Standard Italiani per la Cura del Diabete - 2016

Capitolo V

Cura del diabete
A. Valutazione iniziale
B. Controllo glicemico
    1. Valutazione del controllo glicemico
        a. Emoglobina glicata (HbA_{1c})
        b. Automonitoraggio della glicemia
        c. Monitoraggio glicemico continuo
        d. Flash glucose monitoring
    2. Obiettivi glicemici
C. Educazione terapeutica
D. Attività fisica
E. Terapia medica nutrizionale e nutraceutici
    1. Terapia medica nutrizionale
    2. Nutraceutici
F. Terapia farmacologica del diabete
    1. Diabete tipo 1
    2. Diabete tipo 2
G. Chirurgia bariatrica
H. Trapianto di pancreas o di isole pancreatiche
I. Valutazione psicosociale nella terapia del diabete
L. Malattie intercorrenti
M. Ipoglicemia
N. Vaccinazioni
O. Assistenza integrata del paziente diabetico

Capitolo V - Cura del diabete

RACCOMANDAZIONI GENERALI

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

I diabetici devono assumere un ruolo attivo nel piano di cura, formulato come un'alleanza terapeutica personalizzata tra il paziente, la sua famiglia e i membri del team diabetologico.

Attenzione particolare deve essere posta all'età del paziente, all'attività scolastica e lavorativa, all'attività fisica praticata, alle abitudini alimentari, alle condizioni socioeconomiche, alla personalità, ai fattori culturali e alla presenza di altre patologie o di complicanze del diabete.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

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

A. VALUTAZIONE INIZIALE

RACCOMANDAZIONI

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

Le componenti della valutazione complessiva sono illustrate nella **Tabella 6**.

Tabella 6. La valutazione iniziale del paziente diabetico

ANAMNESI FAMILIARE
• Familiarità per diabete, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, malattie cardiovascolari, altre malattie endocrine
ANAMNESI FISIOLOGICA
• Attività fisica praticata
• Stile di vita e fattori culturali, psicosociali, educativi ed economici che possono influenzare la gestione del diabete
• Utilizzo di tabacco, alcolici, sostanze stupefacenti
• Valutazione delle abitudini alimentari e dello stato nutrizionale, anamnesi ponderale, crescita e sviluppo in bambini e adolescenti
• Contraccezione, anamnesi sessuale e della riproduzione
ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA
• Storia e terapia di altre patologie, incluse quelle endocrine e i disturbi del comportamento alimentare
• Fattori di rischio cardiovascolare: fumo, ipertensione, obesità, dislipidemia
• Valori precedenti di glicemia e HbA_{1c}
• Frequenza, gravità e cause di complicanze acute, come chetoacidosi e ipoglicemia
• Valutazione in dettaglio dei precedenti programmi terapeutici, della dieta prescritta, del grado di educazione all'autogestione del diabete e dell'approccio verso la malattia
ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA
• Sintomi in relazione alla diagnosi di diabete
• Sintomi riferibili a patologie che possono causare diabete secondario (per es.: emocromatosi, malattie pancreatiche)
• Trattamento attuale del diabete: farmaci, piano alimentare, autocontrollo
• Infezioni precedenti o attuali, a carico di cute, piedi, denti o apparato genitourinario
• Sintomi o trattamenti in atto delle complicanze del diabete, a carico di: occhi, reni, nervi periferici, apparato genitourinario (incluse le patologie sessuali), vescica, funzione gastrointestinale (inclusa la malattia celiaca nel diabete tipo 1), cuore, apparato cardiovascolare, piedi
• Utilizzo di farmaci che possano interferire con i livelli glicemici
• Valutazione dei disturbi dell'umore
ESAME OBIETTIVO
• Altezza e peso (in relazione con i parametri normali per età nel bambino e nell'adolescente)
• Circonferenza addominale
• Maturazione sessuale (se in peripubertà)

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

ESAMI DI LABORATORIO

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

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

B. CONTROLLO GLICEMICO

1. VALUTAZIONE DEL CONTROLLO GLICEMICO

a. EMOGLOBINA GLICATA (HbA1c)

RACCOMANDAZIONI

La valutazione del controllo glicemico ottenuto in un soggetto diabetico deve includere il periodico esame dell'HbA_{1c}.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

La valutazione dell'HbA_{1c} deve essere effettuato non meno di 2 volte all'anno in ogni paziente diabetico, 4 volte all'anno nei pazienti con compenso precario o instabile o nei quali sia stata modificata la terapia.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure l'obiettivo terapeutico non è ancora stato raggiunto o non è stabile nel tempo, l'esame dell'HbA_{1c} deve essere effettuato ogni 3 mesi.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

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

COMMENTO

Effettuando l'esame dell'HbA_{1c} è possibile stimare la media della glicemia dei 2-3 mesi precedenti e, in tal modo, valutare l'efficacia della terapia. Poiché l'HbA_{1c} riflette la glicemia media degli ultimi 2-3 mesi, per determinare se il controllo metabolico è stato raggiunto e mantenuto nell'obiettivo terapeutico è necessaria una misurazione all'incirca ogni 3 mesi. La regolare effettuazione dell'HbA_{1c} permette, infatti, di rilevare in modo tempestivo un allontanamento dall'obiettivo terapeutico. Nel singolo paziente la frequenza del esame dell'HbA_{1c} dovrebbe dipendere dalla situazione clinica, dal tipo di terapia in atto e dal giudizio del curante.
Il controllo glicemico è meglio valutabile analizzando parallelamente sia i risultati dell'automonitoraggio glicemico sia il esame dell'HbA_{1c}; questo consente di verificare anche l'adeguatezza del piano di automonitoraggio, la precisione del reflettometro utilizzato, la presenza di ipoglicemie o di iperglicemia postprandiale, la variabilità glicemica.

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

Il gruppo di lavoro multidisciplinare GLAD (Gruppo di Lavoro A1c Delegati), nelle sue raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia (2), recepite da AMD e SID, ha sconsigliato la refertazione della glicemia media stimata sulla base dell'HbA_{1c}, attraverso l'equazione proposta a conclusione dello studio ADAG in quanto soggetta a troppe limitazioni (mancata inclusione nello studio di adolescenti, donne in gravidanza, pazienti nefropatici e soggetti di origine asiatica; presenza di limiti fiduciari troppo ampi).

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

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

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

- HbA_{1c} "allineata DCCT" (%) = [0,0915 x HbA_{1c} "allineata IFCC"(mmol/mol)] + 2,15

La corrispondenza tra i valori dell'HbA_{1c}, quando espressi nelle relative unità di misura, viene esemplificata in **Tabella 7**.

Tabella 7. Corrispondenza tra i valori dell'HbA_{1c} in unità derivate (%) e in unità mmol/mol

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

Qualora venisse riscontrata una discrepanza tra valore misurato di HbA_{1c} e profili glicemici domiciliari, tale discrepanza va approfondita accertandosi che il paziente esegua correttamente le misurazioni domiciliari, cercando di individuare e correggere gli eventuali errori e prendendo in considerazione le condizioni che modificano il turnover degli eritrociti, quali anemia cronica, uremia, splenectomia, emolisi, emorragie, nonché varianti delle emoglobine che possono essere responsabili di valori di HbA_{1c} insolitamente elevati o abbassati (3). E' stato anche documentata l'esistenza di soggetti che hanno HbA1c più alta o più bassa di quanto predetto dai valori glicemici (definiti rispettivamente "alti glicatori" o "bassi glicatori"). Inoltre, i valori HbA_{1c} non forniscono una misura della variabilità glicemica o della presenza di ipoglicemie. In questi casi, il controllo glicemico è valutato in modo più efficace attraverso la combinazione dell'automonitoraggio e della misurazione HbA_{1c}.

b. AUTOCONTROLLO GLICEMICO DOMICILIARE

RACCOMANDAZIONI

L'autocontrollo glicemico domiciliare è assolutamente indispensabile per i pazienti con diabete tipo 1 e con diabete tipo 2 insulino-trattati. In questi soggetti l'autocontrollo glicemico va considerato parte integrante della terapia.
(Livello della prova II, Forza della Raccomandazione A e B rispettivamente)

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

Per raggiungere gli obiettivi glicemici postprandiali e quindi ottenere un buon controllo glicemico globale è utile anche la misurazione della glicemia postprandiale.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' necessaria una formazione qualificata del personale sanitario per implementare programmi di educazione delle persone con diabete alla loro partecipazione attiva ad una gestione condivisa della malattia.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

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

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

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

La frequenza dell'autocontrollo deve essere adattata agli eventi intercorrenti e intensificata in presenza di situazioni cliniche quali patologie intercorrenti ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne, variazioni della terapia ipoglicemizzante.
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Il processo "automonitoraggio della glicemia", nel paziente diabetico non ospedalizzato, deve prendere in esame:
- Definizione dell'input

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

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

E' necessario che le ditte proponenti glucometri rendano esplicite le caratteristiche analitiche (soprattutto precisione, accuratezza) così come presentate per la conformità alla norma ISO
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

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

I glucometri non possono essere impiegati per attività di screening di massa, né su popolazioni a rischio, a causa delle prestazioni analitiche insufficienti.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Si raccomanda di scegliere unicamente strumenti o metodi plasma-calibrati e di escludere metodi sangue-calibrati.
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

COMMENTO

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

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

contribuisce a identificare l'eccessiva variabilità glicemica, ed è un fattore di rischio indipendente di patologia cardiovascolare (12-19).

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

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

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

Nel diabete tipo 2 non insulino-trattato, invece, il ruolo dell'autocontrollo è tuttora controverso; le numerose metanalisi e revisioni pubblicate fino al 2010 sull'argomento hanno sottolineato la difficoltà di stabilire con chiarezza il ruolo e l'efficacia dell'autocontrollo nel migliorare il controllo glicemico nel paziente con diabete tipo 2 in terapia con antidiabetici orali o con sola dieta (11,22-24,35,37-47). A favore del monitoraggio glicemico nel diabete tipo 2 sono i risultati del Kaiser Permanente e del ROSSO (21,48) (studi osservazionali), mentre contrari sono i dati emersi dal QuED e dal Fremantle (49,50). Tra gli studi randomizzati e controllati, risultati favorevoli sono stati ottenuti dallo studio ASIA, DINAMIC 1 e German-Austrian (51-53), mentre dati non a favore sono quelli di King-Drew, ESMON e DIGEM (36,54,46).

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

Nuovi dati ottenuti da studi randomizzati hanno dimostrato che l'autocontrollo nei diabetici tipo 2 non in trattamento con insulina è efficace quando strutturato e frutto di uno specifico percorso educativo. Lo studio di Bonomo (56) ha dimostrato come il monitoraggio strutturato della glicemia anche in diabetici tipo 2 non insulino-trattati si associa a un miglioramento del controllo glicemico, solo quando il paziente mostra una adeguata compliance. Tali dati sono stati recentemente confermati dallo studio STeP (Structured Testing Program) (57). L'importanza dell'educazione,

svolta principalmente dalla figura dell'infermiere, è stata dimostrata anche dallo studio ROSES, (58), che ha evidenziato che la strategia educazionale, a opera del team diabetologico, associata a un incremento della frequenza del monitoraggio, porta a un miglioramento del compenso metabolico e a modifiche dello stile di vita. Nel luglio del 2011 è stato concluso anche lo studio PRISMA, uno studio italiano condotto su 1024 soggetti diabetici tipo 2 non in terapia insulinica. I soggetti, reclutati in 39 centri diabetologici nazionali, dopo aver partecipato a un programma educativo sono stati randomizzati all'intervento con monitoraggio intensivo strutturato con 4 misurazioni/die per 3 gg/settimana (ISM) o al gruppo di controllo attivo (AC) con 24 misurazioni strutturate e ulteriori 26 misurazioni discrezionali in un anno. Al termine dello studio si è osservata una riduzione dell'HbA_{1c} significativamente maggiore nel gruppo ISM rispetto al gruppo AC (59,60). Infine, l'ultima metanalisi pubblicata dalla Cochrane (61) evidenzia che l'automonitoraggio glicemico nei soggetti non insulino-trattati di nuova diagnosi, al follow-up a 1 anno, si traduce in una riduzione significativa dei livelli di HbA_{1c} rispetto al gruppo di controllo. Tale dato suggerisce quindi che l'intervento educativo iniziato precocemente, entro il primo anno dalla diagnosi, permette di ottenere un migliore effetto a lungo termine (62).

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

Il team diabetologico che ha in carico il paziente in relazione allo strumento dell'autocontrollo, deve operare la scelta più appropriata rispettando le esigenze, le caratteristiche e le capacità manuali e intellettive del singolo paziente. A tale proposito preme sottolineare che nelle raccomandazioni a cura di un gruppo di lavoro intersocietario AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel recentemente pubblicate (63) sono stati definiti i requisiti qualitativi minimi e quelli desiderabili relativamente alle prestazioni analitiche, quale guida a una scelta accurata del dispositivo da adottare. Le raccomandazioni esplicitate nel documento sono allineate a quelle proposte dallo standard ISO 15197 (2003) (43). Recentemente sono state pubblicate (44) le nuove norme ISO che prevedono requisiti più stringenti per la valutazione della performance dei dispositivi in termini di accuratezza e precisione (ISO/FDIS 15197). E' interessante notare come oltre ad avere definito criteri più restrittivi di accuratezza sono stati introdotti anche criteri di valutazione di accuratezza per l'utente, e di valutazione delle interferenza e dell'ematocrito. L'applicazione di tali norme ISO prevede un periodo di transizione di 3 anni durante i quali le aziende produttrici dei glucometri dovranno produrre strisce che rispettino tali norme, e gli specialisti diabetologi dovranno sostituire gli strumenti non adeguati alle nuove norme.

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

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

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

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

Classe	Periodicità SMBG
1. Paziente in trattamento insulinico intensivo (basal-bolus o con microinfusore)	• Pazienti in terapia insulinica basal-bolus (suggerite/raccomandate 150 misurazioni/mese). • Pazienti in terapia con microinfusore, pazienti con diabete pregestazionale in gravidanza e soggetti con età inferiore a 18 anni (suggerite/raccomandate 250 misurazioni/mese). • Bambini con età inferiore a 6 anni (suggerite/raccomandate 300 misurazioni/mese). • Pazienti che iniziano il trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 200 misurazioni/mese per il primo trimestre). • Pazienti con diabete tipo 2 in terapia insulinica basal-bolus, in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 125 misurazioni/mese). • E' consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
2. Paziente in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato con farmaci non insulinici orali o iniettivi	• Pazienti in trattamento combinato con sola insulina basale (1 iniezione die) (suggerite/raccomandate 40-50 misurazioni/mese). • Pazienti in terapia insulinica basale o combinata che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e soggetti che svolgono professioni che espongono a un rischio di conseguenze gravi in caso di ipoglicemia (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/mese). • Pazienti che iniziano la terapia insulinica (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/mese per il primo trimestre) • Pazienti in trattamento con insulina 2 volte al giorno (suggerite/raccomandate 80-100 misurazioni/mese) • Pazienti in trattamento con insulina 3 volte al giorno (suggerite/raccomandate 100-150 misurazioni/mese) • E' consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
3. Paziente in trattamento con ipoglicemizzanti orali secretagoghi che possono causare ipoglicemia	• Pazienti in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 15-20 misurazioni/mese) . • Pazienti che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e soggetti che svolgono professioni che espongono a un rischio di conseguenze gravi in caso di ipoglicemia (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) (suggerite/raccomandate 30-40 misurazioni/mese). • Pazienti alla diagnosi e periodicamente, soprattutto quando viene modificata la terapia, in condizioni cliniche particolari (suggerite/raccomandate 75-100 misurazioni/mese per un periodo limitato 3-6 mesi). • E' consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
4. Paziente in	• Fase iniziale del trattamento e periodi di compenso

trattamento dietetico e/o con farmaci che non causano ipoglicemia	precario (suggerite/raccomandate 10-15 misurazioni/mese). • Fasi di buon compenso (suggerite/raccomandate 3-5 misurazioni/mese) • E' consigliato un numero illimitato di misurazioni in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
5. Paziente con diabete gestazionale	• Pazienti in trattamento dietetico (suggerite/raccomandate 75 misurazioni/mese) • Pazienti in trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 100-250 misurazioni/mese in relazione alla situazione clinica)

Raccomandazioni sulle verifiche

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

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

c. MONITORAGGIO GLICEMICO CONTINUO

RACCOMANDAZIONI

Il monitoraggio glicemico continuo (CGM) in associazione alla terapia insulinica intensiva, in pazienti con diabete tipo 1 selezionati e di età superiore ai 25 anni è uno strumento utile per ridurre l'HbA_{1c}.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA_{1c} in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione C)

Il CGM può contribuire a svelare e quindi ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di soggetti proni all'ipoglicemica o con sindrome da ipoglicemia inavvertita.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E)

COMMENTO

In alcuni recenti trial clinici, il monitoraggio continuo del glucosio interstiziale (CGM) si è dimostrato utile nel ridurre i livelli di HbA_{1c}, quando applicato in modalità continuativa a pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva (65-68). Questo vantaggio non è stato confermato in tutte le classi di età, ma solo negli adulti di età superiore ai 25 anni (65). In tutti gli studi il vantaggio derivante dall'uso del CGM correla con il grado di aderenza all'uso continuativo (65-67), in

particolare la maggior riduzione dell'emoglobina glicata a 6 mesi correla con l'uso più frequente del CGM in tutte le classi di età e in particolare anche nell'età pediatrica (69). In pazienti in buon controllo glicemico (HbA_{1c} <7) e con buona aderenza all'uso continuativo si aveva una piccola riduzione dell'emoglobina glicata (0,3%) unita a una riduzione della durata delle ipoglicemie in tutte le classi di età (70).

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

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

d. FLASH GLUCOSE MONITORING e AMBULATORY GLUCOSE PROFILE (AGP)

Dagli ultimi mesi del 2014 è stata commercializzata una nuova opzione per il monitoraggio del glucosio definita *Flash Glucose Monitoring (FGM).* Inizialmente il sistema era stato approvato solo per la maggiore età, ma più recentemente è stato autorizzato anche per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti con diabete di età compresa tra i 4 e i 17 anni. Il sistema comprende un sensore che può essere utilizzato per un massimo di 14 giorni in grado di misurare continuamente i livelli di glucosio a intervalli di 1 minuto, memorizzando i dati delle ultime 8 ore. Operando una scansione rapida del sensore, il paziente può visualizzare su un lettore l'attuale livello di glicemia, ed un grafico che mostra il trend del glucosio (se in aumento o in diminuzione) nelle ultime 8 ore, consentendo quindi una nuova modalità di visualizzazione dei dati di Ambulatory Glucose Profile (Ambulatory Glucose Profile).
Rispetto ai sistemi CGM classici, il FGM non richiede calibrazioni ma non dispone di allarmi in presenza di ipoglicemia [82]. Le prestazioni e la facilità d'uso del sistema di FGM sono state valutate in pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2: uno studio condotto su settantadue soggetti affetti da DMT1 o da DMT2 ha dimostrato la precisione del sensore, rimanendo stabile oltre 14 giorni e non venendo influenzata da indice di massa corporea, età e altre caratteristiche dei pazienti [83].
Il sistema "flash monitoring" è stato progettato per sostituire SMBG, fatta eccezione nei seguenti casi:

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

Il profilo di glicemia ambulatoriale (AGP) è una metodologia per l'interpretazione dei profili glicemici quotidiani dei pazienti creata nel 1987 da Mazze et al. [84], e ulteriormente sviluppata dal Diabetes Center (IDC) [85-87]. Il programma di analisi dei dati AGP è stato progettato per presentare una "giornata tipo", in cui tutti i dati di glicemia registrati più di 14 giorni sono tracciati nel tempo, permettendo ai pazienti e ai medici di identificare i pattern sottostanti. Inoltre, il software fornisce informazioni su una serie di altre variabili, tra cui HbA1c stimata, singoli profili glicemici giornalieri, e un sistema di colore "allerta" per indicare la probabilità di glucosio basso oppure eccesso di variabilità. Recentemente, sono state sviluppate raccomandazioni di consenso europee per fornire ai medici un approccio step-by-step nell' intraprendere l'analisi di un rapporto AGP nella pratica clinica. Sulla base della loro esperienza clinica, gli esperti hanno sviluppato un approccio sequenziale nella valutazione dei dati AGP durante la consultazione clinica. L'algoritmo proposto comprende come primo passo l'analisi della routine tipica quotidiana del paziente e la qualità dei dati forniti, seguito dalla identificazione dei profili prevalenti, dalla revisione del profilo AGP per ogni parte della giornata e dalla valutazione della variabilità intragiornaliera.
Inizialmente progettato per l'analisi statistica e la rappresentazione dei dati dell'SMBG o CGM, nel 2013 l'analisi AGP è stata applicata anche al FGM. Tuttavia, non sono attualmente disponibili linee guida per orientare il clinico nell'uso e nella interpretazione dei dati ottenuti dall'analisi AGP in associazione con un sistema di FGM.
Nella pratica clinica i riscontri riguardo l'esperienza con il FGM sono positivi. Tuttavia, a fronte di molte pubblicazioni ed i risultati di un serie di meta-analisi a favore di un beneficio clinico del CGM.(88-89), i risultati di studi scientifici derivanti dall'uso di FGM sono ancora limitati e non sono ancora stati pubblicati dati da studi testa a testa contro un sistema CGM .
Due ampi studi clinici randomizzati sono stati condotti con FGM (IMPACT nel DMT1 e REPLACE sul DMT2), con lo scopo di confrontare questa modalità di monitoraggio glicemico sull'incidenza dell'ipoglicemia e sul livello di controllo glicemico (HbA1c) confronto con il SMBG convenzionale. Lo studio REPLACE ha da poco riportato dati favorevoli nel diabete tipo 2 [90].
Il sistema FGM è in grado di fornire una grande quantità di informazioni, è molto gradito ai pazienti e potenzialmente è in grado di ottimizzare l'impiego delle risorse per il monitoraggio; il suo uso richiede però l'addestramento del paziente e la necessità di metodi di analisi e reporting dei dati standardizzati e facilmente comprensibili.

Bibliografia

1. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al., for the A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008;31:1-6
2. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia. Biochimica clinica 2009;33:258-261
3. Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for "HbA1c". Clin Chem Lab Med 2007;45:1081-1082
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2014. Diabetes Care 2014;37(Suppl 1):S21-23
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986
6. White NH, Cleary PA, Dahms W, et al. Beneficial effects of intensive therapy of Diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). J Pediatr 2001;139:804-812
7. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. Diabetes Care 2003;26:1079
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive Diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr 1994;125:177-188
9. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes control and complications trial. Diabetes 1995;44:968-983
10. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1996;45:1289-1298
11. Coster S, Gulliford M, Seed P, et al. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. Health Technol Assess 2000;4:i-93
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes Diabetes Care 2007;30 (suppl 1):S4-S41
13. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2011) Guideline for management of postmeal glucose in Diabetes. Accessibile al: **www.idf.org/2011-guideline-management-postmeal-glucose-Diabetes**

14. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, et al. (2011) Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. Diabetes Care 2011;34:2237-2243
15. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, et al. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. Diabetes Metab Res Rev 2010;26:239-244
16. Del Prato S, LaSalle J, Matthaei S, et al.; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Int J Clin Pract 2010;64:295-304
17. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, et al. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1566-1574
18. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al.; Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. Diabetes Technol Ther 2012;14:373-78
19. Diabetes treatment algorithm from the Diabetes Current Care Guideline. Working group set up by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Society of Internal Medicine. Accessibile al: **www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen_Diabetes_en.html**
20. Karter A, Ackerson L, Darbinian J, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. Am J Med 2001;111:1-9
21. Karter A, Parker M, Moffet H, et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. Diabetes Care 2006;29:1757-1763
22. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care 2001;24:561-587
23. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. Diabetes Care 2001;24:1870-1877
24. Faas A, Schellevis F, Van Eijk J. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects. A criteria-based literature review. Diabetes Care 1997;20:1482-1486
25. Norris S, Lau J, Smith S, Schmid C, et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. Diabetes Care 2002;25:1159-71
26. Polonsky W, Earles J, Smith S, et al. Integrating medical management with Diabetes self-management training: a randomized control trial of the Diabetes Outpatient Intensive Treatment program. Diabetes Care 2003;26:3048-53
27. Mann N, Noronha J, Johnston D. A prospective study to evaluate the benefits of long-term self-monitoring of blood glucose in diabetic children. Diabetes Care 1984;7:322-326
28. Gordon D, Semple C, Paterson K. Do different frequencies of self-monitoring of blood glucose influence control in type 1 diabetic patients? Diabet Med 1991;8:679-682
29. Miller PF, Stratton C, Tripp JH. Blood testing compared with urine testing in the long term control of Diabetes. Arch Dis Child 1983;58:294-297
30. Worth R, Home PD, Johnston DG, et al. Intensive attention improves glycaemic control in insulin-dependent Diabetes without further advantage from home blood glucose monitoring: results of a controlled trial. Br Med J 1982;285:1233-1240
31. Daneman D, Siminerio L, Transue D, et al. The role of self-monitoring of blood glucose in the routine management of children with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 1985;8:1-4
32. Carney RM, Schechter K, Homa M, et al. The effects of blood glucose testing versus urine sugar testing on the metabolic control of insulin-dependent diabetic children. Diabetes Care 1983;6:378-380
33. Starostina EG, Antsiferov M, Galstyan GR, et al. Effectiveness and cost-benefit analysis of intensive treatment and teaching programmes for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Moscow-blood glucose versus urine glucose self-monitoring. Diabetologia 1994;37:170-176
34. Terent A, Hagfall O, Cederholm U. The effect of education and self-monitoring of blood glucose on glycosylated hemoglobin in type I Diabetes A controlled 18-month trial in a representative population. Acta Med Scand 1985;217:47-53
35. American Diabetes Association: Standards of medical care in Diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2011;34(Suppl 1):S11-S61
36. White RD. The treat-to-target A1C approach to control type 2 diabetes and prevent complications. Adv Ther 2007;24:545-59
37. Davidson M, Castellanos M, Kain D, et al. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. Am J Med 2005;118:422-5
38. Davis W, Bruce D, Davis T. Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. Diabetes Care 2006;29:1764-1770
39. Davis W, Bruce D, Davis T. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. Diabetologia 2007;50:510-515
40. Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated Diabetes: open parallel group randomised trial. BMJ 2007;335:132
41. Sacks D, Bruns D, Goldstein D, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2002;48:436-72
42 Welschen L, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. Diabetes Care 2005;28:1510-7
43. Holmes V, Griffiths P. Self monitoring of glucose levels for people with type 2 diabetes. Br J Community Nurs 2002;7:41 46
44. International Diabetes Federation. IDF Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. October 2008. Accessibile al: **http://www.idf.org/guidelines/self-monitoring**
45. O'Kane MJ, Pickup J. Self-monitoring of blood glucose in Diabetes: is it worth it? Ann Clin Biochem 2009;46:273-82

46. Simon J, Gray A, Clarke P, et al. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. BMJ 2008;336:1177-1180
47. Clar C, Barnard K, Cummins E, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010;14:1-140
48. Martin S, Schneider B, Heinemann L, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. Diabetologia 2006;49:271-8
49. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al. Self-monitoring of blood glucose in noninsulin-treated diabetic patients: a longitudinal evaluation of its impact on metabolic control. Diabet Med 2005;22:900-6
50. Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. Diabetologia 2007;50:510-5
51. Guerci B, Drouin P, Grange V, et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. Diabetes Metab 2003;29:587-94
52. Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). Diabetes Obes Metab 2008;10:1239-47
53. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on Diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2002;25:1928-32
54. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, et al. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. BMJ 2008;336:1174-7
55. Klonoff DC, Blonde L, Cembrowski G, Chacra AR, et al. Consensus Report: The current role of self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes. J Diabetes Sci Technol 2011;5:1529-1548
56. Bonomo K, De Salve A, Fiora E, et al. Evaluation of a simple policy for pre- and postprandial blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes not on insulin. Diabetes Res Clin Pract 2010;87:246-251
57. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, non insulin treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. Diabetes Care 2011;34:262-7
58. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, et al. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. Diabet Med 2011;28:789-796
59. Scavini M, Bosi E, Cerriello A. et al. Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in non-insulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention. Acta Diabetol 2013;50:663-72
60. Giorgino F. L'automonitoraggio glicemico nel diabete tipo 2 non trattato con insulina: il contributo dello studio PRISMA. G It Diabetol Metab 2012;32:53-5
61. Malandas UL, Welschen LMC, Riphagen II, et al. Self monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. Cochrane Database Syst Rev 2012 Jan 18;1:CD005060
62. Hemmingsen B, Lund S, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ 24 November 2011
63. AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel: Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico, 2012. Accessibile al: **www.siditalia.it/pubblicazioni/raccomandazioni.html**
64. Indagine Conoscitiva del Senato sulla patologia diabetica in rapporto al Servizio Sanitario Nazionale ed alle connessioni con le malattie non trasmissibili. Seduta n. 369 del 4/10/2012. Accessibile al: **http://www.senato.it/service/PDF/PDFServer/BGT/680165.pdf**
65. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 2008;1359:1464-1476
66. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. Diabetes Technol Ther 2008;10:377-378
67. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2006;29:2730-2732
68. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1378-1383
69. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1947-53
70. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1378-83
71. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al.; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2010;363:311-32
72. Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. Pediatr Diabetes 2012;13:6-11
73. Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor. A randomized controlled trial. Diabetes Care 2006;29:44-50
74. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al., for the ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N Engl J Med 2013;369:224-32
75. Buse JB, Kudva YC, Battelino T, et al. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. Diabetes Technol Ther 2012;14:644-7
76. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled type 1 diabetes; a randomized controlled trial. Diabet Med 2011;28:1158-116

77. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157:336-347
78. Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. Curr Diab Rep 2001;1:82-85
79. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with Diabetes: randomised clinical trial. BMJ 2008;337:a1680
80. Cordua S, Secher AL, Ringholm L, et al. Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with type 1 diabetes-observations from a randomized controlled trial. Diabet Med 2013;30:1374-81
81. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with Diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2013;36;1877-83
82. Heinemann L, Freckmann G. CGM Versus FGM; or, Continuous Glucose Monitoring Is Not Flash Glucose Monitoring. J Diabetes Sci Technol 2015; 9: 947-950.
83. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP et al. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther 2015; 17: 787-794.
84. Mazze RS, Lucido D, Langer O et al. Ambulatory glucose profile: representation of verified self-monitored blood glucose data. Diabetes Care 1987; 10: 111-117.
85. Mazze RS, Strock E, Wesley D et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. Diabetes Technol Ther 2008; 10: 149-159.
86. Matthaei S, Dealaiz RA, Bosi E et al. Consensus recommendations for the use of Ambulatory Glucose Profile in clinical practice. Br J Diabetes Vasc Dis 2014; 14: 153-157.
87. Matthaei S. Assessing the value of ambulatory glucose profile (AGP) in clinical practice. Br J Diabetes Vasc Dis 2014; 4: 148-152.
88. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011; 343:d3805.
89. Heinemann L, DeVries JH. Evidence for continuous glucose monitoring: sufficient for reimbursement? *Diabet Med*. 2014;31:122-125.
90. REPLACE Study (in press)

2. OBIETTIVI GLICEMICI

RACCOMANDAZIONI

In tutte le persone con diabete le glicemie e la HbA1c vanno mantenute entro i livelli appropriati per la specifica condizione clinica al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il trattamento dell'iperglicemia deve essere tempestivamente aggiornato quando il controllo è perduto e l'obiettivo di HbA_{1c} dovrebbe essere collocato sotto 53 mmol/mol (7,0%) (**Tabella 9**), valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Un obiettivo di HbA_{1c} pari o inferiore a 53 mmol/mol (7,0%) è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete anche per prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Obiettivi glicemici più stringenti (HbA_{1c} ≤48 mmol/mol [≤6,5%]) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata (<10 anni), senza precedenti di malattie cardiovascolari, abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbilità che li rendano particolarmente fragili.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)

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

Nei pazienti in terapia intensiva si consiglia l'utilizzo di algoritmi di autogestione della terapia insulinica in quanto facilitano il raggiungimento degli obiettivi glicemici.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Il rischio di ipoglicemie deve essere considerato nella valutazione del target glicemico ottimale per il paziente.
(Livelo della prova III, Forza della raccomandazione B)

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

HbA_{1c} <53 mmol/mol (<7,0%)* (≤48 mmol/mol [≤6,5%] in singoli pazienti)
Glicemia a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl
Glicemia post-prandiale[§] <160 mg/dl[§]

* Facendo riferimento ai valori di 20-42 mmol/mol (4,0-6,0%) della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT.
[§] La misurazione della glicemia post-prandiale deve essere effettuata tra 1 e 2 ore dopo l'inizio del pasto (IDF 2011).

COMMENTO

Il controllo glicemico è di fondamentale importanza nella gestione del diabete mellito. Studi clinici randomizzati controllati come il DCCT (1), condotto in soggetti con diabete tipo 1, e gli studi Kumamoto (2) e UKPDS (3,4), condotti in soggetti con diabete tipo 2, hanno dimostrato come il

miglioramento del compenso glicemico (valori medi di HbA_{1c} pari o leggermente superiori a 53 mmol/mol (7,0%), sia associato alla riduzione dell'incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Studi successivi, che avevano però come obiettivo di intervento principale alcuni outcome cardiovascolari, hanno confermato questa evidenza, seppur in misura molto minore, in pazienti con diabete tipo 2 di lunga durata (14-16). Il follow-up a lungo termine di questi pazienti ha confermato il beneficio del pregresso buon controllo glicemico sulle complicanze microvascolari, sia nei diabetici tipo 1 (5) sia in quelli tipo 2 (6).

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

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

Nello studio DCCT, è stata osservata una tendenza verso la riduzione degli eventi cardiovascolari nel gruppo in trattamento intensivo rispetto al gruppo in trattamento standard (41% riduzione del rischio, IC 95% 10-68%) (1). Tuttavia, lo studio DCCT-EDIC ha dimostrato che gli effetti protettivi del trattamento intensivo sul rischio di malattia cardiovascolare nei diabetici tipo 1 diventano significativi a 11 anni di distanza dal termine del trial (11). Infatti, i soggetti randomizzati al trattamento intensivo mostravano una riduzione del 42% degli eventi cardiovascolari (IC 95% 9-63%; p = 0,02) e una riduzione del 57% del rischio di infarto del miocardio non fatale, ictus o morte cardiovascolare (IC 95% 12-79%; p = 0,02) (11). Tale beneficio è stato recentemente confermato, in questa stessa corte di pazienti, anche a distanza di diverse decadi (12).

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

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

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

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

Lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) condotto su 10.251 pazienti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare, in quanto già colpiti in passato da un evento cardiovascolare o perché portatori di almeno altri due fattori di rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo), ha valutato gli effetti di un trattamento ipoglicemizzante intensivo (obiettivo HbA_{1c} <42 mmol/mol [<6,0%]) rispetto a un trattamento convenzionale meno intensivo (obiettivo HbA_{1c} compreso tra 53 e 63 mmol/mol [7,0 e 7,9%]) sulla mortalità e la morbilità cardiovascolare (15). Dopo un periodo medio di osservazione di 3,5 anni, i livelli di HbA_{1c} si sono attestati sui valori di 46 mmol/mol (6,4%) e 58 mmol/mol (7,5%), nel gruppo in trattamento intensivo e convenzionale, rispettivamente, mentre solo pochi soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto il valore target prefissato (HbA_{1c} <42 mmol/mol [<6,0%]). Il protocollo dello studio non aveva previsto alcuno schema di terapia precostituito lasciando ai singoli centri partecipanti la scelta del regime terapeutico da adottare, consistente nelle più varie combinazioni di ipoglicemizzanti orali e di insulina, e con la sola indicazione di raggiungere gli obiettivi glicemici stabiliti in breve tempo. Gli altri fattori di rischio erano trattati aggressivamente in entrambi i gruppi. Nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione non significativa pari al 10% dell'endpoint composito primario rispetto al gruppo sottoposto a un trattamento meno intensivo (HR 0,90; IC 95% 0,78-1,04; p = 0,16), mentre si è riscontrata una riduzione dell'infarto miocardico non fatale (HR 0,76; IC 95% 0,62-0,93; p = 0,004). E' stato, peraltro, osservato un aumento sia della mortalità globale (HR 1,22; IC 95% 1,01-1,46; p = 0,04) sia della mortalità cardiovascolare (HR 1,35; IC 95% 1,04-1,76; p = 0,02). Nel gruppo trattato in modo intensivo vi è stato un maggiore uso di insulina in combinazione con vari ipoglicemizzanti orali, un maggiore incremento di ponderale e una maggiore frequenza di episodi di ipoglicemia grave rispetto al gruppo in trattamento standard. Tuttavia, ad analisi statistiche *post hoc* queste differenze non giustificavano l'eccesso di mortalità osservato nel braccio intensivo (15). Ulteriori analisi epidemiologiche hanno dimostrato che non vi era aumento di mortalità nei pazienti randomizzati nel braccio intensivo, che raggiungevano livelli di HbA_{1c} <53 mmol/mol (<7,0%), così come nei pazienti in cui il compenso glicemico migliorava rapidamente subito dopo l'arruolamento nello studio; peraltro, la più alta incidenza di mortalità nel braccio intensivo si è registrata nei pazienti con livelli di HbA_{1c} elevati (16). Ciò ha rimesso in discussione l'iniziale correlazione ipotizzata tra eventi ipoglicemici gravi e aumentata mortalità cardiovascolare, in questi pazienti. Alcune subanalisi dello studio mostravano che il trattamento intensivo era vantaggioso sia per i soggetti con iniziale HbA_{1c} ≤64 mmol/mol (≤8,0%), sia per coloro privi di storia clinica di malattie cardiovascolari.

