

## Rivista trimestrale

### Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

### Proprietà letteraria riservata

© AMD - Associazione Medici Diabetologi

### Direzione

J AMD - The Journal of AMD  
Viale delle Milizie, 96 - 00192 Roma

### Editor in Chief

Luca Monge  
amd-to.monge@alma.it

### Direttore Responsabile

Enrico Sbandi

### Editors

Andrea Da Porto  
Paolo Di Bartolo  
Marco Gallo  
Basilio Pintaudi  
Giuseppina Russo

### Coordinamento editoriale

Cristina Ferrero  
c.ferrero@aemmedi.it  
segreteria@aemmedi.it  
Antonio Esposito  
journal@jamd.it

### Editore

Edizioni Idelson Gnocchi 1908 s.r.l.  
Via M. Pietravalle, 85  
80131 Napoli  
info@idelsongnocchi.it  
www.idelsongnocchi.it

### Fondatore

Sandro Gentile

### Art direction e progetto grafico

Marta Monge

### Copyright

Le immagini pubblicate sulla copertina di J AMD sono di proprietà di Marta Monge. Tutti i font utilizzati sono disponibili gratuitamente per l'uso commerciale (credit Jean M. Wojciechowski, Ian Barnard, Eben Sorkin).

## Consiglio direttivo AMD

### Presidente

Paolo Di Bartolo

### Vice-Presidente

Graziano Di Cianni

### Consiglieri

Alberto Agliandolo  
Maurizio Di Mauro  
Riccardo Fornengo  
Annalisa Giancaterini  
Giacomo Guaita  
Paola Ponzani  
Ernesto Rossi  
Giovanni Sartore  
Franco Tuccinardi

### Segretario

Marco Gallo

### Tesoriere

Lelio Morviducci

## Presidenti regionali

**Abruzzo** G. La Penna

**Calabria** P.F.P. Tripodi

**Campania** S. De Riu

**Emilia Romagna** M. Michelini

**Friuli-Venezia Giulia** C. Miranda

**Lazio** C. Grande

**Liguria** M. Patrone

**Lombardia** R. Dagani

**Marche** M. Galetta

**Molise** C. Pedicino

**Piemonte-Valle d'Aosta** M.C. Ponziani

**Puglia-Basilicata** M. Modugno

**Delegato Basilicata** P.S. Bellitti

**Sardegna** G. Madau

**Sicilia** S. Corrao

**Toscana** P. Orsini

**Umbria** R. Celleno

**Veneto-Trentino Alto Adige** N. Simioni

## Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

**Finito di stampare  
nel mese di ottobre 2021**

## Indice

- 176** **EDITORIALE**  
**Un cambiamento rivolto al futuro – Change for the future**  
L. Monge
- 178** **ARTICOLI ORIGINALI**  
**L'implementazione ecografica cardiovascolare per un approccio pragmatico al paziente diabetico - Cardiovascular ultrasound implementation for a pragmatic approach to the diabetic patient**  
E.L. Greco, R. Negro
- 184** **ESPERIENZE DI DIABETOLOGIA CLINICA**  
**Continuità Ospedale Territorio ai fini dell'appropriatezza prescrittiva: il Progetto Diabete dell'Azienda Sanitaria Locale Toscana Centro - Integration between general practice and hospital specialty for drug prescription appropriateness: the Diabetes Project of the Local Health Service Tuscany Centre**  
E. Peluso, P. Batacchi, MC Burla, AL Marigliano, S. Mazzoni, C. Paggioli, R. Anichini, M. Calabrese, A. Leopardi, F. Manetti, M. Seghieri, C. Baggio, E. Pavone
- 192** **Attività clinica congiunta interdisciplinare tra Diabetologia e Ortopedia per il trattamento del piede diabetico: Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA) dell'Azienda USL Toscana Nord Ovest - Interdisciplinary joint clinical activity between Diabetologist and Orthopedic for the treatment of diabetic foot in the North West Tuscany**  
I. Casadidio, G. Di Cianni
- 196** **REVIEWS**  
**Faster Aspart: l'analogo ad azione ultrarapida che ottimizza il controllo glicemico - Faster Aspart: a fast-acting insulin analog for an optimal glycemic control**  
C. Irace, I. Dicembrini
- 206** **La neuropatia diabetica: la complicanza "anestetizzata" - Diabetic neuropathy: the "anesthetized" complication**  
G. Bax
- 224** **CASE REPORT**  
**Efficacia della stimolazione spinale ad alta frequenza a 10-kHz nella polineuropatia diabetica refrattaria alla terapia farmacologica: due casi clinici - Effectiveness of 10-kHz High-frequency spinal cord stimulation in diabetic polyneuropathy refractory to medical management: two case reports**  
G. De Carolis, G. Duse

