AMD
ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI
1974 ANNO DI FONDAZIONE

SID
fondata nel 1964
Società Italiana di Diabetologia

STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

2018

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018

Questo testo è disponibile in forma elettronica presso i siti istituzionali di AMD e SID

Data di rilascio: 27 aprile 2018

© Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018*
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.

Il livello delle prove scientifiche alla base di ogni raccomandazione è stato classificato secondo quanto previsto dal **Sistema nazionale delle linee-guida**, come descritto in tabella.

Tabella. Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

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

INDICE

I. Diagnosi, nosografia e fattori di rischio di diabete
A. Criteri diagnostici
B. Classificazione

II. Screening del diabete tipo 2

III. Prevenzione primaria del diabete tipo 2

IV. Cura del diabete
A. Valutazione iniziale
B. Valutazione del controllo glicemico
    1. Emoglobina glicata (HbA1c)
    2. Automonitoraggio della glicemia e monitoraggio in continuo
C. Obiettivi glicemici
D. Educazione terapeutica
E. Attività fisica
F. Terapia medica nutrizionale e nutraceutici
    1. Diabete di tipo 1
    2. Diabete di tipo 2
    3. Nutraceutici
G. Terapia farmacologica del diabete
    1. Diabete tipo 1
    2. Trapianto di pancreas o di isole pancreatiche
    3. Diabete tipo 2
    4. Chirurgia bariatrica
H. Tecniche iniettive
I. Valutazione psicosociale nella terapia del diabete
L. Malattie intercorrenti
M. Ipoglicemia
N. Vaccinazioni
O. Assistenza integrata del paziente diabetico

V. 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
H. Epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD)

VI. Cura del diabete in popolazioni specifiche
A. Cura del diabete in bambini e adolescenti
    1. Diabete tipo 1
    2. Diabete tipo 2
B. Diabete e gravidanza
    1. Screening diagnosi e terapia del diabete gestazionale
    2. Cura del diabete prima e durante la gravidanza
C. Diabete indotto da glicocorticoidi
D. Diabete associato a malattia pancreatica
E. Diabete associato a HIV/AIDS
F. MODY
G. Cura del diabete nelle persone anziane
H. Trattamento del diabete nel paziente neoplastico in chemioterapia e in cura palliativa

VII. Cura del diabete in contesti specifici
A. Cura del diabete in ospedale
B. Cura del diabete a scuola e nell'assistenza diurna
C. Cura del diabete nei campi educativi per persone con diabete
D. Cura del diabete negli istituti di correzione

VIII. Diabete mellito e normative
A. Certificazione per la patente di guida
B. Invalidità civile
C. Presidi sanitari per i soggetti affetti da diabete mellito
D. Farmaci con prescrizione soggetta a piano terapeutico

IX. Strategie per il miglioramento della cura del diabete

X. Appendice – Indicatori gruppo Annali

I. Diagnosi, nosografia e fattori di rischio di diabete

A. CRITERI DIAGNOSTICI

In *presenza* di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia, 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). ***III B***

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
– HbA1c ≥48 mmol/mol (6.5%), a condizione che il dosaggio dell'HbA_{1c} sia standardizzato, allineato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possano interferire con il dosaggio. ***III A***

Per formulare la diagnosi di diabete *non* sono necessarie le misurazioni di glicemia post-prandiale o profilo glicemico, insulinemia basale o durante carico orale di glucosio, C-peptide, autoanticorpi diretti contro l'insulina o la b cellula. ***III E***

Oltre al diabete sono conosciuti altri stati di disglicemia. Per definire queste condizioni deve tuttavia essere evitato l'uso del termine "pre-diabete". I seguenti valori dei principali parametri glicemici sono considerati meritevoli di attenzione in quanto identificano soggetti a rischio di diabete e malattie cardiovascolari:
- **glicemia a digiuno 100-125 mg/dl (alterata glicemia a digiuno o *impaired fasting glucose*, IFG);**
- **glicemia a 2 ore dopo carico orale di glucosio 140-199 mg/dl (ridotta tolleranza al glucosio o *impaired glucose tolerance*, IGT);**
- **HbA1c 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%) (solo con dosaggio allineato IFCC).** ***III B***

Nei soggetti con IFG e/o IGT oppure HbA1c 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 di insorgenza 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. ***VI 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. ***VI C***

Una corretta diagnosi differenziale tra diabete di tipo 2 e altre forme di diabete (diabete di tipo 1 ad esordio tardivo, LADA, MODY) è importante per l'impostazione corretta della terapia del diabete. ***I A***

Il diabete, va ricercato con attenzione in tutte le persone con sindrome metabolica, condizione caratterizzata da elevato rischio di sviluppare la malattia. ***III 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 della ricerca. ***VID***

Tutti i bambini con diagnosi di diabete nei primi 6 mesi di vita dovrebbero essere sottoposti a test genetici per la diagnosi di diabete neonatale. ***I A***

I bambini e gli adulti diagnosticati in età precoce, che non hanno un diabete caratteristico di tipo 1 o tipo 2, presente in generazioni successive (suggestivo di un modello ereditario autosomico dominante) dovrebbero essere sottoposti a test genetici per MODY. ***I A***

B. CLASSIFICAZIONE

Tabella 1.1. Classificazione eziologica del diabete (WHO 2006, ADA 2014)

Diabete tipo 1 – È 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 – È 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 nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, che non è un diabete manifesto misconosciuto prima della gravidanza. È causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2; viene diagnosticato per la prima volta in gravidanza 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 (MODY, diabete neonatale, DNA mitocondriale) – difetti genetici dell'azione insulinica (insulino resistenza tipo A, leprecaunismo) – malattie del pancreas esocrino (pancreatite, pancreatectomia, tumori, fibrosi cistica) – endocrinopatie (acromegalia, Cushing, feocromocitoma, glucagonoma) – indotto da farmaci o sostanze tossiche (glucocorticoidi, altri agenti immunosoppressori, tiazidici, diazossido, farmaci per il trattamento dell'HIV/AIDS) – infezioni (rosolia congenita) – forme rare di diabete immuno-mediato – sindromi genetiche rare associate al diabete (Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, Friedereich)

Tabella 1.2 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	Generalmente assente, spesso modesta
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 alla diagnosi	Presente	Assente
Terapia	Insulina necessaria sin dall'esordio	Dieta, farmaci orali, agonisti recettoriali GLP1, insulina

Tabella 1.3 Forme più comuni di MODY e caratteristiche cliniche

Tipo	Geni /Proteina	Caratteristiche cliniche
MODY 1	fattore nucleare epatocitico 4alfa (HNF4a)	Difetto progressivo nella secrezione insulinica con età di insorgenza 15-25 anni; può determinare macrosomia fetale ed ipoglicemia transitoria neonatale; responsivo alle sulfaniluree
MODY 2	Glucochinasi	Stabile e non progressivoaumentodella glicemia a digiuno; in genere non richiede trattamento; complicanze microvascolari rare; modesto aumento del livello di glicemia 2 ore dopo carico alla OGTT (<54 mg/dL [3 mmol/L])
MODY 3	fattore nucleare epatocitico1 alfa (HNF1a)	Difetto progressivo nella secrezione insulinica che si presenta in adolescenza o età adulta; ridotta soglia renale di riassorbimento del glucosio; marcato aumento del livello di glicemia 2 ore dopo carico alla OGTT (> 90 mg/dL [5 mmol/L]); responsivo alle sulfaniluree
MODY 5	fattore nucleare epatocitico 1 beta (HNF1b)	Sviluppo di malattia renale (tipicamente cistica); anomalie genitourinarie; atrofia del pancreas; iperuricemia; gotta

Tabella 1.4 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

Ipertrigliceridemia	≥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/creatinuria >30 mg/mg

FPG, *fasting plasma glucose*, glicemia a digiuno; IGT, *impairedglucosetolerance,* 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 (Alberti KGMM, 2005).

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'HbA1c nella diagnosi del diabete (International Expert Committee, 2009). 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'HbA1c (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 (Consensus Committee, 2007; Gambino R, 2007; Bruns DE, 2009; Lapolla A, 2011): 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 (International Expert Committee, 2009). 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 (American Diabetes Association, 2010; World Health Organization, 2011; International Diabetes Federation, 2012), 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 (Mosca A, 2009), successivamente integrato da altre pubblicazioni sull'argomento (Mosca A, 2010; Mosca A, 2011; Mosca A, 2013; Braga F, 2013). 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 HbA1c 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 HbA1c ≥42 e <48 mmol/mol (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 (Alberti KGMM, 2009; Grundy SM, 2004; Alberti KGMM, 2005; Alexander CM, 2003) **(Tabella 1.4)**, 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 (World Health Organization, 2011); 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 (American Diabetes Association, 2013) 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 (World Health Organization, 2006). Le condizioni di IFG e IGT non rappresentano situazioni di malattia, ma fattori di rischio per diabete tipo 2 (Forouhi NG, 2006; Vaccaro O, 1999; Vaccaro O, 2005; Meigs JB, 2003) e malattie cardiovascolari (Bonora E, 2004; Bonora E, 2000; Bonora E, 2000; The DECODE study group, 2001; Sung J, 2009); 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 (Vaccaro O, 1999; Vaccaro O, 2005). 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 (Andreani P, 2006).

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 HbA1c 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 (Vaccaro O, 1999; Bonora E, 2004). 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 anti-glutammatodecarbossilasi [GADA], Ab anti-tirosino fosfatasi IA2 [IA-2A]) (Lorini R, 2001; Lorini R, 1996). 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% (Garancini MP, 1996; Bruno G, 2004). Osservazioni successive hanno indicato una prevalenza della malattia intorno al 5,4% (Gnavi R, 2008; Sistema statistico nazionale Istituto nazionale di statistica, 2015). 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 (Osservatorio ARNO Diabete, 2014).Questi dati sono stati confermati dal Rapporto ARNO del 2015 che ha evidenziato un aumento dei casi noti di diabete di circa il70% in 18 anni (Osservatorio ARNO Diabete, 2015). 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 soggetto con diabete non diagnosticato ogni due casi di diabete noto. Questo rapporto, ragionevolmente non diverso al giorno d'oggi, permette di stimare che il totale dei soggetti con diabete 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 HealthSearch, 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 (Iraci T, 2013).

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, 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 (Cherubini V, 2004; Casu A, 2004; Bruno G, 2005). 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 1.2** 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, ZnT8A) e la valutazione della secrezione beta-cellulare. Recentemente è stato descritto un nuovo marcatore: gli autoanticorpi anti-trasportatore 8 dello zinco (ZnT8A), proteina composta da 360 AA, con diverse varianti polimorfiche. Gli autoanticopi anti-ZnT8 compaiono precocemente nella fase pre-clinica dopo IAA e GAD, hanno una specificità molto elevata e sono predittivi di rapida evoluzione della malattia. Oltre il 65% dei affetti da DMT1 risulta essere positivo per Anti-ZnT8 (Pociot F, 2016; Howson JM 2012; Lampasona V 2010;). 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) (Groop L, 2006; Fourlanos S, 2006). 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 (Bosi E, 1999). In uno studio multicentrico di circa 900 soggetti con diabete di età >40 anni, afferenti a centri per la cura del diabete il 6,7% era positivo per GADA (Genovese S, 2006), 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% (Bruno G, 1999).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/m2; 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 (Genovese S, 2006). 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 (Monge L, 2004; Balasubramanyam A, 2006).

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. La diagnosi differenziale tra i due tipi di diabete e la corretta identificazione dei LADA (piuttosto frequenti nella popolazione italiana) è comunque importante per la scelta del trattamento.

Recentemente vi sono evidenze sempre più crescenti che hanno correlato l'insorgenza del diabete di tipo 2 allo stress lavorativo almeno in alcune categorie professionali. In uno studio longitudinale condotto in una popolazione di poliziotti di origini Cinesi l'incidenza del diabete tipo 2 correla con lo stress occupazionale con particolare riferimento a problemi di ruolo, rischi fisici ambientali, problemi interpersonali, sforzi fisici (Yu H, 2016). In linea con queste osservazioni vi sono dati che evidenziano una stretta relazione tra l'attività lavorativa in turni (soprattutto di notte), l'aumento di peso e lo sviluppo di diabete (Barbadoro P, 2013; Pan A, 2011)

Il MODY (Maturity-OnsetDiabetes 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 (Lorini R, 2009; Nailor R, 2011; Thanabalasingham G, 2012); 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. La **Tabella 1.3** riporta le più comuni forme di MODY e le caratteristiche cliniche (Carmody D, 2016)

Il diabete che si manifesta sotto i 6 mesi di età è definito diabete "neonatale" o "congenito", che in circa l'80-85% dei casi ha una causa monogenica (De Franco E, 2015). Il diabete neonatale si verifica molto spesso nei primi 6 mesi di età, mentre il diabete di tipo 1 autoimmune è raramente osservato in questa fascia di età. Il diabete neonatale può essere transitorio o permanente. Il diabete transitorio è più frequentemente legato all'eccessiva espressione di geni situati sul cromosoma-6q24, mentre il diabete permanente del neonato è più frequentemente dovuto a mutazioni dominanti autosomiche nei geni che codificano per la subunitàKir6.2 (KCNJ11) e la subunità SUR1 (ABCC8) dei canali del potassio ATP-dipendenti delle beta cellule. La diagnosi corretta ha implicazioni importanti considerato che la maggior parte dei pazienti con diabete neonatale legato a queste ultime mutazioni presenta un ottimo controllo glicemico quando viene trattato con sulfoniluree orali ad alto

dosaggio anziché insulina. Le mutazioni del gene dell'insulina rappresentano la seconda causa più comune di diabete neonatale permanenteper le quali il trattamento d'elezione è quello insulinico intensivo.

Il diabete di nuova insorgenza dopo trapianto (NODAT), o diabete mellito post-trapianto, è una complicanza metabolica frequente. Le stime riportano tassi d'incidenza del 9-18% dopo il trapianto di rene, del 20-33% dopo il trapianto di fegato, del 26-40% dopo il trapianto di polmone e del 29% dopo il trapianto di cuore. In ogni caso, l'incidenza è più alta di quella che si registra nella popolazione generale. Il NODAT esclude generalmente i pazienti con diabete pre-trapianto non diagnosticato e l'iperglicemia post-trapianto che si risolve al momento della dimissione (SharifA, 2014). L'iperglicemia è molto comune durante il periodo precoce post-trapianto, con il 90% dei pazienti con trapianto renale che presentano un rialzo della glicemia nelle prime settimane (SharifA, 2014; Ramirez SC, 2014). Nella maggior parte dei casi, l'iperglicemia da stress o indotta da steroidi si risolve al momento della dimissione. I fattori di rischio per il NODAT includono sia quelli classici del diabete (età, familiarità, ecc.), ma anche fattori specifici legati al trapianto, come l'uso di agenti immunosoppressori. Mentre l'iperglicemia post-trapianto è un importante fattore di rischio per il successivo sviluppo di NODAT, una diagnosi formale di NODAT può essere effettuata in modo corretto una volta che il paziente è in una situazione di immunosoppressione stabile ed in assenza di infezione acuta.

L'OGTT è considerata il gold standard per la diagnosi di NODAT (SharifA, 2014; SharifA, 2006; Hecking M, 2013; Hecking M, 2013). Tuttavia, lo screening dei pazienti attraversola glicemia a digiuno e/o l'HbA1c può identificare pazienti ad alto rischio che richiedono ulteriori approfondimenti diagnostici e può ridurre il numero di OGTT richieste (Valderhaug TG, 2009). Attualmente non vi sono dati sufficienti in letteratura per formulare specifiche raccomandazioni relative al trattamento di questa forma di diabete. Nonostante l'uso di terapie immunosoppressive abbia un ruolo preminente nello sviluppo del NODAT, i rischi di rigetto del trapianto superano i rischi di sviluppare la patologia per cui l'iperglicemia va trattata in maniera appropriata indipendentemente dal tipo di immunosoppressione(SharifA, 2014). La gestione del NODAT è molto impegnativa in quanto le cure post-trapianto sono complesse e caratterizzate da una molteplicità di variabili: i protocolli di trattamento immunosoppressivo, i farmaci antidiabetici scelti e l'uso ottimale della terapia insulinica, pertanto riuscire a prevenire questa condizione rappresenta un obiettivo di grande importanza clinica (SharifA, 2014).

Bibliografia

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

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

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

American Diabetes Association.Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013;36:S67-S74

American Diabetes Association.Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33(suppl 1):S62-S69

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

Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez l, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. Diabetes Care 2006;29:2575-2579

Barbadoro P, Di Tondo E, Menditto VG et al. Rotatingshift-work as an independentriskfactor for overweightItalianworkers: a cross-sectionalstudy.PLoSOne. 2013;8:e63289

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

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

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

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

Braga F, Panteghini M. Standardization and analytical goals for glycated hemoglobin measurement.ClinChem Lab Med 2013;5:1719-1726

Bruno G, Carta Q, Runzo C, et al. Incidenza e prevalenza di diabete mellito tipo 2. Il Diabete 2004;(suppl 1):295-299

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

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

Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. ClinChem 2009;55:850-852

Carmody D, Støy J, Greeley SA, Bell GI, Philipson LH. A clinical guide to monogenicdiabetes. In Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders. 2nd ed. Weiss RE, Refetoff S, Eds. Philadelphia, Elsevier, 2016

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

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

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

De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, et al. The effect of early, comprehensive genomictesting on clinical care in neonatal diabetes: an internationalcohortstudy. Lancet 2015;386: 957–963

Forouhi NG, 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

Fourlanos S, Perry M, Stein MS, et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. Diabetes Care 2006;29:970-975

Gambino R. Glucose: a simple molecule that is not simple to quantify. ClinChem 2007;53:2040-2041

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

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

Gnavi R, Karaghiosoff L, Costa G, et al. Socioeconomic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. NutrMetabCardiovascDis 2008;18:678-682

Groop L, Tuomi T, Rowley M, et al. Latent autoimmune diabetes in the adults (LADA) more than a name. Diabetologia 2006;49:1996-1998

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

Hecking M, Kainz A, Werzowa J, et al. Glucosemetabolismafterrenaltransplantation. Diabetes Care 2013;36:2763–2771

Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, et al. Novelviews on new-onsetdiabetesaftertransplantation: development, prevention and treatment. NephrolDialTransplant 2013;28:550–566

Howson JM, Krause S, Stevens H, Smyth DJ, Wenzlau JM, Bonifacio E, Hutton J, Ziegler AG, Todd JA, Achenbach P. Genetic association of zinc transporter 8 (ZnT8) autoantibodies in type 1 diabetes cases. Diabetologia. 2012;7:1978-84.

International Diabetes Federation 2012.Clinical guidelines task force. global guideline for type 2 diabetes www.idf.org/global-guideline-type-2-

International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of HbA1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327-1334

Iraci T. Strategie di screening del diabete mellito di tipo 2. Il ruolo del Medico di Medicina Generale. MeDia 2013;13:140-146

Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, di Pietro S, Songini M, Bonicchio S, Giorgino F, Bonifacio E, Bosi E, Buzzetti R; Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study Group. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. Diabetes Care. 2010;1:104-8.

Lapolla A, Mosca A, Fedele D. The general use of glycatedhaemoglobin for the diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance: Still a long way to go. NutrMetabCardiovasc Dis 2011;21:467-475

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

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

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
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
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
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
Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Recommendations for the implementation of international standardization of glycated hemoglobin in Italy.ClinChem Lab Med 2010;48:623-626
Mosca A. Considerazioni sull'implementazione a livello nazionale delle raccomandazioni per la standardizzazione della misura dell'emoglobina glicata. Biochimicaclinica 2011;35:36-41
Mosca A, Lapolla A, Gillery P. Glycemic control in the clinical management of diabetic patients. ClinChem Lab Med 2013;51:753-766
Nailor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? ClinEndocrinol 2011;75:422-426
Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2014
Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2015. Vol. XXIII Collana Rapporti ARNO
Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: twoprospectivecohortstudies in women.PLoSMed. 2011;8:e1001141
Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. Lancet. 2016;387:2331-2339.
Ramirez SC, Maaske J, Kim Y, et al. The associationbetweenglycemic control and clinicaloutcomeafterkidneytransplantation. EndocrPract 2014;20:894–900
Sharif A, Moore RH, Baboolal K. The use of oralglucosetolerancetests to riskstratify for new-onsetdiabetesaftertransplantation: an underdiagnosedphenomenon. Transplantation 2006;82:1667–1672
SharifA, HeckingM, deVriesAPJ,etal. Proceedings from an internationalconsensus meeting on post-transplantationdiabetesmellitus: recommendations and future directions. Am J Transplant 2014;14:1992–2000
Sistema statistico nazionale Istituto nazionale di statistica. Annuario statistico italiano 2015. http://www.istat.it/it/files/2015/12/Asi-2015.pdf
Sung J, Song YM, Ebrahim S, Lawlor DA. Fasting blood glucose and the risk of stroke and myocardial infarction.Circulation 2009;119:812-819
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
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
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
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
Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, et al. Fasting plasma glucose and glycosylatedhemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. Transplantation 2009;88:429–434
World Health Organization. Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycatedhaemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus 2011
World Health Organization.Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia.Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Organization, 2006
Yu H, Liu JC, Fan Y et al. Associationbetweenoccupationalstressors and type 2 diabetesamongChinesepoliceofficers: a 4-year follow-up study in Tianjin, China.Int Arch Occup Environ Health 2016;89:277-88

II. Screening del diabete tipo 2

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

Considerare di effettuare lo screening attraverso la valutazione informale dei fattori di rischio o attraverso questionari validati in persone adulte asintomatiche. *VI B*

Lo screening per il diabete dovrebbe essere preso in considerazione in adulti di ogni età in sovrappeso (BMI ≥25 kg/m² or ≥23 kg/m² negli Asiatici), con uno o più fattori di rischio per diabete aggiuntivi; per tutti lo screening dovrebbe iniziare a 45 anni. *VI 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. *VI 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. *VI B*

Lo screening del diabete tipo 2 dovrebbe essere preso in considerazione nei bambini e adolescenti in sovrappeso con due o più fattori di rischio per il diabete. *VI B*

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 (Holland WW, 2006).

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 (American DiabetesAssociation, 2017; Canadian DiabetesAssociation, 2013; International DiabetesFederation, 2012; US Preventive Task Force, 2008; Colagiuri S, 2009; NICE Public HealthGuidelines 38). Il tema è particolarmente attuale in considerazione dell'incremento dei nuovi casi di diabete, 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 (*population-basedapproach*); ciò allo scopo di diminuire il numero di nuovi casi grazie agli effetti della riduzione, anche molto limitata, della glicemia. L'alternativa è rappresentata dall'approccio individuale, condotto esclusivamente in soggetti ad elevato rischio di sviluppare la malattia (*scre-*

en and treat). Esiste una estrema eterogeneità nei programmi di prevenzione del diabete messi in atto in diversi paesi, con alcuni di essi, come la Finlandia, che utilizzano entrambi gli approcci, mentre altri, come UK, USA e Australia promuovono lo screening su base individuale (Saaristo T, 2010; England NHS, 2014; England NHS, 2015; Diabetes Australia, 2016; center for Disease Control and Prevention, 2016; Borch-Johnsen K, 2009). A tale riguardo, una recente revisione sistematica con meta-analisi ha dimostrato come la politica di "*screen and treat*" sia in grado di beneficiare solo alcuni dei soggetti ad elevato rischio, sottolineando l'importanza che essa venga integrata con programmi preventivi a livello di popolazione (Barry E, 2017).

Dati osservazionali suffragano, infatti, 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 di 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 (Tirosh A, 2005).

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 (Fiorentino TV, 2015).

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 però provata definitivamente. La US Preventive Services Task Force (USPSTF) (US Preventive Task Force, 2008) 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 un precoce riconoscimento e trattamento della malattia è supportata dall' osservazione che il diabete di tipo 2 clinicamente manifesto è preceduto da una lunga fase asintomatica, in cui si instaura il danno a carico dei tessuti bersaglio, con conseguente comparsa delle complicanze del diabete già al momento della diagnosi. Essa è inoltre sostenuta da numerose evidenze che indicano la possibilità di ottenere un migliore stato di benessere cardiovascolare negli anni successivi alla diagnosi. In un grande studio randomizzato controllato condotto in Europa (Addition-Europe), 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 (Griffin SJ, 2011). I dati di questo stesso studio sono stati utilizzati in un modello di simulazione computerizzata che ha dimostrato l'importanza dello screening e della diagnosi precoce di diabete nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari, ancor più dello stesso trattamentodella malattia (Herman WH, 2015) e, se lo screening viene condotto a 30-45 anni di età, il suo vantaggio in termini di costo-efficacia (Khan R, 2010).

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. Lo screening per il diabete, attraverso la valutazione informale dei fattori di rischio o attraverso questionari validati, come il Diabetesrisk test (American Diabetes Association, 2017), è quindi raccomandato per indirizzare il clinico ad effettuare o meno un test diagnostico per diabete. Le raccomandazioni per testare la presenza di diabete in adulti asintomatici senza diagnosi sono descritte in **Tabella 2.1**.

Al di là delle condizioni di prediabete, fattori di rischio per lo sviluppo del diabete di tipo 2 sono: l'età avanzata, l'obesità, l'inattività fisica, un pregresso diabete gestazionale, l'ipertensione arteriosa o la dislipidemia aterogena (bassi livelli di colesterolo HDL ed elevati livelli di trigliceridi), l'appartenenza ad alcune razze/etnie (afro-americani, indiani americani, ispanici/latini, asiatici americani) e la familiarità per diabete, visto che il diabete di tipo 2 è associato ad una forte predisposizione genetica ancor più del diabete di tipo 1 (American Diabetes Association, 2017). Recentemente, le linee guida congiunte per la gestione clinica della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) delle società europee EASL-EASD-EASO hanno fortemente raccomandato lo screening del diabete di tipo 2 nei pazienti con tale condizione (European Association of the study of the Lives (EASL), 2016).

Oltre alla presenza di IFG, considerata il principale fattore di rischio per lo sviluppo di diabete, come documentato dallo studio di Brunico (Bonora E, 2004), 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 (Bombelli F, 2011). 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

Tabella 2.1 Soggetti ad alto rischio di diabete

Criteri per lo screening del diabete mellito tipo 2 nell'adulto

BMI ≥25 kg/m^2 (≥23 kg/m^2 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);
- steatosi epatica non alcolica (NAFLD)
- 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'*acanthosisnigricans*;
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari;
- HbA_{1c} ≥39 mmol/mol (5,7%), IGT o IFG in un precedente test di screening;

Criteri per lo screening del diabete mellito di tipo 2 nell'età evolutiva

Sovrappeso (BMI >85° percentile per età e sesso, peso per altezza >85° percentile, o peso >120% del peso ideale per l'altezza) più almeno due dei seguenti fattori di rischio:

- Storia familiare di diabete tipo 2 in parenti di primo e secondo grado;
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- segni di insulino-resistenza o condizioni associate a insulino-resistenza (acanthosisnigricans, ipertensione, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico, peso alla nascita basso per l'età gestazionale);
- storia materna di diabete o diabete gestazionale durante la gestazione.
- Età di inizio:10 anni o all'esordio della pubertà se la pubertà comincia più precocemente
- Frequenza :ogni 2 anni
- Test:glicemia a digiuno, OGTT, HbA1c

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 (Chiu M, 2011). Sulla base di tali osservazioni, l'ultimo aggiornamento degli Standards dell'ADA (American Diabetes Association, 2017) 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.

Alcuni Autori includono, tra i soggetti ad alto rischio di sviluppare il diabete, quelli sottoposti a radioterapia addominale (es. linfonodi paraaortici, TBI - total body irradiation) per tumore trattato in età evolutiva. Vi sono infatti 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 (Meacham LR, 2009; van Nimwegen FA, 2014).

Altre condizioni che espongono al rischio di diabete (American Diabetes Association, 2017) sono rappresentate dall'uso di farmaci quali i glucocorticoidi, i diuretici tiazidici e gli anti-psicotici atipici (Erickson SC, 2012). Inoltre, vista la forte associazione tra paraodontopatia e diabete, è stata esplorata l'utilità dello screening in questo contesto, con stime di circa il 30% di pazienti con qualche grado di disglicemia in questa peculiare popolazione (Lalla E, 2011; Lalla E, 2013; Herman WH, 2015).

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 2.1**).

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'HbA1c per la diagnosi di diabete, con il limite ≥48 mmol/mol (6,5%) (International Expert Committee, 2009), e l'ADA ha adottato questo criterio nel 2010 (American Diabetes Association, 2010). Studi epidemiologici mostrano una simile relazione tra HbA1c e rischio di retinopatia, così come è stato dimostrato per i limiti di FPG e FPG (fasting plasma glucose) a 2 ore. L'HbA1c 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 dai maggiori costi, dall'incompleta correlazione tra HbA1c e glicemia media in alcuni soggetti, e da differenze di razza/etnia (Ziemer DC, 2010; Kumar PR, 2010). I dati dello studio National Health And NutritionExaminationSurvey (NHANES), inoltre, indicano comeil cut-off di HbA1c ≥48 mmol/mol (6,5%) identifichi un terzo in meno dei casi di diabete rispetto al cut-off di glicemia a digiuno ≥126 mg/dl (Cowie CC, 2010), mentre, lo studio di Brunico ha evidenziato che valori di HbA1c fra 6,0 e 6,5% conferiscono un rischio di diabete superiore a quello associato alla presenza di IFG (Bonora E, 2011). Recentemente, sulla base di dati che mostrano un aumento del rischio di diabete al crescere dei valori di HbA1c anche al di sotto del cut-off per diabete, l'ADA ha definito il range di HbA1c tra 39 mmol/mol (5,7%) a 46 mmol/mol (6,4%) per la definizione di "pre-diabete" (International Expert Committee, 2009; Nathan DM, 2009; Sacks DB, 2011).

Per quanto riguarda il timing dello screening, sebbene non sia ancora stato definito l'intervallo di tempo più appropriato per ripetere un test di screening, qualora il precedente non sia diagnostico, tale periodo viene fissato a 3 anni. Il razionale per stabilire un intervallo di 3 anni è quello che, qualora il diabete si sviluppasse durante questo arco di tempo, vi è comunque una bassa probabilità che esso si accompagni alle complicanze della malattia.

Una recente analisi ha infatti dimostrato come ripetere lo screening ogni 3 o 5 anni sia cost-effective (Khan R, 2010). Nel caso di elevato rischio di diabete (presenza di IFG, IGT o HbA1c fra 39 mmol/mol [5,7%] e 46 mmol/mol [6,4%]), il test di screening andrebbe però 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 (HU y, 2010; Selvin E, 2011; Fajans SS, 2011; Heianza Y, 2011), 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. È 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 cost-effective quando iniziato nell'età compresa tra 30 e 45 anni e ripetuto ogni 3-5 anni(Kahn R, 2010).

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 auto-compilati, 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 (Lindstrom J, 2003). 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%) (Franciosi M, 2005).

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.
- È 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 HbA1c 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

- 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.
- 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

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33(suppl 1):S62-S69

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Screening for diabetes. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S11–24

Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, GreenhalghT.Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. BMJ. 2017 Jan 4;356:i6538.

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

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

Bonora E, Kiechl S, Mayr A, et al. High-normal HbA1c is a strong predictor of type 2 diabetes in the general population. Diabetes Care 2011;34:1038-1040

Borch-Johnsen K, Colagiuri S. Diagnosing diabetes--time for a change?Diabetologia 2009;52:2247-50.

Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Screening for type 1 and type 2 diabetes. Can J Diabetes 2013;37:S12-S15

Center for Disease Control and Prevention. National Diabetes Prevention Programme. http://www.cdc.gov/diabetes/prevention/index.html 2016.

Chiu M, Austin PC, Manuel DG, et al. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. Diabetes Care 2011;34:1741-1748

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

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

Diabetes Australia. Information on prevention programmes. https://www.diabetesaustralia.com.au/prevention.2016.

England NHS. NHS Five Year Forward View. October 2014. https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/10/5yfv-web.pdf on 21.7.16. London 2014.

England NHS. NHS Diabetes Prevention Programme https://www.england.nhs.uk/ourwork/qual-clin-lead/diabetes-prevention/. London 2015.

Erickson SC, Le L, Zakharyan A, et al. New-onset treatment-dependent diabetes mellitusand hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder. J Am Geriatr Soc2012;60:474 – 479
European Association for the Study of the Liver (EASL); European Associationfor the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity(EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management ofnon-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64:1388-402.
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
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 ClinEndocrinolMetab 2015;100:3744-3751
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
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
Herman WH, Ye W, Griffin SJ, Simmons RK, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE,Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Brown MB, Wareham NJ. Early Detection and Treatment of Type 2 Diabetes Reduce Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Simulation of the Results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). Diabetes Care. 2015 Aug;38(8):1449-55.
Herman WH, Taylor GW, Jacobson JJ, BurkeR, Brown MB. Screening for prediabetes andtype 2 diabetes in dental offices. J Public Health Dent 2015;75:175 – 182
Holland WW, Stewart S, Masseria C. WHO European Centre for Health Policy: Screening in Europe, 2006
Heianza Y, Hara S, Arase Y, et al. HbA1c 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
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. ActaDiabetol 2010;47:231-236
International Diabetes Federation 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012
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
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
Kumar PR, Bhansali A, RavikiranM, et al. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. J ClinEndocrinolMetab 2010;95:2832-2835
Lalla E, Kunzel C, Burkett S, Cheng B,Lamster IB. Identification of unrecognized diabetes and pre-diabetes in a dental setting.J Dent Res 2011;90:855 – 860
Lalla E, Cheng B, Kunzel C, Burkett S,Lamster IB. Dental findings and identificationof undiagnosed hyperglycemia. J Dent Res2013;92:888 – 892
Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2003;26:725-731
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
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
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
Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyövälti E, et al. Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care: one-year follow-up of the Finnish National Diabetes Prevention Program (FIN-D2D). Diabetes Care 2010;33:2146-51. doi:10.2337/dc10-0410
Sacks DB. A1c versus glucose testing: a comparison. Diabetes Care 2011;34:518-523
Selvin E, Steffes MW, Gregg E, et al. Performance of A1c for the classification and prediction of diabetes. Diabetes Care 2011;34:84-89
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
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
van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. J ClinOncol 2014;32:3257-326
Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. AnnInternMed 2010;152:770-777

III. Prevenzione primaria del diabete tipo 2

Raggiungere e mantenere una perdita di peso del 7% 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 glucidica (IGT). Sebbene non formalmente dimostrato è probabile che questa raccomandazione sia valida anche per altre forme di disglicemia (IFG, HbA_{1c} 42-48 mmol/mol [6,00-6,49%]). ***I A***

I soggetti con ridotta tolleranza glucidica devono ricevere un *counseling* sul calo ponderale, così come indicazioni per aumentare l'attività fisica, anche attraverso l'uso di mezzi tecnologici di supporto (social networks, internet, DVD, *Apps*) ***I A***

I soggetti con ridotta tolleranza glucidica 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).** ***I A***

Nei soggetti con disglicemia a rischio molto elevato di sviluppare diabete mellito tipo 2 (cioè con una storia di diabete gestazionale, obesità severa e rapida progressione dell'iperglicemia) può essere preso in considerazione un trattamento farmacologico con metformina in aggiunta all'intervento sullo stile di vita. Tale trattamento, che non è compreso tra le indicazioni del farmaco (off-label), può esporre al rischio di deficit di vitamina B12, di cui si raccomanda il periodico dosaggio. ***I 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. ***VI B***

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

Nei soggetti con dsiglicemia dovrebbero essere identificati e trattati gli eventuali fattori di rischio cardiovascolare. ***VI B***

Queste raccomandazioni sono indirizzate ad individui ad elevato rischio di sviluppare diabete di tipo 2 e, in prima istanza, ai soggetti con disglicemia, cioè con livelli di glicemia troppo elevati per essere considerati "normali", ma non tali da consentire di porre diagnosi di diabete. Queste alterazioni, definite "prediabete" dall'Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Expert Committee, 1997; American Diabetes Assoiation, 2017), comprendono l'alterata glicemia a digiuno (IFG, *impaired fasting glucose*) e la ridotta tolleranza glucidica (IGT, *impaired glucose tolerance*). Queste condizioni, oltre a comportare un elevato rischio di sviluppare diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare, si associano ad obesità, dislipidemia ed ipertensione arteriosa.

Nei soggetti con ridotta tolleranza glucidica (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 (Mann JI, 2004). È 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

Lo studio Diabetes Prevention Program (DPP) rappresenta la più forte evidenza ad oggi disponibile che le modifiche dello stile di vita siano in grado di prevenire l'insorgenza del diabete di tipo 2 (The Diabetes Prevention Program Research Group, 2002). Evidenze prodotte dagli studi epidemiologici osservazionali (Nurses' Health Study) (Hu FB, 2001), di intervento non controllati e controllati (The Diabetes Prevention Program Research Group, 2002; Hu FB, 2001; Pan XR, 1997; Tuomiletho J, 2001; Ramachandran A, 2006) 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 (Di Loreto C, 2003). L'attività fisica può essere favorita da programmi di esercizi strutturati e tecnologie portatili, come pedometri ed accelerometri, che potrebbero essere di aiuto ai pazienti, soprattutto a livello motivazionale. L'attività fisica dovrebbe essere rapportata alle condizioni del paziente, e modulata in base a specifici obiettivi e limitazioni (Garber AJ, 2017; Colberg SR, 2010; De Feo PP, 2013).

Inoltre, diverse evidenze supportano l'importanza di un adeguato periodo di riposo

(approssimativamente 7 ore a notte) nel ridurre il rischio cardiometabolico, mentre la deprivazione da sonno è associata ad un peggioramento dell'insulino-resistenza e dei fattori di rischio ad essa correlati, inclusa la glicemia (MCNeil J, 2013; Cappucio FP, 2011; Patel SR, 2006; Gottlieb DJ, 2006; Chaput JP, 2007; AyasNT, 2003).

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 (Raccomandazioni nutrizionali, 2005). Nell'ambito di questi ultimi, un discorso a parte meritano gli acidi grassi n-3 e/o il consumo di pesce, dal momento che diverse evidenze indicano come il regolare consumo di pesce riduca il rischio di sviluppare diabete tipo 2. Anche la dieta Mediterranea, relativamente ricca di acidi grassi monoinsaturi, è in grado di prevenire l'insorgenza del diabete (Salas-Salvado 2011; Salas-Salvado 2016; Bloomfield HE, 2016).

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. Inoltre, un elevato consumo di noci (Afshin A, 2014),bacche(Mursu J, 2014), yogurt (Chen M, 2014), caffè e tè(Mozaffarian D, 2016) sono associati ad un ridotto rischio di diabete di tipo 2, mentre il consumo di carni rosse e bevande zuccherate ne aumentano il rischio (Ley SH, 2014).

I due studi più importantidi prevenzione primaria del diabete tipo 2, il DPS (Finnish Diabetes Prevention Study) (Lindstrom J, 2006; Lindstrom J 2006) e il DPP (Diabetes Prevention Program) (The Diabetes Prevention Program Research Group, 2002) 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. È verosimile che la riduzione dell'incidenza di diabete tipo 2 ottenuta in questi studi sia dovuta in parte anche alle modificazioni della dieta (Lindstrom J, 2006; Lindstrom J 2006); 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 (Lindstrom J, 2006; Lindstrom J 2006; Li G, 2008).

Intervento con farmaci ipoglicemizzanti

Ad oggi, nessun farmaco è stato specificatamente approvato per l'uso nel prediabete e/o nella prevenzione del diabete di tipo 2.

Il già citato studio DPP (The DiabetesPrevention Program Research Group, 2002), condotto in 2155 soggetti con IGT, ha paragonato l'efficacia delle modifiche dello stile di vita vs trattamento farmacologico sulla variazione della tolleranza glucidica, misurata 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% (The Diabetes Prevention Program Research Group, 2002). È tuttavia importante sottolineare come, nello stesso studio, le modifiche dello stile di vita erano ancora più efficaci dell'intervento farmacologico nella prevenzione del diabete di tipo 2 (riduzione relativa rispettivamente (58 vs. 31%). Il maggior beneficio ottenuto con semplici modifiche dello stile di vita dimostra quindi l'opportunità di incoraggiare i soggettia rischio di diabete ad ottenere modesti cali ponderali (5-10% del peso corporeo) e incrementare moderatamente l'attività fisica (30 minuti al giorno), come terapia di prima scelta nella prevenzione della malattia.

È interessante sottolineare che in questo studio la combinazione metformina più modificazioni dello stile di vita non era più efficace dei due interventi praticati isolatamente. L'uso cronico della metformina potrebbe comportare una riduzione dell'assorbimento della vitamina B12, con conseguente rischio di anemizzazione e neuropatia da deficit; appare quindi utile monitorare periodicamente i livelli di vitamina B12 nei soggetti trattati con questo farmaco (Aroda VR, 2016).

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) (Xiang AH, 2006), condotto in donne con pregresso diabete gestazionale, lo studio DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) (the DREAM Trial Investigators, 2006) e lo studio ACT NOW (De Fronzo RA, 2011).

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 (Xiang AH, 2006). 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 (the DREAM Trial Investigators, 2006).

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 (De Fronzo RA, 2011).

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-DependentDiabetesMellitus). 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 (Chiasson JL, 2002).

Evidenze recenti, inoltre, hanno dimostrato come gli agonisti recettoriali del GLP-1 da soli (Astrup A, 2015; Kim SH, 2013; le Roux CW, 2017), o in associazione agli SGLT2 inibitori (Lundkvist P, 2017; Lundkvist P, 2017) siano in grado di prevenire il diabete, ripristinando l'euglicemia in soggetti con prediabete, mentre studi analoghi condotti con SGLT2 inibitori e DPP4 inibitori sono a tutt'oggi in corso (Faerch K, 2017; Naidoo P, 2016).

Una revisione sistematica e meta-analisi, condotta qualche anno fa, ha dimostrato la pari efficacia degli studi di intervento con stile di vita rispetto a quelli condotti con l'uso dei farmaci per la prevenzione del diabete nei soggetti con ridotta tolleranza glicidica (Gillies CL, 2007); resta da valutare se risultati simili saranno ottenuti anche con le nuove molecole oggi disponibili in commercio. Ad oggi, comunque, poiché le modifiche dello stile di vita cui si fa riferimento sono modeste ed attuabili, non vi sono 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 di tipo 2.

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% (Torgerson JS, 2004).

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 soggetti senza diabete e del 15,0% nel gruppo dei soggetti con diabete (Wirth A, 2005).

Note di farmacoeconomia

Una recente revisione sistematica della letteratura (Vijgen SM; 2006) 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 cost-effective, 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 (33,48,49: Xiang AH, 2006; Uusitupa M, 2009; Yoon U, 2013).

Bibliografia

Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. Am J ClinNutr 2014;100: 278 – 288

American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. Sec. 5. In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017; 40 (SUppl. 1): S44-S47

Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.;Diabetes Prevention Program Research Group.Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J ClinEndocrinolMetab 2016;101:1754 – 1761

Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2009;374:1606-1616. 63. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med. 2015;373:11-22

Ayas NT, White DP, Manson JE, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. ArchInternMed. 2003;163:205-209

Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, et al. Effects on healthoutcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;165:491 –500

Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur Heart J. 2011;32:1484-1492

Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. Obesity (Silver Spring). 2007;15:253-261.

Chen M, Sun Q, Giovannucci E, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta- analysis. BMC Med 2014;12:215

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

Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. 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.

De Feo PP, Sbraccia P. Documento di consenso di esperti- Strategie per promuovere la attività motoria allo scopo di prevenire e curare obesità e diabete tipo 2. CoreBook – Multimedia & Editoria snc 2013. ISBN 978-88-96560-79-2

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

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

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report ofthe Expert Committee on the Diagnosis andClassification of Diabetes Mellitus. DiabetesCare 1997;20:1183 – 1197

Færch K, Amadid H, Nielsen LB, et al. Protocol for a randomised controlled trial of the effect of dapagliflozin, metformin and exercise on glycaemic variability, body composition andcardiovascular risk in prediabetes (the PRE-D Trial). BMJ Open. 2017 Jun 6;7(5):e013802. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013802

Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement of the American Association of Clinical Endocrinologists and pf yje American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 Executive Summary. EndocrPract. 2017;23:207-238.

Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 334:299-307.

Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. Sleep. 2006;29:1009-1014.

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

Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. Diabetes Care. 2013;36:3276-3282

Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies.Lancet 2014;383:1999 – 2007

le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al.. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017; 389:1399-1409.

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

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

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

Lundkvist P, Pereira MJ, Katsogiannos P, Sjöström CD, Johnsson E, Eriksson JW. Dapagliflozin once daily plus exenatide once weekly in obese adults without diabetes: Sustained reductions in body weight, glycaemia and blood pressure over 1 year. Diabetes ObesMetab. 2017 Mar 27. doi: 10.1111/dom.12954;

Lundkvist P, Sjöström CD, Amini S, Pereira MJ, Johnsson E, Eriksson JW. Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: A 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017: 19:49-60.

McNeil J, Doucet E, Chaput JP. Inadequate sleep as a contributor to obesity and type 2 diabetes. Can J Diabetes. 2013;37:103-108.

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. NutrMetabCardiovasc Dis 2004;14:373-394

Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. Circulation 2016; 133:187 – 225

Mursu J, Virtanen JK, Tuomainen T-P, Nurmi T, Voutilainen S. Intake of fruit, berries, and vegetables and risk of type 2 diabetes in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Am J ClinNutr 2014;99:328 – 33

Naidoo P, Wing J, Rambiritch V. Effect of Sitagliptin and Metformin on Prediabetes Progression to Type 2 Diabetes - A Randomized, Double-Blind, Double-Arm, Multicenter Clinical Trial: Protocol for the Sitagliptin and Metformin in PreDiabetes (SiMePreD) Study.JMIR Res Protoc. 2016;5:e145.

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

Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. Am J Epidemiol. 2006;164:947-954

Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito. Il Diabete 2005;17:173-196

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

Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, et al. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without prediabetes. Diabetes Care. 2010;33:1173-1175.

Salas-Salvad ´o J, Bull ´o M, Babio N, et al.;PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. Diabetes Care 2011;34:14 – 19

Salas-Salvad ´o J, Guasch-Ferr´e M, Lee CH,Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective effects ofthe Mediterranean diet on type 2 diabetes andmetabolic syndrome. J Nutr 2016;jn218487

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

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

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

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-1350

Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, et al.. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study-secondary analysis of the randomized trial. PLoS One 2009;4:e5656

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

Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL - Primary Health Care Trial. Diabetes ObesMetab 2005;7:21-27

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

Yoon U, Kwok LL, Magkidis A. Efficaacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in IGT: a systematic review of randomized clincal trials. Metabolism 2013;62:303-314

IV. Cura del diabete

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. ***VI B***

Le persone affette da diabete devono essere periodicamente sottoposte a visita presso i centri diabetologici allo scopo di ridurre il rischio di mortalità per tutte le cause. ***III A***

I soggetti con diabete 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. ***VI 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. ***VI B***

Per una cura adeguata del diabete è necessaria una gamma di competenze che non possono essere fornite da una sola figura professionale. È quindi logico ritenere che i risultati migliori si ottengano quando il paziente può avvalersi dell'apporto di professionisti diversi (medico di medicina generale, medico diabetologo, altri specialisti, infermiere, dietista, podologo, psicologo e/o psichiatra). L'integrazione di tutte queste professionalità in un team coordinato è un elemento fondamentale per la qualità della cura.

Le evidenze disponibili da una serie di studi osservazionali italiani condotti nel corso degli anni mostrano che la partecipazione attiva dei centri diabetologici alla cura delle persone del diabete, accanto alla medicina generale, si associa ad una consistente riduzione della mortalità (Zoppini G 1999; Bruno G 2005; Baviera M 2017; Bonora E 2018).

Baviera M, Avanzini F, Marzona I, et al. Cardiovascular complications and drug prescriptions in subjects with and without diabetes in a Northern region of Italy, in 2002 and 2012. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2017; 27: 54-62.

Bonora E, Monami M, Bruno G, Zoppini G, Mannucci E. Attending Diabetes Clinics is associated with a lower all-cause mortality. A meta-analysis of observational studies performed in Italy. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018 Mar 2. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.numecd.2018.02.009.

Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Casale Monferrato Study. Fibrinogen and AER are major independent predictors of 11-year cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. Diabetologia 2005; 48: 427-34.

Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Attending the diabetes center is associated with reduced cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. Diabetes Metab Res Rev 1999; 15: 170-4.

A. VALUTAZIONE INIZIALE

La prima valutazione di un paziente con diabete deve comprendere una visita medica completa volta a definire il tipo di diabete e le condizioni cliniche generali focalizzata soprattutto sulla ricerca di eventuali complicanze croniche della malattia già in atto anche mediante esami di laboratorio e strumentali e visite che coinvolgano altri specialisti. 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. ***VI B***

Le componenti della valutazione complessiva sono illustrate nella **Tabella 4.A1**

Tabella 4.A1. Valutazione iniziale del paziente diabetico.

ANAMNESI FAMILIARE • Familiarità per diabete, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, malattie cardiovascolari, altre malattie endocrine • Presenza di diabete in almeno tre generazioni di soggetti nel pedigree familiare (ereditarietà autosomica dominante)
ANAMNESI FISIOLOGICA • Attività fisica praticata • Attività lavorativa (con particolare riferimento a soggetti turnisti e stress lavorativo) • 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, i disturbi del comportamento alimentare e i trapianti • Fattori di rischio cardiovascolare: fumo, ipertensione, obesità, dislipidemia • Valori precedenti di glicemia e HbA1c • 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 • Età di insorgenza • 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 • Controllo metabolico mantenuto senza insulina per oltre 2 anni • 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 HbA1c
- 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 casi di diabete tipo 2 e nei tipo 1 con durata di malattia >5 anni
- Creatininemia (nel bambino solo in presenza di proteinuria) e stima della filtrazione glomerulare
- Nel diabete 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 e/o anti-ZnT8 se necessario per la corretta classificazione del tipo di diabete
- Esame delle urine per valutare chetonuria, proteinuria e sedimento

* 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.

B. VALUTAZIONE DEL CONTROLLO GLICEMICO

1. Emoglobina glicata (HbA1c)

La valutazione del controllo glicemico ottenuto in un soggetto con diabete deve includere il periodico esame dell'HbA1c. *I A*

La valutazione dell'HbA1c deve essere effettuata non meno di 2 volte all'anno in ogni paziente con diabete, 4 volte all'anno nei pazienti con compenso precario o instabile o nei quali sia stata modificata la terapia. *I 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'HbA1c deve essere effettuato ogni 3 mesi. *I B*

L'HbA1c deve essere misurata con metodi calibrati secondo il sistema di riferimento IFCC. Nel referto di laboratorio, a partire dal 2013, il valore di HbA1c viene espresso di regola in unità IFCC (mmol/mol). Sui website AMD e SID sono a disposizione tabelle di conversione per convertire nelle unità %. *VI B*

Effettuando l'esame dell'HbA1c è possibile stimare la media della glicemia dei 2-3 mesi precedenti e, in tal modo, valutare l'efficacia della terapia. Poiché l'HbA1c 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'HbA1c permette, infatti, di rilevare in modo tempestivo un allontanamento dall'obiettivo terapeutico. Nel singolo paziente la frequenza dell'esame dell'HbA1c 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 l'esame dell'HbA1c; questo consente di verificare anche l'adeguatezza del piano di automonitoraggio, la precisione del glucometro utilizzato, la presenza di ipoglicemie o di iperglicemia postprandiale, la variabilità glicemica.

Concettualmente, poter convertire un valore di HbA1c in un equivalente di glicemia media potrebbe migliorare la comprensione e l'interpretazione del risultato stesso dell'HbA1c. Lo studio ADAG (A1C-Derived Average Glucose) ha valutato le correlazioni tra livelli di HbA1c 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 HbA1c (Nathan DM 2008). 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 HbA1c.

Il gruppo di lavoro multidisciplinare "GLAD" (Gruppo di Lavoro A1c Delegati), nelle sue raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia, recepite da AMD e SID, ha sconsigliato la refertazione della glicemia media stimata sulla base dell'HbA1c, 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) (Mosca A 2009; Nordin G 2007). 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 senza diabete (allineato al DCCT): 4,0-6,0%;
- intervallo di riferimento per soggetti con diabete (allineato all'IFCC): 20-42 mmol/mol.

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

HbA1c "allineata DCCT" (%) = [0,0915 x HbA1c "allineata IFCC" (mmol/mol)] + 2,15

La corrispondenza tra i valori dell'HbA1c, quando espressi nelle relative unità di misura, viene esemplificata in **Tabella 4.B1.**

Qualora venisse riscontrata una discrepanza tra valore misurato di HbA1c 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 HbA1c insolitamente elevati o abbassati (Nordin G 2007). È stata anche documentata l'esistenza di soggetti che hanno HbA1c più alta o più bassa di quanto predetto dai valori glicemici (definiti rispettivamente "alti glicatori" o "bassi glicatori"). Inoltre, i valori HbA1c 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 HbA1c.

Tabella 4.B1. Corrispondenza tra i valori dell'HbA_{1c} in unità derivate (%) e in unità mmol/mol

HbA_{1c} valori attuali (allineati al DCCT) %	HbA_{1c} 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

Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia. Biochimicaclinica 2009;33:258-261

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

Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for "HbA1c". Clin Chem Lab Med 2007;45:1081-1082

2. Automonitoraggio glicemico e monitoraggio in continuo

Automonitoraggio della glicemia capillare

L'autocontrollo glicemico domiciliare è indispensabile per i pazienti con diabete tipo 1, nei quali è parte integrante della terapia. *I A*

L'autocontrollo glicemico è indispensabile nei pazienti con diabete di tipo 2 qualora il trattamento farmacologico comprenda l'insulina. *IB*

L'autocontrollo glicemico domiciliare, nel diabete di tipo non insulino-trattato è in grado di determinare un miglioramento del controllo glicemico a breve termine. *I A*

Nei pazienti con diabete di tipo 2 non trattato con insulina, l'automonitoraggio glicemico, inserito in un programma di cura e associato a un'azione educativa strutturata, determina un miglioramento del controllo glicemico a lungo termine. *IIB*

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

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 l'anno; in caso di terapia insulinica le misurazioni dovrebbero essere molto più numerose e commisurate al numero d'iniezioni giornaliere (da un minimo di 400-500 a un massimo di 2000-2500 per anno). *II 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. *VI B*

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

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

La sostituzione dello strumento in uso necessita di una specifica istruzione del paziente da parte di personale qualificato. *VI B*

Si raccomanda di non utilizzare i sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio interstiziale in caso di mancanza di motivazione e di compliance alla terapia e all'utilizzo adeguato del sensore, paura/mancanza di fiducia per sistemi tecnologici, patologie psichiatriche gravi, non compensate, in atto, o inabilità/incapacità ad usare lo strumento. *VID*

Nei 6-12 mesi successivi alla prima prescrizione di un sistema di monitoraggio continuo del glucosio interstiziale (CGM o FGM), è necessario verificare il corretto utilizzo dello strumento e il raggiungimento degli obiettivi prefissati. Nel caso che tale verifica dia esiti negativi, è necessario valutare l'opportunità di sospendere l'uso del sistema CGM o FGM. *VI A*

Monitoraggio della glicemia interstiziale (CGM e FGM)

Nei pazienti con diabete di tipo 1 con insufficiente controllo glicemico persistente nel tempo e/o con ipoglicemie gravi o inavvertite nonostante l'ottimizzazione della terapia insulinica è raccomandato il monitoraggio in continuo del glucosio (RT-CGM). *I A*

L'uso di RT-CGM è consigliato durante la gravidanza nelle donne con diabete di tipo 1. *IIA*

L'impiego di RT-CGM può essere utile in pazienti in cui, per condizioni lavorative o stili di vita in cui un controllo molto frequente è consigliabile ma non praticabile (ad es., minatori, subacquei, lavoratori dell'edilizia, ecc.) *VI B*

L'uso di RT-CGM intermittente o continuativo può essere utile in persone con diabete tipo 2 in compenso non ottimale come strumento di ottimizzazione della gestione *II B*

L'uso retrospettivo o diagnostico del CGM può essere utile nei pazienti con sospette alterazioni glucidiche non diabetiche (sindromi ipoglicemiche, glicogenosi, fibrosi cistica) o sospetta gastroparesi diabetica. Può essere utilizzato anche in pazienti con diabete tipo 1, per valutare l'andamento del profilo glicemico e adattare opportunamente la terapia insulinica, o in pazienti con diabete tipo 2 fragili e/o instabili. *III A*

Nei pazienti con diabete di tipo 1 in buon controllo glicemico senza ipoglicemie inavvertite è raccomandato l'uso di FGM. *II B*

Automonitoraggio della glicemia capillare

Diabete di tipo 1

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 (ADA 2017). 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 eseguire in collaborazione con il personale sanitario, è una componente importante nella gestione della malattia diabetica, sia per ottenere un buon controllo metabolico, sia per ridurre il rischio di ipoglicemie nel diabete mellito tipo 1 (DCCT 1993; White 2001; Weissberg-Benchell 2003; DCCT 1994; Lachin JM 1995; Diabetes 1996; Coster S 2000).

L'uso dell'autocontrollo, inteso come strumento per raggiungere un obiettivo glicemico il più possibile vicino alla normalità, consente di ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche nel diabete tipo 1 (DCCT 1993; White 2001; Weissberg-Benchell 2003; DCCT 1994). Mentre le evidenze fornite dal Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) considerano l'autocontrollo nell'ambito di una strategia globale di cura (DCCT 1993), la revisione sistematica di Coster e coll non ne ha confermata l'evidenza sull'efficacia clinica in termini di riduzione di HbA1c (Coster S 2000). Bisogna però rilevare come molti lavori inclusi in tale metanalisi avessero una bassa potenza statistica e/o non considerassero i possibili effetti in una popolazione che esegue l'autocontrollo rispetto a chi non lo esegue.

Oggi è pratica clinica radicata raccomandare al paziente con diabete di tipo 1 il controllo della glicemia prima di ogni somministrazione d'insulina in modo da poter aggiustarne il dosaggio, sia in base al valore della glicemia, sia al contenuto di carboidrati del pasto successivo. Nelle sue raccomandazioni del 2017 l'ADA conferma come nei pazienti in terapia intensiva multi-iniettiva 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 d'ipoglicemia, dopo la correzione delle ipoglicemie, prima di guidare (ADA 2017).

L'evidenza che un aumento della frequenza nell'autocontrollo è associata a una migliore qualità del controllo glicemico è sostenuta da osservazioni su registri di patologia con oltre 24.000 pazienti tedeschi e austriaci con diabete di tipo 1 (Schu¨tt M 2006). Tale dato è stato confermato in un recente RCT Italiano, in adolescenti e giovani adulti con diabete di tipo 1 non aderenti all'autocontrollo, avviati all'uso di un sistema, glucometro + telemedicina, innovativo, o all'uso di un glucometro convenzionale. In entrambi i gruppi, un modesto incremento della frequenza giornaliera dell'autocontrollo glicemico è risultato associato a un miglioramento significativo dell'emoglobina glicata, senza modifiche terapeutiche (Di Bartolo 2017). Tale osservazione sostiene la necessità, al momento della prescrizione, di poter scegliere tra diversi sistemi per l'SMBG in modo da poter personalizzare la prescrizione del sistema secondo le caratteristiche, non solo cliniche, del paziente.

Diabete di tipo 2 insulino-trattato

Le evidenze disponibili per il diabete di tipo 1 dovrebbero essere trasferibili anche al diabete di tipo 2 insulino trattato (Clar 2011). In tale popolazione, nonostante l'SMBG sia raccomandato da numerose linee-guida nazionali e internazionali (IDF 2011; Pozzilli P 2010; Del Prato S 2010; Smith RJ 2010; Ceriello A 2012; Diabetes treatment algorithm), ancora non risulta ben chiaro il ruolo dell'autocontrollo glicemico e soprattutto la frequenza dei controlli. Si deve comunque considerare come nel diabete di tipo 2 insulino trattato, l'SMBG rappresenti ancora l'unica modalità per rivelare episodi d'ipoglicemia asintomatici, confermare quelli sintomatici e mettere in evidenza l'iperglicemia postprandiale e come nel diabete di tipo 2 trattato con combinazioni di ipoglicemizzanti orali e insulina, l'auto-monitoraggio della glicemia a digiuno si sia dimostrato essenziale per il raggiungimento di un buon controllo glico-metabolico (White RD 2007).

Diabete di tipo 2 non insulino-trattato

Negli anni più recenti la letteratura medica si è maggiormente concentrata sul ruolo dell'autocontrollo glicemico nel diabete tipo 2 non insulino-trattato. I primi studi, sia osservazionali (Norris SL 2001; Martin S 2006; Davis WA 2007; Franciosi M 2005), sia RCT (Guerci B 2003; Barnett AH 2008; Schwedes U 2002;

Bonomo K 2010; Simon J 2008), hanno dato esiti non sempre concordanti. Questi lavori risultavano comunque gravati da limiti: molti dei trial non fornivano informazioni sui risultati dell'autocontrollo in base al trattamento farmacologico ricevuto, nessuno studio chiariva quali fossero i pazienti che ottenevano il maggior beneficio dall'autocontrollo e/o se esistevano sottogruppi di pazienti in cui addirittura potesse essere controindicato tale pratica. La maggior parte di tali studi, inoltre, era gravata dal bias di considerare l'autocontrollo come un intervento a sé stante, un semplice strumento di monitoraggio, anziché un mezzo per ottenere un beneficio sugli *outcomes* del paziente.

Progressivamente, negli anni, anche nelle persone con diabete di tipo 2 non trattate con insulina, è emersa sempre la convinzione che l'autocontrollo debba essere parte di percorso di educazione terapeutica strutturata (Franciosi M 2001). In questo senso, lo studio di Bonomo (Bonomo K 2010) ha dimostrato che il monitoraggio strutturato della glicemia anche in soggetti con diabete tipo 2 non insulino-trattati si associa ad un miglioramento del controllo

glicemico, solo quando il paziente mostra un'adeguata compliance. Tali dati sono stati poi confermati dallo studio STeP (Structured Testing Program) (Polonsky WH 2011). L'importanza dell'educazione, svolta principalmente dalla figura dell'infermiere, è stata dimostrata, inoltre, dallo studio ROSES (Franciosi M 2011), che ha evidenziato come la strategia educazionale, per opera del team diabetologico, associata a un incremento della frequenza del monitoraggio, porti a un miglioramento del compenso metabolico e a modificazioni dello stile di vita.

In un successivo studio Italiano, PRISMA, 1024 soggetti diabetici tipo 2 non in terapia insulinica, 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 di tale studio si è osservata una riduzione dell'HbA1c significativamente maggiore nel gruppo ISM rispetto al gruppo AC (Bosi E 2013). Nel 2016 è stata pubblicata una sottoanalisi di tale studio che ha dimostrato come un autocontrollo glicemico strutturato non sia associato a una compromissione della qualità della vita e del Locus of Control (Russo GT 2016).

In una Cochrane review di tral randomizzati del 2012, l'automonitoraggio glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 non insulino-trattato di nuova diagnosi produceva un miglioramento dell'emoglobina glicata a breve termine, che tendeva a scomparire dopo il primo anno (Malanda ML, 2012). Nel 2016 una metanalisi di 15 RCT su oltre 3300 pazienti ha dimostrato come l'autocontrollo glicemico migliori l'emoglobina glicata, a breve termine, mentre nel lungo periodo il beneficio sul controllo glicemico risulta evidente solo nei soggetti di nuova diagnosi. Inoltre, l'SMBG produce benefici su BMI, trigliceridi e circonferenza della vita (Zhu, 2016). Un'ulteriore revisione sistematica dei trial esistenti ha evidenziato che l'automonitoraggio è in grado di produrre un miglioramento del compenso glicemico nei pazienti con diabete trattati con insulina solo quando viene effettuato in maniera strutturata (Mannucci E 2017).

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 educazione strutturata 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. Il team diabetologico che ha in carico il paziente, come auspicato dal Piano sulla Malattia Diabetica del Ministero della Salute (Ministero della Salute), in relazione allo strumento, dell'autocontrollo deve operare la scelta più appropriata rispettando le esigenze, le caratteristiche e le capacita manuali e intellettive del singolo soggetto. A tale proposito preme rilevare come nelle raccomandazioni a cura di un gruppo di lavoro intersocietario AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel pubblicate nel 2012 (AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel 2012) siano 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 (2013) (International Organization for Standardization 2013) che hanno aggiornato e sostituito le precedenti norme ISO 2003 (International Organization for Standardization 2003). Tali norme ISO introducono requisiti più stringenti per la valutazione della performance dei dispositivi in termini di accuratezza e precisione.

Per un corretto uso dell'automonitoraggio domiciliare della glicemia, è opportuno effettuare le seguenti verifiche periodiche:

- Verificare la tecnica del monitoraggio a intervalli regolari.
- Verificare l'accuratezza dei risultati.
- Verificare le capacita 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.

In **Tabella 4.B2** sono riportate le raccomandazioni sull'uso e la periodicità dell'autocontrollo (e sulle verifiche) come suggerito da documenti societari.

Tuttavia, le legislazioni regionali o le circolari applicative locali sui piani terapeutici spesso disattendono tali indicazioni, e pertanto ancora oggi esiste un'ampia eterogeneità geografica nella prescrivibilità e nella modalità di erogazione dei presidi. Ciò è quanto segnalato dall'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) (Indagine Conoscitiva 2012). 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.

Quale sia l'impatto, nel nostro paese, su outcomes clinici di tali difformità normative è stato valutato nel 2012 da Giaccari et al. Gli autori hanno evidenziato come il numero di ricoveri per complicanze acute correlate al diabete fosse significativamente inferiore nelle regioni ove le raccomandazioni di AMD e SID in termini di numero di strisce erogate ai pazienti venivano implementate e ove esistesse, quindi, una stretta collaborazione fra i team di diabetologia e i decisori su tale aspetto della cura (Giaccari A 2012).

Sistemi per la misurazione in continuo del glucosio interstiziale /CGM e FGM)

La misurazione della concentrazione di glucosio nel sangue è un elemento essenziale per la gestione della malattia diabetica, perché consente di adeguare la dose dei farmaci ipoglicemizzanti, di monitorare l'efficacia della terapia e di verificare le oscillazioni glicemiche.

La disponibilità di strumenti in grado di misurare la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale, attraverso un ago-sensore inserito sottocute, consente di misurare continuativamente la concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale, inviando i valori registrati a un monitor esterno. Questi dispositivi rendono dunque potenzialmente disponibile una grande quantità di dati relativi alla concentrazione puntuale e alle variazioni della concentrazione di glucosio che si verificano nell'arco delle 24 ore, consentendo una gestione più efficace della malattia diabetica e della terapia. Inoltre, l'analisi dei dati del sensore può mettere in luce come la dieta, l'esercizio fisico, i farmaci e lo stile di vita influiscano sui livelli glicemici, mettendo i pazienti nella condizione di prendere decisioni più consapevoli ed acquisire un maggiore senso di fiducia nell'autogestione della terapia e della propria condizione.

Va sottolineato che il segnale bioelettrico generato a livello dell'ago-sensore sottocutaneo deve essere "trasformato" in valore di concentrazione di glucosio; è necessario, pertanto, che i dispositivi di lettura del glucosio interstiziale vengano calibrati con il valore di glucosio plasmatico. Inoltre, è importante tenere sempre presente che il glucosio interstiziale richiede un certo intervallo di tempo per equilibrarsi con il glucosio plasmatico, e questo ritardo (definito "lag time") è tanto maggiore quanto più rapida è la variazione della glicemia. Per questo motivo, il dato di un lettore di glucosio interstiziale è tradizionalmente considerato come aggiuntivo, e non sostitutivo del SMBG come guida alla gestione (ed autogestione) terapeutica. Pertanto, ai pazienti deve essere raccomandato di controllare con misurazione della glicemia capillare (SMBG) tutte le volte che il valore del glucosio letto dal dispositivo interstiziale sia in rapida variazione e quando sia necessario prendere una decisione terapeutica (ad es, bolo di insulina rapida). Come si vedrà più avanti, però, con i dispositivi più recenti lo scenario si sta modificando.

I dispositivi per la rilevazione del glucosio interstiziale rappresentano dunque una innovazione tecnologica estremamente utile e dalle notevoli potenzialità. Si tratta, tuttavia, di una tecnologia che ha un costo significativo e che richiede impegno, abilità e costanza da parte del paziente. È necessario, pertanto, nell'ottica dell'appropriatezza e della sostenibilità, identificare i criteri per la corretta prescrizione.

Tabella 4.B2. Raccomandazioni sull'uso e la periodicità dell'autocontrollo

Classe	Periodicità SMBG
1. Paziente in trattamento insulinico intensivo (basal-bolus o con microinfusore)	• Pazienti in terapia insulinica basal-bolus (suggerite/raccomandate 150 misurazioni/mese). • Pazienti in terapia con microinfusore, pazienti con diabete pregestazionale in gravidanza e soggetti con età inferiore a 18 anni (suggerite/raccomandate 250 misurazioni/mese). • Bambini con età inferiore a 6 anni (suggerite/raccomandate 300 misurazioni/mese). • Pazienti che iniziano il trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 200 misurazioni/mese per il primo trimestre). • Pazienti con diabete tipo 2 in terapia insulinica basal-bolus, in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 125 misurazioni/mese). • È 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.
2. Paziente in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato con farmaci non insulinici orali o iniettivi	• Pazienti in trattamento combinato con sola insulina basale (1 iniezione die) (suggerite/raccomandate 40-50 misurazioni/mese). • 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). • Pazienti che iniziano la terapia insulinica (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/mese per il primo trimestre) • Pazienti in trattamento con insulina 2 volte al giorno (suggerite/raccomandate 80-100 misurazioni/mese) • Pazienti in trattamento con insulina 3 volte al giorno (suggerite/raccomandate 100-150 misurazioni/mese) • È 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.
3. Paziente in trattamento con ipoglicemizzanti orali secretagoghi che possono causare ipoglicemia	• Pazienti in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 15-20 misurazioni/mese). • 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). • 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). • È 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.
4. Paziente in trattamento dietetico e/o con farmaci che non causano ipoglicemia	• Fase iniziale del trattamento e periodi di compenso precario (suggerite/raccomandate 10-15 misurazioni/mese). • Fasi di buon compenso (suggerite/raccomandate 3-5 misurazioni/mese) • È 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.
5. Paziente con diabete gestazionale	• Pazienti in trattamento dietetico (suggerite/raccomandate 75 misurazioni/mese) • Pazienti in trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 100-250 misurazioni/mese in relazione alla situazione clinica)

Continuous Glucose Monitoring (CGM)

Il monitoraggio in continuo del glucosio (continuous glucose monitoring, CGM) consente di misurare continuativamente la concentrazione di glucosio nei liquidi interstiziali, inviando i dati a una unità esterna. I dati salvati possono essere visualizzati retrospettivamente, dopo che il paziente ha indossato il sensore (CGM retrospettivo), oppure in tempo reale, con la visualizzazione immediata del valore di glucosio e dei grafici dell'andamento glicemico delle ultime ore (real-time CGM, RT-CGM). In definitiva, il monitoraggio in continuo del glucosio consente di avere un quadro chiaro e costante dei livelli di glucosio, permette di evidenziare, correggere ed evitare iper-/ipoglicemie non percepite, e fornisce indicazioni utili per ottimizzare il trattamento (AACE – ACE 2016; Endocrine Society Guidelines 2016; Petrie JR 2017).

Dalla immissione del primo dispositivo per CGM sul mercato, nel 1999, numerosi studi hanno evidenziato gli effetti benefici del monitoraggio in continuo sul compenso metabolico e sulla frequenza di ipoglicemie. Le informazioni rese disponibili dai dispositivi di monitoraggio in continuo offrono nuovi scenari nella interpretazione dell'andamento del profilo glicemico, dell'inquadramento del fenotipo del paziente diabetico, nell'approccio terapeutico e anche nella definizione di nuovi indicatori di compenso (ad esempio, percentuale di tempo nel range euglicemico) che affianchino l'HbA1c nella gestione della malattia (Danne T 2017). È fondamentale ricordare che i dispositivi CGM devono essere calibrati periodicamente con il corrispondente valore di glicemia capillare ottenuto con il SMBG (almeno 2 volte al giorno). Inoltre, l'uso del CGM è stato finora inteso come aggiuntivo e non sostitutivo del SMBG: un paziente che indossa un sensore CGM deve verificare il valore della glicemia capillare (mediante SMBG) tutte le volte che il valore del glucosio letto dal dispositivo interstiziale sia in rapida variazione, quando sia necessario prendere una decisione terapeutica (ad es, bolo di insulina rapida), quando il valore letto dal sensore non sia corrispondente ai sintomi percepiti (es., sintomi da ipoglicemia con lettura CGM nel range di normalità). Recentemente, al sensore Dexcom G5 è stato riconosciuta la possibilità di "uso non aggiuntivo" a SMBG (FDA 2016). Inoltre, lo studio REPLACE-BG ha documentato che l'uso di un dispositivo RT-CGM senza la conferma del SMBG non ha determinato peggioramento dell'HbA1c o aumento del rischio di ipoglicemie, pur se lo studio è stato condotto in soggetti con diabete tipo 1 ben controllati e con basso rischio di ipoglicemie (Aleppo 2017). L'evoluzione dei dispositivi e degli algoritmi apre quindi uno scenario in cui le misurazioni del glucosio rilevate da questi sensori potranno essere utilizzate per aggiustamenti terapeutici.

Diabete Tipo 1. Nei soggetti adulti con diabete tipo 1, il CGM riduce l'HbA1c quando applicato in modalità continuativa in pazienti in terapia insulinica intensiva (Deiss D 2006; Tamborlane WV 2008; O'Connell MA 2009; Riveline 2012; Battelino 2012). In tutti gli studi il vantaggio derivante dall'uso del CGM correla con il grado di aderenza all'uso continuativo (Beck 2009a), anche in pazienti in buon controllo glicemico (HbA1c <7) (Beck 2009b). Nel complesso, le valutazioni metanalitiche suggeriscono che rispetto al SMBG, il CGM riduce la HbA1c dello 0,3% circa e del tempo speso in iperglicemia, specie in pazienti adeguatamente selezionati e motivati all'utilizzo del CGM per la maggior parte del tempo (Pickup 2011; Yeh 2012). 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, nei recenti studi IN-CONTROL e HypoDE, ha ridotto significativamente il rischio di ipoglicemia severa e/o inavvertita (Bode, 2009; Battelino, 2011; Battelino 2012; New JP 2015; van Beers CA 2016; Heinemann L 2018). Non vi sono studi prospettici randomizzati controllati sull'impatto del rtCGM sugli indicatori di variabilità glicemica e/o di rischio iper/ipoglicemico. Dati osservazionali del registro americano T1D Exchange indicano che l'uso del CGM è associato a HbA1c più bassa, sia nei bambini, sia negli adulti, e che il beneficio correla con il tempo di utilizzo del sensore, anche se la percentuale di pazienti che indossano regolarmente e con continuità il dispositivo è molto bassa (Wong JC 2014). Più recentemente, due trials multicentrici randomizzati e controllati, lo studio DIAMOND (Beck RW 2017a) e lo studio GOLD (Lind M 2017) hanno confrontato gli effetti del CGM rispetto al SMBG in soggetti con diabete tipo 1 adulti in MDI. Dopo 24 e 26 settimane, rispettivamente, di trattamento, nei pazienti con CGM in entrambi gli studi è stata dimostrata una riduzione significativa dell'HbA1c e di alcuni indici di variabilità glicemica e un aumento del tempo nel range euglicemico.

Diabete Tipo 2. Le evidenze sull'impiego del CGM nel DMT2 sono più limitate, con dimostrazione della riduzione significativa di HbA1c con RT-CGM intermittente rispetto a SMBG in pazienti DMT2 con terapia dietetica o farmacologica senza insulina prandiale (Yoo HJ 2008; Ehrhardt NM 2011; Vigersky LA 2012; metanalisi in Poolsup N 2013), e una riduzione non significativa in 57 pazienti insulino-trattati (Tildesley HD 2013). Recentemente, nello studio DIAMOND è stata osservata

una riduzione di HbA1c pari a 0,3% in pazienti con diabete tipo 2 insulino-trattati, con l'impiego continuativo di rtCGM, senza differenze significative su ipoglicemia (Beck 2017b).

Diabete in Gravidanza. Per quanto riguarda la gravidanza complicata da diabete pre-gestazionale, alcuni trial dimostrano un possibile beneficio del monitoraggio in continuo sul controllo glicemico e sugli outcome materno-fetali (Yu F 2014), mentre studi più datati, con CGM in cieco o con dispositivi meno accurati hanno dato risultati meno evidenti (Murphy HR 2008; Secher AL 2013). Più recentemente, lo studio CONCEPTT ha evidenziato miglioramento dei parametri metabolici (riduzione HbA1c, tempo in iperglicemia e variabilità glicemica, aumento del time in range) e degli outcome neonatali (riduzione del rischio di macrosomia, di ipoglicemia, di accesso alla terapia intensiva e dei giorni di ospedalizzazione) con l'impiego del rtCGM (Feig DS 2017). Per quanto riguarda il diabete gestazionale (GDM), un recente trial ha osservato un minore incremento ponderale in donne con GDM che avevano usato il CGM in modalità retrospettiva rispetto a donne che avevano usato il SMBG, senza differenze negli outcome ostetrici e neonatali (Wei Q 2016).

Sensori impiantabili. Di recente è stato sviluppato un modello di sensore impiantabile sottocute, basato su una tecnologia a fluorescenza, non enzimatica (Mortellaro 2014), che viene inserito nel sottocutaneo, rimane in sede e comunica con un trasmettitore esterno dotato di allarmi. La metodologia di lettura basata sulla fluorescenza, differente da quella tradizionale enzimatica (GOD), permette di ottenere un'accuratezza elevata e stabile anche nell'impiego fino a 180 giorni di utilizzo (Dehennis A 2015; Kropff J 2017) e minori interferenze farmacologiche (acetaminofene-paracetamolo). Il sistema rtCGM impiantabile ha dimostrato una MARD pari a 8,8% (Christiansen MP 2018) e benefici clinici in termini di riduzione dei valori di HbA1c e di accettabilità da parte del paziente (Kropff J 2017; Barnard KD 2017).

Costo-efficacia. Le valutazioni di costo-efficacia relativamente all'uso del CGM sono molto limitate, e indicano un rapporto complessivamente favorevole nei pazienti in cui si ottenga una significativa riduzione dell'HbA1c e del rischio di ipoglicemie severe.

Caratteristiche del paziente da avviare a CGM. Il paziente da avviare a RT-CGM continuativo deve essere già in terapia MDI ottimizzata e già educato alla corretta gestione della terapia insulinica. Le caratteristiche del paziente associate a migliori outcomes sono:

- disponibilità all'impiego continuativo (eventuale mese di prova)
- disponibilità a effettuare SMBG come suggerito
- capacità di gestire correttamente lo strumento e di interpretare i dati derivanti dal monitoraggio e utilizzarli per opportune decisioni
- buona compliance alla terapia e al programma di follow-up (visite periodiche)
- aspettative realistiche.

Verifica periodica. È opportuno verificare periodicamente, oltre ai consueti parametri metabolici, che il paziente abbia indossato il sensore almeno il 70% del tempo, abbia controllato il display adeguatamente nel corso della giornata, abbia scaricato regolarmente i dati, abbia misurato la glicemia capillare secondo le indicazioni del curante, e che non abbia sviluppato importante reazione cutanea nella sede di inserimento del sensore. Ricordare anche interferenza del sensore con alcuni farmaci. Dopo 12 mesi di utilizzo e di periodiche visite di follow-up, è necessario verificare il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi che avevano portato alla prescrizione e, in assenza di questi, valutare l'opportunità di sospendere la prescrizione del CGM. In caso di raggiungimento dell'obiettivo terapeutico con un uso meno frequente del 70%, è opportuno considerare in singoli casi la possibilità di utilizzare il sistema prescrivendo un numero di sensori corrispondente alla reale frequenza di utilizzo.

Flash Glucose Monitoring (FGM)

Una nuova modalità di monitoraggio del glucosio è il cosiddetto "Flash Glucose Monitoring", una rilevazione del glucosio interstiziale "on demand", cioè a richiesta del paziente. Si tratta di un sistema che utilizza un sensore ad ago inserito sottocute e sostituito ogni 14 giorni, in grado di leggere le concentrazioni di glucosio nel liquido interstiziale. È possibile ottenere una rielaborazione delle scansioni eseguite dal paziente su periodi prolungati ottenendo un "Profilo Glicemico Ambulatoriale" ("AGP"), che fornisce una sintesi dell'andamento nel corso di una giornata "tipo" rappresentativa del periodo temporale esaminato, con una serie di elaborazioni statistiche.

Il sensore FGM attualmente disponibile non necessita di calibrazioni quotidiane su sangue capillare, a differenza dei sensori CGM attualmente in uso, e presenta dati di accuratezza in linea con i sensori disponibili. Si tratta di un dispositivo non fornito di allarmi e che non si collega con pompe da infusione di insulina.

L'esperienza clinica sta mostrando che l'impiego di FGM può contribuire ad una maggiore aderenza al programma di autocontrollo e al miglioramento della qualità della vita. Come per tutti gli altri dispositivi a tecnologia sofisticata, è fondamentale una adeguata formazione del paziente alla corretta interpretazione e utilizzazione del dato ottenuto dal sistema di monitoraggio, in collaborazione con un team diabetologico esperto.

In queste condizioni, il FGM può essere un ausilio in pazienti con diabete insulino-trattato in cui è necessario intensificare l'automonitoraggio.

Ad Ottobre 2017 l'ente regolatorio FDA ha approvato una variante (warm up time e durata) dell'FGM per il mercato statunitense per un utilizzo sostitutivo del SMBG, che consente cioè di utilizzare la lettura del sensore per le decisioni sui boli di insulina. La verifica del valore glicemico con il tradizionale SMBG rimane necessaria, coma da manuale d'uso, quando vi siano variazioni rapide delle concentrazioni di glucosio, sintomi di ipoglicemia o discrepanza tra dato misurato e sintomi del paziente.

Evidenze scientifiche. L'accuratezza del FGM è stata valutata in studi di confronto con SMBG e con il golden standard YSI su pazienti adulti (Bailey 2015), e rispetto al SMBG su pazienti pediatrici e donne in gravidanza (Edge 2017; Scott 2018), ed è risultata in linea con i sensori CGM (>99% dei risultati all'interno delle zone A e B della Consensus Error Grid). Il sistema FGM, in un confronto diretto con il sistema CGM Dexcom G4, ha mostrato pari accuratezza complessiva, con maggiore affidabilità durante le oscillazioni rapide della glicemia (Bonora B 2016; Boscari 2018a). In confronto al sistema DexcomG5, ha mostrato una minore accuratezza complessiva e una performance meno brillante negli ultimi 4 giorni di utilizzo su 2 settimane (Reddy 2018; Boscari 2018b). Due studi clinici randomizzati hanno analizzato l'efficacia clinica del FGM. Nello studio REPLACE 224 pazienti con diabete tipo 2 in terapia insulinica, in buon controllo metabolico, sono stati randomizzati al SMBG o al FGM per 6 mesi. I risultati mostrano riduzione simile della HbA1c nei 2 gruppi, ma migliore in FGM nel sottogruppo di pazienti con età <65 anni. Il tempo in ipoglicemia (<70 mg/dl) risulta ridotto complessivamente in FGM, in modo significativo (- 1.01 h/notte) nelle ore notturne (Haak 2017a). La significativa riduzione del tempo in ipoglicemia, specie notturna, è stata confermata nell'estensione open label a 12 mesi dello studio (Haak 2017b). Nello studio IMPACT sono stati reclutati 241 pazienti con DMT1 ben controllati, con HbA1c <7.5%, senza storia di ipoglicemia inavvertita. In questo caso a 6 mesi si è verificata la riduzione significativa del tempo totale in ipoglicemia e delle ipoglicemie notturne (Bolinder 2016).Una recente valutazione trasversale di dati di real world su più di 50.000 utilizzatori ha dimostrato una associazione tra numero di scansioni giornaliere, valore più basso di HbA1c stimata e minor tempo in ipoglicemia (Dunn T 2018).

Verifiche periodiche. È opportuno verificare periodicamente, oltre ai consueti parametri metabolici, che il paziente abbia indossato il sensore, abbia controllato il display adeguatamente nel corso della giornata, abbia misurato la glicemia capillare secondo le indicazioni del curante, e che non abbia sviluppato importante reazione cutanea nella sede di inserimento del sensore. Dopo un adeguato tempo di utilizzo e di periodiche visite di follow-up, si raccomanda di verificare il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi che avevano portato alla prescrizione. In assenza di questi, è necessario valutare l'opportunità di sospendere la prescrizione del FGM.

Bibliografia

AACE-ACE - American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. Endocr Pract 2016; 22:231.

Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al.. REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Well-Controlled Adults With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2017; 40:538-45.

AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel: Aberdeen Health Technology Assessment Group Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess. 2010;14:1-140.

Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico, 2012. Accessibile al: www.siditalia.it/pubblicazioni/raccomandazioni.html

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2017 ;40 (suppl 1):S48-49

Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The performance and usability of a factory-calibrated Flash GlucoseMonitoring System. Diabetes Technol Ther 2015;17:787-794

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

Barnard KD, Kropff J, Choudhary P, et al. Acceptability of Implantable Continuous Glucose Monitoring Sensor. J Diabetes Sci Technol. 2017; 1:1932296817735123.
Battelino T, Conget I, Olsen B, et al.; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. Diabetologia 2012; 55:3155-62.
Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al.. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 2011;34:795-800.
Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring StudyGroup. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1378-1383.
Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317:371-378.
Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2017. DOI: 10.7326/P17-9004.
Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet. 2016 5; 388: 2254-2263.
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.
Bonora B, Maran A, Ciciliot C, Avogaro A, Fadini GP. Head to head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes. J Endocrinol Invest 2016; 39:1391-99.
Boscari F, Galasso S, Acciaroli G, et al. Head-to-head comparison of the accuracy of Abbott FreeStyle Libre and Dexcom G5 mobile. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28:425-427.
Boscari F, Galasso S, Facchinetti A, et al. FreeStyle Libre and Dexcom G4 Platinum sensors: Accuracy comparisons during two weeks of home use and use during experimentally induced glucose excursions. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28:180-186.
Bosi E, Scavini M, Ceriello A, et al.; PRISMA Study Group. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. Diabetes Care. 2013;36:2887-94
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.
Christiansen MP, Klaff LJ, Brazg R, et al. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Implanted Continuous Glucose Sensor: PRECISE II. Diabetes Technol Ther. 2018 Jan 30.
Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N; 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;38:1016-29
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
Danne T, Nimri R, Battelino T, et al.. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care 2017;40:1631-1640.
Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? TheFremantle Diabetes Study. Diabetologia 2007;50:510-515.
Dehennis A, Mortellaro MA, Ioacara S. Multisite Study of an Implanted Continuous Glucose Sensor Over 90 Days in Patients With Diabetes Mellitus. J Diabetes Sci Technol. 2015;9:951-6.
Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetesusing real-time continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2006;29:2730-2732
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
Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on thedevelopment and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med1993;329:977-986
Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the developmentand progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr 1994;125:177-188
Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the DiabetesControl and Complications Trial. Diabetes 1996;45:1289-1298
Diabetes treatment algorithm from the diabetes current care guideline. Working group set up by the Finnish MedicalSociety Duodecim and the Finnish Society of Internal Medicine. Accessibile al:www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen_Diabetes_en.html
Di Bartolo P, Nicolucci A, Cherubini V, et al. Young patients with type 1 diabetes poorly controlled and poorly compliant with self-monitoring of blood glucose: can technology help? Results of the i-NewTrend randomized clinical trial. Acta Diabetol 2017; 54: 393-402.
Dunn T. et al. Real-world Flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: a European analysis of over 60 million glucose tests. Diabetes Res Clin Pract 2018;37:137-46.
Edge J, Acerini C, Campbell F, et al.. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. Arch Dis Child 2017;102:543-549.

Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Sci Technol 2011;5:668-75.
Endocrine Society - Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A, Hirsch IB, Murad MH, Winter WE, Wolpert H. Diabetes Technology-Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;10:3922-3937.
Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al.; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicenter international randomised controlled trial. Lancet 2017:390:2347-59.
Food and Drug Administration. Approval Order: Dexcom G5 Mobile Continuous Glucose Monitoring System. PI20005. Silver Spring, MD: Department of Health and Human Services, 2016.
Food and Drug Administration. FDA 2016 https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm522974.htm
Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control andquality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. Diabetes Care 2001;24:1870-1877
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
Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, et al. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive educationin patients with type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. Diabet Med 2011;28:789-796
Giaccari A, Grassi G, Ozzello A. Self-Monitoring of Blood Glucose: Guideline Application Rather than Utilization Restrictions on Testing Strips Has Potential to Reduce Diabetes Healthcare Costs in Italy Diabetes Techn & Ther 2012, 14: 862-867
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,.
Haak T, Hanaire H, Ajjan R . Hermanns R , Riveline JP, Rayman G Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. Diabetes Ther 2017;8:55–73
Haak, T., Hanaire, H., Ajjan, R., et al. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. Diabetes Ther 2017;8:573-86.
Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2018; 391:1367-77,
Indagine Conoscitiva del Senato sulla patologia diabetica in rapporto al Servizio Sanitario Nazionale ed alleconnessioni con le malattie non trasmissibili. Seduta n. 369 del 4/10/2012. Accessibile a:www.senato.it/service/PDF/PDFServer/BGT/680165.pdf
International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2011) Guideline for management of postmealglucose in diabetes. Accessibile al: www.idf.org/2011-guideline-management-postmeal-glucose-Diabetes.
International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems—requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO 15197:2013 (E).
Kropff J, Choudhary P, Neupane S, et al. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. Diabetes Care 2017;40:63-68.
Lachin JM et al. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression o retinopathy in the diabetes control and complications trial. Diabetes 1995;44:968-983
Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317:379-387.
Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. 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
Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Diabetes Sci Technol. 2017; 1: 1932296817719290
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
Ministero della Salute, Commissione Nazionale Diabete. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf (ultimo accesso Luglio 2017)
Mortellaro M, DeHennis A. Performance characterization of an abiotic and fluorescent-based continuous glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes. Biosens Bioelectron. 2014;61:227-31.
Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomized clinical trial. BMJ 2008; 337: a1680.
New JP, Ajjan R, Pfeiffer AF, Freckmann G. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). Diabet Med. 2015; 32:609-17.
NICE Guidance 2016. 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). https://www.nice.org.uk/guidance/dg21 (ultimo accesso Luglio 2017)
Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematicreview of randomized controlled trials. Diabetes Care 2001;24:561-587

O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, et al Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetologia 2009;52:1250–1257.
Petrie JR, Anne L. Peters, et al. Improving the Clinical Value and Utility of CGM Systems: Issues and Recommendations. A Joint Statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. Diabetes Care 2017;40:1614–1621
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
Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1clevels in poorly controlled, non insulin treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. Diabetes Care 2011;34:262-267
Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, et al. The A1c and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician'spersonalized approach. Diabetes Metab Res Rev 2010;26:239-244
Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2013;5:39.
Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, et al A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. Diabet Med. 2018;35:483-490.
Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, et al.; EVADIAC Sensor Study Group. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. Diabetes Care 2012;35:965-71.
Russo GT, Scavini M, Acmet E, et al. The Burden of Structured Self-Monitoring of Blood Glucose on Diabetes-Specific Quality of Life and Locus of Control in Patients with Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: The PRISMA Study. Diabetes Technol Ther. 2016;18:421-8.
Schu¨tt M, Kern W, Krause U, et al. Is the frequency of selfmonitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114:384–388
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.
Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System When Used by Pregnant Women with Diabetes. Diabetes Technol Ther 2018;20:180-188.
Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2013; 36: 1877–83.
Simon J, Gray A, Clarke P, et al. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non insulintreated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. BMJ 2008;336:1177-1180
Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, et al. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patientcharacteristics: what we know and what we need to know. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1566-1574
Tamborlane WV et al, 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
Tildesley HD, Wright AM, Chan JH, et al. A comparison of internet monitoring with continuous glucose monitoring in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. Can J Diabetes. 2013;37:305-8.
van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4(:893-902.
Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012;35:32-8.
Wei Q, Sun Z, Yang Y, Yu H, Ding H, Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on Maternal and Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized Controlled Trial. Sci Rep 2016;6:19920.
Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. Diabetes Care2003;26:1079
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
White RD. The treat-to-target A1c approach to control type 2 diabetes and prevent complications. Adv Ther2007;24:545-559
Wong JC, Foster NC, Maahs DM, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. Diabetes Care. 2014;37:2702-9.
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
Yoo HJ, An HG, Park SY, et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2008;82:73-9.
Yu F, Lv L, Liang Z, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:4674-82.
Zhu H, Zhu Y, Leung S-w. Is selfmonitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2016;6: e010524

C. OBIETTIVI GLICEMICI

In tutte le persone con diabete le glicemie e l'HbA1c vanno mantenute entro i livelli appropriati per la specifica condizione clinica al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche. *I A*

Il trattamento dell'iperglicemia deve essere tempestivamente aggiornato quando il controllo è perduto e l'obiettivo di HbA1c dovrebbe essere collocato sotto 48 mmol/mol (6.5%), valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari e macrovascolari. Ciò vale per il diabete mellito di tipo 1 non complicato, essendo plausibile un limite di 53 mmol/mol (7.0%) per i soggetti con complicanze. Nel caso di diabete di tipo 2 è applicabile il limite di 48mmol/mol (6.5%) purché tale livello sia raggiungibile con farmaci che comportano un basso rischio di ipoglicemia. *I B*

Nei pazienti con ridotta aspettativa di vita (per età avanzata e/o per comorbidità), nei quali il beneficio a lungo termine derivato dalla prevenzione delle complicanze croniche è meno rilevante, si possono tollerare livelli più elevati di HbA1c. *III C*

Quando, nel caso del diabete di tipo 2, si devono adoperare farmaci capaci di determinare ipoglicemia (insulina, sulfaniluree o glinidi), è necessario mantenere l'emoglobina glicata a livelli più elevati (tra 48 e 58 mmol/mol, ovvero tra 6.5 e 7.5%). *III B*

Quando si devono impiegare farmaci capaci di determinare ipoglicemia, occorre tenere conto dell'eventuale presenza di condizioni che aumentano il rischio di ipoglicemia e/o di conseguenze gravi dell'ipoglicemia (infanzia ed adolescenza, età molto avanzata, comorbilità). In questi casi, può essere opportuno mantenere l'emoglobina glicata a livelli relativamente più elevati, fino ad un massimo di 64 mmol/mmol (8%). *III B*

È preferibile, qualora sia possibile farlo senza eccessivi rischio di ipoglicemia o altri effetti collaterali, mantenere la glicemia a digiuno tra 80 e 130 mg/dl e quella post-prandiale (tra 1 e 2 ore all'inizio del pasto) sotto 160 mg/dl. *III B*

Il controllo glicemico è di fondamentale importanza nella gestione del diabete mellito. Studi clinici randomizzati controllati come il DCCT (DCCT, 1993), condotto in soggetti con diabete tipo 1, e gli studi Kumamoto (Ohkubo et al., 1995) e UKPDS (UKPDS 1998; UKPDS 1998a), condotti in soggetti con diabete tipo 2, hanno dimostrato come il miglioramento del compenso glicemico (valori medi di HbA1c 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 outcomes cardiovascolari, hanno confermato tale evidenza, seppur in misura molto minore, in pazienti con diabete tipo 2 di lunga durata (ACCORD, 2008; ADVANCE, 2008; Duckworth et al., 2009); i benefici per le complicanze microvascolari, ed in particolare per la nefropatia, si osservano anche per riduzioni della HbA1c al di sotto di 53 mmol/mol [7%], fino a 47-48 mmol/mol [6,5%] (ACCORD, 2008; ADVANCE, 2008). Analisi epidemiologiche basate sui dati degli studi DCCT e UKPDS dimostrano una relazione curvilinea tra livelli di HbA1c e complicanze microvascolari senza evidenziare alcun livello soglia nei valori di HbA1c (DCCT, 1993; Stratton et al., 2000). Il follow-up a lungo termine di questi pazienti ha confermato il beneficio del pregresso buon controllo glicemico sulle complicanze microvascolari, sia nei soggetti con diabete tipo 1 (DCCT/EDIC, 2000) sia in quelli tipo 2 (Holman et al., 2008).

Molti studi osservazionali prospettici e metanalisi hanno dimostrato che anche il rischio di complicanze macrovascolari nel diabete mellito è correlato con i valori di HbA1c (Selvin et al., 2004; Stettler et al., 2006) 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 osservato un trend verso la riduzione degli eventi cardiovascolari nel gruppo in trattamento intensivo rispetto al gruppo in trattamento standard (-41%), che non raggiungeva la significatività statistica a causa dell'insufficiente numerosità del campione; lo studio, infatti, era stato disegnato per le complicanze nel loro insieme (micro- e macrovascolari) e non specificamente per gli eventi cardiovascolari maggiori (DCCT, 1993). Proseguendo l'osservazione e accumulando un maggior numero di eventi, la differenza tra i gruppi ha raggiunto la significatività statistica anche per gli eventi cardiovascolari maggiori (Nathan et al., 2005), con un beneficio che continua ad essere evidente anche dopo diverse decadi (Nathan et al., 2009)..

Per quanto riguarda il diabete tipo 2, nello studio UKPDS l'intesificazione della terapia ha mostrato solo un trend non significativo (-16%) verso la riduzione dell'infarto del miocardio, senza alcun effetto sulla mortalità cardiovascolare; peraltro, lo studio era disegnato per un endpoint composito che comprendeva anche le complicanze microvascolari e non aveva quindi dimensioni sufficienti per distinguere con chiarezza gli effetti specifici del trattamento sugli eventi cardiovascolari maggiori (UKPDS, 1998). Anche in questo caso, il follow-up a distanza, accumulando un maggior numero di eventi, ha consentito di evidenziare una riduzione significativa sia dell'incidenza di infarto (-15%) che della mortalità cardiovascolare (-13%; Holman et al., 2008).

I differenti effetti della terapia intensiva sulle complicanze micro- e macrovascolari osservati nello studio UKPDS sono stati attribuiti, 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 (Gæde et al. 2016).

Lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) condotto su 10.251 pazienti con diabete tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari o con fattori di rischio multipli, ha valutato gli effetti di una intensificazione del trattamento ipoglicemizzante ancora maggiore di quella dello UKPDS, con l'obiettivo di raggiungere una HbA1c<42 mmol/mol (<6,0%). Lo studio è stato precocemente interrotto a causa di un aumento della mortalità totale (+22%) e cardiovascolare (+35%), nonostante una tendenziale riduzione dell'incidenza complessiva di eventi cardiovascolari maggiori (-10%, p=0.16); la differenza tra i due gruppi di trattamento relativamente agli eventi cardiovascolari maggiori non raggiungeva la significatività statistica, anche a causa dell'interruzione precoce del trial e della conseguente insufficienza del numero di eventi osservati (ACCORD, 2008). In questo studio, il miglioramento del compenso glicemico si accompagnava ad un aumento particolarmente marcato del rischio di ipoglicemie gravi.