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

cardiovascolare (RRR = 12%; IC 95% tra -4 e 26%). Subanalisi dello studio mostravano che il trattamento intensivo era vantaggioso per i soggetti con età <65 anni e con anamnesi negativa per malattie cardiovascolari.

Lo studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) condotto in 1791 soggetti con diabete tipo 2 in cattivo controllo metabolico [mediana di HbA_{1c} all'inizio dello studio = 79 mmol/mol (9,4%)] ha valutato gli effetti su una combinazione di eventi macrovascolari del trattamento intensivo (obiettivo HbA_{1c} <42 mmol/mol [<6,0%]) rispetto a un trattamento standard con l'intento di mantenere comunque una differenza dei livelli di HbA_{1c} di almeno 16 mmol/mol (1,5%) tra i due gruppi. L'endpoint composito primario includeva una serie di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, mortalità cardiovascolare, interventi di rivascolarizzazione per patologie coronariche, cerebrovascolari o vascolari periferiche, insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca, amputazione per gangrena ischemica) (18). Dopo un periodo di osservazione di 6 anni, i soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto un valore medio di HbA_{1c} pari a 52 mmol/mol (6,9%) contro un valore di 68 mmol/mol (8,4%) dei soggetti in terapia standard. Nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione non significativa dell'endpoint primario (HR 0,88; IC 95% 0,74-1,05; p = 0,14). Una subanalisi della incidenza di morte cardiovascolare ha mostrato inoltre una tendenza, peraltro non significativa, a un eccesso di mortalità nel gruppo in terapia intensiva (HR 1,32; IC 95% 0,81-2,14; p = 0,26). Il trattamento intensivo non determinava una riduzione degli eventi microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Analisi *post hoc* in vari sottogruppi hanno evidenziato che soggetti con durata del diabete inferiore a 12 anni mostravano benefici dal trattamento intensivo mentre quelli con più lunga durata di malattia non avevano beneficio dal trattamento intensivo. Altre subanalisi suggerivano che un episodio di grave ipoglicemia nei 90 giorni precedenti l'evento fosse un forte predittore di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Una estensione dello studio ha documentato benefici cardiovascolari dalla terapia più intensiva [18bis].

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

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

diabetici a più elevato rischio di ipoglicemia grave, la cui frequenza è aumentata dal trattamento insulinico intensivo. Ipoglicemie gravi e frequenti sono un'indicazione a modificare i regimi di trattamento, innalzando gli obiettivi glicemici.
L'aumentata mortalità osservata nello studio ACCORD suggerisce che il trattamento intensivo possa essere dannoso in alcuni soggetti con diabete in particolare nei soggetti anziani e fragili, con lunga durata della malattia, storia clinica di gravi ipoglicemie e anamnesi positiva per malattie cardiovascolari. In questi casi, obiettivi di trattamento meno stringenti potrebbero essere più appropriati. Le linee-guida europee indicano per i diabetici tipo 2 anziani e fragili non autonomi, con patologia multisistemica, residenti in case di riposo, affetti da demenza un obiettivo di HbA_{1c} compreso tra 58 e 69 mmol/mol (tra 7,5 e 8,5%). Parimenti, non è definito il livello ottimale di compenso glicemico nei bambini di età <13 anni. Da notare che gli studi in questione si sono basati sull'uso di sulfoniluree e su un uso notevole di insulina, cioè farmaci che possono causare ipoglicemia e incremento ponderale. In tali studi non sono stati testati regimi di terapia intensiva basata sull'uso dei nuovi farmaci che non causano ipoglicemie o incremento ponderale.

In alcuni studi epidemiologici un'elevata glicemia dopo carico (OGTT a 2 ore) è stata associata ad aumentato rischio cardiovascolare indipendentemente dalla glicemia basale (19-24). Tali studi condotti su popolazioni non diabetiche sono basati sul presupposto che la glicemia dopo carico orale di glucosio è un indice di controllo metabolico paragonabile alla glicemia dopo un pasto. Una glicemia postprandiale >140 mg/dl è inusuale in soggetti non diabetici, anche se abbondanti pasti serali possono essere seguiti da valori glicemici fino a 180 mg/dl. Esistono pochissimi studi che hanno analizzato la relazione tra glicemia dopo un pasto ed eventi cardiovascolari. Nel DIS (Diabetes Intervention Study) e nel San Luigi Gonzaga Diabetes Study, condotto su diabetici tipo 2, la glicemia postprandiale era un predittore di eventi cardiovascolari migliore e indipendente rispetto ai livelli di glicemia a digiuno e di HbA_{1c}. Gli studi d'intervento con l'utilizzo dell'acarbosio, un inibitore dell'alfa-glucosidasi, hanno mostrato una riduzione del 35% il rischio di eventi cardiovascolari (HR = 0,65 IC 95% 0,48-0,88; p = 0,0061) rispetto al placebo (27). E' evidente che l'iperglicemia postprandiale al pari della glicemia a digiuno e preprandiale contribuisce a determinare i livelli di HbA_{1c} in particolare quando di quest'ultimi si avvicinano al valore di 53 mmol/mol (7,0%). Infatti, è stato dimostrato che nei soggetti con livelli di HbA_{1c} <56 mmol/mol (<7,3%), il contributo del glucosio plasmatico postprandiale al valore di HbA_{1c} è ≈70%, mentre il contributo postprandiale risulta ≈40% con livelli di HbA_{1c} >78 mmol/mol (>9,3%) (28). Peraltro, in un recente trial randomizzato, pazienti diabetici tipo 2 con patologia cardiovascolare nota e trattati con un regime insulinico volto a ridurre la glicemia postprandiale, non presentavano nessun beneficio, in termini di outcome cardiovascolare, rispetto a pazienti in cui il trattamento insulinico mirava a correggere soprattutto la glicemia a digiuno e preprandiale (29). Va inoltre sottolineato che non è definitivamente chiarito l'obiettivo glicemico postprandiale ottimale i fini della prevenzione delle complicanze e si sia più importante il valore assoluto di glicemia post-prandiale oppure l'entità del rialzo glicmico post-prandiale (picco) L'IDF ha recentemente sottolineato come il target postprandiale debba essere raggiunto in sicurezza, riducendo quindi al minimo il rischio di ipoglicemia. Sulla base di queste evidenze è ragionevole raccomandare che nei soggetti diabetici con valori ottimali di glicemia preprandiale, ma non di HbA_{1c}, il monitoraggio della glicemia postprandiale (1-2 ore dopo l'inizio del pasto) e il trattamento mirante a raggiungere valori di glicemia postprandiale compresi tra 140 e 160 mg/dl possano contribuire a ridurre l'HbA_{1c}. Anche l'aumentata variabilità della glicemia a digiuno a lungo termine aumenta la mortalità generale e, in particolare, la mortalità cardiovascolare nei diabetici tipo 2, come documentato nell'ambito del Verona Diabetes Study (30,31).

Le linee-guida statunitensi stilate dal Department of Veterans Affairs (VA) e dal Department of Defense (DoD) sono basate sulle migliori informazioni disponibili al momento della pubblicazione. Il gruppo di lavoro per il management del paziente diabetico, raccomanda nella valutazione degli obiettivi glicemici un approccio individualizzato sulla base del rischio assoluto del paziente di sviluppare complicanze microvascolari, considerando le comorbilità, l'aspettativa di vita, la presenza o assenza di complicanze microvascolari preesistenti, le eventuali interazioni farmaco-farmaco, l'esposizione di farmaci con limitata esperienza post-marketing, il rischio di ipoglicemia e

la capacità di percepirla e gestirla e la preferenza del paziente (32). Tale stratificazione di rischio per la determinazione dei target di HbA_{1c} è esemplificata nella **Tabella 10**.

Il raggiungimento degli obiettivi glicemici è dipendente non solo dal paziente, ma anche dalle convinzioni del medico, come evidenziato dallo studio QuED (33). Lo studio – condotto su un campione di 342 medici distribuiti su tutto il territorio nazionale – ha indicato come esista una netta correlazione tra livello di HbA_{1c} considerato come obiettivo terapeutico e il livello raggiunto dai propri pazienti. Il dato sottolinea quanto importante sia la consapevolezza del medico sulla importanza di raggiungere valori glicemici tendenti alla normalità per ottenere un'adeguata prevenzione primaria e secondaria delle complicanze micro- e macroangiopatiche. In Italia, i dati degli *Annali* AMD 2008, mostrano che il 29,8% dei soggetti con diabete tipo 1 e il 48,2% dei diabetici tipo 2 ha valori di HbA_{1c} <53 mmol/mol (<7,0%) mentre il 17% dei soggetti con diabete tipo 1 e il 32% di quelli con diabete tipo 2 presentano livelli di HbA_{1c} <48 mmol/mol (<6,5%) (34). Il Casale Monferrato Study ha tuttavia mostrato come il compenso medio sia decisamente migliorato nel tempo: mentre nel 1991 solo il 36,8% dei diabetici presentava valori di HbA_{1c} <53 mmol/mol (<7%), nel 2000 la proporzione era salita al 54,6% (35).

Bibliografia

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulindependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28:103-117
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-865
5. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000;342:381-389
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA:10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-412
8. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004;141:421-431
9. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2006;152:27-38
10. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, et al. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 1999;22(Suppl 2):B35-B39
11. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643-2653
12. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983-2005). Arch Intern Med 2009;169:1307-1316
13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-393
14. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:580-591
14bis) Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al.;Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. Diabetes Care 2010;33:983-990
15. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559
16. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. Diabetes Care 2010;33:983-990

17. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572
18. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360 (10.1056/NEJMoa0808431)
18bis. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015 372: 2197-206.
19. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care 2003;26:688-696
20. DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999;354:617-621
21. Nakagami T; DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. Diabetologia 2004;47:385-394
22. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 1998;21:1236-1239
23. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, et al. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. Diabetes Care 2005;28:2626-2632
24. Levitan EB, Song Y, Ford ES, et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. Arch Intern Med 2004;164:2147-2155
25. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. Diabetologia 1996;39:1577-1583
26. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:813-819
27. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004;25:10-16
28. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). Diabetes Care 2003;6:881-885
29. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. Diabetes Care 2009;32:381-386
30. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. Diabetologia 1995;38:672-679
31. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. Circulation 1997;96:1750-1754
32. Department of Veteran Affairs, Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus. Washington (DC): Department of Veteran Affairs, Department of Defense;2010
33. Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, et al.; QuED Study Group - Quality of care and outcomes in type 2 diabetes. The relationship between physicians' self-reported target fasting blood glucose levels and metabolic control in type 2 diabetes: The QuED Study Group - Quality of care and outcomes in type 2 diabetes. Diabetes Care 2001;24:423-429
34. Cimino A, de Bigontina G, Fava D, et al. Annali AMD 2008. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Accessibile al: **www.infodiabetes.it/annali/pdf/2008_annali_AMD_ita.pdf** (visitato il 07/12/2009)
35. Bruno G, Merletti F, Bargero G, et al. Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: the Casale Monferrato Surveys, 1988 and 2000. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:39-45

C. EDUCAZIONE TERAPEUTICA

RACCOMANDAZIONI

Le persone affette da diabete devono ricevere un'educazione all'autogestione del diabete al momento della diagnosi, mantenuta in seguito per ottenere il maggior beneficio.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'educazione è più efficace se pianificata e organizzata per piccoli gruppi di pazienti.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'educazione all'autogestione del diabete va garantita, all'interno del team, da parte delle diverse figure professionali (medico, infermiere, dietista, educatore socio-sanitario) specificamente qualificate sulla base di una formazione professionale continua all'attività educativa.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

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

L'educazione all'autogestione del diabete va rivolta anche ai problemi psico-sociali, poiché il benessere emotivo è fortemente associato con gli esiti positivi per il diabete.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

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

COMMENTO

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

La Task Force ADA-AADE (American Association of Diabetes Educators), nell'ultima revisione dei National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support, enfatizza il ruolo della persona con diabete come risorsa ineludibile per ottenere il miglior risultato possibile, afferma che deve essere coinvolta nel processo di cura, confermando quanto già detto dall'IDF, *che il 95% della cura è a carico del paziente e della sua famiglia,* definisce l'educatore come un facilitatore che deve rendere il lavoro del paziente più semplice (2-5).

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

Le revisioni sistematiche sulla terapia educativa nel diabete rilevano l'eterogeneità nei metodi e nella modalità di riportare i risultati degli studi citati come aspetti critici per la valutazione degli studi stessi. La ricerca in campo educativo è di per sé complessa, sia per la numerosità delle variabili in

gioco, sia per la difficoltà a condurre studi controllati. Frequentemente gli interventi educativi realizzati non sono sufficientemente descritti, con conseguente difficile valutazione della trasferibilità (8).

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

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

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

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

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

Nel "pre-diabete", i grandi trial – il Da Qing (33), il DPS (Diabetes Prevention Study) (34) e il DPP (Diabetes Prevention Program) (35) – hanno dimostrato che l'intervento intensivo sullo stile di vita riduceva l'insorgenza di diabete. Essi hanno ottenuto il risultato con personale specializzato che seguiva individualmente i partecipanti allo studio, i *lifestyle coach*, supervisionati da esperti del settore. Lo studio GOAL (GOod Ageing in Lathi region) (36), più recentemente, ha confermato una stretta relazione tra raggiungimento degli obiettivi e comparsa del diabete, nel "mondo reale", grazie al *counselling* di gruppo e all'approccio cognitivo-comportamentale. Tale studio, condotto su 352 pazienti con rischio elevato di sviluppare il diabete, grazie a sessioni di lavoro quindicinali sulla promozione di sani stili di vita, ha dimostrato a 12 mesi che i partecipanti che avevano raggiunto 4 dei 5 obiettivi prefissati non avevano nell'83% dei casi sviluppato il diabete, l'11% presentava IGT e il 6% aveva sviluppato la malattia, dati significativi rispetto a coloro che avevano raggiunto solo 3 o meno di 3 degli obiettivi stabiliti. Ancora a 36 mesi permane la riduzione del rischio di sviluppare diabete (37).

Anche nel diabete conclamato, l'approccio cognitivo-comportamentale è vincente. Nello studio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), multicentrico, randomizzato, controllato, condotto su 5000 soggetti diabetici sovrappeso od obesi, venivano utilizzate strategie comportamentali, quali l'automonitoraggio, la pianificazione di obiettivi e il *problem solving.* I partecipanti erano seguiti da un'equipe multidisciplinare (medico, dietista, esperto in attività fisica, psicologo), con grande frequenza nel primo anno con incontri individuali e di gruppo, negli anni successivi, contatti periodici con visite individuali, richiami telefonici o via e-mail. Obiettivo: raggiungere e mantenere

un calo ponderale del 7% attraverso la dieta e l'incremento dell'attivita fisica (175 minuti/settimana). Endpoint primario: valutare l'incidenza di eventi cardiovascolari al termine del follow-up previsto dopo 13,5 anni dall'arruolamento. Dopo un anno, un calo ponderale del 5-10% rispetto al peso iniziale era significativamente associato a miglioramenti della glicemia, della pressione arteriosa, dei trigliceridi e del colesterolo (38).

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

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

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

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

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

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

Una nuova indagine è prevista, nel 2014, dopo 10 anni, per monitorare la situazione nazionale.

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

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

Bibliografia

1. National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. Diabetes Care 2014;37(Supp 1):S144-S153
2. Documento di indirizzo politico e strategico per la buona assistenza alle persone con diabete. Accessbile al: **www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-documento_indirizzo.pd** HYPERLINK "http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-documento_indirizzo.pdf"f
3. International Diabetes Federation. (2005) Global guidelines for type 2 diabetes
4. AADE Position Statement Diabetes Inpatient Management. The Diabetes Educator 2012;38:142
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association(ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-1379
6. Deiahanty LM, Halford BN. The Role of Diet Behaviors in Achieving Improved Glycemic Control in Intensively Treated Patients in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1993;16:1453-1458
7. Norris SL, Lau J, Smith SJ, et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a metanalysis of the effect on glycemic control. Diabetes Care 2002;25:1159-1171
8. Heinrich E, Schaper NC, de Vries NK. Self-management interventions for type 2 diabetes: a systematic review. Eur Diabetes Nurs 2010;7:71-76
9. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of selfmanagement training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trial. Diabetes Care 2001;24:561-587
10. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, et al. Metanalysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. Diabetes Educ 2003;29:488-501
11. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, et al. Diabetes patient education: a metanalysis and meta-regression. Patient Educ Couns 2004;52:97-105
12. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, et al. Selfmanagement education programs in chronic disease: a systematic review and methodological critique of the literature. Arch Intern Med 2004;164:1641-1649
13. Gillett M, Dallosso HM, Dixon S, et al. Delivering the Diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis. BMJ 2010;341:c4093
14. Piatt GA, Anderson RM, Brooks MM, et al. 3-year follow-up of clinical and behavioural improvements following a multifaceted Diabetes care intervention: results of a randomized controlled trial. Diabetes Educ 2010;36:301-309
15. Tang TS, Funnell MM, Brown MB, et al. Self-management support in “real-world” settings: an empowerment-based intervention. Patient Educ Couns 2010;79:178-184
16. Anderson DR, Christison-Legay J, Proctor-Gray E. Self-Management goal setting in a community health center: the impact of goal attainment on Diabetes outcomes. Diabetes Spectrum 2010;23:97-106
17. Rosenbek Minet LK, Wagner L, Lønvig EM, et al. The effect of motivational interviewing on glycaemic control and perceived competence of Diabetes self-management in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus after attending a group education programme: a randomised controlled trial. Diabetologia 2011;54:1620-9
18. Steed L, Cooke D, Newman S. A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. Patient Educ Couns 2003;51:5-15
19. Piette JD, Glasgow RE. Strategies for improving behavioral and health outcomes among people with Diabetes: self management education. In Evidence Based Diabetes Care Gerstein HC, Hayes RB, Eds. Ontario, Canada, BC Decker, 2000
20. Deakin T, McShane CE, Cade JE, et al. Group based training for self-management strategies in people with type diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005, Issue 2. Art. No.:CD003417.pub2
21. Steinsbekk A, et al: Group based Diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. BMC Health Services Research 2012;12:213
22. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD005268
23. Tang T, Ayala GX, Cherrington A, et al. A review of volunteer-based peer support interventions in Diabetes Diabetes Spectrum 2011;24:85-98
24. Dale JR, Williams SM, Bowyer V. What is the effect of peer support on diabetes outcomes in adults? A systematic review. Diabet Med 2012;29:1361-1377
25. Barabino B, Malavia M, Assal JP. The creative elaboration of a real-life experience and its transformation in a work of art Journal of Medicine & The Person, 2007;5:64-72
26. Lacroix A, Assal JP. L’education thèrapeutique des patients accompagner les patients avec une maladie cronique: nouvelles approches. Editions Maloine 2011
27. Position statement OSDI 2011/2012. Raccomandazioni di trattamento assistenziale in campo diabetologico
28. Annette Lenzi Martin, Ruth D. Lipman. The future of diabetes education expanded opportunities and roles for diabetes educators. The Diabetes Educator 2013;39:436-446
29. Reaney M, et al. From Acorns to Oak Trees: The development and theoretical underpinnings of diabetes conversation map education tools. Diabetes Spectrum 2012;25:111-116
30. Ciardullo AV, Daghio MM, Fattori G, et al. Effectiveness of the kit Conversation Map in the therapeutic education of diabetic people attending the Diabetes Unit in Carpi, Italy. Recenti Prog Med 2010;101:471-4
31. Forlani G, Lorusso C, Moscatiello S, et al. Are behavioural approaches feasible and effective in the treatment of type 2 diabetes? A propensity score analysis vs. prescriptive diet. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:313-20

32. Sperl-Hillen J, Beaton S, Fernandes O, Von Worley A, et al. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2011;171:2001-10
33. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997;20:537-44
34. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes Care 2003;26:3230-6
35. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403
36. Absetz P, Valve R, Oldenburg B, et al. Type 2 diabetes prevention in the “real world”: One-year results of the GOAL implementation trial. Diabetes Care 2007;30:2465-70
37. Absetz P, Oldenburg B, Hankonen N, et al. Type 2 diabetes prevention in the real world:three-year results of the GOAL lifestyle implementation trial. Diabetes Care 2009;32:1418-20
38. Wing RR; for the Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. Arch Intern Med 2010;170:1566-75
39. DAFNE Study Group Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. BMJ 325 5 Oct 2002
40. Leelarathna L, Ward C, Davenport K, et al. Reduced insulin requirements during participation in the DAFNE (dose adjustment for normal eating) structured education programme. Diabetes research and clinical practice 2011;92:E 34-E 36
41. Trento M, Passera P, Borgo E, et al. A 5 year randomized controlled study of learning, problem solving ability, and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. Diabetes Care 2004;27:670 675
42. Trento M, Passera P, Bajardi M, et al. Lifestyle intervention by group care prevents deterioration of type 2 diabetes: a 4 year randomized controlled clinical trial. Diabetologia 2002;45:1231-1239
43. Trento M, Tomelini M, Basile M, et al. Il modello assistenziale della Group Care ed i corsi residenziali su: Management del diabete tipo 2 mediante Group Care del Dip. di Medicina interna, Laboratorio di Pedagogia Clinica, Università di Torino. Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo 2007;27:47-53
44. NICE. Technology Appraisal 60. Guidance on the use of patient education models for Diabetes London, National Institute for Clinical Excellence, 2003. Accessibile al: **www.nice.org.uk** (visitato il 07/12/2009)
44bis. WHO Working Group Report. Therapeutic Patient Education: Continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1998
45. Rivellese AA, Boemi M, Cavalot F, et al. Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? Eur J Clin Nutr 2008;62:660
46. Corsi A, Bruttomesso D, Clementi L, et al. GISED (Gruppo italiano per lo studio sull’Educazione al diabete). Organizzazione dell’attivita educativa nei Centri di diabetologia in Italia: indagine conoscitiva del GISED. AMD, XV Congresso Nazionale, Contributi Scientifici. MeDia 2005;5(Suppl 2):30
47. Diabetes Education Study Group, Basic Curriculum for Health Professionals on Diabetes Therapeutic Education, 2001

D. ATTIVITÀ FISICA

RACCOMANDAZIONI

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

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

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

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

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

COMMENTO

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

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

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

Diversi trial condotti in diabetici tipo 2 hanno confermato il miglioramento del controllo glicemico durante programmi di attività fisica aerobica, contro resistenza e in associazione (8,21). I dati sono raccolti in metanalisi e in una recente revisione della letteratura (22,23) e confermati da un autorevole editoriale (24). Un recente trial ha confermato come programmi misti conferiscano un beneficio addizionale sul controllo glicemico e su alcuni fattori di rischio nei diabetici tipo 2 nei confronti dei programmi di sola attività aerobica o contro resistenza (25). Una recente *review,* nel confermare il volume di attività fisica raccomandato, sottolinea però che in attesa di *consensus* definitive, pazienti anziani e a più alto rischio cardiovascolare dovrebbero evitare esercizi contro resistenza ad alta intensità (26). Un'indagine condotta su un campione di diabetici tipo 2 ha evidenziato il peso dei fattori sociali e psicologici sulla pratica dell'attività fisica, documentando come la giovane età, un livello culturale elevato, l'assenza di barriere motivazionali, un buon grado di salute percepita e di prestazioni attese siano correlate positivamente con il grado di attività fisica praticata (27).

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

Esperienze italiane

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

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

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

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

Attività fisica: definizioni

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

Tabella 11. Attività fisica: definizioni

Attività fisica	Movimento corporeo prodotto dalla contrazione di muscoli scheletrici che richieda una spesa energetica in eccesso rispetto alla spesa energetica a riposo.
Esercizio fisico	Movimento corporeo programmato, strutturato e ripetuto, eseguito allo scopo di migliorare o mantenere una o più componenti in buona forma fisica.
Esercizio aerobico	Movimenti ritmici, ripetuti e continui degli stessi grandi gruppi muscolari per almeno 10 minuti ciascuno. Gli esempi comprendono camminare, andare in bicicletta, corsa lenta, nuoto, esercizi aerobici acquatici e molti sport.
Esercizio contro resistenza	Attività che utilizzano la forza muscolare per muovere un peso o lavorare contro un carico che offre resistenza.
Met	Unità di equivalente metabolico utilizzato per stimare il costo metabolico di un'attività fisica secondo la relazione 1MET = 3,5 ml O_2/kg/min oppure 1MET = 1kcal/kg/h. il consumo di 1MET/kg/h corrisponde a quello della condizione di assoluto riposo (metabolismo basale).
VO_2 max	Capacità aerobica massima; dipende, ovviamente, dal grado di allenamento e dalle capacità respiratoria e cardiovascolare. E' una funzione "ALLENABILE". Per semplicità, corrisponde alla FCMT che si calcola con la formula di Karvonen.
Volume attività fisica	Si esprime in METs/h/sett e si ottiene sommando i mets/h di ciascuna attività per la durata in ore delle stesse.

Bibliografia

1. Boulè NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a metanalysis of controlled clinical trial. JAMA 2001;286:1218-227
2. Boulè NG, Kenny GP, Haddad E, et al. Metanalysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2003;46:1071-1081
3. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305:1790-1799
4. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with Diabetes Diabetes Care 2004;27:83-88
5. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. Ann Intern Med 2000;132:605-611
6. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. Ann Intern Med 2001;134:96-105
7. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes - A meta-analysis. Diabetes Care 2011;34:1228-1237
8. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al.; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus - A randomized controlled trial: The Italian diabetes and Exercise Study (IDES). Arch Intern Med 2010;170:1794-1803
9. Avery L, Flynn D, van Wersch A, et al. Changing physical activity behavior in type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis of behavioral interventions. Diabetes Care 2012;35:2681-2689
10. CJ Jimenez. Diabetes and exercise: the role of the athletic trainer. Journal of Athletic Trainer 1997;32:339-43
11. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:1295-1302
12. De Feo P, Perrone C, Fatone C, et al. Exercise therapy, as a core element of a multidisciplinary lifestyle intervention in type 2 diabetes, is cost saving for the healthy national service Abstract Book, Hepa Conference, Helsinki, 21-24, October, 2013

13. Strollo F, Strollo G, Ciarmatori A,. Utilità dei 10000 passi al giorno sul rischio cardiovascolare e sulla spesa farmaceutica in soggetti senescenti/anziani con DMT2 di lunga durata. Atti del XVIII Congresso AMD Rossano Calabro, 2011
14. Eckert K. Impact of physical activity and body weight on health-related quality of life in people with type 2 diabetes. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2012:5 303-311
15. Reid RD, Tulloch HE, Sigal RJ, et al. Effects of aerobic exercise, resistance exercise or both, on patient-reported health status and well-being in type 2 diabetes mellitus: a randomised trial. Diabetologia 2010;53:632-40
16. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, et al.; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) investigators. Supervised exercise training counterbalances the adverse effects of insulin therapy in overweight/obese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012;35:39-41
17. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non insulin-dependent diabetes mellitus. Sports Med 1997;24:321 336
18. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:1729-1736
19. Castaneda C, Layne JE, Munoz Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:2335-2341
20. TS Church, SN Blair, S Cocreham, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin a1c levels in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. JAMA 2010;304:2253-2262
21. Larose J, Sigal RJ, Khandwala F, Prud'homme D, et al.; Diabetes Aerobic and Resistance Exercise (DARE) trial investigators. Associations between physical fitness and HbA1(c) in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2011;54:93-102
22. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. Diabetes Care 2006;29:2518-2527
23. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, et al. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. Acta Diabetol 2010;47:15-22
24. Sigal RJ, Kenny GP. New evidence for the value of supervised exercise training in type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2010;170:1790-1791
25. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;147:357 369
26. Madden KM. Evidence for the benefit of exercise therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2013:6 233-239
27. Hays LM, Clark DO. Correlates of physical activity in a sample of older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22:706 712
28. Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, et al. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and Diabetes Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S58 S62
29. Gruppo di studio Attività fisica, Indagine conoscitiva sulle cause di ridotta attività fisica in NIDDM in Italia. 3° Convegno Centro studi e ricerche AMD, Ancona 2006. Accessibile al: **www.infodiabetes.it/congressi_nazionali/2006/ancona/pdf/14/attivita_motoria/corigliano.pd**
30. 2° Diabetes Barometer Report of diabetes and physical activity 2011. Accessibile al: **www.ibdo.it/pdf/2-Diabetes-Barometer-Report.pdf**
31. De Feo P, Balducci S, Corigliano G, et al. A result of the italian arm of DAWN Project: physical activity is larger underused in type 2 DM care. Poster presentation al Congresso ATTD Budapest 2011
32. Balducci S, Zanuso S, Massarini M, et al.; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) The Italian diabetes and Exercise Study (IDES): Design and methods for a prospective Italian multicentre trial of intensive lifestyle intervention in people with type 2 diabetes and the metabolic syndrome Group1. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 2008:18:585-595
33. Mazzuca P, Della Valle E, Babini AC, et al. Progetto Lifestyle Gym (LsG): un intervento multidisciplinare integrato per facilitare il cambiamento dello stile di vita, alimentare e motorio, come strumento preventivo/terapeutico delle malattie dismetaboliche: dalla prescrizione alla somministrazione. Atti del XIX congresso nazionale AMD 2013
34. Corigliano G, Strollo F, Ardizzone A, et al.; per il gruppo italiano Fitwalking. Progetto fitwalking freedom league italia: risultati a 6 mesi. Atti del XVIII Congresso AMD 2011
35. De Feo P, Fatone C, Burani P, et al. An innovative model for changing the lifestyles of persons with obesity and/or type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol Invest 2011;34:e349-e354
36. US Department of Health and Human Services: Physical Activity and Health. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996
37. Albright A, Franz M, Hornsby G, et al. American College of Sports Medicine position stand: exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc 2000;32:1345 360
38. Marwich TH, Horden MD, Miller T, et al. On behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Nutrition, Physical, Circulation 2009;119:3244 3262
39. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al.; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. Diabetes Care 2010;33:2692-6
40. La terapia medico nutrizionale nel diabete mellito, Raccomandazioni 2013-2014, Gruppo di studio ADI-AMD-SID "Nutrizione e diabete", pag. 113-123. Accessbile al: **www.amd.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni**

E. TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE E NUTRACEUTICI

1. TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE

RACCOMANDAZIONI

Le persone affette da alterazioni glicemiche o diabete devono ricevere, preferibilmente da un dietologo o da un dietista, esperti in terapia medica nutrizionale (MNT, *medical nutrition therapy*) del diabete e quindi inseriti nel team diabetologico, una MNT individualizzata al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

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

Raccomandazioni nutrizionali per la prevenzione primaria del diabete
Le persone ad alto rischio di diabete devono essere incoraggiate all'introduzione di un'alimentazione ricca di fibre provenienti da ortaggi, frutta e cereali non raffinati e povera di grassi di origine animale (dieta mediterranea).
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Raccomandazione nutrizionali per il trattamento del diabete
Bilancio energetico e peso corporeo
Un calo ponderale è raccomandato per tutti i soggetti adulti in sovrappeso (BMI 25,0-29,9 kg/m^2) od obesi (BMI ≥30 kg/m^2).
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

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

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

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

Carboidrati

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

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

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

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

Indice glicemico

L'indice glicemico deve essere considerato nella scelta degli alimenti. Una dieta a basso indice glicemico può, infatti, determinare un miglioramento del controllo glicemico, riducendo anche il rischio di ipoglicemia.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Proteine

Nei pazienti senza evidenza di nefropatia le proteine dovrebbero fornire il 10-20% dell'energia totale giornaliera.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

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

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

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

Grassi

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

L’uso di acidi grassi trans deve essere drasticamente ridotto.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L’apporto di grassi deve contribuire per il 20-35% dell’energia totale giornaliera, con un quantitativo di colesterolo non superiore a 300 mg/die, da ridurre a 200 mg/die in presenza di valori plasmatici elevati.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L’introduzione di almeno 2 porzioni alla settimana di pesce, preferibilmente azzurro, deve essere raccomandata, poiché fornisce acidi grassi n-3 polinsaturi.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Alcol

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

L’assunzione dell’alcol nei pazienti che sono trattati con insulina deve avvenire nel contesto di pasti che comprendono cibi contenenti carboidrati, per prevenire, soprattutto durante la notte, il rischio di pericolose prolungate ipoglicemie.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Dolcificanti

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

Supplementi

Il consumo abituale di cibi naturalmente ricchi di antiossidanti, microelementi e altre vitamine deve essere incoraggiato. Per questo, nelle persone con diabete, deve essere promossa l’introduzione giornaliera di frutta e vegetali. Al contrario la supplementazione routinaria con antiossidanti come la vitamina E, C e Beta-carotene non è consigliata in assenza di prove di efficacia e sicurezza a lungo termine.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Alimenti “dietetici”

Non esistono evidenze per raccomandare l’uso di alimenti “dietetici” per diabetici.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Interventi nutrizionali specifici nelle persone con diabete tipo 1

Nelle persone con diabete tipo 1 la terapia insulinica deve essere integrata in un programma nutrizionale e di attività fisica individuale.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti trattati con analoghi ad azione rapida dell'insulina o con microinfusori devono modificare i boli di insulina preprandiali sulla base dei carboidrati contenuti nei pasti.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il counting dei carboidrati si conferma nel contesto della MNT, componente essenziale, e identifica la strategia più efficace per il controllo glicemico nel paziente diabetico in trattamento insulinico intensivo.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti trattati con dosi costanti di insulina l'introduzione dei carboidrati con i pasti deve essere mantenuta costante nelle quantità e nei tempi.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

In corso di esercizio fisico programmato, si raccomanda l'aggiustamento della terapia insulinica. Qualora invece l'esercizio fisico non sia programmato, è opportuno prevedere l'introduzione di supplementi glicidici.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

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

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

Considerato che il GDM è un fattore di rischio per lo sviluppo successivo di diabete tipo 2, dopo il parto, sono raccomandate modifiche dello stile di vita finalizzate al calo ponderale e all'aumento dell'attività fisica.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Raccomandazioni nutrizionali nei diabetici con comorbilità acute e croniche

L'introduzione di adeguati quantitativi di liquidi e carboidrati, il controllo della glicemia e della chetonuria, devono essere raccomandati nel corso di malattie acute intercorrenti.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

La MNT deve essere considerata una componente del programma di gestione della glicemia per tutti i pazienti ricoverati con diabete e/o iperglicemia.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

Le strutture di ricovero dovrebbero valutare l'implementazione di un sistema di programmazione dei pasti per i diabetici tale da garantire un contenuto glucidico adeguato e l'appropriato intervallo di tempo rispetto alla terapia ipoglicemizzante.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Raccomandazioni nutrizionali per i diabetici ricoverati in strutture di lungodegenza

Non è raccomandata l'imposizione di una dieta restrittiva nei diabetici ricoverati in strutture di lungodegenza. Deve essere invece garantito un programma alimentare basato su un menù regolare in termini di intervallo temporale e contenuto glucidico.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

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

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

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

COMMENTO

La MNT è parte integrante del trattamento e della auto-gestione del diabete ed è raccomandata per tutte le persone con diabete tipo 1 e diabete tipo 2, come componente efficace del piano di trattamento globale della malattia, con l'obiettivo di mantenere o migliorare la qualità di vita, il benessere fisiologico e nutrizionale e prevenire e curare le complicanze acute e a lungo termine e le comorbilità associate (1). La MNT dovrebbe comportare una valutazione dello stato di

nutrizione, degli interventi e il monitoraggio e il follow-up a lungo termine per sostenere i cambiamenti di stile di vita; essa, inoltre dovrebbe consentire la valutazione degli esiti per apportare modifiche all'intervento (2).

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

L'analisi del *File dati* AMD 2011 (6) fornisce informazioni prospettiche su alcuni indicatori di processo e di risultato valutati su un campione di circa 262.081 pazienti con diabete relativi all'anno 2005 e 415.346 pazienti relativi al 2009. Le informazioni disponibili sullo stato ponderale dei pazienti in cura presso centri specialistici dimostrano un lieve aumento del BMI medio nei 5 anni (da 29,3 ± 5,1 a 29,6 ± 5,2 kg/m^2), con un preoccupante aumento soprattutto delle forme di obesità più severa. Se confrontato con i dati degli *Annali* 2008, il BMI appare lievemente peggiorato nel tipo 2 forse per la verosimile immissione di Servizi meno attenti al controllo ponderale, oltre all'inarrestabile trend negativo già rilevato negli anni scorsi. Tale dato conferma la difficoltà nella pratica clinica quotidiana, di un efficace intervento sul sovrappeso e sull'obesità. Lo studio MIND.IT, promosso dalla SID e condotto in alcuni centri ambulatoriali per il trattamento del diabete, ha dimostrato inoltre che l'adesione alle raccomandazioni nutrizionali nei pazienti di tali centri è abbastanza inadeguata sia in termini di apporto energetico (eccessivo, specie in considerazione dell'elevato BMI della maggior parte dei pazienti) che di composizione della dieta, in particolare per quanto riguarda l'apporto di grassi saturi e di fibre vegetali (7).

