti in trattamento con insulina 2 volte al giorno (suggerite/raccomandate 80-100 misurazioni/mese)</li> <li>Pazienti in trattamento con insulina 3 volte al giorno (suggerite/raccomandate 100-150 misurazioni/mese)</li> <li>E' consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.</li> <li>Pazienti in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 15-20 misurazioni/mese).</li> <li>Pazienti che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e soggetti che svolgono professioni che espongono a un rischio di conseguenze gravi in caso di ipoglicemia (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) (suggerite/raccomandate 30-40 misurazioni/mese).</li> <li>Pazienti alla diagnosi e periodicamente, soprattutto quando viene modificata la terapia, in condizioni cliniche particolari (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/mese per un periodo limitato 3-6 mesi).</li> <li>E' consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.</li> </ul>
4. Paziente in trattamento dietetico e/o con farmaci che non causano ipoglicemia	<ul> <li>Fase iniziale del trattamento e periodi di compenso precario (suggerite/raccomandate 10-15 misurazioni/mese).</li> <li>Fasi di buon compenso (suggerite/raccomandate 3-5 misurazioni/mese)</li> <li>E' consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.</li> </ul>
5. Paziente con diabete gestazionale	<ul> <li>Pazienti in trattamento dietetico (suggerite/raccomandate 75 misurazioni/mese)</li> <li>Pazienti in trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 100-250 misurazioni/mese in relazione alla situazione clinica)</li> </ul>

### Raccomandazioni sulle verifiche

- Verificare la tecnica del monitoraggio a intervalli regolari.
- Verificare l'accuratezza dei risultati.
- Verificare le capacità di utilizzo dei risultati da parte del paziente.
- Scaricare possibilmente i dati su software *ad hoc* per una valutazione più dettagliata, soprattutto quando le misurazioni sono molto numerose.

Tuttavia, le legislazioni regionali o le circolari applicative locali sui piani terapeutici spesso disattendono tali indicazioni, e pertanto esiste un'ampia eterogeneità geografica nella prescrivibilità e nella modalità di erogazione dei presidi. E' quanto segnalato anche nell'Indagine conoscitiva del Senato italiano sulla patologia diabetica in rapporto al Servizio sanitario nazionale e alle connessioni con le malattie non trasmissibili (4/10/2012) (64). Gli adempimenti burocratici e le difficoltà per ottenere il materiale per l'autocontrollo presentano disparità sulla base della regione di residenza ingiustificabili e inspiegabili per il cittadino affetto da diabete.

In alcuni recenti trial clinici, il monitoraggio continuo del glucosio interstiziale (CGM) si è

dimostrato utile nel ridurre i livelli di HbA $_{1c}$ , quando applicato in modalità continuativa a pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva (65-68). Questo vantaggio non è stato confermato in tutte le classi di età, ma solo negli adulti di età superiore ai 25 anni (65). In tutti gli studi il vantaggio derivante dall'uso del CGM correla con il grado di aderenza all'uso continuativo (65-67), in particolare la maggior riduzione dell'emoglobina glicata a 6 mesi correla con l'uso più frequente del CGM in tutte le classi di età e in particolare anche nell'età pediatrica (69). In pazienti in buon controllo glicemico (HbA $_{1c}$  <7) e con buona aderenza all'uso continuativo si aveva una piccola riduzione dell'emoglobina glicata (0,3%) unita a una riduzione della durata delle ipoglicemie in tutte le classi di età (70).

Un recente trial ha comparato l'uso del CGM associato all'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII, continuos subcutaneous insulin infusion) rispetto al SMBG associate a insulina multiniettiva (MDI, multiple daily injections), in adulti e bambini con diabete tipo 1, mostrando una maggior riduzione di HbA<sub>1c</sub> nel primo gruppo (sensor-augmented pump therapy, SAP). Tuttavia, questo studio non ha dimostrato l'efficacia del CGM indipendentemente dal tipo di terapia insulinica (71,72). Nel complesso, le metanalisi suggeriscono che rispetto al SMBG, il CGM riduce la HbA<sub>1c</sub> dello 0,26%, specie in pazienti adeguatamente selezionati e motivati all'utilizzo del CGM per la maggior parte del tempo. Il CGM in diversi studi ha contribuito a ridurre le ipoglicemie e le iperglicemie facilitando il loro precoce riconoscimento e l'intervento correttivo/preventivo e può contribuire al trattamento di soggetti proni all'ipoglicemica o con sindrome da ipoglicemia inavvertita (65,67,70,73). Nella quasi totalità degli studi esistenti, l'utilità è stata dimostrata per il CGM in modalità real time (rtCGM) e in particolare in abbinamento a protocolli SAP, in pazienti selezionati e adeguatamente istruiti, mentre minore è stata l'evidenza per pazienti con diabete tipo 1 in MDI (74-76). Tuttavia, una recente metanalisi non ha confermato l'efficacia complessiva di questo strumento per quanto riguarda la riduzione delle ipoglicemie severe, mentre è risultata significativa la riduzione del tempo speso in iperglicemia (77). Non vi sono studi prospettici randomizzati controllati sull'impatto del rtCGM sugli indicatori di variabilità glicemica e/o di rischio iper/ipoglicemico.

Per quanto riguarda la gravidanza complicata da diabete pregestazionale, esistono evidenze contrastanti circa i benefici dell'utilizzo del rtCGM in aggiunta al SMBG in questi pazienti. Alcuni trial dimostrano infatti un possibile beneficio del monitoraggio in continuo sul controllo glicemico e sugli outcome materno-fetali (78,79), mentre evidenze più recenti ne hanno in parte smentito l'utilità (80,81). Non esistono trial randomizzati sull'efficacia clinica del rtCGM nelle donne con GDM.

### Flash Glucose Monitoring (FGM) e Ambulatory Glucose Profile (AGP)

Dagli ultimi mesi del 2014 è stata commercializzata una nuova opzione per il monitoraggio del glucosio definita *Flash Glucose Monitoring* (FGM). Inizialmente il sistema era stato approvato solo per la maggiore età, ma più recentemente è stato autorizzato anche per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti con diabete di età compresa tra i 4 e i 17 anni. Il sistema comprende un sensore che può essere utilizzato per un massimo di 14 giorni in grado di misurare continuamente i livelli di glucosio a intervalli di 1 minuto, memorizzando i dati delle ultime 8 ore. Operando una scansione rapida del sensore, il paziente può visualizzare su un lettore l'attuale livello di glicemia, e un grafico che mostra il trend del glucosio (se in aumento o in diminuzione) nelle ultime 8 ore, consentendo quindi una nuova modalità di visualizzazione dei dati di *Ambulatory Glucose Profile* (AGP).

Rispetto ai sistemi CGM classici, il FGM sembra richiedere un minore numero di calibrazioni ma non dispone di allarmi in presenza di ipoglicemia (82). Le prestazioni e la facilità d'uso del sistema di FGM sono state valutate in pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2: uno studio condotto su 72 soggetti affetti da diabete tipo 1 o tipo 2 ha dimostrato la precisione del sensore, rimanendo stabile oltre 14 giorni e non venendo influenzata da indice di massa corporea, età e altre caratteristiche dei pazienti (83).

Il sistema FGM è stato progettato per sostituire SMBG, fatta eccezione nei seguenti casi:

- livelli di glucosio sono in rapido cambiamento;
- necessità di confermare il sospetto di ipoglicemia;
- sintomi non corrispondenti ai livelli glicemici registrati dal sistema.

L'AGP è una metodologia per l'interpretazione dei profili glicemici quotidiani dei pazienti creata nel 1987 da Mazze e coll. (84) e ulteriormente sviluppata dal Diabetes Center (IDC) (85-87). Il programma di analisi dei dati AGP è stato progettato per presentare una "giornata tipo", in cui tutti i dati di glicemia registrati per più di 14 giorni sono tracciati nel tempo, permettendo ai pazienti e ai medici di identificare i pattern sottostanti. Inoltre, il software fornisce informazioni su una serie di altre variabili, tra cui l'HbA<sub>1c</sub> stimata, singoli profili glicemici giornalieri e un sistema di colore "allerta" per indicare la probabilità di glucosio basso oppure eccesso di variabilità. Recentemente, sono state sviluppate raccomandazioni di consenso europee per fornire ai medici un approccio step-by-step nell'intraprendere l'analisi di un rapporto AGP nella pratica clinica. Sulla base della loro esperienza clinica, gli esperti hanno sviluppato un approccio sequenziale nella valutazione dei dati AGP durante la consultazione clinica. L'algoritmo proposto comprende come primo passo l'analisi della routine quotidiana del paziente e la qualità dei dati forniti, seguito dall'identificazione dei profili prevalenti, dalla revisione del profilo AGP per ogni parte della giornata e dalla valutazione della variabilità intragiornaliera.

Inizialmente progettato per l'analisi statistica e la rappresentazione dei dati SMBG o CGM, nel 2013 l'analisi AGP è stata applicata anche al FGM. Tuttavia, non sono attualmente disponibili lineeguida per orientare il clinico nell'uso e nella interpretazione dei dati ottenuti dall'analisi AGP in associazione con un sistema di FGM.

Nella pratica clinica i riscontri riguardo l'esperienza con il FGM sono positivi. Tuttavia, a fronte di molte pubblicazioni e i risultati di un serie di metanalisi a favore di un beneficio clinico del CGM (88-89), i risultati di studi scientifici derivanti dall'uso di FGM sono ancora limitati e non sono ancora stati pubblicati dati da studi testa a testa contro un sistema CGM.

Due ampi studi clinici randomizzati sono stati condotti con FGM (IMPACT per il diabete tipo 1 e REPLACE per il tipo 2), con lo scopo di confrontare tale modalità di monitoraggio glicemico sull'incidenza dell'ipoglicemia e sul livello di controllo glicemico (HbA<sub>1c</sub>) in confronto con il SMBG convenzionale. Lo studio REPLACE ha da poco riportato dati favorevoli nel diabete tipo 2 (90).

Il sistema FGM è in grado di fornire una grande quantità di informazioni, è molto gradito ai pazienti ed è potenzialmente in grado di ottimizzare l'impiego delle risorse per il monitoraggio; il suo uso richiede però l'addestramento del paziente e la necessità di metodi di analisi e reporting dei dati standardizzati e facilmente comprensibili.

#### Bibliografia

- 1. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al.; the A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008;31:1-6
- 2. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia. Biochimica clinica 2009;33:258-261
- 3. Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for "HbA<sub>1c</sub>". Clin Chem Lab Med 2007;45:1081-1082
- 4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2014;37(suppl 1):S21-23
- 5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986
- 6. White NH, Cleary PA, Dahms W, et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). J Pediatr 2001;139:804-812
- 7. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. Diabetes Care 2003;26:1079

- 8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr 1994;125:177-188
- 9. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. Diabetes 1995;44:968-983
- 10. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1996:45:1289-1298
- 11. Coster S, Gulliford M, Seed P, et al. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. Health Technol Assess 2000;4:i-93
- 12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2007;30(suppl 1):S4-S41
- 13. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2011) Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. Accessibile al: <a href="https://www.idf.org/2011-guideline-management-postmeal-glucose-Diabetes">www.idf.org/2011-guideline-management-postmeal-glucose-Diabetes</a>
- 14. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. Diabetes Care 2011;34:2237-2243
- 15. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, et al. The A1c and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. Diabetes Metab Res Rev 2010;26:239-244
- 16. Del Prato S, LaSalle J, Matthaei S, et al.; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Int J Clin Pract 2010;64:295-304
- 17. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, et al. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1566-1574
- 18. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al.; Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. Diabetes Technol Ther 2012;14:373-778
- 19. Diabetes treatment algorithm from the diabetes current care guideline. Working group set up by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Society of Internal Medicine. Accessibile al: www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen\_Diabetes\_en.html
- 20. Karter A, Ackerson L, Darbinian J, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Am J Med 2001;111:1-9
- 21. Karter A, Parker M, Moffet H, et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. Diabetes Care 2006;29:1757-1763
- 22. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care 2001;24:561-587
- 23. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. Diabetes Care 2001;24:1870-1877
- 24. Faas A, Schellevis F, Van Eijk J. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects. A criteria-based literature review. Diabetes Care 1997;20:1482-1486
- 25. Norris S, Lau J, Smith S, Schmid C, et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. Diabetes Care 2002;25:1159-1171
- 26. Polonsky W, Earles J, Smith S, et al. Integrating medical management with diabetes self-management training: a randomized control trial of the Diabetes Outpatient Intensive Treatment program. Diabetes Care 2003;26:3048-3053
- 27. Mann N, Noronha J, Johnston D. A prospective study to evaluate the benefits of long-term self-monitoring of blood glucose in diabetic children. Diabetes Care 1984;7:322-326
- 28. Gordon D, Semple C, Paterson K. Do different frequencies of self-monitoring of blood glucose influence control in type 1 diabetic patients? Diabet Med 1991;8:679-682
- 29. Miller PF, Stratton C, Tripp JH. Blood testing compared with urine testing in the long term control of diabetes. Arch Dis Child 1983;58:294-297
- 30. Worth R, Home PD, Johnston DG, et al. Intensive attention improves glycaemic control in insulin-dependent diabetes without further advantage from home blood glucose monitoring: results of a controlled trial. Br Med J 1982;285:1233-1240 31. Daneman D, Siminerio L, Transue D, et al. The role of self-monitoring of blood glucose in the routine management of children with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 1985;8:1-4
- 32. Carney RM, Schechter K, Homa M, et al. The effects of blood glucose testing versus urine sugar testing on the metabolic control of insulin-dependent diabetic children. Diabetes Care 1983;6:378-380
- 33. Starostina EG, Antsiferov M, Galstyan GR, et al. Effectiveness and cost-benefit analysis of intensive treatment and teaching programmes for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Moscow-blood glucose versus urine glucose self-monitoring. Diabetologia 1994;37:170-176
- 34. Terent A, Hagfall O, Cederholm U. The effect of education and self-monitoring of blood glucose on glycosylated hemoglobin in type I diabetes A controlled 18-month trial in a representative population. Acta Med Scand 1985;217:47-53 35. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (position statement). Diabetes Care 2011;34(suppl 1):S11-S61
- 36. White RD. The treat-to-target A1c approach to control type 2 diabetes and prevent complications. Adv Ther 2007;24:545-559
- 37. Davidson M, Castellanos M, Kain D, et al. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. Am J Med 2005;118:422-425
- 38. Davis W, Bruce D, Davis T. Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. Diabetes Care 2006;29:1764-1770

- 39. Davis W, Bruce D, Davis T. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. Diabetologia 2007;50:510-515
- 40. Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. BMJ 2007;335:132
- 41. Sacks D, Bruns D, Goldstein D, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2002;48:436-472
- 42 Welschen L, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. Diabetes Care 2005;28:1510-1517
- 43. Holmes V, Griffiths P. Self monitoring of glucose levels for people with type 2 diabetes. Br J Community Nurs 2002;7:41 46
- 44. International Diabetes Federation. IDF Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. October 2008. Accessibile al: www.idf.org/guidelines/self-monitoring
- 45. O'Kane MJ, Pickup J. Self-monitoring of blood glucose in diabetes: is it worth it? Ann Clin Biochem 2009;46:273-282
- 46. Simon J, Gray A, Clarke P, et al. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. BMJ 2008;336:1177-1180
- 47. Clar C, Barnard K, Cummins E, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010;14:1-140
- 48. Martin S, Schneider B, Heinemann L, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. Diabetologia 2006;49:271-278
- 49. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al. Self-monitoring of blood glucose in noninsulin-treated diabetic patients: a longitudinal evaluation of its impact on metabolic control. Diabet Med 2005;22:900-906
- 50. Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. Diabetologia 2007;50:510-515
- 51. Guerci B, Drouin P, Grange V, et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. Diabetes Metab 2003;29:587-594
- 52. Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). Diabetes Obes Metab 2008;10:1239-1247
- 53. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2002;25:1928-1932
- 54. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, et al. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. BMJ 2008;336:1174-1177
- 55. Klonoff DC, Blonde L, Cembrowski G, Chacra AR, et al. Consensus Report: The current role of self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes. J Diabetes Sci Technol 2011;5:1529-1548
- 56. Bonomo K, De Salve A, Fiora E, et al. Evaluation of a simple policy for pre- and pos-tprandial blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes not on insulin. Diabetes Res Clin Pract 2010;87:246-251
- 57. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1c levels in poorly controlled, non insulin treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. Diabetes Care 2011;34:262-267
- 58. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, et al. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. Diabet Med 2011;28:789-796
- 59. Scavini M, Bosi E, Cerriello A. et al. Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in non-insulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention. Acta Diabetol 2013;50:663-672
- 60. Giorgino F. L'automonitoraggio glicemico nel diabete tipo 2 non trattato con insulina: il contributo dello studio PRISMA. G It Diabetol Metab 2012;32:53-55
- 61. Malandas UL, Welschen LMC, Riphagen II, et al. Self monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. Cochrane Database Syst Rev 2012 Jan 18;1:CD005060
- 62. Hemmingsen B, Lund S, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ 2011 Nov 24;343:d6898
- 63. AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel: Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico, 2012. Accessibile al: www.siditalia.it/pubblicazioni/raccomandazioni.html
- 64. Indagine Conoscitiva del Senato sulla patologia diabetica in rapporto al Servizio Sanitario Nazionale ed alle connessioni con le malattie non trasmissibili. Seduta n. 369 del 4/10/2012. Accessibile al: www.senato.it/service/PDF/PDFServer/BGT/680165.pdf
- 65. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 2008;1359:1464-1476
- 66. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. Diabetes Technol Ther 2008;10:377-378
- 67. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2006;29:2730-2732
- 68. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1378-1383 69. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1947-1953
- 70. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1378-1383
- 71. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al.; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-

pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2010;363:311-332

- 72. Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. Pediatr Diabetes 2012;13:6-11
- 73. Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor. A randomized controlled trial. Diabetes Care 2006;29:44-50
- 74. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al.; the ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N Engl J Med 2013;369:224-232
- 75. Buse JB, Kudva YC, Battelino T, et al. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. Diabetes Technol Ther 2012;14:644-647
- 76. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled type 1 diabetes; a randomized controlled trial. Diabet Med 2011;28:1158-1167
- 77. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157:336-347
- 78. Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. Curr Diab Rep 2001;1:82-85
- 79. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. BMJ 2008;337:a1680
- 80. Cordua S, Secher AL, Ringholm L, et al. Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with type 1 diabetes-observations from a randomized controlled trial. Diabet Med 2013;30:1374-1381
- 81. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2013;36;1877-1883
- 82. Heinemann L, Freckmann G. CGM versus FGM; or, continuous glucose monitoring is not flash glucose monitoring. J Diabetes Sci Technol 2015;9:947-950
- 83. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The performance and usability of a factory-calibrated Flash Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther 2015;17:787-794
- 84. Mazze RS, Lucido D, Langer O, et al. Ambulatory glucose profile: representation of verified self-monitored blood glucose data. Diabetes Care 1987;10:111-117
- 85. Mazze RS, Strock E, Wesley D, et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. Diabetes Technol Ther 2008;10:149-159
- 86. Matthaei S, Dealaiz RA, Bosi E, et al. Consensus recommendations for the use of ambulatory glucose profile in clinical practice. Br J Diabetes Vasc Dis 2014;14:153-157
- 87. Matthaei S. Assessing the value of ambulatory glucose profile (AGP) in clinical practice. Br J Diabetes Vasc Dis 2014;4:148-152
- 88. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. BMJ 2011;343:d3805
- 89. Heinemann L, DeVries JH. Evidence for continuous glucose monitoring: sufficient for reimbursement? Diabet Med 2014;31:122-125
- 90. REPLACE Study (in press)

### 2. OBIETTIVI GLICEMICI

### **RACCOMANDAZIONI**

In tutte le persone con diabete le glicemie e l'HbA<sub>1c</sub> vanno mantenute entro i livelli appropriati per la specifica condizione clinica al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il trattamento dell'iperglicemia deve essere tempestivamente aggiornato quando il controllo è perduto e l'obiettivo di HbA<sub>1c</sub> dovrebbe essere collocato sotto 53 mmol/mol (7,0%) (**Tabella 9**), valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Un obiettivo di HbA<sub>1c</sub> pari o inferiore a 53 mmol/mol (7,0%) è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete anche per prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Obiettivi glicemici più stringenti (HbA<sub>1c</sub> ≤48 mmol/mol [≤6,5%]) dovrebbero essere perseguiti in

pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata (<10 anni), senza precedenti di malattie cardiovascolari, abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbilità che li rendano particolarmente fragili.

### (Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)

Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA<sub>1c</sub> ≤64 mmol/mol [≤8,0%]) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (>10 anni) soprattutto con precedenti di malattie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbilità. Questo è particolarmente appropriato se la terapia consta di farmaci che causano ipoglicemia.

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti in terapia intensiva si consiglia l'utilizzo di algoritmi di autogestione della terapia insulinica in quanto facilitano il raggiungimento degli obiettivi glicemici.

### (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Il rischio di ipoglicemie deve essere considerato nella valutazione del target glicemico ottimale per il paziente.

(Livelo della prova III, Forza della raccomandazione B)

Tabella 9. Obiettivi glicemici in diabetici adulti tipo 1 e 2

HbA<sub>1c</sub> <53 mmol/mol (<7,0%)\* (≤48 mmol/mol [≤6,5%] in singoli pazienti)

Glicemia a digiuno e preprandiale 70-130 mg/dl

Glicemia postprandiale§ <160 mg/dl

### **COMMENTO**

Il controllo glicemico è di fondamentale importanza nella gestione del diabete mellito. Studi clinici randomizzati controllati come il DCCT (1), condotto in soggetti con diabete tipo 1, e gli studi Kumamoto (2) e UKPDS (3,4), condotti in soggetti con diabete tipo 2, hanno dimostrato come il miglioramento del compenso glicemico (valori medi di HbA<sub>1c</sub> pari o leggermente superiori a 53 mmol/mol (7,0%), sia associato alla riduzione dell'incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Studi successivi, che avevano però come obiettivo di intervento principale alcuni outcome cardiovascolari, hanno confermato tale evidenza, seppur in misura molto minore, in pazienti con diabete tipo 2 di lunga durata (14-16). Il follow-up a lungo termine di questi pazienti ha confermato il beneficio del pregresso buon controllo glicemico sulle complicanze microvascolari, sia nei diabetici tipo 1 (5) sia in quelli tipo 2 (6).

Analisi epidemiologiche basate sui dati degli studi DCCT e UKPDS dimostrano una relazione curvilinea tra livelli di  $HbA_{1c}$  e complicanze microvascolari senza evidenziare alcun livello soglia nei valori di  $HbA_{1c}$  (1,7).

Diversi studi osservazionali prospettici e metanalisi hanno dimostrato che il rischio di complicanze macrovascolari nel diabete mellito è correlato con i valori di HbA<sub>1c</sub> (7-10) suggerendo che la normalizzazione dei livelli glicemici possa prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari. Tale ipotesi ha ritrovato finora solo parziale supporto negli studi clinici di intervento.

Nello studio DCCT è stata osservata una tendenza verso la riduzione degli eventi cardiovascolari nel gruppo in trattamento intensivo rispetto al gruppo in trattamento standard (41% riduzione del rischio, IC 95% 10-68%) (1). Tuttavia, lo studio DCCT-EDIC ha dimostrato che gli effetti protettivi

<sup>\*</sup> Facendo riferimento ai valori di 20-42 mmol/mol (4,0-6,0%) della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT.

<sup>§</sup> La misurazione della glicemia postprandiale deve essere effettuata tra 1 e 2 ore dopo l'inizio del pasto (IDF 2011).

del trattamento intensivo sul rischio di malattia cardiovascolare nei diabetici tipo 1 diventano significativi a 11 anni di distanza dal termine del trial (11). Infatti, i soggetti randomizzati al trattamento intensivo mostravano una riduzione del 42% degli eventi cardiovascolari (IC 95% 9-63%; p = 0,02) e una riduzione del 57% del rischio di infarto del miocardio non fatale, ictus o morte cardiovascolare (IC 95% 12-79%; p = 0,02) (11). Tale beneficio è stato recentemente confermato, in questa stessa corte di pazienti, anche a distanza di diverse decadi (12).

Per quanto riguarda il diabete tipo 2, lo studio UKPDS ha dimostrato che la riduzione a 53 mmol/mol (7,0%) del valore medio di HbA<sub>1c</sub> ottenuto nel gruppo in trattamento intensivo, rispetto al valore di 63 mmol/mol (7,9%) ottenuto nel gruppo in terapia convenzionale (53 vs.63 mmol/mol [7,0 vs. 7,9%], p <0,001), non ha indotto, nel corso di 10 anni di osservazione, una riduzione del 16% del rischio di infarto del miocardio fatale e non fatale e della morte improvvisa (3). Una subanalisi dello stesso studio in pazienti sovrappeso ha dimostrato come il controllo intensivo della glicemia con metformina diminuisse il rischio di endpoint cardiovascolari e fosse associato a un minor numero di episodi ipoglicemici rispetto al trattamento con insulina e sulfoniluree.

I differenti effetti della terapia intensiva sulle complicanze micro- e macrovascolari osservati nello studio UKPDS è stata attribuita, almeno in parte, al maggiore ruolo patogenetico dell'iperglicemia nei confronti della microangiopatia. Infatti, nella genesi delle complicanze macrovascolari intervengono, insieme all'iperglicemia, altri fattori di rischio, quali la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e l'obesità. Questo concetto ha ottenuto conferma dai risultati dello studio Steno-2, che ha dimostrato come un approccio terapeutico intensivo multifattoriale, mirato al controllo dell'iperglicemia, della dislipidemia e dell'ipertensione, sia associato a una maggior riduzione del rischio relativo di complicanze micro- e macrovascolari, rispetto al trattamento dei singoli fattori di rischio (13,14).

Un follow-up a distanza di 10 anni dalla conclusione dello studio UKPDS, ha confermato i benefici osservati durante la prima fase dello studio. Infatti, nel gruppo che era stato inizialmente trattato con sulfonilurea o insulina, si è osservata una riduzione del 15% del rischio di infarto del miocardio (p = 0,01) e del 13% del rischio di mortalità (p = 0,007). Nel gruppo che era stato inizialmente trattato con metformina si è osservata una riduzione del 33% del rischio di infarto del miocardio (p = 0,005) e una riduzione del 27% del rischio di mortalità (p = 0,007) (6). Questi dati confermano il concetto che l'iperglicemia ha nel lungo termine un importante ruolo nella patogenesi delle complicanze macrovascolari.

Negli ultimi anni, sono stati condotti diversi studi clinici volti a valutare gli effetti di un trattamento intensivo della glicemia rispetto a un trattamento standard sugli eventi cardiovascolari in soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio.

Lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) condotto su 10.251 pazienti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare, in quanto già colpiti in passato da un evento cardiovascolare o perché portatori di almeno altri due fattori di rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo), ha valutato gli effetti di un trattamento ipoglicemizzante intensivo (obiettivo HbA<sub>1c</sub> <42 mmol/mol [<6,0%]) rispetto a un trattamento convenzionale meno intensivo (obiettivo HbA<sub>1c</sub> compreso tra 53 e 63 mmol/mol [7,0 e 7,9%]) sulla mortalità e la morbilità cardiovascolare (15). Dopo un periodo medio di osservazione di 3,5 anni, i livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono attestati sui valori di 46 mmol/mol (6,4%) e 58 mmol/mol (7,5%), nel gruppo in trattamento intensivo e convenzionale, rispettivamente, mentre solo pochi soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto il valore target prefissato (HbA<sub>1c</sub> <42 mmol/mol [<6,0%]). Il protocollo dello studio non aveva previsto alcuno schema di terapia precostituito lasciando ai singoli centri partecipanti la scelta del regime terapeutico da adottare, consistente nelle più varie combinazioni di ipoglicemizzanti orali e di insulina, e con la sola indicazione di raggiungere gli obiettivi glicemici stabiliti in breve tempo. Gli altri fattori di rischio erano trattati aggressivamente in entrambi i gruppi. Nel gruppo trattato in modo

intensivo si è osservata una riduzione non significativa pari al 10% dell'endpoint composito primario rispetto al gruppo sottoposto a un trattamento meno intensivo (HR 0,90; IC 95% 0,78-1,04; p = 0,16), mentre si è riscontrata una riduzione dell'infarto miocardico non fatale (HR 0,76; IC 95% 0,62-0,93; p = 0,004). E' stato peraltro osservato un aumento sia della mortalità globale (HR 1,22; IC 95% 1,01-1,46; p = 0,04) sia della mortalità cardiovascolare (HR 1,35; IC 95% 1,04-1,76; p = 0,02). Nel gruppo trattato in modo intensivo vi è stato un maggiore uso di insulina in combinazione con vari ipoglicemizzanti orali, un maggiore incremento di ponderale e una maggiore frequenza di episodi di ipoglicemia grave rispetto al gruppo in trattamento standard. Tuttavia, ad analisi statistiche post hoc queste differenze non giustificavano l'eccesso di mortalità osservato nel braccio intensivo (15). Ulteriori analisi epidemiologiche hanno dimostrato che non vi era aumento di mortalità nei pazienti randomizzati nel braccio intensivo, che raggiungevano livelli di HbA<sub>1c</sub> <53 mmol/mol (<7,0%), così come nei pazienti in cui il compenso glicemico migliorava rapidamente subito dopo l'arruolamento nello studio; peraltro, la più alta incidenza di mortalità nel braccio intensivo si è registrata nei pazienti con livelli di HbA<sub>1c</sub> elevati (16). Ciò ha rimesso in discussione l'iniziale correlazione ipotizzata tra eventi ipoglicemici gravi e aumentata mortalità cardiovascolare, in questi pazienti. Alcune subanalisi dello studio mostravano che il trattamento intensivo era vantaggioso sia per i soggetti con iniziale HbA<sub>1c</sub> ≤64 mmol/mol (≤8,0%), sia per coloro privi di storia clinica di malattie cardiovascolari.

Lo studio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), condotto in 11.140 soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare o per una precedente storia di complicanze micro- e macrovascolari o per la presenza di almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, ha valutato gli effetti del trattamento intensivo (obiettivo HbA<sub>1c</sub> <48 mmol/mol [<6,5%]) con gliclazide a rilascio modificato, aggiunto a vari ipoglicemizzanti orali e/o insulina, rispetto a un trattamento standard su una combinazione di eventi microvascolari (nefropatia e retinopatia) ed eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e moralità cardiovascolare) (17). Dopo un periodo di osservazione di 5 anni, i soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto un valore medio di HbA<sub>1c</sub> pari a 48 mmol/mol (6,5%) contro un valore di 56 mmol/mol (7,3%) dei soggetti in terapia standard. Nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione significativa dell'endpoint primario (eventi micro- e macrovascolari) (RRR = 10%; IC 95% 2-18%; p = 0,01). Questo risultato era attribuibile alla significativa riduzione degli eventi microvascolari (RRR = 14%; IC 95% 3-23%; p = 0,01) dovuta principalmente a una riduzione dell'insorgenza o della progressione di una nefropatia preesistente (RRR = 21%; IC 95% 7-34%; p = 0,006). Nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione non significativa dell'obiettivo composito macrovascolare (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) rispetto al gruppo in trattamento standard (RRR = 6%; IC 95% tra -6 e 16%; p = 0,32). In tale gruppo si è osservata una riduzione non significativa della mortalità totale (RRR = 7%; IC 95% tra -6 e 17%) e della mortalità cardiovascolare (RRR = 12%; IC 95% tra -4 e 26%). Subanalisi dello studio mostravano che il trattamento intensivo era vantaggioso per i soggetti con età <65 anni e con anamnesi negativa per malattie cardiovascolari.

Lo studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) condotto in 1791 soggetti con diabete tipo 2 in cattivo controllo metabolico (mediana di HbA<sub>1c</sub> all'inizio dello studio = 79 mmol/mol [9,4%]) ha valutato gli effetti su una combinazione di eventi macrovascolari del trattamento intensivo (obiettivo HbA<sub>1c</sub> <42 mmol/mol [<6,0%]) rispetto a un trattamento standard con l'intento di mantenere comunque una differenza dei livelli di HbA<sub>1c</sub> di almeno 16 mmol/mol (1,5%) tra i due gruppi. L'endpoint composito primario includeva una serie di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, mortalità cardiovascolare, interventi di rivascolarizzazione per patologie coronariche, cerebrovascolari o vascolari periferiche, insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca, amputazione per gangrena ischemica) (18). Dopo un periodo di osservazione di 6 anni, i soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto un valore medio di HbA<sub>1c</sub> pari a 52 mmol/mol (6,9%)

contro un valore di 68 mmol/mol (8,4%) dei soggetti in terapia standard. Nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione non significativa dell'endpoint primario (HR 0,88; IC 95% 0,74-1,05; p = 0,14). Una subanalisi della incidenza di morte cardiovascolare ha mostrato inoltre una tendenza, peraltro non significativa, a un eccesso di mortalità nel gruppo in terapia intensiva (HR 1,32; IC 95% 0,81-2,14; p = 0,26). Il trattamento intensivo non determinava una riduzione degli eventi microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Analisi *post hoc* in vari sottogruppi hanno evidenziato che soggetti con durata del diabete inferiore a 12 anni mostravano benefici dal trattamento intensivo mentre quelli con più lunga durata di malattia non avevano beneficio dal trattamento intensivo. Altre subanalisi suggerivano che un episodio di grave ipoglicemia nei 90 giorni precedenti l'evento fosse un forte predittore di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Una estensione dello studio ha documentato benefici cardiovascolari dalla terapia più intensiva (18bis).

I risultati inattesi degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT pongono dei problemi interpretativi. E' bene sottolineare che i tre studi presentano alcune differenze di disegno sperimentale. Rispetto agli studi ACCORD e VADT, i partecipanti allo studio ADVANCE avevano una più breve storia di malattia diabetica e livelli di HbA<sub>1c</sub> all'ingresso dello studio inferiori. Negli studi ACCORD e VADT si è avuta in generale una terapia più aggressiva che ha consentito di ridurre i valori di HbA<sub>1c</sub> di 15 mmol/mol (1,4%) in 4 mesi nell'ACCORD e di 26 mmol/mol (2,4%) nel VADT, mentre nello studio ADVANCE si è conseguita una riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> di 5 mmol/mol (0,5%) dopo 6 mesi. Nello studio ACCORD, il trattamento intensivo ha fatto ricorso alla combinazione di più ipoglicemizzanti orali, a un maggior uso di glitazoni e di terapia insulinica multiniettiva. Tale maggiore aggressività terapeutica dello studio ACCORD si è associata a un incremento ponderale medio di 3,5 kg, verosimilmente imputabile al maggior impiego di glitazoni e di insulina, rispetto all'assenza di incremento ponderale osservato nel braccio intensivo dello studio ADVANCE. Inoltre, sia nello studio ACCORD sia nello studio VADT è stato registrato un maggior numero di ipoglicemie severe nel gruppo in trattamento intensivo (circa 16% nell'ACCORD e 21% nel VADT) rispetto al 3% osservato nello studio ADVANCE. E' possibile, pertanto, ipotizzare che la maggiore frequenza di mortalità totale nello studio ACCORD sia attribuibile a un complessivo trattamento troppo aggressivo, piuttosto che al valore di HbA<sub>1c</sub> raggiunto, che ha condotto, insieme a un aumento ponderale, a un maggior rischio ipoglicemico in pazienti più fragili perché già portatori di danno cardiovascolare.

Subanalisi dei tre studi convergono nel suggerire che un trattamento intensivo (HbA $_{1c}$  ≤48 mmol/mol [≤6,5%]) può portare significativi benefici a soggetti con età <65 anni, ridotta durata del diabete (<12 anni), discreto controllo metabolico pregresso (valori di HbA $_{1c}$  ≤64 mmol/mol [≤8%]), senza precedenti anamnestici di malattie cardiovascolari. Inoltre, gli studi DCCT-EDIC e il follow-up dello studio UKPDS suggeriscono che un trattamento intensivo iniziato subito dopo la diagnosi di diabete può ridurre l'insorgenza a lungo termine di eventi micro- e macrovascolari. Pertanto, obiettivi glicemici più stringenti (HbA $_{1c}$  ≤48 mmol/mol [≤6,5%]) dovrebbero essere perseguiti in soggetti che presentano queste caratteristiche cliniche purché siano ottenuti senza gravi ipoglicemie o altri effetti collaterali. Non sono tuttavia disponibili dati in grado di identificare i diabetici a più elevato rischio di ipoglicemia grave, la cui frequenza è aumentata dal trattamento insulinico intensivo. Ipoglicemie gravi e frequenti sono un'indicazione a modificare i regimi di trattamento, innalzando gli obiettivi glicemici.

L'aumentata mortalità osservata nello studio ACCORD suggerisce che il trattamento intensivo possa essere dannoso in alcuni soggetti con diabete in particolare nei soggetti anziani e fragili, con lunga durata della malattia, storia clinica di gravi ipoglicemie e anamnesi positiva per malattie cardiovascolari. In questi casi, obiettivi di trattamento meno stringenti potrebbero essere più appropriati. Le linee-guida europee indicano per i diabetici tipo 2 anziani e fragili non autonomi, con patologia multisistemica, residenti in case di riposo, affetti da demenza un obiettivo di HbA<sub>1c</sub> compreso tra 58 e 69 mmol/mol (tra 7,5 e 8,5%). Parimenti, non è definito il livello ottimale di

compenso glicemico nei bambini di età <13 anni. Da notare che gli studi in questione si sono basati sull'uso di sulfoniluree e su un uso notevole di insulina, cioè farmaci che possono causare ipoglicemia e incremento ponderale. In tali studi non sono stati testati regimi di terapia intensiva basata sull'uso dei nuovi farmaci che non causano ipoglicemie o incremento ponderale.

In alcuni studi epidemiologici un'elevata glicemia dopo carico (OGTT a 2 ore) è stata associata ad aumentato rischio cardiovascolare indipendentemente dalla glicemia basale (19-24). Tali studi condotti su popolazioni non diabetiche sono basati sul presupposto che la glicemia dopo carico orale di glucosio è un indice di controllo metabolico paragonabile alla glicemia dopo un pasto. Una glicemia postprandiale >140 mg/dl è inusuale in soggetti non diabetici, anche se abbondanti pasti serali possono essere seguiti da valori glicemici fino a 180 mg/dl.

Esistono pochissimi studi che hanno analizzato la relazione tra glicemia dopo un pasto ed eventi cardiovascolari. Nel DIS (Diabetes Intervention Study) e nel San Luigi Gonzaga Diabetes Study, condotto su diabetici tipo 2, la glicemia postprandiale era un predittore di eventi cardiovascolari migliore e indipendente rispetto ai livelli di glicemia a digiuno e di  $HbA_{1c}$ . Gli studi d'intervento con l'utilizzo dell'acarbosio, un inibitore dell'alfa-glucosidasi, hanno mostrato una riduzione del 35% il rischio di eventi cardiovascolari (HR = 0,65 IC 95% 0,48-0,88; p = 0,0061) rispetto al placebo (27).

E' evidente che l'iperglicemia postprandiale, al pari della glicemia a digiuno e preprandiale, contribuisce a determinare i livelli di HbA<sub>1c</sub> in particolare quando di quest'ultimi si avvicinano al valore di 53 mmol/mol (7,0%). Infatti, è stato dimostrato che nei soggetti con livelli di HbA<sub>1c</sub> <56 mmol/mol (<7,3%), il contributo del glucosio plasmatico postprandiale al valore di HbA<sub>1c</sub> è all'incirca del 70%, mentre il contributo postprandiale risulta all'incirca del 40% con livelli di HbA<sub>1c</sub> >78 mmol/mol (>9,3%) (28). Peraltro, in un recente trial randomizzato, pazienti diabetici tipo 2 con patologia cardiovascolare nota e trattati con un regime insulinico volto a ridurre la glicemia postprandiale, non presentavano nessun beneficio, in termini di outcome cardiovascolare, rispetto a pazienti in cui il trattamento insulinico mirava a correggere soprattutto la glicemia a digiuno e preprandiale (29). Va inoltre sottolineato che non è definitivamente chiarito l'obiettivo glicemico postprandiale ottimale i fini della prevenzione delle complicanze e se sia più importante il valore assoluto di glicemia postprandiale oppure l'entità del rialzo glicemico postprandiale (picco) L'IDF ha recentemente sottolineato come il target postprandiale debba essere raggiunto in sicurezza, riducendo quindi al minimo il rischio di ipoglicemia. Sulla base di tali evidenze è ragionevole raccomandare che nei soggetti diabetici con valori ottimali di glicemia preprandiale, ma non di HbA<sub>1c</sub>, il monitoraggio della glicemia postprandiale (1-2 ore dopo l'inizio del pasto) e il trattamento mirante a raggiungere valori di glicemia postprandiale compresi tra 140 e 160 mg/dl possano contribuire a ridurre l'HbA<sub>1c</sub>. Anche l'aumentata variabilità della glicemia a digiuno a lungo termine aumenta la mortalità generale e, in particolare, la mortalità cardiovascolare nei diabetici tipo 2, come documentato nell'ambito del Verona Diabetes Study (30,31).

Le linee-guida statunitensi stilate dal Department of Veterans Affairs (VA) e dal Department of Defense (DoD) sono basate sulle migliori informazioni disponibili al momento della pubblicazione. Il gruppo di lavoro per la gestione del paziente diabetico raccomanda, nella valutazione degli obiettivi glicemici, un approccio individualizzato sulla base del rischio assoluto del paziente di sviluppare complicanze microvascolari, considerando le comorbilità, l'aspettativa di vita, la presenza o assenza di complicanze microvascolari preesistenti, le eventuali interazioni farmaco-farmaco, l'esposizione di farmaci con limitata esperienza post-marketing, il rischio di ipoglicemia e la capacità di percepirla e gestirla e la preferenza del paziente (32). Tale stratificazione di rischio per la determinazione dei target di HbA<sub>1c</sub> è esemplificata nella **Tabella 10**.

Il raggiungimento degli obiettivi glicemici è dipendente non solo dal paziente, ma anche dalle convinzioni del medico, come evidenziato dallo studio QuED (33). Lo studio – condotto su un campione di 342 medici distribuiti su tutto il territorio nazionale – ha indicato come esista una netta

correlazione tra livello di HbA<sub>1c</sub> considerato come obiettivo terapeutico e il livello raggiunto dai propri pazienti. Il dato sottolinea quanto importante sia la consapevolezza del medico sull'importanza di raggiungere valori glicemici tendenti alla normalità per ottenere un'adeguata prevenzione primaria e secondaria delle complicanze micro- e macroangiopatiche.

In Italia, i dati degli *Annali* AMD 2008, mostrano che il 29,8% dei soggetti con diabete tipo 1 e il 48,2% dei diabetici tipo 2 ha valori di  $HbA_{1c}$  <53 mmol/mol (<7,0%) mentre il 17% dei soggetti con diabete tipo 1 e il 32% di quelli con diabete tipo 2 presentano livelli di  $HbA_{1c}$  <48 mmol/mol (<6,5%) (34). Il Casale Monferrato Study ha tuttavia mostrato come il compenso medio sia decisamente migliorato nel tempo: mentre nel 1991 solo il 36,8% dei diabetici presentava valori di  $HbA_{1c}$  <53 mmol/mol (<7%), nel 2000 la proporzione era salita al 54,6% (35).

Tabella 10. Linee-guida statunitensi stilate dal Department of Veterans Affairs (VA) e dal Department of Defense (DoD)

Comorbilità maggiori (d) o età fisiologica	Complicanze microvascolari		
	Assenti o modeste (a)	Moderate (b)	Gravi (c)
Assenti >10 anni di spettanza di vita	<7%	<8%	8-9%*
Presenti (e) 5-10 anni di spettanza di vita	<8%	<8%	8-9%*
Marcate (f) <5 anni di spettanza di vita	8-9%*	8-9%*	8-9%*

- (a) Malattia microvascolare lieve: retinopatia background precoce e/o microalbuminuria e/o neuropatia lieve.
- (b) Malattia microvascolare moderata: retinopatia preproliferativa (senza grave emorragia intraretinica o anomalie microvascolari [IRMA] e/o emorragia venosa) o persistente, proteinuria (macroalbuminuria) e/o neuropatia periferica clinica (perdita di sensibilità).
- (c) Malattia microvascolare avanzata: retinopatia grave non proliferativa (con grave emorragia, IRMA o emorragia venosa) e/o retinopatia proliferativa e/o insufficienza renale (creatinina sierica >2,0 mg/dl) e/o insensibilità periferica e/o neuropatia autonomica (gastroparesi, sudorazione alterata, ipotensione ortostatica).
- (d) Comorbilità maggiori includono una o più delle seguenti condizioni: malattia cardiovascolare clinicamente significativa, grave insufficienza renale cronica, broncopneumopatia cronico ostruttiva in stadio avanzato, grave epatopatia, ictus recente e condizioni di malignità che riducano la spettanza di vita.
- (e) Comorbilità maggiori presenti, ma non in fase terminale e di semplice gestione.
- (f) Comorbilità maggiori presenti, in fase terminale o di gestione notevolmente impegnativa.

#### **Bibliografia**

- 1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986
- 2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulindependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28:103-117
- 3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853
- 4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-865
- 5. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000;342:381-389
- 6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med

#### 2008;359:1577-1589

- 7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-412
- 8. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004;141:421-431
- 9. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2006;152:27-38
- 10. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, et al. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 1999;22(suppl 2):B35-B39
- 11. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643-2653
- 12. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983-2005). Arch Intern Med 2009;169:1307-1316
- 13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-393
- 14. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:580-591
- 14bis) Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1c and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. Diabetes Care 2010;33:983-990
- 15. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559
- 16. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1c and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. Diabetes Care 2010;33:983-990
- 17. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572
- 18. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-139
- 18bis. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al.; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;372:2197-206
- 19. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care 2003;26:688-696
- 20. DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999;354:617-621
- 21. Nakagami T; DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. Diabetologia 2004;47:385-394
- 22. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 1998;21:1236-1239
- 23. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, et al. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. Diabetes Care 2005;28:2626-2632
- 24. Levitan EB, Song Y, Ford ES, et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A metaanalysis of prospective studies. Arch Intern Med 2004;164:2147-2155
- 25. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. Diabetologia 1996;39:1577-1583
- 26. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:813-819
- 27. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004;25:10-16
- 28. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). Diabetes Care 2003;6:881-885
- 29. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. Diabetes Care 2009;32:381-386
- 30. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. Diabetologia 1995;38:672-679
- 31. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. Circulation 1997;96:1750-1754
- 32. Department of Veteran Affairs, Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the management of

diabetes mellitus. Washington (DC): Department of Veteran Affairs, Department of Defense; 2010

33. Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, et al.; QuED Study Group - Quality of care and outcomes in type 2 diabetes. The relationship between physicians' self-reported target fasting blood glucose levels and metabolic control in type 2 diabetes: The QuED Study Group - Quality of care and outcomes in type 2 diabetes. Diabetes Care 2001;24:423-429 34. Cimino A, de Bigontina G, Fava D, et al. Annali AMD 2008. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Accessibile al: www.infodiabetes.it/annali/pdf/2008 annali AMD ita.pdf

35. Bruno G, Merletti F, Bargero G, et al. Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: the Casale Monferrato Surveys, 1988 and 2000. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:39-45

### C. EDUCAZIONE TERAPEUTICA

#### **RACCOMANDAZIONI**

Le persone affette da diabete devono ricevere un'educazione all'autogestione del diabete al momento della diagnosi, mantenuta in seguito per ottenere il maggior beneficio.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'educazione è più efficace se pianificata e organizzata per piccoli gruppi di pazienti.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'educazione all'autogestione del diabete va garantita, all'interno del team, da parte delle diverse figure professionali (medico, infermiere, dietista, educatore sociosanitario) specificamente qualificate sulla base di una formazione professionale continua all'attività educativa.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nel lavoro di team è importante che la pianificazione e la conduzione dell'attività educativa siano svolte mediante metodologie basate sui principi dell'educazione dell'adulto, che tengano conto dell'esperienza di vita della persona e della sua personale motivazione al cambiamento.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

L'educazione all'autogestione del diabete va rivolta anche ai problemi psico-sociali, poiché il benessere emotivo è fortemente associato con gli esiti positivi per il diabete.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L'educazione all'autogestione del diabete deve essere adeguatamente riconosciuta e remunerata nell'ambito delle prestazioni fornite dal Servizio sanitario nazionale (SSN), nell'ambito di un sistema integrato di interventi.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### COMMENTO

L'educazione all'autogestione del diabete (DSME, *Diabetes self-management education*) è un processo di facilitazione delle conoscenze, abilità e comportamenti fondamentale nella cura del diabete, ma è utile anche ai soggetti a rischio per sviluppare e mantenere comportamenti che possano prevenire o ritardare la comparsa della malattia. Essa ha come obiettivo quello di fare sviluppare la capacità di prendere decisioni da parte della persona con diabete che, così, farà parte a tutti gli effetti del team di cura con cui condivide obiettivi di miglioramento dei risultati clinici, dello stato di salute e della qualità di vita (1).

La Task Force ADA-AADE (American Association of Diabetes Educators), nell'ultima revisione dei National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support, enfatizza il ruolo della

persona con diabete come risorsa ineludibile per ottenere il miglior risultato possibile, afferma che deve essere coinvolta nel processo di cura, confermando quanto già detto dall'IDF, che il 95% della cura è a carico del paziente e della sua famiglia, definisce l'educatore come un facilitatore che deve rendere il lavoro del paziente più semplice (2-5).

L'educazione è stata una parte integrante della cura intensiva del diabete tipo 1 nel DCCT (6) così come ha avuto un impatto significativo nell'UKPDS, in pazienti con diabete tipo 2 (7).

Le revisioni sistematiche sulla terapia educativa nel diabete rilevano l'eterogeneità nei metodi e nella modalità di riportare i risultati degli studi citati come aspetti critici per la valutazione degli studi stessi. La ricerca in campo educativo è di per sé complessa, sia per la numerosità delle variabili in gioco sia per la difficoltà a condurre studi controllati. Frequentemente gli interventi educativi realizzati non sono sufficientemente descritti, con conseguente difficile valutazione della trasferibilità (8).

Molti studi hanno riscontrato che l'educazione all'autogestione del diabete si associa a: miglioramento della conoscenza della malattia (9), miglioramento nelle modalità di autocura, miglioramento negli esiti: riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>, calo ponderale e miglioramento della qualità della vita (10-12). Gli argomenti dei vari percorsi educativi associati a risultati di successo includono, tra gli altri, l'adozione di uno stile di vita attento alle scelte nutrizionali e all'implementazione dell'attività fisica, la corretta gestione della terapia farmacologica, l'automonitoraggio della glicemia con capacità di interpretare i dati e prendere decisioni, la riduzione del rischio di sviluppare le complicanze acute e croniche, lo sviluppo di strategie personali che promuovono salute, modifiche comportamentali (1,13).

I migliori risultati nel medio termine sono stati riferiti a percorsi educativi di lunga durata (14), che prevedono rinforzi educativi nel follow-up adattati all'età e al livello culturale del paziente, attenti alle esigenze e alle preferenze individuali (15,16), nel rispetto degli aspetti psicosociali della malattia (18) e che utilizzano strategie di modifica del comportamento (17,19).

La letteratura disponibile in merito a specifici modelli educativi, tecniche e frequenza degli incontri indica che sia l'approccio individuale che quello di gruppo sono efficaci (20-22). Crescente è l'evidenza dell'importanza dell'educazione tra pari (23,24). Nuovi modelli educazionali che esplorano il mondo dell'arte trovano applicazione nella realtà assistenziale diabetologica, tra questi il *teatro del vissuto* (25,26).

La presenza di un'attività infermieristica nel coordinamento degli interventi educativi aumenta l'efficacia degli stessi a breve termine. L'inserimento nell'attività clinica routinaria, coordinata da infermieri e dietisti di modelli educativo-terapeutici di gruppo si è dimostrata efficace a medio termine (27,28)

Particolarmente efficaci si sono dimostrati quei programmi, che oltre a migliorare la comprensione e l'autogestione della patologia, favoriscono il confronto tra operatori sanitari e gruppi di pazienti con possibilità di scambio di esperienze su problematiche comuni per i pazienti, e per gli operatori possibilità di confronto con la persona malata e non solo con la malattia (29-32).

Nel "pre-diabete", i grandi trial – il Da Qing (33), il DPS (Diabetes Prevention Study) (34) e il DPP (Diabetes Prevention Program) (35) – hanno dimostrato che l'intervento intensivo sullo stile di vita riduceva l'insorgenza di diabete. Essi hanno ottenuto il risultato con personale specializzato che seguiva individualmente i partecipanti allo studio, i *lifestyle coach*, supervisionati da esperti del settore. Lo studio GOAL (GOod Ageing in Lathi region) (36), più recentemente, ha confermato una stretta relazione tra raggiungimento degli obiettivi e comparsa del diabete, nel "mondo reale", grazie al *counseling* di gruppo e all'approccio cognitivo-comportamentale. Tale studio, condotto su 352 pazienti con rischio elevato di sviluppare il diabete, grazie a sessioni di lavoro quindicinali sulla promozione di sani stili di vita, ha dimostrato a 12 mesi che i partecipanti che avevano raggiunto 4 dei 5 obiettivi prefissati non avevano nell'83% dei casi sviluppato il diabete, l'11% presentava IGT e il 6% aveva sviluppato la malattia, dati significativi rispetto a coloro che avevano raggiunto solo 3 o

meno di 3 degli obiettivi stabiliti. Ancora a 36 mesi permane la riduzione del rischio di sviluppare diabete (37).

Anche nel diabete conclamato, l'approccio cognitivo-comportamentale è vincente. Nello studio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), multicentrico, randomizzato, controllato, condotto su 5000 soggetti diabetici sovrappeso od obesi, venivano utilizzate strategie comportamentali, quali l'automonitoraggio, la pianificazione di obiettivi e il *problem solving*. I partecipanti erano seguiti da un'équipe multidisciplinare (medico, dietista, esperto in attività fisica, psicologo), con grande frequenza nel primo anno con incontri individuali e di gruppo, negli anni successivi, contatti periodici con visite individuali, richiami telefonici o via e-mail. Obiettivo: raggiungere e mantenere un calo ponderale del 7% attraverso la dieta e l'incremento dell'attivita fisica (175 minuti/settimana). Endpoint primario: valutare l'incidenza di eventi cardiovascolari al termine del follow-up previsto dopo 13,5 anni dall'arruolamento. Dopo un anno, un calo ponderale del 5-10% rispetto al peso iniziale era significativamente associato a miglioramenti della glicemia, della pressione arteriosa, dei trigliceridi e del colesterolo (38).

Nel diabete tipo 1, lo studio DAFNE (39), condotto su soggetti adulti in scarso controllo metabolico, ha dimostrato, a seguito di un percorso educativo nel quale al paziente veniva insegnato ad adeguare la dose di insulina alle proprie scelte alimentari "libere", mantenendo un valore della glicemia pressoché normale, un miglioramento del controllo glicemico e della qualità di vita, senza aumento di gravi ipoglicemie ed eventi cardiovascolari, una riduzione del fabbisogno insulinico significativa rispetto al gruppo di controllo (40).

In Italia, si è realizzato il modello clinico pedagogico del "Group Care", che ottimizzando le risorse di personale e il tempo dedicato al paziente, ha permesso di migliorare il compenso clinico-metabolico nel paziente con diabete tipo 2 e la qualità di vita. Il modello risulta essere costo-efficace (41-43). Secondo la rassegna del NICE (44), il rapporto *cost-effectiveness* dipende dal tipo di programma educativo; nonostante la scarsità di evidenze riguardanti il costo dell'educazione in generale, si conclude che, dati i costi relativamente contenuti associati ai programmi, anche modesti miglioramenti in termini di morbilità o qualità della vita sono sufficienti a rendere *cost-effective* gli interventi educativi.

Lo studio ROMEO (ripensare l'organizzazione per migliorare l'educazione e gli outcome) ha dimostrato che il modello della Group Care, implementato in 13 Servizi di diabetologia italiani su 815 pazienti con diabete tipo 2 può rappresentare un modello di cura esportabile in contesti clinici diversi (43).

In Italia, il gruppo di studio "Diabete e aterosclerosi" della SID ha realizzato uno studio multifattoriale, multicentrico, randomizzato: MIND-IT (Multifactorial Intervention in type-2 Diabetes-Italy) da cui è emersa la difficoltà del diabetologo a utilizzare strategie comportamentali per mancanza di tempo e di personale formato (45).

Secondo l'indagine conoscitiva promossa dal GISED nel 2004 (46):

- affermano di erogare educazione terapeutica circa 200 delle 650 strutture censite dall'AMD;
- l'applicazione nella realtà clinica presenta ancora grosse difficoltà;
- il tempo dedicato dai diversi operatori sanitari all'attività educativa copre una parte minima dell'orario settimanale;
- l'educazione viene svolta in molti casi in maniera non strutturata;
- solo poco più della metà dei centri che fanno educazione terapeutica attua interventi di gruppo;
- non sempre dispone di orari e/o spazi dedicati;
- appare una carenza di formazione degli operatori sanitari, e quindi di conoscenza e utilizzo di tecniche metodologicamente adeguate;
- spesso non viene eseguita la valutazione e la registrazione dell'attività educativa.

Una nuova indagine è prevista, nei prossimi anni, per monitorare la situazione nazionale.

Le strutture che ancora non dedicano spazi e tempi strutturati all'educazione terapeutica dovrebbero cercare di perseguire la formazione degli operatori sanitari in modo da acquisire gli strumenti (metodi, strategie, ecc.) necessari all'attivazione del percorso di educazione terapeutica strutturata (47).

Da notare che le prestazioni "terapia educazionale collettiva" e "terapia educazionale individuale", pur previste nel nomenclatore-tariffario, in molte regioni non sono esenti dal pagamento del ticket, oppure sono remunerate con tariffe irrisorie. Questi aspetti amministrativi richiedono un intervento correttivo urgente da parte delle istituzioni preposte (Ministero della Salute, Regioni).

#### **Bibliografia**

- 1. National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. Diabetes Care 2014;37(Supp 1):S144-S153
- 2. Documento di indirizzo politico e strategico per la buona assistenza alle persone con diabete. Accessibile al: www.aemmedi.it/files/Linee-guida Raccomandazioni/2010/2010-documento indirizzo.pdf
- 3. International Diabetes Federation. (2005) Global guidelines for type 2 diabetes
- 4. AADE Position Statement Diabetes Inpatient Management. The Diabetes Educator 2012;38:142
- 5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-1379
- 6. Deiahanty LM, Halford BN. The Role of Diet Behaviors in Achieving Improved Glycemic Control in Intensively Treated Patients in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1993;16:1453-1458
- 7. Norris SL, Lau J, Smith SJ, et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a metanalysis of the effect on glycemic control. Diabetes Care 2002;25:1159-1171
- 8. Heinrich E, Schaper NC, de Vries NK. Self-management interventions for type 2 diabetes: a systematic review. Eur Diabetes Nurs 2010;7:71-76
- 9. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of selfmanagement training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trial. Diabetes Care 2001;24:561-587
- 10. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, et al. Metanalysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. Diabetes Educ 2003;29:488-501
- 11. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, et al. Diabetes patient education: a metanalysis and meta-regression. Patient Educ Couns 2004;52:97-105
- 12. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, et al. Selfmanagement education programs in chronic disease: a systematic review and methodological critique of the literature. Arch Intern Med 2004;164:1641-1649
- 13. Gillett M, Dallosso HM, Dixon S, et al. Delivering the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis. BMJ 2010;341:c4093
- 14. Piatt GA, Anderson RM, Brooks MM, et al. 3-year follow-up of clinical and behavioural improvements following a multifaceted diabetes care intervention: results of a randomized controlled trial. Diabetes Educ 2010;36:301-309
- 15. Tang TS, Funnell MM, Brown MB, et al. Self-management support in "real-world" settings: an empowerment-based intervention. Patient Educ Couns 2010;79:178-184
- 16. Anderson DR, Christison-Legay J, Proctor-Gray E. Self-Management goal setting in a community health center: the impact of goal attainment on diabetes outcomes. Diabetes Spectrum 2010;23:97-106
- 17. Rosenbek Minet LK, Wagner L, Lønvig EM, et al. The effect of motivational interviewing on glycaemic control and perceived competence of diabetes self-management in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus after attending a group education programme: a randomised controlled trial. Diabetologia 2011;54:1620-1629
- 18. Steed L, Cooke D, Newman S. A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. Patient Educ Couns 2003;51:5-15
- 19. Piette JD, Glasgow RE. Strategies for improving behavioral and health outcomes among people with diabetes: self management education. In: Evidence Based Diabetes Care. Gerstein HC, Hayes RB, Eds. Ontario, Canada, BC Decker, 2000
- 20. Deakin T, McShane CE, Cade JE, et al. Group based training for self-management strategies in people with type diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005, Issue 2. Art. No.:CD003417.pub2
- 21. Steinsbekk A, et al.; Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. BMC Health Serv Res 2012;12:213
- 22. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD005268
- 23. Tang T, Ayala GX, Cherrington A, et al. A review of volunteer-based peer support interventions in diabetes. Diabetes Spectrum 2011;24:85-98
- 24. Dale JR, Williams SM, Bowyer V. What is the effect of peer support on diabetes outcomes in adults? A systematic review. Diabet Med 2012;29:1361-1377

- 25. Barabino B, Malavia M, Assal JP. The creative elaboration of a real-life experience and its transformation in a work of art. Journal of Medicine & The Person 2007;5:64-72
- 26. Lacroix A, Assal JP. L'education thèrapeutique des patients accompagner les patients avec une maladie cronique: nouvelles approches. Editions Maloine 2011
- 27. Position statement OSDI 2011/2012. Raccomandazioni di trattamento assistenziale in campo diabetologico
- 28. Annette Lenzi Martin, Ruth D. Lipman. The future of diabetes education expanded opportunities and roles for diabetes educators. The Diabetes Educator 2013;39:436-446
- 29. Reaney M, et al. From Acorns to Oak Trees: The development and theoretical underpinnings of diabetes conversation map education tools. Diabetes Spectrum 2012;25:111-116
- 30. Ciardullo AV, Daghio MM, Fattori G, et al. Effectiveness of the kit Conversation Map in the therapeutic education of diabetic people attending the Diabetes Unit in Carpi, Italy. Recenti Prog Med 2010;101:471-474
- 31. Forlani G, Lorusso C, Moscatiello S, et al. Are behavioural approaches feasible and effective in the treatment of type 2 diabetes? A propensity score analysis vs. prescriptive diet. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:313-320
- 32. Sperl-Hillen J, Beaton S, Fernandes O, et al. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2011;171:2001-2010
- 33. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997;20:537-544
- 34. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes Care 2003;26:3230-3236
- 35. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403
- 36. Absetz P, Valve R, Oldenburg B, et al. Type 2 diabetes prevention in the "real world": one-year results of the GOAL implementation trial. Diabetes Care 2007;30:2465-2470
- 37. Absetz P, Oldenburg B, Hankonen N, et al. Type 2 diabetes prevention in the real world:three-year results of the GOAL lifestyle implementation trial. Diabetes Care 2009;32:1418-1420
- 38. Wing RR; for the Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. Arch Intern Med 2010;170:1566-1575
- 39. DAFNE Study Group Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. BMJ 325 5 Oct 2002
- 40. Leelarathna L, Ward C, Davenport K, et al. Reduced insulin requirements during participation in the DAFNE (dose adjustment for normal eating) structured education programme. Diabetes Res Clin Pract 2011;92:E34-E36
- 41. Trento M, Passera P, Borgo E, et al. A 5 year randomized controlled study of learning, problem solving ability, and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. Diabetes Care 2004;27:670 675
- 42. Trento M, Passera P, Bajardi M, et al. Lifestyle intervention by group care prevents deterioration of type 2 diabetes: a 4 year randomized controlled clinical trial. Diabetologia 2002;45:1231-1239
- 43. Trento M, Tomelini M, Basile M, et al. Il modello assistenziale della Group Care ed i corsi residenziali su: Management del diabete tipo 2 mediante Group Care del Dip. di Medicina interna, Laboratorio di Pedagogia Clinica, Università di Torino. Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo 2007;27:47-53
- 44. NICE. Technology Appraisal 60. Guidance on the use of patient education models for diabetes. London, National Institute for Clinical Excellence, 2003. Accessibile al: <a href="https://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>
- 44bis. WHO Working Group Report. Therapeutic Patient Education: Continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1998
- 45. Rivellese AA, Boemi M, Cavalot F, et al. Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? Eur J Clin Nutr 2008;62:660
- 46. Corsi A, Bruttomesso D, Clementi L, et al. GISED (Gruppo italiano per lo studio sull'Educazione al diabete). Organizzazione dell'attivita educativa nei Centri di diabetologia in Italia: indagine conoscitiva del GISED. AMD, XV Congresso Nazionale, Contributi Scientifici. MeDia 2005;5(suppl 2):30
- 47. Diabetes Education Study Group. Basic curriculum for health professionals on diabetes therapeutic education, 2001

### D. ATTIVITA' FISICA

### **RACCOMANDAZIONI**

Al fine di migliorare il controllo glicemico, favorire il mantenimento di un peso corporeo ottimale, ridurre il rischio di malattia cardiovascolare, contrastare l'epatosteatosi, migliorare la qualità di vita percepita e ottimizzare il rapporto costo/beneficio della terapia, sono consigliati almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata (50-70% della frequenza cardiaca massima) e/o almeno 90 minuti/settimana di esercizio fisico intenso (>70% della frequenza cardiaca massima). L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di 2 giorni consecutivi senza attività.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei diabetici tipo 2 l'esercizio fisico contro resistenza ha dimostrato di essere efficace nel migliorare il controllo glicemico così come la combinazione di attività aerobica e contro resistenza. I diabetici tipo 2 devono essere incoraggiati a eseguire esercizio fisico contro resistenza secondo un programma definito con il diabetologo per tutti i maggiori gruppi muscolari, 3 volte/settimana.

### (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'introduzione di un programma di attività fisica in soggetti non allenati, gravemente obesi e con vario grado di sarcopenia relativa tramite esercizi graduali contro resistenza quali piccoli pesi, può consentire l'avvio di attività aerobiche, favorendo il potenziamento muscolare, l'aumento della capacità aerobica e il calo ponderale.

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L'utilizzo del test da sforzo in soggetti asintomatici a basso rischio di coronaropatia, intenzionati a intraprendere un programma di attività fisica, non è raccomandato (rischio di evento cardiaco a 10 anni >10%).

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

E' opportuno intensificare l'automonitoraggio glicemico prima, eventualmente durante (esercizio di durata >1 ora) e dopo l'esercizio fisico. Devono essere fornite indicazioni relative alla necessità di integrazione con carboidrati e alla gestione della terapia ipoglicemizzante. La presenza di chetosi sconsiglia l'attività fisica. Devono inoltre essere fornite indicazioni relative al rischio di ipoglicemia in corso di attività e in riferimento al rischio di ipoglicemia tardiva postesercizio fisico. Per favorire la corretta attuazione del programma di attività fisica e migliorare l'adesione a lungo termine il servizio di diabetologia dovrebbe disporre di un laureato in scienze motorie competente in ambito metabolico.

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

### **COMMENTO**

Le raccomandazioni sono supportate principalmente da metanalisi di studi condotti in diabetici tipo 2 sul ruolo dell'esercizio fisico aerobico e di resistenza sul compenso glicemico, indipendentemente dalle variazioni ponderali (1-3).

Studi di coorte hanno confermato che l'attività fisica continuativa e di grado elevato è associata a una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare e generale (4-8). E' stata dimostrata l'efficacia a lungo termine dell'attività di *counseling* sull'esercizio fisico, specie quando supportata dal *trainer* appositamente formato (9,10). Parimenti, un esercizio fisico regolare e di volume adeguato riduce i costi del trattamento (11-13), migliora la qualità di vita e del benessere percepito (14,15) e riduce il fabbisogno insulinico in pazienti con diabete tipo 2 insulino-trattati (16).

Nel diabete tipo 2 l'esercizio fisico contro resistenza, associato a moderato calo ponderale, si è dimostrato efficace nel migliorare il controllo glicemico e alcuni parametri della sindrome metabolica e nel contrastare la perdita di massa muscolare (17-20).

Diversi trial condotti in diabetici tipo 2 hanno confermato il miglioramento del controllo glicemico durante programmi di attività fisica aerobica, contro resistenza e in associazione (8,21). I dati sono raccolti in metanalisi e in una recente revisione della letteratura (22,23) e confermati da un autorevole editoriale (24). Un recente trial ha confermato come programmi misti conferiscano un beneficio addizionale sul controllo glicemico e su alcuni fattori di rischio nei diabetici tipo 2 nei confronti dei programmi di sola attività aerobica o contro resistenza (25). Una recente *review*, nel

confermare il volume di attività fisica raccomandato, sottolinea però che in attesa di *consensus* definitive, pazienti anziani e a più alto rischio cardiovascolare dovrebbero evitare esercizi contro resistenza ad alta intensità (26). Un'indagine condotta su un campione di diabetici tipo 2 ha evidenziato il peso dei fattori sociali e psicologici sulla pratica dell'attività fisica, documentando come la giovane età, un livello culturale elevato, l'assenza di barriere motivazionali, un buon grado di salute percepita e di prestazioni attese siano correlate positivamente con il grado di attività fisica praticata (27).

Prima dell'avvio di un'attività fisica di intensità superiore alla camminata veloce, è necessario escludere condizioni a elevato rischio cardiovascolare (in particolare l'ipertensione non controllata) e la presenza di complicanze che controindicano la pratica di alcuni esercizi, per l'elevato rischio di evoluzione della patologia stessa (neuropatia vegetativa grave, neuropatia periferica grave, retinopatia preproliferante o proliferante ed edema maculare, piede diabetico) (28).

### Esperienze italiane

Il gruppo di studio "Diabete e attività fisica" (DAF) porta avanti un programma di ricerca clinica, di formazione (diabetologi e operatori fitness metabolica) e attività rivolte ai pazienti. Una recente indagine del DAF in diabetici afferenti ai centri di diabetologia ha evidenziato come la pressoché totalità dei diabetici tipo 2 (89,8%) ritenga possibile migliorare la propria salute con l'attività fisica, soprattutto se di sesso maschile, giovane età ed elevato grado di scolarità (29).

L'attività fisica è praticata ≥3 volte/settimana nei soggetti che la ritengono utile per la propria salute (53 vs. 25%). Le barriere percepite alla pratica regolare dell'attività fisica sono il senso di inadeguatezza fisica, la mancanza di tempo, la pigrizia e la presenza di problemi respiratori. La maggior parte dei pazienti (77%) ritiene tuttavia utile la figura dell'operatore di fitness metabolica nell'ambito dei Servizi di diabetologia, mentre il 94% userebbe strumenti per praticare l'attività fisica se il servizio ne fosse provvisto. L'Italian Barometer of Diabetes and Physical Activity e il braccio italiano dello studio DAWN sottolineano la bassa percentuale di pazienti diabetici che praticano attività fisica (26,5%, di cui 10,1% regolarmente e 16,4% saltuariamente vs. un complessivo 58,8% della popolazione generale, dati ISTAT 2009). Verosimilmente fra le cause di maggiore sedentarietà della popolazione diabetica, vi è il mancato *counseling* da parte del diabetologo al momento della diagnosi (71,6%) e la scarsa penetranza del messaggio prescrittivo quando dato (solo il 26,6% di coloro che avevano ricevuto una prescrizione dettagliata la seguivano regolarmente) (30,31).

Per colmare tale gap la diabetologia italiana ha sviluppato alcuni percorsi assistenziali sulla base della metodologia (32) adottata nello studio IDES, come i progetti Lifestyle Gym (33) e Fitwalking Freedom Italia (34), e modelli avanzati multidisciplinari, come quello del CURIAMO di Perugia (35) o del CRAMD di Catania (30).

I documenti principali di riferimento per la frequenza dell'attività fisica si riferiscono alla popolazione generale e sono stati prodotti dell'American College of Sports e dell'US Department of Health and Human Services (36,37) e più recentemente dall'American Heart Association (AHA) (38). Ulteriori documenti di riferimento generali sono il *Joint Position Statement* ACSM/ADA (39) e, relativamente agli aspetti nutrizionali, *La terapia medico nutrizionale nel diabete mellito*, ovvero le raccomandazioni ADI-AMD-SID 2013-2014 (40).

#### Attività fisica: definizioni

In **Tabella 11** le definizioni si basano sul rapporto della Surgeon General "Attivita fisica e salute" del 1996 (36).

Tabella 11. Attività fisica: definizioni

Attività fisica	Movimento corporeo prodotto dalla contrazione di muscoli scheletrici che richieda una spesa energetica in eccesso rispetto alla spesa energetica a riposo.
Esercizio fisico	Movimento corporeo programmato, strutturato e ripetuto, eseguito allo scopo di migliorare o mantenere una o più componenti in buona forma fisica.
Esercizio aerobico	Movimenti ritmici, ripetuti e continui degli stessi grandi gruppi muscolari per almeno 10 minuti ciascuno. Gli esempi comprendono camminare, andare in bicicletta, corsa lenta, nuoto, esercizi aerobici acquatici e molti sport.
Esercizio contro resistenza	Attività che utilizzano la forza muscolare per muovere un peso o lavorare contro un carico che offre resistenza.
Met	Unità di equivalente metabolico utilizzato per stimare il costo metabolico di un'attività fisica secondo la relazione 1MET = 3,5 ml O <sub>2</sub> /kg/min oppure 1MET = 1kcal/kg/h. il consumo di 1MET/kg/h corrisponde a quello della condizione di assoluto riposo (metabolismo basale).
VO₂ max	Capacità aerobica massima; dipende, ovviamente, dal grado di allenamento e dalle capacità respiratoria e cardiovascolare. E' una funzione "ALLENABILE". Per semplicità, corrisponde alla FCMT che si calcola con la formula di Karvonen.
Volume attività fisica	Si esprime in METs/h/sett e si ottiene sommando i mets/h di ciascuna attività per la durata in ore delle stesse.

#### **Bibliografia**

- 1. Boulè NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a metanalysis of controlled clinical trial. JAMA 2001;286:1218-227
- 2. Boulè NG, Kenny GP, Haddad E, et al. Metanalysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2003;46:1071-1081
- 3. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA<sub>1c</sub> levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305:1790-1799
- 4. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. Diabetes Care 2004;27:83-88
- 5. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. Ann Intern Med 2000;132:605-611
- 6. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. Ann Intern Med 2001;134:96-105
- 7. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes A meta-analysis. Diabetes Care 2011;34:1228-1237
- 8. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al.; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus A randomized controlled trial: The Italian diabetes and Exercise Study (IDES). Arch Intern Med 2010;170:1794-1803
- 9. Avery L, Flynn D, van Wersch A, et al. Changing physical activity behavior in type 2 diabetes A systematic review and meta-analysis of behavioral interventions. Diabetes Care 2012;35:2681-2689
- 10. CJ Jimenez. Diabetes and exercise: the role of the athletic trainer. J Athl Train 1997;32:339-343
- 11. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:1295-1302
- 12. De Feo P, Perrone C, Fatone C, et al. Exercise therapy, as a core element of a multidisciplinary lifestyle intervention in type 2 diabetes, is cost saving for the healthy national service Abstract Book, Hepa Conference, Helsinki, 21-24, October, 2013
- 13. Strollo F, Strollo G, Ciarmatori A. Utilità dei 10000 passi al giorno sul rischio cardiovascolare e sulla spesa farmaceutica in soggetti senescenti/anziani con DMT2 di lunga durata. Atti del XVIII Congresso AMD Rossano Calabro, 2011
- 14. Eckert K. Impact of physical activity and body weight on health-related quality of life in people with type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2012;5:303-311
- 15. Reid RD, Tulloch HE, Sigal RJ, et al. Effects of aerobic exercise, resistance exercise or both, on patient-reported health status and well-being in type 2 diabetes mellitus: a randomised trial. Diabetologia 2010;53:632-640
- 16. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, et al.; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) investigators. Supervised exercise training counterbalances the adverse effects of insulin therapy in overweight/obese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012;35:39-41
- 17. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non insulin-dependent diabetes mellitus.

Sports Med 1997;24:321-336

- 18. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:1729-1736
- 19. Castaneda C, Layne JE, Munoz Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:2335-2341
- 20. TS Church, SN Blair, S Cocreham, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. JAMA 2010;304:2253-2262
- 21. Larose J, Sigal RJ, Khandwala F, et al.; Diabetes Aerobic and Resistance Exercise (DARE) trial investigators. Associations between physical fitness and HbA1(c) in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2011;54:93-102
- 22. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. Diabetes Care 2006;29:2518-2527
- 23. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, et al. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. Acta Diabetol 2010;47:15-22
- 24. Sigal RJ, Kenny GP. New evidence for the value of supervised exercise training in type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2010;170:1790-1791
- 25. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;147:357 369
- 26. Madden KM. Evidence for the benefit of exercise therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2013:6 233-239
- 27. Hays LM, Clark DO. Correlates of physical activity in a sample of older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22:706 712 28. Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, et al. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. Diabetes Care 2004;27(suppl 1):S58 S62
- 29. Gruppo di studio "Attività fisica". Indagine conoscitiva sulle cause di ridotta attività fisica in NIDDM in Italia. 3° Convegno Centro studi e ricerche AMD, Ancona 2006. Accessibile al: http://www-
- archive.infomedica.com/Infodiabetes.it/congressi nazionali/2006/ancona/pdf/14/attivita motoria/corigliano.pdf
- 30. 2° Diabetes Barometer Report of diabetes and physical activity 2011. Accessibile al: www.ibdo.it/pdf/2-Diabetes-Barometer-Report.pdf
- 31. De Feo P, Balducci S, Corigliano G, et al. A result of the italian arm of DAWN Project: physical activity is larger underused in type 2 DM care. Poster presentation al Congresso ATTD Budapest 2011
- 32. Balducci S, Zanuso S, Massarini M, et al.; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) The Italian diabetes and Exercise Study (IDES): Design and methods for a prospective Italian multicentre trial of intensive lifestyle intervention in people with type 2 diabetes and the metabolic syndrome Group1. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008:18:585-595
- 33. Mazzuca P, Della Valle E, Babini AC, et al. Progetto Lifestyle Gym (LsG): un intervento multidisciplinare integrato per facilitare il cambiamento dello stile di vita, alimentare e motorio, come strumento preventivo/terapeutico delle malattie dismetaboliche: dalla prescrizione alla somministrazione. Atti del XIX congresso nazionale AMD 2013
- 34. Corigliano G, Strollo F, Ardizzone A, et al.; per il gruppo italiano Fitwalking. Progetto fitwalking freedom league italia: risultati a 6 mesi. Atti del XVIII Congresso AMD 2011
- 35. De Feo P, Fatone C, Burani P, et al. An innovative model for changing the lifestyles of persons with obesity and/or type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol Invest 2011;34:e349-e354
- 36. US Department of Health and Human Services: Physical Activity and Health. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996
- 37. Albright A, Franz M, Hornsby G, et al. American College of Sports Medicine position stand: exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc 2000;32:1345 360
- 38. Marwich TH, Horden MD, Miller T, et al.; on behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Nutrition, Physical. Circulation 2009;119:3244 3262
- 39. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al.; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. Diabetes Care 2010;33:2692-2696
- 40. La terapia medico nutrizionale nel diabete mellito, Raccomandazioni 2013-2014, Gruppo di studio ADI-AMD-SID "Nutrizione e diabete", p. 113-123. Accessbile al: http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\_Raccomandazioni/2013/RAC\_NUTRIZIONE\_DEF\_2013-2014.pdf

### E. TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE E NUTRACEUTICI

### 1. TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE

### **RACCOMANDAZIONI**

Le persone affette da alterazioni glicemiche o diabete devono ricevere, preferibilmente da un dietologo o da un dietista, esperti in terapia medica nutrizionale (MNT, medical nutrition therapy) del

diabete e quindi inseriti nel team diabetologico, una MNT individualizzata al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici.

# (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Un approccio multispecialistico è necessario per integrare la MNT in un programma terapeutico che deve tenere in considerazione le esigenze personali, la disponibilità ai cambiamenti, i target metabolici, il tipo di diabete e trattamento ipoglicemizzante, il livello di attività fisica e lo stile di vita. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

# Raccomandazioni nutrizionali per la prevenzione primaria del diabete

Le persone ad alto rischio di diabete devono essere incoraggiate all'introduzione di un'alimentazione ricca di fibre provenienti da ortaggi, frutta e cereali non raffinati e povera di grassi di origine animale (dieta mediterranea).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

# Raccomandazioni nutrizionali per il trattamento del diabete Bilancio energetico e peso corporeo

Un calo ponderale è raccomandato per tutti i soggetti adulti in sovrappeso (BMI 25,0-29,9 kg/m²) od obesi (BMI ≥30 kg/m²).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'approccio principale per ottenere e mantenere il calo ponderale è la modificazione dello stile di vita, che include una riduzione dell'apporto calorico e un aumento dell'attività fisica. Una moderata riduzione dell'apporto calorico (300-500 kcal/die) e un modesto incremento del dispendio energetico (200-300 kcal/die) permettono un lento ma progressivo calo ponderale.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Per determinare un calo ponderale sia una dieta a basso contenuto di grassi e calorie, sia una dieta a basso contenuto di carboidrati, sia una dieta mediterranea, naturalmente ricca in fibre vegetali, possono essere efficaci a breve termine (fino a 2 anni).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il trattamento farmacologico dell'obesità dovrebbe essere preso in considerazione nei diabetici solo dopo che è stata valutata l'efficacia della dieta, dell'esercizio fisico e, dove indicato, della terapia cognitivo-comportamentale e tali approcci terapeutici si siano dimostrati inefficaci o nell'indurre calo ponderale o nel mantenimento del peso perso.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

# Carboidrati

I vegetali, i legumi, la frutta e i cereali integrali devono far parte integrante della dieta dei pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2. Quando l'apporto dei carboidrati è al limite superiore delle raccomandazioni, è particolarmente importante consigliare cibi ricchi in fibre e con basso indice glicemico.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Al momento non esistono evidenze per suggerire l'uso di diete a basso contenuto di carboidrati (ovvero con una restrizione al di sotto dei 130 g/die) nelle persone con il diabete.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione D)

Sia la quantità sia la qualità dei carboidrati dei cibi possono influenzare la risposta glicemica. Controllare la quantità totale dei carboidrati, attraverso l'uso delle diete a scambio o con il conteggio dei carboidrati, è una strategia chiave per l'ottenimento del controllo glicemico nel paziente insulinotrattato con uno schema multidose giornaliero (basal-bolus).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

#### Saccarosio

Gli alimenti contenenti prevalentemente zuccheri semplici se inseriti nel piano nutrizionale, devono sostituirne altri contenenti carboidrati; se aggiunti devono essere gestiti attraverso l'aumento del bolo insulinico o con altri agenti ipoglicemizzanti. In chi ha necessità di un apporto calorico controllato deve essere, inoltre, posta attenzione a non superare l'apporto calorico complessivo. L'eccessivo consumo abituale di saccarosio e altri zuccheri semplici può comportare incremento ponderale, insulino-resistenza e ipertrigliceridemia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

# Indice glicemico

L'indice glicemico deve essere considerato nella scelta degli alimenti. Una dieta a basso indice glicemico può, infatti, determinare un miglioramento del controllo glicemico, riducendo anche il rischio di ipoglicemia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

#### **Proteine**

Nei pazienti senza evidenza di nefropatia le proteine dovrebbero fornire il 10-20% dell'energia totale giornaliera.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei soggetti con qualsiasi grado di malattia renale cronica, per ridurre il rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale terminale, l'apporto proteico deve essere limitato alla razione dietetica raccomandata (0,8 g/kg).

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

Nelle persone con diabete tipo 2, l'introduzione di proteine può condizionare un aumento della risposta insulinica postprandiale, senza aumentare la concentrazione del glucosio. Per questa ragione le proteine non devono essere utilizzate per trattare un episodio acuto ipoglicemico o prevenire un'ipoglicemia notturna.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Al momento non è possibile raccomandare, nelle persone con diabete, diete ad alto contenuto proteico per favorire il calo ponderale. L'effetto, nel lungo periodo, di una dieta con un contenuto protidico >20% negli individui con diabete non è noto.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### Grassi

L'apporto giornaliero di grassi saturi deve essere inferiore al 10%, da ridurre a <8% se LDL elevato. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'uso di acidi grassi trans deve essere drasticamente ridotto.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L'apporto di grassi deve contribuire per il 20-35% dell'energia totale giornaliera, con un quantitativo di colesterolo non superiore a 300 mg/die, da ridurre a 200 mg/die in presenza di valori plasmatici elevati.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L'introduzione di almeno 2 porzioni alla settimana di pesce, preferibilmente azzurro, deve essere raccomandata, poiché fornisce acidi grassi n-3 polinsaturi.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

#### Alcol

Una introduzione moderata di alcol fino a 10 g/die nelle femmine (una porzione) e 20 g/die nei maschi (due porzioni) non ha effetti sulla glicemia ed è accettabile se il paziente desidera bere alcolici. Tuttavia, i carboidrati contenuti nelle bevande alcoliche possono avere un impatto importante. L'assunzione di alcol dovrebbe essere limitata nei soggetti obesi o con ipertrigliceridemia e sconsigliata nelle donne in gravidanza e nei pazienti con storia di pancreatite.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L'assunzione dell'alcol nei pazienti che sono trattati con insulina deve avvenire nel contesto di pasti che comprendono cibi contenenti carboidrati, per prevenire, soprattutto durante la notte, il rischio di pericolose prolungate ipoglicemie.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### Dolcificanti

I dolcificanti acalorici non nutritivi, sono sicuri quando consumati in quantità giornaliere moderate. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

## Supplementi

Il consumo abituale di cibi naturalmente ricchi di antiossidanti, microelementi e altre vitamine deve essere incoraggiato. Per questo, nelle persone con diabete, deve essere promossa l'introduzione giornaliera di frutta e vegetali. Al contrario la supplementazione routinaria con antiossidanti come la vitamina E, C e beta-carotene non è consigliata in assenza di prove di efficacia e sicurezza a lungo termine.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

## Alimenti "dietetici"

Non esistono evidenze per raccomandare l'uso di alimenti "dietetici" per diabetici.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

## Interventi nutrizionali specifici nelle persone con diabete tipo 1

Nelle persone con diabete tipo 1 la terapia insulinica deve essere integrata in un programma nutrizionale e di attività fisica individuale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti trattati con analoghi ad azione rapida dell'insulina o con microinfusori devono modificare i boli di insulina preprandiali sulla base dei carboidrati contenuti nei pasti.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il counting dei carboidrati si conferma nel contesto della MNT, componente essenziale, e identifica la strategia più efficace per il controllo glicemico nel paziente diabetico in trattamento insulinico intensivo.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti trattati con dosi costanti di insulina l'introduzione dei carboidrati con i pasti deve essere mantenuta costante nelle quantità e nei tempi.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

In corso di esercizio fisico programmato, si raccomanda l'aggiustamento della terapia insulinica. Qualora invece l'esercizio fisico non sia programmato, è opportuno prevedere l'introduzione di supplementi glicidici.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

# Interventi nutrizionali a supporto della gravidanza e dell'allattamento nelle persone con diabete

E' raccomandata un'adeguata introduzione energetica tale da garantire un appropriato aumento ponderale in gravidanza. Il calo ponderale non è raccomandato in questo periodo. Comunque, per donne sovrappeso od obese con diabete gestazionale (GDM) può essere raccomandata una modesta restrizione calorica e glucidica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Considerato che il GDM è un fattore di rischio per lo sviluppo successivo di diabete tipo 2, dopo il parto, sono raccomandate modificazioni dello stile di vita finalizzate al calo ponderale e all'aumento dell'attività fisica.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

#### Raccomandazioni nutrizionali nei diabetici con comorbilità acute e croniche

L'introduzione di adeguati quantitativi di liquidi e carboidrati, il controllo della glicemia e della chetonuria, devono essere raccomandati nel corso di malattie acute intercorrenti.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

La MNT deve essere considerata una componente del programma di gestione della glicemia per tutti i pazienti ricoverati con diabete e/o iperglicemia.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

Le strutture di ricovero dovrebbero valutare l'implementazione di un sistema di programmazione dei pasti per i diabetici tale da garantire un contenuto glucidico adeguato e l'appropriato intervallo di tempo rispetto alla terapia ipoglicemizzante.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

# Raccomandazioni nutrizionali per i diabetici ricoverati in strutture di lungodegenza

Non è raccomandata l'imposizione di una dieta restrittiva nei diabetici ricoverati in strutture di lungodegenza. Deve essere invece garantito un programma alimentare basato su un menù regolare in termini di intervallo temporale e contenuto glucidico.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

In Tabella 12 le indicazioni generali per la composizione ottimale della dieta nel paziente diabetico.

Tabella 12. Indicazioni generali per la composizione ottimale della dieta per il paziente diabetico

Componenti della dieta	Quantità complessiva consigliata	Quantità consigliata dei singoli nutrienti	Consigli pratici
Carboidrati	45-60% kcal tot (III, B)	Saccarosio e altri zuccheri aggiunti <10% (I, A)	<ul> <li>Vegetali, legumi, frutta, cereali preferibilmente integrali, alimenti della dieta mediterranea (III, B)</li> </ul>
Fibre	>40 g/die (o 20 g/1000 kcal die), soprattutto solubili (I, A)		<ul> <li>5 porzioni a settimana di vegetali o frutta e 4 porzioni a settimana di legumi (I, A)</li> </ul>
Proteine	10-20% kcal tot (VI, B)		
Grassi	35% kcal tot (III, B)	<ul> <li>Saturi &lt;10, &lt;8% se LDL elevato (I, A)</li> <li>MUFA 10-20% (III, B)</li> <li>PUFA 5-10% (III, B)</li> <li>Evitare ac. grassi trans (VI, B)</li> <li>Colesterolo &lt;300 mg/die, &lt;200 mg/die se colesterolo elevato (III, B)</li> </ul>	<ul> <li>Tra i grassi da condimento preferire quelli vegetali (tranne olio di palma e di cocco)</li> </ul>
Sale	<6 g/die (I, A)		<ul> <li>Limitare il consumo di sale e di alimenti conservati sotto sale (insaccati, formaggi, scatolame)</li> </ul>

## **COMMENTO**

La MNT è parte integrante del trattamento e della autogestione del diabete ed è raccomandata per tutte le persone con diabete tipo 1 e diabete tipo 2 come componente efficace del piano di trattamento globale della malattia, con l'obiettivo di mantenere o migliorare la qualità di vita, il benessere fisiologico e nutrizionale e prevenire e curare le complicanze acute e a lungo termine e le comorbilità associate (1). La MNT dovrebbe comportare una valutazione dello stato di nutrizione, degli interventi e il monitoraggio e il follow-up a lungo termine per sostenere i cambiamenti di stile di vita; essa, inoltre, dovrebbe consentire la valutazione degli esiti per apportare modifiche all'intervento (2).

E' ben documentato che la terapia nutrizionale può migliorare il controllo glicemico (2) e, se utilizzata con altri componenti della cura del diabete, è in grado di migliorare ulteriormente i risultati clinici e metabolici con conseguente riduzione dei tassi di ospedalizzazione (3,4). Le riduzioni dell'HbA<sub>1c</sub> segnalate sono simili o maggiori di quelle ottenute con gli attuali trattamenti farmacologici per il diabete (5).

L'analisi del *File dati* AMD 2011 (6) fornisce informazioni prospettiche su alcuni indicatori di processo e di risultato valutati su un campione di circa 262.081 pazienti con diabete relativi all'anno 2005 e 415.346 pazienti relativi al 2009. Le informazioni disponibili sullo stato ponderale dei pazienti in cura presso centri specialistici dimostrano un lieve aumento del BMI medio nei 5 anni (da 29,3 ±

5,1 a 29,6 ± 5,2 kg/m²), con un preoccupante aumento soprattutto delle forme di obesità più severa. Se confrontato con i dati degli *Annali* 2008, il BMI appare lievemente peggiorato nel tipo 2 forse per la verosimile immissione di Servizi meno attenti al controllo ponderale, oltre all'inarrestabile trend negativo già rilevato negli anni scorsi. Tale dato conferma la difficoltà nella pratica clinica quotidiana, di un efficace intervento sul sovrappeso e sull'obesità. Lo studio MIND.IT, promosso dalla SID e condotto in alcuni centri ambulatoriali per il trattamento del diabete, ha dimostrato inoltre che l'adesione alle raccomandazioni nutrizionali nei pazienti di tali centri è abbastanza inadeguata sia in termini di apporto energetico (eccessivo, specie in considerazione dell'elevato BMI della maggior parte dei pazienti) che di composizione della dieta, in particolare per quanto riguarda l'apporto di grassi saturi e di fibre vegetali (7).

Le strategie nutrizionali e terapeutiche per il raggiungimento del controllo ponderale e del buon controllo metabolico nelle persone con diabete tipo 2, argomento molto dibattuto negli ultimi anni, è stato affrontato nel recente documento del gruppo di studio "Nutrizione e diabete" elaborato da un gruppo di esperti delle società medico-scientifiche ADI-AMD-SID nel 2013 (8).

I risultati di numerosi di studi effettuati in soggetti in sovrappeso od obesi non diabetici, che dimostrano chiaramente come nel breve periodo il calo ponderale e il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari non fossero diversamente influenzati da una dieta a basso contenuto di carboidrati e lipidi, sono stati confermati anche in presenza di diabete tipo 2 (9).

Sia una dieta a basso contenuto di grassi e calorie che una dieta a basso contenuto di carboidrati, sia una dieta mediterranea naturalmente ricca in fibre vegetali hanno dimostrato di essere efficaci nel determinare una diminuzione ponderale a breve termine, equivalente fino a 2 anni. A 6 mesi le diete a basso contenuto di carboidrati sembrano vantaggiose rispetto a quelle povere di grassi per quanto riguarda i livelli di trigliceridi e HDL; è tuttavia importante sottolineare che nelle diete a basso contenuto di carboidrati si osservano valori più elevati di colesterolo LDL. E' stato dimostrato che un intervento multifattoriale intensivo sullo stile di vita comprendente una alimentazione ipocalorica e povera in grassi che porti a un calo ponderale del 7% a 6 mesi e a un dimagrimento del 5% a 3 anni si associa, nella popolazione a rischio, a una riduzione di incidenza di nuovi casi di diabete del 58%. L'aderenza a un modello alimentare mediterraneo, in assenza di calo ponderale, riduce l'incidenza del diabete del 52% rispetto a una dieta povera di grassi (10-12).

Le persone con diabete dovrebbero ricevere una consulenza nutrizionale da un dietista con conoscenza delle componenti della MNT del diabete, prima possibile dopo la diagnosi e per tutto il corso del follow-up (13).

L'educazione in piccoli gruppi e/o una impostazione individualizzata con un programma di educazione alla autogestione (DSME) ha dimostrato benefici per le persone a rischio di diabete o con diabete (14). L'approccio nutrizionale basato sulla dieta prescrittiva personalizzata è efficace nel lungo termine soprattutto in presenza di abitudini alimentari molto costanti, come si verifica nell'anziano. Per le persone con diabete tipo 1, la partecipazione a un corso intensivo di educazione impostato sul conteggio dei carboidrati può portare a un miglioramento del controllo glicemico. Per gli individui che utilizzano dosi di insulina fisse giornaliere, considerare i carboidrati rispetto al tipo e alla quantità può migliorare il controllo glicemico e ridurre il rischio di ipoglicemia (15-16).

Nel giugno 2013 un summit internazionale ha chiarito i benefici e l'impiego dell'indice glicemico, del carico glicemico e della relativa risposta glicemica (17). Dai maggiori ricercatori e clinici mondiali è stato redatto il primo documento di consenso che fornisce risposte condivise su un tema finora controverso.

Gli esperti si sono trovati d'accordo nel ribadire che la qualità dei carboidrati (misurata dall'Indice Glicemico o IG) conta, e che i carboidrati presenti nei diversi cibi condizionano in modo diverso la glicemia postprandiale, con importanti ripercussioni sulla salute. Si affermano evidenze convincenti sulla correlazione tra diete a basso Indice Glicemico/Carico Glicemico (IG/CG) e riduzione del rischio

sia di diabete tipo 2 sia di malattia coronarica, oltre a un miglior controllo della glicemia nei soggetti già diabetici e a un probabile effetto positivo sul controllo ponderale. Il comitato raccomanda l'inclusione dell'IG e del CG nelle linee-guida dietetiche nazionali così come nelle tabelle di composizione degli alimenti.

La valutazione dell'IG va quindi a completare gli altri metodi di caratterizzazione degli alimenti contenenti carboidrati e dovrebbe essere considerata nel contesto di una dieta globalmente sana.

#### Bibliografia

- 1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Commitee. Can J Diabetes 2013;37:S45eS5
- 2. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, et al. The evidence for effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. Diabetes Care 2002;25:608-613
- 3. Franz MJ, Monk a; Barry B, et al. Effectineness of medica nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. J Am Diet Assoc 1995;95:1009-1017
- 4. Kulkarni K, Castle G, Gregory R, et al. Nutrition practice guidelines for type 1 diabetes mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. The diabetes care and education dietetic practice group. J Am Diet Assoc 1998;98:62-70 5. ADA 2013 Nutrition therapy reccomendations for the management of adults with diabetes. Position statement. Diabetes Care 2013;36:3821-3842
- 6. Annali AMD 2011. Livelli di controllo metabolico pressorio e lipidico e utilizzo dei farmaci nel diabete tipo 2. gli anni 2005-2009 a confronto
- 7. Mann JI, Riccardi G. Evidence-based European guidelines on diet and diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004:14:332-333
- 8. ADI AMD SID. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito. Raccomandazioni 2013-2014
- 9. Rivellese, et al. Dietary habits in type 2 diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? Eur J Clin Nutr 2008;62:660-664
- 10. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a lowcarbohydrate versus lowfat diet: a randomized trial. Ann Intern Med 2010;153:147-15710
- 11. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med 2008;359:229-234
- 12. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs. low fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006;166:285-293
- 13. Willaing I, Ladelund S, Jorgensen T, et al. Nutritional counseling in primary health care: a randomized comparison of an intervention by general practitioner or dietician. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004;11:513-520
- 14. Wilson C, Brown T, Acton K, et al. Effects of clinical nutrition education and educator discipline on glycemic control outcomes in the Indian health service. Diabetes Care 2003;26:2500-2504
- 15. Brekke HK, Jansson PA, Lenner RA. Long-term (1-and 2-year) effects of lifestyle intervention in type 2 diabetes relatives. Diabetes Res Clin Pract 2005;70:225-234
- 16. Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL, et al. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. Diabetes Care 2002;25:269-277
- 17. Glycemic Index, Glycemic Load and Glycemic Response: An International Scientific Consensus Summit. Stresa 2013

#### 2. NUTRACEUTICI

## **RACCOMANDAZIONI**

Esiste una grande attenzione per i nutraceutici, ma non esistono prove che dimostrano la loro sicurezza ed efficacia sulla riduzione del rischio di sviluppare diabete tipo 2 e sul controllo glicemico nelle persone con diabete.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

#### COMMENTO

La European Commission Concerted Action on Functional Food Science (FUFOSE) definisce un "alimento funzionale" se è dimostrato con sufficiente chiarezza il suo effetto positivo su una o più funzioni dell'organismo in maniera tale da essere rilevante per il miglioramento dello stato di salute e/o nella riduzione del rischio di malattia, indipendentemente dal suo effetto nutrizionale; inoltre, deve poter esercitare i suoi effetti per le quantità normalmente consumate con la dieta.

Quest'ultima caratteristica distingue l'alimento funzionale dal "nutraceutico", che è, invece, nella

maggior parte dei casi una vera e propria preparazione farmaceutica contenente principi attivi presenti naturalmente negli alimenti, ma estratti, purificati, concentrati e assunti in dose farmacologica. Spesso i termini di "alimento funzionale" e "nutraceutico" sono impropriamente utilizzati come sinonimi proprio perché manca una legislazione specifica sulla loro catalogazione ed etichettatura.

Gli alimenti funzionali si dividono in convenzionali e modificati. Appartengono alla prima categoria i cereali integrali, la frutta secca, la soia, i pomodori, in cui le componenti fisiologicamente attive come fibre, beta-carotene, licopene, ecc., sono già naturalmente presenti nell'alimento; rientrano nella seconda categoria i prodotti caseari a basso tenore in grassi, gli alimenti *light*, gli alimenti arricchiti in fibre e prebiotici e gli alimenti a basso indice glicemico, per i quali è la tecnologia a rendere l'alimento funzionale arricchendolo o addizionandolo di uno o più componenti con effetti benefici, oppure rimuovendo dall'alimento uno o più componenti con effetti negativi, oppure sostituendo un componente con un altro con effetti benefici o migliorando la biodisponibilità di molecole con effetti benefici per la salute (1).

Le sostanze nutraceutiche sono normalmente derivate dalle piante, dagli alimenti e da fonti microbiche. Esempi di nutraceutici sono i probiotici, gli antiossidanti, gli acidi grassi polinsaturi (omega-3), le vitamine e i complessi enzimatici. Tipicamente vengono utilizzate per prevenire le malattie croniche, migliorare lo stato di salute, ritardare il processo di invecchiamento e aumentare l'aspettativa di vita.

Alcuni esempi di alimenti a cui sono attribuite proprietà salutari e perciò detti alimenti funzionali sono: l'uva rossa, che contiene l'antiossidante resveratrolo; i prodotti che contengono fibre solubili, come la buccia del seme del plantago per ridurre l'ipercolesterolemia; i broccoli, in grado di prevenire varie forme di tumori; la soia, che contiene isoflavoni per migliorare la salute delle arterie; e poi il vino rosso, la frutta, il latte di capra, ecc.

Nel 2013, l'ADA ha sostenuto che la supplementazione con antiossidanti, quali vitamine E, C e carotene non è consigliata a causa della mancanza di prove di efficacia e di sicurezza a lungo termine (2).

L'Associazione DIABETES UK, nel documento del 2011 su micronutrienti, supplementi e cibi funzionali, ha sostentuo che esiste una ricerca continua su queste sostante (vitamina B3, cromo, magnesio, antiossidanti, vitamina D, zinco, caffeina, cinnamon, chilli, karela e methi) e sui loro effetti sulla gestione del diabete o su eventuali implicazioni sullo sviluppo di diabete. Tuttavia, non vi è alcuna chiara evidenza di beneficio nell'utilizzo di tali sostanze nelle persone con diabete, rispetto alla popolazione generale, se non sono presenti carenze. Le persone che scelgono di utilizzare integratori o alimenti funzionali devono essere incoraggiate a discutere le loro esigenze individuali con un medico o dietista che tenga conto della sicurezza e dei rischi relativi.

Nello stesso documento sono riportate una serie di raccomandazioni nutrizionali riguardanti le malattie cardiovascolari, l'iperlipemia e la pressione arteriosa. In particolare si ribadisce che:

- Il consumo quotidiano di alimenti arricchiti con steroli vegetali e stanoli vegetali (2-3 g/die) migliora significativamente il colesterolo totale e LDL nelle persone con diabete, indipendentemente dal trattamento con statine.
- Nei soggetti con diabete tipo 2 e livelli elevati di trigliceridi nel sangue, la supplementazione con un massimo di 3 grammi al giorno di n-3 da olio di pesce marino (EPA e DHA) è in grado di migliorare i livelli di trigliceridi nel sangue, senza effetti negativi.
- Il consumo di pesce azzurro, ricco di acidi grassi insaturi omega-3, è consigliato almeno 2 volte a settimana (3,4).

Nelle raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito dell'EASD adottate da SID, del 2005, viene dichiarato che nessuna raccomandazione

è proposta per gli integratori e gli alimenti funzionali. Il gruppo di studio ha ritenuto affermare che i principali benefici dell'approccio nutrizionale nel trattamento e prevenzione del diabete possano derivare da un'appropriata assunzione dei cibi comuni. Poiché gli alimenti funzionali e gli integratori dietetici non sono componenti delle diete tradizionali, il gruppo di studio ha deciso che studi clinici a lungo termine debbano essere effettuati prima di dare una raccomandazione sul loro consumo (5).

L'American Dietetic Association nel 2010 propone il documento *The Evidence for Medical Nutrition Therapy for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults*, in cui afferma che gli obiettivi primari della terapia medico nutrizionale per le persone con malattia cardiovascolare sono di limitare gli acidi saturi, i grassi trans e il colesterolo. Afferma inoltre che sono riportati in letteratura gli effetti benefici di fibra, fitosteroli/fitostanoli, acidi grassi n-3 e altri estratti vegetali. Anche se un minor numero di studi sono stati condotti in persone con il diabete. Tuttavia, poiché i due gruppi hanno equivalente rischio cardiovascolare, le raccomandazioni nutrizionali per le persone con diabete sono le stesse di quelle per le persone con preesistenti malattie cardiovascolari (6).

Nel 2012 è stato pubblicato il *position statement* dell'Academy of Nutrition and Dietetics sui Functional Foods. Il documento afferma che la posizione dell'Ente è di riconoscere che, anche se tutti gli alimenti forniscono un certo livello di fisiologica funzione, il termine "alimenti funzionali" definisce quegli alimenti come i cibi integrali oppure gli alimenti fortificati, arricchiti, o i cibi avanzati che hanno un potenziale effetto benefico sulla salute se consumati come parte di una dieta variata, e laddove ci siano prove di efficacia. L'ente sostiene la FDA (Food and Drug Administration) quando si tratta di approvare gli *health claims* sull'etichettatura degli alimenti sulla base di rigorosa dimostrazione scientifica (7).

Tra le erbe medicinali, quali ginseng, cipolle, aglio, cannella e berberina, che contengono principi attivi in grado di modulare il metabolismo del glucosio, quello dei lipidi, lo stato antiossidante e la funzionalità vascolare, la più studiata è la berberina, un alcaloide naturale delle piante isolato dalle erbe cinesi, comunemente usato per il trattamento della diarrea.

Uno studio controllato e randomizzato, in doppio cieco, condotto su 116 pazienti diabetici cinesi, ha dimostrato che il consumo per 3 mesi di 1 g/die di berberina, è in grado di migliorare il compenso glicemico e ridurre i lipidi plasmatici in pazienti diabetici tipo 2. Tuttavia, le formulazioni di erbe medicinali attualmente in commercio, fatta eccezione per la berberina, contengono quantità di principio attivo molto inferiori a quelle necessarie per ottenere l'effetto terapeutico. Inoltre, mancano i trial clinici che dimostrano la loro efficacia e sicurezza a lungo termine. Per queste ragioni non è consigliabile raccomandare il loro uso nei pazienti diabetici.

Più forti e consolidate sono le evidenze scientifiche relativamente all'utilizzo dei "nutraceutici" quali fitosteroli, proteine della soia, acidi grassi polinsaturi della serie omega-3, policosanoli e lievito di riso rosso, nel trattamento della dislipidemia.

#### Fibre

Le fibre solubili, viscose, quali beta-glucani, fibre di avena e psyllium riducono i livelli plasmatici di colesterolo. Studi di metanalisi riportano una riduzione di circa 2 mg/dl per grammo di fibra del colesterolo LDL.

# **Fitosteroli**

I fitosteroli, rappresentati principalmente da sitosterolo, campesterolo e stigmasterolo, sono presenti in natura negli oli vegetali e in piccole quantità nei vegetali, frutta fresca, grano e legumi. Essi competono con il colesterolo per l'assorbimento a livello intestinale riducendo i livelli plasmatici di colesterolo totale e colesterolo LDL, in media del 7-10% se assunti in una quantità di 2 g/die. Tale quantità è di gran lunga maggiore di quella raggiungibile con la dieta mediante la quale si assume una quantità massima di 500 mg/die nei paesi mediterranei e 250 mg/die quelli nel nordeuropa.

#### Proteine della soia

Un introito medio di 25 g/die di proteine della soia riduce del 3-5% le concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL; tale effetto, piuttosto modesto, è maggiore in soggetti con ipercolesterolemia. Quindi, alimenti a base di proteine di soia (latte di soia, analoghi della carne e tofu), possono essere utilizzati in sostituzione a quelli di origine animale, ricchi in acidi grassi saturi, per il trattamento delle dislipidemie.

## Acidi grassi polinsaturi omega-3

Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 sono una categoria di acidi grassi presenti in natura principalmente nei pesci quali salmone, alici e dentice. Studi clinici hanno dimostrato che se assunti in quantità pari a circa 2-3 g/die, in forma di supplemento, riducono i livelli plasmatici di trigliceridi del 25-30%. Per quantità superiori a 3 g/die si osserva un incremento dei livelli plasmatici di colesterolo LDL di circa il 5%.

#### Policosanoli

I policosanoli sono una miscela di alcoli alifatici primari a lunga catena (da 24 a 36 atomi di carbonio) isolati principalmente dalla cera della canna da zucchero (*Saccharum officinarum L.*, graminaceae) e purificati. Sebbene siano disponibili in varie preparazioni farmaceutiche in associazioni ad altre erbe medicinali, fino a oggi non vi sono studi che confermano che i policosanoli abbiano effetti significativi sui lipidi.

#### Riso rosso fermentato

Il riso rosso fermentato possiede proprietà terapeutiche ipocolesterolemizzanti, note da millenni nella medicina tradizionale cinese e ora anche riconosciute dalla medicina moderna. Esso viene preparato attraverso la fermentazione, a opera di un fungo, il *Monascus purpureus* che produce sia pigmenti che conferiscono il colore rosso al riso che un metabolita, la monacolina K, che possiede spiccate proprietà inibitorie nei confronti dell'enzima HMG-CoA reduttasi. La monacolina K è l'analogo della lovastatina, il precursore di un'intera classe di farmaci, le statine, ancora oggi considerate il trattamento d'elezione delle dislipidemie. In commercio esistono diverse preparazioni di riso rosso fermentato con differenti concentrazioni di monacolina K, tutte capaci di ridurre i livelli plasmatici di colesterolo totale e delle LDL (8).

#### Alimentazione corretta

Ma quale alimentazione è la più corretta per la persona con diabete? Molti studi hanno tentato di dare una risposta, a cominciare dall'INTERACT, uno studio osservazionale prospettico che coinvolge 24mila persone in 8 paesi europei, e che fa parte del progetto EPIC, finanziato dalla Comunità europea. E le indicazioni ricordano tanto la nostra dieta mediterranea. Via libera a frutta e verdura, soprattutto verdura a foglia (bieta, spinaci, broccoletti e cicorie, compresi i radicchi) e ortaggi a radice (carote, barbabietole, rape), ma anche pomodori e carciofi, veri e propri alimenti nutraceutici.

Secondo l'INTERACT, non ci sono correlazioni significative tra consumo di latte e latticini e riduzione del rischio di diabete tipo 2, mentre ce ne sono per yogurt e formaggi freschi fermentati, tipo gli stracchini, soprattutto per quelli arricchiti di probiotici, il cui consumo sembra avere un ruolo protettivo, migliorando la sensibilità all'insulina (9).

Tutta la verdura di stagione apporta vitamine, sali minerali e fibra, e – soprattutto – una alimentazione ricca di frutta e verdura è utile non solo per l'apporto di nutrienti, ma anche per abbassare la densità calorica della dieta dando al contempo sazietà. Tra i frutti, secondo uno studio

della Harvard School of Public Health, alcuni sono associati significativamente con un minor rischio di sviluppare diabete tipo 2. Secondo lo studio, chi mangia almeno due porzioni alla settimana di mele, uva e mirtilli riduce del 23% il proprio rischio se confrontato con chi mangia la stessa frutta una volta al mese, o anche meno. Al contrario, chi consuma uno o due succhi di frutta al giorno aumenta il proprio rischio del 21%, mentre sostituendo tre porzioni settimanali di succo di frutta con frutta abbassa il rischio del 7% (10).

Secondo uno studio recente, un soft drink zuccherato al giorno fa aumentare il rischio di diabete del 20% (11). Stesso discorso va fatto per le bibite edulcorate; non danno calorie, ma poiché gli edulcoranti non sono inerti dal punto di vista biologico, il segnale di dolce non solo condiziona le abitudini successive, ma ingenera una risposta biochimica e biologica che favorisce l'accumulo calorico.

#### **Bibliografia**

- 1. AMD-SID. Raccomandazioni 2013-2014. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito
- 2. American Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2013;26(Supp 1):S1-S110
- 3. Dyson PA, Kelly T, Deakin T, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. Diabet Med 2011;28:1282-1288
- 4. LARN. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012
- 5. Diabetes Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Linea-guida dell'EASD adottate dalla SID, 2005
- 6. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. J Am Diet Assoc 2010;110:1852-1889
- 7. Crowe KM, Francis C; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the academy of nutrition and dietetics: functional foods. J Acad Nutr Diet 2013;113:1096-1103
- 8. AMD-SID. Raccomandazioni 2013-2014. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito
- 9. www.inter-act.eu
- 10. Muraki I, Imamura F, Manson JE, et al. Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. BMJ 2013;347:f5001
- 11. InterAct Consortium, Romaguera D, Norat T, et al. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. Diabetologia 2013;56:1520-1530

# F. TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE

#### 1. DIABETE TIPO 1

## **RACCOMANDAZIONI**

Lo schema di terapia raccomandato è il basal-bolus, con analoghi a breve durata d'azione e analoghi a lunga durata d'azione.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

La prescrizione di algoritmi di autogestione della terapia insulinica comprendenti anche la tecnica della "conta dei carboidrati" può facilitare il raggiungimento degli obiettivi glicemici.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

In presenza di valori di HbA<sub>1c</sub> superiori all'obiettivo glicemico è necessario mettere tempestivamente in atto le opportune variazioni della terapia finalizzate a raggiungere rapidamente e mantenere nel tempo il buon controllo glicemico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

In soggetti selezionati che, malgrado un regime basal-bolus ottimale, presentino scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti, può essere considerata l'indicazione all'uso del microinfusore che deve essere prescritto da parte di un team esperto nel suo utilizzo.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Una corretta tecnica di iniezione è essenziale per garantire un'ottimale azione dell'insulina. La corretta tecnica iniettiva prevede la scelta dell'ago, la rotazione delle sedi di iniezione, la manipolazione e la conservazione dell'insulina, la procedura con cui si inserisce l'ago nella cute, la durata dell'iniezione con l'uso di penne, la manipolazione della cute prima e dopo l'iniezione.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

#### **COMMENTO**

#### Evidenze fondamentali

Esistono evidenze cliniche fondamentali che ogni diabetologo dovrebbe tenere in considerazione nel proprio approccio prescrittivo alla terapia del diabete tipo 1. Innanzitutto, l'evidenza per la quale uno stretto controllo della glicemia riduce il rischio di insorgenza e/o la progressione della retinopatia e della nefropatia diabetica (1,2), che perdura anche dopo la sospensione del periodo di stretto controllo, con una riduzione anche del rischio cardiovascolare (3). Nello studio DCCT, tuttavia, il gruppo trattato intensivamente faceva registrare un numero di episodi di ipoglicemia grave significativamente superiore al gruppo in trattamento standard, in gran parte riconducibile al tipo di insulina utilizzata (insulina umana regolare e insulina isofano) (vedi oltre) (4).