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 di untrattamento intensivo, con obiettivo di HbA1c<48 mmol/mol (<6,5%) comprendente la gliclazide a rilascio modificato, in aggiunta 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) (ADVANCE, 2008). Dopo un periodo di osservazione di 5 anni, nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione significativa dell'endpoint primario (composito di eventi micro- e macrovascolari) pari al 10%, mentre per gli eventi cardiovascolari maggiori considerati separatamente la riduzione (-6%) non era significativa.

Lo studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) condotto in 1791 soggetti con diabete tipo 2 in cattivo controllo metabolico (mediana di HbA1c all'inizio dello studio = 79 mmol/mol [9,4%]) ha valutato gli effetti su una combinazione di eventi macrovascolari – con una definizione più ampia rispetto a quelle comunemente usate per gli eventi cardiovascolari maggiori- del trattamento intensivo (obiettivo HbA1c<42 mmol/mol [<6,0%]) rispetto a un trattamento standard con l'intento di mantenere comunque una differenza dei livelli di HbA1c di almeno 16 mmol/mol (1,5%) tra i due gruppi (Duckworth et al., 2009). Dopo un periodo di osservazione di 6 anni, i soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto un valore medio di HbA1c 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 trend verso la riduzione dell'endpoint primario (-12%), che non ha raggiunto la significatività statistica..

I risultati degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT pongono dei problemi interpretativi (ACCORD, 2008; ADVANCE, 2008; Duckworth et al., 2009). È 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 HbA1c 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 HbA1c 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 HbA1c 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. È 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 HbA1c 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 (HbA1c≤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 HbA1c≤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 stringenti (HbA1c≤48 mmol/mol [≤6,5%]) devonoessere perseguiti, anche per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, almenoneisoggetti che presentano queste caratteristiche cliniche, purché siano ottenuti senza gravi ipoglicemie o altri effetti collaterali.

L'aumentata mortalità osservata nello studio ACCORD suggerisce che un trattamento intensivo che determina frequenti ipoglicemie 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. 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.

Gli studi epidemiologici disponibili indicano che, nei pazienti con diabete di tipo 2, la glicemia postprandiale è un predittore di eventi cardiovascolari migliore e indipendente rispetto ai livelli di glicemia a digiuno e di HbA1c (Hanefeld et al., 1996; Cavalot et al., 2006). Inoltre, meta-analisi di trial hanno mostrato che l'acarbosio, un inibitore dell'alfa-glucosidasi che agisce specificamente sull'iperglicemia post-prandiale, potrebbe ridurre il rischio di eventi cardiovascolari rispetto al placebo (Hanefeld et al., 2004). Peraltro, è da segnalare che nel trial Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE), condotto in 6522 soggetti con ridotta tolleranza glicidica e coronaropatia,il trattamento con acarbosio (50 mg x 3 volte al giorno) non produceva alcuna riduzione dell'endpoint primario (eventi cardiovascolari maggiori a 5 anni) rispetto a placebo, nonostante la riduzione dell'iperglicemia post-prandiale (Holman et al., 2017). Inoltre,in un trial randomizzato, pazienti con diabete 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 (Raz et al., 2009). Va sottolineato che non è definitivamente chiarito l'obiettivo glicemico postprandiale ottimale ai fini della prevenzione delle complicanze e se sia più importante il valore assoluto di glicemia postprandiale oppure l'entità del rialzo glicemico postprandiale (picco).

Bibliografia

ACCORD (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

ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572

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

DCCT (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

DCCT/EDIC (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.

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

Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial.Diabetologia. 2016; 59:2298-2307.

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

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

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

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

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

Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al.; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:877-886.

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

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

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

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

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

UKPDS (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

UKPDS (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 1998a; 352:854-865

D. EDUCAZIONE TERAPEUTICA

Le persone affette da diabete devono ricevere un'educazione all'autogestione del diabete al momento della diagnosi, prevedendo rinforzi successivi ai fini del mantenimento delle competenze acquisite e prevenzione delle complicanze, al momento della comparsa di ogni nuovo fattore capace di influenzare l'autogestione ed in tutte le fasi di transizione della malattia. ***I A***

L'intervento educativo deve essere pianificato e strutturato. ***I A***

L'educazione all'autogestione del diabete va garantita, all'interno del team, da parte delle diverse figure professionali (medico, infermiere, dietista, educatore sociosanitario ed altre figure previste in relazione al setting assistenziale) specificamente qualificate sulla base di una formazione professionale continua all'attività educativa. ***I A***

Nel lavoro di team è importante che la pianificazione e la conduzione dell'attività educativa siano svolte mediante metodologie validate, che tengano conto dell'esperienza di vita della persona e della sua personale motivazione al cambiamento. ***VI B***

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

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 affinché entri a far parte a tutti gli effetti del team di cura, con cui condividere obiettivi di miglioramento dei risultati clinici, dello stato di salute e della qualità di vita (Inzucchi SE 2015).

Il Piano Nazionale sulla malattia diabetica, redatto dalla Direzione generale della Programmazione del Ministero della Salute insieme alla Commissione Nazionale Diabete e approvato nel febbraio del 2013 dalla Conferenza Stato-Regioni,individua nell'educazione terapeutica una leva fondamentale per l'efficacia e l'efficienza del sistema di cura ed in diversi punti fa richiamo all'educazione terapeutica "strutturata", cioè documentabile e monitorabile, realizzata dall'impegno del team diabetologico, con il contributo delle associazioni e del volontariato, che deve operare in partnership con i vari attori e con il team diabetologico, fornendo contributi significativi nei percorsi di corretta informazione, supporto e accompagnamento ai pazienti (Ministero della Salute 2013).

La Task Force ADA-AADE (American Diabetes Association e American Association of Diabetes Educators), enfatizza il ruolo della persona con diabete come risorsa ineludibile per ottenere il miglior risultato clinico possibile, affermando che deve essere coinvolta nel processo di cura e confermando quanto sostenuto anche dall'IDF, ovvero che buona parte del processo di cura è a carico del paziente e della sua famiglia, definendo l'educatore come un facilitatore che deve rendere il lavoro del paziente più semplice (Role of the Diabetes Educator 2016; Powers 2015; IDF 2015).

L'educazione è stata parte integrante di storici trials clinici: del braccio intensivo di cura del diabete tipo 1 nel DCCT (Deiahanty LM 1993) così come ha dimostrato avere un impatto significativo nell'UKPDS, in pazienti con diabete tipo 2 (UKPDS 33 1998).

Le revisioni sistematiche sulla terapia educazionale nel diabete rilevano l'eterogeneità nei metodi utilizzati e nella modalità di riportare i risultati degli studi citati, come aspetti critici per la valuta-

zione conclusiva 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 e ripetibilità (Norris SL 2002).

Molti studi hanno riscontrato che l'educazione all'autogestione del diabete si associa a: miglioramento della conoscenza della malattia, miglioramento nelle modalità di autocura, miglioramento negli esiti: riduzione dell'HbA1c, calo ponderale, riduzione delle complicanze e miglioramento della qualità della vita (Heinrich E 2010; Norris SL 2001; Gary TL 2003; Ellis SE 2004; Warsi A 2004; Gillett M 2010; Piatt GA 2010; Tang TS 2010; Anderson DR 2010). 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, gli obiettivi da perseguire ai fini della riduzione del rischio di sviluppare le complicanze acute e croniche, lo sviluppo di strategie personali che promuovono salute e modifiche comportamentali (RosenbekMinet LK 2011; He X 2016; Chrvala C 2016; Pillay J 2015; Pillay J 2015).

I migliori risultati nel medio termine sono stati riferiti a percorsi educativi di lunga durata (Strawbridge L 2017), che prevedono rinforzi educativi nel follow-up adattati all'età e al livello culturale del paziente, attenti alle esigenze, cultura, religione (Ibrahim M 2015; Diabetes and Ramadan 2017; Foglini P 2013; Visalli N 2014) e alle preferenze individuali, nel rispetto degli aspetti psicosociali della malattia (Steed L 2003) e che utilizzano strategie di modifica del comportamento (Piette JD 2000).

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 (Deakin T 2005; Steinsbekk A 2012; Duke SA 2009). Crescente è l'evidenza dell'importanza dell'educazione tra pari (Tang T 2011; Dale JR 2012). Nuovi modelli educazionali che esplorano il mondo dell'arte trovano applicazione nella realtà assistenziale diabetologica, tra questi il teatro del vissuto (Barabino B 2007; Lacroix A 2011). In letteratura diversi gli studi che esplorano i risultati dell'applicazione delle moderne tecnologie in ambito educazionale (Kitsiou S 2011; Greenwood D 2017).

La presenza di un'attività infermieristica nel coordinamento degli interventi educativi in alcuni studi ha dimostrato aumentare l'efficacia degli stessi a breve termine (Position statement OSDI 2013/2014; Lenzi Martin 2013). L'inserimento nell'attività clinica routinaria, coordinata da infermieri e dietisti, di modelli educativo-terapeutici di gruppo, strutturati in percorsi standardizzati, si è dimostrata efficace a medio termine (Reaney M 2012; Ciardullo AV 2010)

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 (Forlani G 2009; Sperl-Hillen J 2011).

Nel "pre-diabete", i grandi trial – il Da Qing (Pan XR 1997), il DPS (Diabetes Prevention Study) (Lindstrom J 2003) e il DPP (Diabetes Prevention Program) (Knowler WC 2002) – 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 (GOodAgeing in Lathi region) (Absetz P 2007) 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 (Absetz P 2009).

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'auto-monitoraggio, 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. L'obiettivo era raggiungere e mantenere un calo ponderale del 7% attraverso la dieta e l'incremento dell'attività fisica (175 minuti/settimana). L'end-point primario era 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 (Wing RR 2010).

Nel diabete tipo 1, lo studio DAFNE (Dafne 2002), 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 (Leelarathna L 2011).

In Italia, il modello clinico educativo "Group Care", ha dimostrato di favorire il miglioramento del quadro clinico e l'assessment psicologico sia in persone con diabete tipo 2 che tipo 1, ottimizzando le risorse di personale e il tempo dedicato al paziente. Dalle successive analisi il modello è risultato essere costo-efficace (Trento M 2004; Trento M 2002; Trento M 2007). Secondo la rassegna del NICE (NICE 2003), 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 permesso di dimostrare l'efficacia e la trasferibilità del modello della Group Care, realizzando un miglioramento della qualità di vita e del rischio cardiovascolare dei partecipanti e risultando costo-efficace, dimostrando di poter rappresentare un modello di cura esportabile in contesti clinici diversi (Trento M 2010; Sicuro J 2013; Sicuro J 2014).

In Italia alcuni studi hanno fatto emergere la difficoltà del diabetologo a utilizzare strategie educazionali per mancanza di tempo e di personale formato (Forlani G 2009). A tale proposito, secondo una indagine conoscitiva promossa dal Gruppo di Studio inter-associativo AMD-SID sull'educazione al diabete (GISED) nel 2004 (Corsi A 2005):

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

Nel 2014 è stato promosso dal GISED un aggiornamento sullo stato dell'Educazione Terapeutica in Italia a 10 anni dalla precedente indagine conoscitiva, con lo scopo di valutare i cambiamenti intervenuti nella implementazione effettiva e nelle modalità di svolgimento di questa attività.

Rispetto al 2004 è stata registrata una maggiore tracciabilità del percorso educativo e della formazione del personale. L'intervento educativo è risultato strutturato nella maggior parte dei casi nel 30,7% nel setting individuale e nel 50,4% nel setting di gruppo. La valutazione dell'educazione individuale e di gruppo viene effettuata nel 54% e 69% dei casi (vs 58% e 60% del 2004). Gli interventi educativi sono sottoposti a rivalutazione periodica nel 53% dei casi (vs 51% del 2004). L'indagine ha evidenziato come strategie da implementare la strutturazione dell'intervento educativo, la valutazione, il finanziamento, l'utilizzo della telemedicina e di strumenti didattici innovativi (Visalli N 2017).

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.) ed un curriculum di base, necessari all'attivazione di percorso di educazione terapeutica strutturata (Diabetes Education Study Group 2001).

Bibliografia

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

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

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

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

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

Chrvala C, Sherr D, Lipman R. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the effect on glycemic control. Patient EducCouns. 2016;99(6):926-943

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 ProgMed2010;101:471-474

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 CongressoNazionale, ContributiScientifici. MeDia 2005;5(suppl 2):30

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

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

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

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

Diabetes and Ramadan: Practical Guidelines. International Diabetes Federation (IDF), in collaboration with the Diabetes and Ramadan (DAR) International Alliance. IDF. Diabetes Research and Clinical Practice Volume 126, April 2017, Pages 303-316. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822717303388

Diabetes Education Study Group. Basic curriculum for health professionals on diabetes therapeutic education, 2001. http://www.cometonlus.org/files/2016/02/28/1602-DESG_Basic_Curriculum.pdf?t=1456673399346

Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD005268

Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, et al. Diabetes patient education: a metanalysis and meta-regression. PatientEducCouns2004;52:97-105

Foglini P, et al. La dieta nel paziente diabetico extracomunitario. Le raccomandazioni nutrizionali 2013-2014 Gruppo di studio ADI-AMD-SID "Nutrizione e diabete". http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RAC_NUTRIZIONE_DEF_2013-2014.pdf

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. NutrMetabCardiovasc Dis 2009;19:313-320

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

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

Greenwood D, Gee P, Fatkin K, et al. A systematic review of reviews evaluating technology-enabled diabetes self-management education and support. J Diabetes Sci Technol. 2017: 193229681771350.

He X, Li J, Wang B, et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2016;55(3):712-731.

Heinrich E, Schaper NC, de Vries NK. Self-management interventions for type 2 diabetes: a systematic review. EurDiabetesNurs2010;7:71-76

Ibrahim M et al on behalf of the International Group for Diabetes and Ramadan (IGDR). Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2015. BMJ Open Diabetes Research and Care 2015;3:e000108.

IDF International Standards for Education of Diabetes Health Professionals. IDF 2015. https://www.idf.org/e-library/education.html

Inzucchi SE, Richard M. Bergenstal, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38:140-149.

Kitsiou S, Paré G, Jaana M, et al. Effectiveness of mHealth interventions for patients with diabetes: an overview of systematic reviews. PLoS One. 2017; 12:e0173160.

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

Lacroix A, Assal JP. L'educationthèrapeutique des patients: accompagner les patients avec unemaladiecronique: nouvellesapproches. Editions Maloine 2011

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 ClinPract 2011;92:E34-E36

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

Margaret A. Powers, Joan Bardsley, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. Diabetes Care 2015

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.

N. Visalli, L. Cipolloni, M. Ciotola, et al. Indagine conoscitiva delle attività di educazione terapeutica dei centri diabetologici in Italia 2014-2015. Diabetes Education in Italy: un updated GISED Survey. JAMD 2017;20:144-154.

Nice Guidance on the use of patient education models for diabetes. National Institute for Clinical Excellence, 2003. www.nice.org.uk

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

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

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 DiabetesStudy. Diabetes Care 1997;20:537-544

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

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

Pillay J, Armstrong M, Butalia S, et al. Behavioral programs for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2015;163:848-860.

Position statement OSDI 2013/2014. Raccomandazioni di trattamento assistenziale in campo diabetologico. https://osdi.it/uploads/easycms/OSDI%20volume%207%20-%202013%20OKK_48427.pdf

Reaney M, et al. From Acorns to Oak Trees: The development and theoretical underpinnings of diabetes conversation map education tools. DiabetesSpectrum2012;25:111-116

Role of the Diabetes Educator in Inpatient Diabetes Management. AADE Position Statements 2016. https://www.diabetesed-ucator.org/docs/default-source/default-document-library/role-of-the-diabetes-educator-in-inpatient-diabetes-management.pdf?sfvrsn=0

RosenbekMinet 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

Sicuro J, Bondonio P, Charrier L, et al for the ROMEO investigators. Cost analysis of Group Care versus usual care in patients with type 2 diabetes in the ROMEO clinical trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013; 23:e13-4

Sicuro J, Charrier L, Berchialla P, et al. Self-management Education by Group Care reduces Cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: analysis of the ROMEO clinical trial. Diabetes Care, 2014; 37:e1-e2

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

Steed L, Cooke D, Newman S. A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. Patient EducCouns 2003;51:5-15

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

Strawbridge L, Lloyd J, Meadow A, et al. One-year outcomes of diabetes self-management training among Medicare beneficiaries newly diagnosed with diabetes. Med Care. 2017;55:391-397

Tang T, Ayala GX, Cherrington A, et al. A review of volunteer-based peer support interventions in diabetes. Diabetes Spectrum 2011;24:85-98

Tang TS, Funnell MM, Brown MB, et al. Self-management support in "real-world" settings: an empowerment-based intervention. Patient EducCouns 2010;79:178-184

Trento M, Gamba S, Gentile L, et al for the ROMEO investigators. Romeo: Rethink Organization To Improve Education And Outcomes. A MulticentreRandomised Trial Of Lifestyle Intervention By Group Care To Manage Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2010; 33:745-747

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

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

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. Giorn It Diabetol Metab 2007;27:47-53

UKPDS 33 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;352:837-53.

Visalli N, Casucci S, Cipolloni L, et al. Diabetes and Ramadan: need for a cultural action. Clin Manag2014;8(2). http://journals.edizioniseed.it/ index. php/cmi/issue/view/196.

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

Wing RR et al 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. ArchInternMed2010;170:1566-1575

E. ATTIVITÀ FISICA

DIABETE TIPO 1

Le persone con diabete di tipo 1, giovani e adulte, traggono beneficio dall'essere fisicamente attive. Una regolare attività fisica va raccomandata a tutti. *VI B*

La risposta glicemica all'attività fisica/sportiva è altamente variabile (ipoglicemia durante e dopo, ipoglicemia tardiva prevalentemente notturna, iperglicemia paradossa) in rapporto al tipo di attività, al timing, al trend glicemico pre-esercizio, allo schema di terapia insulinica e al grado di allenamento. Ciò richiede differenti tipi di aggiustamento insulinico e integrazione di carboidrati. *I B*

È opportuno intensificare l'automonitoraggio glicemico prima, eventualmente durante (esercizio di durata > 30 minuti) e dopo l'EF. Devono essere fornite indicazioni relative alla necessità di integrazione con carboidrati (in genere non necessaria per esercizi di durata inferiore a 30 minuti) e alla gestione della terapia insulinica. La presenza di chetosi sconsiglia l'attività fisica. Devono essere fornite inoltre indicazioni relative al rischio di ipoglicemia durante e dopo esercizio e alla post-exercise late-onset-hypoglycemia). *I A*

Il monitoraggio continuo della glicemia può essere usato per prevenire/evidenziare episodi ipoglicemici, che è comunque consigliabile confermare con la glicemia capillare prima di intraprendere l'azione correttiva. *I B*

Praticare attività fisica/sport in gruppo con il supporto di un'associazione di pazienti/volontariato può aiutare a migliorare le proprie conoscenze e aumentare la consapevolezza in soggetti con diabete di tipo 1, specie se neodiagnosticati. *VI B*

DIABETE TIPO 2

Al fine di migliorare il controllo glicemico, favorire il mantenimento di un peso corporeo ottimale, ridurre il rischio di malattia cardiovascolare, contrastare l'epatosteatosi e la osteoporosi senile e postmenopausale, migliorare la qualità di vita percepita e ottimizzare il rapporto costo/beneficio della terapia, sono consigliati almeno 150 minuti/settimana di attività fisica di intensità moderata/intensa (50-70% della frequenza cardiaca massimale, formula di Karvonen) e/o almeno 75 minuti/settimana di esercizio fisico vigoroso (>70% della frequenza cardiaca massimale e interval training). L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di 2 giorni consecutivi senza attività. *I A*

Nei soggetti con diabete tipo 2 l'esercizio fisico (EF) contro resistenza ha dimostrato di essere efficace nel migliorare il controllo glicemico così come la combinazione di attività aerobica e contro resistenza. I soggetti con diabete tipo 2 devono essere incoraggiati a eseguire EF contro resistenza secondo un programma definito con il diabetologo per tutti i maggiori gruppi muscolari, 3 volte/settimana. Entrambi i tipi di EF migliorano l'insulino-resistenza e la HbA1c. L'EF aerobico agisce anche sulle citochine proinfiammatorie mentre l'EF di forza incrementa la massa magra. *I B*

L'introduzione di un programma di attività fisica in soggetti non allenati, gravemente obesi e con vario grado di sarcopenia 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. Esercizi di flessibilità e per migliorare l'equilibrio sono raccomandati 2-3 volte alla settimana negli anziani con diabete. *VI B*

Incoraggiare la popolazione, compreso i soggetti con diabete, a ridurre il tempo in cui si è sedentari, interrompendolo ogni 30 minuti, può aiutare a prevenire il diabete, migliorarne il compenso, ridurre il rischio cardiovascolare. *III A*

Nei soggetti asintomatici a basso rischio di coronaropatia, intenzionati a intraprendere un programma di attività fisica, il test da sforzo non è raccomandato. *VI D*

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. *III B*

È 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. Devono inoltre essere fornite indicazioni relative al rischio di ipoglicemia in corso di attività e nelle ore successive. *VI A*

DIABETE GESTAZIONALE

Le donne con Diabete Gestazionale (DG) dovrebbero ricevere la raccomandazione di impegnarsi in esercizi fisici prevalentemente aerobici della durata di 20'/30' il più frequentemente possibile, anche quotidianamente. *III B*

Le raccomandazioni sono supportate principalmente da metanalisi di studi condotti in soggetti con diabete tipo 2 sul ruolo dell'esercizio fisico (EF) aerobico e di resistenza sul compenso glicemico, indipendentemente dalle variazioni ponderali (Boulè NG, 2001; Boulè NG, 2003; Umpierrez D 2011; Sigal RJ, 2007; Umpierre D, 2013).

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 (Church TS, 2004; Wei M, 2000; Hu FB, 2001; Chudyk A, 2011; Balducci S, 2010). È stata dimostrata l'efficacia a lungo termine dell'attività di counseling sull'EF, specie quando supportata dal trainer appositamente formato (Avery L, 2012; Umpierrez D, 2011). Parimenti, un EF regolare e di volume adeguato riduce i costi del trattamento (Di Loreto C, 2005; De Feo P, 2013; Strollo F, 2011), migliora la qualità di vita e del benessere percepito (EckertK, 2012; Reid RD, 2010) e riduce il fabbisogno insulinico in pazienti con diabete tipo 2 insulino-trattati) (Balducci S, 2012).

Nel diabete tipo 2 l'EF 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 (IvyJL, 1997; Dunstan DW, 2002; Castaneda C, 2002; Church TS, 2010).

Diversi trial condotti in soggetti con diabete tipo 2 hanno confermato il miglioramento del controllo glicemico durante programmi di attività fisica aerobica, contro resistenza e in associazione (Balducci S, 2010; Larose J, 2011). I dati sono raccolti in metanalisi e in una recente revisione della letteratura (Snowling NJ, 2006; Zanuso S, 2010) e confermati da un autorevole editoriale (Sigal RJ, 2010). Un trial ha confermato come programmi misti conferiscano un beneficio addizionale sul controllo glicemico e su alcuni fattori di rischio nei soggetti con diabete tipo 2 nei confronti dei programmi di sola attività aerobica o contro resistenza (Sigal RJ, 2007). 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 (Madden KM, 2013). Una flow chart dell'esercizio fisico strutturato e supervisionato viene proposta alla fine di questo capitolo.

Uno dei limiti per l'aderenza a lungo termine a programmi di EF in NIDDM è la notevole quantità di tempo necessario. Anche per ovviare a questo limite si va diffondendo una nuova modalità di EF,

la High Intensity Interval Training (HIIT) che nella sua variante "Low Volume High Intensity Training (LVHIT) prevede sedute trisettimanali di solo 20 minuti con sforzi massimali fino al 90% VO2Max di 60'' e recupero di 60'' ripetuti 10 volte. Questo tipo di attività, da riservare a persone allenate e a basso rischio cardiovascolare, sembra produrre un miglioramento dell'indice HOMA (Hood MS, 2011) in soggetti sedentari e un miglioramento del controllo glicemico e della capacità ossidativa del muscolo per aumento del Glut4 in pazienti con diabete di tipo 2 (Little JP, 2011). Va sottolineato tuttavia che tale tipo di training non è ancora preso in considerazione nella Position Statement ADA (Colberg SR, 2016). Un'indagine condotta su un campione di soggetti con diabete 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 (Hays LM, 1999).

Donne in gravidanza con o a rischio di diabete gestazionale dovrebbero praticare regolare esercizio di moderata intensità della durata di 20'/30' come camminare in piano, nuotare, attività del tempo libero (the ACOG Committee on obstreticpractice, 2015). Gli studi disponibili, quasi tutti di coorte, non sono concordi nell'affermare il ruolo positivo dell'EF nella prevenzione del DG (Renault KM, 2014; Vinter CA, 2011; Simmons D, 2015; Koivusalo SB, 2016), mentre nel trattamento dello stesso gli studi sembrano concordi nel riconoscere all'EF un ruolo nel migliorare il compenso e limitare l'eccessivo incremento del peso materno e la macrosomia fetale (Colberg SR, 2013).

Nel Diabete tipo 1 gli effetti sul controllo glicometabolico, diversamente da quelli dell'EF strutturato,possono essere molto variabili in caso di attività sportiva vera e propria in cui non è possibile spesso programmare la durata, l'intensità ed il tipo di attività (aerobica, anaerobica lattacida e alattacida che peraltro possono alternarsi caoticamente a seconda delle fasi di gioco). Inoltre l'agonismo e la competitività sono fattori non prevedibili e spesso perturbanti il compenso glicometabolico. Questi aspetti, maggiormente presenti negli sport di squadra, sono meno cogenti negli sport singoli come ciclismo e corsa di fondo ove l'atleta può gestire meglio gli sforzi e le emozioni. Per tali motivi e per la ovvia difficoltà di disegnare studi controllati e randomizzati i risultati sul compenso glicemico sono incerti sia in studi singoli che nelle poche metanalisi disponibili (Kennedy A, 2013; Tonoli C, 2012). Cionondimeno, praticare sport nelle persone con diabete di tipo 1 affina necessariamente le capacità di autocontrollo, anche previsionale, della glicemia, di autogestione insulinica e dell'apporto di carboidrati e nutrienti e ciò può contribuire nel cronico a gestire meglio il diabete (Corigliano G, 1993). La pratica sportiva consapevole, inoltre, migliora il tono dell'umore e la qualità percepita della vita e pertanto una regolare attività fisica va diffusamente raccomandata. Gli algoritmi per la gestione insulinica e l'integrazione glicidica proposti originano da alcuni studi controllati (Rabasa LR, 2001; Campbell MD, 2013; Campbell MD, 2015) ma non sono applicabili a tutti per le innumerevoli variabili (tipo di attività, timing, trend glicemico, grado di allenamento, terapia multiiniettiva o microinfusore, grado di educazione) e pertanto la tecnica del "trial to error" che adatta sartorialmente lo schema di terapia al singolo in base alle precedenti esperienze è quello più utile e raccomandato, anche nella Position Statement dell' ADA/ACSM (Colberg SR, 2010). Inoltre l'uso della tecnologia può aiutare grandemente l'atleta con diabete a migliorare la performance ed il controllo glicemico. I microinfusori, specie quelli con sospensione automatica dell'erogazione insulinica o con allarmi sonori quando associati al monitoraggio continuo della glicemia, consentono maggiore flessibilità negli aggiustamenti dell'erogazione basale e possono ridurre le crisi ipoglicemiche e l'iperglicemia paradossa post esercizio (Riddle MC, 2011; Yardley JE, 2013). Lag-time del glucosio sottocutaneo rispetto a quello capillare, imprecisione del dato in corso di disidratazione, possibile dislocazione o rottura del filamento rappresentano ancora un problema aperto e giustificano la raccomandazione per cui ogni azione correttiva va effettuata dopo la conferma della glicemia capillare. L'uso del cardiofrequenzimetro o di altri sistemi per valutare l'intensità dello sforzo (scala di Borg, accelerometro) sono invece largamente raccomandati. Una nuova tecnologia (ECRES) che stima la quantità di glucosio necessaria ad evitare ipoglicemie sulla base di quello consumato sembra molto promettente ma richiede validazione su un numero maggiore di atleti e su attività di lunga durata (Buoite Stella A, 2016). Spesso la ipercorrezione dell'ipoglicemia rappresenta un fattore di scompenso metabolico e di alta variabilità glicemica. Recentemente è stato dimostrato che l'assunzione di un integratore liquido contenente glucosio, tiamina e manganese è in grado di correggere le ipoglicemie da sport in atleti diabetici prontamente (8'-15') senza produrre rimbalzi iperglicemici (De

Fazio C, 2016; De Fazio C, 2017). Una recentissima review (Riddell, 2017) ha comunque pubblicato una consensus statement sul management dell'esercizio nel diabete di tipo 1 che rappresenta un ottimo punto di partenza per cominciare un programma di attività sportiva.

Prima dell'avvio di un'attività fisica di intensità superiore alla camminata veloce, è necessario, oltre all'ovvio programma di educazione, escludere condizioni a elevato rischio cardiovascolare (ipertensione non controllata, cardiopatia ischemica, rischio di aritmie) e la presenza di complicanze che controindicano la pratica di alcuni esercizi, per l'elevato rischio di evoluzione della patologia stessa (neuropatia autonomica, neuropatia periferica avanzata, retinopatia, piede diabetico) (Zinman B, 2004). In particolare in caso di retinopatia preproliferante o proliferante sono controindicati gli esercizi vigorosi o contro resistenza per il rischio di emorragie vitreali o distacco di retina (Colberg SR, 2013). In caso di neuropatia periferica con riduzione della sensibilità termo-tatto-dolorifica vanno evitati tutti gli esercizi che provocano traumatismi ripetuti ai piedi (calcio, basket, pallavolo, corse difondo, marcia in montagna e su terreni accidentati, danza aerobica o acrobatica, giochi da spiaggia). Si raccomanda comunque l'uso di scarpe idonee (Lemaster JW, 2003). In caso di neuropatia autonomica cardiovascolare vanno evitati gli esercizi prolungati in climi caldo-umidi e le attività ad impegno aerobico-anaerobico alternato (Spallone V, 2011). In soggetti con diabete senza evidente patologia cardiovascolare, invece, la consensus ADA "Screening for coronaryarterydisease in patients with Diabetes" conclude che il test da sforzo non è raccomandato (Bak JJ, 2007).

Esperienze italiane

Il gruppo di studio "Diabete e attività fisica" (GAF) porta avanti un programma di ricerca clinica, di formazione (diabetologi e operatori fitness metabolica) e attività rivolte ai pazienti. Una recente indagine del GAF in soggetti con diabete afferenti ai centri di diabetologia ha evidenziato come la pressoché totalità dei pazienti con diabete 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 (GAF, Corigliano 2006). 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 (2° Diabetes Barometer Report, 2011) e il braccio italiano dello studio DAWN sottolineano la bassa percentuale di pazienti con diabete che praticano attività fisica (26,5%, di cui 10,1% regolarmente e 16,4% saltuariamente vs. un complessivo 60,5% della popolazione generale, dati ISTAT 2016). 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) (De Feo P, 2011).

Per colmare tale gap la diabetologia italiana ha sviluppato alcuni percorsi assistenziali sulla base della metodologia (Balducci S, 2008) adottata nello studio IDES, come i progetti LifestyleGym (Mazzuca P, 2013) e Fitwalking Freedom Italia (Corigliano G, 2011), e modelli avanzati multidisciplinari, come quello del CURIAMO di Perugia (De Feo P, 2011) o del CRAMD di Catania (2°Diabetes Barometer Report, 2011).

L'Associazione Nazionale Italiana Atleti diabetici (ANIAD) promuove e supporta lo sviluppo delle conoscenze tecniche e della motivazione intrinseca favorendo la pratica sportiva di gruppo, ciò aumenta la consapevolezza e la capacità di gestione del diabete in situazioni difficili come lo sport talora estremo (Corigliano G, 2016). ANIAD ha recentemente firmato un protocollo di intesa con il Comitato Olimpico Nazionale Italiano (CONI) per promuovere la figura dell'atleta diabetico con le varie federazioni sportive (http://www.aniad.org/documenti/protocolli, 2015) già implementato con le Federazioni Italiane di Pallamano, Ciclismo, Attività Subacquee, Handball e Atletica Leggera.

Sebbene le immersioni subacquee con autorespiratore sono da sempre state inserite fra le attività sportive "proibite" per il rischio ipoglicemico un protocollo tecnico-scientifico di sicurezza, finalizzato alla prevenzione delle complicazioni metaboliche acute è stato messo a punto negli scorsi anni nell'ambito del progetto "Diabete Sommerso", nato nel 2004 presso l'Ospedale Niguarda di Milano. I risultati ampiamente positivi su 70 giovani diabetici che hanno conseguito il brevetto di

immersione, e oltre 500 immersioni (Bonomo M, 2009), hanno "sdoganato" questa attività, che oggi può essere considerata sicura per una persona con diabete compensata e formata sull'argomento.

Il progetto successivamente ha formato un numero crescente di diabetologi sul territorio nazionale, fino alla fondazione nel 2011 della Associazione "Diabete Sommerso Onlus" che organizza corsi di addestramento per persone con diabete, per il conseguimento del brevetto subacqueo di livello iniziale o più avanzato, oltre a periodici "stages" di formazione per diabetologi e per istruttori di attività subacquea.

Aspetti medico-legali

Nel nostro paese la legge di riforma sanitaria prevede, per praticare attività sportiva agonistica, una certificazione medica (Norme per la tutela sanitaria dell'attività sportiva agonistica, 1982). La legge sancisce che anche il soggetto con diabete può praticare attività non agonistica senza limitazioni, in assenza di complicanze invalidanti con una certificazione del medico di medicina generale o del pediatra di libera scelta. La legge 115/87 (legge 115/87) regola il quadro normativo per la concessione del certificato di idoneità agonistica. Esso viene rilasciato dallo specialista in medicina dello sport previa certificazione del diabetologo curante del Servizio di Diabetologia pubblico o privato accreditato che attesti un accettabile grado di compenso metabolico, la capacità di autocontrollo e autogestione e l'assenza di complicanze di grado tale da determinare peggioramento della complicanza stessa in rapporto alla cinetica e alla biomeccanica del singolo sport per il quale si richiede l'idoneità. In caso di uso di insulina l'atleta agonista deve inoltre ottenere la compilazione dell'apposito certificato relativo ai farmaci antidoping secondo le norme WADA. Tutta la materia è ampiamente trattata in una recente rassegna (Rumi P, 2016).

Documenti di riferimento

I documenti principali di riferimento per la frequenza dell'attività fisica si riferiscono alla popolazione generale e sono stati prodotti dall'American College of Sports e dallo US Department of Health and Human Services (US Department of Health and Human Services: Physical activity and health,1996; guidelines for Americans 2008; Albright A, 2000) e più recentemente dalla American Heart Association (AHA) (Marwich TH, 2009) e dalla American Diabetes Association (Colberg SR, 2016; American Diabetes Association, Standards of Medical Care, 2017), e dalla corrispondente associazione canadese con le Canadian Guidelines for diabetes (Can J Diabetes, 2013). Ulteriori documenti di riferimento generali sono il Joint Position Statement ACSM/ADA (Colberg SR, 2010), e, relativamente agli aspetti nutrizionali, La terapia medico nutrizionale nel diabete mellito, ovvero le raccomandazioni ADI-AMD-SID 2013-2014 (La terapia medico-nutrizionale).

Tabella 4.E1. Definizioni di attività fisica.

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_2/kg/min oppure 1MET = 1kcal/kg/h. il consumo di 1MET/kg/h corrisponde a quello della condizione di assoluto riposo (metabolismo basale).
VO_2 max	Capacità aerobica massima; dipende, ovviamente, dal grado di allenamento e dalle capacità respiratoria e cardiovascolare. È una funzione "ALLENABILE". Per semplicità, corrisponde alla FCMT che si calcola con la formula di Karvonen. (220-eta'-FC a riposo x %VO2 max +FC a riposo)
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.

Figura 4.E1. Programmazione dell'attività fisica nel diabete di tipo 2

Tabella 4.E2. Gestione dell'attività fisica nel diabete di tipo 1.

Tabella delle azioni

		PROGRAMMATA	NON PROGRAMMATA
Tipo di esercizio	Aerobico	Riduzione del livello di insulinizzazione (basale/bolo prandiale)	Introduzione di CHO prima e durante l'esercizio
	Misto	Monitorizzo, non modifiche di terapia	Eventuali CHO prima/durante in base ai livelli glicemici
	Anaerobico	Monitorizzo, non modifiche di terapia	Monitorizzare la glicemia
Insulinizzazione	Entro 2 dal pasto	Riduzione dell'insulina prandiale in relazione all'intensità e alla durata dell'esercizio	CHO semplici e complessi
	Dopo 2 h dal pasto	Se terapia con microinfusore→riduco la basale 60/90 min prima dell'esercizio in relazione a intensità e durata dello stesso Se non possibile riduzione della basale assumo CHO	CHO semplici +/- complessi
Durata	< 30 min	Se intensità lieve nessuna azione Se intensità moderata/elevata → riduzione del bolo prandiale/basale in microinfusore se lontano dal pasto +/- CHO	CHO in relazione all'intensità dell'esercizio e al grado di insulinizzazione
	>30 min	Riduzione del bolo prandiale/basale in microinfusore se lontano dal pasto +/- CHO	CHO in relazione all'intensità dell'esercizio e al grado di insulinizzazione
Intensità	Lieve	-25% del bolo prandiale/basale in microinfusore se lontano dal pasto +/- CHO	CHO in relazione al grado di insulinizzazione e alla durata
	Moderata	-50% del bolo prandiale/basale in microinfusore se lontano dal pasto +/- CHO	CHO in relazione al grado di insulinizzazione e alla durata
	Elevata	-75% del bolo prandiale/basale in microinfusore se lontano dal pasto +/- CHO	CHO in relazione al grado di insulinizzazione e alla durata
Soggetto allenato	Si	Necessaria minor riduzione della basale e minor introduzione di CHO	Minori quantità di CHO
	no	Necessaria maggior riduzione della basale e maggior introduzione di CHO	Maggiori quantità di CHO

Bibliografia

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

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

American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care, 2017, 40:1-142

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. NutrMetabCardiovasc Dis 2008:18:585-595

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

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

Bak JJ, Young LH, Frye RL, et al.; American Diabetes Association. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care 2007; 30:2729–2736

Bonomo M, Cairoli R, Verde G, et al.Safety of recreational scuba diving in type 1 diabetic patients: the Deep Monitoring programme. Diabetes Metab. 2009,35(2):101-7

Buoite Stella A, Assaloni R, Tonutti L, et al.. Strategies Used by Patients with Type 1 Diabetes to Avoid Hypoglycemia in a 24×1-Hour Marathon: Comparison with the Amounts of Carbohydrates Estimated by a Customizable Algorithm. Can J Diabetes, 2016 41(2):p184-189

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

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

Calfas KJ, Sallis JF, Zabinski MF et al. Preliminary evaluation of a multicomponent program for nutrition and physical activity change in primary care:PACE + for adults. Prev Med 2002;34:153-61

Campbell MD, Walker M,Trenell MI, et al. Large pre- and postexercise rapid-acting insulin reductions preserves glycemia and prevent early- but not late-onset hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2013;36:2217-24

Campbell MD, Walker M, Bracken RM, Turner D, Stevenson EJ, Gonzalez JT et al. Insulin therapy and dietary adjustments to normalize glycemia and prevent nocturnal hypoglycemia after evening exercise in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. BMJ Open Diabetes Res Care 2015;3:e000085

Canadian Diabetes Association. Diabetes Guidelines. Can J Diabetes, 2013;37,S1-S212

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

Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes - A meta-analysis. Diabetes Care 2011;34:1228-1237

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

Church TS, Blair SN,Cocreham S, 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

Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. 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

ColbergSR, Castorino K, Jovanovic L. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. World J Diabetes 2013;4:256-262

ColbergSR.ExerciseandDiabetes:AClinician's Guide to Prescribing Physical Activity.1st ed. Alexandria,VA,AmericanDiabetesAssociation,2013

Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016;39:2065-2079

Corigliano G. Indicazioni e limiti dell'esercizio fisico nel diabetico insulino-dipendente anche in rapporto ad iniziali complicanze. AMD 1993

Corigliano G, Strollo F, Ardizzone A, et al.; per il gruppo italiano Fitwalking. Progetto fitwalkingfreedomleague italia: risultati a 6 mesi. Atti del XVIII Congresso AMD 2011

Corigliano G, De Fazio C, Russo V, Pipicelli G, Strollo F. Diabete e sport: il ruolo dell'associazionismo; G ItDiabetolMetab 2016;36:113-116

De Fazio C, Gentile S, Strollo F, Russo V, Corigliano G. Trattamento dell'ipoglicemia da attività sportiva in diabetici tipo 1 mediante l'uso di un integratore liquido contenente glucosio, tiamina e manganese. J AMD 2016, Vol. 19. 165-72

De Fazio C, Gentile S, Russo V, Grussu M, Pipicelli G, Corigliano G, Strollo F. Dextrose Supplementation against Exercise Related Hypoglycaemia in Athletes with Type 1 Diabetes Mellitus. Nutr Food Toxicol 2017; 1: 16-25

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 EndocrinolInvest 2011;34:e349-e354

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

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

Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, Santeusanio F, Brunetti P, De Feo P. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects; Diabetes Care 2003;26(2):404-8

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

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

Eckert K. Impact of physical activity and body weight on health-related quality of life in people with type 2 diabetes.Diabetes MetabSyndrObes 2012;5:303-311

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

Hays LM, Clark DO. Correlates of physical activity in a sample of older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22:706 712

Hood MS, Little JP, Tarnopolsky MA, Myslik F, Gibala MJ.Low volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. Med Sci Sports Exerc 2011; 43:1849-56

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

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

Kennedy A, Nirantharakumar K, Chimen M, et al.. Does exercise improve glycaemic control in type 1 diabetes? A systematic review and meta-analysis.PloS One 2013;8:e58861

Koivusalo SB, Rono K, Klemetti MM, et al. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): a randomized controlled trial. Diabetes Care 2016;39:24-30

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

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

Legge 115/87.GazzettaUfficiale 26/3/87 n.71
Lemaster JW, Reiber GE, Smith DG, Heagerty PJ, Wallace C. Daily weight-bearing activity does not increase the risk of diabetic foot ulcers. Med Sci Sports Exerc 2003;35:1093–1099
Little JP, Gillen JB, Percival ME Low-volume high-intensity interval training reduces hypoglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. J ApplPhysiol 2011; 111:1554-60
Madden KM. Evidence for the benefit of exercise therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes MetabSyndrObes 2013:6 233-239
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
Mazzuca P, Della Valle E, Babini AC, et al. Progetto LifestyleGym (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
Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL.Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). Diabetes Care 2001;24:625-30
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
Renault KM, Norgaard K, Nilas L, et al. The Treatment of Obese Pregnant Women (TOP) study: a randomized controlled trial of the effect of physical activity intervention assessed by pedometer with or without dietary intervention in obese pregnant women. Am JObstetGynecol 2014;210:134.e1-9
Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: an observational field study. Diabetes Technol Ther 2011;13:819-825
Riddell MC, Gallen IW, Smart CE et al. Exercise Management in type 1 diabetes: aa Consensus Statement.The Lancet published online January 23, 2017 http:77dx.doi.org710.10167S2213-8587(17)30014-1
Rumi P. Diabete, attività fisica e sport:: aspetti medico-legali. GIt DiabetolMetab 2016, 36:102-112
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;147:357-69
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
Simmons D, Jelsma JG, Galjaard S, Devlieger R, van Assche A, Jans G et al. Results from a European multicenter randomized trial of physical activity and/or healthy eating to reduce the risk of gestational diabetes mellitus: the DALI Lifestyle Pilot. Diabetes Care 2015;38:1650-6
Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al.; 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
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
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. Attidel XVIII Congresso AMD Rossano Calabro, 2011
The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstretric Practice.Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. ObstetGynecol 2015;126:e135-e142
Tonoli C, Heyman E, Roelands B, et al.. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. Sports Med 2012;42:1059-80
Umpierrez D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305:1790-1799
Umpierrez D, Ribeiro PA, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. Diabetologia 2013; 56:242-51
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
US Department of Health and Human Services: Physical Activity Guidelines for Americans 2008. www.health.gov/paguidelines
Vinter CA, Jensen DM, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Jorgensen JS. The LiP (Lifestyle in Pregnancy) study: a randomized controlled trial of lifestyle intervention in 360 obese pregnant women. Diabetes Care 2011;34:2502-7
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
Yardley JE, Iscoe KE, Sigal RJ, et al. Insulin pump therapy is associated with less post-exercise hyperglycemia than multiple daily injections: an observational study of physically active type 1 diabetes patients. Diabetes TechnolTher 2013;15:84-88
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
Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, et al. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. Diabetes Care 2004;27(suppl 1):S58 S62
2° Diabetes Barometer Report of diabetes and physical activity 2011.Accessibile al: www.ibdo.it/pdf/2-Diabetes-Barometer-Report.pdf

F. TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE

1. Diabete di tipo 1

Le persone affette da diabete di tipo 1 devono ricevere, preferibilmente da un medico 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. ***III A***

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 trattamento ipoglicemizzante, il livello di attività fisica e lo stile di vita. ***VI B***

Le raccomandazioni generali sulla composizione della dieta nelle persone con diabete di tipo 1 non differiscono da quelle della popolazione generale. ***VI B***

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

I pazienti in terapia insulinica basal-bolus devono modificare i boli di insulina preprandiali sulla base dei carboidrati contenuti nei pasti. ***I 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 con diabete in trattamento insulinico intensivo. ***I 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. ***III 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. ***II B***

In corso di malattie acute intercorrenti si raccomandano l'introduzione di adeguati quantitativi di liquidi e carboidrati, il controllo di glicemia e chetonuria. ***III B***

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

Le strutture di ricovero dovrebbero valutare l'implementazione di un sistema di programmazione dei pasti per i soggetti con diabete tale da garantire un contenuto glucidico adeguato e l'appropriato intervallo di tempo rispetto alla terapia insulinica. ***VI B***

Non è raccomandata l'imposizione di una dieta restrittiva nei soggetti con diabete 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. ***III B***

Sebbene le raccomandazioni nutrizionali generali (relative alla composizione della dieta in macronutrienti) per il diabete di tipo 1 non differiscano da quelle valide per la popolazione generale, un intervento nutrizionale specifico è una componente imprescindibile del trattamento di questa forma di diabete. La MNT nel diabete di tipo 1 è necessaria per adeguare la terapia insulinica all'apporto di nutrienti, garantendo il raggiungimento di un soddisfacente controllo glicemico (American Diabetes Association, 2017). L'adozione di specifici programmi di educazione nutrizionale determina un miglioramento del controllo della glicemia e una riduzione del rischio di ospedalizzazione nelle persone con diabete di tipo 1 (Kulkarni et al., 1998).

L'adozione della tecnica del counting dei carboidrati, con i relativi calcoli per stabilire il fabbisogno di insulina ad azione rapida a ciascun pasto, migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 1, sia in terapia multiiniettiva che con microinfusore (Bell et al., 2014). La decisione di applicare tale tecnica deve essere comunque valutata caso per caso, tenendo conto delle caratteristiche del singolo paziente.

Anche nei pazienti con diabete di tipo 1, si ritiene opportuno consigliare di prediligere, tra i carboidrati, quelli a minor indice glicemico (ADI-AMD-SID, 2014; Augustin et al, 2015). I pazienti devono comunque essere informati sull'indice glicemico dei vari cibi ed istruiti ad effettuare le dovute correzioni della dose di insulina nel caso che consumino carboidrati ad alto indice glicemico. L'impiego nel counting del carico glicemico (che incorpora l'indice glicemico) anziché dei grammi di carboidrati potrebbe migliorarne i risultati (Bozzetto et al., 2015)

ADI AMD SID. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito. Raccomandazioni 2013-2014

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2017. Lifestyle management. Diabetes Care 2017;40 (suppl- 1): S33-43.

Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). NutrMetab Cardiovasc Dis 2015; 25:795-815.

Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, et al. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet DiabetesEndocrinol 2014;2:133-140.

Bozzetto L, Giorgini M, Alderisio A, et al. Glycaemic load versus carbohydrate counting for insulin bolus calculation in patients with type 1 diabetes on insulin pump.ActaDiabetol 2015;52:865-871.

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 Assoc1998;98:62-70

2. Diabete di tipo 2

Raccomandazioni generali

Le persone affette da alterazioni glicemiche o diabete devono ricevere, preferibilmente da un medico 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. ***III A***

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 trattamento ipoglicemizzante, il livello di attività fisica e lo stile di vita. ***VI B***

Raccomandazioni per la prevenzione primaria del diabete di tipo 2

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). ***I A***

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). *I 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. *I 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). *I A*

Il trattamento farmacologico dell"obesità dovrebbe essere preso in considerazione 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. *III 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. *I A*

Al momento non esistono evidenze per suggerire l'uso di diete a basso contenuto di carboidrati (< 130 g/die) nelle persone con diabete. *II D*

L'uso delle diete a scambio o il conteggio dei carboidrati sono importanti per il controllo glicemico nel paziente in terapia insulinica basal-bolus. *I A*

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. L'eccessivo consumo abituale di saccarosio e altri zuccheri semplici può comportare incremento ponderale, insulino-resistenza e ipertrigliceridemia. *I A*

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

Proteine

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

Al momento non è possibile raccomandare, nelle persone con diabete, diete ad alto contenuto proteico per favorire il calo ponderale. L'effetto sul rischio cardiovascolare e sulla funzione renale, nel lungo periodo, di una dieta con un contenuto protidico >20% negli individui con diabete non è noto. *VI C*

Grassi

L'apporto giornaliero di grassi saturi deve essere inferiore al 10%, da ridurre a <8% se LDL elevato. *I A*

L'uso di acidi grassi trans deve essere drasticamente ridotto. *VI 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. *III B*

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

Alcol

Una introduzione moderata di alcol fino a 10 g/die nelle donne (una porzione) e 20 g/die negliuomini (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. *III 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. *VI B*

Dolcificanti, supplementi, alimenti "dietitici"

I dolcificanti acalorici non nutritivi, sono sicuri quando consumati in quantità giornaliere moderate. *I A*

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 b-carotene non è consigliata in assenza di prove di efficacia e sicurezza a lungo termine. *III B*

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

Situazioni particolari

È 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. *VI B*

Considerato che il diabete gestazionale 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. *V I B*

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

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

La MNT è parte integrante del trattamento e della autogestione del diabete ed è raccomandata per tutte le persone con diabete di 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 (American Diabetes Association, 2017). 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 (Powers et al., 2015).

È ben documentato che la terapia nutrizionale può migliorare il controllo glicemico 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 (Franz et al., 1995; Kulkarni et al., 1998). Le riduzioni dell'HbA1c segnalate sono simili o maggiori di quelle ottenute con gli attuali trattamenti farmacologici per il diabete (American Diabetes Association, 2013).

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

Tabella 4.F1. Indicazioni generali per la composizione ottimale della dieta nel diabete di tipo 2.

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)	• Vegetali, legumi, frutta, cereali preferibilmente integrali, alimenti della dieta mediterranea (III, B)
Fibre	>40 g/die (o 20 g/1000 kcal die), soprattutto solubili (I, A)		• 5 porzioni a settimana di vegetali o frutta e 4 porzioni a settimana di legumi (I, A)
Proteine	10-20% kcal tot (VI, B)		
Grassi	35% kcal tot (III, B)	• Saturi <10, <8% se LDL elevato (I, A) • MUFA 10-20% (III, B) • PUFA 5-10% (III, B) • Evitare ac. grassi trans (VI, B) • Colesterolo <300 mg/die, <200 mg/die se colesterolo elevato (III, B)	• Tra i grassi da condimento preferire quelli vegetali (tranne olio di palma e di cocco)
Sale	<6 g/die (I, A)		• Limitare il consumo di sale e di alimenti conservati sotto sale (insaccati, formaggi, scatolame)

da un gruppo di esperti delle società medico-scientifiche ADI-AMD-SID nel 2013 (ADI-AMD-SID, 2014). Nei pazienti sovrappeso od obesi, è importante instaurare una restrizione calorica moderata che, unitamente all'attività fisica, sia capace di terminare un calo ponderale nel medio-lungo termine. La restrizione calorica estrema (con deficit energetici calcolati di oltre 1000 kcal/die rispetto al fabbisogno) ha effetti sul peso e sulla glicemia più pronunciati a breve termine, ma sovrapponibili a quelli della restrizione moderata nel medio-lungo termine (Avenell et al., 2004).

Per quanto riguarda la composizione della dieta in macronutrienti, nel corso del tempo sono stati proposti vari approcci diversi, con quote differenti di carboidrati, proteine e grassi. 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 (Rivellese et al., 2008).

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 della glicemia e del peso corporeoa breve termine (fino a 2 anni); le diete a basso contenuto di carboidrati sembrano produrre una maggior perdita di peso (ma non una maggior riduzione della glicemia) a breve termine, ma la differenza tende a scomparire con il prolungamento dell'osservazione (Ajala et al., 2014). Inoltre, almeno nei primi mesi, le diete a basso contenuto di carboidrati si associano ad una riduzione dei trigliceridi e ad un aumento di HDL, ma anche a valori più elevati di colesterolo LDL. Peraltro, non esistono dati che mostrino l'effetto a lungo termine delle diete ipoglucidiche/iperproteiche sul rischio cardiovascolare, né che verifichino la loro sicurezza relativamente alla funzione renale. È stato invece 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 alimen-

tare mediterraneo, in assenza di calo ponderale, riduce l'incidenza del diabete del 52% rispetto a una dieta povera di grassi (Foster et al., 2010; Shai et al., 2008; Nordmann et al., 2008). Inoltre, vari studi osservazionali hanno mostrato che, nella popolazione generale, l'adozione della dieta Mediterranea si associa ad una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (Sofi et al., 2008).

Riguardo al tipo di carboidrati consumati, la preferenza per quelli a basso indice glicemico consente di ottenere vantaggi in termini di controllo glicemico e di profilo di rischio cardiovascolare complessivo (Augustin et al, 2015).

Il cambiamento delle abitudini alimentari a lungo termine nelle persone con diabete di tipo 2 rappresenta una notevole sfida culturale, clinica ed organizzativa. Nonostante la diffusa percezione dell'importanza dell'alimentazione nel controllo del diabete di tipo 2, i dati esistenti mostrano che la gestione degli aspetti nutrizionali è ancora ampiamente insoddisfacente. Gli Annali AMD mostrano un progressivo peggioramento dell'indice di massa corporea nei pazienti seguiti dalle strutture diabetologiche italiane (Associazione Medici Dioabetolgi, 2011), mentre lo studio MIND.IT, promosso dalla SID, ha mostrato una scarsa adesione dei pazienti alle raccomandazioni nutrizionali relative all'apporto energetico e alla composizione della dieta (Mann & Riccardi, 2004).

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 (Mølleret al., 2017). Inoltre, 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 (Steinsbekk et al., 2012). L'approccio nutrizionale basato sulla dieta prescrittiva personalizzata può essere efficace nel lungo termine solo in pazienti istituzionalizzati e/o non autosufficienti, oppure in pazienti con abitudini molto costanti (ad esempio, nell'anziano).

Bibliografia

ADI AMD SID. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito. Raccomandazioni 2013-2014

Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic reviewand meta-analysis of different dietary approachesto the management of type 2 diabetes. Am J ClinNutr 2013;97:505-516.

American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. Position statement. Diabetes Care 2013; 36:3821-3842

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2017. Lifestyle management. Diabetes Care2017; 40 (suppl- 1): S33-43.

Associazione Medici Diabetologi. Annali AMD 2011. Livelli di controllo metabolico pressorio e lipidico e utilizzo dei farmaci nel diabete tipo 2. gli anni 2005-2009 a confronto, 2011

Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC).NutrMetabCardiovascDis 2015;25:795-815.

Avenell A, Brown TJ, McGee MA, et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. J Hum NutrDiet 2004; 17:317-335.

Franz MJ, Monk A, Barry B, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. J Am Diet Assoc1995; 95:1009-1017

Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low carbohydrate versus low fat diet: a randomized trial. Ann Intern Med 2010;153:147-157.

Mann JI, Riccardi G. Evidence-based European guidelines on diet and diabetes. NutrMetabCardiovasc Dis 2004:14:332-333

Møller G, Andersen HK, Snorgaard O. A systematic review and meta-analysis of nutrition therapy compared with dietary advice in patients with type 2 diabetes. Am J ClinNutr2017;106:1394-1400.

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

Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. Diabetes Care 2015;38:1372–1382

Rivellese A et al. Dietary habits in type 2 diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? Eur J ClinNutr 2008;62:660-664

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

Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. BMJ 2008;337:a1344.

Steinsbekk A, Rygg LØ, Lisulo M, 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.

3. Nutraceutici

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. ***VI 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 (AMD-SID. Raccomandazioni 2013-2014).

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 (ADA 2013).

L'Associazione DIABETES UK, nel documento del 2011 su micronutrienti, supplementi e cibi funzionali, ha sostenuto 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 (Dyson PA 2011, LARN).

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 (DiabetesNutritionStudy Group 2005).

L'American DieteticAssociation 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 (Franz MJ 2010).

Nel 2012 è stato pubblicato il position statement dell'Academy of Nutrition and Dietetics sui FunctionalFoods. 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 i presunti benefici per la salutesull'etichettatura degli alimenti sulla base di rigorosa dimostrazione scientifica (Crowe2013).

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 in Cina su 116 pazienti diabetici, ha mostrato 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 con diabete.

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 (SID-SISA 2016).

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(in particolare 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 nord Europa.

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 (Saccharumofficinarum 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 ipo-colesterolemizzanti, 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 Monascuspurpureus 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 (AMD-SID. Raccomandazioni 2013-2014).

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 (www.inter-act.eu). 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% (Muraki I 2013).

Secondo uno studio recente, un soft drink zuccherato al giorno fa aumentare il rischio di diabete del 20% (InterActConsortium 2013). 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

AMD-SID. Raccomandazioni 2013-2014. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito

American Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Recommendations.Diabetes Care 2013;26(Supp 1):S1-S110

Crowe KM, Francis C; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the academy of nutrition and dietetics: functional foods. J AcadNutr Diet 2013;113:1096-1103

Diabetes Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Linea-guida dell'EASD adottate dalla SID, 2005

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

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 Assoc2010;110:1852-1889

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

LARN. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012

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

SID-SISA. Position Statement: Nutraceutici nel trattamento dell'ipercolesterolemia, 2016, www.siditalia.it

G. TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE

1. DIABETE DI TIPO 1

Lo schema di terapia raccomandato è quello basal-bolus da realizzare tramite terapia multiiniettiva o con microinfusore. *I A*

Nella terapia basal-bolus multiiniettiva, si devono usare analoghi a breve durata d'azione per i boli prandiali e analoghi a lunga durata d'azione come insulina basale. *I A*

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

In presenza di valori di HbA1c 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. *VI B*

Per minimizzare la possibile scarsa aderenza alla terapia è importante che il clinico e il suo team educhino, informino, supportino e responsabilizzino il paziente alla congrua terapia insulinica. *I A*

L'uso della terapia insulinica per infusione sottocutanea continua con microinfusore è indicato in soggetti selezionati che presentino livelli di emoglobina glicata persistentemente superiori al target desiderabile per il paziente, nonostante terapia multiiniettiva intensiva e ottimizzata, e/o con ipoglicemia ricorrente, ipoglicemia grave o notturna. Nei pazienti in età pediatrica, il microinfusore è raccomandato anche in caso di elevata insulino-sensibilità, compromissione dello stile di vita con la terapia multiiniettiva, età inferiore a 2 anni. *I A*

La terapia con microinfusore deve essere prescritta da parte di un team esperto nel suo utilizzo. *III B*

Una corretta tecnica di iniezione è essenziale per garantire un'ottimale azione dell'insulina. *IIIB*

Evidenze fondamentali

La terapia farmacologica del diabete di tipo 1 consiste nella terapia sostitutiva con insulina.

Esistono evidenze incontrovertibili che, nel diabete di tipo 1, il miglioramento del controllo glicemico consente di prevenire la comparsa e la progressione delle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia) e della neuropatia diabetica (DCCT Research Group, 1993; Reichard et al., 1993; Wang et al., 1993); è assai probabile che vantaggi analoghi si abbiano, a lungo termine, nella prevenzione della malattia cardiovascolare, come indica il follow-up dello studio DCCT (Nathan et al., 2005). D'altro canto, la riduzione dell'emoglobina glicata e della glicemia attraverso l'intensificazione della terapia si accompagna ad un aumento del rischio di ipoglicemia (DCCT Research Group, 1993). Pertanto, il trattamento del diabete di tipo 1 mira al raggiungimento di glicemie non troppo elevate contenendo per quanto possibile il rischio di ipoglicemie. Questo può essere ottenuto attraverso l'impiego di schemi terapeutici basal-bolus, come nel DCCT (Nathan et al., 1993); tali schemi consistono nella somministrazione di insulina a breve durata d'azione ai pasti (bolus), associata a una insulinizzazione basale ottenuta tramite iniezione sottocutanea di insulina ad azione lenta, oppure attraverso l'infusione sottocutanea continua di insulina ad azione rapida con microinfusori.

Terapia insulinica multiiniettiva

Negli studi storici sull'effetto dell'intensificazione della terapia sulle complicanze del diabete di tipo 1, la terapia basal-bolus veniva effettuata utilizzando insulina umana; nel caso della terapia multiiniettiva, si somministrava insulina umana regolare prima di ciascun pasto e si forniva l'insulinizzazione basale con l'insulina umana NPH (DCCT Research Group, 1993; Reichard et al., 1993).

Successivamente, si sono resi disponibili analoghi dell'insulina, sia ad azione rapida che ritardata. Il fabbisogno individuale di insulina è compreso in genere tra 0,5 e 1,0 unità/kg/giorno. In un regime terapeutico basal-bolus, il 50-70% di questo fabbisogno (comunque in dipendenza del quantitativo di carboidrati assunti) può essere fornito da analoghi ad azione rapida di insulina, il resto dall'insulina ad azione lenta.

Analoghi rapidi dell'insulina

Gli analoghi rapidi dell'insulina (lispro, aspart e glulisine) hanno un inizio di azione più rapido, una durata d'azione più breve e un picco di concentrazione plasmatica più ampio e precoce rispetto all'insulina umana regolare, consentendo un miglior controllo della glicemia in fase post-prandiale precoce e riducendo il rischio di ipoglicemia in fase post-prandiale tardiva (Home, 2012). Inoltre, la cinetica degli analoghi rapidi consente la somministrazione subito prima del pasto, anziché 20-30 minuti prima come l'insulina umana regolare, fatto gradito dai pazienti; la rapidità di azione si traduce anche in una maggior maneggevolezza nella variazione delle dosi di insulina sulla base dell'assunzione di cibo (Home, 2012). Sebbene alcuni studi controllati mostrino una riduzione dell'iperglicemia dopo un pasto standard con gli analoghi rapidi rispetto all'insulina umana regolare (Heinemann et al., 1996; Lindholm et al., 1999; Rave et al., 2006), nel complesso dei trial disponibili l'impiego degli analoghi rapidi anziché dell'insulina regolare umana non comporta un miglioramento dell'emoglobina glicata nel diabete di tipo 1 (Siebenhofer et al., 2006). Occorre però ricordare che i trial di dimensioni maggiori, che prevedono la titolazione sia dell'insulina prandiale che di quella basale, non sono disegnati per evidenziare eventuali differenze nel compenso glicemico, quanto piuttosto le differenze nel rischio di ipoglicemia. A questo proposito, l'insieme di trial disponibili mostra una significativa riduzione dell'incidenza di ipoglicemie gravi con gli analoghi rapidi rispetto all'insulina umana regolare (Siebenhofer et al., 2006). Sebbene esistano piccole differenze cinetiche fra i tre analoghi disponibili, sul piano clinico non emergono differenze di rilievo (Siebenhofer et al., 2006; Home, 2012); esistono invece piccole diversità nella scheda tecnica, legate alla documentazione disponibile, per la possibilità di impiego in gravidanza e in età pediatrica, per le quali si rimanda ai rispettivi capitoli. Tutti e tre gli analoghi possono essere utilizzati senza particolari limitazioni nei pazienti con insufficienza renale. L'insufficienza epatica grave sembra modificare lievemente la cinetica di aspart (Holmes et al., 2005), ma non in modo clinicamente significativo; la cinetica di lispro non sembra essere influenzata dalla funzione epatica, mentre per glulisine non esistono dati specifici.

Lispro è disponibile anche in formulazioni da 200 U/ml, con caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche sovrapponibili alle formulazioni tradizionali da 100 U/ml (de la Peña et al., 2016). Per lispro 100 U/ml è disponibile anche un biosimilare, con caratteristiche sovrapponibili al prodotto originale (Garg et al., 2017).

Per aspart, è disponibile anche una formulazione a più rapida durata d'azione (Faster Aspart). In un trial randomizzato su pazienti in terapia multiiniettiva, rispetto alla formulazione tradizionale di aspart, faster aspart si associava ad una riduzione dell'iperglicemia dopo pasto liquido standard, con un miglioramento marginale dell'emoglobina glicata e senza differenze nell'automonitoraggio domiciliare della glicemia e nella incidenza di ipoglicemia (Russell-Jones et al., 2017).

Analoghi lenti dell'insulina

Per quanto concerne gli analoghi lenti dell'insulina, sono disponibili tre diverse molecole (glargine, detemir e degludec), con caratteristiche cinetiche diverse tra loro; per una delle tre (glargine), sono disponibili in commercio due diverse formulazioni (100 U/ml e 300 U/ml) che differiscono tra loro per velocità e durata dell'assorbimento.

In generale, tutti gli analoghi lenti hanno un'emivita più lunga rispetto all'insulina umana NPH; inoltre, tutti presentano una maggiore riproducibilità nell'assorbimento da un giorno all'altro, consentendo una migliore stabilità della glicemia e, in ultima analisi, una riduzione del rischio di ipoglicemia. I trial di confronto tra analoghi lenti dell'insulina e insulina umana NPH nel diabete di tipo 1 prevedono generalmente una titolazione aggressiva delle dosi in base alla glicemia a digiuno, in ambedue i gruppi di trattamento. Questo tipo di disegno è poco adatto per evidenziare eventuali differenze di efficacia sull'emoglobina glicata, mentre mette facilmente in luce le differenze nel rischio di ipoglicemia. Nell'insieme di trial disponibili, nei pazienti con diabete di tipo 1, gli

analoghi lenti dell'insulina, rispetto all'insulina umana NPH si associano ad un'incidenza ridotta di ipoglicemie notturne e severe, con un piccolo miglioramento dell'emogobina glicata (Monami et al., 2009;Tricco et al., 2014).

Rispetto a glargine 100 U/ml (glargine U-100), detemir ha una durata d'azione lievemente più breve (Porcellati et al., 2007); ciò fa sì che, nei trial di confronto diretto su pazienti con diabete di tipo 1, debba essere somministrata più spesso due volte al giorno rispetto a glargine U-100 (Heller et al., 2009). A fronte di un simile rischio ipoglicemico e a parità di HbA1c, detemir richiede dosi lievemente più elevate (Heller et al., 2009; Laubner et al., 2014).

Alla concentrazione di 300 U/ml (glargine U-300), glargine viene assorbita più lentamente rispetto a glargine U-100 (Becker et al., 2015); di conseguenza, garantisce una migliore copertura delle 24 ore, ed in particolare un miglior controllo delle glicemie nel tardo pomeriggio qualora venga somministrata alla sera (Bergenstal et al., 2017). Il fabbisogno di insulina basale è maggiore (di circa il 10-15%) con glargine U-300 rispetto a U-100 (Home et al., 2015). Nei trial di confronto diretto nel diabete di tipo 1, l'incidenza di ipoglicemie è inferiore con glargine U-300 rispetto a glargine U-100, ma la differenza tra i due gruppi tende a ridursi con il proseguire dell'osservazione, quando la titolazione conduce a dosi di insulina più alte per glargine U-300 (Home et al., 2015).

Degludec ha un'emivita superiore alle 24 ore, decisamente più lunga rispetto a glargine-100 o detemir; di conseguenza, fornisce concentrazioni pressoché stabili di insulina basale nel corso della giornata. Per le sue caratteristiche cinetiche, raggiunge lo steady state dopo 3-4 giorni dall'inizio del trattamento (Gough et al., 2013). Rispetto a glargine U-100, mostra una maggiore riproducibilità da un giorno all'altro nell'assorbimento e nell'azione biologica (Heise et al., 2012). Clinicamente, questa caratteristica si traduce in un minor rischio di ipoglicemia notturna rispetto a glargine U-100 (Lane et al., 2017). Il passaggio da glargine U-100 a degludec comporta una riduzione del fabbisogno sia di insulina basale che di insulina prandiale (Lane et al., 2017); la scarsa tempestività nell'adeguamento delle dosi di insulina può determinare un iniziale aumento del rischio di ipoglicemia, soprattutto nelle ore diurne (Ratner et al., 2013).

La sicurezza in età pediatrica è stata dimostrata sia per glargine (Danne et al., 2013) che per detemir (Thalange et al., 2011) e degludec (Thalange et al., 2015). Per glargine e detemir esistono anche evidenze di sicurezza in gravidanza (Lv et al., 2015).

Glargine U-100 è disponibile anche sotto forma di biosimilare, con un profilo clinico sovrapponibile a quello della preparazione originale (Blevinset al., 2015).

Terapia insulinica con microinfusore

Efficacia sul controllo glicemico e sviluppo/progressione delle complicanze croniche

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 (Bode et al. 1996, Eichneret al., 1988). 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'HbA1c, della variabilità glicemica e degli episodi ipoglicemici associata alla percezione dei pazienti di un miglioramento nella qualità di vita (Hoogmaet al., 2006).

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 HbA1c che di numero di ipoglicemie (Bolli et al., 2009). 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 (Hirschet al.,2005;Doyleet al., 2004).

Una revisione della letteratura della Cochrane che ha confrontato la terapia con CSII rispetto alla terapia con MDI in pazienti con diabete tipo 1, basata sull'analisi di 23 studi clinici randomizzati ha

evidenziato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c (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 (Misso et al., 2010). Nella metanalisi di Yeh (Yeh et al., 2012), che ha selezionato 33 studi, la CSII mostra effetti significativi sull'HbA1c 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 HbA1c 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 (Cummins et al., 2010). 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 (Health Quality Ontario, 2009). È stato anche dimostrato, particolarmente in età pediatrica, un miglioramento della qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie (Misso et al., 2010). Anche la metanalisi dell'Agency for Healthcare Research and Quality (USA) (Golden et al., 2012) che ha incluso sia studi randomizzati e controllati sia studi osservazionali, ha concluso che, sia nei bambini che negli adulti con diabete tipo 1, la CSII è associata a un miglioramento della qualità di vita.

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 soggetti con diabete tipo 1 presi in esame (Sherret al., 2016). 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 (Bonfanti et al., 2016,).

Per quanto riguarda il ruolo della CSII nello sviluppo/progressione delle complicanze croniche del diabete, uno studio osservazionale (Steinecket al.,2015), 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) in una valutazione longitudinale, tra il 2005 e il 2012 dimostrando che la terapia insulinica mediante microinfusore si associava a minore mortalità coronarica, cardiovascolare e per tutte le cause, in confronto alla terapia multiniettiva, probabilmente grazie alla riduzione dell'ipoglicemia e della variabilità glicemica anche se non può essere esclusa una miglior educazione del paziente in CSII rispetto a quello in MDI o una sua migliore gestione della terapia.

Recentemente sono stati pubblicati anche due studi caso-controllo sulla maggiore efficacia della CSII, rispetto a MDI, nel ridurre la progressione della microalbuminuria (Lepore et al. 2009; Roselundet al., 2015). Lo studio di Lepore et al., in 220 pazienti diabetici di tipo 1, ha dimostrato che la CSII era in grado di ridurre la progressione dell'albuminuria sia nei pazienti inizialmente normoalbuminurici che in quelli con microalbuminuria persistente. Gli effetti benefici del trattamento con CSII non erano correlati con un miglioramento di HbA1C (Lepore et al., 2009). Analogamente nello studio caso-controllo retrospettivo di Roselund et al (Roselundet al., 2015), che confrontava 193 pazienti con diabete tipo 1 trattati con CSII con 386 in terapia MDI, è stato riportato che il trattamento con CSII per oltre 4 anni riduceva in modo indipendente l'albuminuria e l'HbA1C rispetto al trattamento con MDI. La maggiore riduzione nell'escrezione urinaria di albumina nei pazienti trattati con CSII era solo parzialmente spiegabile con la riduzione della HbA1C e, almeno in parte spiegabile, secondo gli autori, dalla riduzione della variabilità glicemica secondaria all'uso di CSII .

L'uso della CSII sembra influenzare positivamente anche lo sviluppo/progressione della retinopatia e neuropatia. In uno studio longitudinale condotto su 989 adolescenti con diabete mellito 1, l'uso della CSII per almeno 12 mesi era associato ad una riduzione sia del rischio di retinopatia che di neuropatia periferica con una riduzione anche delle altre complicanze per i soggetti che avevano usato la CSII per più di 12 mesi. Gli autori hanno ipotizzato che la ridotta variabilità glicemica nei pazienti trattati con CSII avesse contribuito alla riduzione delle complicanze anche se non c'erano significativi miglioramenti nella HbA1C (Zabeenet al., 2016).

Indicazioni all'uso del microinfusore (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII)

Le indicazioni per l'impiego della terapia insulinica intensiva mediante CSII sono disponibili in numerose linee-guida e documenti di consenso (NICE 2008;Lassmann-Vagueet al., 2009;Grunber-

geret al., 2014;Peterset al., 2016; Phillip et al., 2007; SIEDP 2015; Pinelli et al., 2008). Le indicazioni che risultano prioritarie, perché raccolgono il più robusto supporto della letteratura sono la presenza di livelli di emoglobina glicata persistentemente superiori al target desiderabile per il paziente, nonostante MDI intensiva e ottimizzata e la presenza di ipoglicemia ricorrente, ipoglicemia grave o notturna. Nei pazienti DMT1 in età pediatrica ne viene caldamente raccomandato l'uso nel diabete neonatale, nell'età < 2 anni e comunque sempre per la loro elevata insulino sensibilità e per ridurre l'impatto sulla qualità di vita della MDI. Tutte le linee guida sottolineano come il successo di questa tecnologia dipenda dall'educazione che il paziente ha ricevuto, dalla sua motivazione ad usarla e dalla sua capacità di gestirla.

Costo-beneficio della CSII

Per quanto riguarda la valutazione economica, una revisione della letteratura di Roze et al. del 2015 (Rozeet al., 2015), in cui sono stati analizzati 11 studi riguardanti il rapporto "costo/efficacia" della CSII nei confronti di MDI ha evidenziato che, nei pazienti con diabete di tipo 1 che presentano scarso controllo metabolico e/o ipoglicemie frequenti e/o problematiche, la CSII è considerata "cost-effective" nei confronti di MDI, grazie alla riduzione della emoglobina glicata e alla più bassa frequenza di ipoglicemie.

Uno studio recente sulla popolazione di soggetti con diabete tipo 1 in scarso controllo metabolico in Germania ha calcolato che, se il 20% di questi pazienti venissero avviati alla CSII, si avrebbe una riduzione nell'arco di 4 anni di eventi acuti legati al diabete (soprattutto di ipoglicemie gravi richiedenti ospedalizzazioni) tale da controbilanciare in misura significativa l'aumentata spesa legata alla terapia con microinfusore rispetto alla multi-iniettiva (Zollneret al., 2016).

Microinfusore integrato a monitoraggio in continuo della glicemia (Sensor Augmented Insulin Pump Therapy, SAP)

Senza sospensione automatica dell'insulina

Il microinfusore può essere associato o integrato con un dispositivo per il monitoraggio glicemico in continuo (*sensor augmented insulin pump*, SAP). In persone con diabete tipo 1 sia adulte che in età pediatrica, la SAP riduce i livelli di HbA1c molto più della terapia multiiniettiva (-0,68%) (Yeh et al., 2012) o la tradizionale CSII (-0,26%) (Szypowskaet al., 2012) senza aumentare il rischio di ipoglicemia. La riduzione dell'HbA1c è tanto maggiore quanto più elevati sono i valori di partenza e per quanto più tempo viene usato il sensore (Pickupet al., 2011;Norgaardet al., 2013). Rispetto alla 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 trascorso in ipoglicemia non severa né la frequenza di ipoglicemia severa (Steinecket al., 2017).

Con sospensione automatica dell'insulina

Esistono 2 diverse funzioni di sospensione dell'infusione insulinica: la funzione LGS (low glucose suspend) e la funzione PLGS (predictive low glucoses uspend). La prima funzione sospende la somministrazione basale di insulina in risposta ad un valore basso di glicemia rilevato dal sensore. La somministrazione di insulina riparte automaticamente dopo 120 minuti indipendentemente dal valore glicemico o può essere riattivata prima manualmente dal paziente.

La funzione PLGS sospende automaticamente l'infusione di insulina in previsione di un evento ipoglicemico. Come per la funzione LGS, se non vi è intervento da parte del paziente, la somministrazione di insulina ripartirà automaticamente dopo un massimo di 2 ore; peraltro, se il livello d glucosio aumenterà oltre un livello soglia predefinito, la somministrazione di insulina potrà ripartire automaticamente già dopo 30 minuti.

Data la recente immissione in commercio di tali sistemi, non ci sono ancora studi clinici validi che confrontino queste due funzioni. Peraltro uno studio di simulazione ha evidenziato che la funzione PLGS riduce l'ipoglicemia più della funzione LGS (Danne et al., 2014)

Gli studi finora pubblicati concordano nell'affermare che la SAP con LGS riduce la frequenza dell'ipoglicemia severa rispetto a CSII + SMBG. Nei pazienti con ipoglicemia asintomatica riduce non solo la frequenza delle ipoglicemie severe e moderate ma anche il tempo trascorso in ipoglice-

mia (Ly et al., 2013). Il trattamento con LGS è sicuro, non causa "rebound iperglicemico grave" ed è gradito ai pazienti (Choudaryet al., 2011)

Trials randomizzati controllati che valutavano l'efficacia e la sicurezza di un prototipo di sistema PLGS, hanno dimostrato che la funzione PLGS, rispetto a SAP senza funzione di sospensione automatica dell'insulina, riduceva la durata e la frequenza di ipoglicemia notturna sia negli adulti che nei bambini/adolescenti (Maahset al., 2014; Buckingham et al., 2015). A conferma di questo, uno studio retrospettivo in cui veniva invece utilizzato il sistema integrato commercialmente disponibile, ha dimostrato che la SAP con funzione PLGS può evitare gli eventi ipoglicemici lievi, moderati e severi sia nei bambini che negli adulti ed è ben accetto dai pazienti (Choudhary et al., 2016; Scaramuzza et al., 2016).

Risultati attuali suggeriscono che l'uso di sistemi LGS o PLGS non mitiga l'iperglicemia durante la notte o al risveglio. Non ci sono studi che abbiano confrontato SAP + funzione LGS/PLGS a MDI + SMBG o CGM. Per un utilizzo sicuro ed efficace di queste forme più sofisticate di tecnologie rimane fondamentale l'educazione del paziente (Messer et al., 2016)

Indicazioni all'uso della SAP

Al momento non esistono linee-guida internazionali che identifichino la popolazione da trattare con SAP piuttosto che con CSII tradizionale. Una recente valutazione del NICE (Febbraio 2016), ha analizzato le evidenze limitatamente al sistema integrato dotato della funzione LGS comparata al sistema integrato senza, supportando l'uso del sistema con la funzione LGS nei pazienti tipo 1 con ipoglicemia invalidante. Le indicazioni del NICE sottolineano come l'impiego del sistema SAP richieda la capacità del paziente di comprendere e usare il sistema, nonché la necessità all'uso continuativo del sensore (almeno il 70% del tempo) previa adesione a un programma strutturato di educazione terapeutica. Il NICE rileva infine la mancanza di sufficiente letteratura per il sistema integrato senza funzione LGS e per il più recente sistema integrato con funzione PLGS (NICE,2016)

Costo-beneficio della SAP

Gli studi di costo-efficacia non sono conclusivi. Kamble et al affermano che, nonostante l'evidente superiorità dal punto di vista clinico rispetto a MDI, la SAP non risulta economicamente conveniente negli USA in pazienti adulti con diabete tipo 1 (Kambleet al., 2012). Peraltro uno studio (Roze et al., 2015a) ha dimostrato che SAP, rispetto a CSII +SMBG, ha un costo benefico favorevole perché ritarda la comparsa e riduce l'incidenza di complicanze acute e croniche del diabete.

Ancora controverso risulta anche il parere riguardo all'aspetto economico della SAP con LGS. Un recente documento NICE (Riemsmaet al., 2016) afferma che, nonostante sia migliore di tutti gli altri sistemi considerati (MDI, CSII, CGM, SAP) nel ridurre gli episodi ipoglicemici negli adulti, LGS non risulta economicamente conveniente. Peraltro un recente studio inglese ha dimostrato che nei pazienti in cattivo controllo LGS è "cost-effective", paragonata a CSII (Roze, 2016) e uno studio australiano (Ly et al., 2014) ha dimostrato che nei pazienti con ipoglicemia asintomatica la SAP con LGS può essere una buona alternativa a CSII + SMBG in termini di costo beneficio. Al momento non ci sono studi di costo-efficacia su PLGS. (Roze, 2016).

Bibliografia

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

Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, et al. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections. Diabetes Care 2017;40:554-560.

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 ObesMetab 2015;17 726-733

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

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

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). ActaDiabetol 2016;53:403-412

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

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

Choudhary P, Olsen BS, Conget I, et al. Hypoglycemia prevention and user acceptance of an insulinpump system with predictive low glucose management. Diabetes TechnolTher 2016;18:288-291

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

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

Danne T, Tsioli C, Kordonouri O, et al. The PILGRIM study:insilico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. Diabetes TechnolTher 2014;16:338-347

DCCT Research Group (1993) 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 329:977-986.

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®) 100 Units/ml. ClinPharmacol Drug Dev 2016;5:69-75

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

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

Garg SK, Wernicke-Panten K, Rojeski M, et al. Efficacy and Safety of Biosimilar SAR342434 Insulin Lispro in Adults with Type 1 Diabetes Also Using Insulin Glargine-SORELLA 1 Study. Diabetes TechnolTher 2017;19:516-526.

Golden SH, Brown T, Yeh HC, et al. Methods for insulin delivery and glucose monitoring: comparative effectiveness. Comparative Effectiveness Reviews, No. 57. July 2012. Report No.: 12-EHC036-EF.

Gough SC, Harris S, Woo V, et al. Insulin degludec: overview of a novel ultra-long-acting basal insulin. Diabetes ObesMetab 2013;15:301-309

Grunberger G, Abelseth JM, Bailey TS, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology insulin pump management task force. EndocrPract 2014;20:463-89.

Health Quality Ontario. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps for type 1 and type 2 adult diabetic populations: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2009;9:1-58

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

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 ObesMetab 2012;14:859-864

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. ClinTher 2009;31:2086-2097

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

Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. Br J ClinPharmacol 2005;60:469-476

Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinicalconsequences. Diabetes ObesMetab 2012;14:780-788

Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). Diabetes Care 2015;38:2217-25.

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

Kamble S, Schulman KA, Reed SD. A cost-effectiveness analysis of sensor augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension versus standard pump therapy for hypoglycemic unaware patients with type 1 diabetes. Value Health 2012;15:632-8.

Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318:33-44.

Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B et al.When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. Export consensus. Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM) 2009. Diabetes Metab 2010;36:79–85.

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 Ger-

man/Austrian DPV-Wiss data base. Diabetes Metab Res Rev2014;30:395-404.
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
Lepore G, Bruttomesso D, Bonomo M et al. Continuous subcutaneous insulin infusion is more effective than multiple daily insulin injections in preventing albumin excretion rate increase in Type 1 diabetic patients. Diabet Med. 2009;26:602-8.
Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. Arch GynecolObstet 2015; 292:749-56.
Ly T, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insuln suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. A randomized clinical trial. JAMA 2013;25;310:1240-7
Ly TT, Brnabic AJ, Eggleston A, et al. A cost-effectiveness analysis of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension versus standard pump therapy for hypoglycemic unaware patients with type 1 diabetes. Value Health 2014;17:561-569
Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA et al; In Home Closed Loop Study Group. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 2014;37:1885-91.
Messer LH, Calhoun P, Buckingham B, et al. In Home Closed Loop Study Group. In-home nighttime predictive low glucose suspend experience in children and adults with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2017;18:332-339.
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:CD005103
Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. Diabetes ObesMetab 2009;11:372-8.
Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. (2005) 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 353:2643-53.
NICE (National Institute for Health and ClinicalExcellence). Continuoussubcutaneousinsulininfusion for the treatment of diabetesmellitus. London (UK): National Institute for Health and ClinicalExcellence (NICE); 2008 Jul. 30 p. (Technology appraisalguidance; no. 151)
NICE (National Institute for Health and ClinicalExcellence). Integratedsensor-augmentedpumptherapysystems for managingbloodglucoselevels in type1diabetes (the MiniMedParadigmVeosystem and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system) Diagnosticsguidance. Published: 12February 2016 - nice.org.uk/guidance/dg21
Nørgaard K, Scaramuzza A, Bratina N, et al. Routine sensoraugmentedpumptherapy in type1diabetes: the INTERPRET-study. DiabetesTechnolTher 2013;15:273-280
Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, et al. Diabetes Technology- ContinuousSubcutaneousInsulinInfusionTherapy and ContinuousGlucoseMonitoring in Adults: An Endocrine SocietyClinicalPracticeGuideline. J ClinEndocrinolMetab 2016;101:3922-3937.
Pickup JC, Freeman SC, SuttonAJ.Glycaemic control in type 1 diabetesduringreal time continuousglucosemonitoring compared with self-monitoring of bloodglucose: meta-analysis of randomized controlled trials usingindividualpatient data. BMJ 2011;343:d3805.
Phillip M, Battelino T, Rodriguez H et al: European Society for PaediatricEndocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; International Society for Pediatric and AdolescentDiabetes; American DiabetesAssociation; EuropeanAssociation for the Study of Diabetes. Use of insulinpumptherapy in the pediatricage-group: consensus statement from the European Society for PaediatricEndocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and AdolescentDiabetes, endorsed by the American DiabetesAssociation and the EuropeanAssociation for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2007;30:1653-62.
Pinelli L, Rabbone I, Salardi S et al. DiabetesStudygroup of the Italian society of PediatricEndocrinology and Diabetology: insulinpumptherapy in children and adolescent with type1diabetes: the Italianviewpoint. Acta Biomed 2008; 79:57-64
Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemirat steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. Diabetes Care 2007;30:2447-2452
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 ObesMetab 2013;15:175-84.
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
Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U et al. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329:304-9.
Riemsma R, Corro Ramos I, Birnie R et al. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed® Paradigm™ Veo system and the Vibe™ and G4® PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2016;20:1-252.
Rosenlund S, Hansen TW, Andersen S, Rossing P. Effect of 4 years subcutaneous insulin infusion treatment on albuminuria, kidney function and HbA1c compared with multiple daily injections: a longitudinal follow-up study. Diabet Med. 2015;32:1445-52.
Roze S, Duteil E, De Brouwer BF et al. Health-Economic Analysis of The Use of Sensor-Augmented Pump (Sap) Therapy In The Netherlands Compared to Insulin Pump Therapy Alone (CSII), In Type 1 Diabetic Patients. Value Health 2015;18:A360-1.
Roze S, Saunders R, Brandt AS, et al. Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with type 1 diabetes. Diabet Med. 2015a;32:618-626

Roze S. Long-term health economic benefits of sensor-augmented pump therapy versus continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: a UK perspective. J Med Econ. 2016;19:236-242.
Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). Diabetes Care 2017;40:943-950.
Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, et al. Use of the predictive low glucose management (PLGM) algorithm in Italian adolescents with type 1 diabetes: CareLink™ data download in a real-world setting. ActaDiabetol. 2017;54:317-319.
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
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
SIEDP. Raccomandazionisulla terapia insulinica in etàpediatricagruppo di studio di diabetologiapediatrica SIEDP Acta Biomed. - Vol. 86 - Quad. 4 – Ottobre 2015
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;350:h3234
Steineck I, Ranjan A, Nørgaard K, Schmidt S. Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes J Diabetes SciTechnol 2017;11:50-58.
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
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
Thalange N, Deeb L, Iotova 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
Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2014;349:g5459.
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
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
Zabeen B, Craig ME, Virk SA, et al.. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. PLOS ONE 2016;11:e0153033
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;10:1142-8.

2. TRAPIANTO DI PANCREAS O DI ISOLE PANCREATICHE

Il trapianto di pancreas e rene è consigliabile, dopo esclusione della presenza di controindicazioni, nei pazienti con diabete 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 arallentare la progressione delle complicanze vascolari croniche del diabete. ***II 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 con diabete 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 con diabete tipo 1 portatori di trapianto di rene funzionante, in presenza delle indicazioni previste per il trapianto di pancreas isolato. ***III B***

Il trapianto di isole pancreatiche insieme o dopo un altro trapianto di organo (ad esempio, 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 sono pertanto le stesse del trapianto combinato di pancreas. Il trapianto di pancreas non è fattibile in caso di complicanze cardiovascolari, pregressi multipli interventi chirurgici addominali, o volontà del paziente che rifiuta un aggiuntivo intervento di chirurgia maggiore. ***V B***

Il trapianto di isole pancreatiche da sole 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 isolato. 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. ***V 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 prevenire o minimizzare il diabete che consegue alla rimozione del pancreas. ***III B***

Il trapianto di pancreas e il trapianto di isole sono gli unici trattamenti del diabete in grado di normalizzarei livelli di HbA1c in assenza di terapia insulinica esogena a lungo termine e senza il rischio di ipoglicemie gravi. Inoltre, il trapianto di pancreas e il trapianto di isole possono prevenire, fermare e talora far regredire le complicanze del diabete. Entrambi rappresentano un'opzione importante nella gestione dei pazienti con diabete di tipo 1 (e in qualche caso di tipo 2) con insufficienza renale terminale o con ipoglicemie severe non rispondenti ad altri trattamenti. Il trapianto di pancreas e quello di isole non devono essere considerati mutualmente esclusivi, bensì complementari, e da scegliere in base alle indicazioni, controindicazioni e consenso del singolo paziente. Con il continuo miglioramento dei risultati a lungo termine del trapianto di pancreas o di isole, associato alla progressiva diminuzione della mortalità e della morbilità a loro carico, è verosimile attendersi che le indicazioni per tali procedure si espanderanno nel prossimo futuro.

Indicazioni al trapianto allogenico

Il trapianto di pancreas o il trapianto di isole possono essere eseguiti contemporaneamente con un trapianto di rene, dopo un trapianto di rene o come procedure non associate al trapianto di rene, sulla base delle condizioni cliniche del paziente e della disponibilità degli organi. In assenza di controindicazioni, i pazienti che hanno sviluppato un'insufficienza renale cronica allo stadio terminale, secondaria o comunque associata al diabete di tipo 1 o di tipo 2 (in trattamento insulinico),

sono candidabili al trapianto simultaneo di rene e pancreas (SPK), procedura considerata come il "gold standard" dei trattamenti possibili in tali pazienti. Il trapianto di pancreas dopo rene (PAK) può essere consigliato nei pazienti sottoposti in precedenza a trapianto di rene (purché con funzione renale stabile), e che presentino condizioni cliniche sovrapponibili a quelle che indicano l'utilità del trapianto di pancreas isolato (PTA), come discusso più avanti. Va inoltre tenuto presente che è possibile ri-trapiantare il pancreas nei pazienti sottoposti a SPK e che abbiano perduto la funzione del primo "graft". In generale, le stesse indicazioni per l'SPK e il PAK valgono per il trapianto combinato di isole e rene (SIK) e quello di isole dopo il rene (IAK). Gli studi osservazionali disponibili indicano che queste varie procedure sono in grado di mantenere un significativo e prolungato miglioramento del controllo glicemico in assenza di episodi di ipoglicemia grave nella maggior parte dei pazienti (ADA 2017; Gruessner AC 2016; Lehmann R 2015; Gerber PA 2008; Maffi P 2011; Moassesfar 2016; Boggi U 2012). La percentuale di insulino-indipendenza è più alta nei pazienti SPK/PAK, mentre SIK/IAK sono caratterizzati da un minor tasso di complicanze. A parità di indicazione, non sono emerse differenze tra il trapianto di pancreas e il trapianto di isole per quanto riguarda gli effetti sulla funzione renale. Di conseguenza la decisione su quale procedura preferire deve essere basata sulla valutazione pre-trapianto del rischio chirurgico e dalla individuazione degli obiettivi che si desidera raggiungere, in accordo con il paziente.

Sia SPK che PAK dovrebbero essere preferiti in pazienti relativamente giovani (<50 anni), non obesi (indice di massa corporea <30 kg/m2), con condizioni cardiovascolari adeguate per poter sostenere il doppio trapianto. In tal modo si riducono la mortalità operatoria (<1%) e la perdita precoce del pancreas (~ 10%). I pazienti oltre i 50 anni richiedono una valutazione ancora più attenta, considerando che il beneficio delle procedure di trapianto di pancreas sulla spettanza di vita in questi casi non appare evidente (Ojo AO 2001). D'altra parte, SIK e IAK, essendo procedure meno invasive, permettono l'inclusione di pazienti più anziani, anche in presenza di problematiche cardiocircolatorie che ne impediscano l'eleggibilità al trapianto di pancreas in toto. Peraltro, i candidati al trapianto d'isole devono essere consapevoli che gli obiettivi primari di tale procedura sono l'ottimizzazione del controllo glicemico e la scomparsa delle ipoglicemie, mentre l'indipendenza dall'insulina è più comunemente ottenuta con il trapianto di pancreas.

Più incerte sono le indicazioni al trapianto di pancreas o di isole in assenza di necessità di trapianto di rene (rispettivamente PTA e ITA), a causa dei rischi legati alla procedura chirurgica in sé e alla terapia immunosoppressiva. Le indicazioni per il PTA sono state sintetizzate anche di recente dall'American Diabetes Association (ADA) (ADA 2017), basandosi su quanto definito nel 2006 (Robertson RP 2006). Specificatamente, l'ADA indica che in assenza di indicazioni per il trapianto di rene, il trapianto di pancreas dovrebbe essere riservato a quei pazienti con diabete di tipo 1 con chetoacidosi ricorrente o ipoglicemia severa, malgrado trattamento intensivo (ADA 2017). Nel "position statement" del 2006 si dettagliava che il trapianto di pancreas isolato può essere preso in considerazione in coloro che presentano: 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 di tutte le strategie disponibili basate sull'utilizzo dell'insulina per prevenire le complicanze acute, in particolare l'ipoglicemia. Queste indicazioni sono quindi associabili al concetto di diabete particolarmente instabile ("brittle", nella terminologia anglosassone) (Voulgari C 2012; Voulgari C 2011). Più recentemente, l'utilizzo di PTA e ITA è stato associato al trattamento dell'"ipoglicemia problematica" (Choudhary 2015). L'ipoglicemia è una complicanza comune e temuta nel diabete di tipo 1 (Frier BM 2014; Seaquist ER 2013). Essa è definita severa quando determina un deterioramento cognitivo per cui il paziente ha bisogno dell'assistenza di un'altra persona per correggere la glicemia (ADA Workgroup 2005). Molti eventi d'ipoglicemia severa sono singoli episodi causati da errori di dosaggio d'insulina, esercizio fisico, e alcol. In alcuni casi però gli episodi sono imprevedibili, non possono essere facilmente spiegati o impediti, e, diconseguenza, hanno un significativo impatto negativo sulla salute e la qualità della vita. Tra le persone con diabete di tipo 1, 4-10% di tutti i decessi sono attribuiti a ipoglicemia severa (Skrivarhaug T 2006; Feltbower RG 2008), e il rischio di morte a 5 anni dopo un episodio d'ipoglicemia severa è aumentato di 3-4 volte (McCoy RG 2012). I criteri per la diagnosi di ipoglicemia problematica così come definita nella raccomandazioni contenute nella voce bibliografica (Frier BM 2014) includono due o più episodi d'ipoglicemia severa non giustificata negli ultimi 12 mesi o un episodio d'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. L'algoritmo di trattamento a quattro stadi che è stato proposto per "ipoglicemia problematica" (Choudhary P 2015), prevede che tutti i pazienti con tale situazione devono essere sottoposti a programmi di formazione strutturati e specifici (fase 1). Gli obiettivi di tali programmi devono essere personalizzati e rivalutati ogni 3-6 mesi. In caso di insuccesso, si deve aggiungere una strategia con tecnologia come l'infusione continua sottocutanea d'insulina e/o il monitoraggio continuo della glicemia (fase 2). Per i pazienti che non rispondono a tale approccio, devono essere presi in considerazione gli infusori d'insulina con sistemi di sospensione automatizzata (fase 3). Per coloro in cui l'ipoglicemia problematica persiste, possono essere considerati l'ITA o il PTA (fase 4). Poiché PTA (Gruessner RW 2013) e ITA (Markmann JF 2016) sono entrambi efficaci nel prevenire l'ipoglicemia grave, l'opzione di trattamento ottimale richiederà la discussione individualizzata dei molteplici fattori precedentemente riportati nel presente capitolo. In particolare, PTA e ITA richiedono che la funzione renale sia almeno tale da garantire un eGFR >60 ml/min (Tangri N 2016; Choudhary P 2015).