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

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

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

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

L'educazione in piccoli gruppi e/o una impostazione individualizzata con un programma di educazione alla autogestione (DSME) ha dimostrato benefici per le persone a rischio di diabete o con diabete (14). L'approccio nutrizionale basato sulla dieta prescrittiva personalizzata è efficace nel lungo termine soprattutto in presenza di abitudini alimentari molto costanti, come si verifica nell'anziano. Per le persone con diabete tipo 1, la partecipazione a un corso intensivo di

educazione impostato sul conteggio dei carboidrati può portare a un miglioramento del controllo glicemico. Per gli individui che utilizzano dosi di insulina fisse giornaliere, considerare i carboidrati rispetto al tipo e alla quantità può migliorare il controllo glicemico e ridurre il rischio di ipoglicemia (15-16).

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

Gli esperti si sono trovati d'accordo nel ribadire che la qualità dei carboidrati (misurata dall'Indice Glicemico o IG) conta, e che i carboidrati presenti nei diversi cibi condizionano in modo diverso la glicemia postprandiale, con importanti ripercussioni sulla salute. Si affermano evidenze convincenti sulla correlazione tra diete a basso Indice Glicemico/Carico Glicemico (IG/CG) e riduzione del rischio sia di diabete tipo 2 sia di malattia coronarica, oltre a un miglior controllo della glicemia nei soggetti già diabetici e a un probabile effetto positivo sul controllo ponderale. Il comitato raccomanda l'inclusione dell'Indice Glicemico e del Carico Glicemico nelle linee-guida dietetiche nazionali così come nelle tabelle di composizione degli alimenti.

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

Bibliografia

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Commitee. Can J Diabetes 2013;37:S45eS5
2. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, et al. The evidence for effectiveness of medical nutrition therapy in Diabetes management. Diabetes Care 2002;25:608-13
3. Franz MJ, Monk a; Barry B, et al. Effectineness of medica nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. J Am Diet Assoc 1995;95:1009-17
4. Kulkarni K, Castle G, Gregory R, et al. Nutrition practice guidelines for type 1 diabetes mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. The Diabetes Care and Education dietetic Practice Group. J Am Diet Assoc 1998;98:62-70
5. ADA 2013 Nutrition Therapy Reccomendations for the Management of Adults With Diabetes, Position Statement. Diabetes Care 2013;36:3821-42
6. Annali AMD 2011. Livelli di controllo metabolico pressorio e lipidico e utilizzo dei farmaci nel diabete tipo 2. gli anni 2005-2009 a confronto
7. Mann JI, Riccardi G. Evidence-based European guidelines on diet and Diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004:14:332-333
8. ADI AMD SID. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito. Raccomandazioni 2013-2014
9. Rivellese, et al. Dietary habits in type 2 diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? Eur J Clin Nutr 2008;62:660-664
10. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a lowcarbohydrate versus lowfat diet: a randomized trial. Ann Intern Med 2010;153:147-15710
11. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med 2008;359:229-24
12. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006;166:285-293
13. Willaing I, Ladelund S, Jorgensen T, et al. Nutritional counselling in primary health care: a randomized comparison of an intervention by general practitioner or dietician. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004;11:513-20
14. Wilson C, Brown T, Acton K, et al. Effects of clinical nutrition education and educator discipline on glycemic control outcomes in the Indian health service. Diabetes Care 2003;26:2500-4
15. Brekke HK, Jansson PA, Lenner RA. Long-term (1-and 2-year) effects of lifestyle intervention in type 2 diabetes relatives. Diabetes Res Clin Pract 2005;70:225-34
16. Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL, et al. Assessment of group versus individual Diabetes education: a randomized study. Diabetes Care 2002;25:269-7
17. Glycemic Index, Glycemic Load and Glycemic Response: An International Scientific Consensus Summit. Stresa 2013

2. NUTRACEUTICI

RACCOMANDAZIONI

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

COMMENTO

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

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

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

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

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

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

L'Associazione DIABETES UK, nel documento del 2011 su micronutrienti, supplementi e cibi funzionali, ha sostentuo che esiste una ricerca continua su queste sostante (vitamina B3, cromo, magnesio, antiossidanti, vitamina D, zinco, caffeina, cinnamon, chilli, karela e methi) e sui loro effetti sulla gestione del diabete o su eventuali implicazioni sullo sviluppo di diabete. Tuttavia, non

vi è alcuna chiara evidenza di beneficio nell'utilizzo di tali sostanze nelle persone con diabete, rispetto alla popolazione generale, se non sono presenti carenze. Le persone che scelgono di utilizzare integratori o alimenti funzionali devono essere incoraggiate a discutere le loro esigenze individuali con un medico o dietista che tenga conto della sicurezza e dei rischi relativi.

Nello stesso documento sono riportate una serie di raccomandazioni nutrizionali riguardanti le malattie cardiovascolari, l'iperlipemia e la pressione arteriosa. In particolare si ribadisce che:
Il consumo quotidiano di alimenti arricchiti con steroli vegetali e stanoli vegetali (2-3 g/die) migliora significativamente il colesterolo totale e LDL nelle persone con diabete, indipendentemente dal trattamento con statine.

Nei soggetti con diabete tipo 2 e livelli elevati di trigliceridi nel sangue, la supplementazione con un massimo di 3 grammi al giorno di n-3 da olio di pesce marino (EPA e DHA) è in grado di migliorare i livelli di trigliceridi nel sangue, senza effetti negativi.

Il consumo di pesce azzurro, ricco di acidi grassi insaturi omega-3, è consigliato almeno 2 volte a settimana (3,4).

Nelle raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito dell'EASD adottate da SID, del 2005, viene dichiarato che nessuna raccomandazione è proposta per gli integratori e gli alimenti funzionali. Il gruppo di studio ha ritenuto affermare che i principali benefici dell'approccio nutrizionale nel trattamento e prevenzione del diabete possano derivare da un'appropriata assunzione dei cibi comuni. Poiché gli alimenti funzionali e gli integratori dietetici non sono componenti delle diete tradizionali, il gruppo di studio ha deciso che studi clinici a lungo termine debbano essere effettuati prima di dare una raccomandazione sul loro consumo (5).

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

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

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

Uno studio controllato e randomizzato, in doppio cieco, condotto su 116 pazienti diabetici cinesi, ha dimostrato che il consumo per 3 mesi di 1 g/die di berberina, è in grado di migliorare il compenso glicemico e ridurre i lipidi plasmatici in pazienti diabetici tipo 2. Tuttavia, le formulazioni di erbe medicinali attualmente in commercio, fatta eccezione per la berberina, contengono quantità di principio attivo molto inferiori a quelle necessarie per ottenere l'effetto terapeutico. Inoltre,

mancano i trial clinici che dimostrano la loro efficacia e sicurezza a lungo termine. Per queste ragioni non è consigliabile raccomandare il loro uso nei pazienti diabetici.

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

Fibre

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

Fitosteroli

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

Proteine della soia

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

Acidi grassi polinsaturi omega-3

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

Policosanoli

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

Riso rosso fermentato

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

Alimentazione corretta

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

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

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

Tra i frutti, secondo uno studio della Harvard School of Public Health, alcuni sono associati significativamente con un minor rischio di sviluppare diabete tipo 2. Secondo lo studio, chi mangia almeno due porzioni alla settimana di mele, uva e mirtilli riduce del 23% il proprio rischio se confrontato con chi mangia la stessa frutta una volta al mese, o anche meno. Al contrario, chi consuma uno o due succhi di frutta al giorno aumenta il proprio rischio del 21%, mentre sostituendo tre porzioni settimanali di succo di frutta con frutta abbassa il rischio del 7% (10).
Secondo uno studio recente, un soft drink zuccherato al giorno fa aumentare il rischio di diabete del 20% (11). Lo stesso discorso va fatto per le bibite edulcorate; non danno calorie, ma poiché gli edulcoranti non sono inerti dal punto di vista biologico, il segnale di dolce non solo condiziona le abitudini successive, ma ingenera una risposta biochimica e biologica che favorisce l'accumulo calorico.

Bibliografia

1. AMD-SID. Raccomandazioni 2013-2014. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito
2. Diabetes Care 2013;36(Supp 11)
3. Diabet Med 2011;28:1282-1288
4. LARN. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012
5. Diabetes Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Linea Guida dell'EASD adottate dalla SID, 2005
6. J Am Diet Assoc 2010;110:1852-1889
7. J Acad Nutr Diet 2013;113:1096-1103
8. AMD-SID. Raccomandazioni 2013-2014. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito
9. **www.inter-act.eu**
10. BMJ 2013;347:f5001

11. Diabetologia 2013;56:1520-1530

F. TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE

1. DIABETE TIPO 1

RACCOMANDAZIONI

Lo schema di terapia raccomandato è il basal-bolus, con analoghi a breve durata d'azione e analoghi a lunga durata d'azione.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

La prescrizione di algoritmi di autogestione della terapia insulinica comprendenti anche la tecnica della "conta dei carboidrati" può facilitare il raggiungimento degli obiettivi glicemici.
(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

In presenza di valori di HbA_{1c} superiori all'obiettivo glicemico è necessario mettere tempestivamente in atto le opportune variazioni della terapia finalizzate a raggiungere rapidamente e mantenere nel tempo il buon controllo glicemico.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

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

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

COMMENTO

Esistono evidenze cliniche fondamentali che ogni diabetologo dovrebbe tenere in considerazione nel proprio approccio prescrittivo alla terapia del diabete tipo 1. Innanzitutto l'evidenza che uno stretto controllo della glicemia riduce il rischio di insorgenza e/o la progressione della retinopatia e della nefropatia diabetica (1,2), che perdura anche dopo la sospensione del periodo di stretto controllo, con una riduzione anche del rischio cardiovascolare (3). Nello studio DCCT, tuttavia, il gruppo trattato intensivamente faceva registrare un numero di episodi di ipoglicemia grave significativamente superiore al gruppo in trattamento standard in gran parte riconducibile al tipo di insulina utilizzata (insulina umana regolare e insulina isofano) (vedi oltre) (4).
Dal DCCT in poi è universalmente riconosciuto che la terapia multiniettiva rappresenta l'approccio terapeutico raccomandato (1,3) per la riduzione del rischio di complicanze sia micro- (5) sia macrovascolari (4).
Lo schema di terapia di scelta è il basal-bolus che è possibile attuare con multiple iniezioni sottocute oppure con microinfusore. Attualmente in Italia sono disponibili oltre all'insulina umana regolare e isofano (anche denominata NPH) tre tipi di analoghi a breve durata d'azione (lispro, aspart, glulisine) e cinque analoghi a lunga durata d'azione (glargine, detemir, insulina lispro protamina (ILPS), degludec e glargine biosimilare LY2963016). Allorché valutati in pazienti con

diabete tipo 1, i tre analoghi rapidi mostrano un picco di concentrazione plasmatica circa doppio a fronte di un tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica massima di circa la metà rispetto all'insulina umana regolare, facendo registrare, quindi, un profilo farmaco-dinamico assai più simile a quello della secrezione fisiologica di insulina (6-9). Le concentrazioni dei tre analoghi tornano a un livello inferiore al 20% del picco massimo in circa 4 ore, quando l'assorbimento dell'insulina umana è ancora in corso. Tali evidenze suggeriscono una maggiore efficacia e sicurezza degli analoghi rispetto all'insulina umana nel prevenire sia le eccessive escursioni glicemiche postprandiali sia le ipoglicemie postprandiali tardive (10). Il rischio di ipoglicemia si è ridotto significativamente (circa 10 volte) dal momento in cui sono stati introdotti gli analoghi (rapidi e ritardo) rispetto all'utilizzo di insulina regolare e NPH: nello studio DCCT (3) i pazienti in trattamento intensivo con insulina regolare/NPH mostravano un numero di eventi ipoglicemici pari a 62/100 pazienti/anno più di tre volte superiore rispetto ai pazienti in trattamento convenzionale. La metanalisi della Cochrane Library, che ha incluso studi randomizzati e controllati fino al 2005 (11) non ha rilevato sostanziali differenze nel controllo glicemico ottenuto con analoghi rapidi rispetto all'insulina umana regolare. La stessa metanalisi, però, ha messo in evidenza una riduzione degli episodi di ipoglicemia grave, in pazienti trattati con gli analoghi (21,8 episodi per 100.000 soggetti/anno) rispetto a pazienti trattati con insulina umana (46,1 episodi per 100.000 soggetti/anno). Inoltre, numerosi studi in cui i partecipanti hanno ricevuto una terapia basal-bolus con analoghi rapidi e *long-acting* in confronto a una terapia con insulina umana soltanto o mista analogo-insulina umana hanno fatto registrare una riduzione significativa dell'HbA_{1c} e non solo degli episodi ipoglicemici (12-14). Inoltre, l'ampia flessibilità nell'utilizzo degli analoghi sembra essere una delle motivazioni per una maggiore soddisfazione dei pazienti e una migliore qualità di vita registrata nei trial clinici (15).

I tre analoghi a breve durata d'azione dell'insulina possono essere considerati sovrapponibili in rapporto all'indicazione terapeutica principale, poiché condividono lo stesso meccanismo d'azione, la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza. In particolare, relativamente alla farmacocinetica e alla farmacodinamica non esistono, a tutt'oggi, evidenze scientifiche che dimostrino differenze tra lispro, aspart e glulisina (10). Alcuni studi suggeriscono che l'insulina glulisina ha un inizio di azione leggermente più rapido rispetto agli altri analoghi sebbene ciò non si traduca in un beneficio clinico dimostrabile (16). Le tre insuline si distinguono tuttavia per indicazioni terapeutiche aggiuntive in sottogruppi di pazienti o condizioni patologiche specifiche nonché per la possibilità di essere aggiunte a soluzioni per infusione peraltro evidenti a un'attenta lettura delle rispettive schede tecniche (17-19). Oltre l'uso abituale sottocute dei tre analoghi, è infatti possibile anche l'utilizzo ospedaliero per via endovenosa (bolo o infusione) per cui si rimanda al capitolo specifico. Per quanto concerne l'utilizzo degli analoghi a breve durata d'azione in gravidanza è stato valutato e approvato l'utilizzo di lispro e aspart. Nella popolazione pediatrica è stato valutato e approvato dai 2 anni di età in poi l'utilizzo di lispro e aspart e dai 6 anni in avanti quello di glulisina (vedi i capitoli specifici).
Relativamente all'utilizzo degli analoghi a breve durata d'azione in pazienti con insufficienza epatica, si sottolinea come la risposta all'insulino lispro non risulta influenzata da tale condizione clinica nella quale mostra un assorbimento e un'eliminazione più rapidi dell'insulina umana solubile (20). In tale condizione le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate. La velocità di assorbimento dell'insulina aspart, dettagliatamente analizzata, può variare nei pazienti con insufficienza epatica moderata e grave, ma ciò non altera in modo "clinicamente significativo" la farmacocinetica e quindi non influenza l'azione insulinizzante e la risposta clinica alla molecola (21). Relativamente ai pazienti con insufficienza renale, le proprietà farmacocinetiche dei tre analoghi sono influenzate dal grado di riduzione del filtrato glomerulare, al pari di ogni preparazione insulinica.
Gli analoghi rapidi aspart e lispro hanno compatibilità sia con soluzione al cloruro di sodio che con soluzione glucosata. Glulisine ha alcune limitazione d'uso per via endovenosa non essendo compatibile con soluzione glucosata e soluzione Ringer (20-21).

Per quanto concerne gli analoghi a lunga durata d'azione una revisione sistematica degli studi di intervento randomizzati che accomuna quelli condotti su pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 ha dimostrato che glargine, rispetto a NPH, determina un'incidenza significativamente ridotta di

ipoglicemia in alcuni studi e riduca notevolmente il rischio di ipoglicemia notturna (22). In studi randomizzati condotti in pazienti con diabete tipo 1, detemir rispetto a NPH in doppia somministrazione giornaliera (mattina e sera), in schema terapeutico basal-bolus con aspart, a fronte di una riduzione comparabile di HbA_{1c} e FPG, ha determinato una diminuzione nel 22% nel rischio di ipoglicemia totale e del 34% nel rischio di ipoglicemie maggiori notturne, oltre ad un incremento ponderale significativamente inferiore (23).

Per quanto concerne la durata d'azione con dosi prossime a quelle comunemente utilizzate nei pazienti con diabete tipo 1 ovvero di 0,35 U/kg (24), l'insulina glargine ha mostrato una durata d'azione superiore a quella dell'insulina detemir (mediana 24 vs. 17,5 ore). Tuttavia, con dosi più elevate (0,4 U/kg), peraltro raramente usate nel diabete tipo 1, la durata d'azione delle due insuline basali si avvicina pur rimanendo un po' più breve per detemir (25). Un confronto fra glargine e detemir in regime basal-bolus con aspart in pazienti con diabete tipo 1 ha messo in evidenza effetti simili in termini sia di HbA_{1c} che di ipoglicemie tra le due insuline basali ma richiedendo nel 60% dei pazienti trattati con detemir una sua duplice somministrazione giornaliera e una dose totale più alta rispetto a glarigine (26).

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

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

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

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

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

L'insulina degludec, approvata dall'European Medicines Agency (EMA) nel 2013 e commercializzata in Italia da ottobre 2014, è un nuovo analogo a lunga durata d'azione che mostra un'emivita superiore alle 24 ore tanto da essere dosabile circolo nel sangue per più di 96 ore dalla somministrazione (33), anche se trattandosi di insulina acilata non è possibile dosare l'insulina libera (attiva) ma solo il complesso "bound+free" largamente inattivo. L'insulina degludec, come già in passato l'insulina detemir (entrambe acilate) mostra anche una maggiore riproducibilità farmacocinetica e farmacodinamica rispetto a glargine. In 54 pazienti con diabete tipo 1 sottoposti a clamp euglicemico per 24 ore degludec ha fatto registrare una variabilità della velocità di

infusione del glucosio circa 4 volte inferiore rispetto a glargine (34). Questa importante osservazione andrebbe tuttavia confermata in altri studi. Nello studio registrativo di fase 3a BEGIN Basal Bolus T1 (35) della durata di 12 mesi, oltre 600 pazienti con diabete tipo 1 sono stati randomizzati a insulina degludec o glargine in associazione ad aspart ai pasti, al fine di valutare - come richiesto dall'EMA e dall'FDA la non inferiorità di degludec rispetto al comparatore di riferimento relativamente al controllo metabolico. Al termine del trial, i livelli di HbA_{1c}, il numero di pazienti che ha raggiunto un valore di HbA_{1c} 53 mmol/mol (<7%), e i livelli di glicemia a digiuno non hanno mostrato alcuna differenza tra i due gruppi in esame. Degludec ha tuttavia fatto registrare una riduzione significativa, pari al 25%, del rischio di ipoglicemie notturne rispetto a glargine, una riduzione rimasta significativa in un'estensione dello studio per i successivi 12 mesi (36). Le ipoglicemie severe sono state, invece, sostanzialmente sovrapponibili nei due gruppi in esame. I pazienti con degludec hanno richiesto una minore dose di insulina basale e di insulina totale rispetto al gruppo trattato con glargine ($p < 0,01$).

Le proprietà farmacocinetiche di degludec non sono inficiate dall'età, né dall'insufficienza renale o epatica. Un trial randomizzato in doppio cieco ha confrontato gli effetti farmacodinamici di degludec allo steady state, confrontando soggetti anziani e giovani, tutti affetti da diabete tipo 1. I risultati di questo studio hanno mostrato che le proprietà di degludec osservate nei soggetti giovani erano conservate, senza variazioni significative, nei soggetti anziani con diabete tipo 1, nei soggetti con insufficienza renale e in quelli con insufficienza epatica (37-39). Un trial multicentrico randomizzato ha confrontato degludec somministrata una volta al giorno con detemir somministrata 1 o 2 volte al giorno in una popolazione pediatrica (1-17 anni affetti da diabete tipo 1)(40). I risultati di questo studio hanno mostrato che degludec in combinazione con aspart è sicura ed efficace in bambini ed adolescenti con diabete tipo 1. Degludec è infatti approvata (anche se attualmente non rimborsata) per l'uso in pazienti diabetici adolescenti e bambini dall'età di 1 anno..
La flessibilità di degludec nei pazienti con diabete tipo 1 è stata testata nel trial registrativo BEGIN FLEX T1, ove i partecipanti nelle prime 26 settimane venivano randomizzati in tre bracci di trattamento: un braccio somministrava degludec con intervallo orario minimo di 8 e massimo di 40 ore, gli altri due bracci somministravano degludec e glargine una volta al giorno in modalità oraria fissa. Nelle successive 26 settimane di estensione dello studio, i due bracci di degludec venivano unificati e praticavano un regime con intervallo orario libero, mentre il restante braccio proseguiva con glargine una volta al giorno in modalità oraria fissa. I risultati del trial hanno mostrato che degludec nei pazienti esaminati può essere somministrata con un regime flessibile senza che ciò ne alteri l'efficacia in termini di HbA1c e la sicurezza in termini di ipoglicemie confermate e notturne (41). L'aspetto innovativo è la possibilità di ottenere grazie alla flessibilità di degludec una maggiore aderenza alla terapia utile al raggiungimento di un compenso glicometabolico stabile e con minor variabilità glicemica (42-43).

Sebbene diversi farmaci biosimilari siano utilizzati in Europa da molti anni, solo una insulina è stata finora approvata per l'uso nel diabete, sia di tipo 1 che di tipo 2. Si tratta di una versione biosimilare di glargine U100 che è stata approvata dalla Commissione Europea e che è commercializzata in Italia da marzo 2016. Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento (*originator*), pur avendo una struttura molecolare assolutamente identica, essendo ottenuti mediante procedure differenti, non possono essere considerati identici, ma simili in termini di efficacia e sicurezza, oltre che di qualità. Nel settembre 2012 l'EMA ha diffuso un documento in cui si afferma che il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia (44-46).
Glargine biosimilare è biologicamente simile a glargine originator. I dati di fase 3 hanno dimostrato efficacia ed incidenza di ipoglicemia comparabili a glargine originator nel diabete tipo 1 (47). Gli studi hanno anche dimostrato proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche simili a glargine originator. Anche le reazioni allergiche sono risultate simili tra glargine biosimilare e glargine originator. Non vi è esperienza sull'uso di glargine biosimilare in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Nel trial ELEMENT-1 pazienti affetti da diabete di tipo 1 sono stati randomizzati in open label a ricevere glargine oppure LY2963016-glargine in regime *basal bolus* con lispro. Nelle prime 24 settimane e nella successiva estensione a 52 settimane LY2963016-glargine (Ly IGlar) e glargine hanno mostrato simile efficacia in termini di HbA1c e comparabile sicurezza in termini di ipoglicemie (48). Successivamente la sicurezza ed efficacia della LY IGlar è stata saggiata in pazienti con diabete di tipo 1 e con diabete di tipo 2 in uno studio doppio cieco (ELEMENT-2) di 24 settimane di trattamento rispetto a glargine e nessuna differenza è stata dimostrata fra i due trattamenti (49). Anche l'immunogenicità di glargina biosimilare, in particolare nei pazienti con diabete tipo 1, non si differenzia da quella di glargine originale (47,49). Da sottolineare che glargina originator e glargina biosimilare non sono allestiti con identico dispositivo (iniettore a penna) e ciò va tenuto in considerazione nel caso in cui si ipotizzi un passaggio da un prodotto all'altro. L'uso di un diverso dispositivo richiede uno specifico percorso educativo.

L'insulina Glargine U-300, approvata dall'AIFA (Giugno 2015) e commercializzata in Italia ma non "rimborsabile" per il paziente con diabete di tipo 1 è caraterizzata dall'avere una concentrazione tripla di ormone e quindi, a parità di dose, un volume di iniezione ridotto di due terzi rispetto a glargine U-100. Il deposito sottocutaneo con ridotta superficie produce un rilascio più lento e prolungato rispetto a glargine U-100. L'insulina U-300 mostra anche una bassa variabilità dei parametri farmacocinetici e farmacodinamici (50). Con uno studio di clamp euglicemico in soggetti con diabete tipo 1 il profilo è risultato più piatto e la durata d'azione più prolungata rispetto ad U-100, di circa 3-5 ore (51,52). Nei trials registrativi del programma si è osservata per U-300 la non inferiorità in termini di HbA1c rispetto ad U-100 nei soggetti con diabete tipo 1, con una significativa riduzione delle ipoglicemie (nei primi due mesi di titolazione) e un minore aumento di peso (53).

Nei pazienti con diabete tipo 1 che, per vari motivi, presentino scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti, l'uso della terapia con microinfusore (CSII, *Continuos Subcutaneous Insulin Infusion*) può rappresentare una valida alternativa (54,55). L'efficacia della terapia con CSII rispetto alla terapia multiniettiva (MDI) è stata confrontata in numerosi studi, i quali, peraltro, presentano una notevole eterogeneità in termini di numerosità, caratteristiche dei pazienti ed endpoint valutati.

Certamente la terapia con CSII è vantaggiosa rispetto alla MDI basata su NPH, come dimostrato, fra gli altri, da uno studio multicentrico in aperto che ha evidenziato una riduzione dell'HbA_{1c}, della variabilità glicemica e degli episodi ipoglicemici associata alla percezione dei pazienti di un miglioramento nella qualità di vita (56).

In parte discordanti appaiono, tuttavia, i risultati dei trial più recenti, in cui il confronto era tra CSII e MDI condotta con analoghi basali invece che con NPH. In un trial italiano della durata peraltro di soli 6 mesi in pazienti con diabete tipo 1 adulti, in precedenza trattati con terapia multiiniettiva con NPH, ha evidenziato la non inferiorità di uno schema basal-bolus con glargine e lispro rispetto alla CSII con lispro, sia in termini di riduzione di HbA_{1c} che di numero di ipoglicemie (57). Al contrario, sia in bambini sia in giovani adulti il trattamento con CSII con analogo aspart ha consentito un miglioramento del controllo glicemico rispetto alla terapia multiniettiva con aspart più glargine (58,59).

Una revisione della letteratura della Cochrane ha confrontato la terapia con CSII rispetto alla terapia con MDI in pazienti con diabete tipo 1. L'analisi di 23 studi clinici randomizzati ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA_{1c} (pari a circa 0,3%) e delle ipoglicemie severe nei pazienti in CSII, mentre non erano dimostrabili differenze significative nelle ipoglicemie non severe e nella variazione ponderale (60). Tuttavia va osservato che in questi studi, l'insulina basale comparator in MDI era NPH e non glargine. Nella metanalisi di Yeh (61), che ha selezionato 33 studi, la CSII mostra effetti significativi sull'HbA_{1c} solo negli adulti con diabete tipo 1, mentre non evidenzia differenze sulla frequenza di ipoglicemia severa. Tuttavia, nella valutazione dell'impatto della terapia con CSII sembra appropriato tenere in considerazione altri aspetti, oltre il controllo glicometabolico medio. In effetti, la recente revisione della letteratura di Cummins che ha

valutato sia studi di intervento sia studi osservazionali, ha sottolineato che il miglioramento del compenso metabolico nei pazienti in CSII correla con i livelli di HbA_{1c} di partenza, e che nei pazienti con CSII si riducono le oscillazioni glicemiche e la dose giornaliera di insulina, e migliora la qualità di vita (62). Un'analisi HTA eseguita nello stato dell'Ontario (Canada) ha mostrato una riduzione statisticamente significativa della variabilità glicemica per i pazienti con diabete tipo 1 che utilizzano la CSII rispetto a quelli che utilizzano MDI (63). Un altro aspetto importante, particolarmente in età pediatrica, è il miglioramento della qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie: la revisione della Cochrane del 2010 suggerisce un miglioramento degli indici di qualità di vita negli studi considerati (60). Inoltre, la metanalisi dell'Agency for Healthcare Research and Quality (USA) (64), che ha incluso sia studi randomizzati e controllati sia studi osservazionali, conclude che, nei bambini e negli adulti con diabete tipo 1, la CSII è associata a un miglioramento della qualità di vita. Inoltre, per quanto riguarda la valutazione economica, considerando che il costo principale della CSII è per i materiali di consumo e che la vita media di un infusore è di circa 4 anni, la terapia con CSII è considerata costo-efficace rispetto alla MDI, ma soltanto a condizione che si verifichi una significativa riduzione dell'HbA_{1c} con l'utilizzo del microinfusore..

Ulteriori studi, di adeguata numerosità, durata di follow-up e selezione dei partecipanti, sono tuttavia necessari per identificare il sottogruppo di pazienti con diabete tipo 1 che può maggiormente giovarsi di questo approccio terapeutico. Linee-guida internazionali come quelle dell'ADA non forniscono al momento una raccomandazione con livello di evidenza, pur indicando la CSII tra gli approcci terapeutici suggeriti nel diabete tipo 1. Il NICE raccomanda l'utilizzo della CSII quale opzione terapeutica in adulti e bambini di età >12 anni con frequenti episodi di ipoglicemia o inadeguato compenso glicemico (HbA_{1c} >69 mmol/mol o 8,5%). E' tuttavia raccomandato che i pazienti siano seguiti da un team esperto nell'utilizzo della CSII e che il trattamento sia continuato nel tempo solo a fronte di un miglioramento del compenso glicemico e del numero di episodi ipoglicemici (65).

Le sezioni SID-AMD-SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica) della regione Lazio hanno presentato un documento elaborato dalle stesse società medico-scientifiche, il *Documento di consenso sulla prescrizione e gestione della terapia con microinfusori*, che è stato recepito e approvato con delibera regionale nell'agosto 2012 e che contiene le indicazioni/controindicazioni alla terapia con microinfusori (66).

Più recentemente sono stati rivisitati i dati di 3118 pazienti di sesso femminile e 2427 di sesso maschile del registro tedesco e austriaco "Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation" ai fini di valutare le complicanze acute e croniche in relazione alla velocità basale ed alle escursioni della stessa nei vari intervalli. Lo studio ha evidenziato come l'indice di variabilità fosse strettamente correlato con le severe ipoglicemie ($r = .06$; $p<0.001$), il coma ipoglicemico ($r = .05$; $p = 0.002$) e la microalbuminuria ($r = 0.05$; $p = 0.006$). Inoltre più alto è risultato l'indice di variabilità, più alta è risultata la frequenza di chetoacidosi ($r = .04$; $p = 0.029$) nei soggetti maschi. I dati sono stati confermati con l'analisi logistica di regressione che ha evidenziato come un'inappropriata programmazione della insulinizzazione basale sia significativamente correlata con la severa ipoglicemia e la chetoacidosi (67). Uno studio osservazionale recentemente pubblicato, che fa riferimento ai pazienti diabetici tipo 1 censiti nel Registro Nazionale Svedese, ha confrontato i pazienti in CSII (circa 2500) con i pazienti in MDI (circa 16.000). Nella valutazione longitudinale, tra il 2005 e il 2012, la terapia insulinica mediante microinfusore è risultata associata a minore mortalità coronarica, cardiovascolare e per tutte le cause, in confronto alla terapia multi-iniettiva (67bis). In un ancora più recente studio in Germania è stato valutato in un periodo di 4 anni, quale sarebbe l'incidenza di severi episodi ipoglicemici richiedenti ospedalizzazione e di complicanze nell'ipotesi in cui il 20% di soggetti con diabete di tipo 1 fosse trasferito da terapia MDI a terapia CSII. I risultati hanno evidenziato una riduzione di 47864 eventi severi ipoglicemici e 5543 complicanze acute correlate al diabete, con una significativa riduzione dei costi di ospedalizzazione e delle complicanze acute nonostante l'iniziale incremento della spesa (68). Tuttavia, ancor oggi restano alcune incertezze sui benefici della CSII, come confermato dallo studio di confronto di 3 ampi registri pediatrici in cui si evince come i risultati sul controllo

glicometabolico e complicanze siano fortemente influenzati dalla frequenza di uso della terapia CSII, diversa a seconda delle popolazioni di diabetici di tipo 1 presi in esame (69). Peraltro l'impiego della terapia CSII è attualmente in forte incremento sul territorio italiano in ambito pediatrico, in quanto la qualità di vita è indubbiamente migliorata rispetto alla MDI (70).

Oggi esiste anche un modello di microinfusore integrato con un sensore per il monitoraggio glicemico in continuo (sensor augmented insulin pump). In persone con diabete tipo 1 sia adulte che in età pediatrica, la "SAP therapy" riduce i livelli di HbA_{1c} molto più della terapia multiiniettiva (-0,68%) o la tradizionale CSII (-0,26%) senza aumentare il rischio di ipoglicemia. La riduzione dell'HbA_{1c} è tanto maggiore quanto più elevati sono i valori di partenza e per quanto più tempo viene usato il sensore (71,72). Rispetto alla terapia multiiniettiva il microinfusore integrato al sensore si associa anche a una riduzione del tempo passato in iperglicemia e a un aumento della soddisfazione per il trattamento. Non varia invece il tempo passato in ipoglicemia non severa nè la frequenza di ipoglicemia severa (73). Peraltro, in alcuni pazienti selezionati, ovvero nei pazienti con diabete tipo 1 che, nonostante CSII più CGM, continuano a presentare ipoglicemia notturna o asintomatica o comunque nei pazienti a più alto rischio di ipoglicemia è utile l'uso di un microinfusore integrato al sensore dotato della funzione LGS (*low glucose suspend*) in grado di sospendere automaticamente l'infusione di insulina basale per 2 ore in caso di ipoglicemia e che non necessita di alcun intervento da parte del paziente. Gli studi finora pubblicati concordano nell'affermare che la frequenza e la durata dell'ipoglicemia durante trattamento con pompa più LGS è ridotta rispetto al microinfusore convenzionale o al microinfusore più CGM senza LGS (74), soprattutto nei pazienti più a rischio. Il trattamento con LGS è sicuro, non causa "*rebound* iperglicemico grave" ed è gradito ai pazienti (74bis)

Al momento non esistono linee-guida internazionali che identifichino la popolazione da trattare con SAP piuttosto che con CSII tradizionale. L'unica indicazione deriva da una recente valutazione del NICE, pubblicata nel febbraio 2016, che ha analizzato le evidenze relative esclusivamente ai sistemi MiniMed Paradigm Veo e Vibe con sensore G4 PLATINUM e che suggerisce l'uso del sistema Paradigm VEO nei pazienti tipo 1 con ipoglicemia invalidante nonostante la terapia con CSII. Le indicazioni del NICE sottolineano come l'impiego del sistema SAP richieda la capacità del paziente a comprendere ed usare il sistema, la disponibilità all'uso continuativo del sensore (almeno il 70% del tempo) e l'adesione a un programma strutturato di educazione terapeutica. Il NICE rileva infine la mancanza di sufficiente letteratura per il sistema VIBE e per il più recente MINIMED 640G (74ter).

Nel 2015 l'FDA ha approvato la vendita di 3 sistemi: Dexcom Share, Dexcom G5 con Bluetooth e MiniMed Connect. Un sistema chiamato "Nightscout" è stato creato da un gruppo di persone con diabete e dai loro familiari al fine di permettere ai genitori di monitorare a distanza i propri figli affetti da diabete. Sebbene i risultati siano interessanti, a tutt'oggi non esistono trials randomizzati controllati che possano validare i risultati di questi studi (75).

2. DIABETE TIPO 2

RACCOMANDAZIONI

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

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

Quando la monoterapia non è sufficiente per raggiungere il target glicemico e di HbA1c individuale è necessario aggiungere un secondo farmaco e se anche una duplice terapia non è sufficiente è indispensabile prescrivere una terapia più complessa; in entrambe le condizioni è possibile raggiungere il livello di controllo desiderabile in molti soggetti (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Numerosi trial clinici randomizzati dimostrano che, in aggiunta a metformina, sulfoniluree, repaglinide, acarbose, pioglitazone, inibitori di DPP-4 (gliptine), agonisti del recettore del GLP-1, inibitori di SGLT-2 (gliflozine) e insulina sono capaci di ridurre significativamente la HbA1c, con effetto tanto maggiore quanto più alto è il valore di partenza (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**); il farmaco da aggiungere a metformina deve essere selezionato in accordo con i possibili rischi e benefici (certi e dimostrati) che lo stesso può indurre (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**).

Le sulfoniluree sono i farmaci orali che mostrano la minore persistenza di effetto sulla HbA1c (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**); gli agonisti dei recettori di GLP-1 sono in grado di ridurre la HbA1c come e talora più dell'insulina basale quando aggiunti alla terapia orale (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**).