Dal DCCT in poi è universalmente riconosciuto che la terapia multiniettiva rappresenta l'approccio terapeutico raccomandato (1,3) per la riduzione del rischio di complicanze sia micro- (5) sia macrovascolari (4).

Lo schema di terapia di scelta è il basal-bolus, che è possibile attuare con insulina umana, analoghi dell'insulina o microinfusore. Attualmente in Italia sono disponibili, oltre all'insulina umana regolare e isofano (anche denominata NPH), tre tipi di analoghi a breve durata d'azione (lispro, aspart, glulisina) e cinque analoghi a lunga durata d'azione (glargine, detemir, insulina lispro protamina (ILPS), degludec e glargine LY2963016). Allorché valutati in pazienti con diabete tipo 1, i tre analoghi rapidi mostrano un picco di concentrazione plasmatica circa doppio a fronte di un tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica massima di circa la metà rispetto all'insulina umana regolare, facendo registrare, quindi, un profilo farmacodinamico assai più simile a quello della secrezione fisiologica di insulina (6-9). Le concentrazioni dei tre analoghi tornano a un livello inferiore al 20% del picco massimo in circa 4 ore, quando l'assorbimento dell'insulina umana è ancora in corso. Tali evidenze suggeriscono una maggiore efficacia e sicurezza degli analoghi rispetto all'insulina umana nel prevenire sia le eccessive escursioni glicemiche postprandiali sia le ipoglicemie postprandiali tardive (10). Il rischio di ipoglicemia si è ridotto significativamente (circa 10 volte) dal momento in cui sono stati introdotti gli analoghi (rapidi e ritardo) rispetto all'utilizzo di insulina regolare e NPH: nello studio DCCT (3) i pazienti in trattamento intensivo con insulina regolare/NPH mostravano un numero di eventi ipoglicemici pari a 62/100 pazienti/anno, più di tre volte superiore rispetto ai pazienti in trattamento convenzionale. La metanalisi della Cochrane Library, che ha incluso studi randomizzati e controllati fino al 2005 (11) non ha rilevato sostanziali differenze nel controllo glicemico ottenuto con analoghi rapidi rispetto all'insulina umana regolare. La stessa metanalisi, però, ha messo in evidenza una riduzione degli episodi di ipoglicemia grave,

in pazienti trattati con gli analoghi (21,8 episodi per 100.000 soggetti/anno) rispetto a pazienti trattati con insulina umana (46,1 episodi per 100.000 soggetti/anno). Inoltre, numerosi studi in cui i partecipanti hanno ricevuto una terapia basal-bolus con analoghi rapidi e *long-acting* in confronto a una terapia con insulina umana soltanto o mista analogo-insulina umana hanno fatto registrare una riduzione significativa dell'HbA<sub>1c</sub> e non solo degli episodi ipoglicemici (12-14). Inoltre, l'ampia flessibilità nell'utilizzo degli analoghi sembra essere una delle motivazioni per una maggiore soddisfazione dei pazienti e una migliore qualità di vita registrata nei trial clinici (15).

I tre analoghi a breve durata d'azione dell'insulina possono essere considerati sovrapponibili in rapporto all'indicazione terapeutica principale, poiché condividono lo stesso meccanismo d'azione, la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza. In particolare, relativamente alla farmacocinetica e alla farmacodinamica non esistono, a tutt'oggi, evidenze scientifiche che dimostrino differenze tra lispro, aspart e glulisina (10). Alcuni studi suggeriscono che l'insulina glulisina ha un inizio di azione leggermente più rapido rispetto agli altri analoghi sebbene ciò non si traduca in un beneficio clinico dimostrabile (16). Le tre insuline si distinguono tuttavia per indicazioni terapeutiche aggiuntive in sottogruppi di pazienti o condizioni patologiche specifiche nonché per la possibilità di essere aggiunte a soluzioni per infusione peraltro evidenti a un'attenta lettura delle rispettive schede tecniche (17-19). Oltre l'uso abituale sottocute dei tre analoghi, è infatti possibile anche l'utilizzo ospedaliero per via endovenosa (bolo o infusione), per cui si rimanda al capitolo specifico. Per quanto concerne l'utilizzo degli analoghi a breve durata d'azione in gravidanza, è stato valutato e approvato l'utilizzo di lispro e aspart. Nella popolazione pediatrica è stato valutato e approvato dai 2 anni di età in poi l'utilizzo di lispro e aspart e dai 6 anni in avanti quello di glulisina (vedi i capitoli specifici).

Relativamente all'utilizzo degli analoghi a breve durata d'azione in pazienti con insufficienza epatica, si sottolinea come la risposta all'insulino lispro non risulta influenzata da tale condizione clinica nella quale mostra un assorbimento e un'eliminazione più rapidi dell'insulina umana solubile (20). In tale condizione le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate. La velocità di assorbimento dell'insulina aspart, dettagliatamente analizzata, può variare nei pazienti con insufficienza epatica moderata e grave, ma ciò non altera in modo "clinicamente significativo" la farmacocinetica e quindi non influenza l'azione insulinizzante e la risposta clinica alla molecola (21). Relativamente ai pazienti con insufficienza renale, le proprietà farmacocinetiche dei tre analoghi vengono mantenute inalterate.

Gli analoghi rapidi aspart e lispro hanno compatibilità sia con soluzione al cloruro di sodio che con soluzione glucosata. Glulisina ha limitazione d'uso endovenosa non essendo compatibile con soluzione glucosata e soluzione Ringer (20-21).

Per quanto concerne gli analoghi a lunga durata d'azione una revisione sistematica degli studi di intervento randomizzati che accomuna quelli condotti su pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 ha dimostrato che glargine, rispetto a NPH, determina un'incidenza significativamente ridotta di ipoglicemia in alcuni studi e riduca notevolmente il rischio di ipoglicemia notturna (22). In studi randomizzati condotti in pazienti con diabete tipo 1, detemir rispetto a NPH in doppia somministrazione giornaliera (mattina e sera), in schema terapeutico basal-bolus con aspart, a fronte di una riduzione comparabile di HbA<sub>1c</sub> e FPG, ha determinato una diminuzione nel 22% nel rischio di ipoglicemia totale e del 34% nel rischio di ipoglicemie maggiori notturne, oltre a un incremento ponderale significativamente inferiore (23).

Per quanto concerne la durata d'azione con dosi prossime a quelle comunemente utilizzate nei pazienti con diabete tipo 1 ovvero di 0,35 U/kg (24), l'insulina glargine ha mostrato una durata d'azione superiore a quella dell'insulina detemir (mediana 24 vs. 17,5 ore). Tuttavia, con dosi più elevate (0,4 U/kg), peraltro raramente usate nel diabete tipo 1, la durata d'azione delle due insuline basali si avvicina,(detemir circa 23 ore, glargine circa 27 ore) (25). Un confronto fra glargine e

detemir in regime basal-bolus con aspart in pazienti con diabete tipo 1 ha messo in evidenza effetti simili in termini sia di HbA<sub>1c</sub> che di ipoglicemie tra le due insuline basali ma richiedendo nel 60% dei pazienti trattati con detemir una sua duplice somministrazione giornaliera e una dose totale più alta rispetto a glargine (26).

Sebbene il costo degli analoghi sia superiore rispetto alla NPH, un seppur limitato miglioramento del controllo della glicemia (14), ma soprattutto il calcolo del rapporto costo/beneficio (che include anche la riduzione delle ipoglicemie e il conseguente miglioramento della qualità della vita) depone a favore del loro utilizzo (27). La riduzione di episodi di ipoglicemia notturna usando glargine anziché NPH come insulina basale in uno schema basal-bolus con lispro è confermata anche in un trial multicentrico italiano (28).

L'efficacia e la sicurezza delle insuline basali in bambini in età prescolare (2-5 anni) sono state dimostrate recentemente in studi di durata da 12 a 24 mesi. In uno studio aperto, controllato, randomizzato, multicentrico, multinazionale di 24 settimane, condotto su 125 pazienti con diabete tipo 1 di età di 1-5 anni (PRESCHOOL), è stata confermata la sicurezza di glargine in termini di ipoglicemie clinicamente rilevanti, sintomatiche, notturne, gravi, a fronte di un controllo glicemico mantenuto con una monosomministrazione giornaliera, rispetto a NPH somministrata 2 volte al giorno (29).

Un altro studio randomizzato, controllato della durata di 12 mesi ha dimostrato come il controllo metabolico (HbA<sub>1c</sub>) con detemir fosse comparabile con insulina NPH quando somministrata in terapia basal-bolus, a fronte di un minore incremento ponderale, a un minor tasso di eventi ipoglicemici in generale e alla pressoché assenza di eventi ipoglicemici severi nei pazienti trattati con detemir rispetto a NPH (30).

Un recente studio osservazionale effettuato in Germania (German/Austrian DPV-Wiss database) su circa 52.000 pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 ha messo in evidenza che nel trattamento del diabete tipo 1 nel *real word* le dosi medie totali/die di insulina glargine sono più basse (0,74 IU/kg), rispetto a NPH (0,76 IU/kg) e a detemir (0,81 IU/kg) (31).

L'efficacia e la sicurezza delle insuline basali, in particolare di detemir in pazienti affetti da diabete tipo 1, sono state recentemente studiate anche durante condizioni particolari come la gravidanza in uno studio randomizzato e controllato con risultati sovrapponibili a NPH in termini di efficacia e di *outcome* fetali (32) per cui si rimanda al capitolo specifico.

L'insulina degludec, approvata dall'European Medicines Agency (EMA) nel 2013 e commercializzata in Italia dall'ottobre 2014, è un nuovo analogo a lunga durata d'azione che mostra un'emivita superiore alle 24 ore tanto da essere dosabile circolo nel sangue per più di 96 ore dalla somministrazione (33). L'insulina degludec, come già in passato l'insulina detemir (entrambe acilate) mostra anche una maggiore riproducibilità farmacocinetica e farmacodinamica rispetto a glargine. In 54 pazienti con diabete tipo 1 sottoposti a clamp euglicemico per 24 ore degludec ha fatto registrare una variabilità della velocità di infusione del glucosio circa 4 volte inferiore rispetto a glargine (34). Questa importante osservazione andrebbe tuttavia confermata in altri studi. Nello studio registrativo di fase IIIa BEGIN Basal Bolus T1 (35), della durata di 12 mesi, oltre 600 pazienti con diabete tipo 1 sono stati randomizzati a insulina degludec o glargine in associazione ad aspart ai pasti, al fine di valutare – come richiesto dall'EMA e dall'FDA – la non inferiorità di degludec rispetto al comparatore di riferimento relativamente al controllo metabolico. Al termine del trial, i livelli di HbA<sub>1c</sub>, il numero di pazienti che ha raggiunto un valore di HbA<sub>1c</sub> 53 mmol/mol (<7%), e i livelli di glicemia a digiuno non hanno mostrato alcuna differenza tra i due gruppi in esame. Degludec ha tuttavia fatto registrare una riduzione significativa, pari al 25%, del rischio di ipoglicemie notturne rispetto a glargine, una riduzione rimasta significativa in un'estensione dello studio per i successivi 12 mesi (36). Le ipoglicemie severe sono state, invece, sostanzialmente sovrapponibili nei due gruppi in esame. I pazienti con degludec hanno richiesto una minore dose di insulina basale e di

insulina totale rispetto al gruppo trattato con glargine (p <0,01).

Le proprietà farmacocinetiche di degludec non sono inficiate dall'età, né dall'insufficienza renale o epatica. Un trial randomizzato in doppio cieco ha confrontato gli effetti farmacodinamici di degludec allo steady state, confrontando soggetti anziani e giovani, tutti affetti da diabete tipo 1. I risultati di questo studio hanno mostrato che le proprietà di degludec osservate nei soggetti giovani erano conservate, senza variazioni significative, nei soggetti anziani con diabete tipo 1, nei soggetti con insufficienza renale e in quelli con insufficienza epatica (37-39). Un trial multicentrico randomizzato ha confrontato degludec somministrata una volta al giorno con detemir somministrata 1 o 2 volte al giorno in una popolazione pediatrica (1-17 anni affetti da diabete tipo 1) (40). I risultati di questo studio hanno mostrato che degludec in combinazione con aspart è sicura ed efficace in bambini e adolescenti con diabete tipo 1. Degludec è infatti approvata (anche se attualmente non rimborsata) per l'uso in pazienti diabetici adolescenti e bambini dall'età di 1 anno.

La flessibilità di degludec nei pazienti con diabete tipo 1 è stata testata nel trial registrativo BEGIN FLEX T1, ove i partecipanti nelle prime 26 settimane venivano randomizzati in tre bracci di trattamento: un braccio somministrava degludec con intervallo orario minimo di 8 e massimo di 40 ore, gli altri due bracci somministravano degludec e glargine una volta al giorno in modalità oraria fissa. Nelle successive 26 settimane di estensione dello studio, i due bracci di degludec venivano unificati e praticavano un regime con intervallo orario libero, mentre il restante braccio proseguiva con glargine una volta al giorno in modalità oraria fissa. I risultati del trial hanno mostrato che degludec nei pazienti esaminati può essere somministrata con un regime flessibile senza che ciò ne alteri l'efficacia in termini di HbA<sub>1c</sub> e la sicurezza in termini di ipoglicemie confermate e notturne (41). L'aspetto innovativo è la possibilità di ottenere grazie alla flessibilità di degludec una maggiore aderenza alla terapia utile al raggiungimento di un compenso glicometabolico stabile e con minor variabilità glicemica (42-43).

Sebbene diversi farmaci biosimilari siano utilizzati in Europa da molti anni, una sola insulina è stata finora approvata per l'uso nel diabete, sia di tipo 1 sia di tipo 2. Si tratta di una versione biosimilare di glargine U-100, approvata dalla Commissione Europea e commercializzata in Italia da marzo 2016. Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento (*originator*), pur avendo una struttura molecolare assolutamente identica, essendo ottenuti mediante procedure differenti, non possono essere considerati identici, ma simili in termini di efficacia e sicurezza, oltre che di qualità. Nel settembre 2012 l'EMA ha diffuso un documento in cui si afferma che il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia (44-46).

Glargine biosimilare è biologicamente simile a glargine originator. I dati di fase 3 hanno dimostrato efficacia e incidenza di ipoglicemia comparabili a glargine originator nel diabete tipo 1 (47). Gli studi hanno anche dimostrato proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche simili a glargine originator. Anche le reazioni allergiche sono risultate simili tra glargine biosimilare e glargine originator. Non vi è esperienza sull'uso di glargine biosimilare in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Nel trial ELEMENT-1, pazienti con diabete tipo 1 sono stati randomizzati in open label a ricevere glargine oppure LY2963016-glargine in regime basal-bolus con lispro. Nelle prime 24 settimane e nella successiva estensione a 52 settimane LY2963016-glargine (Ly IGlar) e glargine hanno mostrato simile efficacia in termini di HbA<sub>1c</sub> e comparabile sicurezza in termini di ipoglicemie (48). Successivamente la sicurezza ed efficacia della LY IGlar è stata saggiata in pazienti con diabete tipo 1 e con diabete tipo 2 in uno studio doppio cieco (ELEMENT-2) di 24 settimane di trattamento

rispetto a glargine e nessuna differenza è stata dimostrata fra i due trattamenti (49). Da sottolineare che glargina originator e glargina biosimilare non sono allestiti con identico dispositivo (iniettore a penna) e ciò va tenuto in considerazione nel caso in cui si ipotizzi un passaggio da un prodotto all'altro. L'uso di un diverso dispositivo richiede uno specifico percorso educativo.

L'insulina glargine U-300, approvata dall'EMA ma non ancora commercializzata in Italia, è caratterizzata dall'avere una concentrazione tripla di ormone e quindi, a parità di dose, un volume di iniezione ridotto di due terzi rispetto a glargine U-100. Il deposito sottocutaneo con ridotta superficie produce un rilascio più lento e prolungato rispetto a glargine U-100. L'insulina U-300 mostra anche una minore variabilità dei parametri farmacocinetici e farmacodinamici rispetto a glargine U-100 (50). Con uno studio di clamp euglicemico in soggetti con diabete tipo 1 il profilo è risultato più piatto e la durata d'azione più prolungata rispetto a U-100, di circa 3-5 ore (51,52). Nei trial registrativi del programma si è osservata per U-300 la non inferiorità in termini di HbA<sub>1c</sub> rispetto a U-100 nei soggetti con diabete tipo 1, con una significativa riduzione delle ipoglicemie e un minore aumento di peso (53).

L'insulina lispro 200 U/ml, di recente introdotta in commercio in Italia, è una formulazione più concentrata di lispro 100 U/ml: 1 ml di soluzione contiene 200 unità (equivalenti a 6,9 mg) di insulina lispro (54). Insulina lispro 200 U/ml è disponibile solo in penne preriempite e ogni penna contiene 600 unità di insulina lispro in 3 ml di soluzione. Differentemente da altre insuline concentrate, lispro 200 U/ml è stata sviluppata in modo tale da essere bioequivalente a lispro 100 U/ml, ossia per mantenere le stesse caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche della formulazione standard. Pertanto, lispro 200 U/ml mantiene inalterate tutte le caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche e di efficacia e sicurezza clinica di lispro 100 U/ml (55-56-57). La minore quantità di volume a parità di dose può offrire vantaggi meccanici nella pratica dell'iniezione. Uno studio (58) ha valutato questi aspetti misurando la Glide Force (GF) ossia lo sforzo richiesto per pigiare lo stantuffo della penna quando si eroga una dose di insulina. I risultati hanno dimostrato che per tutte le combinazioni di entità della dose (30 e 60 U), velocità della dose (6 e 9 U/s) e tipo di ago utilizzato (31G TW e 31G XTW), la penna preriempita con lispro 200 U/ml era associata a valori massimi di GF e alla variabilità della GF tra iniezioni diverse significativamente più bassi rispetto alla penna preriempita con lispro 100 U/ml fino ad arrivare a una riduzione pari al 50% della GF richiesta per la dose di 30U con una velocità di iniezione di 9 U/secondo e con ago 31G TW. Un recentissimo studio (59) ha valutato come minor forza di iniezione, maggiore quantità di insulina presente nella stessa penna, diversa ergonomia, possono tradursi in una migliore esperienza dell'iniezione stessa da parte del paziente e quindi influenzarne la scelta rispetto a un altro. Centosei pazienti sono stati chiamati a testare più volte le penne preriempite con lispro 200 U/ml e lispro 100 U/ml; l'80% ha espresso chiara preferenza per la penna preriempita di lispro 200 U/ml sia come preferenza globale sia nei singoli item valutati, ritendendola complessivamente più facile da utilizzare nella pratica routinaria.

Nei pazienti con diabete tipo 1 che, per vari motivi, presentino scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti, l'uso della terapia con microinfusore (CSII) può rappresentare una valida alternativa (60-61). L'efficacia della terapia con CSII rispetto alla terapia multiniettiva (MDI) è stata confrontata in numerosi studi, i quali, peraltro, presentano una notevole eterogeneità in termini di numerosità, caratteristiche dei pazienti ed endpoint valutati.

Certamente la terapia con CSII è vantaggiosa rispetto alla MDI basata su NPH, come dimostrato, fra gli altri, da uno studio multicentrico in aperto che ha evidenziato una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>, della variabilità glicemica e degli episodi ipoglicemici associata alla percezione dei pazienti di un miglioramento nella qualità di vita (62).

In parte discordanti appaiono, tuttavia, i risultati dei trial più recenti, in cui il confronto era tra CSII e MDI condotta con analoghi basali invece che con NPH. In un trial italiano della durata peraltro di soli 6 mesi in pazienti con diabete tipo 1 adulti, in precedenza trattati con terapia multiiniettiva con

NPH, ha evidenziato la non inferiorità di uno schema basal-bolus con glargine e lispro rispetto alla CSII con lispro, sia in termini di riduzione di HbA<sub>1c</sub> che di numero di ipoglicemie (63). Al contrario, sia in bambini sia in giovani adulti il trattamento con CSII con analogo aspart ha consentito un miglioramento del controllo glicemico rispetto alla terapia multiniettiva con aspart più glargine (64-65).

Una revisione della letteratura della Cochrane che ha confrontato la terapia con CSII rispetto alla terapia con MDI in pazienti con diabete tipo 1. L'analisi di 23 studi clinici randomizzati ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA<sub>1c</sub> (pari a circa 0,3%) e delle ipoglicemie severe nei pazienti in CSII, mentre non erano dimostrabili differenze significative nelle ipoglicemie non severe e nella variazione ponderale (66). Nella metanalisi di Yeh (67), che ha selezionato 33 studi, la CSII mostra effetti significativi sull'HbA<sub>1c</sub> solo negli adulti con diabete tipo 1, mentre non evidenzia differenze sulla frequenza di ipoglicemia severa. Tuttavia, nella valutazione dell'impatto della terapia con CSII sembra appropriato tenere in considerazione altri aspetti, oltre il controllo glicometabolico medio. In effetti, la recente revisione della letteratura di Cummins che ha valutato sia studi di intervento sia studi osservazionali, ha sottolineato che il miglioramento del compenso metabolico nei pazienti in CSII correla con i livelli di HbA<sub>1c</sub> di partenza, e che nei pazienti con CSII si riducono le oscillazioni glicemiche e la dose giornaliera di insulina, e migliora la qualità di vita (68). Un'analisi HTA eseguita nello stato dell'Ontario (Canada) ha mostrato una riduzione statisticamente significativa della variabilità glicemica per i pazienti con diabete tipo 1 che utilizzano la CSII rispetto a quelli che utilizzano MDI (69). Un altro aspetto importante, particolarmente in età pediatrica, è il miglioramento della qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie: la revisione della Cochrane del 2010 suggerisce un miglioramento degli indici di qualità di vita negli studi considerati (66). Inoltre, la metanalisi dell'Agency for Healthcare Research and Quality (USA) (70), che ha incluso sia studi randomizzati e controllati sia studi osservazionali, conclude che, nei bambini e negli adulti con diabete tipo 1, la CSII è associata a un miglioramento della qualità di vita. Inoltre, per quanto riguarda la valutazione economica, considerando che il costo principale della CSII è per i materiali di consumo e che la vita media di un infusore è di circa 4 anni, la terapia con CSII è considerata costo-efficace rispetto alla MDI, ma soltanto a condizione che si verifichi una significativa riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> con l'utilizzo del microinfusore.

Ulteriori studi, di adeguata numerosità, durata di follow-up e selezione dei partecipanti, sono tuttavia necessari per identificare il sottogruppo di pazienti con diabete tipo 1 che può maggiormente giovarsi di questo approccio terapeutico. Linee-guida internazionali come quelle dell'ADA non forniscono al momento una raccomandazione con livello di evidenza, pur indicando la CSII tra gli approcci terapeutici suggeriti nel diabete tipo 1. Il NICE raccomanda l'utilizzo della CSII quale opzione terapeutica in adulti e bambini di età >12 anni con frequenti episodi di ipoglicemia o inadeguato compenso glicemico (HbA<sub>1c</sub> >69 mmol/mol o 8,5%). E' tuttavia raccomandato che i pazienti siano seguiti da un team esperto nell'utilizzo della CSII e che il trattamento sia continuato nel tempo solo a fronte di un miglioramento del compenso glicemico e del numero di episodi ipoglicemici (71).

Le sezioni SID-AMD-SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica) della regione Lazio hanno presentato un documento elaborato dalle stesse società medico-scientifiche, il *Documento di consenso sulla prescrizione e gestione della terapia con microinfusori*, che è stato recepito e approvato con delibera regionale nell'agosto 2012 e che contiene le indicazioni/controindicazioni alla terapia con microinfusori (72).

Più recentemente sono stati rivisitati i dati di 3118 pazienti di sesso femminile e 2427 di sesso maschile del registro tedesco e austriaco "Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation" ai fini di valutare le complicanze acute e croniche in relazione alla velocità basale e alle escursioni della stessa nei vari intervalli. Lo studio ha evidenziato come l'indice di variabilità fosse strettamente

correlato con le severe ipoglicemie (r = 0,06; p<0,001), il coma ipoglicemico (r = 0,05; p = 0,002) e la microalbuminuria (r = 0,05; p = 0,006). Inoltre più alto è risultato l'indice di variabilità, più alta è risultata la frequenza di chetoacidosi (r = 0,04; p = 0,029) nei soggetti maschi. I dati sono stati confermati con l'analisi logistica di regressione che ha evidenziato come un'inappropriata programmazione della insulinizzazione basale sia significativamente correlata con la severa ipoglicemia e la chetoacidosi (73). Uno studio osservazionale recentemente pubblicato, che fa riferimento ai pazienti diabetici tipo 1 censiti nel Registro Nazionale Svedese, ha confrontato i pazienti in CSII (circa 2500) con i pazienti in MDI (circa 16.000). nella valutazione longitudinale, tra il 2005 e il 2012, la terapia insulinica mediante microinfusore è risultata associata a minore mortalità coronarica, cardiovascolare e per tutte le cause, in confronto alla terapia multiniettiva (74). In un ancora più recente studio, condotto in Germania, è stato valutato, in un periodo di 4 anni, quale sarebbe l'incidenza di severi episodi ipoglicemici richiedenti ospedalizzazione e di complicanze nell'ipotesi in cui il 20% di soggetti con diabete tipo 1 fosse trasferito da terapia MDI a terapia CSII. I risultati hanno evidenziato una riduzione di 47.864 eventi severi ipoglicemici e 5543 complicanze acute correlate al diabete, con una significativa riduzione dei costi di ospedalizzazione e delle complicanze acute nonostante l'iniziale incremento della spesa (75). Tuttavia, ancor oggi restano alcune incertezze sui benefici della CSII, come confermato dallo studio di confronto di tre ampi registri pediatrici in cui si evince come i risultati sul controllo glicometabolico e complicanze siano fortemente influenzati dalla frequenza di uso della terapia CSII, diversa a seconda delle popolazioni di diabetici tipo 1 presi in esame (76). Peraltro l'impiego della terapia CSII è attualmente in forte incremento sul territorio italiano in ambito pediatrico, in quanto la qualità di vita è indubbiamente migliorata rispetto alla MDI (77).

# Sensor Augmented Insulin Pump Therapy (SAP)

Oggi esiste anche un modello di microinfusore integrato con un sensore per il monitoraggio glicemico in continuo (SA, sensor augmented insulin pump). In persone con diabete tipo 1 sia adulte che in età pediatrica, la "SAP therapy" riduce i livelli di HbA<sub>1c</sub> molto più della terapia multiiniettiva (-0,68%) o la tradizionale CSII (-0,26%) senza aumentare il rischio di ipoglicemia. La riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> è tanto maggiore quanto più elevati sono i valori di partenza e per quanto più tempo viene usato il sensore (78-79). Rispetto alla terapia multiiniettiva il microinfusore integrato al sensore si associa anche a una riduzione del tempo passato in iperglicemia e a un aumento della soddisfazione per il trattamento. Non varia invece il tempo passato in ipoglicemia non severa né la frequenza di ipoglicemia severa (80). Peraltro, in alcuni pazienti selezionati, ovvero nei pazienti con diabete tipo 1 che, nonostante CSII più CGM, continuano a presentare ipoglicemia notturna o asintomatica o comunque nei pazienti a più alto rischio di ipoglicemia è utile l'uso di un microinfusore integrato al sensore dotato della funzione LGS (low glucose suspend) in grado di sospendere automaticamente l'infusione di insulina basale per 2 ore in caso di ipoglicemia e che non necessita di alcun intervento da parte del paziente. Gli studi finora pubblicati concordano nell'affermare che la frequenza e la durata dell'ipoglicemia durante trattamento con pompa più LGS è ridotta rispetto al microinfusore convenzionale o al microinfusore più CGM senza LGS (81), soprattutto nei pazienti più a rischio. Il trattamento con LGS è sicuro, non causa "rebound iperglicemico grave" ed è gradito ai pazienti (82).

Al momento non esistono linee-guida internazionali che identifichino la popolazione da trattare con SAP piuttosto che con CSII tradizionale. L'unica indicazione deriva da una recente valutazione del NICE, pubblicata nel febbraio 2016, che ha analizzato le evidenze relative esclusivamente ai sistemi MiniMed Paradigm Veo e Vibe con sensore G4 Platinum e che suggerisce l'uso del sistema Paradigm VEO nei pazienti tipo 1 con ipoglicemia invalidante nonostante la terapia con CSII. Le indicazioni del NICE sottolineano come l'impiego del sistema SAP richieda la capacità del paziente a comprendere e usare il sistema, la disponibilità all'uso continuativo del sensore (almeno il 70% del tempo) e l'adesione a un programma strutturato di educazione terapeutica. Il NICE rileva infine la mancanza di sufficiente letteratura per il sistema VIBE e per il più recente MINIMED 640G (83).

Nel 2015 l'FDA ha approvato la vendita di 3 sistemi: Dexcom Share, Dexcom G5 con bluetooth e MiniMed Connect. Un sistema chiamato "Nightscout" è stato messo a punto da un gruppo di persone con diabete e dai loro familiari al fine di permettere ai genitori di monitorare a distanza i propri figli affetti da diabete. Sebbene i risultati siano interessanti, a tutt'oggi non esistono trial randomizzati controllati che possano validare i risultati di questi studi (84).

## 2. DIABETE TIPO 2

## **RACCOMANDAZIONI**

Il farmaco di prima scelta per il trattamento dei diabetici tipo 2 è la metformina. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

In caso di marcato scompenso glicometabolico o presenza di sintomi specifici del diabete, anche nel paziente non precedentemente trattato con farmaci si può prendere in considerazione immediatamente la terapia combinata con metformina associata a un'altra molecola (Livello della prova I, Forza della raccomandazione B) o il trattamento con insulina, associata o meno a metformina (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B). Nel caso che sia presente chetoacidosi oppure sindrome iperosmolare non chetosica, la terapia insulinica è assolutamente necessaria (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A).

Quando la monoterapia non è sufficiente per raggiungere il target glicemico e di HbA<sub>1c</sub> individuale è necessario aggiungere un secondo farmaco e se anche una duplice terapia non è sufficiente è indispensabile prescrivere una terapia più complessa; in entrambe le condizioni è possibile raggiungere il livello di controllo desiderabile in molti soggetti.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Numerosi trial clinici randomizzati dimostrano che, in aggiunta a metformina, sulfoniluree, repaglinide, acarbosio, pioglitazone, inibitori di DPP4 (gliptine), agonisti del recettore del GLP1, inibitori di SGLT2 (gliflozine) e insulina sono capaci di ridurre significativamente l'HbA<sub>1c</sub>, con effetto tanto maggiore quanto più alto è il valore di partenza (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A); il farmaco da aggiungere a metformina deve essere selezionato in accordo con i possibili rischi e benefici (certi e dimostrati) che lo stesso può indurre (Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B).

Le sulfoniluree sono i farmaci orali che mostrano la minore persistenza di effetto sulla HbA<sub>1c</sub> (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**); gli agonisti dei recettori di GLP1 sono in grado di ridurre l'HbA<sub>1c</sub> come e talora più dell'insulina basale quando aggiunti alla terapia orale (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**).

Nei pazienti obesi, si devono preferire, ove possibile, i farmaci che non determinano aumento di peso, ovvero, oltre alla metformina, agonisti del recettore di GLP1, inibitori di DPP4, inibitori di SGLT2 e acarbosio (Livello della prova I, Forza della raccomandazione B). I farmaci che sono in grado di conseguire calo ponderale (agonisti del recettore di GLP1 e inibitori di SGLT2) sono efficaci nel ridurre la HbA<sub>1c</sub> anche nei soggetti in normopeso o sovrappeso (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A).

In quei pazienti che, per età avanzata, fragilità, comorbilità, attività lavorative particolari (es. uso di macchinari o guida protratta di veicoli), sono a rischio di subire o causare conseguenze gravi per una ipoglicemia, è mandatorio, seppure entro i limiti del possibile, non utilizzare i farmaci che provocano ipoglicemia, cioè sulfoniluree, glinidi e insulina (Livello della prova I, Forza della raccomandazione B). In caso di utilizzo di una sulfonilurea, la glibenclamide, che si associa a un rischio di ipoglicemia maggiore rispetto ad altre molecole della classe, dovrebbe essere evitata (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A). Fra le sulfoniluree, la gliclazide appare quella con il più favorevole rapporto rischio/beneficio, anche in considerazione del più basso rischio ipoglicemico (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B). In ogni caso, le ipoglicemie dovrebbero essere quanto più possibile evitate nelle persone con diabete in quanto associate a eventi anche fatali Livello della prova III, Forza della raccomandazione A).

Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori non sufficientemente controllati con la metformina, o con intolleranza o controindicazioni alla metformina, gli inibitori SGLT2 dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta (Livello della prova II Forza della raccomandazione B). In queste condizioni dovrebbe essere preso in considerazione anche il pioglitazone (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B), a eccezione dei casi con insufficienza cardiaca o alto rischio per tale patologia (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A) o carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica o presenza di ematuria macroscopica di natura non accertata. Nella insufficienza cardiaca, anche le sulfoniluree e le glinidi dovrebbero essere usate con molta cautela (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B).

Quando il controllo della glicemia non è soddisfacente, anche in politerapia, è necessario iniziare la terapia insulinica mono- o multiniettiva.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nel diabete tipo 2 l'uso di analoghi basali glargina e detemir determina meno ipoglicemie che NPH. D'altro canto le insuline basali con più lunga durata d'azione come degludec e glargina U-300 si associano a un minore rischio di ipoglicemia rispetto a glargina U-100.

(Livello della prova II, forza dalla raccomandazione B)

Il biosimilare di glargina LY2963016 ha pari efficacia e sicurezza della molecola originale. (Livello della prova II, forza della raccomandazione B)

Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

#### **COMMENTO**

#### **Evidenze fondamentali**

Il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 (vedi **Tabella 13**) deve tenere conto degli obiettivi terapeutici individualizzati in base alle caratteristiche cliniche delle persone con diabete quali ad esempio aspettativa di vita, durata della malattia, presenza di comorbilità, presenza di complicanze cardiovascolari e/o microangiopatiche e perdita della percezione di ipoglicemia (85). Idealmente, il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 dovrebbe avere una prolungata efficacia, un irrilevante effetto sul peso corporeo, un basso rischio di ipoglicemie e un favorevole impatto sui fattori di rischio cardiovascolare e sugli eventi cardiovascolari e microvascolari.

#### Tabella 13. Terapia farmacologica

- **1. Iniziare una terapia farmacologica orale** quando gli interventi sullo stile di vita non sono più in grado di mantenere il controllo della glicemia ai valori desiderati (in genere HbA<sub>1c</sub> 53 mmol/mol o <7%). Mantenere e rinforzare sempre l'orientamento del paziente verso un corretto stile di vita. Valutare l'eventuale inizio o aumento della dose del farmaco orale ogni 2-6 mesi, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo valori di HbA<sub>1c</sub> 53 mmol/mol o <7%.
- **2. Iniziare con la metformina (prima scelta)** partendo con basse dosi da incrementare nel tempo al fine di evitare intolleranza gastrointestinale. Ove tollerata e non controindicata, raggiungere sempre la dose di almeno 2 g/die, indipendentemente dagli obiettivi glicemici raggiunti. Controllare periodicamente la funzione renale (eGFR con CKD-EPI). Utilizzare particolare cautela per filtrato glomerulare <60 ml/min/1,73m² e sospendere per filtrato glomerulare <30 ml/min/1,73m² o in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta; in caso di controindicazioni o di intolleranza, passare direttamente al paragrafo successivo.
- 3. Aggiungere (o, in caso di intolleranza/controindicazione alla metformina, sostituire con) un secondo farmaco (acarbosio/sulfonilurea/repaglinide/glitazone/gliptina/agonista recettore GLP1/gliflozina/insulina) quando: a) la metformina da sola non riesce a mantenere il buon controllo della glicemia; b) non è tollerata o è controindicata; c) si ritiene che il valore di emoglobina glicata prima di iniziare il farmaco sia troppo elevato per raggiungere, con la sola metformina, il target terapeutico. Scegliere fra le diverse opzioni terapeutiche sulla base del profilo di rischio e beneficio, anche in funzione delle eventuali comorbilità, riportate in figura. Se la terapia può indurre ipoglicemia, prescrivere l'uso di presìdi per l'automonitoraggio. Quando la compliance può essere un problema, prediligere farmaci in monosomministrazione.
- **4. Usare la triplice terapia** quando le associazioni precedentemente prescritte non sono in grado di mantenere il controllo dell'emoglobina glicata prescelta; non esistono studi di confronto che mostrino la superiorità di uno schema rispetto a un altro.
- 5. In ogni passaggio valutare la possibilità di un inizio precoce della terapia insulinica.

L'HbA<sub>1c</sub> rimane l'obiettivo principale del trattamento in persone con diabete, in virtù della stretta relazione fra questo indice di controllo glicemico e le complicanze micro- e macroangiopatiche (85). Lo stretto controllo della glicemia riduce il rischio di insorgenza e/o la progressione della retinopatia (86-91) e della nefropatia diabetica (86,88,90,93) anche nel diabete tipo 2.

Nel classico studio UKPDS, gli endpoint riguardanti la microangiopatia diabetica (retinopatia e nefropatia) diminuivano del 37% per ogni punto percentuale di riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>, senza alcuna soglia minima (87). L'assenza di soglia suggerisce che qualsiasi riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> sia in grado di diminuire il rischio di complicanze microvascolari e, pertanto, lo stretto controllo metabolico è raccomandato al fine di ridurre il rischio di insorgenza o peggioramento delle complicanze microvascolari. In effetti, gli studi ADVANCE (Action in diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) (84) e ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (94) hanno mostrato che, riducendo l'HbA<sub>1c</sub> anche al di sotto del 7% (53 mmol/mol), a livelli prossimi alla normalità, si ottengono ulteriori riduzioni dell'incidenza di eventi microvascolari. Le evidenze sull'efficacia del controllo metabolico intensivo sulle complicanze macrovascolari sono meno forti.

Nello UKPDS, il miglioramento del controllo metabolico era associato a una tendenziale riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio, che però non raggiungeva la significatività statistica (87). Nello studio ADVANCE, la riduzione significativa (pari al 10%) dell'endpoint primario (eventi micro- e macrovascolari) nel gruppo trattato in modo intensivo era attribuibile alla significativa riduzione degli

eventi microvascolari, mentre non si è osservata alcuna riduzione significativa dell'obiettivo composito macrovascolare (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) rispetto al gruppo in trattamento standard (93).

Nello studio ACCORD, si è osservata una riduzione non significativa pari al 10% dell'endpoint composito primario (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) nel gruppo trattato in modo intensivo, mentre si è riscontrato un significativo aumento della mortalità globale che ha determinato l'interruzione dello studio con 17 mesi di anticipo rispetto alla data prevista (94).

Nello studio VADT, si è osservata una riduzione non significativa pari al 12% dell'endpoint composito primario che includeva una serie di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, mortalità cardiovascolare, interventi di rivascolarizzazione per patologie coronariche, cerebrovascolari o vascolari periferiche, insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca, amputazione per gangrena ischemica) nel gruppo trattato in modo intensivo (95). Peraltro, l'assenza di risultati significativi sugli eventi macrovascolari nei grandi trial potrebbe essere dovuta alla insufficiente potenza statistica dei singoli studi; due di essi (UKPDS e ADVANCE) erano stati disegnati per endpoint compositi più ampi della sola malattia cardiovascolare e comprendenti anche le complicanze microvascolari, mentre un terzo (ACCORD) è stato interrotto precocemente per un inatteso eccesso di mortalità. Combinando insieme i grandi trial disegnati per valutare l'effetto del miglioramento del controllo glicemico nel diabete tipo 2, l'intensificazione della terapia del diabete si associa a una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari (di circa il 10%, a fronte di una riduzione di emoglobina glicata di circa 1% [11 mmol/mol]), senza effetti complessivi positivi né negativi sulla mortalità cardiovascolare (96, 97).

Successive sottoanalisi degli studi UKPDS, ADVANCE, ACCORD e VADT hanno evidenziato che il trattamento intensivo è vantaggioso anche sugli endpoint cardiovascolari per i soggetti con HbA<sub>1c</sub> <64-69 mmol/mol o 8-8,5%, con durata della malattia <5 anni, senza storia clinica di complicanze microvascolari e cardiovascolari (96). Lo stretto controllo della glicemia comporta, con alcuni farmaci, un aumento del rischio di ipoglicemia. Episodi di grave ipoglicemia negli studi UKPDS, ADVANCE, ACCORD e VADT erano associati a un incremento del rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali (87,88), ma non è certo che abbiano provocato l'aumento di mortalità che ha interrotto lo studio ACCORD. Lo stretto controllo della glicemia comporta un aumento ponderale, più evidente con la terapia insulinica e con le sulfoniluree (87,93,95).

Nei primi dati provenienti dall'UKPDS la riduzione di ogni punto percentuale dell'Hb $A_{1c}$  aveva dimostrato di ridurre del 14% il rischio di infarto del miocardio, del 12% quello per ictus cerebri, del 16% quello per scompenso cardiaco e del 21% le morti legate al diabete (87), senza tuttavia una significativa differenza fra i pazienti trattati in modo intensivo (con qualunque terapia, esclusa la metformina) (98) e i pazienti trattati in modo non intensivo. Dopo il termine dello studio tutti i pazienti arruolati, indipendentemente dal gruppo di provenienza, sono stati trattati in modo intensivo, raggiungendo un controllo metabolico simile, per i successivi 10 anni. Il riesame dei tassi d'infarto del miocardio e di mortalità ha dimostrato che il trattamento intensivo precoce (alla diagnosi) riduce il successivo rischio per eventi cardiovascolari (99), suggerendo così che un trattamento intensivo iniziato subito dopo la diagnosi di diabete può ridurre l'insorgenza a lungo termine di eventi micro- e macrovascolari. L'adesione alla terapia è troppo spesso scarsa (più spesso con la metformina) e, in generale, i farmaci assunti una sola volta al giorno migliorano l'adesione alla terapia (100-106). Dopo alcuni anni, la politerapia è spesso inevitabile. Nell'UKPDS, dopo 3 circa anni la metà dei pazienti aveva bisogno di un secondo farmaco per il controllo della glicemia e, dopo 9 anni, il 75% dei pazienti con Hb $A_{1c}$  pari a 7% era in politerapia (107).

Le più importanti linee-guida internazionali (85) suggeriscono l'impiego della metformina come trattamento iniziale preferenziale, salvo controindicazioni o intolleranza, in aggiunta alle modifiche

di stile di vita quando queste da sole non hanno raggiunto e mantenuto un adeguato controllo metabolico. Il trattamento con metformina ha comprovate evidenze di efficacia e sicurezza, è poco costoso, e può ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (98,99). Vari trial clinici hanno evidenziato che la combinazione della metformina con un altro farmaco quale terapia inziale è più efficace nella riduzione della glicemia e dell'emoglobina glicata rispetto alla monoterapia con metformina (108-115); l'approccio iniziale con due farmaci può pertanto essere preso in considerazione quando l'emoglobina glicata è elevata (116). Qualora si abbia un franco scompenso glicometabolico o siano presenti sintomi specifici del diabete, anche in pazienti non trattati con farmaci è consigliabile iniziare la terapia insulinica; quest'ultimo approccio è sempre necessario in caso di chetoacidosi, anche nel diabete tipo 2, o di sindrome iperosmolare non chetosica.

Quando il trattamento con metformina non riesce a raggiungere o mantenere gli obiettivi glicemici, occorre aggiungere un altro ipoglicemizzante (Figura 2), ponendo al centro della scelta farmacologica la persona con diabete con le sue caratteristiche cliniche, gestionali e con le sue preferenze.

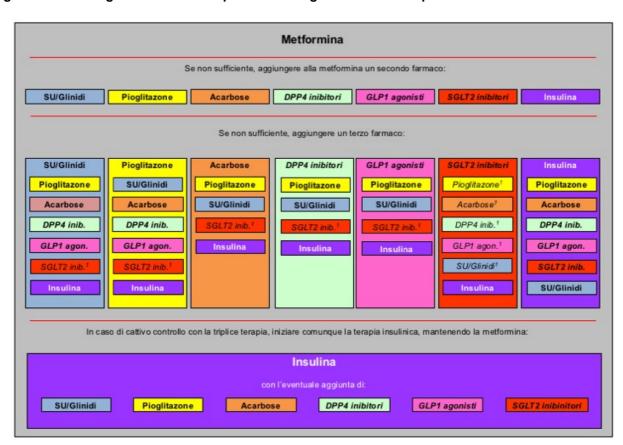


Figura 2. Schema generale della terapia farmacologica del diabete tipo 2

In neretto le combinazioni rimborsate, in neretto corsivo le combinazioni rimborsate solo con piano terapeutico specialistico, in *corsivo* le combinazioni indicate ma non rimborsate.

Di seguito, sono riportate le più importanti proprietà dei singoli farmaci o delle classi che possono influire nella scelta del trattamento individualizzato per la singola persona con diabete tipo 2, riassunte nella Tabella 14 e nella Tabella 15. La Tabella 14 riporta la sintesi degli effetti terapeutici delle varie classi di molecole; per i confronti di efficacia tra molecole diverse, si è fatto riferimento

Indicazioni approvate da EMA, per le quali AIFA ha deciso di non concedere la rimborsabilità.

agli studi randomizzati di confronto diretto (testa a testa), perché la riduzione di emoglobina glicata rispetto al placebo è ampiamente condizionata dalle caratteristiche dei pazienti all'arruolamento, che differiscono notevolmente nei trial condotti con le varie molecole. Tali confronti sono riassunti nei paragrafi dedicati alle varie classi di farmaci.

Tabella 14. Benefici dei farmaci per il diabete tipo 2

	Metfor- mina	Acarbosio	GLP-1	Gliflo- zina	Glip- tina	Pioglita- zone	SU/ glinide	Insulina basale	Insulina basal- bolus
Riduzione della HbA <sub>1c</sub> a breve termine (3-6 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione della HbA <sub>1c</sub> a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione della HbA <sub>1c</sub> a lungo termine (oltre 2 anni)*	**	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione del peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	( <b>.</b> .)	-	-
Riduzione della pressione arteriosa	+/-		+	++		+		×	-
Riduzione della morbilità/mo rtalità CV**	++			+++		++			-

<sup>\*</sup> Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi. \*\* A parità di obiettivo glicemico perseguito. ND: dato non disponibile.

La **Tabella 15** invece riassume la tollerabilità e la sicurezza delle varie classi di farmaci, utilizzando le informazioni derivanti dai trial randomizzati e dagli studi osservazionali più importanti (ampie casistiche o metanalisi).

Quando due farmaci non sono più sufficienti, si adottano triplici combinazioni. L'insieme delle combinazioni possibili, in duplice terapia in aggiunta alla metformina e in triplice terapia, è riassunto nella **Figura 2**, che indica anche i limiti attuali della rimborsabilità da parte del SSN.

Tabella 15. Effetti collaterali e rischi dei farmaci per il diabete tipo 2

	Metfor- mina	Acarbosio	Agon- sta GLP-1	Gliflo- zina	Glip- tina	Pioglita- zone	SU/ glinide	Insulina basale	Insulina basal- bolus
Interazioni con altri farmaci	-		-	-	-	+	+++	+++	++++
Ipoglicemie	-	-	-	-	-	-	++	+++	++++
Aumento di peso	-		-	-	-	++	+	+++	++++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+/-	-	-	2±2	-
Fratture	-	-	-	-/+a	-	+++	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	-/+b	++	+	-	-
Disturbi gastrointe- stinali	++	+++	++	-/+		-	٠	994	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Segnalato per canagliflozin. <sup>b</sup> Segnalato per saxagliptin e alogliptin.

#### Metformina

Il meccanismo d'azione della metformina coinvolge prevalentemente la riduzione della produzione epatica di glucosio (117,118). In considerazione della confermata efficacia in monoterapia, del basso profilo di rischio per effetti collaterali e del bassissimo costo, la metformina resta il farmaco di prima scelta per il diabete tipo 2 in particolare nelle persone diabetiche in sovrappeso o obese (85,98,107,116). Nello studio UKPDS, la metformina ha determinato, a parità di controllo glicemico, un minor rischio di complicanze cardiovascolari e di mortalità totale, accompagnato da un ridotto numero di ipoglicemie e assenza di aumento ponderale (98,99). Tale evidenza è preceduta e confermata da vaste metanalisi (101,102,119,120). L'efficacia della metformina è dose-dipendente, raggiungendo il massimo con 2 g/die (121) ed è mantenuta anche in terapia di combinazione con secretagoghi (119,122,123), glitazoni (119,124), inibitori dell'alfa-glucosidasi (124), gliptine (inibitori dell'enzima dipeptidil-peptidasi 4) (124) e analoghi del GLP1 (124). La terapia con metformina, salvo complicanze o controindicazioni, deve sempre accompagnare tutte le scelte terapeutiche successive, inclusa l'insulina (125), con il dosaggio ottimale di 2 g/die. Nello studio HOME (Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects), la terapia combinata metformina più insulina, confrontata con solo insulina, ha determinato, dopo un follow-up di 4,3 anni, un minore incremento ponderale, una riduzione dei valori di HbA<sub>1c</sub>, del fabbisogno insulinico e degli eventi macrovascolari ma non di quelli microvascolari (125).

All'inizio della terapia circa il 10% dei pazienti riferisce diarrea e altri disturbi gastrointestinali (101,102), ma la percentuale si riduce se la terapia viene iniziata a basso dosaggio per 4-6 settimane. E' stata descritta la comparsa di episodi di acidosi lattica grave, che ne controindica l'utilizzo in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta (intervento chirurgico, utilizzo di mezzo di contrasto iodato) o con insufficienza renale cronica (GFR stimato <60 ml/min/1,73 m²). Al di là di

quanto raccomandato nella scheda tecnica, fonti autorevoli suggeriscono che metformina possa essere usata, con cautela fino a un eGFR di 30 ml/min/1,73 m², purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale. Non ci sono evidenze da studi prospettici comparativi o da studi di coorte osservazionali che il trattamento con metformina sia associato a un aumentato rischio di acidosi lattica o ad aumento dei livelli di lattato, rispetto ad altri trattamenti antiperglicemici (126).

La fenformina, associata a un rischio di acidosi lattica più elevata (127), è ancora presente nell'elenco dei farmaci approvati nell'uso in Italia, ma non è più disponibile in commercio nel nostro paese.

#### **Acarbosio**

Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi, agendo sull'enzima che scinde i carboidrati complessi e i disaccaridi trasformandoli in monosaccaridi, ritardano l'assorbimento dei carboidrati dal tratto gastrointestinale riducendo conseguentemente le escursioni glicemiche postprandiali.

L'acarbosio è un'alternativa efficace nella terapia orale del diabete tipo 2, in particolare, aggiunto a metformina, determina una riduzione dell'emoglobina glicata dello 0,6-0,7% (128). In uno studio di non inferiorità condotto in Cina su 784 soggetti con diabete tipo 2 di neodiagnosi randomizzati a ricevere acarbosio 100 mg x 3/die o metformina 1500 mg/die in monoterapia per 24 settimane, il trattamento con acarbosio ha dimostrato una efficacia non inferiore al trattamento con metformina nel migliorare il controllo metabolico (129). In associazione a metformina, in un trial di confronto diretto a 24 settimane, acarbosio mostra un'efficacia inferiore alla glibenclamide sull'emoglobina glicata, pur avendo un effetto più favorevole sulle escursioni glicemiche (130); non sono disponibili studi a medio-lungo termine (oltre le 52 settimane) che confrontino acarbosio con altri farmaci attivi in associazione a metformina.

L'acarbosio, come la metformina, e al contrario di altre terapie farmacologiche, non ha effetti negativi sul peso corporeo e non causa ipoglicemie. L'acarbosio può essere associato anche all'insulina, con effetti favorevoli sul controllo glicometabolico e sul peso corporeo (131); in questo caso, però, occorre istruire il paziente che eventuali ipoglicemie non dovranno essere corrette con il saccarosio, ma con il glucosio. Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e con insufficienza renale sino a un GFR stimato >25 ml/min/1,73 m² (vedi Tabella 16). Può provocare effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, flatulenza) che spesso interferiscono sull'adesione alla terapia. E' efficace nella prevenzione del diabete nei soggetti con IGT (132) con probabili effetti anche sulla riduzione del rischio cardiovascolare (133,134).

#### Tiazolidinedioni (glitazoni)

I tiazolidinedioni, più comunemente definiti glitazoni, sono agonisti del recettore PPAR-gamma (alcuni debolmente anche del PPAR-alfa), recettore nucleare presente in molti tessuti ma prevalentemente negli adipociti. Attualmente, in Europa è disponibile il solo il pioglitazone, anche in associazione precostituita con metformina, glimepiride o alogliptin.

L'efficacia massima dei glitazoni sulla glicemia è raggiunta in un tempo più lungo (4-6 settimane) rispetto ad altri farmaci. Negli studi di confronto diretto a breve termine (26-52 settimane), in aggiunta alla metformina, l'efficacia del pioglitazone è simile a quella delle sulfoniluree (135,136) e degli inibitori della DPP4 (137,138), ma uguale o inferiore a quella dei GLP1 agonisti (137,139); a 2 anni, però, sempre in associazione a metformina, il pioglitazone determina una riduzione dell'emoglobina glicata superiore alla gliclazide (135,136).

Il trattamento con glitazoni non induce ipoglicemia, ma provoca un incremento ponderale (119,124). Nello studio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) di outcome cardiovascolare, condotto in soggetti con diabete tipo 2 di età inferiore a 75 anni

e preesistente malattia macrovascolare, il trattamento con pioglitazone era associato con una significa riduzione dell'endpoint composito secondario, costituito da mortalità generale, infarto miocardico non fatale e ictus in un follow-up medio di 34,5 mesi (140).

Tabella 16. Terapia non insulinica nel diabete tipo 2 con insufficienza renale cronica

Stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	>60 ml/min	30-60 ml/min	15-30 ml/min	<15 ml/min
Metformina	≥2 g/die	Non indicato (utilizzabile)	NO	NO
Acarbosio	Da titolare	Da titolare	NO	NO
Gliptine Sitagliptin Vildagliptin Saxagliptin Linagliptin Alogliptin	100 mg/die 100 mg/die 5 mg/die 5 mg/die 25 mg/die	50 mg/die 50 mg/die 2,5 mg/die 5 mg/die 12,5 mg/die <sup>a</sup>	25 mg/die 50 mg/die 2,5 mg/die 5 mg/die 6,25 mg/die	25 mg/die 50 mg/die NO 5 mg/die 6,25 mg/die
GLP-1 agonisti Exenatide Exenatide LAR Liraglutide Lixisenatide	20 μg/die 2 mg/die Dosi usuali Dosi usuali	Cautela <sup>b</sup> NO <sup>c</sup> Dosi usuali Cautela <sup>b</sup>	NO NO NO	NO NO NO
Sulfoniluree	Da titolare	Da titolared	NO	NO
Repaglinide	Da titolare	Non indicato (utilizzato)	NO	NO
Pioglitazone	Dosi usuali	Dosi usuali	Dosi usuali	NOe
Gliflozine Dapagliflozin Empagliflozin Canagliflozin	Dosi usuali Dosi usuali Dosi usuali	NO NO NO	NO NO NO	NO NO NO

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> La riduzione della dose da 25 a 12,5 mg/die è prevista quando eGFR scende sotto 50 ml/min.

Analisi per sottogruppo hanno dimostrato che il farmaco è in grado di ridurre significativamente (>30%) l'incidenza di nuovi infarti in pazienti con pregresso infarto del miocardio e di nuovi ictus in pazienti con pregresso ictus (141,142); l'effetto favorevole del pioglitazone nella prevenzione della recidiva dell'ictus è stata recentemente confermata anche in un trial in soggetti non diabetici (143). Il PROactive ha mostrato un aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco nel gruppo in trattamento con pioglitazone, senza tuttavia incremento della mortalità per insufficienza cardiaca (144, 145). Successive metanalisi hanno confermato l'incremento del rischio per scompenso cardiaco nei soggetti diabetici in trattamento con pioglitazone (146,147). Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica (148,149), ne controindica l'uso nei pazienti con insufficienza cardiaca o a rischio per tale complicanza.

L'altro farmaco appartenente alla classe dei glitazoni, il rosiglitazone, non è più disponibile per un presunto e controverso aumento del rischio d'infarto del miocardio (150). Il trattamento con pioglitazone è stato recentemente associato a un possibile aumentato rischio di cancro della vescica (151,152) che ha indotto le autorità regolatorie a controindicarne l'impiego in caso di carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica e in presenza di ematuria macroscopica di natura non accertata. Successivi studi epidemiologici più ampi hanno fornito dati

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Cautela necessaria quando eGFR è inferiore a 50 ml/min

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Farmaco non indicato quando eGFR è inferiore a 50 ml/min

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Alcune sulfoniluree (gliquidione, glimepiride) hanno metabolismo prevalentemente epatico, ma non sono state comunque studiate in modo esteso in pazienti con insufficienza renale; una accurata titolazione della dose è comunque raccomandabile, almeno per eGFR inferiore a 60 ml/min.

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Il pioglitazone è controindicato per eGFR inferiore a 5 ml/min.

discordanti sull'aumento di rischio (153-155). I trial randomizzati nel loro complesso mostrano un trend verso la riduzione dell'incidenza complessiva di tumori, ma non hanno dimensioni sufficienti per confermare o escludere un aumento del rischio di tumori della vescica (156). Sono stati riportati casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico con diminuzione dell'acuità visiva in soggetti in trattamento con i glitazoni, incluso pioglitazone, in particolare in chi era in trattamento combinato con insulina (157). In una metanalisi di 10 trial clinici randomizzati che includevano 13.715 partecipanti, è stato osservato che il trattamento con glitazoni nelle donne, ma non negli uomini, è associato a un rischio di fratture ossee di 2,23 (IC 95% 1,65-3,01) maggiore rispetto ai controlli (158). Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nelle donne trattate con pioglitazone, in particolare nel periodo postmenopausa.

Il pioglitazone può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale, senza aggiustamenti della dose sino a un eGFR di 5 ml/min/1,73 m² (vedi **Tabella 16**). Il pioglitazone può essere utilizzato in associazione ad insulina, inducendo un miglioramento del controllo metabolico e una riduzione delle dosi di insulina (150), a prezzo però di aumento di peso e di un rischio particolarmente elevato di edema e di scompenso cardiaco (144,145,159).

## Sulfoniluree e glinidi

Le sulfoniluree e le glinidi esercitano la loro azione ipoglicemizzante stimolando la secrezione insulinica in modo glucosio-indipendente attraverso il legame a un recettore presente sulle betacellule (SulphonylUrea Receptor 1) evocando un'immediata liberazione dell'ormone dai granuli intracellulari e sostenendo un rilascio prolungato dai granuli di nuova sintesi (160,161). In associazione a metformina, negli studi di confronto diretto a breve termine (24-52 settimane), le sulfoniluree hanno un'efficacia superiore ad acarbosio (130) e agli inibitori della DPP4 (162), simile al pioglitazone (135,136) e agli agonisti del GLP1 (163), e uguale o inferiore agli inibitori SGLT2 (164,165); a più lungo termine (2-4 anni), l'efficacia delle sulfoniluree è uguale o inferiore agli inibitori della DPP4 (162); è inoltre inferiore al pioglitazone (135,136), agli inibitori SGLT2 (166,167) e agli agonisti del GLP1 (168). Il trattamento con sulfoniluree si associa a maggior rischio di ipoglicemie, a incremento ponderale (109,124,169) e limitata persistenza dell'efficacia (170). Studi di confronto tra glibenclamide e altri secretagoghi (clorpropamide, glimepiride, gliclazide MR, glipizide e repaglinide) suggeriscono che il trattamento con glibenclamide è associato a un maggior rischio di ipoglicemia, e quello con gliclazide a un rischio inferiore, rispetto ad altri secretagoghi (171,172).

Le sulfoniluree possono essere utilizzate anche in associazione all'insulina, determinando una riduzione dell'emoglobina glicata e del fabbisogno di insulina (173); tale combinazione è però associata a un rischio particolarmente elevato di ipoglicemia (173,174).

Il dibattito sulla sicurezza cardiovascolare delle sulfoniluree è iniziato sin dai risultati dello studio UGPD (University Group Diabetes Program), in cui la tolbutamide, non più in commercio, era associata a un aumento di mortalità cardiovascolare (175), attribuito a un possibile effetto miocardico diretto delle sulfoniluree. Nello UKPDS, le sulfoniluree erano associate a una morbilità e mortalità cardiovascolare non significativamente diverse dal gruppo di controllo e di quello trattato con insulina (87); il follow-up dello studio UKPDS mostrava una diminuzione sia della mortalità sia dell'incidenza d'infarto miocardico nel gruppo trattato con SU e/o insulina (99). Nello stesso UKPDS, le sulfoniluree si associavano invece a una mortalità tendenzialmente più alta rispetto alla metformina (98). Peraltro, lo UKPDS, essendo stato disegnato per valutare l'effetto della terapia intensificata nel suo complesso, non aveva una potenza statistica sufficiente per esplorare in modo affidabile le eventuali differenze tra i vari farmaci; inoltre, la maggior parte dei pazienti, negli anni, erano sottoposti a regimi terapeutici complessi, rendendo problematico il confronto tra farmaci. Metanalisi di studi clinici randomizzati hanno confermato l'assenza di aumento di rischio per eventi cardiovascolari maggiori

nei soggetti trattati con sulfoniluree (176,177), a fronte, però, di un aumento significativo (di oltre il 20%) della mortalità da tutte le cause rispetto all'insieme dei gruppi di controllo (177,178). Dobbiamo tuttavia attendere i risultati di trial clinici randomizzati appropriati, come il TOSCA.IT (Thiazolidinediones Or Sulphonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial), condotto dalla SID in collaborazione con l'AMD, per poter avere dati solidi su tale aspetto (179).

E' possibile che sulfoniluree a bassa affinità miocardica, come la gliclazide, abbiano una maggior sicurezza cardiovascolare rispetto ad altre molecole della stessa classe, come suggerito da alcuni studi osservazionali mentre, al contrario, la glibenclamide risulta associata a un rischio aumentato di eventi e/o mortalità cardiovascolare rispetto ad altre sulfoniluree, mentre la gliclazide si associa a un rischio inferiore (180-187). In base a tali studi, così come a seguito delle differenze nell'incidenza di ipoglicemie nei trial randomizzati, la glibenclamide dovrebbe sempre essere evitata, mentre la gliclazide, qualora si intenda utilizzare una sulfonilurea, sembra preferibile alle altre molecole della classe. Nello studio ADVANCE (Action in diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), condotto su 11.140 pazienti con diabete tipo 2, nel gruppo in trattamento intensivo, basato sull'impiego generalizzato di gliclazide MR, non si è osservato alcun aumento della morbilità o mortalità cardiovascolare; peraltro, in questo studio circa il 60% dei pazienti nel gruppo di controllo riceveva un trattamento con altre sulfoniluree diverse dalla gliclazide o con glinidi, rendendo i risultati di difficile interpretazione (93).

I dati concernenti il rapporto efficacia/sicurezza delle glinidi (repaglinide e nateglinide, quest'ultima non in commercio in Italia) sono molto più ridotti rispetto a quelli disponibili per le sulfoniluree. La repaglinide è un potente secretagogo a breve durata d'azione che agisce simulando la prima fase di secrezione insulinica (188). La repaglinide ha efficacia simile alle sulfoniluree (119,124) con un maggiore effetto sull'iperglicemia postprandiale e un minore rischio di ipoglicemia rispetto alla glibenclamide (188,189); ha eliminazione prevalentemente epatica e potrebbe essere pertanto impiegata in pazienti con insufficienza renale (fino a 20-30 ml/min/1,73 m²) (190), anche se non esiste tale indicazione in scheda tecnica che invece controindica l'uso nell'insufficienza renale. Anche con repaglinide si riscontra un incremento ponderale (101). Nonostante la scheda tecnica di repaglinide menzioni un aumento del rischio di cardiopatia ischemica, dagli studi osservazionali non sono emerse differenze significative nei pazienti trattati con repaglinide o metformina riguardo al rischio di mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare e per l'endpoint composito, indipendentemente dalla presenza di un pregresso evento cardiaco (187); non esistono comunque trial clinici di dimensioni e durata sufficienti per verificare la sicurezza cardiovascolare della repaglinide, che ha un'affinità miocardica analoga alla glibenclamide. Per tutti i farmaci di questa categoria (o per effettivo metabolismo renale, o per mancanza di studi, o per mancanza di indicazione in scheda tecnica) è consigliabile cautela nell'utilizzo in pazienti con insufficienza renale anche moderata (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedi Tabella 16).

# Gliptine (inibitori dall'enzima dipeptidil-peptidasi-4)

Gli inibitori di DPP4 o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) esplicano la propria azione inibendo l'enzima DPP4, determinando così l'aumento dei livelli circolanti di glucagon-like peptide (GLP)-1 e glucose-mediated insulinotropic polypeptide (GIP), prodotti, rispettivamente, dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon e dalle cellule K del duodeno, digiuno e ileo (191). Diverse evidenze sperimentali dimostrano che GLP1 e GIP potenziano la biosintesi e la secrezione di insulina indotta dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia) e inibiscono la secrezione di glucagone (192-195). Le gliptine sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> pari a circa 0,9% in monoterapia (196), senza differenze tra le varie molecole all'interno della classe (191). In aggiunta a metformina, negli studi di confronto diretto, le gliptine determinano una riduzione dell'emoglobina glicata uguale o inferiore a sulfoniluree (162),

pioglitazone (137-139), inibitori SGLT2 (197) e agonisti del GLP1 (139,198,199). In aggiunta all'insulina, gli inibitori della DPP4 consentono di ridurre al tempo stesso l'emoglobina glicata e il fabbisogno insulinico (200-204). Il trattamento con gliptine non si associa a rischio di ipoglicemie (tranne che in combinazione con sulfoniluree o insulina) e a incremento ponderale (119,124,205-207).

Tre recenti trial, condotti con saxagliptin, alogliptin e sitagliptin confrontati con placebo, hanno valutato la sicurezza cardiovascolare delle gliptine (208-210). In questi studi, l'inibitore della DPP4 e il placebo erano aggiunti alla terapia corrente, che poteva essere liberamente modificata dallo sperimentatore, con l'obiettivo di mantenere comunque un buon controllo glicemico, minimizzando le differenze di emoglobina glicata tra i due gruppi. Lo studio SAVOR-TIMI 53, con saxagliptin, è stato condotto su 16.492 diabetici tipo 2 con storia clinica di precedenti malattie cardiovascolari o con multipli fattori di rischio cardiovascolare, seguiti per un follow-up mediano di 2,1 anni (208); lo studio EXAMINE, con alogliptin, ha arruolato 5380 diabetici tipo 2 con recente (15-90 giorni) sindrome coronarica acuta, seguiti per un follow-up mediano di 18 mesi (209); infine, lo studio TECOS, con sitagliptin, ha incluso 14.671 pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori, con un follow-up mediano di 3 anni (210). In nessuno dei tre studi si è osservata alcuna differenza rispetto al placebo nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori o nella mortalità cardiovascolare (208-210), confermando la sicurezza cardiovascolare complessiva di questa classe di farmaci. Non si è però neppure confermata la riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare, che era stata osservata in precedenza in metanalisi di studi con endpoint non cardiovascolari (211).

Nello studio SAVOR-TIMI53, il trattamento con saxagliptin è risultato associato a un aumento, modesto ma significativo, dell'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco, senza differenze nella mortalità specifica (208); un analogo trend, seppure non significativo, è stato osservato nello studio EXAMINE con alogliptin (212), mentre nessun segnale di rischio è emerso nello studio TECOS con sitagliptin (210) o nei precedenti trial con endpoint metabolico, indipendentemente dalla molecola usata e in un recente studio osservazionale su coorti multiple (213). In una metanalisi di studi clinici randomizzati della durata >12 settimane in cui sono stati inclusi 109 trial, con un'esposizione di 45.239 pazienti per anno, il trattamento con gliptine non era associato a un incremento dei casi di pancreatite rispetto al gruppo di controllo (214); peraltro, tale metanalisi non include gli studi di outcome cardiovascolare sopra ricordati (208-210), nei quali le pancreatiti sono più frequenti nei gruppi in trattamento attivo, sebbene in modo non statisticamente significativo. Inoltre, i tre studi di outcome cardiovascolare hanno confermato l'assenza di rischio di neoplasie pancreatiche.

Tutte le molecole appartenenti alla categoria delle gliptine possono essere utilizzate in pazienti con insufficienza renale anche grave (VFG stimato <30 ml/min/1,73 m²) con adeguamento della dose; l'unica eccezione è il saxagliptin, che, a dose ridotta, può essere usato solo fino a VFG stimato uguale a 30 ml/min/1,73 m² (vedi **Tabella 16**). In particolare linagliptin, eliminato per il 90% immodificato per via enterobiliare, è utilizzabile senza adeguamento della dose in tutti i gradi di funzionalità epatica e renale ed è probabilmente in grado di ridurre l'albuminuria (215).

#### Agonisti del recettore del GLP1

Gli agonisti del recettore del GLP1 o analoghi del GLP1 (exenatide, liraglutide, exenatide LAR, lixisenatide e dulaglutide) esplicano la propria azione potenziando la biosintesi e la secrezione di insulina indotta dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia), inibendo la secrezione di glucagone, rallentando lo svuotamento gastrico e riducendo l'appetito (191-194). Gli agonisti del recettore del GLP1, in monoterapia, sono più efficaci delle sulfoniluree (216) e della metformina (217). In associazione a metformina, nei trial di confronto diretto, gli agonisti del GLP1 hanno un'efficacia superiore agli inibitori DPP4 (139,192,193,218) e uguale o superiore a sulfoniluree (163,168) e pioglitazone (139,204). In uno studio randomizzato a 4 anni, il trattamento con exenatide

si è dimostrato superiore alla glimepiride nel garantire un buon controllo glicometabolico nel tempo (168). In aggiunta a farmaci orali, negli studi di confronto diretto, gli agonisti del GLP1 mostrano efficacia uguale o superiore all'insulina basale, con effetti più favorevoli sul peso corporeo (219-222).

Studi di confronto testa a testa suggeriscono che gli analoghi a emivita più lunga (liraglutide, exenatide LAR, dulaglutide) inducano una maggiore riduzione di HbA<sub>1c</sub> e di glicemia a digiuno rispetto agli analoghi del GLP1 a emivita più breve (exenatide, lixisenatide) (223-228). D'altra parte, gli analoghi del GLP1 a emivita più breve (exenatide, lixisenatide) mostrano un effetto più marcato sullo svuotamento gastrico (229,230), che si traduce, rispetto agli analoghi del GLP1 a emivita più lunga (liraglutide, exenatide LAR), in una maggiore riduzione dell'incremento postprandiale della glicemia in concomitanza con il pasto prima del quale viene eseguita la somministrazione.

Nausea e vomito sono eventi avversi lievi e transitori che si riscontrano nelle settimane iniziali di trattamento con i GLP1-RA (223-227). Il trattamento con agonisti del recettore del GLP1 induce un significativo calo ponderale (119,124,196,205,207,231,232) e una significativa riduzione della pressione arteriosa (232,233). Il trattamento con agonisti del recettore del GLP1 non si associa a rischio di ipoglicemie (tranne che in combinazione con sulfoniluree o insulina) (119,124,202,205,207).

La terapia combinata con insulina basale è stata studiata con exenatide, liraglutide e lixisenatide dimostrando che, l'associazione degli agonisti del recettore del GLP1 con l'insulina basale, permette di ridurre emoglobina glicata, peso corporeo e fabbisogno insulinico giornaliero (234-236). Per dulaglutide, la combinazione con insulina prandiale ha fornito risultati più favorevoli della tradizionale terapia insulinica basal-bolus (237). In una metanalisi di studi clinici randomizzati della durata >24 settimane in cui sono stati inclusi 33 trial con un numero complessivo di 15,398 pazienti il trattamento con agonisti del recettore del GLP1 era associato a una tendenziale, sebbene non significativa, riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori che raggiungeva la significatività quando l'analisi era circoscritta ai soli studi contro placebo (238). Nello studio ELIXA (239), in 6078 pazienti con recente sindrome coronarica acuta, il trattamento con lixisenatide non era associato ad alcuna variazione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori o di mortalità, confermando la sicurezza cardiovascolare degli agonisti del GLP1. In una metanalisi di studi clinici randomizzati o osservazionali della durata >12 settimane in cui sono stati inclusi 25 studi, il trattamento con agonisti del recettore del GLP1 non era associato a un incremento dei casi di pancreatite o dei casi di cancro rispetto al gruppo di controllo (240).

Questa classe di farmaci è generalmente non indicata nei pazienti con insufficienza renale cronica di grado avanzato (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedi Tabella 16).

## Gliflozine (inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2)

Il cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) è una proteina espressa quasi esclusivamente nel rene ed è responsabile sino al 90% del riassorbimento del glucosio nel filtrato urinario (241,242). Gli inibitori di SGLT2 o gliflozine (dapaglifozin, canagliflozin, empagliflozin) sono una classe di recente sviluppo di farmaci che bloccano tale riassorbimento, lasciando che circa il 40% del glucosio filtrato venga eliminato con le urine (241,242). Una metanalisi di studi randomizzati di confronto della durata >12 settimane ha analizzato l'efficacia degli inibitori di SGLT2 con il placebo e con comparatori attivi (234). Gli inibitori di SGLT2 sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> pari a 0,79% in monoterapia rispetto al placebo e di 0,61% quando aggiunta ad altro ipoglicemizzante orale (243). Nei trial di confronto diretto, in associazione a metformina, gli inibitori SGLT2 hanno un'efficacia sulla HbA<sub>1c</sub> uguale o superiore a sulfoniluree (164 -167, 244) e inibitori della DPP4 (197). In uno studio randomizzato a 4 anni, dapagliflozin si mostra superiore per efficacia a lungo termine rispetto alla sulfonilurea (244). Il trattamento con inibitori di SGLT2 si associa a una significativa riduzione del peso corporeo, della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo (232). Il

trattamento con inibitori di SGLT2 non si associa a rischio di ipoglicemie, a meno che non vengano associati a sulfoniluree o insulina. In questa ultima combinazione, gli inibitori SGLT2 determinano una riduzione dell'emoglobina glicata, del peso corporeo e delle dosi di insulina (241-243).

Le infezioni del tratto genitale sono risultate più comuni con gli inibitori SGLT2 rispetto ai comparatori (242,243,245-247). E' stata inoltre segnalata la possibilità che gli inibitori SGLT2, soprattutto quando usati fuori dalle indicazioni, possano associarsi a un aumento del rischio di chetoacidosi (248), sebbene tale fenomeno sia risultato del tutto eccezionale nel primo grande studio di outcome cardiovascolare disponibile (249). Inoltre, una delle molecole della classe, il canagliflozin, è stata associata con un possibile aumento del rischio di fratture (250), che non si osserva invece con empagliflozin (249).

L'analisi combinata degli eventi cardiovascolari maggiori registrati durante gli studi clinici di fase III, effettuata dall'Agenzia Europea per i Farmaci nel processo di registrazione, non ha mostrato alcun segnale di rischio per dapagliflozin e canagliflozin (251,252), nei quali si è al contrario osservata una tendenziale riduzione degli eventi, e una riduzione significativa del rischio con empagliflozin (253). Il primo studio di outcome cardiovascolare con SGLT2 inibitori, lo studio EMPA-REG OUTCOME con empagliflozin in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari, ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione del 14% degli eventi cardiovascolari maggiori, una riduzione del 38% della mortalità cardiovascolare e del 32% della mortalità totale (249). L'entità di tali risultati, che non sono stati osservati con altri farmaci per il diabete (208-210,239,254), inducono a preferire gli SGLT2, rispetto alle altre opzioni terapeutiche disponibili, nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori.

#### Insulina

Il diabete tipo 2 è caratterizzato da un progressivo declino della massa (255,256) e della funzione della beta-cellula (141,215, 216). Già al momento della diagnosi di diabete tipo 2 circa il 50% della funzione della beta-cellula è perduto con una ulteriore perdita di funzione di 4-6% per anno (257,258). Pertanto, in una fase più o meno precoce della storia naturale del diabete tipo 2 la terapia insulinica è spesso necessaria. La terapia insulinica (vedi Tabella 17) nei soggetti con diabete tipo 2 corregge la glucotossicità e la lipotossicità e migliora l'azione periferica dell'insulina (259). Un precoce trattamento insulinico intensivo all'esordio della malattia con infusione continua di insulina per via sottocutanea o con multiple iniezioni quotidiane può indurre una sostenuta euglicemia o una remissione prolungata in numero significativamente maggiore di soggetti rispetto a quelli trattati con ipoglicemizzanti orali associate a un recupero funzionale delle beta-cellule pancreatiche (260-264). Poiché la maggior parte dei soggetti con diabete tipo 2 mantiene una residua capacità di secernere insulina anche in stadi avanzati della malattia, il trattamento insulinico del diabete tipo 2 non richiede inizialmente i complessi e intensivi schemi di trattamento tipici del diabete tipo 1. Idealmente, il trattamento insulinico dovrebbe essere in grado di ottenere un buon controllo metabolico con il minore rischio possibile di ipoglicemia e d'incremento ponderale e con un semplice regime di titolazione.

#### Tabella 17. Terapia con insulina nel diabete tipo 2

1. Iniziare la terapia con insulina quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia. Mantenere tuttavia sempre il supporto per il mantenimento dello stile di vita. Considerare l'inizio o l'aumento dell'insulina ogni 2-6 mesi, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo valori di  $HbA_{1c}$  prestabiliti, in genere <53 mmol/mol o 7%.

- 2. Spiegare al paziente affetto da diabete sin dal momento della diagnosi che l'insulina è comunque una delle possibili terapie e che può rivelarsi la migliore, oppure l'unica, per raggiungere o mantenere il controllo della glicemia.
- **3. Iniziare un percorso di educazione terapeutica** e prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Spiegare che all'inizio le dosi prescritte possono essere basse ma che in alcuni casi si può giungere a 50-100 Unità/die.
- **4. Iniziare la terapia insulinica prima della comparsa dello scompenso metabolico**, in particolare iniziare quando, nonostante una terapia massimale, l'HbA<sub>1c</sub> (dosaggio standardizzato con lo studio DCCT) supera di >0,5% gli obiettivi glicemici. Continuare comunque la metformina. L'uso dei secretagoghi può essere continuato, almeno temporaneamente, durante la terapia insulinica. Anche l'acarbosio può essere continuato. Prestare attenzione all'associazione con pioglitazone per l'aumentata ritenzione di liquidi.
- 5. Quando si avvia la terapia insulinica:
  - **5.1.** Iniziare preferibilmente con un'insulina basale come glargine, detemir, ILPS o umana NPH (con umana NPH il rischio di ipoglicemia è tuttavia maggiore), tenendo comunque in considerazione le diverse farmacocinetiche
- oppure, in seconda analisi
  - 5.2. Utilizzare direttamente uno schema basal-bolus
- oppure, in terza analisi
  - 5.3. Utilizzare un analogo rapido ai pasti
- oppure, in casi particolari,
  - **5.4.** In presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica), tentando comunque di educare il paziente verso uno schema basal-bolus.
- **6.** Iniziare l'insulina prescrivendo un regime di autotitolazione (aumento di 2 unità ogni 3 giorni fino all'obiettivo) oppure attraverso contatti settimanali (usando comunque uno schema simile). Controllare la glicemia anche negli altri momenti per identificare possibili altre cause di cattivo controllo.
- **7. Continuare il supporto al paziente**, anche attraverso contatti telefonici, fino al raggiungimento dell'obiettivo glicemico.
- 8. Incoraggiare la somministrazione dell'insulina nel tessuto sottocutaneo della regione addominale (assorbimento veloce) e coscia (lento), considerando comunque braccio e glutei come valide alternative. Ricordarsi sempre che alcuni pazienti potrebbero non prediligere la somministrazione dell'insulina nella regione addominale per motivi culturali.

Due studi d'intervento hanno confrontato, nel diabete tipo 2, analoghi basali dell'insulina e analoghi ad azione rapida somministrati ai pasti, ambedue in associazione a farmaci orali. A brevemedio termine, l'analogo rapido è lievemente più efficace, ma si associa a un rischio più elevato di ipoglicemia e a un maggiore aumento ponderale; le differenze tendono però ad attenuarsi con la prosecuzione del trattamento (262-267). Il trattamento con insulina basale fornisce una copertura insulinica relativamente uniforme per tutto il giorno e la notte, controllando i livelli glicemici principalmente attraverso la soppressione della produzione epatica di glucosio tra i pasti e durante il sonno (268). Le formulazioni di insulina utilizzate per fornire una copertura insulinica basale sono l'insulina intermedia NPH (neutral protamine Hagedorn) e gli analoghi *long-acting* glargine (di cui si è reso recentemente disponibile un biosimilare), detemir, insulina lispro protamina (ILPS) e degludec. Studi clinici di confronto (269-272) e metanalisi di studi clinici (233,234) suggeriscono che, a parità di controllo metabolico, glargine è associata a un rischio di ipoglicemia inferiore a NPH, particolarmente nelle ore notturne (269-273). I dati clinici disponibili indicano che la versione biosimilare di glargine, LY2963016, ha effetti clinici simili al prodotto originale (274). Esiste anche

una formulazione più concentrata di glargine (300 U/ml anziché 100 U/ml), che mostra un assorbimento più ritardato e che potrebbe essere associata a una riduzione dell'incidenza di ipoglicemia rispetto alle tradizionali formulazioni 100 U/ml (275). Anche l'insulina detemir ha dimostrato nel confronto con la NPH una riduzione del rischio di ipoglicemia, associata a minore incremento ponderale (276-279). Studi clinici di confronto (280-284) e metanalisi di studi clinici (285) in soggetti con diabete tipo 2 suggeriscono che l'insulina glargine e l'insulina detemir, a parità di efficacia, comportano un simile rischio ipoglicemico; detemir si associa a minor incremento ponderale, ma comporta un fabbisogno di insulina lievemente superiore rispetto a glargine, e necessita più spesso di una doppia somministrazione giornaliera (280-285). Nei trial di confronto diretto, l'insulina ILPS, a parità di controllo glicometabolico, è associata a un'incidenza di ipoglicemia notturna più elevata rispetto a glargine, soprattutto quando viene utilizzata in doppia somministrazione, evento spesso necessario per la durata di azione non molto lunga (286-289). Infine, studi clinici di confronto (290-293) e metanalisi di studi clinici (252) indicano che, a parità di effetti sull'emoglobina glicata, degludec si associa a una riduzione del rischio di ipoglicemie totali e notturne rispetto a glargine, senza differenze significative di peso corporeo, e con una riduzione del fabbisogno di insulina giornaliero, a parità di efficacia sull'emoglobina glicata e con una maggior riduzione della glicemia a digiuno (248-252).

Sebbene la maggior parte dei soggetti con diabete tipo 2 che richiedono insulina possano essere trattati con la sola insulina basale, alcuni possono giovarsi del trattamento con soli analoghi rapidi associati a farmaci non insulinici; inoltre, tra coloro che sono già in terapia con insulina basale, può rendersi necessaria una intensificazione del trattamento insulinico con boli di insulina prandiale a causa del progressivo declino della secrezione di insulina. Questo supplemento di insulina prandiale è di solito fornito da analoghi rapidi dell'insulina (lispro, aspart, glulisina) che offrono il vantaggio rispetto all'insulina regolare di potere essere assunte appena prima del pasto. Una metanalisi di studi clinici randomizzati e controllati che hanno confrontato l'uso di insulina umana regolare con analoghi rapidi nel diabete tipo 2 (295) ha evidenziato come il trattamento con gli analoghi rapidi dell'insulina sia in grado di conseguire un migliore controllo metabolico in termini sia di HbA<sub>1c</sub> sia di iperglicemia postprandiale senza significativi vantaggi sul rischio di ipoglicemie (295). I tre analoghi rapidi dell'insulina possono essere considerati molto simili tra loro in rapporto all'indicazione terapeutica principale, poiché condividono lo stesso meccanismo d'azione, la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza. Non esistono evidenze scientifiche che dimostrino differenze di farmacocinetica e di farmacodinamica tra lispro, aspart e glulisina (15-19). Un'insorgenza di effetto leggermente più rapida è stata dimostrata per glulisina in soggetti obesi con diabete tipo 2, sebbene ciò non si traduca in un beneficio clinico dimostrabile (16).

Gli effetti della terapia insulinica sul rischio cardiovascolare sono stati a lungo oggetto di discussione nella comunità scientifica. Il trial ORIGIN è uno studio di outcome cardiovascolare condotto su 12.537 soggetti con IFG, IGT o diabete tipo 2 di recente insorgenza (questi ultimi rappresentanti l'88% della casistica), di età superiore a 50 anni e con di fattori di rischio per malattia macrovascolare. Dopo un follow-up mediano di 6,2 anni si è osservata una simile incidenza di eventi cardiovascolari (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) nel gruppo trattato con insulina glargine rispetto al gruppo in trattamento standard con sola dieta e/o ipoglicemizzanti orali (hazard ratio, 1,02; IC 95%, 0,94-1,11; p = 0,63) (254). Non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di cancro tra i due gruppi di trattamento (hazard ratio, 1,00; IC 95%, 0,88-1,13; p = 0,97) (254). Questo studio, se da un lato non evidenzia alcun effetto protettivo dell'insulina sull'apparato cardiovascolare indipendentemente dalla riduzione della glicemia, dall'altro conferma la sicurezza complessiva di questo trattamento nel diabete tipo 2.

Una nuova formulazione insulinica è rappresentata dall'insulina degludec/liraglutide, una combinazione a dosi fisse di insulina lenta (degludec) e agonista recettoriale del GLP1 (liraglutide)

(296). Essa, già approvata dall'EMA nel 2014, è indicata per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con medicinali ipoglicemizzanti orali quando questi in monoterapia o in associazione con agonisti del recettore del GLP1 o con insulina basale non permettano un controllo glicemico adeguato. E' già disponibile in diversi paesi dell'unione europea e, seppur non ancora commercializzata in Italia, l'AIFA (Agenzia italiana del farmaco) l'ha già registrata con l'ATC delle insuline basali.

#### **Bibliografia**

- 1. DCCT. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 1998;116:874-886
- 2. Wang PH, Lau J, and Chalmers TC. Metanalysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. Lancet 1993;341:1306-1309
- 3. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329:977-986
- 4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med 2005;353:2643-2653
- 5. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. Diabetes Care 2006;29:340-344
- 6. Heinemann L, Heise T, Wahl LC, et al. Prandial glycaemia after a carbohydrate-rich meal in type I diabetic patients: using the rapid acting insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] human insulin. Diabet Med 1996;13:625
- 7. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. Diabetes Care 1999;22:801-805
- 8. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care 2006;29:1812-1817
- 9. Losek I, Roggen K, Heinemann I, et al. Insulin aspart has a shorter duration of action than human insulin over a wide dose-range. Diabetes Obes Metab 2012
- 10. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. Diabetes Obes Metab 2012;14:780-788
- 11. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006;19;CD003287
- 12. Hermansen K, Dornhorst A, Sreenan S. Observational, open-label study of type 1 and type 2 diabetes patients switching from human insulin to insulin analogue basal-bolus regimens: insights from the PREDICTIVE study. Curr Med Res Opin 2009;25:2601-2608
- 13. Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW, et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with type 1 diabetes. Diabet Med 2006;23:285-292
- 14. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. Diabetologia 2004;47:622-629
- 15. Tamàs G, Marre M, Astorga R, et al.; Insulin Aspart Study Group. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. Diabetes Res Clin Pract 2001;54:105-114
- 16. Bolli GB, Luzio S, Marzotti S, et al. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2011;13:251-257
- 17. Apidra (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_- \_Product\_Information/human/000557/WC500025250.pdf
- 18. Humalog (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-Product\_Information/human/000088/WC500050332.pdf
- 19. NovoRapid (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Acessibile al: www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/000258/WC500030372.pdf
- 20. Baroni MG, Giaccari A, De Micheli A, et al. 2012 Position Statement SID AMD SEDP sul principio di equivalenza per gli analoghi rapidi dell'insulina
- 21. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. Br J Clin Pharmacol 2005;60:469-476
- 22. Levien TL, Baker DE, White JR Jr, et al. Insulin glargine: a new basal insulin. Ann Pharmacother 2002;36:1019-1027
- 23. Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. Diabetes Care 2003;26:590-596
- 24. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. Diabetes Care 2007;30:2447-2452
- 25. Koehler G, Treiber G, Wutte A, et al. Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine

following single doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2004;16:57-62

- 26. Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. Clin Ther 2009;31:2086-2097
- 27. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, et al. Cost effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on metanalysis results of four clinical trial. Curr Med Res Opin 2004;20:1729-1746
- 28. Bolli GB, Songini M, Trovati M, et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs. NPH basal insulin in subjects with type 1 diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:571-579
- 29. Danne T, Philotheou A, Goldman D, et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia-assessed using continuous glucose monitoring-in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). Pediatr Diabetes 2013;14:593-601
- 30. Thalange N, Bereket A, Larsen J, et al. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2-5 yr with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2011;12:632-641
- 31. Laubner K, Molz K, Kerner W, et al. Daily insulin doses and injections frequencies of Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and glargine in type 1 and type 2 diabetes: a multicenter analysis of 51964 patients from German/Austrian DPV-Wiss data base. Diabetes Metab Res Rev2014;30:395-404
- 32. Wang J.Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. Gynecol Obstet 2015;292:749-756
- 33. Gough SC, Harris S, Woo V, et al. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. Diabetes Obes Metab 2013;15:301-309
- 34. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2012;14:859-864
- 35. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, et al.; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultralongacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012;21;379:1489-1497
- 36. Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al.; BEGIN Basal-Bolus Type 1 trial investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. Diabet Med 2013;30:1293-1297
- 37. Korsatko S, Deller S, Mader JK, et al. Ultra-long pharmacokinetic properties of insulin degludec are comparable in elderly subjects and younger adults with type 1 diabetes mellitus. Drugs Aging 2013
- 38. Kiss I, Arold G et al. Insulin Degludec: Pharmacokinetics in Patients with Renal Impairment. Clin Pharm 2013
- 39. Kupčovà V, Arold G, et al. Insulin Degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. Clin Drug Investig 2014;34:127-133
- 40. Thalange N, Deeb L, lotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2015;16:164-176
- 41. Mathieu C, Hollander P, 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 2013;98:1154-1162
- 42. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obes Metab 2013;15:175-184
- 43. Heller S, Mathieu C, Kapur R, et al. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. Diabet Med 2016;33:478-487
- 44. DeVries JH, Gough SCL, Kiljanski J, et al. Biosimilar insulins: a European perspective. Biosimilar insulins: a European perspective. Diabetes Obes Metab 2015;17:445-451
- 45. Agenzia Italiana del Farmaco Position Paper sui Farmaci Biosimilari (versione definitiva 2013)
- 46. Da: ADA 2014 abstract 69-OR; ClinicalTrials.gov
- 47. Heinemann L, Hompesch MJ. Biosimilar insulins: basic considerations. Diabetes Sci Technol 2014;8:6-13
- 48. Blevins TC, Dahl D, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT-1study. Diabetes Obes Metab 2015;17 726-733
- 49. Hadjiyianni I, Dahl D, Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. Diabetes Obes Metab 2016;18:425-429
- 50. Becker RHA, Nowotny I, Teichert L, et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. Diabetes Obes Metab 2015;17:261-267
- 51. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 units/ml provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/ml. Diabetes Care 2015;38:637-643
- 52. Shiramoto M, Eto T, Irie S, et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015:17:254-260
- 53. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 units/mlversus glargine 100 units/ml in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open label clinical trial (EDITION-4). Diabetes Care 2015;38:2217-2225
- 56. de la Peña A, Seger M, Soon D, et al. Bioequivalence and comparative pharmacodynamics of insulin lispro 200 units/ml relative to insulin lispro (Humalog<sup>®</sup>) 100 Units/ml. Clin Pharmacol Drug Dev 2016;5:69-75
- 57. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament

- and the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67)
- 58. Rees TM, Lennartz AH, Ignaut DA. A comparison of glide force characteristics between 2 prefilled insulin lispro pens. J Diabetes Sci Technol 2015;9:316-319
- 59. Wang T, Conrad KA, van Brunt K, Rees TM. Attributes influencing insulin pen preference among caregivers and patients with diabetes who require greater than 20 units of mealtime insulin. J Diabetes Sci Technol 2016 Feb 25. pii: 1932296816633232. [Epub ahead of print]
- 60. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with longterm continuous subcutaneous insulin infusion in type I Diabetes Diabetes Care 1996;19:324-327
- 61. Eichner HL, Selam JL, Holleman CB, et al. Reduction of severe hypoglycemic events in type I (insulin dependent) diabetic patients using continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Res 1988;8:189-193
- 62. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, et al.; 5-Nations Study Group. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. Diabet Med 2006;23:141-147
- 63. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. Diabetes Care 2009;32:1170-1176
- 64. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, et al.; Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. Diabetes Care 2005;28:533-538
- 65. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. Diabetes Care 2004;27:1554-1558
- 66. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010;20;(1):CD005103
- 67. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;4;157:336-347
- 68. . Cummins E, Royle P, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010;14;iii-iv;xi-xvi
- 69. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps for type 1 and type 2 adult diabetic populations: an evidence-based analysis. Health Quality Ontario. Ont Health Technol Assess Ser 2009;9:1-58
- 70. Agency for Healthcare research and Quality (US) Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center Rockville (MD). Methods for insulin delivery and glucose monitoring: comparative effectiveness. Comparative Effectiveness Reviews, No. 57. July 2012. Report No.: 12-EHC036-EF
- 71. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul. 30 p. (Technology appraisal guidance; no. 151)
- 72. Documento di consenso sulla prescrizione e gestione della terapia con microinfusori della regione Lazio redatto dalle società scientifiche di diabetologia SID/AMD/SIEDP (www.siditalia.it, www.aemmedi.it, www.siedp.it)
- 73. Laimer M, Melmer A, Mader JK, et al. Variability of basal rate profiles in insulin pump therapy and association with complications in type 1 diabetes mellitus. PLoS One 2016 Mar 3;11(3):e0150604
- 74. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al.; Swedish National Diabetes Register. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. BMJ 2015 Jun 22:350:h3234
- 75. Zöllner YF, Ziegler R, Stüve M, et al. Event and cost offsets of switching 20% of the type 1 diabetes population in germany from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion: a 4-year simulation model. J Diabetes Sci Technol 2016 Feb 22. pii: 1932296816633720. [Epub ahead of print]
- 76. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. T1D Exchange Clinic Network, the DPV Initiative, and the National Paediatric Diabetes Audit and the Royal College of Paediatrics and Child Health registries. Diabetologia 2016;59:87-91
- 77. Bonfanti R, Lepore G, Bozzetto L, et al. Italian Study Group on Diffusion of CSII in Italy. Survey on the use of insulin pumps in Italy: comparison between pediatric and adult age groups (IMITA study). Acta Diabetol 2016;53:403-412
- 78. Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, et al. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur J Endocrinol 2012;166:576
- 79. Choudhary P, Shin J, Wang Y, et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. Diabetes Care 2011;34:2023-2025
- 80. Ly T, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. A randomized clinical trial. JAMA 2013;25;310:1240-7
- 81. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N Engl J Med 2013:369:224-232
- 82. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, et al.; In Home Closed Loop Study Group. predictive low-glucose insulin suspension reduces duration of nocturnal hypoglycemia in children without increasing ketosis. Diabetes Care 2015;38:1197-204
- 83. NICE Integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes (the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system) Diagnostics guidance. Published: 12

February 2016 - nice.org.uk/quidance/dq21)

- 84. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 outpatient glucose monitoring consensus statement. Endocr Pract 2016;22:231-261
- 85. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes.: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-1379
- 86. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;21:405-412
- 87. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-853
- 88. Shihiri M, Kishikawa H, Ohkubo, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal Diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2000;23(Suppl 2):B21-B29
- 89. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28:103-117
- 90. ACCORD Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363;233-244
- 91. Zhu CH, Zhang SS, Kong Y, et al. Effects of intensive control of blood glucose and blood pressure on microvascular complications in patients with type II diabetes mellitus. Int J Ophthalmol 2013;6:141-145
- 92. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010;376:419-430
- 93. The ADVANCE Collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2005;358:2560-2572
- 94. The ACCORD study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559
- 95. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2005;360:129-139
- 96. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:2288-2298
- 97. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-612
- 98. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-865
- 99. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;15:1577-1589
- 100. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Metanalysis. Diabetes Care 1999;22:33-37
- 101. Campbell IW, Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose lowering agent: a metanalysis. Diabetes Metab Rev 1995;11(Suppl 1):S57-S62
- 102. Melchior WR, Jaber LA. Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type II Diabetes Ann Pharmacother 1996;30:158-164
- 103. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabet Med 2002;4:279-284
- 104. Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, et al. Sulfonylurea pharmacotherapy regimen adherence in a Medicaid population: influence of age, gender, and race. Diabetes Educ 1999;4:531-532,535,537-538
- 105. Venturini F, Nichol MB, Sung JC, et al. Compliance with sulfonylureas in a health maintenance organization: a pharmacy record-based study. Ann Pharmacother 1999;3:281-288
- 106. Evans JM, Donnan PT, Morris AD. Adherence to oral hypoglycaemic agents prior to insulin therapy in type 2 diabetes. Diabet Med 2002;8:685-688
- 107. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999;281:2005-2012
- 108. Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2009:11:506-515
- 109. Pfützner A, Paz-Pacheco E, Allen E, et al. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. Diabetes Obes Metab 2011;13:567-576
- 110. Wainstein J, Katz L, Engel SS, et al. Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2012;14:409-418
- 111. Haak T, Meinicke T, Jones R, et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2012;14:565-574
- 112. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2012;66:446-456
- 113. Engel SS, Seck TL, Golm GT, et al. Assessment of AACE/ACE recommendations for initial dual antihyperglycemic therapy using the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin versus metformin. Endocr Pract 2013;19:751-757

- 114. Wang JS, Huang CN, Hung YJ, et al. Acarbose plus metformin fixed-dose combination outperforms acarbose monotherapy for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2013;102:16-24
- 115. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014;16:410-417
- 116. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. Endocr Pract 2013;19:327-336
- 117. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean non insulin-dependent diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:1294-301
- 118. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995;333:550-554
- 119. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;154:602-613
- 120. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2011;13:221-228
- 121. Garber AJ, Theodore D, Goodman A, Mills DJ, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose response trial. Am J Med 1997;103:491-497
- 122. Hermann LS, Schersten B, Melander A. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. Diabetic Medicine 1994;11:953-960
- 123. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;1:119-124
- 124. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. Open Med 2011;5:e35-48
- 125. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2009;6:616-625
- 126. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010;(4):CD002967
- 127. Kwong SC, Brubacher J, Phenformin and lactic acidosis: a case report and review. J Emerg Med 1998;6:881-886
- 128. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD003639
- 129. Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: An open-label, noninferiority randomized trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:46-45
- 130. Wang JS, Lin SD, Lee WJ, et al. Effects of acarbose versus glibenclamide on glycemic excursion and oxidative stress in type 2 diabetic patients inadequately controlled by metformin: a 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. Clin Ther 2011;33:1932-1942
- 131. Schnell O, Mertes G, Standl E. Acarbose and metabolic control in patients with type 2 diabetes with newly initiated insulin therapy. Diabetes Obes Metab 2007;9:853-858
- 132. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002;359:2072-2077
- 133. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003;290:486-494
- 134. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004;25:10-16
- 135. Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2005;48:1093-1104
- 136. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, et al. G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. Diabetes Metab Res Rev 2005;21:167-174
- 137. Bolli G, Dotta F, Colin L, et al. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Obes Metab 2009;11:589-595
- 138. Liu SC, Chien KL, Wang CH, et al. Efficacy and safety of adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin and a sulfonylurea. Endocr Pract 2013;19:980-988
- 139. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. Lancet 2010:376:431-439
- 140. PROactive investigators, Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-1289
- 141. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. J Am Coll Cardiol 2007;49:1772-1780
- 142. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke 2007;38:865-873

- 143. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2016 Feb 17. [Epub ahead of print]
- 144. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). Diabetes Care 2007;30:2773-2778
- 145. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with "prediabetes" and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007;370:1129-1136
- 146. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007;298:1180-1188
- 147. Patel C, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? Diab Vasc Dis Res 2005;2:61-66
- 148. American Heart Association and American Diabetes Association. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 2003;23:2941-2948
- 149. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2163-2171
- 150. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007;356:2457-2471
- 151. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes Care 2011;34:916-922
- 152. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. Diabetologia 2012;55:1953-1962
- 153. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. JAMA 2015;314:265-277
- 154. Levin D, Bell S, Sund R, Hartikainen SA, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. Diabetologia 2015;58:493-504
- 155. Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study BMJ 2016;352:i1541
- 156. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Diabetol 2014;51:91-101
- 157. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. Arch Intern Med 2012;172:1005-1011
- 158. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2009;1:32-39
- 159. Clar C, Royle P, Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. PLoS One 2009 Jul 1;4(7):e6112
- 160. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: Focus on insulin secretion. J Clin Invest 2005:115:2047-2058
- 161. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs 2004;64:1339-1358
- 162. Zhang Y, Hong J, Chi J, et al. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas a meta-analysis from randomized clinical trials. Diabetes Metab Res Rev 2014;30:241-256
- 163. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. Diabetes Care 2009:32:84-90
- 164. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;382:941-950
- 165. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care 2011;34:2015-2022
- 166. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. Diabetes Obes Metab 2014;16:1111-1120
- 167. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:691-700
- 168. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2012;379:2270-2278
- 169. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2004;348:535-542
- 170. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;23:2427-2443
- 171. Harrower AD. Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated 133. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. Diabetes Metab Res Rev 2001;17:467-473

- 172. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007;30:389-394
- 173. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A metaanalysis of the randomized placebo-controlled trials. Arch Intern Med 1996;156:259-264
- 174. Karl DM, Gill J, Zhou R, Riddle MC. Clinical predictors of risk of hypoglycaemia during addition and titration of insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2013;15:622-628
- 175. Miller M, Knatterud GL. A study of the effects of hypo-glycemic agents on vascular complications in patients with adult onset Diabetes VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. Diabetes 1976;25:1129-1153
- 176. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral Diabetes medications: a systematic review. Arch Intern Med 2008;168:2070-2080
- 177. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013;15:938-953
- 178. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Diabet Med 2013;30:1160-1171
- 179. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, et al. Addition of either pioglitazone or a sulfonylurea in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin alone: impact on cardiovascular events. A randomized controlled trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012;22:997-1006
- 180. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. Diabetes Metab Res Rev 2006;22:477-482
- 181. Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. Diabetes Res Clin Pract 2009;86:247-253
- 182. Horsdal HT, Johnsen SP, Søndergaard F, et al. Sulfonylureas and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based follow-up study. Diabetes Metab Res Rev 2009;25:515-522
- 183. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. Diabetes Obes Metab 2012;14:803-809
- 184. Bo S, Castiglione A, Ghigo E, et al. Mortality outcomes of different sulphonylurea drugs: the results of a 14-year cohort study of type 2 diabetic patients. Eur J Endocrinol 2013;169:117-126
- 185. Mogensen UM, Andersson C, Fosbøl EL, et al. Sulfonylurea in combination with insulin is associated with increased mortality compared with a combination of insulin and metformin in a retrospective Danish nationwide study. Diabetologia 2015;58:50-8
- 186. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:43-51
- 187. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J 2011;32:1900-1908
- 188. Hollingdal M, Sturis J, Gall MA, et al. Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and highfrequency pulsatile insulin release in type 2 diabetes. Diabet Med 2005;10:1408-1413
- 189. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003;7:405-414
- 190. Hasslacher C. Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. Diabetes Care 2003;26:886-891
- 191. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidylpeptidase- 4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696-1705
- 192. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab 2006;3:153-165
- 193. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. Diabetologia 2006;2:253-260
- 194. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 2007;87:1409-1439
- 195. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;344:e1369
- 196. Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2012;14:762-767
- 197. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. Diabetes Care 2015;38:355-364
- 198. Charbonnel B, Steinberg H, Eymard E, et al. Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial. Diabetologia 2013;56:1503-1511
- 199. Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. One-year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. Int J Clin Pract 2011;65:397-407
- 200. Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2010;12:167-177
- 201. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without

- metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2013;15:252-257
- 202. Barnett AH, Charbonnel B, Li J, et al. Saxagliptin add-on therapy to insulin with or without metformin for type 2 diabetes mellitus: 52-week safety and efficacy. Clin Drug Investig 2013;33:707-717
- 203. Yki-Järvinen H, Rosenstock J, Durán-Garcia S, et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥52-week randomized, double-blind study. Diabetes Care 2013;36:3875-3881
- 204. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1c) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab 2009;11:1145-1152
- 205. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298:194-206
- 206. Monami M, lacomelli I, Marchionni N, et al. Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a metaanalysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20:224-235
- 207. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al.; diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Ann Intern Med 2011;154:672-679
- 208. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-1326
- 209. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-1335
- 210. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-242
- 211. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a metaanalysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013;15:112-120
- 212. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015;385:2067-2076
- 213. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, et al. CNODES Investigators. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. N Engl J Med 2016;374:1145-1154
- 214. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2014;16:48-56
- 215. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. Diabetes Care 2013;36:3460-3468
- 216. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet 2009;373:473-481
- 217. Umpierrez G, Tofé Povedano S, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). Diabetes Care 2014;37:2168-2176
- 218. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes Care 2014;37:2149-2158
- 219. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2005;143:559-569
- 220. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia 2009;52:2046-2055
- 221. Diamant M, Van Gaal L, Guerci B,et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:464-473
- 222. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). Diabetes Care 2015;38:2241-2249
- 223. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, et al. A study of two glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in a randomised, 26-week, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009;374:39-47
- 224. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 2008;372:1240-1250
- 225. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Lancet 2013;381:117-124
- 226. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. Clin Endocrinol Metab 2011;96:1301-1310
- 227. Rosenstock J, Raccah D, Korányi L, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 24-week, randomized, open-label, activecontrolled study (GetGoal-X). Diabetes Care 2013;36:2945-2951
- 228. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). Diabetes Care 2014;37:2159-2167
- 229. Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes. insufficiently controlled on metformin. Diabetes Obes Metab 2013;15:642-649 230. Meier JJ. GLP1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2012;8:728-742
- 231. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2012 10;344:d7771
- 232. Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body

weight: systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2013;3:e001986

- 233. Wang B, Zhong J, Lin H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013;15:737-749
- 234. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). Diabetes Obes Metab 2012;14:910-917
- 235. Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). Diabetes Care 2013;36:2497-2503
- 236. Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). Diabetes Care 2013;36:2489-2496
- 237. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet 2015;385:2057-2066
- 238. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2014;16:38-47
- 239. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-2245
- 240. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. Diabetes Res Clin Pract 2012;98:271-284
- 241. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes Obes Metab 2012;14:5-14
- 242. Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2013;15:392-402
- 243. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013;159:262-274
- 244. Del Prato S, Nauck M, Durán-Garcia S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Diabetes Obes Metab 2015;17:581-590
- 245. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care 2014;37:1815-1823
- 246. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. Diabetes Obes Metab 2014;16:124-136
- 247. Devineni D, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. Diabetes Obes Metab 2012;14:539-545
- 248. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab 2015:100:2849-2852
- 249. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373:2117-2128
- 250. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:157-166
- 251. European Medicines Agency. Public assessment report for canagliflozin, 19 september 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_\_Public\_assessment\_report/human/002649/WC 500156457.pdf
- 252. European Medicines Agency. Public assessment report for dapagliflozin, 18 september 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_\_Public\_assessment\_report/human/002677/WC 500168594.pdf
- 253. European Medicines Agency. public assessment report for empagliflozin, 20 march 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_Public\_assessment\_report/human/002322/WC5 00136024.pdf
- 254. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-328
- 255. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes 2003;52:102-110
- 256. Yoneda S, Uno S, Iwahashi H, et al. Predominance of beta-cell neogenesis rather than replication in humans with an impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2013;98):2053-2061
- 257. UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective Diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II Diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995;44:1249-1258
- 258. Levy J, Atkinson AB, Bell PM, et al. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus; the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. Diabet Med 1998;15;290-296
- 259. Bolli GB, Lucidi P, Porcellati F, et al. Pivotal role of timely basal insulin replacement after metformin failure in sustaining long-term blood glucose control at a target in type 2 diabetes. Diabetes Care 2011;34(Suppl 2):S220 S224
- 260. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Diabetes Care 2004;27:2597-2602
- 261. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic

patients by transient intensive insulin treatment. Diabetes Care 1997;20:1353-1356

- 262. Park S, Choi SB. Induction of long-term normoglycemia without medication in Korean type 2 diabetes patients after continuous subcutaneous insulin infusion therapy. Diabetes Metab Res Rev 2003;19:124-130
- 263. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:1028-1032
- 264. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicenter randomised parallel-group trial. Lancet 2008;371:1753-1760
- 265. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al.; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007;357:1716-1730
- 266. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;361:1736-1747
- 267. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1073-1084
- 268. Linn T, Fischer B, Soydan N, et al. Nocturnal glucose metabolism after bedtime injection of insulin glargine or neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3839-3846
- 269. HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better postdinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care 2000;23:1130-1136
- 270. Ridde MC, Rosenstock J, Gerick JE. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26:3080-3086
- 271. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU; 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2003;138:952-959
- 272. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. Diabetologia 2006;49:442-451
- 273. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:950-955
- 274. Rosenstock J, Hollander P, et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus) in patients with type 2 diabetes who were insulin naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). Diabetes Obes Metab 2015;17:734-741
- 275. Ritzel R., Roussel R., et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015;17:859-867
- 276. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD005613
- 277. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2008;81:184-189
- 278. Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2005;7:56-64
- 279. Frier BM, Russell-Jones D, Heise T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. Diabetes Obes Metab 2013;15:978-986
- 280. Klein O, Lynge J, Endahl L, et al. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2007;9:290-299
- 281. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008;51:408-416
- 282. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. Clin Ther 2008;30:1976-1987
- 283. Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basalbolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2009;25:542-548
- 284. Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, et al. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2013;15:729-736
- 285. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2011;(7):CD006383
- 286. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. Ann Intern Med 2008;149:531-539
- 287. Strojek K, Shi C, Carey MA, et al. Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. Diabetes Obes Metab 2010;12:916-922
- 288. Fogelfeld L, Dharmalingam M, Robling K, et al. A randomized, treat-to-target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Diabet Med 2010;27:181-188
- 289. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine and detemir for type 2 diabetes meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 2012;35:2698-2705 290. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with

type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). Diabetes Care 2012;35:2464-2471

291. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al.; the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. Diabet Med 2013;30:1298-1304

292. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al.; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultralongacting 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 2012;379:1498-1507

293. Gough SC, Bhargava A, Jain R, et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The BEGIN LOW VOLUME trial. Diabetes Care 2013;36:2536-2544

294. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obes Metab 2013;15:175-184

295. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2009;11:53-59

296. Gough SC, Bode B, Woo V, et al.; NN9068-3697 (DUAL-I) trial investigators. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:885-93

## **G. TECNICHE INIETTIVE**

### **RACCOMANDAZIONI**

Una corretta tecnica di iniezione è essenziale per garantire un'ottimale azione dell'insulina e degli altri farmaci iniettabili per la cura del diabete. La corretta tecnica iniettiva prevede la scelta dell'ago, la rotazione delle/nelle sedi di iniezione, la manipolazione e la conservazione dell'insulina, la procedura con cui si inserisce l'ago nella cute, la durata dell'iniezione con l'uso di penne, la manipolazione della cute prima e dopo l'iniezione.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L'insulina deve essere iniettata nel tessuto sottocutaneo integro, evitando l'iniezione intramuscolare che, al contrario, comporta un assorbimento più rapido e un potenziale rischio di ipoglicemia.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

L'azione dell'insulina non è influenzata dalla profondità a cui viene iniettata nell'ambito del tessuto sottocutaneo.

