

volume 6
ISSUE 2
2018 marzo-aprile



QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief
Paola Gnerre

Supervisor Editor
Roberto Nardi

**L'internista ospedaliero nella gestione
del paziente diabetico complesso**

Guest Editors: L. Magnani, G. Beltramello, D. Brancato, A. Fontanella, R. Nardi

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Andrea Fontanella, Napoli, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

PAST PRESIDENT

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

SEGRETARIO

Micaela La Regina, *La Spezia, Italy*

SEGRETARIO VICARIO

Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*

STAFF DI SEGRETERIA

Comunicazione Paola Gnerre, *Savona, Italy*
Ricerca Roberta Re, *Novara, Italy*
Formazione Maurizia Gambacorta, *Todi (PG), Italy*

TESORIERE

David Terracina, *Roma, Italy*

STAFF DI TESORERIA

Francesco D'Amore, *Roma, Italy*

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

COORDINATORE

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

**DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA
"CENTRO STUDI FADOI"**

Direttore Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*
Direttore vicario Francesco Dentali, *Varese, Italy*

**DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE
E AGGIORNAMENTO**

Direttore Mauro Silingardi, *Guastalla (RE), Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO-NORD**

Francesco Orlandini, *La Spezia, Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO-SUD**

Generoso Uomo, *Napoli, Italy*

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Flavio Tangianu, *Oristano, Italy*

**MEMBRO FISM E RESPONSABILE
PER L'INNOVAZIONE IN MEDICINA INTERNA**

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Editor in Chief Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE DEI
QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE**

Paola Gnerre, *Savona, Italy*

**SUPERVISOR EDITOR DEI
QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE**

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

**DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION
E CONSULTA CARDIOVASCOLARE**

Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

RAPPORTI CON EFIM

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*
Ombretta Para, *Firenze, Italy*
Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE SITO NAZIONALE
E COMUNICAZIONE**

Salvatore Lenti, *Arezzo, Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

RESPONSABILE CLINICAL COMPETENCE

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

RESPONSABILE AREA ECOGRAFIA

Francesco Cipollini, *Ascoli Piceno, Italy*
Marcello Romano, *La Spezia, Italy*

RESPONSABILE MEDICINA DI GENERE

Cecilia Politi, *Isernia, Italy*

RESPONSABILE AREA NUTRIZIONE

Roberto Risicato, *Siracusa, Italy*
Luciano Tramontano, *Praia a Mare (CS), Italy*

RESPONSABILE AREA DI CLINICAL GOVERNANCE

Giovanni Iosa, *Cesenatico (FC), Italy*
Stefano De Carli, *Udine, Italy*

Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*



Fondazione FADOI - Organigramma

PRESIDENTE FONDAZIONE

Mauro Campanini, Novara, Italy

COORDINATORE

Giuseppe Augello, Canicattì (AG), Italy

DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA CENTRO STUDI FADOI

Direttore Giancarlo Agnelli, Perugia, Italy
Direttore vicario Francesco Dentali, Varese, Italy

SEGRETERIA

Grazia Panigada, Pescia (PT), Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Paolo Verdecchia, Assisi (PG), Italy

STAFF AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Cecilia Becattini, Perugia, Italy
Pierpaolo Di Micco, Napoli, Italy
Fernando Gallucci, Napoli, Italy
Alessandro Squizzato, Varese, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE INFETTIVE

Ercole Concia, Verona, Italy

STAFF AREA MALATTIE INFETTIVE

Anna Maria Azzini, Verona, Italy
Gianluca Giuri, Castelnuovo ne' Monti (RE), Italy
Matteo Giorgi Pierfranceschi, Piacenza, Italy
Carlo Tascini, Pisa, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Leonardo Fabbri, Reggio Emilia, Italy

STAFF AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Bianca Beghè, Reggio Emilia, Italy
Piera Boschetto, Ferrara, Italy
Gaetano Cabibbo, Modica (RG), Italy
Francesco Corradi, Firenze, Italy
Francesco Ventrella, Cerignola (FG), Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Carlo Salvarani, Reggio Emilia, Italy

STAFF AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Laura Morbidoni, Senigallia (AN), Italy
Nicolò Pipitone, Reggio Emilia, Italy
Tito D'Errico, Napoli, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE METABOLICHE

Roberto Vettor, Padova, Italy

STAFF AREA MALATTIE METABOLICHE

Tiziana Attardo, Agrigento, Italy
Giovanni Gulli, Savignano (CN), Italy
Ada Maffettone, Napoli, Italy
Maurizio Nizzoli, Forlì, Italy

RESPONSABILE AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Antonio Greco, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

STAFF AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Marco Candela, Jesi (AN), Italy
Giovanni Mathieu, Pinerolo (TO), Italy
Valentino Moretti, San Daniele del Friuli (UD), Italy
Filomena Pietrantonio, Brescia, Italy
Elisa Romano, La Spezia, Italy

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, Guastalla (RE), Italy

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-NORD

Francesco Orlandini, La Spezia, Italy

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-SUD

Generoso Uomo, Napoli, Italy

STAFF DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Roberto Frediani, Domodossola (VB), Italy
Marco Grandi, Sassuolo (MO), Italy

SEGRETERIA DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Luigi Magnani, Voghera (PV), Italy

BOARD SCIENTIFICO

Clelia Canale, Reggio Calabria, Italy
Fabrizio Colombo, Milano, Italy
Giuseppe De Matthaëis, Città Sant'Angelo (PE), Italy
Massimo Giusti, Torino, Italy
Luca Masotti, Cecina (LI), Italy
Nicola Mumoli, Livorno, Italy
Maurizio Ongari, Porretta Terme (BO), Italy
Ruggero Pastorelli, Collesferro (RM), Italy
Fulvio Pomerio, Savignano (CN), Italy
Roberto Risicato, Siracusa, Italy
Antonio Sacchetta, Conegliano (TV), Italy
Giancarlo Tintori, Pisa, Italy

COMMISSIONE TECNICHE E METODICHE INNOVATIVE DI FORMAZIONE E VERIFICA

*Responsabile dell'Innovazione
in Medicina Interna Antonino Mazzone, Legnano (MI), Italy*

STAFF

Francesco Dentali, Varese, Italy
Andrea Montagnani, Grosseto, Italy
Filippo Pieralli, Firenze, Italy

DIRETTORE SCIENTIFICO FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni, Grosseto, Italy

REFERENTI SLOW MEDICINE

Roberto Frediani, Domodossola (VB), Italy
Luigi Lusiani, Castelfranco Veneto (TV), Italy

RESPONSABILE AREA DOLORE

Domenico Panuccio, Bologna, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

L'INTERNISTA OSPEDALIERO NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE DIABETICO COMPLESSO

Guest Editors: L. Magnani, G. Beltramello, D. Brancato, A. Fontanella, R. Nardi

INTRODUZIONE

| | |
|---|---|
| L'internista deve occuparsi (e rioccuparsi) del paziente diabetico complesso in Ospedale | 1 |
| A. Fontanella, L. Magnani | |

RASSEGNE

| | |
|---|-----|
| Diagnosi, classificazione, epidemiologia clinica del diabete mellito | 4 |
| V. Provenzano, D. Brancato | |
| Up-date degli studi disponibili | 20 |
| P. Gnerre, T.M. Attardo, A. Maffettone, G. Beltramello | |
| Il diabete mellito costituisce ancora un equivalente di rischio cardiovascolare? | 33 |
| G. Augello, T.M. Attardo | |
| Le terapie del diabete tipo 2 sono tutte uguali ai fini della riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare? | 44 |
| V. Provenzano | |
| Le nuove tecnologie nella cura del diabete mellito | 49 |
| D. Brancato, V. Provenzano | |
| Insuline prandiali e insuline basali | 63 |
| R. Pastorelli | |
| Quali target nel diabete mellito: il dogma dell'emoglobina glicata è davvero imprescindibile? | 68 |
| V. Manicardi | |
| Il controllo dell'iperglicemia nel paziente anziano polipatologico: è sempre necessario iniziare l'insulina? | 75 |
| G. Gulli, M. Nizzoli | |
| La nefropatia diabetica | 84 |
| F. Salvati, D. Manfellotto, M. Stornello | |
| Cirrosi epatica e diabete | 90 |
| M. Imparato, L. Fontanella | |
| La terapia personalizzata nel diabete di tipo 2 | 99 |
| A. Maffettone, C. Peirce, M. Rinaldi | |
| La gestione dell'iperglicemia nel paziente critico e instabile | 109 |
| C. Nozzoli | |
| La disfunzione erettile nel paziente diabetico di tipo 2 | 113 |
| N. Artom, A. Bosio, G. Pinna | |

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

| | |
|---|-----|
| Quali obiettivi di approccio <i>integrato</i> nella gestione del diabete mellito? | 121 |
| E. Romboli, D. Panuccio | |
| Iperglicemia, normoglicemia ed ipoglicemia nei pazienti anziani fragili: situazioni a rischio, politerapia e comorbidità | 125 |
| A. Greco, M. Greco, D. Sancarlo, F. Addante, G. D'Onofrio, D. Antonacci, S. De Cosmo | |
| L'impatto clinico-prognostico dell'ipoglicemia nel paziente ospedalizzato | 130 |
| V. Borzi, L. Morbidoni, A. Fontanella | |
| L'internista chiamato in consulenza per un diabete gestazionale: quale approccio pragmatico? | 147 |
| P. Novati, L. Sali | |
| La <i>frugalità</i> nella gestione del diabete mellito: qualità assistenziale, governo clinico e costi correlati | 150 |
| P. Gnerre, G. Carta, D. Montemurro | |

CONCLUSIONI

| | |
|--|-----|
| La gestione dell'iperglicemia in area medica, ma senza esagerare. . . . | 153 |
| L. Magnani, G. Beltramello | |

APPENDICI

| | |
|--|-----|
| APPENDICE I | |
| Un approccio pragmatico per la valutazione globale e la gestione del paziente diabetico | 155 |
| F. Pieralli, A. Crociani, C. Bazzini | |
| APPENDICE II | |
| Le insuline e i farmaci ipoglicemizzanti orali disponibili | 159 |
| P. Zuccheri, L. Alberghini, E. Sora | |
| APPENDICE III | |
| Le scale di correzione insulinica: pro e contro. | 174 |
| V. Borzi | |

L'internista deve occuparsi (e rioccuparsi) del paziente diabetico complesso in Ospedale

Andrea Fontanella,¹ Luigi Magnani²

¹Dipartimento di Medicina, Ospedale del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli; Presidente Nazionale FADOI; ²Dipartimento Area Medica e UOC di Medicina Interna, Ospedale Civile, Voghera, Italia

Tra i pazienti ricoverati in ospedale il diabete mellito è estremamente frequente; la prevalenza stimata è del 20% nei soggetti di età compresa tra 65 e 75 anni e del 40% nei pazienti con età maggiore di 80 anni.¹

In Italia la prevalenza del diabete tra i pazienti ricoverati nei reparti di Medicina Interna è di circa il 23%, come evidenziato dagli studi FADOI GEMINI e FADOI PRACTICE.^{2,3} Ciò dipende non solo dall'elevata età media dei pazienti ricoverati in Medicina Interna ma anche dall'elevato rischio di complicanze e di conseguente ospedalizzazione associato alla malattia diabetica: secondo i dati dell'osservatorio ARNO 2015 la percentuale di ricovero è del 62% maggiore tra le persone affette da diabete mellito rispetto ai non diabetici.⁴

La presenza di iperglicemia nei pazienti ricoverati (diabetici noti, diabetici di nuova diagnosi o pazienti con iperglicemia *da stress*) è altresì molto frequente: la prevalenza è del 30-40% nei reparti di area medica e arriva fino all'80% nelle unità di terapia intensiva.⁵ Una così elevata prevalenza di iperglicemia nel paziente acuto trova spiegazione in precise basi fisiopatologiche: qualunque sia la patologia in atto, in questi pazienti si verifica una complessa attivazione neuroormonale (*stress response*), volta a preservare la sopravvivenza immediata dell'organismo, che innesca multipli meccanismi che conducono all'iperglicemia. Molti pazienti, inoltre, hanno anche influenze iatrogene nell'induzione di iperglicemia, vedi terapia steroidea adottata per molte situazioni di criticità.

La presenza di diabete o di iperglicemia ha un si-

gnificativo impatto sull'andamento del ricovero ospedaliero, anche quando esse non rappresentano la causa diretta del ricovero; diabete e iperglicemia *da stress* aumentano, infatti, il rischio di complicanze con significativo peggioramento degli outcome clinici, allungamento dei tempi di degenza, dei costi e della mortalità.¹⁻⁵

Il paziente diabetico ospedalizzato, in particolare quello ricoverato in area medica e ancor più nei reparti di Medicina Interna, è molto spesso un paziente complesso: anziano, con numerose comorbilità, in politerapia, che viene ricoverato di norma per una patologia acuta o un'insufficienza d'organo, frequentemente con instabilità clinica e nutrizionale, che spesso deve essere trattato con farmaci che interferiscono con il controllo glicemico e nel quale è, quindi, quasi sempre necessario modificare la terapia ipoglicemizzante in corso al domicilio.

A rimarcare l'importanza che la FADOI dedica alla gestione dell'iperglicemia in ospedale valgono i numerosi disegni formativi e di ricerca che ha realizzato e realizza nell'ambito della gestione del diabete in ospedale, vedi i diversi progetti *Dialogue*, soprattutto, lo studio *Diamond*.⁶

Con lo studio *DIAMOND* la FADOI ha dato il via a una serie di progetti sperimentali nei quali la ricerca era associata a un momento formativo, seguito poi da una valutazione che permetteva di stimare l'impatto nella pratica clinica quotidiana dell'atto formativo stesso. Il modello è quello delle *Survey before-and-after*. Si tratta, in pratica, di studi osservazionali retrospettivi in due fasi, con l'interposizione, tra il primo e il secondo rilievo, di un programma educativo sul modello dell'*outreach visit*: incontro *face-to-face* fra un Tutor esterno alla struttura e il personale sanitario, nel contesto in cui quest'ultimo opera. La modalità degli studi osservazionali *Survey before-and-after* con programma educativo interposto ha come pregio: l'acquisizione d'informazioni *real-life* su alcuni aspetti relativi alla gestione dei pazienti in ospedale, la verifica dell'efficacia formativa del programma educativo e, inoltre, permette una raccolta dati per la *fase 3* in modo assolutamente omogeneo rispetto

Corrispondente: Andrea Fontanella, Dipartimento di Medicina, Ospedale del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli, Italia.
E-mail: andreafontanella52@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Fontanella e L. Magnani, 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):1-3

alla valutazione basale di fase 1. Uno degli aspetti principali di questo rilievo *real-life* è proprio la fotografia che questo studio fa del paziente iperglicemico ricoverato negli Ospedali italiani, che abbiamo chiamato *paziente Diamond* (Figura 1). È infatti uno studio che ha coinvolto 53 ospedali italiani del *network* FADOI, omogeneamente distribuiti su tutto il territorio nazionale, reclutando tra la prima e la terza fase 3167 pazienti.

Ne viene fuori un paziente fragile e complesso, con un'età media di 75 anni \pm 11, e con una media di 3,5 comorbidità tra: ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, cerebrovasculopatia, broncopatia cronica, aritmie, nefropatia, epatopatia, scompenso cardiaco, neoplasie, arteriopatie e neuropatie periferiche, infezioni acute, malattie neurologiche, disturbi del tono dell'umore. Come è ben evidente dalla Figura 1.

L'approccio a un paziente di questo tipo deve perciò necessariamente essere globale e olistico; deve passare attraverso la definizione e l'applicazione di percorsi clinici e gestionali strutturati e sistematici, in grado di consentire una presa in carico appropriata del paziente durante l'ospedalizzazione, con una chiara

programmazione degli obiettivi e degli interventi da attuare nel singolo paziente dal momento dell'accesso sino alla dimissione.

Ciò rappresenta oggi necessariamente un compito specifico per ogni medico internista. Sebbene infatti la valutazione di questi pazienti da parte dello specialista diabetologo sia sempre auspicabile, un'adeguata conoscenza della gestione della patologia diabetica nel paziente ricoverato appare oggi quale elemento imprescindibile nel bagaglio culturale dell'internista e deve comprendere aspetti chiave quali la corretta classificazione dell'iperglicemia, l'individuazione degli obiettivi glicemici più adatti al singolo caso, la scelta e la gestione della terapia ipoglicemizzante sia nei pazienti critici sia non critici, il trattamento ipoglicemizzante in particolari condizioni cliniche con significativo impatto sul controllo glicemico (digiuno, nutrizione enterale o parenterale, terapia cortisonica ecc), la gestione degli episodi ipoglicemici.

Il paziente diabetico si ricovera in ospedale in genere non per cause legate al diabete ma per il riacutizzarsi delle sue patologie croniche o per malattie acute intercorrenti, esso rappresenta quindi il tipico

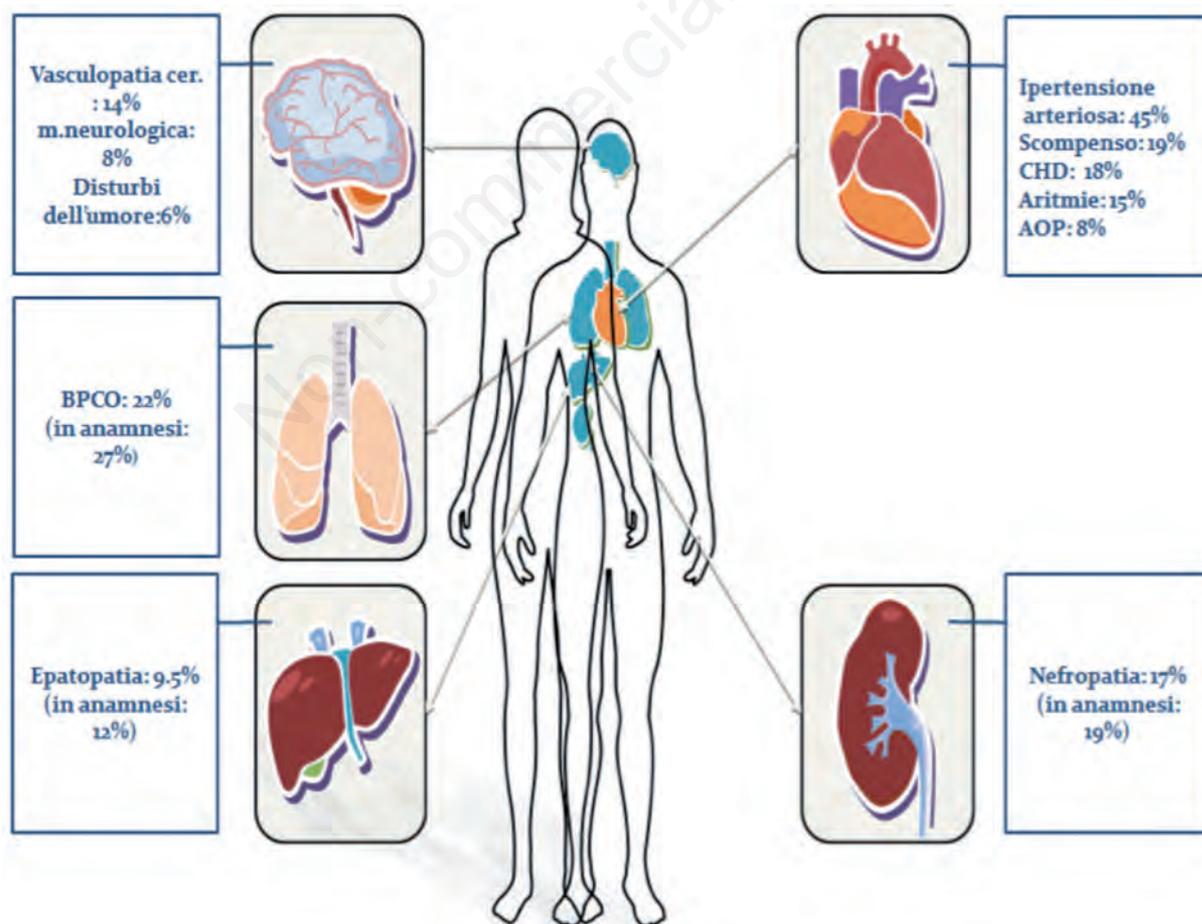


Figura 1. Il paziente FADOI-Diamond.

paziente complesso e co e poli-patologico. La complessità dei nostri pazienti, d'altronde, non può essere ridotta a un insieme di patologie e di terapie, ma deve intendersi come un intreccio e sovrapposizione d'influenze reciproche, in uno stesso individuo, di due o più sistemi: patologici, terapeutici, psicologici, socio-economici, familiari, culturali, assistenziali, ecc. Tutto ciò richiede una valutazione multidimensionale (VMD) dei problemi in causa e, a tutt'oggi, non vi è ancora un sistema univoco per definire e *pensare* il paziente complesso. Questo sarà lo sforzo e l'impegno della FADOI per i prossimi anni, al fine di effettuare scelte appropriate per il trattamento del paziente e non della patologia, anche allo scopo di ottimizzare le risorse.

Il diabetico è l'esemplificazione del paziente che deve essere preso in carico dal momento del ricovero alla dimissione, compresa la capacità di gestire la continuità assistenziale nella delicata transizione ospedale-territorio, ottimizzando le potenzialità dei sistemi sanitari dedicati alla post-acuzie e alla cronicità.

Proprio in tale direzione di recente la FADOI, con il diretto impegno del suo Presidente e l'apporto tecnico di Ada Maffettone e Ruggero Pastorelli, sta portando avanti un progetto collaborativo con SIMI, SIMG, SID e SIC al fine di realizzare un Documento di Consenso Intersocietario per ridefinire il PDTA del Paziente Diabetico di tipo 2 con pregresso evento cardiovascolare. Lo scopo è sviluppare un consenso nella gestione clinica-organizzativa del paziente diabetico a rischio cardiovascolare, rivedendo gli snodi critici in tema di appropriatezza, sostenibilità e presa in carico da parte dei vari operatori medici.

Le varie complessità prese in considerazione sono: il paziente diabetico con Insufficienza Cardiaca, il paziente diabetico con cardiopatia ischemica, quello con PAD/Vasculopatie e infine quello con Sindrome Metabolica/MRF. Già pronto il primo documento e in fase

di avanzata elaborazione il secondo, dedicato al diabetico con cardiopatia ischemica.

È assolutamente evidente che la gestione appropriata dell'iperglicemia e del diabete nel paziente ricoverato, sempre più spesso un paziente polipatologico e complesso, richiede perciò non solo conoscenza, ma soprattutto competenza, dominio della *Clinical Governance* e profonda integrazione tra il sapere e il saper fare. E' quindi proprio l'internista, grazie al proprio vasto bagaglio di competenze trasversali, il protagonista ideale per guidare al meglio la gestione ospedaliera di una malattia complessa in un paziente complesso.

Bibliografia

1. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of Inpatient Hyperglycemia and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care* 2017;40:509-17.
2. Gussoni G, Campanini M, Silingardi M, et al. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine. Findings from a multicenter, prospective study. *Thromb Haemost* 2009;101:893-901.
3. Cioni G. Epidemiology and outcome of Clostridium difficile infections in patients hospitalized in Internal Medicine: findings from the nationwide FADOI-PRACTICE study. *Research Department of FADOI. BMC Infect Dis* 2016;16:656.
4. Osservatorio ARNO. Diabete-Rapporto 2015. Disponibile su: <http://osservatorioarno.cineca.org>
5. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
6. Gulli G, Borzi V, Fontanella A, et al. Effectiveness of an educational intervention on the management of type 2 diabetic patients hospitalized in Internal Medicine: results from the FADOI-DIAMOND study. *Acta Diabetol* 2014;51:765-70.

Diagnosi, classificazione, epidemiologia clinica del diabete mellito

Vincenzo Provenzano, Davide Brancato

UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, P.O. "Civico" di Partinico (PA), ASP Palermo, Italia

Riassunto

La prevalenza globale del diabete mellito (DM) è stimata in circa il 9%, ed esso è la causa di morte di 5 milioni di persone/anno. In Italia, più del 6% della popolazione generale è affetta da DM, e la prevalenza del DM aumenta con l'età, rappresentando, rispettivamente, il 15 ed il 25% dei ricoverati in medicina interna di età tra 65-69 anni e ≥ 85 anni. Il DM è diagnosticato: quando la glicemia a digiuno è ≥ 126 mg%, o quando la glicemia 2-h dopo il test da carico orale con glucosio è ≥ 200 mg%, o quando l'HbA1c è $\geq 6,5\%$, o se un paziente con i classici sintomi dell'iperglicemia o della crisi iperglicemica mostra una glicemia casuale ≥ 200 mg%. A meno che non vi sia una chiara diagnosi clinica, un secondo test di conferma è sempre richiesto per porre la diagnosi di DM. Il DM è classificato in: DM tipo 1, caratterizzato dalla distruzione (spesso su base autoimmune) delle β -cellule; DM tipo 2, caratterizzato da gradi variabili di insulino-resistenza e di deficit secretorio insulinico; DM gestazionale; altre forme di DM (incluse le forme monogeniche). Tuttavia, questa classificazione tradizionale è superata dalle più aggiornate conoscenze in tema di eziologia, fisiopatologia e terapia fisiopatologica del DM; pertanto, il DM potrebbe essere classificato sulla base di gradi variabili di diversi fattori

fisiopatologici, quali: ridotto effetto incretinico, iper-glucagonemia, aumentata lipolisi dal tessuto adiposo, ridotto utilizzo muscolare del glucosio, aumentata produzione epatica del glucosio, aumentato introito calorico, ipertono simpatico, anomalie del microbiota intestinale, aumentato assorbimento intestinale del glucosio, aumentato riassorbimento tubulare del glucosio, autoimmunità e flogosi sistemica/pancreatica, difetto di secrezione insulinica.

Diagnosi di diabete mellito

Il diabete mellito (DM) è una malattia determinata da un difetto della secrezione e/o azione insulinica e caratterizzata, dal punto di vista biochimico, da iperglicemia, che determina un incremento del rischio di complicazioni a lungo termine relativamente specifiche.¹ Infatti, l'iperglicemia cronica provoca, attraverso un'aumentata concentrazione di glucosio intracellulare, la produzione di radicali liberi dell'ossigeno che, con diversi meccanismi, danneggiano la retina, il rene, i nervi periferici, e molti altri tessuti ed organi.² Poiché la retinopatia diabetica è considerata come la complicanza più specifica del DM, ed essa compare soltanto se la glicemia o altri parametri biochimici correlati con la glicemia sono $>$ di un determinato valore soglia, l'identificazione di tale valore viene convenzionalmente indicato nella definizione diagnostica del DM.³⁻⁵

La diagnosi di DM può essere basata su tre parametri biochimici:⁵ i) la glicemia a digiuno (*fasting plasma glucose*, FPG); ii) la glicemia 2 ore (*2 hours plasma glucose*, 2-h PG) dopo carico orale con 75 grammi di glucosio (*oral glucose tolerance test*, OGTT); iii) l'emoglobina A1c.

L'*American Diabetes Association* (ADA) propone, per la diagnosi di DM, i criteri indicati nella Tabella 1.⁶

In generale, il contesto clinico in cui la diagnosi viene posta può essere rappresentato da (Figura 1): i) soggetti sintomatici per DM; ii) soggetti ad alto rischio di diabete e sottoposti intenzionalmente a screening biochimico per DM; iii) soggetti a basso rischio di DM, ma che si sottopongono a valutazione della glicemia per ragioni diverse dallo screening per diabete.

Qualsiasi criterio diagnostico tra quelli elencati

Corrispondente: Davide Brancato, via Umberto Giordano 174, 90144 Palermo, Italia.
Tel.: +39.091.585056. E-mail: davide.brancato@libero.it

Contributions: Vincenzo Provenzano ha proposto i concetti fondamentali contenuti nel capitolo, ed ha poi revisionato il manoscritto, le figure e le tabelle. Davide Brancato ha realizzato, sulla base dei concetti proposti da Vincenzo Provenzano, la bozza del manoscritto, le figure e le tabelle.

Conflitti d'interesse: nessuno degli Autori dichiara conflitti d'interesse.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright V. Provenzano e D. Brancato, 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):4-19

nella Tabella 1 è considerato ugualmente valido per porre diagnosi di DM, ma va tenuto conto che esiste una > concordanza tra FPG e A1c rispetto a quanto riscontrabile tra FPG e 2-h PG, e che quest'ultimo test è, a sua volta, più sensibile rispetto a FPG ed A1c nella diagnosi di DM. L'A1c ha diversi vantaggi rispetto agli altri test, in quanto non richiede il digiuno, ha una maggiore stabilità preanalitica e minore variabilità durante lo stress e le malattie acute, ma necessita di una metodologia di dosaggio certificata (*National Glycohemoglobin Standardization Program*, NGSP) e standardizzata (rispetto al *Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT) ed ha una bassa sensibilità nella diagnosi di DM (< di 1/3 rispetto alla FPG).⁷

Inoltre, quando si utilizza l'A1c come strumento diagnostico, bisogna ricordare che essa: i) correla con la media glicemica (o meglio, con l'integrale delle glicemie) degli ultimi 3-4 mesi ma che riflette maggiormente la media degli ultimi 30 giorni; ii) può essere

influenzata da fattori extra-glicemici quali età (correla direttamente con l'età, anche nei soggetti con normale tolleranza ai carboidrati), razza/etnia (negli Afro-Americani è > rispetto ai bianchi non Ispanici), emoglobinopatie, condizioni di incrementato turnover eritrocitario (gravidanza, emodialisi, recente perdita ematica, terapia con eritropoietina).⁸

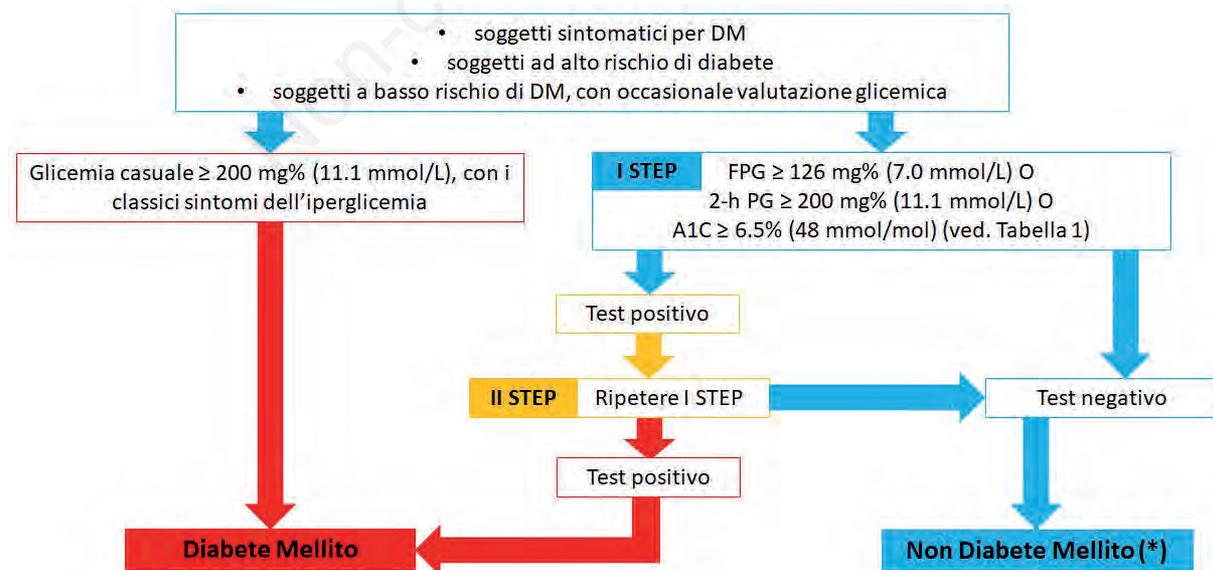
Quando si sia verificato il criterio diagnostico D presente in Tabella 1, la diagnosi di DM è considerata certa, ma quando si sia verificato uno dei criteri diagnostici A, B o C, è necessario che la diagnosi sia confermata dalla positività di un secondo test, eseguito in un giorno diverso rispetto a quello del test iniziale (Figura 1). Inoltre, nel caso in cui vi siano risultati discordanti tra il I ed il II step diagnostico o risultati border-line, è opportuno un attento follow-up a 3-6 mesi.

Infine, è possibile identificare soggetti che, pur non essendo definibili come affetti da DM, presentano il cosiddetto *prediabete*, che più che una vera e propria en-

Tabella 1. Criteri diagnostici di diabete mellito proposti dall'American Diabetes Association (ADA) (6).

| | |
|----|---|
| A. | FPG \geq 126 mg/dL (7,0 mmol/L) (il digiuno è definito dall'assenza di introito calorico per almeno 8 ore) |
| B. | 2-h PG \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L) (dopo carico orale con 75 grammi di glucosio anidro, disciolto in acqua) |
| C. | A1c \geq 6,5% (48 mmol/mol) (con metodologia certificata NGSP e standardizzata DCCT) |
| D. | Una glicemia casuale \geq 200 mg% (11,1 mmol/L) (in paziente con i classici sintomi dell'iperglicemia) |

FPG, *fasting plasma glucose*; 2-h PG, *2 hours plasma glucose*; NGSP, *National Glycohemoglobin Standardization Program*; DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial*.



(*) Follow-up a 3-6 mesi: nel caso di I step positivo e II step negativo o di risultati border-line

Figura 1. Iter diagnostico del diabete mellito (DM) in soggetti non ospedalizzati.

tità clinica, rappresenta una condizione ad alto rischio di DM e di malattie cardiovascolari, comprendenti soggetti con iperglicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG) e con intolleranza ai carboidrati (*impaired glucose tolerance*, IGT).^{4,9-11} Le definizioni di *prediabete* proposte dall'ADA, *World Health Organization* (WHO) ed *International Expert Committee* (IEC) mostrano alcune sostanziali differenze (Tabella 2).

Le definizioni di *prediabete* basate sui cut-off di HbA1c (ADA o IEC) sono quelle che, rispetto a quelle che usano i cut-off di FPG o 2-h PG, correlano più strettamente con il successivo sviluppo di complicanze micro- e macrovascolari, sebbene la definizione che usa il cut-off di FPG dell'ADA sia quella più sensibile.¹²

Nei pazienti ospedalizzati è frequente il riscontro di iperglicemia, definita per convenzione da valori >140 mg/dL (7,8 mmol/L);¹³ tale riscontro può essere, a sua volta, inquadrabile in tre situazioni cliniche (Figura 2): i) iperglicemia da stress (IS), che può verificarsi durante una malattia acuta, risolvendosi in prossimità della dimissione;¹⁴ ii) DM già noto in anamnesi; iii) DM neo-diagnosticato, riscontrabile in tutti i restanti casi, che viene evidenziato durante il ricovero, e che non si risolve dopo la dimissione.

È raccomandato eseguire un dosaggio dell'A1c, se

non effettuato nei precedenti 2-3 mesi, in tutti i pazienti ospedalizzati con iperglicemia: il riscontro di A1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) consente, nei soggetti con anamnesi negativa per DM, di porre diagnosi di DM; se l'A1c è < 6,5%, si pone diagnosi di IS (Figura 2). Tuttavia va considerato che, mentre il cut-off di A1c pari a 6,5% può avere la migliore combinazione di sensibilità e specificità nei soggetti non ospedalizzati, in quelli ospedalizzati un'A1c >6,0% ha una specificità del 100% ed una sensibilità del 57% nel porre diagnosi di DM, mentre un'A1c <5,2% esclude del tutto la diagnosi di DM.^{6,13}

Classificazione del DM

L'inquadramento nosografico dovrebbe contribuire alla comprensione dell'eziologia, storia naturale, fisiopatologia, complicanze e trattamento della malattia. La classificazione del DM è oggi, più che mai, di grande rilievo per l'internista ospedaliero, essendo il presupposto fondamentale per consentire: i) un'appropriata valutazione delle numerose complicanze e comorbidità del DM, che contribuiscono a moltiplicare la complessità clinico-assistenziale della persona con diabete e che

Tabella 2. Categorie di aumentato rischio di diabete mellito (prediabete).

| Definizione | Parametro biochimico | Criteri diagnostici | | |
|-------------|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| | | ADA (8) | WHO (9) | IEC (10) |
| IFG | FPG | 100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L) | 110-125 mg/dL (6,1-6,9 mmol/L) | |
| IGT | 2-h PG | 140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L) | 140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L) | |
| IEC | A1c | 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) | | 6,0-6,4% (42-46 mmol/mol) |

IFG, *Impaired Fasting Glucose*; IGT, *Impaired Glucose Tolerance*; FPG, *Fasting Plasma Glucose*; 2-h PG, *2-hour Plasma Glucose*; ADA, *American Diabetes Association*; WHO, *World Health Organization*; IEC, *International Expert Committee*.

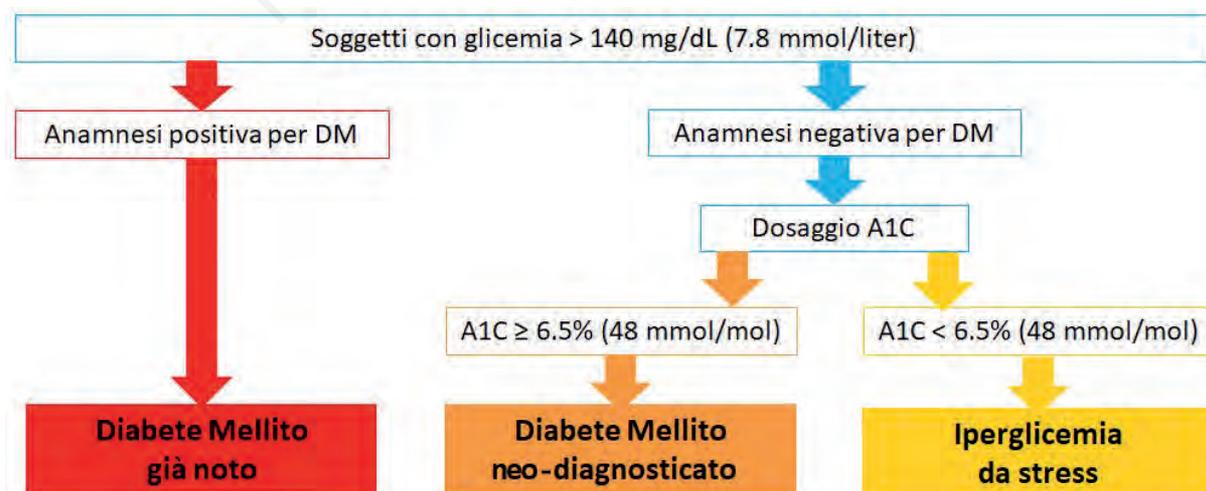


Figura 2. Iter diagnostico del diabete mellito (DM) in soggetti ospedalizzati.

impongono, più che mai, quell'approccio sistemico e multidimensionale che è peculiare della medicina interna; ii) una prescrizione terapeutica che oggi, vista la crescente disponibilità di classi di farmaci capaci di agire sui singoli meccanismi fisiopatologici del DM, può essere appropriata soltanto grazie ad un corretto inquadramento nosografico-fisiopatologico.¹⁵

Inoltre, il profondo cambiamento dell'assetto raziale ed etnico che i fenomeni migratori stanno determinando nella società italiana, rende sempre più frequente, da parte dell'internista ospedaliero, la necessità di affrontare forme di DM che, fino a qualche anno fa, erano di esclusivo riscontro nei paesi asiatici o africani, e che quindi meritano di prese in considerazione nei prossimi paragrafi.

Lo schema di classificazione del DM oggi attualmente più utilizzato è quello proposto dall'ADA nel 2014,⁵ che è, a sua volta, la rielaborazione dell'inquadramento nosografico proposto nel 1979 dal *National Diabetes Data Group* (NDDG),¹⁶ confermato dalla WHO nel 1980-85¹⁷ e rivisto dall'ADA nel 1997¹ e nel 2003.⁹ Tale schema di classificazione si fonda su marcatori genetici, immunologici, metabolici, fenotipici, quali, rispettivamente: aplotipi di istocompatibilità HLA, autoanticorpi circolanti associati al diabete (*Diabetes Associated Autoantibodies*, DAA), C-peptide plasmatico, indice di massa corporea (*body mass index*, BMI), età, tendenza alla chetosi, insulino-dipendenza.

In accordo con tale schema di classificazione, si riconoscono due fondamentali forme di DM: i) il DM tipo 1 (DMT1), che rappresenta il 5-10% di tutte le forme di DM, determinato da un processo di distruzione β -cellulare, spesso con meccanismo autoimmune, con tipico esordio brusco ed in età giovanile, tendente alla chetoacidosi, e con necessità immediata di terapia insulinica; buona parte dei casi di DMT1 possono essere individuati attraverso il riscontro di specifici aplotipi di istocompatibilità HLA, positività per DAA, e bassi livelli di C-peptide plasmatico; ii) il DM tipo 2 (DMT2), che rappresenta la grande maggioranza dei casi di DM, determinato da gradi variabili di deficit di secrezione insulinica e di insulino-resistenza, con tipico esordio graduale ed in età adulta, non tendente alla chetoacidosi, e non sempre necessitante di terapia insulinica. Spesso, il DMT2 viene definito attraverso l'esclusione della diagnosi di DMT1 e di altre meno frequenti ma più specifiche forme di diabete, includendo un'ampia varietà di fenotipi.

Accanto a tali forme, si riscontrano altre forme ad eziologia e/o con caratteristiche cliniche più specifiche, ed il diabete gestazionale, come illustrato in Tabella 3.

DMT1 su base autoimmune (DMT1A)

L'eziologia del DMT1A è rappresentata da fattori genetici ed ambientali che concorrono alla distruzione autoimmune delle β -cellule ed alla perdita della fun-

zione β -cellulare.¹⁸⁻²⁰ Il processo che porta all'esordio clinico del DM è stato molto ben caratterizzato in *età pediatrico-adolescenziale*, e prevede la progressione attraverso quattro stadi (Figura 3).²¹

PRE-STADIO 1: Suscettibilità Genetica

La regione HLA del cromosoma 6 è correlata al 30-50% del rischio genetico di DMT1, ed è associata con gli aplotipi di istocompatibilità HLA classe II DRB1*0301-DQB1*0201 (DR3-DQ2) e DRB1*0401-DQB1*0302 (DR4-DQ8), mentre DRB1*1501 e DQA1*0102-DQB1*0602 conferiscono resistenza alla malattia. Il restante rischio genetico è attribuito ad oltre 50 geni non-HLA, ciascuno dei quali ha un peso modesto nella correlazione col rischio di malattia.²² I fattori ambientali potenzialmente contribuenti alla patogenesi del DMT1 possono agire già a livello intrauterino, e comprendono le modalità del parto, virus, microbioma, antibiotici, fattori dietetici e nutrizionali, sebbene non vi siano prove definitive circa il loro ruolo causale.²³⁻²⁵ Diverse combinazioni di positività genetica (per geni conferenti suscettibilità alla malattia) e per familiarità (presenza di uno o più familiari di I grado affetti da DMT1) consentono di identificare soggetti con suscettibilità genetica allo sviluppo della malattia che varia dal 10 al 70%.²¹

STADIO 1: Autoimmunità Positiva/Normoglicemia/DMT1 Presintomatico

In questo stadio è possibile identificare la comparsa dei fenomeni di distruzione autoimmune β -cellulare, con l'avvio del processo patologico chiamato *insulite*,

Tabella 3. Classificazione del diabete mellito.

- | | |
|------|---|
| I. | DM tipo 1 (DMT1) |
| A. | DMT1 Autoimmune (DMT1A), incluso il LADA |
| B. | DMT1 Idiopatico (DMT1B), incluso il Diabete Fulminante ed il KPD |
| II. | DM tipo 2 (DMT2) |
| A. | DMT2 da aumentato carico metabolico (DMT2A) |
| B. | DMT2 da ridotta capacità metabolica (DMT2B) |
| III. | Altri tipi specifici |
| A. | Difetti genetici della funzione β -cellulare (incluse le forme di MODY) |
| B. | Difetti genetici dell'azione insulinica |
| C. | Malattie del pancreas esocrino (incluso il CFRD) |
| D. | Endocrinopatie |
| E. | Farmaco o chimico-indotto |
| F. | Infezioni |
| G. | Forme non comuni di DM immune-mediato |
| H. | Altre sindromi genetiche associate al DM |
| I. | DM post-trapianto (PTDM) |
| J. | DM malnutrizione correlato (MRDM) |
| IV. | DM gestazionale |

CFRD, *cystic fibrosis-related diabetes*; DM, diabete mellito; KPD, *ketosis prone diabetes*; LADA, *latent autoimmune diabetes of the adult*; MRDM, *malnutrition related diabetes mellitus*; MODY, *maturity onset diabetes of the young*; PTDM, *post-plantation diabetes mellitus*.

in cui i meccanismi di distruzione β -cellulare sono soprattutto mediati dai linfociti T. Purtroppo, non sono ancora disponibili metodologie validate e facilmente implementabili nella pratica clinica per la misurazione della reattività β -cellulare mediata dai linfociti T. Pertanto, per definire la comparsa dei fenomeni autoimmuni di distruzione β -cellulare, si preferisce il dosaggio dei DAA autoanticorpi associati al diabete (*diabetes associated autoantibodies*, DAA) circolanti, che possono essere misurati con metodiche sensibili, specifiche, ampiamente standardizzate e validate.

Pertanto, questo stadio è definito dalla presenza di positività per ≥ 2 DAA contro antigeni insulari, quali:^{21,26} i) anti-cellule insulari (*islet cell auto-antibodies*, ICA); ii) anti-insulina (*insulin auto-antibodies*, IAA); iii) anti-acido glutammico decarbossilasi (*glutamic acid decarboxylase auto-antibodies*, GADA); iv) anti-tirosina fosfatasi (*islet antigen-2 auto-antibodies*, IA-2 e IA-2b); v) anti-trasportatore 8 dello zinco (*zinc transporter 8 auto-antibodies*, ZnT8).

Studi su soggetti in età pediatrica e ad alto rischio di DMT1, mostrano che, nella maggior parte dei casi:^{21,27-31} i) i DAA esordiscono dopo i 6 mesi di età e raggiungono un picco a 9-24 mesi di età; ii) gli IAA compaiono più precocemente rispetto agli altri DAA; iii) la progressione della positività da uno a più DAA si verifica più frequentemente in bambini di età <5 anni; iv) la velocità di progressione allo stadio 3 è inversamente proporzionale all'età in cui avviene la sieroconversione ed è direttamente proporzionale al numero ed al titolo degli DAA positivi; v) la positività

per ≥ 2 DAA predice la progressione allo stadio 3 in quasi il 50% dei casi a 5 anni, ed in quasi il 100% dei casi a 15 anni, mentre la positività per un singolo autoanticorpo è seguita molto meno frequentemente dalla progressione allo stadio 3; vi) IAA, IA-2 e ZnT8 correlano, rispetto agli altri DAA, con una più precoce e/o rapida progressione allo stadio 3.

STADIO 2: Autoimmunità Positiva/Disglicemia/DMT1 Presintomatico

In questo stadio, l'iniziale perdita di massa β -cellulare indotta dal processo di distruzione autoimmune determina un'alterazione della funzione β -cellulare, evidenziabile attraverso il riscontro di *disglicemia*.

La *disglicemia* è definita dal riscontro di IFG (secondo criteri ADA o WHO) e/o IGT e/o A1c > 5.7% e/o glicemia ≥ 200 mg% (11,1 mmol/L) in almeno uno dei tempi intermedi dell'OGTT (30', 60', 90').²¹

Peraltro, l'alterazione della funzione β -cellulare può essere evidenziata attraverso diversi test, ciascuno dei quali può essere utile nel raffinare la predizione di progressione allo stadio 3:³²⁻³⁶ i) il declino della prima fase della secrezione insulinica, misurabile con il test da carico intravenoso di glucosio, è evidente da 0,5 a 1,5 anni prima del passaggio allo stadio 3; ii) un incremento del 2-h PG dopo carico orale di glucosio compare, in media, 0,8 anni prima del passaggio allo stadio 3; iii) un decremento del livello di C-peptide plasmatico dopo stimolo, ma non a digiuno, è evidenziabile 0,5 anni prima dell'esordio clinico del DMT1;

| PARAMETRI FISIOPATOLOGICI E CLINICI | PRESTADIO 1 (Susceptibilità genetica + fattori ambientali) | STADIO 1 DMT1 presintomatico (Autoimmunità) → Insulite | STADIO 2 DMT1 presintomatico (Disglicemia) | STADIO 3 DMT1 sintomatico (Sintomi) → Esordio clinico |
|-------------------------------------|---|--|---|---|
| Autoimmunità | = | ↑ | ↑ | ↑ |
| Massa β -cellulare | = | = | ↓ | ↓↓○↓↓↓ |
| C-Peptide plasmatico | = | = | ↓ | ↓↓○↓↓↓ |
| Insulinemia | = | = | ↓ | ↓↓○↓↓↓ |
| Alterazioni al CGM | = | = | ↑ | ↑↑○↑↑↑ |
| Glicemia a digiuno | = | = | ↑ | ↑↑○↑↑↑ |
| Glicemia 2-h PG | = | = | ↑ | ↑↑○↑↑↑ |
| Glicemia 30'/60'/90' PG | = | = | ↑ | ↑↑○↑↑↑ |
| A1C | = | = | ↑ | ↑↑○↑↑↑ |
| Sintomi | = | = | =/↑ | ↑↑○↑↑↑ |



Figura 3. Storia naturale del diabete mellito tipo 1 autoimmune (DMT1A).

iv) sebbene la misurazione puntuale dell'A1c abbia una scarsa sensibilità nel predire la comparsa del DMT1, un incremento dell'A1c del 20% rispetto al baseline predice, entro 3-5 anni, il passaggio alla fase 3 nel 100% dei casi; iv) alcuni parametri derivati dal monitoraggio glicemico continuo (*continuous glucose monitoring*, CGM) (quali la % di misurazioni della glicemia >126 mg% ed il valore di picco ottenuto durante il periodo di misurazione) si sono rivelati più predittivi di qualsiasi altro parametro nel passaggio alla fase 3 a distanza di 2 anni, per lo meno in soggetti con *iperglicemia incidentale* (definita come iperglicemia riscontrata incidentalmente e/o occasionalmente in corso di eventi acuti e non confermata dalle indagini diagnostiche immediatamente successive, inclusa la glicemia dopo carico).³⁷

Quando si verifica una *disglicemia*, il rischio di progressione allo stadio 3 è pari al 60% a 2 anni ed al 75% a 5 anni.³⁸

STADIO 3: Autoimmunità Positiva/Disglicemia/DMT1 Sintomatico

In questo stadio si osserva una riduzione del c-peptide plasmatico anche a digiuno, e compaiono le tipiche manifestazioni cliniche del DMT1.²¹ La velocità di distruzione del patrimonio β-cellulare è estremamente variabile, e da essa dipende la modalità di esordio del DMT1, che può variare dall'improvvisa comparsa della chetoacidosi diabetica, nei casi in cui la velocità di distruzione è massima, ad una disglicemia/iperglicemia incidentale accompagnata da sintomi aspecifici (in età pediatrico-adolescenziale: peggioramento del rendimento scolastico, *svogliatezza*, rallen-

tamento della crescita somatica; età adulta e geriatrica: calo ponderale), nei casi in cui la velocità di distruzione è minima (Figura 4).

Infatti, il DMT1A mostra una velocità di distruzione β-cellulare che, generalmente, è inversamente proporzionale all'età: pertanto, le forme che esordiscono in *età adulta* sono spesso caratterizzate da stadi 1 e 2 ad evoluzione più lenta (anche di decenni) e stadio 3 con esordio in chetoacidosi poco frequente. Peraltro, non mancano casi di DMT1 ad esordio in età pediatrica con disglicemia/iperglicemia incidentale,³⁹ né i casi ad esordio in età geriatrica con chetoacidosi.⁴⁰

Dopo l'esordio clinico del DMT1A si osserva una fase di remissione (*luna di miele*) con parziale o completo recupero della funzione β-cellulare e, quindi con la necessità di ridurre la posologia insulinica, talvolta fino alla sospensione (*remissione completa*). Durante tale fase si verifica un recupero della tolleranza immunologica con tentativo di rigenerazione del patrimonio β-cellulare. La fase di remissione inizia dopo circa 3 mesi dall'inizio del trattamento insulinico ed ha una durata media di 9 mesi, con un range estremamente variabile, da 1 mese fino ad oltre 10 anni. Tale fase è potenzialmente correlata ad una migliore prognosi glicemica e ad un minore rischio di complicanze a lungo termine.⁴¹

In realtà, il DMT1 in età adulta ha spesso le caratteristiche del diabete mellito autoimmune dell'adulto a lento esordio (*latent autoimmune diabetes of the adult*, LADA), caratterizzato da una progressione molto lenta verso l'insulino-dipendenza, ed i cui classici criteri diagnostici sono: esordio clinico >35 anni di età; assenza di chetosi e di insulino-dipendenza per >6 mesi dall'esordio; livelli plasmatici di C-peptide dopo stimolo <0,6

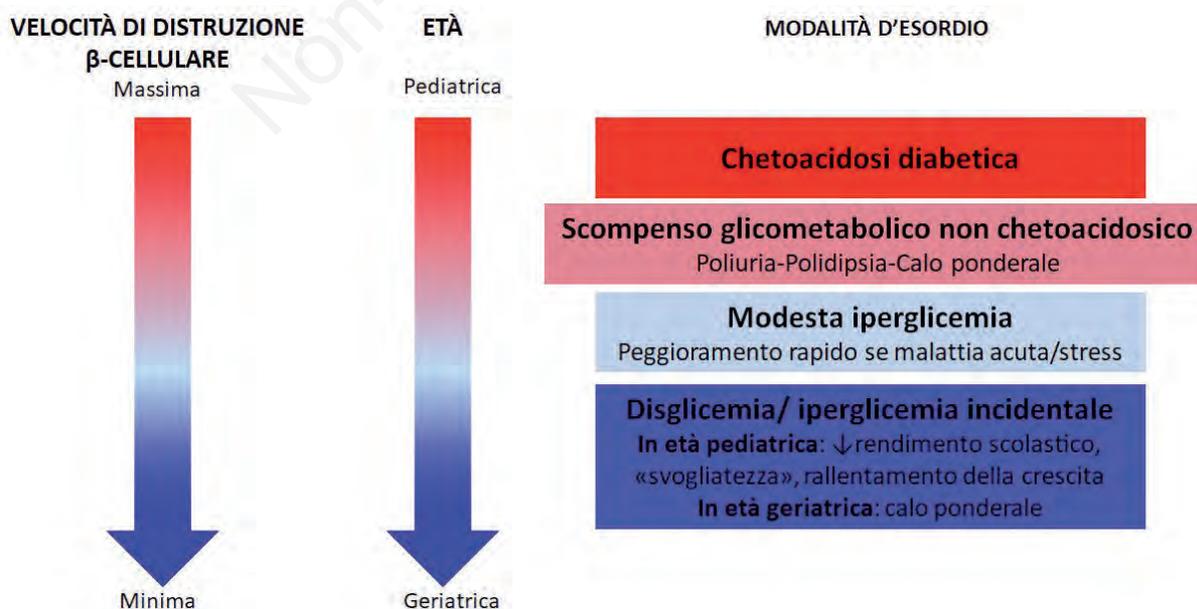


Figura 4. Modalità di presentazione del diabete mellito tipo 1 autoimmune (DMT1A).

nmol/L; positività per GADA;⁴² peraltro, esiste, sebbene più rara, anche una forma di diabete mellito autoimmune del giovane a lento esordio (*latent autoimmune diabetes of the young, LADY*). Tale forma di diabete può essere sospettata sulla base di un'iper-glicemia incidentale e viene mis-diagnosticata perché i tradizionali test diagnostici per diabete mellito sono, inizialmente, negativi, e la positività per DAA può essere molto debole e fugace; in questi casi, il CGM individua precocemente anomalie glicemiche fortemente predittive di diabete ed un trattamento insulinico precoce, addirittura già nella fase della disglicemia/iperglicemia incidentale, anche con modestissime dosi di insulina, potrebbe indurre una prolungata remissione del diabete.³⁷

DMT1 idiopatico (DMT1B)

Esistono delle forme di DMT1, considerate rare e caratterizzate da insulinopenia, tendenza alla chetoacidosi e non evidenza di autoimmunità β-cellulare. Tali forme, la cui patogenesi è poco chiara, vengono raggruppate nel cosiddetto DMT1 idiopatico (DMT1B).

Una tra le forme di DMT1B meglio caratterizzate è il *DMT1 fulminante*, caratterizzato da un'improvvisa perdita della funzione β- (ed α-) cellulare, con rapido esordio in chetoacidosi (A1c non elevata), preceduto da sintomi simil-influenzali e con rapida comparsa delle complicanze microangiopatiche. Nell'eziopatogenesi di questa forma di DM, relativamente frequente in Estremo Oriente, sono stati chiamati in causa fattori ambientali (infezioni virali, in particolare gli enterovirus) e genetici (associazione con alcuni aplotipi di istocompatibilità HLA).⁴³

Nel diabete prone alla chetosi (*ketosis prone diabetes, KPD*), si osserva una chetoacidosi episodica con gradi variabili di insulinopenia e di insulino-dipendenza tra gli episodi chetoacidotici. Tale forma di DM colpisce soprattutto soggetti di ascendenza Africana o Afro-Americana, mostra una forte ereditarietà ma non è HLA-associata e talvolta è stato anche definito come *Flatbush diabetes*.⁵

DMT2

Il DMT2 comprende un largo spettro di forme di diabete mellito caratterizzate da gradi variabili di difetto secrezione insulinica, non determinato da meccanismi di distruzione autoimmune del patrimonio β-cellulare, e non inquadrabile in altre forme di DM contenute nella Tabella 3.

Nel DMT2 si osservano anche varie forme e vari gradi di insulino-resistenza.

Il difetto di secrezione insulinica può essere determinato sia da una disfunzione β-cellulare che da una riduzione della massa β-cellulare, mentre il difetto di sensibilità insulinica può essere o non essere associato all'obesità. Sia l'insulino-resistenza che il difetto di secrezione insulinica riconoscono una forte suscettibilità genetica (si considerano implicati almeno 80 loci genici), nella quale sono implicati oltre 40 geni, mentre l'obesità riconosce anche una serie di fattori ambientali (eccessivo introito, difettoso dispendio energetico, composizione dei nutrienti, sostanze chimiche ambientali, microbiota intestinale, ambiente intra-uterino).^{44,45}

Anche nel caso del DMT2 è possibile delineare un'evoluzione attraverso diversi stadi, sebbene meno definita rispetto al DMT1, e descrivibile, dal punto di

| PARAMETRI FISIOPATOLOGICI E CLINICI | RISCHIO DI DMT2 (suscettibilità genetica + fattori ambientali) | PREDIABETE | DM NON INSULINO-DIPENDENTE | DM INSULINO-DIPENDENTE |
|-------------------------------------|--|-------------------|--|--|
| Funzione β-cellulare | = o ↑ | da ↓ a ↑↑↑ | da ↓ a ↓↓ | ↓↓↓ |
| Insulino-resistenza | = o ↑ | da ↑ a ↑↑↑ | da ↑ a ↑↑↑ | da ↑ a ↑↑↑ |
| Effetto incretinico | = o ↓ | ↓ | ↓↓ | ↓↓↓ |
| Insulinemia | = o ↑ | da = a ↑↑ | da ↑ a ↓ | ↓↓↓ |
| Glicemia 2-h PG | = | ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| Glicemia a digiuno | = | ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| A1C | = | ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| Complicanze | No | Macroangiopatiche | Macroangiopatiche Microangiopatiche | Macroangiopatiche Microangiopatiche Acute severe |

Figura 5. Storia naturale del diabete mellito tipo 2 (DMT2).

vista fisiopatologico e clinico, in termini di funzione β -cellulare, insulino-resistenza, effetto incretinico, insulinemia, output epatico di glucosio, glicemia post-prandiale, glicemia a digiuno, concentrazione di A1c, timing di comparsa delle complicanze.

Molto schematicamente, si identificano i seguenti stadi (Figura 5), la cui progressione da uno stadio al successivo non è obbligatoria.⁴⁶⁻⁴⁸

Predisposizione genetica

In questo stadio, il soggetto geneticamente suscettibile può subire l'effetto dei fattori ambientali, con potenziali iniziali alterazioni della funzione β -cellulare, ed il riscontro di gradi variabili di insulino-resistenza. Tali alterazioni sono generalmente evidenziabili con metodiche non impiegabili nella pratica clinica, ed in questo stadio non si rileva alcuna alterazione dei parametri glicemici rivelabile clinicamente.

Tale stadio ha una durata estremamente variabile: esso inizia già in utero, e può durare per molti decenni, anche se il vertiginoso incremento dei casi di obesità in età pediatrico-adolescenziale e quindi di giovani soggetti con insulino-resistenza, sta accorciando sempre di più i tempi di progressione verso gli stadi successivi.

Prediabete

In questo stadio la funzione β -cellulare inizia ad essere inadeguata rispetto alla resistenza insulinica, per cui, anche se la risposta secretoria insulinica può essere superiore, in termini assoluti, a quella dei soggetti non insulino-resistenti, essa non è in grado di impedire il riscontro delle alterazioni glicemiche che configurano il pre-diabete (IFG, IGT, elevazione dell'A1c) (Tabella 2).

A partire da questa fase possono comparire le complicanze macro-angiopatiche del DM, correlabili più alla condizione di insulino-resistenza che alle alterazioni glicemiche.

DM non insulino-dipendente

Un ulteriore peggioramento della funzione β -cellulare è indispensabile per la comparsa delle alterazioni glicemiche che definiscono la diagnosi di DM (Tabella 2), e che ne contrassegnano l'esordio. In questa fase, la somministrazione di insulina non è indispensabile per la prevenzione delle manifestazioni cliniche e/o complicanze del DM.

In questa fase possono comparire le complicanze microangiopatiche, fortemente correlate con l'iperglicemia.

DM insulino-dipendente

Vari fattori (genetica, etnia, durata del DM, trattamento con segretagoghi, ...) possono favorire la progressione ad un deficit di funzione β -cellulare così

severo da rendere indispensabile il trattamento insulinico per prevenire le manifestazioni cliniche e/o le complicanze del DM.

In questa fase possono comparire le complicanze acute del DM, quali la chetoacidosi diabetica e la sindrome iperosmolare, soprattutto in condizioni di stress o di malattia acuta grave.

Dal punto di vista fisiopatologico, il DMT2 comprende una gamma molto varia di condizioni caratterizzate da una relazione inversamente proporzionale tra insulino-resistenza e difetto di secrezione insulinica, che si traducono in fenotipi diversi, alcuni più espressivi di insulino-resistenza (DMT2 da carico metabolico), ed altri più espressivi del difetto di secrezione insulinica (DMT2 da ridotta capacità metabolica).⁴⁹

DMT2 da carico metabolico (DMT2A)

Questa forma di DMT2, il cui paradigma è rappresentato dagli Indiani Pima, è caratterizzata da insulino-resistenza (su base genetica, ed accentuata dall'eccessivo introito calorico e dalla sedentarietà), iperinsulinismo più evidente nella fase di pre-diabete e comunque insufficiente a compensare l'insulino-resistenza, fenotipo obeso con distribuzione adiposa di tipo visceroadominale, precoce incremento della 2-h PG, pre-diabete caratterizzato da IGT. Nei paesi occidentali il DMT2A rappresenta circa l'80% delle forme di DMT2, e la sua espressione fenotipica è fortemente influenzata da uno stile di vita caratterizzato da sedentarietà e dieta ipercalorica, spesso embricandosi con ipertensione arteriosa, dislipidemia aterogena, un'aterosclerosi estesa e precoce, ma anche con aumentato rischio per molte forme di cancro. Il DMT2A si giova di interventi mirati alla riduzione dell'insulino-resistenza e del peso corporeo.⁵⁰⁻⁵⁵

DMT2 da ridotta capacità metabolica (DMT2B)

Questa forma di DMT2, il cui paradigma è rappresentato dagli Indiani Asiatici, è caratterizzata da un precoce difetto di secrezione insulinica (su base genetica, e forse accentuata da vari fattori ambientali, quali restrizione nutrizionale in utero ed in età pediatrica, alterazioni del microbiota, lipotossicità, endocrine disruptors), precoce riduzione della massa β -cellulare, fenotipo non obeso, precoce incremento della FPG, pre-diabete caratterizzato da IFG, e si giova di terapia con gliptine ed insulina.⁵⁶⁻⁶¹ Una delle caratteristiche più interessanti di questa forma di DM è, nonostante il fenotipo non obeso, la forte associazione con alcune componenti della sindrome metabolica quali ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia e carenza di colesterolo HDL;⁶² tali caratteristiche possono parzialmente rendere ragione della notevole aggressività, in termini di incidenza e progressione delle complicanze, che il DMT2B mostra quando esordisce in età adolescenziale.⁶³

Altri tipi specifici

In questo eterogeneo gruppo sono comprese forme molto diverse di DM, spesso di interesse pediatrico e per lo più di raro riscontro,⁶⁴⁻⁶⁶ e la cui esaustiva trattazione esula dagli scopi di questa monografia. Tuttavia, alcuni aspetti relativi a queste forme di DM meritano di essere tenuti a mente dall'internista, in quanto riscontrabili nella pratica clinica e potenzialmente fonte di incertezza in ambito diagnostico e terapeutico, anche per il clinico più esperto.

Tra i difetti genetici della funzione β -cellulare è compreso il diabete mellito del giovane ad esordio adulto (*maturity onset diabetes of the young*, MODY), che colpisce circa il 5% dei soggetti in cui il DM viene diagnosticato prima dei 40 anni di età, comprende diverse forme monogeniche di DM, autosomiche dominanti, generalmente diagnosticate in età giovanile (di solito prima dei 25 anni di età), ad esordio non chetoacidotico, caratterizzate da difettosa secrezione insulinica, con fenotipo non obeso e minima o assente insulino-resistenza, spesso trattate con successo con sulfoniluree.⁶⁶⁻⁶⁸

Tali forme sono di interesse per l'internista perché, se riscontrate in età non pediatrica, possono essere fonte di misdiagnosi e di trattamento inadeguato, dovendo essere differenziate dal LADA (che però mostra positività per DAA) e dal DMT2 ad esordio giovanile (che è di solito obeso): per agevolare la diagnosi di MODY è possibile utilizzare delle app dedicate e validate,⁶⁹ ma per una più accurata diagnosi può essere necessario il ricorso a metodiche di biologia molecolare.

Di interesse dell'internista possono certamente essere le forme di DM dovute a *malattie del pancreas esocrino*, quali pancreatite acuta, pancreatite fibrocalcolotica, traumi, infezioni, pancreasectomia, fibrosi cistica ed emocromatosi: in questi casi è necessario che il danno al pancreas esocrino sia abbastanza esteso da coinvolgere anche le isole, determinando una significativa riduzione della massa β -cellulare. Nel carcinoma pancreatico, invece, il DM può comparire anche

con lesioni neoplastiche ad estensione minima. La crescente prospettiva di vita dei soggetti affetti da fibrosi cistica ha determinato un parallelo incremento della prevalenza del diabete mellito correlato a fibrosi cistica (*cystic fibrosis-related diabetes*, CFRD), che colpisce il 20% degli adolescenti ed il 50% degli adulti con fibrosi cistica, e che è caratterizzato da cattivo stato nutrizionale, pneumopatia severa, elevata mortalità, traendo giovamento dal trattamento insulinico.^{6,70}

Sono diverse le *endocrinopatie* che possono determinare la comparsa o il peggioramento di un pre-esistente DM. Diversi ormoni (rispettivamente: ormone della crescita, glucagone, catecolamine, cortisolo) antagonizzano l'azione dell'insulina, inducendo insulino-resistenza. In condizioni di eccesso di tali ormoni (rispettivamente: acromegalia, glucagonoma, feocromocitoma, S. di Cushing) è possibile evidenziare diglicemia o un DM conclamato; tuttavia, va sottolineato che, in quest'ultimo caso, il DM conclamato compare soltanto in soggetti con pre-esistente difetto di secrezione insulinica. Più complesso ed articolato è il ruolo degli ormoni tiroidei nella modulazione del compenso glicometabolico, ma è possibile affermare che, nella tireotossicosi, l'eccesso di ormoni tiroidei induce insulino-resistenza ed iperglicemia.⁷¹ Viceversa, altri ormoni (aldosterone e somatostatina) possono inibire la secrezione insulinica, per cui un eccesso di tali ormoni può, di per sé, provocare un DM franco. Generalmente, la risoluzione dell'endocrinopatia è seguita dalla risoluzione dell'iperglicemia.

I farmaci che possono essere coinvolti nel DM farmaco-indotto sono innumerevoli, e possono essere raggruppati in base al meccanismo diabetogeno (Tabella 4).^{72,73}

Il termine diabete post-trapianto (*post-transplantation diabetes mellitus*, PTDM) descrive la presenza di DM in un contesto post-trapianto d'organo, indipendentemente dal momento dell'esordio del diabete.^{6,74} Nelle settimane successive ad un trapianto d'organo è molto frequente il riscontro di iperglicemia, spesso in-

Tabella 4. Meccanismi d'azione del diabete mellito farmaco-indotto.

| Deficit insulinico e insulino-resistenza | Deficit insulinico | Insulino-resistenza |
|--|---|-------------------------------|
| Antipsicotici atipici | β -bloccanti | Agonisti β -adrenergici |
| Glucocorticoidi | Inibitori della calcineurina | Ormone della crescita |
| Acido nicotinico | Diazossido | Megestrololo |
| Inibitori delle proteasi | Didanosina | Ormoni tiroidei |
| Statine | Difenilidantoina Gatifloxicina L-asparaginasi Pentamidina Diuretici tiazidici α -interferon | |

quadrabile come iperglicemia da stress o steroideo-correlata: tale iperglicemia può risolversi spontaneamente o, invece, divenire permanente, configurando un vero e proprio DM.⁷⁵ La FPG e l'A1c possono essere utilizzati nello screening del PTDM, ma l'OGTT è considerato come il gold standard, e va eseguito quando la terapia immunosoppressiva sia effettuata a dosaggi stabili ed in assenza di infezioni acute.^{74,76} Il riscontro di PTDM non costituisce una controindicazione alla prosecuzione della terapia immunosoppressiva, anche se non è chiaro se esista un trattamento antidiabetico ideale in queste forme di DM.

Il DM malnutrizione correlato (*malnutrition related diabetes mellitus*, MRDM), è riscontrabile in paesi tropicali, ed è stato ben descritto in India; ha un'etiologia ignota, ma è sempre presente malnutrizione attuale o pregressa, si riscontra soprattutto in maschi di età giovane adulta, è frequentemente associato con danno pancreatico esocrino (calcificazioni pancreatiche e/o fibrosi, steatorrea).⁷⁷

Diabete gestazionale

Relativamente alla gravidanza, il DM può manifestarsi con tre diverse modalità:^{5,6} i) diabete pregestazionale. È un DMT1 o DMT2, noto prima del concepimento; ii) diabete manifesto (*overt diabetes in pregnancy*, ODP). È un DMT1 (più raramente) o DMT2 (più frequentemente, a causa della pandemia di obesità nelle donne in età fertile) misconosciuto, che viene diagnosticato alla prima visita in corso di gravidanza, durante la quale la misurazione della glicemia a digiuno e/o dell'A1c e/o della glicemia random mostrano valori coerenti, rispettivamente, con i criteri A e/o C e/o D mostrati in Tabella 1 per i soggetti non in gravidanza. In altri termini, l'OPD non è un'entità nosografica a parte; iii) diabete gestazionale propriamente detto (*gestational diabetes mellitus*, GDM). Viene diagnosticato in gravidanza, di solito durante il secondo o terzo trimestre, mostra alterazioni fisiopatologiche simili a quelle del DMT2, in genere regredisce dopo il parto ma può ripresentarsi a distanza di tempo come un DMT2. Esso può essere considerato come un'entità nosografica a sé stante, con criteri diagnostici specifici. Esiste una lunga e complessa controversia su quali gravide (tutte o soltanto quelle considerate a rischio) e con quale procedura eseguire lo screening (a due tempi: OGTT con 50 ed eventualmente con 100 grammi di glucosio; oppure ad un tempo: OGTT con 75 grammi di glucosio) nonché con quali criteri diagnostici (dell'*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, IADPSG; oppure di Carpenter e Coustan; oppure del NDDG) considerare la diagnosi di GDM. La procedura ed i criteri diagnostici proposti dall'IADPSG rappresentano l'opzione più semplice e quella che potrebbe avere maggiore costo-efficacia: OGTT alla 24°-28° setti-

mana (a tutte le donne gravide, secondo le raccomandazioni ADA), con diagnosi di GDM nel caso di glicemia ≥ 92 mg% a digiuno e/o, ≥ 180 mg% un'ora dopo e/o ≥ 153 mg% due ore dopo il carico orale con 75 grammi di glucosio.^{16,78-81} Peraltro, nelle donne ad alto rischio (indice di massa corporea ≥ 30 kg/m²; pregresso GDM; IFG pregressa o alla prima visita in corso di gravidanza) potrebbe essere opportuno anticipare lo screening alla 16°-18° settimana di gestazione e ripeterlo, e negativo, alla 24°-28° settimana di gestazione.

Limiti della classificazione tradizionale

La dicotomia DMT1-DMT2 è l'elemento su cui si fonda la classificazione del DM che è universalmente accettata da molti anni, e che ha il grande merito di consentire al clinico un inquadramento semplice e rapido della maggior parte dei casi di DM, suggerendo un approccio terapeutico basato sull'insulina (nel DMT1) o su farmaci agenti sulla resistenza insulinica (nel DMT2A), piuttosto che sull'insulina e/o su farmaci agenti sulla secrezione insulinica (nel DMT2B).

Tuttavia, tale classificazione dicotomica, in cui i fenotipi del DM vengono inquadrati attraverso parametri quali presenza di autoimmunità, deficit di secrezione insulinica con tendenza alla chetosi (DMT1) o resistenza insulinica con o senza obesità (DMT2), presenta anche diversi limiti: i) l'autoimmunità β -cellulare, prima considerata esclusiva del DMT1, è invece presente anche in soggetti clinicamente inquadrabili come affetti da DMT2, alcuni dei quali presentano positività per i GADA (nel 5-10% dei casi),⁸² o mostrano reattività T-cellulare nei confronti di antigeni insulari;⁸³ ii) un precoce deficit di secrezione insulinica, ritenuto peculiare del DMT1, può non essere evidente in alcuni casi di DMT1, come ad esempio nelle forme di LADA ad esordio più lento e, al contrario, essere ben evidente in alcune forme di DMT2, come ad esempio nel DMT2B;⁴⁹ iii) la tendenza a sviluppare chetosi, considerata tipica del DMT1, può invece non essere riscontrabile nel DMT1 e, al contrario, essere riscontrabile in alcuni casi di DMT2; tale concetto è ben rappresentato dal KPD che, sebbene inquadrato formalmente nell'ambito del DMT1B, può avere caratteristiche fenotipiche molto più simili al DMT2;^{84,85} iv) esistono soggetti con DM che mostrano sia una franca positività auto-anticorpale che una chiara evidenza di resistenza insulinica, spesso con familiarità mista per DMT1 e DMT2, configurando forme di DM con variabile evidenza delle diverse componenti fisiopatologiche e cliniche sia del DMT1 che del DMT2, inclusi casi in cui sia quasi impossibile stabilire quali siano le componenti più prevalenti (cosiddetto *diabete doppio*);⁸⁶ v) diversi farmaci antidiabetici, il cui impiego viene tradizionalmente riservato al DMT2, si

stanno sempre più dimostrando efficaci anche nel DMT1, mentre in alcune forme di DMT2 può essere molto utile la terapia insulinica, rendendo sempre meno utile la dicotomia DMT1-DMT2, e sempre più articolata una classificazione del DM che sia orientata al trattamento più appropriato (Figura 6).^{15,87-92}

La proposta di nuova classificazione del DM

Negli ultimi anni, le conoscenze sulla fisiopatologia del DM si sono straordinariamente accresciute, unitamente al vertiginoso incremento della disponibilità di nuove classi di farmaci in grado di agire specificatamente su uno o su più specifici meccanismi fisiopatologici, rendendo più che mai attuale il tentativo di modificare radicalmente la classificazione del DM.^{93,94}

Infatti, il *modello fisiopatologico β-cellula-centrico* presuppone che il difetto primario di tutte le forme di DM sia sempre riconducibile ad alterazioni della massa e/o funzione β-cellulare: l'interazione tra β-cellule geneticamente suscettibili ed una serie di elementi patogenetici, quali insulino-resistenza, fattori ambientali (dieta, attività fisica, microbiota, ...), autoimmunità, flogosi determinano, attraverso alterazioni della massa e/o funzione β-cellulare, l'ampissimo range di fenotipi inclusi nella definizione di DM.^{95,96}

I meccanismi attraverso i quali tali elementi patogenetici inducono il danno β-cellulare possono essere: riduzione dell'effetto incretinico, iperglucagonemia, aumentata lipolisi del tessuto adiposo, ridotta utilizzazione muscolare del glucosio, aumentata produzione epatica di glucosio, aumentato introito calorico ed ipertono simpatico, anomalie del microbiota intestinale, aumentato assorbimento intestinale del glucosio,

aumentato riassorbimento tubulare renale del glucosio, autoimmunità e flogosi sistemica e/o pancreatica, deficit secretorio insulinico (Tabella 5).⁹⁷ È bene sottolineare che tutti i meccanismi suindicati possono essere variamente riscontrabili sia nei soggetti tradizionalmente inquadrati come affetti da DMT1 che in quelli tradizionalmente definiti come affetti da DMT2.

Una classificazione basata sul riconoscimento del peso relativo che ciascuno di tali meccanismi ha nella fisiopatologia del DM, per ciascun paziente, può avere almeno due vantaggi rispetto alla classificazione tradizionale, in quanto consente di: i) caratterizzare più accuratamente qualsiasi forma di DM; ii) supportare un approccio terapeutico diretto alle alterazioni fisiopatologiche specifiche per ciascun paziente, e dunque porre le basi per un approccio terapeutico personalizzato.

Uno dei principali problemi di tale proposta di classificazione è rappresentato dalla scelta dei parametri clinici e laboratoristici utili ad identificare i meccanismi fisiopatologici su cui mirare la terapia: i parametri illustrati in Tabella 5 possono essere considerati più come un suggerimento piuttosto che come un'indicazione validata, ma danno contezza di come l'internista possa tentare di riconoscere i meccanismi fisiopatologici più rilevanti di ogni singolo caso di DM, senza ricondurli alla potenzialmente ambigua e fallace dicotomia DMT1-DMT2, e spesso consentendo l'individuazione del farmaco (o, più spesso, dei farmaci) più appropriati.^{15,97}

Epidemiologia clinica del DM

Attualmente il DM colpisce 415 milioni di persone in tutto il mondo, pari a circa il 9% della popolazione

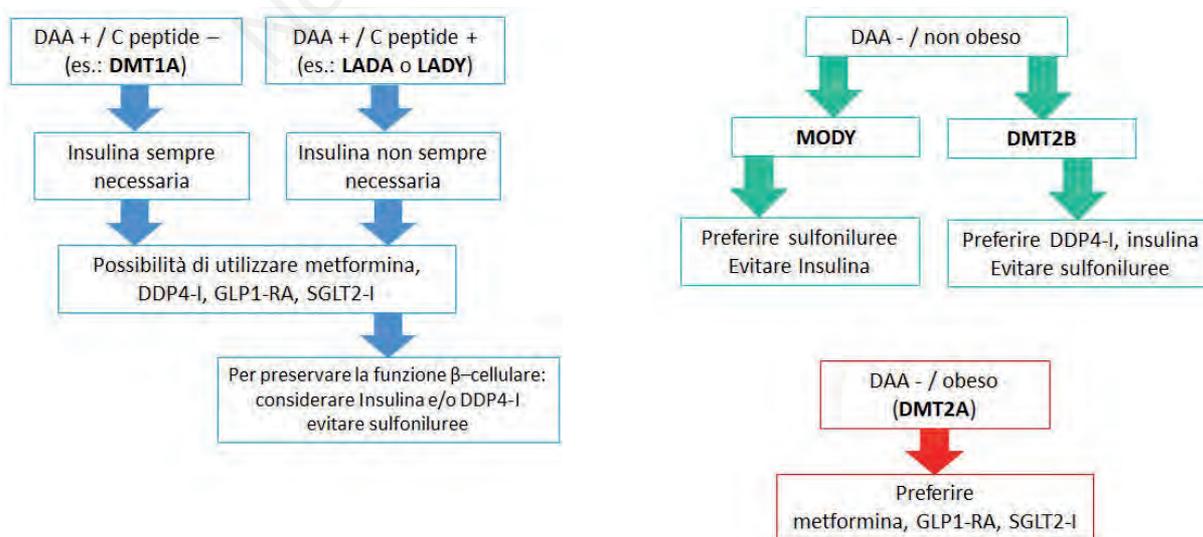


Figura 6. Proposta di inquadramento clinico-terapeutico del diabete mellito (DM).

adulta mondiale, e causa direttamente la morte di circa 5 milioni di persone ogni anno, con un costo pari al 12% della spesa sanitaria globale. Si stima che oltre 500.000 bambini nel mondo siano affetti da DMT1, e che circa 1/7 delle gravidanze sia complicata dal GDM. Peraltro, entro il 2040, la prevalenza del DM aumenterà fino al 10% della popolazione adulta mondiale, colpendo circa 640 milioni di persone.

In Europa, il 9,1% della popolazione è affetta da DM, pari a oltre 60 milioni di persone, e contribuisce direttamente alla morte di circa 600.000 persone ogni anno; inoltre, l'Europa è il continente con la maggiore prevalenza di DMT1, che colpisce circa 140.000 bambini europei.⁹⁸

In Italia, i dati forniti dall'ISTAT e, soprattutto dall'Osservatorio ARNO, ci consentono di affermare che i casi di DM noto sono oltre 3.500.000, e di stimare la prevalenza del DM in oltre il 6,2% della popolazione generale (6,6% dei maschi e 5,9% delle femmine), ma tale dato è certamente superiore all'8% se si considerano sia i limiti delle modalità di rilevazione statistica che il rilevante numero di casi di DM misconosciuto. La prevalenza del DM aumenta con l'età, passando dallo 0,3% della popolazione pediatrico-adolescenziale, fino al 21,0% delle donne ed al 26,1% degli uomini di età >80 anni.⁹⁹ La prevalenza del DM in Italia

è quasi raddoppiata negli ultimi 30 anni, a fronte di una riduzione della mortalità del 20%, e di un'età di diagnosi che va progressivamente anticipandosi.

Il DM correla con lo svantaggio socio-economico e con il sesso, sia in termini di prevalenza che di mortalità: la prevalenza del DM, nelle donne di 65-74 anni con laurea o diploma è pari al 6,8%, mentre in quelle con un più basso livello di istruzione è pari al 13,8%; le donne con più basso livello di istruzione hanno una mortalità 2,3 volte > rispetto alle donne laureate. Inoltre, la prevalenza del DM e la mortalità correlate sono più elevate nelle regioni meridionali, dove, peraltro è > la prevalenza dell'obesità.¹⁰⁰

In Italia, due dati epidemiologici sono di particolare rilievo per l'internista ospedaliero: i) le due principali cause di ricovero ospedaliero delle persone con DM sono lo scompenso cardiaco (17,0 ricoveri anno/1000 persone con DM) e le malattie polmonari (12,1 ricoveri anno/100 persone con DM), cioè due condizioni che rappresentano anche le più frequenti cause di ricovero in Medicina Interna; ii) la % di persone anziane ricoverate con DM aumenta progressivamente dal 15%, nella fascia di età tra i 65 ed 69 anni, fino a quasi il 25%, nella fascia di età ≥85 anni, cioè aumenta nelle fasce di età che sempre di più rappresentano i ricoverati in Medicina Interna.¹⁰¹ In con-

Tabella 5. Proposta di nuova classificazione del diabete mellito.

| Meccanismi fisiopatologici | Esempi di parametri potenzialmente utili ad indentificare gli specifici meccanismi fisiopatologici | Esempi di farmaci potenzialmente utili ad agire sugli specifici meccanismi fisiopatologici |
|--|--|--|
| Difetto di massa/Secrezione β-cellulare | Dosaggio del C-peptide Biologia molecolare per MODY | Insuline Sulfoniluree Glinidi |
| Difetto di azione incretinica | | GLP1-RA DDP4-I Metformina |
| Iperglucagonemia | Tendenza alla chetosi | DDP4-I |
| Aumentata lipolisi del tessuto adiposo | Dislipidemia aterogena, BMI, Circonferenza ombelicale | Pioglitazone Metformina |
| Ridotta utilizzazione muscolare del glucosio | | Pioglitazone Metformina |
| Aumentata produzione epatica di glucosio | Iperglicemia a digiuno | Metformina Pioglitazone |
| Aumentato introito calorico/pertono simpatico | BMI, diario alimentare Test autonomici | GLP1-RA Anoressizzanti |
| Anomalie del microbiota intestinale | | Probiotici Metformina |
| Aumentato assorbimento intestinale di glucosio | | Inibitori dell'α-glicosidasi |
| Aumentato riassorbimento tubulare renale di glucosio | | Inibitori del SGLT2-I |
| Autoimmunità/Flogosi sistemica o pancreatica | DAA, indici di flogosi | Immuno-modulatori Anti-infiammatori |

BMI, *body mass index*; DAA, *diabetes associated autoantibodies*; DDP4-I, *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*; GLP1, *glucagon-like peptide-1 receptor agonists*; SGLT2-I, *sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*.

clusione, il DM rappresenta un enorme problema di salute pubblica ed una condizione che, molto frequentemente, incrementa la complessità dei casi clinici che l'internista ospedaliero è chiamato ad affrontare.

Bibliografia

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
2. Shah MS, Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circ Res* 2016 May 27;118(11):1808-29.
3. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LTH, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC: Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994; 308:1323-1328.
4. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A, Sous ES, Ali MA. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997; 20:785-791.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1): S81–S90.
6. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Standards of Medical Care in Diabetes – 2018*. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S13-S27.
7. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988–2006. *Diabetes Care* 2010; 33:562–568.
8. Lacy ME, Wellenius GA, Sumner AE, Correa A, Carnethon MR, Liem RI, et al. Association of sickle cell trait with hemoglobin A1C in African Americans. *JAMA* 2017;317:507–515.
9. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167.
10. World Health Organization, World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006. pp. 1-50.
11. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-34.
12. Warren B, Pankow JS, Matsushita K, Punjabi NM, Daya NR, Grams M, Woodward M, Selvin E. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jan;5(1):34-42.
13. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119–1131.
14. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373:1798–1807.
15. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lenmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia* 2016; 59:13–20
16. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039-1057, 1979
17. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser.,no. 727).
18. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314:1360–1368.
19. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type I diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358:221–229.
20. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383:69–82.
21. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark A, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015 Oct;38(10):1964-74.
22. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov; 64:101-12.
23. Eringsmark Regnell S, Lernmark A. The environment and the origins of islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30:155–160.
24. Craig ME, Nair S, Stein H, Rawlinson WD. Viruses and type 1 diabetes: a new look at an old story. *Pediatr Diabetes* 2013; 14:149–158.
25. Stene LC, Gale EA. The prenatal environment and type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013;56:1888–1897.
26. Roep BO, Peakman M. Antigen targets of type 1 diabetes autoimmunity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a007781.
27. Ziegler AG, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2012;55: 1937–1943.
28. Parikka V, Nantö-Salonen K, Saarinen M, Simell T, Ilonen J, Hyöty H, Veijola R, Knip M, Simell O. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 2012;55: 1926–1936
29. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al.; TEDDY Study Group. The 6 year incidence of diabetes associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015; 58:980–987
30. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1999;48: 460–468.
31. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen

- J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013 Jun 19;309(23):2473-9.
32. Krischer JP; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. The use of intermediate endpoints in the design of type 1 diabetes prevention trials. *Diabetologia* 2013; 56: 1919–1924
 33. Veijola R, Koskinen M, Helminen O, Hekkala A. Dysregulation of glucose metabolism in preclinical type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016 Jul;17 Suppl 22:25-30.
 34. Sosenko JM, Skyler JS, Beam CA, Krischer JP, Greenbaum CJ, Mahon J, Rafkin LE, Matheson D, Herold KC, Palmer JP; Type 1 Diabetes TrialNet and Diabetes Prevention Trial–Type 1 Study Groups. Acceleration of the loss of the first-phase insulin response during the progression to type 1 diabetes in Diabetes Prevention Trial–Type 1 participants. *Diabetes* 2013;62: 4179–4183.
 35. Ferrannini E, Mari A, Nofrate V, Sosenko JM, Skyler JS; DPT-1 Study Group. Progression to diabetes in relatives of type 1 diabetic patients: mechanisms and mode of onset. *Diabetes* 2010; 59: 679–685.
 36. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, Krischer JP, Cuthbertson D, Matheson D, Skyler JS. Glucose and C-peptide changes in the perionset period of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes Care* 2008;31: 2188–2192.
 37. Brancato D, Saura G, Fleres M, Ferrara L, Scorsone A, Aiello V, Di Noto A, Spano L, Provenzano V. Prognostic accuracy of continuous glucose monitoring in the prediction of diabetes mellitus in children with incidental hyperglycemia: receiver operating characteristic analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Jul;15(7):580-5.
 38. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, Krischer JP, Cuthbertson D, Mahon J, Greenbaum CJ, Cowie CC, Skyler JS; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Incident dysglycemia and progression to type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes Care* 2009; 32:1603–1607.
 39. Helminen O, Pokka T, Tossavainen P, Ilonen J, Knip M, Veijola R. Continuous glucose monitoring and HbA1C in the evaluation of glucose metabolism in children at high risk for type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 120: 89-96.
 40. Lin W, Chen C, Guan H, Du X, Li J. Hospitalization of elderly diabetic patients: characteristics, reasons for admission, and gender differences. *BMC Geriatr* 2016; 16: 160.
 41. Sokolowska M, Chobot A, Jarosz-Chobot P. The honeymoon phase – what we know about the factors that can modulate the remission period in type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2016; 22: 66-70.
 42. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42: 359-362.
 43. Tanaka S, Aida K, Nishida Y, Kobayashi T. Pathophysiological mechanisms involving aggressive islet cell destruction in fulminant type 1 diabetes. *Endocr J* 2013; 60: 837-845.
 44. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010 Dec 9;363(24):2339-50.
 45. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383: 1068-83.
 46. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999 Sep;104(6):787-94.
 47. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R; Baltimore Longitudinal Study of Aging. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes*. 2003; 52: 1475-84.
 48. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 Suppl 2: S151-6.
 49. Narayan KM. Type 2 Diabetes: Why We Are Winning the Battle but Losing the War? 2015 Kelly West Award Lecture. *Diabetes Care* 2016; 39: 653–663.
 50. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *N Engl J Med* 1988; 319: 1500–1505.
 51. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Beta cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio Metabolism (SAM) study. *Diabetologia* 2004;47: 31–39.
 52. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Beta cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes mellitus: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 493–500.
 53. Abdul-Ghani M, Jenkinson C, Richardson D, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES). *Diabetes* 2006; 55:1430–1435.
 54. Abdul-Ghani M, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130–1139.
 55. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58: 773-95.
 56. Gujral UP, Pradeepa R, Weber MB, Narayan KM, Mohan V. Type 2 diabetes in South Asians: similarities and differences with white Caucasian and other populations. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1281:51–63
 57. Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes in migrant south Asians: mechanisms, mitigation, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:1004–1016
 58. Gujral UP, Narayan KM, Pradeepa RG, et al. Comparing type 2 diabetes, prediabetes, and their associated risk factors in Asian Indians in India and in the U.S.: the CARRS and MASALA Studies. *Diabetes Care* 2015; 38:1312–1318.
 59. Is the "South Asian Phenotype" Unique to South Asians?: Comparing Cardiometabolic Risk Factors in the CARRS and NHANES Studies. Patel SA, Shivashankar R, Ali MK, Anjana RM, Deepa M, Kapoor D, Kondal D, Rautela G, Mohan V, Narayan KM, Kadir MM, Fatmi Z, Prabhakaran D, Tandon N; CARRS Investigators. *Glob Heart*. 2016 Mar;11(1):89-96. e3.
 60. Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V. Diabetes in

- South Asians: is the phenotype different? *Diabetes* 2014; 63:53–55.
61. Gujral UP, Vittinghoff E, Mongraw-Chaffin M, Vaidya D, Kandula NR, Allison M, Carr J, Liu K, Narayan KMV, Kanaya AM. Cardiometabolic Abnormalities Among Normal-Weight Persons From Five Racial/Ethnic Groups in the United States: A Cross-sectional Analysis of Two Cohort Studies. *Ann Intern Med.* 2017 May 2;166(9):628-636.
 62. Amutha A, Anjana RM, Venkatesan U, Ranjani H, Unnikrishnan R, Venkat Narayan KM, Mohan V, Ali MK. Incidence of complications in young-onset diabetes: Comparing type 2 with type 1 (the young diab study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 123: 1-8.
 63. Flannick J, Johansson S, Njølstad PR. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12: 394-406.
 64. Triplitt C, Solis-Herrera C, Reasner C, DeFronzo RA, Cersosimo E. Classification of Diabetes Mellitus. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Mar 9.
 65. <http://www.diabetesgenes.org/content/information-known-types-rare-diabetes>, consultato il 20/08/2017
 66. Amed S, Oram R. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Making the Right Diagnosis to Optimize Treatment. *Can J Diabetes* 2016;40: 449-454.
 67. Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Can J Diabetes* 2016; 40: 455-461.
 68. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes: Implementation of translational genomic research towards precision medicine. *J Diabetes.* 2016;8: 782-795.
 69. <http://www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-calculator>, consultato il 20/08/2017
 70. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, Robinson KA, Sabadosa KA, Stecenko A, Slovis B; CFRD Guidelines Committee. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010; 33: 2697–2708.
 71. Guastamacchia E, Triggiani V, Aglialoro A, Aiello A, Ianni L, Maccario M, Zini M, Giorda C, Guglielmi R, Betterle C, Attanasio R, Borretta G, Garofalo P, Papini E, Castello R, Ceriello A. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) & Italian Association of Clinical Diabetologists (AMD) Position Statement: Diabetes mellitus and thyroid disorders: recommendations for clinical practice. *Endocrine.* 2015; 49: 339-52.
 72. Repaske DR. Medication-induced diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2016 Sep;17(6):392-7.
 73. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4:583-95.
 74. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, Berlakovich G, Krebs M, Kautzky-Willer A, Schernthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohnney S, Säemann MD. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 2014; 14:1992–2000.
 75. Hecking M1, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Döller D, Tura A, Karaboyas A, Hörl WH, Wolzt M, Sharif A, Roden M, Moro E, Pacini G, Port FK, Säemann MD. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care* 2013; 36:2763–2771.
 76. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisaeter AV, Hjelmestaeth J. Fasting plasma glucose and glycosylated emoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88:429–434.
 77. Gill G. Diabetes in Africa - Puzzles and challenges. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18:249–251.
 78. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva AD, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. 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.
 79. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:768–773.
 80. Blumer I, 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.
 81. 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.
 82. Itariu BK, Stulnig TM. Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus - a mini-review. *Gerontology.* 2014; 60: 189-96.
 83. Brooks-Worrell BM, Reichow JL, Goel A, Ismail H, Palmer JP. Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2011; 34: 168-73.
 84. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, Hampe CS, Gaur L, Lernmark A, Maldonado MR.
 85. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2575-9.
 86. Tuomi T. Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common? *Diabetes.* 2005 Dec;54 Suppl 2: S40-5.
 87. Lebovitz HE. Adjunct therapy for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:326–334
 88. Munir KM, Davis SN. The treatment of type 1 diabetes mellitus with agents approved for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16:2331–2341.
 89. Renukuntla VS, Ramchandani N, Trast J, Cantwell M, Heptulla RA. Role of glucagon-like peptide-1 analogue versus amylin as an adjuvant therapy in type 1 diabetes

- in a closed loop setting with ePID algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8:1011–1017.
90. Tafuri KS, Godil MA, Lane AH, Wilson TA. Effect of pioglitazone on the course of newonset type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5:236–239.
 91. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, Li X, Leslie RD, Wang X, Zhou Z. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains b-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: E876–E880.
 92. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris AG, Kasichayanula S, Bogle A, Iqbal N, List J, Griffen SC. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care* 2015; 38:412–419.
 93. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr; 58: 773–795.
 94. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JP, Ratner RE. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* 2017; 66:241-255.
 95. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36 Suppl 2: S127-38.
 96. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014; 383:1068-83.
 97. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*. 2016; 39: 179-86.
 98. <http://www.diabetesatlas.org/>, consultato il 20/08/2017.
 99. https://www.istat.it/it/files/2017/07/REPORT_DIABETE.pdf?title=Il+diabete+in+Italia+-+20%2Fflug%2F2017+-+Testo+integrale+e+nota+metodologica.pdf, consultato il 20/08/2017.
 100. www.diabeteitalia.it/download.aspx?sfn=8013c180-7281-45ce-bc49-eb63ec6f39ae, consultato il 20/08/2017.
 101. <http://www.siditalia.it/pdf/2017%20%20SID%20%20Osservatorio%20ARNO%20Diabete%20Anziani.pdf>, consultato il 20/08/2017.

Up-date degli studi disponibili

Paola Gnerre,¹ Tiziana Marcella Attardo,² Ada Maffettone,³ Giampietro Beltramello⁴

¹Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona; ²Medicina Interna, Ospedale Barone Lombardo, Canicattì (AG); ³Medicina Interna, AORN dei Colli, Napoli; ⁴Libero professionista, Bassano del Grappa (VI), Italia

Introduzione

Qui di seguito riproponiamo tutta la rassegna di studi che hanno condotto alle attuali conoscenze sulla terapia antidiabetica e sul ruolo e funzione dei farmaci antidiabetici. L'attuale concetto di personalizzazione della terapia antidiabetica con un approccio decisionale clinico che si applica al singolo soggetto con l'obiettivo di ottimizzare le risposte terapeutiche e di armonizzare le migliori tollerabilità e compliance possibili deriva dai risultati dei vari trials che si sono succeduti negli anni. La lezione che ci viene da grandi trial quali l'ACCORD, l'ADVANCE e il VADT è quella di aver dimostrato come il perseguimento di un compenso glicemico troppo stretto e in tempi rapidi, nei soggetti d'età avanzata e con complicanze cardiovascolari, sia non solo non benefico ma addirittura rischioso e questo ha permesso di sviluppare percorsi di intervento personalizzato.

Altri studi (TECOS, SAVOR-TIMI, EXAMINE, ELIXA) sono una risposta al fatto che di recente le autorità regolatorie richiedano per la messa in commercio una valutazione completa del profilo di sicurezza cardiovascolare dei nuovi farmaci antidiabetici. Questi studi di safety cardiovascolare sono intesi, quindi, non per dimostrare un beneficio aggiuntivo dei farmaci ma una loro non-inferiorità, cioè per garantire che non comportino rischi aggiuntivi per il paziente sotto il profilo cardiovascolare.

Studi presi in esame

Lo studio DCCT/EDIC

Lo studio UKPDS/UKPDS Follow up

Lo studio ACCORD

Lo studio ADVANCE

Lo studio VADT: la terapia intensiva previene gli eventi CV?

Lo studio TECOS: sitagliptin e safety cardiovascolare
Lo studio SAVOR-TIMI: saxagliptin e safety cardiovascolare

Lo studio EXAMINE: alogliptin e safety cardiovascolare

Lo studio EMPA-REG OUTCOME

ORIGIN: sicurezza di una insulina block-buster

ELIXA: affidabilità di un GLP1-R agonista prandiale
LEADER e SUSTAIN-6: rivincita dei GLP1-R agonisti non prandiali

Lo studio DCCT/EDIC

Partendo dall'evidenza, che il trattamento intensivo antidiabetico riduceva il rischio di complicanze microvascolari e neurologiche nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1, lo studio DCCT,¹ *Diabetes Control and Complications Trial*, confrontò un trattamento antidiabetico intensivo con tre o più insuline al giorno o con microinfusore con un trattamento convenzionale basato sulla somministrazione di una o due insuline al giorno sullo sviluppo e sulla progressione delle complicanze vascolari precoci quali, la retinopatia e la nefropatia, e delle complicanze neurologiche periferiche, in pazienti affetti da Diabete mellito tipo 1. Lo studio arruolò 1441 affetti di età compresa tra 13 e 39 anni che furono randomizzati in un braccio ditrattamento intensivo o convenzionale e trattati per una mediana di 6,5 anni tra il 1983 e il 1993. La riduzione del rischio di retinopatia fu del 63% (76% primaria, 54% secondaria) quella di neuropatia del 60% (69% primaria, 57% secondaria), quella di nefropatia del 39-54% (34-44% primaria e 43-56% secondaria), a seconda degli obiettivi di albuminuria valutata nelle 24 ore (>40 mg o >300 mg). Il trend di riduzione del valore dell'emoglobina glicata era significativamente associato con il maggior effetto positivo del trattamento intensivo sul rischio CV. Questo studio segnò la vera rivoluzione nel trattamento dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 perché da allora tutte le persone con diabete di tipo 1 vengono indirizzati verso la terapia intensiva, diventata a tutt'oggi una prassi consolidata.

