AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS & AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY – LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO INTEGRATO DEL DIABETE MELLITO – 2015–2018

Yehuda Handelsman, MD, FACP, FACE, FNLA¹; Zachary T. Bloomgarden, MD, MACE²; George Grunberger, MD, FACP, FACE³; Guillermo Umpierrez, MD, FACP, FACE⁴; Robert S. Zimmerman, MD, FACE⁵; Timothy S. Bailey, MD, FACP, FACE, ECNU⁶; Lawrence Blonde, MD, FACP, FACE⁷; George A. Bray, MD, MACP, MACE⁸; A. Jay Cohen, MD, FACE, FAAP⁹; Samuel Dagogo-Jack, MD, DM, FRCP, FACE¹⁰; Jaime A. Davidson, MD, FACP, MACE¹¹; Daniel Einhorn, MD, FACP, FACE¹²; Om P. Ganda, MD, FACE¹³; Alan J. Garber, MD, PhD, FACE¹⁴; W. Timothy Garvey, MD¹⁵; Robert R. Henry, MD¹⁶; Irl B. Hirsch, MD¹⁷; Edward S. Horton, MD, FACP, FACE¹⁸; Daniel L. Hurley, MD, FACE¹⁹; Paul S. Jellinger, MD, MACE²⁰; Lois Jovanovič, MD, MACE²¹; Harold E. Lebovitz, MD, FACE²²; Derek LeRoith, MD, PhD, FACE²³; Philip Levy, MD, MACE²⁴; Janet B. McGill, MD, MA, FACE²⁵; Jeffrey I. Mechanick, MD, FACP, FACE, FACN, ECNU²⁶; Jorge H. Mestman, MD²⁷; Etie S. Moghissi, MD, FACP, FACE, FACN, ECNU²⁶; Eric A. Orzeck, MD, FACP, FACE²⁹; Rachel Pessah-Pollack, MD, FACP, FACE³⁰; Paul D. Rosenblit, MD, PhD, FACP, FACE³¹; Aaron I. Vinik, MD, PhD, FCP, MACP, FACE³²; Kathleen Wyne, MD, PhD, FNLA, FACE³³; Farhad Zangeneh, MD, FACP, FACE³⁴

ENDOCRINE PRACTICE Vol 21 (Suppl 1) April 2015

Copyright © 2015 AACE

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS & AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY – DOCUMENTO DI CONSENSO SU UN ALGORITMO DI TRATTAMENTO INTEGRATO PER IL DIABETE MELLITO TIPO 2 RACCOMANDAZIONI OPERATIVE 2018

Alan J. Garber, MD, PhD, FACE¹; Martin J. Abrahamson, MD²; Joshua I. Barzilay, MD, FACE³; Lawrence Blonde, MD, FACP, FACE⁴; Zachary T. Bloomgarden, MD, MACE⁵; Michael A. Bush, MD⁶; Samuel Dagogo-Jack, MD, FACE⁷; Ralph A. DeFronzo, MD⁸; Daniel Einhorn, MD, FACP, FACE⁹; Vivian A. Fonseca, MD, FACE¹⁰; Jeffrey R. Garber, MD, FACP, FACE¹¹; W. Timothy Garvey, MD, FACE¹²; George Grunberger, MD, FACP, FACE¹³; Yehuda Handelsman, MD, FACP, FNLA, FACE¹⁴; Irl B. Hirsch, MD¹⁵; Paul S. Jellinger, MD, MACE¹⁶; Janet B. McGill, MD, FACE¹⁷; Jeffrey I. Mechanick, MD, FACN, FACP, FACE, ECNU¹⁸; Paul D. Rosenblit, MD, PhD, FNLA, FACE¹⁹; Guillermo Umpierrez, MD, FACP, FACE²⁰

ENDOCRINE PRACTICE Vol 24 No. 1 Gennaio 2018

Copyright © 2017 AACE

Traduzione e adattamento italiano a cura di Italian AACE Chapter con il supporto di Associazione Medici Endocrinologi



Affiliazioni

Autori del documento 2015

- Medical Director & Principal Investigator, Metabolic Institute of America, President, American College of Endocrinology, Tarzana, California;
- ²Clinical Professor, Mount Sinai School of Medicine, Editor, Journal of Diabetes, New York, New York;
- ³Chairman, Grunberger Diabetes Institute, Clinical Professor, Internal Medicine and Molecular Medicine & Genetics, Wayne State University School of Medicine, Bloomfield Hills, Michigan;

 ⁴Professor of Medicine, Emory University School of Medicine, Director,
- Endocrinology Section, Grady Health System, Atlanta, Georgia;
- Strice Chairman Endocrinology, Director, Cleveland Clinic Diabetes Center, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio;
- ⁶Clinical Associate Professor, UCSD School of Medicine, Director, AMCR Institute, Escondido, California:
- ⁷Director, Ochsner Diabetes Clinical Research Unit, Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Ochsner Medical Center, New Orleans, Louisian
- ⁸Boyd Professor and Professor of Medicine, Pennington Center, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana;
- Medical Director, The Endocrine Clinic, P.C., Memphis, Tennessee;
- ¹⁰A.C. Mullins Professor & Director, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University of Tennessee Health Science Center, Memphis,
- 11 Clinical Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Touchstone Diabetes
 Center, The University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, Texas;
- ¹²Immediate Past President, American College of Endocrinology, Past-President, American Association of Clinical Endocrinologists, Medical Director, Scripps Whittier Diabetes Institute, Clinical Professor of Medicine, UCSD, Associate Editor, Journal of Diabetes, Diabetes and Endocrine Associates, La Jolla, California:
- ¹³Senior Physician and Director, Lipid Clinic, Joslin Diabetes Center, Associate
- Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts;

 ¹⁴Professor, Departments of Medicine, Biochemistry, and Molecular Biology, and Molecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas;
- ¹⁵Professor and Chair, Department of Nutrition Sciences, University of Alabama at Birmingham, Director, UAB Diabetes Research Center, Mountain Brook, Alabama;
- ¹⁶Professor of Medicine, UCSD, Chief, Section of Diabetes, Endocrinology &
- Metabolism, VA San Diego Healthcare System, San Diego, California; ¹⁷Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle,
- ¹⁸Senior Investigator, Joslin Diabetes Center, Professor of Medicine, Harvard Medical School, Brookline, Massachusetts
- ¹⁹Assistant Professor of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota;
- ²⁰Professor of Clinical Medicine, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, Florida, The Center for Diabetes & Endocrine Care, Hollywood, Florida;
- ²¹Physician Consultant, Sansum Diabetes Research Institute, Clinical Professor of Medicine, Keck School of Medicine of USC, Attending Physician, Santa Barbara County Health Care Services, Adjunct Professor Biomolecular Science and Engineering and Chemical Engineering, University of California Santa Barbara, Santa Barbara, California:
- ²²Professor of Medicine, State University of New York Health Science Center at Brooklyn, Staten Island, New York;
- ²³ Director of Research, Division of Endocrinology, Diabetes and Bone Diseases, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York;
- ²⁴Clinical Professor of Medicine, University of Arizona College of Medicine, Banner
- Good Samaritan Multispecialty Group, Phoenix, Arizona; ²⁵Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism & Lipid Research,
- Washington University, St. Louis, Missouri;

 ²⁶Clinical Professor of Medicine, Director, Metabolic Support, Division of Endocrinology, Diabetes, and Bone Disease, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York;
- ²⁷Professor of Medicine and Obstetric and Gynecology, Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, California;
- ²⁸Clinical Associate Professor, University of California Los Angeles, Marina Del Ray, California;
- ²⁹Endocrinology Associates, Houston, Texas;
- ⁰Assistant Clinical Professor, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, ProHealth Care Associates, Division of Endocrinology, Lake Success, New
- ³¹Clinical Professor, Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, University California Irvine School of Medicine, Irvine, California, Co-Director, Diabetes Out-Patient Clinic, UCI Medical Center, Orange, California, Director & Principal Investigator, Diabetes/Lipid Management & Research Center, Huntington Beach, California;
- ³²Professor of Medicine/Pathology/Neurobiology, Director of Research & Neuroendocrine Unit, Eastern Virginia Medical Center, The Strelitz Diabetes Center, Norfolk, Virginia;
- ³³Weill Cornell Medical College, Houston Methodist Hospital, Houston, Texas;
- ³⁴Endocrine, Diabetes & Osteoporosis Clinic, Sterling, Virginia

Note all'edizione 2018

Questo documento rappresenta la posizione ufficiale dell'American Association of Clinical Endocrinologists e dell'American College of Endocrinology. In assenza di studi clinici randomizzati controllati o di specifiche indicazioni dell'FDA per problemi di pratica clinica, gli esperti clinici del gruppo di lavoro hanno utilizzato il loro giudizio ed esperienza clinica. È stato fatto ogni

Autori del documento 2018:

- Chairman, Professor, Departments of Medicine, Biochemistry, and Molecular Biology, and Molecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine,
- Beth Israel Deaconess Medical Center, Department of Medicine and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts;
- Division of Endocrinology Kaiser Permanente of Georgia and the Division of
- Endocrinology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; Director, Ochsner Diabetes Clinical Research Unit, Frank Riddick Diabetes Institute, Department of Endocrinology, Ochsner Medical Center, New Orleans, Louisiana
- Clinical Professor, Mount Sinai School of Medicine, Editor, the Journal of Diabetes, New York, New York;
- Clinical Chief, Division of Endocrinology, Cedars-Sinai Medical Center, Associate Clinical Professor of Medicine, Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California;
- A.C. Mullins Professor & Director, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University of Tennessee Health Science Center, Memphis,
- Professor of Medicine, Chief, Diabetes Division, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas;
- Past President, American College of Endocrinology, Past-President, American Association of Clinical Endocrinologists, Medical Director, Scripps Whittier Diabetes Institute, Clinical Professor of Medicine, UCSD, Associate Editor, Journal of Diabetes, Diabetes and Endocrine Associates, La Jolla, California;
- Professor of Medicine and Pharmacology, Tullis Tulane Alumni Chair in Diabetes, Chief, Section of Endocrinology, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana;
- Endocrine Division, Harvard Vanguard Medical Associates, Division of Endocrinology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts;
- Professor and Chair, Department of Nutrition Sciences, University of Alabama at Birmingham, Director, UAB Diabetes Research Center, Mountain Brook, Alabama;
- 13. Chairman, Grunberger Diabetes Institute, Clinical Professor, Internal Medicine and Molecular Medicine & Genetics, Wayne State University School of Medicine. Professor, Internal Medicine, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Visiting Professor, Internal Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic, Immediate Past President, American Association of Clinical Endocrinologists, Chancellor, American College of Endocrinology;
- Medical Director & Principal Investigator, Metabolic Institute of America, Chair, AACE Diabetes Scientific Committee, Tarzana, California;
- Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington;
- Professor of Clinical Medicine, University of Miami, Miller School of Medicine,
- Miami, Florida, The Center for Diabetes & Endocrine Care, Hollywood, Florida; Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism & Lipid Research, Washington University, St. Louis, Missouri;
- Clinical Professor of Medicine, Director, Metabolic Support, Division of Endocrinology, Diabetes, and Bone Disease, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York;
- Clinical Professor, Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism University of California Irvine School of Medicine, Irvine, California, Co-Director, Diabetes Out-Patient Clinic, UCI Medical Center, Orange, California, Director & Principal Investigator, Diabetes/Lipid Management & Research
- Center, Huntington Beach, California;

 Professor of Medicine, Emory University School of Medicine, Director, Endocrinology Section, Grady Health System, Atlanta, Georgia

sforzo per raggiungere il consenso fra i membri del comitato. I position statement hanno lo scopo di fornire una guida clinica, ma non devono essere considerati prescrittivi per qualunque paziente e non possono sostituire il giudizio clinico.

Note all'edizione 2015

Le linee guida per la pratica clinica dell'American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology sono dichiarazioni sviluppate sistematicamente per aiutare i professionisti in ambito sanitario nel processo decisionale medico in situazioni cliniche specifiche. La maggior parte del contenuto si basa su revisioni della letteratura. Nelle aree di incertezza è stato applicato il giudizio clinico. Queste linee guida sono un documento operativo che riflette lo stato dell'arte al momento della pubblicazione e sono pertanto necessarie revisioni periodiche. I medici sono invitati a impiegare sempre queste informazioni in associazione al loro giudizio clinico, perché le raccomandazioni presentate possono non essere adeguate a specifiche condizioni. Inoltre, qualunque decisione clinica deve essere presa alla luce delle risorse localmente disponibili e delle circostanze e preferenze del singolo paziente.

Note all'edizione italiana

Del documento 2015 è stata fatta la traduzione delle raccomandazioni operative e il documento 2018 è stato tradotto integralmente. Nella stesura del documento italiano l'AACE Chapter Italia ha integrato le LG AACE con le informazioni necessarie a renderlo pienamente fruibile nella pratica clinica italiana. Tale intervento si è reso necessario, in particolare, a proposito della disponibilità dei farmaci e della loro rimborsabilità sulla base delle disposizioni AIFA. Sono state inoltre citate e commentate, in caso di rilevante discordanza, le raccomandazioni contenute nei principali documenti di consenso italiani e internazionali.

La stesura del documento italiano a cura di Italian AACE Chapter è stata curata da:

- Silvia Acquati, UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forli;
- Roberto Attanasio, Ambulatorio di Endocrinologia, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano;
- Giorgio Borretta, SC di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale S Croce e Carle, Cuneo;
- Davide Brancato, UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, Ospedale di Partinico, ASP Palermo;
- Marco Caputo, Ospedale Classificato Villa Salus, Venezia Mestre;
- Marco Chianelli, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM);
- Carmela Coccaro, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM);

- Olga Eugenia Disoteo, SSD Diabetologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano;
- Alessandra Fusco, specialista ambulatoriale diabetologo presso ASL Avellino;
- Lorenza Gagliardi, UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forlì;
- Silvia Galasso, SOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, ASUI, Udine;
- Vito Angelo Giagulli, Unità Territoriale di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Presidio di Assistenza Territoriale "F Jaia", Conversano AUL/BA;
- Edoardo Guastamacchia, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari;
- Damiano Gullo, UOC Endocrinologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Catania;
- Maurizio Nizzoli, UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forli;
- Agostino Paoletta, Endocrinologia e Diabetologia, ULSS 6 Euganea, Padova;
- Enrico Papini, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM);
- Barbara Pirali, Ambulatori Endocrinologia e Diabetologia, Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA);
- Vincenzo Provenzano, UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, Ospedale di Partinico, ASP Palermo;
- Achiropita Pucci, Endocrinologia, Distretto "Valle Crati". ASP di Cosenza;
- Silvio Settembrini, Servizio di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, DS 26, Unità di Nefro-Diabetologia, UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale dei Pellegrini, Napoli;
- Emanuele Spreafico, Diabetologia ed Endocrinologia, ASST di Monza - Presidio di Desio;
- Francesco Tassone: SC di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale S Croce e Carle, Cuneo;
- Elena Tortato, UOS Diabetologia, ASUR Marche, AV 4, Fermo;
- Vincenzo Triggiani, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi Aldo Moro, Policlinico di Bari, Università di Bari.

ABBREVIAZIONI

AACE = American Association of Clinical Endocrinologists

ABCD = Association of British Clinical Diabetologists

ABI = ankle-brachial index (indice braccio-caviglia)

ACC = American College of Cardiology

ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ACCORD-BP = ACCORD Blood Pressure

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina

ACE-I = ACE-inibitori

ACE = American College of Endocrinology

ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices

ACR = rapporto albumina-creatinina

ADA = American Diabetes Association

ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular
Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled
Evaluation

AER = tasso di escrezione dell'albumina

AGI = inibitori alfa-glucosidasi

AHA = American Heart Association

AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco

AIM-HIGH = Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes

AMD = Associazione Medici Diabetologi

ApoB = apolipoproteina B

ARB = bloccante del recettore dell'angiotensina II

ASA = acido acetil-salicilico

ASCEND = A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes

ASCVD = malattia cardiovascolare aterosclerotica

BCR-QR = bromocriptina a veloce rilascio

BMI = indice di massa corporea

BRIGHT = Efficacy and Safety of Toujeo® Versus
Tresiba® in Insulin-Naive Patients With Type
2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With
Oral Antihyperglycemic Drug(s) ± GLP-1
Receptor Agonist

CANVAS = Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study

CCS = serie di casi consecutivi

CDC = Centers for Disease Control and Prevention

CDE = educatore certificato per il diabete

CGM = monitoraggio glicemico continuo

CHD = coronaropatia

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CPAP = ventilazione a pressione positiva continua

CPG = linee guida per la pratica clinica

CSII = infusione insulinica continua sottocutanea

CV = cardiovascolare

CVD = malattia cardiovascolare

CVD-REAL = Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors

DASH = Dietary Approaches to Stop Hypertension

DCCT = Diabetes Control and Complications Trial

DEVOTE = Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in

Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events

DIAD = Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetes

DKA = chetoacidosi diabetica

DM = diabete mellito

DM1 = diabete di tipo 1

DM2 = diabete di tipo 2

DPP-4 = dipeptidil-peptidasi 4

DPP-4-in = inibitore di DPP-4

DS = deviazione standard

DSME = educazione all'auto-controllo del diabete

DSPN = polineuropatia simmetrica distale

ECG = elettrocardiogramma

eGFR = velocità stimata di filtrazione glomerulare

ELIXA = Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With AVE0010 (Lixisenatide)

EMPA-REG OUTCOME = Empagliflozin,

Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

EPA = acido eicosapentaenoico

ESC = European Society of Cardiology

ESH = European Society of Hypertension

ESRD = nefropatia terminale

EXAMINE = Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome

EXSCEL = Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial

FDA = U.S. Food and Drug Administration

FGM = Flash Glucose Monitoring

FOURIER = Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk

FPG = glicemia a digiuno

GAD = decarbossilasi dell'acido glutammico

GDM = diabete gestazionale

GFR = velocità di filtrazione glomerulare

GI = gastrointestinale

GLP-1 = glucagon-like peptide 1

GLP-1 RA: agonisti del recettore GLP-1

HbA1c = emoglobina A1c

HBV = virus dell'epatite B

HDL-C = colesterolo legato a lipoproteina ad alta densità

HPS2-THRIVE = Heart Protection Study 2—

Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events

HR = hazard ratio (rapporto di rischio)

HRV = variabilità della frequenza cardiaca

IC95% = intervallo di confidenza al 95%

ICER = costo-efficacia incrementale

ICU = unità di cure intensive

IDF = International Diabets Federation

IFCC = International Federation of Clinical Chemistry

IFG = alterata glicemia a digiuno

IGT = intolleranza al glucosio

IIEF = International Index of Erectile Function

IMA = infarto miocardico acuto

IMPROVE-IT = Improved Reduction of Outcomes:

Vytorin Efficacy International Trial

IRC = insufficienza renale cronica

ISF = fattore di sensibilità all'insulina

ISO = International Organization for Standardization

ISPAD = International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes

JDRF = Juvenile Diabetes Research Foundation

JNC = Joint National Committee

KDIGO = The Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LC-IDMS = cromatografia liquida con diluizione isotopica e spettrometria di massa

LDL-C = colesterolo legato a lipoproteina a bassa densità

LDL-P = particelle di lipoproteina a bassa densità

LE = livello di evidenza

LEADER = Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results

LG = linee guida

Look AHEAD = Look Action for Health in Diabetes

MACE = event cardiaci avversi maggiori

MDI = terapia multi-iniettiva

MDRD = Modification of Diet in Renal Disease

MEN = neoplasia endocrina multipla

MIBG = metaiodo-benzil-guanidina

MLE = miglior livello di evidenza

MODY = diabete monogenico (maturity onset diabetes of the young)

MNRCT = metanalisi di studi prospettici non randomizzati o studi caso-controllo

MRCT = metanalisi di studi randomizzati controllati

MUGA = angio-scintigrafia multiunit

NA = non applicabile

NAFLD = steatosi epatica non alcolica

NCEP = National Cholesterol Education Program

ND = non disponibile

N-E = assenza di evidenza

NICE = National Institute for Clinical Excellence

NIDDK = National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases

NNT = number needed to treat

NPH = neutra protamina Hagedorn

NRCT = studio controllato non randomizzato

NS = non significativo

OGTT = test di tolleranza orale al glucosio

 $\mathbf{OR} = \mathbf{Odds} \ \mathbf{Ratio}$

OSA = apnea ostruttiva del sonno

PA = pressione arteriosa

PAD = PA diastolica

PAS = PA sistolica

PCOS = sindrome dell'ovaio policistico

PCS = studio prospettico di coorte

PCSK9 = proprotein convertase subtilisin–kexin type 9 serine protease

PDE = fosfodiesterasi

PG = prostaglandina

POC = punto di cura

PPG = glicemia post-prandiale

PPSV = vaccino polisaccaridico pneumococcico

PTH = paratormone

 \mathbf{Q} = quesito clinico

QALY = quality adjusted life year

 \mathbf{R} = raccomandazione

RAAS = sistema renina-angiotensina-aldosterone

RCCS = studio retrospettivo caso-controllo

RCP = riassunto delle caratteristiche del prodotto

RCT = studio randomizzato controllato

RD = retinopatia diabetica

RT-CGM = monitoraggio glicemico continuo in tempo reale

SAVOR-TIMI = Effect of Saxagliptin on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Ischaemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes

SCALE = Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes

SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation

SCR = case report singoli

SFN = neuropatia delle piccole fibre

SFU = sulfanilurea

SGLT-2 = cotrasportatore sodio-glucosio tipo 2

SGLT-2-in = inibitore di SGLT-2

SID = Società Italiana di Diabetologia

SIEDP = Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

SIPREC = Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare

SISA = Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi

SMBG = auto-monitoraggio glicemico

SPRINT = Systolic Blood Pressure Intervention Trial

SS = studio di sorveglianza

SSN = Sistema Sanitario Nazionale

ST = studio trasversale

TDD = dose totale quotidiana

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin

TMN = terapia nutrizionale medica

TOSCA = Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial

TZD = tiazolidinedione

UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study

VADT = Veterans Affairs Diabetes Trial

VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor

VLDL = colesterolo legato a lipoproteina a densità molto bassa

Zn-T8 = trasportatore dello zinco

1. INTRODUZIONE

Queste linee guida per la pratica clinica (CPG) per il trattamento integrato del diabete mellito (DM) nella pratica clinica sono un aggiornamento dell'edizione AACE del 2011. Il mandato era fornire una guida pratica alla gestione del diabete che incorporasse la valutazione integrata del rischio micro- e macrovascolare (compresi, quindi, i fattori di rischio cardiovascolare, come lipidi, ipertensione e coagulazione) piuttosto che focalizzarsi sul solo controllo glicemico. Oltre agli aspetti già trattati nella precedente edizione 2011, questo aggiornamento offre nuove informazioni su vaccinazioni, rischio oncologico e trattamento di obesità, disturbi del sonno e depressione nei diabetici, come pure sui problemi relativi agli autisti o altre occupazioni a rischio di obesità e DM, in cui l'ipoglicemia può essere un pericolo per gli altri. È stato inoltre eseguito un aggiornamento e una revisione dei capitoli relativi al trattamento di ipertensione, nefropatia, ipoglicemia e terapia ipoglicemizzante. Gli obiettivi del trattamento nel 2015 pongono l'accento sulla gestione individualizzata di calo ponderale, terapia dell'iperglicemia, dislipidemia e ipertensione. Sono inoltre incentivati piani di trattamento personalizzati che tengano conto della sicurezza oltre che della semplice efficacia.

Queste linee guida propugnano un approccio globale nella consulenza per il trattamento del DM e suggeriscono al clinico di andare al di là del semplice controllo glicemico. Questo approccio integrato si basa sull'evidenza che sebbene i parametri del controllo glicemico (emoglobina glicata – HbA1c –, escursioni glicemiche post-prandiali – PPG –, glicemia a digiuno – FPG – e variabilità glicemica) abbiano un impatto sul rischio di complicanze microvascolari, di malattia cardio-vascolare (CVD), di mortalità e di qualità della vita, anche gli altri fattori influenzino fortemente gli esiti clinici nelle persone affette da DM.

Obiettivi di questa CPG sono fornire:

- una visione complessiva di un piano di cura integrato per endocrinologi e clinici che si prendono cura dei pazienti diabetici;
- una base di evidenze a supporto di soluzioni a problemi specifici della gestione del diabete;
- un documento che possa essere implementato elettronicamente per guidare il processo decisionale clinico nei pazienti con DM.

Per questo è stato compilato un riassunto operativo di 67 raccomandazioni di pratica clinica organizzate in 24 domande che coprono l'intero spettro della gestione del DM. Le raccomandazioni forniscono risposte - brevi ma accurate - a ciascuna domanda, mentre l'evidenza a loro sostegno è contenuta nell'appendice organizzata sulla base della stessa lista di domande e corredata dalla pertinente bibliografia. La struttura è concisa e non presenta in modo enciclopedico le pubblicazioni in letteratura, per evitare ridondanza e sovrapposizione con altri documenti relativi al DM (CPG e pubblicazioni basate sull'evidenza). Perciò sono citati lavori con livello di evidenza (LE) elevato (LE 1) come gli studi randomizzati e controllati (RCT) e le loro

metanalisi, ma, per brevità, vengono più spesso indicate le pubblicazioni derivate (LE 4) che raggruppano fonti con evidenza primaria (LE 1,2,3). La CPG ha pertanto **una funzione di sintesi**, complementare dei testi esistenti e delle altre CPG già pubblicate (comprese, ovviamente, quelle di AACE).

2. METODI

Il Consiglio Direttivo AACE ha richiesto un aggiornamento delle CPG AACE sul DM del 2011, giunte a scadenza nel 2014. La scelta dei copresidenti, degli estensori e dei revisori, come pure la logistica per la creazione di questa CPG basata sull'evidenza, sono state condotte in stretta conformità al protocollo AACE per la produzione standardizzata di CPG del 2010, aggiornato nel 2014 (figura 1; tabelle 1-4).

Tutti gli estensori sono soci AACE ed esperti accreditati nel campo della cura del DM. Questa CPG è stata rivista e approvata dagli estensori, da altri esperti invitati, dal Comitato AACE per le Pubblicazioni e dal Consiglio Direttivo AACE prima di essere inviata al processo di revisione esterno di *Endocrine Practice*. Tutti gli estensori hanno evidenziato i loro conflitti di interesse e attestato di non essere dipendenti di industrie

Le citazioni bibliografiche nel testo comprendono il numero progressivo, un descrittore numerico (p.e., LE 1, 2, 3, o 4), e un descrittore semantico (tabella 1). Le raccomandazioni sono basate sulla qualità delle evidenze (tabella 2), tutte accuratamente vagliate (tabella 3). Questa CPG è organizzata in quesiti clinici specifici e rilevanti (etichettati come "Q").

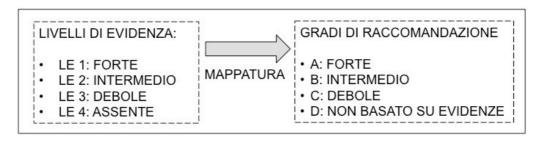
Le raccomandazioni (etichettate come "R1, R2, ecc") sono basate su importanza ed evidenza (gradi A, B, e C) o opinione di esperti se non esiste un'evidenza clinica conclusiva (grado D). Nel riassunto operativo viene fornito anche il miglior livello di evidenza (MLE), che corrisponde alla migliore evidenza riportata nell'appendice a seguire. La definizione delle evidenze è dettagliata nella figura 1 e tabella 1 (figura 1; tabelle 1-4). Al grado di raccomandazione e al MLE possono essere aggiunti commenti che riguardano eventuali fattori soggettivi rilevanti che possono aver influenzato il processo di attribuzione dei punteggi (tabella 4). I dettagli relativi a ogni raccomandazione possono essere ritrovati nella corrispondente sezione dell'appendice. Quindi, il processo che porta all'attribuzione di un punteggio e a una raccomandazione non è rigido, ma comprende una complessa integrazione da parte degli esperti di fattori oggettivi e soggettivi, intesi a riflettere un processo decisionale clinico ottimale per la vita reale e a migliorare la cura del paziente. Dove serve, sono fornite raccomandazioni multiple, in modo da lasciare una scelta al lettore.

Questo documento è concepito solo come linea guida. Le circostanze e le presentazioni dei pazienti reali possono variare e il trattamento clinico dell'individuo reale alla fine si deve basare su quello che rappresenta il miglior interesse per il singolo paziente, che comprende i contributi del paziente stesso e il giudizio clinico ponderato del clinico sul campo.

MANDATO E INCARICHI DEL GRUPPO DI LAVORO

RICERCA DELLA LETTERATURA ORIENTATA PER PROBLEMI CON ASSEGNAZIONE DI PUNTEGGI DI EVIDENZA

FORMULAZIONE DI RACCOMANDAZIONI



REVISIONE MULTI-LIVELLO

Figura 1. Metodologia 2010 per le linee guida di pratica clinica (CPG) dell'AACE. Le attuali CPG AACE sono orientate per problemi, con conseguente accorciamento del tempo di produzione, ricerca sulla letteratura di ampiezza intermedia, enfasi sulle evidenze che interessano al paziente, maggiore trasparenza del meccanismo di attribuzione dei punteggi all'evidenza intuitiva, incorporazione di fattori soggettivi nella mappatura delle raccomandazioni basate sull'evidenza, approcci alternativi a cascata, meccanismo di revisione celere a più livelli.

Protocollo 2010 dell'A	Tabella 1 merican Association of Clinical Endocrinologists per la produzione di linee guida per la
	pratica clinica
	Prima tappa: attribuzione del punteggio alle evidenze *
	(modificato da Endocr Pract 2010, 16: 270-283)
Descrittore numerico (livello di evidenza)	Descrittore semantico (metodologia di riferimento)
1	Metanalisi di studi randomizzati controllati (MRCT)
1	Studio randomizzato controllato (RCT)
2	Metanalisi di studi prospettici non randomizzati o studi caso-controllo (MNRCT)
2	Studio controllato non randomizzato (NRCT)
2	Studio prospettico di coorte (PCS)
2	Studio retrospettivo caso-controllo (RCCS)
3	Studio trasversale (ST)
3	Studio di sorveglianza (registri, sondaggi, studi epidemiologici) (SS)
3	Serie di casi consecutivi (CCS)
3	Case report singoli (SCR)
4	Assenza di evidenza (teoria, opinione, consenso, o revisione) (N-E)
*1 = evidenza forte; 2 =	evidenza intermedia; 3 = evidenza debole; 4 = assenza di evidenza.

Tabella 2

Protocollo 2010 dell'American Association of Clinical Endocrinologists per la produzione di linee guida per la pratica clinica

Seconda tappa: analisi dell'evidenza e dei fattori soggettivi

(da Endocr Pract 2010, 16: 270-83)

Disegno dello studio	Analisi dei dati	Interpretazione dei risultati
Correttezza delle premesse	Intenzione di trattamento	Generalizzabilità
Randomizzazione	Statistiche appropriate	Logica
Bias di selezione		Incompletezza
Appropriato uso del cieco		Validità
Uso di end-point surrogati (specialmente negli studi		
in campi inesplorati)		
Numerosità del campione (errore beta)		
Ipotesi nulla vs statistica Bayesiana		

Tabella 3

Protocollo 2010 dell'American Association of Clinical Endocrinologists per la produzione di linee guida per la pratica clinica

Terza tappa: forza delle raccomandazioni;

come differenti livelli di evidenza possono portare alla stessa forza di raccomandazione *

(da Endocr Pract 2010, 16: 270-83)

Miglior livello di evidenza	Impatto dei fattori soggettivi	Consenso dei 2/3	Aggiustamento	Forza della raccomandazione
1	Nessuno	Sì	Nessuno	A
2	Positivo	Sì	In su	A
2	Nessuno	Sì	Nessuno	В
1	Negativo	Sì	In giù	В
3	Positivo	Sì	In su	В
3	Nessuno	Sì	Nessuno	С
2	Negativo	Sì	In giù	С
4	Positivo	Sì	In su	С
4	Nessuno	Sì	Nessuno	D
3	Negativo	Sì	In giù	D
1,2,3,4	NA	No	In giù	D

^{*}Partendo dalla colonna di sinistra, miglior livello di evidenza (MLE), fattori soggettivi e consenso portano alla forza della raccomandazione nella colonna di destra. Quando i fattori soggettivi hanno impatto scarso o assente, allora il MLE porta direttamente alla forza della raccomandazione. Quando i fattori soggettivi hanno un forte impatto, allora la forza della raccomandazione può essere aumentata ("impatto positivo") o diminuita ("impatto negativo"). Se non si riesce a raggiungere il consenso dei 2/3 dei partecipanti, allora la forza della raccomandazione è D. NA = non applicabile (indipendentemente dalla presenza o assenza di forti fattori soggettivi, l'assenza del consenso dei 2/3 dei partecipanti rende obbligatoria la forza della raccomandazione di grado D).

Tabella 4

Protocollo 2010 dell'American Association of Clinical Endocrinologists per la produzione di linee guida per la pratica clinica

Quarta tappa: esempi di parametri che possono essere aggiunti alle raccomandazioni

(da Endocr Pract 2010, 16: 270-83)

Costo-efficacia

Analisi rischio-beneficio

Lacune di evidenza

Preferenze alternative del medico (opinioni in dissenso)

Raccomandazioni in alternativa ("a cascata")

Disponibilità di risorse

Fattori culturali

Rilevanza (evidenza che importa al paziente)

3. RIASSUNTO OPERATIVO DELLE RACCOMANDAZIONI

Questo algoritmo per il trattamento integrato dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2) è stato sviluppato allo scopo di dare al clinico una guida pratica che consideri il paziente nella sua integrità, con il suo spettro di rischi e complicanze, e con un approccio basato sulle evidenze. È ormai certo che il difetto della β-cellula pancreatica, che porta al progressivo deterioramento del controllo metabolico, ha inizio precoce e può essere presente prima della diagnosi di DM. Oltre a propugnare il controllo glicemico per ridurre le complicanze microvascolari, questo documento pone l'accento su obesità e prediabete come fattori di rischio per lo sviluppo di DM2 e complicanze macrovascolari. Inoltre, l'algoritmo presenta raccomandazioni per il controllo pressorio e della dislipidemia, i due fattori di rischio più importanti per lo sviluppo di malattia cardio-vascolare (CVD).

A partire dalla prima versione del 2013, l'algoritmo è stato aggiornato in relazione alla comparsa di nuove terapie, approcci terapeutici innovativi e importanti dati clinici. L'edizione 2018 comprende una sezione aggiornata sulle modifiche dello stile di vita e la trattazione di tutte le classi di farmaci approvati dall'FDA fino al dicembre 2017 per il trattamento di obesità, iperglicemia, dislipidemia e ipertensione.

Questo algoritmo è l'aggiornamento delle linee guida per la pratica clinica per il trattamento integrato del DM, edite nel 2015 da AACE e ACE. Il documento è strutturato in sezioni distinte che affrontano i seguenti argomenti: principi di base, stile di vita, obesità, prediabete, controllo glicemico con insulina e altri farmaci ipoglicemizzanti, trattamento dell'ipertensione, trattamento della dislipidemia. Alla fine è riportato un diagramma che riassume le caratteristiche di ogni classe di ipoglicemizzanti e i principi di base dell'algoritmo.

Principi

I principi sottesi all'algoritmo per la gestione integrata del DM2 sono i seguenti.

- 1. In tutti i pazienti con DM è essenziale l'ottimizzazione dello stile di vita. Si tratta di un processo multidimensionale, ininterrotto, che dovrebbe coinvolgere l'intero team assistenziale diabetologico. Tale sforzo collettivo non dovrebbe comunque ritardare l'inizio della terapia farmacologica: se necessario, questa può essere iniziata contemporaneamente all'intervento sullo stile di vita e modulata in relazione ai risultati di questo. La necessità di iniziare una terapia farmacologica non deve essere intesa come fallimento dell'intervento sullo stile di vita, ma come contributo al suo successo.
- 2. In tutti i pazienti con pre-diabete e DM2 che siano sovrappeso o obesi, bisogna mirare al calo ponderale. A questo scopo è necessario modificare lo stile di vita, con prescrizioni dietetiche (dieta sana ipocalorica), di attività fisica e comportamentali. Per il calo ponderale necessario a raggiungere gli obiettivi terapeutici nel pre-

- diabete e nel DM2, si può prendere in considerazione l'utilizzo di farmaci approvati per il trattamento cronico dell'obesità. L'obesità, infatti, è una malattia cronica ed è necessario un impegno a lungo termine per l'aderenza alle prescrizioni.
- 3. L'obiettivo di HbA1c deve essere individualizzato in relazione a diversi fattori: età, aspettativa di vita, comorbilità, durata del DM, rischio di ipoglicemia (e pericolo relativo dei suoi effetti), motivazione e aderenza del paziente. Si considera ottimale un obiettivo di HbA1c ≤ 6.5% se è raggiungibile in maniera conveniente e sicura, mentre in particolari situazioni può essere appropriato un obiettivo più alto, che può essere modificato nel tempo nel singolo paziente.
- 4. Gli obiettivi di controllo glicemico comprendono la glicemia a digiuno e post-prandiale valutati con l'auto-monitoraggio (SMBG).
- 5. La scelta terapeutica deve essere individualizzata in relazione alle caratteristiche specifiche sia del paziente che dei diversi farmaci. Le caratteristiche da prendere in considerazione sono l'efficacia ipoglicemizzante, il meccanismo d'azione, il rischio ipoglicemico, il rischio di incremento ponderale, altri effetti collaterali, la tollerabilità, la facilità d'uso, la probabilità di aderenza, il costo e la sicurezza (o la riduzione del rischio) in presenza di cardiopatia, nefropatia ed epatopatia.
- 6. La priorità è minimizzare il rischio di ipoglicemia, sia grave che non: è infatti un problema di sicurezza, aderenza e costo.
- 7. È prioritaria anche la necessità di minimizzare il rischio di incremento ponderale: nuovamente si tratta di un problema di sicurezza, aderenza e costo, ma anche di salute a lungo termine.
- 8. Il costo per l'acquisto iniziale dei farmaci rappresenta solo una frazione del costo totale della cura, che comprende anche la necessità di monitoraggio e il rischio di ipoglicemia e incremento ponderale. Sicurezza ed efficacia dovrebbero avere una priorità maggiore rispetto al costo del farmaco.
- 9. L'algoritmo stratifica la scelta terapeutica in relazione ai livelli iniziali di HbA1c. Fornisce una guida su quali terapie iniziare e quali aggiungere, ma rispetta le circostanze individuali che potrebbero portare a scelte differenti.
- 10. Di solito è necessario impiegare una terapia combinata, che dovrebbe prevedere l'uso di farmaci con meccanismi d'azione complementari.
- 11. Il trattamento integrato comprende le terapie antiipertensiva e ipolipemizzante e il trattamento delle comorbilità correlate.
- 12. Fino al raggiungimento della stabilizzazione, la valutazione di efficacia e sicurezza deve essere frequente (a cadenza trimestrale) e condotta con l'impiego di: HbA1c, SMBG (a digiuno e post-prandiale) o monitoraggio continuo della glicemia, registrazione di ipoglicemie (documentate o sospette), pressione arteriosa, assetto lipidico, effetti collaterali (incremento ponderale, ritenzione

di liquidi, deterioramento epatico o renale, CVD), comorbilità, altri parametri laboratoristici rilevanti, co-somministrazione di altri farmaci, complicanze diabetiche, fattori psico-sociali che influenzano la cura del paziente. Una volta raggiunti gli obiettivi, è accettabile un monitoraggio meno frequente.

- 13. Lo schema terapeutico deve essere il più semplice possibile, per ottimizzare l'aderenza.
- 14. Questo algoritmo comprende tutte le classi di farmaci approvati dall'FDA fino al dicembre 2017.

	Principi dell'algoritmo AACE/ACE per il trattamento integrato del DM2			
1	Le modifiche dello stile di vita (p.e. peso, esercizio, sonno, ecc.) sono la base di tutte le terapie			
2	Evitare l'ipoglicemia			
3	Evitare l'incremento ponderale			
4	Individualizzare tutti gli obiettivi glicemici (HbA1c, glicemia a digiuno e post-prandiale)			
5	L'HbA1c ottimale è ≤ 6.5%, o comunque il livello più vicino alla norma ottenibile con sicurezza			
6	Le scelte terapeutiche dipendono da valori iniziali di HbA1c, durata del diabete e grado di obesità			
7	La scelta della terapia deve essere in relazione allo stato cardiaco, cerebro-vascolare e renale			
8	Le comorbilità devono essere affrontate in modo integrato			
9	Raggiungere l'obiettivo al più presto, con correzioni progressive a intervalli ≤ 3 mesi			
10	La scelta della terapia deve comprendere facilità d'uso, convenienza e accessibilità			

Per una più agevole consultazione, le raccomandazioni per il trattamento integrato del diabete sono organizzate in modo da rispondere ai seguenti quesiti clinici:

- Q 1. Come indagare e diagnosticare il Diabete Mellito (DM)?
- Q 2. Come gestire il Pre-diabete?
- Q 3. Quali sono gli obiettivi glicemici del trattamento del DM?
- Q 4. Come raggiungere gli obiettivi glicemici nel diabete mellito tipo 2 (DM2)?
- Q 5. Come gestire la glicemia nel diabete mellito tipo 1 (DM1)?
- Q 6. Come gestire l'ipoglicemia?
- Q 7. Come gestire l'ipertensione arteriosa nei diabetici?
- Q 8. Come gestire la dislipidemia nei diabetici?
- O 9. Come gestire la nefropatia nei diabetici?
- Q 10. Come gestire la retinopatia nei diabetici?
- Q 11. Come diagnosticare e gestire la neuropatia diabetica?
- Q 12. Come gestire la malattia cardio-vascolare nei diabetici?
- Q 13. Come gestire l'obesità nei diabetici?
- Q 14. Qual è il ruolo della medicina del sonno nella cura dei diabetici?
- Q 15. Come trattare il DM in ospedale?
- Q 16. Come stabilire un piano di cura integrato per il DM nel bambino e nell'adolescente?
- Q 17. Come trattare il diabete in gravidanza?
- Q 18. Come e quando impiegare il monitoraggio glicemico?
- Q 19. Come e quando impiegare i micro-infusori insulinici?
- Q 20. Quali sono gli elementi essenziali per l'educazione e l'approccio di team alla cura del DM?
- Q 21. Quali vaccinazioni dovrebbero essere praticate nei diabetici?

- Q 22. Come trattare la depressione nel contesto del DM?
- Q 23. Qual è l'associazione fra DM e cancro?
- Q 24. Quali sono le attività lavorative con necessità specifiche per la gestione del DM?

I lettori sono rimandati all'Appendice (sezione 4 del testo originale 2015, che non è stata tradotta) per maggiori dettagli e per le evidenze a sostegno di ogni argomento.