- 230** **DOCUMENTO CONGIUNTO SID - AMD**  
**Le nuove linee guida sulla terapia del diabete di tipo 2. Una rivoluzione copernicana - New guidelines on type 2 diabetes therapy. A Copernican revolution**  
 E. Mannucci, B. Pintaudi
- 232** **La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD). Metodologia e sintesi - Type 2 diabetes mellitus therapy. Guideline by the Società Italiana di Diabetologia (SID) and the Associazione Medici Diabetologi (AMD). Methodology and synthesis**
- Evidenze a supporto della linea guida - Evidence supporting the guideline**
- 241** **PUNTO DI VISTA**  
**Linee guida: EBM, implementazione, responsabilità professionale - Guidelines: EBM, implementation, professional responsibility**  
 A. De Micheli

## 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

EDITORIAL / EDITORIALE

## Un cambiamento rivolto al futuro

### Change for the future

**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)

I tempi cambiano rapidamente e AMD sta al passo, anzi cambia per il futuro.

Il primo Congresso nazionale di diabetologia post-COVID sta per iniziare, e saremo finalmente in presenza, un segnale positivo di riapertura, di ripresa, con un programma particolarmente ricco e variegato, contemporaneo: ai temi da sempre qualificanti di AMD si affiancheranno quelli della telemedicina, del COVID, delle vaccinazioni e dell'ambiente. E ancora: i 100 anni dell'insulina e le "letture dantesche", insieme a "la meglio" diabetologia italiana (anche gli amici della SID sono presenti in molti eventi) si rivedranno ospiti internazionali...

Paolo Di Bartolo ha certamente seminato bene in questi due anni nonostante le enormi difficoltà generate dal COVID e questo Congresso per "una nuova diabetologia" è il giusto riconoscimento per il suo lavoro.

Ma un cambiamento orientato al futuro lo producono anche le nostre "linee guida" che dal documento degli Standard di cura si trasformano in una Linea Guida, condivisa da SID e AMD, prodotta secondo il metodo GRADE, validata dall'Istituto Superiore di Sanità e pubblicata lo scorso 26 luglio sul sito SNLG.

Non vi sto a descrivere la transizione dagli Standard alle Linee guida perché è spiegata bene nell'introduzione di Edoardo Mannucci e Basilio Pintaudi al documento che riguarda la "Terapia del diabete tipo 2" pubblicato in questo numero di JAMD. Rigore metodologico, fatica e orgoglio sono le tre parole chiave di questa introduzione; e dobbiamo ringraziare il gruppo di colleghi che ha avuto la competenza e la tenacia necessarie per condurre a termine questo impegnativo lavoro e che ha già dato vita anche a una Linea Guida sulla "Terapia del diabete tipo 1", in attesa di validazione dall'ISS. Vi invito a curiosare nelle 352 pagine della versione integrale del documento per coglierne la complessità; è rara, anche a livello internazionale, la disponibilità di lavori di una tale qualità, a conferma "della solidità e della ricchezza culturale della Diabetologia italiana".