Corrispondente: Paola Gnerre, Medicina Interna, Ospedale San Paolo, via Genova n. I-17100 Savona, Italia.
Tel.: +39.0198404358 - Fax: +39.0198404583.
E-mail: pgnerre@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Gnerre et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):20-32

Il 93% di questi furono poi seguiti fino al 1 Dicembre 2005 nel corso dello studio epidemiologico osservazionale EDIC,² *Observational Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study*. Durante il follow up durato 17 anni si registrarono 46 eventi cardiovascolari (definiti come infarto miocardico non fatale, ictus, morte per malattia cardiovascolare, angina, o rivascolarizzazione coronarica) in 31 pazienti che avevano ricevuto un trattamento intensivo e 98 eventi in 52 pazienti in trattamento convenzionale. Questo dimostrò come il trattamento intensivo riduceva il rischio di ogni evento CV del 42% e in particolare il rischio di IMA, ictus o morte per eventi cardiovascolari del 57%. Questi risultati sono stati confermati nelle successive periodiche revisioni dei ricercatori che continuano ancor oggi a partecipare allo studio EDIC. Entrambi gli studi hanno quindi dimostrato inequivocabilmente come il trattamento diabetico intensivo ha un effetto benefico sul rischio CV in pazienti affetti da DM tipo 1.²

Lo studio UKPDS/UKPDS Follow up

Analoghi risultati furono confermati anche nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2: lo studio UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, dimostrò infatti come un trattamento aggressivo riduca o rallenta l'insorgenza delle complicanze microvascolari nei pazienti affetti da Diabete mellito tipo 2. Questo studio clinico randomizzato, multicentrico fu condotto in Inghilterra tra il 1977 e il 1997 e confrontò vari schemi di trattamento antidiabetico (dieta *versus* sulfoniluree, e/o metformina e/o insulina) e anti-ipertensivo (ACE-inibitori e betabloccanti) in persone affette da diabete mellito tipo 2. Alla fine degli anni 70 il diabete mellito tipo 2 era percepito come meno dannoso rispetto al diabete mellito tipo 1. Se era ben noto come un buon compenso glicemico ridusse la progressione della malattia microvascolare poco o nulla si sapeva degli eventuali effetti sul danno macrovascolare. Si evitava di trattare intensamente il paziente per la paura che il trattamento con sulfoniluree incrementasse la mortalità cardiovascolare e che alte concentrazioni insuliniche potessero incrementare l'ateroma. Pertanto i pazienti erano trattati in maniera più intensiva solo quando la dieta non funzionava e spesso dopo molti anni di malattia.

Da questo database di dati furono estratti dati che portarono ad una serie di pubblicazioni di cui le più significative sono UKPDS-33 (dieta contro uno o più farmaci ipoglicemizzanti), UKPDS-34 (dieta oppure metformina in soggetti sovrappeso), UKPDS-38 (controllo pressorio intensivo *versus* convenzionale), e UKPDS-80 (effetti duraturi del precedente trattamento ipoglicemizzante intensivo). Lo studio UKPD 33³ arruolò 3867 pazienti tra i 48-60 anni con neo diagnosi

di diabete di tipo 2 che furono randomizzati in un trattamento intensivo con sulfanilurea (clorpropamide, glibenclamide o glipizide) o insulina *versus* un trattamento convenzionale dietetico. Lo studio dimostrò come il trattamento intensivo riduceva il rischio di complicanze microvascolari ma in apparenza non di malattia macrovascolare.

Lo studio UKPD 34⁴ decretò la metformina, gold standard nel trattamento dei pazienti con diabete mellito tipo 2, se pur in quegli anni solo nei pazienti diabetici in sovrappeso. Furono arruolati 4075 pazienti con neo diagnosi di diabete mellito 2 randomizzati in due bracci di trattamento, in uno erano trattati con metformina nell'altro solo con terapia dietetica. I pazienti allocati con metformina comparati al trattamento convenzionale dietetico dimostrarono una riduzione del 42% di morte correlata alla patologia diabetica e del 36% per tutte le cause. Una successiva sottoanalisi confrontò i pazienti in trattamento con metformina *versus* altri antidiabetici (glibenclamide, clorpropamide o insulina). Nel confronto con gli altri farmaci ipoglicemizzanti la metformina dimostrava un miglior effetto per tutti gli end-point correlati al diabete e per tutte le cause di mortalità. Gli autori pertanto conclusero che dato che il trattamento intensivo con metformina riduceva il rischio di complicanze diaboliche, riduceva il peso ed era associata a minor rischio di ipoglicemia nei pazienti sovrappesi, la metformina dovesse essere considerata come il trattamento farmacologico di prima scelta nel paziente sovrappeso affetto da diabete mellito tipo 2.

Lo studio UKPD 38⁵ evidenziò invece il ruolo dell'ipertensione arteriosa associata al diabete nella patogenesi delle complicanze micro e macrovascolari dimostrando come un più stretto controllo pressorio (target pressorio <150/85 mmHg) nei pazienti affetti da diabete tipo 2 induca una riduzione significativa nel rischio di morte (32%) e di complicanze correlate al diabete (24%).

Il follow-up dopo 10 anni (UKPD 80⁶) dal trial di intervento confermò gli effetti benefici del trattamento intensivo ipoglicemizzante sulla riduzione del rischio micro vascolare e iniziò a ipotizzare un benefico effetto anche sulla riduzione di infarto miocardico e quindi sul rischio macrovascolare. Questa ipotesi portò allo sviluppo di due nuovi studi clinici, controllati e randomizzati, di ampie dimensioni, ACCORD,⁷ *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*, e ADVANCE,⁸ *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*, con l'obiettivo di definire i target metabolici nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2. L'ipotesi di partenza era che l'impiego di più farmaci potesse permettere un maggiore controllo della glicemia in pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Lo studio ACCORD

L'ACCORD⁷ reclutò 10.251 pazienti tutti canadesi o americani che dovevano o aver già avuto un evento cardiovascolare o essere comunque a rischio CV elevato in base ai fattori di rischio di cui erano portatori e con valori medi di emoglobina glicata intorno all'8%. I pazienti furono randomizzati a ricevere un trattamento ipoglicemizzante intensivo (con l'obiettivo di ottenere un'emoglobina glicata <6%) o un trattamento standard (emoglobina glicata pari a 7-7,9%). L'outcome primario era di tipo composito e includeva: infarto miocardico non fatale, stroke non fatale o decesso per cause cardiovascolari. Lo studio fu interrotto anticipatamente per il riscontro di una mortalità più elevata nel gruppo in trattamento intensivo rispetto al braccio in terapia standard (HR 0,90; P=0,16). Circa il 50% dei decessi riconosceva una causa cardiovascolare (attacco cardiaco, morte cardiaca improvvisa, scompenso, stroke, ecc.) dimostrando come una strategia intensiva possa indurre outcome peggiori e aumentare il rischio di complicanze macrovascolari. L'ACCORD incluse fra gli obiettivi della terapia intensiva anche il controllo della pressione arteriosa (pressione sistolica <120 mmHg, gruppo di controllo pressione sistolica <140 mmHg) e dell'assetto lipidico (fenofibrato versus placebo, simvastatina versus placebo). In seguito all'interruzione anticipata dello studio ACCORD fu promosso lo studio ADVANCE⁸ per confermare se effettivamente una terapia ipoglicemizzante aggressiva aumentasse la mortalità nei pazienti affetti da diabete tipo 2.

Lo studio ADVANCE

Lo studio ADVANCE⁸ arruolò 11.140 pazienti con diabete di tipo 2, età >55 anni, storia di eventi microvascolari maggiori o almeno un fattore di rischio per malattia vascolare. I pazienti furono randomizzati a ricevere un trattamento ipoglicemizzante standard o intensivo (gliclazide a rilascio modificato in associazione ad altri farmaci) con l'obiettivo di raggiungere valori di emoglobina glicata pari a 6,5%. L'end point primario era di tipo composito, eventi macrovascolari maggiori che includevano decesso per malattie cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o stroke non fatale, ed eventi microvascolari maggiori che includevano insorgenza o peggioramento di nefropatia o retinopatia. Il trattamento intensivo riduceva l'incidenza sia di eventi micro- e macrovascolari combinati (HR 0,90; P=0,01) senza un significativo effetto sugli eventi macrovascolari maggiori e riduceva l'incidenza degli eventi microvascolari maggiori (HR 0,86; P=0,01), soprattutto l'incidenza di nefropatia (HR 0,79; P=0,006), senza significativi effetti sulla re-

tinopatia (P=0,50). Dal punto di vista degli outcome di sicurezza i pazienti in trattamento intensivo presentavano più episodi di grave ipoglicemia rispetto al trattamento standard (HR 1,86). Le principali conclusioni dello studio ADVANCE indicavano quindi come un trattamento intensivo antidiabetico con un obiettivo di emoglobina glicata di 6,5% riduceva significativamente il rischio globale di complicanze diabetiche-gravi soprattutto per la riduzione della proteinuria, noto marcatore di rischio cardiovascolare.

L'aumento di mortalità osservato nello studio ACCORD ma non nello studio ADVANCE rimane a tutt'oggi inspiegabile. Ci sono comunque una serie di differenze fondamentali⁹ tra gli studi che probabilmente sono alla base di questi risultati in apparenza opposti. Nello studio ACCORD, i soggetti erano solo americani, avevano un diabete da più di 10 anni, avevano un valore di riferimento di HbA1c superiore, un indice di massa corporea più elevato (BMI), pressione sanguigna più bassa e dovevano raggiungere un valore di HbA1c <6%. La strategia intensiva ipoglicemizzante è stata effettuata con un approccio molto più aggressivo con una riduzione di HbA1c compresa tra l'1% e il 1,5% raggiunta entro 6 mesi a partire dal trattamento. Nello studio ADVANCE, la popolazione non era americana, il diabete durava in media da 8 anni il target di HbA1c da raggiungere era di 6,5% con una riduzione di HbA1c di 0,5%. La strategia di abbassamento del glucosio è stata molto più graduale. I risultati di questi studi hanno quindi posto le basi per i successivi principi della personalizzazione della terapia antidiabetica con la scelta degli obiettivi glicemici sulla base della tipologia del paziente.

Lo studio VADT

Diversi studi condotti su pazienti con diabete mellito di tipo 2 hanno valutato l'impatto della terapia glicemica intensiva sugli esiti macrovascolari, con risultati contrastanti.

L'UKPDS¹⁰ è stato il primo a dimostrare una tendenza non significativa verso la riduzione del rischio cardiovascolare (CV) tra i pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con terapia intensiva. Alla domanda se la cura intensiva del controllo glicemico nel diabete di tipo 2 serva a prevenire gli eventi cardiovascolari maggiori hanno dato una risposta grandi trials come l'ACCORD,⁷ l'ADVANCE⁸ e il VADT.¹¹

Nello studio VADT,¹¹ gli autori si sono posti la seguente domanda: *Tra gli individui con diabete mellito tipo 2 scarsamente controllato, il controllo glicemico intensivo riduce il rischio di complicanze macrovascolari?*

Nel VADT sono stati seguiti (in 20 centri partecipanti) 1.791 militari (di circa 60 anni d'età media), in compenso metabolico non ottimale (HbA1c >7,5% al-

l'arruolamento nello studio), assegnandoli a ricevere un trattamento intensivo (per coloro con BMI >27: metformina più rosiglitazone; per pazienti con BMI <27: metformina più glimepiride; in entrambi i casi le terapie erano consigliate alle dosi massimali) o una cura standard per il loro diabete (seguendo lo stesso protocollo ora descritto, ma con dosaggi dimezzati dei farmaci).

Obiettivo della terapia intensiva era la riduzione assoluta di HbA1c di 1,5% rispetto al gruppo di controllo.

Gli altri fattori di rischio cardiovascolare (CV) erano gestiti in maniera sovrapponibile, per entrambi i gruppi, secondo gli standard dell'*American Diabetes Association* (ADA). La durata media del diabete era di oltre 11 anni; circa il 40% dei pazienti aveva già avuto un evento CV (ma non nei 6 mesi precedenti l'inizio dell'osservazione clinica). I soggetti arruolati avevano un BMI <40 - venivano esclusi gli obesi severi -, una funzionalità renale accettabile (creatinina non superiore a 1,6 mg/dL) e livelli di transaminasi non superiori a 3 volte il limite massimo di normalità. L'outcome primario era il tempo di comparsa (dalla randomizzazione) del primo evento CV maggiore (cioè di infarto miocardico, ictus, morte per causa cardiovascolare, scompenso cardiaco congestizio, intervento chirurgico per motivi vascolari, malattia coronarica inoperabile, amputazione per gangrena ischemica). Gli endpoint secondari prevedevano la comparsa o il peggioramento dell'angina; la comparsa di TIA, claudicatio, ischemia critica agli arti inferiori o di morte per tutte le cause. Venivano presi in considerazione anche outcomes microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e monitorati gli eventi avversi (comprese le ipoglicemie).

Il follow-up medio è stato di poco superiore ai 5,5 anni, con livelli di HbA1c rispettivamente di 8,4% nel gruppo controllo e 6,9% nei pazienti in trattamento intensivo.

Nel periodo di osservazione sono stati registrati miglioramenti dei livelli di pressione arteriosa, dei lipidi plasmatici, una maggiore prescrizione di terapia antiaggregante, ma senza differenze statistiche tra i due gruppi. Invece nel gruppo in terapia intensiva rispetto ai controlli (P=0,01) si è registrato un maggiore incremento del peso corporeo (+4 kg) e del BMI (+1,5). La riduzione dell'HbA1c è stata piuttosto *rapida*, raggiungendo la differenza di 1,5% già dopo 6 mesi dalla randomizzazione, mantenendo poi tale diversità per tutto il periodo dello studio.

Il VADT ha studiato una popolazione relativamente omogenea di uomini anziani con diabete mellito di tipo 2 scarsamente controllato (emoglobina glicosilata media del 9,4%) e li ha randomizzati al controllo glicemico intensivo rispetto a quello standard. Alla media di 5,6 anni di follow-up, il gruppo di terapia intensiva otteneva un valore inferiore di emoglobina A1c rispetto al gruppo di terapia standard, ma a

spese di episodi ipoglicemici, compreso il coma, senza un miglioramento nell'outcome primario.

Gli Autori concludevano affermando che il controllo glicemico intensivo in pazienti diabetici tipo 2 precedentemente non ben controllati non ha avuto un ruolo nel ridurre la frequenza né di eventi CV maggiori né di microangiopatia. Con onestà e rigore scientifico, peraltro, hanno evidenziato i limiti del loro studio: i pazienti erano prevalentemente veterani, quindi uomini, per cui era difficile estrapolare queste conclusioni al sesso femminile; durante il periodo dello studio erano comparsi nuovi farmaci per controllare gli altri fattori di rischio CV che, seppur non facilmente disponibili, potrebbero aver influenzato i risultati; la numerosità dei pazienti potrebbe essere stata sottostimata rispetto all'obiettivo prefissato. Inoltre, senza dubbio un trattamento adeguato della pressione arteriosa, della dislipidemia e degli altri fattori di rischio CV restava il miglior approccio clinico per prevenire la morbilità e la mortalità CV. Difatti, nel VADT, la dimostrazione della mancanza di significatività tra la riduzione della HbA1c e gli eventi cardiovascolari, fatali e non, ha sottolineato ancora una volta quanto sia importante la valutazione ed il controllo del rischio globale, piuttosto che la considerazione settoriale del singolo fattore.

Ulteriori analisi hanno dimostrato un rischio CV aggiuntivo per quelli con ipoglicemia e beneficio per quelli con punteggi di calcificazione coronarica bassi (ma non alti). Inoltre, un'analisi post hoc ha suggerito che i pazienti con una durata più breve del diabete (meno di 12 anni) hanno tratto beneficio dalla terapia intensiva, mentre quelli con malattia di vecchia data non ne hanno tratto alcun beneficio, ma anzi ne sono stati svantaggiati.

Pertanto (da valutazioni statistiche *post-hoc*) si è osservato che un miglioramento significativo dovuto al controllo glicemico intensivo rispetto a eventi CV si ottiene in pazienti con diabete di breve durata, minor HbA1c all'ingresso nel trial e/o assenza di pre-esistente malattia CV. Invece diabetici di maggior durata potrebbero avere effetti negativi da una terapia ipoglicemizzante troppo aggressiva (aumento di peso, ipoglicemie gravi). È, appunto, sulla scorta delle analisi di sottogruppi del VADT, come anche dell'UKPDS³ e dell'ADVANCE,⁸ che si è giunti a suggerire il raggiungimento di valori di HbA1c più vicini a quelli *normali* per pazienti selezionati, come diabetici da breve tempo, con lunga aspettativa di vita e senza malattie CV), purché non sussistano eccessivi rischi di ipoglicemia o altri effetti indesiderati del trattamento. Al contrario, un controllo meno aggressivo resta più appropriato in coloro che hanno un diabete di lunga durata, una storia di ipoglicemie severe, ridotta aspettativa di vita, presenza di complicanza micro- o macrovascolare, oppure comorbidità o un trattamento

complesso con molti farmaci ipoglicemizzanti (inclusa insulina). Inoltre viene ribadita l'importanza di un controllo degli altri fattori di rischio CV (secondo le linee guida), comprendendo appropriate terapie per l'ipertensione arteriosa, statine, aspirina, cessazione del fumo, sane abitudini comportamentali, nella visione dell'importanza di un approccio multifattoriale alla malattia CV.

Lo studio TECOS

Lo studio PROactive¹² del 2005 non solo non ha dimostrato una riduzione della mortalità per tutte le cause, ma l'uso del pioglitazone era associato ad un eccesso di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca.¹² In passato, i farmaci ipoglicemizzanti venivano approvati sulla base dell'efficacia nel ridurre i livelli di emoglobina glicosilata, un biomarcatore generalmente accettato come surrogato di riduzione del rischio di complicanze microvascolari e di compenso glicemico.

Sulla scia della pubblicazione di una metanalisi¹³ che suggeriva la presenza di un aumentato rischio di infarto del miocardio con l'impiego del rosiglitazone, un farmaco della classe dei tiazolidinedioni, al fine di escludere un potenziale aumento del rischio cardiovascolare associato all'utilizzo dei nuovi ipoglicemizzanti orali nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, le autorità regolatorie di recente richiedono una valutazione completa del profilo di sicurezza cardiovascolare dei nuovi farmaci antidiabetici.

Infatti dal 2008 l'FDA (*Food and Drug Administration*), autorità americana che negli USA controlla la messa in commercio dei farmaci, ha imposto alle aziende produttrici di nuovi farmaci per il diabete di tipo 2 di effettuare degli studi di *sicurezza cardiovascolare* che, con un disegno statistico di *non inferiorità*, dimostrino chiaramente l'assenza di qualunque rischio cardiovascolare inerente all'impiego dei nuovi farmaci.¹⁴ Le nuove linee guida FDA ed EMA (*European Medicines Agency*)^{14,15} sottolineano che per ottenere l'approvazione alla messa in commercio, i nuovi farmaci ipoglicemizzanti devono essere supportati da prove di sicurezza cardiovascolare e dovrebbero pertanto essere supportati da studi che includano persone a rischio cardiovascolare sufficientemente alto, ad es. pazienti anziani, con molteplici fattori di rischio cardiovascolare, e/o CVD, o un certo grado di disfunzione renale poiché questi pazienti sono meglio rappresentativi delle popolazioni *real life*. Inoltre gli studi dovrebbero anche essere di lunga durata al fine di accumulare un adeguato numero di eventi cardiovascolari per l'analisi.

In questo contesto si è inserito lo studio TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*),¹⁶ ampio studio di safety cardiovascolare,

frutto di una collaborazione accademica indipendente fra la *Diabetes Trials Unit* (DTU) dell'Università di Oxford e il *Duke University Clinical Research Institute* (DCRI), con la sponsorizzazione di MSD.

Lo studio multicentrico randomizzato *versus* placebo, in doppio-cieco, comprendeva un totale di 14.735 pazienti in 38 paesi arruolati fra il dicembre 2008 e il luglio 2012. Di questi, 14.671 sono stati inclusi nella popolazione di analisi ITT, con 7332 assegnati a sitagliptin e 7339 a placebo, oltre alla terapia esistente. Il periodo medio di follow-up per paziente era di tre anni, con un follow-up massimo di 5,7 anni.

I pazienti arruolati nello studio clinico erano affetti da diabete di tipo 2 con malattia CV confermata nelle arterie coronarie, cerebrali e/o periferiche. I pazienti avevano un'età minima di 50 anni, valori basali di HbA1c fra 6,5 e 8,0%, a dose stabile da almeno tre mesi in monoterapia o duplice terapia con metformina, pioglitazone o una sulfonilurea; oppure insulina in monoterapia o in associazione con una dose stabile di metformina. I partecipanti sono stati randomizzati al trattamento con sitagliptin 100 mg al giorno (50 mg al giorno se il valore basale di eGFR era ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m²) oppure placebo, in doppio cieco. L'ipotesi primaria di non inferiorità è stata valutata determinando se il limite del 95% dell'intervallo di confidenza per il rapporto di rischio dell'endpoint primario composito CV (tempo al primo evento) fra i gruppi con sitagliptin e con placebo nella popolazione PP non superava 1,3, con un'analisi principale di supporto nella popolazione ITT. Se si fosse raggiunta la non inferiorità nell'endpoint primario composito CV, la superiorità doveva essere valutata nella popolazione ITT. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario composito cardiovascolare di non-inferiorità (definito come il tempo alla prima occorrenza di uno dei seguenti eventi: morte per cause cardiovascolari, infarto o ictus non fatali, o ospedalizzazione per angina instabile) comparato alla terapia tradizionale senza sitagliptin. Oltre a non mostrare un aumento del rischio di endpoint primario composito CV, il sitagliptin ha inoltre raggiunto l'endpoint secondario composito CV (definito come tempo al primo evento confermato di uno dei seguenti: decesso correlato a malattia CV, IM non fatale o ictus non fatale), mostrando non inferiorità rispetto alla terapia tradizionale senza sitagliptin (HR=0,99; 95% CI [0,89-1,11]; P<0,001 per non inferiorità). Complessivamente, l'endpoint primario è stato raggiunto nell'11,4% (n=839) dei pazienti trattati con sitagliptin comparato all'11,6% (n=851) dei pazienti trattati con placebo nella analisi *intention-to-treat* (ITT) (HR=0,98; 95% CI 0,89-1,08; P<0,001, altamente significativo per non inferiorità). Risultati analoghi sono stati confermati in entrambi i gruppi, sitagliptin e placebo anche

nella analisi *per protocol* (PP) (HR=0,98; 95% CI 0,88-1,09). Da sottolineare che, tra gli endpoint secondari, non si è riscontrato nessun aumento dei ricoveri per insufficienza cardiaca o scompenso, e che i tassi di mortalità per tutte le cause sono stati sovrapponibili nei due gruppi di studio.

Dunque risultati chiari e confortanti perché ci dicono in maniera inequivocabile che il trattamento con sitagliptin non presenta alcun incremento di rischio cardiovascolare. I pazienti trattati con sitagliptin non hanno riportato variazioni sia per ictus e infarto che anche per scompenso cardiaco.

Lo studio, disegnato per dimostrare non una superiorità, cioè un effetto benefico, quanto appunto una sicurezza, è stato un successo, perché ha raggiunto al 100% i suoi obiettivi con una sostanziale sovrapposizione delle linee del rischio. E, quindi, uno studio che ci ha tranquillizzato, fugando ogni dubbio sul profilo di sicurezza di questo farmaco rispetto agli eventi cardiovascolari. Il fatto che in una popolazione molto a rischio, come quella selezionata per lo studio, non si sia registrato alcun incremento di rischio ci permette di usare con assoluta tranquillità il sitagliptin, anche nelle condizioni iniziali della malattia nei casi in cui è indicato, quando è fondamentale trattare il paziente a un target ambizioso, ma in piena sicurezza con un favorevole profilo di sicurezza, per prevenire il danno vascolare.

Infine la pancreatite acuta si è manifestata in maniera infrequente, nello 0,3% dei pazienti nel gruppo con sitagliptin (n=23) e nello 0,2% dei pazienti nel gruppo con placebo (n=12); la differenza non è stata statisticamente significativa fra i gruppi (P=0,065). Anche il tumore del pancreas si è manifestato in maniera infrequente, nello 0,1% dei pazienti nel gruppo con sitagliptin (n=9) e nello 0,2% dei pazienti nel gruppo con placebo (n=14), senza differenza statisticamente significativa fra i gruppi (P=0,322).

Al fine di ridurre al minimo qualsiasi potenziale effetto che le differenze nel controllo della glicemia potrebbero avere sui risultati CV, lo studio ha mirato a raggiungere un livello simile di controllo glicemico (*glycemic equipoise*) fra i gruppi di trattamento. A quattro mesi, il livello medio di HbA1c era inferiore dello 0,4% nel gruppo con sitagliptin rispetto al placebo, e questo livello si è abbassato allo 0,1% durante il follow-up. Questo è risultato in una differenza generale di -0,29% in pazienti trattati con sitagliptin rispetto a placebo. Rispetto ai pazienti trattati con placebo, ad un numero inferiore di pazienti trattati con sitagliptin sono stati somministrati altri medicinali anti-iperglicemici durante il periodo dello studio (1591 rispetto a 2046 pazienti, rispettivamente; P<0,001) ed è stato meno probabile iniziare una terapia cronica a base di insulina (542 rispetto a 744 pazienti, rispettivamente; P<0,001).

Lo studio SAVOR-TIMI

Il SAVOR-TIMI 53¹⁷ è un ampio studio clinico internazionale, randomizzato, che si è proposto di confrontare l'utilizzo di saxagliptin, un inibitore selettivo della DPP-4, rispetto al placebo, in termini di sicurezza cardiovascolare in pazienti con diabete mellito di tipo 2. Nello studio sono stati inclusi 16.492 pazienti provenienti da 788 centri di 26 diversi paesi, affetti da diabete mellito di tipo 2, di età ≥ 40 anni, emoglobina glicata $>6,5\%$ e $<12,0\%$, ed alto rischio cardiovascolare inteso come presenza di più fattori di rischio o CVD stabile. I pazienti sono stati seguiti per un follow-up medio di 2,1 anni. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità per incidenza di end point composito primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale: 7,3% nel gruppo saxagliptin vs 7,2% nel gruppo placebo (hazard ratio [HR] 1.00; P=0,99 per superiorità e P<0,001 per non inferiorità). In termini di controllo glicemico, i pazienti trattati con saxagliptin raggiungevano con più probabilità una Hb glicata inferiore al 7% alla fine del trattamento (36,2% vs 27,9%; P<0,001). Purtroppo è anche emerso qualche risultato meno buono ossia un significativo maggiore numero di pazienti nel gruppo saxagliptin hanno presentato almeno un episodio di ipoglicemia rispetto al placebo (15,3% vs 13,4%, P<0,001), sebbene non vi fosse alcun aumento significativo nel tasso di ospedalizzazione per ipoglicemia; inoltre, più pazienti nel gruppo saxagliptin rispetto al placebo hanno richiesto un'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (3,5% vs 2,8%, HR 1,27, P=0,007).

L'endpoint primario di efficacia e sicurezza del trial era un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus ischemico non fatale, mentre l'endpoint secondario di efficacia includeva l'endpoint primario con l'aggiunta di angina instabile, rivascolarizzazione coronarica o ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Il trial formalmente è risultato positivo per quanto riguarda la non inferiorità, ma certo non si può dire sia stato un successo non essendo stata dimostrata la superiorità del saxagliptin vs placebo sulla riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari. Diverse possono essere le ragioni che spiegano questo risultato: i) la durata del trial e quindi l'esposizione al trattamento con saxagliptin non era sufficientemente lunga per ottenere una prevenzione cardiovascolare in pazienti con lunga durata di malattia (>10 anni); ii) la differenza in termini di efficacia nel controllo glicemico, pur essendo statisticamente significativa a favore del saxagliptin in ragione del numero molto elevato di pazienti arruolati, era alquanto modesta e poco rilevante dal punto di vista clinico (HbA1c a fine studio 7,7% nel gruppo saxagliptin rispetto a 7,9% nel gruppo placebo) a causa della possibilità a discrezione degli sperimentatori di aggiungere farmaci ipoglic-

mizzanti alla terapia; iii) nel gruppo trattato con saxagliptin un numero maggiore di soggetti in trattamento attivo ha concluso lo studio con una HbA1c <7% (36,2 vs 27,9%, P<0,001) e ha manifestato almeno un episodio di ipoglicemia maggiore (2,1 vs 1,7%, P=0,047) o minore (14,2 vs 12,5%, P=0,002); iv) una consistente proporzione di pazienti nel trial (>70%) riceveva una concomitante terapia con statine, antiaggreganti ed antipertensivi e questo può aver mitigato il rischio cardiovascolare e le differenze tra i due gruppi.

Una menzione particolare merita il risultato relativo all'aumentodelle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco osservato nel gruppo trattato con saxagliptin. Le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco sono state in totale 517 (289 [3,5%] nel gruppo saxagliptin e 228 [2,8%] nel gruppo placebo; hazard ratio 1,27; intervallo di confidenza 95% 1,07-1,51; P=0,007). Pare rilevante, tuttavia, la considerazione che nel sottogruppo di pazienti (12,8%) che all'atto del reclutamento presentavano un'anamnesi di insufficienza cardiaca, il rischio di presentare l'end point primario o quello secondario era lo stesso nei pazienti trattati con saxagliptin rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, va sottolineato il dato che, sebbene il rischio assoluto di ospedalizzazione per scompenso cardiaco fosse più elevato nel sottogruppo di pazienti assegnati al trattamento attivo con saxagliptin, il rischio relativo tra i pazienti che assumevano l'inibitore della DPP-4 era simile a prescindere dalla storia di insufficienza cardiaca. C'è da segnalare infine che tra i pazienti trattati con saxagliptin ve ne erano alcuni che presentavano valori di peptidogeno natriuretico cerebrale (BNP) al basale particolarmente elevati. I risultati relativi all'aumentato rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco osservati nel SAVOR-TIMI 53 non sembrano essere confermati da quelli di un studio pubblicato contemporaneamente, l'EXAMINE¹⁸ (*examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care*), che ha coinvolto un altro inibitore della DPP-4, l'alogliptin.

Lo studio EXAMINE

L'EXAMINE, studio multicentrico coinvolgente 898 centri in 49 paesi di tutto il mondo, ha arruolato pazienti affetti da diabete di tipo 2 che avevano presentato un'infarto miocardico acuto nelle 3-4 settimane precedenti l'arruolamento e che non avevano raggiunto, con la terapia di base, compresa eventualmente l'insulina, un controllo ottimale della glicemia (HbA1c >6,5%). Erano inclusi pazienti con insufficienza renale cronica grave, anche con filtrato glomerulare <30 mL/min/1,73 m², nei quali la dose somministrata era ridotta.

Lo studio è stato condotto secondo un protocollo ineccepibile ed ha dimostrato la noninferiorità del far-

maco rispetto al placebo, in pazienti con rischio cardiovascolare elevato, poiché, in entrambi i gruppi, circa il 12% ha raggiunto nei 18 mesi di follow-up l'end-point primario (morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatali). Lo studio ha permesso di valutare anche l'efficacia del farmaco: i pazienti trattati hanno avuto una riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c (P<0,001), con un valore modesto medio di -0,36%.

Quindi lo studio EXAMINE conferma la sicurezza dell'alogliptin, anche in pazienti ad alto rischio affetti da cardiopatia ischemica, ma, essendo stato disegnato per questo scopo su indicazione della FDA, non contribuisce a dimostrare la sua utilità clinica. Prima di tutto, l'incidenza di eventi cardiovascolari, sovrapponibile nei pazienti trattati ed in quelli del gruppo placebo, conferma la non inferiorità del farmaco rispetto al placebo in termini di sicurezza, ma evidenzia che questa gliptina, somministrata in aggiunta alla terapia standard per migliorare il controllo glicemico, non determina un vantaggio clinico riducendo gli eventi cardiovascolari. Ciò è dovuto, anche in questo caso, sicuramente al follow-up breve: in letteratura i risultati più significativi sulle complicanze macrovascolari si sono avuti con il miglior controllo glicemico solo in studi con lunghi follow-up, che talvolta hanno raggiunto anche i 10 anni. Ma un'altra spiegazione, indipendente dal disegno dello studio, potrebbe essere che l'ulteriore riduzione dell'HbA1c ottenuta con il farmaco in studio è molto limitata, nell'EXAMINE come nello studio con il saxagliptin.

Va sottolineato, però, che in questo studio in cui sono stati arruolati pazienti con diabete di tipo 2 e recente sindrome coronarica acuta ed inclusi anche soggetti con storia di insufficienza cardiaca e quelli con elevati livelli di BNP, non si è osservato un aumento di eventi cardiovascolari incluse le ospedalizzazioni per scompenso nel gruppo trattato con inibitore della DPP-4. Inoltre, alogliptin non determinava né un aumento d'incidenza dello scompenso cardiaco, né un peggioramento dell'insufficienza cardiaca già presente prima della randomizzazione. Benché i risultati dell'EXAMINE sembrino tranquillizzanti in termini di un possibile rischio di scompenso cardiaco in corso di trattamento con inibitori della DPP-4, le interazioni tra inibitori della DPP-4 e scompenso cardiaco non possono completamente essere escluse dal momento che i livelli di BNP, che possono essere elevati nei pazienti con insufficienza cardiaca, sono noti substrati dell'enzima DPP-4. Da un punto di vista teorico, tuttavia, questi farmaci dovrebbero portare benefici nell'ottimizzare il processo di switch che lo scompenso cardiaco produce nel metabolismo degli acidi grassi sostituiti in prevalenza dal glucosio come sorgente principale di energia per le cellule cardiache (essendo il glucosio un substrato metabolicamente più

efficiente), riducendo l'insulino-resistenza miocardica.

Ulteriori studi ed ulteriori analisi sono quindi necessari per chiarire meglio il potenziale rischio di scompenso degli inibitori della DPP-4.

Negli ultimi anni sono arrivati i risultati degli studi di *safety* cardiovascolare relativi ad alcuni dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti, voluti dalle agenzie regolatorie internazionali. EXAMINE, SAVOUR, TECOS e ELIXA hanno dimostrato una buona sicurezza di DPP-4 inibitori e GLP-1 agonisti: questi farmaci, cioè, hanno dimostrato di non aumentare il rischio di eventi o di mortalità cardiovascolare, rispetto al placebo, mostrando una neutralità rispetto al placebo, ma nessun vantaggio sul fronte cardiovascolare. Questi studi di sicurezza cardiovascolare sono intesi non per dimostrare un beneficio aggiuntivo dei farmaci ma una loro non-inferiorità, cioè per garantire che non comportino rischi aggiuntivi per il paziente sotto il profilo cardiovascolare.

I dati del SAVOR-TIMI 53, pur dimostrando la sicurezza degli inibitori della DPP-4, ancora una volta non hanno confermato il potenziale effetto di prevenzione cardiovascolare degli ipoglicemizzanti orali quanto meno in una popolazione con lunga durata di malattia, pregressi eventi cardiovascolari o ad alto rischio cardiovascolare e per un breve periodo di trattamento, confermando quanto già evidenziato da altri trial nei quali per ridurre la mortalità e gli eventi cardiovascolari l'intervento ipoglicemizzante deve essere precoce e mantenuto nel tempo. Inoltre, l'incremento (inaspettato) delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, in quanto dato isolato e non spiegato, almeno deve essere contestualizzato tenendo presente la molteplicità degli eventi testati ma comunque richiede ulteriori verifiche sulla sicurezza degli inibitori della DPP-4.

Lo studio ELIXA

Lo studio ELIXA¹⁹ (*evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome*) è stato condotto per valutare la sicurezza cardiovascolare di lixisenatide, un GLP-1RA a breve durata d'azione.

Il GLP-1 RA è un farmaco appartenente alla categoria delle incretine. Per trattamento incretinico si intende un approccio farmacologico in grado sia di aumentare i livelli circolanti di glucagon-like peptide 1 (GLP-1), impedendo la sua degradazione, sia di stimolare il suo recettore (GLP-1R) mediante GLP-1 di sintesi resistenti alla degradazione. Questo approccio farmacologico è ormai inserito in tutte le linee guida per il trattamento del DM di tipo 2. All'inizio di un pasto vi è un aumento della secrezione di entero-ormoni chiamati incretine: il più importante di questi ormoni di derivazione intestinale, il GLP-1, stimola la secrezione insulinica e inibisce la secrezione di glu-

cagone, con conseguente diminuzione della glicemia. Il GLP-1 agisce tramite l'interazione con il recettore il GLP-1R ampiamente espresso nel sistema cardiovascolare. Svartati lavori hanno dimostrato un'azione pleiotropica positiva delle incretine a livello vascolare. Vari studi clinici che hanno incluso un esiguo numero di pazienti e alcune metanalisi di studi di fase II e III hanno dimostrato un ruolo protettivo del trattamento incretinico sulla MCV.

Nel dicembre 2008 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha reso obbligatoria la valutazione del rischio cardiovascolare di nuove terapie ipoglicemizzanti.²⁰ Le aziende, prima di sottoporre un nuovo farmaco a registrazione, devono condurre una metanalisi di tutti gli studi di fase II e III per dimostrare che il trattamento con il nuovo farmaco non determini un aumento inaccettabile del rischio cardiovascolare, fissando il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) 95% della stima di rischio a un valore inferiore a 1,8. Se il limite superiore dell'IC 95% cade tra 1,3 e 1,8, la FDA ha stabilito la necessità di condurre uno studio di sicurezza cardiovascolare per escludere un eccesso di rischio superiore al 30%. Pertanto, l'obiettivo non è più la dimostrazione se la diminuzione della HbA1c comporta una riduzione del rischio cardiovascolare, ma se uno specifico e innovativo trattamento ipoglicemizzante, indipendentemente dai livelli di HbA1c, sia sicuro dal punto di vista cardiovascolare in pazienti diabetici con MCV in atto o fragili.

Lo studio ELIXA è uno studio randomizzato, condotto in doppio cieco contro placebo; è stato definito *pragmatico* in quanto il farmaco in studio o il placebo sono stati aggiunti al trattamento antidiabetico standard. Sono stati arruolati 6068 pazienti con DMT2 e storia di infarto miocardico (83%) o ospedalizzazione per angina instabile (17%) randomizzati a lixisenatide o placebo. I pazienti avevano una durata media del diabete dalla diagnosi pari a 9 anni e una HbA1c basale di 7,6%. L'endpoint composito primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile) era simile in coloro che ricevevano lixisenatide (406/3034, 13,4%) o placebo (399/3034, 13,2%; HR 1,02, IC 95% 0,89-1,17). L'outcome primario si è verificato nel 13,2% dei pazienti dei pazienti trattati con lixisenatide vs 13,2% nei pazienti del gruppo placebo. Nei pazienti con pregresso scompenso cardiaco cronico alla randomizzazione il tasso di riospedalizzazione per scompenso cardiaco durante il follow-up è stato del 10% vs 2,4% nei pazienti senza storia di scompenso cardiaco cronico. Anche per l'endpoint secondario (endpoint primario più ospedalizzazione per scompenso cardiaco) non si sono osservate differenze. Sebbene lo studio non sia riuscito a dimostrare la superiorità di lixisenatide vs placebo in termini di sicu-

rezza cardiovascolare, gli effetti neutri sugli eventi cardiovascolari (HR 1,2) rientrano ampiamente nei limiti di non inferiorità prefissati dall'FDA e dall'EMA. La rilevanza dell'ELIXA, però, è duplice.

In primis il farmaco dimostra un'assoluta sicurezza cardiovascolare e non presenta effetti avversi rispetto al placebo; inoltre dal punto di vista clinico offre l'opportunità di un trattamento antidiabetico efficace non solo in pazienti diabetici ad altissimo rischio, ma anche in coloro con recente sindrome coronarica acuta e scompenso cardiaco. Per i pazienti con clearance della creatinina compresa tra 50 e 80 mL/min non è richiesta alcuna modifica della dose, mentre per pazienti con clearance compresa tra 30 e 50 mL/min deve essere utilizzato con cautela. Non vi è esperienza con funzione renale più compromessa.

Per la classe degli analoghi del GLP1, con tale farmaco i risultati sono sovrapponibili a quelli della classe DPP4i, ovvero il farmaco è risultato comparabile al placebo in termini di mortalità CV in soggetti diabetici a elevato rischio CV. Inoltre, il farmaco ha dimostrato un elevato profilo di sicurezza nel sottogruppo di pazienti con angina instabile.

Lo studio EMPAREG OUTCOME

Durante il 51° congresso dell'EASD (European Association for the Study of Diabetes) tenutosi a Stoccolma nel settembre 2015 sono stati resi noti i risultati finali dello studio *EmparegOutcome*,²¹ studio dedicato all'empagliflozin, farmaco appartenente alla categoria delle glicoflozine o inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT-2 I). I risultati dello studio sono stati accolti con grande favore dalla comunità scientifica in quanto, per la prima volta dopo alcuni anni, un farmaco antidiabetico si è dimostrato protettivo nei confronti del rischio CV nei soggetti diabetici. Nel passato recente erano emersi dubbi proprio sul profilo di sicurezza CV di alcuni farmaci ipoglicemizzanti utilizzati per il trattamento del diabete tipo 2 (DMT2). Per questo motivo, dal 2008 FDA ed EMA hanno richiesto alle aziende farmaceutiche di documentare la sicurezza dei farmaci antidiabetici conducendo trial di intervento su soggetti diabetici a elevato rischio CV. Lo studio *EmparegOutcome* pone empagliflozin come il primo farmaco per il diabete di tipo 2 con benefici cardiovascolari, aprendo uno scenario *rivoluzionario* nella comunità diabetologica, in particolare se si considera tale classe farmacologica ancora giovane. Si è trattato di uno studio multicentrico randomizzato di fase III su vasta scala, in doppio cieco, verso placebo, con lo scopo di stabilire e valutare gli esiti cardiovascolari di empagliflozin vs placebo, in aggiunta alla terapia abituale per il controllo glicemico, in pazienti che, oltre a diabete tipo 2 (DMT2), avevano già manifestato una malattia cardiovascolare quale: malattia

coronarica, storia di infarto miocardico o ictus, bypass aorto-coronarico, arteriopatia periferica, insufficienza cardiaca. I pazienti sono stati trattati con empagliflozin 10 o 25 mg (n=4687) o placebo (n=2333). I pazienti reclutati erano adulti di >18 anni con DMT2 e malattie cardiovascolari. Lo studio è stato condotto in 590 centri in 42 paesi, ed è stato disegnato perché avesse termine al raggiungimento dell'endpoint primario in almeno 691 pazienti. L'end-point primario dello studio, 3P-MACE, era un end-point composito costituito da morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale. Per le prime 12 settimane, durante le quali gli sperimentatori hanno chiesto ai pazienti di non modificare la terapia ipoglicemizzante, la differenza media del livello di emoglobina glicata tra i pazienti in trattamento con empagliflozin e i pazienti trattati con placebo è stata di 0,54 punti percentuali per il gruppo 10 mg e di 0,60 punti percentuali per il gruppo 25 mg, quindi successivamente lo studio è stato condotto senza determinare differenze significative nei valori di emoglobina glicata. Il risultato sull'end-point primario ha mostrato una riduzione significativa del 14% del rischio di eventi 3P MACE; l'endpoint che ha guidato questo risultato è stata la riduzione della morte cardiovascolare (38%), mentre non vi è stata differenza significativa per l'infarto miocardico (IM) non fatale e l'ictus non fatale. Un outcome composito secondario comprendeva l'endpoint primario, oltre alle ospedalizzazioni per angina instabile. Non vi era alcuna differenza significativa tra i due gruppi (P=0,08). Altro end-point secondario pre-specificato era l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco; empagliflozin ha ridotto del 35% il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto al placebo. Tale beneficio si è evidenziato sia nei pazienti affetti da scompenso cardiaco all'arruolamento che in quelli non affetti da scompenso. L'empagliflozin ha dimostrato, quindi, non solo di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, ma anche di determinare una più lenta progressione verso l'insufficienza renale e un più basso tasso di eventi renali clinicamente rilevanti. I pazienti del gruppo in trattamento col farmaco hanno avuto un lieve aumento del rischio di infezioni genitali, ma non c'era nessun aumento del rischio di altri eventi avversi. Inoltre i pazienti in terapia con empagliflozin hanno mostrato, rispetto al placebo, piccole riduzioni del peso corporeo, della circonferenza vita, dei livelli di acido urico e di pressione arteriosa sistolica e diastolica (senza aumento della frequenza cardiaca) con lievi incrementi del colesterolo HDL e LDL. L'effetto benefico dell'empagliflozin è stato significativo già nelle prime fasi dello studio ed è continuato per tutta la sua durata.

Tale trial, inoltre, risponde ai requisiti post-marketing richiesti da FDA per garantire la safety cardiova-

scolare, seguendo la scia di altri studi simili condotti dal 2008 in poi, ma presenta una differenza importante: l'evidente beneficio cardiovascolare. I risultati derivanti dallo studio *EmparegOutcome* sono stati recepiti dal più recente Position Statement SID, che ha definito le motivazioni specifiche per cui l'impiego di empagliflozin debba essere considerato nella terapia ipoglicemizzante dei pz diabetici con pregressa malattia CV, anche se in buon controllo glicemico. Le Linee Guida ESC 2016²² per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica e per la prevenzione della malattia CV hanno recepito i risultati di tale studio e inserito empagliflozin con classe di raccomandazione II, livello di evidenza B.

Lo studio SUSTAIN

Nel settembre 2016 sono stati presentati a Monaco nel corso del 52° Congresso dell'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) i risultati dello studio *SUSTAIN-6*²³ che ha valutato la sicurezza cardiovascolare (CV) di semaglutide in pazienti con diabete di tipo 2 (DMT2) ad alto rischio CV. Semaglutide è un analogo long acting del GLP-1 (*glucagone-like peptide-1 umano*), ormone biologicamente attivo che lega specifici recettori sulle insulae pancreatiche stimolando la sintesi e la secrezione insulinica. Il GLP-1, inoltre, inibisce la secrezione di glucagone e rallenta lo svuotamento gastrico, riducendo l'assunzione di cibo. Semaglutide è un nuovo agonista GLP-1 a somministrazione settimanale, che è stato oggetto di 6 studi clinici di fase IIIa, facenti parte del *SUSTAIN clinical programme* (SUSTAIN 1-6), volti a indagarne efficacia e sicurezza rispetto a placebo.

Lo studio SUSTAIN 6 ha arruolato 3297 pazienti con diabete mellito tipo II, di nuova diagnosi e/o in trattamento con ipoglicemizzanti orali (esclusi inibitori della DDP4 e altri analoghi del GLP-1) con o senza associazione di insulina basale; tutti i pazienti arruolati avevano anamnesi patologica remota negativa per pregressi eventi cardiovascolari e insufficienza renale. Di questi, 1648 hanno ricevuto semaglutide in associazione alla terapia standard, alla dose di 0,5-1 mg a settimana/sc per 104 settimane.

I criteri di inclusione adottati erano: i) HbA1c $\geq 7\%$; ii) non più di 2 farmaci ipoglicemizzanti in atto, con o senza terapia insulinica basale o premiscelata; iii) età > 50 anni con anamnesi di evento CV, scompenso cardiaco o insufficienza renale cronica ($>$ stadio 3); iv) età > 60 anni con almeno un fattore di rischio CV. L'obiettivo primario dello studio era la dimostrazione della riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (infarto miocardico non fatale, stroke non fatale e decesso) in pazienti trattati con semaglutide. Al basale, 2735 pazienti (83%) avevano una diagnosi accertata di malattia CV e/o nefropatia cronica. Lo scopo dello studio era

quello di verificare la non inferiorità di semaglutide per l'end-point primario composito, che comprendeva morte CV, prima comparsa di infarto miocardico (IM) non fatale o ictus non fatale.

L'outcome primario si è verificato in 108/1648 pazienti nel gruppo semaglutide e in 146/1649 pazienti nel gruppo placebo: 6,6% vs 8,9% (HR): 0,74, IC 95%: 0,58-0,95; $P < 0,001$ per la non inferiorità). IM non fatali si sono verificati nel 2,9% dei pazienti trattati con Semaglutide vs 3,9% di quelli trattati con placebo (HR: 0,74, IC 95%: 0,51-1,08; $P = 0,12$).

Ictus non fatali si sono avuti rispettivamente nell'1,6% vs 2,7% dei pazienti (HR: 0,61, IC95%: 0,38-0,99; $P = 0,04$). La mortalità per cause CV è risultata simile nei due gruppi. Nel gruppo Semaglutide si è verificato un minore numero di eventi avversi gravi, anche se più pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi, soprattutto gastrointestinali. Nel gruppo Semaglutide, inoltre, sono risultati più bassi i tassi di nefropatia di nuova diagnosi o in peggioramento, mentre sono apparsi più elevati quelli relativi a complicanze retiniche (HR 1,76, IC95% 1,11-2,78; $P = 0,02$). Un importante effetto collaterale nel gruppo trattato (3% vs 1,8% nel gruppo placebo) si è rivelato un incremento di emorragia intravitreale, cecità o altre problematiche che richiedevano il trattamento con agenti farmacologici da somministrare per via intravitreale e di fotocoagulazione laser, per lo più in pazienti che presentavano già retinopatia in partenza e che gli autori dello studio attribuiscono al rapido decremento dei valori glicemici determinato da Semaglutide.

Nel gruppo trattato con Semaglutide è stato riscontrato un rischio significativamente minore, rispetto al placebo, di un end-point primario composito di morte CV, prima comparsa di IM non fatale o ictus non fatale; in dettaglio è stata evidenziata una diminuzione del 39% di ictus non fatale e del 26% (non significativa) di IM non fatale. La mortalità per cause CV è risultata simile nei due gruppi. Questo studio, effettuato in pazienti con DMT2 ad alto rischio CV, ha confermato la sicurezza CV di Semaglutide.

Lo studio ha centrato l'endpoint primario composito: nel braccio di trattamento il tasso di mortalità per eventi cardiovascolari è stato del 6,6% vs l'8,9% del braccio di controllo (HR, 0,74; intervallo di confidenza CI 95%, 0,58-0,95; $P < 0,001$ per la non inferiorità; $P = 0,02$ per la superiorità). L'infarto miocardico non fatale si è verificato nel 2,9% dei pazienti che hanno ricevuto semaglutide vs il 3,9% di quelli che hanno ricevuto il placebo (HR, 0,74; CI 95%, 0,51-1,08; $P = 0,12$). Infine, per quanto riguarda lo stroke non fatale, semaglutide ha dimostrato di ridurre il rischio di un primo evento con un HR di 0,61, CI 95%, 0,38-0,99; $P = 0,04$.

A lungo termine, è emerso che il rischio di nefro-

patia o peggioramento della funzionalità renale è più basso nel gruppo trattato con semaglutide; tuttavia, il tasso di complicanze retiniche (emorragia del vitreo, cecità, o condizioni che richiedono un trattamento con un agente intravitreale o fotocoagulazione) è risultato significativamente più alto (HR, 1,76; 95% CI, 1,11-2,78; P=0,02).

Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, il numero di eventi avversi gravi manifestatisi nel braccio di trattamento è stato inferiore rispetto al braccio di controllo (principalmente disturbi gastrointestinali).

Lo studio LEADER

Lo studio LEADER (*liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results*)²⁴ è un trial effettuato allo scopo di dimostrare la sicurezza cardiovascolare dell'agonista del GLP-1 liraglutide. Come è noto dal 2008, per mantenere l'autorizzazione alla commercializzazione negli Stati Uniti, i nuovi farmaci per il diabete devono dimostrare la propria sicurezza cardiovascolare. Lo studio LEADER è stato disegnato come un tipico studio di sicurezza, il cui obiettivo principale era dimostrare che il trattamento non determina effetti negativi sul piano cardiovascolare.

Il LEADER è uno dei più grandi (9340 pazienti) e più lunghi (3,8 anni di follow-up medio) tra gli studi di sicurezza cardiovascolare condotti sui nuovi farmaci per il diabete di tipo 2. La popolazione studiata era costituita principalmente da pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori, con un piccolo sottogruppo di partecipanti con fattori di rischio multipli senza eventi pregressi. È uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllo, che ha valutato gli effetti a lungo termine di liraglutide (al dosaggio fino a 1,8 mg) rispetto al placebo, entrambi in aggiunta a terapia standard, in persone con diabete tipo 2 ad alto rischio di eventi cardiovascolari maggiori. La terapia standard prevedeva modifiche allo stile di vita, trattamenti ipoglicemizzanti e cardiovascolari. Nello studio, avviato a settembre 2010, sono stati coinvolti 9340 provenienti da 32 paesi, che sono stati seguiti per 3,5-5 anni. L'endpoint composito primario era costituito dall'insorgenza del primo evento cardiovascolare che consisteva nella morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale ed ictus non fatale.

Tale studio ha dimostrato che liraglutide, somministrata una volta al giorno in aggiunta alla terapia standard riduce del 22% (95% IC: 0,66; 0,93, P=0,007), in maniera statisticamente significativa rispetto a placebo, il rischio di morte per cause cardiovascolari (CV), del 12% (95% IC: 0,75; 1,03, P=0,11) il rischio di infarto miocardico non fatale e dell'ictus non fatale (HR=0,89, 95% IC: 0,72; 1,11, P=0,30),

eventi che rappresentavano l'endpoint composito primario dello studio (HR=0,87, 95% IC: 0,78; 0,97, P=0,01). La mortalità per tutte le cause è diminuita significativamente (-15%) rispetto a placebo (95% IC: 0,74; 0,97, P=0,02) con la liraglutide. Un dato analogo è emerso anche per l'endpoint esteso, costituito dai tre componenti dell'endpoint primario più angina instabile, che determina ospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (-12%) (95% IC: 0,81; 0,96, P=0,005).

A tre anni, la riduzione media di HbA1c da un valore basale medio di 8,7% (per entrambi i gruppi), è stata di -0,40% (95% IC: -0,45; -0,34) ed è stata anche osservata una perdita di peso rispetto al placebo di -2,3 kg (95% IC: -2,5; -2,0). La percentuale di soggetti adulti con eventi avversi è risultata simile nei due gruppi di trattamento (62,3% con liraglutide vs 60,8% con placebo). Gli eventi avversi più comuni che hanno causato l'interruzione del trattamento con la liraglutide sono stati prevalentemente gastrointestinali. L'incidenza di pancreatite è risultata più bassa ma non statisticamente significativa nel gruppo trattato con liraglutide rispetto al placebo, ridimensionando le precedenti preoccupazioni sugli agonisti del GLP-1 a questo riguardo.

Sebbene l'obiettivo primario fosse la non inferiorità rispetto al placebo, nello studio LEADER si è evidenziata una riduzione significativa dell'incidenza complessiva di eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità, sia totale che cardiovascolare; un trend verso la riduzione, seppure senza raggiungere la significatività statistica, è stato osservato anche per l'incidenza di infarto, ictus e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Sebbene disegnato primariamente per obiettivi di sicurezza, lo studio LEADER ha dimostrato la capacità di liraglutide di ridurre in maniera rilevante il rischio cardiovascolare, ponendo il farmaco tra le molecole di prima scelta nella prevenzione secondaria nella persona con diabete. Nelle analisi per sottogruppo, l'effetto favorevole di liraglutide sembrava essere più evidente nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari rispetto a quelli in prevenzione primaria; questi ultimi, però, oltre ad essere decisamente più anziani e con maggior durata di diabete, erano anche poco numerosi.

Tra gli endpoint secondari c'erano anche quelli microvascolari. Nei pazienti trattati con liraglutide si è osservata una riduzione della nefropatia (un endpoint composito di albuminuria e aumento della creatinina).

Sul piano stretto dell'evidenza, la riduzione degli eventi è stata osservata in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari. Possono essere tali risultati traslati anche alla prevenzione primaria? La numerosità del campione di pazienti senza pregressi eventi inclusa nel LEADER è troppo piccola per trarre conclusioni al riguardo; oltretutto, essa era composta da pazienti più

anziani e con maggior durata di diabete rispetto al resto del campione. Gli effetti favorevoli degli agonisti del GLP-1 sui fattori di rischio cardiovascolare (peso, pressione arteriosa, quadro lipidico, ecc.) si osservano anche in pazienti senza una storia di malattia cardiovascolare; sarebbe quindi logico pensare che la protezione cardiovascolare si estenda anche ai pazienti diabetici in prevenzione primaria. Inoltre la differenza di emoglobina glicata tra i gruppi di trattamento era risibile e non tale da giustificare, da sola, una diminuzione significativa della morbilità e mortalità cardiovascolare.²⁵

Quali meccanismi sarebbero responsabili della riduzione di eventi cardiovascolari durante il trattamento con liraglutide? Il trattamento con agonisti del GLP-1 modifica favorevolmente vari parametri quali la glicemia, il peso corporeo e la pressione arteriosa; a questi si aggiungono piccoli effetti positivi sui lipidi plasmatici. Un'ampia mole di studi sperimentali, prevalentemente in modelli animali, indica che il GLP-1 e i suoi agonisti recettoriali agiscono direttamente anche sui vasi, migliorando la funzione endoteliale, e sul miocardio.

Ad oggi, sono disponibili i risultati di due trial di sicurezza cardiovascolare condotti con altre molecole della classe: lixisenatide e semaglutide. Nel trial con lixisenatide, condotto in pazienti con recente sindrome coronarica acuta, il farmaco si è dimostrato sicuro, ma non ha apportato alcun beneficio in termini di eventi cardiovascolari. Al contrario la semaglutide ha determinato un'ampia e significativa riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori. È possibile che le differenze nei tre trial dipendano dalle caratteristiche dei pazienti (recente sindrome coronarica acuta per lixisenatide, progressi eventi cardiovascolari ormai stabilizzati, in prevalenza, per liraglutide e semaglutide), ma siano anche dovute alle proprietà farmacologiche specifiche delle singole molecole.

Liraglutide e semaglutide, infatti, sono farmaci a lunga durata d'azione (giornaliera per la liraglutide, settimanale per la semaglutide) che garantiscono concentrazioni terapeutiche costanti del farmaco. Al contrario la lixisenatide (a breve emivita) viene somministrata una volta al giorno e raggiunge livelli circolanti entro il range terapeutico solo per poche ore dopo l'assunzione. Da ricordare anche la differenza nella struttura di tali molecole: liraglutide e semaglutide, molto simili tra loro, hanno un'elevata omologia con il GLP-1 umano, mentre la lixisenatide è un peptide strutturalmente molto diverso, analogo all'exenatide. Tutte e tre le molecole sono efficaci come agonisti del recettore del GLP-1; esse potrebbero avere però affinità diversa per altri recettori capaci di legare il GLP-1, la cui presenza, suggerita da vari studi sperimentali, potrebbe avere un ruolo rilevante proprio a livello cardiovascolare.

Bibliografia

1. The 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;353:2643-53.
2. The 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
3. 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. *Lancet*: 352,837-53,1998.
4. UK prospective diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformine on complications in over weight patients with Type 2 diabetes. *Lancet*: 352,854-65,1998.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type-2 diabetes. *BMJ*: 317, 703-13,1998.
6. Holman. R. H., Sanjoy K. P., Bethel M. A et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589
7. ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 358:2549
8. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose lowering and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560
9. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630-3.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, Volume 352, No. 9131, p837-853, 12 September 1998
11. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; 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 Oct 8;366(9493):1279-89.
12. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
13. 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.
14. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. (2008) <http://www.fda.gov/down>

- loads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf (accessed August 1, 2013).
15. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2010, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf. (accessed July 18, 2012).
 16. Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR, Califf RM, Holman RR. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2013 Dec;166(6):983-989.e7. doi: 10.1016/j.ahj.2013.09.003. Epub 2013 Oct 23.
 17. 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;369:1317-26.
 18. 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;369:1327-35.
 19. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, et al.; ELIXA Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J* 2015;169:6
 20. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
 21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.
 22. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *European Heart Journal* 10.1093/eurheartj/ehw128
 23. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., et al. for the SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* Sept 16, 2016; 1-11.
 24. Results of the liraglutide effect and action in diabetes - evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. Symposium 3-CT-SY24 at the 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA). 13 June 2016.
 25. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016; In Press. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Il diabete mellito costituisce ancora un equivalente di rischio cardiovascolare?

Giuseppe Augello, Tiziana Marcella Attardo

UO Medicina, Ospedale Barone Lombardo, ASP1, Canicattì (AG), Italia

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CVD) restano la principale causa di morte in Europa (EU) essendo responsabili di circa la metà di tutte le morti, seppure negli ultimi decenni si è osservato un trend verso la diminuzione della mortalità per CVD. Il rischio di eventi cardiovascolari è nei diabetici più alto da due a tre volte rispetto ai non diabetici (nelle diabetiche da tre a cinque volte), tanto che in Europa, le CVD sono la causa più comune di morte tra i diabetici. Negli ultimi decenni, la prevalenza del diabete nella popolazione mondiale è all'incirca raddoppiata, attestandosi a oltre il 5% della popolazione, e le proiezioni stimano un ulteriore raddoppio della prevalenza del diabete entro il 2030, per un totale di 370 milioni nel mondo. Più del 70% dei diabetici muore per cause cardiovascolari e l'aumento del numero dei diabetici nei prossimi anni farà sì che il trend verso la diminuzione della mortalità per CVD, osservato negli ultimi decenni, si attenui o addirittura si inverta. Da qui la necessità di adottare una adeguata strategia per prevenire l'insorgenza del diabete e/o per diagnosticarlo precocemente e/o ridurre gli effetti proaterogeni. Inoltre il 50% di tutti i pazienti con diabete di tipo 2 rimane asintomatico per parecchi anni e, non venendo diagnosticato, ha modo di sviluppare complicanze cardiovascolari e non. Diagnosticare questi pazienti per tempo rappresenta un obiettivo di grande rilievo per la salute pubblica e la pratica clinica quotidiana. Certamente solo un approccio globale alla malattia, non limitato al solo controllo glicemico ma esteso alle diverse componenti del ri-

schio cardiovascolare, può consentirci di ridurre in maniera clinicamente significativa l'impatto delle complicanze macroangiopatiche sulla mortalità e morbilità del diabete. A tutt'oggi il diabete mellito tipo 2 va considerato *uno stato di malattia cardiovascolare accelerato, associato ad iperglicemia*.

Diabete mellito e malattie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari sono una delle cause più importanti di morbosità, la prima causa di dimissione ospedaliera, una delle cause principali di invalidità, contribuendo, in larga misura, al continuo aumento dei costi dell'assistenza sanitaria.¹ Esse sono responsabili in Europa del 48% della mortalità totale (Figura 1). Nonostante l'Italia venga inclusa nei paesi a basso rischio cardiovascolare, in particolare per la cardiopatia ischemica, va sottolineato che l'ictus ha tassi più elevati rispetto ad altri paesi, colpisce mediamente in età più avanzata rispetto alle sindromi coronariche acute ed impatta significativamente sulla disabilità.²

Studi epidemiologici hanno permesso di identificare i fattori di rischio cardiovascolare e dimostrato come la modificazione dei loro livelli nei singoli individui possa impattare positivamente nella riduzione degli eventi cardiovascolari nella popolazione.^{3,4} Il rischio cardiovascolare è continuo e non esiste un livello soglia al di sotto del quale scompare; tutti i soggetti hanno un rischio cardiovascolare, che dipende dalla combinazione di diversi fattori quali età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa, diabete, colesterolemia totale e HDL.^{3,4}

Il rischio di eventi cardiovascolari è accresciuto nei pazienti maschi con diabete di tipo 2 da due a tre volte e nelle pazienti donne con diabete di tipo 2 da tre a cinque volte; l'eccesso di mortalità nel diabete mellito di tipo 2 è in gran parte da correlare ad un aumento dell'incidenza della malattia cardiovascolare (Tabella 1).⁵

Lo studio multicentrico di Moran e collaboratori, eseguito in 21 paesi, ha dimostrato che dal 1990 al 2010 la mortalità per cardiopatia ischemica si è ridotta del

Corrispondente: Tiziana Marcella Attardo, UO Medicina, Ospedale Barone Lombardo, ASP1, Canicattì (AG), Italia.
E-mail: claudia.fantucchio@alice.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright G. Augello e T.M. Attardo, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):33-43

46% in Europa occidentale, del 43% nell'America del nord e del 51% nella regione australiano-asiatica.⁶ Nello stesso periodo la prevalenza del diabete nella popolazione mondiale è all'incirca raddoppiata, attestandosi ad oltre il 5% della popolazione, secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.⁷ Stime recenti suggeriscono che 195 milioni di persone in tutto il mondo sono affette dal diabete. Le proiezioni per il futuro stimano un ulteriore raddoppio della prevalenza del diabete per un totale di 370 milioni nel mondo, forse anche a 500 milioni, entro il 2030.⁸ Siccome più del 70% dei diabetici muore per cause cardiovascolari, con ogni probabilità l'aumento del numero dei diabetici nei prossimi anni potrà attenuare, se non invertire, nella popolazione generale il trend, osservato negli ultimi decenni, di diminuzione della mortalità per malattie cardiovascolari. È necessario, pertanto, riuscire a prevenire l'insorgenza del diabete e/o ridurre gli effetti proaterogeni. Inoltre si ritiene che ci sia una mancata diagnosi nel 50% di tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che, rimanendo asin-

tomatici per parecchi anni e non venendo di conseguenza diagnosticati, hanno modo di sviluppare complicanze cardiovascolari e non.^{9,10} Eppure rilevare questi pazienti per tempo rappresenta un obiettivo di grande rilievo per la salute pubblica e la pratica clinica quotidiana,¹¹ non ultimo per diagnosticare le persone con alterata tolleranza ai glicidi (IGT) che potrebbero trarre beneficio dalle modifiche dello stile di vita e/o da interventi farmacologici in grado di ridurre o ritardare la progressione verso il diabete.¹²

Numerosi studi hanno evidenziato che la presenza di diabete aumenta la mortalità cardiovascolare.¹³⁻¹⁹ La causa più comune di morte negli adulti europei con diabete mellito è la malattia coronarica (CAD). Diversi studi hanno dimostrato che questi pazienti presentano un rischio 2-3 volte superiore a quello dei pazienti senza diabete.²⁰ La mortalità ospedaliera per cardiopatia ischemica si è ridotta negli anni, ma i diabetici non ne hanno beneficiato, a differenza dei pazienti non diabetici. Inoltre il diabete mellito è

Tabella 1. Raccomandazioni.

| Raccomandazioni | Classe* | Livello° |
|---|---------|----------|
| La relazione tra iperglicemia e CVD dovrebbe essere vista come un continuum; Per ogni aumento dell'1% di HbA1c, esiste un rischio aumentato definito per CVD | I | A |
| Il rischio di CVD per le persone con diabete manifesto è aumentato da due a tre volte per gli uomini e da tre a cinque volte per le donne rispetto alle persone senza diabete | I | A |
| Le informazioni sul glucosio post-prandiale (post-carico) forniscono migliori informazioni sul rischio futuro di CVD rispetto alla glicemia a digiuno e un aumento della glicemia post-prandiale (post-carico) predice anche un aumento del rischio cardiovascolare in soggetti con normali livelli di glucosio a digiuno | I | A |
| Le alterazioni glucometaboliche comportano un rischio particolarmente elevato di morbilità e mortalità cardiovascolare nelle donne, che a tale riguardo necessitano di un'attenzione particolare | IIa | B |

*Classe di raccomandazione; °Livello di evidenza. Tradotto e modificato da Ryden *et al.*, 2007.⁵

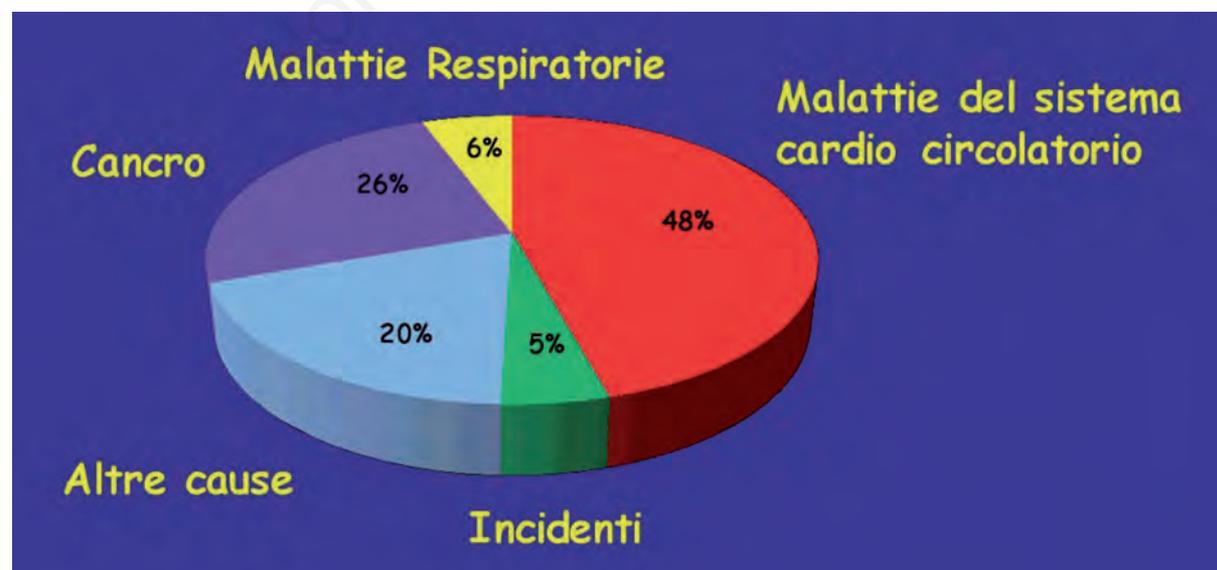


Figura 1. Cause di morte in Unione Europea. Tradotto e modificato da Allender *et al.*, 2008.⁶⁹

associato a una maggiore mortalità a lungo termine, per cui il rischio relativo va da 1,3 a 5,4 volte ed è più elevato per le donne rispetto agli uomini. Pazienti con diabete mellito neodiagnosticato hanno la stessa probabilità di mortalità o di reinfarto o reictus come i diabetici già noti.²¹ Inoltre, le complicanze più frequenti in pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), quali l'ischemia miocardica ricorrente, la disfunzione ventricolare sinistra, lo scompenso cardiaco grave, l'instabilità elettrica, il re-infarto, l'ictus o la morte, sono più frequenti nei diabetici rispetto ai non diabetici.²² Esistono ampie differenze nella prevalenza di CAD nei pazienti con diabete di tipo 1²³ o 2 e anche tra popolazioni diverse. Nello studio EURODIAB, che ha coinvolto 3250 pazienti diabetici di tipo 1 provenienti da 16 paesi europei, la prevalenza di CVD era del 9% negli uomini e del 10% nelle donne,²⁴ con incremento, in relazione alla durata del diabete e all'età, dal 6% nella fascia di età di 15-29 anni al 25% nella fascia di età di 45-59 anni. Inoltre esiste una correlazione, nei pazienti diabetici di tipo 1, tra rischio di CAD e nefropatia diabetica. La malattia coronarica (CAD) è presente fino al 29% dei pazienti con diabete di tipo 1 di lunga durata (≥ 20 anni) e nefropatia associata, ma solo nel 2-3% in pazienti simili senza nefropatia.²⁵ Diversi studi hanno confrontato l'entità del rischio per CAD associato alla storia del diabete di tipo 2 o alla presenza di CAD precedenti. In 51.735 uomini e donne finlandesi, di età compresa tra 25 e 74 anni, seguiti per una media di 17 anni e comprendenti 9201 decessi, i coefficienti di rischio combinati per la mortalità coronarica (CAD), aggiustati per altri fattori di rischio²⁶ erano, rispettivamente, di 2,1, 4,0 e 6,4, tra gli uomini con solo diabete, con solo infarto del miocardio (IMA), e con entrambe le malattie, rispetto agli uomini senza nessuna malattia. I corrispondenti rapporti di rischio per le donne erano 4,9, 2,5 e 9,4. I rapporti di rischio per la mortalità totale erano 1,8, 2,3 e 3,7 negli uomini e 3,2, 1,7 e 4,4 nelle donne. Gli uomini e le donne diabetici avevano tassi di mortalità comparabili, mentre la mortalità coronarica tra gli uomini era marcatamente più alta. Pertanto, una storia di diabete ed IMA ha marcatamente aumentato la CVD e la mortalità per tutte le cause. L'effetto relativo del diabete era maggiore nelle donne, mentre l'effetto relativo della storia dell'IMA era più consistente tra gli uomini. L'aumento del rischio di CAD in soggetti con diabete è stato solo parzialmente spiegato da concomitanti fattori di rischio, inclusi ipertensione arteriosa, obesità, dislipidemia e fumo. Pertanto, lo stato diabetico o l'iperglicemia stessa e le sue conseguenze sono stati ritenuti molto importanti per l'aumento del rischio di CAD e mortalità correlata. Ulteriore supporto all'importante relazione tra diabete e infarto miocardico è stato ottenuto dallo studio di Interheart.²⁷ Il diabete mellito è molto comune fra i pazienti con SCA

(dal 19 al 23%, secondo registri multinazionali).^{28,29} Un paziente infartuato, non noto per diabete mellito ma sottoposto a OGTT risulta diabetico nel 25% dei casi ed intollerante ai glicidi (IGT) nel 40%, cioè molto più frequentemente rispetto a soggetti di pari età e sesso non cardiopatici. Inoltre i diabetici, tra i pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), raggiungono il 45%.³⁰ A conferma della stretta relazione tra diabete e CVD, un numeroso studio epidemiologico danese ha dimostrato che i pazienti affetti da diabete mellito manifestano un rischio cardiovascolare simile a quello dei soggetti con anamnesi di infarto miocardico. È emerso che tutti i diabetici con età superiore ai 30 anni sono sottoposti ad un rischio particolarmente alto attinente sia alla morbilità sia alla mortalità cardiovascolare. La contemporanea presenza di diabete mellito ed infarto del miocardio conferisce un rischio incomparabilmente più elevato.³¹

Interessante è il risultato di una metanalisi comprendente 95.783 soggetti seguiti per una media di 12,4 anni: si è evidenziato come la relazione tra i livelli di glucosio ed il rischio cardiovascolare sia progressiva e si estende ben al di sotto della soglia comunemente usata per diagnosticare il diabete. Il rischio per mortalità cardiovascolare, ad esempio, era di 1,33 nei soggetti con glicemia a digiuno di 110 mg/dL (6,1 mmol/L) rispetto a chi presentava glicemia a digiuno di 75 mg/dL (4,2 mmol/L).³² Di fatto la difficoltà è di identificare un cutoff preciso che possa separare in maniera netta i pazienti con alterato metabolismo glucidico da quelli a normale metabolismo, distinzione che permetterebbe anche di definire a quali pazienti erogare una prevenzione cardiovascolare in quanto ad alto rischio. Le linee guida 2007 dell'*European Society of Cardiology* (ESC) e dell'*European Association for the study of Diabetes* (EASD)⁵ hanno ritenuto importante considerare la CVD nella definizione dei cutpoints glicemici, dato l'alto impatto, in termini di frequenze e di mortalità, delle malattie cardiovascolari e considerando che la maggior parte dei pazienti diabetici di tipo 2 sviluppa CVD, complicanza del diabete più grave e costosa rispetto alla retinopatia. Infatti le soglie attualmente utilizzate per diagnosticare il diabete, a digiuno (126 mg/dL-7 mmol/L) e dopo carico (200 mg/dL-11,1 mmol/L),⁵ sono state determinate a partire dai livelli ai quali la prevalenza di retinopatia diabetica incrementa; questi valori sono però del tutto inadeguati nell'identificare il rischio ben più rilevante per il diabetico che è la morte per CVD (CAD e Stroke).⁵ Inoltre, l'identificazione precoce di alterazione del controllo glicemico quale l'intolleranza glicidica (IGT) o l'alterata glicemia a digiuno (IGF) o il franco diabete mellito potrebbe rappresentare un mezzo per prevenire le malattie cardiovascolari.⁵

Il prediabete è una condizione clinica caratterizza

da livelli di glucosio plasmatici superiori alla norma, ma non così elevati da permettere la diagnosi di diabete di tipo 2; si è visto che tale condizione si associa a un elevato rischio di sviluppare diabete e patologie cardiovascolari. Sono definiti *prediabetici* i soggetti che rispondono ai seguenti criteri diagnostici: alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG), alterata glicemia (*impaired glucose tolerance*, IGT) dopo il carico orale di glucosio (*oral glucose tolerance test*, OGTT), emoglobina glicata (HbA1c) compresa tra 5,7 e 6,4% (39-46 mmol/mol) (Tabella 2).³³ Il criterio diagnostico per la diagnosi di prediabete e diabete di tipo 2 basato sul dosaggio dell'HbA1c è stato aggiunto dall'*American Diabetes Association* (ADA) solo di recente, precisamente nel 2011, in aggiunta agli altri criteri *classici*, basati sulla glicemia a digiuno e sull'OGTT. Fino al 2011, l'HbA1c rappresentava *solo* il gold standard per il monitoraggio del compenso glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2, in quanto il suo dosaggio riflette un'accurata, precisa e riproducibile misura dei livelli di glicemia dei tre mesi precedenti e correla significativamente con il rischio di complicanze della malattia.³⁴ L'ADA sottolinea, comunque, la necessità che il dosaggio dell'HbA1c venga effettuato con analizzatore certificato *National Glycohaemoglobin Standardisation Program* (NGSP) standardizzato secondo l'*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* con valori allineati al *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT).³⁵

Una elevata glicemia al momento del ricovero ospedaliero, in aggiunta, si è vista essere un potente predittore di mortalità ospedaliera o a lungo termine in pazienti con o senza diabete mellito.^{36,37}

Le Linee Guida ESC-EASD 2007⁵ hanno identificato tre diverse categorie di pazienti: i) popolazione generale; ii) soggetti con presunte anomalie metaboliche, compresi quelli che sono obesi, ipertesi o che hanno una storia familiare di diabete; e iii) pazienti con CVD. Quando i pazienti con CVD presentano anomalie glicometaboliche, nella maggior parte dei casi, è il valore glicemico post-carico a 2 ore ad essere elevato, mentre la glicemia a digiuno è spesso normale.³⁸ Poiché i pazienti con CVD per definizione possono essere considerati ad alto rischio, non è necessario eseguire una valutazione separata del rischio del diabete, ma deve essere eseguito un OGTT. Nella popolazione generale, la strategia appropriata è ini-

ziare con la valutazione del rischio come strumento di screening primario combinato con il successivo test del glucosio su individui identificati come ad alto rischio.³⁹ L'OGTT rappresenta uno strumento in grado di prevedere il rischio di sviluppare a 10 anni il diabete di tipo 2 con un'accuratezza dell'85% e, inoltre, rileva l'attuale diabete asintomatico e la tolleranza anormale al glucosio (IGT).⁴⁰

Va sottolineato che, l'attuale cutoff per il diabete basato su un livello di glicemia a 2 ore dopo il carico $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) potrebbe essere troppo alto. Infatti è stato osservato che, sebbene un livello di glicemia a digiuno $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) e un livello di glicemia post-prandiale a 2 ore $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) talvolta identificano gli stessi individui, spesso potrebbero non coincidere. Nello studio DECODE¹⁰ che reclutava pazienti la cui diagnosi di diabete era posta con uno dei due criteri o dalla loro combinazione, solo nel 28% entrambi i criteri erano soddisfatti, mentre nel 40% era soddisfatto il solo criterio della glicemia a digiuno e nel 31% il criterio della glicemia post-carico 2 ore. Tra coloro che hanno soddisfatto il criterio della glicemia post-carico di 2 ore, il 52% non ha soddisfatto il criterio della glicemia a digiuno e il 59% di coloro che hanno soddisfatto il criterio della glicemia a digiuno non ha soddisfatto il criterio della glicemia post-carico a 2 ore.

Sebbene diversi studi prospettici abbiano confermato in modo inequivocabile che l'iperglicemia post-carico aumenta la morbilità e la mortalità per CVD, resta ancora da dimostrare che la riduzione di una glicemia post-prandiale a 2 ore elevata sia in grado di ridurre questo rischio. Nel più grande studio condotto fino ad oggi su pazienti diabetici di tipo 2, l'UKPDS,⁴¹ il trattamento intensivo riduceva il rischio di IMA, ma in questo studio, le escursioni glicemiche post-carico non sono state misurate e durante i 10 anni di follow-up, la differenza nelle concentrazioni di HbA1c, tra i gruppi intensivi e quelli convenzionali, era solo dello 0,9% (7,0 vs 7,9%). Inoltre, i farmaci usati per il trattamento intensivo (sulfoniluree, insulina ad azione prolungata e metformina), sono in grado di influenzare principalmente la glicemia a digiuno (FPG), ma non le escursioni glicemiche post-prandiali.⁴²

Alle informazioni provenienti dai grandi studi osservazionali e d'intervento clinico si sono aggiunte le conoscenze biologiche e patogenetiche. L'alterato me-

Tabella 2. Criteri diagnostici per categorie di pazienti a incrementato rischio di diabete (prediabete).

| Categoria | Marker | Range |
|------------|------------------------|--|
| IFG | Glicemia a digiuno | ≥ 100 mg/dL <126 mg/dL |
| IGT | Glicemia 2 h dopo OGTT | ≥ 140 mg/dL e <200 mg/dL |
| Prediabete | HbA1c | $\geq 5,7\%$ (39 mmol/mol) <6,5% (47 mmol/mol) |

tabolismo del glucosio gioca un ruolo importante, causando alterato utilizzo dei substrati, insulino-resistenza, aumento delle concentrazioni di acidi grassi non esterificati ed eccessivo stress ossidativo. Abbiamo imparato che l'iperglicemia danneggia direttamente l'endotelio vascolare determinando stress ossidativo, che l'insulinoresistenza si associa ad elevati livelli di acidi grassi liberi (Nefa) ed alla tipica dislipidemia diabetica, che lo stress ossidativo riduce la secrezione insulinica danneggiando le beta cellule: l'insieme di queste condizioni innesca processi proinfiammatori e protrombotici.⁴³ Le alterazioni metaboliche sono ulteriormente deteriorate in caso di IMA a causa dell'aumento del tono adrenergico (in una coronaropatia spesso diffusa), per ridotta riserva vasodilatatoria, ridotta attività fibrinolitica, iperaggregabilità piastrinica, disautonomia e possibile cardiomiopatia.

Sebbene si stimi che i diabetici presentino un rischio di eventi cardiovascolari pari a quelli della popolazione non diabetica cardiopatica, in realtà le evidenze non concordano tutte con questa stima⁴⁴ dal momento che alcuni studi indicano che, comunque, 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.^{45,46}

Gli studi di intervento puntano il dito su tre fattori di rischio nel diabetico: assetto lipidico, ipertensione arteriosa e controllo glicemico. La terapia a base di statine ha dato prova di efficacia nel prevenire gli eventi cardiovascolari nel diabetico, tanto da essere inserita tra le raccomandazioni più pressanti nelle linee guida congiunte della Società Europea per lo Studio dell'Arteriosclerosi e di quella di Cardiologia.⁴⁷ Anche la terapia dell'ipertensione rappresenta una strategia consolidata tra i mezzi atti a ridurre il rischio cardiovascolare nei diabetici, anche se qualche incertezza rimane sui target. In considerazione dell'alto rischio del diabetico, in alcuni studi si è provato a raggiungere valori pressori inferiori a 130/85 mmHg, ma i risultati non sono stati soddisfacenti, anzi, in qualche caso, sono stati negativi e attualmente si preferisce una terapia meno aggressiva limitata al raggiungimento di valori di pressione intorno a 140/90 mmHg.^{48,49} Quanto al controllo glicemico, sebbene sia indubbio che la glicemia debba essere ben controllata, il problema è fin dove si deve spingere la terapia. Sono numerose e molto consistenti le prove di una stretta associazione tra controllo metabolico ed eventi cardiovascolari e lo studio di *Zhao e collaboratori*,⁴⁸ condotto su oltre 30.000 diabetici, aggiunge nuova forza alla relazione tra controllo della glicemia e rischio di cardiopatia ischemica. Oltre al consistente numero di pazienti e al discretamente lungo periodo di osservazione (in media 6 anni), uno degli aspetti più interessanti dello studio è il fatto che il compenso metabolico

dei pazienti è stato valutato non solo al momento dell'arruolamento, come è avvenuto in numerosi studi precedenti, ma anche durante il periodo di osservazione con ripetute determinazioni di HbA1c. Infatti uno dei problemi nella valutazione dell'equilibrio glicemico, che è piuttosto variabile anche nei pazienti ben controllati, sta proprio nel numero dei controlli durante il periodo di studio. Più sono i controlli, più attendibile è il giudizio sull'equilibrio metabolico complessivo nel periodo. All'analisi multivariata, dopo aggiustamento per variabili influenti come età, sesso, assicurazione malattie, fumo, indice di massa corporea, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi, pressione sistolica, filtrato glomerulare e uso di farmaci antipertensivi, ipoglicemizzanti e ipocolesterolemizzanti, l'associazione tra HbA1c e cardiopatia ischemica è risultata altamente significativa, con un rischio minimo per HbA1c <6% e progressivamente crescente per valori più alti. Currie e collaboratori⁴⁹ avevano però osservato, in uno studio retrospettivo su quasi 28.000 diabetici, che il rischio era più basso per un valore di HbA1c di 7,5% ed era più alto per valori inferiori e maggiori. Se lo studio di Zhao e coll.⁴⁸ ha dimostrato una robusta relazione tra compenso metabolico del diabete e rischio di cardiopatia ischemica, con il rischio più basso per valori di HbA1c <6,0% e con un aumento progressivo del rischio per valori più alti (per ogni 1% di aumento della HbA1c, il rischio aumentava del 2% nella popolazione americana nera e del 6% in quella bianca), ci si attende che una terapia che controlli bene il diabete e che porti ad un valore medio di HbA1c inferiore al 6%, si associ ad una riduzione del rischio che arrivi possibilmente a livelli simili a quelli della popolazione non diabetica. In realtà questo non accade. Dei cinque grossi studi che hanno valutato gli effetti di una terapia intensiva indirizzata ad uno stretto controllo glicemico, tre (ADVANCE,⁵⁰ VAdT⁵¹ e ACCORD⁵²) hanno dato risultati deludenti o addirittura negativi. Per ADVANCE, il livello di HbA1c raggiunto nel gruppo in terapia intensiva è stato del 6,5% e per VADT del 6,9%. Per ambedue le conclusioni erano che non c'è stata nessuna riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori, della mortalità cardiovascolare e della mortalità per tutte le cause nel gruppo in terapia intensiva rispetto a quello in terapia tradizionale. Per ACCORD, i risultati sono stati addirittura negativi per un eccesso di mortalità nel gruppo in terapia intensiva in cui il livello di HbA1c raggiunto era <6,5%.

Nell'UKPDS, un altro dei più noti studi che hanno messo a confronto la terapia aggressiva con quella convenzionale nei diabetici di tipo 2, alla fine del periodo sperimentale di 5 anni si è osservato che lo stretto controllo della glicemia, oltre ad una marcata riduzione delle complicanze microvascolari, aveva determinato anche una diminuzione del 16% dell'inci-

denza di infarto del miocardio che rasentava solo la significatività statistica. Con il prosieguo dell'osservazione per altri 5 anni, in terapia più libera, si è potuto rilevare che i pazienti che durante la fase sperimentale avevano fatto parte del gruppo intensivo, con un livello di HbA1c di circa il 7%, pur non avendo più un livello di HbA1c più basso di quelli che avevano fatto parte del gruppo di terapia convenzionale (intorno all'8%), avevano avuto una riduzione significativa del rischio di infarto e di morte per tutte le cause.⁵³ Questo sembra relazionarsi a quel concetto di *memoria metabolica* che permette di conservare gli effetti benefici del trattamento iniziale anche dopo tempo e che deve spingere i clinici a fare *presto ed in fretta* evitando *quell'inerzia terapeutica* che risulta estremamente dannosa per il paziente. Una volta, invece che la malattia diventa di lunga durata e, spesso, complicata da patologie cardiovascolari, al contrario l'aggressività terapeutica non solo non è utile, ma può diventare dannosa e pericolosa per il paziente.

Risultati analoghi sono stati ottenuti nel DCCT, che aveva arruolato 1441 pazienti con diabete di tipo 1. Nel gruppo in terapia intensiva, in cui si era ottenuto un livello medio di HbA1c intorno al 7%, si è verificata una riduzione marcata delle complicanze microangiopatiche e neuropatiche, ma non di quelle cardiovascolari. I risultati più interessanti dello studio DCCT/EDIC (dopo la conclusione del DCCT si è deciso di continuare l'osservazione per gli anni seguenti con lo studio osservazionale EdIC) sono stati a lungo termine la riduzione del rischio cardiovascolare del 42% e degli eventi cardiovascolari maggiori (infarto, ictus e morte cardiovascolare) del 57%,⁵⁴ a dimostrazione che quanto operato prima in termini di buon compenso glicometabolico impatta favorevolmente sulle complicanze a medio e lungo termine.

Al contrario, il tentativo di abbassare i livelli glicemici del diabetico ad un livello prossimo al normale non sembra ridurre gli eventi cardiovascolari nel breve periodo, anzi può rappresentare un rischio, almeno con le terapie attuali. Durata del diabete, entità e rapidità di riduzione dell'HbA1c, stato clinico generale e soprattutto malattie cardiovascolari preesistenti che potrebbero essere precipitate dai frequenti episodi ipoglicemici sono gli indiziati maggiori che potrebbero giustificare l'inatteso fallimento della terapia intensiva. Sulla base di questi dati, le linee guida per il trattamento del diabete raccomandano un approccio individualizzato e sostanzialmente prudenziale che in generale deve avere come obiettivo un valore di HbA1c intorno al 7%⁵⁵ e questo anche se le indagini epidemiologiche collocano un rischio cardiovascolare consistente anche per questi livelli.

Una successiva metanalisi di *Kausik e collaboratori* ha selezionato 5 trial prospettici randomizzati (UKPDS, PROactive, ADVANCE, VADT ed AC-

CORDE), comprendenti 33.040 pazienti ed ha evidenziato nei diabetici che il controllo glicemico appare efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari senza aumentare il rischio di mortalità per tutte le cause.⁵⁶ La concentrazione di HbA1c era del 0,9% inferiore nei pazienti che ricevevano un controllo intensivo della glicemia rispetto a quelli che ricevevano il trattamento standard. Ciò porterebbe al 17% in meno di infarti non fatali e 15% in meno di coronaropatia, mentre non influenzerebbe la mortalità per tutte le cause e il rischio ictus. Portare l'HbA1c al 7%, target raccomandato dalle Linee Guida, rimane quindi l'obiettivo primario per il paziente diabetico, ma conta anche il modo in cui viene raggiunto. Un controllo glicemico progressivo, come quello di ADVANCE (6,5% HbA1c in 36 mesi) con una ridotta incidenza di ipoglicemie (fino a 7 volte meno rispetto ad ACCORD e VADT) e nessun incremento ponderale, potrebbe massimizzare i benefici macrovascolari. Dal confronto tra le diverse terapie emergono ulteriori discriminanti di scelta, come il fatto che l'aumento del rischio di insufficienza cardiaca vada di pari passo con l'uso dei glitazoni e che all'uso di glitazide a rilascio modificato, da 30 a 120 mg a colazione in ADVANCE, si associ una riduzione marcata del danno renale.

Questi risultati vanno, comunque, interpretati con prudenza, infatti, gli stessi autori concludono che, pur avendo provato l'efficacia del controllo glicemico sulla riduzione degli eventi cardiovascolari, non è dimostrato un chiaro beneficio su tutte le cause di mortalità.

Interventi terapeutici

Secondo la medicina basata sulle evidenze, i pazienti diabetici non sono trattati adeguatamente. L'eparina, gli agenti trombolitici e gli interventi coronarici sembrano utilizzati in minor misura. Una spiegazione può essere quella della relativa carenza di sintomi stenocardici tipici, a causa della neuropatia diabetica autonoma. L'ischemia silente raggiunge il 10-20% tra i diabetici, mentre non supera il 4% tra i non diabetici.⁵⁷ L'infarto silente o con sintomatologia blanda o atipica è più frequente nei diabetici, allungando i tempi di ammissione ospedaliera e di diagnosi corretta e, quindi, determinando ritardi nelle terapie appropriate. Inoltre il diabete mellito è da sempre considerata una condizione aggiuntiva di rischio e potenzialmente controindicante alcune strategie terapeutiche, per quanto l'evidenza mostri che la coronarografia e la rivascularizzazione non trovano controindicazioni maggiori nei diabetici rispetto ai non diabetici. Infatti una metanalisi su 43.343 pazienti infartuati (10% dei quali diabetici) ha evidenziato che il numero di vite salvate dalla terapia trombolitica era 37/1000 nella coorte dei pazienti diabetici, rispetto a 15/1000 nei non diabetici.⁵⁷ Si conferma che, per l'e-

levato rischio assoluto, il beneficio terapeutico della trombolisi è maggiore nei diabetici, confutando il mito che essa sia controindicata per un presunto aumentato rischio di emorragia cerebrale. I pazienti con SCA e diabete mellito (già noto o neodiagnosticato) sono ad alto rischio di complicazioni, per cui è importante stratificare il rischio per identificare le migliori strategie terapeutiche. È opportuno valutare complessivamente eventuali compromissioni periferiche, renali e cerebrovascolari della malattia; considerare altri fattori di rischio come la dislipidemia, il fumo, la sedentarietà; valutare alcuni predittori sfavorevoli come aritmie e disfunzione autonoma; indagare la presenza di ischemia inducibile attraverso test ergometrico, ecostress o scintigrafia miocardica; determinare lo stato del miocardio attraverso un ecodoppler cardiaco o RMN (valutando la specificità/sensibilità di tali indagini in relazione al centro che esegue le prove). Fattori potenzialmente confondenti sono l'elevata soglia del dolore (a causa della disautonomia), la compromissione multivasale della patologia coronarica, anomalie dell'ECG di base, una scarsa *performance* atletica dei soggetti diabetici al test da sforzo, la coesistenza di arteriopatia periferica e l'utilizzo di numerosi farmaci. In questo contesto una valutazione clinica complessiva assume notevole importanza. Le opzioni terapeutiche devono preservare e ottimizzare la funzionalità miocardica, stabilizzare le placche vulnerabili, prevenire gli eventi controllando l'attività protrombotica e contrastare la progressione delle lesioni aterosclerotiche. A parità di riduzione di rischio, il numero di pazienti da trattare (NNT) per salvare una vita o per prevenire un definito evento è minore tra i pazienti diabetici proprio per il loro maggior rischio assoluto. In tema di rivascolarizzazione precoce, gli studi evidenziano che intervenire entro 14 giorni da un IMA, con o senza slivellamento ST, determina la riduzione del 53% della mortalità a un anno per pazienti non diabetici e del 64% nei diabetici.⁵⁸ Nello studio FRISC II⁵⁹ il NNT per evitare un IMA o salvare una vita era pari a 11 nei diabetici, 32 nei non diabetici. Anche in questo caso si conferma che una strategia di rivascolarizzazione precoce offre maggiori risultati nei diabetici, a causa del loro rischio assoluto più elevato.

In tema di antiaggregazione, si è ipotizzato, ma non è mai stato dimostrato, che i diabetici necessitano di maggiori dosi di aspirina per un'efficace soppressione del trombossano A2 piastrinico. Una metanalisi (su oltre 135mila pazienti, di cui 4961 diabetici) sull'efficacia del trattamento antiaggregante piastrinico (aspirina, clopidogrel, dipiridamolo e glicoproteina IIb/IIIa, da soli o in combinazione) ha evidenziato che il rischio di ictus, IMA o morte vascolare era ridotto di circa il 25%, seppur di poco inferiore nei diabetici. La dose ottimale di aspirina consigliata dovrebbe essere 75-150 mg *die*, con una dose d'attacco di 150-

300 mg da somministrare quando necessario.⁶⁰ Se aggiunte all'ASA, le tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel) che bloccano l'attivazione piastrinica dipendente dal recettore dell'ADP, mostrano effetti favorevoli in pazienti con angina instabile e IMA senza slivellamento ST, riducendo l'incidenza di morte cardiovascolare, IMA o ictus. Secondo lo studio CURE⁶¹ è raccomandabile l'utilizzo di clopidogrel (75 mg *die*) più aspirina (75-100 mg *die*) per 9-12 mesi dopo un evento coronarico acuto; per i diabetici, tale associazione fornisce una protezione maggiore rispetto alla sola aspirina.

Molti motivi spiegano come un controllo metabolico intensivo durante un IMA possa apportare benefici, primo fra tutti la capacità di orientare il metabolismo miocardico dalla beta-ossidazione degli acidi grassi liberi verso l'utilizzazione di glucosio (meno dispendiosa dal punto di vista energetico). Un modo per ottenere questo effetto è infondere insulina e glucosio. Tale trattamento dovrebbe anche migliorare la funzione piastrinica, correggere le anomalie lipoproteiche e ridurre l'attività del PAI-1 (migliorando la fibrinolisi spontanea). Il concetto di compenso metabolico acuto e cronico è stato studiato dai due studi DIGAMI, nel primo dei quali⁶² si ottenne una riduzione dell'11 per cento della mortalità nel gruppo in trattamento insulinico intensivo (NNT=9). Ebbero maggiori benefici i diabetici precedentemente non trattati con insulina e relativamente a minor rischio. L'HbA1c si ridusse dell'1,4%. La nota correlazione tra glicemia all'ingresso e mortalità fu confermata solo tra i pazienti di controllo, indicando che un adeguato controllo metabolico nel periodo peri-infartuale era in grado di ridurre i pericolosi effetti dell'iperglicemia all'ingresso in ospedale. Il secondo studio DIGAMI⁶³ ha messo a confronto tre protocolli terapeutici (infusione insulina-glucosio in acuto, seguita da controllo glicemico a lungo termine con insulina; infusione insulina-glucosio seguita da controllo glicemico standard; controllo metabolico di routine). Questo studio non ha confermato che un trattamento insulinico a lungo termine sia superiore ad una gestione convenzionale, anche se il controllo glicemico risultò migliore (all'ingresso in ospedale) rispetto al DIGAMI 1, e i tre protocolli terapeutici non differirono significativamente in termini di controllo metabolico. Purtroppo gli obiettivi terapeutici non sono stati raggiunti dal braccio in terapia insulinica intensiva; anzi, erano migliori i risultati degli altri due gruppi. Perciò è stato desunto che il trattamento insulinico per se non era in grado di migliorare la prognosi rispetto alle altre terapie ipoglicemizzanti. Il DIGAMI 2 ha confermato però, che la glicemia è un predittore forte e indipendente di mortalità a lungo termine dopo IMA in diabetici di tipo 2, con incremento del 20% della mortalità per ogni aumento di glicemia di 3 mmol/L (54 mg/dL).

Anche nello studio ECLA e nel più recente

CREATE-ECLA non son state rilevate differenze di mortalità in pazienti dopo IMA trattati con infusione di insulina-glucosio e potassio (rispetto al trattamento convenzionale).⁶⁴ Peraltro le glicemie ottenute erano piuttosto elevate e questo suggerisce che un trattamento infusionale con insulina-glucosio-potassio non ha senso nel trattamento di un IMA se non ottiene la normalizzazione della glicemia, come dimostrato da uno studio belga, effettuato nelle terapie intensive, in cui solo la normalizzazione dei valori glicemici (80-110 mg/dL) era in grado di ottenere una significativa riduzione di mortalità.⁶⁵

Basandoci sulle attuali conoscenze, c'è una ragionevole evidenza per iniziare un'infusione di insulina al fine di ottenere una *normoglicemia* in pazienti diabetici ricoverati per IMA, mantenendo uno stretto controllo metabolico (anche con altri ipoglicemizzanti) nel *follow-up*. L'importante è ottenere livelli glicemici il più possibile vicini alla norma.

Conclusioni

L'accumularsi di queste evidenze ha nel tempo modificato la nostra posizione riguardo le turbe dell'omeostasi glicidica. Alcuni anni fa il diabete era considerato un fattore di rischio maggiore; nel 2001 il *National Cholesterol Education Program* (NCEP) lo ha classificato come equivalente di CAD; nel 2007 l'*European Society of Cardiology e l'European Association for the Study of Diabetes* hanno redatto un documento comune ed hanno definito il diabete e le malattie cardiovascolari come le due facce di una stessa moneta. In seguito la 4^oJTF ha confermato che il diabete è una priorità per le malattie cardiovascolari. Nel 2008 l'*American Diabetes Association e l'American Heart Association* hanno redatto un documento comune per valutare gli effetti ed i costi negli States delle raccomandazioni per l'attività di prevenzione della morbilità legata alle CVD: il controllo del prediabete è stato considerato una specifica attività di prevenzione.⁶⁶ Il diabete mellito e le malattie cardiovascolari appaiono, quindi, come un'erma bifronte volta da un lato al versante metabolico e dall'altro al danno vascolare. Appare artificioso, quindi, mantenere separate le due entità nosologiche anche se dovremo attendere ulteriori ricerche che ne chiariscano l'intreccio fisiopatologico e gli aspetti ancora incerti.

L'importanza di riconoscere precocemente le turbe dell'omeostasi glicemica è quindi strettamente connessa all'abbattimento del rischio globale possibile con un cambiamento dello stile di vita ed un'adeguata multiterapia. L'efficacia di una terapia combinata che agisca su tutti i fattori di rischio nei soggetti diabetici emerge sempre più chiaramente come paradigma terapeutico.

Se ancora controverso rimane il ruolo svolto da un

controllo glicemico intensivo,⁵⁶ certamente i vantaggi conseguiti con il controllo dell'assetto lipidico e dei valori pressori sono acclarati.⁶⁷

Allo stato dell'arte quindi, nel diabete franco il controllo della glicemia è da considerare una delle componenti da inserire nella strategia di un trattamento multifattoriale. È necessario un periodo di molti anni per ottenere dei benefici sul rischio cardiovascolare ed è ancora da verificare se nei soggetti con recente insorgenza di IGT lo stretto controllo dei valori glicemici si associ a riduzione degli eventi. Ulteriori ricerche sono necessarie per avvalorare i benefici di un glicemia mantenuta intorno ai valori normali stabilendo anche se solo sottogruppi di pazienti possano giovare.