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

La scelta della lunghezza dell'ago da iniezione è cruciale per garantire un assorbimento ottimale dell'insulina.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Le iniezioni praticate con un ago 4 mm x 32G causano minore dolore e disagio ai pazienti comportando migliore accettazione e aderenza alla terapia.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

L'iniezione con la penna e l'uso di un ago 4 mm x 32G garantisce un assorbimento ottimale dell'insulina in tutti i pazienti in terapia insulinica, compresi quelli obesi, è più facile da praticare e da insegnare, nella maggior parte dei casi non necessita della tecnica del pizzicotto (o del pizzico o della plica), causa minore ansia e dolore, comportando migliore accettazione e aderenza alla terapia.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

Al fine di minimizzare inavvertite iniezioni intramuscolari, che possono provocare fenomeni di variabilità glicemica, in età pediatrica l'ago più sicuro è il 4 mm x 32G; tuttavia, in bambini nella fascia di età 2-6 anni, il 4 mm x 32G andrebbe usato applicando la tecnica del pizzicotto.

# (Livello della prova II, Forza della raccomandazione A).

Gli analoghi ad azione rapida dell'insulina e gli analoghi basali possono essere iniettati in corrispondenza di qualunque sito, perché il loro assorbimento non è sito-dipendente. Invece, l'insulina umana regolare va preferenzialmente iniettata in corrispondenza della superficie addominale, perché in tale sede il suo assorbimento è più rapido e costante.

## (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)

La rotazione delle/nelle sedi di iniezione su ampie superfici, il non riutilizzo dello stesso ago più volte, la tecnica del pizzicotto e l'angolazione dell'ago a 45° rispetto alla cute – se si utilizzano aghi di lunghezza superiore ai 4 mm – sono fattori essenziali per evitare lesioni cutanee e/o garantire un assorbimento ottimale dell'insulina.

## (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)

Uno schema di rotazione di comprovata efficacia consiste nel suddividere il sito di iniezione in quadranti, iniettando l'insulina con una sequenza di punture regolarmente distanziate tra loro di almeno 1 cm all'interno di ciascun quadrante, al fine di evitare traumi ripetuti nella stessa sede.

# (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)

La mancata rotazione delle sedi di iniezione e/o il riutilizzo più volte dello stesso ago possono provocare la formazione di aree di lipodistrofia.

### (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L'iniezione di insulina in aree lipodistrofiche ne modifica la farmacocinetica e la farmacodinamica, provocando assorbimento variabile e imprevedibile e influenzando il compenso glicemico.

### (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Nel passaggio dell'iniezione da una zona lipodistrofica a una zona sana, le dosi di insulina andrebbero monitorate e/o ridotte perché l'assorbimento risulta migliorato. La riduzione della dose insulinica varia da individuo a individuo e deve essere guidata da un'intensificazione dell'automonitoraggio glicemico.

#### (Livello della prova II, Foza della raccomandazione A)

E' necessaria un'adeguata azione educativa da parte del team curante per tutte le persone con diabete che iniziano la terapia iniettiva, anche ripetuta nel tempo.

### (Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

L'ispezione e la palpazione delle sedi di iniezione vanno effettuate regolarmente a ogni visita in tutte le persone con diabete in terapia iniettiva. Va sistematicamente rinforzata l'azione educativa sulla corretta tecnica iniettiva; si deve insegnare e verificare che i pazienti sappiano eseguire l'autopalpazione delle sedi di iniezione.

### (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

L'iniezione di insulina praticata con siringa va eseguita sempre con la tecnica del pizzicotto in

qualunque sede corporea perché al momento non esistono per la siringa aghi più corti di 8 mm e il rischio di iniezione intramuscolare è conseguentemente elevato.

### (Livello di Prova II, Forza della raccomandazione B)

Il personale infermieristico deve essere formato sulle corrette tecniche iniettive sia per l'uso della penna sia della siringa.

## (Livello di Prova II, Forza della raccomandazione B)

In accordo con la Direttiva Europea 2010 e con le norme da essa derivanti adottate negli stati membri, tutte le pratiche iniettive o altre azioni eseguite per la gestione del diabete da personale sanitario in ambienti in cui si presta assistenza (ospedali, aree di emergenza, ambulatori, ambulanze ecc.) vanno praticate esclusivamente con dispositivi di sicurezza, per minimizzare il rischio di puntura accidentale e per garantire la tutela della salute degli operatori, dei pazienti e dei loro familiari in tutte le fasi di utilizzo, fino allo smaltimento dei pungenti.

## (Livello di Prova I, Forza della raccomandazione A)

L'uso domiciliare di aghi o siringhe di sicurezza va previsto anche per speciali popolazioni di persone con diabete portatori di infezioni da AIDS, HBV e HCV.

### (Livello di Prova II, Forza della raccomandazione B)

In tutti gli ambienti sanitari in cui si utilizzano penne per insulina devono essere seguite procedure rigorose secondo cui a ogni paziente deve corrispondere un'unica penna da insulina, onde evitare il rischio di trasmissione di infezioni tra diversi pazienti per l'uso della stessa penna preriempita.

#### (Livello di Prova I, Forza della raccomandazione A)

La conservazione dell'insulina in ospedale e a domicilio (penne e flaconi) deve rispettare le indicazioni dei produttori fornite dalle schede tecniche approvate dall'AIFA. Tali indicazioni devono essere oggetto di educazione per i pazienti.

(Livello di Prova II, Forza della raccomandazione B).

### **COMMENTO**

Per garantire che l'azione dell'insulina iniettata in persone con diabete rispetti i profili di farmacocinetica e farmacodinamica attesi, è necessario che la tecnica di iniezione dell'insulina sia corretta (1-7), evitando errori che ne modifichino l'azione. Poiché la somministrazione insulinica è un atto quotidiano, esiste il rischio che la persona con diabete, senza un adeguato supporto educativo, tenda a effettuarla in maniera superficiale e spesso non corretta, contribuendo così ad aumentare la variabilità glicemica (8).

Per un assorbimento ottimale l'insulina deve essere iniettata nel tessuto sottocutaneo e non nel derma o nel muscolo, per cui la scelta della lunghezza dell'ago è cruciale. La lunghezza degli aghi presenti nelle siringhe è maggiore di quello degli aghi per le penne e nella scelta tra siringhe e penne le persone con diabete preferiscono la penna, sebbene sia stato dimostrato che, utilizzando una corretta tecnica iniettiva, l'efficacia e la sicurezza dei due sistemi iniettivi siano paragonabili, consentendo un sovrapponibile controllo glicemico e rischio di complicanze (9-13).

La cute ha uno spessore medio di 2,23 mm nelle braccia, 1,87 nelle cosce, 2,15 nell'addome e 2,41 nei glutei, nei pazienti adulti con diabete (13). In età pediatrica lo spessore della cute varia da 1,58 mm nel braccio del bambino ai 2,29 mm dei glutei di un adolescente (9).

L'iniezione intramuscolare accidentale provoca frequentemente ipoglicemia (14). L'uso di un ago

4 mm x 32G perpendicolare senza pizzicotto riduce al minimo il rischio di iniezione intramuscolare, senza aumento del riflusso dell'insulina dal sito di iniezione (15,16). L'uso del 4 mm x 32G è adatto a tutti i pazienti in terapia insulinica, compresi quelli obesi, indipendentemente dal BMI (11). La tecnica del pizzicotto potrebbe essere comunque necessaria in soggetti particolarmente magri (17,18). Nella transizione da un ago più lungo a uno più corto potrebbero verificarsi variazioni dell'assorbimento dell'insulina per cui viene raccomandato di intensificare il monitoraggio glicemico (17,18).

Il sottocute ha uno spessore che varia sensibilmente in funzione di genere, sede corporea, indice di massa corporea, età, etnia, morfologia del singolo soggetto con diabete e posizione all'interno dell'area prescelta per l'iniezione (15). Il rischio di iniezione intramuscolare stimato è del 15,3% con aghi da 8 mm, 5,7% con aghi da 6 mm e dello 0,4% con aghi da 4 mm (13).

La rotazione delle/nelle sedi di iniezione su ampie superfici, il non riutilizzo dello stesso ago più volte, la tecnica del pizzicotto e l'angolazione dell'ago a 45° rispetto alla cute – se si utilizzano aghi di lunghezza superiore a 4 mm – sono fattori essenziali per evitare lesioni cutanee e garantire un assorbimento ottimale dell'insulina (19-21).

La migliore farmacocinetica degli analoghi dell'insulina ha consentito di ridurre la variabilità glicemica inter- e intrapersona, rendendola di più facile gestione da parte del paziente. Nonostante tali progressi tecnologici, alcuni fattori in grado di influenzare l'assorbimento e quindi l'azione insulinica permangono tutt'ora: esercizio fisico, dose elevata di insulina, mancata attesa dei 10 secondi al termine dell'iniezione e prima di estrarre l'ago dalla cute (una volta che il pistone della penna è arrivato a fine corsa), uso di mix che richiedono una corretta miscelazione (17).

Altro esempio di come la tecnica iniettiva possa influenzare la farmacocinetica insulinica e di come un'iniezione intramuscolare possa creare inaspettate ipoglicemie, è offerto dall'insulina glargine (22), che basa la lunga durata d'azione sulla possibilità di precipitare nel tessuto sottocutaneo a pH neutro. Qualora iniettata nel tessuto muscolare o in circolo perderebbe tale caratteristica acquistando un'attività biologica sovrapponibile a quella dell'insulina rapida (15) e pertanto potenzialmente in grado di condizionare inaspettati episodi ipoglicemici (22) entro poche ore dalla somministrazione.

Anche per l'insulina detemir è necessario osservare la medesima cura a evitare la somministrazione nel muscolo o in circolo, in quanto solubile e pertanto in grado di acquisire un'attività biologica rapida, seppure inizialmente rallentata dal binding con l'albumina (23). Non sono ancora disponibili dati relativi all'analogo ad azione ritardo degludec di più recente commercializzazione.

E' stato dimostrato che l'assorbimento dell'insulina non varia in funzione della profondità raggiunta nel sottocute (24), inoltre l'utilizzo di specifici siti di iniezione per tipologia di preparazione insulinica vale solo per le insuline umane (17-18). In quest'ultimo caso, viene raccomandato di utilizzare la stessa regione anatomica per le iniezioni alla stessa ora del giorno, iniettando l'insulina con una sequenza di punture regolarmente distanziate tra loro di almeno 1 cm all'interno di ciascuna regione, al fine di evitare traumi ripetuti nello stesso punto. Per l'insulina umana l'addome è il sito migliore per le iniezioni associate ai pasti (17-18).

La scelta del dispositivo per la somministrazione di insulina, in particolare la lunghezza dell'ago, si rivela un fattore in grado di condizionare il corretto assorbimento del farmaco, sia che si utilizzi la penna che la siringa. Oggi nel nostro paese non sono in commercio siringhe per la somministrazione dell'insulina con aghi di lunghezza inferiore a 8 mm e il loro utilizzo aumenta il rischio di iniezioni intramuscolari se non vengono praticate con la corretta tecnica del pizzicotto e/o con angolazione dell'ago posto a 45° rispetto alla cute (17). Per tale motivo è da preferire l'utilizzo di penne con ago 4 mm x 32G per minimizzare il rischio di iniezione intramuscolare. Anche il diametro (G) e l'affilatura dell'ago sono fattori importanti per l'accettazione e il gradimento dei pazienti (25). Le iniezioni di

insulina praticate con un ago 4 mm x 32Ge con opportuna affilatura causano minore dolore e disagio e sono preferiti dai pazienti, dando un equivalente controllo glicemico rispetto al 5 mm x 31G e l'8 mm x 31G mm, sia in pazienti obesi che in pazienti non obesi e ne garantiscono una migliore accettazione e aderenza alla terapia (26).

Una delle più comuni complicanze nella terapia iniettiva con insulina è lo sviluppo di lipodistrofia, possibile anche con sistemi di infusione continua di insulina (27-30). La sua esatta eziologia non è del tutto chiara, anche se vari fattori causali vengono chiamati in causa, come traumi ripetuti da iniezioni fatte in zone molto circoscritte, riutilizzo dell'ago, alti dosaggi di insulina che agirebbero sul tessuto adiposo come fattore di crescita (23,29). Fra tutti i pazienti che riutilizzano l'ago il 70% sviluppa lipodistrofie, 84% per i diabetici tipo 1 (10).

Le lipodistrofie sono molto diffuse: Vardar e Kizilci (31) riferiscono una prevalenza del 48,8% in una popolazione turca di 215 soggetti in terapia insulinica da almeno 2 anni; per Hauner e coll. (32) la prevalenza è del 28,7% in 233 pazienti con diabete tipo 1. Più recentemente Blanco e coll. (6) hanno documentato che il 64,4% dei pazienti indagati presentava lipodistrofie, con una forte relazione con la inadeguata rotazione dei siti. Inoltre il 39,1% dei pazienti con lipoipertrofia mostrava inspiegabili ipoglicemie e il 49,1% aveva ampia variabilità glicemica. Diversi studi mostrano che l'assorbimento dell'insulina iniettata in aree lipodistrofiche può essere ritardato o diventare imprevedibile (28,30), rappresentando un potenziale fattore di peggioramento del compenso glicemico (33-35). Una corretta rotazione dei siti è un fattore critico nella prevenzione delle lipodistrofie: riduce la variabilità glicemica, il rischio di ipoglicemia e il consumo di insulina (6). E' importante diagnosticare le lipodistrofie, educare il paziente con semplici e pratiche regole su come prevenirle: usare superfici per l'iniezione più grandi, ruotare tra e nei siti, non riutilizzare l'ago per penna o la siringa (6,17-18). Poiché il rischio di iniezioni intramuscolari con un ago 4 mm x 32G è il più basso rispetto ad aghi più lunghi, l'utilizzo di questo ago permette un'iniezione più sicura in tutti i siti di iniezione, in zone più ampie garantendo una migliore rotazione dei siti (14).

La raccomandazione di un uso strettamente individuale (36,37) per le penne è legata alla documentata aspirazione di materiale biologico nel contenitore di insulina della penna (38,39), quando a fine iniezione cessa la pressione sul pistone e si determina un meccanismo di aspirazione. La quantità di materiale biologico aspirato configura un rischio diverso e indipendente dal riutilizzo dello stesso ago ed è di entità più che sufficiente alla trasmissione di agenti patogeni, che sono oltre 20, anche se i più frequenti sono HCV, HBV e HIV (39). La FDA ha emesso degli alert contro la somministrazione di insulina a più persone attraverso la stessa penna (36-37).

Per consentirne la tracciabilità, tutte le penne in uso presso strutture sanitarie devono essere catalogate e inventariate dal farmacista prima che il personale sanitario le utilizzi. Ogni penna in uso nelle strutture sanitarie deve essere inoltre etichettata con i dati del paziente a cui è destinata e deve recare l'indicazione della data di inizio di impiego e della scadenza segnalata dal produttore e deve essere conservata con modalità idonee (come tutti gli altri farmaci in uso) dal personale del reparto e non dal paziente (40).

L'utilizzo di pungenti (aghi e lancette pungidito) è di competenza del personale sanitario e solamente ai pazienti non critici ed esperti nell'autosomministrazione di insulina e nell'autocontrollo glicemico, ne può essere consentito l'uso diretto, concordandone le modalità con l'équipe, definendo anche le modalità del corretto smaltimento del materiale utilizzato (41-43).

La norma ISO 23908 (44), altre disposizioni normative e la recente Cochrane Collaboration Initiative (45), definiscono le caratteristiche necessarie per descrivere i *device* di sicurezza (**Tabella 18**); la sicurezza deve essere garantita sia per il lato paziente (punta dell'ago) sia per quello di inserzione nella cartuccia. Infatti, è stato calcolato che circa il 10% delle punture accidentali con aghi da penna avviene proprio dalla parte della cartuccia.

L'aspirazione dell'insulina con siringhe dalle penne precaricate è sconsigliata dai produttori stessi,

in quanto non esistono prove che questa pratica garantisca il prelievo di dosi corrette di insulina e perché i due sistemi iniettivi sono stati progettati per un uso diverso da questa procedura, come specificato nelle schede tecniche; questa prassi è consentita solo in caso di emergenza o di mancato funzionamento della penna. Va tenuto presente che il prelievo di insulina da una cartuccia o da una penna con una siringa determina la formazione di bolle d'aria, il che può causare un errore di prelievo della dose successiva se la penna viene riutilizzata, con evidenti ricadute cliniche. La raccomandazione di non aspirare insulina dalla cartuccia della penna, salvo casi di emergenza, derivano dalle schede tecniche di prodotto approvate dall'AIFA e da un alert dell'Institute of Safe Medication Practices Canadese nel 2008 (46).

#### Tabella 18. Definizioni e riferimenti della norma ISO dei dispositivi di sicurezza

#### Definizione di dispositivo di sicurezza

- Secondo la legge italiana e gli standard internazionali, il dispositivo di sicurezza deve essere in grado di proteggere le mani dell'operatore durante e al termine della procedura per la quale il dispositivo stesso è utilizzato e di assicurare un'azione protettiva permanente nelle fasi di raccolta e smaltimento definitivo. (ISO 23908:2011; 4.1.2)
- Entrambe le estremità dell'ago devono essere protette. (ISO 23908:2011; 4.1.2)

### Patient End Cartridge End

- Il meccanismo di protezione deve essere attivabile in modo automatico da parte dell'operatore (innesco attivo o passivo) e, comunque, con una sola mano. (ISO 23908:2011; 4.1.1-4.1.4-4.2)
- Le mani dell'operatore devono sempre trovarsi dietro la parte acuminata del dispositivo. ISO 23908:2011; 4.1.4)
- L'attivazione del meccanismo di protezione deve essere più precoce possibile. (ISO 23908:2011;
   4.2)
- Il dispositivo deve essere affidabile, facile da utilizzare e intuitivo. (ISO 23908:2011; 4.1.3)
- Il meccanismo di protezione deve creare una barriera efficace, permanente ed irreversibile tra la parte acuminata del dispositivo e l'operatore. (ISO 23908:2011; 4.3)
- Il meccanismo di protezione non può essere disattivato e deve assicurare la sua funzione protettiva anche durante e dopo lo smaltimento. ISO 23908:2011; 4.1.2-5.3.2)
- Il dispositivo deve essere dotato di un segnale (udibile e/o visibile) che consenta di verificare l'avvenuta attivazione del meccanismo di protezione. (ISO 23908:2011; 4.1.3)
- L'utilizzo del dispositivo non deve generare rischi addizionali per la sicurezza (es. rischio di esposizione mucocutanea). (ISO 23908:2011; 4.1.5)
- Il dispositivo non deve in alcun modo compromettere la qualità dell'intervento e la sicurezza del paziente. (ISO 23908:2011; 4.1.5)

## Bibliografia

- 1. Thow J, Home P. Insulin injection technique. Br Med J 1990;301:3-4
- 2. Diabetes Care in the UK. The First UK Injection Technique Recommendations, 2nd Edition 2002. www.trend-uk.org/3. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. Diabetes Metab 2010;36:S3-
- 4. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. J Diabetes 2010:168-179
- 5. Frid A, Linden B. Where do lean diabetics inject their insulin? A study using computed tomography. Br Med J 1986;292:1638
- 6. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, et al. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. Diab Metab 2013;39:445-463
- 7. Jørgensen JO, Flyvbjerg A, Jørgensen JT, et al. NPH insulin administration by means of a pen injector. Diabet Med
- 8. Korytkowski M, Bell D, Jacobsen Cet al.; FlexPen Study Team. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2003 25:2836-2848
- 9. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, et al. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. Curr Med Res Opin 2010;26:1519-1530
- 10. Lo Presti D, Ingegnosi C, Strauss K. Skin and subcutaneous thikness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommendations for giving injection. Pediatr Diabetes 2012;13:525-533
- 11. Birkebaek NH, Johansen A, Solvig J. Cutis/subcutis thickness at insulin injections and localization of simulated insulin boluses in children with type 1 diabetes mellitus: need for individualization of injection technique? Diabet Med 1998;15:965-

971

- 12. Tubiana-Rufi N, Belarbi N, Du Pasquier-Fediaevsky L, et al. Short needles reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999;22:1621-1625
- 13. Polak M, Beregszaszi M, Belarbi N, et al. Subcutaneous or intramuscular injections of insulin in children: are we injecting where we think we are? Diabetes Care 1996;19:1434-1436
- 14. Vaag A, Handberg A, Lauritzen M, et al. Variation in absorption of NPH insulin due to intramuscular injection. Diabetes Care 1990;1:74-76
- 15. Smith CP, Sargent MA, Wilson BPM, et al. Subcutaneous or intramuscular insulin injections. Arch Dis Childhood 1991;66:879-882
- 16. Hansen B, Matytsina I. Insulin administration: selecting the appropriate needle and individualizing the injection technique. Expert Opin Drug Deliv 2011;8:1395-406
- 17. American Diabetes Association Position Statements. Insulin administration. Diabetes Care 27: S106-7, 2004. http://care.diabetesjournals.org/content/27/suppl\_1/s15.full.pdf+html
- 18. NICE clinical Guidelines 15. Methods of delivering insulin. In: Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2004 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg15">www.nice.org.uk/guidance/cg15</a>
- 19. Kreugel G, Beijer HJM, Kerstens MN, et al. Influence of needle size for subcutaneous insulin administration on metabolic control and patient acceptance. European Diabetes Nursing 2007;4:51-55
- 20. Hirsch GJ, Gibney MA, Albanese J, et al. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. Current Medical Research & Opinion 2010;26:1531-1541
- 21. Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, et al. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus. Clin Ther 2004;26:1663-1678
- 22. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. Diabet Med 2005;22:1444-1445
- 23. Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, et al. Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. Diabetes 2010;59:1101-1107
- 24. Hirsch L, Gibney M, Berube J, et al. Impact of a modified needle tip geometry on penetration force as well as acceptability, preference, and perceived pain in subjects with diabetes. Journal of Diabetes Science and Technology 2012:6
- 25. Aronson R. The role of comfort and discomfort in insulin therapy. Diabetes Technol Ther 2012;14:741-747
- 26. Hirsch L, Byron K, Gibney M. Intramuscular risk at insulin injection sites measurement of the distance from skin to muscle and rationale for shorter-length needles for subcutaneous insulin therapy. Diabetes Technol Ther 2014;16 n. 12
- 27. Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, et al. Diabetic lipohy-pertrophy delays insulin absorption. Diabetes Care 7:479-80, 1984
- 28. Chowdhury TA, Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. Br Med J 2003;327:383-384
- 29. Wallymahmed ME, Littler P, Clegg C, et al. Nodules of fibro-collagenous scar tissue induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control. Postgrad Med J 2004;80:732-733
- 30. Heinemann L. Insulin absorption from lipodystrophic areas: a (neglected) source of trouble for insulin therapy? J Diabetes Sci Technol 2010;4:750-753
- 31. Vardar B. Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. Diabetes Res ClinPract 207;77:231-236
- 32. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996;104:106-110
- 33. De Meijer PHEM, Lutterman JA, van Lier HJJ, et al. The variability of the absorption of subcutaneously injected insulin; effect of injection technique and relation with brittleness. Diabetic Med 1990;7:499-505
- 34. Overland J, Molyneaux L, Tewari S, et al. Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. Diab Obes Metab 2009;11:460-463
- 35. Saez-de Ibarra L, Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients; role of educational intervention. Pract Diab Int 1998;15:9-11
- 36. Food and Drug Administration. Insulin pens and insulin cartridges must not be shared; accessed 2014 Jan 20 www.fda.gov/New events/Newsroom/PressAnnouncements/ucm149546.htm
- 37. Food and Drug Administration. Don't share insulin pens between patients: accessed 2014 Jan 20; www.accessdata.fda.gov/psn/printerfull.cfm?id=126
- 38. Costigliola V, Frid A, Letondeur C, et al. Needlestick injuries in European nurses in diabetes. Diabetes Metab 2012;38(suppl 1):S9-14
- 39. Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna. Direzione Sanità e politiche sociali: Linee di indirizzo e criteri d'uso dei dispositivi medici con meccanismo di sicurezza per la prevenzione di ferite da taglio o da puntura. Settembre 2013. www.saluter.it/documentazione/rapporti/DM \_lines\_TAGLIENTI.pdf
- 40. Brussels, 8 March 2010. New legislation to reduce injuries for 3.5 million healthcare workers in Europe http://ec.europa.eu/employment social/dsw/public/displayRecord.do?id=5136
- 41. Lavoie MC, Verbeek JH, Pahwa M. Devices for preventing percutaneous exposure injuries caused by needles in healthcare personnel (Review) The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2014, Issue 3 www.thecochranelibrary.com
- 42. Gruppo di studio PHASE. Prevenzione dell'esposizione occupazionale al rischio biologico derivante da lesione percutanea accidentale (puntura, ferita, taglio) nel settore ospedaliero e sanitario. Compendio tecnico e raccomandazioni

per il recepimento e l'attuazione in Italia della Direttiva 2010/32/UE del Consiglio dell'Unione Europea 2012 https://www.medicocompetente.it/files/documenti/622-La-prevenzione-delle-punture-accidentali.pdf

43. ISMP-Institute for Safe Medication Practices- Madicationed Safety Alert. Considering insulin pens for routine hospital use? May 8, 2008. www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20080508.as

44. Norma UNI EN ISO 23908. http://store.uni.com/magento-1.4.0.1/index.php/norme/root-categorie-ics/11/11-040/11-040-25/en-iso-23908-2011.html

45. Lavoie MC, Verbeek JH, Pahwa M Devices for preventing percutaneous exposure injuries caused by needles in healthcare personnel (Review) The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2014, Issue 3 www.thecochranelibrary.com

46. ISMP-Institute for Safe Medication Practices- Madicationed Safety Alert. Considering insulin pens for routine hospital use? May 8, 2008

# H. CHIRURGIA BARIATRICA

### **RACCOMANDAZIONI**

Il ricorso alla chirurgia bariatrica può essere preso in considerazione per pazienti adulti (età 18-65 anni) con BMI ≥35 kg/m² e diabete tipo 2, in particolare se il controllo glicemico risulta insoddisfacente nonostante un'appropriata terapia medica.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Sebbene piccoli trial abbiano dimostrato un miglioramento del controllo glicemico dopo chirurgia bariatrica nei pazienti con diabete tipo 2 con BMI <35 kg/m², allo stato attuale non vi sono evidenze sufficientemente solide da raccomandare tali interventi nei pazienti diabetici con BMI <35 kg/m².

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C)

I pazienti diabetici sottoposti a interventi di chirurgia bariatrica necessitano di sorveglianza mediconutrizionale per tutta la vita da parte del diabetologo, indipendentemente dall'eventuale risoluzione del diabete.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

I dati attuali non consentono di fornire specifiche indicazioni riguardo ai diversi tipi di intervento chirurgico. La scelta del tipo di intervento deve essere guidata dalla valutazione di:

- età, grado di obesità, grado di scompenso glicemico del paziente, presenza di altre comorbilità;
- · rischio anestesiologico;
- · profilo psicologico del paziente;
- esperienza del chirurgo e del centro che seguirà il paziente,
- · preferenza del paziente.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

### **COMMENTO**

Gli interventi di chirurgia bariatrica rappresentano un valido trattamento dell'obesità grave (BMI ≥40 kg/m² oppure ≥35 in presenza di comorbilità) in quanto consentono di mantenere uno stabile calo ponderale e riducono le comorbilità e la mortalità a lungo termine (1,2). Una serie di dati clinici e sperimentali mostrano che la chirurgia bariatrica determina un calo ponderale che si mantiene nel tempo, sufficiente a produrre un sostanziale miglioramento o la risoluzione del diabete tipo 2 (3,4).

Il miglioramento o la normalizzazione dei livelli glicemici dipende dalla tecnica chirurgica utilizzata: è probabilmente minore, almeno nel breve periodo, dopo bendaggio gastrico rispetto a quanto può essere ottenuto con le procedure che modificano l'anatomia del tratto gastrointestinale,

sia restrittive (*sleeve gastrectomy*) sia malassorbitive, anche se è sostanzialmente più elevato rispetto al trattamento medico tradizionale (3,4). Dai dati attualmente disponibili in letteratura è comunque difficile stabilire se si tratti di risoluzione, remissione o addirittura cura della malattia; inoltre, sebbene diversi studi indichino un significativo miglioramento o la remissione del diabete tipo 2, un diretto confronto tra i vari studi non è sempre possibile a causa della notevole eterogeneità delle casistiche, soprattutto in termini di gravità della malattia.

I meccanismi responsabili della remissione/miglioramento del diabete sono a oggi oggetto di un'intensa attività di ricerca. Le procedure bariatriche si associano a un notevole miglioramento sia della sensibilità insulinica sia della secrezione insulinica (5,6). Il calo ponderale gioca un ruolo fondamentale nel miglioramento della sensibilità insulinica cui contribuisce anche la restrizione calorica soprattutto nel breve termine, quando il calo ponderale conseguente all'intervento è ancora modesto (5-8). Particolarmente interessante è l'osservazione che il miglioramento/risoluzione del diabete si verifica rapidamente (nei primi giorni successivi alla chirurgia bariatrica), ancor prima che si realizzi un significativo calo ponderale, suggerendo l'intervento di meccanismi "intervento-specifici" e indipendenti dal calo ponderale. L'ipotesi più accreditata è che gli interventi di chirurgia bariatrica (bypass gastrico, sleeve gastrectomy o diversione bilio-pancreatica), attraverso modificazioni dell'anatomia dell'intestino e conseguente accelerazione del transito intestinale, possano influenzare la secrezione degli ormoni gastrointestinali (es. GLP1 e GIP) con il risultato di aumentare il tono incretinico (6).

I dati di letteratura riportano che nei centri specializzati in chirurgia bariatrica la mortalità postoperatoria a 30 giorni, direttamente correlata all'intervento, si è ridotta negli ultimi anni a valori dello 0,08%, inferiore al dato di mortalità dopo intervento di colecistectomia (9). Bisogna rilevare però che la mortalità è maggiore nei pazienti di sesso maschile, nei superobesi e nei diabetici (9). Le complicanze a lungo termine includono il deficit di vitamine e minerali, l'osteoporosi e raramente gravi ipoglicemie.

Dalle prime linee-guida NIH del 1991 alle ultime delle principali società medico-scientifiche statunitensi ed europee, l'indicazione alla chirurgia bariatrica è prevista per gli adulti con diabete tipo 2, specie se difficilmente controllabile, che abbiano un BMI ≥35 kg/m² (10,11).

Sulla base dei dati clinici disponibili, la chirurgia bariatrica non è raccomandata in adolescenti e anziani se non in circostanze eccezionali. Il range di età entro il quale poter prendere in considerazione un intervento di chirurgia bariatrica è tra i 18 e i 65 anni.

Per quanto riguarda la durata del diabete, i primi studi rilevavano che pazienti con più lunga durata di malattia hanno minore probabilità di andare incontro a remissione della malattia rispetto a pazienti con minore durata e gravità di malattia. La conclusione di recenti metanalisi, eseguite su una casistica di diabetici con ampia variabilità di durata e gravità di malattia, rileva la necessità di ulteriori studi che definiscano meglio la relazione tra età, sesso, etnia, durata, gravità della malattia e "remissione del diabete" (3,4).

Il follow-up a lungo termine nel paziente sottoposto a chirurgia bariatrica deve essere eseguito da un team multidisciplinare ed è indispensabile per monitorare il decremento ponderale, verificare l'evoluzione/remissione del diabete e di altre patologie coesistenti, monitorare le eventuali complicanze chirurgiche e metaboliche, correggere i deficit nutrizionali e fornire un supporto e una guida nel perseguire le modificazioni dello stile di vita.

Le complicanze metaboliche a lungo termine, che includono il deficit di vitamine e minerali, l'osteoporosi e, anche se raramente, gravi ipoglicemie, occorrono maggiormente con gli interventi malassorbitivi (bypass gastrico, DBP) rispetto a quelli puramente restrittivi (bendaggio gastrico, sleeve gastrectomy) (12). Il paziente deve essere sottoposto a controlli trimestrali nel primo anno dopo l'intervento e in seguito almeno 1 volta l'anno per tutta la vita.

#### **Bibliografia**

- 1. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med 2007;357:741-752
- 2. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA 2012;307:56-65
- 3. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, et al. Narrative review: Effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2009;150:94-103
- 4. Buckwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and metaanalysis. AM J Med 2009;122:248-256
- 5. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2. Diabetes Care 2009;32:514-520
- 6. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. Endocrinology 2009;150:2518-2525
- 7. Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:574-579
- 8. Busetto L, Sbraccia P, Frittitta L, et al. The growing role of bariatric surgery in the management of type 2 diabetes: evidences and open questions. Obes Surgery 2011;21:1451-1457
- 9. Chang SH, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. Bariatric surgery: an updated systematic review and metaanalysis, 2003-2012. JAMA Surg 2014;149:275-287
- 10. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al.; on behalf of the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. Diabet Med 2011;28:628-642
- 11. Clinical Practice recommendations. Diabetes Care 2013;36:S11-S66
- 12. Fujioka K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. Diabetes Care 2005;28:481-484

## I. TRAPIANTO DI PANCREAS O DI ISOLE PANCREATICHE

#### **RACCOMANDAZIONI**

Il trapianto di pancreas e rene è consigliabile, dopo esclusione della presenza di controindicazioni, nei pazienti diabetici tipo 1 e insufficienza renale cronica (in fase di trattamento dialitico o in fase predialitica); tale trapianto ha effetti positivi sull'aspettativa di vita dei pazienti e può contribuire a rallentare la progressione delle complicanze vascolari croniche del diabete.

## (Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

Il trapianto di pancreas isolato può essere consigliabile, dopo esclusione della presenza di controindicazioni e verifica di una adeguatamente conservata funzione renale, nei pazienti diabetici tipo 1 con grave instabilità glicemica e/o complicanze croniche in evoluzione; tale trapianto ha effetti positivi sulle complicanze acute del diabete e può contribuire a rallentare la progressione delle complicanze vascolari croniche della malattia. Il trapianto di pancreas dopo rene può essere consigliabile nei pazienti diabetici tipo 1 portatori di trapianto di rene funzionante, in presenza delle indicazioni previste per il trapianto di pancreas isolato.

### (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Il trapianto di isole pancreatiche può essere consigliabile in alternativa al trapianto di pancreas isolato quando questo non è fattibile. Le indicazioni cliniche rimangono pertanto le stesse del trapianto di pancreas. I casi in cui il trapianto di pancreas non è fattibile includono: complicanze cardiovascolari, pregressi multipli interventi chirurgici addominali, la volontà del paziente che rifiuta un intervento di chirurgia maggiore.

### (Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

Il trapianto di isole pancreatiche insieme o dopo un altro trapianto di organo (ad es. trapianto di rene) può essere consigliabile in alternativa al trapianto di pancreas insieme o dopo un altro organo (più comunemente rene)

quando il pancreas non è fattibile (trapianto combinato). Le indicazioni cliniche del trapianto combinato di isole rimangono pertanto le stesse del trapianto combinato di pancreas. I casi in cui il trapianto di pancreas non è fattibile includono: complicanze cardiovascolari, pregressi multipli interventi chirurgici addominali, la volontà del paziente che rifiuta un aggiuntivo intervento di chirurgia maggiore.

# (Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

L'autotrapianto di isole può essere consigliato in caso di pancreasectomia parziale o totale per pancreatite cronica con dolore intrattabile, per exeresi di una neoplasia o per trauma del pancreas. Tale trapianto ha capacità di curare il dolore intrattabile nei pazienti con qualità della vita scadente a causa di pancreatite cronica o pancreatiti acute ricorrenti in cui la terapia medica, endoscopica o chirurgica abbia fallito (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B). Tale trapianto ha capacità di prevenire o minimizzare il diabete pancreatoprivo dopo rimozione del pancreas a causa di una patologia neoplastica o trauma del pancreas (Livello della prova V, Forza della raccomandazione B).

#### **COMMENTO**

#### Introduzione

Il trapianto di pancreas e il trapianto di isole sono gli unici trattamenti del diabete a lungo termine che si traducono costantemente in normali livelli di emoglobina A<sub>1c</sub> senza il rischio di ipoglicemia grave. Inoltre, il trapianto di pancreas e il trapianto di isole possono prevenire, fermare o addirittura revertire le complicanze del diabete. Di conseguenza, entrambi rappresentano un'opzione importante nella gestione di un sottogruppo di pazienti con diabete, cioè quelli in insufficienza renale terminale e quelli con pericolo di vita per le complicazioni del loro diabete in particolare la presenza di ipoglicemie inavvertite. La morbilità del trapianto di pancreas come organo solido organo lo fa preferire nei pazienti relativamente più giovani e con bassa comorbilità in particolare cardiovascolare. I trapianti di pancreas e di isole devono essere considerati complementari, e quindi non mutualmente esclusivi, ma scelti sulla base del rischio chirurgico del singolo paziente. Essendo la mortalità e la morbilità del trapianto di pancreas in progressiva diminuzione e i risultati a lungo termine sia dei trapianti d'organo intero che di isole in costante aumento, le indicazioni appropriate per entrambe le procedure si espanderanno nel prossimo futuro.

### Indicazioni trapianto allogenico

Il trapianto di pancreas e il trapianto di isole possono essere eseguite contemporaneamente con un trapianto di rene, dopo un trapianto di rene o come procedure non associate a un altro trapianto sulla base delle condizioni cliniche del paziente e della disponibilità di organi.

Paziente uremico. In generale, i pazienti che sviluppano insufficienza renale cronica allo stadio terminale, secondaria al diabete sia di tipo 1 sia di tipo 2, che sono in trattamento con insulina e non sono obesi, sono candidati al trapianto simultaneo di rene e pancreas (SPK) (1-3). Questa indicazione è considerata senza controversie come "gold standard" quando lo stato vascolare del paziente può supportare il doppio trapianto. Il trapianto di pancreas dopo rene (PAK) è un'opzione alternativa allo SPK. Per esempio i pazienti che hanno la disponibilità di un donatore vivente di rene possono essere sottoposti a trapianto di pancreas successivo da donatore a cuore battente. PAK è anche un'opzione per i pazienti diabetici con controllo glicemico instabile che hanno avuto in precedenza il trapianto di rene purché con funzione stabile e una riserva cardiaca sufficiente per ricevere un secondo trapianto; o in pazienti che hanno ricevuto uno SPK ma perso il pancreas per motivi tecnici, soprattutto trombosi, poco dopo il trapianto.

Dati sui risultati di SPK e PAK confrontati direttamente con quelli del trapianto simultaneo di isole e rene (SIK) o isole dopo rene (IAK) sono rari e nessuno degli studi fatti è stato designato come studio randomizzato prospettico. Nei pochi studi osservazionali (4-7), i dati disponibili su un lungo periodo di follow-up suggeriscono che sia SPK sia SIK sono in grado di mantenere un significativo e costante miglioramento del controllo glicemico in assenza di episodi di ipoglicemia grave. D'altra parte la percentuale di insulino-indipendenza è più alta nei pazienti SPK/PAK, mentre SIK/IAK sono caratterizzati da un tasso di complicanze inferiore. Nessuna differenza nel declino della funzione renale tra i due gruppi è stata evidente (4). Di conseguenza la decisione su quale procedura preferire deve essere influenzata dalla valutazione pre trapianto del rischio chirurgico e dalla definizione degli obiettivi di trattamento. Sia SPK sia PAK dovrebbe essere intrapreso in pazienti relativamente giovani (<50 anni), non obesi (<30 kg/m²), che non soffrano di malattia coronarica e che abbiano condizioni vascolari in grado di sostenere il doppio trapianto. Tali criteri di selezione dei pazienti riducono al minimo la mortalità operatoria (<1%) e la perdita precoce del pancreas per motivi tecnici (circa 10%).

I pazienti oltre i 50 anni richiedono una valutazione più attenta perché il beneficio per la sopravvivenza non è così evidente per questo gruppo (8). D'altra parte, SIK e IAK essendo procedure minimamente invasive, permettono l'inclusione dei pazienti più anziani con malattia coronarica e vascolare periferica che impediscono l'elegibilità al trapianto di pancreas in toto. Più in generale, i destinatari di un trapianto di isole devono prendere in considerazione il controllo glicemico e l'assenza di ipoglicemia come il loro obiettivo terapeutico primario piuttosto che l'indipendenza dall'insulina.

Paziente non uremico. Più discussa è l'indicazione a terapie di sostituzione delle cellule beta (pancreas solitario, PTA e isole isolate, ITA) in assenza di un'indicazione per il trapianto di rene a causa dei rischi di mortalità e morbilità legati alla chirurgia pancreatica e all'immunosoppressione. Le indicazioni per PTA e ITA sono state definite dall'ADA, nel 2004 (1,9): "In assenza di indicazioni per il trapianto di rene, il trapianto di pancreas dovrebbe essere considerato una terapia solo in pazienti che presentano questi tre criteri: 1) una storia di frequenti, acute e gravi complicanze metaboliche (ipoglicemia, iperglicemia, chetoacidosi); 2) problemi clinici ed emozionali con la terapia insulinica che sono così gravi da essere invalidanti; e 3) il fallimento costante di tutte le strategie disponibili basate sull'utilizzo dell'insulina per prevenire le complicanze acute, in particolare l'ipoglicemia. Le indicazioni per PTA e ITA riportate da ADA sono generalmente associate al concetto di diabete "brittle". Una percentuale di pazienti T1D sperimenta una forma molto instabile della malattia nota come "brittle" caratterizzata da una grave instabilità dei livelli di glucosio nel sangue con frequenti e imprevedibili episodi di ipoglicemia grave e/o chetoacidosi (10,11). La letteratura disponibile sull'epidemiologia del diabete tipo 1 "brittle" è scarsa. Una delle principali ragioni di ciò è probabilmente la mancanza di una chiara definizione dei criteri diagnostici per la condizione. Per superare questa difficoltà, recentemente l'indicazione all'utilizzo di PTA e ITA è stata legata al trattamento della cosiddetta "ipoglicemia problematica" (12). L'ipoglicemia è una complicanza comune e temuta nel diabete tipo 1 (13,14). L'ipoglicemia è definita severa quando determina un deterioramento cognitivo per cui il paziente ha bisogno dell'assistenza di un'altra persona per correggere la glicemia (15). Molti eventi di ipoglicemia severa sono singoli episodi causati da errori di dosaggio di insulina, esercizio fisico e alcol. In alcuni casi però gli episodi sono imprevedibili, non possono essere facilmente spiegati o impediti, e, di conseguenza, hanno un significativo impatto negativo sulla salute e la qualità della vita. Tra le persone con diabete tipo 1, 4-10% di tutti i decessi sono attribuiti a ipoglicemia severa (16,17), e il rischio di morte a 5 anni dopo un episodio di ipoglicemia severa è aumentato di 3,4 volte (18).

I criteri di ipoglicemia problematica includono due o più episodi di ipoglicemia severa non

giustificata negli ultimi 12 mesi o un episodio di ipoglicemia severa negli ultimi 12 mesi associata alla mancanza di capacità di percepire i sintomi dell'ipoglicemia, estrema labilità glicemica, o grande paura e comportamenti disadattivi. Un algoritmo di trattamento a quattro stadi è stato recentemente proposto per "ipoglicemia problematica". Tutti i pazienti con ipoglicemia problematica dovrebbero essere sottoposti a programmi di formazione strutturati e specifici per l'ipoglicemia (fase 1). Obiettivi del trattamento glicemico e ipoglicemia devono essere personalizzati e rivalutati ogni 3-6 mesi. Se gli obiettivi non sono soddisfatti, si deve aggiungere una strategia di approccio con tecnologia come l'infusione continua sottocutanea di insulina o monitoraggio continuo della glicemia (fase 2). Per i pazienti che mantengono l'ipoglicemia problematica, infusori di insulina con sistemi di sospensione automatizzata devono essere presi in considerazione (fase 3).

Per i pazienti in cui l'ipoglicemia problematica persiste, ITA o PTA devono essere considerati (fase 4). Poiché PTA (19) e ITA (20) sono entrambi efficaci nel prevenire l'ipoglicemia grave, l'opzione di trattamento ottimale richiederà la discussione individualizzata di molteplici fattori. Se il paziente non ha malattia renale, la scelta tra ITA e PTA dovrebbe essere fatta insieme con i pazienti, secondo le aspettative, le condizioni psicologiche e la propensione al rischio.

L'onere degli eventi avversi correlati alla procedura, che è nettamente superiore per i PTA che per ITA, deve essere attentamente ponderata e il paziente deve essere raccomandato per l'indicazione più adatta e nei centri con le migliori competenze. I pazienti più impegnativi sono quelli con ipoglicemia problematica e concomitante disfunzione renale. Se la disfunzione renale è limitata alla presenza di una microalbuminuria è ragionevole procedere a un trapianto (ITA o PTA). Viceversa, in presenza di macroproteinuria i risultati sono meno certi e ITA o PTA devono essere considerati alla luce della possibilità che i farmaci immunosoppressori possano accelerare il declino della funzione renale. Un particolare sottogruppo è rappresentato da pazienti con ipoglicemia problematica con malattia renale cronica in uno stadio intermedio (III e IV).

Nei pazienti in stadio III (GFR 30-60), PTA o ITA può essere tranquillamente e ragionevolmente proposto una volta assicurato che un potenziale donatore vivente di rene è disponibile, utile in caso di progressione della malattia renale. Nei pazienti in stadio IV (GFR 15-30), SPK può essere proposto se le equazioni di rischio per prevedere insufficienza renale (21) sono in grado di prevedere in anticipo la rapida progressione della malattia renale all'ultimo stadio.

#### Indicazioni trapianto autologo

Il diabete indotto dalla resezione pancreatica è l'indicazione per l'autotrapianto di isole. Le procedure chirurgiche sul pancreas costituiscono una chirurgia addominale maggiore e sono gravate da importanti tassi di complicanze e, meno raramente che per altre operazioni chirurgiche, di morte. Fortunatamente, nella pratica clinica, l'accumulo di esperienza e la centralizzazione degli interventi chirurgici pancreatici in centri ad alto volume ha portato a un rapido declino della mortalità chirurgica dal circa 25% registrato nella prima serie nel 1960 alla corrente <5%.

Tra le complicanze della chirurgia resettiva pancreatica il diabete mellito è certamente importante, perché è associato a eventi acuti (come episodi di ipoglicemia, spesso gravi) e il rischio di complicanze a lungo termine (come la nefropatia, neuropatia e retinopatia).

L'autotrapianto di isole ha dimostrato di prevenire o minimizzare il diabete nei pazienti pancreatectomizzati a causa di dolore intrattabile legato alla presenza di pancreatite cronica (22-24). Più di 500 autotrapianti con tale indicazione in pazienti con pancreatectomia subtotale o totale sono stati condotti (36) e le serie più rilevanti sono state pubblicati dalle università del Minnesota (25-28), di Cincinnati (29,30) e di Leicester (31-34).

La fattibilità, l'efficienza e la sicurezza dell'autorapianto per la prevenzione del diabete chirurgico dopo ampia o totale resezione pancreatica per malattie del pancreas diverse dalla pancreatite cronica è stata recentemente documentata (35,36). I pazienti con neoplasie pancreatiche borderline

o benigne che richiedono la resezione del pancreas, dovrebbero essere valutati per un eventuale procedura di autotrapianto (37) ad eccezione del caso in cui sia presente una neoplasia mucinosa papillare intraduttale (IPMN) diffusa.

L'indicazione di IAT per i pazienti con neoplasie pancreatiche ad alta malignità rimane controverso (50): pazienti con neoplasie periampollari o del duodeno non hanno alcun rischio di diffusione del tumore e dovrebbe regolarmente essere valutate per un eventuale autotrapianto; in caso di carcinoma duttale, le indicazioni per l'autotrapianto devono essere discusse nel quadro di un team multidisciplinare.

## Risultati clinici trapianto di pancreas allogenico

Dal 1966 al 2012, oltre 42.000 trapianti di pancreas sono stati eseguiti in tutto il mondo (Registro Internazionale Pancreas Transplant, IPTR), la maggioranza dei quali ha riportato il diabete come malattia di base (oltre il 90% diabete tipo 1) (2,38). La modalità più utilizzata del trapianto di pancreas è stata SPK (75%), seguita da PAK (12%) e PTA (7%). Il numero di trapianti di pancreas è cresciuto fino al 2004 e da allora è gradualmente diminuita (39,40). I tassi di sopravvivenza dei pazienti hanno continuato a migliorare nel tempo in tutte e tre le categorie, raggiungendo il 96% a 1 anno e 80% a 5 anni post-trapianto (2). La sopravvivenza del trapianto (definita come insulina indipendenza) anche se migliorata in modo significativa nel corso del tempo in tutte e tre le categorie, rimane più alta con il trapianto SPK. I tassi di sopravvivenza del trapianto a 1 anno sono stati 89% (SPK), 86% (PAK) e 82% (PTA). I dati a 5 anni sono stati 71% (SPK), 65% (PKT) e 58% (PTA). L'emivita stimata (funzione 50%) dei trapianti pancreas è di 14 anni (SPK), 7 anni (PAK) e 7 anni (PTA).

Il trapianto di pancreas: effetti sull'aspettativa di vita. Gli effetti favorevoli del trapianto combinato dei due organi rispetto al mantenimento in dialisi o al trapianto di rene da cadavere sono stati riportati in vari studi (8,41-44) (2,4,5-8). E' stato stimato che l'aspettativa di vita per i pazienti diabetici tipo 1 con insufficienza renale cronica sia, dopo trapianto, di 23,4 anni in caso di trapianto di pancreas e rene, di 20,9 anni in caso di trapianto di solo rene da donatore vivente, e di 12,8 anni quando si trapianti solo rene da donatore cadavere (2).

Per quanto riguarda il trapianto di pancreas dopo rene e quello di pancreas isolato, tali procedure sono state inizialmente associate a un impatto negativo sulla spettanza di vita dei pazienti, con un rischio di mortalità (calcolato a 4 anni dall'intervento) aumentato significativamente in caso di pancreas dopo rene (p = 0,03) e ai limiti della significatività statistica (p = 0,06) in caso di pancreas isolato (45). Tuttavia, dopo un'analisi più approfondita della casistica (con esclusione, ad es., dei pazienti iscritti in più di un centro), è stato dimostrato che il trapianto di pancreas dopo rene e quello di pancreas isolato hanno in realtà un effetto neutro sulla mortalità (46,47). In particolare, la sopravvivenza dei pazienti a 4 anni dall'inizio dell'osservazione è risultata del 90,5% in caso trapianto di pancreas isolato e 88,3% dopo trapianto di pancreas dopo rene, percentuali leggermente superiori a quelle dei pazienti rimasti in lista (87,3 e 81,7%, rispettivamente) (46). Recentemente i dati UNOS hanno dimostrato che il trapianto di pancreas da solo, se confrontato con i pazienti in attesa della lista, conferisce un beneficio di sopravvivenza di 6,7 anni (14,5 vs. 7,8), in termini di sopravvivenza mediana (*propensity score matching*) (48).

Il trapianto di pancreas: effetti metabolici e sulle complicanze del diabete. Il trapianto di pancreas, nelle sue varie modalità, ripristina la secrezione endogena di insulina e i meccanismi della sua regolazione, normalizzando stabilmente e nel lungo periodo i valori glicemici e l'emoglobina glicata, nonché eliminando il rischio di ipoglicemie (49,50). Vengono anche ripristinati la secrezione di glucagone e, almeno in parte, il sistema della controregolazione insulinica (5,12). La produzione epatica di glucosio si normalizza, il profilo lipidico migliora e si hanno effetti positivi sul metabolismo

proteico (5). L'effetto del trapianto di pancreas sulle complicanze croniche del diabete non è semplice da definire, in quanto nei pazienti sottoposti a trapianto il danno vascolare è spesso avanzato. Diversi studi (2,50-52) hanno riportato effetti benefici a lungo termine dei diversi tipi di trapianto di pancreas sulle complicanze croniche microvascolari del diabete, tra cui la nefropatia diabetica (53-56), la neuropatia autonomica e periferica (57-59), la gastroparesi (60), la retinopatia (61-63) e sulle complicanze macrovascolari, tra cui la vasculopatia cerebrale (64-70), la funzione cardiaca (71-75) e la funzione sessuale (76). E' tuttavia da tener presente che alcuni farmaci immunosoppressori (in particolare gli inibitori della calcineurina) sono nefrotossici, e pertanto in caso di trapianto di pancreas dopo rene o trapianto isolato la funzione renale deve essere ragionevolmente ben conservata (filtrato glomerulare di almeno 60 ml/min nel trapianto di pancreas isolato) (5,12).

Il trapianto di pancreas: considerazioni sui rischi. Il trapianto di pancreas comporta rischi relativi alla procedura chirurgica in sé (soprattutto quanto eseguito nei pazienti con insufficienza renale cronica), nonché rischi dovuti all'uso della terapia antirigetto (in particolare infezioni e rischio neoplastico). Tuttavia, grazie al miglioramento delle procedure chirurgiche la possibilità di perdita del trapianto per cause "tecniche" è diminuita in tutte le categorie di destinatari e si situa attualmente attorno al 9% (77). Il trapianto di pancreas presenta comunque dal 10 al 20% di complicanze chirurgiche che richiedono un intervento di relaparotomia (40,78,79). Nonostante i migliori risultati chirurgici del trapianto di pancreas, le complicanze infettive continuano a essere tra le cause primarie di morbilità e mortalità. In uno studio eseguito su oltre 9000 pazienti è stato osservato che la mortalità nei primi 90 giorni dal trapianto è pari a 3,6, 2,3 e 1,5% rispettivamente nel trapianto di pancreas e rene, pancreas dopo rene e pancreas isolato (46). Nel medesimo studio viene riportato che nel periodo da 1 a 4 anni dopo il trapianto la mortalità complessiva è del 4,4%: in tale gruppo, le infezioni e le neoplasie rappresentavano non trascurabili cause di morte (rispettivamente 24 e 7,8%) (46).

Le infezioni sono più comuni nei primi mesi successivi al trapianto. I principali patogeni coinvolti sono batteri (*Staphylococcus sp., Pseudomonas aeruginosa, Clostridium difficile*) e virali (soprattutto citomegalovirus), anche se alcune infezioni fungine possono essere osservate (*Candida sp.*). Il tratto urinario e la parete addominale sono i siti più colpiti. I tassi di infezione tendono a diminuire dopo i primi 3 mesi. Uno studio retrospettivo di coorte includente 216 pazienti trapiantati di pancreas ha individuato una incidenza del 63% di infezioni che hanno richiesto il ricovero in ospedale nel corso di un periodo di follow-up >5 anni con un conseguente aumento del rischio di mortalità (80). I pazienti sottoposti a trapianto di pancreas hanno un alto rischio di sviluppare infezioni da citomegalovirus dovute all'uso di siero antilinfocitaria in protocolli immunosoppressione: l'incidenza media è del 25%. L'incidenza di tumori secondari a immunosoppressione è aumentata nei pazienti trapiantati di pancreas o di rene-pancreas pazienti. I dati riportati in letteratura mostrano valori simili a lungo termine rispetto a quelli riportati per altri destinatari di trapianto di organi solidi (81,82). Tenendo ben presente tutto ciò, va comunque sottolineato che, come visto nei paragrafi precedenti, la sopravvivenza è significativamente più elevata nei pazienti che ricevono trapianto di pancreas rispetto a chi non è trapiantato.

Le controindicazioni al trapianto di pancreas sono per molti aspetti simili a quelle per ogni tipologia di trapianto. Esse comprendono: positività per HIV (salvo protocolli specifici), neoplasie attive, infezioni attive o croniche resistenti al tratta mento, insufficienza cardiaca grave e/o cardiopatie non correggibili, grave insufficienza respiratoria cronica, grave aterosclerosi polidistrettuale, anomalie congenite del tratto urinario gravi e non correggibili (valido per trapianto di rene), trombosi venosa iliaca bilaterale, coagulopatie persistenti e non trattabili, ritardo mentale severo in contesto sociale sfavorevole, problemi psicologici gravi, abuso di alcol, tossicodipendenza, obesità, età avanzata. Infine, come ricordato in precedenza, nel caso di trapianto di pancreas dopo rene o pancreas isolato la funzione renale deve essere ragionevolmente conservata.

## Risultati clinici trapianto di isole allogenico

Si stima che sino a oggi oltre 1400 trapianti di isole sono stati eseguiti in tutto il mondo. Anche se il trapianto di isole è ancora considerato una procedura sperimentale in alcuni paesi (in Italia è riconosciuta ma non rimborsata dal SSN), diversi paesi, tra cui Canada, Regno Unito, Svizzera, l'hanno incluso negli standard di cura del paziente. Negli Stati Uniti, due studi finanziati dal National Institutes of Health sono in corso per ottenere una domanda di licenza biologica (BLA) dalla FDA (20).

Il trapianto di isole si caratterizza per la sua semplicità. Viene infatti eseguito in anestesia locale ed è facilmente ripetibile nello stesso ricevente. Per tali motivi potrebbe rappresentare un'alternativa al trapianto di pancreas. I costi, il tecnicismo della procedura, le caratteristiche variabili delle isole pancreatiche insieme alle numerose differenze nelle procedure e nei trattamenti tra i vari centri costituiscono tuttavia un fattore limitante al completamento di trial multicentrici controllati randomizzati.

Dalla pubblicazione del protocollo di Edmonton, i risultati del trapianto di isole sono sostanzialmente migliorati, e secondo il recente rapporto del registro internazionale CITR il tasso di indipendenza dopo infusione (ITA e IAK) è del 66% a 1 anno e 44% a 3 anni (Barton e coll., 2012), con risultati migliori nei centri più esperti che si assesta intorno a insulino-indipendenze >50% a 5 anni dal trapianto (6,83-87). Se si considera la durata della funzione del trapianto misurata come livelli di C-peptide ≥0,3 ng/ml, indipendentemente dall'insulino-indipendenza, circa l'80% dei pazienti trapiantati hanno una persistente funzione a 5 anni dall'infusione (88,89). E' importante rilevare che la presenza della sopravvivenza del trapianto definita da C-peptide >0,3 ng/ml è in grado di proteggere il paziente dall'ipoglicemia severa (90), e questo effetto persiste per anni anche dopo la perdita funzionale. I dati disponibili sugli episodi di ipoglicemia severa nei pazienti trapiantati di isole, a prescindere dalla funzionalità del trapianto, mostra che 90% dei pazienti è rimasto libero da gravi eventi ipoglicemici durante i 5 anni di follow-up (88,90).

Risultati incoraggianti sono stati pubblicati negli ultimi anni sulle molteplici effetti benefici del trapianto di isole sulla progressione delle complicanze del diabete. In particolare, il miglioramento della micro/macroangiopatia (5,91-100), la stabilizzazione o la ridotta progressione della retinopatia (91,101-103) e della neuropatia (101,104-106). Inoltre, il miglioramento della disfunzione cardiovascolare e endoteliale e la riduzione del profilo aterotrombotico, di pari passo con la ridotta incidenza di eventi cardiovascolari e tassi di sopravvivenza più elevati sono stati segnalati in recipienti IAK (95,106-109). L'effetto protettivo del trapianto di isole nei confronti delle complicanze croniche del diabete è stato confermato recentemente anche in due trial clinici controllati in cui il gruppo di controllo era rappresentato da pazienti in terapia insulinica intensiva (91,102)

## Risultati clinici trapianto di isole autologo

Considerando le casistiche più numerose, un terzo dei pazienti della serie dell'Università del Minnesota ha raggiunto l'indipendenza dall'insulina dopo autotrapianto di isole pancreatiche, e la maggior parte dei pazienti ha mostrato funzione del trapianto come documentato dalla presenza di valori adeguati di c peptide (25,31). I gruppi di Cincinnati e Leicester, e altri centri hanno pubblicato risultati simili, con una percentuale variabile di insulino-indipendenza compresa tra 22 e 40% dopo autotrapianto di isole (30,110,111). Una significativa associazione tra l'indipendenza dall'insulina e il numero di isole trapiantate è stata descritta (28,33) (121).

Indipendentemente dall'insulino-indipendenza, il 90% dei pazienti della serie dell'Università del Minnesota e il 100% di quelli nella serie Leicester hanno mostrato secrezione insulinica con positività per il C peptide (25,31) e con un buon controllo glicemico in assenza di episodi ipoglicemici severi: 82% di tutti i trapiantati ha livelli di HbA<sub>1c</sub> media <7,0% (25). Una valutazione delle complicazioni chirurgiche associate

all'autotrapianto di isole pancreatiche è stata recentemente riportata per tutta la serie dell'università del Minnesota (n = 413) (25). Complicazioni chirurgiche che hanno richiesto un nuovo intervento durante il ricovero si sono verificate nel 15,9% dei pazienti. Il motivo più comune per reintervento è stato il sanguinamento, che si è verificano nel 9,5% delle procedure e che è risultato associato all'incremento della pressione portale post infusione. Problemi sulle anastomosi chirurgiche si sono verificati nel 4,2% dei pazienti (vie biliari 1,4%, intestino 2,8%). Infezioni intraddominali che abbiano richiesto un nuovo intervento chirurgico si sono verificate nel 1,9% dei pazienti.

#### Bibliografia

- 1. Robertson RP, Davis C, Larsen J, et al. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. Diabetes Care 2006;29:935
- 2. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. Nat Rev Endocrinol 2013;9:555-562
- 3. Jahansouz C, Kumer SC, Ellenbogen M, et al. Evolution of beta-cell replacement therapy in diabetes mellitus: pancreas transplantation. Diabetes Technol Ther 2011;13:395-418
- 4. Lehmann R, Graziano J, Brockmann J, et al. Glycemic control in simultaneous islet-kidney versus pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes: a prospective 13-year follow-up. Diabetes Care 2015;38:752-759
- 5. Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, et al. Simultaneous islet-kidney vs. pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus: a 5 year single centre follow-up. Diabetologia 2008;51:110-119
- 6. Maffi P, Scavini M, Socci C, et al. Risks and benefits of transplantation in the cure of type 1 diabetes: whole pancreas versus islet transplantation. A single center study. Rev Diabet Stud 2011;8:44-50
- 7. Moassesfar S, Masharani U, Frassetto LA, et al. A comparative analysis of the safety, efficacy, and cost of islet versus pancreas transplantation in nonuremic patients with type 1 diabetes. Am J Transplant 2016;16:518-526
- 8. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. Transplantation 2001;71:82-90
- 9. Robertson P, Davis C, Larsen J, et al. Pancreas transplantation in type 1 diabetes. Diabetes Care 2004;27(suppl 1):S105 10. Voulgari C, Pagoni S, Paximadas S, et al. "Brittleness" in diabetes: easier spoken than broken. Diabetes Technol Ther 2012:14:835-848
- 11. Voulgari C, Tentolouris N. Brittle diabetes: a contemporary review of the myth and its realization. In: Rigobelo EC, ed. Diabetes Damages and Treatments: InTech, Chapters 2011
- 12. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. Diabetes Care 2015;38:1016-1029
- 13. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. Nat Rev Endocrinol 2014;10:711-722
- 14. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care 2013;36:1384-1395
- 15. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care 2005;28:1245-1249
- 16. Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, et al. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. Diabetologia 2006;49:298-305
- 17. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CCet al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. Diabetes Care 2008;31:922-926
- 18. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. Diabetes Care 2012;35:1897-1901
- 19. Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplant alone: a procedure coming of age. Diabetes Care 2013;36:2440-2447
- 20. Markmann JF. Isolated Pancreatic Islet Transplantation: A Coming of Age. Am J Transplant 2016;16:381-382
- 21. Tangri N, Grams ME, Levey ASet al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. Jama 2016;315:164-174
- 22. Bellin MD, Balamurugan AN, Pruett TL, et al. No islets left behind: islet autotransplantation for surgery-induced diabetes. Curr Diab Rep 2012;12:580-586
- 23. Bramis K, Gordon-Weeks AN, Friend PJ, et al. Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. Br J Surg 2012;99:761-766
- 24. Dong M, Parsaik AK, Erwin PJ, et al. Systematic review and meta-analysis: islet autotransplantation after pancreatectomy for minimizing diabetes. Clin Endocrinol (Oxf) 2011;75:771-779
- 25. Sutherland DE, Radosevich DM, Bellin MD, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. J Am Coll Surg 2012;214:409-424; discussion 424-406
- 26. Bellin MD, Beilman GJ, Dunn TB, et al. Islet autotransplantation to preserve beta cell mass in selected patients with chronic pancreatitis and diabetes mellitus undergoing total pancreatectomy. Pancreas 2013;42:317-321
- 27. Bellin MD, Freeman ML, Schwarzenberg SJ, et al. Quality of life improves for pediatric patients after total pancreatectomy and islet autotransplant for chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:793-799
- 28. Bellin MD, Carlson AM, Kobayashi T, et al. Outcome after pancreatectomy and islet autotransplantation in a pediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:37-44
- 29. Wilson GC, Sutton JM, Salehi M, et al. Surgical outcomes after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation

in pediatric patients. Surgery 2013;154:777-783; discussion 783-774

- 30. Sutton JM, Schmulewitz N, Sussman JJ, et al. Total pancreatectomy and islet cell autotransplantation as a means of treating patients with genetically linked pancreatitis. Surgery 2010;148:676-685; discussion 685-676
- 31. Webb MA, Illouz SC, Pollard CA, et al. Islet auto transplantation following total pancreatectomy: a long-term assessment of graft function. Pancreas 2008;37:282-287
- 32. Clayton HA, Davies JE, Pollard CA, et al. Pancreatectomy with islet autotransplantation for the treatment of severe chronic pancreatitis: the first 40 patients at the leicester general hospital. Transplantation 2003;76:92-98
- 33. White SA, Davies JE, Pollard C, et al. Pancreas resection and islet autotransplantation for end-stage chronic pancreatitis. Ann Surg 2001;233:423-431
- 34. Garcea G, Weaver J, Phillips J, et al. Total pancreatectomy with and without islet cell transplantation for chronic pancreatitis: a series of 85 consecutive patients. Pancreas 2009;38:1-7
- 35. Balzano G, Maffi P, Nano R, et al. Extending indications for islet autotransplantation in pancreatic surgery. Ann Surg 2013;258:210-218
- 36. Balzano G, Maffi P, Nano R, et al. Autologous islet transplantation in patients requiring pancreatectomy: a broader spectrum of indications beyond chronic pancreatitis. Am J Transplant 2015;
- 37. Balzano GP, L. Autologous Islet Transplantation in Patients Requiring Pancreatectomy for Neoplasm. Curr Diab Rep 2014; in press
- 38. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). Rev Diabet Stud 2011;8:6-16
- 39. Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: pancreas. Am J Transplant 2015;15(suppl 2):S1-S20
- 40. Gruessner AC, Gruessner RW. Declining numbers of pancreas transplantations but significant improvements in outcome. Transplant Proc 2014;46:1936-1937
- 41. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. Am J Kidney Dis 2003;41:464-470
- 42. Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DE, et al. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. Clin Transplant 2009;23:437-446
- 43. Smets YF, Westendorp RG, van der Pijl JW, et al. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. Lancet 1999;353:1915-1919
- 44. Becker BN, Brazy PC, Becker YT, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2000;57:2129-2135
- 45. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, et al. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. Jama 2003;290:2817-2823
- 46. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. Am J Transplant 2004;4:2018-2026
- 47. Siskind E, Maloney C, Akerman M, et al. An analysis of pancreas transplantation outcomes based on age groupings--an update of the UNOS database. Clin Transplant 2014;28:990-994
- 48. Rana A, Gruessner A, Agopian VG, et al. Survival benefit of solid-organ transplant in the United States. JAMA Surg 2015;150:252-259
- 49. Rickels MR. Recovery of endocrine function after islet and pancreas transplantation. Curr Diab Rep 2012;12:587-596
- 50. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. Lancet 2009;373:1808-1817
- 51. Boggi U, Rosati CM, Marchetti P. Follow-up of secondary diabetic complications after pancreas transplantation. Curr Opin Organ Transplant 2013;18:102-110
- 52. Gremizzi C, Vergani A, Paloschi V, et al. Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. Curr Opin Organ Transplant 2010;15:119-123
- 53. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998;339:69-75
- 54. Fiorina P, Perseghin G, De Cobelli F, et al. Altered kidney graft high-energy phosphate metabolism in kidney-transplanted end-stage renal disease type 1 diabetic patients: a cross-sectional analysis of the effect of kidney alone and kidney-pancreas transplantation. Diabetes Care 2007;30:597-603
- 55. Fioretto P, Sutherland DE, Najafian B, et al. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. Kidney Int 2006;69:907-912
- 56. Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, et al. The beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. Diabetes Care 2005;28:1366-1370
- 57. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. Ann Neurol 1997;42:727-736
- 58. Martinenghi S, Comi G, Galardi G, et al. Amelioration of nerve conduction velocity following simultaneous kidney/pancreas transplantation is due to the glycaemic control provided by the pancreas. Diabetologia 1997;40:1110-1112
- 59. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. N Engl J Med 1990;322:1031-1037
- 60. Gaber AO, Oxley D, Karas J, et al. Changes in gastric emptying in recipients of successful combined pancreas-kidney transplants. Dig Dis 1991;9:437-443
- 61. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, et al. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. Transpl Int 2005;18:619-622

- 62. Koznarova R, Saudek F, Sosna T, et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. Cell Transplant 2000;9:903-908
- 63. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, et al. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. Diabetologia 2006;49:2977-2982
- 64. Biesenbach G, Konigsrainer A, Gross C, et al. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. Transpl Int 2005;18:1054-1060
- 65. Morrissey PE, Shaffer D, Monaco AP, et al. Peripheral vascular disease after kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. Arch Surg 1997;132:358-361; discussion 361-352
- 66. La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V, et al. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. Kidney Int 2001;60:1964-1971
- 67. Larsen JL, Colling CW, Ratanasuwan T, et al. Pancreas transplantation improves vascular disease in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2004;27:1706-1711
- 68. Larsen JL, Ratanasuwan T, Burkman T, et al. Carotid intima media thickness decreases after pancreas transplantation. Transplantation 2002;73:936-940
- 69. La Rocca E, Minicucci F, Secchi A, et al. Evolution of carotid vascular lesions in kidney-pancreas and kidney-alone transplanted insulin-dependent diabetic patients. Transplant Proc 1995;27:3072
- 70. Jukema JW, Smets YF, van der Pijl JW, et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. Diabetes Care 2002;25:906-911
- 71. Gaber AO, el-Gebely S, Sugathan P, et al. Early improvement in cardiac function occurs for pancreas-kidney but not diabetic kidney-alone transplant recipients. Transplantation 1995;59:1105-1112
- 72. Fiorina P, La Rocca E, Astorri E, et al. Reversal of left ventricular diastolic dysfunction after kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic uremic patients. Diabetes Care 2000;23:1804-1810
- 73. Coppelli A, Giannarelli R, Mariotti R, et al. Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in type 1 diabetic patients. Transplantation 2003;76:974-976
- 74. Folli F, Guzzi V, Perego L, et al. Proteomics reveals novel oxidative and glycolytic mechanisms in type 1 diabetic patients' skin which are normalized by kidney-pancreas transplantation. PLoS One 2010;5:e9923
- 75. Fiorina P, Vezzulli P, Bassi R, et al. Near normalization of metabolic and functional features of the central nervous system in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease after kidney-pancreas transplantation. Diabetes Care 2012;35:367-374
- 76. Salonia A, D'Addio F, Gremizzi C, et al. Kidney-pancreas transplantation is associated with near-normal sexual function in uremic type 1 diabetic patients. Transplantation 2011;92:802-808
- 77. Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, et al. Pancreas. Am J Transplant 2016;16(suppl 2):47-68
- 78. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. Ann Surg 2001;233:463-501
- 79. Gruessner AC, Gruessner RW. Pancreas transplant outcomes for United States and non United States cases as reported to the United Network for Organ Sharing and the International Pancreas Transplant Registry as of December 2011. Clin Transpl 2012:23-40
- 80. Rostambeigi N, Kudva YC, John S, et al. Epidemiology of infections requiring hospitalization during long-term follow-up of pancreas transplantation. Transplantation 2010;89:1126-1133
- 81. Stratta RJ. Cardiovascular disease and neoplasms after pancreas transplantation. Lancet 1998;352:65-66
- 82. Girman P, Lipar K, Kocik M, et al. Neoplasm incidence in simultaneous pancreas and kidney transplantation: a single-center analysis. Transplant Proc 2011;43:3288-3291
- 83. Vantyghem MC, Kerr-Conte J, Arnalsteen L, et al. Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islet transplantation. Diabetes Care 2009;32:1473-1478
- 84. Vantyghem MC, Defrance F, Quintin D, et al. Treating diabetes with islet transplantation: Lessons from the past decade in Lille. Diabetes Metab 2014;40:108-119
- 85. Bellin MD, Kandaswamy R, Parkey J, et al. Prolonged insulin independence after islet allotransplants in recipients with type 1 diabetes. Am J Transplant 2008;8:2463-2470
- 86. Shapiro AT, Imes S, Koh A, et al. Five-year results of islet-alone transplantation match pancreas-alone transplantation with alemtuzumab, TAC/MMF, with strong suppression of auto and alloreactivity. paper presented at: 13th World Congress of the International Pancreas and Islet Transplant Association (IPITA)2011; Prague
- 87. Bellin MD, Barton FB, Heitman A, et al. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. Am J Transplant 2012;12:1576-1583
- 88. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. Diabetes Care 2012;35:1436-1445
- 89. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. Diabetes 2005;54:2060-2069
- 90. Johnson JA, Kotovych M, Ryan EA, et al\. Reduced fear of hypoglycemia in successful islet transplantation. Diabetes Care 2004;27:624-625
- 91. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, et al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. Transplantation 2011;91:373-378
- 92. Cure P, Pileggi A, Froud T, et al. Improved metabolic control and quality of life in seven patients with type 1 diabetes following islet after kidney transplantation. Transplantation 2008;85:801-812
- 93. Toso C, Baertschiger R, Morel P, et al. Sequential kidney/islet transplantation: efficacy and safety assessment of a steroid-free immunosuppression protocol. Am J Transplant 2006;6:1049-1058

- 94. Fiorina P, Folli F, Zerbini G, et al. Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type I diabetes mellitus and kidney transplants. J Am Soc Nephrol 2003;14:2150-2158
- 95. Fiorina P, Venturini M, Folli F, et al. Natural history of kidney graft survival, hypertrophy, and vascular function in endstage renal disease type 1 diabetic kidney-transplanted patients: beneficial impact of pancreas and successful islet cotransplantation. Diabetes Care 2005;28:1303-1310
- 96. Maffi P, Bertuzzi F, De Taddeo F, et al. Kidney function after islet transplant alone in type 1 diabetes: impact of immunosuppressive therapy on progression of diabetic nephropathy. Diabetes Care 2007;30:1150-1155
- 97. Senior PA, Zeman M, Paty BW, et al. Changes in renal function after clinical islet transplantation: four-year observational study. Am J Transplant 2007;7:91-98
- 98. Gillard P, Rustandi M, Efendi A,. Early alteration of kidney function in nonuremic type 1 diabetic islet transplant recipients under tacrolimus-mycophenolate therapy. Transplantation 2014
- 99. Fung MA, Warnock GL, Ao Z, et al. The effect of medical therapy and islet cell transplantation on diabetic nephropathy: an interim report. Transplantation 2007;84:17-22
- 100. Leitao CB, Cure P, Messinger S, et al. Stable renal function after islet transplantation: importance of patient selection and aggressive clinical management. Transplantation 2009;87:681-688
- 101. Lee TC, Barshes NR, O'Mahony CA, et al. The effect of pancreatic islet transplantation on progression of diabetic retinopathy and neuropathy. Transplant Proc 2005;37:2263-2265
- 102. Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, et al. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. Transplantation 2008;86:1762-1766
- 103. Venturini M, Fiorina P, Maffi P, et al. Early increase of retinal arterial and venous blood flow velocities at color Doppler imaging in brittle type 1 diabetes after islet transplant alone. Transplantation 2006;81:1274-1277
- 104. Del Carro U, Fiorina P, Amadio S, et al. Evaluation of polyneuropathy markers in type 1 diabetic kidney transplant patients and effects of islet transplantation: neurophysiological and skin biopsy longitudinal analysis. Diabetes Care 2007;30:3063-3069
- 105. Vantyghem MC, Quintin D, Caiazzo R, et al. Improvement of electrophysiological neuropathy after islet transplantation for type 1 diabetes: a 5-year prospective study. Diabetes Care 2014;37:e141-142
- 106. D'Addio F, Maffi P, Vezzulli P, et al. Islet transplantation stabilizes hemostatic abnormalities and cerebral metabolism in individuals with type 1 diabetes. Diabetes Care 2014;37:267-276
- 107. Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, et al. Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetic kidney transplant patients. Diabetes Care 2005;28:1358-1365
- 108. Danielson KK, Hatipoglu B, Kinzer K, et al. Reduction in carotid intima-media thickness after pancreatic islet transplantation in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2013;36:450-456
- 109. Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, et al. Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients. Diabetes Care 2003;26:1129-1136
- 110. Ahmad SA, Lowy AM, Wray CJ, et al\. Factors associated with insulin and narcotic independence after islet autotransplantation in patients with severe chronic pancreatitis. J Am Coll Surg 2005;201:680-687
- 111. Morgan KA, Nishimura M, Uflacker R, et al. Percutaneous transhepatic islet cell autotransplantation after pancreatectomy for chronic pancreatitis: a novel approach. HPB (Oxford) 2011;13:511-516

## L. VALUTAZIONE PSICOSOCIALE NELLA TERAPIA DEL DIABETE

#### RACCOMANDAZIONI

Una valutazione psicologica e della condizione sociale deve essere effettuata alla prima visita diabetologica, durante le visite programmate, durante i ricoveri, o comunque, a discrezione del curante, qualora si identifichino problemi di controllo glicemico, qualità della vita o adesione alla cura.

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione psicosociale dovrebbe includere un esame dell'atteggiamento e delle attese nei confronti della malattia, delle sue complicanze e della relativa gestione medica, della qualità della vita (in generale e in relazione al diabete), delle risorse economiche, sociali ed emozionali e della eventuale anamnesi psichiatrica.

## (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' preferibile inserire il trattamento psicologico nell'ambito delle cure abituali piuttosto che attendere l'identificazione di uno specifico problema o il deterioramento del quadro psichico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

### **COMMENTO**

La situazione psicologica e la condizione sociale possono condizionare la capacità del paziente di seguire correttamente la terapia del diabete e di attuare uno stile di vita adeguato alla sua situazione di malattia (1-6). I conflitti familiari che si generano attorno alle necessità di cura sono frequenti e possono interferire con gli esiti del trattamento (7). Esiste quindi, in determinate situazioni, la necessità per il clinico di valutare la condizione psicosociale in modo tempestivo ed efficiente, per poter attuare un intervento di *counseling* diabetologico personalizzato e/o per chiedere una consulenza appropriata (8). A tal riguardo è possibile utilizzare protocolli biopsicosociali che possono affiancare lo screening diabetologico a quello psicologico nonché il monitoraggio di particolari aree psicologiche coinvolte nel processo di malattia (1-2).

I pazienti mostrano più facilmente la loro vulnerabilità psicosociale alla diagnosi e quando la condizione medica si modifica: la fine del periodo di "luna di miele", quando si rende necessario un trattamento più intensivo e quando viene identificata una nuova complicanza (4,6).

Lo screening psicosociale deve includere, anche se non è limitato a ciò, la valutazione dell'atteggiamento nei confronti della malattia, delle attese nei confronti della gestione medica e delle complicanze, dell'affettività/umore, della qualità della vita (in generale e in relazione al diabete), delle risorse economiche, sociali ed emotive (9) e della storia psichiatrica (6-11). Deve essere posta una particolare attenzione ai casi di grossolane inadempienze terapeutiche (dovute a se stessi o ad altri) (1,6), depressione con possibilità di autolesionismo (2,3), sintomi indicativi di disturbi del comportamento alimentare (12) o di problemi che possano avere una natura organica, e comparsa di una condizione cognitiva che riduca significativamente le capacità di giudizio (3). In questi casi si rende necessaria una consulenza di uno specialista psichiatra con familiarità alle problematiche del diabete.

E' preferibile inserire il trattamento psicologico nell'ambito delle cure abituali piuttosto che attendere l'identificazione di uno specifico problema o il deterioramento dello stato psicologico (13).

Per tale motivo è sempre più auspicabile mettere a disposizione del diabetologo non solo una consulenza psicologico-clinica facilmente accessibile, ma anche pensare a una formazione dell'operatore sanitario finalizzata possibilmente a tre obiettivi; il primo riguarda l'acquisizione di una competenza volta a saper riconoscere le modalità psicologico-relazionali con le quali il paziente si comporta nei confronti del diabete. Il secondo è quello di saper utilizzare adeguati strumenti di valutazione psicologica di alcune caratteristiche della persona con diabete (test psicometrici) in grado di rilevare l'ampio range di fenomeni psicologici presenti nel diabete. Il terzo obiettivo infine, è quello di saper attuare, nell'ambito della visita diabetologica, anche interventi di trattamento personalizzato (di *counseling*) per l'affiancamento sia iniziale che a lungo termine della persona con diabete (8-14).

Il gruppo di lavoro AMD "Psicologia e diabete" è attivo in ambito di formazione per la valutazione psicosociale nella gestione della malattia diabetica: a tal riguardo, sono già presenti e verificati corsi di formazione all'intervento psicopedagogico in diabetologia che offrono al clinico un'adeguata conoscenza e abilità nell'utilizzo di strumenti e tecniche da attuare nell'ambito della visita diabetologica (15).

E' importante stabilire che il benessere emotivo fa parte della gestione del diabete (10).

#### **Bibliografia**

- 1. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, et al. Anxiety and poor glycemic control: a metanalytic review of the literature. Int J Psychiatry Med 2002;32:235-2347
- 2. Jacobson AM. Depression and diabetes. Diabetes Care 1993;16:1621-1623

- 3. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, et al. Psychiatric illness in diabetes mellitus: relationship to symptoms and glucose control. J Nerv Ment Dis 1986;174:736-742
- 4. Rubin RR, Peyrot M. Psychosocial problems and interventions in diabetes: a review of the literature. Diabetes Care 1992;15:1640-1657
- 5. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. Diabetes Care 1992;15:1413-1422
- 6. Young-Hyman D. Psycosocial factors affecting adherence, quality of life, and well-being: helping patients cope. In medical management of type 1 diabetes. 4th ed. Bode B, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association 2004;162-182
- 7. Anderson BJ, Auslander WF, Jung KC, et al. Assessing family sharing of diabetes responsibilities. J Pediatr Psychol 1990:15:477-492
- 8. Gentili P, et al. Il modello biopsicosociale nella gestione del diabete tipo 2: attuali prospettive e proposte psicologicocliniche. Med Psicosom 2005;50-54
- 9. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. Diabetes Care 1992;15:1413-1422
- 10. McCulloch DK, Glasgow RE, Hampson SE, et al. A systematic approach to diabetes management in the post-DCCT era. Diabetes Care 1994;17:765-769
- 11. Rubin RR, Peyrot M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. J Clin Psychol 2001;57:457-478
- 12. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, et al. Anxiety and poor glycemic control: a metanalytic review of the literature. Int J Psychiatry Med 2002;32:235-247
- 13. Clark CM Jr, Fradkin JE, Hiss RG, et al. The National Diabetes Education Program, changing the way diabetes is treated: comprehensive. Diabetes Care 2001;24:617-618
- 14. Gentili P, Bufacchi T, Cincinnato I, et al. La valutazione psicologica nel diabete tipo 2: review della letteratura e proposta di un modello psicometrico. Rivista di psichiatria 2007:42:17-25
- 15. Di Berardino P, Gentili P, Bufacchi T, et al. (a cura di). Manuale di formazione all'intervento psicopedagogico in diabetologia Pacini Edit.., Pisa, 2008

# M. MALATTIE INTERCORRENTI

#### **RACCOMANDAZIONI**

In presenza di una malattia intercorrente è indispensabile riesaminare la terapia farmacologica per adeguarla alle concomitanti alterazioni della glicemia o al diverso profilo di rischio indotto dalla malattia in atto.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

## **COMMENTO**

Lo stress indotto dalle malattie, da un trauma e/o da un intervento chirurgico spesso peggiora il compenso glicemico e può precipitare nella chetoacidosi diabetica o nell'iperosmolarità non chetotica (anche combinate fra loro). Qualsiasi condizione che conduca a un deterioramento del controllo glicemico richiede un più frequente monitoraggio della glicemia e dei corpi chetonici nelle urine o nel sangue. Una malattia con vomito accompagnata da chetosi può indicare una chetoacidosi diabetica, condizione di rischio per la vita che richiede l'immediato intervento medico per prevenire complicanze e morte (1). L'iperglicemia marcata richiede temporanee modificazioni della terapia e, se accompagnata da chetosi, frequente interazione con lo specialista diabetologo.

I pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali o sola terapia nutrizionale possono necessitare di un temporaneo trattamento con insulina; deve inoltre essere garantito un adeguato introito di liquidi e calorie.

In un soggetto diabetico, rispetto a una persona sana, è più facile che un'infezione o la disidratazione rendano necessaria l'ospedalizzazione. Il paziente ospedalizzato deve essere trattato da un medico con esperienza nella gestione del diabete e recenti studi suggeriscono che il raggiungimento di un controllo glicemico molto stretto con l'utilizzo di insulina può ridurre la morbilità in soggetti con gravi malattie acute (2) e la mortalità nel periodo immediatamente successivo a un infarto del miocardio (3). Per ulteriori informazioni sulla gestione del paziente in ospedale con chetoacidosi o iperosmolarità non chetotica, consultare il relativo capitolo.

#### **Bibliografia**

- 1. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2004;27(suppl 1):S94-S102
- 2. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-1367
- 3. Malmberg K. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. BMJ 1997;314:1512-1515

## N. IPOGLICEMIA

#### **RACCOMANDAZIONI**

La terapia farmacologica del diabete dovrebbe privilegiare sempre farmaci orali o iniettabili oppure preparati insulinici che comportano nullo o più basso rischio di ipoglicemia.

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

I pazienti a rischio di ipoglicemia, in trattamento cioè con farmaci ipoglicemizzanti orali o con insulina, vanno educati a riconoscere e a trattare in modo adeguato la comparsa di episodi di ipoglicemia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il glucosio (15 g) per os è il trattamento di scelta per l'ipoglicemia lieve-moderata, sebbene qualsiasi forma di carboidrati contenenti glucosio possa essere utilizzata a tale scopo, in dosi equivalenti; gli effetti del trattamento dovrebbero essere evidenti entro 15 minuti dall'ingestione.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L'effetto del trattamento sull'ipoglicemia può essere solo temporaneo. Pertanto la glicemia deve essere misurata ogni 15 minuti, fino al riscontro di almeno due valori normali in assenza di ulteriore trattamento tra le due misurazioni.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il glucosio ev in soluzioni ipertoniche (dal 20 al 33%) è il trattamento di scelta delle ipoglicemie gravi in presenza di accesso venoso. Qualora questo non sia disponibile è indicato l'utilizzo di glucagone per via intramuscolare o sottocutanea.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il glucagone deve essere disponibile per tutti i pazienti con rischio significativo di ipoglicemia grave (diabetici in terapia insulinica e non in buon controllo per l'instabilità delle glicemie o con episodi di ipoglicemia inavvertita). La somministrazione del glucagone non richiede la presenza di un professionista sanitario.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con episodi di ipoglicemia non avvertita è consigliato innalzare i target glicemici per ridurre la comparsa di nuovi episodi di ipoglicemia e per ripristinare in parte la sensibilità alle ipoglicemie.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

#### **COMMENTO**

Recentemente, il gruppo di studio dell'ADA e della Endocrine Society su "Ipoglicemia e diabete" ha

definito le ipoglicemie in pazienti con diabete mellito tutti gli episodi in cui si riscontrano valori di glucosio plasmatico bassi al punto di essere dannosi per il paziente (1). L'intento è quello di sottolineare che l'ipoglicemia rappresenta una condizione pericolosa per la vita del paziente e che i sintomi si presentano non tanto a una soglia precisa quanto a glicemie variabili in relazione all'eventuale scompenso glicemico e alla frequenza di pregressi episodi di ipoglicemia (2,3).

In modo pragmatico e sulla base di alcune evidenze scientifiche, una glicemia di 70 mg/dl viene comunque indicata come soglia di allerta per definire un episodio di ipoglicemia (4).

L'ipoglicemia rappresenta il principale fattore limitante nella terapia del diabete tipo 1 e tipo 2 (5). Vengono definiti tre gradi di ipoglicemia: il grado lieve, dove sono presenti solamente sintomi neurogenici (come tremori, palpitazione e sudorazione) e l'individuo è in grado di autogestire il problema; il grado moderato, dove a questi sintomi si aggiungono sintomi neuroglicopenici (come confusione, debolezza), ma dove l'individuo è in grado di autogestire il problema; il grado grave, dove l'individuo presenta uno stato di coscienza alterato e necessita dell'aiuto o della cura di terzi per risolvere l'ipoglicemia (6).

Non vi è dubbio che l'ipoglicemia possa essere fatale (7). Episodi ripetuti di ipoglicemia sono stati poi associati a deficit cognitivi nei bambini e alla riduzione della qualità di vita, all'aumento della ospedalizzazione e dei costi di gestione dei pazienti con diabete, degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2 (1). Particolarmente a rischio sono i pazienti che non riconoscono le ipoglicemie se non a concentrazioni di glucosio molto basse, quando cioè compaiono i sintomi neuroglicopenici (ipoglicemia non avvertita). Questa condizione, secondaria a un'alterazione della sensibilità autonomica, risulta però in parte reversibile innalzando le concentrazioni glicemiche medie nel paziente e prevenendo così la comparsa di nuovi episodi di ipoglicemia (8).

Il trattamento dell'ipoglicemia lieve-moderata richiede l'ingestione di cibi contenenti glucosio o carboidrati. La risposta glicemica acuta correla con il contenuto in glucosio o amidi e qualunque forma di carboidrati che contengano glucosio incrementa la glicemia, ma la correzione dell'ipoglicemia deve essere effettuata preferibilmente con zuccheri semplici, che permettono una più facile quantificazione e un assorbimento più rapido; una quantità di 15 g di glucosio produce un incremento della glicemia all'incirca di 38 mg/dl a 20 minuti (6). Secondo la nota "regola del 15" l'ipoglicemia dovrebbe essere trattata assumendo 15 g di carboidrati (preferibilmente glucosio in tavolette o saccarosio in grani o sciolto in acqua o 125 ml di una bibita zuccherata o di un succo di frutta o un cucchiaio da tavola di miele), rivalutando la glicemia dopo 15 minuti e ripetendo il trattamento con altri 15 g di carboidrati sino a che la glicemia non risulti superiore a 100 mg/dl (9). L'effetto del trattamento sull'ipoglicemia può essere solo temporaneo. Pertanto la glicemia deve essere misurata ogni 15 minuti, fino al riscontro di almeno due valori normali in assenza di ulteriore trattamento tra le due misurazioni.

Il trattamento delle ipoglicemie gravi (dove l'individuo non è in grado di assumere nulla per bocca) richiede l'assistenza di terzi per un trattamento per via sistemica: in una situazione extraospedaliera o quando non sia prontamente disponibile un accesso ev, utilizzando siringhe preriempite di glucagone (1 mg) negli adulti e nei bambini di età superiore a 12 anni; la dose è 0,5 mg per i bambini di età inferiore a 12 anni (6). Le persone a stretto contatto con i diabetici o quelli a cui sono affidati devono essere a conoscenza del problema ed essere istruiti alla somministrazione del farmaco per via intramuscolare o sottocutanea. E' comunque indicato effettuare una chiamata al Servizio di emergenza.

In una situazione in cui sia possibile un rapido accesso endovenoso è indicata l'infusione in 1-3 minuti di 15-20 g di glucosio in soluzioni ipertoniche al 20 o al 33% (es. 80 ml di glucosata al 20%, oppure 50 ml glucosata al 33%). In età pediatrica è consigliata una dose di 200-500 mg/kg (10). Le strategie terapeutiche successive dovranno essere definite in base alle specifiche cause dell'ipoglicemia.

#### **Bibliografia**

- 1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care 2013;36:1384-1395
- 2. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, et al. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. N Engl J Med 1988;318:1487-1492
- 3. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, et al. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. Diabetes 1997;46:1328-1335
- 4. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? Diabetologia 2009;52:35-37
- 5. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia 2002;45:937-948
- 6. Yale JF, Begg I, Gerstein H, Houlden R, et al. 2001 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of hypoglycemia in diabetes. Can J Diabetes 2002;26:22-35
- 7. Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. Am J Med 2011;12:993-996
- 8. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 2004;350:2272-2279 9. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. Arch Intern Med 1990;150:589-593
- 10. Consensus guidelines 2000. Linee-guida dell'ISPAD per la Gestione del Diabete Mellito nel Bambino e negli Adolescenti. Ediz. it. a cura di Francesco Chiarelli, ISPAD International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Pacini Edit. Medicina, 2000

# O. VACCINAZIONI

### **RACCOMANDAZIONI**

Effettuare annualmente la vaccinazione influenzale in tutti i soggetti diabetici di età superiore ai 6 mesi.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Effettuare la vaccinazione pneumococcica per gli adulti con diabete.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Effettuare la vaccinazione contro l'epatite B nei pazienti non vaccinati di età compresa tra i 19 e 59 anni. Considerare inoltre la vaccinazione anche per i pazienti non vaccinati di età superiore a 59 anni.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

#### **COMMENTO**

L'influenza e la polmonite sono malattie infettive comuni e prevenibili, associate a elevata frequenza di mortalità e morbilità nelle persone anziane e nei soggetti affetti da patologie croniche.

Vi sono pochi studi riguardo alla morbilità e la mortalità dell'influenza e della polmonite pneumococcica nei pazienti diabetici. Studi osservazionali su pazienti con diverse patologie croniche, incluso il diabete, dimostrano che queste condizioni sono associate a un aumento delle ospedalizzazioni per influenza e sue complicazioni. In uno studio caso-controllo il vaccino dell'influenza ha mostrato di ridurre i ricoveri ospedalieri diabete-correlati del 79% durante le epidemie influenzali (1).

Le persone affette da diabete possono essere ad aumentato rischio di sepsi da infezioni pneumococciche ed è stato segnalato che esse hanno un alto rischio di sepsi nosocomiale, con tassi di mortalità fino al 50%.

Sono disponibili vaccini sicuri ed efficaci che possono ridurre notevolmente il rischio delle gravi complicanze di queste malattie (2,3). Vi sono prove sufficienti per affermare che i soggetti diabetici

hanno adeguate risposte sierologiche e cliniche a queste vaccinazioni. Viene raccomandato di effettuare almeno una volta nella vita una vaccinazione pneumococcica per gli adulti con diabete con una singola rivaccinazione per i soggetti con età >64 anni che abbiano già effettuato una prima vaccinazione più di 5 anni prima. Sono stati recentemente introdotti i vaccini coniugati 13-valenti che inducendo una risposta T-dipendente e non solo IgM mediata come i precedenti polisaccaridici prolungano la immunizzazione e richiedono pertanto una singola somministrazione (4).

La vaccinazione antinfluenzale è sempre più diffusa nella popolazione italiana. Non sono noti dati di prevalenza della stessa nei pazienti diabetici.

La vaccinazione contro il virus della epatite B viene invece raccomandata sulla base dell'aumentato riscontro di infezione con epatite B in pazienti affetti da diabete mellito (5). La stabilità del virus della epatite B su oggetti contaminati, quali lancette usate per la misurazione della glicemia e i glucometri, e la necessità di frequenti controlli di sangue capillare potrebbero spiegare l'aumentata incidenza di infezioni nei pazienti con diabete mellito soprattutto in casi di uso promiscuo dei dispositivi.

#### **Bibliografia**

- 1. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. Epidemiol Infect 1997;119:335-341
- 2. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, et al. Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2002;51:1-31
- 3. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997;46:1-24
- 4. Calendario Vaccinale per la Vita 2012, Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Federazione Italiana Medici Pediatri, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, Società Italiana di Pediatria
- 5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:1709-1711

## P. ASSISTENZA INTEGRATA DEL PAZIENTE DIABETICO

### **RACCOMANDAZIONI**

Il disease-management della malattia diabetica permette di migliorare il compenso glicemico. (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Il raggiungimento degli obiettivi di cura della malattia diabetica richiede la partecipazione attiva, con il consenso informato, del paziente all'offerta di programmi di diagnosi e cura, realizzati sulla base di attività di dimostrata efficacia nell'ambito di percorsi assistenziali, in una rete integrata, pluridisciplinare e pluriprofessionale, organizzata e con l'adesione congiunta e responsabile del team diabetologico, del medico di medicina generale e più in generale della medicina territoriale.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

E' auspicabile un'adeguata informatizzazione delle strutture direttamente coinvolte nell'assistenza al paziente diabetico con modalità di archiviazione dei dati essenziali comune per formato e tracciato al fine di consentire una maggior condivisione dei dati e la formulazione e l'utilizzo di indicatori clinici. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Dovrebbe essere consultato un team o uno specialista diabetologo in presenza di diabete:

neodiagnosticato;

- insulino-trattato;
- non in buon controllo;
- gestazionale o in gravidanza o in previsione di una gravidanza;
- con complicanze acute o croniche in evoluzione.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

### **COMMENTO**

Grandi studi condotti negli ultimi decenni hanno dimostrato come il "buon controllo" metabolico possa ridurre in maniera sostanziale il numero delle complicanze, incidere sui costi della malattia e migliorare la qualità della vita della persona con diabete. Sono d'altra parte ben documentate le difficoltà da parte dei medici a seguire linee-guida organizzative o diagnostico-terapeutiche (1,2) e la bassa frequenza con la quale i pazienti seguono percorsi di cura predefiniti testimonianza di una non appropriata e uniforme organizzazione della assistenza per il diabete. Il problema è acuito dalla sempre maggiore limitatezza delle risorse economiche.

Per superare queste difficoltà è indispensabile avere condizioni organizzative adeguate e favorire nuove modalità di gestione della cronicità. Da questa esigenza nascono i modelli di riorganizzazione che nella letteratura internazionale prendono il nome di "care management programs" ma che sono anche indicati come "disease management", "population management", "chronic care model", con minime differenze tra loro (3). Nel contesto italiano l'applicazione di questi modelli è rappresentato dalla "Gestione integrata della malattia". L'assistenza integrata alle persone con diabete prevede l'apporto di un ampio numero di figure assistenziali e, a questo scopo, è strategico il lavoro interdisciplinare in team. La componente più importante del team è la persona con diabete, che dovrebbe assumere un atteggiamento responsabile nei riguardi della propria malattia. Gli elementi essenziali dell'assistenza per le persone con diabete secondo un modello di gestione integrata sono:

- Adozione di un protocollo diagnostico-terapeutico condiviso da tutti i soggetti interessati, ricavato dalle linee-guida internazionali e/o nazionali e integrato dalla conoscenza delle risorse utilizzabili.
- Formazione degli operatori sulla malattia diabetica e le sue complicanze secondo un approccio multidisciplinare integrato.
- Identificazione delle persone con diabete da avviare a un percorso di gestione integrata.
- · Adesione informata alla gestione integrata.
- Coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura.
- La presenza di un sistema informativo idoneo valutato attraverso indicatori clinici di processo, di esito intermedio e di esito finale (3).

Il ruolo di programmi di *disease management* e di *case management* nella cura delle persone con diabete mellito è stato oggetto di revisioni sistematiche, e i risultati dimostrano come una gestione integrata possa avere effetti positivi su alcuni aspetti della qualità dell'assistenza sanitaria (4 -6). Il dato comune a queste revisioni è che i programmi di *disease management* permettono di ottenere un controllo glicemico significativamente migliore rispetto a quello ottenibile nei pazienti dei gruppi di controllo, sottoposti a programmi convenzionali di cura con una riduzione media dei valori di HbA<sub>1c</sub> circa di 0,5%. Un altro aspetto migliorativo associato alla gestione integrata del diabete si riscontra su indicatori di processo (5,6), quali la frequenza con cui i pazienti vengono sottoposti annualmente a determinazione dei valori glicemici (HbA<sub>1c</sub>), i controlli sul fondo dell'occhio, la frequenza dei controlli clinici sul piede, e infine la frequenza delle determinazioni di alcuni esami di laboratorio. Le revisioni sistematiche evidenziano anche che, a eccezione dei dati sul controllo glicemico, esiste una notevole eterogeneità su aspetti sostanziali del problema, quali la definizione

di disease management, la diversità nelle tipologie di intervento, la diversità degli outcome considerati limitando in parte la trasferibilità dei risultati della letteratura a specifici contesti assistenziali.

In Italia, il diabete mellito è una malattia sociale riconosciuta dal 1961; la regolamentazione dell'assistenza alla persona con diabete è definita dalla legge 115/87 e dalle successive leggi regionali attuative. Il Piano sanitario nazionale (PSN) 2003/05, in coerenza con i cambiamenti politici del 2001 (modifica del titolo V della Costituzione e devolution) ha definito le linee di indirizzo di interventi che, attraverso l'Accordo Stato-Regioni del 24/07/2003 (Piano Nazionale di Prevenzione Attiva - "Sanità futura" - 2004) e del 23/03/2005 (Piano Nazionale di Prevenzione 2005-2007) hanno posto la riduzione delle complicanze cardiovascolari e segnatamente del diabete come aree d'interesse prioritario da affrontare mediante la realizzazione di specifici progetti regionali. I progetti, finanziati con risorse aggiuntive, sono affidati alle Regioni, sotto la guida e la supervisione del Centro per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità che, per quanto riguarda il diabete, aveva già attivato il progetto IGEA finalizzato a promuovere la prevenzione delle complicanze del diabete mediante l'offerta, alle regioni, di strumenti per l'attuazione sistematica di modelli assistenziali di gestione integrata della malattia. Il nuovo PNP 2010-2012 (Intesa Stato-Regioni del 29/04/2010) ha rinnovato e rilanciato gli obiettivi di quello precedente, promuovendo la gestione integrata in un ottica allargata di gestione della cronicità.

Lo stesso Piano Nazionale sulla malattia diabetica, proposto nel 2013 dal Ministero della Salute, all'interno della Commissione Nazionale Diabete, pone come primo obiettivo di "Migliorare la capacità del SSN nell'erogare e monitorare i Servizi, attraverso l'individuazione e l'attuazione di strategie che perseguano la razionalizzazione dell'offerta e che utilizzino metodologie di lavoro basate soprattutto sull'appropriatezza delle prestazioni erogate" e all'interno di questo i seguenti obiettivi strategici:

- coinvolgimento di tutti i professionisti sanitari e non, formando team locali idonei a gestire i vari gradi di complessità della malattia;
- condivisione dei PDTA e definizione dei ruoli e delle attività;
- utilizzazione e analisi periodica di indicatori;
- percorsi di formazione e verifica per il personale medico e non;
- definizione di un processo di gestione integrata che riguardi ogni singola persona con diabete dal momento della diagnosi.

Nell'ambito del progetto IGEA, sono state infine elaborate linee-guida organizzative (3), basate su evidenze solide di efficacia (5-7) (vedi **Tabella 19**).

### Tabella 19. Modalità organizzative per la gestione integrata del diabete tipo 2 nell'adulto

- Il paziente è inviato al Centro diabetologico per la valutazione complessiva, l'impostazione terapeutica e l'educazione strutturata alla gestione della malattia, che comprende la chiara indicazione degli obiettivi da raggiungere, dei mezzi adeguati allo scopo e delle motivazioni che rendono necessario un follow-up per tutta la vita.
- Il paziente viene seguito in modo attivo, secondo una medicina di iniziativa, da parte del proprio MMG, al fine di garantire il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi stabiliti.
- Il paziente effettua una visita generale almeno ogni 6 mesi presso l'MMG.
- Il paziente effettua una valutazione complessiva presso la struttura diabetologica almeno una volta l'anno, se l'obiettivo terapeutico è raggiunto e stabile e non sono presenti gravi complicanze.
- Il paziente accede, inoltre, al Centro diabetologico per visite non programmate e/o urgenti ogni qual volta, a giudizio dell'MMG, se ne presenti la motivata necessità.

MMG, medico di medicina generale.

Questi documenti sono stati recepiti dalle società medico-scientifiche e dalle rappresentanze delle maggiori categorie dei professionisti che intervengono nell'assistenza alle persone con diabete mellito nel documento Assistenza integrata alla persona con diabete mellito tipo 2 e declinati in compiti e attività distintive, regolate da criteri clinici d'invio condivisi e "tracciate" da variabili di tipo bioumorale da monitorare per la valutazione del processo e il miglioramento della qualità dell'assistenza e degli esiti di salute.

In Tabella 20, in sintesi, le raccomandazioni declinate in compiti per ciascun attore dell'assistenza.

E' pertanto indispensabile assicurare che, in ogni contesto locale, nella formulazione dei percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali per la gestione integrata del diabete tipo 2, tra i Servizi di diabetologia e la medicina territoriale, siano tenuti in conto i determinanti previsti dai documenti regolatori istituzionali nazionali e regionali e dai documenti scientifici e professionali di riferimento a oggi disponibili.

# Tabella 20. Raccomandazioni declinate in compiti per ciascun attore dell'assistenza

#### Compiti della persona con diabete

- Acquisizione di un ruolo attivo e centrale nella gestione della propria malattia.
- Condivisione del Piano di Cura e del calendario delle visite e degli incontri con l'MMG (medico di medicina generale), il diabetologo e gli altri professionisti sanitari.
- Partecipazione alle attività di educazione strutturata.
- Acquisizione di competenze nella gestione della malattia, coerentemente con le proprie esigenze.
- Accesso ai propri dati clinici anche in formato elettronico.

## Compiti delle strutture specialistiche diabetologiche

- Definizione diagnostica del diabete neodiagnosticato e inquadramento terapeutico con formulazione del Piano di Cura personalizzato e condiviso con i MMG. Il Piano di Cura deve comprendere la chiara formulazione degli obiettivi terapeutici da raggiungere, dei mezzi adeguati allo scopo e ai risultati attesi, e delle motivazioni che rendono necessario un follow-up per tutta la vita.
- Presa in carico, in collaborazione con i MMG, delle persone con diabete.
- Gestione clinica diretta, in collaborazione con i MMG e gli altri specialisti, delle persone
  con: grave instabilità metabolica; complicanze croniche in fase evolutiva; trattamento
  mediante infusori sottocutanei continui di insulina; diabete in gravidanza e diabete
  gestazionale.
- Impostazione della terapia medica nutrizionale.
- Effettuazione dell'educazione terapeutica e, in collaborazione con i MMG, di interventi di educazione sanitaria e *counseling* delle persone con diabete, rivolti, in particolare, all'adozione di stili di vita corretti e all'autogestione della malattia.
- Valutazione periodica, secondo il Piano di Cura personalizzato adottato, dei pazienti diabetici di tipo 2 seguiti con il protocollo di gestione integrata, finalizzata al buon controllo metabolico e alla diagnosi precoce delle complicanze.
- Raccolta dei dati clinici delle persone con diabete in maniera omogenea con il MMG di riferimento, mediante cartelle cliniche preferibilmente in formato elettronico.
- Attività di aggiornamento rivolta ai MMG in campo diabetologico.

#### Compiti del medico di medicina generale

- Identificazione della popolazione a rischio aumentato di malattia diabetica tra i propri assistiti.
- Diagnosi precoce di malattia diabetica tra i propri assistiti.
- Identificazione, tra i propri assistiti, delle donne con diabete gestazionale.
- Presa in carico, in collaborazione con le Strutture diabetologiche (SD) per l'assistenza alle persone con diabete mellito, dei pazienti e condivisione del Piano di Cura personalizzato.

- Valutazione periodica, mediante l'attuazione di una medicina di iniziativa, dei propri pazienti secondo il Piano di Cura adottato, finalizzata al buon controllo metabolico e alla diagnosi precoce delle complicanze.
- Effettuazione, in collaborazione con la SD per l'assistenza alle persone con diabete mellito, di interventi di educazione sanitaria e *counseling* delle persone con diabete rivolti, in particolare, all'adozione di stili di vita corretti e all'autogestione della malattia.
- · Monitoraggio dei comportamenti alimentari secondo il Piano di Cura personalizzato.
- Organizzazione dello studio (accessi, attrezzature, personale) per una gestione ottimale delle persone con diabete.
- Raccolta dei dati clinici delle persone con diabete in maniera omogenea con le Strutture per l'assistenza alle persone con diabete mellito di riferimento mediante cartelle cliniche preferibilmente in formato elettronico.

### **Bibliografia**

- 1. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999;282:1458-1465
- 2. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. Circulation 2005;111:499-510
- 3. Progetto IGEA. Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto. Documento di indirizzo, Aggiornamento 2012
- Sintesi. Il Pensiero Scientifico Editore, ROMA 2012. Accessibile al: www.epicentro.iss.it/igea/
- 4. Pimouguet C, Le Goff M, Thiébaut R, et al. Effectiveness of *disease-management* programs for improving diabetes care: a meta-analysis. CMAJ 2011;183:E115-E127
- 5. Knight K, Badamgarav E, Henning JM, et al. A systematic review of diabetes disease management programs. Am J Manag Care 2005;11:242-250
- 6. Noris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, et al. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. Am J Prev Med 2002;22:15-38
- 7. Wagner EH. The role of patient care teams in chronic disease management. BMJ 2000;320:569-572

# VI. Prevenzione e gestione delle complicanze croniche del diabete

# A. MALATTIA CARDIOVASCOLARE

#### RACCOMANDAZIONE GENERALE

Un intervento intensivo e multifattoriale teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare mediante modificazioni dello stile di vita e idonea terapia farmacologica deve essere implementato in tutti i pazienti con diabete tipo 2.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

#### COMMENTO GENERALE

Le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità e di morbilità dei soggetti diabetici con conseguente aumento dei costi diretti e indiretti del diabete (1). I diabetici italiani presentano un eccesso di mortalità pari al 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica (2,3), eccesso che sembra ridursi in presenza di un'assistenza strutturata e specialistica (4). Si stima che i diabetici presentino un rischio di eventi cardiovascolari pari a quelli della popolazione non diabetica cardiopatica, anche se non tutte le evidenze sono concordi su questo punto. La diagnosi di diabete tipo 2 è preceduta mediamente da una fase della durata di circa 7 anni nella quale la malattia è silente ma il rischio cardiovascolare è già comparabile a quello del diabete noto. Il diabete tipo 2 è un fattore di rischio indipendente per le patologie macrovascolari e condizioni coesistenti, quali ipertensione, dislipidemia, fumo di sigaretta, presenza di albuminuria, storia familiare di malattia coronarica precoce ecc., sono altrettanti fattori di rischio cardiovascolari indipendenti. Studi clinici hanno dimostrato che ridurre i fattori di rischio cardiovascolare è efficace nel prevenire o rallentare le complicanze cardiovascolari quindi i fattori di rischio cardiovascolare dovrebbero essere valutati in modo sistematico almeno una volta all'anno in tutti i pazienti con diabete.

Lo studio BARI 2D ha mostrato in pazienti con cardiopatia ischemica stabile ai quali era stata prescritta l'indicazione alla rivascolarizzazione tramite angioplastica o tramite bypass aortocoronarico, l'equivalenza dell'approccio invasivo e di quello medico, sia nel sottogruppo trattato con farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina o glitazoni) sia nel sottogruppo trattato con insulina o segretagoghi, sulla mortalità a 5 anni e sull'endpoint composito (morte, infarto, ictus) (5). Le evidenze riguardanti i singoli fattori di rischio cardiovascolare sono sintetizzate e commentate nelle sezioni seguenti. Considerando, però, la molteplicità dei fattori di rischio cardiovascolare presenti nel diabete e le loro interazioni, è importante sottolineare che i risultati più importanti, in termini di riduzione della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari (oltre il 50%) si sono ottenuti con un intervento intensivo teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (6,7). Pertanto, solo un approccio globale alla malattia, non limitato al controllo glicemico, ma esteso alle diverse componenti del rischio cardiovascolare, può consentirci di ridurre in maniera clinicamente significativa l'impatto delle complicanze macroangiopatiche sulla mortalità e morbilità del diabete.

Nella maggior parte dei casi vi è la coesistenza di più situazioni nel paziente con diabete tipo 2 (ad esempio, ipertensione e dislipidemia) che sono fattori di rischio noti per le malattie cardiovascolari, insieme al diabete stesso. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia del controllo dei singoli fattori di rischio nel prevenire o rallentare le malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete, soprattutto quando più fattori di rischio sono affrontati simultaneamente, con riduzione della morbilità e mortalità.

Anche i pazienti con diabete tipo 1 presentano un rischio cardiovascolare aumentato rispetto alla popolazione non diabetica e tale aumento sembra essere condizionato dalla copresenza degli stessi fattori di rischio che operano nel diabete tipo 2. Purtroppo gli studi di intervento nel diabete tipo 1 non sono molti e, quindi, le raccomandazioni a tal riguardo sono per lo più mutuate dalle evidenze ottenute nel diabete tipo 2.

