



## **VADEMECUM 2021 PER LA TERAPIA DEL DIABETE TIPO 2**

### **Comitato editoriale**

Roberto Attanasio, Enrico Papini, Vincenzo Toscano

### **Segreteria editoriale**

Elena Castellano

### **Comitato scientifico**

Giorgio Borretta, Marco Chianelli, Olga Disoteo, Franco Grimaldi, Edoardo Guastamacchia, Maurizio Nizzoli, Silvio Settembrini

*Questo documento rappresenta la posizione ufficiale dell'Associazione Medici Endocrinologi e dell'International Chapter of Clinical Endocrinology.*

*In assenza di studi clinici randomizzati controllati o di specifiche indicazioni delle autorità regolatorie (AIFA, EMA, FDA) per problemi di pratica clinica, gli esperti clinici del gruppo di lavoro hanno utilizzato il loro giudizio ed esperienza clinica.*

*Questo documento ha lo scopo di fornire una guida clinica, ma non deve essere considerato prescrittivo per qualunque paziente e non può sostituire il giudizio clinico relativo al caso individuale.*

## INDICE

<b>Introduzione</b> .....	3
1. <b>Definizione</b> , criteri diagnostici e di remissione .....	4
2. <b>Obiettivi</b> terapeutici nei diversi quadri clinici .....	9
3. <b>Algoritmi</b> terapeutici .....	12
3.1. <b>Prediabete</b> .....	12
3.2. Diabete all' <b>esordio</b> .....	14
3.3. Diabete (già noto) in fase di <b>scompenso</b> .....	17
3.4. Complicanze acute del diabete: .....	21
3.4.1. <b>cheto-acidosi</b> .....	21
3.4.2. sindrome <b>iperosmolare</b> .....	24
3.4.3. acidosi <b>lattica</b> .....	27
3.4.4. <b>ipoglicemia</b> .....	29
3.5. Diabete in corso di trattamento con <b>farmaci</b> iperglicemizzanti .....	32
4. <b>Guida all'uso dei farmaci anti-diabetici</b> .....	35
4.1. <b>Metformina</b> .....	35
4.2. <b>Secretagoghi</b> .....	36
4.3. <b>Glitazonici o Tiazolidinedioni</b> .....	37
4.4. DPP-4 inibitori o <b>Gliptine</b> .....	38
4.5. <b>GLP-1</b> agonisti .....	42
4.6. Inibitori SGLT-2 o <b>Gliflozine</b> .....	45
4.7. Insuline <b>rapide</b> .....	47
4.8. Insuline ad azione <b>protratta</b> .....	48
4.9. Le <b>associazioni di farmaci</b> .....	49
5. <b>Indicazioni sullo stile di vita</b> .....	51
5.1. Terapia <b>dietetica</b> .....	52
5.1.1. Diabetico <b>normopeso</b> .....	55
5.1.1.1. Norme <b>dietetiche</b> .....	57
5.1.2. Diabetico <b>obeso</b> .....	62
5.1.3. Diabetico con <b>insufficienza renale</b> .....	65
5.1.4. Diabetico con <b>ipercolesterolemia</b> .....	67
5.1.5. Approccio alle diete <b>chetogeniche</b> .....	69
5.1.6. Tavola degli <b>alimenti</b> : elementi essenziali .....	71
5.1.7. Guida rapida al <b>conteggio</b> dei carboidrati .....	74
5.2. Utilizzo degli <b>integratori</b> .....	76
5.3. Attività <b>fisica</b> .....	78
5.4. Altri <b>aspetti (fumo, sonno, vaccini, Ramadan)</b> .....	82
6. <b>Come trattare le patologie associate al diabete</b> .....	86
6.1. Stratificazione del <b>rischio</b> cardio-vascolare .....	86
6.2. Ipertensione <b>arteriosa</b> .....	89
6.3. <b>Obesità</b> .....	91
6.4. <b>Dislipidemie</b> .....	94
6.5. Arteriopatie <b>periferiche</b> .....	97
6.6. Approccio al <b> piede </b> diabetico .....	101
6.7. <b>Osteopatia</b> .....	107
7. <b>Come trattare le complicanze croniche del diabete</b> .....	112
7.1. <b>Nefropatia</b> .....	112
7.2. <b>Neuropatia</b> periferica e autonoma .....	116
7.3. <b>Retinopatia</b> .....	118
8. <b>Come trattare il diabetico ricoverato in ospedale</b> .....	120

9. <b>Pianeta <u>donna</u></b> .....	125
9.1. <u>Contraccezione</u> .....	125
9.2. <u>Gravidanza</u> , parto e allattamento .....	127
9.3. <u>Menopausa</u> .....	132
10. <b>Come utilizzare la <u>tecnologia</u></b> .....	134
10.1. Indicazioni <u>all'uso</u> della tecnologia .....	134
10.2. Monitoraggio <u>continuo</u> della glicemia .....	135
10.3. Microinfusori <u>insulinici</u> .....	139
10.4. Utilizzo in <u>gravidanza</u> .....	141
11. <b>Come orientarsi nella <u>burocrazia</u></b> .....	143
11.1. <u>Certificazioni</u> , presidi, invalidità .....	143
11.2. Prescrivibilità e rimborsabilità dei farmaci (piani <u>terapeutici</u> ) .....	147
<b><u>Abbreviazioni</u></b> .....	148
<b><u>Autori</u></b> .....	150
<b>Indice <u>analitico</u></b> .....	152

## INTRODUZIONE

AME-ETS (Associazione Medici Endocrinologi) e ICCE (*International Chapter of Clinical Endocrinology*) hanno elaborato per i soci il *vademecum* 2021 per la terapia del diabete tipo 2 (DM2), ispirato alle precedenti edizioni delle Linee Guida (LG) dell'*American Association of Clinical Endocrinology* (AACE) e orientato alla pratica clinica nel contesto assistenziale italiano.

Il *vademecum* è un contributo pratico per l'attività clinica dell'endocrinologo, atto a risolvere i problemi che si incontrano tutti i giorni nella cura del DM2, sia dal punto di vista clinico, che normativo o burocratico. È una guida di facile consulto, semplice, da tenere sempre a disposizione per eventuali conferme o per chiarire dubbi o incertezze.

Gli argomenti toccati vanno dagli algoritmi terapeutici, ai farmaci (compresi i piani terapeutici), dall'auto-controllo glicemico, alla prescrizione di presidi ed all'utilizzo di tecnologie; tutte indicazioni utili, efficaci e di pronta consultazione per la gestione del DM2.

Franco Grimaldi (Presidente AME) & Andrea Frasoldati (Presidente ICCE)

## 1. DEFINIZIONI, CRITERI DIAGNOSTICI E DI REMISSIONE

### DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONE

Il diabete mellito (DM) è costituito da un gruppo eterogeneo di disordini metabolici, tutti caratterizzati da secrezione insulinica insufficiente a mantenere normali livelli di glicemia. È fattore di rischio riconosciuto per mortalità precoce, malattie cardio-vascolari (CV), cecità, malattia renale terminale, amputazioni e altre complicanze.

Il **DM di tipo 2** (DM2) è la forma più frequente di DM (oltre il 90% dei casi), tipicamente associato a sovrappeso od obesità, anamnesi familiare di DM o anamnesi personale di diabete gestazionale (GDM) o a sindrome metabolica.

Il **DM di tipo 1** (DM1), meno frequente, nella grande maggioranza dei casi è caratterizzato da autoimmunità diretta verso le  $\beta$ -cellule pancreatiche. La diagnosi di DM1 è confermata dalla positività degli anticorpi sierici diretti contro la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD), contro le  $\beta$ -cellule pancreatiche (tirosin-fosfatasi IA-2), contro il trasportatore dello zinco (Zn-T8) e/o l'insulina. Le rare forme di DM1 non associate a dimostrabile autoimmunità 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 il trattamento appropriato.

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 storia familiare che mostri l'interessamento di tre generazioni, suggerendo un'eredità autosomica dominante.

Il 10-15% circa di soggetti con diagnosi di DM2 è in realtà affetto da diabete autoimmune dell'adulto (**LADA**), una forma di DM che insorge in età adulta, ma riconosce una patogenesi autoimmune, simile al DM1. Nel LADA sono presenti auto-anticorpi diretti verso le cellule pancreatiche che producono insulina. Il trattamento iniziale può prevedere l'utilizzo di farmaci euglicemizanti, in grado di preservare la funzione delle  $\beta$ -cellule; la terapia insulinica sarà impiegata precocemente in presenza di una compromissione della secrezione insulinica che impedisce il raggiungimento del compenso metabolico.

Con **alterata glicemia a digiuno** (*impaired fasting glucose*, IFG) si fa riferimento a una glicemia a digiuno (prelievo effettuato dopo 8 ore di digiuno) compresa tra 100 e 125 mg/dL. Con **ridotta tolleranza al glucosio** (*impaired glucose tolerance*, IGT) si fa riferimento a una glicemia due ore dopo test da carico di glucosio (OGTT) — condotto mediante somministrazione di 75 g di glucosio dopo digiuno da almeno 8 ore — compresa tra 140 e 199 mg/dL.

Anche il riscontro di **emoglobina glicata** (Hba1c) compresa tra 42 e 48 mmol/mol (6.0-6.5%) è indicativo di un'alterazione del metabolismo glucidico e deve indurre all'effettuazione di controlli strutturati dei valori plasmatici di glicemia.

### QUANDO EFFETTUARE LO SCREENING

Già la presenza di IGT o IFG determina un incremento del rischio di eventi avversi per la salute e una ridotta aspettativa di vita. Per tale motivo, deve essere effettuato periodicamente lo *screening* per la ricerca di alterazioni del metabolismo glucidico nelle persone con fattori di rischio (FR, tabella 1).

<b>Tabella 1</b> <b>Fattori di rischio per IFG, IGT o DM2:</b> <b>criteri per la ricerca del DM negli asintomatici</b>
Età ≥ 45 anni (anche senza altri fattori di rischio)
Malattia CV o anamnesi familiare di DM2
Sovrappeso o obesità
Stile di vita sedentario
Gruppi etnici a rischio aumentato: asiatici, afro-americani, ispanici, nativi americani, isole del Pacifico
Colesterolo HDL < 35 mg/dL (0.90 mmol/L) e/o trigliceridi > 250 mg/dL (2.82 mmol/L)
IGT, IFG e/o sindrome metabolica
PCOS, <i>acanthosis nigricans</i> , NAFLD
Ipertensione arteriosa (PA > 140/90 mm Hg o terapia anti-ipertensiva in corso)
Anamnesi di GDM 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 IGT (pregresso riscontro di HbA1c > 5.7%, 39 mmol/mol), o IFG, compresi OSA, deprivazione cronica di sonno, e lavoro su turni notturni
Ragazzi > 10 anni con BMI > 85° percentile + 2 tra le seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• familiarità di I o II grado per DM</li> <li>• madre con GDM</li> <li>• segni di insulino-resistenza o condizioni associate (ipertensione, dislipidemia, <i>acanthosis nigricans</i>, PCOS, basso peso alla nascita; appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio)</li> </ul>

#### Quando rivalutare in caso di *screening* negativo:

- con un solo FR: ogni tre anni;
- con ≥ 2 FR: possibilmente ogni anno.

#### LA DIAGNOSI DI DIABETE MELLITO

**DM1** e **DM2** vengono diagnosticati sulla base di uno dei seguenti criteri:

- glicemia a digiuno (prelievo dopo digiuno di almeno 8 ore) ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L), confermata in due occasioni se in assenza di sintomi tipici o di inequivocabile iperglicemia;
- glicemia ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) due ore dopo OGTT (75 g di glucosio, eseguito al mattino dopo almeno 8 ore di digiuno), in due occasioni se in assenza di sintomi tipici o di inequivocabile iperglicemia;
- glicemia “*random*” ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) in associazione ai sintomi tipici di iperglicemia (poliuria, polidipsia, polifagia);
- HbA1c ≥ 48 mmol/mol (≥ 6.5%), in due occasioni se in assenza di sintomi tipici o di inequivocabile iperglicemia.

#### Il diabete gestazionale (GDM)

In corso di gravidanza si può assistere all'insorgenza di alterazioni del compenso glicemico. Il 97% di queste alterazioni è riconducibile a GDM, che insorge per lo più in corso del II o III trimestre di gravidanza.

Le **donne con FR per DM** devono essere valutate:

- nel corso della visita ostetrica pre-gravidanza, effettuando *counseling*;
- in corso di gravidanza utilizzando i criteri diagnostici *standard*.

Le **gravide che presentano almeno un FR** (tabella 2) dovranno eseguire OGTT con 75 g di glucosio (con prelievo ai tempi 0, 60 e 120 minuti) fra la 24° e la 28° settimana di gestazione.

<b>Tabella 2</b> <b>Fattori di rischio per diabete gestazionale</b>
Età ≥ 35 anni BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> Pregresso GDM (anche con <i>screening</i> negativo a 16-18 settimane) Pregressa macrosomia fetale (≥ 4.5 kg) Familiarità di 1° grado per DM2 Etnia a elevato rischio di GDM (Asia Meridionale, Caraibi, Medio Oriente)

Nel caso di **donne ad elevato rischio di GDM** (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, pregresso GDM, riscontro di IFG precedente la gravidanza o nel I trimestre), è raccomandato lo *screening* precoce con OGTT alla 16°-18° settimana. Se il risultato è negativo, l'OGTT va ripetuto alla 24°-28° settimana.

La **diagnosi di GDM** è posta sulla base dei seguenti criteri glicemici (è sufficiente un solo valore alterato per porre la diagnosi):

- a digiuno: ≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L);
- 1 ora dopo carico: ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L);
- 2 ore dopo carico: ≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L).

## REMISSIONE DEL DM2

Nei pazienti affetti da DM2 a volte si osserva il miglioramento della glicemia, con ritorno a valori inclusi nel *range* di riferimento. Tale fenomeno può verificarsi spontaneamente o dopo interventi medici e, in alcuni casi, persiste dopo la sospensione della farmaco-terapia.

Poiché la terminologia per descrivere questo processo e i parametri per definirlo non erano ad oggi ancora stabiliti, *American Diabetes Association, Endocrine Society, European Association for the Study of Diabetes, Diabetes UK e Diabetes Surgery Summit* hanno convocato un gruppo di esperti internazionali con l'obiettivo di stabilire una base di informazioni a supporto della futura guida clinica. La dichiarazione è stata pubblicata *online* nelle rispettive riviste delle organizzazioni: *Diabetes Care, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Diabetologia e Diabetic Medicine*.

## Definizione

Il termine prescelto dal *panel* per rappresentare questo miglioramento metabolico nel DM2 è "**remissione**", perché la resistenza all'insulina e la disfunzione delle β-cellule possono permanere nonostante la normoglicemia.

La "remissione" – ottenuta attraverso lo stile di vita, la chirurgia bariatrica o la terapia anti-diabetica effettuata – è presente quando permangono **valori di HbA1c < 6.5% (< 48 mmol/mol) fino ad almeno 3 mesi dopo l'interruzione della farmaco-terapia**.

Nel caso la valutazione dell'HbA1c sia inaffidabile, per condizioni che comportano alterazioni dell'emoglobina o della sopravvivenza eritrocitaria, le alternative suggerite sono:

- glicemia a digiuno < 126 mg/dL (< 7.0 mmol/L);
- stima dell'HbA1c < 6.5%, calcolata sulla base dei dati ottenuti con il monitoraggio continuo della glicemia (CGM).

### Follow-up

Cambiamenti radicali nello stile di vita o la chirurgia bariatrica possono portare a miglioramenti metabolici duraturi, ma non vi è certezza che siano permanenti. Il termine “remissione” sottolinea il fatto che **il paziente necessita di essere seguito nel tempo**, per intervenire nel caso si verifichi di nuovo un peggioramento del compenso glicemico.

I **controlli** di HbA1c devono essere eseguiti **almeno una volta all'anno**, insieme al monitoraggio di *routine* per le complicanze legate al DM, inclusi *fundus oculi*, funzionalità renale, esami del piede e *screening* CV. Attualmente non ci sono prove a lungo termine che indichino che una qualsiasi delle valutazioni solitamente raccomandate per le complicanze possa essere interrotta in sicurezza. A causa della memoria metabolica, infatti, **anche dopo una remissione potrebbero verificarsi le complicanze micro e macro vascolari del DM2.**

### Domande aperte

Molte questioni rimangono aperte al dibattito, come il *cut-off* di HbA1c posto a 6.5% (vs 6.0%), le tempistiche del *follow-up*, gli esiti a lungo termine dopo la remissione. L'aspetto più incerto è la valutazione degli effetti della terapia anti-diabetica dopo la remissione. La metformina migliora l'insulino-resistenza e alcune categorie di farmaci, come GLP-1 RA e SGLT-2i, si associano a cardio- e nefro-protezione; d'altra parte, il miglioramento del controllo glicemico non è il solo aspetto da valutare nel paziente diabetico. Servono studi a lungo termine per capire se vale la pena proseguire la farmaco-terapia per limitare le recidive dell'alterazione glicemica e per prevenire l'insorgenza di complicanze.

### Conclusioni

Grazie alle terapie mediche, allo stile di vita e/o a interventi di chirurgia bariatrica i pazienti affetti da DM2 possono ritornare a livelli di glicemia normali o quasi normali. La frequenza di tale miglioramento metabolico, la sua probabile durata e il suo effetto sugli esiti medici successivi rimangono ancora poco chiari.

Per facilitare le decisioni cliniche, il *panel* ha pertanto proposto le seguenti conclusioni:

1. il termine da usare per questa condizione è “remissione del diabete”;
2. la remissione è definita come un ritorno dell'HbA1c a  $< 48$  mmol/mol ( $< 6.5\%$ ), spontanea o a seguito di un intervento, che persiste per almeno 3 mesi in assenza di farmaco-terapia;
3. nei casi in cui HbA1c sia un marcatore inaffidabile, come criteri alternativi possono essere utilizzati la glicemia a digiuno  $< 126$  mg/dL o l'HbA1c  $< 6.5\%$  calcolata con CGM;
4. la valutazione di HbA1c per documentare la remissione deve essere eseguita non prima di 3 mesi dalla sospensione di qualsiasi farmaco-terapia anti-diabetica;
5. per confermare il mantenimento a lungo termine della remissione, devono essere effettuati test almeno una volta all'anno, insieme ai controlli raccomandati per lo *screening* delle complicanze del DM;
6. sono necessari ulteriori studi per determinare frequenza, durata ed effetti sul breve e lungo termine della remissione del DM2.

### Commento

Da tempo sosteniamo la necessità di un trattamento intensivo fin dall'esordio del DM2, in particolare nei soggetti giovani, per indurre la normalizzazione rapida dei parametri glicometabolici, indipendentemente dalla valutazione del rischio CV al momento della diagnosi. Il ricorso alla terapia sequenziale, ancora proposta nella maggior parte delle LG, appare poco efficace per normalizzare rapidamente l'alterazione metabolica e, soprattutto, le alterazioni fisiopatologiche alla base dell'insorgenza del DM2. Attendere il “fallimento” di una terapia (con l'innalzamento di HbA1c al di sopra dell'obiettivo terapeutico), infatti, consente



probabilmente il consolidamento delle alterazioni fisiopatologiche.

A fianco dell'indispensabile modifica dello stile di vita, dell'attenta scelta della miglior terapia con il minor rischio di effetti avversi sul singolo individuo e della chirurgia bariatrica quando necessaria, l'impiego di farmaci sempre più efficaci sulle alterazioni fisiopatologiche e in grado di ripristinare i normali meccanismi di controllo dell'omeostasi glicemica, appare una reale prospettiva di cura (e non solo di controllo) per la patologia DM2. Gli studi con SGLT-2i e GLP-1 RA nelle popolazioni non diabetiche segnalano il mancato/ritardato sviluppo di DM in soggetti ad alto rischio, anche dopo la sospensione del farmaco impiegato.

Non è ancora stabilito se può persistere un effetto a medio-lungo termine sulla remissione della patologia diabetica e se, una volta ottenuta la remissione biochimica del DM, sia giustificata la sospensione dei farmaci dotati, anche nei non diabetici, di alta protezione CV. Non è inoltre stabilito se la remissione biochimica, valutata con HbA1c e glicemia, possa essere l'unico obiettivo da tenere in considerazione in un paziente che conserverebbe comunque gli altri FR cardio-nefro-vascolari.

### Bibliografia

- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes — 2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1: S15](#).
- AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
- American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes — 2019. *Diabetes Care* [2019, 42 suppl 1: S165](#).
- Buzzetti R, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel. *Diabetes* [2020, 69: 2037](#).
- Riddle MC, et al. Consensus Report. Definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, DOI: 10.1210/clinem/dgab585](#).

## 2. OBIETTIVI TERAPEUTICI NEI DIVERSI QUADRI CLINICI

Gli **obiettivi terapeutici devono essere personalizzati** sulla base di (1-5):

- aspettativa di vita,
- durata di malattia,
- presenza/assenza di complicanze micro- e macro-vascolari,
- fattori di rischio cardio-vascolari (CV),
- comorbilità,
- rischio di ipoglicemia,
- terapia in atto,
- stato psicologico del paziente.

### HbA1c

Evidenze provenienti da studi clinici randomizzati dimostrano come un accurato controllo glicemico sia efficace nel ridurre le complicanze croniche macro- e micro-vascolari e la mortalità del DM2, suggerendo nei pazienti in terapia con farmaci potenzialmente causa di ipoglicemia il raggiungimento e il mantenimento di valori di HbA1c < 58 mmol/mol (7.5%). Obiettivi più stringenti (HbA1c < 48 mmol/mol o 6.5%), pur riducendo il rischio di complicanze micro-vascolari (rimane incerto l'effetto favorevole su quelle macro-vascolari o sulla mortalità complessiva), hanno, invece, in questi pazienti un rapporto rischio-beneficio sfavorevole, a causa del maggiore rischio di ipoglicemie severe.

Il raggiungimento di obiettivi più ambiziosi non sembra raccomandabile nei pazienti trattati con farmaci in grado di indurre ipoglicemia (1,2), ma già la versione 2018 degli Standard Italiani (1) indicava un obiettivo di HbA1c < 48 mmol/mol (6.5%) per il DM2, purché tale livello fosse raggiungibile con farmaci a basso rischio di ipoglicemia. Le attuali LG della SID e dell'AMD (2) per il DM2 raccomandano nei pazienti trattati con farmaci:

- **associati a ipoglicemia: un obiettivo di HbA1c tra 49 e 58 mmol/mol (6.6-7.5%)** (grado di raccomandazione forte con qualità delle prove bassa);
- **non associati ad ipoglicemia: un obiettivo di HbA1c < 53 mmol/mol (7%)** (grado di raccomandazione forte con qualità delle prove bassa) e **suggeriscono un obiettivo di HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%)** (grado di raccomandazione debole con qualità delle prove molto bassa).

Anche AACE (3) indica l'obiettivo ottimale di HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%) se è possibile ottenerlo in maniera sicura, suggerendo di mantenere un obiettivo più alto nei pazienti che utilizzano ancora farmaci a rischio di ipoglicemia.

### Glicemia

Obiettivi di glicemia: a digiuno 80-130 mg/dL e post-prandiale (tra 1 e 2 ore dall'inizio del pasto) < 160 mg/dL (1).

Nel caso si pongano obiettivi di HbA1c < 6.5%, tali obiettivi diventano maggiormente ambiziosi: glicemia a digiuno < 110 mg/dL e post-prandiale (1-2 ore dall'inizio del pasto) < 140 mg/dL (3).

Si suggerisce l'impiego di un **auto-monitoraggio glicemico strutturato (SMBG)**, con uno schema predefinito sulla tempistica delle glicemie capillari da eseguire (2), inserito in un programma di educazione terapeutica strutturata, personalizzato in base alle caratteristiche del paziente, al fine di garantire un efficace controllo glicemico (3):

- maggiore nei soggetti insulino-trattati e in gravidanza;
- minore in quelli trattati con ipoglicemizanti orali che possono causare ipoglicemie;
- minima nei pazienti trattati con farmaci che non possono causare ipoglicemia o in sola terapia nutrizionale.

Il **monitoraggio glicemico continuo** (CGM) è diventato sempre più disponibile per i pazienti con DM2 (vedi [cap 10.2](#)). È da considerarsi un ulteriore strumento per migliorare il compenso e la variabilità glicemica, sia da parte del medico che del paziente stesso (1-3). Il CGM nelle LG AACE è fortemente raccomandato, se disponibile, per aiutare il paziente a centrare gli obiettivi in sicurezza (3).

**Obiettivi glicemici negli adulti ricoverati** (al di fuori della gravidanza): vedi [cap 8](#).

**Obiettivi glicemici nelle gravide ambulatoriali:** vedi [cap 9.2](#).

Tabella 1 Cura integrata del DM2		
Parametro	Obiettivi	Riferimenti bibliografici
<b>Metabolismo glucidico</b>		
HbA1c	Individualizzare in base a età, comorbidità, durata di malattia e terapia; in generale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 6.5% (48 mmol/mol) nella maggior parte dei casi, in assenza di rischio ipoglicemico;</li> <li>• 6.6-7.5% in presenza di farmaci che espongono a rischio ipoglicemico</li> </ul>	2,3
Glicemia a digiuno	< 110 mg/dL (6.1 mmol/L) se <i>target</i> HbA1c ≤ 6.5%	3
Glicemia post-prandiale a 2-h	< 140 mg/dL (7.8 mmol/L) se <i>target</i> HbA1c ≤ 6.5%	
Paziente ricoverato con iperglicemia	140-180 mg/dL (7.8-10 mmol/L)	6
Glicemia in gravidanza:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a digiuno ≤ 90 mg/dL</li> <li>• un'ora dopo i pasti ≤ 130 mg/dL</li> <li>• due ore dopo i pasti ≤ 120 mg/dL</li> </ul>	1
<b>Pressione arteriosa</b>		
Individualizzare in base a età, comorbidità, durata di malattia; obiettivi generali		
Sistolica	~ 130 mm Hg	3
Diastolica	~ 80 mm Hg	
<b>Peso</b>		
Calo ponderale	Evitare l'incremento ponderale e ridurre il peso di almeno 5-10%	3
<b>Lipidi</b> (vedi tabella successiva)		

### Obiettivi pressori

AACE raccomanda (3) che il controllo pressorio sia individualizzato, ma considera una PA < 130/80 mm/Hg come un obiettivo appropriato per la maggior parte dei pazienti. Obiettivi meno rigorosi possono essere presi in considerazione per i pazienti fragili con comorbidità, mentre per alcuni pazienti ad alto rischio di *ictus* deve essere considerato un obiettivo più ambizioso (p.e. < 120/80 mm Hg) se può essere raggiunto in sicurezza senza effetti negativi dei farmaci.

### BMI

Le modifiche dello stile di vita (controllo ponderale, attività fisica, sonno adeguato, sospensione del fumo) rivestono un ruolo fondamentale. Il controllo ponderale ha importanza fondamentale, stimolando i pazienti in sovrappeso od obesi a ridurre il peso di almeno il 5–10%, con *counseling* nutrizionale strutturato, al momento della prima visita (3).

### Obiettivi lipidici (tabella 2)

I pazienti con diabete sono classificati come a rischio CV alto, molto alto o estremo (3,5). Nelle tre categorie, AACE (3) raccomanda, rispettivamente, obiettivi di:

- colesterolo-LDL < 100 mg/dL, < 70 mg/dL e < 55 mg/dL;
- colesterolo non-HDL < 130 mg/dL, < 100 mg/dL e < 80 mg/dL;
- apo-B < 90 mg/dL, < 80 mg/dL e < 70 mg/dL;
- in tutte le categorie l'obiettivo di trigliceridi è < 150 mg/dL.

Raccomandazioni analoghe sono fornite dalle LG ESC/EASD (5).

Tabella 2 Obiettivi di LDL-colesterolo (mg/dL) secondo AACE (3)	
Categoria di rischio	Obiettivi
<b>Estremo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia aterosclerotica CV (ASCVD) progressiva, inclusa angina instabile in pazienti dopo aver raggiunto LDL-colesterolo &lt; 70 mg/dL</li> <li>• Malattia CV clinica accertata in pazienti con DM, insufficienza renale cronica (IRC) grado 3-4 o ipercolesterolemia familiare eterozigote</li> <li>• Storia di ASCVD prematura (M &lt; 55 anni, F &lt; 65 anni)</li> </ul>	< 55
<b>Molto alto</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricovero accertato o recente per sindrome coronarica acuta, malattia coronarica, carotidea o vascolare periferica</li> <li>• Diabete o IRC grado 3-4 con uno o più fattori di rischio</li> <li>• Ipercolesterolemia familiare eterozigote</li> </ul>	< 70
<b>Alto</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabete o IRC grado 3-4 senza altri fattori di rischio</li> <li>• ≥ 2 fattori di rischio e rischio a 10 anni &gt; 10%</li> </ul>	< 100

**NB:** In questo capitolo sono stati trattati gli obiettivi glicemici, pressori e lipidici, ma la nuova frontiera diabetologica non è più solamente il *treat-to-target* ma è diventata il *treat-to-prevent*. **obiettivo da raggiungere è pertanto l'utilizzo di farmaci con effetto di cardio- e nefro-protezione** (vedi capitoli successivi).

### Bibliografia

1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma. [26 luglio 2021](#).
3. Garber AJ, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract* [2020, 26: 107](#).
4. 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, 61: 2461](#).
5. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for Diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* [2020, 41: 255](#).
6. Dhatariya K, et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. *Diabet Med* [2012, 29: 420](#).

### 3. ALGORITMI TERAPEUTICI

#### 3.1. Prediabete

##### **Cosa s'intende per pre-diabete**

Una condizione di aumentato rischio di sviluppare il diabete, caratterizzata da un aumento del rischio CV e diagnosticata sulla base di una o più delle seguenti alterazioni:

- alterata glicemia a digiuno (tra 101 e 125 mg/dL);
- ridotta tolleranza ai carboidrati (glicemia dopo carico orale di glucosio – OGTT – tra 141 e 200 mg/dL);
- HbA1c tra 5.7 e 6.4%.

##### **Chi va sottoposto a *screening* per pre-diabete**

I soggetti a rischio di diabete:

- età > 45 anni;
- sedentarietà;
- familiare di 1° grado affetto da DM2;
- BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>;
- donne con pregresso diabete gestazionale (GDM);
- presenza di ipertensione, dislipidemia, vasculopatia periferica;
- anamnesi positiva per malattia CV (infarto miocardico – IMA – o *ictus*);
- diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico (PCOS);
- terapia con steroidi.

##### **Come fare lo *screening***

Glicemia a digiuno, HbA1c, OGTT.

##### **Ogni quanto è necessario ripetere lo *screening***

- Se è risultato negativo per pre-diabete: ogni tre anni.
- Con diagnosi di pre-diabete o alto rischio di sviluppare il DM (presenza di più FR anche con primo *screening* negativo): annualmente.
- Nel caso di modifiche del quadro clinico (episodio CV, GDM, ecc): al momento dell'episodio e poi annualmente.

##### **Come gestire il paziente con pre-diabete**

Il paziente è ad alto rischio di malattie CV e va gestito controllando tutti i fattori che favoriscono lo sviluppo di DM (sovrappeso/obesità, sedentarietà) e/o di malattie CV (ipertensione, dislipidemia).

**Terapia comportamentale:** la modifica dello stile di vita è efficace nella riduzione del rischio di sviluppare il DM ed è la base di qualsiasi strategia terapeutica. Una perdita di peso del 7%, stabile nel tempo, è associata a riduzione del rischio di DM; riduzioni maggiori comportano una riduzione ulteriore del rischio.

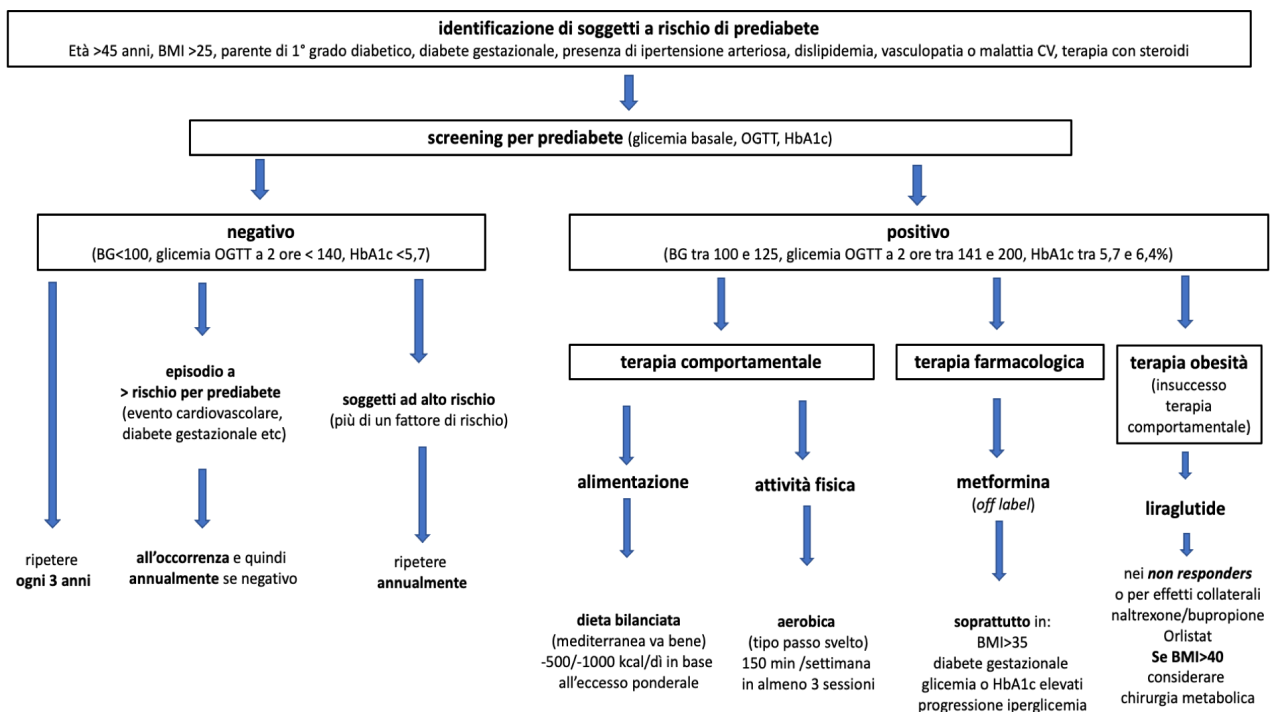
**Alimentazione:** non esiste una raccomandazione forte per uno specifico tipo di dieta, anche se la dieta mediterranea, ricca di legumi, frutta e verdura, è considerata tra le migliori. Si consiglia di ridurre grassi e carboidrati, adattando la dieta alle abitudini ed esigenze del paziente. Si consiglia una riduzione dell'introito calorico di 500-1000 calorie/die, in base all'entità dell'eccesso ponderale.

**Attività fisica:** va scoraggiata la sedentarietà, perchè qualsiasi tipo di attività è associato a miglioramento dei parametri metabolici e pressori. Si ritiene utile un'attività di intensità lieve-moderata, assimilabile a una camminata a passo svelto, distribuita in almeno tre

sedute settimanali per un totale di 150 minuti/settimana. Da preferire l'attività aerobica, ma anche l'attività di potenza e di resistenza (fino a metà del totale dell'attività) ha effetti benefici. Anche in assenza di calo ponderale l'attività fisica riduce il rischio CV.

**Terapia farmacologica:** non esiste una terapia approvata per la cura del pre-diabete. La **metformina**, tuttavia, ha i dati di sicurezza ed efficacia più completi a lungo termine. Ne va considerato l'uso (sempre in aggiunta alle modifiche dello stile di vita) nei soggetti ad alto rischio: con precedente GDM, BMI > 35, progressione dell'iperglicemia. La metformina può essere considerata anche nei soggetti con difficoltà a eseguire attività fisica.

**Terapia dell'obesità:** va raccomandata la terapia farmacologica dell'obesità nei soggetti pre-diabetici obesi, che non sono riusciti a perdere peso nonostante le modifiche dello stile di vita. La **liraglutide** è il farmaco raccomandato nel soggetto obeso con pre-diabete, per la sua maggiore efficacia sulla perdita di peso e sulla riduzione del rischio di sviluppare il DM. Possono essere utilizzati anche naltrexone/bupropione o orlistat, soprattutto nei pazienti risultati intolleranti o non-responsivi a liraglutide. Nei soggetti con obesità grave (BMI > 40) considerare la chirurgia metabolica.



## Bibliografia

- AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
- ADA. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1: S34](#).
- 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](#).
- 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](#).
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care* [2019, 42: 601](#).

### 3.2. Diabete all'esordio

Il paziente affetto da DM2 presenta un aumento del rischio CV e renale e il compenso glicemico gioca un ruolo importante nello sviluppo delle complicanze, soprattutto microvascolari, che aumentano in modo proporzionale all'aumentare dei valori di HbA1c. La scelta del trattamento, tuttavia, non deve tener conto solo del compenso glicemico. I nuovi farmaci per la terapia del DM2 sono infatti caratterizzati, oltre all'assenza del rischio ipoglicemico, da effetti protettivi renali, CV e sullo scompenso cardiaco.

È importante la **fenotipizzazione** del paziente e la **stratificazione del rischio CV e renale**, valutando attentamente l'intero quadro clinico per identificare il farmaco con maggiori benefici nel singolo paziente, ispirandosi ai principi di seguito elencati.

#### Grado di scompenso glicemico alla diagnosi

L'entità dello scompenso determina l'intensità della terapia: maggiore il grado di scompenso, maggiore l'intensità di cura e il numero di farmaci ipoglicemizzanti utilizzato.

Per valori di HbA1c, impiegare:

- < 7.5%: un farmaco;
- 7.5-9%: associazione di due farmaci;
- 9%: associazione di tre farmaci (nel caso di paziente sintomatico per iperglicemia, iniziare insulina).

#### Impiego di insulina nel paziente diabetico all'esordio

L'uso di insulina è indicato in caso di scompenso grave: glicemia > 300 mg/dL e/o HbA1c > 10.0%.

L'insulina va utilizzata anche per HbA1c > 9% in presenza di uno o più dei seguenti segni/sintomi:

- poliuria, polidipsia;
- stato catabolico (perdita di peso);
- presenza di chetoni;
- evidente disidratazione;
- astenia, confusione mentale.

L'insulina andrà utilizzata fino al miglioramento delle condizioni cliniche e alla normalizzazione del compenso glicemico, per poi valutarne la possibile sospensione (tipicamente dopo almeno un mese) e l'inizio di terapie alternative.

#### Età alla diagnosi

Il compenso glicometabolico viene considerato soddisfacente per valori di HbA1c < 7%.

In **giovane** età si suggerisce un controllo più stringente (HbA1c < 6.5%) se è possibile ottenere questo risultato utilizzando farmaci che non inducano ipoglicemie. In questi pazienti, infatti, l'aspettativa di vita è di 40-50 anni e il rischio di sviluppare complicanze è elevato.

Nel paziente **anziano**, soprattutto se in condizioni cliniche scadute e con comorbidità, dobbiamo ispirarci a un principio conservativo, non centrato sulla prevenzione delle complicanze croniche ma sulla riduzione del rischio di complicanze acute, quali ipoglicemia, eventi vascolari acuti e coma. L'obiettivo deve essere più elevato (HbA1c < 8%), soprattutto per il paziente in trattamento con farmaci che possono indurre ipoglicemie, come l'insulina.

#### Comorbidità

La presenza di comorbidità, come l'età, contribuisce a sviluppare fragilità e influenza il grado di compenso desiderabile nel singolo paziente.

In assenza di comorbidità, sono indicati valori di HbA1c < 6.5%, mentre la presenza di altre patologie suggerisce valori di HbA1c più elevati (< 8%).

La presenza di comorbidità è la variabile che maggiormente condiziona la scelta del farmaco, secondo i principi elencati di seguito:

- **assenza di comorbidità:**
  - farmaco di prima linea: metformina;
  - seconda linea: gliflozine (SGLT-2in) o agonisti del GLP-1 (GLP-1 RA);
  - terza linea: pioglitazone, gliptine (DPP-4i), acarbosio o insulina;
- **presenza di elevato rischio CV** (età > 55 anni, ipertrofia ventricolare sinistra, stenosi periferica o coronarica > 50%):
  - prima linea: GLP-1 RA con provati effetti protettivi in prevenzione primaria;
  - seconda linea: gliflozine;
- **presenza di nefropatia** (filtrato glomerulare – GFR – 30-60 mL/min, albuminuria, soprattutto se > 300 mg/die):
  - prima linea: gliflozine;
  - seconda linea (in caso di intolleranza alle gliflozine o se GFR 15-30 mL/min): GLP-1 RA;
- **presenza di malattia CV** (storia di infarto, *ictus* ischemico, angina instabile con modificazioni ECG, ischemia miocardica da stress o rivascolarizzazione coronarica o periferica):
  - prima linea: gliflozine o GLP-1 RA, indipendentemente dal valore di HbA1c, con provati effetti protettivi in prevenzione secondaria, prediligendo quelli con maggiori effetti protettivi;
  - seconda linea: pioglitazone, DPP-4i, acarbosio;
- **presenza di scompenso cardiaco o fattori di rischio per scompenso cardiaco** (almeno 3 fra obesità, ipertensione, tabagismo, età > 55 anni):
  - prima linea gliflozine;
  - seconda linea: GLP-1 RA;
  - terza linea: DPP-4i, acarbosio o insulina.

La **metformina** rappresenta sempre il trattamento di prima scelta; eventuali altri farmaci ipoglicemizzanti vanno sempre aggiunti alla metformina, salvo in caso di intolleranza.

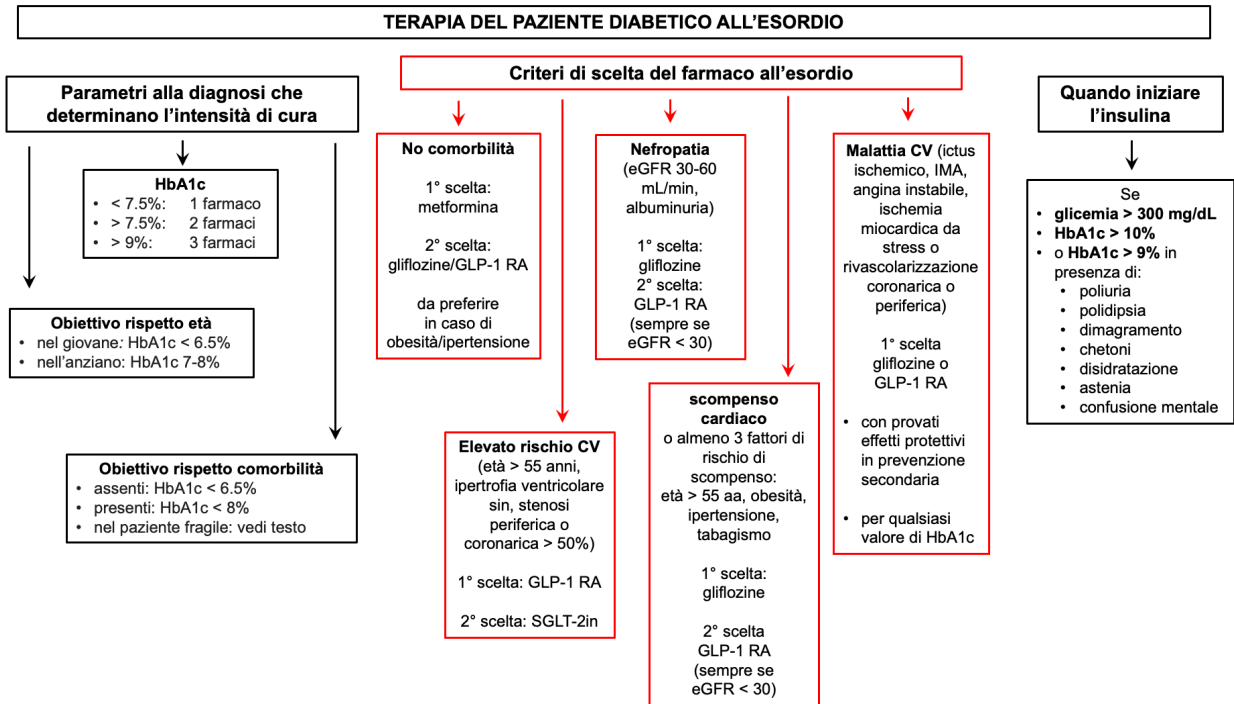
La **rimborsabilità** dei farmaci segue precise indicazioni specificate sul piano terapeutico di ogni singola classe, a cui si rimanda per le associazioni possibili.

La scelta delle **gliflozine** e dei **GLP-1 RA** deve essere effettuata sulla base delle evidenze disponibili per ogni singola molecola, in base alla presenza di complicanze o fattori di rischio.

**Sulfaniluree** di vecchia generazione (come la glibenclamide) e glinidi aumentano il rischio CV, possono indurre ipoglicemie, anche gravi, e determinano aumento del peso. Pertanto, ne va evitato l'utilizzo e si raccomanda l'impiego di prima scelta di farmaci con effetto protettivo sulle complicanze.

Gliclazide e, in misura minore, repaglinide potrebbero essere utilizzate quando i farmaci che non inducono ipoglicemia non possono essere impiegati, perché controindicati, non tollerati o non rimborsabili.





## Bibliografia

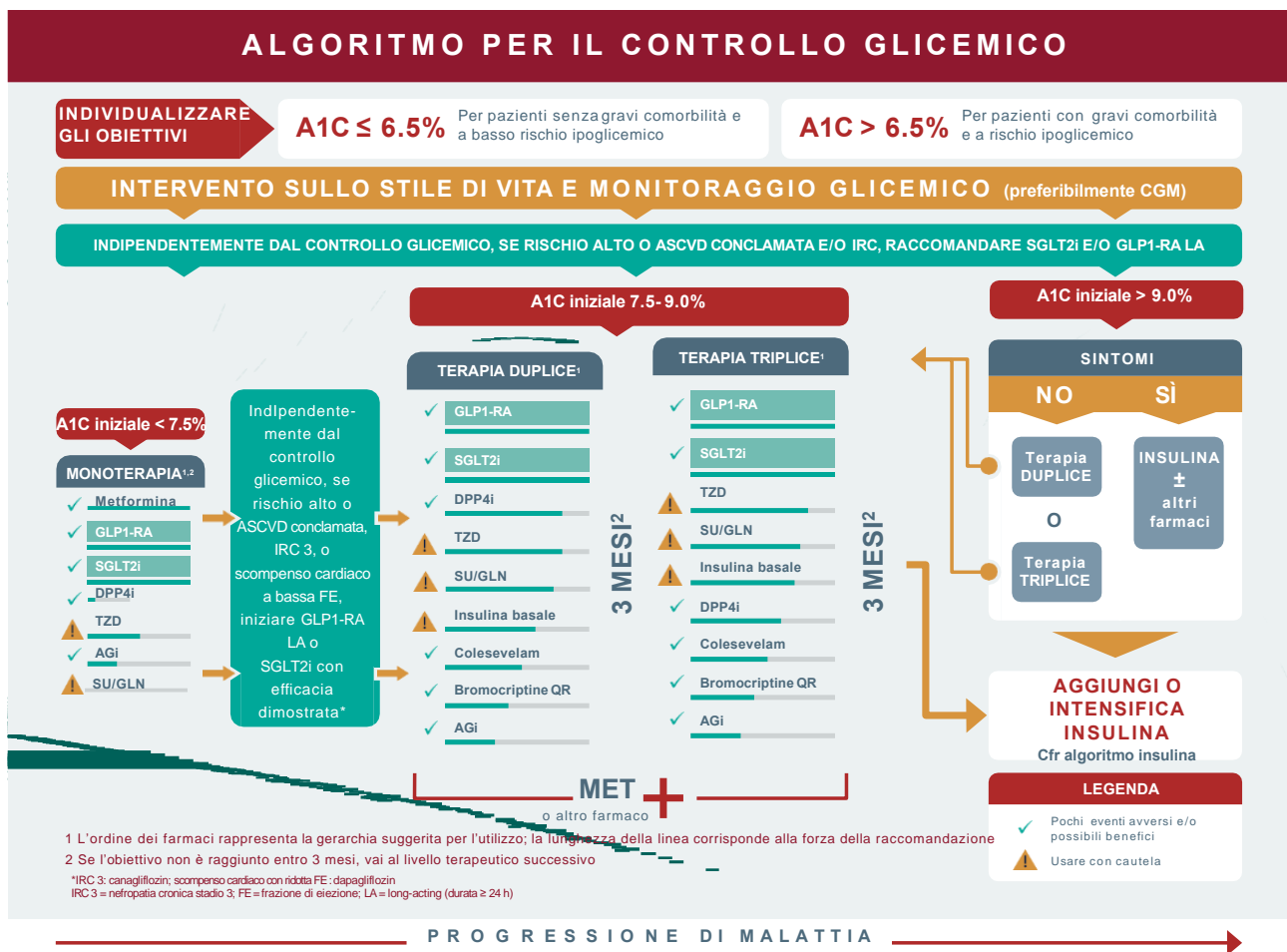
- American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1; S111](#).
- Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* [2020, 41: 255](#).
- Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma. [26 luglio 2021](#).
- Buse JB, et al. 2019 update to: 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* [2020, 63: 221](#).
- Garber AJ, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract* [2020, 26: 107](#).

### 3.3. Diabete (già noto) in fase di scompenso

Fino al 2015 le LG del DM hanno avuto una finalità di tipo “*Treat to Target*”, in cui il primo punto da considerare per importanza era l’HbA1c e quindi l’efficacia dei farmaci disponibili per ottenerne la riduzione.

Nel 2015, con i risultati dei primi studi di intervento su pazienti diabetici ad alto rischio CV, il criterio del “*Treat to Target*” comincia a evolversi fino a pervenire a quello nuovo del “*Treat to Benefit*”: il criterio di scelta prioritario nell’algoritmo diventa la presenza o meno di un evento CV maggiore (quindi con una finalità preventiva di ulteriori danni d’organo), cui si aggiungono nuovi elementi, che pongono il paziente al centro del sistema, quali l’aderenza terapeutica e le preferenze del paziente, configurandosi così un “*Treat to Care*”. La *Consensus ADA-EASD* del 2018 ratifica questa dinamica evolutiva.