Nello studio Steno-2⁶⁸ è stato confrontato l'effetto di un mirato ed intensificato intervento multifattoriale con un trattamento convenzionale sui fattori di rischio cardiovascolare modificabili nei pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria. La riduzione dei valori di emoglobina glicosilata, della pressione sistolica e diastolica, dei livelli di colesterolo e trigliceridi e il tasso di escrezione urinaria di albumina sono stati tutti significativamente maggiori nel gruppo ad alta intensità di terapia che nel gruppo terapia convenzionale. I pazienti in terapia intensiva avevano anche un significativo minor rischio di malattie cardiovascolari, nefropatia, retinopatia e neuropatia autonoma.

Pertanto, solo un approccio globale alla malattia, non limitato al solo controllo glicemico, ma esteso alle diverse componenti del rischio cardiovascolare, può consentirci di ridurre in maniera clinicamente significativa l'impatto delle complicanze macroangiopatiche sulla mortalità e morbilità del diabete.

In tal senso il diabete mellito tipo 2 può essere considerato *uno stato di malattia cardiovascolare accelerato, associato ad iperglicemia*.

Bibliografia

1. Giampaoli S, Vanuzzo D. Atlante italiano delle malattie cardiovascolari. I edizione 2003. *Ital Heart J* 2003; 4 (Suppl 4): 9S-121S.
2. Simona Giampaoli, Carmine Riccio, Diego Vanuzzo. Federazione Italiana di Cardiologia e Membri dello European Forum on Cardiovascular Prevention L'applicazione italiana delle linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (1): 60-67.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
4. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al, on behalf of the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on car-

- diovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: S1-S10.
5. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007; 28: 88-136.
 6. Moran AE et al. Temporal Trends in Ischemic Heart Disease Mortality in 21 World Regions, 1980 to 2010. The Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:1483-1492.
 7. WHO Study Group on Diabetes Mellitus, World Health Organization Diabetes mellitus report of a WHO Study Group, 1985 Geneva World Health Organization. Report of the Expert Committee on the Diagnosis: Classification of diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
 8. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414- 1431.
 9. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524.
 10. The DECODE Study Group Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BM* 1998; 317: 371-375.
 11. Engelgau MM, Colagiuri, Ramachandran A, Borch-Johnsen K, Narayan KM. Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6: 874-882.
 12. Tuomilehto J, Lindstrom J. The major diabetes prevention trials. *Curr diab rep* 2003; 3: 115-122.
 13. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a ‘coronary heart disease equivalent: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 2901–2907.
 14. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE. et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up Follow-up. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1717–1723.
 15. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005; 48: 856-861.
 16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
 17. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, op Reimer WS. et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006; 27:2969-74.
 18. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K. et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: 21-181.
 19. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW. et al. Risk of cardiovascular and all cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116: 151-7.
 20. Laakso M. Hyperglycaemia: cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48: 937-942.
 21. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, Skali H, McMurray JJ, Francis GS, Henis M, O’Connor CM, Diaz R, Belenkov YN, Varshavsky S, Leimberger JD, Velazquez EJ, Califf RM, Pfeffer MA. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *Circulation* 2004; 21: 1572-8.
 22. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb Study. GUSTO Iib Investigators. *Eur Heart J* 2000; 21: 1750-8.
 23. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (diaMond) Project Group. *Diabetes Care*, 2000; 23: 1516-1526.
 24. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P,uggeo M, Stephenson J, Idzior-Walus B. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURO-DIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 689 - 697.
 25. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C, Reunanen A. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998; 41: 784 -790.
 26. Hu G, et al. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction *Diabetologia* 2005; 48: 856-861.
 27. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364: 937-952.
 28. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N, Gore JM; GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1457-63.
 29. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK,

- Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey on the characteristic, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-201.
30. Bartnik M. Studies on prevalence, recognition and prognostic implications. Glucose regulation and coronary artery disease. Karolinska Institutet, Stockholm 2005 (ISBN:91-7140-401-5).
 31. Schramm TK, Gilason GH, Kober L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Diabetes Patients Requiring Glucose-Lowering Therapy and Nondiabetics With a Prior Myocardial Infarction Carry the Same Cardiovascular Risk: A Population Study of 3.3 Million People. *Circulation* 2008; 117: 1945-1954.
 32. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240.
 33. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (suppl.1):14-80.
 34. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994;308:1323-8.
 35. Mosca A, Goodall I, Hoshino T, Jeppsson JO, John WG, Little RR et al. Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1077-80.
 36. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512-5.
 37. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS et al. On behalf of the ECLA Collaborative Group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation* 1998; 98: 2227-34.
 38. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Öhrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J. on behalf of the Euro Heart Survey Investigators Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease. *Heart* 2006; 93: 72-77.
 39. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 6: 725 -731.
 40. Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2: 67-72.
 41. UKPDS 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.
 42. Bartnik M, Cosentino F. Dysglycaemia, cardiovascular outcome and treatment. Is the jury still out? *Eur Heart J* 2009; 11: 1301-4.
 43. AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014 Finale | Data di rilascio: 28 maggio 2014.
 44. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, et al. 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.
 45. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56:686-695.
 46. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011;217 (Suppl 1):1-44.
 47. Arguedas JA et al. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 30:10.
 48. Zhao W et al. HbA1c and Coronary Heart Disease Risk Among Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2014;37:428-435.
 49. Currie CJ et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-489.
 50. Patel A et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
 51. Duckworth W et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-139.
 52. ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
 53. Holman RR et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589.
 54. Lachin JM et al. Update on cardiovascular Outcomes at 30 Years of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care* 2014;37:39-43.
 55. Inzucchi SE 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.
 56. Kausik K R, Kondapally Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D. et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 373: 1675-72, 2009.
 57. Fibrinolytic Therapy Trialists (FFT) Collaborative Group. Indication for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
 58. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial

- infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1805-11.
59. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Na^oslund U, Sta^ohle E, Swahn E, Wallentin L and the FRISC-II Investigators. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease. *JACC* 2002; 40: 1902-14.
 60. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-85.
 61. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 625-8.
 62. 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. *Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
 63. Malmberg, 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: 650-61.
 64. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS et al. on behalf of the ECLA Collaborative Group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation* 1998;98 2227-34.
 65. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
 66. Kahn R, Robertson RM, Smith R, Eddy D. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 576-85.
 67. Gade P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591.
 68. 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; 20:353 (9153):617-22.
 69. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R. et al. European cardiovascular disease statistics. University of Oxford, Brussels, Belgium 2008.

Le terapie del diabete tipo 2 sono tutte uguali ai fini della riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare?

Vincenzo Provenzano

UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, P.O. "Civico" di Partinico (PA), ASP Palermo, Italia

Controllo glicemico e riduzione del rischio cardiovascolare

Il diabete mellito tipo 2 è una patologia in crescente prevalenza; nel mondo 387 milioni di persone ne sono affette e tale popolazione aumenterà a 592 milioni nel 2025. Più del 68% delle persone con età superiore a 65 anni affette da diabete muore per cause cardiovascolari. L'eccesso di mortalità per malattie cardiovascolari nel diabete è pari al 20-40% rispetto alla popolazione non affetta; tale rischio può essere equiparato ai soggetti non diabetici con pregresso IMA. I numerosi trials clinici hanno dimostrato che la riduzione dell'emoglobina glicata ha solo un modesto effetto di riduzione del rischio cardiovascolare, pertanto l'approccio terapeutico alla persona con diabete, non può che essere multifattoriale e focalizzato tanto alla correzione dell'iperglicemia quanto a quella dei fattori di rischio attraverso il controllo della pressione arteriosa, del peso corporeo, il raggiungimento del target di LDL-col, la cessazione del fumo di sigaretta e l'utilizzo di antiaggreganti piastrinici, quando necessario. Se l'iperglicemia infatti è un fattore di danno per la parete vascolare, ridurre l'iperglicemia e riportare i soggetti diabetici ad una condizione di quasi normoglicemia dovrebbe risultare in una significativa ed importante riduzione delle complicanze macrovascolari. Tuttavia, i tre studi clinici ACCORD, ADVANCE e VADT, condotti su ampia popolazione,

disegnati proprio per dimostrare l'efficacia del controllo glicemico intensivo sulla riduzione degli eventi vascolari, non solo non sono riusciti ad ottenere tale dimostrazione ma hanno addirittura generato il sospetto che il controllo glicemico intensivo possa essere pericoloso e le metanalisi dei 3 studi hanno evidenziato un eccesso di mortalità cardiovascolare nella popolazione trattata in maniera intensiva rispetto al gruppo trattato in modo standard. Dal 2008 l'agenzia americana del farmaco (FDA) impone a tutti i nuovi farmaci per il controllo dell'iperglicemia la realizzazione di studi di sicurezza cardiovascolare. Nello studio PRO-Active condotto in 5238 soggetti con pregressa malattia cardiovascolare per un periodo mediano di 34,5 mesi, il pioglitazone ha mostrato una riduzione dell'end point secondario (morte per tutte le cause, stroke e IMA non fatale) indipendentemente dalla sua azione ipoglicemizzante. Il pioglitazone infatti, migliora l'insulino-sensibilità ed i molteplici componenti dell'insulino-resistenza quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e la disfunzione endoteliale. A conferma del ruolo eziologico dell'insulino-resistenza nel determinismo delle complicanze macrovascolari, lo studio IRIS ha dimostrato come trattando con pioglitazone soggetti non diabetici ma insulinoresistenti con recente TIA o ictus si osservava una riduzione del 24% dei casi di stroke fatale e non ed IMA.¹⁻¹⁸

Le lezioni dei grandi trials

Gli studi con DPP-IV inibitori, condotti in pazienti diabetici con malattia cardiovascolare stabile, ai quali veniva aggiunta alla terapia background, sitagliptin (TECOS Study) o saxagliptin (SAVOR-TIMI), non hanno mostrato di modificare gli endpoint cardiovascolari evidenziando altresì un incremento del tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei pazienti trattati con saxagliptin vs placebo.

Nell'ambito dell'attuale farmacopea del diabete, arricchitasi negli ultimi anni di nuove classi di farmaci, pietra miliare nel trattamento delle persone affette da

Corrispondente: Vincenzo Provenzano, UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, P.O. "Civico" di Partinico (PA), ASP Palermo, Italia.
E-mail: vincenzoprovenzano@virgilio.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright V. Provenzano, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):44-48

diabete ad elevato rischio cardiovascolare è stato l'utilizzo delle glifozine, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio.

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) agiscono inibendo il riassorbimento del glucosio renale riducendo, conseguentemente, i livelli di glucosio ematico. Il glucosio è una molecola polarizzata, per tale ragione la sua solubilità e la sua trasportabilità dipendono da sistemi specializzati quali i trasportatori di glucosio facilitato (GLUT) e i cotrasportatori sodio-glucosio (SGLT). Mentre i primi agiscono mediante trasporto passivo attraverso membrane i secondi agiscono con un meccanismo attivo. Gli SGLT2 che rappresentano la maggioranza di essi (SGLT1 i rimanenti) riassorbono più del 90% del glucosio renale, la loro inibizione è quindi un meccanismo prevalentemente renale. Gli SGLT1 sono invece ubiquitari e la loro inibizione (Canaglifozin è l'unico inibitore che inibisce sia gli SGLT2 che gli SGLT1) può avere, conseguenze più ampie e, allo stato attuale, non ampiamente note. Il meccanismo metabolico di azione più innovativo per le molecole attualmente disponibili, empaglifozin, canaglifozin e dapaglifozin, è quello di ridurre l'insulino-resistenza e ridurre i livelli di HbA1c. È il principio di base che ha condotto allo sviluppo di quest'ultime molecole. La sede di azione è tuttavia quasi esclusivamente renale e i dati che sono emersi dagli studi pre-registrazione hanno evidenziato come il loro effetto andasse comunque al di là della semplice riduzione dei livelli di glucosio ematico, dato che la riduzione di peso e quella dei valori pressori appariva indipendente dalla semplice inibizione del suo riassorbimento renale.

Nei modelli sperimentali di diabete non trattato si assiste ad un incremento del riassorbimento del sodio a livello tubulare con minore disponibilità di sodio alla parte distale del nefrone e all'apparato juxtaglomerulare. Si attiva così un segnale di trasduzione che equivale a una riduzione del volume plasmatico, incremento della pressione intraglomerulare ed iperfiltrazione finale con incremento della pressione sanguigna. Gli SGLT2 agiscono riducendo il riassorbimento di sodio riportando indietro i meccanismi a cascata invertendoli. Gli inibitori degli SGLT2 sono in grado di modificare il rischio cardiovascolare (MACE e mortalità CV) nei soggetti diabetici ad alto rischio cardiovascolare.

Lo studio *EMPA-REG OUTCOME* è stato condotto su 7020 diabetici (durata media superiore a 10 anni di cui circa il 33% erano microalbuminurici, un 10% macroalbuminurici, 80% in terapia ipolipemizzanti e il 95% in terapia antipertensiva) con pregressa malattia cardiovascolare (circa la metà dei soggetti inclusi aveva avuto un infarto del miocardio, circa il 75% aveva una coronaropatia nota, il 25% un pregresso ictus e il 20% arteriopatia periferica) ed ha evi-

denziato come l'aggiunta di empaglifozin alla terapia standard determini una riduzione del 14% dei MACE, una riduzione del 35% del tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, del 32% di mortalità per tutte le cause e del 38 % del tasso di morte da cause CV. Empaglifozin sembrerebbe in grado di modulare una serie di fattori correlati al rischio cardiovascolare quali pressione arteriosa *arterial stiffness*, acido urico, albuminuria, attività del sistema nervoso simpatico, stress ossidativo, riduzione della glicemia e dell'insulinemia, del peso corporeo e del tessuto adiposo viscerale, con modesti incrementi di LDLc e HDLc e modeste riduzioni dei trigliceridi plasmatici.

Nell'*EMPA-REG OUTCOME* trial il beneficio derivato per quanto concerne l'outcome primario (morte cardiovascolare, infarto del miocardio ed ictus) è apparso al limite della significatività clinica con un hazard ratio di 0,86 (95% IC, 0,74 to 0,99; P=0,04). Tale dato, tuttavia, derivava da una consistente riduzione del tasso di mortalità cardiovascolare (hazard ratio, 0,62; 95% IC, 0,49 to 0,77; P<0,001) ed ulteriormente supportato dal riscontro di un simile risultato per quanto concerneva la mortalità per tutte le cause (HR: 0,62; 95% CI: 0,49 to 0,77; P<0,001; ARR: 2,2%) e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR: 0,65; 95% CI: 0,50 to 0,85; P=0,002; ARR 1,4%). L'effetto fu quindi osservato principalmente per gli outcome secondari con la conseguenza statistica che seppur non apparentemente eclatante, il raggiungimento dell'obiettivo primario era fondato su basi forti. L'analisi dei dati aveva inoltre mostrato che un NNT di 39 per tre anni era in grado di produrre un beneficio significativo per i soggetti diabetici di tipo 2 in prevenzione secondaria o ad alto rischio cardiovascolare.

I dati pubblicati dal recente CANVAS (*Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*) hanno dimostrato una riduzione simile della mortalità cardiovascolare. Gli studi *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) e *CANVAS Renal-end-points trial* (CANVAS-R) sono stati concepiti per valutare la sicurezza e l'efficacia (soprattutto in ambito cardiovascolare) del Canaglifozin.

Nel gruppo in trattamento con Canaglifozin, diabetici di tipo 2 con evento cardiovascolare già noto e a rischio alto di evento cardiovascolare, si è osservata una riduzione significativa (-14%) dell'end-point primario composito (eventi cardiovascolari fatali + infarto miocardico non fatale + stroke non con una tendenza positiva, ma non statisticamente significativa per i ricoveri per scompenso cardiaco (-33%) e per eventi renali (-40%) compositi quale progressione dell'albuminuria + riduzione del filtrato glomerulare + terapia dialitica + morte per cause renali. La mortalità totale non è apparsa tuttavia significativamente ridotta (-13%). Ogni 1000 pazienti/anno, il trattamento con canaglifozin (per 1000 pazienti /anno) rispetto al pla-

cebo ha determinato 4,6 eventi cardiovascolari fatali e non fatali in meno, 3,2 ricoveri per scompenso cardiaco in meno e 42,8 eventi renali in meno, ma ha determinato anche 2,9 amputazioni in più.

In un altro studio, avente obiettivo quello di determinare il tasso di scompenso cardiaco e morte cardiovascolare, di tipo retrospettivo, multicentrico (*Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs*) denominato *The CVD REAL Study* sono stati studiati 309.056 soggetti con diabete mellito di tipo 2 che avevano iniziato per la prima volta una terapia con glifozina o altro farmaco ipoglicemizzante (154.528 soggetti per gruppo di trattamento. I dati provenivano da sei nazioni (USA, Norvegia, Danimarca, Svezia, Germania e Regno Unito) Al fine di ridurre i biases di selezione e assegnazione del trattamento presenti in uno studio osservazionale fu impiegata la tecnica statistica del *propensity score matching* (PSM). I dati provenivano da questionari rivolti ai medici, cartelle dei MMG od ospedaliere, registri nazionali stimandone il tasso di rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HHF) o morte cardiovascolare o entrambi. Nei soggetti diabetici esaminati il 53% era in terapia con Canagliflozin, il 42% con dapagliflozin, e il 5% con empagliflozin.

Sono stati riscontrati 961 di HHF su 190.164 persone-anno in follow up (tasso incidenza [IR] 0,51/100 persona/anno). Dei 215.622 soggetti diabetici negli USA, Norvegia, Svezia, Danimarca e Regno Unito il numero di morti per causa cardiovascolare era pari a 1334 (IR 0,87/100 persona/anno), il numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e quello dei soggetti deceduti per causa cardiovascolare 1983 (IR 1,38/100 persona/anno). L'impiego del inibito SGLT2 vs altri ipoglicemizzanti orali era associato a un minor tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0,61; 95% CI 0,51-0,73; P<0,001) morte (HR 0,49; 95% CI 0,41-0,57; P<0,001) o entrambi (HR 0,54; 95% CI 0,48-0,60, P<0,001) in assenza di un test di eterogeneità significativa per nazione.

Clinical Trial Registration-URL: ClinicalTrials.gov; Unique Identifier: NCT02993614.

I recenti trial LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) e SUSTAIN-6 (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes*) condotti su liraglutide e semaglutide in pazienti con MCV stabile, hanno evidenziato il ruolo dei GLP1-RA (incretino mimetici) nella riduzione del rischio cardiovascolare oltre agli effetti ipoglicemizzante e di miglioramento degli altri fattori di rischio cardiovascolari. Gli incretino mimetici sono associati, a supporto del loro meccanismo di azione protettivo sul cuore, ad un incremento delle difese endogene antiossidanti, alla inibizione della apoptosi del miocardiocita e alla attenuazione della in-

fiammazione e disfunzione endoteliale. Gli agonisti del recettore del GLP-1 incrementano la frequenza cardiaca, la contrattilità cardiaca e riducono la pressione arteriosa senza che vi sia un maggiore consumo di AMP ciclico (cAMP) con maggiore risparmio energetico da parte della cellula. La liraglutide incrementa la fosforilazione dell'ossido nitrico (NO) sintetasi endoteliale e la produzione di NO attraverso la via della protein-chinasi 5-AMP attivata (cAMP/PKA). La attivazione dei sistemi di segnale a cascata che ne deriva conduce alla crescita del miocardiocita e all'attivazione del metabolismo del glucosio (entrata facilitata del glucosio all'interno del miocardiocita attraverso i GLUT1). Nello studio LEADER l'end-point primario (MACE), fu ridotto del 13% (HR: 0,87; 95% CI: 0,78 to 0,97; ARR 1,9%; P per superiorità 0,01). Tutte le componenti dell'end-point primario erano a favore della liraglutide ma solo la mortalità cardiovascolare era significativamente ridotta (HR: 0,78; 95% CI: 0,66 to 0,93; P 0,007; ARR 1,3%) così come quella per tutte le cause (HR: 0,85; 95% CI: 0,74 to 0,97). L'analisi per sottogruppi ha poi evidenziato come il beneficio maggiore è stato ottenuto nei soggetti con malattia cardiovascolare nota piuttosto che in color in cui non era nota. Lo sviluppo della nefropatia era inoltre ridotta (1,5 vs 1,9 per 100 pazienti-anno) nel braccio di trattamento con liraglutide ma, a differenza di quanto osservato nello studio EMPAREG, era confinato ai soggetti con sola macroalbuminuria persistente di nuova comparsa. Nel SUSTAIN-6 i criteri di inclusione sono simili a quelli del LEADER e il trattamento con semaglutide si è dimostrato in grado di ridurre l'end-point primario (MACE 3 punti) del 2,3% (HR: 0,74; 95% CI: 0,58 to 0,95; P<0,001 for non inferiorità; P 0,01 per superiorità). A differenza del LEADER la mortalità cardiovascolare non era modificata dalla semaglutide mentre lo era l'ictus non fatale (ARR: 1,1%; HR: 0,61; 95% CI: 0,38 to 0,99) così come un trend migliore verso lo sviluppo di IMA. Il disegno dei due studi è comunque diverso e quello del SUSTAIN-6 meno idoneo alla valutazione di non inferiorità. Quale sia il meccanismo esatto con il quale i GLP-1RA riducono il rischio cardiovascolare non è chiaro. Nello studio LEADER il beneficio, in termini di mortalità cardiovascolare derivante dalla liraglutide, è apparso più tardivamente, dopo la randomizzazione, rispetto ai trials con SGLT2 inibitori come se a prevalere fossero più gli effetti anti-aterogeni che emodinamici immediati. Nel braccio con liraglutide, tuttavia, il tasso di riduzione di IMA e ictus era numericamente più basso ma non statisticamente significativo rispetto al placebo. La riduzione della pressione arteriosa e della *arterial stiffness*, il calo ponderale e gli effetti renali positivi possono rendere conto della riduzione in termini di mortalità cardiovascolare osservata. A differenza di altri trials su outcome cardiovascolari il miglioramento del controllo glicemico nel LEADER era molto più evi-

dente sin dai primi anni. In seguito a tale osservazione non si può pertanto escludere che la minor esposizione all'iperglicemia possa aver contribuito a determinare l'effetto benefico della liraglutide sulla mortalità cardiovascolare. I soggetti randomizzati a liraglutide erano trattati in minor numero con molecole quali insulina o sulfaniluree potenzialmente aterogene o gravate da effetti negativi sul miocardio rispettivamente così come il minore tasso di ipoglicemia legata a una maggiore probabilità di mortalità cardiovascolare. Globalmente non si può concludere alla pari degli inibitori degli SGLT2 che l'effetto degli incretino-mimetici sulla mortalità cardiovascolare sia un effetto di classe dato che benefici ed effetti potenzialmente dannosi sono differenti per agonista recettoriale del GLP-1. In attesa dei dati sulla exenatide settimanale sulla mortalità cardiovascolare (EXSCEL *Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial*), va riportato come nello studio ELIXA (*Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*) la stessa lixisenatide non fu in grado, nei soggetti post sindrome coronarica acuta, di modificare il tasso di MACE nei soggetti con DM 2 dimostrandosi non inferiore agli altri trattamenti ma non superiore.

Nuove molecole per la cura del diabete e rischio cardiovascolare

Nell'*EMPA-REG OUTCOME* nonostante il tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco fosse un obiettivo dichiarato sin dall'inizio quest'ultimo non era quello primario ed è possibile che, i pazienti fossero reclutati sulla base della valutazione clinica dello sperimentatore, dato che non furono effettuati test ematochimici (biomarkers) e strutturali (imaging) sui pazienti arruolati. Ne consegue che non è stato possibile stratificare i gruppi di trattamento per la presenza di disfunzione ventricolare sinistra ed è possibile che circa il 75% dei soggetti selezionati con coronaropatia nota potesse averla. È possibile che in alcuni casi la terapia con empaglifozin sia stata capace di prevenire lo scompenso cardiaco ma anche che in altri casi i soggetti trattati avessero già una disfunzione ventricolare sinistra. Va inoltre considerato che il trattamento con empaglifozin si è dimostrato in grado di ridurre l'incidenza o il peggioramento della nefropatia o la comparsa di microalbuminuria. Non è noto se tali *effetti renali* siano dovuti al miglioramento della perfusione cardiaca e principalmente alle modifiche dell'emodinamica renale di cui sopra.

Prospettive future

I trials sulla mortalità cardiovascolare più recenti hanno evidenziato come nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 ad altro rischio cardiovascolare con

evento cardiovascolare già noto molecole come gli inibitori degli SGLT2 o gli incretino-mimetici rappresentino una terapia non più strettamente diabetologica ma parallelamente *cardiologica* il cui effetto, non sempre di classe, è in grado di influenzare positivamente sia la mortalità globale che quella per eventi singoli quali IMA o ictus. Non è del tutto chiaro, ed è differente per classe di farmaco e all'interno della stessa per tipo di farmaco, quali siano i meccanismi che stanno alla base di tale diversità di azione. Dall'analisi dei dati emerge come i risultati degli studi siano applicabili ai soggetti con DM 2 con malattia cardiovascolare e come tale anche il ruolo sulla riduzione della mortalità cardiovascolare rispetto ad altri farmaci vada ulteriormente chiarito. I dati non possono inoltre, sebbene alcuni studi in corso ne chiariranno il ruolo (DECLARE-TIMI58, NCT01730534), essere applicati ai soggetti diabetici di tipo 2 senza malattia cardiovascolare nota.

Bibliografia

1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: 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* 339:229-234, 1998.
2. 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.
3. Rury R, Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589.
4. 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.
5. Calles-Escandon J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:721-727.
6. 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.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. for the VADT Investigators* Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-139.
8. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, et al. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2008; 358:580-591.
9. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, et al. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive). *Diabetes Care* Jul 2004, 27 (7) 1647-1653.
10. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. for the

- TECOS Study Group* Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232-242.
11. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators* Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial Circulation. 2014;130:1579-1588.
 12. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. for the IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374:1321-1331.
 13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-322.
 14. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. for the ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247-2257.
 15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128.
 16. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators* Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:323-334.
 17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. for the CANVAS Program Collaborative Group* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2. Diabetes 2017 [epub ahead of print].
 18. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation* 2017 [epub ahead of print].

Le nuove tecnologie nella cura del diabete mellito

Davide Brancato, Vincenzo Provenzano

UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, P.O. "Civico" di Partinico (PA), ASP Palermo, Italia

Introduzione

Il termine tecnologia deriva dal greco *tékhnologia*, e potrebbe essere letteralmente tradotto come *trattato sistematico su un'arte*. Attualmente, per tecnologia si intende lo studio sistematico di tecniche applicate, spesso riferite ad un ambito specifico. In ambito sanitario, il termine *tecnologia* viene così definito dalla World Health Organization: *Health technology refers to the application of organized knowledge and skills in the form of devices, medicines, vaccines, procedures and systems developed to solve a health problem and improve quality of lives* (1).

Il principio fondamentale che ha ispirato, da quasi un secolo, la cura delle persone con diabete mellito, e che ancora oggi è considerato valido, fu enunciato da J.J.R. Macleod e W.R. Campbell nel 1925: *...in using insulin it would of course be ideal if it could be supplied so as to imitate the natural process....* Volendo estendere tale principio, possiamo affermare che curare il diabete significa cercare di avere a disposizione delle tecnologie che possano mimare e/o ripristinare il più possibile la fisiologia del metabolismo e, più specificamente, del pancreas endocrino, il cui modello di funzionamento può essere schematicamente rappresentato da tre componenti (Tabella 1): i) afferenze (glucosio circolante, altri nutrienti circolanti, incretine, sistema ner-

voso vegetativo); ii) sistema effettore (costituito da quella componente delle cellule endocrine del pancreas che è destinata alla secrezione di insulina, glucagone ed altri ormoni); iii) meccanismo integrante (intrinseco nella complessa biochimica delle cellule endocrine del pancreas, e destinato alla modulazione dell'attività del sistema effettore in relazione alle afferenze, così da mantenere l'omeostasi metabolica).

Vista da tale prospettiva, la storia della diabetologia può essere rappresentata come la ricerca di quelle tecnologie che sono in grado di mimare la fisiologia del pancreas endocrino (alcuni esempi illustrativi di tale concetto sono mostrati nella Tabella 1).

Tuttavia, nel caso della cura delle persone con diabete, il termine tecnologia ha acquisito un diverso significato, essendo per lo più limitato ad i soli devices ed ai sistemi ad essi correlati, oltre che ai farmaci innovativi (2). Ai fini della presente monografia, limiteremo il termine *tecnologia nella cura del diabete mellito* a: i) Microinfusore Insulinico (Insulin Pump, IP); ii) Monitoraggio Glicemico Continuo (Continuous Glucose Monitoring, CGM); iii) Pancreas Artificiale (Artificial Pancreas, AP).

D'altra parte, l'internista ospedaliero, anche quando non si occupi specificatamente della cura delle persone con diabete, ha almeno due importanti motivazioni per conoscere le possibilità di cura offerte da tali tecnologie: i) l'impiego dell'IP e del CGM si va facendo sempre più estensivo nei soggetti con Diabete Mellito Tipo 1 (DMT1) ma inizia a prospettarsi un impiego anche nei soggetti con Diabete Mellito Tipo 2 (DMT2) (3, 4), per cui è sempre più probabile che tali soggetti vengano ricoverati presso i reparti di Medicina Interna (MI) e debbano dunque essere gestiti dai medici internisti ospedalieri; ii) si prospetta che l'applicazione di tali tecnologie in ospedale possa migliorare molti aspetti della gestione delle persone ricoverate, sia nei soggetti non critici con iperglicemia che in quelli critici (5).

Microinfusore insulinico

La terapia insulinica ideale, come tutte le terapie sostitutive, dovrebbe mimare il più possibile la fisio-

Corrispondente: Davide Brancato, Via Umberto Giordano 174, 90144 Palermo, Italia.
Tel.: +39.091585056. E-mail: davide.brancato@libero.it

Contributi: Davide Brancato ha preparato la bozza del manoscritto, le figure e le tabelle. Vincenzo Provenzano ha revisionato il manoscritto, le figure e le tabelle.

Conflitti d'interesse: nessuno degli Autori dichiara conflitti d'interesse.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright D. Brancato e V. Provenzano, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):49-62

logia e, quindi, dovrebbe essere in grado di riprodurre il profilo insulinemico fisiologico, caratterizzato da una secrezione basale sulla quale si sovrappongono i boli insulinici in risposta al pasto (Figura 1A). Nell'ambito della tradizionale terapia insulinica multi-iniettiva (Multiple Daily Injections, MDI), lo schema di somministrazione insulinica più largamente impiegato nel tentativo di imitare il profilo insulinemico fisiologico è lo schema basal-bolus (una somministrazione sottocutanea di insulina basale più boli di insulina rapida ai pasti) (6). Tuttavia, lo schema basal-bolus presenta alcuni limiti, ben evidenti soprattutto nei soggetti con DMT1 e/o assente secrezione di c-peptide (7): i) l'assorbimento sottocutaneo dell'insulina è erratico e comporta delle imprevedibili variazioni glicemiche, con incremento dell'HbA1c e/o aumento del rischio di crisi ipoglicemiche, e con un primo passaggio nei tessuti periferici piuttosto che epatico, cioè con una sequenza inversa rispetto a quanto avviene in fisiologia, con conseguente riduzione, rispetto alla fisiologia, del rapporto di insulinizzazione epatica/periferica e sviluppo di insulino-resistenza periferica a discapito dell'insulinizzazione epatica; ii) il fabbisogno fisiologico di insulina basale, lungi dall'essere costante nelle 24 h (basti pensare al *fenomeno dell'alba* ed al *fenomeno del tramonto*, Figura 1A), non può essere efficacemente mimato da nessuna insulina basale, neppure quelle la cui cinetica determina livelli di insulina basale pressochè costanti nelle 24 h (Figura 1B); iii) la fisiologica secrezione insulinica al pasto prevede una cinetica che non può essere riprodotta da nessuna insulina rapida attualmente in uso in ambito clinico, in quanto, soprattutto la prima fase di secrezione viene riprodotta in maniera ritardata e prolungata rispetto a quanto avviene in fisiologia, con conseguente rischio di iperglicemia post-prandiale precoce e di ipoglicemia post-prandiale tardiva (Figura 1B).

Alcuni di tali limiti possono essere superati dal trattamento con IP, che: i) può essere effettuato sia per via sottocutanea (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII; Figura 1C), ma anche per via intraperitoneale (Continuous IntraPeritoneal Insulin Infusion, CIPII, Figura 1D); in quest'ultimo caso, l'immissione in circolo dell'insulina avviene per via portale, determinando livelli fisiologici di insulinizzazione epatica/periferica, e livelli insulinemici più prevedibili, con un'immissione dell'insulina in circolo che è molto più immediata di quanto avvenga con la somministrazione sottocutanea di insulina (sia con MDI che con CSII) (8); ii) consente una raffinata modulazione dell'insulina somministrata, sia in termini di infusione di insulina basale (realizzando profili insulinemici basali personalizzati), che in termini di infusione del bolo insulinico, con morfologia variabile in funzione delle caratteristiche del pasto (9).

Il primo prototipo di infusore insulinico portatile fu progettato da Gérard Slama nel 1974, ma fu utilizzato clinicamente per la prima volta da John Pickup alla fine degli anni '70 del secolo scorso (10-12). Da allora le IP hanno subito una costante e sempre più rapida evoluzione nelle seguenti direzioni: i) incremento della miniaturizzazione, portabilità, appetibilità estetica; ii) incremento della connettività, sia al CGM, che a dispositivi medici (nell'ambito dei sistemi di telemedicina), che con dispositivi non medici (quali smartphone e tablet); iii) crescente raffinatezza nella modulazione dell'infusione insulinica, sia in termini di modulazione dell'insulina basale (graduabile fino a 0,05 U/h, con programmazione di un sempre maggior numero di segmenti orari), che in termini di erogazione di boli di diversa durata e morfologia (bolo rapido, a onda doppia, a onda quadra, di correzione...); iv) sviluppo di set di infusione adattabili alle più diverse esigenze, di cartucce di insulina pre-riempite ad

Tabella 1. Modello di funzionamento del pancreas endocrino e tecnologie sviluppate per imitarlo.

| Componenti funzionali del pancreas endocrino | | Tecnologie sviluppate per imitare il pancreas endocrino | Componenti funzionali del pancreas artificiale |
|--|---|--|--|
| Afferenze | Glucosio circolante Altri nutrienti circolanti Incretine Sistema nervoso Vegetativo | Gusto dell'urina Glicosuria Automonitoraggio glicemico Sensore glicemico | Sensore glicemico |
| Meccanismo integrante | Biochimica delle α e β cellule | Intelligenza umana Microprocessore Algoritmi Rete neurale | Algoritmo di controllo |
| Sistema effetore | Insulina Glucagone Altri ormoni | Siringhe, Penne, Pompe, Inalatori, Sistemi di Rilascio Orale, Infusione Intraperitoneale Insuline Animali, Umane ed Analoghi Glucagone, Altri Ormoni | Microinfusore mono o multi-ormonale |

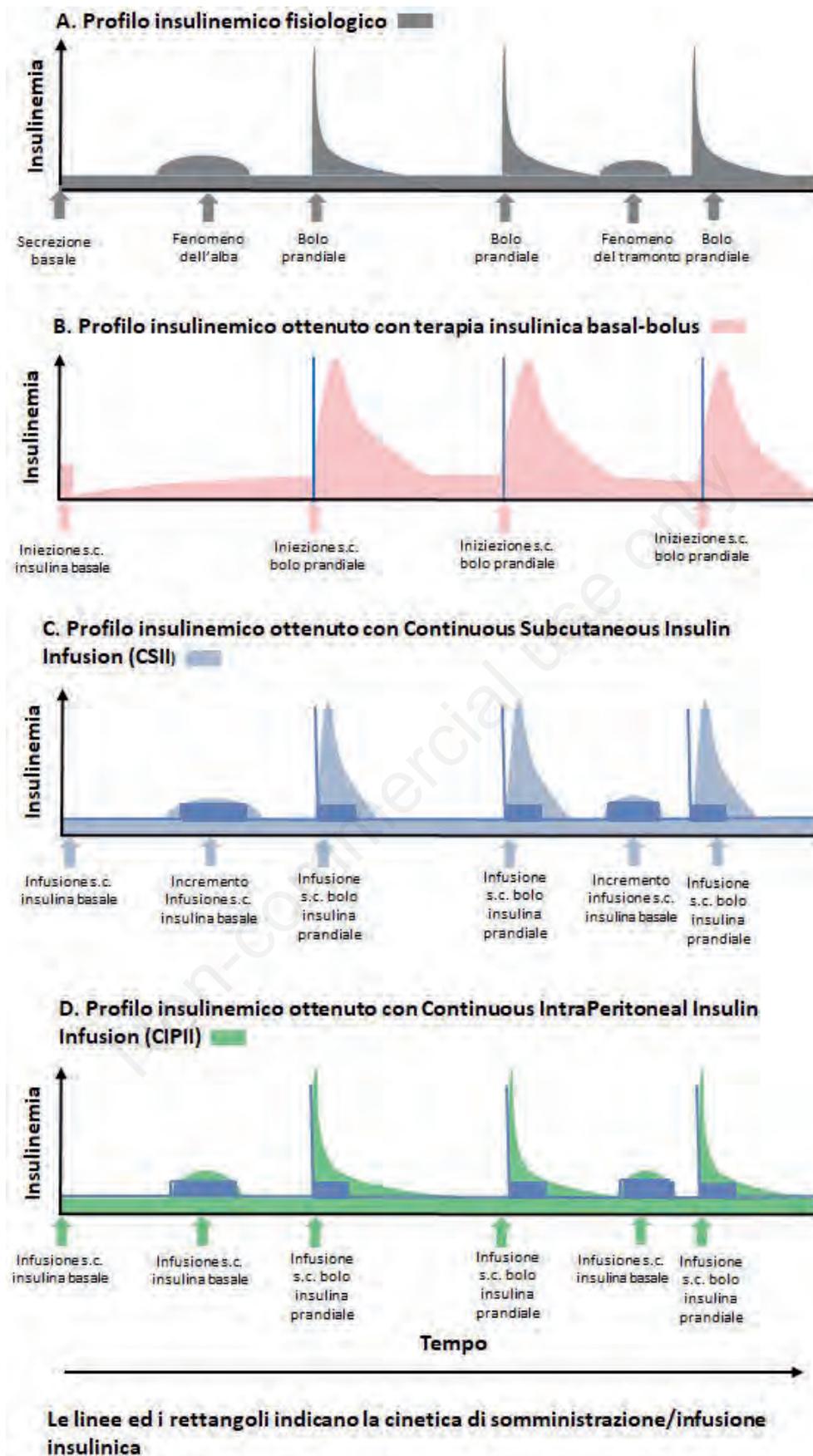


Figura 1. Confronto tra profilo insulinemico fisiologico nelle 24 ore e quelli ottenuti con varie modalità di somministrazione insulinica.

hoc, di raffinati sistemi di riempimento del serbatoio di insulina; v) incorporazione, nell'IP, del calcolatore di bolo, utile sia per suggerire la dose di insulina prandiale che quella del bolo di correzione; vi) sviluppo di sistemi di infusione direttamente collegati all'ago-cannula, privi di tubi di collegamento visibili, e direttamente applicabili sulla cute con un cerotto adesivo (le cosiddette *patch-pump*).

L'utilizzo della CSII nel DMT1 è stato confrontato, in termini di efficacia e sicurezza, con la tradizionale terapia MDI, in tre meta-analisi (13-15) (Tabella 2), evidenziando, sia in soggetti adulti che in età pediatrico-adolescenziale: i) una riduzione modesta ma uniforme e statisticamente significativa dell'HbA1c; ii) un effetto dubbio (neutrale o favorevole) sulle ipoglicemie severe; iii) un effetto favorevole sulla qualità di vita; iv) un effetto neutrale sul peso corporeo.

Un limite di tali meta-analisi è che esse includono un numero limitato di pazienti, si riferiscono a tecnologie obsolete, a studi di breve durata, e presentano elevata eterogeneità.

Per tale ragione, è più che mai opportuno tenere in considerazione anche i risultati degli studi osservazionali, che hanno il vantaggio di fornirci risultati non soltanto sull'utilizzo real-life della CSII ma anche, e soprattutto, su campioni più numerosi e su un orizzonte temporale ben più lungo (follow-up anche >8 anni) (16): gli studi osservazionali, alcuni dei quali sono mostrati nella Tabella 3, confermano, nel contesto real-life, i risultati delle suindicate meta-analisi, evidenziando una riduzione dell'HbA1c anche più marcata (17-26). Uno dei più grandi studi osservazionali mai pubblicati su soggetti con DMT1 trattati con CSII, ha mostrato che tale terapia, rispetto alla MDI, correla con una significativa riduzione del rischio di ipoglicemie severe (9,55 vs 13,97/100 pazienti/anno; $P<0,001$) e di chetoacidosi diabetica (3,64 vs 4,26/100 pazienti anno; $P=0,04$), nonché con una significativa riduzione dell'HbA1c (8,04% vs 8,22%; $P<0,001$) e della posologia insulinica quotidiana (0,84 U/kg vs

0,98 U/kg; $P<0,001$) (27). Molto interessante il dato, ottenuto recentemente da uno studio osservazionale, che la terapia con CSII riduce significativamente anche la variabilità glicemica (28).

Peraltro, un ampio studio osservazionale, comprendente 2441 persone con DMT1 e trattate con IP durante un follow-up medio di 6,8 anni, ha dimostrato che il trattamento con IP correla con un rischio significativamente ridotto di cardiopatia coronarica fatale ($HR=0,5$; $95\%CI=0,36-0,83$), di malattie cardiovascolari fatali ($HR=0,58$; $0,40-0,85$), e di mortalità di tutte le cause ($HR=0,73$; $0,58-0,92$) (25).

Nel DMT2, specialmente se non compensato dopo tentativi di intensificazione/ottimizzazione insulinica, la CSII, rispetto a MDI, si è dimostrata efficace nel ridurre significativamente l'HbA1c (di circa lo 0,4%) e la posologia insulinica quotidiana (di circa il 25%), nonché la variabilità glicemica, sebbene in studi con numerosità campionaria relativamente ridotta e con follow-up generalmente non >12 mesi (29, 30).

In gravidanza l'impiego della CSII non sembra essere più efficace della MDI sia in termini di end-point intermedi, quale l'HbA1c, che in termini di end-point hard (complicanze materne e fetali, mortalità neonatale) (31, 32).

Sebbene una valutazione costo-efficacia possa evidenziare un vantaggio della CSII sulla MDI (33), le Health Technology Assessment attualmente disponibili, sono da considerarsi del tutto inadeguate, perché basate su evidenze scientifiche riferite a tecnologie del tutto obsolete e addirittura non più commercializzate (33-35).

Le più aggiornate raccomandazioni di pratica clinica circa l'impiego della CSII nel DMT1 sono contenute negli Standard ADA 2018 (36), che: i) raccomandano come valide alternative terapeutiche sia l'MDI (con regime basal-bolus) che la CSII; ii) ritengono opportuna la prosecuzione della terapia con CSII oltre i 65 anni di età, in individui in cui questa si sia dimostrata efficace.

Esistono diversi documenti di consenso aventi

Tabella 2. Evidenze relative a meta-analisi di RCT che confrontano CSII non integrata col CGM versus MDI.

| Metanalisi | RCT (numero) | Pazienti | Durata (settimane) | Differenza di HbA1c (%) CSII vs MDI (media, 95% CI) | Altri risultati rilevanti CSII vs MDI |
|------------------|--------------|--|--------------------|---|---|
| Monami 2010 (13) | 11 | 873 con DMT1, età media 4-43 anni | 16-52 | -0,3 [-0,1, -0,4], $P<0,001$ n.s. in età pediatrica | =rischio ipoglicemie severe |
| Misso 2010 (14) | 23 | 976 con DMT1 >18 anni ≤18 anni | da <4 fino a >26 | -0,25 [-0,10, -0,40], $P=0,001$ -0,29 [-0,52, -0,06], $P=0,013$ -0,22 [-0,41, -0,03], $P=0,021$ | <rischio ipoglicemie severe >qualità di vita =peso corporeo |
| Yeh 2012 (15) | 19 | 238 <18 anni, DMT1 170 >18 anni, DMT1 338 >18 anni, DMT2 | 16-104 16-39 | -0,17 [0,14, -0,47], $P=0,561$ -0,30 [-0,02, -0,58], $P=0,038$ -0,18 [0,08, -0,43], $P=0,84$ | =rischio ipoglicemie severe =rischio ipoglicemie severe =rischio ipoglicemie severe |

come specifico oggetto la CSII (37-43), ma certamente il più completo è quello dell'American Association of Clinical Endocrinologists/American College

of Endocrinology (AACE/ACE) del 2014 (9). I principali concetti contenuti in tale documento sono: i) la CSII è giustificata per praticare terapia insulinica

Tabella 3. Evidenze relative a studi osservazionali che misurano l'efficacia della CSII nel mondo reale.

| Paper | Età | Pazienti (numero) e disegno | Follow-up (mesi) | Principali differenze a favore della CSII versus MDI | Altri risultati rilevanti |
|--------------------|--|---|------------------|---|--|
| Batajoo 2012 (17) | Pediatria | 131 pre- e post-CSII | 30 | ↓ HbA1c dello 0,2-0,3% fino a 12 mesi | CSII vs MDI: a 30 mesi nessuna differenza di HbA1c |
| Hughes 2012 (18) | Pediatria | 67 pre- e post CSII | (range) 12-48 | ↓ HbA1c significativa fino a 24 mesi | CSII: nadir dell'HbA1c a 6 mesi: -1,1% (P<0,01). |
| Cohen 2013 (19) | Pediatria Adolescenziiale Adulta | 129 con CSII versus 121 con MDI | (media) 39-48 | CSII: ↓ HbA1c significativa fino a 36 mesi MDI: ↓ HbA1c significativa fino a 6 mesi | CSII: nadir dell'HbA1c a 6 mesi: -0,64% =incidenza ipoglicemie |
| Mameli 2014 (20) | Pediatria Adolescenziiale | 115 pre- e post CSII | ≥60 mesi | ↓ HbA1c significativa per tutto il follow-up | CSII: ↓ HbA1c >se utilizzo funzioni avanzate della pompa CSII versus MDI: ↓ HbA1c più durevole nei ♂ |
| Brancato 2014 (21) | Pediatria Adolescenziiale | 113 pre- e post CSII | (media) 48 | ↓ HbA1c significativa per tutto il follow-up | CSII: nadir dell'HbA1c a 12 mesi: -1,6% (P<0,001). Effetto sull'HbA1c più marcato e durevole se CSII iniziata entro 6 mesi dall'esordio |
| Blackman 2014 (22) | Pediatria (<6 anni) | 669 pre- e post CSII + 1904 CSII versus MDI | | ↓ HbA1c (7,9 vs 8,5%, P<0,001) | CSII versus MDI: ↑ incidenza chetoacidosi ↓ incidenza ipoglicemie |
| Clements 2015 (23) | Pediatria Adolescenziiale Adulta | 272 con CSII versus 2437 con MDI | (media) 60 | ↓ HbA1c se HbA1c >(P=0,032) e BMI <(P=0,013) al baseline Se HbA1c al baseline 8,0%: ↓ HbA1c = 0,16% (0,03-0,29%), Se HbA1c al baseline 9,0%: ↓ HbA1c = 0,25% (0,03-0,29%) | CSII: se HbA1c al baseline 7,0%: ↓ HbA1c = 0,08% (n.s.) Effetto variabile da centro a centro |
| Orr 2015 (24) | Adulta | 200 pre- e post CSII | (media) 72 | ↓ HbA1c significativa per tutto il follow-up | CSII: nadir dell'HbA1c a 6 mesi: -1,2% (P<0,001). L'effetto della CSII si riduce nel tempo ma rimane significativo |
| Steineck 2015 (25) | Pediatria Adolescenziiale Adulta | 2441 con CSII versus 15.727 con MDI | (media) 81 | RR per CHD fatale = 0,55 (0,36-0,83) RR per CVD fatale = 0,58 (0,40-0,85) RR di mortalità = 0,73 (0,58-0,92) | CSII: potenziale effetto di fattori confondenti non misurati |
| Brorsson 2015 (26) | Pediatria Adolescenziiale | 216 con CSII versus 215 con MDI | 24 | ♂: ↓ HbA1c significativa fino a 12 mesi ♀: ↓ HbA1c significativa fino a 6 mesi | CSII versus MDI: ↑ incidenza chetoacidosi ↓ incidenza ipoglicemie ↓ fabbisogno insulinico |
| Karges 2017 (27) | Pediatria Adolescenziiale | 9814 con CSII versus 9814 con MDI | >12 | ↓ HbA1c (8,04% vs 8,22%; P<0,001) | ↓ ipoglicemie severe (9,55 vs 13,97/100 pazienti/anno; P<0,001) ↓ chetoacidosi diabetica (3,64 vs 4,26/100 pazienti/anno; P=0,04) ↓ fabbisogno insulinico quotidiano (0,84 U/kg/die vs 0,98 U/kg/die; P<0,001) |

basal-bolus in pazienti con DMT1; ii) tale tecnologia dovrebbe essere proposta soltanto da quei providers che possono assumersi la piena responsabilità di una completa gestione della terapia con IP; iii) è necessaria un'appropriatezza selezione dei pazienti, che dovrebbe includere un'approfondita valutazione della conoscenza che il paziente ha dei principi della gestione del diabete; iv) è necessaria l'implementazione di un programma strutturato di addestramento all'impiego della CSII, con valutazione delle capacità ed abilità acquisite e giudizio all'idoneità, da parte della persona con diabete/caregiver, all'uso dell'IP, e con successivi cicli di ri-addestramento e rivalutazione dell'idoneità e dell'appropriatezza all'impiego dell'IP; v) l'addestramento del paziente deve essere implementato da un team di cura multidisciplinare sotto la direzione di un diabetologo/endocrinologo esperto, con reperibilità telefonica 24/24 h.

Le indicazioni e le controindicazioni alla IP, sia in età pediatrico-adolescenziale che in età adulta, sia nel DMT1 che nel DMT2, sono illustrate nella Tabella 4.

Relativamente alle indicazioni ed all'impiego della CSII in gravidanza si rimanda al documento dell'AACE/ACE (9).

Le principali raccomandazioni relative all'impiego della IP nel contesto ospedaliero sono (9): i) in sala di emergenza o al momento dell'accesso in ospedale, se la persona con diabete non è in grado di gestire l'IP, è necessario contattare immediatamente il team di cura di quella persona; ii) è auspicabile proseguire l'uso dell'IP durante il ricovero ospedaliero e consultare lo specialista, se necessario.

Monitoraggio glicemico continuo

La glicemia è una variabile continua, che mostra una cronobiologia molto complessa, con una variabilità stagionale (valori più elevati in inverno), circadiana ed ultradiana (valori più elevati durante il primo sonno notturno e nel primo pomeriggio). Tuttavia, le più rilevanti fonti di fisiologica variabilità glicemica sono i pasti, che producono un aumento della glicemia, con maggiore incremento glicemico post-prandiale dopo la colazione, mentre una delle caratteristiche tipiche del profilo biochimico delle persone con diabete è un più alto grado di variabilità glicemica rispetto alle persone non diabetiche (44-46).

Il tradizionale automonitoraggio glicemico domiciliare (Self Monitoring of Blood Glucose, SMBG) fornisce soltanto un numero limitato di misurazioni glicemiche puntiformi, che non consentono di valutare la variabilità glicemica. Il concetto di variabilità glicemica è molto intuitivo: profili glicemici con differente direzione, ampiezza, durata e frequenza delle fluttuazioni glicemiche possono determinare gli stessi valori glicemici medi o la stessa HbA1c (Figura 2). Il monitoraggio glicemico continuo (Continuous Glucose Monitoring, CGM) è una tecnologia sviluppata per ottenere misurazioni glicemiche così frequenti da consentire un'accurata valutazione di tutti gli aspetti della variabilità glicemica (47, 48). Tuttavia, non esiste un *gold standard* per esprimere la variabilità glicemica, e le espressioni matematiche della variabilità glicemica, statisticamente assimilabili a misure di di-

Tabella 4. Indicazioni e controindicazioni alla CSII.

| Indicazioni in età pediatrico-adolescenziale | Indicazioni in adulti con DMT1 | Indicazioni in adulti con DMT2 |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Inadeguato compenso metabolico con HbA1c costantemente elevata e/o instabilità glicemica* • Ipoglicemie ricorrenti* • Grave insulino-resistenza nelle prime ore del mattino (<i>dawn phenomenon</i>)^o • Necessità di frazionare le dosi in pazienti con ridotto fabbisogno insulinico^o • Agofobia^o • Flessibilità dello stile di vita^o • Complicazioni microangiopatiche o fattori di rischio per complicanze macroangiopatiche[#] | <ul style="list-style-type: none"> • Mancato raggiungimento degli obiettivi glicemici nonostante l'aderenza alla terapia MDI ottimizzata, specialmente se hanno: <ul style="list-style-type: none"> • diabete molto labile (escursioni glicemiche imprevedibili ed ampie, incluso cheotacidosi ricorrenti) • frequenti ipoglicemie severe e/o <i>hypoglycemia unawareness</i> • significativo <i>dawn phenomenon</i>, sensibilità insulinica estrema • Preconcepimento, gravidanza, atleti • Soggetti che, dopo attenta valutazione, percepiscono che la CSII potrebbe essere utile nel raggiungere e mantenere gli obiettivi di trattamento ed a migliorare la loro capacità di gestire il diabete | <ul style="list-style-type: none"> • Soggetti selezionati che necessitano di terapia insulinica e che soddisfano ≥ 1 dei seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> • C-peptide +, ma con controllo glicometabolico subottimale nonostante i tentativi di ottimizzazione con terapia <i>basal-bolus</i> • Rilevante <i>dawn phenomenon</i> • Stile di vita irregolare • Severa insulino-resistenza |

Soggetti/caregivers:[#]

- che effettuano ≥ 4 iniezioni di insulina/die e ≥ 4 automisurazioni glicemiche/die
- motivati a raggiungere un controllo glicometabolico ottimale
- che vogliono e possono eseguire i compiti richiesti per eseguire tale terapia
- che vogliono mantenere frequenti contatti con il proprio team di cura

*Raccomandazione A SIEDP; ^oconsenso di esperti SIEDP; [#]consenso di esperti AACE/ACE.

spersione, sono molteplici, non sempre di immediata comprensione e con un significato, sul piano clinico o sperimentale, non sempre univoco.

Le prime esperienze con la tecnologia CGM furono pubblicate nel 1960, ma soltanto nel 1999 fu approvato il primo device portatile per uso umano commerciale, e nel 2001 fu commercializzato il primo CGM in grado di fornire dati glicemici real-time (49-51).

L'attuale tecnologia CGM consiste, essenzialmente, di un sensore del glucosio che misura continuamente la concentrazione di glucosio nei fluidi biologici, collegato ad un microprocessore che, a sua volta, è collegato ad un display o ad un docking site per lo scarico dei dati del sensore. Il CGM può includere anche trasmettitori e ricevitori per la connessione delle proprie componenti o con componenti esterne al sistema (es.: smartphone), e memorie per immagazzinare i dati forniti dal sensore del glucosio.

I sistemi CGM possono essere classificati in funzione di due parametri (52): i) invasività, che è definita dal livello di penetrazione del sensore del glucosio e della sua connessione col microprocessore nella cute (sensori invasivi o totalmente impiantabili, minimamente invasivi, non invasivi); ii) tecnologia di rilevazione della concentrazione di glucosio (elettrochimica, ottica, elettrica o elettromagnetica).

In atto, la maggior parte dei sensori in commercio può essere classificata come invasiva/minimamente invasiva ed elettrochimica, visto che tali sensori sono impiantati nel tessuto sottocutaneo e misurano la concentrazione del glucosio nel fluido interstiziale attraverso la corrente elettrica generata dall'ossidazione della glucosio-ossidasi fissata su un elettrodo. La concentrazione del glucosio nel fluido interstiziale consente al microprocessore, attraverso un algoritmo di calcolo, di fornire una stima della glicemia capillare. Tuttavia, la correlazione tra concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale e glicemia capillare è distorta dal fisiologico ritardo con cui la concentrazione di glucosio interstiziale rag-

giunge l'equilibrio rispetto a quella del glucosio capillare (cosiddetto *lag time*) che non può essere inferiore a 5-15 minuti (53). Tale limite, intrinseco all'attuale tecnologia CGM, diventa particolarmente rilevante in condizioni in cui la glicemia si modifica molto rapidamente ($\geq 2-4$ mg%/min) e/o è molto bassa o molto elevata, riducendo marcatamente l'accuratezza della stima glicemica e, quindi, l'utilità clinica delle misurazioni della concentrazione di glucosio (54, 55). Una delle modalità attraverso le quali si cerca di superare tale limite è la periodica calibrazione del sensore con misurazioni glicemiche capillari eseguite con un tradizionale glucometro, da effettuarsi almeno 2 volte al giorno; la calibrazione non è necessaria soltanto per il sensore FreeStyle Libre (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA). Pertanto, è molto importante che il clinico conosca le performance del CGM che sta utilizzando, anche se non esiste un consenso univoco e fortemente esplicito su come valutare l'accuratezza del CGM. Possiamo tenere in considerazione (56-60): i) l'accuratezza puntiforme, ottenuta comparando le glicemie ottenute dal CGM con quelle di un glucometro per il SMBG su sangue capillare; tale glucometro deve rispondere ai più recenti standard International Organization for Standardization (ISO). Applicando gli standard ISO al CGM, quest'ultimo può essere considerato *accurato* quando il 95% delle misurazioni è compreso entro: ± 15 mg/dL rispetto ai valori ottenuti col glucometro di riferimento, per valori < 100 mg/dL; $\pm 15\%$ per valori ≥ 100 mg/dL; ii) la Mean (or median) Absolute Relative Deviation (MARD), che definisce l'accuratezza del sensore del CGM rispetto al glucometro di riferimento. Per definire cosa è la MARD bisogna prima definire l'absolute relative deviation (ARD), che è:

$$ARD = 100 \frac{|y_{CGM} - y_{RBG}|}{y_{RBG}} \quad (1)$$

dove y_{RBG} è la glicemia ottenuta con il glucometro di riferimento, y_{CGM} è la glicemia ottenuta con il CGM nello stesso momento. La MARD è la media o la mediana di una serie di ARD: più alta è la MARD, maggiore sarà la differenza tra la media (o la mediana) delle misurazioni glicemiche ottenute col CGM rispetto al glucometro di riferimento e, dunque, minore sarà l'accuratezza. Bisogna sottolineare che la MARD varia al variare del range di glicemia, diventando più alta (e quindi, esprimendo minore accuratezza), con glicemie basse (< 70 mg%) o elevate ($> 200-400$ mg%); iii) la Precision Absolute Relative Deviation (PAR), che definisce la precisione del sensore. Essa è ottenuta comparando le misurazioni ottenute col CGM con un quelle ottenute, nello stesso momento, con un CGM identico, e viene definita come:

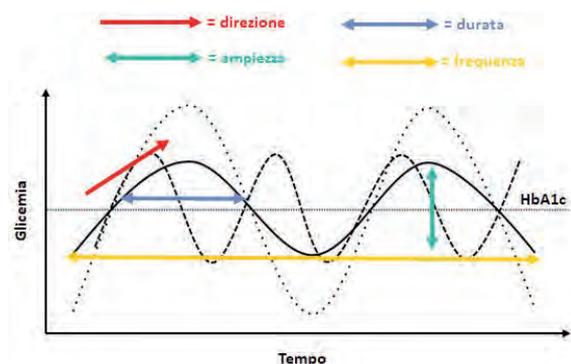


Figura 2. Gli aspetti di variabilità glicemica.

$$\text{PARD} = 100 \frac{|y_{\text{CGM1}} - y_{\text{CGM2}}|}{\text{mean}(y_{\text{CGM1}}, y_{\text{CGM2}})} (0.1), \quad (2)$$

dove y_{CGM1} è la concentrazione di glucosio ottenuta dal primo CGM e y_{CGM2} quella ottenuta dal secondo CGM; iv) la Consensus Error Grid (CEG), che esprime quanto una misurazione non accurata possa tradursi in decisioni cliniche non corrette e/o in un peggioramento dell'outcome clinico. Esemplicando, in accordo con l'attuale normativa ISO, un device per la misurazione glicemica può considerarsi sufficientemente accurato se il 99% delle misurazioni non determina decisioni cliniche non corrette (livello di rischio CEG A) o determina azioni cliniche non corrette che si traducono in un assente o modesto effetto sull'outcome clinico (livello di rischio CEG B). È accettabile che <1% delle misurazioni possa determinare azioni cliniche non corrette con outcome clinico possibilmente peggiore (livello di rischio CEG C), o con possibile significativo rischio clinico (livello di rischio CEG D), o con possibile significativo pericolo per il paziente (livello di rischio CEG E) come, ad esempio, nel caso specifico, una crisi ipoglicemica grave o una chetosi/chetoacidosi diabetica.

L'utilizzo del CGM può essere duplice: i) in modalità retrospettiva (Retrospective-CGM, R-CGM) o intermittente (Intermittent-CGM, I-CGM), così da raccogliere dati sulla variabilità glicemica che possano essere utili nel rimodulare successivamente la terapia insulinica e nella diagnosi di alcune del diabete o delle ipoglicemie (61-65); ii) in modalità in tempo reale (Real Time-CGM, RT-CGM), così da disporre, in tempo reale, dei dati relativi alla misurazione delle glicemie, determinando decisioni cliniche immediate, in relazione ai trend ed ai valori glicemici rilevati; soltanto con sensori di accuratezza elevata, con MARD <10%, è possibile effettuare il calcolo del bolo prandiale e del bolo di correzione senza dovere ricorrere al

glucometro di riferimento, sebbene con MARD ancora più basse non si ottengono benefici in termini di accuratezza del calcolo della posologia insulinica (66, 67).

L'enorme quantità di dati ottenuti dal CGM (la maggior parte dei device fornisce una stima della glicemia ogni 5 minuti, quindi 288 misurazioni/die, ovvero circa 2.000 misurazioni/settimana), può non essere di immediata interpretazione da parte del clinico: i dati ottenuti debbono diventare informazioni utili alla gestione della persona con diabete. Per tale ragione, in accordo con una recente Consensus, è bene abituarsi a ricercare i seguenti parametri CGM (68): i) la % di glicemie o il numero assoluto di glicemie (in un dato intervallo di tempo) o il tempo trascorso con glicemie (in minuti/ore) sotto una soglia (<70 mg% o <55 mg%); ii) eventi ipoglicemici definiti come *inizio dell'evento* (misurazioni sotto la soglia per ≥ 15 minuti), *fine dell'evento* (misurazioni ≥ 70 mg% per ≥ 15 minuti), *prolungati* se glicemia <55 mg% per ≥ 120 minuti; iii) il Coefficiente di Variazione (CV; misura primaria della variabilità glicemica; si considerano stabili glicemie con CV <36%) (69) e la Deviazione Standard (DS; misura secondaria della variabilità glicemica); iv) il tempo nel range (Time into Range, TIR), che si riferisce al tempo trascorso entro un range glicemico corrispondente al target glicemico (di solito 70-180 mg%, ma talvolta 70-140 mg%); è utile anche quantificare il tempo trascorso sopra o sotto il target glicemico (% di tempo in iperglicemia, %TIIper; % di tempo in ipoglicemia, %TIIpo) (70).

La visualizzazione e la sintesi retrospettiva dei dati ottenuti dal sensore glicemico può essere ottenuta con alcuni software appositamente sviluppati dalle aziende produttrici di CGM: la suindicata Consensus (68) raccomanda la standardizzazione della reportistica attraverso l'impiego dell'Amby Glucose Profile (AGP), strumento validato nel 2012 da un gruppo di

Tabella 5. Requisiti e parametri CGM necessari per un report ambulatory glucose profile (AGP) ottimale.

| Requisiti minimi | Parametri da inserire |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Misurazioni ottenute per ≥14 giorni consecutivi Disponibilità di ≥70% delle misurazioni possibili | <ul style="list-style-type: none"> Glicemia media % di tempo in ipoglicemia (glicemia <55 mg%) % di tempo in ipoglicemia (glicemia 55-69 mg%) % di tempo entro il range (time into range, TIR) che corrisponde al target glicemico 70-180 mg % (o 70-140 mg%)% di tempo in iperglicemia (glicemia >180 mg%) % di tempo in iperglicemia (glicemia >250 mg%) Variabilità glicemica espressa come coefficiente di variazione (CV) (o come deviazione standard, SD) HbA1c estrapolata dai valori glicemici Misurazioni del glucosio riportate in tre blocchi temporali (sonno: mezzanotte-6.00 A.M.; veglia: 6:00 A.M. mezzanotte) Episodi di ipoglicemia ed iperglicemia Area sotto la curva (<i>area under the curve</i>, AUC), che rappresenta l'integrale delle glicemie in un dato intervallo temporale e/o glicemico (per scopi di ricerca) Rischio di ipoglicemia ed iperglicemia (rispettivamente: <i>low blood glucose index</i>, LBGi; <i>high blood glucose index</i>, HBGi) |

esperti (71), e fissa i requisiti minimi di qualità ed i parametri CGM necessari perché possa essere stilato un report utile dal punto di vista decisionale (Tabella 5).

Attualmente, il CGM è considerato utile per garantire una sufficiente frequenza di misurazioni glicemiche, conoscere i trend glicemici, allertare il paziente e/o il caregiver circa livelli glicemici che necessitano di una correzione, per ottimizzare la terapia, e per predire la diagnosi di diabete (72-74).

Esistono solide prove di evidenza che, nei soggetti con DMT1, l'utilizzo dell'RT-CGM sia efficace, in confronto al tradizionale SMBG, nel ridurre significativamente l'HbA1c, nel ridurre le ipoglicemie, e nell'incrementare il TIR. Ciò è stato verificato sia in soggetti in trattamento con CSII che in trattamento con MDI, sia in soggetti già ben compensati che non ben compensati, sia nel contesto degli studi di intervento che in quello real-life, anche se tali risultati presuppongono un utilizzo continuativo dell'RT-CGM, e sono più evidenti in soggetti adulti (75-78). Recentemente, l'accuratezza di almeno un device disponibile in commercio, il Dexcom G5 Continuous Glucose Monitoring System (Dexcom Inc, San Diego, CA, USA), è diventata talmente elevata che è oggi proponibile l'integrale sostituzione del tradizionale SMBG con un sistema CGM di ultima generazione, sebbene persista la necessità di effettuare la calibrazione del sensore almeno due volte al giorno (79-80). Più limitata, ma comunque solida, è l'evidenza scientifica circa l'efficacia dell'I-CGM nel ridurre sia la %TIIper che la %TIIpo (78).

Nei soggetti con DMT2 in trattamento insulinico sono stati effettuati alcuni studi, sia osservazionali che d'intervento, che mostrano come il CGM, rispetto al SMBG, possa essere efficace nel ridurre significativamente l'HbA1c e/o nel ridurre la %TIIpo (82-84).

Sebbene non esistano solide prove a favore dell'utilizzo del CGM nelle forme di diabete mellito pre-esistente alla gravidanza (85), un recente studio d'intervento ha dimostrato che, nelle gravide con DMT1, il CGM, in confronto all'SMBG, determina un significativo aumento del TIR ed una riduzione della %TII per, con un marcato miglioramento degli outcome neonatali (86).

Di particolare interesse per l'internista ospedaliero è la crescente evidenza a favore dell'utilizzo del CGM in soggetti ospedalizzati: nel setting intensivo il CGM si è dimostrato efficace nell'incrementare il TIR e nel ridurre la %TIIpo (87). Inoltre, in soggetti ospedalizzati con DMT2, l'applicazione del CGM, nel contesto di un sistema ibrido ad ansa chiusa, è efficace nell'incrementare significativamente il TIR, anche se il solo CGM non migliora il controllo glico-metabolico se il team diabetologico non è in grado di modificare il management del paziente in funzione dei dati glicemici (88), mentre un sistema di connessione del CGM al sistema

di monitoraggio dei parametri vitali gestito dagli infermieri è efficace nel prevenire le ipoglicemie in soggetti ricoverati in degenza di Medicina Interna (89).

Le più aggiornate raccomandazioni di pratica clinica relative all'impiego del CGM sono quelle contenute negli standard ADA 2018 (90): i) il CGM, insieme ad un regime di trattamento insulinico intensivo è uno strumento utile nel ridurre l'HbA1c negli adulti con DMT1 che non raggiungono il target glicemico; ii) il CGM può essere uno strumento utile nei soggetti con *hypoglycemia unawareness* e/o frequenti episodi ipoglicemici; iii) data l'aderenza variabile al CGM, è necessario valutare la disposizione individuale all'impiego continuo, e che sono necessari un solido addestramento e supporto all'uso; iv) quando il suo impiego si dimostra efficace, esso dovrebbe essere continuato anche dopo i 65 anni di età.

Nonostante il crescente interesse nei confronti dell'impiego del CGM in ambito ospedaliero, e sebbene due recenti consensus suggeriscano che il CGM possa, soprattutto in pazienti critici, migliorare gli outcome clinici (in particolare, il rischio di ipoglicemia), esistono ancora diversi ostacoli per un esteso utilizzo del CGM in ospedale, quali: device di elevata accuratezza, ad un costo ragionevole, con protocolli d'infusione validati, un team di cura specificatamente addestrato, e con obiettivi glicemici che, ad oggi, non sono chiari (91,92).

Pancreas artificiale

L'AP è una tecnologia che mima il funzionamento del pancreas endocrino, e che quindi è schematicamente costituito da tre componenti (Tabella 1): i) CGM, che rappresenta la principale componente afferente (eventualmente integrato da altri sensori biometrici); ii) IP mono- o multi-ormonale, che costituisce il sistema effettore; iii) algoritmo di controllo con relativo hardware, che definisce il meccanismo integrante.

In atto, il vero limite di questa tecnologia è rappresentato dall'algoritmo di controllo, che deve essere in grado di integrare le informazioni provenienti dal sistema afferente, regolando automaticamente (cioè senza l'intervento umano) e con la massima sicurezza il sistema effettore in maniera tale da mantenere la glicemia entro il target prestabilito. Non esiste ancora un sistema completamente automatizzato autorizzato per uso clinico: tuttavia, enormi progressi sono stati fatti negli ultimi anni e l'introduzione di un sistema completamente automatizzato è considerata ormai prossima (93).

Esistono almeno quattro diverse tipologie di algoritmi di controllo, che possono essere sinteticamente così descritti (94): i) *Model predictive control* (MPC), che predicono la glicemia in uno specifico tempo del futuro prossimo (con possibilità di apprendimento ed adattamento all'impiego routinario del paziente e del clinico); ii) *Proportional integral derivative* (PID), che

rispondono alle misurazioni glicemiche ed alle relative variazioni; iii) *Fuzzy logic* (FL), che calcolano le dosi insuliniche da infondere imitando ciò che avrebbe fatto un clinico esperto basandosi sulle misurazioni ottenute dal CGM; iv) *Bio-inspired*, basati su modelli matematici che mimano come le beta-cellule secernono l'insulina in funzione delle variazioni glicemiche.

La strada verso la realizzazione dell'AP si sta snodando attraverso una serie di tappe, che possono essere così riassunte (95-98): i) IP integrate con il CGM, in maniera tale da consentire la lettura continua dei valori glicemici direttamente sulla pompa insulinica (Sensor Augmented Pump, SAP); ii) IP dotate di sistemi di sospensione automatica dell'infusione insulinica se il CGM rileva, durante le ore notturne, valori glicemici al di sotto di una soglia prefissata (Low Glucose Suspend, LGS) o se l'algoritmo di controllo predice, in base ai valori del CGM, un'imminente riduzione dei valori glicemici al di sotto di una certa soglia (Predictive Low Glucose Suspend, PLGS); iii) IP controllate da un algoritmo più raffinato rispetto a quello presente nei sistemi LGS o PLGS, in quanto capace di incrementare o decrementare la velocità di infusione insulinica quando i dati trasmessi dal CGM consentono di predire, rispettivamente, un'elevazione o una riduzione dei valori glicemici (Hypoglycemia Hyperglycemic Minimizer, HHM); iv) Sistemi ibridi ad ansa chiusa (Hybrid Closed Loop, HCL), con algoritmo di controllo che consente l'automatizzazione della secrezione insulinica, ma che richiedono ancora l'intervento umano (della persona diabetica, del caregiver o dell'operatore sanitario) per regolare il bolo insulinico al pasto; v) Sistemi ad ansa chiusa (Closed Loop, CL), dotati di un algoritmo di controllo talmente raffinato da consentire l'automatizzazione anche del bolo insulinico prandiale e mantenendo la glicemia entro un range fisiologico, con intervento umano minimo (Automated Insulin alone Delivery systems, AID).

Alcuni di tali sistemi possono essere in grado di infondere due o più ormoni (Multi-Hormonal, MH), quali insulina, glucagone pramlintide.

In atto, in Italia, i sistemi più avanzati commercialmente disponibili sono i PLGS (sistema Minimed 640G, Medtronic, Minneapolis, MN, USA), anche se è già disponibile un'applicazione che consente di realizzare un sistema HCL integrando le funzioni di preesistenti IP e CGM, denominato OpenAPS (99), ed è prevedibile l'imminente introduzione in commercio di un sistema HCL già autorizzato ed ampiamente utilizzato negli Stati Uniti (sistema Minimed 670G, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) (100).

Esistono prove di efficacia che mostrano come, tra quelli suindicati, i sistemi più evoluti presentino vantaggi rispetto a quelli meno evoluti. Sinteticamente possiamo affermare che: i) i sistemi SAP, rispetto all'MDI, sono in grado di ridurre significativamente

l'HbA1c [$-0,68\%$ ($-0,81, -0,54$); $P=0,091$], senza distinzione per fasce di età, in un arco temporale fino a 36 mesi, ma senza un significativo effetto sulle ipoglicemie severe (15); ii) i sistemi LGS, rispetto alla SAP, determinano, in un arco temporale di 3 mesi, una significativa riduzione sia degli eventi ipoglicemici (del 37,5%) che del tempo trascorso in ipoglicemia notturna e diurna (di circa 1/3) senza significative variazioni dell'HbA1c né eventi avversi maggiori (morte, chetoacidosi, ipoglicemie severe) (101,102); iii) i sistemi PLGS determinano, rispetto alla SAP, una significativa riduzione sia delle notti in cui si è verificata almeno un'ipoglicemia (di circa 1/3) che del tempo trascorso in ipoglicemia (rispettivamente: 7 vs 23%) (103,104); iv) i sistemi HCL sono in grado, rispetto ai sistemi di controllo meno automatizzati, di determinare una significativa riduzione dell'HbA1c (compresa tra 0,5 e 0,6%) della %TIIpo e della %TIIper, incrementando il TIR di circa il 10% (105).

Sebbene non esistano specifiche linee guida sull'AP, i già citati standard ADA 2018 considerano come i sistemi con più avanzata automazione possano essere più efficaci di quelli meno avanzati in soggetti con *hypoglycemia unawareness* e/o frequenti episodi ipoglicemici (90).

Conclusioni

La tecnologia applicata alla cura delle persone con diabete mellito ci fornisce strumenti utili nel migliorare la gestione delle persone con diabete mellito: sia l'IP che il CGM possono essere efficaci nel raggiungimento del target glicemico, rappresentato da una HbA1c più vicina al range di normalità, senza incremento o con una riduzione del rischio di ipoglicemia. L'efficacia di tali tecnologie è abbastanza solida nel DMT1, ma sono state prodotte crescenti evidenze anche nel DMT2. La disponibilità di CGM sempre più accurati e di algoritmi di controllo sempre più validi sta rapidamente rendendo disponibili sistemi di erogazione insulinica sempre più automatizzati, efficaci e sicuri, fino a prospettare l'imminente realizzazione di un AP commercialmente disponibile. Nel contesto ospedaliero, l'utilizzo delle tecnologie applicate al diabete presenta interessanti prospettive, ma è forse necessario ridefinire i target glicemici e disporre di più solide evidenze scientifiche prima di stabilire l'impiego estensivo di tali tecnologie.

Infine, bisogna sottolineare due potenziali criticità circa l'implementazione delle tecnologie applicate al diabete: infatti, è sempre necessaria un'attenta valutazione costo/efficacia e, soprattutto, un'accurata selezione ed addestramento dei pazienti/caregiver, nonché un team diabetologico qualificato ed esperto nella gestione della tecnologia, disponibile 24/24 h, e dotato di protocolli/procedure validate e aggiornate.

Bibliografia

1. http://www.who.int/topics/technology_medical/en/
2. <https://www.diabetestecology.org/about.shtml>
3. Bruttomesso D, Laviola L, Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Corsi A, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Rabbone I, Schiaffini R; Italian Study Group on Diffusion of CSII. Continuous subcutaneous insulin infusion in Italy: third national survey. *Diabetes Technol Ther.* 2015 Feb;17(2):96-104.
4. Aronson R, Reznik Y, Conget I, Castañeda JA, Runzis S, Lee SW, Cohen O; OpT2mise Study Group. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the OpT2mise randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2016 May;18(5):500-7
5. Gomez AM, Umpierrez GE. Continuous Glucose Monitoring in Insulin-Treated Patients in Non-ICU Settings. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2014, 8: 930-6.
6. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1): S64–S74.
7. Pickup JC. Insulin-Pump Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366:1616-24.
8. van Dijk PR, Logtenberg SJ, Gans RO, Bilo HJ, Kleefstra N. Intraperitoneal insulin infusion: treatment option for type 1 diabetes resulting in beneficial endocrine effects beyond glycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Oct;81(4):488-97
9. Grunberger G, Abelseth JM, Bailey TS, Bode BW, Handelsman Y, Hellman R, Jovanović L, Lane WS, Raskin P, Tamborlane WV, Rothermel C. 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.
10. de Leiva-Hidalgo A, Bruguès-Bruguès E, de Leiva-Pérez A. From pancreatic extracts to artificial pancreas: History, science and controversies about the discovery of the pancreatic antidiabetic hormone VIII: Step by step towards the artificial pancreas.
11. Pickup JC, Keen H, Stevenson RW, Parsons JA, Alberti KG, White M, Kohner EM. Insulin via continuous subcutaneous infusion. *Lancet.* 1978 Nov 4;2(8097):988-9. *Av Diabetol.* 2011;27(1):27–38.
12. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis.
13. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2010 Dec;47 Suppl 1:77-81. doi: 10.1007/s00592-009-0132-5. Epub 2009 Jun 6.
14. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD005103. doi: 10.1002/14651858.CD005103.pub2.
15. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. 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 Sep 4;157(5):336-47.
16. Pickup JC. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol.* 2013 Nov 1;7(6):1567-74.
17. Batajoo RJ, Messina CR, Wilson TA. Long-term efficacy of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012 Sep;4(3):127-31. doi: 10.4274/Jcrpe.751.
18. Hughes CR, McDowell N, Cody D, Costigan C. Sustained benefits of continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Dis Child.* 2012 Mar;97(3):245-7. doi: 10.1136/adc.2010.186080. Epub 2010 Nov 24.
19. Cohen ND, Hong ES, Van Drie C, Balkau B, Shaw J. Long-term metabolic effects of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2013 Jul;15(7):544-9. doi: 10.1089/dia.2012.0331. Epub 2013 Apr 25.
20. Marni C, Scaramuzza AE, Ho J, Cardona-Hernandez R, Suarez-Ortega L, Zuccotti GV. A 7-year follow-up retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014 Apr;51(2):205-10. doi: 10.1007/s00592-013-0481-y. Epub 2013 May 17.
21. Brancato D, Fleres M, Aiello V, Saura G, Scorsone A, Ferrara L, Provenzano F, Di Noto A, Spano L, Provenzano V. The effectiveness and durability of an early insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2014 Nov;16(11):735-41. doi: 10.1089/dia.2014.0034. Epub 2014 Aug 27.
22. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, Simmons JH, Ebner-Lyon L, Chase HP, Tamborlane WV, Schatz DA, Block JM, Litton JC, Raman V, Foster NC, Kollman CR, DuBose SN, Miller KM, Beck RW, DiMeglio LA. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatr Diabetes.* 2014 Dec;15(8):564-72. doi: 10.1111/pedi.12121. Epub 2014 Feb 4.
23. Clements MI, Matuleviciene V, Attvall S, Ekelund M, Pivodic A, Dahlqvist S, Fahlén M, Haraldsson B, Lind M. Predicting the effectiveness of insulin pump therapy on glycemic control in clinical practice: a retrospective study of patients with type 1 diabetes from 10 outpatient diabetes clinics in Sweden over 5 years. *Diabetes Technol Ther.* 2015 Jan;17(1):21-8. doi: 10.1089/dia.2014.0139.
24. Orr CJ, Hopman W, Yen JL, Houlden RL. Long-term efficacy of insulin pump therapy on glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2015 Jan;17(1):49-54. doi: 10.1089/dia.2014.0131.
25. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Zethelius B, Avdic T, Landin-Olsson M, Jendle J, Gudbjörnsdóttir S; Swedish National Diabetes Register. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ.* 2015 Jun 22;350:h3234.
26. Brorsson AL, Viklund G, Örtqvist E, Lindholm Olinder A. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. *Pediatr Diabetes.* 2015 Nov;16(7):546-53. doi: 10.1111/pedi.12209. Epub 2014 Oct 20.
27. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, Boettcher C, Kapellen T, Rosen-

- bauer J, Holl RW. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2017 Oct 10;318(14):1358-1366.
28. Maiorino MI, Bellastella G, Casciano O, Cirillo P, Simeon V, Chiodini P, Petrizzo M, Gicchino M, Romano O, Caruso P, Giugliano D, Esposito K. The Effects of Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Insulin Injections on Glucose Variability in Young Adults with Type 1 Diabetes: The 2-Year Follow-Up of the Observational METRO Study. *Diabetes Technol Ther*. 2018 Jan 5. doi: 10.1089/dia.2017.0334. [Epub ahead of print]
 29. Aronson R, Reznik Y, Conget I, Castañeda JA, Runzis S, Lee SW, Cohen O; OpT2mise Study Group. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the OpT2mise randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016 May;18(5):500-7
 30. 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 May;40(5):715-722
 31. Ranasinghe PD, Maruthur NM, Nicholson WK, Yeh HC, Brown T, Suh Y, Wilson LM, Nannes EB, Berger Z, Bass EB, Golden SH. 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. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015 Mar;24(3):237-49.
 32. 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 Syst Rev*. 2016 Jun 7;(6):CD005542.
 33. Vigersky RA. The benefits, limitations, and cost-effectiveness of advanced technologies in the management of patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Mar;9(2):320-30.
 34. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, Waugh N. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Feb;14(11):iii-iv, xi-xvi, 1-181.
 35. HTA report: new devices for the management of glycaemia in young diabetics. http://www.agenas.it/images/agenas/hta/report_hta/Report_HTA_NewDevices_Glycaemia.pdf
 36. American Diabetes Association. Pharmacological approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (1): s73-85.
 37. American Association of Diabetes Educators. AADE position statement: education for continuous subcutaneous insulin infusion pump users. *Diabetes Educ*. 1997 Jul-Aug;23(4):397-8.
 38. Eugster EA, Francis G; Lawson-Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Position statement: Continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):e1244-9.
 39. SIEDP 2008 – Società Italiana Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. Raccomandazioni italiane all'utilizzo del microinfusore in età pediatrica. *Acta Biomedica* 2008;79; Quaderno 1.
 40. Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, Flood TM, Handelsman Y, Hellman R, Jovanović 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 Sep-Oct;16(5):746-62.
 41. Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B, Hanairé H, Leroy R, Loeuille GA, Mantovani I, Pinget M, Renard E, Tubiana-Rufi N; Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM). When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. Expert consensus. Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM) 2009. *Diabetes Metab*. 2010 Feb;36(1):79-85.
 42. Mu Y, Yin S; Chinese Medical Practitioners Association, Endocrinology and Metabolism Branch, Chinese Society of Endocrinology, Chinese Diabetes Society. Insulin pump therapy guidelines for China (July 2010). *J Diabetes*. 2012 Jun;4(2):127-39.
 43. Maurizi AR, Suraci C, Pitocco D, Schiaffini R, Tubili C, Morviducci L, Giordano R, Manfrini S, Lauro D, Frontoni S, Pozzilli P, Buzzetti R; C.S.I.I. Study Group of Lazio Region Italy. Position Statement on the management of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): The Italian Lazio experience. *J Diabetes*. 2016 Jan;8(1):41-4.
 44. Freckmann G, Hagenlocher S, Baumstark A, Jendrike N, Gillen RC, Rössner K, Haug C. Continuous glucose profiles in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1:695-703.
 45. Mejean L, Bicakova-Rocher A, Kolopp M, Villaume C, Levi F, Debry G, Reinberg A, Drouin P. Circadian and ultradian rhythms in blood glucose and plasma insulin of healthy adults. *Chronobiol Int* 1988; 5: 227-236.
 46. Scheen AJ, Van Cauter E. The roles of time of day and sleep quality in modulating glucose regulation: clinical implications. *Horm Res*. 1998; 49: 191-201.
 47. Siegelar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev*. 2010; 31: 171-182.
 48. DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes*. 2013; 62:1405-1408.
 49. Weller C, Linder M, Macaulay A, Ferrari A, Kessler G. Continuous in vivo determination of blood glucose in human subjects. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1960, 87: 658-668.
 50. Mastrototaro J. The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999; 12 (S3): 751-758.
 51. Pitzer KR, Desai S, Dunn T, Edelman S, Jayalakshmi Y, Kennedy J, Tamada JA, Potts RO. Detection of hypoglycemia with the GlucoWatch biographer. *Diabetes Care*. 2001; 24: 881-885.
 52. Vaddiraju S, Burgess DJ, Tomazos I, Jain FC, Papadimitrakopoulos F. Technologies for continuous glucose monitoring: current problems and future promises. *J Diabetes Sci Technol*. 2010; 4: 1540-1562.
 53. Rebrin K, Sheppard NF Jr, Steil GM. Use of subcutaneous interstitial fluid glucose to estimate blood glucose: revisiting delay and sensor offset. *J Diabetes Sci Technol*. 2010; 4: 1087-1098.
 54. Mazze RS, Strock E, Borgman S, Wesley D, Stout P,

- Racchini J. Evaluating the accuracy, reliability, and clinical applicability of continuous glucose monitoring (CGM): Is CGM ready for real time? *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 11-18.
55. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Pleus S, Link M, Haug C. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for selfmonitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol*. 2012; 6: 1060–1075.
 56. Klonoff D, Bernhardt P, Ginsberg BH, Joseph J, Mastroiuto J, Parker DR, Vesper H, Vigersky R. Performance metrics for continuous interstitial glucose monitoring: approved guideline. CLSI document POCT05-A (ISBN 1-56238-685-9). Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008 http://shopping.netsuite.com/c.1253739/site/Sample_pdf/POCT05A__sample.pdf
 57. Clarke W, Kovatchev B. Statistical tools to analyze continuous glucose monitor data. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11 S1: S45-54 [PMID: 19469677 DOI: 1089/dia.2008.0138]
 58. International Organization for Standardization. ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=54976.
 59. Obermaier K, Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Klötzer HM, Kirchsteiger H, Eikmeier H, del Re L. Performance evaluations of continuous glucose monitoring systems: precision absolute relative deviation is part of the assessment. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 824-832.
 60. Freckmann G, Pleus S, Link M, Zschornack E, Klötzer HM, Haug C. Performance evaluation of three continuous glucose monitoring systems: comparison of six sensors per subject in parallel. *J Diabetes Sci Technol*. 2013 Jul 1;7(4):842-53.
 61. Schiaffini R, Brufani C, Russo B, et al.: Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:705–710.
 62. Brancato D, Saura G, Fleres M, Ferrara L, Scorsone A, Aiello V, Di Noto A, Spano L, Provenzano V. Prognostic accuracy of continuous glucose monitoring in the prediction of diabetes mellitus in children with incidental hyperglycemia: receiver operating characteristic analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Jul;15(7):580-5.
 63. Kefurt R, Langer FB, Schindler K, et al.: Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:564–569.
 64. Pettus J, Edelman SV: Use of glucose rate of change arrows to adjust insulin therapy among individuals with type 1 diabetes who use continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2016;18 Suppl 2:S234–S242.
 65. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, et al.: A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24:2030–2034.
 66. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Feb;18 Suppl 2: S3-S13.
 67. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, BretonMD. Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17:177–186.
 68. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer SA, Phillip M. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1631-1640. doi: 10.2337/dc17-1600.
 69. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2017;40: 832–838.
 70. Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control. *Diabetes Technol Ther* 2009;11(Suppl. 1): S55–S67.
 71. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol Ther* 2013; 15:198–211.
 72. Slattery D, Choudhary P. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology and Ther* 2017; 19 (S2): S55-61.
 73. Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2. *Diabetes Technology and Ther* 2017; 19 (S2): S4-11.
 74. Brancato D, Saura G, Fleres M, Ferrara L, Scorsone A, Aiello V, Di Noto A, Spano L, Provenzano V. Prognostic accuracy of continuous glucose monitoring in the prediction of diabetes mellitus in children with incidental hyperglycemia: receiver operating characteristic analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Jul;15(7):580-5.
 75. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1464–1476.
 76. 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.
 77. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, Schwarz E, Ólafsdóttir AF, Frid A, Wedel H, Ahlén E, Nyström T, Hellman J. 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 Jan 24;317(4):379-387.
 78. 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; 37:2702–2709.
 79. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al.; REPLACE-BG Study Group. REPLACE-BG: a randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in adults with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:538–545.
 80. U.S. Food and Drug Administration. FDA expands indication for continuous glucose monitoring system, first to replace fingerstick testing for diabetes treatment de-

- cisions [Internet], 2016. Available from <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm534056.htm>.
81. 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; 388:2254–2263.
 82. 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: 668–675.
 83. 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; 82:737.
 84. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: amulticenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017; 8:55.
 85. Moy FM, Ray A, Buckley BS. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 30(4):CD009613.
 86. 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; 390(10110):2347-2359.
 87. van Steen SC, Rijkensberg S, Limpens J, van der Voort PH, Hermanides J, DeVries JH. The Clinical Benefits and Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Systems in Critically Ill Patients-A Systematic Scoping Review. *Sensors (Basel)*. 2017; 14: 17(1). pii: E146.
 88. Thabit H, Hartnell S, Allen JM, Lake A, Wilinska ME, Ruan Y, Evans ML, Coll AP, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery in inpatients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Feb; 5(2):117-124.
 89. Spanakis EK, Levitt DL, Siddiqui T, Singh LG, Pinault L, Sorkin J, Umpierrez GE, Fink JC. The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Preventing Inpatient Hypoglycemia in General Wards: The Glucose Telemetry System. *J Diabetes Sci Technol*. 2018; 12: 20-25.
 90. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (S1): S55-S64.
 91. Wallia A, Umpierrez GE, Rushakoff RJ, Klonoff DC, Rubin DJ, Hill Golden S, Cook CB, Thompson B; DTS Continuous Glucose Monitoring in the Hospital Panel. Consensus Statement on Inpatient Use of Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11: 1036-1044.
 92. Krinsley JS, Chase JG, Gunst J, Martensson J, Schultz MJ, Taccone FS, Wernerman J, Bohe J, De Block C, Desai T, Kalfon P, Preiser JC. Continuous glucose monitoring in the ICU: clinical considerations and consensus. *Crit Care*. 2017; 21:197.
 93. Kovatchev B. The artificial pancreas in 2017: The year of transition from research to clinical practice. *Rev Endocrinol*. 2018; 14: 74-76.
 94. Trevitt S, Simpson S, Wood A. Artificial Pancreas Device Systems for the Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes: What Systems Are in Development ?. *J Diabetes Sci Technol*. 2016; 10: 714-23.
 95. Farrington C. The artificial pancreas: challenges and opportunities. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Dec;3(12):937.
 96. Ang KH, Tamborlane WV, Weinzimer SA. Combining glucose monitoring and insulin delivery into a single device: current progress and ongoing challenges of the artificial pancreas. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015 Oct;12(10):1579-82.
 97. Kowalski A. Pathway to artificial pancreas systems revisited: moving downstream *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):1036-43. doi: 10.2337/dc15-0364.
 98. Cohen O, Vigersky RA, Lee SW, Cordero TL, Kaufman FR. Automated Insulin Delivery System Nomenclature. *Diabetes Technol Ther*. 2017; 19: 379-380.
 99. Heinemann L, Benesch C, DeVries JH; AP@home Consortium. AP@home: The Artificial Pancreas Is Now at Home. *J Diabetes Sci Technol*. 2016; 10: 950-8.
 100. Stone JY, Haviland N, Bailey TS. Review of a commercially available hybrid closed-loop insulin-delivery system in the treatment of Type 1 diabetes. *Ther Deliv*. 2018; 9: 77-87.
 101. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369: 224-32.
 102. Weiss R, Garg SK, Bode BW, Bailey TS, Ahmann AJ, Schultz KA, Welsh JB, Shin JJ. Hypoglycemia Reduction and Changes in Hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17: 542-7.
 103. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA, Chase HP, Hramiak I, Lum J, Cameron F, Bequette BW, Aye T, Paul T, Slover R, Wadwa RP, Wilson DM, Kollman C, Beck RW; 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.
 104. Calhoun PM, Buckingham BA, Maahs DM, Hramiak I, Wilson DM, Aye T, Clinton P, Chase P, Messer L, Kollman C, Beck RW, Lum J; In Home Closed Loop Study Group. Efficacy of an Overnight Predictive Low-Glucose Suspend System in Relation to Hypoglycemia Risk Factors in Youth and Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2016; 10: 1216-1221.
 105. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, Brazg RL, Ilany J, Slover RH, Anderson SM, Bergenstal RM, Grosman B, Roy A, Cordero TL, Shin J, Lee SW, Kaufman FR. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 155-163.

Insuline prandiali e insuline basali

Ruggero Pastorelli

UOC Medicina Interna, Ospedale L.P. Delfino, Colleferro (RM), Italia

Principali modalità di terapia insulinica

Nel diabete di tipo 1 il trattamento farmacologico di elezione è costituito dalla terapia insulinica multi-niettiva sottocute e lo schema terapeutico raccomandato è quello basal bolus^{1,2} che tende a riprodurre la secrezione insulinica fisiologica.

In alcune condizioni la terapia insulinica è indicata anche nel diabete di tipo 2: i) scompenso metabolico grave; ii) ricovero ospedaliero per patologia acuta; iii) terapia con ipoglicemizzanti orali non più sufficiente a mantenere un adeguato controllo metabolico.

In questa ultima situazione la terapia insulinica può essere praticata: i) con 1-2 somministrazioni/die di una delle insuline a lunga durata di azione o *basali* (NPH, ILPS, detemir, glargine U100/mL, glargine U100/mL biosimilare, glargine U300/mL, degludec) continuando la metformina e, temporaneamente, i secretagoghi;² ii) direttamente con schema basal bolus; iii) con 1-2 iniezioni ai pasti di una delle insuline a breve durata di azione o *prandiali* (insulina umana regolare e analoghi rapidi aspart, lispro U100/mL, lispro U200/mL, glulisina) aggiunte alla metformina; iv) con schema basal plus (insulina basale + 1-2 boli di insulina prandiale); v) con insuline premiscelate.

Per quanto riguarda i pazienti ricoverati in ospedale per una patologia acuta, va sottolineato che il trattamento di scelta dell'iperglicemia è costituito dall'insulina con schema basal bolus eccetto che nei casi in cui è indicata l'infusione venosa, cioè nel paziente acuto critico.¹⁻⁶ Invece, deve essere considerato non appropriato.¹⁻⁶ l'impiego dello schema *sliding scale* (esclusivo impiego di insulina rapida *al bisogno* o con dosi modulate sui valori estemporanei di glicemia).

Corrispondente: Ruggero Pastorelli, Specialista in Medicina Interna, Colleferro (RM), Italia.
E-mail: rugpas@inwind.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright R. Pastorelli, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):63-67

Come già riportato, lo schema basal bolus rappresenta la più diffusa modalità di somministrazione sottocute dell'insulina in tutte le forme di diabete e in tutti i setting assistenziali. Meglio di altri schemi riproduce la secrezione insulinica fisiologica, si caratterizza per flessibilità e sicurezza e si basa su: i) corretta determinazione del fabbisogno insulinico giornaliero; ii) corretta ripartizione della dose totale giornaliera in boli prandiali e basali; iii) boli di correzione.

In linea di massima la quota complessiva giornaliera di insulina necessaria corrisponde al 20-50% dei Kg di peso corporeo (0,2-0,5 UI/Kg); essa va ripartita per il 50% in insulina basale e per il restante 50% in 3 boli di insulina prandiale: 10% a colazione, 20% a pranzo, 20% a cena.

Questa è certamente una utile semplificazione che però va modulata nel singolo paziente poiché vari fattori condizionano il fabbisogno insulinico giornaliero (Tabella 1).

Può essere utile precisare che nel paziente *naive* al trattamento insulinico la dose totale iniziale calcolata deve essere ridotta del 30% e che nei pazienti in terapia cortisonica la quota di insulina prandiale deve essere il 70% della dose totale anziché il 50%.

Stabilita la dose iniziale e iniziato il trattamento con boli prandiali e basali adeguatamente ripartiti, il monitoraggio della glicemia capillare pre-prandiale e post-prandiale può dimostrare la necessità di aumentare il dosaggio e di praticare boli di correzione.

Il fattore di correzione (FC) fornisce la stima della riduzione attesa della glicemia a fronte di 1 UI di insulina rapida supplementare e quindi consente di somministrare un bolo supplementare utile per evitare escursioni glicemiche eccessive e per modificare lo schema terapeutico del giorno successivo. Il FC può essere determinato con la *regola del 1700* o con la *regola del 3000* (Tabella 2). In alternativa si può fare riferimento a algoritmi di correzione (Tabella 3) che riportano l'adeguamento appropriato a seconda della glicemia registrata e del grado stimato di insulino-resistenza.⁶

Insuline prandiali

Le insuline a breve durata di azione o prandiali (insulina umana regolare e analoghi rapidi aspart, lispro,

lispro concentrata e glulisina) vengono somministrate ai pasti principali per il controllo dell'incremento glicemico post-prandiale e nei regimi multiniettivi dei pazienti che non si alimentano per *os*.

Una corretta gestione dell'insulina prandiale: i) evita escursioni glicemiche eccessive, soprattutto post-prandiali; ii) riduce la variabilità glicemica; iii) associata ad una adeguata basalizzazione permette un rapido miglioramento dello stato metabolico.

I boli prandiali possono essere effettuati con insu-

lina umana regolare o con analoghi rapidi dell'insulina, ma questi ultimi sono decisamente da preferire per la maggiore rapidità e brevità di azione che consente la somministrazione prima, durante e dopo il pasto, un migliore controllo della glicemia postprandiale e la riduzione del rischio di ipoglicemie post-prandiali tardive.

Gli analoghi rapidi dell'insulina (*aspart, lispro, lispro concentrata e glulisina*) costituiscono un gruppo di farmaci considerati *equivalenti* per l'indicazione tera-

Tabella 1. Fattori in grado di influenzare il fabbisogno insulinico giornaliero (prandiale + basale).

| | 0,2-0,3 UI/Kg | 0,4-0,5 UI/Kg |
|--|---------------|---------------|
| Età | ○ | |
| Volume filtrato glomerulare (VFG) < 60 ml/min | ○ | |
| Obesità | | ○ |
| Glicemia a digiuno > 250 mg/dL | | ○ |
| Glicemia a digiuno 150-200 mg/dL | ○ | |
| Fattori di rischio ipoglicemia | ○ | |
| Aumentato fabbisogno insulinico (iperpiressia, terapia cortisonica, ...) | | ○ |
| Riduzione fabbisogno insulinico (risoluzione evento acuto, riduzione cortisonici, ...) | ○ | |

Adattata da Pastorelli et al., 2016.³

Tabella 2. Determinazione del bolo di correzione.

| | |
|--|--|
| Calcolare il fattore di correzione (FC), cioè la riduzione della glicemia attesa dopo somministrazione di 1 UI di insulina ad azione rapida in quel paziente in quel momento | - Regola del 1700. FC = 1700: dose tot giornaliera insulina in uso (media ultimi 2 giorni) - Regola del 3000. FC = 3000: peso corporeo espresso in Kg |
| Se la dose totale giornaliera di insulina impiegata fosse pari a 60 UI (media ultimi 2 giorni) 1700: 60 = 28 (1 unità riduce la glicemia di 28 mg/dL) | Quantificare la riduzione desiderata della glicemia e di conseguenza il bolo supplementare di insulina ad azione rapida in rapporto al FC |
| Somministrare il bolo di correzione al momento del pasto | Riprogrammare lo schema terapeutico per il giorno successivo |

Adattata da Pastorelli et al., 2016.³

Tabella 3. Boli di correzione in base a glicemia preprandiale e grado stimato di insulino-resistenza.

| | Resistenza Insulinica | | |
|------------------------------|------------------------------------|-------|------|
| | Bassa | Media | Alta |
| Se glicemia prima dei pasti: | | | |
| <150 mg/dL | 0 | 0 | 0 |
| 150-200 mg/dL | + 1 U | + 2 | + 3 |
| 200-250mg/dL | + 2 U | + 4 | + 6 |
| 250-300 mg/dL | + 3 U | + 6 | + 8 |
| 300-350 mg/dL | + 4 U | + 8 | + 10 |
| 350-400 mg/dL | + 5 U | + 10 | + 12 |
| >400 mg/dL | Necessario l'intervento del medico | | |

Adattata da Umpierrez et al., 2012.⁶

peutica principale⁷ condividendo meccanismo di azione, efficacia clinica e profilo di sicurezza (Tabella 4).