#### **Bibliografia**

- 1. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-234
- 2. Bruno G, Merletti F, Boffetta P, et al. Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1999;42:297-301
- 3. Brun E, Nelson RG, Bennett PH, et al. Verona Diabetes Study. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. Diabetes Care 2000;23:1119-1123
- 4. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. The Verona Diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. Diabetologia 1995;38:318-325
- 5. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:2503-2515
- 6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-393
- 7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:580-591

# 1. VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

#### **RACCOMANDAZIONI**

I pazienti diabetici con evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato/molto elevato.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

I pazienti diabetici senza evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato in base all'età (>40 anni), alla durata del diabete e alla presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

I diabetici senza fattori di rischio aggiuntivi né evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari possono essere considerati a rischio cardiovascolare moderato.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

E' indicato determinare l'escrezione urinaria di albumina e la velocità di filtrazione glomerulare per stratificare il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B) (1)

#### COMMENTO

Il diabete, almeno quello tipo 2, è considerato da molti un equivalente cardiovascolare anche se non vi è totale accordo su questo argomento. Alcuni studi indicano infatti che tale equivalenza è modulata dall'età, dal sesso (maggiore rischio nelle donne diabetiche), dalla durata di malattia e dalla contemporanea presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (2,3). A tal proposito, numerose linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico, sottolineano, l'importanza della valutazione del rischio cardiovascolare globale (età, sesso, familiarità per coronaropatia o

morte improvvisa, attività fisica, fumo, peso corporeo e distribuzione del grasso corporeo, durata della malattia diabetica, controllo glicemico, pressione arteriosa, microalbuminuria, lipidi plasmatici), nonché della stratificazione del rischio mediante l'utilizzo di algoritmi (4-9). E' utile ricordare che gli algoritmi attualmente disponibili per il calcolo del rischio cardiovascolare non siano ottimali: da un lato perché considerano il diabete come una variabile dicotomica, senza prendere in considerazione la durata di malattia e il grado di compenso metabolico dall'altro perché disegnati per popolazioni a più elevato rischio cardiovascolare rispetto alla popolazione italiana. Analoghe considerazioni vengono avanzate nelle linee-guida neozelandesi che, riferendosi all'algoritmo di Framingham, ne sottolineano la non applicabilità a tutti i gruppi etnici, ai diabetici con durata di malattia superiore a 10 anni o con HbA<sub>1c</sub> >8%, alle persone con sindrome metabolica e ai diabetici con microalbuminuria (7).

Nel 2004 sono state proposte dall'Istituto Superiore di Sanità le carte del rischio cardiovascolare basate su 17 studi di coorte effettuati nel nostro paese dagli anni '80 del secolo scorso (www.cuore.iss.it). Queste carte, pur essendo state disegnate sulla popolazione italiana, continuano a considerare il diabete come una variabile dicotomica (presenza/assenza), senza considerare la durata di malattia e il grado di compenso metabolico: pertanto, non rappresentano ancora lo strumento ottimale per il calcolo del rischio cardiovascolare nella popolazione diabetica italiana. L'associazione tra rischio cardiovascolare e compenso glicemico è stata documentata in numerosi studi. Il San Antonio Heart Study ha evidenziato la presenza di un trend positivo tra valori glicemici e mortalità cardiovascolare. I soggetti nel più alto quartile di glicemia presentavano un rischio 4,7 volte più elevato rispetto a quelli nei due quartili più bassi (10). In studi condotti in Finlandia è stata documentata una correlazione lineare tra controllo glicemico e rischio coronarico in diabetici tipo 2 di età compresa tra i 45 e i 74 anni (11-13). Una metanalisi di 10 studi osservazionali condotti negli ultimi due decenni, per un totale di 7435 soggetti con diabete tipo 2, ha esaminato la relazione tra HbA<sub>1c</sub> e rischio cardiovascolare: è emerso che un aumento dell'HbA<sub>1c</sub> dell'1% è associato con un RR di 1,18 (IC 95% 1,10-1,26). Benché numerosi elementi di criticità (possibile publication bias, esiguo numero di studi disponibili, eterogeneità degli studi stessi) suggeriscano la necessità di ulteriori conferme di tali dati (14), è interessante l'osservazione di un'associazione tra compenso glicemico e macroangiopatia, meno forte di quella riscontrata con la microangiopatia, che conferma i risultati dell'UKPDS. L'associazione tra durata di malattia e rischio cardiovascolare è stata segnalata in numerosi studi, tra i quali il Nurses' Health Study (15). Nel 2001 i ricercatori del UKPDS hanno formulato un algoritmo nel quale vengono presi in considerazione sia la durata di malattia sia valore HbA<sub>1c</sub> (UKPDS **RISK ENGINE**) (www.dtv.ox.ac.uk/index.php?maindoc =/riskengine/). Le linee-guida dell'IDF (16), sulla base delle considerazioni sopra esposte, considerano questo algoritmo come il più idoneo per la popolazione diabetica. Nell'ambito dello studio DAI, sono state applicate tre funzioni derivate dal Framingham Heart Study a un campione di 8200 diabetici senza malattia vascolare nota, di età compresa tra 40 e 74 anni, seguiti nel 1998-1999 presso 201 strutture diabetologiche italiane, ed è stato evidenziato come il 65-70% dei diabetici esaminati sia definibile ad alto rischio, indipendentemente dalla formula utilizzata (17). In Italia i diabetici tipo 2 sembrano tuttavia esposti a un rischio cardiovascolare inferiore rispetto a quello di diabetici appartenenti a popolazioni nordeuropee o statunitensi. Nel Verona Diabetes Study – condotto su una coorte di 7168 soggetti con diabete mellito tipo 2 - gli SMR (Standardized Mortality Ratios) di malattia cardiovascolare e di cardiopatia ischemica sono risultati pari a 1,34 e 1,41 (18). Risultati analoghi sono stati riportati nel Casale Monferrato Study (19). Pertanto, sulla base di quanto su esposto, si può convenire che è giusto effettuare una stratificazione del rischio cardiovascolare anche nei pazienti diabetici senza evidenza di complicanze cardiovascolari in base all'età (>40 anni) e alla presenza di uno o più fattori di rischio. In alternativa, si possono utilizzare i vari algoritmi a disposizione (Score, Carte del rischio

italiane) preferendo l'UKPDS Engine, che ha il vantaggio di considerare sia la durata del diabete che il grado di compenso e che recentemente è stato validato anche in una popolazione di diabetici italiani (20).

#### **Bibliografia**

- 1. Rydén L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, "pre-diabetes", and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, "pre-diabetes", and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013;34:3035-3087
- 2. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, et al.; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arch Intern Med 2004;164:1438-1443
- 3. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. Diabetologia 2013;56:686-695
- 4. Linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico. A cura di AMD, SID, FAND, SIIA, FIC, SIMG, Forum per la prevenzione delle Malattie Cardiovascolari, SISA, Gruppo Cochrane Collaboration Italia. Il Diabete 2002;14:359-317. Accessibile al: <a href="https://www.siditalia.it/pubblicazioni/linee-guida/427--25032003-prevenzione-delle-malattie-cardiovascolari-nel-diabete-tipo-1-e-tipo-2/download.html">www.siditalia.it/pubblicazioni/linee-guida/427--25032003-prevenzione-delle-malattie-cardiovascolari-nel-diabete-tipo-1-e-tipo-2/download.html</a>
- 5. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical practice guidelines for prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2008;32(suppl 1):S95-S98
- 6. National Collaboration Center for Chronic Conditions. type 2 diabetes: national clinical guidelines for management in primary and secondary care (update). London. Royal College of Physicians 2008
- 7. Ministry of Health New Zealand Guidelines Group Management of type 2 diabetes best practice evidence-based guideline. March 2003
- 8. AHA Scientific Statement. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 up date. Circulation 2002;136:161-172
- 9. National evidence based guidelines for the management of type 2 diabetes mellitus. Australian Centre for Diabetes Strategies Prince of Wales Hospital, Sydney for the Diabetes Australia Guideline Developement Consortium. March 2004 10. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, et al. Effects of diabetes and level of glycaemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. Diabetes Care 1998;21:1167-1172
- 11. Uusitupa M, Niskanen LK, Siitonen O, et al. 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and non diabetic subjects. Circulation 1990;82:27-36
- 12. Mykkanen L, Laakso M, Uusitupa M, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in elderly subjects and their association with obesity and family history of diabetes. Diabetes Care 1990;13:1099-1105
- 13. Lehto S, Ronnemaa T, Haffner SM, et al. Dyslipidemia and hyperglycaemia predict coronary heart disease events in middle-aged people with NIDDM. Diabetes 1997;46:1354-1359
- 14. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosilated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Inter Med 2004;141:421-431
- 15. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in woman. Arch Intern Med 2001;161:1717-2173
- 16. International Diabetes Federation. (2005) Global guidelines for type 2 diabetes. Accessibile al: www.idf.org/node/1283
- 17. Grassi G, Monge L. Gli score di rischio cardiovascolare e la loro applicazione nello studio DAI. Ann Ist Super Sanità 2003;39:139-144
- 18. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. Cause specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. Diabetes Care 1999;22:756-761
- 19. Bruno G, Merletti F, Moffetta P, et al. Impact of glycemic control, hypertension and insulin-treatment on general and cause-specific mortalità. An Italia population-based cohort of type 2 diabetes. Diabetologia 1999:42:297-301
- 20. Pagano E, Gray A, Rosato R, et al. Prediction of mortality and macrovascular complications in type 2 diabetes: validation of the UKPDS outcomes Model in the Casale Monferrato Survey, Italy. Diabetologia 2013;56:1726-1734

# 2. IPERGLICEMIA

# **RACCOMANDAZIONI**

L'ottimizzazione del compenso glicemico con il raggiungimento – in condizioni di sicurezza – di valori di glicemia e HbA<sub>1c</sub> più vicini possibile al range di normalità è da considerarsi uno degli obiettivi da raggiungere per la riduzione del rischio cardiovascolare in particolare nei pazienti diabetici di recente diagnosi e senza comorbilità. Nei pazienti con breve aspettativa di vita, precedenti eventi

cardiovascolari e fragili per comorbilità l'obiettivo glicemico può essere meno stringente, soprattutto se la terapia include farmaci che possono causare ipoglicemia (vedi B. Controllo glicemico - b. Automonitoraggio della glicemia - 2. Obiettivi glicemici).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

#### **COMMENTO**

Gli studi epidemiologici dimostrano l'esistenza di un'associazione tra valori di  $HbA_{1c}$  e rischio cardiovascolare, anche se questa associazione è meno forte rispetto a quella presente con la microangiopatia.

Lo studio Emerging Risk Factors Collaboration (1,2) ha stabilito il rischio di morte per tutte le cause e per cause specifiche con enfasi specifica alle cardiovascolari in una popolazione di 698,782 individui arruolati in 102 studi prospettici in cui sono stati registrati 52.765 eventi cardiovascolari fatali o non fatali (1). Il diabete ha conferito un rischio doppio di malattia vascolare e il suo effetto era dimostrato anche quando l'analisi veniva aggiustata per tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare convenzionali (1). E' emerso inoltre che un aumento della concentrazione plasmatica del glucosio >100 mg/dl e comunque al di sotto dei limiti di diagnosi del diabete mellito, si associa a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari sostenendo l'ipotesi che l'iperglicemia (o qualche fattore a essa strettamente correlato) è direttamente rilevante (2). Questa visione è sostenuta anche dal fatto che nello stesso studio il rischio di morte per diabete si attenuava marcatamente quando la relazione veniva controllata per i valori glicemici (2).

Sulla base di questi dati si potrebbe immaginare che riducendo la glicemia nell'ambito del range di normalità si dovrebbe osservare una parallela riduzione della morbilità e mortalità.

Gli studi di intervento tesi a dimostrare l'importanza del compenso glicemico sulla riduzione degli eventi cardiovascolari non hanno invece generato dati univoci in questo senso: nello UKPDS si è osservata una riduzione dell'infarto del miocardio del 16% al limite della significatività statistica (3). Gli studi ADVANCE, ACCORD e VADT hanno dimostrato che l'ottimizzazione del controllo glicemico non ha portato a una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari; anzi: in uno di essi è stato riportato un aumento della mortalità totale e cardiovascolare nel gruppo a controllo glicemico ottimizzato (4-6). Solo quando tutti i dati disponibili sono stati utilizzati per l'esecuzione di una metanalisi è stata osservata una, peraltro moderata, riduzione del 9% degli eventi maggiori, principalmente per un effetto di riduzione del 15% del rischio di infarto del miocardio (7). Tali risultati sono stati interpretati in vario modo: bassa potenza statistica (numerosità insufficiente e/o breve durata degli studi), presenza di danno d'organo (complicanze e/o comorbilità), meticoloso controllo degli altri fattori di rischio, effetti avversi dei farmaci antiperglicemizzanti utilizzati, ipoglicemie (anche per una troppo rapida riduzione delle glicemie). Da notare che questi studi includevano molti pazienti con lunga durata di malattia e di iperglicemia. Questa potrebbe aver generato una eredità negativa di alterazioni strutturali o funzionali irreversibili in vari tessuti che potrebbero aver vanificato gli effetti positivi del successivo periodo di compenso metabolico migliore conseguito durante questi trial clinici (8). Tale visione è sostenuta dai dati del prolungamento in aperto dello UKPDS. Anche quando i soggetti in peggiore compenso durante il trial venivano portati a valori più bassi di HbA<sub>1c</sub>, questo non si traduceva in un vantaggio. Il vantaggio cardiovascolare, invece, era evidente in chi aveva avuto un controllo migliore nel periodo precedente (9), in analogia a quanto già osservato nei diabetici tipo 1 (10).

Sono stati riportati in letteratura anche dati che hanno permesso di valutare gli effetti di una strategia di intervento più allargata e non solo limitata al controllo glicemico. Tra questi studi di intervento multifattoriali, lo Steno-2, condotto in 160 pazienti, ha valutato gli effetti dell'attento controllo glicemico, combinato all'uso di bloccanti del sistema renina-angiotensina, di acido

acetilsalicilico e di ipolipemizzanti (11). Questa strategia, associata all'intervento sullo stile di vita, ha dimostrato di essere efficace nella riduzione sia della morte per tutte le cause sia della morte per cause cardiovascolari (11). Sulla base di questi dati incoraggianti è stato disegnato lo studio ADDITION-Europe il cui scopo è stato quello di comparare la terapia multifattoriale intensiva con la terapia di routine in pazienti con diabete tipo 2 alla diagnosi (12). L'effetto dell'intervento multifattoriale intensivo non si è dimostrato differente da quello routinario dopo un periodo di osservazione di 5 anni (HR per un endpoint composito di eventi cardiovascolari non significativamente ridotto) ma è da sottolineare come il gruppo trattato routinariamente abbia raggiunto durante il trial un controllo glicemico non diverso dal quello del gruppo in controllo intensivo (HbA1c: 6,6 vs. 6,7%), con controllo della pressione arteriosa e del colesterolo LDL anche in questo caso del tutto comparabile.

Nello studio ORIGIN (13) lo scopo non è stato quello di comparare gli effetti di un diverso controllo glicemico sugli eventi cardiovascolari, ma di comparare una diversa modalità di trattamento per raggiungere gli obiettivi terapeutici (insulina glargine vs. altre strategie). In questo studio sono stati randomizzati più di 12.537 pazienti con alterata glicemia a digiuno, intolleranza al glucosio o diabete tipo 2 di recente insorgenza, a ricevere insulina glargine con obiettivo di raggiungere glicemia al mattino a digiuno <95 mg/dl o terapia standard. Alla fine dello studio il gruppo randomizzato a ricevere insulina ha ottenuto un controllo migliore rispetto al gruppo di controllo (HbA1c6,2 vs. 6,5%), ma questo non è stato accompagnato da alcun beneficio di tipo cardiovascolare durante il periodo di osservazione di circa 6 anni. I pazienti dello studio ORIGIN verranno ora seguiti in un follow-up (ORIGIN and Legacy Effects) per altri 8-9 anni e indipendentemente dal trattamento a cui ora verranno sottoposti, essi verranno monitorati per gli eventi clinici maggiori (compresi i cardiovascolari).

In modo simile ad ORIGIN gli studi relativi all'efficacia e sicurezza cardiovascolare degli antiperglicemici della classe dei DPP4 inibitori sono tre e non si sono focalizzati sull'effetto del controllo glicemico. SAVOR-TIMI 53 (14) ha reclutato 16.492 pazienti con diabete tipo 2 e storia pregressa di malattia cardiovascolare oppure rischio elevato e li ha allocati a ricevere, in aggiunta alla terapia preesistente, saxagliptin o placebo (i pazienti in placebo potevano essere trattati per ottenere un buon compenso glicemico ma non con DPP4 inibitori o GLP1-RA). Lo studio ha avuto un periodo mediano di osservazione di 2,1 anni ed era disegnato come di superiorità ma prevedendo un'analisi iniziale prespecificata di non inferiorità. L'assunzione di saxagliptina, accompagnata da valori di HbA<sub>1c</sub> lievemente ma significativamente più bassi, non ha ridotto ma neppure aumentato il rischio di eventi cardiovascolari (end point composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus ischemico). Nel gruppo che ha ricevuto saxagliptin è stato osservato un aumento delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Nello studio EXAMINE (15) sono stati reclutati 5380 pazienti con diabete tipo 2 e un episodio recente (entro 3 mesi) di sindrome coronarica acuta che sono stati allocati a ricevere alogliptin o placebo in aggiunta alla terapia preesistente. Lo studio, con un periodo mediano di osservazione di 18 mesi, era disegnato come di non inferiorità. I risultati documentano che alogliptin non aumenta il rischio di eventi cardiovascolari in questa popolazione specifica di pazienti diabetici ad alto rischio (p <0,001 per non inferiorità) ma non consegue alcun beneficio. I soggetti trattati con alogliptin hanno avuto valori lievemente ma significativamente più bassi di HbA<sub>1c</sub> (0,36% in meno rispetto al placebo). Nello studio TECOS (16) sono stati reclutati 14.671 pazienti ad alto rischio cardiovascolare che sono stati trattati con sitagliptin o placebo in aggiunta alla terapia preesistente. Lo studio ha avuto un periodo mediano di osservazione di 3,0 anni ed era disegnato come di superiorità ma prevedendo un'analisi iniziale prespecificata di non inferiorità I soggetti trattati con sitagliptin hanno avuto inizialmente (primi 4 mesi) valori lievemente ma significativamente più bassi di HbA<sub>1c</sub> (-0,40% in meno rispetto al placebo) ma la differenza si è andata riducendo fino -0,29% alla fine del periodo di osservazione. Non si è osservato un aumento

del rischio cardiovascolare e neppure della della ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Recentemente sono state pubblicate due metanalisi che hanno esplorato la possibile associazione fra DPP4 e scompenso cardiaco. Nella prima delle due metanalisi si è concluso per un possibile lieve eccesso di ospedalizzazioni (8 casi/1000 pazienti trattati per 5 anni) (17). Nella seconda delle due metanalisi si è concluso per un'assenza di associazione (18). Quest'ultima raccoglieva i dati da uno studio multicentrico con 1,5 milioni di pazienti con 29.741 ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (incidenza: 9,2 eventi per 1000 persone-anno).

Lo studio ELIXA (19) è stato il primo che ha valutato il profilo di sicurezza cardiovascolare di un farmaco della classe degli agonisti dei recettori di GLP1 e ha reclutato 6068 pazienti con recente (entro 6 mesi) sindrome coronarica acuta randomizzanti a ricevere in aggiunta alla terapia preesistente lixisenatide o placebo. Durante un'osservazione mediana di circa 2 anni è stata documenta una non inferiorità di lixisenatide rispetto al placebo in merito agli eventi cardiovascolari, ivi compreso lo scompenso cardiaco.

Lo studio EMPA-REG Outcome (20), primo studio di safety cardiovascolare per un farmaco della classe degli SGLT2-inibitori, ha documentato in una popolazione di pazienti con precedenti eventi cardiovascolari una notevole superiorità di empagliflozin rispetto al placebo, quando aggiunto alla terapia preesistente, sull'endpoint composito cardiovascolare (morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatale), sulla mortalità cardiovascolare, sulla mortalità per tutte le cause e sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. L'effetto di prevenzione cardiovascolare in questo caso è difficilmente attribuibile a un effetto mediato dal controllo glicemico per una modesta differenza nei valori di HbA<sub>1c</sub> (simile a quella osservata negli studi condotti con i DPP4-inibitori) e più probabilmente è determinato da una combinazione di diversi fattori ancora non bene identificati. L'effetto glicosurico e la conseguente perdita anche di acqua potrebbe contribuire alla riduzione dei casi di scompenso cardiaco (21).

#### Bibliografia

- 1. The Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375:2215-2222
- 2. The Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death.N Engl J Med 2011;364:829-841
- 3. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853
- 4. The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572
- 5. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559
- 6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-139
- 7. Turnbull F, Zoungas S. Intensive glucose-lowering therapy in people with type 2 diabetes: what do we learn from a new meta-analysis of randomized controlled trials? Evid Based Med 2012;17:98-99
- 8. Del Prato S. Mega-trials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? Diabetologia 2009;52:1219-1226
- 9. Holmann RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589
- 10. Nathan DM, Clearly PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643-2653
- 11. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008:358:580-591
- 12. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION Europe): a cluster randomized trial. Lancet 2011;378:156-167
- 13. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-328
- 14. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. N Engl J Med 2013;369:1317-1326

- 15. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-1335
- 16. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;37:232-242
- 17. Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. BMJ 2016;352:i610
- 18. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, et al.; for the CNODES Investigators. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. N Engl J Med 2016;374:1145-1154
- 19. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-2257
- 20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128
- 21. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J 2016;26. pii: ehv728. [Epub ahead of print]

# 3. DISLIPIDEMIA E SUO TRATTAMENTO

#### **RACCOMANDAZIONI**

#### Screening e monitoraggio

Il controllo del profilo lipidico completo (colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi) deve essere effettuato almeno annualmente e a intervalli di tempo più ravvicinati in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Il dosaggio delle apoproteine A1 e B, con l'eventuale calcolo del rapporto apoB/ApoA1 può essere considerato nella stratificazione del rischio cardiovascolare del soggetto diabetico ma allo stato attuale non è raccomandato.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

#### Obiettivi

Il colesterolo LDL è l'obiettivo primario della terapia e il target raccomandato è <100 mg/dl.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei diabetici con malattia cardiovascolare e/o multipli fattori di rischio cardiovascolare non correggibili, il target raccomandato per il colesterolo LDL è <70 mg/dl.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ulteriore obiettivi della terapia sono il raggiungimento di valori di trigliceridi <150 mg/dl e di colesterolo HDL >40 mg/dl nell'uomo e >50 mg/dl nella donna.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Il colesterolo non HDL può essere utilizzato come obiettivo secondario (30 mg in più rispetto ai valori di colesterolo LDL) in particolare nei diabetici con trigliceridemia superiore a 200 mg/dl.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

#### Terapia

Nei diabetici con dislipidemia sono fondamentali le modificazioni dello stile di vita (dieta povera di grassi saturi e colesterolo, ricca di fibre, incremento dell'attività fisica) e la correzione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (ottimizzazione del compenso glicemico e della pressione arteriosa,

sospensione del fumo).

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

La terapia con statine è la terapia di prima scelta per i pazienti iperglicemici con livelli di colesterolo LDL non a target con il solo intervento non farmacologico.

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta, indipendentemente dai valori di colesterolo LDL, la terapia con statine va iniziata già in fase acuta e proseguita per almeno 6 mesi ad alte dosi. Il dosaggio va poi rivalutato in base ai valori di colesterolo LDL.

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Se la terapia con statine a dosaggio pieno non è in grado di raggiungere valori ottimali di colesterolo LDL si può considerare l'associazione con ezetimibe.

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

In caso di intolleranza alle statine usare ezetimibe, o resine, o statina, al minimo dosaggio tollerato più ezetimibe.

# (Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C)

Nella dislipidemia mista, si può considerare di associare alla statina i fibrati (evitare gemfibrozil, preferire fenofibrato).

# (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

La terapia con statine è controindicata in gravidanza.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### COMMENTO

# La dislipidemia diabetica aterogena

I pazienti con diabete, e in particolare coloro con diabete tipo 2, si caratterizzano per diverse alterazioni del profilo lipidico: ipertrigliceridemia, diminuzione del colesterolo HDL, aumento delle LDL, LDL e HDL più piccole e dense, aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi in fase postprandiale (1-5). L'insieme di queste alterazioni costituisce la cosiddetta "dislipidemia diabetica aterogena", che contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare caratteristico dei diabetici. Tra le sopra descritte alterazioni lipidiche, al contrario delle altre, l'aumento del colesterolo LDL non è strettamente dipendente dalla presenza del diabete; ciononostante esso costituisce il principale fattore lipidico di rischio cardiovascolare del paziente diabetico. Nel tentativo di tener conto sia del colesterolo LDL sia delle altre alterazioni lipidiche più tipiche del diabete, al fine di meglio definire il rischio cardiovascolare della malattia, sono stati proposti altri indici, quali il colesterolo non HDL e, più recentemente, il rapporto apo B/apoA1 (6-8). La standardizzazione delle metodiche di determinazione delle apolipoproteine rende a tutt'oggi ancora difficile l'utilizzo su larga scala di questi potenziali markers lipidici intermedi. Ulteriori studi clinici sono quindi necessari per raccomandare in maniera definitiva il dosaggio delle apolipoproteine nella comune pratica clinica, anche per superare le problematiche relative alla standardizzazione del loro dosaggio.

#### Evidenze scientifiche sull'efficacia del trattamento ipolipidemizzante

Numerosi trial clinici hanno fornito evidenze scientifiche molto robuste sull'efficacia del trattamento

ipocolesterolemizzante, in particolare con statine, nella popolazione generale (9). Gli studi effettuati nella popolazione diabetica sono, invece, in numero inferiore. Due metanalisi di tali studi (10,11), hanno dimostrato che l'intervento sul colesterolo LDL induce nei pazienti diabetici effetti almeno pari a quelli ottenuti nei non diabetici: riduzione della mortalità totale (9%), cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari (21%). La riduzione sia del rischio relativo sia assoluto è significativa, indipendentemente dal livello di colesterolo LDL iniziale, ed è presente sia in prevenzione primaria che secondaria. Un ulteriore miglioramento del risultato terapeutico può essere ottenuto associando alla statina l'ezetimibe, come suggerito dallo SHARP (Study of Heart and Renal Protection) che ha riportato una riduzione del 17% degli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con insufficienza renale cronica trattati con ezetimibe più simvastatina vs. placebo (12).

Recentemente lo studio l'IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (13), ha dimostrato che, in 18.000 pazienti con recente sindrome coronarica acuta (entro 10 giorni), Ezetimibe quando aggiunto alla terapia con statina comparato a placebo ha determinato una ulteriore riduzione del livello di colesterolo LDL (54 mg/dl vs. 70 mg/dl) che si è accompagnata a un piccolo ma significativo miglioramento degli outcomes cardiovascolari (endpoint primario costituito da morte cardiovascolare, infarto non fatale, angina instabile che ha richiesto ospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica a 30 giorni dalla randomizzazione o ictus non fatale a 7 anni: 32,7% nel gruppo simvastatina-ezetimibe vs. 34,7% nel gruppo in monoterapia con simvastatina con una differenza di rischio assoluto del 2%; HR: 0,936; IC 95%, 0,89-0,99; p = 0,016). Lo studio includeva il 27% di pazienti affetti da diabete ma è interessante notare dalla tabella in appendice alla pubblicazione che l'unica analisi per sottogruppi che ha visto un significativo effetto è stata quella che ha considerato diabete si (RR 0,8, IC: 0,78-0,94) vs. diabete no (RR 0,98, IC: 0,92-1,04) (14). Lo studio IMPROVE-IT rappresenta una ulteriore prova a supporto dell'ipotesi secondo la quale il raggiungimento di un obiettivo terapeutico in termini di colesterolo LDL più ambizioso determina un ulteriore beneficio cardiovascolare.

Dalla metanalisi più recente risulta anche che il pur piccolo gruppo di pazienti con diabete tipo 1 studiato riceve un beneficio significativo, in termini di diminuzione degli eventi cardiovascolari, dalla riduzione del colesterolo LDL. Pertanto, anche se i dati non sono ancora altrettanto forti, sembra che anche il paziente con diabete tipo 1 debba essere trattato, specie se in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, allo stesso modo del paziente con diabete tipo 2.

Recentemente, l'AHA ha rilasciato l'update per il trattamento dell'ipercolesterolemia (15) e per gli USA ciò ha rappresentato il primo importante aggiornamento dopo quello del NCEP (National Cholesterol Education Program) dell'ATPIII (Adult Treatment Panel III) pubblicato nel 2001-02 (16). La filosofia alla base di queste nuove linee-guida è diversa da quella che ha guidato la stesura di tutte le precedenti e, secondo molti, poco sostenuta dall'"evidence based medicine". La differenza sostanziale è che mentre le precedenti linee-guida individuavano degli specifici obiettivi terapeutici che dipendevano dal livello del rischio ora le linee-guida dell'American College of Cardiology (ACC) e dell'AHA identificano due livelli di intensità terapeutica: elevata intensità volta a ottenere una riduzione del colesterolo LDL basale >50% e moderata intensità volta a ottenere una riduzione del colesterolo LDL basale del 30-50%. L'elevata intensità terapeutica viene riservata ai pazienti con evidenza clinica di malattia cardiovascolare, nei pazienti con dislipidemie primitive (LDL >190 mg/dl), nei pazienti diabetici (tipo 1 e tipo 2) con rischio >7,5% (il cui calcolo è basato su un nuovo algoritmo), mentre la moderata intensità terapeutica viene riservata ai pazienti in prevenzione primaria con rischio >7,5%. Per le due categorie vengono individuate due strategie terapeutiche che prevedono nel primo caso atorvastatina e rosuvastatina ai dosaggi più elevati e nel secondo caso tutte le altre statine comprese atorvastatina e rosuvastatina ai dosaggi più bassi proprio sulla base della loro capacità di ridurre percentualmente le LDL basali. I pazienti in trattamento devono essere monitorati per intolleranza epatica, muscolare e per insorgenza di nuovi casi di diabete, ma non

necessariamente per valori di colesterolo LDL. Sulla base delle evidenze scientifiche attuali, si ritiene che tale impostazione non sia, al momento, condivisibile e che le nostre raccomandazioni, in linea con quelle europee (17), siano non solo più strettamente basate sull'evidenza scientifica ma anche più realizzabili.

#### Sicurezza della terapia con statina

Le statine sono sicure e ben tollerate (18). Eccetto che per i sintomi muscolari gli eventi avversi sono molto rari. La maggioranza di casi di miopatia o rabdomiolisi è dovuta a interazioni tra farmaci con statine utilizzate a dosaggi superiori alle dosi standard (17). In particolare l'associazione con gemfibrozil deve essere evitata mentre non ci sono segnali significativi per l'associazione fenofibrato e statina (19). Una metanalisi che ha incluso 91.140 pazienti ha riportato che l'utilizzo di statina è associato a un rischio più elevato di insorgenza di diabete tipo 2 (OR 1,09; IC 95% 1,0-1,2) specialmente nei più anziani e in coloro con manifesti fattori di rischio (20). Diversi autori e la Food and Drud Administration considerano tale aumento del rischio largamente superato dal beneficio della riduzione degli eventi cardiovascolari (21).

#### Gli inibitori di PCSK9

Anticorpi monoclonali capaci di inibire la "proprotein convertase subtilisin-kexin type 9" o PCSK9 sono nuovi strumenti terapeutici somministrabili per via s.c. a cadenza quindicinale o mensile capaci di ridurre i livelli di colesterolo LDL in pazienti già sottoposti a trattamento con statina. PCSK-9 è una proteina che regola la funzione del recettore LDL, promuovendo la degradazione di LDLR, riducendo la clearance delle LDL con aumento del colesterolo LDL circolante. Il blocco del legame tra PCSK9 e LDLR con anticorpi monoclonali porta ad aumentata espressione del LDLR, aumento della clearance delle LDL e riduzione del LDL-C. Due recenti studi di fase 3 hanno valutato gli effetti di evolocumab (22) e alirocumab (23) sulla riduzione del colesterolo LDL in pazienti già in terapia statinica con livelli di colesterolo al basale di 70 mg/dl rispetto a placebo. I livelli del colesterolo LDL sono scesi di circa il 60% in entrambi gli studi (3,4) (11 mesi di follow-up il primo e 78 settimane il secondo). Nell'analisi post hoc la malattia cardiovascolare si è ridotta rispetto a placebo con entrambi gli anticorpi monoclonali (HR 0,47, IC 95% 0,28-0,78 e HR 0,52, IC 95% 0,31-0,90, rispettivamente), in studi che hanno arruolato rispettivamente 4465 e 2341 pazienti. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati con tali farmaci sono stati eventi neurocognitivi (indipendenti dai livelli di colesterolo LDL raggiunto) (nell'ordine dell'1 vs. 0,5%), reazioni nel sito di iniezione (nell'ordine del 6 vs. 4%), mialgie (nell'ordine del 6 vs. 3%) ed eventi oftalmologici (nell'ordine del 3 vs. 2%). E' possibile quindi prevedere che gli inibitori della PCSK9 possano trovare impiego in soggetti con altissimo rischio cardiovascolare, nei quali le statine non sono sufficienti, o in pazienti con effetti collaterali da statine non tollerabili.

#### Rischio residuo nei pazienti con diabete tipo 2 con colesterolo LDL a target

I pazienti diabetici che raggiungono l'obiettivo terapeutico relativo al colesterolo LDL rimangono a rischio cardiovascolare elevato (24), probabilmente in relazione agli elevati livelli di trigliceridi a digiuno e postprandiali, ai bassi livelli di colesterolo HDL e alle caratteristiche chimico fisiche delle particelle LDL. Nello studio FIELD l'uso della terapia con fenofibrato non ha ridotto l'endpoint primario (morte cardiovascolare e infarto del miocardio), ma gli eventi cardiovascolari sono stati significativamente ridotti (HR 0,9; IC 95% 0,80-0,99; p = 0,035) (25). Nello studio ACCORD LIPID, oltre 5000 pazienti sono stati allocati a ricevere fenofibrato più simvastatina (20-40 mg/die) o placebo senza benefici sull'endpoint primario cardiovascolare (26), anche se un piccolo beneficio è stato osservato in coloro che avevano contemporaneamente trigliceridi >200 mg/dl e colesterolo HDL <35 mg/dl.

Il colesterolo HDL è inversamente associato alla malattia cardiovascolare in studi epidemiologici; ciononostante, l'aumento del colesterolo HDL ottenuto con l'utilizzo di due inibitori dalla colesterilester transfer protein (CEPT) (torcetrapib e dalcetrapib) (27,28) non ha portato a dimostrare una riduzione degli eventi cardiovascolari a dispetto di un effettivo aumento della colesterolemia HDL. Anche la niacina ha, potenzialmente, proprietà utili per ridurre il sovra descritto rischio residuo; aumenta il colesterolo HDL del (15-30%) riducendo i trigliceridi del 35% e il colesterolo LDL del 20% (29). Sebbene la niacina abbia dimostrato effetti favorevoli misurabili morfologicamente dopo brevi periodi di somministrazione di terapia (1 anno) (30) due studi recenti non hanno dimostrato efficacia sugli eventi cardiovascolari. Lo studio AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic sindrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) non ha dimostrato effetti benefici addizionali in pazienti con la sindrome metabolica (31). Lo studio HPS-2 THRIVE (Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events), che ha reclutato 25.673 pazienti con malattia cardiovascolare nota randomizzandoli a placebo o a niacina (estended release)/laropiprant (per minimizzare il rush cutaneo) aggiunta a statina o statina più ezetimibe è stato interrotto prematuramente dopo una mediana di osservazione di 3,9 anni perché l'endpoint cardiovascolare era simile ma in presenza di eccesso di rischio di complicanze del diabete e di insorgenza di nuovi casi di diabete nonché rischio più elevato di infezioni e sanguinamenti (32). Sulla base dei risultati di tale studio, l'associazione niacina a lento rilascio e laroriprant è stata ritirata dal commercio.

# Obiettivi terapeutici

Sulla base dei risultati ottenuti negli studi di intervento le principali linee-guida sull'argomento sono concordi nell'indicare come obiettivo ottimale, per quanto riguarda il colesterolo LDL, un valore <100 mg/dl per tutti i diabetici (16,17). Nei pazienti in prevenzione secondaria o con molteplici fattori di rischio cardiovascolare e, pertanto, a rischio cardiovascolare molto elevato, i livelli di colesterolo LDL vengono raccomandati <70 mg/dl. Sulla base di numerosi studi epidemiologici sia l'ipertrigliceridemia sia i bassi livelli di colesterolo HDL sono da considerarsi fattori di rischio cardiovascolare indipendenti e vengono definiti anche per loro degli obiettivi terapeutici (Tabella 21).

Tabella 21. Obiettivi terapeutici per il trattamento della dislipidemia in pazienti con diabete

Parametro	Obiettivo	
Colesterolo LDL	<100 mg/dl	<70 mg/dl in pazienti con pregressi eventi CV o fattori di rischio multipli
Trigliceridi	<150 mg/dl	
Colesterolo HDL	>40 M >50 F	

M, maschi; F, femmine; CV, cardiovascolari.

# Bibliografia

- 1. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and metabolic syndrome. Am J Cardiol 1999;83:25F-29F
- 2. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (American Diabetes Association position statement). Diabetes Care 1998;21:160-178
- 3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, et al. Diabetes, other risk factors and 12 yr mortality for man screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:434-444
- 4. Taskinen MR. Qualitative and quantitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. Diabetes 1992;41(suppl 2):12-17
- 5. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest 2000;106:453-458
- 6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart Study): case-control study. Lancet 2004;364:937-952
- 7. Sniderman AD, Junger T, Holme I, et al. Errors that results from using Tc/HDLc ratio rather than the apo B/apo A1 ratio

- to identify the lipoprotein-related risk of cardiovascular disease. J Intern Med 2006;259:455-461
- 8. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Effect of age on the association of non high density lipoprotein cholesterol and apo B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes. The Casale Monferrato Study. Diabetologia 2006;49:937-944
- 9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-1278
- 10. Costa J, Borges M, David C, et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2006;332:1115-1124
- 11. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al.; for Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a mata-analysis. Lancet 2008;371:117-125
- 12. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377:2181-2192
- 13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-2397
- 14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; for the IMPROVE-IT Investigators. ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-2397. Appendice supplementare Figura S3: Primary Endpoint in Pre-specified Subgroups B. Diabetes, Smoking and Hypertension Status, Prior PCI and Stroke, Creatinine Clearance, High-risk ACS diagnosis, and Participation in EARLY ACS Trial
- 15. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(suppl 2):S1-S45
- 16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of HighBlood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421
- 17. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011;217S:S1-S44
- 18. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. Lancet 2007;370:1781-1790
- 19. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-1574
- 20. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. Lancet 2010;375:735-742
- 21. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011;305:2556-2564
- 22. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al.; for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events N Engl J Med 2015;372:1500-1509
- 23. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al.; for the ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Event. N Engl J Med 2015;372:1489-1499
- 24. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011;32:1345-1361 25. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. The FIELD Study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD Study). Lancet 2006;366:1849-1861
- 26. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-1574
- 27. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007;357:2109-2122
- 28. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;367:2089-2099
- 29. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. Pharmacol Ther 2010;126:314-345
- 30. Lee JM, Robson MD, Yu LM, et al. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. J Am Coll Cardiol 2009;54:1787-1794
- 31. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;365:2255-2267
- 32. HPS2-THRIVE. www.thrivestudy.org

# 4. IPERTENSIONE E SUO TRATTAMENTO

#### **RACCOMANDAZIONI**

#### Screening, diagnosi e monitoraggio

Lo screening e la diagnosi di ipertensione arteriosa devono essere fatti mediante misurazione ambulatoriale; la diagnosi deve essere confermata in almeno due occasioni diverse.

#### (Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

L'autocontrollo domiciliare della pressione deve essere raccomandato per la sua utilità nella definizione dell'efficacia della terapia e per il monitoraggio a lungo termine. La persona va istruita al corretto uso dell'apparecchio e alla frequenza delle misurazioni.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore andrebbe considerato nei pazienti con sospetta ipertensione da "camice bianco" e nei soggetti a rischio di mancato dipping (neuropatia, nefropatia e sindrome delle apnee ostruttive notturne).

#### (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

#### Obiettivi

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica <140 mmHg.

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il trattamento antipertensivo in alcune categorie di pazienti (recente diagnosi di ipertensione, giovani, elevato rischio di ictus, pazienti con albuminuria, pazienti con ipertensione e uno o più fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi) ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica <130 mmHg.

#### (Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C)

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione diastolica <90 mmHg.

#### (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il trattamento antipertensivo in alcune categorie di pazienti (giovani, elevato rischio di ictus, pazienti con albuminuria, pazienti con ipertensione e uno o più fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi) ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione diastolica <80 mmHg.

#### (Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C)

Un obiettivo pressorio <130/80 mmHg è raccomandato nei soggetti diabetici con micro- e macroalbuminuria.

# (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nei diabetici anziani che necessitano di terapia farmacologica antiipertensiva, l'obiettivo del trattamento deve prevedere il raggiungimento di valori pressori <150/90 mmHg, se ben tollerati.

#### (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nelle donne diabetiche ipertese durante la gravidanza sono indicati obiettivi pressori di110-129

mmHg di sistolica e 65-79 mmHg di diastolica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### **Terapia**

I pazienti con una pressione sistolica di 130-139 mmHg o una diastolica di 80-89 mmHg devono modificare lo stile di vita e seguire una terapia comportamentale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti che alla diagnosi o al follow-up hanno una pressione sistolica ≥140 mmHg o una diastolica ≥90 mmHg devono, in aggiunta alla terapia comportamentale, iniziare subito un trattamento farmacologico, finalizzato a ottenere un obiettivo pressorio <140/90 mmHg.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Dato che i soggetti in età avanzata possono manifestare una scarsa tolleranza alla riduzione dei valori pressori (in particolare in caso di pregressi episodi sincopali o ipotensione ortostatica), il trattamento dovrebbe essere instaurato e titolato gradualmente.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

#### Terapia farmacologica

L'obiettivo primario è raggiungere il target terapeutico, a prescindere dal farmaco antipertensivo utilizzato.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

In assenza di comorbilità, i farmaci di prima scelta sono: ACE-inibitori, ARB (antagonisti del recettore dell'angiotensina II), beta-bloccanti, calcioantagonisti e diuretici (ordine alfabetico) per la loro provata efficacia nel ridurre gli eventi vascolari nel paziente diabetico.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Una terapia d'associazione (due o più agenti a dosi massimali) si rende spesso necessaria per raggiungere gli obiettivi terapeutici.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Se il filtrato glomerulare stimato è <30 ml/min/1,73 m $^2$  il diuretico tiazidico va sostituito con un diuretico dell'ansa.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Se si utilizzano ACE-inibitori, ARB o diuretici è necessario monitorare periodicamente la funzione renale (mediante stima del GFR) e i livelli sierici di potassio.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con nefropatia diabetica (micro-/macroalbuminuria o riduzione del GFR stimato) il farmaco di prima scelta deve essere un farmaco attivo sul sistema renina-angiotensina, RAS (vedi B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il doppio blocco del RAS non è raccomandato; può tuttavia essere considerato nei pazienti con proteinuria franca.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Il trattamento con ACE-inibitori e ARB è controindicato in gravidanza.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E)

Alfa-metildopa, calcioantagonisti *long-acting* e beta-bloccanti selettivi sono i farmaci consigliati in gravidanza.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Gli alfa-litici sono tra i farmaci di ultima scelta nel trattamento dell'ipertensione nel diabete.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione D)

#### **COMMENTO**

#### Generalità

L'ipertensione arteriosa è una comorbilità comune del diabete. Colpisce la maggior parte dei soggetti diabetici con una prevalenza che dipende dal tipo di diabete, dall'età, dall'etnia e dalla presenza di obesità. L'ipertensione è, inoltre, un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di patologia cardiovascolare e complicanze microvascolari. Nel diabete tipo 1 è spesso la conseguenza di una nefropatia sottostante, mentre nel diabete tipo 2 coesiste con altri fattori di rischio cardio-metabolico ed è spesso già presente alla diagnosi di diabete.

Gli studi italiani DAI e RIACE riportano una prevalenza di ipertensione arteriosa nel diabete tipo 2 pari all'80-85% (1,2). Lo studio italiano QuED ha dimostrato una scarsa aderenza alle linee-guida sul controllo della pressione arteriosa nei pazienti con diabete tipo 2. Solo il 6% dei soggetti aveva valori di pressione arteriosa <130/85 mmHg e il 52% aveva valori >160/90 mmHg. Inoltre, solo il 12% dei soggetti era trattato con più di un farmaco antipertensivo. Lo studio QuED ha inoltre evidenziato che la qualità complessiva della cura è fortemente influenzata da fattori organizzativi e strutturali, ad esempio la frequenza con cui il paziente viene visto dal medico, il sesso e la specializzazione del medico sembrano avere un importante impatto sulla qualità della cura (3). Più confortanti sono stati i risultati dello studio RIACE, che ha mostrato come lo spostamento dei target pressori da <130/80 mmHg (Joint National Committee, JNC-7) a <140/90 mmHg (Joint National Committee, JNC-8) aumenti la percentuale dei pazienti con diabete tipo 2 a target per la pressione arteriosa dal 39,8 al 65,7%.

In base ai risultati degli *Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia*, redatti dall'AMD, risulta che la percentuale di soggetti diabetici a cui è stata eseguita almeno una misurazione della pressione arteriosa è del 77,2% nel diabete tipo 2 e del 66,2% nel diabete tipo 1 con una variabilità abbastanza limitata tra centri diversi.

#### Screening e diagnosi

La misurazione ambulatoriale della pressione arteriosa deve essere eseguita da personale esperto e essere conforme alle linee-guida generali redatte per i soggetti non diabetici. La misurazione della pressione dovrebbe essere effettuata con apparecchi auscultatori od oscillometrici semiautomatici, purchè adeguatamente calibrati. Possibili cause secondarie di ipertensione arteriosa devono sempre essere escluse. L'uso del monitoraggio pressorio domiciliare o dell'Holter pressorio è di grande supporto sia nella fase diagnostica che nel monitoraggio dell'efficacia della terapia. L'Holter pressorio, in particolare, aggiunge informazioni riguardanti la variabilità pressoria (4) e la misurazione del fisiologico calo notturno; dovrebbe pertanto essere effettuato in pazienti con neuropatia autonomica, malattia renale cronica e sindrome delle apnee notturne.

Il follow-up del paziente iperteso dovrebbe essere eseguito almeno annualmente e comprendere

anche una valutazione del rischio cardiovascolare globale. Controlli più ravvicinati possono essere necessari nella fase di ottimizzazione dei valori pressori o in presenza di marcato danno d'organo. L'osservazione di una variabilità pressoria in diverse misurazioni ambulatoriali deve essere considerata come possibile fattore di rischio cardiovascolare (5,6).

#### Obiettivi

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato nei soggetti diabetici gli effetti positivi (riduzione degli eventi coronarici, ictus e nefropatia) della riduzione dei valori pressori (7-10). Una recente metanalisi (40 trials; 100,354 soggetti con diabete tipo 2) dimostra che ogni riduzione pari a 10 mmHg della pressione sistolica si associa a una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause (RR 0,87; IC 95% 0,78-0,96), degli eventi cardiovascolari (RR 0,89; IC 95% 0,83-0,95), di quelli coronarici (RR 0,88, IC 95% 0,80-0,98), dell'ictus (RR 0,73; IC 95% 0,64-0,83), dello scompenso cardiaco (RR 0,86; IC 95% 0,74-1,00), dell'albuminuria (RR 0,83; IC 95% 0,79-0,87) e della retinopatia (RR 0,87; IC 95% 0,76-0,99). Non significativa l'associazione con l'insufficienza renale (RR 0,91; IC 95% 0,74-1,12).

Riduzioni più evidenti del rischio relativo di mortalità, eventi cardiovascolari, eventi coronarici, scompenso cardiaco sono state riportate nei soggetti con pressione arteriosa basale >140 mmHg rispetto a quelli con pressione basale <140 mmHg, mentre la riduzione del rischio relativo di ictus e di albuminuria era altrettanto forte indipendentemente dai valori basali della pressione sistolica (11).

Raggiungere grazie al trattamento valori di pressione sistolica <130 mmHg non si associa a riduzioni del rischio relativo di mortalità, eventi cardiovascolari, eventi coronarici, scompenso cardiaco, ma a riduzioni del rischio relativo di ictus, retinopatia e albuminuria (11). Tuttavia, le evidenze a favore di un effetto cardiovascolare benefico per valori di pressione sistolica <130 mmHg sono scarse e derivano da studi prospettici di coorte (12) e dagli studi ABCD. Una pressione sistolica di 132 mmHg riduce la mortalità totale nello studio ABCD-HT (13) e una pressione sistolica di 128 mmHg riduce l'ictus nello studio ABCD-NT (14). Anche i risultati dello studio PROGRESS (15) hanno dimostrato in pazienti sopravvissuti all'ictus una progressiva riduzione della recidiva di ictus ischemici ed emorragici, per PA sistolica <115 mmHg, in assenza di curva J. I risultati dello studio ACCORD (16) non supportano tuttavia la raccomandazione di ridurre la pressione sistolica a livelli inferiori a 130 mmHg e lo studio INVEST (17) ha evidenziato un aumento della mortalità per tutte le cause nel gruppo di pazienti con una pressione sistolica inferiore a 110 mmHg. Al contrario, lo studio SPRINT (18), recentemente pubblicato, ha dimostrato che la riduzione della pressione sistolica a valori inferiori a 120 mmHg determinava una riduzione significativa degli outcome primari. Tuttavia, poiché i pazienti diabetici sono stati esclusi dalla partecipazione allo studio SPRINT, sarebbe poco corretto estrapolare questi dati alla popolazione diabetica.

Tali osservazioni permettono di considerare ancora ragionevole la raccomandazione di un goal pressorio inferiore a 140 mmHg, per la sistolica. Tuttavia, lo pubblicazione dello studio SPRINT (18) ha indotto un serrato confronto con i risultati dell'ACCORD (16). Lo SPRINT dimostra una riduzione del 25% (p <0,001) del rischio relativo di infarto del miocardio, altre sindromi coronariche acute, ictus, scompenso cardiaco e morte per cause cardiovascolari, mentre l'ACCORD mostra una riduzione non significativa del 12% (p = 0,20) del rischio relativo dell'endpoint primario (infarto del miocardio, ictus, morte per cause cardiovascolari). Quindi, l'ACCORD, in una popolazione diversa, tende nella stessa direzione dello SPRINT, ma in un campione di minori dimensioni (4733 pazienti con diabete tipo 2 vs. 9361 soggetti adulti ipertesi). Molti editoriali apparsi dopo la pubblicazione dello SPRINT imputano la differenza tra i due studi al diverso potere statistico. Molti opinion leader ritengono che i risultati dello SPRINT possano essere generalizzati e quindi applicati anche alla popolazione diabetica; altri sostengono che lo studio SPRINT, dato l'ACCORD, non può imporre nuovi target per il trattamento del paziente iperteso diabetico. E' interessante tuttavia osservare che

il follow-up a lungo termine dell'ACCORD (ACCORDION trial) – 8,8 anni dalla randomizzazione – mette in risalto una significativa interazione tra intervento sulla glicemia e intervento sulla pressione arteriosa con evidenze di benefici derivanti dall'intervento intensivo sulla pressione arteriosa nei soggetti in trattamento standard per la glicemia (HR = 0,79; IC 95% 0,65-0,96). Questi ultimi risultati dell'ACCORD sono in linea con quelli dello SPRINT e potrebbero sollecitare una nuova revisione dei target pressori anche per la popolazione diabetica.

Per quanto riguarda la pressione diastolica, i dati della letteratura sono ancora meno concordi. Il target diastolico di 80 mmHg è soltanto parzialmente supportato dai risultati degli studi UKPDS-38 (7) e HOT (9), in quanto entrambi gli studi hanno dimostrato una riduzione delle complicazioni microe macrovascolari e della mortalità cardiovascolare, non raggiungendo tuttavia valori pressori diastolici inferiori a 80 mmHg. Sulla base di queste considerazioni, le recenti linee-guida ESC/ESH (19) raccomandano un goal pressorio inferiore a 85 e non 80 mmHg. Tuttavia, il tema dell'obiettivo pressorio diastolico nel diabete è ancora largamente dibattuto, come dimostrato dal fatto che le principali linee-guida presentano pareri discordanti (20-23). La ragione di tale difficoltà risiede in due principali ordini di problemi: il primo, relativo al fatto che per la pressione diastolica, fino a 70 mmHg non viene descritta una curva J per gli eventi cardiovascolari (24). Il secondo problema è rappresentato dalla difficoltà pratica di raggiungere l'obiettivo sistolico separatamente da quello diastolico. Tuttavia, in assenza di evidenze che supportino un vantaggio ad ottenere valori di pressione diastolica inferiori a 90 mmHg, non appare necessario al momento raccomandare una intensificazione della terapia antiipertensiva, volta ad ottenere valori di pressione diastolica inferiori a 80 mmHg. Pertanto, riteniamo che sia ragionevole una raccomandazione con massimo livello di evidenza e forza per un obiettivo sistolico inferiore a 140 mmHg e diastolico inferiore a 90 mmHg.

Per i pazienti con nefropatia diabetica, si rimanda al capitolo relativo (B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica). E' tuttavia utile riportare anche qui le conclusioni di una recente metanalisi di 157 studi e 43.256 partecipanti con diabete tipo 2 e malattia renale cronica (25). La combinazione di diabete e malattia renale cronica è associata a un aumento di almeno quattro volte nella prevalenza di malattia cardiovascolare e di mortalità. La riduzione della pressione arteriosa con antiipertensivi è centrale nel trattamento del paziente con diabete e malattia renale cronica ed è accreditato quale intervento che ha contribuito alla riduzione nella prevalenza di ESRD nella popolazione diabetica registrato negli ultimi 10 anni. La metanalisi di Palmer e coll. (25) dimostra che nessuna strategia con antiipertensivi sembra migliorare l'aspettativa di vita di adulti con diabete tipo 2 e malattia renale cronica (con la sola marginale eccezione della combinazione ACE-inibitori e calcioantagonista), mentre la monoterapia con ARB (OR 0,77; IC 95% 0,65-0,92) o la combinazione ACE-inibitori e ARB (odds ratio 0,62; IC 95% 0,43-0,90) è la strategia più efficace per la prevenzione dell'ESRD. Ogni beneficio deve essere bilanciato in relazione al potenziale aumentato rischio di iperpotassiemia e insufficienza renale acuta.

In conclusione, l'analisi dei dati più recenti della letteratura suggerisce che in pazienti con diabete mellito tipo 2, i benefici ottenuti dalla riduzione della pressione arteriosa a valori inferiori a 130/80 mmHg sono pochi e poco convincenti. Al contrario, poiché una riduzione troppo aggressiva e rapida della pressione arteriosa potrebbe essere pericolosa per il paziente, è necessario cominciare a definire non soltanto l'obiettivo pressorio da raggiungere, ma anche quello sotto il quale non scendere; in altre parole, l'intervallo pressorio ottimale, per ridurre il rischio cardiovascolare. In pazienti selezionati (giovani, a rischio aumentato di ictus), possono essere consigliati livelli più bassi di pressione arteriosa.

#### Terapia comportamentale

Sebbene non esistano studi controllati su dieta ed esercizio fisico nel trattamento dell'ipertensione arteriosa nelle persone affette da diabete, tali misure (dieta iposodica, riduzione ponderale nei

soggetti sovrappeso, esercizio fisico aerobico regolare, moderata restrizione dell'apporto alcolico, riduzione dell'apporto di caffeina, abolizione del fumo, aumento dell'assunzione di frutta e vegetali) si sono dimostrate efficaci nel ridurre i valori pressori nei soggetti non diabetici (26). Inoltre, queste strategie non farmacologiche possono modificare positivamente la glicemia e l'assetto lipidico. L'efficacia dell'applicazione di queste singole norme igienico-comportamentali sugli eventi cardiovascolari non è, peraltro, ben documentata.

#### Terapia farmacologica

L'obiettivo primario è il raggiungimento del target pressorio indipendentemente dalla classe di farmaci utilizzata. Infatti, numerosi studi hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di pressione arteriosa ha, di per sé, un importante effetto cardioprotettivo a prescindere dalla classe di farmaci utilizzata per raggiungerlo (27).

Nella scelta della terapia antipertensiva è opportuno preferire classi di farmaci di dimostrata efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari: ACE-inibitori, ARB, diuretici, calcioantagonisti e beta-bloccanti. In assenza di comorbilità, al momento non vi sono trial clinici randomizzati che supportino la scelta di una particolare classe di farmaci, rispetto a un'altra. Tuttavia, la maggior parte delle lineeguida consiglia di utilizzare i farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori o ARB) come farmaci di prima scelta (19,20). Tali raccomandazioni si basano principalmente sui risultati degli studi MICRO-HOPE e LIFE (8,28). Una recentissima revisione sistematica (29) ha confermato nuovamente come non ci siano evidenze scientifiche che indichino la scelta di un particolare farmaco antipertensivo al posto di un altro, quando vengono presi in considerazione mortalità, infarto del miocardio, rivascolarizzazione, scompenso cardiaco, ictus e insufficienza renale terminale.

L'utilizzo degli ACE-inibitori quali farmaci di prima scelta nel diabetico con ipertensione arteriosa deve essere valutato, anche alla luce della loro potenziale efficacia nella prevenzione primaria della nefropatia diabetica (30,31).

La discussione relativa al farmaco di prima scelta è in parte accademica in considerazione del fatto che nel soggetto diabetico il raggiungimento del target terapeutico è arduo e richiede quasi sempre una terapia di associazione (32). Una terapia di combinazione deve sempre comprendere, in assenza di controindicazioni, un farmaco attivo sul RAS. La scelta della combinazione dei farmaci dovrebbe essere guidata dalla presenza delle comorbilità (infarto, ictus, scompenso, malattia renale) e delle eventuali controindicazioni (es. neuropatia autonomica per l'uso dell'alfa-litico).

La maggior parte delle linee-guida inserisce gli alfa-litici tra i farmaci di ultima scelta in quanto nello studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) la doxazosina rispetto al clortalidone era meno efficace nella prevenzione di ictus e scompenso cardiaco (32). Si ricorda tuttavia che in quello studio i farmaci venivano dati come prima scelta e, inoltre, un'analisi post hoc dimostra che nei pazienti con diabete preesistente o di recente diagnosi, il trattamento con doxazosina rispetto a quello con clortalidone si associava esclusivamente a un maggiore rischio relativo (1,60-1,80) di scompenso cardiaco mentre era simile rispetto tutti gli altri eventi cardiovascolari, inclusa la morte per qualsiasi causa (33).

Lo studio ADVANCE (Action in diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation), che ha valutato la combinazione fissa di un ACE-inibitore e un diuretico (indapamide) vs. placebo in 11.140 diabetici tipo 2, ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare e delle complicanze micro-/macrovascolari nei soggetti in terapia con ACE-inibitore e diuretico (10). Sebbene parte di tale effetto benefico possa essere dovuta ai minori livelli pressori nel gruppo trattato con ACE-inibitore e indapamide, tali risultati supportano la raccomandazione all'utilizzo della terapia di associazione ACE-inibitore/diuretico. Lo studio ASCOT-

BPLA (Aglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Blood Pressare Lowering Arm) e più recentemente lo studio ACCOMPLISH hanno dimostrato in pazienti ipertesi con moderato rischio cardiovascolare la superiorità dell'associazione calcioantagonista/ACE-inibitore sulla riduzione di mortalità ed eventi cardiovascolari (34,35).

Il doppio blocco del RAS non ha mostrato alcun vantaggio in termini di protezione cardiovascolare, essendo al contrario gravato da numerosi effetti collaterali (36-39). Può pertanto essere preso in considerazione soltanto nei pazienti con proteinuria franca o con malattia renale cronica (25), ma comunque monitorando strettamente potassiemia e filtrato glomerulare (vedi sopra).

Qualora la triplice terapia con ACE-inibitore/ARB, diuretico e calcioantagonista non sia sufficiente al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico sarà necessario aggiungere altri farmaci antipertensivi, come beta-bloccanti, alfa-bloccanti e risparmiatori di potassio. Questi ultimi vanno utilizzati con cautela nei pazienti in trattamento con farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina per il rischio di iperpotassiemia. Gli alfa-bolccanti richiedono cautela nei soggetti a rischio di scompenso cardiaco e/o con ipotensione ortostatica. I beta-bloccanti possono essere utilizzati nella terapia di combinazione, specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica.

L'uso di una terapia di combinazione, sfruttando la sinergia dei diversi meccanismi d'azione, permette di raggiungere più rapidamente ed efficacemente gli obiettivi pressori, senza dover utilizzare dosaggi massimali dei singoli farmaci, con conseguente riduzione degli effetti collaterali.

#### Monitoraggio

Prima dell'inizio del trattamento, la pressione arteriosa deve essere rivalutata entro un mese, al fine di confermare la presenza di ipertensione. Una pressione sistolica >140 mmHg o una pressione diastolica >90 mmHg richiede, in ogni caso, l'inizio del trattamento farmacologico, con l'obiettvo di ottenere una pressione arteriosa inferiore a 140/90 mmHg (39). I pazienti con ipertensione dovrebbero essere monitorati frequentemente e la dose del farmaco aggiustata finché non siano raggiunti gli obiettivi pressori consigliati. Il controllo glicemico e la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, come obesità, dislipidemia, fumo, microalbuminuria (determinata prima dell'inizio della terapia), dovrebbero essere attentamente valutati e trattati.

#### Ipertensione e gravidanza

Per le donne diabetiche con ipertensione arteriosa cronica in gravidanza, le linee-guida ADA 2008 auspicano (e quelle 2016 confermano) (39) il raggiungimento di un valore pressorio di sistolica compreso tra 110-129 mmHg e di diastolica tra 65-79 mmHg, per il possibile effetto positivo a lungo termine sulla salute materna, ma anche per il favorevole impatto sulla crescita fetale. Le linee-guida NICE del 2011 suggeriscono obiettivi pressori diversi, in base alla presenza o assenza di danno d'organo (40). Tuttavia, deve essere sottolineato che quest'ultime non sono specificamente rivolte alla donna diabetica. Il trattamento con ACE-inibitori e ARB è controindicato durante la gravidanza, poiché può causare danno fetale, pertanto deve essere sospeso già in fase di pianificazione o al momento della diagnosi di gravidanza. In gravidanza l'uso cronico dei diuretici è stato associato a una riduzione del volume plasmatico materno, che potrebbe ridurre la perfusione uteroplacentare. Gli antipertensivi noti per essere efficaci e sicuri in gravidanza sono: metildopa, labetalolo, diltiazem, clonidina e prazosina. Le linee-guida NICE/BHS suggeriscono di utilizzare nifedipina come farmaco di prima scelta nelle donne diabetiche in gravidanza, mentre alfa-metildopa, calcioantagonisti *longacting* e beta-bloccanti selettivi sono indicati come farmaci di prima scelta dalle linee-guida dell'ADA.

#### **Bibliografia**

- 1. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, et al. Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009-2010". Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:302-314
- 2. Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. HbA<sub>1c</sub> variability as an independent of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. Diabetes Care 2013;36:2301-2310
- 3. Pellegrini F, Belfiglio M, De Berardis G, et al.; QuED Study Group. Role of organizational factors in poor blood pressure control in patients with type 2 diabetes: the QuED Study Group quality of care and outcomes in type 2 diabetes. Arch Intern Med 2003;163:473-480
- 4. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. Hypertension 2012;60:512-517
- 5. Hastie CE, Jeemon P, Coleman H, et al. Long-term and ultra long-term blood pressure variability during follow-up and mortality in 14,522 patients with hypertension. Hypertension 2013;62:698-705
- 6. Noshad S, Mousavizadeh M, Mozafari M, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is related to albuminuria variability and progression in patients with type 2 diabetes. J Hum Hypertens 2014;28:37-43
- 7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-713
- 8. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-259
- 9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998:351:1755-1762
- 10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829-840
- 11. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015:10;313:603-615
- 12. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, et al.; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study: Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes Care 2001;24:1053-1059
- 13. Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. Am J Cardiol 1998;82:9R-14R
- 14. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int 2002;61:1086-1097
- 15. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al.; PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens 2006;24:1201-1208
- 16. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;62:1575-1585
- 17. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA 2010;304:61-68
- 18. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;26;373(22):2103-2116
- 19. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013;34:2159-219. Accessibile al: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/28/2159.full.pdf
- 20. ADA. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2014;37(suppl 1)
- 21. 2014 Evidence-based Guideline for the management of High Blood Pressure in Adults Report from the Panel Members Appointed to the Eighth National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-520. Accessibile al: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid = 1791497
- 22. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney International 2012, suppl 2. Accessibile al: <a href="https://www.nature.com/kisup/journal/v2/n5/index.html">www.nature.com/kisup/journal/v2/n5/index.html</a>
- 23. International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes. Accessibile al www.idf.org/guidelines/managing-older-people-type-2-Diabetes
- 24. Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, et al.; VADT Study Group. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. Diabetes Care 2011;34:34-38
- 25. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. Lancet 2015:23;385:2047-2056
- 26. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH- Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl J Med 2001;344:3-10
- 27. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005;165:1410-1419
- 28. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against aten
- 29. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ 2016 Feb 11;352:i438
- 30. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011;364:907-917
- 31. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al.; Bergamo Nephrologic diabetes. Complications Trial (BENEDICT) Investigators.

Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004;351:1941-1951

- 32. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-2997
- 33. Barzilay JI for the ALLHAT Collaborative Research Group, J Clin Hypertension 20014;6:116-125
- 34. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895-906
- 35. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in highrisk patients. N Engl J Med 2008;359:2417-2428
- 36. Mann J, Schmieder RE, McQueen M, et al.; on behalf of the ONTARGET investigators: Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008;372:547-553
- 37. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal endpoint in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012,367,2204-2213
- 38. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. N Engl J Med 2013;369:1892-903
- 39. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 8 In Standad of medical care in diabetes 2016. Diabetes Care 2016;39(suppl 1):S60-S71
- 40. NICE clinical guidelines 107. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. Accessibile al: www.guidance.nice.org.uk/cg107

# 5. ABOLIZIONE DEL FUMO

#### **RACCOMANDAZIONI**

Gli operatori sanitari devono consigliare a tutte le persone con diabete la sospensione del fumo di sigaretta.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il counseling alla sospensione del fumo, la terapia sostitutiva nicotinica o altre terapie farmacologiche possono essere considerate componenti terapeutiche della cura del diabete.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L'utilizzo di sigaretta elettronica non deve essere raccomandato come strumento terapeutico funzionale all'abolizione dell'abitudine al fumo di sigaretta.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

# **COMMENTO**

#### Fumo di sigaretta e stato di salute

Dati epidemiologici, studi caso-controllo e studi di coorte documentano un'associazione causale tra abitudine al fumo di sigaretta e stato di salute. Non sono molti i dati a disposizione che abbiano preso specificamente in considerazione il ruolo del fumo di sigaretta nella popolazione di individui diabetici ma è ragionevole che i rischi associati al fumo di sigaretta possano esprimersi nei pazienti diabetici almeno in maniera equivalente a quanto possano farlo nella popolazione di individui non diabetici. La prevalenza di abitudine al fumo nella popolazione diabetica italiana può essere desunta dallo studio DAI, condotto su 19.570 soggetti diabetici fine anni '90 del secolo scorso (1); sono risultati fumatori il 19% dei maschi e il 6% delle femmine. Inoltre, i dati degli *Annali* AMD 2010 indicano che il 29% dei diabetici tipo 1 e il 17% dei pazienti diabetici tipo 2 sono fumatori (2).

#### Fumo di sigaretta e rischio cardiovascolare

Il fumo di sigaretta induce noti effetti sfavorevoli emodinamici, reologici e procoagulativi (3-6). Il suo coinvolgimento nel processo aterogeno è verosimilmente dovuto a un danno intimale legato

all'accumulo locale di carbossiemoglobina e di monossido di carbonio (3). I soggetti fumatori inoltre presentano un profilo lipidico proaterogeno con aumento di colesterolo totale, trigliceridi e VLDL e diminuzione delle HDL (7). Lo studio Framingham, tra gli altri, ha dimostrato una relazione tra fumo e coronaropatia, *claudicatio intermittens* e arteriopatia obliterante (7-8). Nei diabetici fumatori vi è un rischio aumentato di morbilità e di morte prematura associate alle complicanze macroangiopatiche; inoltre il fumo di sigaretta svolge anche un ruolo nella patogenesi delle complicanze microvascolari (9-10).

#### Fumo di sigaretta e diabete

Una revisione della letteratura e conseguente metanalisi ha suggerito che i fumatori attivi sono a rischio più elevato di sviluppare il diabete tipo 2 e che questo effetto è dosedipendente; più elevato nei soggetti fumatori di >20 sigarette/die (11). Uno studio prospettico recente ha suggerito che anche il fumo passivo in una popolazione che comprende giovani adolescenti e adulte di sesso femminile si associa a un'incidenza futura più elevata di diabete tipo 2 (12). In parallelo l'abolizione all'abitudine del fumo di sigaretta in soggetti con recente insorgenza di diabete tipo 2 si associa a un miglioramento dei parametri metabolici, pressione arteriosa e albuminuria a 1 anno (13).

#### **Terapia**

Smettere di fumare è un processo complesso e difficoltoso data l'esistenza di una dipendenza fisica e psicologica. Il semplice invito a smettere di fumare da parte del medico ha un effetto modesto, con un tasso di sospensione compreso tra 2, 5 e 14,7% e un NNT pari a 35 (14-15). Molti studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia del counselling sulla modificazione dell'abitudine al fumo (16-17). Per i pazienti motivati a smettere di fumare l'associazione al counselling della terapia farmacologica può essere più efficace del solo counselling (18). L'utilizzo della terapia nicotinica sostitutiva è efficace nell'aumentare il tasso di sospensione di 1,5-2 volte (19), ma non ci sono evidenze sulla sua efficacia in coloro che fumano meno di 15 sigarette al giorno. Il trattamento con bupropione, clonidina o con amitriptilina può aumentare il tasso di sospensione del fumo, ma non è scevro da effetti collaterali (20-21). L'agopuntura si è rivelato un intervento non efficace nella sospensione del fumo (22).

Da qualche anno è in commercio un nuovo farmaco, la vareniclina, con l'indicazione per la cessazione dell'abitudine al fumo negli adulti. Viene suggerita in pazienti motivati a smettere di fumare e che ricevono una consulenza aggiuntiva e di supporto. La vareniclina, si lega ai recettori nicotinici dell'acetilcolina a4b2 e agisce in due modi: da un lato, svolge una funzione analoga alla nicotina (parziale attività agonista), contribuendo in tal modo ad alleviare i sintomi del desiderio compulsivo, e dall'altro lato ostacola il legame nicotinico (attività antagonista), sostituendosi alla nicotina e riducendo gli effetti del piacere legato al fumo. La vareniclina aumenta le probabilità di successo a lungo termine nella cessazione del fumo tra le 2 e 3 volte paragonata a tentativi non farmacologici e inoltre, più soggetti smettono di fumare con vareniclina rispetto a bupropione (23). L'evento avverso principale di vareniclina è la nausea che tende a cessare con il tempo. Possibili eventi avversi gravi quali depressione, agitazione e pensieri di suicidio sono sotto osservazione. Nel periodo di osservazione postmarketing sono stati inoltre descritti casi di infarto del miocardio associati all'uso di vareniclina.

# La sigaretta elettronica

I dati 2013, presentati in occasione della Giornata mondiale senza tabacco 2013, rilevano che il 91,2% degli italiani conosce la sigaretta elettronica, il 10,1% intende provarla e che il 74,2% non intende provarla. Utilizza la e-cig regolarmente (mediamente 9 volte al giorno) l'1,0% degli italiani equivalente a circa 500 mila persone e il 3,2% occasionalmente. Tra i consumatori di e-cig il 10,6%

ha smesso di fumare le sigarette tradizionali, mentre il 44,4% ha diminuito leggermente il numero, il 22,9% ha diminuito drasticamente il numero e il 22,1% non ha modificato le abitudini tabagiche. Quindi, l'89,4% dei consumatori di e-cig sono ancora fumatori, tanto che il 95,6% di essi utilizzano i devices con nicotina.

I risultati di Ji-Yeun Park (24) relativi alla National Youth Tobacco Survey negli Stati Uniti, ha valutato nel 2012 ben 20.193 giovani e il loro comportamento rispetto al fumo, oltre che l'uso di ecig. I ragazzi che usavano sigarette elettroniche e avevano sperimentato il fumo hanno dichiarato l'intenzione di cominciare a fumare più di tre volte tanto rispetto a quanti non usavano e-cig. Non è stata trovata invece alcuna associazione tra uso di sigaretta elettronica nei giovani e intenzione di smettere di fumare. Gli autori concludono che negli USA l'uso di sigarette elettroniche tra i giovani è associato all'intenzione di passare al fumo tradizionale, ma non di usarla (tra quanti già fumano) come ausilio per la cessazione. Per questo motivo i non fumatori devono essere scoraggiati dall'utilizzo della sigaretta elettronica.

Il 4/06/2013 il Consiglio Superiore di Sanità ha reso al ministro un parere in merito alla eventuale collocazione delle sigarette elettroniche contenenti nicotina tra i medicinali, pur in assenza di una esplicita destinazione d'uso in tal senso (medicinali "per funzione"), nonché su una metodologia per la valutazione della pericolosità di tali articoli messa a punto dall'ISS nella relazione del 20/12/2012 (25). Non ci sono, allo stato delle conoscenze, sufficienti evidenze per far rientrare le sigarette elettroniche tra i medicinali "per funzione". L'ISS ha raccomandato al Ministero della Salute di costituire un tavolo permanente ove far convogliare le diverse fonti di dati e osservatori e di progettare iniziative informative sui potenziali pericoli legati all'uso di questi strumenti e di promuovere attività di ricerca e studio sui vari aspetti della problematica. Ha inoltre raccomandato di mantenere il divieto di vendita ai minori di 18 anni di sigarette elettroniche con presenza di nicotina previsto dall'ordinanza del ministro della salute del 2/04/2013. Ha poi indicato alcune prescrizioni relative all'etichettatura e alle informazioni da fornire al cittadino, sia per le sigarette elettroniche sia per le cartucce di ricarica, e il monitoraggio di possibili sovradosaggi da nicotina. Il Consiglio si è riservato di riesaminare la questione non appena si renderanno disponibili a livello nazionale e internazionale nuovi e rilevanti elementi. Al momento l'effetto nel breve e lungo termine della sigaretta elettronica in termini di sicurezza cardiopolmonare e in termini di efficacia sulla cessazione all'abitudine al fumo di sigaretta rimane ancora largamente da determinare (26).

#### Bibliografia

- 1. Maggini M, Spila Alegiani S, Raschetti R. Complicanze macroangiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2 afferenti ai Servizi di Diabetologia italiani. Ann Ist Sup Sanità 2003;39:165-171
- 2. Annali AMD 2010. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia
- 3. Belch JJ, McArdle BM, Burns P, et al. The effects of acute smoking on platelet behaviour, fibrinolysis and haemorheology in habitual smokers. Thromb Haemostas 1984;51:6-8
- 4. Wald N, Howard S, Smith PG, et al. Association between atherosclerotic disease and carboxy-hemoglobin level in tobacco smokers. Br Med J 1973;1:761-765
- 5. Nadler JL, Velasco JS, Horton R. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. Lancet 1983;1:1248-1250
- 6. Levin PH. An acute effect of cigarette smoking on platelet function: a possible link between smoking and arterial thrombosis. Circulation 1973;48:619-623
- 7. Brischetto CS, Connor WE, Connor SL, et al. Plasma lipid and lipoprotein profile of cigarette smokers from randomly selected family: enhancement of hyperlipidemia and depression of high density lipoprotein. Am J Cardiol 1983;52:675-680 8. Kannel WB, McGee DL. diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. Circulation 1979;59:8-13
- 9. Kannel WB, McGee DL. diabetes and disease: the Framingham study. JAMA 1979;241:2035-2038
- 10. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. Diabetes Care 1999;22:1887-1898
- 11. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2007 12;298:2654-2664
- 12. Lajous M, Tondeour L, Fagherazzi G, et al. Childhood and adult secondhand smoke and type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2013;36:2720-2725
- 13. Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. Metabolism 2011;60:1456-1464

- 14. Canga N, De Irala J, Vera E, et al. Intervention study for smoking cessation in diabetic patients: a randomized controlled trial in both clinical and primary care settings. Diabetes Care 2000;23:1455-1460
- 15. Silagy C, Stead LF. Physician advice for smoking cessation (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CD000165
- 16. Kottke TE, Battista RN, De Friese GH. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice: metanalisys of 39 controlled trial. JAMA 1998;259:2883-2889
- 17. Law M, Tang JL. An analysis of effectiveness of interventions intended to held people stop smoking. Arch Int Med 1995:155:1933-1941
- 18. Ranney L, Melvin C, Lux L, et al. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. Ann Intern Med 2006;145:845-856
- 19. Silagy C, Lancaster T, Stead LF, et al. Nicotine replacement theraphy for smoking cessation. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3):CD000146
- 20. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics and antidepressant for smoking cessation. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD000031
- 21. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000058
- 22. White AR, Rampes H, Ernst E. Acupucture and related interventions for smoking cessation. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2006 Jan 25;(1):CD000009
- 23. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2011;(2):CD006103
- 24. Park JY, Seo DC, Lin HC. E-Cigarette Use and Intention to Initiate or Quit Smoking Among US Youths. Am J Public Health 2016;106:672-678
- 25. Istituto Superiore di Sanità. Richiesta di aggiornamento scientifico in merito alla pericolosità delle sigarette elettroniche contenenti nicotina. Prot 20/12/2012-0046571
- 26. Bhatnagar A, Whitsel LP, Ribisl KM, et al.; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. Circulation 2014;130:1418-1436

# 6. FARMACI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

#### **RACCOMANDAZIONI**

La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (75-160 mg/die) è indicata nei diabetici con pregresso evento cardiovascolare, cerebrovascolare o con arteriopatia obliterante periferica.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Un inibitore del recettore di P2Y12 (clopidogrel o prasugrel o ticagrelor) è indicato in pazienti con diabete e SCA e in coloro che sono andati incontro a procedure di rivascolarizzazione trans vascolare per almeno 1 anno dopo l'evento.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

La terapia antiaggregante non è raccomandata nei diabetici a rischio cardiovascolare basso/moderato.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

In alternativa all'acido acetilsalicilico, nei soggetti intolleranti può essere preso in considerazione l'utilizzo del clopidogrel (Livello della prova I, Forza della raccomandazione B) oppure in seconda scelta della ticlopidina (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B).

La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico può essere considerata nei diabetici in prevenzione cardiovascolare primaria con elevato rischio cardiovascolare (con multipli fattori di rischio).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)

In presenza di sanguinamento gastrointestinale recente, ipertensione arteriosa non controllata, malattie epatiche in fase attiva, allergia al farmaco, il trattamento con aspirina non è indicato. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

#### **COMMENTO**

#### Funzione piastrinica, aterosclerosi e diabete

L'attivazione piastrinica gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi e nella progressione dei processi di aterotrombosi (1). Alterazioni dell'emostasi sono state dimostrate da lungo tempo nel paziente con diabete (2) ma più recentemente anche anche in condizioni di "pre-diabete" caratterizzate da insulino-resistenza (3).

#### Acido acetil salicilico

L'aspirina inibisce l'attivazione e aggregazione piastrinica trombossano dipendente grazie all'inibizione della ciclossigenasi (COX-1) piastrinica (4). A dispetto del fatto che non siano stati eseguiti studi di comparazione tra soggetti con e senza diabete, è stato suggerito che la somministrazione di basse dosi di aspirina potrebbe inibire in modo incompleto l'attività COX-1, e quindi la funzione trombossano-dipendente nel paziente diabetico (5-7), forse a causa di un aumentato turnover piastrinico (8).

#### Prevenzione secondaria

E' stato osservasto già a aprtire dal primo report del Collaborative overview of the Antiplatelet Trialists' Collaboration che la terapia antiaggregante ha effetti comparabili tra i pazienti con e senza diabete in prevenzione cardiovascolare secondaria (9). Attualmente non esistono quindi ragioni evidenti per trattare differentemente pazienti con diabete rispetto a quelli senza malattia, e la terapia con bassa dose di aspirina è raccomandata sia per il trattamento delle sindromi coronariche acute sia per la gestione del paziente in prevenzione secondaria con malattia cronica nota.

#### Prevenzione primaria

A dispetto dei presupposti sopra citati e a dispetto di diverse raccomandazioni nordamericane (10-12), mancano evidenze dirette dell'efficacia della terapia antiaggregante, o per lo meno il vantaggio del suo utilizzo è reso dubbio dal rapporto vantaggi/svantaggi – come indicato dalla metanalisi dell'Istituto Mario Negri Sud, che ha valutato 10.117 pazienti e i cui risultati dimostrano come un chiaro beneficio dato dall'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria in pazienti con diabete rimanga ancora poco definito, a fronte di un possibile incremento di eventi emorragici (13). Il Primary Prevention Project (PPP) che ha valutato l'efficacia della terapia con acido acetilsalicilico (ASA) 100 mg (14) nell'analisi del sottogruppo dei soggetti con diabetici (n = 1031) non ha dimostrato efficacia ne per gli eventi ne per la mortalità cardiovascolare. Nello studio ETDRS, condotto su 3711 diabetici seguiti per 7 anni, la somministrazione di ASA 650 mg ha determinato una riduzione di mortalità generale e di infarto fatale e non fatale (15) in assenza di maggior rischio di emorragie retiniche, vitreali e gastrointestinali, ma quando questi dati sono stati inclusi nella metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration, nei nove studi esaminati relativi a pazienti diabetici (n = 4961, inclusi i 3711 dello studio ETDRS) la riduzione del rischio cardiovascolare pari al 7%, non è risultata significativa (16). Gli studi più recenti eseguiti selettivamente in una popolazione di pazienti diabetici non hanno però chiarito l'impatto della terapia con ASA in prevenzione primaria sia per problemi tecnici di reclutamento che di interpretazione e allargamento delle conclusioni alla popolazione diabetica in generale (17,18).

Tali risultati suggeriscono che l'aspirina è probabilmente in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari ma al momento i dati a disposizione ne precludono la stima precisa. I dati degli studi suggeriscono che la terapia con l'aspirina si è associata a un rischio aumentato del del 55% di sanguinamenti extracranici (gastrointestinali) sia nei pazienti con che senza diabete tenendo conto che inoltre, in questi studi, i soggetti potenzialmente più a rischio di sanguinamento erano stati esclusi in base ai criteri di reclutamento. Sono al momento in corso ulteriori trial, incluso uno, italiano – l'ACCEPT-D – supportato dall'AIFA, che dovrebbero essere in grado di superare questi limiti e definire quindi in modo univoco il rapporto rischio beneficio del trattamento antiaggregante nei diabetici (19,20).

# Effetto della terapia antiaggregante piastrinica oltre 1 anno dopo l'evento

La terapia antiaggregante viene di solito raccomandata per 1 anno dopo la sindrome coronarica acuta ma gli effetti di una terapia prolungata oltre questo intervallo di tempo non è noto. Sono stati pubblicati almeno due RCTs che hanno cercato di dare una risposta a questo quesito (21,22) dimostrando consistentemente una significativa riduzione di malattia cardiovascolare. Si è osservata una riduzione del 29% degli eventi cardiovascolari ischemici nella doppia antiaggregazione clopidogrel o prasugrel più ASA prolungata per >12 mesi (21) e una riduzione del 15% nell'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus non fatali) nello studio con ticagrelor add-on ad ASA a due diversi dosaggi (22). Nel primo studio la riduzione di malattia cardiovascolare è stata osservata alle spese di un eccesso di mortalità per sanguinamento e cancro mentre nel secondo studio non è stato confermato l'eccesso di mortalità, ma è stato riportato un rischio doppio di sanguinamenti (esclusa emorragia cerebrale) e di necessità di trasfusione. Al momento quindi questi studi suggeriscono che non tutte le doppie terapia antiaggreganti prolungate oltre i 12 mesi devono generare lo stesso timore di eccesso di mortalità ma allo stesso tempo i risultati rendono ancora molto difficile stabilire il confine tra vantaggi/svantaggi di questo tipo di approccio terapeutico.

### Altri farmaci antiaggreganti

Non esistono al momento studi specificamente disegnati in soggetti diabetici trattati con ticlopidina. Il clopidogrel, un antagonista irreversibile del recettore P2Y12 dell'adenosina difosfato costituisce una valida alternativa all'uso di aspirina per i pazienti che a quest'ultima sono intolleranti, perché il suo uso per periodi di tempo prolungati in prevenzione secondaria garantisce outcomes simili a quelli dell'aspirina (23,24). In particolare nell'analisi post hoc del sottogruppo dei pazienti con diabete (n = 3866) dello studio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients with Risk of Ischemic Events) (23) è stata documentata una più bassa incidenza di ictus ischemico, IMA, morte vascolare o reospedalizzazione per ischemia o sanguinamento (endpoint primario composito) nei pazienti randomizzati al trattamento con 75 mg/die di clopidogrel rispetto a quelli che assumevano 325 mg di ASA. L'effetto dell'aggiunta di clopidogrel a una bassa dose di ASA è stato invece studiato nel trial CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) (25). In questo studio, in cui il 42% dei pazienti inclusi era diabetico, non è stato documento un beneficio significativo sull'endpoint primario (IMA, ictus o morte cardiovascolare) nei pazienti che assumevano clopidogrel e aspirina; un moderato beneficio è emerso invece nell'endpoint composito secondario, che comprendeva anche l'ospedalizzazione per angina instabile, l'attacco ischemico transitorio o la rivascolarizzazione. Ci sono però evidenze che suggeriscono che l'associazione clopidogrel add-on all'aspirina può avere effetti deleteri nei pazienti con insufficienza renale cronica (26).

Sono ora disponibili antagonisti del recettore dell'adenosi difosfato più efficaci: si tratta di prasugrel e ticagrelor, un antagonista reversibile (27). Nello studio TRITON-TIMI 38 il prasugrel (bolo di 60 mg seguito dalla dose di 10 mg/die) ha dimostrato superiorità rispetto al clopidogrel (bolo di

300 mg seguito dalla dose di 75 mg/die) nella prevenzione di eventi ischemici ricorrenti che recidivano una sindrome coronarica acuta; nell'intera corte questo beneficio era accompagnato da sanguinamenti maggiori (28) ma non nel sottogruppo dei pazienti con diabete (29). Anche ticagrelor (bolo di 180 seguito dalla dose di 90 mg 2 volte al giorno) si è rivelato più efficace di clopidogrel (bolo di 300-600 mg seguito dalla dose di 75 mg/die) nel ridurre la morte cardiovascolare a 12 mesi in una coorte di pazienti con sindrome coronaria acuta (30) e ha ridotto gli eventi ischemici nei pazienti diabetici senza causare eccesso di sanguinamenti (31). Tale superiorità nei confronti di clopidogrel si è osservata anche nei pazienti con insufficienza renale (32). In riferimento a questi farmaci di più recente introduzione (clopidogrel, prasugrel, ticaglelor) non esistono evidenze che possano essere più o meno efficaci nei pazienti con diabete rispetto ai pazienti non diabetici.

#### **Bibliografia**

- 1. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2007;357:2482-2494
- 2. Davi G, Catalano I, Averna M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. N Engl J Med 1990;322:1769-1774
- 3. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. J Thromb Haemost 2010;8:828-837
- 4. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med 2005;353:2373-2383
- 5. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. Diabetes 2007;56:3014-3019
- 6. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, et al. COX-1 sensitivity and thromboxane A2 production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. Eur Heart J 2009;30:1279-1286
- 7. Evangelista V, de Berardis G, Totani L, et al. Persistent platelet activation in patients with type 2 diabetes treated with low doses of aspirin. J Thromb Haemost 2007;5:2197-2203
- 8. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, et al. The Recovery of Platelet Cyclooxygenase Activity Explains Interindividual Variability in Responsiveness to Low-Dose Aspirin in Patients With and Without Diabetes. J Thromb Haemost 2012;10:1220-1230
- 9. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;308:81-106
- 10. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with Diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Circulation 2010;121:2694-2701
- 11. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3671-3689
- 12. America Diabetes Association. Executive Summary: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2013;36(suppl 1):S7
- 13. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;339:b4531
- 14. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low dose of aspirin and vitamin E in type 2 diabetes patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. Diabetes Care 2003;26:3264-3272
- 15. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. JAMA 1992;268:1292-1300
- 16) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86
- 17. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ 2008;337:a1840
- 18. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134-2141
- 19. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al.; ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of lowdose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. Trials 2007;28:8-21 20. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes: still an open question. JAMA
- 20. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes: still an open question. JAMA 2008;300:2180-2181
- 21. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014;371:2155-2166

- 22. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;372:1791-800
- 23. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339
- 24. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. Eur Heart J 2011;32:2922-2932
- 25. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706-1717
- 26. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance [CHARISMA] trial). Am J Cardiol 2009;103:1359-1363
- 27. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. Eur Heart J 2011;32:2922-2932
- 28. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-2015
- 29. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation 2008;118:1626-1636
- 30. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-1057
- 31. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J 2010;31:3006-3016 32. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Circulation 2010;122:1056-1067

# 7. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE

#### **RACCOMANDAZIONI**

# **Screening**

E' consigliabile che lo screening di base sia effettuato annualmente in tutte le persone con diabete a partire dalla diagnosi della malattia.

# (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Tutte le persone con diabete, indipendentemente dal livello di rischio, devono eseguire annualmente di base:

- esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari;
- ECG basale:
- determinazione dell'indice di Winsor (se normale può essere rivalutato a distanza di 3-5 anni; se <0,9 deve essere eseguito un ecodoppler degli arti inferiori).

#### (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Lo screening indiscriminato per l'eventuale presenza di cardiopatia ischemica (IC) silente in pazienti asintomatici non è raccomandato, poiché non migliora gli outcome se tutti i fattori di rischio cardiovascolare sono trattati al meglio.

#### (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Lo screening per l'eventuale presenza di cardiopatia ischemica (IC) silente deve essere effettuato solo in pazienti con elevata probabilità pretest di IC silente e con ragionevole aspettativa e qualità di vita, in particolare se potenzialmente eleggibili per una eventuale rivascolarizzazione.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L'identificazione dei pazienti diabetici con elevata probabilità di IC silente in atto può essere fatta sulla base di alterazioni elettrocardiografiche a riposo suggestive di ischemia (blocco di branca sinistro, alterazioni della ripolarizzazione ventricolare suggestive per ischemia miocardica, presenza di onda Q o di alterazioni del tratto S-T) e/o della copresenza dei fattori di rischio e delle condizioni cliniche evidenziate nella **Tabella 22**.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Tabella 22. Condizioni cliniche per l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di cardiopatia ischemica silente\*

# Macroangiopatia non coronarico avanzata/molto avanzata

#### Sintomatica

- · Precedenti eventi aterotrombotici
- Interventi di rivascolarizzazione

#### Non sintomatica

- Arteriopatia periferica con ABI <0,9</li>
- Stenosi carotidea asintomatica >50%
- Aneurisma aortico

Score di rischio coronarico (UKPDS) >30% a 10 anni

# Score di rischio coronarico (UKPDS) >20% a 10 anni + almeno <u>uno</u> dei seguenti:

- Placche ateromasiche determinanti stenosi ≥20%
- GFR <30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>
- Neuropatia autonomica cardiaca
- Disfunzione erettile
- Familiarità di 1° grado positiva per cardiopatia ischemica in giovane età (<55 anni maschi; <65 anni femmine)</li>

Score di rischio coronarico (UKPDS) >20% a 10 anni + almeno <u>due</u> dei seguenti:

- GFR <30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>
- Micro- o macroalbuminuria
- Retinopatia laser-trattata/proliferante

La ricerca della cardiopatia ischemica asintomatica va effettuata dopo una attenta anamnesi ed esame obiettivo che ricerchi la presenza di sintomi (anche equivalenti coronarici come la dispnea da sforzo, affaticabilità, dolore toracico) o segni di cardiopatia.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La diagnostica strumentale iniziale si deve basare su esami semplici poco costosi e facilmente accessibili (ECG) (Figura 3).

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Gli esami di secondo livello devono essere esami funzionali, atti a ricercare un difetto di perfusione miocardica sotto stress (Figura 3).

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il primo esame da eseguire, se possibile e in assenza di controindicazioni, è l'ECG da sforzo (Figura 3).

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nel caso il paziente non sia eleggibile per l'ECG da sforzo o esegua un ECG da sforzo non diagnostico o non valutabile andrà sottoposto a ecocardiografia (preferibile per l'assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti) o a scintigrafia miocardica con stress farmacologico (Figura 3).

<sup>\*</sup> Da ref. 1.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il riscontro di una condizione ad alto rischio di mortalità cardiaca (**Tabella 22**), evidenziata mediante esami funzionali, pone l'indicazione all'esecuzione di una coronarografia.

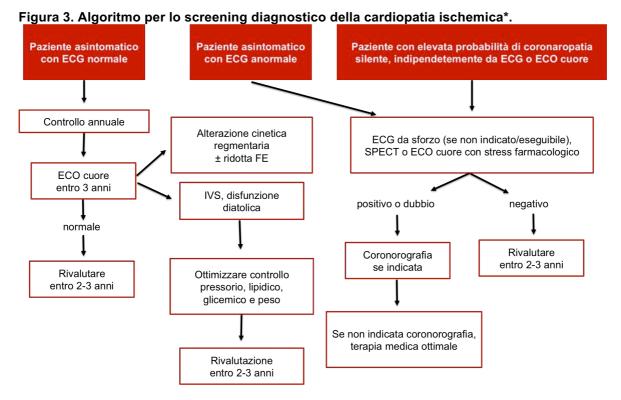
#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' necessario ricercare la cardiopatia ischemica silente nei pazienti diabetici per identificare i soggetti con alto rischio di morte cardiaca (>3% annuo) (Tabella 22), in quanto possono trarre beneficio dalla rivascolarizzazione coronarica.

## (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In tutti i pazienti diabetici a elevato rischio di IC silente è opportuno eseguire un ecodoppler dei tronchi sovraaortici e degli arti inferiori da ripetere ogni 1-3 anni a seconda del risultato.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)



\* Da ref. 1.

#### **Trattamento**

I diabetici con malattia cardiovascolare devono essere sottoposti a idoneo trattamento fino al raggiungimento dei valori ottimali di tutti i fattori di rischio cardiovascolare e a terapia antiaggregante come riportato nelle sezioni del capitolo sui fattori di rischio.

#### (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei diabetici con malattia cardiovascolare è indicato il trattamento con aspirina e statina (se non ci sono controindicazioni in atto) e si dovrebbe considerare una terapia con ACE-inibitore o ARB per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. Nei pazienti con precedente infarto del miocardio il trattamento con beta-bloccanti andrebbe continuato per almeno 2 anni dall'evento.

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori non sufficientemente controllati con la metformina, o con intolleranza o controindicazioni alla metformina, gli inibitori SGLT2 dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta.

# (Livello della prova Il Forza della raccomandazione B).

L'uso di sulfaniluree si associa a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare e/o per tutte le cause. Tali effetti avversi sono più evidenti per glibenclamide. La glibenclamide non è quindi raccomandata per il trattamento delle persone con diabete.

#### (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nei diabetici classe funzionale NYHA 1 o a rischio per tale complicanza, il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica, controindica l'uso dei tiazolidinedioni (pioglitazone).

## (Livello della prova II, Forza della raccomandazione A

Nei pazienti con diabete tipo 2 con insufficienza cardiaca congestizia stabile la metformina può essere utilizzata se la funzione renale è normale, ma dovrebbe essere evitata nei pazienti instabili o ospedalizzati con insufficienza cardiaca congestizia.

# (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

#### **COMMENTO**

L'identificazione del paziente da indirizzare allo screening per la eventuale presenza di IC silente o di altra complicanza cardiovascolare rappresenta il primo livello dell'algoritmo diagnostico. Questa problematica, almeno per quanto riguarda l'IC, è stata oggetto di una *consensus* specifica elaborata da esperti delle diverse società medico-scientifiche interessate e alla quale si rimanda per una trattazione più completa (1,2) (Consensus: Screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico) (si veda anche il seguente: www.aemmedi.it/files/Lineeguida Raccomandazioni/2010/2010-documento indirizzo.pdf).

Per ottimizzare lo screening, aumentando la possibilità di individuare pazienti con cardiopatia ischemica silente è necessario che la probabilità a priori (prevalenza) di coronaropatia sia elevata, con un valore almeno pari al 20% a 10 anni (3).

Lo screening cardiovascolare in pazienti asintomatici, e trattati a target per tutti i fattori di rischio cardiovascolare, si è dimostrato inefficace nel migliorare la prognosi quando sono stati confrontati a pazienti non sottoposti a screening cardiovascolare ma ugualmente trattati a target. Questo è stato visto in uno studio randomizzato che ha confrontato due gruppi di pazienti diabetici ad alto rischio, uno studiato mediante angiografia coronarica con TC (CCTA), l'altro seguito clinicamente. Entrambi i gruppi sono stati trattati secondo le linee-guida, e lo screening con CCTA non ha ridotto gli endpoint, inclusa la mortalità da tutte le cause, l'infarto non fatale, ecc. (4).

Le linee-guida finora pubblicate dalle società medico-scientifiche hanno suggerito vari approcci per identificare il paziente ad alto rischio, basati sia sulla valutazione dei fattori di rischio clinici e bioumorali che sull'identificazione di aterosclerosi subclinica (5,6). E' interessante osservare come i classici fattori di rischio cardiovascolare forniscano uno scadente potere predittivo positivo per un esame funzionale cardiaco alterato. Ciò può essere spiegato dal fatto che i fattori di rischio coronarici e gli scores di rischio cardiovascolare proiettano il rischio su una lunga traiettoria temporale,

generalmente 10 anni. Pertanto, se il paziente presenta un rischio coronarico a 10 anni pari al 15%, tale rischio si riduce a un anno al 1,5% e a distanza di 30 giorni dal calcolo del rischio, allo 0,125%. Così, in un soggetto con tale rischio coronarico la possibilità di identificare un'ischemia miocardica importante è certamente minima nel breve periodo. Al contrario, la presenza di un'ateromasia importante in altri distretti vascolari dimostra che l'albero arterioso del paziente ha già subito danni che, con ogni probabilità, sono presenti anche a livello coronarico. Questo spiega la più forte associazione osservata tra la presenza di difetti di perfusione coronarica e di vasculopatia periferica rispetto alla presenza di fattori di rischio bioumorali (7).

Non esistendo algoritmi diagnostici della cardiopatia ischemica asintomatica adeguatamente valutati in studi controllati, ogni suggerimento al riguardo si basa sull'opinione di esperti maturata da inferenze di studi che stratificano il rischio coronarico e di *consensus*.

Nella consensus a cui si è fatto già riferimento si è convenuto che i requisiti pre-test sufficientemente potenti per identificare una popolazione con elevata prevalenza di cardiopatia ischemica silente siano quelli riportati nella **Tabella 23**.

Tabella 23. Criteri per la definizione del rischio del paziente in base ai test cardiologici\*

#### Pazienti a rischio elevato (mortalità annua >3%)

- 1. Frazione di eiezione a riposo del ventricolo sinistro <35%.
- 2. Test da sforzo ad alto rischio (score di Duke ≤ -11).
- 3. Importante disfunzione ventricolare sinistra in corso di esercizio (FE <35%).
- 4. Difetti di perfusione ampi, soprattutto se anteriori, allo stress test.
- 5. Difetti di perfusione multipli di dimensioni medie.
- 6. Difetti di perfusione estesi che non si modificano in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201.
- 7. Difetti di perfusione di entità media in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201.
- 8. Alterazioni della cinetica in più di due segmenti in corso di eco-stress a basse dosi di dobutamina (≤10 mg/kg/min) o con frequenza cardiaca <120 b/m.
- 9. Evidenza di ischemia estesa all'eco-stress.

La scelta di includere nello screening pazienti con aterosclerosi non coronarica sintomatica o asintomatica è giustificata dall'osservazione che la compromissione ateromasica di un distretto vascolare è spesso spia di una diffusione più ampia, che coinvolge più distretti vascolari (7,8). L'utilizzo di uno score di rischio coronarico consente non solo di considerare i classici fattori cardiovascolari come variabili continue ma anche di integrare il loro valore prognostico. La scelta dello UKPDS RISK ENGINE (www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/) è basata sul fatto che è stato calcolato su una popolazione affetta da diabete mellito tipo 2 ed è l'unico algoritmo che prenda in considerazione, nel calcolo del rischio, il controllo glicemico espresso come emoglobina glicata e la durata del diabete. D'altra parte, il suo potere predittivo può essere sovrastimato in una popolazione come quella italiana a minor rischio coronarico rispetto a quella britannica anche se, calcolando il rischio coronarico mediante l'utilizzo del risk engine dell'UKPDS, nella popolazione dello studio DAI (9) si ottengono risultati del tutto simili a quelli osservati La proposta di suggerire probabilità di rischio coronarico elevate, calcolate con il risk engine, consente implicitamente di escludere dallo screening gran parte dei pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare ben controllato farmacologicamente, lasciando, come potenzialmente eleggibili, pazienti con fattori di rischio coronarico non ben controllati, in accordo con il suggerimento proposto dall'ADA (5).

Diversi studi non hanno dimostrato beneficio clinico dello screening nei pazienti con diabete tipo

<sup>\*</sup> Da ref. 1.

2 e ECG normale, visto che nella maggior parte dei casi non sarà possibile identificare i pazienti che andranno incontro a ischemia silente (10-12). Di conseguenza, anche se i pazienti diabetici hanno un rischio maggiore di sviluppare eventi cardiaci, lo screening indiscriminato non è considerato conveniente, né dal punto di vista clinico, né dal punto di vista dei costi.

Va precisato che la presenza di possibili equivalenti ischemici (dispnea, affaticabilità, questionario di Rose positivo, ECG diagnostico per ischemia probabile o certa, ecocardiografia positiva) pone il paziente al di fuori della cardiopatia asintomatica e richiede sempre un approfondimento diagnostico.

L'obiettivo dello screening della cardiopatia ischemica asintomatica è l'identificazione di soggetti con ischemia miocardica attualmente presente. Ciò significa che non è sufficiente identificare un soggetto a rischio coronarico potenzialmente molto elevato utilizzando algoritmi clinico-bioumorali o tecniche d'immagine morfologiche, anche le più avanzate, quali lo score del calcio coronarico o l'angiografia coronarica mediante tomografia computerizzata, ma è necessario documentare la presenza d'ischemia miocardica inducibile sotto stress utilizzando metodiche funzionali (6). In quest'ottica gli esami disponibili sono l'ECG sotto sforzo, l'ecocardiocontrastografia con test da sforzo o stress farmacologico, la SPECT con test da sforzo o stress farmacologico, la SPECT con test da sforzo o stress farmacologico, la stress Cine-RMN (l'algoritmo consigliato è schematizzato nella Figura 3).

Il riscontro con uno di questi test funzionali di una condizione di alto rischio di mortalità cardiaca (Tabella 23) pone l'indicazione all'esecuzione di una coronarografia.

I pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare dovrebbero assumere aspirina, statina e ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina se presente anche ipertensione, eccetto i casi in cui ci siano controindicazioni.

Mentre è dimostrato il beneficio della terapia con ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina nei pazienti con nefropatia e ipertensione, nei pazienti con malattia cardiovascolare in assenza di queste condizioni è meno chiaro, in particolare quando il colesterolo LDL è nella norma (13,14).

Nei pazienti con precedente infarto del miocardio, i beta-bloccanti dovrebbero essere continuati per almeno 2 anni dopo l'evento (15).

I dati sugli effetti dei farmaci ipo-glicemizzanti sugli outcomes cardiaci hanno dimostrato che i tiazolidinedioni possono portare a una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca (16-18). Lo studio PROactive ha mostrato un aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco nel gruppo in trattamento con pioglitazone, senza tuttavia incremento della mortalità per insufficienza cardiaca (19,20). Successive metanalisi hanno confermato l'incremento del rischio per scompenso cardiaco nei soggetti diabetici in trattamento con pioglitazone (21,22). Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica (23,24), ne controindica l'uso nei pazienti con insufficienza cardiaca o a rischio per tale complicanza.

L'analisi combinata degli eventi cardiovascolari maggiori registrati durante gli studi clinici di fase III, effettuata dall'Agenzia Europea per i Farmaci nel processo di registrazione, non ha mostrato alcun segnale di rischio per SGLT2 (dapagliflozin, canagliflozin e empagliflozin) II primo studio di outcome cardiovascolare con SGLT2 inibitori, lo studio EMPA-REG OUTCOME con empagliflozin in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari, ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione del 14% degli eventi cardiovascolari maggiori, una riduzione del 38% della mortalità cardiovascolare e del 32% della mortalità totale (25). L'entità di tali risultati, che non sono stati osservati con altri farmaci per il diabete (26-30), inducono a preferire gli SGLT2, rispetto alle altre opzioni terapeutiche disponibili, nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori.

Numerosi studi osservazionali e metanalisi degli stessi suggeriscono che le sulfoniluree aumentino il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare e/o per tutte le cause (31-43). Tali effetti avversi sono ben più evidenti per glibenclamide che per altre molecole

della classe. La molecola con il più basso rischio d'ipoglicemia, il minore impatto sul precondizionamento ischemico e la più bassa associazione con la malattia cardiovascolare e la mortalità è gliclazide (31,33,36,43-46). Il maggiore rischio legato all'uso di glibenclamide è citato nelle principali linee-guida e anche nell'algoritmo dell'AIFA per la terapia del diabete. Da notare che nel 2013 gliclazide ha sostituito la glibenclamide nella lista dei farmaci essenziali periodicamente redatta dall'OMS.

Per quanto riguarda l'associazione tra inibitori di DDP4 o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) e scompenso cardiaco, nello studio SAVOR-TIMI53, il trattamento con saxagliptin è risultato associato a un aumento, modesto ma significativo, dell'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco, senza differenze nella mortalità (26); un analogo trend, seppure non significativo, è stato osservato nello studio EXAMINE con alogliptin (47), mentre nessun segnale di rischio è emerso nello studio TECOS con sitagliptin (28) o nei precedenti trial con endpoint metabolico, indipendentemente dalla molecola usata (48). Tre recenti metanalisi hanno esplorato la possibile associazione fra DPP4 e scompenso cardiaco (49-51); la prima ha concluso per un possibile lieve eccesso di ospedalizzazioni. La seconda ha oservato un'assenza di associazione. La terza ha concluso per un possibile effetto di riduzione degli episodi di scompenso in trattamento con inibitori del DPP4 rispetto all'uso di sulfaniluree.

La metformina si è dimostrata sicura almeno quanto altre terapia ipoglicemizzanti e può essere utilizzata nei pazienti con diabete e insufficienza cardiaca congestizia stabile, anche in quelli con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra o concomitante malattia renale cronica; tuttavia, la metformina dovrebbe comunque essere evitata nei pazienti instabili o ospedalizzati (52).

#### Bibliografia

- 1. Piatti PM, et al. Consensus: screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico. Il Diabete 2010;22:167-213
- 2. Rivellese AA, Piatti PM; Italian Intersociety Consensus Group. Consensus on: Screening and therapy of coronary heart disease in diabetic patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:757-764
- 3. Wackers FJT. Asymptomatic patients with diabetes mellitus should be screened for coronary artery disease. J Nucl Cardiol 2006;13:609-615
- 4. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, Bluemke DA, Towner SR, Le V, Bair TL, Vavere AL, Anderson JL. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. JAMA 2014;312:2234-2243
- 5. Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. ADA Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care 2007;30:2729-2736
- 6. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology. Circulation 2009;119:1330-1352
- 7. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. J Am Coll Cardiol 2005;45:43-49
- 8. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women <62 years of age. Am J Cardiol 1994;74:64-65
- 9. Avogaro A, Giorda CB, Maggini M, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women. Diabetes Care 2007;30:1241-1247
- 10. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1547-1555
- 11. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 2004;27:1954-1961
- 12. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 2006;47:65-71
- 13. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensinconverting- enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004;351:2058-2068
- 14. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in highrisk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008;372:1174-1183
- 15. Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal

- systolic function: when is it "ok" to discontinue? Curr Cardiol Rev 2012;8:77-84
- 16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-1289
- 17. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. JAMA 2007;298:1189-1195
- 18. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007;298:1180-1188
- 19. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). Diabetes Care 2007;30:2773-2778
- 20. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with "prediabetes" and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007;370:1129-1136
- 21. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007;298:1180-1188
- 22. Patel C, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? Diab Vasc Dis Res 2005;2:61-66
- 23. American Heart Association and American Diabetes Association, Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 2003:23:2941-2948
- 24. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). J Clin Endocrinol Metab 2010:95:2163-2171
- 25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128
- 26. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-1326
- 27. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-1335
- 28. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-242
- 29. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-2255
- 30. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-328
- 31. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. Diabetes Metab Res Rev 2006;22;477-482
- 32. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. Diabetologia 2006 49:930-936
- 33. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007;30:389-394
- 34. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. Diabetes Care 2008:31:1672-1678
- 35. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. BMJ 2009;339:b4731
- 36. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J 2011;32:1900-1908
- 37. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. Diabetes Obes Metab 2012;14:803-809
- 38. Forst T, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Diabetes Vasc Dis Res 2013;10;302-314
- 39. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Diabet Med 2013;30:1160-1171
- 40. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, et al. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. Diabetes Obes Metab 2014;16:977-983
- 41. Li Y, Hu Y, Ley SH, et al. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. Diabetes Care 2014;37:3106-3113
- 42. Mogensen UM, Andersson C, Fosbøl EL, et al. Sulfonylurea in combination with insulin is associated with increased mortality compared with a combination of insulin and metformin in a retrospective Danish nationwide study. Diabetologia 2015;58:50-58
- 43. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis.

Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:43-51

- 44. Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, et al. Glibenclamide vs. gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. Diabet Med 1994;11:974-980
- 45. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2004;34:535-542
- 46. Loubani M, Fowler A, Standen NB, et al. The effect of gliclazide and glibenclamide on preconditioning of the human myocardium. Eur J Pharmacol 2005;16;515:142-149
- 47. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015;385:2067-2076
- 48. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:689-697
- 49. Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. BMJ 2016;352:i610
- 50. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, Hu N, Paterson JM, Targownik L, Turin TC, Udell JA, Ernst P for the CNODES Investigators. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. N Engl J Med 2016;374:1145-1154
- 51. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, et al.; OsMed Health-DB Network. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. Eur Heart J 2015;36:2454-2462
- 52. Eurich DT,Weir DL,Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. Circ Heart Fail 2013;6:395-402

# B. SCREENING E TRATTAMENTO DEL DANNO RENALE IN CORSO DI DIABETE

# **RACCOMANDAZIONI**

# Raccomandazioni generali

Tutti gli individui con nefropatia diabetica devono essere considerati a elevato rischio di eventi cardiovascolari e dovrebbero essere trattati per ridurre tale rischio, attraverso un intervento mirato a correggere tutti i fattori di rischio.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il compenso glicemico per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il controllo pressorio per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il controllo degli altri fattori di rischio (lipidi, fumo) per rallentare la progressione della nefropatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con nefropatia conclamata l'apporto proteico con la dieta dovrebbe essere pari a 0,8 g/kg/die. Un'ulteriore riduzione (0,6-0,8 g/kg/die) può essere utile nel rallentare il declino del filtrato glomerulare (GFR) in pazienti che mostrano una tendenza alla progressione del danno nonostante l'ottimizzazione del controllo glicemico e pressorio e l'uso di ACE-inibitori e/o ARB.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti in terapia dialitica deve essere considerato un apporto proteico superiore.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

# Screening e stadiazione

Eseguire annualmente un test per valutare l'escrezione renale di albumina ed escludere la presenza di microalbuminuria: nei diabetici tipo 1 con durata del diabete >5 anni, in tutti i diabetici tipo 2 iniziando alla diagnosi di diabete e nelle donne diabetiche in gravidanza.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina. La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto essere utilizzata per stimare la velocità di filtrazione glomerulare per eseguire una stadiazione della malattia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione della velocità di filtrazione glomerulare va eseguita almeno una volta l'anno nei pazienti normoalbuminurici; più spesso nei pazienti microalbuminurici o portatori di nefropatia conclamata.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Dosaggio della albuminuria e stima del filtrato glomerulare dovrebbero essere integrati nello screening, diagnosi e monitoraggio dei soggetti con nefropatia diabetica; questo perché una quota rilevante di pazienti con diabete tipo 2 va incontro a malattia renale cronica pur rimanendo normoalbuminurico.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione A)

# **Terapia**

I pazienti con micro- o macroalbuminuria devono essere trattati con ACE-inibitori o ARB a prescindere dai loro livelli pressori. Tali farmaci sono controindicati in gravidanza.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Sebbene non esistano adeguati confronti diretti tra ACE-inibitori e ARB, vi sono trial a supporto di ognuna delle seguenti affermazioni:

• Nei pazienti con diabete tipo 1, ipertensione e qualsiasi grado di albuminuria gli ACE-inibitori rallentano la progressione della nefropatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

• Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e normoalbuminuria gli ACE-inibitori riducono il rischio di sviluppare microalbuminuria.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

• Nei pazienti con diabete tipo 2, normotesi e microalbuminurici, gli ACE-inibitori riducono il rischio cardiovascolare.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

• Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e microalbuminuria sia gli ACE-inibitori che gli ARB rallentano la progressione a macroalbuminuria.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

• Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione, macroalbuminuria e insufficienza renale (creatininemia >1,5 mg/dl), gli ARB rallentano la progressione della nefropatia.

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

- Se una delle due classi non è tollerata dovrebbe essere sostituita con l'altra.
   (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- Se si utilizzano un ACE-inibitore o un ARB è opportuno controllare la funzione renale e la potassiemia 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento o dopo un aumento di dosaggio, e poi con cadenza annuale o più ravvicinata in pazienti con funzione renale ridotta.

  (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- Il doppio blocco del RAS può essere considerato soltanto nei pazienti con proteinuria franca.
   Tuttavia, in questo caso, deve essere eseguito uno stretto monitoraggio della funzione renale e della potassiemia.

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione C)

- Per valutare sia la risposta alla terapia sia la progressione della malattia si raccomanda una sorveglianza semestrale della microalbuminuria/proteinuria.
  - (Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)
- Prendere in considerazione la consulenza di un medico esperto in nefropatia diabetica quando il GFR è <60 ml/min/1,73 m² o se vi sono difficoltà nella gestione delle comorbilità (ipertensione, alterazioni bilancio idroelettrolitico, metabolismo fosfocalcico, anemia) o quando vi sia il sospetto di una nefropatia non diabetica. E' necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è <30 ml/min/1,73 m².