Indicazioni al trapianto autologo

Il diabete indotto dalla resezione pancreatica è l'indicazione specifica per l'autotrapianto di isole (IAT). 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 peri-operatoria. Tra le complicanze della chirurgia resettiva pancreatica il diabete mellito è particolarmente importante, soprattutto perché associato ad eventi acuti (specialmente gli episodi di ipoglicemia) frequenti e spesso gravi. 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 (Bellin MD 2012; Bramis K 2012; Dong M 2011). Attualmente, sono stati eseguiti più di 500 autotrapianti con questa indicazione in pazienti con pancreatectomia subtotale o totale, e le serie più rilevantisono state pubblicati dalla University of Minnesota (Sutherland DE 2012; Bellin MD 2013; Bellin MD 2011; Bellin MD 2008), l'Università di Cincinnati (Wilson GC 2013; Sutton JM 2010) e di Leicester (Webb MA 2008; Clayton HA 2003; White SA 2001; Garcea G 2009). 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 sono state recentemente documentate (Balzano G 2013; Balzano G 2016). I pazienti con neoplasie pancreatiche borderline o benigne che richiedono la resezione del pancreas, dovrebbero essere valutati per un eventuale procedura di autotrapianto (Balzano G 2014) 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: i pazienti con neoplasie peri-ampollari o del duodeno non hanno alcun rischio di diffusione del tumore e dovrebbero regolarmente essere valutati 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 del trapianto di pancreas

Dal 1966 al 2012, quasi 50,000 trapianti di pancreas sono stati eseguiti e riportati al Registro Internazionale Pancreas Transplant, (IPTR) (Gruessner 2016). La modalità di trapianto più utilizzata è stata l'SPK (75%), seguita dal PAK (12%) e dal PTA (7%). Il numero di trapianti di pancreas è cresciuto fino al 2004, e da allora, è gradualmente diminuito (Gruessner 2013; Kandaswamy 2015; Gruessner 2014). 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 l'80% a 5 anni post-trapianto (Gruessner 2016). La sopravvivenza del trapianto (definita come insulino-indipendenza) è anch'essa migliorata in modo significativa nel corso del tempo in tutte e tre lecategorie, e rimane più alta con il trapianto SPK. I tassi di sopravvivenza del trapianto a 1 anno sono stati 89% (SPK), 86% (PAK) e il 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). In alcuni centri si ottengono risultati anche migliori, con insulino-indipendenza a 5 anni nel PTA superiore al 70% (Boggi U 2012).

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 (Ojo 2001; Reddy KS 2003; Kleinclauss 2009; Smets YF 1999; Becker 2000). È stato stimato che l'aspettativa di vita per i pazienti con diabete 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 (Gruessner 2013). 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 (Venstrom JM 2003). Tuttavia, dopo un'analisi più approfondita della casistica (con esclusione, ad esempio, 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 (Gruessner 2004; Siskind E 2014). 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) (Gruessner RW 2004). Più 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 vs7,8), in termini di sopravvivenza mediana (propensity score matching) (Rana A 2015).

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 (Rickels 2012; White SA 2009). Vengono anche ripristinati la secrezione di glucagone e, almeno in parte, il sistema della controregolazione insulinica (White SA 2009). La produzione epatica di glucosio si normalizza, il profilo lipidico migliora e si hanno effetti positivi sul metabolismo proteico (White SA 2009). 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 (White SA 2009; Boggi U 2013; Gremizzi C 2010) 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 (Fioretto P 1998; Fiorina P 2007; Fioretto P 2006; Coppelli 2005), la neuropatia autonomica e periferica (Navarro 1997; Martinenghi S 1997; Kennedy WR 1990), la gastroparesi (Gaber A 1991), la retinopatia (Giannarelli R 205; Koznarova 2000; Giannarelli 2006)], e sulle complicanze macrovascolari [tra cui la vasculopatia cerebrale (Biesenbach 2005; Morrissey 1997; La Rocca E 2001; Larsen JL 2004; Larsen JL 2002; La Rocca E 1995; Jukema 2002), la funzione cardiaca (Gaber AO 1995; Fiorina P 2000; Coppelli 2003; Folli F 2010; Fiorina P 2012; Occhipinti M 2014) e la funzione sessuale (Salonia 2011). È tuttavia da tener presente che alcuni farmaci immunosoppressori (in particolare gli inibitori dellacalcineurina), sono nefrotossici, e pertanto in caso di trapianto di pancreasisolato la funzione renale deve essere ragionevolmente ben conservata (filtrato glomerulare dialmeno 60 ml/min) (Choudhary 2015).

Il trapianto di pancreas comporta rischi relativi alla procedura chirurgica in sé, nonché rischi dovuti all'uso della terapia antirigetto (in particolare infezioni e rischio neoplastico). Tuttavia, grazie al miglioramento delle procedure chirurgiche [recentemente è stato introdotto anche l'approccio robotico (Boggi U 2012)], la possibilità di perdita del trapianto per cause "tecniche" è diminuita in tuttele categorie di riceventi. Il trapianto di pancreas presenta comunque dal 10 al 20% di complicanze chirurgiche che richiedono un intervento diri-laparotomia (Gruessner 2014). Tra le complicanze dovute alla terapia immunosoppressiva, le infezioni continuano ad essere tra le cause primarie di morbilità e mortalità (Gruessner RW 2004; Rostambeigi N 2010). Tali infezionisono più comuni nei primi mesi successivi al trapianto, per diminuire successivamente. I principali patogeni coinvolti sono batterici (Staphylococcus, Pseudomonas aeruginosa, Clostridium difficile) e virali (soprattutto citomegalovirus), anche se possono verificarsi infezioni fungine (Candida). L'incidenza di tumori secondari a immunosoppressione è simile nei pazienti trapiantati di pancreas rispetto a quella riportata per altritipi di trapianto di organi solidi (Stratta 1998; Girman P 2011). Tenendo ben presente tutto questo, va comunque sottolineato che, come visto nei precedenti paragrafi, la sopravvivenza è significativamente più elevata nei pazienti che ricevono trapianto di pancreas e rene rispetto a chi non è trapiantato.

Le controindicazioni al trapianto di pancreas sono per molti aspetti simili a quelle da tener presenti in ogni tipologia di trapianto. Esse comprendono: positività per HIV (salvo protocolli specifici), neoplasie attive, infezioni attive o croniche resistenti al trattamento, insufficienza cardiaca gravee/o cardiopatie non correggibili, grave insufficienza respiratoria cronica, grave aterosclerosi polidistrettuale, anomalie congenite del tratto urinario gravi e non correggibili (valido nel caso di associazione con il trapiantodi rene), trombosi venosa iliaca bilaterale, coagulopatie persistenti e non trattabili,

ritardo mentalesevero 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 del trapianto allogenico di isole

Si stima che più di 1.400 trapianti di isole siano stati eseguiti in tutto il mondo fino a ora. Anche se tale trapianto è ancora considerato una procedura sperimentale in vari paesi (in Italia è riconosciuta ma non rimborsata dal SSN), in altri, tra cui il Canada, il Regno Unito, la Svizzera, il Belgio, i paesi Scandinavi, è stato incluso negli standard di cura del paziente. Negli Stati Uniti, sono in corso due studi finanziati dal National Institutes of Health per ottenere una domanda di licenza biologica (BLA) dalla Food and Drug Administration (FDA) (Markmann 2016). Nel 2016 sono stati pubblicati i dati del primo di questi studi (Hering BJ 2016). Si tratta di uno studio di fase 3 a braccio singolo multicentrico che ha coinvolto 48 soggetti adulti con diabete di tipo 1 con durata maggiore di 5 anni, assenza di peptide C sotto stimolo e ipoglicemie severe. L'endpoint primario è stato il raggiungimento di un controllo metabolico ottimale inteso come HbA1c <7% in assenza di episodi di ipoglicemia severa, endpoint che è stato raggiunto nell'87.5% e nel 71% dei soggetti ad uno e due anni dal trapianto, rispettivamente (Hering BJ 2016).

Il trapianto di isole si caratterizza per la sua relativa semplicità. Viene infatti eseguito in anestesia locale ed è facilmente ripetibile nello stesso ricevente. Per tali motivi tale approccio 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 costituisco notuttavia un fattore limitante al completamento di trial multicentrici controllati randomizzati. Dalla pubblicazione del protocollo di Edmonton, i risultati del trapianto d'isole sono sostanzialmente migliorati, e secondo il recente rapporto del registro internazionale CITR, il tasso d'indipendenza dall'insulina dopo infusione (ITA e IAK) è del 66% a 1 anno e 44% a 3 anni, con risultati migliori nei centri più esperti (insulino-indipendenza> 50% a 5 anni dal trapianto). 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. È importante rilevare che la presenza della sopravvivenza del trapianto, definita come valori di C-peptide> 0,3 ng/ml, è in grado di proteggere il paziente dall'ipoglicemia severa (Johnson JA 2004).

Risultati incoraggianti sono stati pubblicati negli anni sui molteplici effetti benefici del trapianto di isole sulla progressione delle complicanze micro e macroangiopatiche del diabete (Thompson DM 2011; Cure P 2008; Toso C 2006; Fiorina P 2003; Fiorina P 2005; Maffi P 2007; Senior PA 2007; Gillard P 2014; Fung MA 2007; Leitao CB 2009), tra cui, in particolare, la stabilizzazione o la ridotta progressione della retinopatia (Thompson DM 2011; Lee TC 2005; Warnock 2008; Venturini M 2006) e della neuropatia (Lee TC 2005; Del Carro U 2007; Vantyghem MC 2014; D'Addio F 2014). Inoltre, nei riceventi di IAK sono stati segnalati miglioramenti della disfunzione cardiovascolare ed endoteliale, riduzione del profilo aterotrombotico, ridotta incidenza di eventi cardiovascolari e tassi di sopravvivenza più elevati (Fiorina P 2005; D'Addio F 2014; Fiorina P 2005; Danielson KK 2013; Fiorina P 2003). 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 (Thompson DM 2011; Warnock GL 2008).

Risultati clinici del trapianto autologo di isole

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 divalori adeguati di C-peptide (Sutherland DE 2012; Webb MA 2008). Altri gruppi hanno pubblicato risultati simili, con una percentuale di insulino-indipendenza compresa tra il 22 e il 40% (Sutton JM 2010; Ahmad SA 2005; Morgan KA 2011). Nei vari studi, è stata costantemente riportata una significativa associazione tra l'indipendenza dall'insulina e il numero di isole trapiantate (Bellin MD 2008; White SA 2001). Indipendentemente dall'insulino-indipendenza, il 90% dei pazienti della

serie dell'Università del Minnesota e il 100% di quelli nella serie di Leicester hanno mostrato la presenza di parziale secrezione insulinica, con positività per il C peptide (Bellin MD 2008; White SA 2001) e un buon controllo glicemico, in assenza di episodi ipoglicemici severi. Una valutazione delle complicazioni chirurgiche associate all'autotrapianto di isole pancreatiche è stata recentemente riportata per tutta la serie dell'università del Minnesota (413 casi) (Sutherland DE 2012). Complicanze che hanno richiesto un nuovo intervento durante il ricovero si sono verificate nel 15,9% dei pazienti. Il motivo più comune per il 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 intra-addominali che abbiano richiesto un nuovo intervento chirurgico si sono verificate nell'1,9% dei pazienti.

Bibliografia

ADA Workgroup. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroupon hypoglycemia. Diabetes Care 2005; 28:1245-1249.

Ahmad SA, Lowy AM, Wray CJ, et al. Factorsassociated with insulin and narcotic independence after islet autotransplantation in patients with severe chronicpancreatitis. J Am Coll Surg 2005; 201:680-687

American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes.Diabetes Care 2017; 40 (Supp. 1): S11-S24.

Balzano G, Maffi P, Nano R, et al. Autologous islettransplantation in patients requiring pancreatectomy: a broader spectrum of indications beyond chronicpancreatitis. Am J Transplant 2016; 16:1812-1826

Balzano G, Maffi P, Nano R, et al. Extending indications for isletautotransplantation in pancreatic surgery. Ann Surg 2013; 258:210-218.

Balzano G, Piemonti L. Autologous islet transplantation in patients requiring pancreatectomy for neoplasm. Curr DiabRep 2014; 14:512.

Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, et al. Improvementin outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. Diabetes Care 2012; 35:1436-1445

Becker BN, Brazy PC, Becker YT, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabeticpatients with end-stage renal disease. Kidney Int 2000; 57:2129-2135

Bellin MD, Balamurugan AN, Pruett TL, Sutherland DE. No islets left behind: islet autotransplantation forsurgery-induced diabetes. Curr Diab Rep 2012; 12:580-586

Bellin MD, Barton FB, Heitman A, ey al. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantationin type 1 diabetes. Am J Transplant 2012; 12:1576-1583

Bellin MD, Beilman GJ, Dunn TB, et al. Islet autotransplantation to preserve beta cellmass in selected patients with chronic pancreatitis and diabetes mellitus undergoing total pancreatectomy.Pancreas 2013; 42:317-321

Bellin MD, Carlson AM, Kobayashi T, et al. Outcome afterpancreatectomy and islet autotransplantation in a pediatric population.J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:37-44

Bellin MD, Freeman ML, Schwarzenberg SJ, et al. Quality of life improves for pediatric patients aftertotal pancreatectomy and islet autotransplant for chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:793-799

Bellin MD, Kandaswamy R, Parkey J, et al. Prolonged insulin independence after isletallotransplants in recipients with type 1 diabetes. Am J Transplant 2008; 8:2463-2470

Biesenbach G, Konigsrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced intype 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation incomparison to kidney transplantation alone. Transpl Int 2005; 18:1054-1060

Boggi U, Rosati CM, Marchetti P. Follow-up of secondary diabetic complications after pancreas transplantation.Curr Opin Organ Transplant 2013; 18:102-110

Boggi U, Signori S, Vistoli F, et al. Laparoscopic robot-assisted pancreas transplantation: first world experience. Transplantation 2012;93:201-206

Boggi U, Vistoli F, Amorese G, et al.Long-term (5 years) efficacy and safety of pancreas transplantation alone in type 1 diabetic patients.Transplantation. 2012; 93:842-639

Bramis K, Gordon-Weeks AN, Friend PJ, et al. Systematic review of totalpancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. Br J Surg 2012; 99:761-766

Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetescomplicated by problematic hypoglycemia. Diabetes Care 2015; 38:1016-1029

Clayton HA, Davies JE, Pollard CA, et al. Pancreatectomy with isletautotransplantation for the treatment of severe chronic pancreatitis: the first 40 patients at the Leicester generalhospital. Transplantation 2003; 76:92-98

Coppelli A, Giannarelli R, Mariotti R, et al. Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular riskfactors and cardiac function in type 1 diabetic patients. Transplantation 2003; 76:974-976

Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, et al. The beneficial effectsof pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. Diabetes Care 2005; 28:1366-1370

Cure P, Pileggi A, Froud T, et al. Improved metaboliccontrol and quality of life in seven patients with type 1 diabetes following islet after kidney transplantation.Transplantation 2008; 85:801-812
D'Addio F, Maffi P, Vezzulli P, et al. Islettransplantation stabilizes hemostatic abnormalities and cerebral metabolism in individuals with type 1 diabetes.Diabetes Care 2014; 37:267-276
Danielson KK, Hatipoglu B, Kinzer K, et al.Reduction in carotid intima-media thickness after pancreatic islet transplantation in patients with type 1diabetes. Diabetes Care 2013; 36:450-456.
Del Carro U, Fiorina P, Amadio S, et al. Evaluation of polyneuropathy markers in type 1 diabetic kidneytransplant patients and effects of islet transplantation: neurophysiological and skin biopsy longitudinal analysis.Diabetes Care 2007; 30:3063-3069
Dong M, Parsaik AK, Erwin PJ, et al. Systematic review and meta-analysis: isletautotransplantation after pancreatectomy for minimizing diabetes. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 75:771-779
Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, et al. Acutecomplications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. Diabetes Care 2008;31:922-926
Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy afterpancreas transplantation. N Engl J Med 1998; 339:69-75
Fioretto P, Sutherland DE, Najafian B, Mauer M. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreastransplant recipients. Kidney Int 2006; 69:907-912
Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, et al. Long-termbeneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidneytransplantedpatients. Diabetes Care 2003; 26:1129-1136
Fiorina P, Folli F, Zerbini G, et al. Islettransplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type I diabetesmellitus and kidney transplants. J Am Soc Nephrol 2003; 14:2150-2158
Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, et al. Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetickidney transplant patients. Diabetes Care 2005; 28:1358-1365
Fiorina P, La Rocca E, Astorri E, et al. Reversal of left ventricular diastolic dysfunction after kidney-pancreas transplantation in type 1diabetic uremic patients. Diabetes Care 2000; 23:1804-1810
Fiorina P, Perseghin G, De Cobelli F, et al.Altered kidney graft high-energy phosphate metabolism in kidney-transplanted end-stage renal disease type 1diabetic patients: a cross-sectional analysis of the effect of kidney alone and kidney-pancreas transplantation.Diabetes Care 2007; 30:597-603
Fiorina P, Venturini M, Folli F, et al. Natural history of kidney graft survival, hypertrophy, and vascular function in end-stagerenal disease type 1 diabetic kidney-transplanted patients: beneficial impact of pancreas and successful isletcotransplantation. Diabetes Care 2005; 28:1303-1310
Fiorina P, Vezzulli P, Bassi R, et al.Near normalization of metabolic and functional features ofthe central nervous system in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease after kidney-pancreastransplantation. Diabetes Care 2012; 35:367-374
Folli F, Guzzi V, Perego L, et al. Proteomics reveals novel oxidative and glycolytic mechanisms in type 1 diabetic patients' skin whichare normalized by kidney-pancreas transplantation. PLoS One 2010; 5:e9923
Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. Nat Rev Endocrinol 2014;10:711-722
Fung MA, Warnock GL, Ao Z, et al. The effect of medicaltherapy and islet cell transplantation on diabetic nephropathy: an interim report. Transplantation 2007; 84:17-22
Gaber AO, el-Gebely S, Sugathan P, et al.Early improvement in cardiac function occurs for pancreas-kidney but not diabetic kidney-alone transplantrecipients. Transplantation 1995; 59:1105-1112
Gaber AO, Oxley D, Karas J, et al. Changes ingastric emptying in recipients of successful combined pancreas-kidney transplants. Dig Dis 1991; 9:437-443
Garcea G, Weaver J, Phillips J, et al. Total pancreatectomywith and without islet cell transplantation for chronic pancreatitis: a series of 85 consecutive patients. Pancreas2009; 38:1-7
Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, et al.Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus: a 5 year single centrefollow-up. Diabetologia 2008; 51:110-119
Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, et al.Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. Transpl Int 2005; 18:619-622
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
Gillard P, Rustandi M, Efendi A, et al. Early alteration of kidney function in nonuremic type 1diabetic islet transplant recipients under tacrolimus-mycophenolate therapy. Transplantation 2014; 98:451-457
Girman P, Lipar K, Kocik M, et al. Neoplasm incidence in simultaneous pancreas andkidney transplantation: a single-center analysis. Transplant Proc 2011; 43:3288-3291
Gremizzi C, Vergani A, Paloschi V, Secchi A. Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-relatedcomplications. Curr Opin Organ Transplant 2010; 15:119-123
Gruessner AC, Gruessner RW. Declining numbers of pancreas transplantations but significant improvements inoutcome. Transplant Proc 2014; 46:1936-1937
Gruessner AC, Gruessner RW. Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis. Curr Opin Organ Transplant 2016;21:377-854
Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplant alone: a procedure coming of age. Diabetes Care 2013;36:2440-2447
Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. Nat Rev Endocrinol 2013; 9:555-562

Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. Am J Transplant2004; 4:2018-2026
Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, et al.; Clinical Islet Transplantation Consortium. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. Diabetes Care. 2016 Jul;39(7):1230-40
Johnson JA, Kotovych M, Ryan EA, Shapiro AM. Reduced fear of hypoglycemia in successful islettransplantation.Diabetes Care 2004; 27:624-625
Jukema JW, Smets YF, van der Pijl JW, et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression ofcoronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. Diabetes Care 2002;25:906-911
Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, et al.Pancreas. Am J Transplant 2016; 16 Suppl 2:47-68
Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, et al.OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: pancreas. Am J Transplant 2015; 15 Suppl 2:1-20
Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DE, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation ondiabetic neuropathy. N Engl J Med 1990; 322:1031-1037
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
Koznarova R, Saudek F, Sosna T, et al. Beneficial effect ofpancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. Cell Transplant 2000; 9:903-908
La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V, et al. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. KidneyInt 2001; 60:1964-1971
La Rocca E, Minicucci F, Secchi A, et al. Evolutionof carotid vascular lesions in kidney-pancreas and kidney-alone transplanted insulin-dependent diabeticpatients. Transplant Proc 1995; 27:3072
Larsen JL, Colling CW, Ratanasuwan T, et al. Pancreas transplantation improves vascular disease in patients with type 1 diabetes. DiabetesCare 2004; 27:1706-1711
Larsen JL, Ratanasuwan T, Burkman T, et al. Carotid intima media thickness decreases after pancreas transplantation. Transplantation 2002; 73:936-940
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
Lehmann R, Graziano J, Brockmann J, et al. Glycemic control in simultaneous islet-kidney versus pancreas-kidney transplantation intype 1 diabetes: a prospective 13-year follow-up. Diabetes Care 2015; 38:752-759
Leitao CB, Cure P, Messinger S, et al. Stable renal function after islet transplantation: importance of patient selection and aggressiveclinical management. Transplantation 2009; 87:681-688
Maffi P, Bertuzzi F, De Taddeo F, et al. Kidney function after islet transplant alone in type 1 diabetes: impact ofimmunosuppressive therapy on progression of diabetic nephropathy. Diabetes Care 2007; 30:1150-1155
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
Markmann JF. Isolated pancreatic islet transplantation: a coming of age. Am J Transplant 2016; 16:381-382
Martinenghi S, Comi G, Galardi G, et al.Amelioration of nerve conduction velocityfollowing simultaneous kidney/pancreas transplantation is due to the glycaemic control provided by thepancreas. Diabetologia 1997; 40:1110-1112
McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, et al. Increased mortality of patientswith diabetes reporting severe hypoglycemia. Diabetes Care 2012; 35:1897-1901
Moassesfar S, Masharani U, Frassetto LA, et al. A comparative analysisof the safety, efficacy, and cost of islet versus pancreas transplantation in non-uremic patients with type 1diabetes. Am J Transplant 2016; 16:518-526
Morgan KA, Nishimura M, Uflacker R, Adams DB. Percutaneous transhepatic islet cell autotransplantation afterpancreatectomy for chronic pancreatitis: a novel approach. HPB (Oxford) 2011; 13:511-516
Morrissey PE, Shaffer D, Monaco AP, Conway P, Madras PN. Peripheral vascular disease after kidneypancreastransplantation in diabetic patients with end-stage renal disease.Arch Surg 1997; 132:358-361;discussion 361-352
Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabeticneuropathy.Ann Neurol 1997; 42:727-736
Occhipinti M, Rondinini L, Mariotti R, et al. Amelioration of cardiac morphology and function in type 1 diabetic patients with sustained success of pancreas transplant alone. Diabetes Care 2014; 37:e171-2
Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patientsurvival.Transplantation 2001; 71:82-90
Rana A, Gruessner A, Agopian VG, et al.Survival benefit of solid-organ transplant in the United States. JAMA Surg 2015; 150:252-259
Reddy KS, Stablein D, Taranto S, et al.Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alonein patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. Am J Kidney Dis 2003; 41:464-470
Rickels MR. Recovery of endocrine function after islet and pancreas transplantation. Curr Diab Rep 2012;12:587-596
Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. Diabetes Care 2006; 29:935
Rostambeigi N, Kudva YC, John S, et al, Epidemiology of infections requiring hospitalization during long-termfollow-up of pancreas transplantation. Transplantation 2010; 89:1126-1133
Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-upafter clinical islet transplantation. Diabetes 2005; 54:2060-2069
Salonia A, D'Addio F, Gremizzi C, et al. Kidney-pancreas transplantation is associated with near-normal sexual functionin uremic type 1 diabetic patients. Transplantation 2011; 92:802-808

Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and theEndocrine Society. Diabetes Care 2013; 36:1384-1395
Senior PA, Zeman M, Paty BW, Ryan EA, Shapiro AM. Changes in renal function after clinical islettransplantation: four-year observational study. Am J Transplant 2007; 7:91-98
Siskind E, Maloney C, Akerman M, et al. An analysis of pancreas transplantation outcomes based on age groupings--an update ofthe UNOS database. Clin Transplant 2014; 28:990-994
Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, et al. Long-term mortality in a nationwidecohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. Diabetologia 2006; 49:298-305
Smets YF, Westendorp RG, van der Pijl JW, et al. Effect ofsimultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type 1 diabetes mellitus and endstagerenal failure. Lancet 1999; 353:1915-1919
Stratta RJ. Cardiovascular disease and neoplasms after pancreas transplantation. Lancet 1998; 352:65-66
Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, et al.Lessons learned from more than 1,000 pancreastransplants at a single institution. Ann Surg 2001; 233:463-501
Sutherland DE, Radosevich DM, Bellin MD, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation forchronic pancreatitis. J Am Coll Surg 2012; 214:409-424; discussion 424-406
Sutton JM, Schmulewitz N, Sussman JJ, et al.Total pancreatectomy and islet cell autotransplantation as a means of treating patients with genetically linkedpancreatitis. Surgery 2010; 148:676-685; discussion 685-676
Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al. Multinationalassessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. Jama 2016;315:164-174
Thompson DM, Meloche M, Ao Z, et al. Reduced progressionof diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy.Transplantation 2011; 91:373-378
Toso C, Baertschiger R, Morel P, et al. Sequential kidney/islet transplantation: efficacy and safety assessmentof a steroid-free immunosuppression protocol. Am J Transplant 2006; 6:1049-1058
Vantyghem MC, Defrance F, Quintin D, et al. Treatingdiabetes with islet transplantation: Lessons from the past decade in Lille. Diabetes Metab 2014; 40:108-119
Vantyghem MC, Kerr-Conte J, Arnalsteen L, et al. Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islettransplantation. Diabetes Care 2009; 32:1473-1478
Vantyghem MC, Quintin D, Caiazzo R, et al. Improvement of electrophysiological neuropathy after islet transplantation for type 1diabetes: a 5-year prospective study. Diabetes Care 2014; 37:e141-142
Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, et al. Survival after pancreastransplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. Jama 2003; 290:2817-2823
Venturini M, Fiorina P, Maffi P, et al. Early increase of retinal arterialand venous blood flow velocities at color Doppler imaging in brittle type 1 diabetes after islet transplant alone.Transplantation 2006; 81:1274-1277
Voulgari C, Pagoni S, Paximadas S, Vinik AI. "Brittleness" in diabetes: easier spoken than broken. DiabetesTechnol Ther 2012; 14:835-848
Voulgari C, Tentolouris N. Brittle Diabetes: A Contemporary Review of the Myth and Its Realization. In: RigobeloEC, ed. Diabetes - Damages and Treatments: InTech, Chapters 2011.
Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, et al. A multi-year analysis of islet transplantationcompared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. Transplantation2008; 86:1762-1766
Webb MA, Illouz SC, Pollard CA, et al. Islet auto transplantation following total pancreatectomy: a long-termassessment of graft function. Pancreas 2008; 37:282-287
White SA, Davies JE, Pollard C, et al. Pancreas resection and islet autotransplantation for end-stage chronic pancreatitis. Ann Surg2001; 233:423-431
White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. Lancet 2009; 373:1808-1817
Wilson GC, Sutton JM, Salehi M, et al. Surgical outcomes after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation inpediatric patients. Surgery 2013; 154:777-783; discussion 783-774

3. DIABETE DI TIPO 2

TERAPIA NON INSULINICA

Il farmaco di prima scelta per il trattamento dei soggetti con diabete tipo 2 è la metformina. *I 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 sin dall'inizio la terapia con metformina da subito associata a un'altra molecola. *I B*

Qualora la monoterapia con metformina non sia sufficiente ad ottenere o mantenere un buon controllo glicometabolico, è necessario associare un secondo farmaco. Quando la combinazione della metformina con un altro farmaco non è sufficiente a mantenere un soddisfacente controllo della glicemia, si deve aggiungere un terzo farmaco. *I A*

In associazione a metformina, sulla base del profilo complessivo di efficacia, tollerabilità e sicurezza, pioglitazone, inibitori DPP4, agonisti GLP1 o inibitori SGLT2 sono preferibili rispetto a acarbose, sulfoniluree o glinidi. *I B*

La scelta dei farmaci da aggiungere alla metformina deve essere effettuata tenendo conto delle caratteristiche del paziente, comprese le comorbilità, i rischi e i benefici di ciascun farmaco, individualizzando la terapia. *VI B*

Nei pazienti obesi, si devono preferire, ove possibile, i farmaci che non determinano aumento di peso, ovvero, oltre alla metformina, agonisti del GLP-1, inibitori DPP4 e inibitori SGLT2. *I B*

I farmaci che sono in grado di conseguire calo ponderale (agonisti GLP1 e inibitori SGLT2) sono efficaci anche nei soggetti normopeso o sovrappeso. *I A*

In quei pazienti che, per età avanzata, comorbilità, uso di macchinari o guida protratta di veicoli, sono a rischio di subire conseguenze gravi dall'ipoglicemia, è preferibile utilizzare, entro i limiti del possibile, farmaci che non provocano ipoglicemia. *I B*

La glibenclamide, che si associa ad un rischio di ipoglicemia maggiore anche rispetto alle altre sulfoniluree, non deve essere mai usata. *I A*

Qualora non si possa evitare l'uso di una sulfanilurea, la gliclazide è da preferire rispetto alle altre molecole per un profilo di sicurezza più favorevole, sia per l'incidenza di ipoglicemie che sul piano cardiovascolare. *III B*

Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori SGLT-2 inibitori, GLP-1 agonisti a lunga durata d'azione e pioglitazone devono essere considerati farmaci di prima scelta, salvo controindicazioni. *II A*

TERAPIA INSULINICA

Quando il controllo glicemico con farmaci non insulinici anche in politerapia non è soddisfacente, è necessario iniziare la terapia insulinica. *I A*

Il trattamento con insulina, anche transitorio, associato o meno a metformina, deve essere preso in considerazione in qualsiasi momento della storia naturale della malattia, in caso di marcato scompenso glicometabolico o sintomi specifici del diabete. *II B*

La terapia insulinica è necessaria nel caso che sia presente chetoacidosi, oppure sindrome iperosmolare non chetosica. *I A*

La scelta dello schema di terapia insulinica deve essere compiuto sulla base dell'andamento nel corso della giornata delle glicemie del singolo paziente, tenendo conto anche dell'aderenza alla terapia. *VI B*

L'uso degli analoghi lenti è preferibile rispetto all'insulina umana NPH e quello degli analoghi rapidi è preferibile rispetto all'insulina umana regolare. *I A*

Se non controindicata, è consigliabile mantenere in terapia la metformina, anche quando si inizia il trattamento con insulina. *I A*

L'insulina deve essere titolata sulla base delle glicemie, fino al raggiungimento degli obiettivi terapeutici prefissati. *I A*

L'aggiunta alla terapia insulinica di inibitori SGLT2, agonisti del GLP1 e inibitori DPP4, con o senza metformina, consente di ridurre le dosi giornaliere di insulina e limitare l'incremento ponderale. *I B*

L'uso del microinfusore può essere preso in considerazione nei pazienti che non raggiungono un controllo glicemico accettabile nonostante l'ottimizzazione della terapia insulinica basal-bolus multiiniettiva. *II C*

Evidenze fondamentali

Lo scopo principale del trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 è quello di ridurre la glicemia e l'emoglobina glicata, raggiungendo gli obiettivi terapeutici e minimizzando gli effetti collaterali. Ciò richiede spesso combinazioni di più farmaci (Turner et al., 1999).

I trials clinici disponibili hanno dimostrato che la riduzione dell'iperglicemia consente di ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari (Ohkubo et al., 1995; UKPDS Group 1998; Schichiri et al., 2000; ADVANCE Collaborative Group, 2008; Ismail-Beigi et al., 2010; ACCORD Eye Study Group, 2010; Zhu et al., 2013). Effetti più modesti, ma comunque apprezzabili, si ottengono anche sulle complicanze cardiovascolari: tra i trial sugli effetti del miglioramento del controllo metabolico a lungo termine, solo il follow-up a lungo termine dello UKPDS ha dimostrato una riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare (Holman et al., 2010), mentre nel "core study" dello UKPDS si è osservato solo un trend verso la riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio (UKPDS Group, 2009) e nei trial ADVANCE, ACCORD e VADT non si è rilevato alcun effetto significativo sull'incidenza di eventi (ADVANCE Collaborative Group, 2008; ACCORD Study Group, 2008; Duckworth et al., 2009). Peraltro, il follow-up a 5 anni dello studio ACCORD, sebbene abbia evidenziato una riduzione dell'infarto del miocardio non fatale, ha confermato l'incremento della mortalità totale (ACCORD Study Group, 2011) e il follow-up a 5.6 anni dello studio VADT ha evidenziato una riduzione della morbilità cardiovascolare senza effetti sulla mortalità (Hayward et al 2015). L'assenza di risultati significativi sugli eventi macrovascolari nei grandi trials 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 di tipo 2, l'intensificazione della terapia del diabete si associa ad 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 (Turnbull et al., 2009; Mannucci et al., 2009). Peraltro,

l'intensificazione del trattamento, in questi grandi trial, si accompagnava ad aumento ponderale e ad un incremento del rischio di ipoglicemie, che a sua volta potrebbe incidere negativamente sulla mortalità cardiovascolare (Turnbull et al., 2009; Mannucci et al., 2009). Nella scelta del farmaco (o dei farmaci) da utilizzare, quindi, occorre cercare di limitare, per quanto possibile, l'aumento di peso e l'incidenza di ipoglicemie.

Un altro elemento di cui tener conto sono le possibili differenze tra le varie molecole negli effetti sulle complicanze microvascolari e macrovascolari. Alcuni farmaci sono risultati associati ad una riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare (UKPDS Group, 1998a; PROactive Investigators, 2005; Zinman et al., 2015; Marso et al., 2015) che non si sono osservati con altre molecole (UKPDDS Group, 1998a; Gerstein et al., 2012; Scirica et al., 2013; White et al., 2013; Green et al., 2015; Pfeffer et al., 2015).

Infine, la scelta del farmaco deve essere compiuta considerando le caratteristiche del singolo paziente, valutando se queste possono incidere sul profilo di sicurezza e tollerabilità, se possono condizionarne l'efficacia ipoglicemizzante o se, al contrario, il farmaco può avere effetti favorevoli su eventuali patologie associate al diabete. Tra i vari elementi da considerare, c'è innanzitutto la funzione renale del paziente, che condiziona la prescrivibilità e il dosaggio dei farmaci (**Tabella 4.H1**).

Nei paragrafi che seguono, verranno esaminate le caratteristiche principali delle varie classi di farmaci disponibili, descritte nell'ordine con cui sono diventate disponibili in Italia. Per le valutazioni di efficacia, si terrà conto principalmente dei risultati dei trial di confronto diretto con comparatori attivi. Per gli effetti cardiovascolari, si prenderanno come punto di riferimento i trial specificamente disegnati per endpoint cardiovascolari, e solo secondariamente dati provenienti da trial disegnati per altri scopi.

Insulina

Efficacia. La terapia insulinica ha la caratteristica di conservare la relazione dose-risposta senza apparente dose massima efficace; questo significa che le dosi di insulina possono teoricamente essere aumentate fino al raggiungimento dell'effetto desiderato. Per tale motivo, l'insulina viene generalmente considerata la terapia più efficace in assoluto anche nel diabete di tipo 2. In realtà, l'incremento delle dosi è limitato dagli effetti collaterali, ed in particolare dal rischio di ipoglicemia. Questo spiega perché, in alcuni trial, terapie non insuliniche si dimostrino più efficaci sull'emoglobina glicata dell'insulina basale (Diamant et al., 2014; Giorgino et al., 2015). Caratteristiche specifiche dell'insulina sono la grande rapidità nell'azione ipoglicemizzante e la flessibilità negli schemi di somministrazione.

Sicurezza e tollerabilità. I principali fattori limitanti la terapia insulinica sono l'aumento di peso e, soprattutto, l'ipoglicemia. L'incidenza di ipoglicemia può essere limitata con l'uso degli analoghi basali e rapidi e con una prescrizione ragionata degli schemi di terapia insulinica più adatti al singolo paziente (vedi oltre).

Effetti cardiovascolari. Gli effetti della terapia insulinica sul rischio cardiovascolare sono stati a lungo oggetto di discussione nella comunità scientifica. Il trial ORIGIN, condotto su pazienti con diabete di tipo 2 di recente insorgenza ed alto rischio cardiovascolare allo scopo di dimostrare un effetto protettivo della terapia insulinica, non ha evidenziato alcuna riduzione della morbilità o mortalità cardiovascolare con insulina glargine rispetto a placebo; allo stesso tempo, però, questo trial, condotto su oltre 12000 pazienti per più di 6 anni, non ha mostrato alcun segnale di rischio, dimostrando l'assoluta sicurezza della terapia insulinica sul rischio cardiovascolare (Gerstein et al., 2012).

Altri effetti. Una terapia insulinica precoce, nel paziente di nuova diagnosi con glicemie elevate, consente di ridurre l'impatto della glucotossicità, migliorando la funzione b cellulare a lungo termine (Ilkova et al., 1997; Park et al., 2003; Li et al., 2004; Ryan et al., 2004; Weng et al., 2008).

Gli schemi di terapia insulinica. Grazie alla presenza di secrezione insulinica residua e alla possibilità di combinare l'insulina ad altri farmaci, nel diabete di tipo 2 si può adoperare una ampia varietà di schemi terapeutici (solo insulina basale, insulina basale con aggiunta di insulina prandiale a uno o più pasti, schema basal-bolus, solo insulina prandiale a uno o più pasti, in casi particolari insuline premiscelate). Gli studi di confronto tra schemi insulinici diversi nel diabete di tipo 2 sono pochi.

Tabella 4.H1. Terapia non insulinica nel diabete di tipo 2 con insufficienza renale cronica.

eGFR fino a (ml/min*1.73 m^2)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Metformina										
Acarbosio[a]										
Gliptine										
Sitagliptin										
Vildagliptin										
Saxagliptin[b]										
Linagliptin										
Alogliptin										
GLP1 agonisti										
Exenatide										
Exenatide LAR										
Liraglutide[b]										
Lixisenatide										
Dulaglutide[b]										
Sulfoniluree										
Glibenclamide										
Gliclazide										
Glimepiride										
Repaglinide										
Pioglitazone										
Gliflozine										
Dapagliflozin										
Empagliflozin[c]										
Canagliflozin[c]										

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose. Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi. Rosso: controindicato.
[a] Utilizzabile per eGFR fino a 25 ml/min*1.73 m^2; [b] Utilizzabile per eGFR fino a 15 ml/min*1.73 m^2
[c] Iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se eGFR supera 60 ml/min*1.73 m^2; se, durante la terapia, eGFR scende sotto 45 ml/min*1.73 m^2, sospendere il farmaco

In due trial randomizzati si sono confrontati insulina basale e insulina prandiale ai pasti, ambedue in associazione a farmaci orali. A breve-medio termine, l'insulina rapida ai pasti era lievemente più efficace, ma si associava ad un rischio più elevato di ipoglicemia e ad un maggiore aumento ponderale; le differenze tendevano però ad scomparire con la prosecuzione del trattamento (Holman et al., 2007; Holman et al., 2009; Bretzel et al., 2008).

La scelta dell'insulina basale. Le formulazioni disponibili per l'insulinizzazione basale sono l'insulina intermedia NPH (neutral protamine Hagedorn) e gli analoghi glargine (di cui si è reso recentemente disponibile un biosimilare), detemir e degludec. Glargine è disponibile in due formulazioni, da 100 e 300 u/ml. I trial clinici di confronto mostrano che, a parità di efficacia, glargine (nella formulazione U100) si associa ad un minor rischio di ipoglicemia, soprattutto notturna, rispetto a NPH (Rosenstock et al., 2005; Horvath et al., 2007). Anche l'insulina detemir ha dimostrato nel confronto con la NPH una riduzione del rischio di ipoglicemia (Horvath et al., 2007; Frier et al., 2013); rispetto a glargine U100, detemir ha, a parità di efficacia, un simile rischio ipoglicemico (Swinnen et al., 2011; Meneghini et al., 2013) e determina un minor incremento ponderale, ma comporta un fabbisogno di insulina lievemente superiore e necessita più spesso di una doppia somministrazione giornaliera (Swinnen et al., 2011). La formulazione U-300 di glargine sembra associarsi ad una riduzione dell'incidenza di ipoglicemia, e ad un aumento del fabbisogno di insulina, rispetto a U-100 (Ritzel et al., 2015). Nei trial diretti di confronto, l'insulina degludec si associa ad un minor rischio di ipoglicemia, in particolare notturna, e ad un minor fabbisogno di insulina rispetto a glargine U-100 (Ratner et al., 2013; Russell-Jones et al., 2015). La riduzione del rischio di ipoglicemie con degludec rispetto a glargine U-100 è stata confermata dallo studio DEVOTE, che è stato condotto per dimostrare la sicurezza cardiovascolare di degludec (Marso et al., 2017).

Le associazioni precostituite di insulina basale e agonisti del recettore del GLP-1. Sono disponibili associazioni precostituite di degludec e liraglutide (iDegLira) e di glargine e lixisenatide (LixiLan). Nei trial clinici di confronto diretto con la sola insulina basale, con adeguata titolazione, queste associazioni producono una riduzione dell'emoglobina glicata più ampia, con effetti più favorevoli sul peso corporeo e con minor rischio di ipoglicemia (Liskopoulou et al., 2017). Le associazioni precostituite iDegLira e LixiLan non possono essere considerate sostitutive delle associazioni estemporanee di insulina basale e agonisti del recettore del GLP-1, in quanto, a causa della necessità di titolare l'insulina, in gran parte dei pazienti non consentono di raggiungere dosi piene di agonista del recettore del GLP-1. Esse possono però rappresentare un'alternativa all'insulina basale, oppure un'opzione per l'intensificazione della terapia con insulina basale, qualora non sia desiderata l'associazione con altri farmaci incretinici.

La scelta dell'insulina prandiale. Tra le formulazioni disponibili di insulina prandiale, gli analoghi rapidi (lispro, aspart o glulisine) sono preferibili all'insulina umana regolare, in quanto comportano una riduzione dell'iperglicemia postprandiale precoce con minor rischio di ipoglicemia post-prandiale tardiva (Mannucci et al., 2008). Faster aspart, rispetto alla formulazione tradizionale di Aspart, si associa ad un controllo più efficace della glicemia in fase post-prandiale, associato ad un aumento dell'incidenza di ipoglicemia in quella fase, senza differenze di emoglobina glicata o ipoglicemie complessive (Boewering et al., 2017). Per lispro, è disponibile anche un biosimilare. Sebbene esistano tra un analogo e l'altro, alcune differenze di cinetica, al momento non emergono elementi tali da far preferire un analogo rapido rispetto all'altro nella terapia del diabete di tipo 2.

Uso dei microinfusori. I risultati delle metanalisi di trial sull'uso dei microinfusori nel diabete di tipo 2, in confronto alla terapia multiiniettiva, sono discordanti: alcune mostrano una sostanziale parità di effetti su controllo glicemico e ipoglicemie (Monami et al., 2009), seppure con possibili vantaggi del microinfusore sulla qualità della vita (Bode et al., 2010), mentre altri indicano una maggior efficacia del microinfusore sull'emoglobina glicata, senza effetti negativi su peso corporeo e ipoglicemie (Pickup et al., 2017). Le differenze di risultati sono attribuibili a differenze nei trial inclusi nelle diverse meta-analisi (modalità del trattamento con microinfusore, tipo di terapia insulinica multiiniettiva utilizzata come confronto, emoglobina glicata iniziale). In particolare, il trattamento con microinfusore sembra avere effetti sul controllo glicemico simili alla terapia multiiniettiva se impiegato in pazienti di nuova diagnosi o comunque non precedentemente insulino-trattati (Weng et al., 2008); al contrario, l'introduzione del microinfusore si associa ad un rilevante miglioramento del controllo glicemico nei pazienti già in terapia insulinica multiiniettiva non adeguatamente compensati (Reznick et al., 2014). In questi ultimi pazienti, l'uso del microinfusore risulta essere anche costo-efficace (Roze et al., 2016). L'uso del microinfusore nel diabete di tipo 2 è quindi raccomandabile solo nei pazienti che non riescono ad ottenere un controllo glicemico soddisfacente nonostante l'ottimizzazione della terapia insulinica basal-bolus multiiniettiva. I microinfusori sofisticati tradizionalmente usati per il tipo 1, con aggiustamenti flessibili della basale e calcolatori di bolo potrebbero non essere utili nel diabete tipo 2.

Conclusioni. L'insulina resta uno strumento essenziale anche nella terapia del diabete di tipo 2. Essa è indicata in tutti i pazienti in cui non si raggiungono o mantengono gli obiettivi terapeutici con altri farmaci. In questi casi, si dovrà, se possibile, mantenere comunque il preesistente trattamento con metformina, gliptine, agonisti GLP1 o gliflozine, se non cointroindicato. La terapia insulinica è consigliabile anche all'esordio del diabete, qualora si abbia scompenso glicometabolico o siano presenti sintomi specifici del diabete, ed è comunque necessaria in caso di chetoacidosi o sindrome iperosmolare non chetosica; inoltre, essa è opportuna quando si verifichino episodi di scompenso glicometabolico legati a malattie intercorrenti o altre situazioni anche transitorie. In tutti questi casi, la terapia deve essere rivalutata quando si raggiungono glicemie accettabili, per verificare la possibilità di sospendere l'insulina. Riguardo alla scelta dello schema terapeutico, nella maggior parte dei casi esso sarà rappresentato da un'iniezione giornaliera di insulina basale, cui eventualmente aggiungere in un secondo tempo somministrazioni prandiali di insulina ad azione rapida; peraltro, lo schema della terapia va sempre adattato al singolo paziente, secondo l'andamento delle glicemie domiciliari. In ogni caso, per l'insulina basale si dovrà scegliere un analogo lento e per l'insulina prandiale un analogo rapido. Qualora non si raggiunga un compenso glicemico accettabile con la terapia insulinica multiiniettiva ottimizzata, si dovrà prendere in considerazione l'opzione del microinfusore, selezionando i modelli di più semplice utilizzo.

Sulfoniluree

Le sulfoniluree esercitano la loro azione ipoglicemizzante stimolando la secrezione in modo glucosio-indipendente attraverso il legame a un recettore presente sulle b cellule (Sulphonyl Urea Receptor 1) evocando un'immediata liberazione d'insulina dai granuli intracellulari e sostenendo un rilascio prolungato dei granuli di nuova sintesi.

Efficacia. In monoterapia, le sulfoniluree hanno un'efficacia a breve termine simile alla metformina e superiore ai glitazoni, ma inferiore agli agonisti del GLP1 (Garber et al., 2009); a più lungo termine, le sulfoniluree sono meno efficaci sia della metformina che dei glitazoni (Kahn et al., 2006). In associazione a metformina, negli studi di confronto diretto a breve termine (24-52 settimane), le sulfoniluree hanno un'efficacia superiore ad acarbosio (Wang et al., 2011) e agli inibitori della DPP4 (Zhang et al., 2014), simile al pioglitazone (Charbonnel et al., 2005; Matthews et al., 2005) e agli agonisti del GLP-1 (Nauck et al., 2009), e uguale o inferiore agli inibitori SGLT-2 (Cefalu et al., 2013; Nauck et al., 2011); a più lungo termine (2-4 anni), l'efficacia delle sulfoniluree è simile o inferiore agli inibitori della DPP4 (Zhang et al., 2014; Del Prato et al., 2014), ed inferiore al pioglitazone (Charbonnel et al., 2005; Matthews et al., 2005), agli inibitori SGLT-2 (Nauck et al., 2014; Ridderstråle et al, 2014) e agli agonisti del GLP-1 (Gallwitz et al., 2012). Nel complesso, le sulfoniluree mostrano un'azione sull'iperglicemia rapida ma transitoria; questo andamento è compatibile con i dati sperimentali, che mostrano che le sulfoniluree hanno un effetto pro-apoptotico a livello b cellulare (Maedler et al., 2005).

Sicurezza e tollerabilità. Il trattamento con sulfoniluree si associa ad incremento ponderale e comporta il rischio di ipoglicemie. Tale rischio è particolarmente elevato quando le sulfoniluree vengono utilizzate in associazione all'insulina (Johnson et al., 1996; Karl et al., 2013). Nei trial di confronto diretto, la glibenclamide è associata ad un rischio di ipoglicemia più elevato rispetto alle altre molecole della classe (Harrower, 1985; Holstein et al., 2001; Gangji et al., 2007).

Effetti cardiovascolari. Le sulfoniluree sono in grado di interagire con un canale al potassio ATP-dipendente miocardico, strutturalmente simile al loro recettore b-cellulare, riducendo le capacità di adattamento del miocardiocita all'ischemia. La rilevanza clinica di questo fenomeno è dibattuta da decenni. Nel trial UGPD (University Group Diabetes Program), la tolbutamide - una sulfanilurea non più in commercio - era associata ad un aumento di mortalità cardiovascolare (Miller et al., 1976); l'interpretazione del risultato era però resa difficile da alcuni limiti metodologici dello studio. Nello UKPDS, la morbilità e mortalità cardiovascolare con sulfoniluree erano simili al gruppo di controllo (UKPDS Group, 1998), e addirittura ridotte nel follow-up a lungo termine (Holman et al., 2008), senza differenze rilevanti rispetto all'insulina. Nello stesso studio però, le sulfoniluree si associavano ad una mortalità più alta rispetto alla metformina (UKPDS Group, 1998a). 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 tera-

peutici complessi, rendendo problematico il confronto tra farmaci. In pazienti prevalentemente in prevenzione primaria, lo studio TOSCA.IT ha confrontato le sulfoniluree con il pioglitazone, senza rilevare differenze significative nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori; in un'analisi post-hoc sui pazienti in trattamento, però, il pioglitazone era associato ad una incidenza signficativamente inferiore di eventi (Vaccaro et al., 2017). Le metanalisi di studi clinici randomizzati hanno fornito risultati discordanti: alcuni hanno osservato un aumento significativo di mortalità da tutte le cause (Monami et al., 2013; Phung et al., 2013) e di incidenza di ictus (Liu et al., 2016) nei soggetti trattati con sulfoniluree, mentre in altre metanalisi, con criteri di selezione dei trial più restrittivi, le differenze tra i gruppi non raggiungono la significatività statistica (Selvin et al., 2008; Varvaki Rados et al., 2016). Alcune evidenze suggeriscono che la gliclazide abbia una maggior sicurezza cardiovascolare rispetto ad altre molecole della stessa classe, mentre la glibenclamide potrebbe essere associata ad un rischio maggiore (vedi oltre).

Differenze tra le molecole della classe. Le sulfoniluree, pur condividendo il medesimo meccanismo d'azione, differiscono per cinetica: alcune sono a prevalente eliminazione renale (glibenclamide, gliclazide, glipizide, clorpropamide), altre a prevalente eliminazione biliofecale (gliquidione, glimepiride); alcune hanno una cinetica compatibile con la mono-somministrazione giornaliera (glibenclamide, glimepiride, clorpopropamide, gliclazide MR), mentre altre richiedono almeno due somministrazioni per una copertura delle 24 ore (gliclazide, glipizide, gliquidione). Esistono inoltre differenze importanti riguardo alla sicurezza. La glibenclamide è associata ad un rischio di ipoglicemia più elevato rispetto alle altre molecole della classe (Harrower, 1985; Holstein et al., 2001; Gangji et al., 2007), mentre la gliclazide è associata ad un rischio di ipoglicemia inferiore (Chan et al., 2015; Andersen et al., 2016). Inoltre, le varie molecole differiscono tra loro per affinità miocardica, e questo potrebbe tradursi in differenze di sicurezza cardiovascolare: negli studi osservazionali, la gliclazide si associa ad una morbilità e mortalità cardiovascolare inferiore, la glibenclamide ad una morbilità e mortalità più alta, rispetto alle altre molecole della classe (Monami et al., 2006; Khalangot et al., 2009; Horsdal et al., 2009; Schramm et al., 2011; Pantalone et al., 2012; Bo et al., 2013; Mogensen et al., 2015; Simpson et al., 2015). Nello studio ADVANCE 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 (ADVANCE Collaborative group, 2008).

Conclusioni. Il profilo complessivo di efficacia, tollerabilità e sicurezza delle sulfoniluree è meno vantaggioso rispetto a quello della metformina; questi farmaci non trovano quindi, di norma, impiego come terapia farmacologica di prima istanza nel diabete di tipo 2. Considerando la scarsa efficacia a lungo termine, il rischio di ipoglicemia e le incertezze sulla sicurezza cardiovascolare, le sulfoniluree, nonostante il basso costo, appaiono meno convenienti rispetto ad altre classi di farmaci oggi disponibili, per cui non è raccomandabile il loro impiego come trattamento di seconda istanza nei pazienti inadeguatamente controllati con la sola metformina. Le sulfoniluree trovano ancora impiego come trattamento di terza istanza (in combinazione a due farmaci non insulinici), mentre il loro impiego in associazione all'insulina non è raccomandabile per l'alto rischio di ipoglicemia. Qualora si decida di usare una sulfonilurea, la gliclazide ha un profilo di sicurezza migliore rispetto alle altre molecole della classe, mentre l'uso della glibenclamide deve essere evitato in ogni caso.

Metformina

La metformina agisce principalmente attraverso la riduzione della produzione epatica di glucosio, senza alcun effetto diretto di stimolazione della secrezione insulinica (Stumvoll et al., 1995).

Efficacia. A breve e medio termine, la metformina ha un'efficacia comparabile a sulfoniluree (Turner et al., 1995) acarbose (Willms & Ruge, 1999; Yang et al., 2014) e pioglitazone (Pavo et al., 2003; Perez et al., 2009), e superiore rispetto agli inibitori della DPP4 (Göke et al., 2008), ma inferiore agli agonisti del GLP1 (Umpierrez et al., 2014). Nella monoterapia a lungo termine, l'efficacia della metformina è superiore rispetto alle sulfoniluree (Kahn et al., 2006).

Sicurezza e tollerabilità. La metformina, se non combinata con sulfoniluree o insulina, non determina ipoglicemia in misura diversa dal placebo; inoltre, non provoca aumento di peso (Saenz 2005; Turner et al., 1995). Il più frequente effetto collaterale è la diarrea, che può essere limitata iniziando il trattamento a basso dosaggio per 2-4 settimane (Campbell & Howlett, 1995). Le forme a

rilascio prolungato mostrano una tollerabilità intestinale migliore rispetto alle formulazioni tradizionali e possono rappresentare un'alternativa nei pazienti che lamentano diarrea. Sono stati descritti casi di acidosi lattica associati al trattamento con metformina, con un'incidenza stimata in 4,3 casi per 100.000 pazienti-anno (Salpeter et al., 2010), che ne controindica l'utilizzo nelle condizioni di rischio per acidosi (insufficienza respiratoria grave, scompenso cardiaco classe III-IV NYHA, grave insufficienza epatica). Per lo stesso motivo, l'uso della metformina è controindicato nei pazienti a rischio di insufficienza renale acuta (intervento chirurgico, utilizzo di mezzo di contrasto iodato) o con insufficienza renale cronica (GFR stimato <30 ml/min*1,73 m^2); in coloro che hanno un GFR stimato compreso fra 30 e 60 ml/min*1,73 m^2, la metformina può essere utilizzata, senza superare la dose di 1,5 g/die.

Effetti cardiovascolari. Nello UK Prospective Diabetes Study, in un sottogruppo di pazienti obesi randomizzati a metformina si è osservata una riduzione significativa della morbilità e della mortalità cardiovascolare, non soltanto rispetto al gruppo di controllo a terapia convenzionale, ma anche rispetto ai pazienti randomizzati a insulina o sulfoniluree (UKPDS Group, 1998a); questo risultato favorevole è stato poi confermato anche nel successivo follow-up a lungo termine dello UKPDS (Holman et al., 2008). Una riduzione di morbilità cardiovascolare è stata riportata anche in un trial contro placebo incui la metformina è stata aggiunta al trattamento con insulina in pazienti con diabete di tipo 2 (Kooy et al., 2009). Questi risultati favorevoli sono stati ottenuti su campioni molto piccoli di soggetti e non si possono quindi considerare conclusivi. Nell'insieme dei trial randomizzati disponibili, la terapia con metformina si associa ad una riduzione della morbilità cardiovascolare nei confronti del placebo o di nessuna terapia, ma non mostra benefici significativi sul piano cardiovascolare rispetto ad altri farmaci attivi capaci di produrre un simile controllo glicemico (Lamanna et al., 2011).

Altri effetti. Oltre all'azione sulla glicemia, la metformina possiede alcune altre proprietà terapeutiche, che ne hanno suggerito l'impiego anche in soggetti senza diabete. In particolare, è stato osservato un effetto favorevole sulla fertilità in donne con policistosi ovarica (Tso et al., 2014) e un rallentamento della progressione verso il diabete in soggetti con alterata tolleranza glicidica (Diabetes Prevention Program Research Group, 2002). È stato suggerito un effetto favorevole anche sulla epatopatia steatosica non alcolica, che però non è ancora sufficientemente documentato (Tang et al., 2016). Gli studi epidemiologici suggeriscono anche una possibile azione preventiva nei confronti di alcuni tipi di cancro, ma tali risultati potrebbero essere dovuti a fattori confondenti; pertanto, in assenza di dati derivanti da trial clinici randomizzati di sufficiente durata, non è possibile trarre conclusioni su questo punto (Gandini et al., 2014).

Conclusioni. 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, salvo controindicazioni. La terapia con metformina, salvo intolleranza o controindicazioni, è raccomandabile sin dalla diagnosi e deve sempre accompagnare tutte le scelte terapeutiche successive, inclusa l'insulina.

Inibitori della a-glucosidasi

Gli inibitori della a-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'unica molecola di questa classe disponibile in Italia è acarbosio.

Efficacia. In studi a breve termine, acarbose ha un'efficacia sull'emoglobina glicata comparabile a metformina (Willms & Ruge, 1999; Yang et al., 2014) e sulfoniluree (Wang et al., 2011), con un effetto più pronunciato sulle escursioni glicemiche post-prandiali e meno marcato sull'iperglicemia a digiuno. Non sono disponibili dati di efficacia a lungo termine in confronto a comparatori attivi. Almeno in monoterapia, acarbose sembra essere più efficace nei pazienti che hanno abitudini alimentari orientali rispetto a quelli con abitudini occidentali (Zhu et al., 2013a). Combinato con l'insulina, acarbose riduce il fabbisogno di insulina (Schnell et al., 2007).

Sicurezza e tollerabilità. Può provocare effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, flatulenza) che spesso interferiscono sull'aderenza alla terapia; per tale motivo, si consiglia di iniziare con dosi basse del farmaco e di incrementarle poi gradualmente. Acarbose non provoca ipoglicemia, a meno che non sia associato a sulfoniluree o insulina; in tali casi, 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 di 25 ml/min*1,73 m^2.

Effetti cardiovascolari. In uno studio di prevenzione del diabete, l'uso di acarbose era associato ad una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori (Chiasson et al., 2003). Analoghi risultati sono stati ottenuti in un'analisi congiunta di trial clinici contro placebo nel diabete di tipo 2 (Hanefeld et al., 2004). In entrambi i casi, però, il numero di eventi osservato era troppo piccolo per trarre conclusioni definitive. In uno studio contro placebo in pazienti con coronaropatia nota e ridotta tolleranza glicidica, acarbose non ha ridotto l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (Holman et al., 2017).

Altri effetti. In un trial randomizzato, acarbose ha ridotto l'incidenza di nuovi casi di diabete in soggetti ad alto rischio (Chiasson et al., 2003).

Conclusioni. Acarbose, sebbene meno tollerato della metformina, è un'opzione terapeutica interessante nei casi con controindicazioni alla metformina; può essere inoltre associato alla stessa metformina, o ad altre combinazioni di farmaci, qualora si desideri una riduzione delle escursioni glicemiche post-prandiali, sebbene la loro associazione aumenti il rischio di disturbi gastrointestinali.

Glinidi

Le glinidi esercitano la loro azione ipoglicemizzante attraverso lo stesso meccanismo d'azione delle sulfoniluree. L'unica molecola della classe disponibile in Italia è la repaglinide.

Efficacia. La repaglinide ha efficacia simile alle sulfoniluree (Bennett et al., 2011) con un maggiore effetto sull'iperglicemia postprandiale e un minore effetto sulla glicemia a digiuno rispetto alla glibenclamide (Hollingdal et al., 2005; Holstein et al., 2001)

Sicurezza e tollerabilità. Il trattamento con repaglinide si associa ad incremento ponderale e comporta il rischio di ipoglicemie. Tale rischio è particolarmente inferiore alla glibenclamide (Holstein et al., 2001), ma simile a quello delle altre sulfoniluree. Ha eliminazione prevalentemente epatica, per cui potrebbe teoricamente essere impiegata anche in pazienti con insufficienza renale, ma tale indicazione non è presente in scheda tecnica per carenza di studi specifici.

Effetti cardiovascolari. Le repaglinide è in grado di interagire con il canale al potassio ATP-dipendente miocardico, con un'affinità analoga alla glibenclamide. Non esistono dati (osservazionali o da trial clinici) di dimensioni sufficienti per stabilire la sicurezza cardiovascolare della repaglinide.

Conclusioni. Il profilo complessivo della repaglinide, per la quale la documentazione specifica è scarsa, non appare significativamente diverso da quello delle sulfoniluree.

Tiazolidinedioni (glitazoni)

I tiazolidinedioni, più comunemente definiti glitazoni, sono agonisti del recettore nucleare PPAR-g (alcuni debolmente anche del PPAR-a), la cui stimolazione determina aumento della sensibilità insulinica e miglioramento della funzione b cellulare, senza una stimolazione diretta della secrezione di insulina. Attualmente, in Europa è disponibile solo pioglitazone, anche in associazione precostituita con metformina, glimepiride o alogliptin.

Efficacia. 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 (Charbonnel et al., 2005; Matthews et al., 2005) e degli inibitori della DPP4 (Bolli et al., 2009; Liu et al., 2013), ma inferiore a quella degli agonisti del recettore del GLP1 (Bergenstal et al., 2010); a due anni, però, sempre in associazione a metformina, il pioglitazone determina una riduzione dell'emoglobina glicata superiore alla gliclazide (Charbonnel et al., 2005; Matthews et al., 2005). In uno studio a lungo termine in monoterapia, un'altra molecola della classe, il rosiglitazone, si era dimostrato più efficace della glibenclamide (Kahn et al., 2006).

Sicurezza e tollerabilità. Il trattamento con glitazoni non induce ipoglicemia, ma provoca un incremento ponderale (Bennett et al., 2011) dovuto in parte a ritenzione idrica ed in parte ad aumento della massa adiposa, in proporzioni variabili nei singoli pazienti. La ritenzione idrica è responsabile di un aumento del rischio di ricovero per scompenso cardiaco (vedi oltre). Il pioglitazone è pertanto controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca. Limitatamente

al sesso femminile, i glitazoni riducono la densità ossea ed aumentano di circa due volte il rischio di fratture (Loke et al., 2009). Sono stati inoltre 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 (Idris et al., 2012). Ancora controversa l'associazione tra pioglitazone e tumori vescicali, suggerita da alcuni studi (Lewis et al., 2011; Neumann et al., 2012), che ha indotto le autorità regolatorie a controindicarne l'impiego in caso di carcinoma della vescica in atto o pregresso o di ematuria di natura non accertata; tale associazione non è stata confermata da successivi studi epidemiologici più ampi (Lewis et al., 2015; Levin et al., 2015), né da metanalisi di trial randomizzati (Monami et al., 2014). Il pioglitazone può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale, senza aggiustamenti della dose, sino a un eGFR di 5 ml/min*1,73 m^2.

Effetti cardiovascolari. Lo studio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) è un trial disegnato per dimostrare la superiorità del pioglitazone rispetto al placebo nella riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con malattia cardiovascolare nota. La differenza tra farmaco e placebo non raggiungeva la significatività statistica per l'endpoint primario, che era un endpoint composito piuttosto ampio; si osservava però una riduzione significativa di vari endpoint secondari predefiniti, tra i quali l'infarto del miocardio e l'endpoint composito infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e mortalità cardiovascolare (MACE) (PROactive investigators, 2005). Analisi per sottogruppo hanno dimostrato che il farmaco è in grado di ridurre significativamente l'incidenza di nuovi infarti in pazienti con pregresso infarto del miocardio (Erdmann et al., 2007) e di nuovi ictus in pazienti con pregresso ictus (Wilcox et al., 2007). Una riduzione significativa di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo è stata osservata anche in un trial condotto in pazienti senza diabete con pregressi accidenti cerebrovascolari (Kernan et al., 2016). A fronte di questi benefici, il pioglitazone si associa, come ricordato in precedenza, ad un aumento del rischio di ricovero per scompenso cardiaco (Erdmann et al., 2007a; Lago et al., 2007); tale rischio è più elevato nei pazienti che assumono i glitazoni in associazione con insulina (Lago et al., 2007). In pazienti prevalentemente in prevenzione primaria, lo studio TOSCA.IT ha confrontato il pioglitazone con le sulfoniluree, senza rilevare differenze significative nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori; in un'analisi post-hoc sui pazienti in trattamento, però, il pioglitazone era associato ad una incidenza significativamente inferiore di eventi (Vaccaro et al., 2017).

Altri effetti. Analogamente alla metformina, il piogltazone è stato proposto come possibile terapia della policistosi ovarica e della epatopatia steatosica non alcolica, ma al momento non ci sono evidenze sufficienti da sostenere questi impieghi del farmaco (Tang et al., 2012; Singh et al., 2015; Tang et al., 2016).

Conclusioni. Il pioglitazone è una valida opzione terapeutica da utilizzare in combinazione con la metformina nei pazienti insufficientemente controllati con la monoterapia, oppure in triplici combinazioni. Se non controindicato, il pioglitazone è particolarmente raccomandato nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori e soprattutto in quelli con pregresso ictus. Deve essere esercitata cautela nelle donne in post-menopausa.

Gliptine (Inibitori della DPP4)

Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DDP4) o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) esplicano la propria azione attraverso 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; GLP1 e GIP, a loro volta, potenziano la secrezione di insulina e inibiscono quella di glucagone in maniera glucosio-dipendente (Drucker & Nauck, 2006).

Efficacia. L'entità della riduzione dell'emoglobina glicata che si ottiene con gli inibitori della DPP4 dipende dal valore di partenza (Deacon et al., 2012). Negli studi di confronto diretto con le sulfoniluree, l'efficacia delle gliptine appare lievemente inferiore a breve termine, ma uguale a medio termine (Mishriky et al., 2015). Inoltre, sempre nei trial di confronto diretto, l'efficacia degli inibitori DPP4 risulta uguale o inferiore a pioglitazone (Bolli et al., 2009; Liu et al., 2013; Bergenstal et al., 2010), inibitori SGLT2 (Lavalle-Gonzales et al., 2013; Schernthaner et al., 2013; Roden et al., 2013; Ferrannini et al., 2013; Rosenstock

et al., 2015; Lewin et al., 2015). Nei trial di confronto diretto, l'efficacia degli inibitori DPP4 appare essere complessivamente inferiore rispetto agli agonisti del recettore del GLP-1 (Bergenstal et al., 2010; Pratley et al., 2011; Charbonnel et al., 2013; Weinstock et al., 2015).

Sicurezza e tollerabilità. Il trattamento con gliptine non si associa ad ipoglicemie (a meno che non vengano combinate con insulina o sulfoniluree), aumento di peso o effetti collaterali gastrointestinali (Karagiannis et al., 2012). Contrariamente ad altre classi di farmaci orali per il diabete, come le sulfoniluree, gli inibitori della DPP4 hanno basso potenziale di interazione con altri farmaci, ciò che ne aumenta la maneggevolezza nei pazienti in politerapia. Con gli inibitori della DPP4, è stato segnalato un possibile aumento del rischio di pancreatiti; tale fenomeno, osservabile nei grandi trial di outcome cardiovascolari (Tkáč & Raz, 2016), ma non nei trial di fase III (Li et al., 2014) o negli studi osservazionali (Li et al., 2014; Giorda et al., 2015), determina la controindicazione nei pazienti con pancreatite in atto o pregressa. Le gliptine possono essere utilizzate in pazienti con insufficienza renale anche grave; nei pazienti con insufficienza renale, è necessario un adeguamento della dose per tutte le molecole tranne linagliptin.

Effetti cardiovascolari. Tre trial (SAVOR-TIMI53, EXAMINE e TECOS), condotti con saxagliptin, alogliptin e sitagliptin confrontati con placebo, hanno valutato la sicurezza cardiovascolare delle gliptine (Scirica et al., 2013; White et al., 2013; Green et al., 2015). 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. In nessuno dei tre studi si è osservata alcuna differenza rispetto al placebo nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori o nella mortalità cardiovascolare 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 meta-analisi di studi con endpoint non cardiovascolare (Monami et al., 2013a). Nello studio SAVOR-TIMI53, il trattamento con saxagliptin è risultato associato a un aumento, modesto ma statisticamente significativo, dell'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco, senza differenze nella mortalità specifica (Scirica et al., 2013); un analogo trend, seppure non significativo, è stato osservato nello studio EXAMINE con alogliptin (Zannad et al., 2015), mentre nessun segnale di rischio è emerso nello studio TECOS con sitagliptin (Green et al., 2015) o nei precedenti trial con endpoint metabolico, indipendentemente dalla molecola usata (Li et al., 2016); gli studi osservazionali suggeriscono un possibile aumento di rischio di ospdalizzazioni per scompenso, esteso all'intera classe (Li et al., 2016).

Conclusioni. Per la loro elevata tollerabilità e semplicità d'uso, gli inibitori della DPP4 rappresentano una opzione terapeutica interessante nei pazienti inadeguatamente controllati con la sola metformina o con intolleranza o controindicazioni alla metformina. Possono essere utilmente associati anche all'insulina.

Agonisti del recettore del GLP-1

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (exenatide, liraglutide, exenatide LAR, lixisenatide e dulaglutide) esplicano la propria azione potenziando la biosintesi e la secrezione di insulina e inibendo la secrezione di glucagone in maniera glucosio-dipendente; inoltre, rallentano lo svuotamento gastrico e riducono l'appetito (Drucker & Nauck, 2006). Le formulazioni attualmente disponibili vengono somministrate per iniezione sottocutanea.

Efficacia. Gli agonisti del recettore del GLP-1, in monoterapia, sono più efficaci delle sulfoniluree (Garber et al., 2009) e della metformina (Umpierrez et al., 2014). In associazione a metformina, nei trial di confronto diretto, gli agonisti del recettore del GLP-1 hanno un'efficacia superiore rispetto agli inibitori DPP4 (Bergenstal et al., 2010; Pratley et al., 2011; Charbonnel et al., 2013; Weinstock et al., 2015) e uguale o superiore alle sulfoniluree (Nauck et al., 2009; Gallwitz et al., 2012) e pioglitazone (Bergenstal et al., 2010). 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 (Gallwitz et al., 2012). In aggiunta a farmaci orali, negli studi di confronto diretto, gli agonisti del GLP-1 mostrano efficacia uguale o superiore all'insulina basale, con effetti più favorevoli sul peso corporeo (Heine et al. 2005; Russell-Jones et al., 2009; Diamant et al., 2014; Giorgino et al., 2015). La combinazione di un agonista del recettore del GLP1 a lunga durata d'azione con insulina rapida prandiale si è dimostrata più efficace della terapia insulinica basal-bolus (Blonde et al., 2015). Gli

agonisti del recettore del GLP1 a più lunga durata d'azione hanno un'efficacia superiore sull'emoglobina glicata rispetto a quelli a più breve durata d'azione.

Sicurezza e tollerabilità. Il trattamento con agonisti del recettore del GLP1 non si associa ad ipoglicemia, a meno che non sia combinato con sulfoniluree o insulina (Gross et al., 2011). Nausea e vomito sono eventi avversi non rari ma per lo più lievi e generalmente transitori, che si riscontrano nelle settimane iniziali di trattamento con i GLP-1RA (Buse et al., 2009; Drucker et al., 2008; Buse et al., 2013; Blevins et al 2011; Rosenstock et al., 2013); tali effetti sono più pronunciati con le molecole a più breve durata d'azione. Anche per gli agonisti del recettore del GLP-1 è stata suggerita la possibilità di una associazione con la pancreatite; sebbene i trial randomizzati (Li et al., 2014) e gli studi osservazionali (Li et al., 2014; Wang et al., 2015) non abbiano ad oggi confermato tale associazione, l'uso degli agonisti GLP1 è controindicato nei pazienti con pancreatite in atto o pregressa. Nei pazienti con insufficienza renale cronica, alcuni dei farmaci della classe (liraglutide, dulaglutide) possono essere usati se il filtrato glomerulare stimato resta superiore a 15 ml/min, mentre per altre molecole (exenatide ed exenatide LAR) l'uso è consentito solo per filtrato glomerulare superiore a 50 ml/min.

Effetti cardiovascolari. Il trattamento con agonisti del recettore del GLP1 ha effetti favorevoli su vari fattori di rischio cardiovascolare, quali il peso corporeo e la pressione arteriosa. Sono stati completati ad oggi i trial di sicurezza cardiovascolare con lixisenatide (ELIXA), liraglutide (LEADER) e exenatide settimanale (EXSCEL) e tra gli agonisti del recettore del GLP1 in fase di sviluppo, quello con semaglutide (SUSTAIN-6). Lo studio ELIXA, condotto in pazienti con recenti eventi cardiovascolari maggiori, non ha mostrato alcun incremento nell'incidenza di nuovi eventi rispetto al placebo (Pfeffer et al., 2015). Nello studio LEADER, condotto su pazienti ad alto rischio cardiovascolare, in maggioranza in prevenzione secondaria ma con eventi pregressi non recenti, oltre alla sicurezza si è anche osservata una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità totale e cardiovascolare (Marso et al., 2016). Nello studio EXSCEL (Holman et al., 2017a), anch'esso su pazienti in maggioranza in prevenzione secondaria, exenatide settimanale ha prodotto una riduzione significativa della mortalità, mentre per gli eventi cardiovascolari maggiori si è osservato un trend verso la riduzione, che non ha raggiunto la significatività ($p=0.06$). Una ampia riduzione di eventi cardiovascolari maggiori si è osservata in un trial con un altro agonista GLP1 a lunga durata d'azione non ancora approvato, semaglutide (Marso et al., 2016a). Analisi congiunte di trial di fase III con exenatide bis in die (Ratner et al., 2011) e dulaglutide (Ferdinand et al., 2016) hanno mostrato una tendenziale riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, che non ha raggiunto la significatività per insufficiente numerosità del campione. Nel loro complesso, questi dati suggeriscono un effetto protettivo sul piano cardiovascolare, almeno per le molecole a lunga durata d'azione.

Altri effetti. Il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 induce un significativo calo ponderale (Gross et al., 2011; Deacon et al., 2012; Vilsbøll et al., 2012; Robinson et al., 2013) e una significativa riduzione della pressione arteriosa (Robinson et al., 2013; Wang et al., 2013). Inoltre, i dati provenienti dagli studi di outome cardiovascolare (vedi sopra) indicano che gli agonisti del recettore del GLP-1 sono efficaci nella prevenzione della comparsa e della progressione della nefropatia diabetica, sebbene resti ancora da chiarire in quale misura questo effetto sia mediato dal miglioramento del controllo glicemico. I possibili effetti favorevoli sulla steatoepatite non alcolica (Armstrong et al., 2016) necessitano ancora conferme con trial su più larga scala.

Differenze tra le molecole della classe. Gli agonisti del recettore del GLP1 differiscono tra loro per cinetica e, di conseguenza, per modalità di somministrazione (due volte al giorno per exenatide, una volta al giorno per lixisenatide e liraglutide, una volta alla settimana per exenatide LAR e dulaglutide). Possono essere distinti in due grandi categorie: a breve durata d'azione (che non forniscono una presenza continua del farmaco in circolo, alla posologia raccomandata) e a lunga durata d'azione (con il farmaco presente in concentrazioni terapeutiche per tutto l'arco delle 24 ore). Studi di confronto testa a testa mostrano che gli agonisti a lunga durata d'azione (liraglutide, exenatide LAR, dulaglutide) inducono una maggiore riduzione di HbA1c e di glicemia a digiuno rispetto a quelli a breve durata d'azione (exenatide, lixisenatide); inoltre, presentano una minore incidenza di nausea (Drucker et al., 2008; Buse et al., 2009; Buse et al., 2013; Blevins et al 2011; Rosenstock et al., 2013; Wysham et al., 2014). D'altra parte, gli agonisti a breve durata d'azione (exenatide, lixisenatide) mostrano un effetto più marcato sul rallentamento dello svuotamento gastrico (Kapitza et

al., 2013), che si traduce in una maggiore riduzione dell'incremento postprandiale della glicemia in concomitanza con il pasto prima del quale viene eseguita la somministrazione.

Conclusioni. Gli agonisti del recettore del GLP1 sono tra le terapie più efficaci oggi disponibili per il trattamento dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2; inoltre, hanno effetti favorevoli su altri fattori di rischio cardiovascolare, come il peso corporeo e la pressione arteriosa. Per questi motivi, nonostante il loro elevato costo, devono essere considerati tra le opzioni terapeutiche nei pazienti che falliscono alla monoterapia con metformina. Considerati i risultati del trial di outcome cardiovascolare, liraglutide è tra i farmaci raccomandati nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori.

Gliflozine (Inibitori SGLT2)

Gli inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) o gliflozine (dapaglifozin, canagliflozin, empagliflozin) bloccano il riassorbimento del glucosio dal filtrato nei tubuli renali, lasciando che circa il 40% del glucosio filtrato venga eliminato con le urine (DeFronzo et al., 2012) e producendo così una riduzione della glicemia e dell'emoglobina glicata, senza stimolare la secrezione insulinica.

Efficacia. Nei trial di confronto diretto, in associazione a metformina, gli inibitori SGLT-2 hanno un'efficacia sulla HbA1c uguale o superiore a sulfoniluree (Cefalu et al., 2013; Nauck et al., 2011; Nauck et al., 2014; Ridderstråle et al., 2014; Del Prato et al., 2015; Leiter et al., 2015) e inibitori della DPP4 (Lavalle-Gonzales et al., 2013; Schernthaner et al., 2013; Roden et al., 2013; Ferrannini et al., 2013; Rosenstock et al., 2015; Lewin et al., 2015). In uno studio randomizzato a 4 anni, dapagliflozin mostra un'efficacia a lungo termine superiore rispetto alla sulfonilurea di confronto (Del Prato et al., 2015).

Sicurezza e tollerabilità. Il trattamento con gliflozine non si associa ad ipoglicemie (a meno che non vengano combinate con insulina o sulfoniluree). Il principale effetto collaterale sono le infezioni genitali, generalmente lievi, più frequenti nel sesso femminile e nei soggetti con pregresse infezioni genitali (Chen et al., 2013; Shyangdan et al., 2016). Occorre tenere presente che le gliflozine, che hanno un effetto diuretico, potrebbero determinare fenomeni di deplezione di volume nei pazienti molto anziani. È stato segnalato un possibile aumento del rischio di chetoacidosi in associazione con l'uso di SGLT-2 inibitori (Peters et al., 2015), ma tale fenomeno non è stato confermato nei trial clinici, neppure di grandi dimensioni (Zinman et al., 2015; Neal et al., 2017). Le gliflozine provocano una lieve riduzione del filtrato glomerulare, che è però transitoria e reversibile; non hanno invece alcun effetto negativo sulla funzione renale a lungo termine (vedi oltre). L'uso di gliflozine non è comunque indicato nei pazienti con insufficienza renale, perché alla riduzione del filtrato glomerulare questi farmaci perdono la loro efficacia ipoglicemizzante: secondo la scheda tecnica, il trattamento non deve essere iniziato se il filtrato glomerulare stimato è inferiore a 60 ml/min e deve essere interrotto se il filtrato glomerulare scende sotto 45 ml/min. Da segnalare il riscontro, nello studio CANVAS con canagliflozin, di un lieve aumento dell'incidenza di amputazioni minori a livello del piede (Neal et al., 2017).

Effetti cardiovascolari. Le gliflozine hanno effetti favorevoli su alcuni fattori di rischio cardiovascolare, come il peso corporeo e la pressione arteriosa (vedi oltre). Nel primo trial di outcome cardiovascolare con una molecola della classe, lo studio EMPAREG-OUTCOME con empagliflozin, si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo (Zinman et al., 2015); inoltre, si è registrata una ampia riduzione della mortalità cardiovascolare e della mortalità totale, oltre ad una diminuzione marcata dell'incidenza di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (Zinman et al., 2015). Nello studio CANVAS, condotto su pazienti prevalentemente con malattia cardiovascolare nota, canagliflozin ha determinato una riduzione di incidenza complessiva di eventi cardiovascolari e di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco simili a quelle di empagliflozin in EMPAREG-OUTCOME, ma senza una analoga riduzione della mortalità (Nel et al., 2017). Per dapagliflozin è attualmente in corso un trial di outcome cardiovascolare (DECLARE), i cui risultati non sono ancora disponibili; i dati derivanti dagli studi con endpoint metabolici indicano una tendenziale riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare anche con dapagliflozin, ma con una numerosità campionaria insufficiente a trarre conclusioni definitive (Monami et al., 2017). Un ampio studio osservazionale suggerisce potenziali benefici cardiovascolari sia per dapagliflozin che per canagliflozin, in simile misura (Kosiborod et al., 2017)

Altri effetti. Il trattamento con inibitori di SGLT2 si associa a una significativa riduzione del peso corporeo e della pressione sistolica e diastolica e dell'uricemia rispetto al placebo (Chen et al., 2013), che potrebbe contribuire alla protezione cardiovascolare. Inoltre, le analisi dei dati derivanti dagli studi EMPAREG-OUTCOME e CANVAS mostrano un potenziale effetto protettivo nei confronti della nefropatia (Wanner et al., 2016; Neal et al., 2017), prevenendo efficacemente sia la progressione della microalbuminuria che la riduzione del filtrato glomerulare. Questi dati indicano che gli inibitori di SGLT2 potrebbero avere un rilevante effetto nefroprotettivo anche indipendentemente dal miglioramento del controllo glicemico.

Conclusioni. La buona efficacia e tollerabilità delle gliflozine rende questi farmaci un'opzione interessante nel trattamento dei pazienti che falliscono alla monoterapia con metformina, o di quelli con intolleranza o controindicazioni alla metformina. Le gliflozine sono utili anche in combinazione con l'insulina, per ridurre il fabbisogno insulinico e contrastare l'aumento di peso. Considerati i risultati dei trial di outcome cardiovascolare, gli SGLT2 inibitori sono tra i farmaci raccomandati nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori; resta da stabilire in quale misura l'effetto sulla mortalità cardiovascolare e totale di empagliflozin sia estendibile alle altre molecole della classe.

La costruzione di un algoritmo per la terapia farmacologica

La scelta del farmaco, tra le molte opzioni disponibili, deve tener conto dell'efficacia nel tempo sulla glicemia e sull'emoglobina glicata, di eventuali altri effetti favorevoli (con particolare riferimento a quelli sul rischio cardiovascolare), della tollerabilità soggettiva, della sicurezza e della sostenibilità. La **Tabella 4.H2** riporta la sintesi degli effetti terapeutici delle varie classi di molecole; per i confronti di efficacia tra molecole diverse, si è fatto riferimento 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. La **Tabella 4.H3** invece riassume la tollerabilità e la sicurezza delle varie classi di farmaci, utilizzando le informazioni derivanti dai trial randomizzati e dagli studi osservazionali.

Un elemento fondamentale per la scelta terapeutica, nel singolo paziente, è rappresentato anche dall'eventuale presenza di controindicazioni all'una o all'altra classe di farmaci. A questo proposito, è particolarmente rilevante l'impatto di una eventuale riduzione della funzione renale; la possibilità di impiegare i vari farmaci non insulinici nei pazienti con insufficienza renale è riassunta nella **Tab. 3**.

Il farmaco di prima scelta: la metformina. Considerando le caratteristiche sopra ricordate, la metformina risulta essere ancora oggi la scelta più conveniente per il paziente con paziente di tipo 2 non ancora trattato farmacologicamente. Si raccomanda di iniziare il trattamento già al momento della diagnosi, indipendentemente dal livello di emoglobina glicata. Infatti, vista l'ottima tollerabilità del farmaco, il suo basso costo e la possibilità di effetti terapeutici ancillari (vedi sopra), non c'è motivo per procrastinare l'inizio del trattamento, salvo controindicazioni.

L'inizio della terapia nel paziente con iperglicemia di grado elevato. Vari trial clinici hanno evidenziato che la combinazione della metformina con un altro farmaco quale terapia iniziale è più efficace nella riduzione della glicemia e dell'emoglobina glicata rispetto alla monoterapia con metformina (Bosi et al., 2009; Pfützner et al., 2011; Wainstein et al., 78; Haak et al., 2012; Henry et al., 2012; Engel et al., 2013; Wang et al., 2013; Phung et al., 2014); l'approccio iniziale con due farmaci può pertanto essere preso in considerazione quando l'emoglobina glicata è elevata (Garber et al., 2013). 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; una rapida normalizzazione della glicemia, che può essere ottenuta solo con l'insulina, consente infatti di migliorare la funzione b cellulare a lungo termine (Ilkova et al., 1997; Park et al., 2003; Li et al., 2004; Ryan et al., 2004; Weng et al., 2008). La terapia insulinica è sempre necessaria in caso di chetoacidosi, anche nel diabete di tipo 2, o di sindrome iperosmolare non chetosica. Qualora si sia prescritta una terapia insulinica, il paziente andrà rivalutato una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico, per verificare la possibilità di sostituire il trattamento insulinico con altri farmaci non insulinici.

Il fallimento alla metformina e l'aggiunta del secondo farmaco. Nei pazienti che non raggiungono o non mantengono un adeguato controllo glicemico con la sola metformina, si rende neces-

Tabella 4.H2. Benefici dei farmaci per il diabete di tipo 2.

	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina basale	Insulina basal-bolus
Riduzione HbA1c a breve termine (3-4 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione HbA1c a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione HbA1c a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione morbilità e mortalità cardiovascolare**	+/-	+/-	++[a]	+++[b]	-	++	-	-	-

* Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi. ** A parità di obiettivo glicemico perseguito. [a] Per liraglutide e semaglutide. [b] Per empagliflozin; per canagliflozin limitatamente alla morbilità. ND: dato non disponibile.

saria l'aggiunta di un secondo farmaco. Sulla base delle caratteristiche riassunte nelle tabelle 2 e 3, le scelte più convenienti sono: gliptine, pioglitazone, gliflozine o GLP1 agonisti. La scelta tra questi farmaci deve essere effettuata in base alla caratteristiche dei singoli pazienti, in modo da massimizzare i vantaggi terapeutici e minimizzare i rischi e gli effetti collaterali. Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari, è raccomandabile l'uso di farmaci dei quali sia dimostrata l'efficacia nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari (pioglitazone, empagliflozin, canagliflozin, liraglutide). In caso di franco scompenso glicometabolico è consigliabile l'aggiunta di insulina, anche transitoria; la terapia insulinica è sempre necessaria in caso di chetoacidosi o sindrome iperosmolare non chetosica.

La triplice terapia. Qualora la terapia con due farmaci non sia sufficiente a raggiungere o mantenere un buon compenso glicometabolico, si dovrà aggiungere un terzo farmaco (da scegliere preferibilmente tra quelli utilizzabili in duplice terapia, considerando in casi particolari anche possibilità di usare sulfaniluree [preferibilmente gliclazide] e glinidi), sempre tenendo conto delle controindicazioni e delle precauzioni d'uso. Uno schema generale delle combinazioni possibili, comprendente anche le norme di rimborsabilità, è riportata nella **Figura 4.H1**. Anche in questo caso, qualora si abbia scompenso glicometabolico è consigliabile l'aggiunta di insulina, anche transitoria, e la terapia insulinica è sempre necessaria in caso di chetoacidosi o sindrome iperosmolare non chetosica.

La terapia insulinica. La terapia insulinica è mandatoria in tutti i casi in cui non si riesce a mantenere un controllo glicemico accettabile con tre farmaci. Lo schema terapeutico dovrà essere scelto sulla base delle glicemie domiciliari del paziente; nella maggior parte dei casi, si inizia con la sola insulina basale, ma è possibile anche iniziare con la sola insulina rapida ai pasti, o con una terapia basal bolus. Qualora non sia desiderata l'associazone con inibitori DPP4 e non si ritenga utile l'impiego di agonisti del recettore del GLP-1 a dosi piene, le associazioni precostituite di insulina basale e agonisti del recettore del GLP-1 possono rappresentare un'alternativa valida alla sola insulina basale. Lo schema terapeutico può essere intensificato (**Ta-**

Tabella 4.H3. Effetti collaterali e rischi dei farmaci per il diabete di tipo 2.

	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina basale	Insulina basal-bolus
Interazioni con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	++	-	-
Ipoglicemia	-	-	-	-	-	-	++	+++	+++
Aumento di peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	+++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	+/-[a]	-	+++	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	+/-[b]	++	+	-	-
Disturbi gastrointestinali	++	+++	++	+/-	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Acidosi lattica	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Chetoacidosi	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Amputazioni minori	-	-	-	+/-[a]	-	-	-	-	-

[a] Segnalato per canagliflozin. [b] Segnalato per saxagliptin e alogliptin.

bella 4.H4) se non si raggiungono gli obiettivi terapeutici. È opportuno mantenere in terapia, se non controindicata, la metformina, e, nel caso di trattamento con la sola insulina basale, anche gliptine, gliflozine e agonisti del recettore del GLP-1, se già precedentemente assunti dal paziente.

Figura 4.H1. L'algoritmo della terapia farmacologica del diabete di tipo 2.

DDP4i: inibitori della DPP4; Pio: pioglitazone; SGLT2i: inibitori di SGLT2; GLP1RA: agonisti del recettore di GLP-1; AGI: inibitori della a-glucosidasi; SU: sulfaniluree o glinidi.
In **Grassetto** le combinazioni prescrivibili senza piano terapeutico in regime di rimborsabilità; in ***Grassetto corsivo*** le combinazioni prescrivibili in regime di rimborsabilità con piano terapeutico; in *Corsivo* le combinazioni prescrivibili secondo scheda tecnica, ma non rimborsate. [secondo disposizioni AIFA aggiornate al 27/04/2018]

Tabella 4.H4. Terapia insulinica nel diabete di tipo 2.

Iniziare la terapia insulinica secondo uno schema adeguato all'andamento delle glicemie del paziente. Gli schemi possibili comprendono: 1. La somministrazione di sola insulina lenta, preferibilmente serale (schema più frequente) 2. La somministrazione di sola insulina rapida a uno o più pasti 3. La somministrazione di insulina lenta associata ad insulina rapida a uno o più pasti In generale, è consigliabile iniziare con gli schemi più semplici possibili per poi aumentare il numero di somministrazioni se necessario.
Nel caso sia necessaria la sola insulina lenta e non si reputi utile una dose massimale di agonisti del recettore del GLP-1, considerare come opzione alternativa l'associazione precostituita di liraglutide e degludec o di lixisenatide e glargine.
Istruire il paziente adeguatamente sulla tecnica di iniezione al momento della prescrizione.
Verificare che il paziente sia ben addestrato all'automonitoraggio della glicemia e che sia in grado di riconoscere e trattare adeguatamente l'ipoglicemia.
Se non controindicata, associare all'insulina la metformina. Anche l'associazione di inibitori DPP4, inibitori SGLT2 e agonisti GLP1, con o senza metformina, è vantaggiosa, in quanto consente di contrastare l'aumento di peso, ridurre il fabbisogno di insulina e, in qualche caso, di ridurre anche il numero di iniezioni necessarie. Qualora si intenda associare all'insulina il pioglitazone, sorvegliare l'eventuale comparsa di edemi. Qualora si intenda associare all'insulina l'acarbose, informare il paziente che eventuali ipoglicemie vanno corrette con glucosio e non con saccarosio. La terapia combinata di insulina e sulfaniluree o glinidi è sconsigliabile per l'elevato rischio di ipoglicemia.
Titolare le dosi di insulina sulla base delle glicemie domiciliari del paziente, fino al raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Per una titolazione efficace, si devono prevedere contatti frequenti, o in alternativa istruire il paziente ad effettuare una auto-titolazione.

Bibliografia

ACCORD study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59

ACCORD Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes (ACCORD-Eye). N Engl J Med 2010;363:233-44

ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2011;364:818-28

ADVANCE Collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72

Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis.Br J Clin Pharmacol 2016;82:1291-1302

Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2016;387:679-90.

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;154:602-13.

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; 376:431-9.

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; 96:1301-10.

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;385:2057-66.

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;169:117-26.
Bode BW. Insulin pump use in type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther 2010;12(Suppl 1):S17–S21
Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Obes Metab 2009;11:589-95.
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;11:506-15.
Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. Diabetes Care. 2017;40:951-957.
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; 371:1073-84.
Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, 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.
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;381:117-24.
Campbell IW, Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose lowering agent: a metanalysis. Diabetes Metab Rev 1995;11(Suppl 1):S57-62.
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;382:941-50.
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.
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;56:1503-11.
Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. Diabetes Res Clin Pract 2015;110:75-81
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.
Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002;359:2072-7.
Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003; 290:486-94.
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;14:762-7.
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;17:581-90.
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.
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;2:464-73.
Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidylpeptidase- 4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696-705.
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;372:1240-50.
Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-39
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;19:751-7.
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;49:1772-80.
Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). Diabetes Care 2007a;30:2773-8.
Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, Sager PT. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. Cardiovasc Diabetol 2016;15:38.
Ferrannini E, Berk A, Hantel S, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013;36:4015-21.

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.
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; 379:2270-8.
Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. Cancer Prev Res (Phila) 2014;7:867-85.
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;30:389-94.
Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet 2009;373:473-81.
Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. Endocr Pract 2013;19:327-36.
Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28.
Giorda CB, Sacerdote C, Nada E, et al. Incretin-based therapies and acute pancreatitis risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Endocrine 2015;48:461-71.
Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. 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;38:2241-9.
Göke B, Hershon K, Kerr D, et al. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. Horm Metab Res 2008;40:892-5.
Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:232-42.
Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al. 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;154:672-9.
Haak T, Meinicke T, Jones R, et al. glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2012;14:565-74.
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.
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;25:10-6.
Harrower AD. Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. Curr Med Res Opin 1985;9:676-80.
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;143:559-69.
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;66:446-56.
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;10:1408-13.
Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007;357:1716-30.
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: 1577-89
Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;361:1736-47.
Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 [Epub ahead of print] doi: 10.1016/S2213-8587(17)30309-1.
Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017a;377:1228-39.
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;17:467-73.
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;25:515-22.
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;CD005613.
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;172:1005-11.
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;20:1353-6.
Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010;376:419-30.
Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. Arch Intern Med 1996;156:259-64.

Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;23:2427-43.
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;15:642-9.
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.
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;15:622-8.
Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016;374:1321-31.
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;86:247-53.
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;6:616-25.
Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study. Circulation 2017; 136:249-59.
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;370:1129-36.
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;13:221-8.
Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. Diabetologia 2013;56:2582-92.
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;38:355-64.
Levin D, Bell S, Sund R, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. Diabetologia 2015;58:493-504.
Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2015;38:394-402.
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;34:916-22.
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;314:265-77.
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;27:2597-602.
Li L, Shen J, Bala MM, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. BMJ 2014;15;348:g2366.
Li L, Li S, Deng K, 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.
Liakopoulou P, Liakos A, Vasilakou D, et al. Fixed ratio combinations of glucagon like peptide 1 receptor agonists with basal insulin: a systematic review and meta-analysis. Endocrine 2017;56:485-494.
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;19:980-8.
Liu R, Wang H, Xu B, Chen W, et al. Cerebrovascular Safety of Sulfonylureas: The Role of KATP Channels in Neuroprotection and the Risk of Stroke in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes 2016;65:2795-809.
Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2009;1:32-9.
Maedler K, Carr RD, Bosco D, et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:501-6.
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;19:604-12
Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2009a;11:53-9.
Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22.
Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016a;375:1834-1844.
Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:723-732
Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner 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;21:167-74.

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;15:729-36.
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;25:1129-53.
Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2015;109:378-88.
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.
Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. Diabetes Metab Res Rev 2006;22:477-82.
Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: a meta-analysis. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009;117:220-2.
Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013;15:938-53.
Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a metaanalysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013a;15:112-20.
Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Diabetol 2014;51:91-101
Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol 2017;54:19-36.
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.
Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57.
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;55:1953-62.
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;28:103-17
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;14:803-9.
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;19:124-30.
Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT, et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1637-45.
Perez A, Zhao Z, Jacks R, Spanheimer R. Efficacy and safety of pioglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with pioglitazone and metformin monotherapy in treating patients with T2DM. Curr Med Res Opin 2009;25:2915-23.
Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. Diabetes Care 2015;38:1687-93.
Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-57.
Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Diabet Med 2013;30:1160-71.
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;16:410-7.
Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. Glycemic control during Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Insulin Injections in Type 2 Diabetes: Individual Patient Data Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Controlled Trials. Diabetes Care 2017;40:715-721
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;13:567-76.
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.
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;366:1279-89.
Ratner R, Han J, Nicewarner D, et al. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2011;10:22.

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;15:175-84.
Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al: OpT2mise Study Group. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomized open-label controlled trial. Lancet 2014; 384: 1265–1272.
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.
Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, 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;17:859-67.
Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. (2013) Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2013;3:e001986
Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 1:208-19.
Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. (2005) Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A metaanalysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:950-955.
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 (Get-Goal-X). Diabetes Care 2013;36:2945-51.
Roze S, Duteil E, Smith-Palmer J et al: Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion in people with type 2 diabetes in the Netherlands J Med Econ. 2016;19:1-8.
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;52:2046-55.
Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, Diamant M, Del Prato S. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015;25:898-905.
Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:1028-32.
Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD002966.
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;CD002967.
Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. Diabetes Care 2013;36:2508-15.
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;9:853-58.
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;32:1900-8.
Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-26.
Shichiri 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):B21-9
Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open 2016;6:e009417.
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.
Singh S, Khera R, Allen AM, Murad MH, Loomba R. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. Hepatology 2015;62:1417-32.
Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995;333:550-4.
Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD006383.
Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2012;CD003053.
Tang W, Xu Q, Hong T, et al. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. Diabetes Metab Res Rev 2016;32:200-16.
Tkáč I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2016 Sep 22. pii: dc151707.

Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR.Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD006105.
Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:2288-98.
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;281:2005-12
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;352:837-53
UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998a;352:854-65.
Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). Diabetes Care 2014;37:2168-76.
Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017. Epub ahead of print, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0.
Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD003639.
Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL.The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. PLoS Med 2016;13:e1001992.
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;159:262-74.
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;344:d7771.
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;14:409-18.
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;33:1932-42.
Wang B, Zhong J, Lin H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013;15:737-49.
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 2013a;102:16-24.
Wang T, Wang F, Gou Z, et al. Using real-world data to evaluate the association of incretin-based therapies with risk of acute pancreatitis: a meta-analysis of 1,324,515 patients from observational studies. Diabetes Obes Metab 2015;17:32-41.
Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-34.
Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. Diabetes Obes Metab 2015;17:849-58.
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;371:1753-60.
White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-35.
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;38:865-73.
Willms B, Ruge D. Comparison of acarbose and metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with diet and sulphonylureas: a randomized, placebo-controlled study. Diabet Med 1999;16:755-61.
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;37:2159-67.
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;2:46-55.
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;385:2067-76.
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;30:241-56.
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;6:141-5.
Zhu Q, Tong Y, Wu T, Li J, Tong N. Comparison of the hypoglycemic effect of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus consuming an Eastern or Western diet: a systematic meta-analysis. Clin Ther 2013a;35:880-99.
Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.