In effetti, la letteratura scientifica non riporta per essi differenze significative di farmacocinetica e farmacodinamica.⁸ Alcune osservazioni sono a favore di un inizio d'azione lievemente più rapido per glulisina,⁹ ma non vi sono evidenze che a ciò consegua un effetto clinico favorevole.

Gli analoghi rapidi, tuttavia, si distinguono^{7,10} per indicazioni terapeutiche aggiuntive in sottogruppi di pazienti o in condizioni patologiche specifiche e per la modalità di somministrazione endovenosa, come peraltro riportato nelle rispettive schede di Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Relativamente alle possibilità di somministrazione endovenosa, dopo avere sottolineato che l'insulina di scelta per questa modalità terapeutica è l'insulina umana regolare, va detto che in ambito ospedaliero, in alcune particolari circostanze, può essere considerato l'impiego endovenoso di analoghi rapidi. In questi casi va ricordato^{7,10} che glulisina è incompatibile con la soluzione di Ringer e con la soluzione glucosata 5%, che le soluzioni di aspart rimangono stabili a temperatura ambiente per 24 ore anche se la soluzione è contenuta in sacche per infusione in polipropilene, che i dispositivi per infusione di lispro sono stabili a temperatura ambiente per 48 ore e che la lispro concentrata (200 U/mL) non può essere somministrata per via endovenosa.

Nei pazienti con insufficienza epatica la risposta glucodinamica all'insulina lispro non risulta influenzata, la velocità di assorbimento dell'aspart risulterebbe diminuita e più variabile, la glulisina non è stata studiata.^{7,10}

In corso di insufficienza renale^{7,10} le proprietà farmacocinetiche di aspart e glulisina sono generalmente mantenute e la risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata.

Altre differenze fra gli studi condotti con gli analoghi rapidi riguardano la gravidanza, l'allattamento e l'impiego in popolazioni pediatriche.^{7,10}

Mentre gli analoghi rapidi aspart, lispro e glulisina sono disponibili in Italia da vari anni, solo di recente è stata introdotta la formulazione concentrata di lispro

(200 U/mL) che è stata sviluppata in modo da mantenere tutte le caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche, di efficacia e sicurezza della formulazione 100 U/mL.¹¹

I principali vantaggi della nuova formulazione, indicata per fabbisogni di insulina rapida almeno superiori a 20 U/die, sembrano legati al minore volume da somministrare a parità di dose e a un minore sforzo necessario per premere lo stantuffo della penna (glide force).¹²

Di prossima commercializzazione in Italia, l'*analogo ultrarapido faster-acting aspart*¹³ è caratterizzato da un inizio di comparsa in circolo più veloce e da una disponibilità insulinica nei primi 30 minuti maggiore rispetto ad aspart. Queste caratteristiche potrebbe riflettersi in una maggiore flessibilità di somministrazione e in un miglior controllo della glicemia post-prandiale.

Insuline basali

Le insuline ad azione prolungata o basali (insulina NPH e analoghi ad azione prolungata) vengono somministrate 1-2 volte/die allo scopo di ripristinare adeguati livelli di insulinizzazione basale indispensabili per sopprimere la produzione di glucosio e chetoni nelle fasi di digiuno.

Le insuline basali vengono impiegate negli schemi basal bolus e basal plus, in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante orale quando questa non è più sufficiente a mantenere un adeguato controllo metabolico e in alcuni regimi terapeutici di pazienti che non si alimentano per *os*.

I requisiti di una insulina basale ideale sono: i) lunga durata di azione (almeno 24 h); ii) assenza di picco di azione; iii) flessibilità degli orari di somministrazione; iv) ridotto rischio di ipoglicemie soprattutto notturne; v) effetto stabile e riproducibile.

Come detto per la basalizzazione sono disponibili sia l'insulina NPH che gli analoghi ad azione prolungata. Questi ultimi sono certamente i farmaci di scelta poiché non hanno un picco di azione pronunciato o non lo hanno affatto, hanno una lunga durata di azione

Tabella 4. Principali caratteristiche delle insuline prandiali attualmente disponibili.

| | Inizio azione | Picco | Durata azione |
|------------------------|---------------|------------|---------------|
| Analoghi rapidi | | | |
| Aspart | 10-20 min | 60-180 min | 3-5 h |
| Lispro | entro 15 min | 30-70 min | 2-5 h |
| Lispro 200 U/mL | entro 15 min | 30-70 min | 2-5 h |
| Glulisina | 5-15 min | 55 min | 4-5 h |
| Umane rapide | | | |
| Regolare | 30-60 min | 2-3 h | 5-8 h |

Adattata da SID, 2016.⁴

e riducono il rischio di ipoglicemie soprattutto notturne a fronte di un migliore controllo metabolico.

Le insuline basali presentano caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche fra loro diverse (Tabella 5).

L'insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*), di uso sempre meno frequente, non mima il profilo insulinico basale, ha un evidente picco di azione a 6-10 ore causa di frequenti ipoglicemie, un assorbimento variabile, una azione che può arrivare a 13-16 h per cui 1 somministrazione/die non riesce a coprire il fabbisogno basale.

L'insulina lispro protamina (ILPS) è associata ad un rischio di ipoglicemia inferiore a quello dell'insulina NPH. Determina una copertura di circa 15-16 ore in relazione alla quota somministrata e, pertanto, richiede spesso la doppia somministrazione giornaliera. In questo caso, a parità di controllo glico-metabolico determina un'incidenza di ipoglicemie notturne superiore a glargine 100 U/mL.¹⁴

L'insulina detemir è una insulina acilata caratterizzata da assenza di picco di azione e da copertura che può arrivare fino a 15-20 ore in rapporto alla dose impiegata. Spesso è necessaria la doppia somministrazione giornaliera. Altre caratteristiche sono una bassa incidenza di ipoglicemie e un aumento molto contenuto del peso corporeo.¹⁵

L'insulina glargine U 100/mL è un analogo basale solubile al pH acido della soluzione iniettabile. Nel tessuto sottocutaneo la soluzione acida viene neutralizzata e forma microprecipitati dai quali si liberano con continuità piccole quantità di glargine con un profilo concentrazione/durata prevedibile, uniforme e senza picchi.

Viene somministrata 1 volta/die e la durata di azione arriva a 22-24 ore. Lo steady state viene raggiunto 2-4 giorni dopo la prima dose. Determina un controllo glico-metabolico più agevole e un minore rischio di ipoglicemie rispetto alle insuline basali ad azione meno prolungata che spesso devono essere somministrate 2 volte/die.¹⁶

In Italia è disponibile anche l'insulina glargine biosimilare. Un farmaco biosimilare è un prodotto biologico contenente una versione a struttura molecolare

assolutamente identica del principio attivo del farmaco biologico originale già autorizzato (*originator*). La similarità al prodotto di riferimento (caratteristiche qualitative, attività, sicurezza, efficacia) vengono stabilite sulla base di un esercizio di comparabilità completo. Glargine biosimilare, come glargine *originator*, presenta un certo grado di variabilità naturale che non influisce su efficacia e sicurezza.¹⁷

Di più recente disponibilità è l'insulina glargine concentrata U 300/mL. La maggiore concentrazione determina a parità di dose la riduzione del volume di iniezione e della superficie del precipitato sottocutaneo rispetto a glargine U 100/mL. Ciò si traduce in un rilascio più lento e prolungato, una maggiore uniformità dei parametri farmacocinetici e farmacodinamici, un profilo di azione *più piatto* e una copertura fra le 24 e le 36 ore.¹⁸ Nel programma di studio EDITON, è risultata non inferiore a glargine U 100/mL per l'end point HbA1c, ma in grado di ridurre maggiormente il rischio di ipoglicemie soprattutto notturne.¹⁹

L'insulina degludec è una insulina basale che nel sito di iniezione sottocutanea forma multi-esameri solubili che vanno a costituire un deposito solubile dal quale l'insulina passa in circolo in maniera lenta e continua determinando un effetto ipoglicemizante uniforme e stabile. Viene somministrata 1 volta/die, l'emivita è di circa 25 ore indipendentemente dalla dose e lo steady state viene raggiunto dopo 2-3 giorni dalla somministrazione della prima dose. Altre caratteristiche sono un basso rischio di ipoglicemie soprattutto notturne e una ampia flessibilità dell'orario di somministrazione.

Nel programma di studio BEGIN degludec ha dimostrato una efficacia sul controllo metabolico simile a quella di glargine 100/mL con un minore rischio di ipoglicemie totali e notturne.²⁰ In uno studio di confronto sulla sicurezza cardiovascolare in pazienti con diabete di tipo 2 con un pregresso evento cardiovascolare, degludec si è dimostrata non inferiore a glargine 100 U/mL in termini di incidenza di eventi e superiore per l'incidenza di ipoglicemie severe, soprattutto notturne.²¹ In un recente studio osservazionale condotto in pazienti diabetici ospedalizzati non critici prevalen-

Tabella 5. Principali caratteristiche delle insuline basali attualmente disponibili.

| | Inizio azione | Picco | Durata azione |
|--|---------------|---------|------------------------------------|
| Analoghi a lunga durata di azione | | | |
| Detemir | 60-120 min | 3-4 h | max 20-24 h in funzione della dose |
| Glargine U 100 | 60-120 min | assente | 22-24 h |
| Glargine U 300 | 6 h | assente | 24-36 h |
| Lispro-protamina | 60-240 min | 6 h | max 16 h in funzione della dose |
| Degludec | N/A | assente | fino a 42 h |
| Umane ad azione intermedia | | | |
| NPH | 1-4 h | 6-10 h | fino a 13-16 h |

Adattata da SID, 2016.⁴

temente anziani, degludec, inserita in uno schema basal bolus, ha migliorato il controllo metabolico e la variabilità glicemica associandosi ad un basso rischio di ipoglicemia notturne.²²

Del tutto recentemente è stata approvata in Italia la rimborsabilità di nuove formulazioni per la terapia basale costituite dalla combinazione pre-costituita di insulina basale degludec con l'agonista recettoriale del GLP-1 liraglutide e dell'insulina basale glargine U 100/mL con l'agonista recettoriale del GLP-1 lixisenatide.

Conclusioni

In conclusione, nel rispetto delle differenze riportate e della continuità terapeutica, le insuline prandiali e basali non possono essere considerate liberamente scambiabili.

La scelta di una di esse, l'eventuale trasferimento da un tipo di insulina all'altro, i cambiamenti di concentrazione rientrano nei compiti dei clinici che devono potere operare nel rispetto delle indicazioni e delle norme di buona pratica clinica.

Bibliografia

- American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care in the Hospital*. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): S120-S127.
- Standard Italiani AMD-SID per la cura del diabete mellito 2016. www.standarditaliani.it
- L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato: schemi di orientamento. Pastorelli R, Maffettone A, Campanini M, Fontanella A, Nardi R. *Quaderni It J Med* 2016
- La gestione della persona con diabete ricoverata per altra patologia; SID 2016. www.siditalia.it
- Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue: managing hyperglycaemia in internal medicine: instruction for use. *Acta Diabetol* 2013; 50: 465-473
- Umpierrez EG, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol & Metabolism*, January 2012; 97(1): 16-38
- Position Statement SID, AMD e SIEDP sul principio di equivalenza per gli analoghi rapidi dell'insulina; giugno 2012. www.portalediabete.org
- Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 780-788.
- Bolli GB, Luzio S, Marzotti S, et al. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 : 251-257
- Nota tecnica SID, AMD e SIEDP "Analoghi rapidi dell'insulina", 3.5.2017. www.siditalia.it >News
- de la Pena 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. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016; 5: 69-75
- Rees TM, Lennartz AH, Ignaut DA, et al. A comparison of glide force characteristics between 2 prefilled insulin lispro pens. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 316-319
- Heise T, Hovelmann U, Brondsted L, et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetics and pharmacodynamics effects than insulin aspart. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015.
- Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149:531-539
- Frier BM, Russel-Jones D, Heise T. A comparison of insuline detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 978-986
- Levien TL, Baker DE, White JR jr, et al. Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1019-1027.
- De Vries JH, Gough SCL, Kiljanski J, et al. Biosimilars insulins: a European perspective. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 445-451.
- 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
- 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 3°, open label clinical trial (EDITION 4) *Diabetes Care* 2015; 38: 2217-2225.
- Hollander P, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insuline glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes in basal-bolus insulin therapy. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 202-206.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al for the DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of ddeglutec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*; June 12, 2017
- Simione N, Filippi A, Scardapane M, et al. Efficacy and Safety of Insulin Degludec for Hyperglycemia Management in Noncritical Hospitalized Patients with diabetes: An Observational Study. *Diabetes Ther*; June 15, 2017.

Quali target nel diabete mellito: il dogma dell'emoglobina glicata è davvero imprescindibile?

Valeria Manicardi

Coordinatore Diabetologia Aziendale, AUSL di Reggio Emilia, Italia

Introduzione

Il target di buon compenso metabolico - definito come una HbA1c pari o inferiore al 7% (53 mmol/L) - nacque negli anni 90 dopo che alcuni studi clinici randomizzati e controllati come il *DCCT - Diabetes Control and Complication Trial, nei Diabetici Tipo 1* e l'*UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study*,^{2,3} nei Diabetici Tipo 2, hanno dimostrato che il miglioramento del controllo metabolico con trattamenti farmacologici intensivi già dalla diagnosi si associava alla riduzione significativa della incidenza delle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia),⁴ che sono le complicanze più strettamente collegate alla iperglicemia, a lungo termine. In particolare si otteneva la riduzione del 25% del rischio di complicanze microvascolari (UKPDS 33) con insulina o ipoglicemizzanti orali, rispetto al gruppo in sola dieta. Non si otteneva invece una riduzione statisticamente significativa delle complicanze macrovascolari, anche se nelle persone sovrappeso con diabete di tipo 2 il trattamento intensivo con metformina è associato a una riduzione del 32% del rischio di complicanze, del 42% del rischio di mortalità per cause correlate al diabete e del 36% del rischio di mortalità per qualsiasi causa (UKPDS-34) rispetto al trattamento standard (solo dieta), da cui la metformina è diventato il farmaco di prima scelta nelle persone sovrappeso con diabete di tipo 2 (UKPDS-34).⁵ Questi risultati si sono mantenuti anche nel follow up osservazionale a 11 anni (EDIC)⁶ e 10 anni rispettivamente (UKPDS 80),⁷ dove - a parità di HbA1c - chi era stato

trattato intensivamente nella prima fase della propria malattia, ha mantenuto a distanza di anni un vantaggio nella comparsa di complicanze microvascolari, ma anche le complicanze macrovascolari⁷ si sono significativamente ridotte. In particolare lo studio epidemiologico osservazionale EDIC, durato 11 anni, ha dimostrato a distanza, che i Diabetici T1 trattati intensivamente nel corso dello studio di intervento (DCCT) hanno avuto meno eventi anche cardiovascolari - infarto miocardico non fatale, ictus, morte per malattia cardiovascolare, angina, o rivascolarizzazione coronarica, dimostrando come il trattamento intensivo instaurato all'inizio della storia di malattia nel Diabetici T1, abbia ridotto il rischio di ogni evento cardiovascolare (42%) e in particolare il rischio di IMA, ictus o morte per eventi cardiovascolari (57%) e questo vantaggio è stato successivamente mantenuto negli anni successivi, ed ha sancito la necessità di trattare intensivamente i Diabetici Tipo 1 fin dalla diagnosi, per ottenere e mantenere valori di HbA1c $\leq 7\%$ il più a lungo possibile. Anche nel Diabete T2 l'UKPDS non aveva mostrato la riduzione degli eventi CV nella fase interventistica dello studio; solo l'UKPDS 34, nei soggetti obesi trattati con metformina dimostrò una riduzione del 42% di morte dovuta al diabete e del 36% per tutte le cause. Ma al Follow up a 10 anni (UKPDS 80), si ottenne anche la riduzione della mortalità per IMA e confermò gli effetti benefici del trattamento intensivo ipoglicemizzante sulla riduzione del rischio sia micro che macrovascolare. Il gruppo trattato con Sulfonilurea o insulina mostrò una riduzione del 15% del rischio di infarto miocardico ($P=0,01$) e del 13% della mortalità ($P=0,007$), nel gruppo inizialmente trattato con Metformina si è avuta una riduzione del 33% del rischio di infarto ($P=0,005$) e del 27% della mortalità ($P=0,007$), confermando il ruolo che l'iperglicemia gioca nel lungo termine nella patogenesi anche delle complicanze macrovascolari.⁷ Questi studi chiarirono anche che per ottenere una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari occorreva un tempo più lungo rispetto alla riduzione degli eventi microvascolari e un intervento su tutti i fattori di rischio, come avvenne con lo *Studio Steno 2*,^{8,9} che ha dimostrato come un approccio terapeutico intensivo multifatto-

Corrispondente: Valeria Manicardi, Coordinatore Diabetologia Aziendale, AUSL di Reggio Emilia, Italia.
E-mail: valeria.manicardi@ausl.re.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright V. Manicardi, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):68-74

riale sia associato a una maggiore riduzione del rischio relativo di complicanze micro e macro vascolari.

Memoria metabolica

Il follow up a lungo termine degli studi DCCT, UKPDS e Steno 2 dimostrano che i soggetti trattati *meno intensamente* all'inizio sono destinati *per sempre* a una prognosi meno favorevole e suggeriscono che un trattamento volto a ottenere valori di HbA1c stabilmente inferiori a 7%, subito dopo la diagnosi di diabete, è associato ad una riduzione a distanza del rischio di complicanze micro e macrovascolari. (*Livello della prova I e III, Forza della raccomandazione A*). La strada giusta quindi non è far scendere l'HbA1c quando si è già assestata su valori scadenti, ma impedire che essa si deteriori nel tempo cercando di intervenire intensivamente e tempestivamente alla diagnosi.¹⁰ Questi risultati hanno permesso di coniare la definizione di *legacy effect* e di *memoria metabolica*, che sembra essere caratteristica che riguarda solo la glicemia, ma non altri fattori di rischio cardiovascolare: la capacità cioè degli organi bersaglio dell'iperglicemia di memorizzare il buono o cattivo controllo metabolico mantenuto nei primi anni di malattia, e di determinare di conseguenza la comparsa precoce o tardiva delle complicanze croniche.^{11,12} Il meccanismo con cui si crea sembra dipendere dalla glicazione non enzimatica di proteine e lipidi, in particolare a livello di proteine mitocondriali. Da queste acquisizioni si comprende come sia fondamentale per la storia di malattia dei Diabetici, sia di T1 che di T2, ottenere e mantenere un controllo metabolico ottimale subito, con valori di HbA1c $\leq 7\%$ entro 6 mesi dall'esordio della malattia, con un trattamento intensivo, ed impedirne poi il peggioramento nel tempo: una memoria metabolica positiva garantisce nel tempo di evitare le complicanze croniche, mentre una memoria metabolica negativa ne accelera la comparsa.^{12,13}

Il controllo glicemico è fondamentale nella gestione del diabete mellito e i risultati di questi 2 grandi trials hanno portato ad affermare che l'obiettivo della terapia è ottenere una HbA1c il più vicino possibile al normale, evitando le ipoglicemie, ma tale obiettivo non è facile da raggiungere. Per questo le linee guida riportavano come obiettivo glicemico ottimale una HbA1c $< 7,0\%$ e $< 6,5\%$ in pazienti selezionati. (*Standard Italiani di cura del Diabete 2008*) Il test dell'HbA1c, disponibile dalla fine degli anni 80 tra gli esami per i diabetici, aggiunge al valore della glicemia - istantaneo e in continuo cambiamento - la media delle glicemie dei 2-3 mesi precedenti,¹⁴ quindi un test di memoria che ci permette di valutare l'efficacia della terapia in atto. Per questo il test della HbA1c va effettuato non prima di 3 mesi, e in base alla situazione clinica, al tipo di terapia in atto e al giudizio del medico. Il modo migliore di valutare il controllo glicemico è

abbinare i risultati dell'automonitoraggio glicemico domiciliare all'HbA1c.^{15,16} L'HbA1c da sola, essendo una media dei valori glicemici degli ultimi 2 mesi, può essere ingannevole: si può ottenere una HbA1c di 6,5% con glicemie che oscillano tra 80 e 140 mg/dL, ma anche con glicemie che variano tra 50 e 250 mg/dL, ed è evidente che il compenso metabolico è molto diverso.

I risultati di questi grandi trials hanno indotto a disegnare alcuni studi volti a dimostrare che la *normalizzazione* della Glicemia - espressa da valori di HbA1c tra 6,0 e 6,5% in pazienti ad alto rischio cardiovascolare - potesse ridurre il rischio di eventi cv e la mortalità. Tale ipotesi portò allo sviluppo di due nuovi studi clinici, controllati e randomizzati, di ampie dimensioni, ACCORD, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*,¹⁷ e ADVANCE, *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*,¹⁸ con l'obiettivo di definire i target metabolici nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, pubblicati entrambi nel 2008. Lo Studio ACCORD condotto su 10.251 pazienti canadesi o americani con HbA1c media di circa 8%, con eventi cardiovascolari o fattori di rischio cardiovascolari presenti e durata media di malattia di 10 anni. L'obiettivo era di portare l'HbA1c $< 6,0\%$ rapidamente, con terapia ipoglicemizzante aggressiva verso un trattamento standard (emoglobina glicata pari a 7-7,9%). L'outcome primario era di tipo composito (infarto miocardico non fatale, stroke non fatale o decesso per cause cardiovascolari), ma lo studio fu interrotto anticipatamente per il riscontro di una maggiore mortalità sia totale (HR 1,22; IC 95% 1,01-1,46; P=0,04), che cardiovascolare (HR 1,35; IC 95% 1,04-1,76; P=0,02) nel gruppo in trattamento intensivo rispetto al braccio in terapia standard (HR 0,90; P=0,16). La metà delle morti era avvenuta per causa cardiovascolare (attacco cardiaco, morte cardiaca improvvisa, scompenso, stroke, ecc.) e aveva riguardato soprattutto pazienti con valori più elevati di HbA1c. I pazienti del gruppo a trattamento intensivo erano aumentati di peso ed avevano avuto un numero significativamente maggiore di ipoglicemie severe rispetto al gruppo a terapia standard: questo risultato ha riportato l'attenzione sul rapporto tra ipoglicemie severe e rischio cardiaco.¹⁹ Subanalisi successive hanno evidenziato che il trattamento intensivo era vantaggioso nei pazienti con HbA1c $< 8\%$, e senza storia di eventi cardiovascolari. Lo Studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*)¹⁶ - condotto su 11.140 Diabetici T2 ad alto rischio cardiovascolare, durata media del diabete di 8 anni, trattati con Gliclazide, con l'obiettivo di ottenere una HbA1c di 6,5% per ridurre gli eventi micro e macro vascolari, come end point composito. Il follow up a 5 anni ha dimostrato che il

gruppo a trattamento intensivo ha ridotto le complicanze micro e macrovascolari, considerate insieme, soprattutto per la riduzione della proteinuria e della insorgenza o progressione della nefropatia (HR 0,79; P=0,006), ma non ha portato a riduzione significativa degli eventi cardiovascolari, anche se il trend per la mortalità è in calo. Sottanalisi dello studio hanno dimostrato una efficacia del trattamento intensivo nei pazienti di età <65 anni, e senza storia di eventi cardiovascolari. I risultati inattesi di questi studi hanno riaperto la discussione sugli obiettivi glicemici ottimali ed hanno dato l'avvio all'era della terapia personalizzata²⁰ e alla fenotipizzazione del paziente.

Nello stesso anno si aggiunge ai due precedenti anche lo studio VADT (*veterans affair diabetes trial*),²¹ condotto su 1792 pazienti, maschi, con scadente controllo metabolico (HbA1c di 9,4%), con l'obiettivo di portarli a 6% di HbA1c nel più breve tempo possibile, con trattamento aggressivo. Al follow up di 6 anni, l'HbA1c media raggiunta è stata di 6,9% vs 8,4% del gruppo a trattamento standard. L'end point composito primario ha mostrato una tendenza alla riduzione degli eventi CV, ma che non ha raggiunto la significatività, così come ha mostrato una tendenza - non significativa - all'aumento di mortalità. Analisi post-hoc hanno anche qui dimostrato che il trattamento intensivo era vantaggioso per i pazienti con durata di malattia <12 anni e che un episodio di ipoglicemia severa negli ultimi 90 giorni era predittivo di un evento cardiovascolare.

I risultati deludenti di questi tre studi, pur diversi tra loro, hanno portato a rivedere sostanzialmente il concetto di controllo metabolico e di obiettivi glicemici ed avviato la esplosione dei concetti di fenotipizzazione del paziente e di obiettivi e terapia personalizzata.²² ACCORD e VADT hanno utilizzato un trattamento più aggressivo di ADVANCE, avevano pazienti con HbA1c più elevata e durata di malattia più lunga e soprattutto una elevata percentuale di pazienti ad elevato rischio Cardiovascolare. Le differenze eclatanti tra i risultati del DCCT/EDIC e dell'UKPDS rispetto ad ACCORD, ADVANCE e VADT sono soprattutto queste: i) DCCT/EDIC e UKPDS hanno arruolato solo pazienti di Nuova Diagnosi, relativamente giovani e senza complicanze micro e macrovascolari, ed hanno ottenuto risultati eccellenti sulla prevenzione delle complicanze croniche e sulla riduzione del rischio CV;¹⁻⁴ ii) ACCORD, ADVANCE e VADT hanno arruolato pazienti più anziani, con durata di malattia avanzata, e soprattutto compromessi dal punto di vista Cardiovascolare.^{17,18,21}

Le sottanalisi di questi ultimi tre studi hanno portato a convergere su alcuni punti fondamentali: i) un trattamento intensivo con l'obiettivo di ottenere una HbA1c ≤6,5% può portare benefici a soggetti giovani (età <65 anni), con durata di malattia <12 anni, e discreto controllo metabolico pregresso (HbA1c <8%),

senza storia di pregressi eventi cardiovascolari; ii) gli studi DCCT/EDIC ed UKPDS suggeriscono che un trattamento intensivo iniziato subito alla diagnosi di diabete può ridurre la comparsa di eventi micro e macrovascolari, e pertanto obiettivi glicemici più stringenti (HbA1c ≤6,5%) devono essere perseguiti in soggetti con queste caratteristiche, evitando le ipoglicemie; iii) ipoglicemie gravi e frequenti sono una indicazione a modificare il regime terapeutico e ad innalzare gli obiettivi glicemici.

Non tutto è stato definitivamente compreso e chiarito nei fallimenti di questi tre studi, ma hanno sicuramente fortemente contribuito a rivedere gli obiettivi glicemici e di HbA1c, recepiti nelle Linee Guida sia Italiane (*Standard Italiani di Cura del Diabete_2016*),²³ che internazionali.^{24,25}

Occorre un approccio individualizzato sulla base del rischio assoluto del paziente di sviluppare complicanze microvascolari, considerando le comorbidità presenti, l'aspettativa di vita, il rischio di ipoglicemia e la capacità di avvertirla, la presenza o assenza di complicanze micro e macrovascolari pre-esistenti, le interazioni tra farmaci. Tale stratificazione del rischio è stata ottimamente espressa nell'algoritmo proposto dallo Statement of ADA and EASD del 2015,²⁶ dove si raccomanda di gestire l'iperglicemia tenendo conto di una serie di fattori concomitanti, modificabili e non modificabili, che giustificano la scelta di target dell'HbA1c più o meno stringenti: i) il rischio potenziale di ipoglicemie e altri effetti collaterali dei farmaci; ii) durata della malattia diabetica; iii) aspettativa di vita; iv) comorbidità importanti; v) presenza di complicanze cardiovascolari; vi) predisposizione del paziente; vii) rete di supporto al paziente.

In ultima sintesi il target di HbA1c va adattato alla situazione clinica del paziente.^{25,26}

Ipoglicemia e mortalità

Del resto sono note in letteratura le correlazioni tra glicemia a digiuno e mortalità, ma anche e soprattutto tra HbA1c e mortalità: la relazione ha un andamento ad onda U, come avviene per ogni parametro vitale, e il punto di maggiore riduzione della mortalità si ottiene con una HbA1c di 7,5%.^{27,28} Lo stesso fenomeno si evidenzia per Diabetici con Insufficienza renale cronica e nei pazienti Dializzati.²⁹

In particolare sono assolutamente da evitare le ipoglicemie severe e frequenti, che correlano con un aumentato rischio di aritmie,¹⁹ ma anche incidenti e cadute, soprattutto in anziani fragili, vertigini e capogiri che possono indurre cadute,³⁰ deficit cognitivi ed esiti peggiori e l'uso di farmaci che le possono indurre soprattutto in pazienti anziani (età >65 anni)³¹ o fragili per comorbidità presenti. I ricoveri ospedalieri più frequenti per effetti avversi da farmaci nei soggetti con età >65

anni negli USA sono a carico di pazienti in trattamento con Insulina e Ipoglicemizzanti orali, oltre che per anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici.³² Anche in ambito ospedaliero il rischio di esiti infausti dovuto ad ipoglicemia è un evento noto e documentato:³³ il paziente con diabete è un paziente più fragile rispetto alle ipoglicemie.²⁸ Inoltre sia la iper- che la ipoglicemia che si protrae e si ripete nei primi giorni di ricovero induce una peggiore prognosi nei pazienti ricoverati in terapia intensiva:^{34,35} in 713 paz con Diabete con SCA: Angina Instabile o IMA-Non Q. è risultato di 2,66 il rischio relativo di morte nel quartile di Glicemia più elevata all'ingresso in UTIC, vs il più basso, ma 1,77 è il rischio di morte per chi ha avuto qualche Ipoglicemia durante il ricovero in UTIC. L'iperglicemia all'ingresso in UTIC e le Ipoglicemie durante la degenza sono entrambi indicatori di prognosi peggiore. Le ipoglicemie severe (<50 mg/dL) sono fortemente associate ad un rischio aumentato di eventi clinici ed esiti avversi: la ipoglicemia severa può contribuire a questi outcomes o alternativamente essere un marker di vulnerabilità verso questi eventi.³⁶ I disturbi cognitivi e i danni a carico del Sistema Nervoso centrale dovuti ad ipoglicemie severe, ad ipoglicemie protratte e ad ipoglicemie ripetute sono ben documentate in molti studi,^{37,38} ed i meccanismi coinvolti sono elegantemente discussi in un update di Crimmon del 2012.³⁹

Le sottoanalisi dello studio ACCORD hanno portato a chiarire che la mortalità in rapporto alla presenza di almeno 1 ipoglicemia severa, sia nel gruppo a trattamento intensivo che in quello standard è aumentata, ed è addirittura superiore nel gruppo standard.¹⁷ La ipoglicemia è un fattore di rischio per severi outcomes, ma le terapie che la inducono no: questo suggerisce che la Ipoglicemia identifichi soggetti più fragili. La presenza di condizioni cliniche coesistenti possono aumentare la vulnerabilità dei pazienti sia a ipoglicemie severe sia a severi outcomes, in assenza di un rapporto causale diretto tra questi due elementi.

Fattori che aumentano il rischio di ipoglicemia sono: i) insufficienza epatica e renale; ii) abitudini etiliche; iii) declino funzioni cognitive; iv) demenza; v) cancro e perdita di peso; vi) farmaci.

Gli *Standards of medical Care in Diabetes* dell'ADA (*American Diabetes Association*)²⁶ del gennaio 2018 riportano come target per molti diabetici adulti (esclusa la gravidanza): i) HbA1c (<7,0% [53 mmol/mol]); ii) glicemia capillare pre-prandiale (80-130 mg/dL [4,4-7,2 mmol/L]); iii) Picco post-prandiale di glicemia capillare (<180 mg/dL [10,0 mmol/L]).

Scenari clinici

Gli scenari clinici che ci possiamo trovare ad affrontare sono molteplici e per ognuno occorre adattare i target glicemici e di HbA1c.

- Nei pazienti Diabetici T1 - giovani, con lunga aspettanza di vita, e senza complicanze occorre ottenere rapidamente alla diagnosi e mantenere il più a lungo possibile una HbA1c $\leq 7\%$ (53 mmol/L).
 - Nei diabetici T2, neo diagnosticati, di età <65 anni, senza complicanze del diabete e senza eventi cardiovascolari occorre ottenere e perseguire una HbA1c $\leq 7\%$ (53 mmol/L) per prevenire le complicanze croniche.
 - Nei Diabetici T2 di età >65 anni, o con lunga durata di malattia o con comorbidità occorre perseguire un controllo metabolico meno stringente, mantenendo valori di HbA1c anche fino ad 8,0% (64 mol/L).
 - Nei pazienti anziani (>75 anni) o fragili per comorbidità coesistenti, o per presenza di complicanze cardiovascolari il compenso metabolico può essere mantenuto tra 7,5 e 8,5%, preferibilmente ottenuto con farmaci che non inducono ipoglicemie (Metformina, Glitazoni se non controindicati, Inibitori del DPP4, SGLT2 inibitori).
 - Anche nei pazienti con Insufficienza renale cronica (fragili), si applicano gli stessi target di HbA1c su esposti: la insufficienza renale cronica aumenta la emivita dei farmaci ed anche della insulina, per cui sono più frequenti e possibili le ipoglicemie. Oggi si possono trattare con farmaci anche diversi dalla Insulina, riducendo i dosaggi per alcuni, come la metformina e alcuni inibitori del DPP4, o molecole a metabolizzazione epatica, come il Linagliptin.
 - Nei pazienti Oncologici con Diabete T2, spesso viene somministrata terapia con corticosteroidi, che alterano il controllo metabolico, e richiedono un trattamento più intenso o Insulina soprattutto a pranzo: i target di HbA1c sono sicuramente meno stringenti, ma devono anche qui tenere conto della aspettanza di vita, dell'età del paziente e di altre comorbidità.
 - Nei pazienti terminali (oncologici e non oncologici) il controllo della glicemia deve essere orientato unicamente ad evitare i sintomi, sia di ipoglicemia che di iperglicemia, quali sete intensa, disidratazione, rischio di infezioni.
 - Paziente diabetico ricoverato in qualsiasi setting assistenziale: nei pazienti ospedalizzati è molto più importante tenere sotto controllo i valori di glicemia, e raggiungere i target raccomandati soprattutto nei pazienti critici, considerando la glicemia <a 110 mg/dL non sicura, e quella >a 180 mg/dL non accettabile,^{25,26} mentre la determinazione dell'HbA1c è utile per capire il grado di compenso metabolico pre-ricovero e per porre diagnosi differenziale tra iperglicemia da stress e diabete misconosciuto.⁴⁰
- I pazienti critici vanno trattati con insulina ev in infusione continua, secondo protocolli condivisi in loco,

che hanno dimostrato efficacia e sicurezza, a gestione infermieristica, per glicemie che persistono al di sopra di 180 mg/dL, e una volta avviata la infusione, vanno perseguiti e mantenuti valori glicemici tra 140 e 180.²⁵

Dagli Standard di Cura Italiani per le persone con Diabete-2016,²⁵ gli obiettivi glicemici in corso di ricovero sono: i) per i pazienti Critici, ricoverati in terapia intensiva medica o chirurgica: valori glicemici 140-180 mg/dL, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia (*livello della Prova II, forza della raccomandazione B*); ii) Per i pazienti non critici ricoverati in area medica o chirurgica: le evidenze sono meno chiare e univoche, ma si concorda su alcuni obiettivi di Glicemia a digiuno tra 90 e 130 mg/dL; Glicemia pre-pasto: <140; Glicemia post-pasto: <180 mg/dL (Tabella 1).

Conclusioni

Per rispondere alla domanda prevista nel titolo *Il dogma della emoglobina glicata è davvero imprescindibile?* mi sento di affermare che l'HbA1c non è un dogma, ma il risultato delle evidenze scientifiche.^{1,2} Il valore della HbA1c - a differenza della Glicemia che varia continuamente - esprime la media dei valori gli-

cemici degli ultimi 2 mesi, ma non tiene conto della variabilità glicemica, che è un indicatore di peggiore prognosi. Per questo il valore della HbA1c come target del compenso metabolico delle persone con diabete, va modulato in base alla situazione clinica del paziente.

L'obiettivo prioritario nel diabete oggi è fare diagnosi precoce e mantenere una HbA1c <a7% fin dalla diagnosi e il più a lungo possibile, evitando che aumenti, per garantire la acquisizione di una memoria metabolica positiva, piuttosto che ridurla drasticamente soprattutto in pazienti complicati.

L'HbA1c ≤7% (53 mmol/L) resta un obiettivo prioritario nei Diabetici T1 alla diagnosi e nei DT2 con breve storia di malattia e privi di complicanze.

La terapia e gli obiettivi terapeutici vanno personalizzati e adattati alle condizioni cliniche del paziente, tenendo conto della durata di malattia, dell'età, della presenza di comorbidità o di complicanze micro e macro vascolari del Diabete, della presenza di ipoglicemie frequenti e soprattutto inavvertite. Nei pazienti ospedalizzati è molto più importante tenere sotto controllo i valori di glicemia, e raggiungere i target raccomandati soprattutto nei pazienti critici: considerando la glicemia <a 110 mg/dL non sicura, e quella >a 180 mg/dL non accettabile²⁶ (Tabella 2).

Tabella 1. Raccomandazioni: In tutte le persone con Diabete i target di Glicemia e di HbA1c vanno mantenuti entro livelli appropriati alla situazione clinica del singolo paziente per ridurre il rischio di complicanze acute e croniche, evitando le ipoglicemie.

- Nei Diabetici adulti di T1 e di T2 è importante ottenere e mantenere un valore di HbA1c ≤7% per garantire la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari.
- Obiettivi glicemici più stringenti (HbA1c ≤6,5%, ≤48 mmol/l) possono essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi, senza precedenti di malattia cardiovascolare
- Obiettivi Glicemici meno stringenti (HbA1c ≤8%, ≤64 mmol/l) devono essere perseguiti in pazienti: con Diabete di T2 di lunga durata (>10 anni) con precedenti di malattia cardiovascolare con lunga storia di compenso metabolico inadeguato anziani o fragili per presenza di comorbilità, soprattutto se le terapie in corso possono dare ipoglicemie
- In pazienti a rischio elevato di Ipoglicemie, i target glicemici devono essere rivalutati e adeguati alle condizioni cliniche del paziente.
- In pazienti a rischio elevato di ipoglicemie vanno evitati i farmaci che le inducono, privilegiando scelte terapeutiche più protettive (Insulina sensibilizzanti, Inibitori del DPP4, inibitori degli SGLT2)
- In pazienti terminali occorre evitare glicemie che inducano sintomi (sete, disidratazione, poliuria), che favoriscano infezioni intercorrenti, o che inducano ipoglicemie, limitando i controlli glicemici capillari al minimo.

Tabella 2. Raccomandazioni: dagli Standard di cura del Diabete dell'American Diabetes Association 2018.

- Un obiettivo ragionevole di HbA1c per molti Diabetici adulti è <7% (53 mmol/mol). A
- Obiettivi di HbA1c più stringenti (come <6,5% [48 mmol/mol]) possono essere perseguiti per singoli pazienti selezionati, se ciò può essere ottenuto senza ipoglicemie significative o altri effetti avversi del trattamento (cioè polifarmacia). I pazienti appropriati possono includere quelli con breve durata del diabete, diabete di tipo 2 trattato con stile di vita o metformina, lunga aspettativa di vita o assenza di malattia cardiovascolare significativa. C
- Obiettivi di HbA1c meno stringenti (come <8% [64 mmol/mol]) possono essere appropriati per pazienti con anamnesi di ipoglicemia grave, aspettativa di vita limitata, complicanze microvascolari o macrovascolari avanzate, altre patologie concomitanti o diabete di vecchia data in cui l'obiettivo è difficile da raggiungere nonostante l'educazione all'autogestione del diabete, un adeguato monitoraggio del glucosio e dosi efficaci di molteplici agenti ipoglicemizzanti, inclusa l'insulina. B

Bibliografia

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 329: 977–986, 1993
2. 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*. 352: 837–853, 1998
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type-2 diabetes.(UKPDS 38) *BMJ*: 317, 703-13,1998.
4. Diabetes Control and Complications Trial/epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC). Resaech Group:Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 342:381-389,2000
5. UKProspective Diabetes Study (UKPDS) Group:effect of intensive blood-glucose control with Metformin on complications in overweight patients with 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865,1998
6. The 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* 353:2643-2653, 2005
7. Holman. R. H., Sanjoy K. P., Bethel M. A et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes (UKPDS 80). *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589
8. Gæde P, Lund-Andersen H., Parving HH, and Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 358:580-591. 2008
9. Gæde P, Vedel P, Larsen N:at al Multifactorial Interventions and cardiovascular Disease in patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 348:383-393, 2003
10. Giorda CB, Mulas MF, Manicardi V, Suraci C, Guida P, Marafetti L, Nada E, Gentile S. on behalf of the SUBITO!AUDIT Study Group. Factors involved in a rapid and effective normalization of HbA1c in newly diagnosed Type 2 Diabetic patients. The SUBITO!AUDIT observational study by AMD. *Acta Diabetologica*, Vol. 50, pp 81–87, 2013; DOI: 10.1007/s00592-012-0431-0, sett 2012
11. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect.*N Engl J Med*. 2008;359:1618-1620
12. Aschner PJ, Ruiz AJ. Metabolic memory for vascular disease in diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14 Suppl 1:S68-74
13. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications?. *J Clin Endocrinol Metab (United States)* 94(2): 410-5. 2009
14. Sacks DB,Bruns DE, Goldstein DE, McLaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin.Chem* 48:436-472,2002.
15. 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
16. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:421-31.
17. Calles-Escandon J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*2010;33:721-727
18. 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.
19. C.Desouza, H Salazar, B. Cheong, J Murgo, V. Fonseca. Association of Hypoglycemia and Cardiac Ischemia. *Diabetes care*,Vol.26, 5, 2003
20. 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
21. Duckworth W, et al. For the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–139
22. Ismail-Beigi F, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011;154:554–559
23. Standard Italiani di Cura del Diabete 2016. www.standarditaliani.it
24. ADA Guidelines_ Executive Summary-Standard of medical care in Diabetes.*Diabetes care* Vol 37, Suppl.1, January 2014
25. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*;41(Suppl. 1):S1–S2,2018
26. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140–149)
27. GJ Currie, JR Peters, A. Tynan, RJ. Heine, OL.Bracco,T Zagar,C.D.Paole. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 375:481, 2010
28. SE. Siergelaar, JBL. Hoekstra, JH DeCries. Special considerations for the diabetic patient in the ICU; targets for treatment and risks of hypoglycaemia. *Best Practice and Reseaech Clinical Endocrinology and Metabolism* 25:825, 2011
29. Shurraw S(1), Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. - *Arch.Intern.Med.*,171:1920, 2011.
30. Diabetes Care, Position Statement of ADA and EASD, april 2012
31. Y.Zhao, V. Fonseca, C.R. Campbell, L. Shi. - Impact of Hypoglycaemia associated with antyhperglycemic medications on vascular risks in Veterans with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 35:1126, 2012
32. DS.Butnitz, M C. Lovegrove, N. Shehab, Pharm.D., and C L. Richards. Emergency Hospitalizations for adverse

- Drug events in older americans.. NEJM 365:2002, 2011
33. Conceição J, et al. Severe Hypoglycemia Among Patients With Type 2 Diabetes Requiring Emergency Hospital Admission: The HIPOS-ER Study. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jun 5. doi: 10.1111/dom.13030. [Epub ahead of print]
 34. G. Bellodi, V.Manicardi, V.Malavasi, L.Veneri, G.Bernini, P.Bossini, S.Distefano, G.Magnanini, L.Muratori, G.Rossi, A.Zuarini. Hyperglycemia and prognosis of acute Myocardial Infarction in patients without diabetes Mellitus. *Am. J. Cardiol.* 64:885-888, 1989.
 35. Svensson at al. Association between hyper- and hypoglycemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur H J*26:1255,2005
 36. Sophia Zoungas, Anushka Patel, John Chalmers, B E. de Galan at al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *N Engl J Med* 2010; 363:1410-1418. DOI: 0.1056/NEJMoA1003795
 37. Wattoo, M.A “Alternating transient dense hemiplegia due to episodes of hypoglycemia” *West J Med* 1999 pp. 170-171
 38. AJ Graveling, BM Frier. Impaired awareness of hypoglycemia: a review. *Diabetes and Metabolism* 36,S64-S74,2010
 39. R.J.McCrimmon – Update in the CNS response to Hypoglycemia – *JclinEnd Metab*,97(1):1, 2012
 40. Giampietro Beltramello, Valeria Manicardi, Roberto Trevisan. Trialogue: Managing hyperglycaemia in internal medicine: instructions for use. *Acta Diabetol.* 50:465-473, 2013.

Il controllo dell'iperglicemia nel paziente anziano polipatologico: è sempre necessario iniziare l'insulina?

Giovanni Gulli,¹ Maurizio Nizzoli²

¹Ospedale Maggiore SS. Annunziata, ASL CN1, Savigliano (CN); ²Ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì (FC), Italia

Il controllo della glicemia nel diabete mellito tipo 2: certezze e controversie

L'emoglobina glicata (A1c) è stata a lungo l'indice di controllo glicemico sul quale veniva modulata l'intensità della terapia antidiabetica, e prestabiliti valori di A1c, prossimi ai valori di normalità, sono stati indicati quali obiettivo generale del controllo glicemico per i pazienti affetti da diabete mellito tipo 2.¹ Tale orientamento terapeutico era figlio delle osservazioni dello studio UKPDS,² il quale aveva dimostrato l'esistenza di una relazione curvilinea fra A1c e complicanze microvascolari e la significativa riduzione del rischio di ogni evento correlato alla malattia diabetica nei pazienti randomizzati al gruppo sottoposto a controllo intensivo della glicemia. Una successiva analisi dei dati aveva inoltre evidenziato come ogni riduzione dell'1% A1c fosse associata ad una riduzione media del 21% del rischio per ogni end-point associato al diabete.³

Tre studi presentati nel 2008 (ADVANCE, VADT, ACCORD) hanno segnato, tuttavia, un punto di svolta relativamente a questo paradigma consolidato, fornendo evidenza che, almeno nel contesto dei disegni sperimentali utilizzati, il controllo intenso dei valori glicemici, pur confermando l'efficacia nella prevenzione delle sequele microangiopatiche, non forniva alcun vantaggio in termini di mortalità cardiovascolare e complessiva,^{4,5} quest'ultima risultando addirittura aumentata in uno dei tre trial.⁶ Questi dati erano in disaccordo con l'analisi dei dati di follow-up dello stu-

dio UKPDS,⁷ pubblicati nello stesso anno, che indicavano come il trattamento intensivo del diabete fosse in grado di determinare, nel tempo, la significativa riduzione della mortalità cardiovascolare.

Questa contraddizione ha trovato una plausibile spiegazione nella durata della malattia al momento dell'arruolamento dei pazienti negli studi: mentre nello studio UKPDS i pazienti venivano arruolati immediatamente dopo la formulazione della diagnosi di diabete tipo 2, gli studi ADVANCE, VADT e ACCORD avevano arruolato pazienti con una durata di malattia superiore, in media di 10 anni, e ad alto rischio cardiovascolare. Più specificamente, questi tre studi indicano che un trattamento intensivo della glicemia può avere un effetto positivo sulla macroangiopatia in pazienti con età inferiore di 65 anni, in discreto compenso metabolico (A1c < 8%), con anamnesi cardiovascolari negative e con una storia di malattia inferiore a 10 anni (Tabella 1). Tale osservazione introduceva il concetto del *legacy effect*,⁸ ovvero del perdurare nel tempo del beneficio del miglioramento precoce del controllo glicemico nel paziente diabetico, una condizione concettualmente analoga, ma speculare, alla cosiddetta *metabolic memory*,⁹ responsabile, per contro, del perdurare nel tempo della tossicità da glucosio, ovvero delle alterazioni metaboliche indotte dalla prolungata iperglicemia nelle fasi iniziali della malattia. E' quindi evidente che sia l'età del paziente all'esordio della malattia e, quindi, la sua aspettativa di vita, sia il *time horizon to benefit for intensive glyceimic control*¹⁰ daranno ragione dell'esito di un trattamento intensivo della glicemia e, *ex ante*, dell'appropriatezza dello stesso.

Un'altra - e non necessariamente alternativa - motivazione della discrepanza fra ADVANCE, VADT, ACCORD e UKPDS-FU poteva essere individuata nelle conclusioni del follow-up dello studio Steno-2,¹¹ anch'esso pubblicato nel 2008. Lo studio sottolineava il ruolo di *intensified multitarget intervention aimed at concomitant risk factors*, ovvero del concomitante trattamento di altri fattori di rischio -ipertensione arteriosa, dislipidemia, iperaggregazione piastrinica, fumo di sigaretta- nei risultati a lungo termine. Gli autori dello studio concludevano affermando che l'uso di statine e farmaci antiipertensivi potevano avere

Corrispondente: Giovanni Gulli, Ospedale Maggiore SS. Annunziata, ASL CN1, Savigliano (CN), Italia.
Tel./Fax: +39.0172.719313/719916.
E-mail: giovanni.gulli@aslcn1.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright G. Gulli e M. Nizzoli, 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):75-83

avuto un effetto maggiore rispetto ad ASA e terapia ipoglicemizzanti nel ridurre il rischio cardiovascolare.

In conclusione, sebbene sia intuitivo che l'iperglicemia, il marchio distintivo del diabete, sia un fattore patogenetico delle complicanze micro/microangiopatiche del diabete tipo 2 attraverso percorsi metabolici bene definiti,¹² l'evidenza clinica disponibile consente di affermare con certezza che la sua quasi normalizzazione riduce/rallenta l'incidenza/la progressione del danno microvascolare (retinopatia, nefropatia, neuropatia), verosimilmente lungo l'intera durata di malattia. Per contro, se la correzione dell'iperglicemia riduca in modo altrettanto efficace le complicanze macrovascolari del diabete (malattia cardiovascolare, cerebrovascolare, arteriosa periferica) e la mortalità loro correlata è ancora oggetto di discussione. Tre metanalisi pubblicate a ridosso dei megatrial del 2008, una a favore,¹³ una contraria¹⁴ ed una possibilista¹⁵ circa il controllo intensivo della glicemia, hanno confermato questa incertezza e consolidato l'idea che, accanto alla migliore correzione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare, si debba porre maggiore attenzione sulle strategie individuali utilizzate per controllare l'iperglicemia piuttosto che puntare esclusivamente sulla riduzione del valore di A1c.

Gli studi ADVANCE, VADT e ACCORD, riletta alla luce degli studi di follow-up UKPDS e Steno2, indicano che un trattamento intensivo della glicemia può avere un effetto positivo sulla macroangiopatia solamente in pazienti con età inferiore di 65 anni, in discreto compenso metabolico (A1c <8%), con anamnesi cardiovascolare negativa e con una storia di malattia inferiore a 10 anni, e che il concomitante trattamento di altri fattori di rischio -ipertensione arteriosa, dislipidemia, iperaggregazione piastrinica, fumo di sigaretta- gioca un ruolo determinante nei risultati a lungo termine.

Trial clinici e mondo reale: due realtà non sempre compatibili

La relazione fra trial clinici e pratica clinica rimanda alla distinzione fra *efficacy*, intendendo con questo termine quanto un trattamento funziona all'interno di uno studio randomizzato controllato, ed *effec-*

tiveness, ovvero quanto un trattamento funzioni nella vita reale. Al di là delle differenze di disegno sperimentale, che rendono non sempre direttamente comparabili fra loro gli studi e che, da sole, possono dare ragione di risultati discordanti quali quelli che abbiamo prima sommariamente analizzato, il contrasto più stridente fra *efficacy* e *effectiveness* lo si percepisce quando si cerca di declinare le evidenze generate dai trial nel trattamento del singolo paziente. Analizzando i dati riassuntivi (Tabella 1) degli studi precedentemente discussi, si nota immediatamente come l'età media dei pazienti arruolati nei trial escluda la casistica con la quale quotidianamente si confronta l'Internista ospedaliero.

Lo studio osservazionale DIAMOND,¹⁶ rappresentativo di tutto il territorio nazionale, per i 3167 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 ricoverati nei reparti di medicina interna per eventi acuti non primitivamente correlati al diabete, ha documentato un'età media di 75 anni, un numero medio di comorbidità associate al diabete pari a tre e l'assunzione di quattro farmaci oltre ai farmaci antidiabetici nell'80% dei casi. Inoltre, con l'eccezione degli studi ADVANCE e ACCORD, la verifica dei criteri di esclusione per l'arruolamento in questi trial¹⁷ allontana la possibilità di estendere al paziente anziano polipatologico gli esiti di queste ricerche. Quindi solo in una minoranza di pazienti anziani diabetici, privi di gravi complicanze e senza comorbidità, possiamo ritenere di trarre un beneficio da un trattamento intensivo della glicemia. Come per altre condizioni cliniche, l'Internista ospedaliero, nella scelta della terapia antidiabetica, può, al massimo, giovare del parere di esperti e, più che mai, contare sul suo approccio olistico al paziente, al fine di individualizzare obiettivi glicemici e strategie terapeutiche personalizzate.¹⁸

La relazione fra trial clinici e pratica clinica nella vita reale è complicata dai criteri di inclusione e di esclusione per l'arruolamento negli studi. Per le caratteristiche dei pazienti con i quali l'Internista ospedaliero si confronta quotidianamente - età, comorbidità, politerapia - solo una minoranza di essi potrà essere trattata secondo i principi dell'evidence based medicine. Solamente l'approccio olistico al pa-

Tabella 1. Comparazione di numerosità dal campione, età media del campione, durata della malattia diabetica, obiettivo glicemico ed esito degli studi citati.

| Studio | N | Età media | Durata di malattia | A1c | Esito | | |
|------------|--------|-----------|--------------------|------------|-------|-------|-----------|
| | | | | | Macro | Micro | Mortalità |
| Steno-2 FU | 160 | 55 | 6 | 7,7 vs 8,0 | ↓ | ↓ | ↓ |
| UKPDS-FU | 4209 | 54 | Nuova diagnosi | 7,1 vs 7,8 | ↓ | ↓ | ↓ |
| ACCORD | 10.251 | 62 | 10 | 6,4 vs 7,5 | NS | ↓ | ↑ |
| ADVANCE | 11.140 | 66 | 8 | 6,5 vs 7,3 | NS | ↓ | NS |
| VADT | 1791 | 60 | 11,5 | 6,9 vs 8,4 | NS | NS | NS |

ziente consentirà di personalizzare obiettivi glicemici e strategie terapeutiche.

Il paziente diabetico anziano polipatologico: la caratterizzazione del fenotipo e dei bisogni

Il paziente diabetico anziano polipatologico è intrinsecamente esposto ad un'elevata prevalenza ed incidenza di sindrome geriatrica,¹⁹ intendendosi con questo termine disabilità funzionali, depressione, cadute, incontinenza urinaria, malnutrizione e declino cognitivo. La sindrome geriatrica può esitare in fragilità,²⁰ perdita dell'autonomia e della qualità di vita, ostacolando l'(auto)gestione della malattia diabetica, altresì complicata dall'elevato rischio di reazioni avverse a farmaci che la polifarmacoterapia²¹ comporta. La personalizzazione della terapia antidiabetica, ovvero l'identificazione di un obiettivo glicemico e di una strategia terapeutica, richiederà, quindi, una valutazione geriatrica multidimensionale²² che esplori la sfera fisica, analizzando la competenza nelle attività fisiche (ADL) e strumentali (IADL) della vita quotidiana, la sfera mentale, ovvero le risorse cognitive, emotive e comportamentali ed infine la sfera sociale, stimando la capacità di adattamento e la socialità. La conoscenza di questi parametri (Tabella 2) consentirà all'Internista la reale attuazione di una *patient-centered approach*, una terapia che consideri la *variable and progressive nature of type 2 diabetes, the specific role of each drug, the patient and disease factors that drive clinical decision making, and the constraints imposed by age and comorbidity*²³ evitando la principale minaccia cui è esposto il paziente diabetico anziano: l'ipoglicemia. Il paziente diabetico anziano, infatti, durante un episodio ipoglicemico è maggiormente predisposto a sintomi neuroglicopenici (debolezza, vertigine, visione offuscata, confusione fino al delirio)

con una più severa menomazione cognitiva di quanto lo sia un paziente giovane²⁴ per una ridotta capacità di provare e riconoscere sintomi di allarme neurogenici (sudorazione, tremore, tachicardia, ansia, irritazione, fame). Si comprende quindi come l'ipoglicemia, aumentando il rischio di cadute, fratture e successiva perdita dell'autonomia funzionale, sia un maggior determinante di ricovero ospedaliero.^{25,26}

Il paziente diabetico anziano polipatologico: dal fenotipo agli obiettivi glicemici

Per il paziente diabetico anziano polipatologico, la personalizzazione della terapia antidiabetica, ovvero l'identificazione di un obiettivo glicemico e di una strategia terapeutica, richiederà, quindi, una valutazione geriatrica multidimensionale.

Il diabete mellito affligge principalmente la popolazione anziana (Figura 1). Dai dati pubblicati dall'osservatorio ARNO,²⁷ oltre il 65% dei diabetici si colloca nella fascia di età superiore ai 65 anni e circa 1 paziente su 4 ha una età pari o superiore a 80 anni. Il 40% della popolazione diabetica di età > di 65 anni e il 60% di età > 80 anni ha almeno due patologie croniche in grado di causare disabilità. Circa 1 diabetico su 5 viene ricoverato una volta l'anno.

In Italia viene definita *anziano* l'individuo di età compresa tra 65-75 anni, *vecchio* quello con un'età compresa tra 75-85 anni, *grande vecchio* la persona di età superiore a 85 anni. Per comodità di narrazione, useremo il termine anziano per ogni paziente di età ≥65 anni. L'Organizzazione Mondiale della Sanità calcola che in Italia la speranza di vita per la coorte di età compresa fra 65 e 69 anni sia di 19,2 anni per i maschi e 22,2 anni per le femmine,²⁶ con una prevalenza di diabete tipo 2 pari a 16,6% (maschi) e 12,8% (femmine).²⁷ Considerata la potenziale aspettativa di vita,

Tabella 2. La prevalenza delle caratteristiche e delle situazioni descritte nella colonna A per ogni parametro consentirà un obiettivo glicemico ed una strategia maggiormente aggressiva; la maggioranza delle caratteristiche e delle situazioni in colonna B richiederà, invece, una maggior flessibilità e obiettivi e strategie più orientate a salvaguardare la prevenzione delle complicanze acute della malattia, ovvero l'ipoglicemia e la disidratazione, riservando una maggiore incisività a particolari situazioni cliniche.

| | A | B |
|--|----------------|---------------|
| Valutazione multidimensionale | Favorevole | Fragilità |
| Preferenze del paziente | Molto motivato | Poco motivato |
| Rischio di ipoglicemia e altri eventi avversi (polifarmacoterapia) | Basso | Elevato |
| Durata della malattia | Nuova diagnosi | Lunga |
| Comorbidità | Assenti | Gravi |
| Aspettativa di vita | Lunga | Breve |
| Complicanze vascolari | Assenti | Gravi |
| Risorse, contesto sociale | Adeguati | Scadenti |

il paziente anziano (età compresa fra 65-75 anni) con diabete è a rischio di sviluppare le stesse complicanze micro- e macro-vascolari del paziente diabetico più giovane e con quest'ultimo deve, pertanto, condividere gli obiettivi terapeutici, includendo sia il controllo dell'iperglicemia, sia dei fattori di rischio.¹¹ Tuttavia, per le argomentazioni precedenti, l'obiettivo di A1c nel paziente vecchio (età compresa fra 75-85 anni) andrà personalizzato in relazione alle eventuali comorbidità, alla classe di farmaco o farmaci utilizzati, al rischio di interazioni e ipoglicemia che ad essi si associa, alla sua valutazione multidimensionale, alle sue preferenze ed alla capacità di aderire alla strategia di trattamento proposto. Con queste premesse, pur ribadendo che non disponiamo di evidenze di alta qualità circa il trattamento dell'iperglicemia nel diabetico anziano,^{28,29} per la maggior parte dei diabetici con limitata aspettativa di vita, insufficienza renale in stadio avanzato, gravi complicanze macrovascolari, gravi comorbidità e diabete di lunga durata, un obiettivo di A1c compreso fra 7 e 8% massimizzerà i possibili benefici minimizzando i danni potenziali. In alcuni casi, per contro, sarà opportuno limitarsi a preservare il paziente dalla disidratazione da poliuria e dagli altri sintomi associati all'iperglicemia, tollerando valori di A1c compresi fra 8-9%.^{30,31} La Tabella 3, che riassume le indicazioni delle principali società scientifiche internazionali sull'argomento, rispecchia e formalizza le precedenti considerazioni.

In accordo con Bloomgarden *et al.*,³² riteniamo, tuttavia, che *it is a fundamental error to confound good control with hypoglycemia; the reality, we suggest, is that while hypoglycemia should certainly be considered an adverse outcome, it is not the achievement of glycemic control that is undesirable but rather the excessive use of hypoglycemia-causing treatments.*

Per il paziente diabetico anziano polipatologico l'obiettivo glicemico andrà personalizzato in relazione alle eventuali comorbidità, alla classe di farmaco o farmaci utilizzati, al rischio di interazioni e ipoglicemia che ad essi si associa, alla sua valutazione multidimensionale, alle sue preferenze ed alla capacità di aderire alla strategia di trattamento proposto.

Il controllo dell'iperglicemia nel paziente anziano polipatologico: è sempre necessario iniziare l'insulina?

Non esiste farmaco ipoglicemizzante che non abbia alcuna controindicazione, effetto collaterale o interazioni con altri farmaci. Questo è particolarmente vero nella popolazione diabetica più anziana, nella quale più patologie, anche complesse, frequentemente coesistono e la politerapia è la regola. La più volte ricordata assenza di studi randomizzati controllati in questa casistica rende la programmazione di una strategia terapeutica nel paziente anziano polipatologico un formidabile esercizio di integrazione fra conoscenze fisiopatologiche, evidenze scientifiche, competenza clinica e Gestalt³³ per formulare una scelta terapeutica idonea al singolo paziente. A conferma di ciò, nelle sezioni *Terapia non-insulinica* e *Terapia insulinica*, su 17 raccomandazioni che la SID e la SIGG hanno emanato congiuntamente per la personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete tipo 2,³⁴ 9 sono di livello IV, ovvero derivate da studi retrospettivi, con forza della raccomandazione B, ovvero gravata da dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata. L'insulina - e i suoi analoghi, nelle loro varie formulazioni - è il farmaco con il mag-

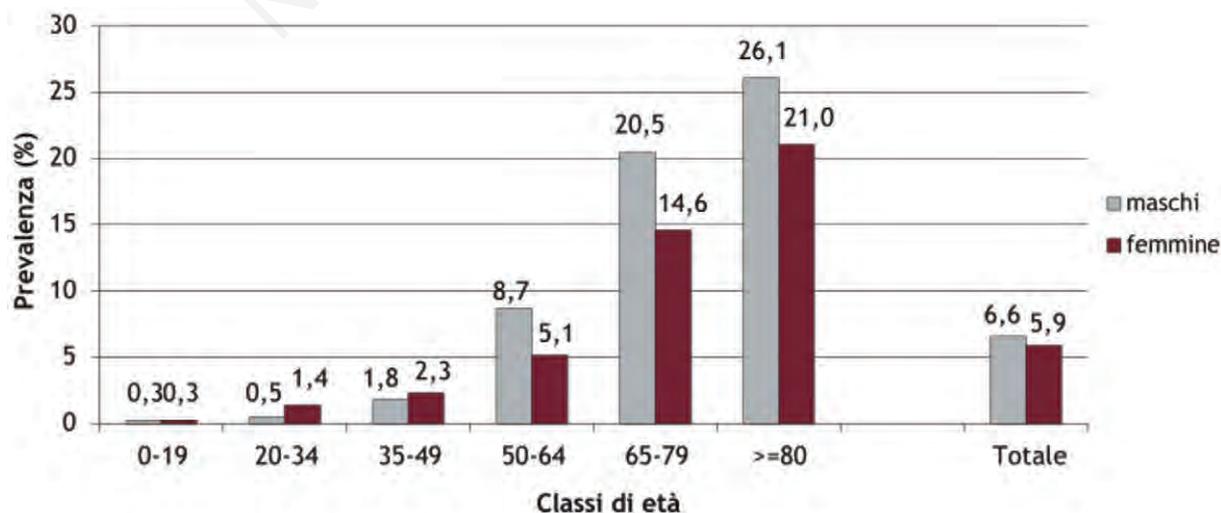


Figura 1. Prevalenza del diabete in base al sesso e all'età.²⁷

giore potere ipoglicemizzante, la sua azione non andando a plateau nell'intervallo di dosi abitualmente utilizzate, ed ha il vantaggio di non avere alcuna reale controindicazione in nessun contesto clinico, compreso quello critico. Il suo utilizzo può essere temporaneo, come può accadere all'esordio di malattia, in presenza di gravi comorbidità che controindichino l'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti, in caso di chetoacidosi o scompenso associato a iperosmolalità, malnutrizione, in corso di ictus, infarto, sepsi e in generale tutte quelle condizioni nelle quali il controllo della glicemia sia pregiudiziale all'esito della malattia stessa. Tuttavia, il progressivo declino della secrezione endogena di insulina, oltre a caratterizzare la patogenesi e la storia clinica del diabete di tipo 2, rende spesso indispensabile e definitivo il ricorso alla terapia sostitutiva insulinica, soprattutto nei pazienti con lunga storia di malattia in fallimento secondario³⁵ nonostante l'associazione di due o più farmaci ipoglicemizzanti orali. L'inerzia terapeutica da parte del medico non specialista e un'errata attitudine da parte del paziente hanno spesso costituito ostacolo all'uso dell'insulina anche in condizioni che ne ponevano l'indicazione assoluta³⁶ e, in realtà, dai dati dell'osservatorio ARNO (Figura 2), si osserva che, nella fascia d'età 65-≥80 anni, gli antidiabetici non insulinici sono i farmaci maggiormente usati, l'insulina, da sola o in combinazione, essendo utilizzata solamente nel 23-27% dei casi.

Di fatto, per l'insulina, l'oggettivo rischio di ipoglicemia ne è sempre stato il principale fattore limi-

tante l'utilizzo. Un recente studio³⁷ ha evidenziato come, nei pazienti diabetici più anziani, l'incidenza dei ricoveri per ipoglicemia superi quella per iperglicemia, e questo è particolarmente vero nel paziente anziano e fragile, nel quale gravi comorbidità, difficoltà cognitive, visive e motorie rendono difficile o assente la percezione dei segni e dei sintomi ipoglicemici, la necessaria educazione all'autocontrollo e alla corretta tecnica di somministrazione. Ciononostante, il processo culturale promosso dalle principali società scientifiche nell'ultimo decennio e la disponibilità di nuove e più maneggevoli e sicure molecole, come gli analoghi ad azione rapida o protratta, ne hanno consentito un più facile e maggiormente diffuso impiego. Gli schemi possibili di terapia insulinica in uso sono molteplici (Tabella 4) e ampiamente validati per efficacia e sicurezza dalla ricerca e dalla pratica clinica, sia in regime di ricovero ospedaliero, sia di trattamento ambulatoriale.

Al di fuori delle condizioni transitorie o permanenti precedentemente espresse, l'insulina non è il solo farmaco cui il paziente diabetico anziano o vecchio possa ricorrere. Degli altri farmaci antidiabetici, delle loro indicazioni, interazioni e dei rischi e benefici correlati al loro uso si dice ampiamente in altre parti di questo numero monografico dei Quaderni dell'*Italian Journal of Medicine*. Qui ci preme, comunque, rammentare che, pur nella grafica simulazione della fisiologia, anche il più sofisticato sistema di insulinizzazione, per via della somministrazione sottocutanea dell'insulina, induce iperinsulinizzazione

Tabella 3. Obiettivo glicemico: raccomandazioni delle principali società scientifiche nella popolazione diabetica anziana.

| American Geriatric Society | | Department of Veteran Affairs | | American Diabetes Association | | European Diabetes Working Party for Older People | | International Diabetes Federation | |
|---------------------------------------|-------|---|-------|---|-------|--|---------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Condizione clinica | A1c % | Condizione clinica | A1c % | Condizione clinica | A1c % | Condizione clinica | A1c % | Condizione clinica | A1c % |
| Assenza di complicanze e di fragilità | 7-7,5 | Nessuna o lievi complicanze microvascolari; aspettativa di vita di 10-15 aa | <7 | Assenza di complicanze, lieve comorbidità, stato cognitivo e funzionale intatto | <7,5 | Senza comorbidità maggiori | 7-7,5 | Funzionalmente indipendente | 7-7,5 |
| Comorbidità moderata | 7,5-8 | Durata di malattia >10 aa; Necessità di terapia complessa con insulina | <8 | Comorbidità moderata, ADL > 2; modesta riduzione cognitiva | <8 | Paziente fragile grave compromissione cognitiva | 7,5-8,5 | Funzionalmente dipendente | 7-8 |
| Multiple comorbidità | 8-9 | Gravi complicanze microvascolari e/o multiple comorbidità | 8-9 | Grave comorbidità e compromissione funzionale e cognitiva | <8,5 | | | Fragile/demente | >8,5 |
| | | | | | | | | Fine vita | Evita Iperglicemia sintomatica |

periferica, con inversione del fisiologico gradiente fra le concentrazioni portali e periferiche dell'ormone.³⁸ Ciò induce, accanto ad un minor effetto sulla soppressione della produzione epatica di glucosio - il maggior determinante della glicemia postprandiale - una eccessiva stimolazione dell'utilizzazione del glucosio da parte del tessuto muscolare scheletrico, componente prevalente dell'effetto ipoglicemizzante che, perdurando nonostante il raggiungimento di adeguati valori glicemici, può esitare in ipoglicemia. Per contro, le incretine, analoghi del GLP1, stimolano la fisiologica secrezione insulinica del pancreas nel circolo portale in modo glicemia-dipendente, ovvero attenuando gradatamente la stimolazione della secrezione insulinica con il decrescere delle concentrazioni glicemiche, riducendo in tal modo il rischio delle ipoglicemie severe.³⁹ Una famiglia di farmaci analoga alla precedente, meno efficace, ma maggiormente accettata dal

paziente perché assunta per via orale, è costituita dagli inibitori della DPP4, l'enzima deputato all'inattivazione delle incretine.³⁹ Anche questa classe di farmaci, come la precedente, non è gravata dal rischio di ipoglicemia, e potrebbe trovare indicazione nel paziente anziano polipatologico quando l'aspettativa di vita non supera i cinque anni e l'obiettivo principale è salvaguardare qualità di vita, prevenire le complicanze acute dell'iperglicemia e evitare l'ipoglicemia. Analoghe considerazioni possono essere estese ai glitazoni, specificamente al pioglitazone, farmaco non gravato dal rischio di ipoglicemia che agisce migliorando l'azione insulinica nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo, dove promuove l'utilizzazione del glucosio, e nel fegato, dove ne riduce la produzione.³⁹ Incidentalmente, solo un filtrato glomerulare stimato inferiore a 30 mL/min/1,73 m² e la presenza di stati di ipossia o severa insufficienza epatica precludono,

Tabella 4. Schemi di terapia insulinica possibile.

| | Colazione | Pranzo | Cena | Bed time ^o |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Insulinizzazione basale* | | | | Analogo lento (U100/U300) |
| Basal-Bolus | Analogo rapido (U100/U200) | Analogo rapido (U100/U200) | Analogo rapido A(U100/U200) | Analogo lento (U100/U300) |
| Basal-Plus | | Analogo rapido (U100/U200) | | Analogo lento (U100/U300) |
| Prandiale | Analogo rapido (U100/U200) | Analogo rapido (U100/U200) | Analogo rapido (U100/U200) | |

*In monoterapia o associata ad ipoglicemizzanti orali; ^ol'insulina basale, per problemi organizzativi e/o assistenziali (rischio ipoglicemia notturna) può essere somministrata in altri orari, cena o colazione più frequentemente.

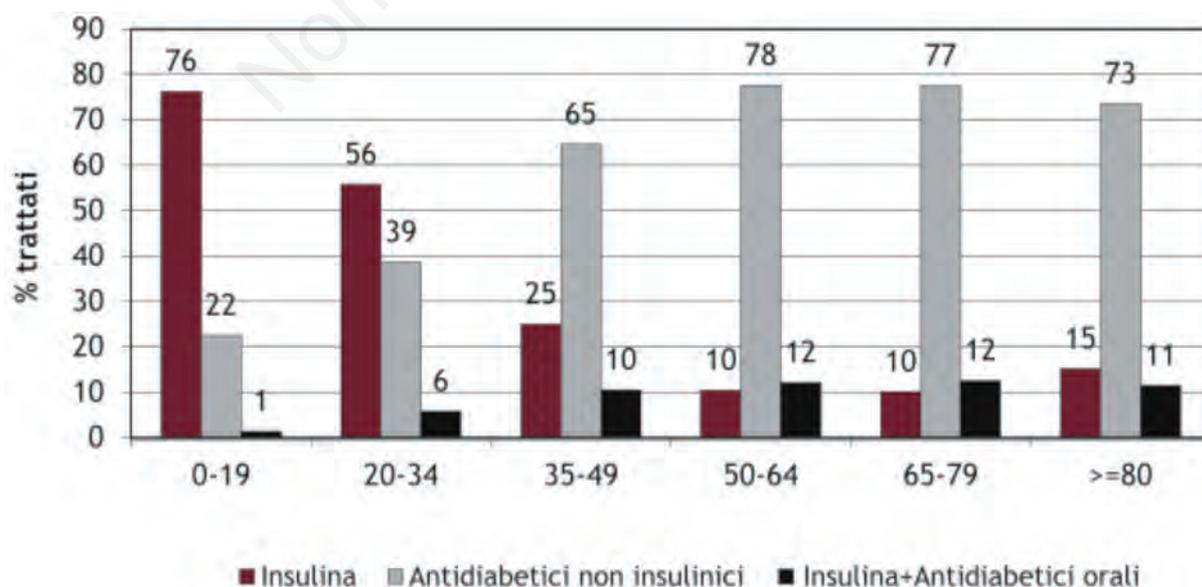


Figura 2. Distribuzione per età della terapia del diabete.²⁷

anche in questa coorte di pazienti, l'uso della metformina, soprattutto nelle sue formulazioni a rilascio prolungato, in associazione alle altre classi di farmaci.⁴⁰ È interessante e paradossale notare come questa strategia farmacologica, essenzialmente mirata a controllare l'iperglicemia nel diabetico anziano polipatologico, ricalchi il *paradigm shift* terapeutico proposto da DeFronzo nel trattamento precoce del diabete mellito tipo 2, mirato alla correzione dei fondamentali difetti fisiopatologici della malattia diabetica, la perdita del patrimonio B-cellulare e la ridotta sensibilità all'azione insulinica.⁴¹ Affatto recentemente, un'altra classe di farmaci, gli inibitori del cotrasportatore 2 di sodio e glucosio o gliflozine, hanno dimostrato la capacità di ridurre considerevolmente l'A1c senza indurre ipoglicemia, la loro azione essendo, come per gli analoghi del GLP1, glicemia-dipendente.³⁹ È, inoltre, rilevante sottolineare come almeno due molecole appartenenti alle classi citate, empagliflozin (trial EMPA-REG OUTCOME) e liraglutide (trial LEADER), abbiano recentemente fornito evidenza di protezione cardiovascolare in pazienti ad elevato rischio di malattia,^{42,43} e come, tuttavia, il favorevole profilo rischio/beneficio documentato da una molecola non conferisca interscambiabilità fra le molecole appartenenti alla stessa classe. Gli studi SUSTAIN-6⁴⁴ e CANVAS⁴⁵ hanno infatti fatto emergere come il trattamento con semaglutide o canagliflozin, rispetto a liraglutide e empagliflozin, sia risultato associato ad un'aumentata incidenza di retinopatia e amputazioni agli arti inferiori, prevalentemente a livello delle dita o del metatarso. Un aspetto di straordinaria rilevanza è costituito dall'evidenza che queste nuove molecole hanno drammaticamente accorciato il *time horizon to benefit for intensive glycemetic control*¹⁰ a tre-sei mesi, lasciando intravedere potenzialità di prevenzione secondaria anche in pazienti con ridotta aspettativa di vita. Sebbene la casistica arruolata fosse composta da individui con comorbidità vascolari, nessuno di questi studi ha però formalmente arruolato un campione numericamente significativo di diabetici anziani, per cui la scelta del farmaco, oltre che dalle preferenze del paziente, deve, a tutt'oggi, essere dettata dall'integrazione delle variabili che abbiamo precedentemente elencato, ossia conoscenze fisiopatologiche, evidenze scientifiche, competenza clinica e gestalt. La comorbidità clinicamente più significativa determinerà la scelta del farmaco ipoglicemizzante gravato dal minor rischio di ipoglicemia: in presenza di cardiopatia ischemica, metformina, empagliflozin, liraglutide e pioglitazone, potranno essere prescritti singolarmente o in associazione; in caso di cardiopatia scompensata ma non instabile, l'empagliflozin ha dimostrato di ridurre le ospedalizzazioni; nel paziente con insufficienza renale cronica è ancora l'empagliflozin ad avere dimostrato l'efficacia nel rallentare la

riduzione del filtrato glomerulare con rischio minimo di ipoglicemia, mentre, nei pazienti epatopatici, liraglutide e pioglitazone sono stati in grado di ridurre la steatosi, sebbene in caso di malattia renale o epatica avanzata l'insulina rimanga il farmaco di scelta; l'obesità, infine, porrà indicazione all'uso di metformina, empagliflozin e liraglutide, per i documentati effetti di neutralità (metformina) o di significativa riduzione del peso corporeo (empagliflozin, liraglutide). In sintesi, per quanto negli ultimi anni alcuni trial abbiano documentato l'efficacia di determinati farmaci antidiabetici di poter ridurre significativamente l'A1c con un minor rischio di ipoglicemia e, per la prima volta, di poter offrire un vantaggio in termini di riduzione degli esiti cardio-cerebrovascolari,⁴⁶ le evidenze per il paziente diabetico anziano polipatologico devono ancora essere scritte e la terapia personalizzata del paziente diabetico anziano polipatologico richiederà, fino ad allora, la sintesi fra competenze squisitamente diabetologiche e gestione internistica della complessità, di cui questa categoria di paziente è prototipo. Concludendo, pur se di eccitanti prospettive, i nuovi farmaci per il diabete, rispetto ai farmaci tradizionali, hanno un costo rilevante per il Sistema Sanitario Nazionale. Una possibile strategia terapeutica per la nostra popolazione diabetica anziana che tenga in debito conto la sostenibilità del Sistema è schematizzata nella Figura 3, che rispecchia, in modo operativo, la Tabella 3. Ogni medico responsabile deve essere consapevole oggi - e ancor più domani - di questo aspetto, e, nella cura del paziente, deve cercare di applicare i principi dell'efficacia e dell'appropriatezza, al fine di privilegiare il concetto di equità piuttosto che quello di uguaglianza.⁴⁷ Pertanto, se da una parte dobbiamo avere necessariamente come riferimento la medicina basata sull'evidenza, dall'altra dobbiamo rivolgere le risorse verso i pazienti che maggiormente ne potranno trarre un vantaggio.

Sebbene la storia naturale della malattia diabetica ed il fallimento secondario ai farmaci antidiabetici orali possano rendere definitivo l'uso dell'insulina, il suo utilizzo può essere temporaneo, come può accadere all'esordio di malattia o in presenza di complicanze acute che controindichino l'utilizzo di farmaci antidiabetici orali e, in generale, tutte quelle condizioni critiche nelle quali il controllo della glicemia sia pregiudiziale all'esito della malattia stessa. Metformina, incretine e pioglitazone, con i limiti imposti dalla comorbidità clinicamente più significativa, potranno garantire un adeguato controllo dei valori glicemici riducendo al minimo il rischio di ipoglicemia. Empagliflozin e liraglutide hanno documentato la riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità entro tempi compatibili anche con aspettative di vita statisticamente ridotte, con meccanismi verosimilmente non correlati all'efficacia ipoglicemizzante e, quindi, con minimo rischio di ipo-

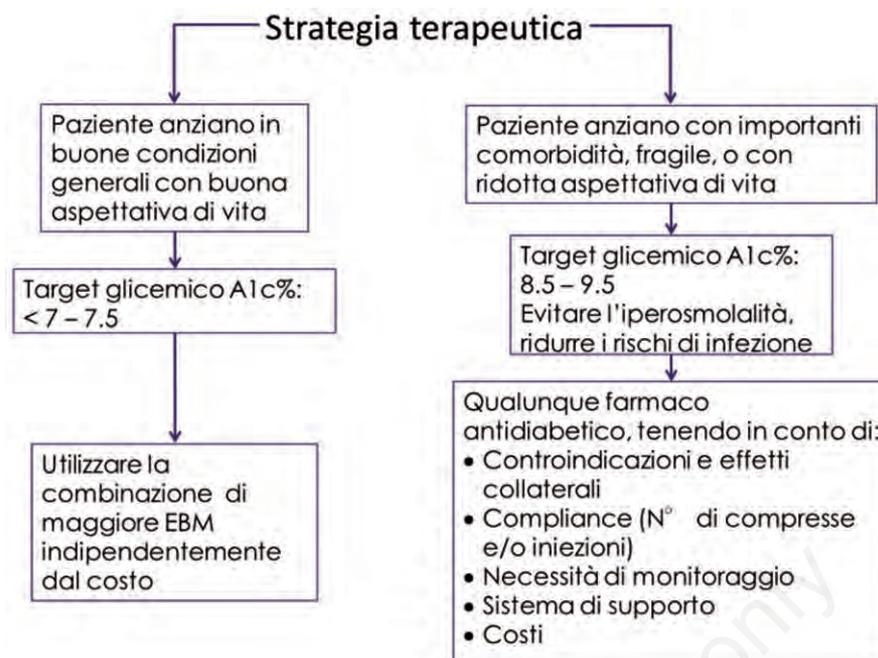


Figura 3. Integrazione fra EBM ed equità nel disegno della strategia terapeutica per il paziente diabetico di età ≥ 65 aa.

glicemia. In mancanza di evidenze validate per la popolazione diabetica anziana, efficacia, appropriatezza ed equità devono informarne l'uso in un sistema a risorse limitate.

Bibliografia

- American Diabetes Association: Position statement: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 1):S32-42,
- 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
- Stratton, Irene M et al. Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): Prospective Observational Study. *BMJ*. 2000;321: 405-412
- 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
- Duckworth W, et al. For the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-139
- 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
- Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:1577-1589
- Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med*. 2008;359:1618-1620
- Aschner PJ, Ruiz AJ. Metabolic memory for vascular disease in diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14 Suppl 1:S68-74
- An Evidence-Based Medicine Approach to Antihyperglycemic Therapy in Diabetes Mellitus to Overcome Overtreatment. *Circulation*. 2017;135:180-195
- Gaede P, et al. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:580-591
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6): 1615-25
- Ray KK, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765-1772
- Kelly TN, et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151:394-403
- F. M. Turnbull, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-2298
- Gulli G, et al. Effectiveness of an educational intervention on the management of type 2 diabetic patients hospitalized in Internal Medicine: results from the FADOI-DIAMOND study. *Acta Diabetol*. 2014;51:765-770
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
- Ismail-Beigi F, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011;154:554-559
- Inouye SK, et al. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:780-791
- A Clegg, et al. Frailty in elderly people. *Lancet*. 382 (2013), pp. 752-762

21. Noale M, et al. Polypharmacy in elderly patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetic treatment. *Acta Diabetol.* 2016;53:323-330
22. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:538-540
23. Inzucchi, Silvio E. 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.* 35.6 (2012): 1364–1379
24. Matyka K, et al. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care.* 1997; 20:135
25. Conceição J, et al. Severe Hypoglycemia Among Patients With Type 2 Diabetes Requiring Emergency Hospital Admission: The HIPOS-ER Study. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jun 5. doi: 10.1111/dom.13030. [Epub ahead of print]
26. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2017
27. <http://www.siditalia.it/news/1493-27-03-2017-osservatorio-arno-diabete-anziani-il-profilo-assistenziale-della-popolazione-anziana-con-diabete>
28. Lipska KJ, et al. Polypharmacy in the Aging Patient A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2016; 315(10): 1034–1045
29. Huang ES. Management of diabetes mellitus in older people with comorbidities. *BMJ.* 2016;353:i2200
30. Garber AJ, et al. Consensus Statement by The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2016 Executive Summary. *Endocrine Practice.* 2016;22:84-113
31. American Diabetes Association. Older adults. Sec. 11. In *Standards of Medical Care in Diabetes—2017.* *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl. 1):S99–S104
32. Bloomgarden ZT, Einhorn D and Handelsman Y. Is HbA1c <7% a Marker of Poor Performance in Individuals >65 Years Old? *Diabetes Care.* 2017; 40: 526-528
33. Cook C. Is Clinical Gestalt Good Enough? *J Man Manip Ther.* 2009; 17(1): 6–7
34. <http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/3194-2017-position-statement-sid-sigg-personalizzazione-del-trattamento-dell-iperglicemia-nell-anziano-con-diabete-tipo-2>
35. Groop LC, et al. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care.* 1986;9:129-133
36. Wallace TM, Matthews DR. Poor glycaemic control in type 2 diabetes: a conspiracy of disease, suboptimal therapy and attitude. *QJM.* 2000;93:369-374
37. Lipska K, et al. *JAMA Intern Med.* 2014 July ; 174(7): 1116–1124
38. Horwitz DL, et al. Proinsulin, Insulin, and C- Peptide Concentrations in Human Portal and Peripheral Blood. *JCI.* 1975;55:1278-1283
39. <https://themedicalbiochemistrypage.org/diabetes.php#newdrugs>
40. Crowley MJ, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2017;166:191. Epub 2017 Jan 3
41. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 2009; 58:773–795
42. Zinman B, et al. For the EMPA-REG OUTCOME Investigators Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373:2117-2128
43. Marso SP et al. For the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes *N Engl J Med.* 2016; 375:311-322
44. Marso SP et al. For the SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1834-1844
45. Neal B. et al. For the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Jun 12. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. [Epub ahead of print]
46. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *Am J Cardiol.* 2017;120[suppl]:S4eS16
47. Perucci CA. *Epidemiol Prev.* 2014; 38 (1): 11-15.

La nefropatia diabetica

Filippo Salvati,¹ Dario Manfellotto,² Michele Stornello³

¹UOC Medicina Interna, Ospedale Renzetti, Lanciano (CH); ²Dipartimento Medico, Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma; ³UOC Medicina Interna, Ospedale Umberto I, Siracusa, Italia

Introduzione

La nefropatia diabetica rappresenta una complicanza comune e spesso grave nel diabete di tipo 1 e di tipo 2. È presente nel 30% dei pazienti, soprattutto a distanza di due o tre decenni dalla diagnosi di diabete.¹ La patogenesi è multifattoriale, comprendendo la alterazione metabolica della omeostasi glicemica e vari fattori di rischio, compreso un impatto importante della genetica.²

La nefropatia diabetica è responsabile non solo dell'insufficienza renale terminale (ESRF), ma anche di un incremento significativo del rischio cardiovascolare in questa popolazione.³ La insufficienza renale cronica (IRC), definita in base ad una diminuzione del filtrato glomerulare <60 ml/min/1,73 m², comporta che meno del 2% di tali pazienti arrivi ad una terapia sostitutiva della funzione renale (emodialisi, dialisi peritoneale o trapianto renale) in quanto vi è una elevatissima mortalità cardiovascolare che aumenta con la diminuzione della funzione renale.^{4,5} Tale elevato rischio cardiovascolare è dovuto a fattori specifici della IRC, come la anemia, l'iperparatiroidismo secondario con calcificazioni vascolari, la disfunzione endoteliale con deficit funzionale di ossido nitrico per la ritenzione di sostanze come l'ADMA antagoniste di tale molecola, la iperattività simpatica, lo stato infiammatorio cronico. Inoltre anche i tradizionali fattori di rischio come la ipertensione, la dislipidemia, il fumo sono spesso presenti.

La gestione di questi pazienti richiede un approccio multidisciplinare. Nei Paesi industrializzati, fra i

casi che iniziano la terapia sostitutiva (dialisi o trapianto), la percentuale di pazienti diabetici è andata progressivamente aumentando negli ultimi anni, e la nefropatia diabetica è oggi la causa più frequente di ESRD, con percentuali sino al 44% dei pazienti negli Stati Uniti.⁶

Aspetti etiopatogenetici

La patogenesi della nefropatia diabetica è espressione del danno microangiopatico. Va ricordato come nel rene l'insulina non sia indispensabile al trasporto del glucosio e quindi l'iperglicemia che si instaura come conseguenza della carenza insulinica, o della sua inefficienza funzionale, produce un rapido aumento dei tassi del glucosio a livello delle cellule renali.⁷ Le conseguenze sono molteplici: si assiste ad un aumento delle glicosilazioni enzimatiche e non enzimatiche delle proteine che, assieme all'aumento dei radicali liberi, determina un primo danno delle cellule endoteliali. Ne deriva una diminuzione della sintesi dei Glucosaminoglicani (GAG), con riduzione delle cariche negative, ed al tempo stesso un ispessimento della membrana basale con allargamento dei pori delle maglie del connettivo reticolare. L'azione di filtrazione glomerulare comporta in queste condizioni passaggio di proteine che prima venivano trattenute. La perdita avviene prima in base alla carica delle proteine, con perdita preferenziale delle proteine a carica anionica, e successivamente in base al peso molecolare, con perdita di proteine gradatamente di peso più elevato. Anche l'attivazione dello shunt dei pentoso-fosfati, la diminuzione della sintesi del mioinositolo e la diminuzione dell'attività ossidoriduttiva concorrono alla genesi del danno iniziale della cellula endoteliale. Gli elevati livelli di glucosio determinano inoltre un aumento della reattività piastrinica con aumento della produzione di trombossano A2 e diminuzione della sintesi di prostaciclina. Da ciò consegue una iperaggregabilità piastrinica facilitata dall'aumento del fattore VIII e dalla diminuzione della fibrinolisi, con conseguenti microtrombosi, ischemia tissutale e liberazione di fattori di crescita che concorrono alla genesi della microangiopatia. Un ulteriore meccanismo invo-

Corrispondente: Filippo Salvati, UOC Medicina Interna, Ospedale Renzetti, Lanciano (CH), Italia.
E-mail: filippo.salvati@infinito.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright F. Salvati et al., 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):84-89

cato nella patogenesi della nefropatia diabetica è quello della alterazione del sistema di controtrasporto sodio-litio. Questo genera un aumento del sodio intracellulare ed un'alterazione del pH (alcalinizzazione), che a loro volta sono causa del danno della cellula endoteliale del glomerulo.

Anche i fattori di crescita sono coinvolti nella patogenesi della sofferenza glomerulare diabetica. Quelli maggiormente implicati sono l'Insulin Like Growth Factor 1, il Tumor Necrosis Factor ed il Vascular Endothelial Growth Factor. Recenti esperimenti sembrano far pensare che il TNF-beta sia il principale fautore della sintesi di matrice extracellulare mesangiale, mentre l'IGF-1 sarebbe implicato anche nella proliferazione delle cellule mesangiali. Anche gli AGE (Advanced Glycation Endproducts) avrebbero un ruolo importante nella genesi della nefropatia diabetica.

Una manifestazione precoce nel rene del diabetico è lo sviluppo di ipossia intrarenale riconosciuta come un passaggio fondamentale verso la nefropatia. È stata peraltro documentata la alterazione di funzioni mitocondriali del rene del diabetico quali la mitofagia, la dinamica mitocondriale e la segnaletica cellulare, tutte strettamente correlate in modo articolato e complesso.

I pazienti con nefropatia diabetica presentano una duplice forma di danno, vale a dire un aumento della formazione di AGE sierici e loro ridotta clearance renale. Data la complessa cito-architettura del glomerulo renale, numerosi meccanismi di danno sono stati ipotizzati da parte degli AGE a questo livello. La glicazione del collagene di tipo IV e della laminina, per esempio, altera la funzione di queste proteine, provocando un aumento della permeabilità vascolare all'albumina. D'altra parte, i cambiamenti strutturali in altre proteine della matrice extracellulare indotti dagli AGE pregiudicano la loro degradazione da parte delle metallo-proteasi, portando a un ispessimento della membrana basale, un quadro istopatologico ampiamente noto nella nefropatia diabetica, fin dagli stadi iniziali. Un altro bersaglio della glicazione non enzimatica nel rene è il mesangio, dove le alterazioni indotte dagli AGE (aumento dell'apoptosi dei periciti e dell'espressione del VEGF) causano iperfiltrazione glomerulare, una disfunzione renale caratteristica delle fasi iniziali della malattia diabetica. D'altra parte si è dimostrato che pazienti con diabete di tipo 2 con micro-albuminuria presentano livelli sierici di AGE più elevati rispetto a pazienti senza microalbuminuria, anche con funzione renale normale. I recettori per AGE (RAGE) sono espressi a livello dei podociti glomerulari e delle cellule tubulari. La loro interazione con gli AGE promuove quindi modifiche patogenetiche in queste cellule (principalmente attraverso l'aumentata produzione di ROS), contribuendo alla glomerulosclerosi e alla fibrosi tubulo-interstiziale. I podociti sono componenti fondamentali della barriera di filtrazione glomerulare,

essendo disposti al di fuori della membrana basale, allo scopo di mantenerne la permeabilità. L'autofagia è un processo cellulare che i lisosomi sono in grado di esercitare nei riguardi di proteine alterate e di altri componenti del citoplasma. Studi recenti fanno ipotizzare che l'attivazione dell'autofagia nei podociti possa essere una potenziale terapia per prevenire la progressione della nefropatia diabetica.^{1,8-11}

Aspetti istopatologici

In primo luogo appare necessario sottolineare che ormai bisogna evitare di fare riferimento alla classica *sindrome di Kimmelstiel-Wilson*, sulla base dei soli dati clinici: questo termine eponimico è accettabile infatti soltanto quando sia stato dimostrato il quadro istologico tipico ed esclusivo della glomerulosclerosi intercapillare nodulare.¹

Le fondamentali lesioni anatomopatologiche del rene diabetico sono infatti numerose e di varie tipologie, legate alla fase di evoluzione della nefropatia, e sono costituite da: i) la lesione nodulare, caratterizzata dalla presenza di una o più masserelle ialine rotondegianti e fortemente PAS-positivo, situate al centro di un lobulo periferico del glomerulo; l'incidenza di questa lesione è diversamente valutata dai vari Autori: dal 25 al 60%; ii) la glomerulosclerosi diffusa, che consiste in un ispessimento diffuso della membrana basale; questo quadro è più frequente della forma nodulare; iii) la lesione essudativa, la meno specifica delle tre, che è ad insorgenza tardiva ed è caratterizzata dalla presenza di lesioni essudative (cappe fibrinoidi) e di gocce capsulari (o ialine). Queste ultime sono formazioni rotondegianti, di composizione simile alle cappe fibrinoidi, che si ritrovano sul versante epiteliale nella capsula di Bowman.^{1,12}

Un'altra caratteristica del rene diabetico è costituita dalle gravi lesioni delle arteriole preglomerulari con marcata stenosi del lume vasale.¹

La microscopia elettronica ha evidenziato particolari aspetti della nefropatia diabetica. L'alterazione fondamentale è costituita dall'ispessimento della membrana basale del glomerulo; nelle fasi più avanzate lo spessore della membrana basale è anche di sei volte superiore alla norma. I podociti sono in alcuni casi parzialmente fusi e possono, nei casi più avanzati, risultare del tutto assenti. È stata rilevata una correlazione positiva tra spessore della membrana basale e durata del diabete.

Aspetti clinici

Dal punto di vista clinico non è facile inquadrare la nefropatia diabetica, principalmente per la scarsità dei sintomi, segni clinici e reperti di laboratorio, nelle fasi

precoci, anche se la diagnosi si pone con facilità quando in un diabetico compare una proteinuria permanente.

Si deve inoltre precisare che la nefropatia diabetica ha tempi di insorgenza e velocità di progressione diversi nei due tipi di diabete; questo è da attribuirsi a vari fattori quali: i) età di insorgenza, che è notevolmente più bassa nel tipo I; ii) periodo di latenza, che manca nel tipo I e che è molto variabile nel tipo II; iii) malattie intercorrenti quali ad esempio l'ipertensione che nel tipo II può precedere la comparsa del diabete. Una classificazione che consente un buon inquadramento clinico della nefropatia diabetica è quella prospettata da Mogensen nel 1983 ed accettata a tutt'oggi dalla stragrande maggioranza degli studiosi. In questa classificazione che è stata studiata nei diabetici di tipo I si identificano 5 fasi o stadi.³

Nel *primo stadio* si assiste ad una iniziale ipertrofia-iperfunzione del rene, già presente al momento della diagnosi di diabete mellito. Il rene è aumentato di volume, con aumento del volume glomerulare ed ipertrofia-iperplasia del nefrone. Il filtrato glomerulare è molto aumentato (aumento della clearance della creatinina), la perdita di albumina è rilevabile con la tecnica della microalbuminuria, e la pressione arteriosa è normale.

Nel *secondo stadio* si ha il danno renale senza segni clinici: questo inizia dopo circa 2 anni dalla diagnosi di diabete mellito. Compare l'aumento dello spessore della membrana basale e l'aumento del mesangio. Il filtrato glomerulare è aumentato, l'escrezione di albumina è normale o comincia a comparire la microalbuminuria, la pressione arteriosa è normale.

Nel *terzo stadio* si assiste alla comparsa della incipiente sintomatologia clinica della nefropatia diabetica, e questo si instaura tra i 10 e i 15 anni di malattia diabetica. Il quadro istologico renale è immutato rispetto allo stadio 2, ma il filtrato glomerulare è normale, è presente una micro- o macroalbuminuria e la pressione si fa modicamente elevata.

Nel *quarto stadio* si ha la nefropatia diabetica clinicamente conclamata che compare dopo i 15-20 anni di malattia. Il reperto istologico è caratterizzato da glomerulosclerosi diffusa e nodulare, si assiste ad assottigliamento e fibrosi capsulare con ialinosi arteriolare. Il filtrato glomerulare è ridotto, l'escrezione di albumina fortemente aumentata e la pressione arteriosa elevata.

Il *quinto stadio* è quello della insufficienza renale terminale, con esito finale dopo 25-30 anni di malattia; questo è dominato da un quadro di sclerosi glomerulare. Il filtrato glomerulare è fortemente ridotto, così come è ridotta la escrezione di albumina, mentre si assiste in genere ad un cospicuo aumento della pressione arteriosa con quadri di vera e propria ipertensione maligna.

Questi ultimi stadi sono pertanto caratterizzati da proteinuria cospicua, edemi diffusi, insufficienza renale ed ipertensione arteriosa grave.

I tempi di latenza delle varie fasi sopra descritte sono molto più variabili in relazione a vari fattori (età di insorgenza, periodo precedente le anomalie manifeste del ricambio dei carboidrati, ecc.). Si deve ricordare che la proteinuria è all'inizio irregolarmente presente (soltanto dopo strapazzo fisico od alimentare, dopo un episodio febbrile, ecc.), e successivamente diviene stabile; che gli edemi possono essere modesti, che la riduzione della clearance renale è precoce, ma si aggrava di regola lentamente negli anni. Questo dato spiega la ragione per la quale, pur essendo precoci le alterazioni anatomopatologiche del rene, i diabetici vengono a morte più frequentemente per altre complicanze della malattia piuttosto che per insufficienza renale. Nel determinismo e nell'evoluzione della insufficienza renale clinicamente manifesta i fattori infettivi giocano un ruolo importante. È noto che il diabete mellito favorisce l'instaurarsi ed il cronicizzare dei processi infettivi. Questa condizione di minore resistenza alle infezioni è da correlarsi con il deficit di funzionalità granulocitaria e con la depressione della reattività immunologica cellulare presenti in questi pazienti.³

Fra i processi infettivi cronici, riscontrati nei diabetici, particolare frequenza hanno le infezioni delle vie urinarie. I dati riguardanti l'incidenza di questo tipo di infezioni sono assai variabili, il che è in parte dovuto alla diversità dei criteri di valutazione dei reperti riscontrati. Alcuni Autori hanno osservato la presenza in un numero elevato di diabetici di batteriuria clinicamente silente, altri invece non hanno riscontrato differenze sensibili rispetto a soggetti di controllo.