Nei pazienti obesi, si devono preferire, ove possibile, i farmaci che non determinano aumento di peso, ovvero, oltre alla metformina, agonisti del recettore di GLP-1, inibitori di DPP-4, inibitori di SGLT-2 e acarbose (**Livello della prova I, Forza della Raccomandazione B**). I farmaci che sono in grado di conseguire calo ponderale (agonisti del recettore di GLP1 e inibitori di SGLT-2) sono efficaci nel ridurre la HbA1c anche nei soggetti in normopeso o sovrappeso (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**).

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

Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori non sufficientemente controllati con la metformina, o con intolleranza o controindicazioni alla metformina, gli inibitori SGLT-2 dovrebbero

essere considerati farmaci di prima scelta (**Livello della prova II Forza della raccomandazione B**). In queste condizioni dovrebbe essere preso in considerazione anche il pioglitazone (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**), a eccezione dei casi con insufficienza cardiaca o alto rischio per tale patologia (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**) o carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica o presenza di ematuria macroscopica di natura non accertata. Nella insufficienza cardiaca anche le sulfoniluree e le glinidi dovrebbero essere usate con molta cautela (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**).

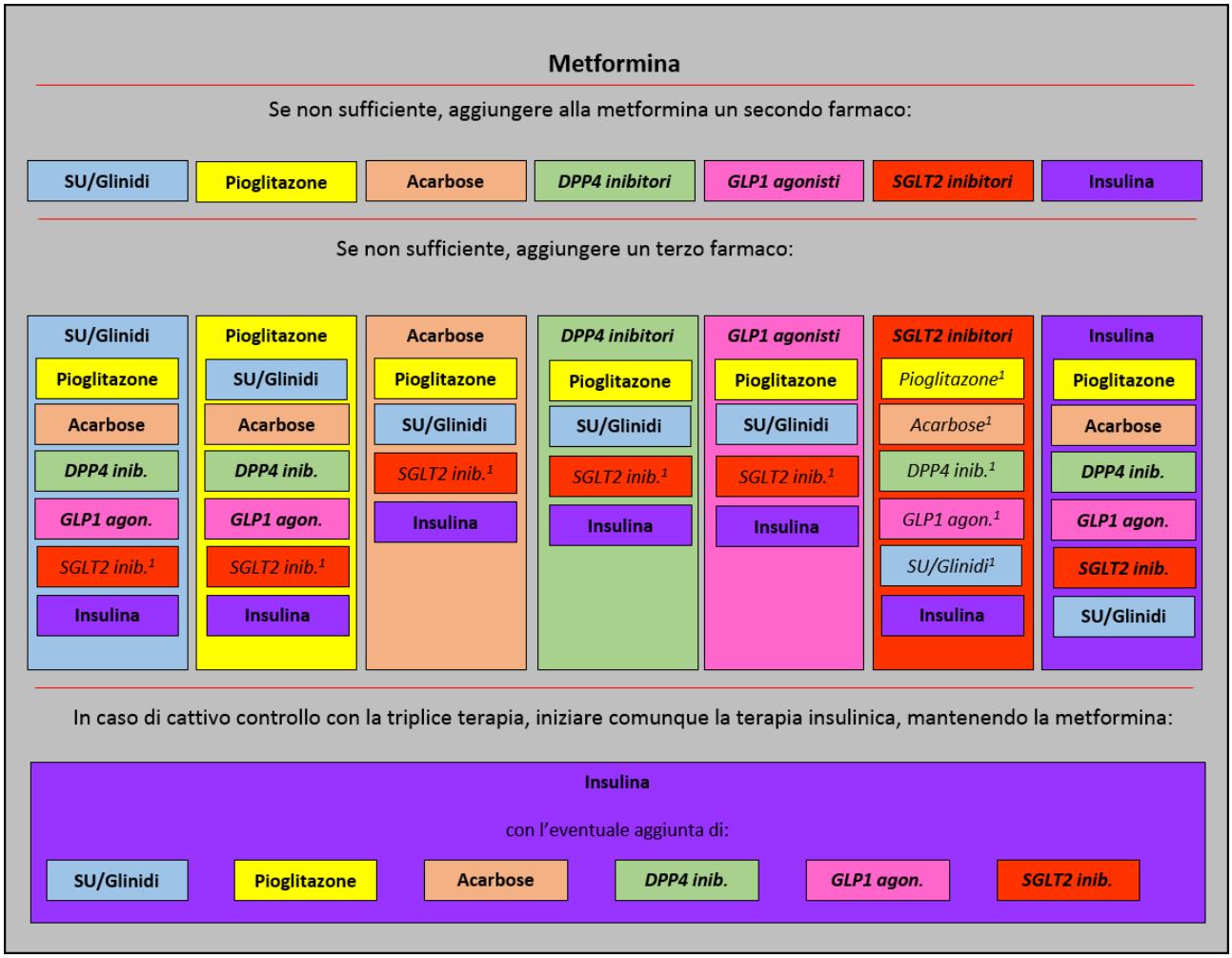
Quando il controllo della glicemia non è soddisfacente, anche in politerapia, è necessario iniziare la terapia insulinica mono- o multiniettiva. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**).

Nel diabete tipo 2 l'uso di analoghi basali glargina e detemir determina meno ipoglicemie che NPH. D'altro canto le insuline basali con più lunga durata d'azione come degludec e glargina U-300 si associano ad un minore rischio di ipoglicemia rispetto a glargina U-100 (**Livello della prova II, forza dalla raccomandazione B**).

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

Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**).

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



In **Neretto** le combinazioni rimborsate, in ***Neretto corsivo*** le combinazioni rimborsate solo con piano terapeutico specialistico, in *Corsivo* le combinazioni indicate ma non rimborsate.
[1] Indicazioni approvate da EMA, per le quali AIFA ha deciso di non concedere la rimborsabilità.

COMMENTO

Il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 (vedi Tabella 13) deve tenere conto degli obiettivi terapeutici individualizzati in base alle caratteristiche cliniche delle persone con diabete quali ad esempio aspettativa di vita, durata della malattia, presenza di comorbilità, presenza di complicanze cardiovascolari e/o microangiopatiche e perdita della percezione di ipoglicemia (76). Idealmente, il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 dovrebbe avere una prolungata efficacia, un irrilevante effetto sul peso corporeo, un basso rischio di ipoglicemie e un favorevole impatto sui fattori di rischio cardiovascolare e sugli eventi cardiovascolari e microvascolari.

Tabella 13. Terapia farmacologica

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

L'HbA1c rimane l'obiettivo principale del trattamento in persone con diabete, in virtù della stretta relazione fra questo indice di controllo glicemico e le complicanze micro- e macroangiopatiche (76). Lo stretto controllo della glicemia riduce il rischio d'insorgenza e/o la progressione della retinopatia (77-82) e della nefropatia diabetica (77,79,81-84) anche nel diabete tipo 2. Nel classico

studio UKPDS, gli endpoint riguardanti la microangiopatia diabetica (retinopatia e nefropatia) diminuivano del 37% per ogni punto percentuale di riduzione dell'HbA1c, senza alcuna soglia minima (77). L'assenza di soglia suggerisce che qualsiasi riduzione dei livelli di HbA1c sia in grado di diminuire il rischio di complicanze microvascolari e, pertanto, lo stretto controllo metabolico è raccomandato al fine di ridurre il rischio d'insorgenza o peggioramento delle complicanze microvascolari. In effetti, gli studi ADVANCE (Action in diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) (84) e ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (85) hanno mostrato che, riducendo la HbA1c anche al di sotto del 7% (53 mmol/mol), a livelli prossimi alla normalità, si ottengono ulteriori riduzioni dell'incidenza di eventi microvascolari. Le evidenze sull'efficacia del controllo metabolico intensivo sulle complicanze macrovascolari sono meno forti. Nello UKPDS, il miglioramento del controllo metabolico era associato ad una tendenziale riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio, che però non raggiungeva la significatività statistica (78). Nello studio ADVANCE, la riduzione significativa (pari al 10%) dell'endpoint primario (eventi micro- e macrovascolari) nel gruppo trattato in modo intensivo era attribuibile alla significativa riduzione degli eventi micro-vascolari, mentre non si è osservata alcuna riduzione significativa dell'obiettivo composito macro-vascolare (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) rispetto al gruppo in trattamento standard (84). Nello studio ACCORD, si è osservata una riduzione non significativa pari al 10% dell'endpoint composito primario (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) nel gruppo trattato in modo intensivo, mentre si è riscontrato un significativo aumento della mortalità globale che ha determinato l'interruzione dello studio con 17 mesi di anticipo rispetto alla data prevista (85). Nello studio VADT, si è osservata una riduzione non significativa pari al 12% dell'endpoint composito primario che includeva una serie di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, mortalità cardiovascolare, interventi di rivascolarizzazione per patologie coronariche, cerebrovascolari o vascolari periferiche, insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca, amputazione per gangrena ischemica) nel gruppo trattato in modo intensivo (86). Peraltro, l'assenza di risultati significativi sugli eventi macrovascolari nei grandi trial potrebbe essere dovuta alla insufficiente potenza statistica dei singoli studi; due di essi (UKPDS e ADVANCE) erano stati disegnati per endpoint compositi più ampi della sola malattia cardiovascolare e comprendenti anche le complicanze microvascolari, mentre un terzo (ACCORD) è stato interrotto precocemente per un inatteso eccesso di mortalità. Combinando insieme i grandi trial disegnati per valutare l'effetto del miglioramento del controllo glicemico nel diabete di tipo 2, l'intensificazione della terapia del diabete si associa ad una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari (di circa il 10%, a fronte di una riduzione di emoglobina glicata di circa 1% - 11 mmol/mol), senza effetti complessivi positivi né negativi sulla mortalità cardiovascolare (87,88).

Successive sotto-analisi degli studi UKPDS, ADVANCE, ACCORD e VADT hanno evidenziato che il trattamento intensivo è vantaggioso anche sugli endpoint cardiovascolari per i soggetti con HbA1c <64-69 mmol/mol o 8-8,5%, con durata della malattia <5 anni, senza storia clinica di complicanze micro-vascolari e cardiovascolari (87). Lo stretto controllo della glicemia comporta, con alcuni farmaci, un aumento del rischio di ipoglicemia. Episodi di grave ipoglicemia negli studi UKPDS, ADVANCE, ACCORD e VADT erano associati a un incremento del rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali (87,88), ma non è certo che abbiano provocato l'aumento di mortalità che ha interrotto lo studio ACCORD. Lo stretto controllo della glicemia comporta un aumento ponderale, più evidente con la terapia insulinica e con le sulfoniluree (78,84,86).

Nei primi dati provenienti dall'UKPDS la riduzione di ogni punto percentuale dell'HbA1c aveva dimostrato di ridurre del 14% il rischio di infarto del miocardio, del 12% quello per ictus cerebri, del 16% quello per scompenso cardiaco e del 21% le morti legate al diabete (78), senza tuttavia una significativa differenza fra i pazienti trattati in modo intensivo (con qualunque terapia, esclusa la metformina) (89) e i pazienti trattati in modo non intensivo. Dopo il termine dello studio tutti i pazienti arruolati, indipendentemente dal gruppo di provenienza, sono stati trattati in modo intensivo, raggiungendo un controllo metabolico simile, per i successivi 10 anni. Il riesame dei tassi d'infarto del miocardio e di mortalità ha dimostrato che il trattamento intensivo precoce (alla diagnosi) riduce il successivo rischio per eventi cardiovascolari (90), suggerendo così che un trattamento intensivo iniziato subito dopo la diagnosi di diabete può ridurre l'insorgenza a lungo termine di eventi micro- e macrovascolari. L'adesione alla terapia è troppo spesso scarsa (più

spesso con la metformina) e, in generale, i farmaci assunti una sola volta al giorno migliorano l'adesione alla terapia (91-97). Dopo alcuni anni, la politerapia è spesso inevitabile. Nell'UKPDS, dopo 3 circa anni la metà dei pazienti aveva bisogno di un secondo farmaco per il controllo della glicemia e, dopo 9 anni, il 75% dei pazienti con HbA1c pari a 7% era in politerapia (98).
Le più importanti linee-guida internazionali (76) suggeriscono l'impiego della metformina come trattamento iniziale preferenziale, salvo controindicazioni o intolleranza, in aggiunta alle modifiche di stile di vita quando queste da sole non hanno raggiunto e mantenuto un adeguato controllo metabolico. Il trattamento con metformina ha comprovate evidenze di efficacia e sicurezza, è poco costoso, e può ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (89-90). Vari trial clinici hanno evidenziato che la combinazione della metformina con un altro farmaco quale terapia inziale è più efficace nella riduzione della glicemia e dell'emoglobina glicata rispetto alla monoterapia con metformina (99-106); l'approccio iniziale con due farmaci può pertanto essere preso in considerazione quando l'emoglobina glicata è elevata (107). Qualora si abbia un franco scompenso glicometabolico o siano presenti sintomi specifici del diabete, anche in pazienti non trattati con farmaci è consigliabile iniziare la terapia insulinica; quest'ultimo approccio è sempre necessario in caso di chetoacidosi, anche nel diabete di tipo 2, o di sindrome iperosmolare non chetosica.
Quando il trattamento con metformina non riesce a raggiungere o mantenere gli obiettivi glicemici, occorre aggiungere un altro ipoglicemizzante (Figura 2), ponendo al centro della scelta farmacologica la persona con diabete con le sue caratteristiche cliniche, gestionali e con le sue preferenze. Di seguito, sono riportate le più importanti proprietà dei singoli farmaci o delle classi che possono influire nella scelta del trattamento individualizzato per la singola persona con diabete tipo 2, riassunte nella Tabelle 14 e 15. La tabella 14 riporta la sintesi degli effetti terapeutici delle varie classi di molecole; per i confronti di efficacia tra molecole diverse, si è fatto riferimento agli studi randomizzati di confronto diretto (testa a testa), perché la riduzione di emoglobina glicata rispetto al placebo è ampiamente condizionata dalle caratteristiche dei pazienti all'arruolamento, che differiscono notevolmente nei trial condotti con le varie molecole. Tali confronti sono riassunti nei paragrafi dedicati alle varie classi di farmaci. La Tabella 15 invece riassume la tollerabilità e la sicurezza delle varie classi di farmaci, utilizzando le informazioni derivanti dai trial randomizzati e dagli studi osservazionali più importanti (ampie casistiche o meta-analisi).
Quando due farmaci non sono più sufficienti, si adottano triplici combinazioni. L'insieme delle combinazioni possibili, in duplice terapia in aggiunta alla metformina e in triplice terapia, è riassunto nella Figura 2, che indica anche i limiti attuali della rimborsabilità da parte del SSN.

Metformina
Il meccanismo d'azione della metformina coinvolge prevalentemente la riduzione della produzione epatica di glucosio (108,109). In considerazione della confermata efficacia in monoterapia, del basso profilo di rischio per effetti collaterali e del bassissimo costo, la metformina resta il farmaco di prima scelta per il diabete tipo 2 in particolare nelle persone diabetiche in sovrappeso o obese (76,89,98,107). Nello studio UKPDS, la metformina ha determinato, a parità di controllo glicemico, un minor rischio di complicanze cardiovascolari e di mortalità totale, accompagnato da un ridotto numero di ipoglicemie e assenza di aumento ponderale (89,90). Tale evidenza è preceduta e confermata da vaste metanalisi (92,93,110,111). L'efficacia della metformina è dose-dipendente, raggiungendo il massimo con 2 g/die (112) ed è mantenuta anche in terapia di combinazione con secretagoghi (110,113,114), glitazoni (110,115), inibitori dell'alfa-glucosidasi (115), gliptine (inibitori dell'enzima Dipeptidil-Peptidasi IV) (115) e analoghi del GLP-1 (115). La terapia con metformina, salvo complicanze o controindicazioni, deve sempre accompagnare tutte le scelte terapeutiche successive, inclusa l'insulina (116), con il dosaggio ottimale di 2 g/die. Nello studio HOME (Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects), la terapia combinata metformina più insulina, confrontata con solo insulina, ha determinato, dopo un follow-up di 4,3 anni, un minore incremento ponderale, una riduzione dei valori di HbA1c, del fabbisogno insulinico e degli eventi macrovascolari ma non di quelli micro-vascolari (116).
All'inizio della terapia circa il 10% dei pazienti riferisce diarrea e altri disturbi gastrointestinali (92,93), ma la percentuale si riduce se la terapia viene iniziata a basso dosaggio per 4-6 settimane. E' stata descritta la comparsa di episodi di acidosi lattica grave, che ne controindica l'utilizzo in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta (intervento chirurgico, utilizzo di mezzo di

contrasto iodato) o con insufficienza renale cronica (GFR stimato <60 ml•min-1•1,73 m-2). Al di là di quanto raccomandato nella scheda tecnica, fonti autorevoli suggeriscono che metformina possa essere usata, con cautela fino ad un eGFR di 30 ml•min-1•1,73 m2, purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale. Non ci sono evidenze da studi prospettici comparativi o da studi di coorte osservazionali che il trattamento con metformina sia associato a un aumentato rischio di acidosi lattica o ad aumento dei livelli di lattato, rispetto ad altri trattamenti antiperglicemici (117).
La fenformina, associata ad un rischio di acidosi lattica più elevata (118), è ancora presente nell'elenco dei farmaci approvati nell'uso in Italia, ma non è più disponibile in commercio nel nostro paese.

Tabella 14. Benefici dei farmaci per il diabete di tipo 2

	MET	ACARB	GLP-1 RA	SGLT-2 inib	DPP-4 inib	PIO	SU/ REP	INS BAS	INS BAS/BOL
Riduzione HbA1c a breve termine (3-6 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione HbA1c a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione HbA1c a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione CVD**	++	-	-	+++	-	++	-	-	-

* Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi
** A parità di obiettivo glicemico perseguito
ND: dato non disponibile

Acarbosio
Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi, agendo sull'enzima che scinde i carboidrati complessi e i disaccaridi trasformandoli in monosaccaridi, ritardano l'assorbimento dei carboidrati dal tratto gastrointestinale riducendo conseguentemente le escursioni glicemiche postprandiali. L'acarbosio è un'alternativa efficace nella terapia orale del diabete tipo 2, in particolare, aggiunto a metformina, determina una riduzione dell'emoglobina glicata dello 0,6-0,7% (119). In uno studio di non inferiorità condotto in Cina su 784 soggetti con diabete tipo 2 di neodiagnosi randomizzati a ricevere acarbosio 100 mg x 3/die o metformina 1500 mg/die in monoterapia per 24 settimane, il trattamento con acarbosio ha dimostrato una efficacia non inferiore al trattamento con metfomina nel migliorare il controllo metabolico (120). In associazione a metformina, in un trial di confronto diretto a 24 settimane, acarbosio mostra un'efficacia inferiore alla glibenclamide sull'emoglobina glicata, pur avendo un effetto più favorevole sulle escursioni glicemiche (121); non sono disponibili studi a medio-lungo termine (oltre le 52 settimane) che confrontino acarbose con altri farmaci attivi in associazione a metformina. L'acarbosio, come la metformina, e al contrario di altre terapie farmacologiche, non ha effetti negativi sul peso corporeo e non causa ipoglicemie. L'acarbosio può

essere associato anche all'insulina, con effetti favorevoli sul controllo glico-metabolico e sul peso corporeo (122); in questo caso, però, occorre istruire il paziente che eventuali ipoglicemie non dovranno essere corrette con il saccarosio, ma con il glucosio. Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e con insufficienza renale sino a un GFR stimato >25 ml/min-1•1,73 m-2 (vedi Tabella 16). Può provocare effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, flatulenza) che spesso interferiscono sull'adesione alla terapia. E' efficace nella prevenzione del diabete nei soggetti con IGT (123) con probabili effetti anche sulla riduzione del rischio cardiovascolare (124,125).

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

	MET	ACARB	GLP1 RA	SGLT-2 inib	DPP-4 inib	PIO	SU/ REP	INS BAS	INS BAS/ BOL
Interazioni altri farmaci	-	-	-	-	-	+	+++	+++	++++
Ipoglicemie	-	-	-	-	-	-	++	+++	++++
Aumento peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	++++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+/-	-	-	-	-
Fratture	-	-	-	-/+[a]	-	+++	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	-/+[b]	++	+	-	-
Disturbi GI	++	+++	++	-/+	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-

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

Tiazolidinedioni (glitazoni)

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

L'efficacia massima dei glitazoni sulla glicemia è raggiunta in un tempo più lungo (4-6 settimane) rispetto ad altri farmaci. Negli studi di confronto diretto a breve termine (26-52 settimane), in aggiunta alla metformina, l'efficacia del pioglitazone è simile a quella delle sulfoniluree (126,127) e degli inibitori della DPP4 (128,129), ma uguale o inferiore a quella dei GLP-1 agonisti (128,130); a due anni, però, sempre in associazione a metformina, il pioglitazone determina una riduzione dell'emoglobina glicata superiore alla gliclazide (126,127).

Il trattamento con glitazoni non induce ipoglicemia, ma provoca un incremento ponderale (110,115). Nello studio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) di outcome cardiovascolare, condotto in soggetti con diabete tipo 2 di età inferiore a 75 anni e preesistente malattia macrovascolare, il trattamento con pioglitazone era associato con una significa riduzione dell'endpoint composito secondario, costituito da mortalità generale, infarto miocardico non fatale e ictus in un follow-up medio di 34,5 mesi (131). Analisi per sottogruppo hanno dimostrato che il farmaco è in grado di ridurre significativamente (>30%) l'incidenza di nuovi infarti in pazienti con pregresso infarto del miocardio e di nuovi ictus in pazienti con pregresso ictus (132,133); l'effetto favorevole del pioglitazone nella prevenzione della recidiva dell'ictus è stata recentemente confermata anche in un trial in soggetti non diabetici (134). Il PROactive ha mostrato un aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco nel gruppo in trattamento con pioglitazone, senza tuttavia incremento della mortalità per insufficienza cardiaca (135, 136). Successive metanalisi hanno confermato l'incremento del rischio per scompenso cardiaco nei soggetti diabetici in trattamento con pioglitazone (137,138). Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica (139,140), ne controindica l'uso nei pazienti con insufficienza cardiaca o a rischio per tale complicanza. L'altro farmaco appartenente alla classe dei glitazoni, il rosiglitazone, non è più disponibile per un presunto e controverso aumento del rischio d'infarto del

miocardio (141). Il trattamento con pioglitazone è stato recentemente associato a un possibile aumentato rischio di cancro della vescica (142,143) che ha indotto le autorità regolatorie a controindicarne l'impiego in caso di carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica e in presenza di ematuria macroscopica di natura non accertata. Successivi studi epidemiologici più ampi hanno fornito dati discordanti sull'aumento di rischio (144-146). I trial randomizzati nel loro complesso mostrano un trend verso la riduzione dell'incidenza complessiva di tumori, ma non hanno dimensioni sufficienti per confermare o escludere un aumento del rischio di tumori della vescica (147). Sono stati riportati casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico con diminuzione dell'acuità visiva in soggetti in trattamento con i glitazoni, incluso pioglitazone, in particolare in chi era in trattamento combinato con insulina (148). In una metanalisi di 10 trial clinici randomizzati che includevano 13.715 partecipanti, è stato osservato che il trattamento con glitazoni nelle donne, ma non negli uomini, è associato a un rischio di fratture ossee di 2,23 (IC 95% 1,65-3,01) maggiore rispetto ai controlli (149). Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nelle donne trattate con pioglitazone, in particolare nel periodo post-menopausa. Il pioglitazone può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale, senza aggiustamenti della dose sino a un eGFR di 5 ml/min/1,73 m2 (vedi Tabella 16). Il pioglitazone può essere utilizzato in associazione ad insulina, inducendo un miglioramento del controllo metabolico e una riduzione delle dosi di insulina (150), a prezzo però di aumento di peso e di un rischio particolarmente elevato di edema e di scompenso cardiaco (135,136,150).

Sulfoniluree e glinidi (Repaglinide)

Le sulfoniluree e le glinidi esercitano la loro azione ipoglicemizzante stimolando la secrezione insulinica in modo glucosio-indipendente attraverso il legame a un recettore presente sulle beta-cellule (SulphonylUrea Receptor 1) evocando un'immediata liberazione dell'ormone dai granuli intracellulari e sostenendo un rilascio prolungato dai granuli di nuova sintesi (151,152). In associazione a metformina, negli studi di confronto diretto a breve termine (24-52 settimane), le sulfoniluree hanno un'efficacia superiore ad acarbosio (121) e agli inibitori della DPP-4 (153), simile al pioglitazone (126,127) e agli agonisti del GLP-1 (154), e uguale o inferiore agli inibitori SGLT-2 (155,156); a più lungo termine (2-4 anni), l'efficacia delle sulfoniluree è uguale o inferiore agli inibitori della DPP4 (153); è inoltre inferiore al pioglitazone (126,127), agli inibitori SGLT-2 (157,158) e agli agonisti del GLP-1 (159). Il trattamento con sulfoniluree si associa a maggior rischio di ipoglicemie, a incremento ponderale (110,115,160) e limitata persistenza dell'efficacia (161). Studi di confronto tra glibenclamide e altri secretagoghi (clorpropamide, glimepiride, gliclazide MR, glipizide, e repaglinide) suggeriscono che il trattamento con glibenclamide è associato a un maggior rischio di ipoglicemia, e quello con gliclazide a un rischio inferiore, rispetto ad altri secretagoghi (162,163).

Le sulfoniluree possono essere utilizzate anche in associazione all'insulina, determinando una riduzione dell'emoglobina glicata e del fabbisogno di insulina (164); tale combinazione è però associata ad un rischio particolarmente elevato di ipoglicemia (164,165).

Il dibattito sulla sicurezza cardiovascolare delle sulfoniluree è iniziato sin dai risultati dello studio UGPD (University Group Diabetes Program), in cui la tolbutamide, non più in commercio, era associata ad un aumento di mortalità cardiovascolare (166), attribuito ad un possibile effetto miocardico diretto delle sulfoniluree. Nello UKPDS, le sulfoniluree erano associate ad una morbilità e mortalità cardiovascolare non significativamente diverse dal gruppo di controllo e di quello trattato con insulina (78); il follow-up dello studio UKPDS mostrava una diminuzione sia della mortalità sia dell'incidenza d'infarto miocardico nel gruppo trattato con SU e/o insulina (90). Nello stesso studio UKPDS, le sulfoniluree si associavano invece ad una mortalità tendenzialmente più alta rispetto alla metformina (89). Peraltro, lo UKPDS, essendo stato disegnato per valutare l'effetto della terapia intensificata nel suo complesso, non aveva una potenza statistica sufficiente per esplorare in modo affidabile le eventuali differenze tra i vari farmaci; inoltre, la maggior parte dei pazienti, negli anni, erano sottoposti a regimi terapeutici complessi, rendendo problematico il confronto tra farmaci. Metanalisi di studi clinici randomizzati hanno confermato l'assenza di aumento di rischio per eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti trattati con sulfoniluree (167,168), a fronte, però, di un aumento significativo (di oltre il 20%) della mortalità da tutte le

cause rispetto all'insieme dei gruppi di controllo (168,169). Dobbiamo tuttavia attendere i risultati di trial clinici randomizzati appropriati, come lo studio TOSCA.IT (Thiazolidinediones Or Sulphonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial), condotto dalla SID in collaborazione con l'AMD, per poter avere dati solidi su tale aspetto (170).
E' possibile che sulfoniluree a bassa affinità miocardica, come la gliclazide, abbiano una maggior sicurezza cardiovascolare rispetto ad altre molecole della stessa classe, come suggerito da alcuni studi osservazionali mentre, al contrario, la glibenclamide risulta associata ad un rischio aumentato di eventi e/o mortalità cardiovascolare rispetto ad altre sulfoniluree, mentre la gliclazide si associa ad un rischio inferiore (171-178). In base a tali studi, così come a seguito delle differenze nell'incidenza di ipoglicemie nei trial randomizzati, la glibenclamide dovrebbe sempre essere evitata, mentre la gliclazide, qualora si intenda utilizzare una sulfonilurea, sembra preferibile alle altre molecole della classe. Nello studio ADVANCE (Action in diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), condotto su 11.140 pazienti con DMT2, nel gruppo in trattamento intensivo, basato sull'impiego generalizzato di gliclazide MR, non si è osservato alcun aumento della morbilità o mortalità cardiovascolare; peraltro, in questo studio circa il 60% dei pazienti nel gruppo di controllo riceveva un trattamento con altre sulfoniluree diverse dalla gliclazide o con glinidi, rendendo i risultati di difficile interpretazione (84).
I dati concernenti il rapporto efficacia/sicurezza delle glinidi (repaglinide e nateglinide, quest'ultima non in commercio in Italia) sono molto più ridotti rispetto a quelli disponibili per le sulfoniluree. La repaglinide è un potente secretagogo a breve durata d'azione che agisce simulando la prima fase di secrezione insulinica (179). La repaglinide ha efficacia simile alle sulfoniluree (110,115) con un maggiore effetto sull'iperglicemia postprandiale e un minore rischio di ipoglicemia rispetto alla glibenclamide (179,180); ha eliminazione prevalentemente epatica e potrebbe essere pertanto impiegata in pazienti con insufficienza renale (fino a 20-30 ml/min/1,73 m2) (181), anche se non esiste tale indicazione in scheda tecnica che invece controindica l'uso nell'insufficienza renale. Anche con repaglinide si riscontra un incremento ponderale (92). Nonostante la scheda tecnica di repaglinide menzioni un aumento del rischio di cardiopatia ischemica, dagli studi osservazionali non sono emerse differenze significative nei pazienti trattati con repaglinide o metformina riguardo al rischio di mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare e per l'endpoint composito, indipendentemente dalla presenza di un pregresso evento cardiaco (178); non esistono comunque trial clinici di dimensioni e durata sufficienti per verificare la sicurezza cardiovascolare della repaglinide, che ha un'affinità miocardica analoga alla glibenclamide. Per tutti i farmaci di questa categoria (o per effettivo metabolismo renale, o per mancanza di studi, o per mancanza di indicazione in scheda tecnica) è consigliabile cautela nell'utilizzo in pazienti con insufficienza renale anche moderata (eGFR <60 ml/min/1,73 m2) (vedi Tabella 16).

Inibitori dall'enzima Dipeptidil-Peptidasi-4 (DPP-4) o Gliptine

Gli inibitori di DDP-4 o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) esplicano la propria azione inibendo l'enzima DPP-4, determinando così l'aumento dei livelli circolanti di glucagon-like peptide (GLP)-1 e glucose-mediated insulinotropic polypeptide (GIP), prodotti, rispettivamente, dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon e dalle cellule K del duodeno, digiuno e ileo (182). Diverse evidenze sperimentali dimostrano che GLP-1 e GIP potenziano la biosintesi e la secrezione d'insulina indotta dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia) e inibiscono la secrezione di glucagone (183-186). Le gliptine sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA1c pari a circa 0,9% in monoterapia (187), senza differenze tra le varie molecole all'interno della classe (182). In aggiunta a metformina, negli studi di confronto diretto, le gliptine determinano una riduzione dell'emoglobina glicata uguale o inferiore a sulfoniluree (153), pioglitazone (128-130), inibitori SGLT-2 (188) e agonisti del GLP-1 (130,189,190). In aggiunta all'insulina, gli inibitori della DPP4 consentono di ridurre al tempo stesso l'emoglobina glicata e il fabbisogno insulinico (191-195). Il trattamento con gliptine non si associa a rischio di ipoglicemie (tranne che in combinazione con sulfoniluree o insulina) e a incremento ponderale (110,115,196-198).
Tre recenti trial, condotti con saxagliptin, alogliptin e sitagliptin confrontati con placebo, hanno valutato la sicurezza cardiovascolare delle gliptine (199-201). In questi studi, l'inibitore della DPP4 e il placebo erano aggiunti alla terapia corrente, che poteva essere liberamente modificata dallo

sperimentatore, con l'obiettivo di mantenere comunque un buon controllo glicemico, minimizzando le differenze di emoglobina glicata tra i due gruppi. Lo studio SAVOR-TIMI 53, con saxagliptin, è stato condotto su 16.492 diabetici tipo 2 con storia clinica di precedenti malattie cardiovascolari o con multipli fattori di rischio cardiovascolare, seguiti per un follow-up mediano di 2,1 anni (199); lo studio EXAMINE, con alogliptin, ha arruolato 5380 diabetici tipo 2 con recente (15-90 giorni) sindrome coronarica acuta, seguiti per un follow-up mediano di 18 mesi (200); infine, lo studio TECOS, con sitagliptin, ha incluso 14.671 pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori, con un follow-up mediano di 3 anni (201). In nessuno dei tre studi si è osservata alcuna differenza rispetto al placebo nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori o nella mortalità cardiovascolare (199-201), confermando la sicurezza cardiovascolare complessiva di questa classe di farmaci. Non si è però neppure confermata la riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare, che era stata osservata in precedenza in meta-analisi di studi con endpoint non cardiovascolari (202).
Nello studio SAVOR-TIMI53, il trattamento con saxagliptin è risultato associato a un aumento, modesto ma significativo, dell'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco, senza differenze nella mortalità specifica (199); un analogo trend, seppure non significativo, è stato osservato nello studio EXAMINE con alogliptin (203), mentre nessun segnale di rischio è emerso nello studio TECOS con sitagliptin (201) o nei precedenti trial con endpoint metabolico, indipendentemente dalla molecola usata ed in un recente studio osservazionale su coorti multiple (204). In una metanalisi di studi clinici randomizzati della durata >12 settimane in cui sono stati inclusi 109 trial, con un'esposizione di 45.239 pazienti per anno, il trattamento con gliptine non era associato a un incremento dei casi di pancreatite rispetto al gruppo di controllo (205); peraltro, tale meta-analisi non include gli studi di outcome cardiovascolare sopra ricordati (199-201), nei quali le pancreatiti sono più frequenti nei gruppi in trattamento attivo, sebbene in modo non statisticamente significativo. Inoltre, i tre studi di outcome cardiovascolare hanno confermato l'assenza di rischio di neoplasie pancreatiche .
Tutte le molecole appartenenti alla categoria delle gliptine possono essere utilizzate in pazienti con insufficienza renale anche grave (VFG stimato < 30 ml/min/1,73 m2) con adeguamento della dose; l'unica eccezione è il saxagliptin, che, a dose ridotta, può essere usato solo fino a VFG stimato uguale a 30 ml/min/1,73 m2 (vedi tabella 16). In particolare linagliptin, eliminato per il 90% immodificato per via entero-biliare, è utilizzabile senza adeguamento della dose in tutti i gradi di funzionalità epatica e renale ed è probabilmente in grado di ridurre l'albuminuria (206).

Agonisti del recettore di GLP-1 (GLP-1 RA)
Gli agonisti del recettore del GLP-1 o analoghi del GLP-1 (exenatide, liraglutide, exenatide LAR, lixisenatide e dulaglutide) esplicano la propria azione potenziando la biosintesi e la secrezione di insulina indotta dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia), inibendo la secrezione di glucagone, rallentando lo svuotamento gastrico e riducendo l'appetito (182-185). Gli agonisti del recettore del GLP-1, in monoterapia, sono più efficaci delle sulfoniluree (207) e della metformina (208). In associazione a metformina, nei trial di confronto diretto, gli agonisti del GLP-1 hanno un'efficacia superiore agli inibitori DPP4 (130,183,184,209) e uguale o superiore a sulfoniluree (154,159) e pioglitazone (130,195). In uno studio randomizzato a 4 anni, il trattamento con exenatide si è dimostrato superiore alla glimepiride nel garantire un buon controllo glicometabolico nel tempo (159). In aggiunta a farmaci orali, negli studi di confronto diretto, gli agonisti del GLP-1 mostrano efficacia uguale o superiore all'insulina basale, con effetti più favorevoli sul peso corporeo (210-213).
Studi di confronto testa a testa suggeriscono che gli analoghi a emivita più lunga (liraglutide, exenatide LAR, dulaglutide) inducano una maggiore riduzione di HbA1c e di glicemia a digiuno rispetto agli analoghi del GLP-1 a emivita più breve (exenatide, lixisenatide) (214-219). D'altra parte, gli analoghi del GLP-1 a emivita più breve (exenatide, lixisenatide) mostrano un effetto più marcato sullo svuotamento gastrico (220,221), che si traduce, rispetto agli analoghi del GLP-1 a emivita più lunga (liraglutide, exenatide LAR), in una maggiore riduzione dell'incremento postprandiale della glicemia in concomitanza con il pasto prima del quale viene eseguita la somministrazione.