4. CHIRURGIA BARIATRICA

Il ricorso alla chirurgia bariatrica è raccomandato nei pazienti con diabete adulti (età 18-65 anni) con indice di massa corporea >40 Kg/m² indipendentemente dal grado di compenso glicemico e dal tipo di terapia ipoglicemizzante effettuata, o compreso tra 35 e 40 Kg/m² qualora vi sia scompenso glicemico nonostante un'appropriata terapia medica. ***I A***

La chirurgia bariatrica può essere presa in considerazione nei pazienti con diabete adulti con indice di massa corporea tra 35 e 40 kg/m² in buon controllo glicemico, o compreso tra 30 e 35 Kg/m² con scompenso glicemico nonostante un'appropriata terapia medica. ***II C***

I pazienti con diabete sottoposti ad interventi di chirurgia bariatrica necessitano di sorveglianza medico-nutrizionale per tutta la vita da parte del diabetologo, indipendentemente dall'eventuale risoluzione del diabete. ***VI B***

Gli interventi di chirurgia bariatrica rappresentano un valido trattamento dell'obesità grave (BMI ≥40 kg/m2 oppure ≥35 kg/m2 in presenza di comorbilità) in quanto consentono di mantenere uno stabile calo ponderale e riducono le comorbilità e la mortalità a lungo termine (Sjostrom L, 2007; Sjostrom L, 2012). 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 (Rubino F, 2016).

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 (Vetter ML, 2009). 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 e/o del 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 (Ferrannini E, 2009; Thaler JP, 2009). 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 (Ferrannini E, 2009; Thaler JP, 2009; Mingrone G, 2008; Busetto L, 2011). 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 (Thaler JP, 2009).

La chirurgia bariatrica deve essere eseguita in centri con elevata esperienza nel trattamento chirurgico dei pazienti obesi (Linee Guida SICOB, 2016). I dati della 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 (Chang SH, 2014). Bisogna rilevare però che la mortalità è maggiore nei pazienti di sesso maschile, nei super-obesi e nei soggetti con diabete (Chang SH, 2014). Le complicanze a lungo termine includono il deficit di vitamine e minerali, l'osteoporosi e raramente gravi ipoglicemie (Fujioka K, 2005).

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 (Dixon JB, 2011;Mechanick JI, 2013; Jensen MD, 2014; Rubino F, 2016; Standard Italiani per la cura dell'obesità. SIO-ADI. 2016-2017; Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016;Standards of Medical Care in Diabetes 2017, American Diabetes Association; Position statement SID-SIO-SICOB "Diabete e Chirurgia bariatrica", 2017).

Sulla base dei dati clinici disponibili, il *range* di età entro il quale poter prendere in considerazione un intervento di chirurgia bariatrica è tra i 18 e i 65 anni. La chirurgia bariatrica non è raccomandata in adolescenti e anziani se non in circostanze eccezionali quali ad esempio la presenza di un importante e stabile scompenso glicemico in adolescenti con obesità patologica oppure in pazienti con oltre 65 anni di età senza complicanze (Inge TH, 2016).

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*) (Fujoka K, 2005). Il paziente deve essere sottoposto a controlli trimestrali nel primo anno dopo l'intervento e in seguito almeno una volta l'anno per tutta la vita.

Bibliografia

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

Chang SH, Stoll CRT, Song J, et al. Bariatric surgery: an updated systematic review and metaanalysis, 2003-2012. JAMA Surg 2014;149:275-287

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

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

Fujioka K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. Diabetes Care 2005;28:481-484

Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. Teens_LABS Consortium. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. N Engl J Med 2016;374:113-23

Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt B): 2985–3023

Linee Guida SICOB, 2016

Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al; American Association of Clinical Endocrinologists. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of thebariatricsurgery patient--2013 update: co-sponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Obesity Society.; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Obesity (Silver Spring). 2013 Mar;21 Suppl 1:S1-27;

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

Position statement SID-SIO-SICOB "Diabete e Chirurgia bariatrica", 2017.

Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joints statments by International Diabetes Organizations. Diabetes Care 2016; 39:861-877

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

Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA 2012;307:56-65

Standard Italiani per la cura dell'obesità. SIO-ADI. 2016-2017

Standard italiani per la cura del diabete mellito, AMD-SID. 2016

Standards of Medical Care in Diabetes 2017, American Diabetes Association

Thaler JP, Cummings DE. Minireview: hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. Endocrinology 2009;150:2518-2525

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

H. TECNICHE INIETTIVE

Corretta tecnica di iniezione a domicilio

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 utilizzando le penne, la manipolazione della cute prima e dopo l'iniezione. *III B*

L'insulina deve essere iniettata nel tessuto sottocutaneo integro, evitando il derma, il muscolo, zone cicatriziali e lipoipertrofiche. L'iniezione intramuscolare può comportare un assorbimento più rapido dell'insulina e un potenziale rischio di ipoglicemia, per questo va evitata scrupolosamente soprattutto con gli analoghi lenti dell'insulina *II B*

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

I siti di iniezione raccomandati sono: tutto l'addome, faccia supero-laterale delle cosce, glutei e faccia latero-posteriore delle braccia. *I A*

L'iniezione con la penna e l'uso di un ago da 4 mm x 32G, inserito perpendicolarmente alla superficie della pelle, 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, comporta migliore accettazione ed aderenza alla terapia. *I A*

Al fine di minimizzare iniezioni intramuscolari inavvertite, che possono provocare fenomeni di variabilità glicemica e soprattutto ipoglicemie anche gravi, in bambini nella fascia di età < 6 anni e in pazienti adulti molto magri, l'ago da 4 mm x 32G dovrebbe essere inserito perpendicolarmente in una plica cutanea. Pazienti con caratteristiche corporee differenti possono iniettare senza la plica cutanea. *I A*

Anche per i pazienti obesi l'ago di prima scelta è il 4 mm x 32G, tuttavia l'ago da 5 mm x 31G può comunque essere utilizzato. *I A*

Le pazienti insulino-trattate in gravidanza o con diabete gestazionale dovrebbero usare l'ago 4 mm x 32G come prima scelta, visto l'assottigliarsi dello strato adiposo addominale dovuto all'espansione dell'utero. *II B*

Pazienti affetti da tremori o altri disturbi che li rendono incapaci di mantenere in loco l'ago da 4 mm x 32G, potrebbero aver bisogno di aghi più lunghi. *III B*

Nel caso di iniezione di insulina praticata con siringa, al fine di minimizzare iniezioni intramuscolari inavvertite, che possono provocare fenomeni di variabilità glicemica, va scelto il dispositivo con l'ago più corto disponibile (nel mercato italiano 8 mm) applicando la tecnica del pizzico. *I A*

Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida 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 sulla superficie addominale, perché in tale sede l'assorbimento è più rapido e costante. *I A*

La mancata rotazione delle sedi di iniezione, il riutilizzo più volte dello stesso ago, l'iniezione di insulina fredda sono fattori predisponenti alla formazione di aree di lipoipertrofia. Le vecchie insuline estrattive, le umane e le protaminate, e solo in alcuni casi più rari anche gli analoghi, possono provocare lipoatrofia. *I A*

Il riutilizzo più volte dello stesso ago è spesso associato a dolore e a possibile sanguinamento nel sito di iniezione. Pertanto il team diabetologico dovrebbe educare il paziente ad evitare questa partica scorretta. *II A*

L'iniezione di insulina in aree lipoipertrofiche ne modifica la farmacocinetica e la farmacodinamica, provocando assorbimento variabile ed imprevedibile del farmaco e peggiorando il compenso glicemico. L'iniezione in aree di atrofia del sottocutaneo (lipoipotrofiche) può provocare ipoglicemie per l'elevata probabilità di iniettare l'insulina direttamente nel tessuto muscolare sottocutaneo. *I A*

Al fine di evitare fenomeni di lipoipertrofia, il team diabetologico dovrebbe suggerire al paziente uno schema di rotazione facile da seguire sin dall'inizio della terapia insulinica, e dovrebbe rivedere col paziente tale schema almeno una volta l'anno. *II A*

La corretta rotazione comporta di utilizzare il maggior numero di siti d'iniezione raccomandati (addome, cosce, glutei e braccia), di distanziare ogni iniezione di almeno 1 cm dalla precedente e di non utilizzare lo stesso punto prima di 4 settimane. *II A*

L'ispezione e la palpazione di tutte le sedi d'iniezione dei pazienti in terapia iniettiva vanno effettuate almeno una volta l'anno e ad ogni visita se la lipoipertrofia è già presente. L'uso di un gel lubrificante facilita la palpazione. La ricerca di lipoipertrofie va fatta con metodologia accurata e strutturata da personale specificamente formato ed esperto. *II A*

Il team diabetologico deve monitorare e registrare l'evoluzione delle lipoipertrofie, utilizzando fotografie e/o moduli graduati in tutte le sedi di iniezione descrivendone sede, misura, forma e consistenza. *II A*

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

Sensibilizzare il paziente e i caregiver sulle punture accidentali. In nessuna circostanza i taglienti e i pungenti vanno smaltiti nella normale spazzatura e/o tra i normali rifiuti pubblici. *I A*

L'uso domiciliare di aghi o siringhe di sicurezza va previsto anche per speciali popolazioni di persone in terapia iniettiva e portatori di infezioni da AIDS, HBV e HCV. *II B*

Corretta tecnica di iniezione in ambiente protetto

In tutti gli ambienti sanitari in cui si utilizzano penne per insulina, devono essere seguite procedure rigorose secondo cui ad ogni paziente deve corrispondere un'unica penna da insulina, per evitare il rischio di trasmissione di infezioni tra diversi pazienti per l'uso della stessa penna preriempita. *I 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 note al personale sanitario e oggetto di educazione per i pazienti. *II B*

Gli aghi per le penne da insulina devono essere dotati di dispositivo di sicurezza in grado di proteggere contro punture accidentali, sia anteriormente (lato paziente) che posteriormente

(lato cartuccia). Aghi per penna da insulina dotati di dispositivo di sicurezza solo anteriormente (lato paziente) e privo di analogo dispositivo di sicurezza dal lato posteriore (lato cartuccia) non garantiscono adeguata protezione dal rischio di puntura accidentale. *II A*

Gli aghi dotati di protezione solo dal lato paziente ma non protetti dal lato penna/cartuccia non possono essere definiti aghi di sicurezza perché non assicurano una protezione completa da punture accidentali. *II A*
Il personale infermieristico deve essere formato sulle corrette tecniche iniettive sia per l'uso della penna che della siringa. *II B*

Il reincappuciamento degli aghi e delle siringhe è una manovra proibita per legge, così come la manovra di portare la mano davanti al tagliente. Quindi anche lo svitamento dell'ago dalla penna da insulina è proibito in ambiente protetto. *I A*

Per minimizzare il rischio di punture accidentali attraverso la plica cutanea, utilizzare aghi corti e non sollevare la plica (4 e 5 mm). *I A*

L'iniezione d'insulina praticata con siringa va sempre eseguita 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. *II B*

Non è raccomandabile aspirare insulina dalla cartuccia della penna con una siringa. *II A*

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 (Jørgensen 1988; Thow, 1990; UK-FIT 2011; Frid 2010; Blanco 2013), 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 (Korytkowski 2003).

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 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 (Gibney 2010). 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 (Lo Presti 2012; Birkebaek 1998; Tubiana-Rufi 1999; Polak 1996). 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 (Smith 1991; Frid 2016a; Frid 2016b;Klara 2017a; Klara 2017b; Strollo 2017). Il rischio d'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 (Polak 1996).

L'iniezione intramuscolare accidentale provoca frequentemente ipoglicemia (Vaag 1990), pertanto deve essere evitata. L'uso di un ago 4 mm x 32G perpendicolare e senza pizzicotto riduce al minimo il rischio di iniezione intramuscolare, senza aumento del riflusso dell'insulina dal sito di iniezione (Smith 1991; Hansen 2011).

L'iniezione con la penna e l'uso di un ago 4 mm x 32G inserito perpendicolarmente alla superficie della pelle, garantisce un assorbimento ottimale dell'insulina in tutti i pazienti in terapia insulinica, compresi gli obesi, è più facile da praticare e da insegnare, nella maggior parte dei casi non necessita della tecnica del pizzicotto (pizzico o plica), causa minore ansia e dolore, comporta migliore accettazione ed aderenza alla terapia (Frid 2016a; Frid 2016b). Per tutti questi motivi è da considerarsi la prima scelta per tutte le popolazioni di pazienti (Frid 2016a; Frid 2016b). Al fine di minimizzare iniezioni intramuscolari inavvertite, bambini nella fascia di età < 6 anni e per pazienti adulti molto

magri è comunque consigliato di usare la tecnica del pizzico (inserendo l'ago perpendicolarmente in una plica cutanea), diversamente da tutti gli altri pazienti che possono iniettare senza la plica cutanea (Frid 2016a; Frid 2016b).

Nella transizione da un ago più lungo a uno più corto potrebbero verificarsi variazioni dell'assorbimento dell'insulina per cui è raccomandato di intensificare il monitoraggio glicemico (ADA Position Statement 2004; NICE GL 2004).

L'addome è un sito sicuro per la somministrazione d'insulina durante la gravidanza (Frid 2016a; Frid 2016b). Nel corso della gravidanza, per l'assottigliamento dello strato adiposo addominale dovuto alla tensione dell'addome e all'espansione dell'utero, le donne in gravidanza dovrebbero utilizzare un ago da 4 mm. Nel Primo Trimestre (1° - 13° settimana), le donne dovrebbero essere rassicurate sul fatto che non è necessario cambiare sito o tecnica di iniezione. Nel Secondo Trimestre (14° - 27° settimana), è consigliabile fare l'iniezione sull'addome con la plica cutanea; spostarsi lateralmente se non è possibile effettuare la plica cutanea. Nel Terzo Trimestre (28° - 40° settimana), l'insulina può essere iniettata solo nella parte laterale dell'addome purchésia effettuata la plica cutanea. Le pazienti che hanno paura di iniettare nell'addome possono utilizzare tutti gli altri siti di iniezione (Frid 2016a; Frid 2016b).

Attualmente nel nostro paese non sono in commercio siringhe per insulina dotate di aghi di lunghezza inferiore a 8 mm e il loro utilizzo aumenta il rischio di iniezioni intramuscolari se le iniezioni non vengono praticate con la corretta tecnica del pizzicotto e/o con angolazione dell'ago posto a 45° rispetto alla cute. L'iniezione d'insulina fatta con la siringa, purchè siano rispettate le giuste modalità, o con la penna, hanno - in teoria - efficacia e sicurezza sovrapponibili; tuttavia, i pazienti preferiscono di gran lunga le penne (Gibney 2010; Lo Presti 2012; Birkebaek 1998; Tubiana-Rufi 1999; Polak 1996). Inoltre, la notevole frequenza di complicanze locali nei siti d'iniezione documentano di fatto carenze educative e rischio di cattivo controllo glicemico, decisamente più elevato con l'uso di siringhe (Tubiana-Rufi 1999; Polak 1996). Pertanto, è preferibile passare all'utilizzo di penne con ago 4 mm x 32G per minimizzare il rischio d'iniezione intramuscolare e di complicanze locali.

I siti d'iniezione raccomandati sono l'ADDOME in un'area delimitata come segue: circa 1 cm al di sopra della sinfisi pubica, circa 1 cm sotto l'ultima costola, circa 1 cm di distanza dall'ombelico fino ai fianchi); le COSCE, nel terzo superiore antero-laterale; i GLUTEI, nella parte alta laterale di entrambi, glutei e fianchi; le BRACCIA, nel terzo mediano posteriore delle braccia (Frid 2016a; Frid 2016b).

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 (Kreugel 2007; Hirsch 2010; Schwartz2004).

La migliore farmacocinetica degli analoghi dell'insulina ha consentito di ridurre la variabilità glicemica inter- e intra-persona, 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 (ADA Statement 2004; UK-FIT 2011). 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 (Karges 2005), 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 (Smiths 1991) e pertanto potenzialmente in grado di condizionare inaspettati episodi ipoglicemici (Karges 2005) dopo la 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 legame con l'albumina (Hallschmid 2010).

È stato dimostrato che l'assorbimento dell'insulina non varia in funzione della profondità raggiunta nel sottocute (Karges 2005), inoltre l'utilizzo di specifici siti d'iniezione per tipologia di preparazione insulinica vale solo per le insuline umane (ADA Statement 2004; NICE 2004). 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. L'addome è il sito preferibile per iniettare insulina umana pre-prandiale (ADA Statement 2004; NICE 2004).

L'accettazione dell'iniezione da parte dei pazienti migliora non solo con aghi più corti (4mm) ma anche più sottili (G, Gauge espresso da un numero crescente per diametri decrescenti) e affilati (Hirsch 2012; Aronson 2012). Va precisato che il Gauge dell'ago indica il diametro esterno e non quello interno, che risulta invece importante per determinare la velocità di flusso e conseguentemente la durata dell'atto iniettivo e, verosimilmente, il suo completamento fino all'attesa di 10 o più secondi a fine iniezione, prima di estrarre l'ago. Con l'assottigliarsi del diametro esterno dell'ago è emerso il problema dell'aumento della resistenza al flusso di insulina al suo interno, da cui dipendono iniezioni più lente e/o maggior forza da applicare al pistone della penna ("Thumb Force")(Strollo 2016; Rees 2015). Possibili conseguenze di questi problemi sono un minor comfort, il rischio di un'iniezione incompleta e di una minor aderenza alla terapia, specie in pazienti con problemi di forza muscolare o cheiro-artropatia, piuttosto frequente tra i diabetici (Papanas 2010).

Il progresso tecnologico ha reso disponibili aghi con diametro esterno sottile ma con parete sempre più sottile, così da garantire un adeguato flusso e una minor forza all'atto dell'iniezione.

L'affilatura, ovvero la "geometria della punta" incide sulla forza di penetrazione dell'ago e quindi è responsabile del disagio/dolore dovuto alla sua perforazione, per cui la geometria della punta ottimizzata con una tecnologia di nuova generazione e di cui sia ridotta e misurabile la forza di penetrazione, può comportare minore dolore/disagio ai pazienti (Rees 2015).

Tutti questi parametri contribuiscono a migliorare l'accettazione da parte del paziente e l'efficacia dell'iniezione e vanno attentamente considerati nella scelta dell'ago (Frid 2016a; Frid 2016b)

Anche la recente disponibilità di analoghi rapidi e lenti concentrati (lispro U-200 e glargine U-300) può contribuire alla riduzione del volume da iniettare e della forza necessaria per iniettarla (Fusco 2018; Gentile 2018).

Una delle più comuni complicanze nella terapia iniettiva con insulina è lo sviluppo di lipodistrofia, possibile anche con sistemi di infusione continua di insulina (Young 1984; Chowdhury 2003; Wallymahmed 2004; Heinemann 2010). 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 (Blanco 2013; Hallschmid 2010; Wallymahmed 2004). Le lipodistrofie sono molto diffuse, Blanco et all. (Blanco 2013) ha documentato che il 64,4% dei pazienti indagati presentava lipodistrofie, con una forte relazione con l'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 (Strollo 2016; Chowdhury 2003; Heinemann 2010; Vardar 2007; Hauner 1996), rappresentando un potenziale fattore di peggioramento del com-

Tabella 4.M1. Parametri rilevanti degli aghi da penna e loro impatto sulla percezione dei pazienti

Fattori	**Conseguenze per i pazienti**
Lunghezza dell'ago	L'ago più corto (4mm) è preferito (Aronson 2012)
Diametro esterno (Gauge) dell'ago [*di numero crescente al ridursi del diametro*]	L'ago più sottile è meglio accetto ma può avere il calibro interno meno ampio e ostacolare il flusso e/o richiedere maggiore forza e tempo per l'iniezione (Aronson 2012; Strollo 2016a; Rees 2015; Papanas 2010)
Diametro interno/calibro	L'assottigliamento della parete dell'ago, quando presente, potrebbe garantire un maggior calibro, un miglior flusso e richiede minor forza nell'iniezione(Rees 2015)
Affilatura/geometria della punta	Influisce sulla forza di penetrazione nella cute e comporta minore dolore/disagio (Rees 2015)

penso glicemico (Strollo 2016; De Meijer 1990; Overland 2009). 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 (Blanco 2013). È importante diagnosticare le lipodistrofie in modo corretto attuando una metodologia strutturata (Saez-de Ibarra 1998; Gentile 2016a; Gentile 2016b), 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 (Blanco 2013; Frid 2016a; Frid 2016b; NICE GL 2004). 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 (Vaag 1990; Hirsch 2014).

Il riutilizzo dell'ago non è una pratica corretta e i pazienti dovrebbero essere educati a non seguirla. Un ago per penna deve rispettare la normativa di riferimento (D. lgs. 25.01.2010, n.37 di recepimento della Direttiva 2007/47/CE) (Gazz Uff 13.03.2010) per questo riporta sulla confezione il simbolo della sterilità e del monouso. Quando il professionista del team diabetologico suggerisce pratiche contrarie a quanto dichiarato sulla scatola secondo norme di legge, si assume la responsabilità per gli eventi avversi che cagionino danni a pazienti e che possono configurare una responsabilità in ambito, civile, penale e deontologico-professionale.

Gli "argomenti essenziali" rappresentano tutte le informazioni minime che devono essere comunicate al paziente sin dall'esordio della terapia iniettiva. Tali informazioni devono essere comunicate in forma verbale e scritta e il team diabetologico dovrebbe accertarsi che siano state comprese a fondo, secondo la **Tabella 4.M2.**

Bisogna rassicurare i pazienti che fenomeni localizzati di sanguinamento e/o lividi non provocano conseguenze cliniche avverse nell'assorbimento dell'insulina. Possono dipendere da eccessiva forza esercitata attraverso la penna sulla pelle all'atto dell'iniezione. Se questi fenomeni sono frequenti o eccessivi, controllare la tecnica di iniezione del paziente, la presenza di coagulopatie e l'uso di anticoagulanti o di antiaggreganti (Frid 2016a; Frid 2016b).

Il corretto utilizzo della penna prevede i seguenti passaggi:

– Miscelare gentilmente le insuline torbide (NPH e miscele) finché la soluzione diventa omogeneamente lattiginosa: un valido metodo consiste nel ruotare orizzontalmente la penna/cartuccia tra

Tabella 4.M2. Argomenti essenziali per una corretta terapia iniettiva, da condividere con i paziente fin dall'inizio della terapia insulinica (Frid 2016a; Frid 2016b).

Il regime iniettivo (terapia insulinica)
La scelta e la gestione dei dispositivi in uso o da usare (tipo di ago e penna/e)
La scelta dei siti di iniezione,
L'autopalpazione dei siti iniettivi prima dell'iniezione per la ricerca di aree distrofiche, noduli, piastroni, cicatrici
La corretta tecnica di iniezione
Il corretto uso della penna: tempistiche, rotazione dei siti, angolo di iniezione, esecuzione della plica cutanea se necessaria
Conservazione dell'insulina
Risospensione dell'insulina in caso di pre-miscele
Come evitare complicanze locali dell'iniezione d'insulina
Conoscenza delle conseguenze locali e metaboliche dell'iniezione in aree lipodistrofiche
Smaltimento sicuro degli aghi usati
Ricerca di possibili difficoltà psicologiche di accettazione dell'iniezione e soluzioni possibili

il palmo delle mani per 10 volte in 5 secondi e successivamente nel capovolgerla 10 volte in 10 secondi a temperatura ambiente;

Avvitare l'ago sulla penna seguendone l'asse longitudinale, al fine di perforare correttamente il gommino della cartuccia;

- Prima di effettuare un'iniezione eseguire il passaggio di "Priming" così come riportato nel manuale d'uso del fabbricante della penna, facendo uscire almeno una goccia di insulina dalla punta dell'ago inserito, per verificarne l'effettivo flusso;
- Impostare la dose di insulina;
- Se necessario, eseguire la plica cutanea;
- Inserire l'ago perpendicolarmente alla superficie della pelle;
- Il pulsante della penna andrebbe premuto solo dopo che l'ago è completamente inserito nella pelle. Dopo di che dovrebbe essere esercitata una pressione in direzione dell'asse della penna, non in direzione obliqua;
- Una volta che il pulsante della penna è giunta a fine corsa rientrando completamente, il paziente dovrebbe contare lentamente fino a 10 prima di estrarre l'ago, al fine di somministrare l'intera dose ed evitare fenomeni di perdita di insulina;
- Tenere premuto il pulsante della penna fino a quando l'ago non è estratto dalla pelle, per prevenire l'aspirazione di tessuto biologico nella cartuccia;
- Estrarre l'ago dalla pelle;
- Gli aghi devono essere usati una sola volta e devono essere tolti dalla penna subito dopo l'iniezione e non lasciarli inseriti per evitare l'entrata di aria o altri contaminanti e per evitare la perdita di insulina;
- Evitare di agitare vigorosamente l'insulina poiché questo produce bolle d'aria che potrebbero alterare l'accurata somministrazione della dose;
- Evitare di esporre direttamente l'insulina a fonti di calore, luce o agitazione eccessiva;
- Conservare l'insulina di scorta in un frigo evitando il congelamento.

La gestione dell'iniezione di insulina in ambiente ospedaliero presenta delle peculiarità rispetto all'iniezione domiciliare del farmaco. La raccomandazione di un uso strettamente individuale (FDA 2014a; FDA 2014b) per le penne è legata alla documentata aspirazione di materiale biologico nel contenitore di insulina della penna (Costigliola 2012; SSR Emilia-Romagna 2013), 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 (SSR Emilia-Romagna 2013). La FDA ha emesso degli alert contro la somministrazione d'insulina a più persone con la stessa penna (FDA 2014a; FDA 2014b). 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 (European Commission 2010). L'utilizzo di pungenti (aghi e lancette pungidito) è di competenza del personale sanitario e solamente ai pazienti non critici ed esperti nell'auto-somministrazione 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 (Levoie 2014; PhaseProj 2012; IMPS 2008).

La norma ISO 23908 (ISO TechnComm 2008), altre disposizioni normative e la recente Cochrane Collaboration Initiative (Lavoie 2014), definiscono le caratteristiche necessarie per descrivere i device di sicurezza (**Tabella 4.M3**); la sicurezza deve essere garantita sia per il lato paziente (punta dell'ago) sia per quello di inserzione nella cartuccia, poiché è stato calcolato che circa il 10% delle punture accidentali con aghi da penna avviene proprio dalla parte della cartuccia.

Tabella 4.M3. Definizioni e riferimenti alla norma ISO 23908:2011.

	Normativa	Rif. norma ISO
Definizione di dispositivo di sicurezza	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.	4.1.2
	Entrambe le estremità dell'ago devono essere protette	4.1.2
Patient End Cartrige 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.	4.1.1 4.1.4 4.2
	Le mani dell'operatore devono sempre trovarsi dietro la parte accuminata del dispositivo	4.1.4
	L'attivazione del meccanismo di protezione deve essere più precoce possibile	4.2
	Il dispositivo deve essere affidabile, facile da utilizzare e intuitivo	4.1.3
	Il meccanismo di protezione deve creare una barriera efficace, permanente e irreversibile tra la parte accuminata del dispositivo e l'operatore	4.3
	Il meccanismo di protezione non può essere disattivato e deve assicurare la sua funzione protettiva anche durante e dopo lo smaltimento	4.1.2 5.3.2
	Il dispositivo deve essere dotato di un segnale (udibile e/o visibile) che consente di verificare l'avvenuta attivazione del meccanismo di protezione	4.1.3
	L'utilizzo del dispositivo non deve generare rischi addizionali per la sicurezza (es.: rischio di esposizione muco-cutanea)	4.1.5
	Il dispositivo non deve in alcun modo compromettere la qualità dell'intervento e la sicurezza del paziente	4.1.5

Bibliografia

American Diabetes Association Position Statements. Insulin administration. Diabetes Care 2004; 27(suppl. 1): S106-7.

Aronson R. The role of comfort and discomfort in insulin therapy. Diabetes TechnolTher 2012;14:741-747

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

Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, et al. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. DiabMetab 2013;39:445-463

Chowdhury TA, Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. Br Med J 2003;327:383-384.

Costigliola V, Frid A, Letondeur C, et al. Needlestick injuries in European nurses in diabetes. Diabetes Metab 2012;38(suppl 1):S9-14

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

Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 37 Gazzetta Ufficiale 13 marzo 2010, n. 60. Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. http://www.aosp.bo.it/files/Decreto%2025gen2010,%20N%2037.pdf

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. DiabeticMed 1990;7:499-505
European Commission. Brussels, 8 March 2010. New legislation to reduce injuries for 3.5 million healthcare workers in Europe http://europa.eu/rapid/press-release_IP-10-243_en.htm
Food and Drug Administration. Insulin pens and insulin cartridges must not be shared; www.fda.gov/New events/Newsroom/PressAnnouncements/ucm149546.htm
Food and Drug Administration. Don't share insulin pens between patients: accessed 2017 Jan 20 b; www.accessdata.fda.gov/psn/printerfull.cfm?id=126
Frid A, Linden B. Where do lean diabetics inject their insulin? A study using computed tomography. Br Med J 1986;292:1638
Frid A, Hirsch L, Gaspar R, et al.; Scientific Advisory Board for the Third Injection Technique Workshop. New injection recommendations for patients with diabetes. Diabetes Metab 2010;36:S3-18
Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. New Insulin Delivery Recommendations. Mayo Clin Proc. 2016;91:1231-55.
Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. Mayo Clin Proc. 2016a;91:1224-30
Fusco A, Colarusso S, Piscopo M, et al. Despite being Apparently Equal, Concentrated Lispro-200 Performs Metabolically and Subjectively Better than Lispro-100. Diversity Equality Health Care 2018;15 57-65.
Gentile S, Guarino G, Giancaterini A, Guida P, Strollo F; AMD-OSDI Italian Injection Technique Study Group. A suitable palpation technique allows to identify skin lipohypertrophic lesions in insulin-treated people with diabetes. Springerplus. 2016;5:563.
Gentile S, Strollo F, Guarino G, Giancaterini A, Ames PRJ, et al. Factors Hindering Correct Identification of Unapparent Lipohypertrophy. J Diabetes Metab Disord Control 2016;3:b.00065.
Gentile S, Fusco A, Colarusso S. et al. A randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial on preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen with lispro insulin u-100 versus concentrated lispro insulin u-200 in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible contribution to increase adherence. Expert Opin Drug Saf. 2018 Mar 22. doi: 10.1080/14740338.2018.1453495. [Epub ahead of print]
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
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
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.
Hansen B, Matytsina I. Insulin administration: selecting the appropriate needle and individualizing the injection technique. Expert Opin Drug Deliv 2011;8:1395-406
Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. ExpClinEndocrinol Diabetes 1996;104:106-110.
Heinemann L. Insulin absorption from lipodystrophic areas: a (neglected) source of trouble for insulin therapy? J Diabetes SciTechnol 2010;4:750-753.
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 TechnolTher 2014;16 n. 12
Hirsch L, Gibney M, Berube J, Manocchio J. 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;6:328-35.
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
ISMP-Canada, 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
ISMP Canada. Safe Delivery of Insulin: Summary Report and Recommendations 2014. https://www.ismp-canada.org/download/insulin/SafeDeliveryOfInsulinReport_09Jun2014.pdf
Jørgensen JO, Flyvbjerg A, Jørgensen JT, et al. NPH insulin administration by means of a pen injector. Diabet Med 1988;5:574-576
Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. Diabet Med 2005;22:1444-1445.
Klara S, Mithal A, Sahay R, et al.. Indian Injection Technique Study: Population Characteristics and Injection Practices. Diabetes Ther 2017;8:637-657.
Kalra S, Mithal A, Sahay R, et al. Indian Injection Technique Study: Injecting Complications, Education, and the Health Care Professional. Diabetes Ther. 2017a;8:659-672.
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. ClinTher 2003 25:2836-2848
Kreugel G, Beijer HJM, Kerstens MN, et al. Influence of needle size for subcutaneous insulin administration on metabolic control and patient acceptance. Eur Diabetes Nurs 2007;4:51-55
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
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
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 www.nice.org.uk/guidance/cg15
Overland J, Molyneaux L, Tewari S, et al. Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. DiabObesMetab 2009;11:460-463
Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: a forgotten complication? J Diabetes Compl 2010;24:154-62.
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
Rees TM, Lennartz AH, Ignaut DA. A comparison of glide force characteristics between 2 prefilled insulin lispro pens. J Diabetes Sci Technol. 2015;9:316-9.
Saez-de Ibarra L, Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients; role of educational intervention. PractDiabInt 1998;15:9-11
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
Smith CP, Sargent MA, Wilson BPM, et al. Subcutaneous or intramuscular insulin injections. Arch Dis Childhood 1991;66:879-882
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. ClinTher 2004;26:1663-1678
Strollo F, Gentile S. Comment on the New Indian Injection Technique Recommendations: Critical Appraisal of the Real-World Implementation of the Current Guidelines. Diabetes Ther. 2017 Jun;8(3):507-511b c. doi: 10.1007/s13300-017-0262-7. Epub 2017 Apr 26.
Technical Committee: ISO/TC 84 Devices for administration of medicinal products and catheters. Sharps injury protection -- Requirements and test methods -- Sharps protection features for single-use hypodermic needles, introducers for catheters and needles used for blood sampling ISO 23908:2011. June 2011 reviewed and confirmed in 2016. https://www.iso.org/standard/50680.html
Thow J, Home P. Insulin injection technique. Br Med J 1990;301:3-4
Tubiana-Rufi N, Belarbi N, DuPasquier-Fediaevsky L, et al. Short needles reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999;22:1621-1625
UK Forum for Injection Technique (FIT). The First UK Injection Technique Recommendations, 2nd Edition 2011. http://www.fit4diabetes.com/files/2613/3102/3031/FIT_Recommendations_Document.pdf
Vaag A, Handberg A, Lauritzen M, et al. Variation in absorption of NPH insulin due to intramuscular injection. Diabetes Care 1990;1:74-76
Vardar B. Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. Diabetes Res ClinPract 2007;77:231-236
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
Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, et al. Diabetic lipohy-pertrophy delays insulin absorption. Diabetes Care 1984;.7:479-80

I. VALUTAZIONE PSICOSOCIALE NELLA TERAPIA DEL DIABETE

La cura psicosociale della persona con diabete si inserisce all'interno di un lavoro di team multidisciplinare, che include una visione di paziente al centro del percorso di cura, dove l'equipe, in un'ottica collaborativa, ottimizzerà gli obiettivi di salute del paziente al fine di favorire migliori outcomes clinici ed implementare l'aderenza al trattamento. ***VI A***

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. ***VI 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. ***VI B***

È 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. ***VI B***

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 (Anderson 2002; Jacobson 1993; Lustman 1986; Rubin RR 1992; Young-Hyman D 2004).

È stato visto che la promozione della salute e conseguentemente il miglioramento degli outcomes clinici, sia di tipo medico che di benessere psicologico, devono essenzialmente basarsi sul concetto di paziente al centro (Hyman D 2016).

A supporto di questo, sono stati introdotti negli ultimi anni costrutti teorici che indicano l'importanza del paziente coinvolto attivamente nella sua malattia ossia *Patient engagement* (Graffigna G 2014; Consensus Conference 2017) e l'importanza della "comunicazione" dell'operatore sanitario ossia la *Health Literacy* (Scarpitta A 2016).

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 (Gentili P 2005). 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 (Anderson 2002; Jacobson 1993).

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 (Rubin RR 1992; Young-Hyman D 2004; Hyman D 2016).

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 (Surwit RS 1992) e della storia

psichiatrica (Young-Hyman D 2004; Rubin RR 2001). Deve essere posta una particolare attenzione ai casi di grossolane inadempienze terapeutiche (dovute a se stessi o ad altri) (Anderson RJ 2002; Young-Hyman D 2004), depressione con possibilità di autolesionismo (Jacobson 1993; Lustman 1986), sintomi indicativi di disturbi del comportamento alimentare (Anderson RJ 2002) o di problemi che possano avere una natura organica, e comparsa di una condizione cognitiva che riduca significativamente le capacità di giudizio (Lustman PJ 1986). In questi casi si rende necessaria una consulenza di uno specialista psichiatra con familiarità alle problematiche del diabete.

È 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 (Clark CM 2001).

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 (Gentili P 2005; Gentili P 2007).

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 (Di Berardino P 2008).

È importante stabilire che il benessere emotivo fa parte della gestione del diabete (McCulloch DK 1994).

Infine risulta importante (Lastretti M 2016) la valutazione del livello di *burn out* (sindrome progressiva da stress occupazionale) dell'operatore sanitario in Diabetologia, ossia indagare il possibile distress correlato al lavoro con il paziente cronico, al fine di promuovere un migliore trattamento per chi ne è affetto e soprattutto impostare un lavoro di prevenzione, favorendo una migliore qualità di vita e generando risparmio per il SSN (Lastretti M 2016)

Bibliografia

Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, et al. Anxiety and poor glycemic control: a metanalytic review of the literature. Int J Psychiatry Med 2002;32:235-347

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

Di Berardino P, Gentili P, Bufacchi T, et al. (Eds). Manuale di formazione all'intervento psico-pedagogico in diabetologia Pacini, Pisa, 2008

Gentili P, et al. Il modello biopsicosociale nella gestione del diabete tipo 2: attuali prospettive e proposte psicologico cliniche. Med Psicosom 2005;50-54

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

Graffigna G et al. BMC Public Health 14:648, 2014.

Hyman D. de Groot M, Hill-Briggs F, et al. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016;39:2126–2140

Jacobson AM. Depression and diabetes. Diabetes Care 1993;16:1621-1623

Lastretti M, Pedata TL, Burla F, Cinti ME. Burnout, stress lavorativo e dimensioni psicologiche correlate negli operatori dell'area riabilitativa, n.12, Rivista Scuola IAD 2016;12.

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

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.

Raccomandazioni per la promozione del Patient Engagement in ambito clinico-assistenziale per le malattie croniche. Consensus Conference per il Patient Engagement Milano, giugno 2107

Rubin RR, Peyrot M. Psychosocial problems and interventions in diabetes: a review of the literature. Diabetes Care 1992;15:1640-1657

Rubin RR, Peyrot M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. J Clin Psychol 2001;57:457-478

Scarpitta A, Mastrilli V, Manicardi E, et al. HealthLiteracy in Diabetologia: un tassello chiave nel puzzle educazionale. JAMD 2016;19:4

Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. Diabetes Care 1992;15:1413-1422

Young-Hyman D. Psycosocial factors affecting adherence, quality of life, and wellbeing: helping patients cope. In medical management of type 1 diabetes. 4th ed. Bode B, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association 2004;162-182

L. MALATTIE INTERCORRENTI

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. ***III B***

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 chetosica (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 (Kitabchi AE 2006 e 2009). 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 ottimizzato con l'utilizzo di insulina migliora la prognosi in pazienti ricoverati per patologie diverse (Inzucchi SE, 2006; Wiener RS, 2008). Per ulteriori informazioni sulla gestione del paziente in ospedale o con chetoacidosi o iperosmolarità non chetosica, consultare il relativo capitolo.

Bibliografia

Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med 2006; 355:1903-2911

Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association.Diabetes Care. 2006:2739-48

Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes.Diabetes Care. 2009; 32:1335-43

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

M. IPOGLICEMIA

La terapia farmacologica del diabete dovrebbe privilegiare sempre farmaci orali o iniettabili oppure preparati insulinici che comportano nullo o più basso rischio di ipoglicemia. *VI 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. *VI B*

In occasione di ogni visita bisogna interrogare i soggetti a rischio di ipoglicemia sull'eventuale occorrenza di eventi ipoglicemici. *VI 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. *VI 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. *VI B*

Dopo normalizzazione della glicemia e dei sintomi associati all'ipoglicemia è raccomandabile fornire al paziente un pasto o uno spuntino a base di carboidrati complessi. *VI 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. *VI 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. *VI B*

In caso di ipoglicemia in soggetti trattati con acarbosio, la somministrazione orale di disaccaridi od altri carboidrati complessi non è efficace. Si raccomanda pertanto l'uso di monosaccaridi (destrosio) o la somministrazione di glucagone im o glucosio ev. *VI 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. *II A*

I pazienti con diabete di tipo 1 in terapia insulinica intensiva, sia multiiniettiva che microinfusore, possono beneficiare dell'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia con allarmi predittivi per la prevenzione delle ipoglicemie severe. *II A*

L'uso di sistemi integrati in grado di prevenire gli episodi di ipoglicemia, anche sintomatica, mediante la sospensione preventiva della velocità basale ed il successivo riavvio automatico della stessa dovrebbe essere raccomandato nei soggetti a rischio di ipoglicemia. *II A*

Il gruppo di studio dell'ADA e della Endocrine Society su "Ipoglicemia e diabete" ha da qualche anno 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 (Seaquist ER 2013). 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 (Boyle PJ 1988; Davis SN 1997).

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 (Cryer PE 2009).

L'ipoglicemia rappresenta il principale fattore limitante nella terapia del diabete tipo 1 e tipo 2 (Cryer PE 2002). L'ipoglicemia influisce negativamente sulla qualità di vita dei soggetti con diabete di tipo 1, sia adulti (Giorda CB et al 2015) che bambini (Cherubini V et al 2014), e dei soggetti con diabete di tipo 2 (Nicolucci A et al. 2015; Nefs et al. 2016). 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 (Yale JF).

Non vi è dubbio che l'ipoglicemia possa essere fatale (Cryer PE 2011; Lee AK et al 2018, Lu CL et al 2016). 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 (Seaquist ER 2013). 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 (Cryer PE 2004).

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 (Yale JF 2002). 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 (Slama G 1990). 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.

Recentemente uno studio ha dimostrato come in soggetti con diabete di tipo 1 in terapia con microinfusore un trattamento delle ipoglicemie basato sulla ingestione di un quantitativo di carboidrati proporzionato al peso corporeo (0.3 g/kg di peso corporeo) sia più efficace del trattamento standard con 15 grammi di carboidrati nella risoluzione dell'ipoglicemia e nell'evitare il rebound iperglicemico conseguente (McTavish L et al 2017).

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 (Yale JF 2002). Le persone a stretto contatto con i soggetti con diabete o quelli a cui sono affidati devono essere a conoscenza del problema ed essere istruiti alla somministrazione del farmaco per via intramuscolare o sottocutanea. È 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 (Consensusguidelines 2000). Le strategie terapeutiche successive dovranno essere definite in base alle specifiche cause dell'ipoglicemia.

I pazienti con diabete di tipo 1 in terapia insulinica intensiva, sia multiiniettiva che microinfusore, possono beneficiare dell'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia con allarmi predittivi per la prevenzione delle ipoglicemie severe (Bergenstal RM et al.

2013). L'uso di sistemi integrati in grado di prevenire gli episodi di ipoglicemia, anche sintomatica, mediante la sospensione preventiva della velocità basale ed il successivo riavvio automatico della stessa dovrebbe essere raccomandato nei soggetti a rischio di ipoglicemia (Abraham MB et al. 2017; Choudhary P et al.. 2016).

Bibliografia

Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al.; PLGM Study Group. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-Term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2017;41:303-310.

Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N Engl J Med 2013;369:224-32.

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

Cherubini V, Pintaudi B, Rossi MC, et al.; SHIP-D Study Group. Severe hypoglycemia and ketoacidosis over one year in Italian pediatricpopulation with type 1 diabetes mellitus: a multicenter retrospective observational study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:538-46.

Choudhary P, Olsen BS, Conget I, et al. Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management. Diabetes Technol Ther 2016;18:288-91.

Consensusguidelines 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 AdolescentDiabetes. Pacini Edit. Medicina, 2000

Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia 2002;45:937-948

Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 2004;350:2272-2279

Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? Diabetologia 2009;52:35-37

Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. Am J Med 2011;12:993-996

Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, et al. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counter-regulation in normal humans. Diabetes 1997;46:1328-1335

Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, et al.; HYPOS-1 Study Group of AMD. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1diabetes. Results of the HYPOS-1 study. Acta Diabetol 2015;52:845-53.Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. DiabetesCare. 2018;41:104-111.

Lu CL, Shen HN, Hu SC, Wang JD, Li CY. A Population-Based Study of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease in Association With Prior History of Hypoglycemia Among Patients With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2016;39:1571-8.

McTavish L, Corley B, Weatherall M, Wiltshire E, Krebs JD. Weight-based carbohydrate treatment of hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover clinical trial. Diabet Med 2017;35:339-46.

Nefs G, Pouwer F, Holt RI, et al. Correlates and outcomes of worries about hypoglycemia in family members of adults with diabetes: The second Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN2) study. J Psychosom Res. 2016;89:69-77.

Nicolucci A, Pintaudi B, Rossi MC, et al. The social burden of hypoglycemia in the elderly. Acta Diabetol 2015;52:677-85.

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

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. ArchIntern Med 1990;150:589-593

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

N. VACCINAZIONI

Effettuare le vaccinazioni di routine per i bambini e gli adulti con diabete secondo le raccomandazioni nazionali in relazione alla età. *III A*

La vaccinazione anti-morbillo/parotite/rosolia è raccomandata in tutte le persone con diabete, anche in età adulta, in assenza di accettabili evidenze di immunità verso anche una sola delle tre patologie incluse nel vaccino *III A*

Effettuare annualmente la vaccinazione influenzale in tutti i soggetti con diabete di età superiore ai 6 mesi. *III A*

La vaccinazione contro la polmonite è raccomandata per tutte le persone con diabete fino a 64 anni, con le modalità previste dalla normativa nazionale. *III A*

Ad età superiore ai 65 anni somministrare il vaccino pneumococcico coniugato (PCV13) almeno un anno dopo la vaccinazione con PPSV23, quindi una altra dose di PPSV23 almeno un anno dopo PCV13 ed una ulteriore dose di PPSV23 almeno 5 anni dopo l'ultimo PPSV23. *III B*

La vaccinazione anti-meningococcica è raccomandata in tutti i pazienti con diabete di tipo 1. *III A*

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 ≥ 60 anni. *III B*

La vaccinazione contro Herpes Zoster è consigliabile in tutte le persone anziane con diabete *III B*

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 alla 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 l'influenza e le 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 (Colquhoun AJ et al.1997). La vaccinazione contro l'influenza si traduce in benefici per lo stato di salute dei pazienti con diabete (Goeijenbier et al., 2017).

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 (Bridges CB et al, 2002, Advisory Committee on Immunization Practices 1997). Vi sono prove sufficienti per affermare che i soggetti con diabete 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 vaccini polisaccaridici prolungano la immunizzazione e richiedono pertanto una singola somministrazione (Calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione vaccinale, 2017).

La vaccinazione antinfluenzale è sempre più diffusa nella popolazione italiana. Nel 2016-17 la copertura vaccinale della popolazione anziana di età >65 anni è stata del 52% (Ministero della Salute, 2017). Non sono noti i dati 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 (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2011). La stabilità del virus della epatite B su oggetti contaminati, quali le lancette usate per la misurazione della glicemia e i glucometri, e la necessità di frequenti controlli della glicemia capillare potrebbero spiegare l'aumentata incidenza di infezioni nei pazienti con diabete mellito soprattutto in casi di uso promiscuo dei dispositivi.

Secondo il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (Ministero della Salute, 2017), si accomanda la vaccinazione anti-morbillo-parotite-rosolia delle persone con diabete, anche in età adulta, in assenza di accettabili evidenze di immunità verso anche una sola delle tre patologie incluse nel vaccino. Inoltre, essendo le persone con diabete tipo 1 sono esposte ad un incrementato rischio di infezione meningococcica invasiva, si raccomanda l'immunizzazione con vaccino anti-meningococco coniugato nei soggetti diabetici tipo 1 (Ministero della Salute, 2017). L'Herpes Zoster è una malattia debilitante causata dalla riattivazione del VZV silente nei gangli del sistema nervoso; la presenza di diabete può aumentare il rischio di patologia da herpes zoster o aggravarne il quadro sintomatologico, per cui si consiglia la vaccinazione nelle persone con diabete (Ministero della Salute, 2017).

Bibliografia

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

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

Calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4669_listaFile_itemName_0_file.pdf

Center 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

Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in peoplewith diabetes. Epidemiol Infect 1997; 119:335-341

Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. Vaccine. 2017;35:5095-5101.

Ministero della Salute 2017. Vaccinazione antiinfluenzale: coperture vaccinali 2000-2017.http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_19_allegati_iitemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_3_file.pdf

Ministero della Salute 2017. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale - PNPV 2017-2019.

O. ASSISTENZA INTEGRATA DEL PAZIENTE CON DIABETE

Il disease-management della malattia diabetica permette di migliorare il compenso glicemico.

III A

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. ***III B***

È auspicabile un'adeguata informatizzazione delle strutture direttamente coinvolte nell'assistenza al paziente con diabete 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. ***VI B***

Le persone affette da diabete devono essere periodicamente sottoposte a visita presso i centri diabetologici allo scopo di ridurre il rischio di mortalità per tutte le cause. ***III A***

Deve essere consultato un team o uno specialista diabetologo nel caso di diabete di nuova diagnosi, diabete insulino-trattato, cattivo controllo glicemico, gravidanza in donna con diabete noto o diabete gestazionale, presenza di complicanze acute o di complicanze croniche in evoluzione. ***III B***

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 (Cabana MD 1999; Mosca L 2005) 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 (Progetto IGEA). 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 (Progetto IGEA).

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 (Pimouguet C 2011; Knight K 2005; Norris SL 2002; Wagner EH 2000). 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 HbA1c circa di 0,5%. Un altro aspetto migliorativo associato alla gestione integrata del diabete si riscontra su indicatori di processo (Knight K 2005; Norris SL 2002), quali la frequenza con cui i pazienti vengono sottoposti annualmente a determinazione dei valori glicemici (HbA1c), 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, basate su evidenze solide di efficacia (Knight K 2005; Norris SL 2002; Wagner EH 2000) (vedi **Tabella 4.Q1**).

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.

Tabella 4.O1 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.

È importante osservare che il modello di assistenza che fornisce i migliori esiti è quello che integra le competenze e la specificità del team diabetologico con quelle della medicina generale. Vari studi osservazionali italiani hanno dimostrato che il coinvolgimento del diabetologo nel processo di cura si associa ad una riduzione della mortalità da tutte le cause nelle persone con diabete (Zoppini et al., 1999; Bruno et al., 2005; Baviera et al., 2017; Bonora et al., 2018).

In Tabella 4.O2, in sintesi, le raccomandazioni declinate in compiti per ciascun attore dell'assistenza.

Tabella 4.O2 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.

segue **Tabella 4.O2** Raccomandazioni declinate in compiti per ciascun attore dell'assistenza.

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.

È 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.

Bibliografia

Baviera M, Avanzini F, Marzona I, et al. Cardiovascular complications and drug prescriptions in subjects with and without diabetes in a Northern region of Italy, in 2002 and 2012. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2017; 27: 54-62.

Bonora E, Monami M, Bruno G, Zoppini G, Mannucci E. Attending Diabetes Clinics is associated with a lower all-cause mortality. A meta-analysis of observational studies performed in Italy. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018 Mar 2. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.numecd.2018.02.009.

Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Casale Monferrato Study. Fibrinogen and AER are major independent predictors of 11-year cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. Diabetologia 2005; 48: 427-34.

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

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

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/

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

Knight K, Badamgarav E, Henning JM, et al. A systematic review of diabetes disease management programs. Am J Manag Care 2005;11:242-250

Norris 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

Wagner EH. The role of patient care teams in chronic disease management. BMJ 2000;320:569-572.

Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Attending the diabetes center is associated with reduced cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. Diabetes Metab Res Rev 1999; 15: 170-4.

V. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete

A. MALATTIA CARDIOVASCOLARE

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. ***I A***

La scelta del farmaco antidiabetico influisce su mortalità ed eventi cardiovascolari nei soggetti che hanno già avuto un evento. Metformina, pioglitazone, SGLT2 inibitori e GLP1-RA agonisti hanno evidenze a favore in questo senso. ***IB***

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 (Haffner SM 1998). I soggetti italiani con diabete presentano un eccesso di mortalità pari al 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica (Bruno G 1999; Brun E 2000), eccesso che sembra ridursi in presenza di un'assistenza strutturata e specialistica (Muggeo M 1995; Giorda C 2012). 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 si sovraimpongono come fattori di rischio cardiovascolari indipendenti. Recentemente è stata posta l'attenzione sulle complicanze microangiopatiche (neuro-, retino- e nefropatia) (Avogaro A 2007; Xie J 2017) come indicatori di rischio aggiuntivo per lo sviluppo di complicanze macroangiopatiche. La riduzione del filtrato glomerulare e la microalbuminuria, fattori di rischio indipendenti anche nei spggetti senza diabete, paiono essere associate in modo concausale. Più dibattuto è il ruolo di retino e neuropatia, per le quali esistono rilevanti evidenze di associazione ma un'azione diretta, indipendente dalla durata di malattia, non è ancora stata dimostrata. Studi clinici hanno evidenziato come ridurre i fattori di rischio cardiovascolare classici sia efficace nel prevenire o rallentare le complicanze cardiovascolari per cui tali 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) (BARI 2D Study Group 2009). Le evidenze riguardanti i singoli fattori di rischio cardiovascolare sono sintetizzate e commentate nelle sezioni seguenti. È importante però 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 (Gaede P 2003; Gaede P 2008). A queste evidenze va aggiunto che recenti trials con farmaci innovativi come SGLT-2 inibitori e GLP1-RA agonisti (Zinman B 2015; Neal 2017; Marso SP 2016; Marso SP 2016a; Holman 2017) riportano un'azione diretta su mortalità ed eventi in casistiche di soggetti con precedenti cardiovascolari, non spiegabile con il solo controllo dei fattori di rischio classici la quale è, probabilmente, attribuibile ad altri fattori non ancora del tutto noti.

Nella maggior parte dei casi, nel paziente con diabete tipo 2, vi è la coesistenza di più co-morbilità (ad esempio, ipertensione, obesità viscerale e dislipidemia) che sono fattori di rischio indipendenti noti insieme al diabete stesso. Quindi, allo stato attuale delle conoscenze, il controllo dei singoli fattori di rischio nel prevenire o rallentare le malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete, è

basilare soprattutto in caso di coesistenza di più fattori. Tuttavia, alla luce delle nuove conoscenze, va certamente considerata anche l'azione specifica del farmaco antiperglicemico utilizzato.

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, inclusi albuminuria e riduzione del filtrato glomerulare. 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

Avogaro A, Giorda C, Maggini M et al; Diabetes and Informatics Study Group, Association of Clinical Diabetologists, Istituto Superiore di Sanità. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. Diabetes Care 2007;30:1241-7.

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

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

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

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

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

Giorda C, Picariello R, Nada E et al. The impact of adherence to screening guidelines and of diabetes clinics referral on morbidity and mortality in diabetes. PLoS One 2012;7:e33839.

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

Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-39.

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 DiabetesN Engl J Med. 2016; 375: 311–322.

Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016a;375:1834-1844.

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

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57.

Xie J, Ikram MK, Cotch MF et al. Association of Diabetic Macular Edema and Proliferative Diabetic Retinopathy With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Ophthalmol 2017;135:586-593.

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;373:2117-28.

1. Valutazione del rischio cardiovascolare globale

I pazienti con diabete con evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato/molto elevato. *III A*

I pazienti con diabete 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. *III B*

I pazienti con diabete senza fattori di rischio aggiuntivi né evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari possono essere considerati a rischio cardiovascolare moderato. *III B*

È indicato determinare l'escrezione urinaria di albumina e la velocità di filtrazione glomerulare per stratificare il rischio cardiovascolare nel paziente con diabete. *III B*

La presenza di retinopatia e/o di neuropatia e/o nefropatia è da considerarsi come un utile indicatore di rischio cardiovascolare aumentato, anche se un meccanismo di nesso causale non è stato per ora identificato. *III B*

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 (Vaccaro O 2004; Sattar N 2013). A tal proposito, numerose linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente con diabete (Rydén L 2013), 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 (Linee-guida 2002; Canadian Diabetes Association 2008; National Collaboration Center 2008; AHA Scientific Statement 2002; National evidence based guidelines 2004). È 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.

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. Nella casistica italiana dello studio DAI (Avogaro A 2007; Giorda C 2007) il controllo glicemico è emerso come un fattore predittivo indipendente di coronaropatia in ambo i sessi e di ictus soprattutto nei maschi. In studi condotti in Finlandia è stata documentata una correlazione lineare tra controllo glicemico e rischio coronarico in soggetti con diabete tipo 2 di età compresa tra i 45 e i 74 anni (Uusitupa M 1990; Mykkanen L 1990; Lehto S 1997). 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 HbA1c e rischio cardiovascolare: è emerso che un aumento dell'HbA1c dell'1% è associato con un RR di 1,18 (IC 95% 1,10-1,26) ovvero l'iperglicemia spiegherebbe il 18% del rischio cardiovascoalre complessivo del tipo 2. Benché numerosi elementi di criticità (possibile publication bias, esiguo nu-

mero di studi disponibili, eterogeneità degli studi stessi) suggeriscano la necessità di ulteriori conferme di tali dati (Selvin E 2004), 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 (Hu FB 2001). Nel 2001 i ricercatori del UKPDS hanno formulato un algoritmo nel quale vengono presi in considerazione sia la durata di malattia sia il valore di HbA1c (UKPDS RISK ENGINE) (www.dtv.ox.ac.uk/index.php?maindoc =/riskengine/). Le linee-guida dell'IDF (International Diabetes Federation 2005), 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 soggetti con diabete esaminati sia definibile ad alto rischio, indipendentemente dalla formula utilizzata (Grassi G 2003). In Italia i soggetti con diabete tipo 2 sembrano tuttavia esposti a un rischio cardiovascolare inferiore rispetto a quello di soggetti con diabete 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 (De Marco R 1999). Risultati analoghi sono stati riportati nel Casale Monferrato Study (Bruno G 1999) e nel trial italiano Tosca.it dove l'incidenza dell'outcome (morte o IMA o ictus non fatali) è risultata sensibilmente più bassa al confronto con altre casistiche internazionali (1.5 per 100 pazienti/anno), indipendentemente dal trattamento assegnato (Vaccaro O 2017). Pertanto, sulla base di quanto su esposto, si può concludere che è giusto effettuare una stratificazione del rischio cardiovascolare anche nei pazienti con diabete 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 soggetti con diabete italiani (Pagano E 2013).

Bibliografia

AHA Scientific Statement. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 up date. Circulation 2002;136:161-172.

Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al.; Diabetes and Informatics Study Group, Association of Clinical Diabetologists, Istituto Superiore di Sanità. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. Diabetes Care 2007;30:1241-7.

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

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.

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

Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, et al.; DAI Study Group. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study. Stroke 2007;38:1154-60.

Grassi G, Monge L. Gli score di rischio cardiovascolare e la loro applicazione nello studio DAI. Ann Ist Super Sanità 2003;39:139-144

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

International Diabetes Federation. (2005) Global guidelines for type 2 diabetes. Accessibile al: www.idf.org/node/1283

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

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 a: www.siditalia.it/pubblicazioni/linee-guida/427--25032003-prevenzione-delle-malattie cardiovascolari-nel-diabete-tipo-1-e-tipo-2/download.html.

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

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.

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.

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

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.

Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. Diabetologia 2013;56:686-695.

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

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.

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.

Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A et al; Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; under the mandate of the Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:887-97.

2. Iperglicemia

L'ottimizzazione del compenso glicemico con il raggiungimento – in condizioni di sicurezza – di valori di glicemia e HbA1c 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 con diabete 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. ***III B***

Gli studi epidemiologici dimostrano l'esistenza di un'associazione tra valori di HbA1c e rischio cardiovascolare, anche se questa associazione è meno forte rispetto a quella presente con la microangiopatia.

Lo studio Emerging Risk Factors Collaboration (The Emerging Risk Factors Collaboration 2010; The Emerging Risk Factors Collaboration 2011) 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 (The Emerging Risk Factors Collaboration 2010). 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. È 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 (The Emerging Risk Factors Collaboration 2011). 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 (The Emerging Risk Factors Collaboration 2011).

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 (UKPDS 1998). 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 (The Advance Collaborative Group 2008; The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes 2008; Duckworth W 2009). 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 (Turnbull F 2012). 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 (Del Prato S 2009). 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 HbA1c, questo non si traduceva in un vantaggio. Il vantaggio cardiovascolare, invece, era evidente in chi aveva avuto un controllo migliore nel periodo precedente (Holmann RR 2008), in analogia a quanto già osservato nei diabetici tipo 1 (Nathan DM 2005).

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 (Gaede P 2008). 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 (Gaede P 2008). 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 (Griffin SJ 2011). 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 (Gerstein HC 2012) 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 (HbA1c 6,2 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 (Scirica BM 2013) 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 saxagliptin, accompagnata da valori di HbA1c 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 (White WB 2013) 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 on diabete 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 HbA1c (0,36% in meno rispetto al placebo). Nello studio TECOS (Green JB 2015) 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 HbA1c (-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) (Li L 2016). Nella seconda delle due metanalisi si è concluso per un'assenza di associazione (Filion KB 2016). 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 (Pfeffer MA 2015) 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 LEADER, con liraglutide, condotto su oltre 9000 pazienti in maggioranza in prevenzione secondaria, con una durata di osservazione media di circa 4 anni, ha invece dimostrato la capacità della liraglutide di ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e la mortalità totale e cardiovascolare (Marso et al., 2016). Risultati favorevoli sugli eventi cardiovascolari maggiori sono stati ottenuti anche con un altro agonista a lunga durata d'azione del GLP-1, la semaglutide (non ancora in commercio): rispetto al placebo, in uno studio (SUSTAIN-6) di dimensioni relativamente più piccole rispetto agli altri recenti trial cardiovascolari sul diabete, la semaglutide si è dimostrata capace di ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori di oltre il 25% (Marso et al., 2016a). Infine, un altro agonista a lunga durata d'azione del recettore del GLP-1, exenatide in formulazione settimanale, nello studio EXCEL ha mostrato soltanto un trend verso la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori, senza raggiungere la significatività statistica; questo trend favorevole era comunque associato ad una riduzione significativa della mortalità (Holman et al., 2017).

Lo studio EMPA-REG Outcome (Zinman B 2015), 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 (ridotta addirittura del 38%), 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 HbA1c (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 (Fitchett D 2016). Un'altra molecola della stessa classe, il canagliflozin, nello studio CANVAS ha mostrato, su una popolazione complessivamente a più basso rischio rispetto a quella dello studio EMPA-REG OUTCOME, una simile capacità di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e di ricoveri per scompenso cardiaco; l'effetto sulla mortalità era però meno marcato di quello osservato con empagliflozin nello studio EMPA-REG OUTCOME e si limitava ad un trend non statisticamente significativo (Neal et al., 2017).

Bibliografia

Del Prato S. Mega-trials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? Diabetologia 2009;52:1219-1226

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

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

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.

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

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

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

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

Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-39.

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

Li L, Li S, Deng K, 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

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 DiabetesN Engl J Med. 2016; 375: 311–322.

Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016a;375:1834-1844.

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

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57.

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

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

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

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

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

The Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death.N Engl J Med 2011;364:829-841

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

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

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

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

3. Dislipidemia e suo trattamento

Il controllo del colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo non HDL (apolipoproteina B quando possibile in alternativa), trigliceridi, colesterolo LDL calcolato con la formula di Friedewald (a meno che Iatrigliceridemia non sia > 400 mg/dL, per cui diventa necessaria la determinazione diretta) costituisce lo strumento di screening e monitoraggio per la caratterizzazione della dislipidemia nel paziente con diabete. *III B*

Il colesterolo LDL è l'obiettivo primario della terapia. *I A*

Il colesterolo non-HDL è l'obiettivo secondario della terapia. Non è raccomandato un obiettivo terapeutico per il colesterolo HDL. *III B*

Nei soggetti con diabete in prevenzione cardiovascolare primaria, in assenza di equivalenti di evento e senza addizionali fattori di rischio, il target raccomandato per il colesterolo LDL è <100 mg/dL. Nei soggetti con diabete con malattia cardiovascolare e/o multipli fattori di rischio cardiovascolare, il target raccomandato per il colesterolo LDL è <70 mg/dl. *I A*

Nei soggetti con diabete in prevenzione cardiovascolare primaria e senza addizionali fattori di rischio il target raccomandato per il colesterolo non HDL è <130 mg/dL; nei pazienti con diabete in prevenzione cardiovascolare terziaria o con equivalenti di rischio cardiovascolare o con multipli addizionali fattori di rischio cardiovascolare il target raccomandato per il colesterolo non HDL è <100 mg/dL (in particolare nei pazienti con trigliceridemia superiore a 200 mg/dL). *III B*

Ulteriore obiettivo della terapia è il raggiungimento di valori di trigliceridi <150 mg/dl. *III B*

Nei soggetti con diabete 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). *I A*

La terapia con statine è la terapia di prima scelta per i soggetti con diabete con livelli di colesterolo LDL non a target con il solo intervento non farmacologico e la dose della statina dovrebbe essere calibrata alla prima prescrizione e nel caso titolata al massimo dosaggio tollerabile fino al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico. *I 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. *I 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. *I A*

In caso di intolleranza alle statine usare ezetimibe, o resine, o statina a dosaggio ridotto (il massimo tollerato) più ezetimibe. *VI C*

Nei pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato con LDL colesterolo persistentemente al di sopra del target desiderato a dispetto dell'uso del dosaggio di statina massimo tollerato in associazione all'ezetimibe o in pazienti con intolleranza alle statine, può essere considerato l'utilizzo del PCSK9-inibitore. *II B*

Nella dislipidemia mista con trigliceridi stabilmente >200 mg/dL, si può considerare di associare alla statina il fenofibrato. *II B*

La terapia con statine è controindicata in gravidanza. *VI B*

La dislipidemia diabetica aterogena. I pazienti con diabete, e in particolare 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 (Ginsberg HN 2010; Grundy SM 1999; Haffner SM 1998;, Stamler J 1993 Taskinen MR 1992). L'insieme di queste alterazioni costituisce la cosiddetta "dislipidemia diabetica aterogena", che contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare caratteristico dei soggetti con diabete. 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, in modo particolare il colesterolo non HDL (Bruno G 2006; , Sniderman AD 2006; Yusuf S 2004).

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 (Baigent C 2011). Gli studi effettuati nella popolazione diabetica sono, invece, in numero inferiore. Due metanalisi di tali studi (Costa J 2006; Kearney PM 2008), hanno dimostrato che l'intervento sul colesterolo LDL induce nei soggetti con diabete 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 RenalProtection) che ha riportato una riduzione del 17% degli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con insufficienza renale cronica trattati con ezetimibe più simvastatina vs. placebo (Baigent C 2011).

Lo studio l'IMPROVE-IT (IMProvedReduction of Outcomes: VytorinEfficacy International Trial) (Cannon CP 2015), 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.

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, soprattutto in relazione all'età, alla presenza di albuminuria e di insufficienza renale cronica. 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 dei citati fattori di rischio cardiovascolare, allo stesso modo del paziente con diabete tipo 2.

Sicurezza della terapia con statina. Le statine sono sicure e ben tollerate (Armitage J 2007). 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 (ESC/EAS 2016 Guidelines). Si raccomanda un'attenzione particolare a cercare di individuare la vera intolleranza alla statina come suggerito dalla Task Force Europea (Stroes ES 2015) anche se questo scopo rimane difficile da dirimere nella pratica clinica quotidiana. In particolare l'associazione della statina con gemfibrozil deve essere evitata mentre non ci sono segnali significativi per l'associazione fenofibrato e statina (Keech A 2006). 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 in coloro con manifesti fattori di rischio (Sattar N 2010). Diversi autori e la Food and Drud Administration considerano tale aumento del rischio largamente superato dal beneficio della riduzione degli eventi cardiovascolari (Preiss D 2011).

Gli inibitori di PCSK9. Si tratta di anticorpi monoclonali capaci di inibire la "proprotein convertase subtilisin-kexintype 9" o PCSK9, nuovi strumenti terapeutici da poco disponibili in Italia 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. Gli studi di fase 3 hanno valutato gli effetti di evolocumabe alirocumab (Sabatine MS 2015; Robinson JG 2015) sulla riduzione del colesterolo LDL in pazienti già in terapia statinica con livelli di colesterolo al basale maggiori dell'obiettivo terapeutico di 70 mg/dL rispetto a placebo con riduzioni di circa il 60% in entrambi gli studi. Più recentemente lo studio clinico Fourier (Sabatine MS 2017), randomizzato, controllato in doppio cieco ha coinvolto 27564 pazienti con malattia cardiovascolare, di cui il 37% affetti da diabete mellito, già in terapia con statina ai dosaggi massimali (al basale il colesterolo LDL era >70 mg/dL) che sono stati allocati a trattamento con evolocumab (o 140 mg ogni 2 weeks oppure 420 mg ogni mese) o placebo. L'end-point primario di efficacia terapeutica era costituito dal composito di morte cardiovascolare, infarto non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile o rivascolarizzazione coronarica. L'osservazione è stata di circa 2.2 anni. Lo studio ha confermato la capacità di ridurre il colesterolo LDL del 59% (da 92 mg/dL a 30 mg/dL) con una significativa riduzione del rischio di occorrenza dell'endpoint primario del 15% indipendentemente dal livello di partenza del colesterolo LDL. Gli studi con alirocumab, focalizzati anche sulla specifica popolazione dei pazienti affetti da diabete, hanno mostrato risultati molto positivi (Ray KK 2018). Gli inibitori della PCSK9 possono quindi già attualmente trovare impiegonei soggetti con i profili di rischio cardiovascolare più alti nei quali le statine non sono sufficienti a raggiungere l'obiettivo terapeutico o nei pazienti con intolleranza alle statine.

Rischio residuo nei pazienti con diabete tipo 2 con colesterolo LDL a target. I soggetti con diabete che raggiungono l'obiettivo terapeutico relativo al colesterolo LDL rimangono a rischio cardiovascolare elevato, 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) (Keech A 2006). 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 (Ginsberg HN 2010), anche se un 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 cholesteril-ester transfer protein (CEPT) (torcetrapib e dalcetrapib) (Barter PJ 2007; Schwartz GG 2012) 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% (Chapman MJ 2010). Sebbene la niacina abbia dimostrato effetti favorevoli misurabili morfologicamente dopo brevi periodi di somministrazione di terapia (1 anno) (Lee JM 2009) 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 (Boden WE 2011). 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 (Landray MJ 2014). Sulla base dei risultati di tale studio, l'associazione niacina a lento rilascio e laroriprant è stata ritirata dal commercio. A tutt'oggi non esistono quindi dati a supporto dell'ipotesi che una modulazione farmacologica in senso favorevole del colesterolo HDL si accompagni a significativi effetti favorevoli in termini di prevenzione cardiovascolare ed è per questo motivo che attualmente non si propongono obiettivi terapeutici specifici per il livello di colesterolo HDL.

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. 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.

Siccome la natura sfavorevole in termini cardiovascolari della dislipidemiadiabetica non è sempre pienamente intercettata, come discusso nei paragrafi precedenti, dal livello del colesterolo LDL l'utilizzo del colesterolo non HDL deve essere considerato come obiettivo secondario della terapia ipolipemizzante in quanto capace di intercettare al contrario le caratteristiche più sfavorevoli e tipiche della dislipidemia diabetica e/o secondaria alla sindrome da insulino-resistenza.L'obiettivo terapeutico per il colesterolo non HDL si pone a 30 mg/dL da quello del colesterolo LDL e quindi 130 mg/dL per i pazienti in prevenzione cardiovascolare primaria senza ulteriori fattori di rischio e di 100 mg/dL per i pazienti in prevenzione terziaria o con multipli fattori di rischio cardiovascolare. Infine sulla base di numerosi studi epidemiologici l'ipertrigliceridemiadi per se costituisce un fattore di rischio indipendente e anche per questo parametro viene definito uno specifico obiettivo terapeutico (**Tabella 5.A1**).

Tabella 5.A1 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
Colesterolo non HDL	<130 mg/dl	< 100 mg/dL per pazienti con pregressi eventi CV o fattori di rischio multipli
Trigliceridi	< 150 mg/dL	

CV: Cardiovascolari

Bibliografia

Armitage J. The safety of statins in clinical practice. Lancet 2007;370:1781-179017.

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

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

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

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

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

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

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

Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. PharmacolTher 2010;126:314-345

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

ESC/EAS 2016 Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest 2000;106:453-458

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

Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and metabolic syndrome. Am J Cardiol 1999;83:25F-29F
Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (American Diabetes Association position statement). Diabetes Care 1998;21:160-178
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
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
Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. for HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med. 2014;371:203-12.
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 CollCardiol 2009;54:1787-1794
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
Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, et al. Alirocumab versus usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomizedtrial. Diabetes Obes Metab. 2018 [Epub ahead of print].
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
Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al., for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22.
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
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
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
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 InternMed 2006;259:455-461
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
Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, AetiologyandManagement. Eur Heart J 2015; 36:1012–1022
Taskinen MR. Qualitative and quantitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. Diabetes 1992;41(suppl 2):12-17
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

4. Ipertensione arteriosa e suo trattamento

Lo screening e la diagnosi di ipertensione arteriosa devono essere fatti mediante misurazione ambulatoriale; la diagnosi deve essere confermata in almeno due occasioni diverse. *II 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. *III B*

Il monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore andrebbe considerato nei pazienti con sospetta ipertensione da "camice bianco", nei soggettia rischio di mancato *dipping* (neuropatia, nefropatia e sindrome delle apnee ostruttive notturne) e nei soggetti con malattia renale cronica. *III B*

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica <140 mmHg. *I A*

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete riduce gli eventi cardiovascolari e la mortalità soprattutto nei pazienti con pressione sistolica >140 mm Hg. *I B*

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. *VI C*

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione diastolica <90 mmHg. *I A*

Un obiettivo pressorio <130/80 mmHg è raccomandato nei soggetti con diabete con micro- e macroalbuminuria. *III B*

Nei soggetti con diabete anziani che necessitano di terapia farmacologica antiipertensiva, l'obiettivo del trattamento deve prevedere il raggiungimento di valori pressori <150/90 mmHg, se ben tollerati. *I A*

Nelle donne con diabete ipertese durante la gravidanza sono indicati obiettivi pressori di 110-129 mmHg di sistolica e 65-79 mmHg di diastolica. *VI B*

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. *VI 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. *I 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. *VI B*

L'obiettivo primario è raggiungere il target terapeutico, a prescindere dal farmaco antipertensivo utilizzato. *I A*

In assenza di comorbidità, i farmaci di prima scelta sono: ACE-inibitori, ARB (antagonisti del recettore dell'angiotensina II, antagonisti nonsteroidei del recettore dei mineralcorticoidi), beta-bloccanti, calcioantagonisti, e diuretici, (ordine alfabetico) per la loro provata efficacia nel ridurre gli eventi vascolari nel paziente diabetico. *I A*

Una terapia d'associazione (due o più agenti a dosi massimali) si rende spesso necessaria per raggiungere gli obiettivi terapeutici. *III B*

Nel paziente con diabete, a parità di riduzione pressoria, gli inibitori del sistema RAS non sono superiori alle altre classi di farmaci anti-ipertensivi nel ridurre gli eventi cardiovascolari e renali. *I B*

Gli inibitori di SGLT2 riducono significativamente i livelli pressori nel paziente con diabete di tipo 2, iperteso, con funzione renale preservata. *I B*

Se il filtrato glomerulare stimato è <30 ml/min/1,73 m² il diuretico tiazidico va sostituito con un diuretico dell'ansa. *III 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. *VI B*

L'ipertensione arteriosa è una comorbidità frequente soprattutto nel paziente affetto da diabete mellito di tipo 2. La sua prevalenza dipende dall'età, dall'etnia e dalla presenza di obesità. L'ipertensione è, 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 diabetica, 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% (Bruno G 2011; Penno G 2013). 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 (Pellegrini F 2003). 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, purché 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 (Mancia G 2012) e la misurazione del fisiologico calo notturno; dovrebbe pertanto essere effettuato in pazienti con neuropatia autonomica, malattia renale cronica e sindrome delle apnee notturne. La rilevazione domiciliare di elevati livelli di pressione arteriosa la mattina è un predittore indipendente di complicanze sia micro- sia macrovascolari nel paziente affetto da diabete mellito di tipo 2 (Kamoi K 2015).

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 (Hastie CE 2013; Noshad S 2014).

Obiettivi. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato nei soggetti diabetici gli effetti positivi (riduzione degli eventi coronarici, ictus e nefropatia) della riduzione dei valori pressori (UKPDS 38 1998; HOPE 2000; Hansson L 1998; Patel A 2007). 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) (Brunström M 2016).

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 (Brunström M 2016).

Il conseguimento di un valore 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 (Emdin CA 2015). 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 (Orchard TJ 2001) e dagli studi ABCD (Estacio RO 1998; Schrier RW 2002). Una pressione sistolica di 132 mmHg riduce la mortalità totale nello studio ABCD-HT (Estacio RO 1998) e una pressione sistolica di 128 mmHg riduce l'ictus nello studio ABCD-NT (Schrier RW 2002). Anche i risultati dello studio PROGRESS (Arima H 2006) 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 (Cushman WC 2010) non supportano tuttavia la raccomandazione di ridurre la pressione sistolica a livelli inferiori a 130 mmHg e lo studio INVEST (Cooper-DeHoff RM 2010) 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 (SPRINT 2015), da cui erano stati esclusi i pazienti con diabete, ha dimostrato che la riduzione della pressione sistolica a valori inferiori a 120 mmHg determinava una riduzione significativa degli outcome primari.

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 ha indotto un serrato confronto con i risultati dell'ACCORD. 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). È 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 (UKPDS 1998) e HOT (Hansson L 1998), in quanto entrambi gli studi hanno dimostrato una riduzione delle complicazioni micro- e 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 (ESH/ESC 2013) 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 (ADA; JNC 8 2014; KDIGO 2012; International Diabetes Federation). 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 (Anderson RJ 2011). 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. È 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 (Palmer SC 2015). 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. 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.

Ancora più complessa è la definizione dei valori pressori nel paziente diabetico anziano: la maggior parte delle Linee Guida raccomandano un target pressorio< 150/80 mmHg nel paziente con più di 80 anni o < 140/90 mmHg se tollerato (ADA; Moreno G 2013). Il target pressorio deve chiaramente adattarsi oltre che all'età del paziente, alla presenza di riduzione pressoria ortostatica, e alle condizioni generali del paziente.

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 (Sacks FM 2001). 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 (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists 2005).

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 comorbidità, al momento non vi sono trial clinici randomizzati che sup-

portino la scelta di una particolare classe di farmaci, rispetto a un'altra. Tuttavia, la maggior parte delle linee-guida consiglia di utilizzare i farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori o ARB) come farmaci di prima scelta. Tali raccomandazioni si basano principalmente sui risultati degli studi MICRO-HOPE e LIFE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study 2000; Lindholm LH 2002). Una recente revisione sistematica (Bangalore S 2016) 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 (Haller H 2011; Ruggenenti P 2004).

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. 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 (ALLHAT 2002). 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 (Barzilay JI 2014).

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 (Patel A 2007). 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 (Dahlof B 2005; Jamerson K 2008).

Il doppio blocco del RAS non ha mostrato alcun vantaggio in termini di protezione cardiovascolare, essendo al contrario gravato da numerosi effetti collaterali (Mann J 2008; ADA 2016). Può pertanto essere preso in considerazione soltanto nei pazienti con proteinuria franca o con malattia renale cronica, ma comunque monitorando strettamente potassiemia e filtrato glomerulare (vedi sopra) (NICE clinical guidelines).

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-bloccanti 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.

I farmaci antidiabetici inibitori del cotrasporto sodio-glucosio a livello renale sono in grado di ridurre significativamente i valori pressori in pazienti con diabete di tipo 2, soprattutto se con ipertensione non controllata. Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha dimostrato una significativa riduzione del rischio CV con empagliflozin:in questo studio, 7.028 pazienti conT2DM ad alto rischioerano ran-

domizzati a 10 mg o 25 mg di empagliflozin o placebo (Zinman B 2015). Dopo un periodo medio di osservazione pari a 3,1 anni, l'endpoint primario (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare) si aveva nel 10,5% dei pazienti con empagliflozin(analisi comprensiva delle due diverse dosi) e nel 12,1% dei pazienti nel gruppo placebo(HR 0,86, 95% CI 0,74-0,99, P = 0,04, per superiorità). Inoltre, i pazienti trattati con empagliflozin avevano tassi significativamente più bassi di ospedalizzazione perinsufficienza cardiaca (HR 0,65; 95% CI 0,50-0,85; P = 0,002), pertanto, mortalità per tutte le cause (HR 0,68, 95% CI 0,57-0,82, P <0,001) e per morte per cause cardiovascolari (HR 0,62; 95% CI0,49-0,77; P <0,001). Oltre a questi dati, è emerso che i pazienti trattati con empagliflozin avevanotassi significativamente più bassi degli end-points renali quali il peggioramento della nefropatia (progressione da micro- a macroalbuminuria, raddoppio della creatinina sierica, inizio della terapia renale sostitutiva (HR 0,61, 95% CI 0,53-0,70, P <0,001). In questo come in altri studi in cui sono stati impiegati SGLT2-I si è osservata una significativa riduzione dei livelli pressori determinati sia con misurazione puntuale sia con registrazione in continuo nelle 24 ore.Anche canagliflozin, un farmaco della stessa classe, è stato in grado di ridurre significativamente i valori pressori (Cefalu WT 2015).Nello studio CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), 5795 e 4347 pazienti, il 40% senza precedente evento CV, sono stati randomizzati a canagliflozin e a placebo, rispettivamente (Neal B 2017). L'endpoint primario era significativamente piùbasso nei pazienti trattati con canagliflozin rispetto al placebo (hazard ratio,0.86; 95% intervallo di confidenza 0.75 a 0.97; P<0.02 per superiorità). Anche in questo studio si è osservata una riduzione dell'endpoint composito renale (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.67 a 0.79). Nello studio CANVAS la riduzione della pressione arteriosa sistolica prodotta dal canagliflozin è stata pari a 3.93 mm Hg. Anche il terzo farmaco della classe, dapagliflozin, è in grado di ridurre significativamente i valori pressori (Sjöström CD 2015). Meno pronunciate ma significative sono state le riduzioni pressorie osservate nei trials in cui sono stati valutati per sicurezza gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1RA), liraglutide (-1.2 mm Hg sistolica e non significativo per la diastolica rispetto al placebo) semaglutide (-2.59 mm Hg sistolica rispetto a placebo nel gruppo trattato con semaglutide 1 mg) e exenatide mono-settimanale(-1.57 mm Hg rispetto al placebo) (Marso SP 2016; Marso SP 2016; Holman RR 2017).

Monitoraggio. Prima dell'inizio del trattamento, la pressione arteriosa deve essere rivalutata entro un mese, al fine di confermare la presenza di ipertensione arteriosa. Una pressione sistolica >140 mmHg o una pressione diastolica >90 mmHg richiede, in ogni caso, l'inizio del trattamento farmacologico, con l'obiettivo di ottenere una pressione arteriosa inferiore a 140/90 mmHg. 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 (Meisinger C 2008).

Ipertensione e gravidanza. Per le donne affette da diabete ed ipertensione arteriosa cronica in gravidanza, le linee-guida ADA 2008 auspicano (e quelle 2016 confermano) (ADA 2016) 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 (NICE clinical guidelines). 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 long-acting e beta-bloccanti selettivi sono indicati come farmaci di prima scelta dalle linee-guida dell'ADA.

Bibliografia

ADA. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2014;37(suppl 1)

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

American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 8. In Standards of Medical Care in Diabetes—2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S49–S57

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

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

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

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; 352:i438

Barzilay JI for the ALLHAT Collaborative Research Group, J Clin Hypertension 20014;6:116-125

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

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

Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ 2016;352:i717.

Cefalu WT, Stenlöf K, Leiter LA, et al.. Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2015;58:1183-7.

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

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

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

Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373:2117-28.

Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015;313:603-15.

ESH/ESC. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013;34:2159-219.

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

Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. N Engl J Med 2013;369:1892-903

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

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

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

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

Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-1239.

International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes. Accessibile al: www.idf.org/guidelines/managing-older-people-type-2-Diabetes

Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417-2428

JNC 8. 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.

Kamoi K. Usefulness of morning home blood pressure measurements in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a 10-year, prospective, longitudinal study. Clin Exp Hypertens 2015;37:122-127.

KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease.Kidney Inter 2012, suppl 2.

Kushiro T, Kario K, Saito I, et al. Increased cardiovascular risk of treated white coat and masked hypertension in patients with diabetes and chronic kidney disease: the HONEST Study. Hypertens Res. 2017;40:87-95.
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 atenolol. Lancet 2002;359:1004-1010
Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. Hypertension 2012;60:512-517
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
Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes inPatients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844.
Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311-22.
Meisinger C, Döring A, Heier M. Blood pressure and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population: the Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Cohort Study. J Hypertens. 2008;26:1809-15.
Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E; American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. J Am Geriatr Soc 2013;61:2020–2026
Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW,; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-657.
NICE clinical guidelines 107. Hypertension in pregnancy.The management of hypertensive disorders during pregnancy. Accessibile al: www.guidance.nice.org.uk/cg107
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
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
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
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
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
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
Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. HbA1c 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
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
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
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
Sjöström CD, Hashemi M, Sugg J, Ptaszynska A, Johnsson E. Dapagliflozin-induced weight loss affects 24-week glycated haemoglobin and blood pressure levels. Diabetes Obes Metab 2015;17:809-12.
SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373:2103-2116
Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al.; EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. Diabetes Care 2015;38:420-8.
UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-713
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

5. Abolizione del fumo

Gli operatori sanitari devono consigliare a tutte le persone con diabete la sospensione del fumo di sigaretta. *I A*

Il counseling alla sospensione del fumo, la terapia sostitutiva nicotinica o altre terapie farmacologiche devono essere considerate componenti terapeutiche della cura del diabete. *III B*

L'utilizzo di sigaretta elettronica non deve essere raccomandato come strumento terapeutico funzionale all'abolizione dell'abitudine al fumo di sigaretta. *VI D*

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 assumere 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 (Maggini M 2003); 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 (Annali AMD 2010).

Fumo di sigaretta e rischio cardiovascolare. Il fumo di sigaretta induce noti effetti sfavorevoli emodinamici, reologici e procoagulativi (Belch JJ2004; Wald N1973; Nadler JL1983; Levin PH 1983). Il suo coinvolgimento nel processo aterogeno è verosimilmente dovuto a un danno intimale legato all'accumulo locale di carbossiemoglobina e di monossido di carbonio (Belch JJ2004). I soggetti fumatori inoltre presentano un profilo lipidico proaterogeno con aumento di colesterolo totale, trigliceridi e VLDL e diminuzione delle HDL (Brischetto CS 1983). Lo studio Framingham, tra gli altri, ha dimostrato una relazione tra fumo e coronaropatia, claudicatiointermittens e arteriopatia obliterante (Brischetto CS 1983; Kannel WB1979). 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 (Kannel WB1979b; Haire-Joshu D 1999).

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 dose-dipendente; più elevato nei soggetti fumatori di >20 sigarette/die (Will C 2007). 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 (Lajous M 2013). Dati provenienti dapazientidiabeticihanno evidenziato che i fumatori (e i soggetti esposti al fumo)sono ad alto rischio di malattia cardiovascolare, complicanze microvascolarie morte precoce (Jankowich M 2011).

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 (Voulgari C 2011).

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 (Canga N2013; Silagy C 2001). Molti studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia del counselling sulla modificazione dell'abitudine al fumo (Kottke TE1998; Law M 1995). Per i pazienti motivati a

smettere di fumare l'associazione al counselling della terapia farmacologica può essere più efficace del solo counselling (RanneyL 2006).

Anche se alcuni pazienti aumentano di peso nel periodo appenasuccessivo all'aver smesso di fumare, dati recenti hanno dimostrato che questo incremento di peso non diminuisce il beneficio cardiovascolareche si ottiene dalla cessazione del fumo (Clair C, 2013).L'utilizzo della terapia nicotinica sostitutiva (gomme, patch transdermici, spray nasali, inalatori e compresse sublinguali) è efficace nell'aumentare il tasso di sospensione del 50-70% (Stead LF2012), ma non ci sono evidenze sulla sua efficacia in chi fuma 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 (Hughes JR2000; Gourlay SG 2000). L'agopuntura si è rivelato un intervento non efficace nella sospensione del fumo (White AR 2006).

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 (Cahill K 2011). 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. Una recentissima meta-analisi di 15 studi randomizzati-controllati con placebo sull'impiego di vareniclina in pazienti con diabete ha mostrato che la vareniclina è sicura e efficace nei pazienti diabetici, con un tasso di astinenza a 6 mesi di circa il 28% (Tonstad S 2017).

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-cigsono ancora fumatori, tanto che il 95,6% di essi utilizzano i devices con nicotina.

I risultati di Ji-Yeun Park (Park JY 2016) relativi alla National Youth TobaccoSurvey negli Stati Uniti, ha valutato nel 2012 ben 20.193 giovani e il loro comportamento rispetto al fumo, oltre che l'uso di e-cig. 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.

In una recente survey(EUROBAROMETER 429) sulla sigaretta elettronica in 28 paesi Europei (Farsalinos KE et al. 2017), l'uso delle sigarette elettroniche è stato del1% (simile quindi ai dati italiani). Quasi tutti erano fumatori o ex-fumatori, e l'uso di e-cigarette si associava a un aumento del numero di soggetti che smettevano di fumare. Anche una precedente analisiCochrane ha concluso che l'uso della sigaretta elettronica può aiutare a smettere di fumare (Hartmann-Boyce J et al. 2016), anche se gli effetti a lungo termine rimangono sconosciuti.

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 (Istituto Superiore di Sanità 2012). 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.

Nel maggio 2017 sono stati pubblicati sulla più importante rivista del settore, Tobacco Control, i risultati del follow-up a 24 mesi del primo studio sulla efficacia e sicurezza a lungo termine delle sigarette elettroniche (Manzoli L 2017). Lo studio è stato realizzato da diversi enti italiani, tra i quali l'Istituto Superiore di Sanità, le università di Chieti, Torino, Catania, Parthenope di Napoli, Milano, Sapienza e Cattolica di Roma.Nello specifico, dopo 24 mesi di follow-up, il 42,4% degli e-smokers continuava a fumare solo sigarette elettroniche; il 18,8% aveva abbandonato qualunque tipo di sigaretta; il 38,9% era ricaduto nel fumo tradizionale (con o senza sigarette elettroniche).Tra i fumatori tradizionali, il 75,6% continuava a fumare sigarette classiche; il 23,1% aveva invece smesso (anche se, di questi, il 5,6% aveva iniziato a fumare sigarette elettroniche). I mesi di follow-up dimostrano come l'aggiunta della sigaretta elettronica alle sigarette tradizionali non sembra facilitare la cessazione dal fumo di tabacco né la riduzione delle sigarette fumate quotidianamente. Tuttavia, chi ha già smesso di fumare e sceglie di utilizzare esclusivamente e-cig, ha maggiori possibilità di non ritornare alle sigarette tradizionali. Sostanzialmente, lo studio conferma che la sigaretta elettronica può essere un'alternativa per gli ex fumatori per non tornare a fumare sigarette, ma la sua efficacia per smettere di fumare è bassa. Inoltre, non sono emersi gravi effetti collaterali per chi usa e-cigarette.

L'effetto a 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 (Bhatnagar A 2014).

Bibliografia

Annali AMD 2010. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. 2010

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,

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

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

Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database SystRev 2011;(2):CD006103, 2011

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,

Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. JAMA 2013; 309:1014–1021

Farsalinos KE, Poulas K, Voudris V, Le Houezec J. Prevalence and correlates of current daily use of electronic cigarettes in the European Union: analysis of the 2014 Eurobarometer survey. Intern Emerg Med. 2017

Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000058, 2000

Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL.Smoking and diabetes. Diabetes Care 1999;22:1887-1898

Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2016;9:CD010216.

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics and antidepressant for smoking cessation.(CochraneReview). Cochrane Database SystRev 2000;(4):CD000031

Istituto Superiore di Sanità. Richiesta di aggiornamento scientifico in merito alla pericolosità delle sigarette elettroniche contenenti nicotina. Prot 20/12/2012-0046571
Jankowich M, Choudhary G, Taveira TH, Wu W-C. Age, race-, and gender-specific prevalence of diabetes among smokers. Diabetes Res ClinPract 2011; 93:e101–e105
Kannel WB, McGee DL. diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. Circulation 1979;59:8-13
Kannel WB, McGee DL. diabetes and disease: the Framingham study. JAMA 1979b;241:2035-2038
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
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
Law M, Tang JL. An analysis of effectiveness of interventions intended to held people stop smoking. Arch Int Med 1995;155:1933-1941
Levin PH. An acute effect of cigarette smoking on platelet function: a possible link between smoking and arterial thrombosis. Circulation 1973;48:619-623
Maggini M, SpilaAlegiani S, Raschetti R. Complicanze macroangiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2 afferenti ai Servizi di Diabetologia italiani. AnnIstSup Sanità 2003;39:165-171
Manzoli L, Flacco ME, Ferrante M, et al.; ISLESE Working Group. Cohort study of electronic cigarette use: effectiveness and safety at 24 months. Tob Control2017;26:284-292.
Nadler JL, Velasco JS, Horton R. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. Lancet 1983;1:1248-1250
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
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
Silagy C, Stead LF.Physician advice for smoking cessation (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CD000165
Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11
Tonstad S, Lawrence D. Varenicline in smokers with diabetes: A pooled analysis of 15 randomized, placebo-controlled studies of varenicline. J Diabetes Investig2017;8:93-100.
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
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
White AR, Rampes H, Ernst E. Acupucture and related interventions for smoking cessation. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD000009
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;298:2654-2664

6. Farmaci antiaggreganti piastrinici

La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (75-162 mg/die) è indicata nei soggetti con diabete con pregresso evento cardiovascolare, cerebrovascolare o con arteriopatia obliterante periferica. *I A*

Un inibitore del recettore di P2Y12 (prasugrel o ticagrelor) è indicato in pazienti con diabete e SCA e in chi è andato incontro a procedure di rivascolarizzazione transvascolare, per almeno 1 anno dopo l'evento. Il clopidogrel è indicato quando i primi due (prasugrel o ticagrelor) non sono tollerati. *I A*

La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico non è raccomandata nei soggetti con diabete che non hanno storia di malattia cardiovascolare. *I B*

In soggetti con diabete con fattori di rischio multipli per malattia cardiovascolare aterosclerotica, l'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria va valutato su base individuale e con un attento giudizio clinico. *I C*

In alternativa all'acido acetilsalicilico, nei soggetti intolleranti può essere preso in considerazione l'utilizzo del clopidogrel (75 mg/die) oppure in seconda scelta della ticlopidina. *I B*

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. *I A*

Si può considerare la terapia antiaggregante combinata fino a 1 anno dopo una sindrome coronarica acuta e potrebbe essere prolungata oltre questo periodo. *III B*

Funzione piastrinica, aterosclerosi e diabete. L'attivazione piastrinica gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi e nella progressione deiprocessi di aterotrombosi (Davi G 2007). Alterazioni dell'emostasi sono state dimostrate da lungo tempo nelpaziente con diabete (Davi G 1990) ma più recentemente anche in condizioni di"pre-diabete"caratterizzate da insulino-resistenza (Santilli F 2010).

Acido acetilsalicilico. L'aspirina inibisce l'attivazione e aggregazione piastrinica trombossano-dipendente grazieall'inibizione della ciclossigenasi (COX-1) piastrinica (Patrono C 2005). A dispetto del fatto che non siano statieseguiti 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 (Di Chiara 2007, Pulcinelli 2009, Evangelista V 2007), forse a causa di un aumentato turnover piastrinico (Rocca B 2012).I pazienti con diabete hannoinfattiuno stato protrombotico dovuto a piastrine disfunzionali e iperattive, disfunzione endoteliale, maggiore attivazione dei fattori di coagulazione e diminuzione della fibrinolisi. L'attività piastrinica aumentata è dovuta a diversi fattori metabolici e cellulari associati al diabete comel'iperglicemia e il difetto di produzione insulinica (Ferreiro JL 2011).

Poiché è stato visto in vitro che i pazienti affetti da diabete hanno un'aumentata aggregazione piastrinica, ci si può aspettare che abbiano un maggiore vantaggio dall'inibizione delle piastrine con agenti come l'acido acetilsalicilico (ASA). Tuttavia, i test in vitro di aggregazione piastrinica suggeriscono che i pazienti con diabete hanno piastrine probabilmente più resistenti all'effetto inibitorio di ASA (Angiolillo DJ 2009, Angiolillo DJ 2006).

Nonostante i comprovati vantaggi della terapia con ASA nei pazienti con malattia cardiovascolare (CVD) consolidata, le evidenze dei benefici della terapia con ASA per la prevenzione primaria di eventi di malattia coronarica (CAD) in persone con diabete sono meno robuste.

Prevenzione primaria. A dispetto dei presupposti sopra citati e a dispetto di diverse raccomandazioni nordamericane (Pignone M 2010,Rosenzweig JL 2008, America DiabetesAssociation 2017), 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 (De Berardis 2009).

I collaboratori dell'AntithromboticTrialists' (ATT) Collaboration hanno pubblicato una metanalisi che includeva 6 grandi trials sull'uso dell'aspirina nella popolazione generale in prevenzione primaria; i trials includevano 95.000 soggetti di cui oltre 4000 diabetici. Nei 6 studi esaminati gli effetti dell'aspirina sugli eventi vascolari maggiori erano simili per i pazienti con o senza diabete: RR 0.88 (95% CI 0.67-1.15) e RR 0.87 (95% CI 0.79-0.96), rispettivamente. L'intervallo di confidenza più ampio nei diabetici era dovuto ai numeri più piccoli (AntithromboticTrialists' Collaboration 2002).

Rispetto allo studio ATT che era condotto sulla popolazione generale, uno più vecchio (ETDRS Investigators1992) e due più nuovi (Belch J2008, Ogawa H 2008) sono stati condotti soltanto su pazienti diabetici in prevenzione primaria. Nello studio ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), che includeva 3711 pazienti con diabete di tipo 1 e 2 randomizzati alla somministrazione di aspirina 650 mg/d o placebo, si sono osservate riduzioni, anche se non statisticamente significative, del 9% e 17% rispettivamente su tutte le cause di morte e infarto, risultato in linea con gli altri studi che comprendevano soltanto pazienti con diabete (ETDRS Investigators 1992).

Circa la metà dei pazienti inclusi nello studio ETDRS riportavano storia di CVD.

Purtroppo, non è stata condotta un'analisi separata nei pazienti in prevenzione primaria o secondaria; questo, insieme alle alte dosi di aspirina utilizzate, spiega perché lo studio ETDRS non è stato incluso nell'ATT e nelle successive metanalisi (ETDRS Investigators1992).