Più alta sarebbe l'incidenza della leucocituria nei diabetici, quale indice di pielonefrite cronica. Che un processo pielonefritico cronico possa precipitare nel diabetico l'insufficienza renale è comprensibile se si considera che tale condizione è già di per sé in grado di ridurre l'efficienza dell'organo e può accentuare l'effetto di quei fattori che sono responsabili della nefrosclerosi intercapillare.¹³

La compromissione delle arteriole preglomerulari è di particolare importanza. La ialinosi di queste arteriole, con la conseguente riduzione del lume vascolare era già stata segnalata nella nefropatia diabetica di Kimmelstiel e Wilson, ma è rilevante l'osservazione che questi processi interessano prevalentemente l'arteriola afferente e che essi sono presenti e di pari entità anche nei diabetici non ipertesi, così da risultare un elemento sufficientemente caratteristico ed utile per la diagnosi. È da escludere che queste alterazioni siano la causa principale delle alterazioni glomerulari in quanto l'arteriosclerosi in assenza di diabete determina un quadro istologico diverso da quello della glomerulosclerosi intercapillare, caratterizzato da atrofia ischemica del glomerulo; è possibile invece che esse siano conseguenza della patologia glomerulare diabetica o siano determinate da meccanismi analoghi a

quelli che causano le lesioni essudative glomerulari. È suggestivo pensare che in corso di infezione e nelle fasi di scompenso metabolico del diabete si possa avere, per liberazione di sostanze vasoattive e di enzimi lisosomiali, un brusco aggravamento della stenosi, e quindi dell'ischemia, con le relative conseguenze sulla efficienza funzionale del rene. Recenti studi ultrastrutturali condotti su biopsie renali di pazienti con diabete mellito di tipo II hanno messo in evidenza che solo in circa il 30% dei casi sono presenti quadri anatomopatologici simili a quelli riscontrati nel diabete di tipo I con grave espansione mesangiale, mentre in oltre il 40% dei casi sono presenti segni preponderanti di sclerosi delle arteriole periglomerulari accanto ad una espansione mesangiale di lieve entità. Lesioni tubulari di vario tipo sono descritte in corso di diabete mellito. L'infiltrazione di glicogeno delle cellule tubulari (fenomeno di Armani-Ebstein) si verifica nel diabete incontrollato. Sembra che esso costituisca una risposta tissutale alla disidratazione. La necrosi tubulare acuta è una complicanza frequente nel coma diabetico. È probabilmente correlata con la deplezione acuta di potassio che si verifica nel coma, ma sembra che anche gli episodi di grave e prolungata ipotensione e shock ne siano in parte responsabili. Altri segni di sofferenza tubulare in corso di diabete sono costituiti dalla comparsa di una bassa soglia renale per il glucosio e per l'acido lattico.¹

Storia naturale e evoluzione clinica

Nella storia naturale della nefropatia diabetica un ruolo importante lo svolge la programmazione renale nel corso dello sviluppo fetale che può far aumentare il rischio di nefropatia cronica nell'età adulta.^{10,11} Gran parte dei nefroni si formano durante il terzo trimestre di vita uterina e per tale motivo una restrizione di crescita uterina, una nascita prematura e un basso peso

alla nascita sono associati ad un rischio molto aumentato di ipertensione e nefropatia da adulti. Anche il periodo gestazionale può rivelare un rischio di malattia diabetica e nefropatia: donne che hanno partorito un figlio con basso peso alla nascita, e/o che hanno avuto una preeclampsia, hanno un rischio nettamente aumentato, nel corso degli anni, di nefropatia o malattie cardiovascolari rispetto a donne con storia gestazionale normale. Inoltre, le donne con diabete gestazionale hanno un rischio più elevato di sviluppare diabete, e vanno quindi attentamente seguite nel tempo.¹⁰⁻¹² Tenuto conto di questa condizione di rischio e di *programmazione*, la storia naturale della nefropatia diabetica si sviluppa comunque in varie fasi:

- In un primo stadio (a distanza in media di circa 10 anni dalla diagnosi di diabete), si hanno importanti lesioni strutturali renali, prevalentemente a livello glomerulare, ed in misura minore anche a livello tubulare, interstiziale ed arteriolare, in assenza di manifestazioni cliniche o di anomalie biochimiche ematiche o urinarie. In questa fase, i pazienti con diabete di tipo 1 presentano normale albuminuria, normali valori pressori e velocità di filtrazione glomerulare normale o aumentata.
- Lo stadio successivo si caratterizza per la comparsa di microalbuminuria e vi è un progressivo aumento dei valori pressori in particolare nei diabetici tipo 2. Dallo stadio di microalbuminuria si progredisce verso la nefropatia clinica in media nell'arco di 10 anni.
- Lo stadio ulteriore della nefropatia clinica è caratterizzato da proteinuria persistente, ipertensione arteriosa e incremento graduale di azotemia e creatinemia, associati ad un declino progressivo della velocità di filtrazione glomerulare (glomerulopatia di Kimmelstiel-Wilson con le classiche lesioni nodulari) Tale stadio si conclude pressoché invariabilmente con l'insufficienza renale terminale (Tabella 1).

Tabella 1. Prevenzione della nefropatia diabetica.

Primaria: prevenzione della microalbuminuria

- Controllo glicemico ottimale: HbA1c < 7,0%
- Controllo pressorio ottimale: PA < 130/85 mmHg
- Se PA ≥ 130/85 mmHg: antiipertensivo di 1° scelta: ACE-inibitore

Secondaria: bloccare/ridurre la progressione dalla micro- alla macro-albuminuria

- Controllo glicemico ottimale: HbA1c < 7,0%
- Controllo pressorio ottimale: PA < 130/85 mmHg
- ACE-inibitore + altro antiipertensivo se necessario

Terziaria: rallentare la progressione dell'insufficienza renale

- Controllo pressorio ottimale: PA < 130/85 mmHg
- ACE-inibitore + altro antiipertensivo se necessario
- Controllo glicemico buono
- Dieta lievemente ipoproteica (0,8-0,9 g/Kg/die)
- Correzione dislipidemia
- Abolizione del fumo

Aspetti terapeutici

Nei primi anni '90 venivano pubblicati i primi studi con effetti positivi sulla nefropatia diabetica da parte dei bloccanti del sistema renina-angiotensina.¹⁴⁻¹⁶ Gli agenti antipertensivi che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, quindi gli ACE inibitori e i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II (ARB), sono i farmaci più potenti in grado di ridurre la proteinuria e il progressivo deterioramento della funzione renale, sia in pazienti con nefropatia diabetica che non diabetica, indipendentemente dai livelli di pressione arteriosa. Dal '93 al '97 sono stati pubblicati i primi trials clinici, numericamente e metodologicamente adeguati, nei quali gli ACEI risultavano francamente *nefroprotettivi* in pazienti con nefropatia diabetica. La nefroprotezione esercitata da questi farmaci appariva sì legata alla riduzione della pressione arteriosa ma soprattutto alla diminuzione della proteinuria, tant'è che gli obiettivi erano marginalmente influenzati nei pazienti senza o con proteinuria subclinica. Un altro punto di rilievo che merita di essere rimarcato, nell'ambito della protezione renale, è il fatto che se vengono somministrati dosaggi più elevati degli ACEI, questi non riducono ulteriormente la pressione arteriosa, mentre il loro effetto sulla proteinuria risulta più elevato. Da questo se ne ricava il suggerimento che riferirsi soltanto ai livelli di pressione arteriosa raggiunta per stabilire il dosaggio massimo del farmaco da somministrare, in un nefropatico proteinurico, può essere limitativo per fornire il massimo effetto nefroprotettivo. In contrasto con tali risultati favorevoli, successivi trials, UKPDS, ALLHAT e una metanalisi hanno messo fortemente in dubbio la proprietà nefroprotettiva degli ACEI, indicando che essa è legata soltanto alla riduzione della pressione arteriosa.^{5,6}

Vi sono diversi appunti da muovere a tali studi che hanno negato capacità nefroprotettive specifiche agli ACEI, al di là della loro potenza di ridurre la pressione arteriosa. Sappiamo ormai per certo che *conditio sine qua non* per l'effetto nefroprotettivo degli ACEI sono il livello di proteinuria di base e lo stadio della nefropatia; l'effetto è tanto maggiore quanto più elevata è l'entità della proteinuria, e quanto più avanzato è lo stadio di danno, e quindi di insufficienza renale. Gli studi sopra citati, che hanno negato la proprietà nefroprotettiva, hanno trascurato queste importanti premesse. Gli inibitori recettoriali dell'angiotensina II (ARB), noti anche come *sartani*, si sono affacciati più tardivamente sulla scena della protezione d'organo, anche renale. Due grandi trials clinici sono stati pubblicati nel 2001, RENAAL (con losartan) e IDNT (con irbesartan), in pazienti con nefropatia diabetica tipo 2. Questi studi hanno confermato la stretta relazione tra proteinuria di base e il rischio di progressione del

danno renale. La nefroprotezione dei due ARB è apparsa correlata più all'effetto antiproteinurico che alla riduzione della pressione arteriosa. I *sartani* dovrebbero essere preferiti agli ACEI, in alcune condizioni cliniche, in quanto sono generalmente meglio tollerati: hanno un'incidenza più bassa di tosse, di iperkaliemia e soprattutto del temibile angioedema. Le recenti scoperte sulla patogenesi e la terapia delle nefropatia diabetica hanno rivoluzionato le conoscenze sulla malattia. La scarsa efficacia dei farmaci attivi sul sistema renina angiotensina nella nefropatia del diabete di tipo 1 hanno spinto a studiare altre terapie mirate su target alternativi. Fra le varie classi studiate molto interesse hanno suscitato i bloccanti del cotrasporto sodio-glucosio e gli inibitori della dipeptidyl peptidasi, dotati di effetti renoprotettivi, al di là degli effetti ipoglicemizzanti. Quanto all'intensità della terapia, uno stretto controllo glicemico si è mostrato in grado di ridurre l'incidenza di micro e macroalbuminuria, ma anche di rallentare la perdita di filtrato glomerulare e la progressione della nefropatia. Recentemente, empaglifozin, un farmaco della classe degli inibitori del cotrasporto sodio-glucosio, ha mostrato un chiaro effetto nefroprotettivo, in gran parte legato a modificazioni della emodinamica intrarenale. Liraglutide e Semaglutide, ambedue farmaci iniettabili analoghi di human glucagon like peptide-1, hanno dimostrato di essere in grado di ridurre la progressione verso la macroalbuminuria attraverso meccanismi ancora non del tutto chiariti.^{5,6}

Diversi studi sperimentali e clinici suggeriscono che l'ipercolesterolemia rappresenta un ulteriore fattore di rischio per la progressione del danno renale. Anche se mancano evidenze conclusive in tal senso, la terapia ipolipemizzante va comunque raccomandata per la prevenzione della malattia cardiovascolare, aggravata dalla coesistenza di insufficienza renale.

Il ruolo della dieta ipoproteica nel rallentare la progressione del danno renale, nel paziente diabetico non è stato chiaramente dimostrato. È consigliabile comunque una modesta restrizione dell'apporto proteico, intorno a 0,8-0,9 g/kg/die, dando la preferenza alle proteine vegetali ed al pesce, nel paziente diabetico con nefropatia clinica o con insufficienza renale. È essenziale inoltre la sospensione del fumo, che si è dimostrato un fattore di progressione del danno renale, sia nei pazienti con diabete di tipo 1 che di tipo 2. Infine, non vanno trascurate le raccomandazioni generali, quali la terapia delle infezioni urinarie, spesso recidivanti, e l'attenzione nell'uso di FANS e di mezzi di contrasto nella diagnostica per immagini, da limitarsi alle condizioni di assoluta necessità e previa idonea preparazione. Nel paziente diabetico, la terapia sostitutiva andrebbe avviata con valori di clearance della creatinina intorno a 10-15 ml/min, soprattutto in soggetti con ipertensione arteriosa intrattabile e/o

edemi massivi e al manifestarsi dei sintomi dell'uremia; tale approccio è raccomandabile specialmente in soggetti anziani con elevato rischio cardiovascolare.

Dati recenti dimostrano che la dialisi peritoneale e l'emodialisi permettono analoghe sopravvivenze a medio termine del paziente diabetico, senza differenze significative nei confronti della progressione delle complicanze extra-renali.¹⁷⁻²⁰

Bibliografia

1. Joint National Committee. The sixth Report on Prevention, Diagnosis and Treatment of Arterial Hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
2. Scapellato L. La nefropatia diabetica. Roma: L. Pozzi; 1953.
3. Stornello M, Valvo EV, Scapellato L. Angiotensin converting enzyme inhibition with a low dose of enalapril in normotensive diabetics with persistent proteinuria. *J Hypertension* 1988;6:S464-6.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Brain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
5. The Italian Microalbuminuria Study Group. Prevalence of Hypertension and microalbuminuria in adult type 1 (insulin-dependent) diabetic patients without renal failure in Italy. I. Validation of screening technique to detect microalbuminuria. *Acta Diabetol* 1992;24:156-66.
6. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39:587-93.
7. Schiffer TA, Malou F. Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Kidney Hypoxia in the Development of Diabetic Nephropathy. *Front Physiol* 2017;8:211.
8. Liu N, Xu L, Shi Y, Zhuang S. Podocyte Autophagy, A Potential Therapeutic Target to Prevent the Progression of Diabetic Nephropathy. *J Diabet Res* 2017;2017:3560238.
9. Mogensen CE, Kean WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080-4.
10. Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, et al. A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet* 2017:S0140-6736(17)30576-7.
11. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron* 2017;136:3-49.
12. Usama AA, El Din S, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression - A review. *J Adv Res* 2017;8:363-73.
13. MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinici EI. Effects of glycaemic management on diabetic kidney disease. *World J Diabetes* 2017;8:172-186.
14. Stornello M, Valvo EV, Scapellato L. Comparative effects of enalapril, atenodol and chlorthalidone on blood pressure and kidney function of diabetic patients affected by arterial hypertension and persistent proteinuria. *Nephron* 1991;58:52-7.
15. Stornello M, Valvo EV, Scapellato L. Persistent albuminuria in normotensive non-insulin-dependent (typell) diabetic patients: comparative effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and beta-adrenoceptor blocker. *Clin Sci* 1992;82:19-23.
16. Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:606-8.
17. Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, et al. SGLT2 Inhibitors as a Therapeutic Option for Diabetic Nephropathy. *Int J Mol Sci* 2017;18:1083.
18. Horita S, Nakamura M, Suzuki M, et al. The role of renal proximal tubule transport in the regulation of blood pressure. *Kidney Res Clin Pract* 2017;36:12-21.
19. Tziastoudi M, Stefanidis I, Hadjigeorgiou GM, et al. A systematic review and meta-analysis of genetic association studies for the role of inflammation and the immune system in diabetic nephropathy. *Clin Kidney J* 2017;10:293-300.
20. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999;42:286-91.

Cirrosi epatica e diabete

Michele Imparato, Luca Fontanella

Centro per le Malattie del Fegato, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale del "Buon Consiglio" Fatebenefratelli, Napoli, Italia

Introduzione

Grazie alle sue molteplici funzioni biochimiche, il fegato svolge un ruolo centrale nell'omeostasi metabolica del nostro organismo, essendo implicato nella regolazione del metabolismo glucidico, lipidico ed amminoacidico; inoltre ha importanti funzioni di sintesi quali il gruppo eme, i corpi chetonici, l'urea, le proteine plasmatiche e provvede anche a neutralizzare la tossicità di varie di sostanze xenobiotiche.¹ Possiede una funzione escretoria producendo la bile che, oltre ad acqua, elettroliti inorganici, colesterolo, fosfolipidi, contiene anche acidi biliari, prodotti della degradazione del colesterolo, fondamentali per l'assorbimento dei grassi.

Nonostante le numerose funzioni metaboliche nelle quali è coinvolto tale organo, lo scopo della nostra relazione è incentrato sul ruolo del fegato nell'omeostasi glucidica e su quali siano le implicazioni nel momento in cui si sviluppa un danno d'organo tale da compromettere le suddette funzioni.

Il fegato regola l'omeostasi glucidica in modo dinamico ed in relazione all'apporto nutrizionale e alle variazioni metaboliche grazie a diversi meccanismi,² quali: i) formazione di glicogeno (glicogeno sintesi); ii) rilascio di glucosio dal glicogeno (glicogenolisi); iii) utilizzazione del glucosio (glicolisi, shunt dell'è-sosomonofosfato, formazione di acido glucuronico); iv) sintesi di glucosio (gluconeogenesi); v) conversione di glucidi in grassi.

Glicogenosintesi: La membrana dell'epatocita è permeabile al glucosio il quale viene convertito da una

glucochinasi in glucosio-6-fosfato e quest'ultimo a sua volta convertito in glucosio-1-fosfato da una fosfoglucomutasi. L'enzima UDP-glucosipirofosforilasi catalizza la reazione di conversione del glucosio-1-fosfato in uridinadifosfogluosio (UDPG). A questo punto la formazione de glicogeno viene catalizzata dalla glicogeno-sintetasi a partire da un prime chiamato glicogenina, al quale si legano molecole di glucosio derivate dall'UDPG.

Glicogenolisi: La glicogenolisi è un processo metabolico che degrada molecole di glicogeno fino ad ottenere il monosaccaride glucosio. Attraverso un meccanismo AMPc-dipendente il glucagone favorisce l'inattivazione della glicogeno-sintetasi, mentre attiva la glicogeno fosforilasi, questo enzima svolge un ruolo fondamentale nella scissione del glicogeno in unità di glucosio-1-fosfato che viene inibito allostericamente dal glucosio stesso, in seguito ad una aumentata disponibilità da parte dell'epatocita. Infine il glucosio-1-fosfato prodotto viene convertito in glucosio-6-fosfato dalla fosfoglucomutasi.

Utilizzazione del glucosio: La glicolisi è la via metabolica più antica e presente in tutti gli organismi, si serve del catabolismo del glucosio per la produzione di energia. È schematizzabile in 10 reazioni che avvengono una dopo l'altra in ordine preciso, e che portano in definitiva a un guadagno netto di 2 molecole di ATP e 2 di NADH per ciascuna molecola di glucosio. Circa la metà del glucosio mobilizzato nel fegato, entra nella via del pentoso fosfato. Questa è una via metabolica importante nei tessuti in grado di effettuare biosintesi riduttive; tale via è in grado di produrre sia potere riducente sotto forma di NADPH, necessario nel fegato per la sintesi riduttiva di acidi grassi e di steroidi a partire dall'acetil-CoA, che pentosi (specie ribosio) richiesti per la sintesi di nucleotidi e di coenzimi (CoASH, NAD⁺, NADP⁺, FMN) e che può portare anche all'ossidazione completa di glucosio-6-fosfato a CO₂. Inoltre il fegato è ulteriormente coinvolto nel metabolismo del glucosio grazie al processo di glucuronizzazione. L'acido glucuronico è un derivato del glucosio e la sua coniugazione con farmaci e tossine rende questi ultimi più solubili facilitando l'eliminazione per via renale. Questa famiglia

Corrispondente: Luca Fontanella, Centro per le Malattie del Fegato, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale del "Buon Consiglio" Fatebenefratelli, Napoli, Italia.
E-mail: lucafontanella1@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Imparato e L. Fontanella, 2018
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):90-98

di enzimi detossificanti è espressa nel tessuto epatico.

Gluconeogenesi: Attraverso il processo della gluconeogenesi, il fegato è in grado di convertire materiale non glucidico in glucosio, con l'ausilio di alcuni enzimi specifici che rendono reversibile la via glicolitica. Gluconeogenesi e glicolisi sono controllate bidirezionalmente dal fruttosio 2,6 bisfosfato, la cui funzione è regolata a sua volta dal glucagone.

Conversione di glucidi in grassi: La biosintesi di acidi grassi avviene nell'epatocita utilizzando come fonti di carbonio il glucosio in eccesso proveniente dalla dieta, ma anche fruttosio e lattato, previa conversione in acido piruvico che, a livello mitocondriale, viene trasformato in acetil-CoA, il precursore della sintesi di acidi grassi.

Il fegato ha, quindi, un ruolo fondamentale nell'omeostasi glucidica, e lo scopo di questo lavoro è quello di valutare le implicazioni cliniche tra disfunzione epatica e malattia diabetica. In questa difficile relazione dobbiamo tenere presente sia lo stretto rapporto tra diabete e malattia epatica, ma anche la complessità di utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti nel paziente con severa disfunzione epatica.

Esiste, infatti, una stretta correlazione tra le malattie epatiche ed il metabolismo del glucosio.³ In letteratura vi sono diversi studi che dimostrano che la mortalità è aumentata nei pazienti affetti da cirrosi epatica (CE) e DM tipo 2.⁴⁻⁶ Da una parte la cirrosi può essere una condizione che facilita lo sviluppo di diabete, e dall'altra parte il diabete è un fattore di sopravvivenza indipendente ed è associato alle maggiori complicanze della cirrosi. Inoltre il trattamento del DM nei pazienti cirrotici è alquanto complesso poiché a causa dell'insufficienza epatica e, nelle fasi più avanzate anche dello scompenso renale, l'utilizzo degli antidiabetici orali potrebbe risultare particolarmente epatotossico.

Per tale ragione di seguito, discuteremo dell'impatto del DM sulla CE, dell'influenza della malattia cirrotica sull'omeostasi glucidica ed infine della gestione del paziente con cirrosi e DM.

Impatto del diabete sulla progressione della fibrosi epatica e sviluppo della cirrosi

Epidemiologia

Il DM di tipo 2 è un fattore di rischio per la progressione e sviluppo di fibrosi epatica. Vi è una stretta correlazione tra la sindrome da insulino-resistenza e lo stadio di fibrosi epatica.^{7,8} Diversi studi indipendenti hanno osservato su gruppi consistenti di persone, che il diabete di tipo 2 è associato ad un rischio di sviluppare cirrosi ed una mortalità per malattie epatiche di circa 2-2,5 volte la norma, in particolar modo nei pazienti affetti da epatopatia steatosica non alcolica

(NAFLD).⁴⁻⁶ Inoltre i noti fattori di rischio come la familiarità ed il body mass index (BMI) non possono spiegare da soli l'elevata prevalenza di diabete nella CE.⁹ È interessante vedere come gli effetti del diabete sullo sviluppo di fibrosi epatica siano un fattore indipendente dagli altri componenti della sindrome metabolica.¹⁰ Un recente studio svolto a Taiwan ha evidenziato su un ampio gruppo di pazienti affetti da epatopatia cronica HBC ed HCV correlata, che la presenza di diabete è un fattore predittivo indipendente di sviluppo di CE e di eventuale scompenso della cirrosi stessa.^{11,12}

Analizziamo quindi più in dettaglio i meccanismi grazie ai quali il diabete è in grado di promuovere lo sviluppo della fibrosi epatica.

Meccanismi patofisiologici che promuovono la fibrosi epatica in pazienti con insulino resistenza o diabete mellito tipo 2

Il DM tipo 2, in quanto componente della sindrome metabolica, può promuovere lo sviluppo di NAFLD. È noto che la NAFLD può essere differenziata in due forme patologiche distinte, una caratterizzata dalla steatosi isolata meglio definita come NAFL ed una seconda caratterizzata da uno stato di infiammazione cronica del fegato e definita come steatoepatite non alcolica (NASH).¹³ Mentre la prima sembra avere un'evoluzione benigna, nel secondo caso il rischio di sviluppo di fibrosi epatica è aumentato rispetto alla popolazione normale. I meccanismi patofisiologici che predispongono allo sviluppo di fibrosi nei pazienti affetti da NASH sono numerosi ed includono dieta, alterazioni del microbiota intestinale, processi immunomediati e predisposizione genetica.¹⁴ Nel seguente lavoro discuteremo solo del diabete come fattore indipendente di sviluppo di fibrosi e quali siano i meccanismi patologici nei quali è coinvolto.

Attivazione delle cellule stellate epatiche

Le cellule stellate sono localizzate nello spazio di Disse e in caso d'insulto cronico epatico, promuovono lo sviluppo di fibrosi attraverso la produzione eccessiva di matrice extra-cellulare e la riduzione della degradazione della stessa.¹⁵ Il glucosio e l'insulina posseggono proprietà profibrogenetiche sulle cellule stellate. Paradis *et al.* hanno rilevato che l'incubazione di cellule epatiche stellate con alti livelli di glucosio ed insulina permette la sovraespressione del gene del fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF).¹⁶ Inoltre, l'iperglicemia ed il conseguente stress ossidativo contribuiscono all'accumulo di prodotti finali della glicazione (AGE) e la sovraespressione dei recettori per gli AGE sulle cellule stellate attivate.¹⁷ L'insulina e l'iperglicemia possono essere responsabili

dell'attivazione delle cellule stellate proprio grazie allo stimolo indotto dagli AGE sui recettori addetti.

Infiammazione

L'infiammazione gioca sicuramente un ruolo fondamentale, se non il principale, nello sviluppo della fibrosi epatica.¹⁸ La connessione tra infiammazione e diabete è stata ampiamente dimostrata sino a considerare il diabete tipo 2 come una patologia auto-infiammatoria.¹⁹ Uno stato infiammatorio cronico è associato con lo sviluppo di tutte le complicanze della malattia diabetica. Anche il fegato come tutti gli organi è danneggiato da uno stato infiammatorio cronico e tali condizioni fisiopatologiche contribuiscono allo sviluppo della fibrosi epatica. Diversi studi hanno dimostrato che in pazienti affetti da epatite C e NAFLD la presenza di insulino-resistenza e diabete erano associati alla progressione della fibrosi epatica così come alla necroinfiammazione.^{13,20}

Apoptosi

L'apoptosi, come l'infiammazione, assume un peso importante nello sviluppo della cirrosi.²¹ L'accumulo di corpi apoptotici da parte delle cellule stellate sembra stimolare la produzione di materiale fibrogenetico quali il procollagene alfa-1 ed il TGF-beta.^{22,23} Alcuni studi sembrano, quindi dimostrare che il diabete possa indurre lo sviluppo di fibrosi proprio attraverso l'aumento dell'apoptosi. Tale meccanismo è in primo luogo indotto dall'alterata regolazione dei recettori dell'insulina in pazienti affetti da insulino-resistenza e tali alterati meccanismi regolatori sembrano essere i responsabili di un'induzione dell'apoptosi cellulare.²⁴ In ogni caso i meccanismi per i quali la patologia diabetica e l'insulino-resistenza inducono un'apoptosi cellulare non è del tutto nota e necessita sicuramente di ulteriori validazioni scientifiche.

Angiogenesi

L'angiogenesi è coinvolta in molti dei meccanismi patologici correlati al diabete quali la nefropatia, la retinopatia e le patologie macrovascolari.²⁵ Anche a livello epatico sembrerebbe assumere un ruolo di rilievo nello sviluppo di fibrosi inducendo un aumento dell'attivazione del CTGF.²⁶⁻²⁸

Un'angiogenesi patologica è stata descritta anche in alcune malattie epatiche croniche inclusa la NASH.²⁹ Kitade *et al.* Hanno evidenziato che la neovascolarizzazione leptina-mediata, coordinata dal fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), giocherebbe un ruolo fondamentale sullo sviluppo della fibrosi in topi affetti da NASH.³⁰ Lo stesso gruppo ha più recentemente dimostrato che in pazienti affetti da NASH vi è una sovraespressione dei CD34, marker di neovascolarizzazione.³¹ Inoltre vi è da sot-

tolinare che l'impatto del diabete sull'angiogenesi e conseguente sviluppo di fibrosi, non è stato mai valutato come singolo fattore, ma sempre incluso nella patologia NASH.

Impatto della cirrosi sull'omeostasi glucidica

Abbiamo appena descritto gli effetti che può avere il diabete sullo sviluppo della fibrosi e CE, ma in questo capitolo vedremo come, viceversa, la stessa CE può invece influenzare lo sviluppo di insulino-resistenza e DM. Nell'introduzione si è sottolineato come il fegato abbia un ruolo fondamentale nell'omeostasi glucidica essendo addetto al mantenimento di un equilibrio metabolico complesso. Nei pazienti affetti da CE tale equilibrio cade inducendo un'alterazione dell'omeostasi dei carboidrati sino allo sviluppo di un'insulino-resistenza e diabete; tale correlazione è talmente forte che si potrebbe parlare di DM epatogeno. I meccanismi maggiormente coinvolti, e che analizzeremo punto per punto, in tale scompenso epato-glucidico sono: i) decremento della clearance dell'insulina da parte del fegato; ii) aumento dei prodotti avanzati della glicazione; iii) ipossia e fattori inducibili ipossia; iv) alterazione asse fegato-pancreas.

Decremento della clearance dell'insulina da parte del fegato

Nei pazienti affetti da CE, gli importanti cambiamenti strutturali possono ridurre l'estrazione dell'insulina da parte del fegato, inducendo un aumento dei valori sistemici di insulina. Infatti la maggior parte dell'insulina è degradata e metabolizzata dal fegato³² ed una riduzione della massa di cellule epatiche comporta un'inevitabile riduzione della clearance dell'insulina.³³ Inoltre le anomalie strutturali della cirrosi includono anche le alterazioni vascolari con lo sviluppo di circoli collaterali extraepatici e di conseguenza vi è una ridotta filtrazione ematica del fegato con diminuito metabolismo e degradazione dell'insulina. Infatti nei pazienti con cirrosi e con shunt chirurgici porto-cavali, i valori di insulinemia sono superiori alla popolazione normale. In contrasto a tali meccanismi, i valori di C-peptide non sono differenti tra i pazienti con CE e gruppo di controllo.³⁴ Tali osservazioni sono state ulteriormente supportate da studi che dimostrano che l'applicazione di shunt transgiugulari intraepatiche portosistemiche (TIPS) peggiorano il controllo glucidico ed aumentano i valori di insulinemia nei pazienti affetti da DM.³⁵

Come conseguenza di tali alterazioni, l'iperinsulinemia può ulteriormente peggiorare l'insulino-resistenza inducendo una down-regulation recettoriale. Infatti, come è noto gli aumentati valori di insulina inducono una riduzione qualitativa nell'affinità dei re-

ettori all'insulina nonché una riduzione quantitativa dell'espressione degli stessi recettori sulla superficie delle cellule target.

Aumento dei prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs)

Nel paragrafo riguardante l'attivazione delle cellule stellate epatiche si è illustrato il meccanismo grazie al quale gli AGE favoriscono lo sviluppo della fibrosi epatica. Si è visto, quindi, che l'iperglicemia stimola la produzione di AGE, e tali sottoprodotti possono a loro volta peggiorare l'insulinoresistenza nonché arrecare un ulteriore danno alle cellule beta pancreatiche.³⁶ Il rene ha un ruolo fondamentale nell'eliminazione degli AGE, ma anche il fegato svolge un'importante funzione nello smaltimento di tali prodotti.³⁷ Nei pazienti affetti da CE, ma non da DM, i valori degli AGE sono francamente elevati, e il loro livello aumenta al peggiorare della funzione epatica.^{38,39} A dimostrazione di ciò si è evidenziato che nei pazienti sottoposti a trapianto epatico il valore di AGEs si riduce.³⁹ Si potrebbe dedurre, quindi, che l'aumento degli AGE conseguente alla ridotta rimozione degli stessi da parte del fegato, sembrerebbe essere correlato allo sviluppo del diabete.

Ipossia e fattori inducibili ipossia

L'ipossia sistemica è una condizione frequente nei pazienti affetti da CE avanzata, ed anche in questo caso è correlata con la severità della malattia epatica.⁴⁰ I fattori inducibili ipossia (HIFs) sono una famiglia di regolatori che influenzano una risposta omeostatica ai bassi valori di ossigeno e che sono stati identificati come mediatori chiave dei angiogenesi, infiammazione e metabolismo. Diversi studi su modelli *in vitro* e murini dimostrerebbero un'implicazione degli HIFs nello sviluppo di fibrosi epatica.^{41,42} Inoltre, gli HIFs svolgono un ruolo chiave nel metabolismo del glucosio e sembrano coinvolti nello sviluppo del DM.⁴³ Un particolare HIF, l'HIF-1alfa sembra essere direttamente coinvolto nella riserva delle cellule beta pancreatiche, ma il meccanismo è alquanto complicato. Cheng *et al.* rilevano che un aumento lieve dell'HIF-1alfa sembra avere effetti favorevoli sulle beta-cellule e sulla tolleranza al glucosio. Viceversa, valori particolarmente elevati di HIFs, che spesso si osservano nell'ipossia severa, sono francamente deleteri per la funzione delle cellule beta.⁴⁴ I meccanismi fisiopatologici suddescritti sembrerebbero avere un ruolo fondamentale nello sviluppo di DM epatogeno.

Asse fegato-pancreas

L'intolleranza glucidica del cirrotico sembrerebbe essere indotta dall'insulino-resistenza e dall'iperinsulinemia. Nei pazienti affetti da CE e DM conclamato, la

secrezione delle cellule beta in risposta all'iperglicemia sembra essere significativamente ridotta se comparata ai pazienti affetti da CE con normale tolleranza glucidica così come quelli con sola intolleranza glucidica,⁴⁵ questi dati suggeriscono che un'alterata secrezione di insulina da parte delle cellule beta può contribuire allo sviluppo di diabete conclamato.³² Recentemente Yi *et al.* hanno dimostrato che un ormone espresso dagli epatociti e chiamato betatropina, induce una proliferazione delle cellule beta e migliora la tolleranza al glucosio nei modelli murini.⁴⁶ Diversi studi dimostrano che i livelli di betatropina sono associati sia all'insulinoresistenza che alla proliferazione delle cellule beta. I livelli di betatropina sono aumentati nei pazienti affetti da DM tipo 2 rispetto ai soggetti non diabetici.⁴⁷⁻⁵⁰ Inoltre in uno studio che includeva più di 1000 pazienti non diabetici si era identificata una significativa correlazione tra i livelli di betatropina e l'HOMA-IR.⁵⁰ I livelli di betatropina sono aumentati nei pazienti cirrotici rispetto al gruppo di non cirrotici ed inoltre il livello di betatropina è direttamente correlato con il grado di severità della disfunzione epatica.

Diagnosi e presentazione clinica del diabete nei pazienti affetti da cirrosi epatica

Si stima che nella popolazione cirrotica solo il 30% dei pazienti presenta un normale metabolismo del glucosio, mentre il 30-50% dei pazienti presenta un'intolleranza glucidica ed oltre il 30% un DM conclamato.⁵¹ Tali dati sono superiori a quelli della popolazione generale dove circa il 15% presenta intolleranza glucidica e l'8% un DM conclamato.^{52,53} nella popolazione cirrotica infatti la prevalenza di diabete può essere anche di 5 volte superiore alla popolazione normale.⁹

La diagnosi di diabete nel paziente cirrotico può essere difficoltosa, soprattutto nelle fasi precoci di malattia in oltre il 23% dei pazienti cirrotici e diabetici i valori di glicemia a digiuno possono risultare nella norma.⁵⁴ Infatti molti di questi pazienti che presentano normali valori glicemici a digiuno, frequentemente hanno valori di glicemia >200 mg/dL dopo pasto.⁵⁵ In tali soggetti, per un'accurata e precoce diagnosi, è indispensabile effettuare un test orale di tolleranza al glucosio per valutare un eventuale alterazione del metabolismo glucidico.

Non è possibile distinguere un DM di tipo 2 da un diabete epatogeno, quest'ultimo, però, potrebbe avere alcune manifestazioni cliniche differenti. Alcuni studi dimostrano infatti che le caratteristiche di trasmissione genetica nonché le manifestazioni cliniche sono differenti tra la popolazione diabetica e cirrotica e quella solo con DM tipo 2. Holstein *et al.* hanno rilevato che in 50 pazienti affetti da DM epatogeno solo il 16% presentava familiarità per il DM e solo l'8% presenta retinopatia.

Dopo un follow-up di 5 anni, non sono stati riportati eventi cardiovascolari, mentre il 52% dei pazienti è deceduto per complicanze correlate alla cirrosi.⁵⁶ Questi dati differiscono dalla popolazione diabetica generale che presentano un rischio cardio-vascolare elevato.

Nei pazienti con diabete epatogeno isolato, il trapianto epatico può normalizzare la tolleranza glucidica e la sensibilità all'insulina,⁵⁷ tali evidenze supportano l'ipotesi che il diabete sia indotto dalla CE. In ogni caso il diabete dopo trapianto rimane una condizione clinica frequente che coinvolge più del 30% dei pazienti trapiantati.⁵⁸ Alcuni dati suggeriscono che lo sviluppo del diabete post trapianto epatico non sia esclusivamente correlato al grado di insufficienza epatica, ma vi siano altri fattori che influenzano la sua comparsa quali una preesistente sindrome metabolica. Altri studi dimostrano che vi siano altri fattori indipendenti che favoriscano lo sviluppo di diabete nei pazienti cirrotici quali la presenza di virus C e l'etilismo.^{59,60} In ogni caso il diabete resta un fattore dipendente dalla cirrosi, infatti in pazienti affetti da epatite C la presenza di diabete è più frequente nei cirrotici (24%) che in quelli senza evidenza di malattia epatica avanzata (6%).⁶¹

La misurazione dell'emoglobina glicata (HbA1c) non sempre risulta accurata nei pazienti affetti da CE. L'HbA1c è un test frequentemente utilizzato per la gestione del paziente con DM; tale esame riflette lo stato glicemico degli ultimi 2-3 mesi ed è strettamente correlato allo sviluppo delle complicanze da diabete.^{62,63} Alcuni studi hanno evidenziato che circa il 40% dei pazienti non diabetici e con CE presentano un HbA1c nell'intervallo di normalità^{64,65} ed anche nei pazienti con DM conclamato e CE l'HbA1c può risultare negli intervalli di normalità nel 4-6% dei casi.⁶⁵ Il motivo di tale anomalia della misurazione dell'HbA1c nei pazienti cirrotici non è chiaro e dimostra che molti dei meccanismi coinvolti nel metabolismo glucidico sono ancora oscuri e necessitano di ulteriori studi. Uno dei suddetti meccanismi potrebbe essere dovuto alla ridotta durata di vita degli eritrociti, caratteristica comune nei pazienti affetti da CE, e che spiegherebbe i ridotti valori di HbA1c nonché l'alterazione dei valori glicemici basali. Un altro test utile potrebbe essere la fruttosamina, la quale da un indice dell'alterazione glicemica delle ultime 2-4 settimane. La misurazione della fruttosamina sembrerebbe essere più accurata per monitorare la glicemia nei pazienti affetti da CE.^{64,65}

Impatto prognostico del diabete nei pazienti affetti da cirrosi epatica

Sopravvivenza

L'impatto prognostico del DM nei pazienti con CE è stato valutato in pochi studi condotti su pazienti selezionati. In alcuni dei suddetti studi sono stati arruo-

lati pazienti con grave cirrosi avanzata, mentre in altri pazienti con cirrosi ben compensata; in ogni caso nella maggior parte dei casi è stato documentato l'impatto negativo del DM nella sopravvivenza di tali pazienti.^{54,66} Uno studio francese edito nel 2014 condotto su 348 pazienti con CE HCV relata ha dimostrato che la presenza del DM è associato ad una riduzione della sopravvivenza nei pazienti con un MELD score uguale o inferiore a 10, mentre non si sono osservate differenze, significative all'analisi statistica, nei pazienti con MELD > 10,⁶⁷ come se l'impatto del DM sulla sopravvivenza dei pazienti con cirrosi avanzata sia meno determinante.

Carcinoma epatocellulare

Il DM, come per altre tipologie di tumori, rappresenta un fattore di rischio per carcinoma epatocellulare (HCC) sia per quanto riguarda l'incidenza di HCC che la mortalità ad essa relata (rischio relativo rispettivamente di 1,87 ed 1,88).^{68,69} Al momento non vi sono ancora evidenze scientifiche in letteratura che suggeriscano di modificare la tempistica della sorveglianza per HCC (ecografia epatica semestrale) nei pazienti con CE e DM rispetto ai soli pazienti con CE.

Ascite

Il DM nei pazienti con CE rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di ascite, anche refrattaria ai comuni trattamenti diuretici, indipendentemente dalla gravità della CE, valutata sia attraverso il MELD score che il Child score.⁶⁷ Infatti in uno studio prospettico francese, condotto su 100 pazienti con CE ed ascite refrattaria il DM è stato osservato più frequentemente nei pazienti in classe B del Child rispetto a quelli in classe C, suggerendo che il DM giochi un ruolo nello sviluppo dell'ascite indipendentemente dalla gravità della CE,⁵⁰ attraverso dei meccanismi al momento non completamente noti, ma che presumibilmente sono correlati alla nefropatia diabetica.

Encefalopatia epatica

Molti sono gli studi che hanno dimostrato come il DM sia un importante fattore di rischio per lo sviluppo di encefalopatia epatica (EE) nei pazienti con CE, indipendentemente dalla gravità della malattia epatica sottostante, come se, il DM predisponesse allo sviluppo di questa grave complicanza.^{70,71} Teoricamente, sono diversi i meccanismi metabolici attraverso cui il DM facilita lo sviluppo dell'EE, in primo luogo attraverso la stimolazione della glutammina tipo K del piccolo intestino, con conseguente aumentata produzione di ammonio. La metformina, infatti, dotata *in vitro* di azione inibitoria su tale enzima, *in vivo* riduce l'incidenza di EE,⁷² così come è stata dimostrata ampia ef-

ficacia dell'acarbiosio nel ridurre i livelli sierici di ammonio e di prevenire anche le forme minime di EE, valutate attraverso i test psicometrici.⁷³ Inoltre la neuropatia autonoma associata al DM riducendo la motilità del piccolo intestino promuove la crescita dei batteri ammonio-produttori e, circostanza ancor peggiore, la traslocazione degli stessi attraverso la parete intestinale, fattore questo di stimolo all'EE.

Infezioni batteriche

Il DM e la CE sono due condizioni che singolarmente aumentano il rischio, attraverso molteplici meccanismi, di sviluppare delle infezioni batteriche; è intuitivo quindi che tale rischio sia fortemente aumentato nei pazienti affetti da entrambe le patologie. Infatti in uno studio del 2008 su 178 pazienti ospedalizzati con CE, di cui il 25% era affetto anche da DM; la prevalenza delle infezioni batteriche è risultata significativamente più alta nei pazienti con DM rispetto a tutti gli altri (85% vs 48%, $P < 0.0001$).⁷⁴ Questa relazione è stata poi successivamente confermata da Elkrief *et al.*⁶⁷ in uno studio condotto su 348 pazienti ospedalizzati con CE.

Gestione del diabete mellito nei pazienti con cirrosi epatica

Nei pazienti con DM di tipo I e di tipo II un mancato controllo glicemico (valori di Hgb glicata $>7\%$ per i pazienti con DM di I tipo e $>6,5\%$ nei pazienti con DM di II tipo) è direttamente correlato con lo sviluppo della micro- e della macro-angiopatia e delle complicanze correlate a tali condizioni.⁶² Nel paziente con CE e DM invece il rischio di complicanze della CE è di gran lunga maggiore rispetto a quelle legate al DM.⁶⁷ Sebbene non vi siano evidenze scientifiche solide appare evidente che l'impatto della diagnosi precoce e della terapia del DM nei pazienti con CE sia di assoluto beneficio; ricordiamo infatti che la metformina da sola si è dimostrata capace di ridurre nei pazienti con CE e DM il rischio di HCC e di EE.

Terapia farmacologica

Metformina: la terapia di prima linea con Metformina nei pazienti con CE è appropriata in quanto riduce l'insulino resistenza, anche se per lungo tempo tale farmaco era controindicato nei pazienti con severa CE in quanto si ipotizzava un incremento del rischio di sviluppare acidosi lattica.⁷⁵ In realtà nonostante il largo uso della metformina in tali pazienti solo in rari casi si è osservato tale evento avverso e soltanto nei pazienti cirrotici con insufficienza renale.⁷⁶⁻⁷⁹ La metformina attualmente è la terapia di prima scelta nei pazienti cirrotici con DM in quanto si è osservato che

tale farmaco si associa ad una sopravvivenza più lunga di tali pazienti,⁸⁰ e che riduce l'incidenza di EE.⁷²

Tiazolidinedioni: al momento mancano in letteratura studi clinici che hanno valutato l'impatto di tali farmaci nei pazienti con CE e DM. A causa dell'epatotossicità e del rischio di sviluppare scompenso cardiaco congestizio, sono stati, rispettivamente ritirati dal mercato americano il troglitazone e il rosiglitazone, mentre è disponibile il pioglitazone. L'efficacia di tali farmaci nei pazienti epatopatici è stata testata soltanto nei soggetti non cirrotici con NASH in cui si sono dimostrati efficaci nel ridurre la flogosi epatica e la steatosi, ma non la fibrosi.⁸¹

Sulfaniluree: Le sulfaniluree non rappresentano nei pazienti con CE farmaci di prima scelta in quanto non modificano l'insulino-resistenza, ma aumentano semplicemente la secrezione di insulina da parte delle cellule beta pancreatiche, ed spongono quindi il paziente con CE ad un rischio più elevato di ipoglicemia.⁷⁵

Inibitori dell'alfa glucosidasi. Questi farmaci riducono l'assorbimento intestinale di glucosio e sono particolarmente utili quindi in quei pazienti con iperglicemia post-prandiale, cirrotici compresi. Al momento non è una terapia di prima scelta, ma utile soprattutto in associazione ad altri farmaci antidiabetici, *in primis* insulina.

Insulina. La terapia insulinica rappresenta al momento il trattamento più prescritto nei pazienti con CE, nonostante la disponibilità degli altri farmaci antidiabetici orali, soprattutto nei pazienti con CE severa. La dose di insulina da somministrare al paziente con CE varia in relazione innanzitutto alla gravità della malattia epatica in quanto, come sappiamo, nella CE in compenso prevale il fenomeno della insulina resistenza, mentre nella cirrosi scompensata si riduce il metabolismo epatico dell'insulina con la necessità di utilizzare dosi più basse di tale farmaco.

Conclusioni

L'associazione tra diabete e fegato ha un'importanza fondamentale sia per i diabetologi che per gli epatologi e non meno per gli internisti che frequentemente affrontano tali patologie sia nei negli ambulatori che nei reparti di degenza. Tali pazienti, infatti, soprattutto nelle fasi più avanzate della malattia sono pluripatologici e pluricompromessi e frequentemente affollano le corsie dei reparti di Medicina Interna. Una corretta gestione e prevenzione può ridurre il rischio di sviluppo delle complicanze, nonché dell'evoluzione della stessa malattia cirrotica, riducendo anche la frequenza delle ospedalizzazioni. Si stima, infatti, che oltre il 30% dei pazienti con CE è affetto da DM ed in questi soggetti il rischio di sviluppare complicanze della cirrosi (ascite, HCC ed EE) aumenta in modo significativo; inoltre anche la sopravvivenza dei pazienti cirrotici ed affetti

da DM è notevolmente ridotta rispetto ai pazienti affetti da sola CE, ma non da DM. Lo screening quindi per il DM deve essere effettuato in tutti i pazienti con CE proprio per migliorarne la prognosi, e il corretto equilibrio glicemico in pazienti affetti da CE riduce il rischio di un peggioramento della fibrosi e delle complicanze. Le attuali terapie in uso sembrano alquanto sicure anche se è necessario uno stretto monitoraggio per valutarne l'efficacia e l'eventuale comparsa di tossicità.

Bibliografia

- Cotrozzi G, Casini Raggi V, Relli P, Buzzelli G. Role of the liver in the regulation of glucose metabolism in diabetes and chronic liver disease. *Ann Ital Med Int.* 1997 Apr-Jun;12(2):84-91.
- Hashimoto S. Glucose Metabolism and Liver. *The Liver in Systemic Disease* 2016 jun; 77-103.
- Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int.* 2016 Jul;36(7):936-48. doi: 10.1111/liv.13115.
- de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona diabetes study. *Diabetes Care* 1999; 22: 756-61.
- El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460-8.
- Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, et al. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1020-5.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, MD)* 1999; 30:1356-62.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2003; 37: 917-23.
- Wlazlo N, Beijers HJ, Schoon EJ, Sauerwein HP, Stehouwer CD, Bravenboer B. High prevalence of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabet Med.* 2010 Nov;27(11):1308-11.
- Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42: 132-8.
- Huang Y-W, Wang T-C, Lin S-C, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients with newly diagnosed diabetes: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1695-702.
- Huang Y-W, Yang S-S, Fu S-C, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2014; 60: 807-14.
- 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 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 627-36.
- Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-72.
- Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2001; 34: 738-44.
- Fehrenbach H, Weiskirchen R, Kasper M, Gressner AM. Up-regulated expression of the receptor for advanced glycation end products in cultured rat hepatic stellate cells during transdifferentiation to myofibroblasts. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2001; 34: 943-52.
- Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. *Hepatology* 2015; 61: 1066-79.
- Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 98-107.
- Petta S, Cammà C, Marco VD, et al. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1136-44.
- Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ. Hepatocyte death: a clear and present danger. *Physiol Rev* 2010; 90: 1165-94.
- Canbay A, Taimr P, Torok N, et al. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. *Lab Invest J Tech Methods Pathol* 2003; 83: 655-63.
- Zhan SS, Jiang JX, Wu J, Halsted C, Friedman SL, Zern MA, Torok NJ. Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosis in vivo. *Hepatology.* 2006 Mar;43(3):435-43.
- Schattenberg JM, Schuchmann M. Diabetes and apoptosis: liver. *Apoptosis* 2009; 14: 1459-71.
- Costa PZ, Soares R. Neovascularization in diabetes and its complications. *Unraveling the angiogenic paradox.* *Life Sci* 2013; 92: 1037-45.
- Suzuma K, Naruse K, Suzuma I, et al. Vascular endothelial growth factor induces expression of connective tissue growth factor via KDR, Flt1, and phosphatidylinositol 3-kinase-akt-dependent pathways in retinal vascular cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 40725-31.
- Liu X, Luo F, Pan K, Wu W, Chen H. High glucose up-regulates connective tissue growth factor expression in human vascular smooth muscle cells. *BMC Cell Biol* 2007; 8: 1.
- Twigg SM, Chen MM, Joly AH, et al. Advanced glycosylation end products up-regulate connective tissue growth factor (insulin-like growth factor-binding protein-related protein 2) in human fibroblasts: a potential mechanism for expansion of extracellular matrix in diabetes mellitus. *Endocrinology* 2001; 142: 1760-9.
- Fernandez M, Semela D, Bruix J, et al. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604-20.
- Kitade M, Yoshiji H, Kojima H, et al. Leptin-mediated neovascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2006; 44: 983-91.
- Kitade M, Yoshiji H, Noguchi R, et al. Crosstalk be-

- tween angiogenesis, cytokeratin-18, and insulin resistance in the progression of non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5193–9.
32. Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, et al. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 274–83.
 33. Kolaczynski JW, Carter R, Soprano KJ, Moscicki R, Boden G. Insulin binding and degradation by rat liver Kupffer and endothelial cells. *Metabolism* 1993; 42: 477–81.
 34. Bosch J, Gomis R, Kravetz D, et al. Role of spontaneous portal-systemic shunting in hyperinsulinism of cirrhosis. *Am J Physiol* 1984; 247: G206–12.
 35. Desch^enes M, Somberg KA. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on glycemic control in cirrhotic patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 483.
 36. Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Curr Diab Rep* 2014; 14: 453.
 37. Yang Z, Makita Z, Horii Y, et al. Two novel rat liver membrane proteins that bind advanced glycosylation endproducts: relationship to macrophage receptor for glucose-modified proteins. *J Exp Med* 1991; 174: 515–24.
 38. Sebekova K, Kupcova V, Schinzel R, Heidland A. Markedly elevated levels of plasma advanced glycation end products in patients with liver cirrhosis - amelioration by liver transplantation. *J Hepatol* 2002; 36: 66–71.
 39. Yagmur E, Tacke F, Weiss C, et al. Elevation of Ne-(carboxymethyl) lysine-modified advanced glycation end products in chronic liver disease is an indicator of liver cirrhosis. *Clin Biochem* 2006; 39: 39–45.
 40. Moreau R, Lee SS, Soupison T, Roche-Sicot J, Sicot C. Abnormal tissue oxygenation in patients with cirrhosis and liver failure. *J Hepatol* 1988; 7: 98–105.
 41. Corpechot C, Barbu V, Wendum D, et al. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2002; 35: 1010–21.
 42. Nath B, Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2012; 55: 622–33.
 43. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148: 399–408.
 44. Cheng K, Ho K, Stokes R, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates β cell function in mouse and human islets. *J Clin Invest* 2010; 120: 2171–83.
 45. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeier G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, MD)* 1994; 19: 616–27.
 46. Yi P, Park J-S, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell* 2013; 153: 747–58.
 47. Espes D, Martinell M, Carlsson P-O. Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 323407.
 48. Fu Z, Berhane F, Fite A, et al. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci Rep* 2014; 4: 5013.
 49. Hu H, Sun W, Yu S, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2014; 37: 2718–22.
 50. Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, et al. Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in type 2 diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance. *Sci Rep* 2015; 5: 10949.
 51. Moreau R, Deleuge P, Pessione F, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004; 24: 457–64.
 52. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance the Australian diabetes. Obesity and lifestyle study. *Diabetes. Care* 2002; 25: 829–34.
 53. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518–24.
 54. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 70–5.
 55. WHO. Definition and diagnosis of diabetes_new.pdf [Internet]. 2006. Available at: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf.
 56. Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts E-H. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 677–81.
 57. Merli M, Leonetti F, Riggio O, et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, MD)* 1999; 30: 649–54.
 58. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4: 583–95.
 59. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133: 592–9.
 60. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 647–52.
 61. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 416–23.
 62. 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: 977–86.
 63. 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: 837–53.
 64. Lahousen T, Hegenbarth K, Ille R, et al. Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2284–6.
 65. Trenti T, Cristani A, Cioni G, et al. Fructosamine and glycated hemoglobin as indices of glycemic control in patients with liver cirrhosis. *Int J Clin Lab Res* 1990

66. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 119–25.
67. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014; 60: 823–31.
68. Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829–41.
69. Yang W-S, Va P, Bray F, et al. The role of pre-existing diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE* 2011; 6: e27326.
70. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1490–6.
71. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007; 27: 1194–201.
72. Ampuero J, Ranchal I, Nunez D, et al. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS ONE* 2012; 7: e49279.
73. Gentile S, Guarino G, Romano M, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 184–91.
74. Diaz J, Monge E, Roman R, Ulloa V. Diabetes as a risk factor for infections in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 248.
75. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007; 30: 734–43.
76. Edwards CMB, Barton MA, Snook J, et al. Metformin-associated lactic acidosis in a patient with liver disease. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2003; 96: 315–6.
77. Renda F, Mura P, Finco G, et al. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(Suppl 1): 45–9.
78. Misbin RI, Green L, Stadel BV, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338: 265–6.
79. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2191–6.
80. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2014; 60: 2008–16.
81. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 66–75.

La terapia personalizzata nel diabete di tipo 2

Ada Maffettone,¹ Carmela Peirce,² Massimo Rinaldi³

¹UOC Medicina ad indirizzo Cardiovascolare e Dismetabolico, Unità Metabolica, AORN Ospedali dei Colli, Napoli;

²Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli; ³ex UOD Metabolica, AORN Ospedali dei Colli, Napoli, Italia

Introduzione

In Italia, la prevalenza e l'incidenza del diabete sono in costante aumento. L'incremento della patologia è dovuto anche alla più attenta sorveglianza da parte dei MMG, alla loro maggior collaborazione con le strutture specialistiche ambulatoriali ed anche alla più attenta diagnostica effettuata nelle corsie ospedaliere; infatti è oramai risaputo che la presenza del diabete, nei pazienti ricoverati, può allungare i tempi di degenza; ciò ha determinato, negli ultimi anni, una maggiore attenzione da parte dei sanitari alla diagnosi e terapia della patologia diabetica stessa.¹

Per impostare una corretta terapia del diabete, soprattutto del Diabete tipo 2 (DMT2) bisogna essere ben consapevoli dei target metabolici da raggiungere (Glicemia a digiuno, Glicemia post-prandiale ed Emoglobina Glicata) e bisogna essere in grado di individuare precocemente eventuali complicanze, soprattutto in ambito cardiovascolare.

Negli ultimi anni si è assistito alla introduzione di nuove categorie di farmaci per la cura del diabete che, uniti a quelli tradizionali, hanno posto il medico di fronte a svariate possibilità terapeutiche sia in termini di monoterapia che di pluriterapia di combinazione. Tutto ciò ha permesso di definire meglio le strategie terapeutiche, adattandole alle caratteristiche e alle tipologie dei singoli pazienti. Questo nuovo modo di trattare il DTM2 va sotto il nome di *Terapia Personalizzata del diabete* o anche *Fenotipizzazione* della terapia. In altre

parole attualmente vi è quasi la possibilità di *cucire la terapia su misura per ogni singolo soggetto*. Naturalmente il medico nel formulare la prescrizione dovrà tener conto di: i) *target glicemici* da raggiungere nel singolo caso; ii) *caratteristiche del paziente* in termini di età, aspettativa di vita, durata della malattia, presenza o meno di complicanze; iii) *contesto socio-economico*, presenza di eventuali *care givers*, aspetti psicologici, *coesistenza di patologie croniche associate* (che costringono all'assunzione di più farmaci e, quindi, alla interazione degli stessi con i farmaci antidiabetici); iv) *reale compliance alla terapia* prescritta; v) rischio che i farmaci utilizzati possano determinare *ipoglicemia*, pericolosa soprattutto per i *pazienti anziani fragili e complessi* e per quelli in cui l'*ipoglicemia può costituire un rischio professionale*.

Le Società Scientifiche, quindi, si sono impegnate nell'individuare specifici percorsi gestionali per orientare le scelte del medico ed aiutarlo ad adattare al singolo caso clinico. Le due Società Scientifiche diabetologiche italiane (SID e AMD) hanno elaborato degli algoritmi che possono orientare il medico nelle scelte terapeutiche più appropriate (Figura 1). Inoltre l'AMD ha sviluppato online degli algoritmi specifici per 7 diverse categorie di pazienti; tali algoritmi, facilmente scaricabili dal sito online,² aprono un percorso a snodi successivi per indirizzare gli addetti ai lavori nel formulare la migliore combinazione terapeutica possibile per il paziente in esame (Figura 2).

I target di HbA1c da raggiungere sono stabiliti in base all'età del paziente e alla presenza o meno di Complicanze o Malattie cardiovascolari.

Successivamente sono individuate 7 tipologie di pazienti: i) emoglobina glicata >9%; ii) peso corporeo con BMI < o >27 kg/mq; iii) rischio professionale di ipoglicemia; iv) presenza di insufficienza renale; v) presenza di patologie cardiovascolari pregresse; vi) anziano fragile.

Clickando sulle varie tipologie di paziente, attraverso dei menu a tendina, si aprono i successivi percorsi con le relative combinazioni terapeutiche. Naturalmente il primo intervento da effettuare è la modifica dello stile di vita associato, ove possibile, alla metformina.

Corrispondente: Ada Maffettone, UOC Medicina ad indirizzo Cardiovascolare e Dismetabolico, Unità Metabolica, AORN Ospedali dei Colli, Napoli, Italia.
E-mail: adamaff@hotmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Maffettone et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):99-108

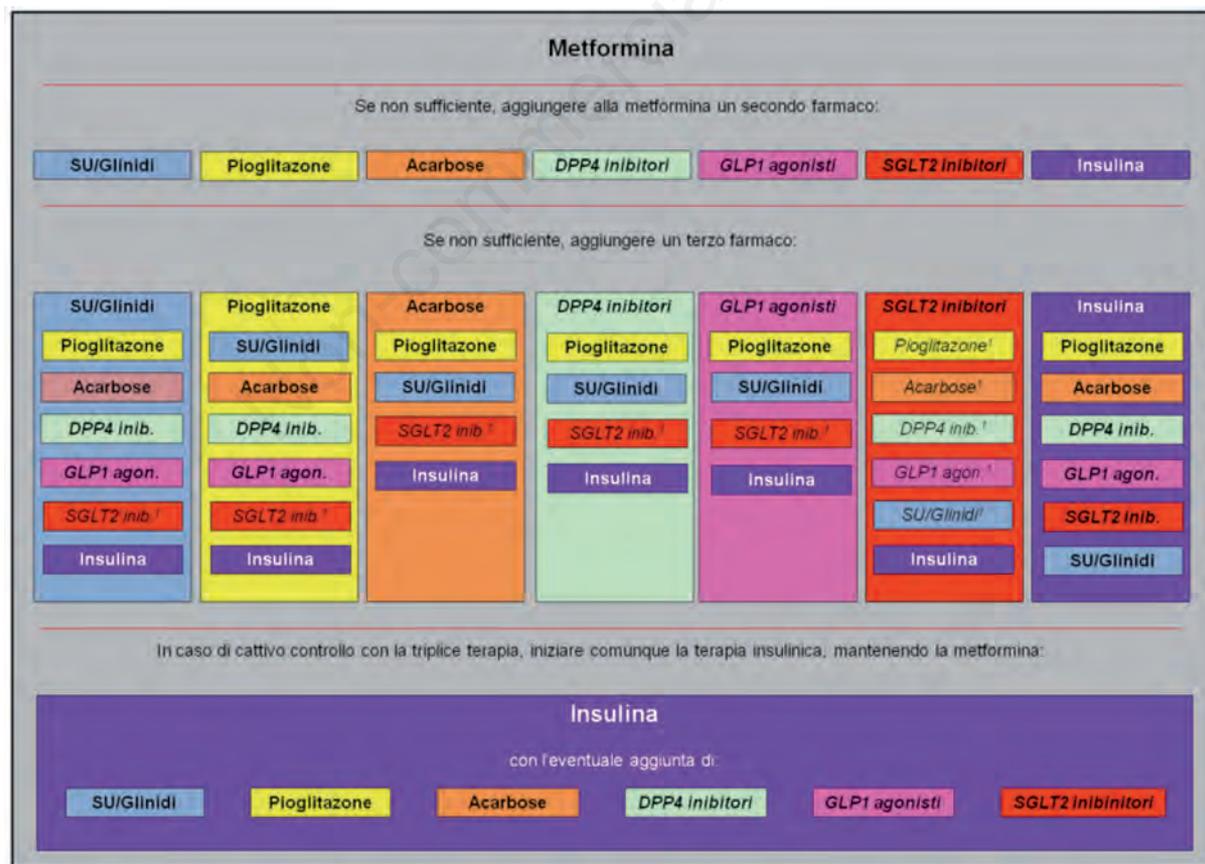
L'ADA (*American Diabetes Association*) nella ultima formulazione degli Standard di Cura 2018³ ha suggerito un percorso più semplificato a partire dal livello di Emoglobina glicata allo stato della diagnosi individuando tre possibilità (Figura 3): i) *HbA1c* < 9%: trattare in prima istanza con modifiche allo stile di vita e metformina; ii) *HbA1c* > 9%: prendere in considerazione l'associazione di metformina con un secondo farmaco, che in presenza di patologie cardiovascolari dovrebbe essere un farmaco di comprovata utilità nella prevenzione dei MACE (alcuni SGLT2-i o liraglutide); iii) *HbA1c* > 10% con glicemie > 300 mg/dL e/o paziente chiaramente sintomatico: si suggerisce da subito il ricorso all'associazione con la terapia insulinica.

Per quanto riguarda i Target Glicemici da raggiungere, le indicazioni dell'ADA non sono molto precise e sono indicate nella Figura 4. Esse tengono conto di sette fattori la cui presenza o meno nel singolo paziente induce a modulare i target da raggiungere, *partendo da un livello base di HbA1c del 7%*: i) rischio di ipoglicemia e/o interazioni con altri farmaci; ii) durata della patologia diabetica; iii) aspettativa di vita; iv) importanti comorbidità; v) presenza di complicanze cardiovasco-

lari; vi) attitudini del paziente alla compliance; vii) risorse e supporto delle strutture sanitarie.

Gli Standard Italiani individuano, invece, target metabolici piuttosto precisi e differenziati. I target metabolici per pazienti più giovani, con un'insorgenza relativamente recente del DMT2 e con nessuna o scarse complicanze micro e macrovascolari saranno differenti e di certo più stringenti rispetto a quelli di pazienti anziani con una lunga storia di diabete mellito tipo 2 e/o con evidenza di malattia cardiovascolare. *Il goal terapeutico per la maggior parte degli adulti con DMT2 è avere una HbA1c 7% (53 mmol/mol).*

Per alcuni pazienti selezionati che non presentano ipoglicemie o che non fanno di uso di farmaci che possono dare ipoglicemie, il valore dell'HbA1c può essere maggiormente stringente (6,5%, ovvero 48 mmol/mol). Meno *restrittivo* deve essere il target terapeutico per i pazienti con storia di ipoglicemia secondaria a farmaci, bassa aspettativa di vita, complicanze micro e macrovascolari, pazienti con comorbidità, considerando accettabili anche valori di HbA1c intorno all'8% (ovvero 64 mmol/mol).⁴ Nei pazienti anziani autosufficienti e con condizioni gene-



[†] In **grassetto** le combinazioni rimborsate. In **grassetto corsivo** le combinazioni rimborsate solo con piano terapeutico specialistico, in corsivo le combinazioni indicate ma non rimborsate. SU, sulfonilurea. ^{††} Indicazioni approvate da EMA, per le quali AIFA ha deciso di non concedere la rimborsabilità.

Figura 1. Algoritmo SID AMD per la terapia del DMT2.

rali buone e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni, è possibile perseguire obiettivi di emoglobina glicata <7-7,5%, mentre obiettivi meno restrittivi (<8,0-8,5%) sono da perseguire per pazienti fragili, con importanti comorbidità o con aspettativa di vita breve.⁴

Naturalmente anche in queste Linee Guida il *primo step* necessario per ogni singolo paziente, è una *modifica dello stile di vita*, migliorando le abitudini alimentari, eliminando il fumo di sigaretta, incrementando (quando possibile) l'attività fisica. In aggiunta alle modifiche dello stile di vita, la *terapia farmacologica con metformina* è quasi sempre necessaria per il paziente affetto da DMT2.

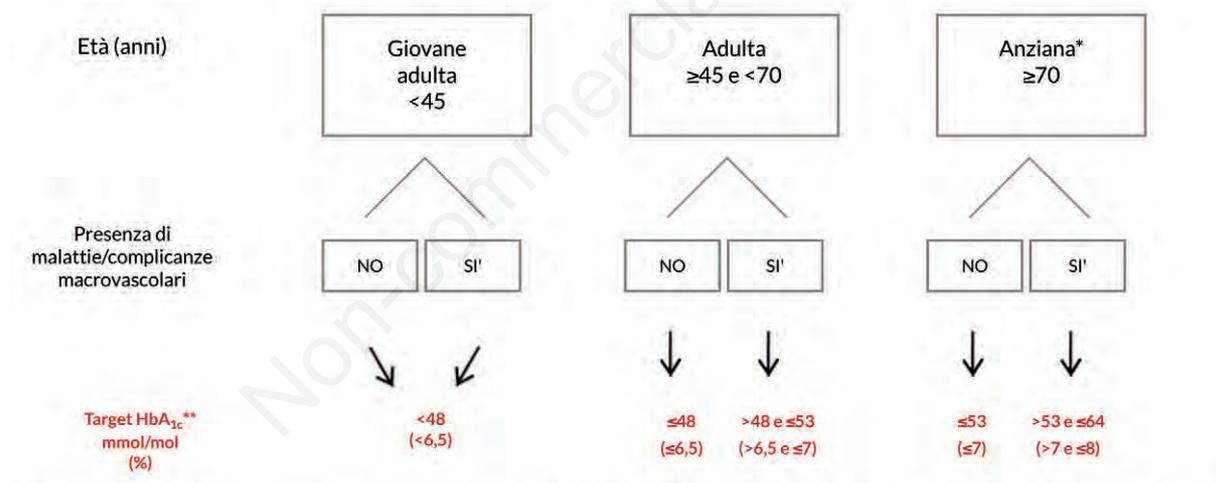
Strategie farmacologiche

L'omeostasi del glucosio dipende dall'equilibrio fra ingresso ed uscita del glucosio stesso dal plasma. Molti dei farmaci utilizzati correntemente nella terapia farmacologica del diabete agiscono su uno o più aspetti regolatori dell'omeostasi glicemica. La scelta di un farmaco piuttosto che un altro dipende da una serie di fattori come l'età del paziente, la presenza di

complicanze micro o macro vascolari, la presenza di eventuali comorbidità, controindicazioni assolute o relative all'uso di ipoglicemizzanti. Le categorie di farmaci nel DMT2 sono rappresentate da: i) farmaci che migliorano la captazione di glucosio insulino mediata nei tessuti periferici e contrastano l'insulino resistenza; ii) farmaci che riducono l'assorbimento intestinale del glucosio; iii) farmaci che stimolano la secrezione insulinica da parte delle beta cellule pancreatiche; iv) farmaci che aumentano l'azione delle incretine naturali come gli analoghi del glucagon-like peptide 1 (GLP1) utilizzabili per via iniettiva, e gli inibitori del DPP- IV somministrati per os; v) farmaci che inibiscono il cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLUT2) a livello del tubulo renale; vi) le insuline.

Metformina

La metformina rappresenta il principale presidio terapeutico nel DMT2 ed è il farmaco che tutte le linee guida nazionali ed internazionali considerano di prima scelta in caso di DMT2. È un farmaco sicuro, economico e con effetti positivi a livello car-



* Valutare (alla presentazione e nel tempo) il filtrato glomerulare, il possibile rischio di ipoglicemie (particolare cautela nell'impiego di sulfoniluree e glinidi), l'assetto nutrizionale, la presenza di comorbidità e fragilità.

** I valori target di HbA_{1c} proposti, sono da intendersi come obiettivi da perseguire in sicurezza, limitando il rischio di ipoglicemia

Scegliere la caratteristica principale del paziente con diabete di tipo 2:

| ALGORITMO A | ALGORITMO B | ALGORITMO C | ALGORITMO D | ALGORITMO E | ALGORITMO F | ALGORITMO G |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| HbA _{1c} ≥75 mmol/mol (≥9%) | BMI <27 e HbA _{1c} 48-75 mmol/mol (tra 6,5 e <9%) | BMI ≥27 e HbA _{1c} 48-75 mmol/mol (tra 6,5 e <9%) | Rischio professionale per possibili ipoglicemie (HbA _{1c} 48-75 mmol/mol [tra 6,5 e <9%]) | IRC e HbA _{1c} 48-75 mmol/mol (tra 6,5 e <9%) | Anziano fragile con iperglicemia lieve/moderata (HbA _{1c} <75 mmol/mol [<9%]) | Paziente con DT2, pregressa SCA e iperglicemia lieve/moderata (HbA _{1c} 48-75 mmol/mol [tra 6,5 e <9%]) |

Figura 2. Algoritmo AMD per la terapia del DMT2.

diovascolare. Essa va però sospesa se il filtrato glomerulare è <30 mL/min/1,73/m², ed in caso di interventi chirurgici e di somministrazione di mezzi di

contrasto iodati. La metformina può essere utilizzata da sola o in associazione in duplice o triplice terapia o in aggiunta all'insulina.^{5,6}

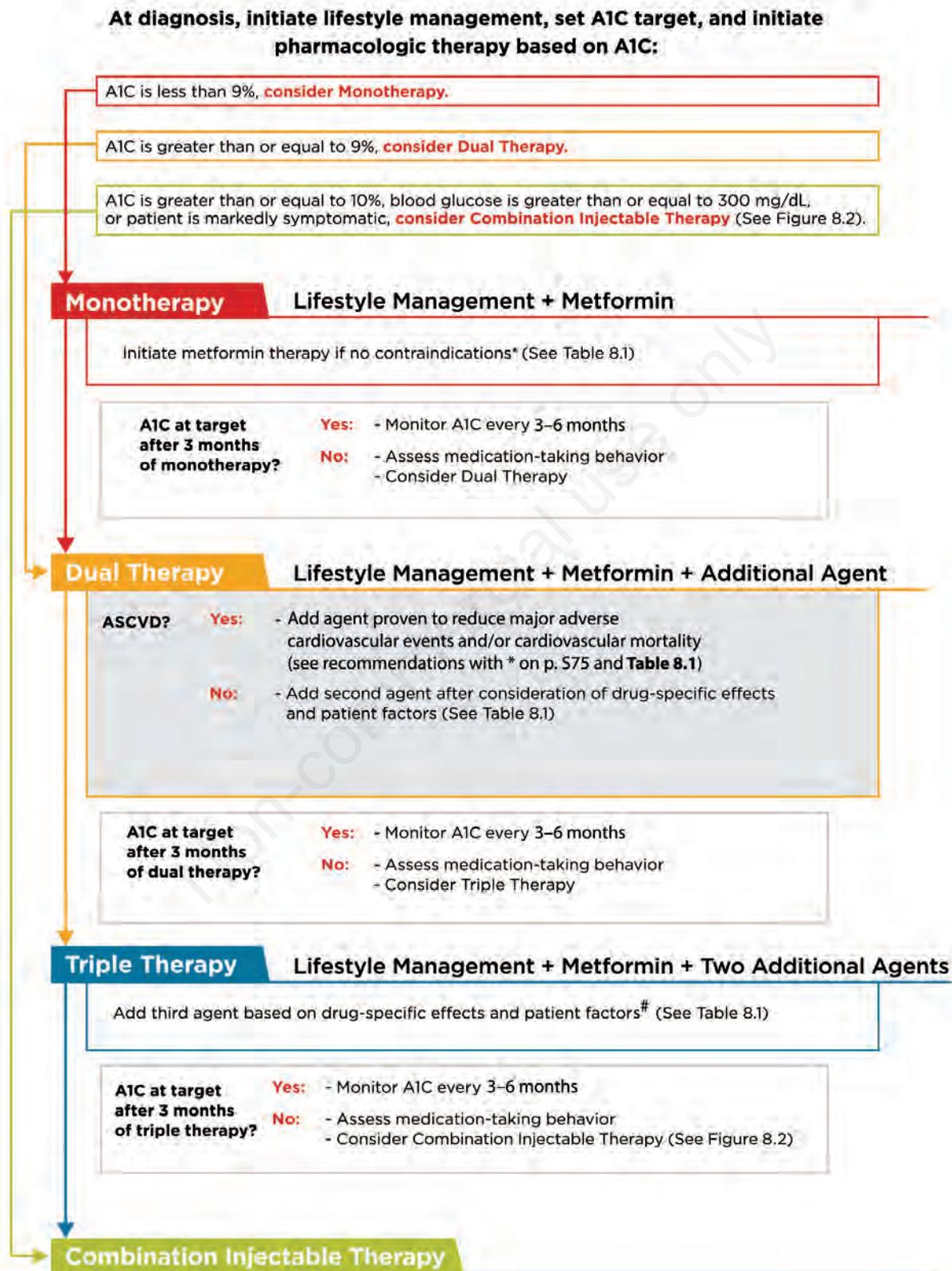


Figura 3. Standards ADA 2018: terapia del DMT2.

Dopo la metformina, gli Standard AMD-SID italiani per la cura del diabete mellito suggeriscono di utilizzare quasi tutte le categorie di farmaci presenti in commercio, ovviamente scegliendo la terapia di associazione a seconda delle caratteristiche cliniche del paziente e con criteri di appropriatezza, efficacia ed efficienza. Numerosi trial clinici randomizzati dimostrano che, in aggiunta alla metformina, sulfaniluree, repaglinide, acarbiosio, pioglitazone, inibitori di DPP4 (gliptine), agonisti del recettore del GLP1, inibitori di SGLT2 (gliflozine) e insulina sono capaci di ridurre significativamente l'HbA1c, con effetto tanto maggiore quanto più alto è il valore di partenza.⁵

Il farmaco da aggiungere a metformina deve essere selezionato in accordo con i possibili rischi e benefici (certi e dimostrati) che lo stesso può indurre (Figura 1).

Come orientarsi nella terapia di associazione?

Dopo la metformina si possono utilizzare tutte le categorie di farmaci presenti in commercio. Al di là

delle sulfaniluree, dei glitazoni e dell'insulina, presenti in commercio da tempo, la nostra attenzione si rivolgerà soprattutto alle nuove categorie di farmaci per la terapia del DMT2: incretine e gliflozine.

Incretine ed incretino mimetici

Per quel che riguarda le incretine, gli standard evidenziano che i cosiddetti incretino mimetici o agonisti del recettore per il GLP1 (GLP1-RA) sono da *preferire nei pazienti in sovrappeso/obesi* e sono farmaci dotati di maggior efficacia sull'HbA1c vs le gliptine. Essi presentano, però, effetti gastrointestinali più marcati e sono da utilizzare con cautela in caso di pregresse patologie pancreatiche. Tali farmaci potenziano la sintesi e la secrezione di insulina glucosio dipendente (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia), inibiscono la secrezione di glucagone, rallentano lo svuotamento gastrico e riducono l'appetito^{7,8} (Figura 5). Essi si dividono in analoghi a breve e a lunga durata d'azione (Figura 6).

Studi di confronto hanno dimostrato che gli ana-

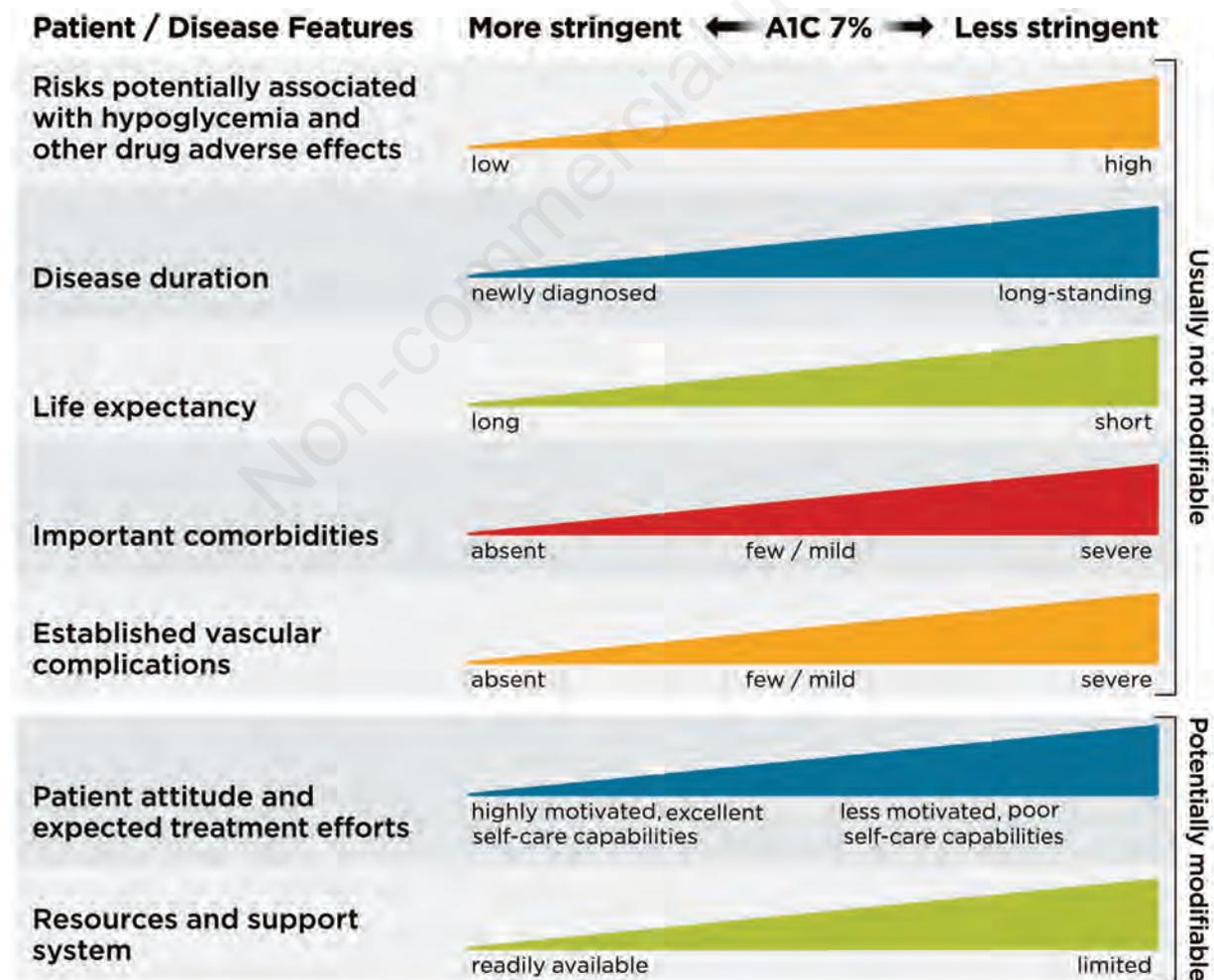


Figura 4. Standard ADA 2018: trattamento dell'iperglicemia.

loghi a emivita più lunga (liraglutide, exenatide LAR, dulaglutide) riducono maggiormente i valori di HbA1c e di glicemia a digiuno rispetto agli analoghi del GLP1 a emivita più breve (exenatide, lixisenatide).^{9,10} Questi ultimi mostrano un effetto più marcato sullo svuotamento gastrico, con maggior riduzione del peso corporeo e della glicemia post prandiale rispetto agli analoghi del GLP1 a emivita più lunga (liraglutide, exenatide LAR). Nausea e vomito sono eventi avversi lievi e transitori che si riscontrano in genere nelle settimane iniziali di trattamento con i GLP1-RA.¹¹ Tali farmaci inducono: i) significativo calo ponderale; ii) significativa riduzione della pressione arteriosa; iii) nessun rischio di ipoglicemie.

La terapia combinata con insulina basale riduce HbA1c, peso corporeo e fabbisogno insulinico giornaliero. Recentemente lo studio LEADER, condotto con la liraglutide in 9340 diabetici di tipo 2 con pregressa malattia cardiovascolare e lieve insufficienza renale ha dimostrato che il farmaco sarebbe in grado di ridurre i MACE (morte cardiovascolare, infarto e icus non fatale) del 13%. Di conseguenza al momento tale farmaco è da considerare particolarmente interessante in caso di pazienti con diabete e coesistenti patologie cardiovascolari.^{12,13}

| Molecola | Tipo | Somministrazione |
|---------------|--------------------|------------------|
| Exenatide | Analogo GLP-1 (RA) | s.c. 1/giorno |
| Liraglutide | Analogo GLP-1 (RA) | s.c. 1/giorno |
| Lixisenatide | Analogo GLP-1 (RA) | s.c. 1/giorno |
| Exenatide LAR | Analogo GLP-1 (RA) | s.c. settimanale |
| Dulaglutide | Analogo GLP-1 (RA) | s.c. settimanale |

Figura 5. Principali GLP1-RA presenti in commercio in Italia.

| | Short-acting GLP-1 RA | Long-acting GLP-1 RA |
|--|-----------------------|----------------------|
| Riduzione FPG | + | +++ |
| Riduzione PPG | +++ | ++ |
| Riduzione HbA1c | ++ | +++ |
| Riduzione peso corporeo | ++ | ++ |
| Velocità svuotamento gastrico | +++ | + |
| Secrezione glucagone a digiuno | +/Neutrale | ++ |
| Effetti gastrointestinali | ++ | + |
| Compliance (somministrazione e orario) | + | ++ |

Figura 6. GLP1-RA a breve e lunga durata d'azione.

Inibitori della DPP4

Gli inibitori della Di-Peptidil-Peptidasi-4 (DPP4-i) detti anche *GLIPTINE*, inibiscono la rapida degradazione delle incretine intestinali ad opera dell'enzima dipeptidil-peptidasi 4, determinando maggiore presenza in circolo di GLP-1 umano (Figura 7). Le Gliptine determinano una riduzione dei livelli di HbA1c in monoterapia dello 0,9% senza differenze tra le molecole all'interno della classe. Sono farmaci che hanno dimostrato di essere sicuri dal punto di vista della safety cardiovascolare.¹⁴⁻²¹ Inoltre nello studio TECOS (sitagliptin) non si è avuto alcun aumento di ricoveri per scompenso cardiaco, registrato invece per il saxagliptin. Tali farmaci, quindi possono essere utilizzati con tranquillità in questa categoria di pazienti.²²

Gliflozine (inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2)

Gli inibitori di SGLT2 o gliflozine (dapaglifozin, canaglifozin, empaglifozin) (Figura 8) agiscono inibendo il cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) a livello del tubulo renale, che è responsabile sino al 90%

| MOLECOLA | TIPO | VIA SOMMINISTRAZIONE |
|--------------|-----------------|----------------------|
| vildagliptin | inibitore DPP-4 | per os |
| sitagliptin | inibitore DPP-4 | per os |
| saxagliptin | inibitore DPP-4 | per os |
| linagliptin | inibitore DPP-4 | per os |
| alogliptin | inibitore DPP-4 | per os |

Figura 7. DPP4-I presenti in commercio in Italia.

| | Canaglifozin | Dapaglifozin | Empaglifozin |
|---|------------------------|---------------|---------------|
| Modalità di somministrazione | os | os | os |
| Posologia | 1 volta al di | 1 volta al di | 1 volta al di |
| Dosaggio | 100 e 300 mg | 10 mg | 10 e 25 mg |
| Commercializzato in associazione a metformina | Si bid | Si bid | Si bid |
| Via di eliminazione | 33% renale, 42% fecale | renale | renale |
| Emivita | 12 h | 12,9 h | 13,1 h |

Figura 8. Vie di eliminazione ed emivita delle gliflozine in commercio in Italia (da Standard AMD-SID 2016).

del riassorbimento del glucosio filtrato dal glomerulo. In tal modo, circa il 40% del glucosio filtrato non viene riassorbito ed è eliminato con le urine. Il trattamento con inibitori di SGLT2 si associa a una significativa riduzione del peso corporeo, determinata essenzialmente dalla perdita calorica indotta dalla glicosuria e stimabile in 200-300 kcal/die; inoltre la riduzione del peso si accompagna ad una interessante riduzione della massa grassa. Tali farmaci sono in grado di ridurre la pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo²³ e riducono in media la HbA1c tra lo 0,6 e l'1,2%. Lo studio EMPA-REG outcome, condotto in pazienti con DMT2 con pregressa malattia cardiovascolare ha evidenziato una riduzione dei MACE del 14%, con riduzione del 38% della morte cardiovascolare, del 32% della mortalità per tutte le cause e del 35% della ospedalizzazione per scompenso cardiaco.²⁴

Le gliflozine, quindi, appaiono ideali per l'utilizzo nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari, in considerazione, fra l'altro, dei molteplici effetti benefici sui fattori di rischio (glicemia, peso, pressione arteriosa). Bisogna prestare però attenzione nel loro utilizzo se il filtrato glomerulare risulta <45 mL/min ed in presenza di infezioni delle vie uro-genitali, più frequenti nelle donne.

Gli autori dello studio EMPA-REG OUTCOME hanno più recentemente valutato gli effetti di empagliflozin sugli outcome renali (EMPA REG RENAL), quali la incidenza o progressione di DKD (diabetic

kidney disease), cioè la combinazione di: progressione a macroalbuminuria, raddoppio della creatinina sierica, inizio del trattamento dialitico, morte da causa renale. Lo studio ha dimostrato per la prima volta che un inibitore SGLT2 ha ridotto del 39% l'incidenza e la progressione di DKD e del 46% gli endpoint renali più avanzati in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. Sono in corso ulteriori approfondimenti dello studio che getta nuova luce per l'utilizzo nei pazienti nefropatici con comorbidità cardiovascolari e diabete.²⁵ Nel 2017 sono stati pubblicati i risultati dello studio CANVAS condotto col Canagliflozin.²⁶ Oltre all'aumento del rischio di infezioni micotiche genitali in tale studio si sono evidenziati altri due effetti collaterali: i) un aumento del rischio di amputazione: tra i pazienti coinvolti, il 71% ha subito l'amputazione più alta a livello delle dita dei piedi o del metatarso; ii) un aumento del rischio di fratture.

Gli episodi di chetoacidosi diabetica sono stati più frequenti nel gruppo attivo di terapia, ma in minime quantità.

Categorie speciali: utilizzo dei farmaci in presenza di insufficienza renale

Nella Figura 9 sono illustrati i limiti di utilizzo dei farmaci antidiabetici orali in presenza di insufficienza renale. Mentre gli incretino mimetici non possono es-

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

^a La riduzione della dose da 25 a 12,5 mg/die è prevista quando eGFR scende sotto 50 ml/min.

^b Cautela necessaria quando eGFR è inferiore a 50 ml/min.

^c Farmaco non indicato quando eGFR è inferiore a 50 ml/min.

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

^e Il pioglitazone è controindicato per eGFR inferiore a 5 ml/min.

Figura 9. Farmaci per il DMT2 ed insufficienza renale (da Standard AMD-SID 2016).

sere somministrati in caso di insufficienza renale grave e in dialisi (exenatide LAR non va somministrata anche in caso di insufficienza renale moderata), le gliptine sono farmaci sicuri anche in caso di insufficienza renale grave e in dialisi con modifiche dei dosaggi, eccetto il saxagliptin che non va somministrato ai pazienti dializzati. Una opzione interessante per i pazienti con insufficienza renale cronica è rappresentata dal linagliptin che, al dosaggio di 5 mg/die è sicuro anche nei pazienti emodializzati, rappresentando un'alternativa valida nei pazienti anziani; essendo eliminato per il 90% immodificato per via enterobiliare, è utilizzabile senza adeguamento della dose in tutti i gradi di funzionalità epatica e renale.²⁷

DMT2 e anziano fragile

Gli obiettivi principali della terapia del diabete nel paziente anziano fragile sono: i) mantenere il controllo dell'iperglicemia e dei suoi sintomi; ii) perseguire un buono stato di salute; iii) preservare la migliore qualità di vita possibile; iv) prevenire e trattare le complicanze micro e macrovascolari evitando le crisi ipoglicemiche da over treatment.

In soggetti diabetici anziani di età avanzata, fragili, affetti da comorbidità e conseguente riduzione dell'aspettativa di vita, è opportuna l'identificazione di un obiettivo glicemico meno restrittivo. Possono pertanto

essere proposti obiettivi di HbA1c più stringenti 53-58 mmol/mol (<7%-7,5%) per pazienti autosufficienti, con condizioni generali buone e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni; obiettivi meno restrittivi 64-69 mmol/mol (<8,0-8,5%) per pazienti più fragili con importanti comorbidità o con una aspettativa di vita breve.⁴ *Nell'anziano il principale obiettivo è evitare l'ipoglicemia che aumenta il rischio di morte indipendentemente da altri fattori.* Quindi bisognerebbe iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno è stabilmente >126 mg/dL. L'anziano fragile è un paziente in cui coesistono più comorbidità e bisogna fare attenzione alle interazioni tra i vari farmaci. Gli inibitori della DPP4 sono gli unici farmaci ipoglicemizzanti che dispongano di trial di intervento su pazienti anziani,^{28,29} comprendendo anche popolazioni over 75.³⁰

È stato osservato che per linagliptin e vildagliptin non fosse necessario praticare aggiustamenti della dose nei pazienti anziani. Questi farmaci possono essere usati, a dosaggio ridotto, fino a gradi estremi di insufficienza renale. Per il linagliptin non è risultato necessario alcun adeguamento della posologia.³¹ Gli inibitori della DPP4 per il loro elevato profilo di sicurezza, sono da considerare di prima linea nel trattamento del paziente diabetico anziano, in aggiunta o in alternativa alla Metformina.³¹

Occorre cautela nell'uso di SGLT2-I nei pz con età >75 anni a rischio di deplezione di volume. In caso di fratture ossee o di scompenso cardiaco va evitato il

| | Metformina | Acarbosio | Agonista GLP-1 | Glioflozina | Gliptina | Pioglitazone | SU/glinide | Insulina basale | Insulina basal-bolus |
|-------------------------------|------------|-----------|----------------|------------------|------------------|--------------|------------|-----------------|----------------------|
| Interazioni con altri farmaci | - | - | - | - | - | + | +++ | +++ | ++++ |
| Ipoglicemie | - | - | - | - | - | - | ++ | +++ | ++++ |
| Aumento di peso | - | - | - | - | - | ++ | + | +++ | ++++ |
| Pancreatiti | - | - | +/- | - | +/- | - | - | - | - |
| Fratture | - | - | - | -/+ ^a | - | +++ | - | - | - |
| Scompenso cardiaco | - | - | - | - | -/+ ^b | ++ | + | - | - |
| Disturbi gastrointestinali | ++ | +++ | ++ | -/+ | - | - | - | - | - |
| Infezioni genitali | - | - | - | + | - | - | - | - | - |

^a Segnalato per canagliflozin. ^b Segnalato per saxagliptin e alogliptin.

Figura 10. Effetti collaterali dei principali farmaci per il DMT2 (da Standard AMD-SID 2016).

| | Metformina | Acarbosio | GLP-1 | Gliflozina | Glipatina | Pioglitazione | SU/glinide | Insulina basale | Insulina basal-bolus |
|---|------------|-----------|-------|------------|-----------|---------------|------------|-----------------|----------------------|
| Riduzione della HbA _{1c} a breve termine (3-6 mesi)* | +++ | + | +++ | ++ | ++ | + | +++ | +++ | ++++ |
| Riduzione della HbA _{1c} a medio termine (1-2 anni)* | ++ | + | +++ | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | ++++ |
| Riduzione della HbA _{1c} a lungo termine (oltre 2 anni)* | ++ | + | +++ | ++ | ND | +++ | + | +++ | ++++ |
| Riduzione del peso corporeo | +/- | +/- | +++ | ++ | - | - | - | - | - |
| Riduzione della pressione arteriosa | +/- | - | + | ++ | - | + | - | - | - |
| Riduzione della morbilità/mortalità CV** | ++ | - | - | +++ | - | ++ | - | - | - |

Figura 11. Principali effetti dei farmaci per il DMT2 (da Standard AMD-SID 2016).

pioglitazione; tra i farmaci non insulinici, mentre i GLP-1 RA sono i più efficaci in termini di riduzione di HbA_{1c} negli anziani.

A causa del rischio di ipoglicemie, le sulfaniluree (compresa la repaglinide) non dovrebbero essere usate nella terapia del diabetico anziano. Se non altrimenti possibile, preferire la gliclazide, molecola a più basso rischio di ipoglicemie che non determina aumento del rischio cardiovascolare.

Conclusioni

La terapia del DMT2 è attualmente assai articolata e vasta; essa comprende svariate categorie di farmaci con meccanismo di azione diverso e sofisticato. Tale armamentario terapeutico rappresenta una sfida per l'internista del nuovo millennio che deve conoscere rischi, benefici, efficacia e sicurezza di tali farmaci. Le principali società scientifiche nazionali ed internazionali sono di aiuto nella pubblicazione di continue revisioni degli standard di cura (Figure 10 e 11) al fine di garantire una terapia sempre più personalizzata e vicina al paziente nell'ottica del *to care* e non solo del *to cure*.

Bibliografia

1. R. Pastorelli, A. Maffettone, M. Campanini, A. Fontanella, R. Nardi: L'appropriatezza nella gestione

dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato: schemi di orientamento. *Quaderni It J Medicine* 2016; 1-26

2. http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2017/
3. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41 (Supplement 1): S3.
4. Standard italiani AMD-SID 2016, www.standarditaliani.it
5. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL: Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:2244–2248, 2002
6. Kooy A1, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulfelé MG, Donker AJ, Stehouwer CD. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 169: 616-25.
7. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):574-84.
8. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:215764.
9. Garber AJ. Incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes: rationale and reality in a managed care setting. *Am J Manag Care*. 2010 Aug;16(7 Suppl):S187-94.
10. Ratner R, Han J, Nicewarner D, Yushmanova I, Hoogwerf BJ, Shen L. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:22.

11. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009 Sep-Oct;15(6):540-59
12. Garber AJ. Incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes: rationale and reality in a managed care setting. *Am J Manag Care.* 2010 Aug;16(7 Suppl):S187-94.
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322
14. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12:3.
15. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol* 2012 J;11:3.
16. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, Cahn A, Hirshberg B, Wei C, Im K, Rozenberg A, Yanuv I, Stahre C, Ray KK, Iqbal N, Braunwald E, Scirica BM, Raz I. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2017; 40: 69-76. 69.
17. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardiovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:485-94
18. Young H, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Tailler R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE; 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(15): 1547-55.
19. Berhan A, Berhan Y. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Endocr Disord* 2013;13:9.
20. Iqbal N, Parker A, Frederich R, Donovan M, Hirshberg B. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:33.
21. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Jul;14(36):1-248
22. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, Alvarsson M, Bax WA, Chuang LM, Engel SS, Lopes RD, McGuire DK, Refflin A, Rodbard HW, Sinay I, Tankova T, Wainsten J, Peterso ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care.* 2016; 39: 2304-2310
23. Oliva RV, Bakris GL.. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:330-339
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28
25. Christoph Wanner, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Maximilian von Eynatten, M.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Bernard Zinman, M.D. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators*: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2016; 375:323-334
26. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657
27. Graefe-Mody U., et al. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study 2011 *Diabetes, Obes Metab* 13: 939-946.
28. 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(5):1049-1058.
29. 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(4):863-869.
30. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. 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, Obesity and Metabolism* . 2011;13(1):55-64.
31. Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013 Aug 12.

La gestione dell'iperglicemia nel paziente critico e instabile

Carlo Nozzoli

SODc Medicina per la Complessità Assistenziale 1, AOU Careggi, Firenze, Italia

Introduzione

L'iperglicemia nel paziente critico riguarda oramai non solo pazienti ricoverati nelle terapie intensive e sub-intensive ma anche pazienti in degenza ordinaria dove circa il 20% sulla base delle caratteristiche del MEWS risponde alla definizione di paziente critico. Nel paziente critico inoltre più facilmente si realizza la condizione di iperglicemia da stress in relazione alla gravità dei quadri clinici presentati, soprattutto di natura infettiva.

Tre sono gli aspetti fondamentali dell'iperglicemia nel paziente critico che riguardano: i) target glicemici; ii) schemi terapeutici; iii) modalità di monitoraggio.

Target glicemici

L'approccio terapeutico al paziente iperglicemico all'interno dell'area critica è molto dibattuto, con posizioni in continua evoluzione.

Nel primo trial di Van den Berghe e coll. un gruppo di pazienti ricoverati in unità di cura intensiva chirurgica era stato randomizzato a trattamento insulinico intensivo (target glicemico 80-110 mg/dL) o a trattamento convenzionale (target glicemico 180-220 mg/dL). Sia la mortalità durante la degenza in terapia intensiva sia la mortalità ospedaliera risultarono inferiori nel gruppo trattato intensivamente; la sopravvivenza in ospedale e in terapia intensiva risultavano inoltre allineate in maniera lineare con i livelli glicemici e con la più alta sopravvivenza nei pazienti che raggiungevano una glicemia media < a 110 mg/dL.¹

Altri studi sono stati condotti in terapie intensive

mediche, su casistiche miste prevalentemente respiratorie. In quest'ambito, i range glicemici proposti sono stati variabili, da 100-139 a 80-110 mg/dL.² Un recente trial randomizzato, ancora del gruppo della Van den Berghe,³ ha ottenuto una riduzione della morbilità nel gruppo in trattamento intensivo, ma non ha evidenziato un effetto complessivamente positivo sulla mortalità, se non nei pazienti trattati per periodi superiori a tre 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.⁴

I dubbi nei confronti della utilità di un approccio molto aggressivo nel paziente critico, sono stati confermati da una metanalisi del 2008 relativa a 29 studi, per un totale di oltre 8000 pazienti, trattati con target variabili da glicemia <110 mg/dL a livelli glicemici meno stringenti.⁵ I risultati non hanno evidenziato alcuna associazione fra controllo glicemico intensivo e riduzione della mortalità, mostrando invece un notevole incremento nel rischio di ipoglicemia. Soltanto nelle terapie intensive chirurgiche è stata evidenziata una minore incidenza di sepsi nei pazienti trattati in modo intensivo.

Infine, lo studio randomizzato prospettico multicentrico NICE-SUGAR,⁶ ha riportato esiti, in oltre 6000 pazienti ricoverati in terapia intensiva sia chirurgiche che mediche, significativamente più sfavorevoli, con mortalità aumentata 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). Anche l'incidenza di ipoglicemia è stata significativamente maggiore nei pazienti che effettuava una terapia più intensiva.

A fronte di risultati contrastanti, pur essendo fondamentale evitare un'iperglicemia marcata nei pazienti ricoverati in area critica, è necessario riconsiderare l'eccessiva aggressività terapeutica evidenziata negli ultimi anni. Quindi in linea con l'editoriale di Inzucchi del 2009 pubblicato sul *New England Journal of Medicine*,⁷ con il documento ADA del 2017,⁸ e con gli Standard Italiani per la Cura del Diabete⁹ il target glicemico per i pazienti critici e instabili raccomandato è di 140-180 mg/dL.

Corrispondente: Carlo Nozzoli, SODc Medicina per la Complessità Assistenziale 1, AOU Careggi, Firenze, Italia.
E-mail: nozzolicarlo@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright C. Nozzoli, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):109-112

Schemi terapeutici

La terapia infusionale endovenosa trova una sua precisa indicazione nell'ambito dei reparti di terapia intensiva e subintensiva 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, la indicazione principale è rappresentata dal paziente critico in particolare nelle seguenti condizioni: periodo perioperatorio; interventi di cardiocirurgia, trapianto d'organo, shock cardiogeno, terapia steroidea ad alte dosi, nutrizione parenterale.

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).
2. Somministrare con pompa di infusione (con incrementi di 0,5 U/h)
3. PRIMING: prima di iniziare l'infusione, iniettare 50 ml della soluzione nei tubi di infusione (per saturare i siti di legame insulinico nei tubi)
4. TARGET GLICEMICO: 100-139 mg/dl
5. 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 ritmo 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 CWH
 - e) inizio, sospensione, o modificazione della velocità dell'apporto nutrizionale (NPT, NPP, nutrizione per sonda, ecc.).

Modificazioni della velocità 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'infusione 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 VELOCITÀ 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 \uparrow di > 25 mg/dl/h | GM \uparrow di > 50 mg/dl/h | GM \uparrow | \uparrow INFUSIONE di "2A" |
| GM \uparrow | GM \uparrow di 1-25 mg/dl/h, o GM INVARIATO, o GM \downarrow di 1-25 mg/dl/h | GM \downarrow di 1-50 mg/dl/h | GM INVARIATO, o GM \downarrow di 1-25 mg/dl/h | \uparrow INFUSIONE di "A" |
| GM IMMODIFICATO, o GM \downarrow di 1-25 mg/dl/h | GM \downarrow di 26-50 mg/dl/h | GM \downarrow di 51-75 mg/dl/h | GM \downarrow di 76-100 mg/dl/h | NON MODIFICARE INFUSIONE |
| GM \downarrow di > 25 mg/dl/h vedi sotto* | GM \downarrow di > 50 mg/dl/h | GM \downarrow di > 75 mg/dl/h | GM \downarrow di > 100 mg/dl/h | \downarrow INFUSIONE di "A" |
| | | | | SOSPENDERE x 30' poi \downarrow INFUSIONE di "2A" |

SOSPENDERE INFUSIONE DI INSULINA; controllare GM ogni 30 min; quando ≥ 100 mg/dl riprendere infusione al 75% della velocità precedente.