Con le LG AACE del 2020, al criterio del *cut-off* di HbA1c (con obiettivi individualizzati — < 6.5% nei pazienti senza concomitante grave malattia e a basso rischio ipoglicemico e > 6.5% in quelli con concomitante grave malattia e significativo rischio di ipoglicemia — e *cut-off* di ingresso graduato — < 7.5% per le mono-terapie, con metformina di prima scelta, seguito da GLP1-RA e SGLT-2in, e > 7.5% e 9.0%, rispettivamente, per duplice e triplice terapia, con GLP1-RA e SGLT-2in di prima scelta) si aggiunge che la scelta di duplice e triplice terapia è indipendente dal controllo glicemico, se il paziente è ad alto rischio CV o con ASCVD o presenta nefropatia cronica stadio 3 o scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), casi in cui sono indicati GLP1-RA e SGLT-2in di provata efficacia, anche in combinazione (figura).



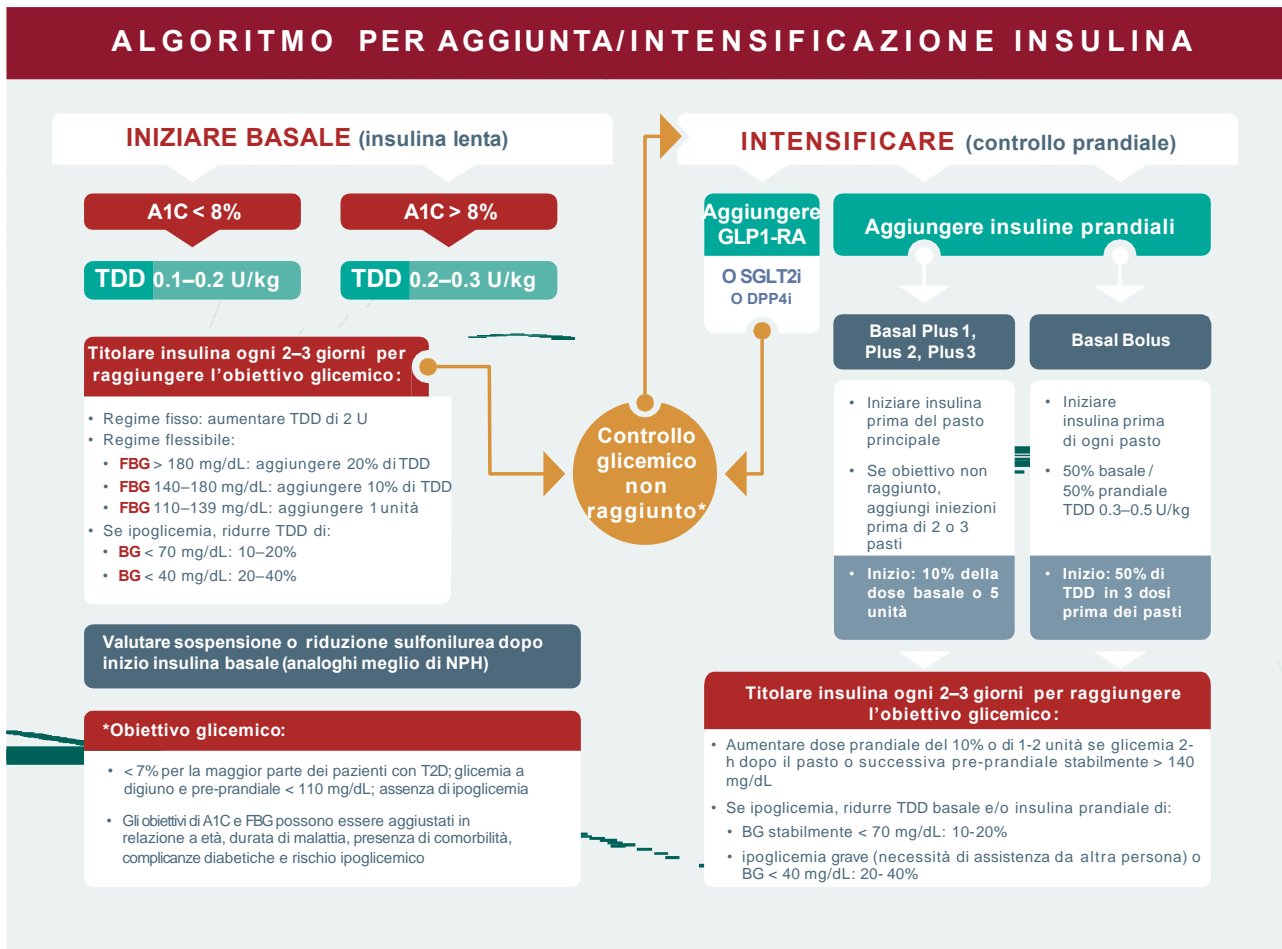
1 L'ordine dei farmaci rappresenta la gerarchia suggerita per l'utilizzo; la lunghezza della linea corrisponde alla forza della raccomandazione

2 Se l'obiettivo non è raggiunto entro 3 mesi, vai al livello terapeutico successivo

\*IRC 3: canagliflozin; scompenso cardiaco con ridotta FE: dapagliflozin

IRC 3 = nefropatia cronica stadio 3; FE = frazione di eiezione; LA = long-acting (durata ≥ 24 h)

PROGRESSIONE DI MALATTIA →



Controllo glicemico non raggiunto\*

Nel 2019 le LG ESC propongono una reale svolta nella storia degli algoritmi terapeutici del DM: GLP1-RA e SGLT-2in possono essere usati da subito, indipendentemente da HbA1c, sia nei pazienti con soli fattori di rischio (FR) CV che in quelli con precedente malattia CV accertata (con una preferenza per i GLP1-RA nella malattia aterosclerotica). Nel paziente *drug-naive*, GLP1-RA (liraglutide, semaglutide, dulaglutide) e SGLT-2in (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) possono essere utilizzati da subito in mono-terapia per ridurre gli eventi CV nei pazienti con ASCVD o a rischio CV alto/molto alto — con danno d'organo o FR multipli — (in alternativa alla metformina, inserita in classe IIa, livello C, con l'indicazione per i diabetici in sovrappeso senza malattia CV concomitante e a rischio CV moderato). Non si fa più riferimento a un valore precisato di HbA1c, ma se è al di sopra dell'obiettivo si procede con l'intensificazione della terapia aggiungendo altre classi di farmaci. La novità sostanziale delle LG ESC 2019 è, quindi, la raccomandazione di GLP-1 RA e SGLT-2in come terapia di prima linea nei pazienti con ASCVD o rischio alto/molto alto, sia *drug-naive* che già in terapia con metformina.

Le LG ADA 2021 ribadiscono l'approccio delle LG ESC 2019: l'indipendenza del regime terapeutico utilizzato per la riduzione della glicemia dai valori di HbA1c e dall'uso di metformina, i criteri di definizione dell'ASCVD e del rischio alto/molto alto (età > 55 anni, o stenosi coronarica, carotidea, arteriosa arti inferiori > 50%, o con ipertrofia ventricolare sinistra), prevedendo anche la combinazione di GLP-1 RA con SGLT-2in nel caso di necessità di intensificazione del trattamento. Viene specificata l'indicazione (e il beneficio atteso) per ogni molecola di queste due classi:

- liraglutide, semaglutide e canagliflozin per ridurre il rischio di eventi CV maggiori negli adulti con DM2 e ASCVD;

- dulaglutide per ridurre il rischio di eventi CV maggiori negli adulti con DM2 e ASCVD o FR multipli;
- empagliflozin per ridurre il rischio di morte CV negli adulti con DM2 e ASCVD;
- dapagliflozin per ridurre il rischio di ricovero per scompenso cardiaco negli adulti con DM2 e ASCVD o FR multipli.

Nell'ottobre 2020 la KDIGO ha inserito nel proprio algoritmo terapeutico gli SGLT-2in come terapia di prima linea per il paziente diabetico con nefropatia cronica (CKD), per l'azione di questa classe sui fenomeni precoci di danno renale (la regressione da macro- o micro-albuminuria, rispettivamente, a micro- o normo-albuminuria) e per l'effetto "reverse" per il danno cardiaco precoce (rigidità miocardica con iniziale disfunzione diastolica).

Attualmente l'avvio terapeutico con queste due classi è riservato ai pazienti con danno d'organo già avanzato (scompenso cardiaco, nefropatia cronica, rischio CV alto/molto alto, ecc), anche se, alla luce del loro effetto protettivo precoce, sarebbe razionale iniziare l'intervento nella fase iniziale del *continuum* cardio-renale dei pazienti diabetici, procedendo anche all'impiego precoce della combinazione delle due classi, che ha un effetto superiore già dimostrato su HbA1c, peso corporeo e pressione sistolica.

**Terapia di prima linea**  
(indipendente da HbA1c)

GLP-1 RA  
e/o (\*°§)  
SGLT-2in  
(con/senza metformina)

- \*usare in combinazione da subito se:
- danno precoce cardio-cerebro-vascolare e renale
  - familiarità per eventi precoci cardio-cerebro-renali
  - obesità non responsiva ad altre terapie
- °GLP-1 RA come monoterapia se:
- obesità (non responsiva ad altre terapie) + insulino-resistenza + ritenzione idro-salina
  - cerebro-vasculopatia ischemica
  - cardiopatia ischemica e pregresso *ictus* o infarto o familiarità per *ictus*/IMA
  - dislipidemia/ipertensione/NASH
- §SGLT-2in come monoterapia se:
- microalbuminuria
  - disfunzione diastolica con *stiffness* miocardica

**Terapia di seconda linea:**  
se HbA1c > 7% aggiungere

- Metformina (se GFR > 30)
- DPP-4in (con SGLT-2in)
- Pioglitazone (specie se NASH, controindicato con K vescicale)
- Sulfaniluree (se PPG > 180; privilegiare gliclazide RP)
- Insulina basale
- Insulina basale

**Terapia di terza linea:**  
se HbA1c > 8% aggiungere

- Pioglitazone
- Sulfaniluree/glinidi
- Insulina basale (privilegiando quelle a emivita di 24-36 h)
- Insulina *basal-plus* o *basal-bolus*

**NB**

Ogni *step* terapeutico va disegnato su esigenze e profilo individuale del paziente, nell'osservanza dei criteri di rimborsabilità SSN. Implementare i farmaci orali in caso di insulino-resistenza, dosaggi elevati insulina, aumento di peso insulino-indotto (eccezione pioglitazone), specie se con ritenzione idro-salina.



## Bibliografia

- Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med [2015, 373: 2117](#).
- Cherney DZI, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol [2017, 5: 610](#).
- AACE. AACE comprehensive type 2 diabetes algorithm. [2020](#).
- Cosentino F, et al. The 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J [2020, 41: 255](#).
- KDIGO. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int [2020, 98: S1](#).
- ADA. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care [2021, 44 suppl 1: S111](#).

### 3.4. Complicanze acute del diabete

#### 3.4.1. Cheto-acidosi

##### **Epidemiologia e clinica**

La chetoacidosi diabetica (DKA) è la complicanza metabolica acuta più grave del diabete e costituisce una grave emergenza medica, con mortalità dello 0.65–3.3%. Un tempo era considerata tipica del DM1, ma ora è segnalata anche nei pazienti con DM2, con incidenza, rispettivamente di 4.6–8.0 e 0.5/1000 pazienti/anno. Circa un terzo dei ricoveri per DKA coinvolge pazienti con DM2 (1,2).

Segni e sintomi:

- polidipsia, poliuria, disidratazione;
- nausea, vomito, dolore addominale;
- respiro di Kussmaul, febbre, eventuali segni di condizioni precipitanti (*stress*, infezioni intercorrenti, chirurgia maggiore).

La DKA richiede una rapida diagnosi e un trattamento tempestivo (3,4).

##### **Diagnosi**

I **criteri biochimici** per la diagnosi di DKA sono:

- iperglicemia (> 300 mg/dL);
- acidosi metabolica (pH < 7.3 e bicarbonati < 15 mEq/L), definita (5):
  - moderata per pH 7.1÷7.2 e bicarbonati 5÷10 mEq/L;
  - severa per pH < 7.1 e bicarbonati < 5 mEq/L;
- chetonemia e chetonuria;
- $\beta$ -OH-butirrato plasmatico  $\geq 3$  mmol/L.

**Esame obiettivo:** valutare idratazione, temperatura, ventilazione, pressione arteriosa e frequenza cardiaca.

**Esami strumentali:** l'ECG può evidenziare segni di infarto miocardico (spesso silente nei diabetici), o più frequentemente ipo o iperpotassiemia.

**Esami ematochimici:** glicemia, elettroliti (sodio, potassio, cloro, magnesio, calcio e fosfati), azotemia, creatinemia ed emocromo.

**Emogasanalisi** venosa o arteriosa (6): pH, bicarbonati,  $pO_2$ ,  $pCO_2$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ , eccesso di basi.

**Esame urine:** marcata glicosuria e chetonuria. L'esame colturale delle urine è necessario per evidenziare eventuali infezioni.

<b>Trattamento</b>		
<b>Tempistica</b>	<b>Che fare</b>	<b>Come fare</b>
Entro 60 minuti	Confermare diagnosi	Presenza dei 3 criteri biochimici (iperglicemia, acidosi, chetosi).
	Eeguire esami ematici	$Na^+$ , $K^+$ , $Cl^-$ , creatinina (+ eGFR), azotemia, glicemia, $HCO_3^-$ , lattati, <i>anion gap</i> .
	Eeguire	ECG, Rx torace, emocolture + urinocoltura.
	Valutare presenza di fattori precipitanti	Infezione/sepsi, cachessia, terapia steroidea, alcool, riduzione dosaggio/mancata assunzione di insulina.
	Valutare	<i>Glasgow Coma Scale</i> , <i>Early Warning Score</i> (EWS).
	Monitoraggio continuo	Parametri vitali.

	Somministrare 1000 mL di fisiologica 0.9%	A tutti in 60 min. Se <i>shock</i> (PAS < 90 mm Hg e/o DKA severa) 500 mL in 15 min, poi ulteriori 500 ml se PAS ancora < 100 mm Hg (considerare possibile presenza di sepsi/scompenso cardiaco).
	Impostare pompa per infusione insulinica ev	50 UI di lispro R in 49.5 mL di fisiologica 0.9% (= 1 UI/mL), infondere 0.1 UI/kg/h (max 15 mL/h come dose iniziale).
	Correzione kaliemia venosa	Se > 5.5 mmol/L → nessuna correzione. Se 3.5-5.5 mmol/L → 40 mmol/L. Se < 3.5 mmol/L → > 40 mmol/L, avvisare rianimatore.
Da 60 minuti a 6 ore	Valutare ogni ora	Glicemia capillare, chetonemia, bilancio idrico, EWS.
	Somministrare ev fisiologica ± KCl	Nelle prime 4 ore 500 mL/h. Dalla 4° alla 6° ora 250 mL/h.
	Quando glicemia capillare < 250 mg/dL, somministrare glucosata 10% in parallelo alla fisiologica	125 mL/h.
	Rivalutare	Parametri vitali (frequenza cardiaca e respiratoria, diuresi) e bilancio idrico, auscultazione del torace.
	Valutare se con il trattamento impostato viene raggiunto l'obiettivo, altrimenti aumentare velocità di infusione della pompa insulinica di 1-2 mL/h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ glicemia capillare &gt; 50 mg/dL/h</li> <li>• ↓ chetonemia &gt; 0.5 mmol/L/h</li> <li>• ↑ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> &gt; 3 mmol/L/h</li> </ul>
Da 6 ore a 12 ore	Valutare ogni ora	Parametri vitali, glicemia capillare, chetonemia, bilancio idrico.
	Somministrare ev	Fisiologica ± KCl 125 mL/h.
Oltre le 12 ore	Se DKA risolta	Il paziente riesce a mangiare e bere? <ul style="list-style-type: none"> <li>• sì: <i>switch</i> da pompa insulinica a terapia insulinica sc;</li> <li>• no (es. sepsi): prosegue con pompa insulinica ev.</li> </ul>

### **SGLT-2in e DKA (7)**

Sospettare sempre la DKA in pazienti in trattamento con SGLT-2in.

**Fattori associati:** diabete auto-immune, terapia insulinica intensiva, riduzione della dose di insulina, riduzione dell'apporto di carboidrati, consumo di alcool, infezioni, interventi chirurgici, esercizio fisico intenso.

**Presentazione clinica (8):**

- glicemia spesso normale/moderatamente aumentata per via della glicosuria;
- potassio spesso ridotto/normale, e non aumentato, perché il K<sup>+</sup>, espulso dalle cellule attraverso la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi, viene eliminato con la diuresi osmotica, esaltata dalla glicosuria SGLT-2in-indotta;
- l'attività di SGLT-2in sul tubulo prossimale può bloccare anche quella del cotrasportatore Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, coinvolto nel riassorbimento del bicarbonato. I livelli di bicarbonato sono spesso più bassi che nella cheto-acidosi classica;
- acidosi più severa.

**Terapia:**

- iniziare con una dose più bassa di insulina ev (es. 0.05 U/kg);
- somministrare liquidi in base ai livelli di glucosio e potassio.

**Bibliografia**

1. Dave J, et al. Evaluation of admissions and management of diabetic ketoacidosis in a large teaching hospital. *Pract Diabetes Int* [2004, 21: 149](#).
2. Wang ZH, et al. Ketoacidosis occurs in both type 1 and type 2 diabetes. A population-based study from Northern Sweden. *Diabet Med* [2008, 25: 867](#).
3. Fayfman M, et al. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am* [2017, 101: 587](#).
4. Lapolla A, et al. Diabetic ketoacidosis: a consensus statement of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), Italian Society of Endocrinology and Pediatric Diabetology (SIEDP). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2020, 30: 1633](#).
5. Wolfsdorf JI, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* [2018, 19: 155](#).
6. Ma OJ, et al. Arterial blood gas results rarely influence emergency physician management of patients with suspected diabetic ketoacidosis. *Acad Emerg Med* [2003, 10: 836](#).
7. Filippas-Ntekouan S, et al. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med* [2018, 130: 72](#).
8. Dizon S, et al. Insights into the recognition and management of SGLT2-inhibitor-associated ketoacidosis: it's not just euglycemic diabetic ketoacidosis. *Can J Diabetes* [2017, 41: 499](#).



### 3.4.2. Sindrome iperosmolare

È un'emergenza metabolica, caratterizzata da iperglicemia grave ( $> 600$  mg/dL), iperosmolarità plasmatica ( $> 350$  mOsm/L) e disidratazione, senza chetonemia/chetonuria significative. È più comune tra gli anziani con DM2 e in corso di *stress* fisico e raramente si presenta alla diagnosi di diabete. Può condurre al coma e presenta un tasso di mortalità stimato fino al 20%.

Le concentrazioni di insulina presenti nella maggior parte dei pazienti con DM2 sono adeguate a evitare la chetogenesi (per inibizione della lipolisi del tessuto adiposo), perciò sopportano usualmente un lungo periodo di disidratazione osmotica prima dell'esordio dei sintomi.

Il coma può essere preceduto dai seguenti **sintomi prodromici**: minzione frequente, astenia, nausea, vomito, alterazione progressiva dello stato mentale con riduzione delle capacità psichiche, convulsioni (1,2).

<b>Tabella 1 Diagnosi</b>	
<b>Criteri diagnostici</b>	Glicemia $> 600$ mg/dL Osmolarità plasmatica $> 320$ mOsm/kg pH $> 7.30$ Bicarbonati $> 15$ mmol/L Chetonemia $< 3$ mmol/L o chetonuria assente
<b>Fattori precipitanti</b>	Infezioni acute Scarso apporto di liquidi (anziani allettati o soli) Non aderenza alla terapia ipoglicemizzante Eventi CV acuti Pancreatite acuta Interventi chirurgici Farmaci (steroidi, diuretici, psicofarmaci, chemioterapici, ...)
<b>Sintomi e segni clinici</b>	Nausea Vomito Astenia Minzione frequente Alterazione dello stato di coscienza Convulsioni Coma Morte
<b>Esami ematochimici da richiedere</b>	Glicemia Osmolarità plasmatica Azotemia Creatininemia Emocromo completo con formula Sodio, potassio, cloro Emogasanalisi Esame urine
<b>Esami strumentali da richiedere</b>	ECG Rx torace Altri esami (in base al sospetto clinico, per ricercare condizioni scatenanti e comorbidità associate)

**Cosa fare:** il paziente va sottoposto a controllo e mantenimento della pervietà delle vie aeree, della ventilazione e della circolazione, valutazione dello stato di coscienza, dei parametri vitali (PA, frequenza, saturazione O<sub>2</sub>), misurazione della glicemia capillare immediata e monitoraggio della diuresi.

La **terapia** è volta a ripristinare un'adeguata idratazione, alla reintegrazione della potassiemia, alla riduzione della glicemia, alla normalizzazione dell'osmolarità plasmatica e al trattamento delle comorbidità associate. È necessario un attento monitoraggio dei parametri clinici ed ematochimici suddetti e la ricerca di eventuali condizioni scatenanti (3,4) (tab 2).

<b>Tabella 2 Terapia</b>	
<b>Parametro da correggere</b>	<b>Come fare</b>
<b>Idratazione</b> (la corretta idratazione riduce la glicemia di 50-90 mg/dL/ora)	<p>Soluzione fisiologica 0.9% 500-1000 mL nella prima ora in accesso venoso di grosso calibro:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cautela negli anziani, in gravidanza, in presenza di insufficienza cardiaca o renale;</li> <li>• se <i>shock</i> ipovolemico aumentare la velocità di infusione iniziale (500 mL in 15').</li> </ul> <p>Calcolare la sodiemia corretta con la formula:  <math>Na^+ \text{ corretto} = Na^+ \text{ misurato (mEq/L)} + [(glicemia \text{ (mg/dL)} - 100)/100]</math>.            Se l'osmolarità non si riduce, sostituire la fisiologica con soluzione ipotonica allo 0.45 %.</p>
<b>Potassiemia</b>	<p>Supplementi di KCl nella soluzione fisiologica 0.9%:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• paziente anurico: no;</li> <li>• potassiemia &gt; 5.5 mEq/L: no;</li> <li>• potassiemia 3.5-5.5 mEq/L: 20-40 mEq/L;</li> <li>• potassiemia &lt; 3.5 mEq/L: 40 mEq/L.</li> </ul> <p>N.B: se velocità infusione K+ &gt; 20 mEq/L è indicato monitoraggio cardiaco.</p>
<b>Iperglicemia</b>	<p>Diluire 50 UI di insulina in 50 cc di soluzione fisiologica 0.9 % (= 1 UI/mL).</p> <p>Utilizzare insulina umana rapida (Actrapid, Humulin R, Insuman R) o analogo rapido (Fiasp, Novorapid, Apidra, Humalog 100); Apidra non va mai usata in glucosata o Ringer; non usare Humalog 200.</p> <p>Non somministrare insulina se potassiemia &lt; 3 mEq/L (l'insulina può peggiorare l'ipokaliemia e scatenare aritmie).</p> <p>Somministrare insulina ev 0.1 U/kg/h in doppia via in pompa-siringa: dose di partenza max 15 mL/h.</p> <p>Somministrare insulina in qualsiasi momento se una corretta idratazione non permette la riduzione della glicemia intorno a 50-90 mg/dL/h:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• se velocità di riduzione glicemica &gt; 100 mg/dL/h, ridurre l'insulina a 0.05 U/kg/h;</li> <li>• quando la glicemia scende intorno a 250 mg/dL e il paziente non si alimenta, sostituire NaCl 0.9% con glucosata 5%; continuare infusione di insulina riducendone il dosaggio, se necessario e continuare infusione di KCl se necessario.</li> </ul>

<b>Tabella 3</b> <b>Monitoraggio clinico-ematochimico:</b> registrare i dati riportando attentamente quantità di insulina, di liquidi e di potassio somministrati	
<b>Ogni ora</b>	Glicemia capillare Bilancio idrico (ingressi/uscite) Monitoraggio parametri vitali
<b>Dopo 2 ore, poi ogni 4 ore</b>	Creatininemia Glicemia Elettroliti sierici Bicarbonati e pH Osmolarità
<b>Dopo 12 ore</b>	Rivalutare assetto cardio-vascolare e volemia, monitorando osmolarità fino a stabilizzazione
<b>Eventuali altri accertamenti</b> sulla base del quadro clinico (ECG, Rx torace, TC cerebrale, emocoltura, $\beta$ hCG, ...)	

Considerare il paziente **in uscita dal protocollo infusione** e dal trattamento dell'emergenza se:

- osmolarità normale;
- ripresa di alimentazione normale.

Iniziare quindi a somministrare insulina rapida sc, mantenendo l'infusione di insulina ev per altre 1-2 ore dopo la prima somministrazione di insulina sc; se necessario, continuare l'infusione di liquidi.

Non sospendere l'insulina basale già utilizzata dal paziente (mantenerne la dose) o iniziarla alla ripresa dell'alimentazione, alla dose di 0.3 UI/kg.

Trattare eventuali fattori precipitanti.

Attivare una valutazione diabetologica precoce.

### Bibliografia

1. Hirsch IB, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: UpToDate [2019](#).
2. Karslioglu F, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. BMJ [2019, 365: 11114](#).
3. Forte E, et al. Il trattamento della chetoacidosi (DKA) e dell'iperglicemia con iperosmolarità (HHS) nel setting dell'emergenza: proposta di un protocollo operativo. J AMD [2021, 24: 54](#).
4. Consensus AMD-ANMCO-ANMDO-SIC-SIMEU-FIMEUC. I percorsi assistenziali ospedale-territorio. J AMD [2014, 17: 159](#).

### 3.4.2. Acidosi lattica

L'acidosi lattica è la forma più frequente di acidosi metabolica e ha elevata mortalità (60% in terapia intensiva per effetti CV ed emodinamici). È dovuta ad aumento di produzione o difetto di *clearance* dell'acido lattico (1-3), con *gap* anionico (AG) aumentato (per accumulo di anioni — lattati). Il DM rappresenta un fattore di rischio per acidosi lattica.

#### Eziopatogenesi

Esistono due tipi di acidosi lattica:

- **tipo "A", anaerobica**, associata a ipossiemia o ipoperfusione, per esempio:
  - **inadeguato apporto di O<sub>2</sub>**: arresto cardiaco, *shock*, edema polmonare, ipossiemia, ischemia regionale (es mesenterica o di un arto), intossicazione da CO;
  - **eccessiva domanda di O<sub>2</sub>**: convulsioni (grande male), crisi asmatiche gravi, brividi ipotermici;
- **tipo "B", aerobica**, in assenza di ipossia, legata a:
  - **aumentata produzione** di acido lattico per eccessivo disaccoppiamento della catena respiratoria dell'ATP, causata da intossicazione alcolica o da alcuni farmaci (biguanidi — fenformina e metformina —, salicilati, linezolid, anti-retrovirali);
  - **ridotta rimozione** dell'acido lattico: insufficienza epatica (acuta e cronica).

#### Fattori di rischio

La **metformina** normalmente non determina acidosi lattica, a meno che non si accumuli in presenza di GFR ridotto o di tutte le altre condizioni che possono determinare acidosi lattica indipendentemente dall'uso di biguanidi: ipovolemia, ipossia tissutale, infezioni, assunzione di alcool e insufficienza epatica.

#### Diagnosi (tabella)

Gli esami indispensabili per la diagnosi sono:

- **emogasanalisi con lattati**: pH < 7.34, lattato > 45-54 mg/dL (5-6 mmol/L) (v.n. < 2 mmol/L, 2-5 mmol/L = iperlattatemia);
- **elettroliti sierici**;
- **calcolo del *gap* anionico**:  $AG = [Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ . Valore normale  $12 \pm 2$  mmol/L. NB: correggere AG per albumina (+ 2.5 per ogni 1 g/dL di riduzione albumina < 4 g/dL);
- **calcolo del *delta gap*** ( $\Delta-\Delta$ , cioè la differenza tra AG del paziente e AG normale):  $\Delta-\Delta = (AG \text{ attuale} - AG \text{ normale}) - (HCO_3^- \text{ normale} - HCO_3^- \text{ attuale})$ . Questo valore stima l'entità del carico acido e/o la presenza di disordini associati. Nell'acidosi lattica  $\Delta-\Delta$  è tra -5 e +5; se > 5, identifica una concomitante alcalosi metabolica.

Inquadramento diagnostico acidosi lattica		
Esami da richiedere	Valore normale	Acidosi lattica
Emogasanalisi (pH)	7.40 ± 0.05	< 7.34 (acidosi severa se < 7.1)
Lattati	< 2 mmol/L	> 5 mmol/L
<i>Gap</i> anionico	12 ± 2 mmol/L	> 14 mmol/L
Delta <i>gap</i>		tra -5 e +5 (se > 5, identifica alcalosi metabolica concomitante)

#### Terapia

Il paziente con acidosi lattica ha bisogno di **supporto in terapia intensiva** (4). I capisaldi del trattamento sono:

1. individuazione e **trattamento della causa** eziopatogenetica;

2. **emodialisi:** nella modalità continua o intermittente, è in grado di correggere l'acidosi e i disturbi elettrolitici attraverso l'apporto di basi in modalità isovolemica. In caso di terapia con metformina, la dialisi rimuove il farmaco, corregge la concentrazione del lattato e l'acidosi. Il trattamento può essere ripetuto dopo 24 ore per permettere la completa eliminazione, in alternativa può essere utilizzata una modalità di dialisi continua della durata di 15-18 ore;
3. il bicarbonato è potenzialmente pericoloso nell'acidosi con elevato AG (necessità di somministrare soluzioni ipertoniche, induce esso stesso la produzione di lattato, peggiora l'acidosi intra-cellulare); va considerato con cautela solo se  $\text{pH} < 7.0$ , con l'obiettivo di raggiungere  $\text{pH} \geq 7.1$  (5).

### Punti chiave

- Ci sono 2 tipi principali di acidosi lattica, il tipo A e il tipo B (il primo è più grave perché causato da ischemia).
- Va trattata in ambiente di cure intensive.
- La diagnosi richiede  $\text{pH}$  ematico  $< 7.35$  e lattato sierico  $> 45-54$  mg/dL ( $> 5-6$  mmol/L), con AG aumentato.
- La terapia si basa sull'individuazione e il trattamento della causa scatenante e l'emodialisi. Il bicarbonato va usato solo in casi selezionati.

### Bibliografia

1. Adeva-Andany M, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. Mitochondrion [2014, 17: 76](#).
2. Regolisti G, et al. Acidosi metabolica. G Ital Nefrol [2016, 33: ISSN 1724-5590](#).
3. Palmer B, et al. Electrolyte and acid–base disturbances in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med [2015, 373: 548](#).
4. Jung J, et al. Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. Ann Intens Care [2019, 9: 92](#).
5. Jaber S, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. Lancet [2018, 392: 31](#).

### 3.4.4. Ipoglicemia

#### Introduzione

L'ipoglicemia, definita come valori  $< 70$  mg/dL (3.9 mmol/L), indipendentemente dalla presenza o gravità della sintomatologia, rappresenta la complicanza acuta più frequente nei pazienti affetti da DM1 o DM2 in trattamento farmacologico e costituisce il principale fattore limitante nella terapia del diabete.

L'ipoglicemia è un fattore di rischio indipendente di mortalità; inoltre, si associa a riduzione della qualità di vita e aumento di ospedalizzazione, eventi CV e costi di gestione dei pazienti diabetici.

<b>Tabella 1</b>	
<b>Livelli di ipoglicemia (1)</b>	
<b>Livelli</b>	<b>Glicemia e descrizione</b>
1	$< 70$ mg/dL (3.9 mmol/L) e $\geq 54$ mg/dL (3.0 mmol/L)
2	$< 54$ mg/dL (3.0 mmol/L)
3	Evento severo caratterizzato da stato mentale e/o fisico alterato che richiede assistenza per il trattamento

<b>Tabella 2</b>		
<b>Sintomatologia dell'ipoglicemia in ordine di comparsa (2)</b>		
<b>Sintomi autonomici</b>		Ansietà Senso di fame Tremori Pallore Sudorazione Tachicardia Cardiopalmo Midriasi
<b>Sintomi neuropenici</b>	Da coinvolgimento corticale	Cefalea Sonnolenza Torpore psichico Ridotta capacità di concentrazione Irritabilità
	Da coinvolgimento diencefalico e mesencefalico	Convulsioni Spasmi Segno di Babinski Deviazione oculare Coma
	Da coinvolgimento bulbare	Miosi Ipotermia Assenza del riflesso di accomodazione pupillare

L'ipoglicemia lieve-moderata deve essere trattata per via orale; per quanto ogni carboidrato sia potenzialmente in grado di alzare i livelli di glicemia, sono da preferire le somministrazioni orali di glucosio a pronto assorbimento.

L'ipoglicemia severa richiede l'assistenza da parte di un'altra persona per l'esecuzione delle misure correttive; è sconsigliato somministrare glucosio per os in un paziente non vigile, non collaborante e/o non in grado di deglutire correttamente; si raccomanda di praticare glucosio ev o glucagone (nasale o im), a seconda dell'ambiente (ospedaliero o non) in cui si verifica.

## Raccomandazioni

### Educazione

I pazienti in terapia con ipoglicemizzanti a rischio di ipoglicemia non basso (e i loro familiari/*caregiver*) devono essere educati a riconoscere i sintomi e trattare l'ipoglicemia.

### Trattamento ipoglicemia lieve-moderata

- Regola del 15: somministrare 15 grammi di glucosio a rapido assorbimento (ad esempio 3 bustine di zucchero, un *brick* di succo di frutta, un cucchiaino di miele, 125 mL di bevanda zuccherata, ...), controllando la glicemia ogni 15' e ripetendo la procedura fino al riscontro di un valore > 100 mg/dL.
- Si calcola che 15 grammi di glucosio per os sono in grado di incrementare la glicemia di circa 38 mg/dL entro 20'.
- L'effetto della terapia con zuccheri semplici si manifesta rapidamente, ma può essere temporaneo: per tale motivo, al raggiungimento di valori di normalità tale dato va confermato (necessari almeno 2 valori > 100 mg/dL in assenza di ulteriore trattamento tra le due misurazioni).
- Normalizzati i valori glicemici e la sintomatologia, assumere spuntino con carboidrati complessi.

### Trattamento ipoglicemia severa (obnubilamento dello stato di coscienza)

- **Setting ospedaliero:** infondere ev 10-50 mL di glucosata ipertonica al 33% in 1-3 minuti (15-20 g di glucosio); a seguire glucosata 5-10% a 80-100 mL/h. La quantità (in mL) di soluzione glucosata al 33% da infondere si calcola con questa formula:  

$$(\text{glicemia target da raggiungere (130 mg/dL)} - \text{valore attuale della glicemia capillare in mg/dL}) \times 0.6$$
- **Setting extra-ospedaliero:** un familiare/*caregiver* addestrato deve somministrare glucagone, preferibilmente utilizzando la più recente formulazione per via nasale da 3 mg (ugualmente efficace ma più semplice e rapida rispetto alla classica formulazione sc o im, al dosaggio di 1 mg negli adulti o 0.5 mg nei bambini).

Appena il paziente torna 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).

In caso di ipoglicemia severa in pazienti con DM2 in trattamento combinato con inibitori dell'alfa-glucosidasi 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).

Considerare sempre la causa che ha determinato l'ipoglicemia: in alcuni casi (terapia con ipoglicemizzanti orali a lunga durata d'azione) è prudente l'osservazione fino a 72 ore, con controllo della glicemia ogni ora per le prime 6 ore, poi ogni 2 ore, fino a stabilizzazione.

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).

### Monitoraggio domiciliare delle glicemie

In accordo con gli Standard Italiani (3) e l'ADA (1), l'auto-controllo quotidiano è indispensabile per prevenire le ipoglicemie nei 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 coincide con la rimborsabilità prevista in ogni Regione.

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

Nei diabetici a rischio di ipoglicemia (sia tipo 1 che tipo 2 insulino-trattati o agofobici), considerare sempre l'impiego di sistemi di monitoraggio in continuo (CGM) o sensori FLASH, con allarmi di soglia, secondo i criteri di rimborsabilità regionali.

Nei pazienti in terapia con micro-infusore, considerare l'utilizzo di sistemi integrati con capacità di sospensione predittiva dell'erogazione di insulina basale e successivo riavvio automatico della stessa.

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 ipoglicemizzante.

### **Sindrome delle ipoglicemie inavvertite**

In questi casi, in cui i pazienti sono sintomatici solo per valori di glicemia molto bassi, è raccomandato rivedere gli obiettivi glicemici: assicurare alcune settimane senza episodi di ipoglicemia può ridurre il rischio e prevenire la recidiva di una nuova ipoglicemia severa e ripristinare parzialmente la sensibilità all'ipoglicemia (4).

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

### **Bibliografia**

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1](#).
2. Autori vari. Ipoglicemie. [Endowiki](#).
3. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
4. Beltramo G, et al. Trialogue. Managing hyperglycaemia in internal medicine: instructions for use Acta Diabetol [2013, 50: 465](#).



### 3.5. Diabete in corso di trattamento con farmaci iperglicemizzanti

#### Farmaci anti-neoplastici

Negli ultimi anni la ricerca in campo oncologico ha fornito un gran numero di molecole capaci di interferire con la biologia dei tumori o ripristinare la risposta immunitaria (tabella 1).

Tabella 1	
<b>Immuno-terapia</b> (inibitori dei <i>checkpoint</i> )	<b>Anti-CTLA4:</b> ipilimumab, tremelimumab <b>Anti-PD1:</b> cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab <b>Anti-PDL1:</b> atezolizumab, avelumab, durvalumab <b>Immuno-modulatori:</b> lenalidomide, pomalidomide, talidomide
<b>Terapie mirate</b> ( <i>targeted therapies</i> )	<b>Anticorpi monoclonali</b> <b>Inibitori dell'angio-genesi:</b> bevacizumab, ramucirumab <b>Anti-EGFR:</b> cetuximab, panitumumab <b>Anti-HER2:</b> pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab emtansine <b>Anti-RANK-L:</b> denosumab <b>Anticorpi monoclonali per malattie ematologiche:</b> alemtuzumab, blinatumomab, bretuximab, daratumumab, inotuzumab, ozogamacin, obinutuzumab, ofatumumab, rituximab, siltuximab, pantimumab
<b>Inibitori delle protein-kinasi</b>	<b>ALK:</b> alectinib, ceritinib <b>MEK:</b> cobimetinib, trametinib <b>BRAF:</b> dabrafenib, vemurafenib <b>JAK:</b> ruxolitinib <b>CDK 4/6:</b> erlotinib, gefitinib, osimertinib <b>EGFR:</b> cobimetinib, trametinib <b>Multi-kinasi:</b> afatinib, axitinib, cabozantinib, crizotinib, dasatinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib
<b>Inibitori mTOR</b>	Everolimus, temsirolimus
<b>Inibitori PARP</b>	Niraparib, olaparib, rucaparib
<b>Inibitori proteosomi</b>	Bortezomib, carfilzomib
<b>Altre terapie mirate</b>	Aflibercept, vismodegib

Nonostante la migliore tollerabilità rispetto alla chemioterapia tradizionale, la terapia mirata e l'immuno-terapia possono determinare eventi avversi, tra cui anche quelli in ambito metabolico ed endocrinologico (tabella 2).

Tabella 2						
Terapie anti-tumorali e tossicità metabolica						
Classe	Diabete	↑glicemia	DKA	↓glicemia	↑colesterolo	↑trigliceridi
<b>Inibitori <i>checkpoint</i></b>	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No
<b>Immuno-modulatori</b>	No	Sì	No	Sì	No	No
<b>Anticorpi monoclonali</b>	No	Sì	No	No	Sì	Sì
<b>Inibitori di protein-kinasi</b>	No	Sì	No	No	No	No

<b>Inibitori multi-kinasici</b>	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì
<b>Inibitori di mTOR</b>	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì
<b>Inibitori PARP</b>	No	No	No	No	Sì	No
<b>Inibitori di proteosomi</b>	Sì	Sì	No	No	No	No
<b>Inibitori angio-genesi</b>	No	Sì	No	No	No	No

<b>Quali esami eseguire prima e in corso di terapia</b>		
<b>Prima di iniziare la terapia</b>		Glicemia, HbA1c, colesterolo, trigliceridi, cortisolo, ACTH, TSH, FT4.
<b>Durante la terapia</b>	<b>Pazienti non diabetici</b>	Glicemia: ogni 2 settimane nel primo mese poi una volta al mese nei primi 6-12 mesi. HbA1c: ogni 3-4 mesi nel primo anno, poi annualmente.
	<b>Pazienti con diabete noto</b>	Monitoraggio della glicemia con SMBG o CGM. HbA1c ogni 3-4 mesi.
	<b>Pazienti che sviluppano iperglicemia</b>	Anticorpi anti-GAD, insulina, C-peptide, lipasi, chetonemia o chetonuria.

<b>Terapia</b>	
Chetoacidosi (sospetto DM autoimmune)	Terapia insulinica intensiva.
Glicemia 150–200 mg/dL (diabete non noto)	Metformina + modifiche stile di vita.
Glicemia 150–200 mg/dL e HbA1c non adeguata	Rinforzare messaggio educativo e auto-controllo glicemico e incrementare terapia: scegliere il farmaco in base alle comorbidità (scompenso cardiaco, malattia renale, rischio CV): SGLT-2i o GLP-1 RA.
Glicemia > 200 mg/dL asintomatico (diabete non noto)	Insulina basale + metformina + DPP-4 inibitore.
Glicemia > 200 mg/dL asintomatico (diabete noto in terapia)	Rinforzare messaggio educativo e auto-controllo glicemico e incrementare terapia: scegliere il farmaco in base alle comorbidità (scompenso cardiaco, malattia renale, rischio CV): SGLT-2i o GLP-1 RA.
Glicemia > 200 mg/dL sintomatico	Terapia insulinica intensiva <i>basal-bolus</i> .

### Steroidi

L'1% della popolazione nazionale utilizza steroidi e tale trattamento è protratto per almeno sei mesi nel 25% di questi; il 10% dei pazienti ricoverati è in terapia steroidea.

Il principale effetto è quello anti-infiammatorio e immuno-soppressivo. Gli steroidi sono responsabili di effetti collaterali che possono essere immediati o gradualmente (gli effetti endocrino-metabolici sono in genere gradualmente) e sono la prima causa di iperglicemia iatrogena.

La terapia steroidea ad alte dosi ripetute può determinare un diabete meta-steroideo o scompensare un diabete già noto. È un'eventualità non rara, in quanto la terapia steroidea è trasversale in vari ambiti della medicina. È comune riscontrare valori glicemici molto elevati nel pomeriggio e prima di cena. Il monitoraggio della glicemia ci può aiutare nella scelta terapeutica più appropriata.

Nel caso di diabete meta-steroideo o di diabete precedentemente compensato con terapia orale si può ricorrere a una terapia insulinica con analogo basale (0.2–0.3 U/kg) da somministrare al mattino. Se i valori glicemici sono stabilmente elevati, è necessaria una terapia insulinica intensiva: 0.5–1.2 U/kg, distribuita per il 25% come basale da somministrare al mattino e per il 75% come prandiale (in particolare a pranzo).

<b>Farmaco-cinetica e farmaco-dinamica degli steroidi</b>		
<b>Steroidi</b>	<b>Potenza (dose equivalente)</b>	<b>Durata di azione (ore)</b>
Betametasone <sup>°°°</sup>	0.75 mg	37–72
Deflazacort <sup>°°</sup>	6 mg	12–24
Desametasone <sup>°°°</sup>	0.75 mg	36–54
Idrocortisone <sup>°</sup>	20 mg	8–12
Metilprednisolone <sup>°°</sup>	4 mg	18–40
Prednisolone <sup>°°</sup>	5 mg	12–36
Prednisone <sup>°°</sup>	5 mg	12–36
Triamcinolone <sup>°°</sup>	4 mg	12–24
Durata di azione: °breve, °°intermedia, °°°lunga		

### **Bibliografia**

- Silvestris N, Argentiero A, Beretta G, et al. Management of metabolic side effects from targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in cancer patients: an Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. Crit Rev Oncol Hematol [2020, 154: 103066](#).

## 4. GUIDA ALL'USO DEI FARMACI ANTI-DIABETICI

### 4.1. Metformina

La metformina esplica la sua azione ipoglicemizzante principalmente tramite l'inibizione della gluconeogenesi epatica (1) e tra gli effetti extra-glicemici si annoverano un'azione anti-infiammatoria e anti-neoplastica (2).

Ha buona efficacia ipoglicemizzante (HbA1c diminuisce di oltre 1 punto percentuale) alla dose di almeno 2000 mg/die.

Gli effetti anti-glicemici sono duraturi e rimane la terapia di prima linea, visto il costo relativamente basso e il rischio significativamente ridotto di eventi cardio-vascolari maggiori (MACE) rispetto ad altre vecchie classi di anti-diabetici (per es. le sulfaniluree) (3). Il suo utilizzo si associa a riduzione della mortalità per tutte le cause, che diventa significativa quando non viene confrontata con quella di anti-diabetici con effetti noti sulla mortalità totale (per es. SGLT-2in o GLP1-RA) (3).

È un farmaco a basso rischio ipoglicemico e mostra un effetto neutro sul peso, eventualmente favorendone un modesto calo.

La FDA ha modificato il foglietto illustrativo per l'uso della metformina nei pazienti con IRC. Le nuove indicazioni delle LG si basano sui valori di eGFR (e non più su quelli di creatininemia come in passato):

- può essere impiegata nei pazienti con eGFR stabilmente  $> 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;
- non dovrebbe essere iniziata se eGFR è  $< 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;
- è prudente una riduzione della dose nei pazienti con eGFR di 30-45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;
- non deve essere impiegata nei casi con eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per il rischio di acidosi lattica.

Infine, nell'uso cronico si possono riscontrare anemia e neuropatia periferica, perché può provocare malassorbimento e deficit di vitamina B12 (fino al 16% degli utilizzatori). Nei pazienti in trattamento con metformina che sviluppano neuropatia distale, pertanto, è necessario controllare i livelli di B12 e supplementarli in caso di deficit.

#### Bibliografia

1. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocr Rev* [2021, 42: 77](#).
2. Sciannimanico S, et al. Metformin: up to date. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* [2020, 20: 172](#).
3. Monami M, et al; SID-AMD joint Panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2021, 31: 699](#).

## 4.2. Secretagoghi

I secretagoghi, che comprendono le sulfaniluree (SU, glibenclamide, glipizide, glimepiride, gliclazide) e le glinidi (repaglinide), agiscono stimolando direttamente la secrezione di insulina, indipendentemente dall'assunzione di cibo. Vengono utilizzati esclusivamente nel DM2, quando le  $\beta$ -cellule pancreatiche sono ancora in grado di produrre insulina.

Il loro **effetto ipoglicemizzante**, valutato in termini di riduzione di HbA1c, è relativamente potente (riduzione media di 1.5 punti percentuali) ma non è duraturo per la progressiva perdita d'efficacia e l'apoptosi delle  $\beta$ -cellule. Provocano aumento di peso e ipoglicemie anche gravi (2,3).

Le **sulfaniluree** vanno assunte circa 20 minuti prima dei pasti. Sono controindicate in caso di insufficienza renale o epatica. Tra di esse è da preferire la gliclazide a rilascio modificato, caratterizzata da selettività e reversibilità di legame con i recettori della  $\beta$ -cellula pancreatica, che rende ragione della minore incidenza di ipoglicemie e della maggiore *durability* (3).

Le **glinidi** agiscono con effetto più rapido delle SU ed è possibile assumerle appena prima dei pasti. Possono provocare ipoglicemie meno severe e meno frequenti rispetto alle SU e possono essere prescritte anche nei casi di IRC con GFR < 30 mL/min.

Ampie casistiche hanno posto il dubbio sulla **sicurezza CV** dei secretagoghi e, alla luce di tutti gli studi degli ultimi anni sulla protezione nefro-CV con i farmaci di nuova generazione, rappresentano oggi un **presidio terapeutico da utilizzare con parsimonia e grande cautela**, soprattutto nei pazienti anziani (rischio di ipoglicemie e cadute), nei giovani (progressivo esaurimento  $\beta$ -cellulare e mancata *durability*) e nei pazienti con compromissione, epatica, renale e CV (2). L'unico vero vantaggio di questa categoria è rappresentato dal basso costo e dalla possibilità di prescrizione da parte dei MMG, vista l'assenza di piano terapeutico.

### Bibliografia

1. Davis MJ, et al. Management of hyperglycemia 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, 61: 2461](#).
2. Garber AJ, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract* [2020, 26: 107](#).
3. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).

### 4.3. Glitazonici o Tiazolidinedioni

I glitazoni(ci) (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.

**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 ( $\leq 30$  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 (anche se nella scheda tecnica rimane la controindicazione all'uso in caso di cancro della vescica in corso o anamnesi di cancro alla vescica ed in caso di ematuria macroscopica non verificata).

È possibile l'utilizzo di pioglitazone anche in presenza di insufficienza renale severa (fino a eGFR 5 mL/min).

Nelle recenti LG AMD-SID 2021 sulla terapia per il DM2 il pioglitazone viene raccomandato come farmaco di terza linea (dopo metformina e SGLT-2-in e GLP-1 RA) per il trattamento a lungo termine di pazienti con DM senza pregressi eventi CV, con forza della raccomandazione forte e qualità delle prove moderata (1). Le stesse LG raccomandano il pioglitazone come seconda linea per il trattamento a lungo termine in pazienti con DM2 con pregressi eventi CV e senza scompenso cardiaco, con forza della raccomandazione forte e qualità delle prove moderata (1).

Le LG americane ADA 2021 indicano il pioglitazone come uno dei pochi farmaci con evidenze nel miglioramento istologico dell'epatopatia steatosica non alcolica (2).

