

# Indice

- 04** **EDITORIALE**  
**Passo dopo passo - Step by step**  
L. Monge
- 07** **EMERGENZA COVID-19**  
**Guida clinica alla prevenzione e gestione del COVID-19 nelle persone con diabete - Clinical guidance for the prevention and management of COVID-19 in people with diabetes**  
S. De Cosmo, E. Alessi, R. Candido, S. Corrao, M. Gallo, A. Girelli, A. Lapolla, A. Nicolucci, M. Occhipinti
- 10** **Percorso visite ambulatoriali di controllo nei centri di Diabetologia - The COVID-19 emergency: outpatient check-ups in diabetes centers (which already follow the person with diabetes)**
- 17** **Perché la paura non diventi panico - So that fear doesn't turn into panic**  
M. Agrusta
- 19** **RESEARCH ARTICLES**  
**Il progetto Selfie (SELF assessment per l'appropriatezza terapeutica nel paziente diabetico) 2.0: proposte per migliorare l'approccio all'intensificazione terapeutica nel paziente con diabete di tipo 2 con inadeguato controllo metabolico - The SELFIE 2.0 project (SELF assessment for the therapeutic appropriateness in people with diabetes): proposals to improve the approach to therapeutic intensification in patients with type 2 diabetes with inadequate metabolic control**  
M.C. Rossi, A.C. Bossi, A. Nicolucci
- 28** **Real world evidence nella gestione del paziente con T2DM. I risultati di un'esperienza di formazione - Real world evidence on the management of patient with type 2 diabetes. Results from a blended CME experience**  
N. Simioni, M.C. Ponziani, G. Favacchio, S. Giannini, E. Turrisi, A. Chiavetta, A. Botta
- 37** **Real Time Continuous Glucose Monitoring, Flash Glucose Monitoring e sensori glicemici impiantabili: caratteristiche e peculiarità - Real Time Continuous Glucose Monitoring, Flash Glucose Monitoring and implantable glycemic sensors: features and peculiarities**  
G. Papa, M.P. Iurato, C. Licciardello, D. Moretti, C. Toscano, C. Finocchiaro
- 49** **Prescrizione off-label di inibitori del SGLT-2 in pazienti con diabete di tipo 1: risultati di un sondaggio online e raccomandazioni per la prescrizione in sicurezza - Off-label prescription of SGLT-2 inhibitors to patients with type 1 diabetes: an online survey of diabetes specialists and safety recommendations**  
M. Scavini, C. Molinari, F. Bertuzzi, A. Girelli, R. Celleno, F.P. Tripodi, M.S. Zanon, P. Di Bartolo, G. La Penna
- 61** **REVIEW**  
**Il ruolo della metformina alla luce delle più recenti Linee - Guida - The role of metformin in the light of the most recent Guidelines**  
G. Corigliano, M. Corigliano, F. Strollo, S. De Riu

**PUNTI DI VISTA**

- 67** Il trattamento del diabete oggi: una eccitante confusione - Diabetes treatment today: an exciting confusion  
A. Ceriello
- 70** Indicazioni all'utilizzo dei sistemi di monitoraggio in continuo o flash del glucosio nel diabete tipo 2 - Indications for the use of continuous or flash glucose monitoring systems in T2DM patients  
R. Candido
- 73** Indicazioni all'utilizzo dei sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio nel diabete tipo 1 e per la gravidanza della donna diabetica - Indications for the use of continuous glucose monitoring systems in T1DM patients and for the pregnancy of diabetic women  
G. Grassi, M. Valenzano

**ATTIVITÀ DEI GRUPPI DI STUDIO**

- 75** Real World Evidence: benvenuti nella realtà! - Real World Evidence: welcome to reality!  
B. Pintaudi, S. Corrao, V. Frison, G. Piscitelli, A. Scatena

**ADA AMD JOINT SYMPOSIUM ON CLINICAL INERTIA**

- 79** Therapeutic inertia and its impact on treatment and diabetes outcomes: the ADA approach - Inerzia terapeutica e suo impatto sugli esiti del trattamento e del diabete: l'approccio ADA  
R.H. Eckel
- 82** Drivers and enablers of therapeutic inertia: is there a hierarchy? - Driver e fattori abilitanti dell'inerzia terapeutica: esiste una gerarchia?  
P. Di Bartolo
- 86** Therapeutic inertia: how can we measure it? The AMD Annals experience - Inerzia terapeutica: come possiamo misurarla? L'esperienza degli Annali AMD  
A. Nicolucci
- 89** Therapeutic inertia in type 2 diabetes: getting from where we are to where we want to be - Inerzia terapeutica nel diabete di tipo 2: arrivare da dove siamo a dove vogliamo essere  
R.H. Eckel

**LE NEWS DI AMD**

- 93** Newsletter Annali AMD n. 28 – AMD Annals Newsletter n. 28
- 95** Gruppo Medicina di Genere - Gender Medicine Workgroup

**Temi**

Farmaci e diabete - cibo e diabete - Esercizio fisico - Educazione terapeutica - Complicanze microangiopatiche - Complicanze cardiovascolari - Complicanze emergenti (odontostomatologiche, epatiche, cerebrali) - Gravidanza e diabete - Tumori e diabete - Piede diabetico - Anziani e diabete - Tecnologie - Diabete in ospedale - Epidemiologia clinica - Ambiente e diabete - Formazione - Clinical Competence - Modelli assistenziali e organizzazione - Qualità della cura - Economia e politiche sanitarie - Ricerca psicosociale - Intelligenza artificiale e diabete - Real World Evidence

## Passo dopo passo

### Step by step

**L. Monge<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Editor in chief JAMD – The journal of AMD.

Corresponding author: [amd-to.monge@alma.it](mailto:amd-to.monge@alma.it)

Passo dopo passo, JAMD cresce!

Il primo numero di quest'annata 2020 si apre con una significativa novità, poco visibile, ma estremamente importante. Sulla prima pagina di ogni articolo nella colonnina delle informazioni, a sinistra del testo, è comparso un codice, si tratta del DOI, ovvero del Digital Object Identifier, uno standard internazionale che permette l'identificazione univoca e permanente di ogni singolo articolo pubblicato su JAMD all'interno della rete digitale. Un codice alfanumerico che semplificherà il recupero, la condivisione e la citazione degli articoli di JAMD (NB. dal 2016 in poi) contribuendo a valorizzare sempre più la nostra rivista e i contributi della diabetologia italiana alla cura del diabete.

Una seconda importante novità è la ridefinizione delle aree di principale interesse di JAMD che sono state scelte tenendo conto di alcune aree di interesse "tradizionali" per AMD, ma anche dei nuovi temi e gruppi di lavoro che stanno animando in questi ultimi anni la nostra associazione. Nei prossimi mesi, a completamento del percorso, saranno a mano a mano identificati i referenti per ogni singola area, che insieme al Board dei past President AMD, garantiranno un Comitato Scientifico di grande competenza, indispensabile per supportare gli Editors nelle scelte editoriali e per garantire la qualità del Journal.

Qualità che decisamente non manca a questo fascicolo centrato in gran parte sull'approccio terapeutico al diabete: linee guida, Real Word Evidence, nuove opzioni terapeutiche, lotta all'inerzia terapeutica.

Il numero si apre con un attualissimo dibattito sul ruolo della metformina nel trattamento del diabete. In una sintetica rassegna Gerardo Corigliano si rammarica, e protesta, per l'esclusione della nostra amata metformina da prima scelta terapeutica delle linee guida ESC 2019, e Antonio Ceriello, che in quel documento ha il ruolo di rappresentante dell'EASD, ci spiega i motivi di quella scelta. Un dialogo imperdibile che non si chiuderà certo con questo primo atto.

La copertina raffigura una persona che benché non più giovane usa strumenti di comunicazione di ultima generazione: un modo per avvicinare, per stabilire un'alleanza in modo proattivo con i nostri pazienti (e indipendentemente dall'età!). Un approccio propugnato da un gruppo di diabetologi e presentato da Maria Chiara Rossi in SELFIE 2.0, sviluppo naturale di SELFIE (JAMD 21:99-106,2018), progetto finalizzato a superare l'inerzia terapeutica nel diabete tipo 2 alla luce delle nuove opzioni terapeutiche. Una proposta culturale con risvolti



OPEN  
ACCESS

**Citation** L. Monge (2020) Passo dopo passo. JAMD Vol. 23/1

**DOI** 10.36171/jamd20.23.1.01

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Published** April, 2020

**Copyright** © 2020 Monge. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Author received no specific funding for this work.

operativi che ritengo strategica per cercare l'engagement e l'empowerment dei nostri pazienti.

A proposito di nuove opzioni terapeutiche, Marina Scavini ci propone un sondaggio che esplora l'utilizzo off-label degli SGLT2-i nelle persone con diabete tipo 1. Come afferma uno dei revisori dell'articolo "... partendo dai dati della survey e dagli evidenti limiti emersi nel maneggiare gli SGLT2-i nei pazienti con diabete tipo 1, passando per una revisione della letteratura, si arriva a fornire delle raccomandazioni pratiche e fruibili per la pratica clinica quotidiana".

La Real World Evidence è sempre più presente nel nostro vissuto diabetologico tanto che AMD ha pensato di costituire un gruppo di lavoro che ci viene presentato dal suo coordinatore Basilio Pintaudi: "Benvenuti nella realtà!" rappresenta perfettamente la vision del gruppo. Il database degli Annali è ovviamente la risorsa principale per le differenti tipologie di analisi, ma il gruppo vuole mettere a disposizione la propria competenza anche per JAMD con il supporto alla stesura di casi clinici, o alla ricerca di AMD con il supporto al disegno e alla conduzione degli studi osservazionali su real world data. Buon lavoro!

Come primo prodotto dal mondo reale si propone l'articolo di Natalino Simioni che racconta un progetto formativo che si è dimostrato strumento efficace per un miglioramento dell'approccio alla gestione del paziente con diabete tipo 2 poiché è stato in grado di indurre una modificazione della terapia diabetologica nel 72% dei casi!

Particolare rilevanza ha infine l'articolo di Giuseppe Papa sul monitoraggio in continuo della glicemia. Ricco d'informazioni tecniche sui sistemi disponibili sul mercato e sulla personalizzazione della loro prescrizione, l'articolo è impreziosito (nella sezione Punti di vista) dal commento clinico di due esperti nel settore: Giorgio Grassi, che sviluppa l'indicazione nel diabete tipo 1 e nella donna in gravidanza, e Riccardo Candido, che esplora le possibilità di utilizzo nel paziente con diabete tipo 2.

Abbiamo poi una chicca dal recente 22° Congresso Nazionale AMD di Padova, la trascrizione della tavola rotonda tra AMD e ADA sull'inerzia clinica tenutasi il 30 novembre 2019, moderata da Domenico Cucinotta, con interventi "internazionali" che volutamente pubblichiamo in inglese: Robert Eckel, Paolo Di Bartolo, Antonio Nicolucci non hanno bisogno di presentazioni.

Non dimentichiamo, infine, il supplemento sull'ipoglicemia allegato a questo primo numero del 2020. Introdotta dalla colta rassegna di Paola Mas-

succo, indiscussa esperta del tema, si susseguono le considerazioni cliniche di colleghi impegnati nell'attività clinica sul territorio. Vorrei sottolineare che il tema ipoglicemia è stato oggetto di un articolo di grande rilievo pubblicato nel mese di marzo di Diabetes Care (Studio SOLID, disponibile sulla edizione italiana, [www.diabetescare.it](http://www.diabetescare.it)) dove per la prima volta in modo chiaro si associa il numero di episodi ipoglicemici maggiori a breve (negli ultimi 12 mesi) e il deficit cognitivo in una popolazione anziana (età media 67,2 anni) di persone con diabete tipo 1.

Non mi resta che augurarvi una buona lettura.

In un dialogo da sempre volutamente diretto e sincero, non posso sottrarmi dal condividere con tutti voi i sentimenti di preoccupazione e in parte d'impotenza di fronte all'emergenza Coronavirus. Reggerà il nostro amato sistema sanitario a un'onda d'urto così importante? Devo, voglio, pensare di sì, anche per l'eccezionale solidarietà e impegno che si percepisce nel nostro mondo, ma è comunque triste vedere i nostri ambulatori chiusi, gli ospedali presidiati, gli sguardi preoccupati dei colleghi. È inquietante vedere che ancora molte persone non hanno capito che in questo momento è fondamentale fare qualche rinuncia, non solo per noi stessi, ma per la comunità. Se intravedo un possibile aspetto positivo di tutto questo è che l'epidemia, come preoccupazione comune a tutti, al di là del livello culturale, del ceto, delle opinioni politiche, può diventare l'oggetto di una rinnovata unione della comunità. E non parlo solo della nostra piccola comunità, ma del mondo intero, ... e forse cominceremo a sentirci responsabili non solo della nostra salute, ma anche della salute del nostro mondo.

*Torino, 7 marzo 2020*

L'emergenza COVID-19 sconvolge il nostro lavoro, i nostri rapporti umani, i nostri affetti e JAMD vuole partecipare a questo drammatico momento modificando poco prima di essere pubblicato il proprio sommario adattandolo ai contributi che AMD e la diabetologia italiana ci offrono per aiutarci ad affrontare quest'emergenza sanitaria, organizzativa ed emozionale.

Il primo documento è una guida clinica, curata dal comitato Scientifico di AMD, con le attuali e fondamentali raccomandazioni per la gestione del diabete nella prevenzione e nel trattamento dell'infezione COVID-19, oltre ad alcune considerazioni

su alcune delle “altre terapie” che assumono i nostri pazienti.

Il secondo documento è un PDTA, volutamente nel suo format, firmato da AMD, SID e SIE, che affronta i problemi organizzativi generati dall'emergenza, per la gestione delle migliaia di visite ambulatoriali cancellate e la necessità probabile di mantenere ancora a lungo il distanziamento sociale. La telemedicina, è stata un obiettivo della presidenza Mannino, ed ora è diventata una necessità indifferibile, abbiamo strumenti tecnologici adeguati come la cartella clinica informatizzata, dobbiamo ottenere da subito codici e tariffe che identifichino e valorizzino quest'attività, oltre alla dematerializzazione completa dei piani per l'autocontrollo glicemico e per i piani terapeutici dei farmaci. Abbiamo bisogno di modalità di scambio rapide e semplici, ma in modalità protetta, di dati sensibili tra medico e paziente e tra medici, a questo proposito penso al fascicolo sanitario elet-

tronico, alla massima integrazione tra database sanitari regionali/ nazionali. Dobbiamo infine essere in grado di far comprendere ai nostri pazienti, supportati dai medici di famiglia, come queste misure e modalità siano soprattutto di supporto a loro favore per semplificare la burocrazia, facendoli in questo momento rimanere a casa, senza danneggiare la qualità o interrompere le cure.

Infine un terzo contributo che riceviamo dal gruppo Psicologia e Diabete dedicato in particolare a noi medici e a chi opera in sanità, alle persone che affrontano direttamente l'epidemia. Anche se in contesti molto diversi, l'ansia e la paura sono emozioni che viviamo quotidianamente... abbiamo tutti bisogno di supporto e accompagnamento in questo difficilissimo momento.

Permettetemi un abbraccio.

*Torino, 3 aprile 2020*

EMERGENZA COVID-19

## Guida clinica alla prevenzione e gestione del COVID-19 nelle persone con diabete

### Clinical guidance for the prevention and management of COVID-19 in people with diabetes

#### A cura del Comitato Scientifico AMD\*

\* S. De Cosmo, E. Alessi, R. Candido, S. Corrao, M. Gallo, A. Girelli, A. Lapolla, A. Nicolucci, M. Occhipinti

La pandemia in atto legata alla rapida diffusione di casi di malattia da Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) ha indotto l'Organizzazione Mondiale della Sanità, i sistemi sanitari nazionali di tutto il mondo e numerose aziende farmaceutiche a promuovere indagini epidemiologiche e ricerche cliniche, allo scopo di contenere il numero di casi e di individuare possibili cure. Non sono ancora disponibili analisi precise relative alla situazione italiana, ma da quanto emerso dai dati ottenuti in Cina, in generale, la presenza di comorbidità severe (tra le quali ipertensione arteriosa, BPCO, condizioni di immunodepressione e diabete) costituirebbe un elemento prognostico sfavorevole per l'evoluzione del COVID-19.

È noto che le persone con diabete sono a rischio di infezioni, in particolare influenza e polmonite, e che questo rischio può essere ridotto, sebbene non completamente eliminato, da un buon controllo glicemico. Il diabete è stato identificato come un importante fattore di rischio per mortalità in pazienti infetti da influenza pandemica A 2009 (H1N1), Coronavirus con sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e Coronavirus correlato alla sindrome respiratoria mediorientale (MER-SCoV). Tuttavia, allo stato attuale, i dati su COVID-19 nei pazienti con diabete sono limitati e in parte controversi. Se da un lato il diabete era presente nel 42,3% di 26 decessi causati di COVID-19 a Wuhan, in Cina, dall'altro nella stessa popolazione l'aumento della glicemia e il diabete non sono stati identificati come fattori di rischio per il decorso prognostico negativo e più grave della malattia. Nonostante un rapporto su 72.314 casi di COVID-19 pubblicato dal Centro cinese per il controllo e la prevenzione delle malattie ha mostrato un aumento della mortalità nelle persone con diabete (2,3% complessivamente; 7,3% nei pazienti con diabete), sembra che il numero di comorbidità, più che la singola comorbidità, rappresenti un fattore predittivo positivo di mortalità in pazienti con COVID-19. Il Report dell'Istituto Superiore della Sanità del 20 marzo 2020 sui pazienti deceduti in Italia conferma peraltro la possibilità di una maggiore mortalità in presenza di diabete: il 33,9% dei 481 soggetti deceduti per i quali sono disponibili dati sulle patologie croniche pre-esistenti all'infezione era affetto da diabete mellito, mentre il 48,6% presentava 3 o più patologie croniche.

In sintesi, le conoscenze attuali sulla prevalenza di COVID-19 e sul decorso della malattia nelle persone con diabete si evolveranno man mano che



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Comitato Scientifico AMD (2020). Guida clinica alla prevenzione e gestione del COVID-19 nelle persone con diabete. JAMD Vol. 23/1

**DOI** 10.36171/jamd20.23.1.13

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** March, 2020

**Accepted** March, 2020

**Published** April, 2020

**Copyright** © 2020 Comitato Scientifico AMD. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

verranno condotte analisi più dettagliate. Per ora, è ragionevole presumere che le persone con diabete siano ad aumentato rischio di sviluppare complicanze in seguito a infezione da SARS-CoV-2, e gli operatori sanitari devono essere consapevoli del fatto che una maggiore attenzione va posta ai pazienti con diabete durante l'infezione. Le malattie cardiovascolari coesistenti, le malattie renali, l'età avanzata e le fragilità svolgono un ruolo rilevante nel determinare la gravità della malattia.

## Gestione del diabete nel paziente asintomatico

### RACCOMANDAZIONI PER I PAZIENTI E PER GLI OPERATORI

Per la prevenzione di questa malattia specificamente nei pazienti con diabete possono essere suggerite le seguenti misure, oltre a quelle generali già riportate nei Decreti Ministeriali:

- è importante che le persone con diabete mantengano un buon controllo glicemico, in quanto potrebbe aiutare a ridurre il rischio di infezione e anche la gravità;
- è necessario un monitoraggio più frequente dei livelli di glucosio nel sangue;
- un buon controllo glicemico può ridurre anche le possibilità di polmonite da sovrainfezione batterica;
- i pazienti con diabete e malattie cardiovascolari e renali coesistenti necessitano di maggior attenzione perché a rischio più elevato;
- è importante garantire un'adeguata alimentazione ed effettuare esercizio fisico per migliorare le risposte immunitarie, evitando i luoghi affollati;
- è importante effettuare le vaccinazioni contro l'influenza e la polmonite in quanto possono ridurre le possibilità di polmonite batterica secondaria a infezione virale, anche se non sono disponibili dati per la presente epidemia virale.

## Gestione del diabete nel paziente con infezione da covid-19 e sintomi lievi

### RACCOMANDAZIONI PER I PAZIENTI

- i pazienti con diabete di tipo 1 devono misurare frequentemente la glicemia e i chetoni in caso di febbre con iperglicemia. Frequenti cambiamenti nel dosaggio insulinico e nel bolo correttivo possono essere richiesti per mantenere la normoglicemia.

### RACCOMANDAZIONI PER GLI OPERATORI

- la maggior parte dei pazienti ha una malattia lieve e può essere gestita a casa. Deve essere ga-

rantita un'adeguata idratazione e può essere somministrato un trattamento sintomatico con paracetamolo;

- i farmaci antidiabetici che possono causare ipoglicemia devono essere evitati; in presenza di sintomi respiratori ingravescenti, è consigliata la sospensione della metformina;
- potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio dei farmaci antidiabetici orali e comunque è necessario un monitoraggio più frequente della glicemia per l'adeguamento della terapia.

## Gestione del diabete in ospedale, nel paziente con sintomatologia grave

### RACCOMANDAZIONI PER GLI OPERATORI

- I pazienti ospedalizzati con patologia grave necessitano di un frequente monitoraggio della glicemia ai fini del mantenimento di un adeguato compenso glicemico, importante ai fini prognostici;
- gli antidiabetici non insulinici *devono* essere interrotti e l'insulina è il trattamento di elezione in questi soggetti per il controllo dell'iperglicemia;
- è opportuno sia garantito supporto specialistico diabetologico nell'assistenza ai pazienti con iperglicemia, con presa in carico del paziente che assicuri supporto educativo (addestramento all'automonitoraggio glicemico, istruzioni all'uso dell'insulina) e assistenza anche dopo la dimissione.

Per quanto riguarda le ricerche volte a identificare i meccanismi d'infezione e le modalità di diffusione della patologia, è stato osservato che la penetrazione del Coronavirus all'interno delle cellule degli alveoli polmonari (così come di altre cellule) pare sfruttare il legame tra le sue proteine di superficie e una particolare aminopeptidasi presente sulla membrana cellulare, denominata ACE2 (enzima coinvolto nella regolazione vasale e del compenso pressorio).

Nell'ambito delle ipotesi di ricerca che sono state formulate e partendo da alcune evidenze preliminari, molte delle quali ottenute su modelli sperimentali animali o *in vitro*, è emersa la possibilità che alcuni farmaci di uso comune (specialmente tra le persone con diabete) possano influenzare l'infezione cellulare da parte del virus (ostacolando o promuovendola), attraverso l'aumentata espressione di ACE2 a livello della superficie cellulare. Tra i farmaci in grado di modificare tale

espressione vi sono molecole frequentemente utilizzate nelle persone con diabete quali ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'Angiotensina II (sartani) e tiazolidinedioni (glitazoni), e gli antinfiammatori non steroidei (FANS). È stato conseguentemente ipotizzato che l'assunzione di questi farmaci possa facilitare l'infezione e aggravare l'evoluzione del COVID-19.

Queste ipotesi, ancora controverse (e per questo inizialmente confinate alla comunità scientifica tra le ipotesi di ricerca), hanno iniziato a circolare rapidamente sul web e sui social network, contribuendo ad aumentare l'allarme tra la popolazione e inducendo l'assunzione di comportamenti scorretti, inefficaci e potenzialmente pericolosi. Paradossalmente, originando da ipotesi e studi che hanno fornito risultati contrastanti, coesistono attualmente consigli di "esperti" che consigliano l'assunzione di ACE-inibitori e sartani per prevenire l'infezione da Coronavirus anche in soggetti non ipertesi, e raccomandazioni di altri che invece ne consigliano la sospensione, con il rischio di gravi conseguenze per le molte persone che assumono questi farmaci per i loro fondamentali effetti antipertensivi, sulla funzionalità cardiaca e di ostacolo all'insorgenza e alla progressione della nefropatia diabetica.

Con il presente comunicato, AMD intende fornire consigli utili alla prevenzione e gestione del COVID-19 nelle persone con diabete e allinearsi alla posizione assunta dall'AIFA e da numerosissime società scientifiche italiane e internazionali, ricordando come al momento non esistano evidenze scientifiche affidabili, in quanto derivate da studi clinici sull'uomo o da scrupolose analisi epidemiologiche, che controindichino l'uso di ACE-inibitori, sartani o glitazoni.

Pertanto non è attualmente raccomandato sospendere la terapia in atto con questi farmaci (quando motivata dalla sussistenza delle indicazioni approvate dall'AIFA e dalle linee guida nazionali e internazionali) nel tentativo di evitare il contagio da Coronavirus, perché ciò comporterebbe il rischio di eventi avversi cardiovascolari e/o renali, ingiustificato sulla base delle conoscenze attuali.

Per quanto riguarda i soggetti con COVID-19 confermata, l'eventuale sostituzione di questi farmaci va attentamente valutata bilanciando gli ipotetici benefici con i rischi associati al potenziale peggioramento di quelle condizioni cliniche (come la disfunzione ventricolare e la nefropatia diabetica) per le quali gli inibitori del sistema RAS hanno dimostrato importanti benefici clinici.

*Si ringrazia la Dott.ssa Cristina Parrino per aver messo a disposizione del Comitato Scientifico AMD i risultati delle sue ricerche in questo campo*

ALCUNI COMUNICATI EMANATI DI RECENTE IN PROPOSITO

**Rapporto ISS del 20 marzo 2020**

[https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019\\_20\\_marzo.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo.pdf)

**AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)**

<https://www.aifa.gov.it/-/precisazioni-aifa-su-malattia-da-coronavirus-covid-19-ed-utilizzo-di-ace-inibitori-e-sartani>

**SIIA (Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa)**

<https://siia.it/notizie-siia/farmaci-antiipertensivi-e-rischio-di-covid-19-il-comunicato-della-siia/>

**SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle cure Primarie)**

<https://www.simg.it/supporto-e-condivisione-della-posizione-della-siia-sulluso-degli-ace-inibitori-nella-presente-situazione-epidemica/>

**SIF (Società Italiana di Farmacologia)**

[https://www.sifweb.org/documenti/document\\_2020-03-13\\_documento-informativo-della-societa-italiana-di-farmacologia-uso-di-ace-inibitori-sartani-ed-infezione-da-covid-19](https://www.sifweb.org/documenti/document_2020-03-13_documento-informativo-della-societa-italiana-di-farmacologia-uso-di-ace-inibitori-sartani-ed-infezione-da-covid-19)

**ESC (Società Europea di Cardiologia)**

[https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

**ESH (Società Europea dell'Ipertensione)**

<https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>

**The UK Renal Association**

<https://renal.org/covid-19/ra-resources-renal-professionals/renal-association-uk-position-statement-covid-19-ace-inhibitorangiotensin-receptor-blocker-use/>

**ISH (International Society of Hypertension)**

<https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>

**AHA (American Heart Association)**

<https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician#.XnDMEt7Ot9I.twitter>




**NephJC (Nephrology Journal Club)**

<http://www.nephjc.com/news/covidace2>

**Cristina Parrino**

<https://medicioggi.it/contributi-scientifici/diabete-mellito-infezioni-respiratorie-e-sindrome-covid-19-evidenze-disponibili-e-consigli-pratici-per-la-gestione-delle-persone-con-diabete-durante-il-ricovero-ospedaliero/>



|   |  |               |                  |               |
|---|--|---------------|------------------|---------------|
|    |  | <b>Codice</b> | <b>Revisione</b> | <b>Pagina</b> |
|   |  |               |                  | 0             |

## Emergenza Covid-19

### Percorso visite ambulatoriali di controllo nei centri di Diabetologia (che già seguono la persona con diabete)

| Data  | Redazione | Verifica        | Approvazione |
|-------|-----------|-----------------|--------------|
| ..... | Redattori | <b>Processo</b> |              |
|       |           | <b>SGQ</b>      |              |




**Gruppo di redazione**

- 

**Parole chiave:** emergenza Covid-19, visita ambulatoriale di controllo, cartella informatizzata, telemedicina

#### Indice

|   |   |
|---|---|
| 1. Premessa .....   | 2 |
| 2. Scopo/ Obiettivi .....                                     | 2 |
| 3. Campo di applicazione .....                                | 2 |
| 4. Glossario e Definizioni.....                               | 3 |
| 5. Percorso Diagramma di flusso.....                          | 3 |
| 6. Percorso Responsabilità e descrizione delle attività.....  | 4 |
| 7. Diffusione/conservazione/consultazione/archiviazione ..... | 7 |
| 8. Monitoraggio e controllo .....                             | 7 |
| 9. Strumenti / Registrosioni.....                             | 7 |
| 10. Revisione .....   | 7 |
| 11. Riferimenti.....  | 7 |
| 12. Indice revisioni.....                                     | 7 |
| 13. Lista di diffusione.....                                  | 7 |

|   |   |               |                  |               |
|---|---|---------------|------------------|---------------|
|   |   | <b>Codice</b> | <b>Revisione</b> | <b>Pagina</b> |
|   |  |               |                  | 0             |

## 1. Premessa

In base al DPCM del 11/03/2020 in cui sono state varate misure per il contenimento del contagio da Coronavirus, concernenti limitazioni alla possibilità di spostamento delle persone fisiche all'interno di tutto il territorio nazionale, si è reso necessario l'annullamento di migliaia di visite ambulatoriali programmate (visite di controllo) lasciando invece aperte visite altrimenti non procrastinabili come le urgenze e/o prioritarie (DM1, DM2, GDM, lesioni piede), le medicazioni piede e le prime visite in gravidanza.

Per continuare a garantire alle persone con diabete il supporto professionale di cui hanno bisogno, riducendo i disagi determinati dall'interruzione dell'assistenza tradizionale, sia per gli utenti che potrebbero tendere a non seguire le indicazioni terapeutiche in assenza di visite specialistiche periodiche, che per le strutture diabetologiche, le quali si troverebbero a dover recuperare le visite non effettuate nei mesi in cui l'emergenza Covid-19 dovesse ridimensionarsi, la visita di controllo tipica (con la presenza del paziente presso l'ambulatorio medico della struttura di Diabetologia) può essere effettuata tramite tele-visita, individuando i mezzi da usare che abbiano le caratteristiche necessarie per esecuzione corretta della stessa.

Tutta la procedura di visita a distanza viene facilitata dal fatto che nei reparti di Diabetologia tutti i dati attinenti all'anamnesi patologica, familiare, terapeutica, stato delle complicanze e quant'altro, vengono archiviati, dal primo contatto del paziente con la struttura di riferimento, nella cartella clinica informatizzata Smart Digital Clinic, software utilizzato dalla gran parte dei centri di diabetologia italiani.

Nei pochi casi in cui non dovesse essere presente la suddetta cartella informatizzata, le procedure indicate possono variare in base al software in uso.

L'accesso alla storia clinica del singolo paziente rappresenta quindi un punto di partenza imprescindibile per l'assistenza diabetologica a distanza.

Il paziente diabetico, con almeno una delle seguenti specificità, sarà indirizzato alla tele-visita:

1. controllo in DM1
2. controllo in DM2
3. controllo in GDM

I MMG, secondo il modello organizzativo differente per ogni regione, provvederanno a gestire la continuità di cura terapeutica nei pazienti con diabete noti oltre che intercettare tempestivamente i nuovi pazienti con DM e/o pazienti già noti in fase di scompenso glicometabolico che hanno necessità di essere visti direttamente presso le Diabetologie (urgenza/priorità) inviando gli stessi contattando direttamente le strutture specialistiche per concordare la tempistica dell'invio.




## 2. Scopo/ Obiettivi

Il presente documento ha gli obiettivi di:

- descrivere le attività necessarie ed i differenti passaggi per la visita di controllo tramite telemedicina in ambiente ambulatoriale;
- uniformare le procedure di telemedicina per le varie strutture Diabetologiche nazionali che si differenziano per le caratteristiche territoriali e per gli operatori sanitari presenti.

## 3. Campo di applicazione

Il presente documento si applica ai pazienti con diabete utenti delle differenti Strutture di Diabetologia site sul territorio italiano seguiti in ambito ambulatoriale che presentino una

|   |  |               |                  |               |
|---|--|---------------|------------------|---------------|
|    |  | <b>Codice</b> | <b>Revisione</b> | <b>Pagina</b> |
|   |  |               |                  | 0             |

prenotazione attiva per visita di controllo e che, non potendo accedere alle strutture di riferimento per l'attuale Emergenza Covid-19, continuino a ricevere assistenza per la cura del diabete. Per quanto riguarda le prime visite, i pazienti saranno inviati a ricontattare il MMG che deciderà, in base ai dati clinici che hanno determinato richiesta di invio presso la struttura specialistica, eventuale richiesta in urgenza e/o prioritaria se non procrastinabili. In casi selezionati, che richiedano un intervento specialistico tempestivo per pazienti impossibilitati a raggiungere il Centro di Diabetologia (persone allettate, in quarantena, senza disponibilità di accompagnatori, ecc.), anche la prima visita può realizzarsi in modalità telematica, in accordo con il MMG, al fine di impostare una terapia iniziale che metta in sicurezza il paziente.

#### 4. Glossario e Definizioni

DPCM: Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri

DM: Diabete Mellito tipo 1

DM2: Diabete Mellito tipo 2

GDM: Diabete Gestazionale

MMG: Medico di Medicina Generale

SDC: cartella informatizzata Smart Digital Clinic

Inf. Diab.: Infermiere Diabetologia

M. Diab.: Medico Diabetologia


mySugr App: applicazione con doppia certificazione di dispositivo medico di classe 2B ed 1 rispondente alla sicurezza di trasmissione dati secondo il GDPR. Al momento è anche l'unica applicazione che colloquia direttamente con la SDC. L'applicativo è disponibile gratuitamente nel corso dell'emergenza Covid-19 (come da documento ufficiale della casa produttrice)

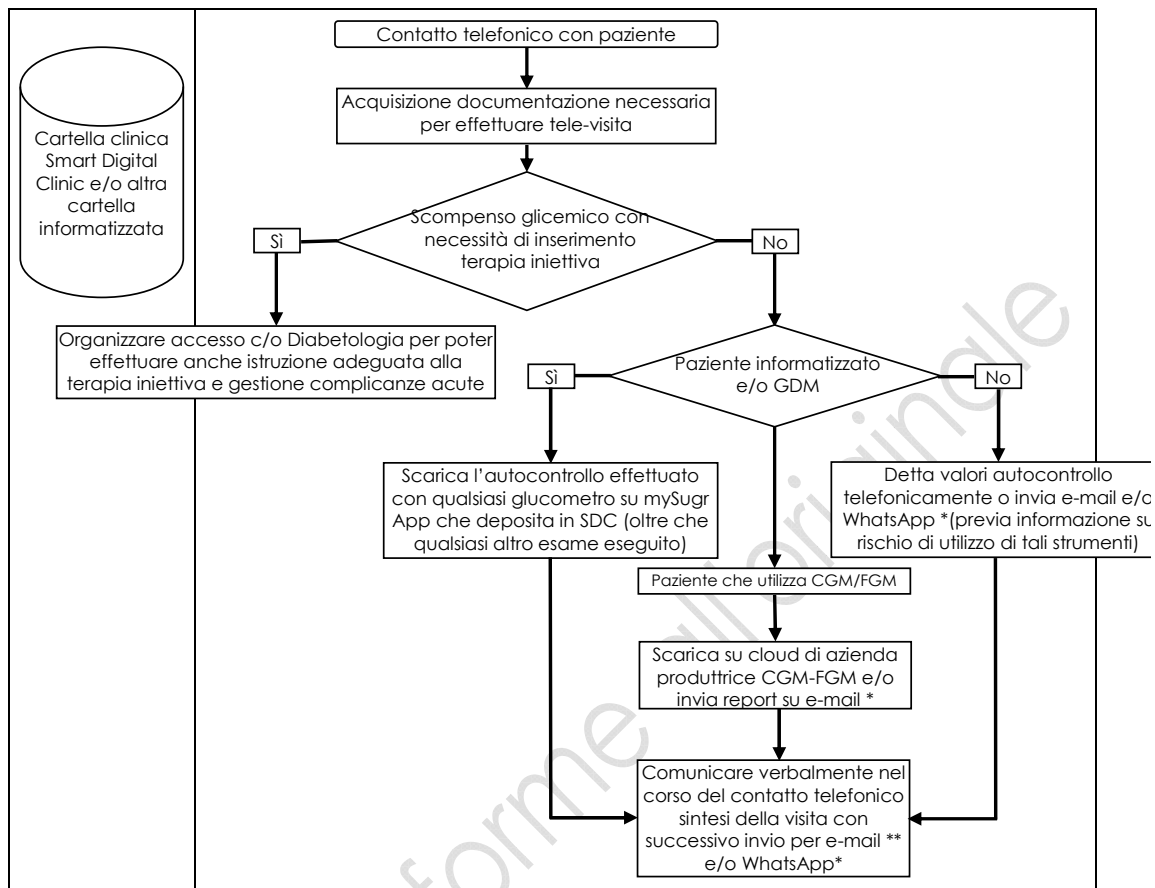
CGM-FGM: Monitoraggio in Continuo del Glucosio con modalità real time o flash

VPN: Rete Privata Virtuale

#### 5. Percorso Diagramma di flusso

|               |                     |
|---------------|---------------------|
| Registrazioni | Diagramma di flusso |
|---------------|---------------------|

|   |               |                  |               |
|---|---------------|------------------|---------------|
|  | <b>Codice</b> | <b>Revisione</b> | <b>Pagina</b> |
|   |               | 0                | 4             |






\*Il medico che accetti questa modalità di trasmissione, anche nei casi in cui non vi siano alternative praticabili, lo fa sotto la propria responsabilità. Non può mai essere accettato lo scambio di file attraverso piattaforme social.

\*\* inviata dalla e-mail istituzionale alla mail del paziente. Questo invio dovrebbe avvenire in maniera criptata con comunicazione del codice di decriptazione fatta al telefono al paziente. Il referto deve prevedere la specifica che la visita è stata effettuata in modalità telematica.

## 6. Percorso Responsabilità e descrizione delle attività

|                        |   |
|------------------------|---|
| Med. Diab.             | Tramite contatto telefonico e/o e-mail avvisa i pazienti della visita in telemedicina; esegue visita ed invia sintesi della visita al paziente  |
| Inf. Diab.             | Provvede a stampare i piani di lavoro; tramite contatto telefonico e/o email avvisa i pazienti della visita in telemedicina e/o presso la struttura di Diabetologia; provvede a gestire l'arrivo degli esami ematochimici e/o strumentali e dell'eventuale autocontrollo da parte dei pazienti; provvede a prenotare la visita successiva e a comunicare l'appuntamento al paziente |
| MMG                    | Provvede a gestire la continuità terapeutica: intercetta ed invia in Diabetologia i pazienti scompensati  |
| Paziente e/o caregiver | Evita di recarsi in ambiente ospedaliero ed in generale di uscire di casa<br>Provvede ad accordare all' inf.diab/med. diab. l'invio degli esami ematochimici e/o strumentali fatti prima della emergenza COVID a voce al telefono o ove non ci sia alternativa anche tramite canali non sicuri  |

|   |  |               |                  |               |
|---|--|---------------|------------------|---------------|
|   |  | <b>Codice</b> | <b>Revisione</b> | <b>Pagina</b> |
|    |  |               | 0                | 5             |

L'infermiere della struttura di Diabetologia stampa i piani di lavoro del giorno successivo e contatta telefonicamente o invia e-mail il paziente per avvisare lo stesso della visita in telemedicina che, se seguirà questo protocollo, avrà la stessa sicurezza ed efficacia clinica di una visita ambulatoriale a cui è abituato.

La visita quindi seguirà tutte le tappe di una visita standard in presenza ma differenziando le tempistiche in funzione delle azioni elettroniche da seguire e delle capacità elettroniche della persona con diabete.

Di seguito gli steps necessari:

### 1) Verifica possibilità di tele-visita:

- verificare la possibilità di effettuare visita telematica accertandosi della presenza di documentazione necessaria all'espletamento della visita stessa;
- assicurarsi che il paziente sia in grado di comprendere le richieste, di leggere e trasmettere i dati rilevanti, con adeguati sistemi software che ne garantiscano la sicurezza secondo le norme vigenti e in considerazione delle difficoltà dell'emergenza sanitaria COVID-19;
- verificare che la persona con diabete abbia un indirizzo e-mail e lo utilizzi in modo sicuro; considerando l'emergenza sanitaria, nel caso in cui non vi siano alternative e sempre previa acquisizione di delega da parte del paziente e identificazione del delegato, è possibile acquisire il contatto telefonico ed e-mail di un parente che faccia da facilitatore nell'interazione tra medico e paziente;
- verifica eventuale necessità di visita standard in caso di scompenso glicometabolico con necessità di effettuare istruzione alla terapia insulinica ed alla gestione delle complicanze acute.

Gli esami ematochimici potrebbero essere assunti, sempre se possibile e a seconda delle differenti possibilità delle strutture, direttamente dai programmi di archivio dei laboratori analisi

### 2) Raccolta informazioni recenti:


- med. diab.: raccolta al telefono durante la visita di controllo telematica e registrate in cartella i dati come si farebbe normalmente in presenza;
- inf.diab.: raccolta al telefono nel caso in cui non vi siano alternative, dall'infermiere che le registra in cartella, prima del contatto telematico con il medico.

### 3) Visione autocontrollo glicemico domiciliare

I dati dell'autocontrollo glicemico domiciliare possono essere inviati e resi leggibili al medico in diverse maniere a seconda del livello di informatizzazione del paziente:

#### Paziente poco o affatto informatizzato:

- a. detta telefonicamente all'infermiere i dati degli sticks glicemici eseguiti nell'ultimo periodo (2-3 settimane prima della visita);
- b. fotografa le pagine dell'ultimo periodo di autocontrollo inviandole preferenzialmente su sistemi di condivisione file adeguati alle norme di sicurezza, oppure, nel caso in cui non vi siano alternative, come file criptati, con comunicazione del codice di decriptazione fatta al telefono al paziente, e allegati ad una e-mail, poi indirizzata su una e-mail istituzionale del centro di diabetologia. Trattandosi quest'ultima di una trasmissione non sicura, La persona con diabete dovrà essere chiaramente edotta del rischio di usare questo sistema di trasmissione dati;
- c. vista l'attuale situazione emergenziale, il profilo glicemico può essere trasmesso dal paziente, impossibilitato a muoversi dalla propria residenza oltre che impossibilitato ad utilizzare altri mezzi, tramite messaggistica istantanea (WhatsApp). Il medico che accetti tale trasmissione di dati, anche in casi in cui non sono praticabili alternative, lo fa sotto la propria responsabilità. Non può essere mai accettato lo scambio di file attraverso piattaforme social.

|   |  |               |                  |               |
|---|--|---------------|------------------|---------------|
|  |  | <b>Codice</b> | <b>Revisione</b> | <b>Pagina</b> |
|   |  |               | 0                | 6             |

**Paziente informatizzato e/o donne con GDM:**

possono inviare direttamente i dati sulla cartella elettronica informatizzata della struttura diabetologica facendo in modo che questa rimanga costantemente aggiornata sulla situazione glicometabolica oltre ad essere legalmente sicura:

- a. usando MySugr App, il paziente può inserire manualmente le glicemie effettuate a domicilio utilizzando qualsiasi tipo di glucometro e depositandole in maniera sicura nella cartella informatizzata SDC;
- b. registrando nella nota della stessa APP le informazioni a disposizione del paziente relativamente a esami di laboratorio e/o esami strumentali effettuati ed ancora non comunicati al medico.

Il sistema SDC-MySugr, inoltre, è in grado di effettuare un triage relativamente all'urgenza di intervento medico riguardo alla lista di pazienti che richiedono una visita telematica.

Questa ulteriore funzione potrebbe essere particolarmente utile per tutti i diabetologi che a causa della emergenza Covid-19 sono stati parzialmente e/o completamente indirizzati a coprire altri ruoli assistenziali ma che vogliono mantenere il rapporto con i propri pazienti.

**Pazienti che utilizzano CGM/FGM:**

- a. questi utenti possono scaricare le glicemie tramite dispositivi messi a disposizione dell'azienda produttrice del sensore in un cloud specifico con permesso di accesso al proprio diabetologo;
- b. se questa possibilità non potesse essere perseguita (privacy), fotografa le pagine indicanti l'autocontrollo inviandole preferenzialmente su sistemi di condivisione file, adeguati alle norme di sicurezza oppure, in caso non vi siano alternative, come file criptati, comunicando il codice di sblocco tramite telefono ed allegati ad una e-mail indirizzata ad una e-mail istituzionale della struttura (essendo questa una trasmissione non sicura, i pazienti devono essere adeguatamente informati sul rischio di utilizzo di tali sistemi di trasmissione dati sensibili).

**4) Raccolta dati laboratorio e dati complicanze**

In considerazione della pandemia da Covid-19 gli utenti non possono recarsi nelle strutture sanitarie per eseguire esami routinari compresi i follow-up rinviabili. Nel caso dovessero aver precedentemente effettuato esami ematochimici e/o strumentali, possono comunicare l'esito degli stessi al medico durante la tele-visita o inserirle nella nota di My-Sugr App.

**5) Valutazione situazione clinica storica e terapia precedente**

Il medico ha la possibilità di verificare i dati recenti e storici sulla cartella dove sono stati inseriti in precedenza.


**6) Sintesi della visita e nuova prescrizione terapeutica**

La lettera riportante la visita viene prodotta da SDC (o da altra cartella informatizzata) come accade di solito e potrebbe essere comunicata verbalmente al paziente da parte del medico diabetologo nel corso del contatto telefonico e/o inviata dalla e-mail istituzionale della struttura alla e-mail del paziente. Questo invio, per privacy, dovrebbe avvenire in maniera criptata con comunicazione del codice di sblocco fatta per telefono dal medico al paziente. Il referto deve prevedere la specifica che la visita è stata effettuata in modalità telematica. In caso dovesse essere richiesto il cartaceo, copia del referto deve essere conservata nella cartella del paziente.

Al termine della visita verrà comunicata la data e l'orario del controllo successivo.

Tutte le Direzioni Sanitarie, le Regioni e ancora meglio a livello nazionale, dovrebbe provvedere a codificare in maniera peculiare questo tipo di prestazione che non ha ancora specifico riconoscimento nei LEA.

Si segnala che tutte le soluzioni/proposte sopra indicate servono ad evitare lo spostamento dei pazienti utilizzando, in sostituzione alla visita routinaria, modalità telematiche. Tuttavia per qualsiasi

|   |               |                  |               |
|---|---------------|------------------|---------------|
|  | <b>Codice</b> | <b>Revisione</b> | <b>Pagina</b> |
|   |               | 0                | 7             |

ragione organizzativa (impossibilità del medico ad essere presente sul luogo di lavoro per es. quarantena obbligatoria e/o auto-quarantena) potrebbe essere data la possibilità anche allo stesso professionista di proseguire il proprio lavoro continuando ad utilizzare la cartella SDC avendo quindi accesso alla storia clinica del paziente che rappresenta, come già anticipato, la base di ogni visita di controllo.