* Le MODIFICAZIONI NELLA VELOCITÀ DI INFUSIONE ("A") sono determinate in base alla velocità di infusione in corso

| Velocità in corso (U/h) | Δ = cambio velocità (U/h) | 2Δ = 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 |
| \downarrow 23 | ≥ 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 per i pazienti critici. Si è comunque ritenuto opportuno mantenerlo anche nella edizione 2009 in quanto, indipendentemente dal "range" glicemico necessario, rappresenta un esempio molto ben strutturato di algoritmo "dinamico".

Figura 1. Protocollo di YALE modificato da TRIALOGUE.

Nella terapia con insulina per via endovenosa in infusione continua, viene abitualmente utilizzata insulina regolare. Anche gli analoghi rapidi possono essere utilizzati seguendo precise indicazioni come quelle riportate nel position statement AMD, SID, SIEDP.¹⁰ In particolare l'insulina glulisine non deve essere miscelata con soluzione glucosata o con ringer lattato. Sia lispro che aspart possono essere infuse in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% e di destrosio al 5%. Glulisine 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 0,005 U/ml a 1 U/mL è stabile a temperatura ambiente per 24 ore.

Negli ultimi anni sono stati proposti diversi algoritmi, gestibili direttamente dagli infermieri, che prevedono un adeguamento delle dosi di insulina guidato dai valori glicemici misurati ogni 1-2 ore. A tutt'oggi mancano però studi di confronto tra algoritmi diversi e quindi non è possibile raccomandare un protocollo specifico. Molto interessanti sembrano i più recenti algoritmi dinamici, che prevedono la determinazione della dose insulinica non solamente sulla base dei valori assoluti, ma anche dell'andamento glicemico cioè della direzione e della velocità di modificazioni glicemiche. Tra questi si può ricordare quello proposto dalla Yale University,¹¹ che negli ultimi anni ha avuto una grande diffusione anche nel nostro paese (Figura 1) e quello elaborato dal progetto TRIALOGUE realizzato da FADOI-AMD-SID nel 2013 (Figura 2).¹²

Molto interessante e promettente appare anche la possibilità di gestire algoritmi di terapia insulina utilizzando sistemi di monitoraggio continuo sottocutaneo del glucosio.^{13,14}

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.

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.⁹

Modalità di monitoraggio

Il monitoraggio della glicemia nel paziente critico avviene con i glucometri convenzionali con determinazioni che all'inizio della infusione di insulina ven-

gono effettuate ogni 1-2 ore e che a stabilità raggiunta possono essere effettuate anche ogni 4 ore. Tuttavia la affidabilità dell'utilizzo dello stick glicemico effettuato sul dito del paziente su sangue capillare è stato oggetto di numerosi studi in terapia intensiva che hanno dimostrato che soprattutto gli stati ipotensivi e l'utilizzo di farmaci quali le amine simpaticomimetiche tendono a determinare una sottostima dei reali valori glicemici con conseguente non ottimale utilizzo degli algoritmi della terapia infusionale con insulina.^{15,16} Pertanto è spesso consigliato la determinazione su sangue arterioso specialmente in pazienti in stato di shock.¹⁷

È per questo che nuovi sistemi di monitoraggio sono stati negli anni studiati e testati anche nei pazienti critici. In particolare sono stati messi a punto sistemi di monitoraggio sottocutaneo della glicemia. I sistemi di monitoraggio continuo della glicemia sono rappre-

Algoritmo per infusione insulinica e.v. in paziente critico per 48/72 ore in diabetici e/o pazienti con iperglicemia grave (>200 mg/dl)

Nella stessa via venosa:

1° via > Infusione in pompa siringa di 49,5 ml. di soluzione fisiologica + 50 U.I. di insulina regolare (= 0,5 ml)

1 cc di soluzione = 1 U.I. di insulina

2° via > per glicemia in partenza >500 mg/dl, quando la glicemia è ≤ 250 mg infondere glucosio 5% 500 cc + KCl 20 mEq (1 fl) o soluzione potassio 27 mEq/l a velocità variabile secondo il compenso emodinamico e lo stato di idratazione.

1. Se glicemia >500 mg/dl: velocità di infusione 5 cc/h + bolo iniziale di 10 U e.v.
2. Se glicemia 400-500 mg/dl: velocità di infusione 4 cc/h + bolo 8 U e.v.
3. Se glicemia 300-400 mg/dl: velocità di infusione 3 cc/h + bolo 5 U e.v.
4. Se glicemia 250-300 mg/dl: velocità di infusione 2 cc/h
5. Se glicemia 150-250 mg/dl: velocità di infusione 1,5 cc/h
6. Se glicemia 110-150 mg/dl: velocità di infusione 1 cc/h (0,5 cc/h di notte)
7. Se glicemia <110 mg/dl: STOP INSULINA! (ma mantenere la pompa)
8. Se glicemia <80 mg/dl: infondere glucosio 5% e.v. per almeno 2-4 ore + glicemia capillare ogni ora e adeguamento dell'infusione e.v. di insulina in pompa)
9. Se ci sono sintomi di ipoglicemia usare glucosio al 10-30% per 2 ore e controllo della glicemia capillare ogni ora

Controllo della glicemia capillare dopo 1 ora, per verifica della dose (U/ora), poi ogni 2 ore per le prime 12 ore, poi ogni 4 ore, se la glicemia è stabile
Quando 3 glicemie successive sono >110 e ≤140, embricare la terapia insulinica s.c. ai pasti con analogo rapido, e sospendere la pompa alla prima dose di glargine serale.

Figura 2. Protocollo di infusione endovenosa - TRIALOGUE FADOI-AMD-SID 2013.

sentati da dispositivi che permettono di misurare costantemente i livelli glicemici 24 ore su 24. Molti sistemi di monitoraggio continuo della glicemia sono dotati di allarmi che segnalano quando i livelli glicemici vengono a trovarsi al di sopra o al di sotto dei livelli prestabiliti. Questi dispositivi sono provvisti di un piccolo sensore glicemico inserito nel sottocutaneo. Il sensore rileva i livelli glicemici a intervalli di pochi secondi e, per mezzo di un trasmettitore wireless, invia le informazioni al monitor. Tali sistemi oltre che allarmi che segnalano il superamento delle soglie imposte, possono essere anche dotati di allarmi predittivi che utilizzano il valore di glucosio letto dal sensore, la sua rapidità di variazione, e i limiti glicemici per fornire un preavviso di un possibile futuro superamento delle soglie glicemiche. Oltre agli studi già citati,^{13,14} uno studio più recente¹⁸ ha evidenziato che i valori glicemici ottenuti con il monitoraggio sottocutaneo continuo della glicemia sono strettamente correlati a quelli ottenuti su sangue arterioso determinati mediante emogasanalizzatore e che quindi l'uso in terapia intensiva su pazienti critici di tale metodica è da considerarsi affidabile.

Raccomandazioni

- Target glicemico: 140-180 mg/dL
- Schemi terapeutici: terapia insulinica per infusione continua e.v. secondo schemi tratti dalla letteratura ma adattati alla realtà locale e condivisi con gli infermieri. Utilizzare abitualmente insulina regolare; possono essere utilizzati anche gli analoghi rapidi con particolari attenzioni.
- Il monitoraggio della glicemia deve essere effettuato in maniera frequente (ogni 1-2 ore inizialmente, ogni 4 ore a stabilità raggiunta); nei pazienti critici le determinazioni su sangue capillare e arterioso possono sottostimare i valori glicemici in particolare nei pazienti in stato di shock. Possono essere anche utilizzati sistemi di monitoraggio continuo sottocutaneo.

Bibliografia

1. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
2. Baldwin D, Villanueva G, Mc Nutt R, et al. Eliminating inpatient sliding-scale insulin. *Diabetes Care* 2005;28:1008-1011.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-1297.
7. Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose Control in the ICU - How Tight Is Too Tight? *N Engl J Med* 2009;360:1346-1349.
8. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 ADA Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017.
9. Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2016.
10. Position Statement AMD-SID-SIAPED www.siditalia.it o www.aemmedi.it
11. Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients. *Diabetes Spectrum* 2005;18:188-191.
12. Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue. Managing hyperglycemia in internal medicine: instructions for use. *Acta Diabetol* 2013;50:465-473.
13. Goldberg PA, Siegel MD, Russel RR, et al. Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2004;6:339-347.
14. Vriesendorp TM, Van Santen S, De Vries JH, et al. The use of two continuous glucose sensors during and after surgery. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2005;7:315-22.
15. Brunner R, Kitzberger R, Miehesler W, Herkner H, Madl C, Holzinger U. Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose-monitoring system in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2011, 39(4): 659-64.
16. Fekih Hassen M, S. Ayed, Gharbi S, Ben Sik Ali H, Marghli Elatrous S. Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: Influence of catecholamine therapy *Diabetes Research and Clinical Practice* 87 (2010) 87-91.
17. Deven Juneja, Rameshwar Pandey, Omender Singh Comparison between arterial and capillary blood glucose monitoring in patients with shock, *European Journal of Internal Medicine* 22 (2011) 241-244.
18. Lonjaret L, Claverie V, Berard E, Riu-Poulenc B, Geeraerts T, Genestal M, Relative accuracy of arterial and capillary glucose meter measurements in critically ill patients, *Diabetes & Metabolism* 38 (2012) 230-235.

La disfunzione erettile nel paziente diabetico di tipo 2

Nathan Artom,¹ Angelo Bosio,² Giuliano Pinna³

¹S.C. Medicina Interna 1, Ospedale San Paolo, ASL 2 Savonese, Savona; ²S.C. Medicina Interna, Presidio Ospedale Cottolengo, Torino; ³Medicina Interna, Asti, Italia

Introduzione

La disfunzione erettile (DE), definita come l'incapacità a raggiungere o mantenere un'erezione per un soddisfacente rapporto sessuale¹ è considerata ad oggi un nuovo marker di rischio cardiovascolare.² Essa non solo peggiora la qualità della vita dei pazienti, ma va considerata, in particolare quella su base vasculogenica/aterosclerotica, come un segnale di aterosclerosi precoce, cui bisogna prestare grande attenzione² e si presenta più comunemente e più frequentemente nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (TDM2).³

Scopo di questa revisione è ripercorrere l'associazione tra DE e TDM2, facendo emergere come queste due condizioni siano di fatto due fattori di rischio cardiovascolare strettamente interconnessi, fisiopatologicamente e clinicamente.

Epidemiologia

Il TDM2 è ormai a tutti gli effetti una pandemia. Alcune previsioni indicano che nel 2030 saranno 366 milioni i soggetti diabetici. Di questi, 95% sono TDM2. L'aumento dell'incidenza è strettamente legato a uno stile di vita poco corretto e al conseguente incremento dell'obesità: l'80% dei pazienti affetti da TDM2 è infatti obeso. I dati sulla prevalenza della DE nella popolazione generale sono piuttosto variabili, perché dipendono molto dalle metodiche di rilevazione e dalla difficoltà a raccogliarli, in considerazione anche della delicatezza dell'argomento; comunque un ampio studio osservazionale di comunità mostra che

il 52% dei maschi della popolazione generale tra i 40 e i 70 anni soffre di DE.⁴ Il diabete mellito è strettamente associato alla DE con una prevalenza riportata dal 35 al 90% in differenti popolazioni⁵ e l'età di insorgenza è più precoce rispetto ai soggetti non diabetici. Inoltre nei soggetti diabetici la DE è più severa e meno responsiva alle terapie farmacologiche. L'età avanzata e la durata del DM2 sono due dei fattori di rischio più importanti per lo sviluppo di DE. È interessante sottolineare come nel 12% dei diabetici la DE sia il sintomo d'esordio della malattia.⁶⁻⁹

Alcuni studi evidenziano inoltre come tanto peggiore è il controllo glicemico tanto più è comune la presenza di DE. Ricordiamo che i pazienti con TDM2 sono spesso pazienti con plurime comorbidità, quali ipertensione, dislipidemia, obesità, tutte condizioni che di per se concorrono ad aumentare l'incidenza di DE.

Fisiopatologia

Fisiologicamente, a seguito della stimolazione sessuale, si verifica un aumento della produzione da parte dei nervi non adrenergici non colinergici (NANC) di ossido nitrico sintasi (sNO) con conseguente aumento di NO. L'NO a sua volta aumenta il livello di cGMP con attivazione di una tirosinkinasi che determina vasodilatazione e riempimento ematico dei corpi cavernosi, col risultato finale dell'erezione (Figura 1).¹⁰

L'aumento del flusso sanguigno impedisce il ritorno venoso attraverso la compressione delle vene del pene, mantenendo così l'erezione.

Nel diabete si può sviluppare DE a causa di una interazione tra neuropatia, vasculopatia, ipogonadismo, disfunzione endoteliale e fattori psicologici.

La fisiopatologia della DE nel diabete è multifattoriale: i fattori predominanti che causano DE sono la macroangiopatia aterosclerotica, la microangiopatia con conseguente neuropatia diabetica, l'ipogonadismo diabete-associato.¹¹⁻¹³ Inoltre la disfunzione endoteliale è il denominatore comune per la maggior parte dei fattori di rischio cardiovascolare che porta alla disfunzione erettile di tipo aterogenico.¹⁴⁻¹⁶

La depressione è più comune nelle persone con diabete rispetto a quelle senza, e una meta-analisi ha

Corrispondente: Nathan Artom, S.C. Medicina Interna 1, Ospedale San Paolo, ASL 2 Savonese, Savona, Italia.
E-mail: nat.artom@hotmail.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright N. Artom et al., 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):113-120

trovato il doppio delle probabilità di depressione nel diabete rispetto ai controlli [odds ratio (OR) 2,0, 95% CI 1,8 a 2,2].¹⁷

Gli studi hanno dimostrato che la funzione sessuale è più strettamente legata alla depressione rispetto alle altre complicazioni del diabete sia negli uomini che nelle donne, ma ricordiamo che gli stessi farmaci antidepressivi influenzano spesso la funzione sessuale.¹⁸

DE e malattia aterosclerotica

I recenti lavori riconoscono sempre più la DE come fattore di rischio indipendente per la malattia coronarica (CAD), rischio particolarmente significativo nei soggetti più giovani e in quelli con diabete già, come sappiamo, ad alto rischio di sviluppare CAD.^{19,20}

L'aterosclerosi è un processo polidistrettuale che tende a interessare dapprima i vasi di calibro minore, per cui l'arteria peniena è una delle prime ad essere interessate.²¹

In questo senso Montorsi parla di DE come di punta dell'iceberg del processo aterosclerotico, intendendo la DE come prima spia di un danno aterosclerotico vasale. La presenza di DE è infatti associata ad un aumento del rischio cardiovascolare globale, di coronaropatia e di mortalità per tutte le cause. La microangiopatia diabete relata è responsabile dell'ischemia dei nervi penieni con conseguente neuropatia, in particolare a carico dei motoneuroni del pa-

vimento pelvico direttamente interessati nella dinamica dell'erezione.²² Meccanismi patogenetici della DE nel T2DM sono: i) compromissione neuronale; ii) aterosclerosi; iii) alterazioni del tessuto erettile; degenerazione del muscolo liscio, anormale deposito di collagene e disfunzione delle cellule endoteliali²³⁻²⁵ (Figura 2).

Irreversible advanced glycation end products (AGE)

Alti livelli di glucosio inducono la formazione di irreversibili AGE (*irreversible advanced glycation end products*), che influenzano la funzione endoteliale con diversi meccanismi, tra cui il targeting dell'eNO del pene, la generazione di ROS (*reactive oxygen species*) e influenzando l'espressione dei fattori di crescita endoteliale.²⁶⁻²⁸

Queste alterazioni abrogano molteplici percorsi che promuovono la perdita della funzione endoteliale del pene e DE. Gli AGE sono elevati nel tessuto del penieno diabetico e interferiscono con la produzione di eNO direttamente inattivando la fosforilazione dell'eNOS. La formazione ROS e l'aumentato stress ossidativo associato agli AGE causano alterazioni dei corpi cavernosi, includendo un aumento nella perossidazione lipidica, l'upregulation dell'anione di superossido (O₂⁻) e una diminuzione dei livelli di antiossidanti.^{29,30}

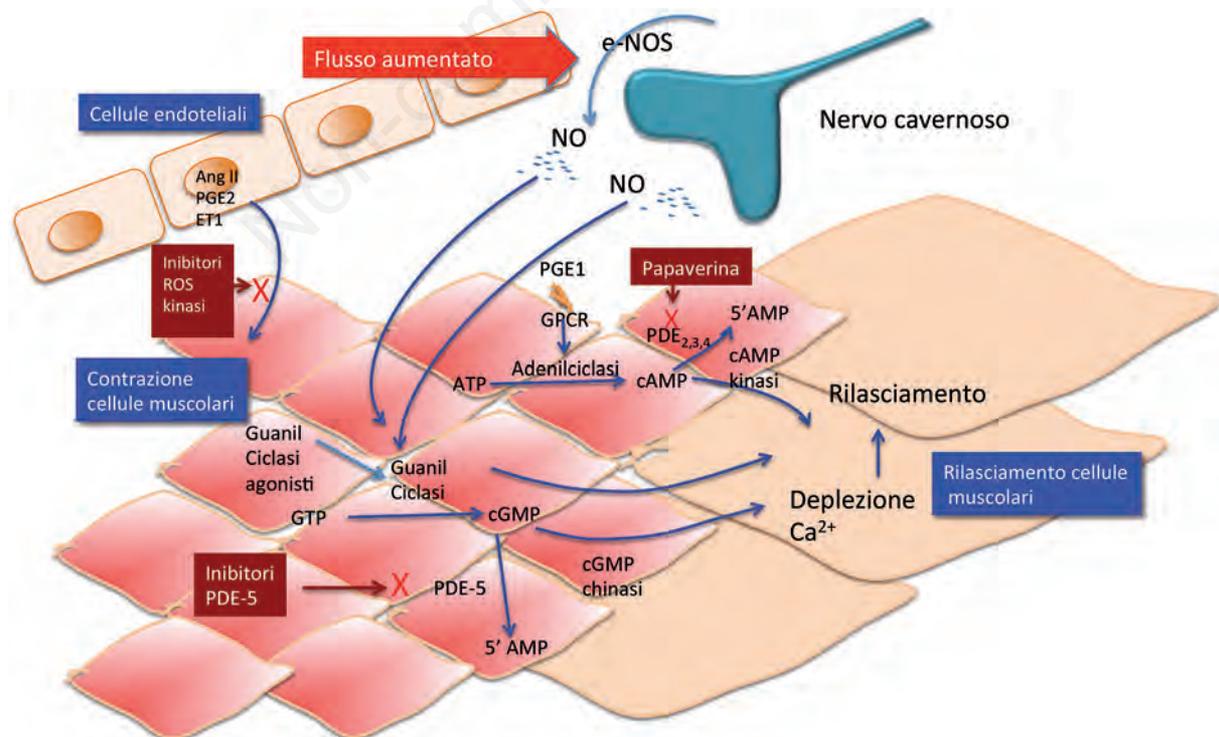


Figura 1. Meccanismo di rilasciamento della muscolatura peniena.

Ipogonadismo

L'ipogonadismo ha un'umentata incidenza nel T2DM, arrivando fino ad essere presente nel 20% di diabetici con DE. Anche se il meccanismo non è del tutto chiaro, una normale concentrazione di testosterone è necessaria per un'adeguata erezione.

Disfunzione erettile, diabete mellito tipo II e malattie cardiovascolare

La malattia cardiovascolare (MCV) è parte integrante della storia naturale del diabete mellito di tipo 2. Haffner¹ aveva dimostrato come i pazienti diabetici senza pregresso infarto del miocardio (IMA) mostrassero lo stesso rischio di IMA presente nei soggetti non diabetici con storia di IMA pregresso anche se dati più recenti stimano, in generale, il livello di rischio CV di un soggetto diabetico in rapporto alla durata della malattia, diventando uguale a quello di un soggetto affetto da CAD dopo circa una decade di malattia o in presenza di proteinuria o eGFR ridotto. Le Linee Guida Europee sulla prevenzione della MCV² seguono tali evidenze classificando il rischio attribuito al soggetto con diabete di tipo 2 come alto o molto alto, in relazione ai fattori di rischio CV o alle comorbidità presenti. I soggetti con DM2 presentano un'incidenza di MCV 2-4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, con maggiore rischio di malattia coronarica (hazard ratio [HR] 2,00; 95% CI 1,83-2,19), stroke ischemico (HR 2,27; 95% CI 1,95-2,65) e mortalità correlata a patologia vascolare (HR 1,73; 95% CI 1,51-

1,98); la MCV è considerata, inoltre, responsabile di circa il 70% della mortalità totale dei diabetici tipo 2.^{3,31}

Spesso la diagnosi di coronaropatia è tardiva o assente in virtù della mancanza dei sintomi tipici (CAD silente in più del 20% dei diabetici) con conseguenti ripercussioni negative sull'efficacia della terapia e, conseguentemente, sull'aspettativa di vita.³

Anche la DE a patogenesi organica è ben correlata alla MCV di cui è considerata un marcatore indipendente e con la quale ha in comune numerosi fattori di rischio (in particolare fumo, ipercolesterolemia, ipertensione, diabete) ed etiopatogenesi, legata al danno dell'integrità vascolare. In particolare si evidenzia iniziale alterazione della vasodilatazione endotelio-dipendente (secondaria ad interessamento della via del nitrossido) seguita, in un secondo tempo, da danno strutturale del vaso. Nel DM2 il processo è favorito dalla presenza di stress ossidativo e dalla produzione di *advanced glycation end-products* (AGEs) conseguenza dell'iperglicemia^{3,7,8} (Figura 3).

La presenza di DE è stata associata ad evidenza di malattia vascolare subclinica: i soggetti affetti da DE mostrano, infatti, una maggiore incidenza di segni di aterosclerosi (*coronary artery calcium score*, spessore intima-media carotideo, placche carotidee, *ankle-brachial index*) e di alterazione a carico degli accertamenti che valutano rigidità/funzione vascolare (rigidità aortica e carotidea, dilatazione brachiale flusso-mediata).²⁰

La comparsa di DE precede la diagnosi di CAD mediamente di 3 anni: questo lasso temporale è spiegabile con la differente dimensione delle arterie peniene che sono più piccole rispetto alle coronarie (1-2 mm e 3-4 mm, rispettivamente) e nelle quali, conseguentemente, il danno aterosclerotico si rende evidente più precocemente (*artery size hypothesis*).³

Il rischio CV collegato alla presenza di DE risulta particolarmente pesante nei maschi di età inferiore a 40 anni, nei quali l'incidenza di eventi cardiovascolari a genesi aterosclerotica è 7 volte maggiore rispetto alla popolazione maschile generale.¹⁹

Anche nei soggetti con DM2 la presenza di DE è stata associata in maniera chiara al rischio di sviluppare malattia CV.

Dopo aggiustamento per i potenziali fattori confondenti, la presenza di DE (solo se diagnosticata secondo i criteri della Consensus Conference del National Institutes of Health ma non con il questionario International Index of Erectile Function, IIEF-5) è risultata associata a malattia coronarica (OR 2,63; 95% CI 1,21-5,70).²⁰

In un campione di 198 pazienti di sesso maschile con DM2, studiati con coronarografia elettiva per toracoalgia o sospetta CAD, la presenza di DE era significativamente più alta nei 179 soggetti con coronaropatia angiografica significativa rispetto agli altri 19 soggetti (45,8% vs 15,8%; P=0,012), senza, peraltro, trovare

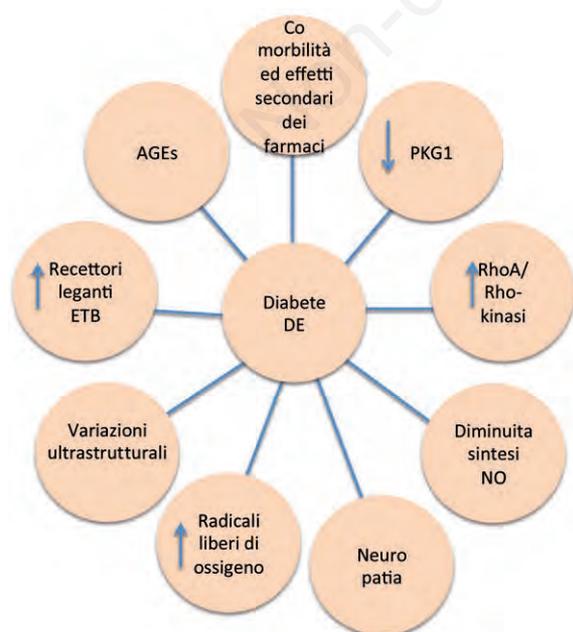


Figura 2. Fisiopatologia della disfunzione erettile.

correlazione né con l'estensione della malattia coronarica né con il grado di severità della DE.³¹

Una coorte di 2306 diabetici tipo 2, senza evidenza di malattia CV ma con DE presente al basale nel 26,7%, è stata seguita in un follow-up di durata media di 4 anni: l'incidenza di coronaropatia è risultata si-

gnificativamente maggiore nel gruppo con DE (19,7/1000 persone-anno, 95% CI 14,3-25,2 vs 9,5/1000 persone-anno, 95% CI 7,4-11,7). Anche dopo correzione per le altre covariate, la DE è rimasta un predittore indipendente per eventi coronarici (HR 1,58, 95% CI 1,08-2,30, P=0,018.³²

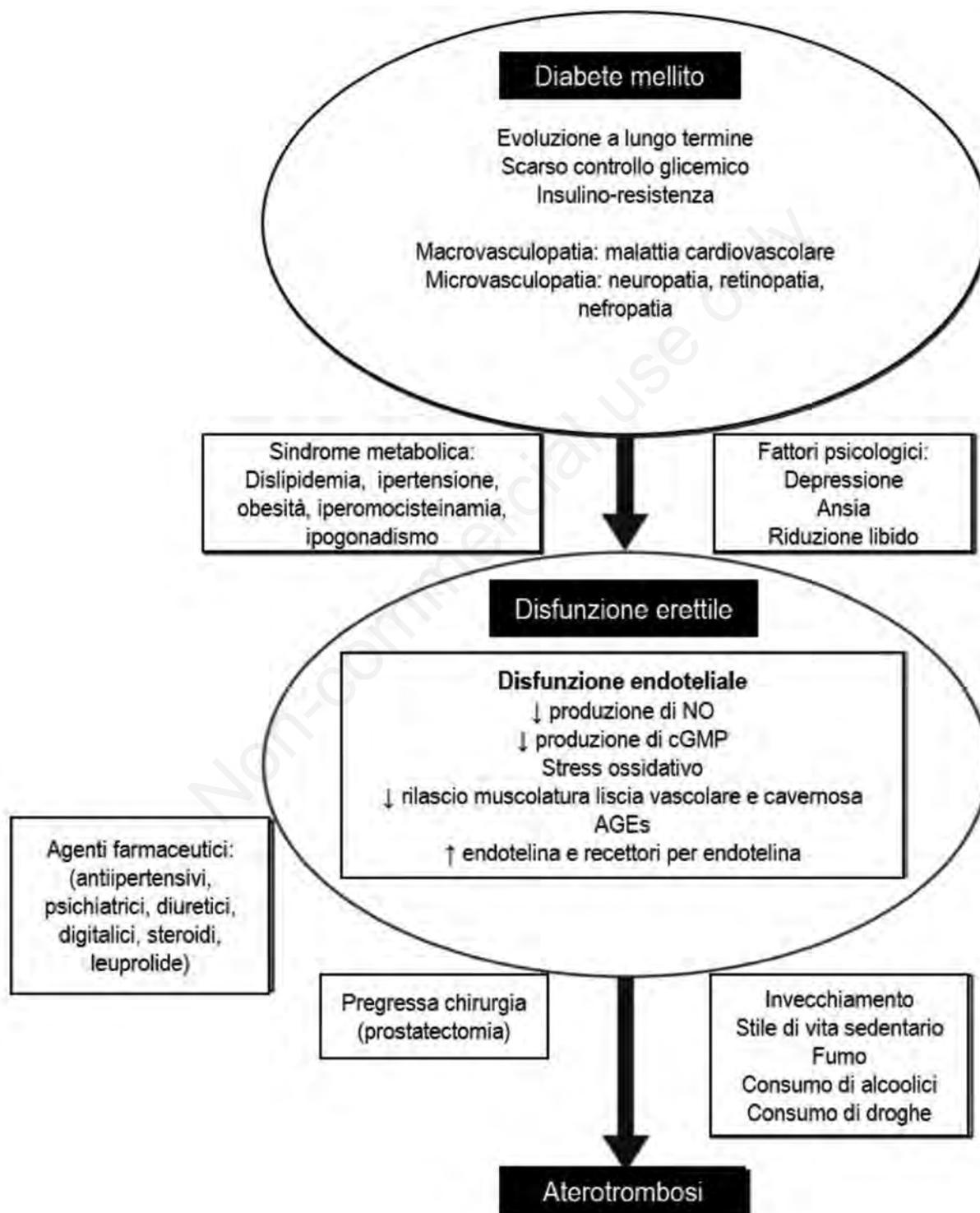


Figura 3. La fisiopatologia multifattoriale della disfunzione erettile nel diabete mellito (modificato da Miner et al., 2014)¹⁹.

Riscontri simili sono emersi dall'analisi di una coorte di 6304 maschi appartenenti alla popolazione dello studio ADVANCE,³³ seguiti in un follow-up di 5 anni. Dopo aggiustamento per una serie di covariate, la presenza al basale di DE è risultata associata con rischio elevato per tutti gli eventi CV (HR 1,19; 95% CI 1,08-1,32), malattia coronarica (HR 1,35; 95% CI 1,16-1,56) e malattia cerebrovascolare (HR 1,36; 95% CI 1,11-1,67).

In 291 soggetti diabetici affetti da coronaropatia silente dimostrata angiograficamente, la presenza di DE è risultata essere un potente predittore per lo sviluppo di *major adverse cardiovascular events* (MACE: morte da cardiopatia ischemica, morte improvvisa, IMA non fatale, morte per scompenso cardiaco, angina instabile, necessità di nuove rivascolarizzazioni, stroke o TIA, arteriopatia periferica sintomatica) nei circa 4 anni di follow-up (HR 2,1; 95% CI 1,6-2,6; P=0,001).³⁴

Una metanalisi comprendente 12 studi (3 di coorte, 9 trasversali) per un totale di 22.586 soggetti ha mostrato come la presenza di DE fosse associata ad un incremento statisticamente significativo di rischio di eventi CV nei pazienti diabetici (eventi cardiovascolari e coronaropatia per gli studi di coorte, eventi cardiovascolari, coronaropatia e arteriopatia periferica per gli studi trasversali).³⁵

Interessante, per le potenziali prospettive connesse, è la correlazione mostrata fra la presenza di DE e malattia cardiovascolare/CAD silente.

Nel 2004 Gazzaruso³⁶ ha mostrato come la prevalenza DE fosse significativamente maggiore nei soggetti diabetici con CAD silente evidenziata con coronarografia rispetto a quelli senza CAD (33,8% vs 4,7%, P=0,000), risultandone il più efficace predittore (OR 14,8; 95% CI 3,8-56,9).

In un campione di 2444 pazienti spagnoli con DM2 sottoposti a valutazione cardiologica ed endocrinologica, fu riscontrata un'elevata prevalenza sia di malattia CV (CAD 37%, malattia cerebrovascolare 12%, arteriopatia periferica 13%) sia di segni di vasculopatia subclinica, ma la presenza di DE (ne risultava affetto il 40% del campione) è risultata significativamente associata ad un numero maggiore di complicanze vascolari nei tre distretti (coronarico, cerebrale e periferico) e a segni di vasculopatia asintomatica (ipertrofia ventricolare sinistra, ABI ed insufficienza renale identificata con FG <60 mL/min/1,73 m²). La gravità della DE può essere utile per discriminare la presenza di vasculopatia in quanto i gradi più severi di DE sono risultati significativamente correlati alla presenza di malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica ed insufficienza renale. I risultati dello studio suggeriscono che la DE possa essere un marcatore di aterosclerosi asintomatica, consigliandone l'uso negli algoritmi di screening.³⁷

In una recente review si evidenzia come la DE sia in grado di prevedere futuri eventi CV in soggetti sia non

diabetici che affetti da DM2, nei quali sembra essere fortemente associata alla presenza di CAD silente.³⁸

Tale correlazione è non stata confermata nella popolazione più anziana. In un recente studio che ha preso in considerazione un campione di 328 diabetici (35% di età >65 anni) la DE è nuovamente risultata essere un predittore di CAD silente ma solo nella popolazione più giovane.³⁹

Alla luce di tali evidenze che sembrano identificare la DE nel DM2 come un segno *atipico* o come un equivalente di CAD, è stato suggerito di inserirla negli algoritmi per lo screening della CAD silente in aggiunta ai fattori di rischio già in uso.

Utilizzando anche la DE in aggiunta ai fattori di rischio già utilizzati secondo le indicazioni della *Consensus Conference American Diabetes Association* (ADA),⁴⁰ la percentuale di diabetici con CAD asintomatica persi allo screening scenderebbe dal 37,8% al 10,2%, con miglioramento di sensibilità, valore predittivo positivo e negativo (rispettivamente 0,89, 0,41 e 0,94 vs 0,62, 0,34 e 0,82) a scapito di una minima riduzione della specificità (0,57 vs 0,60).⁴¹

Anche se non è noto se la DE abbia una capacità predittiva per malattia CV più forte nei diabetici che nei non diabetici, visti i dati della letteratura che evidenziano un rischio CV maggiore nei diabetici in presenza di DE, viene suggerito di sottoporre i maschi diabetici con nuova insorgenza di DE a valutazione del rischio CV completa, in quanto i sintomi di DE dovrebbero identificare i soggetti ad alto rischio.⁴²

Anche se la variazione del profilo di rischio si può tradurre in modifiche degli obiettivi terapeutici (LDL-c <70 mg/dL invece che <100 mg/dL)² nelle ultime revisioni delle linee guida per la gestione del soggetto diabetico la DE di per sé non è utilizzata per indirizzare allo screening di CAD silente.

Se, infatti, viene raccomandato con cadenza annuale lo screening CV di base (esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari, ECG basale, determinazione dell'indice di Winsor o ABI) in tutti i soggetti con T2DM⁴³ non è, invece, raccomandato lo screening indiscriminato per l'identificazione di CAD silente nei soggetti asintomatici, in quanto non migliora la prognosi se vengono trattati adeguatamente i fattori di rischio CV e non è considerato cost/effective.^{43,44}

Lo screening va riservato solo ai soggetti con alto rischio di cardiopatia ischemica silente ed alto rischio di morte CV (>3% annuo), con ragionevole aspettativa e qualità di vita (se potenzialmente eleggibili per procedure di rivascolarizzazione). Rientrano in queste categorie i soggetti con alterazioni elettrocardiografiche a riposo suggestive per ischemia e/o copresenza di fattori di rischio e condizioni cliniche particolari: presenza di macroangiopatia non coronarica avanzata, presenza di score di rischio coronarico calcolato con algoritmo UKPDS >30% a 10 anni, presenza di score

UKPDS >20% a 10 anni associato ad altre condizioni cliniche, tra le quali è compresa anche la DE.⁴³

Anche nei soggetti affetti da T2DM, la DE è stata, quindi, correlata sia al rischio di sviluppare malattia CV sia alla presenza di CAD silente; tuttavia, nonostante la proposta avanzata da alcuni autori, il suo ruolo e la sua utilità nell'identificare un maggior numero di soggetti da avviare a screening di CAD silente non è ancora completamente definito e non è stato recepito nelle più recenti linee guida delle maggiori società scientifiche in ambito diabetologico.

Management del paziente diabetico che presenta DE

La DE viene spesso vissuta con vergogna dai pazienti e non viene riferita come sintomo al medico. Per tale motivo, anche in relazione all'importanza che può avere non solo per la qualità della vita del paziente ma ha come per il suo profilo di rischio cardiovascolare, tale condizione va sempre indagata dal curante.⁴⁵

Nel paziente diabetico è cruciale stabilire un profilo di rischio cardiovascolare, stadiando la malattia diabetica, individuando le comorbilità cardiovascolari e non che il paziente presenta e i farmaci che assume. Al paziente quindi fatta un'adeguata anamnesi e esame obiettivo volti a individuare, familiarità per malattie cardiovascolari, abitudini voluttuarie quali fumo e alcool, alimentazione.⁴⁵ È importante anche indagare le caratteristiche della disfunzione erettile: un'improvvisa e immediata perdita di erezione durante l'attività sessuale suggerisce una DE di origine psicogena, mentre una graduale perdita dell'erezione una causa vasculogenica.⁴⁵ L'esame obiettivo deve essere accurato, comprensivo di ripetute misurazioni della pressione, misura circonferenza addominale, ricerca di soffi cardiaci e carotidi, valutazione polsi periferici, esame neurologico volto a ricercare la presenza di neuropatia periferica e esame obiettivo dei genitali volto a cercare segni di ipogonadismo, fimosi, infezioni, presenza di placche fibrose caratteristiche della malattia di Peyronie. Dal punto di vista biochimico, va eseguita una routine ematochimica comprensiva di emocromo, coagulazione, profilo epatico, renale, assetto lipidico, emoglobina glicosilata.⁴⁵ Il profilo ormonale dell'asse gonadico va studiato con attenzione.⁴⁶ Il dosaggio di LH, prolattina, testosterone risultano importanti per individuare un'eventuale ipogonadismo e la sua natura (primitiva o secondaria a un deficit ipofisario).⁴⁶ Tra gli esami strumentali di primo livello sicuramente l'ECG è costo-efficace, utile a rilevare eventuali segni di disfunzione cardiaca quale ipertrofia ventricolare sinistra. Una valutazione ecografica cardiaca e carotidea aiuta a una migliore stratificazione del rischio cardiovascolare.⁴⁷

Il trattamento empirico con inibitori della fosfo-

diesterasi di tipo 5 può dare informazioni sull'eziologia e la severità della DE. Pazienti che presentano un'adeguata risposta a tali farmaci sono candidati a eseguire ulteriori accertamenti.⁴⁸ L'iniezione intracavernosa di sostanza vasoattive (ad esempio prostaglandina E1, papaverina) determina erezione nei pazienti con DE non vasculogenica.⁴⁹ Nei pazienti con mancata o dubbia risposta può essere utile l'esecuzione come test addizionale dell'ecocolor Doppler penieno dinamico (prima e dopo iniezione intracavernosa di sostanza vasoattiva), che può diagnosticare con sicurezza la natura ateromastica della disfunzione erettile.⁵⁰ La cavernografia e l'angiografia peniena possono essere esami addizionali, utili soprattutto nella prospettiva di un eventuale trattamento chirurgico della DE.⁵¹

Trattamento non invasivo e invasivo nei pazienti con T2DM e DE

Una volta eseguiti questi accertamenti, il management del paziente con DE e DMII è volto innanzitutto a correggere il rischio cardiovascolare. Le modifiche dello stile di vita, quali l'abolizione del fumo, la restrizione calorica, l'attività fisica aerobica con conseguente calo ponderale risultano essere fondamentali nel determinare un miglioramento della funzione erettile.⁵²

È inoltre opportuno un adeguato controllo glicemico, per ridurre la velocità di progressione delle complicazioni macro e microangiopatiche del diabete, un adeguato trattamento farmacologico degli altri fattori di rischio cardiovascolare, quali ipertensione e dislipidemia.⁵³

Nel primo caso bisogna tenere presente che tra i farmaci ipotensivi i beta-bloccanti di vecchia generazione e i diuretici possono causare di per sé DE o aggravarla, mentre sembrano avere un effetto neutro o favorevole sull'erezione gli inibitori del sistema renina-angiotensina. In caso di DE associata a deficit di testosterone, la terapia sostitutiva, anche topica (ad esempio gel), fornisce buoni risultati nella maggior parte dei pazienti.

I farmaci che hanno rivoluzionato il trattamento della DE sono sicuramente gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5I):⁵⁴ sono farmaci in genere ben tollerati e sicuri con poche controindicazioni (ad esempio, contemporanea assunzione di nitrati).⁵⁵ Nei pazienti refrattari ai PDE5I, l'iniezione intracavernosa di sostanze vasoattive (ad esempio papaverina) può costituire un trattamento efficace determinando una vasodilatazione sistemica e una venocostrizione a livello penieno.⁴⁹ Per evitare possibili complicanze come il priapismo, è importante la somministrazione di questi farmaci sotto supervisione specialistica urologica, al fine di ottenere la più bassa dose efficace per un'erezione soddisfacente.^{49,51}

L'iniezione intrauretrale di prostaglandina E1 è un'alternativa recente e meno invasiva dell'iniezione intracavernosa e risulta essere efficace nel 65% dei casi. L'iniezione di sostanze vasoattive va evitata nei pazienti con anemia falciforme, leucemia o gammopatie monoclonali per l'elevato rischio di priapismo associato.^{51,56}

Nei casi di DE ateromasiatica in cui i precedenti trattamenti non hanno sortito effetti vengono utilizzati sistemi *Vacuum*, dispositivi meccanici che determinano un intrappolamento di sangue all'interno del pene attraverso un sistema a pressione negativa connesso a un cilindro di plastica da collocare sul pene flaccido; elastici a funzione costringitiva sono generalmente applicati alla base del pene per impedire il deflusso ematico e mantenere l'erezione.^{20,35} Si tratta di un trattamento invasivo non facilmente accettato dal paziente e/o dal partner. Tra i trattamenti invasivi va annoverato l'impianto di protesi peniena, trattamento col carattere dell'irreversibilità. Interventi chirurgici mirati alla rivascularizzazione del sistema arterioso penieno hanno una probabilità di successo intorno al 50%.^{51,56}

Conclusioni

DE e diabete mellito (in grandissima prevalenza T2DM) sono due condizioni molto spesso associate, tanto che l'insorgenza della DE potrebbe essere il primo segnale di un incipiente diabete. Entrambi hanno in comune molti aspetti patogenetici e soprattutto costituiscono un importante fattore di rischio cardiovascolare. La DE può precedere di anni l'insorgenza di una coronaropatia.

Bibliografia

- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. 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: 34
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, 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). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-81
- Gandaglia G, Salonia A, Passoni N, Montorsi P, et al. F. Erectile dysfunction as a cardiovascular risk factor in patients with diabetes. *Endocrine* 2013; 43: 285-92.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151(1):54-61.
- Sasaki H, Yamasaki H, Ogawa K, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Japanese diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70(1):81-9.
- Miner M, Seftel AD, Nehra A, et al. Prognostic utility of erectile dysfunction for cardiovascular disease in younger men and those with diabetes. *Am Heart J* 2012;164(1):21- 8.
- Shah NP, Cainzos-Achirica M, Feldman DI, Blumenthal RS, et al. Cardiovascular Disease Prevention in Men with Vascular Erectile Dysfunction: The View of the Preventive Cardiologist. *Am J Med* 2016; 129: 251-9
- Phé V, Rouprêt M. Erectile dysfunction and diabetes: A review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. *Diabetes Metab* 2012;38:1-13
- Feldman DI, Cainzos-Achirica M, Billups KL, De Filippis AP, et al. Subclinical vascular disease and subsequent erectile dysfunction: The Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Clin Cardiol* 2016; 39: 291-8
- Prieto D. Physiological regulation of penile arteries and veins. *Int J Impot Res* 2008; 20: 17-2
- Jackson G. The importance of risk factor reduction in erectile dysfunction. *Curr Urol Rep* 2007; 8: 463
- Zemel, P., Sexual dysfunction in the diabetic patient with hypertension. *Am J Cardiol*, 1988. 61(16): p. 27H-33H.
- Veves, A., A. Veves, L. Webster, et al. Aetiopathogenesis and management of impotence in diabetic males: four years experience from a combined clinic. *Diabet Med*, 1995. 12(1): p. 77-82.
- Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985; 1: 181-84.
- Hackett Geoffrey Ian. *Br J Diabetes* 2016;16:52-57
- Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 2009;6(5):1232-47.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24(6):1069-78.
- de Groot M, Anderson R, Freedland KE, et al. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001;63(4):619-30.
- Miner M, Nehra A, Jackson G, Bhasin S et al. All men with vasculogenic erectile dysfunction require a cardiovascular workup. *Am J Med* 2014; 127: 174-82
- Yu LW, Kong AP, Tong PC, Tam C, et al. Evaluation of erectile dysfunction and associated cardiovascular risk using structured questionnaires in Chinese type 2 diabetic men. *Int J Androl* 2010; 33: 853-60
- Foresta, C., De Toni, L., Biagioli, A., Ganz, F., et al. 2010 Increased levels of osteocalcin-positive endothelial progenitor cells in patients affected by erectile dysfunction and cavernous atherosclerosis. *Journal of Sexual Medicine* 7 (2 PART 1) , pp. 751-757
- P. Montorsi, Francesco, CC. Schulman / Is Erectile Dysfunction the "Tip of the Iceberg" of a Systemic Vascular Disorder? *European Urology* 44 (2003) 352-354
- Krane RJ. Impotence *N Engl J Med*. 1989; 321:1648-1659.
- Andersson KE. Physiology of penile erection *Physiol Rev* 1995; 75: 191-203.
- Saenz de Tejada, Goldstein I. Diabetic penile neuropathy. *Urol Clin North Am*. 1988; 15:17-22.
- Athanasios Manolis and Michael Doumas. Sexual dys-

- function: the ‘prima ballerina’ of hypertension related quality-of-life complications *Journal of Hypertension* 2008; 26:2074–2084
27. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Pressure* 2003; 12:29–34.
 28. Dumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in hypertensive. *J Androl* 2005; 27:469–477.
 29. Aranda P, Ruilope LM, Calvo C, et al. Erectile dysfunction in essential arterial hypertension and effects of sildenafil: results of a Spanish national study. *Am J Hypertens* 2004; 17:139–145.
 30. Jensen J, Lendorf A, Stimpel H, Frost J, Ibsen H, Rosenkilde P. The prevalence and etiology of impotence in 101 male hypertensive outpatients. *Am J Hypertens* 1999; 12:271–275
 31. Gazzaruso C, Pujia A, Solerte SB, Amici ED, et al. Erectile dysfunction and angiographic extent of coronary artery disease in type II diabetic patients. *Int J Impot Res* 2006; 18: 311-5]
 32. Ma RC-W, So W-Y, Yang X, Yu LW-L, Kong AP-S, Ko GT-C, Chow C-C, Cockram CS, Chan JC-N, Tong PC-Y. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2045-50].
 33. Batty GD, Li Q, Czernichow S, Neal B, Zoungas S, et al On behalf of the ADVANCE Collaborative group. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the Advance trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1908-13
 34. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, et al.. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2040-4].
 35. 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].
 36. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, Fratino P, Solerte SB, Garzaniti A. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 2004; 110: 22-6]
 37. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Gomis Barberá R, Salvador Taboada MJ et al, Estudio DIVA. Disfunción eréctil como marcador de vasculopatía en la diabetes mellitus tipo 2 en España. Estudio DIVA [Erectile dysfunction as a marker of silent cardiovascular disease in type-2 diabetic patients in Spain. The DIVA (Diabetes and Vascular disease) study]. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 291-7].
 38. Gazzaruso C, Coppola A, Giustina A. Erectile dysfunction and coronary artery disease in patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2011; 7: 143-7].
 39. Gazzaruso C, Coppola A, Pujia A, Falcone C, et al. Erectile dysfunction as a predictor of asymptomatic coronary artery disease in elderly men with type 2 diabetes. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13: 552-6].
 40. American Diabetes Association, Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551-9]
 41. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Valenti C, Garzaniti A, Pelissero G, Salvucci F, Gallotti P, Pujia A, Falcone C, Solerte SB, Giustina A. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Endocrine* 2011; 40: 273-9].
 42. [Miner M, Seftel AD, Nehra A, Ganz P, Kloner RA, Montorsi P, Vlachopoulos C, Ramsey M, Sigman M, Tilkemeier P, Jackson G. Prognostic utility of erectile dysfunction for cardiovascular disease in younger men and those with diabetes. *Am Heart J* 2012; 164: 21-8].
 43. AMD-SID Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. Accessibile al: http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf
 44. ADA Position Statement – Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): S75-S87].
 45. Nehra A, Jackson G, Miner M, et al. The Princeton III consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 766-78
 46. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536-59.
 47. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005; 294: 2996-3002.
 48. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. Sildenafil Diabetes Study Group. *JAMA* 1999; 281: 421-6.
 49. Belew D, Klaassen Z, Lewis RW. Intracavernosal Injection for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Erectile Dysfunction: A Review. *Sex Med Rev* 2015; 3: 11-23.
 50. Gupta N, Herati A, Gilbert BR. Penile Doppler ultrasound predicting cardiovascular disease in men with erectile dysfunction. *Curr Urol Rep* 2015; 16: 16
 51. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. How to treat erectile dysfunction in men with diabetes: from pathophysiology to treatment. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 545.
 52. Hannan JL, Maio MT, Komolova M, Adams MA. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. *J Sex Med* 2009; 6 Suppl 3: 254-61.
 53. Glina S, Sharlip ID, Hellstrom WJ. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10: 115-9.
 54. Goldstein I, Young JM, Fischer J, et al. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003; 26: 777-83.
 55. Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT, et al. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1855-60.
 56. Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med* 2016; 13: 465-88

Quali obiettivi di approccio *integrato* nella gestione del diabete mellito?

Elisabetta Romboli,¹ Domenico Panuccio²

¹Medicina Interna, Ospedale Maggiore, Bologna; ²Bologna, Italia

Introduzione

Il diabete mellito rappresenta una delle sfide più difficili per tutti i sistemi sanitari, sia nei Paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, a causa della sua continua e inesorabile crescita. Si stima che il numero di persone affette nel mondo crescerà da 171 milioni nel 2000 a 366 milioni nel 2030.¹

I pazienti affetti da diabete sono presenti in ospedale in tutti i reparti sia di area medica che chirurgica: un paziente su quattro in area medica ed uno su tre in terapia intensiva/aree critiche e nelle rianimazioni.

La malattia acuta causa diretta del ricovero, lo scompenso glico-metabolico, gli alti livelli di assistenza richiesti, il maggiore assorbimento delle risorse e l'impatto sugli out-come impongono specifici obiettivi di cura.

Il diabete viene spesso diagnosticato durante un ricovero ospedaliero ed è indispensabile individuare, definire e trattare tempestivamente e opportunamente il riscontro di iperglicemia durante il ricovero, poiché è un indicatore prognostico negativo in qualunque setting assistenziale. Un recente studio prospettico² su 1447 pazienti acuti ricoverati consecutivi in tre UO di Medicina Interna ha riportato una prevalenza cumulativa di iperglicemia all'ingresso pari al 28,6%, di cui 71,6% diabete noto, 7,2% diabete non noto e 21,2% iperglicemia da stress; in questi ultimi sono risultati maggiori la degenza media e la mortalità intra-ospedaliera.

Negli adulti ospedalizzati nelle UO di Medicina Interna in Italia la prevalenza del diabete è risultata

essere del 22,3% nello studio FADOI GEMINI³ e del 23,8% nello studio FADOI PRACTICE.⁴ La prevalenza del diabete peraltro in significativa progressione sta creando crescenti difficoltà nelle organizzazioni sanitarie per il rilevante impatto sociale, economico e sanitario.

La presenza del diabete oltre ad aumentare il rischio di ospedalizzazione e peggiorare la prognosi dei pazienti ricoverati, determina anche un aumento della degenza media;^{5,6} come riportato dallo studio FADOI DIAMOND⁷ infatti si registra una degenza media di 10,1 giorni e nel rapporto ARNO 2015⁸ di 12,1 giorni, evidentemente maggiore rispetto ai pazienti non diabetici.

L'aumento delle ospedalizzazioni, le complicanze, l'allungamento della degenza media determinano inevitabilmente un aumento considerevole dei costi sanitari per la patologia diabetica ed è necessaria la messa a punto di sistemi di clinical governance che ottimizzino la capacità di gestione da parte della struttura ospedaliera e di metodologie di intervento basate sull'appropriatezza, sia di tipo clinico che di tipo organizzativo.⁹ Tutto questo deve essere associato al concetto di sostenibilità economica e sociale, attraverso l'organizzazione di nuovi modelli di intervento che partano da una presa in carico del paziente diabetico già dall'ingresso in reparto, durante tutto il processo di ricovero e nel processo di transizione ospedale-territorio. È fondamentale che le nostre Aziende Sanitarie individuino soluzioni organizzative che permettano di migliorare l'erogazione dei servizi in termini di efficienza e di contenimento dei costi.^{10,11}

Il ricovero dei pazienti diabetici e/o con iperglicemia da stress avviene per larga parte in Medicina Interna e l'internista riveste un ruolo centrale nella gestione del diabete mellito, nell'inquadramento diagnostico e terapeutico e nella collaborazione con gli specialisti fin dalle prime fasi per una presa in carico integrale e condivisa.

Sono ormai ricorrenti, anche nel lessico di settore, le parole *multidisciplinarietà*, *multiprofessionalità*, *integrazione*; la risposta possibile sembra dunque, oltre la messa in rete dei saperi, il coinvolgimento, a livello di programmazione e di attuazione, di tutti i soggetti

Corrispondente: Domenico Panuccio, Bologna, Italia.
E-mail: d.panuccio@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright E. Romboli e D. Panuccio, 2018
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):121-124

che a diverso titolo collaborano alla costruzione delle politiche della salute, dove si combinano esigenze sanitarie e sociali di cui sono titolari soggetti portatori di know-how differenti, ma anche di risorse economiche diverse.

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.^{12,13} 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 sanitarie e, a questo scopo, è strategico il lavoro interdisciplinare in team. La componente più importante del team è la persona affetta da diabete, che dovrebbe assumere un atteggiamento responsabile nei riguardi della propria malattia.¹⁴⁻¹⁶

In un modello ideale di gestione integrata sono indispensabili alcuni elementi essenziali per l'assistenza: i) 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 disponibili; ii) formazione degli operatori sulla malattia diabetica e le sue complicanze secondo un approccio multidisciplinare integrato; iii) identificazione delle persone con diabete da avviare a un percorso di gestione integrata; iv) adesione informata alla gestione integrata e coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura; v) presenza di un sistema informativo idoneo valutato attraverso indicatori clinici di processo, di esito intermedio e di esito finale; vi) l'approccio integrato deve essere tale in tutti i setting e in tutti i momenti del percorso del paziente e ci deve essere una forte continuità e omogeneità di approccio tra le fasi di ricovero e l'ambito extra-ospedaliero.

Le più autorevoli linee guida nazionali ed internazionali^{12,13} nonché le linee di indirizzo ministeriali e dell'Istituto Superiore di Sanità^{11,14} concordano sulla valenza strategica di questo ideale modello di *disease management*. Infatti il *Piano Nazionale sulla malattia diabetica*, proposto nel 2013 dal Ministero della Salute, all'interno della Commissione Nazionale Diabete,¹¹ pone come primo obiettivo il miglioramento della 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. Gli obiettivi strategici elencati sono i seguenti: i) coinvolgimento di tutti i professionisti sanitari e non, con la formazione di team locali idonei a gestire i vari gradi

di complessità della malattia; ii) condivisione dei PDTA e definizione dei ruoli e delle attività; iii) utilizzazione e analisi periodica di indicatori; iv) percorsi di formazione e verifica per il personale medico e non; v) definizione di un processo di gestione integrata che riguardi ogni singola persona con diabete dal momento della diagnosi.

Tutti i punti elencati sono importanti, ma di sicuro il coinvolgimento del paziente, o per dirla con gli anglosassoni *l'engagement*, ha rilevanza strategica, perché su di esso soprattutto si basa la buona riuscita dell'intero percorso.¹⁶ Quanto sia cruciale ed importante il processo di engagement è dimostrato dal numero crescente di pubblicazioni in letteratura sull'argomento e dal fatto che una serie numerosa di società ed istituzioni scientifiche abbia avvertito molto di recente la necessità di mettere ordine in questa mole di contributi emanando un documento di consenso al quale la FADOI ha dato un fattivo contributo. Si tratta di un processo complesso e delicato che coinvolge aspetti cognitivi, emotivi e comportamentali della persona malata, la quale non deve essere un passivo esecutore di prescrizioni, ma deve essere portato a diventare co-autore protagonista del suo percorso di salute. L'engagement si sviluppa per fasi successive intimamente integrate l'una con l'altra iniziando quando il paziente rifiuta inconsciamente la diagnosi, quando ha bisogno di conoscere la malattia per poter modulare su di essa un nuovo modo di essere per poter gestire la malattia stessa, non soltanto abituarci a convivere. In tutto questo percorso possono essere di aiuto fondamentale vari tipi di tecnologie, da adattare al momento di maturazione del paziente ed alle sue capacità di usare le stesse tecnologie. Tuttavia, purtroppo, questo è un percorso che non tutti i pazienti sono in grado di affrontare o di farlo da soli, da qui l'importanza di coinvolgere i care-giver per non compromettere l'assistenza integrata.

Questo processo si sviluppa in un continuum che si verifica nei due setting assistenziali più importanti, l'ospedale ed il territorio, i quali devono continuamente comunicare tra di loro soprattutto, ma non solo, nella delicatissima fase di dimissione dopo un ricovero.

Per brevità e per non trascendere dalle finalità della presente monografia, in questa sede ci limiteremo a prendere brevemente in considerazione solamente la parte intra-ospedaliera che è quella che coinvolge direttamente l'internista.

Approccio integrato intra-ospedaliero

La gestione del diabete nei reparti internistici è di fondamentale importanza, in quanto, come sopra citato, l'iperglicemia peggiora gli outcomes dei pazienti ricoverati per qualsiasi patologia.

I fattori che possono rendere difficile il controllo

glicemico durante il ricovero sono molteplici: eventi acuti cardiovascolari, malattie infettive, sepsi o neoplasie, pazienti in alimentazione parenterale o enterale totale, trattamenti farmacologici con terapia steroidea, octreotide o farmaci immunosoppressori.

Il trattamento dell'iperglicemia in ospedale si differenzia sostanzialmente in base alla criticità della patologia per cui il paziente è ricoverato. È pertanto necessario distinguere il paziente acuto dal paziente critico.^{17,18} Per *acuto* si intende qualsiasi paziente, generalmente vigile, ricoverato in ambiente ospedaliero e che necessita di bassa o media intensità di cure; *critico* è definito il paziente ricoverato in ambiente ospedaliero che necessita di alta intensità di cure per patologie acute gravi, quali infarto miocardico, ictus, shock settico o insufficienza respiratoria grave, che richiede una terapia intensiva o semi-intensiva e che, di norma, non si alimenta per via orale nelle prime 24-72 ore.

Al momento del ricovero tutti i pazienti devono essere sottoposti a un prelievo per il dosaggio della glicemia presso il laboratorio di chimica clinica dell'ospedale, seguita il giorno dopo da un prelievo per il dosaggio della glicemia a digiuno. Nel paziente diabetico noto o in caso di riscontro di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL o non a digiuno ≥ 200 mg/dL è sempre necessario richiedere il dosaggio dell'emoglobina-glicata (HbA1c), in quanto, nel caso del riscontro occasionale di iperglicemia, il dosaggio dell'emoglobina-glicata permette di differenziare l'iperglicemia associata a diabete (HbA1c $\geq 6,5\%$) dall'iperglicemia da stress (HbA1c $< 6,5\%$); nel paziente diabetico noto essa fornisce importanti informazioni sul grado di compenso glicemico precedente il ricovero e quindi sull'efficacia dell'eventuale terapia ipoglicemizzante in corso (Figura 1).

Poiché l'iperglicemia si associa ad una maggiore morbilità e mortalità in qualunque setting assistenziale, nel paziente ospedalizzato è necessario riscontrarla e trattarla tempestivamente sia nel paziente diabetico noto, sia nel neo-diagnosticato, sia nel soggetto con iperglicemia da stress.^{19,20}



Figura 1. Cut-off di HbA1c per sospetto diagnostico differenziale di iperglicemia da stress vs iperglicemia associata a diabete (noto o non diagnosticato).

L'iperglicemia nel paziente con diabete neo-diagnosticato si associa ad un peggioramento degli esiti clinici in misura maggiore rispetto al paziente diabetico noto. Devono pertanto essere definiti degli obiettivi glicemici che devono essere ragionevolmente adattati al setting ospedaliero e tendere alla stabilizzazione più che alla normalizzazione della glicemia, in particolare per evitare il rischio di ipoglicemia.

Per la gestione dell'iperglicemia in corso di un evento acuto, non critico, viene raccomandato al momento del ricovero del paziente diabetico, di sospendere il trattamento con ipoglicemizzanti orali e di introdurre terapia insulinica, che è la terapia di scelta per il trattamento del paziente ospedalizzato iperglicemico. Va scoraggiato il metodo della *sliding scale* che consiste nel dosare l'insulina da somministrare secondo l'ultimo valore glicemico riscontrato. La terapia insulinica deve essere somministrata per via sottocutanea secondo uno schema programmato, tipo *basal-bolus* che consiste nella somministrazione di 3 analoghi rapidi ai pasti e un analogo lento la sera o due volte al giorno, accompagnato da un algoritmo di correzione.^{21,22}

In ambito ospedaliero si dovrebbero impiegare gli analoghi rapidi dell'insulina per via sottocutanea, mentre l'insulina regolare dovrebbe essere utilizzata soltanto per via endovenosa, per gli evidenti vantaggi illustrati in Figura 2.¹⁸

| Vantaggi degli analoghi rapidi rispetto all'insulina umana regolare | |
|---|---|
| Analoghi rapidi (aspart, glulisina, lispro) | Insulina umana regolare (R) |
| Rapidità d'azione (picco massimo entro 1 ora) | Somministrazione 20-30 minuti prima dei pasti |
| Possibilità di somministrazione subito prima dei pasti e fino a 10 minuti dopo i pasti, in caso di dubbia assunzione del cibo da parte del paziente | Maggior durata d'azione, e quindi maggiore probabilità di ipoglicemie nei periodi inter-prandiali |
| Miglior controllo dei picchi post-prandiali con riduzione delle ipoglicemie tardive | |
| Vantaggi degli analoghi lenti* rispetto all'insulina umana NPH | |
| Insulina glargine | Insulina NPH |
| Profilo senza picchi per (circa) 24 ore | Profilo caratterizzato da un picco pronunciato e variabile nelle prime ore della notte |
| Monosomministrazione giornaliera (di norma serale) | Rischio di ipoglicemie, in particolare nei pazienti in cui non è possibile prevedere l'assunzione di cibo |
| Insulina detemir | Rischio di iperglicemie mattutine di rimbalzo come conseguenza di ipoglicemie notturne (spesso inavvertite) |
| Profilo senza picchi per (circa) 16-20 ore | |
| Mono- o bisomministrazione giornaliera (mattino-sera) | |

Figura 2. Vantaggi degli analoghi dell'insulina nella terapia s.c. ospedaliera.

Conclusioni

La risposta al quesito del titolo di questo paragrafo è in apparenza ovvia: *aumentare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita del paziente con diabete mellito*. In effetti, come tutte le cose apparentemente ovvie, non è facile né scontato riuscire ad ottenere questi due grandi obiettivi; e quindi per perseguirli è indispensabile un'organizzazione di sistema che non solo dovrà essere ben disegnata, ma dovrà essere ben gestita e ben applicata in tutti i suoi punti da ciascuno dei numerosi attori coinvolti.

Migliorare la qualità di vita delle persone con diabete mellito vuol dire molte cose: raggiungere e mantenere un buon controllo metabolico; prevenire/ridurre l'incidenza delle tante complicanze tipiche di questa malattia; ridurre le ospedalizzazioni, gli accessi al Pronto Soccorso e la necessità di visite ambulatoriali; ridurre il numero di giornate lavorative perse dal paziente e dai suoi familiari/caregivers.

Se questi obiettivi vengono raggiunti, i benefici non saranno limitati esclusivamente al paziente, ma interesseranno l'intera società in quanto si verificherà una notevole riduzione dei costi che il SSN deve sostenere per l'assistenza dei soggetti con diabete mellito; costi che al momento attuale sono particolarmente elevati, pari a 2756 euro/paziente/anno (dati relativi all'anno 2010^{23,24}) e, parlando in termini assoluti, i costi diretti per le persone con diabete ammontano a circa 9 miliardi di euro l'anno, circa il 10% della spesa sanitaria.²⁵

Bibliografia

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53
- Pieralli F, Bazzini C, Fabbri A, et al. The classification of hospitalized patients with hyperglycemia and its implication on outcome: result from a prospective observational study in internal medicine. *Internal Emerg Med* 2016
- Gussoni G, Campanini M, Silingardi M, et al. On behalf of the GEMINI study group. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in internal medicine. Findings from a multi center, prospective study. *Thromb Haemost* 2009;101:893-901
- Cioni G, Viale P, Frasson S, Cipollini F, Menichetti F, Petrosillo N, Brunati S, Spigaglia P, Vismara C, Bielli A, Barbanti F, Landini G, Panigada G, Gussoni G, Bonizzoni E, Gesu GP; Research Department of FADOI. Epidemiology and outcome of Clostridium difficile infections in patients hospitalized in Internal Medicine: findings from the nationwide FADOI-PRACTICE study. *BMC Infect Dis*. 2016 Nov 8;16(1):656
- McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, et al. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumoniae. *Diabetes Care* 2005; 28:810-815
- Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, et al. Relationship between glycemia and length of hospital stay during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Internal Med J* 2013; 43:721-24
- Gulli G, Frasson F, Borzi V, et al. Effectiveness of an educational intervention on the management of type 2 diabetic patients hospitalized in internal medicine: results from the FADOI-DIAMOND study. *Acta Diabetol* 2014;51:765-70
- Osservatorio ARNO. Diabete – Rapporto 2015. Disponibile su: <http://osservatorioarno.cineca.org>
- L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato: schemi di orientamento. Quaderni - Italian Journal of Medicine 2016
- PNP 2010-2012 (Intesa Stato-Regioni del 29/04/2010)
- Piano Nazionale sulla malattia diabetica, 2013
- L'assistenza al paziente diabetico - Linee guida AMD - SIMG – SID
- ADA Diabetes Care in the Hospital
- Progetto IGEA. Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto. Documento di indirizzo, Aggiornamento 2012 - Sintesi. Il Pensiero Scientifico Editore, ROMA 2012
- Associazione Medici Diabetologi AMD – Società Italiana di Diabetologia SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016
- Guendalina Graffigna et al. Fertilizing a Patient Engagement Ecosystem to Innovate Healthcare: Toward the First Italian Consensus Conference on Patient Engagement. Published: 06 June 2017
- Beltramello GP, Manicardi V, Trevisan R - TRIA-LOGUE- La gestione dell'iperglicemia in area medica: istruzioni per l'uso. Associazione Medici diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI); Società Italiana di Diabetologia (SID) 2012
- Beltramello GP, Manicardi V, Trevisan R - TRIA-LOGUE- managing hyperglycemia in internal medicine: instruction for use. *Acta Diabetol* 2013; 50:465-73
- Umpierrez EG, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol* 2012;97:16-38
- Vascular Biology Working Group. Evidence-based recommendations in hyperglycemia and ACS. The Portland Protocol. University of Florida 2009
- Meyer C, Boron A, Plummer E, et al. Glulisine versus human regular insulin in combination with glargine in non critically ill hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study. *Diabetes Care* 2010; 33:2496-2501
- Monghissi ES, Korytkowski MT, Di Nardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119-1131
- Piano Nazionale sulla malattia diabetica, 2013
- Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2011 Volume XVII - Collana "Rapporti ARNO"
- Italian Barometer Diabetes Report 2014.

Iperglicemia, normoglicemia ed ipoglicemia nei pazienti anziani fragili: situazioni a rischio, politerapia e comorbidità

Antonio Greco,¹ Monica Greco,¹ Daniele Sancarlo,¹ Filomena Addante,¹ Grazia D'Onofrio,¹ Donato Antonacci,¹ Salvatore De Cosmo²

¹UOC di Geriatria; e ²UOC di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italia

Epidemiologia dell'invecchiamento e definizione di anziano

Le modificazioni demografiche della popolazione mondiale hanno prodotto un progressivo incremento dei soggetti in età geriatrica in tutte le nazioni.¹ Attualmente l'aspettativa di vita (AV) viene stimata intorno ai 71,4 anni ed oggi, per la prima volta nella storia, la maggior parte delle persone può aspettarsi di vivere oltre 60 anni. Questo in relazione alla riduzione della mortalità giovanile² nei paesi meno sviluppati, e, nei paesi ad alto reddito, all'aumento della speranza di vita degli ultra 60enni.^{3,4} Attualmente infatti si calcola che la speranza di vita a 60 anni è aumentata dai 18,7 anni del 2000 ai 20,4 anni del 2015, con differenti incrementi regionali. In particolare 12 Paesi Europei, tra cui l'Italia, nel 2015 mostravano un'AV che superava gli 82 anni.¹

Si prevede che nel periodo 2015-2050 la popolazione continuerà ad invecchiare⁵ soprattutto per l'invecchiamento dei cosiddetti baby-boomers⁶ ed in particolare sarà il sottogruppo degli ultra ottantenni ad avere l'incremento più cospicuo passando dal 5,3% al 12,3%.

Dati Istat 2016 evidenziano come l'Italia sia al terzo posto in Europa per longevità, con un'AV di 84,7 anni per le donne e di 80,1 anni per gli uomini, con la previsione per il 2065 di raggiungere i 91,5 anni per le donne e 86,6 anni per gli uomini.⁶

Se tuttavia oltre all'AV di per se, si prende in considerazione anche l'indicatore che esprime l'aspettativa di vita in buona salute (AVBS) che nel 2015 era di 63,1 anni ci si accorge del grande gap esistente tra AV e AVBS che sembra indicare l'elevata prevalenza negli anziani di condizioni patologiche in grado di alterare la qualità della vita. Si tratta prevalentemente di patologie croniche come l'ipertensione o la bpc o ma soprattutto del diabete.⁷⁻⁹

Secondo dati dell'Organizzazione Mondiale di Sanità (OMS), nel 2014 circa 422 milioni di adulti risultava affetto da diabete, con una prevalenza globale, standardizzata per età, quasi raddoppiata dal 4,7% del 1980 allo 8,5% del 2015,¹⁰ ed una previsione di ulteriore aumento per il 2040, quando è stato stimato un coinvolgimento di 642 milioni di persone.¹¹ Si prevede, infatti che dal rapporto di 1:11 del 2015, nel 2040 si passerà ad 1 soggetto con diabete ogni 10 soggetti sani, con una maggiore incidenza negli uomini rispetto alle donne. A fronte di dati di prevalenza già elevati, si calcola che 1 soggetto ogni 2 adulti abbia un diabete non diagnosticato, con una prevalenza di diabete non diagnosticato pari circa al 46.5% del numero totale di persone con diabete nel 2015.¹¹

Secondo l'OMS l'iperglicemia rappresenta, dopo ipertensione e tabagismo, il terzo fattore di rischio più importante per mortalità precoce, responsabile nel 2015 di circa 5 milioni di morti.¹¹

In Italia secondo dati Istat, nel 2015 il diabete presentava una prevalenza pari a 5,4% nella popolazione generale, ma colpiva il 15,2% dei soggetti tra 65 e 74 anni ed il 19,8% della popolazione ultra75enne.¹² L'analisi dell'Osservatorio Arno ha permesso di identificare circa 550.000 persone con diabete, corrispondenti ad una prevalenza del 6,2% nei maschi e del 5,2 nelle femmine, un dato più che doppio rispetto a quello di 30 anni fa, con un aumento dei casi noti di circa il 70% in 18 anni. Oltre il 65% dei diabetici si colloca nella fascia di età superiore ai 65 anni, con quasi un paziente su 4 di età pari o superiore a 80 anni.¹³

Secondo l'indagine Oec/Hes 2008-12 nella fascia di età 75-79 anni, il valore medio della glicemia a di-

Corrispondente: Antonio Greco, Dipartimento di Scienze Mediche IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG), Italia.
E-mail: antoniogreco4@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Greco et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):125-129

giuno è elevato in entrambi i generi e tendenzialmente maggiore negli uomini rispetto alle donne (110 mg/dL rispetto ai 104 mg/dL). Un quadro analogo si nota per la prevalenza di diabete, che risulta veramente elevata nella popolazione anziana (75-79 anni): circa un quarto degli uomini (27,7%) e un quinto delle donne (18,9%) della classe di età esaminata risultava diabetico.¹⁴

La definizione di fragilità

Con il termine fragilità ci si riferisce ad una condizione di ridotta capacità di mantenere l'omeostasi a seguito di un'esposizione ad uno stressor anche non particolarmente grave con l'incremento di un evento avverso quale il delirio, la disabilità, l'ospedalizzazione fino alla morte. Da un punto di vista fisiopatologico è riconducibile ad un'alterazione multipla, simultanea ed interdipendente dei sistemi di mantenimento dell'omeostasi e è legata a cause genetiche ed ambientali.¹⁵

L'indice di Fried¹⁶ e quello di Rockwood¹⁷ sono i più utilizzati nella definizione della fragilità, ma anche quelli che hanno avuto più conferme dal punto di vista del valore prognostico in letteratura. L'indice di Fried (Tabella 1) permette di definire il fenotipo fragile in fase pre-clinica.

L'indice di fragilità clinica di Rockwood si basa invece sul numero di deficit accumulati nel tempo, all'interno di una lista molto ampia di 70 deficit clinici. È stato sviluppato sulla base di una valutazione globale geriatrica contando il numero di deficit accumulati, comprese le malattie, le menomazioni fisiche e cognitive, i fattori di rischio psicosociali, e le sindromi geriatriche diverse dalla fragilità.^{18,19} I criteri che permettono di considerare una variabile come deficit sono: la variabile deve essere acquisita, associata all'età, ed associata ad un esito negativo. Il numero totale di deficit che può essere utilizzato è pari a 80, con 30-70 elementi tipicamente valutati.¹⁷ Rispetto all'indice di Fried, quello di Rockwood sembra essere un fattore predittivo più sensibile per esiti negativi di salute, in relazione alla sua

Tabella 1. Impatto delle co-morbidità geriatriche sul diabete.

Raccomandazioni

Il paziente anziano con diabete tipo 2 dovrebbe ricevere multidimensionale geriatrica e una valutazione delle sindromi geriatriche.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)

La valutazione deve includere la misura delle funzioni globale/fisica, cognitiva e affettiva dal momento che una limitazione nelle attività quotidiane potrebbe influenzare la capacità del paziente di autogestire la terapia antidiabetica.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)

La valutazione funzionale deve essere completata da un accertamento delle comorbidità e dello stato nutrizionale.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)

Il diabetico anziano dovrebbe essere valutato periodicamente riguardo alla possibilità di eseguire attività fisica e informato sui benefici che ne possono derivare e le risorse disponibili per incrementare il livello di attività praticata.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)

Il medico che ha in cura un diabetico anziano dovrebbe prendere in considerazione la possibile presenza di un decadimento cognitivo, sia nel corso della valutazione iniziale sia in presenza di un declino non altrimenti giustificabile dello stato clinico (ad es. con un'aumentata difficoltà nella cura di sé).
(Livello di prova III, forza della raccomandazione B)

Il diabetico anziano presenta un rischio aumentato di depressione maggiore, per cui particolare attenzione deve essere posta alla ricerca di sintomi suggestivi di tale diagnosi, sia nel corso della valutazione iniziale sia in occasione di peggioramenti dello stato clinico non altrimenti giustificabili.
(Livello di prova III, forza della raccomandazione C)

Nel caso venga prescritto un farmaco antipsicotico di seconda generazione, devono essere attentamente monitorate le variazioni di peso ed i livelli di colesterolo e rivalutati il regime di trattamento.
(Livello di prova V, forza della raccomandazione C)

Il diabetico anziano dovrebbe essere invitato a tenere una registrazione aggiornata dei farmaci assunti, da presentare al medico curante.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione C)

Per una scelta corretta di farmaci e dosaggi, deve essere valutata la stima del filtrato glomerulare (MDRD o CKD-EPI) al momento della diagnosi, all'avvio del trattamento, a ciascuna variazione terapeutica, nonché periodicamente.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)

Lo screening annuale del diabetico anziano dovrebbe prevedere la ricerca di sintomi di incontinenza.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione C)

Il diabetico anziano dovrebbe essere interrogato su eventuali episodi di cadute a terra. In tal caso, ne andranno indagate le cause (per es. farmaci, fattori ambientali, ecc.).
(Livello di prova III, forza della raccomandazione B)

scala di rischio più finemente graduata e per l'inclusione di deficit che probabilmente hanno relazioni causali con outcomes clinici avversi.²⁰

Impatto delle comorbidità nel paziente anziano con diabete

Il diabete negli anziani, oltre alle tradizionali complicanze cardiovascolari e microvascolari si associa ad un aumentato rischio di comorbidità. Gli anziani con diabete hanno un rischio più elevato di essere affetti dalle comuni sindromi geriatriche come la depressione, il decadimento cognitivo e la demenza, l'incontinenza urinaria e fecale, le cadute traumatiche, le compromissioni funzionali, le disabilità, e le reazioni avverse a farmaci da polifarmacoterapia.^{21,22} Tali condizioni hanno un notevole impatto sulla qualità della vita e possono influenzare la capacità del paziente di autogestire la terapia antidiabetica.²³

La cura dei pazienti diabetici anziani è quindi complicata da una notevole eterogeneità clinica e funzionale, della quale si deve tener conto nel definire gli obiettivi del trattamento. La valutazione multidimensionale può fornire informazioni fondamentali per l'inquadramento del paziente geriatrico.^{24,25} La Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) o Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) è un processo di identificazione e integrazione di problematiche fisicofunzionali (disabilità, comorbidità, stato cognitivo) e psico-sociali (stato psicologico, ruolo sociale, condizioni economiche, ambiente di riferimento) in un anziano fragile. I diversi aspetti del paziente vengono considerati e integrati in un piano coordinato di assistenza indispensabile per l'inquadramento iniziale del soggetto, per stabilire il grado di *dipendenza* (quantificare il fabbisogno assistenziale) e per individuare i soggetti a rischio di perdita di *autonomia*. Un approccio non multidisciplinare al paziente anziano porta spesso ad un uso errato ed eccessivo di farmaci e di esami ematochimici e strumentali.²⁶

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. Le persone con diabete sono fisicamente meno attive e presentano una maggiore compromissione funzionale rispetto a quelli senza diabete. La neuropatia periferica, le difficoltà visive e uditive, i problemi di deambulazione presenti nel 50-70% dei pazienti anziani con diabete, aumentano infatti il rischio di instabilità posturale e di atrofia muscolare, limitando l'attività fisica e aumentando il rischio di cadute.²⁷ L'eterogeneità clinica e funzionale del paziente diabetico impongono un differente atteggiamento clinico sia per quanto riguarda lo screening

che l'eventuale trattamento terapeutico ed il follow up delle complicanze croniche a seconda della situazione clinica, del diverso grado di dipendenza ed anche dell'aspettativa di vita.

È necessario, in pratica, valutare lo stato funzionale del paziente perché questo influirà anche sulla clinica delle complicanze croniche. Le linee guida IDF per il paziente anziano hanno individuato tre classi funzionali di pazienti anziani diabetici: i) il paziente indipendente, senza una importante alterazione delle attività di base della vita quotidiana; ii) il paziente non indipendente con perdita delle normali attività di base quotidiana (lavarsi, vestirsi, ecc.), che richiede una particolare attenzione medica e sociale e che con molta probabilità dovrà accedere alle cure domiciliari; iii) il paziente a fine vita con aspettativa di vita inferiore ad 1 anno.²⁸ Tra i pazienti non indipendenti, meritano, anche per le implicazioni cliniche legate alle complicanze croniche, una particolare attenzione i pazienti fragili che rappresentano circa il 25% della popolazione anziana e i pazienti con demenza.

La fragilità è una sindrome multidimensionale derivante dall'interazione complessa fra variabili sociali, biologiche e psicologiche, predisponente ad una maggiore vulnerabilità, al declino funzionale, a cadute, ospedalizzazione e morte. La fragilità, è un importante fattore predittivo di complicanze e di morte nei pazienti anziani con diabete rispetto all'età cronologica o al grado di comorbidità.^{6,9-11} I pazienti con fragilità moderata o avanzata hanno una ridotta aspettativa di vita e non dovrebbero essere sottoposti ad un controllo glicemico intensivo.⁹⁻¹¹ In questi pazienti, gli obiettivi glicemici proposti vanno perseguiti in sicurezza, limitando il rischio di ipoglicemia.^{3,9-11}

Le cadute nel paziente anziano con diabete

Le cadute rappresentano una delle prime cause di morbilità e mortalità nella popolazione anziana. Numerose sono le condizioni che aumentano nel paziente diabetico anziano il rischio di cadute: la poli-farmacoterapia, la debolezza muscolare, la neuropatia sensitiva e motoria, la riduzione del visus, il deficit cognitivo.²⁹ Inoltre, sono fattori di rischio uno scarso monitoraggio della glicemia, un inadeguato compenso glicemico, i frequenti episodi ipoglicemici. Evitare una grave iperglicemia e ipoglicemia può ridurre il rischio di cadute. La valutazione del rischio di cadute, ponendo particolare attenzione a storia di recenti e ripetuti episodi, dovrebbe essere effettuata sin dalla prima visita. Il ruolo dell'educazione, al paziente ed ai familiari e/o caregivers è di importanza basilare ai fini preventivi. Nei pazienti che sono ad alto rischio di caduta o che hanno avuto una recente caduta dovrebbe essere incoraggiata la terapia fisica.³⁰

I disturbi cognitivi nel paziente anziano con diabete

È ampiamente dimostrato che il diabete mellito è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di deficit cognitivo e di disturbi del tono dell'umore come depressione e ansia.^{31,32} Una meta analisi condotta nel 2009 ha dimostrato che il diabete mellito si associa ad 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.³³

La disfunzione cognitiva di un diabetico anziano può non essere diagnosticata e avere ripercussioni considerevoli, comprendenti un aumentato tasso di ricovero ospedaliero, minori capacità auto assistenziali, probabilità inferiori di un follow-up specialistico e un rischio incrementato di istituzionalizzazione.³⁴ Il diabete mellito è infatti una condizione di vita in cui è necessario uno stato mentale integro che richiede alla persona affetta un controllo costante sul regime alimentare, una adeguata attività fisica, l'aderenza alla terapia farmacologica e la capacità di assumerla autonomamente, il monitoraggio regolare dei valori glicemici, la consapevolezza di eventuali ipoglicemie e la facoltà di correggerle. Una valutazione delle funzioni cognitive nei pazienti diabetici è necessaria per accertare che vi siano le condizioni per l'autogestione degli aspetti elencati o se sia necessario avvalersi della supervisione o assistenza di altri, per ricorrere precocemente agli strumenti oggi disponibili, farmacologici e non farmacologici, in grado di rallentare il deterioramento cognitivo.

Il rischio di ipoglicemia nel paziente anziano con diabete

L'ipoglicemia costituisce la causa principale di disturbi cognitivi temporanei o di breve durata; è possibile che stati ipoglicemici transitori, ma ripetuti, possano provocare un danno cerebrale permanente.^{35,36} Negli individui con scarsa funzione cognitiva un controllo glicemico intensivo non è consigliato, i regimi terapeutici dovrebbero essere semplificati e la terapia ipoglicemizzante deve essere adattata al fine di evitare significativi episodi di ipoglicemia.³⁷

I pazienti anziani con diabete sono ad alto rischio di poli-terapia, e quindi ad aumentato rischio di effetti collaterali da farmaci e/o di interazioni farmacologiche che rendono il paziente anziano più fragile e più proni all'ipoglicemia ed alle cadute.^{38,39} Importante sfida per la pratica clinica è l'individualizzazione della terapia farmacologica che diventa una priorità assoluta nel paziente anziano diabetico. Per ottimizzare il trattamento dovrebbero essere sempre considerate alcune raccomandazioni. In particolare, durante ogni con-

trollo clinico andrebbe eseguita una attenta revisione del regime terapeutico in atto con il chiaro intento di ridurre per quanto possibile la poli-farmacoterapia e l'uso inappropriato di farmaci. Inoltre nei pazienti più fragili o che si approssimano alla fine della vita, sarà logico scegliere farmaci che siano in grado di produrre un beneficio realistico a breve termine focalizzando l'attenzione sul miglioramento della qualità della vita, sulla riduzione degli effetti collaterali provocare associati alla terapia farmacologica.

Conclusioni

Il diabete nell'anziano rappresenta una condizione frequente ed in relazione al progressivo invecchiamento della popolazione mondiale in costante aumento.

Essa è causa di fragilità e disabilità ed a sua volta condiziona in maniera sfavorevole gli outcomes di numerose condizioni patologiche di cui rappresenta un'importante comorbilità

La valutazione multidimensionale geriatrica rappresenta il gold standard per una corretta personalizzazione della gestione e del trattamento di questa malattia⁴⁰ (Tabella 1).

Bibliografia

1. WHO. World Health Statistics 2016: Monitoring Health for The SDGS (Sustainable Development Goals) http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/ (Accessed on 18.01.2018)
2. Bloom DE. 7 billion and counting. *Science* 2011;333:562-69
3. Olshansky SJ, Antonucci T, Berkman L, et al. Differences in life expectancy due to race and educational differences are widening, and many may not catch up. *Health Aff (Millwood)* 2012; 31: 1803-13
4. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, Lloyd -Sherlock P, E Jordan JE, Peeters GM, Mahanani WR, Thiyagarajan JA, Chatterji S. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145-54. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
5. Eurostat. Eurostat yearbook. Statistics explained. http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Population_structure_and_ageing (Accessed on 18.01.2018)
6. ISTAT. Popolazione. Italia in cifre edizione 2016. <http://www.istat.it/it/archivio/popolazionee-famiglie> (Accessed on 04.01.2017)
7. Benziger CP, Roth GA, Moran AE. The Global Burden of Disease Study and the Preventable Burden of NCD. *Glob Heart*. 2016;11(4):393-397.
8. EUROSTAT. Disability statistics - prevalence and demographics. 2015.
9. http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Disability_statistics_prevalence_and_demograph-

- ics#How_prevalent_are_activity_difficulties_and_disabilities.3F (Accessed on 18.01.2018)
10. WHO. Global Report on Diabetes. Executive Summary. World Health Organization 2016. www.who.int/diabetes/global-report (Accessed on 05.01.2017)
 11. DF. The global picture. IDF Diabetes Atlas 7th edition 2015. <http://www.diabetesatlas.org> (Accessed on 18.01.2018).
 12. ISTAT. Popolazione. Italia in cifre edizione 2016. Disponibile su: [/www.istat.it/it/archivio/popolazione-famiglie](http://www.istat.it/it/archivio/popolazione-famiglie) (Accessed on 04.01.2017)
 13. CINECA e Società Italiana di Diabetologia - Osservatorio ARNO Diabete Anziani: Il profilo assistenziale della popolazione anziana con diabete; Elaborazioni su dati anno 2015, in press.
 14. STAT. Italia in cifre 2016. <http://www.istat.it/it/files/2016/12/ItaliaCifre2016.pdf> (Accessed on 18.01.2018)
 15. Clegg A, Joung J, Ilife S, Rikkert M, Rockwood K. Frailty in the elderly people. *The Lancet*. 2013;381:752-62
 16. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsh C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology, Series A, Biol Sci Med Sci*. 2001;56A:M146-M156
 17. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011;27:17-26
 18. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(11):1929-33.
 19. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008;8:24. doi: 10.1186/1471-2318-8-24.
 20. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:722-727.
 21. Lin PJ, Kent DM, Winn A, Cohen JT, Neumann PJ. Multiple chronic conditions in type 2 diabetes mellitus: prevalence and consequences. *Am J Manag Care* 2015;21(1):e23-34.
 22. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35:2650-2664
 23. Piette J, Kerr E. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. *Diabetes Care* 2006;29 (3): 725-730.
 24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(suppl 1):S81-S85
 25. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016
 26. Hubbard RE et al. Comparison of the prognostic importance of diagnosed diabetes, comorbidity and frailty in older people. *Diabet.Med*. 2010;27:603-606
 27. Volpato S, Blaum C, Resnick H, Ferrucci L, Fried LP, Guralnik JM. Comorbidities and impairments explaining the association between diabetes and lower extremity disability: the Women's Health and Aging Study. *Diabetes Care* 2002; 25:678-683
 28. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, et al.; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care* 2002;25:61-67
 29. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract* 2005;17:123-132
 30. Huang ES, Karter AJ, Danielson KK, Warton EM, Ahmed AT. The association between the number of prescription medications and incident falls in a multiethnic population of adult type-2 diabetes patients: the Diabetes and Aging Study. *J Gen Intern Med* 2010;25:141-14.
 31. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes Systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460-2469
 32. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol* 2012;69:1170-1175
 33. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2009;4:e4144
 34. 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;50:203-21
 35. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b4909.
 36. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301:1565.
 37. Marchesini G, Veronese G, Forlani G et al. The management of severe hypoglycemia by the emergency system; the Hypothesis study. *NMCD* 2014; 24: 1181-1188.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Position statement SIGG, SID, AMD. Personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete tipo 2. www.sigg.it/Docuemto-ufficiale.pdf (Accessed on 18.01.2018).

L'impatto clinico-prognostico dell'ipoglicemia nel paziente ospedalizzato

Vito Borzi,¹ Laura Morbidoni,² Andrea Fontanella³

¹Consulente Internista/Diabetologo, CCD "Policlinico Morgagni", Catania; ²Dipartimento Medico, Ospedale Principe di Piemonte, Senigallia (AN); ³Dipartimento Medicina, Ospedale del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli, Italia

Introduzione

Nel paziente diabetico ospedalizzato uno dei problemi più rilevanti è rappresentato dall'ipoglicemia, la cui prevalenza varia a seconda del valore soglia utilizzato per definirla, ma che in alcune casistiche ha raggiunto percentuali vicine al 30%.

Le più recenti linee guida individuano l'ipoglicemia con un valore inferiore a 70 mg/dL.

Numerosi sono i fattori di rischio per sviluppare ipoglicemia durante il ricovero, alcuni non correggibili come l'età, le comorbidità e l'insufficienza renale cronica, altri correggibili come gli errori iatrogenici (eccessive dosi di farmaci anti-diabetici o timing di somministrazione non corretto), il basso peso corporeo, le modifiche della dieta.

Non di minore importanza l'incremento dei costi diretti ed indiretti legati all'ipoglicemia, dovuti rispettivamente all'ospedalizzazione e all'assenza al lavoro.

L'ipoglicemia è correlata con outcome negativi, inclusa una aumentata mortalità. La paura dell'ipoglicemia iatrogenica rimane tuttora un ostacolo per un adeguato controllo glicemico. Sebbene l'ipoglicemia iatrogenica sia associata ad outcome avversi, essa potrebbe essere solamente un marker di malattia piuttosto che la causa.

In questa rassegna si analizzano le cause e i fattori di rischio dell'ipoglicemia nei pazienti ricoverati con malattie non critiche e come prevenire questi eventi. L'uso dell'insulina sottocutanea con lo schema basal-bolus piuttosto che con la sliding scale e l'utilizzo degli

analoghi potrebbe ridurre le ipoglicemie. Il trattamento della glicemia nel paziente ospedalizzato dovrebbe essere centrato sul paziente, seguire le attuali linee guida con l'obiettivo di prevenire le ipoglicemie.

Definizione

I sintomi, più o meno severi, da ricondurre ad ipoglicemia non riconoscono una soglia precisa quanto piuttosto valori di glicemia variabili da mettere in correlazione all'eventuale scarso controllo glicemico e alla frequenza di pregressi episodi di ipoglicemia:^{1,2} questa è la conclusione a cui è giunto il gruppo di lavoro su questo argomento costituito da ADA e Endocrine Society.³

A livello pragmatico però, tenendo in considerazione le poche evidenze scientifiche disponibili, si è deciso di fissare la soglia dell'ipoglicemia a valori inferiori o uguali a 70 mg/dL.⁴

La American Diabetes Association ha descritto 5 categorie di ipoglicemia: i) Ipoglicemia severa (che richiede l'aiuto di un'altra persona per somministrare la terapia); ii) ipoglicemia sintomatica documentata (sintomi ipoglicemici tipici e glicemia ≤ 70 mg/dL); iii) Ipoglicemia asintomatica; iv) Ipoglicemia sintomatica probabile (episodi sintomatici senza verifica dei livelli di ipoglicemia); v) Ipoglicemia relativa (sintomi associati con valori di glicemia >70 mg/dL).⁵

La Società Italiana di Diabetologia negli Standard di Cura del Diabete 2016 distingue invece solo tre gradi di ipoglicemia: il grado lieve, quando sono presenti sintomi neurogenici (come tremori, palpitazione e sudorazione), il grado moderato, dove a questi sintomi si aggiungono sintomi neuroglicopenici (come confusione, debolezza), in entrambi i casi l'individuo è in grado di autogestire il problema e infine il grado grave, dove il paziente necessita dell'aiuto di terzi in quanto è presente una alterazione dello stato di coscienza fino alla perdita di coscienza, alle convulsioni, al coma.⁶

A livello fisio-patologico, a prescindere dal cut off numerico, la reale ipoglicemia si verifica allorquando si attivano i meccanismi di controregolazione, quali il

Corrispondente: Vito Borzi, Consulente Internista/Diabetologo, CCD "Policlinico Morgagni", Catania, Italia.
E-mail: dott.vitorborzi@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright V. Borzi et al., 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):130-146

rilascio di epinefrina e glucagone (in genere a valori di glicemia intorno a 70 mg/dL), seguiti dal rilascio di somatotropina e cortisolo in media quando la glicemia si riduce a 60 mg/dL.⁷

Nella maggior parte dei casi quando i valori glicemici raggiungono 50 mg/dL si manifestano sintomi autonomici, mentre a valori inferiori a 50 mg/dL corrisponde una ipoglicemia severa che richiede l'assistenza di un'altra persona.⁷

Dimensione del problema

Nel paziente diabetico ospedalizzato uno dei problemi più rilevanti è rappresentato dall'ipoglicemia, la cui prevalenza varia a seconda della definizione utilizzata per ipoglicemia.⁸

Nei pazienti non ricoverati in Unità Operative di terapia Intensiva l'ipoglicemia, intesa come glicemia ≤ 70 mg/dL, è stata riscontrata in 3,5% paziente-giorni,⁹ se poi si abbassa la soglia della ipoglicemia a valori ≤ 60 mg/dL la prevalenza è del 9,5% dei pazienti ricoverati trattati con ipoglicemizzanti.¹⁰

In altre casistiche la prevalenza di ipoglicemia nei pazienti diabetici di tipo 2, medici o chirurgici, trattati con insulina, varia da 3 a 29%.¹¹⁻¹³

Il *National Diabetes Inpatient Audit* inglese ha documentato come il 22,4% dei pazienti ricoverati ha sperimentato almeno un episodio di ipoglicemia e di questi il 2,2% ha richiesto un trattamento iniettivo.¹⁴

Inferiore l'incidenza di ipoglicemia, ma sempre significativa, in una survey nazionale statunitense che ha coinvolto 44 Ospedali, in cui il 12-18% dei pazienti ricoverati con diabete ha avuto il riscontro di almeno un valore di glicemia inferiore a 60 mg/dL, il 3-5% di questi ha sperimentato una ipoglicemia severa (< 40 mg/dL).¹⁵

Analoga prevalenza di ipoglicemia è stata individuata nel recente studio FADOI-DIAMOND in cui il 12% della popolazione inclusa (385 pazienti diabetici di tipo 2) ha sperimentato un episodio di ipoglicemia, di cui 1 su 5 verificatosi durante il riposo notturno.¹⁶

I dati di un registro spagnolo relativo ai pazienti dimessi hanno invece mostrato una frequenza di ipoglicemia durante il ricovero pari a 2,8% in tutto il campione (dati valutati dal 1997 al 2010), inferiore rispetto ai dati delle casistiche precedenti, perché i dati raccolti derivano da quelli registrati in un database amministrativo in cui, verosimilmente, sono stati riportati gli eventi di ipoglicemia nella SDO solo allorquando clinicamente significativi, per cui questa frequenza rappresenta probabilmente quella delle ipoglicemie severe, in linea con le altre casistiche.¹⁷

Interessante, inoltre, il fatto che nei 14 anni dello studio vi è stato un incremento negli anni della frequenza di ipoglicemia da 1,1 a 3,3%, probabilmente a causa dell'invecchiamento della popolazione, delle

maggiori comorbidità e della maggiore percentuale di pazienti fragili.¹⁶

In letteratura sono poi disponibili dati relativi alla popolazione diabetica in generale, tra cui quelli derivati dallo studio HYPOS (*HYpoglicemia Prevalence Observational Study*), in cui l'incidenza di ipoglicemie severe nelle persone con diabete mellito di tipo 2 è pari a 9 casi ogni 100 persone in un anno, ma sale a 15 casi negli ultrasessantacinquenni.^{18,19} Un dato sovrapponibile è emerso dallo studio HYSBERG (*HYpoglycemia Social Burden in the Elderly and Related Geriatric problems*), con un'incidenza di ipoglicemie severe fra gli anziani di 14,9 eventi per ogni 100 persone/anno.

L'incidenza di ipoglicemie severe risulta ancora più elevata nei soggetti adulti con DM1, essendo pari a 49 episodi per 100 persone/anno.²⁰

Lo studio HYPOS ha anche permesso di quantificare l'impatto delle ipoglicemie sintomatiche.^{17,19} Fra i soggetti con DM2, l'incidenza oscilla fra i 6 episodi per persona/anno fra i trattati con ipoglicemizzanti orali non secretagoghi e 18 episodi fra i soggetti trattati con regime basal-bolus, mentre fra i soggetti con DM1 l'incidenza raggiunge i 53 episodi per persona/anno.

Da un'analisi di 2599 accessi al pronto soccorso per ipoglicemia severa, è emerso che l'età media dei soggetti era di 71 anni e che il 36% dei casi era in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Di questi, l'80% era rappresentato da secretagoghi e di questi ultimi il 61% da glibenclamide.²¹

Aspetti clinici

Come già detto nei paragrafi precedenti, nella pratica clinica e negli studi clinici non è mai stato identificato un valore soglia di glicemia utilizzabile per porre diagnosi oggettiva di ipoglicemia: ogni soggetto ha infatti una soglia personale di risposta agli abbassamenti dei valori di glucosio.

Abbiamo già illustrato le 5 categorie in cui la *American Diabetes Association* classifica l'ipoglicemia (vedi sopra).

L'ipoglicemia si associa alla comparsa di sintomi che sono suddivisi in sintomi autonomici, adrenergici e colinergici, e sintomi neuroglicopenici; tra i sintomi adrenergici le palpitazioni, i tremori, l'agitazione e tra quelli colinergici la sudorazione, le parestesie^{22,23} mentre i sintomi neuroglicopenici sono rappresentati da difficoltà di concentrazione, confusione, cefalea, astenia o debolezza, irritabilità, alterazione dello stato di coscienza fino al coma, conseguenti alla deprivazione del glucosio a livello del sistema nervoso centrale.

I sintomi autonomici vengono avvertiti a una soglia plasmatica della glicemia pari a 60 mg/dL, mentre quelli neuroglicopenici si evidenziano ad una soglia inferiore. Tuttavia le soglie glicemiche risultano più

basse nei pazienti che presentano episodi ricorrenti di ipoglicemia,^{24,25} tanto che non è infrequente osservare episodi di ipoglicemia senza sintomi, soprattutto nei pazienti diabetici di lunga data.

Nei paragrafi successivi vedremo che alle manifestazioni acute appena descritte possono associarsi complicazioni cardiovascolari, neurologiche e un incremento della mortalità nei pazienti diabetici che manifestano episodi di ipoglicemia.

Fattori di rischio

Molti sono i fattori in causa nello sviluppo di ipoglicemia nei pazienti ospedalizzati con diabete: età avanzata, alte dosi di insulina, inidoneità nella tempistica di somministrazione di insulina relativamente ai pasti, peso corporeo basso, alterazione della funzionalità renale, modifiche nella dieta,^{26,27} ecc. (Tabella 1).

Nelle Unità Operative di Terapia Intensiva i fattori di rischio per ipoglicemia severa includono, oltre ai fattori già citati, comorbidità, controllo glicemico stretto, shock settico e la ventilazione meccanica.²⁸

Nel setting ambulatoriale invece il sesso femminile, la razza afro-americana, il basso livello di scolarizzazione, la più lunga durata del diabete, il peso corporeo più basso insieme, ancora una volta, all'insufficienza renale, la funzione cognitiva più bassa, le complicazioni microvascolari, l'uso di insulina, il trattamento intensivo e l'età più avanzata, rappresentano i fattori di rischio per ipoglicemia.²⁹

Nel paziente ricoverato, però, la somministrazione di insulina o di farmaci segretagoghi sono gli elementi che più frequentemente condizionano l'ipoglicemia, all'iperinsulinemia indotta infatti si associa frequentemente, soprattutto nei pazienti con diabete di tipo 1 di lunga durata, la compromissione della risposta ormonale controregolatoria all'ipoglicemia.³⁰

Il rischio di ipoglicemia sembra essere direttamente proporzionale all'aumentare della dose totale di insulina, almeno a partire dalla dose di 0,6 U/kg/die, come dimostrato da uno studio caso-controllo su 1990 pazienti con diabete ricoverati in ospedale in cui il rischio di ipoglicemia raddoppiava con dosi di insulina tra 0,6 e 0,8 U/kg/die, mentre si triplicava con dosi di insulina > 0,8 U/Kg/die; mentre non c'era invece aumento degli eventi ipoglicemici a dosaggi inferiori.³¹

Durante la degenza diventa dunque di fondamentale rilevanza adeguare i dosaggi di insulina alle modifiche della dieta o della nutrizione artificiale (enterale o parenterale), in quanto si è visto che la mancata correzione del dosaggio insulinico in caso di ridotto introito alimentare o in caso di interruzione della nutrizione rappresentano fattori di rischio per ipoglicemia.^{32,33}

Va fatta particolare attenzione, inoltre, al controllo

della glicemia e all'adeguamento terapeutico quando si riduce o si sospende la terapia con steroide²⁵ (Tabella 2).