#### **Bibliografia:**

1. SID-AMD. La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linee guida [2021](#).
2. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care [2021, 44 suppl 1](#).

#### 4.4. DPP-4 inibitori o Gliptine

**Fisiopatologia.** Gli ormoni incretinici, *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP), sono rilasciati dalle cellule entero-endocrine in risposta alla presenza di nutrienti nell'intestino tenue. Questi ormoni facilitano l'omeostasi glicemica, stimolando la secrezione di insulina in maniera glucosio-dipendente, sopprimendo la secrezione di glucagone e rallentando lo svuotamento gastrico. Nei pazienti con DM2 è presente un'alterazione di questo effetto incretinico, che contribuisce all'iperglicemia.

GLP-1 e GIP hanno breve emivita plasmatica (1–7 minuti), perchè entrambi sono rapidamente inattivati dalla dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), largamente espressa sulla superficie cellulare e presente in circolo. Gli inibitori della DPP-4 (DPP-4i) sono farmaci a basso peso molecolare, somministrabili per via orale, che bloccano rapidamente e specificamente la degradazione di GLP-1 e GIP e pertanto aumentano di 2–3 volte i livelli di questi ormoni attivi dopo un pasto (1).

**Efficacia.** I DPP-4i sono indicati per l'uso nel DM2. Hanno un modesto impatto sul controllo glicemico, riducendo in media l'HbA1c di 0.5–0.8%; sono ben tollerati, hanno effetto neutro sul peso e non aumentano il rischio di ipoglicemia (se non somministrati in associazione con farmaci che causano ipoglicemia per sé) (1,2).

**Molecole disponibili:** alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin (tabella). Con l'eccezione del linagliptin, sono tutti escreti per via renale e richiedono un adeguamento posologico nei pazienti con insufficienza renale.

**Effetti collaterali:** cefalea, rino-faringiti, infezione del tratto respiratorio superiore. Sono state inoltre segnalate reazioni da ipersensibilità, inclusi anafilassi, angio-edema, pemfigoide bolloso e sindrome di Stevens-Johnson. Uno studio di registro UK ha segnalato un aumento del rischio di malattie infiammatorie intestinali. Alcuni DPP-4i sono stati associati con dolore articolare acuto o effetti collaterali muscolo-scheletrici (mialgia, debolezza muscolare, spasmi), che regrediscono entro un mese dalla sospensione (2). Uno studio indipendente promosso da FDA e i dati di sicurezza negli studi di sicurezza CV hanno smentito una tossicità pancreatica, ma è comunque consigliata cautela nei pazienti con storia di pancreatite (e la loro sospensione in caso di pancreatite) (1,3). I DPP-4i sono sicuri dal punto di vista CV, ma non ne sono stati dimostrati benefici CV. Per saxagliptin è stato segnalato un aumento del rischio di scompenso cardiaco (HF), con un *trend* simile (non statisticamente significativo) anche per alogliptin; pertanto, FDA ha emesso un *warning* per questi principi attivi in merito al rischio di HF, in particolare nei pazienti con precedente diagnosi di HF e malattia renale (CKD) (1).

La DPP-4 è stata implicata nella patogenesi delle infezioni da Corona-virus, compreso SARS-CoV-2, ma l'uso dei DPP-4i non è stato associato ad aumentato rischio di infezione o complicazioni da COVID-19; alcuni studi osservazionali ne suggeriscono, al contrario, un effetto protettivo (2).

#### Indicazioni (2,4-7)

- Possono essere considerati come mono-terapia in pazienti con DM2 intolleranti o con controindicazioni a metformina (e/o altri anti-diabetici).
- Nei pazienti ad alto rischio CV o con pregressi eventi CV e/o HF e/o CKD, dove la terapia con metformina è controindicata o non tollerata, l'uso dei DPP-4i in mono-terapia è da considerarsi di seconda scelta rispetto a GLP-1 RA e SGLT-2in.
- Nei pazienti non a *target* in terapia con metformina e/o altro farmaco anti-diabetico (SGLT-2in, glitazonici, sulfaniluree, insulina basale), in assenza di precedenti eventi CV e non ad alto rischio CV, i DPP-4i possono essere considerati come terapia di associazione (duplice o triplice), in particolare quando la principale necessità sia

minimizzare il rischio di ipoglicemia.

- Nei pazienti ad alto rischio CV o con pregressi eventi CV, non a *target* con metformina e SGLT-2in, i DPP-4i possono essere considerati come terapia di associazione (se GLP-1 RA non indicati o non tollerati).
- Nei pazienti fragili, in cui siano indicati obiettivi glicemici non particolarmente stringenti e/o sia necessario semplificare la terapia (anche in relazione alla via di somministrazione) e/o non sia possibile un regolare monitoraggio glicemico e/o in cui la funzionalità renale sia fluttuante o a rischio di rapido declino, i DPP-4i possono essere considerati come terapia sicura e di facile impiego.
- Nei pazienti ricoverati, in fase di stabilità clinica, con iperglicemia lieve o moderata, i DPP-4i possono essere considerati come alternativa all'insulina o in associazione all'insulina basale, con possibile riduzione della posologia di insulina e riduzione delle oscillazioni glicemiche (4).
- I DPP-4i non devono essere usati come protezione contro il COVID-19 né devono essere sospesi nei pazienti che contraggono SARS-CoV-2 (se non presenti altre ragioni per la sospensione); tuttavia, l'uso dei DPP-4i nei pazienti affetti da COVID-19 è da considerarsi sicuro, di facile utilizzo e potrebbe avere effetti benefici.

Principio attivo	Posologia per GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Warning
<b>Alogliptin</b>	> 60: 25 mg/die 30-60: 12.5 mg/die < 30: 6.25 mg/die	Aumento del rischio di HF ( <i>trend</i> non statisticamente significativo in EXAMINE)
<b>Linagliptin</b>	5 mg/die	
<b>Saxagliptin</b>	> 45: 5 mg/die < 45: 2.5 mg/die	Aumento del rischio di HF (statisticamente significativo in SAVOR-TIMI)
<b>Sitagliptin</b>	> 45: 100 mg/die 30-45: 50 mg/die < 30: 25 mg/die	
<b>Vildagliptin</b>	> 45: 50 mg x 2/die < 45: 50 mg/die	

**Prima prescrizione** in paziente adulto con DM2 nelle seguenti condizioni:

1. fallimento terapeutico (HbA1c  $\geq$  7.5% = 58 mmol/mol) alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica);
2. HbA1c  $\leq$  8.5% (69 mmol/mol); il livello di HbA1c può estendersi a 9% (75 mmol/mol) in caso di elementi di fragilità (> 75 anni, eGFR < 30 mL/min, e/o condizioni che riducano l'attesa di vita);
3. 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.

**Piano Terapeutico** Regionale Cartaceo: validità 6 mesi, con estensione automatica a 12 mesi per adeguati livelli di HbA1c al controllo semestrale eseguito con MMG.

Per la **prosecuzione** della terapia considerare il punto 2.

**Limitazioni alle indicazioni terapeutiche:**

- la prescrizione in mono-terapia di sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin è rimborsata limitatamente ai pazienti con IRC a partire dal grado moderato-severo (in



questo caso il limite inferiore per la rimborsabilità è fissato a HbA1c  $\geq$  7% - 53 mmol/mol);

- la rimborsabilità in associazione a insulina è limitata ai casi indicati nel PT e alla sola insulina basale.

<b>Molecola</b>	<b>Brand</b>	<b>Posologia</b>	<b>Associazioni rimborsabili con PT</b>
Alogliptin	Vipidia	1 cp/die cp 25 mg cp 12.5 mg cp 6.25 mg	Duplica con: metformina, sulfanilurea, pioglitazone, insulina basale. Tripla con: metformina + pioglitazone, metformina + insulina basale.
Alogliptin + metformina	Vipdomet	1 cp x 2/die cp 12.5/850 mg cp 12.5/1000 mg	Tripla con: pioglitazone, insulina basale.
Alogliptin + pioglitazone	Incresync	1 cp/die cp 25/30 mg cp 25/45 mg cp 12.5/30 mg cp 12.5/45 mg	Tripla con: metformina.
Linagliptin	Trajenta	1 cp/die cp 5 mg	Duplica con: metformina, insulina basale, empagliflozin. Tripla con: metformina + sulfanilurea, metformina + insulina basale, metformina + empagliflozin.
Linagliptin + metformina	Jentaduetto	1 cp/die cp 2.5/850 mg cp 2.5/1000 mg	Tripla con: sulfanilurea, insulina basale, empagliflozin.
Linagliptin + empagliflozin	Glyxambi	1 cp/die cp 5/10 mg cp 5/25 mg	Tripla con: sulfanilurea, insulina basale, metformina.
Saxagliptin	Onglyza	1 cp/die cp 5 mg cp 2.5 mg	Duplica con: metformina, sulfanilurea, pioglitazone, insulina basale, dapagliflozin. Tripla con: metformina + sulfanilurea, metformina + insulina basale, metformina + dapagliflozin.
Saxagliptin+ metformina	Komboglyze	1 cp x 1 o 2/die cp 2.5/850 mg cp 2.5/1000 mg	Tripla con: sulfanilurea, insulina basale, dapagliflozin.
Saxagliptin+ dapagliflozin	Qtern	1 cp/die cp 5/10 mg	Tripla con: sulfanilurea, insulina basale, metformina.
Sitagliptin	Januvia Tesavel Xelevia	1 cp/die cp 100 mg cp 50 mg cp 25 mg	Duplica con: metformina, sulfanilurea, pioglitazone, insulina basale, ertugliflozin. Tripla con: metformina + sulfanilurea, metformina + pioglitazone, metformina + insulina basale, metformina + ertugliflozin.
Sitagliptin + metformina	Janumet Efficib Velmetia	1 cp x 1 o 2/die cp 50/850 mg cp 50/1000 mg	Tripla con: sulfanilurea, pioglitazone, insulina basale, ertugliflozin.

Vildagliptin	Galvus	1 cp x 1 o 2/die cp 50 mg	Duplica con: metformina, sulfanilurea, pioglitazone, insulina basale. Tripla con: metformina + sulfanilurea, metformina + insulina basale.
Vildagliptin + metformina	Eucreas	1 cp x 1 o 2/die cp 50/850 mg cp 50/1000 mg	Tripla con: sulfanilurea, insulina basale.

### Bibliografia

1. Gilbert MP, et al. GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: review of head-to-head clinical trials. *Front Endocrinol* [2020, 11: 178](#).
2. Dungan K, et al. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. [UpToDate](#).
3. Egan EG, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* [2014, 370: 794](#).
4. Koufakis T, et al. Oral antidiabetes agents for the management of inpatient hyperglycaemia: so far, yet so close. *Diabet Med* [2020, 37: 1418](#).
5. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1; S111](#).
6. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma. [26 luglio 2021](#).
7. American Diabetes Association. Older adults: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1: S168](#).

#### 4.5. GLP-1 agonisti

Queste molecole sono analoghi sintetici del GLP-1 (*Glucagon-like peptide 1*), ormone prodotto dalle cellule L dell'ileo e del colon. Il GLP-1 è secreto dopo i pasti con la funzione di **controllare la glicemia con varie modalità**:

- aumenta la secrezione di insulina da parte delle  $\beta$ -cellule pancreatiche;
- diminuisce la secrezione di glucagone (antagonista dell'insulina), inibendo le alfa-cellule pancreatiche;
- rallenta la motilità e dunque lo svuotamento gastrico;
- riduce l'appetito, aumentando il senso di sazietà in risposta all'assunzione di cibo, agendo direttamente sui centri di regolazione della fame nel sistema nervoso centrale;
- migliora la sensibilità insulinica;
- aumenta la massa e migliora la funzione  $\beta$ -cellulare.

La produzione di GLP-1 diminuisce col diminuire della glicemia e la sua permanenza in circolo in forma attiva è di soli 1-2 minuti, perché viene rapidamente degradato dall'enzima DPP-4. Il suo controllo sulla glicemia è quindi modulato al bisogno, evitando l'ipersecrezione di insulina e le relative ipoglicemie, perché la glicemia viene ridotta solo quando è alta, mentre non si modifica se è normale.

I GLP-1 analoghi mimano tutte le funzioni del GLP-1 nativo e sono protetti dall'azione del DPP-4.

Le **molecole disponibili** in Italia sono agonisti iniettabili:

- con azione rapida e di breve durata (exenatide, lixisenatide);
- con durata intermedia, mono-somministrazione giornaliera (liraglutide);
- con durata settimanale (dulaglutide, exenatide *once weekly*, semaglutide).

Liraglutide e lixisenatide sono disponibili anche in associazione pre-costituita con insulina (rispettivamente, degludec e glargine) in proporzioni fisse. A breve (entro il 2021) in Italia sarà introdotta in prontuario una nuova formulazione di semaglutide orale, ad assunzione e durata d'azione giornaliera.

Le **indicazioni** dei GLP-1 analoghi sono: terapia del DM2, in combinazione con altre classi di farmaci (metformina, sulfaniluree, glitazoni, insulina basale; dapagliflozin con la sola exenatide *once weekly*).

Gli **studi di outcome CV e renale** degli ultimi anni (LEADER con liraglutide, SUSTAIN-6 con semaglutide, REWIND con dulaglutide) hanno evidenziato l'attività agonistica di questi farmaci sui recettori per il GLP-1 a livello cardiaco, renale, cerebrale, vascolare, portando all'aggiunta di nuove indicazioni per l'evidenza di protezione CV, renale e cerebrale.

Sono pertanto **raccomandati come terapia di prima linea nei pazienti con malattia CV stabilizzata o rischio CV molto alto/alto**, sia *drug naive* che già in terapia con metformina:

- liraglutide, semaglutide e dulaglutide per ridurre gli eventi CV e i MACE (infarto del miocardio e *ictus* ischemico);
- liraglutide per ridurre il rischio di mortalità;
- dulaglutide per ridurre i MACE anche nei pazienti con fattori di rischio CV multipli, in prevenzione primaria.

Altra azione di rilievo di questi farmaci è la **riduzione della proteinuria** nei pazienti con nefropatia diabetica e l'aumento della natriuresi, con riduzione della pressione arteriosa (in media 2-5 mm Hg).

È anche importante la **riduzione del peso corporeo**, svolta attraverso l'azione sui centri dell'appetito e della sazietà e sulla riduzione del tessuto adiposo, azione evidenziata anche nei soggetti obesi non diabetici, nello studio STEP 1 con semaglutide 2.4 mg.

Dalle ultime evidenze scientifiche è significativa pure un'**attività anti-infiammatoria**.

Principali **effetti collaterali** di questa classe di farmaci, poco frequenti, sono nausea, vomito, diarrea, che tendono quasi sempre a scomparire nell'arco di poche settimane.

**Prima prescrizione** in paziente adulto con DM2 nelle seguenti condizioni:

1. senza pregresso evento CV: se HbA1c  $\geq$  7% (53 mmol/mol);
2. con pregresso evento CV o elevato rischio CV (probabilità > 20% di un evento CV nei successivi 10 anni) valutato mediante le carte italiane del rischio CV (<http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>): senza vincolo di HbA1c.

**Piano Terapeutico** Regionale cartaceo: validità 12 mesi.

Molecola	Brand	Posologia	Associazioni rimborsabili con PT
Dulaglutide	Trulicity	0.75 mg/settimana 1.5 mg/settimana 3 mg/settimana	Duplici: con metformina, sulfanilurea, pioglitazone, gliflozina, insulina basale. Triplice con metformina + sulfanilurea, metformina + pioglitazone, metformina + gliflozina, metformina + insulina basale.
Exenatide	Byetta	Prima prescrizione: 5 $\mu$ g x 2/die per 1 mese, poi 10 $\mu$ g x 2/die. Prosecuzione: 10 $\mu$ g x 2/die.	Duplici con: metformina, sulfanilurea, pioglitazone, gliflozina, insulina basale. Triplice con: metformina + sulfanilurea, metformina + pioglitazone.
Exenatide RP	Bydureon	2 mg sc/settimana	Duplici con: metformina, sulfanilurea, pioglitazone, dapagliflozin, insulina basale. Triplice con: metformina + sulfanilurea, metformina + pioglitazone, metformina + insulina basale, metformina + dapagliflozin.
Liraglutide	Victoza	Prima prescrizione: 0.6 mg/die x 7 giorni, poi 1.2 mg/die. Prosecuzione: 1.2 mg/die (aumentabile fino a 1.8 mg/die).	Duplici con: metformina, sulfanilurea, pioglitazone, dapagliflozin, insulina basale. Triplice con: metformina + sulfanilurea, metformina + pioglitazone, metformina + insulina basale.
Lixisenatide	Lyxumia	Prima prescrizione: 10 $\mu$ g/die per 14 giorni, poi 20 $\mu$ g/die. Prosecuzione: 20 $\mu$ g/die.	Duplici: con metformina, sulfanilurea, pioglitazone, insulina basale. Triplice con: metformina + sulfanilurea, metformina + pioglitazone, metformina + insulina basale.
Semaglutide	Ozempic	Prima prescrizione: 0.25 mg/settimana per 4 settimane, poi 0.5 mg/settimana. Prosecuzione: 0.5 o 1 mg/settimana.	Duplici con: metformina, sulfanilurea, pioglitazone, insulina basale. Triplice con: metformina + sulfanilurea, metformina + pioglitazone, metformina + insulina basale.
	Rybelsus	3 mg/die per 4 settimane, poi 7 mg/die (1° prescrizione). 7 mg/die o 14 mg/die	Duplici con metformina, sulfanilurea, pioglitazone, gliflozina, insulina basale. Triplice con metformina + sulfanilurea,

		(prosecuzione)	metformina + pioglitazone, metformina + gliflozina, metformina +insulina basale.
--	--	----------------	--

### Bibliografia

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Diabetes Care [2021, 44 suppl 1: S111](#).
2. Nauck MA et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. Mol Metab [2021, 46: 101102](#).
3. Wilding JPH, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med [2021, 384: 989](#).

#### 4.6. Inibitori SGLT-2 o Gliflozine

**Fisiopatologia:** il co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2) è responsabile del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione sanguigna ed è abbondantemente espresso a livello renale. Il meccanismo di riassorbimento del glucosio è alterato nel paziente con DM2: SGLT-2 è sovra-espresso a livello renale ed è aumentata la sua attività di riassorbimento del glucosio. L'aumento della quantità di glucosio riassorbita dal filtrato glomerulare interferisce negativamente con il raggiungimento del controllo metabolico.

**Meccanismo d'azione:** le gliflozine esercitano una potente inibizione competitiva reversibile selettiva per SGLT-2, riducendo il riassorbimento renale di glucosio e aumentandone l'escrezione urinaria e pertanto, migliorando il controllo glicemico. Il meccanismo d'azione è indipendente dalla funzione delle  $\beta$ -cellule e dall'azione dell'insulina e questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Nei pazienti con DM2 l'escrezione urinaria di glucosio aumenta immediatamente dopo la prima dose, persiste per l'intero intervallo di 24 ore prima della dose successiva, ed è associata a una riduzione immediata della glicemia, a digiuno e post-prandiale.

Le **molecole** attualmente in commercio in Italia sono canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin.

Le gliflozine sono in grado di modificare contestualmente più **parametri clinici** nei pazienti con DM2:

- regolano la **glicemia** (a digiuno e post-prandiale) e l'HbA1c, migliorando la funzionalità della  $\beta$ -cellula pancreatica, come evidenziato dalle modificazioni dei marcatori surrogati della loro funzionalità, come HOMA- $\beta$ . L'efficacia ipoglicemizzante è dose-dipendente e si mantiene per almeno due anni dall'inizio del trattamento;
- riducono il **peso corporeo** perché l'escrezione urinaria di glucosio determina perdita di calorie. Il calo ponderale, di circa 3-4 kg, si registra già dopo 16 settimane di terapia, per poi mantenersi nel tempo
- la glicosuria induce una lieve diuresi, che può contribuire a una riduzione moderata e sostenuta della **pressione arteriosa**, forse anche legato all'aumento della sodiuria.

Le gliflozine sono efficaci in mono-terapia e in associazione a metformina o pioglitazone o glimepiride, con basso rischio di ipoglicemia. In associazione a insulina riducono significativamente i livelli di HbA1c e il fabbisogno insulinico giornaliero, con diminuzione degli episodi ipoglicemici.

A partire dal 2015 **studi di esito CV** hanno documentato come questa classe di farmaci sia in grado di ridurre gli eventi CV e la mortalità nei diabetici (studi EMPAREG con empagliflozin, CANVAS con canagliflozin, Declare-TIMI con dapagliflozin, VERTIS con ertugliflozin), di svolgere un'efficace protezione renale, riducendo la progressione della nefropatia diabetica (studio CREDENCE con canagliflozin) e di ridurre gli eventi CV (specie le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco) e la mortalità anche nei non diabetici (studi DAPA-HF e DAPA-CKD con dapagliflozin, Emperor-Reduced con empagliflozin).

Le attuali **raccomandazioni di impiego** (1) sono:

- empagliflozin: riduzione della mortalità CV in adulti con DM2 e danno CV stabilizzato;
- canagliflozin: riduzione del rischio di MACE negli adulti con DM2 e malattia CV stabilizzata;
- dapagliflozin: riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in adulti con DM2 e non, con malattia CV stabilizzata e fattori di rischio CV multipli.

Gli **effetti collaterali** più frequenti sono le infezioni delle vie urinarie e dei genitali (micosi), prevenibili con opportune strategie (adeguata idratazione e diuresi, e igiene intima con saponi a pH acido).

**Rimborsabili** nel paziente adulto con DM2 senza limiti di HbA1c nelle seguenti condizioni:

1. mono-terapia se metformina controindicata e/o non tollerata;
2. in associazione a metformina;
3. in associazione a terapia insulinica con o senza metformina.

**Piano Terapeutico** Regionale cartaceo: validità 6 mesi.

<b>Molecola</b>	<b>Brand</b>	<b>Posologia</b>	<b>Associazioni rimborsabili con PT</b>
Canagliflozin	Invokana	cp 100 mg cp 300 mg	Con metformina. Con insulina ± metformina.
Canagliflozin + metformina	Vokanamet	cp 50/850 mg x 2 cp 50/1000 mg x 2 cp 150/850 mg x 2 cp 150/1000 mg x 2	± insulina.
Dapagliflozin	Forxiga	cp 5 mg cp 10 mg	Con metformina. Con insulina ± metformina. Con exenatide <i>RP</i> ± metformina (PT GLP-1 RA).
Dapagliflozin + metformina	Xigduo	cp 5/850 mg x 2 cp 5/1000 mg x 2	± insulina.
Dapagliflozin + saxagliptin	Qtern	10/5 mg	Con metformina. Con sulfanilurea ± metformina
Empagliflozin	Jardiance	cp 10 mg cp 25 mg	Con metformina. Con insulina ± metformina.
Empagliflozin + metformina	Synjardy	cp 5/850 mg cp 5/1000 mg cp 12.5/850 mg cp 12.5/1000 mg	± insulina.
Empagliflozin + linagliptin	Glixambi	cp 10/5 mg cp 25/5 mg	Con metformina. Con sulfanilurea ± metformina
Ertugliflozin	Steglatro	cp 5 mg cp 15 mg	Con metformina. Con sitagliptin ± metformina
Ertugliflozin + metformina	Segluromet	cp 2.5/850 mg cp 2.5/1000 mg cp 7.5/850 mg cp 7.5/1000 mg	Con sitagliptin
Ertugliflozin + sitagliptin	Steglujan	cp 5/100 mg cp 15/100 mg	

### Bibliografia

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Diabetes Care [2021](#), *44* suppl 1: S111.
2. Qju M, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes. A meta-analysis with trial sequential analysis. Medicine (Baltimore) [2021](#), *100*: [e25121](#).
3. Khunti K. SGLT2 inhibitors in people with and without T2DM. Nat Rev Endocrinol [2021](#), *17*: [75](#).
4. Garla V, et al. The role of sodium glucose co-transporter inhibitors in heart failure prevention. J Diabetes Complications [2021](#), *35*: [107811](#).
5. Takata T, et al. Pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: renoprotective mechanisms beyond glycemic control. Int J Mol Sci [2021](#), *22*: [4374](#).

## 4.7. Insuline rapide

**Quando utilizzarle:** in pazienti con compenso glicemico inadeguato, nonostante un regime che include l'insulina basale adeguatamente titolata (da sola o in associazione a farmaci orali o a GLP-1 RA), è possibile aggiungere insulina ai pasti per coprire l'iperglicemia post-prandiale.

**Molecole disponibili:** sono disponibili tre analoghi rapidi (aspart, glulisina, lispro) e un analogo ultra-rapido (*faster aspart*).

**Dosaggio e modalità di somministrazione:** lo schema più semplice prevede di somministrare al pasto principale 4-5 UI o il 10% della dose di insulina basale (schema *basal-plus*). Questa dose viene titolata due volte a settimana (+1-2 UI o 10% della dose). In caso di controllo persistentemente inadeguato, può essere avviata insulina rapida anche agli altri pasti (*basal-bolus*).

**Reazioni avverse:** la principale è l'ipoglicemia.

**Educazione del paziente:**

- misurazione regolare della glicemia capillare (o interstiziale);
- modalità di conservazione delle penne: prima dell'uso conservare in frigorifero (2-8°C), dopo il primo utilizzo conservare a temperatura < 30°C;
- scelta e rotazione delle sedi di somministrazione: addome a 5 cm dall'ombelico, lato esterno delle cosce, lato esterno del braccio, glutei;
- modalità di somministrazione: inserimento dell'ago, rimozione di entrambi i cappucci di protezione, selezione della dose, tenere premuto per 10 secondi per assicurare il rilascio completo della dose selezionata;
- prevenzione delle ipoglicemie: somministrare l'insulina rapida solo nel caso in cui il paziente ingerisce un pasto e questo contiene carboidrati;
- gestione delle ipoglicemie.

Nel tempo, il paziente potrà essere educato al calcolo della dose di insulina rapida (1,2).

### Bibliografia

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1: S111](#).
2. Garber AJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract* [2020, 26: 107](#).



#### 4.8. Insuline ad azione protratta

L'insulina basale è un'opzione terapeutica usata in Italia da circa il 25% dei pazienti con DM2. La sua introduzione nel regime terapeutico può rappresentare un momento delicato e non deve essere mai presentata come una punizione o come evidenza di fallimento del paziente. È invece raccomandato un suo coinvolgimento attivo, dal momento che i risultati potranno essere ottenuti solo in base alla sua corretta titolazione (1,2).

**Quando utilizzarle:** l'insulina basale può essere considerata in due circostanze:

- precocemente, in pazienti con glicemia > 300 mg/dL, HbA1c > 9-10% (75-86 mmol/mol), sintomi di iperglicemia (es. poliuria, polidipsia) o evidenza di catabolismo (es. calo ponderale);
- in qualsiasi fase della malattia e in aggiunta a qualsiasi altra terapia, nel caso in cui sia necessaria un'ulteriore intensificazione.

**Molecole disponibili:** due analoghi lenti (detemir, glargine U-100) e due ultra-lenti (degludec, glargine U-300), questi ultimi caratterizzati da minor rischio di ipoglicemia (1,2). Tra i pazienti in terapia insulinica *basal-bolus*, è stata dimostrata la riduzione degli eventi CV con degludec (3).

**Dosaggio e modalità di somministrazione:** la dose iniziale è di 0.1-0.2 UI/kg/die o 10 UI, da somministrare in genere prima di andare a dormire; può essere considerata una dose più alta (0.2-0.3 UI/kg/die) in base all'entità dell'iperglicemia (HbA1c > 8%). Questa dose viene titolata due volte a settimana in base alla glicemia a digiuno dei 3 giorni precedenti, con l'obiettivo di ottenere una glicemia a digiuno pari a 80-130 mg/dL. La titolazione può essere fatta dal medico o dal paziente: non vi sono evidenze di superiorità della titolazione effettuata dal medico rispetto a quella eseguita da un paziente adeguatamente educato, né di superiorità di uno specifico schema di titolazione (1,2,4). Un esempio di schema di titolazione è riportato nella tabella 1.

Tabella 1 Esempio di schema di titolazione dell'insulina basale	
Glicemia (mg/dL) a digiuno nei 3 giorni precedenti	Adeguamento della dose suggerito
< 80	- 3 UI/die
80-130	proseguire il dosaggio in corso
130	+ 3 UI/die

**Reazioni avverse:** la principale è l'ipoglicemia. Nel tempo si può riscontrare incremento ponderale e formazione di lipodistrofie (1,2).

#### Bibliografia

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1: S111](#).
2. Garber AJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract* [2020, 26: 107](#).
3. Pollock RF, et al. DEVOTE 5: Evaluating the short-term cost-utility of insulin degludec versus insulin glargine U100 in basal-bolus regimens for type 2 diabetes in the UK. *Diabetes Ther* [2018, 9: 1217](#).
4. Castellana M, et al. Efficacy and safety of patient-led versus physician-led titration of basal insulin in patients with uncontrolled type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open Diabetes Res Care* [2020, 8: e001477](#).

#### 4.9. Le associazioni di farmaci

Il DM è una malattia cronica evolutiva. Tradizionalmente, in caso di fallimento della terapia comportamentale, il paziente veniva avviato a mono-terapia con metformina. In caso di controllo glicemico inadeguato, si procedeva poi a duplice terapia, quindi a triplice terapia con due farmaci in aggiunta alla metformina. Questo paradigma è stato recentemente rivisto alla luce dei risultati degli studi di sicurezza ed efficacia CV con GLP-1 RA e SGLT-2in: da un approccio gluco-centrico si è passati a un approccio più clinico, basato sulla valutazione della presenza di fattori di rischio o anamnesi di eventi CV e renali (1,2).

Il primo farmaco è tuttora rappresentato dalla metformina (1,2). Tuttavia, secondo le LG ESC/EASD 2019, in pazienti con pregresso evento o rischio CV alto/molto alto, in prima linea dovrà essere utilizzato un SGLT-2in o un GLP-1 RA (3).

La prescrizione di ulteriori farmaci dovrà considerare il profilo di rischio del paziente. Si configurano due scenari principali.

1. Pazienti con alto rischio o pregresso evento CV, renale o scompenso cardiaco, anche indipendentemente dal compenso glicemico, dovrà essere considerato:
  - se prevalente malattia CV o indicatori di alto rischio: un GLP-1 RA o un SGLT-2in;
  - se scompenso cardiaco (specie con frazione di eiezione ridotta): un SGLT-2in;
  - se malattia renale cronica diabetica (come può essere sospettata in un paziente con lunga durata di malattia o retinopatia): un SGLT-2in, e in seconda linea un GLP-1 RA;
  - nelle altre forme di nefropatia cronica: un GLP-1 RA o un SGLT-2in.
2. Nei restanti pazienti, in presenza di compenso glicemico non adeguato dovrà essere avviata una terapia di associazione secondo i seguenti principi:
  - se l'obiettivo è ridurre il rischio di ipoglicemie: DDP-4i, GLP-1 RA, SGLT-2in o glitazonico;
  - se l'obiettivo è ridurre il rischio di incremento ponderale o promuoverne il calo: GLP-1 RA o SGLT-2in;
  - se il solo fine è ridurre la spesa sanitaria per farmaci: sulfanilurea o glitazonico.

La prescrizione di una terapia di associazione richiede la **valutazione di due requisiti**:

- **prescrivibilità**, in presenza di studi a supporto dell'uso simultaneo di due o più classi;
- **rimborsabilità**, dove viene concessa la prescrizione di due o più farmaci a carico del SSN.

L'associazione può essere effettuata in modo estemporaneo o preconstituito. In entrambi i casi, dovrà essere sempre rispettata la posologia e l'eventuale adeguamento della dose in base a funzionalità renale o epatica. Ricordare:

- non prescrivibile: associazione DDP-4i + GLP-1 RA;
- prescrivibile (al momento della stesura di questo documento): associazione di alcuni GLP-1 RA + alcuni SGLT-2i;
- rimborsabile: un unico GLP-1 RA + un unico SGLT-2in (exenatide LAR + dapagliflozin).

L'avvio simultaneo di una terapia di associazione, seppur sostenuta da evidenze e prevista dalle LG in alcune circostanze, non trova conferma nei piani terapeutici di DDP-4i, GLP-1 RA e SGLT-2in (4). In tali documenti è infatti riportato come criterio di prescrivibilità il fallimento terapeutico della dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante in corso e l'adeguata modifica dello stile di vita. Unica eccezione è la prescrizione di un GLP-1 RA in un paziente con buon compenso glicemico ma pregresso evento CV o alto rischio CV: a fronte di tale requisito, la prescrizione non è vincolata dai valori di HbA1c.

In pazienti non controllati con duplice terapia, dovrà essere considerata l'aggiunta di un ulteriore farmaco secondo principi simili a quelli sopra riportati. È inoltre possibile considerare l'avvio dell'insulina basale.

La tabella riassume la rimborsabilità delle associazioni fra classi farmacologiche.

Prescrivibilità e rimborsabilità delle classi farmacologiche approvate per la terapia del DM2							
	Metform	Glifloz	Gliptine	GLP-1 RA	Sulfanil	Glitaz	Insulina
Metform		R	R	R	R	R	R
Gliflozine	R		R*	R*	NR	NR	R*
Gliptine	R	R*		NP	R	R*	R*
GLP-1 RA	R	R*	NP		R	R	R*
Sulfanil	R	NR	R	R		R	NR
Glitazoni	R	NR	R*	R	R		R
Insulina	R	R*	R*	R*	NR	R	

Legenda: NP = non prescrivibile; NR = non rimborsabile; R = rimborsabile; R\* = rimborsabile con limitazioni in base alla molecola.

### Bibliografia

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1: S111](#).
2. Garber AJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract* [2020, 26: 107](#).
3. Cosentino F, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* [2020, 41: 255](#).
4. Matthews DR, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* [2019, 394: 1519](#).

## 5. INDICAZIONI SULLO STILE DI VITA

La presenza di obesità è riconosciuta come fattore di rischio per lo sviluppo del DM e la sua persistenza risulta determinante nella gravità delle complicanze. Tutte le LG concordano sulla priorità del calo ponderale nella prevenzione e nel trattamento di sindrome metabolica, pre-diabete, DM2 e relative complicanze (1,2).

Il calo ponderale deve essere incoraggiato e perseguito in tutti quei pazienti, obesi o sovrappeso, con pre-diabete e DM2, con aumentato rischio CV accentuato da ipertensione e dislipidemia, associate alla sindrome metabolica. L'obiettivo a breve-medio termine è ridurre il peso di circa il 10%, quello a lungo termine deve essere il raggiungimento di parametri ponderali e metabolici normali. In ogni caso, il modello di trattamento proposto è basato non sulla valutazione del semplice BMI, ma sulle complicanze correlate. Il calo ponderale auspicato è raggiungibile con un programma strutturato sullo stile di vita, basato su interventi di tipo comportamentale riguardanti alimentazione, attività fisica, sospensione del fumo, igiene del sonno. L'intervento sullo stile di vita deve essere il più precoce possibile, allo scopo di prevenire le complicanze e i relativi rischi, che comporterebbero costi sanitari molto più elevati, e deve essere portato avanti anche nelle situazioni in cui sia necessario associare terapia farmacologica.

Il paziente deve essere seguito a lungo termine, da una *équipe* inter-disciplinare a cui partecipino, accanto alle figure mediche, anche il biologo nutrizionista/dietista e lo psicologo. Nelle visite occorre dedicare un tempo adeguato alla motivazione al cambiamento, che risulta determinante per l'aderenza alla strategia terapeutica proposta (3). I pazienti devono essere rivalutati periodicamente, per stabilire se sono stati raggiunti gli obiettivi di miglioramento.

### Bibliografia

1. Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* [2016, 22 suppl 3: 1](#). Traduzione e adattamento italiano [2020](#) delle raccomandazioni a cura di Italian ACE Chapter con il supporto di Associazione Medici Endocrinologi.
2. Garber AJ. et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm. 2020 Executive Summary. *Endocr Pract* [2020, 26: 107](#). Traduzione e adattamento italiano [2020](#) a cura di Italian ACE Chapter con il supporto di Associazione Medici Endocrinologi.
3. Ministero della Salute. Linee di indirizzo nazionali per la riabilitazione nutrizionale nei disturbi dell'alimentazione. Quaderni del Ministero della Salute [2017, 29](#).

## 5.1. Terapia dietetica

L'**aderenza** alla dieta è il punto fondamentale del calo ponderale, per cui occorre pianificare non solo la riduzione dell'apporto calorico, ma anche la valutazione della proporzione dei macro-nutrienti, la pianificazione dei pasti in casa e fuori, l'educazione sulle strategie per gli acquisti alimentari, istruendo i pazienti a interpretare correttamente i dati nutrizionali riportati sulle etichette dei cibi confezionati, non trascurando gli aspetti etnici e culturali e tenendo conto delle preferenze e dei gusti.

La dieta per raggiungere e mantenere il peso corporeo ottimale è sul **modello della dieta mediterranea**, basata su vegetali, ricca in acidi grassi mono- e poli-insaturi, con apporto minimo di acidi grassi saturi e trans. Seguendo le principali LG, non esiste uno *standard* quantitativo di apporto dei carboidrati uguale per tutti, ma i **modelli alimentari** devono essere **individualizzati, realizzabili e sostenibili**.

È necessario sfatare alcuni falsi miti relativi al consumo di carboidrati, sottolineando la necessità di un apporto regolare di questi nutrienti, pur con una particolare attenzione all'indice glicemico e all'apporto adeguato di fibre. Occorre raccomandare una colazione adeguata, dato che questa abitudine sembra favorire anche il calo di peso, diminuendo il rischio di episodi di alimentazione incontrollata, soprattutto serale e notturna, correlata al salto dei pasti (1).

Gli **interventi comportamentali** che migliorino l'aderenza alle prescrizioni dietetiche possono includere:

- auto-monitoraggio del peso, dell'introito di cibo e dell'attività fisica;
- definizione di obiettivi chiari e ragionevoli;
- incontri individuali e di gruppo;
- controllo degli stimoli;
- approccio sistematico alla risoluzione dei problemi;
- terapia cognitivo-comportamentale e colloqui motivazionali;
- contrattazione comportamentale;
- *counseling* psicologico.

Le principali LG concordano su alcuni indirizzi fondamentali, riassunti nelle tabelle 1 e 2.

Tabella 1 Modifiche dello stile di vita			
Prevenzione primaria e secondaria	Terapia nutrizionale	<i>Counseling</i> medico e nutrizionale	Individualizzazione degli obiettivi terapeutici
Mantenere un peso normale	Ridurre apporto totale di grassi: < 30% dell'apporto energetico giornaliero, con grassi saturi < 10%	Programma strutturato multi-disciplinare	Ottimizzazione di HbA1c (< 6.5%)
Se sovrappeso, obiettivo di riduzione ponderale del 10%	Aumentare apporto di fibre vegetali: > 15 g/1000 kcal	Supporto motivazionale: approccio cognitivo-comportamentale	Valutazione delle complicanze e delle comorbidità
Moderata riduzione apporto calorico (-300/500 kcal/die)	Aumentare consumo di frutta, verdura, cereali non raffinati	Supporto psicologico	<i>Follow-up</i> a medio e lungo termine

Dieta personalizzata in base a preferenze personali e culturali	Aumentare il consumo di pesce azzurro (omega-3): 2-3 porzioni/settimana		Modifica terapia nutrizionale in accordo con eventuali terapie farmacologiche
Il modello è quello della dieta mediterranea	Ridurre zuccheri raffinati e dolcificanti, limitare il più possibile bevande gasate o zuccherate o succhi di frutta industriali.		
Attività fisica			

<b>Tabella 2</b> <b>Terapia nutrizionale e macro-nutrienti</b> Variare nello stesso pasto le varie tipologie di alimenti, evitando alimentazione monotona	
<b>Carboidrati</b>	<p>Circa il 50% dell'apporto nutrizionale giornaliero.</p> <p>Vegetali, legumi e cereali sono parte integrante della dieta.</p> <p>Preferire cereali a chicco (riso basmati, riso venere, farro, orzo, ...), pasta di legumi, di grano saraceno, di farro...</p> <p>Privilegiare alimenti ricchi di fibra e con basso indice glicemico (riduzione del rischio di ipoglicemia).</p> <p>Ridurre gli zuccheri semplici (dolci, prodotti da colazione confezionati, succhi di frutta industriali, ...).</p> <p>L'assorbimento di ferro non-eme contenuto nei vegetali è favorito dal consumo di frutta (vitamina C) o proteine animali, nello stesso pasto. Può essere utile aggiungere del limone spremuto su alimenti contenenti ferro.</p>
<b>Grassi</b>	<p>Ridurre apporto totale di grassi: &lt; 30% dell'apporto energetico giornaliero, con &lt; 10% di grassi saturi (&lt; 8% se LDL elevato).</p> <p>Il grasso per eccellenza è l'olio extra-vergine di oliva, da usare a crudo.</p> <p>I grassi saturi aumentano l'insulino-resistenza: non più di 22 g/die in una dieta da 2000 kcal.</p> <p>Colesterolo: &lt; 300 mg/die (&lt; 200 mg/die se i valori sono elevati).</p> <p>Frutta secca a guscio: alto contenuto energetico (non superare i 30 g/die), con una quota di acidi grassi poli-insaturi (omega-3), proteine, acido folico, molecole bioattive.</p> <p>Come spuntino si può proporre cioccolato fondente (almeno 80%), frutta secca a guscio, semi oleaginosi (tutte fonti di grassi "buoni").</p>

<b>Proteine</b>	<p>Devono fornire circa il 10-20% dell'energia totale giornaliera (in assenza di nefropatia).</p> <p>Preferire proteine di ottima qualità (ad esempio carne di allevamenti all'aperto, pesce pescato, ...), ma ridurre il consumo di carne (preferendo quella bianca).</p> <p>Aumentare il consumo di pesce azzurro e fibre vegetali.</p> <p>Non risultano benefici sul calo ponderale legati alle diete iperproteiche.</p> <p>2-4 uova/settimana, preferibilmente da galline allevate a terra.</p> <p>Incrementare l'apporto di proteine vegetali, come legumi (secchi e freschi) e frutta secca a guscio.</p> <p>Latte parzialmente o totalmente scremato e yogurt al naturale, senza zuccheri aggiunti.</p> <p>Formaggi in quantità moderata, preferibilmente freschi (ricotta, primo-sale, fiocchi di latte, ...).</p>
<b>Fibre</b>	<p>Assunzione raccomandata: 25 g/die.</p> <p>Assumere fibre tramite gli alimenti e non come supplemento.</p> <p>Le fonti principali sono cereali integrali, legumi, frutta e verdura.</p> <p>Buona abitudine far iniziare il pasto con verdure, preferibilmente crude.</p>
<b>Frutta e verdura</b>	<p>Le LG sulla sana alimentazione raccomandano almeno 400 g/die tra frutta e verdura.</p> <p>La frutta, a volte sconsigliata nel DM2 a causa del contenuto in zuccheri, se utilizzata in quantità appropriata (3 porzioni/die) riveste un ruolo positivo sulla regolazione glicemica per il contenuto in fibre.</p> <p>Utilizzare la frutta come spuntino contribuisce a favorire il senso di sazietà.</p> <p>Per evitare il picco glicemico, meglio accostarla a frutta secca a guscio o semi oleaginosi o yogurt naturale.</p> <p>Rispetto all'indice glicemico, succhi e centrifugati, anche senza zuccheri aggiunti, non equivalgono al consumo di frutta fresca per l'assenza di fibre.</p>

### **Bibliografia**

1. Xiao Q, et al. Meal timing and obesity: interactions with macronutrient intake and chronotype. *Int J Obesity* [2019, 43: 1701](#).

### 5.1.1. Dieta per diabetico normopeso

Per il trattamento del DM2 si suggerisce una terapia nutrizionale bilanciata (dieta mediterranea), piuttosto che a basso contenuto di carboidrati (CHO).

#### Carboidrati

Quantità e tipo di CHO assunti sono il principale determinante della glicemia post-prandiale. La quantità di CHO può essere variata (in base alle abitudini individuali e modulata in base al consumo di grassi e proteine) nell'intervallo 45-60% dell'energia totale, ma l'assunzione non deve mai essere < 130 g/die.

Può essere consigliata una quota pari al 60% dell'energia totale, a patto che il consumo di CHO derivi principalmente da alimenti ricchi in fibre idro-solubili (frutta, vegetali, legumi) e/o alimenti a basso indice glicemico (IG, pasta, legumi, riso *parboiled*).

Nella scelta degli alimenti da introdurre nella dieta delle persone con DM deve essere considerato l'IG: una dieta con basso IG determina miglioramento del controllo glicemico.

Una piccola quota di saccarosio e altri zuccheri aggiunti ( $\leq 10\%$  dell'energia totale) può sostituire altri alimenti ad alto IG, se gradito e se in presenza di un buon compenso glicemico.

#### Grassi

I grassi totali devono costituire < 35% dell'apporto calorico totale giornaliero:

- grassi saturi < 10% (da ridurre a < 8% se LDL elevato);
- mono-insaturi 10-20%;
- poli-insaturi 5-10%.

L'uso di acidi grassi trans deve essere drasticamente ridotto. Il quantitativo di colesterolo deve essere < 300 mg/die, da ridurre a 200 mg/die in presenza di valori plasmatici elevati.

Si raccomanda l'introduzione di almeno 2 porzioni/settimana di pesce, preferibilmente azzurro, poiché fornisce acidi grassi omega-3 poli-insaturi.

#### Proteine

La dose consigliata nella popolazione generale è di 0.8-1 g/kg/die, corrispondente al 10-20% dell'energia totale giornaliera. Queste quantità e proporzioni non sembra debbano essere modificate nei pazienti senza evidenza di nefropatia, mentre l'apporto proteico deve essere limitato nei soggetti con CKD, per ridurre il rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale terminale (vedi oltre).

#### Fibre

È raccomandato un apporto medio di 40 g/die di fibre (o 20 g/1000 kcal), soprattutto solubili, che ha evidenziato un netto miglioramento del profilo glicemico nei pazienti di tutte le età.

#### Alcool

Se il paziente desidera bere alcolici, è accettabile un'introduzione moderata, che non ha effetti sulla glicemia: fino a 10 g/die nelle donne (una porzione) e 20 g/die negli uomini (due porzioni). Tuttavia, i CHO contenuti nelle bevande alcoliche possono avere un importante impatto (sia calorico sia sulla glicemia). Nei pazienti trattati con insulina l'eventuale alcool deve essere assunto nel contesto di pasti che comprendono cibi contenenti CHO, per prevenire il rischio di ipoglicemie pericolose e prolungate, soprattutto durante le ore notturne.



### **Dolcificanti, supplementi, alimenti dietetici**

Deve essere incoraggiato il consumo abituale di cibi naturalmente ricchi di vitamine, microelementi e anti-ossidanti, promuovendo l'introduzione giornaliera di frutta e verdura. Non è invece consigliata la supplementazione routinaria con vitamine o minerali, in assenza di comprovata carenza e di prove di efficacia e sicurezza a lungo termine.

I dolcificanti acalorici non nutritivi sono sicuri quando consumati in quantità giornaliere moderate. Non esistono evidenze per raccomandare l'uso di alimenti "dietetici" per diabetici.

### **Bibliografia**

1. Evert A, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* [2019, 42: 731](#).
2. Davies MJ, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* [2018, 41: 2669](#).
3. ADI-AMD-SID. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito. Raccomandazioni [2013-2014](#).
4. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma. [26 luglio 2021](#).
5. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).