Questa forma di telelavoro è legata comunque all'autorizzazione da parte della Direzione Sanitaria di riferimento oltre che all'apertura di una VPN dedicata al medico.

### 7. Diffusione/conservazione/consultazione/archiviazione

La Direzione della Struttura di Diabetologia:

- conserva il frontespizio originale firmato con il pdf copia conforme del presente documento;
- con "modalità a cascata" comunica agli operatori coinvolti indicati nella lista di diffusione, che il documento è consultabile sulla Repository del Sito Aziendale.

### 8. Monitoraggio e controllo

Il presente documento è controllato/monitorato dal Direttore della struttura di Diabetologia attraverso un verbale ogni 6 mesi, sull'applicazione del presente documento, con il seguente indicatore:

| Indicatore   | Numeratore  | Denominatore              | Standard atteso | Fonte   |
|--|---|---------------------------|-----------------|---|
| <b>Pazienti contattati per effettuare visita in telemedicina</b> | <b>Numero di pazienti presenti in lista giornaliera di attività ambulatoriale suddivisi nelle categorie individuate</b> | <b>Numero di contatti</b> | 90 %.           | Cartella clinica Smart Digital Clinic e/o altra cartella informatizzata |

### 9. Strumenti / RegISTRAZIONI

Procedura informatica: cartella clinica Smart Digital Clinic e/o altra cartella informatizzata.

### 10. Revisione

Il presente documento è **revisionato** a seguito di modifiche sostanziali di tipo organizzativo, normativo, clinico e comunque si consiglia ogni tre anni dalla data di applicazione.

### 11. Riferimenti

- art.1 DPCM 11/03/2020
- Documento tele visita AMD-SID-SIE

### 12. Indice revisioni

| Revisione n° | Data emissione | Tipo modifica   | Titolo |
|--------------|----------------|-----------------|--------|
| 0            | .....          | PRIMA EMISSIONE |        |
|              |                |                 |        |

### 13. Lista di diffusione

.....

EMERGENZA COVID-19

## Perché la paura non diventi panico

So that fear doesn't turn into panic

*La vita inizia dove finisce la paura*  
Osho

**M. Agrusta<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Coordinatore Gruppo Psicologia e Diabete AMD.

Carissimi amici,  
seno, in questo momento così difficile, il bisogno di essere vicino a voi tutti, con la convinzione che, come tutte le crisi, questa sia anche una straordinaria occasione di ripartenza e che insieme ce la faremo!

La paura è un'emozione primaria, comune sia al genere umano sia al genere animale.

Umberto Galimberti la definisce «emozione primaria di difesa, provocata da una situazione di pericolo che può essere reale, anticipata dalla previsione, evocata dal ricordo o prodotta dalla fantasia. La paura è spesso accompagnata da una reazione organica, di cui è responsabile il sistema nervoso autonomo, che prepara l'organismo alla situazione d'emergenza, disponendolo, anche se in modo non specifico, all'apprestamento delle difese che si traducono solitamente in atteggiamenti di lotta e fuga».

«La paura è talvolta causa di alcuni fenomeni di modifica comportamentale permanenti, identificati come sindromi ansiose: ciò accade quando la paura non è più scatenata dalla percezione di un reale pericolo, bensì dal timore che si possano verificare situazioni, apparentemente normalissime, ma che sono vissute dal soggetto con profondo disagio. In questo senso, la paura perde la sua funzione primaria, legata alla naturale conservazione della specie, e diventa invece l'espressione di uno stato mentale» da *Wikipedia*.

La paura è quindi un sentimento primitivo, potente e molto diffuso che ci allerta rispetto a un pericolo, una situazione che pensiamo di non saper gestire e che si attiva quando i sensi percepiscono uno stimolo dannoso o potenzialmente dannoso per l'organismo, insomma quando incombe una minaccia.

La paura ha quindi, due aspetti fondamentali: uno biologico e l'altro emozionale.

La risposta biologica è una reazione generalizzata ed universale, mentre quella emotiva è altamente soggettiva e individualizzata e dipende dal carattere e dalla persona che la percepisce.

Di fronte a una situazione di pericolo quindi si attiva il nostro "sistema di attacco", la motivazione alla base del nostro bisogno di conforto, accogliimento, rassicurazione, aiuto.

Tollerare la sensazione d'incertezza è la prova più difficile alla quale siamo sottoposti ma che è allo stesso tempo, l'unica arma che abbiamo per razionalizzare la paura e gestire tutte quelle situazioni che giudichiamo pericolose. In altre parole la "sana" paura come preallarme rispetto al pericolo è



OPEN  
ACCESS

**Citation** M. Agrusta (2020) Perché la paura non diventi panico. JAMD Vol. 23/1

**DOI** 10.36171/jamd20.23.1.02

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Published** April, 2020

**Copyright** © 2020 Agrusta. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Author received no specific funding for this work.



quello che ci serve per contrastarlo, la deriva verso il panico è quello che ci rallenta rendendoci più fragili. Negli ultimi giorni siamo stati sommersi da un fiume di informazioni che hanno modificato i nostri comportamenti con il presupposto di renderci più informati ma con il rischio di diventare meno lucidi.

Lo stile comunicativo attraverso il quale sono state diffuse le informazioni relative al Coronavirus in questo periodo, e fin dal suo esordio, non hanno contribuito alla gestione dell'ansia e della paura che normalmente conseguono ad una situazione di pericolo; anzi le informazioni frammentarie, il più delle volte confuse, quando non contraddittorie, hanno contribuito a scatenare un panico collettivo e reazioni insensate e incontrollate, che a loro volta hanno moltiplicato in maniera esponenziale i rischi connessi al concreto pericolo di contagio.

La corsa ai supermercati e la fuga dalle zone rosse, dal nord verso il sud, sono comportamenti autolesionistici che testimoniano il disequilibrio emotivo, conseguenza del panico.

L'iniziale lettura che si è data dell'epidemia "è solo un'influenza" fatta propria, peraltro, anche da alcune autorevoli voci del mondo scientifico, ma immediatamente smentita dai dati e dai decessi, ha favorito scelte che, nel tentativo di generare una riduzione della paura del contagio, hanno contribuito, al contrario, alla sua diffusione in modo forse ancora più rapido.

Non solo polmonite quindi: dopo l'allarme per i contagi da Covid-19, nei giorni scorsi l'Oms ha segnalato come fenomeno preoccupante lo scoppiare di una parallela "infodemia", il proliferare incontrollato ed esponenziale di notizie più o meno attendibili che "rischiano di essere anche più devastanti della dimensione biologica con effetti sociali incontrollabili e con una ricaduta psicologica pesante anche e forse soprattutto sugli operatori sanitari".

Panico, pessimismo, depressione hanno effetti diretti sull'economia, sulla fruizione dei servizi sanitari, sull'efficienza del SSN, sulla disponibilità di risorse che impattano direttamente sugli esiti di malattia a livello di comunità, aumentando la letalità e le complicità della patologia a livello di popolazione.

Inoltre i medici, gli infermieri e gli operatori sanitari in generale vivono in questo particolare momento il massimo della pressione psicologica con altissimo rischio di burnout.

Il burnout è un insieme di sintomi che deriva da una condizione di stress cronico e persistente, associato al contesto lavorativo. La sindrome da burnout dipende dalla risposta individuale a una situazione professionale percepita come logorante dal punto di vista psicofisico. In tale contesto, l'individuo non dispone di risorse e strategie comportamentali o co-

gnitive adeguate a fronteggiare questa sensazione di esaurimento fisico ed emotivo. Pertanto, l'operatore sanitario che ne è soggetto, arriva al punto di "non farcela più" e si sente completamente sconfitto e prostrato dalla routine quotidiana.

In questo caso la sinergia con potenziamento deriva dalla normale paura personale rispetto al rischio di contagio che mette a repentaglio maggiore le residue risorse emotive.

Se leggiamo la declinazione delle caratteristiche del burnout rispetto alle attività che un operatore sanitario effettua routinariamente connesse alla funzione che svolge ci rendiamo conto delle inevitabili coincidenze con il momento che stiamo vivendo.

Le aspettative connesse al ruolo:

- un carico eccessivo di lavoro se superiore alla capacità dell'individuo di farvi fronte può predisporre al burnout;
- la mancanza di controllo sulle risorse necessarie per svolgere il proprio lavoro. Sembra esservi un'associazione tra il burnout e la carenza di autonomia per attuare l'attività nella maniera che ritiene più efficace o le abilità di assumersi la responsabilità di decisioni importanti;
- una contrastante scala valoriale a causa dell'incongruenza che può emergere tra i valori dell'individuo e quelli dell'organizzazione e che può tradursi nella pressione di una scelta tra ciò che si vuole fare e ciò che, invece, si deve fare;
- attività inadeguate rispetto alle competenze del lavoratore o aumento di responsabilità, senza che vi sia giusta compensazione.

Se aggiungiamo a queste la mancanza di direttive univoche... una sensazione d'impotenza... e l'impossibilità di una relazione empatica con i pazienti, ci rendiamo conto del carico emotivo enorme che stiamo sopportando.

Una comunicazione, inoltre, non controllata e "contagiata" dall'allarmismo e dalla spettacolarizzazione diventa un'arma letale più potente del virus con il rischio di favorire la depressione, che insieme alla paura che diventa panico possono deprimere il sistema immunitario predisponendo alle più temibili conseguenze del Coronavirus.

Abbiamo la necessità, quindi, di essere supportati, rassicurati, correttamente informati con le parole giuste e di utilizzare a nostra volta, nel nostro lavoro, le parole giuste, rimanendo aderenti ai fatti e ai dati, avendo fiducia in noi stessi, ma infondendo anche, ai nostri pazienti, serenità e fiducia nelle soluzioni possibili.

E troveremo, successivamente, anche l'audacia, come dice Massimo Recalcati in un suo bellissimo articolo di "eliminare il superfluo, gli ingombri, l'impotenza e l'utopia astratta per coltivare la potenza vitale dell'essenziale".

RESEARCH ARTICLE

## Il progetto Selfie (SELF assessment per l'appropriatezza terapeutica nel paziente diabetico) 2.0: proposte per migliorare l'approccio all'intensificazione terapeutica nel paziente con diabete di tipo 2 con inadeguato controllo metabolico

**The SELFIE 2.0 project (SELF assessment for the therapeutic appropriateness in people with diabetes): proposals to improve the approach to therapeutic intensification in patients with type 2 diabetes with inadequate metabolic control**



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** M.C. Rossi, A.C. Bossi, A. Nicolucci (AMD) (2020). The SELFIE 2.0 project (SELF assessment for the therapeutic appropriateness in people with diabetes): proposals to improve the approach to therapeutic intensification in patients with type 2 diabetes with inadequate metabolic control. JAMD Vol. 23/1

**DOI** 10.36171/jamd20.23.1.03

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** January, 2020

**Accepted** February, 2020

**Published** April, 2020

**Copyright** © 2020 Rossi et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** This research is supported by funding from Alfa Sigma SpA, Pomezia (RM). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**M.C. Rossi<sup>1</sup>, A.C. Bossi<sup>2</sup>, A. Nicolucci<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Coresearch – Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara. <sup>2</sup> UOC Malattie Endocrine e Centro Regionale per il Diabete Mellito, ASST Bergamo Ovest

Corresponding author: [rossi@coresearch.it](mailto:rossi@coresearch.it)

### SELFIE Study Group

**Tutor:** A. Nicolucci, M.C. Rossi, CORESEARCH – Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara; A.C. Bossi, ASST Bergamo Ovest, Treviglio (Bergamo).

**Expert board:** A. Lesina, E. Mè, E. Fraticelli, F. Brogna, A. Ozzello (Torino, 23 Novembre 2018); V. Di Blasi, A. Del Buono, M. Laudato, G.o Sodo (Caserta, 18 Ottobre 2018); E. Torre, M. Battistini, M. Talco, A. Cichero, A. Rebora (Genova, 8 Novembre 2018); P. Di Perna, M. Cassone Faldetta, M. Camaioni, D. Giannini, R. Pisano (Roma, 24 Novembre 2018); D. Lauro, A. Andreandì, M. Cerilli, S. Balducci (Roma, 26 Ottobre 2018); I. Nosari, L. Zenoni, M. Buizza, F. Querci, A. Belviso (Bergamo, 9 Ottobre 2018); S. De Riu, M. Corigliano, A. Vetrano, S. Masi, C. Martino (Napoli, 17 Ottobre 2018); M. Carpentieri, B. Brunato, P. Guidi, P. Li Volsi, C. Miranda (Codroipo, 27 Novembre 2018); D. Sardi, S. Cozzolino, S. Deiana, A. Prinzi, A. Cusceddu (Cagliari, 26 Novembre 2018); L. Baruffaldi, F. Bertuzzi, G. Carranno, E. Masiello, S. Testero (Milano, 14 Dicembre 2018).

**Provider ECM:** A. Grossi, G. Giacobbe, LinkforMed, Milano.

## Abstract

The SELFIE project (SELF assessment for therapeutic appropriateness in people with diabetes) was designed to collect the perceptions and opinions of 60 diabetologists in 12 territorial meetings. The objective was to launch the debate between experts through a structured discussion procedure to identify the main “barriers to intensification” of diabetes treatment (first phase) and the “possible solutions” (second phase). The discussion took into account that DPP4-inhibitors prescription still requires a “therapeutic schedule” in Italy. So, the specific barriers of 8 different profiles (phenotypes) of patients with inadequate metabolic control, classified in terms of age, renal function

and treatment with one or more glucose-lowering drugs were highlighted.

This article summarizes the results of the second phase. Optimizing / simplifying drug therapy, establishing a therapeutic alliance with the patient, involving a caregiver to act on motivation / communication with the patient, improving organizational aspects, reducing bureaucracy and stimulating the doctor's attitude to change are the key points that emerged as crucial for overcoming clinical inertia. Implementation of these solutions based on their applicability to the different phenotypes was debated through standardized discussion procedures.

Implementing these solutions, monitoring their adoption and measuring the results obtained in the short- and long term, simultaneously focusing on the training of patients and healthcare professionals, is a challenge for the entire diabetes community, to improve the care provided and the clinical outcomes.

**KEY WORDS** type 2 diabetes; glycemic targets; therapeutic inertia; DPP-IV inhibitors; professional education.

## Riassunto

Le opzioni terapeutiche per la cura del diabete di tipo 2 sono ormai numerose, ma la maggior parte delle prescrizioni si concentra ancora sulle classi di farmaci più consolidate (metformina, secretagoghi ed insulina). Le nuove classi di farmaci, con particolare focus sugli inibitori del DPP-IV, possono presentare un profilo di efficacia e sicurezza migliore rispetto ai farmaci più tradizionali, in quanto consentono il raggiungimento degli obiettivi terapeutici prefissati con un minore rischio di ipoglicemie e senza aumento di peso. Tuttavia, i nuovi farmaci (prescrivibili con piano terapeutico AIFA) sono sottoutilizzati ed esistono forti disomogeneità territoriali. Inoltre, è ben noto il problema dell'inerzia terapeutica, ovvero un'eccessiva attesa all'intensificazione del trattamento in presenza di controllo metabolico inadeguato.

Il progetto SELFIE (SELF assessment per l'appropriatezza terapeutica nel paziente diabetico) è nato per raccogliere le percezioni e le opinioni di 60 diabetologi in 12 meeting territoriali. L'obiettivo era favorire il confronto tra esperti attraverso una procedura di discussione strutturata per identificare le principali "barriere all'intensificazione" (prima fase) e le "possibili soluzioni" (seconda fase). La discussione teneva conto delle barriere specifiche di 8 diversi profili (fenotipi) dei pazienti con inadeguato controllo metabolico, caratterizzati in base ad età, funzionalità renale e trattamento con mono o politerapia.

Il presente articolo riassume i risultati del report della seconda fase. Ottimizzare/semplificare la terapia farmacologica, stabilire un'alleanza terapeutica con il paziente, coinvolgere un caregiver, agire sulla motivazione / comunicazione con il paziente, migliorare gli aspetti organizzativi, ampliare / rivedere / abolire il piano terapeutico e stimolare l'attitudine del medico al cambiamento sono i punti chiave emersi come cruciali per il superamento dell'inerzia clinica. Con la discussione strutturata sono state anche codificate proposte su come implementare queste soluzioni ed è stato dibattuto quale sia la loro applicabilità in base al fenotipo considerato.

Implementare queste soluzioni, monitorare la loro adozione e misurare i risultati ottenuti sul breve e sul medio-lungo periodo, puntando simultaneamente sulla formazione dei pazienti e degli operatori sanitari, è una sfida per l'intera comunità diabetologica, per migliorare le prestazioni erogate e gli esiti dell'assistenza.

**PAROLE CHIAVE** diabete mellito tipo 2; target glicemici; inerzia terapeutica; inibitori DPP-4; formazione sanitaria.

## Introduzione

Il progetto Selfie 2.0 (SELF assessment per l'appropriatezza terapeutica nel paziente diabetico) è stato lanciato nel 2018 con lo scopo di raccogliere le opinioni dei diabetologi esperti riguardo la necessità, evidenziata dalla letteratura scientifica, di migliorare l'approccio all'intensificazione terapeutica nel paziente con diabete di tipo 2 (T2DM) con inadeguato controllo metabolico.

Quello che infatti emerge dai dati esistenti è che le classi di farmaci ipoglicemizzanti più innovative (ancora soggette a piano prescrittivo AIFA), tra cui i DPP4-inibitori, nonostante siano caratterizzate da un miglior profilo di sicurezza (minore ipoglicemia e non aumento di peso) rispetto alle storiche opzioni di cura (sulfaniluree, insulina), sono ancora sottoutilizzate. Più in dettaglio si assiste ad un aumento nel tempo della percentuale di pazienti con T2DM trattati con dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV) inibitori, glucagon-like peptide (GLP-1) agonisti e co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) inibitori, ma ancora ampia resta la quota di soggetti trattati con secretagoghi<sup>(1, 2)</sup>.

Si evidenzia inoltre un problema generale di eccessiva attesa prima che si proponga una modifica farmacologica ("inerzia terapeutica"), sebbene sia ampiamente riconosciuto come un intervento pre-

**Tabella 1** | Gli 8 fenotipi considerati nel progetto SELFIE.

| Fenotipo | Caratteristiche                                    |
|----------|--|
| F1       | HbA1c 7.0-9.0<br>Età <75<br>GFR <50<br>Monoterapia |
| F2       | HbA1c 7.0-9.0<br>Età <75<br>GFR <50<br>Politerapia |
| F3       | HbA1c 7.0-9.0<br>Età ≥75<br>GFR <50<br>Monoterapia |
| F4       | HbA1c 7.0-9.0<br>Età ≥75<br>GFR <50<br>Politerapia |
| F5       | HbA1c 7.5-9.0<br>Età <75<br>GFR ≥50<br>Monoterapia |
| F6       | HbA1c 7.5-9.0<br>Età <75<br>GFR ≥50<br>Politerapia |
| F7       | HbA1c 7.0-9.0<br>Età ≥75<br>GFR ≥50<br>Monoterapia |
| F8       | HbA1c 7.0-9.0<br>Età ≥75<br>GFR ≥50<br>Politerapia |

coce ed efficace sia alla base della prevenzione delle complicanze a lungo termine<sup>(3)</sup>.

La prima fase del progetto SELFIE condotta nel 2016-2017 aveva permesso di raccogliere le percezioni e le opinioni di 60 diabetologi in 12 meeting territoriali. L'obiettivo era favorire il confronto tra esperti attraverso una procedura di discussione strutturata per identificare le principali "barriere all'intensificazione". La discussione teneva conto delle barriere specifiche di 8 diversi profili (fenotipi) dei pazienti con inadeguato controllo metabolico, caratterizzati in base ad età, funzionalità renale e trattamento con mono o politerapia (Tabella 1). Il risultato finale è stato un documento che raccoglieva la scala di priorità delle barriere da affrontare per tipologia di paziente. Il report è pubblicato sul Giornale AMD<sup>(4)</sup>. Sostanzialmente, nel report venivano evidenziati i seguenti aspetti fondamentali.

1. Secondo la percezione dei diabetologi esperti coinvolti, in tutti i fenotipi considerati in base all'età (maggiore o inferiore a 75 anni) e al livello di filtrato glomerulare (maggiore o inferiore a 50 ml/min \* 1,73 m<sup>2</sup>), da un quinto a circa un terzo

dei pazienti presenta livelli di HbA1c compresi tra 7.0% e 9.0%; quindi, proporzioni tutt'altro che trascurabili di pazienti che, sulla base del target personalizzato da raggiungere, potrebbero verosimilmente necessitare di una revisione della terapia.

2. Complessivamente, le aree prioritarie di intervento identificate ("barriere all'intensificazione"), erano connesse agli aspetti clinici o psicosociali del paziente, a problemi del medico ed ai limiti del sistema organizzativo (si rimanda alla pubblicazione specifica per maggiori dettagli).
3. Tali barriere, come limite all'intensificazione precoce della terapia, avevano un peso diverso in base al fenotipo considerato.

Alla luce di queste premesse, il progetto SELFIE 2.0, intendeva rappresentare il naturale seguito dell'esperienza maturata nella prima fase per:

- promuovere il confronto tra esperti, sulla base della propria esperienza clinica, per l'identificazione delle principali soluzioni alle barriere emerse nella prima fase;
- stilare un documento condiviso che favorisca un approccio proattivo nella ricerca dei pazienti in cui è necessario ottimizzare la terapia.

## Materiali e metodi

Nel secondo ciclo di incontri SELFIE tenutosi tra ottobre e dicembre 2018 in varie sedi italiane è stata prevista la partecipazione di 50 esperti (10 gruppi da 5 componenti).

Le barriere emerse nella prima fase sono state ulteriormente sintetizzate e raggruppate in sei macroaree di intervento, così come mostrato nella tabella 2. Nel corso del meeting, con un approccio strutturato, per ciascuna barriera, venivano eseguiti:

- Proposta di soluzioni per il superamento della barriera
- Votazione delle soluzioni proposte (in base a criteri di rilevanza e applicabilità)
- Votazione dell'applicabilità ai diversi fenotipi delle tre soluzioni che ottenevano il punteggio più elevato.

In ciascuna riunione, dopo l'identificazione delle prime tre soluzioni più rilevanti per ciascuna barriera, è stata votata l'applicabilità di tali soluzioni all'interno di ciascun fenotipo. Tali dati sono stati elaborati a valle degli incontri, a seguito di un processo di ricodifica delle soluzioni emerse. Per la ricodifica, analogamente a quanto fatto nella prima fase degli incontri SELFIE, è stato fatto un lavoro di standardizzazione e omogeneizzazione delle proposte emerse dai componenti del

**Tabella 2** | Le barriere sulle quali agire per migliorare l'approccio all'intensificazione terapeutica.

| Barriera  | Sintesi dei risultati della prima fase del progetto SELFIE   | N° fenotipi in cui è emersa come rilevante |
|---|--|--|
| <b>Scarsa compliance</b>                          | La mancanza di educazione terapeutica e la difficoltà di garantire un'adeguata compliance sono emerse come una delle barriere principali alla intensificazione terapeutica   | 8/8  |
| <b>Rischio ipoglicemia</b>                        | Difficoltà, soprattutto legate ai criteri di rimborsabilità, nel prescrivere farmaci con basso profilo di rischio di ipoglicemie. Il problema è ancora più accentuato nei pazienti già pluritrattati o con funzionalità renale compromessa   | 7/8  |
| <b>Comorbidità/fragilità</b>                      | La presenza di plurimorbidità o di fragilità induce il clinico ad accettare target meno stringenti, soprattutto in un'ottica di evitare i rischi connessi alla intensificazione terapeutica.   | 6/8  |
| <b>Difficoltà gestione politerapia (medico)</b>   | La gestione di terapie complesse, che includono spesso numerosi farmaci oltre quelli per il diabete, rende difficoltosa la intensificazione terapeutica a causa del rischio di sommazione degli effetti collaterali e del rischio di interazione fra farmaci. All'aumentare del numero di farmaci per il diabete si riduce inoltre il ventaglio di opzioni disponibili, anche per i vincoli di prescrivibilità che impediscono l'utilizzo di diverse associazioni fra nuovi farmaci. | 4/8  |
| <b>Difficoltà gestione politerapia (paziente)</b> | La difficoltà ad adattare il trattamento alla vita quotidiana, l'impatto delle politerapie sulla qualità di vita e la difficoltà di gestione di schemi complessi sono alla base di una scarsa accettazione e compliance da parte del paziente.   | 4/8  |
| <b>Inerzia clinica</b>                            | Il medico tende a temporeggiare perché non ha tempo a sufficienza per una valutazione globale del paziente sul bilancio rischio/beneficio dell'intensificazione, perché punta molto sul cambiamento nello stile di vita che spesso non avviene, perché non dispone di risorse adeguate per l'educazione terapeutica, perché aspetti organizzativi subottimali limitano alcune decisioni (necessità di follow-up ravvicinati, limiti di rimborsabilità, ecc...).                      | 4/8  |

board, attraverso la creazione di una library. La “library delle soluzioni” ha permesso quindi di raggruppare le soluzioni proposte. Il passo finale del processo è consistito nello sviluppo di algoritmi decisionali/operativi per un approccio proattivo all'intensificazione. Tutta questa attività, assieme ad una raccolta di casi clinici dal mondo reale, ha condotto alla definizione di algoritmi decisionali per indirizzare il clinico nell'identificazione proattiva dei sottogruppi di pazienti con maggiore necessità di intervento e di applicazione di strategie *ad hoc* per l'ottimizzazione terapeutica.

## Risultati

Per ogni barriera, sulla base delle ricodifiche effettuate, sono stati ricalcolati i punteggi globali e identificate le principali aree di azione, con spunti operativi e indicazioni sull'applicabilità della soluzione specifica in base al fenotipo. Per ciascuna delle 6 barriere all'intensificazione terapeutica sulle quali è stata incentrata l'attività di discussione, sono emerse da 4 a 6 soluzioni, con punteggio di rilevanza diverso in base alla barriera e applicabilità variabile

in base al fenotipo considerato. Il quadro completo delle soluzioni emerse è in tabella 3.

In sintesi, ottimizzare/semplificare la terapia farmacologica, utilizzando farmaci sicuri, a basso di rischio di ipoglicemia, con pochi effetti collaterali, con benefici aggiuntivi extraglicemici e magari disponibili in associazioni precostituite che consentano di minimizzare il numero di farmaci totali assunti quotidianamente dal paziente, rappresenta una soluzione proposta in modo trasversale per tutte le barriere, dall'aderenza, alla gestione della fragilità/rischio di ipoglicemia, alle difficoltà di gestione di terapie complesse sia dal punto di vista del medico che del paziente. Questa soluzione è applicabile e auspicabile in tutti i fenotipi considerati e risulta necessaria soprattutto nei pazienti anziani fragili. Quindi una prima importante sfida emersa tra i partecipanti è la revisione della terapia in tutti i soggetti in cui il target non viene raggiunto, soprattutto nei pazienti fragili dal punto di vista clinico e/o psicosociale.

Stabilire un'alleanza terapeutica con il paziente, migliorando l'erogazione degli interventi educativi per aumentare le conoscenze ed il coinvolgimento nel

**Tabella 3 |** Soluzioni per intensificazione della terapia in base alla presenza di...

| Barriera                     | Soluzione   | V o t o totale | Strumenti   | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 |
|------------------------------|---|----------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| SCARSA C O M - P L I A N C E | Migliorare l'ero-gazione degli interventi educativi per aumentare le conoscenze del paziente ed il suo coinvolgimento nel percorso di cura (alleanza terapeutica) | 128            | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Individuare priorità di educazione</li> <li>· Programmare interventi educativi individuali e di gruppo durante la vita del paziente</li> <li>· Formare adeguatamente già dal momento della diagnosi sui rischi delle complicanze</li> <li>· Spiegare gli obiettivi della terapia sulla base dei dati scientifici</li> <li>· Pianificare 2-3 incontri all'anno su SMBG</li> <li>· Omogeneizzare i messaggi educativi forniti dai componenti del team diabetologico</li> <li>· Fornire supporto psicologico ove necessario</li> <li>· Coinvolgere un familiare/caregiver in modo stabile nei percorsi educativi</li> </ul> | !  | !  |    |    | !  | !  |    |    |
|                              | Migliorare gli aspetti organizzativi per aumentare il tempo da dedicare al paziente e garantire continuità assistenziale  | 127            | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Aumentare durata media delle visite alla diagnosi e in fase di cambio terapia</li> <li>· Garantire ovunque sul territorio nazionale il riconoscimento delle sessioni educative come prestazioni del SSN</li> <li>· Migliorare l'organizzazione del team, riconoscendo il valore del ruolo dell' infermiere di diabetologia nei percorsi educativi</li> </ul>   |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                              | Agire sulla motivazione / comunicazione con il paziente   | 113            | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Spiegare i vantaggi della nuova terapia</li> <li>· Sdrammatizzare la situazione</li> <li>· Lavorare su empatia e fiducia</li> <li>· Migliorare la relazione anche con i caregivers</li> <li>· Individuare figure di riferimento stabili</li> <li>· Procedere per step</li> </ul>   | !  | !  | !  | !  | !  | !  | !  | !  |
|                              | Semplificare la gestione della terapia  | 91             | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Utilizzare farmaci sicuri, a basso di rischio di ipoglicemia, con pochi effetti collaterali</li> <li>· Utilizzare associazioni precostituite</li> </ul>  |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                              | Stimolare l'attitudine del medico al cambiamento  | 30             | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Porre maggiore attenzione all'importanza dell'intensificazione</li> <li>· Contrastare la propria rigidità</li> <li>· Ridurre le difficoltà nel creare un rapporto e una sinergia tra medico e paziente</li> </ul>  | !  | !  | !  |    |    |    |    |    |
| RISCHIO IPOGLI-CEMIA         | Ottimizzare la terapia farmacologica  | 164            | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Usare farmaci sicuri ed efficaci</li> <li>· Verificare l'appropriatezza prescrittiva in base alle complicanze in atto</li> <li>· Ridurre l'uso delle sulfaniluree e valorizzare farmaci poco utilizzati (nuovi farmaci e pioglitazione)</li> <li>· Semplificare la terapia</li> </ul>  | !  |    | !  |    | !  |    | !  |    |
|                              | Migliorare l'ero-gazione degli interventi educativi per aumentare le conoscenze del paziente ed il suo coinvolgimento nel percorso di cura (alleanza terapeutica) | 131            | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Migliorare /rinforzare l'educazione terapeutica su:</li> <li>· Riconoscimento e gestione dell'ipoglicemia</li> <li>· Dieta e corretti stili di vita</li> <li>· Utilizzo appropriato e revisione dei dati del SMBG</li> <li>· Vincere la resistenza del paziente a cambiare terapie</li> <li>· Coinvolgere un familiare / caregiver stabile nei percorsi educativi</li> <li>· Lavorare in team per omogeneizzare i messaggi educativi</li> </ul>  | !  | !  | !  |    | !  | !  |    |    |
|                              | Ampliare / rivedere / abolire il piano terapeutico e i criteri di rimborsabilità dei nuovi farmaci  | 89             | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Lasciare maggiore libertà al medico nel personalizzare il limite di HbA1c per la prescrizione dei nuovi farmaci</li> <li>· Adeguare i criteri AIFA alle nuove evidenze scientifiche</li> <li>· Lasciare al medico la possibilità di risparmiare tempo sulla parte burocratica e aumentare il tempo dedicato al paziente</li> <li>· Modificare i criteri di rimborsabilità in base al rischio di fragilità</li> <li>· Estendere la possibilità del rinnovo del piano terapeutico al medico di medicina generale</li> </ul>  |    |    |    |    |    |    |    |    |

|                           |   |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------------------------|---|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|                           | Migliorare la valutazione e la gestione della fragilità                                   | 53  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Migliorare l'attenzione all'insufficienza renale cronica quando si revisiona o prescrive una terapia</li> <li>· Adottare la massima attenzione al paziente anziano, trattandolo solo con farmaci strettamente necessari</li> <li>· Personalizzazione degli obiettivi glicemici e stretto monitoraggio dei profili glicemici</li> </ul>   | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! |
|                           | Stimolare l'attitudine del medico al cambiamento  | 34  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Superare la barriera del medico di modificare una terapia consolidata che aumenta il rischio di ipoglicemia quando l'HbA1c a target</li> </ul>   | ! | ! | ! | ! |   | ! | ! |   |
|                           | Migliorare gli aspetti organizzativi  | 14  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Permettere con maggiore facilità la rivalutazione a breve dei pazienti ad elevato rischio di ipoglicemia</li> </ul>  |   |   |   |   | ! |   |   | ! |
| FRAGILITÀ                 | Ottimizzare la terapia farmacologica  | 162 | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Evitare farmaci che aumentano il rischio di ipoglicemia</li> <li>· Semplificare il più possibile la terapia diabetologica e non (deprescription)</li> <li>· Mantenere l'aderenza delle prescrizioni alle linee guida (evidence-based prescription)</li> <li>· Prescrivere i farmaci più idonei in base alle complicanze</li> <li>· Utilizzare l'insulina solo se strettamente necessaria</li> <li>· Mirare a target personalizzati</li> <li>· Puntare sui benefici extraglicemici dei nuovi farmaci per il diabete</li> </ul>  | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! |
|                           | Coinvolgere in modo stabile un familiare o caregiver nel percorso educativo e terapeutico | 146 | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Coinvolgere il familiare e il caregiver nei percorsi educativi su gestione della terapia e uso corretto del SMBG</li> <li>· Motivare il familiare e il caregiver sull'importanza del raggiungimento degli obiettivi</li> <li>· Potenziare il supporto sociale e familiare / utilizzare i servizi sociali</li> </ul>  |   |   | ! |   |   |   |   |   |
|                           | Ottimizzare l'approccio terapeutico globale   | 125 | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Prestare massima attenzione al paziente anziano</li> <li>· Personalizzare il target glicemico e la terapia farmacologica</li> <li>· Tenere sotto controllo la variabilità glicemica</li> <li>· Migliorare anche i target extraglicemici (altre comorbidità) che peggiorano la fragilità</li> </ul>   | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! |
|                           | Migliorare gli aspetti organizzativi  | 49  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Valutare in modo più sistematico le comorbidità del paziente</li> <li>· Collaborare con altri specialisti per la condivisione dei dati (uso delle cartelle cliniche informatizzate)</li> <li>· Gestire in modo integrato le patologie croniche concomitanti</li> <li>· Maggiore formazione professionale</li> </ul>  | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! |
| POLITE-R A P I A (MEDICO) | Ottimizzare la terapia farmacologica  | 285 | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Puntare sulla sicurezza dei farmaci in termini di ipoglicemie e rischio cardiovascolare                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Semplificare la terapia:</li> <li>- Riducendo il più possibile il numero di farmaci prescritti («riconciliazione terapeutica»)</li> <li>- Utilizzando associazioni precostituite</li> <li>- Utilizzando le formulazioni long-acting</li> <li>- Limitare uso di farmaci per via iniettiva</li> <li>- Migliorare l'aderenza al trattamento e al SMBG</li> <li>- Personalizzare gli obiettivi glicemici</li> </ul> </li> </ul> | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! |
|                           | Migliorare le conoscenze dei medici sulle interazioni tra farmaci                         | 80  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Ricevere maggiore formazione sulle interazioni tra farmaci (necessità di maggiori evidenze scientifiche)</li> <li>· Utilizzare applicazioni per conoscere real-time le interazioni farmacologiche</li> </ul>   | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! |

|                              |   |     |  |   |   |   |   |   |   |   |   |
|------------------------------|---|-----|--|---|---|---|---|---|---|---|---|
|                              | Migliorare l'ero-gazione degli in-terventi educativi per aumentare le conoscenze del paziente ed il suo coinvolgimento nel percorso di cura (alleanza te-rapeutica) | 78  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Far comprendere correttamente i benefici e i rischi della terapia</li> <li>· Educare il paziente ed il caregiver in modo co-stante anche su dieta e SMBG</li> <li>· Lavorare in team</li> <li>· Personalizzare gli obiettivi</li> </ul>   | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! |
|                              | Ampliare / rive-dere / abolire il piano terapeutico e i criteri di rimborsabilità dei nuovi farmaci   | 31  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Lasciare maggiore libertà al medico nel perso-nalizzare il limite di HbA1c per la prescrizione dei nuovi farmaci</li> <li>· Adeguare i criteri AIFA alle nuove evidenze scientifiche</li> </ul>   | ! |   | ! |   | ! |   | ! |   |
| POLITE-R A P I A (PAZIEN-TE) | Semplificare la gestione della terapia  | 287 | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Utilizzare solo i farmaci strettamente necessa-ri, specie negli anziani (deprescription)</li> <li>· Prescrivere schemi terapeutici che meglio possibile si adattano alle abitudini e ai ritmi quotidiani</li> <li>· Utilizzo ove possibile di associazioni precosti-tuite, farmaci long-acting, con schemi di som-ministrazione flessibili</li> <li>· Limitare l'uso del SMBG in modo da avere informazioni sui trend glicemici ma senza im-patto negativo sulla qualità di vita</li> </ul>   | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! |
|                              | Agire sulla moti-vazione / comu-nicazione con il paziente   | 85  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Aumentare la motivazione sia nel paziente che nel familiare / caregiver</li> <li>· Spiegare perché è importante migliorare il compenso glicemico</li> <li>· Spiegare i benefici e i rischi della terapia</li> <li>· Sdrammatizzare il compito a casa</li> </ul>   | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! |
|                              | Migliorare gli aspetti educa-tivi   | 80  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Addestrare correttamente il paziente alla ge-sterione della terapia</li> <li>· Verificare ad ogni visita il grado di appren-di-mento</li> <li>· Aiutare il paziente ad adattare la terapia all'at-tività quotidiana / lavorativa</li> <li>· Dare informazioni al familiare / caregiver su come supportare il paziente nella gestione quotidiana della terapia</li> <li>· Utilizzare supporti tecnologici (sistemi di re-minder o timer)</li> </ul>  | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! |
|                              | Migliorare gli aspetti organiz-zativi   | 31  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Permettere con maggiore facilità la rivaluta-zione a breve dei pazienti</li> <li>· Utilizzare strumenti tecnologici per aumenta-re efficienza gestionale</li> </ul>   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|                              | Stimolare l'attu-dine del medico al cambiamento   | 11  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Aumentare la «plasticità» del medico verso il cambiamento</li> </ul>  |   |   |   |   |   |   |   |   |
| INERZIA CLINICA              | Migliorare gli aspetti organiz-zativi   | 192 | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Aumentare il tempo e la qualità della visita, ridurre il carico del numero delle visite</li> <li>· Potenziare il personale, rendere disponibile un team diabetologico in tutti i centri che va-lorizzi il ruolo dell'infermiere di diabetologia</li> <li>· Consentire percorsi assistenziali con visite se-quenziali in base alle necessità dei pazienti</li> <li>· Utilizzare la cartella clinica elettronica per consentire la revisione periodica della propria pratica (audit clinico per misurare la propria inerzia e migliorare)</li> <li>· Utilizzare sistemi di telemedicina riconosciuti per migliorare il follow-up del paziente e garantirne la continuità assistenziale</li> <li>· Snellire la burocrazia (abolire i piani terapeutici) per aumentare il tempo per la clinica</li> </ul> |   |   |   |   |   |   |   |   |



|  |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stimolare l'attitudine del medico al cambiamento   | 138 | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Aumentare la cultura del medico attraverso corsi di formazione</li> <li>· Rinforzare la motivazione del medico sull'importanza di contrastare l'inerzia</li> <li>· Non temporeggiare di fronte ad un paziente che necessita di revisione della terapia, ma porsi subito obiettivi realistici raggiungibili in tempi accettabili</li> <li>· Valutare il paziente in modo globale, non solo dal punto di vista della glicemia</li> <li>· Organizzare al meglio il lavoro in team, senza farsi demotivare dai problemi organizzativi</li> </ul> | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! |
| Agire sulla motivazione / comunicazione con il paziente  | 68  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Mettere il paziente al centro della professione</li> <li>· Comunicare con empatia</li> <li>· Creare un rapporto di fiducia con il paziente</li> <li>· Personalizzare la terapia</li> </ul>   | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! |
| Semplificare la gestione della terapia   | 52  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Utilizzare farmaci sicuri e con benefici extraglicemici per:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ridurre la paura dell'ipoglicemia</li> <li>- Ridurre il rischio cardiovascolare con ricadute prospettiche positive sul paziente e sul SSN</li> </ul> </li> </ul>   | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! | ! |
| Ampliare / rivedere / abolire il piano terapeutico e i criteri di rimborsabilità dei nuovi farmaci | 43  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Lasciare maggiore libertà al medico per prescrizioni evidence-based</li> <li>· Aiutare il medico a risparmiare tempo durante la visita, con meno burocrazia e più attenzione alla clinica e all'educazione terapeutica</li> </ul>  |   |   |   |   |   |   |   |   |

Il “!” indica un fenotipo in cui la soluzione è altamente applicabile e quindi particolarmente prioritaria (voto medio >=8).  
 Abbreviazioni: SMBG (Self-monitoring of blood glucose): automonitoraggio glicemico domiciliare

percorso di cura, è riconosciuto come un passo fondamentale per migliorare l'aderenza al trattamento e la gestione del rischio di ipoglicemia. Chiaramente gli interventi educativi sono risultati più applicabili nei soggetti di età più giovane, ma il coinvolgimento di un caregiver è considerato un punto chiave per la gestione dell'inerzia clinica nel paziente anziano e dovrebbe diventare, secondo i partecipanti, un approccio sistematico.

Quando le risorse e gli strumenti per l'educazione terapeutica strutturata fossero inadeguati, è importante in ogni caso agire sulla motivazione/comunicazione con il paziente, spiegando in termini adeguati perché è importante migliorare il compenso glicemico, illustrando i benefici e i rischi della terapia e, interessante spunto di riflessione, imparando a “sdrammatizzare il compito a casa”, riducendo così il carico emotivo della malattia cronica. Scarsa compliance, difficoltà di gestione della politerapia da parte del paziente e inerzia clinica sono barriere che possono essere almeno parzialmente superate puntando su nuove modalità di comunicazione efficace con il paziente, sulle quali però molti operatori dichiarano di necessitare di maggiore formazione. Migliorare gli aspetti organizzativi è un punto chiave

per il superamento dell'inerzia clinica e lo è in modo trasversale in tutti i fenotipi considerati. Aumentare il tempo e la qualità delle visite, rendere disponibile un team diabetologico in tutti i centri in cui venga valorizzato il ruolo dell'infermiere di diabetologia, utilizzare tecnologie che agevolino il lavoro (cartelle cliniche elettroniche, sistemi di telemedicina, app sulle interazioni tra i farmaci) e snellire la burocrazia per aumentare il tempo da dedicare alla clinica sono considerate criticità paradigmatiche alla base dell'inerzia oggi registrata. La necessità di “ampliare / rivedere / abolire il piano terapeutico” è percepita come una soluzione prioritaria, per lasciare ai clinici la possibilità di prescrivere i nuovi farmaci in un'ottica di evidence-based medicine più che di rimborsabilità.

Infine, stimolare l'attitudine del medico al cambiamento, aumentandone la formazione e la motivazione sull'importanza di contrastare l'inerzia, la capacità di comunicare e di organizzare il lavoro in team, l'attitudine ad una valutazione globale, e non solo metabolica, della complessità/fragilità del paziente è un altro aspetto rilevante delle soluzioni proposte. In aggiunta, la raccolta di casi clinici ha permesso di caratterizzare i pazienti dei diversi fenotipi anche in termini

ni di altre caratteristiche socio-demografiche e cliniche oltre ad età, HbA1c e funzionalità renale, di valutarne l'aderenza al trattamento e alla self-care e di caratterizzare le barriere effettivamente riscontrabili all'intensificazione terapeutica nella normale pratica clinica. Molto importante: non sono emerse da questa raccolta di informazioni su casi reali barriere aggiuntive rispetto a quelle emerse nella prima fase dai tavoli di discussione, validando il lavoro svolto nel ciclo di incontri.

## Conclusioni

Il progetto SELFIE 2.0 ha permesso di formalizzare in un'analisi quali/quantitativa le barriere e le possibili soluzioni percepite dai diabetologi sul tema dell'inerzia terapeutica nel diabete di tipo 2, alla luce della disponibilità di nuove opzioni terapeutiche efficaci e sicure.

Da questa analisi sono emersi spunti culturali e proposte di soluzione. Implementare queste soluzioni, monitorare la loro adozione e misurare i risultati ottenuti sul breve e sul medio-lungo periodo, puntando simultaneamente sulla formazione dei pazienti e degli operatori sanitari, è una sfida per l'intera comunità diabetologica, per migliorare le prestazioni erogate e gli esiti dell'assistenza.

## Bibliografia

1. Report ARNO Diabete (<http://arno.cineca.it/>).
2. Annali AMD 2018 (<http://aemmedi.it/annali-amd/>).
3. Diabetes Obes Metab. 2018;20:427-437.
4. JAMD | [www.jamd.it](http://www.jamd.it) | ISSN 2532-4799 (online) | ISSN 2036-363X (print) vol. 21-2.

RESEARCH ARTICLE

## Real world evidence nella gestione del paziente con T2DM. I risultati di un'esperienza di formazione

Real world evidence on the management of patient with type 2 diabetes. Results from a blended CME experience

**N. Simioni<sup>1</sup>, M.C. Ponziani<sup>2</sup>, G. Favacchio<sup>3</sup>, S. Giannini<sup>4</sup>, E. Turrisi<sup>5</sup>, A. Chiavetta<sup>6</sup>, A. Botta<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> UO Medicina Generale, Azienda ULSS 15 "Alta Padovana", Cittadella (PD). <sup>2</sup> Struttura Semplice Dipartimentale di Diabetologia, ASL Novara. <sup>3</sup> UO Endocrinologia e Diabetologia, Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI). <sup>4</sup> UO Diabetologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze. <sup>5</sup> ASL Taranto. <sup>6</sup> UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliera Cannizzaro, Catania. <sup>7</sup> UOD Diabetologia e Nutrizione Clinica, AORN San Giuseppe Moscati, Avellino.