Note per la consultazione

Gli aggiornamenti 2018 sono stati integrati nel testo del documento principale del 2015. Ove opportuno, le raccomandazioni operative AACE sono state corredate, per ogni quesito clinico, con il commento e le raccomandazioni di Italian AACE Chapter per la contestualizzazione alla pratica clinica nel nostro Paese.

Q 1. COME INDAGARE E DIAGNOSTICARE IL DM?

- **R 1.** Nel passaggio dalla normale tolleranza al glucosio al diabete mellito tipo 2 (DM2) si realizza un incremento continuo del rischio di eventi avversi per la salute. Per tali motivi:
- nei soggetti con i fattori di rischio elencati nella tabella 5, deve essere sempre considerato lo screening per DM (**Grado C; MLE 3**);
- i soggetti con fattori di rischio per DM che presentano valori glicemici normali, devono essere rivalutati ogni tre anni. Lo screening deve essere più ravvicinato (possibilmente annuale) se coesistono 2 o più fattori di rischio (**Grado C**; **MLE 3**).

Tabella 5

Fattori di rischio per pre-diabete e DM2: criteri per la ricerca del DM negli adulti asintomatici

Età \geq 45 anni (anche senza altri fattori di rischio)

CVD o anamnesi familiare di DM2

Sovrappeso o obesità ^a

Stile di vita sedentario

Gruppi etnici a rischio aumentato: Asiatici, Afro-Americani, Ispanici, Nativi Americani, isole del Pacifico

HDL-C < 35 mg/dL (0.90 mmol/L) e/o trigliceridi > 250 mg/dL (2.82 mmol/L)

IGT, IFG e/o sindrome metabolica

PCOS, acanthosis nigricans, NAFLD

Ipertensione arteriosa (PA > 140/90 mm Hg o terapia anti-ipertensiva in corso)

Anamnesi di diabete gestazionale o parto di un neonato con peso > 4 kg

Terapia anti-psicotica per schizofrenia e/o grave malattia bipolare

Esposizione cronica a glucocorticoidi

Disordini del sonno in presenza di intolleranza a glucosio (pregresso riscontro di HbA1c > 5.7% (39 mmol/mol),

IGT, o IFG), compresi OSA, deprivazione cronica di sonno, e lavoro su turni notturni

Abbreviazioni: PA = pressione arteriosa; CVD = malattia cardiovascolare; HDL-C = colesterolo-lipoproteina ad alta densità; IFG = alterata glicemia a digiuno; IGT = alterata tolleranza a glucosio; NAFLD = steatosi epatica non alcolica; OSA = apnea ostruttiva nel sonno; PCOS = sindrome dell'ovaio policistico.

a Test di screening da considerare in tutti gli adulti obesi $(BMI \ge 30 \text{ kg/m}^2)$ e in quelli sovrappeso $(BMI 25-30 \text{ kg/m}^2)$ con altri fattori di rischio. Il livello di BMI a rischio può essere inferiore in alcuni gruppi etnici, in cui possono essere usati altri parametri (circonferenza vita e altri fattori).

- R 2. Il DM è diagnosticato sulla base di uno dei seguenti criteri (tabella 6) (Grado B; MLE 3):
- glicemia a digiuno (FPG) ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L) (prelievo dopo digiuno di almeno 8 ore);
- glicemia ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) due ore dopo carico orale (OGTT) con 75 g di glucosio (eseguito al mattino dopo almeno 8 ore di digiuno);
- glicemia "random" ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) in associazione ai sintomi tipici di iperglicemia (poliuria, polidipsia, polifagia);
- emoglobina glicata (HbA1c) ≥ 6.5% (48 mmol/mol).

Devono essere preferiti per la diagnosi i criteri basati sui valori glicemici (FPG o glicemia 2 ore dopo OGTT). Se un esame (glicemia o HbA1c) risulta alterato, per la conferma della diagnosi di DM il test deve essere ripetuto in un giorno successivo. Il riscontro di una glicemia random ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) non richiede conferma se associato a sintomi di DM (**Grado B**; MLE 3).

Tabella 6 Interpretazione degli esami diagnostici per DM						
Parametro	Parametro Normalità Alto rischio di diabete Diabete					
Glicemia a digiuno	< 100 mg/dL (5.55 mmol/L)	100-125 mg/dL (5.55-7 mmol/L) (IFG)	≥ 126 mg/dL (7 mmol/L)			
Glicemia a 2 h	< 140 mg/dL (7.8 mmol/L)	140-199 mg/dL (7.8-11 mmol/L) (IGT)	≥ 200 mg/dL (11 mmol/L) Glicemia random ≥ 200 mg/dL (11 mmol/L) + sintomi			
HbA1c ^a	< 5.5% (37 mmol/mol)	5.5-6.4% (37-46 mmol/mol) Screening del pre-diabete	≥ 6.5% (48 mmol/mol) Secondario ^b			

Abbreviazioni: IFG = alterata glicemia a digiuno; IGT = alterata tolleranza a glucosio.

R 3. La diagnosi di pre-diabete è formulata in presenza di uno dei seguenti criteri (tabella 6) (Grado B; MLE 2):

- alterata glicemia a digiuno (IFG): glicemia a digiuno compresa fra 100 e 125 mg/dL (5.55 e 7 mmol/L);
- alterata tolleranza al glucosio (IGT): glicemia 2 ore dopo OGTT compresa fra 140 e 199 mg/dL

(7.8 e 11 mmol/L).

Valori di HbA1c compresi fra 5.5 e 6.4% (37 e 46 mmol/mol) devono essere seguiti da test diagnostici più specifici, basati sui valori glicemici (**Grado D; MLE 4**). La HbA1c, infatti, ha solo valore di screening per il pre-diabete, la cui diagnosi deve essere confermata dalla dimostrazione di valori alterati di FPG o OGTT (**Grado B; MLE 2**).

^a HbA1c dovrebbe essere usata solo per lo screening del pre-diabete. La diagnosi di pre-diabete (sia IFG che IGT) deve essere confermata con il dosaggio della glicemia.

^b Per la diagnosi di DM devono essere preferiti i criteri glicemici. In tutti i casi, per la diagnosi è necessaria la conferma in un'altra occasione ripetendo glicemia o HbA1c. Nel caso si usi la HbA1c per la diagnosi, misurare la glicemia nel follow-up per indirizzare il trattamento del DM.

La Sindrome Metabolica, definita secondo i criteri NCEP IV – Adult Treatment Panel III, è considerata equivalente alla condizione di pre-diabete (**Grado C**; **MLE 3**).

R 4. Le gravide con fattori di rischio per DM devono essere valutate nel corso della visita ostetrica pre-natale utilizzando i criteri diagnostici standard (**Grado D**; **MLE 4**).

Tutte le gravide, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio, devono essere valutate per diabete gestazionale (GDM) fra la 24° e la 28° settimana di gestazione. Lo screening deve essere effettuato mediante OGTT a 2 ore con 75 g di glucosio.

La diagnosi di GDM è posta sulla base dei seguenti criteri (Grado C; MLE 3):

- FPG > 92 mg/dL (5.1 mmol/L);
- glicemia 1 ora dopo carico > 180 mg/dL (10 mmol/L);
- glicemia 2 ore dopo carico > 153 mg/dL (8.5 mmol/L).
- **R 5.** Il DM è costituito da un gruppo eterogeneo di disordini metabolici caratterizzati da una secrezione insulinica insufficiente a mantenere normali livelli di glicemia.

Il DM2 è la forma più frequente di diabete, rappresenta oltre il 90% dei casi, ed è tipicamente associato a sovrappeso od obesità, anamnesi familiare di DM o anamnesi personale di GDM, o a Sindrome Metabolica. Posta la diagnosi di DM, il DM2 è identificato sulla base di (**Grado A; MLE 1**):

- storia clinica;
- fenotipo del paziente;
- assenza di auto-anticorpi specifici per DM1.

Nella maggior parte dei casi di DM2 sono presenti insulino-resistenza (caratterizzata da elevati livelli basali o post-prandiali di insulinemia o C-peptide), ipertrigliceridemia e/o bassi livelli di colesterolo HDL (HDL-C).

R 6. Il Diabete tipo 1 (DM1) è di regola caratterizzato dal deficit completo di insulina. La diagnosi di DM1 è confermata dalla determinazione degli anticorpi diretti contro la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD), contro le β-cellule delle insule pancreatiche (tirosinfosfatasi IA-2), contro il trasportatore dello zinco (Zn-T8) e/o l'insulina (**Grado A; MLE 1**).

Le rare forme di DM1 non associate a dimostrabile auto-immunità sono definite idiopatiche.

Il DM1 può presentarsi anche in alcuni soggetti sovrappeso od obesi. La presentazione clinica in associazione ai livelli di insulina e C-peptide e alla presenza (o assenza) dei marcatori autoimmuni consente di stabilire la corretta diagnosi differenziale fra DM1 e DM2 – soprattutto nei bambini e giovani adulti – e di mettere a punto un trattamento appropriato (**Grado B; MLE 2**).

R 7. I bambini e i giovani adulti con caratteri atipici di presentazione, decorso o risposta alla terapia devono

essere indagati per DM monogenico (precedentemente definito MODY). La probabilità di DM monogenico è più elevata in presenza di una storia familiare che mostri l'interessamento di tre generazioni, suggerendo un'eredità autosomica dominante (**Grado C**; MLE 3).

Q 1. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

- **R** 1. Si concorda con l'elenco della popolazione a rischio da sottoporre a screening, con l'integrazione di ragazzi > 10 anni con BMI > 85° percentile + 2 tra le seguenti condizioni:
- 1. familiarità di I o II grado per DM;
- 2. madre con GDM;
- 3. segni di insulino-resistenza o condizioni associate (ipertensione, dislipidemia, acanthosis nigricans, PCOS, basso peso alla nascita; appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio).
- **R 2.** Per porre diagnosi di DM, se c'è contraddizione tra i risultati di glicemia basale, glicemia dopo OGTT e HbA1c, deve essere ripetuta in una seconda occasione la determinazione del parametro alterato.
- R 3. Premesso che è necessaria una standardizzazione del metodo di determinazione dell'HbA1c, la correlazione tra HbA1c e rischio di diabete è diretta e continua e non esiste un valore soglia (1).

Il "pre-diabete" ha comunque un potenziale valore prognostico per malattie CV, con una relazione a "U" tra HbAlc e rischio di mortalità (2) e tra HbAlc e rischio di eventi CV (3). Suggeriamo di impiegare i valori di HbAlc compresi fra 5.5 e 6.4% (37-46 mmol/mol) come screening per la diagnosi di pre-diabete (in accordo con le LG ADA 2017, 4), da confermare però con i criteri glicemici (IFG o IGT), in accordo con AACE.

- 1. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the HbA1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009, 32: 1327-34.
- 2. Paprott R, et al. Association between hemoglobin AIc and all-cause mortality: results of the mortality follow-up of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. Diabetes Care 2015, 38: 249-56.
- 3. Goto A, et al. Hemoglobin A1c levels and the risk of cardiovascular disease in people without known diabetes: a population-based cohort study in Japan. Medicine (Baltimore) 2015, 94: e785.
- 4. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. Diabetes Care 2017, 40 suppl 1: 40-7.
- **R 4.** Si conferma la necessità della determinazione della glicemia a digiuno in tutte le gravide. Appare auspicabile lo screening universale con OGTT, ma si ricorda che, secondo i documenti di consenso nazionali

(1), in Italia l'esecuzione di OGTT è raccomandata alla 16°-18° settimana soltanto se:

- $BMI \ge 30$;
- pregresso GDM;
- pregresso riscontro di glicemia a digiuno 100-125 mg/dL.

Se l'OGTT è negativo, ripeterlo alla 24°-28° settimana.

1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.

R 5-6. Si ricorda che, secondo gli Standard Italiani (1), il quadro clinico è spesso sufficiente per porre una corretta diagnosi differenziale.

Lo screening con la determinazione di anticorpi anti-GAD alla diagnosi permette un'opportuna diagnosi differenziale nei soggetti di età giovane-adulta. Il suo impiego nelle età più avanzate deve essere valutato individualmente sulla base del quadro complessivo.

La determinazione del peptide C fornisce un complemento diagnostico alla diagnosi di DM, soprattutto in soggetti giovani e in sovrappeso.

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

Q 2. COME GESTIRE IL PRE-DIABETE?

Per pre-diabete si intende l'insufficiente compenso da parte della \(\beta\)-cellula insulare di uno stato sottostante di insulino-resistenza, nella maggior parte dei casi provocato da eccesso ponderale. Gli attuali criteri per la diagnosi di pre-diabete comprendono intolleranza glicemica, alterata glicemia a digiuno o sindrome da insulino-resistenza (metabolica) (*cfr* algoritmo "Pre-diabete"). Ognuno di questi è associato a un aumento di 5 volte del rischio di sviluppare DM2.

L'obiettivo principale nella gestione del pre-diabete è il calo ponderale. Questo, indipendentemente dal fatto che sia ottenuto da interventi sullo stile di vita, terapia farmacologica, chirurgica o una loro qualsiasi combinazione, riduce l'insulino-resistenza e può prevenire la progressione a DM e migliorare il profilo lipidico e pressorio. Il calo ponderale, però, può non influire direttamente sulla patogenesi del declino \(\betacellulare. Se indicata, la chirurgia bariatrica può essere molto efficace nel prevenire la progressione da prediabete a DM2.

Anche se non ci sono **farmaci** (ipoglicemizzanti o per l'obesità) approvati da FDA con l'indicazione per il trattamento del pre-diabete o la prevenzione del DM2, metformina e acarbosio riducono del 25-30% il rischio di progressione a DM2 nei pazienti con pre-diabete. Entrambi sono abbastanza ben tollerati e sicuri e possono avere un effetto favorevole sul rischio cardiovascolare. Negli studi clinici i glitazoni (TZD) si sono dimostrati efficaci nella prevenzione dello sviluppo di

DM nel 60-75% dei soggetti con pre-diabete, ma questa classe di farmaci è associata a effetti avversi: aumento del tessuto adiposo sottocutaneo, malgrado la riduzione del grasso viscerale, ritenzione idrica e potenziale rischio di insufficienza cardiaca nei pazienti suscettibili (ad esempio quelli con pre-esistente disfunzione ventricolare sinistra); inoltre, vi è un aumentato rischio di fratture distali. Più importanti invece i benefici sul rischio cardio-vascolare, documentati sia nel DM2 che nei pazienti con prediabete e storia pregressa di ictus. Gli agonisti del recettore GLP-1 (GLP-1 RA) sono ugualmente efficaci ma anche sicuri, come dimostrato dagli evidenti effetti di liraglutide alla dose di 3 mg nella prevenzione del DM e nella regressione dell'iperglicemia nella gran parte dei soggetti con pre-diabete. Vista la mancanza di dati sulla sicurezza a lungo termine dei GLP-1 RA e i noti effetti avversi dei TZD, il loro uso va riservato solo ai pazienti ad alto rischio di progressione a DM, in cui non si sono dimostrate efficaci le terapie convenzionali.

Il pre-diabete, come il DM, aumenta il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). Nei pazienti con pre-diabete bisogna quindi implementare interventi sullo stile di vita e utilizzare le terapie farmacologiche per raggiungere gli obiettivi lipidici e pressori che riducono il rischio di ASCVD.

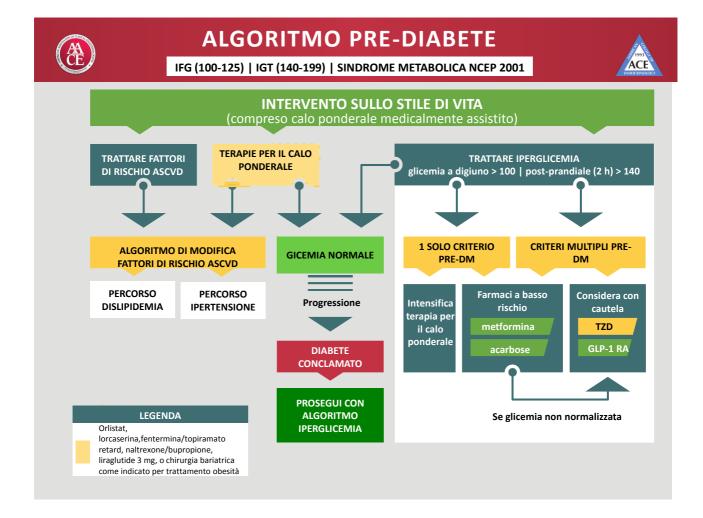
R 8. L'insorgenza del DM2 può essere prevenuta o ritardata con un intervento terapeutico sulle persone con pre-diabete (*cfr* tabella 6 per i criteri glicemici) (**Grado A, MLE 1**). Per definire lo stato glicemico dei soggetti con diagnosi di pre-diabete, si richiedono determinazioni frequenti di FPG e/o OGTT (**Grado C; MLE 3**). I fattori di rischio cardio-vascolare (CV), soprattutto ipertensione arteriosa e dislipidemia, e il sovrappeso devono essere trattati e monitorati a intervalli regolari (**Grado C; MLE 3**).

R 9. Le persone con pre-diabete devono modificare il loro stile di vita, con (**Grado B; MLE 3**):

- una riduzione del 5–10% del peso corporeo (in soggetti sovrappeso o obesi);
- un regolare svolgimento di attività fisica moderata (ad esempio, camminare) per almeno 20' al giorno.

I pazienti vanno inseriti in un programma strutturato dedicato alle modifiche dello stile di vita con la verifica dei risultati, perché il supporto comportamentale è di beneficio per il calo ponderale e il suo mantenimento nel tempo (**Grado B; MLE 3**).

R 10. Nei pazienti a rischio intermedio-elevato di sviluppare DM (presenza di parenti di 1° grado con DM2), in aggiunta alle modifiche dello stile di vita deve essere considerato l'impiego di farmaci come metformina, acarbosio o glitazonici (TZD) (Grado A; MLE 1).



<u>Q 2. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER</u> <u>ITALIA</u>

Gli Standard Italiani (1) suggeriscono di evitare l'impiego del termine "pre-diabete" e di ricorrere alle definizioni di "alterata glicemia a digiuno" o "ridotta tolleranza al glucosio".

- AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- **R** 8. Riguardo a possibili effetti metabolici della terapia anti-ipertensiva in generale, può essere utile tenere presenti i seguenti dati (1):
- diuretici e β-bloccanti: effetto neutro, con tendenza al peggioramento;
- ACE-inibitori, sartani o Ca-antagonisti: effetto neutro o moderatamente favorevole.

Nello screening del pre-diabete può essere utilizzata l'HbA1c, purché il dosaggio sia standardizzato e allineato IFCC, escludendo le condizioni che interferiscono con il dosaggio e l'interpretazione della stessa. Valori di HbA1c compresi tra 5.5% e 6.4% (37-46 mmol/mol) indicano uno stato di pre-diabete (2). In tal caso il risultato va confermato con il dato glicemico (IFG o IGT).

Nei soggetti con pre-diabete il monitoraggio per lo sviluppo del diabete va effettuato almeno una volta l'anno (3).

- 1. Owen JG, Reisin E. Anti-hypertensive drug treatment of patients with and the metabolic syndrome and obesity: a review of evidence, meta-analysis, post hoc and guidelines publications. Curr Hypertens Rep 2015, 17: 558.
- 2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 3. ADA. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care 2018, 41 suppl 1: S51-4.
- **R 9.** La sedentarietà aumenta l'incidenza del diabete (HR = 1.91, IC95% 1.6-2.2) (1).

La perdita di peso è un principio fondamentale nella gestione del pre-diabete. Le raccomandazioni vanno personalizzate sulla base delle specifiche condizioni mediche, degli stili di vita e dei comportamenti personali. Per i pazienti che non riescono a raggiungere gli obiettivi di perdita di peso, cambiando abitudini alimentari o lo stile di vita, potrebbero essere indicate terapie mediche o chirurgiche (con le attuali indicazioni alla chirurgia metabolica). Tuttavia, le LG

ADA 2018 (2) non prevedono l'utilizzo di farmaci per l'obesità né di chirurgia metabolica per il pre-diabete di per sé.

- 1. Biswas A, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015, 162: 123-32.
- 2. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. Diabetes Care 2018, 41 suppl 1: 51-4.

R 10. Per correggere l'iperglicemia del pre-diabete, la flow-chart AACE 2018 prevede l'impiego di:

- metformina o acarbosio se è presente un solo criterio di pre-diabete;
- TZD e GLP-1 RA, con cautela, se è presente più di un criterio di pre-diabete, senza fare riferimento a livelli di rischio.

Le LG ADA 2018 (1) indicano la sola metformina in caso di pre-diabete, soprattutto nei soggetti con $BMI \ge 35$, età < 60 anni, donne con pregresso GDM.

Gli enti regolatori a livello internazionale attualmente non approvano farmaci per la gestione del pre-diabete; pertanto, la decisione di attuare una terapia farmacologica in questo ambito, specialmente nei bambini/adolescenti, è "off-label" e richiede un attento giudizio in merito a rischi e benefici di ogni singolo agente per ogni singolo paziente.

In Italia non ci sono farmaci approvati per l'uso nel pre-diabete e/o nella prevenzione del DM2. Metformina, acarbosio e glitazonici non hanno l'indicazione nelle condizioni di rischio per le malattie metaboliche e, pertanto, sarebbero prescritti "offlabel" (legge 648/96) e non rimborsabili. Nei pazienti obesi possono essere considerati anche orlistat (2) e liraglutide 3 mg (3). Nei pazienti in trattamento con metformina, specie se protratto, esiste il rischio di sviluppare un deficit di vitamina B12; si raccomanda, pertanto, di controllare periodicamente i livelli di vitamina B12 in questi soggetti (4).

È da sottolineare come l'aggiornamento dello studio SCALE abbia dimostrato una riduzione dell'80% del rischio di sviluppare diabete nei soggetti trattati con liraglutide (5).

Studi preliminari hanno dimostrato l'efficacia della chirurgia metabolica contestuale alla riduzione del peso corporeo (6).

- 1. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. Diabetes Care 2018, 41 suppl 1: 51-4.
- 2. Stevens JW, et al. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. Diabetes Res Clin Pract 2015, 107: 320-31.
- 3. Kim SH, et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. Diabetes Care 2013, 36: 3276-82.

- 4. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 5. Le Roux CW, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet 2017, 389: 1399-409.
- 6. Garber AJ, et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 2008, 14: 933-46.

Q 3. QUALI SONO GLI OBIETTIVI GLICEMICI DEL TRATTAMENTO DEL DM?

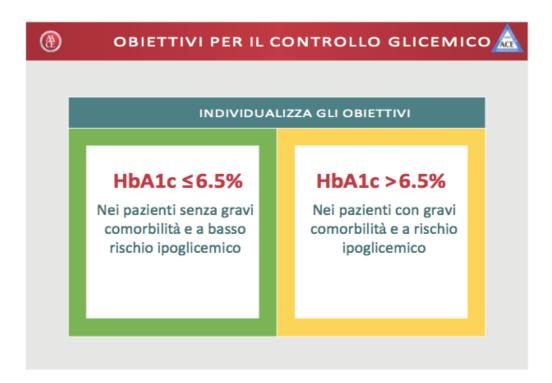
AACE indica per la maggior parte dei pazienti un **obiettivo** di HbA1c \leq 6.5%, da innalzare se non può essere raggiunto senza eventi avversi (fino a HbA1c 8.0%).

È necessario ricordare che lo studio ADVANCE ha dimostrato una significativa riduzione del rischio o della progressione di nefropatia nei pazienti trattati in modo intensivo (obiettivo HbA1c < 6.5%) rispetto a quelli in trattamento standard. Nello studio ACCORD, che ha coinvolto pazienti di mezza età e anziani, con DM2 di lunga data, ad alto rischio o con malattia CV nota, il controllo glicemico intensivo (obiettivo HbA1c < 6.0%) ha ridotto significativamente il rischio e/o la progressione di retinopatia, nefropatia e neuropatia, ma ha aumentato la mortalità. L'eccesso di mortalità si è osservato solo nei pazienti i cui valori di HbA1c sono rimasti > 7% nonostante la terapia intensiva, mentre nel gruppo in terapia standard (obiettivo di HbA1c fra 7% e 8%), la mortalità ha avuto una distribuzione a U, con aumento sia per livelli bassi che alti di HbA1c, rispettivamente < 7% e > 8%. Nello studio VADT, invece, che nei pazienti del braccio intensivo aveva un obiettivo meno stringente di HbA1c (1.5% inferiore rispetto a quelli del braccio di trattamento standard), nei 5.6 anni dello studio non c'erano differenze fra i gruppi per malattia CV, morte CV o morte complessiva. La neuropatia autonomica CV può rappresentare un altro predittore utile di rischio CV. Inoltre, la combinazione di neuropatia autonomica CV e di sintomi di neuropatia periferica aumenta a 4.55 l'odds ratio di CVD e mortalità. Dopo circa 10 anni, i pazienti dello studio VADT hanno preso parte a uno studio osservazionale di follow-up: si è osservata una diminuzione del 17% di eventi CV maggiori in quelli che erano stati trattati nel braccio intensivo (p < 0.04, 8.6 eventi in meno per 1000 persone-anno), mentre il rischio di mortalità era uguale fra i 2 gruppi. Al trattamento glicemico intensivo si associa una maggiore frequenza di ipoglicemia grave. Nello studio ACCORD l'ipoglicemia grave è stata probabilmente la

causa di una frazione rilevante dell'eccesso di mortalità osservato nel braccio di trattamento intensivo, sebbene l'HR per le morti da ipoglicemia fosse maggiore nel gruppo in trattamento standard.

Considerando tutti i dati, l'evidenza è a favore dell'individualizzazione degli obiettivi glicemici. Negli adulti con DM2 di recente insorgenza senza CVD clinicamente rilevante, una HbA1c fra 6% e 6.5%, se raggiungibile senza ipoglicemie importanti o altre conseguenze avverse, può ridurre il rischio a lungo termine di complicanze micro- e macrovascolari.

Un obiettivo di HbA1c meno stringente può essere accettabile nei pazienti più anziani e in quelli a maggior rischio di ipoglicemia. Un obiettivo di HbA1c fra 7.0% e 8.0% è appropriato nei pazienti con anamnesi positiva per gravi ipoglicemie, aspettativa di vita limitata, nefropatia avanzata o complicanze macrovascolari, comorbilità importanti, o DM2 di lunga durata in cui l'obiettivo di HbA1c è difficile da raggiungere nonostante i tentativi. Va comunque garantito che il paziente non abbia polidipsia, poliuria, polifagia o altri sintomi associati a iperglicemia.



Q 3.1. Obiettivi glicemici negli adulti ambulatoriali al di fuori della gravidanza

R 11. Gli obiettivi glicemici devono essere personalizzati sulla base di (Grado A; MLE 1):

- aspettativa di vita,
- durata di malattia,
- presenza/assenza di complicanze micro- e macrovascolari,
- fattori di rischio CV,
- comorbilità,
- rischio di ipoglicemia,
- stato psicologico del paziente.

Di regola, se raggiungibile senza rischi, l'obiettivo della terapia ipoglicemizzante è un livello di $HbA1c \le 6.5\%$ nei soggetti adulti non in gravidanza (tabella 7) (**Grado D; MLE 4**).

Per raggiungere questo livello di HbA1c, la FPG dovrebbe essere < 110 mg/dL (6.1 mmol/L) e la PPG a 2 ore dovrebbe essere < 140 mg/dL (7.8 mmol/L) (tabella 7) (**Grado B, MLE 2**).

Negli adulti con DM2 di recente insorgenza e senza evidenza clinica di CVD, il controllo glicemico deve essere diretto a raggiungere livelli normali o pressoché normali di glicemia (**Grado A; MLE 1**). Questo

obiettivo - <u>che non deve esporre a rischio di ipoglicemia o altri eventi sfavorevoli</u> - ha lo scopo di prevenire le complicanze micro- e macro-vascolari nel corso degli anni successivi. Rimane incerto l'effetto favorevole dello stretto controllo glicemico sul decorso delle complicanze CV già in atto, mentre è certamente ritardata la progressione delle complicanze microvascolari.

Nei pazienti con:

- anamnesi di ipoglicemia severa,
- ridotta aspettativa di vita,
- nefropatia avanzata,
- complicanze macrovascolari,
- comorbilità importanti,
- DM di lunga durata,

in cui non si è riusciti a mantenere gli obiettivi di HbA1c nonostante tentativi intensivi, si ritiene adeguato un controllo meno stretto della glicemia (HbA1c compresa fra 7 e 8%, 53 e 64 mmol/mol) (**Grado A; MLE 1**). Anche in questi pazienti il trattamento deve comunque assicurare l'assenza dei sintomi associati a iperglicemia (poliuria, polidipsia e polifagia).

Tabella 7 Obiettivi per il trattamento nella cura integrata del diabete					
Parametro Obiettivi del trattamento Obiettivi del trattamento		Riferimenti bibliografici (livello di evidenza e disegno dello studio)			
Glucosio		,			
HbA1c	 Individualizza in base a età, comorbilità, durata di malattia; in generale: ≤ 6.5% (48 mmol/mol) nella maggior parte dei casi; più vicino alla normalità nei soggetti più sani; meno stringente nei "meno sani" 	Endocr Pract 2015, 21: 438-47 (LE 4; NE)			
Glicemia a digiuno	< 110 mg/dL (6.1 mmol/L)				
Glicemia post-prandiale a 2-h	< 140 mg/dL (7.8 mmol/L)				
Paziente ricoverato con iperglicemia	140-180 mg/dL (7.8-10 mmol/L)	Endocr Pract 2009, 15: 353-69 (LE 4; consenso NE)			
Pressione: individualizza in base	e a età, comorbilità, durata di malattia; obietti	vi generali:			
Sistolica (mm Hg)	~ 130	JAMA 2014, 311: 507-20 (LE 4; NE)			
Diastolica (mm Hg)	~ 80	JANIA 2014, 311. 307-20 (LE 4, NI			
Lipidi: <i>cfr</i> tabella 14					
Peso					
Calo ponderale	Ridurre il peso di almeno 5-10%; evitare l'incremento ponderale	Endocr Pract 2015, 21: 438-47 (LE 4; NE)			
Terapia anti-aggregante					
Aspirina	Nella prevenzione secondaria CVD o nella prevenzione primaria dei pazienti a rischio molto alto ^a	Expert Opin Pharmacother 2010, 11: 1459-66 (LE 1; MRCT ma piccola numerosità campionaria e basso tasso di eventi) Lancet 2009, 373: 1849-60 (LE 1; MRCT) Diabetes Res Clin Pract 2010,87: 211-8 (LE 1; MRCT) Diabetes Care 2010, 33: 317-21 (LE 2; PCS)			
Abbreviazioni: LE = livello di evidenza; MRCT = meta-analisi di studi controllati randomizzati; NE = assenza di evidenza (teoria, opinione,					
consenso, revisione, o studio preclinico);	PCS = studio prospettico di coorte.				

Q 3.2. Obiettivi glicemici negli adulti ricoverati (al di fuori della gravidanza)

R 12. Per i degenti in Terapia Intensiva è raccomandato il mantenimento della glicemia in un ambito compreso fra 140 e 180 mg/dL (7.8 e 10 mmol/L), posto che non implichi il rischio di eventi avversi (tabella 7) (**Grado D; MLE 4**). Per i reparti non intensivi di Medicina o Chirurgia sono raccomandati valori di glicemia pre-prandiale < 140 mg/dL (7.8 mmol/L) e di glicemia "random" < 180 mg/dL (10 mmol/L) (**Grado C; MLE 3**).

Q 3.3. Obiettivi glicemici nelle gravide ambulatoriali R 13. Nelle donne con GDM considerare i seguenti obiettivi glicemici (Grado D; MLE 4):

- glicemia pre-prandiale ≤ 95 mg/dL (5.3 mmol/L);
- glicemia 1 ora dopo il pasto ≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L);
- glicemia 2 ore dopo il pasto ≤ 120 mg/dL (6.7 mmol/L).

Nelle gestanti con pre-esistente DM1 o DM2 gli obiettivi glicemici - se raggiungibili senza rischio di eventi avversi - sono (**Grado D; MLE 4**):

- glicemia pre-prandiale, al momento di coricarsi e notturna: 60–99 mg/dL (3.3-5.5 mmol/L);
- picco post-prandiale: 100–129 mg/dL (5.55-7.1 mmol/L);
- HbA1c \leq 6% (42 mmol/mol).

Q 3. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

È opportuno ricordare la distinzione indicata da AIFA tra appropriatezza prescrittiva di un farmaco e rimborsabilità dal SSN (si rimanda all'Appendice).

R 11. I nuovi farmaci a rischio ipoglicemico basso o nullo consentono di mirare a obiettivi più stringenti. Anche la versione 2018 degli Standard Italiani (1) concorda per un obiettivo di HbA1c < 48 mmol/mol (6.5%) per il DM1 non complicato (essendo plausibile un limite di 53 mmol/mol - 7.0% - per i soggetti con complicanze) e per il DM2, purché tale livello sia raggiungibile con farmaci che comportano un basso rischio di ipoglicemia.

Secondo ADA-EASD (2), per la maggior parte dei pazienti non in gravidanza con sufficiente aspettativa di vita (10 anni), per avere effetti sulla prevenzione delle complicanze micro-vascolari un obiettivo ragionevole di HbA1c è ≤ 53 mmol/mol (7%). I target glicemici vanno personalizzati in base alle caratteristiche del paziente, valutando fragilità e comorbilità, e sul rischio ipoglicemico in base al tipo di terapia.

Nel caso che nel DM2 vengano adoperati farmaci a rischio ipoglicemico, secondo gli Standard Italiani è opportuno mantenere l'HbA1c a livelli più elevati (tra 48 e 58 mmol/mol - 6.5-7.5% - o anche 63 mmol/mol - 8% - in casi selezionati). Gli Standard Italiani propongono inoltre obiettivi di glicemia a digiuno tra 80 e 130 mg/dL e post-prandiale (tra 1 e 2 ore dall'inizio del pasto) < 160 mg/dL.

Concordiamo con il target di $HbA1c \le 6.5\%$ per la maggior parte dei pazienti. Suggeriamo di mantenere un target più alto (6.5-7%, 48-53 mmol/mol) nei pazienti che utilizzano ancora farmaci a rischio di ipoglicemia (glinidi, sulfaniluree e insulina).

- 1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 2. Davis MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018, DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5.
- R 13. Durante la gravidanza in donne con GDM e in diabete pre-gestazionale di tipo l e 2 gli obiettivi glicemici proposti dagli Standard Italiani (1), se compatibili con adeguato accrescimento fetale e rischio non aumentato di ipoglicemia, sono:
- $\leq 90 \text{ mg/dL a digiuno}$;
- ≤130 mg/dL un'ora dopo i pasti;
- $\leq 120 \text{ mg/dL due ore dopo i pasti.}$

Li condividiamo.

1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.

Q 4. COME RAGGIUNGERE GLI OBIETTIVI GLICEMICI NEL DIABETE MELLITO TIPO 2?

Q 4.1. Come modificare lo stile di vita

Gli elementi chiave dell'intervento sullo stile di vita sono la terapia nutrizionale medica, l'attività fisica regolare, un'adeguata durata del sonno, la terapia comportamentale e la sospensione del fumo (*cfr* algoritmo "Stile di vita").

Le raccomandazioni sulla sinistra dell'algoritmo valgono per tutti i pazienti, mentre per quelli con obesità o comorbilità correlate possono essere necessari gli interventi elencati nelle colonne al centro e a destra.

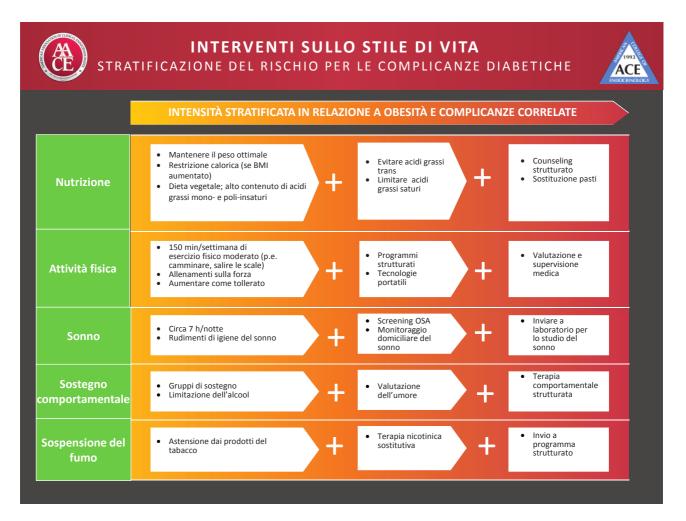
L'intervento sullo stile di vita inizia con il counseling e l'**educazione nutrizionale**. Tutti i pazienti devono impegnarsi a fondo per raggiungere e mantenere il **peso corporeo ottimale**, con l'utilizzo di una dieta basata soprattutto sui vegetali, ricca di acidi grassi mono- e poli-insaturi e con apporto limitato di acidi grassi saturi e grassi trans.

I pazienti sovrappeso (BMI 25-29.9 kg/m²) o obesi $(BMI \ge 30 \text{ kg/m}^2)$ devono diminuire l'apporto calorico, per ridurre il peso corporeo di almeno il 5-10%. Infatti, come dimostrato dagli studi Look AHEAD e Diabetes Prevention Program, il determinante principale del calo ponderale è la riduzione dell'apporto calorico. Nel corso della prima visita il clinico, il dietista o il nutrizionista illustreranno le raccomandazioni con un linguaggio semplice e le richiameranno periodicamente durante le visite di controllo. La discussione dovrebbe focalizzarsi sui cibi salutari rispetto a quelli che provocano malattie metaboliche o complicanze, con informazioni su alimenti specifici, programmazione dei pasti, acquisti alimentari e strategie per affrontare i pasti fuori casa. Inoltre, l'educazione alimentare nel diabetico deve sottolineare la necessità di un apporto costante di carboidrati, limitando i cibi ad alto indice glicemico o contenenti saccarosio, e la necessità di adeguare le dosi di insulina all'apporto di carboidrati (attraverso la conta dei carboidrati e il monitoraggio glicemico). A questo scopo il counseling strutturato (sessioni settimanali o mensili con un programma specifico per il calo ponderale) è più efficace del ambulatoriale counseling standard. raccomandazioni possono essere trovate nelle linee guida AACE/ACE e Obesity Society del 2013 per la pratica clinica "Alimentazione sana per la prevenzione e il trattamento delle malattie endocrino-metaboliche nell'adulto".

Dopo l'alimentazione, l'attività fisica è la principale componente dei programmi di riduzione e mantenimento del peso corporeo. L'esercizio fisico regolare (sia aerobico che con l'allenamento di forza muscolare) migliora il controllo glicemico, i livelli lipidici e la pressione arteriosa, diminuisce il rischio di cadute e fratture ossee, migliora la capacità funzionale e il senso di benessere. Nello studio Look AHEAD, che aveva un obiettivo settimanale di attività a moderata intensità ≥ 175 minuti/settimana, i minuti di attività

fisica erano correlati con il calo ponderale, a suggerire che i più attivi perdevano più peso. La programmazione deve prevedere almeno 150 minuti/settimana di esercizio di intensità moderata (p.e. cammino di buon passo, corrispondente al percorso di 1 km in 10 minuti, ed esercizi di forza muscolare). Ogni nuova attività dovrebbe essere iniziata lentamente, aumentando gradualmente intensità e durata con

l'allenamento. Programmi strutturati possono aiutare il paziente a imparare la tecnica appropriata, a stabilire gli obiettivi e a mantenere la motivazione. Informazioni utili per motivare e suggerire quantità adeguate di attività fisica possono essere fornite anche da strumenti portatili (pedometri o accelerometri).



Nei pazienti con DM e/o grave obesità o complicanze bisogna valutare preliminarmente le controindicazioni e/o limitazioni all'aumento dell'attività fisica. In ogni paziente bisogna individuare la prescrizione adatta di esercizi, in relazione agli obiettivi e alle limitazioni funzionali. Ulteriori dettagli su benefici e rischi dell'attività fisica e sugli aspetti pratici per l'implementazione di un programma di allenamento nei soggetti con DM2 possono essere trovati in un documento congiunto di ADA e American College of Sports Medicine.

È importante che il **riposo** sia adeguato a mantenere i livelli di energia e il benessere: a tutti i pazienti deve essere consigliato di dormire circa 7 ore/notte. Esistono evidenze che indicano come 6-9 ore di sonno per notte si associno a riduzione dei fattori di rischio cardiometabolico, mentre la privazione di sonno peggiora l'insulino-resistenza, l'ipertensione, l'iperglicemia, la dislipidemia e aumenta i livelli di citochine

infiammatorie. La sonnolenza diurna, frequente di disordini del sonno come l'apnea notturna, si associa con aumentato rischio di incidenti, errori di giudizio e diminuzione delle prestazioni. A tutti i pazienti diabetici dovrebbero essere fornite raccomandazioni sull'igiene del sonno. Il tipo più comune di apnea notturna, quella ostruttiva (OSA), è causato dall'ostruzione meccanica delle vie aeree durante il sonno. La conseguente ipossia provoca il risveglio del paziente e lo fa russare, sbuffare e grugnire di notte. Il paziente può svegliarsi anche centinaia di volte per notte, spesso senza accorgersene. L'OSA è più frequente nei maschi, negli anziani e nelle persone obese. Nel sospetto di OSA, bisogna porre indicazione a uno studio del sonno: nei casi a basso rischio potrà essere domiciliare, ma nei casi ad alto rischio dovrà essere eseguito in una clinica specializzata in valutazione e trattamento dei disturbi del sonno.

Il sostegno comportamentale per l'intervento sullo stile di vita comprende i programmi strutturati di calo ponderale e attività fisica già menzionati, come pure il sostegno a familiari e amici. Bisogna incoraggiare i pazienti a partecipare a gruppi centrati sullo stile di vita sano, per ottenere sostegno emozionale e motivazionale. Diabete e obesità sono inoltre frequentemente associati ad ansia e depressione, che possono ostacolare il raggiungimento dei risultati. Nei casi appropriati bisogna fornire counseling relativo alle sostanze d'abuso e all'utilizzo moderato degli alcolici. I sanitari dovrebbero valutare l'umore e il benessere psicologico del paziente, indirizzandolo ai servizi psicologici in

RCT = studio controllato randomizzato.

caso di bisogno. Può essere utile la terapia comportamentale cognitiva. Una recente metanalisi sugli interventi psico-sociali ha identificato gli approcci utili.

La **sospensione del fumo**, che comprende l'allontanamento di tutti i prodotti del tabacco, è l'elemento finale dell'intervento sullo stile di vita. Nei pazienti che hanno difficoltà, si può prendere in considerazione la terapia sostitutiva con nicotina. Nei pazienti più resistenti, incapaci di smettere di fumare da soli, si possono raccomandare programmi strutturati.