Nello studio POPADAD sono stati randomizzati alla terapia con aspirina 100 mg e antiossidanti contro placebo 1276 pazienti con diabete di tipo 1 o 2 con ABI alla caviglia fino a 0.99 ma non sintomatici per CVD (Belch J2008). Non sono state trovate differenze negli eventi di morte CVD, ictus, infarto del miocardio non fatale, amputazione per ischemia critica degli arti nei pazienti trattati con aspirina rispetto al placebo (Belch J2008).

Infine, lo studio JPAD includeva soltanto pazienti con diabete di tipo 2 senza storia per malattia aterosclerotica (N=2539), randomizzati a basse dosi di aspirina oppure a nessun trattamento.Di nuovo, l'assunzione di aspirina non ha ridotto il rischio di eventi come l'infarto, l'ictus o malattie delle arterie periferiche (Ogawa H2008).

Dalla pubblicazione della metanalisi ATT, altre metanalisi hanno valutato la prevenzione primaria CVD nel diabete (Pignone M 2010, De Berardis 2009, Calvin AD2009, Zhang C2010, Butalia S2011, Kunutsor SK2017,) Questi studi hanno concluso per una riduzione dall'8% all'11% (per lo più non significativa) per gli eventi vascolari gravi e nessun effetto sulla mortalità da tutte le cause e cardiovascolare. Nell'ATT sono state riportate prove di una differenza sugli effetti dell'aspirina per sesso: l'aspirina riduceva notevolmente il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) negli uomini ma non nelle donne. Al contrario, non è stato osservato alcun effetto dell'aspirina sull'ictus negli uomini, mentre il rischio di ictus nelle donne era significativamente ridotto. Tuttavia, non vi era alcuna differenza di effetto per sesso nel rischio di gravi eventi vascolari (P=0,9). Infine, non è stata osservata alcuna differenza di sesso sull'effetto dell'aspirina in studi di prevenzione secondaria (AntithromboticTrialists' (ATT) Collaboration2009).

Linee guida correnti e raccomandazioni. Sono disponibili numerose line guida internazionali sull'uso dell'aspirina in prevenzione primaria, con raccomandazioni però talvolta in disaccordo. Le line guida ESC (EuropeanSociety of Cardiology) del 2016 sulla prevenzione CVD non raccomandano l'uso di aspirina in pazienti diabetici in prevenzione primaria (Piepoli MF2016).

Le linee guida ADA (American DiabetesAssociation) del 2017 raccomandano l'uso di aspirina in prevenzione primaria nei pazienti diabetici con rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni >10%, mentre nei pazienti con rischio intermedio dal 5% al 10% deve essere valutato caso per caso.

Conclusioni sulla prevenzione primaria. Gli studi più recenti eseguiti selettivamente in popolazioni di pazienti diabetici non hanno ancora chiarito l'impatto della terapia con ASA in prevenzione

primaria, sia per problemi di reclutamento siadi interpretazione e allargamento delle conclusioni alla popolazione diabetica in generale (Belch J2008, Ogawa H2008).

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 è associata a un rischio aumentato del 55% di sanguinamenti extracranici (gastrointestinali), sia nei pazienti con diabete sia senza,tenendo conto che inoltre, in questi studi, i soggetti potenzialmente più a rischio di sanguinamento erano stati esclusi in base ai criteri di reclutamento.

Sembra quindi che ci sia un modesto beneficio in prevenzione primaria, ma il rischio-beneficio della terapia con ASA contro il rischio di sanguinamento intra- ed extra-cranico è ancora da stabilire in pazienti senza evidenza di CVD. I pazienti con DM sono certamente a maggior rischio CVD, ma al momento la sola presenza di diabete non pare essere sufficiente a conferire all'aspirina un chiaro beneficio in prevenzione primaria.

Prevenzione secondaria. È stato osservato già a partire dal primo report del Collaborative overview of the AntiplateletTrialists' Collaboration che la terapia antiaggregante ha effetti comparabili tra i pazienti con e senza diabete in prevenzione cardiovascolare secondaria (AntiplateletTrialists'Collaboration1994).

La terapia con ASA ha dimostrato una riduzione degli eventi nei pazienti con malattia CVD (Bhatt DL 2002).

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 e raccomandata sia per il trattamento delle sindromi coronariche acute sia per la gestione del paziente in prevenzione secondaria con malattia cronica nota.

Evidenze sperimentali cliniche sull'utilizzo della terapia antipiastrinica in ambito ambulatoriale sostengono l'uso di ASA da 75 a 162 mg al giorno per la prevenzione secondaria degli eventi CAD nei pazienti con diabete (Bell AD2011).

Effetto della terapia antiaggregante piastrinica oltre 1 anno dopo 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 sononoti. Sono stati pubblicati almeno due RCTs che hanno cercato di dare una risposta a questo quesito (MauriL 2014, Bonaca MP 2015) dimostrando consistentemente una significativa riduzione di malattia cardiovascolare. Si è osservata una riduzione del 29% degli eventi cardiovascolari ischemici nella doppia antiaggregazioneclopidogrel o prasugrelpiu ASA prolungata per >12 mesi (Mauri L 2014) e una riduzione del 15% nell'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus non fatali) nello studio con ticagreloradd-onad ASA a due diversi dosaggi (Bonaca MP 2015). 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 costituisceuna valida alternativa all'uso di aspirina per i pazienti che a quest'ultima sono intolleranti, perchè il suo uso per periodi di tempo prolungati in prevenzione secondaria garantisce outcomes simili a quelli dell'aspirina (CAPRIE Steering Committee 1996, Patrono C 2011). 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 IschemicEvents) (CAPRIE Steering Committee 1996) 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 trat-

tamento 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) (Bhatt DL 2006). 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 ancheevidenze che suggeriscono che l'associazione clopidogreladd-onall'aspirina può avere effetti deleteri nei pazienti con insufficienza renale cronica (Dasgupta A2009).

Doppia terapia antiaggregante in pazienti diabetici con Sindrome Coronarica Acuta (SCA). La doppia terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel è stata raccomandata in particolare per i pazienti con SCA e SCA-NSTE (non-ST elevation). I pazienti con diabete nella sperimentazione CURE hanno mostrato un vantaggio con clopidogrel rispetto al placebo (14,2% vs 17,7%, rischio relativo [RR] 0,84, intervallo di confidenza 95% [CI] 0,70-1,02) simile alla popolazione generale (9,3% Vs 11,4%, RR 0,80, 95% CI 0,72-0,90) (Yusuf S2001).

Nonostante la doppia terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel, gli eventi aterotrombotici ricorrenti continuano a manifestarsi, in particolare nei pazienti con diabete. Clopidogrel è un inibitore relativamente debole dell'aggregazione piastrinica con un'ampia variazione di inibizione dell'aggregazione piastrinica in vitro.

Sono ora disponibili antagonisti del recettore dell'adenosi difosfato più efficaci: si tratta di prasugrel e ticagrelor, un antagonista reversibile (Patrono C 2011). 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 (Wiviott SD2007) ma non nel sottogruppo dei pazienti con diabete (Wiviott SD2008).

Prasugrel ha infatti determinato un importante vantaggio clinico nei pazienti con diabete (14,6% vs 19,2%, rapporto di rischio [HR] 0,74, p ¼ 0,001) dovuto ad una riduzione del 30% dell'endpoint primario (morte cardiovascolare [CV] MI o ictus) nei 14,4 mesi dello studio (Wiviott SD2008).

Nello studio PLATO, l'antagonista del recettore P2Y12, ticagrelor (bolo di 180 seguito dalla dose di 90 mg 2 volte al giorno), quando comparato al clopidogrel (bolo di 300-600 mg seguito dalla dose di 75 mg/die) e somministrato precocemente dopo la presentazione in pazienti con ACS o STEMI o NSTEMI, ha ridotto la morte CV, MI e ictus non fatale (10,2% contro 12,3 %, HR 0,84, p ¼ 0,0001), così come la morte CV (4,0% vs 5,1%, HR 0,49; p ¼ 0,001) e la trombosi da stent (2,2% contro 2,9%, HR 0,75;), con un modesto aumento del sanguinamento nei pazienti non sottoposti a intervento di bypass coronarico (Cannon CP2010). Nella coorte diabetica dello studio PLATO, sono stati osservati benefici simili alla popolazione generale (James S2010).

Tale superiorità nei confronti di clopidogrel si è osservata anche nei pazienti con insufficienza renale (James S2010).

In sommario, nel paziente diabetico con SCA, che deve essere sottoposto a rivascolarizzazione, è suggerita l'associazione di ASA con ticagrelor o prasugrel per ridurre gli eventi ischemici recidivanti. Il clopidogrel va invece utilizzato quando i primi due non sono indicati o tollerati.

Bibliografia

American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 40 (suppl 1):S81, 2013

Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Influence of aspirin resistanceon platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 97:38-43, 2006

Angiolillo DJ, Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. Best Pract Res ClinEndocrinolMetab 23:375-388, 2009

Antiplatelet Trialists'Collaboration. 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.. BMJ 308:81-106, 1994

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 373: 1849–1860, 2009

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. BMJ324:71-86, 2002

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. 337:a1840, 2008

Bell AD, Roussin A, Cartier R, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. Can J Cardiol;27(suppl A):S1-59, 2011

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 354:1706-1717, 2006

Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 90:625-628, 2002

Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 372:1791-800, 2015

Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. CardiovascDiabetol. 10:25, 2011

Calvin AD, Aggarwal NR, MuradMHet al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. Diabetes Care. 32:2300–2306, 2009

Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet 375:283-293, 2010

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 348:1329-1339, 1996

Cardiovascular disease and risk management. Diabetes Care. 39:60–71, 2016;

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 103:1359-1363, 2009

Davi G, Catalano I, Averna M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. N Engl J Med 322:1769-1774, 1990

Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 357:2482-2494, 2007

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 339:b45312009

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 56:3014-3019, 2007

ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus.JAMA. 268:1292–1300, 1992

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 ThrombHaemost 5:2197-2203, 2007

Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. Circulation 123:798-813, 2011

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 31:3006-3016, 2010

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 122:1056-1067, 2010

Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. Diabet Med. 34:316-327, 2017

Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 371:2155-2166, 2014

Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. 300:2134–2141, 2008

Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. EurHeart J 32:2922-2932, 2011

Patrono C, GarciaRodriguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med 353:2373-2383, 2005

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et aL; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developedwith the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 37:2315–2381,2016

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 121:2694-2701, 2010

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. EurHeart J 30:1279-1286, 2009

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 ThrombHaemost 10:1220-1230, 2012

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 ClinEndocrinolMetab 93:3671-3689, 2008

Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. J ThrombHaemost8:828-837, 2010

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 118:1626-1636, 2008

Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators 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 118:1626-1636, 2008

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 357:2001-2015, 2007

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 345:494-502, 2001

Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events inpatients with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res ClinPract. 87:211–218, 2010

7. Screening e trattamento della malattia cardiovascolare

Screening

È consigliabile che lo screening di base sia effettuato annualmente in tutte le persone con diabete a partire dalla diagnosi della malattia. *III 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).** *III 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. *II 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. *VI B*

L'identificazione dei pazienti con diabete 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. *VI B*

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. *VI B*

La diagnostica strumentale iniziale si deve basare su esami semplici poco costosi e facilmente accessibili (ECG) (Figura 3). *VI B*

Gli esami di secondo livello devono essere esami funzionali, atti a ricercare un difetto di perfusione miocardica sotto stress (Figura 3). *I A*

Il primo esame da eseguire, se possibile e in assenza di controindicazioni, è l'ECG da sforzo (Figura 3). *VI 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). *VI 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. *VI B*

È necessario ricercare la cardiopatia ischemica silente nei pazienti con diabete per identificare i soggetti con alto rischio di morte cardiaca (>3% annuo) (Tabella 22), in quanto possono trarre beneficio dalla rivascolarizzazione coronarica. *VI B*

In tutti i pazienti con diabete 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. *VI 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 • Stenosi carotidea asintomatica >50% • Aneurisma aortico	**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^2 • Neuropatia autonomica cardiaca • Disfunzione erettile • Familiarità di 1° grado positiva per cardiopatia ischemica in giovane età (<55 anni maschi; <65 anni femmine)
Score di rischio coronarico (UKPDS) >30% a 10 anni	**Score di rischio coronarico (UKPDS) >20% a 10 anni + almeno <u>due</u> dei seguenti:** • GFR <30 ml/min per 1,73 m^2 • Micro- o macroalbuminuria • Retinopatia laser-trattata/proliferante

Figura 3. Algoritmo per lo screening diagnostico della cardiopatia ischemica*.

Trattamento

I soggetti con diabete 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. ***I A***

Nei soggetti con diabete 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. ***I A***

Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori non sufficientemente controllati con la metformina, o con intolleranza o controindicazioni alla metformina, inibitori SGLT2, GLP-1 agonisti a lunga durata d'azione e pioglitazone dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta. ***II 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. ***III B***

Nei soggetti con diabete 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). ***II A***

Nei pazienti con diabete tipo 2 con insufficienza cardiaca congestizia stabile la metformina può essere utilizzata se la funzione renale è normaleo fino ad un Filtrato Glomerulare > 30 ml/min, ma dovrebbe essere evitata nei pazienti instabili o ospedalizzati con insufficienza cardiaca congestizia. ***III B***

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 (Piatti PM 2010; Rivellese AA 2011) (Consensus: Screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico) (si veda anche il seguente: www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-documento_indirizzo.pdf e Trialogue Plus. (*Beltramello GP: 2013-LINK)*

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 (Wackers FJT 2006).

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. (Muhlestein JB 2014).

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 (Bax 2007; ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009). È interessante osservare come i classici fattori di rischio cardiovascolare forni-

scano 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 (Rajagopalan N 2005).

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%)
Frazione di eiezione a riposo del ventricolo sinistro <35%.
Test da sforzo ad alto rischio (score di Duke £ -11).
Importante disfunzione ventricolare sinistra in corso di esercizio (FE <35%).
Difetti di perfusione ampi, soprattutto se anteriori, allo stress test.
Difetti di perfusione multipli di dimensioni medie.
Difetti di perfusione estesi che non si modificano in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201.
Difetti di perfusione di entità media in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201.
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.
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 (Rajagopalan N 2005; Aronow WS 1994). 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 riskengine dell'UKPDS, nella popolazione dello studio DAI (Avogaro A 2007) si ottengono risultati del tutto simili a quelli osservati La proposta di suggerire probabilità di rischio coronarico elevate, calcolate con il riskengine, 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 (Bax JJ 2007).

Diversi studi non hanno dimostrato beneficio clinico dello screening nei pazienti con diabete tipo 2 e ECG normale, visto che nella maggior parte dei casi non sarà possibile identificare i pa-

zienti che andranno incontro a ischemia silente (Young LH 2009; Wackers FJT 2004; Scognamiglio R 2006). 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 (ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009). 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 PET 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 (Braunwald E 2004; TelmisartanRandomisedAssessmeNt Study 2008).

Nei pazienti con precedente infarto del miocardio, i beta-bloccanti dovrebbero essere continuati per almeno 2 anni dopo l'evento (Kezerashvili A 2012).

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 (Dormandy JA 2005; Singh S 2007; Lincoff AM 2007). 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 (Erdmann E 2007; Lago RM 2007). Successive metanalisi hanno confermato l'incremento del rischio per scompenso cardiaco nei soggetti diabetici in trattamento con pioglitazone (Lincoff AM 2007; Patel C 2005). Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica (American Heart Association 2003; Charbonnel B 2010), 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) 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 (Zinman B 2015). L'entità di tali risultati, che non sono stati osservati con altri farmaci per il diabete (Scirica BM 2013; White WB 2013; Green JB 2015; Pfeffer MA 2015; Gerstein HC 2012), inducono a preferire gli SGLT2, rispetto alle altre opzioni terapeutiche disponibili, nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori. I risultati dello studio Canvas e Canvas-R , con Canaglifozin, hanno parzialmente confermato i risultati di protezione cardiovascolare (riduzione mortalità CV ed eventi CV non fatali) e renale di Empa-REG , ma confermato anche l'aumentato rischio di amputazioni. *(Neal B,2017)*

Il database THIN (The HealthImprovement Network - un data base inglese di dati anonimi di pazienti raccolti dalle cartelle informatizzate della medicina generale) ha incluso 22.124 soggetti adulti

(età media 58,4 anni; BMI medio 34,8 kg/m2) con diabete di tipo 2 (durata media di malattia 9 anni) al fine di valutare l'impatto di dapagliflozin sul rischio di mortalità per tutte le cause e sull'incidenza di eventi cardiovascolari. L'HbA1c media al basale era pari al 7,7%, 4350 partecipanti avevano avuto in precedenza un evento cardiovascolare (cardiopatia ischemica, ictus e/o insufficienza cardiaca) e 4444 erano stati trattati condapagliflozin. Il rischio di morte per una qualsiasi causa è risultato significativamente inferiore nei diabetici trattati condapagliflozin rispetto ai controlli diabetici sottoposti ai trattamenti standard (P = 0,0001), anche dopo l'aggiustamento dei dati per le covariate chiave (P = 0,001*).(Toulis KA* ***2017)***

Lo studio osservazionale CVD-Real (n = 309,056), condotto in 6 paesi, ha confrontato nel mondo reale l'aggiunta in duplice o triplice terapia di un SGLT2i (53% Canaglifozin,42% Dapaglifozin e 5% Empglifozin) rispetto ad un altro ipoglicemizzante orale (i limiti delle mancata randomizzazione sono stati affrontati con l'aggiustamento per "propensity score"), dimostrando la riduzione significativadel rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR:0,61), di morte per qualunque causa (HR:0,49) e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco o morte (HR:0,54), in una popolazione a relativamente basso rischio CV (l'87% dei pazienti non aveva avuto alcun evento cardio-vascolare). L'uso degli SGLT2ì sembra quindi ridurre gli esiti – come effetto di classe – e confermare nel mondo reale i risultati dell'RCT EMPA-REG Outcome(25)*(Kosiborod et al.; CVD-REAL Study,2017)*

Lo Studio LEADER (Trial randomizzato e controllato che ha testatogli effetti di Liraglutide vs placebo sugli outcomes cardio vascolari in diabetici T2 ad elevato rischio CV) ha arruolato Diabetici Tipo 2 di età media di 64 a., con durata media di malattia di 13 a, di cui oltre l'80% aveva una cardiovasculopatia stabile (infarto, stroke o TIA pregresso, o rivascolarizzazione coronarica o stenosi arteriosa agli arti inferiori). Lo studio ha dimostrato che l'end point composito primario (insorgenza di Infarto Miocardico, Stroke e morte cardiovascolare) è significativamente ridotto nei pazienti in trattamento con Liraglutide (13%) rispetto ai pazienti con placebo (14,9%) dopo un follow up medio di 3,8 anni.*(Marso- Leader, 2016)*

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 (Monami M 2006; Evans JM 2006; Gangji AS 2007; Rao AD 2008; Tzoulaki I 2009; Schramm TK 2011; Pantalone KM 2012; Forst T 2013; Phung OJ 2013; Morgan CL 2014; Li Y 2014; Mogensen UM 2015; Simpson SH 2015). 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 (Monami M 2006; Gangji AS 2007; Schramm TK 2011; Simpson SH 2015; Tessier D 1994; Schernthaner G 2004; Loubani M 2005). 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 (Scirica BM 2013); un analogo trend, seppure non significativo, è stato osservato nello studio EXAMINE con alogliptin (Zannad F 2015), mentre nessun segnale di rischio è emerso nello studio TECOS con sitagliptin (Green JB 2015) o nei precedenti trial con endpoint metabolico, indipendentemente dalla molecola usata (Monami M 2014). Tre recenti metanalisi hanno esplorato la possibile associazione fra DPP4 e scompenso cardiaco (Li L 2016; Filion KB 2016; Fadini GP 2015); la prima ha concluso per un possibile lieve eccesso di ospedalizzazioni. La seconda ha osservato 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, fino ad un Filtrato Glomerulare > 30 ml/min*(ADA, Diab Care 2017)*; tuttavia, la metformina dovrebbe comunque essere evitata nei pazienti instabili o ospedalizzati (EurichDT 2013).

Differenze di genere nella malattia cardiovascolare

Il rischio di eventi coronarici fatali legati al diabete è il 50% più elevato nelle donne con diabete rispetto ai maschi (metanalisi di 37 studi prospettici di coorte). Questo eccesso di rischio è dovuto ad un profilo di rischio cardiovascolare peggiore e forse ad un sottotrattamento delle donne rispetto ai maschi *(Huxley R-BMJ, 2006)*

Lo Statement scientifico dell'AHA (Circulation,2015) sulle differenze di genere nel rischio CV legato al diabete ha ribadito che le donne con Diabete hanno un rischio doppio rispetto agli uomini di ammalare di cardiopatia ischemica, che l'infarto del miocardio insorge prima ed è gravato da maggiore mortalità, mentre il trattamento di rivascolarizzazione è meno praticato nelle donne rispetto agli uomini.Per quanto riguarda l'uso dei farmaci per i principali fattori di rischio CV, gli autori documentano come le donne con Diabete siano meno trattate con statine, aspirina, ACE-inibitori e B- bloccanti.(*AHA_Circulation 2015)*

I dati italiani degli Annali AMD su 415.294 Diabetici T2 seguiti nei servizi di diabetologia hanno confermato un peggiore profilo di rischio cardiovascolare nelle donne con Diabete T2 rispetto ai maschi, a parità di trattamento con statine, antiipertensivi e farmaci per il diabete*(Rossi MC: Diabetes Care 2013)*

Uno studio randomizzato e controllato condotto per 6 anni in 970 Diabetici T2 di nuova diagnosi, seguiti per 13 anni, ha dimostrato che un intervento protratto e strutturato di cura, comprendente un follow up regolare, obiettivi individualizzati ed educazione continua , rispetto alla cura abituale, ha ottenuto una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause e della mortalità legata al diabete solo nelle donne, ma non negli uomini Queste differenze di genere coinvolgono complessi temi sociali e culturali da approfondire. (*Krag- 2016)*

Bibliografia

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

American Diabetes Association -Standards of Medical Care in Diabetes Diabetes Care 2017;40 (Suppl. 1):S1–S2

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

American Heart Association Scientific Statement_ Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes MellitusA Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation, Dec 2015

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

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

Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. ADA Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care 2007;30:2729-2736

Beltramello GP, Manicardi V, Rivellese A, Mazzuoli F. : TrialoguePlus.Management of cardiovascular risk in hyperglycaemic/diabetic patients at hospital Discharge. ActaDiabetol2013; 50:989–998

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

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 ClinEndocrinolMetab 2010;95:2163-2171

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 (PROspectivepioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-1289

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

EurichDT,WeirDL,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

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

Fadini GP, Avogaro A, DegliEsposti 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

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

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

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

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

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

Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heartdisease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of37 prospective cohort studies. BMJ. 2006;332:73–78. doi: 10.1136/bmj.38678.389583.7C.

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? CurrCardiol Rev 2012;8:77-84

Kosiborod M et al, on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL Study. Circulation (ePub May 18, 2017) doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190

Krag M,HasselbalchL,Siersma V, Nielsen ABS,Reventlow S,Malterud K, Niels de Fine O. The impact of gender on the long-term morbidity and mortalityof patients with type 2 diabetes receiving structured personal care:a 13 year follow-up study Diabetologia,2016; 59:275–285. DOI 10.1007/s00125-015-3804-4

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

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

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

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

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

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

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, MannJF, Nauck MA, et al; LEADER Steering Committee. Liraglutide andcardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:311-22. [PMID: 27295427] doi:10.1056/NEJMoa1603827

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

Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. NutrMetabCardiovascDis 2014;24:689-697

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

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 ObesMetab 2014;16:977-983

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

Neal B, M.B., Ch.B., Ph.D., Perkovic V, M.B., B.S., Ph.D., Mahaffey KW, M.D., De Zeeuw D, M.D., Ph.D., Fulcher G, M.D., Erondu N, M.D., Ph.D., Shaw W, D.S.L., Law G, Ph.D., Desai M, M.D., and Matthews DR, D.Phil., B.M., B.Ch., for the CANVAS Program Collaborative Group*Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes . June 12, 2017DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

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 ObesMetab 2012;14:803-809

Patel C, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? DiabVasc Dis Res 2005;2:61-66

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

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

Piatti PM, et al. Consensus: screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico. Il Diabete 2010;22:167-213

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 CollCardiol 2005;45:43-49

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

Rivellese AA, Piatti PM; Italian Intersociety Consensus Group. Consensus on: Screening and therapy of coronary heart disease in diabetic patients. NutrMetabCardiovasc Dis 2011;21:757-764

Rossi MC,Cristofaro MR, GentileS.,Lucisano G., Manicardi V., MulasMF,Napoli A., Nicolucci A., Pellegrini F., Suraci C., Giorda CB. Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes: A cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative. *Diabetes care vol. 36:3162–3168, 2013*

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

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

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

Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. J Am CollCardiol 2006;47:65-71

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

Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. JAMA 2007;298:1189-1195

TelmisartanRandomisedAssessmeNt 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

Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, et al. Glibenclamide vs. gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. Diabet Med 1994;11:974-980

Toulis KA, Willis BH, Marshall T,Kumarendran B,Gokhale K, Ghosh S, Neil Thomas G, Cheng KK, Narendran P, Hanif W, Nirantharakumar K. All-Cause Mortality in Patients With Diabetes Under Treatment With Dapagliflozin: A Population-Based, Open-Cohort Study in The Health Improvement Network Database J ClinEndocrinolMetab

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

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

Wackers FJT. Asymptomatic patients with diabetes mellitus should be screened for coronary artery disease. J NuclCardiol 2006;13:609-615

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

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

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

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

B. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA NEFROPATIA DIABETICA

Raccomandazioni generali

Tutti gli individui con nefropatia diabetica devono essere considerati ad elevato rischio di eventi cardiovascolari e dovrebbero essere trattati per ridurre tale rischio attraverso un intervento mirato a correggere tutti i fattori di rischio. *I A*

Ottimizzare il compenso glicemico per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. *I A*

Ottimizzare il controllo pressorio per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. *I A*

Ottimizzare il controllo degli altri fattori di rischio (lipidi, fumo) per rallentare la progressione della nefropatia. *I 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. *III B*

Nei pazienti in terapia dialitica deve essere considerato un apporto proteico superiore. *I A*

Screening e stadiazione

Eseguire annualmente un test per valutare l'escrezione renale di albumina ed escludere la presenza di microalbuminuria: nei soggetti con diabete tipo 1 con durata maggiore di 5 anni, in tutti i casi di diabete tipo 2 iniziando alla diagnosi di diabete e nelle donne con diabete in gravidanza. *VI 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. *VI 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. *VI 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. *IV 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. *I 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.** *I A*
- **Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e normoalbuminuria gli ACE-inibitori riducono il rischio di sviluppare microalbuminuria.** *I A*
- **Nei pazienti con diabete tipo 2, normotesi e microalbuminurici, gli ACE-inibitori riducono il rischio cardiovascolare.** *I A*

- **Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e microalbuminuria sia gli ACE-inibitori che gli ARB rallentano la progressione a macroalbuminuria.** *I A*

- **Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione, macroalbuminuria e insufficienza renale (creatinine-mia >1,5 mg/dl), gli ARB rallentano la progressione della nefropatia.** *I A*

Se una delle due classi non è tollerata dovrebbe essere sostituita con l'altra. *VI 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. *VI 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. *V C*

Per valutare sia la risposta alla terapia sia la progressione della malattia si raccomanda una sorveglianza semestrale della microalbuminuria/proteinuria *V 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 idro-elettrolitico, metabolismo fosfocalcico, anemia) o quando vi sia il sospetto di una nefropatia non diabetica. È necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è <30 ml/min/1,73 m². *VI B*

Generalità

La nefropatia diabetica si manifesta nel 20-40% dei pazienti con diabete. La microalbuminuria (**Tabella V.B1**) 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 (Klausen K 2004; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium 2010). 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 (Gall MA 1997; Ninomiya T 2009). Tuttavia, diversi interventi terapeutici si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio e rallentare la progressione della malattia renale. Studi osservazionali condotti in Italia (Penno G 2013; Annali AMD 2011) su soggetti con diabete tipo 2 riportano una prevalenza di micro-macroalbuminuria del 27-34%.

Tabella V.B1 Escrezione urinaria di albumina.

Categoria	Raccolta spot (mg/g o µg/mg creatinina)	Raccolta minutata (mg/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

Tra le cause primarie di ESRD (End Stage Renal Disease) 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 (Registro Italiano di Dialisi e Trapianto).

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 (Reichard P 1993; DCCT 1995) e tipo 2 (UKPDS 1998; ADVANCE 2008). È 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 (DCCT 2000; Writing Team DCCT/EDIC 2000; Holman RR 2008). Un'analisi *post hoc* dello studio ADVANCE documenta un impatto significativo dello stretto controllo glicemico anche sull'endpoint renale composito (Perkovic V 2013).

Nel diabete tipo 1, lo studio FinnDiane, ha dimostrato che l'emoglobina glicata predice l'incidenza di ESRD nei macroalbuminurici (Forsblom C 2011). Tra i farmaci ipoglicemizzanti, gli SGLT2 inibitori sembrano ridurre la progressione da micro a macroalbuminuria ma, soprattutto, rallentare il declino del GFR nel tempo (Wanner C 2016; Neal B 2017), mentre i GLP-1 analoghi hanno dimostrato un prevalente effetto sulla micro-macroalbuminuria (Mann JFE 2017; Marso SP 2016).

Controllo pressorio

L'UKPDS ha dimostrato che il controllo della pressione arteriosa può ridurre l'insorgenza della nefropatia diabetica (UKPDS 1998). L'obiettivo pressorio di <130/80 mmHg, 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 (KDIGO 2012). 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 (Lewis EJ 1993; Laffel LM 1995; Heart Outcomes Prevention Evaluation 2000; Patel A 2007). L'effetto eredità del buon/cattivo controllo pregresso, che si osserva per il controllo glicemico, non è applicabile al controllo pressorio (Holman RR 2008). 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 (Lewis EJ 1993; Laffel LM 1995). 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 (Lewis EJ 2001; Brenner BM 2001). 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 (Ruggenenti P 2004). 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 (Mauer M 2009).

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 (Mann J 2008), 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 (Fried LF 2013). Questo approccio terapeutico è comunque tuttora utilizzato (Remission Clinic Task Force 2011). 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 (Palmer SC 2015). 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 (Parving HH 2012). 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 cardio-renale, esercitata dall'associazione ACE-inibitore/calcioantagonista in pazienti a elevato rischio cardiovascolare normo- o microalbuminurici (Bakris GL 2010). Studi recenti suggeriscono anche un effetto nefroprotettivo esercitato dagli antialdosteronici (Dojki FK 2017). 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 con diabete tipo 2 trattati con ACE-inibitori o AT1 bloccanti del 62% (Penno G 2013); purtroppo, ben il 34,3% dei pazienti micro-macroalbuminurici non è in trattamento con un farmaco attivo sul RAS (Annali AMD 2011).

Trattamento dislipidemia

Non sono disponibili studi randomizzati, che abbiano documentato effetti protettivi delle statine sulla progressione della nefropatia diabetica. Lo studio FIELD (Davis TM 2011) 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 (Baigent C 2011).

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 (Scott LJ 2001; Chuahirun T 2004).

Trattamento multifattoriale

Lo studio DCCT-EDIC nel diabete tipo 1 (de Boer IH 2011) e lo Steno-2 e l'ADVANCE nel diabete tipo 2 (Gaede P 1999; Zoungas S 2009) hanno dimostrato 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, ma soprattutto induca, nel lungo termine, una riduzione significativa della progressione verso l'insufficienza renale terminale e la retinopatia di grado avanzato, e riduca la mortalità cardiovascolare (Gaede P 2008).

Restrizione proteica

Alcuni studi clinici randomizzati hanno dimostrato un effetto benefico della restrizione dell'introito proteico sulla progressione della nefropatia (Nezu U 2013).

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 V.B1**. 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 >5 anni, in tutti i soggetti con diabete tipo 2 al momento della diagnosi di diabete e nelle donne con diabete 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 (Parving HH 2001; Asselbergs FW 2004), 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 con diabete (Annali 2011). 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 (MacIsaac RJ 2004; Retnakaran R 2006; Penno G 2011). 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 (Earley A 2012; Hsu CY 2012).

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 V.B2**); 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 (Levey AS 2011; KDIGO 2012).

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 m^2 o se vi sono difficoltà nella gestione dell'ipertensione o dell'iperpotassiemia. È necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è <30 ml/min/1,73 m^2; una consulenza precoce in questi pazienti ha infatti dimostrato di ridurre i costi, migliorare la qualità della cura e ritardare l'ingresso in dialisi (Levinsky NG 2002).

Tabella V.B2 Stadi della malattia renale cronica

Stadio	Descrizione	GFR (ml/min per 1,73 m^2)
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

* Il danno renale è definito dalla presenza di albuminuria, anormalità del sedimento urinario, ematochimiche, anatomopatologiche o degli esami strumentali.

Bibliografia

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

Annali AMD 2011. Focus su: pattern assistenziali in base al livello di funzionalità renale

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

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

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

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

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

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

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

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

Dojki FK, Bakris G. Nonsteroidal mineralocorticoid antagonists in diabetic kidney disease. CurrOpinNephrolHypertens 2017;26:368-374

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

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 SocNephrol 2011;22:537-544

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

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

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

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

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
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
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
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
KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013;3:1-150
KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of Blood Pressure in CKD. Kidney Int 2012(suppl);2:363-369
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
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
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
Levinsky NG. Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. AnnInternMed 2002;137:542-543
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
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
MacIsaac RJ Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:195-200
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
Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377:839-848
Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in
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
Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-657.
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
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 SocNephrol 2009;20:1813-1821
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
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
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
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
Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-1844
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 InternMed 2013;274:176-191
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
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
Registro Italiano di Dialisi e Trapianto. www.sin-italy.org
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
Remission Clinic Task Force: Clinical Research Center "Aldo e CeleDaccò". The remission clinic approach to halt the progression of kidney disease. J Nephrol 2011;24:274-281
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

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

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

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

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

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

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

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-334

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

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

C. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA RETINOPATIA DIABETICA

Raccomandazioni generali
Ottimizzare il compenso glicemico riduce il rischio e la progressione della retinopatia. *I 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 con diabete e retinopatia non proliferante grave, che può evolvere rapidamente nella forma proliferante. *I A*

Ottimizzare il controllo pressorio riduce il rischio e la progressione della retinopatia. *I 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. *VI A*

I pazienti con diabete tipo 2 dovrebbero avere una prima valutazione del fundus oculi in dilatazione, alla diagnosi di diabete. *VI A*

I successivi esami, in entrambi i tipi di diabete, dovrebbero essere ripetuti almeno ogni 2 anni. Se la retinopatia è presente , l'esame dovrà essere effettuato più frequentemente. *VI A*

Le donne con diabete che pianificano una gravidanza dovrebbero essere sottoposte ad un esame completo dell'occhio ed essere informate sui rischi dello sviluppo o della progressione della retinopatia diabetica. *VI A*

Le donne con diabete in gravidanza dovrebbero essere sottoposte ad 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). *VI 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. L'uso della retinografia digitale si va diffondendo per la sua praticità e le potenziali applicazioni in telemedicina. *III A-B*

Diagnosi
La fluorangiografia retinica non è indicata come strumento per la diagnosi della retinopatia diabetica. *IV C*

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.** *VI D*

La fluorangiografia è sconsigliata in gravidanza. *VI B*

Screening della retinopatia diabetica (RD): classificazione delle lesioni e urgenza della consulenza oculistica
Vedi **Tabella V.C1** *VI 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. *I A*

La panfotocoagulazione retinica è indicata nei pazienti che presentano una retinopatia diabetica proliferante non ad alto rischio oppure una retinopatia non proliferante severa se il monitoraggio è reso problematico dalla scarsa collaborazione del paziente o da difficoltà logistiche. *I A*

In presenza di una retinopatia diabetica proliferante non ad alto rischio o non proliferante severa complicata da edema maculare, è preferibile eseguire il trattamento dell'edema con laser focale o iniezione intravitreale prima della panfotocoagulazione laser. *I A*

In presenza di una retinopatia diabetica proliferante ad alto rischio, l'inizio della panfotocoagulazione non deve essere ritardato ed il trattamento dell'edema maculare deve essere eseguito in concomitanza. *I A*

La vitrectomia associata a fotocoagulazione laser sarà eseguita a giudizio dell'oculista in condizioni particolari legate alla retinopatia diabetica proliferante avanzata. *I A*

L'iniezione intravitreale di farmaci antiangiogenici è stata proposta come alternativa alla panfotocoagulazione nel trattamento della retinopatia diabetica proliferante. *III C*

Trattamento dell'edema maculare diabetico
In pazienti con edema maculare clinicamente significativo non centrale, ossia se il centro della macula non è coinvolto, è indicata la fotocoagulazione laser. In pazienti 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. *I 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 centralsubfield 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 centralsubfield è superiore a 400 µm. *III B*

Follow-up
La frequenza 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. *VI A*

Tabella V.C1 Screening della retinopatia diabetica (RD): classificazione delle lesioni e urgenza della consulenza oculistica

Sintomi e segni	Diagnosi presuntiva	Azione
• Assenza di disturbi visivi • Nessuna lesione	Assenza di RD	*Rivedere in sede di screening a 12-24 mesi*
• Assenza di disturbi visivi • Microaneurismi isolati	RD non proliferante lieve	*Rivedere in sede di screening a 12 mesi*
• Assenza di disturbi visivi • Emorragie isolate e/o microaneurismi e/o essudati duri isolati e a più di un terzo di diametro papillare dal centro della macula • Noduli cotonosi non associati ad altri segni di retinopatia non proliferante grave	RD non proliferante moderata	*Rivedere in sede di screening a 6-12 mesi*

segue **Tabella V.C1** Screening della retinopatia diabetica (RD): classificazione delle lesioni e urgenza della consulenza oculistica

• Assenza o presenza di disturbi visivi • Essudati duri a circinnata o a placca, all'interno delle arcate vascolari temporali • Qualsiasi altro reperto che l'osservatore non si senta in grado di interpretare con sicurezza • Segni di pregressa fotocoagulazione se il paziente non risulta seguito regolarmente da un oculista	RD non proliferante moderata con possibile DME	*Approfondire entro 3-6 mesi in ambiente specialistico*
• Assenza o presenza di disturbi visivi • Irregolarità venose (a corona di rosario, formazione di anse, sdoppiamenti) e/o • Emorragie multiple e/o • Noduli cotonosi multipli e/o • Anomalie microvascolariintraretiniche (IRMA)	RD non proliferante grave (preproliferante)	*Approfondire entro 3 mesi in ambiente specialistico*
• Riduzione dell'acuità visiva non correggibile mediante foro stenopeico • Emorragie e/o essudati duri entro un terzo di diametro papillare dalla macula	Edema maculare clinicamente significativo o Maculopatia ischemica	*Approfondire con urgenza in ambiente specialistico*
• Neovasi della papilla ottica e/o della retina • Emorragie preretiniche	RD proliferante	*Approfondire con urgenza in ambiente specialistico*
• Neovasi di grandi dimensioni (>1/3 dell'area papillare) o neovasi associati a emorragie preretiniche	RD proliferante ad alto rischio	*Approfondire con urgenza in ambiente specialistico*
• Tessuto fibrovascolare retino-vitreale o papillo-vitreale • Distacco di retina • Rubeosi dell'iride	Oftalmopatia diabetica avanzata	*Approfondire con urgenza in ambiente specialistico*

RD, retinopatia diabetica; DME, edema maculare diabetico.

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 ad 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 a prevalenza e incidenza della cecità legale (residuo visivo non superiore a 1/20 nell'occhio migliore) nei pazienti con diabete, 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 ad 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 con diabete, 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 (Yau JW 2012).

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 (Klein R 1984; , Klein R 1984bis). 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 (Klein R 1989; Klein R 1989bis).

Secondo i dati dei 25 anni di follow-up della più importante survey epidemiologica sulla RD, il Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (Klein R 2008), 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 (Porta M 1995) 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%) (Cruciani F 2010). Da un'indagine più recente condotta fra 15.725 membri dell'Unione Italiana Ciechi, di cui 6.133 (39%) ipovedenti e 9.592 (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%) (Cruciani F 2011).

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_{1c}, 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 (Klein R 2009).

Dati analoghi che suggeriscono una ridotta incidenza di RD proliferante nel diabete tipo 1 sono stati pubblicati in Danimarca (Hovind P 2003) e in Finlandia (Kytö JP 2011). 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 (Wong TY 2009). La tendenza potrebbe tuttavia essere di un ritardo nello sviluppo della RD proliferante, piuttosto che di una sua riduzione in termini assoluti (DCCT 1996).

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 si 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 (Saaddine JB 2008).

Prevenzione e trattamento medico della retinopatia diabetica

Il controllo glicemico rimane il più importante dei fattori di rischio modificabili. È 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 (DCCT 1993) che in quelli tipo 2, indipendentemente dal tipo di trattamento ipoglicemizzante seguito (UKPDS 1998). Inoltre, gli effetti di qualunque periodo di buon controllo metabolico sembrano persistere nel tempo grazie ad un non meglio caratterizzato effetto di "memoria metabolica" (DCCT/EDIC 2009). 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 (Boussageon R 2011; Hemmingsen B 2011).

La sensazione clinica che l'ipertensione arteriosa possa peggiorare l'evoluzione della retinopatia ha trovato conferma definitiva nello studio UKPDS (UKPDS 1998). 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 (ADVANCE 2007) e ACCORD (ACCORD 2010) 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. Tuttavia, lo studio FIELD ha mostrato una riduzione del 30% circa nella necessità di ricorrere alla laser-terapia per EMD e RDP in pazienti trattati con fenofibrato 200mg/die. Il farmaco ha prevenuto la progressione e la necessità di laserterapia in retinopatie pre-esistenti, indipendentemente dall'effetto metabolico, ma non è stato efficace in termini di prevenzione primaria [Keech, A. C. (2007)]. Peraltro, l'endpoint della retinopatia era solo un obiettivo terziario, misurato in 1012 pazienti dei 9795 arruolati. Inoltre, le conclusioni ricavabili dallo studio sono limitate dall'uso non omogeneo di statine [Lim, L. S2010].

Un altro trial clinico, l'ACCORD-Eye (The ACCORD Study Group 2010) ha confermato la ridotta progressione della RD in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con fenofibrato e statine, a confronto con pazienti trattati solo con statine. La riduzione era simile a quella osservabile intensificando il controllo glicemico, ma con un buon profilo di sicurezza e senza aumentare il rischio di ipoglicemia (Scheen, A. J.2010). I meccanismi possibili per spiegare questo effetto inaspettato del fenofibrato restano comunque da definire.

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 (Bruno G 2012). Nel 2014, la percentuale era salita solo all'11%

(Osservatorio ARNO Diabete 2015). 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 (Ogata N 2001). 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 (Lavinsky D 2011). Anche i dati della microperimetria incoraggerebbero l'utilizzo di questo nuovo approccio meno aggressivo nel trattamento dell'edema maculare clinicamente significativo (Vujosevic S 2010). Tuttavia, lo strumento laser utilizzato per il trattamento micropulsato è scarsamente diffuso.

I farmaci intravitreali. I farmaci intravitreali vengono utilizzati da diversi 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 (Lee SS 2009). 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 e si intravede per il futuro anche un utilizzo alternativo alla fotocoagulazione panretinica dei farmaci anti-VEGF (Boyer DS 2014; Simunovic MP 2015; Olsen TW 2015).

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

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

American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2016. Available at: www.aao.org/ppp.

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

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

Boyer DS1, Nguyen QD2, Brown DM3, Basu K4, Ehrlich JS4; RIDE and RISE Research Group Ophthalmology. 2015 Dec;122(12):2504-13.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.08.006. Epub 2015 Oct 9.

Bressler SB, Glassman AR, Almukhtar T, Bressler NM, Ferris FL, Googe JM Jr, Gupta SK, Jampol LM, Melia M, Wells JA 3rd;Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.. Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema.

Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. Ophthalmology 2013;120: 2013–2022

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

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

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

Gross JG, et al. Panretinal Photocoagulation vs IntravitreousRanibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. Jama, 2015;314(20):2137-46

Gross JG. Panretinal Photocoagulation vs IntravitreousRanibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy, Jama, 2015.

Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, Boyer DS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O1, Metzig C, Holz FG. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmology. 2016 Nov;123(11):2376-2385.

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

Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. Diabetes Care 2003;26:1258-1264

Keech, A. C., Mitchell, P., Summanen, P. A., O'Day, J., Davis, T. M. E., Moffitt, M. S., Taskinen, M. R., Simes, R. J., Tse, D., Williamson, E., Merrifield, A., Laatikainen, L. T., D'Emden, M. C., Crimet, D. C., O'Connell, R. L., Colman, P. G. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet 370, 1687–97 (2007).

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

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

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

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

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

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

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

Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA Jr, et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or highdensitymicropulse photocoagulation for diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:4314-4323

Lee SS, Hughes PM, Robinson MR. Recent advances in drug delivery systems for treating ocular complications of systemic diseases. CurrOpinOphthalmol 2009;20:511-519

Lim, L. S., Liew, G., Cheung, N., Mitchell, P. & Wong, T. Y. Mixed messages on systemic therapies for diabetic retinopathy. Lancet 376, 1461; author reply 1462 (2010)

Linee guida per lo screening, la diagnosticae il trattamento della retinopatia diabetica in Italia. Il Diabete 2016;28:190-231

Long-term outcomes of phakic patients with diabetic macular oedema treated with intravitreal fluocinoloneacetonide (FAc) implants.

Meier JS148-Week Results from the VISTA and VIVID Ophthalmology 2016

Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118:615-625

Mitchell P, RESTORE Ophthalmology 2011.

Ogata N, Ando A, Uyama M, et al. Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. Graefes Arch ClinExpOphthalmol 2001;239:87-95

Olsen TW. Anti-VEGF Pharmacotherapy as an Alternative to Panretinal Laser Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy. JAMA 2015;314:315-316

Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2015. Volume XXIII - Collana "Rapporti ARNO". http://osservatorioarno.cineca.org)

Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials.

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

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

Scheen, A. J. & Van Gaal, L. F. [Clinical study of the month. Accord-lipid and accord-eye: towards a new positioning of fenofibrate in the management of type 2 diabetes]. Rev. Med. Liege 65, 533–9 (2010)

Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA).Ophthalmologica.2017;237(4):185-222.

Schmidt-Erfurth U. Guidelines DME EURETINA, Ophthalmologica 2017;

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

Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J, Bainbridge J, Tudor-Edwards R, Hopkins D, Hykin P; CLARITY Study Group. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. Lancet. 2017 Jun 3;389(10085):2193-2203.

Sivaprasad S. CLARITY at 52 weeks Lancet. 2017.

Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, Wykoff CC, Gardner TW.Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association.

Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, Wykoff CC, Gardner TW. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Mar;40(3):412-418

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

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

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

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

Ting DSW, Tan GSW. Telemedicine for Diabetic Retinopathy Screening. JAMA Ophthalmol. 2017 May 18. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1257

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

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

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

Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. Two years results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. Ophthalmology 2016; 123:1351-9

Wells JA. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema, Ophthalmology 2016

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

Yang Y, Bailey C, Holz FG, Eter N, Weber M, Baker C, Kiss S, Menchini U, Ruiz Moreno JM, Dugel P, Lotery A; FAME study group.

Yang Y, Bailey C, Holz FG, Eter N, Weber M, Baker C, Kiss S, Menchini U, Ruiz Moreno JM, Dugel P, Lotery A; FAME study group.

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

D. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA NEUROPATIA DIABETICA

Ottimizzare il compenso glicemico riduce il rischio di insorgenza e progressione della neuropatia.
I A per diabete tipo 1
II B per diabete tipo 2

Considerare un intervento multifattoriale mirato all'ottimizzazione della glicemia ed alla riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare per la prevenzione della neuropatia autonomica cardiovascolare nel diabete di tipo 2. ***II B***

Lo screening della neuropatia deve essere eseguito in tutti i soggetti con diabete tipo 2 alla diagnosi e nel caso del diabete tipo 1 dopo 5 anni di malattia. Le successive valutazioni devono avere cadenza annuale. ***VI 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. ***I 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. ***VI B***

Qualora sia diagnosticata la polineuropatia diabetica, è utile che il paziente sia inserito in un programma di prevenzione delle ulcerazioni che includa l'educazione. ***VI B***

Per la diagnosi di polineuropatia diabetica dolorosa è necessaria la presenza di dolore neuropatico nella stessa localizzazione dei sintomi e dei segni neuropatici.
L'identificazione del dolore neuropatico si basa sulla storia e sull'esame clinico, e si avvale dell'utilizzo di dispositivi di screening validati come il DN4.
La valutazione della risposta al trattamento del dolore neuropatico richiede una misura dell'intensità del dolore come la scala numerica a 11 punti di Likert. ***III A***

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 e i segni sono tardivi. ***VI 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) e macroangiopatiche, prima di un interventochirurgico maggiore, nella preparazione di un programma di attività fisica, nei diabetici con storia di scarso controllo glicemico, ed in presenza di ipoglicemia asintomatica. ***VI B***

Trattamento
Il trattamento farmacologico è indicato per il dolore neuropatico della polineuropatia diabetica e per le forme cliniche della neuropatia autonomica per ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita.
I A per il dolore neuropatico
II B per la neuropatia autonomica

Polineuropatia diabetica (DPN)

Clinica. 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 toraco-addominali e la amiotrofia (Boulton 2005).

La polineuropatia diabetica (DPN) è stata di recente ridefinita come una polineuropatia simmetrica sensitivo-motoria lunghezza-dipendente nei pazienti con diabete attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica ed a cofattori di rischio cardiovascolare (Tesfaye 2010).

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 (Spallone 2016). Uno studio multicentrico italiano condotto su pazienti con diabete 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 (Fedele 1997). Uno studio condotto in Piemonte in una coorte di 379 soggetti con diabete tipo 1 ha mostrato una prevalenza di DPN del 28,5% (Veglio 1993). 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 (Jaiswal 2013).

Tra i fattori di rischio vi sono: controllo glicemico, durata del diabete, età, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta e consumo di alcol (Boulton 2005; Veglio 1993). Il ruolo delle componenti della sindrome metabolica sta emergendo come rilevante in particolare nel diabete di tipo 2 e nella forma dolorosa (Spallone 2013), così come vi è documentazione di polineuropatia nel prediabete (Lee 2015) e nella sindrome metabolica (Callaghan 2016; O'Brien 2017).

Screening e diagnosi. 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 V.D1**) (Fedele 1997, Feldman 1994, ADA Standard 2017). 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 SID "Neuropatia diabetica" ha messo a punto una cartella elettronica che incorpora alcuni di questi sistemi in un percorso guidato alla diagnosi di DPN.

La valutazione dei segni è necessaria in quanto in più della metà dei casi la DPN è asintomatica, esponendo il paziente al rischio di lesioni ai piedi (Bril 2013, IWGDF 2007).

L'esame neurologico raccomandato è finalizzato alla ispezione dei piedi e all'identificazione della perdita della sensibilità protettiva (LOPS: Loss Of Protective Sensation) (IWGDF 2007), che se presente rende opportuno l'inserimento del paziente in un programma di prevenzione delle ulcerazioni che includa l'educazione e la formazione strutturata degli operatori sanitari (IWGDF 2007, Dorresteijn 2012).

L'esame clinico iniziale è semplice e non richiede dispositivi costosi. Può essere condotto utilizzando le modalità della **Tabella V.D2** (Boulton 2005; ADA 2017; Bril 2013), 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 il riflesso achilleo.

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 (Boulton 2005; ADA 2017; Bril 2013; IWGDF 2007). Nuovi dispositivi maneggevoli di screening sono stati proposti di recente per valutare la com-

Tabella V.D1. Diabetic Neuropathy Index (DNI).

	Punteggio (per ogni lato)
Ispezione del piede: • deformità • cute secca • callosità • infezione • ulcera	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.

Tabella V.D2 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

promissione di sudorazione, sensibilità vibratoria, pressoria, e termica a livello degli arti inferiori, e anche della funzione del nervo surale (Papanas 2014). 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 (Papanas 2014). 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 (Tesfaye 2010; Dyck 2011), 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 (Tesfaye 2010; Dyck 2011).

La diagnosi di DPN è di esclusione, anche se raramente nelle forme tipiche sono necessari esami strumentali (Boulton 2005; Bril 2013). Deficit di sensibilità a distribuzione simmetrica e distale con o senza sintomi neuropatici tipici sono altamente suggestivi di DPN; mentre nei casi con presentazione atipica (prevalenza di deficit motori, distribuzione asimmetrica, decorso rapido) è necessario richiedere una consulenza neurologica e l'esecuzione di esami elettrofisiologici (Boulton 2005; Tesfaye 2010; ADA 2017 Bril 2013).

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 con la valutazione delle soglie termiche (Tesfaye 2010; Malik 2011).

Inoltre nei soggetti con diabete possono presentarsi neuropatie periferiche non diabetiche, suscettibili di trattamento come la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), o altre cause di polineuropatia come chemioterapia, la carenza di vitamina B12, le gammopatie monoclonali, l'ipotiroidismo e l'uremia. Queste condizioni 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.

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 (Tesfaye 2013). Il dolore neuropatico si definisce come un dolore che nasce come diretta conseguenza di una lesione o malattia del sistema somatosensitivo (Tesfaye 2010; Treede 2008). Per la diagnosi di neuropatia diabetica dolorosa occorre che sia presente dolore neuropatico e che questo sia riferibile alla DPN, quindi con la stessa localizzazione dei deficit sensitivi (Treede 2008). Sono in uso dispositivi di screening per discriminare il dolore neuropatico da quello nocicettivo, tra cui il DN4 (Cruccu 2009; Spallone 2012). Il DN4 è un questionario con un breve esame obiettivo nell'aria del dolore, di facile uso anche da parte di non specialisti, che dimostra (al *cut-off* di 4) una sensibilità dell'80% e specificità del 91% per la diagnosi di dolore neuropatico (Cruccu 2009) e di neuropatia diabetica dolorosa (Spallone 2012)

(**Tabella V.D3**). Per la valutazione della risposta al trattamento è necessaria una misura dell'intensità del dolore come la scala numerica a 11 punti di Likert, e sono utili questionari di valutazione dell'impatto del dolore sulla qualità della vita come il Brief Pain Inventory (Cruccu 2009).

Prevenzione e trattamento. 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 da un'analisi Cochrane (Callaghan 2012), e da studi più recenti (Ang 2014; Martin 2014), 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 (Callaghan 2012).

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 o le misure di neuropatia usate come outcome poco sensibili per documentare un eventuale beneficio) non hanno documentato costantemente efficacia protettiva sulla DPN (risultati positivi negli studi UKPDS, Kumamoto, ACCORD e BARI 2D; risultati non superiori al trattamento non intensivo nel VADT, Steno-2, ADVANCE, HOME e ADDITION) (Callaghan 2012; Ang 2014; Martin 2014; Pop-Busui 2013; ADVANCE CC 2008; Charles 2011; Okhubo 1993). È 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 (come si è visto nello Steno-2 ma solo per la neuropatia autonomica cardiovascolare). Inoltre l'intervento sullo stile di vita (in particolare l'esercizio fisico) ha dimostrato effetti benefici sui sintomi neuropatici o su alcune misure di DPN nel prediabete e nel diabete di tipo 2 ma in studi di numerosità limitata (Balducci 2006; Singleton 2015).

Malgrado i molti studi clinici e farmaci testati, non vi sono evidenze a sostegno di raccomandazioni su terapie farmacologiche "patogenetiche" della DPN che siano in grado di modificarne la storia naturale (Tesfaye 2010; Pop-Busui 2017).

Tabella V.D3 Questionario di screening del dolore neuropatico DN4*.

Questionario DN4 Compilare il questionario scegliendo una risposta per ciascuno dei punti proposti nelle domande riportate sotto:		
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. FORMICOLIO	SI	NO
5. PUNTURE DI SPILLO	SI	NO
6. INTORPIDIMENTO	SI	NO
7. SENSAZIONE DI PRURITO	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?**		
8. IPOESTESIA AL TATTO	SI	NO
9. IPOESTESIA ALLA PUNTURA	SI	NO
Domanda 4. Nell'area dolente il dolore può essere causato o peggiorato dallo		
10. SFIORAMENTO DELLA PELLE	SI	NO
PUNTEGGIO DEL PAZIENTE: ..... / 10		

*Un punteggio ≥4 suggerisce la natura neuropatica del dolore

Nei casi di neuropatia dolorosa è necessario instaurare un trattamento farmacologico (Boulton 2005; ADA 2017; Bril 2013; Malik 2011). Sono attualmente disponibili diversi farmaci con efficacia confermata da trial controllati e randomizzati; tuttavia, a eccezione della duloxetina e del pregabalin (e del gabapentin in Italia), nessuno di essi è specificamente autorizzato per il trattamento del dolore da DPN (ASPE 2006; Dworkin 2010; NICE 2017; Attal 2010; Tesfaye 2010). La FDA ha approvato insieme a pregabalin e duloxetina, il tapentadolo per il trattamento del dolore da DPN. Nessuno di questi farmaci comunque garantisce una significativa riduzione del dolore in tutti i casi, anche se usati in combinazione.

Il trattamento della neuropatia dolorosa è quindi spesso problematico a causa dell'efficacia limitata dei farmaci disponibili e dei frequenti eventi avversi, che rendono necessari la titolazione e il monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza del trattamento; in caso di inefficacia o di eventi avversi significativi è infatti necessario il passaggio da una classe di farmaci a un'altra.

Sono disponibili pochi studi di efficacia comparativa o che includano outcome 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 in sicurezza ed al miglioramento della qualità di vita (ASPE 2006; Dworkin 2010; NICE 2017; Attal 2010; Tesfaye 2010; Bril 2011). Soprattutto negli anziani è necessaria particolare attenzione alla funzione fisica, mentale, e sociale ed a perseguire un controllo ottimale del dolore senza impatto negativo sulla qualità di vita (Reid 2015). Così come soprattutto in questi pazienti sarebbe indicato un approccio multidimensionale ed interdisciplinare alla gestione del dolore cronico neuropatico (Tamburin 2016).

Nella **Tabella V.D4** sono riassunti i farmaci di prima linea per il trattamento della neuropatia diabetica dolorosa (ASPE 2006; Dworkin 2010; NICE 2017; Attal 2010; Tesfaye 2010; Bril 2011; Finnerup 2015; Pop-Busui 2017). Malgrado gli antidepressivi triciclici (TCA) siano stati utilizzati ampiamente in passato, soprattutto l'amitriptilina, e inseriti come farmaci di prima linea in quasi tutte le linee guida anche recenti, il grado di evidenza sulla loro efficacia è basso-moderato (mentre quello per duloxetina, pregabalin e gabapentin è alto), e occorre cautela negli anziani per rischio di sedazione e cadute, con titolazione più lenta e non superando la dose di 75 mg/die (Finnerup 2015).

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) (Dworkin 2010, NICE 2017, Attal 2010, Tesfaye 2010, Bril 2011). Attenzione ad una corretta gestione della terapia con oppioidi viene sollecitata dalle recenti linee guida del CDC statunitense sulla prescrizione degli oppioidi per il dolore cronico (2016), che partono dalla premessa che l'evidenza di efficacia a lungo termine per il dolore cronico è limitata e che l'uso degli oppioidi si associa a rischi rilevanti tra cui disordini di uso e overdose, per definire quando iniziare o continuare gli oppioidi, i criteri di selezione, dose, durata, follow-up e discontinuazione, la valutazione dei rischi e la gestione degli eventi avversi degli oppioidi (CDC 2016). È necessaria quindi una prescrizione consapevole degli oppioidi per il dolore cronico della DPN.

Tabella V.D4. Farmaci di prima linea per il trattamento della neuropatia diabetica dolorosa da scegliere in base a comorbilità presenti e controindicazioni.

Classe	Molecola	Dose usuale
Antidepressivi Triciclici	Amitriptilina	da 10 a 75 mg/die in monosomministrazione
Alfa2-delta ligandi	Gabapentin	da 300 a 3600 mg/die in 3 somministrazioni
	Pregabalin	da 150 a 600 mg/die in 2-3 somministrazioni
Antidepressivi serotoninergici noradrenergici (SNRI)	Duloxetina	60-120 mg/die in monosomministrazione

Le dosi indicate si riferiscono a pazienti adulti. È 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.

Altre opzioni di possibile utilità specie in presenza di controindicazioni o bassa tollerabilità ai farmaci orali sono le terapie topiche con capsaicina per forme localizzate di dolore, e fisiche con la TENS con buon profilo di sicurezza (Dworkin 2010, Bril 2011, Dubinsky 2010). La capsaicina crema (0.075%) è un prodotto da banco, il cerotto di capsaicina all'8% è stato approvato dall'EMA e di recente anche dall'AIFA per il dolore neuropatico periferico anche diabetico, ne è consentito l'uso solo sotto supervisione di un medico e garantendo il rispetto di varie avvertenze e precauzioni (AIFA), ed è in corso di definizione la sua accessibilità visto anche il costo elevato. Mancano evidenze conclusive su trattamenti non farmacologici come agopuntura (Ferraro 2016, Dimitrova 2017), e psicoterapia (terapia cognitivo comportamentale) (Tamburin 2016).

Per i limiti sia di efficacia sia di tollerabilità dei farmaci disponibili si sono sperimentate terapie di combinazione con farmaci di diverse classi agenti quindi su diversi meccanismi patogenetici del dolore neuropatico, in particolare gabapentin o pregabalin con oppioidi o antidepressivi, con quasi costante guadagno in efficacia e sicurezza (Chaparro 2012). L'associazione di tramadolo con TCA o SNRI dovrebbe essere evitata per il rischio di sindrome serotoninergica. Lo 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 (Tesfaye 2013).

Le ultime raccomandazioni per il trattamento del dolore neuropatico del NeuPSIG della IASP 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 (Finnerup 2015). Il recente Position Statement dell'ADA ribadisce pregabalin, duloxetina, gabapentin e TCA come farmaci di prima linea con una minore forza di raccomandazione per gabapentin e TCA, e colloca anche il tramadolo tra i farmaci di terza linea (Pop-Busui 2017).

Persistono criticità nella pratica clinica del trattamento del dolore neuropatico della DPN: se i pochi dati disponibili di follow-up suggeriscono che esistono pazienti resistenti al trattamento che necessitano di terapia combinata con 2 o 3 farmaci inclusi gli oppioidi (Mai 2017), è ben documentato che almeno un terzo delle persone affette non riceve alcun trattamento e due terzi di quelle trattate non ricevono i farmaci giusti (Bouhassira 2013), e anche in chi è trattato con i farmaci adeguati vi è un diffuso sottodosaggio (Happich 2014). Vista la prevalenza intorno al 16% di questa forma e le sue ricadute cliniche,è necessario implementare l'applicazione delle linee guida.

Neuropatia vegetativa

Clinica. La neuropatia autonomica diabetica è definita come una compromissione del sistema nervoso autonomo nell'ambito del diabete non attribuibile ad altre cause (Spallone 2011). È una complicanza frequente del diabete che si associa ad aumento della mortalità e della morbilità cardiovascolare (Vinik 2003, Spallone 2011). Interessa circa il 20% dei pazienti e può superare il 30% nei soggetti con diabete di tipo 1 e il 60% in quelli di tipo 2 di età più avanzata o maggiore durata del diabete, ma la sua forma precoce è presente anche nel 15.3% delle persone di tipo 2 alla diagnosi come documentato recentemente in Italia (Zoppini 2015). Oltre ad età e durata della malattia, il compenso glicemico e i fattori di rischio cardiovascolare sono predittori della comparsa della complicanza (Vinik 2003, Spallone 2011).

Le manifestazioni cliniche della neuropatia autonomica sono numerose e possono interessare tutti gli apparati e le funzioni sotto controllo neurovegetativo: sistema cardiovascolare, gastrointestinale, urogenitale, sudomotorio, endocrino e pupillare.

La neuropatia autonomica cardiovascolare (CAN) è la forma clinicamente più importante (Bril 2013, Vinik 2003, Spallone 2011). La CAN è fattore di rischio per morbilità e mortalità cardiovascolare (odds ratio per mortalità per tutte le cause di 3,65 in una meta-analisi di 15 studi per 2900 pazienti seguiti per 1-16 anni) (Vinik 2003, Spallone 2011). Altri studi più recenti, tra cui lo studio ACCORD, hanno confermato la predittività sulla mortalità per tutte le cause e per cause cardiache di alcuni indici di funzione autonomica (tachicardia, ridotta variabilità della frequenza cardiaca, al-

lungamento dell'intervallo QT, ipotensione ortostatica e reverse dipping), anche indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare e da fattori correlati al diabete con un rischio relativo variabile da 1.5 a 7 (Spallone 2011, Bernardi 2011). In particolare, uno studio in soggetti con diabete tipo 1 con follow-up di 5 anni ha documentato che il prolungamento dell'intervallo QT (QT corretto >440 msec), che è un indice specifico di CAN, era l'unico predittore indipendente di mortalità (odds ratio 24,6) (Veglio 2000). Indici di CAN sono anche predittori di ischemia miocardica silente (come emerge da una meta-analisi e dallo studio DIAD) e di ictus, di instabilità cardiovascolare perioperatoria, di progressione di nefropatia diabetica e di ipoglicemia severa (Spallone 2011, Kadoi 2010, Yun 2014). Queste osservazioni sottolineano la necessità dello screening per la neuropatia autonomica diabetica, che potrebbe permettere il trattamento delle forme cliniche, una stratificazione del rischio cardiovascolare e la modulazione degli interventi preventivi nelle persone con tale complicanza (Spallone 2011, Bernardi 2011).

Screening e diagnosi. Riguardo alla diagnosi della CAN sono disponibili le raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari prodotte dal gruppo di studio SID "Neuropatia diabetica" (Spallone 2007, Spallone NMCD 2011). I segni clinici di CAN sono tachicardia a riposo e ipotensione ortostatica, i sintomi sono palpitazioni, sintomi ortostatici, e intolleranza all'esercizio. Altre anormalità associate alla CAN, oltre ad allungamento dell'intervallo QT e reverse dipping, sono la perdita delle variazioni riflesse della frequenza cardiaca, una ridotta sensibilità del baroriflesso, e uno squilibrio simpatovagale con predominanza simpatica (Spallone DMRR 2011), che rappresentano ipotetici meccanismi sottostanti l'eccesso di mortalità e morbilità associato alla CAN (Vinik 2003, Spallone DMRR 2011, Bernardi 2011).

Lo screening della neuropatia autonomica diabetica include la valutazione di sintomi e segni pertinenti. Per quanto i sintomi siano aspecifici e da soli non sufficienti per la diagnosi, vanno ricercati nel singolo paziente per mettere in atto le indagini necessarie ad una diagnosi differenziale (Spallone NMCD 2011). Il questionario COMPASS è stato proposto per la valutazione dei sintomi autonomici e di recente validato (nella sua versione italiana) per la neuropatia autonomica diabetica (Greco 2017). L'esecuzione del test dell'ipotensione ortostatica e dell'ECG per tachicardia e allungamento del QT consentono di identificare la presenza dei segni clinici di CAN.

Sintomi e segni clinici però sono incostanti o tardivi, per cui la diagnosi di CAN richiede l'esecuzione dei test cardiovascolari (la batteria di Ewing) riconosciuti come il gold standard per sensibilità, specificità, riproducibilità, standardizzazone e facilità di esecuzione (Tesfaye 2010, Spallone DMRR 2011). Si basano sulle modificazioni riflesse della frequenza cardiaca (*deep breathing*, manovra di Valsalva e *lying-to-standing*) o della pressione arteriosa (ipotensione ortostatica), ed esplorano i primi prevalentemente la funzione cardiaca vagale, mentre il test dell'ipotensione ortostatica valuta la funzione simpatica (Spallone Il Diabete 2009, Spallone DMRR 2011). L'esecuzione di questi test richiede la disponibilità di uno sfigmomanometro e di un elettrocardiografo, ma sono in commercio software che ne facilitano e standardizzano esecuzione ed analisi. L'esecuzione con cadenza annuale del test dell'ipotensione ortostatica anche indipendentemente dalla presenza di sintomi ortostatici è raccomandata da diverse società scientifiche nelle persone con diabete in particolare con ipertensione ed età >50 anni (Spallone DMRR 2011, *ESC 2013*, Gibbons 2007). L'ipotensione ortostatica è un'evenienza comune nelle persone con diabete ospedalizzate per il sovrapporsi alla forma neurogena di fattori esacerbanti o causali non neurogeni correlati al ricovero, va identificata per prevenirne le complicanze immediate come cadute e trattamento antiipertensivo inappropriato (si veda a questo riguardo il documento SID sulla gestione della persona con diabete ricoverata per altra patologia) (Bruttomesso 2016).

È da sottolineare che i test cardiovascolari sono soggetti a fattori confondenti, in particolare l'adeguatezza dello stimolo e l'età; la loro esecuzione deve quindi seguire procedure standardizzate e far riferimento a valori normativi età-correlati per i test basati sulla frequenza cardiaca, così come occorre cautela nell'interpretazione dei risultati in presenza di insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco, e uso di diuretici, alfa-litici, e psicofarmaci (Spallone Il Diabete 2009, Spallone DMRR 2011).

Almeno due test della frequenza cardiaca e il test dell'ipotensione ortostatica sono richiesti per la diagnosi di CAN. 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*).

Soggetti nei quali è più stringente l'indicazione ai test cardiovascolari sono quelli con storia di cattivo controllo glicemico, multipli fattori di rischio cardiovascolare, complicanze micro- e macroangiopatiche, in previsione di interventi chirurgici maggiori, nella preparazione di un programma di attività fisica, in presenza di sintomi o segni suggestivi di impegno autonomico inclusa l'inavvertenza dell'ipoglicemia (Spallone Il Diabete 2009, Spallone DMRR 2011, Pop-Busui 2017). Riguardo a questo aspetto, occorre ricordare che la risposta simpatoadrenergica all'ipoglicemia è attenuata nei diabetici con CAN (Fanelli 1997) e CAN **è fattore di rischio per ipoglicemie severe sia nel diabete di tipo 1** (Stephenson 1996) sia nel diabete di tipo 2 (Yun 2014), mentre la DPN è predittore di ipoglicemia negli studi Freemantle (Davis 2010) e Hypos-1 (Giorda 2015).

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) (Spallone DMRR 2011) (**Figura V.D1**).

Prevenzione e trattamento della CAN. Come per la polineuropatia diabetica vi è evidenza conclusiva che il controllo glicemico sia in grado di prevenire lo sviluppo di CAN nel diabete di tipo 1 (DCCT, EDIC), mentre nel diabete di tipo 2 solo una strategia multifattoriale intensiva è stata capace di ridurre lo sviluppo o progressione di CAN nello studio Steno-2 (Gaede 1999) con beneficio prolungato (Gaede 2016), ma non nello studio ADDITION (Charles 2013). L'intervento sullo stile di vita finalizzato al calo ponderale o all'esercizio fisico ha ottenuto risultati significativi su alcuni indici di funzione autonomica cardiovascolare in studi di piccola numerosità, la maggior parte non controllati, nel diabete di tipo 2 (Spallone DMRR 2011).

Il trattamento dell'ipotensione ortostatica è indicato solo nelle forme sintomatiche con l'obiettivo di minimizzare i sintomi ortostatici, non di normalizzare la caduta pressoria. Il primo approccio terapeutico prevede misure non farmacologiche (evitare farmaci esacerbanti) e strategie comportamentali cui educare il paziente (evitare situazioni favorenti, adeguato apporto di liquidi e sale, contromanovre fisiche nelle condizioni di stress ortostatico) (**Tabella V.D5**). Nel caso di insuccesso, si passa alla terapia farmacologica con midodrina (l'unico farmaco approvato per questa indicazione) o il fluoroidrocortisone (Gibbons 2017).

Neuropatia gastrointestinale. La neuropatia gastrointestinale è comune e può colpire qualsiasi tratto, provocando disfagia, gastroparesi, stipsi, diarrea, e incontinenza fecale. Lo screening della gastroparesi prevede una indagine annuale sulla presenza dei sintomi gastrici (nausea, vomito, sensazione di ripienezza, sazietà precoce, gonfiore epigastrico) anche con l'uso di questionari validati. La gastroparesi deve essere sospettata in pazienti con controllo glicemico irregolare, ipoglicemie

Figura V.D1 Stadi della neuropatia autonomica cardiovascolare.

Tabella V.D5 Strategie comportamentali per ridurre i sintomi di ipotensione ortostatica.

Evitare situazioni favorenti come:
- alzarsi in piedi rapidamente, prolungata stazione eretta
- sforzi durante minzione e defecazione
- attività fisica intensa (primo mattino e dopo i pasti)
- esposizione al caldo e caldo-umido (docce e bagni troppo caldi)
- pasti abbondanti ricchi di carboidrati, assunzione di alcol.

Dormire con la testa del letto sollevata (20°).
Adeguato apporto di liquidi e sale (almeno 1.5 L di acqua al giorno, e 4-6 g di sale, in assenza di controindicazioni).
Esercizio fisico prudente (incluso il nuoto).
Uso di collant a compressione graduale.
Contromanovre fisiche nelle condizioni di stress ortostatico, quali incrociare le gambe stando in piedi, piegare in avanti il busto a braccia incrociate, accovacciarsi, sollevare un piede su una sedia, sedersi su un seggiolino portatile (38 cm).
In condizioni di stress ortostatico o sintomi ortostatici bere 2 bicchieri da 250 ml di acqua fredda in rapida successione.

postprandiali immotivate, o con significativi sintomi gastrici senza altre cause riconosciute. La diagnosi di gastroparesi richiede la documentazione di ritardo dello svuotamento gastrico mediante scintigrafia gastrica (esame gold standard), o in alternativa con il breath test all'acido ottanoico con ^{13}C, test senza uso di radioattivo di recente approvato dalla FDA, dopo adeguato wash-out di farmaci interferenti, e garantendo livelli glicemici pre-test <200 mg/dl, visto l'effetto interferente dell'iperglicemia sullo svuotamento gastrico (Camilleri 2013, Phillips 2014).

In adulti con documentata gastroparesi può essere effettuato un tentativo terapeutico con misure dietetiche (assumere pasti piccoli e frequenti, ridurre grassi e fibre solubili, assicurando un buono stato di idratazione e nutrizione) (Camilleri 2013). Un modello di dieta a piccole particelle ha mostrato maggiore superiorità rispetto ad una dieta di controllo sui sintomi gastrici in 56 persone con gastroparesi diabetica (Olausson EA et al Am J Gastrenterol 2014; 109: 375-385). La terapia farmacologica comprende antiemetici e gastrocinetici come metoclopramide, domperidone, eritromicina o azitromicina (NICE Type 2 Diabetes 2017, Kempler 2011, Camilleri 2016), il cui uso in cronico è problematico viste le limitazioni poste dalle agenzie regolatorie al loro uso. EMA ha posto limitazioni all'impiego della metoclopramide (esclusivamente per uso a breve termine per un massimo di 5 giorni, alla dose massima di 30 mg/die in 3 somministrazioni), al fine di minimizzare i rischi di reazioni avverse neurologiche come sintomi extrapiramidali e discinesia tardiva irreversibile (EMA 2013, Ehrenpreis 2013), e del domperidone (uso in assenza di controindicazioni epatiche e cardiache alla dose massima di 30 mg/die per non più di 7 giorni) per un lieve aumento del rischio di allungamento del QT, aritmie e morti improvvise (EMA 2014). La possibilità di utilizzo della metoclopramide si restringe a condizioni di grave riacutizzazione dei sintomi gastrici non responsivi ad altri farmaci, e considerando le limitazioni anche per il domperidone e le interazioni tra gastrocinetici ed antiemetici, la terapia farmacologica della gastroparesi in cronico è un equilibrio difficile tra la necessità di trattamento di una forma invalidante causa di ospedalizzazione e quella di garantire la sicurezza (Camilleri 2016). In forme gravi refrattarie alla terapia medica occorre valutare terapie invasive come la stimolazione elettrica gastrica che per la NICE ha evidenza sufficiente a giustificarne l'uso (NICE 2014) e interventi sul piloro come la miotomia per via gastroscopica (Gastric peroral endoscopic myotomy, G-POEM), finalizzati alla correzione del pilorospasmo, una della anormalità neuromuscolari della gastropatia diabetica (Camilleri 2016).

Come per la DPN questi interventi terapeutici non modificano la storia naturale della neuropatia, ma hanno un impatto positivo sulla qualità della vita.

Altre forme. La localizzazione urogenitale è causa di disfunzione vescicale, disfunzione erettile ed eiaculazione retrograda (NICE Type 2 Diabetes 2017, Kempler 2011). È indicato uno screening annuale dei sintomi urinari e se presenti una ecografia vescicale con valutazione del residuo post-minzionale. Infine, possono essere compromesse la funzione pupillare e la funzione sudo-

motoria con sudorazione gustativa, anidrosi agli arti inferiori e iperidrosi compensatoria al tronco (Kempler 2011), fino alla comparsa di un quadro anemico secondario a inappropriata secrezione di eritropoietina (Spallone DMRR 2011).

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 diabetica" della SID (Bax).

Per ulteriori considerazioni su modalità di screening e diagnosi delle diverse forme di neuropatia diabetica, si rimanda al documento SID sull'appropriatezza nella prescrizione degli esami strumentali in diabetologia (SID 2017).

Bibliografia

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

AIFA Qutenza Grunenthal riassunto delle caratteristiche del prodotto. Accessibile alhttps://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=040111

American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. Sec. 10. In Standards of Medical Care in Diabetes2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1): S88–S98

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

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

Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F, Fallucca F. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. J Diabetes Complications. 2006;20:216-23.

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

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

Bouhassira D, Letanoux M, Hartemann A. Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study. PLoS One. 2013;8:e74195.

Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:956-962

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

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

Bruttomesso D, Sciacca L (Ed). La gestione della persona con diabete ricoverata per altra patologia. Bononia University Press, Bologna, 2016. http://www.siditalia.it/news/1121-06-05-2016-presentato-al-congresso-di-rimini-il-volume-la-gestione-della-persona-con-diabete-ricoverata-per-altra-patologia

Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2012;6:CD007543

Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, Satterfield S, Schwartz AV, Vinik AI, Feldman EL, Strotmeyer ES; Health ABC Study. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. Diabetes Care. 2016;39:801-7.

Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. Am J Gastroenterol. 2013;108:18-37

Camilleri M. Novel Diet, Drugs, and Gastric Interventions for Gastroparesis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:1072-80.

Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7. Art. No.: CD008943.

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

Charles M, Fleischer J, Witte DR, Ejskjaer N, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. Impact of early detection and treatment of diabetes on the 6-year prevalence of cardiac autonomic neuropathy in people with screen-detected diabetes: ADDITION-Denmark, a cluster-randomised study. Diabetologia. 2013;56:101-8.

Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur J Neurol 2010;17:1010-1018

Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2240-7.

Diabetic peripheral neuropathic pain. Consensus guidelines for treatment. American Society of Pain Educators. J Fam Pract 2006;suppl:3-19

Dimitrova A, Murchison C, Oken B. Acupuncture for the Treatment of Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Altern Complement Med. 2017;23:164-179.

Documento SID - Appropriatezza nella prescrizione degli esami strumentali in diabetologia. Accessibile al: http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari

Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, et al. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD001488

Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. MMWR Recomm Rep. 2016;65:1-49.

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

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

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

European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide.Accessibileal http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001854.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

European Medicines Agency. Restrictions on the use of domperidone-containing medicines.Accessibile al
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Domperidone-containing_medicines/human_referral_prac_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Fanelli C, Pampanelli S, Lalli C, Del Sindaco P, Ciofetta M, Lepore M, Porcellati F, Bottini P, Di Vincenzo A, Brunetti P, Bolli GB. Long-term intensive therapy of IDDM patients with clinically overt autonomic neuropathy: effects on hypoglycemia awareness and counterregulation. Diabetes. 1997;46:1172-81.

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

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

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

Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. Diabetologia. 2016;59:2298-307.

Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet. 1999;353:617-22.

Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, Karabin B, Kuritzky L, Lew M, Low P, Mehdirad A, Raj SR, Vernino S, Kaufmann H. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. J Neurol. 2017 Jan 3.

Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Aglialoro A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC; HYPOS-1 Study Group of AMD. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. Acta Diabetol. 2015;52:845-53.

Greco C, Di Gennaro F, D'Amato C, Morganti R, Corradini D, Sun A, Longo S, Lauro D, Pierangeli G, Cortelli P, Spallone V. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. Diabet Med. 2017;34:834-838.

Happich M, Schneider E, Boess FG, Wilhelm S, Schacht A, Birklein F, Ziegler D. Effectiveness of duloxetine compared with pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: results from a German observational study. Clin J Pain. 2014;30:875-85.

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

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

Kadoi Y. Perioperative considerations in diabetic patients. Curr Diabetes Rev 2010;6:236-246

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

Lee CC, Perkins BA, Kayaniyil S, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC, Zinman B, Hanley AJ. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. Diabetes Care. 2015;38:793-800.

Mai LM, Clark AJ, Gordon AS, Lynch ME, Morley-Forster PK, Nathan H, Smyth C, Stitt LW, Toth C, Ware MA, Moulin DE. Long-Term Outcomes in the Management of Painful Diabetic Neuropathy. Can J Neurol Sci. 2017:1-6.

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

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 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). J Hypertens. 2013;31:1281-357.

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

National Institute for Health and Clinical Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings Clinical guideline [CG173]. 2017. Accessibile al: https://www.nice.org.uk/guidance/cg173

National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. 2017. Accessibile al: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-Recommendations#managing-complications

National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guidelines on Gastroelectrical stimulation for gastroparesis. 2014. Accessibile al: https://www.nice.org.uk/guidance/ipg489

O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. Neurological consequences of obesity. Lancet Neurol. 2017 Jun;16(6):465-477.

Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. 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;28:103-17.

Olausson EA, Störsrud S, Grundin H, Isaksson M, Attvall S, Simrén M. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2014;109:375-85.

Papanas N, Ziegler D. New vistas in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. Endocrine 2014;47:690-698

Phillips LK, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Measurement of gastric emptying in diabetes. J Diabetes Complications 2014;28:894-903

Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40:136-154.

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

Reid MC, Bennett DA, Chen WG, Eldadah BA, Farrar JT, Ferrell B, Gallagher RM, Hanlon JT, Herr K, Horn SD, Inturrisi CE, Lemtouni S, Lin YW, Michaud K, Morrison RS, Neogi T, Porter LL, Solomon DH, Von Korff M, Weiss K, Witter J, Zacharoff KL. Improving the pharmacologic management of pain in older adults: identifying the research gaps and methods to address them. Pain Med. 2011;12:1336-57.

Singleton JR, Smith AG, Marcus RL. Exercise as Therapy for Diabetic and Prediabetic Neuropathy. Curr Diab Rep. 2015;15:120.

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

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

Spallone V, Greco C. Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two? Curr Diab Rep. 2013;13:533-49.

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

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

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

Stephenson JM, Kempler P, Perin PC, Fuller JH. Is autonomic neuropathy a risk factor for severe hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia. 1996;39:1372-6.

Tamburin S, Lacerenza MR, Castelnuovo G, Agostini M, Paolucci S, Bartolo M, Bonazza S, Federico A, Formaglio F, Giusti EM, Manzoni GM, Mezzarobba S, Pietrabissa G, Polli A, Turolla A, Sandrini G; Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation (ICCPN). Pharmacological and non-pharmacological strategies in the integrated treatment of pain in neurorehabilitation. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med. 2016;52:741-752.

Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Care 2013;36:2456-2465

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

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

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

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

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

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

Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care 2003;26:1553-1579

Yun JS, Kim JH, Song KH, Ahn YB, Yoon KH, Yoo KD, Park YM, Ko SH. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. Diabetes Care. 2014;37:235-41.

Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, Gemma M, Trombetta M, Dauriz M, Brangani C, Pichiri I, Negri C, Stoico V, Bergamini C, Targher G, Santi L, Thomaseth K, Bellavere F, Bonadonna RC, Bonora E. Prevalence of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in a Cohort of Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: The Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS). Diabetes Care. 2015;38:1487-93.

E. DISFUNZIONE ERETTILE

La disfunzione erettile (DE) ha un valore predittivo per evento cardiovascolare (CV) uguale o maggiore di altri fattori di rischio tradizionali quali la familiarità per cardiopatia ischemica, il fumo di sigaretta o la dislipidemia. III A

La valutazione della DE deve includere il suo grado di severità dal momento che questa si associa a maggior rischio di eventi CV maggiori, all'estensione della cardiopatia ischemica e al rischio di arteriopatia obliterante. *III A*

La presenza di DE nel diabete tipo 2 va ricercata già alla diagnosi e poi rivalutata una volta l'anno. Nel diabete 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. *IV B*

La presenza di DE impone la necessità di instaurare un percorso diagnostico composto da:
- **Anamnesi;**
- **Obiettività;**
- **Esami di laboratorio specifici (testosterone totale, SHBG, prolattina, TSH, PSA).**
- **La valutazione dell'ecodoppler penieno eseguita in condizioni di flaccidità e/o dopo stimolo con prostaglandina E1 (PGE1) può essere di aiuto per identificare pazienti a più alto rischio cardiovascolare. *VI B***

Non sono in genere necessarie altre indagini a meno che non si preveda la necessita di intervenire chirurgicamente. *VI B*

In presenza di ipogonadismo (livelli di testosterone totale < 3.5 ng/ml o 12 nmol/L o testosterone libero calcolato < 225 pmol/L), una volta confermato anche eseguendo un dosaggio di LH, è necessario instaurare un terapia sostituiva a base di testosterone, se non sono presenti controindicazioni. *I A*

Il trattamento medico prevede l'utilizzo dei farmaci inibitori della PDE-5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil) tenendo in considerazione le specifiche caratteristiche farmacocinetiche, le esigenze della coppia e la presenza di farmaci e patologie associate. *I A*

Il calo ponderale, l'attività fisica ed il miglioramento del controllo glicemico possono essere d'aiuto. *VI B*

La DE è una condizione multifattoriale conseguenza della mutua interazione di fattori organici, relazionali ed intrapsichici. Dati pubblicati negli ultimi 20 anni hanno evidenziato in modo inequivocabile come la DE possa rappresentare un sintomo precoce di patologia CV. In particolare, ad oggi sono stati pubblicate 3 meta-analisi indipendenti, relative alla popolazione generale, che dimostrano che la DE si associa ad un aumentato rischio di patologia coronarica, cerebrovascolare e di vasculopatia periferica (Guoecoll., 2010; Dongecoll, 2011; Vlachopoulosecoll, 2013). L'analisi di meta-regressione ha mostrato che il significato predittivo intrinseco della DE sia maggiore in soggetti più giovani e con rischio CV minore (Vlachopoulos et al., 2013), sottolineando la necessità di uno screening precoce e di una tempestiva correzione dei fattori di rischio CV associati. Inoltre, è opportuno ricordare come studi condotti su un'ampia casistica di soggetti con DE hanno dimostrato che, a parità di rischio CV, il riscontro di un'alterazione vascolare all'ecodoppler penieno (velocità di picco flusso sistolico <13 cm/sec o accelerazione <1.17 m/sec^2 in condizioni di flaccidità o velocità di picco di flusso sistolico <25 cm/sec dopo PGE1) si associ ad un aumento del rischio CV, suggerendo che questi pazienti debbano ricevere un'attenzione ancora maggiore nella correzione dei fattori di rischio associati (Rastrelli, 2012).

Il diabete rappresenta una delle condizioni organiche maggiormente coinvolte nella patogenesi della DE. La prevalenza della DE nella popolazione diabetica varia dal 35 al 90% ed è strettamente legata alla durata di malattia ed alla presenza di complicanze micro e macro-vascolari (McCabe, 2016). Inoltre, la DE nella popolazione diabetica compare mediamente più precocemente rispetto alla popolazione non diabetica (10-15 anni prima) e si associa ad una ridotta qualità di vita ed alla presenza di sintomi depressivi (Kizilay, 2017; De Berardis, 2002). Infine, la presenza di un ipogonadismo, strettamente associato con obesità, insulino-resistenza e diabete tipo 2, può ulteriormente contribuire alla patogenesi della DE nel soggetto con diabete (Corona, 2011).

La situazione italiana è stata descritta dagli studi Parazzini e coll. (2000) in popolazione generale e dai lavori di Fedele e coll. (1998, 2000, 2001) e De Berardis e coll. (2002) prima e più recentemente da Corona e coll (2013a, 2014, 2016a) nei soggetti con diabete. In 2.010 maschi, intervistati da 143 medici di medicina generale, Parazzini riportava una prevalenza della DE del 12,8% strettamente correlata alla presenza di diabete, ipertensione, neuropatia e fumo. In 9.868 soggetti con diabete, afferenti a 178 Servizi di diabetologia, Fedele e coll. (1998) riscontravano una prevalenza media di DE del 35,8%. Un'analisi in rapporto al tipo di diabete (Fedele et al., 2000) evidenziava una prevalenza maggiore di DE nel diabete tipo 1 (51%) quando paragonata a quella riscontrata nel DMT2 (37%). Tuttavia, queste differenze si riducevano quando i dati venivano corretti per età. Uno studio successivo, coordinato dall'Istituto Mario Negri Sud, svolto su 1.460 soggetti con diabete tipo 2 ha confermato i dati di Fedele e coll (1998) riportando una prevalenza di DE del 34% (De Berardis e coll., 2002). Più recentemente sono stati pubblicati i risultati relativi ad un altro ampio studio italiano condotto in 27 centri diabetologici "STUDIO SUBITO DE". La peculiarità di questo studio rispetto ai precedenti è stata quella di considerare solo diabete tipo 2 di recente insorgenza (< 24 mesi dalla diagnosi). Su una casistica di 1.503 pazienti intervistati è stata riscontrata un prevalenza di DE del 43.3% (Corona et al., 2013a e 2014). Tale dato appare superire a quello riportato nei due studi precedenti (Fedele et al., 1998; De Berardis et al., 2002). Due ipotesi possono essere prese in considerazione per spiegare queste differenze. Le campagne educazionali condotte dalla introduzione in commercio del sildenafil nel 1998 possono avere contribuito a fare emergere una parte di pazienti non valutata negli studi precedenti. D'altro canto, l'invecchiamento della popolazione e l'aumento della prevalenza del diabete che si è riscontrata in Italia negli ultimi anni può giustificare un reale aumento della DE nella popolazione con diabete tipo 2.

Minori sono i dati relativi all'incidenza della DE nella popolazione diabetica. Fedele e coll (2001) in 1.010 soggetti con diabete seguiti con un follow-up medio di 2,8 anni hanno riportato un'incidenza di 68 casi/1000/anno, più che doppia rispetto a quella documentata nel Massachusetts Male Aging Study nella popolazione generale statunitense (25.9 casi/1,000/anno) (Johannes e coll., 2000). Un incidenza ancora maggiore, 166.3 casi/1000/anno è stata riportata in un altro studio italiano che ha arruolato 670 soggetti con diabete tipo 2 seguiti ogni 6 mesi per 3 anni (De Berardis e coll., 2007).

Similmente a quanto riportato in popolazione generale la DE rappresenta un segno precoce di rischio CV anche nella popolazione diabetica. Nel 2004 Gazzaruso e coll. hanno riportato, per la prima volta, come la DE fosse tra i più importanti predittori di patologia ischemica coronarica nella popolazione diabetica. Questi dati sono stati confermati successivamente in altri sudi longitudinali. 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 fosse associata ad un aumentato rischio del 19%, 35% e 36% per tutti gli eventi CV, per eventi coronarici e cerebrovascolari, rispettivamente (Battye coll. 2010). Uno studio epidemiologico più recente condotto su 95.000 ricoveri in Australia ha, inoltre, mostrato come la gravita del disturbo erettile fosse correlata alla morbilità e alla mortalità CV indipendentemente dalla fascia di età considerata (Bankse coll. 2013). Yamada e coll., (2012) in una meta-analisi delle evidenze disponibili, nella popolazione diabetica, hanno evidenziato come la presenza di DE aumenti del 74% il rischio di eventi CV e del 72% quello di eventi coronarici. I dati sono risultati essere indipendenti dalla presenza di fattori di rischio CV tradizionali quali l'emoglobina glicata, l'indice di massa corporea, la durata del diabete e il rischio CV calcolato (Yamada et al., 2012). Questi dati dimostrano come la necessità di uno screening sistematico e di una precoce identificazione del sintomo DE debba essere parte integrante della stratificazione del rischio CV del paziente diabetico.

La presenza di DE in un paziente con diabete impone un adeguato inquadramento anamnestico al fine di quantificare la gravità e la presenza di sintomi sessuali associati. A tale scopo può essere

di supporto l'utilizzo di interviste strutturate che quantificano le componenti patogenetiche in gioco (organica, relazionale e intrapsichica; SIEDY, Structured Interview on Erectile DYysfunction; Petrone e coll., 2003) o i sintomi di ipogonadismo associati (ANDROTEST; Corona e coll., 2006). L'utilizzo di questionari quali l'International Index of Erectile Function nella sua forma completa a a 15 domande (IIEF-15; Rosen e coll. 1997) o nella sua forma abbreviata a 5 domande (IIEF-5; Rosen e coll. 1999), può essere di aiuto per determinare la gravità della DE.

Un meta-analisi degli studi pubblicati dimostra come i pazienti diabetici, specie in presenza di DE, abbiano valori di testosterone significativamente inferiori a quelli riscontrati nella popolazione non diabetica (Corona e coll., 2010). Le ragioni di tale associazione non sono del tutto chiarite sebbene sia meccanismi centrali (Morelli e coll., 2015 Corona e coll. 2015) sia periferici siano stati ipotizzati (Corona et al., 2015). Pertanto gli esami di laboratorio devono necessariamente includere il dosaggio del testosterone totale e della SHBG per il calcolo del testosterone libero (http://www.issam.ch/freetesto.htm). I valori di SHBG sono notoriamente ridotti nel paziente con diabete specie di tipo 2. Pertanto la mancata determinazione di questo parametro può sovrastimare la presenza di ipogonadismo nella popolazione diabetica (Khera et al., 2016). Viceversa per i noti problemi legati alla metodica utilizzata la valutazione del testosterone libero, attraverso i metodi immunometrici, attualmente disponibili in commercio, è altamente sconsigliata (Khera et al., 2016).

La terapia della DE nella popolazione diabetica non differisce rispetto a quella utilizzata in popolazione generale (Hatzimouratidis e coll. 2016). Il ruolo della terapia con testosterone sul controllo della composizione corporea e sul metabolismo glico-lipidico è tuttora controverso (Corona e coll., 2013b, Corona e coll, 2016b e 2016c). Viceversa, la terapia con testosterone deve necessariamente essere il primo approccio terapeutico nel paziente con diabete, ipogonadico e con DE (Khera et al., 2016; Corona et al., 2017). Le attuali linee guida identificano livelli di testosterone totale <3.5 ng/ml o 12 nmol/L o testosterone libero calcolato <225 pmol/L come soglie per instaurare un terapia sostituiva (Khera et al., 2016). Spesso tuttavia, una terapia con T non è sufficiente nel ripristinare una normale funzione erettile nel paziente diabetico, specie in presenza di danno vascolare avanzato (Corona et al., 2017). In questi casi è opportuno associare un PDE5i per os o PGE1 per via intracavernosa o trans-ureterale per ottenere una riposa ottimale. È opportuno ricordare come, in considerazione della stretta associazione tra rischio CV e DE nella popolazione diabetica, la scelta della terapia più adeguata deve tenere conto della presenza di comorbilità associate secondo quanto regolato dal 3rd Prienceton Consesus Panel (Nehra et al., 2012).

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 qualita di vita dei pazienti.

Bibliografia

Banks E, Joshy G, Abhayaratna WP, et al. Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular diseasehospitalisation and all-cause mortality: A prospective cohort study. PLOS Medicine 2013;10:1-13

Batty GD, Li Q, Czernichow S, Neal B, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Erectile dysfunction and latercardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in diabetesand Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) trial. J Am CollCardiol2010;56:1908-1913

Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Fisher AD, Chiarini V, Forti G, Maggi M.ANDROTEST: a structured interview for the screening of hypogonadism in patients with sexual dysfunction.J Sex Med. 2006;3:706-15.

Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A , Sforza A, Lenzi A, Forti G, Mannucci E and Maggi M. Type 2 diabetesmellitus and testosterone: a meta-analysisstudy. Int J Androl 2011;34(6 Pt 1):528-40.

Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, Guida P, Nada E; SUBITO-DE studygroup. The SUBITO-DE study: sexual dysfunction in newly diagnosed type 2 diabetes male patients.J Endocrinol Invest. 2013a;36:864-8.

Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, Facchiano E, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M.Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis.Eur J Endocrinol. 2013b;168:829-43.

Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, Guida P, Nada E; Gruppo di studio SUBITO-DE. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. J Sex Med. 2014;11:2065-73.

Corona G, Vignozzi L, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Obesity and late-onset hypogonadism. Mol Cell Endocrinol. 2015;418 Pt 2:120-33.
Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, Guida P, Nada E; SUBITO-DE Study Group.Sexual Dysfunction in Type 2 Diabetes at Diagnosis: Progression over Time and Drug and Non-Drug Correlated Factors.PLoS One. 2016a;11:e0157915.
Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, Saad F, Mannucci E, Maggi M.THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study.Eur J Endocrinol. 2016b;174(3):R99-116.
Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, Saad F, Mannucci E, Maggi M.Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies.JEndocrinol Invest. 2016c;39(9):967-81
Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M.Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores.Eur Urol. 2017: S0302-2838(17)30253-1.
De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Pellegrini F, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; 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;25:284-91.
De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S et al. QuED Study Group. Clinical and psychological predictors of incidence of self-reported erectile dysfunction in patients with type 2 diabetes. J Urol. 2007;177:252-7.
Dong JY, Zhang YH, Qin LQ.Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1378-85.
Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, et al. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. Intern J Epidemiol2000;29:524-531
Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, et al.; Diade Study Group. Incidence of erectile dysfuncion in Italian men withdiabetes. J Urology2001;166:1368-1371
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
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
Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients.Circulation 110: 22-6, 2004.
Guo W, Liao C, Zou Y, Li F, Li T, Zhou Q, Cao Y, Mao X.Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. J Sex Med. 2010;7:2805-16.
Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, McCullough A, Torres LO, KheraM.Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015).J Sex Med. 2016;13:465-88
Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlayJB.Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Urol. 2000;163:460-3.
Kizilay F, Gali HE, Serefoglu EC.Diabetes and Sexuality.Sex Med Rev. 2017;5:45-51
McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, Laumann E, Lee SW, Segraves RT.Risk Factors for Sexual Dysfunction Among Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015.J Sex Med. 2016;13:153-67.
Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Vignozzi L, Marini M, Rastrelli G, Maneschi E, Cellai I, Persani L, Adorini L, Vannelli GB, Maggi M. Metabolic syndrome induces inflammation and impairs gonadotropin-releasing hormone neurons in the preoptic area of the hypothalamus in rabbits.Mol Cell Endocrinol. 2014;382:107-19.
Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, Carson CC, Cunningham GR, Ganz P, Goldstein I, Guay AT, Hackett G, Kloner RA, Kostis J, Montorsi P, Ramsey M, Rosen R, Sadovsky R, Seftel AD, Shabsigh R, Vlachopoulos C, Wu FC.The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease.MayoClin Proc. 2012;87:766-78
Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. Eur Urology 2000;37:43-49
Petrone L, Mannucci E, Corona G, Bartolini M, Forti G, Giommi R, Maggi M. Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY): a new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction.Int J Impot Res. 2003;15:210-20.
Rastrelli G, Corona G, Lotti F, Aversa A, Bartolini M, Mancini M, Mannucci E, Maggi M. Flaccid penile acceleration as a marker of cardiovascular risk in men without classical risk factors.J Sex Med. 2014;11:173-86.
Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of theInternational Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1999;11:319-326
Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multi-dimensional scale forassessment of erectile dysfunction. Urology 1997;49:822-830
Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI.Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. CircCardiovascQual Outcomes. 2013;6:99-109.
Yamada T, Hara K, Umematsu H, Suzuki R, Kadowaki T.Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies.PLoS One. 2012;7:e43673.