Corresponding author: [amodiobotta@libero.it](mailto:amodiobotta@libero.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** N. Simioni, M.C. Ponziani, G. Favacchio, S. Giannini, E. Turrisi, A. Chiavetta, A. Botta (2020). Real world evidence nella gestione del paziente con T2DM. I risultati di un'esperienza di formazione. JAMD Vol. 23/1

**DOI** 10.36171/jamd20.23.1.04

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** January, 2020

**Accepted** February, 2020

**Published** April, 2020

**Copyright** © 2020 Simioni et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

### Abstract

**OBJECTIVES** In Italy, approximately over 35% of people diagnosed with T2DM are aged between 65-75, while 26% of the patients is between 75 and 85 years old. Elderly diabetes management represents a challenge for doctors, because of the co-existence of multiple comorbidities and a frailty state which increase the risks and consequences of hypoglycaemia. Many drugs with different cardio-renal mechanism of action and safety profile are available to treat diabetes which requires continuously complex decision making. The educational project "Real world evidence nella gestione del paziente con T2DM" has been designed to understand the management approach for patients with T2DM and to allow the evaluation of different therapeutic strategies.

**METHODS** The educational project was divided in three modules: the first and the last through webinar; the second held in daily practice – the participants have to register structured observation. The project has been joined by 55 discussants and 7 tutors. The 2,201 observations collected allowed the understanding of epidemiological aspects, which included information relating to monitoring of blood chemistry parameters and of therapeutic approaches.

**RESULTS** The therapeutic approach has been confirmed in 28% of the observations; 72% of the observations have shown treatment change because of metabolic syndrome or because of a number of hypoglycaemia episodes.

**CONCLUSIONS** The educational project proved to be an effective instrument to improve the management of patients diagnosed with T2DM in real life.

**KEY WORDS** type II diabetes mellitus; DPP4 inhibitor; elderly patient; metabolic compensation; renal impairment.

## Riassunto

**OBIETTIVI** In Italia, circa 5 milioni di persone sono affette da diabete, pari ad 1 caso ogni 12 residenti. Circa il 35% dei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 (T2DM) ha un'età compresa tra i 65 e i 75, mentre oltre il 26% dei pazienti ha un'età compresa tra 75 e 85 anni. La gestione della malattia diabetica nel paziente geriatrico rappresenta una sfida per il medico, a causa della coesistenza di molteplici comorbidità e una condizione di "fragilità" che aumenta il rischio e le conseguenze dell'ipoglicemia. I farmaci disponibili per la cura del diabete sono numerosi con meccanismi d'azione e profili di sicurezza cardio-renale differenti che rendono necessario compiere continuamente scelte terapeutiche articolate. Il progetto formativo "Real world evidence nella gestione del paziente con T2DM" è stato ideato allo scopo di inquadrare l'approccio gestionale al paziente con T2DM e permettere di acquisire la capacità di valutare differenti strategie terapeutiche.

**METODO** Il progetto in modalità ECM BLENDED prevedeva tre differenti fasi, svolte in successione: Formazione a Distanza (FAD), Formazione sul Campo e, ancora, FAD. Nella FAD iniziale i Tutor fornivano gli elementi didattici previsti dal programma ed illustravano il percorso formativo: osservare, nel proprio vissuto quotidiano, in modo strutturato – mediante domande – 40 pazienti. Complessivamente hanno aderito al progetto 55 Discussant, coordinati da 7 Tutor; 2.201 le osservazioni totali raccolte che hanno permesso di comprendere aspetti epidemiologici, informazioni relative al monitoraggio dei parametri ematochimici e l'approccio terapeutico. Nel corso della FAD conclusiva i risultati dell'analisi venivano presentati e discussi con i partecipanti.

**RISULTATI** La strategia terapeutica è stata confermata nel 28% delle osservazioni mentre è stata variata nel restante 72% a causa del riscontro di mancato compenso metabolico o della presenza di episodi di ipoglicemia.

**CONCLUSIONI** Il progetto formativo si è rivelato uno strumento efficace per migliorare l'approccio gestionale dei pazienti con T2DM in *real life*.

**PAROLE CHIAVE** diabete mellito tipo 2; iDPP4; paziente anziano; compenso metabolico; compromissione funzionalità renale.

## Introduzione

Il diabete si conferma una malattia cronica con impatto elevato per il sistema sanitario ed è destinato a crescere negli anni futuri. Circa 5 milioni di persone in Italia sono affette da diabete, pari ad 1 caso ogni 12 residenti. Il numero degli individui affetti salirà probabilmente a 7 milioni fra 15-20 anni. I dati epidemiologici italiani suggeriscono circa 250.000 nuove diagnosi di diabete mellito di tipo 2 (T2DM) ogni anno<sup>(1)</sup>. In Italia, circa il 35% dei soggetti T2DM ha un'età compresa tra i 65 e i 75, mentre oltre il 26% dei pazienti ha un'età compresa tra 75 e 85 anni. Inoltre, è in crescita il numero dei pazienti diabetici over 85<sup>(2)</sup>. Tali dati epidemiologici appaiono particolarmente rilevanti considerando che il diabete accelera tutti i meccanismi di invecchiamento, aumentando i tassi di morbilità e mortalità della popolazione geriatrica, contribuendo in modo significativo al peggioramento delle condizioni legate all'età come il declino funzionale e cognitivo<sup>(3)</sup>. Inoltre, nei pazienti geriatrici diabetici aumenta il rischio di ipoglicemia, condizione correlata allo sviluppo di malattie cardiovascolari e alla mortalità. Il diabete rimane tuttora una importante causa di cecità in età lavorativa e di ingresso in dialisi.

La presenza di gravi complicanze si traduce in un'aspettativa di vita ridotta delle persone con diabete, qualunque sia l'età di esordio della malattia. È chiaro come per la gestione della malattia diabetica sia necessario agire su più fronti: qualità organizzativa, efficienza dell'assistenza diabetologica anche a livello territoriale, interventi di educazione del paziente all'autogestione del T2DM, trasferibilità delle Linee Guida nella pratica clinica e condivisione dell'approccio terapeutico<sup>(4)</sup>.

La crescente disponibilità di farmaci ipoglicemizzanti, insieme alla pubblicazione di numerosi studi randomizzati e *real life*, rende la gestione del paziente con T2DM sempre più personalizzabile in funzione del quadro clinico del singolo paziente. Tuttavia, il clinico si trova nella condizione di dover compiere continuamente scelte terapeutiche articolate correlate alle condizioni di comorbidità del paziente.

In questo contesto, è stato definito e attivato il progetto formativo "Real world evidence nella gestione del paziente con T2DM" che ha previsto l'osservazione strutturata delle modalità di gestione del paziente, con la finalità di individuare strategie operative di personalizzazione della terapia ipoglicemizzante orale.

## Metodi

Il progetto formativo, inserito nell'ambito dell'educazione continua in medicina (ECM), è stato strutturato in modalità *blended* con tre diversi momenti:

- una prima Formazione a Distanza (FAD) in cui è stato introdotto il percorso formativo, condiviso il razionale scientifico alla base e presentato il Quaderno di attività;
- una Formazione sul Campo (FSC) che prevedeva la compilazione, da parte dei discenti, di Quaderni di Attività (QA) relativi alla gestione del paziente T2DM;
- una seconda Formazione a Distanza (FAD) per presentare i risultati raccolti e condividere le conclusioni sul percorso formativo.

Due gli obiettivi principali del progetto: da un lato condividere l'inquadramento attuale della malattia, le caratteristiche di efficacia e sicurezza dei farmaci ipoglicemizzanti ad oggi a disposizione, gli obiettivi terapeutici, le modalità di gestione del paziente T2DM e il gap presente tra la pratica clinica quotidiana e le Linee Guida; dall'altro favorire la relazione tra specialisti offrendo ai discenti il supporto di sette tutor durante tutta la fase di FSC e per la compilazione di Quaderni di Attività (QA) relativi alla registrazione dell'approccio terapeutico al paziente con T2DM.

I 55 discenti coinvolti erano Medici Chirurghi con diverse specializzazioni: Endocrinologia, Malattie metaboliche e diabetologia, Medicina interna, Geriatria. Tutti erano operanti in Centri di Diabetologia.

I sette tutor, che hanno accompagnato i discenti in questo percorso formativo, hanno contribuito all'analisi e all'interpretazione dei risultati ottenuti.

Ad ogni medico specialista è stato consegnato un Quaderno di attività per la raccolta di 40 osservazioni, ciascuna delle quali effettuata mediante la compilazione di un questionario composto da 19 domande. Attraverso il quaderno è stato possibile raccogliere diverse informazioni: dati demografici e anamnestici (tra cui presenza comorbidità, presenza di familiarità per eventi cardiovascolari, compromissione della funzionalità renale), stile di vita, valori biochimici e di laboratorio (emoglobina glicosilata HbA1c, profilo lipidico, creatinina, microalbuminuria), terapia ipoglicemizzante in atto e sua valutazione, possibili accertamenti per sospetto di complicanze del diabete, educazione del paziente e monitoraggio dell'aderenza terapeutica.

Sono stati compilati 58 Quaderni di attività per un totale di 2.201 osservazioni, con una media di 38 osservazioni per Quaderno.

I Quaderni di attività sono poi stati raccolti ed è stato effettuato un data entry delle informazioni compilate al fine di poter effettuare l'analisi statistica. Nel dettaglio, per ogni parametro considerato le percentuali sono calcolate in funzione delle risposte utili, di volta in volta indicate.

## Risultati

Il 99% delle Osservazioni raccolte è relativo a pazienti con diagnosi di T2DM.

Le caratteristiche demografiche della popolazione esaminata sono riportate in tabella 1.

La distribuzione risulta omogenea per quanto riguarda il genere. Il BMI medio indica una popolazione in sovrappeso, che raggiunge il *range* di obesità per le femmine. Il dato è risultato sovrapponibile anche nella scomposizione per area geografica.

Il 60% della popolazione ha un'età superiore ai 65 anni, con il 5% dei soggetti over 85 anni.

Relativamente all'abitudine al fumo, il dato è presente per 2.049 pazienti: il 25% del campione risulta essere composto da soggetti fumatori. Di questi, il 45% fuma oltre 10 sigarette al giorno (220 soggetti su 483 osservazioni raccolte).

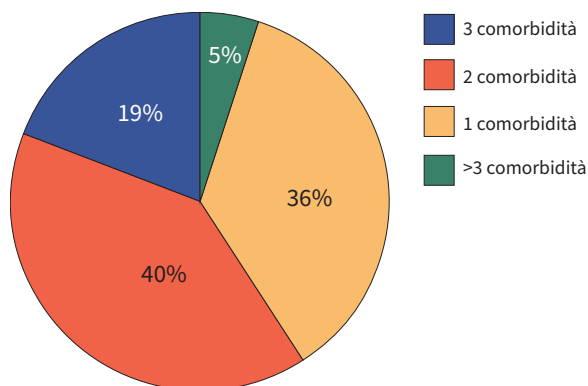
Le informazioni relative alla presenza di comorbidità sono disponibili per 1.934 pazienti, la maggior parte dei quali presenta almeno 2 comorbidità (Figura 1). Se si analizza la frequenza delle principali comorbidità, si osserva che l'ipertensione è presente nella maggior parte dei pazienti (81%), il profilo lipidico risulta alterato in oltre il 50% dei soggetti e la malattia cardiovascolare è riscontrata nel 25% dei casi. I dettagli sono riportati in figura 2.

## Parametri ematochimici

L'osservazione prevedeva la registrazione di parametri ematochimici e parametri vitali utilizzati come indicatori di esito intermedi. Come arco temporale sono stati considerati i 12 mesi antecedenti la compilazione del Quaderno; è stato registrato il nume-

**Tabella 1** | Caratteristiche demografiche del campione.

|                          | Totale       | M           | F           |
|--------------------------|--------------|-------------|-------------|
| <b>Sesso, n (%)</b>      |              | 1.131 (53%) | 1.008 (47%) |
| <b>Peso medio, Kg</b>    | 77,0 ±15,8   | 82,1 ±15,2  | 71,3 ±14,3  |
| <b>Altezza media, cm</b> | 164,4 ±11,20 | 170,1 ±10,4 | 158,1 ± 8,4 |
| <b>BMI medio</b>         | 28,8 ±5,2    | 28,1 ±4,4   | 28,4 ±5,9   |

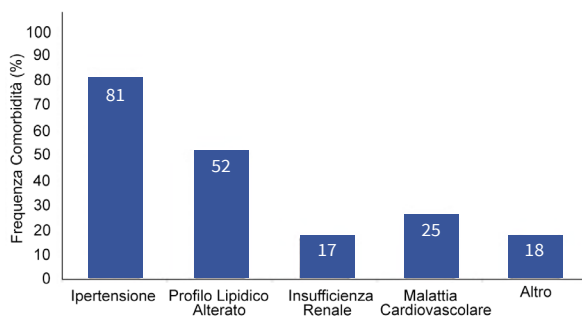


**Figura 1 |** Caratteristiche demografiche del campione. Distribuzione di comorbidità nella popolazione (n= 1.934).

ro di misurazioni effettuate e il valore dell'ultima disponibile. In tabella 2 è riportata la percentuale dei pazienti relativamente al numero di misurazioni effettuate nell'ultimo anno per i tre parametri ematochimici.

Il valore medio (%) dell'ultima misurazione di HbA1c è disponibile per 2.164 pazienti ed è risultato pari a  $7,5 \pm 1,2$  (deviazione standard, DS). La composizione percentuale della popolazione sulla base del valore dell'ultima misurazione di HbA1c è riportata in figura 3.

Per quanto riguarda la misurazione della creatinina, il dato è disponibile per 2.099 pazienti: nel 15% dei



**Figura 2 |** Frequenza (valore %) di ciascuna comorbidità all'interno delle osservazioni raccolte.

**Tabella 2 |** Misurazioni effettuate nell'ultimo anno per indicatore di esito intermedio.

|   | 1 misurazione | 2 misurazioni | 3 misurazioni | 4 misurazioni |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Emoglobina glicosilata HbA1c (n=2.165)</b> | 28 %          | 60 %          | 11 %          | 1 %           |
| <b>Creatinina (n=2.099)</b>                   | 37 %          | 51 %          | 11 %          | 1 %           |
| <b>Profilo lipidico (n=2.053)</b>             | 50 %          | 42 %          | 7 %           | 1 %           |

casi sono stati riportati valori di creatinina  $\geq 1,21$  mg/dL. Questa percentuale saliva al 69% se si considerava la sottopopolazione che in anamnesi riportava la comorbidità di insufficienza renale e per la quale era disponibile il valore di creatinina (n=307).

La presenza di microalbuminuria è stata riscontrata nel 27% dei pazienti (n=2.062).

I livelli medi dei parametri del profilo lipidico (mg/dL) ottenuti dalle Osservazioni sono stati confrontati con i valori di riferimento disponibili negli Annali 2018 della Associazione Medici Diabetologi (AMD) e si sono dimostrati totalmente in accordo. Il dettaglio è riportato in tabella 3.

Come si evince dalla figura 4, circa il 57% della popolazione presenta valori di C-LDL inferiori a 100 mg/dL, mentre soltanto il 20% raggiunge valori di C-LDL inferiori a 70 mg/dL. In aggiunta, se si considera, come definito dalle Linee Guida ESC/EASD 2019, il valore di 55mg/dL come livello target di C-LDL per i pazienti con T2DM (ad alto rischio cardiovascolare), soltanto il 6,5% della popolazione risulta a target.

La correlazione delle classi di C-LDL e della presenza di Malattia Cardiovascolare (MCV) indica la ricerca di valori target di C-LDL inferiori in presenza di MCV.

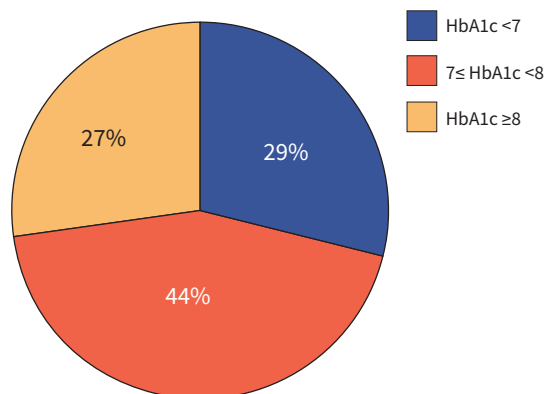
I livelli medi della pressione arteriosa sono stati rilevati in 2.177 pazienti con un valore medio di  $134,2 + 16,4$  (DS) per la pressione arteriosa sistolica e di  $78,3 + 9,2$  (DS) per la pressione arteriosa sistolica.

La percentuale dei pazienti con sintomi di ipertensione arteriosa è riportata in figura 5.

La familiarità per rischio cardiovascolare (RCV) è stata rilevata nel 41% della popolazione osservata (n= 2.073). Nei 722 soggetti per i quali viene indicato il RCV secondo ISS, il 45% presenta un rischio a 10 anni  $\geq 20\%$  di incorrere in un CV fatale o non fatale.

#### ALTRE OSSERVAZIONI SULLA POPOLAZIONE

Per quanto riguarda lo stile di vita, l'attività fisica viene svolta settimanalmente solo nel 33% dei pazienti (n= 2.169). Gli uomini sembrano svolgere l'attività fisica più costantemente delle donne: 37% contro il 27% rispettivamente. Su un totale di 693 soggetti, nel 52% dei casi, l'attività fisica viene svolta due volte alla settimana; tre volte alla settimana per il 25% dei pazienti.



**Figura 3 |** Composizione percentuale della popolazione sulla base del valore dell'ultima misurazione di HbA1c.

È stata valutata anche la presenza di una terapia nutrizionale che viene riferito essere seguita saltuariamente nel 65% dei pazienti e in modo puntuale nel 35% dei soggetti (n= 2.165). Non vi sono differenze di genere, né per area geografica.

**Tabella 3 |** Livelli medi dei parametri del profilo lipidico (mg/dL) raccolti e confronto con valori di riferimento Annali AMD 2018 riportati in Ref.2.

|                                     | Media ± DS   | Valori di riferimento Annali AMD 2018 |
|-------------------------------------|--------------|---------------------------------------|
| <b>Colesterolo Totale (n=2.041)</b> | 174 ± 37,9   | 172,0 ± 39,1                          |
| <b>Colesterolo LDL (n=1.853)</b>    | 98,7 ± 34,6  | 95,8 ± 33                             |
| <b>Colesterolo HDL (n=2.020)</b>    | 48,2 ± 12,3  | 49 ± 13,4                             |
| <b>Trigliceridi (n=1.995)</b>       | 145,8 ± 70,4 | 141,1 ± 90,1                          |

### TERAPIA IPOGLICEMIZZANTE IN CORSO AL MOMENTO DELL'OSSERVAZIONE

La presenza di trattamento con terapia ipoglicemizzante è stata registrata nel 96% dei pazienti (n= 2.136). Nella maggior parte dei casi, il trattamento prevedeva la somministrazione di uno o due farmaci (Figura 6).

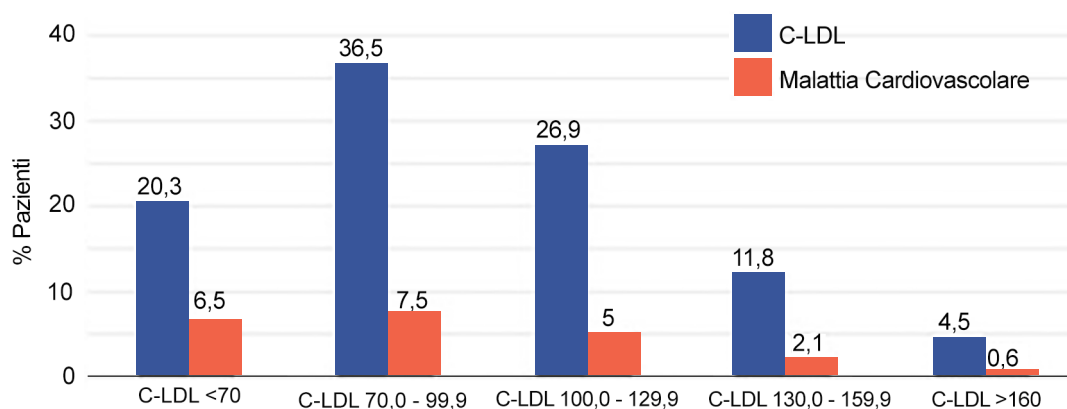
Per quanto riguarda il trattamento, l'85% dei pazienti assumeva farmaci antidiabetici orali, l'11% era in trattamento con insulina (di cui il 7% Basal Oral Therapy), mentre solo il 3% era in trattamento con una combinazione di antidiabetici orali e insulina.

Metformina, sulfoniluree e inibitori dell'enzima dipeptidilpeptidasi-4 (iDPP4) erano i farmaci maggiormente utilizzati nella popolazione esaminata (Figura 7).

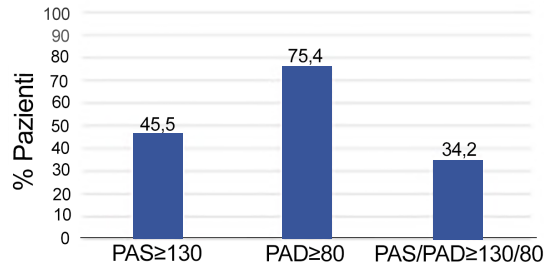
L'outcome della terapia ipoglicemizzante ha mostrato come in 1.342 pazienti su 2.090 (65%) il compenso metabolico non fosse considerato accettabile e fosse quindi ipotizzabile modificare la strategia terapeutica in atto (Figura 8). In aggiunta circa il 10% dei pazienti (n = 210) in trattamento ipoglicemizzante riferiva episodi di ipoglicemia.

Lo screening delle complicanze è stato effettuato almeno una volta nell'ultimo anno nell'89% della popolazione. Quando effettuata, la valutazione interessava più di una complicanza. L'esame strumentale che nella totalità dei casi è stato effettuato era l'elettrocardiogramma, seguito da ecocardiogramma e ecocardiodoppler. L'esame del fondo dell'occhio è stato effettuato nel 74% della popolazione, mentre quello del piede nel 35%. Soltanto il 5% della popolazione è stato sottoposto a visita neurologica.

Sulla base dell'outcome registrato e dei risultati degli esami strumentali effettuati, nel 72% dei pazienti in trattamento, la terapia ipoglicemizzante è stata modificata.



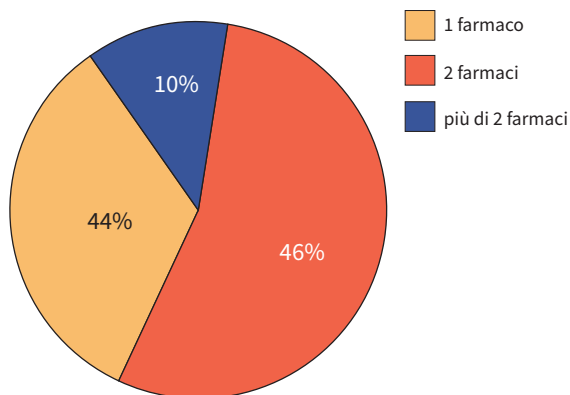
**Figura 4 |** Andamento per le 5 classi di C-LDL e per presenza di comorbidity cardiovascolare (valori %). (n=1.854).



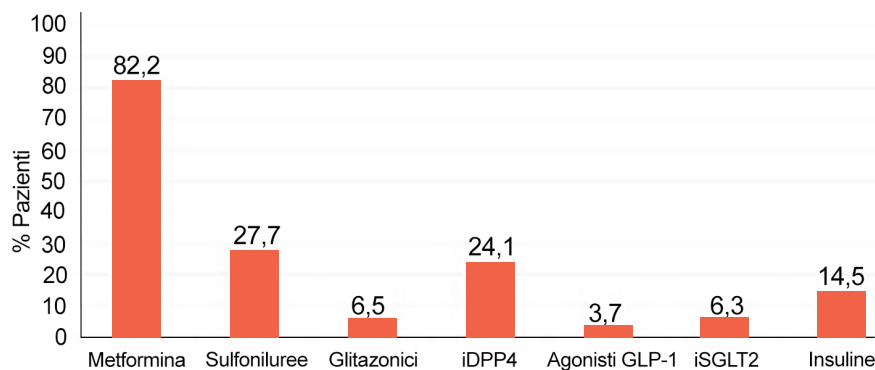
**Figura 5 |** Percentuale di pazienti con sintomi di ipertensione arteriosa (n=2.176).

In particolare, come indicato in figura 9, vi è stato un aumento della prescrizione degli iDPP4, mentre è stata registrata una riduzione nella prescrizione di metformina e sulfoniluree.

Nei pazienti che hanno riferito episodi di ipoglicemia (n=210), l'83% era in trattamento con sulfoniluree. Di questi, nel 72% dei casi la modifica alla terapia ha comportato una scelta prescrittiva orientata verso gli iDPP4. Medesimo spostamento nella scelta



**Figura 6 |** Composizione percentuale della popolazione sulla base del numero di farmaci ipoglicemizzanti somministrati (n=2.024).



**Figura 7 |** Distribuzione percentuale della popolazione per classe di farmaco somministrato (n=2.024).

del nuovo trattamento anche nei pazienti con età superiore ai 65 anni: nel 56% dei casi (760 pazienti su 1.340) sono stati prescritti gli iDPP4.

## Discussione

Per quanto riguarda i dati demografici, la popolazione osservata è in linea con l'epidemiologia attualmente nota per il diabete mellito di tipo 2,<sup>(2)</sup> in particolare relativamente alla prevalenza della popolazione over 65 anni.

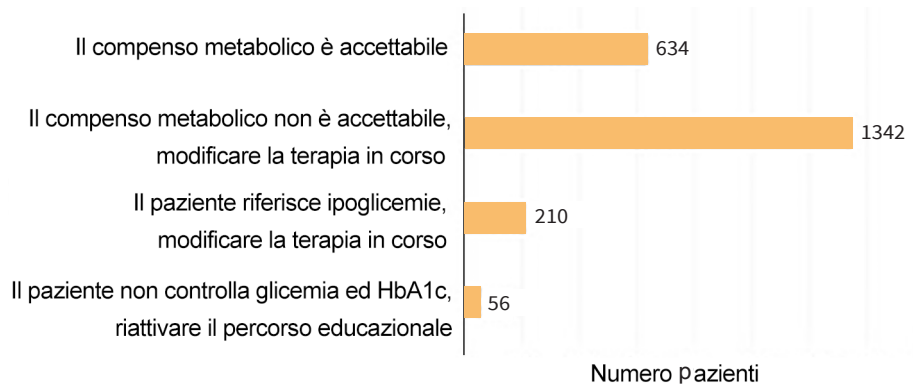
Nella popolazione osservata, è da sottolineare come il valore medio di Body Mass Index (BMI) indichi la presenza di una condizione di sovrappeso o obesità in particolare nella donna. Questo corrisponde alle caratteristiche generali dei pazienti con T2DM e mette in evidenza la presenza di un ulteriore fattore di rischio per eventi cardiovascolari.

È noto come l'educazione del paziente al corretto stile di vita (comprendente dieta, attività fisica, gestione del tabagismo) dovrebbe essere considerata come parte integrante del percorso di cura del paziente diabetico. Nei pazienti diabetici esaminati, l'attività fisica (30 minuti circa) viene svolta settimanalmente solo nel 33% dei casi, sottolineando come la sedentarietà rappresenti una criticità e un importante fattore di rischio per lo sviluppo di diabete.<sup>(4)</sup>

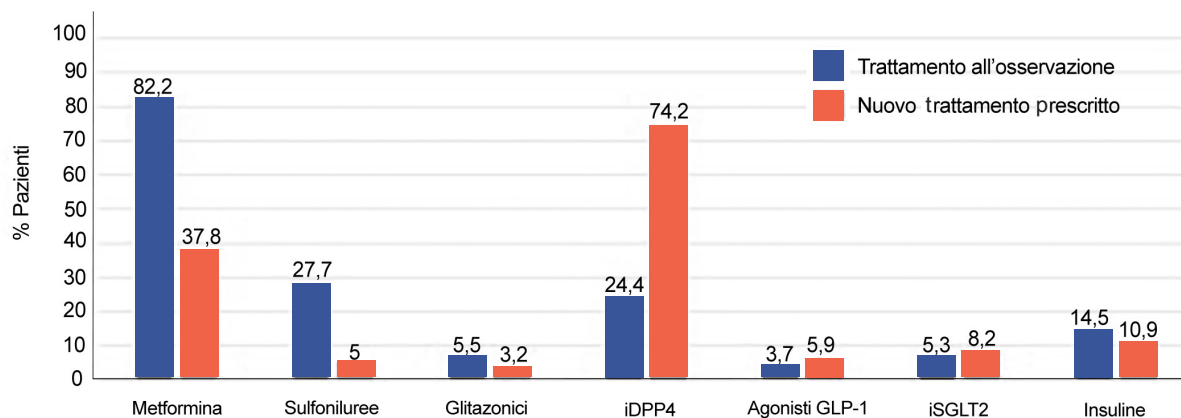
Per quanto riguarda la presenza di comorbidità, nell'81% dei pazienti è stata osservata la presenza di ipertensione arteriosa. Questo dato epidemiologico impone al clinico una attenta sorveglianza in termini di diagnosi e di scelte terapeutiche non solo avviando tempestivamente la terapia ipotensiva ma anche scegliendo farmaci ipoglicemizzanti perlomeno neutri sul peso.<sup>(2)</sup>

Nella definizione della strategia terapeutica del paziente diabetico con compromissione della funzionalità





**Figura 8 |** Outcome della terapia ipoglicemizzante (n= 2.090).



**Figura 9 |** Trattamento all'osservazione vs nuovo trattamento prescritto. Distribuzione della popolazione per classe di farmaco somministrato (n= 1.543).

renale, gli iDPP4 giocano un ruolo chiave per la loro efficacia in pazienti con insufficienza renale da moderata a severa<sup>(5,6)</sup> e per un possibile effetto nefroprotettivo.<sup>(7)</sup> Per quanto riguarda i parametri ematochimici nella popolazione esaminata, la maggior parte dei pazienti ha effettuato uno o due controlli della HbA1c nei 12 mesi antecedenti l'osservazione. Secondo gli Standard italiani per la cura del diabete mellito, la misurazione della HbA1c deve essere effettuata non meno di 2 volte all'anno in ciascun paziente con diabete. Possiamo quindi affermare che i partecipanti allo studio si attenevano in una percentuale rilevante alle indicazioni delle Linee Guida.

Il valore medio dell'ultima misurazione di HbA1c nei pazienti esaminati è pari a 7,5% ( $\pm 1,2$  DS). Secondo gli Standard italiani per la cura del diabete mellito, l'obiettivo di HbA1c dovrebbe essere collocato sotto 48

mmol/mol (6,5%) se ottenibile senza ipoglicemie. Tale valore soglia consente di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze micro e macro-vascolari<sup>(4)</sup>. Le Linee guida ADA prevedono target glicemici meno stringenti nel paziente anziano "sano" con valori di HbA1c <7,5%; nel paziente anziano complesso il target è <8%.

Il valore medio di HbA1c riscontrato in presenza di una elevata prescrizione di sulfoniluree potrebbe anche indicare la ricerca di un obiettivo meno stringente per prevenire le ipoglicemie.

La valutazione del profilo lipidico deve essere effettuata periodicamente, in particolare è fondamentale il monitoraggio dei valori di C-LDL, poiché ancora oggi viene considerato il principale fattore di rischio per malattie cardiovascolari.<sup>(2)</sup> Nei soggetti con diabete in prevenzione cardiovascolare primaria, in assenza di equivalenti

di evento e senza addizionali fattori di rischio, il target raccomandato per il C-LDL è <100 mg/dL. Nei soggetti con diabete con malattia cardiovascolare o almeno tre fattori di rischio maggiore, il target raccomandato per il C-LDL è <70 mg/dL. L'attenzione verso il monitoraggio del C-LDL sembra essere attualmente un atteggiamento comune e ben radicato in tutta la diabetologia italiana.<sup>(2)</sup>

Entrando nel merito della terapia farmacologica del T2DM, la metformina viene indicato come farmaco di prima scelta.<sup>(1,2,4)</sup> Laddove la terapia con metformina non sia sufficiente ad ottenere o mantenere un buon controllo glicemico, è necessario intensificare la terapia. La strategia terapeutica relativa al farmaco da associare alla metformina si è progressivamente modificata passando da una intensificazione basata sul solo valore della emoglobina glicosilata ad una intensificazione che tiene conto del profilo di sicurezza e degli effetti extraglicemici dei farmaci. Sulla base del profilo complessivo di efficacia-tollerabilità-sicurezza, pioglitazone, iDPP4, agonisti GLP1 o inibitori SGLT2 sono i farmaci da preferire in aggiunta alla metformina. Nei pazienti obesi, sono da preferire i farmaci che non determinano un ulteriore aumento del peso corporeo oppure contribuiscono ad una riduzione del peso, tra cui iDPP4, agonisti GLP1 e inibitori SGLT2.

Nella maggior parte della popolazione osservata, non vi era un controllo adeguato della glicemia, tanto da indirizzare lo specialista a considerare e attuare un cambio di strategia terapeutica. Nel 72% dei pazienti in trattamento, la terapia è stata modificata a causa di un mancato compenso metabolico o della presenza di episodi di ipoglicemia.

In particolare, per i pazienti con episodi di ipoglicemia e nei pazienti over 65 anni, la modifica della terapia ipoglicemizzante è stata effettuata introducendo iDPP4 in considerazione della loro efficacia e la sicurezza nei pazienti anziani e con compromissione della funzionalità renale.

Recenti metanalisi hanno dimostrato possibili effetti benefici degli iDPP4 sull'assetto lipidico, sul rischio cardiovascolare e sull'incidenza di fratture. Oltre 12 anni di uso nella pratica clinica hanno permesso di documentare anche un eccellente profilo di sicurezza. Tutte queste caratteristiche rendono gli iDPP4 una classe di farmaci da considerare in prima linea nel trattamento in particolare del paziente diabetico anziano, in aggiunta o in alternativa alla metformina.<sup>(4)</sup> Da sottolineare infine che la terapia con iDPP4 è associata ad un miglior livello di soddisfazione da parte dei pazienti rispetto alle altre terapie.<sup>(6)</sup>

Questo è un dato importante nell'ottica di definire una strategia terapeutica sempre più personalizzata e che consideri, ove applicabile, anche le preferenze del paziente, favorendo quanto più possibile l'aderenza terapeutica.

## Conclusioni

Il percorso di formazione strutturato con la modalità blended, si è dimostrato un efficace modello per trasferire nell'attività quotidiana quanto appreso relativamente alla gestione del paziente con diabete mellito di tipo 2. La *real world evidence* e la raccolta strutturata dei dati richiesti nella Osservazione, hanno orientato il medico specialista a rivalutare la strategia terapeutica ipoglicemizzante; infatti, in un'elevata percentuale di pazienti la terapia è stata modificata a favore di un trattamento con farmaci dal profilo di efficacia e sicurezza maggiormente convincenti.

La raccolta strutturata delle informazioni, la conseguente analisi ed infine il confronto tra specialisti sono dunque risultati essenziali per una corretta gestione del paziente contrastando la inerzia terapeutica.

### Punti chiave

- L'osservazione real life ha messo in evidenza l'opportunità di un cambio di terapia nel 72% dei pazienti.
- Il monitoraggio periodico dei parametri ematochimici e della pressione arteriosa permette la modifica tempestiva della terapia e il conseguente controllo del compenso metabolico.
- La gestione del paziente diabetico, in particolare se anziano, richiede una personalizzazione del percorso di cura che interessa stile di vita, alimentazione, trattamento individualizzato, aderenza terapeutica.

### Key points

- Real life observation highlighted the opportunity for a change of treatment for 72% of the patients.
- Periodic monitoring of blood chemistry parameters and blood pressure allows therapy changes with, as a consequence, a better glycaemic control.
- The management of the diabetic patient, especially if elderly, requires a personalization of the therapy that affects lifestyle, nutrition, individualized treatment, therapeutic adherence.

Si ringraziano i partecipanti al progetto formativo: Valerio Adinolfi, Verbania; Roberta Assaloni, Gorizia; Rosalia Bellante, Bergamo; Antonio Belviso, Lecco; Lorenzo Bertolini, Brescia; Alessandra Bertolotto, Pisa; Riccardo Candido, Trieste; Francesco Caraffa, Ciriè (TO); Antonello Carboni, Olbia (SS); Crescenzo Carpinelli, Avellino; Stefano Carro, La Spezia; Eugenio D'Amico, Cosenza; Alessandra De Bellis, Firenze; Giuseppe Di Giovanni, Napoli; Giovanni Elia, Ragusa; Luca Falqui, Milano; Giovanni Galluzzo, Agrigento; Maura Gardinali, Ferrara; Emanuela Giacchetto, Caltanissetta; Lucia Gottardo, Venezia; Franco Gregorio, Jesi (AN); Rita Guarnieri, Biella; Dario Ierna, Siracusa; Alessio Lai, Cagliari; Cristiana Lattanzio, Lecce; Luca Lione, Savona; Barbara Macerola, L'Aquila; Raffaele M.G. Mancini, Catanzaro; Enzo Mantovani, Mantova; Alberto Marangoni, Bassano del Grappa; Andrea Marcocci, Valdichiana (SI); Grazia Mascolo, Barletta (BT); Giuseppe Mattina, Palermo; Chiara Mauri, Como; Gaetano Mazziotti, Cirò Marina (KR); Elisa Me, Torino; Giuseppe Memoli, Ariano Irpino (AV); Laura Menicatti, Milano; Antonio Miceli, Palermo; Anita Minnucci, Chieti; Annamaria Nuzzi, Alba (CN); Laura Pala, Firenze; Roberta Pasqualini, Verona; Ida Pastore, Milano; Andrea Perrelli, Napoli; Sabrina Piemontese, Lucera (FG); Antonino Pipitone, Adria (RO); Maria Chiara Quinto, Bari; Francesco Romeo, Chieri (TO); Teresa Savino, Bari; Marciano Schettino, Caserta; Rachele Scotton, Castelfranco Veneto (TV); Silvana Taverni, Crema (CR); Maria Rosaria Tedesco, Napoli; Elvira Celeste Vitale, Termoli (CB).

## Bibliografia

1. Bonora E., Sesti G. Il diabete in Italia. SID, 2016.
2. Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza del diabete in Italia. Annali AMD 2018.
3. Muscianisi M, Prestipino Giarritta V, D'Andrea P, Corica F et al. Il Diabete nel Paziente Geriatrico: aspetti peculiari. MEDIA 17:177-82, 2017.
4. Standard italiani per la cura del diabete mellito. AMD-SID, 2018
5. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. Diabetes Care 36: 1067-73, 2013.
6. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial Am J Kidney Dis. 61: 579-87, 2013.
7. Mori H, Okada Y, Arai T, Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabete Invest 5:313-9, 2014.
8. Singh H, Chakrawarti A, Singh H, Guruprasad P et al. Evaluation of treatment satisfaction, efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in geriatric patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional comparative study. J Fam Med Prim Care 7:70-6, 2018.

RESEARCH ARTICLE

## Real Time Continuous Glucose Monitoring, Flash Glucose Monitoring e sensori glicemici impiantabili: caratteristiche e peculiarità

### Real Time Continuous Glucose Monitoring, Flash Glucose Monitoring and implantable glycemic sensors: features and peculiarities

G. Papa<sup>1</sup>, M.P. Iurato<sup>1</sup>, C. Licciardello<sup>1</sup>, D. Moretti<sup>1</sup>, C. Toscano<sup>2</sup>, C. Finocchiaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Catanese di Medicina e Chirurgia, Unità Funzionale di Malattie Endocrine e Dismetaboliche, Catania. <sup>2</sup>S.C. Diabetologia Territoriale Sud, A.S.L. Città di Torino, Torino.

Corresponding author: [gpapa\\_98@yahoo.com](mailto:gpapa_98@yahoo.com)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** G. Papa, M.P. Iurato, C. Licciardello, D. Moretti, C. Toscano, C. Finocchiaro (2019). Real Time Continuous Glucose Monitoring, Flash Glucose Monitoring e sensori glicemici impiantabili: caratteristiche e peculiarità. JAMD Vol. 23/1

**DOI** 10.36171/jamd20.23.1.05

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** September, 2019

**Accepted** November, 2019

**Published** April, 2020

**Copyright** © 2020 Papa et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

## Abstract

Nowadays self monitoring blood glucose (SMBG) in type 1 diabetic patients frequently gives way to real time continuous glucose monitoring (rt-CGM) or “spot” checking of glucose “Flash Glucose Monitoring” (FGM) without the need for finger stick controls. These sensors offer unknown functionality to SMBG systems by giving a real time visualization of the glucose data, with arrows informing the user of rising or falling blood glucose and also the speed of this glycaemic variation from moment to moment and with the possibility to receive alarms and alerts when pre-established glycemic levels (both high and low) are reached or are about to be reached (predictive alarms). This not only significantly improves blood glucose control with a reduction in hypoglycaemic events but also offers doctors an incredibly complete set of blood glucose data, organized in easily consultable graph and table formats. However CGM systems are not all the same and for good resource management the choice of CGM/FGM should be “tailor made” to fit the individual characteristics of each patient. For this reason we have compared the best CGM/FGM devices currently available in an attempt to offer advice (and considerations) for those prescribing such devices and how to make a prescription “best-fit” for patient.

**KEY WORDS** self monitoring blood glucose (SMBG); continuous glucose monitoring (CGM); flash glucose monitoring (FGM).

## Riassunto

Oggi, sempre più spesso, l'automonitoraggio glicemico domiciliare (SMBG, “Self Monitoring Blood Glucose”) lascia il posto, soprattutto nel diabete mellito tipo 1, al monitoraggio glicemico in continuo “*real-time*” (“Real-Time Continuous Glucose Monitoring”, rt-CGM) o al controllo

“spot” della glicemia ma senza pungersi (“Flash Glucose Monitoring”, FGM). Tali strumenti offrono funzionalità ignote all’SMBG grazie alla visualizzazione del dato glicemico in tempo reale con le relative frecce di tendenza che esprimono la direzione e la velocità di variazione glicemica istante per istante e con possibilità di ricevere allarmi e avvisi in caso di ipo- e iperglicemia o anche in previsione di ipoglicemia. Tutto ciò si traduce in un miglioramento del controllo glicemico con contestuale riduzione gli eventi ipoglicemici offrendo al medico una straordinaria completezza di dati glicemici, organizzati in grafici e tabelle di facile consultazione. I sistemi CGM tuttavia non sono tutti uguali e per una corretta gestione delle risorse la scelta del CGM/FGM dovrebbe essere quanto più possibile “sartoriale”. Per questo motivo abbiamo confrontato i migliori sistemi CGM/FGM disponibili, cercando di offrire spunti per una personalizzazione prescrittiva di tali “devices”.

**PAROLE CHIAVE** auto-monitoraggio glicemico domiciliare; SMBG (“Self Monitoring Blood Glucose”); monitoraggio glicemico in “continuo”, CGM (“Continuous Glucose Monitoring”); sistema Flash; FGM (“Flash Glucose Monitoring”).

## Introduzione

L’automonitoraggio glicemico domiciliare (“Self Monitoring Blood Glucose”, SMGB) è un punto chiave della gestione del diabete<sup>(1-2)</sup>, soprattutto quando le fluttuazioni glicemiche inter- e intra-giornaliere sono significative e quando il rischio ipoglicemico non è trascurabile. È quindi il paradigma nella gestione del diabete mellito tipo 1, dove si assiste ad ampie fluttuazioni glicemiche con significativo rischio ipoglicemico e la necessità di gestire i dosaggi insulinici e l’introduzione dei carboidrati in funzione proprio della glicemia contestuale. Analoghi scenari sono di comune riscontro anche nel trattamento del diabete tipo 2, quando una lunga durata di malattia con contestuale riduzione/perdita della capacità secretoria insulinica rende questo diabete simile ad un tipo 1 con necessità di schemi di trattamento insulinici intensivi “basal-bolus”, ampia variabilità glicemica ed elevato rischio ipoglicemico. Dal 1967, epoca della realizzazione del primo strumento per la determinazione della glicemia su goccia di sangue capillare, si è assistito ad un progressivo miglioramento ed ad una diffusione ubiquitaria dei glucometri che sono diventati (ed ancor oggi sono) lo strumento per eseguire il SMBG, punto chiave per avere in pochi secondi il valore glicemico e quindi

identificare prontamente ipoglicemie, iperglicemie e “trends” glicemici; i valori stessi, trascritti su di un diario e/o scaricati mediante “softwares” dedicati sono quindi diventati preziosi strumenti per il diabetologo per gestire la terapia durante le visite ambulatoriali. A cavallo tra gli anni ’90 e 2000<sup>(3)</sup> sono stati commercializzati i primi sistemi per il monitoraggio “in continuo” della glicemia (CGM, “Continuous Glucose Monitoring”), dapprima utilizzati in maniera “retrospettiva”, “holter-like”, poi in modalità “real-time” con visualizzazione immediata dei valori glicemici. Oggi il dato glicemico offerto dai sensori si arricchisce di altre informazioni quali le cosiddette “frecce di tendenza” raffiguranti non solo la direzione ma anche la velocità della variazione glicemica; a questo si affianca un sistema di allarmi per le ipo e le iperglicemie al raggiungimento di soglie preimpostate dall’utente, con avvisi “intelligenti” con funzione predittiva, elaborati dallo strumento in base all’analisi del “trend” e della velocità di variazione della glicemia, con possibilità di adattamenti terapeutici e provvedimenti correttivi estemporanei, configurando quindi uno strumento prevalentemente tarato sulle esigenze del paziente. I sistemi CGM hanno già dimostrato di avere effetti benefici sul compenso metabolico<sup>(4)</sup> e sulla frequenza delle ipoglicemie<sup>(5)</sup> negli adulti con diabete tipo 1, anche in *trials* multicentrici randomizzati e controllati rispetto a SMBG<sup>(6)</sup>. Anche in pazienti con diabete tipo 2 insulino-trattati un recente studio ha dimostrato una riduzione della HbA1c rispetto a SMBG<sup>(7)</sup>. Miglioramenti in termini di parametri metabolici materni e degli “out-comes” fetali sono stati documentati anche nell’uso di questi sensori nella donna gravida<sup>(8)</sup>.

Nel 2014 è stato introdotto per la prima volta uno strumento che consente la lettura della glicemia “on-demand” senza la necessità di prelievo capillare; tale sistema viene etichettato come “flash glucose monitoring” (FGM) differenziandosi rispetto ai sistemi rt-CGM (real-time-CGM) che invece consentono una lettura “in continuo” del dato glicemico. Più recentemente, nel 2017, è stato approvato invece il primo sensore impiantabile sottocutaneo per il monitoraggio in continuo della glicemia (Sistema CGM Eversense®).