	Tabella 8						
Raccomandazioni dell'American Association of Clinical Endocrinologists							
	per una sana alimentazione nei pazienti diabetici						
Argomento	Raccomandazione	Riferimenti bibliografici (livello di evidenza e disegno dello studio)					
Generalità sulle abitudini alimentari	Fare pasti e spuntini regolari; evitare il digiuno per perdere peso. Assumere una dieta ricca di verdure (alto contenuto di fibre e anti-ossidanti, basso indice calorico/glicemico). Verificare e comprendere le informazioni nutrizionali sulle etichette. Discutere credenze e culture. Cuocere preferibilmente a temperatura medio-bassa. Mantenere a livello informale le discussioni medico-paziente.	Am J Clin Nutr 2009, 90: 1351-7 (LE 3; SS) J Am Diet Assoc 2009, 109: 1266-82 (LE 4; position NE) Dietary Guidelines for Americans, 2010 (LE 4; position NE) Phys Sportsmed 2008, 36: 18-33 (LE 4; revisione NE) Nutr Res Pract 2009, 3: 56-63 (LE 3; SS) Am J Clin Nutr 2010, 91: 1220-6 (LE 1; RCT) N C Med J 2009, 70: 391-8 (LE 3; SS)					
Carboidrati	Spiegare i 3 tipi di carboidrati (zuccheri, amidi e fibre) e i rispettivi effetti sulla salute. Dettagliare i carboidrati salutari (frutta e verdure fresche, legumi, semi integrali) mirando ad assumerne 7-10 porzioni/die. I cibi a basso indice glicemico (< 55/100) come pane multicereali o di segale, avena integrale, riso integrale, legumi, lenticchie, ceci, patate dolci, mele, mango, possono facilitare il controllo glicemico, ma l'evidenza non è sufficiente per raccomandare formalmente l'istruzione che gli zuccheri possono avere effetti sia positivi che negativi sulla salute.	Dietary Guidelines for Americans, 2010 (LE 4; position NE) Curr Diab Rep 2009, 9: 405-11 (LE 4; revisione NE) J Am Diet Assoc 2008, 108: S34-9 (LE 4; revisione NE) Br J Nutr 2010, 103: 569-74 (LE 4; revisione NE) Nutr Rev 2008, 66: 569-90 (LE 4; NE revisione) Obes Rev 2009, 10 Suppl 1: 1-8 (LE 4; revisione NE) J Am Coll Nutr 2009, 28 Suppl: 500S-16 (LE 4; revisione NE)					
Grassi	Dettagliare i grassi salutari (noci a basso contenuto di contaminanti/mercurio, avocado, alcuni oli vegetali, pesce). Limitare i grassi saturi (burro, carni grasse rosse, oli tropicali, fast food) e i grassi <i>trans</i> ; scegliere prodotti caseari scremati o a basso contenuto di grasso.	Crit Rev Food Sci Nutr 2007, 47: 287-97 (LE 4; revisione NE) Lipids 2010, 45: 893-905 (LE 4; revisione NE) Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008, 18: 448-56 (LE 4; NE revisione)					
Proteine	Assumere proteine da cibi con pochi grassi saturi (pesce, albume, fagioli). Non è necessario evitare le proteine animali. Evitare o limitare le carni trattate in modo industriale.	Dietary Guidelines for Americans, 2010 (LE 4; position NE) Circulation 2010, 121: 2271-83 (LE 2; MNRCT) Ann Nutr Metab 2008, 52: 96-104 (LE 2; PCS, i dati potrebbero non essere generalizzabili ai pazienti già diabetici)					
Micro- nutrienti	Non è necessaria una supplementazione di routine perché una nutrizione sana ne fornisce a sufficienza. In particolare non sono raccomandati, per il controllo glicemico, cromo, vanadio, magnesio, vitamine A, C, E e CoQ10. Supplementi vitaminici dovrebbero essere raccomandati solo nei pazienti a rischio di insufficienza o carenza. PG = linea guida per la pratica clinica; LE = livello di evidenza; MNRCT	Endocr Pract 2003, 9: 417-70 (LE 4; CPG NE)					

studi caso-controllo; NE = assenza di evidenza (teoria, opinione, consenso, revisione, o studio pre-clinico); PCS = studio prospettico di coorte;

R 14. In tutte le persone con pre-diabete e DM - DM1, DM2, GDM e forme meno comuni di DM - è raccomandata la terapia medica nutrizionale (TMN).

La TMN deve essere personalizzata sulla base dell'anamnesi nutrizionale e gestita da un nutrizionista esperto, da un dietista diplomato o comunque da un medico con specifica competenza nell'ambito della nutrizione (**Grado D; MLE 4**).

La TMN è finalizzata a migliorare le condizioni complessive di salute, educando il paziente a una dieta che comprenda alimenti vari e in quantità adeguate a gestire in modo appropriato peso, glicemia, quadro lipidico e pressione arteriosa (tabella 8).

Le raccomandazioni dietetiche devono tenere conto delle preferenze personali e culturali, della conoscenza e disponibilità degli alimenti, della motivazione e delle barriere al cambiamento del paziente.

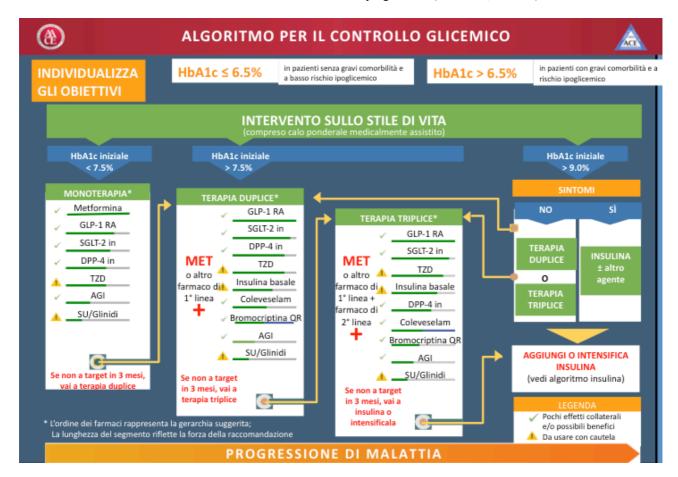
Per i diabetici in terapia insulinica, gli aggiustamenti della posologia insulinica devono essere correlati con l'apporto di carboidrati, mediante l'addestramento al metodo del conteggio dei carboidrati.

R 15. I pazienti devono svolgere almeno 150 minuti/settimana di esercizio fisico moderato, come camminare a passo svelto (< 15'/km) o svolgere un'attività equivalente (**Grado B; MLE 2**).

Le persone con DM2 devono inoltre svolgere esercizi per migliorare il tono muscolare e la flessibilità articolare (**Grado B**; MLE 2).

Deve essere eseguita una valutazione preliminare dei possibili limiti – o controindicazioni – all'attività fisica. L'esercizio fisico deve essere personalizzato, tenendo conto degli obiettivi e dei limiti propri di ciascun paziente. Il programma di attività fisica, inoltre, deve essere iniziato in modo progressivo e sotto adeguato controllo (**Grado D; MLE 4**).

Anche i pazienti con DM1 devono svolgere un regolare esercizio fisico dopo essere stati educati sugli effetti, acuti e cronici, dell'esercizio fisico sulla glicemia. Devono inoltre essere addestrati ad adeguare il dosaggio insulinico e l'apporto alimentare per il mantenimento del controllo glicemico prima, durante e dopo l'esercizio per prevenire episodi di ipo- o iperglicemia (**Grado D**; MLE 4).



Q 4.2. Terapia farmacologica ipoglicemizzante nel DM2

Per raggiungere gli obiettivi glicemici e di HbA1c nei pazienti con DM2 è necessario un **approccio** graduato, che tenga in considerazione età, comorbilità e rischio di ipoglicemia. La scelta dell'agente ipoglicemizzante

deve considerare l'obiettivo terapeutico individuale, l'età del paziente e i fattori limitanti il trattamento, le caratteristiche e gli effetti collaterali dei diversi regimi terapeutici. Indipendentemente dallo schema prescelto, il paziente deve essere seguito con regolarità, per garantire che gli obiettivi glicemici siano raggiunti e mantenuti.

L'ordine con cui i farmaci sono elencati nelle colonne del seguente algoritmo sul controllo glicemico definisce una gerarchia per il loro uso, mentre la lunghezza del corrispondente segmento riflette la forza del consenso fra gli esperti riguardo alla loro raccomandazione (*cfr* algoritmo "Controllo glicemico"). Nella scelta della terapia per ogni singolo paziente andrebbero considerate le proprietà di ciascun farmaco (*cfr* "Profilo dei farmaci anti-diabetici"), consultando attentamente le istruzioni di ognuno di essi.

La metformina è un farmaco a basso rischio ipoglicemico, può favorire un modesto calo ponderale e ha buona efficacia ipoglicemizzante alla dose di 2000-2500 mg/die. In confronto alle sulfaniluree, ha effetti duraturi e ottima sicurezza CV. La FDA ha modificato il foglietto illustrativo per l'uso nei pazienti con IRC, cambiando la controindicazione relativa alla creatininemia (> 1.5 mg/dL nel maschio e > 1.4 mg/dL nella femmina). Le nuove indicazioni delle linee guida nell'IRC si basano sui valori di eGFR e non più su quelli di creatininemia. La metformina può impiegata nei pazienti con eGFR stabilmente > 30 mL/min/1.73 m² e non dovrebbe essere iniziata se la eGFR è $< 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Nei pazienti con eGFR 30-45 mL/min/1.73 m² è prudente una riduzione della dose, mentre nei casi con eGFR < 30 mL/min/1.73 m² la molecola non deve essere impiegata per il rischio di acidosi lattica.

La metformina può provocare malassorbimento e deficit di vitamina B12 (fino al 16% di coloro che la utilizzano), che può essere seguita da anemia e neuropatia periferica. Nei pazienti in terapia con metformina che sviluppano neuropatia distale, pertanto, è necessario controllare i livelli di B12, dando supplementi se necessario.

I GLP-1 RA stimolano la secrezione insulinica glucosio-dipendente e sopprimono la secrezione di glucagone. Hanno grande efficacia nel diminuire la HbA1c, sono associati a calo ponderale e riduzione pressoria e sono disponibili in diverse formulazioni. Nello studio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), liraglutide ha ridotto significativamente il rischio di nefropatia e morte da qualunque causa e da cause CV. La liraglutide è stata recentemente approvata da FDA per ridurre il rischio di morte CV, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale negli adulti con DM2 e malattia CV accertata. Il rischio ipoglicemico è basso e le fluttuazioni glicemiche, sia a digiuno che post-prandiali, sono ridotte. Non devono essere impiegati nei pazienti con anamnesi personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o MEN-2.

L'exenatide non deve essere usata se la creatinina clearance è < 30 mL/min. Tutti i GLP-1 RA sono attualmente controindicati nell'IRC in stadio 4 e 5 ma per gli stadi 2 e 3 non è necessario

aggiustamento di dose per liraglutide, albiglutide e dulaglutide.

Anche se nessuno studio ha confermato tale dato, devono essere usate con prudenza nei pazienti con storia di pancreatite e devono essere sospese in caso di pancreatite acuta.

Alcuni GLP-1 RA possono ritardare lo svuotamento gastrico, specialmente all'inizio del trattamento. Perciò è necessario il monitoraggio e l'adeguamento posologico nei pazienti con gastroparesi o reflusso gastro-esofageo.

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2-in) hanno un effetto glicosurico, che porta a diminuzione di HbA1c, peso corporeo e pressione arteriosa sistolica.

Nello studio **EMPA-REG** OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes), Empagliflozin era associato a tassi significativamente minori di morte CV e per tutte le cause e di ricovero per scompenso cardiaco. Nello studio CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), il trattamento con canagliflozin ha ridotto significativamente il rischio di un esito composito di morte CV, infarto miocardico e ictus non fatale, nonché i ricoveri per scompenso cardiaco, ma ha aumentato il rischio di amputazioni. empagliflozin che canagliflozin hanno ridotto gli esiti renali secondari. La maggior parte dei benefici osservati in questo studio sono da attribuire agli esiti correlati allo scompenso cardiaco. L'empagliflozin è stato recentemente approvato da FDA con l'indicazione della riduzione della mortalità cardiaca negli adulti con DM2 e malattia CV accertata.

Gli SGLT-2-in si associano ad aumentato rischio di infezioni micotiche genitali e a lieve aumento dei livelli di LDL-C.

Visto il meccanismo d'azione, l'efficacia è limitata nei pazienti con eGFR < 45 mL/min/1.73 m². L'aumento della diuresi, inoltre, può provocare disidratazione che può portare a ipotensione, danno renale, sincope e cadute.

Negli studi clinici si è rilevato aumento dell'incidenza di fratture nei pazienti in trattamento con canagliflozin e dapagliflozin.

Sono in corso studi a seguito della descrizione in pazienti con DM1 e DM2 di casi di chetoacidosi diabetica (DKA), con valori di glicemia inferiori all'atteso (DKA euglicemica), associata all'uso di SGLT-2-in. In una recente revisione di 2500 casi di DKA associati all'uso di SGLT-2-in, il 5% dei pazienti con DM1 così trattati ha sviluppato DKA e il 10% chetosi. Nel DM2, l'incidenza variava da 0.16 a 0.76 eventi per 1000 pazienti-anno. Dopo un'accurata revisione delle evidenze durante un incontro nell'ottobre 2015, un gruppo di esperti AACE/ACE ha raccomandato di interrompere gli SGLT-2-in 24 ore prima di un intervento programmato o di chirurgico un'attività metabolicamente impegnativa (p.e. sport estremi)

- e di evitare diete a contenuto di carboidrati molto basso ed eccessivo introito di alcool nei pazienti in trattamento combinato con SGLT-2-in e insulina.
- Gli inibitori dell'enzima DPP-4 (**DPP-4-in**) aumentano i livelli di GLP-1 e altre incretine, e hanno azione ipoglicemizzante perché stimolano sintesi e secrezione di insulina glucosio-dipendente e sopprimono la secrezione di glucagone. I DPP-4-in provocano modesta riduzione dell'HbA1c, sono neutri sul peso corporeo e sono disponibili in compresse, anche in associazione a metformina, SGLT-2-in e TZD. Il rischio ipoglicemico è basso.

I DPP-4-in sono escreti per via renale (con l'eccezione di linagliptin) e quindi è necessario un adeguamento posologico nei pazienti con insufficienza renale.

Devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di pancreatite (e sospesi in caso di pancreatite), sebbene non sia stata stabilita un'associazione causale.

È stato dimostrato che i DPP-4-in hanno effetto neutro sugli esiti CV. È stato rilevato un aumentato rischio di scompenso cardiaco con saxagliptin e alogliptin nei rispettivi studi di esito CV.

- I glitazonici (TZD), unici farmaci che riducono direttamente l'insulino-resistenza, hanno un'azione relativamente potente di riduzione dell'HbA1c, basso rischio di ipoglicemia ed effetto glicemico duraturo. Il pioglitazone può avere effetto positivo su CVD, mentre il rosiglitazone ha effetto neutro sul rischio CV.
 - Effetti collaterali che hanno limitato l'uso dei TZD sono l'incremento ponderale, il rischio fratturativo nelle donne in post-menopausa e nei maschi anziani e l'elevato rischio di edema cronico o scompenso cardiaco. Questi effetti possono essere ridotti utilizzando una dose moderata di pioglitazone (≤ 30 mg), o combinando TZD e SGLT-2-in in caso di ritenzione di liquidi. È stata, invece, smentita l'associazione con il cancro della vescica.
- Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi (AGI) hanno modesto effetto di riduzione dell'HbA1c e basso rischio ipoglicemico. Gli studi clinici hanno dimostrato un effetto positivo sulla CVD nei pazienti sia con intolleranza glicemica che DM, ma gli effetti collaterali (borborigmi, flatulenza e diarrea) ne hanno limitato l'uso. La lenta titolazione delle dosi prima dei pasti può alleviare gli effetti collaterali e facilitare la tollerabilità. Dovrebbero essere usati con cautela nei pazienti con IRC.
- Le sulfaniluree (SFU) stimolano la secrezione insulinica, con una diminuzione dell'HbA1c relativamente potente. L'effetto non è però duraturo e si associa a incremento ponderale e rischio di ipoglicemia. Tra tutte le terapie non insuliniche, infatti, le SFU hanno il maggior rischio di ipoglicemia grave e ampie casistiche

- hanno posto il dubbio sulla sicurezza CV di questa classe posta a confronto con la metformina (che ha proprietà cardio-protettive). Anche le **glinidi** sono molecole ad attività secretagoga, ma, rispetto alle SFU, hanno emivita più breve, minore effetto di diminuzione dell'HbA1c e minore rischio di ipoglicemia prolungata.
- Il colesevelam è un sequestrante biliare, con modesta azione ipoglicemizzante, che non provoca ipoglicemia e abbassa l'LDL-C. L'uso è limitato, per l'efficacia modesta sia su HbA1c che su LDL-C e per gli effetti gastroenterici (stipsi e dispepsia), che compaiono nel 10% dei casi. Inoltre, il colesevelam può aumentare i livelli di trigliceridi nei pazienti con ipertrigliceridemia, effetto prevenibile con la cosomministrazione di statine.
- L'agonista dopaminergico bromocriptina mesilato a liberazione rapida ha proprietà ipoglicemizzanti lievi e non provoca ipoglicemia. Può dare frequentemente nausea e ipotensione ortostatica, effetti alleviabili utilizzando dosi inferiori alle massimali raccomandate, e non deve essere utilizzato nei pazienti in terapia con antipsicotici. La bromocriptina può associarsi a riduzione degli eventi CV.

Nei pazienti con DM2 di recente insorgenza o iperglicemia lieve (**HbA1c** < **7.5%**), si raccomanda l'intervento sullo stile di vita combinato con una monoterapia ipoglicemizzante, preferibilmente con metformina (*cfr* algoritmo su "Controllo glicemico"). Come monoterapia iniziale, alternative accettabili alla metformina sono rappresentate da GLP-1 RA, SGLT-2-in, DPP-4-in e TZD. In pazienti selezionati può essere appropriato l'uso di AGI, SFU e glinidi.

La metformina dovrebbe essere continuata come terapia di base, alla quale aggiungere altri farmaci (insulina compresa) nei pazienti che non raggiungono l'obiettivo glicemico in monoterapia. Nei pazienti con HbA1c > 7.5%, bisogna iniziare il trattamento combinato con metformina e un altro farmaco, insieme all'intervento sullo stile di vita (cfr algoritmo su "Controllo glicemico"). Nei pazienti che non tollerano la metformina, prendere in considerazione l'utilizzo di due farmaci delle altre classi, con meccanismo d'azione complementare. Sono disponibili combinazioni a dose fissa (in una singola compressa) di farmaci orali per il trattamento del DM2: metformina associata a SGLT-2-in, o DPP-4-in o TZD SFU. Sono disponibili anche combinazioni precostituite di insulina basale e GLP-1 RA. L'aggiunta di un terzo farmaco può aumentare con sicurezza l'efficacia del trattamento (cfr algoritmo su "Controllo glicemico"), anche se qualunque farmaco usato in terza linea è probabile sia meno efficace rispetto al suo impiego come prima o seconda linea.

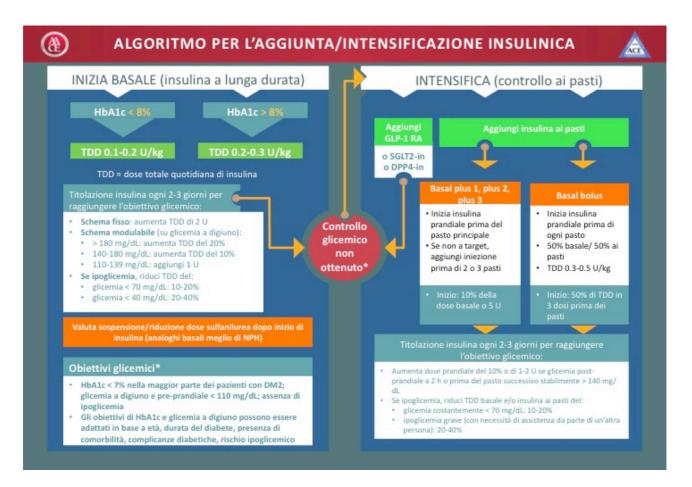
I pazienti con **HbA1c** > 9.0% e sintomatici traggono il maggior beneficio dall'impiego di insulina, ma, in assenza di sintomi, possono iniziare il trattamento con le dosi massime di altri 2 farmaci, il cui dosaggio può essere poi diminuito man mano che la glicemia scende. L'intensificazione del trattamento deve includere un intervento accentuato sullo stile di vita e il trattamento

dell'obesità (se indicato).

Certi gruppi di pazienti sono esposti a maggior rischio di effetti avversi, a sottolineare la necessità di una terapia individualizzata. Anche se il rischio ipoglicemico di alcune classi di farmaci è basso (metformina, GLP-1 RA, SGLT-2-in, DPP-4-in, TZD), nell'uso combinato con secretagoghi o insulina possono comunque comparire ipoglicemie significative. Nell'utilizzo di tali combinazioni, per ridurre il rischio di ipoglicemia bisogna quindi prendere in considerazione la diminuzione del dosaggio del secretagogo o dell'insulina. Molti ipoglicemizzanti sono soggetti a limitazioni d'uso nei pazienti con insufficienza renale (metformina, GLP-1 RA, SGLT-2-in, alcuni DPP-4-in, AGI, SFU), con l'indicazione a utilizzare dosi minori o precauzioni speciali (cfr "Profilo dei farmaci anti-diabetici"). In generale la terapia anti-diabetica non richiede aggiustamenti nelle epatopatie lievi o moderate, ma il rischio di ipoglicemia è aumentato nei casi gravi.

L'**insulina** è il più potente agente ipoglicemizzante. Nella scelta di **iniziare** la terapia insulinica e nella

selezione della formulazione con cui iniziare il trattamento entrano in gioco molti fattori (cfr "Algoritmo l'aggiunta/intensificazione per dell'insulina"). Queste decisioni, da condividere con il paziente, dipendono dalla sua motivazione, dalle complicanze d'organo e cardio-vascolari, dall'età, dallo stato di salute generale, dal rischio di ipoglicemia e dalla valutazione dei costi. È improbabile che un paziente con DM2 di lunga data in terapia con due ipoglicemizzanti orali e HbA1c > 8% possa raggiungere l'obiettivo glicemico con un terzo farmaco orale. Anche se l'aggiunta di un GLP-1 RA come terzo farmaco può riuscire ad abbassare la glicemia, in molti pazienti alla fine sarà ancora necessario aggiungere l'insulina, sotto forma di una singola dose quotidiana di basale. Il dosaggio deve essere modulato a intervalli regolari e ravvicinati, in modo da raggiungere l'obiettivo glicemico evitando le ipoglicemie. La titolazione sembra ugualmente efficace se guidata da un sanitario o auto-gestita dal paziente addestrato all'uso dell'SMBG.



Gli analoghi insulinici basali devono essere preferiti rispetto all'insulina NPH, perché una singola dose basale garantisce una concentrazione relativamente costante fino a 24 ore. Anche se negli studi clinici analoghi basali e insulina NPH si sono dimostrati ugualmente efficaci nel ridurre l'HbA1c, il tasso di ipoglicemia è significativamente minore con gli

analoghi, specialmente gli ultimissimi analoghi ultralenti, con dimostrata variabilità minima.

Le nuove formulazioni di insulina basale (glargine U 300 e degludec U 100 e U 200) hanno caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche più prolungate e stabili rispetto a glargine U 100 e detemir. Degludec ha mostrato una variabilità giornaliera inferiore rispetto a

glargine U 300. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato controllo glicemico equivalente ma tassi inferiori di ipoglicemia grave o notturna, rispetto a glargine U 100 e detemir. Nello studio DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) di confronto fra degludec e glargine gli esiti CV erano sovrapponibili.

Le insuline pre-miscelate danno minor flessibilità nel dosaggio e sono associate con maggior frequenza a ipoglicemia rispetto agli schemi con insulina basale e basal-bolus. Ciononostante, in alcuni pazienti lo schema è più semplice e può rappresentare un ragionevole compromesso. Nel caso di utilizzo, preferire gli analoghi rispetto all'insulina umana, per i minori tassi di ipoglicemia.

Nei pazienti in cui l'insulina basale non riesce a ottenere il controllo glicemico, è utile l'aggiunta di un GLP-1 RA, di un SGLT-2-in oppure di un DPP-4-in (se non fanno già parte dello schema in corso) (cfr per "Algoritmo l'aggiunta/intensificazione dell'insulina"). In aggiunta all'insulina, le incretine e i glicosurici provocano ulteriore riduzione della glicemia e minimizzano l'incremento ponderale, aumentare il rischio di ipoglicemia. Le incretine, inoltre, aumentano la secrezione insulinica endogena in risposta al pasto, riducendo l'iperglicemia postprandiale. La combinazione di un'insulina basale con un GLP-1 RA può essere più efficace degli agenti orali; sono disponibili combinazioni a rapporto fisso dei due agenti. In relazione alla risposta del paziente, può essere necessario ridurre la dose di insulina basale per evitare l'ipoglicemia.

Nei pazienti in cui la glicemia rimane non controllata con un regime di insulina basale da sola o in associazione a farmaci orali o GLP-1 RA, è necessario aggiungere insulina ai pasti per coprire l'iperglicemia post-prandiale. All'insulina regolare sono da preferire gli analoghi rapidi (lispro, aspart o glulisina) (o l'insulina inalatoria), che hanno inizio d'azione più rapido, durata più breve e sono meno frequentemente associati a ipoglicemia. Nel caso non ci si possa permettere gli analoghi insulinici (che sono più costosi), rimane l'opzione efficace e meno costosa dell'insulina umana regolare o pre-miscelata. È necessario considerare l'utilizzo di insulina ai pasti quando la dose totale di insulina basale è > 0.5 U/kg. Oltre questa dose, infatti, si verifica un aumento del rischio ipoglicemico senza significativi benefici sulla riduzione di HbA1c. Lo schema più semplice è coprire il pasto più importante con un'iniezione di analogo rapido (o con insulina inalatoria) e poi aggiungere altre dosi di insulina ai pasti, se necessario. Molti RCT hanno dimostrato che la progressiva aggiunta di insulina prandiale alla basale è un'opzione sicura ed efficace nel portare all'obiettivo i livelli di HbA1c con un basso tasso di ipoglicemie. Lo schema basal-bolus è il più efficace e garantisce la migliore flessibilità nei pazienti con regimi alimentari in cui gli orari o il contenuto di carboidrati dei pasti non sono costanti, ma si associa a incremento ponderale.

La **pramlintide** può essere associata ai regimi basalbolus e il pioglitazone può essere indicato, alla dose di 15-30 mg/die, insieme alla terapia insulinica, ma può peggiorare l'aumento di peso. Non ci sono indicazioni specifiche per l'uso di SFU in associazione all'insulina, ma l'uso combinato aumenta il rischio di ipoglicemia e di incremento ponderale.

È importante evitare l'ipoglicemia. Circa il 7-15% dei pazienti trattati con insulina nello studio UKPDS ha sviluppato almeno un episodio di ipoglicemia all'anno e secondo altri studi nell'1-2% dei casi si tratta di ipoglicemia grave. Uno studio che ha utilizzato CGM ha dimostrato che nel corso dei 5 giorni di osservazione il 49% dei pazienti ha avuto almeno un valore di glicemia < 70 mg/dL e il 10% un valore < 50 mg/dL. Studi randomizzati di ampie dimensioni hanno dimostrato che il rischio di mortalità aumenta di 2-4 volte nei pazienti con DM2 e storia di uno o più episodi di ipoglicemia grave. L'ipoglicemia grave può scatenare un'aritmia ventricolare fatale attraverso un sulla sensibilità barocettoriale. l'ipoglicemia può essere considerata come marcatore di aumentato rischio di mortalità, piuttosto che causa diretta della morte. In tutti i pazienti trattati con insulina è necessario l'auto-monitoraggio (SMBG), con aumentata frequenza di monitoraggio in quelli che assumono insulina ai pasti. Una possibile misura di sicurezza per la prevenzione delle ipoglicemie è l'utilizzo del monitoraggio glicemico continuo con un apparecchio che rilevi i dati in tempo reale e segnali con un allarme i momenti di iper e ipoglicemia.

È necessario ricordare che i pazienti in trattamento insulinico guadagnano 1-3 kg in più rispetto a quelli trattati con altri agenti.

R 16. Il trattamento farmacologico deve essere personalizzato sulla base delle caratteristiche del paziente (Grado D; MLE 4). Come sintetizzato nella tabella 9, gli agenti ipoglicemizzanti differiscono fra loro per l'impatto su FPG, PPG, peso corporeo, secrezione e sensibilità insulinica, rischio di ipoglicemia e altri possibili eventi avversi.

La scelta del farmaco deve, quindi, essere basata su una valutazione complessiva, che comprende:

- profilo glicemico ottenuto con SMBG,
- HbA1c,
- peso corporeo,
- complicanze o comorbilità.

La minimizzazione dell'aumento di peso e del rischio di ipoglicemia è prioritaria nella scelta del farmaco.

TABELLA 9 PROFILO DEI FARMACI ANTI-DIABETICI						ACE INDICATION IN					
	MET	GLP-1 RA	SGLT-2-in	DPP-4-in	AGi	TDZ (dosi moderate)	SFU GL N	COLSVL	BCR-QR	INSULINA	PRAML
IPOGLICEMIA	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Moderato- severo Lieve	Neutro	Neutro	Moderato-severo	Neutro
PESO	Lieve perdita	Perdita	Perdita	Neutro	Neutro	Incremento	Incremento	Neutro	Neutro	Incremento	Perdita
RENALE/	Controindicato controindicato	Exenatide controindicato se eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	GFR eGFR < 45 agg	Necessario aggiustare la dose (eccetto Linagliptin)	Neutro	Neutro Neutro	Neutro Maggior rischio	Maggior rischio ipoglicemia Neutro	Neutro	Maggior rischio	Neutro
GENITOURINARIO	mL/min/1.73 m ²	Possibile beneficio di	Micosi genitali	Efficaci nel ridurre			іродпсетіа			ipoglicemia	
		liraglutide	Possibili benefici di Empagliflozin	l'albuminuria							
GASTROINTESTINAL I	Moderato	Moderato	Neutro	Neutro	Moderato	Neutro	Neutro	Lieve	Moderato	Neutro	Moderato
G			Empagliflozin:			Moderato	Neutro	Neutro	Neutro	Maggior rischio	
Scompenso CARDIACO* ASCVD	Neutro	Liraglutide approvato da FDA per prevenzione eventi CV	approvato da FDA per ridurre mortalità CV. Canagliflozin: dimostrata riduzione eventi CV	Saxagliptin e Alogliptin: possibile aumento ricoveri per scompenso	Neutro	Possibile riduzione rischio ictus	Possibile rischio ASCVD	Beneficio	Sicuro	Neutro	Neutro
OSSO	Neutro	Neutro	Lieve rischio di frattura	Neutro	Neutro	Moderato rischio di frattura	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro
CHETO-ACIDOSI	Neutro	Neutro	Possibile comparsa in varie situazioni stressanti	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro

Pochi eventi avversi/possibili benefici Usare con cautela/effetto incerto Possibilità di eventi avversi

Tabella 10 Farmaci per il trattamento del DM2 ^a					
Monoterapia	·				
•	Metformina (o altro farmaco di prima linea) +	Farmaci di prima e seconda linea +			
Metformina	GLP-1 RA	GLP-1 RA			
GLP-1 RA	SGLT-2-in	SGLT-2-in			
SGLT-2-in	DPP-4-in	TZD ^b			
DPP-4-in	TZD^b	Insulina basale ^b			
AGI	Insulina basale	DPP-4-in			
TZD^b	Colesevelam	Colesevelam			
SU/glinide ^b	BCR-QR	BCR-QR			
	AGI	AGI			
	SU/glinide ^b	SU/glinide ^b			

Abbreviazioni: AGI = inibitori α-glucosidasi; BCR-QR = bromocriptina a veloce rilascio; DPP-4-in = inibitori dipeptidil-peptidasi 4; GLP-1 RA = agonisti del recettore glucagon-like peptide 1; SGLT-2-in = inibitori del co-trasportatore 2 sodio-glucosio; SU = sulfaniluree; TZD = tiazolidinedioni.

Intensificare la terapia se HbA1c supera gli obiettivi personalizzati. Il grassetto indica rischio lieve o assente di ipoglicemia o incremento ponderale, pochi eventi avversi e/o la possibilità di benefici al di là dell'effetto ipoglicemizzante. Usare con prudenza

Tabella 11					
Tappe per l'aggiunta di insulina alla terapia ipoglicemizzante					
F	Endocr Pract 2015, 21: 438-47 (LE 4; NE)			
Valori glicemici	Dose totale giornaliera	Atter	-		
1° tappa: i	iniziare insulina basale (a lunga durata	d'azio	one)		
HbA1c < 8% (64 mmol/mol)	0.1-0.2 U/kg	Valut	are la sospensione della SFU		
HbA1c > 8% (64 mmol/mol)	0.2-0.3 U/kg	Prefe	rire analoghi basali a NPH		
2° tappa: titolare l'ins	sulina ogni 2-3 giorni per raggiungere	gli obie	ettivi glicemici ^a		
Regime fisso	Aumentare di 2 U/die				
	FBG > 180 mg/dL (10 mmol/L)		Aggiungere 4 U		
Regime personalizzabile	FBG 140-180 mg/dL (7.8-10 mmol/L)		Aggiungere 2 U		
	FBG 110-139 mg/dL (6.1-7.7 mmol/L) Aggiungere 1 U		Aggiungere 1 U		
3° tappa: monitoraggio dell'ipoglicemia					
Glicemia < 70 mg/dL (3.88 mmol/L)	ia < 70 mg/dL (3.88 mmol/L) Ridurre del 10-20%				
Glicemia < 40 mg/dL (2.22 mmol/L) Ridurre del 20-40%					

R 17. Nei pazienti con HbA1c basale < 7.5% (59 mmol/mol), si raccomanda di iniziare la terapia con metformina (da non usare se eGFR < 45 mL/min), oppure con un agonista del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1), un inibitore della dipeptidilpeptidasi 4 (DPP-4), un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT-2) oppure un inibitore delle alfa-glucosidasi (Grado C: MLE 3). TZD. sulfaniluree e glinidi possono essere considerati come alternative, ma devono essere impiegati con cautela per i possibili effetti collaterali (Grado C; MLE 3).

Nei pazienti con HbA1c iniziale > 7.5% (59 mmol/mol), il trattamento farmacologico deve essere iniziato con la combinazione di metformina (se non controindicata) con un secondo ipoglicemizzante. Devono essere impiegati di preferenza farmaci con basso rischio di ipoglicemia e ininfluenti (o con effetto favorevole) sul peso (Grado C; MLE 3). Hanno queste caratteristiche gli agonisti del recettore GLP-1, gli inibitori del SGLT-2 e gli inibitori della DPP-4.

Possibili alternative sono i TZD e le insuline basali. In circostanze particolari possono essere impiegati colesevelam, bromocriptina e inibitori delle alfaglucosidasi, farmaci caratterizzati da modesta efficacia ipoglicemizzante ma con basso rischio di effetti indesiderati (Grado C; MLE 3). Sulfaniluree e glinidi sono opzioni meno favorevoli a causa del rischio di ipoglicemia (Grado B; MLE 2).

Nei pazienti con HbA1c iniziale > 9.0% (75 mmol/mol) e che presentino sintomi di iperglicemia, è raccomandata la terapia insulinica, da sola o in combinazione con metformina o altri ipoglicemizzanti orali (Grado A; MLE 1). La pramlintide e gli agonisti del recettore del GLP-1 possono essere impiegati ai pasti insieme all'insulina per ridurre iperglicemia postprandiale, peso e HbA1c (Grado B; MLE 2). Gli agonisti a lunga durata d'azione del recettore del GLP-1 influenzano favorevolmente anche la glicemia a digiuno.

Abbreviazioni: FPG = glicemia a digiuno; NPH = neutra protamina Hagedorn; SFU = sulfaniluree.

a Nella maggior parte dei pazienti con DM2 che assumono insulina, gli obiettivi sono HbA1c < 7% (53 mmol/mol) e glicemia a digiuno e preprandiale < 110 mg/dL (6.1 mmol/L) senza ipoglicemia. Gli obiettivi individuali di HbA1c e glicemia a digiuno possono essere aggiustati sulla base di età, durata del diabete, presenza di comorbilità, complicanze del diabete, rischio ipoglicemico.

Tabella 12						
Tappe per l'intensificazione della terapia insulinica quando è necessario il controllo ai pasti						
Endocr Pract 2015, 21: 438-47 (LE 4; NE) Opzione terapeutica Dose di insulina Attenzioni						
Opzione terapeutica	1° tappa: aggiungere terapia ai pasti					
Agonisti del recettore GLP-1, inibitori SGLT2 o inibitori DPP-4		Se non si raggiungono gli obiettivi glicemici, aggiungere insulina ai pasti				
Insulina ai pasti	TDD = 0.3-0.5 U/kg (50% basale; 50% ai pasti)	Preferire analogo basale + analogo rapido ai pasti rispetto a NPH + insulina pronta o premiscelata				
2º tanna: titola	ı Are l'insulina ogni 2-3 giorni per raggiungere gli ob					
Regime fisso	Aumentare TDD di 2 U/die	yavva i guevanie.				
	FPG > 180 mg/dL (10 mmol/L)	Aumentare TDD di 4 U				
	FPG 140-180 mg/dL (7.8-10 mmol/L)	Aumentare TDD di 2 U				
Regime personalizzabile	FPG 110-139 mg/dL (6.1-7.7 mmol/L)	Aumentare TDD di 1 U				
	2-h PPG o successiva glicemia pre-prandiale > 180 mg/dL (10 mmol/L)	Aumentare del 10% la dose per il pasto successivo				
Insulina premiscelata	Glicemia a digiuno/pre-prandiale > 180 mg/dL (10 mmol/L)	Aumentare del 10% TDD				
3° tappa: monitoraggio dell'ipoglicemia						
Ipoglicemia a digiuno	Ridurre la dose di insulina basale					
Ipoglicemia notturna	Ridurre la dose di insulina basale o ridurre la dose di insulina rapida assunta a cena o con lo spuntino serale					
Ipoglicemia inter-prandiale	Ridurre la dose di insulina rapida somministrata prima del pasto precedente					

Abbreviazioni: DPP-4 = dipeptidil-peptidasi 4; FPG = glicemia a digiuno; GLP-1 = agonisti del recettore glucagon-like peptide 1; NPH = neutra protamina Hagedorn; PPG = glicemia post-prandiale; SGLT2 = co-trasportatore 2 sodio-glucosio; TDD = dose totale quotidiana.

a Nella maggior parte dei pazienti con DM2 che assumono insulina, gli obiettivi sono HbA1c < 7% (53 mmol/mol) e glicemia a digiuno e pre-prandiale < 110 mm/dL (61 mmol/L) canza incellicamia. Gli obiettivi individuali di HbA1c a glicemia a digiuno possono essera aggiuntati culla base

^a Nella maggior parte dei pazienti con DM2 che assumono insulina, gli obiettivi sono HbA1c < 7% (53 mmol/mol) e glicemia a digiuno e preprandiale < 110 mg/dL (6.1 mmol/L) senza ipoglicemia. Gli obiettivi individuali di HbA1c e glicemia a digiuno possono essere aggiustati sulla base di età, durata del diabete, presenza di comorbilità, complicanze del diabete, rischio ipoglicemico.

R 18. Nel DM2 l'impiego dell'insulina deve essere considerato quando gli ipoglicemizzanti orali non consentono di raggiungere gli obiettivi glicemici previsti o nei pazienti non ancora trattati che presentino iperglicemia sintomatica (Grado A; MLE 1). Nella maggioranza di questi casi la scelta iniziale deve cadere sulla terapia con insuline a lunga durata d'azione (Grado C; MLE 3). Come insuline basali, gli analoghi dell'insulina glargine e detemir devono essere preferiti alle insuline ad azione intermedia NPH per il minor rischio di indurre ipoglicemia (Grado C; MLE 3).

Quando è necessario il controllo dell'iperglicemia postprandiale, devono essere utilizzate le insuline ad azione rapida (analoghi lispro, aspart e glulisina o insuline per via inalatoria). Queste insuline iniziano e cessano la loro azione più rapidamente delle regolari e si associano a minor rischio di ipoglicemia (**Grado B**; **MLE 2**).

Le formulazioni pre-miscelate di insulina (con un rapporto fisso fra la componente a breve e a lunga durata d'azione) devono essere limitate ai soli pazienti in cui è problematica l'aderenza ai regimi intensivi di terapia insulinica. Queste preparazioni, infatti, riducono la flessibilità posologica e accentuano il rischio di ipoglicemia in confronto agli schemi con sola insulina basale oppure basal-bolus (**Grado B; MLE 2**). Al contrario, i regimi basal-bolus di terapia insulinica

sono flessibili e sono quindi raccomandati per il trattamento insulinico intensivo (**Grado B; MLE 3**).

R 19. Allorché gli obiettivi terapeutici non sono raggiunti o non sono mantenuti, deve essere effettuata l'intensificazione della terapia farmacologica, in associazione al monitoraggio glicemico e all'aggiustamento della posologia terapeutica condotti a intervalli appropriati (per esempio trimestrali) (Grado C; MLE 3). L'algoritmo AACE 2015 delinea le scelte del trattamento da condurre o modificare sulla base dei livelli di HbA1c (LE 4; NE).

Q 4. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 14. Secondo le LG ADA-EASD (1), non esiste lindicazione a un apporto di carboidrati, proteine e grassi uguale per tutti. Esistono molte possibilità e le LG di solito raccomandano di individualizzare i modelli alimentari con l'obiettivo di identificare abitudini alimentari sane ma anche realizzabili e sostenibili.

La **terapia medica nutrizionale**, come quella preventiva, nelle nostre realtà rimane di difficile implementazione per carenza di risorse. Essa, tuttavia, ha un ruolo fondamentale nella gestione del DM e non

può essere demandata ad altre competenze. La limitata efficacia della TMN nel ridurre peso corporeo, HbA1c e LDL-C può essere migliorata assicurando contatti frequenti fra gli operatori sanitari (2).

- 1. Davis MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018, DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5.
- 2. Franz MJ, et al. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Acad Nutr Diet 2015, 115: 1447-63.

R 16. Alcuni dei farmaci citati non sono disponibili in Italia: insulina inalatoria, rosiglitazone, colesevelam, bromocriptina QR e pramlintide.

Metformina

Benché la tabella 9 riporti un effetto neutro della metformina sul rischio CV, si ricorda che in un gruppo dello studio UKPDS si riscontrava beneficio fino a 10 anni (1).