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### **COMMENTO**

#### Generalità

La nefropatia diabetica si manifesta nel 20-40% dei pazienti diabetici). La microalbuminuria (**Tabella 24**) è considerata lo stadio più precoce della nefropatia diabetica nel diabete tipo 1 e un marcatore per lo sviluppo della nefropatia nel diabete tipo 2; l'aumentata escrezione urinaria di albumina, già nel range alto-normale è, inoltre, un marcatore di rischio di patologia cardiovascolare nel diabete e nella popolazione generale (1,2). I pazienti con alterata escrezione urinaria di albumina che progrediscono verso la macroalbuminuria (≥300 mg/24 ore) hanno un'elevata probabilità di sviluppare nel corso degli anni insufficienza renale cronica terminale (3,4). Tuttavia, diversi interventi terapeutici si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio e rallentare la progressione della malattia renale. Studi osservazionali recenti condotti in Italia (5,6) su soggetti con diabete tipo 2 riportano una prevalenza di micro-macroalbuminuria del 27-34%.

Tra le cause primarie di ESRD incidente in Italia, attualmente il diabete è presente in più del 20% dei casi ed è fra le tre cause più frequenti, insieme alle patologie vascolari e alle cause ignote, che nel nostro paese sono indicate in un'elevata percentuale di casi. Tuttavia, indipendentemente da problemi di codifica, il contributo del diabete alla ESRD in Italia è in aumento, come mostrato dall'andamento degli ultimi anni (7).

#### Tabella 24. Escrezione urinaria di albumina

Categoria	Raccolta spot (mg/g ο μg/mg creatinina)	Raccolta minutata (μg/min)	Raccolta nelle 24 ore (mg/24 ore)
Albuminuria normale	<10 (uomini); <15 (donne)	<10	<10
Albuminuria alta-normale	<25 (uomini); <35 (donne)	10-19	10-29
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Macroalbuminuria	≥300	≥200	≥300

# Compenso glicemico

Tutte le linee-guida concordano nel raccomandare l'ottimizzazione del compenso glicemico. Ampi studi prospettici randomizzati hanno infatti dimostrato che la gestione intensiva del diabete, con l'obiettivo di raggiungere valori glicemici quanto più possibile vicini alla normoglicemia, è in grado di ritardare l'insorgenza di microalbuminuria e la progressione dallo stato di microalbuminuria a quello di macroalbuminuria nei pazienti con diabete tipo 1 (8,9) e tipo 2 (10,11). E' interessante notare come il beneficio di un controllo glicemico prolungato perduri anche quando i pazienti non sono più sotto stretto controllo glicemico. Infatti, lo studio EDIC (follow-up del DCCT) e il follow-up dell'UKPDS hanno dimostrato che i pazienti in stretto controllo glicemico durante lo studio avevano un minor rischio di sviluppare sia micro- sia macroalbuminuria (12-14). Un'analisi post hoc dello studio ADVANCE documenta un impatto significativo dello stretto controllo glicemico anche sull'endpoint renale composito (15). Nel tipo 1, lo studio FinnDiane, ha dimostrato che l'emoglobina glicata predice l'incidenza di ESRD nei macroalbuminurici (16).

# Controllo pressorio

L'UKPDS ha dimostrato che il controllo della pressione arteriosa può ridurre l'insorgenza della nefropatia diabetica (17). L'obiettivo pressorio di <130/80 mmHq, precedentemente raccomandato dalla maggior parte delle linee-guida in tutti i pazienti diabetici, è attualmente in fase di revisione; le linee-guida KDIGO lo confermano come target ideale in tutti i pazienti con micro-/macroalbuminuria (18). La riduzione pressoria, ottenuta nella maggior parte degli studi clinici mediante inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, è in grado di prevenire/ritardare la nefropatia diabetica nei pazienti microalbuminurici/proteinurici, sia con diabete tipo 1 sia con diabete tipo 2 (19-22). L'effetto eredità del buon/cattivo controllo pregresso, che si osserva per il controllo glicemico, non è applicabile al controllo pressorio (23). Ampi studi prospettici randomizzati in pazienti diabetici tipo 1 hanno dimostrato che il raggiungimento di livelli pressori sistolici <140 mmHg, utilizzando la terapia con ACE-inibitori, fornisce un beneficio selettivo rispetto alle altre classi di antipertensivi, ritarda la progressione dallo stato microalbuminurico a quello della macroalbuminuria e può rallentare il declino della filtrazione glomerulare (GFR) nei pazienti con macroalbuminuria (19,20). Nei pazienti con diabete tipo 2 gli ARB hanno anch'essi dimostrato di ridurre la progressione dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria come pure quella verso la insufficienza renale cronica terminale (24,25). Inoltre, lo studio BENEDICT ha dimostrato che nei soggetti con diabete tipo 2, normoalbuminurici e ipertesi l'ACE-inibitore tralandopril riduce l'incidenza di microalbuminuria, mentre l'effetto del verapamil è paragonabile a quello della terapia antipertensiva convenzionale (26). Mauer et al non hanno confermato in una coorte di pazienti con diabete tipo 1, normotesi e normoalbuminurici effetti benefici del trattamento con farmaci bloccanti il RAS per quanto riguarda la comparsa di microalbuminuria (27).

Gli ACE-inibitori e gli ARB vanno utilizzati al massimo dosaggio tollerato dal paziente al fine di ritardare la progressione verso l'insufficienza renale terminale. Riguardo all'utilizzo di una terapia di associazione ACE-inibitore più ARB, lo studio ONTARGET, condotto su soggetti a elevato rischio cardiovascolare trattati con ramipril e/o telmisartan, ha mostrato effetti negativi sulla funzionalità renale e sul rischio di ESRD e mortalità (28), pur in presenza di un maggior effetto antiproteinurico. Lo studio VA NEPHRON-D, ha dimostrato un incremento di eventi avversi, in assenza di alcun vantaggio in termini renali o cardiovascolari, in pazienti con nefropatia diabetica trattati con doppio blocco (29). Questo approccio terapeutico è comunque tuttora utilizzato (30). Una metanalisi ha dimostrato come, pur in assenza di miglioramento della sopravvivenza, ACE-inibitori, ARBs e, soprattutto, la loro combinazione, sono le strategie più efficaci nel ridurre la progressione verso la insufficienza renale terminale dei pazienti con malattia renale cronica (31). Va anche precisato come i dati dello studio ALTITUDE abbiano portato alla controindicazione all'uso dell'inibitore della renina in pazienti già trattati con inibitore del RAS (32). Gli altri farmaci antipertensivi, quali diuretici, calcioantagonisti e beta-bloccanti, dovrebbero essere utilizzati come terapia addizionale per ottenere il raggiungimento del target pressorio in pazienti già trattati con ACE-inibitori o ARB, o come farmaco di prima scelta negli individui che non tollerano i farmaci attivi sul RAS. Qualunque combinazione efficace può essere utilizzata; tuttavia, lo studio ACCOMPLISH ha documentato una migliore protezione cardiorenale, esercitata dall'associazione ACE-inibitore/calcioantagonista in pazienti a elevato rischio cardiovascolare normo o microalbuminurici (33). Nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori o ARB occorre monitorare la potassiemia e la creatininemia 1-2 settimane dopo l'inizio della terapia o dopo un aumento del dosaggio, e successivamente con cadenza annuale. Un incremento dei livelli di creatinina maggiore del 30% rispetto ai valori di partenza richiederebbe un approfondimento diagnostico per escludere la presenza di stenosi dell'arteria renale. Una dieta povera in potassio e/o diuretici non risparmiatori di potassio possono aiutare a prevenire/controllare l'iperpotassiemia. I farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina possono causare malformazioni congenite. Pertanto, se una donna diabetica in terapia con ACE-inibitori o ARB pianifica una gravidanza dovrebbe sospendere l'assunzione di tali farmaci prima del concepimento.

Dati epidemiologici raccolti in Italia documentano una prevalenza di pazienti diabetici tipo 2 trattati con ACE-inibitori o AT1 bloccanti del 62% (5); purtroppo, ben il 34,3% dei pazienti micromacroalbuminurici non è in trattamento con un farmaco attivo sul RAS (6).

# Trattamento dislipidemia

Non sono disponibili studi randomizzati, che abbiano documentato effetti protettivi delle statine sulla progressione della nefropatia diabetica. Lo studio FIELD (34) ha documentato una riduzione dell'albuminuria e un rallentamento della curva di perdita del filtrato glomerulare associata all'uso del fibrato. L'associazione statina-ezetimibe ha dimostrato un effetto benefico sulla progressione delle nefropatie croniche (35).

#### Abolizione del fumo

Il fumo è un fattore di rischio indipendente per la comparsa di microalbuminuria e per la sua progressione, nonché per lo sviluppo di ESRD (36,37).

#### Trattamento multifattoriale

Lo studio DCCT-EDIC nel tipo 1 (38) e lo Steno-2 e l'ADVANCE nel tipo 2 (39,40) hannodimostrato come un trattamento farmacologico intensivo finalizzato alla ottimizzazione non solo del compenso glicemico e pressorio, ma anche di quello lipidico, sia efficace nel ridurre il rischio di progressione da nefropatia incipiente a nefropatia conclamata.

# Restrizione proteica

Alcuni studi clinici randomizzati hanno dimostrato un effetto benefico della restrizione dell'introito proteico sulla progressione della nefropatia (41).

# Screening, stadiazione e monitoraggio

Le raccomandazioni relative allo screening derivano dall'esperienza clinica o da *consensus* di esperti e presentano un elevato grado di omogeneità tra le diverse linee- guida. Il test di screening per valutare l'escrezione renale di albumina (AER) ed escludere la presenza di micro- o macroalbuminuria deve essere preceduto dall'esame standard delle urine; se questo dimostra la presenza di proteine (dipstick positivo), è necessario eseguire una valutazione quantitativa e qualitativa della proteinuria (dosaggio escrezione urinaria di albumina) e una stima del filtrato glomerulare; se il dipstick è negativo si deve comunque procedere al test di screening. L'attività fisica estrema, infezioni, febbre, scompenso cardiaco, grave iperglicemia e marcata ipertensione possono falsare i valori di AER e, in presenza di tali condizioni, è consigliabile rimandare il test di screening.

La valutazione dell'AER può essere effettuata con tre modalità: 1) misurazione del rapporto albumina/creatinina (A/C, mg/g; μg/mg o mg/mmol) su un campione di urina del mattino (metodo preferito per lo screening; **Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A**); 2) raccolta delle 24 ore (mg/24 ore); 3) raccolta temporizzata (preferibilmente notturna, μg/min); gli intervalli di normalità sono riportati nella **Tabella 24**. La misurazione della sola albuminuria senza il dosaggio contemporaneo della creatininuria è meno costosa ma suscettibile di falsi positivi e negativi per le possibili variazioni della concentrazione urinaria, e non è pertanto raccomandata. La misurazione sulla raccolta temporizzata è talora preferita, come test di conferma, per la sua maggiore accuratezza.

Lo screening è raccomandato annualmente nel diabete tipo 1 con durata del diabete >5 anni, in tutti i diabetici tipo 2 al momento della diagnosi di diabete e nelle donne diabetiche in gravidanza (nel diabete gestazionale la presenza di microalbuminuria in assenza di infezioni delle vie urinarie è un forte indice predittivo di preeclampsia). A causa della variabilità dell'escrezione urinaria di albumina (AER), prima di considerare un soggetto come micro-/macroalbuminurico è necessario riscontrare valori anormali in almeno due su tre test effettuati nell'arco temporale di 6 mesi.

La maggior parte degli esperti concorda nel raccomandare una sorveglianza semestrale della micro-/macroalbuminuria, sia per valutare la risposta alla terapia antipertensiva sia per monitorare la progressione della malattia. Alcuni autori, inoltre, ritengono che riportare i valori di microalbuminuria nella o vicino alla normalità possa migliorare la prognosi renale e cardiovascolare (42,43), sebbene ciò non sia stato formalmente dimostrato in studi prospettici. Gli Annali AMD hanno documentato come la determinazione della escrezione urinaria di albumina venga eseguita annualmente solo nel 41,3% dei pazienti diabetici (5). La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente e utilizzata per la stima del GFR e la stadiazione della malattia renale cronica in tutti gli adulti con diabete, indipendentemente dal livello di escrezione urinaria di albumina, poiché la prevalenza di pazienti con CKD e normoalbuminuria è elevata (44-46). La creatinina sierica da sola non dovrebbe mai essere usata come indicatore della funzionalità renale. Qualora non riportato nel referto di laboratorio, il GFR può essere calcolato con la formula di Cockroft-Gault, l'equazione MDRD o con la equazione Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), che utilizza gli stessi parametri della formula semplificata dello studio MDRD, ma è più precisa di quest'ultima e più accurata nel definire il rischio cardiovascolare in relazione alla malattia renale cronica sia nella popolazione non diabetica sia in quella con diabete tipo 2 (47,48).

La stima del GFR può essere facilmente calcolata andando all'indirizzo web: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr.

La malattia renale cronica viene tuttora classificata secondo le indicazioni della National Kidney Foundation (Tabella 25); va però sottolineato come siano state proposte classificazioni alternative che si basano su una stratificazione più dettagliata per livelli di albuminuria e range di GFR permettendo una stadiazione più precisa della malattia (a fini prevalentemente prognostici) ed espandendo il concetto del "continuum" del danno renale in corso di diabete (49,450).

In presenza di malattia renale cronica di stadio 3, è importante valutare la presenza di complicanze della malattia renale cronica (anemia, malnutrizione, iperparatiroidismo, deficit di vitamina D). Inoltre, la consulenza di un medico esperto di nefropatia diabetica va considerata quando il GFR è <60 ml/min/1,73 m² o se vi sono difficoltà nella gestione dell'ipertensione o dell'iperpotassiemia. E' necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è <30 ml/min/1,73 m²; una consulenza precoce in questi pazienti ha infatti dimostrato di ridurre i costi, migliorare la qualità della cura e ritardare l'ingresso in dialisi (51).

Tabella 25. Stadi della malattia renale cronica

Stadio	Descrizione	GFR (ml/min per 1,73 m²)
1	Danno renale* con GFR normale o aumentato	≥90
2	Danno renale* con GFR lievemente ridotto	60-89
3a	Riduzione del GFR lieve-moderata	45-59
3b	Riduzione del GFR moderata-severa	30-45
4	Severa riduzione del GFR	15-29
5	Insufficienza renale terminale	<15 o dialisi

<sup>\*</sup> Il danno renale è definito dalla presenza di albuminuria, anormalità del sedimento urinario, ematochimiche, anatomopatologiche o degli esami strumentali.

#### **Bibliografia**

- 1. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. Circulation 2004;110:32-35
- 2. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010;375:2073-2081
- 3. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. Br Med J 1997;314:783-788
- 4. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al.; ADVANCE Collaborative Group: Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 2009;20:1813-1821
- 5. Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. J Intern Med 2013;274:176-191
- 6. Annali AMD 2011. Focus su: pattern assistenziali in base al livello di funzionalità renale
- 7. Registro Italiano di Dialisi e Trapianto. www.sin-italy.org
- 8. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:304-309
- 9. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int 1995;47:1703-1720
- 10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853
- 11. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572
- 12. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000;342:381-389
- 13. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and

progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. JAMA 2003;290:2159-2167

- 14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589
- 15. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group: Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. Kidney Int 2013;83:517-523
- 16. Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, et al.; FinnDiane Study Group. Competing-risk analysis of ESRD and death among patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. J Am Soc Nephrol 2011;22:537-544
- 17. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998;317:703-713
- 18. KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of Blood Pressure in CKD. Kidney Int 2012(suppl);2:363-369
- 19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456-1462
- 20. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria: North American Microalbuminuria Study Group. Am J Med 1995;99:497-504
- 21. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-259
- 22. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370(9590):829-840
- 23. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1565-1576
- 24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-860
- 25. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-869
- 26. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al.; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004;351:1941-1951
- 27. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med 2009;361:40-51
- 28. Mann J, Schmieder RE, McQueen M, et al.; on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008;372:547-553
- 29. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined Angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013;369:1892-1903
- 30. Remission Clinic Task Force: Clinical Research Center "Aldo e Cele Daccò". The remission clinic approach to halt the progression of kidney disease. J Nephrol 2011;24:274-281
- 31. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al.;. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. Lancet 2015;385:2047-2056
- 32. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al.; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;367:2204-2213
- 33. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al.; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2010;375:1173-1181
- 34. Davis TM, Ting R, Best JD, et al.; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. Diabetologia 2011;54:280-290
- 35. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377(9784):2181-2192
- 36. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, et al. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. Diabetes 2001;50:2842-2849
- 37. Chuahirun T, Simoni J, Hudson C, et al. Cigarette smoking exacerbates and its cessation ameliorates renal injury in type 2 diabetes. Am J Med Sci 2004;327:57-67
- 38. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, White NH, Danis RP, Davis MD, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. Arch Intern Med 2011;171:412-420
- 39. Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 1999;353:617-622
- 40. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. Diabetes Care 2009;32:2068-2074
- 41. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, et al. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: metanalysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2013;3(5). pii: e00293

- 42. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al.; Irbesartan in patients with type 2 diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-878
- 43. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege H, et al.; Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. Circulation 2004;110:2809-2816
- 44. MacIsaac RJ Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:195-200
- 45. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al.; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. Diabetes 2006;55:1832-1839
- 46. Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. J Hypertens 2011;29:1802-1809
- 47. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. Ann Intern Med 2012;156:785-795, W-270-W-278
- 48. Hsu CY. CKD-EPI eGFR categories were better than MDRD categories for predicting mortality in a range of populations. Ann Intern Med 2012;157:JC5-12
- 49. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int 2011;80:17-28
- 50. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013;3:1-150
- 51 Levinsky NG. Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. Ann Intern Med 2002;137:542-543

# C. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA RETINOPATIA DIABETICA

#### **RACCOMANDAZIONI**

# Raccomandazioni generali

Ottimizzare il compenso glicemico riduce il rischio e la progressione della retinopatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Un rapido miglioramento del controllo glicemico può essere seguito, nel breve termine, da un aggravamento della retinopatia diabetica che tende però a stabilizzarsi nel tempo e nel lungo termine, mantenendo il buon compenso metabolico, ne rallenta la progressione. Questa eventualità deve essere tenuta presente soprattutto nell'approccio terapeutico dei pazienti diabetici con retinopatia non proliferante grave, che può evolvere rapidamente nella forma proliferante.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il controllo pressorio riduce il rischio e la progressione della retinopatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

# Principi generali di screening

I pazienti con diabete tipo 1 dovrebbero avere una prima valutazione del fundus oculi in dilatazione, dopo 5 anni dalla diagnosi del diabete o alla pubertà.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

I pazienti con diabete tipo 2 dovrebbero avere una prima valutazione del fundus oculi in dilatazione, alla diagnosi di diabete.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

I successivi esami, in entrambi i tipi di diabete, dovrebbero essere ripetuti almeno ogni 2 anni Se la retinopatia è in progressione, l'esame dovrà essere effettuato più frequentemente.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

Le donne diabetiche che pianificano una gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un esame completo dell'occhio ed essere informate sui rischi dello sviluppo o della progressione della retinopatia diabetica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

Le donne diabetiche in gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un esame completo alla conferma della gravidanza e seguite fino al parto (in assenza di lesioni, almeno ogni 3 mesi; in presenza di retinopatia di qualsiasi gravità, a giudizio dell'oculista).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

Lo screening della retinopatia diabetica può essere eseguito mediante una o più delle seguenti metodiche: oftalmoscopia (diretta e/o indiretta), biomicroscopia (lampada a fessura con lenti sia a contatto che non) con pupille dilatate; fotografie a colori o in bianco e nero del fondo oculare.

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione C)

La fluorangiografia retinica non è indicata come strumento per lo screening della retinopatia diabetica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

# Diagnosi

La fluorangiografia retinica non è indicata come strumento per la diagnosi della retinopatia diabetica. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

Il ricorso alla fluorangiografia retinica, finalizzata al trattamento laser, è necessario per chiarire la patogenesi delle lesioni, impossibile sulla base del solo esame clinico. In particolare:

- interpretazione patogenetica dell'edema maculare;
- individuazione di neovascolarizzazioni dubbie;
- esatta definizione delle zone retiniche ischemiche;
- studio della macula nei casi di perdita visiva non giustificata clinicamente.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

La fluoroangiografia è sconsigliata in gravidanza.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Screening della retinopatia diabetica (RD): classificazione delle lesioni e urgenza della consulenza oculistica

Vedi Tabella 26

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### Trattamento della retinopatia proliferante

La panfotocoagulazione retinica deve essere eseguita con urgenza in tutti i casi di retinopatia diabetica proliferante ad alto rischio e/o neovascolarizzazioni papillari o retiniche, associate a emorragie preretiniche o vitreali.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

La panfotocoagulazione retinica è indicata nei pazienti che presentano una retinopatia diabetica proliferante non ad alto rischio oppure una retinopatia non proliferante grave se il monitoraggio è reso problematico dalla scarsa collaborazione del paziente o da difficoltà logistiche.

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

In presenza di una retinopatia diabetica proliferante ad alto rischio, il trattamento dell'edema maculare deve essere eseguito in concomitanza con l'inizio della panfotocoagulazione.

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

La vitrectomia associata a fotocoagulazione laser sarà eseguita a giudizio dell'oculista in condizioni particolari legate alla retinopatia diabetica proliferante avanzata.

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'iniezione intravitreale di farmaci antiangiogenici è stata proposta come alternativa alla panfotocoagulazione nel trattamento della retinopatia diabetica proliferante.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)

#### Trattamento dell'edema maculare diabetico

In pazienti diabetici con edema maculare clinicamente significativo non centrale, ossia se il centro della macula non è coinvolto, è indicata la fotocoagulazione laser. In pazienti diabetici con edema maculare che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva, la terapia antiangiogenica e in alternativa con impianto di steroide è preferibile alla fotocoagulazione laser.

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Analisi per sottogruppi condotte in uno studio randomizzato controllato suggeriscono che, in pazienti diabetici con edema maculare che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva, la terapia laser può essere considerata in prima linea se lo spessore OCT nel central subfield è inferiore a 400 µm, utilizzando la terapia antiangiogenica come seconda linea nei casi in cui la risposta clinica sia insufficiente. La terapia antiangiogenica è sempre preferibile in prima linea se lo spessore OCT nel central subfield è superiore a 400 µm.

# (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

### Follow-up

La freguenza dei controlli deve essere:

- a) in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni;
- b) in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi;
- c) in presenza di retinopatia non proliferante moderata, ogni 6-12 mesi;
- d) in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

Tabella 26. Screening della retinopatia diabetica (RD): classificazione delle lesioni e urgenza della consulenza oculistica

Sintomi e segni	Diagnosi presuntiva	Azione
<ul><li>Assenza di disturbi visivi</li><li>Nessuna lesione</li></ul>	Assenza di RD	Rivedere in sede di screening a 24 mesi

<ul><li>Assenza di disturbi visivi</li><li>Microaneurismi isolati</li></ul>	RD non proliferante lieve	Rivedere in sede di screening a 12 mesi
<ul> <li>Assenza di disturbi visivi</li> <li>Emorragie isolate e/o microaneurismi e/o essudati duri isolati e a più di un terzo di diametro papillare dal centro della macula</li> <li>Noduli cotonosi non associati ad altri segni di retinopatia non proliferante grave</li> </ul>	RD non proliferante moderata	Rivedere in sede di screening a 6-12 mesi
<ul> <li>Assenza o presenza di disturbi visivi</li> <li>Essudati duri a circinnata o a placca, all'interno delle arcate vascolari temporali</li> <li>Qualsiasi altro reperto che l'osservatore non si senta in grado di interpretare con sicurezza</li> <li>Segni di pregressa fotocoagulazione se il paziente non risulta seguito regolarmente da un oculista</li> </ul>	RD non proliferante moderata con possibile DME	Approfondire entro 3-6 mesi in ambiente specialistico
<ul> <li>Assenza o presenza di disturbi visivi</li> <li>Irregolarità venose (a corona di rosario, formazione di anse, sdoppiamenti) e/o</li> <li>Emorragie multiple e/o</li> <li>noduli cotonosi multipli e/o</li> <li>Anomalie microvascolari intraretiniche (IRMA)</li> </ul>	RD non proliferante grave (preproliferante)	Approfondire entro 3 mesi in ambiente specialistico
<ul> <li>Riduzione dell'acuità visiva non correggibile mediante foro stenopeico</li> <li>Emorragie e/o essudati duri entro un terzo di diametro papillare dalla macula</li> </ul>	Edema maculare clinicamente significativo o Maculopatia ischemica	Approfondire con urgenza in ambiente specialistico
<ul> <li>Neovasi della papilla ottica e/o della retina</li> <li>Emorragie preretiniche</li> </ul>	RD proliferante	Approfondire con urgenza in ambiente specialistico
<ul> <li>Neovasi di grandi dimensioni (&gt;1/3 dell'area papillare) o neovasi associati a emorragie preretiniche</li> </ul>	RD proliferante ad alto rischio	Approfondire con urgenza in ambiente specialistico

<ul> <li>Tessuto fibrovascolare retino- vitreale o papillo-vitreale</li> <li>Distacco di retina</li> <li>Rubeosi dell'iride</li> </ul>	Oftalmopatia diabetica avanzata	Approfondire con urgenza in ambiente specialistico
--	------------------------------------	--

RD, retinopatia diabetica; DME, edema maculare diabetico.

#### COMMENTO

La retinopatia diabetica (RD) è la più importante complicanza oculare del diabete mellito e costituisce nei paesi industrializzati la principale causa di cecità legale tra i soggetti in età lavorativa. I sintomi a essa correlati spesso compaiono tardivamente, quando le lesioni sono già avanzate, e ciò sovente limita l'efficacia del trattamento.

# **Epidemiologia**

A livello nazionale non esistono dati relativi alla prevalenza e incidenza della cecità legale (residuo visivo non superiore a 1/20 nell'occhio migliore) nei pazienti diabetici, e neppure un registro dei soggetti affetti da diabete mellito. Esistono tuttavia dati epidemiologici da cui emerge che almeno il 30% della popolazione diabetica è affetto da retinopatia e che annualmente l'1% viene colpito dalle forme gravi della stessa. I principali fattori di rischio associati alla comparsa più precoce e a un'evoluzione più rapida della retinopatia sono la durata del diabete, lo scompenso glicemico e l'eventuale ipertensione arteriosa concomitante, sia nei pazienti con diabete tipo 1 sia in quelli tipo 2.

Una recente metanalisi sui più importanti studi internazionali di prevalenza, basati su casistiche di registri, ha dimostrato, su un totale di 35 studi (1980-2008) con dati di 22.896 pazienti diabetici, una prevalenza complessiva di RD del 34,6% (IC 95% 34,5-34,8), di retinopatia proliferante del 6,96% (6,87-7,04), di edema maculare diabetico (DME) del 6,81% (6,74-6,89) e di retinopatia ad alto rischio del 10,2% (10,1-10,3). Pertanto, circa un terzo della popolazione diabetica è affetto da RD in forma più o meno grave. I principali fattori di rischio associati sono rappresentati dalla durata del diabete, dai livelli di emoglobina glicata, dalla pressione arteriosa e dall'essere affetti da diabete tipo 1 piuttosto che tipo 2 (1).

La prevalenza della RD è trascurabile nei giovani con diabete di durata inferiore ai 5 anni e in età prepubere. Quando il diabete è diagnosticato dopo i 30 anni di età, la prevalenza di retinopatia è del 20% dopo 5 anni di malattia, 40-50% dopo 10 anni e oltre il 90% dopo i 20 anni (2,3). L'incidenza cumulativa di retinopatia in un periodo di osservazione di 4 anni varia dal 34 al 59%, a seconda che si tratti rispettivamente di pazienti anziani trattati con sola dieta o di giovani insulino dipendenti (4,5).

Secondo i dati dei 25 anni di follow-up del più importante survey epidemiologico sulla RD, il Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) (6), la progressione cumulativa della RD è 83% e quella di RD proliferante 42% in un campione di 955 pazienti con diabete tipo 1 residenti nel Wisconsin meridionale. Per la prima volta è stata verificata e misurata anche la regressione spontanea della RD, risultata del 18% annuo. I principali fattori di rischio per la progressione della RD si sono confermati essere valori più elevati di emoglobina glicata, la durata complessiva della malattia e, per la progressione a RD proliferante, la presenza di microalbuminuria.

Studi epidemiologici condotti in varie aree geografiche concordano nell'indicare che le complicanze oculari del diabete rappresentano la più comune causa di cecità negli adulti in età lavorativa, in Italia come in altri paesi industrializzati. I pochi dati disponibili per l'Italia mostrano che nella Provincia di Torino, nel 1995, l'incidenza di cecità secondaria al diabete era di circa 2 casi/100.000 abitanti/anno (7) e la RD era causa del 13% dei casi di grave handicap visivo. In provincia di Viterbo, nel 2002-2003, la RD risultava causa del 15% dei casi di cecità, insieme al

glaucoma (15%) e dopo la degenerazione maculare senile (19%) (8). Da un'indagine più recente condotta fra 15.725 membri dell'Unione Italiana Ciechi, di cui 6133 (39%) ipovedenti e 9592 (61%) ciechi totali, le cause principali di deficit visivo risultavano la miopia grave (11,78%), la degenerazione maculare senile (11,0%), la cataratta (8,92%), il glaucoma (8,31%), la RD (8,23%) e la retinite pigmentosa (6,96%) (9).

Dal WESDR arrivano peraltro dati incoraggianti riguardo la prognosi visiva dei pazienti con RD. Infatti, in pazienti nei quali il diabete tipo 1 era stato diagnosticato nei periodi <1960, 1960-69, 1970-74 e 1975-79, l'acuità visiva risultava progressivamente migliore nelle coorti con diagnosi avvenuta negli anni più recenti (OR per categoria = 0,91; IC 95% 0,88-0,93) anche dopo correzione per HbA<sub>1c</sub>, pressione arteriosa e altri fattori di rischio. Gli autori interpretano questo dato come il possibile risultato di una ridotta incidenza di RD proliferante e di DME, a loro volta dovuti al miglioramento del controllo metabolico e al trattamento laser più tempestivo e mirato nei pazienti con diagnosi più recente di diabete tipo 1 (10).

Dati analoghi che suggeriscono una ridotta incidenza di RD proliferante nel diabete tipo 1 sono stati pubblicati in Danimarca (11) e in Finlandia (12). Una metanalisi condotta su 28 studi e 27.120 pazienti complessivi conferma tassi di incidenza in riduzione per la RD proliferante e per il deficit visivo grave: 11,0 e 7,2%, rispettivamente dopo 4 anni, con valori più bassi nelle coorti seguite negli anni 1986-2008 che in quelle esaminate nel 1975-1985 (13). La tendenza potrebbe tuttavia essere di un ritardo nello sviluppo della RD proliferante, piuttosto che di una sua riduzione in termini assoluti (14).

Per il futuro, pur se l'incidenza di RD grave sembra rallentare, la situazione in termini assoluti potrebbe peggiorare in virtù del numero di persone che ammaleranno di diabete. Un'estrapolazione basata sui dati di prevalenza della RD lieve-moderata e ad alto rischio raccolti dal National Health Interview Survey e dal US Census Bureau suggerisce che il numero di cittadini statunitensi di età uguale o superiore ai 40 anni con RD è destinato a triplicare dai 5,5 milioni del 2005 a 16 milioni nel 2050, e quello dei pazienti con RD ad alto rischio da 1,2 a 3,4 milioni nello stesso periodo. Anche i casi di cataratta sono destinati a crescere del 235% nello stesso periodo (15).

# Prevenzione e trattamento medico della retinopatia diabetica

Il controllo glicemico rimane il più importante dei fattori di rischio modificabili. E' stato dimostrato, mediante studi di intervento, che ottimizzare il controllo glicemico (modificazione dello stile di vita con interventi di educazione sanitaria strutturata, intensificazione del trattamento farmacologico, supporto polispecialistico) ritarda la comparsa e rallenta il peggioramento della retinopatia, sia nei pazienti con diabete tipo 1 (16) che in quelli tipo 2, indipendentemente dal tipo di trattamento ipoglicemizzante seguito (17). Inoltre, gli effetti di qualunque periodo di buon controllo metabolico sembrano persistere nel tempo grazie a un non meglio caratterizzato effetto di "memoria metabolica" (18). Tuttavia, due recenti metanalisi condotte sui più importanti trial cinici relativi al diabete tipo 2 concludono che il controllo ottimizzato della glicemia è efficace nel ridurre l'incidenza di nuova retinopatia e la progressione delle sole forme lievi, ma non previene l'utilizzo della fotocoagulazione e l'incidenza del danno visivo grave e della cecità. Questi dati rafforzano il concetto che il controllo ottimizzato della glicemia deve essere impostato precocemente e a scopo preventivo, quando la retinopatia non è ancora comparsa o al più presente in forma lieve, in quanto inefficace negli stadi moderati o più avanzati della complicanza (19,20).

La sensazione clinica che l'ipertensione arteriosa possa peggiorare l'evoluzione della retinopatia ha trovato conferma definitiva nello studio UKPDS (21). In base a tale studio, ridurre i valori pressori da 154/87 a 144/82, mantenendoli su livelli più bassi di quelli ritenuti accettabili fino a pochi anni addietro, ha ridotto la frequenza e la gravità delle lesioni retiniche. Peraltro, i dati più recenti degli

studi ADVANCE (22) e ACCORD (23) indicano come non sia utile perseguire valori pressori molto più bassi degli obiettivi indicati dalle linee-guida internazionali.

L'utilità della cessazione del fumo di sigaretta e del controllo dei lipidi circolanti, benchè utile per la prevenzione di altre patologie vascolari, non è dimostrata nel caso della retinopatia diabetica.

Oltre alla retinopatia, il diabete è associato ad altre alterazioni oculari. La cataratta non solo è più frequente ma tende a manifestarsi più precocemente e la sua asportazione chirurgica può avere esiti meno favorevoli per il recupero visivo rispetto alla popolazione non diabetica.

# Prevenzione mediante screening

Le evidenze scientifiche oggi disponibili hanno dimostrato che, mediante programmi di screening e trattamento della retinopatia diabetica (RD), è possibile ridurre drasticamente la cecità da diabete. Nei paesi in cui tali programmi sono già stati applicati, è stata ottenuta una sostanziale riduzione della cecità da diabete, accompagnata da importanti risparmi in termini di economia sociosanitaria. La RD è infatti una patologia la cui prevenzione comporta un ottimo rapporto costo-beneficio; cioè a fronte di un costo ridotto dell'intervento medico vi è un ottimo risultato per quanto attiene alla qualità di vita del paziente.

In Italia, dove solo raramente tali programmi sono applicati sul territorio, sono ancora molti i pazienti diabetici nei quali si riscontrano le complicanze più gravi della retinopatia. I dati dello studio ARNO al riguardo sono sconfortanti, dimostrando che, nel 2010, solo il 10% di un'ampia popolazione italiana di pazienti diabetici ambulatoriali aveva eseguito un controllo del fondo dell'occhio nel corso dell'anno precedente (24). Per modificare questa situazione è indispensabile da un lato realizzare programmi di informazione rivolti sia ai pazienti che alle varie categorie del personale sanitario coinvolte a vario titolo nella loro assistenza e dall'altro convincere i decisori che la prevenzione attraverso screening è irrinunciabile dai punti di vista etico ed economico.

# Terapia oftalmologica

La fotocoagulazione laser è stata lo standard di cura della RD proliferante e dell'edema maculare diabetico negli ultimi decenni. Più recentemente, l'interesse verso la somministrazione di sostanze per via intravitreale che agiscono sulla permeabilità e proliferazione vascolare retinica ha promosso la ricerca sull'uso di farmaci che hanno un buon rapporto tra efficacia e sicurezza se iniettati direttamente nel bulbo oculare.

La fotocoagulazione laser. Il meccanismo attraverso cui il laser è in grado di contrastare l'edema e la neoangiogenesi retinica, pur essendo stato oggetto di vari studi e numerose teorie, rimane scarsamente compreso; recentemente è stato anche ipotizzato che un danno retinico a tutto spessore, come avviene con il laser convenzionale, non sia necessario per ottenere effetti terapeutici. La sua efficacia sembrerebbe legata alla capacità di ridurre la concentrazione intraoculare di VEGF e di altri fattori proangiogenici e proedemigeni nella retina trattata, tramite la fotodistruzione delle cellule loro produttrici. Altri possibili meccanismi d'azione sono: la fotocoagulazione diretta di aree di iperpermeabilità focale come i microaneurismi e la stimolazione dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) con riduzione delle citochine infiammatorie nel microambiente retinico (25). Recentemente, Lavinski e coll. hanno condotto uno studio randomizzato controllato, che suggerisce la superiorità del trattamento laser micropulsato ad alta densità rispetto al trattamento laser ETDRS modificato (26). Anche i dati della microperimetria incoraggerebbero l'utilizzo di questo nuovo approccio meno aggressivo nel trattamento dell'edema maculare clinicamente significativo (27). Tuttavia, lo strumento laser utilizzato per il trattamento micropulsato è scarsamente diffuso.

I farmaci intravitreali. I farmaci intravitreali vengono utilizzati da alcuni anni per il trattamento delle maggiori patologie retiniche, con il vantaggio di iniettare la concentrazione di farmaco efficace in camera vitrea garantendone un rilascio prolungato e ridurre la dose circolante, limitando così il rischio di eventi avversi sistemici (28). Le molecole più utilizzate sono farmaci anti-VEGF e corticosteroidi. Sulla base della loro capacità di bloccare direttamente o indirettamente i fenomeni di leakage capillare, queste molecole trovano attualmente impiego nel trattamento della maculopatia diabetica (29) e si intravede per il prossimo futuro anche un utilizzo alternativo alla fotocoagulazione (30,31).

Per ulteriori approfondimenti, sulla retinopatia diabetica, si rimanda alle *Linee-guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in italia*, revisione e aggiornamento 2015 della versione 2013 a cura del gruppo di studio sulle "Complicanze oculari del diabete" della SID.

#### Bibliografia

- 1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al.; on behalf of the Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. Diabetes Care 2012:35:556-564
- 2. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy II Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102:520-526
- 3. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy III Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984;102:527-533
- 4. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1989;107:237-243
- 5. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. Arch Ophthalmol 1989;107:244-249
- 6. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology 2008;115:1859-1868
- 7. Porta M, Tomalino MG, Santoro F, et al. Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, North-West Italy, in 1967-1991. Diabet Med 1995;12:355-361
- 8. Cruciani F, Abdolrahimzadeh S, Vicari A, et al. Causes of blind certification in an Italian province and comparison with other European countries. Clin Ter 2010;161:e11-16
- 9. Cruciani F, Amore F, Albanese G, et al. Investigation about causes of blindness and low vision among members of Blind and Visually Impaired Italian Union (UICI). Clin Ter 2011;162:e35-42
- 10. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, et al. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology 2009;116;1937-1942
- 11. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. Diabetes Care 2003;26:1258-1264
- 12. Kytö JP, Harjutsalo V, Forsblom C, et al. FinnDiane Study Group. Decline in the cumulative incidence of severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2011;34:2005-2007
- 13. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2009;32:2307-2013
- 14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. JAMA 1996;276:1409-1415
- 15. Saaddine JB, Honeycutt AA, Narayan KM, et al. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United States, 2005-2050. Arch Ophthalmol 2008;126:1740-1747
- 16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993:329:977-986
- 17. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853
- 18. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modernday clinical course of type 1. diabetes mellitus after 30 years' duration. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005). Arch Intern Med 2009;169:1307-1316
- 19. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. Br Med J 2011;343:d4169
- 20. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ 2011;343:d6898

- 21. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998;317:703-713
- 22. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007:370:829-840
- 23. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363:233-244
- 24. Bruno G, Bonora E, Miccoli R, et al.; SID-CINECA ARNO Working Group. Quality of diabetes care in Italy: information from a large population-based multiregional observatory (ARNO Diabetes). Diabetes Care 2012;35:e64
- 25. Ogata N, Ando A, Uyama M, et al. Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001;239:87-95
- 26. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA Jr, et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or highdensity micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:4314-4323
- 27. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. Retina 2010;30;908-916
- 28. Lee SS, Hughes PM, Robinson MR. Recent advances in drug delivery systems for treating ocular complications of systemic diseases. Curr Opin Ophthalmol 2009;20:511-519
- 29. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al.; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with DME. Ophthalmology 2014;121:1904-1914
- 30. Simunovic MP, Maberley DA. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Proliferaitve Diabetic Retinopathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. Retina 2015;35:1931-1942
- 31. Olsen TW. Anti-VEGF Pharmacotherapy as an Alternative to Panretinal Laser Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy. JAMA 2015;314:315-316

# D. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA NEUROPATIA DIABETICA

# **RACCOMANDAZIONI**

# Raccomandazioni generali

Ottimizzare il compenso glicemico riduce il rischio di insorgenza e progressione della neuropatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A, per il diabete tipo 1; Livello della prova II, Forza della raccomandazione B, per il diabete tipo 2)

Lo screening della neuropatia deve essere eseguito in tutti i diabetici tipo 2 alla diagnosi e nei diabetici tipo 1 dopo 5 anni di durata della malattia. Le successive valutazioni devono avere cadenza annuale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

# Polineuropatia simmetrica distale (DPN)

Lo screening della polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale cronica deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici, quali la valutazione della perdita della sensibilità pressoria al monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria mediante diapason sul dorso dell'alluce, preferibilmente inseriti in un sistema strutturato a punteggio.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Gli esami elettrofisiologici non sono necessari per lo screening della polineuropatia diabetica mentre sono indispensabili per la diagnosi differenziale qualora le caratteristiche cliniche siano atipiche.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Qualora sia diagnosticata la polineuropatia diabetica, è utile che il diabetico sia inserito in un programma di prevenzione delle ulcerazioni che includa l'educazione.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

# Neuropatia vegetativa

Lo screening per la neuropatia vegetativa deve essere eseguito attraverso un'accurata anamnesi, integrata dalla ricerca dei segni clinici e dai test dei riflessi cardiovascolari, in quanto i sintomi sono aspecifici e non consentono da soli di porre diagnosi di disfunzione vegetativa.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I test cardiovascolari sono particolarmente utili: in presenza di sintomi e segni suggestivi di disfunzione vegetativa, in presenza di alto rischio cardiovascolare o complicanze microangiopatiche (retinopatia o nefropatia diabetica), prima di un intervento chirurgico maggiore, nella preparazione di un programma di attività fisica, nei diabetici in scarso controllo glicemico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### **Trattamento**

Il trattamento farmacologico è indicato per il dolore neuropatico della DPN e per le forme cliniche della neuropatia autonomica per ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A, per il dolore neuropatico; Livello della prova II, Forza della raccomandazione B, per le forme cliniche di neuropatia autonomica).

#### COMMENTO

# Polineuropatia diabetica (DPN)

La neuropatia diabetica è una patologia eterogenea con diverse forme cliniche. Negli ultimi anni sono state proposte numerose classificazioni; una delle più utilizzate distingue le polineuropatie simmetriche, suddivise in sensitivo-motoria cronica, dolorosa acuta e vegetativa, e le neuropatie focali e multifocali, comprendenti le mononeuropatie, le radiculopatie toracoaddominali e la amiotrofia (1).

La polineuropatia diabetica (DPN) è stata di recente ridefinita come una polineuropatia simmetrica sensitivo-motoria lunghezza-dipendente nei pazienti diabetici attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica e a cofattori di rischio cardiovascolare (2).

La DPN è una complicanza comune, con una prevalenza nei diabetici adulti del 20% in casistiche non selezionate e del 30% circa in casistiche da ambulatori specialistici come risulta anche da studi epidemiologici Italiani (3). Uno studio multicentrico italiano condotto su pazienti diabetici tipo 1 e 2, che ha coinvolto 109 centri diabetologici per un totale di 8757 pazienti reclutati, riporta una prevalenza di DPN del 32,3% e dimostra come la severità della malattia aumenti con l'aumentare dell'età e della durata di malattia (4). Uno studio condotto in Piemonte in una coorte di 379 diabetici tipo 1 ha mostrato una prevalenza di DPN del 28,5% (5). La DPN è documentabile anche in pazienti in età giovanile con una maggiore prevalenza nel diabete tipo 2 rispetto al tipo 1 (25,7 vs. 8,2%), come emerge dallo studio SEARCH for Diabetes in the Youth (6).

Tra i fattori di rischio vi sono il compenso metabolico, la pressione arteriosa, i lipidi plasmatici, la durata del diabete, l'indice di massa corporea, il fumo di sigaretta e il consumo di alcol (1,5).

Lo screening della DPN deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici, quali la valutazione della sensibilità pressoria mediante il monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria all'alluce mediante diapason, preferibilmente inseriti in un sistema strutturato a punteggio come il Diabetic Neuropathy Index (Tabella 27) (4,7,9). Sono disponibili diversi sistemi di valutazione dei sintomi e dei segni mediante questionari a punteggio o *checklist*. Questi dispositivi, validati per la diagnosi di DPN, sono utili nel guidare il clinico nel percorso diagnostico favorendo un approccio accurato, efficace, rapido e quantitativo. Il gruppo di studio "Neuropatia" della SID ha messo a punto una cartella elettronica che incorpora alcuni di questi sistemi in un percorso guidato alla diagnosi di DPN.

Tabella 27. Diabetic Neuropathy Index (DNI)\*

	Punteggio (per ogni lato)
Ispezione del piede:	Normale = 0 Alterato = 1 (se ulcera: + 1)
Riflessi achillei	Presente = 0 Con rinforzo = 0,5 Assente = 1
Sensibilità vibratoria dell'alluce	Presente = 0 Ridotta = 0,5 Assente = 1

Test positivo: >2 punti. Da ref. 4

La valutazione dei segni della DPN è necessaria in quanto in più della metà dei casi è asintomatica, esponendo il paziente al rischio di lesioni ai piedi (9-10).

L'esame neurologico raccomandato è finalizzato alla ispezione dei piedi e all'identificazione della perdita della sensibilità protettiva (LOPS: Loss Of Protective Sensation) (10), che se presente rende opportuni l'inserimento del paziente in un programma di prevenzione delle ulcerazioni che includa l'educazione e la formazione strutturata degli operatori sanitari (10,11).

L'esame clinico iniziale è semplice e non richiede dispositivi costosi. Può essere condotto utilizzando le modalità della **Tabella 28** (1,8,9), che esplorano la funzione delle grosse e piccole fibre sensitive. Le piccole fibre sono responsabili della sensibilità dolorifica e termica, mentre le grosse fibre garantiscono la sensibilità pressoria e vibratoria e del riflesso achilleo.

Tabella 28. Modalità di valutazione dei segni di deficit neuropatico agli arti inferiori

Funzione nervosa	Dispositivi e/o modalità
Sensibilità pressoria	Monofilamento 10 g sul dorso dell'alluce
Sensibillità vibratoria	Diapason 128 Hz sul dorso dell'alluce
Sensibilità dolorifica	Puntura di spillo sul dorso dell'alluce (su cute integra)
Sensibilità tattile	Batuffolo di cotone sul dorso del piede
Riflessi	Riflessi rotuleo e achilleo
Forza muscolare	Estensione dell'alluce, dorsiflessione della caviglia

La riduzione della percezione della pressione tattile con monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria sono i test più sensibili e specifici di rischio di ulcere del piede, identificando la presenza di LOPS (1,8-10). Nuovi dispositivi maneggevoli di screening sono stati proposti di recente per valutare la compromissione di sudorazione, sensibilità vibratoria, pressoria, e termica a livello degli arti inferiori, e anche della funzione del nervo surale (12). L'Ipswich Touch Test, in cui l'operatore valuta la sensibilità tattile toccando con l'indice tre dita del piede del paziente, è stato proposto come alternativa a costo zero al monofilamento di 10 g per identificare il rischio di ulcerazione (12). Questi dispositivi, comunque, non sono stati ancora validati in termini di predittività di ulcerazione rispetto ai sistemi standardizzati in uso per la valutazione dei deficit neuropatici.

Secondo un approccio basato sulla gradazione della certezza diagnostica (2,13), una diagnosi di DPN che si basi sulla presenza di tipici sintomi o di segni neuropatici è una diagnosi di possibilità. La compresenza di sintomi e segni consente una diagnosi di probabilità, accettabile nella pratica clinica, mentre una diagnosi confermata richiede la presenza di anormalità dello studio della conduzione nervosa in aggiunta ai sintomi e/o segni, necessaria invece nella ricerca clinica (2,13).

La diagnosi di DPN è di esclusione, anche se raramente sono necessari esami strumentali (1,9). Una forma pura di polineuropatia delle piccole fibre può essere presente anche precocemente e si caratterizza per la presenza di sintomi e segni di danno delle piccole fibre (dolore, insensibilità dolorifica e termica, allodinia) in assenza di anormalità dello studio di conduzione del nervo surale e richiede per la conferma lo studio delle piccole fibre con biopsia di cute o delle soglie termiche (2,14).

Inoltre nei diabetici può essere presente una neuropatia non diabetica, che può essere efficacemente trattata.

Altre forme di neuropatia quali la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), o cause di polineuropatia come la carenza di vitamina B12, le gammopatie monoclonali, l'ipotiroidismo e l'uremia devono essere escluse prima di formulare la diagnosi di DPN. A tal fine, possono essere utili la rilevazione dei segni clinici, il dosaggio plasmatico di vitamina B12 e del suo metabolita l'acido metilmalonico (in particolare in presenza di uso prolungato di metformina), protidogramma elettroforetico, creatinina e TSH. Deficit di sensibilità a distribuzione simmetrica e distale con o senza sintomi neuropatici tipici sono altamente suggestivi di DPN; nei casi atipici e dubbi, è necessario richiedere una consulenza neurologica e l'esecuzione di esami elettrofisiologici (1,2,8,9).

La valutazione del dolore neuropatico è fondamentale per la diagnosi della forma dolorosa di DPN e anche per il follow-up della risposta al trattamento (15). Il dolore neuropatico si definisce come un dolore che nasce come diretta conseguenza di una lesione o malattia del sistema somatosensitivo (2,16). Per la diagnosi di neuropatia diabetica dolorosa occorre che sia presente dolore neuropatico riferibile alla DPN, quindi con la stessa localizzazione dei deficit sensitivi (16). Sono in uso crescente dispositivi di screening per discriminare il dolore neuropatico da quello nocicettivo, come il DN4 (17,18), un questionario con un breve esame obiettivo nell'aria del dolore, che, di facile uso anche da parte di non specialisti, dimostra (al *cut-off* di 4) una sensibilità dell'80% e specificità del 91% per la diagnosi di dolore neuropatico (17) e di neuropatia diabetica dolorosa (18) (Tabella 29).

Tabella 29. Versione italiana del questionario di screening del dolore neuropatico DN4

Questionario DN4 Compilare il questionario scegliendo una risposta per ciascuno dei punti riportate sotto:	proposti n	elle domande		
INTERVISTA AL PAZIENTE				
Domanda 1. Il dolore ha una o più delle seguenti caratteristiche?				
1. BRUCIANTE/URENTE	SI	NO		
2. SENSAZIONE DI FREDDO DOLOROSO	SI	NO		
3. SCOSSE ELETTRICHE	SI	NO		
Domanda 2. il dolore è associato a uno o più dei seguenti sintomi nell'area del dolore stesso?				
4. IPOESTESIA AL TATTO	SI	NO		
ESAME DEL PAZIENTE				
Domanda 3. Il dolore è localizzato nella stessa area dove l'esame fisico può rilevare una o più delle seguenti caratteristiche?				
5. IPOESTESIA AL TATTO	SI	NO		
6. IPOESTESIA ALLA PUNTURA	SI	NO		

# Domanda 4. Nell'area dolente il dolore può essere causato o peggiorato dallo: 7. SFIORAMENTO DELLA PELLE SI NO PUNTEGGIO DEL PAZIENTE: .......... / 10

Mentre vi è evidenza netta che il controllo glicemico ottimale prevenga lo sviluppo della DPN e riduca le anormalità della conduzione nervosa e della sensibilità nel diabete tipo 1, come confermato dall'analisi Cochrane (19), e da studi più recenti (20,21), nel diabete tipo 2 non vi è evidenza altrettanto robusta e univoca che il controllo glicemico intensivo determini una riduzione significativa di sviluppo o progressione di DPN (19).

Gli studi clinici nel diabete tipo 2 sugli effetti dell'intensificazione del controllo glicemico su vari *outcome* (essendo la neuropatia quasi sempre un *outcome* secondario) non hanno documentato costantemente efficacia protettiva sulla DPN (risultati positivi negli studi UKPDS, ACCORD e BARI 2D, risultati non superiori al trattamento non intensivo nel VADT, Steno-2, ADVANCE, HOME e ADDITION) (18-22). E' possibile che nel diabete tipo 2 per ottenere una migliore protezione sia necessario un intervento terapeutico mirato oltre che all'iperglicemia anche ad altri fattori di rischio cardiovascolare.

Nei casi di neuropatia dolorosa è necessario instaurare un trattamento farmacologico (1,8,9,14). Sono attualmente disponibili diversi farmaci con efficacia confermata da trial controllati e randomizzati; tuttavia, a eccezione della duloxetina e del pregabalin, nessuno di essi è specificamente autorizzato per il trattamento del dolore da DPN (26-30). La US Food and Drug Administration (FDA) ha approvato insieme a pregabalin e duloxetina, il tapentadolo (disponibile anche in Italia) per il trattamento del dolore da DPN, ma nessuno garantisce una significativa riduzione del dolore in tutti i casi, anche se usati in combinazione.

E' da sottolineare, inoltre, come il trattamento della neuropatia dolorosa sia spesso problematico a causa dell'efficacia limitata dei farmaci disponibili e dei frequenti eventi avversi, che rendono necessari per molti dei farmaci la titolazione e il monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza del trattamento; in caso di inefficacia o di eventi avversi è infatti necessario il passaggio da una classe di farmaci a un'altra.

Sono disponibili pochi studi di efficacia comparativa e trials che includano out-comes sulla qualità di vita, quindi la scelta del trattamento deve prendere in considerazione il singolo paziente e le comorbilità, e mirare alla riduzione del dolore e al miglioramento della qualità di vita (26-30,33,34).

Nella **Tabella 30** sono riassunti i farmaci di prima linea per il trattamento della neuropatia diabetica dolorosa (26-30,33,34).

Tabella 30. Farmaci di prima linea per il trattamento della neuropatia diabetica dolorosa da scegliere in base alle comorbilità e controindicazioni

Classe	Molecola	Dose usuale
Triciclici	Amitriptilina	10-75 mg/die
	Imipramina	25-75 mg/die
Alfa2-delta ligandi	Gabapentin	300-3600 mg/die
	Pregabalin	150-600 mg/die
Antidepressivi serotoninergici noradrenergici (SNRI)	Duloxetina	60-120 mg/die

Le dosi indicate si riferiscono a pazienti adulti. E' preferibile iniziare con i dosaggi minori e aumentare lentamente la dose.

La dose ottimale è la dose più bassa richiesta per il massimo di efficacia senza significativi effetti avversi.

Quali farmaci di seconda linea, possono essere presi in considerazione gli oppioidi (tramadolo da 50 a 400 mg/die, ossicodone RP da 10 a 60 mg/die, tapentadolo RP da 100 a 200 mg/die) (26-30,33,34). Altre possibili opzioni sono le terapie topiche con capsaicina per forme localizzate di dolore e fisiche con la TENS con buon profilo di sicurezza (27,34).

Per i limiti sia di efficacia sia di tollerabilità dei farmaci disponibili si sono sperimentate terapie di combinazione con farmaci di diverse classi, in particolare gabapentin o pregabalin con oppioidi, con quasi costante guadagno in efficacia e sicurezza. Il recente studio COMBO-DN, pur non confermando una superiorità significativa della combinazione pregabalin-duloxetina sulla monoterapia ad alte dosi dei due farmaci, ha mostrato un trend di migliore efficacia su endpoint secondari e migliore tollerabilità (35).

Le ultime raccomandazioni per il trattamento del dolore neuropatico del NeuPSIG 2015 della IASP (36) confermano come farmaci di prima linea gli antidepressivi triciclici, la duloxetina e venlafaxina, il pregabalin e il gabapentin, mentre suggeriscono cautela nell'uso degli oppioidi (morfina e ossicodone) posizionati come farmaci di terza linea ad eccezione del tramadolo considerato di seconda linea. Non vengono formulate raccomandazioni conclusive per insufficienti evidenze su farmaci come carbamazepina, oxcarbazepina, capsaicina e tapentadolo, cui viene però riconosciuto un possibile miglior profilo di sicurezza rispetto agli altri oppioidi (36).

# Neuropatia vegetativa (DAN)

La DAN (diabetic autonomic neuropathy) è una complicanza frequente del diabete mellito e si associa a un'aumentata mortalità (37). Si ritiene che interessi circa il 20% dei pazienti: la prevalenza oscilla dal 17 al 21% nel diabete tipo 1 e dal 16 al 22% nel diabete tipo 2, in rapporto alle metodiche diagnostiche utilizzate e alle caratteristiche della popolazione esaminata. Età, durata della malattia, tipo di diabete, compenso metabolico e fattori di rischio cardiovascolare sono fattori associati alla comparsa della complicanza (37,38).

Uno studio prospettico di coorte clinica, condotto nel 2000, ha valutato la relazione esistente tra il prolungamento dell'intervallo QT (indice specifico di neuropatia autonomica cardiovascolare) e la mortalità in diabetici tipo 1. In un follow-up di 5 anni, l'allungamento del QT corretto (>440 msec) era l'unico predittore indipendente di mortalità in analisi multivariata (odds ratio 24,6) (39). Altri studi hanno confermato anche nel diabete tipo 2 la predittività sulla mortalità per tutte le cause e per cause cardiache di alcuni indici di funzione autonomica (alta frequenza cardiaca, ridotta variabilità della frequenza cardiaca, allungamento dell'intervallo QT, ipotensione ortostatica e reverse dipping), indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare e da fattori correlati al diabete (38,40). Queste importanti osservazioni sottolineano la necessità di una maggiore attenzione allo screening per la DAN, che potrebbe permettere il trattamento delle forme cliniche, una stratificazione del rischio cardiovascolare e la modulazione degli interventi preventivi nei diabetici affetti da tale complicanza (38,40).

Le manifestazioni cliniche della DAN sono numerose e possono interessare tutti gli apparati.

La neuropatia autonomica cardiovascolare (CAN, *cardiovascular autonomic neuropathy*), fattore di rischio per morbilità e mortalità cardiovascolare (odds ratio per mortalità per tutte le cause di 3,65 in una metanalisi di 15 studi per 2900 pazienti seguiti per 1-16 anni) (37,38), è la forma clinicamente più importante di neuropatia autonomica (9,37,38). Vedere, a tale proposito, le raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari del gruppo di studio SID "Neuropatia diabetica" (41,42).

I segni clinici di CAN sono tachicardia a riposo, intolleranza all'esercizio fisico e ipotensione ortostatica. Molte altre anormalità sono associate alla CAN oltre a quelle già citate (allungamento dell'intervallo QT e reverse dipping), tra cui la perdita delle variazioni riflesse della frequenza

cardiaca, una ridotta sensibilità del baroriflesso, uno squilibrio simpatovagale con predominanza simpatica, l'ischemia miocardica silente e l'instabilità perioperatoria cardiovascolare e cardiaca (43). Queste alterazioni sono ipotetici meccanismi sottostanti l'eccesso di mortalità associato alla CAN (37,38,40).

Lo screening può essere effettuato con l'ausilio di una batteria di semplici e riproducibili test cardiovascolari, proposti da Ewing negli anni '70 del secolo scorso, che si basano sulle modificazioni riflesse della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa; mentre i primi esplorano prevalentemente la funzione cardiaca vagale, il test dell'ipotensione ortostatica valuta la funzione simpatica (38,41). I test della frequenza cardiaca più utilizzati sono il deep breathing (serie di espirazioni e inspirazioni profonde), la manovra di Valsalva (espirazione forzata contro resistenza) e il lying-to-standing (alzarsi in piedi dopo essere stati sdraiati su un lettino). L'esecuzione di questi test richiede esclusivamente la disponibilità di uno sfigmomanometro e di un elettrocardiografo; sono disponibili in commercio anche software per l'esecuzione e la lettura dei test.

E' da sottolineare che i test cardiovascolari sono soggetti a molti fattori confondenti, in particolare l'adeguatezza dello stimolo e l'età; sono quindi necessari valori di riferimento in rapporto all'età per quelli basati sulla frequenza cardiaca, nonché cautela nell'interpretazione dei risultati in presenza di condizioni quali insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco, uso di farmaci quali diuretici, alfalitici, psicofarmaci (41,42).

Per uno screening ambulatoriale possono essere utilizzati il test dell'ipotensione ortostatica più due test della frequenza cardiaca (*deep breathing* più manovra di Valsalva o *lying-to-standing*).

Il trattamento dell'ipotensione ortostatica è indicato solo nelle forme sintomatiche con l'obiettivo di minimizzare i sintomi ortostatici. Il primo approccio terapeutico prevede misure non farmacologiche (evitare farmaci che aggravino l'ipotensione) e strategie comportamentali cui educare il paziente (evitare situazioni favorenti, adeguato apporto di liquidi e sale, contromanovre fisiche nelle condizioni di stress ortostatico). Nel caso di insuccesso, si passa alla terapia farmacologica con midodrina (l'unico farmaco approvato per questa indicazione) o il fluoroidrocortisone (44).

La stadiazione della CAN include una compromissione precoce (un solo test alterato), confermata (due test di frequenza cardiaca alterati) e avanzata (presenza di ipotensione ortostatica oltre ad anormalità dei test di frequenza cardiaca) (38) (Figura 4).

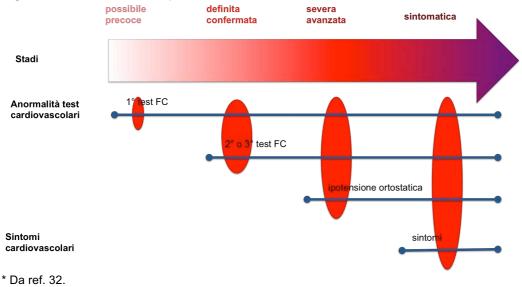


Figura 4. Stadi della neuropatia autonomica cardiovascolare\*.

La neuropatia gastrointestinale è comune e può colpire qualsiasi tratto, provocando disfagia, gastroparesi, stipsi, diarrea, incontinenza fecale. La gastroparesi deve essere sospettata in pazienti con controllo glicemico irregolare, o con significativi sintomi gastrici senza altre cause apparenti. In presenza di sintomi gastrici suggestivi di gastroparesi (nausea, vomito, sensazione di ripienezza, sazietà precoce, gonfiore epigastrico), e in alternativa alla scintigrafia gastrica (esame gold standard), è possibile studiare lo svuotamento gastrico con il breath test all'acido ottanoico con carbonio 13, test senza uso di radioattivo approvato anche dalla FDA, tenendo presente l'effetto interferente dell'iperglicemia non controllata e della chetoacidosi (45).

In adulti con gastroparesi può essere effettuato un tentativo terapeutico con gastrocinetici come metoclopramide, domperidone o eritromicina (46,47). Come per la DPN questi interventi terapeutici non modificano la storia naturale della neuropatia, ma hanno un impatto positivo sulla qualità della vita.

L'EMA ha posto limitazioni della dose e della durata d'impiego della metoclopramide che deve essere prescritta esclusivamente per un uso a breve termine per un massimo di 5 giorni, alla dose massima di 30 mg/die in 3 somministrazioni/die, al fine di minimizzare i rischi di reazioni avverse neurologiche come sintomi extrapiramidali e discinesia tardiva irreversibile (48,49). La possibilità di utilizzo della metoclopramide si restringe a condizioni di grave riacutizzazione dei sintomi gastrici non responsivi ad altri procinetici o antiemetici e per non più di 5 giorni.

La localizzazione urogenitale è causa di disfunzione vescicale, disfunzione erettile ed eiaculazione retrograda (46,47). Infine, possono essere compromessi sia la funzionalità delle ghiandole sudoripare (47), sia la capacità di riconoscimento dei segni dell'ipoglicemia, fino alla comparsa di un quadro anemico secondario a inappropriata secrezione di eritropoietina.

Le norme sulla redazione del certificato diabetologico per la patente di guida prevedono l'obbligo di fornire indicazioni sulla presenza e gravità di polineuropatia diabetica e neuropatia autonomica. A tale riguardo si rimanda al documento preparato dal gruppo di studio "Neuropatia" della SID (50).

#### **Bibliografia**

- 1. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:956-962
- 2. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010;33:2285-2293
- 3. Spallone V, Vermigli C. Neuropatia e assistenza al diabetico. In Bonora E, Sesti G (Ed.). Società Italiana di Diabetologia. Il diabete in Italia. Ediz. Bononia University Press, Bologna 2016, p.233-253
- 4. Fedele D, Comi G, Coscelli C, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. Diabetes Care 1997;20:836-843
- 5. Veglio M, Sivieri R. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. Diabetes Care 1993;16:456-461
- 6. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. Diabetes Care 2013;36:3903-3908
- 7. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A pratical two step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1994;17:1281-1289
- 8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2014;37(suppl 1):S14-80
- 9. Bril V, Perkinf B, Toth C; for the Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical practice guidelines. Neuropathy. Can J Diabetes 2013;37:S142-S144
- 10. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot/Consultative Section of IDF 2007
- 11. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, et al. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. Cochrane Database Syst Rev 2012 Oct 17;10:CD001488
- 12. Papanas N, Ziegler D. New vistas in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. Endocrine 2014;47:690-698
- 13. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al.; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:620-628
- 14. Malik R, Veves A, Tesfaye S, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fiber

- neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:678-684
- 15. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Care 2013;36:2456-2465
- 16. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008 29;70:1630-1635
- 17. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur J Neurol 2010;17:1010-1018
- 18. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. Diabet Med 2012;29:578-585
- 19. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2012;6:CD007543
- 20. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. Curr Diab Rep 2014;14:528
- 21. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. Diabetes Care 2014;37:31-38
- 22. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) Cohort. Diabetes Care 2013;36:3208-3215
- 23. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572
- 24. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2009;169:616-625
- 25. Charles M, Ejskjaer N, Witte DR, et al. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. Diabetes Care 2011;34:2244-2249
- 26. Diabetic peripheral neuropathic pain. Consensus guidelines for treatment. American Society of Pain Educators. J Fam Pract 2006;suppl:3-19
- 27. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010;85(suppl 3):S3-14
- 28. National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Accessibile al: www.nice.org.uk/quidance/CG96
- 29. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-e88
- 30. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al.; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:629-638
- 31. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. Ann Intern Med 2014;161:639-649
- 32. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. J Diabetes Complications 2015;29:146-156
- 33. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, et al.; AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. Endocr Pract 2011;17(suppl 2):1-53
- 34. Bril V, England J, Franklin GM, et al.; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2011;76:1758-1765
- 35. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2013 May 31
- 36. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015;14:162-173
- 37. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care 2003;26:1553-1579
- 38. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:639-653
- 39. Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, et al. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. Diabetes Care 2000;23:1381-1383 40. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Investigation methods for cardiac autonomic function in human research studies. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:654-664
- 41. Spallone V, Bax G, Bellavere F, et al.; per il gruppo di studio SID "Neuropatia diabetica". Raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari nella diagnosi di neuropatia autonomica diabetica. Il Diabete 2007;19:197-223
- 42. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al.; Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. Nutr Metab Cardiovasc

Dis 2011;21:69-78

- 43. Kadoi Y. Perioperative considerations in diabetic patients. Curr Diabetes Rev 2010;6:236-246
- 44. Isaacson SH. Managed care approach to the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. Am J Manag Care 2015;21(suppl):s258-s268
- 45. Phillips LK, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Measurement of gastric emptying in diabetes. J Diabetes Complications 2014;28:894-903
- 46. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guidelines on types 2 diabetes Newer agents (partial update of CG66) (CG87), 2009, p 246-250. Accessibile al: www.nice.org.uk/guidance/CG87
- 47. Kempler P, Amarenco G, Freeman R, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Gastrointestinal autonomic neuropathy, erectile-, bladder- and sudomotor dysfunction in patients with diabetes mellitus: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:665-677
- 48. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\_and\_events/news/2013/07/news\_detail\_001854.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 49. Ehrenpreis ED, Deepak P, Sifuentes H, Devi R, Du H, Leikin JB. The metoclopramide black box warning for tardive dyskinesia: effect on clinical practice, adverse event reporting, and prescription drug lawsuits. Am J Gastroenterol 2013;108:866-872
- 50. Bax G, Bellavere F, Boemi M, et al.; per il gruppo di studio "Neuropatia diabetica" della Società Italiana di Diabetologia. Suggerimenti per la definizione e l'accertamento della presenza di neuropatia diabetica nella redazione del certificato diabetologico per la patente di guida. Accessibile al: www.siditalia.it/altri-documenti.html

# E. DISFUNZIONE ERETTILE

# **RACCOMANDAZIONI**

La disfunzione erettile (DE) ha un valore predittivo per evento cardiovascolare uguale o maggiore di altri fattori di rischio tradizionali quali la familiarità per cardiopatia ischemica, il fumo di sigaretta o la dislipidemia. (Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

La valutazione della DE deve anche includere il suo grado di severità dal momento che questa si associa a maggior rischio di eventi cardiovascolari maggiori, all'estensione della cardiopatia ischemica e al rischio di arteriopatia obliterante.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

La presenza di DE nei diabetici tipo 2 va ricercata già alla diagnosi e poi rivalutata una volta l'anno. Nei diabetici tipo 1 la DE va ricercata in presenza di una lunga durata di malattia (>10 anni) o di complicanze croniche, in particolare neuropatia e vasculopatia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La risposta positiva impone di instaurare un percorso diagnostico composto da:

- International Index of Erectile Function (IIEF-15\* o IIEF-5) (1,2);
- Anamnesi;
- Obiettività;
- esami di laboratorio (indice di testosterone libero, prolattina, TSH, PSA).

Una valutazione dei test vegetativi cardiovascolari può essere utile.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

\* L'IIEF-15 consente, in rapporto al punteggio ottenuto, di classificare la DE in: grave (<10), moderata (11-16), lieve (17-26), assente (26-30) (1).

Non sono in genere necessarie altre indagini a meno che non si preveda la necessità di intervenire chirurgicamente.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il trattamento medico prevede l'utilizzo dei farmaci inibitori della PDE-5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil) tenendo in considerazione le specifiche caratteristiche farmacocinetiche e in particolare la loro durata d'azione (4 ore per sildenafil e vardenafil, oltre 17 ore per tadalafil). Il calo ponderale, l'attività fisica e il miglioramento del controllo glicemico possono essere d'aiuto.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

# **COMMENTO**

La disfunzione erettile (DE) è la significativa o ricorrente inabilità dell'uomo nell'ottenere e/o mantenere l'erezione, fino al termine del rapporto sessuale. L'erezione peniena è un complesso evento neurovascolare che necessita dell'interazione di quattro sistemi:

- 1. sistema nervoso centrale;
- 2. sistema nervoso periferico;
- 3. sistema endocrino;
- 4. muscolatura liscia delle arterie peniene e delle trabecole.

Dati acquisiti dall'Olmsted County Study suggeriscono che la DE è maggiormente predittiva di cardiopatia ischemica negli uomini di età compresa tra 40 e 49 anni rispetto a quelli più anziani (3). L'incidenza di cardiopatia ischemica negli uomini più giovani di 40 anni con DE è 7 volte maggiore rispetto a coloro senza DE. La DE ha, nei diabetici, una prevalenza 3 volte superiore di quella riscontrata nei soggetti non diabetici (4). Essa è spesso correlata alla presenza di una neuropatia periferica e/o di una vasculopatia (5). Considerato il forte rischio di complicanze arteriosclerotiche nei soggetti con DE, in particolare se in trattamento con PDE-inibitori, va calcolato il rischio cardiovascolare utilizzando gli algoritmi a disposizione compreso quello proposto dalla Second Princeton Consensus Conference (6).

La situazione italiana è stata descritta con studi di popolazione, da Parazzini e coll. (7) nella popolazione generale e da Fedele e coll. (8-10) e De Berardis e coll. (11) nei diabetici. In 2010 maschi, intervistati da 143 medici di medicina generale, Parazzini riporta una prevalenza della DE del 12,8% strettamente correlata opatia, diabete, ipertensione, neuropatia e fumo. In 9868 diabetici, afferenti a 178 Servizi di diabetologia, Fedele e coll. (8) riscontrano una prevalenza media del 35,8%. Un'analisi in rapporto al tipo di diabete (9) evidenzia nei 1383 tipo 1 una prevalenza più elevata (51%) di quella riscontrata nei 8373 tipo 2 (37%). Anche nei diabetici la prevalenza è strettamente correlata all'età, al fumo, alla durata di malattia e alla presenza di altre complicanze croniche.

L'incidenza della DE nei diabetici, valutata in 1010 soggetti con un follow-up di 2,8 anni (10), è risultata di 68 casi/1000/anno, più che doppia pertanto di quella riportata dal Massachusetts Male Aging Study nella popolazione generale statunitense (2,8%) (12). A un'analisi multivariata risultano predittori significativi di DE l'età, la durata del diabete, la nefropatia e l'ipertensione (12). Uno studio successivo coordinato dall'Istituto Mario Negri Sud (11) svolto su 1460 diabetici tipo 2 conferma una prevalenza della DE del 34% associata più frequentemente a depressione e a una peggiore qualità di vita. Più recentemente, lo studio ADVANCE (Action in diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) ha dimostrato che la presenza di DE al momento dell'arruolamento nello studio si associava a un elevato rischio per tutti gli eventi cardiovascolari (hazard ratio: 1,19; 95% intervallo di confidenza: 1,08 a 1,32), CHD (hazard ratio: 1,35; IC 95% da 1,16 a 1,56), e malattia cerebrovascolare (hazard ratio: 1,36; IC 95% da 1,11 a 1,67) (13). Uno studio epidemiologico recente condotto su 95.000 ricoveri in Australia ha documentato come la gravità del disturbo erettile fosse correlata alla morbilità e alla mortalità in qualsiasi fascia d'età (14). Da ricordare inoltre come la DE si associ anche alla LUTS (lower urinary tract symptoms) con meccanismi etiopatogenetici molto simili (15)

In relazione alla terapia si ricorda che la terapia farmacologica non modifica la malattia sottostante o la storia naturale della malattia e della complicanza ma può migliorare la qualità di vita dei pazienti.

#### Bibliografia

- 1. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multi-dimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997;49:822-830
- 2. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1999;11:319-326
- 3. Gades NM, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Longitudinal evaluation of sexual function in a male cohort: the Olmsted county study of urinary symptoms and health status among men. J Sex Med 2009;6:2455-2466
- 4. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. How to treat erectile dysfunction in men with diabetes: from pathophysiology to treatment. Curr Diab Rep 2014;14:545
- 5. Jackson G, Boon N, Eardley I, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidencebased guidance and consensus. Int J Clin Pract 2010;64:848-857
- 6. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). Am J Cardiol 2005;96:313-321
- 7. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. Eur Urology 2000:37:43-49
- 8. Fedele D, Coscelli C, Santeusanio F, et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo italiano studio deficit erettile nei diabetici. Diabetes Care 1998;21:1973-1977
- 9. Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, et al. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. Intern J Epidemiol 2000;29:524-531
- 10. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, et al.; Diade Study Group. Incidence of erectile dysfuncion in Italian men with diabetes. J Urology 2001;166:1368-1371
- 11. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, et al.; Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (QuED) Study Group. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked. Diabetes Care 2002;25:284-291
- 12. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichriston DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54-61
- 13. Batty GD, Li Q, Czernichow S, Neal B, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) trial. J Am Coll Cardiol 2010;56:1908-1913
- 14. Banks E, Joshy G, Abhayaratna WP, et al. Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality: A prospective cohort study. PLOS Medicine 2013;10:1-13
- 15. Kirby M, Chapple C, Jackson G, et al. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: a consensus on the importance of co-diagnosis. Int J Clin Pract 2013;67:606-618

# F. CURA DEL PIEDE

# **RACCOMANDAZIONI**

# Screening e prevenzione

Tutti i pazienti con diabete mellito devono essere sottoposti a un esame completo del piede almeno una volta all'anno. Nei pazienti a elevato rischio l'ispezione dei piedi deve essere effettuata a ogni visita.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Al momento dello screening devono essere individuati i fattori di rischio per il piede diabetico. Il controllo successivo può essere programmato in base al rischio o alla presenza di lesioni (Tabella 31).

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Tabella 31. Livello di rischio per l'insorgenza di lesioni al piede in diabetico e azioni preventive

Categoria IWGDF	RISCHIO	CARATTERISTICHE	Frequenza controlli e azioni
1	Basso	Assenza di neuropatia sensitiva	Controllo ogni 12 mesi. Concordare con ciascun paziente un programma di gestione che includa l'educazione alla cura del piede
2	Medio	Neuropatia sensitiva	Controllo ogni 6 mesi. A ciascuna visita:         ispezionare entrambi i piedi;         garantire i presìdi per la cura dei piedi         esaminare le calzature; fornire adeguate raccomandazioni         rafforzare l'educazione alla cura dei piedi
3	Alto	Neuropatia sensitiva, segni di arteriopatia periferica e/o deformità ai piedi	<ul> <li>Controllo ogni 3 mesi. A ciascuna visita:         <ul> <li>ispezionare entrambi i piedi;</li> <li>garantire presìdi per la cura dei piedi</li> </ul> </li> <li>esaminare le calzature; fornire adeguate raccomandazioni, plantari su misura e calzature specifiche se vi è indicazione</li> <li>considerare la necessità di una valutazione o di una presa in carico del paziente da parte dello specialista vascolare</li> <li>verificare e rafforzare l'educazione alla cura dei piedi</li> </ul>
4	Altissimo	Precedente ulcera	Controllo ogni 1-3 mesi. Come al punto precedente, prescrizione e controllo di plantari e calzature specifiche eventualmente su misura

IWGDF, International Working Group on Diabetic Foot.

Un team per la prevenzione e cura del piede diabetico dovrebbe includere medici esperti ma anche personale con competenze in campo educativo e personale addestrato per la cura del piede diabetico (podologi e/o infermieri addestrati).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

A tutti i diabetici deve essere garantito un programma educativo sul piede diabetico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' necessario prestare particolare attenzione ai soggetti anziani (età >70 anni), specialmente se vivono soli, se hanno una lunga durata di malattia, problemi visivi ed economici, in quanto a maggior rischio di lesioni al piede.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Ai pazienti con piede a rischio di lesioni devono essere prescritte calzature di qualità e plantari per ridurre i picchi di pressione a livello della superficie plantare del piede.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

#### Modalità della visita

L'esame del piede deve includere la valutazione anamnestica di pregresse ulcere e amputazioni, l'ispezione, la palpazione dei polsi, la valutazione della alterazione delle capacità di protezione e difesa: percezione della pressione (con il monofilamento di Semmes-Weinstein da 10 g) e della vibrazione (con diapason 128 Hz o con il biotesiometro).

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Lo screening per l'arteriopatia periferica dovrebbe prevedere la valutazione della presenza di *claudicatio*, la rilevazione dei polsi tibiali e la misurazione dell'indice caviglia/braccio (ABI).

# (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

#### **Trattamento**

I diabetici con ulcere in atto o pregresse devono essere trattati da un team multidisciplinare, con esperienza nella gestione delle ulcere al piede, per prevenire la ricomparsa delle ulcere e le amputazioni.

# (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L'organizzazione dell'assistenza ai pazienti con una lesione del piede dovrebbe essere strutturata su tre livelli: 1° livello (screening e diagnosi); 2° livello (medicazioni, piccola chirurgia, scarico delle lesioni neuropatiche plantari); 3° livello (ricovero per infezioni gravi o ischemia critica, procedure di rivascolarizzazione distali, chirurgiche ed endoluminali, interventi di chirurgia ortopedica, sia di urgenza sia di elezione).

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' indicato il ricorso al ricovero ospedaliero urgente in tutti i pazienti che presentino uno dei seguenti quadri clinici: ischemia critica; infezione grave.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' utile richiedere la consulenza di un team multidisciplinare esperto nella cura del piede appena possibile, entro le 24 ore, quando si evidenza un'ulcera o infezione a carico del piede al fine di mettere in atto le sequenti azioni:

- trattamento in urgenza delle infezioni severe (flemmone, gangrena, fascite necrotizzante);
- appropriata gestione dell'ulcera, sbrigliamento, trattamento chirurgico dell'osteomielite, medicazione;
- avvio della terapia antibiotica sistemica (spesso di lunga durata) per le celluliti o le infezioni ossee;
- scarico delle lesioni;
- studio e trattamento dell'insufficienza arteriosa;
- studio radiologico (tradizionale e RMN), eventuale biopsia ossea in caso di sospetta osteomielite;
- ottimizzazione del compenso glicemico.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Vi è indicazione alla rivascolarizzazione in un paziente diabetico con PAD nei seguenti casi:

- presenza di claudicatio invalidante e/o dolore a riposo;
- riscontro di lesione trofica in presenza di una TcPO2 <30 mmHg o nei casi in cui la lesione trofica adeguatamente trattata per un mese non tenda a guarigione.

# (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Le tecniche di rivascolarizzazione endovascolari sono di prima scelta per il trattamento di tutte quelle condizioni in cui è possibile raggiungere lo stesso risultato clinico ottenibile con tecniche chirurgiche come il bypass.

# (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nel trattamento dell'ulcera neuropatica plantare, in assenza di ischemia critica (TcPO<sub>2</sub> >30 mmHg), è indicato l'uso di un apparecchio deambulatorio di scarico, in gesso o fibra di vetro, a contatto totale (TCC).

# (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Nella fase acuta del piede di Charcot, in attesa della sua risoluzione e al fine di evitare le deformità, è indicato l'impiego di un tutore rigido associato allo scarico assoluto del piede per un periodo variabile da 3 a 6 mesi.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Non ricorrere all'amputazione maggiore sino a che non sia stata effettuata una dettagliata valutazione vascolare e sia presente una o più delle seguenti condizioni:

- un dolore ischemico a riposo che non possa essere gestito con analgesici o ricorrendo alla rivascolarizzazione;
- un'infezione che metta in pericolo di vita e che non possa essere trattata in altro modo;
- un'ulcera che non tenda a guarire, nonostante corretti interventi terapeutici, e che sia accompagnata da un disagio più grave di quello conseguente a un'amputazione.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La diagnosi di infezione può essere posta in presenza di almeno 2 classici sintomi o segni di infiammazione (rossore, gonfiore, dolore, indurimento/edema o calore) oppure di secrezione purulenta.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Si raccomanda di prescrivere una terapia antibiotica per tutte le ulcere infette ma bisogna tener presente che questo spesso non è sufficiente se non è accompagnato da un appropriato trattamento dell'ulcera.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Si raccomanda di non trattare con antibiotici le ulcere non infette, per evitare le resistenze.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La pressione negativa è indicata come terapia nel trattamento delle ulcere diabetiche non ischemiche.

# (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Gli innesti autologhi di tessuto o colture cellulari riducono i tempi di guarigione delle ulcere neuropatiche, specie se localizzate in sede dorsale.

# (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con pregressa ulcera è indicata la prescrizione di ortesi (calzature idonee e plantari su misura) per la prevenzione delle recidive.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

# **COMMENTO**

Il piede diabetico viene definito dalla presenza di una ulcerazione o da distruzione dei tessuti profondi che si associa ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica. Rappresenta la prima causa di amputazione non traumatica degli arti ed è un frequente motivo di ricovero in ospedale per il paziente diabetico (1). Le amputazioni degli arti inferiori sono quasi sempre precedute da un'ulcera (85%), la cui prevalenza è pari a 0,6-0,8%. E' stato stimato che la probabilità di un diabetico di incorrere in una lesione al piede nell'arco della propria vita sia pari al 15% (1,2). Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che lo screening per il piede diabetico è in grado di ridurre il rischio di amputazioni maggiori (1,3). Il rischio di ulcere e/o amputazioni è aumentato (1,2,3,49) in pazienti che presentano:

- precedenti amputazioni e/o storia di ulcere ai piedi;
- neuropatia distale;
- deformità e/o callosità ai piedi;
- vasculopatia periferica;
- visione diminuita;
- nefropatia diabetica (specialmente i pazienti dializzati);
- scarso controllo metabolico;
- abitudine al fumo di sigaretta;
- uso di scarpe inappropriate.

Sono più frequentemente colpiti i soggetti di sesso maschile, quelli con maggior durata della malattia, di basso livello socioeconomico (1).

Alcuni studi suggeriscono che una riduzione del 49-85% delle amputazioni è stata ottenuta in paesi che hanno adottato protocolli di intervento che prevedono il trattamento delle ulcere da parte di un team multidisciplinare, Il gruppo di studio intersocietario AMD e SID sul "Piede diabetico" ha organizzato nel 2004 una *consensus* italiana nella quale ha approvato la versione italiana del documento di consenso internazionale sul piede diabetico, proponendo, in molti casi, modifiche e miglioramenti significativi alla versione originale (1), da allora cura la traduzione e la divulgazione degli aggiornamenti.

Inoltre, per garantire un'assistenza omogenea e capillare a tutti i pazienti con lesioni al piede, propone una organizzazione delle strutture diabetologiche basata su tre livelli di complessità (Tabella 32).

Tabella 32. Organizzazione dei livelli di assistenza per il piede diabetico

•	• •	
Livello di assistenza	Attività garantite dal centro	Equipe operante
Ambulatorio di I livello presso ambulatori territoriali o CAD	Attività di diagnosi del piede diabetico, attività di prevenzione e terapia educativa	Diabetologo, personale infermieristico dedicato e/o podologo

Ambulatorio di II livello presso ospedali o grandi centri polispecialistici territoriali	Attività di prevenzione, diagnosi e cura della patologia acuta e cronica del piede diabetico:  • medicazioni  • piccola chirurgia  • scarico delle lesioni neuropatiche plantari	Diabetologo, chirurgo generale, ortopedico, personale infermieristico dedicato, podologo e tecnico ortopedico
Ambulatorio di III livello presso grossi ospedali o cliniche universitarie	Attività di ricovero, procedure di rivascolarizzazione distali chirurgiche ed endoluminali, interventi di chirurgia sia di urgenza sia di elezione	Diabetologo, chirurgo generale, chirurgo vascolare, radiologo interventista, chirurgo plastico, ortopedico, nefrologo (per dialisi)

Gli Annali AMD dal 2008 al 2012, confermando dati emersi in studi precedenti (6), evidenziano che dall'analisi dell'intero campione meno di un quinto dei pazienti, a prescindere dal tipo di diabete, presenta in cartella informazioni relative a una valutazione del piede nel corso dell'anno. Tali dati confermano l'assoluta e imprescindibile necessità di intensificare il monitoraggio di una delle complicanze più invalidanti del diabete (7).

Un'indagine effettuata nel 2008, tramite questionario, dal gruppo di studio intersocietario SID-AMD sul "Piede diabetico" ha coinvolto 223 strutture diabetologiche italiane: di queste, oltre l'80% dichiara di avere un ambulatorio dedicato al piede ma solo il 70% esegue routinariamente lo screening per la stratificazione del rischio ulcerativo.

Uno studio multicentrico caso-controllo, condotto su 348 pazienti diabetici con complicanze agli arti inferiori e su 1050 controlli, arruolati da 35 centri diabetologici italiani e da 49 medici di medicina generale, ha dimostrato che i soggetti che non avevano ricevuto nessun intervento educativo avevano un rischio 3 volte maggiore di sviluppare complicanze vasculopatiche e neuropatiche agli arti inferiori, rispetto a quelli che ricevevano regolarmente informazioni sull'argomento (8).

Per quanto concerne le amputazioni, uno studio condotto nella regione Campania esaminando le diagnosi di dimissione ospedaliera ha riportato come il diabete fosseresponsabile del 47,1% delle amputazioni maggiori agli arti inferiori. Anche le amputazioni minori erano più frequenti nei diabetici rispetto alla popolazione in generale (38,8 vs. 29,1%; p <0,001), così come la frequenza di reamputazioni (7,2 vs. 2,9%; p <0,01) (9). In Italia dal 2001 al 2010 il numero delle amputazioni maggiori si è ridotto a fronte di un progressivo aumento degli interventi di rivascolarizzazione distale (10).

La prevalenza di vasculopatia periferica è molto frequente nei diabetici, come dimostra uno studio multicentrico, che ha coinvolto 2559 diabetici tipo 2, arruolati da 265 centri diabetologici italiani, stimando una prevalenza di ABI <0,9 pari a 21,1% (11). La diagnosi di *claudicatio* era presente nel 7,3% dei pazienti e la cianosi dei piedi era osservata nel 3,4% della popolazione studiata, mentre nel 33,5% si osservava atrofia degli annessi cutanei. L'insieme di questi dati dimostra l'importanza di effettuare lo screening per il piede diabetico e per la vasculopatia periferica nei soggetti con diabete mellito.

# Neuropatia

La neuropatia periferica e vegetativa sono le più frequenti complicanze associate al piede diabetico, poiché non solo danno luogo a una riduzione della sensibilità ma predispongono anche a ripetuti traumi al piede, frequente causa delle lesioni cutanee (1-4,12). La neuropatia interessa circa il 20-40% dei diabetici e tale prevalenza aumenta con la durata della malattia e in presenza di uno scarso compenso metabolico (12). Nello studio UKPDS, il 12,3% dei diabetici era già affetto alla diagnosi da tale complicanza, che interessava un terzo dei pazienti dopo 12 anni di follow-up (13).

Le alterazioni della cute (secchezza ed edema) dovute alla neuropatia vegetativa e la riduzione della sensibilità favoriscono l'ulcerazione. Inoltre, la neuropatia determina modificazioni dell'appoggio plantare, con formazione di ipercheratosi.

Con cadenza almeno annuale tutti i diabetici adulti dovrebbero essere sottoposti a un esame completo del piede per identificare una condizione di rischio: notizie anamnestiche di precedenti ulcere, sintomi di neuro o arteriopatia, diminuzione del visus, uso di tabacco e un esame obiettivo condotto in luogo ben illuminato per valutare l'integrità della cute, la presenza di deformità (14).

L'esame neurologico raccomandato è finalizzato alla identificazione della perdita della sensibilità protettiva (LOPS - Loss Of Protective Sensation) (si veda la sezione **D. Screening e trattamento della neuropatia diabetica**) (15).

La riduzione della percezione della pressione tattile con monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria sono i test più sensibili e specifici di rischio di ulcere podaliche (16).

# Vasculopatia

Tradizionalmente la neuropatia periferica è stata considerata responsabile del piede diabetico, in realtà i dati epidemiologici dimostrano una elevata prevalenza della vascolopatia periferica nei pazienti diabetici (17,18) e in particolare associata o no a neuropatia periferica essa è presente nel 50% dei casi di lesioni agli arti inferiori (19).

La vasculopatia periferica predispone alla comparsa dell'ulcera e si associa a un'incidenza 2-4 volte più elevata di amputazioni (1,2,20,21,22). La visita del piede deve quindi includere anche lo screening per la vasculopatia periferica basato sull'anamnesi e sull'esame clinico dei polsi del piede.

I pazienti con neuropatia possono presentare vasculopatia agli arti inferiori asintomatica, dato che la *claudicatio* nel diabetico è spesso inesistente o mascherata dalle parestesie e dolori neuropatici, rendendo quindi necessario il ricorso ad approfondimenti diagnostici. Tra questi, il più utilizzato è l'indice pressorio tra caviglia e braccio (ABI) che, tuttavia, può risultare falsamente aumentato nei diabetici a causa dell'indurimento delle arterie, secondario alla calcificazione della media (1,2,4,20).

In presenza di un ABI alterato, è indicato un approfondimento, con altre tecniche non invasive, come l'ecocolordoppler degli arti inferiori, l'ossimetria transcutanea e la pressione sistolica all'alluce (o l'indice alluce/braccio: TBI): esse sono più specifiche e possono meglio definire l'entità della vasculopatia (1,2,4,20).

L'ischemia critica dell'arto inferiore (CLI, *critical limb ischemia*) è una condizione tipica di pazienti con dolore a riposo cronico o pazienti con lesioni ischemiche della cute, ulcere o gangrena. Il termine CLI deve essere usato solo in relazione a pazienti con patologia ischemica cronica, definita dalla presenza di sintomi da più di 2 settimane. La diagnosi di CLI deve essere confermata dalla pressione alla caviglia (inferiore a 50 mmHg), o dalla pressione sistolica all'alluce (inferiore a 30 mmHg) o dall'ossimetria transcutanea (valore limite <30 mmHg) (23).

Ulteriori metodi d'indagine della morfologia dei vasi arteriosi sono l'angioRM e l'angioTAC a cui si può ricorrere per decidere il tipo di rivascolarizzazione da attuare se l'Ecocolordoppler non è sufficientemente dirimente.

L'arteriografia, esame invasivo, non va mai considerato come tecnica diagnostica di per se, ma rappresenta la prima fase dell'approccio terapeutico; essa potrà essere proposta a scopo diagnostico esclusivamente nei casi in cui le altre metodiche abbiano fallito nella definizione della topografia della malattia arteriosa steno-ostruttiva.

L'angioplastica periferica per l'elevata applicabilità, la minore invasività, la bassa incidenza di complicazioni e la ripetibilità si è dimostrata una tecnica di prima scelta nel trattamento dell'arteriopatia diabetica (24,25). A conferma di questo dato, il trial BASIL, che ha coinvolto 452 pazienti con severa ischemia agli arti inferiori (42% dei quali affetti da diabete), ha dimostrato come

sia l'intervento di bypass sia l'angioplastica ottengano la stessa sopravvivenza libera da amputazione in un follow-up di 5,5 anni (26).

Inoltre, con le attuali tecniche percutanee anche la ricanalizzazione distale delle arterie tibiali e del piede, spesso indispensabile nella AOP del paziente diabetico, risulta attuabile ed efficace nel favorire la guarigione delle ulcere e la prevenzione delle amputazioni (24,25).

Per maggiori dettagli circa le problematiche relative alla PAD e alle tecniche di rivascolarizzazione nel paziente diabetico si rimanda al "Documento di Consenso sul trattamento dell'arteriopatia periferica nel diabetico" messo a punto da AMD-SICVE-SID e SIRM (27). Tale documento è visionabile sul sito del Gruppo interassociativo: www.gruppopiede.it e sulle pagine web delle società sottoscrittrici.

## Deformità del piede

Numerosi studi hanno dimostrato l'importanza dell'appoggio plantare e della biomeccanica nella genesi dell'ulcera (1,2,4,21,28).

Le deformità al piede si determinano per una alterazione della struttura e della funzione di tessuti del piede essenziali per il movimento e la postura (ossa, tendini, fasce e muscoli) dovuta principalmente alla neuropatia periferica, alla glicosilazione non enzimatica delle proteine, alla comparsa di neuroartropatia di Charcot, a pregresse amputazioni e all'età. Queste deformità portano a un alterato appoggio plantare con zone di ipercarico e zone sottoposte a sfregamenti ripetuti. Sono segni clinici specifici di alterato carico e sollecitazione della pelle le ipercheratosi che nei diabetici tendono a essere particolarmente spesse e perdono il significato protettivo che hanno nei non diabetici e si comportano quindi come un corpo estraneo. Al di sotto di tali zone di ipercheratosi si sviluppano spesso delle cavità che vengono mascherate dalla callosità e tendono a svilupparsi verso l'interno generando delle ulcere che procedono asintomatiche, a causa della neuropatia sensitiva, finché non si infettano o non si aprono all'esterno con perdita di liquidi siero/ematici.

Vi sono chiare evidenze che la riduzione della pressione plantare è un presidio fondamentale per la prevenzione dell'ulcera e il trattamento delle ipercheratosi. Diverse misure si sono dimostrate efficaci nel ridurre la formazione delle callosità, in particolare l'utilizzo di plantari di scarico e scarpe adatte e la rimozione frequente dell'ipercheratosi. In Italia è prevista la prescrizione gratuita di un paio di scarpe protettive ogni 12 mesi e di un plantare su misura ogni 6 mesi per tutti gli individui con una invalidità civile riconosciuta di almeno il 34%.

La chirurgia correttiva delle deformità e la stabilizzazione articolare si è dimostrata utile nel fermare il processo evolutivo della malattia permettendo una corretta ortesizzazione del piede con riduzione delle recidive ulcerative e delle amputazioni maggiori (29,30,31,32).

Le deformità del piede, che spesso si accompagnano a una grave instabilità articolare, sono quindi un importante fattore di rischio per la formazione di ulcere che possono portare a processi infettivi dei tessuti profondi con elevato rischio di amputazione maggiore specie se a esse si associa la vasculopatia periferica. Una pregressa amputazione conferisce un altissimo rischio di mortalità (68% in 5 anni) e aumenta di 3 volte il rischio di una nuova ulcerazione (33).

#### **Ulcera**

Un'ulcerazione del piede è presente nell'85% dei casi di amputazione e la pregressa amputazione predispone a una ulteriore ulcerazione e amputazione (1,4,21,34). Nel caso di ulcere neuropatiche plantari, in assenza di ischemia, è dimostrato che il trattamento con un apparecchio deambulatorio di scarico in gesso o fibra di vetro è più efficace di tutte le altre modalità di scarico delle lesioni (calzature a suola rigida, scarpa di Barouk, tutori rimovibili come l'Aircast) (28,35,36).

La guarigione dell'ulcera è favorita dalla presenza di un ambiente umido. L'approccio corretto prevede una gestione globale e coordinata della lesione cutanea (Wound Bed Preparation:

sbrigliamento, gestione dell'essudato e dell'infezione, stimolazione della granulazione e della riepitelizzazione) finalizzata a rimuovere le barriere locali alla guarigione.

Una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici che stanno alla base del rallentamento della guarigione e della cronicizzazione delle ferite nei pazienti diabetici permetterà di mettere a punto delle medicazioni avanzate in grado di migliorare i livelli di cura (37).

Tra le misure terapeutiche va annoverata l'ossigeno terapia iperbarica sistemica nel trattamento delle ulcere ischemiche (38). Una metanalisi della Cochrane del 2012 su tale terapia conclude "in pazienti con ulcere diabetiche al piede la terapia iperbarica migliora la guarigione delle ulcere nei tempi brevi ma non nei tempi lunghi; i trial hanno vari difetti nel disegno e/o nelle conclusioni e questo fa si che non siamo sicuri dei risultati" (39). Inoltre, non vi sono criteri basati sull'evidenza per selezionare con precisione i soggetti da sottoporre alla terapia iperbarica e per predirne il risultato (40); pertanto non è giustificato un suo uso routinario.

Tra le tecniche innovative va segnalata la terapia a pressione negativa (*vacuum-assisted closure*), che attraverso la creazione di una pressione negativa sulla ferita, si è rivelata un trattamento sicuro ed efficace in grado di accelerare il processo di guarigione e di ridurre, rispetto alle cure standard, la frequenza di reamputazioni (41).

Anche l'utilizzo di innesti e di colture cellulari può aumentare la percentuale di guarigione e ridurre i tempi di riparazione soprattutto delle ulcere dorsali (42).

#### Infezione

L'infezione dell'ulcera è una grave complicanza che aumenta notevolmente il rischio di amputazione (1,2,4,21,22). La diagnosi clinica di infezione può essere posta in presenza di almeno 2 classici sintomi o segni di infiammazione (rossore, gonfiore, dolore, indurimento/edema o calore) oppure di secrezione purulenta.

E' utile classificare la severità dell'infezione basandosi sulla sua estensione e profondità e la presenza di segni sistemici di infezione (43), e ciò è importante per le successive decisioni terapeutiche e per la prognosi (vedi **Tabella 33**).

E' tuttavia necessario considerare la possibile attenuazione dei segni dell'infezione nei soggetti diabetici.

Andrebbero sempre ospedalizzati tutti i pazienti con una infezione severa e tutti i pazienti che pur avendo una infezione moderata presentano fattori complicanti (arteriopatia severa agli arti inferiori o scarse possibilità di assistenza domiciliare) o sono incapaci di seguire a domicilio le indicazioni terapeutiche per motivi psicologici o per condizione sociale.

La diagnosi può essere posta clinicamente, mentre l'esame microbiologico è utile per impostare una terapia antibiotica mirata.

Tabella 33. Classificazione clinica delle infezioni del piede diabetico secondo l'IDSA e l'IWGDF (2012)

Manifestazioni cliniche	Gravità infezione IDSA	IWGDF grado
Assenza di segni di infezione o di manifestazioni infiammatorie	Non infetta	1
Presenza di almeno 2 dei seguenti segni: - rossore - gonfiore - dolore - indurimento/edema - calore - secrezione purulenta	Infezione presente	

Infezione limitata a cute e sottocute: Cellulite o eritema >0,5 cm e ≤2 cm intorno all'ulcera	<u>Lieve</u>	2
Coinvolgimento di strutture più profonde (muscoli, fasce, tendini, articolazioni o ossa) o eritema/cellulite ≥2 cm dall'ulcera	<u>Moderata</u>	3
Segni locali di infezione come precedentemente descritti con compromissione sistemica testimoniata da almeno 2 dei seguenti segni:  - temperatura >38° C o <36° C  - frequenza cardiaca >90 b/min  - frequenza respiratoria >20 inspirazioni/min o PaCO <sub>2</sub> <32 mmHg  - leucocitosi (WBC >12.000) o leucopenia (WBC <4000) o forme immature >10%	<u>Grave<sup>a</sup></u>	4
<sup>a</sup> L'ischemia può aumentare la severità di ogni infezione; la compromissione sistemica si può manifestare anche con altri segni clinici quali: ipotensione, confusione, vomito, acidosi metabolica, severa iperglicemia o una iperazotemia improvvisa.		

IDSA, Infectious Diseases Society of America; IWGDF, International Working Group on the Diabetic Foot.

#### Osteomielite

Un'osteomielite può essere presente nel 20% delle ulcere con infezione lieve o moderata e nel 50-60% di quelle con infezione severa (45). Ogni ulcera infetta con un test PTB (*Probe To Bone*) positivo o nella quale vi sia osso esposto è molto probabile che sia complicata da una ostemielite (46). E' sempre consigliabile effettuare una radiografia del piede quando si sospetta un interessamento osseo in quanto, pur avendo una bassa sensibilità e specificità per confermare o escludere una osteomielite, è utile per seguirne l'evoluzione nel tempo. Recenti metanalisi (47,48) dimostrano che la risonanza magnetica è l'indagine con la maggiore accuratezza per evidenziare una osteomielite nel piede diabetico. La conferma definitiva di una osteomielite si ha solo con un esame colturale dell'osso interessato.

#### Educazione

L'educazione del paziente e la formazione del personale sanitario è parte integrante della strategia preventiva del piede diabetico (15).

I pazienti diabetici ad alto rischio di ulcerazione, soprattutto se con condizioni psicofisiche compromesse, dovrebbero ricevere una educazione finalizzata alla corretta gestione dei fattori di rischio, alla cura complessiva quotidiana del piede e alla sorveglianza della comparsa di alterazioni del trofismo e dell'integrità del piede (14). L'incompleto esame del piede è riportato in oltre il 50% dei pazienti che subiscono un'amputazione. Obiettivo dell'intervento dovrebbe essere l'autogestione delle persone con diabete, la correzione dei comportamenti scorretti e l'aumento dell'aderenza alle prescrizioni (14). Nel caso di pazienti con visus compromesso, disturbi psichici o cognitivi che ne riducano l'abilità, l'attività educativa va estesa ad altri membri del nucleo familiare.

#### **Bibliografia**

- 1. Documento di Consenso Internazionale sul Piede diabetico. Il ediz. it. A cura del gruppo di studio interassociativo "Piede diabetico" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi. 2005. Accessibile al: www.aemmedi.it/files/Linee-guida\_Raccomandazioni/2010/2010-piede\_diabetico.pdf
- 2. American Diabetes Association. *Consensus* development conference on diabetic foot wound care. Diabetes Care 1999;22:1354-1360
- 3. Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2003;27(suppl 2):S21-S23
- 4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2006;29(suppl 1):S4-42S

- 5. IDF: Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for diabetes care. Accessibile all'indirizzo web: www.staff.newcastle.ac.uk/philip.home/IDF%20GGT2D.pdf (visitato il 01/04/2016)
- 6. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, et al. QuED Study Group-Quality of care and outcomes in type 2 diabetes Are type 2 diabetic patients offered adequate foot care? The role of physician and patient characteristics. J Diabetes Complications 2005;19:319-327
- 7. Annali AMD 2012. Accessibile al: http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf (visitato il 01/04/2016)
- 8. El-Shazly M, Abdel-Fattah M, Scorpiglione N, et al. Risk factors for lower limb complications in diabetic patients. The Italian Study Group for the Implementation of the St. Vincent Declaration. J Diabetes Complications 1998;12:10-17
- 9. Vaccaro O, Lodato S, Mariniello P, et al. Diabetes-related lower extremity amputations in the community: a study based on hospital discharge diagnoses. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2002;12:331-336
- 10. Anichini R, Lombardo F, Maggini M. Ricoveri per diabete, piede diabetico e amputazioni in Italia. In: Il diabete in Italia, Bruno G (Ed.). Ediz. Minerva Medica, Torino, p. 135-140, 2012
- 11. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, et al. SCAR (SCreening for ARteriopathy) Study Group. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed type 2 diabetic patients. Diabet Med 2005;22:1310-1314
- 12. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:956-962
- 13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-853
- 14. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes. Diabetes Care 2009;32:S13-S61
- 15. International *Consensus* on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot International Working Group on the Diabetic Foot/Consultative Section of IDF 2007
- 16. Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, et al. Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening. J Diabetes Complications 2005;19:47-53
- 17. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes. Diabet Med 2010;27:4-14
- 18. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, et al. SCAR (Screening for ARteriopathy) Study Group. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed type 2 diabetic patients Diabet Med 2005;22:1310-1314
- 19. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuale with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study Diabetologia 2008;51:747-755
- 20. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003;26:3333-3340
- 21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55: Management of diabetes. Edinburgh; 2001
- 22. Diabetes Australia: Evidence Based Guidalines for the Management of type 2 diabetes mellitus. Accessibile al: www.diabetesaustralia.com.au (visitato il 01/04/2016)
- 23. Inter-Society Consensus of Menagement of Pad TASC II Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33(suppl 1). Accessibile al: http://vascular.stanford.edu (visitato il 01/04/2016)
- 24. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;29:620-627
- 25. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. J Intern Med 2002;252:225-232
- 26. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al.; BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1925-1934
- 27. Trattamento dell'arteriopatia periferica nel diabetico. Documento di consenso Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), Società Italiana di Diabetologia (SID), Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) Il Diabete 25:3, set 2013. Accessibile al:
- www.gruppopiede.it/index.php?option = com\_content&view = article&id = 113:trattamento-arteriopatianel-diabetico-2012&catid = 41:linee-guida-generiche&Itemid = 60
- 28. Van Schie CH. A Review of the Biomechanics of the Diabetic Foot. Int J Low Extrem Wounds 2005;4:160-170
- 29. Armstrong DG, Lavery LA, Vazquez JR, et al. Clinical efficacy of the first metatarsophalangeal joint arthroplasty as a curative procedure for hallux interphalangeal joint wounds in patients with diabetes. Diabetes Care 2003;26:3284-3287
- 30. Malufa KS, Mueller MJ. Tendon Achilles next term lengthening for the treatment of neuropathic ulcers causes a temporary reduction in forefoot pressure associated with changes in plantar flexor power rather than ankle motion during gait. Journal of Biomechanics 2004;37:897-906
- 31. Piaggesi A, Schipani E, Campi F, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. Diabet Med 1998;15:412-417
- 32. Caravaggi C, Cimmino M, Caruso S, et al. Intramedullary compressive nail fixation for the treatment of severe charcot deformity of the ankle and rear foot. J Foot Ankle Surg 2006;45:20-24
- 33. Adler Al, Bokio EJ, Ahroni JH, et al. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. Diabetes Care 1999;22:1019-1022
- 34. Reiber GE. Diabetic foot care. Financial implications and practice guidelines. Diabetes Care 1992;15:29-31
- 35. Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R, et al. Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers: a randomized study. Diabetes Care 2000;23:1746-1751

- 36. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, et al. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. Diabetes Care 2001;24:1019-1022
- 37. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. Lancet 2005;366:1736-1743
- 38. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. Diabetes Care 1996;19:1338-1343
- 39. Kranke P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD004123
- 40. Räkel A, Huot C, Ekoé JM. Canadian Diabetes Association Technical Review: The diabetic foot and hyperbaric oxygen therapy. Can J Diabetes 2006;30:411-421
- 41. Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1704-1710
- 42. Caravaggi C, De Giglio R, Tritelli C, et al. Hyaff 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers. Diabetes Care 2003;26:2853-2859
- 43. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. Clin Infect Dis 2007;44:562-565
- 44. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2012;54:1679-1684
- 45. Lipsky BA. A report from the international *consensus* on diagnosing and treating the infected diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev 2004;20(suppl 1):S68-77
- 46. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. JAMA 1991;266:1246-1251
- 47. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. Clin Infect Dis 2008;47:519-527
- 48. Kapoor A, Page S, Lavalley M, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a metaanalysis. Arch Intern Med 2007;167:125-132
- 49. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. Diabetes Care 2008;31:1679-1685

# **G. DIABETE E SALUTE ORALE**

#### **RACCOMANDAZIONI**

Spiegare ai pazienti diabetici che sono soggetti a rischio di contrarre parodontite e che questa può influenzare negativamente il controllo metabolico del diabete e le sue complicanze cardiovascolari e renali.

#### (Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

Nella valutazione del paziente neodiagnosticato, valutare la presenza dei seguenti sintomi/segni clinici di parodontite: sanguinamento gengivale (spontaneo o durante lo spazzolamento dentale), recessione del margine gengivale (denti appaiono più lunghi e le radici sono visibili), mobilità dei denti, migrazione (spostamento) dei denti, perdita di denti, presenza di alitosi. La presenza di uno o più di questi segni/sintomi permette di sospettare la presenza di parodontite.

#### (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei pazienti diabetici tipo 1 e 2 la valutazione dei sintomi/segni clinici di parodontite deve far parte del follow-up della malattia annualmente, se non presente parodontite alla diagnosi.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nel caso fossero presenti sintomi/segni di parodontite, richiedere una valutazione odontoiatrica che deve comprendere l'esecuzione del test PSR (*Periodontal screening and recording*) secondo il protocollo della Società Italiana di Parodontologia. Questo permette di identificare pazienti diabetici con o senza la comorbilità rappresentata dalla parodontite.

## (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Indagare se la persona con diabete e non affetta da parodontite segue le normali raccomandazioni

di igiene orale e se procede a regolari controlli e prevenzione odontoiatrici con un professionista. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

Suggerire che la parodontite nel soggetto diabetico venga trattata e che il paziente partecipi a un programma di prevenzione secondaria odontoiatrica con l'obiettivo di preservare la salute parodontale e la funzione masticatoria.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Includere nel programma di educazione del diabetico le informazioni sulle complicazioni della malattia nel cavo orale in particolare per la parodontite.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### COMMENTO

#### Definizioni

La parodontite è un'infezione anaerobia mista del sistema di supporto del dente. Il biofilm batterico associato provoca un'infiammazione cronica delle gengive che è responsabile del riassorbimento di osso alveolare e, se non diagnosticata e opportunamente trattata, porta alla perdita dei denti. La parodontite porta a un aumento dello stato infiammatorio sistemico del paziente (leucocitosi, aumento PCR, IL-6). Una corretta igiene orale permette di mantenere una buona salute dell'apparato masticatorio ed è parte delle normali raccomandazioni per uno stile di vita sano. Una scarsa igiene orale, e il conseguente accumulo di placca dentale, è associata a gengivite. Questa può progredire in parodontite in soggetti suscettibili. I soggetti diabetici sono soggetti ad alto rischio di sviluppare parodontite (1,2,3).

#### **Epidemiologia**

Studi epidemiologici indicano che il 50% di soggetti in tutti i gruppi di età ha una infiammazione gengivale reversibile (gengivite), mentre la parodontite colpisce il 5-15% della popolazione in forma grave (4). La parodontite può essere presente anche in età pediatrica, con una prevalenza dell'1% circa (6).

## Conseguenze

La parodontite può contribuire a rendere più difficile il controllo metabolico del diabete tipo 2 ed è associata all'insorgenza di complicanze del diabete. Due review del 2013 (7,8) hanno valutato in modo sistematico la relazione esistente tra malattia parodontale e diabete (7) e l'efficacia del trattamento parodontale sugli outcome del diabete (8). Un lavoro di revisione della letteratura svolto da Taylor (5) nel 2013 ha valutato e confermato il legame tra la malattia parodontale e il diabete in particolare per il diabete tipo 2 mentre per il tipo 1 sta emergendo ora l'associazione e per il diabete gestazionale i dati sono ancora insufficienti. Una revisione sistematica di 56 pubblicazioni di cui 9 metanalisi indica che il trattamento della parodontite porta a una riduzione media dell'HbA<sub>1c</sub> di 0,36% a 3 mesi (IC 95% 0,19, 0,54) (8). Il limite maggiore degli studi condotti finora è dato dal numero limitato dei pazienti coinvolti (8).

In riferimento alle complicanze, e quale esempio, lo studio di Shultis e coll. (9) ha esaminato lo sviluppo di macroalbuminuria e insufficienza renale terminale nella stessa popolazione. Sono stati esaminati 529 individui con diabete tipo 2 di età ≥25 anni, separando i soggetti edentuli da quelli con diversi livelli di gravità di parodontite. E' stato documentato che l'incidenza di macroalbuminuria, aggiustata per sesso e per età, aumentava con l'aumentare della gravità della parodontite con la più alta incidenza nel gruppo di soggetti edentuli.