Come già accennato, durante la degenza vi è il rischio di un disallineamento temporale tra il pasto e la somministrazione di insulina,³⁴ legato a svariate condizioni come la scarsa esperienza o attenzione del personale, la programmazione in urgenza di un esame o di una procedura non previsti che richiedono di saltare un pasto, ritardi nella somministrazione delle terapie per eccessivi carichi di lavoro del personale, ecc.

A tutto ciò si aggiunge il fatto che una pratica ancora comune nelle Unità Operative Ospedaliere, nonostante se ne sia dimostrata la scarsa efficacia e sicurezza, è l'abituale utilizzo dell'insulina secondo la *sliding scale*,³⁵ che sulla base dello studio FADOI-DIAMOND si è dimostrato responsabile di un incremento statisticamente significativo della frequenza dell'ipoglicemia rispetto al metodo basal-bolus (frequenza di ipoglicemia 19,4% vs 11,4% P<0,001).¹⁶

Lo studio FADOI-DIAMOND, che ha incluso solo pazienti con diabete mellito di tipo 2 ospedalizzati, ha confermato quali fattori di rischio per ipoglicemia l'età avanzata, la presenza di nefropatia ed il declino cognitivo.¹⁶

Tabella 1. Fattori di rischio per ipoglicemia nei pazienti ospedalizzati.

Iatrogeni

- Protocolli di trattamento aggressivi
- Scarso coordinamento temporale fra la somministrazione di insulina e dei pasti
- Sospensione non programmata nell'assunzione del cibo
- Interruzione della terapia steroidea senza relative modifiche della terapia insulinica
- Utilizzo della *sliding scale*

Organici

- Storia di frequenti ipoglicemie o unawareness hypoglycemia
- Neuropatia autonoma
- Età avanzata con o senza alterazioni cognitive
- Sepsì
- Malattie gravi
- Insufficienza renale o epatica
- Cancro
- Insufficienza surrenalica

Tabella 2. Condizioni favorevoli l'ipoglicemia in diabetici ricoverati ed in trattamento insulinico.

- Improvvisa necessità di digiuno o riduzione dell'introito alimentare
- Interruzione della nutrizione parenterale, enterale o infusione con glucosio
- Somministrazione dell'insulina non seguita dall'alimentazione (malessere, vomito, accertamenti non programmati etc)
- Insufficienza renale non conosciuta
- Età avanzata, demenza, scarso riconoscimento delle ipoglicemie
- Interazioni farmacologiche
- Comorbidità

L'altro problema rilevante da considerare è che, una volta che si è verificato un episodio di ipoglicemia durante il ricovero, aumenta il rischio di successivi episodi, innescando così un circolo vizioso di ricorrenti ipoglicemie, in quanto la soglia per i sintomi di ipoglicemia si riduce in seguito alla compromissione della controregolazione;³⁶ inoltre si è visto che nei pazienti ambulatoriali con diabete di tipo 1 la comparsa di una ipoglicemia severa (<40 mg/dL) rappresenta un fattore di rischio per futuri eventi ipoglicemici severi.³⁷

Un recente studio, che ha incluso 129 pazienti, ha confermato che la compromissione della funzionalità renale e il controllo non frequente della glicemia dopo un evento ipoglicemico sono fattori di rischio indipendenti.³⁸

Nello studio in questione gli eventi d'ipoglicemia severa si sono verificati precocemente durante la degenza e nel 50% dei casi durante la notte, in particolare il primo giorno del ricovero e sono stati nella maggior parte dei casi preceduti dalla terapia insulinica; questo suggerisce di applicare subito all'ingresso misure preventive soprattutto nei pazienti con insufficienza renale e con riduzione dell'alimentazione per os, monitorando attentamente l'alimentazione e al tempo stesso il dosaggio della terapia insulinica.³⁴

Altro fattore che probabilmente favorisce una disregolazione della controregolazione e di conseguenza l'ipoglicemia è la presenza di neuropatia autonoma³⁹ per la quale però non esistono evidenze scientifiche nei pazienti ricoverati.

L'impatto socio-economico

Negli anziani, tra le categorie sociali maggiormente a rischio di incorrere in questa complicanza anche durante il ricovero in Medicina Interna, l'ipoglicemia può rendersi responsabile di un peggioramento di patologie cerebrali e cardiache preesistenti e di aumento del rischio di caduta, altra complicanza frequente e poli fattoriale in questa tipologia di pazienti.⁴⁰⁻⁴³

Gli episodi di ipoglicemia sono responsabili di un aumento dei costi diretti, dovuti soprattutto agli accessi in Pronto Soccorso e ai ricoveri, motivati dalle ipoglicemie e/o dalle loro complicanze; nel corso di un anno, fino ad un terzo dei soggetti con diabete di tipo 1 di lunga durata e circa 1/5 dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in terapia insulinica, presentano almeno un episodio di ipoglicemia grave che spesso necessita di ospedalizzazione; si stima che i costi diretti oscillino tra 1400 e 3200 euro per episodio, cui vanno sommati i costi indiretti legati ai costi di perdita della produttività ed assenza dal posto di lavoro;^{44,45} da uno studio condotto in quattro paesi (USA, Gran Bretagna, Germania, Francia) è emerso che i costi indiretti attribuibili alle sole ipoglicemie asintomatiche in un anno ammontano in media a 2295 dollari per paziente.⁴⁶

Gli episodi di ipoglicemia che si manifestano durante il ricovero si rendono responsabili di prolungamento della degenza (in media di 2-3 giorni), di un aumento della mortalità intraospedaliera e ad un anno dalla dimissione,⁴⁷⁻⁴⁹ come confermato anche dallo studio DIAMOND-FADOI che ha individuato una degenza media di 12,7±10,9 rispetto a 9,6±6,5 giorni nei pazienti diabetici che non hanno sperimentato ipoglicemia, con conseguente incremento dei costi legati alla degenza oltre ad un aumento della mortalità intraospedaliera rispettivamente del 8,8% vs 4,8% rispettivamente,¹⁶ anche se da questo punto di vista mancano evidenze scientifiche che definiscono una stretta relazione causa-effetto tra ipoglicemia e mortalità.

Conseguenze acute dell'ipoglicemia

In modelli sperimentali l'ipoglicemia causa un incremento dei livelli di catecolamine e dei markers infiammatori, un'attivazione piastrinica e una disfunzione endoteliale.^{7,50-52} L'ipoglicemia, sia nei soggetti sani che nei diabetici, causa un incremento dell'adesione monociti-piastrine e dei markers dell'attivazione piastrinica (P-selectina) e dell'infiammazione (monociti CD-40, IL-6, e hsCPR).⁵¹ Negli adulti con e senza diabete, ipoglicemie lievi determinano un aumento delle molecole di adesione pro-aterogene (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina).⁵⁰ Altri studi hanno dimostrato, in seguito ad una ipoglicemia acuta, un incremento della mobilitazione leucocitaria e dei fattori della coagulazione^{53,54} (Figura 1). È interessante notare come alcuni degli effetti pro-trombotici e infiammatori, legati all'ipoglicemia acuta, possano essere attenuati dai beta-bloccanti, suggerendo in tal modo che le variazioni sono indotte dall'attivazione simpato-adrenergica, che quindi può non avvenire in quei soggetti con alterata controregolazione.^{54,55} Comunque non è ancora ben noto, mancando studi al riguardo, se queste modifiche indotte dall'ipoglicemia acuta possano essere presenti pure nei pazienti con malattie acute e ospedalizzati, che hanno già di per sé elevati livelli di mediatori infiammatori, catecolamine e ormoni dello stress.

Effetti cardiovascolari dell'ipoglicemia

In occasione di un evento ipoglicemico, il cervello diventa neuroglicopenico e il sistema nervoso viene stimolato, in quanto facente parte della risposta controregolatoria all'ipoglicemia. Per quanto riguarda il sistema cardiovascolare, la più importante risposta all'ipoglicemia è l'attivazione simpato-adrenergica con rilascio di catecolamine, ma anche il sistema parasimpatico viene attivato ed influenzerà le risposte cardiache. L'attivazione del sistema nervoso auto-

nomo, accompagnato dall'impennata delle catecolamine e dalla contemporanea riduzione della disponibilità di glucosio, ha delle notevoli ripercussioni sull'apparato cardiovascolare. In uno studio, in cui si effettuava un clamp ipoglicemico con glicemie intorno a 54 mg/dL, nei soggetti non diabetici si osservava un incremento di 12 volte delle concentrazioni dell'epinefrina, che a sua volta si associava ad una aumentata frequenza cardiaca, ad una aumentata gittata ed ad una riduzione delle resistenze periferiche.⁵⁶ Una ipoglicemia acuta provoca un incremento della contrattilità miocardica⁵⁷ e dell'output cardiaco.⁵⁸ Queste variazioni emodinamiche si accompagnano ad un incremento dell'elasticità dei grossi vasi e ad una caduta della pressione arteriosa centrale. In giovani diabetici di tipo 1, con durata della malattia >15 anni e in cui si era già sviluppata una rigidità arteriosa (arterial stiffness), si sono potute vedere entrambe queste variazioni.⁵⁹ Una recente analisi sugli score di calcificazione coronarica su diabetici di tipo 1, ha suggerito una associazione tra più alti score e frequenza di ipoglicemie, indicando, quindi, che ad una maggiore frequenza d'ipoglicemia, corrispondeva un maggior grado di calcificazione e di rigidità arteriosa.⁶⁰ Questa aumentata rigidità arteriosa, fa sì che la riflessione dell'onda pressoria ritorni al cuore più velocemente, arrivando, pertanto, durante la diastole invece che durante la sistole, il che può compromettere il riempimento coronarico. Queste risposte emodinamiche all'ipoglicemia possono essere dannose per le per-

sone affette da diabete da lunga durata, in modo particolare nei pazienti di tipo 2 che molto spesso presentano sottostanti malattie cardiache, tra cui malattie coronariche, alterazioni neuropatiche e disfunzione del muscolo cardiaco.^{61,62} Numerose evidenze, inoltre, si sono accumulate negli anni sulla possibilità che l'ipoglicemia possa determinare ischemia miocardica. Diciannove pazienti con diabete di tipo 2, che avevano documentata malattia coronarica, sono stati contemporaneamente sottoposti a monitoraggio continuo della glicemia e a Holter ECG. Si è potuto vedere come 10 episodi di ipoglicemia erano associati a precordialgia (su 54 in totale) e modificazioni ischemiche acute del tracciato ecg erano presenti durante 6 di questi episodi.⁶³ Un altro studio su giovani adulti con e senza diabete e in cui si effettuavano misurazioni surrogate della perfusione miocardica, ha registrato valori più bassi di perfusione nei soggetti con diabete.⁶⁴ Vi sono, inoltre, evidenze che l'ipoglicemia possa scatenare l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS).⁶⁵ In soggetti sani l'ipoglicemia iperinsulinemica aumenta l'attività reninica plasmatica insieme all'aldosterone, in maniera dose-dipendente.⁶⁶ Inoltre è stato evidenziato come l'angiotensina II, rilasciata durante una ipoglicemia insulino-indotta, faciliti la risposta riflessa simpato-adrenergica mediante interazione con il suo specifico recettore a varie localizzazioni neuro anatomiche.⁶⁷ L'attivazione del sistema simpato-adrenergico e del RAAS, provoca numerosi effetti sfavorevoli in numerosi tessuti e organi,

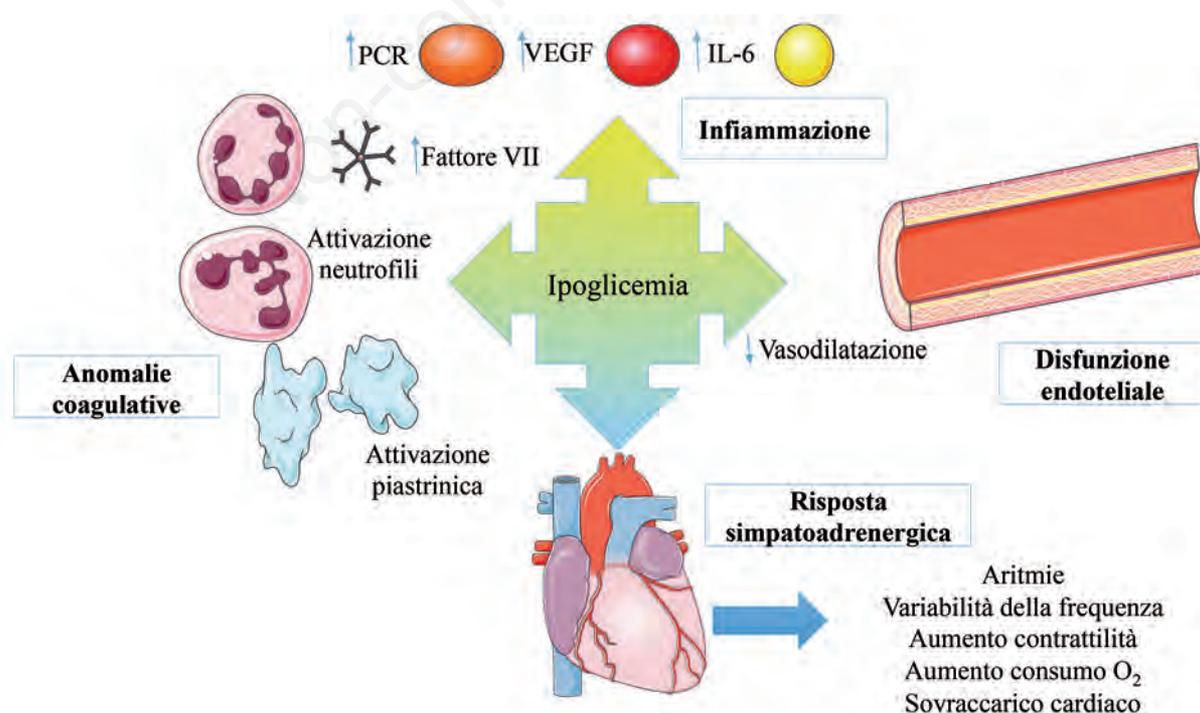


Figura 1. Ipoglicemia e rischio cardiovascolare.

attraverso meccanismi diretti e/o indiretti, come variazioni emodinamiche (vasocostrizione, tachicardia, ridotto flusso renale, *etc.*),⁶⁸ vascolari e di rimodellamento miocardico (incluse le alterate proprietà elettriche dei cardiomiociti), disfunzione endoteliale, infiammazione, attivazione piastrinica e induzione della coagulazione. Inoltre l'ipoglicemia di per sé e le catecolamine circolanti possono portare ad ipokaliemia che ulteriormente aumenta il rischio aritmogeno.⁶⁹

Numerose meta-analisi hanno dimostrato che esiste una correlazione tra ipoglicemie e rischio di eventi cardio-vascolari,^{70,71} anche se non c'è ancora completo accordo sulla entità di questa correlazione; infatti un ampio studio retrospettivo giapponese su 414 soggetti che presentavano severa ipoglicemia, ha evidenziato una nuova malattia cardio-vascolare solo in 5 pazienti, con un solo caso di IMA e 4 di malattie cerebrovascolari.⁷² E inoltre grandi trial eseguiti in pazienti ospedalizzati, trattati con terapia insulinica intensiva, hanno riportato rare complicanze cardiache acute, nonostante le frequenti e severe ipoglicemie.⁷³ Nello studio DIGAMI 1, in cui tutti i pazienti erano ricoverati per IMA, il braccio in terapia insulinica intensiva aveva la stessa incidenza di reinfarti, di fibrillazione ventricolare e di disturbi della conduzione atrio-ventricolare rispetto al braccio di controllo, nonostante il 15% di essi presentasse ipoglicemie paragonate al gruppo di controllo, che invece non aveva eventi ipoglicemici.⁷⁴ Anche l'EURODIAB Prospective Complications Trial⁷⁵ ha evidenziato che i soggetti trattati in maniera intensiva, e quindi con una alta incidenza di ipoglicemie, non avevano un incremento degli eventi cardiovascolari. La bassa incidenza di morbilità cardiaca, secondaria a ipoglicemia, riscontrata nei trial potrebbe essere dovuta allo stretto monitoraggio dei pazienti, con conseguente breve durata delle ipoglicemie. Inoltre, in regime di ricovero, la più alta concentrazione di catecolamine circolanti, così come la somministrazione di farmaci pressori e inotropi, potrebbero attenuare la risposta cardiaca all'ipoglicemia. Dall'altro lato, i pazienti ospedalizzati hanno più probabilità di avere comorbidità, specie cardiache, di ricevere farmaci che possano prolungare il QT o avere disordini elettrolitici (Figura 2). Tutte queste situazioni

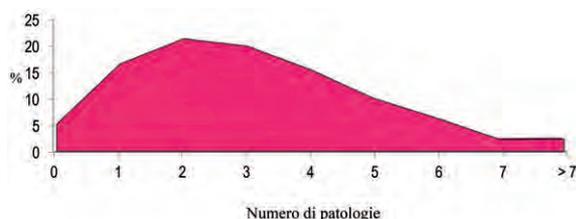


Figura 2. Comorbidità nei pazienti ricoverati nei Reparti di Medicina Interna; Studio DIAMOND-FADOI.

chiaramente aumentano il rischio di complicanze acute cardiovascolari secondarie ad ipoglicemia. La dimostrazione che nella pratica clinica quotidiana le cose possano essere alquanto diverse viene anche da un recente studio, eseguito mediante questionario, che ha evidenziato come l'ipoglicemia nei pazienti ricoverati possa dare un maggior numero di eventi avversi, rispetto a quanto finora dimostrato e soprattutto che questo avviene per le ipoglicemie che seguono al trattamento dell'iperkaliemia.⁷⁶

Probabilmente rispetto all'associazione fra ipoglicemia e cardiopatia ischemica, è più importante quella fra ipoglicemia ed insorgenza di aritmie, che possono portare a morte improvvisa, così come riportato da numerosi case reports.⁷⁷⁻⁷⁹ Come già precedentemente detto, l'epinefrina induce ipokaliemia, che altera le funzioni elettrofisiologiche e può predisporre all'insorgenza di aritmie.⁸⁰

Un frequente riscontro elettrocardiografico, durante un episodio ipoglicemico, è l'allungamento del QT, fenomeno che è stato evidenziato sia nei diabetici tipo 1, che tipo 2.^{72,81-83} Il prolungamento del tratto QT è un forte fattore di rischio per severe aritmie ventricolari e morte improvvisa.⁸⁴ L'ipoglicemia può favorire l'insorgenza di aritmia anche attraverso altri meccanismi fisiopatologici: bassi valori di glucosio hanno un effetto diretto sul gene hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene), che codifica per la proteina conosciuta come K_v11.1, che è la sub unità alfa dei canali del potassio; questa contribuisce all'attività elettrica del cuore e la sua inibizione determina la sindrome del QT lungo.⁸⁵

Studi sperimentali su animali hanno dimostrato che ipoglicemie letali determinano disturbi della stabilità elettrica cardiaca. Ipoglicemie letali (12 mg/dL) indotte nei ratti hanno inizialmente prodotto tachicardia sinusale e prolungamento del tratto QT, seguiti da battiti prematuri ventricolari e blocco atrio-ventricolare. Al momento dell'arresto cardiorespiratorio si aveva invece una marcata bradicardia.⁸⁶ Le alterazioni ecgrafiche erano però significativamente ridotte dopo supplementazione di K o somministrazione intracerebrale di glucosio, per prevenire la neuroglicopenia, indicando in tal modo un forte ruolo eziopatogenetico dell'attivazione simpatoadrenergica nell'innescare le aritmie (Figura 3).

Uno studio in cui in diabetici di tipo 2 con malattia cardiovascolare ed insulino-trattati, si monitorava contemporaneamente la glicemia interstiziale e l'ECG, ha dimostrato che una maggiore incidenza di bradicardia ed extrasistoli atriali e ventricolari erano associate con gli eventi ipoglicemici, particolarmente durante la notte, quando i pazienti erano addormentati.⁸⁷ Ma uno studio con lo stesso disegno, ha evidenziato un più alto numero di aritmie ventricolari, senza però poterne dimostrare la sincronizzazione con ipoglicemie docu-

mentate. In questo studio caso-controllo, però, la durata delle ipoglicemie severe era il predittore indipendente più importante per lo sviluppo di aritmie ventricolari.^{88,89} Un recentissimo studio, questa volta però eseguito su 36 diabetici di tipo 1, mediante monitoraggio continuo simultaneo ECG e del glucosio interstiziale (CGM) ha esaminato gli effetti dell'ipoglicemia clinica notturna e diurna e ha rafforzato i dati ottenuti dai precedenti studi. Lo studio ha dimostrato che l'ipoglicemia notturna è frequente; inoltre, rispetto all'ipoglicemia che si verifica di giorno, più spesso è asintomatica, di maggior durata e caratterizzata da valori ipoglicemici più bassi. È stato osservato un aumento del rischio di bradicardia durante l'ipoglicemia notturna rispetto a quella diurna, ma la bradicardia era significativamente più bassa e la frequenza di ectopia atriale era significativamente più elevata rispetto all'euglicemia. In aggiunta, il prolungamento dell'intervallo QTc e della durata T-piccoT-fine, conferiscono all'ipoglicemia notturna un effetto proaritmogeno. Questi risultati sono di rilevanza clinica perché nel diabete di tipo 1 la cosiddetta *sindrome della morte improvvisa a letto* è stata correlata con l'ipoglicemia notturna che si associa a prolungamento del QTc seguito da tachiaritmia ventricolare (Figura 3). Ed infine vi sono numerosi case reports di fibrillazioni atriali indotte da ipoglicemie,^{81,90} sebbene questa associazione non sia stata dimostrata dagli studi in cui si effettuavano contemporaneamente il monitoraggio glicemico ed ecgrafico.

Un altro meccanismo che può legare l'ipoglicemia agli eventi cardiovascolari è l'effetto pro-trombotico dei bassi valori di glucosio. Anche qui, le catecolamine e gli altri ormoni rilasciati durante l'ipoglicemia, aumentano la viscosità ematica, promuovono l'aggregazione e l'attivazione piastrinica.^{50-52,54,62,91,92} Inoltre, l'ipoglicemia insulina indotta in soggetti con diabete di tipo 1, incrementa i fattori della coagulazione, come il fibrinogeno e il fattore VIII⁹³ e promuove il rilascio di citochine infiammatorie in circolo,^{50,51} valori che possono rimanere elevati per alcuni giorni dopo che l'episodio ipoglicemico si sia risolto.⁹³ In conclusione, questi effetti pro-infiammatori e pro-coagulanti, possono direttamente alterare il flusso ematico, e contribuire quindi all'insorgenza di eventi cardio-vascolari anche parecchio tempo dopo che l'evento ipoglicemico si sia risolto.

Effetti neurologici dell'ipoglicemia

L'ipoglicemia può causare anche una grande varietà di manifestazioni neurologiche, che vanno progressivamente dalla semplice irritabilità, alla diminuita concentrazione, ai deficit focali neurologici, per arrivare infine al coma; comunque le complicanze neurologiche raramente sono prolungate ed è molto probabile che la morte da ipoglicemia sia dovuta ad eventi aritmici piuttosto che a morte cerebrale.⁹⁴ In modelli animali, un'ipoglicemia sostenuta fa aumentare il rilascio di

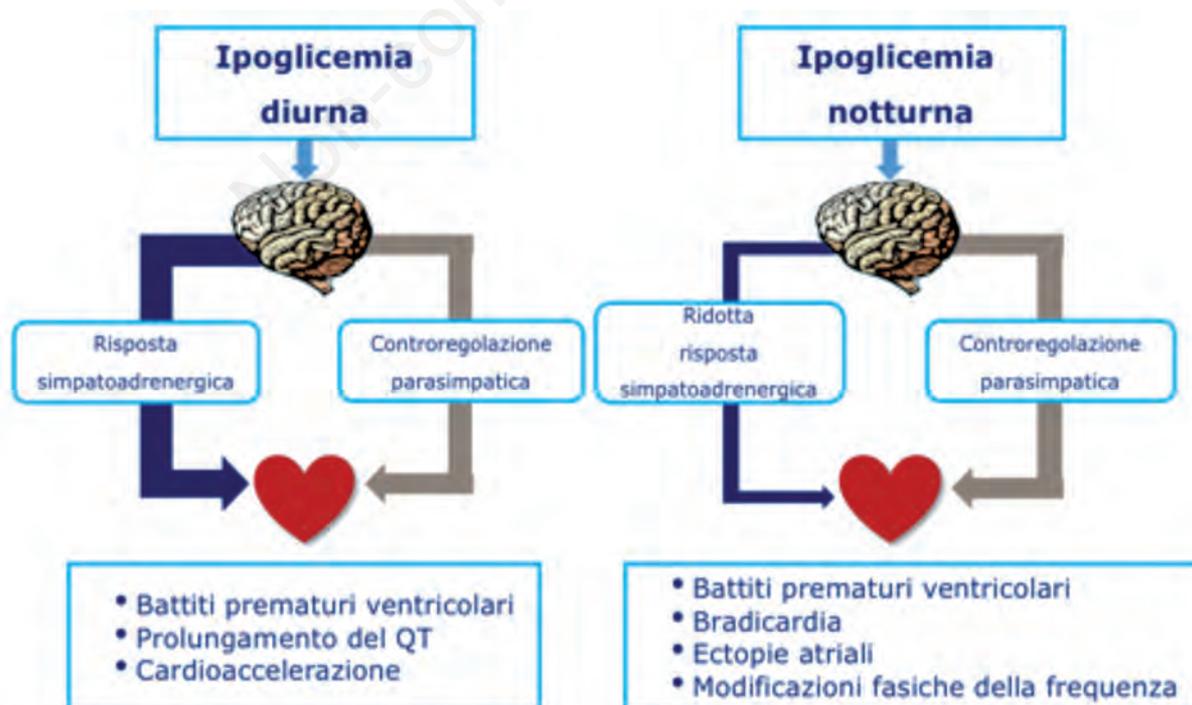


Figura 3. Meccanismi proposti per le aritmie indotte da ipoglicemia.

glutammato e l'attivazione dei recettori per cui dopo una severa e prolungata ipoglicemia, si può avere l'irreversibile morte neuronale.⁹⁵ Nei primati, l'ipoglicemia insulino-indotta può causare morte cerebrale quando la glicemia permane al di sotto di 20 mg/dL per almeno 5 ore.⁹⁶ Nel cervello umano durante l'ipoglicemia diventano disponibili substrati alternativi, per cui il danno cerebrale permanente è alquanto raro.⁹⁷

Gli studi sull'uomo sono scarsi e la migliore evidenza viene dal trial DCCT/EDIC, un trial condotto su diabetici di tipo 1; l'attento monitoraggio dei pazienti nel braccio a trattamento intensivo ha dimostrato che, nonostante l'incidenza di ripetuti e severi episodi ipoglicemici, in circa un terzo dei partecipanti, non vi era alcuna evidenza di danno cerebrale, pur presentandosi attacchi convulsivi e coma.^{98,99}

Dati su pazienti ricoverati ci dicono che danni permanenti neurologici, conseguenti ad episodi ipoglicemici, sono molto rari; infatti in uno studio retrospettivo, effettuato su più di 2000 pazienti che erano in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti, episodi ipoglicemici si avevano nel 9,5% di essi. Comunque solamente il 4,1% di questi episodi erano associati ad eventi neurologici, che andavano dall'agitazione e disorientamento alle convulsioni e al coma, ma soprattutto non si aveva nessun danno permanente neuronale.¹⁰ Anche il Nice-Sugar, studio eseguito in reparti di terapia intensiva, ha dimostrato che danni permanenti neurologici, conseguenti ad ipoglicemia, sono molto rari.¹⁰⁰ Ma questo potrebbe essere dovuto al frequente monitoraggio cui questi pazienti erano sottoposti e alla conseguente breve durata degli stessi. Bisogna però ricordare che nei reparti di Medicina Interna, i pazienti, spesso anziani, presentano già comorbidità neurologiche, per cui potrebbero essere più vulnerabili agli effetti acuti dell'ipoglicemia sul sistema nervoso.

Ipo-glicemia e mortalità

L'ipoglicemia, così come l'iperglicemia, nei pazienti ospedalizzati è associata ad una aumentata mortalità, più lunga degenza e maggiori complicanze.^{101,102} In numerosi ed ampi studi osservazionali è stato dimostrato che la correlazione tra valori glicemici e mortalità presenta una curva J, con la maggiore mortalità sia per valori elevati di glicemia, che per valori bassi, mentre la più bassa mortalità si ha con valori di glicemia che oscillano tra 100 e 156 mg/dL^{103,104} (Figura 4). La stessa correlazione è stata riportata in soggetti con sindrome coronarica acuta, ma in questo caso i valori glicemici ottimali erano lievemente più bassi e precisamente intorno a 81-100 mg/dL.^{105,106}

L'aumentata mortalità associata all'ipoglicemia che si riscontra nei pazienti ricoverati, potrebbe non essere causata dall'ipoglicemia *di per se*, ma essere invece dovuta all'associazione di ipoglicemia con severe comor-

bidità.^{101,107-109} Nei pazienti ospedalizzati, l'ipoglicemia può avvenire anche spontaneamente, in assenza di un chiaro fattore precipitante, specie nei pazienti fragili, instabili e con comorbidità. L'ipoglicemia spontanea conferisce un rischio maggiore di mortalità e si differenzia dall'ipoglicemia farmaco-indotta sia per quanto riguarda la fisiopatologia che per quanto riguarda la prognosi. Infatti uno studio retrospettivo su una larga coorte di pazienti (diabetici e non), ricoverati presso un Reparto di Medicina, ha mostrato che, sebbene l'ipoglicemia fosse più comune nei pazienti trattati con farmaci ipoglicemizzanti, la mortalità era invece più alta fra coloro che presentavano ipoglicemia spontanea.¹⁰⁷ E dopo aver corretto i dati per le comorbidità mediche presenti, l'ipoglicemia non era più un fattore di rischio indipendente per la mortalità, rafforzando così l'ipotesi che l'ipoglicemia sia un marcatore di più severe malattie coesistenti, piuttosto che la diretta responsabile della morte. Risultati simili sono stati riportati anche in pazienti con IMA (il 50% dei quali era diabetico).¹⁰⁹ Un più recente studio caso-controllo su pazienti ospedalizzati ha evidenziato che l'ipoglicemia, sia spontanea che iatrogena, si aveva maggiormente nei pazienti con malattie severe e comorbidità; e che anche l'ipoglicemia iatrogena era associata ad una aumentata mortalità, ma che comunque la mortalità era significativamente più elevata nei soggetti con ipoglicemia spontanea.¹⁰⁸ Anche il NICE-SUGAR ha dimostrato che la mortalità legata all'ipoglicemia era correlata alla severità e alla durata della stessa, senza alcuna distinzione fra tipo di terapia (intensiva o convenzionale) e/o presenza di diabete.⁷³ In conclusione, si potrebbe dire che l'ipoglicemia spontanea è associata ad una peggior prognosi, mentre la terapia ipoglicemizzante potrebbe smascherare una propensione a sviluppare ipoglicemia nei pazienti ricoverati e che presentano severe comorbidità.

Ma oltre all'ipoglicemia, anche la variabilità glic-

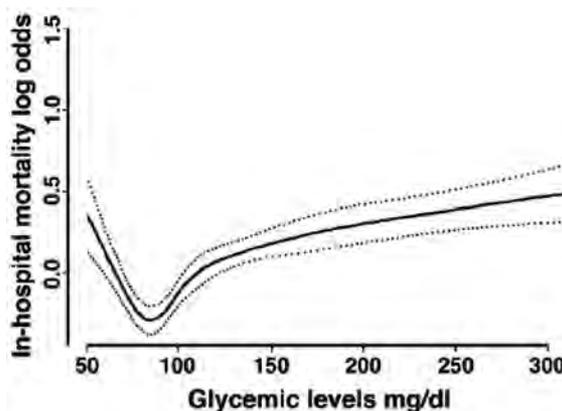


Figura 4. Correlazione tra valori glicemici e mortalità. (Da Bruno et al., 2008).¹⁰⁴

mica è associata ad una aumentata mortalità. Due studi retrospettivi,^{110,111} rispettivamente su 801 e 620 pazienti, nonché uno studio prospettico caso controllo su più di 6000 pazienti,¹¹² hanno dimostrato che la variabilità glicemica, in pazienti ricoverati, è responsabile di una aumentata mortalità sia a breve, che a lungo termine. Questo potrebbe essere spiegato dalle negative conseguenze molecolari delle fluttuazioni glicemiche. Vi è infatti evidenza, sia *in vitro* che *in vivo*, che vi sono effetti cellulari biologici negativi associati alle fluttuazioni glicemiche, come l'aumento pericoloso dei radicali liberi. Inoltre i picchi intermittenti di iperglicemia aumentano l'apoptosi, la produzione dei superossidi nei mitocondri e la disfunzione endoteliale.

Prevenzione dell'ipoglicemia

Anche se la paura dell'ipoglicemia costituisce una barriera all'ottimale controllo glicemico, un conseguente inadeguato trattamento dell'iperglicemia sarebbe un approccio indesiderabile; pertanto una prevenzione delle ipoglicemie può e deve essere raggiunta mediante un processo *patient-centered* che sappia accordare un'appropriata terapia ipoglicemizzante con le necessità nutrizionali del paziente, con un adeguato monitoraggio glicemico (Tabella 3), con le procedure in atto in quell'Ospedale e, soprattutto, è indispensabile che vi sia la capacità di modificare la terapia in base alle variazioni delle condizioni cliniche dei pazienti e in base ai fattori di rischio per ipoglicemie che abbiamo già definito precedentemente. Le recenti linee guida hanno ben definito quali devono essere i valori glicemici da mantenere, in base alla caratterizzazione del paziente e alla gravità della sua patologia. L'approccio terapeutico da abbandonare assolutamente è quello della Sliding Scale (SSI).³⁵ Tale metodica di somministrazione insulinica è caratterizzata dal fatto che l'insulina rapida viene sommi-

nistrata allorché un paziente diventa iperglicemico e il dosaggio varia di volta in volta, in base ai valori della glicemia. Tale schema terapeutico innesca un circolo vizioso con ipoglicemie (dopo la somministrazione dell'insulina) e iperglicemie (dopo il trattamento delle crisi ipoglicemiche) e susseguenti nuove ipoglicemie, specialmente fra i pazienti con maggiore insulino sensibilità. Nel trial RABBIT 2,¹² la sliding scale è stata confrontata con la somministrazione basal-bolus. Nel gruppo in basal-bolus, il 67% dei pazienti raggiungeva il target glicemico <140 mg/dL, mentre questo era raggiunto solamente dal 38% dei pazienti in SSI, senza significative differenze nella frequenza delle ipoglicemie fra i due gruppi di trattamento. Inoltre, quando alla fine dello studio, il gruppo in SSI veniva passato a terapia basal-bolus, raggiungeva in pochi giorni il target glicemico. Nello Studio FADOI DIAMOND, invece, il gruppo in sliding scale presentava una maggiore incidenza di ipoglicemie, rispetto al gruppo basal-bolus.¹⁶

Nelle aree di terapia non intensiva, come quelle di Medicina Interna, l'uso della terapia insulinica sotto cutanea basal-bolus, con eventuali somministrazioni di dosi di correzione, è la migliore strategia per raggiungere un buon controllo metabolico con il minor rischio di ipoglicemie. La terapia insulinica sottocute secondo il metodo basal-bolus prevede la somministrazione secondo uno schema programmato, in cui l'insulina ad azione lenta rappresenta circa il 50% della dose totale giornaliera e il resto è somministrato come insulina rapida prima dei tre pasti principali, in percentuale del 20-30% a colazione, 30-40% a pranzo e a cena. Questo schema terapeutico è flessibile, efficace, garantisce un'adeguata insulinizzazione basale e permette un rapido cambiamento della terapia in funzione delle condizioni del paziente. In contrasto alla SSI, che è considerata come monoterapia, la dose di correzione viene inserita nel contesto di un regime già determinato e le dosi di correzione dovrebbero essere stabilite in base alla insulino sensibilità del soggetto, che dipende anche dal grado di severità clinica delle patologie che ne hanno determinato il ricovero. Il *fattore di correzione* (FC) indica di quanto cala la glicemia in mg/dL dopo la somministrazione di 1 UI di insulina rapida. Stabilito il valore di insulino-sensibilità (ISF), in base ai dati glicemici si possono calcolare le dosi di insulina da somministrare come fattore di correzione.¹¹³ Il fattore di correzione si ottiene dividendo il numero fisso 1500 (per chi usa insulina regolare o per persone estremamente insulino resistenti) o 1800 (per chi usa analogo rapido o è estremamente insulino sensibile) per il fabbisogno insulinico giornaliero totale individuato per quel paziente. L'uso di questo approccio terapeutico permette così di coniugare le dosi di insulina con la sensibilità insulinica del paziente, trattando quindi l'iperglicemia senza grandi

Tabella 3. Quando fare il controllo della glicemia?

Profilo glicemico basale 1

- Prima di colazione
- Prima di pranzo
- Prima di cena
- Prima di addormentarsi

Profilo glicemico intensivo 2

- Prima di colazione
- 2 ore dopo colazione
- Prima di pranzo
- 2 ore dopo pranzo
- Prima di cena
- 2 ore dopo cena
- Prima di addormentarsi

Profilo glicemico intensivo 3

- Prevede controlli anche notturni a orari indicati

rischi di ipoglicemie. Per quanto riguarda il calcolo delle dosi totali di insulina da somministrare con lo schema basal-bolus, queste variano da 0,2-0,6 U/Kg/die, tenendo sempre conto dello stato clinico del paziente. La dose più bassa (0,2 U/Kg/die) può essere usata per pazienti magri, o con IRC o anziani (>70 anni); la dose più alta può essere usata nelle persone in sovrappeso, con malattie acute (aumento della insulino-resistenza) o che ricevono steroidi.

Chiaramente le dosi di insulina devono essere modificate sulla base del monitoraggio glicemico giornaliero.¹⁰² È molto importante identificare i pazienti a rischio di ipoglicemie, nei quali implementare sistemi di cura con osservazioni cliniche e monitoraggio più frequenti può minimizzare la frequenza e la severità di tali episodi. I pazienti con IRC rappresentano un gruppo ad alto rischio per ipoglicemie. Pazienti ricoverati con eGFR <45 ml/min/1,73 m² erano randomizzati ad una terapia basal-bolus con glargine e glulisina, utilizzando due dosaggi: 0,25 o 0,50 U/Kg/die. Il gruppo a più basso dosaggio aveva una leggera, ma non significativa, minore incidenza di ipoglicemie rispetto al gruppo a maggiore dosaggio (15,8% vs 30,0%; P=0,08), senza aumento dell'incidenza di iperglicemie.¹¹⁴ Anche nel braccio a basso dosaggio erano presenti degli eventi ipoglicemici, il che rafforza la necessità di uno stretto controllo dei valori glicemici e delle dosi di insulina nei soggetti ad alto rischio di ipoglicemie.

Anche il tipo di insulina utilizzato può essere importante ai fini di una prevenzione degli eventi ipoglicemici. Da parecchi anni sono stati sviluppati gli analoghi rapidi e basali, che per il loro profilo farmacocinetico garantiscono un miglior profilo di efficacia e sicurezza. Gli analoghi rapidi (aspart, lispro o glulisina) determinano notevoli benefici, rispetto all'insulina regolare, quando usati per controllare la glicemia post-prandiale. Infatti, mentre l'insulina regolare necessita di essere iniettata 30' prima dei pasti, gli analoghi rapidi possono essere somministrati subito prima o dopo i pasti, senza modificazioni della loro azione,^{115,116} e questo costituisce un notevole vantaggio nella gestione della glicemia in ospedale, dove spesso non è possibile determinare con precisione l'orario o la quantità di cibo che il paziente assumerà. L'effetto picco, inoltre, si raggiunge più precocemente rispetto all'insulina regolare, con conseguente miglior controllo della glicemia post-prandiale, mentre la loro più breve durata d'azione riduce il rischio di ipoglicemie tardive o pre pasto.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Numerosi trial clinici hanno dimostrato come l'utilizzo degli analoghi rapidi comporti una più bassa incidenza di eventi ipoglicemici, a parità di controllo glicemico.¹²⁰⁻¹²²

La fisiologica secrezione basale di insulina è mimata nei nostri pazienti diabetici dall'uso dell'insulina basale o ritardo. L'insulina basale ideale dovrebbe avere una durata di azione di 24 h e l'assenza di picchi.

Purtroppo l'NPH non mima assolutamente la fisiologica secrezione in quanto la sua monosomministrazione non copre le 24 h e la sua azione presenta un picco verso la seconda-quarta ora dalla sua somministrazione. Queste caratteristiche incidono in maniera significativa sull'andamento glicemico, determinando ipoglicemie notturne e iperglicemie al risveglio. Gli analoghi basali long acting (Glargine e Detemir) hanno risolto questi problemi in maniera molto soddisfacente. La loro lunga durata e il loro piatto profilo permettono il raggiungimento di un buon controllo metabolico con significativa riduzione degli episodi ipoglicemici soprattutto notturni rispetto all'insulina NPH.^{123,124} Gli analoghi basali presentano anche una minore variabilità farmacocinetica, con conseguente maggiore stabilità glicemica inter e intra-individuale rispetto all'NPH.¹²⁵ Proprio alla luce di tutte queste considerazioni lo statement dell'AACE/ACE¹²⁶ ha raccomandato fortemente l'utilizzo degli analoghi (Glargine e Detemir) rispetto all'NPH come insulina basale.

Una subanalisi dello studio FADOI-DIAMOND, recentemente pubblicata, ha dimostrato che tra i pazienti diabetici ricoverati nelle Unità di Medicina Interna italiane quelli trattati con lo schema basal-bolus con analoghi presentano meno ipoglicemie rispetto a quelli trattati con sola insulina basale. In questo studio è stato anche confermato il dato che le ipoglicemie allungano la durata della degenza (12,7±10,9 vs 9,6±6,5 giorni, P<0,01).¹⁶

Al fine di favorire un adeguato compenso glicemico con il più basso rischio possibile di ipoglicemia, ultimamente sono stati fatti ulteriori passi in avanti nel campo delle ricerche del trattamento insulinico, con la messa in commercio di nuove insuline basali, con caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche tali da ridurre ulteriormente il rischio di ipoglicemie.

L'insulina Degludec (Tresiba®) è una nuova insulina basale ad azione ultralenta (emivita di circa 25 ore), che forma multi-esameri solubili quando viene iniettata per via sottocutanea, determinando un deposito da cui l'insulina degludec viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione portando a un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile. L'insulina Degludec mostra una variabilità intra-paziente da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante quattro volte inferiore in termini di coefficienti di variazione rispetto all'insulina glargine.¹²⁷ Trial registrativi eseguiti con questa nuova insulina hanno dimostrato che nel diabete tipo 1,¹²⁸ l'insulina Degludec, confrontata con Glargine in un regime basal-bolus con analoghi rapidi, a parità di compenso glicemico dava meno ipoglicemie notturne; nel diabete tipo 2,¹²⁹ allorché veniva confrontata con la Glargine in un regime di somministrazione solamente basale, a parità di compenso glicemico, dava una significativa riduzione di tutte le ipoglicemie e

non solo notturne. Questi dati sono stati anche confermati nei soggetti anziani >65 anni,¹³⁰ che normalmente sono più vulnerabili alle ipoglicemie. L'emivita di oltre 24 h di questa nuova insulina permette la sua somministrazione non strettamente orario-dipendente, aumentando la flessibilità della terapia insulinica, indispensabile nel management delle iperglicemie nei pazienti ospedalizzati. Infatti uno studio¹³¹ ha valutato pazienti diabetici che sono stati divisi in tre gruppi: due gruppi ricevevano insulina Glargine o Degludec ogni 24 h, mentre il terzo riceveva Degludec a orari differenti con variazioni dall'ultima somministrazione che andavano da 8 a 40 h; comunque nell'arco della settimana i pazienti ricevevano sempre sette iniezioni di insulina, così come gli altri gruppi. Questo studio aveva lo scopo di esplorare da un punto di vista dell'efficacia e della sicurezza, l'impatto della variabilità della somministrazione dell'insulina basale. I risultati hanno evidenziato che i pazienti in cui l'insulina Degludec veniva somministrata ad intervalli variabili, alla fine delle 26 settimane di trattamento, raggiungevano lo stesso controllo glicemico senza aumento del rischio ipoglicemico rispetto ai pazienti in cui la stessa Degludec o la Glargine venivano somministrate ad orari fissi.

L'altra insulina basale, appena messa in commercio in Italia è la Glargine 300 U/mL (Toujeo®). In effetti è insulina glargine ma più concentrata, in quanto in un ml ci sono 300 U anziché 100 U. Come osservato in studi con clamp euglicemico in pazienti con diabete di tipo 1, l'effetto ipoglicemizzante di Glargine 300U/mL è più stabile e prolungato rispetto all'insulina glargine 100 U/mL, dopo iniezione sottocutanea. Uno studio di crossover su 18 pazienti con diabete tipo 1, condotto per un massimo di 36 ore dopo l'iniezione, ha dimostrato che l'effetto di Glargine 300 U/mL superava le 24 ore.¹³² Questo effetto è attribuibile alla riduzione del volume di iniezione di due terzi, che determina un'area superficiale inferiore del precipitato.

L'efficacia e la sicurezza clinica complessiva di Glargine 300 U/mL, una volta al giorno, sul controllo glicemico sono state confrontate con quelle dell'insulina glargine 100 U/mL, una volta al giorno, in studi in aperto, randomizzati, con controllo attivo, paralleli, della durata massima di 26 settimane, che hanno incluso 546 pazienti con diabete di tipo 1 e 2474 pazienti con diabete di tipo 2. I risultati di tutte le sperimentazioni cliniche, indicano che le riduzioni dell'HbA1c dal basale alla conclusione dello studio erano non inferiori a quelle dell'insulina glargine 100 U/mL. Il miglioramento dell'HbA1c non era influenzato da sesso, etnia, età, durata del diabete (<10 anni e >10 anni), valore basale dell'HbA1c (<8% e >8%) o BMI. Alla fine di queste sperimentazioni *treat-to-target*, una dose più alta del 10-18% è stata osservata nel gruppo Glargine

300 U/mL, rispetto al gruppo di riferimento. I risultati delle sperimentazioni hanno inoltre dimostrato che l'incidenza di ipoglicemia confermata (in qualsiasi momento del giorno e della notte) era inferiore nei pazienti trattati con questa nuova insulina, rispetto a quelli trattati con glargine 100 U/mL, in pazienti con diabete di tipo 2, trattati in associazione con farmaci antiiperglicemici o insulina prandiale. La superiorità di Glargine 300 U/mL, rispetto a glargine 100 U/mL nel ridurre il rischio di ipoglicemia notturna è stata dimostrata in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina basale in associazione a farmaci anti-iperiperglicemici non insulinici (riduzione del rischio 18%) o insulina prandiale (riduzione del rischio 21%).¹³³ Nei pazienti con diabete di tipo 1, l'incidenza di ipoglicemie era simile nei pazienti trattati con Glargine 300 U/mL rispetto a quelli trattati con glargine 100 U/mL.

Ancora non si hanno studi con queste nuove insuline in pazienti ospedalizzati, ma le premesse sembrano molto incoraggianti.

Se i pazienti sono in nutrizione enterale o parenterale, insieme ad insulina basale, improvvise interruzioni della nutrizione, potrebbero mettere il paziente a rischio di ipoglicemie. Pertanto bisogna informare il personale sanitario addetto che in tale situazione, una alternativa fonte di glucosio deve essere immediatamente programmata. Sarebbe forse meglio pianificare parte o tutta la dose giornaliera sotto forma di multiple iniezioni di insulina rapida.⁵⁵ In caso di nutrizione parenterale totale (TPN), l'aggiunta di insulina rapida alla sacca potrebbe favorire un miglior controllo glicemico, con minori rischi di ipoglicemia.⁵⁵

La recente introduzione in terapia dei farmaci appartenenti alla classe delle incretine, ha acceso l'interesse per il loro uso nei pazienti ospedalizzati, in quanto questi farmaci hanno pochi effetti collaterali e sono associati a bassissima incidenza di ipoglicemie, rispetto all'insulina.¹³⁴ In un recente studio pilota randomizzato, il sitagliptin da solo o in combinazione con insulina basale ha dimostrato di essere sicuro ed efficace per il trattamento dell'iperglicemia in pazienti medici o chirurgici con diabete di tipo 2.¹³⁵ Questi promettenti risultati iniziali potrebbero essere utili soprattutto nel trattamento dei pazienti anziani ricoverati, ma ancora numerose conferme sono necessarie e i pareri a tal proposito sono ancora contrastanti.^{136,137}

Un ultimo, ma per questo non meno importante fattore, nella prevenzione delle ipoglicemie è una attenta analisi dei processi ospedalieri e un continuo aggiornamento e revisione del *know how* del personale sia medico che infermieristico. Il recente studio FADOI-DIAMOND ha infatti dimostrato come un programma educativo comporti un persistente miglioramento del trattamento intraospedaliero, che si traduce in un significativo incremento dell'efficacia e della sicurezza della terapia insulinica¹³⁸ (Tabella 4).

Monitoraggio glicemico

L'utilizzo dei glucometri (POC) ha grandemente facilitato il monitoraggio della glicemia e quindi la rapida risposta ad una sospetta ipoglicemia. Comunque su questo metodo di monitoraggio bisogna fare alcune considerazioni per l'uso in ospedale.¹³⁹ Questi apparecchi necessitano di un'appropriata manutenzione e calibrazione, che spesso manca nei nostri ospedali, così come di un addestramento al loro uso. Una mancata precisione dell'apparecchio potrebbe portare a prendere delle decisioni terapeutiche errate, con potenziali serie conseguenze.¹⁴⁰ Esistono, inoltre, delle condizioni cliniche che alterano i valori rilevati, come per esempio l'anemia, la policitemia, l'ipoperfusione, l'acidosi e l'ipossia.¹³⁹ Quando ci si trova di fronte a tali situazioni il valore del glucometro dovrebbe essere confermato da una determinazione su sangue venoso. L'FDA ha infatti emanato nuove linee guida, definendo un approccio generale per la verifica e la validazione delle prestazioni dei glucometri. Come dimostrato da queste nuove linee guida, i criteri per la valutazione della misurazione del glucosio stanno ancora evolvendo e vi è un dialogo aperto su come valutare correttamente la precisione clinica.¹⁴¹

Il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) è già molto utilizzato per i pazienti ambulatoriali, ma ancora poco usato per i pazienti ricoverati. Questa tecnologia è particolarmente utile nel prevedere una ipoglicemia o nell'evidenziare la variabilità glicemica¹⁴² e alcuni studi ne hanno dimostrato l'utilità sui pazienti ricoverati.¹⁴³ In un trial randomizzato e controllato, su pazienti ventilati in ICU, il controllo glicemico era sovrapponibile sia se fatto con POC, che con CGM, ma le ipoglicemie erano minori nei pazienti controllati con CGM.¹⁴⁴ Nuove e migliori tecnologie sono quasi pronte per essere immesse sul mercato; sarà allora possibile che il CGM potrà giocare un ruolo importante nel trattamento del diabetico ospedalizzato.

Tabella 4. Prevenzione dell'ipoglicemia.

- Evitare l'uso di ipoglicemizzanti orali
- Valutare con attenzione le condizioni cliniche del paziente ed eventuali fattori di rischio
- Evitare l'uso delle insuline premiscelate che non danno una fisiologica terapia sostitutiva
- Utilizzare preferibilmente gli analoghi rapidi e basali
- Utilizzare le dosi di correzione in base alla sensibilità del paziente
- Se l'introito alimentare non è preventivabile, somministrare l'analogo rapido a metà pasto
- Incrementare il monitoraggio glicemico
- Per pazienti ad alto rischio di ipoglicemia utilizzare target glicemici più elevati
- Implementare l'utilizzo di linee guida e protocolli
- Sensibilizzare e addestrare il personale medico ed infermieristico

Un'altra tecnologia, sviluppata per migliorare il trattamento del paziente diabetico ospedalizzato e ridurre l'incidenza delle ipoglicemie, è quella di utilizzare algoritmi computerizzati. Vengono così calcolate automaticamente le dosi di insulina e l'intervallo di monitoraggio usando algoritmi basati sui valori della glicemia e altri parametri che vengono impostati dall'operatore.^{145,146}

Questi algoritmi, utili non solo per calcolare e aggiustare la terapia insulinica infusionale ma anche le dosi dell'insulina rapida ai pasti e basale, hanno notevolmente ridotto il tempo per raggiungere i valori glicemici target, nonché l'incidenza di ipoglicemie.¹⁴⁷

Anche l'applicazione di sistemi ad ansa chiusa, già utilizzati in pazienti ambulatoriali, potrebbe essere sfruttato durante la degenza, come ha dimostrato un recente studio di fattibilità, eseguito su pazienti ricoverati in ICU.^{148,149}

Nel futuro, la disponibilità di nuove tecnologie e di nuovi farmaci più intelligenti, ci permetterà senz'altro di migliorare il controllo metabolico dei nostri pazienti ricoverati, riducendo il rischio di pericolose ipoglicemie.

Bibliografia

1. 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 non-diabetics. *N Engl J Med* 1988;318:1487-1492
2. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, et al. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes* 1997;46:1328-1335
3. 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
4. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009;52:35-37
5. American Diabetes Association. Standards in medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016; 39: S1-S112
6. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016; 1-325
7. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counter-regulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987;79:777-781
8. Carey M, Boucai L, Zonszein J: Impact of Hypoglycemia in Hospitalized Patients. *Curr Diab Rep* (2013) 13:107-113
9. Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, et al. Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med*. 2009;4:E7-E14
10. Varghese P, Gleason V, Sorokin R, et al. Hypoglycemia in hospitalized patients treated with antihyperglycemic agents. *J Hosp Med*. 2007;2:234-40
11. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal bolus insulin therapy in the inpatient man-

- agement of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011;34:256–61
12. 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;2181–6
 13. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart vs neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:564–9
 14. National Diabetes Inpatient Audit (NaDIA) - 2012. Available at <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB10506/nati-diab-inp-audi-12-nat-rep.pdf>.
 15. Wexler, DJ, Meigs, JB, Cagliero, E, Nathan, DM, & Grant, R. W. (2007). Prevalence of hyper- and hypoglycemia among inpatients with diabetes: A national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care*, 30, 367–369
 16. Borzi V, Frasson S, Gussoni G, Di Lillo M, Gerloni R, Augello G, Gulli G, Ceriello G, Solerte B, Bonizzoni E, Fontanella A for the Research Department of FADOI. Risk factors for hypoglycemia in patients with type 2 diabetes, hospitalized in internal medicine wards: Findings from the FADOI-DIAMOND study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016;115: 24–30
 17. Gómez-Huelgas, R, Merino RG, Zapatero A et al., The frequency and impact of hypoglycemia among hospitalized patients with diabetes: A population-based study, *Journal of Diabetes and Its Complications* 2015:1-6
 18. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Corsi A, Iannarelli R, Baccetti F et al.; HYPOS-1 Study Group. Incidence and correlates of hypoglycemia in type 2 diabetes. The Hypos-1 study. *J Diabetes Metab* 2014;5:344
 19. Nicolucci A, Pintaudi B, Rossi MC, Messina R, Dotta F, Sesti G et al. The social impact of severe hypoglycemia in elderly patients with type 2 diabetes. *Proceedings of the IDF world diabetes congress, Melbourne 2013*; P-1886
 20. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Agliarolo A, Chiambrètti A, Baccetti F et al.; 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 Feb 12
 21. Marchesini G, Veronese G, Forlani G, Forlani G, Ricciardi LM, Fabbri A; Italian Society of Emergency Medicine SIMEU. The management of severe hypoglycemia by the emergency system: the HYPOTHESIS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24:1181-8
 22. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms [see comments]. *Diabetes* 1993;42:1791-8
 23. DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287: E32-41
 24. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988;37:901-7
 25. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988;318: 1487-92
 26. Farrokhi F, Klindukhova O, Chandra P, et al. Risk factors for inpatient hypoglycemia during subcutaneous insulin therapy in non-critically ill patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1022–1029
 27. Elliott MB, Schafers SJ, McGill JB, et al. Prediction and prevention of treatment-related inpatient hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(2):302–309
 28. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35:2262–2267
 29. D'Netto M, Murphy CV, Mitchell A et al Predictors of recurrent hypoglycemia following a severe hypoglycemic event among hospitalized patients, *Hospital Practice*. 20016;44(1): 1-8
 30. Borzi V, Fontanella A. The clinical impact of hypoglycemia in hospitalized patients. *Italian Journal of Medicine*. 2015;9:11-19
 31. Rubin DJ, Rybin D, Doros G, et al. Weight-based, insulin dose-related hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1723-1728
 32. Curll M, DiNardo M, Noschese M, et al. Menu selection, glycaemic control, and satisfaction with standard and patient-controlled consistent carbohydrate diet meal plans in hospitalised patients with diabetes. *Qual Saf Health Care* 2010;19:355-359
 33. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2009;32: 594-596
 34. Donihi AC, Abriola C, Hall R, et al. Getting the timing right in the hospital: synching insulin administration with meal tray arrival. *Diabetes* 2010;59:1028-P
 35. Borzi V. Il controllo dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato non-critico : stop alla sliding scale! *Il Giornale AMD*, 2013; 16: 287-293
 36. Davis SN, Mann S, Galassetti P, et al. Effects of differing durations of antecedent hypoglycemia on counter-regulatory responses to subsequent hypoglycemia in normal humans. *Diabetes*. 2000;49(11):1897–1903
 37. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Fiallo-Scharer R, Cheng J, Beck RW, et al. Factors predictive of severe hypoglycemia in type 1 diabetes: analysis from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized control trial dataset. *Diabetes Care* 2011;34(3):586–590
 38. Nettoa MD, Murphy CV, Mitchell A, Dungan K. Predictors of recurrent hypoglycemia following a severe hypoglycemic event among hospitalized patients. *Hospital Practice* 2016; 44(1): 1-8
 39. Cryer, PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*, 2013; 369: 362.372
 40. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011 34 (suppl 2):S132-S137
 41. Halimi S. Acute consequences of hypoglycemia in diabetic patients. *Diabetes Metab* 2010 16(suppl 3): S75-83

42. Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE et al. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 108-114
43. Nicolucci A. L'impatto clinico, sociale ed economico delle ipoglicemie: il contributo della ricerca italiana a una visione globale del problema. *Il giornale di AMD* 2011; 16:3-6
44. Hammer M, Lammert M, Meias SM et al. Costs of managing severe hypoglycemia in three European Countries. *J Med Econ* 2009;12:281-290
45. Amiel SA et al: Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25:245-254
46. Brod M et al: the impact of non severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value health* 2011;14:665-671
47. Bloomfield HE, Greer, N, Newman, D, MacDonald, R, Carlyle, M, Fitzgerald P, et al. (2012). Predictors and consequences of severe hypoglycemia in adults with diabetes—A systematic review of the evidence [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (2012/12/21 edn).
48. Brodovicz, KG, Mehta, V, Zhang Q, et al. Association between hypoglycemia and inpatient mortality and length of hospital stay in hospitalized, insulin-treated patients. *Current Medical Research and Opinion* 2013;29:101-107
49. Carey M, Boucai, L, Zonszein J. Impact of hypoglycemia in hospitalized patients. *Current Diabetes Reports* 2013;13:107-113
50. Gogitidze Joy, N., Hedrington, M. S., Briscoe, V. J., Tate, D. B., Ertl, A. C., & Davis, S. N. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care* 2010; 33: 1529-1535.
51. Wright, R. J., Newby, D. E., Stirling, D., Ludlam, C. A., Macdonald, I. A., & Frier, B. M. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: Putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1591-1597.
52. Joy N, Mikeladze M, Younk L.M, Tate D.B. e al.. Effects of equivalent sympathetic activation during hypoglycemia on endothelial function and pro-atherothrombotic balance in healthy individuals and obese standard treated type 2 diabetes *Metabolism*. 2016;65(12):1695-1705
53. Collier, A., Patrick, A. W., Hepburn, D. A., Bell, D., Jackson, M., Dawes, J., et al. Leucocyte mobilization and release of neutrophil elastase following acute insulin-induced hypoglycaemia in normal humans. *Diabetic medicine* 1990; 7: 506-509.
54. Corral, R. J., Webber, R. J., & Frier, B. M. (1980). Increase in coagulation factor VIII activity in man following acute hypoglycaemia: Mediation via an adrenergic mechanism. *British Journal of Haematology* 1990; 44: 301-305
55. Fisher, B.M., Hepburn, D. A., Smith, J.G., & Frier, B.M. Responses of peripheral bloodcells to acute insulin-induced hypoglycaemia in humans: Effect of alpha-adrenergic blockade. *Hormone and Metabolic Research. Supplement Series* 1992; 26: 109-110.
56. Laitinen T, Huopio H, Vauhkonen I, et al. Effects of euglycaemic and hypoglycaemic hyperinsulinaemia on sympathetic and parasympathetic regulation of haemodynamics in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 2003;105: 315-322
57. Fisher BM, Gillen G, Hepburn DA, Dargie HJ, Frier BM. Cardiac responses to acute insulin-induced hypoglycemia in humans. *Am J Physiol* 1990;258: H1775-H1779
58. Hilsted J, Bonde-Petersen F, Nørgaard MB, et al. Haemodynamic changes in insulin-induced hypoglycaemia in normal man. *Diabetologia* 1984;26:328-332
59. Sommerfield AJ, Wilkinson IB, Webb DJ, Frier BM. Vessel wall stiffness in type 1 diabetes and the central hemodynamic effects of acute hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293: E1274-E1279
60. Fahrman ER, Adkins L, Loader CJ, et al. Severe hypoglycemia and coronary artery calcification during the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 107:280-289
61. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:135-145
62. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24: 353-363
63. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003;26:1485-1489
64. Rana O, Byrne CD, Kerr D, et al. Acute hypoglycemia decreases myocardial blood flow reserve in patients with type 1 diabetes mellitus and in healthy humans. *Circulation* 2011;124:1548-1556
65. Davis WA, Brown SG, Jacobs IG, Bulsara M e al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: thr Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol Metab* 2011;96: E696-E700
66. Adler GH, Bonyhay I, Curren V, Waring E, Freeman R. Hypoglycemia increases aldosterone in a dose-dependent fashion. *Diabet Med* 2010; 27:1250-1255
67. Worck RH, Frandsen E, Ibsen H, Petersen JS. AT1 and AT2 receptor blockade and epinephrine release during insulin-induced hypoglycemia. *Hypertension* 1998; 31: 384-390
68. Patrick AW, Hepburn DA, Craig KJ, Thomson I, Swainson CP, Frier BM. The effects of acute insulin-induced hypoglycaemia on renal function in normal subjects. *Diabet Med* 1989; 6: 703-708
69. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010; 53: 1552-1561
70. Yeh JS, Sung SH, Huang HM, Yang HL, You LK, Chuang SY, Huang PC, Hsu PF, Cheng HM, Chen CH. Hypoglycemia and risk of vascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2016 Jun; 53(3): 377-92
71. Atsushi G, Onyebuchi AA, Maki G, Yasuo T, Mitsuhiro N. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013;347: f4533
72. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, et al. Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and

- type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2014;37: 217–225
73. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer, S., Liu, B., Chittock, D. R., et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *New Engl J Med*, 2012; 367: 1108–1118
 74. Malmberg, K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetesmellitus. DIGAMI (diabetes mellitus, insulin glucose infusion in acute myocardialinfarction) study group. *BMJ*, 1997; 314: 1512–1515
 75. Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N, et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Trial. *Diabetes Care* 2012; 35: 1598–604
 76. Rajendran R. and Rayman G. Serious harm from inpatient hypoglycaemia: a survey of hospitals in the UK. *Diabetic Medicine* 2014; 31(10); 1218-21
 77. Leitch A. Sudden death in insulin coma treatment schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1955;121: 267–269 26
 78. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the “dead-in-bed” syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract* 2010;16: 244–248
 79. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991;8: 49–58
 80. Petersen KG, Schluter KJ, Kerp L. Regulation of serum potassium during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 1982;31: 615–617
 81. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—the ‘dead in bed’ syndrome revisited. *Diabetologia* 2009;52: 42–45
 82. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med* 1999;246: 299–307
 83. Marques JL, George E, Peacey SR, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med* 1997;14: 648–654
 84. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289: 2120–2127
 85. Zhang Y, Han H, Wang J, Wang H, Yang B, Wang Z. Impairment of human ether-`a-go-gorelated gene (HERG) K⁺ channel function by hypoglycemia and hyperglycemia. Similar phenotypes but different mechanisms. *J Biol Chem* 2003;278: 10417–10426
 86. Reno CM, Daphna-Iken D, Chen YS, VanderWeele J, Jethi K, Fisher SJ. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation. *Diabetes* 2013;62: 3570–3581
 87. Chow E, Bernjak A, Williams S, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;63: 1738–1747
 88. Pistrosch F, Ganz X, Bornstein SR, Birkenfeld AL, Henkel E, HanefeldM. Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions. *Acta Diabetol* 2015;52: 889–895
 89. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care* 2014;37: 516–520
 90. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992;9: 536–541
 91. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10: 711–722
 92. Hutton RA, Mikhailidis D, Dormandy KM, Ginsburg J. Platelet aggregation studies during transient hypoglycaemia: a potential method for evaluating platelet function. *J Clin Pathol* 1979;32: 434–438
 93. Dalsgaard-Nielsen J, Madsbad S, Hilsted J. Changes in platelet function, blood coagulation and fibrinolysis during insulin-induced hypoglycaemia in juvenile diabetics and normal subjects. *Thromb Haemost* 1982;47: 254–258
 94. Cryer, P. E. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: Mechanisms and implications. *The American Journal of Medicine* 2011; 124: 993–996
 95. Suh, S. W., Hamby, A. M., & Swanson, R. A. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 2007; 55: 1280–1286
 96. Kahn KJ, Myers RE. Insulin-induced hypoglycaemia in the nonhuman primate. I. Clinical consequences *Clin Dev Med*. 1971;39/ 40: 185–194
 97. Gulanski, B. I., De Feyter, H.M., Page, K. A., Belfort-Deaguiar, R., Mason, G. F., Rothman, D. L., et al. Increased brain transport and metabolism of acetate in hypoglycemia unawareness. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013; 98: 3811–3820
 98. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Long-term effects of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356: 1842–1852
 99. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *The American Journal of Medicine* 1991; 90: 450–45.
 100. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer, S., Chittock, D. R., Su, S. Y., Blair, D., Foster, D., et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360: 1283–1297
 101. Turchin, A., Matheny, M. E., Shubina, M., Scanlon, J. V., Greenwood, B., & Pendergrass, M.L. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care* 2009; 32: 1153–1157
 102. Umpierrez, G. E., Hellman, R., Korytkowski, M. T., Kosiborod, M., Maynard, G.A. Montori, V.M., et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97: 16–38
 103. Bagshaw, S. M., Egi, M., George, C., & Bellomo, R. (2009). Early blood glucose control and mortality in critically ill patients in Australia. *Critical Care Medicine* 2009; 37: 463–470

104. Bruno A, Gregori D., Caropreso A, Lazzarato F., Petrinco M., and Pagano E. Normal Glucose Values Are Associated With a Lower Risk of Mortality in Hospitalized Patients *Diabetes Care* 2008 Nov; 31(11): 2209-2210
105. Pinto, D. S., Kirtane, A. J., Pride, Y. B., Murphy, S. A., Sabatine, M. S., Cannon, C. P., et al. Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the CLARITYTIMI- 28 study). *The American Journal of Cardiology*, 2008;101: 303-307
106. Kosiborod, M., Rathore, S. S., Inzucchi, S. E., Masoudi, F. A., Wang, Y., Havranek, E. P., et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: Implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*, 2005; 111: 3078-3086
107. Boucai, L., Southern, W. N., & Zonszein, J. Hypoglycemia-associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities. *The American Journal of Medicine*, 2011; 124: 1028-1035
108. Garg, R., Hurwitz, S., Turchin, A., & Trivedi, A. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care*, 2013; 36: 1107-1110
109. Kosiborod, M., Inzucchi, S. E., Goyal, A., Krumholz, H. M., Masoudi, F. A., Xiao, L., et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301:1556-1564
110. Mendez C.E., Mok K.T., Ata A., Tanenberg R.J., Calles-Escandon J., Umpierrez G.E. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Care* 2013; 36: 4091-4097
111. Kim Y., Rajan K.B., Sims S. A., Wroblewski K.E., Reutrakul S. Impact of glycemic variability and hypoglycemia on adverse hospital outcomes in non-critically ill patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; 103: 437-443
112. Timmons J.G., Cunningham S.G., Sainsbury C.A.R., Jones G.C. Inpatient glycemic variability and long term mortality in hospitalized patients with Type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* 2017; 31, Issue 2: 479-482
113. Pietras S.M., Hanrahan P., Arnold L.M., et al. State of the art inpatient diabetes care: the evolution of an academic hospital. *Endocr. Pract.* 2010; 16: 512-521
114. Baldwin D, Zander J, Munoz C, et al. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. *Diabetes Care* 2012; 35:1970-1974
115. Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G, et al. Postprandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2000;17:371-375
116. Hawkins K, Korytkowski M. Diabetes in specific settings: inpatient management and special procedures. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2013
117. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, et al. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21:1904-1909
118. Anderson Jr JH, Brunelle RL, Koivisto VA, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 1997; 46: 265-270
119. Guerra YS, Lacuesta EA, Yrasterza R, et al. Insulin injections in relation to meals in the hospital medicine ward: comparison of 2 protocols. *Endocr Pract* 2011;17:737-746
120. Pedersen-Bjergaard U., Kristensen P.L., Beck Nielsen H., et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2014; 7: 553 - 5565
121. Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22:1607-1611
122. Heller S, Colagiuri S, Vaaler S, et al. Reduced hypoglycemia with insulin aspart: a double-blind, randomized crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2001; 50: A137
123. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950-957
124. Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 56-64
125. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:648-659
126. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15: 540-559
127. 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, Obesity and Metabolism* 2012 Sep;14(9): 859-864
128. Heller S, Buse J, Fisher M et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1489-1497
129. Garber AJ, King AB, Del Prato S et al. Insulin degludec, an ultralongacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1498-1507

130. Sorli C., Warren M., Oyer D., et al. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials. *Drugs Aging*. 2013; 30:1009-1018
131. Meneghini L., Bain S., Atkin S.L., et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily. *Diabetes Care*. 2013; 36: 858–864
132. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T New insulin glargine 300 Units/7 mL provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units/mL. *Diabetes Care*. 2015 Apr; 38(4): 637-643
133. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S & Yki-Järvinen H 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, Obesity and Metabolism* 2015; 17: 859–867
134. Draznin, B., Gilden, J., Golden, S. H., Inzucchi, S. E., Baldwin, D., Bode, B. W., et al. Pathways to quality inpatient management of hyperglycemia and diabetes: A call to action. *Diabetes Care* 2012; 36:1807–1814
135. Umpierrez, G. E., Gianchandani, R., Smiley, D., Jacobs, S., Wesorick, D. H., Newton, C., 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
136. Schwartz S, De Fronzo RA Is Incretin-Based Therapy Ready for the Care of Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes? The time has come for GLP-1 receptor agonists! *Diabetes Care* 2013; 36: 2107-2111
137. Umpierrez GE, Korytkowsky M Is Incretin-Based Therapy Ready for the Care of Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes? Insulin therapy has proven itself and is considered the mainstay of treatment. *Diabetes Care* 2013; 36: 2112-2117
138. Gulli G., Frasson S., Borzi V., et al. Effectiveness of an educational intervention on the management of type 2 diabetic patients hospitalized in internal medicine: results from the FADOI-DIAMOND study. *Acta Diabetologica*. 2014; 51: 765-770
139. Hellman, R. Glucose meter inaccuracy and the impact on the care of patients. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2012; 28: 207–209
140. Walsh, J., Roberts, R., Vigersky, R. A., & Schwartz, F. New criteria for assessing the accuracy of blood glucose monitors meeting, October 28, 2011. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2012; 6: 466–474
141. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health: Blood Glucose Monitoring Test Systems for Prescription Point-of-Care Use Guidance. Silver Spring, MD, FDA. 2016. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm380325.pdf>. Accessed October 28, 2016
142. Steil, G. M., Rebrin, K., Mastrototaro, J., Bernaba, B., & Saad, M. F. Determination of plasma glucose during rapid glucose excursions with a subcutaneous glucose sensor. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2003; 5: 27–31
143. Holzinger, U., Warszawska, J., Kitzberger, R., Herkner, H., Metnitz, P. G., & Madl, C. Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Medicine* 2009; 35: 1383–1389
144. Holzinger, U., Warszawska, J., Kitzberger, R., We-walka, M., Miehsler, W., Herkner, H., et al. Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: A prospective randomized trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 467–472
145. Thomanna R, Schuetzb P, Müllerb B, Thomkea S, Schoenenbergera RA, Kellerc U. Evaluation of an algorithm for intensive subcutaneous insulin therapy in noncritically ill hospitalised patients with hyperglycaemia in a randomised controlled trial. *Swiss Medical Weekly* 2013, 143
146. Blagev, D. P., Hirshberg, E. L., Sward, K., Thompson, B. T., Brower, R., Truwit, J., et al. The evolution of eprotocols that enable reproducible clinical research and care methods. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2012; 26: 305–317
147. Van Herpe, T., Mesotten, D., Wouters, P. J., Herbots, J., Voets, E., Buyens, J., et al. Logic-insulin algorithm-guided versus nurse-directed blood glucose control during critical illness: The LOGIC-1 single-center, randomized, controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36:188–194
148. Leelarathna, L., English, S. W., Thabit, H., Caldwell, K., Allen, J. M., Kumareswaran, K., et al. Feasibility of fully automated closed-loop glucose control utilizing continuous subcutaneous glucose measurements in critical illness: A randomised controlled trial. *Critical Care*, 2013; 17: R159
149. Novodvorsky P., Bernjak A., Chow E., Iqbal A., Sellors L., et al. Diurnal Differences in Risk of Cardiac Arrhythmias During Spontaneous Hypoglycemia in Young People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:655–662.

L'internista chiamato in consulenza per un diabete gestazionale: quale approccio pragmatico?

Paola Novati,^{1,2} Laura Sali^{2,3}

¹UOC Pronto Soccorso, Saronno (VA); ²ASST Valle Olona, PO Saronno (VA); ³Centro Diabetologico, Saronno (VA), Italia

Introduzione

Per diabete mellito gestazionale si intende un disordine della regolazione del glucosio che inizia per la prima volta in gravidanza e di solito si risolve dopo il parto. L'internista chiamato in consulenza per un diabete gestazionale potrebbe trovarsi a trattare una paziente gravida già inquadrata dal punto di vista diagnostico o con un riscontro occasionale di valori glicemici elevati. Cardine del trattamento del GDM è la terapia nutrizionale seguito dall'avvio della terapia insulinica al fine di ottenere targets specifici di glicemia.

Definizione ed epidemiologia

Per diabete mellito gestazionale si intende storicamente un disordine della regolazione del glucosio di entità variabile che inizia per la prima volta in gravidanza e, nella maggior parte dei casi, si risolve non molto tempo dopo il parto (*gestational diabetes mellitus*, GDM); si distingue dal diabete mellito identificato per la prima volta in gravidanza, ma non diagnosticato in precedenza o pregestazionale (*overt diabetes in pregnancy*).^{1,2} Recentemente, il GDM è stato ridefinito come *diabete diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza*. Infatti, il riscontro di iperglicemia nel primo trimestre di gravidanza pone, piuttosto, la diagnosi di overt diabetes in pregnancy, di riscontro sempre più frequente dato l'incremento del diabete tipo 2 anche in età fertile.

In Italia i tassi riportati, seguendo i criteri di Carpenter e Coustan, indicano una prevalenza di GDM pari al 7% circa delle gravidanze.³ Alla luce dei nuovi

criteri, i pochi studi, tutti retrospettivi e numericamente non rappresentativi della realtà nazionale, sembrerebbero confermare anche nel nostro paese il notevole incremento previsto della malattia, con tassi di prevalenza dell'11-13%.

Criteri diagnostici

L'internista chiamato in consulenza per un diabete gestazionale potrebbe trovarsi a trattare una paziente gravida già inquadrata dal punto di vista diagnostico o con un riscontro occasionale di valori glicemici elevati.

Normalmente lo screening e l'eventuale diagnosi di diabete manifesto devono essere effettuate alla prima visita ginecologica di una gravida, mediante la valutazione della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata. I criteri diagnostici sono gli stessi della popolazione generale: glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl, glicemia random ≥ 200 mg/dl o HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5$) in due determinazioni. La diagnosi di diabete mellito gestazionale viene invece effettuata per la prima volta in gravidanza, solitamente nel secondo o terzo trimestre, in presenza di specifici fattori di rischio e sulla base di un test da carico orale con 75 grammi di glucosio (OGTT) effettuato la mattina a digiuno. Le indicazioni degli standard italiani per la cura del Diabete mellito (ADA-SID 2016) raccomandano che soggetti ad elevato rischio di sviluppare GDM: con obesità (BMI ≥ 30 kg/m²), pregresso diabete gestazionale, pregresso riscontro di glicemia a digiuno 100-125 mg/dl vengano precocemente sottoposti a OGTT, a 16-18 settimane. Soggetti con fattori di rischio come familiarità per diabete mellito, pregresso GDM, sovrappeso, età ≥ 35 anni, ovaio policistico o etnie ad elevato rischio, dovrebbero essere sottoposte a OGTT a 25-48 settimane (Tabella 1).

Le indicazioni ADA (American Diabetes Association 2017) mantengono ancora la possibilità di eseguire lo screening in due step (carico di 50 seguito da 100 gr di glucosio) ritenuto obsoleto dalle Società Scientifiche Italiane.²⁻⁴

I livelli glicemici oltre i quali il test risulta positivo sono indicati nella Tabella 2 e sono condivisi, dopo prolungati dibattiti, sulla base degli studi clinici.

Corrispondente: Paola Novati, ASST Valle Olona, PO Saronno (VA), Italia.

E-mail: paola.novati@asst-valleolona.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Novati, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):147-149

Impostazione terapeutica

La necessità di trattare adeguatamente il diabete gestazionale deriva dalla dimostrazione della stretta relazione esistente tra glicemia materna ed eventi avversi per la madre e il feto. L'Internista che occasionalmente può venire a contatto con una gravida affetta da diabete gestazionale deve avere alcune conoscenze basilari sui motivi e sui principi di terapia.

La mortalità perinatale appare infatti aumentata nelle pazienti con diabete gestazionale misconosciuto e/o non trattato; eventi avversi comuni sono rappresentati da: i) macrosomia (peso neonatale >90° pc); ii) ipoglicemia neonatale; iii) iperbilirubinemia; iv) turbe elettrolitiche (ipomagnesemia, ipocalcemia); v) sindrome da distress respiratorio.

I neonati di madre con GDM presentano inoltre un rischio aumentato di parti cesarei, distocia di spalla e trauma alla nascita oltre ad anomalie della crescita fetale (casi in genere complicati da ipertensione/preeclampsia e aumentato rischio per i neonati di sviluppare in futuro obesità, diabete, deficit intellettivo e motorio).

Una corretta impostazione terapeutica è basata sulla conoscenza dei target glicemici. Nel diabete gestazionale sono stati mantenuti, anche nelle ultime raccomandazioni, gli obiettivi storici di <95 mg/dl a digiuno, <140 1 ora dopo i pasti, <120 2 ore dopo i pasti; sulla base dei trials clinici riguardanti il diabete pregestazionale sono invece stati ridotti (Tabella 3) mantenendo valori di Hb glicata <6-6,5%. Auspicabile, nel secondo-terzo trimestre sarebbe raggiungere valori di Hb glicata <6% se ottenibili senza rischio di ipoglicemia.

Cardine del trattamento del GDM è la *terapia nutrizionale*, in grado di garantire un adeguato compenso metabolico nel 70-85% dei soggetti, associata ad attività fisica moderata di almeno 30 minuti al giorno.

La dieta deve garantire un'adeguata nutrizione materna e fetale, con adeguato apporto calorico completo di vitamine e sali minerali, consentendo allo stesso tempo un controllo glicemico ottimale ed evitando contestualmente ipoglicemia e chetosi, dannose per il feto.⁵⁻⁷

Le indicazioni riportate nel documento sugli standards italiani per la cura del DM 2016⁸ segnalano il fabbisogno energetico teorico basato su BMI iniziale e sull'incremento ponderale auspicato (Tabella 4) cui

va aggiunto un incremento di 340 Kcal/die nel secondo semestre e 450 nel terzo.

Anche per le gravide obese deve essere comunque garantito un apporto calorico di almeno 1500 Kcal al giorno con una distribuzione dei nutrienti che preveda il 40-50% di carboidrati al fine di prevenire la chetogenesi.

Soggetti (circa il 15%) che non raggiungono i target glicemici con la sola dieta devono avviare una *terapia farmacologica*. Negli USA sono accettati schemi di terapia ipoglicemizzante orale con sulfaniluree pur conoscendo il noto passaggio transplacentare

Tabella 1. Fattori di rischio per il GDM.

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 gravidanza precedente
- 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

Tabella 2. Livelli glicemici per la positività del test.

| 75 gr glucosio in 300 cc di acqua | Glicemia venosa |
|-----------------------------------|-----------------|
| Tempo 0 | 92 mg/dL |
| Dopo 60 min | 180 mg/dL |
| Dopo 120 min | 153 mg/dL |

Tabella 3. Targets glicemici.

| | Diabete gestazionale | Diabete pregestazionale |
|--------------------|----------------------|-------------------------|
| Digiuno | <95 mg/dL | <90 mg/dL |
| 1 ora dopo i pasti | <140 mg/dL | <130-140 mg/dL |
| 2 ore dopo i pasti | <120 mg/dL | <120 mg/dL |

Tabella 4. Fabbisogno energetico.

| Struttura | BMI (kg/m ²) | Fabbisogno energetico kcal/kg/die | Aumento ponderale totale (kg) |
|------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Sottopeso | <18,5 | 40 | 12,5-18 |
| Normopeso | 18,5-25 | 30 | 11,5-16 |
| Sovrappeso | >25 | 24 | 7-11,5 |
| Obese | >30 | 12-24 | 5-7 (9) |

del farmaco. Non vi sono dati sugli effetti a lungo termine di tali farmaci sul feto ed è altrettanto noto che non garantiscono la prevenzione della macrosomia fetale o l'ipoglicemia neonatale. La metformina mostra minor rischio di ipoglicemia neonatale ma può indurre maggior rischio di prematurità.

Il trattamento ritenuto comunque più sicuro e preferibile nel GDM, così come nel diabete preesistente di tipo 1 o 2, è quello insulinico che deve essere prontamente avviato in caso di fallimento della sola dieta e in attesa di dati più sostenuti rispetto alla terapia con metformina.

L'andamento della gravidanza e il variare del fabbisogno insulinico richiedono un'attenzione particolare che sottolinea l'importanza dell'automonitoraggio quotidiano e frequente della glicemia capillare e anche di una precisa attività educativa.

Normalmente la necessità di ottenere valori glicemici vicini a quelli di un soggetto sano implica l'applicazione di schemi insulinici di tipo intensivo o addirittura il ricorso all'uso del microinfusore, quest'ultimo più frequente nelle gravide con diabete preesistente. La dose totale di insulina di cui necessita una gravida dipende dal periodo di gestazione: nel primo trimestre il fabbisogno insulinico è di solito basso e tende a crescere fino alla trentacinquesima settimana a causa della comparsa di progressiva insulino-resistenza fino anche al raddoppio delle dosi iniziali.²⁻¹⁰ Lo schema di trattamento è quello classico a più somministrazioni tipo basal-bolus con tre dosi di insulina rapida (preferibilmente analogo rapido) ai pasti e una dose di insulina ad azione ritardata serale. Tra gli analoghi azione rapida la lispro e l'aspart sono quelle che hanno più dati sulla sicurezza; per quanto riguarda gli analoghi ad azione ritardata buoni dati attuali di sicurezza si hanno su glargine e recentemente su detemir con migliore performance sul controllo glicemico rispetto all'NPH.

Soggetti con difficile controllo metabolico dovrebbero essere inviati all'uso del microinfusore insulinico, da affidare ai Centri Specialistici.

Momenti cruciali per un adeguato controllo dei va-

lori glicemici sono il travaglio e il parto che necessitano di controllo stretto per evitare l'ipoglicemia nel neonato. In questo caso le linee guida raccomandano targets tra 70 e 120 mg/dl (anche fino a 90 mg/dl).

Sono in corso ulteriori studi sull'uso degli antidiabetici orali in gravidanza, già utilizzati negli USA, che verosimilmente aprirà spazi di trattamento soprattutto per la metformina.

Bibliografia

1. Moyer VA. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2014;160(6)
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(suppl 1):s8-s16 42 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(suppl 1):S13-S22
3. 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
4. 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
5. Di Cianni G, Fatati G, Lapolla A, et al. La terapia dietetica nella gravidanza diabetica. AMD, ADI, SID 2006.
6. Ministero della Salute. Gravidanza e allattamento
7. 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
8. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. www.standarditaliani.it
9. Endocrine Society's Clinical Guidelines. Diabetes and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4227-4249
10. 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.

La frugalità nella gestione del diabete mellito: qualità assistenziale, governo clinico e costi correlati

Paola Gnerre,¹ Giovanni Carta,¹ Domenico Montemurro²

¹Medicina 2, Ospedale San Paolo, Savona; ²Medicina, Padova, Italia

Frugal Innovation: Doing More with Less
[Davidson L, Wharton Research Scholars, 2005]

*Because clinicians are at the core of clinical work,
they must be at the heart of clinical governance*
[Degeling PJ et al., BMJ, 2008]

*Noi nasciamo deboli e abbiamo bisogno di forze,
nasciamo sprovvisti di tutto e abbiamo di assistenza,
nasciamo stupidi e abbiamo bisogno di giudizio.
Tutto ciò che non abbiamo alla nascita e di cui
abbiamo bisogno da grandi, ci è dato
dall'educazione. Questa educazione ci viene
dalla natura, o dagli uomini, o dalle cose*
[J.J Rousseau]

Introduzione

Circa 3 milioni di italiani (pari al 4,9% della popolazione) sono affetti da diabete mellito. Si stima anche che circa un milione di persone (1,6% della popolazione) abbia il diabete, ma non sia stato diagnosticato. Questi numeri sono destinati a salire: si prevede infatti che nel 2030 in Italia i pazienti diabetici siano 5 milioni. Il diabete è quindi una patologia rilevante non solo epidemiologicamente ma anche per le numerose complicanze microvascolari e macrovascolari che determinano, in generale, una aspettativa di vita ridotta qualunque sia l'età di esordio della malattia.

È una delle patologie con il maggior impatto sui

costi sanitari includendo sia costi diretti correlati alle ospedalizzazioni, all'acquisto dei farmaci e alle visite ambulatoriali, quantificabili in circa 15 miliardi di euro all'anno sia costi indiretti legati alla mancanza di produttività, al prepensionamento e alla mortalità precoce stimati in circa 10 miliardi.

Secondo l'*Italian Barometer Diabetes Report* la spesa per ogni singolo paziente sembra ammontare a circa 3500 euro anno. Il diabete è la prima causa di cecità e di amputazione non traumatica degli arti inferiori, la seconda causa di insufficienza renale terminale ed è co-responsabile di una gran parte di infarti miocardici e di ictus cerebrali. Il costo delle ospedalizzazioni dovute alle complicanze occupa un peso rilevante nella spesa legata alla patologia diabetica. Pertanto la prevenzione e la corretta gestione della malattia diabetica deve essere finalizzata oltre alla ricerca dell'appropriatezza nel trattamento, nella diagnosi e nel monitoraggio della malattia anche e soprattutto alla promozione della prevenzione della malattia.¹⁻¹¹

Si può quindi essere sobri e nel contempo offrire appropriatezza e qualità dell'assistenza in tutti gli ambiti di cura del paziente diabetico? E come?

Parlare di frugalità oggi in tutti gli ambiti della vita incluso quello sanitario potrebbe sembrare un'utopia se rapportiamo questa virtù che celebra la sobrietà al nostro modo di vivere e di essere curati, frequentemente votato allo sperpero di risorse naturali, economiche e umane che in ambito sanitario molto spesso si traduce in inappropriatezza. Frugale nella lingua italiana significa *parco e sobrio*. Appropriato è un intervento sanitario, preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi. La qualità dell'assistenza è il *grado con cui i sistemi sanitari riescono ad aumentare - a livello individuale e di popolazione - la probabilità di ottenere gli esiti desiderati, in accordo con le migliori evidenze scientifiche*.

Una gestione frugale, appropriata e di qualità del paziente diabetico deve quindi includere non solo la diagnosi e il trattamento della malattia ma anche la pre-

Corrispondente: Paola Gnerre, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale San Paolo, via Genova n. 1-17100 Savona, Italia. Tel.: +39.0198404358 - Fax: +39.0198404583. E-mail: pgnerre@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Gnerre et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):150-152

venzione, la diagnosi e il trattamento delle complicanze acute e croniche e l'educazione del paziente finalizzato a garantire la compliance al programma di cura.

L'importanza della prevenzione primaria della malattia diabetica

In Italia il 90% dei pazienti è affetto da diabete mellito tipo 2. Nonostante il diabete di tipo 2 abbia molti fattori di rischio (età, etnicità, fattori genetici, ipertensione, dislipidemia e obesità) l'obesità è stata identificata anche nel nostro paese come il fattore con la più forte associazione. Pertanto un precoce intervento di prevenzione primaria con la prevenzione dell'eccesso ponderale potrebbe modificare l'insorgenza della malattia. Il diabete è infatti una malattia preceduta da una condizione prediabetica che perdura per molti anni così come presenta una lunga fase asintomatica durante la quale la malattia può essere diagnosticata solo se attivamente ricercata attraverso una procedura di screening. I trial clinici dimostrano come persone con condizioni prediabetiche, come la ridotta tolleranza ai carboidrati e l'alterata glicemia a digiuno, hanno un rischio 5 volte superiore di sviluppare la malattia diabetica. Un intervento precoce su questi soggetti sulle loro abitudini alimentari e attività fisica può quindi modificarne il rischio e prevenirne l'insorgenza. Interventi su corretti stili di vita favorendo un'alimentazione corretta e un'attività fisica adeguata vanno avviati anche nei bambini e negli adolescenti e in particolare su quelli ad elevato rischio di sviluppare il diabete mellito tipo 2. Inoltre devono essere attuati programmi di screening (glicemia a digiuno, emoglobina glicata o OGTT) su tutte quelle persone ad alto rischio di diabete (Tabella 1). È evidente quindi come un approccio di qualità alla patologia diabetica deve innanzitutto implicare un accurato programma di prevenzione.

La frugalità nella diagnosi e nel trattamento della malattia diabetica e delle sue complicanze

La diagnosi di diabete mellito deve essere posta in presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale con il riscontro, anche in una sola occasione di una glicemia casuale ≥ 200 mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo) mentre in assenza dei sintomi tipici della malattia la diagnosi di diabete deve essere confermato in almeno due diverse occasioni di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl oppure glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g) oppure HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6,5%). Per formulare la diagnosi di

diabete non sono utili le misurazioni di glicemia postprandiale o profilo glicemico, insulinemia basale o durante OGTT (test da carico orale di glucosio), C-peptide e autoanticorpi. Per quanto riguarda il trattamento il farmaco di prima scelta nei pazienti con diabete tipo 2 è la metformina. Quando la monoterapia non è sufficiente per raggiungere gli obiettivi terapeutici individuali è necessario aggiungere un secondo farmaco e se anche una duplice terapia non è sufficiente è indispensabile prescrivere una triplice e in alcuni quadruplici terapia. Il trattamento farmacologico e gli obiettivi terapeutici nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 devono essere personalizzati in relazione all'aspettativa di vita, all'età, al rischio di ipoglicemia e alle comorbidità. Ad esempio ai fini della scelta degli obiettivi e delle strategie terapeutiche in un anziano diabetico andranno considerate le comorbidità, la conseguente multiterapia farmacologica, lo stato di fragilità, l'aspettativa di vita, la compromissione dello stato cognitivo, la capacità di autogestione della terapia, di riconoscimento e di gestione delle ipoglicemie. Il target dell'emoglobina glicata deve essere quindi *personalizzato*. Per quanto riguarda le complicanze alla diagnosi è necessario effettuare uno screening di base cardiovascolare, renale e oculare. I successivi screening vanno programmati in relazione allo stadio di eventuali complicanze trovate. Ottimizzare il compenso glicemico riduce il rischio e la progressione di complicanze quali la retinopatia, neuropatia e nefropatia che rappresentano le principali cause degli elevati costi economici e sociali della malattia stessa. L'automonitoraggio deve essere personalizzato in base alla tipologia del diabete e alla terapia utilizzata. Farmaci insulino sensibilizzanti come la metformina e il pioglitazone, analoghi del GLP-1 o inibitori del DDP-IV e SGTL-2 non richiedono uno stretto monitoraggio della glicemia perché non inducono ipoglicemia. Inoltre

Tabella 1. Soggetti ad alto rischio di diabete.

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

- inattività fisica;
- familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg) o terapia antipertensiva in atto;
- bassi livelli di colesterolo HDL (< 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (> 250 mg/dl);
- nella donna: parto di un neonato di peso > 4 kg o pregresso diabete gestazionale;
- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*Acanthosis nigricans*;
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari;
- HbA1c ≥ 39 mmol/mol (5,7%), IGT o IFG in un precedente test di screening;
- soggetti sottoposti a radioterapia addominale;
- vanno scrinati i pazienti ad alto rischio con età > 45 anni.

l'automonitoraggio deve essere sempre verificato da parte del medico prescrittore ed eventualmente intensificato in particolari situazioni come in corso di eventi acuti. Pertanto la distribuzione del materiale per l'automonitoraggio non deve essere distribuito *a pioggia* ma personalizzata e fornita alle opportune scadenze per valutarne il corretto utilizzo. L'educazione del paziente è parte integrante della strategia terapeutica del paziente. L'educazione quindi uno strumento essenziale del processo di cura da somministrare fin dall'inizio con verifiche periodiche sul comportamento e sul raggiungimento degli obiettivi terapeutici. I principali capitoli di spesa correlati alla malattia diabetica dipendono non dalla spesa farmaceutica correlata alla cura della malattia ma dalla spesa legata alle ospedalizzazioni per le complicanze micro e macro-vascolari, per gli scompensi ipo e iper-glicemici e legata alla gestione dell'iperglicemia in ospedale.

Choosing wisely Italia nella cura della malattia diabetica

In questo ultimo decennio l'esigenza di curare le malattie con frugalità, unita alla necessità di dover razionalizzare le risorse economiche, ha indotto la comunità medica alla ricerca dell'appropriatezza che in molti casi si è poi tradotta nel famoso motto dell'architetto tedesco Ludwig Mies van der Rohe *Less is more*. Nel 2010 Howard Brody con il suo articolo *Medicine's Ethical Responsibility for Health Care Reform The Top Five List* invita tutte le varie società scientifiche americane a identificare cinque test diagnostici e terapeutici abusati nella loro specialità e senza alcun effetto benefico per i pazienti: questo pone le basi per la nascita di iniziative di *Choosing wisely* in vari paesi del mondo (Canada, Danimarca, Inghilterra, Galles, Germania, Italia, Giappone, Olanda, Nuova Zelanda e Svizzera) con l'obiettivo di identificare test inutili a rischio di overdiagnosi e di rendere familiare e comprensibile a tutti il concetto di scelta saggia e consapevole. Anche per quanto riguarda la cura della malattia diabetica sono state sviluppate alcune raccomandazioni *choosing wisely*. Queste includono: i) non utilizzare la terapia insulinica *al bisogno (sliding scale)* per il trattamento dell'iperglicemia nel paziente ricoverato in ospedale; ii) non prescrivere di routine l'auto misurazione domiciliare quotidiana della glicemia nelle persone con diabete; iii) non fare lo screening indiscriminato delle complicanze croniche del diabetico con modalità e tempi diversi; iv) non trattare in modo indiscriminato i pazienti diabetici con farmaci antiaggreganti piastrinici; v) non eseguire nei pazienti con diabete il dosaggio routinario di C-peptide ematico.

Conclusioni

Le organizzazioni sanitarie devono quindi attuare e monitorare piani nazionali sul diabete finalizzati alla promozione della salute, alla riduzione dei fattori di rischio, alla previsione, alla prevenzione, alla diagnosi precoce e al trattamento del diabete, destinati a garantire un'assistenza sobria ma di qualità della malattia diabetica. Recentissimamente tre società scientifiche italiane che si occupano di diabete, l'Associazione Medici Diabetologi, la Società Italiana di Diabetologia, la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, hanno firmato un documento congiunto inviato al Ministro della Salute con alcuni suggerimenti su una più uniforme applicazione dei LEA a livello nazionale che se fosse accolto rappresenterebbe un primo passo per realizzare il principio della clinical governance. La clinical governance deve infatti rappresentare uno strumento utile per catalizzare un dialogo tra professionisti sanitari e gestionali nella sanità.

Bibliografia

1. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID)
2. http://www.aemmedi.it/files/Gruppi_a_Progetto/Slow_Medicine/5_DEFINITIVA%20PRATICHE%20INAPPROPRIATE%2029_09_2014.pdf
3. Enzo Bonora e Giorgio Sesti. Il diabete in Italia. SID. Bologna University press. Aprile 2016.
4. Luca Caio, Manuela Casula et al. Aspetti farmacoeconomici del trattamento del diabete mellito tipo 2. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e farmacoutilizzazione* 2016; 8 (4): 30-36.
5. Mazzella F, Cacciatore F, Galizia G et al. Social support and long-term mortality in the elderly: role of comorbidity. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010 Nov-Dec;51(3):323-8
6. Il Diabete nell'Anziano Fragile: Istruzioni per l'uso. A cura del gruppo AMD Diabete nell'Anziano. http://www.aemmedi.it/files/Lineeguida_Raccomandazioni/2014/II%20Diabete%20nell'Anziano%20Fragile_def.pdf
7. Quaderni del Ministero della salute. Appropriatezza clinica, strutturale, tecnologica e operativa per la prevenzione, diagnosi e terapia dell'obesità e del diabete mellito
8. Pogach L. David A. Balancing Hypoglycemia and Glycemic Control A Public Health Approach for Insulin Safety. *JAMA*, May 26, 2010—Vol 303, No. 20
9. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*, October 16, 2012, 184(15)
10. Lipska K.J, Montori V.M. MDGlucose Control in Older Adults With Diabetes Mellitus—More Harm Than Good? *JAMA Internal Medicine* July 22, 2013
11. Giorda C.B. The role of the care model in modifying prognosis in diabetes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2013) 23, 11e16.

La gestione dell'iperglicemia in area medica, ma senza esagerare

Luigi Magnani,¹ Giampietro Beltramello²

¹UOC Medicina Interna Ospedale di Voghera, ASST Pavia; ²Medico Internista, Bassano del Grappa, Italia

È necessario che l'internista si occupi direttamente della gestione dell'iperglicemia nel paziente ricoverato. Questo compito non può essere demandato *in toto* al diabetologo; ciò in quanto la presenza del diabetologo nei reparti di degenza non può per forza di cose essere costante e capillare, ma soprattutto perché è l'internista lo specialista che, per le sue competenze, deve farsi carico della gestione clinica complessiva dei pazienti diabetici ed iperglicemici ricoverati nei reparti di area medica, quasi sempre polipatologici, politrattati e spesso fragili.

La corretta gestione dell'iperglicemia nel paziente ricoverato è di rilevante importanza: l'iperglicemia, così come l'ipoglicemia, si associa a peggioramento degli outcomes, aumento della mortalità ed allungamento della durata della degenza.

L'ottimale gestione dell'iperglicemia all'interno dell'ospedale richiede l'uso di protocolli ben definiti, derivati da linee guida chiaramente indicate, condivisi da tutto il personale medico ed Infermieristico, esplicitati in order set strutturati e costantemente fruibili da parte di tutti gli operatori sanitari. A tutt'oggi protocolli strutturati e condivisi di gestione dell'iperglicemia, anche se esistenti, sono poco implementati all'interno di molti reparti ospedalieri, anche di area medica.

La gestione dell'iperglicemia in area medica in pillole

Diagnosi

- Per iperglicemia che necessita di trattamento nel paziente ricoverato si intende una glicemia >140 mg/dL.