GLP-1 RA

Dulaglutide e semaglutide prevedono una somministrazione settimanale, liraglutide e lixisenatide giornaliera, exenatide è disponibile in una duplice formulazione, bigiornaliera o settimanale. I GLP-1 RA a breve durata d'azione hanno maggiore efficacia sulla glicemia post-prandiale.

Le evidenze più recenti (2) confermano che i GLP-1 RA sono in grado di indurre nella grande maggioranza della popolazione trattata un calo ponderale, che può essere a volte rilevante.

Lo studio LEADER (3,4) di outcome CV, pubblicato nel 2016, ha confermato il profilo di sicurezza CV di liraglutide in associazione con farmaci anti-diabetici orali e/o insulina, in confronto verso placebo, su 9340 pazienti adulti con DM2 con pregressi eventi CV, IRC o elevato rischio CV, dimostrando una superiorità del 22% (HR = 0.78, IC95% 0.66-0.93, p = 0.007) rispetto a placebo nel ridurre il rischio di morte per cause CV, e del 12% e 11%, rispettivamente, il rischio di infarto miocardico (IMA) non fatale e ictus non fatale, eventi che rappresentavano l'end-point composito primario dello studio (HR = 0.87, IC95% 0.78-0.97, p = 0.01). Lo studio LEADER ha inoltre dimostrato un significativo beneficio anche sugli end-point microvascolari, con una riduzione del 22% (HR = 0.78, IC95% 0.67-0.92, p = 0.003) dell'end-point composito renale (macro-albuminuria, raddoppio della creatininemia, nefropatia terminale, morte renale).

Lo studio ELIXA (5) di outcome CV, pubblicato nel 2015, ha confermato il profilo di sicurezza CV di lixisenatide in associazione con farmaci anti-diabetici orali e/o insulina in confronto verso placebo, su 6068 pazienti adulti con DM2 con recente episodio di

sindrome coronarica acuta (IMA o angina instabile), dimostrando la non inferiorità rispetto al placebo (HR = 1.02, IC95% 0.89-1.17, p < 0.001). Non è stata invece raggiunta la superiorità nella riduzione degli eventi, ma è da sottolineare la particolare popolazione inserita in questo studio.

Lo studio EXSCEL (6), studio pragmatico di fase IIIB/IV, pubblicato nel 2017, ha confermato il profilo di sicurezza CV di exenatide settimanale in associazione con farmaci anti-diabetici e/o insulina, in confronto verso placebo su 14572 pazienti adulti con DM2 con e senza fattori di rischio CV aggiuntivi o con pregressi eventi CV, dimostrando la non inferiorità verso il placebo (HR = 0.91, IC95% 0.83-1.0, p < 0.001) per quanto riguarda l'end-point composito (morte CV, IMA non fatale, ictus non fatale). Nessuno dei singoli punti del MACE è risultato associato a riduzione significativa del rischio, seppur in presenza di trend a favore di exenatide; è da segnalare a questo proposito che molti pazienti erano già in trattamento con DPP-4-in. L'obiettivo della superiorità per l'efficacia sulla riduzione degli eventi non ha raggiunto la significatività statistica, sebbene il dato della morte per tutte le cause sia risultato associato a una riduzione di rischio del 14% (HR = 0.86, IC95%) 0.77-0.97, p = 0.016).

Per la dulaglutide i dati saranno disponibili nel 2019 (7).

Lo studio SUSTAIN-6 (8), pubblicato nel 2016, su 3297 soggetti con DM2 ad alto rischio CV (di cui l'83% con pregressi eventi CV e/o con IRC), ha dimostrato che l'aggiunta di semaglutide al trattamento standard ha significativamente ridotto l'esito primario composito (mortalità CV, IMA non fatale, o ictus non fatale) del 26% (HR 0.74, IC95% 0.58-0.95, p < 0.001), soprattutto per una riduzione del 39% dell'ictus non fatale (HR 0.61, IC95%, 0.38-0.99, P = 0.04). Semaglutide ha ridotto significativamente anche l'esito renale ma aumentato il rischio di retinopatia. Recentemente. la semaglutide ha ottenuto *l'approvazione* dell'EMA, che prelude alla commercializzazione in Italia.

Sono necessari ulteriori dati per definire il reale ruolo di questa classe di farmaci sui meccanismi e la progressione della retinopatia (9).

SGLT-2-in

Le evidenze più recenti, con studi di intervento (10-12) e osservazionali (13,14), dimostrano un effetto di classe favorevole degli SGLT-2-in relativamente alla protezione CV e renale.

Lo studio CANVAS (10) ha coinvolto 10142 pazienti con alto rischio CV (65% con pregressa malattia CV), randomizzati a canagliflozin o placebo e seguiti per 188 settimane. Il farmaco ha diminuito il rischio di un end-point composito CV (morte CV, IMA non fatale, ictus non fatale: HR = 0.86, IC95% 0.75-0.97) e di un end-point composito renale (riduzione 40% eGFR, necessità di dialisi, morte renale: HR 0.60, IC95% 0.47-0.77).

Lo studio EMPAREG (11) ha randomizzato 7020 pazienti a due diverse dosi di empagliflozin o placebo

per 3 anni. Il farmaco ha diminuito il rischio di un endpoint composito CV (morte CV, IMA non fatale, ictus non fatale: HR = 0.86, IC95% 0.74-0.99), il rischio di morte CV (riduzione del rischio del 38%) e per qualsiasi causa (-32%) e di ricovero per scompenso cardiaco (-35%). Il sottostudio EMPAREG renal (12) ha riguardato 4124 pazienti con eGFR di almeno 30 mL/min. Il farmaco ha diminuito il rischio di progressione di nefropatia, valutato con un end-point composito (macro-albuminuria, raddoppio della creatininemia, inizio dialisi, morte renale: HR = 61%, IC95% 0.53-0.70), diminuendo del 44% il rischio di raddoppio della creatininemia e del 55% il rischio di entrare in dialisi.

Lo studio CVD-REAL (13,14) ha confrontato gli SGLT-2-in con altri farmaci euglicemizzanti in 309.056 pazienti, dimostrando una diminuzione del rischio di ricovero per scompenso cardiaco (HR = 0.61, IC95% 0.51-0-73) e morte (HR 0.49, IC95% 0.41-0.57).

L'associazione di SGLT-2 in con diuretici e/o ACE inibitori-sartani dovrebbe essere utilizzata con cautela.

Associazione GLP-1 RA + SGLT-2-in

Nel corso del 2018 i due GLP-1 RA settimanali, exenatide OW e dulaglutide hanno ottenuto l'inserimento nella scheda tecnica, come possibilità di terapia aggiuntiva agli SGLT-2 in (dapagliflozin per exenatide OW e senza specificazione della molecola per dulaglutide), al momento senza rimborsabilità SSN della combinazione. Tale sinergia farmacologica ha documentato per entrambi superiorità rispetto all'uso delle singole molecole sui parametri HbA1c e peso nei due studi DURATION-8 (15) e AWARD-10 (16).

La forza delle più recenti evidenze scientifiche supporta l'impiego precoce, nei soggetti con malattia CV stabile, di GLP-1 RA e/o SGLT-2 in associazione alla metformina, come ben chiaramente definito da una recente Consensus (17).

DPP-4-in

Riguardo ai DPP-4-in, il possibile incremento dei ricoveri per insufficienza cardiaca, ma non di mortalità CV, segnalato dallo studio SAVOR-TIMI (18), non è stato confermato dai successivi studi osservazionali real-world (19,20).

Lo studio TECOS (21) ha randomizzato per 3 anni 14671 pazienti a sitagliptin o placebo in aggiunta alla terapia in corso (con l'utilizzo non controllato di eventuali altri farmaci se richiesti), dimostrando la non inferiorità del farmaco su un end-point composito (morte CV, IMA non fatale, ictus non fatale, ricovero per angina instabile: HR = 0.98, IC95% 0.88-1.09) e sul rischio di ricovero per scompenso cardiaco (HR = 1, IC95% 0.83-1.20).

Lo studio EXAMINE (22) ha randomizzato 5380 pazienti con DM2 e un evento coronarico acuto negli ultimi 15-90 giorni ad alogliptin o placebo (in aggiunta alla terapia standard). Dopo 533 giorni non c'era differenza attribuibile al farmaco per un endpoint composito (morte complessiva, IMA non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione urgente per angina instabile, ricovero per scompenso cardiaco: HR

= 0.98, IC95% 0.86-1.12).

L'efficacia nel ridurre l'albuminuria appare confermata per linagliptin e sitagliptin, anche se in piccole casistiche (23,24).

Glitazonici

Con l'impiego di pioglitazone è stata dimostrata una riduzione del rischio di recidiva in pazienti con pregresso evento vascolare cerebrale (25,26).

Lo studio TOSCA ne ha confermato l'elevata durability e l'effetto neutro sulla patologia CV e sul rischio di tumore vescicale (27-29). È stato inoltre riportato un effetto favorevole del farmaco sull'evoluzione dell'epatopatia steatosica e della steatoepatite (30,31).

Sulfaniluree

È necessario ricordare che recenti studi (29) non hanno dimostrato per gliclazide e glimepiride incremento degli eventi avversi CV in confronto a pioglitazone. Inoltre, nell'ambito di questa classe, alcune segnalazioni evidenziano una maggiore durability della gliclazide, che avrebbe anche una minore incidenza di ipoglicemia rispetto alle altre sulfaniluree (32-34).

Insuline basali

Esistono formulazioni di analoghi biosimilari per glargine con pari efficacia e più basso costo.

In Italia è disponibile anche insulina degludec, caratterizzata da emivita e stabilità dei livelli plasmatici maggiore rispetto ad altre insuline basali (35).

Nel corso del congresso ADA 2018 sono stati presentati i dati dello studio BRIGHT (36), di confronto diretto randomizzato tra le due insuline basali glargine U 300 e degludec U 100 una volta al giorno in 929 adulti con DM2. Il controllo della glicemia è stato sovrapponibile: HbA1c con glargine U 300 -1.64% vs degludec -1.59% (differenza -0.05%, IC95% -0.15-0.05%). Il tasso di incidenza di ipoglicemie è stato inferiore con glargine U 300 vs degludec durante le prime 12 settimane di terapia (-23%, p < 0.05) e sovrapponibile nelle successive 12 settimane (37,38).

Nessuna insulina ha dimostrato di ridurre il rischio di malattia CV, ma i dati suggeriscono che glargine U 100 e degludec non aumentano il rischio (39).

Associazioni precostituite GLP-1 analoghi e insuline basali

Nel 2018 sono state introdotte nel prontuario terapeutico italiano le associazioni precostituite a combinazione fissa in penna/siringa tra GLP-1 analoghi e insuline basali, che consentono somministrazioni a posologie progressivamente variabili dei due ormoni:

 lixisenatide + glargine U 100: a partire da 10 U di glargine U 100/5 μg di lixisenatide, fino a un massimo di 60 U di glargine U 100/20 μg di lixisenatide. La dose iniziale consigliata è per il paziente naive per insulina 10 U/5 μg e per il • liraglutide/degludec: a partire da 10 U di degludec/0.36 mg di liraglutide, fino a un massimo di 50 U di degludec/1.8 mg di liraglutide. La dose iniziale consigliata è per il paziente in pregressa terapia con ipoglicemizzanti orali 10 U di degludec/0.36 mg di liraglutide e per i pazienti in

paziente già in trattamento insulinico 20 U/10 μg;

pregresso trattamento con insulina o GLP-1

- agonista di 16 U di degludec/0.6 mg di liraglutide. Entrambi i composti sono indicati in associazione a metformina in caso di fallimento della terapia con sola metformina e/o con altri ipoglicemizzanti orali, oppure in caso di fallimento con insulina basale o con GLP-1 agonista. L'indicazione terapeutica autorizzata è:
- per lixisenatide + glargine U 100: "in associazione a metformina, per il trattamento degli adulti affetti da diabete mellito di tipo 2, per migliorare il controllo glicemico quando questo non sia ottenuto con metformina da sola o in associazione con altri ipoglicemizzanti orali o con insulina basale";
- per liraglutide/degludec: "per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2, per migliorare il controllo glicemico in associazione con medicinali ipoglicemizzanti orali, quando questi in mono-terapia o in associazione con agonisti del recettore del GLP-1 o con insulina basale non permettano un controllo glicemico adeguato".

I vantaggi dell'utilizzo delle due combinazioni precostituite sono (40): miglior controllo glicemico e minori effetti collaterali rispetto ai due farmaci usati da soli (minor aumento di peso indotto da insulina, minori effetti gastro-intestinali indotti dal GLP-1 analogo, minori ipoglicemie).

Insuline analoghi rapidi

In Italia è disponibile Lispro U 200.

Nel 2018 è stata introdotta nel prontuario terapeutico italiano la nuova insulina analogo ultrarapido aspart fast-acting, integrata con vitamina B3 (che rende il suo assorbimento iniziale più rapido) e L-arginina (che ne stabilizza la formulazione). Poiché aspart fast-acting determina una comparsa in circolo più veloce – 4 vs 9 minuti – della progenitrice aspart ad azione rapida, è più flessibile nei tempi di somministrazione, da 2 minuti prima dell'assunzione del pasto sino a 20 minuti dopo. Si è dimostrata più efficace rispetto all'insulina aspart nel ridurre la glicemia post-prandiale a un'ora e, in alcuni casi, anche i livelli di HbA1c, senza aumentato rischio di episodi di ipoglicemia (41,42).

- 1. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008, 359: 1577–89.
- 2. Potts JE. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. PLoS One 2015, 10: e0126769.

- 3. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016, 375: 311-22.
- 4. Mann JFE, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017, 377: 839-48
- 5. Pfeffer MA, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015, 373: 2247-57.
- 6. Holman RR, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017, 377: 1228-39.
- 7. Gerstein HC, et al; REWIND Trial Investigators. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. Diabetes Obes Metab 2018, 20: 42-9.
- 8. Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016, 375: 1834-44.
- 9. Simó R, et al. GLP-1R as a target for the treatment of diabetic retinopathy: friend or foe? Diabetes 2017, 66: 1453-60.
- 10. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017, 377: 644-57.
- 11. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015, 373: 2117-28.
- 12. Wanner C, e al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016, 375: 323-34.
- 13. Kosiborod M, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). Circulation 2017, 136: 249-59.
- 14. Birkeland KI, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucoselowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2017, 5: 709-17.
- 15. Jabbour SA, et al. Safety and efficacy of exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: 52-week results of the DURATION-8 randomized controlled trial. Diabetes Care 2018, 41: 2136-46.
- 16. Ludvik B, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018, 5: 370-81.

- 18. Niessner A, et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. Eur Heart J 2018, 39: 2274–81.
- 19. Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013, 369: 1317–26.
- 20. Toh S, et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: a retrospective cohort study. Ann Intern Med 2016, 164: 705-14.
- 21. Kim YG, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. Circ Heart Fail 2017, 10: e003957.
- 22. Green JB, et al; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015, 373: 232-42.
- 23. Zannad F, et al; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, doubleblind trial. Lancet 2015, 385: 2067-76.
- 24. Groop PH, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. Diabetes Care 2013, 36: 3460-8.
- 25. Mori H, et al. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig 2014, 5: 313-9.
- 26. Kernan WN, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2016, 374: 1321-31.
- 27. Lee M, et al. Pioglitazone for secondary stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2017, 48: 388-93.
- 28. Liao HW, et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2017, 7: e013927.
- 29. Erdmann E, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. J Am Coll Cardiol 2007, 49: 1772-80.
- 30. Vaccaro O, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017, 5: 887-97.
- 31. Cusi K, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. Ann Int Med 2016, 165: 305-15.
- 32. Musso G, et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. JAMA Intern Med 2017, 177: 633-40.
- 33. Harrower AD. Comparison of efficacy, secondary

- failure rate, and complications of sulfonylureas. J Diab Compl 1994, 8: 201-3.
- 34. Satoh J. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Res Clin Pract 2005, 70: 291–7.
- 35. Roglic G, et al. Medicines for treatment intensification in type 2 diabetes and type of insulin in type 1 and type 2 diabetes in low-resource settings: synopsis of the World Health Organization guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in Nonpregnant Adults With Diabetes Mellitus. Ann Intern Med 2018, DOI:10.7326/M18-1149.
- 36. Garber AJ, et al. Insulin degludec, an ultra-long acting 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, ranomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012, 379: 1498-507.
- 37. Rosenstock J, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulinnaive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. Diabetes Care 2018, 41: 2147-2154.
- 38. Sullivan SD, et al. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first-to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. Diabetes Obes Metab 2018, 20: 2148-58.
- 39. Roussel R, et al. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL in T2DM. Diabetes Metab 2018, doi: 10.1016/j.diabet.2018.02.002.
- 40. Davis MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018, DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5.
- 41. Inman TR, et al. The role of basal insulin and GLP-1 receptor agonist combination products in the management of type 2 diabetes. Ther Adv Endocrinol Metab 2018, 9: 151–5.
- 42. Heise T, et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effect than insulin aspart. Diabetes Obes Metab 2015, 17: 682-8.
- 43. Davis A, et al. Faster insulin aspart: a new bolus option for diabetes mellitus. Clin Pharmacokinet 2018, doi: 10.1007/s40262-018-0696-8.

R 17. Scelta del farmaco da associare a metformina Nelle LG ADA-EASD (1) è preferita l'aggiunta graduale dei farmaci ipoglicemizzanti rispetto all'inizio combinato di metformina con altro ipoglicemizzante. Tuttavia, l'associazione sin dall'inizio di metformina con un altro ipoglicemizzante può essere considerata in pazienti con livelli di HbA1c

Secondo le LG ADA-EASD (1), la scelta deve essere effettuata sulla base di:

• preferenze del paziente;

> 1.5% rispetto al target desiderato.

- comorbilità, con particolare riguardo alla patologia CV aterosclerotica, allo scompenso cardiaco e alla malattia renale cronica:
- rischio di effetti avversi, in particolare ipoglicemia e incremento ponderale;
- sicurezza, tollerabilità, costi.

Nei pazienti con DM2 e patologia CV aterosclerotica le LG ADA-EASD (1) raccomandano l'introduzione di SGLT-2-in o GLP-1 RA con dimostrati benefici CV.

Nei pazienti con DM2 e IRC, con o senza malattia CV, le LG ADA-EASD (1) suggeriscono di considerare l'utilizzo di SGLT-2-in o, se controindicato o non preferito, un GLP-1 RA, al fine di ridurre la progressione della malattia renale.

Nei pazienti con DM2 e scompenso cardiaco e/o IRC le LG ADA-EASD (1) indicano una preferenza per gli SGLT-2-in, supportati da evidenze sulla riduzione dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e/o della progressione del danno renale. In caso di intolleranza o controindicazione agli SGLT-2-in, suggeriscono di optare per un GLP-1 RA con provati benefici CV.

Nei pazienti con DM2, non a target glicemico con sola metformina, se l'obiettivo prioritario è promuovere il calo ponderale, le LG ADA-EASD (1) suggeriscono l'introduzione di SGLT-2-in e/o GLP-1 RA.

Nei pazienti con DM2 non a target glicemico con metformina ma ad alto rischio di ipoglicemia, le LG ADA-EASD (1) suggeriscono l'introduzione di SGLT-2-in o GLP-1 RA o DPP-4-in o TZD, farmaci caratterizzati da basso rischio di ipoglicemie.

L'indicazione a iniziare la terapia farmacologica secondo l'algoritmo AACE basato sul compenso metabolico del paziente (HbA1c) è del tutto condivisibile sul piano evidence-based. L'ente regolatorio AIFA, tuttavia, condiziona al momento in maniera significativa la rimborsabilità di alcune classi di farmaci (cfr appendice). Queste restrizioni riguardano sia l'utilizzo di alcuni farmaci in monoterapia, sia l'utilizzo in combinazione. Ad esempio in Italia:

- è possibile iniziare la terapia con DPP-4 inibitori in monoterapia solo in caso di insufficienza renale (con posologia variabile secondo molecola ed eGFR); nei pazienti fragili la soglia di prescrivibilità è ridotta a un valore di HbA1c pari a 7%;
- è possibile iniziare la terapia con inibitori SGLT-2 in monoterapia solo in caso di intolleranza a metformina;

- non è rimborsabile l'associazione fra terapia insulinica multi-iniettiva e GLP-1 agonisti.
- 1. Davis MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018, DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5.

R 18. Si concorda con quanto riportato, segnalando che l'insulina nasale non è disponibile in Italia mentre sono disponibili anche insulina degludec (basale) (1-3) e faster-aspart (ultrarapida) (4).

L'utilizzo delle insuline ad alta concentrazione appare preferibile nei soggetti che utilizzano una dose di insulina più elevata (5-8).

- 1. Marso SP, et al; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017, 377: 723-32.
- 2. Marso SP et al. Design of DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) DEVOTE 1. Am Heart J 2016, 179: 175-83.
- 3. Siegmund T, et al; EU-TREAT study group. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2018, 20: 689-97.
- 4. Davis A, et al. Faster insulin aspart: a new bolus option for diabetes mellitus. Clin Pharmacokinet 2018, doi: 10.1007/s40262-018-0696-8.
- 5. Twigg SM, et al. Association of patient profile with glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL in type 2 diabetes: a post hoc patient-level meta-analysis. Diabetes Ther 2018, doi: 10.1007/s13300-018-0498-x.
- 6. Ritzel R, et al. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2018, 20: 541-8.
- 7. Bolli GB, et al; EDITION 3 study investigators. Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus insulin glargine100 U/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes: 12-month results from the EDITION 3 trial. Diabetes Metab 2017, 43: 351-8.
- 8. Ritzel R, et al. A randomized controlled trial comparing efficacy and safety of insulin glargine 300 Units/mL versus 100 Units/mL in older people with type 2 diabetes: results from the SENIOR Study. Diabetes Care 2018, 41: 1672-80.

Q 5. COME GESTIRE LA GLICEMIA NEL DIABETE MELLITO TIPO 1?

R 20. Il DM1 deve essere trattato con terapia insulinica (Grado A; MLE 1) utilizzando, nell'assoluta maggioranza dei casi, gli analoghi dell'insulina (Grado A; MLE 1).

Nel DM1 devono essere di regola adottati regimi terapeutici che tendono a riprodurre la fisiologica secrezione insulinica, somministrando l'insulina necessaria sia alle esigenze basali che a quelle dei pasti (**Grado A; MLE 1**). Sono utilizzabili i seguenti approcci terapeutici:

- iniezioni giornaliere multiple di insulina (MDI), somministrando 1 o 2 iniezioni sottocutanee al giorno di insulina basale, per controllare la glicemia durante la notte e fra i pasti, e iniezioni di insulina ad azione rapida (o, se disponibile, insulina inalatoria) prima di ciascun pasto, in modo da controllare la glicemia post-prandiale (Grado A; MLE 1);
- infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) per ottenere una somministrazione più fisiologica, in modo da migliorare il controllo glicemico e ridurre il rischio di ipoglicemia (Grado A; MLE 1).

Q 5. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 20. L'insulina inalatoria non è in commercio in Italia.

Per la terapia del DM1 è raccomandato lo schema basal-bolus o l'impiego del micro-infusore. È auspicabile l'utilizzo delle insuline basali di ultima generazione, che consentono una minore variabilità glicemica (1-6).

In Italia è disponibile da alcuni mesi faster-aspart, un analogo ultra-rapido, caratterizzato da più rapido inizio d'azione e più fisiologico controllo del picco glicemico post-prandiale. Può essere utilizzata per via sottocutanea (anche nei micro-infusori) ed endovenosa e in gravidanza (7-11). L'impiego di tale analogo è ancora limitato nei pazienti sotto i 18 anni e sopra i 75 anni.

Sono disponibili in commercio biosimilari di insulina (basali e analoghi rapidi), la cui efficacia e sicurezza è sovrapponibile alle molecole originali.

La somministrazione mediante micro-infusore è indicata in soggetti selezionati che non raggiungano i livelli di HbA1c desiderabili nonostante l'ottimizzazione della terapia multi-iniettiva e/o che presentino ipoglicemie ricorrenti o gravi.

Nei pazienti in trattamento insulinico intensivo è raccomandato l'addestramento al counting dei carboidrati per un più efficace controllo glicemico (12,13).

È opportuno ricordare l'importanza di un controllo metabolico precoce, duraturo e adeguato, al fine di influenzare la storia naturale del DM1, con effetto favorevole sulla riduzione delle complicanze micro- e macro-vascolari (14).

- 1. Siegmund T, et al; EU-TREAT study group. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2018, 20: 689-97.
- 2. Clements JN, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine 300 U/mL. Clin Pharmacokinet 2017, 56: 449-58.
- 3. Home PD, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia during 12 months of randomized treatment with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes (EDITION 4). Diabetes Obes Metab 2018, 20: 121-8.
- 4. Henao-Carrillo DC, et al. Reduction of glycemic variability with degludec insulin in patients with unstable diabetes. J Clin Transl Endocrinol 2018, 12: 8-12.
- 5. Rosenstock J, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulinnaive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. Diabetes Care 2018, doi: 10.2337/dc18-0559.
- 6. Heise T, et al. Variability of insulin degludec and glargine 300 U/mL: a matter of methodology or just marketing? Diabetes Obes Metab 2018, 20: 2051-6.
- 7. Blum AK, et al. Insulin use in pregnancy: an update. Diabetes Spectr 2016, 29: 92–7.
- 8. Lv S, et al. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2015, 292: 749-56.
- 9. Russell-Jones D, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). Diabetes Care 2017, 40: 943-50.
- 10. Basu A, et al. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. Diabetes Obes Metab 2018, 20: 1615-22
- 11. Davis A, et al. Faster insulin aspart: a new bolus option for diabetes mellitus. Clin Pharmacokinet 2018, doi: 10.1007/s40262-018-0696-8.
- 12. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 13. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, et al. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2014, 2: 133-40.
- 14. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview.

Diabetes Care 2014, 37: 9-16.

Q 6. COME GESTIRE L'IPOGLICEMIA?

R 21. L'ipoglicemia può essere definita come un valore di glicemia < 70 mg/dL (3.9 mmol/L), associato o meno a sintomi come ansia, palpitazioni, tremori, sudorazione, senso di fame, parestesie, modifiche del comportamento, disfunzione cognitiva, convulsioni e coma. L'ipoglicemia è definita severa se richiede l'assistenza da parte di un'altra persona per la somministrazione di carboidrati, glucagone o di altre misure correttive.

L'ipoglicemia deve essere trattata, se possibile, con la somministrazione orale di glucosio a pronto assorbimento. Se il paziente non è in grado di deglutire o non è vigile e collaborante, il personale sanitario deve infondere glucosio endovena. Se in ambiente non ospedaliero, un familiare addestrato deve iniettare una fiala di glucagone per via sc o im (Grado A; MLE 1). La dose abituale di glucagone è 1 mg (1 U) nell'adulto, da dimezzare (0.5 mg) nei bambini sotto i 20 kg. Appena il paziente torna a essere vigile e in grado di deglutire correttamente, deve rapidamente ricevere un apporto di carboidrati a rapido assorbimento (es. succo di frutta), seguito da uno spuntino o da un pasto che contenga sia carboidrati complessi che proteine (o lipidi), come cracker con formaggio o un sandwich di pane e burro (Grado C; MLE 3).

I pazienti con ipoglicemia severa e alterazione dello stato mentale e quelli con ipoglicemia che persiste anche dopo l'intervento terapeutico iniziale devono essere ricoverati (**Grado A**; **MLE 1**).

Nei pazienti con ipoglicemia silente e assenza di un'adeguata risposta del sistema nervoso autonomo, assicurare alcune settimane senza episodi di ipoglicemia può ridurre il rischio e prevenire la recidiva di una nuova ipoglicemia severa.

In caso di ipoglicemia severa in pazienti con DM2 in trattamento combinato con inibitori dell'alfaglucosidasi e secretagoghi o insulina, è necessario somministrare per os glucosio o cibi con lattosio (latte e derivati), perché l'assorbimento di disaccaridi e carboidrati complessi può risultare compromesso (Grado C; MLE 3).

<u>Q 6. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER</u> <u>ITALIA</u>

R 21. L'ipoglicemia deve essere trattata, quando possibile, con la somministrazione orale di glucosio a rapido assorbimento con la regola del 15 (15 g per via orale con controlli ogni 15 minuti).

Nei pazienti in terapia intensiva multi-iniettiva e/o con micro-infusore il controllo delle glicemie dovrebbe essere eseguito sistematicamente:

• prima dei pasti e degli spuntini;

- occasionalmente dopo i pasti principali;
- prima di andare a letto.

Deve inoltre essere eseguito:

- prima e dopo un esercizio fisico;
- prima di svolgere compiti critici (come guidare);
- sempre nel sospetto di ipoglicemia;
- dopo la correzione delle ipoglicemie.

In accordo con gli Standard Italiani (1) e l'ADA (2), per prevenire le ipoglicemie l'auto-controllo quotidiano è indispensabile per i pazienti con DM1 e per quelli con DM2 insulino-trattati. Si raccomanda che l'intensità dei controlli sia adattata alle diverse tipologie di pazienti, anche se non sempre la rimborsabilità in ogni Regione consente di seguire questi criteri (cfr appendice):

- < 18 anni, o in gravidanza, o in trattamento con micro-infusore: 6-8/die;
- in trattamento insulinico basal-bolus: 4-5/die;
- in trattamento insulinico non intensivo o combinato: 2-4/die;
- trattati con secretagoghi orali: da 6/settimana a 2/die (se rischio elevato);
- GDM in trattamento dietetico: 2/die.

La frequenza dell'auto-controllo deve essere adattata agli eventi intercorrenti e intensificata in presenza di patologie intercorrenti, ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne, variazioni della terapia euglicemizzante.

La mancata percezione dell'ipoglicemia nel DM1 può essere prevenuta con l'educazione terapeutica strutturata, mirata alla prevenzione delle ipoglicemie e con l'utilizzo del CGM (3).

Nei pazienti con ipoglicemia asintomatica è raccomandato alzare gli obiettivi glicemici, per prevenire e ridurre il rischio di nuovi episodi ipoglicemici e cercare di ripristinare la sensibilità alle ipoglicemie, assicurando almeno 2 settimane senza episodi ipoglicemici (1,2).

Nei pazienti con DM1 in terapia insulinica intensiva, sia multi-iniettiva che con micro-infusore, che presentino frequenti episodi ipoglicemici, deve essere valutata la possibilità dell'utilizzo di sistemi di CGM con allarmi di soglia e/o predittivi per la prevenzione delle ipoglicemie gravi. Nei soggetti a rischio di ipoglicemia, dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di utilizzare sistemi integrati (micro-infusore e sensore) con funzione di sospensione predittiva dell'insulina basale e successivo riavvio automatico della stessa (1).

- 1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 2. American Diabetes Association. Glycemic targets. Diabetes Care 2017, 40 suppl 1: 48-56.
- 3. Yeoh E, et al. Interventions that restore awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2015, 38: 1592-609.

Q 7. COME GESTIRE L'IPERTENSIONE ARTERIOSA NEI DIABETICI?

Nei pazienti con DM2 l'ipertensione si associa a un aumento del rischio di eventi CV (cfr "Algoritmo per la modificazione dei fattori di rischio CV"). Il controllo pressorio deve essere individualizzato, ma un obiettivo terapeutico < 130/80 mm Hg è appropriato nella maggior parte dei pazienti. Nei pazienti fragili, con comorbilità, complicanze e in quelli con effetti collaterali dei farmaci, possono essere presi in considerazione obiettivi meno stringenti. Un obiettivo più ambizioso (< 120/80 mm Hg) deve essere preso in considerazione in alcuni soggetti in cui può essere raggiunto con sicurezza senza il rischio di effetti collaterali iatrogeni. Infatti, è stato dimostrato che obiettivi pressori più bassi sono di beneficio nei pazienti ad alto rischio di ictus. Nei pazienti dello studio ACCORD-BP non si sono dimostrate differenze significative negli esiti CV o nella mortalità complessiva fra quelli del braccio di trattamento standard (in cui si è raggiunta una PA media di 133/71 mm Hg) e quelli del braccio di trattamento intensivo (che avevano raggiunto una PA media di 119/64 mm Hg). La terapia più aggressiva aveva ottenuto una riduzione significativa di ictus e microalbuminuria, ma al costo di utilizzare più farmaci e con un numero significativamente maggiore di effetti collaterali. In particolare, nel braccio di trattamento più intensivo la probabilità di peggioramento della funzione renale era maggiore. Una meta-analisi sulla terapia antiipertensiva nei pazienti con DM2 o IFG è arrivata a conclusioni simili: valori di pressione sistolica ≤ 135 mm Hg si associavano a diminuzione di nefropatia e mortalità complessiva rispetto ai pazienti con pressione sistolica ≤ 140 mm Hg. Al di sotto di 130 mm Hg era dimostrata un'ulteriore diminuzione di ictus e nefropatia, ma non di eventi cardiaci, a prezzo di un aumento di effetti collaterali del 40%.

L'intervento sullo **stile di vita** può aiutare i pazienti con DM2 a raggiungere gli obiettivi pressori.

- Il calo ponderale può migliorare la PA nei pazienti con DM2. I risultati dello studio Look AHEAD hanno dimostrato che, in confronto all'intervento standard, un calo ponderale significativo si associava a riduzione pressoria significativa, senza necessità di aumentare l'utilizzo di anti-ipertensivi.
- In tutti gli ipertesi è raccomandata la restrizione dell'apporto di sodio. Gli studi clinici indicano che la supplementazione con cloruro di potassio si associa a riduzione pressoria nella popolazione non diabetica. In tutti i pazienti con DM2 senza

- insufficienza renale, si può raccomandare la dieta DASH, povera di sodio e ricca di potassio.
- Numerosi studi hanno dimostrato che un moderato consumo di alcool è associato a minor incidenza di cardiopatia e mortalità CV.
- È ben chiaro l'effetto dell'esercizio fisico nell'abbassare i valori pressori nella popolazione non diabetica. Anche se l'effetto favorevole dell'esercizio negli ipertesi con DM2 sembra più modesto, è ragionevole raccomandare un regime di attività fisica moderatamente intensa in questa popolazione.

Molti pazienti con ipertensione e DM2 hanno bisogno di **farmaci** per raggiungere i loro obiettivi pressori. Sono considerati di prima scelta ACE-inibitori (ACE-I), sartani, β-bloccanti, calcio-antagonisti e tiazidici. La scelta del farmaco deve essere guidata da fattori quali la presenza di albuminuria, la CVD, l'insufficienza cardiaca, il pregresso infarto, come pure da etnia, possibili effetti collaterali metabolici, numero di pillole da assumere e costo. Poiché ACE-I e sartani possono rallentare la progressione di nefropatia e retinopatia, questi farmaci sono la scelta migliore nel paziente con DM2. I pazienti con insufficienza cardiaca potranno giovarsi del β-bloccante, quelli con ipertrofia prostatica dell'alfa-bloccante, quelli con coronaropatia di β-bloccanti e calcio-antagonisti.

Nei pazienti con PA > 150/100 mm Hg, è opportuno iniziare il trattamento con due farmaci, perché difficilmente uno solo consentirà di raggiungere l'obiettivo pressorio. La combinazione ACE-I + sartano si associa a un rischio di insufficienza renale e iperpotassiemia più che raddoppiato e quindi non è raccomandata. In relazione alle caratteristiche cliniche del paziente, si potrà utilizzare un calcio-antagonista o un altro agente.

R 22. L'obiettivo pressorio nei pazienti con DM o prediabete deve essere di regola 130/80 mm Hg, ma deve essere personalizzato in rapporto alle caratteristiche dei singoli soggetti (tabella 7) (**Grado B; MLE 2**).

Un obiettivo più aggressivo, come 120/80 mm Hg, deve essere limitato alla minoranza dei pazienti che non appaiono esposti a rischio di eventi avversi o di effetti collaterali dovuti ai farmaci ipotensivi (**Grado C; MLE 3**).

Nei pazienti fragili devono essere presi in considerazione obiettivi pressori più moderati, soprattutto in presenza di complicanze del diabete, comorbilità o effetti indesiderati della terapia (Grado D; MLE 4).



Tabella 13				
Ordine di priorit	à suggerito per l'inizio della terapia anti-ipertensiva			
Terapia	Riferimenti bibliografici (livello di evidenza e disegno dello studio)			
Basata su prove di evidenza				
Bloccanti RAAS (ACE-I o ARB)	Lancet 2000, 355: 253-29 (LE 1; RCT)			
	Lancet 2002, 359: 995-1003 (LE 1; RCT)			
Diuretici tiazidici	Postgrad Med 2000, 107: 47-54 (LE 4; revisione NE)			
β-bloccanti	Lancet 2002, 359: 995-1003 (LE 1; RCT)			
Terapia personalizzata				
Calcio-antagonisti	Arch Intern Med 2005, 165: 936-46 (LE 1; RCT, analisi post-hoc)			
Anti-aldosteronici	JAMA 2003, 289: 2560-72 (LE 4; CPG NE)			
Inibitori diretti della renina				
α1-bloccanti selettivi				
α2-agonisti centrali				
Vasodilatatori diretti				
Abbreviazioni: ACE = enzima di conversione di angiotensina-aldosterone.	ell'angiotensina; ARB = bloccanti del recettore dell'angiotensina II; RAAS = sistema renina-			

R 23. Nei soggetti diabetici con ipertensione arteriosa, le modifiche dello stile di vita devono comprendere la riduzione dell'apporto di sale con la dieta (vedi Dietary Approach to stop Hypertension, DASH), l'inizio di un'attività fisica appropriata alle condizioni del paziente e, se necessario, il consulto con un dietista diplomato o con un educatore certificato per il diabete (CDE) (Grado A; MLE 1).

In caso di mancata risposta alle modifiche dello stile di vita, per raggiungere gli obiettivi terapeutici è necessario utilizzare il trattamento farmacologico (Grado A; MLE 1). Gli agenti anti-ipertensivi devono essere selezionati sia sulla base della loro efficacia sia della loro utilità nel prevenire o rallentare la progressione dell'impegno microvascolare retinico e renale. Devono essere preferiti gli ACE-inibitori (ACE-I) o i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) (Grado C; MLE 3).

Quando risulti necessario per raggiungere gli obiettivi terapeutici appropriati, può essere utilizzata una terapia di combinazione che, oltre ai farmaci attivi sul RAAS, comprenda anche calcio-antagonisti, diuretici,

bloccanti alfa- e β-adrenergici o β -bloccanti selettivi di nuova generazione (**Grado A**; MLE 1).

Q 7. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 22. La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione diabetica è di circa l'80%, doppia rispetto alla popolazione generale, e il suo peso sul rischio CV è stimabile tra 35% e 75% a seconda degli studi. È quindi determinante un suo adeguato trattamento.

Come misurare la pressione arteriosa

La pressione deve essere misurata a ogni visita, con bracciali di dimensioni adeguate alla corporatura del paziente, la prima volta ad entrambe le braccia per valutare se esistono differenze significative.

Valori > 130/80 mm Hg devono essere controllati nell'arco di un mese. La misurazione in ortostatismo consente di valutare la presenza di ipotensione ortostatica compatibile con neuropatia vegetativa: se presente, questo sarà un fattore condizionante sia l'obiettivo pressorio sia la terapia.

Va sempre consigliata l'auto-misurazione della PA a domicilio (valori normali < 130/85 mm Hg), perché ci consente non solo di verificare l'efficacia della terapia anti-ipertensiva da noi impostata, ma anche di escludere sia l'ipertensione da camice bianco (valori

pressori elevati durante la visita ≥ 140/90 mm Hg, ma normali a domicilio < 135/85 mm Hg) sia l'ipertensione mascherata (valori normali durante la visita < 140/90 mm Hg, ma elevati a domicilio ≥ 135/85 mm Hg). Le LG ESC/ESH 2018 (3) consentono di fare diagnosi di ipertensione sia con l'automisurazione domiciliare sia con il monitoraggio ambulatoriale oltre che con il metodo tradizionale.

Obiettivo pressorio

Purtroppo, come si può vedere dalla tabella, l'obiettivo pressorio è oggetto di ampia discussione nella comunità scientifica. Il valore di 130/80 mm Hg, a lungo accettato in passato, senza che peraltro avesse una significativa evidenza, è stato messo in definitiva discussione dallo studio ACCORD BP del 2010 (1). È bene segnalare che questo studio, così come anche lo studio SPRINT (2), prevedeva l'auto-misurazione della PA con strumenti elettronici, che fornisce valori inferiori di 5–10 mm Hg rispetto alla misurazione tradizionale in ambulatorio da parte del medico.

Si concorda con l'obiettivo pressorio < 130/80 mm Hg di AACE nella maggior parte dei pazienti; una personalizzazione dell'obiettivo è necessaria in pazienti con lunga storia di malattia e multicomorbilità. In entrambi i casi, deve essere prioritario il raggiungimento in sicurezza, evitando gli effetti collaterali dei farmaci anti-ipertensivi.

Obiettivi pressori proposti dalle diverse LG					
Documento	Obiettivo generale	Casi particolari			
AACE/ACE 2018	< 130/80	< 120/80 in pazienti selezionati			
Standard italiani DM 2018 (4)	< 140/90	< 130/80 in pazienti giovani, albuminurici, con alto rischio CV, ictus			
ADA 2018 (5) ADA position Statement 2017 (6)	< 140/90	< 130/80 in pazienti giovani, ad alto rischio CV, albuminurici			
ESC/ESH 2018 (3)	< 140/90 (obiettivo primario)	< 130/80 se tollerato, mai PAS < 120 e PAD < 70			
SIPREC 2018 (7)	< 140/90	< 150/90 se > 80 anni < 140/85 nei diabetici			
ACC/AHA 2017 (8)	< 130/80				
ABCD/Renal Association 2017 (9)	≤ <i>140/90</i>	≤ 130/80 se microalbuminurici			
ESC 2016 (10)	< 140/85	< 130/80 in pazienti giovani, albuminurici, ad alto rischio CV, retinopatia, DM1, ictus			
JNC 8 2014 (11)	< 140/90				

- 1. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010, 362: 1575-85.
- 2. Soliman EZ, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). Circulation 2017, 136: 440-50.
- 3. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur

- Heart J 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- 4. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 5. ADA. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2018, 41 suppl 1.
- 6. de Boer IH, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017, 40: 1273-84.
- 7. SIPREC. Documento di consenso e raccomandazione per la prevenzione cardiovascolare in Italia. G Ital Cardiol 2018, 18,

suppl 1.

- 8. 2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018, 71: e127-248.
- 9. Dasgupta I, et al. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and Renal Association clinical guidelines: Hypertension management and renin- angiotensin-aldosterone system blockade in patients with diabetes, nephropathy and/or chronic kidney disease. https://renal.org/wp-content/uploads/2017/11/Hypertension-Recs-Final.pdf.
- 10. Piepoli MF, et al. 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). G Ital Cardiol 2017, 18: 547-612.
- 11. James PA, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014, 311: 507-20.
- R 23. Il tentativo di correzione con il solo cambiamento dello stile di vita deve essere riservato solo al grado I di ipertensione e durare al massimo 3 mesi.