### 5.1.1.1. Norme dietetiche per diabete e sovrappeso

Categoria	Indicazioni	Escludere/evitare
<b>Pasta, pane, riso</b>	<p>Consumare preferibilmente cereali integrali (pane, pasta, riso, ecc).</p> <p>Sono indicati sughi semplici a base di pomodoro fresco o salsa di pomodoro, verdure, spezie (es. curry, peperoncino, zafferano, ecc) ed erbe aromatiche (basilico, prezzemolo, rosmarino, salvia, timo, ecc).</p> <p>Agnolotti, ravioli, tortellini, lasagne al forno, cannelloni, torte salate, pizza, ecc: se graditi, possono essere consumati <b>non più di 2-3 volte/mese, in sostituzione della razione di primo e secondo del pasto.</b></p> <p>Minestrone o passati di sole verdure con legumi si possono assumere liberamente.</p>	<p>Prodotti da forno sostitutivi del pane, ricchi di grassi: es. grissini con strutto o con altri grassi, granetti, pane condito, focacce, taralli, pizzette, salatini, sfoglie pronte, patatine, <i>snack</i> vari, ecc. Alimenti pre-confezionati (piatti pronti surgelati, in scatola o di gastronomia).</p>
<b>Legumi</b>	<p>Utilizzare ceci, fave, fagioli, lenticchie, piselli, freschi, surgelati o secchi, in sostituzione del pane o della pasta <b>1-2 volte/settimana.</b></p>	
<b>Patate</b>	<p>Possono essere consumate <b>1-2 volte alla settimana</b>, se gradite, in sostituzione di pane o pasta.</p>	
<b>Carne</b>	<p>Consumare carne magra di qualunque tipo (vitello, pollo, tacchino, coniglio, maiale), eliminando tutto il grasso visibile e la pelle al pollame.</p>	<p>Tutte le carni grasse, frattaglie (fegato, cervella, ecc).</p>
<b>Affettati</b>	<p>Prosciutto crudo o cotto, speck (privati del grasso visibile), bresaola, arrostiti vari, possono essere consumati, in sostituzione della carne o del pesce, <b>non più di 2-3 volte alla settimana.</b></p>	<p>Salumi (lardo, salame, mortadella, pancetta, ecc).</p>
<b>Pesce</b>	<p>Pesce sia fresco che surgelato, di mare o di acqua dolce, <b>almeno 2-3 volte alla settimana</b> (alici, branzino, merluzzo, nasello, sardine, sogliola, trota, ecc).</p>	<p>Pesce in scatola conservato al naturale, sott'olio o sotto sale o affumicato.</p>
<b>Uova</b>	<p>Da consumare in sostituzione della carne o del pesce nelle quantità indicate.</p>	
<b>Latte</b>	<p>Preferibilmente latte parzialmente scremato o yogurt naturale magro: <b>200 g</b> al giorno.</p>	
<b>Formaggi</b>	<p>Possono essere consumati in sostituzione della carne o del pesce nelle quantità consigliate. <b>Preferire quelli freschi a minore contenuto in grassi e meno salati</b> (ricotta, tomini, mozzarelle, primo-sale, caciotte fresche).</p>	

<b>Verdura</b>	Di tutti i tipi (fresca o surgelata), cruda o cotta. Inserire <b>1 porzione abbondante ad ogni pasto</b> , condita con olio crudo, succo di limone o aceto.	Qualsiasi verdura frita o cucinata con olio o burro.
<b>Frutta</b>	Preferire quella fresca di stagione: cruda, in macedonia, cotta o frullata <b>senza aggiunta di zucchero</b> .	Frutta ad alto tenore zuccherino (banane, cachi, datteri, fichi, uva). Frutta secca e oleosa (noci, nocciole, pistacchi, cocco, uvetta, castagne). Frutta sciroppata.
<b>Condimenti</b>	Preferire l'olio extra-vergine d'oliva o in alternativa olio d'oliva o di semi (arachide, mais, girasole, soia). Aceto, limone, erbe aromatiche, peperoncino, si possono utilizzare a piacere. <b>Aggiungere poco sale</b> nella preparazione dei cibi, utilizzando spezie ed aromi per insaporire.	Burro, grassi cotti, grassi di origine animale, margarine vegetali, estratti di carne (dadi).
<b>Bevande</b>	Bere abbondantemente acqua naturale o gasata (oltre 1 litro al giorno), tisane o infusi d'erbe non zuccherati, caffè d'orzo, tè verde; con moderazione tè e caffè.	Tutte le bibite zuccherate (aranciata, coca-cola, gassosa, <i>sprite</i> , bibite <i>light</i> , aperitivi analcolici, qualsiasi bevanda per sportivi zuccherata), sciroppi vari, succhi di frutta. Vino, birra, amari, aperitivi, digestivi, tutti i superalcolici.
<b>Dolci</b>	In sostituzione dello zucchero sia bianco che di canna (integrale), utilizzare se graditi dolcificanti artificiali (tipo saccarina, aspartame, ciclamato monosodico), limitandone il consumo.	Zucchero, zucchero di canna, miele, miele integrale, fruttosio, glucosio, maltosio, sorbitolo, xilosio. Tutti i dolci: marmellate, gelatine, tutti i tipi di creme, gelati, ghiaccioli, granite, sorbetti. Tutta la pasticceria fresca e secca. Tutti i tipi di biscotti o <i>brioche</i> , caramelle, cioccolatini.

### **Metodi di cottura**

È consigliabile cuocere i cibi senza condimenti, aggiungendoli poi a fine cottura.

Esempi di metodi di cottura validi:

- a vapore o in pentola a pressione;
- lessato (bollito);
- al cartoccio;
- in umido (utilizzando brodi, sugo di pomodoro, vino);
- al forno;
- al micro-onde
- alla griglia (alla piastra).

### **Suggerimenti**

Non saltare mai i pasti.

Fare tre pasti al giorno: colazione, pranzo e cena.

La varietà nella dieta è importante: nella scelta dei cibi non essere monotoni e non dare la preferenza sempre agli stessi piatti.

Seguono 2 esempi di dieta.

Sig./ra

**Calorie 1400-1600** (Glucidi g 180-220 - Proteine g 65-70 - Lipidi g 48)  
**N.B. Il peso è riferito ai cibi crudi e al netto dallo scarto**

<b>Esempio di distribuzione</b>		<b>Sostituzioni</b>
<b>Colazione</b>	Caffè, orzo, tè (a piacere), senza zucchero. Latte parzialmente scremato <b>g 200</b> . Fette biscottate <b>g 30</b> .	Yogurt naturale magro <b>g 200</b> .  Cereali/Grissini <b>g 30</b> oppure pane <b>g 40</b> .
<b>Pranzo</b>	Pasta <b>g 50-70 per 1-2 volte/settimana</b> .  Carne <b>g 100</b> .  <b>Verdura a volontà</b> . Olio <b>g 20</b> (= 2 cucchiaini).  Pane <b>g 50-60</b> .  Frutta <b>g 150</b> .	Riso, polenta, farro, orzo <b>g 50-70</b> .  Pesce <b>g 120</b> oppure affettati sgrassati <b>g 80</b> .   Grissini <b>g 30-40</b> oppure legumi freschi/surgelati ( <b>g 150</b> ) o secchi ( <b>g 50</b> ).
<b>Cena</b>	Minestre di verdura (a piacere).  Carne <b>g 100</b> .  <b>Verdura a volontà</b> . Olio <b>g 10-20</b> (= 1-2 cucchiaini).  Pane <b>g 70-100</b> .  Frutta <b>g 150</b> .	Pesce <b>g 120</b> oppure affettati sgrassati <b>g 80</b> oppure formaggi freschi <b>g 80</b> (2 volte a settimana) oppure formaggi stagionati <b>g 60</b> (1 volta a settimana) oppure uova (n° 2/settimana).   Grissini <b>g 50-70</b> oppure legumi freschi/surgelati ( <b>g 150</b> ) o secchi ( <b>g 50</b> ).

Sig./ra
 

---

**Calorie 1600-1800** (Glucidi g 220-235 - Proteine g 70-80 - Lipidi g 48-60)  
**N.B. Il peso è riferito ai cibi crudi e al netto dallo scarto**

<b>Esempio di distribuzione</b>		<b>Sostituzioni</b>
<b>Colazione</b>	Caffè, orzo, tè (a piacere), senza zucchero. Latte parzialmente scremato <b>g 200</b> . Fette biscottate <b>g 30</b> .	Yogurt naturale magro <b>g 200</b> .  Cereali/Grissini <b>g 30</b> oppure pane <b>g 40</b> .
<b>Pranzo</b>	Pasta <b>g 70-80 per 1-2 volte settimana</b> .  Carne <b>g 100-120</b> .  <b>Verdura a volontà</b> . Olio <b>g 20</b> (= 2 cucchiaini).  Pane <b>g 60-70</b> .  Frutta <b>g 150</b> .	Riso, polenta, farro, orzo <b>g 60-80</b> .  Pesce <b>g 120-150</b> oppure affettati sgrassati <b>g 80</b> .  Grissini <b>g 40-50</b> oppure legumi freschi/surgelati ( <b>g 150</b> ) o secchi ( <b>g 50</b> )
<b>Cena</b>	Minestre di verdura (a piacere).  Carne <b>g 100-120</b> .  <b>Verdura a volontà</b> . Olio <b>g 10-20</b> (= 1-2 cucchiaini).  Pane <b>g 100</b> .  Frutta <b>g 150</b> .	Pesce <b>g 120-150</b> oppure affettati sgrassati <b>g 80</b> oppure formaggi freschi <b>g 80-100</b> ( <b>2</b> volte a settimana) oppure formaggi stagionati <b>g 60</b> ( <b>1</b> volta a settimana) oppure uova (n° <b>2</b> /settimana).  Grissini <b>g 70</b> oppure legumi freschi/surgelati ( <b>g 150</b> ) o secchi ( <b>g 50</b> ).

### 5.1.2. Dieta per diabetico obeso

Il sovrappeso/obesità è una condizione cronica caratterizzata da eccessivo peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo in misura tale da influire negativamente sullo stato di salute. Esistono forti e consistenti evidenze di come il trattamento dell'obesità possa ritardare la progressione da pre-diabete a DM2 e sia altamente benefico nel trattamento del DM2. Pertanto, è raccomandato il calo ponderale in tutti i soggetti adulti in sovrappeso (BMI 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup>) od obesi (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). Grazie alla diminuzione dell'insulino-resistenza periferica, la riduzione del peso corporeo induce riduzione dei livelli di glicemia, porta a miglioramento di tutti i fattori di rischio CV e a significativa riduzione del fabbisogno di farmaci ipoglicemizzanti.

Poiché l'**obiettivo** del raggiungimento del peso corporeo ideale e il mantenimento a lungo termine della perdita di peso sono di difficile raggiungimento nella maggior parte dei soggetti obesi, è importante non indicare traguardi poco realistici. Per riuscire ad avere significativi effetti metabolici, in assenza di altre specifiche indicazioni terapeutiche, un obiettivo ragionevole per la perdita di peso iniziale (in 3-6 mesi) può essere:

- obesità di I o II grado (o franco sovrappeso): circa il 5-10% del peso corporeo;
- obesità di III grado: > 10% del peso corporeo.

Ogni intervento dietetico non dovrebbe mai tralasciare una componente di semplice ma completa informazione ed educazione alimentare.

L'approccio principale per ottenere e mantenere il calo ponderale è la **modificazione dello stile di vita**, mediante programmi di corretto comportamento alimentare associati a rieducazione in ambito motorio, che comportino una riduzione dell'apporto calorico rispetto al fabbisogno metabolico di base e un aumento del dispendio energetico giornaliero. In genere si consiglia una riduzione dell'apporto energetico di 500 kcal/die (obesità di I e II grado) o 1000 kcal/die (obesità di III grado) rispetto al dispendio energetico giornaliero (misurato o calcolato), diminuendo in particolare l'apporto di alimenti ad alta densità energetica, ricchi in grassi e/o carboidrati, e aumentando l'apporto di fibre vegetali.

A lungo termine l'effetto sulla perdita di peso è simile utilizzando diete con diversa **composizione in macro-nutrienti** (basso contenuto in CHO o basso contenuto in grassi): per ottenere l'obiettivo è importante la riduzione dell'apporto calorico e l'aderenza al trattamento dietetico (più che la composizione della dieta). Gli interventi dietetici possono pertanto differire nella composizione in macro-nutrienti e nella scelta degli alimenti, a patto che creino il *deficit* calorico necessario per promuovere il calo ponderale. La scelta della dieta dovrebbe essere basata su condizioni di salute, abitudini, gusti e preferenze del paziente, considerando anche la disponibilità di alimenti e altre circostanze socio-culturali con impatto sui diversi modelli dietetici. La "dieta mediterranea", con la sua fisiologica ripartizione dei macro-nutrienti, resta uno degli approcci più validi per la perdita di peso, in particolare nel diabetico. Nel paziente ambulatoriale è sconsigliato scendere al di sotto delle 1300 kcal/die.

#### Carboidrati

I CHO dovrebbero rappresentare il 50-60% dell'energia totale della dieta, preferendo il consumo di alimenti ricchi in fibra o contenenti amidi a lento assorbimento, mentre deve essere contenuta la quota di energia derivante da zuccheri semplici; importante inserire cereali integrali, frutta e vegetali. Al momento non esistono evidenze per suggerire l'uso di diete a contenuto di CHO molto ridotto (< 120-130 g/die) nei pazienti con obesità non complicata. Il livello di zuccheri semplici nella dieta non dovrebbe superare il 10-12% dell'energia giornaliera, favorendo il consumo di frutta e verdura e limitando il consumo di saccarosio.

## **Proteine**

Nei pazienti senza evidenza di nefropatia le proteine dovrebbero fornire il 15% dell'energia totale giornaliera, con un apporto proteico giornaliero raccomandato di 0.8-1 g/kg peso desiderabile (cioè corrispondente a BMI di 22.5 kg/m<sup>2</sup>). Le proteine devono essere di buon valore biologico e provenire da fonti sia animali che vegetali.

## **Grassi**

Un ridotto apporto di grassi comporta una piccola ma significativa riduzione del peso corporeo in tutte le età. Una dieta equilibrata dovrebbe contenere una quota lipidica non > 30% dell'introito calorico giornaliero (apporto ottimale = 10% ciascuno fra acidi grassi mono-insaturi, poli-insaturi e saturi). L'apporto di colesterolo non deve superare i 300 mg/die. Non è consigliata la riduzione dell'apporto di grassi a < 20-25 g/die.

Deve essere raccomandata l'assunzione di almeno 2 porzioni/settimana di pesce, poiché fornisce acidi grassi omega-3-poli-insaturi con effetti benefici sulla prevenzione del rischio CV. L'uso di acidi grassi trans deve essere drasticamente ridotto (< 2.5 g/die), perché associato ad aumento di peso, BMI, circonferenza vita e rischio CV.

## **Fibre**

Viene considerata ottimale l'introduzione di almeno 30 g/die; l'aggiunta di fibre vegetali durante la restrizione calorica risulta efficace anche nel miglioramento dei parametri metabolici. Una dieta ricca in fibre potrebbe essere l'approccio iniziale più semplice ed efficace per una modesta perdita di peso, rappresentando un'alternativa a regimi dietetici più articolati.

## **Alcool**

Per le sue caratteristiche metaboliche e il contenuto di energia di pronta disponibilità, l'alcool va sconsigliato nella fase di dimagrimento, anche perché limita l'utilizzo di altri nutrienti e non ha potere saziante. Può eventualmente essere re-introdotta nella "dieta di mantenimento", ma sempre in dosi limitate e nel contesto dell'apporto calorico giornaliero prescritto.

## **Alimenti speciali, integratori nutrizionali, dolcificanti acalorici**

Non vi è particolare indicazione all'uso di alimenti speciali, precotti o pre-confezionati con apporto calorico pre-determinato. Lo stesso vale per supplementi vitaminici e minerali, da inserire solo se vi siano documentate carenze. Controverso l'uso dei dolcificanti acalorici.

## **Algoritmo di cura**

In relazione alla necessità di personalizzare il trattamento del paziente, è stato elaborato dalla Società Italiana dell'Obesità (SIO) uno strumento utile per l'inquadramento diagnostico e terapeutico del paziente affetto da obesità, in funzione dell'età e del grado di obesità, espresso sia con il BMI sia in relazione alle patologie ad essa associate. La piramide di trattamento del sovrappeso/obesità vede quindi:

1. alla base la modifica dello stile di vita, che risulta difficile, soprattutto nel lungo periodo. Nell'obesità di III grado si consiglia un apporto calorico con almeno 1.000 calorie/die in meno rispetto a quello abituale;
2. qualora questo approccio non produca risultati soddisfacenti e nei casi più gravi, è utile valutare la possibilità di ricorrere a una terapia farmacologica o prendere in considerazione la chirurgia bariatrica. Il trattamento farmacologico dell'obesità dovrebbe essere considerato solo dopo che è stata valutata l'efficacia della dieta, dell'esercizio fisico e, dove indicato, della terapia cognitivo-comportamentale e che tali approcci terapeutici si siano dimostrati inefficaci nell'indurre calo ponderale e/o nel mantenimento



del peso perduto;

3. in presenza di BMI di III grado (o di II grado associato a comorbidità) e resistenza al trattamento nutrizionale e farmacologico è indicata la chirurgia bariatrica. Questi interventi rappresentano un valido trattamento dell'obesità grave, in quanto consentono di mantenere un calo ponderale stabile e riducono le comorbidità e la mortalità a lungo termine. Dati clinici e sperimentali dimostrano che la chirurgia bariatrica determina un calo ponderale che si mantiene nel tempo, sufficiente a produrre un sostanziale miglioramento o la risoluzione del DM2.

### **Bibliografia**

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2021. Obesity management for the treatment of type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1: S100](#).
2. SIO-ADI. Standard italiani per la cura dell'obesità. [2016-2017](#).
3. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
4. Davies MJ, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* [2018, 41: 2669](#).
5. Basolo A, et al. Prevenzione Italia 2021. Un update del documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia. Interventi su sovrappeso e obesità. *G Ital Cardiol* [2021, 22 suppl 1 al n 5: e50](#).

### 5.1.3. Dieta per diabetico con insufficienza renale

Circa il 10% della popolazione mondiale (con ampie variazioni territoriali) è affetta da malattia renale cronica (CKD), ma la sua prevalenza aumenta fino al 30-50% nei sottogruppi a rischio. La crescente prevalenza di fattori di rischio CV, come DM, ipertensione, obesità e in generale le complicanze aterosclerotiche, contribuisce all'insorgenza e alla progressione della CKD.

La Terapia Dietetico-Nutrizionale (TDN), componente importante della gestione conservativa del paziente affetto da CKD, deve anticipare e integrarsi con le terapie farmacologiche. I suoi **obiettivi** comprendono:

- mantenimento di un buono stato nutrizionale;
- prevenzione e/o correzione di sintomi, segni o complicanze della CKD;
- allontanamento dell'inizio della dialisi e/o integrazione con essa riducendo la dose dialitica settimanale.

Per tutte le TDN e in particolare per il paziente con CKD, l'aderenza del paziente al programma è elemento fondamentale per il successo e la sicurezza.

#### CKD stadi 1 e 2

Al momento non ci sono evidenze che indichino la necessità di diete particolari in questa fase. Tuttavia, diventa indispensabile l'osservazione di alimentazione e stile di vita corretti, il mantenimento del peso idoneo e l'adeguato compenso glico-metabolico. Per corretta alimentazione o dieta salutare si intende la scelta di un insieme di cibi e bevande vari e bilanciati, ottimizzati per mantenere un peso adeguato, favorire la salute e prevenire la malattia. Corretti stili di vita, che comprendono la nostra "dieta mediterranea", sono in grado di ridurre l'incidenza di CKD e il rischio CV. La dieta mediterranea ha un'influenza benefica sull'organismo e sul rischio di malattie, grazie a:

- alimenti tipici: cereali, legumi, pesce, olio extra-vergine di oliva, frutta secca;
- corretta ripartizione dei nutrienti: circa il 55-60% di CHO (prevalentemente complessi), 25-30% di grassi (soprattutto insaturi) e 15% di proteine (0.8-1 g/kg/die);
- consumo di cereali preferibilmente integrali e alimenti di origine vegetale, che inducono effetti favorevoli sul metabolismo del fosforo e sull'equilibrio acido-base;
- ridotto consumo di grassi saturi e sale (< 5 g/die).

#### CKD stadi più avanzati

In considerazione della fisiopatologia, una TDN corretta prevede:

- riduzione dell'apporto di proteine (stadio 3 0.6-0.8 g/kg/die; stadio 4 e 5  $\leq$  0.6 g/kg/die). Non vi è alcun razionale per una dieta iperproteica neanche nella proteinuria elevata; anzi, la riduzione delle proteine alimentari ha effetto anti-proteinurico; una corretta dieta ipoproteica non determina malnutrizione nel breve né nel lungo periodo; la quantità minima di proteine necessaria per mantenere il bilancio azotato neutro/positivo è di circa 0.55 g/kg/die;
- riduzione dell'apporto di fosfati (< 700 mg/die), con selezione di alimenti, in particolare di origine vegetale, che ne contengono meno; evitare il fosforo "nascosto" in additivi e conservanti; attenzione al metodo di cottura dei cibi;
- riduzione/controllo dell'apporto di sodio (< 5 g/die);
- controllo dell'apporto di potassio (introito modulato in base ai livelli ematici);
- limitazione del carico di acidi fissi (in particolare proteine di origine animale; privilegiare il consumo di alimenti di origine vegetale; prescrizione di bicarbonato di sodio).

Per assicurare l'adeguatezza della TDN, particolarmente nel diabetico, è importante il verificarsi delle seguenti condizioni:

- soddisfacimento del fabbisogno calorico;
- adeguato apporto di aminoacidi essenziali;
- correzione dell'acidosi metabolica;
- buon compenso glico-metabolico.

L'eccessivo apporto calorico può contribuire all'obesità e alla dislipidemia e aggrava la resistenza insulinica, limitando l'efficacia delle terapie anti-diabetiche e ipolipemizzanti. Il ridotto apporto calorico, tipico delle fasi più avanzate, compromette lo stato nutrizionale, conducendo a sarcopenia e cachessia, con ulteriore deterioramento della funzione renale residua; inoltre comporta un utilizzo delle proteine a scopo energetico, peggiorando il già fragile equilibrio del bilancio azotato. Il catabolismo proteico e muscolare viene inoltre peggiorato dall'acidosi metabolica e dall'insulino-resistenza. È possibile mantenere un bilancio dell'azoto neutro o positivo con 0.55 g/kg/die di proteine, solo se l'introito calorico è pari a 30 kcal/kg/die (nei soggetti > 60 anni) o 35 kcal/kg/die (in soggetti < 60 anni).

Nella CKD stadio 4-5 una dieta non controllata nell'apporto di calorie, proteine, sale e fosfato anticipa e aggrava le alterazioni proprie della malattia avanzata. Il mantenimento di uno stato nutrizionale buono e il raggiungimento di un buon compenso metabolico grazie al trattamento nutrizionale ben gestito permettono di posticipare l'inizio del trattamento sostitutivo renale in una fase più avanzata della malattia, senza comportare rischi. Un'adeguata TDN nelle CKD in stadio 4-5 deve essere gestita secondo le fasi e i criteri di una qualsiasi terapia farmacologica: indicazioni, controindicazioni, effetti collaterali, modifiche della posologia, verifica dei risultati e *follow-up*.

Per una corretta gestione della TDN sono essenziali la regolare valutazione dello stato nutrizionale e dello stato funzionale.

## Bibliografia

1. Pontremoli R. Prevenzione Italia 2021. Un update del documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia. Insufficienza renale cronica come fattore di rischio cardiovascolare. G Ital Cardiol [2021, 22 suppl 1: e80](#).
2. Cupisti A, et al. Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. J Nephrol [2018, 31: 457](#).
3. Bellotti P, et al. Prevenzione Italia 2021. Un update del documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia. Promozione di stili di vita corretti. G Ital Cardiol [2021, 22 suppl 1: e6](#).

#### 5.1.4. Dieta per diabetico con ipercolesterolemia

Mantenere comportamenti salutari durante tutta la vita riduce in modo sostanziale morbilità e mortalità CV e per tutte le cause, aumentate dall'inattività fisica e dall'alimentazione scorretta. L'aderenza a un'alimentazione di qualità e a un adeguato stile di vita sono scelte indispensabili per prevenire le malattie CV, anche nei soggetti particolarmente a rischio.

I principi basilari di una corretta alimentazione hanno avuto conferme da studi e LG recenti. Si basano sempre sugli alimenti tipici della dieta mediterranea, che hanno influenza benefica sull'organismo e sul rischio di malattie, e sulla corretta ripartizione dei nutrienti: circa 50-60% di carboidrati (prevalentemente complessi), 25-30% di grassi (soprattutto insaturi) e 15% di proteine (preferendo come fonte legumi e pesce).

In particolare, è importante:

- favorire il consumo di cereali (preferibilmente integrali), legumi, verdure, ortaggi, frutta, alimenti caratterizzati da alto contenuto di fibre e, pertanto, sazianti, e con effetto favorevole sul microbioma intestinale e sul controllo della colesterolemia e della glicemia; 50 g/die di cereali integrali (equivalenti a 3 porzioni) riducono il rischio CV di circa il 20%;
- ridurre il consumo di acidi grassi saturi a < 10% dell'apporto energetico totale, sostituendoli parzialmente con quelli mono-insaturi (olio extra-vergine di oliva) e poli-insaturi (pesce azzurro, salmone, frutta secca);
- ridurre drasticamente gli acidi grassi parzialmente idrogenati (acidi grassi trans), presenti soprattutto nelle margarine e in prodotti da forno di basso pregio, che aumentano il rischio CV, aumentando il colesterolo LDL, riducendo l'HDL e portando all'infiammazione della placca che diventa instabile;
- aumentare il consumo di pesce ad almeno 1-2 volte/settimana, perchè ricco di minerali, acidi grassi omega-3 e a basso contenuto di colesterolo. Il consumo di almeno una porzione di pesce alla settimana determina una riduzione del rischio CV del 16%. Da preferire il pesce azzurro ricco di grassi omega-3, mentre sono da consumare con moderazione bottarga, molluschi e crostacei, per il loro considerevole contenuto di colesterolo, che non deve superare 200 mg/die;
- scoraggiare il consumo di bevande zuccherate per i loro effetti sull'apporto calorico, sulla glicemia e sui trigliceridi;
- moderare il consumo di bevande alcoliche (nella nostra tradizione alimentare prevalentemente vino e birra). Due bicchieri di vino al giorno per gli uomini (20 g di alcool) e un bicchiere per le donne hanno un effetto benefico sulla riduzione delle malattie CV, per l'aumento del colesterolo HDL, la riduzione della resistenza all'insulina e del rischio trombotico. Attenzione però all'apporto calorico e all'effetto sui trigliceridi.

Nei pazienti con controllo glicemico non ottimale e/o con ipertrigliceridemia è possibile ridurre l'apporto di CHO fino al 45% dell'energia totale giornaliera e aumentare in maniera isoenergetica l'apporto di grassi cis-mono-insaturi, ponendo particolare attenzione a non aumentare la quota totale di grassi oltre il 35% dell'energia totale, per l'alta densità energetica che può quindi facilitare l'insorgenza di obesità.

#### Bibliografia

1. Bellotti P, et al. Prevenzione Italia 2021. Un update del documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia. Promozione di stili di vita corretti. *G Ital Cardiol* [2021, 22 suppl 1: e6](#).
2. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity. A comprehensive review. *Circulation* [2016, 133: 87](#).
3. Estruch R, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* [2018, 378: e34](#).

4. Arnett DK, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [2019, 140: e596](#).
5. ADI-AMD-SID. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito. Raccomandazioni [2013-2014](#).

### 5.1.5. Approccio alle diete chetogeniche

La dieta chetogenica (*Very Low Calorie Ketogenic Diet - VLCKD*) rappresenta un intervento nutrizionale che mima il digiuno, attraverso un introito calorico giornaliero estremamente ridotto (< 800 kcal/die), attuato mediante una marcata restrizione dell'assunzione quotidiana di carboidrati (in genere con quantitativi < 50 g/die) e relativo incremento nella proporzione di grassi (15-30 g/die) e proteine (1-1.5 g/kg di peso ideale/die).

Nel 2014 un *position paper* dell'ADI ha proposto la VLCKD come opzione terapeutica in differenti patologie, tra le quali obesità grave, obesità complicata (in particolare da DM2), steatosi epatica non alcolica, calo ponderale in previsione della chirurgia bariatrica, OSAS ed epilessia farmaco-resistente. Nel 2016 la VLCKD è stata menzionata con indicazioni simili negli Standard di cura dell'Obesità, editi a cura di SIO e ADI.

Dopo sistematica revisione di metanalisi delle evidenze, la VLCKD viene **indicata come possibile ed efficace alternativa nel trattamento dell'obesità, in particolare se severa e/o complicata da comorbidità, che necessita di immediato e sostanziale calo ponderale.**

Un approccio basato sull'induzione della chetogenesi offre questi **vantaggi**:

- fattori motivazionali legati al rapido calo del peso, superiore nel breve periodo rispetto alle diete tradizionali;
- riduzione della fame legata alla moderata chetosi indotta;
- perdita di massa grassa (in particolare viscerale), con mantenimento del trofismo muscolare;
- migliorato controllo glicemico e resistenza insulinica, migliorato funzionamento delle  $\beta$ -cellule.

#### **Cosa fare per attivare una dieta chetogenica:**

- valutare le indicazioni;
- escludere le **controindicazioni**:
  - gravidanza e allattamento;
  - DM1, LADA, uso di SGLT-2i;
  - insufficienza epatica, insufficienza renale, scompenso cardiaco NYHA III-IV, insufficienza respiratoria, angina instabile, recente *ictus* o IMA, aritmie cardiache;
  - anamnesi positiva per disturbi psichici e comportamentali, abuso di alcool e sostanze;
  - infezioni gravi attive;
  - pazienti fragili;
  - disturbi congeniti rari del metabolismo, come porfirie e alcuni deficit enzimatici;
- valutare obiettivi e tempi previsti di trattamento;
- programmare il protocollo e la successiva uscita dalla chetosi:
  - fase attiva, mediamente della durata di 8-12 settimane;
  - fase di reintroduzione graduale dei carboidrati;
  - fase di mantenimento, con impostazione di programmi nutrizionali equilibrati nella composizione in macro- e micro-nutrienti;
- monitorare attentamente gli **effetti collaterali**: disidratazione, transitorie ipoglicemie, alitosi, sintomatologia gastro-intestinale, iperuricemia; più raramente ipoprotidemia, ipocalcemia, urolitiasi, coledoliti, perdita di capelli.

La VLCKD può pertanto essere prescritta a uno specifico segmento nella popolazione dei pazienti obesi, dopo aver preso in considerazione le potenziali controindicazioni e sotto stretta sorveglianza medica, programmando periodici controlli clinici ed ematici.

La terapia andrà modulata e personalizzata:

- possono essere utilizzati modelli a base di soli alimenti naturali o regimi con integratori proteici costruiti *ad hoc*;
- va garantita un'adeguata idratazione;
- è sempre indicata una supplementazione con bicarbonati di sodio e potassio, multi- vitaminici, omega-3, calcio e fibre.

Raggiunto l'obiettivo fissato per il calo ponderale, è comunque fortemente raccomandata l'implementazione delle strategie di modifica dello stile di vita a lungo termine, al fine di mantenere gli effetti benefici raggiunti e ridurre il rischio di recupero del peso perso.

### **Bibliografia**

1. Pezzana A, et al; Fondazione ADI. Position paper: la dieta chetogenica. ADI [2014, 6: 38](#).
2. Caprio M, et al. Very-low-calorie-diet (VLKCD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). J Endocrinol Invest [2019, 42: 1365](#).
3. Muscogiuri G, et al. European guidelines for obesity management in adults with a very low-ketogenic diet: a systematic review and meta-analysis. Obes Facts [2021, 14: 222](#).

### 5.1.6. Tavola degli alimenti: elementi essenziali

Si raccomanda di considerare l'**indice glicemico** (IG) degli alimenti, che misura la velocità con la quale i carboidrati (CHO) in essi contenuti entrano in circolo, determinando un aumento della glicemia (picco glicemico), rispetto a una pari quantità di glucosio (1). Il dato dell'IG è essenzialmente qualitativo ed estremamente variabile da soggetto a soggetto. La risposta glicemica agli alimenti dipende però anche dalla quantità dei CHO. È stato, quindi, introdotto un altro indice, rappresentato dal **Carico Glicemico** (CG), che esprime la quantità realmente assunta (2):

$$CG = (IG \times \text{quantità di CHO})/100.$$

La valutazione dell'IG è sicuramente importante, ma non ha un valore assoluto, poiché la risposta al consumo di un alimento varia molto da soggetto a soggetto e, nello stesso soggetto, in momenti diversi della giornata e in rapporto alla composizione dei pasti precedenti, alla modalità di preparazione del pasto, all'associazione con altri alimenti, soprattutto fibre. IG e CG sono entrambi utili per predire l'effetto sulla glicemia di un pasto misto, cioè composto da cibi con IG molto differenti. Per ottenere il CG dell'intero pasto si moltiplica la percentuale di CHO contenuta in ciascun alimento per il suo IG e quindi si sommano i risultati ottenuti per ciascun componente del pasto. Per orientarsi nella scelta, sono utili le tabelle che permettono di conoscere l'IG dei vari alimenti ricchi di carboidrati (3) (tabella).

Indice glicemico di alcuni alimenti rispetto al glucosio (posto = 100) (modificato da 3,4,5)		
Categoria IG	Alimento	IG
Alto ( $\geq 70$ )	Anguria	72
	Banana	70
	<i>Corn flakes</i>	81
	Cereali in fiocchi al cioccolato	77
	Miele di acacia	87
	Pane all'olio	72
	Pane bianco	72
	Pane integrale	74
	Pane senza glutine	80
	Pasta di riso senza glutine	76
	Patate bollite	96
	Pizza	80
	<i>Popcorn</i>	72
	Riso brillato	89
Riso soffiato	87	
Medio (51-69)	Ananas	66
	Barretta di cereali	61
	Biscotti frollini	59
	Biscotti secchi	61
	<i>Cous-cous</i>	65
	Gnocchi di patate	68
	Grano saraceno	54
	Grissini	69
	Kiwi	58
	Melone	65



	<i>Muesli</i>	64
	Pane di segale	58
	Pasta ripiena	53
	Patatine confezionate	54
	Piselli	54
	Riso basmati	58
	Saccarosio	58
	Spaghetti	58
	Zucca	64
Basso ( $\leq 50$ )	Albicocche	34
	Arance	33
	Bastoncini di crusca	30
	Biscotti di avena	45
	Carote	35
	Ceci	36
	Ciliege	22
	<i>Cracker</i>	49
	Fagioli	37
	Fragole	40
	Latte intero	11
	Lenticchie	29
	Mandaranci	43
	Marmellata di arance	48
	Mele	39
	<i>Muffin</i>	44
	Noccioline	7
	Orzo perlato	35
	Pasta all'uovo	46
	Riso integrale	50
	Riso <i>parboiled</i>	38
	Succo d'arancia	46
	Uva bianca	46
Yogurt	19	

## Conclusioni

Le strategie nutrizionali e terapeutiche per il raggiungimento del controllo ponderale e del buon controllo metabolico nelle persone con DM2, in sovrappeso o obese, vedono ormai il consenso delle principali società medico-scientifiche. La dieta mediterranea, ricca naturalmente di fibre vegetali e grassi insaturi, con basso apporto di proteine e grassi animali, si rivela efficace nella riduzione del peso e nel controllo glicemico a breve-medio termine. Per ottenere un'efficacia nei tempi lunghi, trattandosi di patologie croniche con impatto significativo sullo stato di salute globale, soprattutto a causa delle complicanze, occorre un approccio multi-fattoriale, inter-disciplinare, che tenga conto degli aspetti psico-sociali che possono interferire con l'aderenza alle prescrizioni terapeutiche. Il cambiamento a lungo termine dello stile di vita e delle abitudini alimentari costituisce la vera sfida nel trattamento del DM2, e richiede anche scelte di politica sanitaria volte alla creazione di servizi dedicati, con figure professionali appropriate.

## Bibliografia

1. CREA Centro di ricerca alimenti e nutrizione. Linee guida per una sana alimentazione. [2018](#).
2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
3. SID. [Alimentazione e Diabete](#).
4. Atkinson FS, et al. International table of glycemic index and glyceemic load values: 2008. Diabetes Care [2008, 31: 2281](#).
5. Foster-Powell K, et al. International table of glycemic index and glyceemic load values: 2002. Am J Clin Nutr [2002, 76: 5](#).

### 5.1.7. Guida rapida al conteggio dei carboidrati

Il conteggio dei carboidrati (CHO) è un metodo per calcolare con precisione il contenuto di CHO in un pasto. I glucidi presenti in un pasto sono i principali responsabili della glicemia post-prandiale e, di conseguenza, delle unità di insulina necessarie.

L'**obiettivo** della conta dei CHO è individuare il fabbisogno insulinico in relazione all'apporto di CHO.

Come approccio nutrizionale il conteggio dei CHO sembra più appropriato nella terapia insulinica con micro-infusore o con iniezioni multiple giornaliere, perché, una volta verificata la corretta dose di insulina basale, i pazienti possono aggiustare la dose di insulina pre-prandiale sulla base del contenuto in CHO dei pasti (1). È, quindi, uno strumento nato per il paziente con DM1, ma nel corso degli anni ha acquisito importanza nel miglioramento dell'equilibrio glicemico anche di pazienti con DM2 e GDM in terapia insulinica.

**Per apprendere** la conta dei CHO **il paziente deve:**

- conoscere gli alimenti che contengono CHO, proteine, lipidi;
- imparare la quantità CHO contenuta nei principali alimenti della sua dieta;
- stimare le porzioni di cibo che consuma;
- calcolare il proprio rapporto insulina/CHO;
- saper variare la dose di insulina in base ai CHO assunti.

È fondamentale istruire al conteggio dei CHO il paziente e/o i familiari conviventi, attraverso un breve percorso di educazione che parte dalle basi della sana alimentazione: macro-nutrienti, loro ruolo, in quali alimenti si trovano e come influenzano la glicemia (tabella 1).

Tabella 1 Macro-nutrienti (2)		
Categorie	% di energia totale nella dieta	Principali fonti
CHO, di cui zuccheri semplici	45–60% < 15%	Cereali e derivati, prodotti dolciari, patate, frutta, latte e derivati
Proteine	0.9 g/kg/die (15%)	Carne, pesce, uova, latte e derivati, legumi
Lipidi	20–35%	Oli vegetali, grassi da condimento (burro e margarina), frutta secca e semi, insaccati, formaggi

Per determinare la quantità di CHO in un alimento, occorre utilizzare le **tabelle nutrizionali** (3) o le app che indicano con precisione il contenuto dei CHO presenti in 100 grammi di parte edibile di un alimento (tabella 2). Risulta inoltre importante istruire alla lettura delle etichette nutrizionali nel caso di alimenti confezionati.

Il successo di questo metodo è legato alla **corretta quantificazione della porzione** di cibo consumata. L'utilizzo della bilancia, quando possibile, è fondamentale; in alternativa, il paziente verrà istruito nella stima delle porzioni tramite l'utilizzo di utensili da cucina (bicchiere oppure cucchiaino) o la grandezza della mano o dita.

<b>Tabella 2</b>	
<b>Quantità di carboidrati in 100 grammi di alimento (3)</b>	
Banana	15 g
Biscotti secchi	80 g
Carote	8 g
Cioccolato fondente	50 g
Farina di mais	81 g
Fette biscottate	75 g
Fragole	5 g
Latte parzialmente scremato	5 g
Lenticchie	51 g
Mais in scatola	19 g
Mela	10 g
Melone	7 g
Pane di farina 00	66 g
Pane di grano duro	49 g
Pasta di semola	72 g
Pasta di semola integrale	65 g
Patate	16 g
Piselli freschi	6 g
Riso	80 g
Succo di frutta senza zucchero	10 g
Yogurt alla frutta magro zuccherato	15 g
Yogurt greco bianco 0%	4 g

Dopo aver appreso quali sono gli alimenti che contengono CHO, aver imparato a consultare tabelle nutrizionali, dietometro o app, a stimare la quantità di alimento che consuma, il paziente deve conoscere quanta insulina è necessaria per la quantità di CHO assunti. Il **rapporto insulina/carboidrati** (*carb factor*) è un valore individuale, quindi personale e non uguale per tutti, che si calcola applicando la seguente formula:

$carb\ factor = (500 / \text{fabbisogno insulinico giornaliero}) = \text{g di CHO coperti da 1 U di insulina.}$   
Sulla base del *carb factor* individuale, si possono poi calcolare le unità di insulina da somministrare prima del pasto:

$\text{Bolo pre-prandiale} = \text{g di CHO del pasto} / carb\ factor.$

Esempio: donna di 40 anni, dose totale giornaliera di insulina = 39 U; *Carb factor* =  $500 / 39 = 12.8$ . Conta CHO nel pasto = 120 g. Bolo pre-prandiale =  $120 / 12.8 = 9$ .

È importante avere regolarità e perseveranza nell'esercitazione: occorrono molte settimane prima di divenire sufficientemente abili. L'esercitazione domiciliare aiuterà a stimare le proprie porzioni e a calcolare i CHO in esse contenuti anche in situazioni non abituali, come al ristorante, in pizzeria, a casa di amici. È importante che in questa fase il paziente impari a seguire un'alimentazione varia, equilibrata e sana.

### Bibliografia

1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
2. Società Italiana di Nutrizione Umana. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia (LARN) IV Revisione. [2014](#).
3. CREA Centro Alimenti e Nutrizione. Tabelle di composizione degli alimenti. [2019](#).

## 5.2. Utilizzo degli integratori

Gli integratori sono per **definizione** “prodotti alimentari destinati ad integrare la dieta normale e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, sia mono- che pluri-composti, in forme di commercializzazione quali capsule, pastiglie, compresse, pillole e simili, polveri in bustina, liquidi contenuti in fiale, flaconi a contagocce e altre forme simili, di liquidi e polveri destinati ad essere assunti in piccoli quantitativi unitari” (1). Integrano una mancanza di sostanze di cui il nostro corpo necessita per il corretto funzionamento di enzimi.

I **nutraceutici**, pur comprendendo queste categorie, annoverano composti bioattivi non necessari per il corretto funzionamento del nostro organismo ma che, assunti con continuità per lunghi periodi, migliorano i meccanismi cellulari. Sono pertanto sostanze in grado di prevenire tutte le reazioni (ossidazione in *primis*) che alterano i meccanismi cellulari e interferiscono con il normale funzionamento di numerose vie biochimiche. Nella gran parte dei casi il nutraceutico è una vera e propria preparazione farmaceutica, contenente principi attivi presenti naturalmente negli alimenti, ma estratti, purificati, concentrati e assunti in dose farmacologica. Esempi di nutraceutici sono i probiotici, gli anti-ossidanti, gli acidi grassi poli-insaturi, le vitamine e i complessi enzimatici.

Mentre sono consolidate le **evidenze** scientifiche **favorevoli** all'utilizzo di nutraceutici (fitosteroli, proteine della soia, omega-3 e lievito di riso rosso) **nel trattamento della dislipidemia** (2), in accordo agli Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018 (2), **non esistono prove che dimostrino sicurezza ed efficacia dei nutraceutici sul controllo glicemico** nei pazienti con DM. Le persone che scelgono di utilizzare integratori e nutraceutici devono essere incoraggiate a discutere le loro esigenze con un medico o dietista che ne controlli la sicurezza e i relativi rischi.

- **Fibre:** le fibre solubili, viscosi, quali beta-glucani, fibre di avena e *psyllium*, riducono i livelli plasmatici di colesterolo. Metanalisi riportano una riduzione di circa 2 mg/dL di colesterolo LDL per grammo di fibra.
- **Fitosteroli:** sono presenti in natura (in particolare sitosterolo, campesterolo e stigmasterolo) negli oli vegetali e in piccole quantità in vegetali, frutta fresca, grano e legumi. Competono con il colesterolo per l'assorbimento a livello intestinale, riducendo i livelli plasmatici di colesterolo totale e colesterolo LDL, in media del 7-10% se assunti in quantità pari a 2 g/die. Tale quantità è sensibilmente maggiore di quella raggiungibile con la dieta (massimo 500 mg/die nei paesi mediterranei).
- **Proteine della soia:** un introito medio di 25 g/die riduce del 3-5% le concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL, effetto amplificato nei soggetti con ipercolesterolemia. Pertanto, alimenti a base di tali proteine (latte di soia, tofu, ecc) possono essere utilizzati in sostituzione a quelli di origine animale.
- **Acidi grassi poli-insaturi omega-3 (EPA e DHA):** sono presenti in natura soprattutto nei pesci (salmone, alici e dentice). Se assunti in quantità pari a 2-3 g/die in forma di supplemento, riducono i livelli plasmatici di trigliceridi del 25-30%. Per quantità > 3 g/die si osserva un incremento del 5% dei livelli plasmatici di colesterolo LDL. Il metabolismo glucidico non è influenzato significativamente dagli omega-3 e dagli omega-6.
- **Riso rosso fermentato:** possiede proprietà terapeutiche ipocolesterolemizzanti. Viene preparato attraverso la fermentazione ad opera di un fungo (*Monascus Purpureus*), che produce sia pigmenti che conferiscono il colore rosso al riso, sia un metabolita, la monacolina K, che possiede spiccate proprietà inibitorie per l'enzima HMG-CoA reduttasi.

Revisioni sistematiche e metanalisi recenti, relative a studi d'intervento nei pazienti con DM2 e pubblicati su riviste con buon impatto scientifico, dimostrano che il trattamento con **estratti di ribes nero e mirtillo** per almeno 4 settimane riduce i livelli di HbA1c e colesterolo LDL (3). Integratori a base di **resveratrolo** hanno migliorato il controllo glicemico e ridotto i valori di pressione arteriosa nei pazienti in terapia con farmaci ipoglicemizzanti.

Per quanto riguarda i **probiotici** (4), supplementi di **niacina** inducono una significativa riduzione dei livelli sierici di trigliceridi, colesterolo totale e LDL e un aumento del colesterolo HDL (5), mentre supplementi di **cannella** inducono un significativo decremento dei livelli sierici di trigliceridi, colesterolo totale e LDL, senza variazioni del colesterolo HDL. Niacina e cannella non modificano i livelli glicemici.

Recenti metanalisi hanno dimostrato che supplementi di **zinco** riducono la glicemia a digiuno e migliorano il metabolismo glucidico, potendo rappresentare una vera terapia integrativa nel DM (6).

La **berberina** riduce i parametri di infiammazione generalizzata, come i livelli circolanti di proteina C-reattiva.

In assenza di reali carenze, nelle persone con DM2 non vi è alcuna evidenza di beneficio nell'utilizzare **anti-ossidanti** (vitamine E, C e carotene) (2) o supplementi di **vitamina D**.

## Bibliografia

1. Decreto Legislativo 21 maggio 2004, n. 169. Attuazione della direttiva 2002/46/CE relativa agli integratori alimentari. Gazzetta Ufficiale Serie Generale [n.164 del 15-07-2004](#).
2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
3. Grohmann T, et al. Efficacy of bilberry and grape seed extract supplement interventions to improve glucose and cholesterol metabolism and blood pressure in different populations. A systematic review of the literature. *Nutrients* [2021, 13: 1692](#).
4. Rittiphairoj T, et al. Probiotics contribute to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr* [2021, 12: 722](#).
5. Xiang D, et al. Effectiveness of niacin supplementation for patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* [2020, 99: e21235](#).
6. Wang X, et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* [2019, 110: 76](#).

### 5.3. Attività fisica

#### Introduzione

L'esercizio fisico di tipo aerobico eseguito regolarmente è associato alla riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause, mortalità per malattia coronarica e per alcune neoplasie (1). Tutte le LG relative alle malattie metaboliche e al DM in particolare pongono l'attività fisica come prima raccomandazione terapeutica, affiancata al trattamento dietetico. L'attività fisica regolare rappresenta un'efficace arma di prevenzione, riducendo la comparsa del DM del 60% nei pazienti con ridotta tolleranza ai carboidrati (2).

L'esercizio fisico deve prevedere uno schema a tappe (tabella 1).

Tabella 1	
Attività	Tempo
Controllo glicemia	2'
Riscaldamento	5'
Esercizio	20-45' (con controllo dell'intensità)
Defaticamento	5'
Controllo glicemia	2'

#### Prima di intraprendere un programma di attività fisica

In tutte le tipologie di DM è importante lo studio preliminare delle complicanze, sia se l'attività fisica è finalizzata a un impegno amatoriale ma tanto più se agonistico.

Tabella 2			
Attività fisica nella retinopatia diabetica (RD)			
(NP = non proliferante; P = proliferante)			
Livello di RD	Accettabili	Sconsigliate	Rivalutazione oculare
Assente	Dettate dallo stato generale	Dettate dallo stato generale	12 mesi
NP media	Dettate dallo stato generale	Dettate dallo stato generale	6-12 mesi
NP moderata	Dettate dallo stato generale	Attività che elevano molto la PA: sollevamento pesi	4-6 mesi
NP severa	Dettate dallo stato generale	Attività che aumentano molto la PA sistolica (manovra di Valsalva): boxe, sport duri competitivi	2-4 mesi
P	Di basso impatto CV: nuotare, camminare, bicicletta con modesto carico	Lotta, boxe, sollevamento pesi	1-2 mesi

**Nefropatia:** non vi sono raccomandazioni specifiche per i pazienti con nefropatia incipiente o conclamata. Questi ultimi spesso hanno una ridotta capacità di svolgere esercizio fisico e ciò comporta un'auto-limitazione del livello di attività. È comunque importante non sottovalutare la possibile coesistenza di aumentato rischio CV.

<b>Tabella 3</b>	
<b>Piede diabetico in funzione del sollecitamento biomeccanico</b>	
<b>Livello di impegno</b>	<b>Sport</b>
Gruppo 1 (poco o nullo)	Ciclismo Equitazione Ginnastica a corpo libero <i>Golf</i> Nuoto Pallanuoto Vela
Gruppo 2 (medio)	<i>Baseball</i> Canoa Ginnastica artistica Lancio del disco Lancio del giavellotto Lancio del peso <i>Ping-pong</i> Scherma <i>Wind-surf</i>
Gruppo 3 (alto)	Calcio Corsa (maratoneti, fondisti, mezzofondisti) Danza aerobica Danza classica <i>Full-contact</i> <i>Judo</i> <i>Karate</i> Marcia veloce Pallacanestro Pallavolo Salto in alto Salto in lungo Tennis

### **Attività fisica nel DM2 (3)**

#### **Attività consigliata**

Aerobica pura o prevalentemente aerobica. Sono da privilegiare gli sport che impegnano maggiormente la muscolatura degli arti inferiori, come nuoto, marcia, ginnastica, podismo, ciclismo, sci di fondo e danza. È sconsigliata l'attività sportiva agonistica.

Il paziente con DM2 è caratterizzato da maggiore età, possibile presenza di comorbidità, aumento del peso (aumento della massa grassa e ridotta massa magra), fattori che necessitano di adeguata valutazione preventiva. Obiettivo è un bilancio negativo di circa 200-300 kcal/die. Attenzione deve essere posta allo studio della funzione CV, per la possibilità più frequente di cardiopatia silente e patologie ischemiche degli arti inferiori. Nei pazienti con storia di malattia  $\geq 10$  anni sono indicati ECG sotto sforzo e visita cardiologica.

#### **Attività sconsigliata**

Anaerobica o prevalentemente anaerobica caratterizzata da esercizi di tipo isometrico di forza (sollevamento pesi), oppure sport aerobici di lunga durata a livello agonistico. Nei pazienti con RD (tabella 2) è necessario evitare gli sport con forti accelerazioni e/o colpi



(combattimento, salto, paracadutismo, *mountain bike*, discesa libera sugli sci) e quelli che richiedono vigilanza e prontezza di riflessi (immersione subacquea, automobilismo, motociclismo), perché potrebbero non essere compatibili con la gestione del controllo della glicemia e delle possibili conseguenze.