Corrispondente: Luigi Magnani, UOC Medicina Interna Ospedale di Voghera, ASST Pavia, Italia
E-mail: luigi_magnani@assp-pavia.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright L. Magnani e G. Beltramello, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):153-154

- Per ipoglicemia si intende una glicemia <70 mg/dL.
- La corretta gestione dell'iperglicemia in area medica inizia già al momento del ricovero. All'ammissione di un paziente che presenta iperglicemia: i) verificare se il paziente è un diabetico noto; se sì verificare se si tratta di diabete di tipo 1 o tipo 2; ii) dosare sempre l'HbA1c (a meno che non si tratti di diabete noto con HbA1c già eseguita nei tre mesi precedenti); iii) se il paziente non è un diabetico noto: stabilire se si tratta di iperglicemia da stress o di diabete di primo riscontro (HbA1c $\geq 6,5\%$ → diabete di primo riscontro; HbA1c $<6,5\%$ → iperglicemia da stress); iv) identificare con precisione l'iperglicemia da stress in quanto essa ha significato prognostico negativo e si associa ad outcomes peggiori e ad aumento della mortalità rispetto allo stesso diabete noto.

Trattamento dell'iperglicemia

L'utilizzo degli ipoglicemizzanti orali nel paziente ricoverato espone al rischio di inerzia terapeutica, non consente di adeguare prontamente il trattamento alle variazioni delle condizioni cliniche, alle capacità nutrizionali del paziente ed all'eventuale digiuno forzato. Il loro uso è di norma sconsigliato.

La terapia ipoglicemizzante di scelta nel paziente ospedalizzato è l'Insulina.

Nel paziente ricoverato la terapia insulinica va in ogni caso iniziata per valori glicemici ≥ 180 mg/dL.

Terapia insulinica: cosa non fare

È un errore correggere l'iperglicemia *al bisogno*, somministrando soltanto insulina rapida in base all'ultimo valore glicemico rilevato (*sliding scale*) e non secondo uno schema preconstituito che comprenda l'utilizzo di insulina basale. L'uso della sola insulina rapida *al bisogno* espone il paziente al rischio di iperglicemia ed ipoglicemia ed aumenta la durata del ricovero.

Terapia insulinica: cosa fare

Utilizzare di norma lo schema *Basal bolus*, che prevede una somministrazione giornaliera di insulina ana-

logo lento (*basalizzazione*: 50-60% della dose totale giornaliera di insulina) e tre somministrazioni giornaliere in coincidenza con i tre pasti di insulina analogo rapido (*boli*: complessivamente il 40-50% della dose totale giornaliera di insulina). In condizioni particolari (es. alimentazione non regolare) si può usare lo schema *Basal-Plus*, che prevede una somministrazione giornaliera di insulina analogo lento per la basalizzazione + una o due somministrazioni di insulina analogo rapido ad uno o due pasti quando necessario.

La dose giornaliera complessiva di Insulina da somministrare è di norma di 0,2-0,3 U/Kg di peso corporeo; in condizioni di elevata insulino-resistenza (obesità, terapia cortisonica in atto...) si può arrivare a 0,5-0,6 U/kg.

Target glicemici

Il target glicemico nel paziente ricoverato in terapia insulinica è di 140-180 mg/dL, sia nei pazienti critici che negli acuti non critici. In questi ultimi in casi selezionati (pazienti a basso rischio di ipoglicemia) si possono perseguire target più stringenti (110-140 mg/dL).

Nei pazienti ricoverati in terapia insulinica va impostato un monitoraggio personalizzato della glicemia su sangue capillare. Vanno sempre eseguiti i controlli glicemici pre-prandiali, in base ai quali può essere tempestivamente adeguato il dosaggio dell'insulina alle condizioni cliniche e nutrizionali del paziente (attraverso l'uso del fattore di correzione: regola del 1700). Se necessario (instabilità dei valori glicemici, episodi ipoglicemici) la valutazione anche delle glicemie postprandiali e notturne può fornire importanti informazioni.

Nei pazienti critici (pazienti che necessitano di media-alta intensità di cure e che generalmente non si alimentano nelle prime 24-72 ore ed anche oltre) che hanno glicemie ripetutamente >200 mg/dL o glicemie molto instabili è indicata la somministrazione continua di insulina per via endovenosa, che va effettuata secondo algoritmi precostituiti e condivisi da tutto il personale sanitario. I protocolli di infusione e.v. di insulina comportano la prevalente gestione infermieristica e la supervisione da parte del Medico. I protocolli presenti in letteratura sono molti, e nessuno si è dimostrato più efficace degli altri. È importante che l'algoritmo sia di facile applicazione, non comporti un carico di lavoro eccessivo per il personale Infermieristico e non esponga il paziente al rischio di ipoglicemia. È quindi indispensabile che il personale sanitario sia stato adeguatamente formato ed addestrato all'uso dell'algoritmo in uso nel proprio specifico setting assistenziale. L'informatizzazione dei protocolli di infusione continua di insulina può rendere più agevole il loro utilizzo, particolarmente nel setting assistenziale non intensivo, permettendone una più larga diffusione e garantendo una maggiore sicurezza.

Nel paziente iperglicemico che non si alimenta è

necessario programmare l'avvio di nutrizione artificiale (NA). La nutrizione enterale, se praticabile, è sempre da preferirsi alla nutrizione parenterale, a maggior ragione nel diabetico perché meno iperglicemizzante. La NA va iniziata quando i valori glicemici sono <200-250 mg/dL, per cui se necessario si tratta il paziente con insulina e.v. fino al raggiungimento del target e si avvia successivamente la NA mantenendo in parallelo l'infusione venosa di insulina. Il fabbisogno insulinico è di 1 U di Insulina per 10-15 gr di carboidrati somministrati. È preferibile che la nutrizione enterale o parenterale avvenga in continuo nelle 24 ore di pari passo con la infusione continua di insulina e.v., al fine di minimizzare il rischio di ipoglicemie.

Ipaglicemia

L'ipoglicemia, specie se ripetuta, è un evento sempre grave in un paziente ricoverato perché, oltre ad aumentare la durata del ricovero, peggiora la prognosi e si associa ad un aumento della mortalità sia a breve che a medio-lungo termine. Per tale motivo in ogni area di degenza dovrebbe essere disponibile un protocollo condiviso sia di prevenzione che di trattamento dell'ipoglicemia.

Prevenzione dell'ipoglicemia

Fattori predittori di ipoglicemia (età avanzata, I.R.C., insufficienza cardiaca, malnutrizione, pregressi episodi di ipoglicemia nello stesso ricovero, etc.) devono essere sempre riportati in cartella clinica, così da tenerne conto nell'impostare/modificare la terapia ipoglicemizzante.

Trattamento dell'ipoglicemia

In caso di ipoglicemia con compromissione dello stato di coscienza va immediatamente iniziata l'infusione di glucosata e.v. (33 o 20%) e deve essere avvisato il medico. Se lo stato di coscienza è conservato l'ipoglicemia può essere gestita dall'infermiere applicando nutrienti zuccherati rispettando la *regola del 15*.

Dimissione

La dimissione del paziente diabetico va sempre programmata per tempo, in particolare se verrà dimesso in terapia insulinica. È infatti necessario che il paziente sia adeguatamente istruito all'auto-somministrazione di Insulina e all'autocontrollo glicemico e che gli siano forniti tutti i presidi necessari. In lettera di dimissione, oltre al valore dell'HbA1c, deve essere riportata la data e l'ora dell'appuntamento per il primo controllo diabetologico. Se la dimissione non viene correttamente programmata e gestita il paziente sarà ad elevato rischio di complicanze iper ed ipoglicemiche e di re-ricovero.

APPENDICE I

Un approccio pragmatico per la valutazione globale e la gestione del paziente diabetico

Filippo Pieralli,¹ Andrea Crociani,¹ Cristina Bazzini²

¹Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; ²Ospedale Santi Cosma e Damiano, Pescia (PT), Italia

Introduzione

Il diabete mellito (DM) è una patologia molto comune che si incontra in circa un terzo dei soggetti ricoverati nei reparti di Medicina Interna [1].

La dimissione è un momento cruciale per i pazienti affetti da patologie croniche complesse come il DM ma è una fase delicata anche per l'educazione del caregiver. Durante il ricovero variazioni terapeutiche ed in molti casi l'inizio della terapia insulinica sono eventi frequenti. Quest'ultima evenienza richiede l'educazione e l'addestramento del paziente e/o del caregiver riguardo la corretta gestione e il trattamento degli effetti collaterali con particolare attenzione all'ipoglicemia.

Riteniamo pertanto che un approccio pragmatico e mnemonico possa aiutare il clinico nella gestione della delicata fase di dimissione del paziente diabetico.

A - Assessment of cardiovascular risk and need for Antiplatelets or Anticoagulant therapy

Il diabete mellito è un ben noto fattore di rischio per la patologia cardiovascolare. Allo stato attuale

sono disponibili diversi algoritmi e carte per la stima del rischio, ma molti di questi sono stati dedotti sulla base di dati provenienti da popolazioni con caratteristiche diverse da quelle europee (ad es. Basati sullo studio Framingham) o considerano il diabete come variabile dicotomica (es. SCORE, carte italiane del rischio) senza considerare né la durata di malattia né il compenso glicometabolico.

Il modello di stima del rischio basato sull'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) superando i suddetti limiti (almeno per quanto concerne i diabetici di tipo II) ed essendo stato validato anche in una popolazione italiana sta pertanto acquisendo un sempre maggior interesse [2, 3].

L'eventuale ricerca di coronaropatia asintomatica silente dovrebbe essere considerata nei pazienti con alta probabilità pre-test e ragionevole qualità ed aspettativa di vita.

Pazienti con diagnosi di diabete mellito o con stati di insulino-resistenza hanno sovente un'alterata funzione piastrinica [4, 5].

L'aspirina (al dosaggio di 75-160 mg/die) è indicata nei pazienti con pregresso evento cardiovascolare, mentre il clopidogrel (75 mg/die) può essere considerato in caso di intolleranza e diviene la prima scelta in caso di arteriopatia obliterante periferica [6, 7].

Ad oggi il beneficio dell'impiego nel paziente diabetico di una terapia antiaggregante in prevenzione primaria non è chiaro ma le recenti linee guida italiane e nordamericane [3, 8] concordano sul valutarne la possibilità nei pazienti ad alto rischio (età > 50 anni e con almeno un fattore di rischio tra familiarità, ipertensione, dislipidemia, tabagismo, albuminuria) e basso rischio di sanguinamento.

La presenza di diabete mellito infine è inclusa nel punteggio CHA₂DS₂-VASc per la stratificazione del rischio cardioembolico nel paziente con fibrillazione atriale.

B - Blood pressure control targets and medications

L'ipertensione arteriosa è reperto di frequente riscontro nei pazienti diabetici, di norma come segno

Corrispondente: Filippo Pieralli, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia.
Tel./Fax: +39.055357845.
E-mail: filippopieralli@gmail.com

Contributi: tutti gli autori hanno contribuito in ugual misura alla stesura del manoscritto. La proposta di un approccio pragmatico ABCDEF alla gestione del paziente diabetico è frutto di un'idea di Filippo Pieralli. Andrea Crociani e Cristina Bazzini hanno contribuito alla prima stesura del manoscritto. Filippo Pieralli ha redatto la versione definitiva. Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright F. Pieralli et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):155-158

della nefropatia sottostante nei pazienti di tipo 1 e come comorbidità nei pazienti tipo 2 ove può raggiungere una prevalenza prossima all'80%, e dovrebbe quindi essere rilevata ad ogni visita di controllo.

Trial clinici [9, 10] e meta analisi [11] hanno mostrato come la riduzione della pressione arteriosa sia associata a una riduzione significativa della mortalità globale e degli eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici.

L'antagonismo dell'asse renina angiotensina è la pietra miliare del trattamento dell'ipertensione nel diabetico dal momento che si è mostrato efficace anche nella prevenzione della nefropatia [12]. L'impiego di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) o, se non tollerato di un sartano, in combinazione con uno stile di vita sano è il trattamento di prima linea soprattutto se presenti proteinuria o microalbuminuria [13, 14]. La prescrizione contemporanea di due bloccanti del sistema renina angiotensina non è indicata e dovrebbe essere evitata nei pazienti diabetici per l'elevato rischio di ipotensione e iperkalemia.

I diuretici tiazidici e i calcio antagonisti hanno mostrato di essere efficaci soprattutto in associazione ad un ACE inibitore o a un sartanico.

I beta-bloccanti possono peggiorare l'insulino-resistenza ma trovano indicazione come terapia di associazione in pazienti con concomitante patologia cardiaca [13].

La maggior parte dei pazienti dovrebbe essere mantenuta a valori pressori <140 mmHg per quanto riguarda la componente sistolica e <90 mmHg per la diastolica.

Sebbene con una debole forza della raccomandazione, obiettivi pressori più bassi (<130/80 mmHg), possono essere considerati nei pazienti ad alto rischio.

Un controllo pressorio meno "rigido" (<150/90 mmHg) deve essere perseguito nei pazienti fragili come ad esempio gli anziani con alto rischio di cadute e individui con scarsa aspettativa di vita.

C - Cholesterol treatment targets and lipid lowering agents

La riduzione delle Low Density Lipoprotein (LDL) con statine determina una riduzione significativa della mortalità globale (9%) e cardiovascolare (21%) [15].

Uno stile di vita corretto con una dieta ad alto contenuto di fibre e bassa in grassi e la pratica regolare di attività fisica dovrebbe essere consigliato a tutti i pazienti diabetici dal momento che si è mostrato in grado di migliorare l'assetto lipidico.

La terapia con statine rimane la prima linea di trattamento nei pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 sopra i 40 anni di età [14] con LDL elevate nonostante la terapia comportamentale dal momento che,

fatta eccezione dei disturbi muscolari, gli effetti avversi sono rari.

La riduzione delle LDL è l'obiettivo principale con le seguenti considerazioni:

- La riduzione delle LDL nei pazienti con DM tipo 1 con microalbuminuria e/o patologia renale dovrebbe essere di almeno il 50% a prescindere dal valore basale.
- Per la gran parte dei pazienti con DM tipo 2 il target di riduzione delle LDL dovrebbe essere <100 mg/dl mentre un obiettivo inferiore a 70 mg/dL dovrebbe essere perseguito nei pazienti ad alto rischio (SCORE \geq 10% o precedente evento cardiovascolare).

Obiettivi secondari sono rappresentati da valori di High Density Lipoprotein (HDL) superiori a 40 mg/dl per gli uomini e superiori a 50 per le donne.

L'aggiunta in terapia dell'ezetimibe dovrebbe essere considerata in caso di intolleranza o fallimento della terapia con statine o in caso di recente sindrome coronarica acuta e LDL >50 mg/dl [16].

La combinazione statina/fibrato di norma non viene consigliata, ma può essere considerata negli individui di sesso maschile che abbiano contemporaneamente livelli di trigliceridi (TGL) > 204 mg/dl e HDL < 34.

Gli anticorpi monoclonali inibitori della proteina della convertasi subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK-9) sono una nuova classe di farmaci che nel futuro prossimo sarà a disposizione per la gestione dei pazienti ad elevatissimo rischio cardiovascolare in caso di intolleranza o fallimento della terapia con statine [3].

D - Diabetes control evaluation and antiDiabetic drugs choice

Il controllo a breve termine nel paziente ospedalizzato dovrebbe realizzarsi attraverso il raggiungimento di target glicemici diversi in base al contesto assistenziale e clinico.

Nel malato critico i livelli di glicemia dovrebbero mantenersi tra 140 e 180 mg/dl, mentre negli altri casi i valori di glicemia a digiuno, pre e post-prandiale dovrebbero essere rispettivamente di 90-130, <140 e <180 mg/dl [17].

Il controllo a medio termine valutato con la misurazione dell'emoglobina glicata (HbA1c). Obiettivo per gli adulti è il raggiungimento di valori intorno al 7% (53 mmol/mol) mentre in casi selezionati (breve durata di malattia, diabete tipo 2 trattato con metformina e stile di vita, lunga aspettativa di vita, non significative comorbidità cardiovascolare) si può optare per valori inferiori a 6,5%.

Pazienti con episodi di grave ipoglicemia, scarsa aspettativa di vita, complicanze vascolari, altre comorbidità o lunga durata di malattia possono essere can-

didati a un trattamento meno rigido con target di HbA1c di 8% (64 mmol/mol) [8].

Alla dimissione, gli obiettivi glicemici sono di 90-130 mg/dl a digiuno e 90-150 prima di coricarsi. Per i malati fragili con più comorbidità, decadimento cognitivo o dipendenza nelle ADL, è possibile optare per obiettivi glicemici meno rigidi (ad es. 100-180 a digiuno e 110-200 prima di coricarsi) [3, 8].

La metformina rimane il farmaco di prima linea nel trattamento non insulinico dei pazienti diabetici. In anni recenti l'armamentario si è arricchito di farmaci che con meccanismi di azione e proprietà diverse rendono maggiormente possibile l'individualizzazione delle terapie [18-21]. Per una descrizione più approfondita e dettagliata si rimanda al capitolo specifico di questa monografia.

Nonostante il progresso terapeutico, ad oggi la terapia insulinica rimane il gold standard per il trattamento del diabetico ospedalizzato per diversi motivi: i) impossibilità ad assumere terapia per os; ii) necessità di sospendere agenti orali come la metformina al fine di eseguire studi con mezzo di contrasto; iii) presenza di controindicazioni come insufficienza renale, epatica o cardiaca; iv) necessità di una terapia flessibile che riesca ad adattarsi alle variazioni cliniche del paziente (es. digiuno, variazioni terapeutiche) [3].

La scelta della terapia alla dimissione (es insulina vs altri farmaci o terapie di associazione) dovrebbe tenere conto dei valori di HbA1c, della terapia precedente il ricovero, delle comorbidità, della terapia in atto (es cortisonici), del controllo glicometabolico raggiunto e la capacità di gestione delle terapie prescritte (es. domicilio, struttura sanitaria).

E' stato proposto recentemente un protocollo orientativo sui livelli di HbA1c all'ingresso [22]:

- HbA1c <7%, possibile reintraprendere la terapia precedente al ricovero.
- HbA1c compresi tra 7 e 9% possono essere dimessi con terapia con antidiabetici orali e metà della dose di insulina basale impiegata durante il ricovero.
- HbA1c >9%, possibile la dimissione con terapia orale e l'80% della dose di insulina basale impiegata durante il ricovero o terapia insulinica secondo schema basal bolus.

E - Education. Lifestyle, training, diet, tobacco cessation, exercise

Durante il ricovero non è possibile fornire un'educazione completa sulla gestione dei vari aspetti del diabete. Tuttavia il personale sanitario, tenuto conto di alcuni aspetti come età, capacità cognitive e condizione socio-culturale ed economica, dovrebbe trasmettere al paziente e al caregiver alcune informazioni di base [23]:

- Cosa è il DM e quali sono le complicanze a breve e lungo termine (e la loro gestione) e quali sono i benefici derivanti da un corretto trattamento.
- Obiettivi di controllo glicemico.
- Variazioni dello stile di vita (dieta sana, cessazione del tabagismo e attività fisica regolare).
- Gestione dell'ipoglicemia.

F - Follow-up

Al momento della dimissione i pazienti con nuova diagnosi di diabete, con controllo glicometabolico non ottimale (HbA1c >8%), contestualizzato sempre alla condizione clinica globale, o con gravi complicanze dovrebbero essere destinati entro un mese a un centro diabetologico per una nuova valutazione e per la presa in carico [3, 8].

La rivalutazione del rischio globale e lo screening per il danno d'organo attraverso un'attenta valutazione clinico-laboratoristico-strumentale dovrebbe essere pianificata nel tempo.

Bibliografia

1. Pieralli F, Bazzini C, Fabbri A, et al. The classification of hospitalized patients with hyperglycemia and its implication on outcome: results from a prospective observational study in Internal Medicine. *Internal and Emergency Medicine* (2016), 11: 649-56
2. 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) Aug; 56(8): 1726-34.
3. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito (2016) <<http://www.standard-italiani.it>>
4. Davi G, Catalano I, Aversa M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* (1990);322:1769-1774
5. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2010;8:828-837
6. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med*. 1998;3(3):257-60
7. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration With the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* (2017) 00, 1-60
8. American Diabetes Association. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES - 2017. (January 2017) *Diabetes Care: the journal of clinical and applied research and education*. <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf>

9. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, 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. *The Lancet*, Volume 370, Issue 9590, 829-840
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703
11. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011;29:1253-1269.
12. Ruggenti 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
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2013) 34, 2159-2219
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2016) 37, 2315-2381
15. 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 meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125
16. 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
17. Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue. Managing hyperglycemia in internal medicine: instructions for use. *Acta Diabetol* 2013;50:465-473
18. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. 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 Oct 8;366(9493):1279-89.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128
21. Neal B, Perkovic V, Kenneth W. Mahaffey, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* (2017); 377:644-657
22. Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, et al. Hospital Discharge Algorithm Based on Admission HbA_{1c} for the Management of patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* (2014 Nov); 37(11): 2934-2939
23. American Association of Diabetes Educators. AADE7 Self-Care Behaviors. Retrieved from (<https://www.diabeteseducator.org/living-with-diabetes/aade7-self-care-behaviors>)

APPENDICE II

Le insuline e i farmaci ipoglicemizzanti orali disponibili

Paola Zuccheri, Lucia Alberghini, Elena Sora

Dipartimento Farmaceutico AUSL Bologna, Italia

Premessa

Gli studi clinici più importanti sul diabete hanno dimostrato inequivocabilmente che uno stretto controllo glicemico può ridurre il rischio di complicanze a lungo termine.^{1,2} Ne consegue che nei pazienti con diabete di tipo 1 (DM1), lo scopo della terapia insulinica è quello di riportare quasi nella norma la glicemia, con valori di emoglobina glicata (HbA1c) vicini al 7% (53 mmol/mol), tenendo comunque conto delle differenze dovute all'età. Inoltre, l'immissione in commercio di nuove insuline pronte e ad azione prolungata, oltre che di nuove formulazioni premiscelate (pronta + lenta) e nuovi ipoglicemizzanti orali, ha ampliato notevolmente le possibilità di scelta negli approcci terapeutici.

Secondo la classificazione Anatomico Terapeutica Chimica (ATC), i farmaci utilizzati nel trattamento del diabete appartengono alla classe A10 - *farmaci usati nel diabete*, che a sua volta si caratterizza nelle sottoclassi A10A - *Insuline e analoghi* e A10B - *Ipoipoglicemizzanti*.

A10A - Insuline e analoghi

Le insuline e analoghi si suddividono in differenti categorie a seconda della durata dell'effetto terapeutico che può essere definito come rapido, intermedio e lento. L'insulina viene espressa in Unità Internazionali (UI), misura che esprime la quantità di sostanza basata sull'attività biologica. La concentrazione maggiormente diffusa è 100 UI/mL

(U 100).³ In commercio sono disponibili formulazioni iniettabili in penne preriempite o in cartucce, che facilitano l'iniezione rispetto al flacone multi-dose dal quale si preleva il dosaggio necessario, tramite siringa con apposita graduazione. I dispositivi in penne preriempite sono costituiti da un serbatoio contenente insulina che garantisce numerosi giorni di terapia e un quadrante su cui selezionare le UI da iniettare. I dispositivi in cartuccia, invece, sono costituiti da una penna in cui viene inserita manualmente una cartuccia di insulina sostituibile e offrono la possibilità di selezionare il dosaggio in unità o mezza unità. Un altro vantaggio di questi sistemi è la conservazione in frigo richiesta solo per i dispositivi di scorta, mentre la penna o cartuccia in uso possono rimanere ad una temperatura non superiore ai 30°C per 30 giorni. In Tabella 1⁴ vengono riportate le formulazioni disponibili in commercio in Italia.

La prescrizione delle insuline è a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), in fascia di rimborsabilità A e da effettuarsi con Ricetta Ripetibile (RR), ad eccezione di insulina *deglutec* prescrivibile solo da centri ospedalieri o specialisti (endocrinologi, internisti, geriatri) su RR Limitativa e Piano terapeutico (PT) sulla base di accordi regionali.

Insuline e analoghi ad azione rapida

A questa categoria appartengono l'*insulina umana regolare* e i cosiddetti *analoghi* ossia *insulina lispro*, *aspart* e *glulisina*.

L'insulina umana è un ormone a struttura polipeptidica costituito da due catene lineari di aminoacidi (A e B) legate da due ponti disolfurici fra 4 molecole di cisteina in posizione 7 e 20 nella catena A e 19 nella catena B. Un ponte disolfuro è disposto tra due molecole di cisteina in posizione 6 e 11 nella catena A (Figura 1). La catena A è composta da 21 amminonacidi e la B da 30. L'insulina non modificata (solubile) è costituita semplicemente da insulina zinco cristallina regolare in soluzione tampone a PH neutro, ed è l'unica che può essere somministrata ev.

Gli analoghi, ottenuti modificando la struttura

Corrispondente: Paola Zuccheri, Dipartimento Farmaceutico AUSL Bologna, Italia.
E-mail: paola.zuccheri@ausl.bologna.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Zuccheri et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):159-172

dell'insulina umana, hanno in gran parte rimpiazzato l'utilizzo di quest'ultima, in quanto il loro più rapido assorbimento e la più breve durata di azione meglio riflettono la normale secrezione insulinica indotta dai pasti e di conseguenza una riduzione dell'iperglicemia post-prandiale, pur in assenza di sostanziali differenze sui livelli di HbA1c.

Nella sintesi degli analoghi mediante tecnica di DNA ricombinante, la molecola dell'insulina umana viene modificata a livello degli ultimi aminoacidi della catena B, non coinvolti direttamente nell'interazione con i recettori tissutali e quindi senza compromissione dell'attività biologica. Gli ultimi aminoacidi della catena insulinica rivestono invece un ruolo importante nel determinare la formazione di cristalli esamerici, conformazione strutturale che la molecola assume in soluzione. Sostituendo la prolina con l'acido aspartico in posizione 28 (*insulina aspart*), lisina e prolina in posizione 28 e 29 (*insulina lispro*) e asparagina in posizione 3 con la lisina e lisina in 29 con l'acido glutammico (*insulina glulisina*), il processo di dissociazione degli esameri in dimeri e monomeri a livello del sito di iniezione sottocutaneo, viene accelerato così da garantire un rapido passaggio nel circolo ematico e il conseguente innalzamento dei livelli di insulina già nei primi minuti dopo la somministrazione. Questo permette l'iniezione della dose insulinica immediatamente prima del pasto e quindi una maggiore flessibilità d'uso (Figura 2).

I tre analoghi a breve durata d'azione possono essere considerati sovrapponibili in rapporto all'indica-

zione terapeutica principale (trattamento del diabete mellito), poiché condividono lo stesso meccanismo d'azione, la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza.⁵ Tuttavia, da una attenta lettura delle schede tecniche, emergono differenze legate all'uso in età pediatrica, ossia la *lispro* e *aspart* possono essere utilizzati in pazienti con età maggiore di due anni, mentre *glulisina* dai sei anni in avanti.⁶ L'uso dei tre analoghi non è controindicato in pazienti con insufficienza renale mentre dati di sicurezza sono disponibili solo per *aspart* e *lispro* in caso di pazienti con insufficienza epatica. Oltre alla modalità di somministrazione abituale sottocute, per insulina *lispro* e *aspart* è possibile anche l'infusione per via endovenosa previa diluizione con sodio cloruro 0,9% o destrosio al 5%. La soluzione con *aspart* è stabile 24 ore mentre quella con *lispro* 48. I principali effetti collaterali si riconducono all'ipoglicemia (molto comune), a orticaria, dolore nel sito di iniezione e ipersensibilità locale (comune).

Da gennaio 2018 è disponibile l'insulina *lispro* biosimilare. Gli studi registrativi di non-inferiorità, randomizzati in aperto su pazienti con DM1 e DM2 verso il brand, hanno dimostrato, per il biosimilare, un profilo di efficacia e sicurezza analogo all'insulina *lispro* originator.

L'insulina *lispro* è disponibile anche in formulazione da 200 Unità/ml, ossia contenente una concentrazione doppia rispetto alle altre formulazioni in commercio. Il suo utilizzo dovrebbe essere riservato esclusivamente a pazienti che assumono più di 20 unità di insulina rapida al giorno.

Tabella 1. Insuline in commercio in Italia.⁴

| ATC | Principio attivo | Forma farmaceutica |
|---|--|--------------------------|
| Insulina umana solubile | | |
| A10AB01 | Insulina UMANA da DNA RICOMBINANTE | Flacone, penne, cartucce |
| Analoghi rapidi dell'insulina | | |
| A10AB04 | Insulina LISPRO da DNA ricombinante e biosimilare Insulina ASPART Insulina GLULISINA | Flacone, penne, cartucce |
| A10AB05 | | Penne, cartucce |
| A10AB06 | | Flacone, penne, cartucce |
| Insulina umana ad azione intermedia | | |
| A10AC01 | Insulina UMANA ISOFANO da DNA ricombinante (NPH) | Flacone |
| Insulina umana premiscelata | | |
| A10AD01 | Insulina UMANADNA ricombinante+insulina umana ISOFANO DNA ricombinante | Flacone, penne, cartucce |
| Analoghi bifasici dell'insulina | | |
| A10AD05 | Insulina ASPART solubile+insulina ASPART PROTAMINO CRISTALLIZZATA Insulina LISPRO da DNA ricombinante + Insulina LISPRO PROTAMINA | Penne |
| A10AD04 | | Flacone, penne, cartucce |
| Analoghi dell'insulina ad azione protratta | | |
| A10AE04 | Insulina GLARGINE Insulina DETEMIR | Flacone, penne, cartucce |
| A10AE05 | | Penne |
| A10AE06 | Insulina DETEMIR BIOSIMILARE Insulina DEGLUTEC | Penne, cartucce |
| | | Penne |
| A10AE56 | Insulina DEGLUDEC in associazione fissa con Liraglutide | Penne |

Insuline e analoghi ad azione intermedia (A10AC)

L'azione dell'insulina può essere modulata allestendola sottoforma di sospensione o legandola ad una proteina dalla quale viene rilasciata lentamente (insulina *isofano*, insulina *zinco protamina*) oppure modificandone la grandezza delle particelle (insulina *zinco sospensione amorfa o cristallina*).

Appartengono a questa classe l'insulina umana *isofano* (Neutral Protamine Hagedorn- NPH) e l'analogo rapido lispro protaminato ad azione intermedia (NPL), non più commercializzato in Italia. L'insulina NPH è sintetizzata con tecnica di DNA ricombinante ed associata a protamina. L'insorgenza dell'effetto terapeutico si ha dopo 90 minuti, il picco di concentrazione ematica si raggiunge dopo 4-6 ore e si elimina completamente dopo 12-20 ore. Hanno indicazioni nel trattamento del diabete mellito anche in età pediatrica.

Analoghi insulinici premiscelati ad azione bifasica (A10AD)

Le formulazioni di insulina premiscelata risultano molto utili nel fornire in un'unica iniezione, sia la copertura di tipo basale che quella necessaria in corrispondenza dei pasti. Prima dell'introduzione dei nuovi analoghi insulinici premiscelati, era disponibile solamente l'insulina umana regolare 30/70 costituita per il 30% da insulina regolare e per il 70% da insulina NPH. Successivamente sono stati commercializzati gli analoghi insulinici premiscelati, ossia insulina lispro 25/75 costituita dal 25% insulina lispro libera e 75% sospensione di insulina lispro cristallizzata con protamina e insulina aspart 30/70 (BiAsp30/70) composta dal 30% insulina aspart libera e 70% dalla sospensione di insulina aspart cristallizzata con protamina. Grazie

all'introduzione di una componente ad azione rapida (aspart o lispro), assorbita più velocemente, i pazienti possono effettuare l'iniezione a ridosso del pasto. Gli analoghi insulinici premiscelati non offrono una flessibilità nella somministrazione e la possibilità di un aggiustamento della dose in base al pasto consumato. Per questo motivo risultano adeguati solo per il trattamento di pazienti con DM2 che consumano pasti non abbondanti e per i pazienti che non sono in grado di aderire ad un regime bolo-basale multiiniettivo. In sintesi gli analoghi premiscelati sono preparazioni idonee per i diabetici che rispondono ai seguenti criteri:⁷

- necessità di un regime insulinico comodo e semplice da seguire;
- riluttanza a iniezioni giornaliere multiple o all'utilizzo di una pompa insulinica;
- riluttanza o impossibilità ad effettuare il calcolo dei carboidrati ingeriti;
- riluttanza o impossibilità ad effettuare l'automonitoraggio della glicemia;
- iperglicemia postprandiale persistente con l'utilizzo di insulina basale e stile di vita routinario.

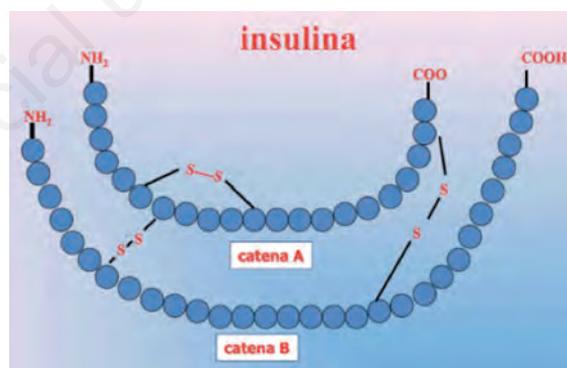


Figura 1. Struttura molecolare dell'insulina umana.



Figura 2. Cristalli esamerici e fasi di dissociazione in dimeri e monomeri.

Insuline e analoghi ad azione lenta (A10AE)

Le insuline di tipo basale hanno lo scopo di assicurare il fabbisogno insulinico negli intervalli fra i pasti. Vengono utilizzate nello schema di terapia di prima scelta cosiddetto *basal bolus*, che consiste nella somministrazione multipla di insulina rapida/ultra rapida ai pasti e insulina intermedia/ultra lenta prima di coricarsi. Appartengono a questa classe gli analoghi dell'insulina *glargine*, *detemir* e *deglutec*.

Le insuline basali tradizionali (NPH, lenta, ultra-lenta) presentano alcuni limiti legati alla variabilità giornaliera nell'assorbimento con un picco tardivo che può causare ipoglicemie, soprattutto notturne. Questi problemi sono stati in larga parte superati dalla introduzione in commercio degli analoghi ad azione prolungata.

L'insulina *glargine* è un analogo dell'insulina ottenuto attraverso la sostituzione dell'asparagina in posizione 21 della catena A con la glicina e l'aggiunta di 2 residui di arginina all'estremità C-terminale della catena B. Le proprietà chimico-fisiche della *glargine* sono largamente influenzate dalle modifiche apportate sulla sua struttura aminoacidica. Si tratta, infatti, di un'insulina che a pH acido si presenta come una soluzione limpida, stabile a fenomeni di dimerizzazione. Lo spostamento del punto isoelettrico (pH a cui l'insulina è meno idrosolubile) verso la neutralità, rende la *glargine* meno solubile al pH neutro del tessuto sottocutaneo e induce la formazione di microprecipitati composti da più esameri nel punto di iniezione, dai quali l'insulina viene rilasciata e assorbita gradualmente.⁸

La durata d'azione è di circa 24 ore ed il vantaggio principale è l'assenza di un picco plasmatico, con effetto simile ad un'infusione continua cui segue la riduzione di possibili eventi ipoglicemici. I livelli giornalieri di insulina, costanti durante le 24 ore, mimano più da vicino la secrezione basale fisiologica. Una revisione sistematica degli studi randomizzati che accomuna quelli condotti su pazienti con DM1 e DM2 ha dimostrato che *glargine*, rispetto a NPH, determina un'incidenza significativamente ridotta di ipoglicemia diminuendo notevolmente il rischio di ipoglicemia notturna.⁹ Le indicazioni registrate in scheda tecnica prevedono l'uso nel diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età. Nei pazienti con DM2 può essere somministrata insieme a medicinali antidiabetici attivi per via orale.

Attualmente in commercio è disponibile il biosimilare di insulina *glargine* 100 UI, sviluppato utilizzando come farmaco di riferimento l'insulina *glargine* 100 UI contenuta nell'*originator* rispetto alla quale presenta analoga sequenza aminoacidica primaria, forma farmaceutica e concentrazione del principio attivo. Si differenzia, invece, per gli eccipienti utilizzati nel processo produttivo: l'ossido di zinco al posto del cloruro di zinco, il glicerolo soluzione al 100% invece

che all'85%, anche se la composizione del prodotto finito corrisponde qualitativamente e quantitativamente a quella dell'*originator*.¹⁰ Come è noto il processo di registrazione avviene attraverso l'esercizio di comparabilità finalizzato a dimostrare che il biosimilare non è diverso dall'*originator* di riferimento, le indicazioni terapeutiche infatti sono le stesse.

E' inoltre disponibile una formulazione di insulina *glargine* alla concentrazione di 300 U/1,5 ml la cui potenza è espressa in unità. Queste unità non corrispondono alle UI né alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina. Il rilascio di insulina *glargine* di nuova generazione dal precipitato sottocutaneo, più prolungato rispetto all'insulina *glargine* 100 unità/ml, è attribuibile alla riduzione del volume di iniezione di due terzi, che determina un'area superficiale del precipitato inferiore. Tale formulazione è indicata solo nel trattamento del diabete mellito degli adulti. La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite in quanto non ci sono dati disponibili. Anche in gravidanza e allattamento al momento non esiste esperienza clinica.

L'insulina *detemir* è una insulina basale la cui durata d'azione prolungata deriva da un meccanismo innovativo fondato sulla capacità di legare reversibilmente l'albumina. Dal punto di vista strutturale, nell'insulina *detemir* il residuo amminico della lisina 29 è stato acilato con una catena di acido grasso a 14 atomi di carbonio (acido miristico). L'insulina acilata si lega all'albumina a livello dei siti normalmente occupati dagli acidi grassi, ma non interferisce con il legame di altre molecole, occupando probabilmente siti differenti all'interno della molecola albuminica.¹¹ È il legame reversibile dell'insulina all'albumina, contemporaneamente alla forte tendenza della *detemir* all'autoassociazione, a rallentare l'assorbimento dal tessuto sottocutaneo ed il passaggio transendoteliale. Nel sito di iniezione, l'insulina *detemir* è presente sotto forma di esameri in grado di associarsi ulteriormente fra loro in diesameri, con conseguente netto rallentamento della dissociazione del complesso in monomeri e quindi dell'assorbimento.¹² Una volta entrati in circolazione, i monomeri sono presenti solo per il 2% in forma libera non legata all'albumina sierica. La durata d'azione massima dell'insulina *detemir* è di circa 24 ore, in relazione al dosaggio; tuttavia, è possibile eseguire una o due somministrazioni giornaliere. La *detemir* è stata progettata per ottenere livelli insulinici più costanti e un profilo d'azione prevedibile, eliminando la forte variabilità nell'assorbimento e nell'azione. Si tratta di un'insulina solubile (soluzione limpida a pH neutro) che non pone problemi di risospensione prima dell'iniezione (come per l'NPH), né di precipitazione a livello del sito di iniezione (come per la *glargine*) in quanto vi permane in forma liquida. E' indicata nel trat-

tamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni.

La *degludec* è un'insulina basale ad azione lenta ottenuta mediante la tecnica del DNA ricombinante. La struttura dell'insulina è stata modificata in modo da ottenere la formazione di multi esameri solubili e stabili in seguito alla iniezione nel sottocute. Si forma così un *depot* da cui insulina *degludec* viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione. Lo *steady state* si raggiunge dopo 2-3 giorni dall'inizio del trattamento. L'effetto ipoglicemizzante, misurato allo *steady state* mediante *clamp* euglicemico, risulta essere dose dipendente, analogamente ad insulina *glargine* con cui è stata confrontata. Nell'intervallo posologico la durata d'azione supera le 42 ore.

E' indicata nel trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 1 anno. Nei pazienti con DM1, il farmaco va somministrato una volta al giorno insieme all'insulina prandiale.

Insulina *degludec* rappresenta una opzione terapeutica nel trattamento del diabete dell'adulto sia DM1 o DM2, nell'ambito di uno dei seguenti scenari clinici:

- assenza di un controllo glicemico adeguato nelle 24 h in pazienti in trattamento insulinico multi iniettivo comprendente un'altra insulina basale;
- presenza di ipoglicemie notturne in corso di trattamento con altra insulina basale;
- pazienti che richiedono la somministrazione di una insulina basale, che necessitano di flessibilità di orario nella somministrazione e sono in grado di gestire tale flessibilità.

Da ottobre 2017 è disponibile in commercio l'associazione precostituita di liraglutide/insulina *degludec* (3,6 mg/100UI). La prescrizione è soggetta a Piano terapeutico AIFA in cui si legge: "Si sottolinea che l'associazione fissa *degludec*/liraglutide non permette nella maggior parte dei casi di sostituire automaticamente i due principi attivi già assunti separatamente; in tali casi sarà pertanto necessaria un'opportuna modifica dei dosaggi; secondo giudizio clinico.

Al momento *glargine* e *detemir* rimangono le insuline ad azione lenta di riferimento.

Insuline in gravidanza

Le insuline per il trattamento del diabete gestazionale sono le stesse che vengono utilizzate per il trattamento del diabete pre-gravidico in gravidanza, ossia insulina regolare e gli analoghi rapidi dell'insulina *aspart* e *lispro*.

Il rischio di ipoglicemie nel diabete gestazionale è piuttosto basso in particolar modo legato alle minime quantità di Insulina in necessarie per il controllo glicemico. Gli analoghi hanno un minor rischio di determinare ipoglicemia, dato il minor tempo di raggiungimento del picco d'azione e la minore durata di azione rispetto all'insulina regolare.

Su indicazione dello specialista possono essere utilizzate anche le insuline ad azione intermedia/lunga durata insulina *detemir*.¹³

A10B - Ipoglicemizzanti

Biguanidi (A10BA)

La *metformina*, unico principio attivo appartenente alla classe, è autorizzata nel trattamento del DM2, in particolare nei pazienti in sovrappeso, quando il regime alimentare e l'esercizio fisico da soli non bastano ad un controllo adeguato della glicemia, in monoterapia o in associazione con altri farmaci antidiabetici orali o con insulina. A differenza delle sulfaniluree, la *metformina* non stimola il rilascio di insulina dal pancreas ma agisce riducendo i livelli elevati di glucosio diminuendone la produzione da parte del fegato.^{14,15} Interferisce con la neoglucogenesi, ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio e aumentando l'azione dell'insulina sui muscoli e sul tessuto adiposo (azione insulino-sensibilizzante). Non provoca ipoglicemia perché non induce la liberazione di insulina, anche quando somministrata a dosi elevate. L'efficacia di *metformina* è dose dipendente e raggiunge il massimo con 2 g/die.¹⁶ Recentemente è stata commercializzata la forma a rilascio modificato. Per le principali caratteristiche farmacocinetiche si rimanda alla Tabella 2.

Tabella 2. Biguanidi, caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.

| Farmaco | Legame proteine plasmatiche (%) | Emivita (h) | Posologia | Eliminazione | Dosaggi disponibili | Modalità di conservazione | Brevetto scaduto |
|------------|---------------------------------|-------------|---|------------------------------------|--|---|---|
| Metformina | | | Di norma la dose iniziale è 500-850 mg 2 o 3 volte al giorno durante o dopo i pasti. Dopo 10-15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base dei valori di glucosio ematico. La dose massima raccomandata è 3 g al giorno in 3 somministrazioni separate. | In forma immodificata con le urine | 1000 mg cpr 800 mg cpr 750 mg cpr 500 mg cpr cpr a rilascio immediato e prolungato | Non richiede precauzioni particolari per la conservazione | Si tranne la formulazione a rilascio modificato |

Disturbi gastrointestinali come diarrea, dolori addominali e nausea compaiono in circa il 10% dei pazienti^{17,18} e possono ridursi se la terapia viene iniziata a basso dosaggio per 4-6 settimane e si assume il farmaco durante i pasti. La *metformina* è escreta per via renale, pertanto un'attenzione speciale va riservata alle situazioni in cui può venire compromessa la funzione renale come nel caso di terapia antipertensiva con diuretici, o con FANS. La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati negli studi radiologici può portare ad un'insufficienza renale, pertanto è necessario interrompere la *metformina* prima o al momento dell'esame, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore e solo dopo aver controllato se la funzione renale sia tornata normale. Anche in caso di intervento chirurgico in anestesia generale, *metformina* va sospesa 48 ore prima dell'intervento e ripresa dopo 48 ore dallo stesso.

L'acidosi lattica è una complicanza metabolica rara (0,03 casi/1000 anni paziente) ma grave (mortalità >50%), che può insorgere in seguito ad un accumulo di *metformina* in caso di grave insufficienza renale o di condizioni associate come chetoacidosi, eccessivo consumo di alcool, digiuno prolungato. Si manifesta con dispnea con acidosi, dolori addominali e ipotermia seguiti da coma, diminuzione del pH nel sangue, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/L, un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato.

Le più importanti linee-guida internazionali¹⁹ suggeriscono l'impiego della *metformina* come trattamento iniziale preferenziale, salvo controindicazioni o intolleranza, in aggiunta alle modifiche di stile di vita quando queste da sole non hanno raggiunto e mantenuto un adeguato controllo metabolico.

Il trattamento con *metformina* ha comprovate evidenze di efficacia e sicurezza, è poco costoso e può ridurre il rischio di eventi cardiovascolari.²⁰ Numerosi trial clinici hanno evidenziato che la combinazione della *metformina* con un altro farmaco come terapia iniziale è più efficace nella riduzione della glicemia e dell'emoglobina glicata rispetto alla monoterapia con *metformina*; l'approccio iniziale con due farmaci può pertanto essere preso in considerazione quando l'emoglobina glicata è elevata.²¹

La *metformina* è classe di rimborsabilità SSN A e prescrivibile con ricetta ripetibile.

Sulfaniluree (A10BB)

Appartengono alla classe delle sulfaniluree i seguenti principi attivi: *glibenclamide*, *glipizide*, *gliquidone*, *gliclazide* e *glimepiride* (Tabella 3). Sono approvate per il trattamento del DM2 quando la dieta, l'esercizio fisico e la riduzione di peso corporeo da soli non sono stati sufficienti.

Le sulfaniluree agiscono aumentando il rilascio di insulina dalle cellule β del pancreas, ed agiscono pertanto come *secretagoghi*. Si legano alla sub-unità SUR1 dei recettori presenti sulle cellule β, bloccando in questo modo i canali del potassio ATP-dipendenti. L'aumento della concentrazione intracellulare di ioni K⁺ depolarizza la cellula e provoca l'ingresso nella cellula di ioni Ca⁺⁺ che a loro volta liberano, per esocitosi, l'insulina.^{22,23}

Si riscontra un aumento ponderale e ipoglicemiasolitamente di grado lieve ma di maggiore gravità con sulfaniluree a lunga durata d'azione (*glibenclamide*)²⁴ e in persone anziane con insufficienza epatica o renale. I disturbi gastrointestinali più comuni come nausea, vomito, diarrea in genere sono lievi e dose dipendenti.

Tabella 3. Sulfaniluree, caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.

| Farmaco | Legame proteine plasmatiche (%) | Emivita (h) | Posologia | Eliminazione | Dosaggi disponibili | Modalità di conservazione | Brevetto scaduto |
|---------------|---------------------------------|-------------|---|--|---|---|------------------|
| Glibenclamide | 99 | 10-16 | 2,5 mg/die (aumentabile a 5-10 mg/die in base alla risposta) al mattino dopo colazione. Dose max 15 mg/die (aggiungendo 1 cpr da 5 mg alla sera). | Metabolismo epatico con escrezione biliare | 5 mg cpr | Non conservare a temperatura superiore a 25°C | No |
| Gliclazide | 94 | 12 | 40-240 mg/die in 1-2 somministrazioni. Per le forme a rilascio modificato (30-40 mg) al mattino dopo colazione. | Metabolismo epatico | 60 mg cpr e 30 mg cpr a rilascio modificato | Non richiede alcuna condizione particolare di conservazione | Si |
| Glimepiride | 90 | 5-8 | 1-4 mg/die raramente 6mg durante la colazione. | Metabolismo epatico con escrezione per via fecale di metaboliti (40%) e per via renale in forma immodificata (60%) | 2-3-4 mg cpr | Non conservare a temperatura superiore ai 30°C | Si |
| Gliquidone | 99 | 3-4 | 30-120 mg/die | Metaboliti inattivi escreti con la bile ed eliminati per via fecale (95%) e renale (5%) | 30 mg cpr | Nessuna speciale precauzione per la conservazione | No |
| Glipizide | 92-99 | 3-7 | 2,5-20 mg/die in due somministrazioni da assumere 30' prima dei pasti. | Metabolismo epatico | 5 mg cpr | Non richiede alcuna condizione particolare di conservazione | No |

Per ridurre i disturbi gastrointestinali, le sulfaniluree vanno prese durante la colazione o i pasti principali, salvo gliclazide, glibenclamide che vanno assunte circa 30 minuti prima di mangiare.

Eruzioni cutanee, prurito e fotosensibilizzazione possono manifestarsi più raramente come anche reazioni di ipersensibilità grave tipo epatite e ittero colestatico, alterazioni della crasi ematica, eritema multiforme o sindrome di *Stevens Johnson*, dermatite esfoliativa e eritema nodoso. L'assunzione di bevande alcoliche porta a reazioni disulfiram-simile e potenzia l'effetto ipoglicemizzante.

Le sulfaniluree sono in classe di rimborsabilità SSN A e prescrivibili con ricetta ripetibile.

Altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline - Glinidi (A10BX)

La *repaglinide*, introdotta in commercio in Italia nel 2001, è un ipoglicemizzante appartenente alla classe delle glinidi (Tabella 4), caratterizzata da una durata d'azione particolarmente breve. La *repaglinide* è indicata per gli adulti con DM2 la cui iperglicemia non può essere controllata in maniera soddisfacente tramite dieta ed esercizio fisico. La *repaglinide* è indicata anche in combinazione con metformina negli adulti con DM2 che non sono controllati in maniera soddisfacente con la sola metformina. Il farmaco, pur essendo strutturalmente diverso dalle sulfaniluree, presenta lo stesso meccanismo d'azione: abbassa il livello di glucosio nel sangue stimolando il rilascio di insulina dal pancreas. La sua attività dipende perciò dalla presenza di cellule β pancreatiche funzionanti. Sia la *repaglinide* che le sulfaniluree si legano ad un recettore di membrana a livello della cellula β situato in prossimità dei canali del potassio. Tale interazione determina un arresto del flusso di ioni potassio verso l'esterno della cellula con conseguente depolarizzazione della cellula β con attivazione e apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti. L'aumentato afflusso degli ioni calcio nel citosol induce la liberazione di insulina. La differente lipofilia dei due tipi di farmaci, con una conseguente diversa affinità per il sito recettoriale, potrebbe rendere conto della più

rapida azione ipoglicemizzante della *repaglinide*. La rapidità d'azione e la breve emivita del farmaco simulano in maniera più precisa il controllo fisiologico della glicemia e ne giustificano la somministrazione immediatamente prima dei pasti. La maggior frequenza delle somministrazioni può essere causa di minor adesione alla terapia. La *repaglinide* può essere un'alternativa ad altri ipoglicemizzanti orali, con potenza simile a quella della metformina. Può essere utilizzato al posto di questa quando gli effetti indesiderati non sono tollerati dal paziente o quando la metformina è controindicata.

Gli effetti indesiderati più comuni della *repaglinide* consistono in ipoglicemia, dolori addominali e diarrea. Altri disturbi meno frequenti o rari sono nausea, vomito, disturbi della vista, reazioni da ipersensibilità quali prurito e *rash*, mal di schiena, artralgie, mal di testa, parestesie. Come con le sulfaniluree, i pazienti trattati con *repaglinide* possono andare incontro ad aumento di peso e a ipoglicemia. L'incidenza di ipoglicemia sembra essere lievemente inferiore rispetto alle sulfaniluree. Non va utilizzata in pazienti con gravi disfunzioni epatiche e nei pazienti in trattamento con gemfibrozil. Non ci sono prove che indichino effetti significativi sulla mortalità a lungo termine.

La *repaglinide* è in classe rimborsabilità SSN A e prescrivibile con ricetta ripetibile.

Acarbosio (A10BF)

Acarbosio è un inibitore dell'alfa-glucosidasi, enzima che scinde i carboidrati complessi e i disaccaridi in monosaccaridi, ritardando l'assorbimento dei carboidrati nel tratto intestinale e quindi riducendo le escursioni glicemiche postprandiali. Unico farmaco attualmente in commercio in Italia che agisce con questo meccanismo, è approvato sia nei pazienti con DM2 sottoposti a trattamento mediante la sola dieta o con l'associazione di dieta e ipoglicemizzanti orali, sia in pazienti con DM1 sottoposti a terapia insulinica e dietetica. Il farmaco è assorbito in minima misura in forma immodificata (<2%), mentre la parte non assorbita esplica la propria attività farmacologica per essere

Tabella 4. Glinidi, caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.

| Farmaco | Legame proteine plasmatiche (%) | Emivita (h) | Posologia | Eliminazione | Dosaggi disponibili | Modalità di conservazione | Brevetto scaduto |
|-------------|---------------------------------|-------------|---|--|-------------------------|--|------------------|
| Repaglinide | | | 0,5-16 mg/die La <i>repaglinide</i> deve essere assunta subito prima dei pasti principali (da immediatamente prima fino a 30 minuti prima). I pazienti che saltano un pasto (o fanno un pasto in più) devono essere istruiti a saltare (o aggiungere) una dose in relazione a quel pasto. | Metabolizzazione epatica a composti privi di attività ipoglicemizzante; metaboliti eliminati per via biliare (92%) e nelle urine (8%). | 15 mg 30 mg 45 mg | Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità. | Sì |

poi metabolizzata esclusivamente dagli enzimi intestinali e dalla flora microbica (Tabella 5).

Gli effetti indesiderati sono frequenti soprattutto nelle prime settimane di terapia e consistono in disturbi gastrointestinali, soprattutto flatulenza, dolori addominali e diarrea, a causa dell'azione dei batteri sul farmaco non assorbito a livello del colon. I disturbi gastrointestinali possono essere ridotti con l'incremento graduale della dose, riducendo il consumo di zucchero e di cibi contenenti zucchero. Si possono riscontrare aumenti asintomatici degli enzimi epatici pertanto è opportuno fare controlli periodici delle transaminasi.

Acarbosio non provoca ipoglicemia. Lo sviluppo di ipoglicemia nei pazienti trattati contemporaneamente con acarbosio e sulfaniluree, metformina o insulina, tuttavia, non può essere corretta con saccarosio o carboidrati complessi per l'inibizione dell'alfa-glucosidasi. E' importante avvertire il paziente che deve avere a disposizione del glucosio. *Acarbosio* riduce la glicemia post-prandiale e può essere utilizzato in monoterapia nei pazienti anziani o nei pazienti con iperglicemia prevalentemente post-prandiale, non adeguatamente controllati con gli interventi sugli stili di vita. La riduzione dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c) tuttavia è solo dello 0,5-1% rispetto al placebo, inferiore a quella ottenibile con metformina e sulfaniluree. In genere perciò è utilizzato in associazione ad altri antidiabetici orali o all'insulina.

Non ha effetti sul peso corporeo né sui lipidi plasmatici.

Acarbosio è in classe di rimborsabilità SSN A e prescrivibile con ricetta ripetibile.

Tiazolidinedioni - Glitazoni (A10BG)

Il *trogli tazone*, il primo esponente di questa classe di farmaci, venne immesso in commercio nel 1997 ma fu ritirato a causa della sua epatotossicità. Due anni dopo vennero approvati il *rosiglitazone* e il *pioglitazone*. Il *rosiglitazone* è stato anch'esso ritirato dal commercio nel 2010, per l'aumentato rischio di insufficienza cardiaca,²⁵ cosicché il *pioglitazone* è oggi il solo principio attivo disponibile di questa classe.

Il *pioglitazone* è autorizzato nel trattamento orale del DM2 sia in monoterapia che in associazione con metformina o con una sulfonilurea o con entrambe. E' anche indicato in combinazione con insulina nei pazienti adulti con DM2 che non raggiungono un sufficiente controllo glicemico con insulina, per i quali l'uso di metformina è inappropriato a causa di controindicazioni o intolleranza. Agisce come agonista su un recettore nucleare chiamato *gamma attivatore di proliferazione dei perossisomi* (PPAR gamma), che viene espresso soprattutto negli adipociti, nel fegato e nei muscoli scheletrici. Questa azione stimola la trascrizione dei geni che sono sensibili all'insulina e che regolano il metabolismo glucidico e lipidico.²⁶ Riduce inoltre la produzione di glucosio nel fegato e aumenta il trasporto del glucosio all'interno degli adipociti e nel muscolo. Occorrono circa 2 settimane di terapia perché gli effetti del farmaco sulla glicemia si manifestino e 3-6 mesi per osservare una riduzione dell'HbA1c (Tabella 6).

Il trattamento con glitazoni non induce ipoglicemia ma provoca incremento ponderale.^{27,28}

Tabella 5. Acarbosio, caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.

| Farmaco | Legame proteine plasmatiche (%) | Emivita (h) | Posologia | Eliminazione | Dosaggi disponibili | Modalità di conservazione | Brevetto scaduto |
|-----------|---------------------------------|-------------|--|---|-------------------------|--|------------------|
| Acarbosio | | 3-6 | 50-100 mg x 3 die. Le compresse vanno assunte intere assieme ad una piccola quantità assunte intere assieme ad una piccola quantità di liquido, oppure masticate e ingerite con i primi bocconi di cibo, in entrambi i casi all'inizio del pasto. La dose massima giornaliera è di 600 mg. | Via fecale per il farmaco non assorbito o metabolizzato a livello intestinale. I metaboliti assorbiti sono eliminati con le urine. Il farmaco è assorbito in minima misura in forma immodificata (<2%), mentre la parte non assorbita esplica la propria attività farmacologica per essere poi metabolizzata esclusivamente dagli enzimi intestinali e dalla flora microbica. | 50 mg epr 100 mg epr | Conservare a temperatura inferiore a 30°C. | No |

Tabella 6. Glitazoni, caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.

| Farmaco | Legame proteine plasmatiche (%) | Emivita (h) | Posologia | Eliminazione | Dosaggi disponibili | Modalità di conservazione | Brevetto scaduto |
|--------------|---------------------------------|-------------|--|---|-------------------------------------|---|------------------|
| Pioglitazone | 99% | 5-6 | Il farmaco va assunto in dose di 15-30 mg in un'unica somministrazione, indipendentemente dai pasti. La dose massima è di 45 mg. | Urine (15-30%) e feci, sotto forma di metaboliti attivi | 15 mg epr 30 mg epr 45 mg epr | Non richiede alcuna speciale condizione di conservazione. | Sì |

Il *pioglitazone* è stato raramente associato a casi di epatotossicità, ma la funzionalità epatica va monitorata durante la terapia. Il farmaco è controindicato in persone con insufficienza epatica. Il *pioglitazone* può causare ritenzione idrica ed edemi agli arti inferiori (5% circa dei pazienti) pertanto è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca.^{29,30}

Il trattamento con glitazoni nelle donne, ma non negli uomini, è associato a un rischio di fratture ossee di 2,23 (IC 95% 1,65-3,01).³¹ Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nelle donne trattate con *pioglitazone*, in particolare nel periodo postmenopausa.

Il trattamento con *pioglitazone* è stato recentemente associato a un possibile aumentato rischio di cancro della vescica^{32,33} pertanto l'uso è controindicato in caso di carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica e in presenza di ematuria macroscopica di natura non accertata. Successivi studi epidemiologici però, più ampi, hanno fornito dati discordanti.³⁴⁻³⁶ I trial randomizzati nel loro complesso mostrano un trend verso la riduzione dell'incidenza complessiva di tumori, ma non hanno dimensioni sufficienti per confermare o escludere un aumento del rischio di tumori della vescica.³⁷

Sono stati riportati casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico con diminuzione dell'acuità visiva in soggetti in trattamento con i glitazoni, incluso *pioglitazone*, in particolare in chi era in trattamento combinato con insulina.³⁸

Il *pioglitazone* induce frequentemente aumento di peso (di circa il 5% o di 3,5 kg nell'arco di 6 mesi) e ha un'efficacia comparabile a quella degli altri ipoglicemizzanti orali in termini di controllo glicemico. Raramente provoca ipoglicemia quando impiegato in monoterapia, ma questa è possibile quando è impiegato in terapia combinata con sulfaniluree o insulina.

Il *pioglitazone* è in classe di rimborsabilità SSN A e prescrivibile con ricetta ripetibile.

I farmaci incretino-mimetici: analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1 a) e Inibitori della dipeptidil-peptidasi 4

I pazienti affetti da DM2 presentano una carenza di due peptidi appartenenti alla classe degli incretino-mimetici, ossia *gastric inhibitory poly-peptide* (GIP) e *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), un gruppo di ormoni gastrointestinali prodotti dalle cellule endocrine dell'intestino tenue in risposta al pasto. Tali peptidi determinano naturalmente un incremento del rilascio di insulina da parte delle cellule β pancreatiche indotto dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia)³⁹⁻⁴² e provocano anche un rallentamento dello svuotamento gastrico e quindi della velocità di assorbimento delle sostanze contenute nei cibi. GIP GLP-

1 concorrono anche alla soppressione del rilascio di glucagone post-prandiale.⁴³

GIP e GLP-1 vengono rapidamente inattivati dall'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), pertanto non possono essere utilizzati in terapia, in quanto dotati di una emivita di pochi minuti.⁴⁴

L'approfondimento del meccanismo d'azione di GIP e GLP-1 ha portato ad ipotizzare un possibile ruolo delle sostanze di tipo incretinico nella terapia del DM2. A differenza degli altri agenti ipoglicemizzanti orali disponibili, gli incretino-mimetici possiedono un'azione *antiiper-glicemizzante*. L'azione di stimolo alla secrezione insulinica infatti è glucosio-dipendente con un rischio di ipoglicemia inferiore rispetto ad altri farmaci come i secretagoghi (sulfoniluree e glinidi) e alla insulina.

Un'altra caratteristica è l'induzione di un senso di sazietà determinato dal rallentamento dello svuotamento gastrico. Tale meccanismo sottende anche ad alcuni degli effetti collaterali più frequentemente associati all'uso, ossia nausea e vomito.^{45,46}

Sul piano clinico l'efficacia dei farmaci incretino-mimetici è rappresentata da una azione favorevole sulla iperglicemia, con riduzione dei valori di HbA1c di entità sostanzialmente analoga a quella di altri ipoglicemizzanti orali (fra 0,6 e 0,8% per i DPP-4i e fra 0,8-1,5% per i GLP-1a), associata a una minore incidenza di episodi ipoglicemici (soprattutto rispetto ai farmaci secretagoghi e all'insulina) e ad una azione sul peso corporeo neutra (DPP-4i) o favorevole (GLP-1a), con calo ponderale.

In commercio in Italia sono disponibili gli analoghi o mimetici del GLP-1 non degradabili da parte delle dipeptidasi rappresentati da *exenatide*, *liraglutide*, *lixisenatide*, *dulaglutide* (e *albiglutide*) e gli inibitori dell'enzima DPP-4 che consentono un prolungamento della emivita del GLP-1 nativo, ossia *sitagliptin*, *vildagliptin*, *saxagliptin*, *linagliptin* e *alogliptin*.

Analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1 a)

Per ovviare al problema della rapida degradazione del GLP-1 sono stati sviluppati degli analoghi, definiti più correttamente come agonisti del recettore del GLP-1, con struttura più o meno simile al GLP-1, che resistono all'azione di degradazione esercitata dalla DPP-4 e che a volte sono legati a molecole che ne rallentano l'assorbimento sottocutaneo. Essendo peptidi, non sono somministrabili per via orale ma solo a livello sottocutaneo. Si somministrano una volta al giorno (*liraglutide*, *lixisenatide*) o due volte al giorno (*exenatide*) oppure una volta alla settimana (*exenatide* a lunga durata d'azione, *dulaglutide*). Sono disponibili in penne preimpilate che, dopo il primo utilizzo, possono essere conservate ad una temperatura inferiore ai 30°C per 30 giorni.

Exenatide, il primo sviluppato all'interno di questa classe, non è indicato in monoterapia, mentre è indicato nel trattamento del DM2 in associazione a metformina, sulfanilurea, tiazolidindione, oppure in triplice terapia con metformina e sulfanilurea o metformina e tiazolidindione in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

Liraglutide è indicata per il trattamento di adulti affetti da DM2 per raggiungere il controllo glicemico come monoterapia, quando solo dieta ed esercizio fisico non forniscono un adeguato controllo glicemico in pazienti per cui l'uso di metformina è controindicato, oppure in associazione con farmaci ipoglicemizzanti orali e/o insulina basale se questi non forniscono un adeguato controllo glicemico.

Da ottobre 2017 è disponibile in commercio l'associazione preconstituita di liraglutide/insulina degludec (3,6 mg/100UI). La prescrizione è soggetta a Piano terapeutico AIFA in cui si legge: "Si sottolinea che l'associazione fissa degludec/liraglutide non permette nella maggior parte dei casi di sostituire automaticamente i due principi attivi già assunti separatamente; in tali casi sarà pertanto necessaria un'opportuna modifica dei dosaggi; secondo giudizio clinico.

Lixisenatide è indicata per il trattamento di adulti affetti da DM2 in associazione con antidiabetici orali e/o insulina basale quando questi, insieme con la dieta e l'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico.

Dulaglutide invece è indicata per il trattamento di adulti affetti da DM2 per migliorare il controllo glicemico sia in monoterapia, quando dieta ed esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo glicemico in pazienti per i quali l'utilizzo di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni, sia in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti compresa l'insulina rapida e basale, quando questi, in associazione a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico. L'uso di agonisti recettoriali del GLP-1 può essere associato a reazioni avverse gastrointestinali. Questo deve essere preso in considerazione nel trattamento di pazienti con compromissione renale poiché nausea, vomito, e/o diarrea possono causare disidratazione che a sua volta, può portare a un deterioramento della funzionalità renale. Inoltre si è riscontrato un incremento del rischio di sviluppare pancreatite acuta e ipoglicemia specie nei soggetti trattati in associazione con sulfanilurea o insulina basale.

Gli agonisti recettoriali del GLP-1 ritardando lo svuotamento gastrico, sono potenzialmente in grado di influenzare il tasso di assorbimento di medicinali orali assunti in concomitanza. Per la valutazione del profilo farmacocinetico si rimanda a quanto descritto in Tabella 7.

Inibitori della dipeptil-peptidasi 4 - DPP-4 (A10BH)

Gli inibitori della dipeptil-peptidasi 4 (DPP4i) o gliptine (*sitagliptin*, *vildagliptin*, *saxagliptin*, *linagliptin* e *alogliptin*) esplicano la propria azione bloccando l'attività dell'enzima DPP-4 e quindi aumentando i livelli circolanti di GLP-1 e GIP.⁴⁷ In commercio sono disponibili formulazioni orali in compresse. Per *sitagliptin*, *vildagliptin*, *saxagliptin* sono disponibili formulazioni precostituite in associazione a metformina 850 mg o 1000 mg.

Sono approvati per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti con DM2 sia in monoterapia nei pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico per i quali metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza, sia variamente associati in duplice o triplice terapia (con metformina, sulfaniluree, pioglitazone), quando non si ha un adeguato controllo della glicemia. Sono anche indicati come terapia aggiuntiva all'insulina basale (con o senza metformina), quando dieta ed esercizio più un dosaggio stabile di insulina non forniscono un adeguato controllo della glicemia. Per la valutazione del profilo farmacocinetico si rimanda a quanto descritto in Tabella 8.

Gli effetti indesiderati più frequenti sono le infezioni delle vie aeree superiori e le infezioni delle vie urinarie,⁴⁸ cefalea, capogiri, senso di stanchezza. L'incognita maggiore è tuttavia sulla sicurezza a lungo termine in quanto, oltre alle incretine, molti altri peptidi (tra cui i neuropeptidi e le citochine), vengono clivati dalla DPP-i. Non è noto se l'inibizione di queste attività possa avere effetti negativi nell'uomo.

I DPP-4i migliorano i livelli di HbA1c, anche se in modo abbastanza modesto e aumentano la sopravvivenza delle cellule β . Non inducono ipoglicemia, anche se questa possibilità è presente quando associati a sulfaniluree o insulina. Non modificano sostanzialmente il peso del paziente e hanno un buon profilo di sicurezza e non sono state segnalate interazioni significative con altri farmaci. Non sono ancora noti i benefici dei DPP-4 sulla morbilità e mortalità cardiovascolare: i risultati di studi che assumono questi parametri come *end-point* primari sono attesi per i prossimi anni.

Limitazioni generali di rimborsabilità

I farmaci incretino-mimetici sono in classe di rimborsabilità SSN A e prescrivibili con specifico Piano Terapeutico⁴⁹ redatto da centri ospedalieri individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano o di specialisti come diabetologo, endocrinologo ed internista.

La validità del piano terapeutico dei farmaci incretino-mimetici è di sei mesi, con estensione automatica sino a dodici mesi per i pazienti con livelli adeguati di HbA1c al controllo semestrale eseguito dal Medico di Medicina Generale. La rimborsabilità

a carico del SSN è limitata ai pazienti adulti con diabete tipo 2 qualora siano soddisfatte le seguenti condizioni alla prima prescrizione: i) fallimento terapeutico, definito da livelli di HbA1c $\geq 7,5\%$ (58 mmol/mol),⁸ alla dose massima tollerata della terapia

Tabella 7. Analoghi del recettore GLP-1, caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.

| Farmaco | Legame proteine plasmatiche (%) | Emivita (h) | Posologia | Eliminazione | Dosaggi disponibili | Modalità di conservazione | Brevetto scaduto |
|--|---------------------------------|---|--|------------------------------|---|---|------------------|
| Exenatide (formulazione a rilascio immediato) | nd | 2,4 | 5-10 mcg/BID sottocute | Eliminazione renale | 5 e 10 mcg penne sc (formulazione a rilascio immediato) | Conservare in frigorifero (2-8°C). Durante l'uso si può conservare a temperatura inferiore a 25°C per un periodo massimo di 30 giorni. | No |
| Exenatide (formulazione a rilascio prolungato) | nd | | 2 mg/a settimana sottocute | Eliminazione renale | 2 mg | Conservazione in frigorifero (2-8°C) Durante l'uso le penne possono essere tenute ad temperatura inferiore a 30°C fino a 4 settimane. Dopo questo periodo le penne devono essere gettate via. | No |
| Liraglutide | >98 | 13 | 0,6-1,8 mg/die sottocute | Eliminazione renale e fecale | 6 mg/mL | Conservazione in frigorifero (2-8°C). Dopo il primo utilizzo si può conservare a temperatura inferiore a 30°C per un periodo massimo di 1 mese. | No |
| Liraglutide + insulina degludec | Rispettivamente >98% e >99% | Rispettivamente di circa 13 ore e di circa 25 ore | La dose di Xultophy deve essere determinata sulla base delle necessità individuali dei pazienti. La dose massima giornaliera di Xultophy è 50 dosi unitarie (50 unità di insulina degludec e 1,8 mg di liraglutide). | Eliminazione renale e fecale | 3,6 mg liraglutide/100 UI insulina degludec | Prima della prima apertura: conservare in frigorifero (2-8°C). Dopo la prima apertura, il prodotto può essere conservato per 21 giorni a una temperatura massima di 30°C. | No |
| Lixisenatide | 55 | 3 | 10-20 mcg/die sottocute | Eliminazione renale | 10 e 20 mcg penne sc | Conservazione in frigorifero (2-8°C). Dopo il primo utilizzo si possono conservare a temperatura inferiore a 30°C per un periodo massimo di 14 giorni. | No |
| Dulaglutide | nd | 4,5 giorni | 0,75-1,5 mg/a settimana sottocute | Eliminazione renale | 0,75 e 1,5 mg penne sc | Conservare in frigorifero (2-8°C). Durante l'uso conservare non refrigerato fino a 14 giorni ad una temperatura non superiore a 30°C. | No |

Tabella 8. Inibitori della dipeptil-peptidasi 4 - DPP-4, caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.

| Farmaco | Legame proteine plasmatiche (%) | Emivita (h) | Posologia | Eliminazione | Dosaggi disponibili | Modalità di conservazione | Brevetto scaduto |
|--------------|---------------------------------|-------------|----------------|---|---------------------|--|------------------|
| Sitagliptin | 38 | 12,4 | 25-100 mg/die | Circa l'87% è escreto immutato nelle urine | 25-50 e 100 mg cpr | Non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. | No |
| Vildagliptin | 9,3 | 2 | 50-100 mg /die | Metabolismo renale Eliminazione urine (85%) e feci (15%) | 50 mg cpr | Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. | No |
| Saxagliptin | Trascurabile | 2,5 | 2,5-5 mg/die | Metabolismo epatico Eliminazione urine (75%) e feci (22%) | 2,5 e 5 mg cpr | Non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. | No |
| Linagliptin | 70-80 | 12 | 5 mg/die | Non viene metabolizzato in maniera apprezzabile Eliminazione biliare (80%) e urinaria (6%) | 5 mg cpr | Non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. | No |
| Alogliptin | 20-30 | 21 | 25 mg/die | Eliminazione renale 80% immutato | 6,25-12,5-25 mg cpr | Non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. | No |

ipoglicemizzante corrente e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica); ii) HbA1c $\leq 8.5\%$ (69 mmol/mol), cioè un livello dal quale sia ragionevole raggiungere il target desiderato con l'aggiunta del nuovo farmaco, considerata la riduzione media di HbA1c con i farmaci attivi sul sistema delle incretine di circa $\leq 1\%$; iii) rischio di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti. Conseguentemente la rimborsabilità dell'associazione con sulfoniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.

Poiché in determinati pazienti può essere consigliabile un target glicemico meno stringente 1-4,9, il livello di HbA1c di cui al punto 2 può estendersi al 9% (75 mmol/mol) nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità quali l'età >75 anni, l'insufficienza renale cronica di grado severo (GFR <30 ml/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'attesa di vita. La raccomandazione relativa all'insufficienza renale dovrà ovviamente riguardare solo i farmaci che prevedono questa possibilità in scheda tecnica. In caso di prosecuzione della terapia, ovvero rinnovo del piano terapeutico, si deve considerare solamente la condizione riportata al punto 2.

Limitazioni alle indicazioni terapeutiche

Alcune indicazioni terapeutiche dei farmaci attivi sul sistema delle incretine, pur autorizzate, non sono rimborsate per la mancanza di evidenze ben definite di *costo-efficacia* a lungo termine. In particolare: i) la prescrizione in monoterapia di sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin è rimborsata limitatamente ai pazienti con insufficienza renale cronica a partire dal grado moderato-severo (in questo caso il limite inferiore per la rimborsabilità è fissato a HbA1c $\geq 7\%$ - 53 mmol/mol); ii) la rimborsabilità in associazione a insulina è limitata ai casi indicati nel piano terapeutico e alla sola insulina basale.

La rimborsabilità a carico del SSN nel rispetto delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci è pertanto limitata alle sole indicazioni riportate nel piano terapeutico.

Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2), glifozine (A10BK)

Il cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) è una proteina espressa quasi esclusivamente nel rene ed è responsabile sino al 90% del riassorbimento del glucosio nel filtrato urinario. Gli inibitori di SGLT2 o glifozine (*dapagliflozin*, *canagliflozin*, *empagliflozin*) sono una classe di farmaci che bloccano tale riassorbimento, lasciando che circa il 40% del glucosio fil-

trato venga eliminato con le urine.^{50,51} In commercio in Italia sono disponibili formulazioni orali in compresse sia con il singolo principio attivo che in associazione a metformina 850 mg o 1000 mg.

Il trattamento con inibitori di SGLT2 si associa a una significativa riduzione del peso corporeo, della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo⁵² e non si associa invece al rischio di ipoglicemie, a meno che non vengano associati a sulfoniluree o insulina. In questa ultima combinazione, gli inibitori SGLT2 determinano una riduzione dell'emoglobina glicata, del peso corporeo e delle dosi di insulina.

Gli inibitori di SGLT2 sono indicati nei pazienti con DM2 di età maggiore a 18 anni, in monoterapia quando la dieta e l'esercizio fisico non forniscono da soli un controllo adeguato della glicemia e dove l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza. In associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina, quando questi insieme a dieta e esercizio fisico, non forniscono un controllo adeguato della glicemia.

Gli inibitori di SGLT-2 andrebbero selettivamente prescritti ai pazienti che, per le loro caratteristiche cliniche, possano trarne i maggiori benefici o in cui le alternative terapeutiche risultino inadeguate. A tal proposito si osserva che negli studi clinici disponibili, gli inibitori di SGLT-2 hanno dimostrato un'efficacia sul controllo glicemico non dissimile da altre classi di ipoglicemizzanti, attestandosi su riduzioni di emoglobina glicata intorno a 0,5-1%, sia in monoterapia che in associazione. I principali benefici aggiuntivi degli inibitori di SGLT-2 sono risultati la ridotta incidenza di ipoglicemie, la possibilità di mono somministrazione giornaliera e un moderato effetto sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa. L'utilizzo nei pazienti >75 anni non è raccomandato così come in caso di insufficienza renale a partire dal grado moderato. Le caratteristiche farmacocinetiche sono elencate in Tabella 9.

Nei pazienti in trattamento con gli inibitori SGLT2 si sono riscontrate infezioni del tratto genitale e un potenziale rischio di disidratazione. Negli studi clinici e dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi rari di chetoacidosi diabetica,⁵³ manifestatasi con sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, stato confusionale, stanchezza o sonnolenza insolite. Inoltre, una delle molecole della classe, il *canagliflozin*, è stata associata con un possibile aumento del rischio di fratture,⁵⁴ che non si osserva invece con *empagliflozin*.⁵⁵

L'analisi combinata degli eventi cardiovascolari maggiori registrati durante gli studi clinici di fase III, effettuata dall'Agenzia Europea per i Farmaci nel processo di registrazione, non ha mostrato alcun segnale di rischio per *dapagliflozin* e *canagliflozin*,^{56,57} nei quali si è al contrario osservata una tendenziale ridu-

Tabella 9. Glifozine, caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.

| Farmaco | Legame proteine plasmatiche (%) | Emivita (h) | Posologia | Eliminazione | Dosaggi disponibili | Modalità di conservazione | Brevetto scaduto |
|---------------|---------------------------------|-------------|----------------|------------------------------|---------------------|--|------------------|
| Dapagliflozin | 91 | 12,9 | 10 mg/die | Eliminazione renale | 10 mg cpr | Non richiede condizioni particolari di conservazione | No |
| Canagliflozin | 99 | 10,6-13 | 100-300 mg/die | Eliminazione renale | 100 e 300 mg cpr | Non richiede condizioni particolari di conservazione | No |
| Empagliflozin | 86 | 12,4 | 10-25 mg/die | Eliminazione renale e fecale | 10 e 25 mg cpr | Non richiede condizioni particolari di conservazione | No |

zione degli eventi e una riduzione significativa del rischio con *empagliflozin*.⁵⁸

Inoltre, per *canagliflozin* il Comitato di Valutazione dei Rischi per la *Farmacovigilanza* (PRAC) dell'EMA ha recentemente comunicato⁵⁹ un aumento dei casi di amputazione degli arti inferiori (che riguardano soprattutto le dita del piede) in pazienti che hanno assunto il medicinale *canagliflozin* per il trattamento del diabete di tipo 2 rispetto a quelli trattati con placebo in due studi clinici, CANVAS e CANVAS-R. I pazienti con diabete (specialmente quelli con diabete scarsamente controllato e problemi pre-esistenti del cuore e dei vasi sanguigni) sono esposti ad aumentato rischio di infezioni e ulcere (piaghe) che possono portare anche ad amputazioni. Non è stato osservato un aumento di amputazioni degli arti inferiori in studi con gli altri medicinali della stessa classe, *dapagliflozin* e *empagliflozin*. Tuttavia, i dati ad oggi disponibili sono limitati e il rischio potrebbe riguardare anche l'intera classe.

La prescrizione dei farmaci inibitori di SGLT-2 è soggetta a diagnosi e piano terapeutico⁶⁰ rinnovabile ogni sei mesi da parte di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano. La rimborsabilità a carico del SSN è limitata ai pazienti adulti con DM2 nelle seguenti condizioni: i) in monoterapia, nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulta controindicato o non appropriato; ii) in associazione a metformina (duplice terapia), nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulta controindicato o non appropriato; iii) in associazione a insulina, con o senza metformina.

Bibliografia

- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
- 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.
- DECRETO 18 febbraio 1999 - Autorizzazione alla conversione del dosaggio di insulina da 40 UI a 100 UI di tutte le specialità medicinali a base di tale principio attivo. (GU Serie Generale n.47 del 26-02-1999)
- Farmadati aprile 2018 - Banca Dati del Farmaco, Parafarmaco e Dispositivo Medico.
- Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:780-788.
- Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016 abete mellito 2016- www.standardsitaliani.it
- Garber AJ. Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus. *Drugs* 2006; 66:31-49
- Dunn CJ et al. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2003; 63:1743-78.
- Levien TL, Baker DE, White JR Jr, et al. Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother* 2002;36:1019-1027.
- Abasria. International non-proprietary name: insulin glargine. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002835/0000. EMA/ CHMP/340840/2014. 26 June 2014.
- Gomez-Perez FJ, Rull JA. Insulin therapy: current alternatives. *Arch Med Res* 2005; 36:258-72.
- Havelund S et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004; 21:1498-504.
- <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/node/348>
- DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean non insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1294-301.
- Stumvoll M, Nurjahan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:550-554.
- Garber AJ, Theodore D, Goodman A, Mills DJ, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double blind, placebo-controlled, dose response trial. *Am J Med* 1997;103:491-497
- Campbell IW, Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev* 1995;11(Suppl 1):S57-S62.
- Melchior WR, Jaber LA. Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type II Diabetes *Ann Pharmacother* 1996;30:158-164.

19. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
21. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract* 2013;19:327-336.
22. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: Focus on insulin secretion. *J Clin Invest* 2005;115:2047-2058.
23. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004;64:1339-1358.
24. 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 Nov-Dec;17(6):467-73.
25. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471
26. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999; 16:179-92
27. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-613.
28. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011;5:e35-48.
29. 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.
30. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2163-2171.
31. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;132:32-39.
32. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-922.
33. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012;55:1953-1962.
34. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* 2015;314:265-277.
35. Levin D, Bell S, Sund R, Hartikainen SA, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 2015;58:493-504.
36. Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study *BMJ* 2016;352:i1541.
37. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol* 2014;51:91-101.
38. 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.
39. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3:153-165.
40. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 2006;2:253-260.
41. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409-1439.
42. 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.
43. Nauck M. Therapeutic potential of glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1996;13(9 Suppl 5):S39- 43.
44. Gallwitz B, Ropeter T, Morys-Wortmann C, Mentlein R, Siegel EG, Schmidt WE. GLP-1-analogues resistant to degradation by dipeptidyl-peptidase IV in vitro. *Regul Pept* 2000;86(1-3):103-11
45. Gruppo Multidisciplinare sui farmaci per il diabete Regione Emilia-Romagna. Nuovi Farmaci Incretinomimetici per la cura del Diabete. Linee guida terapeutiche n. 5. Aggiornamento novembre 2014. Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna (aprile 2015).
46. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993;38(4):665-73 .
47. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-1705.
48. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:194-206.
49. <http://www.aifa.gov.it/content/precisazioni-pt-incretine-17032017>
50. 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.
51. 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.
52. Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e001986.

53. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2849-2852.
54. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:157-166.
55. 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.
56. European Medicines Agency. Public assessment report for canagliflozin, 19 september 2013.
57. European Medicines Agency. Public assessment report for dapagliflozin, 18 september 2012.
58. European Medicines Agency. public assessment report for empagliflozin, 20 march 2014.
59. EMA European Medicines Agency, Inibitori SGLT2: informazioni sul rischio potenziale di amputazione delle dita del piede da includere nelle informazioni del prodotto, 24 febbraio 2017. Disponibile su: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/SGLT2_EMA_IT_24.02.2017.pdf
60. http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaArticolo?art.progressivo=0&art.idArticolo=1&art.versione=1&art.codiceRedazionale=16A03481&art.data-PubblicazioneGazzetta=2016-05-10&art.idGruppo=0&art.idSottoArticolo1=10&art.idSottoArticolo=1&art.flagTipoArticolo

Non-commercial use only

APPENDICE III

Le scale di correzione insulinica: pro e contro

Vito Borzi

Consulente Internista/Diabetologo, CCD "Policlinico Morgagni", via del Bosco 105, Catania, Italia

Vari tipi di insulina e di schemi insulinici possono essere usati con efficacia per controllare la glicemia nei pazienti ambulatoriali. Ma la terapia insulinica durante il ricovero ospedaliero richiede grande flessibilità per adeguarsi rapidamente alle variazioni cliniche del paziente e/o alle situazioni cui il paziente ricoverato è sottoposto¹ (Tabelle 1 e 2), per cui è preferibile in questi casi utilizzare il regime basal-bolus. La terapia deve seguire uno schema programmato, da aggiornare sulla base del monitoraggio glicemico, cui si può eventualmente aggiungere un algoritmo di correzione che si basa sulla glicemia rilevata al momento dell'iniezione, in maniera da evitare picchi ipo o iperglicemici. Ancora una volta bisogna enfatizzare che il sistema *sliding scale insulin* (SSI) debba essere completamente abbandonato, in quanto questo regime costituisce un approccio *reattivo*. Viene trattata l'iperglicemia presente senza, tuttavia, prevenirla e non tiene conto dei diversi componenti della secrezione insulinica, per cui non ne rappresenta una sostituzione fisiologica, come invece la terapia insulinica deve essere. Utilizzando questo schema la somministrazione di insulina viene interrotta al raggiungimento di valori glicemici posti al di sotto di un determinato livello, al di sopra del quale sono indicate dosi crescenti di insulina rapida. La somministrazione di insulina avviene senza alcun rapporto con i pasti o con la eventuale somministrazione di altra insulina. Essi non coprono le necessità basali di insulina e, soprattutto nei pazienti insulinopenici, favoriscono la comparsa di episodi ipo ed iperglicemici.¹ Tale schema

terapeutico innesca un circolo vizioso con ipoglicemie (dopo la somministrazione dell'insulina) e iperglicemie (dopo il trattamento delle crisi ipoglicemiche) e susseguenti nuove ipoglicemie, specialmente fra i pazienti con maggiore insulino sensibilità. Pertanto, al massimo, questo schema potrebbe trovare ragione d'essere solamente come sistema di correzione dell'iperglicemia in maniera tempestiva in quei casi in cui il controllo del diabete è affidato solamente alle norme dietetiche. Invece lo schema basal-bolus è disegnato per prevenire l'iperglicemia. Nel trial RABBIT 2,² la *sliding scale* è stata confrontata con la somministrazione basal-bolus. Nel gruppo in basal-bolus, il 67% dei pazienti raggiungeva il target glicemico <140 mg/dl, mentre questo era raggiunto solamente dal 38% dei pazienti in SSI, senza significative differenze nella frequenza delle ipoglicemie fra i due gruppi di trattamento. Inoltre, quando alla fine dello studio, il gruppo in SSI veniva passato a terapia basal-bolus, raggiungeva in pochi giorni il target glicemico. Nello Studio FADOI³ invece, il gruppo in *sliding scale* presentava una maggiore incidenza di ipoglicemie, rispetto al gruppo basal-bolus.

Nel regime basal-bolus vi sono tre componenti: l'insulina basale, che provvede a coprire quella che è la fisiologica secrezione continua di insulina e che sopprime il rilascio di glucosio da parte del fegato durante la notte e nel periodo interprandiale. Tale insulina, se correttamente dosata, non dovrebbe causare ipoglicemia neanche quando ai pazienti viene sospesa l'alimentazione orale. Ricordo che il dosaggio dell'insulina basale viene regolata in base ai valori della glicemia mattutina e che è preferibile oggigiorno utilizzare gli analoghi (soprattutto Glargine, Degludec e Glargine 300 perché sono senza picco e coprono bene le 24 h).⁴⁻⁹ C'è poi l'insulina somministrata ai pasti e che serve a compensare il fisiologico incremento glicemico postprandiale. L'utilizzo degli analoghi ha ridotto il rischio delle ipoglicemie, in quanto, potendosi somministrare subito prima e subito dopo i pasti, ha eliminato il problema del timing dei pasti in ospedale, che non era realisticamente mai realizzabile.¹⁰⁻¹² La somministrazione di tale insulina

Corrispondente: Vito Borzi, Consulente Internista/Diabetologo, CCD "Policlinico Morgagni", via del Bosco 105, Catania, Italia
E-mail: dott.vitoborzi@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright V. Borzi, 2018
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):174-178

dovrebbe essere sospesa o ridotta, allorché i pazienti sono in nutrizione parenterale o allorché la glicemia sia inferiore a 70 mg/dl. C'è poi l'insulina di correzione, il cui intendo è quello di correggere eventuali valori glicemici al di fuori del range desiderato. Così come per l'insulina prandiale, anche i boli di correzione vanno fatti con analoghi rapidi. Vedremo successivamente come determinare i boli di correzione e in base a quali criteri.

Allorché si avvia una terapia insulinica sottocutanea, la prima tappa deve essere quella di determinare il fabbisogno insulinico giornaliero. Questo può essere stabilito in base a: i) dose totale di insulina somministrata a domicilio se il paziente era già in terapia insulinica. In questo caso, se il controllo glicemico era adeguato, è possibile mantenere le stesse dosi; ma se il paziente non era ben compensato, oppure presenta dei fattori che possano far aumentare il fabbisogno in-

sulinico, come flogosi, malattie severe, l'utilizzo di corticosteroidi etc, allora bisognerà aumentare le dosi di insulina; ii) peso corporeo e caratteristiche del paziente per i pazienti che sono insulin naive. In questo caso l'insulina può essere iniziata con abbastanza sicurezza, alle dosi di 0,3-0,6 U/Kg di peso corporeo. La dose più bassa è raccomandata per i pazienti magri e per quelli con insufficienza renale, mentre la dose più alta è raccomandata per i pazienti obesi, con malattie severe o in terapia steroidea. Anche nel caso di pazienti nuovi alla terapia insulinica, molti autori suggeriscono di iniziare con la dose più bassa, per poi aggiustarla nei giorni successivi¹³⁻¹⁶ (Tabella 3).

È importante sottolineare che tutti questi calcoli servono solo per dare al clinico un modo sicuro e razionale per iniziare la terapia. Più importante di questi calcoli è chiaramente l'attenta vigilanza del paziente e le modifiche che possono seguire. Infatti il paziente

Tabella 1. Problemi della terapia insulinica in ospedale.

- Orario dei pasti
- Arrivo dei pasti irregolari
- Difficoltà della somministrazione 30' prima
- Improvvise necessità di annullamento del pasto
- Modifiche della terapia
- Variazioni cliniche improvvise
- Imprevedibilità dell'assunzione alimentare
- Vomito

Tabella 2. Condizioni favorenti l'ipoglicemia in diabetici ricoverati in trattamento insulinico programmato.

- Improvvisa necessità di digiuno o riduzione dell'introito alimentare
- Interruzione della nutrizione enterale
- Sospensione della nutrizione parenterale o infusione con glucosio
- Somministrazione di insulina non seguita dall'alimentazione
- Riduzione del dosaggio di corticosteroidi

Tabella 3. Dose iniziale in pazienti naive all'insulina.

| Stima della dose giornaliera totale in pazienti naive all'insulina | Caratteristiche del paziente |
|--|---|
| 0,3 U/Kg di peso corporeo | Paziente sottopeso Malnutrito Anziano Insufficienza renale A rischio di ipoglicemia |
| 0,4 U/Kg di peso corporeo | Normopeso |
| 0,5 U/Kg di peso corporeo | Sovrappeso |
| ≥0,6 U/Kg di peso corporeo | Obeso Con malattie severe Con febbre In terapia steroidea |

ospedalizzato è un paziente dinamico con modifiche anche rapide delle condizioni cliniche, della severità della malattia, dell'introito calorico, della terapia farmacologica, tutti fattori che possono condizionare la sensibilità all'insulina e quindi il controllo glicemico. La presenza di fattori di rischio per ipo o iperglicemia devono aumentare la cautela e l'attenzione nella prescrizione insulinica, con aumenti della dose giornaliera calcolata se il paziente è a rischio di iperglicemia, o riduzioni se a rischio di ipoglicemia.

Una volta calcolato il fabbisogno insulinico giornaliero, va deciso come somministrarlo. Del fabbisogno insulinico giornaliero calcolato somministrarne: i) il 40-50% come basale; ii) il restante 50-60% come boli prandiali suddivisi in parti uguali ai 3 pasti principali (o il 20-40-40% rispettivamente a colazione, pranzo e cena). Se l'introito nutrizionale viene interrotto o marcatamente ridotto la quota insulinica prandiale/nutrizionale deve essere ridotta in modo proporzionale.^{13,14}

E veniamo al problema del bolo di correzione, che non deve assolutamente essere confuso con Sliding Scale Insulin. La determinazione del bolo di correzione dipende esclusivamente dalla sensibilità all'insulina, che è puramente individuale, ma che subisce pure interferenze dallo stato clinico del paziente. Molti medici determinano il bolo di correzione in base al valore della glicemia; ma la vera determinazione del bolo è legata alla sensibilità individuale del soggetto, sensibilità che non è sempre la stessa per ogni individuo, perchè nel tempo e/o in base a situazioni cliniche o metaboliche variate, può modificarsi nel senso di un suo aumento o di una sua riduzione.

In genere vengono suggerite dosi di correzione variabili tra 1-4 U per ogni incremento di 50 mg/dl in più rispetto a 150 mg/dl sulla base del livello supposto di insulino-sensibilità.^{17,18} È peraltro possibile calcolare la dose di correzione in modo più preciso identificando il *fattore di sensibilità insulinica* di ciascun paziente definito anche *fattore di correzione*. Il *fattore di correzione* (FC) indica di quanto cala la glicemia in mg/dl dopo la somministrazione di 1 UI di insulina rapida. Nella pratica clinica esso si ottiene dividendo il numero fisso 1500 (per chi usa insulina regolare o per

persone estremamente insulino resistenti) o 1800 (per chi usa analogo rapido o estremamente insulino sensibile) per il fabbisogno insulinico giornaliero totale individuato per quel paziente.¹⁹ Il FC viene utilizzato per calcolare il bolo di correzione, cioè le unità di insulina da aggiungere o togliere alla dose di insulina programmata quando la glicemia preprandiale è superiore o inferiore all'obiettivo glicemico previsto per quel paziente. La dose di insulina di correzione si calcola dividendo per il fattore di correzione la differenza tra glicemia riscontrata e glicemia ideale per quel paziente (Tabella 4).

La sensibilità all'insulina può essere stimata in base alla dose totale giornaliera di insulina del soggetto in questione, nel senso che meno insulina il soggetto utilizza, maggiore è la sua sensibilità all'insulina. Ma oltre alle dose totali giornaliere, anche il peso dovrebbe essere preso in esame, nel senso che un soggetto obeso dovrebbe avere una sensibilità insulinica minore rispetto ad un soggetto magro o normopeso. Ma in un soggetto ricoverato, altri parametri possono inficiare la sua sensibilità all'insulina, come per esempio la severità della sua malattia, la malnutrizione, le comorbidità, la febbre etc; ma di questi, negli algoritmi normalmente utilizzati per il calcolo del bolo di correzione, non se ne trova traccia.

La dose di correzione va somministrata come insulina ad azione rapida in aggiunta alla dose prandiale programmata, allo scopo di correggere una eventuale iperglicemia preprandiale. Se la glicemia preprandiale è inferiore al target desiderato, la dose supplementare va sottratta alla dose prandiale programmata.

Per ridurre il rischio di errori nel calcolo della dose di insulina di correzione è consigliabile ricorrere ad algoritmi di correzione *standardizzati*. Ne esistono diversi in letteratura, che differiscono per target glicemico e per scale di correzione.²⁰⁻²² In Tabella 5 viene riportato un esempio di algoritmo che permette di scegliere in base al peso e/o al fabbisogno insulinico del paziente.²²

Ma l'utilizzo di queste formule o algoritmi forniscono solamente modelli generalizzabile e non ci mettono al sicuro da eventuali insuccessi o rischi. Come già detto ogni soggetto risponde in maniera diversa da

Tabella 4. Dose di correzione.

| | Uso di insulina regolare o paziente insulino-resistente | Uso di analogo o paziente insulino sensibile |
|---|---|---|
| Calcola il fattore di correzione | 1500 diviso per la Dose Totale Giornaliera (DTG) (esempio, se DTG=50 unità, FC=1500/50=30, cioè mediamente 1 U di insulina ridurrà la glicemia di 30 mg/dl) | 1800 diviso per la Dose Totale Giornaliera (DTG) (esempio, se DTG=50 unità, FC=1800/50=36, cioè mediamente 1 U di insulina ridurrà la glicemia di 36 mg/dl) |
| Determina la dose di insulina di correzione | $\frac{\text{Glicemia misurata} - \text{Glicemia target}}{\text{Fattore di correzione}}$ | $\frac{\text{Glicemia misurata} - \text{Glicemia target}}{\text{Fattore di correzione}}$ |

Tabella 5. Dose aggiuntiva di insulina (UI).

| Glicemia pre prandiale (mg/dL) | <40 UI/ die o <60 Kg di peso corporeo | 40-80 UI/die o 60-90 Kg di peso corporeo | >80 UI/die o >90 Kg di peso corporeo |
|--------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
| <80 | -1 | -1 | -2 |
| 80-129 | 0 | 0 | 0 |
| 130-149 | 0 | 1 | 1 |
| 150-199 | 1 | 1 | 2 |
| 200-249 | 2 | 3 | 4 |
| 250-299 | 3 | 5 | 7 |
| 300-349 | 4 | 7 | 10 |
| >349 | 5 | 8 | 12 |

un altro ed inoltre le variabili che intervengono nella determinazione della sensibilità insulinica sono molteplici, molte delle quali ancora sconosciute. Nella valutazione del fabbisogno insulinico e del fattore di correzione è necessario tenere conto della probabile evoluzione dei fattori che possano modificarlo, in maniera tale da ridurlo (in caso di ottimizzazione del controllo glicemico e miglioramento del processo di base o delle complicazioni o delle riduzioni delle terapie con catecolamine o steroidi), oppure da aumentarlo (in caso di febbre-infezione, impiego di catecolamine o steroidi, inizio di nutrizione enterale o parenterale). È quindi necessario che il medico sia ancora un *Clinico*, che sappia valutare il paziente nella sua complessità e unità e che quindi sappia prendere le decisioni più sagge per il suo benessere, riducendo al minimo il rischio di complicanze.

Bibliografia

- Borzi V. Il controllo dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato non-critico : stop alla sliding scale! Il Giornale AMD, 2013; 16: 287-293
- 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;2181-2186
- Borzi V, Frasson S, Gussoni G, Di Lillo M, Gerloni R, Augello G, Gulli G, Ceriello G, Solerte B, Bonizzoni E, Fontanella A for the Research Department of FADOI. Risk factors for hypoglycemia in patients with type 2 diabetes, hospitalized in internal medicine wards: Findings from the FADOI-DIAMOND study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016;115: 24-30
- Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Hallé JP, Donley D, Mecca T: A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1666-1671
- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA; U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:639-643
- Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S, Owens DR, Bolli GB, Fanelli CG: Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care* 2007; 30:2447-2452
- Garber AJ, King AB, Del Prato S et al. Insulin degludec, an ultralongacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1498-1507
- Sorli C., Warren M., Oyer D., e al. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials. *Drugs Aging*. 2013; 30:1009-1018
- Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S & Yki-Järvinen H 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, Obesity and Metabolism* 2015; 17: 859-867
- Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L: Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:583-588
- Garg S, Ampudia-Blasco FJ, Pfohl M: Rapid-acting insulin analogues in basal-bolus regimens in type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2010;16:486-505
- Bode BW: Use of rapid-acting insulin analogues in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: insulin pump therapy versus multiple daily injections. *Clin Ther* 2007; 29 (Suppl. D):S135-S144
- Schnipper JL, Ndumele CD, Liang CL, Pendergrass ML: Effects of a subcutaneous insulin protocol, clinical education, and computerized order set on the quality of inpatient management of hyperglycemia: results of a clinical trial. *J Hosp Med* 2004; 4:16-27

14. Maynard G, Lee J, Phillips G, Fink E, Renvall M: Improved inpatient use of basal insulin, reduced hypoglycemia, and improved glycemic control: effect of structured subcutaneous insulin orders and an insulin management algorithm. *J Hosp Med* 2009; 4:3-15
15. Talley MH, Hill AA, Steadmsn L, Hess MA. Changes in the treatment of inpatient hyperglycemia: what every nurse practitioner should know about the 2012 standards of care. *J American Academy of nurse practitioners* 2012; 24: 683-689.
16. Dombrowski NC, Karounos DG. Pathophysiology and management strategies for hyperglycemia for patients with acute illness during and following a hospital stay. *Metabolism Clinical Experimental* 2013; 62: 326-336
17. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2016 AMD SID. www.standarditaliani.it
18. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 355: 1903-1911
19. Walsh J, Roberts R. *Pumping insulin* (4th edition). San Diego: Torrey Pines Press, 2006.
20. Clement S, Braihwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 553-591.
21. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosioborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (1): 16-38.
22. Perez A, Ciardullo AV. Gestione dell'iperglicemia in ambiente ospedaliero, 2010. pp. 1-52. Casa editrice Europa Press.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell' *Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell' *Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.
Parole totali: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicfcr.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.464340
F: +39.0382.34872



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

Editore: PAGEPress srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5,
27100 Pavia, Italy
www.pagepress.org

Publicato: aprile 2018.