F. CURA DEL PIEDE

Screening e prevenzione

Tutti i pazienti con diabete mellito devono essere sottoposti ad un esame completo del piede almeno una volta all'anno. Nei pazienti ad elevato rischio l'ispezione dei piedi deve essere effettuata con frequenza maggiore. ***VI B***

A tutte le persone con diabete a rischio di lesioni al piede deve essere garantito un programma educativo sul piede diabetico. ***VI B***

È 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. ***III B***

Ai pazienti con piede a rischio di lesione devono essere consigliati o prescritti plantari su calco accomodativi multistrato avvolgenti e calzature predisposte con suola semirigida o rigida a dondolo per ridurre i picchi di pressione a livello della superficie plantare del piede. Solo in caso di deformità severa devono essere consigliate calzature su misura. ***II 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). ***I 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). ***III B***

Trattamento

I soggetti con diabete 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. ***II B***

È indicato il ricorso al ricovero ospedaliero urgente in tutti i pazienti che presentino ischemia critica o infezione grave. ***VI B***

È utile richiedere la consulenza di un team multidisciplinare esperto nella cura del piede appena possibile, quando si evidenza un'ulcera o infezione a carico del piede al fine di mettere in atto le seguenti 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.** ***VI B***

Vi è indicazione alla rivascolarizzazione in un paziente diabetico con PAD nei seguenti casi:

- **presenza di *claud*icatio 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.** ***III 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. ***III B***

Nel trattamento dell'ulcera neuropatica plantare, in assenza di ischemia critica (TcPO2 >30 mmHg), è indicato l'uso di un dispositivo di scarico ad altezza ginocchio non rimovibile sia a contatto totale sia deambulatore rimovibile reso irremovibile. *II 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. *VI 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.** *VI 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. *VI 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. *VI B*

Si raccomanda di non trattare con antibiotici le ulcere non infette, per evitare le resistenze. *VI B*

La pressione negativa è indicata come terapia nel trattamento delle ulcere diabetiche non ischemiche. *II B*

Gli innesti autologhi di tessuto o colture cellulari riducono i tempi di guarigione delle ulcere neuropatiche, specie se localizzate in sede dorsale. *I B*

Nei pazienti con pregressa ulcera è indicata la prescrizione di ortesi (calzature idonee e plantari su misura) per la prevenzione delle recidive. *VI B*

Il piede diabetico viene definito dalla presenza di una ulcerazione o da distruzione dei tessuti profondi che si associa ad anomalie neurologiche ed 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 con diabete (The 2015 IWGDF Guidance documents; IDF 2017). Le amputazioni degli arti inferiori nell' 85% dei casi sono precedute da un'ulcera.

I dati sulla prevalenza e l'incidenza delle ulcere nel piede diabetico pubblicate in letteratura sono assai variabili e spesso discordanti. Complessivamente, si stima che in Europa la prevalenza di lesioni ulcerative al piede nelle persone con diabete sia intorno al 5.5% (Zhang et al., 2017). Nei paesi sviluppati la prevalenza di ricoveri per piede ulcerato è del 2% e di questi annualmente 1% esita in amputazione (Lazzarini et al., 2015). È stato stimato che la probabilità di un soggetto con diabete di incorrere in una qualsiasi lesione al piede nell'arco della propria vita sia pari al 15% (IWGDF 2015). Solo due terzi delle ulcere del piede guariscono mentre il 28% può richiedere la necessità di amputazione, minore o maggiore. Ogni anno più di 1 milione di persone subisce un'amputazione di una parte dell'arto inferiore come conseguenza del diabete. Si stima che nel mondo, ogni 20 secondi, si perda un arto inferiore a causa di questa patologia (IDF 2017). È inoltre necessario rilevare che la presenza di ulcere al piede nei pazienti con diabete si associa ad un sensibile aumento della mortalità (Armstrong et al., 2007).

Un accurato screening per il piede diabetico, che consenta di trattare precocemente le lesioni eventualmente presenti, è in grado di ridurre il rischio di amputazioni maggiori (The 2015 IWGDF

Guidance documents; IDF 2017). L'esame obiettivo del piede deve essere effettuato più frequentemente nei pazienti a rischio più elevato. I dati epidemiologici indicano che i pazienti a maggior rischio di lesioni al piede sono quelli di sesso maschile, fumatori, con diabete di tipo 2, età più avanzata, minor grado di obesità e maggiore durata del diabete; il rischio di ulcere al piede è ovviamente aumentato nei pazienti con neuropatia somatica e/o con arteriopatia obliterante agli arti inferiori. Inoltre, un rischio maggiore si associa alla presenza di ipertensione, retinopatia e nefropatia diabetica. Ulteriori fattori di rischio sono lo scarso controllo glicemico, le pregresse ulcerazioni, la presenza di callosità ai piedi e l'uso di calzature inappropriate. La **Tabella VF.1** propone uno schema per la classificazione del rischio e suggerisce la frequenza consigliabile, in linea di massima, per l'effettuazione del controllo del piede.

Neuropatia diabetica

La neuropatia periferica e vegetativa (o autonomica) sono le più frequenti complicanze associate al piede diabetico, poiché non solo danno luogo a riduzione della sensibilità ma predispongono anche a ripetuti traumi al piede, frequente causa delle lesioni cutanee (Boulton AJ 2005). La neuropatia interessa circa il 20-40% dei soggeti con diabete e tale prevalenza aumenta con la durata della malattia ed in presenza di uno scarso compenso metabolico (Pop-Busui, Boulton AJM. 2017).

Il coinvolgimento del sistema nervoso autonomico, oltre a determinare alterazioni del sistema cardiologico, circolatorio e gastrointestinale, determina anche una disfunzione sudomotoria e della vasoregolazione che può risultare in modifiche della consistenza e del turgore della pelle causando secchezza e fissurazione (Boulton AJ 2005, Kempler 2011). La disregolazione della sudorazione locale può contribuire ad aumentare il grado di umidità ed aumentare il rischio di infezioni fungine.

Tabella VF.1. Livello di rischio per l'insorgenza di lesioni al piede nel diabete e azioni preventive.

Categoria IWGDF	RISCHIO	CARATTERISTICHE	Frequenza controlli e azioni
0	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
1	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
2	Alto	Neuropatia sensitiva, segni di arteriopatia periferica e/o deformità ai piedi	Controllo ogni 3 mesi. A ciascuna visita: • ispezionare entrambi i piedi; garantire presìdi per la cura dei piedi • esaminare le calzature; fornire adeguate raccomandazioni, plantari su misura e calzature specifiche se vi è indicazione • considerare la necessità di una valutazione o di una presa in carico del paziente da parte dello specialista vascolare • verificare e rafforzare l'educazione alla cura dei piedi
3	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. Edizione italiana del 2016

Nella fase iniziale della neuropatia periferica viene persa la sensibilità vibratoria, la progressione della patologia si manifesta poi con perdita successiva di fibre nocicettive e termiche.

Con cadenza almeno annuale tutti i soggetti adulti con diabete dovrebbero essere sottoposti ad 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 e la presenza di deformità (ADA 2017).

L'esame neurologico raccomandato è finalizzato all'identificazione della perdita della sensibilità protettiva (LOPS - Loss Of Protective Sensation) (si veda la sezione *Screening e trattamento della neuropatia diabetica*) (IDF 2017).

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 distali. Il monofilamento valuta le quattro principali aree sulla superficie plantare del piede (evitando le aree di callosità) (Boulton AJ 2008). Si posiziona il monofilamento perpendicolarmente su ciascuna area del piede fino a quando il monofilamento si piega; bisogna tenere premuto per 2 secondi su ogni punto con il paziente ad occhi chiusi chiedendogli di rispondere "sì" ogni volta che ne avverte la presenza. I siti preferiti per i test sono le superfici plantari della 1°, 3° e 5° testa metatarsale e la superficie plantare dell'alluce. La diagnosi di neuropatia è posta se il paziente non avverte almeno una delle quattro aree testate (Kamei N 2005).

I principali test per la valutazione della sensibilità vibratoria sono invece il diapason ed il biotesiometro. Con paziente ad occhi chiusi e piedi posti su superficie piana si posiziona la forcella vibrante del diapason sulla porzione distale dell'alluce e si chiede se avverte o meno le vibrazioni. Se il paziente non riesce a percepire le vibrazioni sull'alluce si prosegue controllando le prominenze ossee spostandosi prossimalmente fino a quando il paziente avverte la vibrazione.

Vasculopatia diabetica

L'arteriopatia obliterante periferica (AOP) è più comune nei pazienti con diabete e circa la metà dei pazienti con piede diabetico ulcerato sono affetti da AOP (Prompers 2007, Jeffcoate 2006). L'AOP è' definita come qualsiasi arteriopatia occlusiva aterosclerotica sotto al legamento inguinale con conseguente riduzione del flusso di sangue agli arti inferiori. L'arteriopatia periferica nel diabete interessa prevalentemente il sistema vascolare infra-inguinale ed è diversa rispetto alla popolazione non diabetica per caratteristiche cliniche, trattamento ed esiti. Identificare l'AOP nei pazienti con ulcere del piede è importante perché la sua presenza è associata ad esiti peggiori, come ad esempio, una più lenta (o mancata) guarigione delle ulcere, maggiori tassi di amputazione degli arti inferiori, associazione con successivi eventi cardiovascolari e mortalità prematura (Prompers, 2008, Apelqvist 2013). La diagnosi di AOP è difficoltosa in pazienti con diabete, in quanto mancano spesso sintomi tipici, come claudicatio o dolore a riposo (Prompers 2007, Dolan 2002). Le calcificazioni della parete arteriosa, l'infezione, l'edema e la neuropatia periferica, spesso presenti in associazione alle ulcere del piede diabetico, possono influire negativamente sulla validità dei test diagnostici per AOP.

Attualmente i dati epidemiologici documentano una elevata prevalenza di AOP nei pazienti con diabete, tanto che le lesioni ulcerative vengono per la maggior parte descritte come neuroischemiche (Jude EB 2010; Faglia E 2005, Prompers 2008).

Anche se un'anamnesi correttamente raccolta e l'esame clinico possono suggerire la presenza di AOP in un paziente con un'ulcera del piede, la loro sensibilità diagnostica è troppo bassa. Pertanto, una valutazione più obiettiva dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti. L'indice caviglia-braccio (<0.9) è un test utile per la rilevazione di AOP nei soggetti diabetici asintomatici che non hanno neuropatia periferica. La neuropatia periferica è associata a calcificazioni della tonaca media (sclerosi di Monckeberg) delle arterie nella parte inferiore della gamba, che può provocare rigidità parietale e un elevato indice caviglia-braccio, questo perché la sclerosi calcifica della media non necessariamente causa stenosi arteriosa e ridotto flusso sanguigno.

Il rilevamento di una forma d'onda arteriosa trifasica sembra essere più specifica per assenza di AOP. Lo stesso vale per la misurazione di un indice alluce-braccio, che rende la presenza di AOP improbabile se ≥ 0.75. La pressione all'alluce può essere utile se ci sono fattori che influenzano l'indice caviglia-braccio (ADA 2003).

Gli esami di secondo livello indicati come approfondimento diagnostico sono l'ossimetria transcutanea e l'ecocolordoppler degli arti inferiori, più specifici per meglio definire l'entità della vasculopatia (ADA 2003).

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 o gangrena. 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) (Inter-Society Consensus 2007).

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 sè, 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 (Aiello, 2014).

Per maggiori dettagli circa le problematiche relative alla AOP 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 (Documento di consenso 2013) e Le Linee Guida IWGDF, edizione italiana 2016.

Deformità del piede

Numerosi studi hanno dimostrato l'importanza dell'appoggio plantare e della biomeccanica nella genesi dell'ulcera (Van Schie 2005).

Le deformità al piede si determinano per un'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 ad 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 soggetti con diabete tendono a essere particolarmente spesse e perdono il significato protettivo che hanno nei seggetti senza diabete 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 scarpe protettive e di un plantare su misura per tutti gli individui in classe di rischio 2-3 e muniti di invalidità civile riconosciuta di almeno il 34%. Questa normativa non è stata ancora recepita integralmente dalle singole regioni ed è ancora in fase di discussione (LEA 2017).

La chirurgia correttiva delle deformità e la stabilizzazione articolare si sono dimostrate utili nel fermare il processo evolutivo della malattia permettendo una corretta ortesizzazione del piede con riduzione delle recidive ulcerative e delle amputazioni maggiori (Armstrong DG 2003; Malufa 2004; Piaggesi 1998; Caravaggi 2006).

Le deformità del piede, che spesso si accompagnano a 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 ad 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 (Adler AI 1999).

Il piede di Charcot

Il piede di Charcot (neuro-osteo-artropatia di Charcot) è la complicazione più disastrosa del piede diabetico, spesso provoca invalidità e talvolta necessita di ospedalizzazioni e amputazioni. È una distruzione cronica, progressiva, totale di un'articolazione portante caratterizzata da distruzione ossea, riassorbimento osseo ed eventuale deformità. Ciò porta a sovvertimento strutturale del piede che, nella fase di cronicizzazione della malattia, si rende responsabile di gravi deformità.

Ulcera

Una lesione ulcerativa a carico del piede, se non adeguatamente trattata, può complicarsi con un'infezione che può diffondere dai tessuti superficiali ai tessuti profondi, raggiungendo così anche l'osso con lo sviluppo di osteomielite. I quadri infettivi che ne derivano, acuti o cronici, espongono il paziente a rischio di amputazione e, nei casi peggiori, possono comportare il rischio di perdere la vita in seguito a complicazioni settiche. Si stima che il 56% delle ulcere di piede diabetico sia complicato da un'infezione e nel 20% dei casi sia necessaria un'amputazione (Ramsey SD 1999; Boulton 2004). Un'ulcerazione del piede è presente nell'85% dei casi di amputazione e la pregressa amputazione predispone a una ulteriore ulcerazione e amputazione (The 2015 IWGDF Guidance documents; Reiber 1992).

Per ridurre il rischio di amputazione dobbiamo pertanto individuare e trattare in modo adeguato e tempestivo ogni quadro ulcerativo. Nella patogenesi delle lesioni ulcerative giocano un ruolo fondamentale alcuni fattori: neuropatia periferica, arteriopatia obliterante cronica, infezione.

Il trattamento delle lesioni neuropatiche plantari dell'avampiede prevede l'impiego di un dispositivo di scarico ad altezza ginocchio, non removibile a contatto totale (TCC) o un deambulatore removibile reso irremovibile (Armstrong DG 2005, Lewis J 2013; Morona Jk 2013). Questi dispositivi sono controindicati in presenza di infezione moderata/severa, ischemia critica o compresenza di infezione e ischemia di qualsiasi grado. Inoltre il gambaletto in fibra di vetro a contatto totale (total contact cast) nella pratica clinica è poco utilizzato perchè richiede molto tempo e personale addestrato per il confezionamento oltre ad essere gravato da un maggior rischio di complicazioni (Armstrong 2001; Wukich 2004, Nabuurs-franssen 2005). Attualmente pertanto il TCC non è più necessariamente il gold standard per il trattamento di tutte le ulcere plantari del piede non infette e non ischemiche. Per le ulcere plantari superficiali non infette e non ischemiche si possono utilizzare tutori removibili alti alla caviglia (eventualmente resi irremovibili) e con adeguata inferfaccia piede-dispositivo od ortesi plantare su misura. Questi dispositivi sono meglio tollerati dal paziente anche se sono associati ad una minore aderenza terapeutica, proprio per la possibilità di essere rimossi (2016 IWGDF Guidance documents versione italiana).

Altre modalità di scarico delle lesioni consistono nel riposo a letto, nell'utilizzo di una sedia a rotelle o di stampelle. Infine sistemi di scarico, come ad esempio la schiuma di feltro in combinazione con calzature adeguate, sono stati adottati senza benefici clinicamente significativi.

In caso di lesioni ulcerative non plantari, lo scarico della lesione può essere ottenuto mediante calzature temporanee, distanziatori tra le dita o ortesi (2016 IWGDF Guidance documents versione italiana).

Un altro fattore che deve essere valutato è la presenza di arteriopatia obliterante cronica agli arti inferiori poiché questa ostacola la guarigione delle lesioni e si associa ad un incremento del rischio di amputazione. Nei pazienti con piede diabetico solo una piccola percentuale delle lesioni ulcerative è puramente ischemica; generalmente queste lesioni si associano alla presenza di intenso dolore e sono provocate da traumi minori. Nella maggior parte dei casi le ulcere sono neuro-ischemiche, cioè compaiono in pazienti in cui sono presenti contemporaneamente sia la neuropatia periferica che l'arteriopatia obliterante cronica (Jude EB 2010; Faglia E 2005, Prompers 2008). Questi pazienti possono essere asintomatici, anche in presenza di una ischemia severa, a causa della presenza di neuropatia.

In caso di riscontro di un quadro di vasculopatia periferica devono essere messe in atto misure idonee a ripristinare un'adeguata perfusione locale (vedi sezione vasculopatia diabetica).

Infezione

L'infezione dell'ulcera è una grave complicanza che aumenta notevolmente il rischio di amputazione. 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.

È utile classificare la severità dell'infezione basandosi sulla sua estensione e profondità e la presenza di segni sistemici di infezione (Lavery 2007; Lipsky 2012), e ciò è importante per le successive decisioni terapeutiche e per la prognosi (vedi **Tabella VF.2**).

È tuttavia necessario considerare la possibile attenuazione dei segni dell'infezione nei soggetti con diabete.

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.

Osteomielite

Un'osteomielite può essere presente nel 20% delle ulcere con infezione lieve o moderata e nel 50-60% di quelle con infezione severa (Lipsky 2004). 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 (Aragon-Sanchez 2011, Morales Lozano 2010). È 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'evoluzio-

Tabella VF.2. Classificazione clinica delle infezioni del piede diabetico secondo IDSA e IWGDF (2015).

Manifestazioni cliniche	Gravità infezione IDSA	IWGDF grado
Assenza di segni di infezione o di manifestazioni infiammatorie	Non infetta	0
Presenza di almeno 2 dei seguenti segni: - rossore - gonfiore - dolore - indurimento/edema - calore - secrezione purulenta	Infezione presente	1
Infezione limitata a cute e sottocute: Cellulite o eritema >0,5 cm e ≤2 cm intorno all'ulcera	Lieve	2
Coinvolgimento di strutture più profonde (muscoli, fasce, tendini, articolazioni o ossa) o eritema/cellulite ≥2 cm dall'ulcera	Moderata	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 $PaCO_2$<32 mmHg - leucocitosi (WBC >12.000) o leucopenia (WBC <4000) o forme immature >10% [a] 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.	Grave[a]	4

IDSA, Infectious Diseases Society of America;
IWGDF, International Working Group on the Diabetic Foot.

ne nel tempo. Recenti metanalisi (Dinh 2008; Kapoor 2007) 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.

Trattamento della lesione

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 con diabete permetterà di mettere a punto delle medicazioni avanzate in grado di migliorare i livelli di cura (Falanga V 2005).

Tra le misure terapeutiche va annoverata l'ossigeno terapia iperbarica sistemica nel trattamento delle ulcere ischemiche (Faglia E 1996). 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" (Kranke 2012). Inoltre, non vi sono criteri basati sull'evidenza per selezionare con precisione i soggetti da sottoporre alla terapia iperbarica e per predirne il risultato (Rakel 2006); pertanto non è giustificato un suo uso routinario.

Tra le altre possibili tecniche 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 (Armstrong 2005).

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 (Caravaggi 2003).

Educazione

L'educazione del paziente e la formazione del personale sanitario è parte integrante della strategia preventiva del piede diabetico.

I pazienti con diabete 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. 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. Il paziente dovrebbe: controllare le scarpe prima di indossarle, non controllare la temperatura dell'acqua con i piedi, lavare i piedi ogni giorno, non usare saponi profumati, mantenere i piedi idratati con creme ma non tra le dita, non camminare mai a piedi nudi, indossare scarpe da doccia. 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. L'intervento educativo dovrebbe comunque essere strutturato e ripetuto nel tempo.

Bibliografia

2017-Documento SID - Appropriatezza nella prescrizione degli esami strumentali in diabetologia. wwwsiditalia.it/clinica/lineeguidasocietari.

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

Adler AI, 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

Aiello A, Anichini R, Brocco E, Caravaggi C, Chiavetta A, Cioni R, Da Ros R, De Feo ME, Ferraresi R, Florio F, Gargiulo M, Galzerano G, Gandini R, Giurato L, Graziani L, Mancini L, Manzi M, Modugno P, Setacci C, Uccioli L; Italian Society of Diabetes; Italian Society of Radiology; Italian Society of Vascular Endovascular Surgery. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE)..Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014 Apr;24(4):355-69. doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.007..

American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003;26:3333-3340
American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes. Diabetes Care 2017
Anichini R, Policardo L, Lombardo FL, Salutini E, Tedeschi A, Viti S, Francia P, Brocco E, Maggini M, Seghieri G, De Bellis A Hospitalization for Charcot neuroarthropathy in diabetes: A population study in Italy. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Jul;129:25-31.
Anichini R, Zecchini F, Cerretini I, Meucci G, Fusilli D, Alviggi L, Seghieri G, De Bellis A. Improvement of diabetic foot care after the Implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot (ICDF): results of a 5-year prospective study. Diabetes Res Clin Pract. 2007 Feb;75(2):153-8. Epub 2006 Jul 21.
Aragón-Sánchez J, Lipsky BA, Lázaro-Martínez JL: Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? Diabet Med 28:191-194, 2011
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
Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, Boulton AJ. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds. Diabetes Care 2005;3:551-4.
Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1704-1710
Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. Diabetes care 2001; 24(6): 1019-22.
Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer. Int Wound J 2007;4:286-7.
Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer. Int Wound J. 2007;4:286-7.
Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, Lavery LA, LeMaster JW, Mills JL, Mueller MJ, Sheehan P. Comprehensive foot examination and risk assessment. Diabetes care 2008;31:1679-85.
Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical Practice: Neuropathic diabetic foot ulcers. NEJM 2004;1:48-535
Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. The Lancet 2005;366:1719-24
Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:956-962
Boyko WL, Doyle JJ, Ryu S, Gause DO. PDD5: Onychomycosis and its impact on secondary infection development in the diabetic population. Value in Health 1999;3:199.
Bus SA, Waaijman R, Arts M, et al. Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes: a multicenter randomized controlled trial. Diabetes care 2013; 36(12): 4109-16.
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
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
Chadwick P. Fungal infection of the diabetic foot: the often ignored complication. Diabetic Foot Canada 2013;2:20-4.
DGR n 2850 del 28 dicembre 2012 - BUR Regione Venetohttps://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=245159
Diabetes Australia: Evidence Based Guidalines for the Management of type 2 diabetes mellitus. Accessibile al: www.diabetesaustralia.com.au
Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetes Care. 2017 Jan;40(1):136-154
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
DRT n.698 Regione Toscana del 19.07.2016 avente per oggetto:" Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della persona affetta da Piede Diabetico: Linee di indirizzo regionali".
Elgzyri T, Larsson J, Thörne J, Eriksson KF, Apelqvist J Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention. .Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;46(1):110-7.
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
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
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
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
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
Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. Lancet 2005;366:1736-1743

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.

International Diabetes Federation. Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals : International Diabetes Federation, 2017.

Inter-Society Consensus of Management of Pad - TASC II - Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33(suppl 1). Accessibile al: http://vascular.stanford.edu (

Jeffcoate WJ, Game FL. Should annual measurement of the ankle-brachial index be routine practice in diabetes care? Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006 Oct;2(10):540-

Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes. Diabet Med 2010;27:4-14

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.

Kapoor A, Page S, Lavalley M, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a metaanalysis. Arch Intern Med 2007;167:125-132.

Kempler P, Amarenco G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M, Low P, Pop-Busui R, Tahrani AA, Tesfaye S, Várkonyi T, Ziegler D, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2011 Oct;27(7):665-77.

Kranke P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD004123

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

Lazzarini PA, Hurn SE, Fernando ME, Jen SD, Kuys SS, Kamp MC, Reed LF. Prevalence of foot disease and risk factors in general inpatient populations: a systematic review and meta-analysis. BMJ open 2015;11:e008544.

Lewis J, Lipp A. Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers. The Cochrane database of systematic reviews 2013; 1:Cd002302.

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

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

Lombardo F, M. Maggini, A. De Bellis, G.Seghieri, R.Anichini. Lower Extremity Amputations in Persons with and without Diabetes in Italy: 2001–2010. Plos ONE 2014,) (1) 00866405

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

Morales Lozano R, González Fernández ML, Martinez Hernández D, Beneit Montesinos JV, Guisado Jiménez S, Gonzalez Jurado MA Validating the probe-to-bone test and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot. Diabetes Care 33:2140-2145, 2010

Morona JK, Buckley ES, Jones S, Reddin EA, Merlin TL. Comparison of the clinical effectiveness of different off-loading devices for the treatment of neuropathy.

Nabuurs-Franssen MH, Huijberts MS, Sleegers R, Schaper NC. Casting of recurrent diabetic foot ulcers: effective and safe? Diabetes care 2005; 28(6): 1493-4.

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

Pengzi Zhang,Jing Lu,Yali Jing,Sunyinyan Tang,Dalong Zhu &Yan Bi. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis†.Annals of Medicine 2017; 492,106-116

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

Piano sulla malattia diabetica - Gazzetta Ufficiale (2013) www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/02/07/13A00917/sg

Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggesi A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, van Baal J, van Merode F, Schaper N. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia. 2007 Jan;50(1):18-25.

Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggesi A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. Diabetologia. 2008 May;51(5):747-55.

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

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

Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Care 1999;3:382-387

Reiber GE. Diabetic foot care. Financial implications and practice guidelines. Diabetes Care 1992;15:29-31

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55: Management of diabetes. Edinburgh; 2001

Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. Jama. 2005;293:217-28.

The 2015 IWGDF Guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. A cura del gruppo di studio interassociativo "Podopatia diabetica" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi. 2016.
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.
Van Schie CH. A Review of the Biomechanics of the Diabetic Foot. Int J Low Extrem Wounds 2005;4:160-170
Winston JA, Miller JL. Treatment of onychomycosis in diabetic patients. Clinical Diabetes 2006;4:160-6.
Wukich DK, Motko J. Safety of total contact casting in high-risk patients with neuropathic foot ulcers. Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society 2004; 25(8): 556-60.

G. DIABETE E SALUTE ORALE

Spiegare ai pazienti con diabete 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. *II A*

Nella valutazione del paziente neodiagnosticato, verificare la presenza dei seguenti sintomi/segni clinici di parodontite: sanguinamento gengivale (spontaneo o durante lo spazzolamento dentale), recessione del margine gengivale (i 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. *I A*

Nei pazienti con diabete 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. *IV 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 con diabete con o senza la comorbilità rappresentata dalla parodontite. *I 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. *VI A*

Suggerire che la parodontite nel soggetto con diabete 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. *I B*

Includere nel programma di educazione del soggetto con diabete le informazioni sulle complicazioni della malattia nel cavo orale in particolare per la parodontite. *IV B*

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 ad 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. Le persone con diabete sono soggetti ad alto rischio di sviluppare parodontite (Oralhealth; IDF 2003; IDF 2005).

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 (Mealey BL 2008; Taylor JJ 2013). La parodontite può essere presente anche in età pediatrica, con una prevalenza dell'1% circa (Lalla E 2006).

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 (Engebretson S 2013; . Borgnakke WS 2013) hanno valutato in modo sistematico la relazione esistente tra malattia parodontale e diabete (Engebretson S 2013) e l'efficacia del trattamento parodontale sugli outcome del diabete (Borgnakke WS 2013). Un lavoro di revisione della letteratura svolto da Taylor nel 2013 ha valutato e confermato il legame tra malattia parodontale e 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 ad una riduzione media dell'HbA_{1c} di 0,36% a 3 mesi (IC 95% 0,19, 0,54) (Borgnakke WS 2013). Il limite maggiore degli studi condotti finora è dato dal numero limitato dei pazienti coinvolti (Borgnakke WS 2013).

In riferimento alle complicanze, e quale esempio, lo studio di Shultis e coll. (Shultis WA 2007) 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. È 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 efficiente delle risorse se forniti al paziente all'interno di un pacchetto di prestazioni abitualmente erogate per il diabete (Eke Pl 2007).

Poiché la storia naturale della parodontite porta alla perdita dei denti ed 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* disponibile nei website di AMD e SID.

Bibliografia

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

Eke Pl, Genco RJ. CDC periodontal disease surveillance project background, objectives, and progress report. J Periodontal 2007;78(suppl):1366-1371

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

IDF Clinical Guidelines Task Force. (2005) Global Guideline for type 2 diabetes. Accessibile al: www.idf.org./node/1283

IDF Clinical Guidelines Task Force. Guide for guidelines. A guide for clinical guideline development. Brussels: International Diabetes Federation, 2003. Accessibile al: www.idf.org./guidelines/guidelinesdevelopment

Lalla E, Cheng B, Lal S, et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes. Diabetes Care 2006;29;295-299

Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. Current Opionion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2008;15;135-141

Oralhealth. Accessibile al: http//www.idf.org/home/index.cfm?node = 1638

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

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

H. EPATOPATIA STEATOSICA NON ALCOLICA (NAFLD)

Tutti i pazienti affetti da diabete mellito e/o sindrome metabolica per verificare la presenza di eventuale steatosi epatica devono essere sottoposti all'ecografia epatica (o altre tecniche di imaging radiologico), che potrà essere ripetuta periodicamente (ogni 2-3 anni) sulla base del giudizio clinico. ***I A***

In tutti i pazienti affetti da diabete e NAFLD deve essere periodicamente esclusa la presenza delle forme più severe di NAFLD (NASH con fibrosi e cirrosi) mediante l'uso di biomarkers/scores non invasivi di fibrosi avanzata (FIB-4 score, NAFLD fibrosis score) e/o elastografia epatica (Fibroscan). ***I B***

Un programma strutturato volto a modificare lo stile di vita deve essere sempre raccomandato nei pazienti affetti da diabete con NAFLD. ***III B***

L'intervento dietetico-nutrizionale dovrebbe essere ipocalorico (nella maggior parte dei pazienti se obesi od in sovrappeso) e possibilmente strutturato secondo la composizione tipica della dieta mediterranea, evitando alimenti processati e quelli contenenti fruttosio. ***I B***

Sia l'esercizio fisico aerobico che di resistenza possono contribuire a migliorare la NAFLD e la scelta tra le due tipologie di esercizio dovrebbe essere basata sul quadro clinico e le preferenze individuali del paziente. ***II B***

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease) rappresenta attualmente l'epatopatia cronica di più frequente riscontro nella pratica clinica, essendo presente in almeno il 25% della popolazione adulta in Europa e negli USA (Lonardo 2015; Younossi 2018). La diagnosi di tale patologia è basata sulla presenza di steatosi epatica, documentata mediante imaging e/o biopsia, in soggetti con anamnesi negativa per un eccessivo consumo alcolico (convenzionalmente definito come un consumo alcolico giornaliero >20 grammi/die per le donne e >30 grammi/die per gli uomini) ed esenti da altre cause note di epatopatia cronica (per esempio, virus, farmaci, autoimmunità, emocromatosi). Dal punto di vista istopatologico, la NAFLD comprende uno spettro di condizioni che includono la steatosi semplice (NAFL), la steatoepatite non alcolica (NASH) e la cirrosi, che può evolvere verso l'epatocarcinoma (Chalasani 2012; EASL-EASD-EASO 2016).

La NAFLD si associa frequentemente a sovrappeso/obesità viscerale ed aumentata resistenza insulinica, che svolgono un ruolo chiave nella eziopatogenesi della NAFLD (Chalasani 2012; Lonardo 2015; EASL-EASD-EASO 2016; Younossi 2018). Sulla base di tali associazioni, non sorprende pertanto il fatto che esista anche uno stretto legame fra NAFLD e diabete. Recenti studi osservazionali hanno documentato che i pazienti con NAFLD (diagnosticata mediante ecografia) hanno un rischio almeno doppio di sviluppare diabete tipo 2 nel corso dei successivi 5-6 anni rispetto a quelli senza NAFLD, indipendentemente dai principali fattori di rischio per diabete (Targher 2016; Mantovani 2018). Inoltre, diversi studi epidemiologici hanno chiaramente documentato come la NAFLD (diagnosticata mediante ecografia) sia molto più frequente nei pazienti affetti da diabete mellito rispetto alla popolazione generale, essendo presente in oltre il 60-70% dei pazienti affetti da diabete tipo 2 ed in oltre il 30-40% nei pazienti adulti affetti da diabete tipo 1 (Chalasani 2012; Lonardo 2015; EASL-EASD-EASO 2016; Targher 2018; Younossi 2018).

In letteratura, è chiara l'evidenza che la presenza di diabete mellito ed obesità siano anche tra i fattori di rischio più importanti per la progressione della NAFLD verso le sue forme istologicamente più severe, quali la NASH, la cirrosi e l'epatocarcinoma (Porepa 2010; Chalasani 2012; Anstee 2013; Lonardo 2015; EASL-EASD-EASO 2016; Younossi 2018), con aumento di circa 2-3 volte del rischio di sviluppare cirrosi ed epatocarcinoma. Benché la cirrosi virale e da abuso alcolico siano ancora le

cause più importanti di epatocarcinoma, la NAFLD rappresenta attualmente una causa emergente, che avrà un impatto sempre più importante sullo sviluppo di epatocarcinoma nel prossimo futuro (Anstee 2013; EASL-EASD-EASO 2016; AISF 2017; Younossi 2018).

Peraltro, è noto da tempo che la coesistenza di epatopatia cronica è in grado di condizionare sfavorevolmente la prognosi del paziente affetto da diabete tipo 2. Nel Verona Diabetes Study, il rischio di morte per cause epatiche (principalmente dovute a cirrosi) era molto più elevato nella coorte con diabete tipo 2 rispetto a quello della popolazione generale e superiore perfino al tasso standardizzato di mortalità per cause cardiovascolari (SMR, 2.5 per le cause di morte epatiche e di 1.3 per quelle cardiovascolari) (de Marco 1999). Di recente, utilizzando un ampio database amministrativo sulle principali cause di decesso riportate nei certificati di morte di tutti i soggetti residenti nella regione Veneto, è stato confermato che i pazienti con diabete avevano un rischio più che doppio di morire per cause epatiche rispetto alla popolazione generale (SMR 2.55); tale rischio coinvolgeva tutte le principali cause di epatopatia: l'abuso alcolico (SMR 2.25), le epatiti virali (SMR 2.17) e le cause non-alcoliche e non virali (SMR 2.86), che sono largamente imputabili alla presenza di NAFLD (Zoppini 2014).Questi risultati sono stati confermati in altre casistiche internazionali (Campbell 2012).

Nel corso degli ultimi 15 anni vi è inoltre una sempre più crescente evidenza che la NAFLD (diagnosticata mediante ecografia) rappresenti anche un possibile fattore di rischio di aumentata morbidità e mortalità cardiovascolare nei pazienti con diabete mellito (specialmente nel diabete tipo 2), indipendentemente dalla coesistenza di altri fattori di rischio (Targher 2010; Adams 2017; Targher 2018). Vi è quindi un ampio consenso a livello internazionale che la NAFLD dovrebbe essere sempre ricercata, sia nel diabete tipo 2, sia nel diabete tipo 1, specie in presenza dellecaratteristiche della sindrome metabolica (EASL-EASD-EASO 2016; AISF 2017). Gli enzimi epatici circolanti (transaminasi e GGT) sono indicatori non specifici e poco sensibili di NAFLD e pertanto non dovrebbero essere usati come esclusivo strumento di screening e di monitoraggio per la NAFLD (Chalasani 2012; Anstee 2013; Lonardo 2015; EASL-EASD-EASO 2016; AISF 2017; Targher 2018). L'ecografia epatica ha un'ottima accuratezza diagnostica per definire la presenza di steatosi di grado lieve-moderato (sensibilità e specificità rispettivamente dell' ~85% e ~95% quando l'infiltrazione di grasso epatico alla biopsia è superiore al 20-30%), è un'indagine relativamente poco costosa e può aiutare i clinici ad escludere anche altre patologie epatiche e ad identificare eventuali segni precoci di cirrosi ed ipertensione portale. Pertanto l'ecografia epatica rappresenta attualmente l'indagine di primo livello più utile per lo screening ed il monitoraggio della NAFLD, indipendentemente dalla presenza di diabete (Chalasani 2012; Anstee 2013; Lonardo 2015; EASL-EASD-EASO 2016; AISF 2017; Younossi 2017, in press). Benché la biopsia epatica rappresenti il "gold standard" per la diagnosi e la stratificazione prognostica della NAFLD e ne venga attualmente consigliata la sua esecuzione proprio nei pazienti che hanno steatosi epatica all'imaging radiologico con rialzo cronico delle transaminasi e/o che sono ad elevato rischio di sviluppare forme progressive di NAFLD (tra cui, principalmente, i pazienti con diabete ed obesità) (Chalasani 2012; Anstee 2013; Lonardo 2015; EASL-EASD-EASO 2016; AISF 2017; Younossi 2017, in press), tale procedura dovrebbe essere riservata a casi selezionati poiché invasiva e gravata, seppur raramente, da severe complicanze acute (tra cui sanguinamenti e morte nel 0.1-0.3% dei casi). Per tale motivo, nell'ambito della ricerca vi è un crescente tentativo di validare l'uso di biomarkers/scores clinici non invasivi per la predizione di fibrosi epatica al fine di selezionare i pazienti da sottoporre a successiva biopsia epatica. Tra questi vanno menzionati l'uso della elastografia per misurare la rigidità ("stiffness") epatica (mediante Fibroscan o mediante ecografia con metodica Acoustic Radiation Force Impulse [ARFI]) e di diversi scores clinici non invasivi (tra cui il NAFLD fibrosis score, FIB-4 score ed altri), che permettono di escludere la presenza di fibrosi epatica avanzata con una sufficiente accuratezza diagnostica (Chalasani 2012; Anstee 2013; Lonardo 2015; EASL-EASD-EASO 2016; AISF 2017; Younossi 2017, in press). La fibrosi avanzata segna, infatti, il confine tra patologia lieve-moderata, potenzialmente reversibile, e malattia epatica progressiva (Anstee 2013; EASL-EASD-EASO 2016).In accordo anche con le linee guida europee redatte da EASD/EASO/EASL ed il recente position statement della AISF per la diagnosi e monitoraggio della NAFLD (EASL-EASD-EASO 2016; AISF 2017), i diabetologi dovrebbero verificare la presenza di NAFLD nei loro pazienti attraverso un monitoraggio periodico (ogni 2-3 anni) dell'ecografia epatica e l'utilizzo di biomarkers/scores clinici non invasivi per la predizione di fibrosi epatica avanzata.

Per il momento, non esistono farmaci con indicazione al trattamento della NAFLD/NASH da parte delle Agenzie regolatorie; numerosi trials clinici con farmaco sono attualmente in corso in fase II-III. La perdita di peso ottenuta mediante una dieta ipocalorica (con una riduzione media dell'apporto calorico di ~500-800 kcal/die, con ridotto apporto di carboidrati, acidi grassi saturi, cibi raffinati, alcol e bevande contenenti fruttosio -componente alimentare associato con NAFLD/NASH negli studi epidemiologici), in combinazione all'esercizio fisico di grado moderato (sia aerobico, sia di resistenza), determina un miglioramento/regressione della steatosi epatica. Nei soggetti con sovrappeso/obesità, una riduzione del peso corporeo di ~5% migliora significativamente la steatosi,mentre è necessaria una riduzione del ~10% per poter migliorare anche l'attività necro-infiammatoria ed il grado di fibrosi epatica (Chalasani 2012; EASL-EASD-EASO 2016; AISF 2017).

Bibliografia

Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extra-hepatic diseases. Gut 2017; 66: 1138-1153

Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10: 330-344

Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million US adults. Diabetes Care 2012; 35: 1835-1844

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ; American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology 2012; 142: 1592-1609

de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specificmortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. Diabetes Care 1999; 22: 756-761

European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO).EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016; 64: 1388-1402

Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. Dig Liver Dis 2017; 49: 471-483

Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, Cortez-Pinto H, Grieco A, Machado MV, Miele L, Targher G. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups. Dig Liver Dis 2015; 47: 997-1006

Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2018; 41: 372-382

Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P, Booth GL. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. CMAJ 2010; 182: E526-E531

Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2010; 363: 1341-1350

Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2018; 14:99-114

Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? Diabetes Metab 2016; 42:142-156

Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 15: 11-20

Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, Neuschwander-Tetri BA, Serfaty L, Negro F, Caldwell SH, Ratziu V, Corey KE, Friedman SL, Abdelmalek MF, Harrison SA, Sanyal AJ, Lavine JE, Mathurin P, Charlton MR, Goodman ZD, Chalasani NP, Kowdley KV, George J, Lindor K. Diagnostic modalities for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and associated fibrosis. Hepatology 2017 Dec 9. doi: 10.1002/hep.29721 [Epubahead of print]

Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. Am J Gastroenterol 2014; 109: 1020-1025

VI. 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. *VI B*

La scelta degli obiettivi glicemici deve essere individualizzata nelle diverse fasce di età, bilanciando il beneficio di ottenere un valore più basso di HbA1c con il rischio di ipoglicemia. È indicato un obiettivo di HbA1c 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. *III 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. *IV 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. *VI 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. *I B*

Monitoraggio continuo del glucosio
Il monitoraggio continuo del glucosio *real time* può essere usato con efficacia per raggiungere i livelli desiderati di HbA_{1c} 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. *I 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. *I 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. *IV 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. *III B*

Livelli di microalbuminuria persistentemente elevati, una volta confermati, devono essere trattati con un ACE-inibitore titolato, se possibile, sino alla normalizzazione della microalbuminuria. *IV 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. ***III B***

Gli ACE-inibitori devono essere presi in considerazione come trattamento iniziale dell'ipertensione. ***III 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 (LDL <100 mg/dl) il controllo dovrebbe essere ripetuto ogni 5 anni. ***IV 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. ***IV 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. ***IV 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. ***VI 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. ***III 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. ***III 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. ***VI B***

Transizione dei giovani diabetici verso l'età adulta,transizione della cura fra centri diversi
Per tutti i ragazzi con Diabete seguiti dai Centri di Diabetologia Pediatrica alla fine del percorso di maturazione si rende necessario il passaggio di competenze dal Centro Pediatrico al Centro dell'Adulto secondo una modalità programmata e condivisa. ***IV B***

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 diabete tipo 1 con possibile comparsa di chetoacidosi (Lorini R, 2001; Lorini R, 1996).

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) (Scaramuzza A, 2014; Pinelli L, 2008), nello Statement dell'ADA (ADA 2013) e nelle linee-guida delle International Diabetes Federation/International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (IDF/ISPAD) del 2009 (Hanas R, 2009) e nel Position Statement American Diabetes Association (ADA) 2014 sul diabete tipo 1 (Chiang JL, 2014).

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 ed 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 (Hanas R, 2009) e il recente Position Statement dell'ADA (Chiang JL, 2014) 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 HbA1c <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. È 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 HbA1c 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 HbA1c deve essere bilanciato con il rischio di ipoglicemia. Gli obiettivi glicemici e di HbA1c per queste fasce di età sono presentati nella **Tabella VI.A1**.

Concetti chiave nel definire gli obiettivi glicemici:

Tabella VI-A1. Obiettivi di glicemia plasmatica e di HbA_{1c} per fasce di età nel diabete tipo 1,

Obiettivo di glicemia (mg/dl)					
Valori per età (anni)	**Pre-prandiale**	**Post-prandiale**	**Bedtime/ notte**	**HbA_{1c} 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

- Gli obiettivi devono essere individualizzati; obiettivi glicemici più bassi di quelli consigliati devono essere basati sulla valutazione del rischio 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. 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_{1c} è stata -0,1% a favore dell'analogo rapido (Siebenhofer A, 2006). Anche le linee-guida IDF/ISPAD (Hanas R, 2009) e altri studi sono di questo avviso.

Effetti più evidenti sono invece presenti nella riduzione delle ipoglicemie. Sempre nella revisione della Cochrane (Siebenhofer A, 2006), 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 (Kapellen TM, 2009; Ford-Adams ME, 2003; Tupola S, 2001; Holcombe JH, 2002; Heller SR, 2004), 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_{1c} in bambini con diabete tipo 1 (Ford-Adams ME, 2003). 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 pre-puberale (Australasian Paediatric Endocrine Group, 2005). 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 (Hamann A, 2003). 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 (Robertson KJ, 2007; Danne T, 2008). Negli studi pediatrici, sull'utilizzo di detemir, il 70% dei pazienti richiede una duplice somministrazione giornaliera (Robertson KJ, 2007). L'insulina basale degludec 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 (Thalange N, 2015).

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 (Pańkowska E, 2009) sui trial randomizzati con gruppi di controllo ha evidenziato che la CSII è più efficace della MDI per ottenere una riduzione dell'HbA_{1c} nei bambini con DMT1. La differenza dell'HbA_{1c} è pari allo 0,24%, ma è statisticamente significativa. Una maggior riduzione dell'HbA_{1c} 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 (Consensus Statement 2012) 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 (Chiang JL, 2014).

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_{1c} 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 (Garg S, 2012).

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 (Slover RH, 2012; Ly TT, 2013).

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 (Cerutti F, 2004; Lorini R, 1996). 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 (Wolfsdorf JI, 2014). In ambito nazionale, anche la SIEDP ha rilasciato nel gennaio 2015 le raccomandazioni per la gestione della DKA in età pediatrica (Rabbone I, 2015). 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 (National Diabetes Education Program) e i recenti *position statement* dell'ADA sul diabete tipo 1 (Chiang JL, 2014) e sulla cura del diabete nelle scuole (Kraus E, 2015).

2. DIABETE TIPO 2

È noto che, negli USA, l'incidenza del diabete tipo 2 nei bambini e negli adolescenti è in aumento, in particolar modo nelle minoranze etniche (Fagot-Campagna A, 2000; Gahagan S, 2003). 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 (Demmer RT, 2013).

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 (Invitti C, 2003) 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 (Parrino C, 2012), 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 con-

siderare a rischio i bambini con BMI compreso fra l'85° e il 95° centile in aggiunta a anamnesi familiare 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 (ADA 2000) 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 (Freemark M, 2001; Kay JP, 2001). 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 (Tonini G, 2006; Pearson ER, 2006). 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.

Transizione dei giovani diabetici verso l'età adulta: transizione della cura fra centri diversi

La transizione dell'adolescente con diabete alla rete assistenziale dedicata all'adulto è una fase molto critica per la continuità delle cure, anche per l'elevato rischio di abbandono del sistema delle cure da parte del ragazzo, con pericolo concreto di complicanze a lungo termine.

Tale transizione avviene spesso in maniera disomogenea.

La competenza del pediatra diabetologo termina quando si è completato lo sviluppo fisico, psicologico e sociale del paziente. Alla fine del percorso di maturazione si rende necessario il passaggio di competenze tra i medici che si fanno carico della presa in cura del giovane, da servizi con particolari competenze auxologiche, nutrizionali, relazionali a servizi più vicini alle problematiche dell'inserimento nel mondo del lavoro, alla maternità/paternità, alle complicanze tardive, eccetera. È necessario che tale passaggio sia preparato, motivato, condiviso e accompagnato, nella consapevolezza che l'educazione all'autonomia, parte integrante della cura, va intesa anche come educazione alla non dipendenza da un centro, da un'equipe, da un medico.

Il passaggio deve essere un "processo" e non un evento critico.

L'adolescente deve essere aiutato ad acquisire la consapevolezza che il passaggio è davvero necessario e che lo aiuterà ad essere seguito nei modi adeguati alle sue mutate esigenze, alle quali la rete pediatrica non può più rispondere in maniera ottimale.

Questo processo deve essere realizzato costruendo gradualmente, con la famiglia e con il giovane stesso, un clima di comunicazione e collaborazione aperte e adeguate.

È indispensabile disegnare un percorso di transizione personalizzabile e adattabile alle varie realtà locali, tenendo come riferimento, i modelli condivisi dalle Società Scientifiche.

Perché la transizione sia efficace occorre che:

- la famiglia, il giovane e i medici siano orientati al futuro;
- la progettazione della transizione sia comunicata molto in anticipo;
- il trasferimento della gestione di cura dal genitore al giovane adulto sia precoce;
- la famiglia e gli operatori sanitari aiutino il giovane a sviluppare l'indipendenza;
- i giovani siano coinvolti;
- si realizzi un piano di transizione che preveda l'accoglienza nella struttura per gli adulti da parte di personale formato, in spazi e tempi dedicati ai giovani;
- il processo sia complesso, dinamico e periodicamente verificato.

Bibliografia

American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2013;36:S11-S66

American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). Diabetes Care 2000;23:381-389

Australasian Paediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing, APECEG: Clinical practice guidelines: type 1 diabetes in children and adolescents. 2005

Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, et al.; Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetol-

ogy. 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
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
Consensus Statement. Use of continuous glucose monitoring in children an adolescents. Pediatr Diabetes 2012;13:215-228
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
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
F.Cadario,F.Prodam,S.Bellone,M.Trada,M.Binotti,M.Trada,G.Allochis,R.Baldelli,S.Esposito,G.Bona and G.Aimaretti. Transition processo of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service:a hospital-based approach .Clinical Endocrinology (2009) 71,346-350
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
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
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
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
Garg S, Brazg RL, Bailey TS, et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. Diabetes Technol Ther 2012;14:205-209
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
Hanas R, Donaghue KC, Klingensmith G, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Pediatr Diabetes 2009;10(suppl)12:1-2
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
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
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
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
Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. Metabolism 2001;50:1457-1461
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
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
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
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
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
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
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
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
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
Piano sulla Malattia Diabetica-Ministero della Salute – DG Programmazione Sanitaria - Commissione Nazionale Diabete, 2012
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

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

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

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

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

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

Thalange N, Deeb L, Iotova 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

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

Transizione dei giovani con diabete mellito verso l'età adulta. Passaggio dal pediatra al medico dell'adulto. Una proposta operativa nazionale. Documento di Consenso Gruppo di studio SIEDP- AMD- SID, Il Giornale di AMD 2010;13;159-168

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

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

B. DIABETE E GRAVIDANZA

1. SCREENING, DIAGNOSI E TERAPIA DEL DIABETE GESTAZIONALE

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 in gravidanza con la misurazione della glicemia plasmatica 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 HbA1c ≥48 mmol/mol o ≥6,5%), riconfermate in una successiva occasione. Le gestanti con diagnosi di diabete manifesto devono essere prontamente avviate a un monitoraggio glicemico 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 donne ad elevato rischio (obesità, pregresso GDM e glicemia a digiuno 100-125 mg/dl, all'inizio della gravidanza) è necessario uno screening precoce, con OGTT con 75 grammi di glucosio alla 16-18ma settimana, da ripetere se negativo, alla 24-28ma settimana. *V 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.**

Le donne affette da Sindrome dell'ovaio policistico, in considerazione del rischio di diabete gestazionale dovrebbero essere sensibilizzate, già prima del concepimento, sull'importanza dello screening del diabete, dell'ipertensione e della perdita di peso, laddove necessario. *VI A*

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

La diagnosi di diabete gestazionale è definita dalla presenza di uno o più valori uguali o superiori a quelli indicati in Tabella VI.B1.
Le donne con pregresso GDM devono sottoporsi a un OGTT-75 g per lo screening di alterazioni della tolleranza glucidica, dopo almeno 6 settimane dal parto ed entro 6 mesi. L'allattamento al seno non è una controindicazione all'esecuzione del carico orale di glucosio post-partum. Il controllo successivo deve prevedere un OGTT-75 g ogni 3 anni. Se vi è una alterata tolleranza glucidica (IFG o IGT) il test deve essere ripetuto ogni anno. *VI 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 rimanere 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 da carico di glucosio non deve essere effettuato in presenza di malattie intercorrenti (influenza, stati febbrili, ecc.).** ***VI B***

VI.B1 Criteri per l'interpretazione del test diagnostico.

Tempi	OGTT diagnostico (75 g) glicemia su plasma venoso (mg/dl)
0 min	≥92
60 min	≥180
120 min	≥153

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 diagnosticata per la prima volta in gravidanza" e che, nella maggior parte dei casi, si risolve dopo il parto (Metzger BE, 1998). 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 della prevalenza di diabete tipo 2, anche in età fertile, ha reso frequente il riscontro di donne affette da diabete, solitamente di tipo 2, non diagnosticato che intraprendono la gravidanza. Queste donne hanno un aumentato rischio di complicanze materne e fetali, comprese le malformazioni congenite (Wong T, 2013). Questa condizione, definita "diabete manifesto in gravidanza" (*overt diabetes in pregnancy*), richiede un follow-up della gravidanza simile a quello raccomandato nel diabete pre-gestazionale. Negli ultimi anni le principali linee-guida raccomandano di porre una specifica attenzione allo screening del diabete manifesto in gravidanza, che deve essere effettuato il più precocemente possibile, con le stesse modalità raccomandate al di fuori della gravidanza.

Il GDM, invece, solitamente insorge nella seconda parte dalla gravidanza, e per questo l'epoca ottimale per lo screening è la 24-28ma settimana di gestazione (Moyer VA, 2014). 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 determinare l'insorgenza precoce del GDM. Anche se non sono disponibili evidenze scientifiche forti, è raccomandato un approccio che comprende modificazioni dello stile di vita e lo screening anticipato alla 16-18 settimana di gestazione, da ripetere, se negativo, alla 24-28 settimana.

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 alta prevalenza di IGT. In queste pazienti il counseling circa l'importanza dello screening del diabete, dell'ipertensione e della perdita di peso, laddove necessario, andrebbe fatto già prima del concepimento (Goodman NF, 2015).

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) (Person B, 1998; Lapolla A, 2010).

Due grandi trials clinici randomizzati – uno australiano (ACHOIS, 2005) (Crowther CA, 2005) e l'altro statunitense, multicentrico, condotto attraverso una rete di strutture di terapia intensiva neonatale (NICHD -MFMU) (Landon MB, 2009) – hanno chiaramente dimostrato che il trattamento del GDM riduce l'incidenza degli outcome avversi della gravidanza, anche nelle forme con lievi alterazioni della glicemia. La diagnosi del GDM è pertanto rilevante per l'esito della gravidanza e rappresenta inoltre un'importante occasione di prevenzione del diabete nella madre (Bellamy L, 2009). Purtroppo, ancora oggi non c'è uniformità e chiarezza sulle modalità diagnostiche e diversi problemi sono ancora aperti per quanto concerne lo screening (universale vs selettivo) e la diagnosi di GDM in epoca precoce (Long H, 2011; Ryan EA, 2011).

Estensione della popolazione da indagare: screening universale o selettivo?

Vi è da decenni un intenso dibattito sulla strategia diagnostica complessiva da adottare per il GDM 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 (US Preventive Services Task Force 2008; NICE 2008), al contrario di quanto documentato invece per lo screening in popolazioni a rischio (Round JA, 2011; Meltzer SJ, 2010). È tuttavia da considerare che la maggior parte di questi studi si è concentrata sulle complicanze a breve termine, relative agli esiti ostetrici e perinatali della gravidanza, senza valutare le conseguenze a distanza, ovvero l' insorgenza successiva di diabete tipo 2 nella madre. Pubblicazioni più recenti, estendendo la valutazione anche a questi esiti sul lungo periodo, hanno invece modificato questo giudizio, classificando l'intervento di screening non selettivo come "highly *cost-effective*" (Werner EF, 2012; Lohse N, 2011; Marseille E, 2013).

La *consensus* dell'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) (IADPSG 2010) raccomanda lo screening universale in un'unica fase (OGTT 75 g alla 24-28ma settimana in tutte le donne in gravidanza). Pur permanendo una discussione aperta sulle metodiche da utilizzare, il concetto di uno screening esteso all'intera popolazione delle donne in gravidanza è stato successivamente accettato da ADA e AACE negli Stati Uniti e in questo stesso senso si è espressa anche la Endocrine Society nel 2014 con la "Diabetes and Pregnancy - Clinical Practice Guideline" (Blumerl 2013); alle raccomandazioni IADPSG 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 (Hod M, 2015) che rappresenta una guida pratica e incisiva, intorno a cui vi è impegno per raggiungere un consenso internazionale. Rimane una voce discordante rappresentata dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE), che nell'aggiornamento 2015 delle sue 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 sull'efficacia di questa metodica di screening per il GDM nella nostra popolazione (Pintaudi B, 2013) dimostrano una buona predittività per tutti i fattori di rischio considerati dalle linea-guida ministeriali 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). Tuttavia la strategia di screening per GDM basata sui fattori di rischio, è gravata da un tasso elevato (oltre il 20%) di donne che potrebbero sfuggire alla diagnosi perché senza fattori di rischio, come riportato da altri autori (Griffin ME, 2000; Moses RG, 1998; Weeks JW, 1994; Capula C, 2013). 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 (O'Sullivan JB, 1964), e poi accettata dal National Diabetes Data Group (National Diabetes Data Group 1979) e dalle prime tre edizioni (1980, 1985 e 1991) dell'International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus (American Diabetes Association 1980;

Freinkel N, 1985; Metzger BE, 1991); dall'altro, quella che prevede un OGTT con 75 g di glucosio proposta dall'OMS nel 1985 (World Health Organization 1985).

La prima posizione, con una serie successiva di adattamenti – l'ultimo dei quali, a opera di Carpenter e Coustan (Carpenter MW, 1982) – ha avuto larga applicazione negli USA e in Italia fino al 2010 (Società Italiana di Diabetologia 1995). L'indicazione dell'OMS ha avuto a sua volta una notevole diffusione in Inghilterra (National Institute for Clinical Excellence 2008) e in molti paesi emergenti ed è stata anche approvata dall'EASD (Lind T, 1991).

La pubblicazione dei risultati dello studio internazionale HAPO (Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome) (The HAPO Study 2008) ha dato luogo a un vivace confronto che è ancora in corso (Long H, 2011; Ryan EA, 2011; IADPSG 2012). 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 della gravidanza. Sulla base dei risultati di questo studio, un panel internazionale di esperti dell'IADPSG (Werner EF, 2012) ha redatto una proposta di nuovi criteri diagnostici e di screening. In sintesi, le indicazioni IADPSG prevedono che il minicarico di glucosio e la curva da carico con 100 g vengano sostituiti da un unico test con 75 g di glucosio 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) (American College of Obstetricians and Gynecologists 2013; Vandorsten JP, 2013) hanno considerato ancora non sufficienti le evidenze scientifiche e i dati sull'efficacia e utilità delle indicazioni dell'IADPSG, decidendo di continuare ad utilizzare i criteri di Carpenter e Coustan. Invece, sempre negli Stati Uniti, ADA e AACE hanno deciso di adottare i nuovi criteri IADPSG, generando notevole confusione e molte perplessità. L'OMS, dopo una lunga riflessione, nell'agosto del 2013 ha pubblicato un aggiornamento delle raccomandazioni sul GDM, superando la controversia con l'ADA che durava da oltre 30 anni e che potrebbe porre le basi per una tanto attesa uniformità di diagnosi del GDM nel mondo (WHO).

Dopo una iniziale accettazione dello screening del GDM, 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 (ADA 2015), sottolineando la mancanza di dati certi a supporto di una delle due strategie e ricordando come nella scelta possano entrare anche fattori non clinici (ad esempio rapporto costo/beneficio, disponibilità di strutture sanitarie dedicate e altro). Negli *Standards2017* però (ADA 2017),pur riportando ancora le due opzioni diagnostiche, si afferma che, in base a evidenze recenti (Duran A, 2014), 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 delle linee guida ministeriali sulla gravidanza fisiologica da parte del Sistema nazionale delle linee-guida (SNLG) e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che nella prima versione forniva indicazioni per lo screening e diagnosi del GDM in linea con le raccomandazioni delle linee guida della NICE. Nel 2011, un panel di esperti coordinato da ISS e SNLG, al quale hanno partecipato anche AMD e SID oltre ad altre società scientifiche portatrici di interesse, ha elaborato le nuove indicazioni, tenendo conto dei risultati dello studio HAPO e delle altre evidenze scientifiche esistenti (Linea-guida Gravidanza fisiologica 2011; Lapolla A, 2012) (**Figura VI.B1**).

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.

Inoltre le indicazioni IADPSG prevedono che nello screening iniziale tutte le donne con glicemia plasmatica a digiuno ≥ 92 mg/dl vengano escluse da una successiva valutazione

Figura VI.B1 L'iter diagnostico per lo screening e la diagnosi del GDM.

mediante OGTT perché quel valore è già considerato diagnostico per GDM. Le linee guida Italiane considerano l'OGTT un modo per valutare l'"entità" dell'iperglicemia, che non può essere documentata adeguatamente quando la diagnosi è basata sulla sola glicemia plasmatica a digiuno.

L'accoglienza del documento nella realtà diabetologica italiana è stata fin dall'inizio buona: una recente indagine condotta dal gruppo di studio interassociativo "Diabete e gravidanza" (Pintaudi B, 2016), ha infatti documentato la completa applicazione dei criteri indicati dalle linee guida, sia per quanto riguarda la procedura di screening in fase unica, sia per l'adozione dei nuovi criteri diagnostici dell'OGTT.

In Italia, secondo i criteri di Carpenter e Coustan, la prevalenza di GDM è pari al 7% circa delle gravidanze (Di Cianni G, 2002; Lapolla A, 2004); 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 non rappresentativi della realtà nazionale (Pintaudi B, 2013; Lapolla A, 2011; Corrado F, 2012). Nel complesso questi studi confermano anche nel nostro paese il previsto notevole incremento del GDM, con una prevalenza stimata intorno all'11-13%, con conseguente aumento delle risorse necessarie e per la organizzazione delle strutture diabetologiche e ostetriche.

Anche il follow-up della tolleranza glucidica dopo il parto rappresenta un aspetto critico, in considerazione della allarmante bassa percentuale delle donne che dopo il parto si sottopone effettivamente allo screening, inferiore al 30-40% (Bellamy L, 2009; Kim C, 2002; Kim C, 2007). Il mancato screening della tolleranza glucidica dopo una gravidanza complicata da GDM rappresenta una opportunità mancata per la prevenzione del diabete tipo 2, della sindrome metabolica e di malattia cardiovascolare (Verma A, 2002; Volpe L, 2008; Di Cianni G, 2010).

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 GDM. Gli interventi efficaci nella prevenzione del diabete tipo 2 potrebbero essere efficaci nel prevenire il GDM. Una recente metanalisi di trials clinici randomizzati (Rogozińska E, 2015) 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 GDM. Promettenti sembrano, invece, i dati provenienti dal supplemento nutrizionale con il mioinositolo. Due recenti metanalisi di trial randomizzati (Crawford 2015, Zheng 2015) hanno evidenziato, infatti, come il supplemento nutrizionale con mioinositolo si sia rivelato efficace nel prevenire il GDM in donne non obese con glicemia ≥92 mg/dl in epoca precoce di gravidanza, oppure in sovrappeso, obese, o con familiarità per diabete mellito (Matarrelli B, 2013; Santamaria A, 2015; D'Anna R, 2015; D'Anna R, 2013).

Bibliografia

American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 137: Gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2013;122:406

American Diabetes Association Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: summary and recommendations. Diabetes Care 1980;3:499-501

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. 2017 Vol. 40 Suppl 1 S18-20)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

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2015;38(suppl 1):s8-s16

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

BlumerI, 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

Capula C, Chiefari E, Vero A, et al. Gestational diabetes mellitus: screening and outcomes in southern italian pregnant woman. ISRN Endocrinology 2013;2103:387495

Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obst Gynecol 1982;144:768-773

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

Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, et al. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD011507

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

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

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

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

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

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

Freinkel N. (Ed) Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 1985;34(suppl 2):123-127

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

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
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
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
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
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
Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002;25:1862-1868
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
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
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
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
Lapolla A, Mosca A. Screenig e diagnosi del diabete gestazionale: definite le raccomandazioni. Biochimica Clinica 2012:36:12-14
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
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
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):S20-25
Long H. Diagnosing gestational diabetes: can expert opinions replace scientific evidence? Diabetologia 2011;54:2211-2213
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
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
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
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
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
Moses RG, Moses J, Davis WS. Gestational diabetes: do lean young Caucasian women need to be tested? Diabetes Care 1998;21:1803-1806
Moyer VA. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2014;160(6)
National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;28:1039-1059
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
O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278-285
Person B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1998;21(suppl 2):B79-B84
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
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
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
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

Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. Diabetologia 2011;54:480-486
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
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
The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002
US Preventive Services Task Force. USPSTF guide to clinical preventive service; 2008. Accessibile al: www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/gestdiab/gdrs.htm
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
Verma A, 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
Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C, et al. Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2008;31:e32
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
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
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
Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, et al. The clinical significance of overt diabetes in pregnancy. Diabet Med 2013;30:468-474
World Health Organization. Diabetes Mellitus: report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., no. 727)
Zheng X Liu Z, Zhang Y, et al. Relationship Between Myo-Inositol Supplementary and Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2015 Oct;94(42):e1604

2. CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

Preconcepimento
Tutte le donne in età fertile con diabete di tipo 1 o tipo 2, devono essere informate dell'importanza di raggiungere e mantenere un buon controllo metabolico nel periodo precedente il concepimento, dei rischi di una gravidanza non programmata, dei vantaggi di una gravidanza programmata e della necessità di pianificare il concepimento utilizzando metodi contraccettivi efficaci. *VI B*

È 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). *VI B*

Nella fase precedente il concepimento deve essere ricercata l'ottimizzazione del controllo glicemico. L'obiettivo terapeutico è definito da valori di HbA1c normali o il più possibile vicini alla norma (≤48 mmol/mol, ≤6,5%), in assenza o limitando al massimo le ipoglicemie. *III B*

In fase di programmazione di gravidanza, è indicata l'assunzione di un supplemento di acido folico alla dose di almeno 400 µg/die, con l'obiettivo di prevenire difetti del tubo neurale. *VI B*

ACE-inibitori, ARB e statine sono potenzialmente teratogeni e devono essere sospesi prima del concepimento e sostituiti con farmaci antiipertensivi compatibili con la gravidanza. Per quanto concerne gli ipoglicemizzanti orali e i farmaci iniettabili non-insulinici (GLP1-RA), 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. *VI 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 necessario il dosaggio di AbTPO. *I A*

Gestione durante la gravidanza
Gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza in donne con diabete gestazionale sono i seguenti se compatibili con un adeguato accrescimento fetale ed un rischio non aumentato di ipoglicemia:
- **≤ 90 mg/dl a digiuno;**
- **≤ 130 mg/dl un'ora dopo i pasti;**
- **≤120 mg/dl 2 ore dopo i pasti.**

Nel diabete pregestazionale di tipo 1 o tipo 2 possono essere perseguiti i seguenti obiettivi glicemici, se compatibili con un adeguato accrescimento fetale ed un rischio non aumentato di ipoglicemia:
- **≤ 90 mg/dl a digiuno;**
- **≤130 mg/dl un'ora dopo i pasti;**
- **≤120 mg/dl 2 ore dopo i pasti.** *VI 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 base della terapia prescritta (dieta o insulina). *V B*

Il monitoraggio continuo del glucosio nel fluido interstiziale (Continuous Glucose Monitoring (CGM), in aggiunta all'autocontrollo su sangue capillare, in donne con diabete tipo 1 in gravidanza si è dimostrato in grado di migliorare il compenso glicemico materno e gli outcomes neonatali. *II A*

Il dosaggio dell'HbA1c, 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%) durante la gravidanza, limitando per quanto possibile le ipoglicemie. *V B*

È 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). Le pazienti devono essere istruite su cosa fare in caso di chetonuria o chetonemia *V 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. *VI 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 e la terapia iniettiva non-insulinica 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. *VI B*

Durante la gravidanza possono essere mantenuti o introdotti in terapia gli analoghi rapidi dell'insulina aspart (I A) e lispro (I A), potenzialmente più efficaci dell'insulina umana regolare nel controllare l'iperglicemia postprandiale, con minor rischio di ipoglicemia (VI B). Non vi sono al momento dati sufficienti sull'uso in gravidanza dell'analogo rapido glulisina.

Il trattamento con gli analoghi ad azione ritardata può essere preso in considerazione per la terapia della donna in gravidanza sia per quanto riguarda detemir (II B), che glargine (IV B); per quanto concerne degludec non ci sono dati disponibili in termini di sicurezza.

Le donne con diabete pregestazionale di tipo 1 devono essere trattate con schemi di terapia insulinica (basal-bolus), Anche nel diabete pregestazionale di tipo 2 l'ottimizzazione del compenso rende generalmente necessaria la terapia insulinica intensiva anche dal periodo preconcezionale se necessario. *I A*

In donne con diabete di tipo 1 in programmazione di gravidanza, nel caso in cui non si riescano a raggiungere i target glicemici specifici nonostante la terapia insulinica multi-iniettiva ed un programma educativo intensivo, può essere indicato l'uso del microinfusore di insulina (CSII), isolatamente o nell'ambito di sistemi integrati con monitoraggio continuo del glucosio RT (Sensor-Augmented Pump, SAP). *VI B*

La terapia con microinfusore, anche in gravidanza, va intrapresa da parte di team di comprovata esperienza in soggetti selezionati. L'inizio della terapia con microinfusore in gravidanza può essere considerato solo in condizioni particolari, al di fuori del periodo di embriogenesi in quanto l'eventuale scompenso glicemico indotto dalla nuova terapia potrebbe essere altamente rischioso per l'embrione/feto. *VI A*

Diabete gestazionale

Le donne con diabete gestazionale devono essere sottoposte a un trattamento ipoglicemizzante efficace per evitare gli effetti negativi dell'iperglicemia sul feto.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B) *II B*

L'autocontrollo glicemico deve essere iniziato immediatamente dopo la diagnosi di diabete gestazionale. Nelle forme trattate con sola dieta o con sola insulina lenta serale possono essere utilizzati schemi semplificati a "scacchiera", mentre protocolli intensificati, del tutto analoghi a quelli indicati per il diabete pregestazionale, devono essere utilizzati in tutte le forme di diabete insulino-trattato. *V 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. *VI 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. *VI B*

Il documento fa riferimento prevalentemente, oltre che agli *Standards of Care* 2017 dell'ADA (ADA 2017), alle posizioni espresse in questi anni dal gruppo di studio AMD-SID "Diabete e gravidanza", alle *2013 Clinical Practice Guidelines* della Canadian Diabetes Association (Canadian Diabetes Association 2013) e alle *Guidelines of the French-Speaking Diabetes Society* (Société francophone du diabète [SFD]) del 2012 (Bismuth E, 2012). Relativamente alla gestione del GDM, si è inoltre fatto riferimento al documento dell'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2015 (Hod M, 2015).

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 (Endocrine Society's Clinical Guidelines 2013; Lapolla A, 2008), 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 (Bonomo M, 2008) 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 e di morte endouterina fetale (MEF).

Un'attenta programmazione della gravidanza permette di ridurre sensibilmente l'eccesso di rischio di malformazioni congenite e di morbilità materno-fetale; nella donna con diabete la gravidanza non dovrebbe mai essere casuale, ma al contrario essere preceduta dall'ottimizzazione del controllo metabolico e la stabilizzazione delle complicanze croniche eventualmente presenti. Numerosi studi hanno infatti dimostrato come il rischio di malformazioni aumenti in relazione al grado di alterazione glicometabolica presente nella fase immediatamente post-concepimento (Kitzmiller JL, 1991; Mills Jl, 1979). Le principali malformazioni congenite si determinano nelle prime 7-8 settimane di gestazione (Kitzmiller JL, 1996). Un'analoga relazione esiste fra scompenso diabetico peri-concezionale e tasso di abortività precoce (ADA 2004).

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 (Bailey LB, 2003; Wilson RD, 2007; NICE 2008). 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 (Kitzmiller JL, 1991; Mills JI, 1979; Goldman JA, 1986; Rosenn B, 1991; Tchobroutsky C, 1991; Willhoite MB, 1993). L'esigenza di arrivare al concepimento con il miglior controllo metabolico possibile richiede un particolare impegno nei mesi precedenti, possibile solo con un percorso di programmazione della gravidanza. A tale riguardo, sia le nuove linee-guida NICE (NICE 2015), pubblicate nel febbraio 2015, che le linee-guida AACE del 2015 (AACE 2015), nonché gli *Standards* 2017 dell'ADA, raccomandano un abbassamento dell'obiettivo di HbA_{1c} 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%) (NICE 2015).

Al momento, solo una minoranza di donne con il diabete programma la gravidanza: anche in Europa la percentuale di programmazione rimane al di sotto del 50% (Diabetes and Pregnancy Group France 2003). In Italia, un'indagine multicentrica ha evidenziato un insufficiente ricorso alla programmazione della gravidanza e alla contraccezione (Napoli A, 2005).

Un programma di educazione sui temi della riproduzione e della sessualità femminile deve dunque far parte dell'approccio educativo rivolto a tutte le donne con diabete in età fertile seguite nei centri diabetologici. È importante che l'educazione su riproduzione e sessualità femminile sia adattato alle diverse fasi della vita e i messaggi vengano periodicamente presentati. Un *counseling* mirato sulla gravidanza deve portare a un'effettiva programmazione, da iniziare mesi prima dell'eventuale 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 (Napoli A, 2013).

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. È stata dimostrata una tossicità degli ACE-inibitori già nelle prime settimane di gestazione (Cooper WO, 2006); è quindi indicata la loro sospensione in fase di programmazione della gravidanza e sostituzione con farmaci antiipertensivi compatibili con la gravidanza.
- Avvio alla terapia insulinica nelle pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti.
- Avvio alla terapia insulinica nelle pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali o in terapia iniettiva non-insulinica. Mancano, infatti, a tutt'oggi evidenze certe sulla sicurezza di molte di queste sostanze nella fase di organogenesi.

L'ottimizzazione del controllo metabolico, con il perseguimento di valori di HbA_{1c} prossimi al range di normalità, richiede solitamente l'impostazione della terapia insulinica intensiva tipo basal-bolus (sempre nel diabete pregestazionale di tipo 1, molto spesso nel diabete pregestazionale di tipo 2) con somministrazioni multiple sottocutanee o mediante l'utilizzo del microinfusore (CSII).

Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida aspart e lispro possono essere mantenuti o dovrebbero preferenzialmente essere introdotti in terapia; come anche gli analoghi ad azione ritardata detemir e glargine. Non vi sono per il momento dati relativi all'uso dell' insulina "basale" Degludec. Analogamente, mancano evidenze relative all'uso dell'insulina Glargine 300, che dovrebbe però presentare un profilo di rischio non diverso da quello di Glargine 100.

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 (Napoli A, 2013).

Gestione durante la gravidanza

La gravidanza diabetica è ancora gravata da un eccesso di morbilità materno fetale (Casson IF, 1997). Numerose evidenze dimostrano ormai in modo inequivocabile come l'iperglicemia materna nel corso della gravidanza comporti un aumentato rischio di morbilità e mortalità fetale (DCCT 1996; Casson IF, 1997); in particolare, i livelli glicemici nelle ultime fasi della gravidanza sono associati a un aumento delle complicanze perinatali.

Obiettivi glicemici

Anche se alcune segnalazioni, basate sia sui risultati dello studio HAPO (The HAPO Study 2008) che sul controllo intensificato su sangue capillare (Parretti E, 2001) o sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio (Yogev Y, 2004) o dall'analisi di diversi studi clinici (Hernandez, 2011), hanno confermato ed evidenziato come i valori glicemici nella gravidanza fisiologica siano notevolmente inferiori a quanto ritenuto precedentemente, nella gestione clinica della donna con diabete in gravidanza si fa riferimento agli obiettivi indicati dall'ADA e fatti propri dalle maggiori società medico scientifiche internazionali. Nel-

la persistente carenza di trial clinici randomizzati, e quindi di evidenze robuste a favore di questa scelta, tenendo anche conto dell'esperienza consolidata nei principali Centri italiani, sembra comunque opportuno modificare gli obiettivi "storici" di 95/140/120 mg/dl rispettivamente prima e una o due ore dopo il pasto, e avvicinare i "target" glicemici alle acquisizioni degli ultimi anni sui valori glicemici nella gravidanza fisiologica solo se ottenibili con un adeguato accrescimento fetale e senza aumentato rischio di ipoglicemia (**Tabella VI.B2**).

Tabella VI.B2 Obiettivi glicemici in gravidanza (sangue capillare intero).

A digiuno	≤ 90 mg/dl
1 ora dopo il pasto	≤ 130 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 (Lapolla A, 2014; Kennedy E, 2002; Diabetes and Nutrition Study Group 2004; LARN 2012; Ministero della Salute).

La dieta deve essere personalizza in relazione alle abitudini alimentari, culturali, etniche, allo stato economico ed al BMI pregravidico (**Tabella VI.B3**).

È importante ricordare che al fabbisogno energetico raccomandato nella **Tabella VI.B3** devono essere aggiunte 340 kcal/die nel secondo trimestre di gravidanza e 450 kcal/die nel terzo trimestre .

Anche in caso di obesità grave, l'utilizzo di diete drasticamente ipocaloriche è controindicato: ovvero non bisogna 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 di almeno 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.

Tabella VI.B3. Fabbisogno energetico e incremento ponderale raccomandato in base al BMI pregravidico. L'aumento ponderale raccomandato presuppone un incremento di 0,5-2 kg nel primo trimestre della gravidanza.

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 (0.44-0.58)
Normopeso	18.5-24.9	30	11.5-16	0.42 (0.35-0.50)
Sovrappeso	25-29.9	24	7-11.5	0.28 (0.23-0.33)
Obese	≥30	12-24	5-7 (9)	0.22 (0.17-0.27)

Da: IOM (Institute of Medicine) and NRC (National Research Council). *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.

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 (Ministero della Salute).

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. È ammesso l'uso dei dolcificanti artificiali (aspartame, saccarina, acesulfame e sucralosio) in moderate quantità.

Terapia insulinica

Fabbisogn*o 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) (García-Patterson A, 2010). L'autocontrollo domiciliare della glicemia consente di variare le dosi di insulina in base alle necessità. 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 insulinico aumenta progressivamente, raggiungendo un "plateau" intorno alla 36ma settimana (l'aumento complessivo del fabbisogno insulinico può essere del 100% o superiore); il profilo glicemico tende a stabilizzarsi con il progredire della gravidanza.

Schemi di terapia insulinica

Le donne con diabete pregestazionale di tipo 1 devono essere trattate con iniezioni multiple di insulina con schemi di tipo basal-bolus. È 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 due 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 (ADA 2003).

Iniziando una terapia insulinica in donne con diabete pregestazionale di 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 simile a quella indicata sopra per il diabete tipo 1 (Jovanovic L, 2008).

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 (ADA 2016; Hod M, 2015; Metzger B, 2007). 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 (Jovanovic L, 1999; Lapolla A, 2005; Lapolla A, 2008; Carr KJ, 2004; Cypryk K, 2004; Persson B, 2002; Di Cianni G, 2007; Mecacci F, 2003) 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 (Mathiesen E, 2007) o fetali e perinatali (Hod M, 2008) 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 (Durnwald CP, 2013; ADA 2017; Canadian Diabetes Association 2013; Endocrine Society's Clinical Guidelines 2013).

Negli ultimi anni sono aumentate le evidenze scientifiche anche sull'utilizzo in gravidanza degli analoghi ad azione ritardata (Lambert K, 2013). Per quanto concerne glargine, esistono diversi studi osservazionali (Di Cianni G, 2008; Gallen IW, 2008) e caso-controllo retrospettivi (Price N, 2007; Poyhonen-Alho M, 2007), 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 (Lepercq J, 2012). Dati rassicuranti arrivano anche dallo studio che ha valutato il passaggio placentare della glargine (Pollex EK, 2010), che è praticamente assente ai dosaggi che di solito si utilizzano in gravidanza.

Per quanto concerne detemir, le prime segnalazioni sono stati pubblicate da gruppi italiani (Lapolla A, 2009; Sciacca L, 2010) su piccole casistiche di donne in gravidanza con diabete mellito tipo 1. Nel 2012 sono stati pubblicati i risultati di uno studio controllato randomizzato multicentrico (Mathiesen ER, 2012; Hod M, 2014). 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 rispetto a NPH. Per quanto concerne l'outcome fetale (abortività, mortalità perinatale e malformazioni congenite) non si sono osservate differenza significative tra detemir e NPH.

Per quanto concerne Glargine U300 in gravidanza in scheda tecnica sono riportate le stesse indicazioni di Glargine U100.

Non vi sono ad oggi evidenze sull'uso dell'insulina basale degludec in gravidanza.

L'uso della tecnologia nella gestione della terapia insulinica

Negli ultimi anni si è avuto un costante aumento dell'uso di strumenti tecnologici (microinfusori, sensori, sistemi "integrati") nella gestione terapeutica del diabete in gravidanza, e specificamente del diabete pre-gestazionale. Già nel 2009, in USA, il registro "California's Sweet Success" (California Department) riportava che circa un terzo delle gravide con diabete di tipo 1 erano trattate con microinfusore, e il dato è certamente aumentato negli ultimi anni; nel nostro Paese si calcola che oltre il 50% delle gravidanze complicate da pre-GDM seguite nei centri dedicati sia oggi trattata con CSII, con una percentuale crescente di uso di sistemi integrati. Alla base di questa scelta sta la considerazione dei potenziali vantaggi offerti da questi strumenti in termini di modalità di somministrazione dell'insulina (più fisiologica e flessibile rispetto agli schemi MDI), di rischio di ipoglicemia (ridotto per la virtuale assenza di depositi sottocutanei, controllato o addirittura prevenuto nei sistemi dotati di sospensione automatica dell'infusione insulinica), di qualità di vita. Si ribadisce che, comunque, anche e soprattutto in caso di gravidanza (sin dalla pianificazione) l'uso delle tecnologie deve essere a cura di team di comprovata esperienza in soggetti selezionati adeguatamente educati.

Il microinfusore di insulina

Nonostante la convinzione dei vantaggi derivanti dalla terapia con CSII, che gode come detto di un ampio consenso negli ambienti specialistici, anche se in parte supportata dai risultati di alcuni studi osservazionali retrospettivi su piccole casistiche, non ha però finora trovato una conferma da evidenze scientifiche forti. In particolare, l'uso isolato del microinfusore non si è dimostrato superiore alla MDI né sul controllo metabolico materno né sull'outcome ostetrico e perinatale in una Review Cochrane del 2007 (Farrar D, 2007), recentemente aggiornata (Farrar D, 2016), e lo stesso risultato, sempre relativo solo a trials randomizzati controllati, era stato riportato da una metanalisi pubblicata da Mukhopadhyay nel 2010 (Mukhopadhyay A, 2007). Ambedue queste analisi erano però fortemente limitate dalla scarsità di RCT disponibili: in questo campo si sommano la ben nota difficoltà a condurre studi randomizzati in gravidanza, in gran parte dovuta a motivazioni etiche (Green P, 2008) e quella, prevalentemente metodologica, ad impostare e condurre trials che utilizzino strumenti tecnologici (Peters AL, 2016). Esiste poi un'altra condizione importante: gli studi considerati, tranne uno, sono stati pubblicati non recentemente (fra il 1984 e il 1993), fatto questo fondamentale, considerando la profonda evoluzione avvenuta negli ultimi decenni sia nelle insuline

utilizzate, con l'introduzione degli analoghi rapidi e "basali", sia nella tecnologia, con strumenti sempre più sofisticati, maneggevoli e sicuri. Tuttavia, anche una nuova metanalisi di Ranasinghe, pubblicata nel 2015 (Ranasinghe PD, 2015), estesa questa volta anche a studi osservazionali, e limitata all'uso in pompa degli analoghi rapidi, ha portato a risultati sostanzialmente simili ai precedenti, evidenziando un miglioramento della HbA1c equivalente fra CSII e MDI, e nessuna differenza nell'outcome della gravidanza.

Lo stesso andamento è emerso in una serie di studi comparsi in letteratura negli ultimi anni; fra questi un'indagine multicentrica italiana (Bruttomesso D, 2011), che ha valutato il grado di compenso metabolico e gli outcome gravidici raggiunti con CSII rispetto a glargine, rilevando un compenso metabolico sovrapponibile, anche se raggiunto più precocemente con l'ausilio del microinfusore.

Secondo studi recenti, un vantaggio dell'uso della CSII in gravidanza potrebbe inoltre consistere nel minore incremento del fabbisogno insulinico, rispetto al trattamento con MDI (Abell SK, 2017), risultando inoltre prevalentemente a carico della componente "bolo", che può aumentare fino a due-quattro volte dal pre-concepimento, per una parallela riduzione del rapporto carboidrati/insulina (Bongiovanni M, 2016).

In base alle evidenze disponibili, si può comunque concludere che al momento non vi sia un'indicazione generalizzata all'uso del microinfusore in gravidanza; questi strumenti possono tuttavia rappresentare una valida opzione in pazienti particolarmente complicate e instabili, meglio se applicati prima del concepimento, in fase di programmazione.

I sensori per il glucosio

Nuove prospettive si sono avute all'inizio del decennio passato, con l'introduzione nella pratica clinica dei sensori per la rilevazione delle concentrazioni di glucosio nel liquido interstiziale (Continuous Glucose Monitoring, "CGM"). Nel campo specifico del diabete in gravidanza, in considerazione dell'esigenza di una ottimizzazione molto stretta del controllo glicemico, i vantaggi che potrebbero derivare da un monitoraggio continuo sono infatti evidenti, soprattutto per la maggiore sicurezza nei confronti dell'ipoglicemia, che renderebbe possibile una maggiore aggressività terapeutica, e il raggiungimento di quei target terapeutici in realtà quasi mai ottenuti anche con la CSII, in gran parte per il fondato "timore dell'ipoglicemia" dei pazienti e anche dei curanti.

Anche in questo ambito, però, le aspettative sono state fino ad ora deluse; risultati incoraggianti sono in realtà stati riportati dal gruppo di Murphy utilizzando il CGM in modo retrospettivo (o "professional") come strumento educazionale (Murphy HR, 2008); i pochi studi condotti invece con il monitoraggio continuo "real-time" (RTCGM) in gravidanze con diabete di tipo 1, trattate sia con MDI che con CSII (Secher AL, 2013) non hanno evidenziato un chiaro vantaggio nei confronti del monitoraggio glicemico tradizionale (SMBG). È tuttavia da rilevare che le modalità di utilizzazione del RTCGM nei trials ora citati devono essere considerate per buona parte inadeguate; le limitazioni si riferivano ad esempio alla mancanza di algoritmi di gestione dei risultati discussi e condivisi; i dati del sensore venivano esaminati con l'équipe curante in occasione delle visite di controllo, con adeguamenti terapeutici adottati solo dopo valutazione medica. Si trattava quindi di una gestione sostanzialmente retrospettiva di un monitoraggio RT, in pratica di un uso "professional", ben diverso da quello "patient-oriented" che dovrebbe rappresentare il valore aggiunto del RTCGM, consentendo il vero salto di qualità fondamentale nell'autogestione della terapia insulinica.

I risultati del trial randomizzato "CONCEPTT" (Feig DS, 2017) sponsorizzato dalla JDRF, che ha preso in esame gli effetti dell'uso del sensore in modalità real-time in un ampia casistica di donne con diabete di tipo 1, sia in fase di programmazione di gravidanza che durante la gestazione, offrono importanti indicazioni. Le donne randomizzate al braccio dello studio che prevedeva l'utilizzo del sensore real-time hanno avuto una riduzione statisticamente significativa dei livelli di emoglobina glicata rispetto alle donne che avevano continuato a praticare l'automonitoraggio glicemico capillare standard. Le donne che utilizzavano il CGM trascorrevano inoltre più tempo in condizione di glicemia "in target" e meno tempo in iperglicemia. Dato importante, gli esiti neonatali erano significativamente migliorati nel gruppo CGM.

Un altro studio, denominato "GlucoMOMS" (Voormolen DN, 2012) ci fornirà inoltre, a breve, ulteriori informazioni relative all'efficacia del monitoraggio retrospettivo (quindi in modalità "holter glicemico") in gravidanza in donne con diabete pre-gestazionale.

Prospettive

È probabile che in tempi molto brevi si vada oltre questi risultati, che hanno finora riguardato solo microinfusori o sensori "stand-alone", cioè non inseriti in sistemi integrati; l'introduzione delle "sensor augmented pumps" ("SAP"), in grado di dialogare con il sensore, eventualmente sospendendo, anche in modo predittivo, l'infusione di insulina in caso di rischio di ipoglicemia, è destinata a modificare radicalmente il panorama della terapia infusiva. La diffusione di questi nuovi "device" anche in gravidanza, ed in programmazione è già ora notevole e, anche se non si dispone per il momento di dati pubblicati, l'esperienza finora maturata è sicuramente positiva.

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 del microinfusore. 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 (Fresa R, 2013).

Nel post-partum si ha una 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.

Un RCT su un piccolo gruppo di gestanti con diabete tipo 1 in gravidanza, mostra una netta superiorità del 'closed loop' in termini di efficacia, sicurezza e fattibilità rispetto alla terapia con sola SAP.

Il pancreas artificiale consente il raggiungimento e mantenimento dei targets glicemici [range 63-140mg/dl (3.5 to 7.8 mmol/L)] per un tempo maggiore con glicemie inferiori e senza incremento delle ipoglicemie, in tutte le fasi della gravidanza compreso il travaglio ed il parto .

Nelle 24 ore prima del parto la glicemia mediana era di 110 mg/dl (6.1 mmol/L); [range interquartile: 104 to 128 (5.8 to 7.1mmol/L)], con glicemie nel target (63 to 140 mg/dl) nell'86.8% del tempo (59.6 to 94.1%) .

Nelle 48 ore dopo il parto, la glicemia mediana era di 117 mg/dl (6.5 mmol/L); [104 to 137mg/dl (5.6 -5.8mol/mol)], con valori nel target nel 73.7% del tempo (range interquartile, 61.4 - 86.0) e sotto il limite inferiore nello 0% del tempo (range interquartile, 0 to 0.5%).

Questi obiettivi glicemici venivano raggiunti con una riduzione pari al 53.6% del fabbisogno d'insulina rispetto al 'pre-parto'. Significative variazioni interindividuali della dose d'insulina potevano essere giustificate da patologie e/o trattamenti associati (un caso di infezione dell'apparato urogenitale che ha provocato il parto, 6 donne su 14 in terapia cortisonica di cui 5 per indurre la maturità fetale ed una per concomitante M. di Addison).

Non ci sono stati episodi di ipoglicemie nelle 24 ore prima e dopo il parto (Zoe A, 2016)

Ipoglicemia Neonatale

L'ipoglicemia neonatale è una complicanza frequente nei figli di donne con diabete pregestazionale (~47%), talvolta associata ad ipossia fetale ed acidosi, che spesso richiede il ricovero in terapia intensiva. (T. Joshi 2017**)**

Il cattivo controllo metabolico al secondo ed al terzo trimestre di gravidanza, insieme al mancato raggiungimento e mantenimento dell'euglicemia durante il parto, anche quando secondario alla somministrazione di steroidi nelle donne a rischio di parto pretermine, sono i principali fattori predittivi di ipoglicemia neonatale. La durata del diabete ed il tipo di parto (TC) concorrono ad aumentare il rischio di ipoglicemia.

Studi recenti sostengono la posizione delle principali linee guida che raccomandano valori di glicemia compresi fra 70-126 mg/dl (4–7 mmol/L) durante il parto (NICE 2015; ADA 2017).

Monitoraggio metabolico

Tutte le donne con diabete in gravidanza devono praticare l'autocontrollo della glicemia capillare. 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 in gravidanza. La glicemia postprandiale è di estrema importanza e deve essere preferibilmente controllata dopo 1 ora dal pasto (De Veciana M, 1995). Le raccomandazioni del documento AMD-SID sull'autocontrollo della glicemia capillare (AMD-SID) 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 adeguato 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 (Yogev Y, 2003; Kestilä KK, 2007; McLachlan K, 2007) e, soprattutto, come strumento educazionale (Murphy HR, 2008), 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 (Secher AL, 2013). 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 maniera retrospettiva, 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. Ad oggi non sono stati pubblicati i dati di trial clinico (Trial NCT02665455, ADC-UK-VAL-15026) relativo all'utilizzo del Flash Glucose Monitoring in gravidanza in donne con diabete pre-gestazionale o gestazionale.

Quindi in attesa dei risultati di accuratezza e precisione del sistema non ne viene suggerito l'utilizzo in corso di gravidanza.

Anche se non sufficientemente sensibile per guidare i frequenti adeguamenti terapeutici necessari in corso di gravidanza, il dosaggio dell'HbA_{1c}, 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_{1c} 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%) (Mosca A, 2006). 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 (Jovanovic L, 2011) e da un recente studio di Maresh e coll., pubblicato su *Diabetes Care* nel gennaio 2015 (Maresh MJ, 2015), dove, su una casistica di oltre 700 donne con pre-GDM seguite in maniera prospettica nel corso della gestazione, si rileva che una HbA_{1c} 6,0-6,4% (42-47 mmol/mol) alla 26ma 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 dell' HbA_{1c} alla 34ma settimana.

Una misurazione dell'HbA_{1c} effettuata alla prima visita in gravidanza fornisce indicazioni utili sul livello di compenso metabolico preconcepimento, e di conseguenza sul rischio di aborto precoce e di malformazioni congenite.

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 (Jovanovic L. Medical management).

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 utilizzato per evidenziare la presenza di chetonuria) come l'acetoacetato, pertanto i livelli di chetoni plasmatici di una paziente possono essere sottostimati dalla sola misurazione della chetonuria. Klocker e coll. hanno dimostrato che la misurazione del beta-OHB plasmatico rispetto a quella dell'acetoacetato urinario riduce i costi, ed è in grado di monitorare più precisamente la risoluzione della chetoacidosi (Klocker AA, 2013). Perciò il dosaggio dei cheto-

ni plasmatici sarebbe da preferire a quello dei chetoni urinari (Gruppo interassociativo AMD-SID-SIEDP 2015). 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 (NICE 2015; Dalfrà MG, 2015).

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 di gravidanza. In tutte le forme di diabete pregestazionale in gravidanza devono essere effettuati ogni mese il dosaggio dell'HbA_{1c} e a ogni visita l'esame completo delle urine. La presenza di piuria significativa richiede l'esecuzione di una urinocoltura.

Il diabete pregestazionale richiede poi una serie di indagini aggiuntive in gravidanza (DCCT 2000):

- *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 può associare a progressione della retinopatia (Chew EY, 1995; Kaaja R, 2007; Rosenn B, 1992). Un trattamento più stretto dell'ipertensione ha ridotto questa associazione (Vestgaard M, 2010)
- *Controllo dell'ipertensione arteriosa.* Un appropriato incremento ponderale nella prima metà della gravidanza ha dimostrato una riduzione dell'ipertensione in donne non diabetiche (Macdonald-Wallis C, 2013). 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 (Napoli A, 2003; Colatrella A, 2010; Colatrella A, 2009). Nella gravidanza fisiologica i livelli di pressione arteriosa sono ridotti rispetto all'epoca pregravidica. Ciò nonostante, tutte le principali società scientifiche pongono diagnosi di ipertensione arteriosa in gravidanza con valori di pressione arteriosa sistolica ≥140mmHg e/o diastolica ≥90 mmHg (AIPE, ACOG). Durante la gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori e con bloccanti del recettore dell'angiotensina è controindicato durante l'organogenesi in quanto associato a displasia renale, oligoidramnios e restrizione della crescita intrauterina (Cooper WO, 2006). Un alterato sviluppo del rene fetale e insufficienza renale neonatale sono stati osservati quando gli ACE-inibitori venivano usati durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (Tabacova S, 2003). Farmaci sicuri ed efficaci in gravidanza sono alfa-metildopa, calcioantagonisti, labetalolo, clonidina e prazosina. L'uso cronico dei diuretici non è raccomandato perché associato a una riduzione del flusso utero-placentare (Sibai BM, 2015). 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 versus 85 mmHg in donne in gravidanza, di cui solo il 6% con GDM, non si osservava alcuna differenza nella frequenza di interruzioni di gravidanza e nell'outcome neonatale. Nel gruppo con trattamento meno intensivo si registrava un incremento di ipertensione non controllata (Magee LA 2015). 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 e ≥85 mmHg a prescindere dal tipo di diabete (Klemetti MM, 2015).
- *Controllo della funzione cardiaca.*

Diabete gestazionale

Un evidente rapporto fra livelli glicemici e outcome della gravidanza è evidente 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 (Crowther CA, 2005; Landon MB, 2009). Oltre a ciò, i risultati dello studio HAPO, pubblicati nel maggio 2008 (The HAPO Study 2008), 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 (AMD-SID; Yogev Y, 2003; Kestilä KK, 2007; McLachlan K, 2007; Murphy HR, 2008; Secher AL, 2013; Klocker AA, 2013; Crowther CA, 2005; Landon MB, 2009; Kjos S, 2001; Schaefer-Graf UM, 2004; Bonomo M, 2004; Kjos SJ, 2007). 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 utilizzato nel diabete pregestazionale (Metzger B, 2007; Durnwald CP, 2013).

Prospettive future della ricerca

L'aumento della prevalenza del GDM, legata all'aumentata prevalenza del diabete tipo 2 nella popolazione generale e all'introduzione dei criteri IADPSG meno restrittivi rispetto ai precedenti e che prevedono lo screening universale rispetto allo screening basato sui fattori di rischio, 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 del GDM, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, dove la crescita del numero di gravidanze complicate da GDM è notevolissima.

L'aumentata prevalenza di GDM è in buona parte conseguenza dei nuovi criteri diagnostici meno selettivi che portano alla diagnosi di alterazioni glicometaboliche in passato considerate come "borderline", determinando quindi inevitabilmente una notevole eterogeneità all'interno della categoria nosografica del diabete gestazionale.

Le possibili opzioni 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 fattore 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 (Klocker AA, 2013; Macdonald-Wallis C, 2013; Di Benedetto A, 2012; LApolla A, 2010). 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 (SIGN guideline; IDF; ACOG 2013).