## Scopo dello studio

Attualmente i sistemi più evoluti e maggiormente utilizzati in Italia e nel mondo, approvati per uso clinico, sono senza dubbio quattro: il *Guardian Sensor 3®* (ed *Enlite Sensor®*) (*Medtronic*), il *Dexcom G6®*

(Dexcom), il FreeStyle Libre® (Abbott) e l'Eversense XL® (Senseonics) (Figura 1). Seppure non siano strumenti "equivalenti" abbiamo provato a confrontarli allo scopo di fornire elementi utili al "diabetologo moderno" per operare una scelta razionale e motivata, laddove ci siano le indicazioni per un monitoraggio in continuo della glicemia, per le quali rimandiamo agli standard di cura AMD-SID 2018<sup>(1)</sup>.

## Metodi

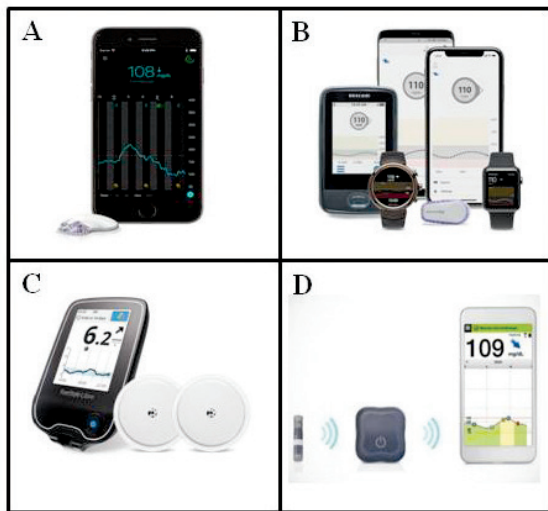
Il confronto è stato effettuato su svariate caratteristiche<sup>(9-12)</sup> che abbiamo provato a raggruppare in nove categorie:

- Caratteristiche generali
- Sensore e trasmettitore
- Frecce di tendenza, allarmi e avvisi
- Warm-up period, calibrazioni, necessità di conferma con glicemia capillare per le decisioni terapeutiche
- Connettività
- App, Cloud, software di analisi retrospettivi dei dati
- Altri dati tecnici
- Accuratezza del sensore
- Costi.

## Caratteristiche generali

Dei quattro sensori considerati solo il FreeStyle Libre® non può essere considerato un CGM in senso

stretto poiché il controllo della glicemia avviene "on demand": l'utilizzatore per conoscere il dato glicemico e vedere le relative frecce di tendenza deve infatti necessariamente operare una scansione del sensore con il proprio lettore. L'Eversense XL® si distingue in quanto a meccanismo di lettura della glicemia interstiziale, che avviene con metodo fluorimetrico: tale metodologia permette di ottenere un'accuratezza elevata e stabile anche nell'impiego fino a 180 giorni di utilizzo e minori interferenze farmacologiche<sup>(13)</sup>. Tutti gli altri sistemi si basano sulla reazione catalizzata dalla glucosio-ossidasi (GOD). I "ranges" glicemici che coprono tutti i sensori è molto ampio, mediamente 40-400 mg/dl; se le glicemie rilevate sono al di fuori da questi valori, verrà visualizzato solo un avviso generico di "alto" o basso". Il nuovo sensore della Medtronic "Guardian Sensor 3" non può ancora essere usato come parte del sistema "Guardian Connect" in Europa (mentre già fa parte del sistema nel mercato americano), bensì fa parte dei sistemi integrati con SAP/PLGS ("Sensor Augmented Pump" con algoritmo "Predictive Low Glucose Suspend") (con Minimed 640G®) e con sistema HCL ("Hybrid Closed Loop", con Minimed 670G®); il sistema CGM "Guardian Connect" in Europa utilizza ancora i più datati sensori "Enlite®". Il paracetamolo, agente antipiretico ed analgesico di uso comune, non interferisce con le letture dei sensori Dexcom G6® ed EversenseXL®, ma potrebbe alterare le letture glicemiche degli altri CGM. Tutti i sensori (con l'eccezione di Eversense XL®) sono utilizzabili in età pediatrica. Il FreeStyle Libre® ed i sensori Enlite®/Guardian Sensor3® sono certificati per essere utilizzati nel monitoraggio della donna in gravidanza (Tabella 1).



**Figura 1** | A. Sistema Guardian Connect® B. Dexcom G6® C. FreeStyle Libre® D. Eversense®.

## Sensore e trasmettitore

L'inserzione del sensore è molto semplice e si realizza con l'ausilio di "insertori" di facile utilizzo per quanto riguarda il Guardian Sensor 3®, l'Enlite Sensor®, il Dexcom G6® ed il FreeStyle Libre®. Deve essere invece eseguita una piccola incisione sul braccio da un medico che ha effettuato appositamente "training" per quanto concerne l'Eversense XL®; analoga procedura sarà effettuata in occasione della rimozione del sensore. Si tratta quindi di una procedura ambulatoriale "time-consuming" per medico e paziente. Se questo è un punto di debolezza per il sensore della Senseonics, fa da contraltare la durata dello stesso, che arriva fino a 180 giorni. I sensori che invece hanno vita più breve sono il Guardian Sensor 3®, 7 giorni, e l'Enlite Sensor®, 6 giorni; gli

**Tabella 1** | Caratteristiche generali.

|   | <b>Guardian Sensor 3<sup>®</sup><br/>ed Enlite Sensor<sup>®</sup></b> | <b>Dexcom G6<sup>®</sup></b>   | <b>FreeStyle Libre<sup>®</sup></b> | <b>Eversense XL<sup>®</sup></b> |
|---|---|--------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Azienda produttrice</b>                              | Medtronic   | Dexcom                         | Abbott                             | Senseonics                      |
| <b>rtCGM</b>  | SI  | SI                             | NO                                 | SI                              |
| <b>Meccanismo lettura del sensore</b>                   | Metodo elettro-chimico  | Metodo elettro-chimico         | Metodo elettro-chimico             | Metodo fluorimetrico            |
| <b>Intervallo valori glicemici rilevati dal sensore</b> | 40-400 mg/dl (2.2-22.2 mmol/L)  | 40-400 mg/dl (2.2-22.2 mmol/L) | 40-500 mg/dl (2.2-27.8 mmol/L)     | 40-400 mg/dl (2.2-22.2 mmol/L)  |
| <b>Rilevazioni glicemiche</b>                           | Ogni 5 minuti   | Ogni 5 minuti                  | Ogni minuto                        | Ogni 5 minuti                   |
| <b>Interferenza con paracetamolo</b>                    | SI  | NO                             | SI                                 | NO                              |
| <b>Età di utilizzo</b>                                  | Nessun limite d'età   | Approvato dai 2 anni in poi    | Approvato dai 4 anni in poi        | Approvato per età >18 anni      |
| <b>Uso in gravidanza</b>                                | SI  | NO                             | SI                                 | NO                              |

altri si collocano in posizione intermedia (10 giorni per il Dexcom G6<sup>®</sup>, 14 giorni per il FreeStyle Libre<sup>®</sup>). Il FreeStyle Libre<sup>®</sup> è l'unico sistema ad non avere un trasmettitore rimovibile in quanto fa corpo unico con il sensore. L'indossabilità è ottimale per tutti sensori presi in esame. Il sistema Eversense XL<sup>®</sup> è l'unico dotato di vibrazione del trasmettitore, con possibilità di allertamento del paziente anche con

ricevitore lontano, senza utilizzo di allarmi acustici (Tabella 2).

## Frecce di tendenza, allarmi e avvisi

In tutti i dispositivi presi in esame il dato glicemico viene visualizzato sul "ricevitore" unitamente alle

**Tabella 2** | Sensore e Trasmettitore.

|  | <b>Guardian Sensor 3<sup>®</sup><br/>ed Enlite Sensor<sup>®</sup> con<br/>Guardian Connect</b>             | <b>Dexcom G6<sup>®</sup></b>                          | <b>FreeStyle Libre<sup>®</sup></b>                           | <b>Eversense XL<sup>®</sup></b>  |
|--|--|---|--|--|
| <b>Auto-inserzione e rimozione del sensore</b> | SI, domiciliare  | SI, domiciliare                                       | SI, domiciliare  | NO, ambulatoriale (deve essere effettuato da medico adeguatamente formato) |
| <b>Sede di inserzione del sensore</b>          | GS <sup>®</sup> : ADDOME/ BRACCIA (parte alta)<br>ES <sup>®</sup> : ADDOME/GLUTEI                          | ADDOME (età >18 aa)<br>GLUTEI SUPERIORI (età 2-17 aa) | BRACCIA (parte posteriore)                                   | BRACCIA  |
| <b>Facilità inserzione e rimozione sensore</b> | SI   | SI  | SI   | NO (necessita di piccola incisione ambulatoriale da parte del medico)      |
| <b>Durata del sensore</b>                      | GS3 <sup>®</sup> : 7 GIORNI; ES <sup>®</sup> : 6 GIORNI  | 10 GIORNI   | 14 GIORNI  | 180 GIORNI   |
| <b>Durata del trasmettitore</b>                | GS3 <sup>®</sup> e ES <sup>®</sup> : fino a 12 mesi (durata della garanzia)                                | Fino a 3 mesi   | 14 GIORNI  | Fino a 12 mesi   |
| <b>Trasmettitore rimovibile</b>                | SI   | SI  | NO   | SI   |
| <b>Trasmettitore ricaricabile</b>              | SI<br>(GS3 <sup>®</sup> : 7 giorni di autonomia; ES <sup>®</sup> : ogni 6 giorni circa necessita ricarica) | NO<br>(dopo 3 mesi si cambia)                         | NO<br>(dopo 14 giorni si cambia, corpo unico con il sensore) | SI   |
| <b>Vibrazione del trasmettitore</b>            | NO   | NO  | NO   | SI   |

“frecce di tendenza” che esprimono la direzione della glicemia al momento della rilevazione; inoltre si può avere anche un’idea dell’entità della variazione glicemica al minuto (in incremento o decremento) osservando la posizione o il numero delle frecce (variazioni da 1-2 mg/dl al minuto fino a valori superiori a 3 mg/dl al minuto). Gli avvisi predittivi e gli allarmi al raggiungimento di soglie preimpostate o programmate dall’utente e/o dal “caregiver” rappresentano una delle funzioni più accattivanti di questi strumenti. Gli avvisi predittivi di ipoglicemia possono permettere al paziente di evitare l’ipoglicemia; alcuni strumenti (sistema Guardian Connect® ed Eversense XL®) permettono di impostare la tempistica della predittività, il Dexcom G6® ha invece una tempistica fissa a 20’. Il paziente verrà allertato tramite un allarme sonoro e/o una vibrazione che verrà emessa dal ricevitore. Solo nel caso dell’Eversense XL® in caso di pericolo (raggiungimento o predizione di raggiungimento delle soglie di iper ed ipoglicemia), vibrerà anche il trasmettitore, a diretto contatto con il corpo del paziente che quindi potrà essere avvisato anche nel caso di ricevitore lontano. Ne sono tutti dotati con l’eccezione del FreeStyle Libre® (anche se nell’aggiornamento FreeStyle Libre 2®, non ancora disponibile in Italia, sono stati inseriti) (Tabella 3).

## “Warm-up period”, calibrazioni, necessità di conferma con glicemia capillare per le decisioni terapeutiche

Il periodo di “warm-up”, cioè l’attesa prima di avere la prima lettura della glicemia è molto breve per Guardian Sensor 3® ed Enlite Sensor® (2h), Dexcom G6® (2h) e FreeStyle Libre® (1h), più prolungato per Eversense XL® (24h). La calibrazione è un’operazione che serve per allineare, quando richiesto, il dato del sensore con la glicemia capillare ottenuta con glicemia capillare. Il Guardian Sensor 3® ed l’Enlite Sensor® richiedono da due a quattro calibrazioni giornaliere (mediamente tre), l’Eversense XL® invece solo due. Il Dexcom G6® invece non ne richiede alcuna poiché viene calibrato al momento dell’inserimento del codice univoco di fabbrica che varia da sensore a sensore; in ogni caso fornisce all’utente la possibilità di calibrare, in caso di scostamenti troppo elevati rispetto alla glicemia capillare o se non si è inserito il codice univoco. Anche per il FreeStyle Libre® le calibrazioni non sono richieste, ma in questo caso non vi è la possibilità di calibrazione. Qualsiasi decisione terapeutica deve essere presa dopo ricontrollo e verifica del dato glicemico del sensore ottenendolo con glicemia capillare. Solo il Dexcom

**Tabella 3** | Frecce di tendenza, allarmi e avvisi.

|   | <b>Guardian Sensor 3®<br/>ed Enlite Sensor® con<br/>Guardian Connect</b>  | <b>Dexcom G6®</b>   | <b>FreeStyle Libre®</b> | <b>Eversense XL®</b>  |
|---|---|---|-------------------------|---|
| <b>Frecce di tendenza che indicano anche la velocità delle variazioni glicemiche</b>      | SI  | SI  | SI                      | SI  |
| <b>Possibilità di aggiungere “eventi”</b>   | SI  | SI  | SI                      | SI  |
| <b>Impostazioni target glicemici</b>  | SI  | SI  | SI                      | SI  |
| <b>Allarmi raggiungimento soglie ipo ed iper (programmabili ed inseriti di “default”)</b> | SI (programmabili separatamente e con presenza aggiuntiva di allarme preimpostato di ipo severa a 55 mg/dL, non modificabile) | SI (programmabili separatamente e con presenza aggiuntiva di allarme preimpostato di ipo severa a 55 mg/dL, non modificabile) | NO                      | SI (programmabili separatamente con presenza aggiuntiva di allarme preimpostato di ipo severa a 40 mg/dL, non modificabile) |
| <b>Avvisi predittivi per soglie ipo ed iper</b>   | SI (possibilità di impostare tempistica da 10 a 60’ prima, sia per ipo che per iperglicemia)                                  | SI (tempistica fissa a 20’)   | NO                      | SI, possibilità di impostare tempistica (10-20-30’ prima)   |
| <b>Avvisi di velocità</b>   | SI (con 3 intensità di velocità)  | SI (programmabile, da 2 a >3 mg/dl al min)  | NO                      | SI (programmabile, da 1,5 a 5 mg/dl al min)   |



G6® fa eccezione a questa regola, visto che il dato glicemico ottenuto può essere utilizzato per eventuali decisioni terapeutiche (es. trattamento dell'ipoglicemia o dell'iperglicemia). Nel giugno 2019 anche Eversense® ha avuto l'approvazione da parte di FDA per poter utilizzare direttamente il dato del sensore per eventuali decisioni terapeutiche estemporanee, tuttavia bisogna ancora aspettare che venga aggiornata la scheda tecnica e la "App" già esistente (Tabella 4).

## Connettività

Tutti i dispositivi hanno una connessione "Bluetooth®" per interfacciarsi con altri "devices". Eversense XL® utilizza come "ricevitore" solo lo "smartphone"; Enlite Sensor®, Dexcom G6® e FreeStyle Libre® hanno invece anche la possibilità di connettersi con "ricevitori" dedicati. Tutti lavorano in ambiente IOS® e Android® (le liste degli smartphone compatibili sono consultabili nei rispettivi portali). Dexcom G6® ed Eversense XL® sono in grado di connettersi a "smartwatches" rendendo la lettura del dato glicemico, delle tendenze glicemiche e degli avvisi/allarmi particolarmente semplice e immediato. L'interfaccia con i microinfusori rappresenta senza dubbio l'"ultima frontiera" dell'utilizzo degli rt-CGM. Attualmente

il Guardian Sensor 3® rappresenta parte integrante del sistema Minimed® 670G, primo sistema "ibrido" ad ansa chiusa ad essere stato approvato e commercializzato per uso clinico, in grado di gestire in maniera automatica la velocità di infusione insulinica basale, in base al dato glicemico del sensore, tramite un algoritmo PID ("Proportional Integrative Derivative") modificato; faceva già parte del sistema SAP Minimed® 640G con funzione PLGS con cui sono compatibili anche i sensori Enlite®. Il Dexcom G6® è stato recentemente integrato al microinfusore Tandem® t:slim X2 con sistema IQ-PLGS con sospensione automatica della somministrazione insulinica basale alla predizione di ipoglicemie (già si collegava a Dexcom G5®) (Tabella 5).

## "App", "cloud", "softwares" di analisi retrospettiva dei dati

Tutti i dispositivi si avvalgono di "apps" dedicate con le quali è possibile visualizzare il dato glicemico, le frecce di tendenza, avvisi/allarmi, grafici e statistiche. Tutti offrono la possibilità di scaricare/inviare i dati storici per analisi retrospettive, tramite la "app" stessa o attraverso il sito web che funge da "cloud". Tutti offrono la possibilità di condivisione del dato

**Tabella 4** | "Warm-up period", calibrazioni, necessità di conferma con glicemia capillare per le decisioni terapeutiche.

|  | <b>Guardian Sensor 3®<br/>ed Enlite Sensor® con<br/>Guardian Connect</b>  | <b>Dexcom G6®</b>   | <b>FreeStyle Libre®</b>   | <b>Eversense XL®</b>   |
|--|---|---|---|--|
| <b>Tempo di attesa prima della lettura della prima glicemia ("warm-up period")</b> | Circa 2 ore   | Circa 2 ore   | 1 ora   | Circa 24 ore   |
| <b>Numero di calibrazioni necessarie</b>   | Almeno 2 giornaliere (fino a 4) (chip diagnostico sul trasmettitore che monitora il segnale dal sensore e interviene per stabilizzarlo, anche richiedendo una calibrazione nel momento in cui è necessaria) | Non necessarie (sufficiente riportare il codice univoco di ogni sensore). Se il codice non viene immesso, necessità di eseguirle (nel primo giorno 2, poi 1 ogni 24 ore fino al 10° giorno) | Non necessarie. Non possibile inserirle.  | Primo giorno: 4<br>Poi: 2 giornaliere (mattino e sera, distanza 10-14 h) |
| <b>Necessità di conferma con glicemia capillare per decisione terapeutica</b>      | SI  | NO (se è stato inserito il codice univoco del sensore)<br><br>SI solo se i sintomi non concordano con la lettura glicemica o se non compaiono le frecce di tendenza                         | SI (se la glicemia sta variando rapidamente, per confermare una eventuale ipoglicemia, se i sintomi non concordano con la lettura glicemica)<br>NO (negli altri casi) | SI*  |

\*Nel giugno 2019 anche Eversense® ha avuto l'approvazione da parte di FDA per l'utilizzo della glicemia rilevata dal sensore per eventuali decisioni terapeutiche estemporanee, tuttavia bisogna aspettare che venga aggiornata la scheda tecnica e la "App" già esistente

**Tabella 5** | Connettività.

|  | <b>Enlite Sensor® con trasmettitore Guardian Connect®</b>                                       | <b>Dexcom G6®</b>   | <b>FreeStyle Libre®</b>   | <b>Eversense XL®</b>  |
|--|---|---|---|---|
| <b>Modalità “wireless” connessione a dispositivi</b> | SI, Bluetooth   | SI, Bluetooth   | SI, Bluetooth   | SI, Bluetooth   |
| <b>Connessione a ricevitore dedicato</b>             | SI  | SI  | SI  | NO (solo smartphone)  |
| <b>Connessione a Smartphone</b>                      | SI  | SI  | SI  | SI  |
| <b>Compatibilità IOS e ANDROID</b>                   | SI (connessione a smartphone iOS o Android in base a lista compatibilità)                       | SI (connessione a smartphone iOS o Android in base a lista compatibilità) | SI (connessione a smartphone iOS o Android in base a lista compatibilità) | SI (connessione a smartphone iOS o Android in base a lista compatibilità) |
| <b>Possibilità di connessione con “Smart Watch”</b>  | Attualmente NO (possibile solo la visualizzazione delle notifiche)                              | SI  | NO  | SI  |
| <b>Possibilità di interfaccia con CSII</b>           | SI per Enlite Sensor® (Minimed 640G); SI per Guardian Sensor 3 (Minimed® 640G e Minimed® 670G ) | SI (con Tandem® t:slim X2 Insulin Pump con sistema PLGS)                  | Attualmente NO  | Attualmente NO  |

glicemico e degli avvisi/allarmi con altri soggetti (tutti i *caregivers* selezionati dal paziente); tuttavia solo Dexcom G6® ed Eversense® permettono una condivisione del dato in tempo reale, una caratteristica molto utile ad esempio ai genitori di bambini con diabete tipo 1 che così potranno seguire i loro figli “in remoto”, durante la scuola, l’attività fisica, il sonno ed essere quindi aggiornati sul dato glicemico e su eventuali ipo ed iperglicemie (con avvisi predittivi e/o allarmi al raggiungimento di soglie glicemiche programmate). Tutti i dati vengono automaticamente memorizzati dal ricevitore e trasferiti al “cloud” per l’archiviazione e l’analisi; solo nel caso del FreeStyle Libre® l’utente deve ricordare di eseguire una scansione almeno ogni otto ore per non perdere le letture glicemiche (Tabella 6).

## Altri dati tecnici

Tutti i sistemi sono variamente impermeabili se utilizzati in acqua. Non possono essere utilizzati durante procedure radiologiche (Rx/TC) o durante risonanza magnetica nucleare (RMN). Non è testato l’uso con defibrillatori impiantati pertanto non è possibile il loro utilizzo in questo contesto (Tabella 7).

## Accuratezza del sensore

L’accuratezza del sensore di solito viene espressa con la *MARD* (Mean Absolute Relative Difference) e con la griglia di Clarke-Parkes. La *MARD* rappresen-

ta lo scostamento medio rispetto alla glicemia di riferimento (vs. YSI, Yellow Spring Instrument). Si ricordi che i sistemi di SBGM presentano una *MARD* generalmente compresa tra 5 e 10%. La griglia di Clarke-Parkes è invece la modalità di rappresentazione grafica dell’accuratezza clinica; rappresenta la probabilità di prendere una decisione terapeutica corretta in base al valore ottenuto con il sistema di monitoraggio glicemico utilizzato (Tabella 8, B).

La *MARD* si attesta tra il 9 ed l’11% per tutti i sensori considerati, quindi tutti i sistemi utilizzati possono vantare grande affidabilità, soprattutto nel “range” glicemico in “target” (70-180 mg/dl)<sup>(14-22)</sup> (Tabella 8, A). L’accuratezza si riduce in tutti i sistemi nel “range” ipoglicemico (glicemia <70 mg/dl), e questo risulta soprattutto evidente per il FreeStyle Libre®, la cui *MARD* si innalza in detto intervallo arrivando a valori compresi tra 20 e 30%<sup>(23,24)</sup>. Proprio nel “range” ipoglicemico i sistemi più performanti sembrano essere il Dexcom G6® e l’Eversense XL® (Tabella 8, C).

## Costi indicativi

I costi variano significativamente nei diversi Paesi del mondo e non c’è conformità anche in ambito Europeo. In Italia i costi dei sistemi rt-CGM, quindi Guardian Connect®, Dexcom G6® ed Eversense XL®, sono abbastanza allineati. Il sistema FGM dell’Abbott è sicuramente quello di gran lunga meno costoso in tutto il mondo (rapporto di costi di circa 1-2

**Tabella 6 |** APPs, “clouds”, “softwares” di analisi retrospettiva dei dati.

|  | <b>Enlite Sensore con Trasmittitor Guardian Connect®</b>  | <b>Dexcom G6®</b>                                      | <b>FreeStyle Libre®</b>  | <b>Eversense XL®</b>  |
|--|---|--|--|---|
| <b>APP dedicata</b>  | SI (Guardian Connect) scaricabile Apple Store o Google Play™  | SI (G6 Dexcom), scaricabile Apple Store o Google Play™ | SI (FreeStyle LibreLink), scaricabile Apple Store o Google Play™                             | SI (Eversense CGM), scaricabile Apple Store o Google Play™                    |
| <b>Piattaforma Cloud</b>                                   | SI  | SI   | SI   | SI  |
| <b>Grafici e Statistiche</b>                               | SI  | SI   | SI   | SI  |
| <b>Dati storici</b>  | SI (fino a 90 giorni)   | SI (fino a 90 giorni)                                  | SI (fino a 90 giorni)  | SI (fino a 90 giorni)   |
| <b>Scarico dei dati per analisi retrospettiva</b>          | SI  | SI   | SI   | SI  |
| <b>Report</b>  | Formato PDF, scaricabile da CareLink Personal WEB oppure dal CareLink Pro o CareLink System del medico se sincronizzato con il CareLink Personal del paziente | Formato PDF, possibilità invio email                   | Formato PDF, dati fino a 90 giorni (con uso continuativo del sensore e scansione ogni 8 ore) | Formato PDF, possibilità di invio email (1-7-30-90 giorni)                    |
| <b>Analisi dei dati scaricati e piattaforme WEB</b>        | SI (CareLink Personal e CareLink ProSystem)   | SI (Dexcom Clarity)                                    | SI (LibreView)   | SI (Eversensedms per i pazienti, pro.eversensedms per i medici, SmartPix 3.0) |
| <b>Condivisione dati in remoto tramite APP-WEB</b>         | SI (CareLink Connect WEB)   | SI (Dexcom Follow)                                     | SI (LibreView)   | SI (Eversense NOW, solo iOS)  |
| <b>Possibilità di condivisione dei dati in tempo reale</b> | NO  | SI   | NO   | SI  |
| <b>Memorizzazione dei dati in APP e nel trasmettitore</b>  | SI  | SI   | SI   | SI  |

a 5 in Italia con gli altri sistemi). Il problema legato ai costi è quello che ha limitato in maniera più rilevante la diffusione di questa tecnologia. Tuttavia parallelamente al fatto che essi si stanno riducendo e che i sistemi sanitari ed i sistemi assicurativi dei vari Paesi si stanno attivando per il rimborso agli utenti,

l'utilizzo di tali sistemi è in rapido aumento in tutto il mondo. In Italia tutti i sistemi che abbiamo preso in considerazione in questo articolo vengono rimborsati dal S.S.N., anche se a “macchia di leopardo” e con differenze inter e intra-regione anche in termini di costi ed indicazioni di prescrivibilità.

**Tabella 7 |** Altri dati tecnici.

|  | <b>Guardian Sensor 3® ed Enlite Sensor®</b> | <b>Dexcom G6®</b>          | <b>FreeStyle Libre®</b>        | <b>Eversense XL®</b>           |
|--|---|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>Impermeabilità</b>                                | IPX8 (a 240 cm per 30 minuti)               | IP28 (a 240 cm per 24 ore) | IP27 (a 1 metro per 30 minuti) | IP27 (a 1 metro per 30 minuti) |
| <b>Indossabilità in aeroporto (Metal-Detector)</b>   | SI  | SI                         | SI                             | SI                             |
| <b>Compatibilità trasmettitore con Rx-TC</b>         | NO, scollegarlo                             | NO, scollegarlo            | NO, rimuoverlo                 | NO, scollegarlo                |
| <b>Compatibilità sensore e trasmettitore con RMN</b> | NO  | NO                         | NO                             | NO                             |
| <b>Compatibilità con defibrillatori impiantati</b>   | Non testata                                 | Non testata                | Non testata                    | NO                             |

**Tabella 8 |** Accuratezza del sensore.

A. MARD

|             | <b>Sensore Enlite® e Guardian Sensor 3 con trasmettitore Guardian Connect<sup>16-18</sup></b> | <b>Dexcom G6<sup>19-21</sup></b>                     | <b>FreeStyle Libre<sup>22-23</sup></b> | <b>Eversense XL<sup>24</sup></b>    |
|-------------|---|--|--|-------------------------------------|
| <b>MARD</b> | 13,6% (Enlite)<br>10,6%/9,1% (addome/<br>braccia) (GS3)<br>(cumulativo)                       | 9,0% (cumulativo)<br>9,8% (adulti)<br>7,7% (bambini) | 11,4% (cumulativo)<br>13,9% (bambini)  | 9,4% (cumulativo)<br>9,7% (bambini) |

B. Griglia di Clarke-Parkes

| <b>Griglia di Clarke-Parkes</b> | <b>Sensore Enlite® e Guardian Sensor 3 con trasmettitore Guardian Connect</b> | <b>Dexcom G6®</b>            | <b>FreeStyle Libre®</b> | <b>Eversense XL®</b> |
|---------------------------------|---|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>ZONA A</b>                   | Cumulativo 92,5%  | Adulti 92%<br>Bambini 96%    | Cumulativo 86,7%        | Cumulativo 93,4%     |
| <b>ZONA B</b>                   | Cumulativo 6,1%   | Adulti 8%<br>Bambini 3,8%    | Cumulativo 13%          | Cumulativo 6,2%      |
| <b>ZONA A+B</b>                 | Cumulativo 98,6   | Adulti 100%<br>Bambini 99,8% | Cumulativo 99,7%        | Cumulativo 99,6%     |
| <b>ZONA C, D, E</b>             | Trascurabile  | Trascurabile                 | Trascurabile            | Trascurabile         |

*Zona A*, nessun rischio, valori CGM che ricadono  $\pm 20\%$  valori di riferimento (ritenuto accettabile); *zona B*, nessun rischio, valori CGM che ricadono al di fuori del 20% dei valori di riferimento, ma la differenza rimane comunque tale da non comportare alcun rischio clinico; *zona C*, rischio basso, differenza significativa rispetto ai valori di riferimento, tale che il soggetto possa prendere una decisione terapeutica non necessaria; *zona D*, rischio medio, valori che sono stati identificati dalla metodica di riferimento come ipo o iperglicemici, ma non dal CGM, situazione potenzialmente pericolosa; *zona E*: il CGM l'aveva identificato come ipoglicemia, mentre il valori di riferimento lo aveva identificato come iperglicemia

C. Accuratezza in "range" ipoglicemico

|   | <b>Guardian Sensor 3</b> | <b>Dexcom G6®</b> | <b>FreeStyle Libre®</b> | <b>Eversense XL®</b> |
|---|--------------------------|-------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>Accuratezza in "range" ipoglicemico*</b> | 78%                      | 90%               | 53%                     | 85%                  |

\*% entro 15 mg/dL

## Discussione e conclusioni

Negli ultimi anni la diffusione di sistemi CGM/FGM sta rivoluzionando le modalità con cui effettuare il monitoraggio glicemico domiciliare. Tali sistemi permettono di superare i tradizionali limiti legati al SMBG in termini di fastidi e disagi che un frequente controllo da sangue capillare inevitabilmente comporta<sup>(25,26)</sup>. Tali *devices* hanno un impatto positivo sui parametri metabolici, riducono la frequenza e l'entità delle ipoglicemie e migliorano la qualità della vita<sup>(27)</sup>. La riduzione dell'emoglobina glicata è ampiamente dimostrata, sia nei pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica multi-iniettiva sia negli utilizzatori di microinfusore<sup>(28,29)</sup>. Tali sistemi hanno

peraltro permesso di analizzare nuovi parametri di valutazione del compenso glicemico da affiancare alla classica emoglobina glicata come il TIR (*Time in Range*, convenzionalmente fissato tra 70 e 180 mg/dl) impattando significativamente sullo stesso<sup>(4-8,30,31)</sup> e sulla variabilità glicemica<sup>(32)</sup>. Tutti i sistemi presi in esame presentano il dato glicemico unitamente alle frecce di tendenza che esprimono la direzione verso cui si muove la glicemia ed anche la velocità di variazione della stessa; attualmente la corretta gestione delle frecce di tendenza e della velocità di variazione della glicemia applicando algoritmi *ad hoc* di correzione nel dosaggio insulinico rappresenta un "*topic*" che ha generato un intenso dibattito nella comunità scientifica<sup>(34,35)</sup>.

La riduzione degli eventi ipoglicemici è da sempre stato un obiettivo da perseguire in tutti coloro che vengono trattati con schemi terapeutici che prevedono l'uso di insulina. Come visto nella sezione dedicata, tutti gli rt-CGM (Enlite®/Guardian Sensor3®, Dexcom G6®, Eversense XL®) inviano allarmi non solo al raggiungimento di soglie fisse impostate dall'azienda produttrice (di solito 55 mg/dl) o programmate dall'utente ma anche alla previsione del raggiungimento di tali soglie nei 20-30 minuti successivi. Diventano quindi strumenti di prevenzione dell'evento ipoglicemico, che da sempre rappresenta la barriera più forte al raggiungimento di stringenti "targets" glicemici per la frequente sotto-utilizzazione dell'insulina per paura dell'ipoglicemia. Proprio il venir meno del timore delle ipoglicemie ottenuto attraverso questa modalità di monitoraggio e la percezione di un controllo totale del proprio stato glicemico, aumenta il senso di benessere<sup>(6,30,31)</sup>. Il sistema FGM attualmente utilizzato (FreeStyle Libre®) non è dotato dei sistemi di avvisi/allarmi di raggiungimento o di predizione di raggiungimento di soglie ipo o iperglicemiche; sicuramente questo aspetto rappresenta il limite maggiore per questo tipo di tecnologia che quindi non può essere considerata ideale in soggetti con elevata variabilità glicemica ed alto rischio ipo ed iperglicemico o con frequenti ipoglicemie asintomatiche, tutte situazioni molto comuni nei soggetti con diabete tipo 1 (Tabella 3). In ogni caso sia i sistemi rt-CGM che quelli FGM hanno dimostrato di ridurre il tasso delle ipoglicemie, sia notturne che cumulative<sup>(6,30,35-37)</sup> e asintomatiche<sup>(38)</sup>. L'inserzione di tutti i dispositivi presi in esame è oltremodo comoda, semplice e veloce; tramite insertori dedicati avviene con assoluto *comfort* per il paziente, in maniera quasi del tutto indolore. Fa eccezione solo l'Eversense XL®: in questo caso l'inserzione e la rimozione si effettuano ambulatoriamente da parte di medico opportunamente formato, tramite piccola incisione sul piano cutaneo del braccio. Tale procedura rappresenta probabilmente la barriera più significativa per questo rt-CGM (Tabella 2). L'indossabilità è ottimale per tutti i sensori, con particolare menzione per il FreeStyle Libre® che vanta il sistema più piccolo (perché sensore e trasmettitore sono integrati) e meno sporgente dal piano cutaneo. La durata dei sensori mediamente si attesta tra i 7 ed i 14 giorni, quindi vanno cambiati da 2 a 4 volte al mese, a seconda del sensore in esame. Anche stavolta l'Eversense XL® rappresenta l'eccezione, avendo una durata fino ai 180 giorni, grazie alla stabilità del peculiare meccanismo di lettura glicemica su base fluorimetrica (Tabelle 1 e 2).

Le calibrazioni glicemiche servono per alcuni sistemi per allineare continuamente, durante la vita del sensore, la lettura dello stesso al dato quanto più prossimo alla realtà (tramite glicemia capillare). Anche in questo ambito esistono differenze da tenere in considerazione nella scelta del CGM/FGM. Per il sistema Enlite®/Guardian sensor 3® di solito vengono richieste una media di tre calibrazioni al giorno, per il sistema Eversense XL® solo due. Quindi si tratta comunque di strumenti che costringono il paziente a portare sempre con sé il proprio glucometro, per eseguire le calibrazioni richieste. Il sistema FGM *FreeStyle Libre®* non necessita invece di calibrazioni, poiché viene tarato in sede di fabbricazione; tuttavia non permette, qualora si volesse fare, di calibrare. Quindi qualora i valori riscontrati si discostassero in maniera significativa da quelli reali, non ci sarà la possibilità di reallineare il sensore. Inoltre il sistema necessita comunque di conferma con glicemia capillare se venisse rilevata una ipoglicemia da trattare. Discorso diverso per il *Dexcom G6®*: il sensore si calibra una volta applicato con un codice univoco associato allo stesso, quindi non necessita di calibrazioni successive. Tuttavia viene data al paziente la possibilità di eseguirle, in caso di smarrimento del codice o quando il dato glicemico si scosta troppo da quello reale. Inoltre, al momento, solo il sistema *Dexcom G6®* permette di prendere decisioni terapeutiche in caso di ipoglicemia senza dover confermare il dato tramite SMBG. Questa indicazione è stata attribuita grazie all'accuratezza che tale sistema ha dimostrato di possedere anche nel "range" ipoglicemico (Tabella 8C). Tale caratteristica rende questo sistema oltremodo pratico e ideale per coloro che svolgono una vita dinamica e attiva e che sono stati ben addestrati sulle decisioni terapeutiche atte a prevenire o trattare una ipoglicemia, ad adattare i boli insulinici ai pasti o correggere una eventuale iperglicemia (Tabella 4).

I limiti legati al "lag-time" tra sangue capillare e liquido interstiziale è trascurabile (circa 5-10 minuti). Più importante il problema dell'accuratezza che tuttavia è stata implementata in tutti i sistemi con MARD attuali anche al di sotto del 10%. Da notare tuttavia che la MARD può variare con le diverse concentrazioni glicemiche, soprattutto nel "range" ipoglicemico (Tabella 8C) ed a seconda della velocità di variazione glicemica.

L'analisi retrospettiva dei dati è l'aspetto più accattivante per il medico. Tutte le piattaforme dedicate, associate agli rt-CGM/FGM considerati, consentono una accurata ma anche immediata presentazione dei dati, offrendo tabelle, grafici e statistiche che

permettono al diabetologo di analizzare velocemente i profili glicemici, il “TIR”, la variabilità glicemica in termine di “DS”, la frequenza delle ipoglicemie. Tutti offrono la visualizzazione dell’“AGP” (“Ambulatory Glucose Profile”), un report glicemico standardizzato che fornisce una visione d’insieme del profilo glicemico del paziente<sup>(39-40)</sup>. Dalla visualizzazione di questi dati raggruppati il diabetologo ricava utilissime informazioni sul profilo glicemico del paziente, riesce ad accorgersi di criticità difficilmente rilevabili con il tradizionale SMBG, può individuare, a volte anche con l’aiuto del “software” di analisi (come nel Dexcom Clarity®), “patterns” glicemici particolari, e quindi mettere in atto tutte le azioni atte a migliorare il compenso glicemico. Il paziente da parte sua può rendere ancora più completi questi dati immettendo altre utili informazioni sotto forma di “eventi” e “note” inserendoli direttamente sul proprio ricevitore.

I principali motivi di sospensione degli rt-CGM/FGM sono senz’altro i costi, che tuttavia si stanno riducendo in tutti i Paesi del mondo. A volte viene citata come causa di sospensione la percezione di inaccuratezza del sensore e soprattutto la cosiddetta “alarm fatigue”, lo stress derivante dal dover fronteggiare l’attivazione di numerosi avvisi/allarmi nel corso delle 24 ore: in questo caso il sistema FGM FreeStyle Libre®, che al momento non è dotato di allarmi ed avvisi, potrebbe essere lo strumento ideale da consigliare ad un soggetto che lamenta questa problematica.

In conclusione, i nuovi sistemi rt-CGM/FGM hanno ampiamente dimostrato di migliorare il compenso glicemico, ridurre il rischio ipoglicemico e migliorare la qualità della vita nei soggetti diabetici insulino-trattati. D’altra parte strumenti che sono in grado automaticamente di raccogliere, trasmettere e aggregare i dati con altre variabili o attività svolte dal paziente, e di analizzarli, immagazzinarli e presentarli al paziente ed ai “caregivers” in modo organizzato, razionale e di facile di lettura, rappresentano sistemi ideali di “e-health” e di tele-medicina. In effetti la rivoluzione digitale oggi sta cambiando il rapporto medico-paziente e niente è più vero in quelle patologie dove la cura ottimale nasce attraverso l’archiviazione e l’elaborazione di dati che devono essere acquisiti “in continuo”. I nuovi sistemi CGM stanno rivoluzionando non solo il monitoraggio del diabete ma anche l’approccio terapeutico attraverso la connessione con i microinfusori: il futuro probabilmente vedrà l’integrazione dei CGM con altri strumenti per la cura del diabete, con gli “activity trackers” ed altri sensori indossabili.

## Bibliografia

1. Standard Italiani AMD-SID per la cura del diabete mellito 2018. Disponibile su: <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>
2. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 41:S55-S64 doi:10.2337/dc18-S006, 2018.
3. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. Br J Biomed Sci 69:83-93, 2012.
4. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger DF, et al. A randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in well-controlled adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 40:538-45, 2017.
5. Battellino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, et al. Effect of CGM on hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 34:795-800, 2011.
6. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T et al. CGM vs. conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with MDI injections: The GOLD randomized clinical trial. JAMA 24; 317:379-387, 2017.
7. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, et al. DIAMOND Study Group. CGMvs. usual care in patients with type 2 diabetes receiving MDI injections: a randomized trial. Ann Intern Med 19; 167:365-374, 2017.
8. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Mpurphy KE et al. Continuous glucose monitoring in pregnant woman with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controller trial. Lancet 25; 390:2347-2359, 2017.
9. Guardian Connect System User Guide 2018 ([www.medtronic-diabetes.com](http://www.medtronic-diabetes.com)).
10. Dexcom G6 System User Guide 2019 ([www.dexcom.com](http://www.dexcom.com)).
11. FreeStyleLibre 14day Quick Reference Guide 2018 ([www.my-freestyle.com](http://www.my-freestyle.com)).
12. CGM Eversense XL User Guide 2018 ([www.resources.eversenseddiabetes.com](http://www.resources.eversenseddiabetes.com)).
13. Dehennis A, Mortellaro MA, Ioacara S. Multisite Study of an implanted CGM Sensor over 90 days in patients with diabetes mellitus. J Diabetes Sci Technol 29; 9:951-6, 2015.
14. Accuracy of the continuous glucose sensor used with the predictive low glucose management system. Cohen O et al. 9<sup>th</sup> International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Milan, Italy, Feb 3-6, 2016. Abstract Number 0317, session EP07, 2016.
15. Bailey TS, Ahmann A, Brazg R, Christiansen M, et al. Accuracy and acceptability of the 6-day Enlite continuous subcutaneous glucose sensor. Diabetes Technol Ther 16:277-83, 2014.
16. Christiansen MP, Garg SK, Brazg R, Bode BW, et al. Accuracy of a fourth-generation subcutaneous glucose sensor. Diabetes Technol Ther 19:446-56, 2017.
17. Performance of a factory-calibrated real-time CGM system utilizing an automated sensor applicator. Diabetes Technology & Therapeutics, 20, 6, 428-433, 2018.
18. FDA clears Dexcom G6 with factory calibration, creates lower-risk 510(k) path for “integrated CGM” (iCGM) to speed innovation and interoperability. March 27, 2018; Dexcom G6® CGM System Receives CE Mark Edinburgh & San Diego – June 12, 2018.
19. Welsh JB, Zhang X, Puhf SA, Johnson TK et al. Performance of a

- factory-calibrated, real-time CGM system in pediatric participants with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 13:254-258, 2018.
20. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 17:747-94, 2015.
21. Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child* 102:543-549, 2017.
22. Aronson R, Abitbol A, Tweden KS. First assessment of the performance of an implantable continuous glucose monitoring system through 180 days in a primarily adolescent population with type 1 diabetes. Aronson R et al. *Diabetes Obes Metab* 21:1689-1697, 2019.
23. Olafsdottir AF, Attvall S, Sandgren U, Dahlqvist S, et al. A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the FGM FreeStyleLibre in adults with type1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 19:164-172, 2017.
24. Moser O, Eckstein ML, McCarthy O, Deere R, et al. Performance of the Freestyle® Libre FGM system in people with type 1 diabetes: a secondary outcome analysis of a randomized crossover trial. Moser O et al. *Diabetes Obes Metab* Jul 23, 2019 doi:10.1111/dom.13835.
25. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Edelman SV. What is so tough about self-monitoring of blood glucose? Perceived obstacles among patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 31:40-6, 2014.
26. Ajjan RA. How can we realize the clinical benefits of continuous glucose monitoring? *Diabetes Technol Ther* 19:S27-36, 2017.
27. Wood A, O'Neal D, Furler J, Ekinci EL. CGM: a review of the evidence, opportunities for future use and ongoing challenges. *Inter Med J* 48:499-508, 2018.
28. Juvenile Diabetes Research Foundation CGM Study Group. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, et al. CGM and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 359:1464-76, 2008.
29. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, et al. Effectiveness of sensor augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 363:311-20, 2010.
30. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, et al. Novel glucose-sensing technology and hypo-glycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomized controlled trial. *Lancet* 388:2254-63, 2016.
31. Campbell F, Murphy N, Stewart C, Biester T, Kordonouri O. Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. *Paediatr Diabetes* 19:1294-1301, 2018.
32. Hirsch IB. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does! *Diabetes Care* 38:1610-4, 2015.
33. Pettus J, Price DA, Edelman SV. How patients with type 1 diabetes translate continuous glucose monitoring data into diabetes management decision. *Endocrine Pract* 21:613-20, 2015.
34. Buckingham B, Xing D, Weinzimer S, Fiallo-Scharer R, et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Use of the DirecNet applied treatment algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the FreeStylenavigator). *Pediatr Diabetes* 9:142-7, 2008.
35. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, et al. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 8:55-73, 2017.
36. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, et al. Effect of CGM on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections. The DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 317:371-8, 2017.
37. ClinicalTrials.gov: An evaluation of novel glucose sensing technology on hypoglycemia in type 1 diabetes (IMPACT). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02232698>
38. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G et al. RtGCM in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomized, controlled trial. *Lancet* 391:1367-77, 2018.
39. Bergenstal RM, AhmannAj, Bailey T, Beck RW, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol* 7:562-78, 2013.
40. International Diabetes Center: Ambulatory Glucose Profile: AGP reports. Available from:<http://www.agpreport.org/agp/agpreports> (cited 2019 Jul 15).

RESEARCH ARTICLE

## Prescrizione off-label di inibitori del SGLT-2 in pazienti con diabete di tipo 1: risultati di un sondaggio online e raccomandazioni per la prescrizione in sicurezza

### Off-label prescription of SGLT-2 inhibitors to patients with type 1 diabetes: an online survey of diabetes specialists and safety recommendations

**M. Scavini<sup>1</sup>, C. Molinari<sup>2</sup>, F. Bertuzzi<sup>3</sup>, A. Girelli<sup>4</sup>, R. Celleno<sup>5</sup>, F.P. Tripodi<sup>6</sup>, M.S. Zanon<sup>7</sup>, P. Di Bartolo<sup>8</sup>, G. La Penna<sup>9</sup>, a nome dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD)**

\*MS e CM hanno contribuito in egual misura a questo lavoro.