I pazienti devono essere rivalutati ogni 4-8 settimane per la definizione del trattamento come efficace per l'obiettivo terapeutico e successivamente ogni 3 mesi se in trattamento anti-ipertensivo stabile.

Farmaci da utilizzare

Non abbiamo sostanziali differenze circa i farmaci da utilizzare nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e la maggior parte delle LG consiglia di iniziare con un ACE-inibitore o un ARB, scelta quasi obbligata in caso albuminuria; tutte le LGconcordano pressorio, sull'importanza dell'obiettivo indipendentemente dal farmaco utilizzato. La doppia inibizione del sistema renina-angiotensina sconsigliata per il rischio di insufficienza renale e iperkaliemia. Pertanto, il doppio blocco del RAAS può essere proposto in casi molto selezionati di marcata proteinuria e sotto stretta osservazione del nefrologo. A fronte di valori di PA > 150/100 mm Hg deve essere iniziata la terapia con una combinazione di due farmaci.

Le recenti LG ESC/ESH (1) propongono di iniziare sempre con una terapia combinata, in unica pillola per favorire l'aderenza terapeutica, che comprenda un

ACE-inibitore o un ARB in combinazione con un Caantagonista o un diuretico. Questa proposta è certamente innovativa rispetto all'inizio con un solo farmaco da titolare alla massima posologia prima di introdurne un secondo. Si rammenta che la media dei farmaci utilizzati nella maggior parte degli studi sin qui condotti per raggiungere l'obiettivo terapeutico è 2.5. Suggeriamo cautela nella somministrazione contemporanea di due o tre farmaci in una compressa pre-costituita fin dall'inizio del trattamento.

La scelta del farmaco, come indicano le principali LG, deve essere condizionata anche dalle comorbilità (pregresso IMA, ictus, scompenso cardiaco, ecc).

L'utilizzo dei GLP-1 agonisti o degli SGLT-2 inibitori aggiunge un significativo beneficio sia su PAS che su PAD (riduzione rispettivamente di 4–6 mm Hg e di 2–4 mm Hg) (2,3), consentendo così di non aumentare la posologia degli anti-ipertensivi nei pazienti non a target pressorio. Inoltre, nei diabetici sartani e tiazidici sono associati a ridotto rischio di mortalità e di scompenso cardiaco; i tiazidici si associano a ridotto rischio di scompenso cardiaco e i calcioantagonisti a ridotto rischio di ictus (4).

Nel periodo estivo è opportuna una revisione della posologia, soprattutto in corso di terapia con gliflozine.

Donne ipertese in gravidanza

Non è presente alcun riferimento nelle LG AACE per la donna ipertesa in gravidanza. Nel position statement ADA 2017 (5) si afferma che le donne in gravidanza ipertese, in assenza di danno d'organo non devono essere trattate con valori di PAS < 160 mm Hg e PAD < 105 mm Hg. Le LG ESH/ESC (1) indicano come cutoff per la diagnosi di ipertensione in gravidanza PAS \geq 140 mm Hg e PAD \geq 90 mm Hg. In letteratura sono stati proposti criteri più ristrettivi per l'inizio del trattamento nel caso di diabete complicato da microalbuminuria (> 300 mg/24 h) (6).

Per le donne che erano già in trattamento prima della gravidanza, l'obiettivo terapeutico è 120-160 mm Hg per PAS e 80-105 mm Hg per PAD, con un obiettivo più stringente (< 140/90 mm Hg) per chi presenta già un danno d'organo. Molto più restrittivi gli Standard Italiani (7), con cui concordiamo, che indicano come obiettivo PAS 110-129 mm Hg e PAD 65-79 mm Hg.

I farmaci anti-ipertensivi sicuri in gravidanza sono metilDOPA, labetalolo, nifedipina long-acting, clonidina e prazosina.

Popolazione anziana

Non vi sono indicazioni precise per la popolazione anziana e ci si limita alla raccomandazione di individualizzare l'obiettivo pressorio in relazione a età, comorbilità/fragilità e complicanze, avendo come obiettivo primario la sicurezza. L'ADA (8) indica PAS 145-160 mm Hg come obiettivo primario. Inoltre, per l'ispessimento dell'albero arterioso che caratterizza il processo di invecchiamento, ancor più accentuato nel diabetico, si deve evitare, come conseguenza del trattamento anti-ipertensivo, una PA differenziale > 60 mm Hg e comunque una PAD < 65-70 mm Hg, in quanto comporta maggior rischio di eventi CV avversi

e mortalità. Concordiamo con quanto indicato nelle nuove LG ESC/ESH 2018 (1), in cui si enfatizza l'età biologica rispetto a quella anagrafica: per età ≥ 65 anni l'obiettivo di PAS è 130-139 mm Hg, di PAD < 80 mm Hg, sempre che sia possibile raggiungerli in sicurezza.

Inizio della terapia anti-ipertensiva							
Standard Italiani DM 2018 (7)	ACE-inibitore o ARB, β -bloccante, Ca-antagonista, diuretico (ordine						
	alfabetico)						
ADA 2018 (8)	ACE-inibitore o ARB						
ADA position Statement 2017 (5)							
ESC/ESH 2018 (1)	Combinazione di ACE-inibitore o ARB + Ca-antagonista o diuretico						
ACC/AHA 2017 (9)	Diuretico, ACE-inibitori, ARB, Ca-antagonista						
ESC 2016 (10)	ACE-inibitore o ARB						
JNC 8 2014 (11)	Diuretico tiazidico, ACE-inibitore, ARB, Ca-antagonista						

- 1. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- 2. Visboll T, et al. Effects of glucagon-like peptide-l receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2012, 344, d7771.
- 3. Liakos A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014, 16: 984-93.
- 4. Emdin CA, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015, 313: 603-15.
- 5. de Boer IH, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017, 40: 1273-84.
- 6. Klemetti MM, et al. Obstetric and perinatal outcome in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy during 1988-2011. Diabetologia 2015, 58: 678-86.
- 7. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 8. ADA. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2018, 41 suppl 1.
- 9. 2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018, 71: e127-248.
- 10. Piepoli MF, et al. 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). G Ital Cardiol 2017, 18: 547-612.
- 11. James PA, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in

adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014, 311: 507-20.

Q 8. COME GESTIRE LA DISLIPIDEMIA NEI DIABETICI?

In confronto ai non diabetici, i pazienti con DM2 hanno un aumentato rischio di malattia macrovascolare (ASCVD). Se il controllo della glicemia è fondamentale nella prevenzione delle complicanze microvascolari, il controllo della concentrazione delle particelle aterogene di colesterolo è centrale per la prevenzione della ASCVD. Per ridurre il rischio significativo di ASCVD, compresa la coronaropatia, nel DM2 è necessario un trattamento precoce intensivo della dislipidemia (*cfr* "Algoritmo per la modificazione dei fattori di rischio ASCVD").

I maggiori fattori di rischio classici che modificano l'obiettivo dei valori di LDL-C nella popolazione generale sono fumo, ipertensione (PA \geq 140/90 mm Hg o uso di anti-ipertensivi), livelli di HDL-C < 40 mg/dL, familiarità per coronaropatia ed età (≥ 45 anni nei maschi e ≥ 55 anni nelle donne). Poiché il DM2 si associa a un alto rischio di sviluppare ASCVD durante la vita, in prevenzione primaria il rischio nel soggetto diabetico dovrebbe essere stratificato fra alto (DM senza altri fattori di rischio) e molto alto (DM associato a uno o più fattori di rischio). La maggior parte dei pazienti con DM2 presenta, oltre all'iperglicemia, uno stato di insulino-resistenza, caratterizzato da fattori di rischio per ASCVD: ipertensione, ipertrigliceridemia, HDL-C basso, aumento ApoB e LDL piccole e dense, microambiente pro-coagulante e pro-infiammatorio. Nell'ambito della prevenzione secondaria (della recidiva vascolare), i pazienti con DM2 e un pregresso evento ASCVD (definito come ASCVD clinica) o IRC stadio 3-4 sono classificati a rischio estremo. La stratificazione del rischio costituisce la guida al trattamento.

I diabetici pertanto possono essere classificati a rischio alto, molto alto o estremo e AACE raccomanda per queste categorie obiettivi di LDL-C rispettivamente <

100, < 70 e < 55 mg/dL, di non-HDL-C < 130, < 100 e < 80 mg/dL, e di apo B < 90, < 80 e < 70 mg/dL, con altri obiettivi lipidici illustrati nella tabella 14 (*cfr* anche algoritmo per la modificazione del rischio CV). Gli **obiettivi** per il colesterolo aterogeno sono identici per la prevenzione primaria e secondaria (delle recidive) del rischio molto alto. AACE però non definisce quanto basso debba essere l'obiettivo e riconosce che nel gruppo di prevenzione secondaria può essere necessaria una terapia più intensiva, mirata a ottenere livelli lipemici < 70 mg/dL per LDL-C e < 100 mg/dL per il colesterolo non-HDL. Una metanalisi di 8 studi maggiori sulle statine ha dimostrato che gli individui che raggiungono valori di LDL-C < 50

mg/dL, di colesterolo non-HDL < 75 mg/dL e di apo B < 50 mg/dL hanno il minor tasso di eventi ASCVD. Inoltre, l'analisi degli esiti primari e le subanalisi dello studio IMPROVE-IT, che ha coinvolto 18.144 pazienti, hanno fornito l'evidenza che nei diabetici dopo sindrome coronarica acuta livelli inferiori di LDL-C (53 mg/dL) e apo B (70 mg/dL) portavano a esiti migliori. Anche il numero di particelle LDL (LDL-P) può rappresentare un utile obiettivo per il trattamento dei diabetici, ma in assenza di evidenze da studi prospettici, non c'è accordo sui livelli da raggiungere. Sono stati proposti valori < 1200 per i pazienti ad alto rischio e < 1000 per quelli a rischio molto alto, mentre non esistono proposte per quelli a rischio estremo.

	Tabella 14					
Obiettivi lipidici nei pazienti con DM2 secondo AACE						
Categoria	Fattori di rischio*/	Obio	Obiettivi del trattamento			
di rischio	rischio a 10 anni°	Colesterolo LDL (mg/dL)	Colesterolo non-HDL (mg/dL)	Apo B (mg/dL)		
Estremo	ASCVD progressiva, compresa angina instabile nei pazienti che hanno raggiunto LDL-C < 70 mg/dL. Malattia CV clinicamente evidente in pazienti con DM, IRC stadio 3-4 o ipercolesterolemia familiare eterozigote. ASCVD precoce (< 55 anni nei maschi e < 65 anni nelle femmine).	< 55	< 80	< 70		
Molto alto	Malattia clinicamente evidente o recente ricovero per coronaropatia acuta, vasculopatia carotidea o periferica. DM oppure IRC stadio 3-4 con ≥ 1 fattori di rischio. Ipercolesterolemia familiare eterozigote.	< 70	< 100	< 80		
Alto	≥ 2 fattori di rischio e rischio a 10 anni > 10%. Equivalenti di rischio coronarico^, compreso DM o IRC stadio 3-4 senza altri fattori di rischio.	< 100	< 130	< 90		
Moderato	\geq 2 fattori di rischio e rischio a 10 anni < 10%.	< 130	< 160	ND		
Basso	≤ 1 fattore di rischio.	< 160	< 190	ND		

^{*} Fattori di rischio maggiori indipendenti: alti livelli di LDL-C, sindrome dell'ovaio policistico, fumo, ipertensione (PA \geq 140/90 mm Hg o uso di anti-ipertensivi), bassi livelli di HDL-C (< 40 mg/dL), familiarità per coronaropatia (parenti di primo grado < 55 anni nei maschi, < 65 anni nelle femmine), IRC stadio 3-4, evidenza di calcificazioni coronariche, età (maschi \geq 45 anni, femmine \geq 55 anni). Sottrarre un fattore di rischio in caso di alti valori di HDL-C.

Alcuni pazienti con DM2 possono migliorare il profilo lipidico con le misure sullo **stile di vita** (sospensione del fumo, attività fisica, calo ponderale e alimentazione sana). Nella maggior parte dei pazienti è però necessaria una terapia farmacologica per raggiungere gli obiettivi lipidici e ridurre il rischio CV.

In assenza di controindicazioni, la prima linea di trattamento ipocolesterolemizzante è rappresentata dalle **statine**: l'evidenza attuale favorisce un'intensità di trattamento da moderata ad alta. Numerosi RCT e meta-analisi su popolazioni in prevenzione primaria e secondaria hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio di eventi CV e di morte nei

pazienti con DM2. Tuttavia, un considerevole rischio residuo persiste in prevenzione primaria anche dopo monoterapia aggressiva con statina nei pazienti con molteplici fattori di rischio CV e, in prevenzione secondaria, in quelli con ASCVD clinica stabile o sindrome coronarica acuta. L'intensificazione della terapia con statina (con l'uso di dosi maggiori o molecole più potenti) può ridurre ulteriormente le particelle di colesterolo aterogeno (soprattutto le LDL) e il rischio di eventi ASCVD, ma può persistere ancora un rischio residuo. Infatti, diversi studi hanno dimostrato che anche quando i valori di LDL-C raggiungono livelli ottimali (fino al 20° percentile),

[°] Per definire il rischio a 10 anni, si applica il punteggio di rischio di Framingham.

[^] Equivalenti di rischio coronarico: DM e manifestazioni cliniche di malattia aterosclerotica non coronarica (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, vasculopatia carotidea).

possono rimanere subottimali i valori di colesterolo non-HDL, apo B e il numero di LDL-P. Inoltre, in qualche paziente l'intolleranza alle statine (di solito per problemi muscolari) può limitarne l'uso intensivo.

Se non sono stati raggiunti livelli terapeutici ottimali di LDL-C, colesterolo non-HDL, apo B e LDL-P con le massime dosi tollerate di statine, possono essere usati **altri ipolipemizzanti** in combinazione.

- L'ezetimibe inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo, riduce la produzione di chilomicroni, diminuisce i depositi epatici di colesterolo, upregola i recettori per le LDL, riduce apo B, colesterolo non-HDL, LDL-C e trigliceridi. Nello studio IMPROVE-IT, il rischio relativo di ASCVD è stato ridotto del 6.4% (p = 0.016) nei pazienti trattati con simvastatina + ezetimibe per 7 anni (LDL-C medio 54 mg/dL), in confronto a quelli trattati con sola simvastatina (valore medio di LDL-C pari a 70 mg/dL). Il beneficio dell'ezetimibe è stato appannaggio completamente del sottogruppo pre-specificato dei diabetici (27% della popolazione totale dello studio), in cui il rischio relativo di ASCVD è stato ridotto del 14.4% (p = 0.023).
- L'FDA ha recentemente approvato anticorpi monoclonali contro PCSK9 (una proteina che regola il riciclo del recettore LDL) per la prevenzione primaria nei pazienti ipercolesterolemia familiare omo- ed eterozigote e per la prevenzione secondaria nei pazienti con ASCVD clinica che hanno bisogno di terapia aggiuntiva per abbassare i livelli di LDL-C. Questa classe di farmaci soddisfa il bisogno di terapie ipolipemizzanti aggressive che vadano oltre l'impiego delle statine, nel tentativo di ridurre ulteriormente il rischio residuo nei pazienti con ASCVD clinica e diabete. In aggiunta a una terapia massimale con statina, questi farmaci, iniettati una o due volte al mese, riducono i valori di LDL-C di circa il 50%, aumentano quelli di HDL-C e hanno un effetto favorevole sugli altri

Nello studio FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), l'evolocumab ha significativamente ridotto il rischio di infarto miocardico, ictus e rivascolarizzazione coronarica. In analisi post-hoc di sicurezza CV, sull'aggiunta alle statine di alirocumab o evolocumab con o senza altre terapie ipolipemizzanti, valori medi di LDL-C di 48 mg/dL sono stati associati a riduzione 48-53%, del statisticamente significativa, del rischio relativo di eventi maggiori ASCVD. Un'analisi del sottogruppo di diabetici che assumevano alirocumab, ha dimostrato che una riduzione del 59% di LDL-C si associava a una riduzione del rischio relativo di eventi ASCVD del 43%.

 Il sequestrante biliare altamente selettivo colesevelam aumenta la produzione epatica di acidi biliari e la loro eliminazione e quindi

- diminuisce i depositi epatici di colesterolo. Questo porta a una up-regolazione dei recettori per le LDL, riduzione di LDL-C, colesterolo non-HDL, apo B e LDL-P e migliora lo stato glicemico. Il modesto aumento compensatorio della biosintesi di colesterolo può essere soppresso con l'aggiunta di una statina. Il colesevelam, tuttavia, può peggiorare l'ipertrigliceridemia.
- fibrati hanno un'efficacia modesta sull'abbassamento del colesterolo aterogeno (5%) e sono usati soprattutto per abbassare la trigliceridemia. Abbassando i trigliceridi, i fibrati smascherano il colesterolo aterogeno nei residui ricchi di trigliceridi (cioè le VLDL). Nelle situazioni con elevata trigliceridemia, man mano che i trigliceridi diminuiscono, le LDL aumentano, rendendo quindi necessario l'utilizzo di terapie ipolipemizzanti aggiuntive. I fibrati in monoterapia hanno dimostrato effetti favorevoli popolazioni con colesterolo non-HDL alto e HDL-C basso. Nello studio ACCORD, l'aggiunta di fenofibrato alle statine non ha dato benefici nella coorte in cui i livelli medi di trigliceridi e HDL-C erano normali all'osservazione basale. L'analisi di sottogruppo e le metanalisi dei maggiori studi sui fibrati hanno però dimostrato una riduzione del rischio relativo di eventi CVD del 26-35% nei pazienti con dislipidemia moderata (trigliceridi > 200 mg/dL e HDL-C < 40 mg/dL).
- La niacina abbassa in modo dose-dipendente i livelli di apo B, LDL-C e trigliceridi ed è l'agente attualmente disponibile più efficace sul mercato per aumentare l'HDL-C, anche se il meccanismo con cui può ridurre gli effetti CV non sembra essere HDL-dipendente. Due studi disegnati per testare l'ipotesi di innalzamento dell'HDL-C (AIM-HIGH e HPS2-THRIVE) non sono riusciti a dimostrare un effetto di protezione CVD durante rispettivamente 3 e 4 anni. Secondo il disegno sperimentale le differenze nominali di LDL-C fra i gruppi erano rispettivamente di 5 e 10 mg/dL. Precedenti studi con niacina che mostravano benefici CV avevano utilizzato dosi maggiori di farmaco, associate con maggiori differenze intergruppi di LDL-C, a suggerire che l'effetto benefico della niacina potrebbe dipendere solo dall'abbassamento dei livelli di LDL-C. Sebbene la niacina possa aumentare la glicemia, i suoi effetti benefici appaiono più evidenti nei pazienti con i livelli maggiori di glicemia basale e in quelli con sindrome metabolica. Di conseguenza, è particolarmente importante un monitoraggio della glicemia nelle persone che assumono niacina, se sono diabetiche e prediabetiche e se non assumono ipoglicemizzante.
- L'apporto alimentare di pesce e olio di pesce omega-3 è associato a riduzione del rischio di mortalità totale, morte improvvisa e coronaropatia, attraverso meccanismi d'azione diversi dall'abbassamento di LDL-C. In un ampio studio

l'acido eicosapentaenoico clinico, (EPA) altamente purificato a dosi moderate (1.8 g/die) in aggiunta a una terapia con statina, è risultato associato a una significativa riduzione (19%) nel rischio di qualunque evento coronarico in pazienti giapponesi con aumento del colesterolo totale e a una riduzione del 22% della coronaropatia in pazienti con intolleranza glucidica o DM2. Tra coloro che avevano trigliceridi > 150 mg/dL e HDL-C < 40 mg/dL, il trattamento con EPA ha ridotto del 53% il rischio di eventi coronarici. Altri studi con dosi inferiori (1 g/die) di acidi grassi omega-3 (EPA + acido docosaexanoico) in pazienti con trigliceridemia basale > 200 mg/dL non hanno tuttavia dimostrato benefici CV. Sono in corso studi con dosi maggiori (4 g/die di acidi grassi omega-3) in pazienti con trigliceridi > 200 mg/dL.

In confronto all'efficacia delle statine (che inducono riduzione di LDL-C dal 30% a oltre il 50%), farmaci come ezetimibe, sequestranti biliari, fibrati e niacina hanno una minore efficacia nell'abbassare i livelli di LDL-C (7-20%) e nel ridurre il rischio di ASCVD. possono Questi agenti abbassare però significativamente i valori di LDL-C se utilizzati in combinazione, o nei pazienti intolleranti alle statine, se impiegati come terapia aggiuntiva alla massima dose tollerata di statina. I farmaci che abbassano i livelli ematici di trigliceridi (acidi grassi omega-3, fibrati e niacina) sono agenti importanti, ma che espongono il colesterolo aterogeno all'interno dei residui ricchi di trigliceridi e richiedono quindi l'aggiunta di un ipocolesterolemizzante.

Ĝli inibitori di PCSK9 sono attualmente indicati per gli adulti con ipercolesterolemia familiare omo- o eterozigote o nei pazienti con ASCVD clinica con necessità di una terapia addizionale per abbassare i livelli di LDL-C, in aggiunta alla dieta e alla massima dose tollerata di statina. [Non sono attualmente prescrivibili negli USA a pazienti con DM e caratteristiche compatibili con equivalenti di rischio ASCVD1.

In presenza di un importante aumento dei trigliceridi (> 500 mg/dL), si deve iniziare il trattamento con una dieta a contenuto molto basso di grassi e ridotto apporto di zuccheri semplici e si deve effettuare una terapia combinata con fibrati, acidi grassi omega-3 e/o niacina per ridurre i livelli di trigliceridi e prevenire il rischio di pancreatite. Anche se non ci sono studi clinici su larga scala disegnati per verificare questo obiettivo, dati osservazionali e analisi retrospettive sono a favore del trattamento dietetico e ipolipemizzante a lungo termine come profilassi o trattamento della pancreatite acuta.

R 24. Tutti i pazienti con DM devono essere indagati per la presenza di dislipidemia (Grado B; MLE 2). In presenza di dislipidemia, la terapia deve comprendere modificazioni dello stile di vita e, ove necessario, il consulto con un dietista diplomato e/o un CDE (Grado B; MLE 2).

R 25. Nei pazienti con alterazioni della glicemia, le complicanze macrovascolari possono essere già presenti prima della diagnosi di DM. Pertanto, nei pazienti con pre-diabete l'assetto lipidico deve essere gestito con modalità analoghe a quelle dei pazienti con DM (Grado D; MLE 4).

- **R 26.** I pazienti con DM possono perciò essere classificati in tre **categorie di rischio**, per ognuna delle quali AACE raccomanda obiettivi diversi:
- rischio alto: LDL-C < 100 mg/dL, colesterolo non-HDL < 130 mg/dL, apo B < 90 mg/dL;
- rischio molto alto: LDL-C < 70 mg/dL, colesterolo non-HDL < 100 mg/dL, apo B < 80 mg/dL;
- rischio estremo: LDL-C < 55 mg/dL, colesterolo non-HDL < 80 mg/dL, apo B < 70 mg/dL.

Ulteriori obiettivi sono illustrati nella tabella 14 (*cfr* anche "Algoritmo per la modificazione dei fattori di rischio ASCVD").

Nei pazienti ad alto rischio CV (tabella 14), contemporaneamente alle modifiche dello stile di vita si deve iniziare la somministrazione di una statina, qualunque sia il valore di LDL-C (**Grado A; MLE 1**). Se la concentrazione di trigliceridi è > 200 mg/dL (2.3 mmol/L), è appropriato utilizzare i livelli di non-HDL-C per la stima del rischio ASCVD (**Grado C; MLE 3**).

R 27. Se il cambiamento dello stile di vita non è sufficiente a raggiungere gli obiettivi ottimali dell'assetto lipidico, deve essere impiegata una terapia farmacologica (Grado A; MLE 1). Le statine, in assenza di controindicazioni al loro uso, rappresentano il farmaco di scelta.

Il dosaggio delle statine deve essere titolato per raggiungere i livelli di LDL-C e non-HDL-C precedentemente indicati (tabella 14), a meno che questo non sia possibile per effetti collaterali o intolleranza (**Grado A; MLE 1**). Se tali obiettivi non vengono raggiunti con la sola statina, deve essere presa in considerazione la combinazione con un sequestrante degli acidi biliari, con un inibitore dell'assorbimento del colesterolo o con la niacina. Questi ultimi farmaci possono essere impiegati da soli in caso di intolleranza o di eventi avversi indotti dalle statine (**Grado C; MLE 3**).

Nei pazienti con livelli appropriati di LDL-C ma che presentino trigliceridemia > 200 mg/dL (2.3 mmol/L) e bassi valori di HDL-C (< 35 mg/dL, 0.9 mmol/L), possono essere impiegati fibrati, niacina o dosi elevate di acidi grassi omega-3 per raggiungere gli obiettivi del non-HDL-C (tabella 14) (**Grado B; MLE 2**).

Nei pazienti con livelli di trigliceridi > 500 mg/dL (5.6 mmol/L), possono essere impiegati gli acidi grassi omega-3 ad alta dose, i fibrati e la niacina (**Grado C**; **MLE 3**).

Dopo fallimento di una terapia massimale con statina, per ridurre i livelli di LDL-C si possono aggiungere gli inibitori PSCK9 in prevenzione primaria nelle forme familiari e in prevenzione secondaria nei pazienti con ASCVD clinica e diabete.

Q 8. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 26. Nell'aggiornamento 2017 delle LG AACE viene introdotta una nuova classificazione del rischio nei pazienti diabetici, che è oggetto di ampio dibattito nella comunità scientifica.

R 27. Secondo gli Standard Italiani (1) l'obiettivo per il colesterolo LDL è < 100 mg/dL in prevenzione primaria e < 70 mg/dL in prevenzione secondaria (0 diabete con più fattori di rischio CV e/o danno d'organo).

Per ADA (2) alla popolazione diabetica viene assegnato un diverso grado di rischio CV (in base all'età, alla presenza di uno o più fattori di rischio e/o di marcatori di danno d'organo), cui assegnare una terapia con statina a intensità media (ridurre LDL-C del 30-50%) o alta (ridurre LDL-C > 50%) senza indicare uno specifico obiettivo terapeutico.

Allo stato attuale è opportuno attenersi alla classificazione e alle indicazioni prescrittive (differenziata dalla rimborsabilità delle stesse, anche tra Regione e Regione), come regolate dalla nota 13 AIFA.

Il diabete senza fattori di rischio CV viene collocato nella fascia di rischio alto (carte europee del rischio SCORE 5-10%; carte italiane CUORE 20-30%) e ha un obiettivo di colesterolo LDL < 100 mg/dL. Il diabete con uno o più fattori di rischio CV e/o marcatori di danno d'organo si colloca nella fascia di rischio molto alto (SCORE \geq 10%; CUORE \geq 30%) e ha un obiettivo di colesterolo LDL < 70 mg/dL. La prescrivibilità di tutti i farmaci ipolipemizzanti è consentita in prevenzione primaria sino a 80 anni; dopo solo in prevenzione secondaria.

Si ricorda che le statine sono controindicate in gravidanza.

In caso di idiosincrasia o di effetti collaterali seri o di mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici con statine alla massima dose tollerata, è necessario somministrare ezetimibe, che è l'unico inibitore disponibile dell'assorbimento del colesterolo. Questo farmaco, in associazione con una statina a lungo termine, ha indotto una significativa riduzione del rischio di eventi CV.

È stato riportato un aumento del rischio di diabete associato all'utilizzo delle statine (OR = 1.45) (3), con effetti diversi in relazione a tipo e dose della statina (4) e un aumento clinicamente molto modesto di HbA1c nei soggetti diabetici (+ 0.12%) (5). Ovviamente, la riduzione del rischio CV ha importanza notevolmente superiore a questi potenziali svantaggi.

L'uso dei nutraceutici può essere considerato in prevenzione primaria nei pazienti intolleranti alle statine. Devono essere utilizzati prodotti di qualità

controllata, valutandone la tolleranza individuale e monitorandone i parametri di sicurezza (6).

- 1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 2. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Diabetes Care 2017, 40 suppl 1: 75-87.
- 3. Danaei G, et al. Statins and risk of diabetes: an analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. Diabetes Care 2013, 36: 1236-40.
- 4. Navarese EP, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol 2013, 111: 1123-30.
- 5. Erqou S, et al. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2014, 57: 2444-52.
- 6. Position Statement SID-SISA. Nutraceutici per il trattamento dell'ipercolesterolemia. 2016.

Q 9. COME GESTIRE LA NEFROPATIA NEI DIABETICI?

R 28. Lo studio della funzione renale deve essere effettuato con la determinazione del filtrato glomerulare stimato (eGFR) e dell'albuminuria (AER), in modo da identificare precocemente, stadiare e monitorare la progressione della nefropatia diabetica (Grado C; MLE 3). Tale indagine deve essere eseguita:

- nei pazienti con DM1 diagnosticato prima dell'età di 30 anni: ogni anno a partire dai 5 anni dopo la diagnosi;
- nei pazienti con DM2 e in quelli con DM1 diagnosticato dopo i 30 anni: al momento della diagnosi e, successivamente, ogni anno.

Ai pazienti con nefropatia deve essere offerto un counseling riguardante il controllo ottimale della glicemia, della dislipidemia e della pressione arteriosa e la cessazione del fumo (**Grado B; MLE 2**). In questi pazienti, inoltre, deve essere condotto un monitoraggio sistematico di albuminuria, filtrazione glomerulare, elettroliti e lipidi plasmatici (**Grado B; MLE 2**).

Con il declinare della funzione renale devono essere valutate le complicanze a essa potenzialmente associate: anemia, alterazioni minerali e scheletriche (Grado D; MLE 4). È raccomandato un consulto nefrologico con largo anticipo rispetto al rischio di insorgenza di insufficienza renale terminale (Grado D; MLE 4).

Tabella 15				
Relazioni fra categorie di albuminuria e proteinuria				
(Kidney Int 2013, Suppl 3: 1-150 [LE 4: NE]) ^{a,b}				

		Categorie				
Valutazione		Da normale a lievemente	Moderatamente	Severamente		
		aumentata (A1)	aumentata (A2)	aumentata (A3)		
Albuminuria (r	ng/24 h)	< 30	30-300	> 300		
Proteinuria (mg	g/24 h)	< 150	150-500	> 500		
Albuminuria/	(mg/mmol)	< 3	3-30	> 30		
creatininuria	(mg/g)	< 30	30-300	> 300		
Proteinuria/	(mg/mmol)	< 15	15-50	> 50		
creatininuria	(mg/g)	< 150	150-500	> 500		
Strisce reattive	per proteine	Da negativo a tracce	Da tracce a +	>+		

^a Ristampato con autorizzazione di Macmillan Editori Ltd: Kidney International Supplement 2013;3(1):1-150, copyright 2013.

b Albuminuria e proteinuria possono essere misurate utilizzando il tasso di escrezione in raccolte urinarie temporizzate, il rapporto delle concentrazioni con la concentrazione di creatinina in campioni urinari estemporanei e utilizzando strisce reattive in campioni urinari estemporanei. Le correlazioni fra i metodi di misura all'interno di una categoria non sono esatte. Per esempio, le correlazioni fra albuminuria e albuminuria/creatininuria e fra proteinuria/ereatininuria si basano sul presupposto che il tasso di escrezione medio di creatinina sia di circa 1.0 g/die (10 mmol/die). Le conversioni sono arrotondate per praticità (la conversione esatta da mg/g di creatinina a mg/mmol di creatinina si fa moltiplicando per 0.113.) Il tasso di escrezione di creatinina dipende da età, sesso, etnia e dieta; perciò le correlazioni fra queste categorie sono solo un'approssimazione. Il rapporto albuminuria/creatininuria è considerato normale se < 10 mg/g (< 1 mg/mmol), normale-alto se 10-30 mg/g (1-3 mg/mmol), nel range nefrosico se > 2.200 mg/g (> 220 mg/mmol). La relazione fra i risultati con strisce reattive e altri metodi di dosaggio dipende dalla concentrazione delle urine.

Guida alla frequenza di monitoraggio (numero di volte/anno)		Categorie per albuminuria persistente Descrizione e <i>range</i>				
in relazi	one a G	FR e categoria di albu	minuria	A1	A2	A3
		Da normale a lievemente aumentata	Moderatamente aumentata	Molto aumentata		
				< 30 mg/g < 3 mg/mM	30 - 300 mg/g 3-30 mg/mM	> 300 mg/g > 300 mg/mM
m²)	G1	Normale o aumentata	≥ 90	1 se IRC	1	2
/1.73	G2	Lievemente diminuita	60-89	1 se IRC	1	2
(mL/min/1.73 m²) one e <i>range</i>	G3a	Da lievemente a moderatamente diminuita	45-59	1	2	3
Categorie GFR (mL/ Descrizione e	G3b	Da moderatamente a severamente diminuita	30-44	2	3	3
tegori D	G4	Severamente diminuita	15-29	3	3	4+
Cal	G5	Insufficienza renale terminale	< 15	4+	4+	4+

Figura 2. Il rischio di progressione di GFR e albuminuria è espresso dall'intensità dei colori. I numeri nelle caselle suggeriscono la frequenza del monitoraggio (numero di volte/anno). Il colore verde indica malattia stabile con dosaggi annuali in presenza di IRC; il giallo suggerisce attenzione e richiede ≥ 1 dosaggi/anno; l'arancio richiede 2 dosaggi/anno; il rosso richiede 3 dosaggi/anno, e il rosso-mattone richiede uno stretto monitoraggio (≥ 4 dosaggi/anno, da eseguire ogni 1-3 mesi). Questi parametri sono generali, basati sull'opinione di esperti ed è necessario considerare le comorbilità e lo stato di malattia, nonché la probabilità di variazione dello schema terapeutico individuale.

Legenda: IRC = insufficienza renale cronica; GFR = velocità di filtrazione glomerulare.

Frequenza delle raccomandazioni dal gruppo di lavoro KDIGO CKD (LE 4; NE). Modificata e ristampata con autorizzazione di Macmillan Editori

Ltd: Kidney International 2011, 80: 17-28, copyright 2011.

R 29. Nei pazienti con DM e nefropatia cronica (IRC) di categoria G2, G3a e G3b, e nei G4 con dimostrata progressione lenta (*cfr* figura 2 per le definizioni), è raccomandato il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) (**Grado A; MLE 1**). In questi pazienti devono essere strettamente

monitorati i livelli di potassiemia (**Grado A; MLE 1**). L'impiego dei farmaci bloccanti il RAAS è controindicato in gravidanza. ACE-inibitori e ARB non devono essere usati in combinazione a causa dell'aumentato rischio di effetti collaterali, in particolare iperpotassiemia severa (**Grado B; MLE 2**).

R 30. Nei pazienti con DM e IRC in stadio G2-G4, è raccomandata la perdita di peso (se indicata) in associazione a regolare esercizio fisico (**Grado D**; **MLE 4**).

Q 9. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 28. A causa della variabilità dell'AER, prima di considerare un soggetto come micro/macro-albuminurico è necessario riscontrare valori anormali in almeno due test su tre effettuati nell'arco temporale di 6 mesi. Attività fisica, febbre, infezioni, scompenso glicemico, marcata ipertensione, scompenso cardiaco possono falsare i valori di AER.

Raccomandiamo lo screening (1) attraverso l'esecuzione del test per AER, anche nelle donne con diabete in gravidanza. Nel GDM la presenza di microalbuminuria, in assenza di infezioni delle vie urinarie, è un forte indice predittivo di pre-eclampsia. Tutti gli individui con nefropatia diabetica devono essere considerati a elevato rischio CV e dovrebbero essere trattati con un intervento mirato a correggere tutti i fattori di rischio CV.

Se il laboratorio utilizza un metodo calibrato sullo standard LC-IDMS (cromatografia liquida con diluizione isotopica e spettrometria di massa), vanno applicate le formule MDRD-175 (Modification of Diet in Renal Disease) e CKD-Epi (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), mentre se il laboratorio utilizza un metodo non-IDMS calibrato va utilizzata la formula MDRD-186 (per informazioni dettagliate vedi 2). Queste formule forniscono stime abbastanza simili del Filtrato Glomerulare a livelli < 60 mL/min/1.73m², mentre a livelli più alti sono più affidabili le stime ottenute con la formula CKD-Epi (la MDRD-175 è comunque superiore alla MDRD-186). D'altra parte, il calcolo del filtrato è bene che sia fatto direttamente dai laboratori di patologia clinica assieme alla misura della creatinina.

AACE Italian Chapter raccomanda pertanto di stimare il filtrato glomerulare a partire dai livelli di creatininemia, sesso, età ed etnia, mediante la formula MDRD a 4 variabili, oppure, se il dosaggio della creatininemia utilizza un metodo calibrato sullo standard LC-IDMS con l'equazione CKD-EPI (reperibile su http://mdrd.com/).

La stima del filtrato deve essere eseguita a intervalli regolari: ogni anno nei soggetti con funzione renale nella norma e ogni 6 mesi nei pazienti anziani o con funzione renale ridotta. Tale parametro deve essere monitorato anche in situazioni in cui la funzionalità renale può subire rapide modifiche, per esempio all'inizio di una terapia anti-ipertensiva, diuretica o con FANS.

In accordo con altre società scientifiche (2-5) raccomandiamo di prendere in considerazione la consulenza di un medico esperto in nefropatia diabetica quando il GFR è < 60 mL/min/1.73 m^2 o vi siano difficoltà nella gestione delle comorbilità (ipertensione arteriosa, bilancio idro-elettrolitico,

metabolismo fosfo-calcico, anemia) o quando vi è un sospetto di nefropatia non diabetica. Raccomandiamo la consulenza nefrologica quando il GFR è < 30 mL/min/1.73 m² (6).

Nel soggetto diabetico l'ecografia renale consente (7-9):

- di rilevare alterazioni di volume e struttura, e di flusso ematico;
- di evidenziare la nefropatia diabetica in fase precoce, caratterizzata da aumento del volume renale, ispessimento e iperecogenicità della corticale;
- il follow-up della nefropatia diabetica (progressiva riduzione volumetrica non consensuale alla funzione renale, sclerosi e calcificazioni vascolari).

L'aumento dell'ecogenicità corticale correla con:

- grado di sclerosi glomerulare;
- atrofia tubulare;
- edema e infiltrazione leucocitaria;
- arteriosclerosi con presenza di cilindri ialini.
- 1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 2. Plebani M, et al. Raccomandazioni SIN-SIBIOC e SIMEL per la valutazione del filtrato glomerulare su stime della concentrazione della creatinina plasmatica. G Ital Nefrol 2009, 26: 4-5.
- 3. Skali H. Prognostic assessment of estimated glomerular filtration rate by the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the Modification of Diet in Renal Disease Study equation. Am Heart J 2011, 162: 548-54.
- 4. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care 2018, 41 (Suppl 1).
- 5. Zoccali C, et al. Società Italiana di Nefrologia. 11 marzo 2017.
- 6. Levinsky NG. Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. Ann Intern Med 2002, 137: 542-3.
- 7. Ministero della Salute. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica. Novembre 2014.
- 8. Fiorini F. Linee guida per la valutazione ecografica renale. G Ital Nefrol 2013, 30: S59.
- 9. Meola M. L'ecografia e il color-doppler nella malattia renale cronica. G Ital Nefrol 2012, 29: 699-715.

R 29. Non vi è consenso univoco tra le diverse linee guida sulle indicazioni all'utilizzo del blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). L'AACE raccomanda il blocco del RAAS nei pazienti diabetici con GFR 30-90 mL/min/1.73 m². Negli Standard Italiani si raccomanda l'utilizzo di ACE-inibitori o ARB in tutti i pazienti diabetici con micro o macroalbuminuria, anche con filtrato glomerulare normale, a prescindere dai valori pressori (1). Nelle

linee guida ADA il blocco del RAAS è raccomandato

solo nei pazienti diabetici con ipertensione arteriosa e

rapporto albumina/creatinina urinaria elevato (30-299 mg/g creatinina), ed è fortemente raccomandato nei pazienti ipertesi con rapporto albumina/creatinina urinaria > 300 mg/g di creatinina e/o GFR < 60 mL/min/1.73 m² (2).

AACE e ADA concordano nello sconsigliare l'utilizzo di ACE-inibitori e ARB in combinazione, a causa dell'aumentato rischio di effetti collaterali, mentre gli Standard Italiani consigliano di considerare il doppio blocco del RAAS soltanto nei pazienti con protenuria franca (1).

Concludiamo che ACE-inibitori e sartani possono essere usati in combinazione per il controllo della proteinuria in casi molto selezionati sotto la supervisione del nefrologo. È indispensabile in questi casi lo stretto monitoraggio di potassiemia e funzione renale (3).

- AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 2. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care 2018, 41 (Suppl 1).
- 3. Palmer, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. Lancet 2015, 385: 2047-56.

R 30. È noto che quando il GFR si riduce < 30 mL/min/1.73 m² la restrizione proteica può prevenire e/o correggere l'acidosi metabolica, le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, ridurre la resistenza all'insulina e la ritenzione di tossine azotate responsabili anche dell'inappetenza e dell'anoressia uremica (1,2). Deve inoltre essere posta attenzione all'uso della dieta ipoproteica nei soggetti con GFR < 60 mL/min/1.73 m², che mostrino una progressione della malattia renale. La dieta ipoproteica, infatti, rallenta la progressione dell'IRC sia in pazienti non diabetici che diabetici. È stato dimostrato (3) un ritardo dell'inizio del trattamento dialitico di 15.4 mesi nei pazienti trattati con un ridotto apporto proteico mediamente per 33 mesi.

La più estesa revisione Cochrane sulla terapia dietica nutrizionale ha analizzato 10 studi clinici per un totale di 2.000 pazienti arruolati, dimostrando che il ridotto apporto proteico riduce il rischio di morte renale del 32% rispetto ad una dieta con un apporto proteico normale o superiore (1).

In queste condizioni raccomandiamo che l'apporto proteico con la dieta sia di 0.8 g/kg/die, mentre nei pazienti in terapia dialitica deve essere considerato un apporto proteico maggiore (4,5). La gestione della dieta nei soggetti in stadio pre-dialitico con e senza obesità deve essere affidata a uno specialista esperto. A scopo di nefro-protezione è consigliabile utilizzare

A scopo di nefro-protezione è consigliabile utilizzare SGLT-2 inibitori e analoghi del GLP-1. A differenza di quanto indicato negli USA, la scheda tecnica italiana fa riferimento, al momento, solo al GFR:

• inibitori del SGLT-2: dapagliflozin può essere utilizzato nei pazienti con GFR > 60 mL/min/1.73 m²; canagliflozin ed empagliflozin possono

- continuare ad essere utilizzati con GFR > 45 $mL/min/1.73 m^2$, riducendo la posologia;
- analoghi del GLP-1: exenatide ed exenatide LAR si possono utilizzare con GFR > 50 mL/min/1.73 m² e, con cautela, fino a 30 mL/min/1.73 m²; lixisenatide può essere utilizzato con GFR > 30 mL/min/1.73 m², liraglutide e dulaglutide anche con GFR > 15 mL/min/1.73 m².