### **Tempistica dell'esercizio rispetto a quella della terapia**

**Paziente in terapia insulinica.** Evitare l'esercizio fisico nel periodo post-prandiale (di massima insulinizzazione); l'esercizio andrebbe iniziato 2 ore dopo la somministrazione di analogo insulinico ad azione rapida. È fondamentale il controllo della glicemia prima dell'esercizio fisico e per attività fisica > 60 minuti:

- se < 150 mg/dL, è consigliata l'assunzione di 20-50 g di carboidrati (anche mono o disaccaridi) in base all'intensità della seduta;
- se > 250 mg/dL, è probabile che il paziente sia criticamente sotto-insulinizzato o che abbia assunto un eccessivo carico di carboidrati. Nel primo caso è opportuno rimandare la seduta. Nel dubbio, si consiglia di eseguire prima dell'allenamento, un test per la ricerca di corpi chetonici nelle urine, consentendo l'esercizio solo se la chetonuria è assente. Comunque, è importante verificare la glicemia dopo circa 30 minuti. In ognuna di queste situazioni e comunque in generale, è opportuno non trascurare l'idratazione.

**Paziente in terapia con ipoglicemizzanti secretagoghi:** è molto importante il controllo glicemico in corso di attività, per la possibile insorgenza di ipoglicemia.

### **Intensità**

Tra il 40 e il 60% della  $VO_2$  max, poiché l'obiettivo principale è bruciare i grassi.

La frequenza cardiaca (FC) idonea per lavorare al 40-60% della  $VO_2$  max può essere calcolato secondo la formula:  $[(FC \text{ massima}^* - FC \text{ basale}) \times 40-60\%] + FC \text{ basale}$ .

Il calcolo della FC ottimale in base all'intensità dell'esercizio può essere ottenuto con la formula:  $FC \text{ massima}^* \text{ teorica raggiungibile} = 220 - \text{età}$ .

Attualmente sono molto diffusi strumenti portatili di misurazione della FC, che consentono una misura istantanea, con possibilità di fissare allarmi acustici se la FC viene superata o se si vuole mantenere un certo *range* di lavoro.

### **Frequenza e durata**

Almeno 3-4 volte a settimana, preferibilmente tutti i giorni, per 30-60 minuti. La durata può essere anche maggiore, specialmente se l'intensità è moderata, e con il miglioramento dell'allenamento può ulteriormente crescere. Monitorare la glicemia:

- prima dell'esercizio fisico;
- durante l'esercizio, se intenso e, indipendentemente dall'intensità, se protratto, soprattutto nei pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali secretagoghi.

### **Abbigliamento**

Prestare attenzione alla scelta delle calzature idonee a prevenire le patologie del piede (tabella 3), specialmente quando l'attività fisica viene effettuata a temperature basse. È importante l'impiego di abbigliamento traspirante, che limiti la sudorazione eccessiva in funzione del clima. L'abbigliamento deve consentire un facile monitoraggio glicemico.

### **Alimentazione**

Dieta costituita da 50-60% carboidrati, 10-15% proteine e 25-30% grassi, ricca in fibre e con adeguato apporto idrico e salino secondo lo schema: 300 mL prima dell'esercizio e almeno 250 mL ogni ora. Successivamente all'impegno fisico ripristinare il peso antecedente all'attività.

### ***Adesione a lungo termine***

Valutare con il paziente i benefici conseguenti all'esercizio fisico, gratificarlo, favorire il supporto di persone che praticano la stessa attività fisica e offrire eventuali alternative.

### **Bibliografia**

1. Batta A, et al. Exercise as a complementary medicine intervention in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with narrative and qualitative synthesis of evidence. *Diab Metab Syndrome* [2021, 15: 273](#).
2. Kriska AM, et al. The impact of physical activity on the prevention of type 2 diabetes: evidence and lessons learned from the Diabetes Prevention Program, a long-standing clinical trial incorporating subjective and objective activity measures. *Diabetes Care* [2021, 44: 43](#).
3. Sigal RJ, et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [2006, 29: 1433](#).

## 5.4. Altri aspetti relativi allo stile di vita

### Fumo

L'assunzione costante e prolungata di tabacco incide sulla durata di vita e sulla sua qualità: 20 sigarette/die riducono di circa 4.6 anni la vita di un giovane che inizia a fumare a 25 anni. Il *Center for Disease Control and Prevention* degli USA ha identificato 27 malattie fumo-correlate. È stato stimato che su 1000 maschi adulti che fumano, uno morirà di morte violenta, 6 per incidente stradale, 250 per patologie correlate a tabacco.

Il fumo rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio CV: il rischio di mortalità per coronaropatia di un fumatore è 3-5 volte superiore rispetto a quello di un non fumatore. Il fumo è un fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione di danno renale diabetico precoce e per il peggioramento della retinopatia nei giovani diabetici.

L'astensione dal fumo riduce progressivamente il rischio di malattia CV, pertanto **è raccomandata l'astensione dal fumo** a tutti, in particolare ai diabetici.

### Sonno

Tra gli adulti con DM2 sono altamente prevalenti sia le cattive abitudini del sonno che i disturbi del sonno. Negli studi osservazionali, la breve durata del sonno, le apnee ostruttive del sonno (OSA), il lavoro a turni e l'insonnia sono tutti associati a maggior rischio di incidenza di DM2 e possono peggiorare la prognosi nei pazienti diabetici (1).

Il trattamento delle OSA migliora significativamente qualità di vita (QoL) e controllo pressorio, mentre non sono ancora dirimenti le evidenze sul controllo glicemico (2).

Tuttavia, poiché oltre il 90% delle persone con DM segnala almeno un problema del sonno (1), **si suggerisce di indagare ed eventualmente trattare la presenza di disturbi del sonno e di OSA** nei pazienti con DM2, soprattutto se in sovrappeso o obesi.

### Vaccini

In Italia è stato recentemente 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, quello per HPV). La vaccinazione per HBV è inoltre raccomandata nei diabetici di età compresa fra 1 e 59 anni.

Il Piano Nazionale 2017-19, la cui validità è stata **prorogata a tutto il 2021**, prevede anche per le persone adulte le vaccinazioni per parotite, rosolia, morbillo, mentre viene caldeggiata quella per *Herpes Zoster*.

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 > 65 anni (3).

Le persone affette da DM2 che necessitano di almeno 2 farmaci per il diabete o che presentino complicanze, secondo le indicazioni ministeriali, rientrano nella categoria 1 (elevata fragilità) di priorità di accesso alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2.

Nel paziente diabetico sono quindi **raccomandate le seguenti vaccinazioni**:

- HBV
- *Hemophylus Influenzae*
- Pneumococco
- Meningococco B e C
- Influenza
- Difterite-Tetano-Pertosse
- *Herpes Zoster*
- HPV (soprattutto nelle donne)
- SARS-CoV-2.

## Ramadan

Il digiuno durante il mese di *Ramadan* è descritto nel Corano e rientra nei cinque precetti fondamentali della fede islamica; pertanto, la maggior parte dei musulmani ha un intenso desiderio di praticarlo anche se rientra nelle categorie che possono esserne esentate (bambini, anziani, persone affette da malattie croniche, donne mestruate, donne in gravidanza o in allattamento e chi si trova in pellegrinaggio).

Quasi l'80% dei diabetici musulmani digiuna più di 15 giorni durante il mese di *Ramadan* (42.8% dei DM1 e 78.7% dei DM2) (4).

Il precetto prevede che dal sorgere al calare del sole il fedele non possa assumere alimenti, bere acqua e nemmeno assumere medicine o somministrarsi farmaci iniettivi.

Il digiuno viene rotto dopo il calare del sole da un pasto serale (*iftar*) e preceduto da un pasto all'alba (*suhour*).

Dal punto di vista fisiologico questo tipo di digiuno comporta diverse **criticità nel paziente diabetico** (5):

- rischio di ipoglicemia (aumentato di 7.5 volte nel DM2);
- rischio di iperglicemia (stimato in 5 volte nel DM2);
- rischio di DKA se associato a concomitante carenza insulinica (nel DM1 ma anche nel DM2 di lunga data insulino-trattato);
- rischio di disidratazione, specialmente nella popolazione anziana.

Punto chiave per la corretta gestione del DM in corso di digiuno è la stratificazione del rischio di problematiche a seconda del paziente, basata su diversi punti: tipo di DM, terapia assunta, rischio ipoglicemico individuale, presenza di complicanze e/o comorbidità, condizione sociale e lavorativa, eventuali pregresse esperienze di *Ramadan* (tabella). Le autorità religiose islamiche hanno approvato tale documento, autorizzando i comportamenti indicati (6). Le LG sottolineano come la decisione del paziente di praticare o meno il digiuno, anche se appartiene alle categorie di rischio più alto, deve essere sempre rispettata, considerato l'alto valore di tale precetto religioso. Risulta quindi fondamentale che il paziente (indipendentemente dalla categoria di rischio) effettui un'educazione attenta e strutturata, che deve iniziare già nel periodo precedente al *Ramadan*, e che ha dimostrato di ridurre il rischio di complicanze (7).

<b>Stratificazione del rischio per il paziente diabetico durante il <i>Ramadan</i></b>		
<b>Categoria di rischio</b>	<b>Caratteristiche del paziente</b>	<b>Consiglio</b> (approvato dalle Autorità Religiose)
<b>1: molto elevato</b>	Una o più delle seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• grave ipoglicemia nei 3 mesi precedenti il <i>Ramadan</i></li> <li>• DKA entro i 3 mesi precedenti il <i>Ramadan</i></li> <li>• coma iperglicemico-iperosmolare entro i 3 mesi precedenti il <i>Ramadan</i></li> <li>• storia di ipoglicemia recidivante</li> <li>• storia di mancata percezione dell'ipoglicemia</li> <li>• DM1 scompensato</li> <li>• malattia acuta</li> <li>• gravidanza (in diabete noto) o GDM in terapia insulinica (o con SU)</li> <li>• dialisi o IRC di stadio 4 e 5</li> <li>• complicanze macro-vascolari avanzate</li> <li>• età avanzata con copatologie</li> </ul>	<b>Non si deve digiunare</b>

<b>2: elevato</b>	Una o più delle seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DM2 cronicamente scompensato</li> <li>• DM1 ben controllato</li> <li>• DM2 ben controllato con terapia insulinica multi-iniettiva o con insuline pre-miscelate</li> <li>• DM in gravidanza (DM2 o GDM) controllato con sola dieta o con metformina</li> <li>• IRC di grado 3</li> <li>• complicanze macro-vascolari stabili</li> <li>• comorbidità che presentano ulteriori fattori di rischio</li> <li>• attività lavorativa con impegno fisico intenso</li> <li>• trattamento con farmaci attivi sulle funzioni cognitive</li> </ul>	<b>Non si dovrebbe digiunare</b>
<b>3: moderato/ basso</b>	DM2 ben compensato in terapia con uno o più dei seguenti trattamenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dieta</li> <li>• metformina</li> <li>• acarbosio</li> <li>• tiazolidinedioni</li> <li>• SU di seconda generazione</li> <li>• incretine</li> <li>• inibitori SGLT-2</li> <li>• insulina basale</li> </ul>	La decisione di non digiunare è a <b>discrezione</b> del giudizio medico e alla capacità dell'individuo di tollerare il digiuno

La **terapia educativa** deve comprendere diversi punti.

1. Il corretto **monitoraggio glicemico** non comporta la rottura del digiuno e deve essere incoraggiato. Inoltre, viene raccomandato di **interrompere immediatamente il digiuno se**:
  - valori glicemici  $\leq 70$  mg/dL durante le prime ore di digiuno, all'alba, soprattutto se in terapia insulinica o farmacologica (eventualmente ricontrrollando la glicemia entro un'ora);
  - valori glicemici  $\geq 300$  mg/dL;
  - in caso di sintomi di ipoglicemia, iperglicemia, disidratazione o comparsa di malattia acuta.
 È **indicato un controllo** almeno prima del *suhoor*, in mattinata, a mezzogiorno, nel pomeriggio, prima di *iftar*, 2 ore dopo *iftar* e sempre in caso di sintomi di ipo/iperglicemia o malessere.
2. La **quantificazione del rischio**.
3. **Consigli alimentari specifici**: raccomandata una valutazione nutrizionale circa 6-8 settimane prima di intraprendere il digiuno.
4. **Consigli relativi all'attività fisica**.
5. **Eventuali modifiche della terapia**:
  - metformina, acarbosio, pioglitazone, DPP-4i, GLP1-RA sono considerati sicuri e non richiedono particolari adeguamenti di dose;
  - gli SGLT-2in sono considerati sicuri relativamente al basso rischio ipoglicemico; tuttavia, il rischio di disidratazione (soprattutto se il *Ramadan* cade nel periodo estivo), le possibili infezioni genitali e il rischio di DKA consigliano prudenza;
  - le sulfaniluree, molto diffuse nel mondo musulmano per il basso costo e l'elevata efficacia a breve termine, presentano elevato rischio di ipoglicemia; pertanto, è utile considerare, durante la visita pre-Ramadan, l'eventuale loro sostituzione con SU di nuova generazione o eventuali modifiche della dose (ad es. se mono-somministrazione assumere a *iftar*, se bi-somministrazione ridurre dose a *suhoor*);

- per quanto riguarda l'insulina, è consigliabile ridurre la dose della basale di circa il 15-30%, da far assumere preferibilmente ad *iftar*, mentre per l'insulina rapida può essere necessario incrementarne la dose ad *iftar* e ridurla a *suhoor*.

6. Riconoscere le **condizioni per cui è necessario interrompere il digiuno**.

Nel paziente diabetico che intenda seguire il digiuno durante il Ramadan è fondamentale un *team* multi-disciplinare ed è **raccomandato**:

- stratificare e discutere il rischio correlato;
- adeguata terapia educativa;
- rivalutazione al termine del periodo di *Ramadan* (per verifica, eventuale ripristino terapia e per consolidare le competenze acquisite dal paziente).

### Bibliografia

1. Ogilvie RP, et al. The epidemiology of sleep and diabetes. *Curr Diab Rep* [2018, 18: 82](#).
2. Shaw JE, et al. 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](#).
3. RW Goeijenbier M, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: a review. *Vaccine* [2017, 35: 5095](#).
4. Salti I, et al. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries. Results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care* [2004, 27: 2306](#).
5. Lessan N, et al. Glucose excursions and glycaemic control during Ramadan fasting in diabetic patients: insights from continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Metab* [2015, 41: 28](#).
6. Hassanein M, et al. Diabetes and Ramadan: practical guidelines. *Diabetes Res Clin Pract* [2017, 126: 303](#).
7. Bravis V, et al. Ramadan Education and Awareness in Diabetes (READ) programme for Muslims with type 2 diabetes who fast during Ramadan. *Diabet Med* [2010, 27: 327](#).

## 6. COME TRATTARE LE PATOLOGIE ASSOCIATE AL DIABETE

### 6.1. Stratificazione del rischio cardio-vascolare

Per un'efficace prevenzione cardio-vascolare (CV) è necessario modulare l'intervento in base al rischio CV: maggiore è il rischio più intenso deve essere l'intervento.

È possibile stratificare il rischio CV ricorrendo a carte del rischio basate su dati di coorte specifici per popolazioni o nazioni. Nel contesto europeo, le LG consigliano di ricorrere al sistema SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), che valuta il rischio di eventi fatali a 10 anni; nel Nord America fanno riferimento a PCE (*Pooled Cohort Equations*) (tabella 1) che calcola il rischio di eventi fatali e non a 10 anni. In entrambi i sistemi il diabete è una variabile dicotomica, che non tiene conto della durata di malattia, del grado di compenso e delle complicazioni. In Italia per la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti dobbiamo fare riferimento alle carte del rischio CUORE dell'ISS (tabella 1).

Rischio	SCORE (fatali)	CUORE (fatali e non)	PCE (IMA e ictus fatali e non) (a)
Molto alto	≥ 10%	≥ 30%	
Alto	5–10%	20–30%	≥ 20%
Moderato	1–5%	5–20%	7.5-20%
<i>Borderline</i>			5-7.5%
Basso			< 5%

(a) la maggior parte della popolazione diabetica si colloca nella fascia di rischio ≥ 7.5%

La malattia CV rappresenta la principale causa di mortalità e morbilità del diabete. Anche se la malattia diabetica non è più considerata un equivalente coronarico come in passato, conferisce di per sé un rischio due volte superiore rispetto a un non diabetico. La LG ESC/EASD conferisce al diabete un rischio da moderato ad alto e molto alto; la stratificazione proposta da AACE introduce nella popolazione diabetica anche un rischio estremo (tabella 2).

Rischio	ESC/EASD 2019	AACE
<b>Estremo</b>		DM + malattia CV
<b>Molto alto</b>	DM con malattia CV. DM con danno d'organo (a). DM + 3 fattori di rischio (FR) (b). DM1 con durata > 20 anni.	DM + 1 FR maggiore (c).
<b>Alto</b>	DM con durata > 10 anni in assenza di danno d'organo. DM + 1 FR, in assenza di danno d'organo.	DM in assenza di FR maggiori o con età < 40 anni.
<b>Moderato</b>	DM1 con età < 35 anni. DM2 con età < 50 anni e durata < 10 anni in assenza di FR.	

a) Proteinuria, IRC con GFR < 30 mL/min, ipertrofia ventricolare sinistra, retinopatia  
 b) Obesità, età, ipertensione, fumo, dislipidemia  
 c) Ipertensione, familiarità, HDL basso, IRC stadio 3-4

### Screening della cardiopatia ischemica silente

Gli studi clinici dimostrano che non vi è alcuna differenza di esito tra sottoposti allo *screening* e non. Non è possibile ricorrere alla TC coronarica come consigliano alcune LG. Tutte raccomandano il trattamento intensivo dei FR. È importante ricercare i sintomi coronarici equivalenti (dispnea a riposo e dopo sforzo, astenia, precordialgie atipiche, aritmia) o vasculopatia significativa periferica o carotidea e procedere a esami di secondo livello contestualizzati nell'ospedale in cui si opera. È bene effettuare annualmente ECG e ABI e considerare come esami di secondo livello ECG da sforzo ed ecocardiografia.

### Terapia anti-aggregante

È unanime, con il massimo livello di evidenza nelle principali LG, il consenso sull'utilizzo di ASA (72-162 mg/die) in **prevenzione secondaria**, in grado di ridurre di circa il 25% il rischio CV, mentre ne è ampiamente dibattuto l'uso in **prevenzione primaria** (tabella 3).

<b>Tabella 3</b> <b>ASA in prevenzione primaria</b> (se allergia ad ASA, utilizzare clopidogrel 75 mg/die, inibitore P2Y12)	
Documento	Indicazioni
ADA 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non raccomandato.</li> <li>• Da considerare nel DM con età &gt; 50 anni + almeno un FR (a), dopo attenta valutazione del rapporto rischio/ beneficio.</li> <li>• Mai nel DM con età &gt; 70 anni, per il rischio emorragico superiore al beneficio.</li> </ul>
ESC/EASD 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non raccomandato.</li> <li>• Da considerare nel DM a rischio molto alto (b) o alto (c).</li> <li>• Mai nel rischio moderato (d).</li> </ul>
ACC/AHA 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non raccomandato.</li> <li>• Da considerare in pazienti con età 40-70 anni, alto rischio CV e basso rischio emorragico.</li> </ul>
Standard Italiani 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non raccomandato.</li> <li>• Da considerare nei pazienti con molteplici FR.</li> </ul>
SIPREC 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare in ogni singolo paziente il rischio emorragico.</li> <li>• Consigliato nei pazienti con rischio SCORE &gt; 10%.</li> <li>• Ragionevole in pazienti di sesso maschile di 50-60 anni con rischio SCORE = 7-10%.</li> </ul>
AACE 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non raccomandato.</li> <li>• Consigliato in pazienti con rischio CV a 10 anni &gt; 10%.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• a: fumo, familiarità, IRC o microalbuminuria, dislipidemia, fumo, ipertensione.</li> <li>• b: DM con danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra, IRC con GFR &lt; 30 mL/min, proteinuria, retinopatia), o DM2 con ≥ 3 fattori di rischio (età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità), o DM1 di durata &gt; 20 anni.</li> <li>• c: DM con durata &gt; 10 anni senza danno d'organo + almeno un FR.</li> <li>• d: giovani (DM1 &lt; 35 anni o DM2 &lt; 50 anni) con durata di malattia &lt; 10 anni e senza FR.</li> </ul>	

Nei pazienti a rischio emorragico, prendere in considerazione l'utilizzo di un inibitore di pompa (nota AIFA 01).



La **doppia anti-aggregazione** (ASA + clopidogrel 75 mg/die o prasugrel 10 mg/die o ticagrelor 90 mg x 2) è indicata per un anno nella sindrome coronarica acuta dopo angioplastica o *bypass* aorto-coronarico; può essere prolungata in casi selezionati. Nella popolazione diabetica non esistono particolari evidenze a favore di uno specifico inibitore di P2Y12.

L'associazione ASA + rivaroxaban (inibitore indiretto della trombina) 2.5 mg x 2 può essere presa in considerazione nei pazienti con coronaropatia stabile o arteriopatia obliterante arti inferiori.

L'utilizzo di ASA (75–300 mg/die) per 5 anni ha dimostrato di ridurre incidenza, mortalità e metastasi da cancro del colon-retto e di ridurre del 24% l'incidenza complessiva di cancro a partire dal 4° anno; è prevista dal SSN la rimborsabilità del farmaco in prevenzione cardio-oncologica.

### Bibliografia

1. ADA. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1](#).
2. Volpe M, SIPREC, SIMI, SID, SIIA, SISA, CNR, FMSI, GICR-IACPR, SIF, SitL. Documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia. *G Ital Cardiol* [2018, 18, suppl 1: 1S](#).
3. Arnett DK, et al. ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* [2019, 74: e177](#).
4. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for Diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* [2020, 41: 255](#).
5. Bhatt DL, et al. The role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes and cardiovascular disease. Insights from the COMPASS trial. *Circulation* [2020, 141: 1841](#).

## 6.2. Ipertensione arteriosa

L'obiettivo pressorio nella popolazione diabetica è oggetto di ampia discussione nella comunità scientifica (tabella 1).

Tabella 1		
Obiettivi pressori (mm Hg) proposti dalle diverse LG		
Documento	Obiettivo principale	Casi particolari
AACE/ACE 2021	< 130/80	< 120/80 in pazienti selezionati
ADA 2021 ADA <i>position statement</i> 2017	< 140/90	< 130/80 in pazienti giovani, ad alto rischio CV, microalbuminurici
ESC/EASD 2019	Sistolica (PAS) < 130 se tollerata, ma non < 120. Diastolica (PAD) < 80 ma non < 70.	Se età > 65 anni: PAS 130–139
ACC/AHA 2019	< 130/80	
Standard Italiani DM 2018	< 140/90	< 130/80 in pazienti giovani, microalbuminurici, con alto rischio CV, rischio cerebro-vascolare, pregresso <i>ictus</i>
ESC/ESH 2018	< 140/90	< 130/80 se tollerata, ma non < 120/70
SIPREC 2018	< 140/90	< 150/90 se età > 80 anni. < 140/85 nei diabetici.
ABCD/ <i>Renal Association</i> 2017	≤ 140/90	≤ 130/80 se microalbuminurici
ESC 2016	< 140/85	< 130/80 in pazienti giovani, microalbuminurici, con alto rischio CV, retinopatia, DM1, pregresso <i>ictus</i>
JNC 2014	< 140/90	

L'**obiettivo pressorio** deve essere **personalizzato**:

- gran parte della popolazione diabetica: < 130/80 mm Hg;
- per pazienti selezionati (alto rischio cerebro-vascolare, pregresso ictus, IRC con albuminuria): obiettivi più stringenti se ottenuti in sicurezza e senza effetti collaterali dei farmaci.

È bene consigliare l'auto-misurazione della PA a domicilio (valori normali < 130/85), perché ci consente di verificare l'efficacia della terapia ed escludere l'ipertensione da camice (valori elevati durante la visita, ma normali a domicilio) o l'ipertensione mascherata (valori normali durante la visita, ma elevati a domicilio).

### Popolazione anziana

Non abbiamo indicazione precise: dobbiamo valutare l'età biologica rispetto quella anagrafica, le comorbilità e la fragilità, avendo come obiettivo primario la sicurezza. Secondo le LG ESC/ESH 2018 per età ≥ 65 anni l'obiettivo è PAS 130–139 mm Hg e PAD < 80 mm Hg; per ADA è ragionevole un obiettivo di PAS 145–160. Evitare PAD < 70.

### Donne ipertese in gravidanza

Il *position statement* ADA 2017 afferma che le donne in gravidanze ipertese, in assenza di

danno d'organo non devono essere trattate con valori < 160/105 mm Hg. Le LG ESH/ESC indicano per la diagnosi un valore  $\geq$  140/90 mm Hg. Per le donne già in trattamento l'obiettivo è 120-160 mm Hg per la PAS e 80-105 mm Hg per la PAD. Più restrittivi i valori indicati dagli standard italiani: 110-129 mm Hg per PAS e 65-79 mm Hg per PAD.

I farmaci sicuri in gravidanza sono metildOPA, labetalolo, nifedipina, clonidina, prazosina.

### Terapia anti-ipertensiva

Tutte le LG concordano con la necessità di raggiungere gli obiettivi pressori indipendentemente dal tipo di farmaco utilizzato, anche se la presenza di un ACE-inibitore o sartano è obbligatoria in presenza di malattia CV o danno d'organo.

Nell'eventualità di valori particolarmente elevati, si consiglia di partire con una combinazione, dando preferenza a un ACE-inibitore (o sartano) + Ca-antagonista o diuretico tiazidico. È sconsigliata la combinazione ACE-inibitore + sartano (tabella 2).

L'utilizzo dei GLP-1 agonisti o degli SGLT-2 inibitori ha un effetto benefico sia su PAS sia su PAD (riduzione rispettivamente di 4-6 e 2-4 mm Hg).

<b>Tabella 2</b>	
<b>Inizio terapia anti-ipertensiva</b>	
<b>Documento</b>	<b>Indicazioni</b>
Standard italiani DM 2018	ACE-inibitore (o sartano), $\beta$ -bloccante, Ca-antagonista, diuretico (ordine alfabetico).
ADA 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se PA &gt; 140-160/90-100, iniziare con un 1 farmaco; se PA <math>\geq</math> 160/100 iniziare con 2 farmaci.</li> <li>• Se presente malattia CV o microalbuminuria, deve essere sempre presente un ACE-inibitore (o sartano) in combinazione, se necessario, con un diuretico o un Ca-antagonista.</li> </ul>
ESC/ESH 2018	Combinazione di ACE-inibitore (o sartano) + Ca-antagonista o diuretico.
AACE/ACE 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se PA &gt; 130-150/80-100, ACE-inibitore (o sartano).</li> <li>• Se PA &gt; 150/100, ACE-inibitore (o sartano) + Ca-antagonista o <math>\beta</math>-bloccante o diuretico tiazidico.</li> </ul>
ESC/EASD 2019	Possono essere utilizzati tutti gli anti-ipertensivi (esclusi i $\beta$ -bloccanti), con preferenza di ACE-inibitori (o sartani) se è presente danno d'organo (ipertrofia ventricolare o microalbuminuria).
JNC 2014	Diuretico tiazidico, ACE-inibitore, sartano, Ca-antagonista.

### Bibliografia

1. ADA. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care [2021, 44 suppl 1](#).
2. Volpe M, SIPREC, SIMI, SID, SIIA, SISA, CNR, FMSI, GICR-IACPR, SIF, SitL. Documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia. G Ital Cardiol [2018, 18, suppl 1: 1S](#).
3. Arnett DK, et al. ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. [J Am Coll Cardiol 2019, 74: e177](#).
4. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for Diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J [2020, 41: 255](#).
5. William B, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J [2018, 39: 3021](#).

### 6.3. Obesità

Le LG AACE hanno proposto un sistema di **stadiazione** dell'obesità che, oltre al BMI, considera le complicanze connesse con l'adiposità cronica (1): lo stadio 0 include sovrappeso/obesità non associati a complicanze, lo stadio 1 e 2 associati ad almeno una complicanza lieve-moderata o grave, rispettivamente.

La **circonferenza vita** è un parametro associato in maniera indipendente al rischio CV, ma non è un indice predittivo dell'adiposità individuale.

Un trattamento efficace dell'obesità è in grado di ritardare la progressione dal pre-diabete al DM2 (2). Nei pazienti con DM2 sovrappeso o obesi, il calo ponderale sostenuto nel tempo è efficace nel migliorare il compenso glicemico, il profilo lipidico e pressorio e nel ridurre la necessità di trattamento con farmaci ipoglicemizzanti (2).

Un **approccio terapeutico** all'obesità deve comprendere interventi sullo stile di vita; se questi non sono efficaci, considerare la terapia farmacologica e la chirurgia bariatrica.

In Italia sono al momento disponibili 3 **farmaci** per il trattamento dell'obesità: orlistat, liraglutide 3 mg e naltrexone/ibuproprione, per i quali non è prevista la rimborsabilità. Studi clinici randomizzati controllati hanno dimostrato l'efficacia di questi farmaci rispetto al *placebo* nella riduzione del peso corporeo in aggiunta a dieta ed attività fisica (3). Un altro analogo del GLP-1, la semaglutide, si è dimostrato molto efficace nell'indurre il calo ponderale in pazienti obesi non diabetici: riduzione media 14.9% rispetto a 2.4% del *placebo* (4). Semaglutide ha di recente avuto l'approvazione da FDA per il trattamento dell'obesità.

#### Raccomandazioni (1-2,5-6)

##### Inquadramento diagnostico

- Ad ogni visita (o almeno annualmente) includere nell'esame clinico misurazione dell'altezza e del peso e calcolo del BMI.
- Il BMI è al momento l'indice più utile per lo *screening* del paziente obeso, anche se non è predittivo del rischio di sviluppare le complicanze connesse all'adiposità cronica.
- La misurazione della circonferenza vita è utile per la valutazione del rischio CV.
- Sulla base della condizione clinica andranno eseguiti esami di laboratorio e strumentali per la valutazione delle complicanze dell'obesità (es. ecografia epatica per NAFLD, polisonnografia per OSAS).

##### Dieta

- L'approccio principale per ottenere e mantenere il calo ponderale è la modificazione dello stile di vita: riduzione dell'apporto calorico e aumento del dispendio energetico.
- Regimi dietetici ipocalorici (con riduzione di 500-750 kcal/die) possono ottenere un calo ponderale significativo.

La dieta va personalizzata sulla base delle preferenze e condizioni cliniche del paziente dato che i regimi ipocalorici hanno la stessa efficacia a parità di restrizione calorica.

##### Attività fisica

- Per promuovere il calo ponderale nei diabetici obesi, è raccomandata un'attività fisica aerobica moderata/intensa (almeno 150 minuti/settimana, distribuita in almeno 3 giorni/settimana).
- L'introduzione di un programma di attività fisica in soggetti non allenati, gravemente obesi e con vario grado di sarcopenia, deve avvenire con gradualità e prevedere inizialmente esercizi contro resistenza per favorire il potenziamento muscolare.
- Per i pazienti che raggiungono l'obiettivo prefissato di calo ponderale, è consigliabile mettere in atto una strategia per il mantenimento del peso: regime dietetico, costante monitoraggio settimanale del peso corporeo e prosecuzione dell'attività fisica.

## Terapia farmacologica

- Nei pazienti con DM2 con BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> è indicata una terapia farmacologica per l'obesità, in aggiunta a dieta e attività fisica, per favorire il calo ponderale e migliorare il compenso glicemico.
- In corso di trattamento farmacologico per l'obesità, è raccomandata una valutazione clinica di efficacia e sicurezza ogni mese per i primi 3 mesi e poi ogni 3 mesi.
- La terapia farmacologica va sospesa se non ottiene un calo ponderale di almeno il 5% del peso corporeo entro 3 mesi, considerando poi un altro farmaco o la chirurgia bariatrica.
- Nei pazienti che assumono orlistat si può sviluppare una carenza di vitamine liposolubili, con necessità di supplementazione farmacologica.
- L'associazione naltrexone/ibuproprione può indurre aumento di frequenza cardiaca e PA, ed è controindicata nei pazienti con ipertensione arteriosa scarsamente controllata.
- L'associazione naltrexone/ibuproprione è contro-indicata nei pazienti in trattamento con psico-farmaci e deve essere valutata con attenzione in presenza di note depressive.
- La liraglutide può provocare disturbi gastro-intestinali (nausea, vomito, diarrea), che scompaiono dopo le prime settimane nella maggior parte dei casi.
- Nei pazienti obesi con DM2, la scelta del farmaco ipoglicemizzante deve tenere conto degli effetti sul peso: preferire, se possibile, GLP-1 RA e SGLT-2i, oltre alla metformina.

## Chirurgia bariatrica

**Indicazione:** paziente obeso con DM2 con BMI:

- $> 35$  kg/m<sup>2</sup>, se non è possibile ottenere il calo ponderale prefissato con dieta e terapia farmacologica dell'obesità;
- 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>, se il compenso glicemico non è adeguato nonostante ottimizzazione dello stile di vita e della terapia ipoglicemizzante.

**Scelta del tipo di intervento:** individualizzata sulla base dell'obiettivo terapeutico, dell'esperienza del chirurgo, della preferenza del paziente e della stratificazione del rischio individuale. Le procedure laparoscopiche hanno un tasso di complicanze peri-operatorie inferiore rispetto alla chirurgia bariatrica tradizionale.

**Contro-indicazioni assolute:** disturbi psichiatrici, oligofrenia grave, *deficit* cognitivi acquisiti, dipendenza da alcool o sostanze stupefacenti, pregresso tentativo di suicidio, insufficiente comprensione della procedura chirurgica, storia di scarsa aderenza alle prescrizioni terapeutiche.

**Prima dell'intervento:**

- valutazione multi-disciplinare che escluda contro-indicazioni;
- ottimizzazione del compenso glicemico per migliorare l'esito post-operatorio e ridurre i tempi di ricovero con **HbA1c pre-operatoria:**
  - nella maggior parte dei pazienti: 6.5-7%;
  - nei pazienti con complicanze micro- e macro-vascolari, presenza di comorbidità o lunga durata di malattia: 7-8%;
  - nei pazienti con HbA1c  $> 8\%$ , indicazione e tempi della chirurgia bariatrica andranno valutati individualmente.

Gli **svantaggi** della chirurgia bariatrica sono legati alle possibili complicanze (ulcerazioni, stenosi/fistole, malassorbimento) e al complesso *iter* di selezione del paziente.

Tutti i diabetici sottoposti a chirurgia bariatrica devono essere seguiti dal diabetologo a tempo indeterminato, per lo sviluppo di eventuali complicanze post-operatorie e nutrizionali.

## Bibliografia

1. Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* [2016, 22 suppl 3: 1](#).
2. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1: S100](#).
3. Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* [2020, 13: 53](#).
4. Wilding J, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight and obesity. *N Engl J Med* [2021, 384: 989](#).
5. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
6. Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Surgery for obesity and related diseases. Endocr Pract* [2019, 25: 1346](#).

## 6.4. Dislipidemie

In confronto ai non diabetici, i pazienti con DM2 hanno un aumentato rischio di malattia macro-vascolare (ASCVD), inclusa la coronaropatia, per la cui prevenzione è centrale il controllo della concentrazione delle particelle aterogene di colesterolo, attraverso un trattamento precoce intensivo della dislipidemia.

Tutte le LG concordano nel ritenere **LDL-C come obiettivo principale** della terapia ipolipemizzante e nell'indicare le statine come il farmaco di prima scelta anche nel paziente diabetico. Tuttavia, differiscono nella **stratificazione del rischio** e negli obiettivi lipidici da raggiungere.

Nell'ultima revisione delle **LG ESC/EAS** (1), è stato abbassato l'obiettivo di LDL-C e nella stratificazione del rischio CV vengono considerati durata e tipo di DM:

- rischio moderato (diabetici giovani — < 35 anni nel DM1 e < 50 anni nel DM2—, con durata di malattia < 10 anni, senza altri fattori di rischio — FR): LDL-C < 100 mg/dL;
- rischio alto (diabetici con durata di malattia > 10 anni + qualunque FR CV, ma senza danno d'organo): LDL-C < 70 mg/dL;
- rischio molto alto (diabetici con malattia CV, o danno d'organo, o almeno 3 FR CV, e pazienti con DM1 da almeno 20 anni): LDL-C < 55 mg/dL;
- pazienti con un secondo evento CV nei 2 anni successivi al primo, in corso di terapia con statine ad alta intensità: LDL-C < 40 mg/dL.

Le **LG ADA** (2) non indicano obiettivi specifici per LDL-C, ma suggeriscono una differenza di intensità della terapia con statine in prevenzione primaria e secondaria. In relazione al grado di riduzione di LDL-C ottenuto, si distinguono statine a intensità:

- alta (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg): riduzione di circa il 50%;
- moderata: riduzione del 30-49%.

Le LG ADA suggeriscono:

- diabetici di 40-75 anni, senza malattia CV e senza FR CV: statine a intensità moderata;
- pazienti < 40 anni e con FR CV: considerare la terapia con statine, valutando il rapporto rischio-beneficio caso per caso;
- pazienti > 50 anni e con FR CV: raccomandata la terapia con statine ad alta intensità;
- indipendentemente dall'età, in prevenzione secondaria o con rischio CV a 10 anni > 20%: raccomandata la terapia con statine ad alta intensità, considerando l'aggiunta di un altro ipolipemizzante se LDL-C è  $\geq 70$  mg/dL;
- pazienti > 75 anni: poiché le evidenze di efficacia e sicurezza delle statine sono limitate, viene suggerito di continuare tale terapia nei pazienti che già la assumono e di valutarne il rapporto rischio-beneficio in quelli *naive*.

Secondo gli **Standard Italiani AMD-SID** (3), l'obiettivo per LDL-C è < 100 mg/dL nei diabetici in prevenzione primaria senza ulteriori fattori di rischio e < 70 mg/dL in prevenzione secondaria (o con più fattori di rischio CV e/o danno d'organo).

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. 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. Inoltre, l'intolleranza (di solito per problemi muscolari) può limitarne l'uso intensivo in qualche paziente. 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. Le statine sono controindicate in gravidanza.

L'**ezetimibe** inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo, riduce la produzione di chilomicroni, diminuisce i depositi epatici di colesterolo, *up-regola* i recettori per le LDL, riduce apo B, colesterolo non-HDL, LDL-C e trigliceridi.

Gli **anticorpi monoclonali contro PCSK9** (proteina che regola il riciclo del recettore LDL), alirocumab ed evolocumab, iniettati una o due volte al mese, in aggiunta a una terapia massimale con statina, riducono i valori di LDL-C di circa il 50%, aumentano quelli di HDL-C e hanno effetto favorevole sugli altri lipidi.

Il sequestrante biliare **colestiramina** forma un complesso non assorbibile con gli acidi biliari nell'intestino, che, a sua volta, inibisce la ricaptazione entero-epatica dei sali biliari intestinali.

I **fibrati** hanno un'efficacia modesta sull'abbassamento del colesterolo aterogeno (-5%) e sono usati soprattutto per abbassare la trigliceridemia. In mono-terapia hanno dimostrato effetti favorevoli nelle popolazioni con colesterolo non-HDL alto e HDL-C basso.

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. Recentemente lo studio REDUCE-IT con icosapent-etile (acido grasso omega-3 contenente solo EPA) alla dose di 4 g/die, ha dimostrato una riduzione del 25% nel rischio di eventi CV maggiori nei pazienti con LDL-C < 100 mg/dL e trigliceridi tra 150 e 499 mg/dL (4). Sono in corso studi con dosi maggiori (4 g/die di acidi grassi omega-3) in pazienti con trigliceridi > 200 mg/dL. Per i risultati di questo studio, le LG ADA considerano la possibilità di aggiungere acido eicosapentaenoico alla terapia con statine in pazienti diabetici con malattia CV o fattori di rischio CV e con elevati livelli di trigliceridi (2).

L'**acido bempedoico** (inibitore dell'ATP-citrato liasi, verosimilmente disponibile a breve in Italia) riduce la sintesi epatica di colesterolo attraverso un meccanismo di azione complementare a quello delle statine. Sebbene l'efficacia ipolipemizzante sia modesta, ha un profilo di tollerabilità buono e potrebbe rappresentare nel prossimo futuro un'opzione valida per terapie di combinazione.

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).

In Italia, come è noto, **prescrivibilità e rimborsabilità** della terapia ipolipemizzante sono **regolate dalla nota 13**, che associa alla stratificazione del rischio il relativo obiettivo terapeutico e la proposta di trattamento rimborsabile (5). La prescrivibilità di tutti i farmaci ipolipemizzanti è consentita in prevenzione primaria sino a 80 anni; dopo solo in prevenzione secondaria. Nel mese di ottobre 2019 è stata pubblicato l'aggiornamento della nota, in cui si confermano gli **obiettivi di LDL-C in relazione al rischio**:

- diabetici senza FR CV e senza danno d'organo (rischio alto: carte europee del rischio SCORE 5-10%; carte italiane CUORE 20-30%): obiettivo < 100 mg/dL;
- diabetici con  $\geq 1$  FR e/o marcatori di danno d'organo (rischio molto alto: SCORE  $\geq 10\%$ ; CUORE  $\geq 30\%$ ): < 70 mg/dL.

## Bibliografia

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J [2020, 41: 111](#).
2. ADA. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care [2021, 44 suppl 1: S125](#).
3. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
4. Bhatt DL, et al. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. J Am Coll Cardiol [2019, 73: 2791](#).



5. 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](#).
6. AIFA. Nota 13. Gazzetta Ufficiale Serie Generale [n 238, 10-10-2019](#).
7. Rivellese AA, Pirro M. Position Statement SID-SISA. Nutraceutici per il trattamento dell'ipercolesterolemia. *Giorn It Ateroscler* [2016, 7: 3](#).

## 6.5. Arteriopatie periferiche

Nei paesi a reddito medio-alto, la **prevalenza** di arteriopatia periferica (APP) nei diabetici è compresa tra 8 e 30% e fino al 50% se c'è anche ulcerazione del piede. Tra i portatori di APP, rispetto alla popolazione non diabetica, i diabetici sono generalmente più giovani, con BMI maggiore, più spesso neuropatici e con maggior numero di comorbidità di tipo CV. In particolare, i diabetici con IRC, soprattutto in dialisi, hanno APP più severa, più rapidamente progressiva e di più difficile trattamento.

Le **peculiarità cliniche** della APP nel diabetico sono rapida progressione ed espressione topografica prevalentemente distale e bilaterale; inoltre, le pareti arteriose sono molto spesso calcifiche e prevalgono le occlusioni rispetto alle stenosi. Nei diabetici, la APP può rimanere non diagnosticata fino alla presentazione con grave ischemia critica, perché i classici sintomi clinici (*claudicatio* o dolore a riposo) sono assenti in molti pazienti per la concomitante presenza di neuropatia. Anche i test diagnostici possono essere meno affidabili per la presenza di neuropatia periferica, calcificazioni arteriose ed edema periferico. Tuttavia, nei pazienti con ulcerazione del piede diabetico (DFU) è importante identificare la APP nella fase più precoce possibile, poiché la sua presenza è associata ad aumentato rischio di mancata guarigione delle ulcere, infezioni e amputazione maggiore degli arti, nonché di morbidità CV e mortalità complessiva.

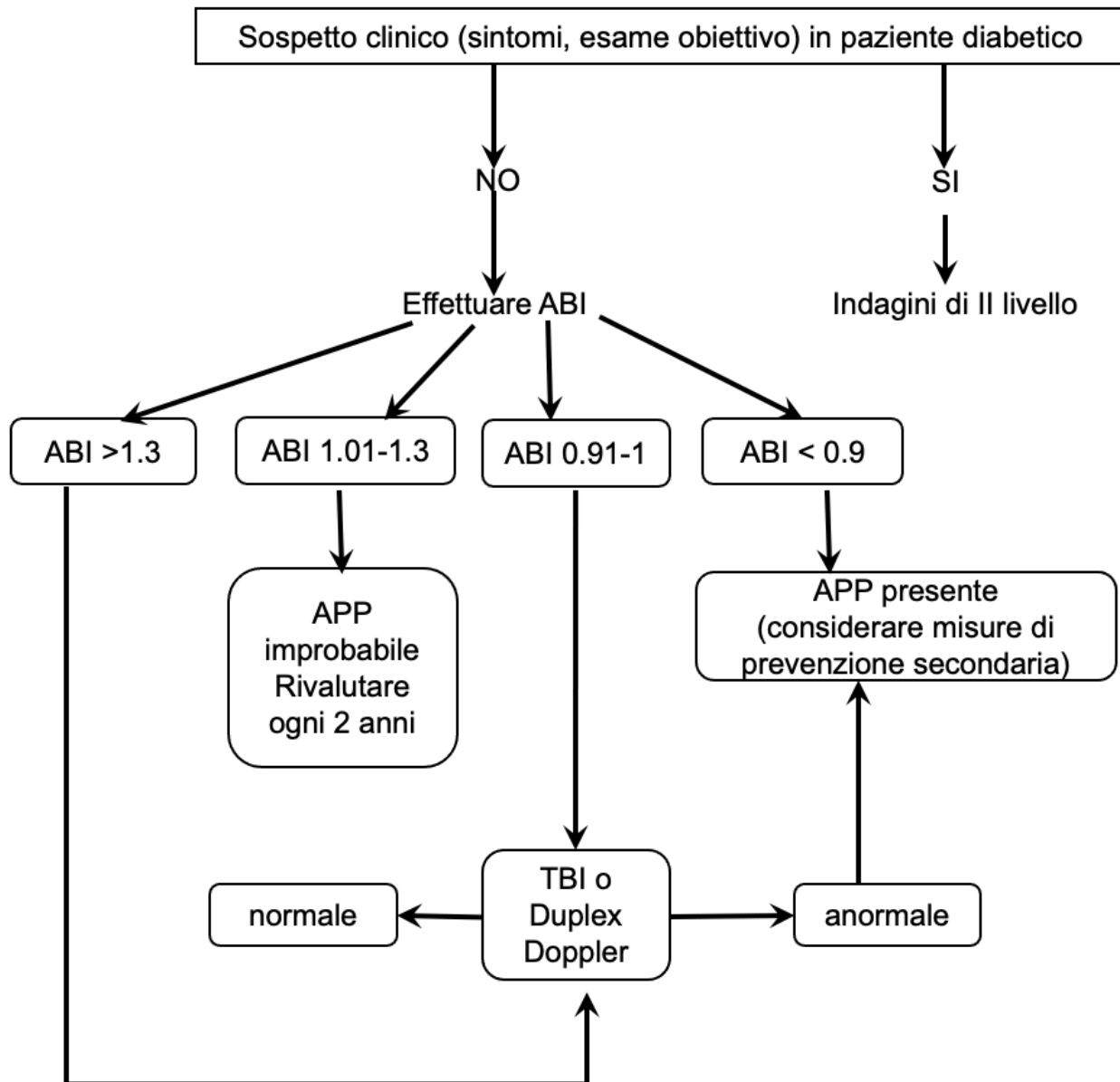
### Screening e diagnosi

1. In tutti i diabetici effettuare un'accurata anamnesi alla ricerca di sintomi sospetti per APP (es. *claudicatio*, dolore a riposo, astenia agli arti inferiori) e ispezionare i piedi ogni anno, anche in assenza di ulcerazioni del piede, ricercando con la palpazione i polsi pedii e tibiali posteriori.
2. Poiché l'esame clinico non esclude in modo affidabile l'APP, effettuare in tutti i pazienti la misurazione della pressione sistolica alla caviglia e al braccio. Misurare l'indice sistolico caviglia-braccio (ABI) tramite l'utilizzo di un *doppler* che consenta anche di valutare la morfologia dell'onda arteriosa. In caso di ABI >1.3 (indicativo di incomprimibilità dei vasi per sclerosi calcifica di Monckeberg), misurare la pressione sistolica all'alluce (valore normale > 50 mm Hg) e calcolare l'indice alluce-brachiale (TBI, valore normale > 0.75). L'ossimetria trans-cutanea (TcPO<sub>2</sub>), che misura la tensione cutanea di ossigeno (valore normale > 50 mm Hg), trova indicazione nei diabetici con lesioni ulcerative o gangrena, *claudicatio* o dolore a riposo, perché misura presenza e gravità della patologia vascolare, ed è in grado di dare informazioni sul potenziale riparativo di una lesione.
3. Nessuna singola modalità si è dimostrata ottimale e non esiste un valore soglia definito al di sopra del quale l'APP possa essere attendibilmente esclusa. Tuttavia, la diagnosi di APP è meno probabile se ABI = 0.9-1.3, TBI ≥ 0.75 e al Doppler è presente onda trifasica.
4. Nel paziente con DFU e APP, utilizzare il sistema di classificazione WIfI della ferita, dell'ischemia e dell'infezione (tabella), come mezzo per stratificare il rischio di amputazione e il beneficio della rivascolarizzazione.
5. Nel paziente con ischemia critica (dolore a riposo, ulcera al piede e pressione alla caviglia < 50 mm Hg, ABI < 0.5, pressione all'alluce < 30 mm Hg o TcPO<sub>2</sub> < 25 mm Hg), considerare sempre l'*imaging* vascolare urgente e la rivascolarizzazione.
6. Quando l'ulcera al piede non guarisce entro 4-6 settimane nonostante la gestione ottimale, considerare sempre l'*imaging* vascolare, indipendentemente dai risultati dei test sopra-indicati.