Nausea e vomito sono eventi avversi lievi e transitori che si riscontrano nelle settimane iniziali di trattamento con i GLP-1RA (214-218). Il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 induce un significativo calo ponderale (110,115,187,196,198,222,223) e una significativa riduzione della pressione arteriosa (223,224). Il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 non si associa a rischio di ipoglicemie (tranne che in combinazione con sulfoniluree o insulina) (110,115,193,196,198).
La terapia combinata con insulina basale è stata studiata con exenatide, liraglutide e lixisenatide dimostrando che, l'associazione degli agonisti del recettore del GLP-1 con l'insulina basale, permette di ridurre emoglobina glicata, peso corporeo e fabbisogno insulinico giornaliero (225-227). Per dulaglutide, la combinazione con insulina prandiale ha fornito risultati più favorevoli della tradizionale terapia insulinica basal bolus (228). In una metanalisi di studi clinici randomizzati della durata >24 settimane in cui sono stati inclusi 33 trial con un numero complessivo di 15,398 pazienti il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 era associato a una tendenziale, sebbene non significativa, riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori che raggiungeva la significatività quando l'analisi era circoscritta ai soli studi contro placebo (229). Nello studio ELIXA (230), in 6078 pazienti con recente sindrome coronarica acuta, il trattamento con lixisenatide non era associato ad alcuna variazione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori o di mortalità, confermando la sicurezza cardiovascolare degli agonisti del GLP-1. In una metanalisi di studi clinici randomizzati o osservazionali della durata >12 settimane in cui sono stati inclusi 25 studi, il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 non era associato a un incremento dei casi di pancreatite o dei casi di cancro rispetto al gruppo di controllo (231).
Questa classe di farmaci è generalmente non indicata nei pazienti con insufficienza renale cronica di grado avanzato (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedi Tabella 16).

inibitori del co-trasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT-2) o Gliflozine (
Il cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) è una proteina espressa quasi esclusivamente nel rene ed è responsabile sino al 90% del riassorbimento del glucosio nel filtrato urinario (232,233). Gli inibitori di SGLT2 o gliflozine (dapaglifozin, canagliflozin, empagliflozin) sono una classe di recente sviluppo di farmaci che bloccano tale riassorbimento, lasciando che circa il 40% del glucosio filtrato venga eliminato con le urine (232,233). Una metanalisi di studi randomizzati di confronto della durata >12 settimane ha analizzato l'efficacia degli inibitori di SGLT2 con il placebo e con comparatori attivi (234). Gli inibitori di SGLT2 sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA1c pari a 0,79% in monoterapia rispetto al placebo e di 0,61% quando aggiunta ad altro ipoglicemizzante orale (234). Nei trial di confronto diretto, in associazione a metformina, gli inibitori SGLT-2 hanno un'efficacia sulla HbA1c uguale o superiore a sulfoniluree (155-158, 235) e inibitori della DPP4 (188). In uno studio randomizzato a 4 anni, dapagliflozin si mostra superiore per efficacia a lungo termine rispetto alla sulfonilurea (235). Il trattamento con inibitori di SGLT2 si associa a una significativa riduzione del peso corporeo, della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo (223). Il trattamento con inibitori di SGLT2 non si associa a rischio di ipoglicemie, a meno che non vengano associati a sulfoniluree o insulina. In questa ultima combinazione, gli inibitori SGLT2 determinano una riduzione dell'emoglobina glicata, del peso corporeo e delle dosi di insulina (232-234).
Le infezioni del tratto genitale sono risultate più comuni con gli inibitori SGLT2 rispetto ai comparatori (233,234,236-238). E' stata inoltre segnalata la possibilità che gli inibitori SGLT-2, soprattutto quando usati fuori dalle indicazioni, possano associarsi ad un aumento del rischio di chetoacidosi (239), sebbene tale fenomeno sia risultato del tutto eccezionale nel primo grande studio di outcome cardiovascolare disponibile (240). Inoltre, una delle molecole della classe, il canagliflozin, è stata associata con un possibile aumento del rischio di fratture (241), che non si osserva invece con empagliflozin (240).
L'analisi combinata degli eventi cardiovascolari maggiori registrati durante gli studi clinici di fase III, effettuata dall'Agenzia Europea per i Farmaci nel processo di registrazione, non ha mostrato alcun segnale di rischio per dapagliflozin e canagliflozin (242,243), nei quali si è al contrario osservata una tendenziale riduzione degli eventi, e una riduzione significativa del rischio con empagliflozin (244). Il primo studio di outcome cardiovascolare con SGLT-2 inibitori, lo studio EMPA-REG OUTCOME con empagliflozin in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari, ha mostrato, rispetto

al placebo, una riduzione del 14% degli eventi cardiovascolari maggiori, una riduzione del 38% della mortalità cardiovascolare e del 32% della mortalità totale (240). L'entità di tali risultati, che non sono stati osservati con altri farmaci per il diabete (199-201,230,245), inducono a preferire gli SGLT-2, rispetto alle altre opzioni terapeutiche disponibili, nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori.

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

Stadio IRC	**Lieve**	**moderata**	**grave**	**dialisi**
eGFR	**>60 ml/min**	**30-60 ml/min**	**15-30 ml/min**	**<15 ml/min**
Metformina	≥2 g/die	Non indicato (utilizzabile)	NO	NO
Acarbosio	Da titolare	Da titolare	NO	NO
Gliptine				
Sitagliptin	100 mg/die	50 mg/die	25 mg/die	25 mg/die
Vildagliptin	100 mg/die	50 mg/die	50 mg/die	50 mg/die
Saxagliptin	5 mg/die	2.5 mg/die	2.5 mg/die	NO
Linagliptin	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die
Alogliptin	25 mg/die	12.5 mg/die[a]	6.25 mg/die	6.25 mg/die
GLP1 agonisti				
Exenatide	Dosi usuali	Cautela[b]	NO	NO
Exenatide LAR	Dosi usuali	NO[c]	NO	NO
Liraglutide	Dosi usuali	Dosi usuali	NO	NO
Lixisenatide	Dosi usuali	Cautela[b]	NO	NO
Dulaglutide	Dosi usuali	Dosi usuali	NO	NO
Sulfoniluree	Da titolare	Da titolare[d]	NO	NO
Repaglinide	Da titolare	Non indicato (utilizzato)	NO	NO
Pioglitazone	Dosi usuali	Dosi usuali	Dosi usuali	NO[e]
Gliflozine				
Dapagliglozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Empagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Canagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO

Note:
[a] La riduzione della dose da 25 a 12.5 mg/die è prevista quando eGFR scende sotto 50 ml/min.
[b] Cautela necessaria quando eGFR è inferiore a 50 ml/min
[c] Farmaco non indicato quando eGFR è inferiore a 50 ml/min
[d] Alcune sulfoniluree (gliquidione, glimepiride) hanno metabolismo prevalentemente epatico, ma non sono state comunque studiate in modo esteso in pazienti con insufficienza renale; una accurata titolazione della dose è comunque raccomandabile, almeno per eGFR inferiore a 60 ml/min.
[e] Il pioglitazone è controindicato per eGFR inferiore a 5 ml/min.

Insulina

Il diabete tipo 2 è caratterizzato da un progressivo declino della massa (246,247) e della funzione della beta-cellula (132,206, 207). Già al momento della diagnosi di diabete tipo 2 circa il 50% della funzione della beta-cellula è perduto con una ulteriore perdita di funzione di 4-6% per anno (248,249). Pertanto in una fase più o meno precoce della storia naturale del diabete tipo 2 la terapia insulinica è spesso necessaria. La terapia insulinica (vedi Tabella 18) nei soggetti con diabete tipo 2 corregge la glucotossicità e la lipotossicità e migliora l'azione periferica dell'insulina (250). Un precoce trattamento insulinico intensivo all'esordio della malattia con infusione continua

d'insulina per via sottocutanea o con multiple iniezioni quotidiane può indurre una sostenuta euglicemia o una remissione prolungata in numero significativamente maggiore di soggetti rispetto a quelli trattati con ipoglicemizzanti orali associate a un recupero funzionale delle beta-cellule pancreatiche (251-255). Poiché la maggior parte dei soggetti con diabete tipo 2 mantiene una residua capacità di secernere insulina anche in stadi avanzati della malattia, il trattamento insulinico del diabete tipo 2 non richiede inizialmente i complessi e intensivi schemi di trattamento tipici del diabete tipo 1. Idealmente, il trattamento insulinico dovrebbe essere in grado di ottenere un buon controllo metabolico con il minore rischio possibile di ipoglicemia e d'incremento ponderale e con un semplice regime di titolazione.

Due studi d'intervento hanno confrontato, nel diabete di tipo 2, analoghi basali dell'insulina e analoghi ad azione rapida somministrati ai pasti, ambedue in associazione a farmaci orali. A breve-medio termine, l'analogo rapido è lievemente più efficace, ma si associa ad un rischio più elevato di ipoglicemia e ad un maggiore aumento ponderale; le differenze tendono però ad attenuarsi con la prosecuzione del trattamento (256-258). Il trattamento con insulina basale fornisce una copertura insulinica relativamente uniforme per tutto il giorno e la notte, controllando i livelli glicemici principalmente attraverso la soppressione della produzione epatica di glucosio tra i pasti e durante il sonno (259). Le formulazioni d'insulina utilizzate per fornire una copertura insulinica basale sono l'insulina intermedia NPH (neutral protamine Hagedorn) e gli analoghi long-acting glargine (di cui si è reso recentemente disponibile un biosimilare), detemir, insulina lispro protamina (ILPS) e degludec. Studi clinici di confronto (260-263) e metanalisi di studi clinici (224,225) suggeriscono che, a parità di controllo metabolico, glargine è associata a un rischio di ipoglicemia inferiore a NPH, particolarmente nelle ore notturne (260-264). I dati clinici disponibili indicano che la versione biosimilare di glargine, LY2963016, ha effetti clinici simili al prodotto originale (265). Esiste anche una formulazione più concentrata di glargine (300 U/ml anziché 100 U/ml), che mostra un assorbimento più ritardato e che potrebbe essere associata ad una riduzione dell'incidenza di ipoglicemia rispetto alle tradizionali formulazioni 100 U/ml (266). Anche l'insulina detemir ha dimostrato nel confronto con la NPH una riduzione del rischio di ipoglicemia, associata a minore incremento ponderale (267-270). Studi clinici di confronto (271-275) e metanalisi di studi clinici (276) in soggetti con diabete tipo 2 suggeriscono che l'insulina glargine e l'insulina detemir, a parità di efficacia, comportano un simile rischio ipoglicemico; detemir si associa a minor incremento ponderale, ma comporta un fabbisogno di insulina lievemente superiore rispetto a glargine, e necessita più spesso di una doppia somministrazione giornaliera (271-276). Nei trial di confronto diretto, l'insulina ILPS, a parità di controllo glicometabolico, è associata ad un incidenza di ipoglicemia notturna più elevata rispetto a glargine, soprattutto quando viene utilizzata in doppia somministrazione, evento spesso necessario per la durata di azione non molto lunga (277-280). Infine, studi clinici di confronto (281-284) e metanalisi di studi clinici (243) indicano che, a parità di effetti sull'emoglobina glicata, degludec si associa ad una riduzione del rischio di ipoglicemie totali e notturne rispetto a glargine, senza differenze significative di peso corporeo, e con una riduzione del fabbisogno di insulina giornaliero, a parità di efficacia sull'emoglobina glicata e con una maggior riduzione della glicemia a digiuno (239-243).

Sebbene la maggior parte dei soggetti con diabete tipo 2 che richiedono insulina possano essere trattati con la sola insulina basale, alcuni possono giovarsi del trattamento con soli analoghi rapidi associati a farmaci non insulinici; inoltre, tra coloro che sono già in terapia con insulina basale, può rendersi necessaria una intensificazione del trattamento insulinico con boli di insulina prandiale a causa del progressivo declino della secrezione di insulina. Questo supplemento d'insulina prandiale è di solito fornito da analoghi rapidi dell'insulina (lispro, aspart, glulisina) che offrono il vantaggio rispetto all'insulina regolare di potere essere assunte appena prima del pasto. Una metanalisi di studi clinici randomizzati e controllati che hanno confrontato l'uso d'insulina umana regolare con analoghi rapidi nel diabete tipo 2 (286) ha evidenziato come il trattamento con gli analoghi rapidi dell'insulina sia in grado di conseguire un migliore controllo metabolico in termini sia di HbA1c sia di iperglicemia postprandiale senza significativi vantaggi sul rischio di ipoglicemie (286). I tre analoghi rapidi dell'insulina possono essere considerati molto simili tra loro in rapporto all'indicazione terapeutica principale, poiché condividono lo stesso meccanismo d'azione, la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza. Non esistono evidenze scientifiche che dimostrino differenze di farmacocinetica e di farmacodinamica tra lispro, aspart e glulisina (15-19).

Un'insorgenza di effetto leggermente più rapida è stata dimostrata per glulisina in soggetti obesi con diabete tipo 2, sebbene ciò non si traduca in un beneficio clinico dimostrabile (16).
Gli effetti della terapia insulinica sul rischio cardiovascolare sono stati a lungo oggetto di discussione nella comunità scientifica. Il trial ORIGIN è uno studio di outcome cardiovascolare condotto su 12537 soggetti con IFG, IGT o diabete tipo 2 di recente insorgenza (questi ultimi rappresentanti l'88% della casistica), di età superiore a 50 anni e con di fattori di rischio per malattia macrovascolare. Dopo un follow-up mediano di 6,2 anni si è osservata una simile incidenza di eventi cardiovascolari (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) nel gruppo trattato con insulina glargine rispetto al gruppo in trattamento standard con sola dieta e/o ipoglicemizzanti orali (hazard ratio, 1,02; IC 95%, 0,94-1,11; p = 0,63) (245). Non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di cancro tra i due gruppi di trattamento (hazard ratio, 1,00; IC 95%, 0,88-1,13; p = 0,97) (245). Questo studio, se da un lato non evidenzia alcun effetto protettivo dell'insulina sull'apparato cardiovascolare indipendentemente dalla riduzione della glicemia, dall'altro conferma la sicurezza complessiva di questo trattamento nel diabete di tipo 2.

Tabella 17. Terapia con insulina nel diabete tipo 2

1. Iniziare la terapia con insulina quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia. Mantenere tuttavia sempre il supporto per il mantenimento dello stile di vita ed eventuali farmaci orali o inettabili, in particolare metformina.
2. Spiegare al paziente affetto da diabete sin dal momento della diagnosi che l'insulina è comunque una delle possibili terapie e che può rivelarsi la migliore, oppure l'unica, per raggiungere o mantenere il controllo della glicemia.
3. Iniziare un percorso di educazione terapeutica anche all'aggiustamento della dose insulinica e rinforzare la prescrizione di presìdi per l'automonitoraggio. Spiegare che all'inizio le dosi prescritte possono essere basse ma che in alcuni casi si può giungere a 50-100 Unità/die.
4. Iniziare la terapia insulinica prima della comparsa dello scompenso metabolico, in particolare iniziare quando, nonostante una terapia massimale, l'HbA_{1c} (dosaggio standardizzato con lo studio DCCT) supera di >0,5% gli obiettivi glicemici. Continuare comunque la metformina. L'uso dei secretagoghi può essere continuato, almeno temporaneamente, durante la terapia insulinica. Anche l'acarbosio può essere continuato. Prestare attenzione all'associazione con pioglitazone per l'aumentata ritenzione di liquidi.
5. Quando si avvia la terapia insulinica: **5.1.** Iniziare preferibilmente con un'insulina basale, tenendo in considerazione le diverse farmacocinetiche delle varie basali disponibili, ma senza dimenticare che ci sono alternative efficaci (terapia orale con 1-2 iniezioni di insulina rapida ai pasti) *oppure, in seconda analisi* **5.2.** Utilizzare direttamente uno schema basal-bolus *oppure, in terza analisi* **5.3.** Utilizzare schemi alternativi come il basal-plus oppure il basal-plus-plus *oppure, in casi particolari,* **5.4.** In presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una singola o doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica), tentando comunque di educare il paziente verso uno schema basal-bolus.
6. Iniziare l'insulina prescrivendo un regime di autotitolazione (aumento di 2 unità ogni 3 giorni fino all'obiettivo) oppure attraverso contatti settimanali (usando comunque uno schema simile). Controllare la glicemia anche negli altri momenti per identificare possibili altre cause di cattivo controllo.
7. Continuare il supporto al paziente, anche attraverso contatti telefonici, fino al raggiungimento dell'obiettivo glicemico.
8. Incoraggiare la somministrazione dell'insulina nel tessuto sottocutaneo della regione addominale (assorbimento veloce) e coscia (lento), considerando comunque braccio e glutei come valide alternative. Ricordarsi sempre che alcuni pazienti potrebbero non prediligere la somministrazione dell'insulina nella regione addominale per motivi culturali. Tenere presente che per alcuni analoghi non sono state documentate differenze nell'assorbimento fra una zona di iniezione e l'altra

Una nuova formulazione insulinica è rappresentata dall'insulina degludec/liraglutide, una combinazione a dosi fisse di insulina lenta (degludec) ed agonista recettoriale del GLP-1 (liraglutide) (287). Essa, già approvata dall'EMA nel 2014, è indicata per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con medicinali ipoglicemizzanti orali quando questi in monoterapia o in associazione con agonisti del recettore del GLP-1 o con insulina basale non permettano un controllo glicemico adeguato. E' già disponibile in diversi paesi dell'unione europea e, seppur non ancora commercializzata in Italia, AIFA l'ha già registrata con ATC delle insuline basali.

Bibliografia

1. DCCT. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 1998;116:874-886
2. Wang PH, Lau J, and Chalmers TC. Metanalysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I Diabetes. Lancet 1993;341:1306-1309
3. DCCT. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329:977-986
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive Diabetes treatment and cardiovascular disease in type 1 diabetes mellitus.NEJM 353: 2643-53
5. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. DCCT/EDIC Research Group, Neuropathy among the Diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. Diabetes Care 2006;29:340-344
6. Heinemann L, Heise T, Wahl LC, et al. Prandial glycaemia after a carbohydrate-rich meal in type I diabetic patients: using the rapid acting insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] human insulin. Diabet Med 1996;13:625-
7. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. Diabetes Care 1999;22:801-805
8. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care 2006;29:1812-1817
9. Losek l, Roggen K, Heinemann l, et al. Insulin aspart has a shorter duration of action than human insulin over a wide dose-range. Diabetes Obesity and Metabolism 2012
10. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. Diabetes Obes Metab 2012;14:780-8
11. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006;19;CD003287
12. Hermansen K, Dornhorst A, Sreenan S. Observational, open-label study of type 1 and type 2 diabetes patients switching from human insulin to insulin analogue basal-bolus regimens: insights from the PREDICTIVE study. Curr Med Res Opin 2009;25:2601-2608
13. Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW, et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with type 1 diabetes. Diabet Med 2006;23:285-292
14. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. Diabetologia 2004;47:622-629
15. Tamàs G, Marre M, Astorga R, et al.; Insulin Aspart Study Group. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. Diabetes Res Clin Pract 2001;54:105-114
16. Bolli GB, Luzio S, Marzotti S, et al. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2011;13:251-257
17. Apidra (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: **www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_- _Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf**
18. Humalog (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: **www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf**
19. NovoRapid (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Acessibile al: **www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf**
20. Baroni MG, Giaccari A, De Micheli A, et al. 2012 Position Statement SID AMD SEDP sul principio di equivalenza per gli analoghi rapidi dell'insulina
21. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol 2005;60:* 469–476
22. Levien TL, Baker DE, White JR Jr, et al. Insulin glargine: a new basal insulin. Ann Pharmacother 2002;36:1019-1027
23. Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. Diabetes Care 2003;26:590-6

24. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. Diabetes Care 2007;30:2447-52
25. Koehler G, Treiber G, Wutte A, et al. Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine following single doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, Diabetes Obes Metab 2004;16:57-62
26. Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. Clin Ther 2009;31:2086-97
27. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, et al. Cost effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on metanalysis results of four clinical trial. Curr Med Res Opin 2004;20:1729 1746
28. Bolli GB, Songini M, Trovati M, et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with type 1 diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:571 9
29. Danne T, Philotheou A, Goldman D, et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia-assessed using continuous glucose monitoring-in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). Pediatr Diabetes 2013;14:593-601
30. Thalange N, Bereket A, Larsen J, et al. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2-5 yr with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2011;12:632-41
31. Laubner K, Molz K, Kerner W et al. Daily insulin doses and injections frequencies of Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and glargine in type 1 and type 2 diabetes: a multicenter analysis of 51964 patients from German/Austrian DPV-Wiss data base. Diabetes Metab Res **Rev2014 Jul;30(5):395-404.**
32. Wang J .Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. Gynecol Obstet 2015; 292:749-56
33. Gough SC, Harris S, Woo V, et al. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. Diabetes Obes Metab 2013;15:301-9
34. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2012;14:859-64
35. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, et al.; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012;21;379:1489-97.
36. Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al.; BEGIN Basal-Bolus Type 1 trial investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. Diabet Med 2013;30:1293-7
37. Korsatko S., Deller S. , Mader J. K. et al. Ultra-Long Pharmacokinetic Properties of Insulin Degludec are Comparable in Elderly Subjects and Younger Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. Drugs Aging 2013
38. Kiss I., Arold G. et al. Insulin Degludec: Pharmacokinetics in Patients with Renal Impairment. Clin Pharm 2013.
39. Kupcˇova´ V., Arold G. et al. Insulin Degludec: Pharmacokinetic Properties in Subjects with Hepatic Impairment. Clin Drug Investig (2014) 34:127–133
40. Thalange N. et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes 2015*
41. Mathieu C., Hollander P. et al. Efficacy and Safety of Insulin Degludec in a Flexible Dosing Regimen vs Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes (BEGIN: Flex T1): A 26-Week Randomized, Treat-to-Target Trial With a 26-Week Extension. J Clin Endocrinol Metab, March 2013, 98(3)
42. Ratner R. E., Gough S. C. L., Mathieu C., Del Prato S., et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15: 175–184, 2013.
43. Heller S., Mathieu C., Kapur R., Wolden M. L. and Zinman B. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. *Diabet Med* 2015 [Epub ahead of print] DOI:10.1111/dme.13002
44. DeVries J. H., Gough S. C. L, Kiljanski J., Heinemann L. Biosimilar insulins: a European perspective. Biosimilar insulins: a European perspective. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17: 445–451, 2015.
45. Agenzia Italiana del Farmaco – *Position Paper* sui Farmaci Biosimilari (versione definitiva 2013)
46. Sources: ADA 2014 abstract 69-OR; ClinicalTrials.gov
47. Heinemann L, Hompesch MJ. Biosimilar Insulins: Basic Considerations.Diabetes Sci Technol. 2014 Jan 1;8(1):6-13.
48. Blevins T.C., Dahl D., et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT-1study. Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 726-733, 2015.
49. Hadjiyianni I, Dahl D, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine.Diabetes Obes Metab. 2016 Apr;18(4):425-9.
50. Becker R. H. A., Nowotny I., et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17: 261–267, 2015.
51. Becker R. H.A., Dahmen R., et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Provides a More Even Activity Profile and Prolonged Glycemic Control at Steady State Compared With Insulin Glargine 100 Units/mL. Diabetes Care 2015; 38:637–643

52. Shiramoto M., Eto T., et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17: 254–260, 2015.
53. Home PD:, Bergenstal RM., Bolli GB., et al. New insulin Glargine 300 Units/mlVersus Glargine 100 Units/ml in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open label clinical trial (EDITION-4). Diabetes Care 38 (12):2217-25, 2015..
54. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with longterm continuous subcutaneous insulin infusion in type I Diabetes Diabetes Care 1996;19:324 327
55. Eichner HL, Selam JL, Holleman CB, et al. Reduction of severe hypoglycemic events in type I (insulin dependent) diabetic patients using continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Res 1988;8:189 193
56. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, et al.; 5-Nations Study Group. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. Diabet Med 2006;23:141-147
57. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. Diabetes Care 2009;32:1170-6
58. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, et al.; Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. Diabetes Care 2005;28:533-8
59. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. Diabetes Care 2004;27:1554-8
60. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010;20;(1):CD005103
61. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;4;157:336-47
62. Cummins E, Royle P, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for Diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010;14(11)
63. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps for type 1 and type 2 adult diabetic populations: an evidence-based analysis. Health Quality Ontario. Ont Health Technol Assess Ser 2009;9:1-58
64. Agency for Healthcare research and Quality (US) Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center Rockville (MD). Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring: Comparative Effectiveness. Comparative Effectiveness Reviews, No. 57. July 2012. Report No.: 12-EHC036-EF
65. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul. 30 p. (Technology appraisal guidance; no. 151)
66. Documento di consenso sulla prescrizione e gestione della terapia con microinfusori della regione Lazio redatto dalle società scientifiche di diabetologia SID/AMD/SIEDP (**www.siditalia.it**, **www.aemmedi.it**, **www.siedp.it**)
67. Laimer M, Melmer A, Mader JK et al. Variability of Basal Rate Profiles in Insulin Pump Therapy and Association with Complications in Type 1 Diabetes Mellitus. PLoS One. 2016 Mar 3;11(3):e0150604. doi: 10.1371/journal.pone.0150604.

67bis. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Zethelius B, Avdic T, Landin-Olsson M, Jendle J, Gudbjörnsdóttir S; Swedish National Diabetes Register. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. BMJ. 2015 Jun 22;350:h3234. doi: 10.1136/bmj.h3234).

68. Zöllner YF, Ziegler R, Stüve M, et al. Event and Cost Offsets of Switching 20% of the Type 1 Diabetes Population in Germany From Multiple Daily Injections to Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A 4-Year Simulation Model. J Diabetes Sci Technol. 2016 Feb 22. pii: 1932296816633720. [Epub ahead of print].
69. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al.Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. T1D Exchange Clinic Network, the DPV Initiative, and the National Paediatric Diabetes Audit and the Royal College of Paediatrics and Child Health registries. Diabetologia. 2016 Jan; 59(1):87-91. doi: 10.1007/s00125-015-3790-6. Epub 2015 Nov 7
70. Bonfanti R, Lepore G, Bozzetto L, et al. Italian Study Group on Diffusion of CSII in ItalySurvey on the use of insulin pumps in Italy: comparison between pediatric and adult age groups (IMITA study). .Acta Diabetol. 2015 Oct 1. [Epub ahead of print]
71. Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, et al. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur J Endocrinol 2012;166:576
72. Choudhary P, Shin J, Wang Y, et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. Diabetes Care 2011;34:2023-2025
73. Ly T, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insuln suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. A randomized clinical trial. JAMA 2013;25;310:1240-7
74. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N Engl J Med 2013;369:224-32

74bis. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, Bequette BW, Chase HP, Maahs DM, Slover R, Wadwa RP, Wilson DM, Ly T, Aye T, Hramiak I, Clarson C, Stein R, Gallego PH, Lum J, Sibayan J, Kollman C, Beck RW; In Home Closed Loop Study Group. Predictive Low-Glucose Insulin Suspension Reduces Duration of Nocturnal Hypoglycemia in Children Without Increasing Ketosis. Diabetes Care. 2015 Jul;38(7):1197-204.

74ter. NICE - Integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes (the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system) Diagnostics guidance. Published: 12 February 2016 - nice.org.uk/guidance/dg21).

75. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY 2016 OUTPATIENT GLUCOSE MONITORING CONSENSUS STATEMENT ENDOCRINE PRACTICE Vol 22 No. 2 February 2016: 231.

76. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes.: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-1379

77. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;21:405-412.

78. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-853

79. Shihiri M, Kishikawa H, Ohkubo, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal Diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2000;23(Suppl 2):B21-B29

80. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28:103-117

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

82. Zhu CH, Zhang SS, Kong Y, et al. Effects of intensive control of blood glucose and blood pressure on microvascular complications in patients with type II diabetes mellitus. Int J Ophthalmol 2013;6:141-5

83. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010;376:419-30

84. The ADVANCE Collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2005;358:2560-2572

85. The ACCORD study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559

86. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2005;360:129-139

87. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:2288-98

88. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-12

89. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-865

90. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;15:1577-1589

91. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Metanalysis. Diabetes Care 1999;22:33-37

92. Campbell IW, Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose lowering agent: a metanalysis. Diabetes Metab Rev 1995;11(Suppl 1):S57-S62

93. Melchior WR, Jaber LA. Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type II Diabetes Ann Pharmacother 1996;30:158-164

94. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabet Med 2002;4:279-284

95. Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, et al. Sulfonylurea pharmacotherapy regimen adherence in a Medicaid population: influence of age, gender, and race. Diabetes Educ 1999;4:531-532,535,537-538

96. Venturini F, Nichol MB, Sung JC, et al. Compliance with sulfonylureas in a health maintenance organization: a pharmacy record-based study. Ann Pharmacother 1999;3:281-288

97. Evans JM, Donnan PT, Morris AD. Adherence to oral hypoglycaemic agents prior to insulin therapy in type 2 diabetes. Diabet Med 2002;8:685-688

98. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999;281:2005-2012

99. Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2009;11:506-515.

100. Pfützner A, Paz-Pacheco E, Allen E, et al. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. Diabetes Obes Metab 2011;13:567-576.

101. Wainstein J, Katz L, Engel SS, et al. Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2012;14:409-418.

102. Haak T, Meinicke T, Jones R, et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2012;14:565-574.
103. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2012;66:446-456.
104. Engel SS, Seck TL, Golm GT, et al. Assessment of AACE/ACE recommendations for initial dual antihyperglycemic therapy using the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin versus metformin. Endocr Pract. 2013;19:751-757.
105. Wang JS, Huang CN, Hung YJ, et al. Acarbose plus metformin fixed-dose combination outperforms acarbose monotherapy for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2013;102:16-24.
106. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014;16:410-417.
107. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. Endocr Pract. 2013;19:327-336.
108. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean non insulin-dependent diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:1294-301
109. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995;333:550-4
110. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;154:602-613.
111. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2011;13:221-8
112. Garber AJ, Theodore D, Goodman A, Mills DJ, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose response trial. Am J Med 1997;103:491-497
113. Hermann LS, Schersten B, Melander A. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. Diabetic Medicine 1994;11:953-960
114. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;1:119-124
115. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. Open Med 2011;5:e35-48
116. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2009;6:616-625
117. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010;(4):CD002967
118. Kwong SC, Brubacher J, Phenformin and lactic acidosis: a case report and review. J Emerg Med 1998;6:881- 886
119. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2005; CD003639.
120. Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: An open-label, noninferiority randomized trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(1):46-5
121. Wang JS, Lin SD, Lee WJ, et al. Effects of acarbose versus glibenclamide on glycemic excursion and oxidative stress in type 2 diabetic patients inadequately controlled by metformin: a 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. Clin Ther. 2011;33:1932-1942.
122. Schnell O, Mertes G, Standl E. Acarbose and metabolic control in patients with type 2 diabetes with newly initiated insulin therapy. Diabetes Obes Metab. 2007;9:853-858
123. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002;359:2072-2077
124. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003;290:486-494.
125. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004;25:10-6
126. Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2005;48:1093-1104.
127. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. Diabetes Metab Res Rev 2005;21:167-174.
128. Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Obes Metab 2009;11:589-595
129. Liu SC, Chien KL, Wang CH, et al. Efficacy and safety of adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin and a sulfonylurea. Endocr Pract 2013;19:980-988.
130. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. Lancet 2010; 376:431-439.
131. PROactive investigators, Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-1289.

132. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. J Am Coll Cardiol 2007;49:1772-80.
133. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke. 2007;38:865-73.
134. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med. 2016 Feb 17. [Epub ahead of print]
135. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). Diabetes Care 2007;30:2773-8
136. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with “prediabetes” and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007;370:1129-1136
137. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007;298:1180-1188
138. Patel C, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? Diab Vasc Dis Res 2005;2:61-66
139. American Heart Association and American Diabetes Association, Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 2003;23:2941-2948
140. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2163-71
141. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007;356:2457-2471
142. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes Care 2011;34:916-922
143. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. Diabetologia 2012;55:1953-62
144. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. PioglitazoneHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26197187" Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. JAMA. 2015;314:265-77.
145. Levin D, Bell S, Sund R, Hartikainen SA, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. Diabetologia. 2015;58:493-504.
146. Tuccori M., Kristian B Filion, Hui Yin et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study BMJ 2016;352:i1541 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1541
147. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Diabetol. 2014;51:91-101
148. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. Arch Intern Med. 2012;172:1005-11
149. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2009;1:32-39
150. Clar C, Royle P, Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2009 Jul 1;4(7):e6112.
151. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: Focus on insulin secretion. J Clin Invest 2005,115:2047-2058
152. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs 64:1339-1358, 2004
153. Zhang Y, Hong J, Chi J, et al. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. Diabetes Metab Res Rev 2014;30:241-256.
154. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. Diabetes Care. 2009;32:84-90.
155. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;382:941-950.
156. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care 2011;34:2015-2022.
157. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. Diabetes Obes Metab 2014;16:1111-1120.
158. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:691-700.
159. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2012;379:2270-2278.
160. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2004;348:535-542

161. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;23:2427-2443
162. Harrower AD. Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated 133. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. Diabetes Metab Res Rev 2001;17:467-473
163. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007;30:389-394
164. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. Arch Intern Med 1996;156:259-264.
165. Karl DM, Gill J, Zhou R, Riddle MC. Clinical predictors of risk of hypoglycaemia during addition and titration of insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2013;15:622-628.
166. Miller M, Knatterud GL. A study of the effects of hypo-glycemic agents on vascular complications in patients with adult onset Diabetes VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. Diabetes 1976;25:1129-1153
167. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral Diabetes medications: a systematic review. Arch Intern Med. 2008;168:2070-80
168. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013;15:938-53
169. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Diabet Med 2013;30:1160-1171.
170, Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, et al. Addition of either pioglitazone or a sulfonylurea in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin alone: impact on cardiovascular events. A randomized controlled trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012;22:997-1006.
171. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. Diabetes Metab Res Rev 2006;22:477-82.
172. Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. Diabetes Res Clin Pract 2009;86:247-53.
173. Horsdal HT, Johnsen SP, Søndergaard F, et al. Sulfonylureas and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based follow-up study. Diabetes Metab Res Rev 2009;25:515-522.
174. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. Diabetes Obes Metab 2012;14:803-9.
175. Bo S, Castiglione A, Ghigo E, et al. Mortality outcomes of different sulphonylurea drugs: the results of a 14-year cohort study of type 2 diabetic patients. Eur J Endocrinol 2013;169:117-126.
176. Mogensen UM, Andersson C, Fosbøl EL, et al. Sulfonylurea in combination with insulin is associated with increased mortality compared with a combination of insulin and metformin in a retrospective Danish nationwide study. Diabetologia 2015;58:50-8.
177. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:43-51.
178. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J. 2011;32:1900-8.
179. Hollingdal M, Sturis J, Gall MA, et al. Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and highfrequency pulsatile insulin release in type 2 diabetes. Diabet Med 2005;10:1408-1413
180. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003;7:405-414
181. Hasslacher C. Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. Diabetes Care 2003;26:886-891
182. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidylpeptidase- 4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696-1705
183. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab. 2006;3:153-65
184. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. Diabetologia 2006;2:253-260
185. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev. 2007;87:1409-39
186. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;344:e1369
187. Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2012;14:762-7
188. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. Diabetes Care 2015;38:355-364.
189. Charbonnel B, Steinberg H, Eymard E, Xu L, et al. Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial. Diabetologia 2013;56:1503-1511.
190. Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. One-year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. Int J Clin Pract 2011;65:397-407.

191. Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2010;12:167-177.
192. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2013;15:252-257.
193. Barnett AH, Charbonnel B, Li J, et al. Saxagliptin add-on therapy to insulin with or without metformin for type 2 diabetes mellitus: 52-week safety and efficacy. Clin Drug Investig 2013;33:707-717.
194. Yki-Järvinen H, Rosenstock J, Durán-Garcia S, et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥52-week randomized, double-blind study. Diabetes Care 2013;36:3875-3881.
195. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab 2009;11:1145-1152.
196. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298:194-206
197. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a metaanalysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20:224-35
198. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al.; diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Ann Intern Med 2011;154:672-9
199. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-1326
200. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-1335
201. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-242.
202. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a metaanalysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013;15:112-20
203. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015;385:2067-2076.
204.Filion KB, Azoulay L, Platt RW, et al. CNODES Investigators. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. N Engl J Med. 2016 Mar 24;374(12):1145-1154.
205. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2014;16:48-56
206. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. Diabetes Care 2013;36:3460-8
207. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet 2009;373:473-81
208. Umpierrez G, Tofé Povedano S, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). Diabetes Care. 2014;37:2168-76.
209. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes Care. 2014;37:2149-58.
210. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2005;143:559-69.
211. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia. 2009;52:2046-55.
212. Diamant M, Van Gaal L, Guerci B,et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:464-73.
213. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). Diabetes Care. 2015;38:2241-9.
214. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, et al. A study of two glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in a randomised, 26-week, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009;374:39-47
215. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 2008;372:1240-50
216. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Lancet 2013;381:117-24134
217. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1301-10
218. Rosenstock J, Raccah D, Korányi L, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 24-week, randomized, open-label, activecontrolled study (GetGoal-X). Diabetes Care 2013;36:2945-51
219. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). Diabetes Care. 2014;37:2159-67.
220. Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes. insufficiently controlled on metformin. Diabetes Obes Metab 2013;15:642-9
221. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2012;8:728-42
222. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2012 10;344:d7771

223. Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2013;3:e001986
224. Wang B, Zhong J, Lin H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013;15:737-49
225. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). Diabetes Obes Metab 2012;14:910-917.
226. Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). Diabetes Care 2013;36:2497-2503.
227. Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). Diabetes Care. 2013;36:2489-2496.
228. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet. 2015;385:2057-66.
229. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2014;16:38-47
230. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373:2247-5
231. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. Diabetes Res Clin Pract 2012;98:271-84
232. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes Obes Metab 2012;14:5-14
233. Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2013;15:392-402
234. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013;159:262-74
235. Del Prato S, Nauck M, Durán-Garcia S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Diabetes Obes Metab. 2015;17:581-90
236. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care 2014;37:1815-1823.
237. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. Diabetes Obes Metab 2014;16:124-136.
238. Devineni D, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. Diabetes Obes Metab 2012;14:539-545.
239. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:2849-52.
240. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373:2117-28
241. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jan;101(1):157-66.
242. European Medicines Agency. Public Assessment Report for Canagliflozin, 19 september 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf
243. European Medicines Agency. Public Assessment Report for Dapagliflozin, 18 september 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf
244. European Medicines Agency. Public Assessment Report for Empagliflozin, 20 march 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf
245. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-328
246. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes 2003;52:102-10
247. Yoneda S, Uno S, Iwahashi H, et al. Predominance of beta-cell neogenesis rather than replication in humans with an impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2013;98):2053-61
248. UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective Diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II Diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995;44:1249-58
249. Levy J, Atkinson AB, Bell PM, et al. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. Diabet Med 1998;15:290-296
250. Bolli GB, Lucidi P, Porcellati F, et al. Pivotal role of timely basal insulin replacement after metformin failure in sustaining long-term blood glucose control at a target in type 2 diabetes. Diabetes Care 2011;34(Suppl 2):S220- S224
251. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Diabetes Care 2004;27:2597-602

252. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. Diabetes Care 1997;20:1353-56
253. Park S, Choi SB. Induction of long-term normoglycemia without medication in Korean type 2 diabetes patients after continuous subcutaneous insulin infusion therapy. Diabetes Metab Res Rev 2003;19:124-30
254. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:1028-32
255. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicenter randomised parallel-group trial. Lancet 2008;371:1753-60
256. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al.; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007;357:1716-1730
257. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;361:1736-47
258. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1073-1084
259. Linn T, Fischer B, Soydan N, et al. Nocturnal glucose metabolism after bedtime injection of insulin glargine or neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3839-46
260. HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better postdinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care 2000;23:1130-6
261. Ridde MC, Rosenstock J, Gerick JE. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26:3080-6
262. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes - A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2003;138:952-9
263. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. Diabetologia 2006;49:442-51
264. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:950-955
265. Rosenstock J., Hollander P., et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus) in patients with type 2 diabetes who were insulin naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 734-741, 2015
266. Ritzel R., Roussel R., et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 859-867, 2015
267. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD005613
268. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2008;81:184-9
269. Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2005;7:56-64
270. Frier BM, Russell-Jones D, Heise T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. Diabetes Obes Metab 2013;15:978-986
271. Klein O, Lynge J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, et al. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2007;9:290-299
272. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008;51:408-16
273. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. Clin Ther 2008;30:1976-87
274. Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basalbolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2009;25:542-548
275. Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, et al. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2013;15:729-36
276. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2011;(7):CD006383
277. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. Ann Intern Med 2008;149:531-539
278. Strojek K, Shi C, Carey MA, et al. Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. Diabetes Obes Metab 2010;12:916-22
279. Fogelfeld L, Dharmalingam M, Robling K, et al. A randomized, treat-to-target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Diabet Med 2010;27:181- 188
280. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine and detemir for type 2 diabetes meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 2012;35:2698-2705

281. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). Diabetes Care 2012;35:2464- 2471
282. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al.; the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. Diabet Med 2013;30:1298-304
283. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al.; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012;379:1498-507
284. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The BEGIN LOW VOLUME trial. Diabetes Care 2013;36:2536-4
285. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obes Metab 2013;15:175-84
286. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2009;11:53-9
287. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, Damgaard LH, Buse JB; NN9068-3697 (DUAL-I) trial investigators. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2:885-93.

G. TECNICHE INIETTIVE

RACCOMANDAZIONI

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

L'insulina deve essere iniettata nel tessuto sottocutaneo integro, evitando l'iniezione intramuscolare che, al contrario, comporta un assorbimento più rapido e un potenziale rischio di ipoglicemia
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

L'azione dell'insulina non è influenzata dalla profondità a cui viene iniettata nell'ambito del tessuto sottocutaneo
(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

La scelta della lunghezza dell'ago da iniezione è cruciale per garantire un assorbimento ottimale dell'insulina
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Le iniezioni praticate con un ago 4 mm x 32G causano minore dolore e disagio ai pazienti comportando migliore accettazione ed aderenza alla terapia
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

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

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

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

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

Uno schema di rotazione di comprovata efficacia consiste nel suddividere il sito di iniezione in quadranti, iniettando l'insulina con una sequenza di punture regolarmente distanziate tra loro di

almeno 1 cm all'interno di ciascun quadrante, al fine di evitare traumi ripetuti nella stessa sede **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
La mancata rotazione delle sedi di iniezione e/o il riutilizzo più volte dello stesso ago possono provocare la formazione di aree di lipodistrofia
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L'iniezione di insulina in aree lipodistrofiche ne modifica la farmacocinetica e la farmacodinamica, provocando assorbimento variabile ed imprevedibile ed influenzando il compenso glicemico **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**

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

È necessaria un'adeguata azione educativa da parte del team curante per tutte le persone con diabete che iniziano la terapia iniettiva,anche ripetuta nel tempo
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

L'ispezione e la palpazione delle sedi di iniezione vanno effettuate regolarmente ad ogni visita in tutte le persone con diabete in terapia iniettiva. Va sistematicamente rinforzata l'azione educativa sulla corretta tecnica iniettiva; si deve insegnare e verificare che i pazienti sappiano eseguire l'autopalpazione delle sedi di iniezione
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

L'iniezione di insulina praticata con siringa va eseguita sempre con la tecnica del pizzicotto in qualunque sede corporea perché al momento non esistono per la siringa aghi più corti di 8 mm ed il rischio di iniezione intramuscolare è conseguentemente elevato
(Livello di Prova II, Forza della raccomandazione B)

Il personale infermieristico deve essere formato sulle corrette tecniche iniettive sia per l'uso della penna che della siringa
Livello di Prova II, Forza della raccomandazione B)

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

L'uso domiciliare di aghi o siringhe di sicurezza va previsto anche per speciali popolazioni di persone con diabete portatori di infezioni da AIDS, HBV e HCV
Livello di Prova II, Forza della raccomandazione B)

In tutti gli ambienti sanitari in cui si utilizzano penne per insulina, devono essere seguite procedure rigorose secondo cui ad ogni paziente deve corrispondere un'unica penna da insulina, per evitare il rischio di trasmissione di infezioni tra diversi pazienti per l'uso della stessa penna preriempita **(Livello di Prova I, Forza della raccomandazione A)**

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

COMMENTO

Per garantire che l'azione dell'insulina iniettata in persone con diabete rispetti i profili di farmacocinetica e farmacodinamica attesi, è necessario che la tecnica di iniezione dell'insulina sia corretta (1-7), evitando errori che ne modifichino l'azione. Poiché la somministrazione insulinica è un atto quotidiano, esiste il rischio che la persona con diabete, senza un adeguato supporto educativo, tenda ad effettuarla in maniera superficiale e spesso non corretta, contribuendo così ad aumentare la variabilità glicemica (8).
Per un assorbimento ottimale l'insulina deve essere iniettata nel tessuto sottocutaneo e non nel derma o nel muscolo, per cui la scelta della lunghezza dell'ago è cruciale. La lunghezza degli aghi presenti nelle siringhe è maggiore di quello degli aghi per le penne e nella scelta tra siringhe e penne le persone con diabete preferiscono la penna, sebbene sia stato dimostrato che, utilizzando una corretta tecnica iniettiva, l'efficacia e la sicurezza dei due sistemi iniettivi siano paragonabili, consentendo un sovrapponibile controllo glicemico e rischio di complicanze (9-13).

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

L'iniezione intramuscolare accidentale provoca frequentemente ipoglicemia (14). L'uso di un ago 4 mm × 32G perpendicolare senza pizzicotto riduce al minimo il rischio di iniezione intramuscolare, senza aumento del riflusso dell'insulina dal sito di iniezione (15,16). L'uso del 4 mm × 32G è adatto a tutti i pazienti in terapia insulinica, compresi quelli obesi, indipendentemente dal BMI (11). La tecnica del pizzicotto potrebbe essere comunque necessaria in soggetti particolarmente magri (17,18). Nella transizione da un ago più lungo ad uno più corto potrebbero verificarsi variazioni dell'assorbimento dell'insulina per cui viene raccomandato di intensificare il monitoraggio glicemico (17,18).

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

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

La migliore farmacocinetica degli analoghi dell'insulina ha consentito di ridurre la variabilità glicemica inter- ed intra-persona, rendendola di più facile gestione da parte del paziente. Nonostante tali progressi tecnologici, alcuni fattori in grado di influenzare l'assorbimento e quindi l'azione insulinica permangono tutt'ora: esercizio fisico, dose elevata di insulina, mancata attesa dei 10 secondi al termine dell'iniezione e prima di estrarre l'ago dalla cute (una volta che il pistone della penna è arrivato a fine corsa), uso di mix che richiedono una corretta miscelazione (17). Altro esempio di come la tecnica iniettiva possa influenzare la farmacocinetica insulinica e di come un'iniezione intramuscolare possa creare inaspettate ipoglicemie, è offerto dall'insulina glargine (22), che basa la lunga durata d'azione sulla possibilità di precipitare nel tessuto sottocutaneo a pH neutro. Qualora iniettata nel tessuto muscolare o in circolo perderebbe tale caratteristica acquistando un'attività biologica sovrapponibile a quella dell'insulina rapida (15) e pertanto potenzialmente in grado di condizionare inaspettati episodi ipoglicemici (22) entro poche ore dalla somministrazione. Anche per l'insulina detemir è necessario osservare la medesima cura ad evitare la somministrazione nel muscolo o in circolo, in quanto solubile e pertanto in grado di acquisire un'attività biologica rapida, seppure inizialmente rallentata dal binding con l'albumina (23). Non sono ancora disponibili dati relativi all'analogo ad azione ritardo degludec di più recente commercializzazione.

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

La scelta del dispositivo per la somministrazione di insulina, in particolare la lunghezza dell'ago, si rivela un fattore in grado di condizionare il corretto assorbimento del farmaco, sia che si utilizzi la penna che la siringa. Oggi nel nostro paese non sono in commercio siringhe per la somministrazione dell'insulina con aghi di lunghezza inferiore a 8mm ed il loro utilizzo aumenta il rischio di iniezioni intramuscolari se non vengono praticate con la corretta tecnica del pizzicotto e/o con angolazione dell'ago posto a 45° rispetto alla cute (17). Per tale motivo è da preferire l'utilizzo di penne con ago 4 mm × 32G per minimizzare il rischio di iniezione intramuscolare. Anche il diametro (G) e l'affilatura dell'ago sono fattori importanti per l'accettazione ed il gradimento dei pazienti (25). Le iniezioni di insulina praticate con un ago 4 mm × 32Ge con opportuna affilatura causano minore dolore e disagio e sono preferiti dai pazienti, dando un equivalente controllo glicemico rispetto al 5 mm × 31G e l'8 mm × 31G mm, sia in pazienti obesi che in pazienti non obesi e ne garantiscono una migliore accettazione e aderenza alla terapia (26).

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

Le lipodistrofie sono molto diffuse: Vardar e Kizilci (31) riferiscono una prevalenza del 48.8% in una popolazione turca di 215 soggetti in terapia insulinica da almeno 2 anni; per Hauner et al. (32) la prevalenza è del 28.7% in 233 pazienti con diabete tipo 1. Più recentemente Blanco et al. (6) hanno documentato che il 64.4% dei pazienti indagati presentava lipodistrofie, con una forte relazione con la inadeguata rotazione dei siti. Inoltre il 39.1% dei pazienti con lipoipertrofia mostrava inspiegabili ipoglicemie e il 49.1% aveva ampia variabilità glicemica. Diversi studi mostrano che l'assorbimento dell'insulina iniettata in aree lipodistrofiche può essere ritardato o diventare imprevedibile (28,30), rappresentando un potenziale fattore di peggioramento del compenso glicemico (33-35). Una corretta rotazione dei siti è un fattore critico nella prevenzione delle lipodistrofie: riduce la variabilità glicemica, il rischio di ipoglicemia e il consumo di insulina (6). È importante diagnosticare le lipodistrofie, educare il paziente con semplici e pratiche regole su come prevenirle: usare superfici per l'iniezione più grandi, ruotare tra e nei siti, non riutilizzare l'ago per penna o la siringa (6,17-18). Poiché il rischio di iniezioni intramuscolari con un ago 4 mm × 32G è il più basso rispetto ad aghi più lunghi, l'utilizzo di questo ago permette un'iniezione più sicura in tutti i siti di iniezione, in zone più ampie garantendo una migliore rotazione dei siti (14).

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

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

e deve essere conservata con modalità idonee (come tutti gli altri farmaci in uso) dal personale del reparto e non dal paziente (40).

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

La norma ISO 23908 (44), altre disposizioni normative e la recente Cochrane Collaboration Initiative (45), definiscono le caratteristiche necessarie per descrivere i devices di sicurezza (Tabella 1); la sicurezza deve essere garantita sia per il lato paziente (punta dell'ago) che per quello di inserzione nella cartuccia. Infatti, è stato calcolato che circa il 10% delle punture accidentali con aghi da penna avviene proprio dalla parte della cartuccia.

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

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

Definizione di dispositivo di sicurezza(1)	**Patient End Cartridge End**
• Secondo la legge italiana e gli standard internazionali, il dispositivo di sicurezza deve essere in grado di proteggere le mani dell'operatore durante e al termine della procedura per la quale il dispositivo stesso è utilizzato e di assicurare un'azione protettiva permanente nelle fasi di raccolta e smaltimento definitivo. (ISO 23908:2011; 4.1.2)	• Il meccanismo di protezione deve essere attivabile in modo automatico da parte dell'operatore (innesco attivo o passivo) e, comunque, con una sola mano. (ISO 23908:2011; 4.1.1-4.1.4-4.2)
• Entrambe le estremità dell'ago devono essere protette. (ISO 23908:2011; 4.1.2)	• Le mani dell'operatore devono sempre trovarsi dietro la parte acuminata del dispositivo. ISO 23908:2011; 4.1.4)
	• L'attivazione del meccanismo di protezione deve essere più precoce possibile. (ISO 23908:2011; 4.2)

• Il dispositivo deve essere affidabile, facile da utilizzare ed intuitivo.
(ISO 23908:2011; 4.1.3)

• Il meccanismo di protezione deve creare una barriera efficace, permanente ed irreversibile tra la parte acuminata del dispositivo e l'operatore.
(ISO 23908:2011; 4.3)

• Il meccanismo di protezione non può essere disattivato e deve assicurare la sua funzione protettiva anche durante e dopo lo smaltimento.
ISO 23908:2011; 4.1.2-5.3.2)

• Il dispositivo deve essere dotato di un segnale (udibile e/o visibile) che consenta di verificare l'avvenuta attivazione del meccanismo di protezione.
(ISO 23908:2011; 4.1.3)

• L'utilizzo del dispositivo non deve generare rischi addizionali per la sicurezza (es. rischio di esposizione mucocutanea). (ISO 23908:2011; 4.1.5)

• Il dispositivo non deve in alcun modo compromettere la qualità dell'intervento e la sicurezza del paziente. (ISO 23908:2011; 4.1.5)

Bibliografia

1. Thow J, Home P. Insulin injection technique. Br Med J 301: 3-4, 1990.
2. Diabetes Care in the UK. The First UK Injection Technique Recommendations, 2nd Edition 2002. www.trend-uk.org/
3. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. Diabetes Metab 2010;36:S3-18
4. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, Hicks D, Hirsch L, Kreugel G, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. J Diabetes 2:168-79, 2010.
5. Frid A, Linden B. Where do lean diabetics inject their insulin? A study using computed tomography. Br Med J 1986;292:1638
6. Blanco M. Hernández M.T. Strauss K.W., Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. Diab Metab 39(5): 445-63, 2013.
7. Jørgensen JO, Flyvbjerg A, Jørgensen JT, Sørensen HH, Johansen BR, Christiansen JS. NPH insulin administration by means of a pen injector. Diabet Med. 5(6):574-6, 1988.
8. Korytkowski M1, Bell D, Jacobsen C, Suwannasari R; FlexPen Study Team. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 25(11):2836-48, 2003.
9. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. Curr Med Res Opin. 2010 Jun;26(6):1519-30.
10. Lo Presti D, Ingegnosi C, Strauss K. Skin and subcutaneous thikness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommendations for giving injection. Pediatr Diabetes. 13(7):525-33, 2012.

11. Birkebaek NH, Johansen A, Solvig J. Cutis/subcutis thickness at insulin injections and localization of simulated insulin boluses in children with type 1 diabetes mellitus: need for individualization of injection technique? Diabet Med15: 965-71, 1998.

12. Tubiana-Rufi N, Belarbi N, Du Pasquier-Fediaevsky L, Polak M, KakouB,Leridon L, Hassan M, Czernichow P. Short needles reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes. Diabetes Care 22:1621-5, 1999.

13. Polak M, Beregszaszi M, Belarbi N, Benali K, Hassan M, Czernichow P, Tubiana-Rufi N. Subcutaneous or intramuscular injections of insulin in children: are we injecting where we think we are? Diabetes Care 1996;19:1434-36

14. Vaag A, Handberg A, Lauritzen M, Henriksen JE, Pedersen KD, Beck-Nielsen H. Variation in absorption of NPH insulin due to intramuscular injection. Diabetes Care 13(1):74-6, 1990.

15. Smith CP, Sargent MA, Wilson BPM, Price DA. Subcutaneous or intramuscular insulin injections. Arch Dis Childhood 66: 879-82, 1991.

16. Hansen B, Matytsina I. Insulin administration: selecting the appropriate needle and individualizing the injection technique. Expert Opin Drug Deliv 8 (10):1395-406, 2011.

17. American Diabetes Association Position Statements. Insulin administration. Diabetes Care 27: S106-7, 2004. http://care.diabetesjournals.org/content/27/suppl_1/s15.full.pdf+html

18. NICE clinical Guidelines 15. Methods of delivering insulin. In: Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2004 http://www.nice.org.uk/guidance/cg15

19. Kreugel G, Beijer HJM, Kerstens MN, Maaten JC, Sluiter WJ, Boot BS. Influence of needle size for subcutaneous insulin administration on metabolic control and patient acceptance. European Diabetes Nursing 4(2): 51-55, 2007.

20. Hirsch GJ, Michael A. Gibney, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ, Bailey TS. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm × 32G insulin pen needle in adults with diabetes. Current Medical Research & Opinion Vol. 26, No. 6, 1531-41, 2010.

21. Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, Sievers R, Weinstein R, Liang J, Lyness W. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a31 gauge × 6 mm needle versus a 29 gauge × 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus. Clin Ther 26(10):1663-78, 2004

22. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. DiabetMed 22:1444-5, 2005

23. Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, Mölle M, Rasch B, Born J, Schultes B, Kern W. Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. Diabetes 59(4):1101-7, 2010.

24. Laurence Hirsch, Michael Gibney, Julie Berube, John Manocchio. Impact of a Modified Needle Tip Geometry on Penetration Force as well as Acceptability, Preference, and Perceived Pain in Subjects with Diabetes. Journal of Diabetes Science and Technology Volume 6, Issue 2, March 2012.

25. Aronson R. The role of comfort and discomfort in insulin therapy. Diabetes TechnolTher. 14(8):741-7, 2012.

26. Hirsch L., Byron K., Gibney M.. Intramuscular Risk at Insulin Injection Sites – Measurement of the Distance from Skin to Muscle and Rationale for Shorter-Length Needles for Subcutaneous Insulin Therapy. Diabetes Technology & Therapeutics, Volume 16, Number 12, 2014.

27. Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, Steel JM, Duncan LJ. Diabetic lipohy-pertrophy delays insulin absorption. Diabetes Care 7:479-80, 1984.

28. Chowdhury TA, Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. Br Med J 2003;327:383-4

29. Wallymahmed ME, Littler P, Clegg C, Haqqani MT, MacFarlane IA. Nodules of fibro-collagenous scar tissue induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control. Postgrad Med J. 80(950):732-3, 2004.

30. Heinemann L. Insulin Absorption from Lipodystrophic Areas: A (Neglected) Source of Trouble for Insulin Therapy? J Diabetes Sci Technol 4(3):750-3, 2010.

31. Vardar B. Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. Diabetes Res ClinPract. 77:231-236, 2007.

32. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. Exp Clin Endocrinol Diabetes 104:106-10, 1996.

33. De Meijer PHEM, Lutterman JA, van Lier HJJ, van'tLaar A. The variability of the absorption of subcutaneously injected insulin; effect of injection technique and relation with brittleness. Diabetic Med 7:499-505, 1990.

34. Overland J, Molyneaux L, Tewari S, Fatouros R, Melville P, Foote D, et al. Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. Diab Obes Metab 11:460-3, 2009.

35. Saez-de Ibarra L, Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients; role of educational intervention. Pract Diab Int 15:9-11, 1998.

36. Food and Drug Administration. Insulin pens and insulin cartridges must not be shared; accessed 2014 Jan 20 <www.fda.gov/New events/Newsroom/PressAnnouncements/ucm149546.htm>

37. Food and Drug Administration. Don't share insulin pens between patients: accessed 2014 Jan 20;www.accessdata.fda.gov/psn/printerfull.cfm?id=126

38. Costigliola V, Frid A, Letondeur C, Strauss K. Needlestick injuries in European nurses in diabetes. Diabetes Metab. 38 Suppl 1:S9-14, 2012. doi: 10.1016/S1262-3636(12)70976-X.

39. Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna. Direzione Sanità e politiche sociali: Linee di indirizzo e criteri d'uso dei dispositivi medici con meccanismo di sicurezza per la prevenzione di ferite da taglio o da puntura. Settembre 2013. http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/DM_lines_TAGLIENTI.pdf

40. Brussels, 8 March 2010. New legislation to reduce injuries for 3.5 million healthcare workers in Europe http://ec.europa.eu/employment_social/dsw/public/displayRecord.do?id=5136

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

42. Gruppo di Studio PHASE, Prevenzione dell'esposizione occupazionale al rischio biologico derivante da lesione percutanea accidentale (puntura, ferita, taglio) nel settore ospedaliero e sanitario. Compendio tecnico e raccomandazioni per il recepimento e l'attuazione in Italia della Direttiva 2010/32/UE del Consiglio dell'Unione Europea 2012 https://www.medicocompetente.it/files/documenti/622-La-prevenzione-delle-punture-accidentali.pdf

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

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

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

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

H. CHIRURGIA BARIATRICA

RACCOMANDAZIONI

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

Sebbene piccoli trial abbiano dimostrato un miglioramento del controllo glicemico dopo chirurgia bariatrica nei pazienti con diabete tipo 2 con BMI <35, allo stato attuale non vi sono evidenze sufficientemente solide da raccomandare tali interventi nei pazienti diabetici con BMI <35.
(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C)

I pazienti diabetici sottoposti a interventi di chirurgia bariatrica necessitano di sorveglianza medico-nutrizionale per tutta la vita da parte del diabetologo, indipendentemente dall'eventuale risoluzione del diabete.
(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

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

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

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

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

Il miglioramento o la normalizzazione dei livelli glicemici dipende dalla tecnica chirurgica utilizzata: è probabilmente minore, almeno nel breve periodo, dopo bendaggio gastrico rispetto a quanto può essere ottenuto con le procedure che modificano l'anatomia del tratto gastrointestinale, sia restrittive (sleeve gastrectomy) sia malassorbitive, anche se è sostanzialmente più elevato rispetto al trattamento medico tradizionale (3,4). Dai dati attualmente disponibili in letteratura è comunque difficile stabilire se si tratti di risoluzione, remissione o addirittura cura della malattia; inoltre, sebbene diversi studi indichino un significativo miglioramento o la remissione del diabete tipo 2, un diretto confronto tra i vari studi non è sempre possibile a causa della notevole eterogeneità delle casistiche, soprattutto in termini di gravità della malattia.

I meccanismi responsabili della remissione/miglioramento del diabete sono a oggi oggetto di un'intensa attività di ricerca. Le procedure bariatriche si associano a un notevole miglioramento sia della sensibilità insulinica sia della secrezione insulinica (5,6). Il calo ponderale gioca un ruolo fondamentale nel miglioramento della sensibilità insulinica cui contribuisce anche la restrizione calorica soprattutto nel breve termine, quando il calo ponderale conseguente all'intervento è ancora modesto (5-8). Particolarmente interessante è l'osservazione che il miglioramento/risoluzione del diabete si verifica rapidamente (nei primi giorni successivi alla

chirurgia bariatrica), ancor prima che si realizzi un significativo calo ponderale, suggerendo l'intervento di meccanismi "intervento-specifici" e indipendenti dal calo ponderale. L'ipotesi più accreditata è che gli interventi di chirurgia bariatrica (bypass gastrico, sleeve gastrectomy o diversione bilio-pancreatica), attraverso modifiche dell'anatomia dell'intestino e conseguente accelerazione del transito intestinale, possano influenzare la secrezione degli ormoni gastrointestinali (es. GLP-1 e GIP) con il risultato di aumentare il tono incretinico (6).

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

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

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

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

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

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

Bibliografia

1. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med 2007;357:741-752
2. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA 2012;307:56-65
3. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, et al. Narrative review: Effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2009;150:94-103
4. Buckwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. AM J Med 2009;122:248-256
5. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2. Diabetes Care 2009;32:514-520
6. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. Endocrinology 2009;150:2518-2525
7. Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:574-579
8. Busetto L, Sbraccia P, Frittitta L, et al. The growing role of bariatric surgery in the management of type 2 diabetes: evidences and open questions. Obes Surgery 2011;21:1451-7

9. Chang SH, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. Bariatric surgery: an updated systematic review and metaanalysis, 2003–2012. JAMA Surg. 2014; 149: 275–287.

10. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al.; on behalf of the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. Diabetic Medicine 2011;28:628-42
11. Clinical Practice recommendations. Diabetes Care 2013;36:S11-S66
12. Fujioka K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. Diabetes Care 2005;28:481-484

I. TRAPIANTO DI PANCREAS O DI ISOLE PANCREATICHE

RACCOMANDAZIONI

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

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

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

Il trapianto di isole pancreatiche insieme o dopo un altro trapianto di organo (ad es. trapianto di rene) può essere consigliabile in alternativa al trapianto di pancreas insieme o dopo un altro organo (più comunemente rene) quando il pancreas non è fattibile (trapianto combinato). Le indicazioni cliniche del trapianto combinato di isole rimangono pertanto le stesse del trapianto combinato di pancreas. I casi i n cui il trapianto di pancreas non è fattibile includono: complicanze cardiovascolari, pregressi multipli interventi chirurgici addominali, la volontà del paziente che rifiuta un aggiuntivo intervento di chirurgia maggiore.
(Livello della prova V, Forza della Raccomandazione B)

L'autotrapianto di isole può essere consigliato in caso di pancreasectomia parziale o totale per pancreatite cronica con dolore intrattabile, per exeresi di una neoplasia o per trauma del pancreas. Tale trapianto ha capacità di curare il dolore intrattabile nei pazienti con qualità della vita scadente a causa di pancreatite cronica o pancreatiti acute ricorrenti in cui la terapia medica, endoscopica o chirurgica abbia fallito (Livello della prova III, Forza della Raccomandazione B). Tale trapianto ha capacità di prevenire o minimizzare il diabete pancreatoprivo dopo rimozione del pancreas a causa di una patologia neoplastica o trauma del pancreas
(Livello della prova V, Forza della Raccomandazione B)

COMMENTO

Introduzione

Il trapianto di pancreas e il trapianto d'isole sono gli unici trattamenti del diabete a lungo termine che si traducono costantemente in normali livelli di emoglobina A1c senza il rischio d'ipoglicemia grave. Inoltre, il trapianto di pancreas e il trapianto d'isole possono prevenire, fermare o addirittura revertire le complicanze del diabete. Di conseguenza, entrambi rappresentano un'opzione importante nella gestione di un sottogruppo di pazienti con diabete, cioè quelli in insufficienza

renale terminale e quelli con pericolo di vita per le complicazioni del loro diabete in particolare la presenza d'ipoglicemie inavvertite. La morbilità del trapianto di pancreas come organo solido organo lo fa preferire nei pazienti relativamente più giovani e con bassa comorbidità in particolare cardiovascolare. I trapianti di pancreas e d'isole devono essere considerati complementari, e quindi non mutualmente esclusivi ma scelti sulla base del rischio chirurgico del singolo paziente. Essendo che la mortalità e la morbilità del trapianto di pancreas sono in progressiva diminuzione e che i risultati a lungo termine sia dei trapianti d'organo intero che d'isole sono in costante aumento, le indicazioni appropriate per entrambe le procedure si espanderanno nel prossimo futuro.

Indicazioni trapianto allogenico

Il trapianto di pancreas e il trapianto d'isole possono essere eseguite contemporaneamente con un trapianto di rene, dopo un trapianto di rene o come procedure non associate a un altro trapianto sulla base delle condizioni cliniche del paziente e della disponibilità di organi.

Paziente uremico. In generale, i pazienti che sviluppano insufficienza renale cronica allo stadio terminale, secondaria al diabete sia di tipo 1 o di tipo 2, che sono in trattamento con insulina e non sono obesi, sono candidati al trapianto simultaneo di rene e pancreas (SPK) (1-3). Questa indicazione è considerata senza controversie come "gold standard" quando lo stato vascolare del paziente può supportare il doppio trapianto. Il trapianto di pancreas dopo rene (PAK) è un'opzione alternativa allo SPK. Per esempio i pazienti che hanno la disponibilità di un donatore vivente di rene possono essere sottoposti a trapianto di pancreas successivo da donatore a cuore battente. PAK è anche un'opzione per i pazienti diabetici con controllo glicemico instabile che hanno avuto in precedenza il trapianto di rene purché con funzione stabile e una riserva cardiaca sufficiente per ricevere un secondo trapianto; o in pazienti che hanno ricevuto uno SPK ma perso il pancreas per motivi tecnici, soprattutto trombosi, poco dopo il trapianto. Dati sui risultati di SPK e PAK confrontati direttamente con quelli del trapianto simultaneo d'isole e rene (SIK) o isole dopo rene (IAK) sono rari e nessuno degli studi fatti è stato designato come studio randomizzato prospettico. Nei pochi studi osservazionali (4-7), i dati disponibili su un lungo periodo di follow-up suggeriscono che sia SPK sia SIK sono in grado di mantenere un significativo e costante miglioramento del controllo glicemico in assenza di episodi d'ipoglicemia grave. D'altra parte la percentuale d'insulino indipendenza è più alta nei pazienti SPK/PAK, mentre SIK/IAK sono caratterizzati da un tasso di complicanze inferiore. Nessuna differenza nel declino della funzione renale tra i due gruppi è stata evidente (4). Di conseguenza la decisione su quale procedura preferire deve essere influenzata dalla valutazione pre trapianto del rischio chirurgico e dalla definizione degli obiettivi di trattamento. Sia SPK sia PAK dovrebbe essere intrapreso in pazienti relativamente giovani (<50 anni), non obesi (<30 kg / m2), che non soffrano di malattia coronarica e che abbiano condizioni vascolari in grado di sostenere il doppio trapianto. Questi criteri di selezione dei pazienti riducono al minimo la mortalità operatoria (<1%) e la perdita precoce del pancreas per motivi tecnici (~ 10%). I pazienti oltre i 50 anni richiedono una valutazione più attenta perché il beneficio per la sopravvivenza non è così evidente per questo gruppo (8). D'altra parte, SIK e IAK essendo procedure minimamente invasive, permettono l'inclusione dei pazienti più anziani con malattia coronarica e vascolare periferica che impediscono l'elegibilità al trapianto di pancreas in toto. Più in generale i destinatari di un trapianto d'isole devono prendere in considerazione il controllo glicemico e l'assenza d'ipoglicemia come il loro obiettivo terapeutico primario piuttosto che l'indipendenza dall'insulina.

Paziente non uremico. Più discussa è l'indicazione a terapie di sostituzione delle cellule beta (pancreas solitario, PTA e isole isolate, ITA) in assenza di un'indicazione per il trapianto di rene a causa dei rischi di mortalità e morbilità legati alla chirurgia pancreatica e all'immunosoppressione. Le indicazioni per PTA e ITA sono state definite dall'American Diabetes Association (ADA), nel 2004 (1,9): "In assenza d'indicazioni per il trapianto di rene, il trapianto di pancreas dovrebbe essere considerato una terapia solo in pazienti che presentano questi tre criteri: 1) una storia di frequenti, acute e gravi complicanze metaboliche (ipoglicemia, iperglicemia, chetoacidosi); 2) problemi clinici ed emozionali con la terapia insulinica che sono così gravi da essere invalidanti; e 3) il fallimento costante di tutte le strategie disponibili basate sull'utilizzo dell'insulina per prevenire le complicanze acute, in particolare l'ipoglicemia. Le indicazioni per PTA e ITA riportate da ADA sono generalmente associate al concetto di diabete "brittle". Una percentuale di pazienti T1D sperimenta una forma molto instabile della malattia nota come "brittle" caratterizzata da una grave instabilità dei livelli di glucosio nel sangue con frequenti e imprevedibili episodi d'ipoglicemia grave

e/o chetoacidosi (10,11). La letteratura disponibile sull'epidemiologia del diabete di tipo 1 brittle è scarsa. Una delle principali ragioni di ciò è probabilmente la mancanza di una chiara definizione dei criteri diagnostici per la condizione. Per superare questa difficoltà, recentemente l'indicazione all'utilizzo di PTA e ITA è stata legata al trattamento dell'"ipoglicemia problematica" (12). L'ipoglicemia è una complicanza comune e temuta nel diabete di tipo 1 (13,14). L'ipoglicemia è definita severa quando determina un deterioramento cognitivo per cui il paziente ha bisogno dell'assistenza di un'altra persona per correggere la glicemia (15). Molti eventi d'ipoglicemia severa sono singoli episodi causati da errori di dosaggio d'insulina, esercizio fisico, e alcol. In alcuni casi però gli episodi sono imprevedibili, non possono essere facilmente spiegati o impediti, e, di conseguenza, hanno un significativo impatto negativo sulla salute e la qualità della vita. Tra le persone con diabete di tipo 1, 4-10% di tutti i decessi sono attribuiti a ipoglicemia severa (16,17), e il rischio di morte a 5 anni dopo un episodio d'ipoglicemia severa è aumentata di 3,4 volte (18). I criteri d'ipoglicemia problematica includono due o più episodi d'ipoglicemia severa non giustificata negli ultimi 12 mesi o un episodio d'ipoglicemia severa negli ultimi 12 mesi associata alla mancanza di capacità di percepire i sintomi dell'ipoglicemia, estrema labilità glicemica, o grande paura e comportamenti disadattivi. Un algoritmo di trattamento a quattro stadi è stato recentemente proposto per "ipoglicemia problematica". Tutti i pazienti con ipoglicemia problematica dovrebbero essere sottoposti a programmi di formazione strutturati e specifici per l'ipoglicemia (fase 1). Obiettivi del trattamento glicemico e ipoglicemia devono essere personalizzati e rivalutati ogni 3-6 mesi. Se gli obiettivi non sono soddisfatti, si deve aggiungere una strategia di approccio con tecnologia come l'infusione continua sottocutanea d'insulina o monitoraggio continuo della glicemia (fase 2). Per i pazienti che mantengono l'ipoglicemia problematica, infusori d'insulina con sistemi di sospensione automatizzata devono essere presi in considerazione (fase 3). Per i pazienti in cui l'ipoglicemia problematica persiste, ITA o PTA devono essere considerati (fase 4). Poiché PTA (19) e ITA (20) sono entrambi efficaci nel prevenire l'ipoglicemia grave, l'opzione di trattamento ottimale richiederà la discussione individualizzata di molteplici fattori. Se il paziente non ha malattia renale, la scelta tra ITA e PTA dovrebbe essere fatta insieme con i pazienti, secondo le aspettative, le condizioni psicologiche e la propensione al rischio. L'onere degli eventi avversi correlati alla procedura, che è nettamente superiore per i PTA che per ITA, deve essere attentamente ponderata e il paziente deve essere raccomandato per l'indicazione più adatta e nei centri con le migliori competenze. I pazienti più impegnativi sono quelli con ipoglicemia problematica e concomitante disfunzione renale. Se la disfunzione renale è limitata alla presenza di una microalbuminuria è ragionevole procedere ad un trapianto (ITA o PTA). Viceversa in presenza di macroproteinuria, i risultati sono meno certi e ITA o PTA devono essere considerati alla luce della possibilità che i farmaci immunosoppressori possano accelerare il declino della funzione renale. Un particolare sottogruppo è rappresentato da pazienti con ipoglicemia problematica con malattia renale cronica in uno stadio intermedio (III e IV). Nei pazienti in stadio III (GFR 30-60) PTA o ITA può essere tranquillamente e ragionevolmente proposto una volta assicurato che un potenziale donatore vivente di rene è disponibile, utile in caso di progressione della malattia renale. Nei pazienti in stadio IV (GFR 15-30) SPK può essere proposto se le equazioni di rischio per prevedere insufficienza renale (21) è in grado di prevedere in anticipo la rapida progressione della malattia renale all'ultimo stadio.