Gli RCT LEADER (6), AWARD-7 (7), EMPAREG (8), CANVAS (9) evidenziano effetti favorevoli sulla progressione da micro- a macro-albuminuria e sul rallentamento della riduzione di GFR in popolazioni ad elevato rischio cardio-metabolico. I dati osservazionali di real world evidence (10) confermano nella pratica clinica tali evidenze. Pertanto, suggeriamo l'impiego di tale classe di farmaci nei pazienti con tali caratteristiche cliniche.

- 1. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD001892.
- 2. Società Italiana di Nefrologia. Linee guida per la diagnosi e la terapia della nefropatia diabetica. Coordinatore: G. De Ferrari. Revisione: 2003.
- 3. Aparicio M, et al. Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously were on a supplemented very low protein diet. J Ren Nutr 2012, 22: S1-S21.
- 4. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 5. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care 2018, 41 (Suppl 1).
- 6. Mann JFE, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017, 377: 839-48.
- 7. Tuttle KR, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018, 6: 605-17.
- 8. Wanner C, e al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016, 375: 323-34.
- 9. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017, 377: 644-57.
- 10. Braga MF, et al; Diabetes Registry to Improve Vascular Events [DRIVE] Investigators. Poor achievement of guidelines-recommended targets in type 2 diabetes: findings from a contemporary prospective cohort study. Int J Clin Pract 2012, 66: 457-64.

Q 10. COME GESTIRE LA RETINOPATIA NEI DIABETICI?

R 31. I pazienti con DM2 devono essere esaminati al momento della diagnosi da un oculista con esperienza

specifica per l'esame del fundus oculi in midriasi (Grado C; MLE 3). Il follow-up oculistico deve avere cadenza annuale, ma, in caso di negatività, il controllo può essere effettuato ogni due anni (Grado B; MLE 2).

Nei pazienti con DM1 l'esame oculistico deve essere effettuato entro 5 anni dalla diagnosi di DM (**Grado C**; **MLE 3**).

Le gestanti diabetiche devono effettuare controlli oculistici più frequenti, sia durante la gravidanza sia nel primo anno post-partum (**Grado B; MLE 2**).

In caso di retinopatia proliferante o in progressione e nei casi trattati con VEGF, il follow-up deve essere condotto a intervalli minori di un anno (**Grado C**; **MLE 3**).

Per rallentare la progressione della retinopatia, deve essere assicurato il controllo ottimale di glicemia, pressione arteriosa e assetto lipidico (**Grado A; MLE 1**).

Q 10. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 31. A integrazione di quanto indicato da AACE, aggiungiamo alcuni punti.

Lo screening della retinopatia diabetica (RD) può essere effettuato mediante l'utilizzo di una o più tra le seguenti metodiche: oftalmoscopia, biomicroscopia con pupille dilatate, fotografia a colori o in bianco e nero del fundus oculare (retinografia digitale) (1).

I controlli devono essere eseguiti con frequenza diversa, in base alla situazione clinica (1):

- in assenza di RD: ogni 24 mesi;
- in presenza di RD non proliferante lieve: ogni 12 mesi:
- in presenza di RD non proliferante moderata: ogni 6-12 mesi;
- in presenza di RD più avanzata: a giudizio dell'oculista.

Le donne con diabete che programmano una gravidanza dovrebbero effettuare una valutazione oculistica completa ed essere informate sui rischi di sviluppo e progressione della RD (1).

Le donne con diabete in gravidanza dovrebbero effettuare una valutazione oculistica completa alla conferma della gravidanza ed essere seguite fino al parto (in assenza di lesioni almeno ogni 3 mesi; in presenza di RD indipendentemente dal grado, a giudizio dell'oculista) (1) e per un anno dopo il parto (2).

La fluoarangiografia non deve essere utilizzata come strumento di diagnosi della RD; il suo utilizzo, finalizzato al trattamento laser, è necessario per chiarire la patogenesi delle lesioni (1).

La pan-fotocogulazione retinica è indicata in tutti i casi di RD proliferante ad alto rischio e/o neovascolarizzazioni papillari retiniche, associate ad emorragie pre-retiniche o vitreali (3).

In presenza di edema maculare con riduzione dell'acuità visiva, la terapia anti-angiogenica (4) o, in alternativa, l'impianto di steroide sono preferibili alla foto-coagulazione laser (5).

- 1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 2. Solomon SD, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017, 40: 412-8.
- 3. Evans JR, et al. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev 2014, 11: CD011234.
- 4. Martinez-Zapata MJ, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev 2014, 11: CD008721.
- 5. Lee SS et al. Recent advances in drug delivery systems for treating ocular complications of systemic diseases. Curr Opin Ophtalmol 2009, 20: 511-9.

Q 11. COME DIAGNOSTICARE E GESTIRE LA NEUROPATIA DIABETICA?

R 32. La neuropatia diabetica è una condizione ben diagnosticabile sul piano clinico, ma è sempre necessaria la diagnosi differenziale rispetto ad altre alterazioni neurologiche.

I pazienti con DM1 devono effettuare un esame neurologico completo 5 anni dopo la diagnosi di DM e, successivamente, a intervalli annuali (**Grado B; MLE 2**).

I pazienti con DM2 devono effettuare un esame neurologico completo alla diagnosi di DM e, successivamente, a intervalli annuali (**Grado B; MLE 2**).

L'esame del piede deve comprendere una sua ispezione completa: struttura, deformità, integrità e temperatura della cute, presenza di ulcere, irrorazione, polsi arteriosi ed esiti di amputazioni minori (**Grado B; MLE 2**) (per una trattazione più completa fare riferimento all'ADA Foot Care Task Force Report, condiviso da AACE).

L'obiettività neurologica deve valutare la sensibilità epicritica mediante filamenti da 1 e 10 g, la sensibilità vibratoria mediante diapason da 128 MHz, i riflessi osteo-tendinei e la sensibilità tattile, puntoria e termica (mediante le sensazioni di caldo e freddo) (**Grado B**; **MLE 2**).

La neuropatia iperalgica può non associarsi a segni obiettivi e la diagnosi clinica in alcuni casi necessita di conferma con la biopsia cutanea o altre misure surrogate di sofferenza delle piccole fibre nervose (SFN) (**Grado D; MLE 4**).

La presenza di neuropatia autonomica cardio-vascolare deve essere indagata nel DM2 al momento della diagnosi e nel DM1 5 anni dopo la diagnosi. Successivamente deve essere controllata a intervalli annuali (**Grado D; MLE 4**). I test diagnostici devono

includere la variabilità della frequenza cardiaca durante la manovra di Valsalva e l'inspirazione profonda e le modificazioni della pressione arteriosa nel passaggio dal clino all'ortostatismo (**Grado D**; **MLE 4**).

- R 33. Per la prevenzione della neuropatia è raccomandato un attento controllo della glicemia, personalizzato secondo obiettivi adeguati al singolo paziente (Grado A; MLE 1). Nessun provvedimento terapeutico si è dimostrato in grado di far recedere il danno neuropatico una volta instaurato, ma tutti gli interventi che riducono lo stress ossidativo e migliorano il controllo glicemico, la dislipidemia e l'ipertensione hanno un effetto potenzialmente favorevole sulla sua progressione.
- R 34. Per la gestione della neuropatia diabetica dolorosa considerare l'uso di anti-depressivi triciclici, anti-epilettici e inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (Grado A; MLE 1).

- **R 35.** Il danno neuropatico a carico delle grandi fibre deve essere gestito con esercizi fisici per migliorare la forza muscolare, l'andatura e l'equilibrio. È necessario gestire il dolore in modo adeguato (**Grado B; MLE 2**):
- utilizzando ortesi per la prevenzione e il trattamento delle deformità del piede;
- allungando il tendine di Achille nel piede equino secondario a retrazione del tendine;
- gestendo le ulcere cutanee che non tendono alla riparazione con chirurgia o ingessatura.

R 36. La SFN deve essere gestita con:

- la protezione del piede mediante calze pulite e imbottite;
- l'uso di scarpe idonee (se necessario dotate di mezzi di supporto);
- l'ispezione regolare del piede e delle calzature;
- la prevenzione dei danni termici e l'uso di creme emollienti.

Per il controllo del dolore, fare riferimento ai farmaci di cui alla R 34 (**Grado B; MLE 2**).

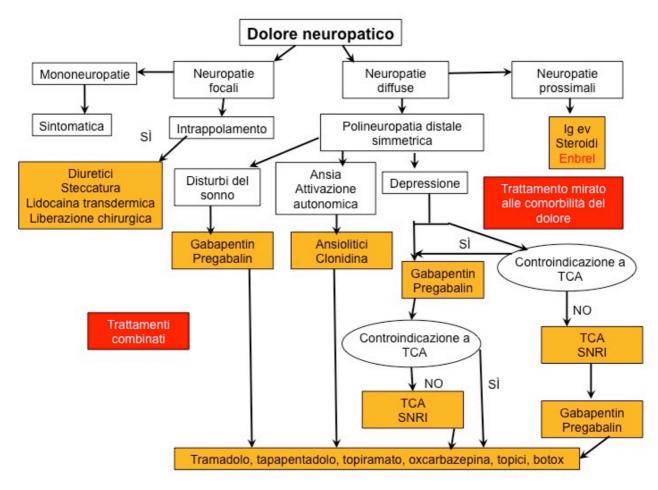


Figura 3. Algoritmo per il trattamento del dolore neuropatico dopo esclusione di eziologia non diabetica e stabilizzazione del controllo glicemico (LE 4; revisione NE)

Ristampato da *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 95, A. Vinik, "The approach to the management of the patient with neuropathic pain," pp. 4802-4816. Copyright 2010, con autorizzazione di Elsevier.

	Tabella 16	
	si e trattamento della neuropatia etes Care 2006, 29: 2282-8 [LE 3; C	
Sintomi	Esami	Trattamenti
Cardiaci		
Tachicardia a riposo, intolleranza allo sforzo	HRV, scintigrafia MUGA Tallio, scintigrafia MIBG	Esercizi progressivi sotto controllo, ACE-inibitori, β-bloccanti
Bradicardia da sforzo, intolleranza allo sforzo	HRV, scintigrafia MUGA Tallio, scintigrafia MIBG, dosaggio dopamina e scintigrafia con dopamina	Esercizi progressivi sotto controllo, dopamino-agonisti
Ipotensione ortostatica, capogiri, debolezza, spossatezza, sincope	HRV, pressione arteriosa in clino e ortostatismo, catecolamine	Presidii meccanici, clonidina, midodrina, octreotide, eritropoietina
Gastrointestinali		
Gastroparesi, controllo glicemico "ballerino"	Studio dello svuotamento gastrico, pasto baritato	Pasti piccoli e frequenti e farmaci procinetici (metoclopramide, domperidone; eritromicina; lubiprostone; linaclotide; analgesici gastrici orali; combinazione di atropina, iosciamina, fenobarbital e scopolamina; Maalox; xilocaina viscosa)
Dolore addominale, sazietà precoce, nausea, vomito, gonfiore, eruttazioni	Endoscopia, manometria, elettrogastrogramma	Antibiotici, anti-emetici, agenti che aumentano la massa, anti-depressivi triciclici, tossina botulinica a livello pilorico, pace-maker gastrico
Stipsi	Endoscopia	Dieta ad alto contenuto di fibre, agenti che aumentano la massa, lassativi osmotici, agenti lubrificanti
Diarrea (spesso notturna alternata a stipsi)	Nessuno	Fibre alimentari solubili, restrizione di glutine lattosio, farmaci anti-colinergici, colestiramina, antibiotici, somatostatina, supplementi enzimatici pancreatici
Disfunzione sessuale		
Disfunzione erettile	Anamnesi ed esame obiettivo, HRV, indice pressorio pene- braccio, tumescenza peniena notturna	Terapia sessuologica, counseling psicologico, inibitori PDE-5, iniezioni di PG-E1, dispositivi o protesi
Secchezza vaginale	Nessuno	Lubrificanti vaginali
Disfunzione vescicale		
Pollachiuria, minzione imperiosa, nicturia, ritenzione urinaria, incontinenza	Cistometrografia, ecografia post-minzionale	Betanecolo, cateterismo intermittente
Disfunzione sudo-motoria	Difference against and another	Emallianti a lubuificanti antarai
Anidrosi, intolleranza al caldo, secchezza cutanea, iperidrosi	Riflesso assonale sudo-motorio quantitativo, test del sudore, sudorimetria, flusso ematico cutaneo	Emollienti e lubrificanti cutanei, scopolamina, glicopirrolato, tossina botulinica, vasodilatatori, supplementi di arginina
Disfunzione pupillo-motoria e viscerale		
Vista annebbiata, deficit di adattamento alla luce ambientale, pupilla di Argyll- Robertson	Pupillometria, HRV	Attenzione alla guida notturna
Compromissione della sensibilità viscerale: IMA silente, ipoglicemia non avvertita Abbreviazioni: ACE = ACE-inibitori; HRV = variab	Esame obiettivo, anamnesi ilità della frequenza cardiaca: MIBG = met	Riconoscimento di presentazione insolita di IMA, controllo dei fattori di rischio, controllo delle glicemie
multiunit.		and the second s

Q 11. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

Alla luce della relazione con morbilità e mortalità CV (1), bisogna ricercare la presenza di deficit erettile alla diagnosi di DM2 e successivamente una volta l'anno in tutti i pazienti. La diagnosi differenziale deve essere eseguita con la somministrazione di questionari validati (quale l'IIEF 5), profilo ormonale ed eventuale esecuzione di ecocolor-doppler arterioso penieno. La presenza di tale condizione impone un approfondimento CV.

- 1. Montorsi P, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. Eur Urol 2006, 50, 721–31.
- R 32. A integrazione, si ricorda che esiste una correlazione tra entità della neuropatia e morbilità e mortalità (1). La neuropatia autonomica cardiovascolare è fattore di rischio per ipoglicemie gravi (ipoglicemia non avvertita). Nei pazienti con neuropatia autonomica, è consigliabile un controllo meno stringente della glicemia, allo scopo di evitare le ipoglicemie (2). È fortemente raccomandabile l'approccio educazionale per prevenire le ulcere diabetiche (3).

Per la diagnostica della neuropatia autonomica CV sono necessari sempre tre test: ipotensione, respiro profondo con Valsalva e clino-ortostatismo. Nell'interpretazione dei test, bisogna considerare fattori confondenti come età, farmaci, presenza di cardiopatia o broncopatia cronica (4).

È necessario tener conto della presenza e gravità della neuropatia quando si programma l'attività fisica (2).

- 1. Brownrigg JR, et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. Heart 2014, 100: 1837-43.
- 2. Vinik AI, et al. AACE and ACE Position Statement on testing for autonomic and somatic nerve dysfunction. Endocr Pract 2017, 23: 1472-8.
- 3. Dorresteijn JA, et al. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. Cochrane Database Syst Rev 2014, 12: CD001488.
- 4. Spallone V, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011, 21: 69-78.
- **R** 36. Alcuni esami diagnostici e terapie riportati in tabella 16 non sono disponibili in Italia e/o rimborsabili a carico del SSN.

Q 12. COME GESTIRE LA MALATTIA CARDIO-VASCOLARE NEI DIABETICI?

- R 37. Poiché la CVD è la prima causa di morte nei pazienti con DM, la gestione integrata del DM deve comprendere fin dall'inizio l'intervento sui fattori di rischio CV (**Grado B; MLE 2**). Gli obiettivi per la riduzione del rischio CV sono sintetizzati nelle tabelle 7 e 14.
- **R 38.** Per la prevenzione secondaria è raccomandato l'uso di aspirina a basso dosaggio (75–162 mg/die) (**Grado A; MLE 1**), anche se singoli pazienti possono trarre beneficio dall'impiego di dosi più elevate (**Grado B; MLE 2**).

Per la prevenzione primaria l'impiego dell'aspirina deve essere limitato ai soli pazienti a rischio CV elevato (rischio a 10 anni > 10%) (**Grado D; MLE 4**).

R 39. La valutazione (TC) delle calcificazioni coronariche o la tradizionale diagnostica per immagini coronarica possono essere utili per decidere se il paziente è un candidato all'intensificazione del controllo glicemico, lipidico e/o pressorio (Grado B; MLE 2). Non è stato chiaramente dimostrato che lo screening della coronaropatia silente con vari test da sforzo possa migliorare gli esiti cardiaci e quindi questi test non sono raccomandati come screening (Grado A; MLE 1).

Q 12. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 37. La malattia CV è la principale causa di mortalità e morbilità nella popolazione diabetica. Il diabete è stato ed è tuttora per molti clinici un equivalente coronarico; questo assioma comporta che tutti i pazienti con diabete siano collocati in prevenzione secondaria, misura certamente efficace sotto il profilo della prevenzione, ma che può esporre il paziente ad un eccesso di trattamento farmacologico. Importanti studi di coorte hanno messo in discussione il concetto di equivalenza coronarica: un precedente IMA conferisce un rischio da 1.5 a 2.5 volte maggiore di quello determinato dal diabete. Pertanto, nella popolazione diabetica è necessario stratificare il rischio CV in modo da consentire di modulare l'intensità dell'intervento terapeutico.

Carte del rischio

Le principali carte del rischio per la popolazione del Nord America sono la Framingham Risk Score e la Pooled Cohort Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Equations e per la popolazione Europea la Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Quest'ultima ha il vantaggio di classificare il rischio per le diverse aeree geografiche dell'Europa e stimare il rischio assoluto e relativo di eventi CV. Le carte del rischio non sono confrontabili e presentano dei limiti:

considerano il diabete come variabile dicotomica, senza tener conto né della durata della malattia né del grado di compenso metabolico, sovrastimano il rischio negli anziani e lo sottostimano nei giovani. Tutte collocano il diabete in una fascia di rischio da alta a molto alta. Gli Standard Italiani (1) propongono l'impiego del UKPDS RISK ENGINE, calcolato su una popolazione con DM2, che prende in considerazione controllo glicemico e durata del diabete, ma sovrastima il rischio nella popolazione italiana.

Stratificazione del rischio

La stratificazione proposta da AACE ha il merito di essere molto semplice e di collocare il paziente diabetico da un rischio elevato (DM di età < 40 anni senza fattori di rischio maggiori), a uno molto alto (DM + fattori di rischio maggiori), a uno estremo (DM con malattia CV acclarata). Di recente è stata posta l'attenzione anche sulle complicanze microangiopatiche come fattori di rischio CV non tradizionali. In Italia per la rimborsabilità di alcuni farmaci è necessario fare riferimento alle carte del rischio italiane CUORE (cfr appendice), proposte dall'Istituto Superiore di Sanità nel 2004, che includono nel calcolo del rischio anche la probabilità di eventi non fatali.

Corrispondenza tra rischio SCORE di eventi CV fatali a 10 anni e rischio CUORE di eventi CV fatali + non fatali a 10 anni								
Rischio	Rischio Score Cuore							
Altissimo	≥ 10%	≥ 30%						
Alto	5-10%	20-30%						
Moderato	1-5%	5-20%						
Basso	< 1%	< 5%						

Tutte le LG concordano con la necessità di un intervento multifattoriale e intensivo su tutti i fattori di rischio in tutti i pazienti con diabete. Numerosi studi hanno messo in evidenza il ruolo positivo di alcuni farmaci euglicemizzanti rispetto ad altri in prevenzione secondaria nell'evitare le ipoglicemie, nel ridurre la mortalità e gli eventi CV: metformina, pioglitazone, GLP-1 agonisti e SGLT-2 inibitori (2).

- 1. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 2. Sanon VP, et al. Hypoglycemia from a cardiologist's perspective. Clin Cardiol 2014, 37: 499-504.

R 38. È unanime e con il massimo livello di evidenza il consenso di tutte le società scientifiche per l'utilizzo di ASA a basso dosaggio (72–162 mg/die) in prevenzione secondaria, in grado di ridurre il rischio di nuovi eventi di circa il 25%.

Più controverso invece l'impiego in prevenzione primaria, come riportato in tabella.

	Utilizzo di ASA in prevenzione primaria			
	Non raccomandato in pazienti < 50 anni			
ADA 2018 (2)	Consigliato in pazienti con DM 1 o $2 > 50$ anni, con almeno un fattore di rischio (anamnesi			
	familiare, ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo, microalbuminuria, IRC)			
Standard Italiani	Non raccomandato			
DM 2018 (1)	Valutarne l'impiego in pazienti con più fattori di rischio			
ESC 2016 (3)	No			
AACE 2018	Non raccomandato			
AACE 2010	Consigliato in pazienti con un rischio CV a 10 anni > 10%			
AHA/ADA 2015 (4)	Non raccomandato			
AIIA/ADA 2013 (4)	Consigliato in pazienti con rischio CV a 10 anni > 10%			
	Valutare in ogni singolo paziente il rapporto rischio/beneficio			
CIDDEC 2019 (5)	Consigliato in pazienti con un rischio SCORE > 10%			
SIPREC 2018 (5)	Ragionevole indicazione soprattutto per pazienti di sesso maschile, di età compresa tra 50–60			
	anni, con un rischio SCORE del 7–10%			

L'utilizzo di ASA a un dosaggio compreso tra 75 e 300 mg ha dimostrato la riduzione di incidenza, mortalità e metastasi da cancro del colon-retto dopo 5 anni di utilizzo, e la riduzione dell'incidenza complessiva di cancro del 24% a partire dal 4° anno di trattamento (6). Dal luglio 2018 l'Italia è il primo paese europeo in cui viene riconosciuta e quindi rimborsata dal SSN, la prevenzione cardio-oncologica con ASA.

Il recente studio ASCEND (7) ha valutato l'utilizzo di

ASA 100 mg/die vs placebo in 15480 pazienti diabetici in prevenzione primaria. Dopo un follow-up medio di 7.4 anni, si è evidenziata una riduzione del 12% di eventi CV, a fronte di un eccesso di eventi emorragici in particolare del tratto gastro-intestinale superiore, senza nessuna differenza nell'incidenza di neoplasie. Pertanto, in considerazione di tali dati, si raccomanda l'uso personalizzato di ASA in prevenzione primaria, bilanciando attentamente l'importanza dei fattori di

rischio CV con il rischio emorragico.

- 1. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 2. ADA. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2018, 41 suppl 1.
- 3. Piepoli MF, et al. 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). G Ital Cardiol 2017, 18: 547-612.
- 4. Fox CS, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the AmericanDiabetes Association. Diabetes Care 2015. 38: 1777-803.
- 5. SIPREC. Documento di consenso e raccomandazione per la prevenzione cardiovascolare in Italia. G Ital Cardiol 2018, 18, suppl 1.
- 6. Bibbins-Domingo K; USPSTF. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2016, 164: 836-45.
- 7. The ASCEND study collaborative group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1804988.
- **R 39.** Nella popolazione diabetica è estremamente frequente la presenza di cardiopatia ischemica asintomatica, conseguenza della neuropatia autonomica e sensitiva. Nonostante questo, è controverso se quando e come sottoporre a screening la maggior parte della popolazione diabetica.

Lo studio DIAD (detection of ischemia in asymptomatic diabetes) (1) non ha dimostrato alcuna differenza di eventi tra coloro che erano stati sottoposti a screening e non

Oggi le principali LG si dichiarano contrarie allo screening della cardiopatia ischemica asintomatica e raccomandano un trattamento intensivo di tutti i fattori di rischio. È importante ricercare i sintomi coronarici equivalenti, come dispnea, sia a riposo sia dopo sforzo, astenia, dolore atipico, crisi di tachiaritmia, e nel dubbio procedere a indagini di secondo livello che devono essere contestualizzate all'ospedale in cui si opera. La presenza di importante arteriopatia periferica o vasculopatia carotidea critica costituisce un'altra condizione per la ricerca della cardiopatia ischemica asintomatica.

Riteniamo non realistica la proposta della TC coronarica come screening di prima linea per

l'ischemia silente, mentre è ragionevole per il contesto italiano l'esecuzione annuale di:

- esame dei polsi periferici
- ECG
- determinazione dell'ABI

e come esami di secondo livello ECG da sforzo ed ecocardiografia (2).

- 1. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 2. Young LH, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. The DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009, 301: 1547-55.

Q 13. COME GESTIRE L'OBESITÀ NEI DIABETICI?

L'obesità è una patologia cronica progressiva - con determinanti genetici, ambientali e comportamentali -, che porta a un eccesso di adiposità e si associa a un aumentato rischio di morbilità e mortalità. Un approccio terapeutico all'obesità basato sull'evidenza deve comprendere interventi sullo stile di vita, considerare le opzioni mediche e chirurgiche, effettuare una valutazione bilanciata di rischi e benefici e porre l'accento sui risultati legati alle complicanze piuttosto che su quelli cosmetici.

In tutti i pazienti sovrappeso o obesi con pre-diabete o DM2 è necessario focalizzarsi sul calo ponderale, vista la sua efficacia nel ridurre la glicemia, migliorare il profilo lipidico, ridurre la pressione arteriosa (PA), prevenire o ritardare la progressione del pre-diabete a DM2 e diminuire il carico meccanico sugli arti inferiori (anche e ginocchia).

Le linee guida AACE per la pratica clinica su "Trattamento integrato dei pazienti con obesità" e il relativo algoritmo forniscono le raccomandazioni, basate sull'evidenza, concernenti screening, diagnosi, valutazione e stadiazione clinica, terapia e follow-up. Viene posto l'accento su un modello di trattamento dei pazienti sovrappeso e obesi basato sulle complicanze e non sul semplice BMI. I pazienti che trarranno maggior beneficio dall'intervento medico o chirurgico sono quelli con le complicanze correlate all'obesità. Queste ultime sono classificabili in due categorie: l'insulinoresistenza e la patologia cardio-metabolica correlata, e le conseguenze biomeccaniche dell'eccesso ponderale. Il clinico deve valutare il paziente, indipendentemente dal BMI, riguardo a rischio, presenza e gravità delle complicanze, che rappresentano gli elementi che l'indicazione a pianificare valutazioni per il trattamento. Sulla base di questi fattori, il clinico può stabilire gli obiettivi terapeutici e selezionare appropriatamente il tipo e l'intensità del trattamento, per aiutare il paziente a raggiungere il suo obiettivo di calo ponderale, formulato in relazione alla prevenzione (o al miglioramento) delle complicanze

dell'eccesso ponderale.

Il principale **obiettivo** clinico della terapia mirata al calo ponderale è la prevenzione della progressione a DM2 nei pazienti con pre-diabete e il raggiungimento dell'obiettivo di HbA1c nei pazienti con DM2, oltre al miglioramento di PA e lipidi.

I pazienti devono essere rivalutati periodicamente per stabilire se sono stati raggiunti gli obiettivi di miglioramento. In caso di insuccesso, la terapia deve essere modificata o intensificata.

In tutti i pazienti con sovrappeso o obesità è raccomandato l'intervento sullo **stile di vita**, mentre nei pazienti con complicanze in atto possono essere utilizzate opzioni più intensive. In tutti i pazienti con BMI \geq 27 kg/m² che presentino complicanze, possono essere associati all'intervento sullo stile di vita i **farmaci** per il calo ponderale, mentre nei pazienti con BMI \geq 30 kg/m² i farmaci possono essere usati anche in assenza di complicanze.

La FDA (al 2016) ha approvato 8 farmaci come complemento all'intervento sullo stile di vita per i pazienti con sovrappeso o obesità. Di questi, dietilproprione, fendimetrazina e fentermina possono essere usati a breve termine (fino a 3 mesi), mentre orlistat, fentermina/topiramato retard, lorcaserina, naltrexone retard/bupropione retard e liraglutide 3 mg sono approvati per la terapia a lungo termine. Negli studi clinici, i 5 farmaci approvati per l'uso a lungo termine sono stati associati a calo ponderale significativo. Rispetto al placebo, il calo dopo un anno di trattamento va dal 2.9% con orlistat al 9.7% con fentermina/topiramato Questi retard. farmaci migliorano pressione arteriosa e profilo lipidico, prevengono la progressione a DM durante il periodo dello studio e migliorano il controllo glicolipidico nei pazienti con DM2.

Nei pazienti adulti con BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ e comorbilità può essere considerato il ricorso alla **chirurgia bariatrica**, soprattutto nei casi che non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici con le altre modalità di intervento.

R 40. La presenza di obesità deve essere accertata mediante l'uso dell'indice di massa corporea (BMI) (**Grado B; MLE 2**). I soggetti con BMI \geq 30 kg/m²

sono classificati come obesi, mentre quelli con BMI compreso fra 25 e 30 kg/m² sono classificati come sovrappeso. Cut-off più bassi sono appropriati per i soggetti di etnia indiana o sudorientale.

Nei soggetti con BMI compreso fra 25 e 35 kg/m² deve essere misurata la circonferenza della vita (**Grado D**; **MLE 4**): i pazienti di sesso maschile con circonferenza vita > 102 cm e quelli di sesso femminile con circonferenza > 88 cm sono a rischio più elevato di malattie metaboliche.

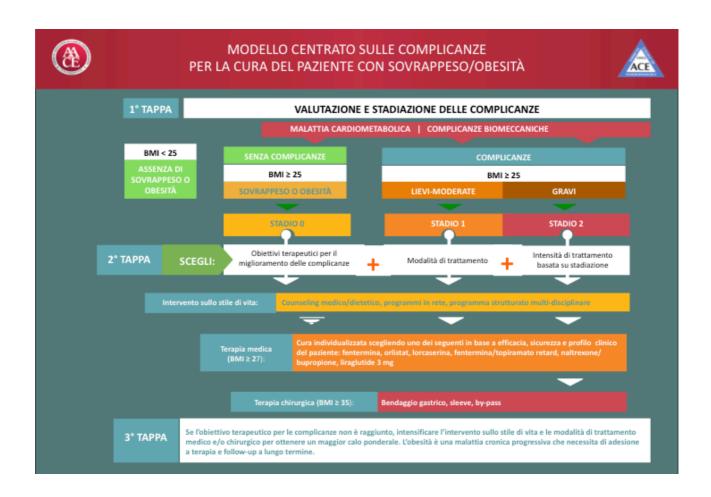
Per determinare la severità dell'obesità e condurne una stadiazione completa, oltre alle misure antropometriche deve essere indagata la presenza di complicanze dell'obesità, comprese le componenti della sindrome metabolica, la sindrome delle apnee notturne e l'artrosi (**Grado D; MLE 4**).

R 41. Elementi fondamentali nella gestione dell'obesità sono le modificazioni dello stile di vita, che devono comprendere cambiamenti del comportamento, dieta ipocalorica e attività fisica regolare. Queste azioni devono essere prescritte in modo personalizzato (Grado A; MLE 1).

Quando le modificazioni dello stile di vita non ottengono un decremento ponderale adeguato, deve essere preso in considerazione il ricorso alla terapia farmacologica (**Grado A; MLE 1**). Il trattamento farmacologico può essere iniziato contemporaneamente all'intervento sullo stile di vita nei soggetti con BMI compreso fra 27.0 e 29.9 kg/m² che presentino almeno una complicanza dell'obesità, quale il DM2 (**Grado D; MLE 4**) e nei soggetti con BMI > 30 kg/m² anche in assenza di complicanze (**Grado D; MLE 4**).

Nei pazienti con BMI \geq 35 kg/m² che presentino complicanze di rilievo dell'obesità compreso DM2, deve essere preso in considerazione il ricorso alla chirurgia bariatrica (**Grado B; MLE 2**).

I pazienti con DM2 che vengono sottoposti a procedure che inducono malassorbimento (come il by-pass gastrico Roux-en-Y o la diversione bilio-pancreatica con switch duodenale) devono seguire un attento follow-up post-operatorio, a causa del rischio di ipoglicemia e di deficit di micro-nutrienti (**Grado D**; **MLE 4**).



Q 13. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 41. La riduzione del peso è una **strategia** essenziale per la cura del paziente obeso con malattia diabetica. Tuttavia, si ricorda che la popolazione generale anziana con BMI 29-30 kg/m² sembra a minor rischio statistico di sviluppare eventi CV e può avere una sopravvivenza più lunga (1). La dieta in questi pazienti determina sarcopenia e, se necessaria, va sempre prescritta in aggiunta all'attività fisica.

In considerazione del fatto che al momento attuale i regimi ipocalorici hanno dimostrato la stessa efficacia a parità di restrizione calorica, a prescindere dal diverso contenuto in glicidi, lipidi e proteine, la dieta va personalizzata sulla base delle preferenze e delle condizioni cliniche del paziente. Gli incontri con il paziente nel corso dei primi sei mesi dovrebbero essere frequenti, almeno due al mese (2).

In accordo con AACE, sottolineiamo la necessità di un approccio farmacologico all'obesità nei pazienti diabetici con obesità resistente agli interventi sullo stile di vita.

Scelta del farmaco anti-diabetico

La scelta deve privilegiare il possibile effetto sul peso, favorevole in particolare per GLP-1 analoghi e SGLT-2 inibitori e l'associazione dei due farmaci (3,4).

Dei farmaci anti-obesità citati, in Italia sono disponibili orlistat, liraglutide 3 mg e naltrexone retard/bupropione retard, tutti a carico del paziente.

Orlistat aggiunto a dieta e attività fisica ha ottenuto un calo ponderale del 5% in 12 settimane di trattamento in circa il 60% dei pazienti trattati, a fronte del 35% nei pazienti in trattamento con placebo. Lo stesso rapporto si è mantenuto nei trattamenti prolungati a 1 e 4 anni (5).

Gli studi SCALE (6) hanno dimostrato calo ponderale (≥ 5% e > 10%) nei pazienti sovrappeso/obesi in terapia con liraglutide 3 mg in aggiunta a dieta e attività fisica in una percentuale maggiore rispetto alla popolazione in trattamento con placebo. La perdita media di peso nello studio è stata di 8 kg. Tale efficacia si è mantenuta a 56 settimane nei pazienti responsivi a liraglutide, in una percentuale di pazienti maggiore rispetto a quelli in trattamento con placebo (81.4% vs 48.9%).

Sono stati effettuati 4 studi (7), tutti della durata finale di 56 settimane, su 4536 soggetti per valutare l'efficacia dell'associazione naltrexone retard/bupropione retard vs placebo: la perdita di peso è stata compresa tra il 5% e l'8.1%. Particolare attenzione deve essere posta con l'uso di questo farmaco in popolazioni speciali (in particolare in presenza di note depressive) e ne è contro-indicato l'uso nei pazienti in trattamento con altri farmaci (psicofarmaci).

Se la riduzione di peso ottenuta con uno dei farmaci citati è < 5% del peso iniziale dopo tre mesi o se sussistono problemi di sicurezza o tollerabilità in qualsiasi momento del trattamento, il farmaco dovrebbe essere interrotto. In tal caso, dovrebbero

essere considerati farmaci o approcci terapeutici alternativi (2).

Chirurgia bariatrica

Nel soggetto diabetico con obesità di II o III stadio sec. WHO, dopo fallimento delle altre misure, va presa in considerazione anche la chirurgia bariatrica o metabolica (2). Le metanalisi più recenti dimostrano con robusta evidenza che la chirurgia metabolica è più efficace degli interventi farmacologici nella remissione a breve termine del DM2, anche nei soggetti con BMI < 35 kg/m² (8). Inoltre il by-pass gastrico Roux-en-Y è più efficace della sleeve-gastrectomy nel ridurre il rischio CV (9,10).

Il paziente deve essere preliminarmente sottoposto a una valutazione multidisciplinare che escluda controindicazioni alla procedura.

Il ricorso alla chirurgia metabolica è raccomandato nei soggetti di età compresa tra 18 e 65 anni, estensibile fino a 70 anni in casi selezionati (11,12):

- con BMI > 40 kg/m², indipendentemente dal grado di compenso metabolico e dal tipo di terapia effettuata;
- per BMI > 35 kg/m² qualora non sia possibile ottenere un adeguato compenso metabolico con le terapie euglicemizzanti e un'adeguata riduzione del peso con i farmaci per l'obesità;
- per BMI > 30 kg/m², può essere presa in considerazione in rapporto alle comorbilità.

Tutti i pazienti diabetici sottoposti a chirurgia metabolica, indipendentemente dall'intervento eseguito, devono continuare ad essere seguiti dal diabetologo a tempo indeterminato, sia per lo sviluppo di eventuali complicanze post-operatorie, nutrizionalicarenziali precoci e tardive, sia per l'eventuale diagnosi di recidiva di diabete (11,13).

- 1. Veronese N, et al. Inverse relationship between body mass index and mortality in older nursing home residents: a meta-analysis of 19,538 elderly subjects. Obes Rev 2015, 16: 1001-15.
- 2. ADA. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care 2018, 41 suppl 1: S65–72.
- 3. Jabbour SA, et al. Safety and efficacy of exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: 52-week results of the DURATION-8 randomized controlled trial. Diabetes Care 2018, 41: 2136-46.
- 4. Ludwig B, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018, 6: 370-81.
- 5. Torgerson JS, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to

- lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004, 27: 155-61.
- 6. Wadden TA, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes 2013, 37: 1443-51.
- 7. Greig SL, et al. Naltrexone ER/Bupropion ER: a review in obesity management. Drugs 2015, 75: 1269-80
- 8. Müller-Stich B, et al. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in non severely obese patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2015, 261: 421-9.
- 9. Wang MC, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy for obese patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am Surg 2015, 81: 164-9.
- 10. Douglas IJ, et al. Bariatric surgery in the United Kingdom: a cohort study of weight loss and clinical outcomes in routine clinical care. PLOS Med 2015, 12: e1001925.
- 11. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 12. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche. Linee guida di chirurgia dell'obesità. Edizione 2016.
- 13. Busetto L, et al. Practical recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the postbariatric surgery medical management. Obes Facts 2017, 10: 597–632.

Q 14. QUAL È IL RUOLO DELLA MEDICINA DEL SONNO NELLA CURA DEI DIABETICI?

R 42. Gli adulti con DM2, soprattutto I soggetti di sesso maschile con età superiore a 50 anni, devono essere indagati per la presenza di apnee ostruttive del sonno (OSA), una condizione comune in questa popolazione (Grado D; MLE 4). Questa condizione deve essere sospettata sulla base di una storia di sonnolenza diurna e di russamento, soprattutto se un familiare conferma fasi di apnea. La valutazione da parte di uno specialista del sonno deve essere considerata nel sospetto di OSA o di sindrome delle gambe senza riposo e quando i pazienti sono intolleranti agli apparecchi a pressione positiva continua (CPAP) (Grado A; MLE 1). La OSA deve, infatti, essere trattata mediante CPAP o analoghi sistemi di erogazione dell'ossigeno (Grado A; MLE 1). La perdita di peso in questi casi è prioritaria, perché associata a un significativo miglioramento dell'OSA.

Q 14. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 42. Una recente meta-analisi ha rilevato che scarsa qualità del sonno, sonno di breve durata e sonno di lunga durata erano associati a livelli maggiori di HbA1c nei pazienti con DM2 (1).

Poiché la prevalenza dell'OSA nella popolazione con DM2 può raggiungere il 23%, la prevalenza di qualsiasi tipo di disturbo del respiro nel sonno può raggiungere il 58%, mentre negli obesi può superare l'80% (2), suggeriamo di indagare la presenza di disturbi del sonno e di OSA nei pazienti in franco sovrappeso o obesi (3).

Il trattamento delle OSA migliora significativamente la qualità della vita e il controllo della pressione arteriosa, mentre le evidenze sul controllo glicemico non sono ancora dirimenti (4).

- 1. Lee SWH, et al. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. Sleep Med Rev 2017, 31: 91–101.
- 2. Foster GD, et al.; Sleep AHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009, 32: 1017–9.
- 3. Rajan P, Greenberg H. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus. Nat Sci Sleep 2015, 7: 113-25.
- 4. Shaw JE, et al; IDF Taskforce on Epidemiology and Prevention. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Diabetes Res Clin Pract 2008, 81: 2–12.

Q 15. COME TRATTARE IL DIABETE IN OSPEDALE?

R 43. L'Insulina consente il rapido controllo dell'iperglicemia e deve pertanto essere utilizzata nella maggior parte dei degenti con iperglicemia (Grado A; MLE 1). Nelle unità di terapia intensiva (ICU), i pazienti critici con iperglicemia persistente dovrebbero essere trattati con l'infusione endovenosa di insulina (Grado A; MLE 1). Nei pazienti non critici la gestione della glicemia deve essere effettuata secondo schemi di somministrazione sottocutanea, che comprendano una quota basale e somministrazioni per gli apporti nutrizionali e le eventuali correzioni glicemiche (Grado A; MLE 1). La somministrazione deve essere sincronizzata con i pasti, la nutrizione enterale o quella parenterale (Grado A; MLE 1). La somministrazione di insulina "al bisogno" deve essere fortemente scoraggiata (Grado A; MLE 1). Devono essere preferiti l'insulina regolare per la somministrazione endovenosa e gli analoghi dell'insulina per la somministrazione sottocutanea (Grado D; MLE 4). R 44. In tutti i pazienti ospedalizzati, indipendentemente da una precedente diagnosi di DM, deve essere misurata la glicemia (Grado C; MLE 3). I pazienti con DM già noto devono eseguire anche la determinazione della HbA1c, se non effettuata nel corso dei 3 mesi precedenti (Grado D; MLE 4). La HbA1c deve inoltre essere dosata nei pazienti ospedalizzati senza DM noto che presentino iperglicemia (Grado D; MLE 4).

In tutti i pazienti con DM noto e nei non diabetici sottoposti a terapie a rischio di provocare iperglicemia, come i corticosteroidi e la nutrizione enterale o parenterale, deve essere intrapreso il monitoraggio del glucosio con determinazione al letto del paziente (POC) (**Grado D; MLE 4**). I pazienti con iperglicemia persistente richiedono un protratto monitoraggio POC con trattamento analogo a quelli con storia nota di DM.

R 45. Deve essere formulato uno schema terapeutico individualizzato per la prevenzione e il trattamento dell'ipoglicemia e nella cartella clinica devono essere documentati gli eventuali episodi ipoglicemici e le loro modalità di gestione (**Grado C**; MLE 3).

R 46. Al momento della dimissione dall'Ospedale, deve essere documentata la prescrizione di adeguati piani di trattamento e follow-up, sia per i pazienti con DM già noto che per quelli che presentino per la prima volta iperglicemia o elevati livelli di HbA1c (Grado D; MLE 4). La gestione domiciliare del DM deve iniziare immediatamente dopo la dimissione e a questo scopo devono essere fornite al paziente delle chiare istruzioni che lo guidino (Grado D; MLE 4).