Leggendo il documento (che è sostanzialmente un executive summary di quello integrale che potrete scaricare dal sito dell'ISS) noteremo subito come si siano ridotte e asciugate le raccomandazioni, il metodo AGREE ha permesso di distillare poche ma sostanziali evidenze. Un lavoro di "indiscutibile" validità che per la natura intrinseca del



OPEN  
ACCESS

**Citation** L. Monge (2021) Change the future. JAMD Vol. 24/3

**DOI** 10.36171/jamd21.24.3.1

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

**Published** October, 2021

**Copyright** © 2021 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.

metodo scientifico è perennemente in progress, da aggiornare sistematicamente con il mutare delle evidenze. Gli stessi algoritmi di cura, che visivamente ci guidano nella scelta del farmaco quando siamo di fronte al nostro paziente, hanno il dono di essere essenziali, contrapponendosi ai sempre più complessi algoritmi pubblicati in questi ultimi due anni da ADA, EASD, ESC, AACE. Come riflessione personale aggiungo che questa essenzialità è sicuramente un vantaggio perché ci facilita nelle scelte di fondo, anche se ci lascia soli a decidere quando ci poniamo di fronte alla complessità del nostro paziente e alle sue preferenze, come alle indicazioni delle RCP o delle autorizzazioni alla prescrivibilità.

Inoltre esistono alcune aree a basso tasso di EBM dalle quali non riusciremo a ricavare raccomandazioni solide (vedi l'esempio dell'esercizio fisico e della terapia nutrizionale), ferma restando l'esigenza di consultare le classificazioni, i criteri diagnostici, i protocolli che quotidianamente utilizziamo. In altre parole, penso che a queste indispensabili Linee guida sia ancora necessario affiancare un documento di consensus (anche questo da aggiornare regolarmente) come lo è stato gli Standard di cura che, seppur di minore rilevanza in termini di valore dell'evidenza, ci supporti nella diagnosi e nelle scelte della cura di ogni singola persona.

Le nuove Linee guida hanno indotto in un attento osservatore come Alberto De Micheli una preziosa riflessione con alcune considerazioni sulle implicazioni medico-legali e sulle ricadute di politica sanitaria nel contesto nazionale. Le Linee guida sono, infatti, uno strumento strategico per fare scelte e le ricadute di questo documento, afferma De Micheli, sono l'auspicata "abolizione dei piani terapeutici" e "la revoca dell'autorizzazione al commercio" di farmaci che sono ritenuti pericolosi come le sulfoniluree. La presenza di Nicola Magrini, Direttore dell'AIFA, al nostro Congresso sarà certamente un'opportunità per rivolgergli queste domande.

Questo numero di JAMD presenta un articolo originale a primo nome Eupremio Luigi Greco. L'autore alla luce della sempre maggiore centralità delle complicanze cardiovascolari della malattia diabetica propone di "arricchire il bagaglio del diabetologo" con competenze di ecografia cardiovascolare. Un percorso che AMD propone da tempo per quanto riguarda la diagnostica vascolare agli arti inferiori (anche in questo Congresso vi sarà una sessione

dedicata), ma che nella proposta di Greco si allarga alle scansioni cardiologiche, una proposta per ridurre la frammentazione delle diagnosi e delle cure da valutare con attenzione.

Seguono due narrazioni di diabetologia clinica, entrambe provengono dalla Toscana. Il primo lavoro a primo nome Emanuela Peluso dell'ASL Toscana Centro presenta un progetto formativo sulla terapia diabetologica che ha coinvolto diabetologi, medici di famiglia e farmacisti utilizzando il tracciamento delle erogazioni dei farmaci per il diabete e le stentine. Un miglioramento documentato della qualità delle cure. Il secondo lavoro a primo nome Ilaria Casadidio dell'Azienda USL Toscana Nord-Ovest descrive un PDTA dedicato a un'attività tipicamente multiprofessionale e multidisciplinare come quella del piede diabetico. In questo caso ci viene descritta una collaborazione tra ortopedico e diabetologo, estesa dall'Ospedale al Territorio, che a detta degli autori ha reso "semplice un percorso a elevata complessità".

Uno spazio rilevante di questo numero è dedicato alla neuropatia diabetica, una complicanza estremamente comune e invalidante, ma orfana di farmaci che ne modifichino significativamente il decorso e quindi un po' inevitabilmente trascurata. Anche negli Annali la neuropatia non ha dignità di complicanza autonoma e in qualche modo viene ricondotta al piede diabetico, il cui monitoraggio sappiamo essere il fanalino di coda negli indicatori di processo. La rassegna "anestetzata" di Giuseppe Bax, un esperto del settore, ci fornisce un completo up to date dalla fisiopatologia alle strategie terapeutiche. La rassegna ci introduce ai due casi clinici presentati da De Carolis e Duse di trattamento del dolore neuropatico con la tecnica della neurostimolazione spinale ad alta frequenza, un trattamento noto che con i recenti sviluppi tecnologici è diventato un'opzione nei pazienti refrattari alla terapia farmacologica.