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 l'inositolo. Un trial clinico randomizzato europeo, al quale partecipano anche due centri italiani (DALI 2017), ha mostrato come un intervento sullo stile di vita e la supplementazione con la vitamina D non siano invece efficaci nella prevenzione del diabete gestazionale. La supplementazione con inositolo, da tempo utilizzata nelle donne con policistosi ovarica (PCOS), sembrerebbe invece efficace e sicura nel migliorare l'insulino-resistenza nel GDM (Corrado F, 2011; Lubin V, 2016). 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.

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 risulta sufficiente

per raggiungere e mantenere gli stretti target terapeutici raccomandati per una ottimizzazione dell'outcome materno-fetale. Per il GDM e per il diabete di 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 (ADA 2017), ACOG (ACOG 2013) ed Endocrine Society negli USA (Blumer I, 2013), della Canadian Diabetes Association (Canadian Diabetes Association 2013) e della NICE (NICE 2015), in Italia il loro uso continua a non essere accettato; i punti critici riguardano il passaggio trans-placentare (accertato per metformina, controverso ma ultimamente confermato per glibenclamide), gli effetti sul controllo glicemico materno, le possibili conseguenze perinatali, immediate e a distanza nel lungo termine.

Dati positivi in questo senso erano presenti da anni in letteratura (Langer O, 2000; Holt RI, 2014; Rowan JA, 2008; Singh KP, 2015), ma la recente pubblicazione, nel 2015, di due autorevoli metanalisi sull'argomento (Balsells M, 2015; Jiang YF, 2015), 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. (Balsells M, 2015) 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 osservavano 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. (Jiang YF, 2015), 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 con la 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. (George A, 2015), 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. Inoltre uno studio osservazionale retrospettivo condotto negli Stati Uniti ha evidenziato come i neonati di madri con GDM trattate con glibenclamide avevano un rischio aumentato di ricovero in terapia intensiva neonatale, distress respiratorio, ipoglicemia, grandi per età gestazionale rispetto ai bambini di madri con GDM trattate con insulina (Camelo Castillo, 2015).

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 (nonostante i dati non rassicuranti sulla sua sicurezza perinatale), 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.

È probabile che, nei prossimi anni, l'attenzione si rivolga prevalentemente sulla metformina, 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 2017 (ADA 2017) 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, oltre che di ipoglicemia materna. 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 sugli effetti a lungo termine dei nati da gravide con GDM trattate con metformina. È 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. In particolare l'uso off-label della metformina nel trattamento del GDM non controllato con la sola dieta richiede la firma di un consenso informato.

Tecnologie educative in gravidanza

Negli ultimi due decenni l'evoluzione tecnologica ha reso disponibili numerosi strumenti per creare e condividere informazioni in ambito diabetologico. Basti pensare ai numerosi software per lo scarico dati, associati ai microinfusori e ai sensori glicemici, o alle molteplici declinazioni che la telemedicina ha recentemente messo a disposizione per migliorare l'"information sharing" medico-paziente. Tra le più recenti innovazioni vi sono le cosiddette "web applications" (app), che hanno preso sempre più piede negli ultimi anni come strumento d'informazione e consultazione rivolto a un'utenza telematica trasversale. Sebbene tali innovazioni tecnologiche possano fornire interessanti opportunità e nuovi approcci per migliorare la cura e il monitoraggio delle donne con diabete in gravidanza (Carral F, 2015; Bashshur RL, 2015), ad oggi non esistono studi randomizzati controllati di adeguata numerosità che dimostrino che l'utilizzo della telemedicina migliora gli outcome materno-fetali (Rasekaba TM, 2015).

Inoltre, le tecnologie educative potrebbero avere un ruolo anche nel migliorare il livello di screening, ancora subottimale, del diabete gestazionale. Potrebbero cioè aumentare la diffusione di informazioni sulla patologia utili sia a medici che a pazienti.

Diabete in gravidanza e tiroide

L'associazione tra diabete mellito e tireopatie in gravidanza è stata studiata ampiamente per quanto riguarda il diabete pregravidico di 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 del post-partum (Gerstein HC 1993; Vestgaard M 2008; Stagnaro-Green A 2002; Gallas PR 2002). In particolare, la prevalenza di disfunzione tiroidea nelle donne in gravidanza con diabete mellito di 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 (Gallas PR 2002). Per tale motivo, nelle pazienti con diabete mellito di tipo 1 è doveroso effettuare il dosaggio del TSH e di FT4 a inizio gravidanza. Secondo le recenti linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) in caso di TSH al di sopra del range di riferimento per trimestre di gravidanza, risulta dirimente, ai fini della strategia terapeutica, effettuare il dosaggio degli anticorpi anti-Tireoperossidasi (ATPO) (Alexander EK 2017).

Per tale motivo, nelle pazienti con diabete mellito di tipo 1 è doveroso effettuare il dosaggio del TSH e di FT4 (o T4 totale) in programmazione, o ad inizio gravidanza. Il livello di TSH da considerare indicativo di ipotiroidismo, e pertanto meritevole di trattamento sostitutivo con L-Tiroxina, è tuttavia da tempo oggetto di discussione. Mentre, infatti, fino a pochi ani fa veniva indicata una soglia di 2.5 mU/L nel primo trimestre, e di 3.0 mU/L nel secondo e terzo trimestre di gestazione (Stagnaro-Green A, 2011; De Groot L, 2012), le recenti linee guida della American Thyroid Association (ATA) sono meno categoriche, e indicano comunque livelli più elevati.

Partendo dalla constatazione che esistono notevoli differenze nei valori superiori di TSH fra popolazioni diverse, l'ATA propone come soluzione ideale che ogni Centro individui il proprio "range" di riferimento per ogni trimestre di gravidanza. Riconoscendo tuttavia le difficoltà pratiche ad adottare

in modo generalizzato una soluzione di questo genere, nel documento citato viene suggerito di riferirsi eventualmente a valori

ottenuti su popolazioni simili, utilizzando simili sistemi analitici simili; quando anche questo non fosse possibile, viene data infine l'indicazione, più facilmente praticabile, di adottare un livello-soglia superiore di 4.0 mU/L. Questo valore rappresenta infatti, con la maggior parte dei sistemi di dosaggio, una riduzione di 0.5 mU/L rispetto al corrispettivo valore superiore del "range" al di fuori della gravidanza. Nel secondo e nel terzo trimestre si potranno considerare limiti di normalità del TSH intermedi fra quelli del primo trimestre e quelli delle donne non gravide.

Ma oltre al TSH, nell'iter decisionale da seguire per un eventuale intervento terapeutico anche nella donna diabetica in gravidanza o in programmazione di gravidanza, un altro parametro da prendere in esame è la presenza di anticorpi anti-Perossidasi Tiroidea (anti-TPOAb), che sono stati dimostrati in grado di influire

negativamente sull'outcome della gravidanza, indipendentemente dal livello dei parametri classici di funzionalità tiroidea.

Si può pertanto delineare un percorso che tenga conto della combinazione dei risultati del dosaggio di TSH ed anti-TPOAb, partendo da un valore di TSH superiore a 2.5 mU/L, al di sotto del quale un ipotiroidismo può essere escluso senza ricorrere ad indagini ulteriori, e inferiore a 10 mU/L, livello da considerare di per sé diagnostico.

Rientrando sicuramente le donne con diabete di tipo 1 fra le categorie ad elevato rischio di alterazioni della funzione tiroidea, lo screening con dosaggio del TSH in fase di programmazione di gravidanza, o ad inizio gravidanza deve sempre essere effettuato.

In queste donne la determinazione del TSH, se 2.5-10 mU/L, deve accompagnarsi ad una misurazione riflessa degli Anticorpi anti-Perossidasi Tiroidea (anti-TPOAb); in base ai risultati combinati di questi due test, il comportamento suggerito dovrebbe essere il seguente:

TPOAb + :

- TSH 2.5-4.0 mU/L: consigliato trattamento con levotiroxina
- TSH >4.0 mU/L: raccomandato trattamento con levotiroxina

TPOAb - :

- TSH 2.5-4.0 mU/L: non indicato trattamento con levotiroxina
- TSH >4.0 mU/L: consigliato trattamento con levotiroxina

Indipendentemente dal dosaggio di TPOAb, comunque, il trattamento con Levotiroxina è escluso con un valore di TSH <2.5 mU/L, ma è richiesto con un valore di TSH >10 mU/L.

Una volta iniziato il trattamento con Levotiroxina, poi l'obiettivo è mantenere per tutta la gestazione un livello di TSH situato nella metà inferiore del "range" specifico per il Centro e per il trimestre di gestazione.

Anche in questo caso, tuttavia, in mancanza di tale dato, è possibile indicare un "target" orientativo generale, individuato in un livello inferiore a 2.5 mU/L.

Non esistono, invece, evidenze univoche a favore di uno screening universale della disfunzione tiroidea nelle pazienti con diabete pregestazionale di tipo 2. Alcuni dati di letteratura riguardanti genericamente i pazienti con diabete mellito di tipo 2, indicherebbero una prevalenza doppia di disfunzione tiroidea rispetto alla popolazione generale (Díez JJ 2012). Tali dati, però, non sono confermati da altri studi longitudinali di popolazione (Gopinath B 2008). In considerazione dell'importanza della funzione tiroidea all'inizio della gravidanza, si ritiene ragionevole suggerire il dosaggio del TSH in tutte le donne con diabete di 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 e/o di bassi livelli di FT4 nelle fasi precoci della gravidanza, è stato associato da alcuni autori a un aumentato rischio di sviluppare diabete gestazionale (Tudela CM 2012; Karakosta P 2012; Lazarus J 2014; Agarwal MM 2006; Yang S 2016). 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 (Oguz A 2015).

Bibliografia

Abell SK, Suen M, Pease A, et al. Pregnancy outcomes and insulin requirements in women with yype 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections: cohort study. Diabetes Technol Ther,2017;19:280-287.

ACOG Practice Bulletin: gestational diabetes mellitus 2013. www.acog.org/Womens-Health/Gestational-Diabetes

ACOG www.acog.org

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

AIPE www.preeclampsia.it/linee-guida-aipe

Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017 Mar;27(3):315-389

AMD-SID- SIEDP-OSDI- SIBioC – SIMeL. Raccomandazione per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico. Accessibile al: http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RACCOMANDAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf

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

American Diabetes Association - Preconception Care of woman with Diabetes in pregnancy. Diabetes Care 2004;27(suppl 1):S76-78

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Detection and diagnosis of gestational Diabetes. Diabetes Care 2016;39(suppl 1):S94-S98

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Management of diabetes in pregnancy. Diabetes Care 2017; 40(Suppl. 1) S114- 119.

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

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

Balsells M, García-Patterson 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

Bashshur RL, Shannon GW, Smith BR, Woodward MA. The empirical evidence for the telemedicine intervention in diabetes management. Telemed J E Health 2015 May;21(5):321-354 [FREE Full text] [doi: 10.1089/tmj.2015.0029]

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

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

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

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

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.

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

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

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

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.

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

California Department of Public Health. Sweet Success Data Reports, 2007–2009. Available at: http://www.cdph.ca.gov/programs/cdapp/ Pages/SweetSuccessDataReport.aspx. Accessed on 12 September 2011

Camelo Castillo W et al. JAMA Pediatrics 2015;169(5):452-458

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

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

Carral F, Ayala Mdel C, Fernández JJ, González C, Piñero A, García G, et al. Web-based telemedicine system is useful for monitoring glucose control in pregnant women with diabetes. Diabetes Technol Ther 2015 May;17(5):349-354. [doi: 10.1089/dia.2014.0223]
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
Castorino K, Jovanovič L. Pregnancy and diabetes management: advances and controversies. Clin Chem 2011;57:221-230
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
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
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
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
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
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
Corrado F, D'Anna R, Di Vieste G, Giordano D, Pintaudi B, Santamaria A, Di Benedetto A. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. Diabet Med. 2011 Aug;28(8):972-5.
Coustan DR. Can a dietary supplement prevent gestational diabetes mellitus? Diabetes Care 2013;36:777-779
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
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:PI29-32
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
Dalfrà MG, Burlina S, Sartore G, Lapolla A.J Ketoacidosis in diabetic pregnancy Matern Fetal Neonatal Med 2015;23:1-7
DCCT: pregnancy outcome in the diabetes control and complication trials. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1343-1353
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
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
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
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
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
Diabetes and Pregnancy Group France: French multicenter survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. Diabetes Care 2003;26:2990-2993
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
Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes. Diabet Med 2012;29:1510-1514
Durnwald CP. Insulin analogues in the treatment of gestational diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 2013:56;816-826
Endocrine Society's Clinical Guidelines. Diabetes and pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4227-4249
Exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion No. 267. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2002;99:171-173
Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD005542. DOI: 10.1002/14651858.CD005542.pub3.
Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. [DOI: 10.1002/ 14651858. CD005542.pub2]
Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet. 2017;25;390(10110):2347-2359.

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
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
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
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
García-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R
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
Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1993;118:419-423
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
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
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
Green P, Alfirevic Z. Evidence-based medicine and diabetes in pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, et al., eds. Textbook of Diabetes in Pregnancy 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2008:385-391.
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
Gruppo interassociativo AMD-SID-SIEDP. La cheto acidosi diabetica: documento di consenso. 2015. www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari
Han S, Middleton P, Crowther CA. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:7
HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. BJOG 2010;117:575-584
Hernandez TL, Friedman JE, et al. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? Diabetes Care 2011;Jul;34(7):1660-8
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
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
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
Holt RI, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. Diabet Med 2014;31:282-291
IDF global guideline on pregnancy and diabetes. Accessibile al: www.idf.org/guidelines/pregnancy-and-diabetes
Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. Diabetologia 2010;53:446-451
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
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
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
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
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
Jovanovic L. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. ADA, Alexandria, Virginia. 4th ed
Kaaja R, Loukovaara S. Progression of retinopathy in type 1 diabetic women during pregnancy. Curr Diabetes Rev 2007;3:85-93
Karakosta P, Alegakis 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
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

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
Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, et al. Pre-conception care of Diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. Diabetes Care 1996;19:514-541
Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception care of Diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. JAMA 1991;265:731-736
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
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
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
Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Blood ?-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
Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. Diabetes, Obesity & Metabolism 2013;15:888-900
Landon MB, Spong CY, Thom E. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009;361:1339-1348
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
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
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
Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Pregnancy complicated by type 2 diabetes: An emerging problem. Diabetes Res Clin Pract 2008;80:2-7
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
Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, et al. New International Association of the diabetes and Pregnancy Study Groups (IAD-PSG) recommendations for diagnosing gestational Diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. Diabet Med 2011;28:1074-1077
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
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
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
Lapollla A., Tessari P., Fatati G., et al Alimentazione in gravidanza. Raccomandazioni. SID AMD ADI accessibile al http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/1390-raccomandazioni-alimentazione-in-gravidanza-2014
LARN revisione 2012. Atti XXXV Congresso nazionale SINU, Bologna 22-23 ottobre 2012
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
De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S 2012 Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 97:2543–2565.
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
Lubin V, Shojai R, Darmon P, Cosson E. A pilot study of gestational diabetes mellitus not controlled by diet alone: First-line medical treatment with myoinositol may limit the need for insulin. Diabetes Metab. 2016 Jun;42(3):192-5.
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
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
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
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
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
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

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
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
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
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
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
Mills Jl, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh week. Implications for treatment. Diabetes 1979;28:292-293
Ministero della Salute. Gravidanza e allattamento. Accessibile al: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1000_listaFile_itemName_7_file.pdf
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
Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. Am J Obstet Gynecol 2007;197:447-56.
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
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
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.
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
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
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
National Institute for Clinical Excellence: Diabetes in pregnancy. London: NICE, 2008 (CG63). Accessibile al: www.nice.org.uk/CG63
National Institute for Health and Care Excellenece (NICE). Diabetes in Pregnancy: Management from Preconception to the Postnatal Period. London: NICE, 2015.
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
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
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
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
Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, et al. Diabetes Technology-Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clinical Endocrin Metab ,2016 ;101:3922-3937.
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
Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. Diabetes Care 2010;33:29-33
Poyhonen-Alho M, Roennemaa T, Saltevo J, et al. Use of insulin glargine during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86:1171-1174
Price N, Bartlett C, Gillmer MD. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. BJOG 2007;114:453-457
Ranasinghe PD, Maruthur NM, Nicholson WK, et al. Comparative effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs and multiple daily injections in pregnant women with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Journal of women's health (2002) ,2015;24:237-49.
Rasekaba TM, Furler J, Blackberry I, Tacey M, Gray K, Lim K. Telemedicine interventions for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2015 Oct;110(1):1-9. [doi: 10.1016/j.diabres.2015.07.007]
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
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

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
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
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
Sciacca L, Marotta V, Insalaco F, et al. Use of insulin detemir during pregnancy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20 e15-e16
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
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;36:1877-83.
Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. N Engl J Med 1996;335:257-265
SIGN guideline n. 116. Management of Diabetes. Accessibile al: www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf
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
Stagnaro-Green A. Clinical review 152: Postpartum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4042-4047
T. Joshi, C. Oldmeadow J. Attia and K. Wynne The duration of intrapartum maternal hyperglycaemia predicts neonatal hypoglycaemia in women with pre-existing diabetes Diabet. Med. 34, 725–731 (2017)
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
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
The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002
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
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
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
Voormolen DN, DeVries JH, Franx A, et al.: Effectiveness of continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS trial); a randomised controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth 2012;12:164
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
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
Yang S, Shi FT, Leung PC, Huang HF, Fan J. Low Thyroid Hormone in Early Pregnancy Is Associated With an Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov;101(11):4237-4243. Epub 2016 Sep 1.
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
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
Zoe A. Stewart, M.D., Malgorzata E. Wilinska, Ph.D., Sara Hartnell, B.Sc., Rosemary C. Temple, M.D., Gerry Rayman, M.D., Katharine P. Stanley, M.D., David Simmons, M.D., Graham R. Law, Ph.D., Eleanor M. Scott, M.D., Roman Hovorka, Ph.D., and Helen R. Murphy, M.D. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes N Engl J Med 2016;375:644-54.

C. DIABETE INDOTTO DA GLICOCORTICOIDI

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. *VI D*

La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi dovrebbe essere effettuata clinicamente sulla base della glicemia 2 ore dopo il pranzo. *VI A*

I soggetti con diabete, sottoposti a trattamento con steroidi, dovrebbero essere educati alla rilevazione della glicemia capillare soprattutto dopo pranzo e prima di cena. *III A*

La terapia insulinica rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea. *VI 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. *V B*

La somministrazione della terapia cortisonica in dosi refratte (due volte al giorno anziché una volta al giorno) potrebbe ridurre l'impatto sfavorevole degli steroidi sul metabolismo glicidico *V B*

L'iperglicemia indotta da glucocorticoidi è comune in soggetti con e senza diabete.

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 (Clore JN, 2009). In una review del 2013 l'odd ratio per diabete indotto da steroidi risultava compreso tra 1,36 e 2,31 (Kwan S, 2013). 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 senza diabete noto, 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 (Uzu T, 2007). 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 (Iwamoto T, 2004). 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. In uno studio condotto nel 2013 in soggetti non diabetici sottoposti a trattamento steroideo per patologia ematologica sono stati confrontati due differenti regimi steroidei: un regime continuo per 6 settimane ed un regime ciclico (5 giorni di steroidi e 15 di sospensione) valutando non solo le glicemie, ma anche gli indici di insulino-resistenza (HOMA-IR) e di insulino-secrezione (HOMA-B). L'incidenza di diabete è stata del 40.6% e la terapia continuativa costituiva un fattore di rischio rispetto alla terapia ciclica. Nessun caso di diabete si è verificato nella prima settimana di trattamento e dopo la ottava settimana. Oltre la metà dei casi è stato osservato tra la quarta e la sesta settimana. Non è stata osservata differenza negli indici HOMA tra i due regimi di terapia steroidea e tra soggetti che sviluppavano o non sviluppavano il diabete. Peraltro i soggetti che sviluppavano il diabete presentavano una maggiore secrezione insulinica facendo ipotizzare che la insulino-resistenza rappresenti il momento patogenetico prevalente nel diabete metasteroideo. (Gonzales-Gonzales JG, 2013)

Prevenzione del diabete metasteroideo

L'introduzione nella pratica clinica di farmaci agenti sull'asse incretinico ha aperto interessanti prospettive di prevenzione del diabete indotto da steroidi. Gli studi disponibili hanno dato peraltro risultati controversi. In uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco e in cross-over 8 soggetti sani hanno ricevuto per due giorni consecutivi tre differenti regimi terapeutici a) 80 mg di prednisone + infusione di exenatide; b) 80 mg di prednisone + infusione di soluzione salina; c) placebo + infusione di soluzione salina. Nella seconda giornata è stato effettuato studio di clamp. La somministrazione di prednisone ha determinato un aumento delle glicemie postprandiali prevenuto dalla contemporanea somministrazione di exenatide. Il prednisone riduce la prima e la seconda fase di secrezione del c-peptide sia in risposta al glucosio sia in risposta all'arginina, mentre la contemporanea somministrazione di exenatide migliora tali parametri. Lo studio è da ritenersi preliminare e si limita a valutare gli effetti di una somministrazione di breve durata. Pur aprendo interessanti prospettive non può essere esteso alla somministrazione in cronico degli steroidi. (Van Raalte DH, 2011). Un altro studio randomizzato, controllato in doppio cieco ha valutato soggetti con sindrome metabolica non diabetici trattati rispettivamente con a) prednisolone + sitagliptin b) prednisolone c) sitagliptin d) placebo. Glucosio, insulina, c-peptide e glucagone sono stati misurati a digiuno e dopo pasto misto. La sensibilità insulinica è stata valutata con clampeuglicemico, mentre la secrezione insulinica sia mediante clamp iperglicemico con arginina sia dopo pasto misto. Il prednisolone aumenta l'area sotto la curva per il glucosio del 17% e per il glucagone del 50%. Inoltre riduce la prima e la seconda fase di secrezione del c-peptide. Aggiungendo il sitagliptin sia le misure di clamp relative alla secrezione beta cellulare sia la glucagonemia non risultano differenti rispetto al placebo. Peraltro il sitagliptin non è in grado di prevenire il rialzo della glicemia postprandiale indotto dal prednisolone. Gli autori concludono che, pur migliorando il sitagliptin diversi aspetti della funzione beta cellulare, non previene il deterioramento del compenso glicemico associato a terapia steroidea sottolineando peraltro la necessità di studi di maggiore durata e di maggiore numerosità del campione (VanGenugen RE, 2014).

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 (Magee MH, 2001). 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 (Magee MH, 2001). I dati sul desametasone 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 (Toth GG, 1999).

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 (Uzu T, 2007; Iwamoto T, 2004) 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 (Burt MG, 2011).

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 (Hoogwerf B, 1999). 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 (Clore JN, 2009). 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 (Baldwin D, 2004; Luther P, 2004). 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 2013 è stato pubblicato un case report (Matsuo K, 2013) 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 aveva 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 era 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 era 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. Nel 2014 un gruppo di ricercatori giapponesi ha trattato con alogliptin 11 pazienti affetti da patologia renale cronica in terapia con steroidi. L'alogliptin ha determinato una significativa riduzione della glicemia registrata due ore dopo il pasto e della emoglobina glicata. Non si sono osservate variazione degli indici di insulino-resistenza e di insulino-secrezione, mentre le concentrazioni di glucagone sono risultate significativamente ridotte nei pazienti trattati con alogliptin (Ohashi N, 2014). Lo studio è limitato dalla numerosità del campione ma apre interessanti prospettive. Relativamente al possibile impiego degli SGLT2 inibitori i dati sono al momento assai scarsi. Nel 2016 è comparso un case report con impiego di ipragliflozin in un paziente già con in terapia steroidea ed insulinica multiiniettiva con persistente iperglicemia. L'aggiunta della gliflozina ha comportato un miglioramento del quadro

glicemico (Horosawa S, 2016). I dati sono comunque insufficienti per porre indicazione all'aggiunta di questa categoria di farmaci nei pazienti trattati con steroidi.

Al momento attuale 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. Il secondo nell'impiego di sola insulina basale.

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 VI.C1**). 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 (Clore JN 2009). 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 (Dhital SM 2012). Èbene ricordare che i pazienti trattati con steroidi che necessitano di uno schema insulinico basal-bolus 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 VI.C1 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: Clore JN, Thurby-Hay L. EndocrPract 2009;15(5):469-74.

Infine vi sono alcune evidenze su un possibile diverso effetto iperglicemizzante degli steroidi a seconda delle modalità di somministrazione. Già nel 2009 uno studio osservazionale in 16 soggetti trapiantati di rene aveva mostrato come la somministrazione di prednisolone due volte al giorno fosse più efficace e meno diabetogena rispetto alla somministrazione standard una volta al giorno (Decker SO, 2009). Un gruppo di ricercatori australiani ha effettuato uno studio randomizzato e in cross-over in 22 soggetti trapiantati di rene precedentemente non diabetici. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere prednisolone una o due volte al giorno. La valutazione del pattern glicemico è stata attuata mediante monitoraggio continuo delle glicemie. La somministrazione in dosi refratte è risultata associata con una riduzione dei valori glicemici medi, del picco glicemico e dell'esposizione all'iperglicemia. Inoltre è stata osservata una riduzione della variabilità glicemica (Yates C, 2014). Pur con numerose limitazioni (numerosità del campione, durata dell'osservazione, assenza del dato della emoglobina glicata e dei dati di efficacia/outcome della terapia steroidea) quest'ultimo studio fornisce una interessante evidenza circa la possibilità di ridurre l'effetto degli steroidi sul metabolismo glicidico con una semplice modifica del dosaggio .

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 (Mercadante S, 2001; (Pilkey J, 2008), 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% (Mercadante S, 2001). 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) (Pilkey J, 2008).

Nel 2012 gli stessi autori (Pilkey J, 2012) hanno messo a punto una linea-guida sulla gestione dell'iperglicemia indotta da steroidi nei pazienti in cure palliative. Gli autori propongono un moni-

toraggio 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 (Quinn K, 2006). 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

Baldwin D Jr, Duffin KE. Rosiglitazone treatment of diabetes mellitus after solid organ Transplantation Transplantation 2004;77:1009-1014

Burt MG, Roberts GW et al. Continuous Monitoring of Circadian Glycemic Patterns in Patients Receiving Prednisolone for COPD. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1789-1796

Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. EndocrPract 2009;15:469-474

Dhital SM, Shenkery Y et al. A retrospective study comparing neutral protamine hagedorm insulin with glargine as basal therapy in prednisone associated diabetes mellitus in hospitalized patients. EndocrPract 2012;18:712-719

Decker SO, Keller F et al Twice daily fractionated dose administration of prednisolone compared to standard once daily administration to patients with glomerulonephritis or with kidney transplants. Med Klin (Munich) 2009; 104: 429-433

Gonzales-Gonzales JG et al Hyperglycemiarelated to high dose glucocorticoid use in non criticallyillpatients. Diabetology&MetabolicSyndrome 2013; 5: 1-7)

Hoogwerf B, Danese RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. Rheum Dis Clin North Am 1999;25:489-505

Horosawa S, Osame k et al Efficacy of Ipragliflozin in patient with steroid-inducedhyperglycaemiaduringcancerchemotheraphyGan To KagatuRyoto 2016; 43(5):645-647

Iwamoto T, Kagawa Y et al. Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic diseases. Pharmacotherapy 2004;24:508-514

Kwan S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Am J Med Sci 2013;345:274-277

Luther P, Baldwin D Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after Transplantation Am J Transplant 2004;4:2135-2138

Magee MH, Blum RA et al. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. J ClinPharmacol 2001;41:1180-1194

Matsuo K, NambuT 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

Mercadante S, Fabio F et al. The use of corticosteroids in home palliative care. Support Care Cancer 2001;9:386-389

Ohashi N, Tsuji et al Alogliptinimprovessteroid-inducedhyperglycaemia in treatment -naiveJapanesepatients with cronickidneydisease by decrease of plasma glucagonlevels. Med Sci Monit 2014; 20: 587-593

Pilkey J, Daeninck P. A retrospective analysis of dexamethasone use on a Canadian palliative care unit. Prog Palliat Care 2008;16:63-68

Pilkey J, Streeter L et al. Corticosteroid-induced diabetes in palliative care. Journal of Palliative Medicine 2012;15:681-689

Quinn K, Hudson P el al Diabetes management in patients receiving palliative care. J PainSymptomManage 2006;32:275-286

Toth GG, Kloosterman C et al. Pharmacokinetics of high-dose oral and intravenous dexamethasone. Ther Drug Monit 1999;21:532-535

Uzu T, Harada T et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. Nephron ClinPract 2007;105:c54-c57

Van Genugen RE, Van Raalte DH et al Doesdipeptidylpeptidase -4 inhibitionprevent the diabetogeniceffect of glucocorticoid in men with metabolicsyndrome ? A randomizedcontrolled trial Eur J Endocrinol 2014; 170: 429-438

Van Raalte DH, van Genugten RE 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.

Van RaalteDH,Ouwens DM et al. Glucagonlike Peptide 1 ReceptorAgonist treatment preventsGlucocorticoid -inducedGlucoseIntolerance and Islet Cell Dysfunction in Humans .Diabetes care 2011;34_412-417

Yates C, Fourlanos S et al. Divided dosing reduces prednisolone induced hyperglycemia and glycemic variability: a randomized trial after kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 2014 ; 29 : 698-705

D. DIABETE ASSOCIATO A MALATTIA PANCREATICA

I pazienti affetti da malattia pancreatica dovrebbero controllare annualmente glicemia a digiuno e HbA_{1c}. In caso di valori patologici, ma non diagnostici per diabete, dovrebbero essere sottoposti a OGTT con 75 g di glucosio.

VI B

I pazienti con diabete 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.

VI B

I pazienti con diabete associato a malattia pancreatica dovranno essere trattati con terapia nutrizionale e farmacologica individualizzate.

VI B

I pazienti con diabete associato a malattia pancreatica dovranno essere sottoposti a screening delle complicanze croniche del diabete come i pazienti affetti dalle altre forme di diabete

VI B

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 (Ganda O, 1994). Studi relativi al Sudest asiatico, ove la pancreatite fibro-calcifica è endemica, riportano una prevalenza del 15-20% di tutti i casi diabete (Abu-Bakare A, 1986; Mohan V, 1998). Uno studio retrospettivo condotto in Germania ha stimato una prevalenza del 9% (Ewald N, 2012). Una review di tutti gli studi disponibili ha descritto una prevalenza del 5-10% nella popolazione diabetica occidentale (Cui Y, 2011). I pazienti con diabete associato a malattia pancreatica spesso non sono classificati correttamente. Nello studio tedesco (Ewald N, 2012) solo la metà dei pazienti era classificato correttamente e la maggior parte di essi era definita come affetta da diabete mellito tipo 2. Relativamente ai fattori di rischio per lo sviluppo di diabete in corso di malattia pancratica cronica i dati disponibili evidenziano una correlazione con il tipo di intervento chirurgico praticato, con la presenza di calcificazioni pancreatiche, con il fumo di sigaretta, con la durata della malattia pancreatica, con il genere e la storia familiare. Non sono state, invece, osservate correlazioni con BMI, apporto di grassi alimentari e marcatori genetici. Circa il 37% dei pazienti senza diabete noto che vengono sottoposti a trattamento chirurgico della pancreatite sviluppano malattia diabetica dopo l'intervento (Riediger H, 2007). La pancreatectomia distale si associa ad un RR di 2.4 per l'insorgenza di diabete (il 57% dei pazienti

sottoposti a pancreatectomia distale sviluppa il diabete in cinque anni rispetto al 36% dei pazienti sottoposti a pancreaticoduodenectomia) (Malka D, 2000). I dati relativi al fumo di sigaretta sono controversi. In uno studio condotto in 5 paesi il fumo di sigaretta è stato osservato aumentare il rischio di sviluppo del diabete dopo diagnosi di pancreatite cronica con un HR di 2.3 (Maisonneuve P, 2005). In uno studio italiano di coorte condotto su pazienti con pancreatite cronica idiopatica il fumo di sigaretta comportava un aumento del rischio di sviluppare il diabete con un HR di 3.9 (Maisonneuve P, 2009). Altri studi non hanno trovato, invece, alcuna correlazione tra fumo e rischio di diabete nella malattia pancreatica cronica (Luaces-Regueira M, 2014; Malka D, 2000). Il rischio relativo di sviluppare diabete in pazienti con calcificazioni pancreatiche è del 3.2 per le forme postchirurgiche e del 7.7 per le forme idiopatiche (Bhasin DK, 2009; Malka D, 2000; Rajesh G, 2014). Il rischio di diabete aumenta all'aumentare della durata della patologia pancreatica (50% dopo dieci anni e 83% dopo 25 anni). La necessità di insulinoterapia aumenta dal 26 al 53% nello stesso intervallo di tempo (Malka D, 2000). Il rischio di diabete aumenta all'aumentare dell'età anagrafica

con un OR di 9.2 sopra i 40 anni (Rajesh G, 2014). In uno studio è stata osservata una forte correlazione con il genere (il 42,4% dei maschi sviluppava il diabete rispetto al 27% delle femmine) (Hirota M, 2012). A conclusioni contrarie è giunto uno studio indiano nel quale il 44% delle donne con pancreatite cronica non alcolica sviluppava il diabete rispetto al 31% degli uomini con analoga patologia (Balakrishnan V, 2008). La presenza di una storia familiare positiva comporta un OR di 3.2 per lo sviluppo del diabete (Rajesh G, 2014). Peraltro il diabete è sottodiagnosticato in questo tipo di patologia. Al momento non esistono criteri diagnostici condivisi per questa forma di diabete. Un gruppo di autori tedeschi (Ewald N, 2013) 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).

Nel 2013 sono state pubblicate le raccomandazioni relative a diagnosi, valutazione e trattamento del diabete associato a pancreatite cronica, formulate durante il congresso PancreasFest 2012 (Rickels MR, 2013).
Le principali raccomandazioni sono di seguito riportate:
- 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_{1c}. Questi test dovrebbero essere ripetuti annualmente. La comparsa di un peggioramento nella glicemia a digiuno o nella HbA_{1c} richiede ulteriore valutazione.
- La comparsa di un peggioramento nella glicemia a digiuno o nella HbA1c 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 pancreasectomia totale con trapianto di insule.
- I pazienti con diabete associato a malattia pancreatica dovranno essere trattati con terapia nutrizionale e farmacologica individualizzate.

I criteri diagnostici sopra riportati sono stati sostanzialmente confermati dalle recenti Linee Guida Europee per la diagnosi e la terapia della pancreatite cronica (MatthiasLohr J, 2017)

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 non supporterebbero tali convinzioni. In uno studio

inglese su pazienti con diabete associato a pancreatectomia il valore medio di HbA_{1c} di tali pazienti era 8,1% sovrapponibile a quello dell'intera popolazione diabetica studiata. Inoltre nessuno dei pazienti riferiva severi episodi ipoglicemici (Jethwa P, 2006). 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 (Ewald N, 2012). Il migliore controllo metabolico osservato in studi recenti può essere almeno in parte attribuibile alla disponibilità di insuline più fisiologiche e di glucometri per il monitoraggio ed autocontrollo glicemico nonché ad un più corretto controllo del malassorbimento di nutrienti .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 (Slezak LA, 2001). 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.

Relativamente al rischio di complicanze croniche nei pazienti affetti da diabete associato a pancreatopatia i dati disponibili non sono recenti. L'incidenza di retinopatia è riportata uguale a quella del diabete mellito di tipo 1 con aumento all'aumentare della durata del diabete (Tiengo A, 1983; Couet C, 1985; Gullo L, 1990; Maekawa N, 1978; Sevel D, 1971). Segni iniziali di disfunzione renale (microalbuminuria e iperfiltrazione glomerulare) presentano la stessa incidenza del diabete di tipo 1 (Marre M, 1992;Garcia H, 1994), mentre segni avanzati di disfunzione renale (macroalbuminuria e malattia renale cronica) sono poco comuni (Wellmann KF, 1976; Petrin P, 1991;Petrin P, Chiappetta A, 1983; Koizumi M, 1998) .La neuropatia è descritta come complicanza comune (Ito T, 2010), mentre c'è generale concordanza sul fatto che il diabete associato a malattia pancreatica non comporti un aumentato rischio di complicanze macrovascolari . Quest'ultima osservazione è giustificata dal fatto che comunemente questi pazienti non presentano fattori di rischio cardiovascolari associati. Peraltro con l'aumento della durata di vita casi di complicanze macrovascolari del diabete sono state segnalate in pazienti sottoposti a chirurgia pancreatica (Wakasugi H, 1998; Ziegler O, 1994; Mohan V, 1989).

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 studi clinici randomizzati sul trattamento ipoglicemizzante nel diabete associato a malattia pancreatica. L'approccio terapeutico può verosimilmente essere individualizzato considerando la malattia pancreatica sottostante. È 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 (Ewald N, 2013) . 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% (Sadeghi N, 2012). Peraltro spesso la metfomina non risulta ben tollerata a causa dei noti effetti collaterali gastroenterici ed inoltre andrebbe evitata se permane il sospetto di abuso etilico per il rischio di acidosi lattica. 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 (Thomsen RW, 2015). Relativamente al possibile impiego degli SGLT2 inibitori le recenti linee guida europee sul trattamento della pancreatite cronica evidenziano come il rischio di chetoacidosi euglicemica in pazienti insulino-carenti renda necessari ulteriori studi prima di consigliarli in questa tipologia di pazienti (MatthiasLohr J, 2017). È 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 e quelle con evidenti segni di malnutrizione sono in genere trattate con insulinoterapia dall'esordio sfruttando anche l'effetto anabolico dell'ormone. 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 (Brendle TA, 2010).

Bibliografia

Abu-Bakare A, Taylor R et al. Tropical or malnutrition-related Diabetes: a real syndrome? Lancet 1986;1:1135-1138

Balakrishnan V, Unnikrishnan AG et al.Chronicpancreatitis. A prospectivenationwidestudyof 1,086 subjects from India. J Pancreas 2008; 9:593–600.

Bhasin DK, SinghG et al. Clinicalprofile of idiopathicchronicpancreatitis in North India. ClinGastroenterolHepatol 2009; 7: 594–599.

Brendle TA. Preventing surgically induced diabetes after total pancreatectomy via autologous islet cell reimplantation. AORN 2010;92:169-181

Couet C, Genton P et al. The prevalence of retinopathyissimilar in diabetesmellitussecondary to chronicpancreatitis with or withoutpancreatectomy and in idiopathicdiabetesmellitus. Diabetes Care 1985; 8: 323–328

Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic Diabetes: special considerations for management. Pancreatology 2011;11:279-294

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

Ewald N, Kaufmann et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). Diabetes Metab Res Rev 2012;28:338-342

Ganda O. Secondary forms of diabetes in: Kahn CR, Weir GC (Ed.). Joslin's diabetes Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, et al. Pancreaticdiabetes in Japan. Pancreas 1998; 16: 385–391.

Garcia H and Tapia JC. Post-pancreatitisdiabetes:Clinicalexperience in 40 cases. RevMedChil 1994;

Gullo L, Parenti M et al. Diabeticretinopathy in chronicpancreatitis. Gastroenterology 1990; 98: 1577–1581.

Hirota M, Satoh K et al. Earlydetection of low enhancedpancreaticparenchyma by contrastenhancedcomputedtomographypredictspoorprognosis of patients with acute pancreatitis. Pancreas 2012; 41:1099–1104.

Ito T, Otsuki M et al. Epidemiologicalstudy of pancreaticdiabetes in Japan in 2005: A nationwidestudy. Pancreas 2010; 39: 829–835.

Jethwa P, Sodergren M et al. Diabetic control after total pancreatectomy. Dig Liver Dis 2006;38:415-419

Koizumi M, Yoshida Y et al. Pancreaticdiabetes in Japan. Pancreas 1998; 16: 385–391.

Luaces-Regueira M, Iglesias-Garcıa J et al. Smoking as a risk factor for complications in chronicpancreatitis. Pancreas 2014; 43: 275–280.

Maekawa N, Ohneda A et al. Secondarydiabeticretinopathy in chronicpancreatitis. Am J Opthalmol 1978; 85: 835–840.

Maisonneuve P, Frulloni L et al. Impact of smoking on patients with idiopathicchronicpancreatitis.Pancreas 2006; 33: 163–168.

Maisonneuve P, Lowenfels AB et al.Cigarette smoking acceleratesprogression of alcoholicchronicpancreatitis. Gut 2005; 54: 510–514.

Malka D, Hammel P et al. Risk factors for diabetesmellitus in chronicpancreatitis.Gastroenterology 2000; 119: 1324–1332.

Marre M, HallabM,et al. Glomerularhyperfiltration in type I, type II, and secondarydiabetes. J DiabetesCompl 1992; 6: 19–24.

MatthiasLohr J, Dominguez-MunozE et al UnitedEuropeanGastroenterologyevidencebasedguidelines for the diagnosis and therapy of chronicpancreatitis (HaPanEU). UnitedEuropeanGastroenterology Journal 2017, Vol. 5(2) 153–199

Mohan V, Pitchumoni C. Tropical chronic pancreatitis. In: Beger HG (Ed.). The pancreas. London: Blackwell Science; 1998. p. 688-697

Mohan V, Ramachandran A et al. Two case reports of macrovascularcomplications in fibrocalculouspancreaticdiabetes. Acta Diabetol Latina 1989; 26: 345–349.

Petrin P, Antoniutti M et al. [Clinicalcourse of diabetes in patientsoperatedupon for chronicpancreatitis]. Minerva Endocrinol 1991; 16:179–186.

Petrin P, Chiappetta A et al. [Chronicpancreatitis and diabetes]. Minerva Med 1983; 74: 31–38.

Rajesh G, Veena AB et al. Clinicalprofileof early-onset and late-onsetidiopathicchronicpancreatitis in South India. Indian J Gastroenterol 2014; 33:231–236.

Rickels MR, Bellin M et al.PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from Pancreas Fest 2012. Pancreatology2013;13:336-342

Riediger H, Adam U et al. Long-termoutcomeafterresection for chronicpancreatitis in 224 patients. J GastrointestSurg 2007; 11: 949–959; discussion 959–960.

Sadeghi N, Abbruzzese JL et al. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2012;18:2905-2912

Sevel D, Bristow JH et al. Diabeticretinopathy in chronicpancreatitis. ArchOphthalmol 1971; 86:245–250.

Slezak LA, Andersen DK. Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. World J Surg 2001;25:452-460

Thomsen RW, Pedersen L et al. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study, Diabetes Care 2015;38:1089-1098

Tiengo A, Segato T et al. The presence of retinopathy in patients with secondarydiabetesfollowingpancreatectomy or chronicpancreatitis. DiabetesCare 1983; 6: 570-574.

Wakasugi H, Hara Y et al. Angiopathies in pancreaticdiabetesresulting from chronicpancreatitis.Int J Pancreatol 1998; 23: 175–180.

Wellmann KF, Volk BW. Nodularintercapillaryglomeruloscerosis in diabetessecondary to chroniccalcificpancreatitis. Diabetes 1976; 25: 713–716.

Ziegler O, Candiloros H et al. Lower-extremityarterialdisease in diabetesmellitus due to chronicpancreatitis. Diabete Metab 1994; 20: 540–545.

E. DIABETE ASSOCIATO A HIV/AIDS

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. ***VI B***

Evitare l'impiego dell'HbA_{1c} per la diagnosi del diabete nei pazienti con infezione da HIV. ***VI E***

I pazienti HIV positivi sono da considerarsi ad elevato rischio cardiovascolare e pertanto la determinazione del rischio cardiovascolare globale è da ritenersi parte integrante dell'approccio diagnostico e terapeutico a tali pazienti ***VI B***

Dieta, attività fisica, interruzione del fumo di sigaretta e gestione farmacologica delle comorbilità (dislipidemia e ipertensione) sono importanti nei pazienti affetti da infezione HIV. ***VI 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). ***VI B***

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 con diabete noto che contraggono l'infezione da HIV; pazienti il cui diabete viene diagnosticato 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. Nei pazienti con sindrome metabolica la prevalenza di diabete era da 5 a 9 volte superiore (Samaras K, 2007). In un altro studio l'incidenza di nuovi casi di diabete era significativamente elevata e aumentava con l'esposizione cumulativa alla terapia antiretrovirale combinata (De Wit S, 2008).

Eziopatogenesi e caratteristiche cliniche

Il maggior contributo all'iperglicemia nei pazienti con HIV/AIDS è iatrogeno. Nelle ultime decadi gli outcomes 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 (Larsson R, 2006). 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 (Woerle HJ, 2003). 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 (Woerle HJ, 2003; Lee GA, 2004). L'altra classe di farmaci utilizzata in questi pazienti è rappresentata dagli inibitori della transcriptasi inversa (NNRTIs). Inizialmente si pensava che questi farmaci causassero meno frequentemente anomalie metaboliche. Uno studio ha invece evidenziato che anche questi farmaci aumentano il rischio di diabete (De Wit S, 2008). 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 (Fleishman A, 2007). 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 (Fleishman A, 2007).

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. Le Linee guida della European AIDS Clinical Society e gli autori che si sono occupati dell'argomento consigliano di seguire le procedure proposte per la popolazione generale, ripetendole a intervalli regolari ed evitando l'impiego dell'HbA_{1c} quale strumento diagnostico (*www.eacsociety.org/files/Guidelines* ;Kalra S, 2011)

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 (Fitch KV, 2006). Vi sono dimostrazioni relative all'efficacia dell'attività fisica sui parametri metabolici, pressione arteriosa, dislipidemia e insulino-resistenza (Robinson FP, 2007; Yarasheski KE, 2001). 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.

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 (Kohli R, 2007). 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 (Schambelan M, 2002). Peraltro, vi sono dati in letteratura di una ridotta risposta agli agonisti dei PPAR-gamma e in pazienti con diabete con infezione da HIV (Carr A, 2004). 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 (Agency for Healthcare Research and Quality. Clinician summary guide: comparing oral medications for adults with type 2 diabetes 2007). Mancano al momento ampi studi sui farmaci agenti sull'asse delle incretine. Relativamente alle gliptine è bene ricordare che hanno un target molecolare sulle cellule immunocompetenti. Peraltro un piccolo studio (Goodwin SR, 2012) non ha evidenziato cambiamenti in CD4 o HIV-RNA in pazienti sieropositivi trattati con sitagliptin. Nella **tabella VI.E1** sono riportate le possibili interazioni tra farmaci ipoglicemizzanti e farmaci antiretrovirali (Monroe AK, 2015) .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

Tabella VI.E1 Interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci ipoglicemizzanti.

Classe	Possibili interazioni
Metformina	Stavudina, abacavir, lamivudina e tenofovir possono incrementare le concentrazioni plasmatiche di acido lattico Dolutegravir aumenta le concentrazioni di metformina
Pioglitazone	Quando utilizzato con inibitori del CYP2C8 (la maggior parte degli inibitori delle proteasi) le sue concentrazioni plasmatiche possono aumentare
Gliptine	Il saxagliptin interagisce con i forti inibitori del CYP3A4/5 (come ritonavir) e pertanto la dose di saxagliptin deve essere ridotta in associazione
Gliflozine	Il canagliflozin presenta interazione con induttori dell'enzima UDG e pertanto in caso di associazione è indicato aumentare la dose di cangliflozin a 300 mg
Glinidi	Quando utilizzate con inibitori del CYP3A4 /CYP2C8 (la maggior parte degli inibitori delle proteasi) le concentrazioni plasmatiche possono aumentare e pertanto si raccomanda accortezza nella associazione

epatica e renale, non riduce l'appetito, non ha effetti gastroenterici e non aumenta il rischio cardiovascolare. Le Linee guida della European AIDS Clinical Society (www.eacsociety.org/files/guidelines) sottolineano l'importanza della determinazione del rischio cardiovascolare dei pazienti sieropositivi (mediante le carte del rischio di Framingham) e la attenta gestione del rischio cardiovascolare globale. Viene consigliato un target pressorio <140/90 e un target di colesterolo LDL ottimale inferiore 80 mg e standard inferiore a 115 mg. Il trattamento antiaggregante è indicato in prevenzione secondaria, in età superiore ai 50 anni e in presenza di un rischio cardiovascolare a 10 anni > 20%. Nella **tabella VI.E2** sono indicate le possibili intera-

Tabella VI.E2 Interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci normolipemizzanti.

Farmaco normolipemizzante	Considerazioni
Atorvastatina	I PI aumentano significativamente i livelli di atorvastatina . Iniziare con la dose più bassa (10 mg/die), monitorare attentamente e titolare con cautela. Per TPV/r considerare una statina alternativa EFV ed ETR riducono le concentrazioni di atorvastatina e può essere necessario aumento della dose di atorvastatina
Fluvastatina	Non ben studiata, ma non note significative interazioni con la maggior parte dei PI . ETR-DLV possono aumentare le concentrazioni di fluvastatina
Lovastatina	I PI aumentano i livelli di lovastatina e il rischio di eventi avversi è alto . **Non utilizzare in pazienti che assumono PI o DLV**
Pravastatina	Generalmente si osserva un aumento moderato delle concentrazioni di pravastatina e pertanto non è necessario un adeguamento della dose tranne DRV aumento significativo della AUC per la pravastatina ; considerare statina alternativa SQV+RTV riduzione della AUC per la pravastatina ; può essere necessario aumentare la dose di pravastatina per raggiungere il target terapeutico NPV e EFV riduzione della AUC per la pravastatina ; può essere necessario aumentare la dose di pravastatina per raggiungere il target terapeutico

segue **Tabella VI.E2** Interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci normolipemizzanti.

Rosuvastatina	Non significative interazioni con la maggior parte di PI e NNRTI tranne: DRV-TPV usare la dose più bassa (5 mg/die) e monitorare attentamente LPV aumento significativo della AUC per la rosuvastatina ; considerare statina alternativa
Simvastatina	I PI aumentano i livelli di simvastatina e il rischio di eventi avversi è alto . **Non utilizzare in pazienti che assumono PI o DLV** EFV riduce la AUC per la simvastatina e può essere necessario aumentare la dose di simvastatina per raggiungere il target terapeutico
Fibrati	Non sono attese significative interazioni
Sequestrati acidi biliari	Non sono attese significative interazioni È possibile una riduzione dell'assorbimento dei farmaci antiretrovirali . **Evitare in pazienti che assumono antiretrovirali**
Ezetimibe	Non sono attese significative interazioni
Niacina	Non sono attese significative interazioni
PUFa-n3	Non sono attese significative interazioni

Abbreviazioni : ATV/r, ritonavir-boostedatazanavir; DRV/r, ritonavir-boosteddarunavir; EFV, efavirenz; ETR, etravirine; EVG, elvitegravir; FTC, emtricitabine; LPV/r, ritonavir-boostedlopinavir; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptaseinhibitor; NVP, nevirapine; PI, proteaseinhibitor; RPV, rilpivirine; RTV, ritonavir; SQV, saquinavir; TDF, tenofovir; TPV/r, ritonavir-boostedtipranavir.

zioni tra statine e farmaci antiretrovirali (http://www.hiv.va.gov/provider/manual-primary-care/lipid-lowering-meds.asp). Per le interazioni tra altre categorie di farmaci (ipotensivi, anticoagulanti) e farmaci antiretrovirali si rimanda alle Linee guida della European AIDS Clinical Society *(www.eacsociety.org/files/guidelines)*

Bibliografia

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

Carr A, Workman Cet al.; the Rosey Investigators. No effect of rosiglitazone for HIV-1 lipoatrophy: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet 2004;363:429-438

De Wit S, Sabin CA 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

EACS European AIDS Clinical Society Guidelines*www.eacsociety.org/files/guideline*

Fitch KV, Anderson EJ et al. Effects of lifestyle modification programs in HIV-infected patients with metabolic syndrome. AIDS 2006;20:1843-1850

Fleishman A, Johnsen S 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

Goodwin SR, Reeds DN, RoyalM, Struthers H, Laciny E, Yarasheski KE. Dipeptidylpeptidase IV inhibitiondoesnotadversely affect immune orvirological status in HIV infected men and women: a pilotsafetystudy. J ClinEndocrinolMetab 2012; 98:743–51.

Kalra S, Kalra B et al. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. DiabetolMetabSyndr2011;3:2

Kohli R, ShevitzAet al. A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy. HIV Medicine 2007:8:420-426

Larsson R, Capili B et al. Disorders of glucose metabolism in the context of human immunodeficiency virus infection. J AANP 2006;18:92-103

Lee GA, Rao M et al . The effects of HIV Protease inhibitors on carbohydrate and lipid Metabolism Curr Infect Dis Resp 2004;6:471-482

Monroe AK, Marshall JG et al .Diagnosing and ManagingDiabetes in HIV-InfectedPatients: CurrentConcepts. HIV/AIDS 2015; 60:453-462

Primary Care of Veterans With HIV Manual (section on lipidloweringmedications-ARV interactions) http://www.hiv.va.gov/provider/manual-primary-care/lipid-lowering-meds.asp.
Robinson FP, Quinn LT et al . Effects of high-intensity endurance and resistance exercise on HIV metabolic abnormalities: a pilot study. Bio Res Nurs2007;3:177-185
Samaras K, Wand H 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
Schambelan M, Benson CA 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 DeficSyndr2002;33:257-275
Woerle HJ, Marivz PR et al. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with protease inhibitor regimen. Diabetes 2003;52:918-925
Yarasheski KE, Roubenoff R. Exercise treatment for HIV associated metabolic and anthropomorphic complications. Exercise Sport Sci Rev 2001;29:170-174

F. MODY

Il diabete MODY dovrebbe essere sospettato nei casi di diabete ad insorgenza giovanile che non presentano le caratteristiche cliniche del diabete di tipo 1 (negatività anticorpale, persistenza di secrezione pancreatica residua) o di tipo 2 (soggetti magri senza insulinoresistenza/sindrome metabolica) ***VI A***

La diagnosi di diabete MODY riveste un importante valore terapeutico e prognostico oltre a risultare importante per il management della gravidanza nelle donne. ***VI A***

La programmazione dei test genetici deve essere preceduta da esami di più semplice effettuazione e meno costosi, ma che permettono di formulare il sospetto clinico (OGTT, anticorpi verso antigeni pancreatici, c-peptide) e dalla ricerca di manifestazioni peculiari extrapancreatiche. ***VI B***

Il MODY (Maturity onset diabetes of the young) è un disordine monogenico responsabile di una forma di diabete "non insulino-dipendente" ad insorgenza in età giovanile, generalmente prima dei 25 anni e in soggetti magri. Si ipotizza che circa il 1% dei casi di diabete riconosca una causa monogenica, ma questa forma di diabete è al momento sotto diagnosticata (McDonald TJ, 2013). La reale prevalenza del MODY nella popolazione generale è incerta e geograficamente variabile. Ad esempio in Italia, Francia e Spagna il controllo della glicemia a digiuno in età pediatrica è routinario e per tale ragione la prevalenza di MODY 2 è più elevata rispetto ai paesi anglosassoni e scandinavi. Sono stati identificati numerosi disordini genetici responsabili di diabete MODY. Le mutazioni della GCK (glucochinasi) e del HNFIA/4A (fattore epatocitario nucleare 1 alfa-4 alfa) sono responsabili di circa 80% delle forme di MODY (Althari S, 2016; Shields BM, 2010; Thanabalasingham G, 2011).

GCK-MODY (MODY 2)

Questa forma di MODY è caratterizzata da modesta iperglicemia a digiuno (generalmente tra 100 e 150 mg/dl) dalla nascita con solo un lieve deterioramento del compenso con l'avanzare dell'età. La GCK nella beta cellula funge da sensore del glucosio facilitando il rilascio di insulina in modo appropriato e proporzionale alla glicemia plasmatica. La mutazione eterozigote della GCK con perdita di funzione altera la soglia glicemica per la secrezione insulinica attestandola ad un valore lievemente più elevato. Nei soggetti omozigoti la mutazione determina la perdita completa di funzione dell'enzima ed è responsabile di una forma di diabete neonatale richiedente insulina per il trattamento. La lieve iperglicemia nel GCK-MODY eterozigote è asintomatica, i valori di emoglobina glicata sono vicini alla normalità e le complicanze micro e macrovascolari sono molto rare. Data la lieve iperglicemia questa forma di diabete viene spesso riscontrata in corso di accertamenti di routine effettuati per altre patologie o durante la gravidanza. La diagnosi riveste importanza perché modifica l'atteggiamento terapeutico. Questo è particolarmente importante in gravidanza. Infatti, nell'ipotesi che il bambino abbia ereditato il diabete MODY, dovrebbe essere evitata una eccessiva aggressività terapeutica che accentuando la ipoinsulinemia fetale può determinare la nascita di un neonato LGA (Feigerlova E 2006; Hattersley AT 1998; Spyer G 2001; Spyer G 2009; Velho G 1997).

Gli elementi che possono far sospettare questa forma di diabete sono:

a) Lieve alterazione della glicemia a digiuno (100-150 mg/dl)
b) Nella curva da carico orale (OGTT) incremento del glucosio inferiore a 50 mg/dl
c) Negatività anticorpale verso antigeni pancreatici
d) Valore di emoglobina glicata quasi normale (un valore superiore a 55 mmol/mol deve far ipotizzare una diagnosi alternativa)
e) Persistenza di secrezione pancreatica residua documentata con dosaggio del c peptide
f) Presenza di lieve iperglicemia a digiuno nei familiari

HNF1A-MODY (MODY 3)

Questa forma di diabete MODY presenta maggiore gravità rispetto alla precedente e può dare origine a complicanze a lungo termine. Il fattore di trascrizione epatocitario nucleare 1 alfa regola la secrezione insulinica ed anche lo sviluppo, la proliferazione e l'apoptosi delle beta cellule. La mutazione di questo fattore altera l'espressione di geni coinvolti nel trasporto e nel metabolismo del glucosio. Questa forma di diabete si presenta tipicamente negli adolescenti o nei giovani adulti prima dei 25 anni. I soggetti affetti presentano una normale glicemia alla nascita, sono magri e presentano una normale sensibilità all'insulina. Il manifestarsi del diabete è dovuto al deteriorarsi della secrezione di insulina. I pazienti mostrano un peggioramento del compenso con l'avanzare dell'età e sviluppano le complicanze croniche del diabete nella stessa misura dei soggetti affetti da diabete di tipo 1 e 2. I pazienti presentano manifestazioni extrapancreatiche perché il fattore di trascrizione è presente in altri tessuti. In particolare si riscontra glicosuria per ridotta espressione del co-trasportatore SGLT2. Sono presenti concentrazioni elevate di colesterolo HDL, a dispetto delle quali il rischio di complicanze cardiovascolari risulta più elevato rispetto al diabete di tipo 1, ma meno rispetto al diabete di tipo 2. Questi soggetti risultano particolarmente sensibili alla terapia con sulfoniluree mostrando una risposta 5 volte superiore a questa classe di farmaci rispetto alla metformina. Questi pazienti spesso rispondono meglio alla sulfonilurea rispetto all'insulina ed è possibile lo shift tra le due terapie anche dopo molti anni di terapia insulinica senza rischio di chetoacidosi (Harries LW, 2006; Isomaa B, 1998; Pearson E, 2003; Pearson ER, 2000; Pearson ER, 2003; Pontoglio M, 2000; Shepherd M, 2004; Shepherd M, 2003; Shepherd M, 2001; Stride A, 2005) .

Gli elementi che possono far sospettare questa forma di diabete sono

a) Nella curva da carico orale (OGTT) incremento del glucosio superiore a 90 mg/dl
b) Negatività anticorpale verso antigeni pancreatici
c) Persistenza di secrezione pancreatica residua documentata con dosaggio del c peptide
d) Valori di colesterolo HDL normali/elevati (maggiori di 45 mg/dl)
e) Glicosuria per valori di glicemia inferiori a 180 mg/dl

HNF4A-MODY (MODY 1)

Questa forma di diabete MODY ha una presentazione clinica simile al HNF1A con progressiva disfunzione beta cellulare. Generalmente il diabete si manifesta prima dei 25 anni, ma in alcuni casi l'insorgenza può avvenire dopo la quarta decade di vita. Anche questa forma è caratterizzata da elevata sensibilità alle sulfoniluree. A differenza del MODY 3 in questa forma colesterolo HDL, apolipoproteina A1 e A2 e trigliceridi sono diminuiti, mentre spesso si osserva un aumento del colesterolo LDL (Flanagan SE, 2010; Pearson ER, 2007; Pearson ER, 2005; Shih DQ, 2000). Gli elementi che possono far sospettare questa forma di diabete sono

a) Nella curva da carico orale (OGTT) incremento del glucosio superiore a 90 mg/dl
b) Negatività anticorpale verso antigeni pancreatici
c) Persistenza di secrezione pancreatica residua documentata con dosaggio del c peptide
d) Valori di colesterolo HDL e trigliceridi diminuiti; rialzo dei valori di colesterolo LDL
e) Macrosomia e/o iperinsulinemia ipoglicemica congenita

HNF1B-MODY (MODY 5)

A differenza del MODY 1 e del MODY 3 in questa forma è presente non solo disfunzione beta cellulare ma anche insulino-resistenza. La risposta alla terapia con sulfoniluree è assente ed è necessaria insulino-terapia. La penetranza di questa forma di MODY è assai variabile con possibilità di diagnosi del diabete in età compresa tra 0 e 61 anni. Un basso peso alla nascita è comune nei bambini portatori del difetto genico ed è attribuibile a ridotta secrezione insulinica in utero. Questa forma di diabete si associa a manifestazioni extra- pancreatiche. Le più comuni si osservano a livello renale. Quasi il 50% dei pazienti sviluppa insufficienza renale terminale prima dei 45 anni e solo il 6% dei pazienti affetti presenta una normale funzione renale. Più raramente la malattia si associa a malformazione dei genitali esterni (come aplasia vaginale, utero rudimentale…). Comune è la presenza di iperuricemia, alterazione degli enzimi epatici e ipomagnesemia (Adalat S, 2009; Bellanne-Chantelot C, 2004; Bingham C, 2000; Bingham C, 2004; Edghill EL, 2006; Edghill EL, 2008; Horikawa Y, 1997;Lindner TH, 1999; Pearson ER, 2004; Ulinski T, 2006; Yorifuji T, 2004).

Gli elementi che possono far sospettare questa forma di diabete sono
a) Nella curva da carico orale (OGTT) incremento del glucosio superiore a 90 mg/dl
b) Negatività anticorpale verso antigeni pancreatici
c) Persistenza di secrezione pancreatica residua documentata con dosaggio del c peptide
d) Insufficienza renale con rialzo della creatininemia
e) Ipomagnesemia
f) Iperuricemia
g) Alterazione degli enzimi epatici

IPF1-MODY (MODY 4)

È una forma rarissima. La condizione di eterozigosi per la mutazione è stata descritta in una sola famiglia. La condizione di omozigosi si associa a diabete neonatale (Nicolino M, 2010; Stoffers DA, 1997).

NEURODI-MODY (MODY 6)

Èuna forma rara. La condizione di eterozigosi per la mutazione è stata descritta in cinque famiglie. La condizione di omozigosi si associa a diabete neonatale e anomalie neurologiche (Gonsorcikova L, 2008; Malecki MT, 1999; Rubio-Cabezas O, 2010).

CELL-MODY (MODY 8)

Èstata descritta in tre famiglie. I soggetti affetti presentano un deficit di elastasi fecale e insufficienza del pancreas esocrino (Raeder H, 2006; Torsvik J, 2010; Vesterhus M, 2008).

INS-MODY (MODY 10)

Descritto in 6 famiglie, rappresenta la seconda causa di diabete neonatale permanente (Boesgaard TW, 2010; Edghill EL, 2008; Stoy J, 2007).

La corretta diagnosi del diabete MODY ha importanti implicazioni terapeutiche e prognostiche. I pazienti affetti da MODY sono spesso identificati come affetti da diabete di tipo 1 o 2 e possono assumere terapie (in particolare insulina), che potrebbero non essere necessarie in presenza di una corretta diagnosi. La diagnosi genetica, in presenza di sospetto clinico, potrebbe presentare un favorevole rapporto costo/beneficio in termini di risparmio sulla terapia farmacologica e sul monitoraggio glicemico. Inoltre la diagnosi precoce nei familiari può influenzare favorevolmente il rischio di sviluppare complicanze croniche.

Riassumendo quanto sopra indicato il sospetto clinico di diabete MODY e la conseguente indicazione a test genetico potrebbe essere motivato da (Heuvel-Borsboom H, 2016)
a) Diabete insorto in eta< 30 anni
b) Diabete insorto in età < 45 anni in assenza di obesità/insulino-resistenza/sindrome metabolica
c) Diabete insorto in età <45 anni in presenza di storia familiare suggestiva per trasmissione autosomica dominante
d) Assenza di chetoacidosi
e) Assenza di anticorpi verso antigeni pancreatici
f) Persistenza di secrezione insulinica residua
g) Glicosuria in presenza di valori glicemici <180 mg/dl (HNF1A-MODY)
h) Spiccata sensibilità alle sulfoniluree (HNF1A-MODY; HNF4A-MODY)
i) Manifestazioni extra-pancreatiche: nefropatia non diabetica, malformazioni renali e genitali, alterazioni dell'enzimogramma epatico (HNF1B-MODY)

Dal punto di vista terapeutico il MODY 2 è caratterizzato da modesta iperglicemia ben controllabile con la sola dieta. I MODY 1 e MODY 3 presentano una spiccata sensibilità alle sulfoniluree e alle glinidi. Tuttavia in queste forme di manifesta nel tempo un deterioramento della funzione beta cellulare e spesso è necessaria insulinoterapia. IL MODY 5 non risponde bene alle sulfoniluree e quando necessita di trattamento generalmente è necessaria insulinoterapia (McDonald TJ, 2013).

Tabella riassuntiva (Heuvel-Borsboom H, 2016).

Tipo MODY	Difetto genetico	Prevalenza relativa	Caratteristiche cliniche
1	HNF4A	Circa 5%	Iperinsulinemia neonatale e ipoglicemia associata con macrosomia, diabete gestazionale, ipocolesterolemia, marcata sensibilità alle sulfoniluree
2	GCK	20-70%	Lieve iperglicemia a digiuno, spesso asintomatica, diabete gestazionale, basso peso alla nascita
3	HNF1A	20-70%	Diminuita soglia plasmatica renale al glucosio, marcata sensibilità alle sulfoniluree
4	IPF1 o PDX t	<1%	Agenesia pancreatica
5	HNF1B	Circa 5%	Anormalità ed insufficienza renale in giovane età, diabete spesso diagnosticato più tardi, ipomagnesemia, iperuricemia, atrofia o parziale agenesia pancreatica, disfunzione del pancreas esocrino, alterazione enzimi epatici, anomalie genitali
6	NEURODI-	Molto raro	Anomalie pancreatiche
7	KLF II	Molto raro	Lesioni maligne del pancreas
8	CEL	Molto raro	Disfunzione pancreas esocrino
9	PAX4	Molto raro	
10	INS	Molto raro	Diabete neonatale
11	BLK	Molto raro	
12	ABCC8	Molto raro	Diabete neonatale, risposta terapeutica alle sulfoniluree
13	KCNJ II	Molto raro	Diabete neonatale, risposta terapeutica alle sulfoniluree

Bibliografia

Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, et al. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renalmagnesiumwasting. J AmSocNephrol 2009; 20: 1123–1131.

Althari S, GloynAL .Whenisit MODY? Challenges in the Interpretation of SequenceVariants in MODY Genes. The Review of DiabeticStudies 2015-2016; vol.12: No 3-4

Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, et al.Clinicalspectrumassociated with hepatocytenuclear factor-1beta mutations. AnnInternMed 2004; 140: 510–517.

Bingham C, Ellard S et al. Abnormalnephrondevelopmentassociated with a frameshiftmutation in the transcriptionfactor-hepatocytenuclear factor-1 beta. KidneyInt 2000; 57: 898–907.

Bingham C, Hattersley AT. Renalcysts and diabetessyndromeresulting from mutations in hepatocytenuclear factor-1beta. NephrolDialTransplant 2004; 19: 2703–2708.

Boesgaard TW, PruhovaS et al. Furtherevidencethatmutations in INS can be a rare cause of Maturity-OnsetDiabetes of the Young (MODY). BMC MedGenet 2010; 11: 42.

Edghill EL, Bingham C et al. Hepatocytenuclear factor-1 beta mutations cause neonataldiabetes and intrauterine growthretardation: support for a criticalrole of HNF-1beta in human pancreaticdevelopment. DiabetMed 2006; 23: 1301–1306.

Edghill EL, Flanagan SE et al. Insulinmutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonataldiabetesbut a rare cause of diabetesdiagnosed in childhood or adulthood. Diabetes 2008; 57: 1034–1042.

Edghill EL, Oram RA et al. Hepatocytenuclear factor-1beta gene deletions–a common cause of renaldisease. NephrolDialTransplant 2008; 23: 627–635.

Feigerlova E, PruhovaSmet al. Aetiologicalheterogeneity of asymptomatichyperglycaemia in children and adolescents. Eur J Pediatr 2006; 165: 446–452.
Flanagan SE, Kapoor RR et al. Diazoxideresponsivehyperinsulinemichypoglycemiacaused by HNF4A gene mutations. Eur J Endocrinol 2010; 162: 987–992.
Gonsorcikova L, Pruhova S, et al. Autosomalinheritance of diabetes in two families characterized by obesity and a novel H241Q mutation in NEUROD1. PediatrDiabetes 2008; 9: 367–372.
Harries LW, Ellard S et al. Isomers of the TCF1 gene encodinghepatocytenuclear factor-1 alpha show differentialexpression in the pancreas and define the relationshipbetweenmutation position and clinicalphenotype in monogenicdiabetes. HumMolGenet 2006; 15: 2216–2224.
Hattersley AT, Beards F et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetusresult in reducedbirthweight. Nature genetics 1998; 19: 268–270.
Heuvel-Borsboom H, de Valk HW et al.Maturityonsetdiabetes of the young: Seek and youwillfind. The Netherlands Journal of Medicine 2016; 74: 193-200
Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocytenuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. NatGenet 1997; 17: 384–385.
Isomaa B, Henricsson M et al. Chronicdiabeticcomplications in patients with MODY3 diabetes. Diabetologia 1998; 41: 467–473.
Lindner TH, Njolstad PR et al. A novelsyndrome of diabetesmellitus, renaldysfunction and genitalmalformationassociated with a partialdeletion of the pseudo-POU domain of hepatocytenuclear factor-1beta. HumMolGenet 1999; 8: 2001–2008.
Malecki MT, Jhala US et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetesmellitus. NatGenet 1999; 23: 323–328.
McDonald T J, Ellard S. Maturityonsetdiabetes of the young: identification and diagnosis. Annals of ClinicalBiochemistry 2013;50(5):403-415
Nicolino M, Claiborn KC et al. A novelhypomorphic PDX1 mutationresponsible for permanentneonataldiabetes with subclinicalexocrinedeficiency. Diabetes 2010; 59: 733–740.
Pearson ER, Badman MK et al. Contrastingdiabetesphenotypesassociated with hepatocytenuclear factor-1alpha and _1beta mutations. Diabetes Care 2004; 27: 1102–1107.
Pearson ER, Boj SF et al. Macrosomia and hyperinsulinaemichypoglycaemia in patients with heterozygousmutations in the HNF4A gene. PLoSMed 2007; 4: e118.
Pearson ER, Liddell WG et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocytenuclear factor-1alpha gene mutations:evidence for pharmacogenetics in diabetes. DiabetMed 2000; 17: 543–545.
Pearson E, McEneny J et al. HDLcholesterol: differentiatingbetween HNF-1alpha MODY and type 2 diabetes. DiabetMed 2003; 20: 15.
Pearson ER, Pruhova S et al. Moleculargenetics and phenotypiccharacteristics of MODY caused by hepatocytenuclearfactor 4alpha mutations in a large Europeancollection. Diabetologia 2005; 48: 878–885.
Pearson ER, Starkey BJ et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. Lancet 2003; 362: 1275–1281.
Pontoglio M, Prie D et al. HNF1alpha controlsrenalglucosereabsorption in mouse and man.EMBO Reports 2000; 1: 359–365.
Raeder H, Johansson S et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreaticexocrinedysfunction. Nature genetics 2006; 38: 54–62
Rubio-Cabezas O, Minton JA et al. Homozygousmutations in NEUROD1 are responsible for a novelsyndrome of permanentneonataldiabetes and neurologicalabnormalities. Diabetes 2010; 59:2326–2331.
ShepherdM,Hattersley AT. I don'tfeellike a diabeticany more': the impact of stoppinginsulin in patients with maturityonsetdiabetes of the youngfollowinggenetictesting. ClinMed 2004; 4: 144–147.
Shepherd M, Pearson ER et al. No deterioration in glycemic control in HNF-1alpha maturityonsetdiabetes of the youngfollowing transfer from long-terminsulin to sulphonylureas. Diabetes Care 2003; 26: 3191–3192.
Shepherd M, Sparkes AC et al. Genetictestinginmaturityonsetdiabetes of the young (MODY): a new challenge for the diabetic clinic. Pract Diab Int 2001;18: 16–21.
Shields BM, Hicks S et al.Maturity-onsetdiabetes of the young (MODY): howmanycases are wemissing? Diabetologia2010. 53(12):2504-2508.
Shih DQ, Dansky HM, Fleisher M, et al. Genotype/ phenotyperelationships in HNF 4alpha/MODY1: haploinsufficiencyisassociated with reducedapolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceridelevels. Diabetes 2000; 49: 832–837.
Spyer G, Hattersley AT et al. Influence of maternal and fetalglucokinasemutations in gestationaldiabetes. Am J Obstet-Gynecol 2001; 185: 240–241
Spyer G, Macleod KM et al. Pregnancyoutcome in patients with raisedbloodglucose due to a heterozygousglucokinase gene mutation. DiabetMed 2009; 26: 14–18.
Stoffers DA, ZinkinNT et al. Pancreaticagenesisattributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene codingsequence. NatGenet 1997; 15: 106–110.
Stoy J, Edghill EL et al. Insulin gene mutationsas a cause of permanentneonataldiabetes. ProcNatlAcad Sci USA 2007; 104: 15040–15044.
Stride A, Ellard S et al. Beta-celldysfunction, insulinsensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocytenuclear factor-1alpha mutationcarriers. DiabetesCare 2005; 28: 1751–1756.

Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and managementofmaturityonsetdiabetes of the young (MODY).BMJ 2011. 343:d6044.

Torsvik J, Johansson S et al. Mutationsinthe VNTR of the carboxyl-esterlipase gene (CEL) are a rare cause of monogenic-diabetes. HumGenet 2010; 127: 55–64.

Ulinski T, LescureS,et al. Renalphenotypesrelated to hepatocytenuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatriccohort. J AmSocNephrol 2006; 17:497–503.

Velho G, Blanche H et al. Identification of 14 new glucokinasemutations and description of the clinicalprofile of 42 MODY-2 families. Diabetologia 1997;40: 217–224.

Vesterhus M, Raeder H et al. Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations. Diabetes Care 2008; 31: 1738–1740.

Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, et al. Neonataldiabetesmellitus and neonatalpolycystic, dysplastickidneys: Phenotypicallydiscordantrecurrence of a mutation in the hepatocytenuclear factor-1beta gene due to germlinemosaicism. J ClinEndocrinolMetab 2004; 89:2905–2908.

G. CURA DEL DIABETE NELLE PERSONE ANZIANE

Il compenso glicemico e il trattamento ipoglicemizzante

In assenza di studi clinici randomizzati di lunga durata, un paziente anziano posto in terapia con farmaci che non determinano un elevato rischio di ipoglicemia (metformina, DPP4 inibitori, pioglitazone, SGLT-2 inibitori, agonisti del recettore del GLP-1 ed acarbosio o loro combinazioni) è consigliabile un obiettivo terapeutico di HbA1c <7% e per ottenere questo target dovrebbe mantenere le glicemie a digiuno e pre-prandiali nell'ambito dei valori di norma senza indurre ipoglicemie. ***VI B***

Qualora risulti indispensabile l'uso di farmaci a rischio di ipoglicemia (sulfoniluree, repaglinide, insulina) dovrà essere perseguito un obiettivo meno a rischio di ipoglicemie (HbA1c 7.0-7.5%) che potrà anche essere più elevato (7.5-8.0%) in presenza di fragilità, co-morbidità, decadimento cognitivo e trattamenti farmacologici complessi. ***VI B***

È necessario verificare l'aderenza alla terapia, soprattutto in pazienti in politerapia, e la possibile interazione farmacologica. ***VI B***

In caso di rischio di frattura ossea o di scompenso cardiaco non dovrebbe essere usato il pioglitazone. ***I A***

In caso di pregresso evento cardiovascolare, nella terapia dell'iperglicemia deve essere presente un farmaco con documentati benefici cardiovascolari quali empagliflozin, canagliflozin, liraglutide o pioglitazone, salvo sua controindicazione o non indicazione oppure mancata tollerabilità. ***II A***

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. Gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati tenendo conto dello stato funzionale, delle comorbilità, di pregressi eventi CV, storia e rischio di ipoglicemia, e presenza di complicanze microvascolari. ***II A***

Se in un soggetto anziano è indicata una terapia con antidiabetici orali, non è opportuno l'utilizzo di glibenclamide. ***IV A***

La gliclazide è la sulfonilurea da preferire, in quanto associata a un rischio minore di ipoglicemia. ***II B***

I dati nella popolazione anziana relativi all'utilizzo di inibitori SGLT2 sono scarsi. L'efficacia limitata dalla conservata funzione renale, l'associato dimagrimento, la possibile deplezione di volume, il rischio di infezioni genitali e urinarie e la controindicazione all'associazione con diuretici dell'ansa, suggeriscono cautela nell'uso di questa classe di farmaci nel paziente anziano, soprattutto se fragile. ***V B***

In anziani con diabete la metformina è utilizzabile con cautela fino a un VFG stimato di 30 ml/min/1,73 m^2, 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. ***IV B***

In anziani con diabete trattati con metformina il controllo del filtrato glomerulare stimato dovrebbe essere effettuato almeno una volta all'anno e in occasione di ogni incremento posologico. ***VI B***

Nei pazienti con età superiore a 75 anni l'esperienza d'uso degli agonisti del recettorè di GLP-1 è limitata e tali farmaci dovrebbero essere usati con cautela. ***VI A***

Per la loro efficacia, l'elevata tollerabilità, la semplicità d'uso, il profilo di sicurezza cardiovascolare e l'ampio numero di studi clinici randomizzati in popolazioni anziane, gli inibitori della DPP-4 rappresentano una opzione terapeutica da preferire a sulfoniluree e repaglinide nei pazienti anziani non

adeguatamente controllati con la sola metformina o con intolleranza o controindicazioni alla metformina. *V B*

Negli 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_{1c} programmati, sulle reali possibilità di modificare la terapia e sul rischio di ipoglicemia. *VI B*

Nell'eventualità sia necessaria la terapia insulinica, il trattamento con un'insulina basale è la prima scelta raccomandata in considerazione della sua efficacia, della sua semplicità di gestione, della monosomministrazione giornaliera e del minor rischio di indurre ipoglicemie *IV A*

Antropometria, valutazione nutrizionale, composizione corporea, fabbisogni energetici
Il 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. *IV 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 l'obesità viscerale e con il rischio cardiometabolico a essa legato. *IV B*

Nell'anziano con diabete 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. *IV 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. *IV 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. *VI B*

Negli anziani con diabete e 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). *II B*

Nella popolazione anziana diabetica si raccomandano valori di colesterolo LDL <100 mg/dl. *I 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). *I A*

Nella popolazione anziana diabetica l'obiettivo pressorio deve prevedere il raggiungimento di valori <150/90 mmHg. *I 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. *VI B*

Non è raccomandabile una riduzione inferiore a 70 mmHg di pressione diastolica, soprattutto nei pazienti con VFG <60 ml/min. *IV A*

Tutte le classi di farmaci antiipertensivi possono essere utilizzate negli anziani con diabete; 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. *I 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. *VI B*

In anziani con diabete 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. *VI B*

In anziani con diabete 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. *VI B*

La valutazione funzionale

Il paziente anziano con diabete tipo 2 dovrebbe ricevere una valutazione multidimensionale geriatrica e una valutazione delle sindromi geriatriche. *VI B*

La valutazione deve includere la misura delle funzioni globale/fisica, cognitiva e affettiva. *VI B*

La valutazione funzionale deve essere completata da un accertamento delle comorbilità e dello stato nutrizionale. *VI B*

L'anziano con diabete 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. *VI B*

Negli 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. *VI B*

L'anziano con diabete 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. *III C*

L'anziano con diabete dovrebbe essere invitato a tenere una registrazione aggiornata dei farmaci assunti, da presentare al medico curante. *VI C*

Il medico curante di un anziano con diabete 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). *III B*

Lo screening annuale dell'anziano con diabete dovrebbe prevedere la ricerca di sintomi di incontinenza. *VI C*

L'anziano con diabete dovrebbe essere interrogato su eventuali episodi di cadute a terra. In tal caso, ne andranno indagate le cause (per es. farmaci, fattori ambientali, ecc.). *III B*

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. *VI B*

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 (Sinclair A 2012). 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.

Esistono diversi metodi per diagnosticare la fragilità. Tra i più semplici e utilizzabili in ambito ambulatoriale diabetologico è quello proposto da Linda P. Fried secondo cui può essere identificato un fenotipo fisico di fragilità laddove un individuo presenti almeno tre dei seguenti criteri:

- spossatezza;
- esauribilità (il soggetto riferisce che tutto quello che esegue costituisce fatica) almeno per 3 giorni la settimana nel mese precedente la valutazione;
- scarsa attività fisica (valutabile attraverso il questionario MLTA);
- riduzione della forza di prensione (*hand-grip*);
- diminuzione non intenzionale del peso corporeo di almeno il 5% (4 kg) nell'ultimo anno (massa magra) (Fried LP, 2001).

Esistono numerosi strumenti validati per esplorare le differenti dimensioni dell'individuo in età geriatrica. Dato l'elevato numero di pazienti in età geriatrica e la complessità dell'intervento assistenziale in questi pazienti, i centri specialistici di diabetologia dovrebbero implementare strumenti di *assessment* geriatrico di semplice esecuzione (es. Short Physical Performance Battery - SPPB) nella routine clinica (Felace G 2017).

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 (Pellegrini MA 2013).

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 (Brown AF 2003 - Kirkman MS 2012).

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 (Boemi M 2011).

Approccio generale

La cura dei soggetti anziani con diabete 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 (Kim KS 2012).

Nell'anziano, le comorbilità e le politerapie rappresentano praticamente la regola e il rischio di interazioni e/o effetti avversi diventa consistente (Cojutti P, 2016).

Occorre registrare in modo puntuale tutti i farmaci prescritti ed effettivamente assunti (dosi), così come il grado di comprensione da parte del paziente delle indicazioni e schemi posologici (problema delle politerapie nell'anziano, nel quale – oltre alla mancata aderenza – è provato che oltre cinque tipi di farmaci/die subentrano gravi rischi di interazioni).

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 con diabete in età senile.

L'analisi dei dati dello studio UKPDS su pazienti con diabete 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_{1c} si associ a una diminuzione del 37% delle complicanze microvascolari e del 21% di eventi avversi legati al diabete (UKPDS 1998 - Stratton IM 2000). Sulla base di tali dati, le persone con diabete 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 anziani con diabete 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_{1c} 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 58-64 mmol/mol (7,5-8,0%) per pazienti più fragili con importanti comorbilità o con una aspettativa di vita breve (Lee S 2011 - Yau CK 2012). Valori di HbA_{1c}<75 mmol/mol (9%) non si associano generalmente a sintomi di iperglicemia (AGS 2013) e, in uno studio longitudinale si è osservato che negli anziani con breve aspettativa di vita, si ottenevano, dopo 2 anni, maggiori benefici perseguendo valori di HbA_{1c} tra 64-74 mmol/mol (8,0-8,9%) rispetto a valori di HbA_{1c} tra 53 e 63 mmol/mol (7,0-7,9%) (Yau CK 2012).

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 (Sinclair A 2012).

Autocontrollo

Mentre c'è accordo fra gli esperti sul valore dell'autocontrollo glicemico nelle persone con diabete tipo 2 trattate con insulina (Towfigh A 2008), scarse sono le evidenze cliniche sulla sua utilità in soggetti trattati con sola dieta o con ipoglicemizzanti orali (Clar C 2010). È 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 (Ceriello A 2010).

Controllo lipidico

La cardiopatia coronarica è la principale causa di mortalità nel diabete tipo 2 e rimane il rischio principale per i pazienti con diabete 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 (EDWPOP 2011). 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 (Sphepherd J 2002) 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 con diabete di età più avanzata. L'età di per sé non è risultata una controindicazione alla terapia (Kearney PM 2008 - Collins R 2003).

Controllo pressorio

Gli anziani con diabete, rispetto ai soggetti senza diabete 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 (Beckett NS 2008 - Lindholm LH 2000 - Tuomilento J 1999 - HOPE 2002 - Schrier RW 2002). Gli *Standards* dell'ADA (American Diabetes Association 2016) suggeriscono in generale un obiettivo pressorio <140/80 mmHg nei soggetti con diabete, mentre le linee-guida ESC (ESH/ESC 2013) per l'ipertensione e le indicazioni dell'European Diabetes Working Party for Older People (Sinclair A 2012) 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 considerazione 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 ad un abbassamento graduale nell'anziano, al fine di evitare l'insorgenza di effetti collaterali (Tsigos C 2013).

Approccio terapeutico

Il paziente anziano con diabete rappresenta l'esempio paradigmatico di un "patient-centered approach" nella strategia terapeutica della malattia diabetica, come raccomandato in un *position statement* congiunto ADA/EASD (Inzucchi SE 2012).

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. È 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 (Doubova S 2007 - Rizvi AA 2007).

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 (Kyriou I 2009).

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/m^2, 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 l'obesità viscerale e con il rischio cardiometabolico ad essa legato (Pellegrini MA 2013).

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 ad un intervento nutrizionale (MNA). 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 (Nilsson PM 2008 - Zeanandin G 2012).

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 ad interessare il 50% degli ultraottantenni (Morley JE 2008) e spesso si associa all' 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 (Roubenoff R 2004). 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. In condizioni di magrezza patologica si raccomanda di:

- incrementare l'apporto calorico giornaliero (+20-30% rispetto a fabbisogno basale);
- incrementare la "densità nutrizionale" degli alimenti. (latte in polvere, olio d'oliva, uova, noci) e associare spuntini durante la giornata;
- utilizzare in pazienti selezionati integratori liquidi (proteico-energetici) (Ritchie C 2016).

Alimentazione e attività fisica

Studi clinici randomizzati in soggetti anziani con diabete 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 (Agurs-Collins TD 1997).

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 (Villareal DT 2005). Sostanzialmente ogni anziano può beneficiare dall'attività fisica a prescindere dall'età, dalle comorbilità e dal livello di autonomia funzionale. Nei pazienti diabetici anziani privi di complicanze o significative comorbilità il programma di esercizio deve comprendere raccomandazioni relative all'attività aerobica, al potenziamento muscolare, agli esercizi volti al miglioramento dell'elasticità e dell'equilibrio. Nei pazienti anziani fragili anche obiettivi di minima come camminare 5 minuti due volte al giorno o alzarsi più volte al giorno dalla sedia rappresentano un'opzione accettabile (Chapman A, 2017).

Per la maggior parte dei soggetti anziani con diabete 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 (Pellegrini MA 2013).

La cura dell'anziano con diabete in Ospedale

La prevalenza di diabete mellito negli adulti ospedalizzati di età compresa tra 65 e 75 anni e negli anziani di età superiore a 80 anni è stimata tra il 20% ed il 40%, rispettivamente. Nei pazienti anziani gli obiettivi di cura dovrebbero essere individualizzati tenendo conto delle caratteristiche cliniche del paziente, del rischio di incorrere in episodi ipoglicemici e della presenza o meno di complicanze diabete-correlate. L'insulina è il farmaco d'elezione per il trattamento dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato. Il trattamento con agenti ipoglicemizzanti diversi dall'insulina, quali ad esempio gli inibitori del DPP-IV, in monoterapia o in combinazione con l'insulina basale, si sono dimostrati sicuri ed efficaci e potrebbero rappresentare una valida alternativa in soggetti anziani trattati con regime insulinico basal-bolus. La transizione dall'ambiente ospedaliero a quello domestico e ambulatoriale rappresenta un momento critico per il corretto trattamento del diabete e dovrebbe essere accompagnata da un' adeguata e semplice istruzione e verifica del paziente e/o dei caregivers per la corretta gestione della terapia insulinica in termini di dosaggio, tempistica, sedi e tecniche di iniezione (Umpierrez GE, 2017).

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) (UKPDS 1998 - Turner R 1998). 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. È 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 (Doubova S 2007 - Rivi AA 2007). Nei pazienti anziani la soglia glicemica che scatena i sintomi legati all'ipoglicemia è alterata e una consistente disfunzione cognitiva può contribuire ad un'alterata percezione dei sintomi (*hypoglycemia unawareness*) (Henderson JN 2003). Sulla base di queste premesse AMD ha proposto un percorso terapeutico dedicato al paziente anziano fragile e/o con importanti comorbilità da affiancare agli altri "algoritmi AMD" (Ceriello A 2010).

Metformina

Rappresenta il farmaco di prima scelta anche nei pazienti anziani (Sinclair A 2011). È generalmente ben tollerata se la titolazione del farmaco avviene con gradualità. È un farmaco che non provoca ipoglicemia, è neutro sul peso ed è generalmente ben tollerato

In un recentissimo studio retrospettivo, l'uso di

metformina fin dalla diagnosi ha ridotto il rischio di mortalità per tutte le cause e il rischio di sviluppare comorbilità correlate all'età (malattie cardiovascolari, neoplasie, demenza, depressione e fragilità) in anziani maschi con diabete mellito tipo 2 neodiagnosticato **Wang CP 2017**

La metformina sembrerebbe attenuare la perdita di massa muscolare magra (sarcopenia) (Lee CG 2011).

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 (De Jager J 2010). L'utilizzo della metformina è possibile anche in corso di funzionalità renale ridotta. Si raccomanda di continuare l'uso del farmaco per valori di GFR compresi fra 60 e 45 ml/min,con un monitoraggio della creatininemia ogni 3-6 mesi; un dimezzamento del dosaggio per valori di GFR compreso fra 45 e 30 ml/min, con monitoraggio della creatininemia ogni 3 mesi; e la sospensione del farmaco per valori di GFR <30 ml/min (Inzucchi 2014). Il trattamento con metformina è controindicato nei pazienti con grave insufficienza cardiaca (NYHA III/IV) e/o respiratoria per il rischio di acidosi lattica. Il trattamento con metfomina deve essere interrotto prima delle procedure o esami che prevedono l'uso del mezzo di contrasto, durante i ricoveri per eventi acuti o interventi chirurgici, e in caso di peggioramento della funzione renale o epatica.

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 (Gangji AS 2007 - Tayek J 2008).

Diverse linee-guida(Sinclair A 2011 - AMD, SID 2009,2010) sconsigliano nel paziente anziano con diabete l'uso della glibenclamide per la sua lunga durata d'azione e quindi per il maggior rischio di ipoglicemia. Il rischio di ipoglicemia dovrebbe essere valutato soprattutto in anziani con disfunzione cognitiva, in quelli che si alimentano in modo irregolare e in presenza di difficoltà a riconoscere e trattare le crisi ipoglicemiche. L'ipoglicemia indotta dagli agonisti dei recettori delle sulfoniluree è anche più comune nei pazienti anziani con insufficienza renale, disfunzione cardiaca o gastroparesi. Le caratteristiche individuali (metabolismo, presenza di metaboliti attivi) dei farmaci agonisti dei recettori delle sulfoniluree devono essere tenuti in considerazione per evitare prolungate ipoglicemie in particolare nei pazienti con insufficienza renale.

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 (Schernthaner G 2010).

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 (Singh S 2007), riduzione della densità ossea e aumentato rischio di fratture (donne) (Loke YK 2009), aumentato rischio per carcinoma vescicale (maschi) (Lewis J 2011) e aumentato rischio di edema maculare (Idris I 2012). 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) (Schernthaner G 2010).

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"DOI": "10.1056/NEJM199801013380101", "type": "article-journal", "author": [{"given": "June", "family": "Stevens"}, {"given": "Jianwen", "family": "Cai"}, {"given": "Elsie R.", "family": "Pamuk"}, {"given": "David F.", "family": "Williamson"}, {"given": "Michael J.", "family": "Thun"}, {"given": "Joy L.", "family": "Wood"}], "issued": {"date-parts": [["1998", "1", "1"]]}, "abstract": "Whether recommended body weight should remain constant throughout adulthood or should be higher for older adults is controversial. The Department of Agriculture's 1990 Dietary Guidelines for Americans 1 recommended age-specific ranges of weight for height, with heavier weights indicated for people 35 years of age or older, but age-specific weight recommendations were omitted from the 1995 Dietary Guidelines for Americans, 2 presumably because the information to support the need for different recommended weights was inadequate. The debate sparked by the dietary guidelines made it evident that more studies were needed to clarify whether age modifies the relation between body weight and mortality. .\u00a0.\u00a0.", "title": "The Effect of Age on the Association between Body-Mass Index and Mortality", "page": "1-7", "volume": "338", "container-title": "N Engl J Med", "issue": "1", "id": "ITEM-1"}}, {"uris": ["http://www.mendeley.com/documents/?uuid=ef4f0b91-f7c1-43f7-acfd-31d2e4cb2b4c"], "id": "ITEM-2", "itemData": {"publisher": "Blackwell Publishing Inc", "DOI": "10.1111/j.1532-5415.2009.02677.x", "type": "article-journal", "author": [{"given": "Leon", "family": "Flicker"}, {"given": "Kieran A.", "family": "McCaul"}, {"given": "Graeme J.", "family": "Hankey"}, {"given": "Konrad", "family": "Jamrozik"}, {"given": "Wendy J.", "family": "Brown"}, {"given": "Julie E.", "family": "Byles"}, {"given": "Osvaldo P.", "family": "Almeida"}], "issued": {"date-parts": [["2010"]]}, "abstract": "OBJECTIVES: To examine in an older population all-cause and cause-specific mortality associated with underweight (body mass index (BMI(Flicker L 2010). 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 sommini-

strabili *per os*. I dati più recenti evidenziano una loro efficacia sul controllo glicometabolico leggermente inferiore rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali (Karagiannis T 2012). Tali farmaci agiscono prevalentemente riducendo la glicemia postprandiale, senza provocare ipoglicemia, sono neutri sul peso corporeo (Karagiannis T 2012) ed è documentata la loro maggiore efficacia clinica nei pazienti anziani (Monami M, Cremasco F 2011), presumibilmente per le peculiari caratteristiche fisiopatologiche del diabete di questi pazienti in cui sono maggiormente espressi il deficit secretivo di insulina e l'iperglucagonemia (Basu R 2003 - Korosi J 2001). 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 (Schweizer A 2011 - Barzilai N 2011 - Doucet J 2011 - Barnett AH 2013). I DPP4 inibitori inoltre possono essere usati, a dosaggio ridotto, fino a gradi estremi di insufficienza renale (Chan JCN 2008 - Nowicki M 2011 - Lukashevich V 2011 - Graefe-Mody U 2011 - Ito M 2011). Per il linagliptin non è necessario alcun aggiustamento posologico (Guedes EP 2013). La compromissione renale, spesso presente nell'anziano diabetico, aumenta il rischio di ipoglicemia grave (Haneda M 2009). 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 (Monami M, Lamanna C 2011), sul rischio cardiovascolare (Patil HR 2012) e sulla incidenza di fratture (Monami M, Dicembrini I 2011). 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 (Karagiannis T 2012). 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 (Felace G 2013).

È 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) (Scirica BM 2013). Nello studio EXAMINE con alogliptin (Zannad F 2015), è stata riportato un trend simile, seppur non significativo, mentre lo studio TECOS con sitagliptin (Green JB 2015) 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 (Marx N 2015) e CARMELINA (CARMELINA), 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 (Mansfield T 2014 - Bode B 2015). 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.

È comunque importante segnalare come recentissime evidenze (Zinman B 2015) 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. Nello studio CANVAS, condotto su pazienti prevalentemente con malattia cardiovascolare nota, canagliflozin ha determinato una riduzione di incidenza complessiva di eventi cardiovascolari e di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco simili a quelle di empagliflozin in EMPAREG-OUTCOME, ma senza una analoga riduzione della mortalità (Neal et al., 2017).

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 (Pellegrini MA 2013).

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 (Sinclair A 2012) 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 un'alternativa allo 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 including the high prevalence of comorbidities, polypharmacy, cognitive impairment, and concomitant use of agents that interfere with glucose metabolism. To minimize the risk of hypoglycemia and maximize the benefits of glycemic control, guidelines typically recommend individualizing glycosylated hemoglobin (HbA1c(Ligthelm RJ 2012).

Pur non essendo molti gli studi di confronto tra le diverse insuline basali nell'anziano, si può sostenere che gli analoghi basali (glargine, detemir) (Rodbard HW, 2014) a parità di efficacia sono più vantaggiosi per il minor rischio ipoglicemico rispetto all'insulina NPH e per la maggior maneggevolezza.

Gli ultimi analoghi lenti usciti in commercio (degludec e glargine U300) (Russell-Jones D, 2015; Yki-Järvinen H, 2014) quando confrontati con glargine sembrerebbero garantire un rischio ipoglicemico ancora minore, anche nei pazienti anziani. (Bretzel R).

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 (Hewitt J 2011). 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(ACCORD-MIND 2012) 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 (Beckett NS 2008 - Lindholm LH 2000 - Tuomilento J 1999 - HOPE 2002 - Schrier RW 2002 - ESH/ESC 2013).

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 nell'anziano con diabete. La terapia con statine è indicata nei pazienti anziani con diabete in prevenzione secondaria (pazienti con pregressi eventi) a prescindere dall'età.

La terapia con statine nei pazienti diabetici over 80 in prevenzione primaria va attentamente valutata in relazione all'aspettativa di vita poiché il beneficio del trattamento richiede almeno 3-4 anni. Anziani con diabete 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. Gli *Standard* dell'ADA suggeriscono un intervento farmacologico antidislipidemico nell'anziano con diabete se l'aspettativa di vita è superiore al tempo necessario al manifestarsi del beneficio (in genere 3-4 anni in prevenzione primaria). (American Diabetes Association 2016).

Peraltro, alcuni autori esprimono perplessità sulla reale utilità del trattamento antidislipidemico nelle persone con più di 80 anni oppure fragili (Chokshi NP, 2012; Ravnskov U, 2016).