1 Diabetes Research Institute, IRCCS San Raffaele, Milano. 2 UO di Medicina Generale a Indirizzo Diabetologico e Endocrino-Metabolico, IRCCS San Raffaele, Milano. 3 Unità di Diabetologia, ASST Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano. 4 UO Medicina Indirizzo Metabolico e Diabetologico, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia. 5 Diabetologia e Endocrinologia Distretto del Perugino, USL Umbria 1, Perugia. 6 UOC Medicina Interna, ASP 5 Messina e PO Lipari, Messina. 7 UOSD di Diabetologia, AULSS 4 Veneto Orientale, San Donà di Piave (VE). 8 AUSL Romagna, Ambulatori di Diabetologia di Ravenna. 9 UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale Santo Spirito, Pescara.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** M. Scavini, C. Molinari, F. Bertuzzi, A. Girelli, R. Celleno, F.P. Tripodi, M.S. Zanon, P. Di Bartolo, G. La Penna (2020). Prescrizione off-label di inibitori del SGLT-2 in pazienti con diabete di tipo 1: risultati di un sondaggio online e raccomandazioni per la prescrizione in sicurezza. JAMD Vol. 23/1 DOI 10.36171/jamd20.23.1.06

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** February, 2020

**Accepted** March, 2020

**Published** April, 2020

**Copyright** © 2020 La Penna et al. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: [scavini.marina@hsr.it](mailto:scavini.marina@hsr.it)

## Abstract

**AIM OF THE STUDY** Sodium-glucose cotransport inhibitors (SGLT-i) improve glycemic control in patients with type 1 diabetes (T1DM). However, their use is associated with an increased risk of diabetic ketoacidosis (DKA). Aim of this study was to evaluate the off-label prescription of these drugs to patients with T1DM.

**MATERIALS AND METHODS** From 2018/08/21 to 2019/04/03 AMD invited members to complete a survey on the off-label prescription of SGLT2 inhibitors (SGLT2i) to patients with T1DM.

**RESULTS** N = 161 specialists completed the survey; 72 (44.7%) had prescribed SGLT2i for T1DM patients. Prescribing and non-prescribing specialists were similar for years in practice and type of outpatient facility. Specialists from Northern Italy or caring for ≥50 T1DM patients were more likely to prescribe SGLT2i to their patients. Specialists prescribed SGLT2i mainly to T1DM patients on multiple daily insulin injection. The most frequent reasons for SGLT2i prescription were to improve suboptimal glycemic control, facilitate weight loss and reduce insulin requirement. Only 48% of specialists required patients to sign an informed consent for the off-label prescription.



Twenty-five percent of specialists omitted to prescribe strips for ketonuria/ketonemia and only 26% recommended to measure ketones when glucose levels exceeded 200 mg/dl. All specialists recommended avoiding dehydration and prolonged fasting when using SGLT2i, but only 23% reviewed the symptoms of ketosis and only 9.7% offered patients the six expert recommendations for mitigating the risk of DKA. Nearly 20% of specialists who prescribed SGLT2i to T1DM women of childbearing age omitted to inform them of the risks for conception, and only 12.5% provided patients with the four recommendations that should be given when prescribing drugs not authorized in pregnancy.

**CONCLUSIONS** The results of this survey document the need to improve the awareness of professionals and patients about the risks of DKA and risk mitigation when SGLT2i are prescribed to T1DM patients.

**KEY WORDS** SGLT inhibitors; type 1 diabetes; diabetic ketosis/ketoacidosis; off-label prescription.

## Riassunto

**OBBIETTIVO DELLO STUDIO** Gli inibitori del cotrasportatore renale sodio-glucosio (SGLT2i) possono migliorare il compenso glicemico nel diabete di tipo 1 (T1DM), ma il loro uso aumenta il rischio di chetoacidosi diabetica (DKA). Scopo dello studio è stato valutare le modalità della prescrizione specialistica off-label di SGLT2i in pazienti con T1DM.

**DISEGNO E METODI** Dal 21/08/2018 al 03/04/2019 AMD ha invitato i soci a partecipare a un sondaggio anonimo on-line sulla prescrizione off-label di SGLT2i a pazienti con T1DM.

**RISULTATI** 161 specialisti che seguono pazienti T1DM hanno completato il sondaggio. Specialisti prescrittori (44,7%) e non prescrittori (55,3%) erano simili per anni di pratica specialistica e tipo di struttura ambulatoriale. Gli specialisti del Nord Italia che seguivano ≥50 pazienti T1DM avevano maggiore probabilità di prescrivere SGLT2i. La maggior parte degli specialisti ha prescritto SGLT2i a pazienti T1DM in multiiniettiva. Le ragioni più frequenti per la prescrizione erano migliorare le glicemie, facilitare un calo ponderale e ridurre il fabbisogno insulinico. Solo il 48% degli specialisti ha chiesto ai pazienti di firmare un consenso informato per l'uso off-label.

Il 25% degli specialisti non ha prescritto strisce per chetonuria/chetonemia e solo il 26% ne ha raccomandato l'uso per glicemie >200 mg/dl. Tutti gli specialisti hanno raccomandato di evitare disidratazio-

ne e digiuno prolungato in caso di utilizzo di SGLT2i, ma solo il 23% ha rivisto con i pazienti i sintomi di chetosi e solo il 9,7% ha offerto le sei raccomandazioni per prevenire la DKA. Il 19,4% dei prescrittori non ha informato le donne T1DM in età fertile dei rischi per il concepimento, e solo il 12,5% ha offerto le raccomandazioni opportune, essendo gli SGLT2i non autorizzati in gravidanza.

**CONCLUSIONI** I nostri risultati documentano la necessità di migliorare la consapevolezza di professionisti e pazienti sui rischi e sulla loro prevenzione in caso di prescrizione di SGLT2i a pazienti T1DM.

**PAROLE CHIAVE** SGLT inibitori; diabete tipo 1; chetosi/chetoacidosi diabetica; prescrizione off-label.

## Introduzione

Per anni l'unico farmaco autorizzato in Italia per il trattamento del diabete di tipo 1 (T1DM) è stato l'insulina. Tuttavia, nonostante preparazioni di diversa cinetica e durata d'azione disponibili in commercio e l'evoluzione tecnologica nelle modalità di somministrazione (penne insuliniche di facile utilizzo, microinfusori, sistemi integrati microinfusori e sensori, sistemi integrati automatizzati), la maggior parte dei pazienti con T1DM non raggiunge il target terapeutico<sup>(1,2)</sup>. È pertanto importante considerare strategie alternative di ogni tipo per migliorare il compenso glicometabolico dei pazienti con T1DM.

Da tempo è stata ipotizzata la possibilità di impiegare in pazienti con T1DM farmaci già autorizzati per il trattamento del diabete di tipo 2 (T2DM), in particolare gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio (SGLT-i), per il loro meccanismo di azione insulino-indipendente. Gli SGLT-i disponibili in Italia sono esclusivamente inibitori del SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin). Altre molecole di questa categoria di farmaci sono ipragliflozin, un SGLT2 inibitore attualmente autorizzato per il trattamento del T2DM in Giappone, Corea e Thailandia, e recentemente approvato in Giappone per l'utilizzo nel T1DM in aggiunta alla terapia insulinica, e sotagliflozin, un inibitore di SGLT1 e SGLT2, di cui non si conosce il futuro impiego clinico nonostante studi clinici randomizzati (randomised clinical trials – RCTs) con risultati incoraggianti in pazienti con T1DM.

Nei RCTs che hanno studiato l'effetto di SGLT-i in aggiunta all'insulina in pazienti con T1DM è stata osservata una riduzione significativa della HbA1c rispetto al placebo (- 0,4/0,5%), generalmente associata a calo ponderale (- 3/4 kg) e riduzione del fabbisogno insulini-

co (-10/15%<sup>(3-9)</sup>), senza un aumento di ipoglicemie gravi. Inoltre, pur mancando al momento evidenze specifiche nel diabete in pazienti con T1DM, grazie alla mole di dati raccolti in pazienti con T2DM<sup>(10)</sup>, è ragionevole ipotizzare che questa classe di farmaci potrebbe avere effetti di cardioprotezione e nefroprotezione anche nei pazienti con T1DM. A conferma di questa ipotesi le prime evidenze sull'effetto nefroprotettivo degli SGLT2 inibitori in pazienti con T1DM sono già disponibili in letteratura<sup>(11)</sup>.

Il rischio maggiore associato all'uso di SGLT inibitori in pazienti con T1DM è l'aumentata incidenza di chetosi/chetoacidosi, che si possono sviluppare con livelli di glicemia normali o solo modicamente elevati, dando origine ad un quadro clinico noto come *chetoacidosi euglicemica*<sup>(12)</sup>. Gli studi clinici registrativi degli SGLT-i riportano un aumento del rischio assoluto di circa il 4% all'anno per i pazienti trattati con SGLT-i rispetto al gruppo placebo, anche se la frequenza di DKA nei controlli negli RCTs registrativi è stata decisamente inferiore rispetto al 3/4% osservato in real-life<sup>(13-14)</sup>.

Dal punto di vista regolatorio in Europa, lo European Medicines Agency Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) ha recentemente approvato il dapagliflozin come terapia aggiuntiva all'insulina per adulti con diagnosi di T1DM<sup>(15)</sup>; ha inoltre sostenuto l'approvazione alla commercializzazione di sotagliflozin per il trattamento di pazienti adulti con diagnosi di T1DM<sup>(16)</sup>. L'indicazione prevede l'utilizzo di dapagliflozin e sotagliflozin in aggiunta alla terapia insulinica in pazienti con T1DM e un BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> che non abbiano raggiunto un adeguato controllo glicemico nonostante ottimizzazione della gestione del diabete.

Negli USA la Federal Drug Administration (FDA) ha invece espresso parere negativo all'utilizzo di dapagliflozin, sotagliflozin ed empagliflozin come trattamento aggiuntivo all'insulina nei pazienti con T1DM, ritenendo che il documentato aumento del rischio di DKA non sia giustificato dai benefici dell'utilizzo di questi farmaci in termini di miglioramento del controllo metabolico in questa specifica popolazione di pazienti.

Dopo la pubblicazione dei primi incoraggianti risultati in termini di controllo glicemico con l'uso di SGLT-i in pazienti con T1DM, in tutto il mondo si è verificata da parte degli specialisti una crescente prescrizione off-label di SGLT2i a pazienti con T1DM<sup>(17)</sup>. L'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha ritenuto importante valutare questo fenomeno attraverso un sondaggio tra gli specialisti italiani che seguono pazienti con T1DM con lo scopo di valutare frequenza e modalità

prescrittive degli SGLT2i, compresa l'aderenza alle raccomandazioni per la prevenzione della DKA.

## Materiali e metodi

A partire dal 21 agosto 2018, AMD ha invitato i propri membri a partecipare ad un sondaggio online anonimo sulla prescrizione off-label di SGLT2i a pazienti con T1DM. Il link al sondaggio online è stato inviato quattro volte a una mailing list di 2200 specialisti in tutta Italia, specificando nel paragrafo introduttivo che il sondaggio era rivolto soltanto a specialisti che avessero in carico pazienti con T1DM. Il sondaggio ha coinvolto esclusivamente medici specialisti, online, in forma anonima, senza prevedere la raccolta di dati sensibili dei singoli pazienti e per questo motivo non è stato necessario richiedere l'approvazione dello studio da parte di un comitato etico. Per stimare il numero di pazienti che hanno ricevuto una prescrizione di SGLT2i da parte dei partecipanti al sondaggio, è stato usato il valore mediano dell'intervallo di pazienti con T1DM abitualmente seguiti indicato dal partecipante. Le domande del sondaggio sono riportate nell'allegato 1 [<http://www.jamd.it/wp-content/uploads/2020/03/05-Allegato-1.pdf>].

## Risultati

Tra il 21 agosto 2018 e il 3 aprile 2019, 161 specialisti hanno completato il sondaggio. Il 44,7% dei partecipanti al sondaggio ha prescritto off-label SGLT2i a pazienti con T1DM (prescrittori) e il 55,3% no (non prescrittori). Le caratteristiche degli specialisti che hanno completato il sondaggio online sono riassunte nella tabella 1. Non vi sono significative differenze in termini di anni di specializzazione e tipo di pratica clinica tra prescrittori e non prescrittori. Gli specialisti che operano nell'Italia settentrionale o hanno in carico almeno 50 pazienti con T1DM prescrivono maggiormente SGLT2 ai loro pazienti con T1DM rispetto agli specialisti che operano nell'Italia centro-meridionale e seguono nella loro pratica clinica meno di 50 pazienti con T1DM. Stimiamo che gli specialisti che hanno risposto al sondaggio di AMD abbiano prescritto SGLT2i a 431 pazienti con T1DM. Gli SGLT2i sono stati preferenzialmente prescritti a pazienti in terapia insulinica multiiniettiva (MDI) (64,1% degli specialisti), rispetto a pazienti in microinfusore (CSII) (4,2%) o in entrambe le modalità di terapia (34,7%).

I tre motivi più comuni che hanno spinto a prendere in considerazione la prescrizione di SGLT2i a pa-

**Tabella 1 |** Caratteristiche degli specialisti prescrittori e non prescrittori che hanno completato il sondaggio online. I dati sono presentati come frequenze con percentuali tra parentesi.

|   |                               | Prescrizione off-label di SGLT2i a pazienti con T1DM |           | P *   |
|---|-------------------------------|--|-----------|-------|
|   |                               | Si (n=60)  | No (n=60) |       |
| Anno di specializzazione:               |                               |  |           | 0,363 |
|   | <1990                         | 43,2 %   | 56,8 %    |       |
|   | 1990-1999                     | 57,9 %   | 42,1 %    |       |
|   | 2000-2009                     | 38,9 %   | 61,1 %    |       |
|   | ≥2010                         | 53,3 %   | 46,7 %    |       |
| Area geografica:                        |                               |  |           | 0,002 |
|   | Nord                          | 65,4 %   | 34,6 %    |       |
|   | Centro                        | 38,2 %   | 61,8 %    |       |
|   | Sud e Isole                   | 29,7 %   | 70,3 %    |       |
| Tipo di ambulatorio:                    |                               |  |           | 0,673 |
|   | Ospedaliero non universitario | 51,7 %   | 48,3 %    |       |
|   | Sul territorio                | 38,5 %   | 61,5 %    |       |
|   | Ospedaliero Universitario     | 57,1 %   | 42,9 %    |       |
|   | Privato                       | 50,0 %   | 50,0 %    |       |
|   | Privato convenzionato         | 40,0 %   | 60,0 %    |       |
| Pazienti con diabete di tipo 1 seguiti: |                               |  |           | 0,001 |
|   | <50                           | 23,3 %   | 76,7 %    |       |
|   | 50-199                        | 51,7 %   | 48,3 %    |       |
|   | ≥200                          | 80,0 %   | 20,0 %    |       |

zienti con T1DM sono stati: (1) ottenere un miglioramento del compenso glicemico, (2) ottenere un calo ponderale e (3) ridurre il fabbisogno di insulina. I tre motivi meno frequentemente considerati per la prescrizione sono stati: (1) migliorare il valore di glicemia a digiuno o nel post-prandiale, (2) soddisfare una richiesta del paziente e (3) migliorare il controllo della pressione arteriosa.

Solo il 50% dei prescrittori ha chiesto ai pazienti di firmare un consenso informato per l'uso off-label di questi farmaci (ricordiamo che il sondaggio AMD è stato condotto prima dell'approvazione da parte di EMA di dapagliflozin per il trattamento di pazienti con T1DM e che la prescrizione era a tutti gli effetti off-label). Tra i medici prescrittori, il 25% non ha prescritto strisce per la misurazione dei chetoni nelle urine o nel sangue ai pazienti T1DM che avrebbero usato SGLT2i, e solo il 20,8% ha suggerito ai pazienti con T1DM di controllare i chetoni nelle urine o nel sangue in caso di iperglicemia (glicemia capillare  $\geq 200$  mg/dl) durante la terapia con SGLT2i. Tutti i prescrittori hanno raccomandato ai pazienti di evitare la disidratazione ed il digiuno prolungato durante l'assunzione di SGLT2i; tuttavia, solo il 27,8% di loro ha rivisto con i pazienti segni e sintomi della chetosi e solo il 9,7% ha fornito ai pazienti tutte le sei raccomandazioni suggerite dagli esperti ed elencate nel sondaggio (domanda 12).

Per quanto riguarda la prescrizione off-label di SGLT2i a donne adulte con T1DM in età fertile, il 19,4%

dei prescrittori non ha fornito informazioni sul rischio di assumere questi farmaci nella fase del concepimento, mentre solo il 12,5% di loro ha fornito alle pazienti tutte e quattro le raccomandazioni elencate nel sondaggio, necessarie quando si prescrivono a donne in età fertile farmaci non autorizzati all'uso in gravidanza (domanda 13). Il 96% dei prescrittori ha riportato che i pazienti con T1DM erano soddisfatti della terapia con SGLT2i in aggiunta all'insulina.

## Discussione

A nostra conoscenza, questo è il primo report sulla prescrizione off-label di SGLT2i a pazienti con T1DM da parte di specialisti che nella loro pratica clinica seguono pazienti con T1DM.

Riconosciamo che gli specialisti che hanno risposto al nostro sondaggio potrebbero non essere rappresentativi di tutti gli specialisti che seguono pazienti con T1DM in Italia, per il numero limitato di coloro che hanno completato il sondaggio e per il fatto che l'invito a partecipare al sondaggio è stato esteso ai membri di una sola società scientifica in ambito diabetologico. Tuttavia, il gruppo di specialisti che ha partecipato è eterogeneo per area geografica (provenendo da quasi tutte le regioni italiane), tipo di pratica clinica (sono rappresentati ambulatori all'interno di strutture ospedaliere di diversa tipologia e

**Tabella 2 |** Risposte a selezionate domande del sondaggio. I dati sono presentati come numero di specialisti che hanno selezionato una specifica risposta, con relativo valore percentuale tra parentesi.

|  |   |   |
|--|---|---|
| Tipo di trattamento insulinico dei pazienti a cui è stato prescritto un SGLT2i   | MDI<br>CSII<br>Entrambe   | 44 (61,1 %)<br>3 (4,2 %)<br>25 (34,7 %)   |
| Tipo di monitoraggio glicemico in uso ai pazienti a cui è stato prescritto un SGLT2i   | Solo SMBG<br>Solo CGM<br>Solo FGM<br>Più d'uno  | 24 (33,8 %)<br>6 (8,4 %)<br>7 (9,9 %)<br>34 (47,9 %)  |
| Motivi per cui è stato prescritto un SGLT2i ai pazienti con T1DM*  | Per migliorare un controllo glicemico non ottimale<br>Per favorire il calo ponderale<br>Per ridurre il fabbisogno insulinico<br>Per i risultati presenti in letteratura/presentazioni ai congressi<br>Per ridurre il rischio cardiovascolare<br>Per ridurre il rischio di ipoglicemia<br>Per migliorare il controllo della pressione arteriosa<br>Per richiesta del paziente<br>Per ridurre la glicemia a digiuno piuttosto che la post-prandiale | 62 (86,1 %)<br>45 (62,5 %)<br>39 (54,2 %)<br>30 (41,7 %)<br>19 (26,4 %)<br>7 (9,7 %)<br>6 (8,3 %)<br>5 (6,9 %)<br>2 (2,8 %) |
| Utilizzo di un consenso informato per la prescrizione off-label di SGLT2i a pazienti con T1DM  | Sì<br>No<br>Non ricordo   | 36 (50,0 %)<br>34 (47,2 %)<br>2 (2,8 %)   |
| Disponibilità di strisce per la misurazione di chetoni nei pazienti con T1DM a cui è stato prescritto un SGLT2i  | No<br>Per chetoni urinari (prescrizione precedente o concomitante con SGLT2i)<br>Per chetoni nel sangue capillare (prescrizione precedente o concomitante con SGLT2i)<br>Non ricordo  | 18 (25,0 %)<br>14 (19,4 %)<br>37 (51,4 %)<br>3 (4,2 %)  |
| Raccomandazioni per ridurre il rischio di chetosi*   | Abbondante assunzione di liquidi<br>Evitare il digiuno prolungato<br>Misurazione di chetoni durante i giorni di malattia<br>Misurazione dei chetoni quando lo zucchero nel sangue è alto<br>Non iniziare una dieta a basso contenuto di carboidrati senza consultare uno specialista<br>Esamina le cause e i sintomi più comuni della chetosi<br>Nessuna delle raccomandazioni precedenti   | 53 (73,6 %)<br>48 (66,7 %)<br>43 (59,7 %)<br>42 (58,3 %)<br>27 (37,5 %)<br>20 (27,8 %)<br>1 (1,4%)                          |
| Raccomandazioni/informazioni per donne in età fertile*   | Interrompere immediatamente gli SGLT2i in caso di gravidanza non pianificata<br>Avviare una programmazione della gravidanza in caso di desiderio di maternità<br>Usare una contraccezione efficace se sessualmente attive<br>Gli effetti degli SGLT2i sull'embriogenesi non sono noti<br>Nessuna delle precedenti raccomandazioni / informazioni<br>Non ricordo   | 35 (48,6 %)<br>33 (45,8 %)<br>31 (43,1 %)<br>28 (38,9 %)<br>8 (11,1 %)<br>7 (9,7 %)   |
| Soglia del glucosio raccomandata per i test dei chetoni (solo per gli specialisti che hanno effettivamente messo a disposizione dei pazienti strumenti per la misurazione dei chetoni) | 150 mg/dl<br>200 mg/dl<br>250 mg/dl<br>300 mg/dl<br>350 mg/dl<br>Nessuna soglia di glucosio raccomandata  | 1 (2,0 %)<br>13 (25,5 %)<br>14 (27,4 %)<br>7 (13,7 %)<br>0 (0 %)<br>16 (31,4 %)   |
| Soddisfazione del paziente riguardo l'uso degli SGLT2i come trattamento aggiuntivo al regime di insulinico   | Soddisfatto<br>Né soddisfatto né insoddisfatto<br>Insoddisfatto<br>Non ricordo  | 69 (95,8 %)<br>1 (1,4 %)<br>1 (1,4 %)<br>1 (1,4 %)  |

Le domande connotate da asterisco (\*) consentivano risposte multiple.

MDI = Iniezioni giornaliere multiple; CSII = Infusione sottocutanea continua di insulina (i.e., microinfusore); SMBG = automonitoraggio della glicemia capillare; FGM = monitoraggio flash del glucosio; CGM = monitoraggio continuo del glucosio.

ambulatori sul territorio) e numero di pazienti con T1DM in carico.

I risultati del nostro sondaggio (Tabella 2) evidenziano carenze nell'informazione del paziente, con solo 21% dei prescrittori che ha suggerito ai pazienti T1DM di controllare i chetoni nelle urine o nel sangue in caso di iperglicemia (glicemia capillare  $\geq 200$  mg/dl) durante la terapia con SGLT2i e solo il 27,8% che ha rivisto con i pazienti segni e sintomi della chetosi. Affinché la terapia con SGLT2i in pazienti con T1DM non si traduca in un aumentato rischio di chetosi/chetoacidosi che vanificherebbe i benefici ottenuti in termini di controllo metabolico, sarebbe auspicabile che la prescrizione di questa classe di farmaci in pazienti con T1DM fosse gestita da specialisti esperti. Prima della loro prescrizione deve essere considerata d'obbligo una seduta educativa con i pazienti con T1DM candidati alla terapia con SGLT2i nella quale vengano rivalutati i seguenti aspetti: la prevenzione della chetosi/chetoacidosi, la precoce individuazione dei sintomi, l'utilizzo di dispositivi per la misurazione dei chetoni nelle urine o sul sangue capillare, per quali valori di glicemia eseguire la misurazione e ai provvedimenti da prendere in caso di chetonuria o chetonemia, in base alle indicazioni disponibili in letteratura<sup>(14)</sup>.

Anche nel caso di prescrizione degli SGLT2i alle donne in età fertile con T1DM i risultati del nostro sondaggio evidenziano carenze nell'informazione alle pazienti, con solo il 12,5% dei prescrittori che ha fornito alle pazienti tutte e quattro le raccomandazioni necessarie quando si prescrivono a donne in età fertile farmaci non autorizzati all'uso in gravidanza. Per quanto riguarda la prescrizione degli SGLT2i alle donne in età fertile con diabete (di tipo 1 o di tipo 2) è importante ricordare che questi farmaci non sono autorizzati per l'uso in gravidanza, non essendo noti gli effetti sul feto se assunti nel periodo del concepimento. Per tale ragione è d'obbligo informare le pazienti di possibili effetti sul feto e suggerire l'utilizzo di metodi contraccettivi efficaci durante l'assunzione di SGLT2i, strategia fondamentale per una adeguata programmazione della gravidanza, auspicabile in tutte le donne con diabete che hanno un desiderio di maternità<sup>(13)</sup>.

In ultimo, ma non meno importante, nel sondaggio AMD solo la metà dei prescrittori ha chiesto ai pazienti di firmare un consenso informato per l'uso off-label di questi farmaci che, al momento del sondaggio AMD non erano autorizzati per il trattamento di pazienti con T1DM, come prevede la normativa vigente<sup>(19)</sup>. Questo aspetto è stato superato per dapagliflozin, dall'approvazione di EMA per il trattamento

di selezionati pazienti con T1DM in aggiunta all'insulina<sup>(15)</sup>. Rimane al momento l'obbligo del consenso informato per l'uso off-label per la prescrizione di canagliflozin ed empagliflozin.

Considerata la necessità di nuove strategie terapeutiche per il trattamento dei pazienti con T1DM e i dati di efficacia riportati dai RCTs<sup>(3-9)</sup>, gli SGLT2i rappresentano di fatto un'opportunità reale per migliorare il controllo glicemico di selezionati pazienti con T1DM nella pratica clinica, ovvero in condizioni di real world. Tuttavia, i risultati del sondaggio AMD documentano l'urgente necessità di migliorare le conoscenze degli specialisti e dei pazienti sull'appropriatezza prescrittiva e la prevenzione attiva della DKA. L'utilizzo di SGLT-i in pazienti con T1DM non correttamente selezionati o informati potrebbe portare ad un significativo incremento dei casi di DKA e DKA euglicemica, con un rischio individuale per i singoli pazienti, ma anche la possibilità che la prescrizione di questi farmaci nei pazienti con T1DM venga limitata o impedita dagli enti regolatori per motivi di sicurezza.

## Prescrivere in sicurezza un SGLT2 inibitore a pazienti con diabete di tipo 1

### EFFICACIA E SICUREZZA DEGLI SGLT-I IN PAZIENTI CON T1DM

Di tutte le tre molecole di SGLT2i autorizzate in Italia (canagliflozin, studi DEPICT per dapagliflozin, studi EASE per empagliflozin) e per sotagliflozin (programma InTandem) sono disponibili i risultati degli studi clinici registrativi<sup>(3-9)</sup>. I criteri di inclusione utilizzati in questi studi sono molto simili: pazienti adulti con diagnosi di T1DM, in terapia insulinica da almeno un anno, con controllo glicemico inadeguato (HbA1c compresa tra 7 e 11%) nonostante terapia insulinica ottimizzata multi-iniettiva (MDI) o microinfusore (CSII). Il disegno degli studi prevedeva una prima fase di ottimizzazione della terapia insulinica, secondo algoritmi di titolazione, una fase di lead-in con placebo e a seguire la fase di trattamento attivo, della durata fino ad un massimo di 52 settimane.

La tabella 3 riassume i dati di efficacia e sicurezza degli studi clinici di canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin e sotagliflozin nei pazienti con T1DM. Sono inoltre stati studiati diversi dosaggi della stessa molecola per individuare il dosaggio con massima (o pari) efficacia e miglior profilo di sicurezza nella popolazione in studio. In tutti i trials è stato raggiunto l'outcome primario di efficacia. Considerando complessivamente gli studi di fase II e III condotti su queste molecole, in media l'aggiunta di SGLT-i all'insuli-

**Figura 3a |** Caratteristiche degli studi e risultati relativi all'outcome primario dei principali studi pubblicati in letteratura<sup>9</sup> sull'utilizzo di SGLT-i in pazienti con T1DM. Alcune variabili vengono riportate come variazione assoluta o come differenza rispetto al gruppo di controllo.

| Pubblicazione                | Pubmed ID | Farmaco       | Fase studio | N. soggetti | Durata (settimane) | Outcome primario   | Bracci di trattamento                              | Risultati outcome primario           |
|------------------------------|-----------|---------------|-------------|-------------|--------------------|--|--|--------------------------------------|
| Henry RR, 2015               | 26486192  | Canagliflozin | 2           | 351         | 18                 | Proporzione di soggetti che presentavano a 18 settimane una riduzione di HbA1c $\geq 0,4\%$ senza incremento di peso     | Cana 300 mg<br>Cana 100 mg<br>Placebo              | 41.1%<br>36.9%<br>14.5%              |
| Dandona P, 2017<br>DEPICT-1  | 28919061  | Dapagliflozin | 3           | 747         | 52                 | Riduzione di HbA1c a 24 settimane  | Dapa 10 mg<br>Dapa 5 mg<br>Placebo                 | -0.45%<br>-0.42%<br>vs pbo           |
| Mathieu C, 2018<br>DEPICT-2  | 30026335  | Dapagliflozin | 3           | 813         | 24                 | Riduzione di HbA1c a 24 settimane  | Dapa 10 mg<br>Dapa 5 mg<br>Placebo                 | -0.42%<br>-0.37%<br>0                |
| Rosenstock J, 2018<br>EASE-2 | 30287422  | Empagliflozin | 3           | 730         | 52                 | Riduzione di HbA1c a 24 settimane  | Empa 25 mg<br>Empa 10 mg<br>Placebo                | -0.53%<br>-0.54%<br>Vs pbo           |
| Rosenstock J, 2018<br>EASE-3 | 30287422  | Empagliflozin | 3           | 975         | 26                 | Riduzione di HbA1c a 24 settimane  | Empa 25 mg<br>Empa 10 mg<br>Empa 2.5 mg<br>Placebo | -0.52%<br>-0.45%<br>-0.28%<br>Vs pbo |
| Buse JB, 2018<br>InTandem1   | 29937430  | Sotagliflozin | 3           | 793         | 52                 | Riduzione di HbA1c a 24 settimane  | Sota 400 mg<br>Sota 200 mg<br>Placebo              | -0.41%<br>-0.36%<br>Vs pbo           |
| Danne T, 2018<br>InTandem2   | 29937431  | Sotagliflozin | 3           | 782         | 52                 | Riduzione di HbA1c a 24 settimane  | Sota 400 mg<br>Sota 200 mg<br>Placebo              | -0.35%<br>-0.37%<br>Vs pbo           |
| Garg SK, 2017<br>InTandem3   | 28899222  | Sotagliflozin | 3           | 1402        | 24                 | Proporzione di soggetti che a 24 settimane presentavano HbA1c < 7,0% in assenza di episodi di DKA e/o ipoglicemia severa | Sota 400 mg<br>Placebo                             | 28.6%<br>15.2%                       |

na nei pazienti con T1DM si traduce in una riduzione di HbA1c di circa 0,4/0,5%, una perdita di peso di 3/4 kg e una riduzione del fabbisogno di insulina giornaliero del 10/15%. L'incidenza di ipoglicemia non è omogenea nei diversi studi, ma considerando la significativa riduzione di HbA1c, non è stato osservato un aumento di ipoglicemie gravi durante l'utilizzo di SGLT-i. Anche i dati di monitoraggio continuo della glicemia interstiziale (real time continuous glucose monitoring – RT-CGM) confermano un significativo incremento del tempo in euglicemia (Time in Range – TIR) di circa 3 ore al giorno, senza un aumento di tempo speso in ipoglicemia<sup>(4,7,8,20,21)</sup>.

Dal punto di vista della sicurezza, particolare attenzione deve essere posta sul rischio di chetosi e DKA. Nei pazienti con T1DM, l'inibizione del SGLT determina una riduzione del fabbisogno insulinico associata ad un incremento della

glucagonemia. Lo squilibrio che ne consegue a favore della glucagonemia aumenta la gluconeogenesi epatica e riduce l'utilizzazione periferica del glucosio innescando la produzione e l'accumulo dei corpi chetonici con conseguente rischio di chetosi e chetoacidosi. In presenza di SGLT-i la produzione e l'accumulo di corpi chetonici non è necessariamente accompagnata da iperglicemia, per l'attività glicosurica del farmaco. Quindi chetosi e chetoacidosi si possono sviluppare a livelli di glicemia normali o solo modicamente elevati (chetoacidosi euglicemica, euDKA). Gli studi riportano che il 3-4% dei partecipanti agli RCTs sviluppa DKA nel corso del trattamento con SGLT-i, rispetto a 0-1,6% riportato per i pazienti nel braccio di controllo<sup>(3-9)</sup>. È inoltre ragionevole pensare che, in condizioni di real world, ovvero quando queste molecole verranno prescritte come parte

**Figura 3b** | Dati di efficacia e sicurezza dei principali studi pubblicati in letteratura<sup>9</sup> sull'utilizzo di SGLT-i in pazienti con T1DM. La variazione di HbA1c, peso corporeo e fabbisogno insulinico sono riportati in termini percentuali rispetto al baseline o assoluti, a seconda dei dati disponibili nei lavori pubblicati e nel materiale supplementare disponibile, come specificato in tabella. Gli eventi avversi sono riportati come proporzione dei pazienti che ha presentato l'evento avverso o come Event Rate Ratio (ERR). ND = dati non disponibili. SAE = eventi avversi seri. DKA = chetoacidosi diabetica. IVU = infezioni delle vie urinarie.

| Pubblicazione                | Bracci   | Δ HbA1c                                | Δ peso corporeo                           | Δ fabbisogno insulinico                      | Ipoglicemie severe                   | SAE chetoni-correlati                 | Infezioni genitali                 | IVU                              |
|------------------------------|--|--|---|--|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Henry RR, 2015               | Cana 300 mg<br>Cana 100 mg<br>Placebo              | -0,24%<br>-0,27%<br>+0,01%             | -5,1%<br>-3,1%<br>+0,3%                   | -6,0 UI die<br>-2,5 UI die<br>+1,6 UI die    | 6,8%<br>2,6%<br>1,7%                 | 9,4%<br>5,1%<br>0%                    | 21,2%<br>4,2%<br>5,6%              | ND                               |
| Dandona P, 2017<br>DEPICT-1  | Dapa 10 mg<br>Dapa 5 mg<br>Placebo                 | -0,31%<br>-0,27%<br>+0,06%             | -4,39%<br>-2,8%<br>+0,15%                 | ND   | 8,4%<br>10,5%<br>11,5%               | 4,4%<br>4,7%<br>1,2%                  | 13,5%<br>15,5%<br>3,1%             | 5,4%<br>11,6%<br>8,1%            |
| Mathieu C, 2018<br>DEPICT-2  | Dapa 10 mg<br>Dapa 5 mg<br>Placebo                 | -0,42%<br>-0,37%<br>(vs pbo)           | -3,74%<br>-3,21%<br>(vs pbo)              | -11,08%<br>-10,78%<br>(vs pbo)               | 8,5%<br>6,3%<br>7,7%                 | 1,1%<br>3,3%<br>0                     | 7,8%<br>10,0%<br>1,8%              | 3,7%<br>6,6%<br>4,4%             |
| Rosenstock J, 2018<br>EASE-2 | Empa 25 mg<br>Empa 10 mg<br>Placebo                | -0,45%<br>-0,39%<br>(vs pbo)           | -3,6 kg<br>-3,2 kg<br>(vs pbo)            | -12,9%<br>-12,0%<br>(vs pbo)                 | 0,73<br>0,74<br>(ERR vs pbo)         | Dati disponibili pooled EASE2 e EASE3 |                                    |                                  |
| Rosenstock J, 2018<br>EASE-3 | Empa 25 mg<br>Empa 10 mg<br>Empa 2,5 mg<br>Placebo | -0,52%<br>-0,45%<br>-0,28%<br>(vs pbo) | -3,4 kg<br>-3,0 kg<br>-1,8 kg<br>(vs pbo) | -12,6%<br>-9,5%<br>-6,4%<br>(vs pbo)         | 1,02<br>1,20<br>0,94<br>(ERR vs pbo) | 36,4%<br>31,6%<br>17,0%<br>15,7-13,3% | 14,3%<br>12,8%<br>5,4%<br>4,3/2,5% | 8,4%<br>9,6%<br>5,4%<br>8,5/4,6% |
| Buse JB, 2018<br>InTandem1   | Sota 400 mg<br>Sota 200 mg<br>Placebo              | -0,31%<br>-0,25%<br>(vs pbo)           | -4,32 kg<br>-2,35 kg<br>(vs pbo)          | -6,22UI die<br>-2,07 UI die<br>+2,52 UI die  | 6,5%<br>6,5%<br>9,7%                 | 4,2%<br>3,4%<br>0,4%                  | 13,0%<br>9,1%<br>3,4%              | 4,2%<br>9,9%<br>7,1%             |
| Danne T, 2018<br>InTandem2   | Sota 400 mg<br>Sota 200 mg<br>Placebo              | -0,32%<br>-0,21%<br>(vs pbo)           | -2,92 kg<br>-2,18 kg<br>(vs pbo)          | -5,35 UI die<br>-4,79 UI die<br>-1,98 UI die | 2,3%<br>5,0%<br>5,0%                 | 3,4%<br>2,3%<br>0%                    | 11,0%<br>9,2%<br>2,3%              | 6,8%<br>4,2%<br>5,0%             |
| Garg SK, 2017<br>InTandem3   | Sota 400 mg<br>Placebo                             | -0,46%<br>(vs pbo)                     | +2,98 kg<br>(vs pbo)                      | -5,3 U die<br>(vs pbo)                       | 3,0%<br>2,4%                         | 3,4%<br>0,7%                          | 6,4%<br>2,1%                       | 3,6%<br>3,8%                     |

della normale pratica clinica, la frequenza di DKA sarà maggiore per la meno rigorosa selezione dei pazienti, la minore educazione terapeutica offerta e il meno frequente follow-up.

#### SELEZIONE DEL PAZIENTE CON T1DM A CUI PRESCRIVERE SGLT2 INIBITORI E RACCOMANDAZIONI PER LA MITIGAZIONE DEL RISCHIO DI DKA

Il CHMP ha fornito un elenco di suggerimenti per mitigare il rischio di chetoacidosi diabetica (DKA) nei pazienti con T1DM che assumono SGLT-i, inclusa la selezione dei pazienti, la gestione del diabete e indicazioni per la mitigazione del rischio di DKA, soprattutto mediante il monitoraggio dei valori di beta-idrossibutirrato ( $\beta$ OHB) nel sangue capillare. Raccomandazioni simili sono state presentate in dettaglio in un recente documento di consenso pubblicato su *Diabetes Care*<sup>(14)</sup>.

Il primo step per un utilizzo in sicurezza di SGLT-i in pazienti con T1DM prevede una adeguata selezione

del paziente. Le indicazioni al momento candidano al trattamento con SGLT2i pazienti di età adulta con diabete di tipo 1 sovrappeso od obesi ( $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ). Per assenza di dati di efficacia e sicurezza, l'utilizzo di questi farmaci è attualmente controindicato in soggetti sotto i 18 anni e in donne in gravidanza o che stanno programmando la gravidanza. È inoltre auspicabile, per evitare gravidanze non programmate durante l'assunzione di SGLT-i, che le donne in età fertile ricevano adeguato counselling su metodi contraccettivi efficaci e programmazione della gravidanza.

Per un aumentato rischio di chetosi/chetacidosi gli SGLT-i non dovrebbero essere prescritti a pazienti che seguono diete chetogeniche o a basso contenuto di carboidrati, in soggetti che frequentemente saltano i pasti o che assumono significative quantità di alcoolici. Altri fattori di rischio per DKA durante terapia con SGLT-i sono l'utilizzo del microinfusore (per il rischio di di-

sconnessione o malfunzionamento della linea di infusione), aver avuto frequenti DKA nell'ultimo periodo, saltare con una certa frequenza le dosi di insulina e presentare periodi significativamente lunghi di iperglicemia. Tuttavia, l'indicazione può essere rivalutata qualora i pazienti si dimostrassero disponibili a modificare lo stile di vita e la gestione del diabete sulla base di indicazioni specialistiche. In generale, pazienti con basso coinvolgimento nella gestione del diabete presentano un rischio aumentato di DKA durante uso di SGLT-i e la prescrizione di questi farmaci a questa tipologia di pazienti deve essere attentamente ponderata. Il paziente ideale è un paziente adulto, che segua una dieta con normale contenuto di carboidrati, non faccia uso eccessivo di alcool e non assuma sostanze psicotrope, affidabile in termini di aderenza alla terapia e gestione del diabete, che sia disponibile a seguire correttamente e puntualmente le indicazioni sull'automonitoraggio glicemico e dei chetoni su sangue capillare o urinari.

Il secondo step è la prevenzione della chetosi. A questo scopo è indispensabile che i pazienti vengano istruiti sulla necessità di evitare comportamenti a rischio, come l'assunzione di alcoolici in grande quantità, l'eliminazione o forte riduzione dei carboidrati dalla dieta e il praticare un'attività fisica particolarmente intensa. In caso fosse previsto un evento metabolicamente stressante, come una seduta di allenamento estremo o un intervento chirurgico, è consigliato sospendere la terapia con SGLT2i almeno 24 ore prima (idealmente 3 giorni prima se l'allenamento o l'intervento sono programmati). È inoltre utile sospendere la terapia con SGLT2i in caso di malattia intercorrente, ospedalizzazione ed in caso di disidratazione. Anche in caso di modifica sostanziale del trattamento insulinico (ad es. passaggio da MDI a CSII o passaggio da CSII manuale a modalità automatica), è auspicabile sospendere temporaneamente la terapia con SGLT2i fino a stabilizzazione della dose insulinica e al raggiungimento di un buon controllo glicemico con livelli di chetoni nell'intervallo di normalità (<0,6 mmol/L).

Nell'ambito di situazioni a rischio o in presenza di sintomi suggestivi per la presenza di chetoni, è fondamentale che il paziente possa misurare i chetoni urinari o il  $\beta$ OHB nel sangue capillare. Deve pertanto aver ricevuto, in sede di prescrizione della terapia, adeguata istruzione e formazione sull'esecuzione del test per la misurazione

dei chetoni ed aver appreso come interpretarne i risultati. È inoltre auspicabile che il  $\beta$ OHB capillare venga verificato prima dell'inizio della terapia e deve essere inferiore a 0,6 mmol/L. La seduta educativa con il paziente dovrebbe comprendere anche la revisione dei sintomi di chetosi/chetoacidosi e cosa fare praticamente in caso di livelli di chetoni al di sopra della soglia di normalità (0,6 mmol/L).

Un punto importante per la prevenzione della DKA è l'adeguato aggiustamento delle dosi insuliniche nella fase di avvio della terapia. Una riduzione del fabbisogno insulinico si rende generalmente necessaria per evitare le ipoglicemie, ma la riduzione deve essere cauta proprio per evitare l'insorgenza di chetosi. Con l'inibizione di SGLT2 soltanto (ovvero con l'utilizzo di empagliflozin, dapagliflozin e canagliflozin) la riduzione percentuale è simile fra boli e basale o maggiore per la basale, mentre con l'inibizione SGLT1 e 2 (sotagliflozin attualmente non in commercio), la riduzione osservata negli studi clinici era principalmente di insulina rapida ai pasti. I criteri utili per stabilire la riduzione della posologia insulinica includono anche i profili di glicemia capillare o CGM, la sensibilità alle ipoglicemie e il grado di compenso glicemico. Viene suggerita una riduzione del 10-20% delle dosi di insulina in soggetti con adeguato controllo (HbA1c <58 mmol/mol o 7,5%), mentre per pazienti con livelli di HbA1c fuori target potrebbe non rendersi necessaria alcuna modifica, oppure solo una lievissima riduzione delle dosi prescritte. Gli schemi di riduzione della posologia insulinica devono pertanto essere individualizzati.

Dai dati dei RCTs, il rischio di DKA sembra essere dose-dipendente. Per tale ragione, la terapia con SGLT2 inibitori deve essere avviata al dosaggio minimo disponibile ed incrementata successivamente solo in quei pazienti che non dimostrino problemi nella prima fase di terapia e necessitino di maggiore effetto sulle glicemie. La dapagliflozina è stata approvata per il trattamento del T1DM in aggiunta all'insulina alla dose di 5 mg/die, ovvero la metà della dose utilizzata nel trattamento dei pazienti con T2DM. I pazienti devono essere istruiti a misurare i livelli di acetoacetato nelle urine (l'unico chetone misurato dalle strisce per la misurazione dei chetoni urinari) o  $\beta$ OHB su sangue capillare in presenza dei seguenti sintomi, potenzialmente indicativi di chetosi/chetoacidosi: nausea, vomito, disidratazione, sete eccessiva, poliuria, affaticamento,



**Tabella 4** | Valori di beta-idrossibutirrato ( $\beta$ OHB) capillare o chetoni urinari e relative azioni raccomandate. Tratta e modificata da Danne T et al<sup>14</sup>

| $\beta$ OHB capillare | Chetoni urinari                           | Azione raccomandata   |
|-----------------------|---|---|
| <0.6 mmol/L (normale) | negativo                                  | Nessuna azione  |
| 0,6-1,5 mmol/L        | Tracce / debolmente positivo<br>$\pm / +$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Sospendere l'assunzione di gliflozine</li> <li>· Assumere 15-30 g di carboidrati a rapido assorbimento e bere 300-500 ml di acqua ogni ora</li> <li>· Somministra insulina rapida secondo rapporto I:CHO e FSI*</li> <li>· Ricontrollare la chetonemia ogni 3-4 ore fino a risoluzione</li> <li>· Monitorare attentamente la glicemia</li> </ul> In caso di mancata riduzione dei livelli di chetoni su sangue capillare o urine, contattare il medico |
| 1,6/3 mmol/L          | Francamente positivi<br>++                | Mettere in atto quanto sopra e contattare il medico   |
| >3 mmol/L             | Elevati<br>+++ / ++++                     | Contattare rapidamente il medico e/o considerare un accesso in Pronto Soccorso  |

\*Garg et al<sup>22</sup> propongono di aumentare del 50% il fabbisogno insulinico calcolato.

perdita di appetito, malessere, debolezza e respiro affannoso.

Qualora i livelli di chetoni fossero elevati, per la prevenzione della DKA, è importante sospendere la terapia con SGLT2 inibitori fino a loro normalizzazione. La gestione del paziente con chetosi prevede l'assunzione di circa 30 gr di carboidrati, somministrazione di insulina rapida (preferibilmente per iniezione sottocutanea anche nei pazienti in microinfusore) e adeguata idratazione (almeno 300/500 ml di liquidi non zuccherati ogni ora). I valori di glicemia vanno verificati ogni 1/2 ore e i valori di chetoni ricontrollati ogni 3/4 ore. I pazienti in terapia con microinfusore devono verificare l'adeguato funzionamento del dispositivo e del set infusoriale ed eventualmente sostituirlo o passare alla terapia insulinica sottocutanea. È auspicabile che i pazienti con T1DM in terapia con SGLT2i abbiano accesso (almeno telefonico) immediato ad un medico per confrontarsi sulla gestione in acuto in caso di chetosi. In caso di peggioramento dei sintomi o dei livelli di chetoni, il paziente deve potersi riferire ad un medico. In caso di accesso ai dipartimenti di emergenza, è importante che il paziente riferisca di essere in terapia con SGLT-i (a questo scopo si può valutare l'utilità di card personali che il paziente può portare con sé che informano sul rischio di DKA e euDKA. Nella tabella 4 sono riassunte le azioni raccomandate in caso di riscontro di valori aumentati di  $\beta$ OHB su sangue capillare o di chetoni urinari.