Il numero si completa con una review a primo nome Concetta Irace sull'insulina faster aspart come opzione per il trattamento dell'iperglicemia post-prandiale che non dobbiamo dimenticare essere un predittore di eventi cardiovascolari, nel diabete tipo 1 e tipo 2.

Concludo augurando a Graziano Di Cianni una presidenza ricca di soddisfazioni e risultati!

Buona lettura e buon congresso.

ARTICOLO ORIGINALE

## L'implementazione ecografica cardiovascolare per un approccio pragmatico al paziente diabetico

### Cardiovascular ultrasound implementation for a pragmatic approach to the diabetic patient

**E.L. Greco<sup>1</sup>, R. Negro<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>UO Endocrinologia, PO "Vito Fazzi", Lecce.

Corresponding author: [eupremio@gmail.com](mailto:eupremio@gmail.com)

### Abstract

The tailoring of the management of diabetes is the fundamental task of the diabetologist who requires very different skills to guarantee the best diagnostic path and the best treatment for patients. To enrich the range of "measures" necessary for this customization process, it is now possible to use a tool that is now accessible to everyone: the ultrasound machine. Through some simple ultrasound scans, using a minimum amount of time, it is possible to acquire useful information for correct patient stratification and for a rational therapeutic approach, as recommended by the guidelines.

The path for the certification of the skills of the diabetologist expert in the management of cardiovascular complications could be the natural context for the placement of these techniques.

**KEY WORDS** diabetes mellitus; cardiovascular complications; tailoring of therapy; echocolor Doppler; echocardiography.

### Riassunto

La personalizzazione della gestione della patologia diabetica è il compito fondamentale del diabetologo che richiede competenze molto varie per garantire ai pazienti il miglior percorso diagnostico e il miglior trattamento. Per arricchire il novero delle "misure" necessarie per questo processo di personalizzazione è oggi possibile avvalersi di uno strumento ormai accessibile a tutti: l'ecografo. Attraverso alcuni semplici scansioni ecografiche, con l'impegno di una minima quantità di tempo, è possibile acquisire informazioni utili per una corretta stratificazione del paziente e per un approccio terapeutico razionale, come raccomandato dalle linee guida.

Il percorso per la certificazione delle competenze del diabetologo esperto nella gestione delle complicanze cardiovascolari potrebbe essere il contesto naturale per la collocazione di tali tecniche.

**PAROLE CHIAVE** diabete mellito; complicanze cardiovascolari; personalizzazione della terapia; ecocolor Doppler; ecocardiografia.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** E.L. Greco, R. Negro (2021). L'implementazione ecografica cardiovascolare per un approccio pragmatico al paziente diabetico. JAMD Vol. 24/3