## **Screening**

La parodontite può rimanere a lungo asintomatica. Il sanguinamento gengivale è il primo segno di malattia; questo però è condiviso con la gengivite e, in presenza di gengivite è necessario porre diagnosi differenziale. La diagnosi richiede dunque un atteggiamento proattivo (ricerca della malattia attraverso procedure di screening). La percentuale di casi di parodontite non diagnosticati è molto elevata e la fase preclinica non è benigna: infatti, è frequente che i pazienti presentino già complicanze croniche della malattia al momento in cui viene posta la diagnosi, quali ipermobilità dentale, perdita della funzione masticatoria, recessione del margine gengivale, ipersensibilità al freddo. Queste hanno un grave impatto sulla qualità di vita dell'individuo e sono responsabili di un notevole aggravio dei costi per le cure odontoiatriche.

Sforzi per prevenirne lo sviluppo, migliorarne la diagnosi e la terapia dovrebbero quindi essere incoraggiati e potrebbero rappresentare un uso efficienete delle risorse se forniti al paziente all'interno di un pacchetto di prestazioni abitualmente erogate per il diabete (10).

Poiché la storia naturale della parodontite porta alla perdita dei denti e all'insorgere di disfunzione masticatoria, è facile comprendere le enormi difficoltà che il paziente avrà nell'alimentazione e come queste lo porteranno ad alimentarsi con cibi generalmente ad alto contenuto glucidico come pasta, riso a scapito di verdure o carne più difficilmente masticabili. L'argomento è oggetto d'intensa attività di ricerca interdisciplinare; nei prossimi anni ulteriori studi caratterizzeranno meglio gli aspetti diagnostici, terapeutici e gestionali anche in termini di costi e benefici.

Si precisa che proprio per questo motivo valutando la letteratura internazionale attualmente disponibile e in continua evoluzione, pur facendo riferimento a trial clinici randomizzati e revisioni sistematiche, si è preferito attribuire una valutazione prudenziale alle raccomandazioni in attesa di ulteriori future conferme.

Per approfondimenti, si raccomanda di far riferimento al documento congiunto AMD-SID-Società Italiana di Parodontologia e Implantologia, *Diabete e Parodontite*, a cura di A. Carrassi, F. Graziani, L. Lione, L. Luzi, A. Solini, M. Tonetti, dal dicembre 2015 disponibile nei website di AMD e SID.

#### **Bibliografia**

- 1. Oral health. Accessibile al: http://www.idf.org/home/index.cfm?node = 1638
- 2. IDF Clinical Guidelines Task Force. (2005) Global Guideline for type 2 diabetes. Accessibile al: www.idf.org./node/1283
- 3. IDF Clinical Guidelines Task Force. Guide for guidelines. A guide for clinical guideline development. Brussels: International Diabetes Federation, 2003. Accessibile al: <a href="https://www.idf.org./guidelines/guideli
- 4. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. Current Opionion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2008;15;135-141
- 5. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may linkperiodontisis and diabetes. Journal of Clinical Periodontology 2013;40(suppl 14):113-134
- 6. Lalla E, Cheng B, Lal S, et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes. Diabetes Care 2006;29;295-299
- 7. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology and Journal of Periodontology 2013;40(suppl 14):154-163
- 8. Borgnakke WS, Ylostalo PW, Taylor GW, et al. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. Journal of Clinical Periodontology 2013;40(suppl 14):135-142
- 9. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30:306-311
- 10. Eke Pl, Genco RJ. CDC periodontal disease surveillance project background, objectives, and progress report. J Periodontal 2007;78(suppl):1366-1371

# VII. Cura del diabete in popolazioni specifiche

# A. LA CURA DEL DIABETE IN BAMBINI E ADOLESCENTI

#### 1. DIABETE TIPO 1

## Controllo glicemico

Tutti i bambini e gli adolescenti con diabete mellito devono essere seguiti da un team multidisciplinare di specialisti fin dal momento della diagnosi.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La scelta degli obiettivi glicemici deve essere individualizzata nelle diverse fasce di età, bilanciando il beneficio di ottenere un valore più basso di HbA<sub>1c</sub> con il rischio di ipoglicemia. E' indicato un obiettivo di HbA<sub>1c</sub> compreso fra 48 mmol/mol (6,5%) e 69 mmol/mol (8,5%) in età 0-6 anni; <58 mmol/mol (7,5%) in età 6-12 anni; negli adolescenti (età 13-19 anni) l'obiettivo <58 mmol/mol (7,5%) può essere proposto se raggiungibile senza eccessivi episodi ipoglicemici.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

## **Terapia**

Come per altre fasce di età, anche nei bambini e negli adolescenti lo schema di terapia di prima scelta in età evolutiva è il basal-bolus; al di sotto dei 3 anni lo schema terapeutico deve essere individualizzato.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

Gli analoghi dell'insulina, rapidi e *long-acting*, possono essere significativamente efficaci nel ridurre la frequenza delle ipoglicemie notturne, nel migliorare il controllo glicemico postprandiale con benefici anche sulla qualità di vita.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In soggetti selezionati che, malgrado un regime basal-bolus ottimale, presentino scarso controllo metabolico, marcata instabilità metabolica con ipoglicemie ricorrenti o ridotto fabbisogno insulinico può essere considerata l'indicazione all'uso del microinfusore; l'infusione continua di insulina tramite pompa può migliorare il controllo metabolico e la qualità di vita in tutte le fasce di età.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

# Monitoraggio continuo del glucosio

Il monitoraggio continuo del glucosio *real time* può essere usato con efficacia per raggiungere i livelli desiderati di HbA<sub>1c</sub> senza aumentare il rischio di gravi ipoglicemie, per ridurre le ipoglicemie gravi e per accorciare il tempo trascorso in ipoglicemia. L'efficacia del monitoraggio è correlata al tempo di utilizzo del sensore.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

L'associazione fra monitoraggio continuo del glucosio real time e infusione continua di insulina tramite pompa, con sospensione automatica dell'infusione in caso di ipoglicemia notturna (Sensor Augmented Pump) riduce l'incidenza combinata di ipoglicemia grave e moderata, ma non modifica i livelli di HbA<sub>1c</sub>.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

## Screening delle patologie autoimmuni associate (patologia tiroidea e malattia celiaca)

Alla diagnosi eseguire le determinazioni di: TSH, FT4; anticorpi antitiroide, IgA, EMA o antitransglutaminasi. Annualmente controllare TSH, anticorpi antitiroide, EMA o antitransglutaminasi. In caso di EMA o antitransglutaminasi positivi in 2 occasioni è opportuno eseguire biopsia intestinale per formulare la diagnosi istologica di malattia celiaca.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

# Screening e gestione delle complicanze croniche Nefropatia

Lo screening annuale della microalbuminuria deve essere avviato dall'età di 10 anni o dopo 5 anni di durata di malattia.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Livelli di microalbuminuria persistentemente elevati, una volta confermati, devono essere trattati con un ACE-inibitore titolato, se possibile, sino alla normalizzazione della microalbuminuria.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

#### *Ipertensione*

Il trattamento dei valori pressori normali-alti (vedi oltre) deve includere, quando appropriato, un intervento sulla dieta e sull'esercizio fisico finalizzati al controllo ponderale e all'aumento dell'attività fisica. Se gli obiettivi pressori non vengono raggiunti dopo 3-6 mesi di intervento sullo stile di vita, dovrebbe essere avviata la terapia farmacologica.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Gli ACE-inibitori devono essere presi in considerazione come trattamento iniziale dell'ipertensione.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

#### Dislipidemia

Nei bambini in età prepuberale: un profilo lipidico a digiuno deve essere effettuato in tutti i bambini con età >2 anni alla diagnosi del diabete (dopo che sia stato raggiunto un adeguato controllo glicemico) con storia di ipercolesterolemia familiare (colesterolo totale >240 mg/dl) o anamnesi familiare positiva per eventi cardiovascolari prima dei 55 anni di età o anamnesi familiare sconosciuta. Se l'anamnesi familiare è negativa il primo screening lipidico dovrebbe essere effettuato alla pubertà (>12 anni). Se i valori rientrano in livelli di rischio accettabile (colesterolo LDL <100 mg/dl) il controllo dovrebbe essere ripetuto ogni 5 anni.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Bambini in età puberale (>12 anni): un profilo lipidico a digiuno deve essere effettuato alla diagnosi del diabete (dopo che sia stato raggiunto un adeguato controllo glicemico). Se i valori rientrano in livelli di rischio accettabile (colesterolo LDL <100 mg/dl) il controllo deve essere ripetuto ogni 5 anni.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

La terapia della dislipidemia deve basarsi sull'assetto lipidico a digiuno (principalmente sul colesterolo LDL) valutato dopo che sia stato raggiunto un adeguato controllo glicemico, con l'obiettivo di ottenere valori di colesterolo LDL <100 mg/dl.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

La terapia iniziale deve prevedere un'ottimizzazione del compenso glicemico e una terapia nutrizionale finalizzata alla riduzione della quantità dei grassi saturi della dieta.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L'aggiunta di agenti farmacologici ipolipemizzanti è consigliata in presenza di colesterolo LDL >160 mg/dl ed è inoltre raccomandata nei pazienti con valori di colesterolo LDL tra 130 e 159 mg/dl, sulla base del profilo di rischio cardiovascolare, dopo l'insuccesso della terapia nutrizionale e delle modificazioni dello stile di vita.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

## Retinopatia

La prima valutazione oftalmologica deve essere effettuata all'esordio e, se normale, ripetuta quando il bambino ha raggiunto l'età di 10 anni e ha il diabete da 3-5 anni.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Dopo l'età di 10 anni, è generalmente raccomandato un follow-up annuale. Controlli meno frequenti possono essere considerati accettabili su indicazione di un oculista.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

## **COMMENTO**

In età pediatrica sono validi gli stessi criteri diagnostici adottati nell'adulto; in particolare, anche la soglia per la diagnosi di IFG è stabilita a 100 mg/dl. Pertanto, in bambini non obesi (in condizioni di benessere e in assenza di farmaci iperglicemizzanti) con glicemia a digiuno >100 mg/dl, riconfermata, è opportuno ricercare la presenza di autoanticorpi contro le beta-cellule (GADA, IA2, antinsulina, ZnT8). Una positività di queste indagini, indicativa di una condizione di rischio per diabete tipo 1, richiederà un attento follow-up e un completamento dell'indagine con dati genetici (HLA di rischio) e metabolici (OGTT e successivo IVGTT per valutare la *first phase insulin response*). Il tutto per evitare che si ponga diagnosi tardiva di DMT1 con possibile comparsa di chetoacidosi (1,2).

Attualmente in Italia la quasi totalità dei casi di diabete nei soggetti di età inferiore ai 18 anni è costituita da diabete tipo 1 con una minima percentuale di pazienti con diabete monogenico neonatale o MODY, diabete tipo 2 con obesità di tipo genetico o essenziale.

Prendere in considerazione gli aspetti peculiari della cura e della gestione del diabete tipo 1 in età pediatrica è necessario, in quanto i bambini con diabete differiscono dagli adulti in molti aspetti, che comprendono la sensibilità all'insulina correlata alla maturazione sessuale, la crescita fisica, la capacità di attuare l'autogestione, una particolare vulnerabilità neurologica all'ipoglicemia e la variabilità dei comportamenti alimentari e dell'attività fisica. Sono inoltre da considerare essenziali, nello sviluppo e nell'attuazione di una gestione diabetologica ottimale, una particolare attenzione alle dinamiche familiari, alle fasi dello sviluppo e alle differenze psicologiche correlate alla maturità sessuale.

Raramente le raccomandazioni sono sostenute da evidenze derivate da ricerche rigorose, a causa delle limitazioni alla ricerca scientifica in età pediatrica. Quanto qui riportato rappresenta una sintesi delle raccomandazioni e delle linee-guida concernenti in modo specifico la cura e la gestione dei bambini e degli adolescenti contenute nei documenti della Società Italiana di Endocrinologia (SIE) e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) (3,4), nello *Statement* dell'ADA (5) e nelle linee-guida delle International Diabetes Federation / International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

(IDF/ISPAD) del 2009 (6) e nel *Position Statement* American Diabetes Association (ADA) 2014 sul diabete tipo 1 (7).

La cura di un bambino o di un adolescente deve essere garantita da un team multidisciplinare di specialisti preparati specificamente per la cura del diabete in ambito pediatrico. Nel momento della diagnosi è fondamentale che l'educazione al diabete venga impostata in modo tempestivo e adatto al momento, con l'aspettativa che l'equilibrio tra la supervisione dell'adulto e l'autogestione venga a definirsi e a evolversi progressivamente a seconda della maturità fisica, psicologica ed emozionale del paziente. L'ambito più idoneo per tale educazione, nell'attuale organizzazione assistenziale italiana, è rappresentato dal ricovero in un reparto pediatrico con specializzazione diabetologica. La terapia nutrizionale dovrebbe essere fornita al momento della diagnosi da parte di un operatore sanitario con conoscenza ed esperienza del fabbisogno nutrizionale del bambino in crescita e dei problemi comportamentali che hanno un particolare impatto nella dieta di un adolescente, e successivamente rivalutata almeno annualmente.

## Controllo glicemico

Mentre gli standard attuali per la gestione del diabete rispecchiano la necessità di mantenere il controllo glicemico il più possibile vicino alla normalità, è necessaria una specifica considerazione sui rischi conseguenti all'ipoglicemia nel bambino piccolo.

L'ISPAD (6) e il recente *Position Statement* dell'ADA (7) raccomandano di tenere in considerazione gli aspetti legati allo stile di vita, alle condizioni psicosociali e mediche nel fissare gli obiettivi glicemici, indicando un target di HbA<sub>1c</sub> <7,5% in tutte le fasce di età pediatrica.

Tuttavia, gli obiettivi glicemici devono essere modificati considerando che la maggior parte dei bambini di età inferiore ai 6 anni ha una particolare forma di inconsapevolezza dell'ipoglicemia, dovuta ai meccanismi controregolatori ancora immaturi, che li rende privi della capacità cognitiva di riconoscere e rispondere alla sintomatologia ipoglicemica; sono pertanto esposti a un rischio maggiore di ipoglicemia e delle sue conseguenze. E' inoltre noto da molti studi che un controllo glicemico vicino alla normalità è raramente ottenibile nei bambini e negli adolescenti dopo il periodo di remissione del diabete: i livelli di HbA<sub>1c</sub> ottenuti nel DCCT in una coorte di adolescenti in trattamento "intensivo" sono risultati maggiori dell'1% rispetto a quelli ottenuti in pazienti con età superiore con maggior frequenza di ipoglicemie, indipendentemente dal tipo di trattamento. Tuttavia, la disponibilità dei nuovi analoghi dell'insulina e l'utilizzo dei microinfusori possono consentire il raggiungimento di un miglior controllo metabolico.

Nella scelta degli obiettivi glicemici il beneficio di ottenere un valore più basso di  $HbA_{1c}$  deve essere bilanciato con il rischio di ipoglicemia. Gli obiettivi glicemici e di  $HbA_{1c}$  per queste fasce di età sono presentati nella **Tabella 34**.

Tabella 34. Obiettivi di glicemia plasmatica e di HbA<sub>1c</sub> per fasce di età nel diabete tipo 1

Obiettivo di glicemia (mg/dl)					
Valori per età (anni)	Pre- prandiale	Post- prandiale	Bedtime/ notte	HbA <sub>1c</sub> mmol/l (%)	Razionale
Età prescolare (<6)	100-180	140-200	110-200	<69 (8,5)	Elevato rischio e vulnerabilità all'ipoglicemia

Età scolare (6- 12)	90-180	130-180	100-180	<58 (7,5)	Rischio relativamente basso di complicanze prima della pubertà
Adolescenti (13-19)	90-130	120-160	90-150	<58 (7,5)	Necessità prevenzione delle complicanze ma spesso scarsa compliance

Concetti chiave nel definire gli obiettivi glicemici:

- Gli obiettivi devono essere individualizzati; obiettivi glicemici più bassi di quelli consigliati devono essere basati sulla valutazione del rischio di ipoglicemia di ipoglicemia in relazione al beneficio atteso.
- Gli obiettivi glicemici dovrebbero essere più alti rispetto a quelli sopraindicati in bambini con frequenti ipoglicemie o con episodi di ipoglicemia inavvertita.
- · Un obiettivo più basso è proponibile se può essere raggiunto senza episodi ipoglicemici gravi o troppo frequenti.

#### Terapia insulinica

Per quanto riguarda le indicazioni generali sulla terapia insulinica si rimanda al capitolo dedicato alla terapia farmacologica del diabete (F. Terapia farmacologica del diabete). Con particolare riferimento all'età pediatrica gli studi e le revisioni che hanno confrontato il controllo metabolico tra i soggetti che utilizzavano gli analoghi rapidi rispetto a quelli che utilizzavano l'insulina regolare, hanno rilevato un miglioramento del controllo metabolico complessivo molto modesto. La revisione Cochrane del 2006 ha infatti affermato che nei pazienti con diabete tipo 1, la differenza media pesata (WMD) di HbA<sub>1c</sub> è stata -0,1% a favore dell'analogo rapido (8). Anche le recenti linee-guida IDF/ISPAD (6) e altri studi (*livello V*) sono di questo avviso.

Effetti più evidenti sono invece presenti nella riduzione delle ipoglicemie. Sempre nella revisione della Cochrane (8), infatti, la differenza media pesata (WMD) degli episodi di ipoglicemia per paziente per mese era -0,2 (IC 95%: da -1,1 a 0,7) a favore dell'analogo rapido dell'insulina (*livello A*); risultati analoghi erano presenti in altri studi (9,10,11,12,13), che mostravano anche un miglior controllo glicemico postprandiale. I migliori effetti sull'ipoglicemia sono ben evidenti nel pasto serale dove la più breve durata d'azione di lispro somministrata prima di cena ha ridotto la comparsa di episodi ipoglicemici precoci notturni senza compromettere la HbA<sub>1c</sub> in bambini con diabete tipo 1 (10). In realtà, a conferma delle difficoltà di trovare evidenze omogenee nella terapia insulinica in età pediatrica, in altri studi non è stata trovata alcuna differenza in termini di riduzione degli episodi ipoglicemici in bambini in età prepuberale (14). Inoltre gli analoghi rapidi consentono un più flessibile timing delle iniezioni in relazione ai pasti con benefici anche sulla qualità della vita. Eventuali limiti di utilizzo per l'età sono riportati in scheda tecnica.

Per quanto riguarda gli analoghi ad azione lenta, il profilo di azione più riproducibile senza effetto picco ne suggerisce l'utilizzo in età pediatrica per la terapia basal-bolus. Glargine è sicura ed efficace se somministrata prima di colazione, prima di pranzo o all'ora di andare a letto (15). Detemir è caratterizzata da un profilo farmacocinetico più riproducibile rispetto a glargine nei bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1, presentando la minor variabilità intraindividuale (16,17). Negli studi pediatrici, sull'utilizzo di detemir, il 70% dei pazienti richiede una duplice somministrazione giornaliera (16). L'insulina basale degludec, da poco disponibile in Italia, è caratterizzata da un profilo farmacocinetico ultralungo che determina livelli di insulinemia più stabili e omogenei, e può essere utilizzata in bambini e adolescenti sin dall'età di 1 anno (18).

L'utilizzo di pompe di insulina è in aumento in pediatria e il loro utilizzo si è dimostrato sicuro ed

efficace. Una completa meta analisi (19) sui trial randomizzati con gruppi di controllo ha evidenziato che la CSII è più efficace della MDI per ottenere una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> nei bambini con DMT1. La differenza dell'HbA<sub>1c</sub> è pari allo 0,24%, ma è statisticamente significativa. Una maggior riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> con la CSII era osservata a 3 mesi dall'inizio e si manteneva al termine dello studio. Altri potenziali benefici della CSII includevano un ridotto fabbisogno insulinico in confronto con soggetti in MDI senza tendenza a variazioni del BMI. Nei pazienti in CSII è stata osservata una minor frequenza di ipoglicemie gravi senza significatività statistica, mentre non vi erano differenze significative nella frequenza di chetoacidosi. La prescrizione di questo approccio terapeutico dovrebbe essere limitata a quei Centri che abbiano particolare esperienza nella gestione del diabete in pediatria e che possano garantire un contatto col paziente 24 ore su 24 attraverso una via telefonica preferenziale. Attualmente il costo dell'apparecchio e del materiale di consumo è elevato e può costituire un problema per un'ulteriore estensione dell'uso.

A questo proposito la SIE e la SIEDP hanno formulato nel 2008 un documento di raccomandazione (20) in base al quale l'indicazione principale alla scelta del microinfusore (CSII) è il raggiungimento del buon compenso metabolico nei soggetti che presentano uno scarso controllo glicemico, una marcata instabilità metabolica con ipoglicemie ricorrenti, insulino-resistenza o ridotto fabbisogno insulinico, pur seguendo già un regime MDI ottimale che prevede un'educazione completa anche sull'autocontrollo e sulla alimentazione.

Relativamente a terapie diverse da quella insulinica nel diabete tipo 1 (metformina, incretine e SGLT2 inibitori), non sono a oggi ancora disponibili livelli di evidenza che ne giustifichino l'uso in età pediatrica (7).

Le tecnologie per il monitoraggio continuo del glucosio interstiziale *real time* hanno raggiunto un buon livello di affidabilità e facilità di utilizzo e possono essere efficaci per raggiungere i livelli desiderati di HbA<sub>1c</sub> senza aumentare il rischio di gravi ipoglicemie, per ridurre le ipoglicemie gravi e per accorciare il tempo trascorso in ipoglicemia. L'efficacia del monitoraggio è correlata al tempo di utilizzo del sensore (21).

L'associazione fra monitoraggio continuo e infusione continua di insulina tramite pompa, con sospensione automatica dell'infusione in caso di ipoglicemia notturna (*Sensor Augmented Pump*) è un possibile approccio per ridurre l'incidenza combinata di ipoglicemia grave e moderata, ma non per modificare i livelli di  $HbA_{1c}$  (22,23).

## Screening delle patologie autoimmuni associate (patologia tiroidea e malattia celiaca).

Lo screening della patologia tiroidea e della malattia celiaca sono indicati alla diagnosi e nel corso del follow-up in considerazione della loro elevata frequenza e del possibile effetto sullo sviluppo psicofisico (24,25). Nei pazienti con patologia autoimmune multipla e/o familiarità per poliendocrinopatie autoimmuni può essere opportuna la ricerca degli anticorpi antisurrene e antimucosa gastrica (PCA).

# Screening e gestione delle complicanze acute e croniche

La chetoacidosi diabetica (DKA) può rappresentare l'esordio clinico del diabete tipo 1 in età pediatrica e costituisce una temibile complicanza lungo tutto il corso della malattia. L'ISPAD ha recentemente pubblicato le raccomandazioni relative alla diagnosi e al trattamento della DKA e del coma iperosmolare in età pediatrica, anche se non esiste un forte livello di evidenza per tali raccomandazioni (26). In ambito nazionale, anche la SIEDP ha rilasciato nel gennaio 2015 le raccomandazioni per la gestione della DKA in età pediatrica (27). Tali raccomandazioni sono state recentemente recepite dal Gruppo interassociativo AMD-SID-SIEDP (La chetoacidosi diabetica: documento di consenso. Gruppo interassociativo AMD-SID-SIEDP: www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari, 2015).

Per la valutazione delle complicanze croniche, lo screening della microalbuminuria può essere effettuato analizzando il rapporto albuminuria/creatininuria su un campione casuale di urine o come escrezione urinaria di albumina su raccolta temporizzata notturna o come concentrazione di albumina sulle prime urine del mattino.

Nei bambini l'ipertensione è definita come un valore medio di pressione sistolica o diastolica, riscontrato in almeno 3 giorni diversi, >95° percentile per età, sesso e percentile di altezza. La pressione arteriosa "normale-alta" è definita come un valore medio di pressione sistolica o diastolica, riscontrato in almeno 3 giorni diversi, maggiore o uguale al 90° ma inferiore al 95° percentile per età, sesso e percentile di altezza. I valori di normalità della pressione arteriosa per età, sesso e altezza e il metodo adeguato per il loro rilevamento sono disponibili online all'indirizzo internet: www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp\_ped.pdf.

Anche se la retinopatia compare più comunemente dopo l'inizio della pubertà e dopo 5-10 anni di durata del diabete, sono stati segnalati alcuni casi in bambini in età prepubere e dopo soli 1-2 anni di durata del diabete. La fotografia del fundus dopo dilatazione pupillare è un metodo sicuro, non invasivo sensibile e riproducibile per lo screening della retinopatia.

## La gestione della malattia diabetica nel bambino e nell'adolescente

Un argomento importante, degno di particolare attenzione in questa fascia di età, è l'"adesione". Indipendentemente da quale sia il regime terapeutico, l'adesione può essere adeguata solo in funzione della capacità della famiglia e/o dell'individuo di realizzarla. Il coinvolgimento familiare nel diabete rimane una componente importante per la gestione ottimale del diabete attraverso l'infanzia verso l'adolescenza.

Informazioni specifiche devono essere fornite al personale scolastico, così che esso possa essere reso consapevole della diagnosi di diabete nello studente e dei segni, sintomi e trattamento dell'ipoglicemia. Nella maggior parte dei casi è importante che il test della glicemia capillare venga effettuato a scuola o negli asili prima del pasto e quando vi sono segni o sintomi di alterati livelli glicemici. Molti bambini, a scuola o negli asili, possono necessitare di aiuto prima del pranzo (e spesso anche prima di colazione) per la somministrazione dell'insulina con iniezione o con microinfusore (CSII). Per ulteriori approfondimenti si consiglia la pubblicazione del National Diabetes Education Program (28) e i recenti position statement dell'ADA sul diabete tipo 1 (7) e sulla cura del diabete nelle scuole (29).

# 2. DIABETE TIPO 2

E' noto che, negli USA, l'incidenza del diabete tipo 2 nei bambini e negli adolescenti è in aumento, in particolar modo nelle minoranze etniche (30,31). Dati recenti indicano che il diabete tipo 2 rappresenta circa la metà dei casi di diabete in età adolescenziale e che circa un terzo dei casi di diabete tipo 2 non vengono diagnosticati (32).

Tale trend è atteso anche in Italia in considerazione dell'aumento di incidenza dell'obesità, anche se a tutt'oggi la frequenza del diabete tipo 2 appare molto bassa. In una casistica italiana di 710 soggetti obesi in età pediatrica (33) è stata posta una sola diagnosi di diabete in base all'OGTT, mentre in 33 casi è stata diagnosticata ridotta tolleranza glucidica.

Nella casistica nazionale della SIEDP i casi di diabete tipo 2 non superano le poche decine contro circa 8000 casi tipo 1.

La distinzione tra diabete tipo 1 e tipo 2 nei bambini può essere difficile, poiché la prevalenza del sovrappeso in età infantile è in costante aumento anche in Italia (34), poiché gli autoanticorpi e la chetosi possono essere presenti in alcuni soggetti con le caratteristiche del diabete tipo 2 (inclusa

obesità e *acanthosis nigricans*). Una corretta distinzione tra i due tipi di diabete alla diagnosi, basata principalmente sulla presenza degli autoanticorpi verso la beta-cellula e i livelli di insulinemia, è estremamente importante poiché il tipo di trattamento, l'approccio educativo e le prescrizioni dietetiche differiranno nettamente nei due tipi di diabete.

La diagnosi di diabete mellito tipo 2 non dovrebbe essere considerata in preadolescenti anche se obesi, mentre adolescenti obesi possono presentare sia diabete tipo 1 sia tipo 2. Sono da considerare a rischio i bambini con BMI compreso fra l'85° e il 95° centile in aggiunta a anamnesi familare positiva per diabete tipo 2, malattie cardiovascolari precoci oppure a presenza di *acanhosis nigricans*, ipertensione, dislipidemia, policistosi ovarica e i bambini con BMI superiore al 95 centile anche in assenza di altri dati.

Inoltre, alla diagnosi di diabete tipo 2, deve essere indagata la presenza di steatosi epatica, dislipidemia, retinopatia, ipertensione, policistosi ovarica.

Il consensus statement dell'ADA (35) fornisce una guida per la prevenzione, lo screening e il trattamento del diabete tipo 2, così come delle sue comorbilità, nei giovani.

La correzione dello stile di vita è il primo provvedimento terapeutico. In caso di fallimento di queste misure la metformina è il farmaco di prima scelta per il diabete tipo 2 senza chetosi negli adolescenti diabetici (36,37). La terapia insulinica deve essere iniziata in caso di marcata iperglicemia con chetosi. Non ci sono indicazioni all'utilizzo delle sulfoniluree in età pediatrica. Tali farmaci sono invece la terapia di mantenimento di scelta per il diabete neonatale permanente dovuto a mutazioni di Kir 6,2 (38,39). Sono in corso trial clinici per farmaci utilizzati nell'adulto nella terapia del diabete tipo 2, ma non sono ancora disponibili informazioni al riguardo. Il ricorso alla chirurgia bariatrica può essere considerato solo all'interno di protocolli sperimentali in centri di alta specializzazione.

#### **Bibliografia**

- 1. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, et al. Pediatric Italian Study Group of "pre-diabetes". Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: A multicenter Italian study. Diabetes Care 2001;24:1210-1216
- 2. Lorini R, Vanelli M. Normal values of first-phase insulin response to intravenous glucose in healthy Italian children and adolescents. Diabetologia 1996;39:370-371
- 3. Scaramuzza A, Cherubini V, Tumini S, et al.; and Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology. Recommendation for self-monitoring in pediatric diabetes: a consensus statement by ISPED. Acta Diabetol 2014;51:173-184
- 4. Pinelli L, Rabbone I, Salardi S, et al.; Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: the Italian viewpoint. Acta Biomed 2008;79:57-64
- 5. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2013;36:S11-S66
- 6. Hanas R, Donaghue KC, Klingensmith G, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Pediatr Diabetes 2009:10(suppl)12:1-2
- 7. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2014;37:2034-2054
- 8. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006 Apr 19;(2):CD003287
- 9. Kapellen TM, Wolf J, Rosenbauer J, et al. Changes in the use of analogue insulins in 37 206 children and adolescents with type 1 diabetes in 275 German and Austrian centers during the last twelve years. Exp Clin Endocrinol Diabetes (official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association) 2009;117:329-335
- 10. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. Diabet Med 2003;20:656-660
- 11. Tupola S, Komulainen J, Jääskeläinen J, et al. Postprandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus. Diabet Med 2001;18:654-658
- 12. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, et al. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. Clinical therapeutics 2002 Apr;24:629-638
- 13. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. Diabet Med 2004;21:769-775
- 14. Australasian Paediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing, APECEG: Clinical practice guidelines: type 1 diabetes in children and adolescents. 2005
- Accessibile al: www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications-subject
- 15. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, et al. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2003;26:1738-1744

- 16. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, et al. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabet Med 2007;24:27-34
- 17. Danne T, Datz N, Endahl L, et al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. Pediatr Diabetes 2008;9:554-560
- 18. Thalange N, Deeb L, lotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2015;16:164-176
- 19. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. Pediatr Diabetes 2009;10:52-58
- 20. Consensus Statement. Use of continuous glucose monitoring in children an adolescents. Pediatr Diabetes 2012;13:215-228
- 21. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the inclinic ASPIRE study. Diabetes Technol Ther 2012;14:205-209
- 22. Slover RH, Weish JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. Pediatr Diabetes 2012;13:6-11
- 23. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs. standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. A randomized clinical trial. JAMA 2013;310:1240-1247
- 24. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, et al.; Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. Diabetes Care 2004:27:1294-1298
- 25. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, et al. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. J Pediatr Endocrinol Metab 1996;9(suppl 1):89-94
- 26. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, Lee WW, Mungai LN, Rosenbloom AL, Sperling MA, Hanas R; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatr Diabetes 2014; (suppl 15) 20:154-179
- 27. Rabbone I, Bonfanti R, Buono P, et al.; e Gruppo di studio sul Diabete della SIEDP. Raccomandazioni per la gestione della chetoacidosi in età pediatrica. Acta Biomed. Vol. 86 Quad. 1 Gennaio 2015, ISSN 0392-4203
- 28. National Diabetes Education Program: Helping the student with Diabetes succeed: a guide for school personnel. Accessibile al: www.ndep.nih.gov/Diabetes/pubs/Youth\_NDEPSchoolGuide.pdf
- 29. Kraus E, Weissberg-Benchell J, Yatvin AL, et al. Diabetes Care in the School Setting: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2015;38 (10):1958-1963
- 30. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. J Pediatr 2000;136:664-672
- 31. Gahagan S, Silverstein J. Prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in children, with special emphasis on American Indian and Alaska Native children: American Academy of Pediatrics Committee on Native American Child Health. Pediatrics 2003;112:e328
- 32. Demmer RT, Zuk AM, Rosenbaum M, et al. Prevalence of diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes mellitus among US adolescents: Results from the continuous NHANES, 1999-2010. Am J Epidemiol 2013;178:1106-1113
- 33. Invitti C, Guzzaloni G, Giardini L, et al. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in european obese children and adolescents. Diabetes Care 2003;26:118-124
- 34 Parrino C, Rossetti P, Baratta R, et al. Secular trend in the prevalence of overweight and obesity in sicilian schoolchildren aged 11-13 years during the last decade. Plos One 2012;e34551
- 35. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). Diabetes Care 2000;23:381-389
- 36. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. Pediatrics 2001;107:E55
- 37. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. Metabolism 2001;50:1457-1461
- 38. Tonini G, Bizzarri C, Bonfanti R, et al.; Early-Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Sulfonylurea treatment outweighs insulin therapy in short-term metabolic control of patients with permanent neonatal diabetes mellitus due to activating mutations of the KCNJ11 (KIR 6.2) gene. Diabetologia 2006;49:2210-2231
- 39. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with Diabetes due to Kir 6.2 mutations. N Engl J Med 2006;355:467-477

# B. CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

# **RACCOMANDAZIONI**

#### **Preconcepimento**

Tutte le donne in età fertile con diabete sia di tipo 1 sia di tipo 2, devono essere informate della necessità di ottenere un buon controllo metabolico nella fase precedente il concepimento, del rischio di una gravidanza non programmata, dei vantaggi di una gravidanza programmata e della necessità

di pianificare il concepimento utilizzando metodi contraccettivi efficaci.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' opportuno che ogni donna con diabete che intenda intraprendere una gravidanza sia sottoposta a screening ed eventuale trattamento delle complicanze della malattia (retinopatia, nefropatia, neuropatia, malattia cardiovascolare).

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nella fase precedente il concepimento deve essere ricercata l'ottimizzazione del controllo glicemico. L'obiettivo terapeutico è definito da valori di HbA<sub>1c</sub> normali o il più possibile vicini alla norma (≤48 mmol/mol, ≤6,5%), in assenza o limitando al massimo le ipoglicemie.

## (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

In fase di programmazione di gravidanza, è indicata l'assunzione di un supplemento di acido folico alla dose di almeno 400 µg/die, allo scopo di prevenire difetti del tubo neurale.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Gli ACE-inibitori, ARB e statine sono potenzialmente teratogeni e devono essere sospesi prima del concepimento. Per quanto concerne gli ipoglicemizzanti orali, il loro uso non è consigliato in gravidanza mancando evidenze sulla sicurezza del loro utilizzo nella fase di concepimento, essi vanno quindi sospesi nella fase di programmazione.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il dosaggio del TSH deve essere eseguito all'inizio della gravidanza nelle donne con diabete tipo 1 preesistente alla gravidanza, per identificare la presenza di ipotiroidismo clinico/subclinico. Se il TSH è anormale è richiesto il dosaggio di FT4 e AbTPO.

# (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

## Gestione durante la gravidanza

Gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza in donne con diabete gestazionale sono i seguenti:

- <95 mg/dl a digiuno;</li>
- <140 mg/dl un'ora dopo i pasti;</li>
- <120 mg/dl 2 ore dopo i pasti.</li>

Nel diabete pregestazionale tipo 1 o tipo 2 possono essere perseguiti obiettivi glicemici più ristretti, se compatibili con un rischio non aumentato di ipoglicemia:

- <90 mg/dl a digiuno;</li>
- <130-140 mg/dl un'ora dopo i pasti;</li>
- <120 mg/dl 2 ore dopo i pasti.</li>

## (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Le donne con diabete pregestazionale devono praticare l'autocontrollo domiciliare della glicemia: (4-8 misurazioni/die) con misurazioni preprandiali, postprandiali (1 ora dopo il pasto) e notturna. Le donne con diabete gestazionale devono praticare l'autocontrollo secondo schemi a scacchiera e con intensità da modulare sulla terapia (dieta o insulina).

#### (Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

Il monitoraggio continuo del glucosio sc può essere utile in gravidanza, in aggiunta all'autocontrollo su sangue capillare, in donne selezionate con diabete tipo 1, soprattutto in presenza di episodi di ipoglicemia non avvertita.

## (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il dosaggio dell'Hb $A_{1c}$ , con una metodica standardizzata IFCC, deve essere prescritto alla prima visita in gravidanza e ripetuto ogni 1-2 mesi, con l'obiettivo di raggiungere valori <42 mmol/mol (<6,0%).

## (Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

E' necessario evitare la chetosi durante la gravidanza; sono, quindi, raccomandati controlli frequenti della chetonuria/chetonemia al risveglio, o in presenza di iperglicemia persistente (>180 mg/dl). (Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

La terapia nutrizionale in gravidanza deve essere personalizzata, tenendo conto sia delle abitudini alimentari, culturali, etniche e dello stato economico della donna con diabete, sia del BMI pregravidico. Gli obiettivi sono: adeguata nutrizione materna e fetale, adeguato apporto calorico, vitaminico e minerale e controllo glicemico ottimale in assenza di chetonuria/chetonemia.

## (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In tutte le donne con GDM o diabete tipo 2 nelle quali l'obiettivo glicemico non è raggiungibile con la sola dieta deve essere prontamente instaurata la terapia insulinica. Gli antidiabetici orali non sono attualmente raccomandati in gravidanza, una eventuale introduzione della metformina nella terapia del GDM rimane sospesa in attesa di dati certi sulla sua sicurezza nel lungo termine sul feto e sulla prole.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Durante la gravidanza possono essere mantenuti o introdotti in terapia gli analoghi rapidi dell'insulina aspart (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A) e lispro (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A), potenzialmente più efficaci dell'insulina umana regolare nel controllare l'iperglicemia postprandiale, con minor rischio di ipoglicemia (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B). Non vi sono al momento sufficienti dati sull'uso in gravidanza dell'analogo rapido glulisina.

Il trattamento con gli analoghi ad azione ritardata può essere preso in considerazione per l'insulinizzazione della donna in gravidanza sia per quanto riguarda detemir (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B), che glargine (Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B), che insulina lispro protamina (Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B).

Le donne con diabete pregestazionale tipo 1 devono essere trattate con plurime somministrazioni secondo schemi di terapia insulinica (basal-bolus), o con l'utilizzo del microinfusore (CSII). Anche nel diabete pregestazionale tipo 2 l'ottimizzazione del compenso rende generalmente necessaria l'adozione di una terapia insulinica intensiva.

#### (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

#### Diabete gestazionale

Le donne con diabete gestazionale devono essere sottoposte a un trattamento efficace allo scopo

di evitare gli effetti negativi dell'iperglicemia sul feto.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

L'autocontrollo glicemico deve essere iniziato immediatamente dopo la diagnosi di diabete gestazionale. Nelle forme trattate con sola dieta possono essere utilizzati schemi semplificati a "scacchiera", mentre protocolli intensificati, del tutto analoghi a quelli indicati per il diabete pregestazionale, devono essere applicati in tutte le forme di diabete insulino-trattato.

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

Nelle donne con diabete gestazionale la terapia insulinica deve essere iniziata prontamente se gli obiettivi glicemici non sono raggiunti entro 2 settimane di trattamento con sola dieta.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nel diabete gestazionale gli schemi insulinici devono essere individualizzati: sono possibili schemi a 1 o 2 iniezioni, tuttavia può essere necessario ricorrere al trattamento insulinico intensivo per raggiungere l'ottimizzazione della glicemia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### COMMENTO

Il documento fa riferimento prevalentemente, oltre che agli *Standards of Care* 2016 dell'ADA (1), alle posizioni espresse in questi anni dal gruppo di studio AMD-SID "Diabete e gravidanza", alle *2013 Clinical Practice Guidelines* della Canadian Diabetes Association (2) e alle *Guidelines of the French-Speaking Diabetes Society* (Société francophone du diabète [SFD]) del 2012 (3). Relativamente alla gestione del GDM, si è inoltre fatto riferimento al documento dell'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2015 (4).

#### Dimensioni del problema

Negli ultimi anni si è osservato un significativo incremento del numero delle gravidanze complicate da diabete sia per l'incremento della frequenza del diabete tipo 2 in età riproduttiva (5,13), sia soprattutto per l'aumento delle diagnosi di GDM a seguito delle modificazioni delle modalità di diagnosi. Nella casistica dello studio HAPO, infatti, l'applicazione dei nuovi criteri IADPSG aveva portato a porre diagnosi di GDM in poco meno del 18% delle gravidanze esaminate; i primi dati disponibili nel nostro paese dopo l'adozione delle nuove raccomandazioni sembrano indicare una prevalenza non così elevata, ma comunque superiore di alcuni punti percentuali rispetto al 6-7% rilevato precedentemente.

#### Programma preconcepimento

In Italia la percentuale di gravidanze programmate risulta inferiore al 50% nelle donne con diabete tipo 1 e al 40% in quelle con diabete tipo 2. La mancata programmazione della gravidanza e la carenza di centri di riferimento dedicati (14) fa sì che la situazione italiana sia ancora lontana dagli standard ottimali indicati dalla dichiarazione di St Vincent: rendere l'outcome della gravidanza diabetica simile a quello della gravidanza fisiologica. Ciò spiega, almeno in parte, sia l'incidenza di malformazioni 5-10 volte maggiore nella popolazione diabetica rispetto alla popolazione generale, sia l'elevata incidenza di parti pretermine e cesarei.

Un'attenta programmazione della gravidanza permette di ridurre sensibilmente il rischio di malformazioni congenite e la morbilità materno-fetale legata al diabete; nella donna diabetica la gravidanza non dovrebbe mai essere casuale, ma al contrario coincidere con l'ottimizzazione del

controllo metabolico e la stabilizzazione delle complicanze croniche. Numerosi studi hanno infatti dimostrato come il rischio di malformazioni aumenti in relazione al grado di alterazione glicometabolica presente nella fase immediatamente post-concepimento (15,16). Le principali malformazioni congenite si determinano nelle prime 7-8 settimane di gestazione (17). Un'analoga relazione esiste fra scompenso diabetico peri-concezionale e tasso di abortività precoce (18).

In considerazione del rischio di difetti del tubo neurale, già nella fase di programmazione della gravidanza è indicata l'assunzione di un supplemento di acido folico, al dosaggio di almeno 400 µg/die, da proseguire poi per l'intera durata della gestazione (19-21). La posologia di 5 mg/die è attualmente molto utilizzata, soprattutto in ambito ginecologico; al momento non esistono tuttavia evidenze forti a sostegno di una sua applicazione generalizzata nella donna diabetica.

Studi non randomizzati hanno dimostrato la possibilità di ridurre significativamente l'incidenza di malformazioni con programmi di intervento preconcezionali (15,16,22-25). L'esigenza di arrivare al concepimento con il miglior controllo metabolico possibile richiede un particolare impegno nei mesi precedenti, possibile solo con una programmazione della gravidanza. A tale riguardo, sia le nuove linee-guida NICE (26), pubblicate nel febbraio 2015, che le linee-guida AACE del 2015 (27), nonché gli *Standards* 2016 dell'ADA, raccomandano un abbassamento dell'obiettivo di HbA<sub>1c</sub> preconcepimento a <48 mmol/mol (<6,5%). La linea-guida NICE sconsiglia, inoltre, il concepimento in caso di valori di glicata >86 mmol/mol (>10%) (26).

Al momento, solo una minoranza delle gravidanze in donne diabetiche risulta programmata: anche in Europa la percentuale di programmazione rimane al di sotto del 50% (28). In Italia, una indagine multicentrica ha evidenziato un insufficiente ricorso alla programmazione della gravidanza e alla contraccezione (29).

Un programma di educazione sui temi della riproduzione e della sessualità femminile deve dunque far parte del corrente approccio educativo rivolto a tutte le donne diabetiche in età fertile seguite nei centri diabetologici. Un *counseling* mirato deve portare a un'effettiva programmazione, da iniziare mesi prima del concepimento, coinvolgendo eventualmente anche il partner e tutte le figure professionali che sono a contatto con la paziente diabetica e prescrivendo una contraccezione personalizzata che tenga conto del tipo di diabete, delle complicanze e di altri fattori di rischio (30).

Il piano di programmazione della gravidanza deve comprendere diversi aspetti:

- Verifica della capacità di eseguire la terapia insulinica e adattarla ai valori della glicemia, di riconoscere e trattare le ipoglicemie, di praticare correttamente il monitoraggio glicemico domiciliare.
- Valutazione medica e laboratoristica dello stato di salute, screening della funzionalità tiroidea, studio delle complicanze. Si considerano controindicazioni alla gravidanza: malattia ischemica coronarica, retinopatia in fase attiva non trattata, ipertensione arteriosa grave, insufficienza renale (creatinina >3 mg/dl, filtrato glomerulare stimato 30 ml/min), gastroparesi diabetica.
- Valutazione psicosociale.
- Sospensione di farmaci potenzialmente tossici: ACE-inibitori, sartani, statine. E' stata dimostrata una tossicità degli ACE-inibitori già nelle prime settimane di gestazione (31); è quindi indicata la loro sospensione in fase di programmazione della gravidanza.
- Avvio alla terapia insulinica nelle pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Mancano, infatti, a tutt'oggi evidenze certe sulla innocuità o meno di molte di queste sostanze nella fase della organogenesi.

L'ottimizzazione del controllo metabolico, con il perseguimento di valori di HbA<sub>1c</sub> prossimi al range di normalità, richiede solitamente l'impostazione della terapia insulinica intensiva tipo basal-bolus

(sempre nel diabete pregestazionale tipo 1, molto spesso nel diabete pregestazionale tipo 2) con plurisomministrazioni sottocutanee o mediante l'utilizzo del microinfusore (CSII).

Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida aspart e lispro possono essere mantenuti o introdotti in terapia; anche l'uso degli analoghi ad azione ritardata, può essere preso in considerazione.

Devono essere programmate visite di controllo a cadenza orientativamente mensile da parte di un'équipe multidisciplinare comprendente, oltre al diabetologo, un infermiere esperto, un dietista e altre figure professionali richieste dalla situazione specifica.

Deve, inoltre, essere garantita un'efficace contraccezione fino all'ottimizzazione del compenso glicemico. Un documento con delle raccomandazioni su questo aspetto è stato elaborato dalla Società Italiana della Contraccezione in collaborazione col gruppo Donna dell'AMD (30).

## Gestione durante la gravidanza

Numerose evidenze dimostrano ormai in modo inequivocabile come l'iperglicemia materna nel corso della gravidanza comporti un aumentato rischio di morbilità e mortalità fetale (32, 33); in particolare, un aumento delle complicanze perinatali si correla con i livelli glicemici registrati nelle ultime fasi della gravidanza. Nonostante questa consapevolezza, la gravidanza diabetica è ancora gravata da un eccesso di morbilità materno fetale (33).

## Obiettivi glicemici

Anche se recenti segnalazioni, basate sia sui risultati dello studio HAPO (34) che sul controllo intensificato su sangue capillare (35) o sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio (36), hanno evidenziato come i valori glicemici nella gravidanza fisiologica siano notevolmente inferiori a quanto ritenuto precedentemente, nella gestione clinica della donna diabetica in gravidanza si fa riferimento agli obiettivi indicati dall'ADA 2016 e fatti propri dalle maggiori società medico-scientifiche internazionali, se ottenibili senza un elevato rischio di ipoglicemia (Tabella 35). Nella persistente carenza di trial randomizzati, e quindi di evidenze robuste a favore di questa scelta, sembra comunque opportuno modificare gli obiettivi "storici" di 95/140/120, che vengono invece ancora mantenuti per il GDM e avvicinare i "target" terapeutici alle acquisizioni degli ultimi anni sui valori glicemici nella gravidanza fisiologica.

Tabella 35. Obiettivi glicemici in gravidanza (sangue capillare intero)

A digiuno	<95 mg/dl
1 ora dopo il pasto	<130-140 mg/dl
2 ore dopo il pasto	<120 mg/dl

#### Terapia nutrizionale

Obiettivi della terapia nutrizionale sono: assicurare un'adeguata nutrizione materna e fetale, fornire un adeguato apporto calorico, vitaminico e minerale garantendo un controllo glicemico ottimale senza determinare la comparsa di chetonuria (37-41).

La dieta deve essere personalizza in relazione alle abitudini alimentari, culturali, etniche, allo stato economico e al BMI pregravidico (Tabella 36).

Tabella 36. Fabbisogno energetico e incremento ponderale raccomandato in base al BMI pregravidico. Il calcolo presuppone un incremento di 0,5-2 kg nel primo trimestre

Struttura	BMI (kg/m²)	Fabbisogno energetico kcal/kg/die	Aumento ponderale totale (kg)	Aumento ponderale kg/sett. nel 2°-3° trimestre
Sottopeso	<18,5	40	12,5-18	0,51 (1-1,3)
Normopeso	18,5-25	30	11,5-16	0,42 (0,8-1)
Sovrappeso	>25	24	7-11,5	0,6 (0,5-0,7)
Obese	>30	12-24	5-7 (9)	0,5 (0,4-0,6)

Da: IOM (Institute of Medicine) and NRC (National Research Council). Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.

E' importante ricordare che al fabbisogno energetico raccomandato nella **Tabella 36** devono essere aggiunte 340 kcal/die nel secondo trimestre di gravidanza e 450 kcal/die nel terzo trimestre (37).

Anche in caso di obesità grave, l'utilizzo di diete drasticamente ipocaloriche è controindicato: non bisogna quindi ridurre l'apporto calorico a valori inferiori a 1500 kcal/die. L'introito calorico complessivo deve essere distribuito in 3 pasti principali e 3 spuntini (metà mattino, metà pomeriggio e prima di coricarsi), con suddivisione delle calorie giornaliere secondo il seguente schema:

- prima colazione 10-15%;
- pranzo 20-30%;
- cena 30-40%:
- 3 spuntini 5-10%.

Lo spuntino serale dovrebbe contenere 25 grammi di carboidrati e 10 g di proteine per prevenire le ipoglicemie notturne e la chetosi al mattino al risveglio.

Il rapporto fra i diversi macronutrienti prevede il 50% di carboidrati (complessi, a basso indice glicemico), il 20% di proteine, il 30% di lipidi (mono-poliinsaturi) e una quantità di fibre pari a 28 g/die. Per contenere le escursioni glicemiche postprandiali può essere presa in considerazione una riduzione della quota di carboidrati, che comunque non è consigliabile ridurre al di sotto del 40% per il rischio di chetogenesi.

Per quanto riguarda gli oligoelementi, in gravidanza si ha il raddoppio del fabbisogno di calcio, ferro e iodio.

Per le donne che non assumono latte o derivati si consiglia l'utilizzo di alimenti fortificati con calcio o di integratori; è da valutare anche l'eventuale supplementazione di ferro e si raccomanda l'utilizzo di sale iodato (41).

Sono sconsigliati l'assunzione di bevande alcoliche e di caffeina in quantità superiore a 300 mg/die (una tazzina di caffè espresso contiene da 30 a 50 mg di caffeina), che possono determinare ritardi della crescita fetale. E' ammesso l'uso di aspartame, saccarina, acesulfame e sucralosio in moderate quantità.

#### Terapia insulinica

# Fabbisogno insulinico

Il fabbisogno insulinico giornaliero in gravidanza varia notevolmente nell'arco della gestazione (0,7 U/kg nel 1 trimestre, 0,8 U/kg nel secondo e 0,9 U/kg nel 3 trimestre) (42). L'autocontrollo domiciliare consente di mettere in atto rapidamente le opportune variazioni della dose insulinica. Nelle donne insulino-trattate prima del concepimento è frequente riscontrare una diminuzione del fabbisogno insulinico nelle prime settimane di gestazione (10-20%) seguito da un incremento transitorio fra la 8-10 settimana; in questo periodo, il profilo glicemico risulta spesso instabile, con tendenza a

frequenti ipoglicemie notturne. Successivamente, il fabbisogno aumenta progressivamente, raggiungendo un "plateau" intorno alla 36ma settimana (l'aumento complessivo può essere del 100% o maggiore); il profilo glicemico tende a stabilizzarsi con il progredire della gravidanza.

## Schemi di terapia insulinica

Le donne con diabete pregestazionale tipo 1 devono essere trattate con plurisomministrazioni di insulina con schemi di tipo basal-bolus. E' necessaria l'impostazione di piani terapeutici individuali, tenendo conto dello schema in corso prima della gravidanza; una suddivisione indicativa del fabbisogno insulinico totale in gravidanza può comunque prevedere:

- insulina ad azione rapida preferenzialmente un analogo rapido: 50% della dose giornaliera suddiviso in 3 boli preprandiali (1/3 + 1/3 + 1/3);
- insulina ad azione ritardata per l'insulinizzazione basale: 50% della dose giornaliera in 1 o più somministrazioni/die in relazione alla durata d'azione e ai profili glicemici.

Anche in questo caso rimane essenziale l'adeguamento delle dosi in relazione al controllo glicemico giornaliero (43).

Iniziando una terapia insulinica in donne con diabete pregestazionale tipo 2 precedentemente in terapia orale, si può fare riferimento a una dose iniziale di 0,7 U/kg del peso attuale, con una suddivisione della dose totale analoga a quella indicata sopra per il diabete tipo 1 (44).

## Uso degli analoghi dell'insulina

Gli analoghi ad azione rapida presentano caratteristiche farmacologiche che li rendono particolarmente indicati in gravidanza, data l'importanza di controllare le escursioni glicemiche postprandiali (1,4,6). Per quanto concerne la sicurezza, la maggiore esperienza ha finora riguardato l'analogo lispro, per il quale non vi sono evidenze di azioni teratogene o di altri effetti negativi (45-52) e dati del tutto rassicuranti sono stati ottenuti anche per aspart, in uno studio prospettico controllato randomizzato condotto su 322 gravide con diabete tipo 1, che non ha evidenziato un aumento delle complicazioni materne (53) o fetali e perinatali (54) nelle donne trattate con l'analogo, rispetto a quelle che utilizzavano insulina regolare umana. Si può quindi affermare che queste molecole possono essere usate con sicurezza in donne gravide; non vi sono invece, al momento, sufficienti dati sull'uso in gravidanza dell'analogo rapido glulisina, anche se studi sulla riproduzione animale non hanno rilevato alcuna differenza fra questo farmaco e l'insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto, o sviluppo post-natale (1,2,5,55).

Negli ultimi anni sono aumentate le evidenze scientifiche anche sull'utilizzo in gravidanza degli analoghi ad azione ritardata (56). Per quanto concerne glargine, esistono diversi studi osservazionali (57,58) e caso-controllo retrospettivi (59,60), i quali non hanno riportato esiti avversi, aumento delle malformazioni o tossicità sul feto e sul neonato. Una metanalisi, condotta su oltre 700 donne in gravidanza, ha dimostrato che la glargine ha una sicurezza sul feto paragonabile alla NPH (61). Dati rassicuranti arrivano anche dallo studio che ha valutato il passaggio placentare della glargine (62), che è praticamente assente ai dosaggi che di solito si utilizzano in gravidanza.

Anche sull'utilizzo di detemir, vi sono nuove evidenze: sono stati pubblicati due studi osservazionali italiani (63,64) su piccole casistiche di donne in gravidanza col diabete mellito tipo 1 e, recentemente, un studio controllato randomizzato multicentrico (65,66). Lo studio ha valutato 310 donne affette da diabete tipo 1 randomizzate con detemir o NPH; il 48% aveva iniziato l'analogo detemir prima della gravidanza e il 52% entro le 8-12 settimane di gestazione. L'uso dell'analogo detemir ha evidenziato un significativo miglioramento delle glicemie a digiuno mentre per quanto riguarda i valori di emoglobina glicata ed episodi ipoglicemici non si sono osservate differenze con

NPH. Per quanto concerne l'outcome fetale (abortività, mortalità perinatale e malformazioni congenite) non si sono osservate differenza significative tra detemir e NPH.

L'insulina lispro protamina ottenuta dalla protaminazione dell'analogo rapido lispro presenta un profilo d'azione simile alla NPH. Al momento un solo lavoro (67) e un abstract sono stati pubblicati (68) relativi all'uso della lisproprotamina in gravide con diabete tipo 2 e GDM evidenziando una non inferiorità della molecola rispetto a NPH.

Non vi sono a oggi evidenze sull'uso dell'insulina basale degludec in gravidanza.

## Terapia insulinica con microinfusore

L'uso del microinfusore insulinico (CSII) in gravidanza ha registrato negli ultimi anni un continuo incremento, soprattutto in fase di programmazione. Anche se i pochi trial clinici randomizzati (molto datati e condotti con strumenti di vecchia concezione) non erano stati in grado di dimostrare un effettivo vantaggio rispetto alla terapia multiniettiva, sia sul controllo metabolico sia sull'esito della gravidanza.

Alcuni recenti studi retrospettivi e caso-controllo hanno segnalato una maggiore stabilità glicemica, con ridotte escursioni e più rari episodi di ipoglicemia, probabilmente in conseguenza di un più fisiologico rilascio di insulina. E' inoltre segnalata un'ottima accettazione da parte delle pazienti, con ricadute positive sulla qualità di vita (69).

Un'indagine multicentrica italiana ha valutato il grado di compenso metabolico e gli outcome gravidici raggiunti con CSII rispetto a glargine, rilevando un compenso metabolico sovrapponibile, che comunque veniva raggiunto più precocemente con l'ausilio del microinfusore (70).

In base alle evidenze disponibili, al momento non vi è un'indicazione generalizzata all'uso di questi strumenti in gravidanza; essi possono tuttavia rappresentare una valida opzione in pazienti particolarmente complicate e instabili, meglio se applicati prima del concepimento, in fase di programmazione.

Nelle donne in trattamento con CSII in gravidanza, il fabbisogno di insulina aumenta con il progredire della gravidanza. L'incremento del fabbisogno si registra prevalentemente a carico dei boli. La velocità basale espressa in unità/24 ore aumenta del 50% rispetto al fabbisogno iniziale con variazioni visibili a tutte le ore. Il bolo può aumentare di due-quattro volte per una parallela riduzione del rapporto carboidrati insulina (71-75).

Prospettive interessanti paiono poi aprirsi con la disponibilità di sistemi integrati microinfusore/sensore del glucosio, che potrebbero permettere una maggiore aggressività terapeutica senza rischi aggiuntivi di ipoglicemia materna. Come detto più avanti nella sezione "monitoraggio metabolico", però, malgrado le esperienze cliniche positive riferite da molti Centri, mancano al momento evidenze forti a sostegno di un uso esteso di questi strumenti, che già ora, vanno comunque tenuti in considerazione per i casi più problematici (ad es. in presenza di hypoglycemia unawareness) (76).

# Terapia insulinica durante il travaglio, il parto e il post-partum

L'ottimizzazione del controllo glicemico durante le fasi del travaglio e del parto è condizione indispensabile per il benessere del neonato. A tal fine, in special modo per prevenire l'ipoglicemia neonatale, i valori glicemici devono essere mantenuti entro valori molto ristretti (tra 70 e 120 mg/dl secondo alcuni esperti, tra 70 e 126 mg/dl per AACE e tra 70 e 90 mg/dl secondo ADA). Per raggiungere questi obiettivi è necessario un frequente controllo della glicemia capillare e l'infusione di insulina e glucosio secondo algoritmi predefiniti. Anche l'utilizzo del microinfusore durante il travaglio e il parto può essere utile a mantenere un buon compenso metabolico se l'équipe che segue la paziente durante il parto è stata formata alla gestione della pompa. Un buon controllo glicemico si è ottenuto con una velocità basale ridotta del 50% dall'inizio della fase attiva del parto

per via vaginale o dall'inizio dell'anestesia nel caso di taglio cesareo (77).

Nel post-partum si ha una rapida e brusca diminuzione del fabbisogno insulinico; la terapia insulinica non dovrà essere ripristinata prima di un'ora dal parto e solo quando i valori glicemici siano costantemente superiori a 140 mg/dl.

# Monitoraggio metabolico

Tutte le donne con diabete in gravidanza devono praticare autocontrollo domiciliare della glicemia. Schemi di autocontrollo intensificato, con rilievi sia pre- sia postprandiali e notturni (6-8 punti/die) devono essere effettuati in tutte le forme di diabete insulino-trattato. La glicemia postprandiale è di estrema importanza e deve essere preferibilmente controllata dopo 1 ora dal pasto (78). Le raccomandazioni del documento AMD-SID sull'autocontrollo (79) indicano per il GDM in terapia dietetica uno schema a scacchiera con due controlli al giorno, suscettibili di aumento (7/8 determinazioni/die) in presenza di un non adequato controllo metabolico e/o di terapia insulinica.

Dati contradditori sono stati pubblicati sulla utilizzazione dei sistemi di monitoraggio continuo nella gestione terapeutica del diabete in gravidanza. Mentre, infatti, risultati incoraggianti sono venuti dall'applicazione di strumenti "professionali" a lettura retrospettiva, come guida all'adeguamento della terapia (80-82) e, soprattutto, come strumento educazionale (83), l'unico trial randomizzato relativo al monitoraggio *real time* non ha evidenziato un vantaggio rispetto al SMBG in termini di controllo metabolico materno e di outcome perinatale (84). C'è però da notare che in questo studio i dati del glucosio interstiziale, per quanto visualizzati in tempo reale, erano ottenuti in modo intermittente, e interpretati successivamente in modo retrospettivo, senza sfruttare quindi appieno le caratteristiche "patient-oriented" proprie di un sistema di monitoraggio *real time* utilizzato continuativamente, che potrebbero invece risultare di grande utilità per il raggiungimento di una effettiva ottimizzazione metabolica.

Anche se non sufficientemente sensibile per guidare i frequenti adeguamenti terapeutici necessari in corso di gravidanza, il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub>, effettuato ogni 1-2 mesi, può integrare il dato dell'autocontrollo glicemico nel definire il grado di compenso metabolico raggiunto. Va però considerato che i valori di normalità dell'HbA<sub>1c</sub> nella donna gravida sono inferiori rispetto a quelli riscontrati fuori dalla gravidanza: secondo quanto emerso da uno studio multicentrico italiano nelle gestanti non diabetiche il parametro si situa su un valore mediano di 29 mmol/mol (4,8%), con range 13-39 mmol/mol (3,3-5,7%) (81). L'obiettivo da perseguire deve, pertanto, essere più basso di quello extragravidanza, e comunque <42 mmol/mol (<6%). Questo atteggiamento è confortato da una autorevole segnalazione di L. Jovanovic del 2011 (86) e da un recente studio di Maresh e coll., pubblicato su Diabetes Care nel gennaio 2015 (87), dove, su una casistica di oltre 700 donne con pre-GDM seguite in maniera prospettica nel corso della gestazione, si rileva che una HbA<sub>1c</sub> 6,0-6,4% (42-47 mmol/mol) alla 26a settimana si associa a un aumento significativo del rischio di neonati LGA, mentre un valore 6,5-6,9% (48-52 mmol/mol) comporta aumento significativo del rischio di parto pretermine, preeclampsia, ipoglicemia neonatale e di un insieme composito di esiti sfavorevoli della gravidanza. Risultati analoghi sono ottenuti anche per la misurazione effettuata alla 34ma settimana.

Una misurazione dell'HbA<sub>1c</sub> effettuata alla prima visita fornisce indicazioni utili sul livello di compenso metabolico preconcepimento, e di conseguenza sul rischio di aborto precoce e di malformazioni.

Una chetosi frequente e prolungata può avere effetti negativi sul feto e deve essere evitata durante la gravidanza; a questo scopo, devono essere effettuati controlli frequenti della chetonuria e/o chetonemia al risveglio, in caso di malattie intercorrenti, e comunque in presenza di valori glicemici persistentemente >180 mg/dl (88).

Infatti, è importante sottolineare che i principali corpi chetonici aumentati nella chetoacidosi sono

il beta-OHB (beta-idrossibutirrato); né l'acetone né il beta-OHB reagiscono fortemente col nitroprussiato (reagente necessario per determinare la chetosi urinaria) come l'acetoacetato, pertanto i livelli di iperchetonemia di una paziente possono essere sottovalutati se viene effettuato solo l'esame urine, mentre è essenziale indagare anche la presenza di chetonemia plasmatica. Klocker e coll. hanno recentemente dimostrato che la valutazione del beta-OHB plasmatico rispetto a quella urinaria riduce i costi, ed è in grado di evidenziare più correttamente la risoluzione degli episodi di chetoacidosi (89). Perciò il dosaggio dei chetoni plasmatici sarebbe da preferire a quello dei chetoni urinari (90). In tale contesto, inoltre, le recenti linee-guida NICE sottolineano l'importanza di offrire il dosaggio della chetonemia alla donna con diabete tipo 1 sia in programmazione sia in gravidanza (26,91).

I controlli ambulatoriali diabetologici devono essere effettuati ogni 2 settimane o più spesso in caso di instabilità del controllo glicemico; visite più frequenti (settimanali) sono solitamente programmate nel terzo trimestre. In tutte le forme di diabete pregestazionale in gravidanza devono essere effettuati ogni mese il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> e a ogni visita l'esame completo delle urine. La presenza di piuria significativa richiede l'esecuzione di urinocoltura.

Il diabete pregestazionale richiede poi una serie di indagini aggiuntive (92):

- Controllo della funzione tiroidea (T4 libera, TSH) a inizio gravidanza, eventualmente da ripetere durante la gestazione.
- Controllo delle complicanze microangiopatiche, che richiede una misurazione a ogni trimestre del VFG stimato e della escrezione urinaria di albumina.
- Controllo del fondo oculare al primo e al terzo trimestre, eventualmente rivalutato entro 6 mesi dal parto. Il rapido miglioramento dell'emoglobina glicata e l'ipertensione nella gravidanza di donne con diabete tipo 1 si associa a progressione della retinopatia (93-95). Un trattamento più stretto dell'ipertensione ha ridotto questa associazione (96)
- Controllo dell'ipertensione arteriosa. Un appropriato incremento ponderale nella prima metà della gravidanza ha dimostrato una riduzione dell'ipertensione in donne non diabetiche (97). L'ipertensione e/o la preclampsia si manifestano più frequentemente nelle donne con tutti i tipi di diabete in gravidanza, soprattutto in presenza di microalbuminuria e/o alterata funzione renale o con elevati valori di emoglobina glicata nelle prime fasi della gravidanza o con elevato BMI nel diabete tipo 2 (98-100). Nella gravidanza fisiologica i livelli di pressione arteriosa sono ridotti rispetto all'epoca pregravidica. Cionostante, tutte le principali società scientifiche pongono diagnosi di ipertensione arteriosa in gravidanza con valori di pressione arteriosa ≥140 e/o ≥90 mmHg (101,102). Durante la gravidanza, il trattamento con ACEinibitori e con bloccanti del recettore dell'angiotensina è controindicato durante l'organogenesi in quanto associato a displasia renale, oligoidramnios e restrizione di crescita intrauterina (31). Un alterato sviluppo del rene fetale e insufficienza renale neonatale sono stati osservati quando gli ACE-inibitori venivano usati durante il secondo e terzo trimestre (103). Farmaci sicuri ed efficaci in gravidanza sono alfa-metildopa, calcioantagonisti, labetalolo, clonidina e prazosina. L'uso cronico dei diuretici non è raccomandato poiché associato a una restrizione del flusso utero-placentare (104). Una riduzione eccessiva dei livelli di PA è temuta in quanto potrebbe essere associata a un rallentamento della crescita fetale. Uno studio del 2015, ha dimostrato come puntando a valori di pressione diastolica di 100 mmHg VS. 85 mmHg in donne in gravidanza, di cui solo il 6% con GDM, non si osservava alcuna differenza nell'interruzione di gravidanza e nell'outcome neonatale. Nel gruppo con trattamento meno intensivo si registrava un incremento di ipertensione non controllata (105). Uno studio su donne con diabete e microalbuminuria o con escrezione urinaria di albumina ≥300 mg/ 24ore ha registrato l'azzeramento della preclampsia e una riduzione del parto

pretermine al 20%, con terapia antipertensiva iniziata con valori di pressione arteriosa ≥135≥85 mmHg a prescindere dal tipo di diabete (106).

Controllo della funzione cardiaca.

## Diabete gestazionale

Un evidente rapporto fra livelli glicemici e outcome della gravidanza è ormai chiaro anche nel diabete gestazionale. Due trial clinici randomizzati hanno infatti dimostrato come in questa patologia un intervento terapeutico efficace sia in grado di influire positivamente sull'esito della gravidanza, riducendo significativamente il rischio di complicazioni perinatali (107-108). Oltre a ciò, i risultati dello studio HAPO, pubblicati nel maggio 2008 (34), hanno documentato un rapporto lineare fra livelli glicemici ed esiti ostetrici e neonatali anche in assenza di alterazioni maggiori della tolleranza glucidica.

La gestione clinica del diabete gestazionale è basata su terapia medica nutrizionale personalizzata, programma di attività fisica e autocontrollo glicemico con misurazioni quotidiane, da iniziare immediatamente dopo la diagnosi. Se gli obiettivi glicemici non vengono raggiunti dopo 2 settimane di dieta seguita correttamente, deve essere iniziata la terapia insulinica. In questa decisione possono essere considerati anche parametri ecografici di crescita fetale, considerati indici indiretti di insulinizzazione fetale (79-85,89,107-112). In funzione dell'andamento glicemico, sono possibili schemi insulinici semplificati, con 1 o 2 iniezioni/die, tuttavia può essere necessario un approccio intensificato sovrapponibile a quello del diabete pregestazionale (6,55).

## Prospettive future della ricerca

L'aumento della prevalenza del GDM, legata all'incremento del diabete tipo 2 e all'introduzione dei criteri IADPSG, rende indispensabile la ricerca di nuovi modelli assistenziali, di efficaci misure per la prevenzione e di opzioni terapeutiche alternative all'insulina, in maniera da rendere meno impegnativa per le donne e le strutture assistenziali la gestione della malattia, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, dove la crescita è notevolissima.

Va peraltro considerato che il fenomeno è in buona parte dovuto, con i nuovi criteri diagnostici meno selettivi, all'inserimento nel campo patologico di una serie di alterazioni glicometaboliche in passato considerate come "borderline", e che questo determina quindi inevitabilmente una notevole eterogeneità all'interno della categoria nosografica "Diabete gestazionale".

Le opzioni possibili per affrontare questa situazione riguardano innanzitutto l'ambito della prevenzione, attraverso strategie miranti a modificare lo stile di vita prima della gravidanza, ma anche, nei casi diagnosticati, il ricorso a modalità di intervento più articolate che in passato. Sul primo punto un ambito cruciale è rappresentato, oltre che da un corretto incremento ponderale in gravidanza, dalla lotta all'obesità nella fase precedente il concepimento, poiché un elevato peso pregravidico condiziona negativamente la gestazione, anche delle donne con normale tolleranza glucidica (89-92). Gli strumenti che devono essere maggiormente implementati sono i programmi di educazione alla gravidanza, la corretta alimentazione e la regolare attività fisica, permessa anche in gravidanza se non esistono specifiche controindicazioni (93-95).

Per quanto riguarda invece una possibile differenziazione della conduzione clinica, le questioni sul tappeto sono molteplici e vanno dalla scelta della struttura di riferimento alla quale fare afferire le donne, ai target di controllo glicemico da adottare, all'indicazione all'autocontrollo e alla sua gestione ottimale, alla frequenza dei controlli ambulatoriali diabetologici e ostetrici, degli esami di laboratorio, degli accertamenti ecografici, alla sede e alla modalità del parto. Alla base deve però esserci una individuazione di criteri condivisi che consentano una stratificazione del rischio di outcome sfavorevole, così da potere selezionare il livello di intensità di cura ritenuto più adeguato al singolo caso.

Sembrano poi promettenti i dati che riguardano la supplementazione di alcuni alimenti, utili nel migliorare l'azione insulinica, come la vitamina D e l'inositolo. Un tral clinico randomizzato europeo, al quale partecipano anche due centri italiani (120), si pone l'obiettivo di verificare l'efficacia dell'intervento sullo stile di vita e della supplementazione con la vitamina D nella prevenzione del diabete gestazionale. Anche la supplementazione con inositolo, da tempo utilizzata nelle donne con policistosi ovarica (PCOS), sembrerebbe efficace e sicura nel migliorare l'insulino-resistenza nel GDM. Due recenti trial clinici randomizzati italiani (121,122) hanno mostrato che l'inositolo può essere utile nella prevenzione del GDM, in donne a rischio per la malattia. Tali dati preliminari, se confermati su ampie casistiche, potrebbero prevedere l'utilizzo di questi supplementi insieme alle terapie tradizionali, soprattutto nelle forme con alterazioni più lievi del metabolismo glucidico (123-125).

## La questione degli ipoglicemizzanti orali in gravidanza

Da sempre l'insulina è stata considerata l'unica opzione terapeutica possibile in gravidanza, quando un intervento basato sulla sola modificazione dello stile di vita non risulti sufficiente per raggiungere e mantenere gli stretti target terapeutici raccomandati per una ottimizzazione dell'outcome maternofetale. Per il GDM e per il pre-GDM tipo 2, tuttavia, da tempo è stata proposta l'opzione degli antidiabetici orali, che presenterebbero evidenti vantaggi di praticità d'uso e di migliore accettazione da parte delle pazienti. Mentre in alcuni paesi questa opzione terapeutica è ormai accettata, tanto da essere inserita nelle attuali raccomandazioni di ADA (1), ACOG (126) ed Endocrine Society negli USA (127), della Canadian Diabetes Association (2) e della NICE (26), in Italia il loro uso continua a non essere accettato; i punti critici riguardano il passaggio trans-lacentare (accertato per metformina, controverso ma ultimamente confermato per glibenclamide), gli effetti sul controllo glicemico materno, le possibili conseguenze perinatali, immediate e a distanza.

Dati positivi in questo senso erano presenti da anni in letteratura (128-131), ma la recente pubblicazione, nel 2015, di due autorevoli metanalisi sull'argomento (132,133), ha contribuito a stimolare ulteriormente la discussione. I due studi, ambedue su casistiche di GDM, condotti con metodologia in parte differente ma basati su pubblicazioni sostanzialmente coincidenti, sono infatti giunti a conclusioni quasi del tutto sovrapponibili.

Il lavoro spagnolo di Balsells e coll. (132) ha preso in esame 15 studi clinici randomizzati pubblicati fra il 2000 e il 2013. Sono state rilevate differenze significative fra glibenclamide e insulina (sempre a favore di quest'ultima) per quanto riguarda peso alla nascita, incidenza di macrosomia e di ipoglicemia neonatale; confrontando invece metformina e insulina, con la prima si avevano i risultati migliori per aumento ponderale materno e ipoglicemia neonatale, mentre si registrava una minore età gestazionale al parto e un maggior rischio di nascite pretermine. Infine, nel confronto fra i due farmaci orali, la metformina si caratterizzava per risultati significativamente migliori su tutti gli outcome primari, anche se si rilevava una più elevata frequenza di fallimenti terapeutici, con necessità di ricorso all'insulina.

Jiang e coll. (133), su 18 studi complessivamente considerati, hanno confermato la mancanza di differenze significative nel controllo glicemico ottenuto con i tre diversi tipi di trattamento; molto simili a quelli di Balsells sono stati i risultati riguardanti gli esiti della gravidanza, anche se il tendenziale vantaggio della metformina rispetto all'insulina sui dati di crescita fetale è emerso meno nettamente, non raggiungendo significatività statistica né per peso alla nascita né per incidenza di macrosomia, mentre è stato confermato il minore aumento ponderale materno. Senz'altro inferiori, anche con questo approccio statistico, i risultati della glibenclamide, nei confronti sia di insulina sia di metformina.

Da queste due revisioni emerge dunque una evidente superiorità della metformina, netta nei confronti di glibenclamide, più sfumata verso l'insulina (rispetto alla quale risulta però una maggiore frequenza di prematurità). Decisamente negativi, in ambedue i confronti, i risultati ottenuti dalla glibenclamide, che su tale base non sembra più ragionevolmente proponibile come scelta terapeutica. Questo orientamento è stato confermato anche dall'unico studio randomizzato controllato sull'argomento, pubblicato nel 2015, da George e coll. (134), che ha confrontato l'uso di metformina e di glibenclamide in gravidanze con GDM, con risultati chiaramente favorevoli alla metformina, sia sul versante materno sia su quello fetale/neonatale.

In conclusione, la discussione sull'uso degli ipoglicemizzanti orali in gravidanza pare ancora non conclusa, ma probabilmente vicina a un punto di svolta. Già ora questi farmaci sono ormai largamente utilizzati in alcuni paesi: negli USA il 75% delle donne con GDM, trattato farmacologicamente, usa oggi glibenclamide, e nel 2010 la IADPSG ne stimava la frequenza al 35% al di fuori degli USA. In Italia mancano statistiche attendibili, ma l'uso "off label" di ipoglicemizzanti orali, in particolare di metformina, è certamente non trascurabile, soprattutto in ambito ginecologico.

E' probabile che, nei prossimi anni, l'attenzione si rivolga prevalentemente sulla metformina, che sembrerebbe addirittura presentarsi come il farmaco di scelta, sola o in associazione con insulina. Le evidenze disponibili sugli outcome perinatali e la assenza di eventuali rischi di malformazioni legati al passaggio placentare (il GDM è una patologia della seconda metà della gravidanza, ad embriogenesi ampiamente conclusa) potrebbero fare riconsiderare le indicazioni di questo farmaco anche nei paesi (fra i quali il nostro) dove è stato finora escluso. Il limite principale alla liberalizzazione dell'uso della metformina nel GDM consiste attualmente nell'incertezza sulle conseguenze a lungo termine sulla prole: l'attesa pubblicazione dei dati di follow-up a 5 anni dello studio MIG (MIG TOFU) potrebbe dare un contributo importante alla definizione di un atteggiamento condiviso sulla questione.

Le linee-guida ADA 2016 (1) sottolineano comunque come la glibenclamide risulti inferiore alla insulina e alla metformina in quanto dotata di scarsa flessibilità e per l'aumentato rischio di ipoglicemia neonatale e di macrosomia. Per quanto poi riguarda l'utilizzo della metformina, bisogna tener presente che alcuni studi hanno mostrato un aumentato rischio di prematurità e che mancano ancora studi di ampio respiro sugli effetti a lungo termine dei nati da gravide con GDM trattate con metformina. E' importante perciò che le pazienti in cui si decida di intraprendere tale trattamento vengano informate del fatto che la metformina attraversa la placenta e che la letteratura non è esaustiva a riguardo.

## Diabete in gravidanza e tiroide

L'associazione tra diabete mellito e tireopatie in gravidanza è stata studiata ampiamente per quanto riguarda il diabete pregravidico tipo 1. In generale, le donne affette da diabete mellito tipo 1, mostrando una maggiore frequenza di tireopatia autoimmune, sono maggiormente a rischio di sviluppare alterazioni della funzione tiroidea in gravidanza e nel periodo post-partum (135-138). In particolare, la prevalenza di disfunzione tiroidea nelle donne in gravidanza con diabete mellito tipo 1, è circa tre volte più elevata rispetto alla popolazione femminile generale durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre e fino al primo anno dopo il parto (138). Per tale motivo, nelle pazienti con diabete mellito tipo 1 è doveroso effettuare il dosaggio del TSH e di FT4 a inizio gravidanza.

Non esistono, invece, evidenze univoche a favore di uno screening universale della disfunzione tiroidea nelle pazienti con diabete pregestazionale tipo 2. Alcuni dati di letteratura riguardanti genericamente i pazienti con diabete mellito tipo 2, indicherebbero una prevalenza doppia di disfunzione tiroidea rispetto alla popolazione generale (139). Tali dati, però, non sono confermati da altri studi longitudinali di popolazione (140). In considerazione della crucialità della funzione tiroidea all'inizio della gravidanza, si ritiene tuttavia ragionevole suggerire il dosaggio del TSH in tutte le donne con diabete tipo 2 che desiderino iniziare il percorso della programmazione di gravidanza.

Non definitiva risulta essere anche l'associazione tra diabete gestazionale e tireopatie in

gravidanza. Il riscontro di TSH elevato e/o tireopatia autoimmune nelle fasi precoci della gravidanza, è stato associato da alcuni autori a un aumentato rischio di sviluppare diabete gestazionale (141-144). Meno chiara risulta, a oggi, la correlazione inversa: ossia l'effetto di un'alterazione del metabolismo glucidico insorto in gravidanza sulla qualità della funzione tiroidea della gestante. Uno studio recente ha mostrato come, in aree con moderata carenza iodica, donne in gravidanza con diabete gestazionale possano avere un aumentato rischio di sviluppare ipotiroxinemia materna isolata nel 2°-3° trimestre rispetto a donne con normale tolleranza ai carboidrati in gravidanza (145).

#### **Bibliografia**

- 1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Detection and diagnosis of gestational Diabetes. Diabetes Care 2016;39(suppl 1):S94-S98
- 2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada Diabetes in Pregnancy. Can J Diabetes 2013;37:S168-S183
- 3. Bismuth E, Bouche C, Caliman C, et al. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: Guidelines of the French-Speaking Diabetes Society (Société francophone du diabète [SFD]). Diabetes & Metabolism 2012;38:205-216
- 4. Hod M, Kapur A. Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynaecol Obstet 2015;131(S3):S173-S211
- 5. Endocrine Society's Clinical Guidelines. Diabetes and pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4227-4249
- 6. Metzger B, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recomendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007:30;S251-S260
- 7. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus. In: Hod M, Jovanovic L (eds). Textbook of Diabetes in pregnancy. London, Martin Dunits-Taylor & Francis Group 2
- 8. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, et al. Epidemiology of Diabetes in pregnancy: a review of italian data. Diabetes Nutr Metab 2004;17:358-367
- 9. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. Diabet Med 2012;29:844-854
- 10. Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, et al. New International Association of the diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational Diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. Diabet Med 2011;28:1074-1077
- 11. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, et al. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational Diabetes diagnosis. Diabetes Metab 2012;38:458-461
- 12. Pintaudi B, Di Vieste G, Corrado F, et al. Improvement of selective screening strategy for gestational Diabetes through a more accurate definition of high risk groups. Eur J Endocrinol 2013;170:87-93
- 13. Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Pregnancy complicated by type 2 diabetes: An emerging problem. Diabetes Res Clin Pract 2008;80:2-7
- 14. Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, et al. Care of Diabetes in pregnancy in Italy: structural and organizational aspects. Diabet Med 2008;25:379-380
- 15. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception care of Diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. JAMA 1991:265:731-736
- 16. Mills JI, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh week. Implications for treatment. Diabetes 1979;28:292-293
- 17 Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, et al. Pre-conception care of Diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. Diabetes Care 1996;19:514-541
- 18. American Diabetes Association Preconception Care of woman with Diabetes in pregnancy. Diabetes Care 2004;27(suppl 1):S76-78
- 19. Bailey LB, Rampersaud GC, Kauwell GPA. Folic acid supplements and fortification affects the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolving science. J Nutr 2003;133:1961S-1968S
- 20. Wilson RD. Pre-conception vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can 2007;29:1003-1026
- 21. National Institute for Clinical Excellence: Diabetes in pregnancy. London: NICE, 2008 (CG63). Accessibile al: www.nice.org.uk/CG63
- 22. Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, et al. Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: a comparative study. Am J Obstet Gynecol 1986;155:293-297
- 23. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, et al. Pre-conception management of insulin-dependent Diabetes: improvement of pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1991;77:846-849
- 24. Tchobroutsky C, Vray MM, Altman JJ. Risk/benefit ratio of changing late obstetrical strategies in the management of insulin-dependent diabetic pregnancies: a comparison between 1971-1977 and 1978-1985 periods in 389 pregnancies. Diabete Metab 1991;17:287-294

- 25. Willhoite MB, Bennert HW Jr, Palomaki GE, et al. The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes: the experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program. Diabetes Care 1993;16:450-455
- 26. NICE guidelines. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period NICE guideline. Published: 25 February 2015, nice.org.uk/guidance/ng3
- 27. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan. Endocr Pract 2015;21(suppl 1):1-87
- 28. Diabetes and Pregnancy Group France: French multicenter survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. Diabetes Care 2003;26:2990-2993
- 29. Napoli A, Colatrella A, Botta R, et al.; Italian Diabetic Pregnancy Study Group (SID). Contraception in diabetic women: an Italian study. Diabetes Res Clin Pract 2005;67:267-272
- 30. Napoli A, Bianchi P, Cristofaro MR, et al. Raccomandazioni per la contraccezione nelle donne con diabete. Documento redatto a cura del Gruppo Donna AMD, condiviso con Società Italiana della Contraccezione e con il Gruppo intersocietario AMD-SID Diabete e gravidanza. Il Giornale di AMD 2013;16:459-463
- 31. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006;354:2443-2451
- 32. DCCT: pregnancy outcome in the diabetes control and complication trials. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1343-1353
- 33. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. BMJ 1997;315:275-278
- 34. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002
- 35. Parretti E, Mecacci F, Papini M, et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. Diabetes Care 2001;24:1319-1323
- 36. Yogev Y, Ben Haroush A, Chen R, et al. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight non diabetic pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2004;191:949-953
- 37. Di Cianni G, Fatati G, Lapolla A, et al. La terapia dietetica nella gravidanza diabetica. AMD, ADI, SID 2006. Accessibile al: www.aemmedi.it/files/Linee-guida\_Raccomandazioni/2006/2006-terapia-dietetica-gravidanza-diabetica.pdf
- 38. Kennedy E, Meyers L. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. J Am Dietet Assoc 2002;102:1479-1488
- 39. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the EASD: evidence based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004;14:373-394
- 40. LARN revisione 2012. Atti XXXV Congresso nazionale SINU, Bologna 22-23 ottobre 2012
- 41. Ministero della Salute. Gravidanza e allattamento. Accessibile al: www.salute.gov.it/imgs/C\_17\_pagineAree\_1000\_listaFile\_itemName\_7\_file.pdf
- 42. García-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R
- Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. Diabetologia 2010;53:446-451
- 43. American Diabetes Association. Use of insulin during pregnancy in preexsting Diabetes In: Medical management of pregnancy complicated by Diabetes (3nd ed). American Diabetes Association, Alexandria 2003;88-98
- 44. Jovanovic L, Kitzmiller JL. Insulin therapy in pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, et al., eds. Textbook of Diabetes in Pregnancy 2nd ed. London: Informa Healthcare;2008:205-216
- 45. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, et al. Bastyr EJ 3rd. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. Diabetes Care 1999;22:1422-1427
- 46. Lapolla A, Dalfrà M, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by Diabetes: are insulin analogs a new tool? Diabetes Metab Res Rev 2005;21:241-252
- 47. Lapolla A, Dalfrà MG, Spezia R, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. Acta Diabetol 2008;45:61-66
- 48. Carr KJ, Idama TO, Masson EA, et al. A randomised controlled trial of insulin lispro given before or after meals in pregnant women with type 1 diabetes--the effect on glycaemic excursion. J Obstet Gynaecol 2004;24:382-386
- 49. Cypryk K, Sobczak M, Pertyńska-Marczewska M, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. Med Sci Monit 2004;10:Pl29-32
- 50. Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2002;58:115-121
- 51. Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. Diabetes Care 2007;30:e11
- 52. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational Diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;111:19-24
- 53. Mathiesen E, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglicemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. Diabetes Care 2007;30:771-776
- 54. Hod M, Damm P, Kaaja R, et al.; the Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparino insulin aspart with human insulin in 322 subjects. Am J Obstet Gynecol 2008;198:186.e1-186.e7
- 55. Durnwald CP. Insulin analogues in the treatment of gestational diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 2013:56;816-826
- 56. Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. Diabetes, Obesity & Metabolism 2013;15:888-900
- 57. Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, et al. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. Diabet Med 2008;25:993-996

- 58. Gallen IW, Jaap Aj, Roland JM, et al. Survey of glargine use in 115 pregnant women with type 1 diabetes. Diabet Med 2008;25:165-169
- 59. Price N, Bartlett C, Gillmer MD. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. BJOG 2007;114:453-457
- 60. Poyhonen-Alho M, Roennemaa T, Saltevo J, et al. Use of insulin glargine during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86:1171-1174
- 61. Lepercq J, Lin J, Hall GC, et al. Meta-analysis of maternal and neonatal outcomes associated with the use of insulin glargine versus NPH Insulin during pregnancy. Obstetrics and gynecology International 2012;2012:649070
- 62. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. Diabetes Care 2010;33:29-33
- 63. Lapolla A, Di Cianni G, Bruttomesso D, et al. Use of insulin detemir in pregnancy: a report on 10 type 1 diabetic women. Diabet Med 2009;26:1181-1182
- 64. Sciacca L, Marotta V, Insalaco F, et al. Use of insulin detemir during pregnancy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20 e15-e16
- 65. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al.; Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. Diabetes Care 2012;35:2012-2017
- 66. Hod M, Mathiesen ER, Jovanovič L, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal. Obstetricians 2014;27:7-13
- 67. Colatrella A, Visalli N, Abbruzzese S, et al. Comparison of insulin lispro protamine suspension with NPH insulin in pregnant women with type 2 and gestational diabetes mellitus: maternal and perinatal outcomes. Int J Endocrinol 2013;2013:151975
- 68. MG Dalfra, A Filippi, A Soldato, et al. Preliminary data on pregnancy outcome of diabetic mothers treated with basal insulin lispro-protamine in a multicenter study in northeast of Italy. Diabetologia 2013:56:S505
- 69.Gabbe SG, Holing E, Temple P. et al. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2000;182:1283-1291
- 70. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, et al.; Italian Group for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Pregnancy. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). Diabetes Metab 2011;37:426-431
- 71. Castorino K, Jovanovič L. Pregnancy and diabetes management: advances and controversies. Clin Chem 2011;57:221-230
- 72. Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, Flood TM, Handelsman Y, Hellman R, Jovanovič L, Moghissi ES, Orzeck EA; AACE Insulin Pump Management Task Force, Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on insulin pump management. Endocr Pract 2010;16:746-762
- 73. Mathiesen JM, Secher AL, Ringholm L, et al. Changes in basal rates and bolus calculator settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes. J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27:724-728
- 74. Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. Insulin pump dosing across gestation in women with well-controlled type 1 diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2012;207:324.e1-5
- 75. Bongiovanni M, Fresa R, Visalli N, et al. A study of the carbohydrate-to-insulin ratioin pregnant women with type 1 diabetes on pump treatment. Diabetes Technol Ther 2016;18:1-6
- 76. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with Diabetes: randomised clinical trial. BMJ 2008;25;337:a1680
- 77. Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, et al. Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. Diabetes Technol Ther 2013;15:328-334
- 78. De Veciana M, Major C, Morgane T. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational Diabetes requiring insulin therapy. N Engl J Med 1995;333:1237-1241
- 79. AMD-SID- SIEDP-OSDI- SIBioC SIMeL. Raccomandazione per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico. Accessibile al: http://www.aemmedi.it/files/Lineeguida\_Raccomandazioni/2013/RACCOMANDAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf
- 80. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies a pilot study. Diabet Med 2003;20:558-562
- 81. Kestilä KK, Ekblad UU, Rönnemaa T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:174-179
- 82. McLachlan K, Jenkins A, O'Neal D. The role of continuous glucose monitoring in clinical decision-making in diabetes in pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007;47:186-190
- 83. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with Diabetes: randomised clinical trial. BMJ 2008;337: a1680
- 84. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, et al. The effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in pregnant women with Diabetes A randomized controlled trial. Diabetes Care 2013;36:1877-1883
- 85. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. Clin Chem 2006;2:1138-1143
- 86 Jovanovic L, Savas H, Mehta M, et al. Frequent monitoring of A1c during pregnancy as a treatment tool to guide therapy. Diabetes Care 2011;34:53-54

- 87. Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC, et al.; Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. Diabetes Care 2015;38:34-42
- 88. Jovanovic L. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. ADA, Alexandria, Virginia. 4th ed
- 89. Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Blood β-hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in Type 1 diabetes: a systematic review. Diabet Med 2013;30:818-824
- 90. Gruppo interassociativo AMD-SID-SIEDP. La cheto acidosi diabetica: documento di consenso. 2015. www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari
- 91. Ketoacidosis in diabetic pregnancy. Dalfrà MG, Burlina S, Sartore G, Lapolla A.J Matern Fetal Neonatal Med 2015;23:1-7
- 92. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Care 2000;23:1084-1091
- 93. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Diabetes Care 1995;18:631-637
- 94. Kaaja R, Loukovaara S. Progression of retinopathy in type 1 diabetic women during pregnancy. Curr Diabetes Rev 2007;3:85-93
- 95. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1214-1218
- 96. Vestgaard M, Ringholm L, Laugesen CS, et al. Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with Type 1 diabetes. Diabet Med 2010;27:431-435
- 97. Macdonald-Wallis C, Tilling K, Fraser A, et al. Gestational weight gain as a risk factor for hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2013;209:327.e1-17
- 98. Napoli A, Sabbatini A, Di Biase N, et al. Twenty-four hour blood pressure monitoring in normoalbuminuric normotensive type1 diabetic women during pregnancy. J Diabetes Complications2003;17:292-296
- 99. Colatrella A, Loguercio V, Mattei, L, et al. Hypertension in diabetic pregnancy: impact and long-term outlook. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24:635-651
- 100. Colatrella A, Braucci S, Festa C, et al. Hypertensive disorders in normal/over-weight and obese type 2 diabetic pregnant women". Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;117:373-377
- 101. www.preeclampsia.it/linee-guida-aipe
- 102. www.acog.org
- 103. Tabacova S, Little R, Tsong Y, Vega A, et al. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003;12:633-646
- 104. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. N Engl J Med 1996;335:257-265
- 105. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. N Engl J Med 2015;372:407-417
- 106. Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, et al. Obstetric and perinatal outcome in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy during 1988-2011. Diabetologia 2015;58:678-686
- 107. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al.; for the Australian Carbohydrates Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477-2486
- 108. Landon MB, Spong CY, Thom E. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009;361:1339-1348
- 109. Kjos S, Schaefer-Graf U, Sardesi S, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. Diabetes Care 2001;24:1904-1910
- 110. Schaefer-Graf UM, Kjios S, Fauzan OH, et al. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. Diabetes Care 2004;27:297-302
- 111. Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. Diabetes Metab 2004;30:237-244
- 112. Kjos SJ, Schaefer-Graf U. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. Diabetes Care 2007;30(suppl 2):S200-205 113. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. BJOG 2010;117:575-584
- 114. Lapolla A, Bonomo M, Dalfrà MG, et al.; GISOGD. Prepregnancy BMI influences maternal and fetal outcomes in women with isolated gestational hyperglycaemia: a multicentre study. Diabetes Metab 2010;36:265-270
- 115. Di Benedetto A, D'Anna R, Cannata ML, et al. Effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on perinatal outcome in glucose-tolerant women. Diabetes Metab 2012;38:63-67
- 116. Lapolla A, Marangon M, Dalfrà MG, et al. Pregnancy outcome in morbidly obese women before and after laparoscopic gastric banding. Obes Surg 2010 Jun 4
- 117. SIGN guideline n. 116. Management of Diabetes. Accessibile al: www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf
- 118. IDF global guideline on pregnancy and diabetes. Accessibile al: <a href="www.idf.org/guidelines/pregnancy-and-diabetes">www.idf.org/guidelines/pregnancy-and-diabetes</a>
  119. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 137. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet
- Gynecol 2013;122:406-16. Accessibile al: www.mfmsm.com/media\_pages/MFM-Gestational-Diabetes-Mellitus.pdf 120. Jelsma JG, van Poppel MN, Galjaard S, et al. DALI: Vitamin D and lifestyle intervention for gestational diabetes mellitus (GDM) prevention: an european multicentre, randomised trial study protocol. BMC Pregnancy Childbirth 2013;13:142

- 121. D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, et al. Myo-inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care 2013;36:854-857
- 122. Matarrelli B, Vitacolonna E, D'Angelo M, et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med 2013;26:967-972
- 133. Han S, Middleton P, Crowther CA. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:7
- 124. Exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion No. 267. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2002;99:171-173
- 125. Coustan DR. Can a dietary supplement prevent gestational diabetes mellitus? Diabetes Care 2013;36:777-779
- 126. ACOG Practice Bulletin: gestational diabetes mellitus 2013. www.acog.org/Womens-Health/Gestational-Diabetes
- 127. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2013;98:4227-4249
- 128. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. Comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 2000;343:1134-1138
- 129. Holt RI, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. Diabet Med 2014;31:282-291
- 130. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med 2008;358:2003-2015
- 131. Singh KP, Rahimpanah F, Barclay M. Metformin for the management of gestational diabetes mellitus A literature review. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2015;55:303-308
- 132. Balsells M, García-Patierson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2015;350:h102
- 133. Jiang YF, Chen XY, Ding T, et al. Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in management of gestational diabetes: network meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2071-2080 134. George A, Mathews JE, Sam D, et al. Comparison of neonatal outcomes in women with gestational diabetes with moderate hyperglycaemia on metformin or glibenclamide--a randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2015;55:47-52
- 135. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1993;118:419-423
- 136. Vestgaard M, Nielsen LR, Rasmussen AK, et al. Thyroid peroxidase antibodies in pregnant women with type 1 diabetes: impact on thyroid function, metabolic control and pregnancy outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 2008;87:1336-1342
- 137. Stagnaro-Green A. Clinical review 152: Postpartum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4042-4047
- 138. Gallas PR, Stolk RP, Bakker K, et al. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. Eur J Endocrinol 2002;147:443-451
- 139. Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes. Diabet Med 2012;29:1510-1514
- 140. Gopinath B, Wang JJ, Kifley A, et al. Type 2 diabetes does not predict incident thyroid dysfunction in the elderly. Diabetes Res Clin Pract 2008;82:e11-13
- 141. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, et al. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. Obstet Gynecol 2012;119:983-988
- 142. Karakosta P, Álegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:4464-4472
- 143. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. Eur Thyroid J 2014;3:76-94
- 144. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, et al. Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. Gynecol Endocrinol 2006;22:261-266
- 145. Oguz A, Tuzun D, Sahin M, et al. Frequency of isolated maternal hypothyroxinemia in women with gestational diabetes mellitus in a moderately iodine-deficient area. Gynecol Endocrinol 2015;20:1-4

# C. CURA DEL DIABETE NELLE PERSONE ANZIANE

#### **RACCOMANDAZIONI**

## Il compenso glicemico e il trattamento ipoglicemizzante

Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati. Gli obiettivi di emoglobina glicata potranno essere ambiziosi (<7%-7,5%; 53-58 mmol/mol) per pazienti autosufficienti, in condizioni generali buone e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Negli anziani fragili (con complicanze, affetti da demenza, con pluripatologie, nei quali il rischio di ipoglicemia è alto e nei quali i rischi di un controllo glicemico intensivo superino i benefici attesi) è appropriato un obiettivo meno restrittivo (<8,0-8,5%; 64-69 mmol/mol).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Gli obiettivi metabolici vanno perseguiti in sicurezza, evitando o cercando di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia. Non è raccomandato il perseguimento di una glicemia a digiuno <108 mg/dl e si sconsiglia di iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente >126 mg/dl.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Se in un soggetto anziano è indicata una terapia con antidiabetici orali, non è opportuno l'utilizzo di glibenclamide.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione A)

La gliclazide è la sulfonilurea da preferire, in quanto associata a un rischio minore di ipoglicemia. (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

In diabetici anziani la metformina è utilizzabile con cautela fino a un VFG stimato di 30 ml/min/1,73 m², purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale; al di sotto di tali valori non è opportuno l'uso di metformina.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

In diabetici anziani trattati con metformina il controllo del filtrato glomerulare stimato dovrebbe essere effettuato almeno una volta all'anno e in occasione di ogni incremento posologico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei diabetici anziani lo schema di automonitoraggio dovrebbe essere commisurato al grado di autosufficienza e quindi alle singole capacità funzionali, affettive e cognitive. Lo schema deve essere basato sugli obiettivi glicemici e di HbA<sub>1c</sub> programmati, sulle reali possibilità di modificare la terapia e sul rischio di ipoglicemia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Antropometria, valutazione nutrizionale, composizione corporea, fabbisogni energetici II BMI è inadatto a valutare lo stato nutrizionale dell'anziano in quanto lo sovrastima e un BMI stabile in un anziano, la cui statura si riduce, rischia di mascherare una malnutrizione.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

Nell'anziano, come nell'adulto, l'obesità è patogena ma la morbilità, la disabilità e la mortalità sono correlate alla circonferenza addominale e non al BMI. La circonferenza addominale è meno condizionata dalla statura e correla con la obesità viscerale e con il rischio cardiometabolico a essa legato.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

Nell'anziano diabetico è preferibile utilizzare una valutazione nutrizionale più approfondita utilizzando il Mini-Nutritional Assessment (MNA). Il test è in grado di identificare i soggetti malnutriti e quelli a rischio di malnutrizione fornendo l'indicazione a un intervento nutrizionale.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

Sono da evitare le diete eccessivamente ipocaloriche che possono contribuire a compromettere lo stato nutrizionale nelle persone anziane. Non è quindi opportuno scendere al disotto delle 1300-1400 kcal nelle donne e delle 1500-1600 kcal negli uomini.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

## Il rischio cardiovascolare e il trattamento farmacologico

Alla prima visita in tutti i pazienti, compresi gli anziani con diabete, deve essere eseguita una valutazione del rischio cardiovascolare.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei diabetici anziani con dislipidemia è necessario correggere le anomalie del quadro lipidico, compatibilmente con una valutazione complessiva dello stato di salute del paziente. Il trattamento dovrà essere attentamente ponderato in prevenzione primaria nell'evenienza di breve aspettativa di vita (<2-3 anni).

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Nella popolazione anziana diabetica si raccomandano valori di colesterolo LDL <100 mg/dl.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Un ulteriore abbassamento dei valori (<70 mg/dl di colesterolo LDL) deve essere preso in considerazione per anziani con severa malattia cardiovascolare in atto (pregresso IMA, pregresso ictus oppure importante vasculopatia).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nella popolazione anziana diabetica l'obiettivo pressorio deve prevedere il raggiungimento di valori <150/90 mmHg.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Un ulteriore abbassamento dei valori pressori (<140/mmHg di sistolica e <80 mmHg di diastolica) può essere preso in considerazione per anziani di età inferiore a 80 anni, in buone condizioni, se il trattamento è tollerato.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Non è raccomandabile una riduzione inferiore a 70 mmHg di pressione diastolica, soprattutto nei pazienti con VFG <60 ml/min.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione A)

Tutte le classi di farmaci antiipertensivi possono essere utilizzate negli anziani diabetici; ACE-inibitori e ARB possono essere preferiti in presenza di proteinuria e microalbuminuria, i diuretici e i calcioantagonisti possono essere preferiti nell'ipertensione sistolica isolata.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

I soggetti in età avanzata possono manifestare una scarsa tolleranza alla riduzione dei valori pressori (in particolare in caso di pregressi episodi sincopali, cadute a terra e ipotensione ortostatica); il trattamento antipertensivo dovrebbe essere instaurato e titolato gradualmente.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In diabetici anziani in terapia con ACE-inibitori o con sartani dovrebbero essere effettuati controlli della creatininemia con calcolo del filtrato glomerulare stimato e della potassiemia entro 1-2 settimane dall'inizio della terapia, a ogni incremento posologico e, comunque, almeno annualmente. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In diabetici anziani in terapia con tiazidici o diuretici dell'ansa dovrebbero essere effettuati controlli di sodiemia e potassiemia entro 1-2 settimane dall'inizio della terapia, a ogni incremento posologico e, comunque, almeno annualmente.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### La valutazione funzionale

Il paziente anziano con diabete tipo 2 dovrebbe ricevere una valutazione multidimensionale geriatrica e una valutazione delle sindromi geriatriche.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione deve includere la misura delle funzioni globale/fisica, cognitiva e affettiva.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione funzionale deve essere completata da un accertamento delle comorbilità e dello stato nutrizionale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il diabetico anziano dovrebbe essere valutato periodicamente riguardo alla possibilità di eseguire attività fisica e informato sui benefici che ne possono derivare e le risorse disponibili per incrementare il livello di attività praticata.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei diabetici anziani dovrebbero essere valutati periodicamente l'apporto alimentare, lo stato nutrizionale e l'idratazione, fornendo indicazioni per una terapia nutrizionale adeguata allo stato socioeconomico e culturale, consigli sul contenuto della dieta e sui potenziali benefici derivanti da una riduzione ponderale. Dovrà sempre essere valutato anche il rischio di una malnutrizione calorico-proteica, condizione assai frequente nella persona anziana.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il diabetico anziano presenta un rischio aumentato di depressione maggiore, per cui particolare attenzione deve essere posta alla ricerca di sintomi suggestivi di tale diagnosi, sia nel corso della valutazione iniziale sia in occasione di peggioramenti dello stato clinico non altrimenti giustificabili.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)

Il diabetico anziano dovrebbe essere invitato a tenere una registrazione aggiornata dei farmaci assunti, da presentare al medico curante.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

Il medico curante di un diabetico anziano dovrebbe prendere in considerazione la possibile presenza di un decadimento cognitivo, sia nel corso della valutazione iniziale sia in presenza di un declino non altrimenti giustificabile dello stato clinico che si manifesti (ad es. con un'aumentata difficoltà nella cura di sé).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Lo screening annuale del diabetico anziano dovrebbe prevedere la ricerca di sintomi di incontinenza. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

Il diabetico anziano dovrebbe essere interrogato su eventuali episodi di cadute a terra. In tal caso, ne andranno indagate le cause (per es. farmaci, fattori ambientali, ecc.).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Durante la valutazione iniziale, il diabetico anziano dovrebbe essere interrogato sulla eventuale presenza di dolore cronico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

### Pazienti ospiti in residenza sanitaria assistenziale e in casa di riposo

Ogni residenza sanitaria assistenziale che ospiti pazienti diabetici dovrebbe avere un piano o un protocollo concordato di assistenza diabetologica, sottoposto a regolari revisioni.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L'assistenza ai pazienti diabetici anziani ospiti nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA) e nelle case di riposo dovrebbe:

- Garantire il massimo livello di qualità di vita e di benessere, evitando di sottoporre i pazienti a interventi medici e terapeutici non appropriati e/o superflui.
- Prevedere un piano di cura "individualizzato" per ogni ospite con il diabete e una sua revisione periodica.
- Fornire supporto per consentire ai pazienti di gestire la propria condizione diabetica, ove ciò sia possibile e utile.
- Assicurare un piano nutrizionale e dietetico bilanciato al fine di prevenire uno stato malnutritivo (in eccesso e in difetto).
- Prevedere un adeguato piano formativo per il personale medico/infermieristico e di assistenza con verifiche preferibilmente annuali.
- Prevedere la presenza di semplici protocolli per la gestione delle ipo e delle iperglicemie.
- Ottimizzare la cura dei piedi e la cura della vista, per favorire il miglior grado possibile di mobilità, ridurre il rischio di cadute ed evitare ricoveri ospedalieri non necessari.
- Raggiungere un controllo metabolico soddisfacente evitando sia l'iperglicemia sia l'ipoglicemia, consentendo il massimo livello di funzione fisica e cognitiva.
- Prevedere uno screening efficace delle complicanze del diabete a intervalli regolari, con particolare attenzione alla neuropatia e alla vasculopatia periferica, che predispongono all'ulcerazione e all'infezione dei piedi, nonché alle complicanze oculari.

### **COMMENTO**

#### Definizione - Dimensioni del problema

La locuzione "anziano con diabete mellito" è un termine generico che sottintende una grande varietà di situazioni: la malattia diabetica può essere di nuova insorgenza in età senile oppure può essere stata diagnosticata molti anni prima; possono essere presenti o meno complicanze micro- e macrovascolari; possono coesistere fragilità, comorbilità o disabilità che condizionano diverse aspettative di vita (1). Fondamentale nell'approccio alla cura il contesto culturale, economico e sociale del paziente, che può influenzare in maniera significativa gli obiettivi e la strategia terapeutica.

La fragilità è una sindrome multidimensionale derivante dall'interazione complessa fra variabili sociali, biologiche e psicologiche, predisponente a una maggiore vulnerabilità, al declino funzionale, a cadute, ospedalizzazione e morte. In Italia viene definita "anziana" la persona di età compresa tra i 65 e i 75 anni, "vecchia" quella con un'età >75 anni e fino a 85 anni; grande vecchio è la persona con più di 85 anni (2).

Il diabete mellito è una patologia molto frequente nell'anziano con percentuali di prevalenza che possono essere anche superiori al 20% in persone ultrasettantenni. Negli ultimi 10 anni c'è stato un progressivo incremento della prevalenza della malattia nella popolazione di età superiore ai 65 anni, in particolare nelle fasce di età più avanzata (3-4).

Questo dato trova conferma negli *Annali* AMD 2011 che hanno valutato 414.814 soggetti con diabete tipo 2 visitati nell'anno 2009 in 236 Servizi di diabetologia italiani; 165.388 pazienti avevano un'età inferiore a 65 anni, 144.965 avevano un'età compresa tra 65 e 75 anni, 104.461 avevano un'età superiore a 75 anni. Ne risulta che i pazienti affetti da diabete mellito con età >65 anni rappresentano circa il 60% dei pazienti assistiti dai Centri diabetologici italiani (5).

### Approccio generale

La cura dei soggetti diabetici anziani è complicata da una notevole eterogeneità clinica e funzionale, della quale i medici curanti devono tener conto nel definire gli obiettivi del trattamento. La valutazione multidimensionale può fornire informazioni fondamentali per l'inquadramento del paziente geriatrico. La formazione *ad hoc* del personale dedicato all'assistenza agli anziani è di fondamentale importanza (6).

#### **OBIETTIVI TERAPEUTICI**

# Controllo glicemico

### Obiettivi individualizzati

Sono al momento pochi gli studi clinici controllati sui benefici a lungo termine di uno stretto controllo glicemico nei soggetti diabetici in età senile.

L'analisi dei dati dello studio UKPDS su pazienti diabetici tipo 2 nel range di età più elevato, con minima comorbilità, ha indicato come anche in questa fascia di età una riduzione dell'1% dei valori di HbA<sub>1c</sub> si associ a una diminuzione del 37% delle complicanze microvascolari e del 21% di eventi avversi legati al diabete (7-8). Sulla base di tali dati, le persone diabetiche in età avanzata in buona salute, con un'aspettativa di vita sufficiente per raccogliere i benefici di una gestione intensiva del diabete a lungo termine (circa 10 anni), attivi, cognitivamente integri e che si sentono in grado di praticare l'autogestione, dovrebbero essere incoraggiati a farlo.

In soggetti diabetici anziani di età più avanzata, più fragili, affetti da comorbilità, e conseguente riduzione dell'aspettativa di vita, è opportuna l'identificazione di un obiettivo glicemico meno restrittivo. Possono pertanto essere proposti obiettivi di HbA<sub>1c</sub> più stringenti 53-58 mmol/mol (<7-7,5%) per pazienti autosufficienti, con condizioni generali buone e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni; obiettivi meno restrittivi 64-69 mmol/mol (<8,0-8,5%) per pazienti più fragili con importanti comorbilità o con una aspettativa di vita breve (9-10). Valori di HbA<sub>1c</sub> <75 mmol/mol (9%) non si associano generalmente a sintomi di iperglicemia (11) e, in un recente studio longitudinale si è osservato che negli anziani con breve aspettativa di vita, si ottenevano, dopo 2 anni, maggiori benefici perseguendo valori di HbA<sub>1c</sub> tra 64-74 mmol/mol (8,0-8,9%) rispetto a valori di HbA<sub>1c</sub> tra 53 e 63 mmol/mol (7,0-7,9%) (12).

Gli obiettivi metabolici dovranno essere perseguiti in sicurezza, evitando o cercando di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia; si sconsiglia il perseguimento di una glicemia a digiuno <108 mg/dl e di iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente >126 mg/dl (1).

#### **Autocontrollo**

Mentre c'è accordo fra gli esperti sul valore dell'autocontrollo glicemico nelle persone con diabete tipo 2 trattate con insulina (13), scarse sono le evidenze cliniche sulla sua utilità in soggetti trattati con sola dieta o con ipoglicemizzanti orali (14). E' però convinzione diffusa che l'incidenza delle complicanze possa essere ridotta utilizzando i valori dell'autocontrollo glicemico per effettuare i necessari adeguamenti terapeutici. Si ritiene, inoltre, che l'autocontrollo possa ridurre il rischio di gravi ipoglicemie nell'anziano in trattamento farmacologico. Non è tuttavia definita la frequenza ottimale dei controlli, che dovrà comunque essere modulata sulla base delle esigenze di ogni singolo paziente (15).

### Controllo lipidico

La cardiopatia coronarica è la principale causa di mortalità nel diabete tipo 2 e rimane il rischio principale per i pazienti diabetici nelle fasce di età più avanzata. Livelli elevati di lipidi rappresentano un fattore di rischio indipendente per la coronaropatia e vi sono evidenze di un beneficio cardiovascolare derivante dal trattamento ipolipemizzante (16). Negli anziani, la decisione di iniziare la terapia con statine dovrebbe essere basata sulla stima individuale del rischio cardiovascolare a 10 anni, sull'aspettativa di vita e sulla qualità della vita.