Valutazione del rischio di amputazione: la classificazione Wifl (1)					
Punteggio	Ulcera	Ischemia			Infezione
		ABI	Pressione caviglia	Pressione alluce o TcPO <sub>2</sub>	
0	Non ulcera (dolore ischemico a riposo)	≥ 0.8	> 100	≥ 60	Non sintomi/ segni di infezione
1	Piccola ulcera superficiale (gamba distale o piede) senza gangrena	0.60-0.79	70-100	40-59	Infezione locale che coinvolge solo cute e sottocute
2	Ulcera profonda (esposizione osso, articolazione o tendine) ± alterazioni gangrenose limitate alle dita	0.40-0.59	50-70	30-39	Infezione locale che coinvolge strati più profondi
3	Ulcera profonda estesa, ulcera del tallone a pieno spessore ± gangrena estesa	< 0.40	< 50	< 30	Infezione sistemica con risposta infiammatoria generalizzata

Rischio di amputazione a 1 anno																	
Rischio stimato per ogni combinazione																	
	Ischemia 0				Ischemia 1					Ischemia 2				Ischemia 3			
U0	Verde	Verde	Giallo	Arancio	Verde	Giallo	Arancio	Rosso		Giallo	Giallo	Arancio	Rosso	Giallo	Arancio	Arancio	Rosso
U1	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Verde	Giallo	Arancio	Rosso		Giallo	Arancio	Rosso	Rosso	Arancio	Arancio	Rosso	Rosso
U2	Giallo	Giallo	Arancio	Rosso	Arancio	Arancio	Rosso	Rosso		Arancio	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
U3	Arancio	Arancio	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso		Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
	I-0	I-1	I-2	I-3	I-0	I-1	I-2	I-3		I-0	I-1	I-2	I-3	I-0	I-1	I-2	I-3
I = infezione; U = ulcera Verde = rischio molto basso, giallo = rischio basso; arancio = rischio moderato; rosso = rischio alto																	

- Nel paziente con UFD, non dare per scontato che la scarsa guarigione sia causata dalla concomitante micro-angiopatia diabetica.
- Per ottenere informazioni anatomiche mentre si considera la rivascolarizzazione degli arti inferiori, utilizzare una delle seguenti modalità: ecocolor-doppler arterioso, angio-TC, angio-RM, angiografia. Quest'ultima non dovrebbe servire solo a scopi diagnostici ma essere utilizzata nel tentativo di rivascolarizzazione endo-vascolare.



Algoritmo diagnostico di I livello dell'arteriopatia periferica (1)

### Trattamento di rivascolarizzazione

1. Nel paziente con APP e UFD che non guarisce entro 4-6 settimane nonostante la gestione ottimale, considerare sempre la rivascolarizzazione, indipendentemente dai risultati dei test.
2. La rivascolarizzazione in un diabetico con UFD deve mirare a ripristinare il flusso sanguigno diretto ad almeno una delle arterie del piede, preferibilmente quella che vascolarizza la regione anatomica dell'ulcera.
3. Alla luce delle scarse evidenze sul trattamento di rivascolarizzazione più efficace (endovascolare o aperta o ibrida), effettuare una valutazione individualizzata, relativa a distribuzione morfologica dell'APP, disponibilità di vene, comorbidità e competenze locali.
4. La rivascolarizzazione percutanea (PTA) nei diabetici con APP è sostenuta da numerose evidenze relative a fattibilità, efficacia tecnica, ridotto numero di complicanze e percentuale di salvataggio d'arto.

5. La PTA è proponibile anche in soggetti con comorbidità (es. IRC, con protocolli specifici per la prevenzione della nefropatia da contrasto), ridotta aspettativa di vita, significativo coinvolgimento tissutale a carico del piede.
6. Il trattamento con PTA deve essere eseguito in modo tale da non precludere un eventuale successivo intervento di *by-pass*.
7. La chirurgia classica è indicata nel caso di coinvolgimento della femorale comune e delle sue biforcazioni o di occlusioni estremamente lunghe (a parere dell'operatore) degli assi femoro-poplitei e infra-poplitei.
8. Ogni centro che tratti pazienti con UFD dovrebbe avere esperienza e rapido accesso alle tecniche necessarie per la diagnosi e il trattamento dell'APP, sia endo-vascolari che chirurgiche.
9. Valutare e trattare con urgenza i diabetici con segni o sintomi di APP e infezione del piede, perché sono a rischio particolarmente elevato di amputazione maggiore.
10. Evitare la rivascolarizzazione nel caso il rapporto rischio-beneficio sia sfavorevole (es. ridotta aspettativa di vita, flessione della gamba non suscettibile di trattamento).

### Terapia medica

1. Fornire una gestione intensiva multi-fattoriale del rischio CV per ogni paziente con diabete e APP, incluso sostegno per la cessazione del fumo, trattamento di ipertensione e dislipidemia, controllo della glicemia.
2. In tutti i pazienti con APP prescrivere terapia anti-aggregante (clopidogrel o ASA a basso dosaggio).
3. Dopo i trattamenti endo-vascolari prescrivere doppia anti-aggregazione per un mese.
4. Nei casi più gravi, considerare il trattamento con rivaroxaban a basso dosaggio (2.5 mg x 2) in associazione ad ASA (100 mg), tenuto conto del rischio di sanguinamento (recente emorragia gastro-intestinale, malattie gastriche associate a rischio di sanguinamento, pregressa emorragia cerebrale o altre patologie intra-craniche, recente *ictus* ischemico, insufficienza epatica, insufficienza renale severa, diatesi emorragica o coagulopatia).

### Bibliografia

1. Cosentino F, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J [2019, 41: 255](#).
2. International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF guidelines on diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with a foot ulcer and diabetes. [2019](#).
3. Mills JL, et al. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on Wound, Ischemia and Infection (WIfI). J Vasc Surg [2014, 59: 220](#).
4. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
5. Aiello A, et al. Documento di consenso. Trattamento dell'arteriopatia periferica nel diabetico. J AMD [2013, 16: 72](#).

## 6.6. Approccio al piede diabetico

### Introduzione

Il piede diabetico viene definito come un'alterazione strutturale o funzionale del piede, quale ulcerazione, infezione o gangrena, associata a neuropatia diabetica e/o a vari gradi di vasculopatia periferica degli arti inferiori.

I **due quadri clinici**, definiti anche come piede neuropatico o piede ischemico, sono profondamente diversi tra loro: tuttavia, nella gran parte dei soggetti, soprattutto di età avanzata, coesistono sia la **neuropatia** che la **vasculopatia** e si parla quindi di piede neuro-ischemico. Un grave rischio di **complicazione** per un piede diabetico, in presenza di ulcera, è la probabile insorgenza di **infezione**, che costituisce spesso la causa che provoca l'amputazione.

Il paziente che presenta un piede diabetico deve essere sempre considerato nella sua globalità, in quanto nella maggior parte dei casi coesistono altre condizioni patologiche. Le principali **comorbidità che modificano l'esito** sono:

- i danni vascolari in altri distretti (coronarico, cerebrale, carotideo);
- la nefropatia;
- lo stato metabolico e nutrizionale;
- lo stato psicologico.

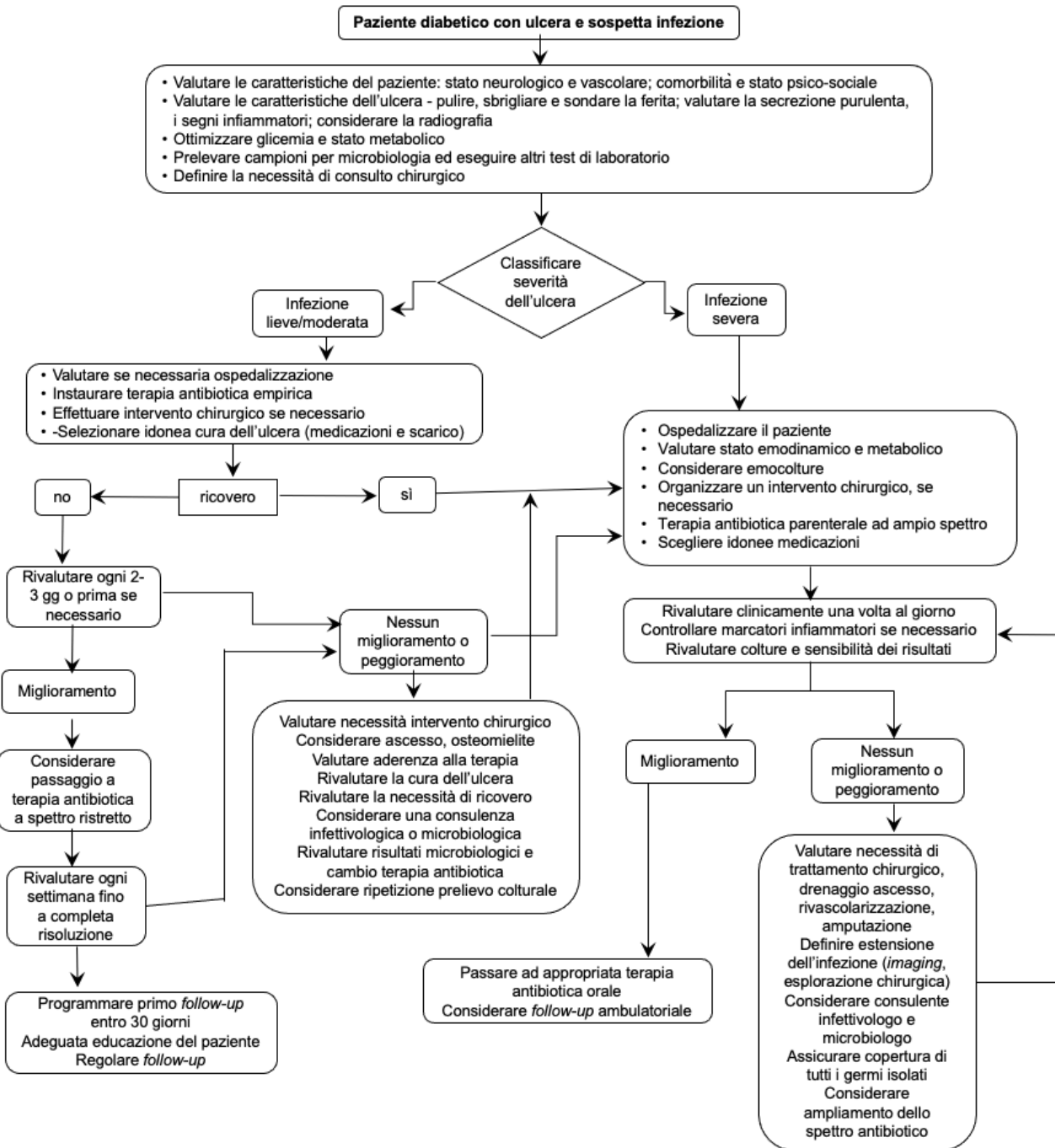
La gestione del piede diabetico prevede un'**organizzazione su tre livelli di assistenza**:

1. primo livello: *screening* e diagnosi precoce (medico di medicina generale, podologo, infermiere);
2. secondo livello: prevenzione, diagnosi e cura della patologia acuta e cronica del piede diabetico (diabetologo, chirurgo ortopedico o generale, chirurgo vascolare, emodinamista, podologo, infermiere in collaborazione con tecnico ortopedico);
3. terzo livello: centro specializzato nella cura del piede, dove vengono gestiti i casi più complessi (*team* multi-disciplinare).

Nelle fasi pre ulcerative prevarranno le attività di *screening* e profilassi, nelle fasi ulcerative la cura delle lesioni e nelle fasi post-ulcerative la prevenzione delle recidive e la riabilitazione.

L'articolazione dell'accesso ospedaliero (ambulatorio, ospedalizzazione elettiva, ospedalizzazione in urgenza) viene definita a seconda delle comorbidità presenti e dello specifico percorso diagnostico-terapeutico attivato. A seconda della fase di evoluzione del processo patologico, l'approccio terapeutico viene modulato sulla gravità del quadro, con diversificazione del coinvolgimento delle varie figure professionali. La costituzione di un *team* multi-disciplinare è associata a diminuzione del numero di amputazioni d'arto legate al diabete. La squadra dovrebbe essere composta da vari specialisti con competenza specifica sul piede diabetico. Come enunciato in un recente *position statement* del Gruppo di Studio Interassociativo SID-AMD Piede Diabetico, la funzione di coordinatore di tutte le professionalità coinvolte nella gestione del piede diabetico spetta all'endocrinologo-diabetologo esperto del piede, che ha la responsabilità della presa in carico del paziente diabetico.

## Diagnosi e trattamento dell'ulcera



### Algoritmo di approccio al paziente diabetico con infezione al piede (modificata da 5)

#### 1. identificare il tipo di ulcera: neuropatica, neuro-ischemica o ischemica

Per lo screening della neuropatia utilizzare le seguenti tecniche:

- anamnesi: sintomi, come parestesie o algia agli arti inferiori (es. crampi soprattutto notturni);
- percezione: mono-filamento di Semmes-Weinstein 10 g;
- sensibilità vibratoria: diapason 128 Hz o biotesiometro;
- riflessi: achillei.

Per la vasculopatia vedere [capitolo 6.5](#).

## 2. Identificare la causa che ha provocato l'ulcera del piede

Indossare scarpe inadatte e camminare a piedi nudi sono pratiche che spesso portano all'ulcerazione del piede, anche in pazienti con ulcere esclusivamente ischemiche. Pertanto, è fondamentale esaminare meticolosamente le calzature in ogni paziente con un'ulcera.

## 3. Identificare sito, dimensione e profondità dell'ulcera

Le ulcere neuropatiche si sviluppano più frequentemente sulla superficie plantare del piede o nelle aree sovrastanti una deformità ossea, le ulcere ischemiche e neuro-ischemiche più comunemente sulla punta delle dita o sui bordi laterali del piede.

Determinare la profondità di un'ulcera può essere difficile, specialmente in presenza di callo sovrastante o tessuto necrotico. Per facilitare la valutazione dell'ulcera, effettuare *debridement* di qualsiasi ulcera neuropatica o neuro-ischemica circondata da callo o che contiene tessuto molle necrotico, al momento della presentazione iniziale o non appena possibile. **ATTENZIONE:** non sbrigliare un'ulcera non infetta che presenti segni di grave ischemia.

## 4. Valutare la presenza di segni di infezione

L'infezione rappresenta una seria minaccia per il piede e l'arto colpiti e deve essere valutata e trattata prontamente. Poiché tutte le ulcere sono colonizzate da potenziali agenti patogeni, l'infezione va diagnosticata in base alla presenza di almeno due segni o sintomi di infiammazione (arrossamento, calore, indurimento e dolore/dolorabilità) o secrezioni purulente. Sfortunatamente, questi segni possono essere attenuati dalla neuropatia o dall'ischemia e i segni sistemici (dolore, febbre e leucocitosi) sono spesso assenti nelle infezioni lievi e moderate. Le infezioni dovrebbero essere classificate come lievi, moderate o gravi, utilizzando la classificazione IDSA/IWGDF, indicando se sono accompagnate o meno da osteomielite (tabella 1).

<b>Tabella 1</b>	
<b>Classificazione IDSA/IWGDF delle ulcere diabetiche</b>	
<b>Grado</b>	<b>Descrizione</b>
1 (non infette)	Assenza di sintomi o segni locali di infezione.
2 (infezione lieve)	<p>Sono presenti almeno 2 dei seguenti elementi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edema locale e indurimento;</li> <li>• eritema peri-lesionale 5-20 mm;</li> <li>• dolore o dolorabilità locale;</li> <li>• calore locale;</li> <li>• secrezione purulenta.</li> </ul> <p>Esclusione di altre cause di risposta infiammatoria (traumi, gotta, neuro-artropatia acuta di Charcot, frattura, trombosi, stasi venosa). L'infezione coinvolge solo cute e sottocute. Assenza di sintomi o segni sistemici.</p>
3 (infezione moderata)	<p>L'infezione coinvolge strutture più profonde (articolazioni, osso, tendini, muscoli) oppure eritema esteso &gt; 20 mm dal margine della lesione. Assenza di sintomi o segni sistemici.</p>
4 (infezione severa)	<p>Infezione con sindrome da risposta infiammatoria sistemica con almeno 2 dei seguenti elementi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• temperatura &gt; 38°C (o &lt; 36°C);</li> <li>• frequenza cardiaca &gt; 90 bpm;</li> <li>• frequenza respiratoria &gt; 20 atti/min o PaCO<sub>2</sub> &lt; 32 mm Hg;</li> <li>• leucociti &gt; 12000 o &lt; 4000/mm<sup>3</sup> o forme immature &gt; 10%.</li> </ul>



Se non adeguatamente trattata, l'infezione può diffondersi in modo contiguo ai tessuti sottostanti, compreso l'osso (osteomielite).

Nei pazienti con infezione del piede diabetico valutare la presenza di osteomielite, soprattutto se l'ulcera è di vecchia data, profonda o localizzata direttamente su un osso prominente. Esaminare l'ulcera per determinare se è possibile visualizzare o toccare l'osso con uno specillo metallico sterile (*probe to bone*). Oltre alla valutazione clinica, prendere in considerazione l'esecuzione di radiografie *standard*. Quando sono necessarie immagini più avanzate, prendere in considerazione la RM, o per coloro in cui non sia eseguibile, altre tecniche (ad es. scintigrafia con radionuclidi o scansioni PET).

Per le ferite clinicamente infette, procurarsi un campione di tessuto profondo per la coltura (evitare campioni con un tampone superficiale). I patogeni responsabili variano in base alla situazione geografica, demografica e clinica, ma nella maggior parte dei casi il patogeno predominante è lo *Staphylococcus Aureus* (da solo o con altri organismi). Le infezioni croniche e più gravi sono spesso poli-microbiche.

### 5. Valutare le comorbidità

Oltre a una valutazione sistematica dell'ulcera, del piede e della gamba, è fondamentale considerare anche i fattori legati al paziente che possono influenzare la guarigione delle ferite, come malattia renale allo stadio finale, malattia CV, edema, malnutrizione, scarso controllo metabolico o problemi psico-sociali.

### 6. Classificare l'ulcera

Le classificazioni maggiormente utilizzate sono: TUC (*Texas University Classification*, tabella 2) e Wlfl (*Wound, ischemia, foot infection*, [capitolo 6.5](#)).

<b>Tabella 2</b>				
<b>Classificazione della Texas University</b>				
	<b>Grado</b>			
<b>Stadio</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>A</b>	Lesione pre- o post-ulcerativa, completamente epitelizzata	Ulcera superficiale, che non coinvolge tendini, capsule articolari o ossa	Ulcera profonda, che coinvolge tendini o capsule articolari	Ulcera profonda, che interessa ossa o articolazioni
<b>B</b>	Con infezione	Con infezione	Con infezione	Con infezione
<b>C</b>	Con ischemia	Con ischemia	Con ischemia	Con ischemia
<b>D</b>	Con infezione e ischemia	Con infezione e ischemia	Con infezione e ischemia	Con infezione e ischemia

### 7. Effettuare lo scarico della lesione

Lo scarico è una pietra miliare nel trattamento delle ulcere plantari. Il trattamento di scarico preferito per un'ulcera plantare neuropatica è un dispositivo non rimovibile alto fino al ginocchio, cioè un gambaleto a contatto totale, o (se non tollerato) un tutore alto rimovibile reso irrimovibile. Se un dispositivo di questo tipo è controindicato o non tollerato, prendere in considerazione l'uso di un dispositivo di scarico alla caviglia. Educare sempre il paziente sui vantaggi dell'aderenza all'uso del dispositivo di scarico. Quando sono presenti infezioni o ischemia, trattare l'infezione e l'ischemia e utilizzare un dispositivo rimovibile. Per le ulcere non plantari, utilizzare un dispositivo di scarico rimovibile, modifiche delle calzature, distanziatori o ortesi a seconda del tipo e della posizione dell'ulcera del piede.

## 8. Ripristinare la perfusione tissutale

Vedi [capitolo 6.5](#).

## 9. Trattamento dell'infezione

Ulcera **superficiale** con infezione limitata ai tessuti molli (lieve):

- detergere e rimuovere tutto il tessuto necrotico e il callo circostante;
- avviare una terapia antibiotica orale empirica, mirata a *S. Aureus* e streptococchi (a meno che non vi siano motivi per considerare altri probabili agenti patogeni).

Infezione **profonda o estesa** (potenzialmente pericolosa per gli arti):

- valutare con urgenza la necessità di intervento chirurgico per rimuovere il tessuto necrotico, comprese le ossa infette, drenare gli ascessi e ridurre la pressione nei compartimenti del piede;
- valutare la vascolarizzazione e, se compromessa, prendere in considerazione un trattamento di rivascolarizzazione urgente;
- avviare una terapia antibiotica empirica, parenterale ad ampio spettro, rivolta ai comuni batteri Gram-positivi e Gram-negativi, compresi gli anaerobi; adeguare il regime antibiotico in base sia alla risposta clinica alla terapia empirica che ai risultati dell'esame microbiologico.

## 10. Controllo metabolico e trattamento delle comorbidità

Ottimizzare il controllo glicemico e trattare l'edema o la malnutrizione, se presente.

Monitorare la funzionalità renale e lo stato emodinamico.

## 11. Cura locale dell'ulcera

È essenziale un'ispezione regolare dell'ulcera da parte di un operatore sanitario qualificato, con una frequenza che dipende dalla gravità e dalla patologia sottostante, dalla presenza di infezione, dalla quantità di essudato e dal trattamento adottato.

Effettuare *debridement* dell'ulcera e rimuovere il callo circostante (preferibilmente con strumenti chirurgici).

Selezionare le medicazioni per controllare l'essudato in eccesso e mantenere un ambiente umido.

Non immergere i piedi, in quanto ciò può indurre la macerazione cutanea.

Considerare la pressione negativa per aiutare a guarire le ferite post-operatorie.

## 12. Educare pazienti e caregiver

Istruire sull'adeguata auto-cura dell'ulcera del piede e su come riconoscere e segnalare segni e sintomi di infezione (ad esempio, insorgenza di febbre, cambiamenti nelle condizioni locali della ferita e peggioramento dell'iperglicemia).

Istruire su come prevenire un'ulcera sul piede controlaterale e sulla prevenzione dei decubiti, in particolare ai calcagni, in caso di riposo a letto prolungato.

## Prevenzione

Ci sono cinque elementi chiave per prevenire le ulcere:

1. identificazione del piede a rischio;
2. ispezione ed esame regolari del piede a rischio;
3. educare il paziente, la famiglia e gli operatori sanitari;
4. garantire l'uso regolare di calzature adeguate;
5. trattamento dei fattori di rischio per l'ulcerazione.

<b>Tabella 3</b> <b>Classe di rischio</b>		
<b>Rischio ulcerativo</b>	<b>Descrizione</b>	<b>Frequenza controlli</b>
0. Molto basso	Assenza di neuropatia sensitiva e vasculopatia periferica	Annuale
1. Basso	Neuropatia sensitiva o vasculopatia periferica	Ogni 6-12 mesi
2. Moderato	Neuropatia sensitiva e vasculopatia periferica e/o deformità del piede	Ogni 3-6 mesi
3. Alto	Neuropatia sensitiva o vasculopatia periferica e almeno due dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pregressa ulcera</li> <li>• pregressa amputazione (minore o maggiore)</li> <li>• malattia renale in stadio terminale</li> </ul>	Ogni 1-3 mesi

### Bibliografia

1. Everett E, et al. Update on management of diabetic foot ulcer. Ann N Y Acad Sci [2018, 1411: 153](#).
2. Bus SA, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev [2020, 36 S1: e3269](#).
3. Pérez-Panero AJ, et al. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: a systematic review. Medicine [2019, 98: e16877](#).
4. Anichini R, et al. Lo specialista diabetologo è il team leader naturale per la gestione dei pazienti diabetici con complicanze al piede. [Position-statement](#) del Gruppo di Studio Interassociativo SID-AMD Piede Diabetico.

## 6.7. Osteopatia

### Introduzione

Il rischio relativo (RR) di frattura di femore è raddoppiato nei diabetici rispetto ai non diabetici (1): RR 2 (IC95% 1.8-2.3,  $p < 0.05$ ). L'aumento si osserva soprattutto per il DM1 (RR 5.3, IC 3.4-8.3) ma anche per il DM2 (RR 1.6, IC 1.4-1.8).

Differenti studi caso-controllo hanno mostrato un aumento del rischio di eventi CV post-operatori nei pazienti con DM e frattura di femore, con prolungamento del ricovero ospedaliero (2) e mortalità maggiore di 1.4 volte nei diabetici rispetto ai non diabetici (3).

### Patogenesi

Il meccanismo alla base della fragilità scheletrica nei diabetici è sicuramente multi-fattoriale, da correlare in parte alla fisiopatologia delle differenti tipologie di diabete.

Il **DM1**, caratterizzato da *deficit* di insulina, con gluco-tossicità spesso associata ad acidosi e ipercalciuria, compare frequentemente prima dei 25-30 anni, quando il soggetto sta raggiungendo il picco di massa ossea (PMO). L'insulina è essenziale nello stimolo e nella differenziazione degli osteoblasti e si lega anche al recettore dell'IGF-1, che ha effetto anabolico sull'osso. Il DM1 si può associare ad altre patologie autoimmuni osteopenizzanti (celiachia, Basedow, ecc).

Il **DM2**, caratterizzato da eccesso di insulina con insulino-resistenza, si associa frequentemente a incremento ponderale e obesità, che hanno effetti contrastanti sull'osso: potenzialmente benefici per l'aumentato carico sull'osso, nocivi per l'infiammazione cronica e l'alterazione delle adipochine. Le alterazioni metaboliche nel DM2 si verificano generalmente in età adulta, quando il PMO è stato ormai raggiunto.

Questi diversi meccanismi fisiopatologici possono spiegare le differenze osservate nella densità minerale ossea (BMD) valutata mediante DXA: ridotta nel DM1 (4-6) e normale o aumentata nel DM2 (7,8). I due sottotipi, all'inizio fisiopatologicamente distinti, con il tempo convergono in una via comune definita **osteopatia diabetica** (OD), caratterizzata da invecchiamento precoce dell'osso causato da *stress* ossidativo, eccessiva formazione di prodotti finali di glicazione avanzata e danno micro-vascolare (9). Questi effetti incidono negativamente sulla qualità dell'osso e in alcuni casi sulla densità, incrementando il rischio fratturativo. A questi aspetti è necessario aggiungere l'**aumentato rischio di caduta**, dipendente da alcuni trattamenti (insulina o sulfaniluree) e da alcune complicanze croniche del DM (cecità, arteriopatia obliterante cronica, neuropatia). Infine, è da segnalare l'**effetto negativo diretto della terapia** ipoglicemizzante, soprattutto con due classi di farmaci:

- i glitazoni, mediante l'attivazione del PPAR $\gamma$ , inducono la differenziazione delle cellule mesenchimali in senso adipocitario a discapito della produzione di osteoblasti (10);
- gli SGLT2-inibitori, mediante l'aumento della glicosuria, aumentano l'escrezione renale di calcio e la fosfatemia, con aumento secondario di FGF-23 (ormone fosfaturico che provocherebbe un danno all'osso) (11).

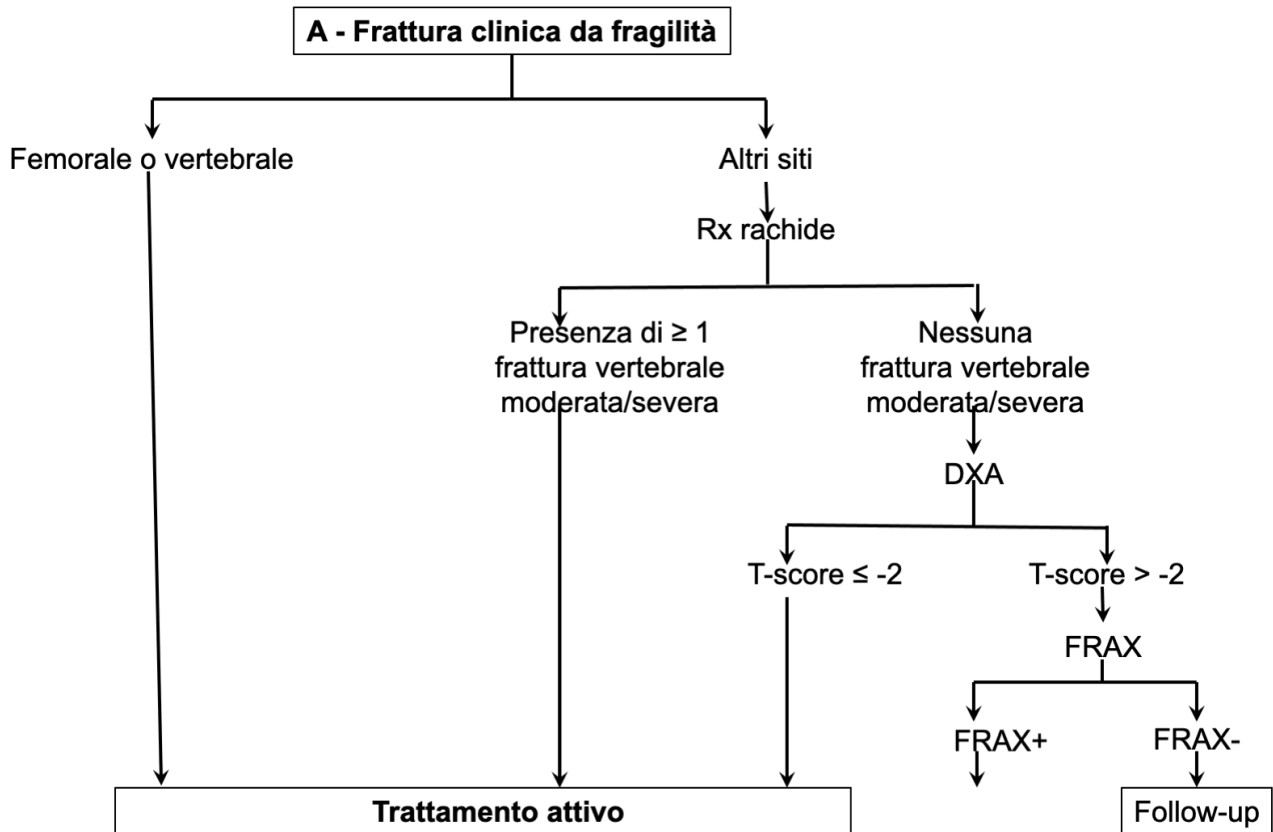
### Approccio clinico alle alterazioni scheletriche nel diabete mellito

Valutare introito dietetico di calcio, livelli di vitamina D e stile di vita (alcool, fumo e attività fisica).

Indagare pregresse fratture cliniche o presenza di patologie/farmaci potenzialmente osteopenizzanti.

Se c'è riduzione dell'altezza > 4 cm rispetto a quella giovanile, oppure si rileva una riduzione obiettiva > 2 cm nel confronto con il controllo precedente, eseguire una radiografia morfometrica del rachide dorsale e lombare, alla ricerca di deformazioni vertebrali. Per stratificare meglio il rischio di frattura nei pazienti con DM2, può essere necessario eseguire in prima battuta la radiografia della colonna e solo in un secondo momento la DXA.

È di estrema utilità l'applicazione di un algoritmo specifico (12) per stimare la probabilità di frattura a 10 anni (figura). I pazienti candidati al trattamento con farmaci anti-osteoporotici dovrebbero eseguire gli esami del metabolismo fosfo-calcico di I ed eventualmente di II livello, per escludere altre forme di osteoporosi secondaria (13).



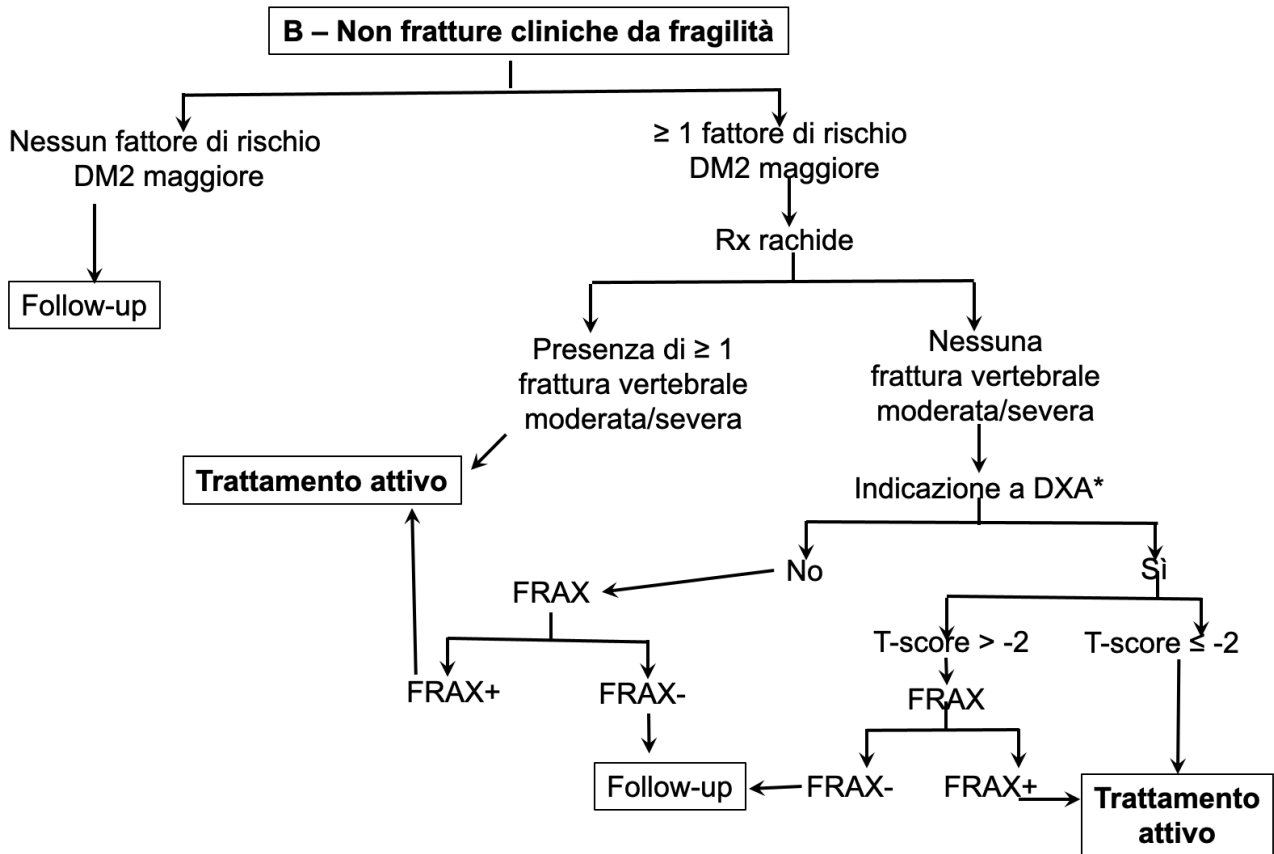
**Algoritmo diagnostico e terapeutico della fragilità scheletrica nel paziente con DM**  
(tradotto da 12, con autorizzazione dell'editore).

Nel DM2 sono state proposte 2 differenti *flow chart*.

A. (vedi sopra) in presenza di frattura clinica da fragilità, i criteri FRAX sono stati calcolati senza DXA e con presenza di artrite reumatoide come fattore di rischio surrogato del DM;

B. (vedi sotto) in assenza di frattura clinica da fragilità, i fattori di rischio per frattura nel DM2 sono: 1) durata di malattia > 10 anni, 2) trattamento con glitazoni o insulina, 3) complicanze croniche del DM, 4) persistenza per almeno 1 anno di HbA1c > 8%;

\*Secondo le indicazioni dell'*International Society of Clinical Densitometry*, l'analisi DXA deve essere effettuata dopo i 65 anni.



### Effetto dei farmaci anti-osteoporotici nel paziente con DM

Non esistono studi clinici randomizzati che abbiano valutato l'efficacia anti-fratturativa dei farmaci per l'osteoporosi in questo contesto clinico e dunque la gestione rimane affidata alla buona pratica clinica e all'esperienza del singolo medico. Le poche evidenze cliniche sono fornite da analisi *post-hoc* di RCT su pazienti con osteoporosi che presentavano anche DM.

**Alendronato:** nello studio FIT (14) si sono rilevati dati sovrapponibili alla popolazione generale anche nelle donne diabetiche; dopo 3 anni aumento significativo della BMD a rachide e femore nei 136 soggetti trattati, riduzione della BMD femorale e stabilità rachidea nei 137 soggetti del braccio *placebo*.

**Risedronato:** in uno studio *post-hoc* la risposta sulla BMD lombare e sui marcatori di *turnover* osseo è stata simile tra diabetiche e non diabetiche (15).

**Bisfosfonati ev** (ibandronato, acido zoledronico): non ci sono dati riguardanti i pazienti diabetiche.

**Denosumab:** in un'analisi *post-hoc* degli studi FREEDOM l'utilizzo nella popolazione di diabetiche osteoporotiche si è dimostrato efficace nell'incrementare la BMD e ridurre il rischio di frattura vertebrale, mentre non sono emersi benefici sulle fratture non vertebrali (16).

I trattamenti anti-riassorbitivi riducono il *turnover* osseo e aumentano il grado di mineralizzazione, ma rimangono da accertare gli effetti sulla resistenza ossea e sul rischio di frattura in assenza di riduzione della BMD.

**Raloxifene:** nello studio MORE (17) l'efficacia nel ridurre il rischio di frattura vertebrale risultava maggiore nelle donne diabetiche rispetto alle non diabetiche, mentre risultava simile nello studio RUTH e in una coorte danese (18).

**Teriparatide:** le analisi *post-hoc* dello studio DANCE hanno mostrato effetti sovrapponibili sulla BMD vertebrale e sul rischio fratturativo non vertebrale tra pazienti con DM2 e non diabetiche, mentre l'effetto sul collo femorale era maggiore nei diabetiche (19). Tuttavia, poiché il DM scompensato potrebbe associarsi ad incremento della porosità corticale, che lo stesso

teriparatide è noto aumentare (20), gli effetti di questo farmaco sulla resistenza ossea e sul rischio di frattura nei diabetici gravemente scompensati dovrebbero essere valutati in modo specifico.

Ad oggi, **i bisfosfonati restano la prima scelta per il trattamento dell'osteoporosi nei diabetici**. Anche se non ci sono dati specifici sull'efficacia del denosumab, questo potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica da preferire nei pazienti più anziani o con ridotta funzione renale. Tuttavia, rimane non provato l'utilizzo e il potenziale beneficio di farmaci anti-riassorbitivi in pazienti con DM2 con BMD quasi normale e/o marcatori di *turnover* osseo normali o bassi (21). In questo contesto clinico, il teriparatide potrebbe essere una valida alternativa terapeutica.

## Bibliografia

1. Bai J, et al. Diabetes mellitus and risk of low-energy fracture: a meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* [2020, 32: 2173](#).
2. Sellmeyer DE, et al. Skeletal metabolism, fracture risk, and fracture outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes* [2016, 65: 1757](#).
3. Martinez-Laguna D, et al. Excess of all-cause mortality after a fracture in type 2 diabetic patients: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* [2017, 28: 2573](#).
4. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* [2007, 18: 427](#).
5. Eller-Vainicher C, et al. Low bone mineral density and its predictors in type 1 diabetic patients evaluated by the classic statistics and artificial neural network analysis. *Diabetes Care* [2011, 34: 2186](#).
6. Roggen I, et al. Trabecular bone mineral density and bone geometry of the distal radius at the completion of pubertal growth in childhood type 1 diabetes. *Horm Res Pediatr* [2013, 79: 68](#).
7. Oei L, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control. *Diabetes Care* [2013, 36: 1619](#).
8. Zhukouskaya VV, et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* [2013, 36: 1635](#).
9. Shanbhogue VV, et al. Bone disease in diabetes: another manifestation of microvascular disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* [2017, 5: 827](#).
10. Montagnani A, et al. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk. *Diabetes Obes Metab* [2013, 15: 784](#).
11. Paschou SA, et al. Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 3621](#).
12. Chiodini I, et al. Management of bone fragility in type 2 diabetes: Perspective from an interdisciplinary expert panel. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2021, DOI: 10.1016/j.numecd.2021.04.014](#).
13. Rossini M, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* [2016, 68: 1](#).
14. Keegan TH, et al; fracture intervention trial. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care* [2004, 27: 1547](#).
15. Inoue D, et al. Efficacy and safety of risedronate in osteoporosis subjects with comorbid diabetes, hypertension, and/or dyslipidemia: a post hoc analysis of phase III trials conducted in Japan. *Calcif Tissue Int* [2016, 98: 114](#).
16. Ferrari S, et al. Denosumab in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes: Subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension. *Bone* [2020, 134: 115268](#).

17. Johnell O, et al. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* [2004, 19: 764](#).
18. Ensrud KE, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res* [2008, 23: 112](#).
19. Schwartz AV, et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone* [2016, 91: 152](#).
20. Hansen S, et al. Differing effects of PTH 1-34, PTH 1-84, and zoledronic acid on bone microarchitecture and estimated strength in postmenopausal women with osteoporosis: an 18-month open-labeled observational study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res* [2013, 28: 736](#).
21. Anastasilakis AD, et al. The impact of antiosteoporotic drugs on glucose metabolism and fracture risk in diabetes: good or bad news? *J Clin Med* [2021, 10: 996](#).



## 7. COME TRATTARE LE COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE

### 7.1. Nefropatia

La nefropatia diabetica (ND) rappresenta la più comune complicanza micro-vascolare del DM: interessa circa il 30% dei pazienti con DM1 dopo almeno 10 anni dalla diagnosi e il 20% di quelli con DM2 anche all'esordio di malattia. Si associa ad aumentato rischio CV ed è la prima causa di malattia renale cronica terminale (ERSD) nel mondo.

L'iperglicemia è il principale **fattore di rischio**: c'è una relazione diretta tra scarso compenso metabolico e progressione della ND. Anche in caso di controllo glicidico intensivo, è possibile osservare nefropatia progressivamente ingravescente nel 30% dei casi; ciò suggerisce l'interazione patogenetica di fattori ambientali, genetici ed epigenetici.

La **micro-albuminuria**, ossia l'escrezione urinaria di albumina (AER) compresa tra 30 e 300 mg/24 ore (20-200 µg/min), è il parametro più semplice e sensibile per rilevare il rischio di nefropatia e può rappresentarne una manifestazione precoce (tab 1).

Tabella 1 Classificazione dell'albuminuria in relazione alle modalità di raccolta urinaria			
	24 ore (mg/24h)	Notturna (µg/min)	Primo mattino (mg/g o µg/mg creatinina)
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 30
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Macroalbuminuria (o albuminuria clinica)	≥ 300	≥ 200	≥ 300

Albuminuria e perdita di funzione renale possono coesistere, e la prima può comparire quando il danno glomerulare è già significativo. Possono riscontrarsi due fenotipi:

- non-albuminurico, in una percentuale considerevole di individui, con diminuito filtrato renale stimato (eGFR) senza proteinuria;
- albuminurico, con micro- o macro-albuminuria e consensuale riduzione del GFR.

Si distinguono diversi stadi di malattia renale cronica (CKD), a seconda della diminuzione del GFR, indipendentemente dalla concomitante presenza o assenza di albuminuria (tab 2).

Tabella 2 Stadi della CKD		
Stadio	Funzione renale	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
<b>G1</b>	Normale o aumentata	≥ 90
<b>G2</b>	Lievemente diminuita	60-89
<b>G3a</b>	Da lievemente a moderatamente diminuita	45-59
<b>G3b</b>	Da moderatamente a severamente diminuita	30-44
<b>G4</b>	Severamente diminuita	15-29
<b>G5</b>	Insufficienza renale terminale	< 15

#### Cosa valutare e quando

Lo studio della funzione renale deve essere effettuato con la determinazione di eGFR e AER, in modo da identificare precocemente la ND, stadiarla e monitorarne la progressione:

- DM1 diagnosticato prima dei 30 anni: ogni anno a partire da 5 anni dopo la diagnosi;

- DM1 diagnosticato dopo i 30 anni e DM2: al momento della diagnosi e, successivamente, ogni anno.

**AER:** a causa della sua variabilità, è necessario riscontrare valori anormali in almeno 2 test su 3 effettuati in 6 mesi. I valori possono essere falsati da attività fisica, febbre, infezioni, scompenso glicemico, marcata ipertensione, scompenso cardiaco. Si raccomanda il test per AER anche nel diabete in gravidanza: nel GDM la presenza di microalbuminuria, in assenza di infezioni delle vie urinarie, è fortemente predittivo di pre-eclampsia.

**eGFR:** deve essere eseguita a intervalli regolari, ogni anno con funzione renale nella norma e più frequentemente negli anziani o con funzione renale ridotta e/o AER > 300 mg/g (tab 3). Deve essere monitorata quando la funzionalità renale può subire rapide modifiche, per esempio all'inizio di una terapia anti-ipertensiva, diuretica o con FANS.

Monitoraggio sistematico, oltre che di AER e GFR, anche di elettroliti e lipidi plasmatici.

Con il declinare della funzione renale devono essere valutate le complicanze a essa potenzialmente associate: anemia, alterazioni minerali e scheletriche.

**Tabella 3**

Il rischio di progressione di GFR e albuminuria è espresso dall'intensità dei colori:

- il verde indica malattia stabile con necessità di dosaggi annuali in presenza di IRC;
  - il giallo suggerisce attenzione e richiede  $\geq 1$  dosaggi/anno;
  - l'arancio richiede 2 dosaggi/anno;
  - il rosso richiede 3 dosaggi/anno;
- il rosso-mattone richiede uno stretto monitoraggio ( $\geq 4$  dosaggi/anno, ogni 1-3 mesi).

I numeri nelle caselle suggeriscono quante volte/anno eseguire il monitoraggio secondo il gruppo di lavoro KDIGO CKD.

Questi sono parametri generali, basati sull'opinione di esperti, con necessità di considerare comorbidità e stato di malattia, nonché probabilità di variazione schema terapeutico individuale.

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

*Modificata con autorizzazione di Macmillan Ltd: Kidney Int 2011, 80: 17.*

Guida alla frequenza di monitoraggio (numero di volte/anno) in relazione a GFR e categoria di albuminuria				Categorie per albuminuria persistente		
				Descrizione e range		
				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 > 30 mg/mM
Categorie GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Descrizione e range	G1	Normale o aumentata	$\geq 90$	1 se IRC	1	2
	G2	Lievemente diminuita	60-89	1 se IRC	1	2
	G3a	Da lievemente a moderatamente diminuita	45-59	1	2	3
	G3b	Da moderatamente a severamente diminuita	30-44	2	3	3
	G4	Severamente diminuita	15-29	3	3	4+
	G5	Insufficienza renale terminale	< 15	4+	4+	4+

## Terapia

Tutti gli individui con ND devono essere considerati a elevato rischio CV e devono essere trattati con un intervento multi-fattoriale mirato a correggere tutti i fattori di rischio CV e a ridurre la progressione della ND: controllo glicemico e pressorio, trattamento della dislipidemia, restrizione di sodio e proteine, abolizione del fumo di sigaretta.

### Apporto proteico dietetico (3):

- senza terapia dialitica: 0.8 g/kg/die;
- in fase dialitica: considerare un apporto proteico maggiore per possibile malnutrizione.

**Blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS).** Non vi è consenso univoco tra le diverse LG:

- l'ACE lo raccomanda nei diabetici con GFR 30-90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;
- gli Standard Italiani raccomandano ACE-inibitori o sartani (ARB) in tutti i diabetici con micro- o macro-albuminuria, anche con GFR normale, a prescindere dai valori di PA (1);
- le LG ADA lo raccomandano solo nei diabetici con ipertensione arteriosa e rapporto albumina/creatinina urinaria elevato (30-299 mg/g creatinina), e lo raccomandano fortemente negli ipertesi con rapporto albumina/creatinina urinaria > 300 mg/g di creatinina e/o GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (2). Raccomandano inoltre di non sospenderlo per incrementi di creatinina < 30%, in assenza di deplezione di volume.

**Doppio blocco RAAS con ACE-inibitori e ARB:** ACE e ADA concordano nello sconsigliarlo, a causa dell'aumentato rischio di effetti collaterali, mentre gli Standard Italiani consigliano di considerarlo soltanto nei pazienti con proteinuria franca.

### SGLT-2 inibitori:

- la *consensus* ADA-EASD (3) ne raccomanda l'uso nel DM2 con danno renale (micro- e particolarmente macro-albuminuria o eGFR 30-60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), indipendentemente dai valori di HbA1c;
- in analisi *post-hoc* dello studio EMPA-REG con empagliflozin (4), è stata osservata riduzione di AER e del declino funzionale renale, anche se eGFR basale < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;
- sotto-analisi dello studio VERTIS CV con ertugliflozin (5) hanno mostrato riduzione di circa il 34% dell'*end-point* renale composito (riduzione sostenuta della GFR del 40%, dialisi o trapianto d'organo, mortalità per cause renali) e riduzione significativa dell'albuminuria;
- nello studio CREDENCE (6), canagliflozin ha ridotto di circa il 30% l'incidenza dell'*end-point* composito primario cardio-renale (raddoppio della creatininemia, ESRD, mortalità cardiaca o renale) in pazienti con DM2 ad alto rischio per macro-albuminuria e diminuzione di GFR al basale (30-90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>);
- lo studio DAPA-CKD (7), focalizzato sugli effetti renali di dapagliflozin, è stato interrotto precocemente per efficacia: riduzione di circa il 39% dell'*end-point* composito primario (declino sostenuto del GFR stimato di almeno il 50%, ESRD, mortalità per cause cardiache o renali). Lo studio ha arruolato anche soggetti con nefropatia non-diabetica (circa un terzo), con risultati sovrapponibili.

Se gli SGLT-2i sono controindicati o non tollerati, si raccomanda l'uso dei **GLP-1 RA** con documentata efficacia (dulaglutide, liraglutide, semaglutide) su riduzione dell'albuminuria e rallentamento della progressione a macro-albuminuria (3).

### Consulenza di un medico esperto in ND:

- da prendere in considerazione quando GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o vi siano difficoltà nella gestione delle comorbidità (ipertensione arteriosa, bilancio idro-elettrolitico, metabolismo fosfo-calcico, anemia) o sospetto di nefropatia non diabetica;
- raccomandata se GFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

## Bibliografia

1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
2. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Diabetes Care [2021, 44 suppl 1](#).
3. Buse JB, et al. 2019 update to: 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 [2020, 63: 221](#).
4. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes – 2021. Diabetes Care [2021, 44: S111](#).
5. Cherney DZI, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. Diabetologia [2021, 64: 1256](#).
6. Perkovic V, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med [2019, 380: 2295](#).
7. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med [2020, 383: 1436](#).