**DOI** 10.36171/jamd21.24.3.2

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

**Received** July, 2021

**Accepted** September, 2021

**Published** October, 2021

**Copyright** © 2021 Greco 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

Le recenti evidenze circa l'efficacia di alcuni farmaci nella prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico<sup>(1)</sup>, efficacia proporzionalmente maggiore all'aumentare del profilo di rischio, impongono uno sforzo di stratificazione di tale rischio al fine di ottimizzare e personalizzare la terapia e i target terapeutici. Il concetto di "sartorializzazione" della terapia del paziente diabetico risulta, per questo motivo, di primaria importanza nella pratica clinica del diabetologo<sup>(2)</sup>. Attualmente, tuttavia, gli elementi disponibili al diabetologo per questo processo di valutazione del rischio e di personalizzazione della terapia risultano essere principalmente anamnestici (familiarità, età, fumo, stile di vita, epoca di insorgenza del diabete, stato di compenso, rischio di ipoglicemia, patologie concomitanti, pregressi eventi cardiovascolari, rivascolarizzazioni...) e antropometrici (BMI, waist...)<sup>(3)</sup>. Altri parametri di grande utilità (ipertrofia del ventricolo sinistro, presenza di lesioni aterosclerotiche nei distretti vascolari periferici, arteriopatia obliterante cronica agli arti inferiori...) vengono affidati al rilievo di altri specialisti (cardiologi, angiologi, radiologi): al diabetologo spetta il compito di registrare l'esito degli accertamenti e formulare una quantificazione del rischio globale del paziente. Il percorso per la certificazione delle competenze<sup>(4)</sup> per il diabetologo esperto nella gestione delle complicanze cardiovascolari promosso da AMD introduce, nella definizione del profilo del diabetologo che voglia interessarsi della prevenzione cardiovascolare, un elemento di rilevante novità: il diabetologo si propone come figura competente nella stratificazione del rischio cardiovascolare, in quanto dotato di conoscenze e abilità che lo rendono capace di richiedere gli esami diagnostici necessari, interpretarne l'esito, prescrivere la terapia ottimale per il singolo paziente, una terapia orientata non solo al compenso glicemico, bensì alla riduzione del rischio cardiovascolare globale.

In quest'ambito l'uso di uno strumento ormai ampiamente accessibile come l'ecografo, con sonda vascolare ed ecocardiografica, potrebbe garantire ulteriori informazioni di fondamentale importanza per la stratificazione del rischio nel paziente diabetico.

Il protocollo di valutazione che proponiamo è quello che viene adottato correntemente all'interno dell'Ambulatorio per la prevenzione secondaria della Cardiopatia nel paziente diabetico dell'UO di Endocrinologia del PO "Vito Fazzi" di Lecce. L'Ambulatorio è dedicato ai pazienti dimessi per un evento

cardiovascolare acuto e/o un intervento cardochirurgico e/o una procedura di rivascolarizzazione miocardica e/o periferica, fino alla loro stabilizzazione clinica e all'ottimizzazione della terapia farmacologica.

## Finalità della proposta

Le linee guida congiunte ESC/EASD su Diabete, Pre-diabete e Patologie Cardiovascolari<sup>(5)</sup> propongono una classificazione del rischio cardiovascolare del paziente diabetico organizzata secondo 3 livelli. I dati di maggior interesse di questa stratificazione del rischio sono:

- l'assenza, per definizione, di pazienti diabetici a basso rischio cardiovascolare
- l'aumento del profilo di rischio associato alla durata del diabete, sia tipo 1 che tipo 2
- la presenza di un rischio cardiovascolare molto alto non solo nei pazienti con pregresso evento cardiovascolare (infarto miocardico, angina, ictus, rivascolarizzazione...), ma anche in quelli con documentata patologia aterosclerotica (per es. placca aterosclerotica carotidea, arteriopatia obliterante cronica periferica...) o con danno d'organo, tra cui l'ipertrofia del Ventricolo Sinistro (VS).

Tale stratificazione individua differenti popolazioni di pazienti diabetici con target terapeutici progressivamente più ambiziosi all'aumentare del rischio e che, in base alle loro caratteristiche cliniche, possono giovare di alcuni trattamenti specifici che hanno documentato maggiori benefici in alcuni subsets di popolazione.

Quasi due secoli fa venne introdotto nell'armamentario a disposizione del medico, per la valutazione dei pazienti, lo stetoscopio che continua ad essere uno degli strumenti fondamentali per la diagnostica al letto del paziente.

L'evoluzione tecnologica ed informatica oggi ci rende disponibile uno strumento sempre più diffuso, a costi progressivamente minori, che può rappresentare un importante aiuto nella valutazione dei pazienti durante la normale visita ambulatoriale: l'ecografo. Qualcuno potrà obiettare che le competenze necessarie per la diagnostica ecografica non sono indispensabili per una buona pratica clinica e/o che non sono alla portata di tutti. In effetti, l'obiettivo della proposta non è formare nuovi ecografisti, bensì nuovi diabetologi clinici che sappiano utilizzare le informazioni di base fornite da alcune semplici scansioni ecografiche. Soprattutto quei diabetologi che intendono conseguire la certificazione di competenza come esperti nella gestione del rischio cardiovascolare, e che, dopo un

breve training previsto dal percorso di certificazione stesso, possano essere in grado:

- 1) di stimare in modo più preciso il rischio cardiovascolare globale del singolo paziente;
- 2) di effettuare uno screening più puntuale dei pazienti da indirizzare verso valutazioni specialistiche (valutazione cardiologica, vascolare...) e/o ad esami diagnostici più approfonditi (ecocardiogramma, ecocolordoppler...);
- 3) soprattutto, di definire in maniera ragionata la terapia ottimale per ogni paziente.