Al momento della prescrizione di SGLT2i a pazienti con T1DM per facilitare la verifica della corretta selezione del paziente e dell'aderenza alle

raccomandazioni per mitigare il rischio di DKA si può utilizzare la checklist riportata in tabella 5, che è stata elaborata sulla base delle raccomandazioni di pannelli di esperti precedentemente citate<sup>(14,22)</sup>. La checklist può essere scaricata dal sito AMD [inserire link].





Il materiale informativo per i pazienti con T1DM a cui viene prescritto un SGLT2i, elaborato dal Gruppo di Studio Diabete di Tipo 1 si trova nell'allegato 2 [<http://www.jamd.it/wp-content/uploads/2020/03/05-Allegato-2.pdf>]. Un esempio di consenso informato per l'uso off-label di SGLT2i (canagliflozin o empagliflozin) si trova nell'allegato 3 [<http://www.jamd.it/wp-content/uploads/2020/03/05-Allegato-3.pdf>].

Gli Autori ringraziano tutti gli specialisti che hanno dedicato parte del proprio tempo a rispondere a questo sondaggio ed esprimono riconoscenza a AMD per il supporto a questo progetto.

## Conflitto di interessi

Relativamente all'argomento trattato da questo articolo, SM è stata ricercatore responsabile presso la sua istituzione di due studi clinici randomizzati sponsorizzati da Lexicon su sotaliflozin e ha ricevuto compensi per consulenza da Sanofi Italia; RC ha ricevuto speaker fees da AstraZeneca Italia, PDB ha ricevuto speaker fees da AstraZeneca Italia, Boehringer Ingelheim Italia e Mundipharma Italia e GLP ha ricevuto speaker fees da AstraZeneca Italia e Boehringer Ingelheim Italia; FB, CM, AG, MSZ e FPT non hanno conflitti di interessi da dichiarare.

**Tabella 5 |** Checklist per la prescrizione di SGLT-i a pazienti con T1DM.

| <b>SELEZIONE DEL PAZIENTE</b>   |   |  |
|---|---|--|
|   |   |   |
| Età ≥ 18 anni?  | Si  | No   |
| BMI ≥ 27 kg/m <sup>2</sup> ?  | Si  | No   |
| È in regime di dieta chetogenica o a basso contenuto di CHO?  | No  | Si   |
| Assume eccessive quantità di alcool?  | No  | Si   |
| Pratica sport con allenamenti o gare intensive?   | No  | Si   |
| Il paziente è "affidabile" (ovvero viene regolarmente alle visite, contatta il centro diabetologico in caso di problemi, assume regolarmente la terapia e segue le indicazioni su automonitoraggio e gestione della terapia)? | Si  | No   |
| Se il paziente candidato è una donna in età fertile, è stato proposto un counseling sulla contraccezione e la programmazione della gravidanza?  | Si  | No   |
| La paziente sta programmando una gravidanza o è al momento in gravidanza o allattamento?  | No  | Si   |
| <b>MITIGAZIONE DEL RISCHIO DI CHETOSI e DKA</b>   |   |  |
|   |  |  |
| È stato consegnato al paziente il dispositivo di misurazione dei chetoni capillari/urinari?   | Si  | No   |
| Il paziente è stato istruito all'uso del dispositivo?   | Si  | No   |
| È stato rivisto con il paziente quando misurare i chetoni su sangue capillare o sulle urine?  | Si  | No   |
| È stata rivista con il paziente l'interpretazione dei risultati dei chetoni su sangue capillare o sulle urine?  | Si  | No   |
| Il paziente è stato istruito su quando sospendere precauzionalmente la terapia (intervento chirurgico, digiuno, disidratazione, evento stressante, allenamento intensivo, malattie intercorrenti)?                            | Si  | No   |
| Sono stati rivisti con il paziente i sintomi di chetosi (nausea, vomito, disidratazione, sete eccessiva, poliuria, affaticamento, perdita di appetito, malessere, debolezza e respiro affannoso)?                             | Si  | No   |
| È stata rivista con il paziente la gestione di elevati livelli di chetoni su sangue capillare o sulle urine?  | Si  | No   |
| È stato fornito al paziente un recapito medico da contattare in caso di livelli elevati di chetoni nel sangue capillare o sulle urine?  | Si  | No   |
| È stato chiesto al paziente di firmare un consenso informato per l'utilizzo off-label nel caso si prescriva canagliflozin o empagliflozin?  | Si  | No   |

## Bibliografia

1. Associazione Medici Diabetologi. Annali AMD 2018. Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 1 e 2 in Italia. Idelson-Gnocchi, 2018.
2. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM et al. Current State of Type 1 Diabetes Treatment in the U.S. Updated Data From the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care* 38:971–978, 2015.
3. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J et al. Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: the North American inTandem1 study. *Diabetes Care*. Sep;41(9):1970–1980, 2018
4. Danne T, Cariou B, Banks P et al. A1C and hypoglycemia reduction at 24 and 52 weeks with sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes: the European in Tandem2 study. *Diabetes Care* 41:1981–1990, 2018.
5. Garg, SK, Henry RR, Banks P, Buse JB et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 377:2337–2348, 2017.
6. Dandona P, Mathieu C, Phillip M et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:864–876, 2017.
7. Mathieu C, Dandona P, Gillard P et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 41:1938–1946, 2018.
8. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: The EASE trials. *Diabetes Care* Dec 41:2560–2569, 2018.
9. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* Dec 38:2258–65, 2015.
10. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 5;18 :99, 2019.
11. Van Raalte DH, Bjornstad P, Persson F, Powell DR et al. The Impact of Sotagliflozin on Renal Function, Albuminuria, Blood Pressure, and Hematocrit in Adults With Type 1 Diabetes *Diabetes Care* 42:1921–1929, 2019.
12. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metab* 26:27–38, 2017.
13. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther* 21:66–72, 2019.
14. Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care* 42 :1147–1154, 2019.
15. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>, consultato il 28 gennaio 2020.
16. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynquista>, consultato il 28 gennaio 2020.
17. Lyons SK, Hermann JM, Miller KM, et al. Use of adjuvant pharmacotherapy in type 1 diabetes: international comparison of 49,996 individuals in the prospective diabetes follow-up and T1D Exchange registries. *Diabetes Care* 40: e139–e140, 2017.
18. AMD-SID Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018, 27 apr 2018.
19. Art. 3 D.Lgs. 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, nella Legge 8 aprile 1998, n. 94.1.
20. Mathieu C, Dandona P, Phillip M, Oron T, Lind M, Hansen L, Thorén F, Xu J, Langkilde AM; DEPICT-1 and DEPICT-2 Investigators. Glucose Variables in Type 1 Diabetes Studies With Dapagliflozin: Pooled Analysis of Continuous Glucose Monitoring Data From DEPICT-1 and -2. *Diabetes Care* 42:1081–1087, 2019.
21. Rodbard HW, Peters AL, Slee A, Cao A, Traina SB, Alba M. The Effect of Canagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, on Glycemic End Points Assessed by Continuous Glucose Monitoring and Patient-Reported Outcomes Among People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 40:171–180, 2017.
22. Garg SK, Peters AL, Buse JB, Danne T. Strategy for Mitigating DKA Risk in Patients with Type 1 Diabetes on Adjunctive Treatment with SGLT Inhibitors: A STICH Protocol. *Diabetes Technol Ther* 20:571–575, 2018.

REVIEW

## Il ruolo della metformina alla luce delle più recenti Linee - Guida

### The role of metformin in the light of the most recent Guidelines

G. Corigliano<sup>1</sup>, M. Corigliano<sup>2</sup>, F. Strollo<sup>3</sup>, S. De Riu<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servizio di diabetologia privato accreditato A.I.D. ASL NA1, Napoli. <sup>2</sup> Servizio di diabetologia privato accreditato OPLONTI ASL NA2sud, Torre Annunziata (NA). <sup>3</sup> Centro di Medicina integrata Elle-Di e IRCCS San Raffaele, Roma. <sup>4</sup> Servizio di diabetologia ASL NA1 centro, Napoli.

Corresponding author: [gerardocorigliano@libero.it](mailto:gerardocorigliano@libero.it)

### Abstract

Metformin was introduced in the market about 60 years ago and is definitely the most used drug in people with type 2 diabetes mellitus at the moment. In fact, it has insulin-sensitizing properties, through which it provides not only doubtless glucose lowering effects but also some protection against ADRD and cancer and especially significant cardiovascular benefits. We hereby briefly review the literature behind the above mentioned extra-glycemic effects and, based on expected additional benefits, suggest to refrain from delaying metformin utilization in addition to first class drugs like inhibitors of type 2 sodium-glucose cotransport (SGLT-2i) and /or glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP1-RA) in people at high cardiovascular risk with newly diagnosed type 2 diabetes.

**KEY WORDS** metformin; diabetes mellitus; cardiovascular disease; ADRD; cancer.

### Riassunto

La metformina è presente sul mercato da circa 60 anni ed attualmente è il farmaco maggiormente diffuso nella terapia del diabete mellito tipo 2 per la sua proprietà insulin-sensibilizzante che da un lato assicura il noto effetto ipoglicemico e dall'altra sembra contribuire ad un certo grado di protezione sia dalle sindromi demenziali sia da alcuni tipi di cancro e, soprattutto, garantirebbe significativi benefici cardiovascolari. Il presente lavoro, dopo aver offerto una breve disamina dei principali studi a sostegno degli effetti extraglicemici, suggerisce l'opportunità di evitare di ritardare l'uso della metformina anche quando il rischio cardiovascolare indichi l'utilizzo, anche in soggetti con diabete non diagnosticato, dei nuovi farmaci.

**PAROLE CHIAVE** metformina; diabete mellito; malattie cardiovascolari; sindromi demenziali; cancro.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** G. Corigliano, M. Corigliano, S. De Riu (AMD) (2020). Il ruolo della metformina alla luce delle più recenti Linee - Guida. JAMD Vol. 23/1

**DOI** 10.36171/jamd20.23.1.07

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** January, 2020

**Accepted** February, 2020

**Published** April, 2020

**Copyright** © 2020 Corigliano et al. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

## Introduzione

La metformina è usata per il trattamento del Diabete mellito tipo 2 (T2DM) fin dalla fine degli anni '50.

Si calcola che oggi circa 200 milioni di persone la assumano nel mondo.

La sua azione si esplica soprattutto sulla inibizione della produzione epatica di glucosio e sul miglioramento dell'insulino-resistenza attraverso l'attivazione di una protein kinasi AMP dipendente nel fegato.

Recenti studi<sup>(1)</sup> hanno anche evidenziato un effetto di modulazione sul microbiota intestinale che può contribuire all'attività ipoglicemizzante.

La metformina è un farmaco sicuro, considerata la bassa incidenza di ipoglicemie, e dotato di un importante effetto ipoglicemizzante con una riduzione di emoglobina glicata stimata fra 1 e 2%.

Lo studio UKPDS è stato un fondamentale spartiacque tra i sostenitori della metformina e i suoi denigratori avendo rivalutato in maniera convincente, anche in considerazione della lunga durata di osservazione, l'effetto positivo di tale terapia e la pressoché totale assenza di effetti collaterali importanti. In un sotto-studio dell'UKPDS (146) 753 pazienti neo-diagnosticati e in sovrappeso senza precedente malattia cardiovascolare (MCV) in terapia con metformina presentavano, rispetto a pazienti in terapia convenzionale, una riduzione del 39% di infarto del miocardio, del 50% di morte coronarica, del 41% di stroke, in un periodo di 10,7 anni<sup>(2)</sup>.

Ciò potrebbe essere spiegabile se si considera che l'insulino-resistenza è invocata in numerosi processi patogenetici che conducono alla MCV, benché' manchino studi RCT disegnati ad hoc.

Se a ciò si aggiunge il suo costo molto contenuto, è evidente che tutte queste condizioni rendano particolarmente idoneo il farmaco al trattamento del T2DM, specie in caso di sovrappeso e obesità. La metformina è stata sempre inserita come farmaco di prima linea nel T2DM in tutte le Linee-Guida che si sono negli anni succedute, compresa la Consensus ADA-EASD 2018.

In questa Consensus, raccogliendo le evidenze degli RCT sulla sicurezza cardiovascolare (CV) e dei Cardiovascular Outcome Trials (CVOT) relativi ad inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio tipo 2 (SGLT-2i) ed agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1 (GLP1-RA), si prevede l'aggiunta di tali farmaci alla metformina qualora questa in monoterapia non fosse sufficiente per raggiungere il target di HbA1c.

Nuove evidenze scientifiche, tuttavia, successive alla pubblicazione della consensus ADA-EASD 2018, suggeriscono con forza l'utilizzo di queste ultime categorie di farmaci nei pazienti ad alto rischio CV prescindendo dal target glicemico raggiunto dalla metformina.

Inoltre, come conseguenza di tali evidenze, la pubblicazione delle linee-guida ESC nell'agosto 2019<sup>(3)</sup> relativamente alla terapia del diabete, suggerisce l'uso in monoterapia di SGLT-2 o GLP1-RA come farmaco di prima linea nei pazienti naïve con pregresso evento CV o ad alto rischio CV, a prescindere dall'uso contemporaneo di metformina. La recentissima consensus ADA-EASD pubblicata nel gennaio 2020, infine, chiarisce che l'utilizzo delle suddette classi di farmaci nei pazienti ad alto rischio CV deve prescindere dai valori di HbA1c raggiunti con il trattamento con metformina<sup>(4)</sup>.

Gli autori del presente lavoro, tuttavia, forti delle incontestabili evidenze scientifiche a favore degli effetti positivi della metformina nella cura del diabete, ritengono che tale farmaco debba rimanere anch'esso in prima linea nella cura del diabete e, a meno di specifiche controindicazioni, debba quindi essere associato sempre in prima linea con SGLT2-i o GLP1-RA nei pazienti con pregresso, o a forte rischio di evento CV.

## Metformina e cuore

In una lettera di commento<sup>(5)</sup> sulle linee guida ESC 2019 si sottolinea come il suggerimento di escludere la metformina come farmaco di prima scelta sia non coerente con le evidenze scientifiche disponibili e la stessa analisi dettagliata dei CVOTs.

Tuttavia, sebbene le evidenze degli effetti protettivi della metformina sul sistema cardiovascolare siano numerose, non sono mai stati costruiti RCT mirati in tal senso.

Già nel 2010 a partire dalla analisi del registro REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health)<sup>(6)</sup> che includeva 16.691 pazienti con diabete e accertata patologia vascolare, fu dimostrata una diminuzione dei decessi per patologia CV e scompenso cardiaco (HF) nei soggetti trattati con metformina.

Sfortunatamente non sappiamo con sicurezza se la metformina sia efficace e sicura nei soggetti con diabete e HF tuttavia, nel suo ultimo position statement<sup>(7)</sup>, la Heart Failure Association, ha dichiarato che la metformina deve essere raccomandata come farmaco di prima scelta nei pazienti con HF con

preservata o moderata riduzione della funzione renale (i.e. eGFR > 30 ml/min).

In una recente metanalisi Han et al.<sup>(6)</sup> hanno valutato il potenziale effetto della metformina in pazienti con patologia coronarica (CAD). Sulla base dei dati analizzati gli autori concludono che la metformina riduce la mortalità cardiovascolare (CV) e gli eventi CV nei pazienti con CAD.

È importante sottolineare come gli indiscussi effetti benefici dei GLP1-ra e SGLT2 ottenuti nei recenti CVOTs sono comunque stati ottenuti in terapia “add on” alla metformina.

In base ad una analisi post hoc dei dati del trial Savor Timi 53<sup>(9)</sup>, l'uso della metformina si dimostra in grado di ridurre la mortalità da tutte le cause sebbene non diminuisca il rischio di end-point composito di morte CV, infarto del miocardio e ictus. Infine la recente meta analisi di Zang<sup>(10)</sup> contribuisce a rafforzare il ruolo protettivo della metformina sul rischio cardiovascolare sia come incidenza che come mortalità.

## Metformina e rene

Le evidenze della letteratura degli ultimi anni hanno rivalutato l'utilizzo della metformina nei pazienti con insufficienza renale cronica (CKD), tanto che oggi è opinione riconosciuta che quest'ultima possa essere usata con sicurezza fino ad un eGFR di 30 ml/min.

Infatti fino al 2016 l'utilizzo di prodotti a base di metformina non era raccomandato in soggetti con diabete e CKD ma successivamente, dapprima la FDA (Food and Drug Administration) e in seguito l'EMA (European Medicines Agency), hanno modificato la raccomandazione consentendone l'utilizzo anche a quelli con moderata CKD, previa rivalutazione del dosaggio.

In un importante studio di coorte, lo Swedish National Diabetes Registry<sup>(11)</sup> che includeva 51.675 pazienti, si dimostra che la metformina, rispetto agli altri antidiabetici, è associata a un rischio minore di mortalità da tutte le cause in pazienti diabetici con CKD.

Importanti sono anche le evidenze dello studio RIACE<sup>(12)</sup>, un trial italiano multicentrico che ha valutato la relazione tra riduzione del filtrato glomerulare e fattore di rischio CVD.

Gli sperimentatori segnalano una riduzione degli eventi CVD in soggetti con riduzione della funzione renale trattati con metformina rispetto al gruppo trattato con sulfanilurea. Questi dati

sono stati recentemente confermati da uno studio retrospettivo<sup>(13)</sup> su outcomes cardiovascolari e renali nel quale, infatti, i pazienti che assumevano metformina (users) avevano ridotta mortalità da cause cardiovascolari e renali rispetto ad altri pazienti non-users.

Infine in un recente studio di coorte, Roumie et al.<sup>(14)</sup> hanno dimostrato come, in pazienti con riduzione della funzione renale, la coorte con metformina monoterapia vs sulfanilurea, sia associata ad una minore incidenza di MACE.

## Metformina e S. di Alzheimer / sindromi demenziali correlate

Molti aspetti relativi ai fattori di rischio, alla comorbidità reciproca ed a ipotetici meccanismi fisiopatologici sono condivisi dal T2DM e dalla S. di Alzheimer/Sindromi demenziali correlate (ADRD)<sup>(15-16)</sup>. La presenza di insulino-resistenza potrebbe essere il link fra tali fattori.

Recettori per l'insulina sono espressi in diversi tipi cellulari nel cervello e sono stati identificati in diverse regioni come il bulbo olfattorio, la corteccia cerebrale, il corpo striato, il cervelletto, l'ipotalamo e l'ippocampo. Tale distribuzione pressoché ubiquitaria suggerisce che l'insulina giochi un ruolo importante nel mantenimento almeno di alcune funzioni cerebrali<sup>(17,18)</sup>. Le concentrazioni rilevabili nel liquido cefalorachidiano, benché più basse, correlano con quelle plasmatiche, suggerendo così che l'insulina presente a livello cerebrale sia di derivazione pancreatica benché esistano controversie in merito alla sua possibile sintesi de novo a livello cerebrale<sup>(19,20)</sup>.

Numerosi studi hanno supposto che la associazione tra le due patologie possa essere mediata dalla diminuita azione dell'insulina a livello ipotalamico oltre che periferico, con importanti ricadute sulla rilevanza dello stile nutrizionale, delle scelte alimentari e del bilancio energetico<sup>(21,22)</sup>.

La somministrazione di insulina per via nasale, del resto, si è dimostrata in grado di migliorare le funzioni cognitive in adulti obesi con insulino-resistenza o T2DM<sup>(23,24)</sup>.

Quanto agli studi epidemiologici sulla prevalenza di ADRD in T2DM, numerosi studi condotti in Europa, USA e Estremo Oriente, effettuati prevalentemente su registri nazionali o su comunità, hanno dimostrato in modo univoco un maggiore rischio di sviluppare ADRD nei soggetti con T2DM e Sindrome Metabolica (SM). Recentemente una meta-analisi

condotta in modo rigoroso su 12 studi scelti da un pool di 1.141 articoli e comprendenti 6.865 pazienti ha deposto chiaramente a favore di un aumento del rischio di progressione da *mild cognitive impairment* a demenza nel DM2 e nella SM (odds ratio rispettivamente pari a 1,53 e 2,95). Nei soggetti con SM, poi, la presenza di molteplici fattori di rischio cardiovascolare incrementava il rischio di progressione, tanto che gli autori concludevano che nel T2DM a rischio di sviluppare demenza dovrebbero essere perseguiti il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare e la ricerca di uno stile di vita in grado di ridurre l'insulinoresistenza e suggerivano una revisione dei target di HbA1c troppo alti per i T2DM anche se anziani fragili, in considerazione dell'effetto positivo del buon controllo metabolico sulla progressione di malattia e della disponibilità di nuovi farmaci (SGLT2-I e GLP1-RA) che non inducono ipoglicemie<sup>(25)</sup>.

Altri studi per chiarire il possibile nesso fra insulinoresistenza, T2DM e ADRD hanno esplorato il ruolo dei farmaci insulino-sensibilizzanti. In tal senso una meta-analisi del 2016<sup>(26)</sup> ha estratto nove articoli provenienti da sei studi qualificati che riportavano dati di oltre 544.000 pazienti.

I risultati della metanalisi ha mostrato un rischio relativo (RR) combinato di 0,78 (95% CI 0,64-0,95, p = 0,015) in favore della riduzione dell'incidenza per demenza (0,79 per metformina e 0,75 per glitazonici, con una significatività statistica piuttosto bassa: rispettivamente 0,064 e 0,050).

In conclusione le evidenze cliniche ed epidemiologiche sono fortemente suggestive di relazione stretta fra T2DM e ADRDs attraverso il nesso patogenetico dell'insulinoresistenza, lasciando supporre un importante ruolo della metformina per entrambe le patologie. Studi controllati dovrebbero essere condotti per confermare questa tesi.

## Diabete e cancro

Il rapporto fra diabete e cancro (K), lungi dall'essere dimostrato come rapporto causale in studi RCT, ha però solide basi negli studi epidemiologici. Una recente metanalisi includente venti milioni di persone ha mostrato un eccesso di rischio per ogni tipo di K, maggiore per il sesso femminile. Il possibile meccanismo che lega le due patologie comprende l'iperinsulinemia (endogena ed esogena), alterazioni del sistema che regola l'azione dell'IGF1, la flogosi subclinica, anomalie nel metabolismo degli ormoni sessuali e il ruolo delle adipochine<sup>(27)</sup>.

Il T2DM risulta essere un fattore di rischio indipendente in particolare per neoplasie pancreatiche, endometriali, epatiche, vescicali, colon-rettali e mammarie.

Uno studio scozzese<sup>(28)</sup> ha dimostrato nelle persone con T2DM un eccesso di mortalità per cancro del 27,8% rispetto a quella cardiovascolare (24,1%) nel periodo 2009/2014. Parimenti, uno studio giapponese<sup>(29)</sup> ha riportato nelle persone con T2DM una mortalità per cancro del 38,3% rispetto a quella per malattie cardiovascolari del 14,9% nel periodo 2001/2010.

Uno studio del 2019<sup>(30)</sup> ha dimostrato l'associazione fra uso di metformina e maggiore sopravvivenza per cancro mammario, colon-rettale, polmonare e gastrico. In particolare, dopo aggiustamento per caratteristiche cliniche e trattamento antidiabetico, il rischio relativo nei pazienti trattati con metformina era 0,75 (95% C.I.: 0,57 – 0,98), mentre in quelli con terapia insulinica era 1,89 (95% C.I.: 1,57-2,29) e in trattamento con sulfanilurea era 2,87 (95% C.I.: 1,22-6,80) rispettivamente per cancro mammario e per carcinoma gastrico.

Un altro ampio studio di coorte effettuato in Corea<sup>(31)</sup> comprendente oltre duecentoventimila persone, valutava la comparsa di nuove metastasi in soggetti con T2DM correlandola al trattamento antidiabetico e rilevando che il rischio di metastasi era inferiore in pazienti in trattamento di metformina ma non in quelli in trattamento con DPP-4 inibitori. Non si hanno ancora dati significativi sul rischio di cancro in T2DM trattati con SGLT-2i e GLP1-RA.

Una meta-analisi focalizzata sulla necessità di escludere bias e fattori confondenti e comprendente 47 lavori e 65.540 neoplasie in pazienti con T2DM trattati con metformina rispetto ad altri trattamenti dimostrò una riduzione di rischio di cancro del 31% e di mortalità per cancro del 34%<sup>(32)</sup>. Relativamente al cancro della mammella una recentissima revisione sistematica e metanalisi di RCT identifica i meccanismi con cui la metformina ridurrebbe l'incidenza di cancro nella riduzione di HOMA index, di CPR ad alta sensibilità e di p-AKT<sup>(33)</sup>.

Un'altra metanalisi centrata sul rischio di cancro colon-rettale e metformina<sup>(34)</sup> dimostrava infine un aumento del tempo di sopravvivenza (OR 0,59 95% C.I. 0,43-0,82).

Anche se non esistono al momento dati conclusivi, la lunga storia di utilizzo rende quindi la metformina una molecola fortemente indiziata per la prevenzione del K, della mortalità per K e del rischio di metastasi<sup>(34,35)</sup>. Un'analisi di 23 trials su metformina e K conclude che è molto difficile negare un rapporto fra metformina e K sia in termini di incidenza sia di mortalità<sup>(36)</sup>.

## Conclusioni

La robusta mole di evidenze scientifiche suggerisce che ancora oggi la metformina, a distanza di 60 anni dalla sua immissione in commercio, sia un antidiabetico sicuro e maneggevole. Il suo ampio utilizzo nella cura del diabete è sempre confermato dai dati degli Annali AMD e del Rapporto ARNO.

La metformina è efficace in monoterapia e, associata ad altri antidiabetici, compresa l'insulina, contribuisce in maniera significativa alla buona gestione del diabete.

Nel presente lavoro gli autori, analizzando la letteratura a favore degli effetti extraglicemici del farmaco, concludono che la metformina rappresenta sempre il farmaco di prima scelta nella cura del diabete e che l'inserimento precoce, anche in prima linea, di farmaci di nuova generazione (GLP1-RA e SGLT2-i) nei pazienti a forte rischio CV non debba prescindere dalla loro associazione con la stessa metformina. Se ben tollerata essa contribuisce al raggiungimento dei targets glicemici come dimostrano gli RCT sugli SGLT2-i e GLP1-RA in cui le suddette classi di farmaci venivano date in add-on alla metformina. Parimenti, proprio nei pazienti con pregresso evento cardiovascolare o ad alto/altissimo rischio, l'uso della metformina potrebbe potenziare l'effetto protettivo dei farmaci di nuova generazione. Utilizzare una molecola il cui meccanismo d'azione sull'insulino-resistenza corregge o migliora il core patogenetico della stragrande maggioranza delle forme di T2DM ci sembra particolarmente appropriato e vantaggioso anche in considerazione del diminuito rischio epidemiologico di Alzheimer/ADRD nei diabetici trattati con metformina rispetto ad altri trattamenti. Infine poiché tutti gli altri antidiabetici non hanno dimostrato un beneficio sul rischio di cancro, notoriamente più frequente nel T2DM, ha un senso non ritardare l'uso della metformina anche quando il rischio cardiovascolare suggerisce l'utilizzo, anche in soggetti con diabete neodiagnosticato, dei nuovi farmaci<sup>(37,38)</sup>.

## Bibliografia

1. Wu H, Esteve E, Tremaroli V et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 23:850–858, 2017.
2. [No authors listed] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:854–865, 1998.
3. Task force Members: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 00,1–69, 2019.
4. Buse J, Wexler DJ, Tsapas A et al. Update to management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 63:221–228, 2020.
5. Jorsal A, Persson F, Brunn JM. Comments on the 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and CV Disease. *Eur Heart J*. 41:328. doi: 10.1093/eurheartj/ehz777, 2020.
6. Rousset R, Travert F, Pasquet Bet al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health(REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 170:1892–1899, 2010.
7. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 20:853–72, 2018.
8. Han Y, Xie H, Liu Y et al. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*; 18:96. doi: 10.1186/s12933-019-0900-7, 2019.
9. Bergmark BA, Bhatt DL, McGuire DK et al. Metformin use and clinical outcomes patient with diabetes mellitus with or without heart failure or kidney dysfunction. *Circulation* 140:1004–1014, 2019.
10. Zhang K, Yang W, Dai H, Deng Z. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. Results from meta-analysis. *Diab.Res. and Clin. Prat.* 180, 108001, 2020.
11. Ekström N, Schiöler L, Svensson AM et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012 Jul 13;2. pii: e001076. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001076, 2012.
12. Penno G, Solini A, Bonora E. et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of non albuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J.Hypertens.* 1802–1809, 2011.
13. Charytan DM, Solomon SD, Ivanovich Pet al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabet Obes Metab* 21:1199–1208, 2019.
14. Roumie CL et al. Association of treatment with metformin vs sulfonyleurea with major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and reduced kidney function. *Jama*, 2019.
15. Stoeckel LE, Arvanitakis Z, Gandy S et al. Complex mechanisms linking neurocognitive dysfunction to insulin resistance and other metabolic dysfunction. Version 2. *F1000Res.* 2016 Mar 15 [revised 2016 Jun 2];5:353. doi: 10.12688/f1000research.8300.2. eCollection, 2016.
16. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bennett DA. Diabetes mellitus, dementia, and cognitive function in older persons. *J Nutr Health Aging* 10:287–291, 2006.
17. Marks JL, Porte D Jr, Stahl WL, Baskin DG. Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization. *Endocrinology* 127:3234–3236, 1990.
18. Zhao W, Chen H, Xu H et al. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phos-



- phorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J Biol Chem* 274:34893–34902, 1999.
19. Bromander S, Anckarsäter R, Åhrén B et al. Cerebrospinal fluid insulin during non-neurological surgery. *J Neural Transm* 117:1167–1170, 2010.
  20. Wallum BJ, Taborsky GJ Jr, Porte D Jr et al. Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *J Clin Endocrinol Metab* 64:190–194, 1987.
  21. Pardini AW, Nguyen HT, Figlewicz DP et al. Distribution of insulin receptor substrate-2 in brain areas involved in energy homeostasis. *Brain Res* 1112:169–178, 2006.
  22. Ruiz HH, Chi T, Shin AC et al. Increased susceptibility to metabolic dysregulation in a mouse model of Alzheimer's disease is associated with impaired hypothalamic insulin signaling and elevated BCAA levels. *Alzheimers Dement* 12:851–861, 2016.
  23. Benedict C, Kern W, Schultes B et al. Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1339–1344, 2008.
  24. Krug R, Benedict C, Born J, Hallschmid M. Comparable sensitivity of postmenopausal and young women to the effects of intranasal insulin on food intake and working memory. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E468–E472, 2010.
  25. Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 53:1149–1160, 2018.
  26. Ye F, Luo YJ, Xiao J et al. Impact of Insulin Sensitizers on the Incidence of Dementia: A Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 41:251–260, 2016.
  27. Ohkuma T, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. *Diabetologia* 61:2140–2154, 2018.
  28. Collier A, Meney C, Hair M et al. Cancer has overtaken cardiovascular disease as the commonest cause of death in Scottish type 2 diabetes patients: A population-based study (The Ayrshire Diabetes Follow-up Cohort study). *J Diabetes Investig* 11:55–61, 2020.
  29. Tsunekawa S, Kamiya H, Nakamura J. Different trends in causes of death in patients with diabetes between Japan and the USA. *J Diabetes Investig* 10:571–573, 2019.
  30. Baglia ML, Cui Y, Zheng T et al. Diabetes medication use in association with survival among patients of breast, colorectal, lung, or gastric cancer. *Cancer Res Treat* 51:538–546, 2019.
  31. Noh Y, Jeon SM, Shin S. Association between glucose lowering treatment and cancer metastasis among patients with preexisting type 2 diabetes and incident malignancy. *Int J Cancer* 144:1530–1539, 2019.
  32. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM et al. Metformin and Cancer Risk and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis taking into account Biases and Confounders. *Cancer Prev Res (Phila)* 7:867–885, 2014.
  33. Zhang ZJ, Yuan J, Bi Y et al. The effect of metformin on biomarkers and survivals for breast cancer- a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Res* 141:551–555, 2019.
  34. Cheng Y, Chen Y, Zhou C. For colorectal cancer patients with type II diabetes, could metformin improve the survival rate? A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019 Jul 9. pii: S2210-7401(19)30134-2. doi: 10.1016/j.clinre.2019.
  35. Heckman-Stoddard BM, De Censi A et al. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia* 60:1639–1647, 2017.
  36. [Clinicaltrials.gov/](https://clinicaltrials.gov/), accessed, 2019.
  37. Scherthaner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet Med* 27:739–743, 2010.
  38. Scherthaner G, Scherthaner GH. The right place for metformin today. *Diabetes Res Clin Pract* 159:107946. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107946, 2019.

## Il trattamento del diabete oggi: una eccitante confusione

### Diabetes treatment today: an exciting confusion

A. Ceriello<sup>1</sup>

<sup>1</sup> IRCCS MultiMedica, Milano.

Corresponding author: [antonio.ceriello@hotmail.it](mailto:antonio.ceriello@hotmail.it)

Il diabete sta crescendo in tutto il mondo, così come le sue complicanze, in particolare le complicanze cardiovascolari<sup>(1)</sup>.

A causa dei requisiti della Food and Drug Administration, con l'obiettivo di confermare la sicurezza di qualsiasi nuovo farmaco per la gestione dell'iperglicemia, numerosi studi hanno dimostrato l'utilità di due classi di farmaci, gli agonisti dei recettori del GLP-1 (GLP-1RA) e gli inibitori del trasportatore-2 sodio-glucosio (SGLT2i), nel ridurre il MACE a tre punti (una combinazione di infarto miocardico non fatale, ictus e morte cardiovascolare), ricovero per insufficienza cardiaca e nefropatia nel diabete di tipo 2 (T2DM)<sup>(2)</sup>. Questa evidenza è stata ripresa dalle recenti linee guida per la gestione di T2DM, apparentemente offrendo una facile raccomandazione su come prevenire queste tre condizioni<sup>(3,4)</sup>.

La realtà è che questo nuovo entusiasmante scenario, dove per la prima volta è possibile controllare contemporaneamente l'iperglicemia e il rischio di diverse gravi complicanze nel TD2, risulta abbastanza confuso.

Il recente consenso ADA-EASD sulla "Gestione dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2" (in seguito denominato Consensus) contiene importanti aggiornamenti sull'uso di GLP-1RA e SGLT-2i in base al rischio cardiovascolare di una persona con T2DM<sup>(4)</sup>.

In qualche modo, la Consensus concorda con le recenti Linee Guida ESC sviluppate in collaborazione con l'EASD che suggeriscono che non solo le persone con diabete e malattie cardiovascolari accertate (CVD) ma anche quelle ad alto rischio di CVD dovrebbero essere trattate con un GLP-1RA o un SGL-2i, indipendentemente dal livello di HbA1c<sup>(3)</sup>.

Tuttavia, mentre l'approccio terapeutico nelle persone con T2DM già trattate per l'iperglicemia è ben definito, l'approccio terapeutico in quelli che iniziano una terapia ipoglicemizzante rimane incerto.

In base al rischio di CVD / CVD accertato, ci sono tre diverse condizioni per scegliere e iniziare la terapia in una persona con T2DM: (a) quando il cambiamento di stile di vita non è sufficiente, la persona è libera da CVD e non ad alto rischio per CVD, (b) quando il cambiamento di stile di vita non è sufficiente e la persona è ad alto rischio per CVD o (c) quando T2DM viene scoperto dopo un evento cardiovascolare acuto o già accertato.

Nella Consensus si suggerisce la possibilità di iniziare con una terapia combinata nella situazione di una persona T2DM ancora non trattata, ma questa raccomandazione rimane indefinita<sup>(4)</sup>. Le linee guida ESC sono abbastanza chiare: iniziare con uno di questi farmaci cardiopro-



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** A. Ceriello (AMD) (2020). Il trattamento del diabete oggi: una eccitante confusione. JAMD Vol. 23/1

**DOI** 10.36171/jamd20.23.1.08

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** February, 2020

**Accepted** March, 2020

**Published** April, 2020

**Copyright** © 2020 Ceriello. This is an open access article edited by AMD, published by Idelson Gnocchi, distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

tettivi e aggiungere metformina in presenza di scarso controllo glicemico<sup>(3)</sup>.

Mentre si può concordare sul fatto che nella situazione sopra menzionata (a) la metformina può essere la prima scelta e, probabilmente, una terapia di combinazione con qualsiasi altro farmaco anti-iperglicemico, potrebbe essere l'opzione giusta, le situazioni (b) e (c) rimangono indefinite nella Consensus e, probabilmente, necessitano di maggiori dettagli nelle linee guida ESC. Nella Consensus la terapia iniziale dovrebbe essere la metformina e quindi l'aggiunta di un GLP-1RA o di un SGLT-2i dovrebbe essere successivamente presa in considerazione. Le prove a sostegno dell'uso della metformina come prima e unica terapia nel caso di una CVD accertata o di una situazione ad alto rischio per la CVD sono evidentemente troppo deboli. Si basano sull'analisi di un sottogruppo di pazienti trattati con metformina nell'UKPDS<sup>(5)</sup> e non sono supportate da alcune meta-analisi<sup>(6,7)</sup>. Pertanto, nel caso di mantenere solo un farmaco come terapia iniziale, il suggerimento di utilizzare un GLP-1RA o un SGLT-2i, come prima scelta, anziché metformina, sembra più supportato dalle evidenze, come suggerito dalle linee guida ESC<sup>(3)</sup>. Tuttavia, l'opzione alternativa suggerita dalla Consensus, di partire con una combinazione che include metformina e GLP-1RA o SGLT-2i, sembra più convincente, ma dovrebbe essere meglio chiarita<sup>(4)</sup>.

La malattia cardiovascolare è la principale causa di mortalità nel diabete<sup>(1)</sup>, tuttavia non possiamo dimenticare quanto sia importante anche evitare le complicanze microvascolari di questa malattia e come un controllo glicemico ottimale precoce e continuo rimanga la strategia migliore per questo risultato<sup>(9)</sup>. Inoltre, le evidenze suggeriscono che un controllo glicemico precoce ottimale può avere un impatto non solo sulle complicanze microvascolari a lungo termine, ma anche sulle malattie cardiovascolari<sup>(8)</sup>. Questo fenomeno è stato definito "Memoria Metabolica" o "Effetto Legacy"<sup>(9)</sup>. Pertanto, sembra che sia tempo di armonizzare sia l'approccio glucosico quello cardio-centrico, quale migliore strategia per ridurre la comparsa di tutti i tipi di complicanze del diabete<sup>(10)</sup>. Tuttavia, sebbene sembri ormai opportuno che iniziare direttamente con una terapia di combinazione nel T2DM non ancora trattato possa costituire una valida opzione<sup>(10)</sup>, ancora una volta quale tipo di combinazione scegliere non è facile.

Le analisi dei sottogruppi in pazienti trattati con o senza metformina come terapia di base sono disponibili solo per alcuni degli studi, in particolare per EMPA-REG OUTCOME, per CANVAS e per Harmony Outcomes<sup>(11-13)</sup>. Nessuno di questi dati suggerisce che

il beneficio del rispettivo farmaco dipenda dall'uso della metformina in background, al contrario, sia nell'EMPA-REG OUTCOME<sup>(11)</sup> che nel CANVAS<sup>(12)</sup> si è evidenziato la possibilità che la metformina possa addirittura ridurre il beneficio fornito da l'altro farmaco sulle complicanze.

In aggiunta c'è una situazione ancora indefinita su quando usare correttamente l'SGLT-2i in presenza di nefropatia diabetica<sup>(14)</sup>. Studi e linee guida suggeriscono di utilizzare questa classe di farmaci per proteggere il rene, in particolare quando la funzione renale è già diminuita<sup>(2,3)</sup>. Il problema è che quando usato in quest'ultima condizione, l'SGLT-2i in parte perde la sua azione anti-iperglicemica<sup>(14)</sup>.

In conclusione, oggi viviamo un'era molto eccitante, in cui offriamo alle persone con diabete diverse opzioni innovative per prevenire le drammatiche complicanze della malattia e quindi garantire loro una migliore qualità della vita, probabilmente il risultato più importante del trattamento di qualsiasi malattia. Tuttavia, l'intera situazione richiede un migliore chiarimento e, si spera, un'armonizzazione delle Linee Guida per il trattamento del diabete<sup>(15)</sup>.

## Bibliografia

1. Saeed P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R, on behalf of the IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2035 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 9th edition. *Diab Res Clin Pract* 157: 107843, 2019.
2. Praticchizzo F, La Sala L, Rydén L, Marx N, Ferrini M, Valensi P, Ceriello A. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol* 26:73-80, 2019.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 202041:255-323, 2019.
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43:487-493, 2020.
5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 854-865, 1998.
6. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 60:1620-1629, 2017.

7. Zhang K, Yang W, Daia H, Denga Z. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 160:108001, 2020.
8. Valensi P, Prévost G, Schnell O, Standl E, Ceriello A. Targets for blood glucose: What have the trials told us. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(2\_suppl):64-72.
9. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 94:410-415, 2009.
10. Prattichizzo F, La Sala L, Ceriello A. Two drugs are better than one to start T2DM therapy. *Nat Rev Endocrinol* 16:15-16, 2020.
11. Inzucchi SE, Fitchett D, Jurišić-Eržen D, Woo V, Hantel S, Janista C, Kaspers S, George JT, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Are the cardiovascular and kidney benefits of empagliflozin influenced by baseline glucose-lowering therapy? *Diabetes Obes Metab.* Dec 2. doi: 10.1111/dom.13938, 2019.
12. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Barrett TD, Shaw W, Desai M, Matthews DR, Neal B. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 138:458-468, 2018.
13. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D’Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 392:1519-1529, 2018.
14. De Cosmo S, Viazzi F, Piscitelli P, Leoncini G, Mirijello A, Bonino B, Pontremoli R. Impact of CVOTs in primary and secondary prevention of kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract* 157:107907, 2019.
15. Marx N, Rydén L, Brosius F, et al Proceedings of the Guideline Workshop 2019 – Strategies for the Optimization of Guideline Processes in Diabetes, Cardiovascular Diseases and Kidney Diseases. *Diab Res Clin Pract* doi.org/j.diabres.2020.108092.

## Indicazioni all'utilizzo dei sistemi di monitoraggio in continuo o flash del glucosio nel diabete tipo 2

### Indications for the use of continuous or flash glucose monitoring systems in T2DM patients

R. Candido<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.S. Centro Diabetologico Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

Corresponding author: [riccardocandido@yahoo.it](mailto:riccardocandido@yahoo.it)

L'articolo di Papa et al. in questo numero di JAMD offre un completo e dettagliato confronto tra i diversi sistemi di monitoraggio in continuo o flash della glicemia attualmente utilizzabili nel nostro Paese<sup>(1)</sup>. Le evidenze attualmente disponibili sull'impiego del monitoraggio in continuo della glicemia nel diabete mellito tipo 2 (T2DM) sono più limitate rispetto a quelle nel diabete tipo 1 ed in gravidanza. Negli ultimi anni, vi è stato tuttavia un numero crescente di studi soprattutto in pazienti con DMT2 in trattamento insulinico, che hanno valutato l'efficacia, le ipoglicemie e la variabilità glicemica in questa popolazione. Come riportato nel documento del Gruppo di Studio Inter-societario AMD-SID-SIEDP "Tecnologia e diabete" sui Sistemi per il monitoraggio del glucosio interstiziale<sup>(2)</sup>, in questi studi si è osservata una riduzione significativa dell'HbA1c con RT-CGM intermittente rispetto a SMBG in pazienti DMT2 in terapia dietetica o farmacologica senza insulina prandiale<sup>(3-6)</sup>, e una riduzione non significativa in 57 pazienti insulino-trattati<sup>(7)</sup>. Recentemente, nello studio DIAMOND è stata osservata una riduzione di HbA1c pari a 0,3% in pazienti con diabete tipo 2 insulino-trattati, con l'impiego continuativo di rtCGM, senza differenze significative sulla frequenza delle ipoglicemie<sup>(8)</sup>. Nel loro insieme, gli studi hanno dimostrato che l'uso della CGM nei pazienti con T2DM non solo può aiutare a ottenere miglioramenti dell'HbA1c, ma anche identificare più facilmente il rischio di ipoglicemia imprevisto e migliorare la variabilità glicemica. Per quanto riguarda il flash monitoring, nello studio REPLACE, 224 pazienti con diabete tipo 2 in terapia insulinica, in buon controllo metabolico, sono stati randomizzati al SMBG o al FGM per 6 mesi. I risultati hanno mostrato una riduzione simile della HbA1c nei 2 gruppi, ma migliore in FGM nel sottogruppo di pazienti con età > 65 anni. Il tempo trascorso in ipoglicemia (< 70 mg/dl) risultava ridotto complessivamente nel gruppo in FGM, in modo significativo (-1.01 h/notte) nelle ore notturne<sup>(9)</sup>. La significativa riduzione del tempo in ipoglicemia, in particolar modo durante la notte, è stata confermata nell'estensione open label a 12 mesi dello stesso studio<sup>(10)</sup>. L'Istituto norvegese per la sanità pubblica ha condotto una valutazione sull'efficacia clinica, rapporto costo/beneficio e sicurezza del flash monitoring in persone con DMT2, sulla base dei dati disponibili fino a gennaio 2017<sup>(11)</sup>.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** R. Candido (AMD) (2020). Indicazioni all'utilizzo dei sistemi di monitoraggio in continuo o flash del glucosio nel diabete tipo 2 - Guida. JAMD Vol. 23/1

**DOI** 10.36171/jamd20.23.1.09

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** February, 2020

**Accepted** March, 2020

**Published** April, 2020

**Copyright** © 2020 Candido et al. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

Gli autori hanno concluso che, sebbene al momento del rapporto fossero disponibili pochi dati di qualità, il sistema flash di monitoraggio della glicemia può aumentare la soddisfazione del trattamento, aumentare il time in range (TIR) e ridurre la frequenza delle ipoglicemie notturne, senza differenze significative nell'HbA1c, nella qualità della vita o negli eventi avversi gravi<sup>(11)</sup>.