Q 15. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 43. La glicemia nel paziente ospedalizzato che non si alimenta o in area critica deve oscillare tra 140 e 180 mg/dL; nel paziente che si alimenta deve essere < 140 mg/dL a digiuno e < 180 mg/dL dopo i pasti. Tali valori non devono essere forzati, soprattutto se il paziente è critico ed è ricoverato in ambiente di terapia intensiva (1,2).

Nei pazienti già in CSII tale modalità di trattamento può essere mantenuta durante il ricovero, a condizione che ne sia possibile garantire la corretta gestione da parte del paziente e degli operatori sanitari.

Secondo gli Standard Italiani (3), il passaggio da insulina ev a sc richiede il calcolo del fabbisogno giornaliero di insulina sulla base della quantità ricevuta nelle ultime 24 ore (eventualmente ridotta di circa il 20%), da ripartire in 50% di basale e 50% di prandiale. Somministrare la prima dose di insulina basale 3 ore prima di interrompere l'insulina ev. Secondo ADA, il passaggio da insulina ev a sc deve prevedere una dose totale di insulina basale pari al 60-80% (4).

All'atto della dimissione raccomandiamo la programmazione di un controllo ambulatoriale specialistico a breve termine, entro 2-4 settimane nei pazienti che hanno iniziato durante il ricovero una terapia diversa da quella abituale, soprattutto se il compenso metabolico non è ancora ottimale.

- 1. Malmberk K, 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.
- 2. Fullerton B, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2014, 2: CD009122.
- 3. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 4. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care 2018, 41 (Suppl 1).
- **R** 45. Ogni reparto ospedaliero deve avere un protocollo interno per la gestione dell'ipoglicemia. La sicurezza è l'aspetto prioritario, per cui se questa non può essere assicurata, si potrà utilizzare uno schema basal-bolus anche nei pazienti critici.

Q 16. COME STABILIRE UN PIANO DI CURA INTEGRATO PER IL DIABETE NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE?

R 47. I principi del trattamento farmacologico di qualsiasi forma di DM in età pediatrica non dovrebbero, allo stato attuale, differire da quelli dell'adulto (Grado D; MLE 4). Fanno eccezione i bambini al di sotto dei 4 anni di età, nei quali il bolo di insulina al momento del pasto può essere somministrato dopo, invece che prima, l'assunzione del cibo, a causa della variabilità e scarsa prevedibilità dell'apporto di calorie e carboidrati in questa età.

Nei bambini e negli adolescenti con DM1, devono essere preferiti i regimi insulinici MDI o l'impiego della CSII (**Grado C; MLE 3**). Le iniezioni multiple, tuttavia, possono costituire un problema in alcuni contesti scolastici.

Durante la pubertà possono rendersi necessari un più elevato rapporto insulina/carboidrati e dosi più elevate di insulina basale (**Grado C**; **MLE 3**) e il fabbisogno insulinico può accrescersi del 20-50% durante il periodo mestruale nelle adolescenti (**Grado C**; **MLE 3**).

Nei bambini e negli adolescenti con DM2, devono essere dapprima impiegate le modificazioni della dieta e dello stile di vita (**Grado A; MLE 1**). L'aggiunta di metformina e/o insulina dovrebbe essere effettuata solo quando gli obiettivi glicemici non sono raggiungibili con l'intervento sullo stile di vita (**Grado B; MLE 2**). L'International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes ha pubblicato nel 2009 un'estensiva revisione delle linee guida per la gestione dei bambini con DM,

disponibile sul loro sito Internet.

R 48. Gli adolescenti con DM1 devono essere trattati in stretta collaborazione con il paziente e i suoi familiari. La ADA, il Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) e il National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases (NIDDK) offrono le risorse per aiutare nella fase di transizione.

Q 16. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 47. Ricordiamo che in Italia la metformina è prescrivibile solo dopo i 10 anni di età. Relativamente al DM1, l'utilizzo di metformina, incretine e SGLT-2 inibitori non è ad oggi supportato da livelli di evidenza che ne giustifichino l'utilizzo in età pediatrica (1,2).

Secondo gli Standard Italiani (1), si abbassa a 3 anni la soglia di età sotto cui i bambini devono avere uno schema terapeutico individualizzato.

Gli obiettivi glicemici vanno personalizzati in base alle fasce di età, considerando in particolare che i bambini sono più a rischio di ipoglicemia e sotto i 6 anni possono averne un'alterata percezione.

In ambito scolastico deve essere garantita quale obiettivo primario la terapia necessaria (insulina e glucagone), compresa la gestione di eventuali emergenze.

Le linee-guida sulla cura e la gestione dei bambini e degli adolescenti sono disponibili nei documenti SIEDP (3,4), nello statement ADA (5) e nelle linee-guida IDF/ISPAD (6).

La gestione del diabete nel bambino e nell'adolescente deve essere affidata a un team multi-disciplinare specializzato nella cura del diabete in ambito pediatrico.

Alla diagnosi è raccomandato lo screening delle patologie autoimmuni associate (tireopatia e malattia celiaca)(7).

Per migliorare i livelli di HbA1c senza aumentare le ipoglicemie, può essere preso in considerazione il monitoraggio glicemico continuo (CGM), la cui efficacia è correlata al tempo di utilizzo del sensore.

- AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
- 2. Chiang JL, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2014, 37: 2034-54.
- 3. Scaramuzza A, et al.; and Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology. Recommendation for selfmonitoring in pediatric Diabetes: a consensus statement by ISPED. Acta Diabetol 2014, 51: 173-84.
- 4. Pinelli L, et al.; Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: the Italian viewpoint. Acta Biomed 2008, 79: 57-64.

- 5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. Diabetes Care 2013, 36: S11-66.
- 6. Hanas R, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Pediatr Diabetes 2009, 10 (Suppl) 12:1-2.
- 7. Guastamacchia E, et al. Recommendations for clinical practice. Endocrine 2015, 49: 339-52.

R 48. La transizione del paziente dalla pediatria alla diabetologia dell'adulto rappresenta un momento delicato. Questo passaggio, infatti, può associarsi a deterioramento nel controllo glicemico, con comparsa di complicanze acute e problematiche psico-sociali ed emotive.

Si rende necessario creare un percorso per il passaggio di competenze dal Centro Pediatrico al Centro dell'Adulto, secondo una modalità programmata e condivisa.

Q 17. COME TRATTARE IL DIABETE IN GRAVIDANZA?

R 49. Nelle donne con GDM, la glicemia deve essere trattata con i seguenti obiettivi terapeutici (Grado C; MLE 3):

- glicemia pre-prandiale ≤ 95 mg/dL (5.3 mmol/L),
- glicemia 1 ora dopo il pasto ≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L), oppure
- glicemia 2 ore dopo il pasto ≤ 120 mg/dL (6.7 mmol/L).

R 50. Tutte le donne con DM in atto (DM1, DM2 o pregresso GDM) devono avere accesso alle cure prima del concepimento, in modo da assicurare un apporto nutrizionale adeguato e il controllo metabolico al momento del concepimento, durante la gravidanza e nel post-partum (Grado B; MLE 2). Per il trattamento dell'iperglicemia post-prandiale in corso di gravidanza devono essere utilizzati di preferenza gli analoghi rapidi dell'insulina (Grado D; MLE 4), anche se può essere impiegata l'insulina regolare in caso di indisponibilità degli analoghi.

Il fabbisogno basale di insulina può essere soddisfatto mediante l'uso di CSII (con insulina ad azione rapida) o con l'impiego sottocutaneo di insulina ad azione protratta (ad esempio, NPH o detemir, classificate dalla U.S. Food and Drug Administration [FDA] come categoria B per la gravidanza) (**Grado A; MLE 1**).

Benché l'insulina sia il trattamento di scelta del DM in gravidanza, la metformina e la glibenclamide si sarebbero dimostrate alternative efficaci e prive di effetti collaterali in alcune donne con DM2 (**Grado C**; **MLE 3**).

Q 17. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 49. Gli obiettivi glicemici suggeriti in Italia sono:

- $a \ digiuno < 90 \ mg/dL$;
- 1 ora dopo i pasti < 130 mg/dL;
- 2 ore dopo i pasti < 120 mg/dL.

È consigliata la misurazione dopo un'ora dal pasto. Il valore di HbA1c auspicabile è < 42 mmol/mol (< 6%), soprattutto nel DM1: questo obiettivo va perseguito evitando le ipoglicemie (1). In alcuni casi potrebbe essere utile il monitoraggio continuo del glucosio nel fluido interstiziale, per raggiungere più facilmente gli obiettivi glicemici e migliorare gli esiti neonatali (2).

È inoltre necessario il monitoraggio dei chetoni urinari.

- 1. ADA. Management of diabetes in pregnancy. Diabetes Care 2017, 40 suppl 1: 114-9.
- 2. Feig DS, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet 2017, 390: 2347–59.

R 50. L'uso della metformina nel trattamento del diabete in corso di gravidanza è in aumento in tutto il mondo, sostenuto anche da alcuni RCT che ne hanno dimostrato sicurezza ed efficacia. NICE, Canadian Diabetes Association, Scottish Intercollegiate Guidelines Network ne raccomandano l'uso per il raggiungimento degli obiettivi glicemici quando non sono sufficienti la terapia nutrizionale e l'attività fisica (1). Non sono ancora disponibili dati relativi agli effetti metabolici a lungo termine nei nascituri (oltre i 9 anni di età) (2).

Poiché non si hanno evidenze conclusive per l'utilizzo degli anti-diabetici orali nelle diabetiche durante la gravidanza, l'uso di metformina o glibenclamide è offlabel in Italia, da riservare solo a studi sperimentali e/o previa firma del consenso informato.

Durante la gravidanza possono essere utilizzate insulina aspart, lispro e faster-aspart, e sono disponibili dati in letteratura anche per l'impiego di glulisina ma non RCT.

Nella realtà italiana l'impiego di NPH come insulina basale è obsoleto, per cui suggeriamo glargine (U 100 e U 300) o detemir (l'unica per cui è stato eseguito un RCT in aperto) (3). Sebbene manchino ancora dati ampi e prospettici sull'insulina glargine in gestazione, non sono stati documentati importanti problemi di sicurezza. Per degludec non sono stati condotti RCT in gravidanza che possano garantirne la sicurezza d'impiego (4).

Per quanto riguarda la modalità di somministrazione dell'insulina, i dati disponibili evidenziano la sovrapponibilità tra infusione continua sottocutanea e iniezioni multiple nel compenso metabolico materno e negli esiti fetali e neonatali (5,6).

- 1. Hyer S, et al. Metformin in pregnancy: mechanisms and clinical applications. Int J Mol Sci 2018, 19: e1954.
- 2. Rowan JA, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. BMJ Open Diabetes Res Care 2018, 6: e000456.
- 3. Herrera KM, et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. Am J Obstet Gynecol 2015, 213: 426.e1-7.
- 4. Toledano Y, et al. Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy The new insulins. Diabetes Res Clin Pract 2018, doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.035.
- 5. Abell SK, et al. Pregnancy outcomes and insulin requirements in women with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections: cohort study. Diabetes Technol Ther 2017, 19: 280-7.
- 6. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del Diabete. 2018.

Q 18. COME E QUANDO IMPIEGARE IL MONITORAGGIO GLICEMICO?

- **R 51.** La HbA1c deve essere determinata almeno 2 volte l'anno in tutti i pazienti con DM e non meno di 4 volte l'anno nei pazienti non a target (**Grado D**; **MLE 4**).
- R 52. Il SMBG deve essere effettuato in tutti i pazienti in terapia insulinica, con un minimo di due determinazioni giornaliere e idealmente prima di ogni iniezione di insulina (Grado B; MLE 2). Una verifica più frequente del SMBG dopo i pasti e a metà della notte è richiesta nei pazienti insulino-trattati con episodi ipoglicemici frequenti, con livelli di HbA1c non a target, o in quelli con sintomi ipoglicemici (Grado C; MLE 3). Anche i pazienti che non richiedono la terapia insulinica traggono vantaggio dal SMBG, soprattutto per il feed-back fornito sugli effetti del loro intervento farmacologico e sullo stile di vita. La frequenza dei controlli deve essere personalizzata.
- R 53. Il monitoraggio glicemico continuo (CGM) deve essere considerato nei pazienti con DM1 e DM2 in terapia insulinica basal-bolus, per migliorare i livelli di HbA1c e ridurre le ipoglicemie (Grado B; MLE 2). Alcune segnalazioni suggeriscono un possibile beneficio del CGM anche in pazienti non sottoposti a terapia insulinica (Grado D; MLE 4).

Q 18. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 52. La frequenza dei controlli con cui effettuare il SMBG dovrebbe essere maggiore nei soggetti insulinotrattati e in gravidanza, minore nei soggetti trattati con euglicemizzanti orali che possono causare ipoglicemia, e minima nei soggetti trattati con farmaci che non possono causare ipoglicemia o con sola dieta.

La misurazione della glicemia post-prandiale, da effettuarsi a 2 ore dall'inizio del pasto, è necessaria per la valutazione e il raggiungimento dell'obiettivo glicemico post-prandiale.

Affinché il SMBG sia efficace nel determinare un miglioramento del controllo glicemico, è necessario che sia inserito in un programma di educazione terapeutica strutturata, implementato da un team diabetologico che scelga lo strumento più adeguato, con l'utilizzo di glucometri validati (EN ISO 15197:2015), in relazione alle caratteristiche del paziente e del suo quadro clinico.

Nonostante l'SMBG sia indispensabile per l'ottimizzazione del trattamento nei soggetti in terapia insulinica o non insulinica a rischio di ipoglicemia, i limiti di rimborsabilità (variabili da Regione a Regione) possono determinarne un sotto-utilizzo.

- 1. Ministero della Salute. Piano sulla Malattia Diabetica.
 - http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf.
- 2. Mannucci E, et al. Effects of structured versus unstructured self-monitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulintreated type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Diabetes Sci Technol 2018, 12: 183-9.
- 3. ADA. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018, 41 suppl 1: S55-64.
- **R 53.** Il monitoraggio continuo in tempo reale (RT-CGM) deve essere considerato nel DM1 (bambini, adulti, donne in programmazione di o in corso di gravidanza), allo scopo di ottenere, con un utilizzo continuativo:
- riduzione della variabilità glicemica, dell'HbA1c e del tempo trascorso in ipoglicemia;
- miglioramento della qualità di vita;
- migliorare l'esito neonatale nelle donne gravide.

Il RT-CGM mostra benefici in soggetti selezionati con DM2, in trattamento insulinico, nei quali sia necessario ottimizzare la terapia.

Il Flash Glucose Monitoring (FGM) rappresenta un'alternativa nei soggetti in terapia insulinica in cui sia necessario intensificare la frequenza del monitoraggio, in cui la presenza di allarmi potrebbe condizionare la compliance.

RT-CGM e FGM dovrebbero essere prescritti solo a persone fortemente motivate e ben addestrate (utilizzo,

interpretazione e azioni correttive).

L'impiego retrospettivo o diagnostico dei dati forniti dal CGM può essere utile per valutare:

- alterazioni glucidiche di natura da determinare (ipoglicemie spontanee);
- l'andamento del profilo glicemico nei soggetti insulino-trattati e decidere le opportune correzioni al trattamento.

L'utilizzo del CGM in Italia è fortemente influenzato dalla rimborsabilità: sebbene vi siano ampie differenze tra i vari Sistemi Sanitari Regionali, in generale si può dire che i sistemi RT-CGM sono rimborsabili soprattutto nel caso in cui vi sia un contemporaneo utilizzo della CSII, mentre il FGM viene sempre rimborsato in sostituzione/complemento al SMBG nei soggetti con DM1 con HbA1c non a target, ipoglicemie inavvertite, elevato consumo di strisce per il SMBG.

- 1. Gasparre A & Commissione Farmaci AME. La rimborsabilità del sistema free style libre: stato dell'arte. AME News Farmaci 18/2017.
- 2. Danne T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2017, 40: 1631-40.
- 3. Feig DS, et al. CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet 2017, 390: 2347-59.

- 4. Adolfsson P, et al. Selecting the appropriate continuous glucose monitoring system a practical approach. Eur Endocrinol 2018, 14: 24-9.
- 5. Hall H, et al. Glucotypes reveal new patterns of glucose dysregulation. PLoS Biol 2018, 16: e2005143.

Q 19. COME E QUANDO IMPIEGARE I MICRO-INFUSORI INSULINICI?

R 54. Potenziali candidati all'uso del CSII sono i pazienti con DM1 e quelli con DM2 insulino-dipendenti (**Grado A; MLE 1**).

L'impiego del CSII deve essere limitato a pazienti motivati e in grado di effettuare l'auto-gestione del DM, con particolare riferimento agli aggiustamenti della terapia insulinica. Per la sicurezza del paziente, i medici prescrittori devono avere esperienza di terapia con CSII e coloro che utilizzano la CSII devono aver ricevuto un'educazione esauriente e devono essere rivalutati periodicamente.

Nei pazienti a rischio di ipoglicemia deve essere considerato l'uso della CSII integrata con sensore, dotata di una soglia glicemica prefissata per la cessazione dell'infusione (**Grado A; MLE 1**).

	M-4 P-1	Tabella 17	uhhliaati dal 2002
Riferimenti bibliografici (livello di evidenza e disegno dello	Meta-analisi Obiettivi della meta- analisi	i degli studi su CSII p Numero/tipo di studi inclusi nella meta-analisi	Risultati clinici
studio) Diabetes Care 2003, 26: 1079-87(LE 1; MRCT)	Indagine sull'impatto metabolico e psico-sociale in bambini, adolescenti e adulti della terapia con CSII rispetto ad altre modalità di trattamento (p.e., MDI, terapia convenzionale) (n = 1547)	Sui 2483 studi identificati, 61 corrispondevano ai criteri iniziali; la revisione finale è stata eseguita su 52 studi (37 accoppiati, 4 randomizzati crossover e 11 in parallelo) pubblicati fra 1979 e 2001	Rispetto a MDI, la terapia con CSII era associata a miglioramento significativo del controllo glicemico (diminuzione di HbA1c e glicemie medie). L'analisi delle complicanze di CSII prima del 1993 ha mostrato la diminuzione del rischio di eventi ipoglicemici con il micro-infusore insulinico, ma un rischio potenzialmente aumentato di cheto-acidosi diabetica. Note: non sono state incluse nell'analisi per mancanza di dati le variazioni del fabbisogno insulinico e del peso corporeo; CSII non sembra associata ad aumentato rischio di deterioramento psico-sociale, sebbene fosse difficile valutare gli effetti sulle prospettive dei pazienti e sul funzionamento psico-sociale per incongruenze del disegno e della metodologia dello studio.
Diabetologia 2008, 51: 941- 51 (LE 1; MRCT)	Confronto degli effetti di CSII rispetto a MDI su controllo glicemico, rischio ipoglicemico, fabbisogno insulinico ed eventi avversi in adulti con DM1 (n = 908), bambini con DM1 (n = 74) e pazienti con DM2 (n = 234)	A partire da 673 studi identificati, la revisione finale è stata eseguita su 22 RCT (17 in DM1, 2 in DM2, 3 pediatrici) pubblicati fino al marzo 2007	Maggior riduzione di HbA1c e minor fabbisogno insulinico con CSII rispetto a MDI in adulti e adolescenti con DM1; rischio ipoglicemico equivalente negli adulti (dati non disponibili negli adolescenti); nei pazienti con DM2 non è stato rilevato nessun dato conclusivo a favore di CSII.
J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 729-40 (LE 1; MRCT)	Confronto degli effetti di CSII rispetto a MDI su controllo glicemico e ipoglicemia in adulti e bambini con DM1 (n = 669) o DM2 (n = 239)	A partire da 107 studi identificati, la revisione finale è stata eseguita su 15 RCT pubblicati tra il 2002 e il marzo 2008	Nei pazienti con DM1, HbA1c era lievemente ridotta con CSII rispetto a MDI; gli effetti di CSII sull'ipoglicemia non sono chiari. Nei pazienti con DM2, gli esiti di CSII e MDI sono stati simili. Note: non chiara per mancanza di dati l'efficacia di CSII nei pazienti con ipoglicemia non avvertita o grave recidivante.
Diabet Med 2008, 25: 765- 74 (LE 1; MRCT)	Valutazione degli effetti su controllo glicemico e incidenza di ipoglicemia grave di CSII (studi di 36 mesi) e MDI (oltre 10 episodi di ipoglicemia grave per 100 pazienti-anno) in pazienti con DM1 (n = 1414)	A partire da 61 studi identificati, la revisione finale è stata eseguita su 22 RCT e studi prima/dopo pubblicati tra il 1996 e il 2006	Rischio di ipoglicemia grave diminuito con CSII rispetto a MDI; riduzione maggiore osservata nei pazienti con DM di più lunga durata e in quelli con il maggior tasso basale di ipoglicemia grave in corso di terapia con MDI. HbA1c era inferiore con CSII rispetto a MDI, con miglioramento maggiore nei pazienti con i maggiori livelli iniziali di HbA1c durante MDI.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009, 117: 220-2 (LE 1; MRCT)	Confronto di controllo glicemico e incidenza di ipoglicemia con CSII (insulina analogo rapido, n = 444) rispetto a MDI (n = 439) in pazienti con DM2 trattati per almeno 12 settimane	A partire da 177 studi identificati, la revisione finale è stata eseguita su 11 RCT pubblicati tra il 2000 e il 2008	HbA1c era significativamente inferiore con CSII rispetto a MDI; la riduzione di HbA1c era evidente solo negli studi in cui l'età media dei pazienti era > 10 anni. Il tasso di ipoglicemia grave era sovrapponibile tra CSII e MDI.

	Tabella 18 RCT di confronto fra CSI e MDI nei pazienti con DM2						
Fonte						%) (DS) ^a	
1 0.110	randomizzato	21309.10	Follow-up	Basale	CSII	MDI	P
Diabetes Metab Res Rev 2008, 24: 384-91 (LE 3; CCS)	15	Osservazionale	30 settimane	7.9 (1.9)	5.0 (0.9)	ND	< 0.001
Diabetes Obes Metab 2008, 10: 556-63 (LE 3; CCS)	10	Osservazionale	3 notti successive	FPG: 209 (52.3) mg/dL	FPG: 99.1 (28.8) mg/dL	ND	< 0.0001
Horm Metab Res 2007, 39: 224-9 (LE 1; RCT, piccola numerosità campionaria, non in cieco)	17	Crossover	2 periodi di 12 settimane	9 (1.6)	7.7 (0.8)	8.6 (1.6)	< 0.03
Diabetes Care 2005, 28: 1568- 73 (LE 1; RCT, non in cieco)	107	Parallelo	1 anno	CSII: 8.4 (1.1) MDI: 8.1 (1.2)	6.6 (0.8)	6.4 (0.8)	0.19
Diabet Med 2005, 22: 1037- 46 (LE 1; RCT, piccola numerosità campionaria, non in cieco)	40	Crossover	2 periodi di 18 settimane	CSII-MDI: 10.1 (1.6) MDI-CSII 10.2 (1.4)	-0.8 (1.5) ^b	+0.4 (1.3) ^b	0.007
Diabetes Care 2003, 26: 2598- 603 (LE 1; RCT, non in cieco)	132	Parallelo	24 settimane	CSII: 8.2 (1.4) MDI: 8.0 (1.1)	7.6 (1.2)	7.5 (1.2)	NS
Diabetes Care 1991, 14: 738- 44 (LE 1; RCT, piccola numerosità campionaria, non in cieco)	20	RCT	4 mesi	CSII: 13.2° MDI: 12.8	9.2 (HbA1)	10.6 (HbA1)	< 0.05
Lancet 2014, 384: 1265-72 (LE 1; RCT, non in cieco)	331	RCT	6 mesi	9	-1.1 (1.2)	-0.4 (1.1)	< 0.0001

Abbreviazioni: CSII = infusione sottocutanea continua di insulina; DS = deviazione standard; FPG = glicemia a digiuno; MDI = iniezioni giornaliere multiple; ND = non disponibile; NS = non significativo; RCT = studio controllato randomizzato.

^a Variazioni del controllo glicemico espresse come HbA1c (a meno di specificazione diversa).

b I valori di HbA1c per CSII e MDI sono presentati da Wainstein et al come effetto del trattamento nella coorte dei completati.

c Riportato nello studio come mediana mmol idrossimetilfurfural (HMF) per mole di emoglobina (Hb) e convertito a percentuale mediana di HbA1 sulla base della seguente formula, determinata per confronto con un metodo cromatografico su colonna nel range da 4 a 13%: HbA1 (%) = 0.21 (HbA1c in mmol HMF/mol Hb) - 0.35 (LE 1; RCT, piccola numerosità campionaria, non in cieco).

Tabella 19
Dati riassuntivi sulle analisi costo-efficacia di confronto fra terapia insulinica con micro-infusore e con iniezioni multiple giornaliere in adulti e bambini con DM1

multiple giornaliere in adulti e bambini con DM1					
Fonte	Obiettivo, prospettiva, origine dei dati	Guadagno in QALY	Costo per QALY (ICER)	Ulteriori risultati rilevanti	
Value Health 2009, 12: 674-86 (LE 3; SS)	Stimare costo-efficacia a lungo termine (60 anni) di CSII in confronto a MDI in adulti e bambini con DM1. Prospettiva assicurativa statunitense. Modello computerizzato di simulazione (CORE Diabetes Model).	CSII rispetto a MDI = 0.262	CSII: \$ 16.992 MDI: \$ 27.195	Il miglior controllo glicemico con CSII ha portato a ridotta incidenza di complicanze diabetiche, compresi PDR, ESRD, PVD. L'NNT per PDR era 9 (cioè è sufficiente trattare solo 9 pazienti con CSII per evitare un caso di PDR).	
Clin Ther 2009, 31: 657-67 (LE 3; SS)	Stimare costo-efficacia a lungo termine (60 anni) di CSII in confronto a MDI in adulti con DM1. Prospettiva amministrativa canadese. Modello computerizzato di simulazione (CORE Diabetes Model).	CSII rispetto a MDI = 0.655	CSII: Can\$ 27.265 MDI: Can\$ 23.797		
Health Technol Assess 2010, 14: 1- 181 (LE 3; SS)	Resoconto della valutazione clinica e del rapporto costo-efficacia utilizzando CSII per trattare DM1 in gravidanza. NICE, Regno Unito. Revisione sistematica e valutazione economica (su 74 studi)	NA	NA	CSII ha un rapporto costo-efficacia favorevole nel DM1 sia nei bambini che negli adulti. Non c'è evidenza che CSII sia meglio di MDI in gravidanza.	
Diabet Med 2005, 22: 1239-45 (LE 3; SS)	Fare una previsione a lungo termine (60 anni) di risultati clinici ed economici di CSII in confronto a MDI in pazienti con DM1. Regno Unito; prospettiva amministrativa del sistema sanitario nazionale. Modello computerizzato di simulazione (CORE Diabetes Model).	CSII rispetto a MDI = 0.76	CSII: £ 80.511 MDI: £ 61.104 (varianza = £ 25.648/QALY guadagnati con CSII)	Il miglior controllo glicemico con CSII rispetto a MDI ha portato a ridotta incidenza di complicanze diabetiche. Nei pazienti con DM1, CSII rappresenta un buon acquisto sulla base degli attuali standard britannici.	
Value Health 2012, 15: 632-8 (LE 1; RCT, analisi post- hoc)	Stimare costo-efficacia a lungo termine di SAPT in confronto a MDI nel DM1.	SAPT rispetto a MDI = 0.376	Costo nell'arco della vita: SAPT: \$ 253.493 MDI: \$ 167.170 ICER = (c1-c2)/q1 - q2 = \$ 229.582	Nonostante i maggiori benefici clinici di SAPT in confronto a MDI, allo stadio attuale di sviluppo SAPT non sembra essere economicamente allettante negli USA per gli adulti con DM1. È possibile che ulteriori sviluppi con riduzione del costo dei materiali mono-uso possano cambiare questa valutazione.	
Ugeskr Laeger 2010, 172: 2020-5 (LE 3; SS)	Fare una previsione a lungo termine di risultati clinici ed economici di CSII in confronto a MDI in pazienti danesi con DM1. Meta-analisi del trattamento con CSII da oltre 50 studi.	CSII associato a migliore aspettativa di vita aggiustata per la qualità rispetto a MDI (QALY non calcolato)	I costi nell'arco della vita erano maggiori con CSII rispetto a MDI, con ICER in termini di costi per QALY all'interno del range considerato un buon investimento	CSII ha portato a miglioramento dei risultati clinici a lungo termine per il miglior controllo glicemico rispetto a MDI. L'impatto economico di CSII rispetto a MDI rappresenta probabilmente un buon investimento rispetto al costo.	

Abbreviazioni: CORE = Centro per la ricerca sui risultati; CSII = infusione sottocutanea continua di insulina; LE = livello di evidenza; ESRD = nefropatia terminale; ICER = costo-efficacia incrementale; MDI = iniezioni giornaliere multiple; NA = non applicabile; NHS = Sistema sanitario nazionale (Regno Unito); NICE = Istituto Nazionale per la salute e l'eccellenza clinica; NNT = numero che è necessario trattare; PDR = retinopatia diabetica proliferativa; PVD = vasculopatia periferica; QALY = anni di vita aggiustati per la qualità; SAPT = terapia con infusore integrato con sensore.

Q 19. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 54. La CSII deve essere considerata sia nei bambini che negli adulti con DM1, allo scopo di ottenere:

- riduzione dell'HbA1c e del tempo trascorso in ipoglicemia;
- riduzione dell'incidenza e della progressione delle complicanze croniche del diabete;
- riduzione della mortalità;
- miglioramento della qualità di vita.

L'integrazione tra CSII e CGM è in grado di ridurre il tempo sia in ipoglicemia che in iperglicemia. Nei soggetti con DMI ad alto rischio di ipoglicemia dovrebbe essere di prima scelta rispetto a CSII + SMBG o CGM non integrato.

Esiste un razionale nella prescrizione della CSII precocemente nel DMI, anche nei bambini e negli adolescenti, allo scopo di migliorare e mantenere precocemente il compenso glico-metabolico, e dunque ridurre incidenza e progressione delle complicanze croniche.

La CSII potrebbe essere presa in considerazione in casi selezionati di soggetti con forme di diabete mellito diverse dal DMI, che, nonostante i tentativi di ottimizzazione e intensificazione della terapia insulinica, mantengono un cattivo compenso glicometabolico o hanno un "fenomeno alba" o uno stile di vita erratico.

Al momento, anche per un problema di risorse, l'utilizzo in Italia è usualmente limitato al DM1 (sia adulti che bambini) con indicazioni precise (3):

- controllo glicemico inadeguato, malgrado terapia insulinica intensiva multi-iniettiva (HbA1c > 8.5%), anche nei bambini di età < 12 anni;
- ipoglicemie inavvertite o notturne o severe;
- estrema sensibilità insulinica (terapia insulinica < 20 U/die o < 0.4 U/kg);
- programmazione della gravidanza o gravidanza in atto;
- necessità di flessibilità per lo stile di vita (lavoro a turni, frequenti viaggi, attività fisica non prevedibile);
- gastroparesi;
- trapianto renale;
- frequenza elevata di ospedalizzazioni o di visite ambulatoriali urgenti per episodi di scompenso acuto;
- difficoltà ad accettare le iniezioni multiple (soprattutto in pediatria).

La scelta del paziente richiede un'attenta valutazione, non solo delle caratteristiche cliniche del paziente, ma anche della capacità dello stesso di partecipare attivamente all'educazione all'utilizzo di questo strumento. Il paziente e un suo vicino (familiare, amico, partner, ecc) devono anche partecipare ai corsi di educazione che hanno lo scopo di insegnare la conta dei carboidrati, come intervenire in caso di erogazione dell'insulina, come intervenire in caso di ipoglicemia e accettare continui corsi di rivalutazione

effettuati dall'equipe diabetologica.

Il team diabetologico del centro prescrittore deve avere adeguata competenza (e risorse) per poter assicurare l'assistenza più completa.

- 1. Pickup JC. Is insulin pump therapy effective in type 1 diabetes? Diabet Med 2018, doi: 10.1111/dme.13793.
- 2. Grunberger G, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2018 Position statement on integration of insulin pumps and continuous glucose monitoring in patients with diabetes mellitus. Endocr Pract 2018, 24: 302-8.
- 3. Documento di consenso AMD-SID-SIEDP.

Q 20. QUALI SONO GLI ELEMENTI ESSENZIALI PER L'EDUCAZIONE E L'APPROCCIO DI TEAM ALLA CURA DEL DM?

R 55. La gestione dei pazienti con DM viene effettuata in modo ottimale da un team multidisciplinare strutturato (Grado D; MLE 4). Il team deve comprendere medico di medicina generale, endocrinologo, infermiere con competenza specialistica, dietista, fisioterapista e psicologo.

Gli aspetti educazionali, sociali e logistici della gestione clinica e le modificazioni della terapia associate con l'età e lo sviluppo accrescono la complessità delle cure nei bambini con DM.

R 56. Le persone con DM devono ricevere un'esaustiva educazione all'auto-gestione (DSME) sia al momento della diagnosi sia nel tempo, secondo le necessità (Grado D; MLE 4). La DSME migliora i risultati clinici e la qualità della vita nei soggetti con DM, fornendo le conoscenze e la competenza necessarie alla auto-gestione.

La gestione terapeutica dello stile di vita deve essere valutata e discussa con tutti i pazienti con DM o prediabete, sia al momento della diagnosi che nel corso della vita successiva (Grado D; MLE 4). Ne sono parte la MNT (caratterizzata nei soggetti sovrappeso e obesi dalla modifica e riduzione dell'introito di calorie e di grassi, per ottenere un'adeguata perdita di peso), un'attività fisica prescritta in modo appropriato alle condizioni del paziente, l'astensione dal fumo e un'adeguata quantità e qualità del sonno. Ulteriori elementi dei programmi DSME comprendono i principi e le opzioni del trattamento glicemico, le modalità di monitoraggio del glucosio, gli aggiustamenti della posologia insulinica, le complicanze acute del DM, la prevenzione, riconoscimento trattamento dell'ipoglicemia.

Q 20. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 55-56. Il Piano Sanitario per la Malattia Diabetica del Ministero della Salute (1) riconosce che l'educazione terapeutica pianificata e strutturata ad del team multi-disciplinare, con collaborazione delle associazioni dei pazienti, attraverso la trasmissione di conoscenze, l'addestramento a conseguire abilità e a promuovere modifiche dei comportamenti, con la partecipazione attiva e responsabile del paziente, gioca un ruolo importante nel migliorare efficacia ed efficienza del sistema di cura, con evidenti benefici in termini di miglioramento del compenso glico-metabolico e della qualità di vita e prevenzione delle complicanze.

Sono indispensabili da parte degli educatori specifiche competenze non solo di tipo scientifico, ma anche comunicativo, di pedagogia clinica e di approccio di squadra, nonché l'utilizzo di specifiche metodologie e la verifica dei risultati ottenuti.

Gli Standard Italiani (2) ribadiscono i principi espressi dalle LG 2018 dell'ADA (3), sostenendo che tutte le persone affette da diabete debbano essere coinvolte nell'educazione all'auto-gestione della malattia diabetica, in particolare all'atto della diagnosi e, successivamente, annualmente o quando insorgano fattori che possano complicare l'auto-gestione e, comunque, in tutte le fasi di transizione della malattia. Gli interventi devono essere centrati sul paziente, possono essere individuali o di gruppo, anche con l'ausilio di dispositivi tecnologici, e devono aiutare nelle decisioni cliniche.

Il team multi-disciplinare strutturato deve comprendere varie figure professionali specificamente qualificate sulla base di una formazione continua all'attività educativa: medico, infermiere, dietista, educatore socio-sanitario ed altre in relazione alla situazione assistenziale. L'attività educativa deve essere adeguatamente pianificata, svolta con metodiche validate, documentabile e monitorabile.

Nel nostro Paese, tuttavia, emergono criticità riguardanti soprattutto la frequente carenza di spazi e orari dedicati, il tempo spesso contingentato previsto per la visita, la carenza di formazione specifica degli operatori sanitari all'utilizzo di metodologie adeguate e validate, oltre alle problematiche riguardanti il riconoscimento e l'adeguata remunerazione delle prestazioni svolte.

- 1. Piano sanitario per la Malattia Diabetica del Ministero della Salute approvato dalla Conferenza Stato-Regioni (GU n. 32 del 7.2.2013, suppl. ord. n. 9).
- 2. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del Diabete mellito. 2018.
- 3. ADA. Standards in medical care in diabetes 2018. Diabetes Care 2018, 41 suppl 1: 7-12.

Q 21. QUALI VACCINAZIONI DOVREBBERO ESSERE PRATICATE NEI DIABETICI?

R 57. AACE sostiene le raccomandazioni dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), che suggeriscono che tutti i pazienti con DM siano vaccinati per l'influenza e le infezioni pneumococciche. Nei pazienti con DM di età > 6 mesi dovrebbe essere praticata ogni anno la vaccinazione anti-influenzale (Grado C; MLE 3), mentre dopo i due anni di vita deve essere effettuata la vaccinazione con il polisaccaride pneumococcico (Grado C; MLE 3).

Negli adulti di età compresa fra 19 e 64 anni deve essere somministrata una dose singola di vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente (PPSV23) (**Grado C; MLE 3**), mentre nei soggetti di età > 65 anni il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente dovrebbe essere somministrato in successione con il PPSV23 (**Grado C; MLE 3**).

La rivaccinazione è indicata anche nei diabetici con sindrome nefrosica, nefropatia cronica e altre condizioni di compromissione immunitaria, come nei soggetti sottoposti a trapianto d'organo.

- R 58. Negli adulti di età compresa fra 20 e 59 anni, subito dopo aver posto la diagnosi di DM deve essere effettuata la vaccinazione per l'epatite B (Grado C; MLE 3). Negli adulti con età ≥ 60 anni deve essere considerata l'opportunità della vaccinazione sulla base del rischio di infezione da HBV e della probabilità di una risposta immunitaria adeguata (Grado C; MLE 3).
- **R 59.** Tutti i bambini e gli adolescenti con DM dovrebbero ricevere le vaccinazioni di routine secondo il programma normale (**Grado C; MLE 3**).
- R 60. Anche se la vaccinazione per tetano-difteritepertosse è tipicamente inclusa nelle vaccinazioni di routine dell'infanzia, tutti gli adulti con DM dovrebbero ricevere un richiamo ogni 10 anni (Grado D; MLE 4).
- **R 61.** I pazienti con DM possono avere necessità di ulteriori vaccinazioni per proteggersi nei confronti di altre malattie infettive. Sulla base delle esigenze del singolo paziente può essere considerata l'opportunità di effettuare le seguenti vaccinazioni: morbillo, parotite, rosolia, varicella e poliomielite. Inoltre, i pazienti che viaggiano all'estero possono effettuare la vaccinazione per le specifiche malattie endemiche (**Grado D; MLE 4**).

Q 21. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

In Italia è stato appena rivisto il piano nazionale vaccinazioni, che prescrive l'obbligatorietà dei vaccini per HBV e Hemophylus influenzae B durante i primi mesi di vita (e consiglia fortemente quello per Pneumococco e Meningococco B e C e, nelle donne, per il virus HPV 6). Inoltre, il Piano Nazionale 2017-19 prevede per le persone adulte le vaccinazioni per parotite, rosolia, morbillo, mentre viene caldeggiata quella per l'Herpes Zoster (1).

- 1. Ministero della Salute 2017. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019.
- **R** 57. La vaccinazione anti-influenzale in Italia è prevista per tutti i soggetti fragili, inclusi i diabetici, e per i bambini a partire dai 6 mesi di età. In particolare, sembra ridurre l'ospedalizzazione nei soggetti con età > 65 anni (1).

La vaccinazione anti-meningococcica è raccomandata per tutti i diabetici tipo 1, così come la vaccinazione per l'epatite B è obbligatoia nei bambini ed è raccomandata nei diabetici di età compresa fra 1 e 59 anni.

1. Goeijenbier M, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: a review. Vaccine 2017, 35: 5095-101.

Q 22. COME TRATTARE LA DEPRESSIONE NEL CONTESTO DEL DIABETE?

- **R 62.** In tutti gli adulti con DM dovrebbe essere effettuata una valutazione di screening per la depressione, perché questa condizione, se non riconosciuta e trattata, può avere serie implicazioni nei pazienti diabetici (**Grado A; MLE 1**).
- **R 63.** I pazienti affetti da depressione dovrebbero essere presi in carico dagli specialisti in psicologia che fanno parte del team per la cura del DM (**Grado D**; **MLE 4**).

Q 22. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 62. Anche se esiste una relazione tra sindrome depressiva, farmaci anti-depressivi e malattia diabetica, e la depressione nel diabetico ne aumenta il rischio CV, sembra eccessivo sostenere che tutti i diabetici debbano essere sottoposti a screening per depressione.

La presenza di depressione nel maschio con diabete conclamato richiede anche un'accurata ricerca di una possibile condizione di deficit di testosterone, che, se presente, va trattato con terapia sostitutiva, sia per migliorare il compenso metabolico che per superare meglio la depressione stessa (1).

D'altra parte alcuni anti-depressivi (olanzapina, clozapina e i farmaci di quella classe) sono

diabetogeni, fanno aumentare il peso, il comportamento iperfagico e inducono un peggioramento del compenso glico-metabolico in chi è già diabetico (2).

- 1. Fiore V, et al. The association between diabetes and depression: a very disabling condition. Endocrine 2015, 48,14-24.
- 2. Hennings JM, Schaaf L, Fulda S. Glucose metabolism and antidepressant medication. Curr Pharm Des 2012, 18: 5900–19.

Q 23. QUAL È L'ASSOCIAZIONE FRA DIABETE E CANCRO?

- R 64. Sulla base dell'accresciuto rischio di sviluppare alcuni tipi di carcinoma, documentato nei soggetti con obesità o DM2, il team diabetologico deve informare i pazienti di questo potenziale problema e incoraggiare uno stile di vita più salutare (Grado D; MLE 4). Devono essere fortemente raccomandati la riduzione del peso, l'esercizio regolare e una dieta più sana (Grado C; MLE 3). Inoltre, questi pazienti devono essere sottoposti con maggiore frequenza e attenzione rispetto alla popolazione generale allo screening delle neoplasie associate con i disordini metabolici (Grado B; MLE 2).
- R 65. Al momento non è stata stabilita una correlazione certa fra l'uso di alcuni farmaci ipoglicemizzanti e l'aumento del rischio di neoplasie o di mortalità legata al cancro. Il team diabetologico dovrebbe essere attento alle possibili associazioni e raccomandare interventi terapeutici basati sul profilo di rischio individuale del paziente (Grado D; MLE 4).
- **R 66.** Nei pazienti oncologici il clinico deve escludere l'impiego di farmaci considerati potenzialmente inopportuni per quella specifica neoplasia, anche in assenza di prove certe. (**Grado D; MLE 4**).