Indicazioni trapianto autologo

Il diabete indotto dalla resezione pancreatica è l'indicazione per l'autotrapianto di isole. Le procedure chirurgiche sul pancreas costituiscono una chirurgia addominale maggiore e sono gravate da importanti tassi di complicanze e, meno raramente che per altre operazioni chirurgiche, di morte. Fortunatamente, nella pratica clinica, l'accumulo di esperienza e la centralizzazione degli interventi chirurgici pancreatici in centri ad alto volume ha portato ad un rapido declino della mortalità chirurgica dal ~ 25% registrato nel prima serie nel 1960 alla corrente <5%. Tra le complicanze della chirurgia resettiva pancreatica il diabete mellito è certamente importante, perché è associato ad eventi acuti (come episodi di ipoglicemia, spesso gravi) e il rischio di complicanze a lungo termine (come la nefropatia, neuropatia e retinopatia). L'autotrapianto di isole ha dimostrato di prevenire o minimizzare il diabete nei pazienti pancreatectomizzati a causa di dolore intrattabile legato allo presenza di pancreatite cronica (22-24). Più di 500 autotrapianti con questa indicazione in pazienti con pancreatectomia subtotale o totale sono stati condotti (36) e le serie più rilevanti

sono state pubblicati dalla University of Minnesota (25-28), l'Università di Cincinnati (29,30) e di Leicester (31-34). La fattibilità, l'efficienza e la sicurezza dell'autorapianto per la prevenzione del diabete chirurgico dopo ampia o totale resezione pancreatica per malattie del pancreas diverse dalla pancreatite cronica è stata recentemente documentata (35,36). I pazienti con neoplasie pancreatiche borderline o benigne che richiedono la resezione del pancreas, dovrebbero essere valutati per un eventuale procedura di autotrapianto (37) ad eccezione del caso in cui sia presente una neoplasia mucinosa papillare intraduttale (IPMN) diffusa. L'indicazione di IAT per i pazienti con neoplasie pancreatiche ad alta malignità rimane controverso (50): pazienti con neoplasie periampollari o del duodeno non hanno alcun rischio di diffusione del tumore e dovrebbe regolarmente essere valutate per un eventuale autotrapianto; in caso di carcinoma duttale, le indicazioni per l'autotrapianto devono essere discusse nel quadro di un team multidisciplinare.

Risultati clinici trapianto di pancreas allogenico

Dal 1966 al 2012,> 42.000 trapianti di pancreas sono stati eseguiti in tutto il mondo (Registro Internazionale Pancreas Transplant , IPTR), la maggioranza dei quali ha riportato il diabete come malattia di base (oltre il 90% diabete di tipo 1) (2,38). La modalità più utilizzata del trapianto di pancreas è stata SPK (75%), seguita da PAK (12%), e PTA (7%). Il numero di trapianti di pancreas è cresciuto fino al 2004, e da allora, è gradualmente diminuita (39,40). I tassi di sopravvivenza dei pazienti hanno continuato a migliorare nel tempo in tutte e tre le categorie, raggiungendo il 96% a 1 anno e 80% a 5 anni post-trapianto (2). La sopravvivenza del trapianto (definita come insulina indipendenza) anche se migliorata in modo significativa nel corso del tempo in tutte e tre le categorie, rimane più alta con il trapianto SPK. I tassi di sopravvivenza del trapianto a 1 anno sono stati 89% (SPK), 86% (PAK) e il 82% (PTA). I dati a 5 anni sono stati 71% (SPK), 65% (PKT) e 58% (PTA). L'emivita stimata (funzione 50%) dei trapianti pancreas è di 14 anni (SPK), 7 anni (PAK) e 7 anni (PTA).

Il trapianto di pancreas: effetti sull'aspettativa di vita.

Gli effetti favorevoli del trapianto combinato dei due organi rispetto al mantenimento in dialisi o al trapianto di rene da cadavere sono stati riportati in vari studi (8,41-44) (2,4,5-8). E' stato stimato che l'aspettativa di vita per i pazienti diabetici tipo 1 con insufficienza renale cronica sia, dopo trapianto, di 23,4 anni in caso di trapianto di pancreas e rene, di 20,9 anni in caso di trapianto di solo rene da donatore vivente, e di 12,8 anni quando si trapianti solo rene da donatore cadavere (2).

Per quanto riguarda il trapianto di pancreas dopo rene e quello di pancreas isolato, tali procedure sono state inizialmente associate a un impatto negativo sulla spettanza di vita dei pazienti, con un rischio di mortalità (calcolato a 4 anni dall'intervento) aumentato significativamente in caso di pancreas dopo rene ($p = 0,03$) e ai limiti della significatività statistica ($p = 0,06$) in caso di pancreas isolato (45). Tuttavia, dopo un'analisi più approfondita della casistica (con esclusione, ad es., dei pazienti iscritti in più di un centro), è stato dimostrato che il trapianto di pancreas dopo rene e quello di pancreas isolato hanno in realtà un effetto neutro sulla mortalità (46,47). In particolare, la sopravvivenza dei pazienti a 4 anni dall'inizio dell'osservazione è risultata del 90,5% in caso trapianto di pancreas isolato e 88,3% dopo trapianto di pancreas dopo rene, percentuali leggermente superiori a quelle dei pazienti rimasti in lista (87,3 e 81,7%, rispettivamente) (46). Recentemente i dati UNOS hanno dimostrato che il trapianto di pancreas da solo, se confrontato con i pazienti in attesa della lista, conferisce un beneficio di sopravvivenza di 6,7 anni (14,5 vs 7,8), in termini di sopravvivenza mediana (propensity score matching) (48).

Il trapianto di pancreas: effetti metabolici e sulle complicanze del diabete.

Il trapianto di pancreas, nelle sue varie modalità, ripristina la secrezione endogena di insulina e i meccanismi della sua regolazione, normalizzando stabilmente e nel lungo periodo i valori glicemici e l'emoglobina glicata, nonché eliminando il rischio di ipoglicemie (49,50). Vengono anche ripristinati la secrezione di glucagone e, almeno in parte, il sistema della controregolazione insulinica (5,12). La produzione epatica di glucosio si normalizza, il profilo lipidico migliora e si hanno effetti positivi sul metabolismo proteico (5). L'effetto del trapianto di pancreas sulle complicanze croniche del diabete non è semplice da definire, in quanto nei pazienti sottoposti a trapianto il danno vascolare è spesso avanzato. Diversi studi (2,50-52) hanno riportato effetti

benefici a lungo termine dei diversi tipi di trapianto di pancreas sulle complicanze croniche microvascolari del diabete tra cui la nefropatia diabetica (53-56), la neuropatia autonomica e periferica (57-59), la gastroparesi (60), la retinopatia (61-63), e sulle complicanze macrovascolare tra cui la vasculopatia cerebrale (64-70), la funzione cardiaca (71-75) e la funzione sessuale (76). E' tuttavia da tener presente che alcuni farmaci immunosoppressori (in particolare gli inibitori della calcineurina), sono nefrotossici, e pertanto in caso di trapianto di pancreas dopo rene o trapianto isolato la funzione renale deve essere ragionevolmente ben conservata (filtrato glomerulare di almeno 60 ml/min nel trapianto di pancreas isolato) (5,12).

Il trapianto di pancreas: considerazioni sui rischi.

Il trapianto di pancreas comporta rischi relativi alla procedura chirurgica in sé (soprattutto quanto eseguito nei pazienti con insufficienza renale cronica), nonché rischi dovuti all'uso della terapia antirigetto (in particolare infezioni e rischio neoplastico). Tuttavia, grazie al miglioramento delle procedure chirurgiche la possibilità di perdita del trapianto per cause "tecniche" è diminuita in tutte le categorie di destinatari e si situa attualmente attorno al 9% (77). Il trapianto di pancreas presenta comunque dal 10 al 20% di complicanze chirurgiche che richiedono un interevento di relaparotomia. (40,78,79). Nonostante i migliori risultati chirurgici del trapianto di pancreas, le complicanze infettive continuano ad essere tra le cause primarie di morbilità e mortalità. In uno studio eseguito su oltre 9000 pazienti, è stato osservato che la mortalità nei primi 90 giorni dal trapianto è pari a 3,6, 2,3 e 1,5% rispettivamente nel trapianto di pancreas e rene, pancreas dopo rene e pancreas isolato (46). Nel medesimo studio viene riportato che nel periodo da uno a 4 anni dopo il trapianto la mortalità complessiva è del 4,4%: in tale gruppo, le infezioni e le neoplasie rappresentavano non trascurabili cause di morte (rispettivamente 24 e 7,8%) (46). Le infezioni sono più comuni nei primi mesi successivi al trapianto. I principali patogeni coinvolti sono batteri (Staphylococcus sp., Pseudomonas aeruginosa, Clostridium difficile) e virali (soprattutto citomegalovirus), anche se alcune infezioni fungine possono essere osservate (Candida sp.). Il tratto urinario e la parete addominale sono i siti più colpiti. I tassi di infezione tendono a diminuire dopo i primi 3 mesi. Uno studio retrospettivo di coorte includente 216 pazienti trapiantati di pancreas ha individuato una incidenza del 63% di infezioni che hanno richiesto il ricovero in ospedale nel corso di un periodo di follow-up> 5 anni con un conseguente aumento del rischio di mortalità (80). I pazienti sottoposti a trapianto di pancreas hanno un alto rischio di sviluppare infezioni da citomegalovirus dovute all'uso di siero antilinfocitaria in protocolli immunosoppressione. L'incidenza media è del 25%). L'incidenza di tumori secondari a immunosoppressione è aumentata nei pazienti trapiantati di pancreas o di rene-pancreas pazienti. I dati riportati in letteratura mostrano valori simili a lungo termine rispetto a quelli riportati per altri destinatari di trapianto di organi solidi (81,82). Tenendo ben presente tutto questo, va comunque sottolineato che, come visto nei precedenti paragrafi, la sopravvivenza è significativamente più elevata nei pazienti che ricevono trapianto di pancreas rispetto a chi non è trapiantato. Le controindicazioni al trapianto di pancreas sono per molti aspetti simili a quelle da tener presenti in ogni tipologia di trapianto. Esse comprendono: positività per HIV (salvo protocolli specifici), neoplasie attive, infezioni attive o croniche resistenti al tratta mento, insufficienza cardiaca grave e/o cardiopatie non correggibili, grave insufficienza respiratoria cronica, grave aterosclerosi polidistrettuale, anomalie congenite del tratto urinario gravi e non correggibili (valido per trapianto di rene), trombosi venosa iliaca bilaterale, coagulopatie persistenti e non trattabili, ritardo mentale severo in contesto sociale sfavorevole, problemi psicologici gravi, abuso di alcol, tossicodipendenza, obesità, età avanzata. Infine, come ricordato in precedenza, nel caso di trapianto di pancreas dopo rene o pancreas isolato la funzione renale deve essere ragionevolmente conservata.

Risultati clinici trapianto d'isole allogenico

Si stima che più di 1.400 trapianti d'isole sono stati eseguiti in tutto il mondo fino a ora. Anche se il trapianto d'isole è ancora considerato una procedura sperimentale in alcuni paesi (in Italia è riconosciuta ma non rimborsata dal SSN), diversi paesi tra cui il Canada, il Regno Unito, la Svizzera l'ha incluso negli standard di cura del paziente. Negli Stati Uniti, due studi finanziati dal National Institutes of Health sono in corso per ottenere una domanda di licenza biologica (BLA) dalla Food and Drug Administration (FDA) (20). Il trapianto di isole si caratterizza per la sua

semplicità. Viene infatti eseguito in anestesia locale ed è facilmente ripetibile nello stesso ricevente. Per tali motivi tale procedura potrebbe rappresentare un'alternativa al trapianto di pancreas. I costi, il tecnicismo della procedura, le caratteristiche variabili delle isole pancreatiche insieme alle numerose differenze nelle procedure e nei trattamenti tra i vari centri costituiscono tuttavia un fattore limitante al completamento di trial multicentrici controllati randomizzati. Dalla pubblicazione del protocollo di Edmonton, i risultati del trapianto d'isole sono sostanzialmente migliorati, e secondo il recente rapporto del registro internazionale CITR il tasso d'indipendenza dopo infusione (ITA e IAK) è del 66% a 1 anno e 44% a 3 anni (Barton et al, 2012), con risultati migliori nei centri più esperti che si assesta intorno a insulino indipendenze > 50% a 5 anni dal trapianto (6,83-87). Se si considera la durata della funzione del trapianto misurata come livelli di C-peptide ≥0.3 ng/mL, indipendentemente dall'insulino-indipendenza, circa l'80% dei pazienti trapiantati hanno una persistente funzione a 5 anni dall'infusione (88,89). È importante rilevare che la presenza della sopravvivenza del trapianto definito da C-peptide> 0,3 ng/mL, è in grado di proteggere il paziente dall'ipoglicemia severa (90), e questo effetto persiste per anni anche dopo la perdita funzionale. I dati disponibili sugli episodi d'ipoglicemia severa nei pazienti trapiantati d'isole, a prescindere dalla funzionalità del trapianto, mostra che 90% dei pazienti è rimasto libero da gravi eventi ipoglicemici durante i 5 anni di follow-up (88,90).
Risultati incoraggianti sono stati pubblicati negli ultimi anni sulle molteplici effetti benefici del trapianto di isole sulla progressione delle complicanze del diabete. In particolare, il miglioramento della micro/macroangiopatia (5,91-100), la stabilizzazione o la ridotta progressione della retinopatia (91,101-103) e della neuropatia (101,104-106). Inoltre il miglioramento della disfunzione cardiovascolare e endoteliale e la riduzione del profilo aterotrombotico, di pari passo con la ridotta incidenza di eventi cardiovascolari e tassi di sopravvivenza più elevati sono stati segnalati in recipienti IAK (95,106-109). L'effetto protettivo del trapianto di isole nei confronti delle complicanze croniche del diabete è stato confermato recentemente anche in due trial clinici controllati in cui il gruppo di controllo era rappresentato da pazienti in terapia insulinica intensiva (91,102)

Risultati clinici trapianto d'isole autologo
Considerando le casistiche più numerose, un terzo dei pazienti della serie dell'Università del Minnesota ha raggiunto l'indipendenza dall'insulina dopo autotrapianto di isole pancreatiche, e la maggior parte dei pazienti ha mostrato funzione del trapianto come documentato dalla presenza di valori adeguati di c peptide (25,31). I gruppi di Cincinnati e Leicester, e altri centri hanno pubblicato risultati simili, con una percentuale variabile di insulino indipendenza compresa tra 22 e 40% dopo autotrapianto di isole (30,110,111). Una significativa associazione tra l'indipendenza dall' insulina e il numero di isole trapiantate è stata descritta (28,33)(121). Indipendentemente dall'insulino indipendenza il 90% dei pazienti della serie dell'Università del Minnesota e il 100% di quelli nella serie Leicester hanno mostrato secrezione insulinica con positività per il C peptide (25,31) e con un buon controllo glicemico in assenza di episodi ipoglicemici severi: 82% di tutti i trapiantati ha livelli di HbA1c media <7,0% (25). Una valutazione delle complicazione chirurgiche associate all'autotrapianto di isole pancreatiche è stata recentemente riportata per tutta la serie dell'università del Minnesota (n = 413) (25). Complicazioni chirurgiche che hanno richiesto un nuovo intervento durante il ricovero si sono verificate nel 15,9% dei pazienti. Il motivo più comune per reintervento è stato il sanguinamento, che si è verificano nel 9,5% delle procedure e che è risultato associato all'incremento della pressione portale post infusione. Problemi sulle anastomosi chirurgiche si sono verificati nel 4,2% dei pazienti (vie biliari 1,4%, intestino 2,8%). Infezioni intra-addominali che abbiano richiesto un nuovo intervento chirurgico si sono verificate nel 1,9% dei pazienti.

Bibliografia

1. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. Diabetes Care 2006; 29:935

2. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. Nat Rev Endocrinol 2013; 9:555-562

3. Jahansouz C, Kumer SC, Ellenbogen M, Brayman KL. Evolution of beta-Cell Replacement Therapy in Diabetes Mellitus: Pancreas Transplantation. Diabetes Technol Ther 2011; 13:395-418

4. Lehmann R, Graziano J, Brockmann J, Pfammatter T, Kron P, de Rougemont O, Mueller T, Zuellig RA, Spinas GA, Gerber PA. Glycemic Control in Simultaneous Islet-Kidney Versus Pancreas-Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective 13-Year Follow-up. Diabetes Care 2015; 38:752-759

5. Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, Zuellig R, Pfammatter T, Wuthrich R, Weber M, Spinas GA, Lehmann R. Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus: a 5 year single centre follow-up. Diabetologia 2008; 51:110-119

6. Maffi P, Scavini M, Socci C, Piemonti L, Caldara R, Gremizzi C, Melzi R, Nano R, Orsenigo E, Venturini M, Staudacher C, Del Maschio A, Secchi A. Risks and benefits of transplantation in the cure of type 1 diabetes: whole pancreas versus islet transplantation. A single center study. Rev Diabet Stud 2011; 8:44-50

7. Moassesfar S, Masharani U, Frassetto LA, Szot GL, Tavakol M, Stock PG, Posselt AM. A Comparative Analysis of the Safety, Efficacy, and Cost of Islet Versus Pancreas Transplantation in Nonuremic Patients With Type 1 Diabetes. Am J Transplant 2016; 16:518-526

8. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, Wolfe RA, Port FK, Agodoa L, Kaufman DB, Kaplan B. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. Transplantation 2001; 71:82-90

9. Robertson P, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE. Pancreas transplantation in type 1 diabetes. Diabetes Care 2004; 27 Suppl 1:S105

10. Voulgari C, Pagoni S, Paximadas S, Vinik AI. "Brittleness" in diabetes: easier spoken than broken. Diabetes Technol Ther 2012; 14:835-848

11. Voulgari C, Tentolouris N. Brittle Diabetes: A Contemporary Review of the Myth and Its Realization. In: Rigobelo EC, ed. *Diabetes - Damages and Treatments*: InTech, Chapters 2011.

12. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantyghem MC, Maffi P, Kay TW, Keymeulen B, Inagaki N, Saudek F, Lehmann R, Hering BJ. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. Diabetes Care 2015; 38:1016-1029

13. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. Nat Rev Endocrinol 2014; 10:711-722

14. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care 2013; 36:1384-1395

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

16. Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. Diabetologia 2006; 49:298-305

17. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, Parslow RC, Stephenson CR, Reynolds C, McKinney PA. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. Diabetes Care 2008; 31:922-926

18. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. Diabetes Care 2012; 35:1897-1901

19. Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplant alone: a procedure coming of age. Diabetes Care 2013; 36:2440-2447

20. Markmann JF. Isolated Pancreatic Islet Transplantation: A Coming of Age. Am J Transplant 2016; 16:381-382

21. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, Chodick G, Collins AJ, Djurdjev O, Elley CR, Evans M, Garg AX, Hallan SI, Inker LA, Ito S, Jee SH, Kovesdy CP, Kronenberg F, Heerspink HJ, Marks A, Nadkarni GN, Navaneethan SD, Nelson RG, Titze S, Sarnak MJ, Stengel B, Woodward M, Iseki K. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. Jama 2016; 315:164-174

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

23. Bramis K, Gordon-Weeks AN, Friend PJ, Bastin E, Burls A, Silva MA, Dennison AR. Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. Br J Surg 2012; 99:761-766

24. Dong M, Parsaik AK, Erwin PJ, Farnell MB, Murad MH, Kudva YC. Systematic review and meta-analysis: islet autotransplantation after pancreatectomy for minimizing diabetes. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 75:771-779

25. Sutherland DE, Radosevich DM, Bellin MD, Hering BJ, Beilman GJ, Dunn TB, Chinnakotla S, Vickers SM, Bland B, Balamurugan AN, Freeman ML, Pruett TL. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. J Am Coll Surg 2012; 214:409-424; discussion 424-406

26. Bellin MD, Beilman GJ, Dunn TB, Pruett TL, Chinnakotla S, Wilhelm JJ, Ngo A, Radosevich DM, Freeman ML, Schwarzenberg SJ, Balamurugan AN, Hering BJ, Sutherland DE. Islet autotransplantation to preserve beta cell mass in selected patients with chronic pancreatitis and diabetes mellitus undergoing total pancreatectomy. Pancreas 2013; 42:317-321

27. Bellin MD, Freeman ML, Schwarzenberg SJ, Dunn TB, Beilman GJ, Vickers SM, Chinnakotla S, Balamurugan AN, Hering BJ, Radosevich DM, Moran A, Sutherland DE. Quality of life improves for pediatric patients after total pancreatectomy and islet autotransplant for chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:793-799

28. Bellin MD, Carlson AM, Kobayashi T, Gruessner AC, Hering BJ, Moran A, Sutherland DE. Outcome after pancreatectomy and islet autotransplantation in a pediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 47:37-44

29. Wilson GC, Sutton JM, Salehi M, Schmulewitz N, Smith MT, Kucera S, Choe KA, Brunner JE, Abbott DE, Sussman JJ, Ahmad SA. Surgical outcomes after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation in pediatric patients. Surgery 2013; 154:777-783; discussion 783-774

30. Sutton JM, Schmulewitz N, Sussman JJ, Smith M, Kurland JE, Brunner JE, Salehi M, Choe KA, Ahmad SA. Total pancreatectomy and islet cell autotransplantation as a means of treating patients with genetically linked pancreatitis. Surgery 2010; 148:676-685; discussion 685-676

31. Webb MA, Illouz SC, Pollard CA, Gregory R, Mayberry JF, Tordoff SG, Bone M, Cordle CJ, Berry DP, Nicholson ML, Musto PP, Dennison AR. Islet auto transplantation following total pancreatectomy: a long-term assessment of graft function. Pancreas 2008; 37:282-287

32. Clayton HA, Davies JE, Pollard CA, White SA, Musto PP, Dennison AR. Pancreatectomy with islet autotransplantation for the treatment of severe chronic pancreatitis: the first 40 patients at the leicester general hospital. Transplantation 2003; 76:92-98

33. White SA, Davies JE, Pollard C, Swift SM, Clayton HA, Sutton CD, Weymss-Holden S, Musto PP, Berry DP, Dennison AR. Pancreas resection and islet autotransplantation for end-stage chronic pancreatitis. Ann Surg 2001; 233:423-431

34. Garcea G, Weaver J, Phillips J, Pollard CA, Ilouz SC, Webb MA, Berry DP, Dennison AR. Total pancreatectomy with and without islet cell transplantation for chronic pancreatitis: a series of 85 consecutive patients. Pancreas 2009; 38:1-7

35. Balzano G, Maffi P, Nano R, Zerbi A, Venturini M, Melzi R, Mercalli A, Magistretti P, Scavini M, Castoldi R, Carvello M, Braga M, Del Maschio A, Secchi A, Staudacher C, Piemonti L. Extending indications for islet autotransplantation in pancreatic surgery. Ann Surg 2013; 258:210-218

36. Balzano G, Maffi P, Nano R, Mercalli A, Melzi R, Aleotti F, Zerbi A, De Cobelli F, Gavazzi F, Magistretti P, Scavini M, Peccatori J, Secchi A, Ciceri F, Del Maschio A, Falconi M, Piemonti L. Autologous islet transplantation in patients requiring pancreatectomy: a broader spectrum of indications beyond chronic pancreatitis. Am J Transplant 2015;

37. Balzano GP, L. Autologous Islet Transplantation in Patients Requiring Pancreatectomy for Neoplasm. Curr Diab Rep 2014; in press

38. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). Rev Diabet Stud 2011; 8:6-16

39. Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, Carrico RJ, Tyler KH, Israni AK, Snyder JJ, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: pancreas. Am J Transplant 2015; 15 Suppl 2:1-20

40. Gruessner AC, Gruessner RW. Declining numbers of pancreas transplantations but significant improvements in outcome. Transplant Proc 2014; 46:1936-1937

41. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, McKeown JW, Lucas BA, Ranjan D. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. Am J Kidney Dis 2003; 41:464-470

42. Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DE, Kleinclauss C, Gruessner RW, Matas AJ, Kasiske BL, Humar A, Kandaswamy R, Kaul S, Gruessner AC. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. Clin Transplant 2009; 23:437-446

43. Smets YF, Westendorp RG, van der Pijl JW, de Charro FT, Ringers J, de Fijter JW, Lemkes HH. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. Lancet 1999; 353:1915-1919

44. Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Leverson GE, Heisey DM, Sollinger HW. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2000; 57:2129-2135

45. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard TJ, Harlan DM. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. Jama 2003; 290:2817-2823

46. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. Am J Transplant 2004; 4:2018-2026

47. Siskind E, Maloney C, Akerman M, Alex A, Ashburn S, Barlow M, Siskind T, Bhaskaran M, Ali N, Basu A, Molmenti E, Ortiz J. An analysis of pancreas transplantation outcomes based on age groupings--an update of the UNOS database. Clin Transplant 2014; 28:990-994

48. Rana A, Gruessner A, Agopian VG, Khalpey Z, Riaz IB, Kaplan B, Halazun KJ, Busuttil RW, Gruessner RW. Survival benefit of solid-organ transplant in the United States. JAMA Surg 2015; 150:252-259

49. Rickels MR. Recovery of endocrine function after islet and pancreas transplantation. Curr Diab Rep 2012; 12:587-596

50. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. Lancet 2009; 373:1808-1817

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

52. Gremizzi C, Vergani A, Paloschi V, Secchi A. Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. Curr Opin Organ Transplant 2010; 15:119-123

53. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998; 339:69-75

54. Fiorina P, Perseghin G, De Cobelli F, Gremizzi C, Petrelli A, Monti L, Maffi P, Luzi L, Secchi A, Del Maschio A. Altered kidney graft high-energy phosphate metabolism in kidney-transplanted end-stage renal disease type 1 diabetic patients: a cross-sectional analysis of the effect of kidney alone and kidney-pancreas transplantation. Diabetes Care 2007; 30:597-603

55. Fioretto P, Sutherland DE, Najafian B, Mauer M. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. Kidney Int 2006; 69:907-912

56. Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, Del Prato S, Rizzo G, Mosca F, Boggi U, Marchetti P. The beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. Diabetes Care 2005; 28:1366-1370

57. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. Ann Neurol 1997; 42:727-736

58. Martinenghi S, Comi G, Galardi G, Di Carlo V, Pozza G, Secchi A. Amelioration of nerve conduction velocity following simultaneous kidney/pancreas transplantation is due to the glycaemic control provided by the pancreas. Diabetologia 1997; 40:1110-1112

59. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DE, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. N Engl J Med 1990; 322:1031-1037

60. Gaber AO, Oxley D, Karas J, Cardoso S, Hathaway D, Shokouh-Amiri MH, Jensen SL, Abell TL. Changes in gastric emptying in recipients of successful combined pancreas-kidney transplants. Dig Dis 1991; 9:437-443

61. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, Aragona M, Boggi U, Vistoli F, Rizzo G, Del Prato S, Mosca F, Marchetti P. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. Transpl Int 2005; 18:619-622

62. Koznarova R, Saudek F, Sosna T, Adamec M, Jedinakova T, Boucek P, Bartos V, Lanska V. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. Cell Transplant 2000; 9:903-908

63. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, Del Chiaro M, Vistoli F, Rizzo G, Barsotti M, Del Prato S, Mosca F, Boggi U, Marchetti P. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. Diabetologia 2006; 49:2977-2982

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

65. Morrissey PE, Shaffer D, Monaco AP, Conway P, Madras PN. Peripheral vascular disease after kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. Arch Surg 1997; 132:358-361; discussion 361-352

66. La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, Fazio F, Giudici D, Cristallo M, Bianchi G, Pozza G, Secchi A. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. Kidney Int 2001; 60:1964-1971

67. Larsen JL, Colling CW, Ratanasuwan T, Burkman TW, Lynch TG, Erickson JM, Lyden ER, Lane JT, Mack-Shipman LR. Pancreas transplantation improves vascular disease in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2004; 27:1706-1711

68. Larsen JL, Ratanasuwan T, Burkman T, Lynch T, Erickson J, Colling C, Lane J, Mack-Shipman L, Lyden E, Loseke M, Miller S, Leone J. Carotid intima media thickness decreases after pancreas transplantation. Transplantation 2002; 73:936-940

69. La Rocca E, Minicucci F, Secchi A, Ciurlino D, Bonfatti D, Ferrari G, Castoldi R, Di Carlo V, Pozza G. Evolution of carotid vascular lesions in kidney-pancreas and kidney-alone transplanted insulin-dependent diabetic patients. Transplant Proc 1995; 27:3072

70. Jukema JW, Smets YF, van der Pijl JW, Zwinderman AH, Vliegen HW, Ringers J, Reiber JH, Lemkes HH, van der Wall EE, de Fijter JW. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. Diabetes Care 2002; 25:906-911

71. Gaber AO, el-Gebely S, Sugathan P, Elmer DS, Hathaway DK, McCully RB, Shokouh-Amiri MH, Burlew BS. Early improvement in cardiac function occurs for pancreas-kidney but not diabetic kidney-alone transplant recipients. Transplantation 1995; 59:1105-1112

72. Fiorina P, La Rocca E, Astorri E, Lucignani G, Rossetti C, Fazio F, Giudici D, di Carlo V, Cristallo M, Pozza G, Secchi A. Reversal of left ventricular diastolic dysfunction after kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic uremic patients. Diabetes Care 2000; 23:1804-1810

73. Coppelli A, Giannarelli R, Mariotti R, Rondinini L, Fossati N, Vistoli F, Aragona M, Rizzo G, Boggi U, Mosca F, Del Prato S, Marchetti P. Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in type 1 diabetic patients. Transplantation 2003; 76:974-976

74. Folli F, Guzzi V, Perego L, Coletta DK, Finzi G, Placidi C, La Rosa S, Capella C, Socci C, Lauro D, Tripathy D, Jenkinson C, Paroni R, Orsenigo E, Cighetti G, Gregorini L, Staudacher C, Secchi A, Bachi A, Brownlee M, Fiorina P. Proteomics reveals novel oxidative and glycolytic mechanisms in type 1 diabetic patients' skin which are normalized by kidney-pancreas transplantation. PLoS One 2010; 5:e9923

75. Fiorina P, Vezzulli P, Bassi R, Gremizzi C, Falautano M, D'Addio F, Vergani A, Chabtini L, Altamura E, Mello A, Caldara R, Scavini M, Magnani G, Falini A, Secchi A. Near normalization of metabolic and functional features of the central nervous system in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease after kidney-pancreas transplantation. Diabetes Care 2012; 35:367-374

76. Salonia A, D'Addio F, Gremizzi C, Briganti A, Deho F, Caldara R, Orsenigo E, Staudacher C, Socci C, Rigatti P, Secchi A, Montorsi F, Fiorina P. Kidney-pancreas transplantation is associated with near-normal sexual function in uremic type 1 diabetic patients. Transplantation 2011; 92:802-808

77. Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, Carrico RJ, Prentice MA, Israni AK, Snyder JJ, Kasiske BL. Pancreas. Am J Transplant 2016; 16 Suppl 2:47-68

78. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, Kennedy WR, Goetz FC, Robertson RP, Gruessner AC, Najarian JS. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. Ann Surg 2001; 233:463-501

79. Gruessner AC, Gruessner RW. Pancreas transplant outcomes for United States and non United States cases as reported to the United Network for Organ Sharing and the International Pancreas Transplant Registry as of December 2011. Clin Transpl 2012:23-40

80. Rostambeigi N, Kudva YC, John S, Mailankody S, Pedersen RA, Dean PG, Prieto M, Cosio FG, Kremers WK, Walker RC, Abraham RS, Stegall MD. Epidemiology of infections requiring hospitalization during long-term follow-up of pancreas transplantation. Transplantation 2010; 89:1126-1133

81. Stratta RJ. Cardiovascular disease and neoplasms after pancreas transplantation. Lancet 1998; 352:65-66

82. Girman P, Lipar K, Kocik M, Kriz J, Marada T, Saudek F. Neoplasm incidence in simultaneous pancreas and kidney transplantation: a single-center analysis. Transplant Proc 2011; 43:3288-3291

83. Vantyghem MC, Kerr-Conte J, Arnalsteen L, Sergent G, Defrance F, Gmyr V, Declerck N, Raverdy V, Vandewalle B, Pigny P, Noel C, Pattou F. Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islet transplantation. Diabetes Care 2009; 32:1473-1478

84. Vantyghem MC, Defrance F, Quintin D, Leroy C, Raverdi V, Prevost G, Caiazzo R, Kerr-Conte J, Glowacki F, Hazzan M, Noel C, Pattou F, Diamenord AS, Bresson R, Bourdelle-Hego MF, Cazaubiel M, Cordonnier M, Delefosse D, Dorey F, Fayard A, Fermon C, Fontaine P, Gillot C, Haye S, Le Guillou AC, Karrouz W, Lemaire C, Lepeut M, Leroy R, Mycinski B, Parent E, Siame C, Sterkers A, Torres F, Verier-Mine O, Verlet E, Desailloud R, Durrbach A, Godin M, Lalau JD, Lukas-Croisier C, Thervet E, Toupance O, Reznik Y, Westeel PF. Treating diabetes with islet transplantation: Lessons from the past decade in Lille. Diabetes Metab 2014; 40:108-119

85. Bellin MD, Kandaswamy R, Parkey J, Zhang HJ, Liu B, Ihm SH, Ansite JD, Witson J, Bansal-Pakala P, Balamurugan AN, Papas KK, Sutherland DE, Moran A, Hering BJ. Prolonged insulin independence after islet allotransplants in recipients with type 1 diabetes. Am J Transplant 2008; 8:2463-2470

86. Shapiro AT, C; Imes, S; Koh, A; Kin, T; O'Gorman, D; Malcolm, A; Dinyari, P; Owen, R; Kneteman, RN; Bigam, DL; Calne, RY; Senior, PA; Roep, BO. Five-Year Results of Islet-Alone Transplantation Match Pancreas-Alone Transplantation with Alemtuzumab, Tac/MMF, with Strong Suppression of Auto and Alloreactivity. Paper presented at: 13th World Congress of the International Pancreas and Islet Transplant Association (IPITA)2011; Prague

87. Bellin MD, Barton FB, Heitman A, Harmon JV, Kandaswamy R, Balamurugan AN, Sutherland DE, Alejandro R, Hering BJ. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. Am J Transplant 2012; 12:1576-1583

88. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, Oberholzer J, Odorico JS, Garfinkel MR, Levy M, Pattou F, Berney T, Secchi A, Messinger S, Senior PA, Maffi P, Posselt A, Stock PG, Kaufman DB, Luo X, Kandeel F, Cagliero E, Turgeon NA, Witkowski P, Naji A, O'Connell PJ, Greenbaum C, Kudva YC, Brayman KL, Aull MJ, Larsen C, Kay TW, Fernandez LA, Vantyghem MC, Bellin M, Shapiro AM. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. Diabetes Care 2012; 35:1436-1445

89. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. Diabetes 2005; 54:2060-2069

90. Johnson JA, Kotovych M, Ryan EA, Shapiro AM. Reduced fear of hypoglycemia in successful islet transplantation. Diabetes Care 2004; 27:624-625

91. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, Paty B, Keown P, Shapiro RJ, Ho S, Worsley D, Fung M, Meneilly G, Begg I, Al Mehthel M, Kondi J, Harris C, Fensom B, Kozak SE, Tong SO, Trinh M, Warnock GL. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. Transplantation 2011; 91:373-378

92. Cure P, Pileggi A, Froud T, Messinger S, Faradji RN, Baidal DA, Cardani R, Curry A, Poggioli R, Pugliese A, Betancourt A, Esquenazi V, Ciancio G, Selvaggi G, Burke GW, 3rd, Ricordi C, Alejandro R. Improved metabolic control and quality of life in seven patients with type 1 diabetes following islet after kidney transplantation. Transplantation 2008; 85:801-812

93. Toso C, Baertschiger R, Morel P, Bosco D, Armanet M, Wojtusciszyn A, Badet L, Philippe J, Becker CD, Hadaya K, Majno P, Buhler L, Berney T. Sequential kidney/islet transplantation: efficacy and safety assessment of a steroid-free immunosuppression protocol. Am J Transplant 2006; 6:1049-1058

94. Fiorina P, Folli F, Zerbini G, Maffi P, Gremizzi C, Di Carlo V, Socci C, Bertuzzi F, Kashgarian M, Secchi A. Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type I diabetes mellitus and kidney transplants. J Am Soc Nephrol 2003; 14:2150-2158