Uno studio disegnato *ad hoc* per valutare i benefici di un intervento farmacologico in prevenzione primaria sull'ipercolesterolemia nella popolazione anziana (anche se non specifico per la popolazione diabetica) è lo studio PROSPER (17) che ha analizzato l'efficacia delle statine, in particolare della pravastatina, in individui ultrasettantenni, nella prevenzione degli eventi cardio e cerebrovascolari. La somministrazione della statina ha permesso di ridurre del 19% gli eventi coronarici maggiori, del 24% la mortalità cardiovascolare e del 25% i TIA (non riduzione degli ictus). Il periodo medio di follow-up è stato di 3,2 anni. Sia trial clinici randomizzati sia metanalisi hanno dimostrato come una riduzione del colesterolo LDL diminuisca il rischio di eventi cardiovascolari anche nei soggetti diabetici di età più avanzata. L'età di per sé non è risultata una controindicazione alla terapia (18-19).

#### Controllo pressorio

I diabetici anziani, rispetto ai non diabetici di pari età, presentano un rischio più elevato di morte prematura, disabilità funzionale e comorbilità quali cardiopatia ipertensiva e ictus. Numerosi trial randomizzati, molti dei quali comprendenti pazienti diabetici, hanno evidenziato come la terapia antipertensiva riduca gli eventi cardiovascolari e la mortalità sia in soggetti di mezza età sia negli anziani (20-21-22-23-24). Gli *Standards* dell'ADA (25) suggeriscono in generale un obiettivo pressorio <140/80 mmHg nei soggetti con diabete, mentre le recenti linee-guida ESC (26) per l'ipertensione e le indicazioni dell'European Diabetes Working Party for Older People (1) raccomandano nei soggetti anziani il raggiungimento di una pressione arteriosa <150/90 mmHg. Un ulteriore abbassamento dei valori pressori (<140/80 mmHg) può essere preso in considerazioni nei soggetti di età <80 anni e in assenza di comorbilità, fragilità e se il trattamento è ben tollerato. Anche se non è definito l'intervallo di tempo ottimale entro il quale raggiungere l'obiettivo pressorio, gli esperti concordano sull'indicazione a un abbassamento graduale nell'anziano, al fine di evitare l'insorgenza di effetti collaterali (27).

#### Approccio terapeutico

Il paziente anziano con diabete rappresenta l'esempio paradigmatico di un "patient-centered approach" nella strategia terapeutica della malattia diabetica, come recentemente raccomandato in un *position statement* congiunto ADA/EASD (28).

La cura in questi pazienti dovrebbe garantire l'assoluta "disuguaglianza del trattamento" favorendo l'estrema personalizzazione della cura e perseguendo come obiettivi prioritari: l'assenza di sintomi, la migliore qualità di vita possibile, evitare l'ipoglicemia e la prevenzione delle complicanze acute e croniche. Esistono buone evidenze che un intervento multidisciplinare – in grado di fornire un'educazione al corretto utilizzo dei farmaci, al monitoraggio glicemico e al riconoscimento dell'ipoglicemia e dell'iperglicemia – possa significativamente migliorare il controllo glicemico in pazienti diabetici di mezza età e anziani. E' inoltre indispensabile il controllo delle comorbilità e di tutti i fattori di rischio cardiovascolare. Il rischio di grave ipoglicemia, potenzialmente fatale, raddoppia nel grande anziano che assume farmaci per il diabete e politerapie (29-30).

# Antropometria, valutazione nutrizionale, composizione corporea, fabbisogni energetici

Con l'avanzare dell'età si verifica una riduzione fisiologica della massa magra (muscolo e osso) e dell'acqua totale con un contestuale aumento della massa grassa e una sua prevalente localizzazione a livello addominale (31).

A ciò si associa una progressiva riduzione della statura e questo rende l'Indice di Massa Corporea (BMI) inadatto a valutare lo stato nutrizionale dell'anziano in quanto lo sovrastima e un BMI stabile in un anziano la cui statura si riduce rischia di mascherare una malnutrizione. La circonferenza addominale risulta più precisa per la valutazione dello stato nutrizionale dell'anziano. Quando viene utilizzato il BMI si osserva infatti che il "peso ideale" rispetto alla mortalità è rappresentato da un BMI compreso fra 25 e 30 kg/m², a conferma del fatto che l'indice di massa corporea sovrastima il peso a causa della riduzione di statura che si verifica con l'età. La circonferenza addominale è meno condizionata dalla statura e correla con la obesità viscerale e con il rischio cardiometabolico a essa legato (2).

Nella pratica ambulatoriale spesso ci si limita alla misurazione di peso, statura e circonferenza addominale ma è possibile eseguire anche una valutazione nutrizionale più approfondita utilizzando il Mini-Nutritional Assessment (MNA), specifico per l'anziano. Il test è in grado di identificare i soggetti malnutriti e quelli a rischio di malnutrizione fornendo l'indicazione a un intervento nutrizionale (32). Alla variazione della composizione corporea si associa una riduzione del fabbisogno energetico, anche basale, stimata in un 1-2% per decade o in un 5% (corretto per la massa magra) rispetto al giovane adulto (33,34).

### Sarcopenia e obesità sarcopenica

La sarcopenia è una sindrome caratterizzata da perdita di massa e di forza muscolare progressiva e generalizzata associata a un rischio aumentato di esiti sfavorevoli quali disabilità fisica e ridotta qualità di vita. La prevalenza di sarcopenia aumenta con l'età fino a interessare il 50% degli ultraottantenni (35) e spesso si associa alla obesità in un circolo vizioso che attraverso inattività fisica, insulino-resistenza, produzione di citochine, aggrava l'accumulo di massa grassa e la perdita di massa magra con progressivo aumento di morbilità e disabilità. L'obesità sarcopenica dell'anziano è considerata un importante problema di salute pubblica (36). Non sono ancora chiari il possibile ruolo della nutrizione nella prevenzione e nel trattamento della sarcopenia e la necessità di supplementare la dieta dell'anziano con micronutrienti, in particolare calcio, vitamina B12 e vitamina D.

#### Alimentazione e attività fisica

Studi clinici randomizzati in diabetici anziani hanno evidenziato che un aumento dell'attività fisica – associata a una corretta educazione nutrizionale – è in grado di ridurre significativamente il peso corporeo e migliorare i livelli di pressione arteriosa e il controllo lipidico e glicemico (37).

Una regolare attività fisica, sia di tipo aerobico che di stretching e di rafforzamento, è necessaria per

preservare la massa muscolare e ossea durante il calo ponderale e tale attività può essere svolta anche dai più anziani (38). Nel capitolo dedicato all'anziano della recente guida alla terapia nutrizionale del diabetico dell'ADA viene raccomandato lo stesso apporto di carboidrati e di proteine indicato per il diabetico adulto, mentre non vi sono indicazioni sulla quota di lipidi. E' comunque preferibile evitare restrizioni caloriche a partire dai 70 anni di età (39).

Per la maggior parte dei diabetici anziani una alimentazione di tipo mediterraneo rappresenta la migliore scelta nutrizionale; in caso di restrizione calorica viene raccomandata l'integrazione con calcio e vitamina D per la salvaguardia del trofismo osseo mentre per il mantenimento della massa muscolare appare più importante l'attività fisica rispetto a un incremento dell'apporto proteico (2).

#### SCELTA DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

### Terapia ipoglicemizzante

Non esistono studi che abbiano testato gli effetti di un buon controllo glicemico in pazienti con età >70-75 anni. I trial clinici di intervento hanno dimostrato che sono necessari almeno 8-10 anni di buon controllo glicemico per ridurre le complicanze microvascolari del diabete (retinopatia e nefropatia) (40,41). I pazienti anziani con diabete hanno un'aumentata frequenza di episodi di severa o fatale ipoglicemia; in particolare l'ipoglicemia severa è associata alla durata della malattia diabetica, all'età e a una maggiore durata del trattamento insulinico. L'ipoglicemia nell'anziano fragile correla con un maggior rischio di cadute, di decadimento cognitivo di rischio cardiovascolare. E' fondamentale la massima personalizzazione della cura, dai target metabolici alla scelta dei farmaci. Il rischio di grave ipoglicemia, potenzialmente fatale, raddoppia nel grande anziano che assume farmaci per il diabete e politerapie (42-43). Nei pazienti anziani la soglia glicemica che scatena i sintomi legati all'ipoglicemia è alterata e una consistente disfunzione cognitiva può contribuire a un'alterata percezione dei sintomi (hypoglycemia unawareness) (44). Sulla base di queste premesse AMD ha proposto un percorso terapeutico dedicato al paziente anziano fragile e/o con importanti comorbilità da affiancare ai cinque "algoritmi AMD" dedicati alle altrettante tipologie di pazienti di frequente incontro nella pratica clinica quotidiana (15).

#### Metformina

Rappresenta il farmaco di prima scelta anche nei pazienti anziani (45). E' generalmente ben tollerata se la titolazione del farmaco avviene con gradualità. La metformina sembrerebbe attenuare la perdita di massa muscolare magra (sarcopenia) (46). E' necessario effettuare il monitoraggio annuale della funzionalità renale in tutti i diabetici anziani con filtrato glomerulare superiore a 60 ml/min trattati con metformina, valori di VFG tra 45-e 60 ml/min dovranno essere monitorati almeno semestralmente, valori inferiori a 45 ml/min trimestralmente. In presenza di un valore di filtrato glomerulare stimato <30 ml/min, il farmaco dovrà essere sospeso (47). Tra i possibili effetti collaterali va ricordato il possibile deficit nell'assorbimento di vitamina B12. Tale deficit può essere responsabile di insorgenza di anemia megaloblastica e/o degenerazione assonale (48).

# Sulfoniluree

Possono provocare ipoglicemia e questo aspetto le penalizza alquanto nella strategia terapeutica del paziente anziano, nel quale un evento ipoglicemico può avere conseguenze importanti (crisi anginose, aritmie, cadute). La probabilità di incorrere in ipoglicemie e ipoglicemie severe è diversa a seconda della sulfonilurea usata, essendo massima per la glibenclamide e minima per la gliclazide (49-50).

Diverse linee-guida (45-51) sconsigliano nel paziente diabetico anziano l'uso della glibenclamide per la sua lunga durata d'azione e quindi per il maggior rischio di ipoglicemia.

# Metiglinidi

L'azione ipoglicemizzante delle glinidi è rapida e transitoria e ciò le rende particolarmente utili, in alternativa alle sulfoniluree, nei pazienti anziani in cui si vogliono controllare le iperglicemie postprandiali e nel contempo limitare il rischio di eventi ipoglicemici inter-prandiali. Possono essere somministrate fino a estremi gradi di riduzione del filtrato glomerulare (52).

Va tuttavia ricordato che la scheda tecnica della repaglinide non raccomanda l'uso del farmaco in pazienti di età >75 anni e che non sono stati effettuati studi di associazione con insulina, glitazoni, sulfoniluree e acarbosio. L'uso di repaglinide, sempre secondo la scheda tecnica, potrebbe essere associato a un'aumentata incidenza di sindrome coronarica acuta.

#### Glitazoni

Gli eventi avversi del pioglitazone sono rappresentati da: aumento ponderale, ritenzione idrica e scompenso cardiaco (53), riduzione della densità ossea e aumentato rischio di fratture (donne) (54), aumentato rischio per carcinoma vescicale (maschi) (55) e aumentato rischio di edema maculare (56). Questi eventi avversi suggeriscono una attenta valutazione clinica e anamnestica e una certa prudenza soprattutto nei pazienti con età >75 anni. Il pioglitazone trova difficile collocazione nel paziente anziano fragile per il rischio di ritenzione idrica e scompenso cardiaco, di osteoporosi e per la non infrequente coesistenza di maculopatia.

#### Acarbosio

L'acarbosio, inibendo l'alfa-glucosidasi, ritarda l'assorbimento gastrointestinale dei carboidrati, agendo, così, sulle escursioni glicemiche postprandiali. Non provoca ipoglicemie ed è neutro sul peso corporeo. Richiede somministrazioni giornaliere multiple e particolare attenzione nella progressione del dosaggio farmacologico che va iniziato partendo da dosaggi molto bassi e progredendo gradualmente, al fine di limitare i frequenti e fastidiosi effetti collaterali (flatulenza e diarrea) che sovente limitano l'adesione alla terapia. Tutti questi fattori possono limitare la scelta terapeutica dell'acarbosio nel paziente anziano. Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e renale (fino a 25 ml/min di GFR) (52).

#### Gli analoghi/agonisti del GLP1

L'esperienza clinica di trattamento farmacologico con analoghi/agonisti del GLP1 in persone diabetiche anziane è scarsa. Nell'anziano diabetico, il calo ponderale che spesso si associa all'uso di tali farmaci, non è un obiettivo primario della terapia né sicuramente sempre vantaggioso (57). Gli agonisti/analoghi del GLP1 non hanno, al momento, indicazione per i pazienti >75 anni e non sono sicuramente adatti per il paziente fragile di età <75 anni.

#### Gli inibitori della DPP4

Al momento attuale, in Italia sono presenti in commercio ma, con differenti modalità prescrittive proposte dall'AIFA, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin, alogliptin, farmaci somministrabili per os. I dati più recenti evidenziano una loro efficacia sul controllo glicometabolico leggermente inferiore rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali (58). Tali farmaci agiscono prevalentemente riducendo la glicemia postprandiale, senza provocare ipoglicemia, sono neutri sul peso corporeo (58) ed è documentata la loro maggiore efficacia clinica nei pazienti anziani (59), presumibilmente per le peculiari caratteristiche fisiopatologiche del diabete di questi pazienti in cui sono maggiormente espressi il deficit secretivo di insulina e l'iperglucagonemia (60,61). Probabilmente sono i soli farmaci ipoglicemizzanti a poter vantare dei trial di intervento su pazienti di età superiore ai 65 e, nel caso del vildagliptin, anche in pazienti con più di 75 anni (62,63,64,65). I DPP4 inibitori inoltre possono essere usati, a dosaggio ridotto, fino a gradi estremi di insufficienza renale

(66,67,68,69,70). Per il linagliptin non è necessario alcun aggiustamento posologico (71). La compromissione renale, spesso presente nell'anziano diabetico, aumenta il rischio di ipoglicemia grave (72). Pertanto, anche per tale motivo la prescrizione di DPP4 inibitori risulta particolarmente sicura nella popolazione anziana.

Recenti metanalisi hanno dimostrato possibili effetti benefici sull'assetto lipidico (73), sul rischio cardiovascolare (74) e sulla incidenza di fratture (75). Oltre 4 anni di uso nella pratica clinica quotidiana hanno permesso di documentare un eccellente profilo di sicurezza, escludendo aumentato rischio di morte per tutte le cause, di neoplasie, di pancreatiti e di importanti seri eventi avversi (58). Tutte queste caratteristiche ne fanno una classe da considerare di prima linea nel trattamento del paziente diabetico anziano, in aggiunta o in alternativa alla metformina (76).

E' da segnalare come, nei trial sulla sicurezza cardiovascolare, sia stato riportato un aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco nel braccio in terapia con saxagliptin rispetto al braccio trattato con placebo (3,5 vs. 2,8%, rispettivamente in base alle stime delle curve Kaplan-Meier a 2 anni; hazard ratio 1,27 [IC 95% 1,072-1,51]; p <0,007) (77). Nello studio EXAMINE con alogliptin (78), è stata riportato un trend simile, seppur non significativo, mentre lo studio TECOS con sitagliptin (79), recentemente pubblicato, non ha mostrato alcun aumento dei casi e/o ricoveri per scompenso cardiaco nel braccio in trattamento attivo. Gli studi di safety cardiovascolare con linagliptin, CAROLINA (80) e CARMELINA (81), sono a tutt'oggi in corso.

#### Gli inibitori di SGLT2

Gli inibitori dei co-trasportatori sodio-glucosio tipo 2 (*Sodium-glucose cotransporter type 2* [SGLT2]-inhibitors), canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin, sono stati recentemente introdotti in commercio in Italia. Sebbene i dati nella popolazione anziana siano ancora limitati, gli inibitori SGLT2 possono essere usati come terapia di *add-on* in pazienti anziani ben selezionati e con buona funzione renale, soprattutto se affetti da ipertensione arteriosa (82, 83). L'uso di questi farmaci è associato a un rischio quasi nullo di ipoglicemia, tuttavia, l'efficacia limitata dalla conservata funzione renale, l'associato dimagrimento con deplezione di volume, il rischio di infezioni genitourinarie e la controindicazione all'associazione con diuretici dell'ansa, suggeriscono cautela nell'uso di questa classe di farmaci nel paziente anziano.

E' comunque importante segnalare come recentissime evidenze (84) mostrino in pazienti ad elevato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari, di cui circa la metà con età >65 anni, una riduzione dell'outcome composito di morte per cause cardiovascolari (-38% rischio relativo), di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (-35% rischio relativo) e di morte per tutte le cause (-32% di rischio relativo) nei pazienti in trattamento con empagliflozin rispetto al braccio trattato con placebo.

#### La terapia insulinica

La prescrizione della terapia insulinica nel soggetto anziano dovrà tener conto non solo della cinetica dei diversi tipi di insulina ma, soprattutto, della capacità di autogestione della terapia da parte del paziente o dei caregiver. Dovrà essere personalizzato il numero di iniezioni e lo schema terapeutico e attentamente valutato il rischio ipoglicemico e il presidio da adottare. Pochi sono gli studi cha hanno valutato l'utilizzo dell'insulina esclusivamente nella popolazione anziana. I punti chiave nella gestione della terapia insulinica nel paziente anziano possono essere così riassunti:

- 1) Utilizzare insuline che possano uniformarsi il più possibile al profilo fisiologico dell'insulino-secrezione.
- 2) Utilizzare insuline con alta riproducibilità d'azione.
- 3) Utilizzare insuline con assente o basso rischio di indurre manifestazioni ipoglicemiche.
- 4) Utilizzare insuline prandiali ad azione "ultrarapida" in associazione basal-bolus (2).

Il trattamento con un'insulina basale è generalmente la prima scelta raccomandata nella popolazione anziana in considerazione della sua dimostrata efficacia, della sua semplicità di gestione, della monosomministrazione giornaliera e del minor rischio di indurre ipoglicemie rispetto al trattamento con insuline premiscelate o con analoghi rapidi. La raccomandazione suggerita dal position statement congiunto di IAGG EDWOP e ITFED (1) è quella di preferire un regime insulinico basale associato o meno agli ipoglicemizzanti orali che risulta più sicuro in termini di rischio ipoglicemico rispetto a un regime basal-bolus o con insuline premiscelate.

Le insuline premiscelate possono rappresentare una valida alternativa a uno schema basal-bolus. Le preparazioni premiscelate sono più gradite al paziente richiedendo un minor numero di somministrazioni e inducono un rischio ipoglicemico minore rispetto al regime basal-bolus o ai singoli analoghi rapidi. Le formulazioni premiscelate con gli analoghi risultano più vantaggiose rispetto alle miscele con insulina umana (85). Il regime basal-bolus può esser appropriato nei soggetti anziani con conservate capacità funzionali e cognitive. Particolare importanza nel soggetto anziano riveste l'educazione del paziente o del *caregiver* alla gestione della terapia insulinica. Vi è evidenza che pazienti anziani con decadimento cognitivo non sappiano che cosa fare in caso di ipoglicemia e dimostrino una minor capacità di gestione della malattia diabetica (86). L'importanza della massima personalizzazione della terapia nell'anziano, anche attraverso uno screening delle abilità cognitive, è stata confermata dai dati dello studio ACCORD MIND (87) che dimostrano come basse performance cognitive possano essere causa di ipoglicemie severe.

### Terapia antipertensiva

L'importanza del trattamento antipertensivo nei pazienti anziani è fortemente supportata dai dati dei trial clinici. Anche se non esiste una classe di farmaci specificamente raccomandata per il controllo della pressione arteriosa nel diabetico anziano, un'attenzione particolare deve essere posta ad alcune categorie terapeutiche di uso comune.

Tutte le classi di farmaci antiipertensivi possono essere utilizzate negli anziani diabetici; ACE-inibitori e ARB possono essere preferiti in presenza di proteinuria e microalbuminuria, i diuretici e i calcioantagonisti possono essere preferiti nell'ipertensione sistolica isolata.

Gli ACE-inibitori sono stati associati a riduzione della funzionalità renale e iperpotassiemia; è pertanto indicato un controllo periodico della creatininemia con calcolo del filtrato glomerulare stimato e della potassiemia, da effettuarsi poche settimane dopo l'inizio della terapia, a ogni aumento posologico e, periodicamente, almeno una volta all'anno.

In corso di trattamento con diuretici sono stati segnalati casi di iperpotassiemia e aritmie ventricolari; un monitoraggio della potassiemia è quindi suggerito all'inizio della terapia e, in seguito, a intervalli regolari (20,21,22,23,24,26).

### Terapia ipolipemizzante

La terapia farmacologica con statine, la terapia nutrizionale, l'esercizio fisico e il calo ponderale si sono dimostrati in grado di influenzare positivamente i profili di rischio cardiovascolare nel diabetico anziano.

Diabetici anziani con valori di colesterolo LDL normale o vicino alla normalità, colesterolo HDL basso e trigliceridi elevati dovrebbero essere trattati – in aggiunta alla terapia nutrizionale – anche con fibrati; le evidenze scientifiche non sono tuttavia di livello elevato.

### Terapia antiaggregante

Nonostante gli studi sull'efficacia della terapia antiaggregante nei pazienti diabetici non abbiano prodotto finora conclusioni univoche (88,89,90,91), diverse linee-guida condividono il suggerimento

che i diabetici anziani debbano assumere aspirina alle dosi di 75-325 mg/die, a meno che presentino controindicazioni al suo utilizzo o assumano terapia anticoagulante. Due recenti tral clinici randomizzati disegnati per adulti affetti da diabete tipo 2 che prevedevano l'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria non hanno dato risultati in termini di riduzione degli endpoint cardiovascolari (92,93).

### Sindromi geriatriche e diabete

Gli anziani con diabete hanno un rischio più elevato di comorbilità e quindi di essere affetti dalle comuni sindromi geriatriche come la *adverse drug reactions* da polifarmacoterapia, la depressione, il decadimento cognitivo e la demenza, l'incontinenza urinaria e fecale, le cadute traumatiche, le compromissioni funzionali, le disabilità, la sincope e il dolore cronico misto.

#### Disabilità

Il diabete nell'anziano impatta negativamente sulle capacità fisiche e cognitive degli anziani, sulle attività di vita quotidiana (ADL, *activities of daily living*), sulle ADL estese (comprendenti la valutazione delle attività domestiche/sociali), sui test di screening cognitivi e sulla qualità di vita (94).

#### Cadute

Nei diabetici vi è un aumento del rischio di caduta di quasi 3 volte e un rischio raddoppiato di riportare lesioni conseguenti con una maggiore frequenza di fratture nei soggetti di sesso femminile (95,96).

# Decadimento cognitivo

Nei pazienti anziani affetti da diabete tipo 2 è stata dimostrata la possibilità di alterazioni precoci delle funzioni cognitive (97,98). Una metanalisi condotta nel 2009 ha valutato il rischio di demenza, vascolare e non, e di malattia di Alzheimer in pazienti diabetici. La valutazione cognitiva, negli studi ritenuti idonei, ha evidenziato che il diabete mellito era associato a un aumento del rischio di demenza per tutte le cause del 47%, del 39% per la malattia di Alzheimer e del doppio per cause vascolari. L'associazione era indipendente dalle comorbilità cardiovascolari (99). In base alla gravità, la disfunzione cognitiva di un diabetico anziano può non essere diagnosticata e avere ripercussioni considerevoli, comprendenti un aumentato tasso di ricovero ospedaliero, minori capacità autoassistenziali, probabilità inferiori di un follow-up specialistico e un rischio incrementato di istituzionalizzazione.

#### Dolore cronico

Gli anziani diabetici presentano un rischio maggiore rispetto agli adulti di sviluppare dolore neuropatico. I diabetici anziani sono a rischio di dolore neuropatico e molto spesso la terapia è sottodosata. Molti anziani diabetici hanno difficoltà nel riferire la presenza del dolore. Utilizzare una terminologia alternativa (bruciore - calore - pizzicore - puntura) può facilitare la raccolta del dato anamnestico (100).

Tutte queste condizioni andrebbero indagate inizialmente attraverso la valutazione multidimensionale e in seguito nel corso dei controlli periodici, eventualmente ricercandone cause potenzialmente reversibili mediante l'appropriata riabilitazione.

#### **Bibliografia**

1. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, et al. Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. JAMDA 2012;13:497-502

- 2. Pellegrini MA, Boemi M, Bollati P, et al. Il giornale di AMD. Supp. n. 1, vol. 16, gennaio-marzo 2013. L'epidemia nell'epidemia: L'anziano diabetico
- 3. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, et al. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. JAGS 2003;51(5suppl 5):S265-280
- 4. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2012;35:2650-64. Accessibile al: http://care.Diabetesjournals.org/site/includefiles/dc12-1801.full.pdf
- 5. Boemi M, Candido R, Felace G, et al. Le monografie degli Annali AMD 2011. Focus su Anziani con diabete. Accessibile al: www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20Anziani%20web.pdf
- 6. Kim KS, Kim SK, Sung KM, et al. Management of type 2 diabetes mellitus in older adults. Diabetes Metab J 2012;36:336-344
- 7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;12;352:837-853
- 8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-412
- 9. Lee S, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. JAMA 2011;305:1350-1351
- 10. Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing homeeligible elderly adults with diabetes. J Am Geriatr Soc 2012;60:1215-1221
- 11. American Geriatrics Society (AGS) Guidelines for improving the care of the older adult with diabetes mellitus: 2013. Accessibile al: <a href="http://geriatricscareonline.org/ProductAbstract/guidelines-for-improving-the-care-of-the-older-adult-with-diabetes-mellitus-2013-update-and-supplemental-information/CL008/">http://geriatricscareonline.org/ProductAbstract/guidelines-for-improving-the-care-of-the-older-adult-with-diabetes-mellitus-2013-update-and-supplemental-information/CL008/</a>
- 12. Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing homeeligible elderly adults with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 2012;60:1215-1221
- 13. Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, et al. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. Am J Manag Care 2008;14:468-475
- 14. Clar C, Barnard K, Cummins E, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010;14:1-140
- 15. Ceriello A, Candido R, De Micheli A, et al. Algoritmi AMD. Accessibile al: www.aemmedi.it/algoritmi\_it\_2014/intro.php
- 16. Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus European Union Geriatric Medicine Society. Accessibile al: http://orquideatech.com/eventmobi/Diabetes2day/DIABET\_Guis\_clinicas\_EDWPOP.pdf
- 17. Sphepherd J, et al. Prospective study of pravastatin in the elderly at risk. Lancet 2002;360:1623-1630
- 18. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117-125
- 19. Collins R, Armitage J, Parish S, et al.; for the MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group Heart Protection Study. Lancet 2003;361:529-530
- 20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887-1898
- 21. Lindholm LH, Hansson L, Ekbom T. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. J Hypertens 2000;18:1671-1675
- 22. Tuomilento J, Rastenyte D, Birkenhager WH. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med 1999;340:677-684
- 23. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. Lancet 2002;359:1004-1010
- 24. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int 2002;61:1086-1097
- 25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2016;39(suppl 1):S81-S85
- 26. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2013;31:1281-1357
- 27. Tsigos C, Bitzur R, Cohen H, et al. Targets for body fat, blood pressure, lipids, and glucose-lowering interventions in healthy older people. Diabetes Care 2013;36:2
- 28. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-1379
- 29. Doubova S, Morales H, Arreola L. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. BMC Health Serv Res 2007;7:147
- 30. Rizvi AA. Management of diabetes in older adults. Am J Med Sci 2007;333:35-47
- 31. Kyriou I, Tsigos C. Obesity in the Elderly Diabetic Patient. Is weight loss beneficial? No. Diabetes Care 2009;32:S403-S409
- 32. Mini Nutritional Assessment MNA Elderly. Accessibile al: www.mna-elderly.com/forms/MNA\_italian.pdf
- 33. Nilsson PM. Is weight loss beneficial for reduction of morbidity and mortality?: What is the controversy about? Diabetes Care 2008;31:S278-S283
- 34. Zeanandin G, Molato O, Le Duff F, et al. Impact of restrictive diets on the risk of undernitrition in a free-living elderly population. Clinical Nutrition 2012;31:69-73

- 35. Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. J Nutr Health Aging 2008;12:452-456
- 36. Roubenoff R. Sarcopenic obesity: The confluence of two epidemics. Obesity Research 200412:887-888
- 37. Agurs-Collins TD, Kumanyica SK, Ten Have TR, et al. A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. Diabetes Care 1997;20:1503-1511
- 38. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, et al. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, the Obesity Society. Am J Clin Nutr 2005;82:923-934
- 39. American Diabetes Association guide to Nutritional Therapy for Diabetes. MJ Franz eds. 2nd edition, 2012
- 40. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-865
- 41. Turner R, Holman R, Cull C, et al., Group UPDS (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853
- 42. Doubova S, Morales H, Arreola L. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. BMC Health Serv Res 2007;7:147
- 43. Rivi AA. Management of diabetes in older adults. Am J Med Sci 2007;333:35-47
- 44. Henderson JN, Allen KV, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. Diabet Med 2003;20:1016-1021
- 45. Sinclair A, Paolisso G, Castro M, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. Diabetes & Metabolism 2011;37:S27-S38
- 46. Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, et al. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. Diabetes Care 2011;34:2381-2386
- 47. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. Diabetes Care 2011;34:1431-1437
- 48. De Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ 2010;340:c2181-c2181
- 49. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Hypoglycemia and Cardiovascular Events. Diabetes Care 2007;30:389-394
- 50. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. Diabetes Obes Metab 2008;10:1128-1129
- 51. AMD, SID. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010. Torino 2009
- 52. Schernthaner G, Ritz E, Schernthaner G-H. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? Nephrology Dialysis Transplantation 2010;25:2044-2047
- 53. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and Heart Failure. Diabetes Care 2007;30:2148-2153
- 54. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2009;180:32-39
- 55. Lewis J, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patints treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes Care 2011;34:916-922
- 56. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. Arch Intern Med 2012;172:1005-1011
- 57. Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, et al. Body Mass Index and Survival in Men and Women Aged 70 to 75. J Am Geriatr Soc 2010;58:234-241
- 58. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;344
- 59. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:362-372
- 60. Basu R, Breda E, Oberg AL, et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance. Diabetes 2003;52:1738-1748
- 61. Korosi J, McIntosh CHS, Pederson RA, et al. Effect of aging and diabetes on the enteroinsular axis. j Gerontol A Biol Sci 2001;56:M575-M579
- 62. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. Diabetes Obes Metab 2011;13:55-64
- 63. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin 2011;27:1049-1058
- 64. Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin 2011;27:863-869
- 65. Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common anti-diabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013;382:1413-1423
- 66. Chan JCN, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. Diabetes Obes Metab 2008;10:545-555
- 67. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. Diabetes Obes Metab 2011:13:523-532
- 68. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2011;13:947-954
- 69. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. Diabetes Obes Metab 2011;13:939-946

- 70. Ito M, Abe M, Okada K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. Endocrine Journal 2011;58:979-987
- 71. Guedes EP, Hohl A, de Melo TG, Lauand F. Linagliptin: farmacology, efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. Diabetol Metab Syndr 2013 22;5:25
- 72. Haneda M, Morikawa. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? A Nephrol Dial Transplant 2009;24:338-341
- 73. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, et al. DPP4 Inhibitors and Lipids: Systematic Review and Meta-Analysis. Advances in Therapy 2011;29:14-25
- 74. Patil HR, Al Badarin FJ, Shami HAA, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2012;110:826-833
- 75. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Bone Fractures. Diabetes Care 2011;34:2474-2476
- 76. Felace G, Boemi M, Bollati P, et al. La personalizzazione farmacologica nel diabete tipo 2: l'algoritmo terapeutico per l'anziano fragile. No 1, Vol. 16 gennaio-marzo 2013. Accessbile al: www.giornalediamd.it/Indice.aspx?Id=1
- 77. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-1326
- 78. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB, EXAMINE Investigators Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015;385:2067-2076
- 79. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW,et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-242
- 80. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular outcome trial of LINAgliptin versus glimepiride in type 2 diabetes: CAROLINA® Diab Vasc Dis Res 2015;12:164-174
- 81. CARMELINA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01243424)
- 82. Mansfield T, Fioretto P, Ptaszynska A, et al. Dapagliflozin is safe and well tolerated in older patients with T2DM. Diabetes. 2014;63(suppl 1):A71
- 83. Bode B, Stenlöf K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, Meininger G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015;17:294-303 84 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128
- 85. Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, et al. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. J Am Geriatr Soc 2012;60:1564-1570
- 86. Hewitt J, Smeeth L, Chaturvedi N, et al. Self management and patient understanding of diabetes in the older person. Diabet Med 2011;28:117-122
- 87 Function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes *post-hoc* epidemiologic analysis of the ACCORD trial ACCORD Group of Investigators and the ACCORD-MIND Investigators. Diabetes Care 2012;35:787-793
- 88 De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with Diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ2009;339:b4531
- 89. Stavrakis S, Stoner JA, Azar M, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with Diabetes: a meta-analysis. Am J Med Sci Jan 2011;341:1-9
- 90 Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2010;87:211-218
- 91. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. Diabetes Care 2009;32:2300-2306
- 92. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ 2008;337:a1840
- 93. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134-2141
- 94. Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, et al. Diabetes and physical disability among older US adults. Diabetes Care 2000;23:1272-1277
- 95. Puar TH, Khoo JJ, Cho LW, et al. Association between glycemic control and hip fracture. J Am Geriatr Soc 2012;60:1493-1497
- 96. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. J Am Geriatr Soc 2011;59:148-157
- 97. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes Systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia 2005;48:2460-2469
- 98. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) study. Diabetes Res Clin Pract 2000;50:203-212
- 99. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Rewiew and Meta-Analysis. PLoS ONE 2009;4:e4144
- 100. Barrett AM, Lucero MA, Le T, et al. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. Pain Med 2007;8(suppl 2):S50-62

# VIII. Cura del diabete in contesti specifici

# A. CURA DEL DIABETE IN OSPEDALE

#### **RACCOMANDAZIONI**

La diagnosi di diabete mellito deve essere chiaramente riportata nella cartella clinica di tutti i pazienti diabetici ricoverati in ospedale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Qualora venga occasionalmente riscontrata iperglicemia durante un ricovero ospedaliero, è opportuno effettuare la determinazione dell'HbA<sub>1c</sub>, allo scopo di identificare uno stato di diabete misconosciuto.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In tutti i pazienti diabetici ricoverati deve essere monitorata la glicemia capillare e i risultati riportati in cartella, in modo da renderli accessibili a tutti i membri dell'équipe curante.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei soggetti ricoverati con diabete noto deve essere programmata una determinazione dell'HbA<sub>1c</sub> se non effettuata nei 2-3 mesi precedenti.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Per ogni paziente deve essere definito un programma di trattamento dell'ipoglicemia. Tutti gli episodi occorsi durante il ricovero ospedaliero devono essere registrati sulla cartella clinica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il ricovero non è il momento più idoneo all'impostazione di un programma educativo organico sulla malattia diabetica. Tuttavia, un intervento educativo su alcuni aspetti essenziali, quali le modalità di iniezione dell'insulina e i principi dell'autocontrollo, deve essere fornito al diabetico prima della dimissione.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti non noti come diabetici che manifestino iperglicemia in occasione di un ricovero ospedaliero devono essere avviati a una valutazione presso il servizio diabetologico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

# Gli obiettivi glicemici

Gli obiettivi glicemici durante un ricovero ospedaliero possono essere differenziati in funzione delle diverse situazioni cliniche:

 Pazienti in situazione critica, ricoverati in Terapia Intensiva, medica o chirurgica: valori glicemici 140-180 mg/dl, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Pazienti in situazione non critica: valori glicemici preprandiali <140 mg/dl, postprandiali <180 mg/dl o valori random <180 mg, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia. Target più stringenti possono essere perseguiti in soggetti clinicamente stabili e in precedente controllo glicemico ottimale. Target meno stringenti possono essere accettati in presenza di severe</li>

comorbilità.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In alcune situazioni cliniche a elevato rischio di ipoglicemia è opportuno un innalzamento degli obiettivi glicemici.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### Il trattamento

L'utilizzo dei principali farmaci ipoglicemizzanti orali o iniettivi diversi dall'insulina (secretagoghi, biguanidi, tiazolidinedioni, incretine, gliflozine) presenta notevoli limitazioni in caso di patologie acute e pertanto il loro uso va considerato attentamente durante il ricovero ospedaliero ed è in genere controindicato o inopportuno nel paziente critico. La somministrazione di insulina è pertanto la terapia di scelta nel paziente diabetico ospedalizzato non stabilizzato.

### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La terapia insulinica per via sottocutanea deve seguire uno schema programmato che preveda l'uso di insulina basale. Questo schema deve essere integrato da un algoritmo di correzione basato sulla glicemia al momento dell'iniezione. Il metodo di praticare insulina solamente "al bisogno" (*sliding scale*) deve essere abbandonato.

## (Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

In tutti i pazienti non noti come diabetici sottoposti a trattamenti che comportano un rischio elevato di iperglicemia (corticosteroidi ad alte dosi, nutrizione enterale o parenterale, farmaci come octreotide o immunosoppressori) deve essere praticato il monitoraggio glicemico, prevedendo l'eventuale somministrazione di dosi correttive di insulina. In caso di iperglicemia persistente, si può rendere necessaria l'impostazione di una terapia insulinica basal-bolus, con gli stessi obiettivi glicemici utilizzati nei pazienti con diabete noto.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In pazienti critici e/o che non si alimentano per os, nel periodo perioperatorio e in situazioni di grave instabilità metabolica, la terapia insulinica deve essere effettuata in infusione venosa continua, applicando algoritmi basati su frequenti controlli dei valori glicemici e validati nel contesto di applicazione.

## (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti non critici, esperti nell'autosomministrazione di insulina e nell'autocontrollo glicemico, possono essere autorizzati a proseguire l'autogestione anche durante il ricovero, concordandone le modalità con l'équipe curante.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti già in trattamento con microinfusore (CSII) può essere utile proseguire tale modalità di somministrazione della terapia anche durante il ricovero ospedaliero, purché ne sia possibile la corretta gestione nella specifica situazione clinica.

# (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

### **COMMENTO**

Il documento fa riferimento prevalentemente agli Standards of Care ADA 2016 (1), alla technical

review di Clement (2), alle *Clinical Practice Guidelines* dell'Endocrine Society (3) e al *Consensus statement* AACE/ADA (4). Da considerare anche quanto esposto nel manuale per *La gestione della persona con diabete ricoverata per altra patologia* della SID.

# Dimensioni del problema

A livello internazionale la prevalenza del diabete negli adulti ospedalizzati è stimata tra il 12 e il 25%. Nel 2000 il 12,4% delle dimissioni negli USA era riferita a pazienti con diabete.

Nel 1999 in Italia il tasso di dimissione ospedaliero/1000 abitanti con codice DRG 250\*\*, riferibile al diabete come diagnosi di dimissione principale, risultava pari al 2,5 su tutto il territorio nazionale, con una grande variabilità interregionale: dall'1,30 in Friuli Venezia Giulia, al 2,30 in regioni come Piemonte, Lombardia e Lazio, fino al 4,60 in Molise, Puglia e Basilicata (5). L'utilizzo della diagnosi principale e secondaria di dimissione ha consentito di stimare una prevalenza di diabete fra i ricoverati pari al 6,0% in Campania e Piemonte e al 21% in Emilia Romagna. Secondo il rapporto dell'osservatorio ARNO 2015 circa il 20% delle persone con diabete ha effettuato almeno un ricovero ordinario o di day hospital nell'anno 2014. Il rischio di ospedalizzazioni è aumentato nel diabetico rispetto al non diabetico di pari sesso e età per quasi tutte le cause (+188% per scompenso cardiaco, +120% per insufficienza respiratoria, +129% per infarto miocardico, +46% per aritmia) (6).

### Tipologia dei pazienti

E' possibile suddividere i pazienti nei quali si riscontrano valori glicemici superiori alla norma durante la degenza ospedaliera in almeno tre categorie diverse:

- a) diabete mellito noto preesistente al ricovero;
- b) diabete mellito di prima diagnosi durante la degenza, persistente dopo la dimissione;
- c) 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.

La distinzione fra queste forme non è sempre immediata. A tale scopo, di grande utilità è la misurazione dell'HbA<sub>1c</sub>, che andrebbe sempre eseguita al momento del ricovero in ospedale (7).

#### Controllo glicemico e prognosi ospedaliera

Numerose evidenze si sono accumulate sull'associazione tra i livelli glicemici durante la degenza ospedaliera e l'esito della degenza stessa. Conseguentemente, si è cercato di definire obiettivi glicemici utilizzabili nelle diverse situazioni cliniche.

#### Medicina e chirurgia generale (pazienti non critici)

Alcuni studi hanno messo in evidenza nei reparti di terapia non intensiva un'associazione fra livelli glicemici e mortalità intraospedaliera, frequenza di trasferimento in terapia intensiva, durata della degenza, frequenza di infezioni nosocomiali. Tale rilievo vale anche per soggetti con iperglicemia di nuovo riscontro, la cui evoluzione clinica, secondo alcuni studi, è più sfavorevole di quella riscontrata in pazienti diabetici noti (8). In ambito sia chirurgico sia medico è stato segnalato un aumento delle complicanze infettive in presenza di valori glicemici >220 mg/dl (9); al contrario, un esito migliore si riscontra in pazienti con glicemie a digiuno all'ingresso <126 mg/dl, e comunque <200 mg/dl rilevate in modo random (8).

Sono, purtroppo, carenti trial clinici in grado di definire gli obiettivi glicemici nei degenti non critici. Pur essendo ormai acquisito l'effetto negativo di valori glicemici elevati sull'esito della degenza, negli ultimi anni l'obiettivo di mantenere anche durante il ricovero target glicemici sovrapponibili a quelli usati nella gestione ambulatoriale ha lasciato il posto a un atteggiamento di maggiore prudenza (10),

in considerazione delle particolari condizioni ospedaliere (iperglicemia da stress, irregolarità nell'alimentazione, ecc.). In quest'ottica, le posizioni attuali dell'ADA, che indicano un obiettivo glicemico <140 mg/dl a digiuno e <180 mg/dl nel corso della giornata, appaiono sostanzialmente condivisibili.

#### Unità coronariche

Una relazione stretta fra iperglicemia ed esito finale in pazienti ricoverati in unità coronarica era già emersa in passato in studi osservazionali (11): una metanalisi relativa a 15 studi, pubblicata nel 2000, aveva segnalato che il rischio relativo di mortalità intraospedaliera era aumentato significativamente nei soggetti non noti come diabetici, con glicemia al momento del ricovero superiore a 110 mg/dl e nei diabetici con glicemia >180 mg/dl (12). In uno studio del 2001 anche la mortalità un anno dopo IMA risultava associata alla glicemia all'ingresso (13).

Nel 1995 lo studio DIGAMI aveva evidenziato come in diabetici con infarto miocardico acuto l'infusione di insulina e glucosio per 48 ore, seguita da terapia insulinica intensiva per 3 mesi, fosse associata alla riduzione della mortalità a breve e a lungo termine (-30% a un anno e -11% a 3,4 anni) e alla riduzione del rischio di reinfarto non fatale e di scompenso cardiaco (14). Rimaneva da definire se il beneficio fosse attribuibile al miglior controllo glicemico in fase acuta, al compenso metabolico mantenuto anche dopo la dimissione con terapia insulinica per via sottocutanea o a entrambi. Il trial DIGAMI-2, disegnato al fine di dirimere questo quesito, non ha tuttavia evidenziato differenze significative tra terapia convenzionale e intensiva, verosimilmente a causa di problemi metodologici (15). Anche altri studi recenti, pur confermando una correlazione positiva fra concentrazioni glicemiche e mortalità, non sono riusciti a dimostrare una riduzione della mortalità nei gruppi sottoposti a trattamento intensivo (16,17).

E' inoltre da sottolineare il potenziale effetto negativo delle crisi ipoglicemiche nella fase critica: uno studio osservazionale svedese in pazienti diabetici con IMA ha evidenziato come sia l'iperglicemia al momento del ricovero sia l'ipoglicemia durante il ricovero siano indipendentemente associati a un aumentato rischio di morte in un follow-up di 2 anni (18).

Tale aspetto si ricollega a editoriali sulla necessità di valutare con attenzione il rapporto rischiobeneficio di obiettivi glicemici molto stringenti durante il ricovero ospedaliero (10).

#### Stroke Unit

L'iperglicemia e il diabete conclamato sono frequenti in pazienti con ictus e ne condizionano sia l'outcome a breve termine sia i risultati riabilitativi. Una metanalisi di 26 studi ha mostrato che, tanto nelle forme ischemiche quanto in quelle emorragiche, rispetto a valori di glicemia all'ingresso <108 mg/dl, valori compresi fra 108 e 144 mg/dl si associano ad aumento della mortalità intraospedaliera e a 30 giorni (19).

#### Cardiochirurgia

In ambito cardiochirurgico il mantenimento di valori glicemici strettamente controllati si associa a ridotta mortalità e minor rischio di infezioni sternali profonde (20,21); questo rilievo rafforza la convinzione che l'iperglicemia perioperatoria sia un predittore indipendente di infezione. La mortalità più bassa si osserva nei pazienti con glicemia <150 mg/dl (20).

# Terapia intensiva

L'approccio terapeutico al paziente iperglicemico all'interno dell'area critica è da anni al centro di un confronto serrato, con posizioni in continua evoluzione.

Nel primo trial di Van den Berghe e coll. un gruppo di soggetti ricoverati in unità di cura intensiva (ICU) chirurgica era stato randomizzato a trattamento insulinico intensivo (target glicemico 80-110

mg/dl) o a trattamento convenzionale (target glicemico 180-200 mg/dl). Sia la mortalità durante la degenza in ICU sia la mortalità ospedaliera complessiva erano minori nel gruppo trattato intensivamente; la sopravvivenza in ospedale e in ICU risultava inoltre associata linearmente con i livelli glicemici e con la più alta sopravvivenza nei pazienti che raggiungevano una glicemia media <110 mg/dl (22).

Altri studi sono stati condotti in ICU mediche, su casistiche miste, prevalentemente respiratorie. In quest'ambito, i range glicemici proposti sono stati variabili, da 100-139 (23) a 80-110 mg/dl (24). Un recente trial randomizzato, ancora del gruppo Van den Berghe (24), ha ottenuto una riduzione della morbilità nel gruppo in trattamento intensivo, ma non ha potuto evidenziare un effetto complessivamente positivo sulla mortalità, se non nei pazienti trattati per periodi superiori ai 3 giorni. Nel 2008 Brunkhorst, utilizzando target analoghi in pazienti ricoverati per sepsi, non ha rilevato differenze di mortalità rispetto a un gruppo in trattamento convenzionale, mentre ha registrato una maggiore frequenza di ipoglicemia e di eventi avversi (25).

I dubbi nei confronti della utilità di un approccio molto aggressivo nel paziente critico, già autorevolmente avanzati negli scorsi anni (10), sono poi stati confermati e ampliati dalla pubblicazione su *JAMA* nel maggio 2008 di una metanalisi relativa a 29 studi, per un totale di oltre 8000 pazienti, trattati con target variabili da <110 mg/dl a livelli glicemici meno stringenti (26). I dati non hanno mostrato alcuna associazione fra stretto controllo glicemico e riduzione della mortalità, o necessità di dialisi, evidenziando invece un marcato aumento nel rischio di ipoglicemia. Solamente nelle ICU chirurgiche è stata rilevata una minore incidenza di sepsi nei pazienti trattati in modo intensivo.

Infine, l'ampio studio randomizzato prospettico multicentrico NICE-SUGAR (27) ha interessato oltre 6000 pazienti ricoverati in ICU sia chirurgiche che mediche riportando esiti significativamente più sfavorevoli, con più elevata mortalità a 90 giorni, nei soggetti sottoposti a trattamento intensivo (target glicemico 81-108 mg/dl), rispetto a quelli mantenuti a livelli glicemici meno stringenti (inferiori a 180 mg/dl). Come prevedibile, anche l'incidenza di ipoglicemia è stata significativamente maggiore nei pazienti in terapia intensiva. Lo studio NICE-SUGAR è stato oggetto di alcuni commenti critici (28-29). In particolare Krinsley e coll. (29) evidenziano la necessità di un cambiamento nelle modalità di controllo delle glicemie in ICU sottolineando il possibile ruolo del monitoraggio continuo della glicemia e dei sistemi "ad ansa chiusa" per il controllo glicemico.

A fronte di risultati contrastanti, pur dando per acquisita l'esigenza di evitare un'iperglicemia marcata nei pazienti ricoverati in area critica, è evidentemente necessaria una riconsiderazione dell'atteggiamento di grande aggressività terapeutica adottato negli ultimi anni. In accordo con un editoriale del *New England Journal of Medicine* (30) e con il documento congiunto ADA-AACE del giugno 2009 (4) pertanto, in attesa di nuove evidenze, un obiettivo di 140-180 mg/dl, pare al momento ragionevole.

#### Gestione terapeutica

Un inquadramento complessivo della gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato in condizioni non critiche è stato delineato in una messa a punto pubblicata sul *New England Journal of Medicine* nel 2006 (31). Lo schema riassuntivo di questo approccio, con minime modificazioni, viene riproposto nella **Tabella 37**.

# Misurazione della glicemia

Il controllo della glicemia capillare "point of care" è ormai divenuto un componente insostituibile della gestione clinica, consentendo di adattare in tempi molto rapidi gli schemi di terapia ipoglicemizzante. A questo scopo, i risultati devono essere facilmente reperibili sulla cartella clinica del paziente. In situazioni non critiche si può orientativamente indicare una valutazione ogni 4-6 ore per i pazienti

che non si alimentano per os, mentre in chi assume regolarmente i pasti le determinazioni dovranno essere almeno preprandiali e al momento di coricarsi, con la possibilità di aggiungere controlli postprandiali ed eventualmente notturni. In corso di infusione insulinica endovenosa continua, invece, il controllo dovrà essere più serrato, con determinazioni ogni 1-2 ore, secondo le necessità cliniche.

### Terapie anti iperglicemiche non insuliniche

Non si dispone di studi sistematici sul ruolo delle principali categorie di ipoglicemizzanti orali in ambito ospedaliero. Tutti questi farmaci hanno tuttavia caratteristiche che potrebbero renderli poco adatti all'uso nel paziente non stabilizzato, e comunque in situazione critica.

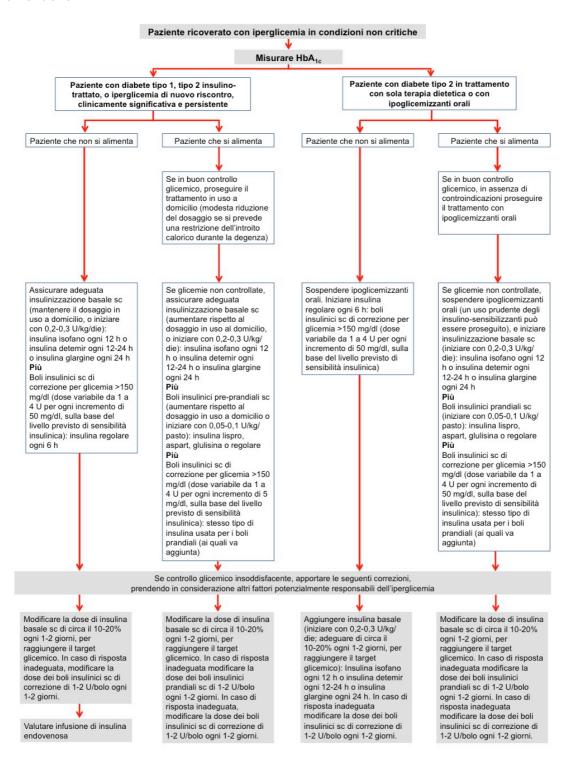
Secretagoghi. La lunga durata di azione delle molecole e la predisposizione all'ipoglicemia in pazienti che non si alimentano regolarmente costituiscono controindicazioni relative all'uso ospedaliero delle sulfoniluree (32). Questi farmaci non permettono, infatti, il rapido adattamento posologico richiesto dalle mutevoli necessità dei pazienti ospedalizzati. La mancanza di dati derivanti da trial clinici rende sconsigliabile anche l'uso delle metiglinidi.

Metformina. La principale limitazione all'uso della metformina in ospedale è costituita dal rischio di acidosi lattica, complicazione potenzialmente mortale. Questa condizione, rara in ambiente extraospedaliero (33,34) si verifica con maggiore frequenza in presenza di scompenso cardiaco congestizio, ipoperfusione periferica, insufficienza renale, età avanzata e malattie polmonari croniche (35), tutte situazioni di frequente riscontro fra i pazienti ricoverati. Esistono delle raccomandazioni sull'impiego della metformina in ambiente ospedaliero, formulate dall'AIFA in collaborazione con numerose società medico-scientifiche tra le quali AMD e SID. In queste raccomandazioni viene consigliato di sospendere il trattamento con metformina in corso di condizioni cliniche acute in grado di alterare la funzione renale come ipotensione grave, disidratazione e infezioni. Viene consigliato di sospendere il farmaco per un breve periodo (2 giorni prima fino a un giorno dopo) in corso di interventi chirurgici, esami con mezzo di contrasto a base di iodio o altra procedura che possa comportare il rischio di insufficienza renale acuta.

Tiazolidinedioni. In considerazione della latenza con la quale si sviluppa il loro effetto clinico, non è indicato iniziare il trattamento con questi farmaci durante il ricovero ospedaliero, Oltre a ciò, essi aumentano il volume intravascolare; questo rappresenta un problema particolarmente nei pazienti predisposti allo scompenso congestizio e in quelli con alterazioni emodinamiche, quali l'ischemia coronaria acuta o sottoposti a interventi chirurgici.

Incretine. Vi è ancora scarsa esperienza sull'uso ospedaliero di questa nuova categoria di farmaci. Anche se non sembrano esserci problemi di sicurezza (anzi il basso rischio ipoglicemico, il profilo di sicurezza cardiovascolare, la possibilità di impiego nell'insufficienza renale con adeguamento posologico potrebbero costituire un vantaggio), pare difficile al momento ipotizzare un spazio rilevante per gli incretino-mimetici nella cura del paziente ospedalizzato. Gli analoghi del GLP1 e gli inibitori del DPP4 esercitano un effetto rilevante sull'iperglicemia postprandiale: la loro utilizzazione sarebbe quindi chiaramente inappropriata in degenti che non si alimentano, o si alimentano poco. Inoltre, inappetenza e nausea sono fra gli effetti collaterali più frequenti degli analoghi del GLP1, soprattutto nelle prime fasi del trattamento; non vi è quindi indicazione a iniziare la somministrazione di questi farmaci in un ambito come quello ospedaliero, dove sono frequenti problemi nella regolare assunzione di cibo. I possibili vantaggi e svantaggi relativi all'impiego degli incretino-mimetici in ambiente ospedaliero sono stati oggetto di un recente editoriale (36).

Tabella 37. Modello schematico di gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato in condizioni non critiche\*



\* Modificata da: ref. 21.





*Inibitori SGLT2*. Per il pericolo, seppure in casi sporadici, di chetoacidosi ne è prudente la sospensione nei diabetici ospedalizzati, soprattutto se in condizioni critiche.

#### Insulina

Alla luce dei limiti degli ipoglicemizzanti orali, la terapia di scelta nel paziente ospedalizzato non stabilizzato deve oggi essere considerata la somministrazione di insulina.

### Insulina per via sottocutanea

L'insulina per via sottocutanea deve essere usata nella maggior parte dei pazienti ospedalizzati in situazioni non critiche, quando non siano presenti indicazioni alla infusione continua endovenosa.

### Schemi al bisogno

L'uso di somministrare la terapia insulinica "al bisogno" (*sliding scale*), cioè iniettare insulina regolare a intervalli fissi (ogni 4-6 ore) solo se la glicemia supera una soglia prefissata, è tuttora diffuso anche nel nostro paese, ma è da considerarsi un metodo inadeguato e inefficace (16,37,38). Questo approccio, infatti, oltre a non affrontare il problema dell'insulinizzazione basale, non previene l'iperglicemia, intervenendo solamente dopo il suo verificarsi, e comporta un rischio di ipoglicemia successiva. Tale schema favorisce l'inerzia terapeutica e comporta il rilevante rischio di perdita delle informazioni relative alla somministrazione.

# Schemi programmati di plurisomministrazioni

Nella maggior parte dei pazienti diabetici, una corretta terapia insulinica richiede il ricorso a schemi programmati, frequentemente aggiornati sulla base del monitoraggio glicemico, con controlli pre- e postprandiali. A questo programma di base deve aggiungersi un algoritmo di correzione che tenga conto del valore glicemico misurato, utile sia per evitare eccessive escursioni glicemiche sia per guidare la modificazione dello schema nei giorni successivi (29). Lo schema insulinico preferibile è il basal-bolus consistente nell'impiego di analoghi insulinici rapidi prima dei pasti e di insulina basale. Nel 2007 (39) e nel 2011 (40) sono stati pubblicati gli studi RABBIT, che hanno confrontato lo schema SSI (insulina al bisogno 3-4 volte al giorno) con lo schema basal-bolus (insulina glargine una volta al giorno e insulina glulisina prima dei pasti). Nel 2007 lo studio era stato condotto in ambiente medico e aveva evidenziato un miglioramento delle glicemie con lo schema basal-bolus. Nel 2011 è stato pubblicato lo studio condotto in ambiente chirurgico che, oltre al miglioramento del compenso glicemico, ha documentato un miglioramento dell'outcome composito infezione della ferita, polmonite, batteriemia, insufficienza respiratoria e insufficienza renale. Nello studio condotto in medicina non è stata documentata una differenza statisticamente significativa nella frequenza delle ipoglicemie, mentre in chirurgia le ipoglicemie moderate (<70 mg) sono risultate più frequenti con lo schema basal-bolus senza differenza statisticamente significativa tra i due regimi per le ipoglicemie severe (<40 mg). Dal punto di vista pratico è opportuno ricordare che l'utilizzo degli analoghi rapidi nella correzione delle iperglicemie dovrebbe comportare minor rischio di ipoglicemia rispetto all'insulina regolare.

### Uso del microinfusore

Nonostante la crescente diffusione dell'uso del microinfusore (CSII) nei pazienti con diabete tipo 1 (41), mancano studi sul suo utilizzo in ambito ospedaliero. I pazienti trattati con microinfusori hanno solitamente un'elevata capacità di autogestione della malattia e, se non presentano condizioni critiche, richiedono solitamente di mantenere in funzione lo strumento anche durante la degenza. Sono state pubblicate raccomandazioni sull'argomento (42); tuttavia, in attesa di una più precisa definizione del problema, questa scelta deve essere valutata nelle diverse situazioni, considerando:

- le condizioni cliniche del paziente;
- l'esperienza dello staff medico, infermieristico e dietistico;
- la possibilità di pronta consulenza da parte di uno specialista esperto nella gestione del microinfusore;
- la disponibilità di materiale d'uso e di assistenza tecnica per il tipo specifico di infusore.

Tali indicazioni si applicano, evidentemente, in soggetti in condizioni non critiche, che si dimostrano in grado di gestire correttamente questa forma di terapia. In caso di ricovero ospedaliero per complicazioni metaboliche acute, è invece preferibile rimuovere il microinfusore, procedendo al riequilibrio metabolico con gli abituali protocolli insulinici sc o ev. Prima della dimissione in questi pazienti è poi opportuna un'attenta rivalutazione della indicazione all'uso dello strumento.

### Insulina in infusione endovenosa: algoritmi

La terapia infusionale endovenosa trova una sua precisa indicazione nell'ambito dei reparti di terapia intensiva, ma anche nei reparti di degenza ordinaria, medici e chirurgici, spesso si preferisce optare per questo tipo di approccio terapeutico, necessario nel paziente che non si alimenta per os e nel paziente con valori non a target con la terapia sottocutanea. Oltre alla chetoacidosi diabetica e allo scompenso iperosmolare non chetosico, le indicazioni principali comprendono l'iperglicemia nelle seguenti condizioni:

- a) periodo perioperatorio;
- b) interventi di cardiochirurgia;
- c) trapianto d'organo;
- d) shock cardiogeno;
- d) terapia steroidea ad alte dosi;
- e) nutrizione parenterale.

Nella terapia con insulina ev per infusione continua viene abitualmente utilizzata insulina regolare. Anche gli analoghi rapidi possono essere utilizzati nella terapia infusionale, seguendo le precise indicazioni riportate nel *position statement* AMD, SID, SIEDP (scaricabile dai siti www.aemmedi.it o www.siditalia.it). In particolare l'insulina glulisina non deve essere miscelata con soluzione glucosata o con ringer. Sia lispro sia aspart possono essere infuse in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% e di destrosio al 5%. Glulisina alla concentrazione di 1 U/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore. Lispro a concentrazione da 0,1 a 1 U/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore. Aspart a concentrazione da 0,05 U/ml a 1 U/ml è stabile a temperatura ambiente per 24 ore.

Negli ultimi anni sono stati proposti diversi algoritmi, gestibili direttamente dallo staff infermieristico, che prevedono un adeguamento delle dosi di insulina infusa guidato dai valori glicemici misurati ogni 1-2 ore. A tutt'oggi, però, mancano studi di confronto fra algoritmi diversi e quindi non è possibile raccomandare un protocollo specifico. Particolarmente interessanti sembrano i più recenti algoritmi dinamici, che prevedono la determinazione della dose insulinica non solamente sulla base dei valori glicemici assoluti, ma anche dell'andamento glicemico, cioè della direzione e della velocità delle modificazioni glicemiche. Fra questi si può ricordare quello proposto dalla Yale University (43), che negli ultimi anni ha avuto una grande diffusione anche nel nostro paese, riportato a titolo di esempio in Tabella 38. Nel 2012 gli autori hanno pubblicato un update del protocollo infusivo di Yale proponendo un diverso target glicemico (120-160 mg) (44). Nel 2013 AMD e SID, unitamente alla Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), hanno pubblicato il documento *Trialogue* sulla gestione del paziente diabetico ospedalizzato in ambiente internistico nel quale viene proposto un algoritmo di terapia insulinica infusiva (45). Molto

promettente pare anche la possibilità di gestire gli algoritmi insulinici utilizzando i sistemi di monitoraggio continuo sottocutaneo del glucosio (46,47). Tuttavia, in considerazione della varietà di valide opzioni disponibili più che il modello di algoritmo scelto pare importante il metodo di lavoro seguito per la sua definizione; per garantire un'applicazione corretta, ogni realtà ospedaliera dovrebbe pertanto adottare un protocollo adeguato condiviso e validato in loco.

# Ripristino della terapia sottocutanea nella fase post-critica

Superata la fase critica, può essere programmato il passaggio dalla terapia insulinica endovenosa a quella sottocutanea. Per effettuare tale passaggio è necessario calcolare le quantità di insulina che il paziente ha ricevuto nelle ultime 24 ore al fine di ottenere il fabbisogno insulinico giornaliero. Tale fabbisogno (prudentemente ridotto di un 20%) deve essere somministrato per il 50% come insulina basale e per il 50% come insulina prandiale. L'analogo basale deve essere somministrato 2-3 ore prima di sospendere la terapia insulinica infusiva (48).

# Autogestione terapeutica

Il mantenimento dell'autogestione anche durante la degenza ospedaliera può essere consentito nei diabetici adulti che abbiano già raggiunto un'adeguata competenza nell'autogestione domiciliare, con un fabbisogno insulinico noto e relativamente stabile, in grado di praticare l'iniezione insulinica e di alimentarsi per os. Tale procedura deve tuttavia essere concordata tra diabetico, medico curante e personale infermieristico.

#### **Alimentazione**

E' indicata una individualizzazione del programma alimentare, basata su obiettivi terapeutici, parametri fisiologici e terapia farmacologica concomitante. Sarebbe pertanto auspicabile che la stesura del piano nutrizionale fosse effettuata da un dietista, membro del team diabetologico ed esperto in terapia medica nutrizionale. Le raccomandazioni 2013-2014 "La terapia nutrizionale nel diabete mellito" di ADI, AMD e SID (scaricabili dai siti www.aemmedi.it o www.siditalia.it) sottolineano il ruolo della malnutrizione nel paziente ospedalizzato come fattore indipendente di morbilità e mortalità e della terapia medica nutrizionale come componente fondamentale del programma di gestione della glicemia per tutti i pazienti ricoverati con diabete o iperglicemia.

### Prevenzione dell'ipoglicemia

La definizione moderna di ipoglicemia è un valore di glucosio nel plasma ≤70 mg/dl. Per sicurezza, andrebbero evitate in ospedale glicemie <80 mg/dl. L'ipoglicemia, soprattutto nei pazienti insulinotrattati, è il principale fattore limitante la gestione del controllo glicemico nel diabete (49).

Anche pazienti non diabetici possono andare incontro a ipoglicemia durante la degenza ospedaliera, in presenza di malnutrizione, scompenso cardiaco, insufficienza renale o epatica, neoplasie, infezioni o sepsi (50). Le stesse condizioni possono aggravare il rischio di ipoglicemia nei soggetti diabetici (51), aggiungendosi alle consuete cause di ipoglicemia iatrogena. Va quindi posta attenzione a una troppo rapida riduzione della dose di corticosteroidi, a impreviste diminuzioni dell'introito calorico, a episodi di emesi. E' da considerare la capacità di riportare correttamente i sintomi premonitori; ad esempio l'alterazione dello stato di coscienza dovuta all'anestesia può mascherare i tipici sintomi dell'ipoglicemia.

#### Tabella 38. Protocollo di infusione di insulina di Yale\*

Questo protocollo di infusione è destinato all'utilizzo in pazienti adulti con iperglicemia, nell'ambito di una Unità di Cura Intensiva, ma non è concepito specificamente per soggetti con emergenze metaboliche, come chetoacidosi diabetica (DKA), o stati iperglicemici iperosmolari. Di fronte a queste diagnosi, o quando la glicemia (GM) è ≥500 mg/dl, è necessario consultare un medico per provvedimenti specifici. Inoltre, rivolgersi immediatamente al medico responsabile se la risposta all'infusione di insulina è insolita o inaspettata, o se comunque insorge una situazione alla quale queste indicazioni non si applicano adeguatamente. Ogni paziente in infusione di insulina dovrebbe avere frequenti misurazioni degli elettroliti nel siero, specialmente del potassio.

#### INIZIO DELL'INFUSIONE DI INSULINA

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

Esempi: 1) GM iniziale = 325 mg/dl: 325:100 = 3,25, arrotondato a 3,5: praticare bolo ev 3,5 U, e iniziare infusione a 3,5 U/h
2) GM iniziale = 174 mg/dl: 174:100 = 1,74, arrotondato a 1,5: praticare bolo ev 1,5 U, e iniziare infusione a 1,5 U/h

#### MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA (GM)

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

#### MODIFICAZIONI DELLA VELOCITA' DI INFUSIONE DELL'INSULINA

#### Se GM <50 mg/dl:

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

#### Se GM 50-74 mg/dl:

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

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

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

#### Se GM ≥75 mg/dl:

STEP 1: Determinare il LIVELLO ATTUALE GM\_- questo identifica una COLONNA nella Tabella:

M 75-99 mg/dl   GM 100-139 mg/dl   GM 140-199 mg/dl   GM ≥200 mg/dl
---

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

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

<sup>^</sup> SOSPENDERE INFUSIONE DI INSULINA; controllare GM ogni 30 min; quando ≥100 mg/dl riprendere infusione al 75% della velocità precedente.

#### \* Le MODIFICAZIONI NELLA VELOCITA' DI INFUSIONE ("Δ") sono determinate in base alla velocità di infusione in corso

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

Nota: L'algoritmo, invariato rispetto a quello inserito nella precedente versione degli Standard di Cura, è ancora tarato su un target glicemico di 100-139 mg/dl, più basso di quello attualmente raccomandato dagli stessi autori (120-160 mg) per i pazienti critici (44). Si è comunque ritenuto opportuno mantenerlo anche nella edizione 2014 in quanto rappresenta un esempio molto ben strutturato di algoritmo "dinamico", indipendentemente dal "range" glicemico perseguito. Altri algoritmi sono disponibili in letteratura (45,48).

<sup>\*</sup> Modificato da: A Goldberg PA et al. Diabetes Spectrum 2005;18:188-191.

### Figure professionali coinvolte: ruolo dello specialista diabetologo

La gestione del paziente diabetico in ospedale può essere condotta efficacemente dal medico di reparto, tuttavia il coinvolgimento dello specialista diabetologo e soprattutto del team diabetologico può ridurre i tempi di degenza, migliorare il controllo glicemico e l'esito finale. E' stato ad esempio osservato che la consulenza di un team diabetologico riduce la durata della degenza del 56% rispetto a nessuna consulenza e del 35% rispetto alla consulenza endocrinologica tradizionale ovvero fatta al singolo medico (52). In un altro studio è stato inoltre osservato come il 75% dei soggetti, che avevano ricevuto la consulenza di un team diabetologico, mantenessero un buon compenso a un mese dalla dimissione rispetto al 46% di coloro che non avevano ricevuto consulenza (53). Un approccio di team è necessario per definire i percorsi ospedalieri e programmare correttamente la dimissione.

#### Educazione del paziente

Educare all'autogestione della malattia diabetica in ospedale è un compito difficile e impegnativo. I pazienti ospedalizzati sono sofferenti, stressati e, inoltre, si trovano in un ambiente che spesso non favorisce l'apprendimento. Durante la degenza è tuttavia necessario fornire un'educazione di base, con informazioni sufficienti a rendere il paziente in grado di non correre rischi al rientro al proprio domicilio. I diabetici di nuova diagnosi e quelli che hanno iniziato il trattamento insulinico o l'autocontrollo della glicemia devono essere addestrati in modo da garantirne una gestione sicura in ambiente extraospedaliero e avviati, al momento della dimissione, al servizio diabetologico anche per la programmazione di un regolare follow-up. Il ruolo della terapia educazionale nel paziente diabetico ospedalizzato è stata oggetto di una recente pubblicazione (54) 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 sociodemografici e per fattori patologia-correlati.

#### **Dimissione**

La dimissione segna il passaggio di responsabilità da una situazione nella quale il personale ospedaliero gestisce il diabete a una situazione di self-management. Richiede il coordinamento tra diverse figure professionali e non (medici ospedalieri, infermieri, dietista, medico di base, assistente sociale, pazienti, parenti del paziente o caregiver). Una corretta dimissione deve essere pianificata fin dall'inizio del ricovero raccogliendo precocemente informazioni su capacità cognitive, livello culturale, acuità visiva, abilità manuali e contesto socioeconomico e familiare. Il documento ADA 2004 (2), pur riconoscendo che il ricovero ospedaliero non è il momento ideale per attuare una terapia educativa intensiva, fornisce indicazioni molto precise sui contenuti educativi per i pazienti di neodiagnosi e individua una serie di domande alle quali rispondere prima di dimettere il paziente.

I contenuti educativi "minimi" proposti sono:

- Cos'è il diabete? Breve accenno alle complicanze e alla loro prevenzione
- Obiettivi glicemici
- Riconoscimento, trattamento e prevenzione delle iperglicemie e ipoglicemie
- Informazioni nutrizionali
- Informazioni sui farmaci
- Autocontrollo glicemico
- Autogestione della terapia insulinica
- Gestione del diabete durante i giorni di malattia
- Informazioni sulle risorse comunitarie.

Le domande alle quali rispondere prima della dimissione sono:

- Il paziente necessità di un piano di educazione all'autocontrollo e terapia del diabete (DSME, Diabetes self-management education)?
- Il paziente può prepararsi i pasti?
- Il paziente è in grado di effettuare l'autocontrollo glicemico?
- Il paziente è in grado di assumere i farmaci o l'insulina correttamente?
- C'è qualche familiare in grado di supportare il paziente?
- E' necessaria un'assistenza domiciliare per facilitare la gestione domiciliare?

Nella fase di dimissione occorre verificare che nessuna terapia cronica indispensabile al paziente sia stata sospesa e che le nuove terapie possano essere somministrate in sicurezza; queste ultime pertanto devono essere indicate con chiarezza per iscritto e riviste con il paziente o i familiari prima della dimissione.

La relazione per il paziente e il medico curante deve contenere indicazioni chiare sulla terapia globale, le modificazioni delle terapie e le necessità di follow-up, con gli eventuali appuntamenti (55-56).

La corretta gestione del diabete in ospedale ha un fondamentale impatto sul decorso e sull'esito della ospedalizzazione. Le raccomandazioni formulate hanno l'obiettivo di aiutare il clinico in tale processo dal ricovero fino alla dimissione minimizzando i rischi legati alla malattia, alle sue complicanze, alle terapie praticate e focalizzando l'attenzione su un problema che non deve essere sottovalutato.

#### **Bibliografia**

- 1. Diabetes Care in the Hospital, Nursing Home, and Skilled Nursing Facility. Diabetes Care 2016;38:S80-S85;
- 2. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 2004:27:553-591
- 3. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al.; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:16-
- 4. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association *consensus* statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009;32:1119-1131
- 5. Giorda CB, Manicardi V. Ricoveri ospedalieri nel diabete. Il Diabete Mellito in Italia. Il Diabete 2004;16:388-401
- 6. Osservatorio ARNO Diabete CINECA-SID. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2015 www.siditalia.it/images/Documenti/NEWS/Rapporto\_Arno\_Diabete\_2015.pdf
- 7. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, et al. Utility of  $HbA_{1c}$  levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. Diabetes Care 2003;26:1064-1068
- 8. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:978-982
- 9. Pomposelli JJ, Baxter JK, III, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. J Parenter Enteral Nutr 1998;22:77-81
- 10. Inzucchi SE, Rosenstock J. Counterpoint: Inpatient glucose management. A premature call to arms? Diabetes Care 2005;28:976-979
- 11. Vasa F. Systematic strategies for improved outcomes for the hyperglycaemic hospitalised patient with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2005;96:41E-46E
- 12. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet 2000;355:773-778
- 13. Bolk J, van der PT, Cornel JH, et al. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. Int J Cardiol 2001;79:207-214
- 14. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995;26:57-65
- 15. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J 2005;26:650-661
- 16. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. JAMA 2005;293:437-446
- 17. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. Diabetes Care 2006;29:765-770

- 18. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. Eur Heart J 2005;26:1255-1261
- 19. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke 2001;32:2426-2432
- 20. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Ann Thorac Surg 1999;67:352-360
- 21. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1007-1021
- 22. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-1367
- 23. Baldwin D, Villanueva G, Mc Nutt R, et al\. Eliminating inpatient sliding-scale insulin. Diabetes Care 2005;28:1008-1011
- 24. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006;354:449-461
- 25. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008;358:125-139
- 26. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA 2008;300:933-944
- 27. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-1297
- 28. Van den Berghe G, Bouillon R, Mesotten D. Glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;361:89-92
- 29. Krinsley JS, Keegan MT. Hypoglycemia in the Critically III: How Low Is Too Low? Mayo Clin Proc 2010;85:217-224
- 30. Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose Control in the ICU How Tight Is Too Tight? N Engl J Med 2009;360:1346-1349
- 31. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med 2006;355:1903-2911
- 32. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2001;161:1653-1659
- 33. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. Diabetes Care 2004;27:1791-1793
- 34. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2003;163:2594-2602
- 35. Misbin RI, Green L, Stadel BV, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. N Engl J Med 1998;338:265-266
- 36. Is Incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes? Diabetes Care 2013;36:2107-2117
- 37. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. Arch Intern Med 1997;157:545-552
- 38. Gearhart JG, Duncan JL, III, Replogle WH, et al. Efficacy of sliding-scale insulin therapy: a comparison with prospective regimens. Fam Pract Res J 1994;14:313-322
- 39. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). Diabetes Care 2007;30:2181-2186
- 40. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). Diabetes Care 2011;34:256-261
- 41. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2002;324:1-6
- 42. Cook CB, Boyle ME, Cisar NS, et al. Use of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the hospital setting Proposed guidelines and outcome measures. Diabetes Educ 2005;31:849-857
- 43. Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients. Diabetes Spectrum 2005;18:188-191
- 44. Shetty S, Inzucchi SE, Goldberg PA, et al. Adapting to the new *consensus* guidelines for managing hyperglycemia during critical illness: the reported Yale Infusion protocol. Endocr Pract 2012;18:363-370
- 45. Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue. Managing hyperglycemia in internal medicine: instructions for use. Acta Diabetol 2013;50:465-473
- 46. Goldberg PA, Siegel MD, Russel RR, et al. Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. Diabetes Technol Ther 2004;6:339-347
- 47. Vriesendorp TM, Van Santen S, De Vries JH, et al. The use of two continuous glucose sensors during and after surgery. Diabetes Technol Ther 2005;7:315-322
- 48. Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, et al\. Transition From Intravenous to Subcutaneous Insulin. Effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome. Diabetes Care 2011:34:1445-1450
- 49. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia 2002;45:937-948
- 50. Shilo S, Berezovsky S, Friedlander Y, Sonnenblick M. Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients. J Am Geriatr Soc 1998;46:978-982
- 51. Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients: causes and outcomes. N Engl J Med 1986;315:1245-1250
- 52. Levatan CS, Salas JR, Wilets, et al. Impact of endocrine and diabetes team consultation on hospital lengh of stay for patients with Diabetes Am J Med 1995;99:22-28

- 53. 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
- 54. Healy SJ, Black D, Harris C, et al. Inpatient diabetes education is associated with less frequent hospital readmission among patients with poor glycemic control. Diabetes Care 2013;36:2960-2967
- 55. Shepperd S, Lannin NA, Clemson LM, et al. Discharge planning from hospital to home. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD000313
- 56. Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Patient Safety Network adverse events after hospital discharge [Internet], 2014. Available http://psnet.ahrq.gov/primer.aspx?primerlD=11 (visitato il 27 settembre 2015)

# **B. ALTRI TIPI DI DIABETE**

Nell'ambito degli altri tipi di diabete meritano una trattazione specifica per la loro frequenza: il diabete indotto da glicocorticoidi, il diabete associato a malattie del pancreas esocrino e il diabete indotto da farmaci antiretrovirali in soggetti HIV positivi.

### a. DIABETE INDOTTO DA GLICOCORTICOIDI

#### **RACCOMANDAZIONI**

La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi sulla base della presenza di due valori a digiuno uguali o superiori a 126 mg comporta la mancata identificazione di una elevata percentuale di soggetti affetti.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi dovrebbe essere effettuata clinicamente sulla base della glicemia 2 ore dopo il pranzo.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

I soggetti diabetici, sottoposti a trattamento con steroidi, dovrebbero essere educati alla rilevazione della glicemia capillare soprattutto dopo pranzo e prima di cena.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

La terapia insulinica rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

I farmaci agenti sull'asse incretinico, per il loro meccanismo d'azione e il loro profilo di sicurezza, potrebbero rappresentare un'opzione terapeutica efficace nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea.

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

#### **COMMENTO**

L'iperglicemia indotta da glucocorticoidi è comune in soggetti diabetici e non diabetici.

# Epidemiologia e diagnosi

In una review del 2009 il rischio relativo per il diabete di nuova insorgenza in soggetti trattati con steroidi risultava compreso tra 1,5 e 2,5 (1). In una review del 2013 l'odd ratio per diabete indotto da steroidi risultava compreso tra 1,36 e 2,31 (2). In entrambi i lavori la dose totale di steroidi e la durata della terapia erano forti predittori di sviluppo del diabete. Altri fattori di rischio risultavano età e body

mass index. Il fatto che vi sia una ridotta attenzione verso questa forma di diabete è legato sia alla presunta breve durata del trattamento steroideo sia alla valutazione esclusiva della glicemia a digiuno. In uno studio prospettico condotto in soggetti non diabetici con patologia renale primitiva trattati con prednisolone il 42% presentava valori glicemici dopo pranzo superiori a 200 mg/dl con normali valori glicemici a digiuno (3). Analogamente, in una coorte di pazienti trattati con prednisolone per malattia neurologica il 50% presentava valori glicemici dopo pranzo superiori a 200 mg/dl con glicemia a digiuno inferiore a 100 mg/dl (4). Per tali ragioni gli autori dei lavori concludono consigliando l'impiego della glicosuria 24 ore e della glicemia 2 ore dopo il pranzo per la diagnosi di diabete indotto da steroidi.

# Farmacocinetica/farmacodinamica degli steroidi e profilo glicemico giornaliero

La conoscenza della farmacocinetica e della farmacodinamica dei glucocorticoidi può sensibilizzare al riconoscimento e al trattamento del diabete indotto da steroidi. Esistono pochi dati nell'uomo relativi alla correlazione tra farmacodinamica degli steroidi e alterata tolleranza glucidica. A seguito della somministrazione orale degli steroidi più comuni (prednisone e prednisolone) il picco di concentrazione plasmatica si ha approssimativamente dopo 1 ora con un'emivita di 2,5 ore (5). Gli effetti sulla tolleranza glucidica sono più prolungati per azione genomica. Studi su prednisone e prednisolone hanno dimostrato un picco a 4-8 ore e una durata di 12-16 ore (5). I dati sul desametazone suggerirebbero un effetto più prolungato. In un altro studio le concentrazioni di insulina plasmatica risultavano molto elevate a 20 ore dalla somministrazione suggerendo un effetto prolungato sull'insulino-resistenza (6).

A fronte di una buona conoscenza della farmacodinamica degli steroidi vi sono pochi lavori che abbiano indagato l'andamento circadiano delle glicemie nei pazienti in terapia steroidea. I due studi precedentemente citati (3,4) utilizzando la rilevazione della glicemia capillare avevano evidenziato, in pazienti trattati con prednisone, glicemie più elevate dopo pranzo con minore incremento di quelle dopo cena e soprattutto a digiuno.

Nel 2011 è stato pubblicato uno studio che ha utilizzato il monitoraggio continuo della glicemia (CGMS) in soggetti trattati con prednisolone per broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). I soggetti arruolati sono stati divisi in tre gruppi: soggetti con BPCO non diabetici ricoverati per altri motivi e non trattati con steroidi (gruppo 1), soggetti con BPCO non diabetici ricoverati per riacutizzazione e trattati con prednisolone (gruppo 2) e soggetti con BPCO diabetici ricoverati per riacutizzazione e trattati con prednisolone (gruppo 3). Nei soggetti del gruppo 2 il CGMS evidenziava in circa il 50% almeno una glicemia di 200 mg/dl, ma il rialzo glicemico complessivo era relativamente modesto e nessuno dei soggetti studiati presentava glicemie medie superiori a 180 mg/dl. La glicemia durante CGMS nel gruppo 3 si alzava significativamente nel pomeriggio e alla sera. Quando il prednisolone veniva somministrato al mattino il picco glicemico si verificava circa 8 ore dopo la somministrazione del farmaco. Se il prednisolone veniva assunto più tardi il picco glicemico si osservava dopo circa 5 ore. Quindi la durata complessiva di elevazione della glicemia era simile tra le due modalità di somministrazione. L'effetto del prednisolone svaniva durante la notte con concentrazioni glicemiche medie quasi identiche tra le ore 24 e le ore 12.

Tali osservazioni hanno implicazioni rilevanti nella pratica clinica. In primo luogo i pazienti dovrebbero essere educati al controllo della glicemia capillare dopo pranzo e prima di cena poiché le rilevazioni effettuate in mattinata potrebbero sottostimare l'iperglicemia indotta da steroidi. In secondo luogo la terapia farmacologica ipoglicemizzante dovrebbe basarsi sull'utilizzo di farmaci attivi soprattutto nel periodo tra mezzogiorno e mezzanotte (7).

#### Trattamento farmacologico dell'iperglicemia indotta da glucocorticoidi

Teoricamente tutti i farmaci disponibili per il trattamento del diabete mellito sono stati consigliati

come opzioni terapeutiche per l'iperglicemia indotta da steroidi (8). Peraltro molti di questi farmaci presentano rilevanti limitazioni in questi pazienti. I primi farmaci ipoglicemizzanti usati nel trattamento di soggetti sottoposti a trapianto renale trattati con steroidi sono state le sulfoniluree, con un tasso di risposta del 25%. Il punto di forza delle sulfoniluree è l'azione di stimolo della secrezione insulinica da parte delle beta-cellule. Tuttavia, la loro limitata finestra terapeutica non permette un adeguamento posologico all'aumentare delle dosi di steroidi. Inoltre la prolungata durata d'azione può comportare un rischio ipoglicemico in caso di riduzione delle dosi di glucocorticoidi.

La repaglinide, avendo una più breve durata d'azione, potrebbe essere più indicata ma non vi sono studi sul suo impiego. La metformina, pur indicata sul piano teorico per la sua azione insulino-sensibilizzante, presenta limitate possibilità di impiego in pazienti che spesso vengono trattati per patologie associate a ipossia o insufficienza renale (1). I tiazolidinedioni sono stati usati in associazione ad altri farmaci (sulfoniluree, insulina) nel diabete associato a terapia steroidea in soggetti trapiantati con buon risultato terapeutico (9-10). Il lungo tempo necessario per ottenere l'effetto terapeutico e l'effetto protratto dopo sospensione degli steroidi li rendono poco maneggevoli soprattutto nei pazienti in trattamento intermittente. Gli effetti collaterali possibili (edemi, rischio di insufficienza cardiaca, rischio di fratture) costituiscono potenziali controindicazioni al loro uso. Relativamente all'impiego dei farmaci agenti sull'asse incretinico i dati della letteratura sono ancora limitati. Peraltro, i principali meccanismi d'azione delle incretine (riduzione della secrezione di glucagone e aumento della secrezione insulinica) farebbero ipotizzare un loro ruolo nel trattamento dell'iperglicemia associata a terapia steroidea.

Nel 2011 è stato pubblicato uno studio su volontari sani trattati con prednisone e con infusione endovenosa di exenatide. L'impiego dell'exenatide è stato in grado di prevenire la comparsa di una alterazione della tolleranza glicidica (11). Nel 2012 è stato pubblicato un case report (12) sul trattamento con exenatide di 4 soggetti diabetici in terapia steroidea. Nei 4 casi descritti la prescrizione di terapia insulinica era stata in grado di migliorare il compenso glicemico con significativo incremento ponderale e aumentato rischio ipoglicemico; il passaggio a exenatide ha consentito il mantenimento di un buon compenso glicemico con riduzione della variabilità glicemica, del peso corporeo e con effetti favorevoli su pressione arteriosa e assetto lipidico. Nei pazienti, nei quali il prednisone veniva somministrato in una sola dose al mattino, si è reso necessario somministrare l'exenatide a colazione e pranzo per correggere il picco iperglicemico dopo pranzo. Nell'unico paziente, trattato con prednisone a colazione e cena, la somministrazione di exenatide è stata effettuata a colazione e cena con buon risultato terapeutico. Anche se questo case-report fornisce spunti promettenti, è bene sottolineare, come fanno gli stessi Autori, che in tutti i casi il trattamento con exenatide è stato iniziato con concentrazioni glicemiche preprandiali inferiori a 150 mg/dl e che, in presenza di iperglicemia severa e di conseguente glucotossicità, il trattamento di scelta resta quello insulinico.

Al momento attuale, alla luce dei dati sopra riportati, la terapia insulinica rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace. In letteratura vengono proposti due differenti schemi terapeutici. Il primo consiste nell'impiego di insulina prandiale e parte dall'osservazione che l'andamento circadiano delle glicemie nei pazienti trattati con steroidi è caratterizzato da un picco iperglicemico dopo pranzo con successiva graduale riduzione e normalizzazione nelle ore notturne.

Come detto precedentemente, prednisone e prednisolone hanno un picco d'azione a 4-6 ore e una durata di effetto sulle glicemie di circa 12 ore ovvero un profilo simile alla farmacocinetica dell'insulina ad azione intermedia. Viene anche proposto un algoritmo per il calcolo della dose insulinica basato sul peso e sulla dose di steroide (Tabella 39). Quando viene impiegato il desametasone, il cui effetto iperglicemizzante è più protratto, viene consigliato l'impiego dell'insulina glargine o detemir, la cui farmacocinetica risulterebbe la più idonea (1). In uno studio retrospettivo

di confronto tra insulina NPH e insulina glargine come insuline basali in soggetti ospedalizzati e trattati con prednisone le due insuline hanno dimostrato uguale efficacia e uguale rischio ipoglicemico con necessità di un dosaggio insulinico minore nel gruppo in trattamento con NPH (13). E' bene ricordare che i pazienti trattati con steroidi che necessitano di uno schema insulinico basalbolus presentano un maggior fabbisogno di insulina prandiale rispetto all'insulina basale (in genere 70% del fabbisogno insulinico totale come insulina prandiale e 30% come insulina basale).

Tabella 39. Calcolo della dose insulinica basato sul peso e sulla dose di steroide

Dose di prednisone	Dose insulinica
>40 mg/d	0,4 U/kg
30 mg/d	0,3 U/kg
20 mg/d	0,2 U/kg
10 mg/d	0,1 U/kg

Modificata da: a Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Endocr Pract 2009;15(5):469-74.

### Il diabete indotto da steroidi nei pazienti in cure palliative

I corticosteroidi sono tra i farmaci di più frequente impiego nei pazienti in cure palliative. I dati della letteratura suggeriscono che dal 30 al 60% dei pazienti in cure palliative ricevono steroidi (14,15), tuttavia non vi sono molti dati relativamente alla prevalenza del diabete indotto da steroidi (SDM) in questi pazienti. Gli studi nei quali la diagnosi di SDM è effettuata sulla base dei sintomi riferiti dai pazienti riportano una prevalenza del 3% (14). L'unico studio effettuato con il monitoraggio della glicemia capillare evidenzia una prevalenza molto più elevate e simile a quella del diabete metasteroideo in altri contesti clinici (31% con glicemie random superiori a 199 mg/dl e 11% con glicemia a digiuno >126 mg/dl) (16).

Nel 2010 gli stessi autori (16) hanno messo a punto una linea-guida sulla gestione dell'iperglicemia indotta da steroidi nei pazienti in cure palliative. Gli autori propongono un monitoraggio della glicemia 2 volte la settimana con un target glicemico tra 10 e 20 mmol/l (180-360 mg) come già consigliato in precedenti lavori (17). La scelta di trattare l'iperglicemia e la tipologia di farmaci da utilizzare sono da valutarsi in modo individuale da parte del team curante tenendo in fondamentale considerazione gli obiettivi di cura del paziente e della sua famiglia. Viene anche sottolineato come la scelta di ridurre la posologia steroidea con l'obiettivo di ridurre l'iperglicemia si rilevi spesso inefficace. Infatti l'iperglicemia, una volta manifestatasi, risulta persistente anche se si riducono le dosi di steroidi. Verosimilmente i meccanismi patogenetici del diabete metasteroideo necessitano di un lungo periodo per risolversi e quindi i soggetti con ridotta spettanza di vita rimangono iperglicemici anche se viene avviata una riduzione della posologia steroidea.

Alla luce di questa osservazione, in tali pazienti va privilegiato l'utilizzo della dose più adeguata a gestire la sintomatologia clinica e a migliorare la loro qualità di vita.

#### Bibliografia

- 1. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Endocr Pract 2009;15:469-474
- 2. Kwan S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Am J Med Sci 2013;345:274-277
- 3. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. Nephron Clin Pract 2007;105:c54-c57
- 4. Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, et al. Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic diseases. Pharmacotherapy 2004;24:508-514
- 5. Magee MH, Blum RA, Lates CD, et al. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. J Clin Pharmacol 2001;41:1180-1194
- 6. Toth GG, Kloosterman C, Uges DR, et al. Pharmacokinetics of high-dose oral and intravenous dexamethasone. Ther

Drug Monit 1999;21:532-535

- 7. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, et al. Continuous Monitoring of Circadian Glycemic Patterns in Patients Receiving Prednisolone for COPD. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1789-1796
- 8. Hoogwerf B, Danese RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. Rheum Dis Clin North Am 1999;25:489-505
- 9. Baldwin D Jr, Duffin KE. Rosiglitazone treatment of diabetes mellitus after solid organ Transplantation Transplantation 2004:77:1009-1014
- 10. Luther P, Baldwin D Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after Transplantation Am J Transplant 2004;4:2135-2138
- 11. van Raalte DH, van Genugten RE, Linssen MM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. Diabetes Care 2011;34:412-417
- 12. Matsuo K, Nambu T, Matsuda Y, et al. Evaluation of the effects of exenatide administration in patients with type 2 diabetes with worsened glycemic control caused by glucocorticoid therapy. Intern Med 2013;52:89-95
- 13. Dhital SM, Shenkery Y, Meredith M, et al. A retrospective study comparing neutral protamine hagedorm insulin with glargine as basal therapy in prednisone associated diabetes mellitus in hospitalized patients. Endocr Pract 2012;18:712-719
- 14. Mercadante S, Fabio F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. Support Care Cancer 2001;9:386-389
- 15. Pilkey J, Daeninck P. A retrospective analysis of dexamethasone use on a Canadian palliative care unit. Prog Palliat Care 2008;16:63-68
- 16. Pilkey J, Streeter L, Beel A, Hiebert T, et al. Corticosteroid-induced diabetes in palliative care. Journal of Palliative Medicine 2012;15:681-689
- 17. Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes management in patients receiving palliative care. J Pain Symptom Manage 2006;32:275-286

# **b. DIABETE ASSOCIATO A MALATTIA PANCREATICA**

#### **RACCOMANDAZIONI**

I pazienti affetti da malattia pancreatica dovrebbero controllare annualmente glicemia a digiuno e HbA<sub>1c</sub>. In caso di valori patologici, ma non diagnostici per diabete, dovrebbero essere sottoposti a OGTT con 75 g di glucosio.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti diabetici all'esordio, nei quali esista il sospetto clinico o anamnestico di malattia pancreatica, dovrebbero essere sottoposti a esami di laboratorio (elastasi fecale, test funzionali) e strumentali (ecoendoscopia, RMN, TC) per una eventuale conferma diagnostica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti con diabete associato a malattia pancreatica dovranno essere trattati con terapia nutrizionale e farmacologica individualizzate.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

# **COMMENTO**

# Epidemiologia e diagnosi

Vi sono pochi dati epidemiologici relativi al diabete associato a malattia pancreatica. Vecchi studi riportavano, nel Nordamerica, una prevalenza tra lo 0,5 e l'1,15% di tutti i casi di diabete (1). Studi relativi al Sudest asiatico, ove la pancreatite fibro-calcifica è endemica, riportano una prevalenza del 15-20% di tutti i casi diabete (2-3). Uno studio retrospettivo condotto in Germania ha stimato una prevalenza del 9% (4). Una recente review di tutti gli studi disponibili ha descritto una prevalenza del 5-10% nella popolazione diabetica occidentale (5). I pazienti con diabete associato a malattia pancreatica spesso non sono classificati correttamente. Nello studio tedesco (4) solo la metà dei pazienti era classificato correttamente e la maggior parte di essi era definita come affetta da diabete mellito tipo 2. Al momento non esistono criteri diagnostici condivisi per questa forma di diabete.

Recentemente, un gruppo di autori tedeschi (6) ha proposto i criteri diagnostici sotto riportati, che si ritengono condivisibili.

### Criteri diagnostici maggiori (devono essere tutti rispettati)

- Presenza di insufficienza del pancreas esocrino (utilizzando l'elastasi fecale o i test funzionali).
- Diagnostica per immagini pancreatica patologica (ecoendoscopia, RMN, TC).
- Assenza di autoimmunità associata al diabete mellito tipo 1.

### Criteri diagnostici minori

- Compromissione della funzione beta-cellulare (es. HOMA-B, C-peptide).
- Non eccessiva insulino-resistenza (es. HOMA-IR).
- Compromissione della secrezione incretinica (es. GLP1, polipeptide pancretico).
- Basso livello sierico di vitamine liposolubili (A, D, E e K).

Ancor più recentemente sono state pubblicate le raccomandazioni relative a diagnosi, valutazione e trattamento del diabete associato a pancreatite cronica, formulate durante il congresso PancreasFest 2012 (7).

Le principali raccomandazioni sono riportate sotto:

- Il diabete mellito è comune nella pancreatite cronica. Mentre tutti i pazienti con pancreatite cronica dovrebbero essere monitorati per lo sviluppo di diabete, quelli con lunga durata di malattia, precedente pancreatectomia parziale e precoce insorgenza di malattia calcifica potrebbero essere a rischio più elevato. I pazienti che sviluppano il diabete hanno maggiore probabilità di avere una coesistente insufficienza del pancreas esocrino.
- Il diabete che insorge secondariamente a pancreatite cronica dovrebbe essere classificato come diabete pancreatogeno.
- La valutazione iniziale dovrebbe comprendere glicemia a digiuno e HbA<sub>1c</sub>. Questi test dovrebbero essere ripetuti annualmente. La comparsa di un peggioramento nella glicemia a digiuno o nella HbA<sub>1c</sub> richiede ulteriore valutazione.
- La comparsa di un peggioramento nella glicemia a digiuno o nella HbA<sub>1c</sub> dovrebbe essere indagata mediante curva da carico orale di glucosio con 75 grammi.
- La risposta assente del polipeptide pancreatico a un pasto misto è un indicatore specifico di diabete pancreatogeno.
- La valutazione della riserva pancreatica endocrina e soprattutto della funzione beta-cellulare dovrebbe essere effettuata come parte della valutazione e del follow-up della pancretectomia totale con trapianto di insule.
- I pazienti con diabete associato a malattia pancreatica dovranno essere trattati con terapia nutrizionale e farmacologica individualizzate.

#### Caratteristiche cliniche

L'identificazione dei pazienti con diabete associato a pancreatopatia ha importanti implicazioni cliniche e terapeutiche. Generalmente si ha la convinzione che il diabete associato a malattia pancreatica sia di difficile controllo. La convinzione poggia su alcuni elementi clinici quali perdita degli ormoni pancreatici della controregolazione, malassorbimento per insufficienza del pancreas esocrino, possibile inadeguata compliance o scorretto stile di vita in soggetti ad esempio con pancreatopatia alcolica. Peraltro, alcuni studi clinici recenti non supporterebbero tali convinzioni. In uno studio inglese su pazienti con diabete associato a pancreatectomia il valore medio di HbA<sub>1c</sub> di

tali pazienti era 8,1% sovrapponibile a quello dell'intera popolazione diabetica studiata. Inoltre nessuno dei pazienti riferiva severi episodi ipoglicemici (8). Anche nello studio tedesco precedentemente citato il compenso glicemico dei pazienti con diabete associato a pancreatopatia non risultava diverso da quello dell'intera popolazione diabetica studiata (4). Maggiore complessità metabolica si osserva nei pazienti sottoposti a pancreatectomia totale, nei quali coesistono una normale o aumentata sensibilità periferica all'insulina e una ridotta sensibilità epatica all'insulina stessa (9). La mancata soppressione della gluconeogenesi epatica rappresenta il principale meccanismo responsabile dell'iperglicemia e coesiste con un aumentato rischio ipoglicemico legato alla normale sensibilità periferica all'insulina e al deficit di ormoni della controregolazione pancreatici.

# Opzioni terapeutiche

La terapia nutrizionale, vitaminica e le indicazioni all'impiego degli enzimi pancreatici non sono oggetto della presente trattazione. Per quanto riguarda la terapia del diabete non vi sono linee-quida né studi clinici randomizzati sul trattamento ipoglicemizzante nel diabete associato a malattia pancreatica. L'approccio terapeutico può verosimilmente essere individualizzato considerando la malattia pancreatica sottostante. E' stato ipotizzato che i pazienti con pancreatite cronica (rappresentano la maggioranza dei pazienti con questo tipo di diabete) possano beneficiare almeno inizialmente – del trattamento con metformina, sfruttandone anche l'effetto antineoplastico (6). Infatti, pancreatite cronica e diabete sono fattori di rischio per il tumore pancreatico e la metformina ha dimostrato di ridurre il rischio di tumore pancreatico del 70% (10). E' comunque probabile che la malattia diabetica associata a pancreatite cronica sia evolutiva e necessiti nel tempo di insulinoterapia. Le forme di diabete associate a fibrosi cistica sono in genere trattate con insulinoterapia dall'esordio sfruttando anche l'effetto anabolico dell'ormone. Nella pancreatite cronica è documentato un difetto dell'asse incretinico, ma la terapia con farmaci agenti su tale asse è al momento sconsigliata per il rischio segnalato di pancreatite e neoplasie pancreatiche, peraltro notevolmente ridimensionato dal comunicato EMA del 25/07/2013 e da dati epidemiologici recenti (11). Per i pazienti sottoposti a interventi di pancreatectomia totale, negli ultimi anni è emersa una nuova possibilità terapeutica: il trapianto di insule pancreatiche autologhe, che prevede la raccolta delle insule pancreatiche provenienti dal pancreas resecato e la loro infusione nella vena porta. A tale riguardo appare utile ricordare che il successo di questa procedura dipende dalla qualità e quantità delle isole disponibili e quindi dalla gravità della malattia pancreatica sottostante (12).

#### **Bibliografia**

- 1. Ganda O. Secondary forms of diabetes In: Kahn CR, Weir GC (Ed.). Joslin's diabetes mellitus. New York: Lea & Febiger; 1994
- 2. Abu-Bakare A, Taylor R, Gill GV, et al. Tropical or malnutrition-related Diabetes: a real syndrome? Lancet 1986;1:1135-1138
- 3. Mohan V, Pitchumoni C. Tropical chronic pancreatitis. In: Beger HG (Ed.). The pancreas. London: Blackwell Science; 1998. p. 688-697
- 4. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). Diabetes Metab Res Rev 2012;28:338-342
- 5. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic Diabetes: special considerations for management. Pancreatology 2011;11:279-294
- 6. Ewald N, Bretzel RG. diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) Are we neglecting an important disease? European Journal of Internal Medicine 2013;24:203-206
- 7. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, et al.; PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from Pancreas Fest 2012. Pancreatology 2013;13:336-342
- 8. Jethwa P, Sodergren M, Lala A, et al. Diabetic control after total pancreatectomy. Dig Liver Dis 2006;38:415-419
- 9. Slezak LA, Andersen DK. Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. World J Surg 2001;25:452-460
- 10. Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, et al. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2012;18:2905-2912
- 11. Thomsen RW, Pedersen L, Møller N, et al. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide

population-based case-control study, Diabetes Care 2015;38:1089-1098

12. Brendle TA. Preventing surgically induced diabetes after total pancreatectomy via autologous islet cell reimplantation.

AORN 2010;92:169-181

#### c. DIABETE ASSOCIATO A HIV/AIDS

#### RACCOMANDAZIONI

I pazienti con infezione da HIV dovrebbero essere sottoposti a screening per il diabete alla diagnosi, all'inizio della terapia antiretrovirale (HAART), da 3 a 6 mesi dopo l'inizio della terapia e successivamente con periodicità semestrale. Lo screening deve essere effettuato con la determinazione della glicemia a digiuno e, sulla base del valore glicemico a digiuno e del quadro metabolico complessivo del paziente, mediante OGTT.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Evitare l'impiego dell' $HbA_{1c}$  per la diagnosi del diabete nei pazienti con infezione da HIV.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E)

Dieta, attività fisica, interruzione del fumo di sigaretta e gestione farmacologica delle comorbilità (dislipidemia e ipertensione) sono importanti nei pazienti affetti da infezione HIV come nella popolazione generale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La terapia farmacologica ipoglicemizzante deve essere individualizzata sulla base del quadro clinico generale (stato nutrizionale, funzionalità epatica e renale, profilo di rischio cardiovascolare) e della terapia antiretrovirale concomitante (rischio di interazioni o aumentato rischio di effetti collaterali).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

# **COMMENTO**

I pazienti con sieropositività per HIV o affetti da AIDS molto spesso presentano diabete mellito. Possono essere identificati tre sottogruppi di pazienti con diabete e sieropositività: pazienti già diabetici che contraggono l'infezione da HIV; pazienti che vengono diagnosticati come diabetici all'esordio dell'infezione da HIV e pazienti che sviluppano l'iperglicemia dopo aver iniziato la terapia per l'infezione da HIV, che rappresentano il principale oggetto di queste raccomandazioni.

# **Epidemiologia**

Uno studio internazionale cross-sectional su 788 adulti infettati dal virus HIV ha valutato la prevalenza di sindrome metabolica utilizzando i criteri IDF e ATP III. La prevalenza della sindrome metabolica è risultata 14% con i criteri IDF e 18% con i criteri ATP III. La sindrome metabolica era più comune in pazienti trattati con inibitori delle proteasi (p = 0,04). Nei pazienti con sindrome metabolica la prevalenza di diabete era da 5 a 9 volte superiore (1). In un altro studio l'incidenza di nuovi casi di diabete era significativamente elevata e aumentava con l'esposizione cumulativa alla terapia antiretrovirale combinata (2).

#### Eziopatogenesi e caratteristiche cliniche

Il maggior contributo all'iperglicemia nei pazienti con HIV/AIDS è iatrogeno. Nelle ultime decadi gli outcome clinici dell'infezione da HIV sono notevolmente migliorati grazie alla terapia antiretrovirale (HAART). Tale terapia si accompagna alla comparsa di alcune disfunzioni metaboliche quali

insulino-resistenza, diabete, dislipidemia e lipodistrofia (3). La HAART è basata principalmente su una classe di farmaci chiamati inibitori delle proteasi. Questi farmaci inducono insulino-resistenza e riducono la secrezione insulinica agendo sul trasportatore del glucosio GLUT-4. Fattori di rischio per lo sviluppo del diabete in soggetti trattati con inibitori delle proteasi comprendono: familiarità diabetica positiva, incremento ponderale, lipodistrofia, età avanzata e infezione da epatite C (4). Gli inibitori delle proteasi hanno effetti metabolici diversi, che devono essere conosciuti perché possono indirizzare le scelte terapeutiche. Indinavir induce insulino-resistenza senza effetti sul metabolismo lipidico, mentre lopinavir e ritonavir aumentano la trigliceridemia a digiuno e gli acidi grassi liberi senza peggiorare l'insulino-sensibilità. Indinavir e retonavir bloccano il GLUT-4, ma tale effetto non è stato osservato per amprenavir e atanazavir. Pazienti infettati dal virus HIV trattati per 12 settimane con nelfinavir, indinavir, liponavir o saquinavir, hanno sviluppato una alterazione della prima fase di secrezione insulinica con una compromissione del 25% della funzione beta-cellulare (4-5). L'altra classe di farmaci utilizzata in questi pazienti è rappresentata dagli inibitori della transcriptasi inversa (NRTIs). Inizialmente si pensava che questi farmaci causassero meno frequentemente anomalie metaboliche. Un recente studio ha invece evidenziato che anche questi farmaci aumentano il rischio di diabete (2).

Il rischio è più elevato con la stavudina, ma è significativo anche per zidovudina e didanosina. I meccanismi ipotizzati per spiegare l'aumentato rischio di diabete comprendono: insulino-resistenza, lipodistrofia e disfunzione mitocondriale (6). Dai dati della letteratura si può ipotizzare che gli inibitori delle proteasi determinino un rischio metabolico acuto, mentre gli inibitori della transcriptasi inversa esercitino un effetto cumulativo sul rischio di diabete. La combinazione tra inibitori della transcriptasi inversa e indinavir ha mostrato un effetto additivo sul rischio di sviluppare il diabete (6).

### Aspetti diagnostici

I pazienti con infezione da HIV dovrebbero essere sottoposti a screening per il diabete alla diagnosi, all'inizio della terapia con HAART e da 3 a 6 mesi dopo l'inizio della terapia. In considerazione del fatto che il meccanismo patogenetico prevalente è rappresentato dall'insulino-resistenza il controllo della glicemia postprandiale o la curva da carico orale di glucosio dovrebbero far parte delle procedure di screening. Peraltro, non esistendo al momento linee-guida specifiche per questi pazienti, gli autori che si sono occupati dell'argomento consigliano di seguire le procedure proposte per la popolazione generale, ripetendole a intervalli regolari (non viene precisata la tempistica) ed evitando l'impiego dell'HbA<sub>1c</sub> quale strumento diagnostico (7).

# Opzioni terapeutiche

Dieta, attività fisica, interruzione del fumo di sigaretta e gestione farmacologica delle comorbilità (dislipidemia e ipertensione) sono importanti nei pazienti affetti da infezione HIV come nella popolazione generale. La gestione della terapia nutrizionale è complessa perché spesso questi pazienti sono cachettici e necessitano di un aumento dell'introito calorico. Pertanto la terapia dietetica deve focalizzarsi sulla qualità dei cibi più che sul calo ponderale (8). Vi sono dimostrazioni relative all'efficacia dell'attività fisica sui parametri metabolici, pressione arteriosa, dislipidemia e insulino-resistenza (9-10). Relativamente alla cessazione del fumo di sigaretta si ricorda che farmaci utilizzati per tale scopo (vareniclina e bupropione) possono presentare interazioni farmacologiche con gli inibitori delle proteasi. Per analoghe ragioni particolare attenzione va posta nella scelta della terapia normolipemizzante e ipotensiva (11-12).

La scelta della terapia del diabete risulta particolarmente complessa. Relativamente alla metformina è bene ricordare che alcuni farmaci usati nella terapia dell'infezione da HIV (stavudina, abacavir, lamivudina e tenofovir) possono incrementare le concentrazioni plasmatiche di acido lattico e quindi esporre i pazienti a un rischio di acidosi lattica (13). I tiazolidinedioni dovrebbero in

linea teorica rappresentare i farmaci di prima scelta in questi pazienti per il loro meccanismo d'azione. Il lieve aumento del grasso sottocutaneo è, ad esempio, un effetto favorevole in pazienti con lipodistrofia (11). Peraltro, vi sono dati in letteratura di una ridotta risposta agli agonisti dei PPARgamma e in pazienti diabetici con infezione da HIV (14). Sulfoniluree e glinidi non rappresentano farmaci di prima scelta in pazienti con prevalente insulino-resistenza. Alcuni autori sottolineano come la capacità delle glinidi di correggere il difetto della prima fase di secrezione insulinica, compromesso per effetto di alcuni inibitori delle proteasi, possa renderle una scelta terapeutica appropriata (15). Mancano al momento studi sui farmaci agenti sull'asse delle incretine. L'insulina rappresenta, comunque, il farmaco di prima scelta in questi pazienti. Ha effetto anabolico, riduce i marker dell'infiammazione come il TNF-alfa, non ha interazioni con altri farmaci, non è controindicata nell'insufficienza epatica e renale, non riduce l'appetito, non ha effetti gastroenterici e non aumenta il rischio cardiovascolare.

#### Bibliografia

- 1. Samaras K, Wand H, Law M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Federation and Adult treatment Panel III criteria. Diabetes Care 2007;30:113-115
- 2. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in hiv-infected patients. The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D study). Diabetes Care 2008;31:1224-1229
- 3. Larsson R, Capili B, Eckert-Norton M, et al\. Disorders of glucose metabolism in the context of human immunodeficiency virus infection. J AANP 2006;18:92-103
- 4. Woerle HJ, Marivz PR, Meyer C, et al√ Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with protease inhibitor regimen. Diabetes 2003;52:918-925
- 5. Lee GA, Rao M, Greenfeld C. The effects of HIV Protease inhibitors on carbohydrate and lipid Metabolism Curr Infect Dis Resp 2004;6:471-482
- 6. Fleishman A, Johnsen S, Systrom DM, et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;292:E1666-E1673 7. Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Unnikrishnan AG. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. Diabetol Metab Syndr 2011:3:2
- 8. Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, et al. Effects of lifestyle modification programs in HIV-infected patients with metabolic syndrome. AIDS 2006;20:1843-1850
- 9. Robinson FP, Quinn LT, Rimmer JH. Effects of high-intensity endurance and resistance exercise on HIV metabolic abnormalities: a pilot study. Bio Res Nurs 2007;3:177-185
- 10. Yarasheski KE, Roubenoff R. Exercise treatment for HIV associated metabolic and anthropomorphic complications. Exercise Sport Sci Rev 2001;29:170-174
- 11. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. J Acquir Immune Defic Syndr 2002;33:257-275
- 12. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, et al. In EACS Executive Committee. Vol. 9. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV Med 2008:72-81
- 13. Kohli R, Shevitz A, Gorbach S, et al. A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy. HIV Medicine 2007:8:420-426
- 14. Carr A, Workman C, Carey D, et al.; the Rosey Investigators. No effect of rosiglitazone for HIV-1 lipoatrophy: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet 2004;363:429-438
- 15. Agency for Healthcare Research and Quality. Clinician summary guide: comparing oral medications for adults with type 2 diabetes. Rockville, Maryland: 2007; Agency for Healthcare Research of Quality

## C. CURA DEL DIABETE A SCUOLA E NELL'ASSISTENZA DIURNA

#### **RACCOMANDAZIONI**

Un piano di cura individualizzato per lo studente con diabete deve essere sviluppato dal team diabetologico con il genitore/tutore.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Lo studente con diabete deve poter partecipare a tutte le attività scolastiche, compresi i programmi di attività fisica, gite o altri eventi, seguendo le indicazioni e precauzioni del caso previste dal suo piano di cura.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Un numero adeguato di insegnanti o altri dipendenti della scuola dovrebbero essere addestrati alle procedure necessarie in caso di ipoglicemia. Non è necessario che queste persone siano operatori sanitari.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Lo studente con diabete deve avere immediato accesso a ciò che occorre per la cura del diabete in ogni momento, con supervisione se è necessaria.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Lo studente deve poter controllare la glicemia in classe o in locali scolastici dedicati, nel rispetto della privacy nel caso in cui lo studente o il genitore/tutore lo ritenesse necessario, e poter trattare l'ipoglicemia e l'iperglicemia in classe, in palestra od ovunque si trovi per un'attività scolastica, secondo quanto previsto dal suo piano di cura.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### **COMMENTO**

Le caratteristiche di accrescimento e di sviluppo proprie dell'età scolare determinano nei giovani affetti da diabete mutevoli bisogni e particolari necessità che richiedono specifiche modalità di assistenza, di educazione e di gestione. La cura del diabete in ambito scolastico coinvolge diverse forme di diabete e per quanto attiene quella più frequente, il diabete tipo 1, le collaborazioni fra i registri nazionali e internazionali (DIAMOND e EURODIAB) hanno dimostrato che l'incidenza del diabete tipo 1 sta rapidamente aumentando (+3-4%/anno) soprattutto in alcuni paesi europei e fra i bambini più piccoli (0-4 anni: +5,4%/anno; 5-9 anni +4,3%; 10-14 anni: +2,9%) per cui si prevede un raddoppio dei casi nei prossimi 15 anni (1).