## 7.2. Neuropatia periferica e autonoma

La neuropatia diabetica include un gruppo eterogeneo di alterazioni neurologiche, caratterizzate da quadri clinici differenti. La **classificazione** più utilizzata (1) distingue:

- polineuropatie simmetriche, suddivise in sensitivo-motoria cronica, dolorosa acuta e vegetativa;
- neuropatie focali e multi-focali;
- autonoma.

La **neuropatia** diabetica **autonoma** include una serie di manifestazioni cliniche, tra cui le principali sono: ipoglicemia inavvertita, tachicardia a riposo, ipotensione ortostatica, gastroparesi, stipsi, diarrea, incontinenza fecale, disfunzione erettile, vescica neurologica e disturbi della sudorazione. La neuropatia autonoma cardiaca è associata ad aumentato rischio di mortalità (2).

La **diagnosi** è di esclusione rispetto ad altre alterazioni neurologiche che possono essere presenti nel paziente con DM2. Fino al 50% dei casi di neuropatia periferica può essere asintomatico. Se non si effettua una diagnosi precoce, il paziente è esposto al rischio di ulcerazioni agli arti inferiori. La neuropatia dolorosa può condizionare la qualità della vita (QoL), contribuendo allo sviluppo di forme depressive ed isolamento sociale.

L'ottimizzazione del compenso glicemico può rallentare la progressione della neuropatia in pazienti con DM2 (2).

Pregabalin, duloxetina o gabapentin sono raccomandati come farmaci di prima linea per il **trattamento** farmacologico del dolore neuropatico nel paziente con DM2 (3). Nella maggior parte degli studi, si è ottenuto un miglioramento della sintomatologia dolorosa del 30-50% con il pregabalin, ma risultati meno incoraggianti sono stati ottenuti sulla neuropatia periferica in fase avanzata. La duloxetina è efficace nella neuropatia diabetica dolorosa, e migliora la QoL (2). Gli oppioidi possono essere utilizzati come terapia di seconda linea ma possono portare a dipendenza.

### Raccomandazioni (1-2,4-5)

#### Diagnosi

- Effettuare un esame neurologico completo alla diagnosi, da ripetere successivamente a intervalli annuali.
- L'esame del piede deve comprendere l'ispezione completa: struttura, deformità, integrità della cute, temperatura, presenza di ulcere, polsi arteriosi, ed eventuali esiti di amputazioni minori.
- L'obiettività neurologica deve valutare: sensibilità epicritica (mediante filamenti da 1 e 10 g), sensibilità vibratoria (mediante diapason da 128 MHz), riflessi osteo-tendinei e sensibilità tattile, puntoria e termica (mediante le sensazioni di caldo e freddo).
- La neuropatia dolorosa 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.
- Nei pazienti con complicanze micro-vascolari devono essere ricercati segni e sintomi di neuropatia autonoma.
- Per la diagnosi di neuropatia autonoma CV, sono necessari 3 test: la variabilità della frequenza cardiaca durante la manovra di Valsalva e l'inspirazione profonda, e le modificazioni della pressione arteriosa nel passaggio dal clinico all'ortostatismo.
- Nell'interpretazione dei test bisogna tener conto dei fattori confondenti, come età, farmaci, presenza di cardiopatia o broncopatia cronica.
- Alla luce della relazione con la mortalità CV, è opportuno ricercare la presenza di disfunzione erettile alla diagnosi di DM2 e poi una volta l'anno. Tale presenza impone un approfondimento CV.

## Trattamento

- Per il trattamento farmacologico del dolore neuropatico nel paziente con DM2, sono raccomandati come farmaci di prima linea pregabalin, duloxetina o gabapentin (tab).
- Nei pazienti con neuropatia autonoma è consigliabile un controllo meno stringente della glicemia, allo scopo di evitare le ipoglicemie inavvertite.

Farmaci di prima linea per la terapia della neuropatia diabetica dolorosa				
Classe	Molecola	Dose (mg/die)	Effetti collaterali	Controindicazioni
Anti-depressivi triciclici	Amitriptilina	10-75	Secchezza delle fauci Ipotensione ortostatica Ritenzione urinaria	Glaucoma Ipertrofia prostatica Disturbi della conduzione cardiaca
Alfa2-delta ligandi	Gabapentin	300-3600	Vertigini Sonnolenza	Disturbi dell'equilibrio Scopenso cardiaco
	Pregabalin	150-200	Confusione Edema periferico	
Anti-depressivi serotoninergici noradrenergici	Duloxetina	60-120	Stipsi Vertigini Astenia Insonnia	Disturbi dell'equilibrio IRC avanzata (eGFR < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )

## Bibliografia

1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
2. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1: S151](#).
3. Azmi S, et al. State-of-the-art pharmacotherapy for diabetic neuropathy. *Expert Opinion Pharmacother* [2021, 22: 55](#).
4. Spallone V, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2011, 21: 69](#).
5. Vinik A, et al. AACE and ACE position statement on testing for autonomic and somatic nerve dysfunction. *Endocr Pract* [2017, 23: 1472](#).

### 7.3. Retinopatia

La retinopatia diabetica (RD) è la più importante complicanza oculare del DM. Nei paesi industrializzati rappresenta la principale causa di cecità legale (residuo visivo non > 1/20 nell'occhio migliore) tra i soggetti in età lavorativa.

I sintomi correlati alla RD spesso compaiono tardivamente, quando le lesioni sono già avanzate, e ciò, di frequente, limita l'efficacia del trattamento (1).

A livello nazionale non sono disponibili dati relativi a prevalenza e incidenza della cecità legale nei pazienti con DM. Esistono dati epidemiologici da cui si rileva che almeno il 30% della popolazione diabetica è affetto da RD, tra cui ogni anno l'1% viene colpito dalle forme gravi (1).

I principali **fattori di rischio** associati a comparsa più precoce ed evoluzione più rapida della RD (sia nel DM1, sia nel DM2) sono durata del DM, scompenso glicemico ed eventuale ipertensione arteriosa concomitante. Il controllo glicemico rimane il più importante fattore di rischio modificabile.

L'ottimizzazione del controllo glicemico, indipendentemente dal tipo di trattamento ipoglicemizzante eseguito, ritarda la comparsa della RD e ne rallenta il peggioramento (2). L'ottimizzazione del controllo glicemico deve avvenire precocemente a scopo preventivo, prima dell'insorgenza o quando la RD è presente in forma ancora lieve.

Negli ultimi decenni la foto-coagulazione *laser* rappresenta lo standard di cura della RD proliferante e dell'edema maculare diabetico (EMD). Da alcuni anni c'è un interesse crescente per la somministrazione di anti-angiogenici e corticosteroidi per via intra-vitreali, che hanno un buon rapporto tra efficacia e sicurezza (2).

Le raccomandazioni che seguono sono la sintesi delle principali LG disponibili (3,4).

#### Prevenzione

- L'ottimizzazione del controllo glicemico e pressorio riduce il rischio di progressione della RD.
- Un rapido miglioramento del controllo glicemico può essere seguito, nel breve termine, da un aggravamento della RD, che tende però a stabilizzarsi nel tempo; il mantenimento di un buon compenso metabolico ne rallenta la progressione. Questa eventualità deve essere tenuta presente soprattutto nell'approccio terapeutico ai pazienti con RD non proliferante grave, che può evolvere rapidamente nella forma proliferante.

#### Screening della RD

- Prima valutazione del *fundus oculi* in dilatazione: nei pazienti con DM1 dopo 5 anni dalla diagnosi o alla pubertà, in quelli con DM2 alla diagnosi.
- Successivi esami (in entrambi i tipi di DM): ripetuti almeno ogni 2 anni (più frequentemente se la RD è presente) (*vedi follow-up*).
- Le donne che pianificano una gravidanza devono essere sottoposte ad esame completo dell'occhio ed essere informate sui rischi di sviluppo o progressione della RD.
- Le donne in gravidanza devono essere sottoposte a un esame completo alla conferma della gravidanza e seguite fino al parto (in assenza di lesioni, almeno ogni 3 mesi; in presenza di RD di qualsiasi gravità, a giudizio dell'oculista).
- Lo *screening* della RD può essere eseguito mediante una o più delle seguenti metodiche: oftalmoscopia (diretta e/o indiretta), biomicroscopia (lampada a fessura con lenti sia a contatto che non) con pupille dilatate; fotografie a colori o in bianco e nero del fondo oculare. L'uso della retinografia digitale si va diffondendo per la praticità e le potenziali applicazioni in telemedicina.

## Diagnosi

- La fluorangiografia (FAG) retinica non è indicata come strumento per la diagnosi della RD ed è sconsigliata in gravidanza. La FAG retinica, finalizzata al trattamento *laser*, è necessaria per chiarire la patogenesi delle lesioni, impossibile da determinare sulla base del solo esame clinico (interpretazione patogenetica dell'EMD; individuazione di neovascolarizzazioni dubbie; esatta definizione delle zone retiniche ischemiche; studio della macula nei casi di perdita visiva non giustificata clinicamente).

## Trattamento della RD proliferante

- Eseguire con urgenza pan-fotocoagulazione retinica in tutti i casi di RD proliferante ad alto rischio e/o neovascolarizzazioni papillari o retiniche, associate a emorragie pre-retiniche o vitreali.
- Nei pazienti con RD proliferante non ad alto rischio oppure RD non proliferante severa è indicata la pan-fotocoagulazione retinica, se il monitoraggio è reso problematico dalla scarsa collaborazione del paziente o da difficoltà logistiche.
- In presenza di RD proliferante non ad alto rischio o non proliferante severa complicata da EMD, è preferibile eseguire il trattamento dell'edema con *laser* focale o iniezione intra-vitreali prima della pan-fotocoagulazione *laser*.
- Il trattamento dell'EMD deve essere eseguito in concomitanza alla pan-fotocoagulazione in presenza di RD proliferante ad alto rischio.
- In condizioni particolari legate alla RD proliferante avanzata sarà eseguita, a giudizio dell'oculista, vitrectomia associata a fotocoagulazione *laser*.
- In alternativa alla pan-fotocoagulazione, è stata proposta l'iniezione intra-vitreali di farmaci anti-angiogenici nel trattamento della RD proliferante.

## Trattamento dell'edema maculare diabetico

In pazienti con EMD clinicamente significativo:

- senza coinvolgimento del centro della macula: fotocoagulazione *laser*;
- con coinvolgimento del centro della macula e riduzione dell'acuità visiva: preferibile la terapia anti-angiogenica o in alternativa l'impianto di steroide.

## Follow-up

La frequenza dei controlli deve essere:

- in assenza di RD, almeno ogni 2 anni;
- 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.

## Bibliografia

1. AMD, et al. Linee guida per lo screening, la diagnostica ed il trattamento della retinopatia diabetica in Italia. *Il Diabete* [2016, 28: 190](#).
2. Solomon Sharon D, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [2017, 40: 412](#).
3. AMD – SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1](#).



## 8. COME TRATTARE IL DIABETICO RICOVERATO IN OSPEDALE

La **prevalenza** di iperglicemia nei pazienti ricoverati oscilla tra il 30 e il 50% ed è associata a esiti sfavorevoli e maggior durata del ricovero. Anche l'ipoglicemia è associata ad aumento di morbilità e mortalità e pertanto dovrebbe essere evitata nel paziente ospedalizzato.

La gestione del diabete in ospedale è facilitata dalla correzione dello scompenso glicemico prima del ricovero per interventi in elezione, dalla disponibilità di un *team* specialistico dedicato e da un'accurata pianificazione della dimissione ospedaliera. Queste misure contribuiscono al miglioramento del compenso glicemico e degli esiti, riducono la durata dei ricoveri e il rischio di ri-ospedalizzazione a breve termine.

In tutti i ricoverati con DM noto o iperglicemia di primo riscontro ( $\geq 140$  mg/dL) deve essere misurata HbA1c (se non esiste già un risultato degli ultimi tre mesi): il riscontro di HbA1c  $> 6.4\%$  nel soggetto senza DM noto è indicativo di DM pre-esistente.

Nella maggior parte dei casi l'**obiettivo terapeutico** (tab 1) è glicemia 140-180 mg/dL, ma obiettivi glicemici più stringenti (110-140 mg/dL) possono essere ricercati in casi selezionati, ad esempio dopo cardio-chirurgia, a patto che siano evitate ipoglicemie significative. Valori glicemici  $> 250$  mg/dL sono accettabili nei pazienti terminali, purché siano evitati disidratazione e scompensi elettrolitici.

<b>Tabella 1</b>	
<b>Obiettivi glicemici in reazione alle diverse situazioni cliniche</b>	
<b>Situazione clinica</b>	<b>Obiettivo terapeutico (mg/dL)</b>
Maggioranza dei pazienti	140-180
Casi selezionati	110-140
Pazienti con gravi comorbidità	180-250
Pazienti terminali	$> 250$

Il **monitoraggio glicemico** viene abitualmente eseguito al letto del paziente su sangue capillare mediante strumenti (glucometri) che soddisfino adeguati criteri di accuratezza. Il test va effettuato:

- se il paziente si alimenta, prima dei pasti;
- se non si alimenta per os, ogni 4-6 ore;
- nei trattati con insulina ev, ogni 30-120 minuti.

### Area critica

Iniziare la terapia insulinica in caso di iperglicemia persistentemente  $\geq 180$  mg/dL. In questo ambito la terapia insulinica più efficace è quella per via endovenosa, basata su protocolli validati e condivisi in ogni ospedale, che contemplano correzioni predefinite della velocità di infusione dell'insulina sulla base delle fluttuazioni glicemiche. A titolo esemplificativo si rimanda al protocollo utilizzato nella regione Emilia-Romagna (tab 2) (1).

<b>Tabella 2</b>	
<b>Terapia insulinica infusione nel paziente critico</b>	
<b>Obiettivo glicemico</b>	Personalizzato
<b>Preparazione infusione di insulina</b>	1° via: 49.5 mL di soluzione fisiologica + 50 U insulina rapida* (1 mL di soluzione corrisponde a 1 U di insulina). 2° via: glucosata al 5% + KCl 20 mEq/L a 30–60 mL/h (da attivare solo per glicemie comprese tra 200–250 mg/dL).

\*Utilizzare preferibilmente insulina umana (Humulin R, Actrapid, Insuman R); è possibile utilizzare anche analogo rapido: Humalog 100 (non usare Humalog 200), lispro, Novorapid, glulisina (Apidra mai in soluzione glucosata o Ringer).  
 Controllare la glicemia capillare dopo 1 ora, per verificare dose secondo lo schema sottostante, poi ogni 2 ore per le prime 12 ore, poi ogni 4 ore se la glicemia è stabile. Quando 3 glicemie successive sono entro l'obiettivo glicemico stabilito e il paziente è stabile o può riprendere l'alimentazione per os, possiamo embricare la terapia insulinica sottocute. L'analogo basale va somministrato 1-2 ore prima della sospensione della terapia endovenosa, per evitare il rimbalzo iperglicemico a seguito della brusca cessazione della somministrazione di insulina endovena.

<b>Glicemia (mg/dL)</b>	<b>Velocità di infusione + bolo</b>
> 500	5 mL/h + bolo iniziale 10 U
400–500	4 mL/h + bolo di 8 U
300–400	3 mL/h + bolo 3 U
250–300	2.5 mL/h
<b>200–250</b>	<b>2.5 mL/h + glucosata 5% + KCL (apertura 2° via)</b>
150–200	1.5 mL/h (di notte 1 mL/h h)
110–150	1 mL/h (di notte 0.5 mL/h)
< 110	Stop infusione insulina, mantenere attiva la 2° via
≤ 70	Infondere glucosata al 10% per almeno 2-4 ore e fare controllo glicemico ogni ora e conseguente adeguamento infusione di insulina

<b>Tabella 3</b>	
<b>Stima della dose totale giornaliera di insulina</b>	
<b>U/kg</b>	<b>Situazione clinica</b>
0.1–0.2	Paziente neo-diagnosticato Paziente non insulino-trattato al domicilio Età > 70 anni Paziente fragile Paziente terminale Alto rischio di ipoglicemia
0.2–0.3	Età > 70 anni Insufficienza renale cronica (GFR < 60 mL/min) Insufficienza epatica Glicemia 200-300 mg/dL
0.4	Normopeso HbA1c compatibile con buon controllo metabolico Età < 70 anni GFR > 60 mL/min Glicemia > 300 mg/dL
0.5	Normopeso Età < 70 anni Glicemia > 300 mg/dL HbA1c compatibile con scadente compenso metabolico GFR > 60 mL/min
0.6	Condizioni associate a insulino-resistenza BMI > 30 Terapia steroidea

## Area non critica

La terapia ipoglicemizzante praticata più frequentemente è quella insulinica sc; la tabella 3 illustra la stima del fabbisogno insulinico giornaliero, specie nei pazienti precedentemente non insulino-trattati (1). Evidenze recenti indicano la sicurezza di impiego delle penne per la somministrazione sc dell'insulina ai pazienti ricoverati, rispettando rigorosamente la clausola dell'utilizzo individuale.

È fortemente raccomandato il ricorso a **schemi di terapia insulinica** sc predefiniti (ad esempio *basal-plus* e *basal-bolus*, sconsigliato l'impiego di insuline pre-miscelate) in relazione alla tipologia di paziente:

- se si alimenta regolarmente per os, utilizzare preferenzialmente analoghi rapidi ai pasti in aggiunta alla somministrazione di insulina basale;
- se non si alimenta o si alimenta poco per os, è indicata la sola terapia insulinica basale sc, più eventuali boli correttivi sc di analoghi rapidi ogni 4-6 ore;
- se l'assunzione dei pasti non è regolare, può essere più prudente somministrare l'insulina prandiale al termine del pasto.

Per la **transizione** dalla terapia insulinica ev a quella sc, è consigliata la somministrazione di insulina basale sc 2 ore prima dell'interruzione dell'infusione ev. Il **fabbisogno insulinico giornaliero stimato** per la terapia sc è calcolato sulla quantità di insulina somministrata ev nelle 24 ore precedenti, ridotta di circa il 20% e ripartita per il 50% in insulina basale e per il 50% in insulina prandiale, secondo gli Standard Italiani (2) (secondo le LG ADA 2021 60-80% di insulina basale — 3).

Sicurezza ed efficacia della **terapia ipoglicemizzante non insulinica** nel paziente ospedalizzato sono tuttora *sub judice*. Alcuni studi l'hanno dimostrata per GLP1-RA e gliptine in alcune tipologie di pazienti (ad esempio, gliptine in mono-terapia o in associazione a insulina basale sono risultate maneggevoli e sicure in pazienti con iperglicemia lieve o moderata, ricoverati in ambito non intensivo). **Attenzione:** FDA sconsiglia l'impiego di saxagliptin e alogliptin in pazienti ricoverati per scompenso cardiaco; SGLT2-inibitori sono sconsigliati in corso di ricovero per il rischio di DKA.

## Ipoglicemia

Tabella 4 Livelli di ipoglicemia	
1	54-70 mg/dL
2	< 54 mg/dL
3	Associata a sintomi che richiedono l'intervento assistenziale di terzi

Tabella 5 Fattori favorenti l'insorgenza di ipoglicemia in ospedale	
Cause iatrogene	Errori nella somministrazione di insulina Errori nella gestione dell'ipoglicemia Prescrizione impropria di altri medicinali ad azione ipoglicemizzante Riduzione della terapia corticosteroidica Riduzione dell'infusione di soluzioni glucosate Controllo non tempestivo della glicemia capillare
Altre cause	Ridotta assunzione di cibo Vomito Alterata percezione dei sintomi ipoglicemici Insorgenza di insufficienza renale acuta

La pericolosità delle ipoglicemie impone di minimizzarne l'incidenza in ospedale, anche attraverso il ricorso a misure di prevenzione, diagnosi precoce e di rapido ed efficace trattamento. In ogni Ospedale deve essere adottato un protocollo per la gestione dell'ipoglicemia; inoltre, tutti gli episodi ipoglicemici devono essere riportati nella cartella clinica del paziente, e il protocollo di terapia in atto deve essere aggiornato ogniqualvolta viene rilevata una glicemia < 70 mg/dL.

### **Nutrizione artificiale**

È indicata terapia insulinica basale sc nella maggioranza dei pazienti, con una dose totale giornaliera proporzionata all'apporto di carboidrati (CHO) (1 unità di insulina ogni 10-15 g di CHO); sulla base del monitoraggio glicemico devono poi essere somministrate ogni 4-6 ore dosi correttive di analogo rapido di insulina sc. In caso di nutrizione enterale in boli, all'inizio del bolo nutrizionale deve essere somministrata 1 unità di analogo rapido ogni 10-15 g di CHO. In caso di nutrizione enterale notturna, deve essere somministrata una dose appropriata di insulina NPH (oppure detemir) sc prima dell'avvio (1 unità di insulina ogni 10-15 g di CHO).

### **Terapia cortico-steroidica**

Il suo utilizzo è frequente in ospedale e l'uso protratto di dosi elevate di steroidi provoca spesso iperglicemia molto marcata, soprattutto nelle ore diurne/pomeridiane. In questi casi è necessario l'impiego di terapia insulinica, iniziando con 0.3-0.5 U/kg di peso corporeo, distribuita come insulina basale (circa 25%) al mattino e come insulina prandiale (circa il 75%), soprattutto a pranzo.

### **Chirurgia programmata**

**Obiettivo glicemico peri-operatorio:** le LG (4) raccomandano tra 80-180 mg/dL.

#### **Come gestire i farmaci ipoglicemizzanti:**

- SGLT2-inibitori: sospenderli 3-4 giorni prima dell'intervento;
- restanti farmaci ipoglicemizzanti non insulinici: sospenderli il mattino dell'intervento;
- pazienti già insulino-trattati: la dose di insulina basale va ridotta di circa il 20% la sera prima dell'intervento, mentre il giorno dell'intervento non va praticata l'insulina prandiale se il paziente è tenuto a digiuno. In caso di digiuno protratto (> 12 ore), sospendere insulina sc e utilizzare insulina ev, secondo schemi validati e condivisi in ambito aziendale, sulla falsariga di quanto descritto per la terapia insulinica ev in area critica. La terapia insulinica ev è indicata anche in caso di chirurgia in urgenza e nei pazienti con HbA1c > 8.5-9%.

### **Dimissione ospedaliera**

Deve essere strutturata sulla base delle caratteristiche ed esigenze di ogni singolo paziente, allo scopo di ridurre la durata della degenza, il rischio di ri-ospedalizzazione e di aumentare la soddisfazione del paziente.

In generale, deve sempre essere pianificata (e prenotata) una visita diabetologica di controllo entro 1 mese dalla data di dimissione, da anticipare a 1-2 settimane quando è stata significativamente modificata la terapia ipoglicemizzante (ad esempio è stata introdotta per la prima volta la terapia insulinica) o il compenso glicemico al momento della dimissione non era ottimale. Al momento della dimissione, la prescrizione di nuove terapie o la modifica della precedente deve sempre essere illustrata al paziente o al suo *care-giver*. La lettera di

dimissione deve sempre riportare le seguenti informazioni:

- indicazione della struttura diabetologica di riferimento per la presa in carico dopo la dimissione;
- il grado di apprendimento del paziente in merito alla terapia educativa effettuata durante il ricovero, riguardo all'auto-gestione della terapia, dell'ipoglicemia, al corretto utilizzo dei dispositivi per l'auto-controllo glicemico e alla somministrazione di insulina.

Infine, il paziente deve essere rifornito di medicinali e dispositivi (aghi pungi-dito, strisce reattive per il glucometro, ...) in misura sufficiente ad evitare pericolose pause della terapia dopo la dimissione.

### **Bibliografia**

1. Nizzoli M. Gestione del diabete durante il ricovero in area medica. [Endowiki](#).
2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
3. ADA. Diabetes Care in the Hospital: Standard of medical care in diabetes -2021. [Diabetes Care 2021, 44 suppl 1: S211-20](#).
4. Dhatariya K, et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. [Diabet Med 2012, 29: 420](#).

## 9. PIANETA DONNA

### 9.1. Contraccezione

La pianificazione della gravidanza nella donna affetta da DM è fondamentale per evitare le complicanze materno-fetali correlate all'inadeguato controllo glicemico; è consigliabile il suo differimento sino al raggiungimento di valori ottimali pre-concezionali di glicemia e HbA1c e alla stabilizzazione di eventuali complicanze vascolari e metaboliche (1).

L'accesso alla contraccezione e una sua adeguata scelta prescrittiva sono fondamentali nella donna con DM, per evitare i rischi associati alla mancata programmazione della gravidanza e limitare gli effetti avversi legati alla contraccezione ormonale.

Metodi contraccettivi		
Tipo	Via di somministrazione	Opzione
Ormonale	Orale	Pillola estro-progestinica (EP) combinata (con estrogeno sintetico o naturale) Pillola progestinica
	Intra-uterina	IUD medicato al progestinico
	Vaginale	Anello medicato con EP
	Trans-dermica	Cerotto medicato con EP
	Sotto-cutanea	Dispositivo medicato con progestinico
Non ormonale	Metodi di barriera	Profilattici
	IUD al rame	
D'emergenza	Progestinico o modulatore selettivo del recettore del progesterone	
Definitivo	Sterilizzazione	

#### Come scegliere il contraccettivo

I contraccettivi combinati EP influenzano il profilo plasmatico glicidico e lipidico e hanno impatto sul rischio trombo-embolico; è necessario, quindi, valutare l'età, il quadro clinico generale, la presenza di comorbidità, il BMI.

La contraccezione **EP** può essere utilizzata solo in presenza di DM senza complicanze vascolari ed è controindicata sopra i 35 anni, nelle donne obese o ipertese o fumatrici. Viene raccomandato di utilizzare contraccettivi a basso contenuto di etinil-estradiolo (15-20 µg) e con un progestinico a maggior attività androgenica; da preferire il dienogest, un progestinico senza effetti rilevanti sul metabolismo lipidico, sugli enzimi epatici, sui parametri emostatici e tiroidei.

La contraccezione **solo progestinica** (orale, sotto-cutanea, intra-uterina) può essere utilizzata anche in presenza di complicanze vascolari (3) o obesità (4).

Per quanto riguarda la contraccezione **d'emergenza** (levonorgestrel, ulipristal acetato), i rischi associati a una gravidanza non programmata nella paziente diabetica superano quelli, effettivi o teorici, che potrebbero derivare dal loro utilizzo (5).

#### Bibliografia

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care [2017, 40 suppl 1](#).
- Schwarz EB, et al. Provision of contraceptive services to women with diabetes mellitus. J Gen Intern Med [2012, 27: 196](#).

3. Napoli A, et al, AMD-SIC. Raccomandazioni per la contraccezione nelle donne con diabete. JAMD [2013, 16: 459](#).
4. Lopez LM, et al, Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. Cochrane Database Syst Rev [2016: CD 008452](#).
5. Britton LE, et al. Contraceptive use among women with prediabetes and diabetes in a US national sample. J Midwifery Womens Health [2019, 64: 36](#).

## 9.2. Gravidanza, parto e allattamento

Per il diabete gestazionale vedi [cap 1](#).

La prevalenza del DM2 in gravidanza è in progressivo aumento, a causa dell'incremento del tasso di DM2 e obesità nelle donne in età fertile. L'iperglicemia in gravidanza espone le donne a un maggior tasso di complicanze materne, fetali e neonatali (tabella 1) (1,2): il rischio di ipertensione e altre complicanze è uguale se non maggiore rispetto a quelle con DM1, anche nei casi di buon compenso glicemico e minor durata di malattia (2).

<b>Tabella 1</b> <b>Rischi materni, fetali e neonatali</b> <b>correlati al diabete pre-gestazionale in gravidanza (1,2)</b>	
<b>Rischi materni</b>	Aborto spontaneo Ipertensione Pre-eclampsia/eclampsia <i>Polidramnios</i> Parto pre-termine Taglio cesareo Peggioramento complicanze croniche del diabete
<b>Rischi fetali/neonatali</b>	Morte fetale endo-uterina Mortalità peri-natale Macrosomia e bambini grandi per età gestazionale Traumi al parto (es. distocia di spalla) Malformazioni congenite <i>Distress</i> respiratorio alla nascita Ipoglicemia neonatale Iperbilirubinemia neonatale Rischio di obesità e DM2 in età infantile

### Consulenza pre-concezionale e programmazione di gravidanza

Nella *routine* clinica di tutte le donne con DM2 in età fertile dovrebbe essere inclusa la consulenza pre-concezionale: la donna deve essere informata sull'importanza di giungere alla gravidanza in condizioni ottimali e sui vantaggi di una gravidanza programmata, per ridurre il rischio di complicanze (1-4) (tabella 2).

<b>Tabella 2</b> <b>Tematiche della consulenza pre-concezionale</b> <b>e interventi da attuare durante la programmazione di gravidanza (1-3)</b>	
<b>Contracezione</b>	Consigliare una contraccezione efficace sino al raggiungimento del valore ottimale di HbA1c.
<b>Valutazione dei rischi</b>	Informare in merito ai possibili rischi ostetrici e fetali/neonatali e di progressione delle complicanze croniche del diabete.
<b>Acido folico</b>	Raccomandarne l'assunzione nel periodo pre-concepimento.
<b>Educazione in merito a dieta, corretto stile di vita ed esercizio fisico</b>	Suggestire un regime alimentare equilibrato, povero in zuccheri semplici (e ipocalorico, se necessaria perdita di peso). Incoraggiare lo svolgimento di esercizio fisico. Promuovere la cessazione del fumo. Ridurre l'introito di caffeina.
<b>Revisione della terapia in atto</b>	Sospendere farmaci controindicati in gravidanza, sostituendoli con quelli approvati.



<b>Revisione della gestione domiciliare del diabete</b>	Corretta modalità di auto-monitoraggio capillare domiciliare. Prevenzione iperglicemia e cheto-acidosi. Modalità correzione ipoglicemie. Modalità di somministrazione terapia iniettiva.
<b>Revisione complicanze del diabete</b>	<i>Screening per:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• retinopatia diabetica;</li> <li>• nefropatia diabetica;</li> <li>• neuropatia diabetica;</li> <li>• complicanze cardiologiche.</li> </ul>
<b>Screening malattie infettive</b>	<i>Screening per</i> HCV, HIV, HPV (Pap-test). Controllo dello stato vaccinale (varicella, rosolia, morbillo, influenza).
<b>Screening funzione tiroidea</b>	Dosaggio TSH.

L'obiettivo di HbA1c pre-concepimento è  $\leq 48$  mmol/mol ( $\leq 6.5\%$ ), possibilmente in assenza di ipoglicemie (1) (tabella 3).

In fase di programmazione di gravidanza, è consigliata l'assunzione di acido folico 400  $\mu\text{g}/\text{die}$  per prevenire i difetti del tubo neurale (1,2). Le LG nazionali inglesi (3) suggeriscono un dosaggio di acido folico più elevato (5 mg/die).

Durante la fase di programmazione è opportuno rivedere la terapia in atto per sospendere l'assunzione di farmaci potenzialmente teratogeni (es. statine, ACE-inibitori, sartani) o di farmaci per cui non vi sono abbastanza evidenze di sicurezza (ipoglicemizzanti orali o iniettabili) (1), sostituendoli con farmaci approvati e terapia insulinica già prima del concepimento. Purtroppo, in Italia la percentuale di donne con DM2 che programma la gravidanza risulta  $< 40\%$  (1).

<b>Tabella 3</b>	
<b>Obiettivi glicemici pre-concepimento e in gravidanza per donne con DM2 (1-3)</b>	
Pre-concepimento	HbA1c $\leq 48$ mmol/mol (6.5%), limitando gli episodi ipoglicemici.
Gravidanza	Glicemie capillari: <ul style="list-style-type: none"> <li>• a digiuno <math>\leq 90</math> mg/dL;</li> <li>• 1 ora dopo i pasti <math>\leq 130</math> mg/dL;</li> <li>• 2 ore dopo i pasti <math>\leq 120</math> mg/dL;</li> </ul> HbA1c $< 42$ mmol/mol ( $< 6.0\%$ ) limitando gli episodi ipoglicemici.
Travaglio e parto	Glicemie capillari: 70-120 mg/dL.

## Gravidanza

### Obiettivi glicemici

In Italia gli obiettivi **glicemici** raccomandati in gravidanza sono riportati in tabella 3 (1). È consigliato dosare l'HbA1c ogni 1-2 mesi (1), dato l'aumento del *turn-over* dei globuli rossi. Per le donne con diabete pre-gestazionale in terapia insulinica le LG ADA (2) raccomandano un *range* ottimale di glicemia (indicando quindi anche il limite inferiore):

- a digiuno 70-95 mg/dL;
- 1 ora dopo i pasti 110-140 mg/dL;
- 2 ore dopo i pasti 100-120 mg/dL.

### **Monitoraggio glicemico**

L'auto-monitoraggio capillare andrebbe praticato 4-8 volte/die, con **tempistiche** che coprano tutto l'arco della giornata (prima dei pasti, dopo i pasti, prima di dormire, durante la notte) (1).

Nelle donne con DM1, il monitoraggio glicemico continuo (CGM) si è rivelato efficace per ridurre HbA1c ed esiti avversi neonatali (1,2). Il CGM può essere proposto alle donne con DM2 in terapia insulinica, in particolare con tendenza a ipoglicemia o instabilità glicemica (3). In questo caso non sono definite univocamente le percentuali di tempo ottimali da trascorrere in *target* (TIR) (5) e secondo ADA non vi sono abbastanza dati a supporto dell'utilizzo del TIR in gravidanza (2).

Per chi usa i sensori, i livelli in gravidanza vengono così definiti:

- in *target* (TIR) 63-140 mg/dL;
- sopra il *target* (TAR) > 140 mg/dL;
- sotto il *target* (TBR) < 63 mg/dL e < 54 mg/dL.

La gravidanza favorisce la chetonemia, per cui è consigliato il monitoraggio dei **chetoni** capillari o urinari al risveglio o in caso di iperglicemia persistente (> 180 mg/dL) (1).

### **Terapia nutrizionale**

Deve essere personalizzata in base al BMI pre-gravidico e alle abitudini alimentari e culturali della donna. Gli **obiettivi** sono l'adeguato apporto nutritivo e il controllo glicemico ottimale in assenza di chetonemia (1).

Le **calorie giornaliere** devono essere **distribuite** in 3 pasti principali e in 2-3 spuntini: 20-30% a pranzo, 30-40% a cena, 10-15% a colazione e 5-10% agli spuntini (1). La distribuzione dei macro-nutrienti deve rispettare la seguente ripartizione (1):

- 50% carboidrati a basso indice glicemico;
- 20% proteine;
- 30% lipidi;
- fibre pari ad almeno 28 g/die.

Secondo le raccomandazioni italiane (1), l'**aumento ponderale raccomandato** in gravidanza è in relazione al BMI pre-gravidico, secondo il seguente schema:

- < 18.5 (sottopeso): 12.5-18 kg;
- 18.5-24.9 (normopeso): 11.5-16 kg;
- 25-29.9 (sovrappeso): 7-11.5 kg;
- ≥ 30 (obesità): 5-7 kg.

Non ridurre l'apporto nutrizionale a < 1500 kcal/die, anche in caso di obesità (1).

### **Terapia farmacologica**

L'**insulina** è il farmaco di elezione nella terapia del DM2 in gravidanza (2). Il fabbisogno insulinico varia notevolmente durante la gravidanza, riducendosi nelle prime settimane ed aumentando poi progressivamente sino a stabilizzarsi intorno alla 36° settimana (1). Le donne con DM2 spesso richiedono dosaggi maggiori di insulina rispetto a quelle con DM1 per la maggiore insulino-resistenza (2).

È necessario scegliere un **tipo di insulina** approvato per l'uso in gravidanza (tabella 4), prediligendo l'uso di analoghi per profilo di azione e sicurezza (1). Per quanto riguarda la **dose** (1):

- se terapia insulinica già prima della gravidanza: adattarla in base ai profili glicemici;
- donne precedentemente in terapia orale: iniziare con 0.7 U/kg.

Il **fabbisogno insulinico** giornaliero va suddiviso al 50% come insulina lenta (in 1-2 iniezioni) e al 50% come insulina rapida ai 3 pasti principali (1).

Per l'uso del micro-infusore vedi [cap 10.4](#).

<b>Tabella 4</b> <b>Tipologie di insuline e loro uso in gravidanza (1)</b>		
<b>Tipo di insulina</b>	<b>Nome</b>	<b>Approvata</b>
Insuline regolari	Actrapid HM	Sì
	Humulin Regolare	Sì
Analoghi rapidi	Aspart	Sì
	Lispro U100 e U200	Sì
	Glulisina	No
	<i>Fast-acting</i> aspart	Sì
Insuline a durata intermedia	Humulin Isofano	Sì
	Protaphane HM	Sì
Insuline pre-miscelate	Actraphane	Sì
	Humulin 30/70	Sì
	Lispro Mix 25 o 50	Sì
	Aspart 30 o 50	Sì
Analoghi ad azione lenta	Glargine U100 e U300	Sì
	Detemir	Sì
	Degludec*	No
*In corso RCT su donne gravide con DM1 in terapia con degludec vs detemir ( <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03377699">NCT03377699</a> )		

In Italia gli ipoglicemizzanti orali o iniettivi non insulinici non sono raccomandati in gravidanza (1). La metformina attraversa la placenta e il suo utilizzo in gravidanza in Italia risulta *off-label* (1). Il suo utilizzo è stato associato a minor aumento ponderale, minor necessità di insulina, minor incidenza di tagli cesarei ma maggior incidenza di neonati piccoli per età gestazionale e aumento nella prole di BMI e adiposità a lungo termine (mancano dati dopo i 4-9 anni di età) (2). Le sulfaniluree attraversano la placenta e sono associate a maggior rischio di ipoglicemia, anche neonatale (2).

Per ridurre il rischio di pre-eclampsia, le LG ADA consigliano l'assunzione di **acido acetil-salicilico**, 100-150 mg/die a partire dalla 12°-16° settimana gestazionale (2).

### **Controlli da eseguire in gravidanza**

Eseguire visite ambulatoriali ogni 2 settimane, o più frequentemente in caso di instabilità glicemica e verso il termine di gravidanza (1). Oltre al monitoraggio del compenso glicemico, devono essere svolti controlli per lo *screening* delle complicanze del diabete e un attento monitoraggio ostetrico (tabella 5) (1,3).

<b>Tabella 5</b> <b>Monitoraggio delle gravidanze con DM2 (1,3)</b>	
<b>Prima visita</b>	Anamnesi. Discutere di come il diabete può influenzare gravidanza e <i>post-partum</i> . Valutazione HbA1c. Controllo ecografico del battito cardiaco fetale. Programmazione visite ambulatoriali quindicinali ( <i>team</i> multidisciplinare). Informazioni in merito alle indagini di diagnosi pre-natale.
<b>Visite ambulatoriali periodiche</b>	Revisione dei dati dell'auto-monitoraggio glicemico. Valutazione esami ematici e urinari. Aggiustamento della terapia in atto.

<b>Screening complicanze</b>	Controllo trimestrale del <i>fundus oculi</i> . Controllo trimestrale di microalbuminuria e funzionalità renale. Controllo funzionalità tiroidea. Monitoraggio pressione arteriosa.
<b>Monitoraggi ecografici e ostetrici</b>	Visite ginecologiche periodiche. Ecografia morfologica. Ecografie per valutazione crescita fetale e quantità di liquido amniotico. Monitoraggio del benessere fetale a termine (su indicazione ostetrica).

## Parto

Le tempistiche e le modalità del parto devono essere discusse con la paziente durante il III trimestre. Può essere indicato il parto elettivo anticipato in caso di scompenso glicemico o complicanze materno-fetali (3).

Il diabete non è una controindicazione all'uso di steroidi per l'induzione della maturità polmonare fetale, previo aumento del dosaggio della terapia insulinica in base ai profili glicemici (3).

Per prevenire l'ipoglicemia neonatale è importante uno stretto controllo glicemico durante il travaglio. In Italia (1) è raccomandato il *target* di 70-120 mg/dL (non superare 140 mg/dL), (tabella 3). Durante il travaglio è necessario monitorare le glicemie capillari, utilizzando se necessario glucosio e/o insulina endovena (3).

## Periodo *post-partum* e allattamento

Subito dopo il parto il **fabbisogno insulinico** cala drasticamente, anche del 30-50% (1,2). È necessario impostare una terapia insulinica a dosaggio ridotto rispetto al pre-parto, monitorando i profili glicemici e ritornando al dosaggio pre-gravidico in 1-2 settimane (1,3). L'**allattamento** al seno è incentivato per i positivi effetti metabolici, immunologici e nutrizionali per madre e figlio (2). È importante avvisare la donna in terapia insulinica del rischio di ipoglicemia in caso di allattamento e alimentazione non regolare (2). La metformina non è controindicata in caso di allattamento (uso *off-label*) (3).

Se la donna non desidera altre gravidanze nel breve termine, è utile informarla in merito ad una **contraccezione** efficace già nel *post-partum* (2).

## Bibliografia

1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
2. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1: S200](#).
3. NICE. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline NG3. Last updated [16 December 2020](#).
4. Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology - Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract* [2015, 21 suppl 1: 1](#).
5. Battelino T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* [2019, 42: 1593](#).

### 9.3. Menopausa

Le alterazioni ormonali della menopausa rappresentano fattori scatenanti dismetabolici e di rischio per la malattia CV. Durante la fase climaterica aumenta il rischio di sviluppare il DM e il quadro clinico delle donne diabetiche peggiora, soprattutto se obesa.

**Sintomi climaterici:** si manifestano in maniera più severa dolori muscolo-articolari, vampate e sudorazione, incontinenza urinaria, sbalzi d'umore, ansia, mal di testa e secchezza vaginale (1).

Le **infezioni** del tratto urinario risultano più frequenti, più gravi e con decorso peggiore nelle pazienti con DM; a ciò possono contribuire i disturbi del sistema immunitario, lo scarso controllo metabolico e lo svuotamento incompleto della vescica, dovuto alla neuropatia autonoma (2).

**Osteoporosi:** nelle donne diabetiche in post-menopausa è stato evidenziato un tasso più elevato di riassorbimento osseo, con aumentata prevalenza di fratture lombari, femorali e di polso, rispetto alle coetanee non diabetiche. La perdita di massa ossea è più comune nelle diabetiche con  $HbA1c \geq 7\%$ . Il DM2 è un fattore di rischio per frattura indipendente dalla BMD, che può risultare normale o alta (3).

Il rischio di sviluppare **malattia CV** è 2-3 volte superiore nei diabetici in generale e nelle donne in post-menopausa con DM2 è marcatamente più elevato rispetto alle coetanee non diabetiche, per effetto della perdita del ruolo anti-aterogeno degli estrogeni (1). La transizione menopausale precoce nelle diabetiche può esacerbare la probabilità di sviluppare malattia CV in post-menopausa e nel DM1 il rischio è più elevato già in pre-menopausa (4). L'incidenza di malattia CV aumenta ancor più nelle diabetiche anziane.

#### Gestione della donna diabetica in menopausa

Gli interventi mirati al controllo del peso e al raggiungimento degli obiettivi glicemici e lipidici e la terapia ormonale sostitutiva (TOS) possono migliorare la percezione della sintomatologia climaterica e ridurre tutte le complicanze (1).

La TOS ha effetto positivo sulla modulazione dell'omeostasi glucidica, lipidica e ossea, sull'insulino-resistenza e sul peso. L'approccio deve essere individualizzato, dopo attenta valutazione e stratificazione del rischio CV (5):

1. **corretto stile di vita** con alimentazione controllata, attività fisica, astensione dall'alcool e dal fumo;
2. **scelta "sartoriale" della terapia ipoglicemizzante**, basata sulle caratteristiche e le comorbilità specifiche della paziente, nonché sugli effetti metabolici, CV e ossei dei farmaci (1);
3. **considerare la TOS** per l'effetto favorevole sui fattori di rischio CV, adattandola in base a sintomi, preferenze della paziente, rischio trombotico e di cancro mammario, scegliendo attentamente dose di estrogeni, via di somministrazione, utilizzo in monoterapia o in combinazione con progestinico (con scelta del tipo di progestinico) (5).

La TOS può essere raccomandata nelle donne con menopausa precoce (< 45 anni), che, se non trattate, sono a maggior rischio di malattia CV, osteoporosi, demenza, depressione e morte prematura (6).

#### Scelta della TOS

L'obiettivo è massimizzare i benefici e minimizzare gli effetti negativi.

##### Estrogeni:

- le formulazioni orali sono da preferire nelle donne con DM e basso rischio CV;

- le formulazioni trans-dermiche sono consigliate nelle donne obese o con moderati fattori di rischio CV, perché è minore l'impatto sui fattori della coagulazione, sulla sintesi epatica dei trigliceridi e quindi sul rischio trombotico (6).

**Progestinici:** preferire preparati con effetti neutri sul metabolismo del glucosio e sul rischio CV, come progesterone naturale e diidrogesterone (5) e noretisterone trans-dermico (1).

### Bibliografia

1. Slopian R, et al. Menopause and diabetes. EMAS clinical guide 2018. Maturitas [2018, 117: 6](#).
2. Boyko EJ, et al. Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. Diabetes Care [2002, 25: 1778](#).
3. Oei L, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control. The Rotterdam Study. Diabetes Care [2013, 36: 1619](#).
4. Dorman JS, et al. Menopause in type 1 diabetic women. Is it premature? Diabetes [2001, 50: 1857](#).
5. Paschou SA, et al. Type 2 diabetes mellitus and menopausal hormone therapy: an update. Diabetes Ther [2019, 10: 2313](#).
6. Anagnostis P, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk: where are we now? Curr Vasc Pharmacol [2019, 17: 564](#).

## 10. COME UTILIZZARE LA TECNOLOGIA

### 10.1. Indicazioni all'uso della tecnologia per il monitoraggio glicemico

L'auto-monitoraggio glicemico riveste un ruolo fondamentale nella gestione del DM2. Evidenze solide ne supportano l'uso nei pazienti in terapia insulinica; nei restanti può agevolare le modifiche dello stile di vita, l'adeguamento della terapia e la rilevazione delle ipoglicemie in coloro che usano classi di farmaci a maggior rischio.

L'auto-monitoraggio glicemico può essere effettuato attraverso due sistemi:

- glucometri, che permettono la misurazione della glicemia capillare;
- monitoraggio continuo (CGM) o intermittente (*flash glucose monitoring*, FGM) della glicemia interstiziale.

I glucometri sono disponibili per tutti i pazienti e il numero di presidi mono-uso (strisce reattive, lancette pungidito) rimborsabili varia in base alla normativa regionale: in generale, 25 strisce per bimestre per pazienti in terapia comportamentale o farmaci insulino-sensibilizzanti, fino a 125 strisce mensili per quelli in terapia insulinica.

I protocolli di misurazione devono essere personalizzati in base a terapia in corso, abitudini del paziente ed esigenze educative (es. schemi a scacchiera). Gran parte dei glucometri possono essere collegati a una app sullo *smartphone*, permettendo di eliminare il tradizionale diario cartaceo.

I glucometri rappresentano uno strumento sufficiente in pazienti in terapia non insulinica. Di contro, in pazienti con terapia insulinica intensiva, possono essere ottenuti significativi vantaggi in termini di controllo glicemico e qualità di vita grazie all'uso del CGM/FGM. Come criterio generale, questi dispositivi avanzati possono essere considerati in pazienti con ipoglicemia problematica, ipoglicemia inavvertita o controllo glicemico inadeguato nonostante terapia insulinica ottimizzata. Si rinvia alla normativa regionale di competenza per i criteri di rimborsabilità (1-3).

#### Bibliografia

1. Danne T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* [2017, 40: 631](#).
2. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1: S111](#).
3. Garber AJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract* [2020, 26: 107](#).

## 10.2. Monitoraggio continuo della glicemia

### Introduzione

La valutazione del compenso glico-metabolico è effettuata attraverso la misurazione dell'HbA1c e della glicemia pre- e post-prandiale sul sangue capillare (auto-monitoraggio glicemico domiciliare o *self-monitoring of blood glucose*, SMBG), che sono correlate con lo sviluppo delle complicanze acute e croniche del DM. Tuttavia, tali misurazioni non consentono (HbA1c) o consentono limitatamente (SMBG) la descrizione dell'ampiezza e della frequenza delle variazioni glicemiche, che è strettamente correlata alle complicanze sia acute che croniche del DM. Inoltre, la misurazione dell'HbA1c è distorta da svariate condizioni, quali anemie, emoglobinopatie, carenza marziale, gravidanza.

Per superare i limiti dell'HbA1c e del SMBG, c'è un impiego crescente del monitoraggio glicemico continuo (*continuous glucose monitoring* o CGM), tecnologia che consente di descrivere compiutamente i vari aspetti della variabilità glicemica (1).

### Tipologie di sistemi CGM

Sono oggi commercialmente disponibili le seguenti tipologie di dispositivi, che forniscono una stima della glicemia, basandosi sulla concentrazione interstiziale di glucosio:

- *real-time* CGM (rtCGM): misura e mostra continuamente i livelli di glucosio, solitamente con allarmi predittivi;
- *intermittently scanned* CGM (isCGM), denominato anche *flash glucose monitoring* (FGM): misura continuamente i livelli di glucosio ma li mostra soltanto mediante una scansione con lettore o *smartphone*, con o senza allarmi;
- CGM professionale: indossato dal paziente per brevi periodi di tempo, le sue misurazioni (non visibili o visibili per il paziente) vengono utilizzate dal clinico per valutare gli andamenti glicemici e apportare le opportune correzioni alla terapia.