L'agenzia canadese per i farmaci e le tecnologie in ambito di salute ha riesaminato i dati esistenti sulle prestazioni e l'accuratezza del monitoraggio flash, sull'ipoglicemia, sull'HbA1c e sulla soddisfazione e la qualità di vita dei pazienti ed ha concluso che il sistema potrebbe sostituire SMBG in particolare nei pazienti che richiedono test frequenti<sup>(12)</sup>.

Nel complesso i risultati dimostrano che la tecnologia flash del glucosio è sicura ed efficace quando utilizzata al posto dell'automonitoraggio capillare quotidiano per la gestione della glicemia in soggetti affetti da diabete tipo 2 ed in trattamento insulinico intensivo.

Un altro aspetto da considerare quando si parla di monitoraggio in continuo o flash della glicemia è quello di stabilire quali siano gli obiettivi glicemici a cui mirare. In una review sul TIR<sup>(13)</sup> che si rifà alla Consensus internazionale<sup>(14)</sup> recentemente pubblicata, si rileva come i dati esistenti sul TIR negli studi clinici che hanno coinvolto soggetti con DMT2 sembrano essere ampiamente comparabili a quelli osservati nelle popolazioni con diabete di tipo 1. Nello studio REPLACE che, come rilevato in precedenza, ha valutato l'impatto del flash monitoring sull'HbA1c in pazienti con diabete di tipo 2, i partecipanti avevano un TIR medio di 14,1 h (~59%) con un time below range (TBR) < 70 mg/dl di 0,7 h (~3%)<sup>(9)</sup>. Nello studio DIAMOND, che ha esaminato l'utilizzo di Dexcom, in individui con diabete di tipo 2, la TIR media dopo 24 settimane era di 882 min (~ 61%) e la TBR media < 70 mg/dl era di 4 min (~ 0,3%)<sup>(8)</sup>. In questo studio, anche la TBR al basale era bassa, con una media di 11-12 minuti al giorno (~ 0,8%)<sup>(8)</sup>.

Sulla base di queste osservazioni la recente Consensus Internazionale sul time in range ha stabilito che l'obiettivo glicemico nel T2DM dovrebbe essere un tempo/giorno nel range di 70-180 mg/dl maggiore al 70% ed un tempo trascorso sotto il range di 70 mg/dl inferiore al 5%<sup>(14)</sup>. In aggiunta ogni aumento del 10% del TIR corrisponde, nel diabete tipo 2, ad riduzione di ~0,8% (8,7 mmol/mol) dell'HbA1c<sup>(14)</sup>. La stessa consensus suggerisce che nelle persone anziane e/o fragili ed in quelle ad alto rischio di ipoglicemia a causa dell'età, della durata del diabete e della terapia in atto la percentuale di TIR dovrebbe

essere abbassata a > 50% e la TBR dovrebbe essere < 1%<sup>(14)</sup>. In aggiunta è raccomandato un rapporto FGM/CGM standardizzato, che comprenda un profilo glicemico a 14 giorni durante i quali il monitoraggio sia attivo per più del 70% del tempo<sup>(14)</sup>.

In conclusione sulla base anche di quanto suggerito dagli Standard Italiani AMD-SID 2018<sup>(15)</sup> e dal Documento del Gruppo di Studio Intersocietario AMD-SID-SIEDP "Tecnologia e diabete"<sup>(2)</sup> possiamo dire che:

- 1) l'uso di RT-CGM intermittente o continuativo può essere utile in persone con DMT2 in compenso non ottimale come strumento di ottimizzazione della gestione del diabete;
- 2) l'uso retrospettivo del CGM può essere utilizzato per valutare l'andamento del profilo glicemico e adattare opportunamente la terapia insulinica in soggetti con diabete tipo 2 fragili e/o instabili;
- 3) il monitoraggio flash della glicemia può essere utile in pazienti adulti tipo 2 in terapia insulinica intensiva (MDI o CSII), in buon controllo metabolico, con l'obiettivo di ridurre le ipoglicemie;
- 4) l'uso di FGM può essere utile nel T2DM in terapia insulinica intensiva (MDI o CSII) per migliorare il controllo metabolico e la qualità della vita;
- 5) ulteriori condizioni in cui il FGM può essere considerato nel DMT2, soprattutto se ostative alla implementazione della terapia sono più di 10 misure capillari/giorno e l'agofobia.

## Bibliografia

1. G. Papa, M.P. Iurato, C. Licciardello, D. Moretti, C. Toscano, C. Finocchiaro. Real Time Continuous Glucose Monitoring, Flash Glucose Monitoring e sensori glicemici impiantabili: caratteristiche e peculiarità. *JAMD* 23/1: 1-12, 2019.
2. Documento del Gruppo di Studio Inter-societario AMD-SID-SIEDP "Tecnologia e diabete". 1-40, 2019. <http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/4727-2019-documento-del-gruppo-intersocietario-amd-sid-siedp>
3. Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA, Hong EG, Shin DH, Kim YH, Kim SG, Choi KM, Park IB, Yu JM, Baik SH. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 82:73-9, 2008.
4. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 5:668-75, 2011.
5. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35:32-8, 2012.

6. Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 23;5:39, 2013.
7. Tildesley HD, Wright AM, Chan JH, Mazanderani AB, Ross SA, Tildesley HG, Lee AM, Tang TS, White AS. A comparison of internet monitoring with continuous glucose monitoring in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 37:305-8, 2013.
8. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Price D, Aronoff S, Aronson R, Toschi E, Kollman C, Bergenstal R; DIAMOND Study Group. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 167:365-374, 2017.
9. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 8:573-586, 2017.
10. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther* 8:55-73, 2017.
11. Norwegian Institute of Public Health. FreeStyle Libre flash glucose self-monitoring system: a single-technology assessment [Internet]. Available from <http://www.fhi.no/en/publ/2017/free-style-libre-systemet-for-egenmaling-av-blodsukker-en-hurtig-metodevurder/>, 2017.
12. Palylyk-Colwell E, Ford C. Flash glucose monitoring system for diabetes. In *CADTH Issues in Emerging Health Technologies*. Ottawa, ON, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476439/>. Accessed 16 Febbraio 2020, 2016.
13. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia* 63:242-252, 2020.
14. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42:1593-1603, 2019.
15. Standard Italiani AMD-SID per la cura del diabete mellito 2018. Disponibile su: <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>.

## Indicazioni all'utilizzo dei sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio nel diabete tipo 1 e per la gravidanza della donna diabetica

### Indications for the use of continuous glucose monitoring systems in T1DM patients and for the pregnancy of diabetic women

G. Grassi<sup>1</sup>, M. Valenzano<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Divisione di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Città della Salute e della Scienza, Torino. <sup>2</sup> Divisione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze mediche, Università degli Studi, Torino.

Corresponding author: [ggrassi@cittadellasalute.to.it](mailto:ggrassi@cittadellasalute.to.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** G. Grassi (AMD) (2020). Indicazioni all'utilizzo dei sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio nel diabete tipo 1 e per la gravidanza della donna diabetica. JAMD Vol. 23/1

**DOI** 10.36171/jamd20.23.1.10

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** February, 2020

**Accepted** March, 2020

**Published** April, 2020

**Copyright** © 2020 Grassi et al. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

Gli studi disponibili, sostanzialmente in accordo, confermano i vantaggi derivanti dall'utilizzo dei sistemi per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) nella cura del diabete mellito di tipo 1 (T1DM) ed aprono la strada per il loro impiego anche durante la gravidanza nella donna diabetica.

L'esperienza derivante dall'utilizzo dei sistemi CGM nella "real life", sempre più diffuso, conferma i vantaggi già osservati negli studi clinici, ma al contempo porta alla luce diversi aspetti, meno trattati in letteratura. Tra questi vi sono, ad esempio, la necessità di "algoritmi di utilizzo"<sup>(1,2)</sup> della grande quantità di informazioni fornite dai dispositivi al paziente ed anche la possibile influenza del "fattore umano"<sup>(3)</sup> nel rapporto instaurato con la tecnologia. Questi temi rendono chiaro come l'uso di sistemi CGM, sia per i pazienti in terapia multiiniettiva, sia per coloro che già si servono di strumenti di cura tecnologici, come il microinfusore, entri nel vivo dell'educazione terapeutica, per giungere allo sviluppo di vere e proprie "strategie di gestione" della terapia.

Sempre di più la tecnologia è vissuta dai pazienti come una modalità di trattamento che rende liberi da parte del carico di malattia. Questo è sicuramente vero, ma parallelamente essa aumenta l'attenzione alla "cura di sé". È necessario quindi rinforzare il rapporto medico-paziente in modo da dare spazio alle domande che la "variabilità glicemica" genera nelle persone. Questo aspetto costituisce sicuramente una nuova sfida per il "team" curante ed una possibile fonte di "burn out" per alcuni pazienti che devono porre nuovamente in discussione l'equilibrio da loro raggiunto nella gestione quotidiana della terapia.

Le raccomandazioni delle linee guida, internazionali<sup>(4,5)</sup> e nazionali<sup>(6)</sup>, ribadiscono l'indicazione ad individuare pazienti che siano idonei all'utilizzo del CGM e questo rappresenta un primo aspetto critico e di non semplice applicazione.

Le linee guida individuano come prima indicazione all'utilizzo del CGM il compenso metabolico non adeguato ed a seguire il rischio ipogli-



cemico elevato, ma la richiesta di libero accesso a dispositivi di cura tecnologici da parte dei pazienti è in crescita. La prospettiva di un uso generalizzato dei sistemi CGM diventa quindi sempre più vicina e reale.

Recenti aggiornamenti suggeriscono che il CGM sia superiore all'automonitoraggio della glicemia capillare per il diabete gestazionale (GDM), in termini di rilevazione di episodi ipoglicemici ed iperglicemici<sup>(7)</sup>. Questi elementi potrebbero comportare altresì un miglioramento degli esiti materni e fetali. Inoltre, attraverso il tracciato CGM, è possibile rilevare una variabilità glicemica più ampia nel GDM rispetto ai controlli sani, sebbene questi dati non permettano ancora di estendere l'utilizzo dei sistemi CGM al GDM nella pratica clinica.

L'osservazione dei tracciati durante la gravidanza aumenta la percezione, sia da parte del medico, sia della paziente, degli episodi di iperglicemia. Nel caso del T1DM in terapia intensiva si tratta di uno strumento insostituibile, poiché identifica al meglio le problematiche sottese al "timing" dell'insulina prandiale, al rapporto insulina-carboidrati (e più in generale al rapporto insulina-cibo) ed alla gestione del periodo notturno. Questi elementi di criticità presenti tradizionalmente nella gestione della terapia insulinica diventano maggiormente evidenti in gravidanza, anche a causa degli ambiziosi obiettivi glicemici da raggiungere per la prevenzione delle complicanze. Fra queste ultime rimane, prima fra tutte, la macrosomia.

Entro il 2021 il "National Health Service" nel Regno Unito fornirà sistemi CGM a tutte le donne con T1DM, durante la gravidanza. Questo è stato annunciato nel nuovo piano decennale per il servizio sanitario<sup>(8)</sup> in seguito alle prove acquisite dallo studio "CONCEPTT"<sup>(9)</sup>, finanziato dalla "Juvenile Diabetes Research Foundation International".

Allo stato attuale, nella pratica clinica, i sistemi CGM affiancano l'autocontrollo della glicemia capillare per le donne affette da T1DM. Data la forte motivazione all'apprendimento ed all'aderenza

alle cure manifestata dalle pazienti in gravidanza, questa condizione spesso rende più facile insegnare gli algoritmi e le strategie di gestione terapeutica all'interno di un rapporto medico-paziente caratterizzato dalla disponibilità e dall'aiuto reciproco.

## Bibliografia

1. Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, Hirsch IB, Kruger DF, Peters A, Weinstock RS, Harris DR. A practical approach to using trend arrows on the Dexcom G5 CGM system for the management of adults with diabetes. *Journal of the Endocrine Society* 1:1445–1460, 2017.
2. Kudva YC, Ahmann AJ, Bergenstal RM, Gavin JR, Kruger DF, Midyett LK, Miller DR, Harris E. Approach to using trend arrows in the Freestyle Libre flash glucose monitoring systems in adults. *Journal of the Endocrine Society*, 2:1320–1337, 2018.
3. Russ AL, Fairbanks RJ, Karsh BT, Militello LG, Saleem JJ, Wears RL. The science of human factors: Separating fact from fiction. *BMJ-QUAL*, 22:802–808, 2013.
4. American Diabetes Association. Diabetes technology: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 42: S71–S80, 2019.
5. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A, Hirsch IB, Murad MH, Winter WE, Wolpert H. Diabetes technology-continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101:3922–3937, 2016.
6. Associazione Medici Diabetologi AMD and Società Italiana di Diabetologia SID. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. AMD-SID, 2018.
7. Yu Q, Aris IM, Tan KH, Li LJ. Application and utility of Continuous Glucose Monitoring in Pregnancy: a systematic review. *Front Endocrinol (Lavianne)* 10:697, 2019.
8. UK National Health Service. The NHS Long Term Plan. [www.longtermplan.nhs.uk](http://www.longtermplan.nhs.uk) (ultima consultazione febbraio 2020).
9. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett FR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR and the CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *The Lancet Journal*, 390:2347–2359, 2017.

ATTIVITÀ DEI GRUPPO DI STUDIO

## Real World Evidence: benvenuti nella realtà!

**Real World Evidence: welcome to reality!**

**B. Pintaudi<sup>1</sup>, S. Corrao<sup>1</sup>, V. Frison<sup>1</sup>, G. Piscitelli<sup>1</sup>, A. Scatena<sup>1</sup>**

Gruppo di lavoro AMD "Real World Evidence".

Corresponding author: [basilio.pintaudi@ospedaleniguarda.it](mailto:basilio.pintaudi@ospedaleniguarda.it)

### Abstract

Real World Data (RWD) constitute a set of information sources on which the very current line of research of Real World Evidence (RWE) is based. RWE studies are based on data from observational studies, administrative databases, population or disease registers, insurance registers, electronic medical records, population health surveys and, more recently, social media and data from mobile devices and apps. While Randomized Clinical Trials (RCTs) answer the question "Can it work?" "Is it safe?" RWDs are more interested in answering the question "Does it work?". We therefore move from a question of "efficacy / safety" to one of "effectiveness". RWE studies allow to evaluate the safety of a treatment in a longer period than that of the RCTs, verify its quality and cost effectiveness, allow us to trace the natural history of a disease conditioned or not by a treatment, give us relevant information on compliance and on adherence to treatments and allow us to identify service models and patient preferences. Given the exciting perspective that the "real" vision of things outlines, AMD has decided to keep up with the times by forming a Group of work on "Real World Evidence". The activities that the RWE Working Group is already promoting and carrying out are: 1) support for the publication of clinical cases; 2) support for the drafting of research protocols; 3) analysis of the Annals database. Addressing Real World Evidence in the widest possible way by collaborating with interested AMD Members, aligning with the need to give a concrete face to things, represents the vision of this Group. "Welcome to reality"!

**KEY WORD** Real World Data, Real World Evidence, effectiveness.

### Riassunto

I Real World Data (RWD) costituiscono un insieme di fonti informative su cui si basa l'attualissimo filone di ricerca della Real World Evidence (RWE). Gli studi RWE si basano su dati provenienti da studi osservazionali, database amministrativi, registri di popolazione o di malattia, registri assicurativi, cartelle cliniche elettroniche, population health surveys e, più recentemente, social media e dati di mobile devices e apps. Mentre i Randomized Clinical Trials (RCTs) rispondono alla domanda



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** B. Pintaudi, S. Corrao, V. Frison, G. Piscitelli, A. Scatena (AMD) (2020). Real World Evidence: benvenuti nella realtà!. JAMD Vol. 23/1.

**DOI** 10.36171/jamd20.23.1.11

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** December, 2019

**Accepted** January, 2020

**Published** April, 2020

**Copyright** © 2020 Pintaudi et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

“Può funzionare?” “È sicuro?” i RWD sono più interessati a rispondere al quesito “Funziona?”. Si passa dunque da una questione di “efficacy/safety” ad una di “effectiveness”. Gli studi di RWE sono in grado di valutare la sicurezza di un trattamento in un periodo più lungo di quello dei RCTs, ne verificano la qualità e l’efficacia in termini di costi, ci permettono di tracciare la storia naturale di una malattia condizionata o meno da un trattamento, ci danno informazioni rilevanti sulla compliance e sull’aderenza ai trattamenti e ci consentono di identificare i modelli di servizio e le preferenze del paziente. Considerata l’eccitante prospettiva che la visione “real” delle cose ci tratteggia, AMD ha deciso di correre al passo con i tempi costituendo un Gruppo di lavoro sulla “Real World Evidence”. Le attività che il Gruppo di lavoro RWE sta già promuovendo e svolgendo sono: 1) supporto per la pubblicazione di casi clinici; 2) supporto alla redazione dei protocolli di ricerca e alla relativa conduzione di studi clinici; 3) analisi del database Annali. Affrontare la Real World Evidence nella maniera più ampia possibile collaborando con i Soci interessati, allineandosi con l’esigenza di dare un volto concreto alle cose, rappresenta la vision di questo Gruppo. “Benvenuti nella realtà”!

**PAROLE CHIAVE** Real World Data, Real World Evidence, effectiveness.

La sempre crescente mole di dati di letteratura derivante da studi clinici randomizzati (RCTs, Randomized Clinical Trials) di efficacia/sicurezza impone una riflessione che non può prescindere dall’interpretazione di tali dati in chiave “real world”<sup>(1)</sup>. I dati scientifici derivati dai RCTs costituiscono il gold standard ma sono le revisioni sistematiche di RCTs e le relative metanalisi che rappresentano il massimo livello di evidenza. Gli studi RCTs ci offrono dati di efficacia/sicurezza che il più delle volte stanno alla base delle autorizzazioni per l’immissione in commercio dei farmaci testati (cosiddetta fase III della sperimentazione clinica dei farmaci).

I Real World Data costituiscono un insieme di fonti informative su cui si basa l’attualissimo filone di ricerca della Real World Evidence (RWE)<sup>(2)</sup>. La maggior parte degli studi di RWE non sono RCT. Si basano su dati provenienti da studi osservazionali (siano essi prospettici o retrospettivi), database amministrativi (schede di dimissione ospedaliera, farmaceutica), registri di popolazione o di malattia, registri assicurativi, cartelle cliniche elettroniche, population health surveys e, più recentemente, social media e dati di mobile devices e apps. Mentre i RCTs rispondono alla domanda “Può funzionare?” “È sicuro?”

i RWD sono più interessati a rispondere al quesito “Funziona?”<sup>(3)</sup>. Si passa dunque da una questione di “efficacy/safety” ad una di “effectiveness”. Gli studi RWE possono confermare o meno i risultati degli studi RCTs. Ciò consente di riportare ad una logica più aderente alla realtà clinica il setting dei RCTs, quasi sempre costruito come se i soggetti partecipanti vivessero in un mondo ideale. I criteri di inclusione dei RCTs il più delle volte escludono categorie di soggetti molto rappresentati nella realtà clinica. L’esempio classico più evidente è quello della popolazione anziana. Da ciò la conclusione che i RCTs hanno una grande validità interna ma una scarsa generalizzabilità. Quest’ultima rappresenta invece la caratteristica distintiva degli studi real world.

Quando ideati come prospettici, gli studi real world possono avere una variante di disegno molto interessante che prevede una randomizzazione. Si tratta dei cosiddetti “pragmatic trial”<sup>(4)</sup>. I soggetti non sono scelti sulla base di rigidi protocolli di studio, come nel caso dei RCTs, bensì rappresentano la popolazione che comunemente viene assistita in pratica clinica. Quest’ultima viene randomizzata a ricevere o meno un trattamento. Si evitano così una serie di bias (selection, information, recall, detection bias) tipici degli studi real world retrospettivi e non randomizzati.

Il valore dei RWD è stato ampiamente riconosciuto dalle agenzie regolatorie quali la Food and Drug Administration (FDA) a la European Medicines Agency (EMA)<sup>(5,6)</sup>. Essi sono alla base di Healthcare Technology Assessments (HTA) prodotti da Enti nazionali o regionali; un esempio può essere quello del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in UK oppure dell’Institute for Quality and Efficiency in Health Care (EQWiG) in Germania<sup>(7)</sup>.

Nonostante i vari vantaggi della RWE, solo poche Linee Guida attualmente scelgono un processo di revisione dei RWD e pochissime utilizzano la RWE per stabilire le raccomandazioni di pratica clinica<sup>(8)</sup>. Gli studi di RWE sono in grado di valutare la sicurezza di un trattamento in un periodo più lungo di quello dei RCTs (2), ne verificano la qualità e l’efficacia in termini di costi<sup>(9)</sup>, ci permettono di tracciare la storia naturale di una malattia condizionata o meno da un trattamento, ci danno informazioni rilevanti sulla compliance e sull’aderenza ai trattamenti<sup>(10,11)</sup>, e, cosa non trascurabile, ci consentono di identificare i modelli di servizio e le preferenze del paziente<sup>(12,13)</sup>. Solo da osservazioni lunghe possono essere talvolta evidenziate associazioni tra trattamenti farmacologici ed esiti di salute; si pensi ad esempio all’insorgenza di neoplasie piuttosto che al verifi-

carsi di eventi rari collegabili all'assunzione di una determinata terapia. Un'intrigante potenzialità dei RWD è quella di esplorare i patterns di utilizzo di diverse combinazioni di farmaci e di poterli associare a diversi outcomes di salute oppure di natura economica. Ciò consente di caratterizzare meglio non solo le opzioni terapeutiche (o le loro combinazioni) potenzialmente migliori ma, di contro, permette di identificare le caratteristiche dei soggetti che meno beneficiano delle terapie e che di conseguenza necessitano di maggiore impegno assistenziale.

In un contesto quanto mai attuale come quello appena descritto e considerata l'eccitante prospettiva che la visione "real" delle cose ci tratteggia, AMD ha deciso di correre al passo con i tempi. È infatti della metà di quest'anno la decisione di costituire un Gruppo di lavoro AMD sulla "Real World Evidence". Le attività di tale gruppo si svolgono nel tentativo di massimizzare al meglio i flussi informativi che sono a disposizione della Società scientifica, di produrre sempre più originali ed utili evidenze scientifiche nel contesto di studi clinici, nonché di valorizzare i più interessanti casi clinici riscontrati nella pratica clinica di tutti i giorni. Le attività che il Gruppo di lavoro RWE sta già promuovendo e svolgendo sono quelle descritte di seguito in dettaglio.

### 1) *Supporto per la pubblicazione di casi clinici*

Viene offerta assistenza ai Soci che vorranno valorizzare alcune personali ed originali esperienze di pratica clinica pubblicandole. In particolare, i soci potranno inviare case reports già destinati alla pubblicazione sulla rivista societaria JAMD o, se di particolare rilievo scientifico, su rivista internazionale oppure segnalare esperienze cliniche da poter discutere ed elaborare per la pubblicazione insieme al gruppo di lavoro RWE. A tal proposito è stato formulato un modello di consenso informato per il paziente oggetto del case report. È stato inoltre sviluppato un modello strutturato di case report inteso a facilitarne la stesura. Chiunque volesse proporre un caso clinico originale può contattare la Segreteria AMD (segreteria@aemmedi.it) che provvederà ad attivare il contatto con il Gruppo di lavoro.

### 2) *Supporto alla redazione dei protocolli di ricerca e alla relativa conduzione di studi clinici*

Il Gruppo di lavoro fornirà supporto per il disegno e la conduzione di studi osservazionali (retrospettivi o prospettici) su real world data, con particolare riguardo ad aspetti innovativi legati al trattamento (ad esempio le nuove classi farmacologiche), all'assistenza, alle tecnologie ecc... Tali iniziative consen-

tiranno tra l'altro di coinvolgere i Soci che per varie ragioni non hanno la possibilità di partecipare agli Annali AMD (per mancanza di cartella clinica informatizzata o per mancata approvazione del Comitato Etico). Le modalità di supporto e di contatto con il Gruppo rispetto a tale attività sono in fase di definizione e saranno oggetto di comunicazione separata.

### 3) *Analisi del database Annali*

I dati che vengono raccolti nella pratica clinica dai Centri di diabetologia partecipanti all'iniziativa Annali AMD rappresentano una preziosa risorsa. Essi sono infatti rappresentativi dell'assistenza diabetologica in Italia, includendo circa mezzo milione di soggetti. I dati raccolti vengono abitualmente utilizzati per produrre gli Annali AMD, un report nazionale incentrato sulla valutazione della qualità di assistenza alle persone con diabete che viene periodicamente pubblicato. Il Gruppo RWE intende esplorare il database clinico utilizzato per produrre gli Annali allo scopo di effettuare diverse tipologie di analisi. La mole di dati presente nel database si presta infatti molto bene ad offrire la possibilità di fornire una visione real world. In particolare potranno essere eseguite analisi cross sectional o longitudinali in grado di caratterizzare i profili della popolazione di soggetti con diabete studiata in accordo ad una serie di variabili, tra cui i trattamenti farmacologici praticati. Svariate sono le possibilità di analisi del database. I diversi punti di osservazione dei dati possono consentire ad esempio di identificare e descrivere i sottogruppi di soggetti maggiormente responsivi ad un trattamento, di riconoscere quelli particolarmente fragili ed a maggiore rischio di complicanze, di esplorare i pattern glicemici, di analizzare i profili di rischio nefro-cardio-vascolari della popolazione studiata e molto altro.

Diverse sono le iniziative già avviate e molte altre se ne potranno avviare con la collaborazione di più parti (Soci, altre Società scientifiche, Aziende farmaceutiche e non, Enti, Istituzioni). Affrontare la Real World Evidence nella maniera più ampia possibile collaborando con i Soci interessati, allineandosi con l'esigenza di dare un volto concreto alle cose, rappresenta la vision di questo Gruppo. In breve: "Benvenuti nella realtà!".

## Bibliografia

1. Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther* 35:1763-74, 2018.

2. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *NEJM* 375:23, 2016.
3. Luce BR, Drummond M, Jonsson B, et al. EBM, HTA, and CER: clearing the confusion. *Milbank Q* 88:256-76, 2010.
4. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Clin Epidemiol* 62:499-505, 2009.
5. FDA. Developing a framework for regulatory use of real-world evidence; Public Workshop. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2017-07-31/pdf/2017-16021.pdf> [consultato il 01/11/2019].
6. EMA. Update on real world evidence data collection. [https://ec.europa.eu/health/home\\_en](https://ec.europa.eu/health/home_en) [consultato il 01/11/2019].
7. Goodman CS. National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR): HTA 101, 2017. <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10103.html> [Consultato il 01/11/2019].
8. Bell H, Wailoo AJ, Hernandez M et al. The use of real world data for the estimation of treatment effects in NICE decision making. <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2018/05/RWD-DSU-REPORT-Updated-DECEMBER-2016.pdf> [Consultato il 01/11/2019].
9. Willke RJ, Mullins CD. “Ten commandments” for conducting comparative effectiveness research using “real-world data”. *J Manag Care Pharm* 17 (9 Suppl A):S10-S15, 2011.
10. Carls GS, Tuttle E, Tan RD et al. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of GLP-1 RA and DPP-4 therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 40:1469-78, 2017.
11. Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control. *Diabetes Care* 40:1425-32, 2017.
12. Chatterjee S, Davies MJ, Khunti K. What have we learnt from “real world” data, observational studies and meta-analyses. *Diabetes Obes Metab* 20:47-58, 2018.
13. Katkade VB, Sanders KN, Zou KH. Real world data: an opportunity to supplement existing evidence for the use of long-established medicines in health care decision making. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 11:295-304, 2018.

## Therapeutic inertia and its impact on treatment and diabetes outcomes: the ADA approach

### Inerzia terapeutica e suo impatto sugli esiti del trattamento e del diabete: l'approccio ADA

**R.H. Eckel<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> President Elect Science & Medicine, ADA.

It's really my pleasure to represent the American Diabetes Association here at your biennial AMD meeting. I met so many of you and it seems like a great crowd all supporting the improvement of the lives of people with diabetes which is really the American Diabetes Association's mission. So, I am here representing the organisation as its president-elect. I will become president on January 1, 2020, and I will take over for professor Lou Philipson from the University of Chicago who is the outgoing president. My topic this morning is "Therapeutic inertia and its impact on treatment and diabetes outcomes: the American Diabetes Association approach."

In the United States (U.S.), 1 in 11 Americans have diabetes and 84 million people (using the current criteria to define prediabetes) have pre-diabetes, with only 10% of those with pre-diabetes aware that they are at risk for developing diabetes. There is currently substantial controversy related to using HbA1c 5.7% to 6.5% to define prediabetes. We will certainly know that those individuals whose HbA1c is between 6.2% and 6.5% are at far greater risk than individuals who have HbA1c of 5.7% to 5.9%.

The economic cost of diabetes in the U.S. is huge, with 327 billion dollars spent in 2017 on diagnosed diabetes. This includes 237 billion dollars spent on direct medical costs and 90 billion dollars lost to reduced productivity. Direct medical costs represent a 26% increase, adjusted for inflation, since 2012. This change is due to both the increased prevalence of diabetes and the increased cost per person affected by diabetes. Complications that contribute to increasing cost of care include neurological issues, peripheral vascular disease, cardiovascular disease, nephrotic syndrome, progressive renal insufficiency, issues

related to ophthalmology, and foot care, among others. Unfortunately, many people with diabetes suffer from multiple comorbidities and complications. Indirect costs related to diabetes include more than 300 million workdays per year lost in the U.S. and 277,000 premature deaths attributed to diabetes. Many of these deaths are listed with cardiovascular disease as the primary cause, but we know well that diabetes and cardiovascular disease are increasingly overlapping entities with a strong association between diabetes and increased risk for stroke, heart attack and death from cardiovascular disease.

Medications account for a substantial part of cost of taking care of patients with diabetes. Of the 31 billion dollars spent each year in the U.S., half of that is for insulin. The cost of insulin in the U.S. has skyrocketed over the last 5 to 10 years, and it is difficult to explain why our country, more so than the rest of the world, is paying so much for insulin. Care for people with diagnosed diabetes accounts for 1 in 4 health care dollars in the U.S., and 1 in every 7 health care dollars in the U.S., or about 14% of U.S. health care costs, can be attributed directly to the care of diabetes.

We've seen a lot of therapeutic advances over the past 20 years, but lifestyle remains critically important. By lifestyle we mean adequate nutrition, adequate physical activity, and cessation from tobacco use to try to modify the natural history of diabetes and its related comorbidities. The discovery of insulin in 1921 was perhaps one of the greatest medical advances in human health. Sulphonylureas were then introduced in the 1960s followed by metformin which was approved in Europe far before receiving approval by the U.S. Food and Drug Administration. Since the approval of metformin we have seen a

This article is adapted from a presentation given by Robert H. Eckel, on November 30, 2019 at the XXII Congresso Nazionale AMD.

DOI 10.36171/jamd20.23.1.12

cascade of new treatment options including alpha-glucosidase inhibitors, rapid-acting insulins, basal insulins, thiazolidinediones, the glinides which are rarely used now in the U.S., the GLP-1 receptor agonists, pramlintide (which has minimum use currently), the DPP-4 inhibitors, and bromocriptine. Most recently we have seen the SGLT-2 inhibitors with increasing evidence of their benefit, not only to treat the glycaemic burden we associate with diabetes, but also their benefit in reducing cardiovascular disease risk and progression of diabetic nephropathy.

Despite the increasing number of new diabetes medications and related technologies such as pumps and sensors, the achievement of individualized HbA1c targets has declined from nearly 70% in the early 2000s to less than 64% in the years 2011 to 2014. Over that same interval, particularly from 2007 to 2014, the proportion of patients with HbA1c >9.0% increased from 12.6% to 15.5%. Despite the advances in technology, in medications, we are seeing this overall decline.

So, what's wrong with this picture? First, there is a decline in patients achieving an arbitrary HbA1c of less than 7%. At best, only 50% of patients are at individualized goals for the treatment of diabetes. Second, there is an increase in percent of patients with very poor control. Third, there is an unacceptable level of morbidity and mortality that relates to diabetes leading to tremendous costs to society, not only in terms of the cost medical care and prescriptions, but in terms of lost work time.

At the root of the problem is the concept of therapeutic inertia – the failure to establish appropriate targets and to subsequently escalate treatment to achieve those goals. It is responsible for substantial, preventable complications of diabetes, with the associated excess in both direct and indirect health care costs.

Data by Fu and his colleagues (Fu AZ et al. *DOM* 2011) show that the median time for intensification of patients who were on metformin only and had an HbA1c  $\geq 7.0\%$  was 14 months. In this study mean index HbA1c was 8.0% overall, with 66%, 19% and 15% of patients having an index HbA1c of 7% to <8%, 8% to <9% and  $\geq 9\%$ , respectively. Median time to treatment intensification was 19, 8.7 and 4.5 months for patients with index HbA1c of 7% to <8%, 8% to <9% and  $\geq 9\%$ , respectively. Furthermore, those patients that were at higher doses of metformin ( $\geq 1500$  mg/day) and presumably failed in reaching the target had an average intensification time of nearly 9 months, while for those with a lower

metformin dose it took almost 2 years to intensify their treatment regimen. Of course, we can also argue whether an HbA1c of 7% is an appropriate goal for all patients. The truth is that many of the patients I take care have an HbA1c goal of 8% or even higher because the comorbidities are substantial and ultimately their life expectancy is limited.

At the American Diabetes Association, we think that, although therapeutic inertia impacts all populations, targeting individuals with type 2 diabetes is our obvious first priority. The causes of clinical inertia can be debated but they are clearly multifactorial, with contributory elements from five stakeholder groups, including: 1) people with diabetes themselves; 2) clinicians and other healthcare professionals who are inadequately informed or are not proactive; 3) the healthcare systems which may be less of an issue in Italy, but is clearly an issue in the U.S; 4) payers that are in contractual relationships with the healthcare system to assure the provision of adequate and updated care to patients with diabetes; 5) industry that sets the cost of medications and devices. In the U.S. another contributor to the problem is PBMs (pharmacy benefit managers). These organisations act as middlemen between the pharmaceutical industry and pharmacies and are responsible for maintaining the formulary, contracting with pharmacies, negotiating discounts and rebates with drug manufacturers, and processing and paying prescription drug claims.

The promoters of therapeutic inertia often cited include clinician-related issues, patient-related issues, and healthcare system/practice-related issues. For the clinician all the issues relate to challenge of taking care of patients including insufficient time, failure to set appropriate goals, and failure to initiate or advance treatment in a timely manner when indicated. Factors related to the patient include the denial of diabetes as a disease, an inadequate health history that is provided to the clinician, being already on many medications, refusing advances in therapy, and lack of trust in the physician. Lifestyle factors also clearly play a role. It's hard to convince a patient to increase medication when the HbA1c elevation doesn't hurt, when they can't feel their blood pressure elevation and when their cholesterol is high, yet they don't experience any symptoms. Healthcare system factors include the lack of adequate clinical guidelines, difficulties in planning visits or lack of active outreach to patients, lack of team approach to care, and poor communication between physician and staff.

Clinical inertia plays an important role in delaying intensification. A 2013 study showed that going from a single oral agent to multiple agents, including injectable therapy such as GLP-1 receptor agonists, can take up to 7 or 8 years, based on a UK database (Khunti et al. Diabetes Care 2013). It is important to note that this study did not include more recent drugs such as SGLT2 inhibitors. More updated data by the same group from the UK show the glycaemic burden defined as the length of time with an HbA1c level above an individualized target during a given period (Khunti et al. DOM 2018). These data show that the delay in intensification based on a target level of HbA1c is anywhere from about 4 to 5 months up to 7.2 years or even longer.

The analysis of electronic medical records relative to 37,053 patients who initiated basal insulin showed that 40.7%, 15.3%, 16.0%, and 28.0%, respectively, had uncontrolled HbA1c for <6, 6 to <12, 12 to <18 and 18 to 24 months before insulin initiation (index date) (Racah D et al. 2019). Mean follow-up HbA1c values were higher with longer preindex-date duration of uncontrolled HbA1c ( $8.0\% \pm 1.7\%$ ,  $8.2\% \pm 1.6\%$ ,  $8.5\% \pm 1.7\%$ , and  $8.6\% \pm 1.7\%$  for <6, 6 to <12, 12 to <18, and 18 to 24 months). Attainment of HbA1c <7.0% worsened with increasing preindex-date duration of HbA1c  $\geq 7.0\%$  (29.6%, 20.0%, 14.6%, and 11.5% for <6, 6 to <12, 12 to <18, and 18 to 24 months).

Ultimately this can have significant impact on complications. Different studies have looked at patients whose HbA1c remained elevated in the absence of intensification, and those in fact who had more rapid intensification. The delay in intensification produces a dysglycaemic legacy effect. Taking longer to intensify treatment and achieve a HbA1c closer to the target levels is associated with a greater risk of myocardial infarction, stroke, heart failure and a composite cardiovascular diseases outcome (Khunti K. Primary Care Diabetes 2016).

Now, what's in a name? - Compliance, adherence, concordance, persistence. These are all adjectives to describe therapeutic inertia and its impact on our dated existences as healthcare professionals. Is this due in fact to lack of individualized target setting for HbA1c, or is it reluctance of patients and physicians towards prescribing more medications, including injectable therapies, and/or costs? It is unclear, but I think it's all the above. So, the elements of a multifaceted approach to improve medication adherence include positive relationships and quality of the clinical environment we all exist within. In

addition, the ongoing reinforcement, motivation, and support provided at every step along the path of the health care system that deals with patients with diabetes is critical. We are talking about not only the physician, but we are also talking about the diabetes educator, the nurse practitioner, the physician assistant, the pharmacy doctors, and everyone who may have contact with our patients with diabetes.

Simplifying dosage regimens also plays an important role in helping reduce inertia. Prescribing combination oral therapies or combination therapies for injectables like GLP-1 receptor agonist and insulin when appropriate is important. However, the cost as we well know, can drive many of these decisions we make in a clinic.

Involving the patient in the decision-making process and setting goals that are later reviewed with the patient is certainly relevant to treating patients to targeted and individualized goals. Education about the medication, its side-effects, the duration of therapy, and what a patient can expect is fundamental. Furthermore, we need to consider the importance of follow-up care. Think about statin guidelines in 2013 which I was part of. People tended never to measure the cholesterol again after an initial goal was achieved, but that's wrong. So, I think ultimately adherence and follow-up is critical. It is therefore important to have both the patient and the provider understand what an appropriate follow-up interval might be. Social support, including family members, is also important.

While our conversation relates mostly to type 2 diabetes, between 5 to 7% of people with diabetes have type 1 diabetes. The therapeutic decision-making process is somewhat different there, but increasingly does include the use of drugs like GLP-1 receptor agonists, and more so, SGLT2-inhibitors in patients with type 1 diabetes.

Finally let's talk about self-management. Patients themselves need to have ownership for diabetes as a life, not a disease. Thinking about it as a life, there are day-to-day operations that must be considered. This is an important message to transmit to our patients and important to help modify therapeutic inertia in the right direction to achieve better control. So, what else is important to know about this concept of therapeutic inertia? The legacy effect of early aggressive management has clearly been demonstrated for both type 1 and type 2 diabetes. Early tight control leads to longer term maintenance of glycaemic control. The science behind this may be  $\beta$  cell function to a large extent in type 2 diabetes.



Improving the ability of  $\beta$ -cells to respond to glucose stimuli is an important legacy effect we need to learn more about. Therapeutic inertia also leads to a reduced likelihood of achieving target goals later and impacts the trajectory of  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes. So therapeutic inertia, modified to a more proactive approach, can relieve that burden. Early intensification of treatment, particularly in select patients, is associated with a shorter time to subsequent glycemic control. I've showed you

some data that represents the delay and have had mild effect not only on glycemic control, but also on complications of diabetes. Finally, therapeutic inertia has been associated with reduced quality of life for the patient, along with increased risks of morbidity and mortality. Intensifying therapy earlier on has benefits not only for HbA<sub>1c</sub> and reaching targeted goals but also for giving the patient an improved quality of life and ultimately a reducing comorbidities and mortality related to diabetes.

## Drivers and enablers of therapeutic inertia: is there a hierarchy?

### Driver e fattori abilitanti dell'inerzia terapeutica: esiste una gerarchia?

**P. Di Bartolo<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> President AMD.

During my presentation, I will seek to answer two questions:

1. Is there a single driver of therapeutic inertia?
2. If there are multiple causes, is it possible to establish a hierarchy among the different possible drivers of therapeutic inertia?

An answer to the first question is partially answered by reading Bob Eckel, who provides a good definition of therapeutic inertia as the failure to begin treatment or failure to intensify treatment faced with HbA<sub>1c</sub> values far beyond the established therapeutic target. This dimension of therapeutic inertia, which Dr Eckel showed us in the context of the United States, can be measured effectively in Italy using data from the AMD Annals. The data tell us that 47% of our patients with type 2 diabetes do not have glycated haemoglobin < 7%, and that 16% of patients have HbA<sub>1c</sub> values > 8%. If we turn to a composite endpoint, shown by the proportion of patients who simultaneously have glycated haemoglobin values < 7%, LDL cholesterol < 100 mg/dL and blood pressure < 140/90 mmHg, only 20% of the population treated in our country's Diabetology Services meet these criteria.

The published data clearly demonstrate the consequences of therapeutic inertia, which is responsible for an increased risk of developing the

chronic complications of diabetes. How aware are we, though, of the possible consequences of therapeutic inertia? To answer this question, we used a web survey, which was taken by a fair number of clinical diabetologists (153) who participate in the activities in our AMD assistance network. Each question could be answered on a scale from 0 (no impact) to 10 (maximum impact).

The first question was, 'In your opinion, what is the impact of therapeutic inertia?'

The survey documented substantial agreement among the participants on the impact of inertia on the risk of having cardiovascular events, of not bringing blood glucose control to target, of developing complications associated with diabetes and, finally, the risk of all causes mortality. For each of these items, the score was very high (7.8-7.9), indicating an awareness among physicians of the significance of therapeutic inertia.

At this point, we could already attempt to answer the first question: is there a single cause of therapeutic inertia? The answer is no. We can frame therapeutic inertia as a very complex, multi-factorial element; this phenomenon is becoming increasingly relevant, and obviously does not only involve diabetes but other chronic conditions as well. Considering therapeutic inertia as a multi-factorial condition,

This article is adapted from a presentation given by Paolo Di Bartolo, on November 30, 2019 at the XXII Congresso Nazionale AMD

we must recognize that some of these factors must be ascribed to the patients, and some are due to us, the healthcare professionals (HCPs), but also partially due to the healthcare system we are working in every day.

A review of the previous studies published more than one year ago effectively summarised the portrait of the factors contributing to therapeutic inertia (fig. 1) (Okemah J et al. *Diabetes Ther* 2018). Therapeutic inertia, which is today's subject, is at the centre, and it is supported by three tiers of factors: related to the patient, related to the HCP and related to the healthcare system. The barriers correlated to the patient include: a denial of the disease, a lack of awareness of the progressive nature of diabetes, a lack of awareness of the implications of suboptimal blood glucose control, the fear of side effects, the anxiety of not being able to handle complicated treatment regimens during everyday life; too many medications, the cost of treatment (which, fortunately, is not significant for the patient in Italy), a lack of communication with clinicians, or the team; a lack of support; and a lack of trust in the clinician.

In the web survey cited above, we attempted to raise questions about this issue with Diabetologists, to find out what they think: 'In your opinion, how much impact do these factors related to the patient have on therapeutic inertia?'

Infirmity, lack of compliance, advanced age, a patient living in poor social conditions, a patient without good cognitive abilities, and others including fear of hypoglycaemia and poor school education were all considered relevant aspects, with high average scores (around 7).

Going back to the review of the published studies mentioned above, an interesting consideration should be made: when we enrol our patients in a randomised clinical study, the problem of therapeutic inertia does not exist or is very much contained. The most important element making the difference between a patient involved in a randomised clinical study and normal clinical practice is that we clinicians and the team supporting us in a trial provide the patient with continued, constant educational inputs that buffer many of the elements listed above that are the cause and reason for therapeutic inertia on the patient's part.

Therefore, the lesson we can learn from the 'artificial' setting of randomised controlled trials is that good education and continuing support can

be – and must be – one of the solutions to therapeutic inertia when we see it in our patients.

From this perspective, it is important to understand our patients' perceptions: fear of beginning or intensifying a treatment is indeed often associated with a feeling of failure in the patient's mind, or them seeing the intensification as a sort of threat: 'After all, I can do something. This suggestion of intensification is just a threat, but I can get along in some other way'.

Patient education plays an essential role in confronting and resolving these perceptions, a role clearly demonstrated by scientific evidence. A systematic review of 118 studies of therapeutic education in self-management of people with type 2 diabetes documented a significant reduction in HbA<sub>1c</sub> levels to 0.57% compared to the usual care (Chrvala CA et al. *Patient Education and Counseling* 2015). The same systematic review found that the greatest benefits are obtained if the educational measures last 10 hours or more and if they include a combination of individual and group sessions.

As part of AMD's initiatives, a special initiative was promoted aimed at understanding which of the activities a Diabetologist performs in his/her normal daily clinical practice brings about the best results for people with diabetes. In this initiative, called Diabetes Intelligence, we sought to measure the impact on outcomes of all activities performed during our clinical interactions with patients. We asked an especially sophisticated algorithm, driven by Artificial Intelligence (AI), to produce a score; the results show that the highest points in this score can be attributed to educational aspects in our daily interactions with people with diabetes. This gave rise to an experiment aimed at describing what the core curriculum should be for those striving effectively to manage people with diabetes. Consequently we developed an accreditation process for certain clinical skills, most notably one that views the diabetologist as an expert in Diabetes Self-Management Education and that makes a large impact on the resolution of therapeutic inertia.

Turning to another dimension of therapeutic inertia: although patients are part of the system, there are other components that come into play: we as HCPs, and all those elements, not just the organisational ones, that characterise the environment in which we work.

Then there are what we consider to be factors to be attributed to us clinicians that support ther-

apeutic inertia, once again referring to our web survey. Among the causes of therapeutic inertia, we see the practice of defensive medicine, difficulties in managing especially complex therapeutic regimens, the lack of a sufficient and adequate knowledge/understanding of what the new clinical recommendations are, a fear of the side effects of medications we have little familiarity with, or a fear of hypoglycaemia or weight gain. We assigned scores between 5 and 6.5 to these elements.

Regarding clinicians' opinions on the factors to be attributed to the healthcare system, the organisational facility and the world we find ourselves working in, among the elements responsible for therapeutic inertia we find the lack of a team, the lack of time, the need for complex authorisation procedures for prescribing certain drugs, local expenditure ceilings, lack of possibility for General Practitioners (GP) to prescribe certain medications and the financial barriers to their prescription (scores from 6 to 7.5).