Q 23. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 64-66. L'avvio delle chemioterapie anti-neoplastiche ha sempre effetto sfavorevole sul compenso glicometabolico. Tale considerazione richiede una stretta concertazione fra l'oncologo e l'endocrinologo. Il diabete si correla con aumentato rischio di cancro del pancreas (1), mentre la metformina riduce l'incidenza di neoplasie, soprattutto del polmone (2,3)

l'incidenza di neoplasie, soprattutto del polmone (2,3) e aumenta la sopravvivenza nel cancro mammario, colo-rettale, ovarico ed endometriale (4). Resta ancora non completamente definito il rapporto fra insulina plargine e neoplasia mammaria (5)

glargine e neoplasia mammaria (5).

1. Wang M, et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based

- prospective study in China. Sci Rep 2015, 5: 11503.
- 2. Yu H, et al. Effect of metformin on cancer risk and treatment outcome of prostate cancer: a meta-analysis of epidemiological observational studies. PLOS One 2014, 9: e116327.
- 3. Zhang ZY, et al. Reduced risk of lung cancer with metformin therapy in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2014, 180: 11-4.
- 4. Zhang ZJ, et al. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metabol 2014, 16: 707-10.
- 5. Wu JW, et al. Long-term use of long-acting insulin analogs and breast cancer incidence in women with type 2 diabetes. J Clin Oncol 2017, 35: 3647-53.

Q 24. QUALI SONO LE ATTIVITÀ LAVORATIVE CON NECESSITÀ SPECIFICHE PER LA GESTIONE DEL DIABETE?

R 67. I conducenti di veicoli commerciali sono ad alto rischio di sviluppare DM2. Le persone affette da DM

che sono impegnate in specifiche occupazioni, come i conducenti, i piloti, gli anestesisti e coloro che effettuano immersioni, richiedono specifiche attenzioni gestionali, focalizzate in primo luogo su trattamenti che riducano il rischio di ipoglicemia (**Grado C**; MLE 3).

Q 24. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

- R 67. È da sottolineare l'importanza del numero dei controlli glicemici per le categorie lavorative a rischio (con la relativa prescrivibilità delle strisce reattive). Il numero dei controlli nelle categorie di lavoratori che svolgono lavori rischiosi, in cui l'ipoglicemia può incrementare il rischio (autisti, operai su impalcature, piloti, ecc), è funzione della terapia condotta:
- soggetti in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato con farmaci orali e iniettivi: 75/100 al mese;
- soggetti in trattamento con farmaci secretagoghi che possono indurre ipoglicemia: 30/40 mese.

Tuttavia, i suggerimenti degli attuali Standard Italiani (1) sono in contrasto con le diverse leggi regionali sulle modalità prescrittive.

• AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete. 2018.

APPENDICE PRESCRIVIBILITÀ E RIMBORSABILITÀ DEI FARMACI ANTI-DIABETICI IN ITALIA (aggiornato a settembre 2018)

Tabella A1 Modalità prescrittive e rimborsabilità dei singoli farmaci anti-diabetici					
Categoria	Molecola	Classe	Ricetta	Note limitative	
Biguanidi	Metformina	A	RR	Nessuna	
	Gliclazide	A	RR	Nessuna	
	Glimepiride	A	RR	Nessuna	
Sulfaniluree	Glibenclamide	A	RR	Nessuna	
	Gliquidone	A	RR	Nessuna	
	Glipizide	A	RR	Nessuna	
Glinidi	Repaglinide	A	RR	Nessuna	
Inibitori α-glicosidasi	Acarbosio	A	RR	Nessuna	
Glitazoni	Pioglitazone	A	RR	Nessuna	
	Alogliptin (<i>Vipidia</i>)°	A	RRL		
	Linagliptin (<i>Trajenta</i>)	A	RRL	1	
Inibitori DPP-IV	Saxagliptin (Onglyza)	A	RRL	1	
	Sitagliptin (Januvia-Tesavel)	A	RRL	1	
	Vildagliptin (Galvus)	A	RRL]]]	
	Dulaglutide (<i>Trulicity</i>)	A	RRL	Piano terapeutico*	
	Exenatide (<i>Byetta</i>)	A	RRL		
Analoghi GLP-1	Exenatide prolungato (<i>Bydureon</i>)	A	RRL		
· ·	Liraglutide (<i>Victoza</i>)	A	RRL		
	Lixisenatide (<i>Lyxumia</i>)	A	RRL		
	Canagliflozin (<i>Invokana</i>)	A	RRL		
Inibitori SGLT-2	Dapagliflozin (Forxiga)	A	RRL	Piano terapeutico**	
	Empagliflozin (Jardiance)	A	RRL	·	
	Aspart (Novorapid)	A	RR	Nessuna	
Insuline rapide	Glulisina (<i>Apidra</i>)	A	RR	Nessuna	
•	Lispro (Humalog, Insulina Lispro Sanofi)	A	RR	Nessuna	
	Lispro 200 (Humalog 200 *kwikpen)	A	RR	Nessuna	
Insuline ultrarapide	Faster aspart (<i>Fiasp</i>)	A	RR	Nessuna	
•	Aspart + Aspart-protamina (<i>Novomix</i>)	A	RR	Nessuna	
Insuline miscele	Lispro-protamina (<i>Humalog*kwikpen</i>)	A	RR	Nessuna	
	Lispro + Lispro-protamina (<i>Humalog Mix</i>)	A	RR	Nessuna	
	Detemir (<i>Levemir</i>)	A	RR	Nessuna	
r 1' 1 .	Degludec (Tresiba)	A	RRL	Piano terapeutico***	
Insuline lente	Glargine 100 (Abasaglar-Lantus)	A	RR	Nessuna	
	Glargine 300 (<i>Toujeo</i>)	A	RR	Nessuna	

^{*}Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (endocrinologo e malattie del ricambio, diabetologo, internista) con piano terapeutico per 6 mesi, esteso automaticamente a 12 mesi per pazienti con livelli adeguati di HbA1c al controllo semestrale eseguito dal MMG.

*Rimborsabilità a carico SSN limitata agli adulti con DM2, qualora siano soddisfatte le seguenti condizioni alla prima prescrizione:

2. 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 sulfaniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.

*Limitazioni alle indicazioni terapeutiche°:

- la prescrizione in monoterapia di linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin (alogliptin non è indicato in monoterapia) è rimborsata limitatamente nei pazienti con IRC a partire dal grado moderato/severo;
- in questo caso il limite inferiore per la rimborsabilità è fissato a HbA1c ≥ 7% (53 mmol/mol).
- **Prescrizione soggetta a diagnosi e piano terapeutico 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.
- **Rimborsabilità a carico del SSN, nel rispetto delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci, limitata agli adulti con DM2 nelle seguenti condizioni:
- 1. in monoterapia, nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato;
- 2. in associazione a metformina (duplice terapia), nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato;
- 3. in associazione a insulina, con o senza metformina.
- ***Rimborsabilità a carico del SSN limitata alle seguenti situazioni:
- 1. inadeguato controllo glicemico nelle 24 h, in soggetti in terapia insulinica multi-iniettiva comprendente un'altra basale;
- 2. ipoglicemie notturne in soggetti in trattamento con altra basale;
- 3. necessità di flessibilità nell'orario di somministrazione della basale, non gestibile con altra modalità.

fallimento terapeutico definito da livelli di HbA1c ≥ 7% (53 mmol/mol) alla dose massima tollerata della terapia corrente (es. metformina 2.5-3 g/die) e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica); la prescrizione non è vincolata a limiti di HbA1c nei pazienti con pregresso evento CV o ad alto rischio CV (≥ 20% calcolato mediante le carte italiane CUORE del rischio CV);

Tabella A2 Modalità prescrittive e rimborsabilità delle singole associazioni precostituite di farmaci anti-diabetici				
Combinazione	Classe	Ricetta	Note limitative	
Metformina + glibenclamide	Α	RR	Nessuna	
Metformina + pioglitazone (Competact, Glubrava)	Α	RR	Nessuna	
Metformina + alogliptin (Vipdomet)	Α	RRL	Piano terapeutico	
Metformina + linagliptin (Jentadueto)	Α	RRL	Piano terapeutico	
Metformina + saxagliptin (Komboglyze)	A	RRL	Piano terapeutico	
Metformina + sitagliptin (Efficib-Janumet-Velmetia-Xelevia)	Α	RRL	Piano terapeutico	
Metformina + vildagliptin (Eucreas)	Α	RRL	Piano terapeutico	
Pioglitazone + alogliptin (<i>Incresync</i>)	Α	RRL	Piano terapeutico	
Metformina + canagliflozin (Vokanamet)	Α	RRL	Piano terapeutico	
Metformina + dapagliflozin (Xigduo)	Α	RRL	Piano terapeutico	
Metformina + empagliflozin (Sinjardy)	A	RRL	Piano terapeutico	
Insulina degludec + liraglutide (<i>Xultophy</i>)*	A	RRL	Piano terapeutico	
Insulina glargine + lixisenatide (Suliqua)*	Α	RRL	Piano terapeutico	

^{*} Rimborsabilità: in soggetti inadeguatamente controllati con altra insulina basale e altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina; non sono rimborsabili in soggetti naive al trattamento, o con regimi insulinici multi-iniettivi, o in trattamento con SGLT-2 in.

	Tabella A3 Prescrivibilità e rimborsabilità delle associazioni di farmaci anti-diabetici in Italia					
	Prescrividilita	e rimborsabilita delle associ	Associazione terapeutica			
Categoria	Molecola	Posologia	Duplice Triplice			
	Sitagliptin	25 mg/die 50 mg/die 100 mg/die	Metformina Pioglitazone* Sulfanilurea* Insulina basale	Metformina e pioglitazone Metformina e sulfanilurea Metformina e insulina basale		
	Sitagliptin + metformina	50/850 mg x 2/die 50/1000 mg x 2/die		Pioglitazone Sulfanilurea Insulina basale		
	Vildagliptin**	50 mg/die 50 mg x 2/die	Metformina Pioglitazone* Sulfanilurea* Insulina basale	Metformina e sulfanilurea Metformina e insulina basale		
	Vildagliptin + metformina	50/850 mg x 2/die 50/1000 mg x 2/die		Sulfanilurea Insulina basale		
Inibitori	Saxagliptin**	2.5 mg/die 5 mg/die	Metformina Pioglitazone* Sulfanilurea* Insulina basale	Metformina e sulfanilurea Metformina e insulina basale		
DPP-IV	Saxagliptin + metformina	2.5/850 mg x 2/die 2.5/1000 mg x 2/die		Sulfanilurea Insulina basale		
	Linagliptin**	5 mg/die	Metformina Insulina basale	Metformina e sulfanilurea Metformina e insulina basale		
	Linagliptin + metformina	2.5/850 mg x 2/die 2.5/1000 mg x 2/die		Sulfanilurea Insulina basale		
	Alogliptin	6.5 mg/die 12.5 mg/die 25 mg/die	Metformina Pioglitazone* Sulfanilurea* Insulina basale	Metformina e pioglitazone Metformina e insulina basale		
	Alogliptin + metformina	12.5/850 mg x 2/die 12.5/1000 mg x 2/die		Pioglitazone e insulina basale		
	Alogliptin + pioglitazone	12.5/30 mg/die 12.5/45 mg/die 25/30 mg/die 25/45 mg/die		Metformina		

	Tabella A3 (continua)					
Prescrivibilità e rimborsabilità delle associazioni di farmaci anti-diabetici in Italia						
Analoghi GLP-1	Exenatide°	1° prescrizione: 5 μg x 2/die per 1 mese, poi 10 μg x 2/die Prosecuzione: 10 μg x 2/die	Metformina Sulfanilurea* Pioglitazone*	Metformina e sulfanilurea Metformina e pioglitazone		
	Exenatide rilascio prolungato°°	2 mg/settimana	Metformina Sulfanilurea* Pioglitazone*	Metformina e sulfanilurea Metformina e pioglitazone		
	Lixisenatide	1° prescrizione: 10 μg/die per 14 giorni, poi 20 μg/die Prosecuzione: 20 μg/die	Metformina Sulfanilurea* Pioglitazone* Insulina basale	Metformina e sulfanilurea Metformina e pioglitazone Metformina e insulina basale		
	Liraglutide	Penne pre-riempite 6 mg/mL (posologia variabile da 0.6 a 1.8 mg/die, secondo risposta clinica)	Metformina Sulfanilurea* Insulina basale	Metformina e pioglitazone Metformina e sulfanilurea Metformina e insulina basale		
	Dulaglutide	Penne pre-riempite 0.75 - 1.5 mg	Metformina Sulfanilurea* Pioglitazone*	Metformina e sulfanilurea Metformina e pioglitazone		
	Dapagliflozin	10 mg/die	Metformina	Insulina		
	Dapagliflozin + metformina	5/850 mg x 2/die 5/1000 mg x 2/die		Insulina		
	Canagliflozin	100 mg/die 300 mg/die	Metformina	Insulina		
Inibitori SGLT-2	Canagliflozin + metformina	50/850 mg x 2/die 50/1000 mg x 2/die 150/850 mg x 2/die 150/1000 mg x 2/die		Insulina		
	Empagliflozin	10 mg/die 25 mg/die	Metformina	Insulina		
	Empagliflozin + metformina	5/850 mg x 2/die 5/1000 mg x 2/die 12.5/850 mg x 2/die 12.5/1000 mg x 2/die		Insulina		

^{*} In pazienti in cui l'aggiunta della metformina sia controindicata o non tollerata

- duplice terapia: insulina basale + tutte le specialità medicinali tranne °exenatide ed °°exenatide RP
- triplice terapia: tutte le specialità medicinali tranne °exenatide ed °°exenatide RP. A seguito della determina AIFA del 14/03/2017, pubblicata su G.U. n.74 del 29/03/2017, exenatide (*Byetta*) può essere associata a insulina basale con o senza metformina e/o pioglitazone in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con questi agenti, ma il trattamento non è rimborsato dal SSN. L'associazione con altri tipi di insulina è consentita esclusivamente per gli inibitori SGLT-2 (canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin).

PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE DEI DISPOSITIVI PER DIABETICI IN ITALIA

Il controllo glicemico è una componente fondamentale e insostituibile di un appropriato percorso diagnosticoterapeutico per il trattamento del diabete.

La legge 115/87 sancisce il diritto di cura e l'assistenza alle persone con diabete e garantisce l'erogazione dei dispositivi necessari e più adatti per l'auto-controllo della glicemia.

La prescrizione di dispositivi per l'auto-controllo e

l'auto-gestione a favore di soggetti affetti da diabete mellito deve avvenire in presenza e nel rispetto del Programma di Cura, effettuato da un diabetologo di un Servizio di diabetologia pubblico o accreditato su modello regionale (Piano di Auto-controllo). **Tale prescrizione può variare da Regione a Regione.** La scelta dei dispositivi, nell'ambito dei prodotti regolarmente in commercio per le rispettive finalità di

^{**} Rimborsabile in monoterapia soltanto in pazienti con creatinina clearance < 50 mL/min secondo Cockcroft-Gault **Rimborsabilità**: l'associazione con insulina basale (glargine, detemir, degludec) è rimborsabile nei seguenti casi:

impiego, compete al Diabetologo o altro clinico addetto alla stesura del Programma di Cura.

Il piano deve essere registrato direttamente dal Diabetologo sul sito della Regione e successivamente il materiale, prescritto secondo le modalità regionali, può essere ritirato presso le farmacie pubbliche e private della Regione di appartenenza e le farmacie, al momento dell'erogazione, accedendo al sito regionale, scalano, di volta in volta, il quantitativo previsto dal piano registrato, fino al raggiungimento del fabbisogno annuale prescritto dal diabetologo.

La validità del piano terapeutico viene indicata nel piano stesso dallo specialista che lo ha redatto, a decorrere dalla data in cui viene rilasciato, e può avere una durata massima di dodici mesi.

Ogni ulteriore consumo di materiale che esuli dal piano terapeutico individuale non sarà coperto dalla gratuità della fornitura, come previsto dall'art. 3 della L. 115/1987

La quantità dei materiali di auto-controllo per gli strumenti di misurazione della glicemia (lancette e dispositivi pungi-dito, strisce reattive) indicata nel Piano individuale può essere modificata prima della scadenza, da un nuovo piano redatto dal prescrittore, sempre nei limiti previsti dalle "Linee Guida" Regionali.

Uso e periodicità dell'auto-controllo glicemico per ogni paziente variano in funzione della terapia in atto. I limiti massimi di dispositivi erogabili a carico del SSN sono determinati da ciascuna Regione sulla base delle caratteristiche di ogni paziente,.

Glucometro

Il Programma di Cura deve riportato marca e modello del glucometro sul quale il paziente è stato addestrato. Il paziente può ricevere a carico del SSR strisce per la misurazione della glicemia relative esclusivamente al glucometro indicato dal medico nel Programma di Cura.

Al fine di evitare scorte non utilizzate di dispositivi e conseguenti sprechi, la sostituzione di marca e modello del glucometro al paziente va effettuata solo se sussistono reali esigenze cliniche. È comunque fortemente raccomandato che la sostituzione avvenga dopo che il paziente abbia esaurito le strisce per la misurazione della glicemia già in suo possesso, qualora queste non siano fruibili nel nuovo strumento. È fortemente raccomandato che in occasione delle visite ambulatoriali il paziente diabetico porti con sé il glucometro e/o il diario della glicemia correttamente compilato, affinché il diabetologo rivaluti il quantitativo di dispositivi effettivamente necessario.

Diabete non insulino-trattato

Sono dispensabili a carico del SSR i dispositivi riportati di seguito, sulla base del quantitativo indicato nel Programma di Cura:

- strisce reattive per la misurazione della glicemia capillare;
- apparecchi e lancette pungi-dito;
- aghi per iniettori a penna per somministrazione di

incretine.

Diabete insulino-trattato

Sono dispensabili a carico del SSR i dispositivi riportati di seguito, sulla base del quantitativo indicato nel Programma di Cura:

- siringhe per la somministrazione ipodermica di insulina;
- aghi per iniettore di insulina a penna;
- strisce reattive per la misurazione della glicemia capillare;
- apparecchi e lancette pungi-dito;
- reattivi rapidi per la determinazione di glicosuria, chetonuria e chetonemia;
- iniettori di insulina a penna.

Diabete gestazionale non insulino-trattato

Il Programma di Cura deve essere redatto da un diabetologo. Sono dispensabili a carico del SSR i dispositivi riportati di seguito, sulla base del quantitativo riportato nel Programma di Cura:

- strisce reattive per la misurazione della glicemia capillare;
- apparecchi e lancette pungi-dito;
- reattivi rapidi per la determinazione della chetonuria.

Diabete gestazionale insulino-trattato

Vengono applicate le stesse disposizioni relative al diabete insulino-trattato.

I nuovi dispositivi di monitoraggio

In alcune Regioni possono essere prescritti i nuovi dispositivi di auto-monitoraggio della glicemia, che adottano il sistema FGM (Flash Glucose Monitor), erogabili a carico del SSR nelle seguenti categorie di pazienti:

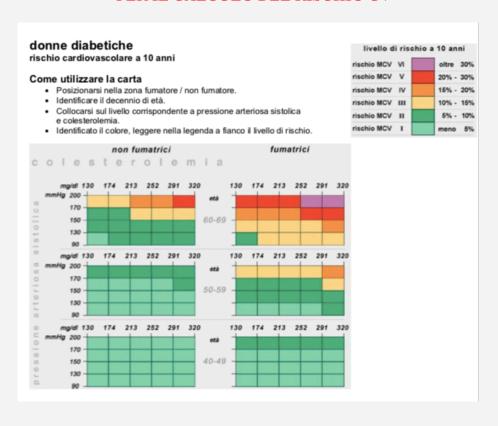
- bambini/adolescenti dai 4 ai 17 anni;
- pazienti in terapia con micro-infusore;
- pazienti in terapia insulinica basal-bolus, che effettuano abitualmente 5 o più determinazioni di glicemia al giorno.

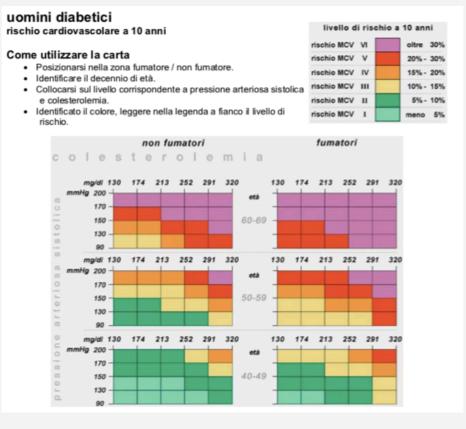
I suddetti dispositivi sono sistemi composti da un sensore mono-uso, che legge i livelli di glucosio nel liquido interstiziale, e da un lettore, che scansiona i dati registrati dal sensore e funge anche da glucometro. I sensori possono essere applicati sul braccio fino ad un massimo di 14 giorni, eliminando così il fastidio di molteplici punture d'ago quotidiane e favorendo una migliore aderenza alla terapia.

Pazienti diabetici non residenti

Per i pazienti diabetici domiciliati ma residenti fuori regione, è necessaria l'autorizzazione da parte dell'Azienda Sanitaria di residenza dell'assistito, prima di procedere alla dispensazione dei dispositivi per l'auto-gestione e l'auto-monitoraggio del diabete. Ai fini dell'autorizzazione, il paziente dovrà fare richiesta al Servizio Farmaceutico dell'Azienda Sanitaria di domicilio.

CARTE CUORE DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ PER IL CALCOLO DEL RISCHIO CV





CONFLITTI DI INTERESSE

Autori del documento 2015

- Dr. Yehuda Handelsman: compensi come oratore e consulente e sostegno alla ricerca da Boehringer Ingelheim GmbH, GlaxoSmithKline plc e Novo Nordisk A/S; compensi come consulente e sostegno alla ricerca da Amgen Inc, Gilead, Merck & Co Inc e Sanofi-Aventis U.S. LLC; sostegno alla ricerca da Intarcia Therapeutics Inc, Lexicon Pharmaceuticals Inc e Takeda Pharmaceutical Company Limited; compensi come consulente da Halozyme Inc; compensi come oratore e consulente da Amarin Corporation, Amylin Pharmaceuticals LLC, Janssen Pharmaceuticals Inc e Vivus Inc.
- Dr. Zachary Bloomgarden: compensi come oratore da Merck & Co Inc e Santarus Inc; compensi come consulente da Bristol-Myers Squibb Company/AstraZeneca e Boehringer Ingelheim GmbH; compensi come oratore e consulente da Johnson & Johnson Services Inc e Novo Nordisk A/S; azionista di Abbott Laboratories, Covidien, F. Hoffman-La Roche Ltd, Hospira Inc, Pfizer Inc, St. Jude Medical, Inc e Zoetis; azionista e compensi come consulente da Novartis AG.
- Dr. George Grunberger: compensi come oratore e consulente e sostegno alla ricerca per il suo ruolo di investigatore da Bristol-Myers Squibb Company, Eli Lilly and Company e Novo Nordisk A/S; compensi come oratore da Amarin Corporation, Janssen Pharmaceuticals Inc, Merck & Co Inc, Sanofi-Aventis U.S. LLC, Santarus Inc, Takeda Pharmaceutical Company Limited e Valeritas Inc.
- Dr. Guillermo Umpierrez: compensi come consulente e sostegno alla ricerca da Boehringer Ingelheim GmbH, Merck & Co Inc, Novo Nordisk A/S, Sanofi-Aventis U.S. LLC e Regeneron.
- Dr. Robert S. Zimmerman: compensi come oratore da Janssen Pharmaceuticals Inc, Johnson & Johnson Services Inc, Merck & Co Inc e Santarus Inc; sostegno alla ricerca da Novo Nordisk A/S
- Dr. Timothy Bailey: compensi come oratore e consulente e sostegno alla ricerca da Novo Nordisk A/S; compensi come consulente e sostegno alla ricerca da Bayer AG BD, Medtronic Inc e Sanofi-Aventis U.S. LLC; sostegno alla ricerca da Abbott Laboratories, ACON Laboratories Inc, Alere, Animas Corporation, Cebix Incorporated, Bristol-Myers Squibb Company, Dexcom Inc, Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline plc, Halozyme Inc, Insulet Corporation, LifeScan Inc, MannKind Corporation, Merck & Co Inc, Orexigen Therapeutics Inc e Tandem Diabetes Care.
- Dr. Lawrence Blonde: compensi come oratore e consulente e sostegno alla ricerca a Ochsner Medical Center per il suo ruolo di investigatore da Novo Nordisk A/S e Sanofi-Aventis U.S. LLC; sostegno alla ricerca a Ochsner Medical Center per il suo ruolo di investigatore da Eli Lilly and Company; compensi come oratore da Amylin Pharmaceuticals, LLC; compensi come oratore e consulente da AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb Company, Janssen Pharmaceuticals Inc e Merck & Co, Inc; compensi come consulente da Eisai Inc, GlaxoSmithKline ple e Quest Diagnostics Incorporated.
- Dr. George Bray: compensi come oratore da Herbalife International of America Inc e come consulente da Medifast Inc.
- Dr. Alan J. Cohen: compensi come oratore da AstraZeneca, Sanofi-Aventis U.S. LLC e Takeda Pharmaceutical Company Limited; compensi come oratore e sostegno alla ricerca da Boehringer Ingelheim GmbH/Eli Lilly and Company, Merck & Co Inc e Novo Nordisk A/S.
- Dr. Samuel Dagogo-Jack: compensi per il suo ruolo come consulente legale esperto di diabete da Sidley Austin LLP e Adams and Reese LLP; compensi come consulente da Janssen Pharmaceuticals Inc, Merck & Co Inc e Santarus Inc; compensi come consulente e sostegno alla ricerca per il suo ruolo di investigatore principale da Novo Nordisk A/S; sostegno alla ricerca per il suo ruolo di investigatore principale da AstraZeneca e Boehringer Ingelheim GmbH.
- Dr. Jaime Davidson: compensi come consulente da Aspire Bariatrics e GlaxoSmithKline plc; compensi come membro del comitato consultivo da Amgen Inc e Eli Lilly and Company; compensi come oratore e membro del comitato consultivo da AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb Company, Novo Nordisk A/S e Janssen Pharmaceuticals Inc.

- Dr. Daniel Einhorn: compensi come consulente da Bristol-Myers Squibb Company/AstraZeneca; compensi come consulente e sostegno alla ricerca da Eli Lilly and Company e Novo Nordisk A/S; compensi come consulente e partecipazioni azionarie da Freedom Meditech Inc, GlySens Incorporated e Halozyme Inc; compensi come oratore e consulente e sostegno alla ricerca da Janssen Pharmaceuticals Inc; sostegno alla ricerca da AstraZeneca, MannKind Corporation, Sanofi Aventis U.S. LLC e Takeda Pharmaceutical Company Limited.
- Dr. Om Ganda: compensi come membro del comitato consultivo da Amgen Inc. e Sanofi-Aventis U.S. LLC e sostegno alla ricerca da Amarin Corporation.
- Dr. Alan J. Garber: compensi come membro del comitato consultivo, oratore e consulente da Janssen Pharmaceuticals Inc., Merck & Co. Inc., Novo Nordisk A/S e Vivus Inc; compensi come oratore e consulente da Salix Pharmaceuticals Inc./Santarus Inc; compensi come membro del comitato consultivo e consulente da Bayer AG; compensi come membro del comitato consultivo da Halozyme Therapeutics Inc e GlaxoSmithKline plc; compensi come oratore da Eisai Inc; compensi come consulente da Lexicon Pharmaceuticals Inc e Viking Therapeutics.
- Pr. W. Timothy Garvey: sostegno alla ricerca da Amylin Pharmaceuticals Inc, Merck & Co Inc, Sanofi-Aventis U.S. LLC e Weight Watchers International Inc; sostegno alla ricerca e compensi come membro del comitato consultivo da Eisai Inc; compensi come membro del comitato consultivo da Alkermes plc, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb Company, Daiichi Sankyo Company Limited, Janssen Pharmaceuticals Inc, LipoScience Inc, Novo Nordisk A/S, Takeda Pharmaceutical Company Limited e Vivus Inc.
- Dr. Robert R. Henry: sostegno alla ricerca da Hitachi Ltd. e Sanofi-Aventis U.S. LLC; compensi come consulente e membro del comitato consultivo da Alere, ClinMet, Eisai Inc e Isis Pharmaceuticals Inc; compensi come oratore da Amgen Inc, Daiichi Sankyo Company Limited, Elcelyx Therapeutics Inc, Merck & Co. Inc e Vivus Inc; compensi come oratore, consulente e membro del comitato consultivo da Boehringer Ingelheim GmbH, F. Hoffman-La Roche Ltd/Genentech Inc, Gilead, Intarcia Therapeutics Inc, Johnson & Johnson Services Inc/Janssen Pharmaceuticals Inc e Novo Nordisk A/S; compensi come oratore, consulente e membro del comitato consultivo e sostegno alla ricerca da Eli Lilly and Company.
- Dr. Irl B. Hirsch: sostegno alla ricerca per il suo ruolo di investigatore principale da Halozyme Inc e Sanofi-Aventis U.S. LLC; compensi come consulente da Abbott Laboratories BD e F. Hoffman-La Roche Ltd.
- Dr. Edward Horton: compensi come membro del comitato consultivo da Amarin Corporation, Amylin Pharmaceuticals LLC, GI Dynamics, Gilead, Janssen Pharmaceuticals Inc, Merck & Co Inc, Sanofi-Aventis U.S. LLC, Takeda Pharmaceutical Company Limited e Theracos Inc.
- Dr. Daniel L. Hurley riferisce di non avere nessun relazione finanziaria o nessun interesse commerciale.
- **Dr. Paul S. Jellinger:** compensi come oratore da Amarin Corporation, Boehringer Ingelheim GmbH, Bristol-Myers Squibb Company/AstraZeneca, Janssen Pharmaceuticals Inc e Novo Nordisk A/S.
- Dr. Lois Jovanovič riferisce di non avere nessun relazione finanziaria o nessun interesse commerciale.
- **Dr. Harold E. Lebovitz:** compensi come membro del comitato consultivo da Biocon, Intarcia Therapeutics Inc, MetaCure e Poxel SA; compensi come consulente da AstraZeneca, Janssen Pharmaceuticals Inc e Sanofi-Aventis U.S. LLC; dividendi azionari da AbbVie Inc e Merck & Co Inc.
- Dr. Derek LeRoith: compensi come consulente da Bristol-Myers Squibb Company/AstraZeneca, Janssen Pharmaceuticals Inc, Merck & Co Inc, Novo Nordisk A/S e Sanofi-Aventis U.S. LLC
- Dr. Philip Levy: compensi come oratore da Boehringer Ingelheim GmbH, Daiichi Sankyo Company Limited, Janssen Pharmaceuticals Inc e Novo Nordisk A/S.
- Dr. Janet B. McGill: compensi come oratore e consulente da Janssen Pharmaceuticals Inc e Merck & Co Inc; compensi come consulente e sostegno alla ricerca a Washington

University School of Medicine da MannKind Corporation, Novo Nordisk A/S e Sanofi-Aventis U.S. LLC; compensi come consulente da Abbott Laboratories, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim GmbH, Eli Lilly and Company e McNEIL-PPC Inc; sostegno alla ricerca a Washington University School of Medicine da Andromeda Biotech Ltd, Intarcia Therapeutics Inc, Novartis AG e Takeda Pharmaceutical Company Limited.

- Dr. Jeffrey I. Mechanick: compensi per letture e sviluppo di programma da Abbott Nutrition.
- Dr. Jorge H. Mestman riferisce di non avere nessun relazione finanziaria o nessun interesse commerciale.
- Dr. Etie S. Moghissi: compensi come oratore da Boehringer Ingelheim GmbH, Janssen Pharmaceuticals Inc, Takeda Pharmaceutical Company Limited; compensi come oratore e consulente da Novo Nordisk A/S; compensi come consulente da Amylin Pharmaceuticals LLC, AstraZeneca e Sanofi-Aventis U.S. LLC.
- **Dr. Eric Orzeck** riferisce di non avere nessun relazione finanziaria o nessun interesse commerciale.
- Dr. Rachel Pessah-Pollack riferisce di non avere nessun relazione finanziaria o nessun interesse commerciale.
- Dr. Paul D. Rosenblit: compensi come oratore e membro del comitato consultivo da Amarin Corporation; compensi come oratore da Boehringer Ingelheim GmbH, Bristol-Myers Squibb Company e Janssen Pharmaceuticals Inc; compensi come membro del comitato consultivo e sostegno alla ricerca per il suo ruolo di investigatore principale da Dexcom Inc; sostegno alla ricerca per il suo ruolo di investigatore principale da Amgen Inc, Daiichi Sankyo Company Limited, Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline plc, MannKind Corporation, Novartis AG, Orexigen Therapeutics Inc, Pfizer Inc e Sanofi-Aventis U.S. LLC; compensi come oratore e sostegno alla ricerca per il suo ruolo di investigatore principale da AstraZeneca, Eisai Inc., Merck & Co Inc, Novo Nordisk A/S e Takeda Pharmaceutical Company Limited.
- Dr. Aaron I. Vinik: compensi come consulente da Isis Pharmaceuticals Inc, Merck & Co Inc e Pamlab Inc; compensi come consulente e sostegno alla ricerca per il suo ruolo di investigatore principale da Pfizer Inc; sostegno alla ricerca per il suo ruolo di investigatore principale da Impeto Medical, Intarcia Therapeutics Inc, Tercica Inc e ViroMed Laboratories Inc
- Dr. Kathleen Wyne: compensi come oratore da AbbVie Inc, Novo Nordisk A/S e Salix Pharmaceuticals Inc.
- Dr. Farhad Zangeneh: compensi come oratore e consulente da Abbott Laboratories, AbbVie Inc, Amarin Corporation, AstraZeneca, Auxilium, Boehringer Ingelheim GmbH, Bristol-Myers Squibb Company, Daiichi Sankyo Company Limited, Eisai Inc, Eli Lilly and Company, Forest Laboratories Inc, GlaxoSmithKline plc, Janssen Pharmaceuticals Inc, Novo Nordisk A/S, Salix Pharmaceuticals Inc, Takeda Pharmaceutical Company Limited e Vivus Inc.

Autori del documento 2018

- Dr. Alan J. Garber: consulente per Novo Nordisk e Intarcia.
 Dr. Martin Julian Abrahamson: consulente per Novo
- Nordisk e WebMD Health Services.

 Dr. Joshua I. Barzilay: riferisce di non avere nessun relazione
- Dr. Joshua I. Barzilay: riferisce di non avere nessun relazione finanziaria o nessun interesse commerciale.
- Dr. Lawrence Blonde: consulente per AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Intarcia, Janssen, Merck, Novo Nordisk e Sanofi. Oratore per AstraZeneca, Janssen, Merck, Novo Nordisk e Sanofi. Sostegno alla ricerca da AstraZeneca, Janssen, Lexicon Pharmaceuticals, Merck, Novo Nordisk e Sanofi.
- Dr. Zachary Bloomgarden: consulente per AstraZeneca, Merck, Intarcia, Novartis, Sanofi e ProSciento. Oratore per Merck, AstraZeneca, Janssen. Partecipazioni azionarie in Allergan, Zimmer Biomet e Novartis.
- Dr. Michael A. Bush: consulente per Janssen e AstraZeneca.
 Oratore per Eli Lilly, Novo Nordisk, Janssen, AstraZeneca e Boehringer Ingelheim.
- Dr. Samuel Dagogo-Jack: consulente per Merck, Janssen, AstraZeneca e Sanofi. Sostegno alla ricerca da AstraZeneca, Novo Nordisk e Boehringer Ingelheim. Partecipazioni azionarie in Dance Pharma e Janacare.

- Dr. Ralph Anthony DeFronzo: membro del comitato consultivo di AstraZeneca, Novo Nordisk, Janssen, Boehringer Ingelheim, Intarcia e Ecelyx. Oratore per Novo Nordisk, Merck e AstraZeneca. Sostegno alla ricerca da Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Janssen, and AstraZeneca.
- Dr. Daniel Einhorn: consulente per Eli Lilly, Takeda, Novo Nordisk, Sanofi, Halozyme, AstraZeneca, Adocia, Epitracker, Janssen e Glysens. Sostegno alla ricerca da Novo Nordisk, Eli Lilly, AstraZeneca, Janssen e Sanofi. Partecipazioni azionarie in Halozyme, Nexus BioPharma, Epitracker e Glysens.
- Dr. Vivian A. Fonseca: consulente per Takeda, Novo Nordisk, Eli Lily, Pamlab, AstraZeneca, Abbott, Boehringer Ingelheim, Janssen, Intarcia e Asahi Pharmaceuticals. Oratore per Takeda e Sanofi. Sostegno alla ricerca da Asahi, Abbott e Bayer.
- **Dr. Jeffrey R. Garber:** riferisce di non avere nessun relazione finanziaria o nessun interesse commerciale.
- Dr. W. Timothy Garvey: consulente per AstraZeneca, Janssen, Eisai, Takeda, Novo Nordisk, Alexion e Merck. Sostegno alla ricerca da Merck, Weight Watchers, Sanofi, Eisai, AstraZeneca, Lexicon, Pfizer e Novo Nordisk. Partecipazioni azionarie in ISIS Pharmaceuticals, Novartis, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Merck e Eli Lilly.
- Dr. George Grunberger: oratore per Eli Lilly, BI-Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Janssen e AstraZeneca. Sostegno alla ricerca da AstraZeneca, Eli Lilly, Lexicon, Medtronic e Novo Nordisk.
- Dr. Yehuda Handelsman: consulente per Amarin, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (BI), Janssen, Eli Lilly, Eisai, Intarcia, Merck, Novo Nordisk, Sanofi e Regeneron. Oratore per Amarin, Amgen, AstraZeneca, BI-Lilly, Janssen, Novo Nordisk e Sanofi. Sostegno alla ricerca da Amgen, AstraZeneca, BI, Lexicon, Merck, Novo Nordisk e Sanofi.
- Dr. Irl B. Hirsch: consulente per Abbott, Adocia, Roche, Intarcia e Bigfoot.
- Dr. Paul S. Jellinger: oratore per BI-Lilly, AstraZeneca, Novo Nordisk, Merck, Amgen e Janssen.
- Dr. Janet B. McGill: consulente per Aegerion, Dexcom, Novo Nordisk, Intarcia, Valertias e Boehringer Ingelheim. Oratore per Aegerion, Dexcom e Mannkind. Sostegno alla ricerca da Novartis, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Leona Helmsley trust e National Institutes of Health.
- Dr. Jeffrey I. Mechanick: consulente per Abbott Nutrition International.
- Dr. Paul D. Rosenblit: consulente per Akcea Therapeutics/Ionis Pharmaceuticals, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Novo Nordisk e Sanofi-Regeneron e oratore per AbbVie, Akcea Therapeutics/Ionis Pharmaceuticals, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb/AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Lexicon, Merck, Novo Nordisk, Roche e Sanofi-Regeneron.
- **Dr. Guillermo E. Umpierrez:** consulente per Sanofi, Merck e Glytec. Sostegno alla ricerca da Merck, Sanofi, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca e Novo Nordisk.
- Amanda Justice: consulente per Lexicon.

Collaboratori alla traduzione e contestualizzazione italiana. Negli ultimi 2 anni:

- Silvia Acquati: iscrizione a congressi da Menarini
- Roberto Attanasio: iscrizione a congressi da IBSA, Novartis e Pfizer
- Giorgio Borretta: riferisce di non avere avuto nessuna relazione finanziaria o nessun interesse commerciale
- **Davide Brancato**: iscrizione a congressi da IBSA e Novo Nordisk
- Marco Caputo: riferisce di non avere avuto nessuna relazione finanziaria o nessun interesse commerciale tranne quelli derivanti dall'essere membro del Consiglio Direttivo AME
- Marco Chianelli: iscrizione a congressi da Astra-Zeneca, Eli-Lilly, Menarini, Novo Nordisk
- Carmela Coccaro: iscrizione a congressi da Astra-Zeneca, Eli Lilly, IBSA, Ipsen, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis; finanziamento alla ricerca dell'istituto da Astra-Zeneca, Eli Lilly, IBSA
- Olga Eugenia Disoteo: comitato consultivo di Astra-Zeneca, Boehringer, Eli-Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda; compensi come oratore da Novo Nordisk; rimborso viaggi da Astra-

- Zeneca, Boehringer, Eli-Lilly, Menarini Diagnostici, Novo Nordisk, Sanofi; consulenze per Novo Nordisk; sostegno alla ricerca da Eli-Lilly, Novo Nordisk, Sanofi
- Alessandra Fusco: iscrizione a congressi da Novo Nordisk; compensi come oratore da Boehringer Ingelheim, Eli-Lilly, Takeda
- Lorenza Gagliardi: riferisce di non avere avuto nessuna relazione finanziaria o nessun interesse commerciale
- Silvia Galasso: compensi come oratore da Abbott e Sanofi; consulenze per Eli-Lilly; iscrizione a congressi da Abbott, Astra-Zeneca, Eli-Lilly, Menarini, Roche Diagnostic; membro del comitato consultivo di Sanofi
- Vito Angelo Giagulli: iscrizione a congressi e consulenze da Bayer
- Edoardo Guastamacchia: iscrizioni a congressi da IBSA, Novo-Nordisk, Serono, Shire
- Damiano Gullo: compensi come oratore da Lilly-Boehringer, Novo-Nordisk, Sanofi, Takeda
- Maurizio Nizzoli: riferisce di non avere avuto nessuna relazione finanziaria o nessun interesse
- Agostino Paoletta: iscrizione a congressi da IBSA
- Enrico Papini: finanziamento alla ricerca dell'istituto da Astra-Zeneca, Eli Lilly, IBSA
- Barbara Pirali: iscrizione a congressi da Eli-Lilly e Merck
- Achiropita Pucci: finanziamenti per organizzazione ed iscrizione a congressi da Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, IBSA, LoLi, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis
- Silvio Settembrini: comitato consultivo di Astra-Zeneca e Boehringer Ingelheim; consulente per Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, Takeda; relatore per Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, Sanofi-Aventis, Takeda

- Emanuele Spreafico: iscrizione a congressi da Eli-Lilly, Guidotti, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis; consulenze da Eli-Lilly, Novo Nordisk
- Francesco Tassone: iscrizione a congressi da Alfasigma, Sanofi-Aventis, Novo Nordisk; comitato consultivo di Astra-Zeneca, Mylan, Novo Nordisk
- Elena Tortato: iscrizione a congressi da Astra-Zeneca, Eli-Lilly, Mundipharma, Novo-Nordisk, Sanofi; finanziamento alla ricerca da Sanofi; compensi come oratore da Takeda
- Vincenzo Triggiani: iscrizione a congressi da Alpha-Sigma, Eli-Lilly, Guidotti, IBSA, Medtronic, Merck-Serono, Neo-Pharmed Gentili, Sanofi-Aventis, Shire