Terapia antiaggregante

Nonostante gli studi sull'efficacia della terapia antiaggregante nei pazienti con diabete non abbiano prodotto finora conclusioni univoche (De Berardis G 2009 - Stavrakis S 2011 - Zhang C 2010 - Calvin AD 2009), diverse linee-guida condividono il suggerimento che gli anziani con diabete debbano assumere aspirina alle dosi di 75-325 mg/die, a meno che presentino controindicazioni al suo utilizzo o assumano terapia anticoagulante. Due recenti trial clinici randomizzati disegnati per adulti affetti da diabete tipo 2 che prevedevano l'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria non hanno prodotto risultati in termini di riduzione degli endpoint cardiovascolari (Belch J 2008 - Ogawa H 2008).

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 (Gregg EW 2000).

Cadute

Nei soggetti con diabete 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 (Puar TH 2012 -, American Geriatrics Society 2011).

Decadimento cognitivo

Nei pazienti anziani affetti da diabete tipo 2 è stata dimostrata la possibilità di alterazioni precoci delle funzioni cognitive (Cukierman T 2005 - Sinclair AJ 2000). 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 (Lu FP 2009). 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. Gli anziani con diabete sono a rischio di dolore neuropatico e molto spesso la terapia è

sottodosata. Molti anziani con diabete hanno difficoltà nel riferire la presenza del dolore. Utilizzare una terminologia alternativa (bruciore - calore - pizzicore - puntura) può facilitare la raccolta del dato anamnestico (Barrett AM 2007).

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.

L'assistenza ai pazienti anziani con diabete ospiti nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA) e nelle case di riposo:

In Italia, i presìdi residenziali socioassistenziali e sociosanitari attivi al 31 dicembre 2013 erano 12.261, disponendo complessivamente di 384.450 posti letto (6 ogni 1000 persone residenti). Esistono forti squilibri territoriali: l'offerta raggiunge i più alti livelli nelle regioni del nord, dove si concentra il 66% dei posti letto complessivi (9 ogni 1000 residenti) e tocca i valori minimi nel sud, con il 10% dei posti letto (soltanto 3 posti letto ogni 1000 residenti). Nei presidi socioassistenziali e sociosanitari sono assistite 367.485 persone: quasi 280.000 (76%) hanno più di 65 anni. https://www.istat.it/it/archivio/176622. 2013

La prevalenza del diabete mellito tra gli ospiti delle case di riposo è stimata, a livello internazionale, in percentuali variabili dal 7 al 27% (Sinclair A, 2011).

L'assistenza a questi pazienti dovrebbe (Sinclair A, 2011):

- 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.

Il *position statement* dell'ADA pubblicato nel 2016 raccomanda di (Munshi MN, 2016):

- evitare farmaci che facilitino il rischio di ipoglicemia viste le catastrofiche conseguenze che ne potrebbero derivare nei pazienti anziani;
- utilizzare regimi di trattamento semplici in quanto preferiti dai pazienti e meglio tollerati;
- evitare l'utilizzo di sliding scale insulin;
- garantire al paziente una alimentazione libera e un'idratazione adeguata;
- evitare diete restrittive onde evitare la disidratazione e il calo ponderale non intenzionale;
- favorire l'attività fisica e l'esercizio fisico a tutti i pazienti compatibilmente con le loro condizioni fisiche.

Nei pazienti a fine vita, in hospice/cure palliative:

- promuovere il comfort, il controllo del dolore, evitare ipo- e iperglicemie gravi che potrebbero indurre disidratazione;
- evitare ricorso al pronto soccorso e ricoveri ospedalieri preservando dignità e qualità di vita;
- ridurre la complessità delle cure, degli esami strumentali e di laboratorio e del monitoraggio glicemico;
- sospendere o ridurre ipoglicemizzanti orali/insulina se richiesto dal paziente (Munshi MN, 2016).

Polifarmacoterapia nell'anziano con diabete

Per "polifarmacoterapia" si intende l'assunzione concomitante da parte del paziente di farmaci in numero maggiore o uguale a 5 o l'assunzione da parte del paziente di almeno un farmaco inappropriato alle sue reali necessità (Maher 2014).

Le conseguenze della politerapia possono essere così riassunte:

- aumento del rischio di reazioni avverse da farmaci;
- aumento del rischio di interazioni tra farmaci
- riduzione della compliance al trattamento;
- incremento del rischio di cadute e di incontinenza urinaria;
- declino funzionale;
- aumento dei costi assistenziali;

Oggi si inizia a parlare di "politerapia appropriata" per favorire una maggiore considerazione del quadro clinico sottostante la prescrizione e una maggiore accettazione del concetto che la prescrizione di più farmaci è potenzialmente problematica, ma non necessariamente inappropriata (Cadogan CA, 2016).

Nella prescrizione dei farmaci a un paziente anziano è importante considerare l'aspettativa di vita, i deficit cognitivi e funzionali, il supporto sociale. Le linee-guida cliniche sull'uso dei farmaci nelle malattie croniche raramente valutano il livello di complessità tipico degli anziani e perciò le raccomandazioni che ne discendono andrebbero applicate con cautela in questa popolazione (NICE 2016).

Come ridurre la politerapia e il rischio di interazioni farmacologiche

Prima di prescrivere un nuovo farmaco procedere alla "ricognizione terapeutica": un processo sistematico di raccolta di informazioni complete e accurate su farmaci e altri prodotti assunti dal paziente.

Facili strumenti da utilizzare per garantire criteri di appropriatezza prescrittiva sono i criteri di Beers, lo strumento più usato per assistere il clinico nel prevenire le ADR nell'anziano. Beers ha coordinato un gruppo di esperti per sviluppare criteri espliciti sull'uso inappropriato dei farmaci nei pazienti anziani. L'ultima revisione della American Geriatric Society è del 2015.

Bibliografia

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

AMD, SID. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010. Torino 2009

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2016;39(suppl 1):S81-S85

American Diabetes Association. 10. Older Adults. Diabetes Care. 2016;39 Suppl 1:S81-S85

American Geriatrics Society (AGS) Guidelines for improving the care of the older adult with diabetes mellitus: 2013. Accessibile al: http://geriatricscareonline.org/ProductAbstract/guidelines-for-improving-the-care-of-the-older-adult-with-diabetes-mellitus-2013-update-and-supplemental-information/CL008/

American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2015;63(11):2227-2246

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

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

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

Basu R, Breda E, Oberg AL, et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance. Diabetes 2003;52:1738-1748

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

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

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
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
Bretzel R, 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
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
Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. Drug Saf. 2016;39(2):109-116
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
CARMELINA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01243424)
Ceriello A, Candido R, De Micheli A, et al. Algoritmi AMD. Accessibile al: www.aemmedi.it/algoritmi_it_2014/intro.php
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
Chapman A.Meyer C, Renehan E, et al. Exercise interventions for the improvement of falls-related outcomes among older adults with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analyses. J Diabetes Complications. 2017;31(3):631-645
Chokshi NP, Messerli FH, Sutin D, et al. Appropriateness of statins in patients aged ≥80 years and comparison to other age groups. Am J Cardiol. 2012;110:1477-1481
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
Cojutti P, Arnoldo L, Cattani G, et al. Polytherapy and the risk of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) among elderly and very elderly patients in three different settings (hospital, community, long-term care facilities) of the Friuli Venezia Giulia region, Italy: are the very elderly at higher risk of PIPs? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25(9):1070-1078
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
Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes - Systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia 2005;48:2460-2469
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
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
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
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
EDWPOP2011 .Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus - European Union Geriatric Medicine Society. Accessibile al:
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
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. Accessibile al: www.giornalediamd.it/Indice.aspx?Id=1
Felace G. M. Boemi R. Candido A. Da Porto V. Fiore M A. Pellegrini L'approccio clinico assistenziale al paziente anziano con diabete mellito tipo 2
http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2016/09/App_clin_ass_anziano_DM2_maggio17.pdf
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
.Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol Med Sci. 2001;56A(3):146-156
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
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
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
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
Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, et al. Diabetes and physical disability among older US adults. Diabetes Care 2000;23:1272-1277
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

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
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
Henderson JN, Allen KV, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. Diabet Med 2003;20:1016-1021
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

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
INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION MANAGING OLDER PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES GLOBAL GUIDELINE
file:///C:/Users/Utente/Downloads/idf-guideline-older-people-T2D%20(1).pdf
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
Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA. 2014;312:2668-2675
ISTAT https://www.istat.it/it/archivio/176622
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
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
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
Kim KS, Kim SK, Sung KM, et al. Management of type 2 diabetes mellitus in older adults. Diabetes Metab J 2012;36:336-344
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
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
Kyriou I, Tsigos C. Obesity in the Elderly Diabetic Patient. Is weight loss beneficial? No. Diabetes Care 2009;32:S403-S409
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
Lee S, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. JAMA 2011;305:1350-1351
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
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
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
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
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
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
Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert Opin Drug Saf. 2014;13(1):57-65
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
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
Mini Nutritional Assessment - MNA Elderly. Accessibile al: www.mna-elderly.com/forms/MNA_italian.pdf
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
Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Bone Fractures. Diabetes Care 2011;34:2474-2476
Monami M, Lamanna C, Desideri CM, et al. DPP4 Inhibitors and Lipids: Systematic Review and Meta-Analysis. Advances in Therapy 2011;29:14-25
Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. J Nutr Health Aging 2008;12:452-456
Munshi MN, Florez H, Huang ES, et al. Management of diabetes in long-term care and skilled nursing facilities: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39(2):308-318

NICE guideline (NG56). Multimorbidity: clinical assessment and management. September 2016; https://www.nice.org.uk/guidance/ng56/chapter/recommendations
Nilsson PM. Is weight loss beneficial for reduction of morbidity and mortality?: What is the controversy about? Diabetes Care 2008;31:S278-S283
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
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
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
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
Puar TH, Khoo JJ, Cho LW, et al. Association between glycemic control and hip fracture. J Am Geriatr Soc 2012;60:1493-1497
Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. BMJ Open. 2016;6:e010401
Ritchie C, Yukawa M. Geriatric nutrution: nutritional issues in older adults. UpToDate 2016;
Rivi AA. Management of diabetes in older adults. Am J Med Sci 2007;333:35-47
Rizvi AA. Management of diabetes in older adults. Am J Med Sci 2007;333:35-47
Rodbard HW, Gough S, Lane W, et al. Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of Basal insulin: a meta-analysis of 5 randomized begin trials. Endocr Pract. 2014;20:285-292
Roubenoff R. Sarcopenic obesity: The confluence of two epidemics. Obesity Research 200412:887-888
Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, et al. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015;25:898-905
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
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
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
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
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
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
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
Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and Heart Failure. Diabetes Care 2007;30:2148-2153
Sphepherd J, et al. Prospective study of pravastatin in the elderly at risk. Lancet 2002;360:1623-1630
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
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
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
Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. Diabetes Obes Metab 2008;10:1128-1129
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
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
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
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
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
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

Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of Inpatient Hyperglycemia and Diabetes in Older Adults. Diabetes Sinclair AJ; on behalf of the Task and Finish Group of Diabetes UK. Diabetes UK Position Statements and Care Recommendations. Good clinical practice guidelines for care home residents with diabetes: an executive summary. Diabet Med. 2011;28:772-777

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

Wang CP, Lorenzo C, Habib SL, et al.. Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2017;31:679-686

Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes. J Am Geriatr Soc 2012;60:1215-1221

Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 2012;60:1215-1221

Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemen M, et al.; EDITION SI. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). Diabetes Care. 2014;37:3235-3243

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

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

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

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

H. TRATTAMENTO DEL DIABETE NEL PAZIENTE NEOPLASTICO IN CHEMIOTERAPIA E IN CURA PALLIATIVA

Nell'impostazione del target glicemico e della terapia del diabete è fondamentale tenere in considerazione la condizione tumorale e la prognosi. Per il raggiungimento di appropriati livelli assistenziali è determinante la collaborazione con gli oncologi e le altre figure specialistiche coinvolte. *VI A*

La terapia insulinica è una scelta vantaggiosa per la maggior parte dei pazienti oncologici, ma non esistono evidenze conclusive per modificare a priori la scelta della terapia antidiabetica in un paziente oncologico. *VI B*

Alcune terapie antitumorali possono influenzare sfavorevolmente il compenso glicemico, quello lipidico e/o quello pressorio. La stima del rischio cardiovascolare individuale deve tenere in considerazione la situazione complessiva e l'aspettativa di vita prevista. *I B*

La presenza di diabete in un paziente oncologico non giustifica "a priori" variazioni delle terapie antitumorali o delle dosi da utilizzare. È tuttavia necessario un attento monitoraggio degli eventi avversi, in considerazione del rischio più elevato di tossicità. *IV B*

Alcune terapie antitumorali possono peggiorare la funzionalità renale o determinare neuropatia a dosi inferiori, nelle persone con diabete. È raccomandato un più stretto monitoraggio della velocità di filtrazione glomerulare e dell'albuminuria. *IV B*

Effettuare la vaccinazione influenzale annuale e quella pneumococcica indipendentemente dall'età, nei pazienti oncologici con diabete. *III B*

Diabete e tumori sono patologie a elevata prevalenza, e non è raro che un soggetto presenti contemporaneamente entrambe le condizioni. Si calcola infatti che una percentuale compresa tra l'8 e il 18% dei pazienti oncologici sia anche affetto da diabete, mentre tra quelli ricoverati in ospedale la prevalenza stimata di iperglicemia sfiora il 40%. Inoltre, la presenza di diabete in un soggetto affetto da patologia tumorale ne può condizionare sfavorevolmente la prognosi (Handelsman Y 2013). Pertanto, la gestione del diabete risulta spesso d'importanza cruciale anche nei pazienti oncologici. A fronte di tali evidenze, esistono pochi dati di letteratura su quale approccio clinico utilizzare nel paziente oncologico in presenza di alterazioni del metabolismo glucidico (Psarakis HM 2006; Jacob P 2015; Gallo M 2016).

Sporadicamente, l'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunologici (nivolumab, pembrolizumab) determina una distruzione autoimmune delle betacellule pancreatiche con insorgenza di diabete di tipo 1. È quindi importante tenere in considerazione tale evenienza nei soggetti trattati con questa categoria di farmaci (Hughes J 2015)

Più comunemente, diverse terapie antitumorali (es., analoghi dell'LHRH, antiandrogeni, inibitori di mTOR, di tirosin kinasi e dell'angiogenesi) possono esercitare un effetto sfavorevole sul metabolismo glicemico, quello lipidico e/o quello pressorio, slatentizzando un diabete secondario in soggetti predisposti, peggiorando il compenso delle persone con diabete noto o aumentandone ulteriormente il rischio cardiovascolare (Vergès B 2014; Lodish MB 2010). In questi individui può essere utile un monitoraggio più frequente ponendo particolare attenzione alla stima del rischio cardiovascolare individuale, da valutare in base all'aspettativa di vita prevista (ESMO 2013). Alcuni agenti antitumorali (chemioterapici tradizionali, terapia ormonale e antiangiogenica), inoltre, possono influenzare l'assetto coagulativo e peggiorare il rischio tromboembolico, e devono far prendere in considerazione la necessità di un trattamento antiaggregante o anticoagulante, specie nelle persone con obesità e/o diabete. È quindi opportuno prendere in considerazione la profilassi

antitrombotica in corso di trattamenti antitumorali farmacologici in rapporto alla valutazione del rischio individuale (es. con lo score di Khorana) (Khorana AA 2008; AIOM 2016).

Relativamente alla gestione del diabete in un paziente oncologico in terapia antitumorale attiva, oltre ai consueti elementi da tenere in considerazione (tipo e durata di malattia diabetica, presenza di complicanze, terapia antidiabetica e grado di compenso precedenti, funzionalità d'organo, possibilità di autogestione e disponibilità di caregiver) è fondamentale valutare altri elementi legati alla patologia tumorale, quali il tipo, l'estensione e lo stadio di malattia, i trattamenti oncologici (pregressi, in atto e/o in programma), le terapie di supporto (es. schemi e dosi della terapia steroidea), le condizioni generali del paziente, lo stato nutrizionale, il grado e il tipo di alimentazione. Nell'impostazione dei target metabolici e della terapia, l'elemento più importante è la prognosi con l'aspettativa di vita. Anche a tal fine, un fattore chiave è costituito dall'agire in stretta collaborazione con gli oncologi curanti. Con una spettanza di vita prevista inferiore a 5 anni è ragionevole un target di HbA1c compreso tra 64-74 mmol/mol (8-9%) (U.S. Department of Veterans Affairs 2010).

Allo stato attuale non esistono evidenze per modificare a priori la scelta della terapia antidiabetica in un paziente oncologico, malgrado diversi studi retrospettivi abbiano descritto la possibilità di ottenere outcome migliori con l'impiego della metformina. In pazienti selezionati, a rischio particolarmente elevato d'insorgenza o di recidiva di specifici tumori, la scelta della terapia antidiabetica potrà richiedere particolare attenzione (Giovannucci E 2010). È tuttavia importante tenere in considerazione il rischio di interazioni farmacologiche potenzialmente sfavorevoli derivanti dall'utilizzo di alcuni antidiabetici (es., sulfoniluree e repaglinide, metformina, saxagliptin) in associazione con determinati agenti antitumorali o con farmaci di comune impiego nei pazienti oncologici (FANS, antibiotici, antimicotici). Anche l'uso di gemfibrozil e di alcune statine può esporre a un rischio aumentato di interazioni sfavorevoli (Busaidy NL 2012; Wiggins BS 2016).

In considerazione della maggiore efficacia, flessibilità, dell'assenza di controindicazioni e dell'effetto anticatabolico, la terapia insulinica è

una scelta vantaggiosa per la maggior parte dei pazienti oncologici (Gallo M, 2018). In questo caso, un importante aspetto da tenere in considerazione è l'educazione del paziente (o del caregiver) al monitoraggio della glicemia, alla gestione della terapia insulinica, delle ipoglicemie e delle iperglicemie severe. La particolare situazione clinica e, talvolta, l'assunzione di oppioidi a scopo antidolorifico, può costituire un ostacolo all'adeguata comprensione delle istruzioni fornite, per cui è importante coinvolgere i familiari spiegando gli obiettivi e le finalità dell'assistenza diabetologica in relazione alla fase di malattia.

In presenza di diabete, i pazienti oncologici sottoposti a intervento chirurgico (con intento di cura o a scopo palliativo) hanno un rischio aumentato di sviluppare complicanze postoperatorie, quali infezioni o ritardo nei processi di cicatrizzazione. Come per i soggetti non affetti da tumore, risulta cruciale il compenso glicemico nel periodo perioperatorio, da perseguire con particolare cura in prima battuta con terapia insulinica.

I pazienti oncologici presentano un rischio aumentato di sviluppare alterazioni della funzionalità renale per varie cause (effetto diretto del tumore, esposizione a farmaci nefrotossici, sindromi paraneoplastiche, lisi tumorale, ecc.), e tale rischio risulta aumentato in presenza di diabete (Máthé C 2011). In presenza di una funzione renale normale, tuttavia, non sono necessarie variazioni profilattiche delle dosi dei farmaci antitumorali, mentre è raccomandato un più stretto monitoraggio dell'albuminuria e della clearance della creatinina (ESMO 2013).

I soggetti con diabete, specialmente se con neuropatia preesistente, hanno un rischio aumentato di sviluppare complicanze neuropatiche legate ad alcuni trattamenti antitumorali (es. derivati del platino, taxani e alcaloidi della vinca) (Uwah AN 2012). È consigliabile personalizzare le scelte terapeutiche (specialmente in presenza di neuropatia diabetica preesistente) e monitorare attentamente i pazienti per lo sviluppo di tali complicanze, ma non esistono evidenze tali da raccomandare modificazioni delle scelte terapeutiche antitumorali basate sulla predisposizione all'insorgenza di neuropatia, se tali scelte possono condizionare l'efficacia dei trattamenti (ESMO 2013).

La presenza di diabete, così come le patologie tumorali e i loro trattamenti, aumentano la suscettibilità al rischio d'infezioni locali e sistemiche, comunitarie e nosocomiali. I pazienti oncologici con diabete andrebbero pertanto sottoposti a vaccinazione influenzale annuale e pneumococcica indipendentemente dall'età. In considerazione del rischio aumentato di sviluppare candidosi mucocutanee, gengiviti e periodontiti, particolare attenzione deve essere rivolta all'igiene orale nelle

persone contemporaneamente affette da diabete e da tumori. Anche le infezioni cutanee e dei tessuti molli possono svilupparsi più facilmente in questa categoria di pazienti, per cui è importante effettuare periodicamente un esame completo del piede. La neutropenia febbrile, comune complicanza dei trattamenti antitumorali, può risultare più frequente e più problematica nelle persone con diabete, che andrebbero quindi valutati con particolare attenzione per un'eventuale profilassi primaria (ESMO 2013).

L'approccio al paziente diabetico in fase avanzata di una malattia a prognosi infausta (oncologica o meno), giudicato idoneo a una presa in carico di tipo palliativo, deve essere differenziato in funzione delle prospettive di sopravvivenza.

Prognosi di anni o mesi
I valori glicemici possono essere mantenuti in un range compreso fra 120 e 270 mg/dl, al fine di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemie; l'approccio va personalizzato in relazione ai percorsi di cura prospettati e alle modificazioni nutrizionali prevedibili: vanno presi in considerazione il livello di autonomia gestionale, la presenza di caregiver affidabili e l'anamnesi diabetologica personale. Gli obiettivi primari del controllo glicometablico vanno ridiscussi con paziente e caregiver. ***VI B***

Vanno ridiscussi con paziente e caregiver le indicazioni nutrizionali evitando restrizioni dietetiche, nell'ottica di un miglioramento della compliance generale del malato. **VI B**

In relazione al quadro clinico prevalente, operare una revisione dei farmaci antidiabetici privilegiando molecole, formulazioni e/o schemi terapeutici a basso rischio di ipoglicemie e di effetti indesiderati, e possibilmente di facile gestione e applicabilità. **VI B**

Prognosi di pochi mesi o settimane
Il grado di compenso glicometabolico va ridiscusso con paziente e caregiver limitando le rilevazioni glicemiche allo stretto indispensabile per evitare sintomi da ipo- o iperglicemia. I valori glicemici possono essere mantenuti in un range compreso fra 180 e 360 mg/dl.
Vanno favoriti colloqui con il paziente, i caregiver e l'equipe di cure palliative relativamente alla gestione dei sintomi prevalenti, delle possibili evoluzioni cliniche e/o complicanze nonché alla condivisione dei percorsi di cura più appropriati, nel setting più idoneo per il paziente. ***VI B***

Andrebbe favorita un'alimentazione naturale, rispettosa delle abitudini e dei gusti del soggetto, evitando indicazioni dietetiche restrittive e privilegiando la qualità rispetto alla quantità. ***VI B***

La frequenza del monitoraggio glicemico deve essere ridotta al minimo accettabile. ***VI B***

I farmaci antidiabetici vanno rimodulati caso per caso secondo tipo di diabete, evoluzione clinica, insufficienza d'organo, grado di malnutrizione e terapie concomitanti. Con la riduzione dell'appetito, nel diabete tipo 2 la dose di ipoglicemizzanti orali deve essere ridotta dando la preferenza a farmaci a basso rischio ipoglicemico e scarso effetto anoressizzante. Nel paziente con diabete tipo 1 la dose di insulina può essere rimodulata in relazione a grado e tipo di alimentazione, nonché all'autonomia residua di movimento; anche in assenza di alimentazione una dose minima di insulina è comunque necessaria per evitare la chetoacidosi. ***VI B***

Prognosi di giorni:
Se il paziente è cosciente e presenta sintomi di iperglicemia, si può somministrare insulina rapida quando la glicemia è >360 mg/dl. ***VI B***

Se il paziente non è cosciente, valutare l'interruzione dei controlli glicemici e la sospensione della terapia antidiabetica,condividendo con i familiari questa scelta. Considerare gli aspetti etici nel paziente con diabete tipo 1 o pancreasectomizzato. ***VI B***

Definizioni e ambiti delle Cure Palliative

Sebbene talvolta inteso negativamente, il termine "palliativo" non significa "inutile": traendo origine dalla parola latina *pallium* (mantello), intende simboleggiare il senso di protezione e conforto.

In questo senso vanno tutte le definizioni di Cure Palliative date negli anni, prima dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e a seguire da diverse società scientifiche internazionali. Con questo termine si identificano quelle cure tese al miglioramento della qualità di vita di quei pazienti e dei loro familiari che affrontano una malattia a prognosi infausta non più passibile di trattamenti specifici e che ne mette a rischio la sopravvivenza; costituiscono l'insieme degli interventi diagnostici, assistenziali e terapeutici rivolti non solo alla persona malata, ma anche al suo nucleo familiare, nell'ottica di una presa in carico attiva e globale dei pazienti (WHO 1990; Presidenza del Consiglio dei Ministri 2003; Legge n. 38, 15 marzo 2010).

Il bisogno di cure palliative viene riconosciuto non solo in ambito oncologico, ma anche (e sempre di più) in quello della multipatologia cronica avanzata. La letteratura internazionale valorizza lo sviluppo di modelli integrati di Cure Palliative che, attraverso un approccio proattivo e flessibilità organizzativa, garantiscano una presa in carico globale del malato e continuità delle cure (Gómez-Batiste X 2012).

La versione più recente dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) garantisce con gli articoli 23, 31 e 38 prestazioni di Cure Palliative rispettivamente a domicilio, presso RSA e negli ospedali (LEA 2017).

L'evoluzione della disciplina delle cure palliative ha stabilito l'importanza dell'approccio "palliativistico", oltre che per il paziente in fase terminale, anche per quello preso in carico più precocemente in associazione alle cure "standard" (*simultaneous care*) (Temel JS 2010; Ferrari P, 2018; Dunning T, 2018), e ne sta ora esplorando l'efficacia anche in ambito non oncologico.

Diabete e cure palliative

Il diabete, patologia in continuo incremento d'incidenza a livello globale, è tra le principali cause di morte e disabilità severa in tutto il mondo. È quindi in costante aumento anche il numero di soggetti affetti da diabete che accede ai servizi di cure palliative, così come il carico assistenziale e il grado di coinvolgimento dei team di cura (Krug EG 2016).

Le evidenze e le linee guida specifiche per la gestione del diabete nel contesto delle cure palliative sono limitate (Quinn K 2006; Pan Birmingham Cancer Network 2012; Rete Oncologica Piemonte-Valle d'Aosta). 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 (McCoubrie R2005; Dionisio R2015; Ford-Dunn S2004).

Nell'ambito del suo ruolo centrale di referente clinico, oltre che spesso di riferimento personale per il paziente, occorre effettuare alcune considerazioni importanti circa il contributo che il diabetologo può fornire in questo ambito.

I servizi di diabetologia operano per prevenire, monitorare e gestire tutte le complicanze del diabete, per soddisfare i bisogni assistenziali della popolazione diabetica nelle diverse fasi di malattia e spesso per molti anni. Il diabetologo può quindi svolgere un ruolo importante anche nell'identificare precocemente le esigenze di uno shift verso un approccio palliativo, preparando quindi il paziente e i familiari a un cambiamento nella gestione del diabete al fine di predisporre un percorso di fine vita più confortevole (Johnston GM 2015).

Andrebbero favoriti programmi di collaborazione tra diabetologo e altri servizi (assistenziali e socio-assistenziali) impegnati nella gestione delle cronicità, così come con i Medici di Medicina Generale, al fine di identificare quelle persone, soprattutto nella popolazione più anziana e fragile, che possano trarre maggiore beneficio e supporto da un servizio di cure palliative.

Il diabetologo coinvolto nella gestione del soggetto diabetico a fine vita svolge il ruolo principale nel fornire indicazioni relativamente alle modifiche del monitoraggio glicemico e/o della terapia antidiabetica.

Il diabetologo dovrebbe predisporre (o avere a disposizione) collaborazioni strutturate con i servizi di cure palliative, in modo da poter segnalare eventuali necessità di consulenza, di assistenza domiciliare o di ricovero presso hospice.

Nell'ottica della scelta di una strategia di cura il più possibile personalizzata e condivisa occorre tenere in considerazione, oltre che l'aspettativa di vita, i desideri del paziente, le sue aspettative e quelle dei familiari, nonché la qualità della vita residua. Insieme all'equipe di cure palliative occorre accogliere gli eventuali bisogni comunicativi, operare in maniera coordinata e supportare i familiari, che nel caso dei soggetti con diabete sono particolarmente coinvolti e partecipi poiché spesso da anni al loro fianco nella gestione diretta della malattia. 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, alcuni pazienti terminali rifiutano tutte le terapie farmacologiche in grado di prolungare loro la vita e tale scelta deve essere rispettata (Poulson J1997).

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 (Rowles S 2011; Diabetes UK 2013; Sinclair A 2012).

Bibliografia

AIOM Linee guida. Tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi. 2016. http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/$Site$/files/doc/LG/2016_LG_AIOM_Tromboembolismo.pdf

Busaidy NL, Farooki A, Dowlati A, Perentesis JP, Dancey JE, Doyle LA, Brell JM, Siu LL. Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K-Akt-mTOR pathway. J Clin Oncol. 2012 Aug 10;30(23):2919-28. doi: 10.1200/JCO.2011.39.7356.

Diabetes UK. End of life diabetes care. Clinical care recommendations, 2nd edition 2013www.trend-uk.org/documents/End_of_Life%20clinical%20recommendations.pdf

Dionisio R, Giardini A, De Cata P, Pirali B, Rossi S, Negri EM, Ferrari P, Preti P. Diabetes Management in End of Life: A Preliminary Report Stemming From Clinical Experience. Am J Hosp Palliat Care 32(6):588-93, 2015. doi: 10.1177/1049909114533140.

Dunning T, Martin P. Palliative and end of life care of people with diabetes: Issues, challenges and strategies. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Oct 31.

ESMO Handbook on Cancer Treatment in Special Clinical Situations. 2013. http://oncologypro.esmo.org/Publications/Handbooks/Cancer-Treatment-in-Special-Clinical-Situations.

European Association for Palliative care. Definition of palliative care. Accessibile al: www.eapcnet.org/about/definition.html

Ferrari P, Giardini A, Negri EM, Villani G, Preti P; AMD Diabetes and Cancer working group. Managing people with diabetes during the cancer palliation in the era of simultaneous care. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Dec 18.

Ford-Dunn S, Quin J. Management of diabetes in the terminal phase of life. Pract Diab Int 2004;21:175-176

Gallo M, Gentile L, Arvat E, Bertetto O, Clemente G. Diabetology and oncology meet in a network model: union is strength. Acta Diabetol. 2016 Aug;53(4):515-24. doi: 10.1007/s00592-016-0839-z.

Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, Faggiano A, Trimarchi F, Arvat E, Vigneri R, Colao A. Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. Metabolism. 2018 Jan;78:141-154.

Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D (2010) Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care 33:1674–1685

Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Espinosa J, Contel JC, Ledesma A. Identifying needs and improving palliative care of chronically ill patients: a community-oriented, population-based, public-health approach. Curr Opin Support Palliat Care. 2012 Sep;6(3):371-8. doi: 10.1097/SPC.0b013e328356aaed.

Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Harrell RM, Gagel RF, Lebovitz HE, McGill JB, Hennekens CH. Diabetes and cancer--an AACE/ACE consensus statement. Endocr Pract. 2013 Jul-Aug;19(4):675-93. doi: 10.4158/EP13248.CS.

Hughes J, Vudattu N, Sznol M, Gettinger S, Kluger H, Lupsa B, Herold KC. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. Diabetes Care. 2015 Apr;38(4):e55-7. doi: 10.2337/dc14-2349.

Jacob P, Chowdhury TA (2015) Management of diabetes in patients with cancer. QJM 108:443–448. doi:10.1093/qjmed/hcu218

Johnston GM, Lethbridge L, Talbot P, Dunbar M, Jewell L, Henderson D, D'Intino AF, McIntyre P. Identifying persons with diabetes who could benefit from a palliative approach to care. Can J Diabetes. 2015 Feb;39(1):29-35. doi: 10.1016/j.jcjd.2014.01.009.

Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008 May 15;111(10):4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.

Krug EG. Trends in diabetes: sounding the alarm. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1485-6. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30163-5.

LEA DPCM del 12 gennaio 2017, GU n 65 del 18/03/2017 suppl ordinario n 15. Accessibile al link: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea

Legge n. 38, 15 marzo 2010, G.U. Serie Generale, n. 65 del 19 marzo 2010

Lodish MB, Stratakis CA (2010) Endocrine side effects of broadacting kinase inhibitors. Endocr Relat Cancer 17:R233–R244. doi:10.1677/ERC-10-0082

Máthé C, Bohács A, Duffek L, Lukácsovits J, Komlosi ZI, Szondy K, Horváth I, Müller V, Losonczy G. Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular disease and diabetes in lung cancer patients. Eur Respir J. 2011 Apr;37(4):888-94. doi: 10.1183/09031936.00055110.

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

Pan Birmingham Cancer Network – NHS. Guidelines for the management of diabetes mellitus in palliative medicine. July 2012. https://www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/CancerPbDiabetesMellitus.pdf

Poulson J.The management of diabetes in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Management1997;13:339-346

Presidenza del Consiglio dei Ministri. Repertorio Atti n. 1665 del 13 marzo 2003. Conferenza Stato-Regioni - Seduta del 13/03/2003

Psarakis HM (2006) Clinical challenge in caring for patients with diabetes and cancer. Diabetes Spectr 19:157–162

Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes management in patients receiving palliative care. J Pain Symptom Manage 2006;32:275-286

Rete Oncologica Piemonte-Valle d'Aosta. Protocollo per la gestione del paziente oncologico con diabete mellito. http://www.reteoncologica.it/area-operatori/terapie-di-supporto/raccomandazioni-terapie-di-supporto.

Rowles S, Kilvert A, Sinclair A. ABCD position statement on diabetes and end of life care. Pract Diab Int 2011;28:26-27

Sinclair A, June J, Hill J. An emerging theme in diabetes care: end of life. Journal of Diabetes Nursing 2012;16:415-417

Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):733-42. doi: 10.1056/NEJMoa1000678.

U.S. Department of Veterans Affairs. VA/DOD Clinical Practice Guidelines: Management of Diabetes Mellitus in Primary Care (2010). http://www.healthquality.va.gov/Diabetes_Mellitus.asp.

Uwah AN, Ackler J, Leighton JC Jr, Pomerantz S, Tester W. The effect of diabetes on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. Clin Colorectal Cancer. 2012 Dec;11(4):275-9. doi: 10.1016/j.clcc.2012.05.002.

Vergès B, Walter T, Cariou B. Endocrine side effects of anti-cancer drugs: effects of anti-cancer targeted therapies on lipid and glucose metabolism. Eur J Endocrinol. 2014 Feb 1;170(2):R43-55. doi: 10.1530/EJE-13-0586.

WHO 1990. Cancer pain relief and palliative care. Technical report series 804. World Health Organization, Geneva

Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016 Nov 22;134(21):e468-e495.

VII. Cura del diabete in contesti specifici

A. CURA DEL DIABETE IN OSPEDALE

La diagnosi di diabete mellito deve essere chiaramente riportata nella cartella clinica di tutti i pazienti con diabete ricoverati in ospedale. *VI B*

Qualora venga occasionalmente riscontrata iperglicemia durante un ricovero ospedaliero, è opportuno effettuare la determinazione dell'HbA_{1c}, allo scopo di identificare uno stato di diabete misconosciuto. *VI B*

In tutti i pazienti con diabete 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. *VI B*

Nei soggetti ricoverati con diabete noto deve essere programmata una determinazione dell'HbA_{1c} se non effettuata nei 2-3 mesi precedenti. VI 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. *VI 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 paziente prima della dimissione. *VI B*

I pazienti non noti come affetti da diabete che manifestino iperglicemia in occasione di un ricovero devono essere avviati a una valutazione presso il servizio diabetologico. *VI B*

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. II 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 comorbilità. *VI B*

In alcune situazioni cliniche a elevato rischio di ipoglicemia è opportuno un innalzamento degli obiettivi glicemici. *VI B*

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 con diabete ospedalizzato non stabilizzato. *VI 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. *IV B*

In tutti i pazienti non noti come affetti da diabete 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 glicemi-

co, 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. ***VI 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. ***VI 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. ***VI 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 anche con pronta disponibilità di un team di diabetologi specializzati. ***II C***

Un piano di dimissione strutturato deve essere previsto per tutti i pazienti con diabete ricoverati in ospedale. ***VI B***

Il documento fa riferimento prevalentemente agli Standards of Care ADA 2017 (ADA 2017), alla technical review di Clement (Clement S, 2004), alle Clinical Practice Guidelines dell'Endocrine Society (Umpierrez GE, 2012) ed al Consensus statement AACE/ADA (Moghissi ES, 2009). 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 (Giorda CB 2004). 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) (Osservatorio ARNO Diabete 2015).

Secondo il Rapporto SDO 2015 il tasso di ospedalizzazione per diabete non controllato è di 13.7 dimissioni per centomila abitanti, quello per diabete con complicanze di 30.51 dimissioni per centomila abitanti, con una diminuzione rispetto al 2014; questi risultati sarebbero da ricondurre non solo ad una maggiore efficienza dei servizi territoriali, ma anche ad una ridotta inappropriatezza del ricorso all'ospedalizzazione (Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero Dati SDO 2015).

Tipologia dei pazienti

È 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_{1c}, che andrebbe sempre eseguita al momento del ricovero in ospedale (Greci LS, 2003).

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 con diabete noto (Umpierrez GE, 2002). In ambito sia chirurgico sia medico è stato segnalato un aumento delle complicanze infettive in presenza di valori glicemici superiori a 220 mg/dl (Pomposelli JJ, 1998); 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 (Umpierrez GE, 2002).

Sono, purtroppo, carenti trials 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 ad un atteggiamento di maggiore prudenza (Inzucchi SE, 2005), 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.

Così come per i pazienti ambulatoriali anche per i soggetti con diabete più anziani ospedalizzati gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati sulla base dello stato clinico, del rischio di ipoglicemia e della presenza di complicanze (Umpierrez GE, Pasquel FJ, 2017).

Unità coronariche

Una relazione stretta fra iperglicemia ed esito finale in pazienti ricoverati in unità coronarica era già emersa in passato in studi osservazionali (Vasa F, 2005): una metanalisi relativa a 15 studi, pubblicata nel 2000, aveva segnalato che il rischio relativo di mortalità intraospedaliera era aumentato significativamente nei soggetti con diabete non noto, con glicemia al momento del ricovero superiore a 110 mg/dl e nei diabetici con glicemia >180 mg/dl (Capes SE, 2000). In uno studio del 2001 anche la mortalità un anno dopo IMA risultava associata alla glicemia all'ingresso (Bolk J, 2001).

Nel 1995 lo studio DIGAMI aveva evidenziato come in soggetti con diabete 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) ed alla riduzione del rischio di reinfarto non fatale e di scompenso cardiaco (Malmberg K, 1995). 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 (Malmberg K, 2005). 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 (Mehta SR, 2005; Cheung NW, 2006).

È inoltre da sottolineare il potenziale effetto negativo delle crisi ipoglicemiche nella fase critica: uno studio osservazionale svedese in pazienti con diabete con IMA ha evidenziato come sia l'iper-

glicemia al momento del ricovero sia l'ipoglicemia durante il ricovero siano indipendentemente associati ad un aumentato rischio di morte in un follow-up di 2 anni (Svensson AM, 2005).

Tale aspetto si ricollega a quanto sottolineato da editoriali sulla necessità di valutare con attenzione il rapporto rischio-beneficio di obiettivi glicemici molto stringenti durante il ricovero ospedaliero (Inzucchi SE, 2005).

Stroke Unit

L'iperglicemia ed 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 (Capes SE, 2001).

Cardiochirurgia

In ambito cardiochirurgico il mantenimento di valori glicemici strettamente controllati si associa a ridotta mortalità e minor rischio di infezioni sternali profonde (Furnary AP, 1999; Furnary AP, 2003); 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 (Furnary AP, 1999).

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 (Van den Berghe G, 2001).

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 (Baldwin D, 2005) a 80-110 mg/dl (Van den Berghe G, 2006). Un trial randomizzato, ancora del gruppo Van denBerghe (Van den Berghe G, 2006), 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 (Brunkhorst FM, 2008).

I dubbi nei confronti della utilità di un approccio molto aggressivo nel paziente critico, già autorevolmente avanzati negli scorsi anni (Inzucchi SE, 2005), 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 (Wiener RS, 2008). 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 (The NICE-SUGAR Study, 2009) 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 (Van den Berghe G, 2009; Krinsley JS, 2010). In particolare Krinsley e coll. (Krinsley JS, 2010) evidenziano la necessità di un cambiamento nelle modalità di control-

lo 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* (Inzucchi SE, 2009) e con il documento congiunto ADA-AACE del giugno 2009 (Moghissi ES, 2009) 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 (Inzucchi SE, 2006). Lo schema riassuntivo di questo approccio, con minime modificazioni, viene riproposto nella **Tabella VII-A1.**

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.

Il controllo glicemico point of care consente la connettività delle misurazioni e ciò è in grado di ridurre gli errori di reporting dei dati, migliorando la compliance dei sistemi. Una delle caratteristiche peculiari dei sistemi di misurazione glicemica point of care dovrebbe essere la possibilità di fornire una misurazione glicemica precisa anche nelle aree critiche ed in quelle situazioni in cui possono presentarsi condizioni cliniche o analitiche di confondimento.

In relazione all'uso del Continuous glucose monitoring (CGM) una recente revisione suggerisce di non utilizzarlo sistematicamente in ambiente ospedaliero fino a quando non siano disponibili dati più sicuri sull'effcacia (Gomez AM, Umpierrez GE. 2014).

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 (Miller CD, 2001; Jones GC, Klan J, 2017). Questi farmaci non permettono, infatti, il rapido adattamento posologico richiesto dalle mutevoli necessità dei pazienti ospedalizzati.

In un audit condotto in 11 ospedali britannici almeno un terzo degli episodi ipoglicemici erano da ricondurre all'uso di sulfoniluree (Rajendran R, Kerry C, 2014).

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 (Misbin RI, 2004; Salpeter SR, 2003) si verifica con maggiore frequenza in presenza di scompenso cardiaco congestizio, ipoperfusione periferica, insufficienza renale, età avanzata e malattie polmonari croniche (Misbin RI, 1998), tutte situazioni di frequente riscontro fra i pazienti ricoverati. Esistono delle raccomandazioni sull'impiego della metformina in ambiente ospedaliero,

Tabella VII.A1 Modello schematico di gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato in condizioni non critiche.

Tabella 34. Modello schematico di gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato in condizioni non critiche*

* Modificata da: ref. 21.

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 (due 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.

Secondo le linee guida NICE (Dhatariya K, Levy N, 2012) e quelle degli anestesisti inglesi (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 2015) qualora l'intervento chirurgico preveda un breve periodo di digiuno (il salto di non più di un pasto), non sono previsti esami di contrasto e il GFR stimato è superiore a 60 ml/min) la metformina può essere assunta come d'abitudine tralasciando solo la dose subito prima dell'intervento.

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 uno 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 interessante editoriale (Is Incretin-based therapy ready, 2013).

Uno studio pilota randomizzato ha messo in evidenza che il trattamento con DPP4 inibitori in mono terapia o in associazione con insulina basale è stato ben tollerato ed altrettanto efficace di un regime insulinico basal-bolus sul controllo glicemico e sulla frequenza di episodi ipoglicemici (Umpierrez GE, Gianchandani R, 2013) L'efficacia del sitagliptin è stata documentata in uno degli RCT di non inferiorità (Pasquel FJ, Gianchandani 2017).

Più recentemente, nei pazienti ricoverati più anziani in buon controllo metabolico (HbA1c <7.5%), il trattamento con DPP4 inibitori da soli o in combinazione con l'insulina basale si è dimostrato sicuro ed efficace e viene proposto come alternativa al regine insulinico basal-bolus (Umpierrez GE, Pasquel FJ 2017)

Una recente review ha concluso che l'uso degli analoghi del GLP-1 sono promettenti nel trattamento dei soggetti con diabete in regime di ricovero (Mendez CE, Umpierrez GE. 2014). Inoltre con il diffondersi dell'uso di analoghi del GLP1 a somministrazione settimanale dovrà essere tenuta in considerazione la possibilità di continuare il trattamento per assicurare, laddove sia possibile, una continuità terapeutica nei pazienti ospedalizzati.

Sono, in definitiva, necessari ulteriori studi RCT prima che questi farmaci entrino nel trattamento del paziente ospedalizzato.

Inibitori SGLT2. Per il pericolo, seppure in casi sporadici, di chetoacidosi ne è prudente la sospensione nei soggetti con diabete ospedalizzati, soprattutto se in condizioni critiche, in caso di digiuni prolungati o di interventi chirurgici così come suggerito da una recente review (Umpierrez G, Korytkowski M. 2016).

Sono necessari ulteriori studi per dirimere le perplessità ancora presenti (Levine JA, Karam SL, 2017).

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 (Mehta SR, 2005; Queale WS, 1997; Gearhart JG, 1994). 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 con diabete, 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 (Krinsley JS, 2010). Lo schema insulinico preferibile è il basal-bolus consistente nell'impiego di analoghi insulinici rapidi prima dei pasti e di insulina basale. Nel 2007 (Umpierrez GE, 2007) e nel 2011 (Umpierrez GE, 2011) 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).

In ospedale nei soggetti con diabete tipo 2 non è raccomandato l'uso di insuline premiscelate per la maggiore frequenza di episodi ipoglicemici rispetto al regime basal-bolus, a parità di controllo metabolico, come dimostrato da una recente metanalisi (Giugliano D, Chiodini P, 2016),

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.

Recentemente sono disponibili in commercio nuove insuline "basali" (Degludec, Glargine-U300) o nuove formulazioni di analogo rapido concentrato (Lyspro 200) che sono usate con una crescente frequenza in regime ambulatoriale. Potrebbe essere opportuno mantenerne il trattamento, per continuità terapeutica, assicurando il corretto utilizzo dei rispettivi devices sotto la supervisione del team di cura (Tripathy PR, Lansang MC. 2015; Lansang MC, Umpierrez GE. 2016).

Per quanto riguarda le tecniche di somministrazione sottocutanea dell' insulina in ospedale si rimanda al capitolo Tecniche Iniettive e al Documento di Consenso sul Recepimento Italiano del Forum for InjectionTechnique and Therapy Expert Recommendations 2015 (Frid AH, Kreugel G, 2016) a cura del Gruppo inter-societario AMD-OSDI sulle tecniche iniettive (scaricabile dal sito *http://aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/*).

Si riportano i punti salienti: in particolare, 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 etc.) 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.

Infatti gli aghi per le penne da insulina devono essere dotati di dispositivo di sicurezza in grado di proteggere contro punture accidentali, sia anteriormente (lato paziente) che posteriormente (lato cartuccia). Aghi per penna da insulina dotati di dispositivo di sicurezza solo anteriormente (lato paziente) e privo di analogo dispositivo di sicurezza dal lato posteriore (lato cartuccia) non garantiscono adeguata protezione dal rischio di puntura accidentale.

Inoltre in relazione all'uso delle penne per insulina in ospedale, sempre il documento AMD-SID-OSDI (Racomandazioni per una corretta tecnica iniettiva e per la prevenzione delle lipodistrofie e del rischio di punture accidentali scaricabile su www.aemmedi.it – www.siditalia.it) raccomanda di seguire procedure rigorose secondo cui ad ogni paziente deve corrispondere un'unica penna da insulina, per evitare il rischio di trasmissione di infezioni tra diversi pazienti per l'uso della stessa penna pre-riempita. Ciascuna penna va personalizzata con i dati della persona per cui viene utilizzata e con la data di inizio d'uso,

Uso del microinfusore

Non esistono studi randomizzati controllati che abbiano confrontato gli effetti di mantenere la CSII rispetto al passaggio e infusione di insulina per via ev o a MDI quando i pazienti in pompa siano ricoverati in reparto medico o chirurgico. La decisione di continuare o sospendere l'uso del microinfusore dipende dalla possibilità del paziente di essere autonomo ed anche dalla famigliarità del personale con questa tecnica di controllo del diabete (Kannan S, 2014) Sia l'ADA che l'AACE suggeriscono che i pazienti continuino a gestire il proprio microinfusore durante il ricovero, purchè vi sia una buona conoscenza della CSII da parte del personale ospedaliero o la pronta disponibilità di un team di diabetologi specializzati in questa tecnologia (Chamberlain, 2016; Grugenberg 2014). Tali indicazioni sono state recentemente confermate nelle linee guida pratiche della società endocrinologica americana (Peters, 2017). Esistono però delle situazioni dove la gestione della terapia insulinica da parte del paziente deve essere riconsiderata (es malattie gravi, aumento acuto dell'insulinoresistenza, problemi sul piano cognitivo). Tuttavia non esistono studi che abbiano valutato queste situazioni in modo sistematico. Quindi può essere prudente per strutture che non abbiano sufficiente esperienza, sospendere la CSII all'atto del ricovero per passare ad un appropriato schema di terapia basal-bolus.

La CSII può essere in genere mantenuta durante procedure in regime di day hospital che prevedano il digiuno o un certo grado di sedazione. Il medico tuttavia deve sapere che il paziente è portatore di pompa insulinica e deve essere in grado di consigliarlo su come gestire la basale della pompa in vista della procedura. Se vi è poca esperienza con la CSII è prudente passare a MDI.

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, con l'aggiornamento 2017 (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.

La lispro 200 unità/ml soluzione iniettabile disponibile nella penna relativa non va usata per via endovenosa; così come non è raccomandabile aspirare nessun tipo di insulina dalla cartuccia della penna con una siringa (vedi capitolo sulle Tecniche iniettive).

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 (Goldberg PA, 2005), che negli ultimi anni ha avuto una grande diffusione anche nel nostro paese, riportato a titolo di esempio in **Tabella VII.A2**. Nel 2012 gli autori hanno pubblicato un update del protocollo infusivo di Yale proponendo un diverso target glicemico (120-160 mg) (Shetty S, 2012). 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 (Beltramello G, 2013). Molto promettente pare anche la possibilità di gestire gli algoritmi insulinici utilizzando i sistemi di monitoraggio continuo sottocutaneo del glucosio (Goldberg PA, 2004; Vriesendorp TM, 2005). 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 (Avanzini F, 2011).

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 paziente, medico curante e personale infermieristico.

In particolare se viene mantenuto il trattamento insulinico con microinfusore è necessario che sia disponibile uno specifico protocollo per il personale sanitario (Houlden RL, Moore S., 2014)

Alimentazione

È 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.

Tabella VII.A2 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:

GM 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 "2Δ"	
	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, o 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 "2Δ"	GM ↓ di >25 mg/dl/h *vedi sotto^*

^ 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).

* Modificato da: A Goldberg PA et al. Diabetes Spectrum 2005;18:188-191.

Per i pazienti in nutrizione enterale l'uso delle formule specifiche per i diabetici controlla meglio la glicemia post-prandiale rispetto alle formule standard (Ojo O, Brooke J. 2014).

I pazienti sottoposti a nutrizione artificiale (enterale o parenterale) necessitano di un trattamento insulinico specifico. Le raccomandazioni ADA 2017 suggeriscono nel caso di nutrizione enterale un regime con insulina s.c. e terapia insulinica i,v, nel caso di nutrizione parenterale **(Tabella VII.A3).**

Per approfondimenti si rimanda alle Raccomandazioni ADI-AMD sul trattamento insulinico in Nutrizione Artificiale, Revisione 2010 (Fatati G, 2010).

Tabella VII.A3 Trattamento insulinico in corso di nutrizione artificiale.

Tipo nutrizione	Schema insulinico	Correzione iperglicemia
Nutrizione enterale continua	Continuare dose insulina basale abituale; se non trattamento con insulina basale 5 unità di NPH/detemir ogni 12 ore oppure 10 unità di glargine Aggiungere insulina regolare o analogo rapido s.c. ogni 4 ore, iniziare con 1 unità/10-15 g di carboidrati Adeguare le dosi giornalmente	Insulina regolare o analogo rapido s.c. ogni 4 ore
Nutrizione enterale intermittente	Continuare dose insulina basale abituale; se non trattamento con insulina basale 5 unità di NPH/detemir ogni 12 ore oppure 10 unità di glargine Aggiungere insulina regolare o analogo rapido s.c. prima di ogni bolo di formula nutrizionale, iniziare con 1 unità/10-15 g di carboidrati Adeguare le dosi giornalmente	Insulina regolare o analogo rapido s.c. ogni 4 ore o in aggiunta alla dose necessaria per il bolo di formula nutrizionale
Nutrizione parenterale	Insulina regolare o analogo rapido in infusione, iniziare con 1 unità/10 g di carboidrati Adeguare la dose giornalmente	Insulina regolare o analogo rapido s.c. ogni 4 ore (in alternativa protocollo di correzione della infusione insulinica i.v.)

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 insulino-trattati, è il principale fattore limitante la gestione del controllo glicemico nel diabete (Cryer PE, 2002).

Anche pazienti senza diabete possono andare incontro a ipoglicemia durante la degenza ospedaliera, in presenza di malnutrizione, scompenso cardiaco, insufficienza renale o epatica, neoplasie, infezioni o sepsi (Shilo S, 1998). Le stesse condizioni possono aggravare il rischio di ipoglicemia nei soggetti con diabete (Fischer KF, 1986), aggiungendosi alle consuete cause di ipoglicemia iatrogena. Va quindi posta attenzione ad una troppo rapida riduzione della dose di corticosteroidi, a impreviste diminuzioni dell'introito calorico, a episodi di emesi. È 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.

In ogni ospedale dovrebbe essere presente un protocollo specifico per la prevenzione ed il trattamento dell'ipoglicemia nel paziente ospedalizzato, che preveda anche il coinvolgimento sollecito del personale infermieristico secondo la consensus ADA (Moghissi ES, Korytkowski MT, 2009).

Trattamento perioperatorio

Circa il 10% dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico è affetto da diabete e questa percentuale è destinata ad aumentare anche solo per il previsto aumento del numero dei diabetici (Giorda CB, Manicardi V. 2012).

Se si considerano i pazienti ospedalizzati con iperglicemia indipendentemente da una precedente diagnosi di diabete, gli studi osservazionali riportano una percentuale complessiva del 32-38% (Cook CB, Kongable GL, 2009), e fino all'80% nei pazienti ricoverati per chirurgia cardiaca (Schmeltz LR, De Santis AJ, 2007).

Nei pazienti chirurgici con diabete la durata media della degenza risulta superiore a quella dei pazienti chirurgici senza diabete e la mortalità peri-operatoria è del 50% superiore rispetto alla popolazione non diabetica (Moghissi ES, Korytkowski MT,2009); il controllo glicemico influenza significativamente l'evoluzione della degenza (Schmeltz LR, De Santis AJ, 2007; Frisch A, Chandra P, 2010; Buchleitner AM, Martınez-Alonso M, 2012) e l'intervento di un team diabetologico può ridurre la degenza media dei ricoveri di pazienti chirurgici in elezione (Flanagan D, Ellis J, 2010.)

Pertanto sarebbe auspicabile definire un percorso specifico per il paziente con diabete ricoverato per un intervento chirurgico. Diversi sono gli approcci proposti, ma non vi è ancora un consensus definitivo basato su prove di efficacia.

Sicuramente è necessario (Smiley DD, Umpierrez GE. 2006; Dhatariya K, Levy N, 2012; National Institute for Health and Care Excellence -Preoperative tests (update)Routine preoperative tests for elective surgery Clinical guideline NG45, 2016- *https://www.nice.org.uk/guidance/ng45*):

- definire il target glicemico peri-operatorio tra 80-180 mg/dl
- valutare il rischio preoperatorio nei pazienti ad alto rischio per cardiopatia ischemica, insufficienza renale e neuropatia autonomica
- verificare il trattamento ipoglicemizzante in fase pre- e perioperatoia
- monitorare la glicemia nei pazienti che restano a digiuno prolungato, ed intervenire con analogo rapido s.c. al bisogno
- implementare i protocolli di preospedalizzazione per il pazienti che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici di elezione al fine di assicurare una condizione metabolica di sicurezza alla persona con diabete e di individuare i casi di diabete misconosciuto prima del ricovero

Una ipotesi di percorso per i pazienti con diabete che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici di elezione viene proposto nel documento "I percorsi assistenziali ospedale-territorio dell'AMD" (Ceriello A, 2014).

Figure professionali coinvolte: ruolo dello specialista diabetologo

La gestione del paziente con diabete 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 con conseguenti vantaggi anche sui costi sanitari (Flanagan D, Moore E, 2008; Cavan DA, Hamilton 2011; Suraci C, Manicardi V, 2017). È 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 (Levatan CS 1995). 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 (Koproski J 1997). L'intervento di un team diabetologico può ridurre il tasso di riospedalizzazione (Healy S 2013; Brumm S, Theisen K, 2016).

Un approccio di team è necessario per definire i percorsi ospedalieri e programmare correttamente la dimissione (*Consensus AMD SID SIEDP OSDI. Organizzazione dell'assistenza al paziente con diabete in ospedale e sul territorio. http://aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/.*

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 soggeti con diabete 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 ed avviati, al momento della dimissione, al servizio diabetologico anche per la programmazione di un regolare follow-up. Il ruolo della terapia educazionale nel paziente con diabete ospedalizzato è stata oggetto di una pubblicazione (Healy SJ, 2013) nella quale si è osservato come il tasso di reospedalizzazione a 30 giorni fosse ridotto in modo statisticamente significativo nei pazienti che avevano ricevuto una terapia educazionale e tale dato rimaneva significativo anche dopo correzione per fattori socio-demografici e per fattori patologia-correlati.

Analoghi risultati sono stati documentati con un intervento educativo di tipo *self management e survival skills* nelle persone con diabete direttamente realizzato presso il dipartimento di emergenza (Lewis VR, Benda N, 2015).

La Joint Commision ha recentemente suggerito un programma per l'educazione del paziente ospedalizzato (Arnold P, Scheurer D, 2016).

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 (Clement S, 2004), 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 necessita 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?
- È 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, il piano suggerito per l'autocontrollo domiciliare della glicemia, il programma nutrizionale e le necessità di follow-up, con gli eventuali appuntamenti presso il servizio di diabetologia.(Shepperd S, 2013; Agency for Healthcare Research and Quality, 2014).

L'*American Association of Clinical Endocrinologists* e l'*American College of Endocrinology* nelle Linee Guida per la cura del diabete mellito dedicano un capitolo specifico al *discharge planning* del paziente con diabete ospedalizzato (Handelsman Y, Bloomgarden ZT, 2015 http://outpatient.aace.com/slide-library)

Un piano di dimissione strutturato deve prevedere l'educazione/addestramento del paziente o del suo care-giver su: obiettivi glicemici, riconoscimento, trattamento e prevenzione delle iperglicemie e ipoglicemie, informazioni nutrizionali, informazioni sui farmaci ed eventualmente sull'insulina (uso corretto delle penne da insulina, siti di iniezione), informazioni sull' autocontrollo, gestione del diabete durante i giorni di malattia (Shepperd S, Lannin NA, 2016).

Il tasso di reospedalizzazione nei pazienti con diabete varia tra il 14 e il 20% (Rubin DJ. 2015) ed un piano di dimissione strutturato riduce i tassi di riammissione in ospedale oltre ad aumentare la soddisfazione del paziente (Shepperd S, Lannin NA, 2016).

In conclusione, 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

Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Patient Safety Network adverse events after hospital discharge [Internet], 2014. Available http://psnet.ahrq.gov/primer.aspx?primerID=11

American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital. Sec. 14. In Standards of Medical Care in Diabetes - Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1):S120–S127

Arnold P, Scheurer D, Dake AW et al Hospital Guidelines for Diabetes Management and the Joint Commission-American Diabetes Association Inpatient Diabetes Certification. Am J Med Sci 2016;351:333-41).

Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015. Anaesthesia 2015;70:1427-1440. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anae.13233/full

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

Baldwin D, Villanueva G, Mc Nutt R, et al\. Eliminating inpatient sliding-scale insulin. Diabetes Care 2005;28:1008-1011

Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue. Managing hyperglycemia in internal medicine: instructions for use. ActaDiabetol 2013;50:465-473

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

Brumm S, Theisen K, Falciglia M. Diabetes transition care from an inpatient to outpatient setting in a veteran population. Quality improvement pilot study. Diabetes Educ 2016;42:346-353

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

Buchleitner AM, Martınez-Alonso M, Hernandez M et al Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD007315

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

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

Cavan DA, Hamilton P, Everett J, et al. Reducing hospital inpatient length of stay for patients with diabetes. Diabet Med 2011;18:162-164

Ceriello A, Chiaramonte C, CiminoA, et al. I percorsi assistenziali ospedale-territorio: profilo di cura del paziente diabetico ricoverato per un intervento chirurgico d'elezione, profilo di cura del paziente con iperglicemia in DEU, profilo di cura del paziente con iperglicemia ricoverato in Cardiologia. Il Giornale di AMD 2014;17:159-75. scaricabile su http://aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/

Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, Neuman A. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Ann Intern Med 2016; 164542-552.

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

Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 2004;27:553-591

Consensus AMD SID SIEDP OSDI. Organizzazione dell'assistenza al paziente con diabete in ospedale
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
Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, et al Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 US hospitals. J Hospital Med 2009;4:E7-E14
Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia 2002;45:937-948
Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, et al. Diabetes UK Position Statements and Care Recommendations NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. Diabet Med 2012;29:420-433
Diabetes Care in the Hospital, Nursing Home, and Skilled Nursing Facility. Diabetes Care 2016;38:S80-S85;
Documento di Consenso sul Recepimento Italiano del Forum for InjectionTechnique and Therapy Expert Recommendations 2015 Gruppo inter-societario AMD-OSDI sulle tecniche iniettive (scaricabile dal sito http://aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/)
Fatati G, Cortinovis E, Fontana L, et al.- Raccomandazioni sul trattamento insulinico in nutrizione artificiale. Gruppo di studio ADI-AMD, Revisione 2010 - Il Giornale di AMD 2010;13:7-14
Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients: causes and outcomes. N Engl J Med 1986;315:1245-1250
Flanagan D, Ellis J, Baggott A, et al. Care Delivery Diabetes management of elective hospital admissions. Diabetic Medicine 2010;27:1289-94
Flanagan D, Moore E, Baker S et al - Diabetes care in hospital- The impact of a dedicated inpatient care team. Diabet Med. 2008; 25:147-151
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. DiabetesTechnolTher. 2013;15: 328-34.
Frid AH, Kreugel G, Grassi G. et al – New insulin delivery recommendations. Mayo Clinic Proccedings 2016; 91.
Frisch A, Chandra P, Smiley D, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the peri-operative period in noncardiac surgery. Diabetes Care 2010;33:1783-1788
Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. J ThoracCardiovascSurg 2003;125:1007-1021
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 ThoracSurg 1999;67:352-360
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
Giorda CB, Manicardi V. I ricoveri ospedalieri nei diabetici. In: Diabete Italia, 2004. Il Diabete 2004;360-8. - Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, et al 2012
Giorda CB, Manicardi V. Ricoveri ospedalieri nel diabete. Il Diabete Mellito in Italia. Il Diabete 2004;16:388-401
Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, et al - Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrine 2016;51:417–428
Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients. Diabetes Spectrum 2005;18:188-191
Goldberg PA, Siegel MD, Russel RR, et al. Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. Diabetes TechnolTher 2004;6:339-347
Gomez AM, Umpierrez GE. Continuous glucose monitoring in insulin-treated patients in non-ICU settings. J Diabetes Sci Technol 2014; 8:930–936
Greci LS, Kailasam M, Malkani S, et al. Utility of HbA1c levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. Diabetes Care 2003;26:1064-1068
Grunberger G, Abelseth JM, Bailey TS, Bode BW et al: Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology insulin pump management task force. Endocr Pract. 2014 May;20(5):463-89. doi: 10.4158/EP14145.
Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelinesfor Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan. Endocrine Practice 2015;21 (http://outpatient.aace.com/slide-library
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
Houlden RL, Moore S - In-hospital management of adults using insulin pump therapy -Can J Diabetes. 2014; 38:126-33
Inzucchi SE, Rosenstock J. Counterpoint: Inpatient glucose management. A premature call to arms? Diabetes Care 2005;28:976-979
Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose Control in the ICU - How Tight Is Too Tight? N Engl J Med 2009;360:1346-1349
Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med 2006;355:1903-2911
Is Incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes? Diabetes Care 2013;36:2107-2117
Jones GC, Klan J, Sainsbury CAR - Is all hypoglycaemia treated as equal? An observational study of how the type of diabetes and treatment prescribed prior to admission influences quality of treatment of inpatient hypoglycaemia - ActaDiabetol 2017; 54:247–250
Kannan S, Satra A, Calogeras E, Lock P, Lansang MC. Insulin pump patient characteristics and glucose control in the hospitalized setting. J Diabetes Sci Technol, 2014; 8 (3): 473-478

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
Krinsley JS, Keegan MT. Hypoglycemia in the Critically Ill: How Low Is Too Low? Mayo Clin Proc 2010;85:217-224
LansangMC, Umpierrez GE. Inpatient hyperglycemia management: a practical review for primary medical and surgical teams. Cleve Clin J Med 2016;83(Suppl. 1):S34–S43
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
Levine JA, Karam SL, Aleppo G.- SGLT2-I in the Hospital Setting: Diabetic Ketoacidosis and Other Benefits and Concerns. Curr Diab Rep. 2017; 17:54- doi: 10.1007/s11892-017-0876-1).
Lewis VR, Benda N, Nassar C et al Successful patient diabetes education in the emergency department. Diabetes Educ 2015;41:343-350
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 CollCardiol 1995;26:57-65
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
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
Mendez CE, Umpierrez GE. Pharmacotherapy for hyperglycemia in noncritically ill hospitalized patients. Diabetes Spectr 2014;27:180–188
Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2001;161:1653-1659
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
Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. Diabetes Care 2004;27:1791-1793
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
Morviducci L, Di Flaviani A, Lauria A et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in inpatient setting: unmet needs and the proposal of a CSII unit - Diabetes TechnolTher 2011;13: 1071-1074
National Institute for Health and Care Excellence -Preoperative tests (update)Routine preoperative tests for elective surgery Clinical guideline NG45)- Aprile 2016 https://www.nice.org.uk/guidance/ng45
Ojo O, Brooke J. Evaluation of the role of enteral nutrition in managing patients with diabetes: a systematic review. Nutrients 2014;6: 5142–5152
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
Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. Lancet DiabetesEndocrinol 2017;5:125–133
Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A,Hirsch IB, Murad MH, Winter WE, Wolpert H. Diabetes Technology-Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov;101(11):3922-3937
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
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
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
Rajendran R, Kerry C, Rayman G, MaGIC study group (2014) Temporal patterns of hypoglycaemia and burden of sulfonylurea a related hypoglycaemia in UK hospitals: a retrospective multicenter audit of hospitalised patients with diabetes. BMJ Open 2014; 4: (7):e005165.
Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero Dati SDO 2015 - Settembre 2016 –scaricabile http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2548
Rubin DJ. Hospital readmission of patients with diabetes. Curr Diab Rep 2015;15:17
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
Schmeltz LR, De Santis AJ, Thiyagarajan V, et al. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. Diabetes Care 2007;30:823-838
Shepperd S, Lannin NA, Clemson LM, et al. Discharge planning from hospital to home. Cochrane Database SystRev 2016;1:CD000313
Shepperd S, Lannin NA, Clemson LM, et al. Discharge planning from hospital to home. Cochrane Database
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. EndocrPract 2012;18:363-370
Shilo S, Berezovsky S, Friedlander Y, Sonnenblick M. Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients. J Am GeriatrSoc 1998;46:978-982

Smiley DD, Umpierrez GE. Perioperative glucose control in the diabetic or nondiabetic patient. South Med J 2006;99:580–589;

Sobel SI, Augustine M, Donihi AC, et al. Safety and efficacy of a peri-operative protocol for patients with diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion who are admitted for same-day surgery. - EndocrPract. 2015 21:1269-76.

Suraci C, Manicardi V, OzzelloA;,. Il diabetico in ospedale: dalladegenza alla dimissione protettaLa gestione delle consulenzeG ItDiabetoloMetab 2017; 37: 79-91

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

The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-1297

Tripathy PR, Lansang MC. U-500 regular insulin use in hospitalized patients. EndocrPract 2015;21:54–58

Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol 2016;12:222–232

Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes:a pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care 2013;36:3430–3435

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 ClinEndocrinolMetab 2012;97:16-38

Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. J ClinEndocrinolMetab 2002;87:978-982

Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in Older Adults. Diabetes Care 2017; 40:509–517

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

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

Van den Berghe G, Bouillon R, Mesotten D. Glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;361:89-92

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

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

Vasa F. Systematic strategies for improved outcomes for the hyperglycaemichospitalised patient with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2005;96:41E-46E

Vriesendorp TM, Van Santen S, De Vries JH, et al. The use of two continuous glucose sensors during and after surgery. Diabetes TechnolTher 2005;7:315-322

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.

B. CURA DEL DIABETE A SCUOLA E NELL'ASSISTENZA DIURNA

L'inserimento del bambino, adolescente e giovane con diabete in ambito scolastico, deve necessariamente seguire principi che assicurino il pieno godimento del diritto alla salute psicofisica, all'accesso protetto ai percorsi formativi scolastici e alla rimozione di ogni ostacolo per la sua piena integrazione sociale. ***VI B***

Un piano di cura individualizzato per lo studente con diabete deve essere sviluppato dal team diabetologico con il genitore/tutore. ***VI 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. ***VI 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. ***VI B***

La terapia da somministrare al soggetto con diabete deve essere garantita anche in ambito scolastico ed ha quale obiettivo primario la sicurezza, con particolare riferimento alla somministrazione di insulina ed alla gestione di eventuali emergenze metaboliche, quali l'ipoglicemia. ***VI B***

Lo studente con diabete deve avere immediato accesso a ciò che occorre per la cura ed il monitoraggio del diabete in ogni momento, con supervisione se è necessaria. 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. ***VI B***

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, la consultazione dei registri nazionali e internazionali basati sulle schede di dimissione ospedaliera (SDO) (Vichi M, 2014; Bruno G, 2009), sui dati del registro RIDI (Registro Italiano del Diabete Insulino-dipendente), istituito nel 1996 (Carle F, 2014) ed inserito nel progetto internazionale DIAMOND (DIAbetesMONDiale) ed EURODIAB (Patterson CC, 2009), dimostra un costante incremento medio annuale, anche se con difformità tra le diverse aree geografiche.

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 (AMD-SID-SIEDP-OSDI 2012). 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 (Ministero della Salute 2013). 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. In tale contesto particolare importanza assumerebbe la concreta attuazione dell'obiettivo 9 del citato piano nazionale diabete, che punta a definire criteri di selezione condivisi per un uso mirato della terapia con microinfusori e di altre tecnologie complesse (come i sensori per la misurazione continua della glicemia) e a stabilire modalità organizzative che consentano equità di accesso

alle tecnologie. È evidente che i sensori glicemici, consentendo un monitoraggio pressoché continuo dei livelli di zucchero nel sangue e la possibilità di un controllo a distanza tramite smartphone, contribuiscono ad agevolare notevolmente l'attività di assistenza svolta dal personale scolastico abilitato. Ma è ancora carente e difforme in Italia una condotta regolatoria in merito.

Da sempre 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 nel 2013 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 (Documento strategico di intervento integrato 2013). Presentato ufficialmente al Senato della Repubblica il 7/11/2013, il documento ha ben sottolineatola 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 con diabete 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.

IL 26 ottobre del 2016 con una " Mozione sulla somministrazione dei farmaci in contesti specifici" (Senato della Repubblica 2016), il Governo si è impegnato ad intraprendere un percorso volto, tra le altre cose, a:

1) garantire le migliori condizioni per promuovere un percorso competente ed attento di accoglienza e di inserimento degli alunni affetti da patologia diabetica al fine di tutelarne il diritto allo studio, alla salute e al benessere all'interno della struttura scolastica, in particolare assicurando:
   a) che anche durante l'orario scolastico, oltre allo svolgimento in sicurezza delle attività ludico-sportive, vengano garantiti i controlli periodici della glicemia, la gestione di eventuali crisi ipoglicemiche e la somministrazione dei farmaci in orario scolastico, tale da garantire sia la somministrazione programmata, sia la somministrazione al bisogno o in condizioni di emergenza-urgenza, tramite personale infermieristico, attuando le forme di accordo, organizzazione e collaborazione che si rendano a tal fine necessarie;
   b) oltre a un'adeguata alimentazione, anche una specifica assistenza durante lo svolgimento dei pasti, che preveda la pesa delle portate e il relativo calcolo dei carboidrati, ai fini della corretta somministrazione dell'insulina;
   c) il diritto della famiglia o degli esercenti la potestà genitoriale di introdurre all'interno dell'edificio scolastico alimenti e bevande necessari al controllo della patologia;
2) avviare la progressiva elaborazione di un disegno unitario nazionale, tale da garantire in ogni Regione, nel rispetto delle rispettive competenze, adeguati processi in questo ambito, realizzando una revisione e un aggiornamento della normativa di riferimento, in modo da renderla organica, sistemica e rispondente alle esigenze emergenti;
3) fornire agli istituti scolastici nazionali i mezzi necessari al fine di svolgere al meglio il loro ruolo nei confronti dello studente con diabete, sia sotto il profilo della crescita psicologica sia sotto quello dell'assistenza e della vigilanza attraverso i team specialistici e la medicina territoriale, che garantiscano la loro disponibilità per incontri di formazione con i dirigenti e gli insegnanti o altro personale scolastico.

Tra i documenti più recenti ed assennati, che si pongono sul binario tracciato dal Governo, si segnalano in questa sede le linee guida per l'assistenza ed accoglienza del minore con diabete a scuola, della regione Marche, approvato nell'ottobre del 2017 (Regione Marche 2017).

Per quanto attiene l'opinione delle Società Scientifiche più accreditate, secondo le linee guida ADA pubblicate nel 2015 (Jackson CC, 2015) 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. 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 (National Diabetes Education Programm 2012; ADA 2011). 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 (Jackson CC, 2015). 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 (National Diabetes Education Programm 2012).

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 (Senato della Repubblica 2016).

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 (ADA 2011). 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 (Linee-guida per l'educazione alimentare 2011). 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 (Linee-guida per l'educazione alimentare 2011).

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. È 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 (Jackson CC, 2015).

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 concentra-

zione e, in casi in cui la glicemia è molto bassa o prolungata, sarà opportuno rinviare la prova stessa (National Diabetes Education Programm 2012).

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 (ADA 2011).

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 (ADA 2011).

È 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 (Ministero della Pubblica Istruzione 2005).

Il documento strategico di intervento integrato condiviso da AGD Italia, Ministero della Salute e Ministero dell'Istruzione (Documento strategico di intervento 2013) 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 non contemplano tutta la gamma di situazioni da affrontare, il documento di indirizzo strategico (Documento strategico di intervento 2013) 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:

- assoluta necessità;
- somministrazione indispensabile in orario scolastico;
- 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;
- 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 socio-riabilitativi 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 (Documento strategico di intervento 2013).

Bibliografia

AMD-SID-SIEDP-OSDI. Organizzazione dell'assistenza alla persona con diabete in ospedale e sul territorio. Roma2012. www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2012/Documento_diabetologia_ambulatoriale_e_del_territorio.pdf

American Diabetes Association. Guide to raising a child with diabetes, 3rd edition. 2011

Bruno G, Novelli G, Panero F, et al. The incidence of type 1 diabetes is increasing in both children and young adults in Northern Italy: 1984-2004 temporal trends. Diabetologia 2009; 52(12):2531-5.

Carle F., Gesuita R., Bruno G., et al for the RIDI Study Group. Diabetes incidence in age-group 0-14 years in Italy: a 10 years prospective study. Diabetes Care. 2004, 27(12):2790-6

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

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

Linee-guida per l'educazione alimentare nella scuola italiana. MIUR 22/09/2011 http://archivio.pubblica.istruzione.it/allegati/prot7835_11.pdf

Linee-guida per l'educazione alimentare nella scuola italiana. MIUR 22/09/2011 http://archivio.pubblica.istruzione.it/allegati/prot7835_11.pdf

Ministero della Pubblica 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

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

National Diabetes Education Programm. Helping the student with diabetes succeed: a guide for school personnel. 2012

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

Regione Marche. Linee guida assistenza e accoglienza scolastica del minore con diabete. Ottobre 2017. https://www.regione.marche.it/In-Primo-Piano/ComunicatiStampa?id=26691

Senato della Repubblica. Mozione sulla somministrazione dei farmaci. Seduta Pubblica del 26 ottobre 2016. https://www.senato.it/service/PDF/PDFServer/BGT/992760.pdf

Vichi M, Iafusco D, Galderisi A, et al. An easy, fast, effective tool to monitor the incidence of type 1 diabetes among children aged 0-4 years in Italy: the Italian Hospital Discharge Registry (IHDR). Acta Diabetol 2014; 51(2):287-94.

C. Cura del diabete nei campi educativi per persone con diabete

Ogni partecipante al campo educativo deve avere una cartella clinica standardizzata compilata dalla famiglia e dal diabetologo curante. *VI B*

Durante la permanenza nel campo deve essere eseguita una registrazione quotidiana dell'andamento glicemico del partecipante e delle dosi di insulina praticate. Un report 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. *VI B*

È 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. *VI 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. *VI B*

Ampiamente riconosciuti dalle principali istituzioni diabetologiche internazionali come tappa di fondamentale importanza nel processo educativo dei giovani con diabete, in cui è possibile verificare l'efficacia della loro autonomia terapeutica (SID-AMD-SIEDP 2009), 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 (Ministero della Salute 2013).

Tra gli obiettivi dei campi vi è quello di offrire ai giovani con diabete 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 (The American Academy of Pediatrics 2011). 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.

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. È 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 report 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.

In linea generale, per quanto attiene gli obiettivi educativi, i campi scuola devono perseguire i seguenti obiettivi primari

- promuovere l'educazione specifica per l'autogestione del diabete in ambiente protetto;
- stimolare l'indipendenza nella gestione del diabete in assenza dei familiari;
- favorire il confronto con i coetanei e condividere con essi i propri problemi;
- sviluppare il processo di autostima, la responsabilizzazione, il controllo emotivo e far superare ogni sensazione di isolamento e di diversità dei partecipanti;
- favorire la formazione, l'arricchimento professionale e consolidare i rapporti con/del team pediatrico-diabetologico;

È inoltre necessario che il TEAM diabetologico si ponga obiettivi più specifici, in relazione alle fasce d'età dei partecipanti:

- per il bambini in età pre-scolare
- per i bambini nell'età compresa fra 8 e13 anni
- per gli adolescenti

Le linee guida varate dalla regione Piemonte nel marzo del 2010 (Regione Piemonte 2010), che in questa sede riteniamo costituiscano ancora un documento normativo di utile riferimento, oltre agli obiettivi sopraesposti, sottolineano inoltre che all'inizio di ogni campo scuola è necessario concordare all'interno dello staff, ulteriori obiettivi che elenchiamo schematicamente:

OBIETTIVI SOCIALI

I campi scuola devono rappresentare, indistintamente per tutti i giovani con diabete con età fino ai 18 anni, un'opportunità finalizzata a migliorare le loro capacità di integrazione sociale.

OBIETTIVI PSICOPEDAGOGICI

È auspicabile che durante i campi scuola i ragazzi vengano responsabilizzati nelle loro scelte comportamentali. Il processo educativo non deve essere limitato al solo apprendimento cognitivo, ma deve essere finalizzato all'acquisizione di comportamenti da mettere in pratica.

OBIETTIVI DIETETICO NUTRIZIONALI

Gli obiettivi educativi dietetico-nutrizionali vanno commisurati all'età dei partecipanti mediante l'utilizzo di differenti metodi didattici e finalizzati in particolare al riconoscimento, prevenzione e trattamento degli episodi ipoglicemici.

Per quanto attiene i criteri di sicurezza, 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 (ADA 2012).

Bibliografia

American Diabetes Association. Diabetes management at camps for children with diabetes. Diabetes Care January 2012 35:S72-S75

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

Regione Piemonte. Linee guida per l'organizzazione e la conduzione di soggiorni educativi terapeutici (campi scuola) per bambini e adolescenti affetti da diabete. marzo 2010

SID-AMD-SIEDP. Transizione del Giovane con Diabete dalla Diabetologia Pediatrica alla Diabetologia dell'Adulto: Percorso Assistenziale Condiviso. 2009 http://www.siedp.it/files/1_SillabusDiabetetransizione2009revisionato_new.pdf

The American Academy of Pediatrics. Creating Healthy Camp Experiences. Policy Statement. Pediatrics 2011;127:794-799

D. Cura del diabete negli istituti di correzione

Al momento dell'entrata nell'istituto di correzione i soggetti con diabete dovrebbero, in modo tempestivo, avere una valutazione anamnestica completa ed essere sottoposti a una visita completa da parte del personale sanitario. *VI B*

Devono essere identificati i pazienti con diabete tipo 1, considerando il rischio di chetoacidosi diabetica. I pazienti in terapia con insulina dovrebbero, comunque, avere una determinazione della glicemia capillare entro 1-2 ore dall'arrivo. *VI B*

La terapia farmacologica deve essere continuata senza interruzione. *VI 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. *VI B*

I menù forniti devono essere bilanciati. È 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. *VI 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. *VI 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. *VI 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. *VI B*

È necessario fornire al paziente una fonte di zuccheri a rapido assorbimento da assumere ai primi sintomi di crisi ipoglicemica. *VI 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. *VI 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 con diabete al fine di coinvolgerlo nel processo di cura. *VI 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. *VI B*

In caso di trasferimento di un soggetto con diabete fra istituti di correzione, deve essere compilata una relazione medica, che accompagni il paziente durante il tragitto. *VI B*

I presìdi e i farmaci necessari alla cura del diabete devono accompagnare il paziente durante il trasferimento. *VI 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. ***VI 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. ***VI 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. ***VI B***

Uno 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. È 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%(La salute dei detenuti in Italia 2015). 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 (ADI-AMD-SID 2013-14); 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 con diabete 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 (ADA 2014).

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 (Federal Bureau of Prisons 2017). 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 (ADA 2014).

In caso di trasferimento di un soggetto con diabete 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.

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 (ADA 2014).

Bibliografia

ADI-AMD-SID. Raccomandazioni 2013-2014. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito. Raccomandazioni 2013-2014www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RAC_NUTRIZIONE_DEF_2013-2014.pdf

American Diabetes Association. Diabetes management in correctional institutions. Diabetes Care 2014;37:S104-S111

Federal Bureau of Prisons. ClinicalGuidelines. Management of Diabetes. March 2017https://www.bop.gov/resources/pdfs/diabetes_guidance_march_2017.pdf

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

VIII. 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 avvalgono 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, a meno che la richiesta non sia supportata da un parere medico specialistico e valutazioni mediche periodiche.
- 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

Le persone affette da diabete possono guidare veicoli a motore senza alcun pericolo e solo una valutazione individuale, 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 (ADA 2014).

La normativa per l'idoneità alla guida di autoveicoli è attualmente regolata dal decreto legislativo 18/04/2011, n. 59 (Decreto legislativo 18 aprile 2011).

In questo ambito, i conducenti sono classificati in due gruppi, essenzialmente correlabili all'utilizzo privato o professionale della patente di guida (Circolare del Ministero della Salute 2011):

- ***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 con diabete 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, inibitori SGLT2 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, inibitori SGLT2 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)
- 3 anni (conducente di età >50 anni e <70 anni)
- 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

American Diabetes Association. Diabetes and driving. Diabetes Care 2014 37:S97-103

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&elencoOGiorni=false

Circolare del Ministero della Salute, Prot. n. 0017798-p - 25.07.2011. Requisiti per l'idoneità alla guida - Indicazioni operative

B. INVALIDITÀ CIVILE

Il diabete mellito è tra le patologie considerate invalidanti ed è possibile accedere a tutte le agevolazioni, in relazione al grado di invalidità, previste dalle leggi attuali 118/1971 e successive modifiche, in particolare la L. 102 /2009.

In base alla L.68/99, norme per il diritto al lavoro dei disabili, la presentazione della domanda per invalidità civile, cecità civile e sordità civile può essere effettuata per avere diritto a) all'inserimento nelle liste per la collocazione obbligatoria, b) elevazione dei limiti di età nei concorsi pubblici, c) diritto ad ottenere mansioni compatibili con l'infermità invalidante, d) maggiori garanzie per la conservazione dl posto di lavoro, e) eventuale diritto ad alcune forme di sovvenzionamento.

Altri diritti sono sanciti dalla L. 104/1992, legge quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale ei diritti delle persone handicappate, e successivi decreti ministeriali riguardano permessi e altre agevolazioni per l'assistenza al diabetico. A favore dei minori con diabete mellito di tipo 1 sono previsti il beneficio dell'indennità di frequenza ed il riconoscimento dell'handicap grave con previsione di revisione al compimento del diciottesimo anno. Negli adulti l'entità di queste agevolazioni dipende dal grado di invalidità classificato in 4 classi di gravità regolata da tabelle di riferimento e valutata da una Commissione Medica legale presso le Aziende Sanitarie di appartenenza.

Le percentuali per classificare il grado di invalidità legato alla malattia diabetica sono tipizzate in base ad un codice definito dal decreto Ministeriale n.43 del 5/2/1992 vedi **Tab VIII.B1**. Al di sotto del 41% il paziente con diabete non ha diritto ai benefici sanciti dalla L. 104/1992. I cittadini diabetici con una invalidità civile superiore o uguale al 46% hanno diritto al collocamento mirato al lavoro (L. 68/99).

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.

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 associazioni 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 Disabili-

Tab VIII.B1

Cod.	Fascia	Min	Max
93.09	Diabete mellito tipo 1° o 2° con complicanze micro-macroangiopatiche con manifestazioni cliniche di medio grado (Classe III)	41	50
9310	Diabete mellito insulino-dipendente con mediocre controllo metabolico e iperlipidemia o con crisi ipoglicemiche frequenti nonostante terapia (Classe III)	51	60
9311	Diabete mellito complicato da grave nefropatia e/o retinopatia proliferante, maculopatia, emorragie vitreali e/o arteriopatia ostruttiva (Classe IV)	91	100

tà 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.

C. PRESÌDI SANITARI PER I SOGGETTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO

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. ***VI B***

Si raccomanda di specificare, nella prescrizione del piano terapeutico, il tipo di glucometro scelto per un determinato paziente. ***VI C***

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 presìdi 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 (Decreto ministeriale 8 febbraio 1982) e dell'art. 3 della legge 115/87 (Legge 16 marzo 1987, n. 115), i presìdi 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 (Decreto Presidente della Repubblica 1994).

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 presìdio. A questo proposito sono state pubblicate raccomandazioni da parte delle società medico-scientifiche diabetologiche (AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioC-SIMeL 2013).
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) (AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioC-SIMeL 2013).
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

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

Decreto ministeriale 8 febbraio 1982. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 46, 17/02/1982

Decreto Presidente della Repubblica, n. 698. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 298, 22/12/1994

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

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, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin; oltre a preparati di associazione di questi ultimi farmaci con altri), per le nuove insuline (degludec), per l'associazione insuline basali e agonisti del recettore del GLP1, 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.

IX. Strategie per il miglioramento della cura del diabete

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. *I 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. *III 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. *III 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. *III 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 (Annali AMD 2012; Annali AMD 2010).

È 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 (ADA 2017).

Il CCM (Chronic Care Model) si è dimostrato efficace nel miglioramento della qualità di cura del diabete (The Robert Wood Johnson Foundation).

Gli elementi costitutivi di questo modello sono rappresentati da:

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.

Il coinvolgimento dei cittadini per diffondere la conoscenza delle malattie e la capacità di autogestione delle stesse.

Il supporto decisionale per la applicazione di linee-guidata basate sulle prove.

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.

Risorse di comunità e politiche per promuovere attivamente stili di vita sani.

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 (Renders CM, 2001; Katon WJ, 2010; Parchman ML, 2007).

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 (Davidson MB, 2009), attraverso strategie quali: esplicitare gli obiettivi della cura, identificare e superare le barriere culturali a una cura efficace (Schillinger D, 2003; Rothman R, 2004), integrare le linee-guida basate sulle prove e gli strumenti di informazione clinica nel processo di cura (Garg AX, 2005), utilizzare tutte le risorse del team (medici specialisti e generalisti, infermieri (Davidson MB, 2007), dietisti, farmacisti (Wubben DP, 2008). 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 (Duncan I, 2009; Haas L, 2014).
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 (The Robert Wood Johnson Foundation), ampliare il ruolo dei team assistenziali (Coleman K, 2009; Peikes D, 2009), ridisegnare i processi di cura (Feifer C, 2007), utilizzare in modo ottimale le cartelle elettroniche (Cebul RD, 2011; Ralston JD, 2009), attivare ed educare i pazienti (Battersby M, 2010; Grant RW, 2008), identificare e utilizzare risorse di comunità e politiche per sostenere stili di vita sani (Pullen-Smith B, 2008).

La Sanità digitale (tele-consulenze, tele-monitoraggio, tele-educazione) può offrire

ulteriori strumenti per un miglioramento del controllo glicemico, come dimostrato da alcune revisioni sistematiche (Farmer A 2005; Montori VM 2004; Shulman RM 2010; El-Gayar 2013; Holtz B 2012) Questi dati sono stati ottenuti sia negli adulti che nei bambini. Il beneficio sembra essere maggiore per quei giovani pazienti con una storia di scarsa autocontrollo glicemico [Shulman RM 2010; Guljas R 2014; Raymond JK 2016; Marcolino MS 2013), o con un livello

socioeconomico inferiore (Shea S 2013; Carter EI 2011; Whittemore R 2013).

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 (Ministero della Salute).

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) (Sistema IGEA) e il sistema PASSI (Progressi delle aziende sanitarie per la Salute in Italia) (La sorveglianza Passi).

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) (DAWN) e i primi dati dello stesso studio italiano (Studio

DAWN italiano), 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
l. uso appropriato delle tecnologie
m. associazioni di persone con diabete
n. epidemiologia e registrazione dei dati.

È stato infine definito un sistema di monitoraggio del piano, da indirizzarsi lungo alcune direttrici:

il monitoraggio a livello centrale, del recepimento del Piano da parte delle Regioni a livello locale, attraverso l'analisi, finalizzata al benchmarking interregionale, 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;

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;

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

American Diabetes Association. Strategies for improving care. Diabetes Care 2016;39(suppl 1):S6-S12
Annali AMD 2010 www.infodiabetes.it/files/ANNALI2010.pdf
Annali AMD 2012 http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf
Battersby M, Von Korff M, Schaefer J, et al. Twelve evidence-based principles for implementing self-management support in primary care. JtComm J Qual Patient Saf 2010;36:561-570
blood glucose self-monitoring in diabetes. Diabet Med. 2005; 22:1372-8.
Carter EI, Nunlee-Bland G and Callender C. A patient centric, provider assisted diabetes telehealth self management intervention for urban minorities. Perspesct Health Inf Manag 2011; 8:1b
Cebul RD, Love TE, Jain AK, et al. Electronic health records and quality of diabetes care. N Engl J Med 2011;365 825-833
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
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
Davidson MB. How our current medical care system fails people with Diabetes: lack of timely, appropriate clinical decisions. Diabetes Care 2009;32:370-372
DAWN, about Diabetes Attitudes, Wishes and Needs. Accessibile al: www.dawnstudy.com/(visitato il 30/09/ 2015)
Duncan I, Birkmeyer C, Coughlin S, et al. Assessing the value of diabetes education. Diabetes Educ 2009;35:752-760
El-Gayar O, Timsina P, Nawar N, Eid W. A systematic review of IT for diabetes self-management: are we there yet? Int J Med Inform. 2013; 82:637-52.

Farmer A, Gibson OJ, Tarassenko L, Neil A. A systematic review of telemedicine interventions to support
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
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
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
Guljas R, Ahmed A, Chang K, Whitlock A Impact of Telemedicine in Managing Type 1Diabetes Among School-age Children and Adolescents: An Integrative Review J Ped Nursing (2014) 29, 198–204
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
Holtz B, Lauckner C. Diabetes management via mobile phones: a systematic review. Telemed J E Health. 2012; 18:175-84
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
La sorveglianza Passi. Progressi delle aziende sanitarie per la Salute in Italia. Accessibile al: www.epicentro.iss.it/passi(visitatoil 30/09/2015)
Marcolino MS, Maia JX, Alkmim MB, Boersma E, Ribeiro AL.. Telemedicine application in the care of diabetes patients: Systematic review and meta-analysis. PloS One 2013; 8: e79246
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. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf(visitato il 30/09/2015)
Montori VM, Helgemoe PK, Guyatt GH, Dean DS, Leung TW, Smith SA, Kudva YC. Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized controlled trial and meta-analysis. Diabetes Care. 2004; 27:1088-94.
O'Connor PJ, Bodkin NL, Fradkin J, et al. Diabetes performance measures: current status and future directions. Diabetes Care 2011;34:1651-1659
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
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
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 HealthManagPract 2008;14(suppl):S73-S81
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
Raymond J.K., Berget., Driscoll K., Ketchum K., Cain C., Thomas F. CoYoT1 Clinic: Innovative Telemedicine care Model for Young Adults with Type 1 Diabetes Diabete Technology & Therapeutics 2016; 18: 385-91
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
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
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
Shea S, Kothari D, Teresi JA, Kong J, Eimicke JP, Lantigua RA, Palmas W, Weinstock RS. Social impact analysis of the effects of a telemedicine intervention to improve diabetes outcomes in an ethnically diverse, medically underserved population: findings from the IDEATel Study. Am J Public Health. 2013; 103:1888-94.
Shulman RM, O'Gorman CS, Palmert MR. The impact of telemedicine interventions involving routine transmission of blood glucose data with clinician feedback on metabolic control in youth with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Int J Pediatr Endocrinol; 2010. Epub 2010 Sep 22.
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)
Studio DAWN italiano. Accessibile al: www.dawnstudyitaly.com/DAWN_italy.html
The Robert Wood Johnson Foundation. Evidence for better care: diabetes. www.improvingchroniccare.org/index.php?p = Diabetes&s = 86
Whittemore R, Jaser SS, Faulkner MS, Murphy K, Delamater A, Grey M; TEENCOPE Research Group. Type 1 diabetes eHealth psychoeducation: youth recruitment, participation, and satisfaction. J Med Internet Res. 2013; 15:e15
Wubben DP, Vivian EM. Effects of pharmacist outpatient interventions on adults with diabetes mellitus: a systematic review. Pharmacotherapy 2008;28:421-436

X. 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 X.1) (Working Group 1998).

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 X.2) (Norma Europea 2008).

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.

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 (Hayward RA, 2004; Fleming BB, 2001; Saaddine JB, 2002; Tricco AC, 2012; Worswick J, 2013).

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 (Saaddine JB, 2002; Tricco AC, 2012; Worswick J, 2013; Nicolucci A, 2006; TRIAD Study Group, 2002; EUCID, 2005; IDF Guideline).

Gli indicatori di qualità

Gli indicatori (Nicolucci A, 2006; TRIAD Study Group, 2002; EUCID, 2005; IDF Guideline; Joint Commission, 1990; Donabedian A, 1992; Morosini PL, 1983; Ahmann AJ, 2007) 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:

indicatori di struttura: includono le caratteristiche strutturali e organizzative dei centri e le caratteristiche dei medici;

indicatori di processo: includono le procedure diagnostiche, preventive, terapeutiche e riabilitative messe in atto;

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 generalmente 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. È 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.) (Laiteerapong N, 2013). Pertanto gli indicatori dovrebbero essere personalizzati sugli obiettivi da raggiungere nei singoli pazienti, ma questo è spesso difficile da realizzare (O'Connor PJ, 2011).

Le cartelle cliniche informatizzate

Un aiuto nella determinazione degli indicatori di qualità può venire dall'utilizzo nella gestione dei pazienti di cartelle cliniche informatizzate (Cebul RD, 2011). 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 (Gill JM, 2006; Giorda CB, 2009; Club Diabete Sicilia, 2008).

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 2015 (Nuovi indicatori File dati AMD) e comprende 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 (Rossi MC, 2011).

Il secondo passo è stata la definizione del File dati AMD, ovvero il set standardizzato di dati, desumibili dalla cartella clinica informatizzata, necessario per costruire gli indicatori.

Il terzo passo è stata la creazione, su base volontaristica, di 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 e quindi di elaborare gli indicatori AMD.

Dal 2004, i centri che hanno aderito all'iniziativa hanno fornito periodicamente il proprio File dati AMD e i dati sono stati unificati in un database nazionale, analizzati centralmente e pubblicati ogni anno come Annali AMD (Annali AMD. Analisi prospettica 2004-2011). In parallelo, ai centri è stato fornito il "Software Indicatori" per la valutazione sistematica 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 (Giorda CB, 2014; Rossi MC, 2015).

Dal 2016 gli Annali sono diventati uno studio osservazionale longitudinale, che attraverso il monitoraggio degli Indicatori AMD documenta per 10 anni l'andamento della qualità dell'assistenza nei servizi di diabetologia italiani partecipanti.

Tabella X.1 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

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 X.2 UNI EN ISO 9001:2008.

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.
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.
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.

Bibliografia

Ahmann AJ.Guidelines and performance measures for diabetes. Am J Manag Care 2007;13(suppl 2):S41-46

Annali AMD. Analisi prospettica 2004-2011. Accessibile al: http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf

Cebul RD, Love TE, Jain AK, et al. Electronic health records and quality of diabetes care. N Engl J Med 2011;365:825-833

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

Donabedian A. Outcomes and quality. QRB 1992;19:356-360

EUCID - Health & Consumer Protection Directorate - General. Final report European Core Indicators in Diabetes project. Accessibile al: http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005/action1/docs/action1_2005_frep_11_en.pdf

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

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

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 CardiovascPrevRehabil 2009;16:722-728

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. DiabetMed 2014;31:615-623

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

IDF Guideline for type 2 diabetes. Accessible al: https://www.idf.org/e-library/guidelines/79-global-guideline-for-type-2-diabetes.html

Joint Commission on Accreditation of healthcare Organization. Characteristics of indicators in primer on indicator development and application.OakbrookTerrace (IL), 1990

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

Morosini PL, Zanetti M. Gli indicatori sanitari: presentazione. EpidPrev 1983;19-20

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

Norma Europea. Sistemi di gestione per la qualità; requisiti. UNI EN ISO 9001; novembre 2008

Nuovi indicatori File dati AMD 2015. Accessibile al: (sito in fase di aggiornamento)

O'Connor PJ, Bodkin NL, Fradkin J, et al. Diabetes performance measures: current status and future directions. Diabetes Care 2011;34:1651-1659

Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A, Di Bartolo P, Giorda C, Esposito K, Lucisano G, Maggini M, Mannucci E, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Scardapane M, Vespasiani G. Trends over 8years in quality of diabetes care: results of the AMD Annalscontinuousqualityimprovementinitiative Acta Diabetol. 2015;52:557-71.

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

Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, et al.; Associazione Medici Diabetologi AnnalsStudy 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

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

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

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

Working Group. Report of the Working Group on Transparency and Accountability.Washington, DC: International Monetary Fund;1998

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