Inoltre, in Italia ove un bambino/adolescente su tre è in eccesso ponderale, l'incidenza di diabete tipo 2 in età scolare è in aumento (2). Da ciò deriva la necessità di tutelare il diritto allo studio, la salute e il benessere all'interno della struttura scolastica. Obiettivi strategici relativi al "diabete in età evolutiva" sono stati individuati anche dal Piano sulla malattia diabetica redatto dalla Direzione generale Programmazione del Ministero della Salute insieme alla Commissione Nazionale Diabete e approvato nel febbraio del 2013 dalla Conferenza Stato-Regioni, secondo l'accordo sancito il 6/12/2012 (3). Tra i diversi obiettivi si evidenzia la necessità che il personale delle istituzioni scolastiche e formative sia informato rispetto ai vari aspetti della malattia non soltanto al fine di prestare assistenza in maniera corretta allo studente che ne è affetto ma anche per offrire strumenti di sensibilizzazione ed educazione per tutti gli altri studenti.

Da tempo le associazioni di pazienti contribuiscono con ruolo propulsivo al fine di stabilire percorsi legislativi definiti, già esistenti in alcune regioni italiane seppur tra loro non uniformi, in grado di tutelare il bambino con diabete nel suo inserimento a scuola e regolamentare la somministrazione di farmaci in orario scolastico. Ciò affinché il bambino sia al centro di un percorso ove anche le famiglie siano più tutelate e la stessa scuola si ritrovi a poter agire entro ambiti ben chiari con conseguente assunzione di responsabilità definite a priori, con tutela e riconoscimento del proprio operato.

In questa ottica, l'AGD Italia (Coordinamento tra associazioni italiane di aiuto ai bambini e giovani

con diabete), il Ministero della Salute e il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca hanno condiviso l'obiettivo di formulare un documento strategico di intervento integrato per l'inserimento del bambino, adolescente e giovane con diabete in contesti scolastici, educativi e formativi al fine di tutelarne il diritto alla cura, alla salute, all'istruzione e alla migliore qualità di vita (4). Presentato ufficialmente al Senato della Republica il 7/11/2013, il documento sottolinea la necessità di predisporre e condividere, tra la famiglia e gli operatori sanitari e scolastici, specifici protocolli di intervento, nell'ottica di: a) garantire al bambino, adolescente e giovane una vita scolastica, sportiva, relazionale e sociale identica ai propri coetanei senza diabete; b) sostenere i familiari nella gestione del bambino, adolescente e giovane con diabete nel percorso di inserimento a scuola a seguito di diagnosi di diabete mellito; c) istruire gli operatori sociosanitari, gli insegnanti e gli istruttori sportivi e sensibilizzare su come prevenire, riconoscere e trattare le eventuali situazioni di urgenza.

I genitori/tutori e il team diabetologico dovrebbero sviluppare insieme al personale della scuola un "piano individualizzato di cura", che comprenda le informazioni necessarie affinché il ragazzo con diabete partecipi al pari dei suoi coetanei e con sicurezza all'esperienza della scuola (5). La cura appropriata del diabete a scuola è necessaria nell'immediato per la sicurezza del ragazzo, ma anche per il benessere a lungo termine e per l'ottenimento delle migliori prestazioni scolastiche (6,7).

Un numero adeguato di insegnanti e/o altri dipendenti della scuola membri del personale scolastico, dovrebbero essere coinvolti in un'attività di informazione per conoscere la malattia e le necessità legate al suo controllo al fine di favorire l'inserimento e la permanenza scolastica dello studente con diabete, adoperandosi affinché egli possa partecipare a tutte le iniziative, tenendo presente le precauzioni del caso e le procedure necessarie in caso di ipoglicemia o iperglicemia.

Il controllo glicemico è uno strumento di sicurezza nel corso della vita scolastica, perché permette di prevenire le ipoglicemie gravi e riduce il tempo e la frequenza delle occasioni in cui lo studente dovrà distogliere l'attenzione dalle attività scolastiche. La frequenza del controllo glicemico dovrà essere riportata nel piano individuale di trattamento; esso verrà inoltre effettuato tutte le volte che il bambino, adolescente o giovane presenterà sintomi riferibili a ipo- o iperglicemia (4). Il personale scolastico docente e non docente deve consentire al bambino con diabete di assumere spuntini per prevenire o trattare un'ipoglicemia, non lasciare soli i ragazzi e fornire loro supporto sino a completa stabilizzazione del valore glicemico secondo quanto indicato nel piano individuale di trattamento, usare il bagno e bere acqua quando necessario, assentarsi da scuola per i controlli sanitari e consentire allo studente che sia in grado di effettuare da sé le procedure della terapia e del controllo glicemico di provvedervi in forma autonoma (5).

Lo studente con diabete deve avere immediato accesso a ciò che occorre per la cura del diabete in ogni momento, con supervisione se è necessaria, in classe e/o in qualunque altro luogo pertinente alle attività scolastiche e deve poter provvedere a trattare la malattia ovunque si trovi per un'attività scolastica.

Sarà necessario conservare gli alimenti da usare in caso di ipoglicemia in un luogo facilmente accessibile, ma protetto, e controllare con regolarità la quantità disponibile, chiedendo ai genitori di reintegrare immediatamente le quantità eventualmente usate. Gli episodi iperglicemici raramente rappresentano un'emergenza a scuola; frequenti e prolungate iperglicemie in ambiente scolastico devono essere segnalate ai genitori che provvederanno all'adeguamento della dose insulinica nel piano individuale di trattamento. Se il bambino, adolescente e giovane usa il microinfusore, in coincidenza di episodi iperglicemici è necessario chiedergli di controllare che sia correttamente connesso (4). Anche il desiderio di privacy dello studente o del genitore/tutore per il test e i necessari provvedimenti devono essere garantiti.

Nel caso in cui venga previsto dall'orario scolastico è importante che a pranzo il bambino o il giovane con diabete si alimenti come i compagni, dal momento che la refezione scolastica dovrebbe

essere sana ed equilibrata parimenti per tutti gli scolari (8). Il personale scolastico dovrà solo vigilare che il ragazzo assuma tutti i carboidrati previsti e nel caso in cui non riesca a finire la pasta o il pane, invitarlo a sostituirlo con un altro alimento con carboidrati. Molto importante sarà la vigilanza sui bambini molto piccoli, a causa del rischio che possano distrarsi e non terminare il pasto o mangiare troppo lentamente. Se sono previste feste a scuola, sarà opportuno avvertire i genitori il giorno precedente, in modo che possano adeguare la dose insulinica.

Il diabete non impedisce a un bambino, adolescente e giovane di praticare attività sportive individuali e di squadra. L'insegnante di educazione fisica deve conoscere i sintomi dell'ipoglicemia e in palestra devono essere presenti gli alimenti che ne consentono la correzione e le indicazioni scritte per il suo trattamento. E' necessario avvertire i genitori in modo che possano apportare gli opportuni adattamenti terapeutici nei giorni in cui è prevista l'attività fisica. Se il bambino, adolescente e giovane pratica terapia con microinfusore e il suo piano di trattamento prevede che venga tolto durante l'attività fisica, occorre prevedere un posto protetto e sicuro dove conservarlo.

Il ragazzo con diabete non deve ricevere un trattamento diverso, in quanto il suo impegno e le sue potenzialità sono uguali a quelle dei suoi compagni. In caso di ipoglicemia nel corso di interrogazioni o compiti in classe sarà però necessario consentirgli di recuperare la sufficiente concentrazione e, in casi in cui la glicemia è molto bassa o prolungata, sarà opportuno rinviare la prova stessa.

In caso di iperglicemia, in cui compaiono sete intensa e necessità impellente di urinare, anche durante lo svolgimento di tali prove, è indispensabile consentire al ragazzo di recarsi in bagno o di assumere acqua.

Non esistono motivi per escludere o scoraggiare la partecipazione del bambino, adolescente e giovane con diabete alle gite scolastiche. Spesso rappresentano per il ragazzo una motivazione potente per superare le sue paure e incertezze rispetto al diabete e imboccare il cammino verso una progressiva autonomia. Sarà fondamentale, nel mettere a punto il programma del viaggio: prevedere che ci siano pasti il più possibile regolari con apporto di carboidrati; fornire ai genitori il programma dettagliato delle giornate e l'attività fisica connessa, in modo da consentire il preventivo adattamento della terapia; chiedere un elenco di numeri di persone e/o sanitari di riferimento da chiamare in caso di necessità; assicurarsi che il ragazzo abbia sempre con se gli alimenti per correggere le glicemie basse e il glucometro per misurarle e abbia a disposizione il glucagone.

E' inoltre necessario assicurarsi che il ragazzo faccia regolarmente la dose insulinica e, in caso di attività fisica non prevista, ricordare al ragazzo di assumere carboidrati extra. Se il ragazzo non è autonomo nella gestione della terapia sarà necessario prevedere una figura *ad hoc* che si occupi di lui (4).

Il documento strategico di intervento integrato condiviso da AGD Italia, Ministero della Salute e Ministero dell'Istruzione propone inoltre un modello di percorso di gestione integrata specificando i diritti dello studente stesso affetto da diabete e di tutti gli attori coinvolti nel percorso di cura, nel rispetto dei reciproci ruoli istituzionali o familiari e compatibilmente con l'assetto organizzativo locale, ovvero:

- la famiglia e/o gli esercenti la potestà genitoriale;
- il Servizio Sanitario con le sue articolazioni;
- Il sistema scolastico:
- le associazioni per l'aiuto ai giovani con diabete;
- le organizzazioni di volontariato organizzato e di sostegno alla persona;
- gli enti locali (Province e Comuni).

Poiché le raccomandazioni del ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e del

ministro della Salute del 25/11/2005 per la somministrazione dei farmaci in orario scolastico (9) non contemplano tutta la gamma di situazioni da affrontare, il nuovo documento di indirizzo chiarisce il percorso integrato necessario al rilascio della certificazione sanitaria per la somministrazione di farmaci in orario scolastico, individuando precisi criteri in considerazione dei quali può essere prevista:

- 1. assoluta necessità;
- 2. somministrazione indispensabile in orario scolastico;
- 3. non discrezionalità da parte di chi somministra il farmaco, né in relazione alla individuazione degli eventi in cui occorre somministrare il farmaco né in relazione ai tempi alla posologia, alle modalità di somministrazione e/o di conservazione:
- 4. fattibilità della somministrazione da parte di personale non sanitario ma adeguatamente formato.

#### Viene inoltre specificato che:

- il soccorso e l'assistenza di alunni con diabete che esigono la somministrazione di farmaci si configura come attività che non richiede il possesso di cognizioni specialistiche di tipo sanitario, né l'esercizio di discrezionalità tecnica da parte dell'adulto che interviene;
- tale attività di soccorso e l'assistenza rientrano in un piano terapeutico stabilito da sanitari del SSN, la cui omissione può causare gravi danni alla persona;
- la prestazione di soccorso e l'assistenza viene supportata da una specifica "formazione in situazione" riguardante la patologia, che può rientrare nell'ambito della più generale formazione sui temi della sicurezza.

Viene prevista l'adozione di protocolli scritti condivisi per la gestione dell'ordinario (insulina e controllo glicemico) e delle emergenze (glucagone) e indicazioni specifiche nei casi di autosomministrazione, somministrazione a opera di un familiare, modificazioni della terapia, passaggio dell'alunno ad altro Istituto/Scuola/Ente di formazione professionale e programmi di formazione/informazione a:

- personale docente, non docente ed educatori;
- educatrici ed educatori dei nidi d'infanzia;
- personale dei centri estivi, del pre- e post-scuola e di ogni altro contesto educativo in cui possa presentarsi necessità di somministrazione di farmaci (campi studio/centri diurni e socioriabilitativi ecc.);
- personale identificato ai sensi del TU sicurezza (DLgs 81/08) nella scuola;
- personale sanitario;
- famiglia;
- · associazioni di volontariato.

Alle iniziative di formazione/informazione viene prevista anche la partecipazione delle associazioni di tutela (familiari di alunni con diabete mellito) per garantire l'apporto di contenuti operativi e di corretta relazione con gli alunni. Il documento sottolinea che la formazione del personale coinvolto potrà concludersi con il rilascio di un attestato che documenti la competenza acquisita (4).

Per quanto attiene l'opportunità di individuazione di altri soggetti istituzionali del territorio nel rispetto nelle specifiche realtà organizzative a livello locale, il documento suggerisce di fare riferimento a protocolli di intesa fra strutture sanitarie e scolastiche elaborati a livello regionale (10-14).

#### Bibliografia

- 1. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, et al.; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet 2009;13:2027-2033
- 2. AMD-SID-SIEDP-OSDI. Organizzazione dell'assistenza alla persona con diabete in ospedale e sul territorio. Roma 2012. www.aemmedi.it/files/Linee-
- guida\_Raccomandazioni/2012/Documento\_diabetologia\_ambulatoriale\_e\_del\_territorio.pdf
- 3. Ministero della Salute, Commissione Nazionale Diabete, Direzione generale per la Programmazione Sanitaria. Piano sanitario per la malattia diabetica. Gazzetta Ufficiale n. 32 del 7.2.2013 Supplemento ordinario n. 9. www.salute.gov.it/imgs/C\_17\_pubblicazioni\_1885\_allegato.pdf
- 4. Documento strategico di intervento integrato per l'inserimento del bambino, adolescente e giovane con diabete in contesti Scolastici, Educativi, Formativi al fine di tutelarne il diritto alla cura, alla salute, all'istruzione e alla migliore qualità di vita. AGD Italia in collaborazione con Ministero della Salute Ministero dell'Istruzione, dell'Università, della Ricerca. Novembre 2013. www.agditalia.it/pdf/AGDI\_senato.pdf
- 5. Jackson CC, Albanese-O'Neill A, Butler KL, et al. Diabetes care in the school setting: A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2015 38:1958-1963
- 6. National Diabetes Education Programm. Helping the student with diabetes succeed: a guide for school personnel. 2012 7. American Diabetes Association. Guide to raising a child with diabetes, 3rd edition. 2011
- 8. Linee-guida per l'educazione alimentare nella scuola italiana. MIUR 22/09/2011 http://archivio.pubblica.istruzione.it/allegati/prot7835\_11.pdf
- 9. Ministero della Publica Istruzione. Linee-guida per la definizione di interventi finalizzati all'assistenza di studenti che necessitano di somministrazione di farmaci in orario scolastico. (Moratti Storace, 25 novembre 2005) http://archivio.pubblica.istruzione.it/normativa/2005/allegati/linee\_guida\_farmaci.pdf
- 10. Ufficio scolastico regionale per la Toscana. Diabete Giovanile: come favorire l'inserimento del bambino con diabete in ambito scolastico. Piano individuale di trattamento diabetologico. Maggio 2009
- 11. Provincia autonoma di Trento. Atto di indirizzo per l'azienda sanitaria e le istituzioni scolastiche e formative, finalizzato all'adozione di procedure uniformi e di tutela per la permanenza scolastica degli studenti con diabete. Luglio 2010
- 12. Linee di indirizzo per la definizione di intese provinciali inerenti la somministrazione di farmaci in contesti extrafamiliari, educativi o scolastici, in Emilia Romagna. DGR 166/2012
- 13. Protocollo per la somministrazione di farmaci e la gestione di interventi connessi a patologie croniche a scuola. Regione Lombardia. Circolare n. 30/SAN del 12/7/2005
- 14. Regione Umbria Protocollo di Intesa in materia di somministrazione di farmaci a scuola. Febbraio 2010

## D. CURA DEL DIABETE NEI CAMPI EDUCATIVI PER PERSONE CON DIABETE

## **RACCOMANDAZIONI**

Ogni partecipante al campo educativo deve avere una cartella clinica standardizzata compilata dalla famiglia e dal diabetologo curante.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Durante la permanenza nel campo deve essere eseguita una registrazione quotidiana dell'andamento glicemico del partecipante e delle dosi di insulina praticate. Il diario delle glicemie, delle dosi di insulina e di qualsiasi provvedimento medico sia stato intrapreso nel corso della permanenza nel campo deve essere messo a disposizione della famiglia alla fine del soggiorno.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' essenziale che lo staff assistenziale sia guidato da persone con esperienza nel trattamento di tutte le forme di diabete e comprenda medici, educatori e infermieri specializzati e dietisti con esperienza in ambito diabetologico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Tutto lo staff del campo (medici, infermieri, dietisti, volontari) deve essere sottoposto a un colloquio di verifica della formazione di base da parte del responsabile del campo per assicurare l'idoneità a

lavorare in team e con i bambini.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### **COMMENTO**

Ampiamente riconosciuti dalle principali istituzioni diabetologiche internazionali come tappa di fondamentale importanza nel processo educativo dei giovani diabetici, in cui è possibile verificare l'efficacia della loro autonomia terapeutica (1), i campi scuola o soggiorni educativo-terapeutici rappresentano un'opportunità di integrazione sociale in un'atmosfera sicura e finalizzata a fornire educazione e addestramento pratico nella gestione del diabete, consentendo inoltre al giovane un'esperienza in autonomia dalla famiglia e quindi caratterizzata dalla necessità di maggiore responsabilità nella gestione della propria malattia. Promuovere tali attività costituisce una delle possibili linee di intervento individuate dal Piano sulla malattia diabetica, redatto dalla Commissione Nazionale Diabete della Direzione Generale per la Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute e pubblicato nel febbraio del 2013, dopo la condivisione con la Conferenza Stato-Regioni (2).

Tra gli obiettivi dei campi vi è quello di offrire ai giovani diabetici un'opportunità di incontro e condivisione delle proprie esperienze. Affinché ciò avvenga lo staff assistenziale deve comprendere educatori e infermieri specializzati e dotati di esperienza nel campo del diabete. Dietisti con esperienza in ambito diabetologico devono contribuire alla strutturazione del menu e del programma educativo (3). Tutto lo staff del campo (medici, infermieri, dietisti, volontari) deve essere sottoposto a un colloquio di verifica della formazione di base da parte del responsabile del campo per assicurare l'idoneità a lavorare in team e con i bambini.

Durante il soggiorno nel campo è utile coinvolgere i ragazzi in attività sportive sotto supervisione, in modo da dimostrare la compatibilità di tali attività con il diabete oltre che l'opportunità di utilizzo dell'attività fisica come strumento di cura nella gestione della propria malattia.

L'esperienza del campo è di breve durata e, generalmente, associata ad attività fisica di entità superiore a quella praticata a casa e in spazi e ambienti perlopiù differenti. Pertanto gli obiettivi del controllo glicemico devono essere finalizzati a evitare oscillazioni estreme della glicemia piuttosto che all'ottimizzazione del controllo glicemico.

Ogni partecipante al campo deve avere una cartella clinica standardizzata, compilata dalla propria famiglia e dal diabetologo, nella quale siano annotate dettagliatamente l'anamnesi, le vaccinazioni praticate, la dieta abituale, eventuali intolleranze alimentari e il regime terapeutico ordinariamente seguito comprensivo della dose e tipo di insulina, nonché dell'orario delle iniezioni praticate abitualmente, se praticate, oppure del regime insulinico in pompa e delle dosi di correzione utilizzate ordinariamente. Devono inoltre essere annoverate alcune informazioni mediche aggiuntive come quelle relative a eventuali ricoveri pregressi, a episodi di ipoglicemia severa, alla storia dei livelli di emoglobina glicosilata, alla necessità e utilizzo di altri farmaci e a qualsiasi aspetto psicologico del giovane che si ritiene possa essere di aiuto nel perseguire il benessere psicofisico del partecipante nel corso della sua permanenza nel campo.

Durante il campo deve essere eseguita una registrazione quotidiana dell'andamento glicemico del partecipante e delle dosi di insulina praticate. E' importante che lo staff medico sia preventivamente a conoscenza del programma di attività fisica e degli orari dei pasti programmati in ogni singola giornata di campo per poter operare gli opportuni accorgimenti posologici alla terapia insulinica. Per garantire sicurezza e trattamento ottimale del diabete, devono essere eseguite molteplici misurazioni della glicemia nelle 24 ore a ogni partecipante del campo: prima dei pasti, al momento di coricarsi, prima dopo e/o durante l'esercizio fisico prolungato e/o intenso, a metà della notte quando è indicato per una precedente ipoglicemia, dopo ogni bolo correttivo di insulina. Poiché l'esercizio fisico può influenzare la glicemia anche a distanza di 12-18 ore, in alcuni casi può rendersi

necessario un controllo notturno. L'utilizzo del monitoraggio glicemico in continuo non preclude la necessità di effettuare verifiche mediante stick glicemico.

Eventuali variazioni importanti del regime dietetico dovranno essere discusse con il partecipante e con la sua famiglia, oltre che con il diabetologo che lo cura abitualmente.

Il diario delle glicemie, delle dosi di insulina e di qualsiasi provvedimento medico sia stato intrapreso nel corso della permanenza nel campo deve essere messo a disposizione della famiglia alla fine del soggiorno.

Per ogni campo deve essere assicurato un rapporto formale con una struttura medica vicina, cosicché lo staff medico del campo abbia la possibilità di riferirsi a tale struttura per l'immediato trattamento delle emergenze mediche. Se il campo fosse ubicato in un'area lontana da tali strutture, un servizio di elitrasporto dovrebbe essere assicurato in caso di emergenze (4).

Benché i campi scuola educativi per bambini/adolescenti con diabete siano ritenuti essenziali al fine di una buona gestione e di un buon adattamento alla patologia cronica, la loro realizzazione è ostacolata in Italia dal mancato inserimento nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) regionali di tali strumenti di cura (5).

Promuovere l'inserimento nell'ambito dei LEA dei campi scuola per i giovani, al fine di facilitare il processo di responsabilizzazione e l'autogestione del diabete costituisce una delle priorità espresse dal *Manifesto dei Diritti della persona con diabete* (6).

#### **Bibliografia**

- 1. SID-AMD-SIEDP. Transizione del Giovane con Diabete dalla Diabetologia Pediatrica alla Diabetologia dell'Adulto: Percorso Assistenziale Condiviso. 2009
- $www.policlinico.unina.it/siti/podio/doc/doc\_transizione/Sillabus Diabete transizione.pdf$
- 2. Ministero della Salute, Commissione Nazionale Diabete, Direzione generale per la programmazione sanitaria. Piano sulla malattia diabetica. Gazzetta Ufficiale n. 32 del 7.2.2013 Supplemento ordinario n. 9 www.salute.gov.it/imgs/C\_17\_pubblicazioni\_1885\_allegato.pdf
- 3. The American Academy of Pediatrics. Creating Healthy Camp Experiences. Policy Statement. Pediatrics 2011;127:794-799
- 4. American Diabetes Association. Diabetes management at camps for children with diabetes. Diabetes Care January 2012 35:S72-S75
- 5. AMD-SID-SIEDP-OSDI. Organizzazione dell'assistenza alla persona con diabete in ospedale e sul territorio. 2012 www.aemmedi.it/files/Linee-
- $guida\_Raccomandazioni/2012/Documento\_diabetologia\_ambulatoriale\_e\_del\_territorio.pdf$
- 6. Associazione parlamentare per la tutela e la promozione del diritto alla prevenzione e associazione Diabete Italia. Manifesto dei diritti della persona con diabete. 2009 www.siditalia.it/altri-documenti/312-09072010-manifesto-dei-diritti-della-persona-con-diabete/download.html

## E. CURA DEL DIABETE NEGLI ISTITUTI DI CORREZIONE

#### **RACCOMANDAZIONI**

Al momento dell'entrata nell'istituto di correzione i pazienti diabetici dovrebbero, in modo tempestivo, avere una valutazione anamnestica completa ed essere sottoposti a una visita completa da parte del personale sanitario.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Devono essere identificati i pazienti con diabete tipo 1 per l'alto rischio di chetoacidosi diabetica. I pazienti in terapia con insulina dovrebbero, comunque, avere una determinazione della glicemia capillare entro 1-2 ore dall'arrivo.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La terapia farmacologia deve essere continuata senza interruzione.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il medico penitenziario dovrebbe stabilire in ogni paziente il fabbisogno calorico e la composizione della dieta. A tale scopo è necessario fornire materiale informativo sulle raccomandazioni nutrizionali nel diabete e nelle patologie metaboliche.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I menù forniti devono essere bilanciati. E' opportuno, pertanto, seguire protocolli procedurali specifici (preferibilmente elaborati sulla base delle raccomandazioni delle società medico-scientifiche sull'argomento), riguardanti numero, tipologia e orari dei pasti. Tali protocolli devono essere finalizzati anche ad abbassare il rischio di ipoglicemia nei detenuti in trattamento con insulina o con ipoglicemizzanti orali potenzialmente in grado di indurre ipoglicemie.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il controllo glicemico capillare deve essere impostato secondo protocolli formali ben definiti ed elaborati sulla base delle raccomandazioni delle società medico-scientifiche sull'argomento, in relazione al tipo di diabete e al programma farmacologico e nutritivo stabilito.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Se il paziente si trova recluso in un istituto penitenziario non provvisto di servizio infermieristico continuativo, dovrebbe essere trasferito in un istituto penitenziario di secondo livello, al fine di poter fronteggiare adeguatamente le necessità cliniche legate al diabete e l'eventuale somministrazione di insulina.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Particolare attenzione deve essere prestata nei confronti dei detenuti in terapia con ipoglicemizzanti orali e/o insulina che manifestino propositi autolesionistici o con turbe psichiatriche.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' necessario fornire al paziente una fonte di zuccheri a rapido assorbimento da assumere ai primi sintomi di crisi ipoglicemica.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Deve essere incoraggiata un'attività fisica regolare e continuativa; dove non esistano locali idonei, può essere concordato con il paziente stesso un piano di attività giornaliera da svolgersi durante l'ora d'aria.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Devono essere elaborati e diffusi protocolli procedurali per assicurare a tutto lo staff di cura conoscenze adeguate al riconoscimento e al trattamento delle emergenze metaboliche (ipo- e iperglicemia); inoltre, deve essere fornita adeguata educazione al detenuto diabetico al fine di coinvolgerlo nel processo di cura.

## (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Devono essere individuate strutture di riferimento all'interno (o eventualmente all'esterno) dei principali centri clinici penitenziari, per la diagnosi e la periodica stadiazione delle complicanze croniche, oltre che per la gestione degli episodi di scompenso metabolico acuto.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In caso di trasferimento di un diabetico fra istituti di correzione, deve essere compilata una relazione medica, che accompagni il paziente durante il tragitto.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I presidi e i farmaci necessari alla cura del diabete devono accompagnare il paziente durante il trasferimento.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il piano di dimissione, contenente dettagli sulla terapia farmacologica in corso, sullo stato di salute in generale e sul compenso metabolico, deve essere impostato con adeguato anticipo, per consentire la continuità della cura, facilitare la presa in carico da parte delle strutture sanitarie esterne e individuare eventuali carenze nelle conoscenze del paziente in merito alla gestione del diabete in caso di scarcerazione.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il piano di dimissione dei detenuti in procinto di scarcerazione deve comprendere raccomandazioni in merito alla prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, ai programmi di screening ai quali sottoporsi al fine della diagnosi precoce di queste ultime e a eventuali opportune modificazioni dello stile di vita da attuare.

#### (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In caso di detenzione di bambini e adolescenti il piano di cura deve essere redatto in considerazione delle differenti necessità in termini di introito calorico giornaliero e attività fisica tipiche della fase di accrescimento corporeo. Il piano di cura di detenuti in età evolutiva deve riferirsi a protocolli procedurali specifici del caso.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### **COMMENTO**

Un recente studio sulla prevalenza delle malattie fra i detenuti di alcune regioni italiane indica che il 3,1% dei detenuti è affetto da diabete tipo 2 e lo 0,4% da diabete tipo 1. E' da sottolineare che la prevalenza di diabete tipo 2 nell'età fra 35 e 44 anni, la più frequente fra i detenuti è, fra gli uomini liberi, del 1,2%(1). L'ingresso in carcere e la permanenza in un ambiente "ostile" - con la conseguente perdita della libertà personale e le ripercussioni sullo stato emotivo e sull'autostima rappresentano condizioni di stress prolungato potenzialmente capaci di interferire sull'equilibrio metabolico del soggetto affetto o a rischio di diabete. Inoltre, in pazienti in condizioni di restrizione della libertà, l'impossibilità di svolgere un programma seppure minimo di attività fisica (specie laddove non esistono strutture idonee) e un'alimentazione spesso non ben equilibrata, costituiscono ostacoli al raggiungimento di un buon controllo glicemico. Per quanto riguarda l'alimentazione, è utile sottolineare che le tabelle vittuarie ministeriali non consentono una personalizzazione della dieta, così come auspicabile per la cura del diabete. Tali condizioni, unitamente a quelle derivanti dalla gestione della terapia ipoglicemizzante, dalla difficoltà ad affrontare situazioni di emergenze metaboliche e dall'impossibilità di eseguire periodicamente il controllo delle complicanze, devono essere attentamente considerate fin dall'ingresso nell'istituto di correzione. Allo scopo di stabilire in ogni paziente il fabbisogno calorico e la composizione della dieta, il medico penitenziario dovrebbe disporre di materiale informativo sulle raccomandazioni nutrizionali nel diabete e nelle patologie

metaboliche, affinché gli standard di cura nazionali per il diabete siano raggiunti anche in queste strutture. I menù forniti devono essere bilanciati, basati sulle raccomandazioni per una sana alimentazione fornite dalle società medico-scientifiche (2); a questo scopo è opportuno fornire protocolli procedurali specifici, riguardanti numero, tipologia e orari dei pasti.

Al momento dell'entrata nell'istituto di correzione i pazienti diabetici dovrebbero, in modo tempestivo, avere una valutazione anamnestica completa ed essere sottoposti a una visita completa da parte del personale sanitario. L'esame obiettivo e la raccolta anamnestica deve essere mirata a determinare il tipo di diabete, la terapia in corso, l'eventuale abuso di alcol e/o sostanze stupefacenti, lo stile di vita. Il detenuto dovrebbe inoltre essere sottoposto a screening per la presenza di eventuali complicanze del diabete in corso.

In particolare, l'identificazione immediata di tutti i pazienti insulino-trattati è essenziale per identificare quelli a maggior rischio di complicanze metaboliche acute (ipo- e iperglicemia, chetoacidosi). La terapia farmacologica deve essere continuata senza interruzione, e le caratteristiche della dieta (contenuto calorico e composizione) dovrebbero essere stabilite in modo individualizzato. Il controllo glicemico capillare deve essere impostato secondo protocolli ben definiti in relazione al tipo di diabete, alla terapia e alla dieta (3).

L'approccio terapeutico deve essere personalizzato: nei diabetici tipo 1 la terapia insulinica deve essere ottimizzata, orientativamente con 4 somministrazioni giornaliere; in casi particolari, si può prevedere la semplificazione dello schema insulinico, con 3 somministrazioni giornaliere (4). Nei diabetici tipo 2 gli ipoglicemizzanti orali devono essere somministrati correttamente in relazione ai pasti, evitando quelli a più lunga emivita; particolare attenzione deve essere prestata nei confronti dei detenuti in terapia con ipoglicemizzanti orali che manifestino propositi autolesionistici o con turbe psichiatriche.

Particolare attenzione deve essere dedicata agli aspetti educativi e formativi, sia del paziente sia del personale intramurario. A questo scopo, è importante che si stabilisca fin dai primi giorni un rapporto di collaborazione tra il personale sanitario (medico e non medico) e il paziente diabetico. Ove possibile, va programmata un'attività educativa strutturata, con corsi di istruzione ed educazione rivolti al paziente diabetico. Sono indicati periodici corsi di aggiornamento in diabetologia per il personale medico e di assistenza intramurario (3).

In caso di trasferimento di un diabetico fra istituti di correzione, deve essere compilata una relazione medica, che accompagni il paziente, comprensiva di schema terapeutico farmacologico, posologia e tempi di somministrazione, data e orario dell'ultima somministrazione, risultati recenti del monitoraggio glicemico, presenza di complicanze o di altre patologie intercorrenti, nome e modalità di contatto di un membro del personale assistenziale che possa fornire informazioni aggiuntive se necessarie.

Una precisa definizione delle procedure per il trattamento delle emergenze metaboliche deve prevedere l'elaborazione di protocolli facilmente accessibili a tutto lo staff di cura e al personale comunque in contatto con il paziente diabetico.

In previsione della scarcerazione, il piano di dimissione, contenente dettagli sulla terapia farmacologica in corso, sullo stato di salute in generale e sul compenso metabolico, deve essere impostato con adeguato anticipo, per consentire la continuità della cura, facilitare la presa in carico da parte delle strutture sanitarie esterne e individuare eventuali carenze nelle conoscenze del paziente in merito alla gestione del diabete.

Il piano di dimissione dei detenuti in procinto di scarcerazione deve comprendere anche raccomandazioni in merito alla prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, ai programmi di screening ai quali sottoporsi al fine della diagnosi precoce di queste ultime e a eventuali opportune modificazioni dello stile di vita da attuare (3).

#### **Bibliografia**

1. La salute dei detenuti in Italia: i risultati di uno studio multicentrico. Documenti dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana. 83. Aprile 2015. https://www.ars.toscana.it/files/pubblicazioni/Volumi/2015/carcere\_2015\_definitivo.pdf
2. ADI-AMD-SID. Raccomandazioni 2013-2014. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito. Raccomandazioni 2013-2014 www.aemmedi.it/files/Linee-guida\_Raccomandazioni/2013/RAC\_NUTRIZIONE\_DEF\_2013-2014.pdf
3. American Diabetes Association. Diabetes management in correctional institutions. Diabetes Care 2014;37:S104-S111
4. Federal Bureau of Prisons. Clinical Practice Guidelines. Management of Diabetes. June 2012 www.bop.gov/resources/pdfs/diabetes.pdf

## F. DIABETE E CURE PALLIATIVE

#### **RACCOMANDAZIONI**

L'approccio al paziente diabetico in fase terminale deve essere differenziato in funzione delle prospettive di sopravvivenza.

#### Prognosi di poche settimane o mesi

I valori glicemici vanno mantenuti in un range compreso fra 180 e 360 mg/dl, al fine di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia; l'approccio va personalizzato nel caso di iperglicemia sintomatica. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Possono essere evitate indicazioni dietetiche restrittive.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La frequenza del monitoraggio glicemico deve essere ridotta al minimo accettabile.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Con la riduzione dell'appetito, nel diabete tipo 2 la dose di ipoglicemizzanti orali deve essere ridotta, dando la preferenza a sulfoniluree a breve durata di azione o glinidi, ed evitando la metformina. Nel paziente tipo 1 la dose di insulina può essere ridotta a causa dell'anoressia o del vomito; anche in assenza di alimentazione una dose minima di insulina è comunque necessaria per evitare la chetoacidosi.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### Prognosi di pochi giorni:

Se il paziente è cosciente e presenta sintomi di iperglicemia, si può somministrare insulina rapida quando la glicemia è >360 mg/dl.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Se il paziente non è cosciente, è opportuno sospendere la terapia ipoglicemizzante e il monitoraggio glicemico condividendo con i familiari questa scelta.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

#### **COMMENTO**

#### Definizione di cure palliative

Il termine "palliativo" non significa "inutile"; la sua definizione esatta deriva dalla parola latina *pallium*: mantello, protezione. In letteratura compaiono diverse definizioni di cure palliative. Riportiamo quelle più comunemente utilizzate.

Una prima definizione è quella data dall'OMS. In un technical report del 1990 (1) viene detto che "le cure palliative si occupano in maniera attiva e totale dei pazienti colpiti da una malattia che non risponde più a trattamenti specifici e la cui diretta conseguenza è la morte. Il controllo del dolore, di altri sintomi e degli aspetti psicologici, sociali e spirituali è di fondamentale importanza. Lo scopo delle cure palliative è il raggiungimento della miglior qualità di vita possibile per i pazienti e le loro famiglie. Alcuni interventi palliativi sono applicabili anche più precocemente nel decorso della malattia, in aggiunta al trattamento oncologico".

Quasi sovrapponibile è quanto riportato, a livello europeo, dalla European Association for Palliative Care (EAPC) (2), secondo la quale le cure palliative sono "la cura attiva e globale prestata al paziente quando la malattia non risponde più alle terapie aventi come scopo la guarigione". In questo caso, il controllo del dolore e degli altri sintomi, dei problemi psicologici, sociali e spirituali assume importanza primaria.

Nel nostro paese ci si può rifare a quanto riportato nel 2003 dalla Conferenza Stato-Regioni (3). In questo documento si afferma che "le cure palliative costituiscono una serie di interventi terapeutici e assistenziali finalizzati alla cura attiva, totale, di malati la cui malattia di base non risponde più a trattamenti specifici".

Più recentemente, la legge 38 del marzo 2010 (4) definisce cure palliative: "l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici " e sancisce, con i successivi decreti attuativi, il diritto all'accesso alle cure come LEA in Italia.

L'evoluzione della disciplina delle cure palliative ha stabilito l'importanza dell'approccio "palliativistico" al paziente in fase terminale e sta ora esplorandone l'efficacia di intervento precoce in associazione alle cure "standard" in ambito oncologico (simoultaneous care).

Occorre pertanto effettuare alcune distinzioni importanti del contributo che il diabetologo può fornire in questo ambito.

Per il paziente affetto da malattia incurabile ma con una buona performance, con diabete preesistente tipo 1 o tipo 2 o con diabete indotto da steroide o associato a malattia pancreatica, in presenza di malattia incurabile occorre un adattamento della terapia antidiabetica finalizzata alla riduzione della sintomatologia legata al diabete e al rischio di complicazione di patologie concomitanti (infezioni, mucositi, disidratazione...) e alla prevenzione delle complicanze acute. La modificazione della terapia dovrebbe essere operata tempestivamente al variare delle condizioni cliniche (variazioni ponderali o eventuale introduzione di steroide o sua variazione) e delle richieste del paziente. Il raggiungimento di un buon controllo metabolico, generalmente con terapia insulinica, in una fase precoce potrebbe attenuare lo sviluppo di cachessia e mantenere e ridurre il rischio di disidratazione. E' inoltre opportuno considerare una semplificazione della terapia e rivalutare gli obiettivi glicemici.

#### Diabete e cure palliative

La revisione della letteratura non ha permesso di individuare evidenze e linee-guida specifiche per la gestione del diabete nel contesto delle cure palliative (5).

I pochi articoli che trattano in maniera specifica di questo argomento sono basati esclusivamente su parere di esperti e sull'esperienza clinica, attraverso analisi retrospettive, o su *focus group* su familiari e personale di assistenza coinvolto. Quasi tutti i dati sono relativi a pazienti terminali affetti da patologia neoplastica (6).

Il problema prevalente, ancora senza risposta certa, è se il controllo della glicemia in fase terminale possa migliorare il comfort del paziente attraverso la prevenzione dei sintomi di ipo- e iperglicemia, o se gli svantaggi e il disagio derivanti dalla prosecuzione del monitoraggio glicemico e della terapia insulinica possano superare questo eventuale beneficio (7).

A questo proposito si possono riconoscere due posizioni contrastanti. La prima sostiene che in una situazione clinica gravemente compromessa l'iperglicemia è condizione ulteriormente invalidante con sintomi di sete, disidratazione, poliuria, dolore addominale, confusione e sonnolenza. Nei pazienti terminali essa è anche più frequente a causa della risposta allo stress acuto proprio delle gravi malattie e della frequente presenza di infezioni (ad es. broncopolmonite). L'uso di insulina per via sottocutanea in tali pazienti sarebbe pertanto giustificato, nonostante la necessità di sottoporli al disagio del monitoraggio glicemico.

La seconda posizione sostiene invece che durante le fasi terminali un'iperglicemia clinicamente rilevante è in realtà improbabile, a causa della scarsa o assente assunzione orale di cibo da parte del paziente. Proseguire la terapia ipoglicemizzante esporrebbe anzi i pazienti alla comparsa di ipoglicemia (con tutti i fastidiosi sintomi di accompagnamento), favorita dall'insufficienza epatica e renale, spesso presenti nei pazienti terminali. Inoltre, questa scelta comporterebbe la necessità di continuare il monitoraggio della glicemia, pratica disagevole e spesso mal tollerata dai pazienti.

Particolarmente in pazienti con diabete tipo 1, la gestione della fase terminale crea diversi interrogativi medici ed etici. L'insulina in questi pazienti è un farmaco "salvavita" e la sua sospensione potrebbe essere confusa con una forma di eutanasia. Tuttavia, molti pazienti terminali rifiutano tutte le terapie farmacologiche in grado di prolungare loro la vita e tale scelta deve essere rispettata (8).

Approcci pragmatici, anche se al momento non chiaramente supportati da evidenze sperimentali, sono stati sviluppati e adottati da varie società medico-scientifiche a tale riguardo, così da rispondere alle esigenze sempre crescenti di questa popolazione di pazienti (9,10,11).

#### **Bibliografia**

- 1. WHO 1990. Cancer pain relief and palliative care. Technical report series 804. World Health Organization, Geneva
- 2. European Association for Palliative care. Definition of palliative care. Accessibile al: www.eapcnet.org/about/definition.html
- 3. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Repertorio Atti n. 1665 del 13 marzo 2003. Conferenza Stato-Regioni Seduta del 13/03/2003
- 4. Legge n. 38, 15 marzo 2010, G.U. Serie Generale, n. 65 del 19 marzo 2010
- 5. Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes management in patients receiving palliative care. J Pain Symptom Manage 2006;32:275-286
- 6. McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C, et al. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. European Journal of Cancer Care 2005;14:244-248
- 7. Ford-Dunn S, Quin J. Management of diabetes in the terminal phase of life. Pract Diab Int 2004;21:175-176
- 8. Poulson J. The management of diabetes in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Management 1997;13:339-346
- 9. Rowles S, Kilvert A, Sinclair A. ABCD position statement on diabetes and end of life care. Pract Diab Int 2011;28:26-27 10. Diabetes UK. End of life diabetes care. Clinical care recommendations, 2nd edition 2013 www.trend-uk.org/documents/End of Life%20clinical%20recommendations.pdf
- 11. Sinclair A, June J, Hill J. An emerging theme in diabetes care: end of life. Journal of Diabetes Nursing 2012;16:415-417

## IX. Diabete mellito e normative

## A. CERTIFICAZIONE PER LA PATENTE DI GUIDA

#### Indicazioni principali

- I conducenti sono classificati in due gruppi, essenzialmente correlabili all'utilizzo privato o professionale della patente di guida.
- Per entrambi i gruppi sia il medico monocratico che le Commissioni mediche locali si valgono della consulenza da parte di un medico specialista in diabetologia o specializzazione equipollente operante presso le strutture pubbliche o private accreditate e convenzionate.
- La patente di guida non deve essere né rilasciata né rinnovata al candidato o al conducente affetto da diabete mellito che soffre di ipoglicemia grave e ricorrente o di un'alterazione dello stato di coscienza per ipoglicemia.
- Il giudizio di idoneità, il profilo di rischio e la durata di validità della patente sono legati alla presenza di ipoglicemie, al compenso metabolico, alla presenza di complicanze, al tipo di farmaci utilizzati, capaci o non capaci di causare ipoglicemia, all'età del paziente.
- Il Certificato diabetologico non deve essere stato rilasciato in data anteriore a 3 mesi.
- Per la redazione del certificato possono essere accettati esami strumentali e di laboratorio effettuati entro l'anno con l'eccezione dell'emoglobina glicata il cui referto non deve essere anteriore a 6 mesi.

#### **COMMENTO**

Per molti diabetici la patente di guida è necessaria per lavorare, prendersi cura della famiglia, accedere a strutture, servizi e istituzioni pubbliche e private, frequentare gli amici, andare a scuola ed eseguire molte altre funzioni della vita quotidiana. C'è stato un lungo dibattito se e in quale grado il diabete possa essere un elemento di rilievo nel determinare la capacità di guidare e la idoneità o meno alla patente di guida. Molti diabetici possono guidare veicoli a motore senza alcun pericolo, solo una valutazione individuale, quando necessaria può definire la necessità di restrizioni alla guida. La diagnosi di diabete non è sufficiente per dare alcun giudizio sulla capacità individuale di condurre un veicolo a motore (1).

La normativa per l'idoneità alla guida di autoveicoli è attualmente regolata dal decreto legislativo 18/04/2011, n. 59 (2).

In questo ambito, i conducenti sono classificati in due gruppi, essenzialmente correlabili all'utilizzo privato o professionale della patente di guida (3):

- Gruppo 1: conducenti di veicoli delle categorie AM, A, A1, A2, B1, B e BE.
- **Gruppo 2:** conducenti di veicoli delle categorie C, CE, C1, C1E, D, DE, D1 e D1E nonché i titolari di certificato di abilitazione professionale di tipo KA e KB, giusta il disposto di cui all'articolo 311, comma 2, del DPR 16/12/1992, n. 495.

Per i pazienti diabetici viene dato particolare rilievo alla presenza o meno di ipoglicemie che vengono definite in termini formali precisi ai fini medico legali e all'utilizzo di farmaci capaci di causarle. Nelle disposizioni per "ipoglicemia grave" si intende la condizione in cui è necessaria l'assistenza di un'altra persona, mentre per "ipoglicemia ricorrente" si intende la manifestazione in un periodo di 12 mesi di una seconda ipoglicemia grave. Tale condizione è riconducibile esclusivamente a patologia diabetica in trattamento con farmaci che possono indurre ipoglicemie gravi, come l'insulina o farmaci orali "insulino-stimolanti" come sulfoniluree e glinidi.

Le procedure e le indicazioni per la certificazione sono differenziate nei diversi gruppi di patenti:

#### Gruppo 1

- L'accertamento dei requisiti per il rilascio o il rinnovo della patente di guida è effettuato dal medico monocratico di cui al comma 2 dell'articolo 119 del codice della strada, previa acquisizione del parere di un medico specialista in diabetologia o con specializzazione equipollente operante presso le strutture pubbliche o private accreditate e convenzionate.
- In caso di presenza di comorbilità o di gravi complicanze che possono pregiudicare la sicurezza alla guida il giudizio di idoneità è demandato alla Commissione medica locale.
- Per i candidati o conducenti affetti da diabete mellito in trattamento solo dietetico, o con farmaci che non inducono ipoglicemie gravi, come metformina, inibitori dell'alfa-glicosidasi, glitazoni, agonisti del recettore del GLP1, inibitori del DPP4 in monoterapia o in associazione tra loro, il limite massimo di durata di validità della patente di guida, in assenza di complicanze che interferiscano con la sicurezza alla guida, può essere fissato secondo i normali limiti di legge previsti in relazione all'età.
- In caso di trattamento farmacologico con farmaci che possono indurre una ipoglicemia grave il candidato o il conducente può essere dichiarato idoneo alla guida di veicoli del gruppo 1 fino a un periodo massimo di 5 anni, nel rispetto dei limiti previsti in relazione all'età.
- La patente di guida non deve essere né rilasciata né rinnovata al candidato o al conducente affetto da diabete mellito che soffre di ipoglicemia grave e ricorrente o di un'alterazione dello stato di coscienza per ipoglicemia. Il candidato o conducente affetto da diabete mellito deve dimostrare di comprendere il rischio di ipoglicemia e di controllare in modo adeguato la sua condizione.

#### Gruppo 2

- Per i candidati o conducenti affetti da diabete mellito in trattamento solo dietetico, o con farmaci che non inducono ipoglicemie gravi, come metformina, inibitori dell'alfa-glicosidasi, glitazoni, agonisti del recettore del GLP1, inibitori del DPP4 in monoterapia o in associazione tra loro, il limite massimo di durata della patente di guida, in assenza di complicanze che interferiscano con la sicurezza alla guida, può essere fissato secondo i normali limiti di legge previsti in relazione all'età.
- In caso di trattamento con farmaci che possano indurre ipoglicemie gravi (come insulina e
  farmaci orali come sulfoniluree e glinidi), l'accertamento dei requisiti per il rilascio o il rinnovo
  della patente di guida del gruppo 2 da parte della Commissione medica locale a candidati o
  conducenti affetti da diabete mellito è effettuato avvalendosi di consulenza da parte di un
  medico specialista in diabetologia o specializzazione equipollente (ai sensi del DM
  30/01/1998 e successive modifiche e integrazioni) operante presso le strutture pubbliche o
  private accreditate e convenzionate, che possa attestare le seguenti condizioni:
  - a) assenza di crisi di ipoglicemia grave nei dodici mesi precedenti;
  - b) il conducente risulta pienamente cosciente dei rischi connessi all'ipoglicemia;
  - c) il conducente ha dimostrato di controllare in modo adeguato la sua condizione, monitorando il livello di glucosio nel sangue, secondo il piano di cura;
  - d) il conducente ha dimostrato di comprendere i rischi connessi all'ipoglicemia;
  - e) assenza di gravi complicanze connesse al diabete che possano compromettere la sicurezza alla guida.

In questi casi, la patente di guida può essere rilasciata o confermata di validità per un periodo

massimo di 3 anni o per un periodo inferiore in relazione all'età.

- In caso di crisi di ipoglicemia grave nelle ore di veglia, anche al di fuori delle ore di guida, ricorre l'obbligo di segnalazione all'Ufficio Motorizzazione civile, per l'adozione del provvedimento di cui all'articolo 128 del codice della strada.
- In caso di modificazioni della terapia farmacologica durante il periodo di validità della patente di guida di veicoli sia di Gruppo 1 che di Gruppo 2, con aggiunta di farmaci che possono indurre ipoglicemia grave (insulina o farmaci orali secretagoghi come sulfoniluree o glinidi) ricorre l'obbligo di segnalazione all'Ufficio Motorizzazione civile per l'adozione del provvedimento di cui all'articolo 128 del Codice della strada.

L'allegato B della circolare del Ministero della Salute Prot. n. 0017798-p del 25/07/2011 fornisce le indicazioni operative per i medici monocratici e per le commissioni mediche locali per la valutazione del profilo di rischio per la circolazione stradale dei soggetti affetti da diabete mellito, con riguardo al compenso glicemico, l'ipoglicemia, la presenza di complicanze.

- 1. Il Certificato diabetologico non deve essere stato rilasciato in data anteriore a 3 mesi.
- 2. Per la redazione del certificato possono essere accettati esami strumentali e di laboratorio effettuati entro l'anno, con l'eccezione dell'emoglobina glicata il cui referto non deve essere anteriore a 6 mesi.
- 3. Valutazione del controllo glicemico: può essere definito ADEGUATO, riferito esclusivamente al giudizio di pericolosità alla guida, un valore di emoglobina glicata <9,0% (75 mmol/ mol), non adeguato in caso di valori >9,0% (75 mmol/ mol).
- 4. Valutazione delle ipoglicemie: dovranno essere tenuti presenti al fine di attribuzione del giudizio di BUONO, ACCETTABILE o SCARSO i seguenti parametri valutativi:
  - a. valutazione anamnestica della capacità del soggetto di avvertire l'ipoglicemia e gestirla precocemente e adeguatamente;
  - b. presenza/assenza di ipoglicemie gravi (che richiedono l'intervento di altra persona) e ricorrenti (almeno 2 episodi) riferite negli ultimi 12 mesi.
- 5. Formulazione del giudizio sul rischio per la sicurezza alla guida:
  - a) per rientrare in un profilo di RISCHIO BASSO:
  - assenza di retinopatia
  - assenza di neuropatia
  - assenza di nefropatia
  - ipertensione ben controllata
  - assenza di ipoglicemie gravi e ricorrenti riferite negli ultimi 12 mesi
  - capacità del soggetto di avvertire l'ipoglicemia e gestirla precocemente e adeguatamente
  - controllo glicemico ADEGUATO
  - giudizio sull'ipoglicemia BUONO
  - b) per rientrare in un profilo di RISCHIO MEDIO:
  - uso di farmaci che possono indurre ipoglicemie gravi
  - retinopatia non proliferante o proliferante, se con buona conservazione del visus
  - neuropatia autonomica o sensitivo-motoria di grado lieve, se con buona conservazione della percezione sensitiva e delle capacità motorie, non trattata con farmaci specifici
  - nefropatia se solo con microalbuminuria o macroalbuminuria
  - ipertensione se ben controllata
  - cardiopatia ischemica se ben controllata

- assenza di ipoglicemie gravi e ricorrenti riferite negli ultimi 12 mesi
- capacità del soggetto di avvertire l'ipoglicemia e gestirla precocemente e adeguatamente
- controllo glicemico NON ADEGUATO
- giudizio sull'ipoglicemia ACCETTABILE
- c) per rientrare in un profilo di RISCHIO ELEVATO:
- retinopatia proliferante, con riduzione del visus
- neuropatia autonomica o sensitivo-motoria grave, con perdita della percezione sensitiva e delle capacità motorie, trattata con farmaci specifici
- nefropatia con insufficienza renale cronica
- -ipertensione non controllata
- TIA/Ictus, ischemia cardiaca recente (<1 anno) o non ben controllata
- ipoglicemie gravi e ricorrenti riferite negli ultimi 12 mesi
- incapacità del soggetto di avvertire l'ipoglicemia e gestirla precocemente e adeguatamente
- controllo glicemico NON ADEGUATO
- giudizio sull'ipoglicemia SCARSO.

Riguardo ai tempi del rinnovo la circolare indica:

#### Profilo di rischio BASSO: rinnovo

- 10 anni (conducente di età <50 anni)
- 5 anni (conducente di età >50 anni e <70 anni)
- 3 anni (conducente di età >70 anni).

#### Profilo di rischio MEDIO: rinnovo

- 5 anni (conducente di età <50 anni)</li>
- 3 anni (conducente di età >50 anni e <70 anni)</li>
- 1 anno (conducente di età >70 anni).

Profilo di rischio ELEVATO: nella circolare non vengono date indicazioni specifiche.

Viene infine fatto obbligo di informare gli interessati che dovranno provvedere a segnalare alla Motorizzazione Civile Provinciale l'eventuale insorgenza di crisi ipoglicemiche gravi o di variazioni terapeutiche comportanti assunzione di farmaci che possono indurre ipoglicemia grave, utilizzando l'apposita modulistica.

#### **Bibliografia**

- 1. American Diabetes Association. Diabetes and driving. Diabetes Care 2014 37:S97-103
- 2. Decreto legislativo 18 aprile 2011, n. 59. Attuazione delle direttive 2006/126/CE e 2009/113/CE concernenti la patente di guida. (11G0104) G.U. Serie Generale n. 99 del 30 aprile 2011 www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2011 -04-30&atto.codiceRedazionale=011G0104&elenco30Giorni=false
- 3. Circolare del Ministero della Salute, Prot. n. 0017798-p 25.07.2011. Requisiti per l'idoneità alla guida Indicazioni operative www.siditalia.it/altri-documenti/690-25072011-requisiti-per-lidoneita-alla-guida-indicazioni-operative/download.html

## **B. INVALIDITÀ CIVILE**

#### Il certificato del medico

Per attivare la nuova procedura per il riconoscimento del proprio stato di handicap o di invalidità, occorre andare da un medico abilitato alla compilazione telematica del certificato medico introduttivo che attesti la natura delle infermità invalidanti. La compilazione e la trasmissione telematica del certificato viene effettuata tramite il sistema informatico dell'INPS ed è quindi consentita ai soli medici abilitati. I medici certificatori devono infatti essere accreditati presso il sistema dell'INPS, cioè essere in possesso del PIN (un codice numerico personalizzato), per permettere di identificarli in ogni successiva certificazione. L'elenco aggiornato dei medici certificatori accreditati è consultabile sul sito web dell'INPS.

In base ai modelli di certificazione predisposti dall'INPS il certificato deve contenere i seguenti dati del richiedente:

- · dati anagrafici;
- le patologie invalidanti e la tipologia di menomazione (dati clinici e diagnosi);
- indicazione dell'impossibilità di deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore
  o della impossibilità di compiere gli atti quotidiani della vita senza assistenza continua (in
  caso di richiesta di indennità di accompagnamento);
- indicazione specifica delle finalità del certificato (per invalidità civile, cecità, sordità, handicap: legge 104/1992; disabilità: legge 68/1999).

Il certificato deve inoltre indicare espressamente se sono presenti:

- patologie oncologiche in atto (per poter fruire delle previsioni della legge 80/2006);
- patologie gravi o stabilizzate, elencate nel DM del 2/8/2007, che danno titolo alla non rivedibilità (per poter contenere i tempi di convocazione a visita entro 15 giorni).

#### **Avvertenze**

- E' molto importante specificare esattamente la tipologia della richiesta (invalidità, handicap o disabilità) perché questa comporta sia un'eventuale diversa composizione della Commissione che effettuerà la visita medica sia il godimento di benefici e/o agevolazioni di diversa natura e specie.
- 2. In caso di patologie oncologiche è possibile richiedere, in base alla legge 80/2006, la procedura d'urgenza per il riconoscimento dell'invalidità civile e della situazione di grave handicap presso l'ASL di appartenenza.
- 3. Il certificato medico non è richiesto nel caso di sola domanda di collocamento mirato in base alla legge 68/1999 perché la domanda può essere presentata esclusivamente da chi ha già ottenuto il riconoscimento dello stato di invalidità con una percentuale superiore al 45% oppure da chi ha ottenuto il riconoscimento della condizione di cieco civile o sordo.

Il medico, dopo l'invio telematico all'INPS, consegna all'interessato:

- la stampa del certificato introduttivo firmata in originale (da esibire all'atto della visita);
- la stampa della ricevuta di trasmissione con il numero del certificato (il numero è da riportare nella domanda per l'abbinamento dei due documenti). Il certificato medico può riferirsi a differenti richieste di benefici e/o prestazioni. Saranno possibili successive ristampe del certificato e della relativa ricevuta solo da parte dello stesso medico certificatore. Ai fini dell'abbinamento con la domanda, il certificato ha una validità

massima di 30 giorni dalla data del rilascio. Decorso questo termine, sarà necessario richiedere al medico un nuovo certificato.

La domanda di accertamento, da abbinare al certificato medico, può essere presentata all'INPS:

- dagli Enti di patronato. Gli Enti di patronato sono gli unici organismi abilitati all'utilizzo della procedura per seguire l'intero procedimento, dalla parte relativa all'accertamento sanitario fino all'eventuale pagamento delle provvidenze economiche (messaggio INPS del 29/01/2010);
- dalle sssociazioni di categoria dei disabili. ANMIC (Associazione Nazionale Mutilati e Invalidi Civili), ENS (Ente Nazionale per la Protezione e l'Assistenza dei Sordi), UIC (Unione Italiana dei Ciechi e degli Ipovedenti) e ANFFAS (Associazione Nazionale Famiglie di Persone con Disabilità Intellettiva e/o Relazionale) sono le uniche associazioni di persone con disabilità autorizzate dall'INPS. Tali associazioni sono tuttavia abilitate a utilizzare la procedura solo per la compilazione e trasmissione telematica delle domande (messaggio INPS del 29/01/2010);
- dagli altri soggetti abilitati;
- direttamente dall'interessato o da soggetti da questi autorizzati.

#### Presentazione della domanda

Per conoscere le modalità da seguire per la presentazione diretta della domanda da parte dell'interessato e/o da soggetti da questi autorizzati telematicamente sul sito web dell'INPS, consultare il sito web dell'INPS.

- Se si decide di presentare la domanda autonomamente per prima cosa occorre avere il PIN (un codice numerico personalizzato) rilasciato dall'INPS. Grazie al PIN sarà anche possibile consultare sul sito web dell'INPS tutte le fasi successive del procedimento della propria pratica.
- Si può richiedere il PIN direttamente sul sito web dell'INPS dalla sezione Servizi online: dopo aver inserito i dati richiesti si visualizzeranno i primi otto caratteri del PIN; la seconda parte del PIN verrà poi recapitata per posta ordinaria. oppure tramite il Contact Center INPS al numero: 803164. Nel caso in cui l'INPS non disponga dei vostri dati anagrafici, il PIN non potrà essere rilasciato attraverso le modalità sopra descritte e sarà quindi necessario recarsi personalmente presso gli uffici INPS con un documento di identità valido e con il codice fiscale o tessera sanitaria. Per i minori è sufficiente esibire il solo codice fiscale o la tessera sanitaria.
- Dopo aver inserito il proprio PIN, si potrà accedere alla procedura di presentazione telematica della domanda (si ricorda di presentare la domanda entro massimo 30 giorni dalla data del rilascio del certificato medico che dovrà essere abbinato; decorso tale termine il certificato medico non sarà più utilizzabile).
- Dopo l'accesso si compila la domanda, inserendo tutti i dati richiesti, avendo cura di abbinare alla domanda il numero di certificato indicato sulla ricevuta di trasmissione rilasciata dal medico certificatore.
- E' possibile abbinare più certificati medici alla stessa domanda a condizione che si riferiscano a benefici/prestazioni diverse. Se invece si è in possesso di più certificati per lo stesso tipo di beneficio/prestazione si dovrà abbinare alla domanda solo quello che si ritiene più completo.

- Nella stessa domanda si può richiedere contemporaneamente il riconoscimento dello stato di invalidità civile, cecità e sordità civile, insieme al collocamento mirato in base alla legge 68/1999, avendo cura di compilare le apposite caselle sul modello di domanda.
- Non sarà necessario l'abbinamento con il certificato medico nel caso in cui si sia già
  ottenuto il riconoscimento dello stato di invalidità con una percentuale superiore al 45%
  o la condizione di cieco civile o sordo. Sarà tuttavia necessario esibire, all'atto della visita
  da parte della Commissione Medica Integrata, il verbale dell'avvenuto riconoscimento.

#### I dati da indicare nella domanda sono:

- Dati anagrafici e di residenza, completi di codice fiscale.
- Dati anagrafici dell'eventuale tutore.
- Eventuale domicilio provvisorio. In caso di ricovero è possibile indicare un recapito temporaneo per poter avere l'assegnazione di una visita presso un'Azienda sanitaria diversa da guella di residenza.
- Indirizzo e-mail per eventuali comunicazioni. Le comunicazioni inviate in tempo reale tramite e-mail saranno comunque recapitate anche per posta. Si ricorda che, se si è in possesso di una casella di posta elettronica certificata (PEC), le comunicazioni hanno valore legale.
- La tipologia di accertamento richiesta (invalidità, cecità, sordità, handicap, disabilità). Un'unica domanda può contenere più richieste; si può quindi richiedere contemporaneamente l'accertamento dell'handicap e quello dell'invalidità.
- Se trattasi di primo riconoscimento o aggravamento.

Terminata tutta l'acquisizione, il sistema consentirà l'invio telematico della domanda e del certificato abbinato all'INPS. Se la domanda è completa in tutte le sue parti, sarà possibile la chiusura dell'acquisizione; il sistema rilascerà quindi una ricevuta, che può essere stampata, attestante l'avvenuta ricezione della domanda. Tale ricevuta riporterà il numero di protocollo e la data di presentazione della domanda. Contestualmente alla ricevuta di accettazione verrà proposta un'agenda di appuntamenti e sarà possibile indicare delle preferenze per la data di convocazione a visita medica.

#### In sintesi

A decorrere dal 01/01/2010 le domande per il riconoscimento dello stato di invalidità civile, cecità civile, sordità civile, handicap e disabilità, complete della certificazione medica attestante la natura delle infermità invalidanti, sono presentate all'INPS esclusivamente per via telematica.

- 1. *Il cittadino si reca dal medico certificatore*. La "certificazione medica" può essere compilata dal medico solo online, sul sito internet dell'istituto **www.INPS.it**. Il medico, dopo l'invio telematico del certificato, consegna al cittadino la stampa firmata, che dovrà essere esibita all'atto della visita, e la ricevuta di trasmissione con il numero di certificato.
- 2. L'elenco dei medici certificatori accreditati, in possesso di PIN è pubblicato sul sito internet.
- 3. *Il cittadino, in possesso del PIN*, compila la "domanda" esclusivamente online collegandosi sul sito internet dell'INPS www.INPS.it e abbina il numero di certificato indicato sulla ricevuta di trasmissione rilasciata dal medico certificatore entro il termine massimo di 30 giorni.
- 4. La domanda e il certificato abbinato sono trasmessi all'INPS telematicamente.

L'avvenuta ricezione della domanda è attestata dalla ricevuta rilasciata dalla stessa procedura. L'INPS trasmette telematicamente la domanda alla ASL.

La domanda può essere presentata anche tramite i patronati, le associazioni di categoria o gli altri soggetti abilitati.

## C. PRESÌDI SANITARI PER I SOGGETTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO

#### **RACCOMANDAZIONI**

I pazienti e i professionisti dovrebbero avere accesso a tutte le categorie di attrezzature e ai presìdi necessari alla cura del diabete, evitando limitazioni ingiustificate.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Si raccomanda di specificare, nella prescrizione del piano terapeutico, il tipo di glucometro scelto per un determinato paziente.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

#### **COMMENTO**

Per facilitare il raggiungimento degli obiettivi glicemici e ridurre il rischio di complicanze, è essenziale che la persona con diabete abbia a disposizione i diversi presidi oggi ritenuti parte integrante della gestione della malattia. A tale scopo materiale sanitario come siringhe, aghi per penne, glucometri e strisce reattive, deve essere fornito in quantità adeguata al tipo di diabete e alla situazione clinica, evitando limitazioni non giustificate che potrebbero costituire un impedimento all'efficacia della cura.

Ai sensi del DM 8/02/1982 (1) e dell'art. 3 della legge 115/87 (2), i presidi da riconoscere ai soggetti affetti da diabete mellito vengono individuati secondo la tipologia appresso indicata. Tale normativa generale è soggetta a modificazioni sulla base di leggi regionali e/o di normative o accordi locali in singole aziende sanitarie locali (3).

- 1. Siringhe per l'iniezione di insulina: sono concedibili ai pazienti insulino-trattati in quantità pari al numero di iniezioni giornaliere e per la durata del mese. Tali siringhe dovranno avere la caratteristica di essere senza spazio morto, sterili, monouso, con ago saldato e diametro dello stesso compreso tra i 28 G e i 31 G. Le siringhe dovranno avere scala U-100, capienza da 0,5 o 1,0 ml; per i pazienti in età pediatrica a richiesta saranno concedibili anche siringhe U-100 da 0,3 ml.
- 2. Aghi per sistemi iniettivi a penna: per i pazienti che utilizzano sistemi iniettivi a penna, gli aghi compatibili con la penna stessa saranno concessi in numero pari al numero di iniezioni mensili.
- 3. Lancette pungidito: si ritiene utile la distribuzione in numero pari a quello delle strisce reattive per glicemia, in considerazione dell'esistenza in commercio di prodotti non più riutilizzabili dopo il primo uso e vista la dizione che tali prodotti riportano: "sterili, monouso".
- 4. Strisce reattive per determinazione della glicemia: il paziente ha diritto a ricevere le strisce reattive che normalmente usa per la determinazione della glicemia capillare in relazione al glucometro in suo possesso. Il numero di strisce reattive prescrivibili presenta delle differenze regionali, e varia a seconda del tipo di diabete, della terapia, del compenso glicometabolico e della presenza di malattie intercorrenti. Sarà comunque sempre il medico

- a identificare e quantificare le esigenze dei pazienti ai quali potranno essere concessi i diversi tipi di presidio. A questo proposito sono state recentemente pubblicate raccomandazioni da parte delle società medico-scientifiche diabetologiche (4).
- 5. Glucometri portatili per la lettura ottica del valore glicemico, che possono trovare indicazione terapeutica per l'autocontrollo e l'autogestione della malattia, potranno essere concessi sempre solo su prescrizione medica. Si raccomanda di specificare, nella prescrizione del piano terapeutico, il tipo di strumento scelto per quel paziente (modello e nome commerciale). La scelta del glucometro va fatta in base alle caratteristiche specifiche dello strumento e in relazione al tipo di paziente (stile di vita, limitazioni manuali o visive...) o alla situazione ambientale in cui viene utilizzato (in corso di attività sportiva, in diverse condizioni di temperatura ambientale) (4).
- 6. Microinfusori: potranno essere concessi solo a pazienti altamente selezionati, motivati e adeguatamente istruiti sempre e solo su specifico parere del medico diabetologo che opera nei Servizi diabetologici di II livello o in servizi di I livello aventi già esperienza in questo campo. Tra i vari sistemi di infusione è opportuno privilegiare i modelli più moderni e affidabili. Anche in questo caso, l'ASL, procederà all'acquisto degli apparecchi, i quali saranno forniti ai pazienti gratuitamente, in comodato d'uso, a cura dei Servizi di diabetologia. Laddove i Servizi di diabetologia siano collocati presso l'Azienda ospedaliera, l'ASL dovrà ovviamente concordare con l'Azienda ospedaliera stessa le modalità più opportune per rendere agevole al cittadino la fruizione di tali apparecchi. Il materiale di supporto all'apparecchio, concedibile nella quantità necessaria al corretto funzionamento dello stesso, non potrà essere che quello più idoneo per l'apparecchio stesso.

#### **Bibliografia**

- 1. Decreto ministeriale 8 febbraio 1982. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 46, 17/02/1982
- 2. Legge 16 marzo 1987, n. 115. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 71, 26/03/1987 www.siditalia.it/component/content/article/45-altri-documenti/135-legge-115-una-legge-a-difesa-dei-diabetici html
- 3. Decreto Presidente della Repubblica, n. 698. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 298, 22/12/1994
- 4. AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioC-SIMeL. Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico http://www.aemmedi.it/files/Linee-

guida\_Raccomandazioni/2013/RACCOMANDAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf

## D. FARMACI CON PRESCRIZIONE SOGGETTA A PIANO TERAPEUTICO

A partire dal 2005, l'AIFA ha spesso posizionato i farmaci innovativi per la cura del diabete nella classe di rimborsabilità A, ma con prescrizione soggetta a diagnosi e piano terapeutico da parte di un centro specialistico.

Negli anni, numerosi farmaci soggetti a questo piano prescrittivo (glargine, detemir, pioglitazone) sono diventati liberamente prescrivibili anche dal MMG.

Un diverso sistema prescrittivo, sempre comportante la compilazione del piano terapeutico, è attualmente utilizzato per i farmaci, di recente introduzione, attivi sul sistema delle incretine (dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide; alogliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin; oltre a preparati di associazione di questi ultimi farmaci con altri), per le nuove insuline (degludec), per gli inibitori del SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin).

Tali farmaci sono sottoposti a monitoraggio dell'AIFA, volto a determinare l'appropriatezza d'uso, il profilo di efficacia, la tollerabilità e la sicurezza nella normale pratica clinica. Il loro utilizzo è limitato alle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o con esso convenzionate, che

abbiano proceduto alla propria registrazione via internet, sul sito: http://antidiabetici.agenziafarmaco.it.

L'AIFA, con apposite determine sui singoli farmaci pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale, stabilisce le indicazioni e le associazioni con altri farmaci per le quali viene concessa la rimborsabilità del farmaco a carico del SSN. Tali regole sono valide per la rimborsabilità a carico del SSN italiano e non coincidono necessariamente con le indicazioni e le associazioni possibili riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto approvate dall'EMA.

Per ogni paziente inserito viene compilata una scheda di raccolta dei dati anagrafici, clinici e di laboratorio, oltre al piano terapeutico, la cui validità è stabilita a seconda del farmaco prescritto. A ogni rinnovo del piano, il diabetologo deve compilare schede di follow-up, segnalando dati clinici relativi all'efficacia della terapia, a eventuali reazioni avverse ed eventi di altra natura. Viene anche preparata una lettera informativa indirizzata al medico di medicina generale, il quale potrà prescrivere il farmaco, nell'ambito di validità del piano, e accedere in qualsiasi momento alla scheda di interruzione del trattamento dei suoi pazienti.

# X. Strategie per migliorare la cura del diabete e Piano nazionale sulla malattia diabetica

#### **RACCOMANDAZIONI**

La cura deve seguire i principi del *Chronic Care Model* (CCM) per assicurare interazioni produttive tra un gruppo di professionisti preparato e proattivo e un paziente informato, attivo e capace di autogestirsi.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Se possibile, il sistema sanitario deve sostenere una cura fondata sul supporto di un team, il coinvolgimento della comunità, i registri dei pazienti, l'utilizzo di sistemi di supporto alle decisioni per le esigenze dei singoli pazienti.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Le decisioni sulla cura devono essere tempestive e fondate su linee-guida basate sulle prove, personalizzate sulle preferenze individuali dei pazienti, le comorbilità e la prognosi complessiva.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

Deve essere adottato uno stile di comunicazione centrata sul paziente che consideri le preferenze del paziente, il livello di alfabetizzazione e affronti e superi le barriere culturali alla cura efficace. (Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

#### **Fondamenti**

In diversi contesti clinici l'attuazione sistematica degli standard di cura del diabete è risultata essere inadeguata. I dati pubblicati sugli *Annali* AMD dimostrano che, nonostante un progressivo miglioramento nel tempo, gli obiettivi di cura non sono ancora raggiunti in modo ottimale ed esistono eterogeneità fra sedi diverse (1,2).

E' verosimile che la causa principale dei livelli di cura inadeguati sia da ricercare nel sistema di erogazione dei servizi, che non è progettato per l'erogazione di cure per patologie croniche, è troppo spesso frammentario, difetta nelle capacità di informazione clinica, spesso duplica i servizi irrazionalmente, non è rivolto alla personalizzazione della cura sulla base delle specificità individuali sociali e sanitarie (3).

Il CCM (Chronic Care Model) si è dimostrato efficace nel miglioramento della qualità di cura del diabete (4).

Gli elementi costitutivi di questo modello sono rappresentati da:

- 1. La programmazione degli interventi (prevenzione, diagnosi, cura e controlli) per migliorare la gestione delle malattie croniche in tutti i loro stadi. Questa programmazione è alla base della cosiddetta "sanità di iniziativa": in essa il team di operatori (ognuno con compiti ben definiti, operante in maniera integrata con tutti gli altri) non si limita ad attendere che le persone con malattie croniche si rivolgano alle strutture sanitarie al momento del bisogno, ma opera in modo da prevenire la comparsa delle malattie e, quando esse si manifestino, in modo da gestirle al meglio e prevenirne le complicanze.
- 2. Il coinvolgimento dei cittadini per diffondere la conoscenza delle malattie e la capacità di autogestione delle stesse.
- 3. Il supporto decisionale per la applicazione di linee-guidata basate sulle prove.
- 4. Sistemi informativi adeguati a offrire la valutazione dei bisogni assistenziali della comunità attraverso l'analisi dei fattori che determinano le condizioni di salute e a fornire interventi

- specifici per il paziente attraverso la raccolta e la gestione dei dati clinici.
- 5. Risorse di comunità e politiche per promuovere attivamente stili di vita sani.
- 6. L'organizzazione dei servizi sanitari per creare una cultura della qualità a tutti i livelli e in tutti gli operatori dello staff.

Per la cura del diabete la creazione di team multidisciplinari si è rivelata il metodo migliore per attuare il modello e per facilitare l'autogestione da parte dei pazienti (5,6,7).

In questa prospettiva si possono individuare tre obiettivi specifici:

- 1. Ottimizzare la condotta del team che fornisce la cura. Dare la priorità e ottimizzare la cura dei pazienti che non raggiungono gli obiettivi (8), attraverso strategie quali: esplicitare gli obiettivi della cura, identificare e superare le barriere culturali a una cura efficace (9,10), integrare le linee-guida basate sulle prove e gli strumenti di informazione clinica nel processo di cura (11), utilizzare tutte le risorse del team (medici specialisti e generalisti, infermieri [12], dietisti, farmacisti [13]). Tutti questi metodi si sono rivelati efficaci nel migliorare il raggiungimento degli obiettivi.
- 2. Sostenere i cambiamenti comportamentali dei pazienti: stile di vita (attività fisica, alimentazione, fumo, mantenimento del peso ottimale, capacità di affrontare situazioni diverse; autogestione della malattia (assunzione e modulazione della terapia; automonitoraggio della glicemia e della pressione arteriosa, se necessario); prevenzione delle complicanze (autocontrollo del piede, screening attivo di tutte le complicanze, vaccinazioni). L'educazione e il supporto continuativo all'autotrattamento del diabete si sono dimostrati efficaci nel migliorare la autocura, la soddisfazione e gli obiettivi dei pazienti (14,15).
- 3. Cambiare l'organizzazione del sistema di cura. I cambiamenti che si sono dimostrati efficaci nel migliorare la qualità di cura del diabete sono: fondare la cura su linee-guida basate sulle prove (4), ampliare il ruolo dei team assistenziali (17,18), ridisegnare i processi di cura (19), utilizzare in modo ottimale le cartelle elettroniche (20,21), attivare ed educare i pazienti (22,23), identificare e utilizzare risorse di comunità e politiche per sostenere stili di vita sani (24).

#### Il Piano sulla malattia diabetica

Il trattamento ottimale del diabete richiede un approccio organizzato e sistematico a livello nazionale e locale con l'utilizzo nella clinica di un team coordinato di professionisti dedicati che lavorino in un ambiente il cui obiettivo principale sia una cura di alta qualità che pone al centro il paziente. In questa prospettiva nel dicembre 2012 è stato varato dal Ministero della Salute il Piano sulla malattia diabetica, preparato dalla Commissione Nazionale Diabete, nell'ambito della Direzione generale per la programmazione sanitaria del Dipartimento della programmazione e dell'ordinamento del Sistema sanitario nazionale (25).

Il Piano nasce dall'esigenza di sistematizzare a livello nazionale tutte le attività nel campo della malattia diabetica al fine di rendere più omogeneo il processo diagnostico-terapeutico. Esso illustra le principali vie per affrontare le problematiche relative alla malattia, individuando obiettivi centrati sulla prevenzione, sulla diagnosi precoce, sulla gestione della malattia e delle complicanze, sul miglioramento dell'assistenza e degli esiti. All'interno del piano sono definiti obiettivi, generali e specifici, strategie e linee di indirizzo prioritarie. Vengono pure disegnate alcune modalità di assistenza alle persone con diabete. Vengono infine indicate alcune aree ritenute prioritarie per il miglioramento della assistenza diabetologica, finalizzate a eventuali progetti-obiettivo, nella considerazione che il piano costituisca la piattaforma su cui costruire programmi di intervento

specifici scelti e condivisi con Regioni e Province autonome.

Per prevenire il diabete e ridurne l'impatto sociale è tuttavia necessario che il SSN nelle sue articolazioni, le associazioni di pazienti, la comunità medica e scientifica, le persone con diabete e tutti coloro che li assistono si adoperino per assicurare un efficace coordinamento dei servizi.

Per il successo del piano sono quindi elementi essenziali l'organizzazione e la corretta allocazione delle risorse umane e strutturali: in particolare i professionisti specializzati nell'assistenza diabetologica, i medici di medicina generale, i pediatri di libera scelta e tutti gli altri interlocutori sanitari devono intervenire in modo integrato e coordinato, migliorare le loro conoscenze per fornire appropriate indicazioni e assumere, ove necessario, comportamenti in grado di garantire anche un supporto psicosociale.

Di non secondaria importanza è il ruolo del volontariato, che deve divenire un interlocutore stabile nelle attività di programmazione e verifica e che, attraverso specifici processi di qualificazione, può divenire partner per lo sviluppo di programmi e attività di informazione/educazione dei pazienti e dei caregiver.

Inoltre, un corretto sviluppo dei servizi non può fare a meno di un'approfondita conoscenza dell'incidenza, della prevalenza, dei cambiamenti nei trend e dei costi relativi al diabete. L'esistenza di un adeguato sistema informativo, costruito e reso accessibile a livello locale, regionale e nazionale, appare pertanto necessaria per procedere alla programmazione e alla pianificazione degli interventi.

Una ricerca di qualità è infine richiesta per la prevenzione, la diagnosi precoce e il miglioramento del trattamento per le persone con o a rischio di diabete.

Il Piano sulla malattia diabetica è in continuità con numerose linee di attività del Ministero della Salute iniziate da tempo, in particolare con il progetto IGEA (Integrazione, Gestione e Assistenza per la malattia diabetica) (26) e il sistema PASSI (Progressi delle aziende sanitarie per la Salute in Italia) (27).

Il progetto IGEA ha rappresentato la prima esperienza organica di un programma nazionale di governo clinico nel campo delle patologie croniche. Attraverso un insieme di azioni e interventi ha favorito l'adozione di programmi di gestione integrata, dando indicazioni organizzative e operative per la gestione integrata del diabete. In particolare:

- è stata definita una linea-guida sui requisiti clinico organizzativi per la gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto con l'obiettivo di definire le modalità organizzative, formulare le raccomandazioni per migliorare la qualità della cura e per prevenire le complicanze del diabete e definire gli indicatori per il monitoraggio del processo e degli esiti di cura;
- sono stati definiti requisiti informativi per un sistema di gestione integrata del diabete insieme a un set minimo di indicatori clinici, di sistema e di attuazione;
- è stato definito un piano nazionale di formazione e sono state realizzate numerose edizioni, nazionali e regionali, del corso di formazione per formatori e del corso per operatori;
- è stato realizzato un documento sui percorsi assistenziali per la gestione integrata.

Il sistema PASSI (Progressi delle aziende sanitarie per la Salute in Italia) è un programma continuo di sorveglianza della popolazione italiana adulta (18-69 anni) sui principali fattori di rischio per la salute (sedentarietà, scorretta alimentazione, fumo, alcol, rischio cardiovascolare, sicurezza domestica, screening oncologici, ecc.), affidato dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'ISS.

Il sistema PASSI, rilevando la presenza dei fattori di rischio associati al diabete e monitorando alcune attività di controllo e prevenzione, fornisce informazioni utili sulla qualità dell'assistenza

ricevuta dalle persone diabetiche. Il PASSI, inoltre, raccoglie dati direttamente sul diabete attraverso un modulo specifico che viene somministrato dagli intervistatori a quanti affermano di avere ricevuto tale diagnosi.

La mission del Piano sulla malattia diabetica è:

- promuovere la prevenzione primaria e la diagnosi precoce;
- centrare l'assistenza sui bisogni complessi di salute del cittadino;
- contribuire al miglioramento della tutela assistenziale della persona con o a rischio di diabete, riducendo il peso della malattia sulla singola persona, sul contesto sociale e sul Servizio Sanitario;
- contribuire a rendere i servizi più efficaci ed efficienti in termini di prevenzione e assistenza, assicurando equità di accesso e contrastando le disuguaglianze sociali;
- promuovere la continuità assistenziale, favorendo l'integrazione fra gli operatori;
- contribuire a ridurre la variabilità clinica, diffondendo la medicina basata sulle evidenze (EBM);
- promuovere l'utilizzo congruo delle risorse.

In queste prospettive, nel pieno rispetto dei modelli organizzativi e operativi delle singole regioni e delle specificità dei contesti locali, il piano sulla malattia diabetica:

- definisce ampi obiettivi e linee di indirizzo prioritarie;
- definisce indirizzi strategici per specifici interventi;
- descrive modelli per ottimizzare la disponibilità e l'efficacia dell'assistenza;
- evidenzia le aree dell'assistenza che richiedono ulteriore sviluppo.

Sono stati definiti dieci obiettivi generali, che focalizzano l'attenzione su alcune aree chiave, al fine di ridurre l'impatto della malattia sulle persone con o a rischio di diabete, sulla popolazione e sul SSN. Tali obiettivi non sono elencati per importanza e non vi è una implicazione di priorità:

- 1. "Migliorare la capacità del SSN nell'erogare e monitorare i servizi, attraverso l'individuazione e l'attuazione di strategie che perseguano la razionalizzazione dell'offerta e che utilizzino metodologie di lavoro basate soprattutto sull'appropriatezza delle prestazioni erogate".
- 2. "Prevenire o ritardare l'insorgenza della malattia attraverso l'adozione di idonei stili di vita; identificare precocemente le persone a rischio e quelle con diabete; favorire adeguate politiche intersettoriali per la popolazione generale e a rischio e per le persone con diabete".
- 3. "Aumentare le conoscenze circa la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e l'assistenza, conseguendo, attraverso il sostegno alla ricerca, progressi di cura, riducendo le complicanze e la morte prematura".
- 4. "Rendere omogenea l'assistenza, prestando particolare attenzione alle disuguaglianze sociali e alle condizioni di fragilità e/o vulnerabilità sociosanitaria sia per le persone a rischio che per quelle con diabete".
- 5. "Nelle donne diabetiche in gravidanza raggiungere outcome materni e del bambino equivalenti a quelli delle donne non diabetiche; promuovere iniziative finalizzate alla diagnosi precoce nelle donne a rischio; assicurare la diagnosi e l'assistenza alle donne con diabete gestazionale".
- 6. "Migliorare la qualità di vita e della cura e la piena integrazione sociale per le persone con diabete in età evolutiva anche attraverso strategie di coinvolgimento familiare".
- 7. "Organizzare e realizzare le attività di rilevazione epidemiologica finalizzate alla programmazione e al miglioramento dell'assistenza, per una gestione efficace ed efficiente della malattia".

- 8. "Aumentare e diffondere le competenze tra gli operatori della rete assistenziale favorendo lo scambio continuo di informazioni per una gestione efficace ed efficiente, centrata sulla persona".
- 9. "Promuovere l'appropriatezza nell'uso delle tecnologie".
- 10. "Favorire varie forme di partecipazione, in particolare attraverso il coinvolgimento di associazioni riconosciute di persone con diabete, sviluppando l'empowerment delle persone con diabete e delle comunità".

I capisaldi per consolidare la strategia del Piano sono:

- Rete assistenziale con forte integrazione tra medici di medicina generale/pediatri di libera scelta, team della struttura specialistica e associazioni di volontariato.
- Assistenza ambulatoriale per ridurre il numero dei ricoveri evitabili.
- Team specialistici dedicati.
- Adeguata organizzazione delle attività del medico di medicina generale/pediatra di libera scelta.
- Ingresso nel percorso diagnostico-terapeutico attraverso la valutazione dell'intensità di cura
  e in relazione alla "stadiazione" della malattia e dei fabbisogni assistenziali dei pazienti, in
  una logica di "salute globale", un concetto di salute che includa anche l'illness, cioè la
  "malattia vissuta" e i bisogni non clinici.
- Sistemi di misura e di miglioramento della qualità delle cure e della qualità della vita.
- Autonomizzazione della persona con diabete (empowerment nella cura e nella gestione del percorso assistenziale).
- Responsabilizzazione delle direzioni strategiche e dei responsabili gestionali.
- Efficaci sistemi di comunicazione.
- Ruolo delle farmacie nell'approccio integrato alla gestione del diabete.

Alcuni dati recentemente pubblicati, ad esempio quelli del progetto internazionale DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) (28) e i primi dati dello stesso studio italiano (29), hanno individuato aree di criticità nella assistenza diabetologica (in particolare legate all'impatto psicosociale della malattia), facendo emergere carenze su cui è necessario concentrare un forte impegno. Sono state evidenziate barriere di comunicazione tra operatori sanitari e tra operatori e paziente, carenze nella continuità assistenziale, scarsa aderenza alla terapia farmacologica e non farmacologica, ricadute su molteplici aspetti della vita personale e familiare della persona con diabete.

Il piano ha definito pertanto le aree di miglioramento della assistenza diabetologica in Italia:

- a. stili di vita
- b. controllo dei fattori di rischio cardiovascolari
- c. gestione delle complicanze vascolari
- d. educazione terapeutica
- e. terapia farmacologica
- f. piede diabetico
- g. patologie del cavo orale
- h. diabete e gravidanza
- i. diabete in età evolutiva
- j. passaggio dalla diabetologia pediatrica a quella dell'adulto
- k. gestione della persona con diabete ricoverata per altra patologia
- I. uso appropriato delle tecnologie

- m. associazioni di persone con diabete
- n. epidemiologia e registrazione dei dati.

E' stato infine definito un sistema di monitoraggio del piano, da indirizzarsi lungo alcune direttrici:

- i. il monitoraggio a livello centrale, del recepimento del Piano da parte delle Regioni a livello locale, attraverso l'analisi, finalizzata al benchmarking interegionale, degli atti formali di recepimento, nonché degli strumenti conseguenti, di cui ogni regione si doterà (linee di indirizzo, piani programmatici) per contestualizzare, sulla base delle proprie scelte strategiche specifiche ma in armonia con una logica di "unitarietà nella differenza", l'articolazione organizzativa e operativa prevista dal Piano e il processo attuativo dei progetti in esso indicati;
- ii. il monitoraggio degli assetti organizzativi e operativi che scaturiranno dalle scelte attuative del piano nelle singole regioni; in particolare: la riorganizzazione e il riorientamento dei servizi attuali verso la prospettiva di un "nuovo sistema di cure primarie", relativamente alla gestione del diabete mellito, più orientato all'efficacia, all'efficienza e a una vera attenzione ai bisogni "globali" (non solo clinici) dei pazienti, alle potenzialità di questi ultimi nell'autogestione della propria patologia e dei propri percorsi assistenziali, alla effettiva valorizzazione dei contributi scaturenti dalla rete dei caregiver e, più in generale, dalle risorse comunitarie, in primis quelle del volontariato qualificato;
- iii. l'andamento dei principali indicatori di salute relativi alla patologia diabetica per cercare di comprendere, nel breve e nel medio/lungo periodo, quanto le strategie attuate, e non solo ipotizzate, siano effettivamente in grado di generare risultati in termini di performance, di outcome, di modalità e di costi di gestione.

Sono stati quindi proposti degli indicatori di piano a diversi livelli:

- Monitoraggio a livello centrale del recepimento del Piano da parte delle Regioni Indicatori proposti:
  - delibera regionale di recepimento del Piano;
  - atti di costituzione di apposita commissione o gruppo a livello regionale per la sua diffusione e norme per la sua attuazione regionale;
  - censimento delle strutture specialistiche con analisi dati disponibili.
- Valutazione degli effetti dell'attuazione del Piano basata sugli outcome Indicatori proposti:
  - attivazione della rete assistenziale (delibere, norme che definiscano e regolamentino la integrazione e il lavoro in rete);
  - acquisizione nelle singole aziende sanitarie degli atti necessari per raggiungere gli obiettivi del piano;
  - prevalenza e incidenza del diabete nella popolazione generale;
  - prevalenza del diabete in ospedale.
- Valutazione delle strategie basata sulla regolare revisione delle linee di indirizzo del Piano e dei progressi fatti verso la loro attuazione Indicatori proposti:
  - adozione locale di PDTA specifici per il diabete;
  - formazione locale di gruppi multiprofessionali (diabetologi, medici di medicina generale, operatori sanitari di diabetologia, direzioni sanitarie, associazioni) per il coordinamento

- dell'attività diabetologica e la definizione del PDTA;
- progettazione e realizzazione di interventi integrati sociosanitari di prevenzione del diabete;
- progettazione e realizzazione di interventi integrati sociosanitari di prevenzione dell'obesità;
- progettazione e realizzazione di interventi integrati sociosanitari di prevenzione del rischio cardiovascolare.

Gli indicatori proposti potrebbero essere declinati a livello centrale e locale, secondo le varie competenze:

- A livello centrale
  - delibera regionale di recepimento del Piano;
  - atti costituzione di apposita commissione o gruppo a livello regionale per la sua diffusione e norme per la sua attuazione regionale;
  - atti di attivazione della rete assistenziale (delibere, norme che definiscano e regolamentino la integrazione e il lavoro in rete).
- A livello regionale e aziendale
  - adozione locale di PDTA specifici per il diabete;
  - formazione locale di gruppi multiprofessionali (diabetologi, medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, operatori sanitari diabetologici, direzioni sanitarie, associazioni) per il coordinamento dell'attività diabetologica e la definizione del PDTA;
  - progettazione e realizzazione di interventi integrati sociosanitari di prevenzione del diabete;
  - progettazione e realizzazione di interventi integrati sociosanitari di prevenzione dell'obesità;
  - progettazione e realizzazione di interventi integrati sociosanitari di prevenzione del rischio cardiovascolare;
  - attivazione del flusso informativo integrato tra le aziende per la patologia diabetica.

#### Bibliografia

- 1. Annali AMD 2012 http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf
- 2. Annali AMD 2010 www.infodiabetes.it/files/ANNALI2010.pdf
- 3. American Diabetes Association. Strategies for improving care. Diabetes Care 2016;39(suppl 1):S6-S12
- 4. The Robert Wood Johnson Foundation. Evidence for better care: diabetes. www.improvingchroniccare.org/index.php?p = Diabetes&s = 86
- 5. Renders CM, Valk GD, Griffin S, et al. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. Cochrane Database Syst Rev 2001;(1):CD001481
- 6. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. N Engl J Med 2010;363:2611-2620
- 7. Parchman ML, Zeber JE, Romero RR, et al. Risk of coronary artery disease in type 2 diabetes and the delivery of care consistent with the chronic care model in primary care settings: a STARNet study. Med Care 2007;45:1129-1134
- 8. Davidson MB. How our current medical care system fails people with Diabetes: lack of timely, appropriate clinical decisions. Diabetes Care 2009;32:370-372
- 9. Schillinger D, Piette J, Grumbach K, et al. Closing the loop: physician communication with diabetic patients who have low health literacy. Arch Intern Med 2003;163:83-90
- 10. Rothman R, Malone R, Bryant B, et al. The relationship between literacy and glycemic control in a diabetes disease-management program. Diabetes Educ 2004;30:263-273
- 11. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. JAMA 2005;293:1223-1238
- 12. Davidson MB, Ansari A, Karlan VJ. Effect of a nurse-directed diabetes disease management program on urgent care/emergency room visits and hospitalizations in a minority population. Diabetes Care 2007;30:224-227
- 13. Wubben DP, Vivian EM. Effects of pharmacist outpatient interventions on adults with diabetes mellitus: a systematic

review. Pharmacotherapy 2008;28:421-436

- 14. Duncan I, Birkmeyer C, Coughlin S, et al. Assessing the value of diabetes education. Diabetes Educ 2009;35:752-760
- 15. Haas L, Maryniuk M, Beck J, et al.; on behalf of the 2012 Standards Revision Task force national standards for diabetes self-management education and support. Diabetes Care 2014 37:S144-S153
- 16. O'Connor PJ, Bodkin NL, Fradkin J, et al. Diabetes performance measures: current status and future directions. Diabetes Care 2011;34:1651-1659
- 17. Coleman K, Austin BT, Brach C, et al. Evidence on the Chronic Care Model in the new millennium. Health Aff (Millwood) 2009;28:75-85
- 18. Peikes D, Chen A, Schore J, et al. Effects of care coordination on hospitalization, quality of care, and health care expenditures among Medicare; JAMA 2009;301:603-618
- 19. Feifer C, Nemeth L, Nietert PJ, et al. Different paths to high-quality care: three archetypes of top-performing practice sites. Ann Fam Med 2007;5:233-241
- 20. Cebul RD, Love TE, Jain AK, et al. Electronic health records and quality of diabetes care. N Engl J Med 2011;365 825-833
- 21. Ralston JD, Hirsch IB, Hoath J, et al. Web-based collaborative care for type 2 diabetes: a pilot randomized trial. Diabetes Care 2009;32:234-239
- 22. Battersby M, Von Korff M, Schaefer J, et al. Twelve evidence-based principles for implementing self-management support in primary care. Jt Comm J Qual Patient Saf 2010;36:561-570
- 23. Grant RW, Wald JS, Schnipper JL, et al. Practice-linked online personal health records for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2008;168:1776-1782
- 24. Pullen-Smith B, Carter-Edwards L, Leathers KH. Community health ambassadors: a model for engaging community leaders to promote better health in North Carolina. J Public Health Manag Pract 2008;14(suppl):S73-S81
- 25. Ministero della Salute, Commissione Nazionale Diabete, Direzione generale per la programmazione sanitaria del Dipartimento della programmazione e dell'ordinamento del sistema sanitario nazionale. Piano sulla malattia diabetica. <a href="https://www.salute.gov.it/imgs/C\_17\_pubblicazioni\_1885\_allegato.pdf">www.salute.gov.it/imgs/C\_17\_pubblicazioni\_1885\_allegato.pdf</a> (visitato il 30/09/2015)
- 26. Sistema IGEA: Integrazione, gestione e assistenza, a cura del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Accessibile al: www.epicentro.iss.it/igea/ (visitato il 30/09/2015)
- 27. La sorveglianza Passi. Progressi delle aziende sanitarie per la Saluté in Italia. Accessibile al: www.epicentro.iss.it/passi (visitato il 30/09/2015)
- 28. DAWN, about Diabetes Attitudes, Wishes and Needs. Accessibile al: www.dawnstudy.com/ (visitato il 30/09/ 2015)
- 29. Studio DAWN italiano. Accessibile al: www.dawnstudyitaly.com/DAWN\_italy.html (visitato il 30/09/ 2015)

## XI. Appendice - Indicatori

La misura delle performance, la presentazione dei risultati alle parti sociali, la sempre maggiore estensione delle responsabilità dei professionisti gioca oggi un'importante partita in tutti i sistemi sanitari. Ai tecnici della sanità viene sempre più spesso richiesto di rendere conto del loro comportamento e di saper individuare e migliorare gli ambiti lavorativi di minor qualità; in questo senso, trovare e analizzare in tempi rapidi le informazioni diventa essenziale.

I database di tipo amministrativo, ormai molto diffusi, sono di scarsa utilità per gli scopi più propriamente medici e molte organizzazioni sanitarie nel mondo, per risolvere questo limite, hanno implementato strategie di promozione e sviluppo dell'uso di banche dati negli ambienti clinici.

Le principali criticità riguardanti la qualità di questi database sono rappresentate dal grado di copertura della popolazione assistita e dall'esattezza dei dati raccolti. Un database diventa uno strumento di lavoro di buona qualità se assicura da un lato il massimo di completezza nella raccolta dati, includendo al suo interno il maggior numero di soggetti eleggibili, dall'altro la presenza di variabili ben definite, affidabili, inserite secondo codifiche e regole dichiarate in modo esplicito (Tabella 40) (1).

Tabella 40. Considerazioni di metodo per la qualità di un database

#### COPERTURA DELLA POPOLAZIONE ELEGGIBILE

- Completezza dei dati clinici
- Rappresentatività della popolazione nella situazione territoriale
- Entità d'inclusione nel data base dei soggetti ambulatoriali eleggibili
- Entità di copertura delle informazioni per singolo paziente

#### **ACCURATEZZA**

- Uso di definizioni esplicite delle variabili
- Uso di regole esplicite per la raccolta dati
- Definizione del formato con cui sono raccolti i dati
- Affidabilità delle codifiche dei dati
- Validazione dei dati raccolti
- Indipendenza delle osservazioni

#### Raccolta dati, misurazioni, analisi, miglioramento

Ogni Servizio di Diabetologia per essere in grado di dimostrare la conformità della propria organizzazione rispetto alle migliori conoscenze scientifiche del momento dovrebbe prevedere la progettazione e l'attuazione delle azioni di misura, d'analisi e di monitoraggio. Costruire un sistema informativo capace di raccogliere informazioni per misurare la qualità della pratica professionale permetterebbe: di ottenere una raccolta ragionata di informazioni capaci di evidenziare i problemi generali e specifici dell'organizzazione, di orientare le decisioni professionali, di modificare i processi lavorativi degli staff, di porre le basi per il miglioramento degli esiti clinici, gestionali ed economici (vedi estratto della tabella UNI EN ISO 9001:2008, Tabella 41) (2).

Gli Standard di cura italiani rappresentano lo sforzo congiunto delle società medico-scientifiche e delle associazioni coinvolte nella cura del diabete per la produzione di raccomandazioni per la pratica clinica quanto più possibile basate sulle evidenze scientifiche.

#### Tabella 41. UNI EN ISO 9001:2008

## 8 Misurazione, analisi e miglioramento

#### 8.2 Monitoraggio e misurazione

#### 8.2.2 Audit interno

L'organizzazione deve condurre a intervalli pianificati audit interni per determinare se il sistema di gestione per la qualità:

a) è conforme a quanto pianificato (la stessa norma al punto 7.1 dichiara che l'organizzazione deve pianificare e sviluppare i processi necessari per la realizzazione del prodotto, che, per i presenti *Standard*, deve essere inteso come il servizio erogato dal centro diabetologico);

b) è efficacemente attuato e mantenuto.

#### 8.2.3 Monitoraggio e misurazione dei processi - Requisiti

L'organizzazione deve applicare metodi adeguati per monitorare e, ove applicabile, misurare i processi del sistema di gestione per la qualità. Questi metodi devono dimostrare la capacità dei processi di ottenere i risultati pianificati. Qualora i risultati pianificati non siano ottenuti, devono essere intraprese correzioni e azioni correttive, per quanto appropriato.

**Nota:** Nel determinare metodi adeguati, è consigliabile che l'organizzazione prenda in considerazione il tipo e l'estensione del monitoraggio o della misurazione appropriati per ciascuno dei propri processi in relazione all'impatto sulla conformità del prodotto e sull'efficacia del sistema di gestione per la qualità.

#### 8.2.4 Monitoraggio e misurazione dei prodotti - Requisiti

L'organizzazione deve monitorare e misurare le caratteristiche del prodotto per verificare che i requisiti del prodotto siano stati soddisfatti.

Da ref. 2.

Tuttavia, la semplice disseminazione di raccomandazioni basate sull'evidenza può non essere sufficiente per influenzare e ottimizzare la pratica clinica. Infatti, molteplici possono essere i fattori che influenzano la qualità della cura erogata, rendendola a volte distante dai target raccomandati.

Diventa sempre più forte l'esigenza di integrare la diffusione di raccomandazioni per la pratica clinica con l'utilizzo di sistemi di misurazione del loro impatto e di confronto delle performance dei centri. La misura del divario esistente tra qualità di cura ideale, rappresentata dai target raccomandati, e qualità di cura erogata e l'analisi approfondita delle possibili cause di tale divario possono rappresentare un potente strumento per indurre effettivi cambiamenti nella pratica clinica (3-7).

Partendo da queste premesse, diverse organizzazioni sanitarie, tra cui l'IDF, hanno promosso da qualche anno iniziative per misurare e migliorare la qualità della cura nelle persone con diabete (5-11).

#### Gli indicatori di qualità

Gli indicatori (8-16) sono delle variabili che aiutano a descrivere i complessi fenomeni dell'assistenza sanitaria e che permettono di prendere le decisioni necessarie al suo miglioramento continuo. Di norma gli indicatori sono categorizzati in varie tipologie, secondo il tipo di informazione che consentono di rilevare:

- 1. *indicatori di struttura:* includono le caratteristiche strutturali e organizzative dei centri e le caratteristiche dei medici:
- 2. *indicatori di processo:* includono le procedure diagnostiche, preventive, terapeutiche e riabilitative messe in atto:
- 3. *indicatori di esito o outcome:* includono parametri che permettono di valutare i cambiamenti, favorevoli o avversi, nello stato di salute reale o potenziale di una persona, gruppo o

comunità, che possono essere attribuiti all'assistenza ricevuta. Le misure di outcome possono a loro volta essere distinte in misure intermedie (ad es., controllo metabolico, valori pressori, valori di colesterolo) e misure finali (eventi cardiovascolari maggiori, mortalità, ecc.).

Dato che la "fattibilità", ovvero la possibilità di raccogliere il dato in maniera accurata, attendibile, riproducibile e a un costo ragionevole, è un requisito fondamentale, l'obiettivo primario di questo genere di iniziative è definire un set di indicatori "minimale ma efficace", cioè in grado di descrivere adeguatamente la pratica clinica, ma ottimizzando nello stesso tempo lo sforzo richiesto per la raccolta dei dati. Gli indicatori proposti, quindi, rappresentano sempre un bilancio tra rilevanza clinica e fattibilità. A tal proposito, è interessante notare che, proprio alla luce della difficoltà di raccogliere alcuni dati in maniera accurata, standardizzata e riproducibile per la maggioranza dei pazienti, esistono aspetti chiave nella cura della patologia diabetica (es. i percorsi educativi e l'insorgenza di complicanze micro- e macrovascolari) che attualmente sono esclusi dai set di indicatori normalmente impiegati.

Oltre alle difficoltà legate alla raccolta standardizzata dei dati, un'altra ragione per l'esclusione di indicatori di outcome finali quali amputazione, cecità, eventi cardiovascolari ecc., è dovuta alla impossibilità di legare il miglioramento della performance a livello del singolo centro con l'immediato miglioramento dell'indicatore. La valutazione di questa tipologia di misure, quindi, è importante perlopiù nel confronto tra diversi sistemi sanitari e in termini di indicatori di popolazione, più che come risultato dell'attività di miglioramento continuo.

Anche per la misura di indicatori di esito intermedio possono esserci delle difficoltà. E' infatti ormai chiaro che gli obiettivi metabolici da raggiungere nei singoli pazienti possano essere differenti e dipendere da numerosi altri fattori (età, complicanze, aspettative di vita, ecc.) (17). Pertanto gli indicatori dovrebbero essere personalizzati sugli obiettivi da raggiungere nei singoli pazienti, ma questo è spesso difficile da realizzare (18).

#### Le cartelle cliniche informatizzate

Un aiuto nella determinazione degli indicatori di qualità può venire dall'utilizzo nella gestione dei pazienti di cartelle cliniche informatizzate (19). Per far ciò è necessario definire in maniera rigorosa, la lista degli indicatori e quale sia il "set standard" di informazioni sul diabete necessario per poterli correttamente determinare.

Per far sì che tale set di dati possa essere ottenuto da diverse cartelle informatizzate è necessario che il formato e/o unità di misura di tali dati sia esattamente definito, possibilmente utilizzando le codifiche universali disponibili, come ad es. i codici ICD-9-CM e ATC per esprimere univocamente patologie e classi di farmaci.

Solo se un sistema è concepito secondo questi canoni può fornire dei dati che possono essere utilizzati dalla singola struttura, ma anche aggregati con quelli forniti da altre strutture ed essere utilizzati per instaurare confronti efficienti tra diverse strutture o tra diversi contesti sanitari.

Questo renderebbe possibile valutare il gap esistente tra la propria performance e specifici standard rappresentati sia dai target raccomandati, sia, soprattutto, dai risultati ottenuti, in condizioni d'assistenza analoghe, dai centri "best performer".

L'analisi dei dati dovrebbe quindi contribuire a orientare le decisioni su come modificare alcuni aspetti organizzativi e dell'attività in staff e su come porre le basi per il miglioramento continuo degli esiti clinici e gestionali (20-22).

#### L'esperienza italiana: gli Annali AMD

In Italia, AMD ha attivato da diversi anni un processo articolato rivolto all'identificazione dei parametri per la valutazione della qualità dell'assistenza diabetologica e alla loro applicazione su un campione

#### molto ampio di strutture.

In dettaglio, l'intero percorso ha previsto diverse fasi:

- Il primo passo è consistito nell'identificazione di un set di indicatori utili per valutare la qualità dell'assistenza erogata dalle strutture diabetologiche. Gli indicatori AMD vengono periodicamente aggiornati per tener conto delle nuove evidenze scientifiche e delle nuove raccomandazioni che emergono a livello internazionale. L'ultima versione è stata rilasciata nel 2013 (23).
- Attualmente l'iniziativa Annali AMD prevede la valutazione sistematica di 68 indicatori, di cui 15 condivisi con l'IDF. Si tratta di indicatori di processo, di outcome intermedio, di intensità/appropriatezza terapeutica e di uno score di qualità di cura complessiva (score Q), che si è dimostrato in grado in diversi studi indipendenti di predire l'insorgenza delle complicanze sia macro- sia microvascolari (24).
- Contestualmente è stato prodotto il *File dati* AMD, ovvero il set standardizzato di dati, desumibili dalla cartella clinica informatizzata, necessario per costruire gli indicatori.
- E' stato creato, su base volontaristica, un network di Servizi di diabetologia, in cui l'unico criterio d'inclusione era la dotazione di una cartella clinica informatizzata in grado di estrarre il File dati AMD.
- Dal 2004, i centri hanno fornito il loro File dati AMD.
- I dati sono stati analizzati centralmente e pubblicati ogni anno come Annali AMD (25).
- In parallelo, ai centri è stato fornito il "Software Indicatori" per la valutazione della propria performance e il confronto con i risultati medi nazionali.

Nell'arco degli anni (dal 2004 al 2012) il numero dei centri coinvolti nella raccolta è aumentato da 89 a 300, per un totale annuo di oltre 550.000 persone con diabete. Si è registrato un miglioramento nella maggioranza degli indicatori impiegati, soprattutto nei centri che hanno aderito all'iniziativa fin dalla prima edizione. Parallelamente si è registrato un miglioramento della "bontà del dato", stabilita secondo specifici criteri di accuratezza e completezza, di per sé indice di miglioramento della qualità dell'assistenza (26,27).

#### Gli indicatori di qualità selezionati

I 15 indicatori condivisi tra AMD e IDF sono da intendere come un set di indicatori più essenziale e in grado di consentire anche confronti con altre realtà assistenziali di altri paesi. Si propone di seguito il dettaglio di tale set minimale, ma al tempo stesso esaustivo di indicatori assieme a modalità standardizzate per il loro calcolo. Rispetto agli indicatori IDF, negli indicatori AMD alcuni parametri presentano dei target diversi, più in linea con la realtà italiana (Tabella 42).

#### **Bibliografia**

- 1. Working Group. Report of the Working Group on Transparency and Accountability. Washington, DC: International Monetary Fund;1998
- 2. Norma Europea. Sistemi di gestione per la qualità; requisiti. UNI EN ISO 9001; novembre 2008
- 3. Hayward RA, Hofer TP, Kerr EA, et al. Quality improvement initiatives: issues in moving from diabetes guidelines to policy. Diabetes Care 2004;27(suppl 2):B54-60
- 4. Fleming BB, Greenfield S, Engelgau MM, et al. The Diabetes Quality Improvement Project: moving science into health policy to gain an edge on the diabetes epidemic. Diabetes Care 2001;24:1815-1820
- 5. Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, et al. A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s. Ann Intern Med 2002;136:565-574
- 6. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of Diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012:379:2252-2261
- 7. Worswick J, Wayne, SC, Bennett R, et al. Improving quality of care for persons with diabetes: an overview of systematic reviews what does the evidence tell us? Systematic Rev 2013;2:26

- 8. Nicolucci A, Greenfield S, Mattke S. Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries. Int J Qual Health Care 2006;18(suppl 1):26-30
- 9. TRIAD Study Group: The Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study: a multicentre study of diabetes in managed care. Diabetes Care 2002;25:386-389
- 10. EUCID Health & Consumer Protection Directorate General. Final report European Core Indicators in Diabetes project. Accessibile al: <a href="http://ec.europa.eu/health/ph\_projects/2005/action1/docs/action1\_2005\_frep\_11\_en.pdf">http://ec.europa.eu/health/ph\_projects/2005/action1/docs/action1\_2005\_frep\_11\_en.pdf</a> (visitato il 30/09/2015)
- 11. IDF Guideline for type 2 diabetes. Accessible al: <a href="https://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf">www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf</a> (visitato il 30/09/2015)
- 12. Joint Commission on Accreditation of healthcare Organization. Characteristics of indicators in primer on indicator development and application. Oakbrook Terrace (IL), 1990
- 13. Donabedian A. Outcomes and quality. QRB 1992;19:356-360
- 14. Morosini PL, Zanetti M. Gli indicatori sanitari: presentazione. Epid Prev 1983;19-20
- 15. Nicolucci A, Greenfield S, Mattke S. Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries. Int J Qual Health Care 2006;18 (suppl 1):26-30
- 16. Ahmann AJ. Guidelines and performance measures for diabetes. Am J Manag Care 2007;13(suppl 2):S41-46
- 17. Laiteerapong N, Priya MJ, Aviva GN, et al. Public health implications of recommendations to individualize glycemic targets in adults with diabetes. Diabetes Care 2013;36:84-89
- 18. O'Connor PJ, Bodkin NL, Fradkin J, et al. Diabetes performance measures: current status and future directions. Diabetes Care 2011:34:1651-1659
- 19. Cebul RD, Love TE, Jain AK, et al. Electronic health records and quality of diabetes care. N Engl J Med 2011;365:825-833
- 20. Gill JM, Foy AJ Jr, Ling Y. Quality of outpatient care for diabetes mellitus in a national electronic health record network. Am J Med Qual 2006;21:13-17
- 21. Giorda CB, Guida P, Avogaro A, et al.; on behalf of the EFFECTUS Steering Committee. Association of physicians' accuracy in recording with quality of care in cardiovascular medicine. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:722-728
- 22. Club Diabete Sicilia. Five-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics. Diabetes Care 2008;31:57-62
- 23. Nuovi indicatori File dati AMD 2014. Accessibile al: www.infodiabetes.it/pages/annali\_amd/ (visitato il 30/09/2015)
- 24. Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M. Quality of diabetes predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. Diabetes Care 2011;34:347-352
- 25. Annali AMD. Analisi prospettica 2004-2011. Accessibile al: http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf (visitato il 30/09/2015)
- 26. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, et al.; Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. Diabetes Care 2008;3:2166-2168
- 27. Giorda CB, Nicolucci A, Pellegrini F, et al. Improving quality of care in people with type 2 diabetes through the Associazione Medici Diabetologi-Annals initiative: a long-term cost-effectiveness analysis. Diabet Med 2014;31:615-623