### Evidenze disponibili e raccomandazioni operative

Dall'analisi dei principali documenti di consenso e dalle ulteriori evidenze disponibili, nei soggetti con DM2 (1-6):

1. si raccomanda l'impiego del rtCGM/isCGM nei soggetti in terapia insulinica *basal-bolus* o con infusione insulinica sottocutanea continua, perché, rispetto al SMBG, è in grado di ridurre l'HbA1c e/o il rischio di ipoglicemia, la variabilità glicemica, e di migliorare la QoL, anche negli anziani;
2. si raccomanda l'impiego del rtCGM/isCGM nelle donne in gravidanza trattate con insulina;
3. l'impiego del rtCGM/isCGM nei soggetti in terapia insulinica è tanto più raccomandato quanto più elevato è il valore di HbA1c e/o il rischio di ipoglicemia e/o la variabilità glicemica e/o il numero di misurazioni su sangue capillare;
4. si suggerisce l'impiego del rtCGM/isCGM nei soggetti con fragilità, con agorafobia, con necessità di controllo notturno della glicemia, con discrepanza tra HbA1c ed SMBG, e nei soggetti con attività lavorative o sportive in cui il rischio di ipoglicemia possa determinare grave ostacolo all'attività lavorativa o sportiva;
5. si suggerisce l'impiego del CGM professionale in soggetti che non dispongono di rtCGM/isCGM e che:
  - presentano DM all'esordio;
  - potrebbero beneficiarne episodicamente come strumento educativo;
  - possono presentare ipoglicemie frequenti e/o severe e/o notturne e/o inavvertite;
  - vorrebbero imparare di più sul CGM prima di impegnarsi ad usarlo quotidianamente;



6. si raccomanda che il CGM venga prescritto nel contesto di un'educazione terapeutica strutturata e mirata, con adeguato addestramento e ri-addestramento e supporto continuo, da parte di un *team* diabetologico esperto;
7. si raccomanda che il CGM venga prescritto nel contesto di una selezione dei pazienti e/o *caregiver*, che debbono essere in grado di effettuare il SMBG, l'eventuale calibrazione del dispositivo e/o la verifica della glicemia se i valori sono discordanti rispetto ai sintomi;
8. si raccomanda l'impiego più frequente possibile del CGM per ottimizzarne i benefici, con scansione dell'isCGM almeno ogni 8 ore;
9. si raccomanda che lettura e valutazione dei dati ottenuti dal CGM avvengano secondo quanto stabilito dall'*International Consensus on Time in Range 2019*, in particolare riguardo alla definizione delle metriche, alla visualizzazione grafica del profilo glicemico ambulatoriale e ai relativi obiettivi di terapia, con un approccio sistematico pre-definito (tabella) (3,4);
10. si raccomanda che la prescrizione e la scelta del singolo dispositivo rtCGM/isCGM tenga conto di analisi di costo contestualizzate a livello regionale;
11. si raccomanda di preferire sistemi CGM dotati di allarmi e allerte predittive nei soggetti con ipoglicemie frequenti e/o severe e/o notturne e/o inavvertite;
12. nel contesto della gestione ospedaliera, si raccomanda:
  - che i sanitari consultino il *team* diabetologico ospedaliero per decidere se continuare o iniziare l'impiego del CGM;
  - di non iniziare l'impiego del CGM né di considerare le misurazioni del CGM ai fini delle decisioni terapeutiche quando la glicemia è molto elevata o molto bassa o in caso di cheto-acidosi/rapide fluttuazioni glicemiche/rapido *shift* di fluidi ed elettroliti;
  - l'uso del CGM per ridurre i tempi di contatto tra sanitari e pazienti potenzialmente molto contagiosi (es. con infezione da SARS-COV-2);
13. nel contesto della gestione del diabete durante la crisi pandemica, si suggerisce di considerare il rtCGM/isCGM come strumento integrato con i sistemi di telemedicina, per garantire un'efficace continuità assistenziale, riducendo il rischio di contagio.

<b>Approccio sistematico predefinito alla lettura del CGM utilizzando il profilo glicemico ambulatoriale</b>		
<b>Sequenza metriche da valutare</b>	<b>Metrica</b>	<b>Obiettivo o valore raccomandato</b>
1. Adeguatezza d'impiego	Numero di giorni di impiego attivo	14 giorni
	% di dati disponibili dall'impiego attivo del CGM	> 70% in 14 giorni
2. Stato glicemico globale	Indicatore di gestione del glucosio (8)	Individualizzato
	Glucosio medio	Individualizzato
	Variabilità glicemica, misurata come % del coefficiente di variazione della concentrazione di glucosio	≤ 36%

3. Valutazione degli intervalli (TIR e TBR dovrebbero essere il punto di partenza per la valutazione della qualità del controllo glicemico e la conseguente gestione terapeutica)	Tempo sotto il <i>range</i> < 54 ( <i>Time Below Range</i> , TBR), % di misurazioni e tempo trascorso < 54 mg/dL	< 1% Anziani e/o ad alto rischio* ~ 0%
	TBR 54-69, % di misurazioni e tempo trascorso nell'intervallo 54-69 mg%	< 4% Anziani e/o ad alto rischio* < 1%
	Tempo entro il <i>range</i> ( <i>Time Into range</i> , TIR), % di misurazioni e tempo trascorso nell'intervallo 70-180 mg/dL	> 70% Anziani e/o ad alto rischio* > 50%
	Tempo sopra il <i>range</i> ( <i>Time Above Range</i> , TAR), % di misurazioni e tempo trascorso nell'intervallo 181-250 mg/dL	< 25% Anziani e/o ad alto rischio* < 50%
	TAR > 250, % di misurazioni e tempo trascorso > 250 mg/dL	< 5% Anziani e/o ad alto rischio* < 10%
4. Valutazione dei grafici dei profili del glucosio per identificare tempi e ampiezza delle escursioni glicemiche	Attenuazione tempo ed ampiezza delle eventuali escursioni glicemiche	
5. Rivalutazione del trattamento	Raggiungimento degli obiettivi di HbA1c, glicemia pre- e post-prandiale, TIR, TBR (e TAR)	
* Sono considerati ad alto rischio i soggetti con alto rischio di ipoglicemia severa e/o con inconsapevolezza dell'ipoglicemia e/o con alto rischio di complicanze e/o con comorbidità (disturbi cognitivi, insufficienza renale, malattie articolari, osteoporosi, fratture, malattie CV) e/o che richiedono assistenza socio-sanitaria. Nel caso delle donne gravide con DM2 non è attualmente possibile definire l'obiettivo, sebbene si ritenga che il TIR debba essere ristretto tra 63-140 mg/dL.		

### Prescrizione nel DM2

Criteri di prescrivibilità e modalità di prescrizione del CGM sono variabili da Regione a Regione e le relative normative vengono frequentemente aggiornate: si rimanda alle singole normative regionali per una definizione dettagliata dei criteri di prescrivibilità e delle modalità di prescrizione.

Il CGM è prescrivibile e rimborsabile in quasi tutte le Regioni (al meglio delle conoscenze disponibili al 3/10/21) nelle seguenti situazioni:

- soggetti in cattivo compenso glico-metabolico (valori di HbA1c variabili ma sempre > 7.0% e per un tempo variabile ma generalmente > 6 mesi) e in terapia insulinica *basal-bolus* (con almeno 4 somministrazioni);
- da parte di Centri Diabetologici di II-III livello o specialisti ambulatoriali accreditati al SSR (limitatamente ad alcune Regioni e soltanto per sistemi meno costosi).

Criteri aggiuntivi di prescrivibilità, variabili da Regione a Regione, sono:

- rischio di ipoglicemia o documentate ipoglicemie severe o inavvertite;
- necessità di elevato numero di misurazioni su sangue capillare (da > 4 a > 7/die; > 150/mese);
- età pediatrico-adolescenziale (4-17 anni);
- DM2 in gravidanza o Diabete Gestazionale;
- fragilità, particolari attività lavorative, agorafobia, necessità di controllo notturno della glicemia, discrepanza tra HbA1c e controllo domiciliare su sangue capillare.

## Bibliografia

1. American Diabetes Association. Diabetes technology. Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Diabetes Care [2021, 44 suppl 1: S85](#).
2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma. [26 luglio 2021](#).
3. Battellino T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care [2019, 42: 1593](#).
4. Grunberger G, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: the use of advanced technology in the management of persons with diabetes mellitus. Endocr Pract [2021, 27: 505](#).
5. Zhang JY, et al. How to best protect people with diabetes from the impact of SARS-CoV-2: Report of the International COVID-19 and Diabetes Summit. J Diabetes Sci Technol [2021, 15: 478](#).
6. Bergenstal RM, et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. Diabetes Care [2018, 41: 2275](#).

### 10.3. Microinfusori insulinici

Micro-infusori “*stand alone*” (CSII), sistemi integrati (*sensor augmented pump*, SAP) e sistemi ibridi (*hybrid closed loop*, HCL) vengono sempre più utilizzati per il trattamento del DM1, dopo opportuna selezione dei pazienti idonei e in centri specializzati con personale medico ed infermieristico adeguatamente formato (1,2).

L'utilizzo del CSII nel DM2 è meno frequente, perché i dati in letteratura sono scarsi.

Una revisione del 2010 (3) aveva concluso che l'evidenza a supporto di una maggior efficacia del CSII sul controllo glicemico nei pazienti con DM2 era insufficiente, anche se risultava chiara la preferenza dei pazienti rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva (MDI), perché migliorava la qualità di vita (QoL) e la soddisfazione per il trattamento.

Un RCT del 2014 (4) ha arruolato 331 adulti con DM2 in cattivo controllo glicemico nonostante MDI ottimizzata, randomizzandoli a CSII o continuazione di MDI. Dopo 6 mesi, il CSII ha determinato una riduzione significativamente maggiore di HbA1c, che perdurava anche dopo un anno di terapia, pur con una riduzione di circa il 20% del fabbisogno di insulina e senza aumento di peso o degli episodi di ipoglicemia. Gli autori concludevano che la terapia con micro-infusore può essere considerata un'opzione efficace e sicura.

Tali conclusioni sono sostenute da una metanalisi del 2017 (5) su dati relativi a 5 studi coinvolgenti 590 partecipanti con DM2 (287 randomizzati a ricevere MDI e 303 a CSII), che ha dimostrato un miglior controllo glicemico con CSII, con una riduzione del 26% circa del fabbisogno insulinico e senza incremento di peso. L'efficacia risultava maggiore nei pazienti con peggior valore di HbA1c e con il maggior fabbisogno insulinico durante MDI.

Una più recente metanalisi del 2019 (6), condotta per valutare l'effetto sul controllo glicemico di CSII, CGM o FGM e della loro combinazione nel DM2, ha invece concluso che nelle persone trattate con insulina rispetto a MDI l'uso di tali tecnologie fornisce solo piccoli benefici su HbA1c, rischio ipoglicemico o QoL.

Nei Paesi occidentali si stima che nel 3-5% dei casi il DM sia associato a **malattia pancreatica** (nel 78.5% pancreatite cronica). Nel DM associato a pancreatite cronica in esaurimento funzionale o conseguente a pancreatectomia vengono a mancare non solo le  $\beta$ -cellule ma anche le alfa e le cellule PP, e pertanto gli ormoni contro-regolatori. Dopo pancreatectomia, inoltre, si assiste ad *up-regulation* dei recettori periferici per l'insulina, con conseguente aumento della sensibilità insulinica, e *down-regulation* dei recettori epatici per l'insulina, con conseguente mancata soppressione della gluconeogenesi epatica e iperglicemia. Queste modificazioni contribuiscono allo sviluppo di una malattia di più difficile controllo, con equilibrio precario, ampia variabilità glicemica e maggior rischio di ipoglicemie (7,8). In questi pazienti è pertanto difficile raggiungere un buon controllo dei valori glicemici senza aumentare il rischio di ipoglicemie. L'HbA1c (ricavata dalla media dei valori glicemici) non fornisce informazioni sufficienti sulla variabilità glicemica: pazienti con livelli simili di HbA1c possono essere significativamente diversi in termini di variabilità glicemica. Visto il quadro glico-metabolico e l'elevato rischio di ipoglicemia grave, esiste quindi un razionale per l'utilizzo di CSII, in particolare di SAP e HCL, in pazienti selezionati in centri specializzati ma non sono disponibili dati.

Al momento nella maggior parte delle realtà e delle linee guida regionali l'utilizzo di questi sistemi nel DM2 e nel DM secondario è fuori indicazione e non rimborsabile.

In ogni caso, se presente indicazione clinica, questi pazienti vanno indirizzati presso centri specializzati con personale medico e infermieristico formato nella prescrizione, nel posizionamento e nella gestione di queste tecnologie.

## Bibliografia

1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care [2021, 44 suppl 1](#).
3. Bode BW. Insulin pump use in type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther [2010, 12 suppl 1: S17](#).
4. Reznik Y, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomized open-label controlled trial. Lancet [2014, 384: 1265](#).
5. Pickup JC, et al. Glycemic control during continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: individual patient data meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. Diabetes Care [2017, 40: 715](#).
6. Dicembrini I, et al. Impact of technology on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized trials on continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Obes Metab [2019, 21: 2619](#).
7. Scavini M, et al. Diabetes after pancreatic surgery: novel issues. Curr Diab Rep [2015, 15: 16](#).
8. Dytz MG, et al. Clinical aspects of pancreatogenic diabetes secondary to hereditary pancreatitis. Diabetol Metab Syndr [2017, 9: 4](#).

## 10.4. Utilizzo della tecnologia in gravidanza

### Utilizzo del monitoraggio glicemico continuo (CGM)

È ormai noto quanto il controllo glicemico influenzi gli esiti materno-fetali in gravidanza: uno scadente compenso glicemico si correla ad aumentato rischio di aborto, malformazioni congenite, macrosomia, ipoglicemia neonatale. Ne deriva, quindi, l'importanza di raggiungere e mantenere gli obiettivi glicemici raccomandati, sia in programmazione che in corso di gravidanza. Grazie alla tecnologia, possiamo disporre dei vantaggi derivati dall'utilizzo del CGM: riduzione del rischio di ipoglicemie, possibilità di terapia insulinica più aggressiva con obiettivi glicemici più stringenti.

- L'utilizzo del **CGM retrospettivo** non si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di macrosomia in pazienti gravide con DM1, DM2 e GDM in terapia insulinica (1).
- L'utilizzo invece del **rtCGM** in programmazione o in gravidanza si è dimostrato efficace nel miglioramento del controllo glicemico (riduzione HbA1c, tempo in iperglicemia e variabilità glicemica, aumento del *time in range*) e degli esiti neonatali (riduzione del rischio di macrosomia, ipoglicemia, accesso alla terapia intensiva e giorni di ospedalizzazione) nelle donne con DM1 (2), mentre non si evidenziano differenze negli esiti ostetrici e neonatali nel GDM (3).
- Il **Flash Glucose Monitoring System** (FGM) si è dimostrato sicuro in gravidanza (4), ma i dati circa la sua efficacia sono ancora limitati. Un recente studio sul diabete pre-gestazionale (tipo 1 e tipo 2) ne ha dimostrato la pari efficacia rispetto all'auto-controllo capillare. Il FGM ha però dimostrato vantaggi nel ridurre tempo in ipoglicemia e variabilità glicemica (5).

**Raccomandazioni:** gli standard di cura AMD-SID consigliano di utilizzare il rtCGM in gravidanza nel DM1 per migliorare gli esiti neonatali (6,7). Le LG ADA riportano che l'utilizzo del CGM in gravidanza può aiutare a raggiungere i valori di HbA1c desiderabili se utilizzato in aggiunta all'auto-controllo glicemico pre- e post-prandiale (8). Il FGM ha ancora dati di efficacia limitati, ma è sicuro in gravidanza.

### Utilizzo del micro-infusore insulinico

L'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) ha numerosi vantaggi nella gestione del diabete in gravidanza, poiché mima la secrezione fisiologica di insulina, riduce il rischio di ipoglicemia, consente di ridurre la variabilità di assorbimento dell'insulina, consente la possibilità di somministrare i boli in diverse modalità. La terapia con micro-infusore andrebbe iniziata in programmazione di gravidanza, per poter agire sul controllo glicemico prima del concepimento e quindi sul rischio di malformazioni e per avere il tempo di educare correttamente la paziente all'uso del dispositivo.

Sebbene la pratica clinica sia molto a favore del CSII nel diabete pre-gestazionale, gli studi di confronto con terapia multi-iniettiva (MDI) nelle donne con DM1 in gravidanza sono discordanti nella dimostrazione del miglioramento degli esiti materno-fetali (9).

Studi osservazionali hanno riportato miglioramenti simili di HbA1c con CSII e MDI durante la gravidanza, ma tale beneficio non si conferma negli esiti materno-fetali (10).

**Raccomandazioni:** gli standard di cura AMD-SID riportano che in donne con DM1 in programmazione di gravidanza, nel caso in cui non si riescano a raggiungere gli obiettivi glicemici specifici nonostante MDI e programma educativo intensivo, può essere indicato l'uso del CSII, da solo o in associazione al CGM. Sottolineano inoltre come anche in gravidanza la terapia con CSII vada intrapresa da parte di *team* esperti in soggetti selezionati. L'inizio della terapia con CSII a gravidanza iniziata può essere considerato solo

in condizioni particolari, al di fuori del periodo di embriogenesi, in quanto l'eventuale scompenso glicemico indotto dalla nuova terapia potrebbe essere altamente rischioso per l'embrione/feto (6).

### **Bibliografia**

1. Voormolen DN, et al. Continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS): a multicentre randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* [2018, 20: 1894](#).
2. Feig DS, et al, on behalf of the CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* [2017, 390: 2347](#).
3. Yu Q, et al. Application and utility of continuous glucose monitoring in pregnancy: a systematic review. *Front Endocrinol* [2019, 10: 697](#).
4. Scott EM, et al. Accuracy, user acceptability, and safety evaluation for the Freestyle Libre Flash Glucose Monitoring System when used by pregnant women with diabetes. *Diabetes Technol Ther* [2018, 20: 180](#).
5. Tumminia A, et al. Efficacy of flash glucose monitoring in pregnant women with poorly controlled pregestational diabetes (FlashMom): A randomized pilot study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2021, 31: 1851](#).
6. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
7. Gruppo di studio intersocietario AMD-SID-SIEDP. *Tecnologie e diabete*. [2019](#).
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1](#).
9. Bonomo M, et al. Tecnologia, diabete e gravidanza. *L'Endocrinologo* [2021, 22: 119](#).
10. Ranasinghe PD, et al. Comparative effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs and multiple daily injections in pregnant women with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Womens Health* [2015, 24: 237](#).

## 11. COME ORIENTARSI NELLA BUROCRAZIA

### 11.1. Certificazioni, presidi, invalidità

#### Certificazioni

#### **Certificazione per idoneità alla guida (primo rilascio o rinnovo) per pazienti affetti da diabete mellito**

La certificazione con giudizio di idoneità viene rilasciata:

- **patenti gruppo 1** (motoveicoli-autoveicoli, A, B):
  - da un medico monocratico con parere dello specialista diabetologo o specializzazione equipollente;
  - dalla commissione Medica Locale (CML) in caso di comorbidità o gravi complicanze. Validità fino ad un massimo di 5 anni, in caso di terapia con farmaci che possono indurre ipoglicemie (insulina, glinidi, sulfaniluree).
- **patenti gruppo 2** (camion, autobus, C, C+E, ecc): soltanto dalla CML che si avvale della consulenza specialistica diabetologica. Validità fino ad un massimo di 3 anni in caso di farmaci che possono indurre ipoglicemia.

Il rinnovo-rilascio per i conducenti dei due gruppi, che sono in trattamento dietetico o con farmaci che non inducono ipoglicemie gravi (metformina, glitazoni, inibitori alfa-glicosidasi, analoghi o mimetici GLP-1, inibitori DPP-4, inibitori SGLT-2), in assenza di altre patologie e/o complicanze, può avvenire nei termini previsti dalla legge in relazione all'età.

La patente di guida **non può essere rilasciata o confermata** ai soggetti con ipoglicemie gravi/recidivanti o con alterazione dello stato di coscienza per ipoglicemia e a coloro che controllano in modo non adeguato la propria condizione.

I conducenti hanno l'**obbligo di segnalazione**, pertanto con responsabilità civile, penale e assicurativa, all'ufficio della Motorizzazione Civile, al fine della revisione della patente di guida, in due casi specifici (1):

- ipoglicemie gravi nelle ore di veglia, indipendentemente dalla guida;
- modifica della terapia con farmaci che possono indurre ipoglicemia grave.

La **certificazione del diabetologo** deve indicare l'assenza di crisi ipoglicemiche gravi nei dodici mesi precedenti, la capacità del conducente di monitorare la sua condizione secondo il piano di cura, la capacità di comprendere i rischi correlati all'ipoglicemia e l'assenza di gravi complicanze connesse al DM. Essa va redatta **su relativa modulistica**, che contiene, relativamente alle patenti del gruppo 1, anche i **criteri per la valutazione del profilo di rischio** (basso, medio, elevato) per la sicurezza alla guida, da attribuire ai soggetti diabetici (2). Il certificato diabetologico **non** deve essere rilasciato in **data anteriore a 3 mesi e gli esami** di laboratorio e strumentali necessari per redigere il certificato devono essere **effettuati entro l'anno**, ad eccezione di HBA1c, la cui determinazione non deve essere antecedente ai 6 mesi.

#### **Certificazione per riconoscimento invalidità civile e handicap**

Viene rilasciata da una Commissione Medico-Legale dell'ASL, a cui partecipa anche un medico dell'INPS. Nel caso di riconoscimento dell'*handicap*, la commissione viene integrata da un medico specialista e da un operatore sociale.

La **domanda** per il riconoscimento dell'invalidità va compilata dall'interessato e presentata all'INPS esclusivamente per via telematica ([www.inps.it](http://www.inps.it)), anche tramite patronati, associazioni di categoria o altri soggetti abilitati.



La **certificazione medica** a supporto della domanda di invalidità deve essere compilata e trasmessa all'INPS dai medici abilitati (elenco presente sul sito *web* dell'INPS). L'INPS successivamente trasmette telematicamente la domanda all'ASL.

Le **percentuali di invalidità** vengono definite sulla base del tipo di DM, del tipo di controllo metabolico, della presenza/assenza di complicanze e dell'entità delle stesse (3).

Il riconoscimento dello stato di Invalido Civile permette:

- prestazioni protesiche (invalidità minima occorrente 35%);
- inserimento per attività lavorativa in liste speciali istituite presso il Centro per l'impiego – Collocamento Mirato (invalidità minima occorrente 46%);
- pensione di invalidità (invalidità dal 74% al 99%);
- pensione di inabilità (invalidità 100%);
- indennità di accompagnamento (se riconosciuta dalla commissione) se impossibilità a deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore e/o necessità di assistenza continua, non essendo in grado di compiere gli atti quotidiani della vita.

### **Certificazione di idoneità sportiva**

Viene rilasciata dallo specialista in medicina dello sport.

**Attività non agonistica:** la malattia diabetica priva di complicanze invalidanti non costituisce impedimento al rilascio del certificato di idoneità fisica.

**Attività agonistica:** il medico sportivo acquisisce la documentazione del diabetologo curante (4). Tale certificazione va ripetuta ad ogni visita annuale e, in caso di idoneità a 3, 6, 9 mesi, prima di ogni rinnovo.

La diagnosi di DM tipo 1 o tipo 2 in trattamento insulinico comporta limitazioni alla concessione dell'idoneità, secondo quanto imposto dalle singole Federazioni per gli sport motoristici (automobilismo e motociclismo) e per il volo da diporto o sportivo. Escluse queste condizioni, in tutti gli altri casi, acquisita la certificazione del diabetologo, il giudizio di idoneità dipenderà essenzialmente dall'inquadramento clinico e dalla disciplina praticata. Nello specifico, in assenza di complicanze, non esistono controindicazioni alla concessione dell'idoneità; in tutti gli sport sarà sempre comunque prestata particolare attenzione al grado di controllo metabolico (5).

### **Bibliografia**

1. Decreto legislativo n. 59 del 18 aprile 2011 "Attuazione delle direttive 2006/126/CE e 2009/113/CE concernenti la patente di guida (11G0104). G.U. Serie Generale [n. 99 del 30 aprile 2011](#).
2. Circolare del Ministero della Salute. Requisiti per l'idoneità alla guida-Indicazioni operative. Prot. [N.0017798-P-25.07.2011](#).
3. Decreto Ministero della Sanità 5 febbraio 1992. Approvazione della nuova tabella delle percentuali d'invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti. G.U. Serie Generale [n. 47 del 26 febbraio 1992, suppl 43](#).
4. Di Luigi L, et al. Linee Guida per la concessione dell'idoneità all'attività sportiva ed il monitoraggio degli atleti affetti da malattie del sistema endocrino. *Medicina dello Sport* [2007, 60: 221](#).
5. COCIS (Comitato organizzativo Cardiologico per l'Idoneità allo Sport). Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico. *Medicina dello Sport* [2018, 71, suppl 1](#).

## Prescrizione e dispensazione dei dispositivi per diabetici in Italia

Il controllo glicemico è una componente fondamentale e insostituibile di un appropriato percorso diagnostico-terapeutico per il trattamento del DM.

La legge 115/87 sancisce il diritto di cura e l'assistenza alle persone con DM 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 DM 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 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. 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 punge-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 riportare 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**

Per ogni regione sono individuati i centri autorizzati alla prescrizione dei micro-infusori e degli altri dispositivi tecnologicamente avanzati, quali il *flash glucose monitor* (FGM) e il monitoraggio in continuo della glicemia (CGM). Il CGM viene proposto in alternativa all'auto-monitoraggio pluri-quotidiano con glucometro, perché consente di ottenere misure frequenti dei livelli di glucosio nel fluido interstiziale che circonda le cellule, eliminando il fastidio di molteplici punture d'ago quotidiane. La richiesta di erogazione del dispositivo di monitoraggio continuo (micro-infusore con SAP, FGM, CGM) deve essere accompagnata da Piano Terapeutico.

In alcune Regioni (con criteri variabili fra le diverse Regioni) possono essere prescritti i nuovi dispositivi di auto-monitoraggio della glicemia, che adottano il sistema FGM, 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.

Pazienti diabetici domiciliati ma residenti fuori Regione

È necessaria l'autorizzazione dell'Azienda Sanitaria di residenza, prima di procedere alla dispensazione dei dispositivi per l'auto-gestione e l'auto-monitoraggio del diabete. Il paziente dovrà fare richiesta al Servizio Farmaceutico dell'Azienda Sanitaria di domicilio.

## 11.2. Prescrivibilità e rimborsabilità farmaci

Vedi i capitoli che trattano i diversi farmaci ([sezione 4](#)). Dal 25 gennaio 2022 esiste la [nota 100](#) che ha rivoluzionato la prescrivibilità dei farmaci per il diabete.

### Bibliografia

- AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito, [2018](#).
- AIFA. Schede tecniche. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale n. 73 del 28/3/2015: [Forxiga](#), [Bydureon](#), [Xigduo](#).
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale n. 176 del 31/7/2018: [Trulicity](#), [Bydureon](#), [Byetta](#), [Victoza](#), [Lyxumia](#).
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale n. 184 del 9/8/2018: [Eperzan](#).
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale n. 148 del 26/6/2019: [GLP-1R](#), [Ozempic](#),
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale n. 234 del 5/10/2019: [SGLT-2 inibitori e associazioni](#), [Glyxambi](#), [Qtern](#).
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale n. 249 del 23/10/2019: [Bydureon](#), [agonisti GLP-1R](#).

## ABBREVIAZIONI

$\Delta$ - $\Delta$ : delta gap	DM: diabete mellito
AACE: <i>American Association of Endocrinology</i>	DM1: diabete tipo 1
ABI: indice sistolico caviglia-braccio	DM2: diabete tipo 2
ACC: <i>American College of Cardiology</i>	DOPA: desossifenilalanina ossidasi
ACE: <i>angiotensin-converting enzyme</i>	DPP-4i: inibitori dipeptidil-peptidasi 4
ACTH: adrenocorticotropina	DXA: <i>Dual X Ray Absorptiometry</i>
ADA: <i>American Diabetes Association</i>	E2: 17 $\beta$ -estradiolo
ADI: Associazione Italiana di dietetica e nutrizione clinica	EASD: <i>European Association for the Study of Diabetes</i>
AER: escrezione urinaria di albumina	ECG: elettrocardiogramma
AG: gap anionico	EGF-R: <i>epidermal growth factor receptor</i>
AHA: <i>American Heart Association</i>	eGFR: velocità di filtrazione glomerulare stimata
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco	EMA: <i>European Medicines Agency</i>
AMD: Associazione Medici Diabetologi	EMD: edema maculare diabetico
Apo-B: apolipoproteina B	EMPA-REG: <i>Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients</i>
APP: arteriopatia periferica	EP: estrogeno-progestinico
ARB: <i>angiotensin receptor blocker</i>	EPA: acido eicosapentaenoico
ASA: acido acetilsalicilico	ERSD: malattia renale cronica terminale
ASCVD: malattia aterosclerotica CV	ESC: <i>European Society of Cardiology</i>
ASL: azienda sanitaria locale	ESH: <i>European Society of Hypertension</i>
ATP: adenosin-trifosfato	ev: endovena
$\beta$ hCG: <i>beta human chorionic gonadotropin</i>	EWS: <i>Early Warning Score</i>
BMD: <i>bone mineral density</i>	F: femmina
BMI: <i>body mass index</i>	FAG: fluorangiografia
bpm: battiti per minuto	FANS: anti-infiammatorio non steroideo
CDK: <i>cyclin-dependent kinases</i>	FC: frequenza cardiaca
CG: carico glicemico	FDA: <i>Food and Drug Administration</i>
CGM: monitoraggio glicemico continuo	FGF-23: <i>fibroblast growth factor 23</i>
CHO: carboidrati	FGM: <i>flash glucose monitoring</i>
CKD: malattia renale cronica	FIT: <i>Fracture Intervention Trial</i>
CML: Commissione Medica Locale	FR: fattori di rischio
CREDENCE: <i>Canagliflozin and Renal Events in Diabetes and Established Nephropathy Clinical Evaluation</i>	FRAX: <i>Fracture Risk Assessment Tool</i>
CSII: <i>continuous subcutaneous insulin infusion</i>	FREEDOM: <i>Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months</i>
CTLA4: <i>Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4</i>	FT4: tiroxina libera
CV: cardio-vascolare	GAD: <i>glutamic acid decarboxylase</i>
DANCE: <i>Direct Analysis of Non-vertebral Fractures in the Community Experience</i>	GDM: <i>gestational diabetes mellitus</i>
DAPA-CKD: <i>Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in CKD</i>	GLP1-RA: <i>glucagon-like peptide 1 receptor agonist</i>
DFU: ulcerazione del piede diabetico	HbA1c: emoglobina glicata
DHA: acido docosaesaenoico	HBV: virus dell'epatite B
DKA: chetoacidosi diabetica	HCL: <i>hybrid closed loop</i>
	HDL: <i>high-density lipoprotein</i>
	HHS: sindrome iperglicemica iperosmolare

HIV: <i>human immunodeficiency virus</i>	PCE: <i>Pooled Cohort Equations</i>
HPV: <i>human papilloma virus</i>	PD1: <i>programmed death protein 1</i>
IC95%: intervallo di confidenza al 95%	PDL1: <i>programmed death protein ligand 1</i>
IDSA/IWGDF: <i>Infectious Disease Society of America/International Working Group on the Diabetic Foot</i>	PMO: picco di massa ossea
IFG: <i>impaired fasting glucose</i>	PPAR $\gamma$ : <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma</i>
IG: indice glicemico	PTA: rivascolarizzazione percutanea
IGF-1: <i>insulin-like growth factor 1</i>	QoL: <i>quality of life</i>
IGT: <i>impaired glucose tolerance</i>	RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterone
im: intra-muscolo	RANK-L: RANK-ligando
IMA: infarto miocardico acuto	RANK: <i>receptor activator of nuclear factor kappaB</i>
INPS: Istituto Nazionale della Previdenza Sociale	RD: retinopatia diabetica
IRC: insufficienza renale cronica	RM: risonanza magnetica
isCGM: CGM a scansioni intermittenti	RR: rischio relativo
IUD: <i>intra-uterine device</i>	rtCGM: <i>real time CGM</i>
JAK: <i>janus kinase</i>	RUTH: <i>Raloxifene Use for The Heart</i>
JNC: <i>Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i>	SAP: <i>sensor augmented pump</i>
KDIGO: <i>kidney disease improving global outcome</i>	SARS-CoV-2: <i>severe acute respiratory syndrome-coronavirus disease 2019</i>
LADA: <i>latent autoimmune diabetes of the adult</i>	sc: sottocute
LDL: <i>low-density lipoprotein</i>	SCORE: <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
LG: linea guida	SGLT-2in: inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2
M: maschio	SID: Società Italiana di Diabetologia
MACE: eventi cardio-vascolari maggiori	SIO: Società Italiana dell'Obesità
MDI: <i>multiple daily injections</i>	SIPREC: Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare
MMG: medico di medicina generale	SMBG: <i>self-monitoring blood glucose</i>
MODY: <i>maturity onset diabetes of the young</i>	SSR: sistema sanitario regionale
MORE: <i>Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation</i>	SU: sulfanilurea
mTOR: <i>mechanistic target of rapamycin</i>	TAR: <i>time above range</i>
NAFLD: <i>non-alcoholic fatty liver disease</i>	TBI: indice alluce-brachiale
ND: nefropatia diabetica	TBR: <i>time below range</i>
NICE: <i>National Institute for Clinical Excellence</i>	TC: tomografia computerizzata
NP = non proliferativa	TcPO <sub>2</sub> : ossimetria trans-cutanea
NYHA: <i>New York Heart Association</i>	TDN: Terapia Dietetico-Nutrizionale
OD: osteopatia diabetica	TIR: <i>time in range</i>
OGTT: <i>oral glucose tolerance test</i>	TOS: terapia ormonale sostitutiva
OSA: <i>obstructive sleep apnea</i>	TSH: tireotropina
P = proliferativa	TUC: <i>Texas University Classification</i>
PA: pressione arteriosa	U: unità
PAD: pressione arteriosa diastolica	VLCKD: <i>Very Low-Calorie Ketogenic Diet</i>
PARP: <i>poly(ADP-ribose) polymerase</i>	VERTIS CV: <i>eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular</i>
PAS: pressione arteriosa sistolica	V <sub>O</sub> <sub>2</sub> max: massimo volume di ossigeno consumato per minuto per chilogrammo di peso

**HANNO COLLABORATO**

- Silvia Acquati, UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forlì (cap 6.5 e 6.6)
- Roberto Attanasio, Commissione Scientifica AME, Presidente-eletto ICCE, Milano (progettazione, coordinamento, revisione, indice analitico)
- Giorgio Borretta, SC di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, ASO S. Croce e Carle, Cuneo (progettazione, revisione, cap 8)
- Davide Brancato, UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, Ospedale di Partinico, ASP Palermo (cap 10.2)
- Amelia Caretto, Dipartimento di Medicina Interna a indirizzo endocrino-metabolico, *Diabetes Research Institute*, IRCCS San Raffaele, Milano (cap 9.2)
- Marco Castellana, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari (cap 4.7, 4.8, 4.9, 10.1)
- Elena Castellano, SC di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, ASO S. Croce e Carle, Cuneo (coordinamento, indice analitico)
- Miriam Cellini, SOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, Azienda Sanitaria-Universitaria di Udine (cap 6.7)
- Flora Cesario, SC di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, ASO S. Croce e Carle, Cuneo (cap 11.1)
- Marco Chianelli, UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM) (cap 3.1, 3.2)
- Carmela Coccaro, libero professionista, Roma (cap 11.1)
- Sandra Di Marco, UOSD Diabetologia Fermo, ASUR Marche Area Vasta 4 (cap 3.4.2)
- Giulia De Iaco, Campus Biomedico, Roma (cap 5.1, 5.1.6)
- Michela del Prete, UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia, Centro di riferimento per lo studio, la diagnosi e la cura dell'Obesità e Centro di riferimento per la Nutrizione Clinica, Ospedale Sant'Anna Como, ASST Lariana (cap 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3, 5.1.4, 5.1.5)
- Giovanni De Pergola, Ambulatorio di Nutrizione Clinica, UOC Oncologia Medica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi Aldo Moro di Bari (cap 5.2)
- Gianleone Di Sacco, UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia, Centro di riferimento per lo studio, la diagnosi e la cura dell'Obesità e Centro di riferimento per la Nutrizione Clinica, Ospedale Sant'Anna Como, ASST Lariana (cap 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3, 5.1.4, 5.1.5)
- Olga Disoteo, SSD Diabetologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano (progettazione, cap 1)
- Giuseppe Favacchio, UO Endocrinologia, Diabetologia e Andrologia Medica, IRCCS *Humanitas Research Hospital*, Rozzano (MI) (cap 3.4.1)
- Andrea Frasoldati, presidente ICCE, SC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, ASL Reggio Emilia (progettazione, introduzione)
- Alessandra Fusco, Polo Diabetologico Villaricca, ASL Napoli 2 Nord (cap 6.3, 7.2)
- Lorenza Gagliardi, UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forlì (cap 7.3)
- Silvia Galasso, SOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, Azienda Sanitaria-Universitaria di Udine (cap 10.4)
- Lidia Gavazzi, UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia, Centro di riferimento per lo studio, la diagnosi e la cura dell'Obesità e Centro di riferimento per la Nutrizione Clinica, Ospedale Sant'Anna Como, ASST Lariana (cap 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3, 5.1.4, 5.1.5)
- Vito Angelo Giagulli, UOT di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, PT di Conversano ASL Bari (cap 4.1)

- Carla Greco, Università di Modena & Reggio Emilia, UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale (NOCSAE) di Modena (cap 11.2)
- Franco Grimaldi, presidente AME, SOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, Azienda Sanitaria-Universitaria di Udine (progettazione, introduzione)
- Edoardo Guastamacchia, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari (cap 4.7, 4.8, 4.9, 10.1)
- Elisabetta Marchesi, SC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, ASL Reggio Emilia (cap 4.4)
- Laura Molteni, Centro Ambulatoriale di Diabetologia ed Endocrinologia, Ospedale Sacra Famiglia - Fatebenefratelli, Erba (CO) (cap 3.4.3)
- Fabrizio Muratori, UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia, Centro di riferimento per lo studio, la diagnosi e la cura dell'Obesità e Centro di riferimento per la Nutrizione Clinica, Ospedale Sant'Anna Como, ASST Lariana (cap 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3, 5.1.4, 5.1.5)
- Giulia Negri, Biologa-nutrizionista, libera professionista, Bergamo (cap 5.1.7)
- Maurizio Nizzoli, UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forlì (cap 3.5, 6.1, 6.2)
- Enrico Papini, UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM) (progettazione, revisione)
- Barbara Pirali, Ambulatori Endocrinologia e Diabetologia, Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA) (cap 1, 2)
- Achiropita Pucci, Endocrinologia, Distretto "Valle Crati", ASP di Cosenza (cap 4.2, 9)
- Maurizio Rondinelli, Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano (cap 3.4.4)
- Alessandro Scoppola, UOSD Endocrinologia ASL Roma 1 (cap 5.3)
- Antonio Salcuni, SOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, Azienda Sanitaria-Universitaria di Udine (cap 6.7)
- Silvio Settembrini, Servizio di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, DS 26, Unità di Nefro-Diabetologia, UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale dei Pellegrini, Napoli (cap 3.3, 4.5, 4.6)
- Emanuele Spreafico, SSD Endocrinologia e Diabetologia, ASST di Monza, PO di Desio e Poliambulatorio di Muggiò (cap 5.4)
- Silvia Taroni, UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forlì (cap 10.3)
- Francesco Tassone, SC di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, ASO S. Croce e Carle, Cuneo (cap 4.3, 6.4)
- Elena Tortato, UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, INRCA IRCCS Ancona (cap 7.1)
- Vincenzo Toscano, Università Sapienza di Roma (progettazione)
- Fabio Vescini, SOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, Azienda Sanitaria-Universitaria di Udine (cap 6.7)
- Federico Vignati, UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia, Centro di riferimento per lo studio, la diagnosi e la cura dell'Obesità e Centro di riferimento per la Nutrizione Clinica, Ospedale Sant'Anna Como, ASST Lariana (cap 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3, 5.1.4, 5.1.5)



## INDICE ANALITICO

- ABI ...97  
 Acarbosio ...15, 84  
 Acidosi ...21  
 Acidosi lattica ...27  
 Acute (complicanze) ...21  
 Alcool ...55, 63  
 Alendronato ...107  
 Algoritmi terapeutici ...12  
 Alirocumab ...94  
 Alimenti (tavola degli) ...71  
 Allattamento ...127  
 Alogliptin ...38, 122  
 Alterata glicemia a digiuno ...4  
 Amputazioni ...97, 101  
 Anti-aggreganti ...86  
 Anti-angiogenici ...118  
 Anziano ...14  
 Apnee ...82  
 Arteriopatie periferiche ...88, 97  
 Artificiale (nutrizione) ...120  
 ASA ...86, 127  
 Aspart ...47, 130  
 Associazioni di farmaci ...49  
 Attività fisica ...78  
 Auto-monitoraggio glicemico domiciliare ...9, 135  
 Bariatrica (chirurgia) ...63, 69, 91  
*Basal-bolus* ...47, 48, 122  
*Basal-plus* ...47, 48, 122  
 Bempedoico (acido) ...94  
 Bisfosfonati ...107  
 Burocrazia ...143  
 Canagliflozin ...45, 112  
*Carbo-counting* ...74  
*Carb-factor* ...74  
 Carboidrati ...52, 55  
 Cardio-vascolare (rischio) ...87  
 Carico glicemico ...71  
 Certificazioni ...143  
 CGM ...6, 9, 29, 127, 134, 135, 141, 145  
 Cheto-acidosi ...21  
 Chetogenica (dieta) ...69  
 Chirurgia ...120  
 CKD ...17, 45, 65, 113  
 Climaterio ...132  
 Colestiramina ...94  
 Coma ...21, 24, 27, 29  
 Complicanze acute ...21  
 Complicanze croniche ...112  
 Conteggio dei carboidrati ...74  
 Contraccezione ...125  
 Criteri diagnostici ...4  
 Critica (area) ...120  
 Croniche (complicanze) ...112  
 CSII ...139, 141  
 Dapagliflozin ...17, 45, 112  
 Degludec ...48  
 Detemir ...48, 120, 127  
 Definizione di diabete ...4  
 Denosumab ...107  
 Diabete all'esordio ...14  
 Diabete gestazionale ...4, 135, 146  
 Diabete iatrogeno ...32  
 Diabete monogenico ...4  
 Diabete secondario ...32  
 Diabete steroideo ...32  
 Diabete tipo 1 ...4  
 Diabetico con insufficienza renale (dieta) ...65  
 Diabetico con ipercolesterolemia (dieta) ...67  
 Diagnostici (criteri) ...4  
 Dieta diabetico normopeso ...55  
 Dieta diabetico obeso ...62  
 Diete chetogeniche ...70  
 Dietetiche (norme) ...57  
 Dietetici (schemi) ...58  
 Dietoterapia ...12, 52, 55, 62, 65, 67  
 Dimissione ospedaliera ...120  
 Disfunzione erettile ...116  
 Dislipidemie ...67, 76, 86, 94  
 Dispositivi ...145  
 DKA ...21  
 Dolcificanti ...55  
 Donna ...125  
 DPP-4 inibitori ...38  
 Dulaglutide ...17, 42, 112  
 Duloxetina ...116  
 Edema maculare diabetico ...118  
 Eicosapentaenoico (acido) ...94  
 Emoglobina glicata (obiettivi) ...9  
 Empagliflozin ...17, 45, 112  
 Ertugliflozin ...45, 112  
 Esercizio ...78  
 Esordio diabete ...14  
 Estrogeni ...132  
 Estroprogestinici ...125  
 Ewelocumab ...94

- Exenatide ...42, 49  
 Ezetimibe ...94  
 Farmaci anti-diabetici ...35  
 Faster Aspart ...47  
 FGM ...135, 139, 141  
 Fibrati ...94  
 Fibre ...52, 55, 62, 76  
*Flash Glucose Monitoring* 135, 139, 141  
 Fluorangiografia ...118  
 Foto-coagulazione *laser* ...118  
 Fumo ...82  
 Gabapentin ...116  
 GAD ...4  
 GDM ...4, 135, 146  
 Gestazionale (diabete) ...4, 135, 146  
 GFR ...112  
 Glibenclamide ...14, 36  
 Gliclazide ...14, 36  
 Glicemici (obiettivi) ...9  
 Glargine ...42, 48, 127  
 Gliflozine ...14, 45, 49, 89  
 Glinidi ...36  
 Gliptine ...14, 38, 49, 120  
 Glitazonici ...14, 37, 38, 42, 45, 49  
 GLP-1 agonisti ...14, 17, 42, 49, 89, 112  
 Glucometri ...134, 145  
 Glulisina ...47, 120, 127  
 Grassi ...52, 55  
 Gravidanza ...4, 9, 89, 118, 127, 141  
 HCL ...139  
*Hybrid closed loop* ...139  
 Iatrogeno (diabete) ...32  
 Ibandronato ...107  
 Icosapent-etile ...94  
 Idoneità sportiva ...143  
 IDSA/IWGDF(classificazione) ...102  
 IFG ...4  
 IGT ...4  
 Indice alluce-brachiale ...97  
 Indice glicemico ...52, 55, 71  
 Indice sistolico caviglia-braccio ...97  
 Infusione di insulina ...120  
 Inibitori SGLT-2 ...45  
 Insufficienza renale ...17, 45, 65, 113  
 Insufficienza renale (dieta per) ...65  
 Insulina ...127  
 Insulina ad azione protratta ...48  
 Insulina (dose di) ...120  
 Insulina (infusione di) ...120  
 Insulina rapida ...47, 120, 127  
 Integratori ...62, 76  
 Intolleranza glicemica ...4  
 Invalidità ...143  
 Ipercolesterolemia ...67, 76, 86, 94  
 Iperosmolare (sindrome) ...24  
 Ipertensione arteriosa ...89  
 Ipertrigliceridemia ...94  
 Ipoglicemia ...29, 120, 127, 135  
 IRC ...17, 45, 65, 113  
 Ischemia critica ...97  
 isCGM ...135, 141  
 LADA ...4  
 Lattica (acidosi) ...27  
 Linagliptin ...38, 45  
 Lipidi (obiettivi) ...9  
 Liraglutide ...12, 17, 42, 91, 112  
 Lispro ...21, 47, 120, 127  
 Lixisenatide ...42  
 Menopausa ...132  
 Metabolica (sindrome) 4, 51  
 Metformina ...12, 14, 17, 27, 35, 38, 42, 45, 48, 127  
 Microalbuminuria ...112  
 Microinfusori insulinici ...139, 141  
 MODY ...4  
 Monitoraggio glicemico ...127, 134, 135, 141  
 Naltrexone/ibuproprione ...91  
 Nefropatia ...17, 45, 65, 78, 112  
 Neuropatia ...35, 97, 101, 116  
 Non critica (area) ...120  
 Nutraceutici ...76  
 Nutrienti ...52  
 Nutrizionale (terapia) ...127  
 Obesità ...12, 51, 62, 69, 91  
 Obiettivi terapeutici ...9, 127  
 OGTT ...4  
 Omega-3 ...76, 94  
 Orlistat ...91  
 OSAS ...82  
 Ospedale (diabetico ricoverato in) ...120  
 Ossimetria trans-cutanea ...97  
 Osteomielite ...102  
 Osteopatia ...107  
 Osteoporosi ...107, 132  
 Pancreatica (malattia) ...139  
 Parto ...127  
 Patente di guida ...143  
 Patologie associate ...86  
 PCSK9 (anticorpi anti-) ...94  
 Piani terapeutici ...145, 147  
 Piede diabetico ...78, 97, 101, 116

- Pillola ...125  
 Pioglitazone ...14, 37, 38, 42, 45, 49  
 Preconcezionale (consulenza) ...127  
 Prediabete ...12  
 Pregabalin ...116  
 Prescrivibilità ...135, 147  
 Presidii ...143  
 Pressione arteriosa (obiettivi) ...9, 89  
 Probiotici ...76  
 Progestinici ...125, 132  
 Proliferante (retinopatia) ...118  
 Proteine ...52, 55, 62, 65, 67  
 RAAS ...112  
 Raloxifene ...107  
 Ramadan ...82  
 Remissione ...4  
 Repaglinide ...36  
 Retinopatia ...78, 118, 127  
 Rimborsabilità ...135, 147  
 Rischio (fattori di) ...4  
 Rischio cardio-vascolare ...86, 94  
 Risedronato ...107  
 Rivascolarizzazione ...97  
 rtCGM ...135, 141  
 SAP ...139  
 Saxagliptin ...38, 45, 122  
 Scopenso diabetico ...17  
 SGLT-2 inibitori ...45, 112  
 SGLT-2 inibitori (cheto-acidosi da) ...21  
 Secretagoghi ...36, 78  
 Semaglutide ...17, 42, 91  
*Sensor augmented pump* ...139  
 Sistema renina-angiotensina-aldosterone  
 ...112  
 Sistemi ibridi (*hybrid closed loop*, HCL)  
 ...139  
 Sistemi integrati (*sensor augmented  
 pump*) ...139  
 Sitagliptin ...38, 45  
 SMBG ...134  
 Sonno ...51, 82, 92  
*Stand alone* (microinfusori) 139  
 Statine ...94  
 Steroidi (terapia con) ...120  
 Stile di vita ...51  
 Stratificazione del rischio cardio-  
 vascolare ...86  
 Strisce reattive ...145  
 Sulfaniluree ...14, 36, 49, 82, 127  
 TAR ...135  
 TBR ...135  
 Tecnologia ...134, 139, 141  
 Terapia ormonale sostitutiva ...132  
 Terapie (scelta) ...14, 17  
 Teriparatide ...107  
 Texas University (classificazione) ...102  
 Tiazolidinedioni ...37  
*Time above Range* ...135  
*Time Below Range* ...135  
*Time in Range* ...135  
 TIR ...135  
 Ulcere ...97  
 Vaccini ...82  
 Variabilità glicemica ...135  
 Vildagliptin ...39  
 Wifl (classificazione) ...97  
 Zoledronato ...107