95. Fiorina P, Venturini M, Folli F, Losio C, Maffi P, Placidi C, La Rosa S, Orsenigo E, Socci C, Capella C, Del Maschio A, Secchi A. Natural history of kidney graft survival, hypertrophy, and vascular function in end-stage renal disease type 1 diabetic kidney-transplanted patients: beneficial impact of pancreas and successful islet cotransplantation. Diabetes Care 2005; 28:1303-1310

96. Maffi P, Bertuzzi F, De Taddeo F, Magistretti P, Nano R, Fiorina P, Caumo A, Pozzi P, Socci C, Venturini M, del Maschio A, Secchi A. Kidney function after islet transplant alone in type 1 diabetes: impact of immunosuppressive therapy on progression of diabetic nephropathy. Diabetes Care 2007; 30:1150-1155

97. Senior PA, Zeman M, Paty BW, Ryan EA, Shapiro AM. Changes in renal function after clinical islet transplantation: four-year observational study. Am J Transplant 2007; 7:91-98

98. Gillard P, Rustandi M, Efendi A, Lee DH, Ling Z, Hilbrands R, Kuypers D, Mathieu C, Jacobs-Tulleneers-Thevissen D, Gorus F, Pipeleers D, Keymeulen B. Early Alteration of Kidney Function in Nonuremic Type 1 Diabetic Islet Transplant Recipients Under Tacrolimus-Mycophenolate Therapy. Transplantation 2014;

99. Fung MA, Warnock GL, Ao Z, Keown P, Meloche M, Shapiro RJ, Ho S, Worsley D, Meneilly GS, Al Ghofaili K, Kozak SE, Tong SO, Trinh M, Blackburn L, Kozak RM, Fensom BA, Thompson DM. The effect of medical therapy and islet cell transplantation on diabetic nephropathy: an interim report. Transplantation 2007; 84:17-22

100. Leitao CB, Cure P, Messinger S, Pileggi A, Lenz O, Froud T, Faradji RN, Selvaggi G, Kupin W, Ricordi C, Alejandro R. Stable renal function after islet transplantation: importance of patient selection and aggressive clinical management. Transplantation 2009; 87:681-688

101. Lee TC, Barshes NR, O'Mahony CA, Nguyen L, Brunicardi FC, Ricordi C, Alejandro R, Schock AP, Mote A, Goss JA. The effect of pancreatic islet transplantation on progression of diabetic retinopathy and neuropathy. Transplant Proc 2005; 37:2263-2265

102. Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, Shapiro RJ, Ao Z, Keown P, Johnson JD, Verchere CB, Partovi N, Begg IS, Fung M, Kozak SE, Tong SO, Alghofaili KM, Harris C. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. Transplantation 2008; 86:1762-1766

103. Venturini M, Fiorina P, Maffi P, Losio C, Vergani A, Secchi A, Del Maschio A. Early increase of retinal arterial and venous blood flow velocities at color Doppler imaging in brittle type 1 diabetes after islet transplant alone. Transplantation 2006; 81:1274-1277

104. Del Carro U, Fiorina P, Amadio S, De Toni Franceschini L, Petrelli A, Menini S, Martinelli Boneschi F, Ferrari S, Pugliese G, Maffi P, Comi G, Secchi A. Evaluation of polyneuropathy markers in type 1 diabetic kidney transplant patients and effects of islet transplantation: neurophysiological and skin biopsy longitudinal analysis. Diabetes Care 2007; 30:3063-3069

105. Vantyghem MC, Quintin D, Caiazzo R, Leroy C, Raverdy V, Cassim F, Glowacki F, Hubert T, Gmyr V, Noel C, Kerr-Conte J, Pattou F. Improvement of electrophysiological neuropathy after islet transplantation for type 1 diabetes: a 5-year prospective study. Diabetes Care 2014; 37:e141-142

106. D'Addio F, Maffi P, Vezzulli P, Vergani A, Mello A, Bassi R, Nano R, Falautano M, Coppi E, Finzi G, D'Angelo A, Fermo I, Pellegatta F, La Rosa S, Magnani G, Piemonti L, Falini A, Folli F, Secchi A, Fiorina P. Islet transplantation stabilizes hemostatic abnormalities and cerebral metabolism in individuals with type 1 diabetes. Diabetes Care 2014; 37:267-276

107. Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, Caldara R, Tavano D, Monti L, Socci C, Folli F, Fazio F, Astorri E, Del Maschio A, Secchi A. Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetic kidney transplant patients. Diabetes Care 2005; 28:1358-1365

108. Danielson KK, Hatipoglu B, Kinzer K, Kaplan B, Martellotto J, Qi M, Mele A, Benedetti E, Oberholzer J. Reduction in carotid intima-media thickness after pancreatic islet transplantation in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2013; 36:450-456

109. Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, Maffi P, Finzi G, Venturini M, Socci C, Davalli A, Orsenigo E, Monti L, Falqui L, Uccella S, La Rosa S, Usellini L, Properzi G, Di Carlo V, Del Maschio A, Capella C, Secchi A. Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients. Diabetes Care 2003; 26:1129-1136

110. Ahmad SA, Lowy AM, Wray CJ, D'Alessio D, Choe KA, James LE, Gelrud A, Matthews JB, Rilo HL. Factors associated with insulin and narcotic independence after islet autotransplantation in patients with severe chronic pancreatitis. J Am Coll Surg 2005; 201:680-687

111. Morgan KA, Nishimura M, Uflacker R, Adams DB. Percutaneous transhepatic islet cell autotransplantation after pancreatectomy for chronic pancreatitis: a novel approach. HPB (Oxford) 2011; 13:511-516

L. VALUTAZIONE PSICOSOCIALE NELLA TERAPIA DEL DIABETE

RACCOMANDAZIONI

Una valutazione psicologica e della condizione sociale deve essere effettuata alla prima visita diabetologica, durante le visite programmate, durante i ricoveri, o comunque, a discrezione del curante, qualora si identifichino problemi di controllo glicemico, qualità della vita o adesione alla cura.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione psicosociale dovrebbe includere un esame dell'atteggiamento e delle attese nei confronti della malattia, delle sue complicanze e della relativa gestione medica, della qualità della vita (in generale e in relazione al diabete), delle risorse economiche, sociali ed emozionali e della eventuale anamnesi psichiatrica.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' preferibile inserire il trattamento psicologico nell'ambito delle cure abituali piuttosto che attendere l'identificazione di uno specifico problema o il deterioramento del quadro psichico.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

La situazione psicologica e la condizione sociale possono condizionare la capacità del paziente di seguire correttamente la terapia del diabete e di attuare uno stile di vita adeguato alla sua situazione di malattia (1-6). I conflitti familiari che si generano attorno alle necessità di cura sono frequenti e possono interferire con gli esiti del trattamento (7). Esiste quindi, in determinate situazioni, la necessità per il clinico di valutare la condizione psicosociale in modo tempestivo ed efficiente, per poter attuare un intervento di *counselling* diabetologico personalizzato e/o per chiedere una consulenza appropriata (8). A tal riguardo è possibile utilizzare protocolli biopsicosociali che possono affiancare lo screening diabetologico a quello psicologico nonché il monitoraggio di particolari aree psicologiche coinvolte nel processo di malattia (1-2).

I pazienti mostrano più facilmente la loro vulnerabilità psicosociale alla diagnosi e quando la condizione medica si modifica: la fine del periodo di "luna di miele", quando si rende necessario un trattamento più intensivo e quando viene identificata una nuova complicanza (4,6).

Lo screening psicosociale deve includere, anche se non è limitato a ciò, la valutazione dell'atteggiamento nei confronti della malattia, delle attese nei confronti della gestione medica e delle complicanze, dell'affettività/umore, della qualità della vita (in generale e in relazione al diabete), delle risorse economiche, sociali ed emotive (9) e della storia psichiatrica (6-11). Deve essere posta una particolare attenzione ai casi di grossolane inadempienze terapeutiche (dovute a se stessi o ad altri) (1,6), depressione con possibilità di autolesionismo (2,3), sintomi indicativi di disturbi del comportamento alimentare (12) o di problemi che possano avere una natura organica, e comparsa di una condizione cognitiva che riduca significativamente le capacità di giudizio (3). In questi casi si rende necessaria una consulenza di uno specialista psichiatra con familiarità alle problematiche del diabete.

E' preferibile inserire il trattamento psicologico nell'ambito delle cure abituali piuttosto che attendere l'identificazione di uno specifico problema o il deterioramento dello stato psicologico (13).

Per tale motivo è sempre più auspicabile mettere a disposizione del diabetologo non solo una consulenza psicologico-clinica facilmente accessibile, ma anche pensare a una formazione

dell'operatore sanitario finalizzata possibilmente a tre obiettivi; il primo riguarda l'acquisizione di una competenza volta a saper riconoscere le modalità psicologico-relazionali con le quali il paziente si comporta nei confronti del diabete. Il secondo è quello di saper utilizzare adeguati strumenti di valutazione psicologica di alcune caratteristiche della persona con diabete (test psicometrici) in grado di rilevare l'ampio range di fenomeni psicologici presenti nel diabete. Il terzo obiettivo infine, è quello di saper attuare, nell'ambito della visita diabetologica, anche interventi di trattamento personalizzato (di counselling) per l'affiancamento sia iniziale che a lungo termine della persona con diabete (8-14).

Il gruppo di lavoro italiano AMD "Psicologia e diabete" è attivo in ambito di formazione per la valutazione psicosociale nella gestione della malattia diabetica: a tal riguardo, sono già presenti e verificati corsi di formazione all'intervento psicopedagogico in diabetologia che offrono al clinico un'adeguata conoscenza e abilità nell'utilizzo di strumenti e tecniche da attuare nell'ambito della visita diabetologica (15).

E' importante stabilire che il benessere emotivo fa parte della gestione del diabete (10).

Bibliografia

1. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, et al. Anxiety and poor glycemic control: a metanalytic review of the literature. Int J Psychiatry Med 2002;32:235-2347
2. Jacobson AM. Depression and diabetes. Diabetes Care 1993;16:1621-1623
3. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, et al. Psychiatric illness in diabetes mellitus: relationship to symptoms and glucose control. J Nerv Ment Dis 1986;174:736-742
4. Rubin RR, Peyrot M. Psychosocial problems and interventions in Diabetes: a review of the literature. Diabetes Care 1992;15:1640-57
5. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. Diabetes Care 1992;15:1413-1422
6. Young-Hyman D. Psycosocial factors affecting adherence, quality of life, and well-being: helping patients cope. In medical management of type 1 diabetes. 4th ed. Bode B, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association 2004;162-182
7. Anderson BJ, Auslander WF, Jung KC, et al. Assessing family sharing of diabetes responsibilities. J Pediatr Psychol 1990;15:477-492
8. Gentili P, et al. Il modello biopsicosociale nella gestione del diabete tipo 2: attuali prospettive e proposte psicologico-cliniche. Med Psicosom 2005;50-4
9. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. Diabetes Care 1992;15:1413-1422
10. McCulloch DK, Glasgow RE, Hampson SE, Wagner E. A systematic approach to diabetes management in the post-DCCT era. Diabetes Care 1994;17:765-769
11. Rubin RR, Peyrot M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. J Clin Psychol 2001;57:457-78
12. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, et al. Anxiety and poor glycemic control: a metanalytic review of the literature. Int J Psychiatry Med 2002;32:235-247
13. Clark CM Jr, Fradkin JE, Hiss RG, et al. The National Diabetes Education Program, changing the way diabetes is treated: comprehensive Diabetes Care 2001;24:617-618
14. Gentili P, Bufacchi T, Cincinnato I, et al. La valutazione psicologica nel diabete tipo 2: review della letteratura e proposta di un modello psicometrico. Rivista di psichiatria 2007:42:17-25
15. Di Berardino P, Gentili P, Bufacchi T, et al. (a cura di). Manuale di formazione all'intervento psicopedagogico in diabetologia Pacini Edit.., Pisa, 2008

M. MALATTIE INTERCORRENTI

RACCOMANDAZIONI

In presenza di una malattia intercorrente è indispensabile riesaminare la terapia farmacologica per adeguarla alle concomitanti alterazioni della glicemia o al diverso profilo di rischio indotto dalla malattia in atto.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Lo stress indotto dalle malattie, da un trauma e/o da un intervento chirurgico spesso peggiora il compenso glicemico e può precipitare nella chetoacidosi diabetica o nell'iperosmolarità non chetotica (anche combinate fra loro). Qualsiasi condizione che conduca a un deterioramento del controllo glicemico richiede un più frequente monitoraggio della glicemia e dei corpi chetonici nelle urine o nel sangue. Una malattia con vomito accompagnata da chetosi può indicare una chetoacidosi diabetica, condizione di rischio per la vita che richiede l'immediato intervento medico per prevenire complicanze e morte (1). L'iperglicemia marcata richiede temporanee modifiche della terapia e, se accompagnata da chetosi, frequente interazione con lo specialista diabetologo.

I pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali o sola terapia nutrizionale possono necessitare di un temporaneo trattamento con insulina; deve inoltre essere garantito un adeguato introito di liquidi e calorie.

In un soggetto diabetico, rispetto a una persona sana, è più facile che un'infezione o la disidratazione rendano necessaria l'ospedalizzazione. Il paziente ospedalizzato deve essere trattato da un medico con esperienza nella gestione del diabete e recenti studi suggeriscono che il raggiungimento di un controllo glicemico molto stretto con l'utilizzo di insulina può ridurre la morbilità in soggetti con gravi malattie acute (2) e la mortalità nel periodo immediatamente successivo a un infarto del miocardio (3). Per ulteriori informazioni sulla gestione del paziente in ospedale con chetoacidosi o iperosmolarità non chetotica, consultare il relativo capitolo.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S94-S102
2. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-1367
3. Malmberg K. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. BMJ 1997;314:1512-1515

N. IPOGLICEMIA

RACCOMANDAZIONI

La terapia farmacologica del diabete dovrebbe privilegiare sempre farmaci orali o iniettabili oppure preparati insulinici che comportano nullo o più basso rischio di ipoglicemia
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

I pazienti a rischio di ipoglicemia, in trattamento cioè con farmaci ipoglicemizzanti orali o con insulina, vanno educati a riconoscere e a trattare in modo adeguato la comparsa di episodi di ipoglicemia.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il glucosio (15 g) per os è il trattamento di scelta per l'ipoglicemia lieve-moderata, sebbene qualsiasi forma di carboidrati contenenti glucosio possa essere utilizzata a tale scopo, in dosi equivalenti; gli effetti del trattamento dovrebbero essere evidenti entro 15 minuti dall'ingestione.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L'effetto del trattamento sull'ipoglicemia può essere solo temporaneo. Pertanto la glicemia deve essere misurata ogni 15 minuti, fino al riscontro di almeno due valori normali in assenza di ulteriore trattamento tra le due misurazioni.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il glucosio ev in soluzioni ipertoniche (dal 20 al 33%) è il trattamento di scelta delle ipoglicemie gravi in presenza di accesso venoso. Qualora questo non sia disponibile è indicato l'utilizzo di glucagone per via intramuscolare o sottocutanea.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il glucagone deve essere disponibile per tutti i pazienti con rischio significativo di ipoglicemia grave (diabetici in terapia insulinica e non in buon controllo per l'instabilità delle glicemie o con episodi di ipoglicemia inavvertita). La somministrazione del glucagone non richiede la presenza di un professionista sanitario.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con episodi di ipoglicemia non avvertita è consigliato innalzare i target glicemici per ridurre la comparsa di nuovi episodi di ipoglicemia e per ripristinare in parte la sensibilità alle ipoglicemie.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

COMMENTO

Recentemente, il gruppo di studio dell'ADA e della Endocrine Society su "Ipoglicemia e diabete" ha definito le ipoglicemie in pazienti con diabete mellito tutti gli episodi in cui si riscontrano valori di glucosio plasmatico bassi al punto di essere dannosi per il paziente (1). L'intento è quello di sottolineare che l'ipoglicemia rappresenta una condizione pericolosa per la vita del paziente e che i sintomi si presentano non tanto a una soglia precisa quanto a glicemie variabili in relazione all'eventuale scompenso glicemico e alla frequenza di pregressi episodi di ipoglicemia (2,3).
In modo pragmatico e sulla base di alcune evidenze scientifiche, una glicemia di 70 mg/dl viene comunque indicata come soglia di allerta per definire un episodio di ipoglicemia (4).

L'ipoglicemia rappresenta il principale fattore limitante nella terapia del diabete tipo 1 e tipo 2 (5). Vengono definiti tre gradi di ipoglicemia: il grado lieve, dove sono presenti solamente sintomi neurogenici (come tremori, palpitazione e sudorazione) e l'individuo è in grado di autogestire il problema; il grado moderato, dove a questi sintomi si aggiungono sintomi neuroglicopenici (come

confusione, debolezza), ma dove l'individuo è in grado di autogestire il problema; il grado grave, dove l'individuo presenta uno stato di coscienza alterato e necessita dell'aiuto o della cura di terzi per risolvere l'ipoglicemia (6).

Non vi è dubbio che l'ipoglicemia possa essere fatale (7). Episodi ripetuti di ipoglicemia sono stati poi associati a deficit cognitivi nei bambini e alla riduzione della qualità di vita, all'aumento della ospedalizzazione e dei costi di gestione dei pazienti con diabete, degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2 (1). Particolarmente a rischio sono i pazienti che non riconoscono le ipoglicemie se non a concentrazioni di glucosio molto basse, quando cioè compaiono i sintomi neuroglicopenici (ipoglicemia non avvertita). Questa condizione, secondaria a un'alterazione della sensibilità autonomica, risulta però in parte reversibile innalzando le concentrazioni glicemiche medie nel paziente e prevenendo così la comparsa di nuovi episodi di ipoglicemia (8).
Il trattamento dell'ipoglicemia lieve-moderata richiede l'ingestione di cibi contenenti glucosio o carboidrati. La risposta glicemica acuta correla con il contenuto in glucosio o amidi e qualunque forma di carboidrati che contengano glucosio incrementa la glicemia, ma la correzione dell'ipoglicemia deve essere effettuata preferibilmente con zuccheri semplici, che permettono una più facile quantificazione e un assorbimento più rapido; una quantità di 15 g di glucosio produce un incremento della glicemia all'incirca di 38 mg/dl a 20 minuti (6). Secondo la nota "regola del 15" l'ipoglicemia dovrebbe essere trattata assumendo 15 g di carboidrati (preferibilmente glucosio in tavolette o saccarosio in grani o sciolto in acqua o 125 ml di una bibita zuccherata o di un succo di frutta o un cucchiaio da tavola di miele), rivalutando la glicemia dopo 15 minuti e ripetendo il trattamento con altri 15 g di carboidrati sino a che la glicemia non risulti superiore a 100 mg/dl (9). L'effetto del trattamento sull'ipoglicemia può essere solo temporaneo. Pertanto la glicemia deve essere misurata ogni 15 minuti, fino al riscontro di almeno due valori normali in assenza di ulteriore trattamento tra le due misurazioni.

Il trattamento delle ipoglicemie gravi (dove l'individuo non è in grado di assumere nulla per bocca) richiede l'assistenza di terzi per un trattamento per via sistemica: in una situazione extraospedaliera o quando non sia prontamente disponibile un accesso ev, utilizzando siringhe preriempite di glucagone (1 mg) negli adulti e nei bambini di età superiore a 12 anni; la dose è 0,5 mg per i bambini di età inferiore a 12 anni (6). Le persone a stretto contatto con i diabetici o quelli a cui sono affidati devono essere a conoscenza del problema ed essere istruiti alla somministrazione del farmaco per via intramuscolare o sottocutanea. E' comunque indicato effettuare una chiamata al Servizio di emergenza.

In una situazione in cui sia possibile un rapido accesso endovenoso è indicata l'infusione in 1-3 minuti di 15-20 g di glucosio in soluzioni ipertoniche al 20 o al 33% (es. 80 ml di glucosata al 20%, oppure 50 ml glucosata al 33%). In età pediatrica è consigliata una dose di 200-500 mg/kg (10). Le strategie terapeutiche successive dovranno essere definite in base alle specifiche cause dell'ipoglicemia.

Bibliografia

1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and Diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care 2013;36:1384-95
2. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, et al. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. N Engl J Med 1988;318:1487-92
3. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, et al. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. Diabetes 1997;46:1328-35
4. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? Diabetologia 2009;52:35-7
5. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia 2002;45:937-948
6. Yale JF, Begg I, Gerstein H, Houlden R, et al. 2001 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of hypoglycemia in diabetes. Canadian Journal of Diabetes 2002;26:22-35
7. Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of Diabetes: mechanisms and implications. Am J Med 2011;12:993-6
8. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 2004;350:2272-9

9. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. Arch Intern Med 1990;150:589-593
10. Consensus guidelines 2000. Linee-guida dell'ISPAD per la Gestione del Diabete Mellito nel Bambino e negli Adolescenti. Ediz. it. a cura di Francesco Chiarelli, ISPAD International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Pacini Edit. Medicina, 2000

O. VACCINAZIONI

RACCOMANDAZIONI

Effettuare annualmente la vaccinazione influenzale in tutti i soggetti diabetici di età superiore ai 6 mesi.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Effettuare la vaccinazione pneumococcica per gli adulti con diabete.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Effettuare la vaccinazione contro l'epatite B nei pazienti non vaccinati di età compresa tra i 19 e 59 anni. Considerare inoltre la vaccinazione anche per i pazienti non vaccinati di età superiore a 59 anni.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

L'influenza e la polmonite sono malattie infettive comuni e prevenibili, associate a elevata frequenza di mortalità e morbilità nelle persone anziane e nei soggetti affetti da patologie croniche. Vi sono pochi studi riguardo alla morbilità e la mortalità dell'influenza e della polmonite pneumococcica nei pazienti diabetici. Studi osservazionali su pazienti con diverse patologie croniche, incluso il diabete, dimostrano che queste condizioni sono associate a un aumento delle ospedalizzazioni per influenza e sue complicazioni. In uno studio caso-controllo il vaccino dell'influenza ha mostrato di ridurre i ricoveri ospedalieri diabete-correlati del 79% durante le epidemie influenzali (1).

Le persone affette da diabete possono essere ad aumentato rischio di sepsi da infezioni pneumococciche ed è stato segnalato che esse hanno un alto rischio di sepsi nosocomiale, con tassi di mortalità fino al 50%.

Sono disponibili vaccini sicuri ed efficaci che possono ridurre notevolmente il rischio delle gravi complicanze di queste malattie (2,3). Vi sono prove sufficienti per affermare che i soggetti diabetici hanno adeguate risposte sierologiche e cliniche a queste vaccinazioni. Viene raccomandato di effettuare almeno una volta nella vita una vaccinazione pneumococcica per gli adulti con diabete con una singola rivaccinazione per i soggetti con età >64 anni che abbiano già effettuato una prima vaccinazione più di 5 anni prima. Sono stati recentemente introdotti i vaccini coniugati 13-valenti che inducendo una risposta T-dipendente e non solo IgM mediata come i precedenti polisaccaridici prolungano la immunizzazione e richiedono pertanto una singola somministrazione (4).

La vaccinazione antinfluenzale è sempre più diffusa nella popolazione italiana. Non sono noti dati di prevalenza della stessa nei pazienti diabetici.

La vaccinazione contro il virus della epatite B viene invece raccomandata sulla base dell'aumentato riscontro di infezione con epatite B in pazienti affetti da diabete mellito (5). La stabilità del virus della epatite B su oggetti contaminati, quali lancette usate per la misurazione della glicemia e i glucometri, e la necessità di frequenti controlli di sangue capillare potrebbero spiegare l'aumentata incidenza di infezioni nei pazienti con diabete mellito soprattutto in casi di uso promiscuo dei dispositivi.

Bibliografia

1. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. Epidemiol Infect 1997;119:335-341
2. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, et al. Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2002;51:1-31
3. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997;46:1-24
4. Calendario Vaccinale per la Vita 2012, Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Federazione Italiana Medici Pediatri, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, Società Italiana di Pediatria
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:1709-11

P. ASSISTENZA INTEGRATA DEL PAZIENTE DIABETICO

RACCOMANDAZIONI

Il disease-management della malattia diabetica permette di migliorare il compenso glicemico
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Il raggiungimento degli obiettivi di cura della malattia diabetica richiede la partecipazione attiva, con il consenso informato, del paziente all'offerta di programmi di diagnosi e cura, realizzati sulla base di attività di dimostrata efficacia nell'ambito di percorsi assistenziali, in una rete integrata, pluridisciplinare e pluriprofessionale, organizzata e con l'adesione congiunta e responsabile del team diabetologico, del medico di medicina generale e più in generale della medicina territoriale.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

E' auspicabile un'adeguata informatizzazione delle strutture direttamente coinvolte nell'assistenza al paziente diabetico con modalità di archiviazione dei dati essenziali comune per formato e tracciato al fine di consentire una maggior condivisione dei dati e la formulazione e l'utilizzo di indicatori clinici.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Dovrebbe essere consultato un team o uno specialista diabetologo in presenza di diabete:

- neodiagnosticato;
- insulino-trattato;
- non in buon controllo;
- gestazionale o in gravidanza o in previsione di una gravidanza;
- con complicanze acute o croniche in evoluzione.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Grandi studi condotti negli ultimi decenni hanno dimostrato come il "buon controllo" metabolico possa ridurre in maniera sostanziale il numero delle complicanze, incidere sui costi della malattia e migliorare la qualità della vita della persona con diabete. Sono d'altra parte ben documentate le difficoltà da parte dei medici a seguire linee-guida organizzative o diagnostico-terapeutiche (1,2) e la bassa frequenza con la quale i pazienti seguono percorsi di cura predefiniti testimonianza di una non appropriata e uniforme organizzazione della assistenza per il diabete. Il problema è acuito dalla sempre maggiore limitatezza delle risorse economiche.

Per superare queste difficoltà è indispensabile avere condizioni organizzative adeguate e favorire nuove modalità di gestione della cronicità. Da questa esigenza nascono i modelli di riorganizzazione che nella letteratura internazionale prendono il nome di "care management programs" ma che sono anche indicati come "disease management", "population management", "chronic care model", con minime differenze tra loro (3). Nel contesto italiano l'applicazione di questi modelli è rappresentato dalla "Gestione integrata della malattia". L'assistenza integrata alle persone con diabete prevede l'apporto di un ampio numero di figure assistenziali e, a questo scopo, è strategico il lavoro interdisciplinare in team. La componente più importante del team è la persona con diabete, che dovrebbe assumere un atteggiamento responsabile nei riguardi della propria malattia. Gli elementi essenziali dell'assistenza per le persone con diabete secondo un modello di gestione integrata sono:

- Adozione di un protocollo diagnostico-terapeutico condiviso da tutti i soggetti interessati, ricavato dalle linee-guida internazionali e/o nazionali ed integrato dalla conoscenza delle risorse utilizzabili.
- Formazione degli operatori sulla malattia diabetica e le sue complicanze secondo un approccio multidisciplinare integrato.

- Identificazione delle persone con diabete da avviare a un percorso di gestione integrata.
- Adesione informata alla gestione integrata.
- Coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura
- La presenza di un sistema informativo idoneo valutato attraverso indicatori clinici di processo, di esito intermedio e di esito finale (3).

Il ruolo di programmi di *disease management* e di *case management* nella cura delle persone con diabete mellito è stato oggetto di revisioni sistematiche, e i risultati dimostrano come una gestione integrata possa avere effetti positivi su alcuni aspetti della qualità dell'assistenza sanitaria (4 -6). Il dato comune a queste revisioni è che i programmi di *disease management* permettono di ottenere un controllo glicemico significativamente migliore rispetto a quello ottenibile nei pazienti dei gruppi di controllo, sottoposti a programmi convenzionali di cura con una riduzione media dei valori di HbA_{1c} circa di 0,5%. Un altro aspetto migliorativo associato alla gestione integrata del diabete si riscontra su indicatori di processo (5,6), quali la frequenza con cui i pazienti vengono sottoposti annualmente a determinazione dei valori glicemici (HbA_{1c}), i controlli sul fondo dell'occhio, la frequenza dei controlli clinici sul piede, e infine la frequenza delle determinazioni di alcuni esami di laboratorio. Le revisioni sistematiche evidenziano anche che, a eccezione dei dati sul controllo glicemico, esiste una notevole eterogeneità su aspetti sostanziali del problema, quali la definizione di *disease management,* la diversità nelle tipologie di intervento, la diversità degli outcome considerati limitando in parte la trasferibilità dei risultati della letteratura a specifici contesti assistenziali.

In Italia, il diabete mellito è una malattia sociale riconosciuta dal 1961; la regolamentazione dell'assistenza alla persona con diabete è definita dalla legge 115/87 e dalle successive leggi regionali attuative. Il Piano sanitario nazionale (PSN) 2003/05, in coerenza con i cambiamenti politici del 2001 (modifica del titolo V della Costituzione e devolution) ha definito le linee di indirizzo di interventi che, attraverso l'Accordo Stato-Regioni del 24/07/2003 (Piano Nazionale di Prevenzione Attiva - "Sanità futura" - 2004) e del 23/03/2005 (Piano Nazionale di Prevenzione 2005-2007) hanno posto la riduzione delle complicanze cardiovascolari e segnatamente del diabete come aree d'interesse prioritario da affrontare mediante la realizzazione di specifici progetti regionali. I progetti, finanziati con risorse aggiuntive, sono affidati alle Regioni, sotto la guida e la supervisione del Centro per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità che, per quanto riguarda il diabete, aveva già attivato il progetto IGEA finalizzato a promuovere la prevenzione delle complicanze del diabete mediante l'offerta, alle regioni, di strumenti per l'attuazione sistematica di modelli assistenziali di gestione integrata della malattia. Il nuovo PNP 2010-2012 (Intesa Stato-Regioni del 29/04/2010) ha rinnovato e rilanciato gli obiettivi di quello precedente, promuovendo la gestione integrata in un ottica allargata di gestione della cronicità.

Lo stesso Piano Nazionale sulla malattia diabetica, proposto nel 2013 dal Ministero della Salute, all'interno della Commissione Nazionale Diabete, pone come primo obiettivo di "Migliorare la capacità del SSN nell'erogare e monitorare i Servizi, attraverso l'individuazione e l'attuazione di strategie che perseguano la razionalizzazione dell'offerta e che utilizzino metodologie di lavoro basate soprattutto sull'appropriatezza delle prestazioni erogate" e all'interno di questo i seguenti obiettivi strategici:

- coinvolgimento di tutti i professionisti sanitari e non, formando team locali idonei a gestire i vari gradi di complessità della malattia;
- condivisione dei PDTA e definizione dei ruoli e delle attività;
- utilizzazione e analisi periodica di indicatori;
- percorsi di formazione e verifica per il personale medico e non;
- definizione di un processo di gestione integrata che riguardi ogni singola persona con diabete dal momento della diagnosi.

Nell'ambito del progetto IGEA, sono state infine elaborate linee-guida organizzative (3), basate su evidenze solide di efficacia (5-7) (vedi **Tabella 16**).

Tabella 16. Modalità organizzative per la gestione integrata del diabete tipo 2 nell'adulto

• Il paziente è inviato al Centro diabetologico per la valutazione complessiva, l'impostazione terapeutica e l'educazione strutturata alla gestione della malattia, che comprende la chiara indicazione degli obiettivi da raggiungere, dei mezzi adeguati allo scopo e delle motivazioni che rendono necessario un follow-up per tutta la vita.
• Il paziente viene seguito in modo attivo, secondo una medicina di iniziativa, da parte del proprio MMG, al fine di garantire il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi stabiliti.
• Il paziente effettua una visita generale almeno ogni 6 mesi presso l'MMG.
• Il paziente effettua una valutazione complessiva presso la struttura diabetologica almeno una volta l'anno, se l'obiettivo terapeutico è raggiunto e stabile e non sono presenti gravi complicanze.
• Il paziente accede, inoltre, al Centro diabetologico per visite non programmate e/o urgenti ogni qual volta, a giudizio dell'MMG, se ne presenti la motivata necessità.

MMG, medico di medicina generale.

Questi documenti sono stati recepiti dalle società medico-scientifiche e dalle rappresentanze delle maggiori categorie dei professionisti che intervengono nell'assistenza alle persone con diabete mellito nel documento *Assistenza Integrata alla persona con diabete mellito tipo 2* e declinati in compiti e attività distintive, regolate da criteri clinici d'invio condivisi e "tracciate" da variabili di tipo bioumorale da monitorare per la valutazione del processo e il miglioramento della qualità dell'assistenza e degli esiti di salute.

In **Tabella 17**, in sintesi, le raccomandazioni declinate in compiti per ciascun attore dell'assistenza

E' pertanto indispensabile assicurare che, in ogni contesto locale, nella formulazione dei percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali per la gestione integrata del diabete tipo 2, tra i Servizi di diabetologia e la medicina territoriale, siano tenuti in conto i determinanti previsti dai documenti regolatori istituzionali nazionali e regionali e dai documenti scientifici e professionali di riferimento a oggi disponibili.

Tabella 17. Raccomandazioni declinate in compiti per ciascun attore dell'assistenza

Compiti della persona con diabete • Acquisizione di un ruolo attivo e centrale nella gestione della propria malattia. • Condivisione del Piano di Cura e del calendario delle visite e degli incontri con l'MMG (medico di medicina generale), il diabetologo e gli altri professionisti sanitari. • Partecipazione alle attività di educazione strutturata. • Acquisizione di competenze nella gestione della malattia, coerentemente con le proprie esigenze. • Accesso ai propri dati clinici anche in formato elettronico.
Compiti delle strutture specialistiche diabetologiche • Definizione diagnostica del diabete neodiagnosticato e inquadramento terapeutico con formulazione del Piano di Cura personalizzato e condiviso con i MMG. Il Piano di Cura deve comprendere la chiara formulazione degli obiettivi terapeutici da raggiungere, dei mezzi adeguati allo scopo e ai risultati attesi, e delle motivazioni che rendono necessario un follow-up per tutta la vita. • Presa in carico, in collaborazione con i MMG, delle persone con diabete. • Gestione clinica diretta, in collaborazione con i MMG e gli altri specialisti, delle persone con: grave instabilità metabolica; complicanze croniche in fase evolutiva; trattamento mediante infusori sottocutanei continui d'insulina; diabete in gravidanza e diabete gestazionale. • Impostazione della terapia medica nutrizionale. • Effettuazione dell'educazione terapeutica e, in collaborazione con i MMG, di interventi di

educazione sanitaria e *counseling* delle persone con diabete, rivolti, in particolare, all'adozione di stili di vita corretti e all'autogestione della malattia.
- Valutazione periodica, secondo il Piano di Cura personalizzato adottato, dei pazienti diabetici di tipo 2 seguiti con il protocollo di gestione integrata, finalizzata al buon controllo metabolico e alla diagnosi precoce delle complicanze.
- Raccolta dei dati clinici delle persone con diabete in maniera omogenea con il MMG di riferimento, mediante cartelle cliniche preferibilmente in formato elettronico.
- Attività di aggiornamento rivolta ai MMG in campo diabetologico.

Compiti del medico di medicina generale

- Identificazione della popolazione a rischio aumentato di malattia diabetica tra i propri assistiti.
- Diagnosi precoce di malattia diabetica tra i propri assistiti.
- Identificazione, tra i propri assistiti, delle donne con diabete gestazionale.
- Presa in carico, in collaborazione con le Strutture diabetologiche (SD) per l'assistenza alle persone con diabete mellito, dei pazienti e condivisione del Piano di Cura personalizzato.
- Valutazione periodica, mediante l'attuazione di una medicina di iniziativa, dei propri pazienti secondo il Piano di Cura adottato, finalizzata al buon controllo metabolico e alla diagnosi precoce delle complicanze.
- Effettuazione, in collaborazione con la SD per l'assistenza alle persone con diabete mellito, di interventi di educazione sanitaria e *counseling* delle persone con diabete rivolti, in particolare, all'adozione di stili di vita corretti e all'autogestione della malattia.
- Monitoraggio dei comportamenti alimentari secondo il Piano di Cura personalizzato.
- Organizzazione dello studio (accessi, attrezzature, personale) per una gestione ottimale delle persone con diabete.
- Raccolta dei dati clinici delle persone con diabete in maniera omogenea con le Strutture per l'assistenza alle persone con diabete mellito di riferimento mediante cartelle cliniche preferibilmente in formato elettronico.

Bibliografia

1. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999;282:1458-1465
2. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. Circulation 2005;111:499-510
3. Progetto IGEA. Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto. Documento di indirizzo, Aggiornamento 2012 - Sintesi. Il Pensiero Scientifico Editore, ROMA 2012. Accessibile al: **www.epicentro.iss.it/igea/** (visitato il 31/10/2013)
4. Pimouguet C, Le Goff M, Thiébaut R, et al. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. CMAJ 2011;183:E115-E127
5. Knight K, Badamgarav E, Henning JM, et al. A systematic review of diabetes disease management programs. Am J Manag Care 2005;11:242-250
6. Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, et al. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. Am J Prev Med 2002;22:15-38
7. Wagner EH. The role of patient care teams in chronic disease management. BMJ 2000;320:569-572