When we compare the average scores of the responsibilities we tend to attribute to patients and those attributable to the healthcare system with those we attribute to clinicians, it appears that, while we are aware of having a certain responsibility for part of the problem, we clearly tend to attribute the causes of therapeutic inertia to external factors unassociated with our work.

Now, if we ask the clinician about what can help us resolve this aspect, we find the need for more human resources, for decision-making support to be integrated into our electronic medical records, for more pressure from scientific societies on policy makers to improve treatment plans and prescription limitations, a need for educational campaigns, reducing the cost of treatment, local campaigns to measure therapeutic inertia, regularly performed audits, removing spending ceilings in budgeting discussions, annual, national campaigns to measure therapeutic inertia, with additional educational efforts on this aspect and – why not? – we need the support of new technologies: telemedicine and eHealth.

Something has been done about this: since an experiment started in Italy, in AMD, in the late 1990s, more than 90% of the Italian Diabetes Units now use the same computerised medical records. The record issues an alert when the patient has a fasting blood sugar level and a glycosylated haemoglobin level that are over the target,

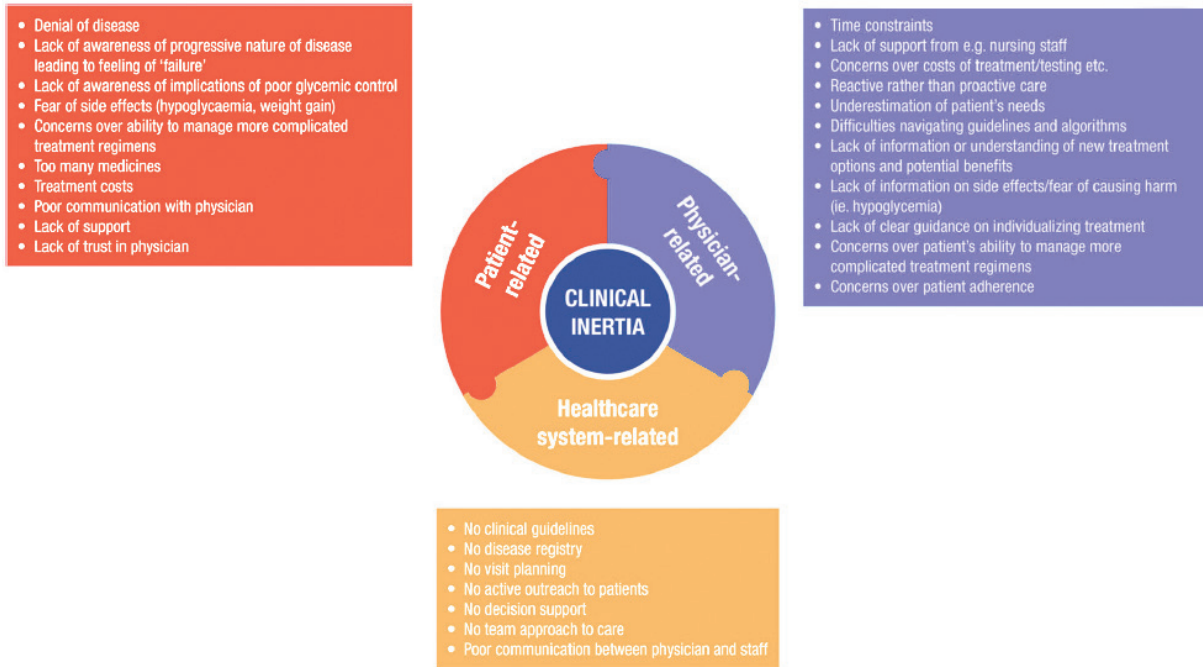
with therapy featuring basal insulin, and advises to titrate the insulin upwards; or, in another case when the patient has target fasting blood glucose and glycosylated haemoglobin over the target and only basal insulin as therapy, an approach to postprandial blood glucose control should be introduced, and the system suggests some alternatives. The new version of the software also has a dashboard that proposes treatment goals to the Diabetologist when values are outside the target. We think this would be helpful, but we are already living in the future. A recent systematic review suggests that Artificial Intelligence could change the approach to diabetes treatment (Dankwan-Mullan I et al. Population Health Management 2019). There are many articles emphasizing the possibility of having decision-making support and predictive risk stratification for the patient.

If the future is now, AMD is not simply standing by; we tried proposing a 'white box' AI platform using the Rulx system, a large mass of data to allow evaluation of descriptive and predictive elements with the greatest chances of achieving the therapeutic target, such as with glycosylated haemoglobin without weight increase.

Diabetologists asked for help in our web survey with regularly measuring therapeutic inertia and implementing educational procedures, and that is what we did. The data from the AMD Annals tell us, when gauging as an indicator the number of people with HbA1c <7%, which we progressively changed from 43% in 2011 to 51% in 2016 and to 53% in 2018. For the proportion of people with HbA1c >8%, we progressively moved from 27% to 18%; those with HbA1c >9% not receiving insulin therapy went from 40% to 28%; then, if we consider the proportion of people with HbA1c >9% although currently using insulin therapy, we dropped from 26% to 16%.

All this did not take place spontaneously: we think that AMD has made a great contribution. For example, our association held many events on therapeutic inertia in 2018 and 2019, and more than 550 diabetologists attended more than 40 meetings. We believe that this initiative, along with others of the same type, if supported by educational campaigns, can make a clear contribution to resolving and improving aspects correlated with therapeutic inertia.

When we shifted the focus from the clinician to the policy-maker or the healthcare system and ask Diabetologists which parts of the national



**Figure 1** | Factors contributing to therapeutic inertia.

health system contribute to therapeutic inertia, we identified four aspects: the need to get authorisations for some drugs, spending ceilings for local prescriptions, obstacles preventing General Practitioners from writing prescriptions and financial barriers to prescriptions. All these aspects are fundamental to the problems related to costs.

We asked how to resolve these issues. Certainly we need to move away from the mindset of budgeting silos; we must be able to persuade the policy-maker that the level of budget monitoring must shift from simply considering the pharmaceutical therapy as a cost to assess the outcomes, leaving us the freedom (if we truly show that we can be responsible) to allocate resources to what we really think is the right way to invest money to provide positive outcomes for the patient. We think the way to do this is through the development of a virtuous alliance with our General Managers. That is why we designed and created an alliance with the Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere [the Italian Federation of Healthcare Organizations] (FIASO), because with them we must describe the educational pathway that allows us clinicians to master the language needed to become credible to the decision-makers; and, most of all,

a language allowing us to let the General Managers see that we are now facing solutions that can change the history of diabetes and the history of our patients.

We therefore need a global vision that does not view a single aspect of the problem and allows us to take all the actions we can (and should) do to face and resolve the problem of therapeutic inertia.

In my personal list of the drivers behind therapeutic inertia from the perspective of patients, clinicians and policy-makers, the top item is always the same: a lack of education. Similarly, education is the essential element in helping solve the problem, buffering it and minimising it, for the patients as well as clinicians and decision-makers.

In conclusion, my answer is 'yes' to the question whether there is a hierarchy among the causes of therapeutic inertia. A lack of education for patients, HCPs and decision-makers is at the top of the list of factors fostering therapeutic inertia. I firmly believe that the ADA and AMD have an opportunity to establish a virtuous alliance leading to the sharing of tools and indicators and to the promotion of specific educational projects to help all the stakeholders to overcome their own barriers.

## Therapeutic inertia: how can we measure it? The AMD Annals experience

### Inerzia terapeutica: come possiamo misurarla? L'esperienza degli Annali AMD

A. Nicolucci<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CORESEARCH - Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara.

I would like to give my heartfelt thanks to AMD for giving me the privilege of being here today and sharing with you some new data regarding the Annals, which has just been processed. The data allow me to show you a series of indicators of therapeutic inertia taken from the Annals initiative. The AMD Annals initiative originated in 2004, and the first edition was published in 2006. This initiative now involves more than 300 diabetes centres throughout Italy and a database covering more than 15 years, with more than 450,000 people with type 2 diabetes each year. This is an enormous source of information that allows us to create a picture of how the quality of the care provided to people with diabetes, both type 1 and type 2, is evolving in our country.

For a long time, we have been using a series of indicators that, albeit indirectly, allow us to see the extent of the problem of 'therapeutic inertia' in caring for the people with diabetes. For example, we estimate how many patients are not treated with insulin although they have glycated haemoglobin of 9% or more; how many patients treated with insulin still have glycated haemoglobin of 9% or more despite the insulin treatment; how many patients are not treated with statins while having LDL cholesterol of 130 mg/dL or more; how many of those treated with statins continue to have elevated cholesterol levels; how many are not treated with anti-hypertensive medications despite blood pressure levels above 140/90 mmHg, and how many of those who are treated do not achieve the desired targets. These are, therefore, indicators of the inertia related to the start of therapy, as well as indicators of the inertia in intensifying treatment after its initiation.

Comparing these indicators in 2011 and 2018 highlights how the share of subjects with glycated haemoglobin >9% not treated with insulin has fallen from 40.5% to 28.2%, while the share of subjects who continue to have glycated haemoglobin >9% despite insulin treatment has fallen from 25.7% to

16.1%. There was no significant change in the ratio of subjects not treated with statins despite elevated LDL cholesterol levels (from 57.5% to 52.4%). There was, however, a reduction to very low levels of patients who – while being treated with statins – continue to present LDL cholesterol values >130 mg/dl (from 18.1% to 10.2%). The data on blood pressure is less positive; indeed, a significant share of untreated subjects persists despite blood pressure values  $\geq 140/90$  mmHg (30.2% in 2011 and 26.2% in 2018); even among subjects treated with anti-hypertensive medications, almost one out of two continues to have blood pressure values  $\geq 140/90$  mmHg (56.8% in 2011 and 48.5% in 2018). Therefore, the AMD Annals show a variegated situation revealing a clear improvement for some indicators, and less sharp, while still significant, progress for other indicators. To assess more in detail the problem of therapeutic inertia in the intensification of therapy in people with type 2 diabetes, HbA<sub>1c</sub> values were evaluated at the time a second medication was added on metformin; upon the addition of a third medication in subjects previously treated with two oral medications; at the beginning of therapy with basal insulin; and upon the addition of rapid-acting insulin in patients already being treated with basal insulin. In addition to the HbA<sub>1c</sub> value at the time of therapeutic intensification, we evaluated values up to three years before and three years after intensification.

The average HbA<sub>1c</sub> values at the time of adding a second medication after failure of treatment with metformin alone are clearly elevated, being of 8.4% ; looking back over 3 years from the start of a second therapeutic line, the average glycated haemoglobin values were around 7.5% 3 years before, with a gradual increase over the years. One year after the start of second-line therapy, glycated haemoglobin went down by 1%, from 8.4% to 7.4%, then it slowly started to rise again in the second (average HbA<sub>1c</sub> of 7.5%) and third year (average HbA<sub>1c</sub> of 7.6%) following therapeutic intensification.

This article is adapted from a presentation given by Antonio Nicolucci, on November 30, 2019 at the XXII Congresso Nazionale AMD.

Three years before intensification, about one quarter of patients had glycated haemoglobin >8%; these data clearly document the persistence of a substantial delay in therapeutic intensification. In the three years following therapeutic intensification, a significant number (around 25%) of subjects continued to have HbA<sub>1c</sub> values >8%, indicating a delay in intensifying therapy once the second medication was added.

At the time a third medication was added to a previous dual oral therapy, the average glycated haemoglobin values were 8.1%. In this case as well, 20-25% of patients had glycated haemoglobin values >8% one, two and three years before therapeutic intensification. After therapeutic intensification, we found a significant drop in glycated haemoglobin values (HbA<sub>1c</sub> of 7.3% after 12 months), with a tendency to creep upwards over the years; from one out of four to one out of five patients continued to have values >8% one, two and three years after therapeutic intensification.

Therapeutic inertia is even more evident at the start of treatment with basal insulin. In this case, the average glycated haemoglobin values were 9% at the introduction of insulin therapy; these patients had had glycated haemoglobin of 7.9% three years earlier. The benefits of therapeutic intensification are obvious: after 12 months, average HbA<sub>1c</sub> values decreased to 7.8%, and those values were maintained after 24 and 36 months. Two to three years before the start of insulin therapy, 40% of patients had glycated haemoglobin >8%, documenting an even more marked delay than with the start of a 'dual-oral therapy' or a 'triple-oral therapy'. And in this case, too, at a distance of one, two and three years from the start of basal therapy, 40% of patients continued to have glycated haemoglobin >8%, showing not only a significant inertia in beginning insulin therapy but insufficient titration of insulin therapy as well.

When do we add rapid-acting insulin to basal insulin? Again, with a notable delay. Here the average glycated haemoglobin values are around 9% and were already higher than 8% three years before the start of multiple daily injections. The initiation of multiple-injection therapy is associated with a reduction in glycated haemoglobin, which reached an average of 7.8% at 12 months. We can imagine that many of these patients were elderly and fragile and had multiple complications, so we do not expect these patients to be taken back to a glycated haemoglobin level <7%. Nevertheless, more than one-third of patients three years before

the start of multiple daily injection therapy had HbA<sub>1c</sub> values >8.0% and would have needed therapeutic intensification.

What changed during these 15 years of data in the Annals? To answer this question, the entire observation period was split into three five-year periods (2005-2009, 2010-2014 and 2015-2019), and the average glycated haemoglobin levels were evaluated at the time of therapeutic intensification. Unfortunately, compared to 10-15 years ago, the average levels of glycated haemoglobin to which a new therapy was added remained practically unchanged, showing a persistent lack of proactive approaches to therapeutic intensification as the years went by. However, there are some positive findings: the values achieved at one year after therapeutic intensification were gradually reduced: for an add-on to metformin, HbA<sub>1c</sub> values dropped from 7.6% in 2005-2009 to 7.2% in 2015-2019; for an add-on to the 'dual-oral', they went from 7.5% to 7.2%; not much changed with respect to the start of therapy with basal insulin (HbA<sub>1c</sub> of 8.2% in the first five-year period as well as the last); but the glycated haemoglobin value one year following the start of multiple-injection therapy did in fact drop: from 8.1% to 7.7%. Thus, while difficulty in starting a new treatment persists, once the therapy is undertaken it probably has more of an impact; one year after the therapeutic intensification, we actually reach better values than we saw 5, 10 or 15 years ago.

In addition to the indicators of therapeutic inertia we have used so far, it is certainly possible to identify some new ones. The new classes of anti-hyperglycaemic medicines could, in fact, help reduce therapeutic inertia just because they overcome some of the most significant barriers, like fear of hypoglycaemia and weight gain. We therefore have tried to imagine what might be the new generation of indicators of therapeutic inertia/appropriateness in light of the most recent data available. First of all, based on the results of cardiovascular safety trials, we could ask: how many patients with a previous major cardiovascular event are now treated with an SGLT2 inhibitor or with a GLP1-Receptor Agonist (GLP1-RA)? Out of the total subjects with a previous major cardiovascular event in the Annals database (more than 64,000, or 14% of the total sample of patients seen in one year), 11% were in treatment with an SGLT2 inhibitor in 2018, and fewer than 5% were in treatment with a GLP1-RA: this means that about 84% of patients do not benefit from the treatments that are currently recommended by all national and international guidelines.

The most recent guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) suggest using these two classes of medications in subjects at very high cardiovascular risk, defined as the presence of a previous major cardiovascular event, organ damage, or at least three of the cardiovascular risk factors (age, hypertension, high BMI, cigarette smoking and dyslipidaemia). In the Annals population, 93.1% of subjects fit the definition of 'very high cardiovascular risk'; in practice, based on the ESC guidelines, almost all patients seen in the normal clinical practice of Italian diabetes centers should be considered at very high cardiovascular risk. But how many of these subjects are currently in treatment with one of the two recommended classes of medications? A little less than 10% are getting SGLT2 inhibitors and a little less than 6% are getting GLP1-RAs; there is thus much to be done to get in line with the most recent scientific evidence.

Another emerging indication supported by solid evidence is that of using SGLT2 inhibitors in patients with heart failure. In the AMD Annals database, the number of subjects with heart failure is relatively low, probably due to little uniformity in reporting data related to heart failure in computerised medical records. In any case, of the patients whose records show the presence of heart failure, about 16% are in treatment with SGLT2 inhibitors. Here, too, there is a significant proportion of patients who could benefit from treatment and who currently have not yet been treated with these medications.

Equally relevant are the data supporting the protective effect of SGLT2 inhibitors in the progression of kidney damage; therefore, another indicator could be the percentage of subjects with albuminuria and with an estimated glomerular filtration rate that is not markedly reduced ( $\geq 60$  ml/min) who use this class of medications. In this case as well, the percentage is around 13%.

Finally, and perhaps a little surprisingly, the class of patients that to date seems to use the new classes of medications the most are obese patients (BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) with poor metabolic control (HbA<sub>1c</sub>  $> 8.0\%$ ). In this case, about one-third of patients is in treatment with SGLT2 inhibitors (20.4%) or a GLP1-RA (10.6%). It is likely that these patients more often present a previous cardiovascular event or other risk factors that lead to the prescription of new medications.

Another way to look at therapeutic inertia involves patients with a new diagnosis of type 2 diabetes at their first visit to diabetes centers. In particular, we assessed how much time is needed for patients who had glycated haemoglobin  $> 7\%$  on their first

visit to be brought back to target (HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ ). The median time to achieve a target  $< 7\%$  is 6 months; this is quite a positive data finding, as it indicates that 50% of newly diagnosed patients reach the target of  $< 7\%$  at 6 months from their first visit at a diabetes center (of those who did not already have glycated haemoglobin  $< 7\%$  at the first visit). Nevertheless, within 12 months, 63% of patients reached the target, and that percentage rose to 74% in 24 months. This means that one out of four patients has not reached the target after two years. Dr Eckel emphasized the problem of therapeutic inertia tied to the concept of metabolic legacy; we know how important a particularly proactive approach is, especially during the early stages of the disease, in avoiding or delaying the onset of long-term complications. These data tell us that, in essence, there is a non-negligible proportion of patients who have not yet reached the therapeutic target after two years. Probably not all these patients have clinical characteristics that make a  $< 7\%$  target recommendable; it is equally true, however, that being newly diagnosed patients, most of them are not especially complex or compromised.

Obviously, this is a preliminary analysis of new data: we will do everything to attain a better understanding of the characteristics of patients who, two years after diagnosis and the first meeting with a diabetes facility, have not reached the recommended target yet.

Finally, there is another aspect of therapeutic inertia that we have not mentioned yet. Inertia does not consist only of a failure to intensify therapy when indicated, but can also be seen in a failure to de-intensify therapy if necessary. Take the case of patients aged  $\geq 75$  years with HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ , treated with secretagogues or insulin; in these patients, de-intensifying therapy is probably indicated to reduce the risk of hypoglycaemia. The AMD Annals show how 16.4% of patients with these characteristics could benefit from shifting from a sulphonylurea to a DPP4-inhibitor or, perhaps, if they are patients on insulin therapy, a reduction of dosages should be taken into consideration. It must be remembered that many patients, especially the elderly, use emergency services or are admitted to hospital due to episodes of severe hypoglycaemia at a significant cost, both from a clinical perspective and from a financial and human perspective. Thus, de-prescription should also become an important indicator of therapeutic inertia for all purposes.

In conclusion, measurement is the first step in making improvements. There is a constantly

increasing need to measure therapeutic inertia. In agreement with the American Diabetes Association and other scientific societies, it is important for us to establish a shared set of indicators of therapeutic inertia that can then be measured in a constant and reproducible way over the years. We have seen how the Annals database offers infinite ways to assess therapeutic inertia, by using the old indicators as well as considering an entire series of possible new indicators. Dr Di Bartolo strongly emphasized the importance of educating not just patients but healthcare professionals as well; certainly, all this information on therapeutic inertia could become part of specific education tools aimed at the recognition and overcoming of therapeutic inertia. As a researcher, I am hoping for the possibility of taking specific educational measures at certain centres compared to others

to evaluate whether these educational measures are actually able to change clinical practice, using as a measurement of efficacy the selected inertia indicators. Furthermore, in order to improve the quality of our care, some of these indicators could be added to the medical records and made visible in real time to allow the physician to have an immediate idea for which patients it is important to intensify - or de-intensify - therapy, based on their characteristics.

I sincerely hope that this is only the beginning of a process that could truly lead to a reduction of the inertia documented in the Annals. The first signals of improvement provide significant hope, but there is still a long way to go. A scientific association like AMD can play an essential role and must invest a lot seeking to reduce such an important and widespread phenomenon.

## Therapeutic inertia in type 2 diabetes: getting from where we are to where we want to be

### Inerzia terapeutica nel diabete di tipo 2: arrivare da dove siamo a dove vogliamo essere

**R.H. Eckel<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> President Elect Science & Medicine, ADA.

It's impressive what AMD is doing in the area of therapeutic inertia to modify the assessment and care of patients with diabetes. I'm going to update you on what the American Diabetes Association is doing in this field. The topic for ending this session is: "Therapeutic Inertia in Type 2 Diabetes: Getting from where we are to where we want to be," and again, I think AMD is doing a great job moving in that direction. I'm here representing the position of the American Diabetes Association (ADA) and will discuss their multi-pronged strategy and approach to address therapeutic inertia. The ADA's campaign "Connecting for life: Therapeutic inertia - Treating the Whole Patient" has four pillars of activity. The first is reframing the conversation; the second is precision medicine going forward; the third is removing the hurdles or barriers that exist; and finally, we will focus on disease state campaigns.

Let's review each of these pillars sequentially. The first is: "Reframing the Conversation." For millions

of affected people, diabetes is a silent disease, a disease that is asymptomatic and not apparent. But once the disease progresses and comorbidities arise it becomes more evident. Therefore, education is incredibly important in terms of informing the patient. Another element that I don't think is being adequately addressed is changing human behaviour. We can educate patients infinitely in what diabetes is and how to manage their disorder but changing the patient's behaviour remains a challenge for all of us in the clinical space. Patients need to be heard, whether that is a child with type 1 diabetes or her mother, other family member or caretaker. Finally, we need to acknowledge that we don't have to brave this alone. Treating diabetes successfully needs a team approach and diabetologists in Italy appear to be implementing this on a daily basis.

So, let's move to the second pillar: "Precision Medicine" which is transforming practice. Over the last 15 years much progress has been made and precision medicine

\*This article is adapted from a presentation given by Robert H. Eckel, on November 30, 2019 at the XXII Congresso Nazionale AMD.



will likely be the standard of care in another decade or two. Right now, we need to continue to understand the disease, the natural history of the disease, and who is at risk. We need to develop a better framework of biomarkers that can be used to assess risk for diabetes and risk of complications. We then need to develop algorithms related to these biomarkers that can be used to predict risk, complications and what medications will work best for a given patient. Those predictions could be genetically based or environmentally influenced. They may also be based on so called “epigenetic phenomena”, where DNA sequences don’t change but gene expression is modified individually. We also need to consider regulatory engagement and how regulations within Italy, the United States or globally can be modified to adopt this personalized approach to patient care. We also need to think about precision approaches related to health and environmental assessment. Ultimately, we need to translate ongoing investigations into clinical care so we can modify prescriptions for each individual patient, and then inform the patient what we’re trying to accomplish.

The third pillar of this therapeutic inertia is “Removing the Hurdles or Barriers.” Here we are looking at practice optimization, improving patient access, doing research on what works best to modify therapeutic inertia, and looking at policy and partnerships to support our efforts. Practice optimization implies addressing the full range of barriers affecting therapy and decision-making related to it. Improving patient access requires focusing on identifying solutions to address barriers for access to medicines and devices and non-medical therapies like diabetes education. It also involves understanding addressing social and emotional barriers to patient adherence to therapies. Research implies developing a deeper understanding of what works and refining metrics and milestones to assess progress and success. And finally, it will be important to identify and establish collaborations with partnerships with relevant organizations like AMD.

The fourth pillar is “Disease Specific Campaigns.” I’ve been very much a part of a program called “Know Diabetes by Heart”, which was instituted in November of 2018. This is a joint-venture between the American Diabetes Association and the American Heart Association, with the goal of increasing the knowledge of heart disease risk in patients with diabetes and ultimately implementing effective evidence-based strategies to modify that risk. This is a \$40 million initiative that is supported by pharmaceutical industry partners who have drugs and devices in diabetes space. The next disease specific campaigns will include eye health, or the ophthalmological complications

of diabetes, followed by renal disease and obesity, all important issues for this patient population. Changing the obesity epidemic in the U.S., much less globally, is a tremendous challenge. However, even a 5 to 10% weight loss can provide significant benefit to patients. Modifying this identifiable biomarker related to cardiovascular disease and diabetes really is an important next step. As for renal disease, it is clear we now have new therapeutic agents that modify the natural history of the decline in eGFR that occurs in patients at risk for progressive nephropathy. In the fourth quarter of 2020, the emphasis is going to be on non-alcoholic fatty liver disease. All of these components related to type 2 diabetes can be modified to benefit our patients downstream.

Dr. William Cefalu, the former Chief Science and Medical Officer for the American Diabetes Association said, “despite the availability of 40 new branded medications developed in the past 20 years, as well as a wealth of education and information resources for people who have diabetes, the hard truth we must face is that the average A1c in the United States (and by the way in Italy), has not substantially changed”. So, what’s wrong with this picture? We need to do better.

Will Cefalu made an interesting observation – he evaluated time-related change in HbA1c in participants with type 2 diabetes who received conventional therapy (i.e. metformin) with add-on therapy going forward versus those who were treated initially with triple drugs therapy (Khan A, Cefalu WT. *Diabetes Care* 2016; S2:S137-45). You can think of any triple drug therapy that might be appropriate for your own implementation, but ultimately if you follow these people for the first six months, there’s a greater fall in A1C when triple therapy is prescribed at baseline. At 24 months, A1C was 0.55% lower, on average, with triple therapy.

So, what’s the solution to this problem? Well, we think a big part of overcoming this inertia is removing the hurdles to optimal diabetes care. There are three pillars to this approach. First is to work to cure diabetes. I think this is an inappropriate goal and that in another decade or two we will, in fact, be able to cure diabetes. Second is preventing diabetes in patients with pre-diabetes, which is an important part of the mission of the American Diabetes Association, as I’m sure it is for AMD. Third is to directly reduce or prevent therapeutic inertia by promoting adoption of evidence-based practices, strategies, programs and tools that address key determinants of therapeutic inertia in diabetes care, leading to improved, timely treatment modification and improved overall glycaemic control in diabetes patients.

So here are the objectives of the solution to reducing therapeutic inertia that the ADA is facing, and you are facing here: 1) Improve baseline understanding of therapeutic inertia and what it stands for; 2) Identify and promote activities, skills, and methodologies that are closely aligned with improved glycemic control; 3) Provide skill-based education, tools and other resources to improve adherence to the ADA guidelines (or the AMD guidelines); 4) Develop user-friendly solutions to support point of care clinical decision-making; 5) Identify the most critical policy barriers contributing to therapeutic inertia, and develop a long-term strategy to promote changes through coalition building and active advocacy support; 6) identify and support ongoing initiatives led by other coalitions, associations and governmental organizations that are determined to have a direct impact on therapeutic inertia.

So why the ADA? The American Diabetes Association's Standards of Medical Care is internationally recognized and trusted as the authority in diabetes care. These Standards of Medical Care that come out in January of each year are intended to be the Bible, if you will, for the next year related to diabetes assessment and care. In addition, the Standards of Medical Care are now updated on a rolling basis when the evidence changes, further supporting our ability to assess and treat diabetes using the best available evidence. Here are some facts about the ADA and the Standards of Medical Care:

- Sixty-four thousand primary care providers in the US are using and turning to the Standards of Medical Care for Diabetes;
- 1.2 million website visitors per month over more than half a million are active subscribers;
- 400,000+ volunteers nationwide including Healthcare Professionals are active in ADA related activities;
- 35,000 ADA Journal subscribers to "Diabetes", "Diabetes Care", and "Clinical Diabetes";
- 874,000 social media followers;
- 6 million readers of Diabetes Forecast, that reaches all our patients who are on the mailing list for the journal, a very informative lay-level publication of the ADA;
- Nearly 50,000 Health Care Professionals who are certified to use the ADA in-person and online programming;
- We have over 15,000 professional members and all of you are welcome to join in any time. Yes, there is a fee, but nevertheless there are a lot of benefits to occur being a member of the ADA.

The ADA's essential role in addressing therapeutic inertia is ultimately: 1) convening and aligning

stakeholders related to diabetes and modifying therapeutic inertia through that mechanism; 2) collecting and assessing what works (and what doesn't work) going forward; and 3) disseminating and evaluating the impact of this transition from therapeutic inertia at rest and therapeutic inertia that is more proactive. Part of the solution also includes building patient engagement and trust, optimizing and personalizing care and leveraging tools and technology that relate to better care.

What's the timeline? The first step is a modification of our understanding based on an extensive literature review, landscape scan and meta-analysis. The second is the development of a market research survey to understand how clinicians currently think about clinical inertia. This will be followed by a robust awareness campaign aimed at increasing urgency of addressing therapeutic inertia now. We will then move into a best practice collection pathway and continue to track progress, monitoring and evaluating the data gathered. Finally, we will report our outcomes of modifying therapeutic inertia and share what works. This is the plan for the next one year as we work to change therapeutic inertia as we currently understand it.

Here is an overview of current therapeutic inertia projects conducted by the ADA. In November of 2018 the ADA convened an "Overcoming the Therapeutic Inertia Summit" that brought together all stakeholders in the diabetes environment to examine this problem from many angles. Then, in October 2019, ADA began a series of regional clinical workshop pilot programs aimed at helping clinicians optimize office workflow and improve patient communication to reduce therapeutic inertia. Planning is underway to create an awareness campaign that promotes the urgency of this issue and engages critical alliance partners. I see no reason why AMD can't join as a partner, ultimately to globalise the importance of addressing therapeutic inertia. The ADA also plans to publish a white paper detailing its entire plan to address therapeutic inertia in detail. In addition, they will be taking the findings from the systematic literature review I mentioned earlier and turning this into a journal article to discuss what seems most effective in addressing therapeutic inertia in clinical practice. So, this is the current list of projects the ADA has in the therapeutic inertia space and we hope to see favourable outcomes to follow.

Finally, I would like to discuss an approach clinical decision-making by healthcare professionals that I believe helps improve patient engagement

and outcomes. First, it is critical to address patient characteristics, assessing where they are right now, how much knowledge they have, understanding what the next step may be, and modifying our approach to address their needs. Second, we must consider specific factors that impact the choices of treatment. Remember, lifestyle remains important, including nutrition, physical activity, and the absence of tobacco and other illicit drug use. Third we need to create a personalized diabetes management plan for each patient that considers the current state of their diabetes, as well as their personal challenges, strengths and values. Fourth, we need to use shared decision making to agree on the

management plan with the patient him/herself. Finally, we need to implement the plan, provide ongoing monitoring and support, and ultimately reassess regularly as time goes on to assure that the patient continues progress toward goal.

So, in summary, ADA priorities in the area of therapeutic inertia include: 1) looking at research including systematic review and possible pragmatic trial addressing issues in the therapeutic inertia space; 2) Practice optimization; 3) Patient access and engagement, and 4) the Standards of Medical Care and patient-centered research and care. This is ADA's effort to continue to modify therapeutic inertia in a favourable way so that the outcomes for a patient to follow are ultimately favourable.

**NEWSLETTER**

**N. 28**

**ANNALI AMD**

**Coordinatore**  
Valeria Manicardi

**Componenti**  
Gennaro Clemente  
Roberta Manti  
Paola Pisanu  
Alberto Rocca  
Valerio Adinolfi  
Massimiliano Cavallo  
Elena Cimino  
Diego Carleo  
Andrea Da Porto  
Fabrizio Diacono  
Emanuela Lapice  
Elisa Manicardi  
Andrea Michelli  
Cesare Miranda  
Monica Modugno  
Paola Orsini  
Pamela Piscitelli  
Natalino Simioni  
Emanuele Spreafico

**Referenti del CDN**  
Alberto Agliandolo  
Graziano Di Cianni,  
Franco Tuccinardi

**Altri referenti**  
Danila Fava:  
referente per la cartella clinica  
Giacomo Vespasiani:  
referente per il Full Data Circle  
Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi:  
referenti per le elaborazioni dati

## Newsletter ANNALI AMD

Cari Soci,  
la campagna Annali 2019 si è conclusa con un enorme successo ed una grande partecipazione di tanti servizi di diabetologia che hanno compreso l'importanza di essere parte di questo grande network di miglioramento continuo dell'assistenza.

**Entro il primo semestre 2020 sarà disponibile la nuova fotografia della qualità dell'assistenza al diabete di tipo 1 e di tipo 2 in Italia, insieme a nuove monografie e pubblicazioni.**

### GLI ANNALI AMD ALL'ATTD

Due abstract degli Annali sono stati presentati inoltre come poster al 13<sup>th</sup> International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, ATTD, tenutosi a Madrid dal 19 al 22 Febbraio (Figure 1 e 2).

**Abstract 845**  
PATTERNS OF USE OF INSULIN THERAPY, CLINICAL CHARACTERISTICS AND METABOLIC CONTROL IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES. THE AMD ANNALS INITIATIVE  
Type: Abstract Submission  
Topic: AS06 Informatics in the Service of Medicine; Telemedicine, Software and other Technologies  
Authors: V. MANICARDI<sup>1,2</sup>, M.C. Rossi<sup>3</sup>, R. CANDIDO<sup>1</sup>, P. Di Bartolo<sup>1</sup>, G. Graziano<sup>3</sup>, C. Ponziani<sup>1</sup>, P. Ponzani<sup>1</sup>, A. Rocca<sup>1</sup>, A. NICOLUCCI<sup>3</sup>, D. Mannino<sup>1</sup>; <sup>1</sup>Associazione Medici Diabetologi, Diabetes Unit, Roma, Italy, <sup>2</sup>Associazione Medici Diabetologi, Diabetes, Roma, Italy, <sup>3</sup>CORESEARCH, Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara, Italy

**Background and Aims**  
A continuous quality improvement initiative in place in Italy since 2005 (AMD Annals) previously showed that patients with type 2 diabetes (DM2) attending diabetes clinics and treated with insulin had poor metabolic control. Aim of this study was to evaluate the percentage of patients with DM2 treated with insulin, their clinical characteristics, and their level of metabolic control.

**Methods**  
Observational, real-world study based on data extracted from electronic medical records relative to all patients with DM2 seen in 222 diabetes centers in 2016.

**Results**  
Out of 402,700 patients, 140,716 were treated with insulin (34.9%). Of these, 37.5% had HbA1c values > 8.0% and 23.8% had values <7.0%. The most frequently used schemes (± other glucose-lowering agents) were the basal-bolus (basal + 3 injections of short-acting insulin; 46.1%) and basal insulin alone (32.8%). Significant proportions of patients, ranging between 29.9% and 46.0% in the various schemes, presented inadequate metabolic control. The median doses of insulin varied between 0.2 and 0.4 IU/kg in most of the schemes adopted, and rose to 0.6 IU/kg in the case of basal-bolus. Doses increased slightly as the average levels of HbA1c increased. The prevalence of complications was markedly higher in subjects on insulin therapy, indicating a generally late use of this therapy.

**Conclusions**  
This analysis confirms the failure to reach adequate therapeutic targets in high percentages of subjects with DM2 treated with insulin, in disagreement with guidelines recommendations. The late use of insulin and the use of moderately low doses reaffirm the problem of therapeutic inertia.

**Figura 1 |** Abstract EASD: monografia Annali sulla terapia insulinica (sponsor BD).

### NUOVO GRUPPO ANNALI PER IL BIENNIO 2020-2021

Il Gruppo Annali si è appena ricostituito ed include nuovi componenti, chiamati a valorizzare sempre di più la produzione scientifica e la divulgazione dei dati degli Annali.

## Abstract 594

## GENDER DISPARITIES IN METABOLIC CONTROL AND OVERALL QUALITY OF CARE AMONG ADULTS WITH T1DM ON INSULIN PUMP OR MULTIPLE DAILY INSULIN INJECTIONS

Type: Abstract Submission

Topic: AS07 Insulin Pumps

Authors: M.C. ROSSI<sup>1</sup>, V. MANICARDI<sup>2</sup>, P. LI VOLSI<sup>2</sup>, E. CIMINO<sup>2</sup>, A. CHIAMBRETTI<sup>2</sup>, A. NAPOLI<sup>2</sup>, G. RUSSO<sup>2</sup>, C. SURACI<sup>2</sup>, L. TONUTTI<sup>2</sup>, A. NICOLUCCI<sup>1</sup>; <sup>1</sup>CORESEARCH, Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara, Italy, <sup>2</sup>Associazione Medici Diabetologi, Diabetes Unit, Roma, Italy

**Background and Aims**

Data show greater mortality and cardiovascular events (CV) in women with T1DM compared to men. A continuous quality improvement initiative is in place in Italy (AMD Annals) since 2005. We evaluated gender differences in metabolic control and overall quality of care among T1DM patients on MDI or CSII.

**Methods**

Anonymous data from patients with T1DM seen in 2016 were extracted from electronic medical records of 222 diabetes clinics. The achievement of therapeutic targets and the Q Score, a validated overall quality of care indicator correlating with CV risk, were assessed.

**Results**

Overall, 13,048 women and 15,488 men with T1DM were evaluated. Mean age was 47.3±17 years for women and 46.4±16.1 years for men. Overall, 15.5% of women and 10.1% of men were on CSII. Among patients on CSII, mean HbA1c levels were 7.6±1.1% in women and 7.5±1.1% in men (p<0.0001). Among patients on MDI, HbA1c levels were 8.0±1.4% in women and 7.8±1.3% in men (p<0.0001). Among patients on CSII, HbA1c level <=7% was found in 35.5% of men vs. 30.9% of women (p=0.004); among those in MDI, 30.3% of men and 24.2% of women reached the target (p<0.0001). The mean Q score was higher in people on CSII (women: 28.5±8.3; men: 28.0±8.1; p=0.04) compared to those on MDI (women: 26.7±8.4; men: 26.7±8.6; p=0.66).

**Conclusions**

T1DM women have a worse metabolic control, irrespective of treatment modality. In both genders, CSII is associated with better metabolic control and better overall quality of diabetes care. Despite worse metabolic control, women on CSII have a better Q score.

**Figura 2 |** Abstract EASD: differenze di genere nella qualità di cura in base all'uso del microinfusore.

Su proposta del Presidente di Fondazione AMD, Domenico Mannino, è stato condiviso l'ampliamento del Gruppo Annali a 20 componenti, per coinvolgere molti più giovani soci interessati a questo prodotto dell'Associazione, ed avere un supporto maggiore alla stesura delle monografie che ne deriveranno: questa modifica è stata condivisa dal CdA di Fondazione e approvata dal CDN, ed è pertanto diventata operativa.

Di seguito i componenti del nuovo Gruppo Annali.

Coordinatore: Valeria Manicardi.

Componenti confermati: Gennaro Clemente, Roberta Manti, Paola Pisanu, Alberto Rocca.

Nuovi componenti: Valerio Adinolfi, Massimiliano Cavallo, Elena Cimino, Diego Carleo, Andrea Da Porto, Fabrizio Diacono, Emanuela Lapice, Elisa Manicardi, Andrea Michelli, Cesare Miranda, Monica Modugno, Paola Orsini, Pamela Piscitelli, Natalino Simioni, Emanuele Spreafico.

Consulenti per la elaborazione dati: Antonio Nicolucci, Maria Chiara Rossi.

Consulenti per la Cartella SDC e Dati Puliti: Danila Fava, Concetta Suraci.

Consulente per il Full Data Circle: Giacomo Vespasiani  
Referenti per il CDN: Alberto Agliandolo, Graziano Di Cianni, Franco Tuccinardi.

Auguriamo buon lavoro a tutto il gruppo per i prossimi due anni.

**COMITATI ETICI**

Tutte le attività regolatorie procedono con solerzia.

La prossima campagna di estrazione dati non è ancora stata programmata, ma è importante continuare ad attivare i comitati etici e a gestire eventuali cambi di principal investigator in modo costante, in modo che un numero sempre crescente di centri sia in grado di essere pronto per l'estrazione al momento in cui verrà richiesto. Per informazioni contattare la CRO CORESEARCH ai seguenti recapiti:

- telefono 085 9047114
- email core@coresearch.it.

REVIEW ARTICLE

## Importanza di sesso e genere nel diabete: si soffia ancora nel vento

### Relevance of sex and gender in diabetes: still blowing in the wind

G. Speroni

Corresponding author: [guglielmina-speroni@libero.it](mailto:guglielmina-speroni@libero.it)

“Quante strade si devono ancora percorrere” prima che si cominci finalmente a mettere nella pratica clinica l'enorme e crescente evidenza dell'impatto delle differenze di sesso e genere su rischio, fisiopatologia, prevenzione, trattamento e outcomes del diabete?

Le diversità biologiche, culturali, di stile di vita, ambientali e socioeconomiche insieme con fattori genetici, meccanismi epigenetici e nutrizionali connessi a sesso e genere influenzano il fenotipo di diverse malattie.

Gli ormoni sessuali hanno un grande impatto sul metabolismo energetico, sulla composizione corporea, sulla funzione sessuale e vascolare e sulla risposta infiammatoria. Una migliore comprensione dei fattori genetici, endocrini e psico-sociali coinvolti nelle disuguaglianze sessuali e di genere che colpiscono le malattie non trasmissibili potrebbero contribuire a un'assistenza sanitaria più personalizzata e a strategie di prevenzione specifiche per genere per far fronte al grave onere delle condizioni croniche.

L'editoriale di Alexandra Kautzky-Willer, Mia von Euler e Sabine Oertelt-Prigione<sup>(1)</sup> apparso su “Frontiers in Endocrinology” (10:813, 2019, November 26) ha proprio per tema la discrepanza tra le sempre maggiori conoscenze disponibili in questo ambito e la loro scarsa applicazione nella pratica clinica e nella ricerca medica, ciò a scapito dei pazienti. L'editoriale prende in rassegna vari studi per delineare la vastità degli argomenti e la rilevanza clinica delle differenze di sesso e genere nella ricerca sul diabete. Inizia citando C. John et al. (Sex Differences in Cardiac Mitochondria in the New Zealand Obese Mouse. *Front Endocrinol* 9:732, 2018) che, in un modello animale di topo diabetico, evidenzia alterazioni della funzione cardiaca in particolare nei maschi, con differenze legate al sesso della funzione mitocondriale. I dati provenienti da studi animali dovrebbero essere raccolti, considerati e traslati in studi nell'uomo. Vengono poi citati studi che hanno dimostrato differenze di risposta alle terapie nei due sessi (D. Obias-Manno et al. The Food and Drug Administration Office of Women's Health: impact of science on regulatory policy. *J Womens Health* 16:807-17, 2007) oltre che differenze nell'incidenza di effetti collaterali o tossicità (B.C. Ozdemir et al. Sex Differences in Efficacy and Toxicity of Systemic Treatments: An Undervalued Issue in the Era of Precision Oncology. *J Clin Oncol* 36:2680-83, 2018) con importanti implicazioni per la sicurezza del paziente. Vengono quindi considerati studi condotti per chiarire se i marcatori clinici comunemente usati siano efficaci in entrambi i sessi come per esempio la sensibilità dei test di screening del sangue occulto fecale (H. Brenner et al. Sex Dif-



OPEN  
ACCESS

**Copyright** © 2020 Speroni. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ferences in Performance of Fecal Occult Blood Testing. *Am J Gastroenterol* 105:2457-64, 2010) o del diabete (A. Kautzky-Willer et al. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Re* 37:278-316, 2016) o della troponina come marker di danno miocardico (Leutner et al. A Sex-Specific Analysis of the Predictive Value of Troponin I and T in Patients with and Without Diabetes Mellitus After Successful Coronary Intervention. *Front Endocrinol* 10:105, 2019).

Quando si considerano sesso e genere si deve poi tener conto dell'impatto dei cambiamenti dello stato ormonale nel corso della vita. Le donne, per esempio, hanno un maggior rischio di sviluppare diabete dopo la menopausa (H. Zhang. Sex-Based Differences in Diabetes Prevalence and Risk Factors: A Population-Based Cross-Sectional Study Among Low-Income Adults in China *Front Endocrinol* 10:658, 2019) e tendono a sviluppare malattie cardiovascolari più avanti negli anni rispetto agli uomini. Tali dati richiedono un adattamento nella progettazione degli studi di coorte. Altri studi hanno valutato se il genere possa giocare un ruolo nell'incidenza, presentazione e gestione della malattia: le donne diabetiche, che hanno un rischio maggiore di malattie cardiovascolari rispetto agli uomini, hanno maggiori probabilità di mostrare una ridotta aderenza ai farmaci rispetto agli uomini con cardiopatia ischemica (V. Raparelli et al. The Sex-Specific Detrimental Effect of Diabetes and Gender-Related Factors on Pre-admission Medication Adherence Among Patients Hospitalized for Ischemic Heart Disease: Insights from EVA Study. *Front Endocrinol* 10:107, 2019). Il genere dovrebbe essere tenuto in considerazione nella progettazione di misure preventive e nell'adozione di

specifiche opzioni terapeutiche anche alla luce delle osservazioni di Harreiter e Kautzky-Willer (Sex and Gender Differences in Prevention of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol* 9:220, 2018). Per indagare gli aspetti legati al genere sono stati proposti e validati vari questionari negli ultimi anni (R. Pelletier et al. A Composite Measure of Gender and Its Association with Risk Factors in Patients with Premature Acute Coronary Syndrome. *Psychosom Med* 77:517, 2015). Gli autori concludono sostenendo la necessità di una generale implementazione della materia per poter offrire a uomini e donne la migliore assistenza possibile. Auspicano, in particolare, la valutazione sistematica dell'influenza del sesso, variabile facilmente disponibile, negli approcci diagnostici, la potenziale necessità di terapie specifiche per sesso e la valutazione di aspetti relativi al genere che vanno dalla consapevolezza, ai comportamenti e all'accesso alle cure.

A. Kautzky-Willer<sup>1</sup>, M.von Euler<sup>2,3</sup>, S. Oertelt-Prigione<sup>4,5</sup>. Sex and Gender Aspects in Diabetes *Front. Endocrinol.*, 10: 813, 2019. doi: [10.3389/fendo.2019.00813](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00813).

<sup>1</sup> Gender Medicine Unit, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. <sup>2</sup> Departments of Clinical Science and Education, Södersjukhuset and Medicine, Karolinska Institutet, Solna, Sweden. <sup>3</sup> Department of Clinical Pharmacology, Karolinska University Hospital, Huddinge, Sweden. <sup>4</sup> Department of Primary and Community Care, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands. <sup>5</sup>Institute of Legal and Forensic Medicine, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Germany.