Quello proposto è un approccio pragmatico che tiene conto del numero sempre maggiore di pazienti che devono essere sottoposti a valutazione diabetologica, dell'esiguità di tempo che è possibile dedicare ad ogni singolo paziente, della necessità di garantire il migliore trattamento possibile personalizzando la terapia in base al rischio e alle caratteristiche cliniche, dell'importanza di effettuare uno screening per evitare esami inutili e inutili perdite di tempo.

## Metodi e tecniche

L'approccio si basa su alcune semplici scansioni ecografiche

- a livello della biforcazione carotidea con sonda lineare da 7-12 MHz per valutare la presenza di placche aterosclerotiche;
- a livello del malleolo mediale della caviglia con sonda lineare da 7-12 MHz per valutare il flusso sull'arteria tibiale posteriore;
- a livello del dorso del piede con sonda lineare da 7-12 MHz per valutare il flusso sull'arteria dorsale del piede;
- al II spazio intercostale sulla parasternale sinistra con sonda cardiologica da 3-5 MHz (proiezione parasternale asse lungo) per il calcolo della massa miocardica mediante l'equazione di Devereux;

- in corrispondenza dell'itto della punta con sonda cardiologica da 3-5 MHz (proiezione apicale 4 camere) per valutare la funzione contrattile del VS

che possono essere acquisite in un tempo compreso tra i 5 e i 10 minuti e, come vedremo, forniscono informazioni importanti per l'inquadramento e la gestione del paziente diabetico.

### Scansione con sonda lineare da 7-12 MHz a livello della biforcazione carotidea

Mentre l'aumento dello spessore intima-media non identifica tra i pazienti diabetici una sottopopolazione a maggior rischio cardiovascolare<sup>(5)</sup> e viene pertanto sconsigliata nelle linee guida congiunte ESC/EASD 2019<sup>(6)</sup>, l'evidenza di un'placca a livello carotideo può modificare la classe di rischio che si attribuisce al paziente e la terapia di prevenzione cardiovascolare.

La valutazione viene effettuata con una sonda lineare a partire dalla base del collo, per ogni lato, partendo da una scansione trasversale e seguendo il decorso dell'arteria carotide comune fino alla sua biforcazione. Già in questa proiezione, anche con l'aiuto del color-doppler, è possibile evidenziare la eventuale presenza di placche. Una scansione longitudinale a livello della biforcazione permette di ottenere dettagli più accurati, nonché di descrivere la morfologia di una eventuale placca e il grado di occlusione. Se la placca ostruisce più del 50% del lume della carotide si reputa necessaria una valutazione ecocolordoppler completa.

Nell'approccio pratico dato all'esame, tale valutazione è visiva e non si avvale di misurazioni particolari. Si è scelto questo cut-off anche perché, in seguito ai rilievi dello studio COMPASS<sup>(7)</sup>, l'AIFA consente la prescrizione della duplice terapia antitrombotica con acido acetilsalicilico (ASA) 100 mg e Rivaroxaban 2.5 mg x 2 nei pazienti diabetici ad elevato rischio cardiovascolare con stenosi carotidea > 50%<sup>(8)</sup>. Al termine della valutazione si registrano 2 item per ogni lato (Tabella 1):

**Tabella 1** | Inquadramento diagnostico e terapeutico: scansione a livello del collo.

<b>Assenza di placche</b>	Valutazione altri fattori di rischio
<b>Presenza di placche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inserimento paziente nella categoria a rischio molto elevato</li> <li>- target LDL &lt; 55 mg/dL</li> <li>- valutare eventuale terapia antiaggregante con ASA/Clopidogrel</li> <li>- utilizzo di SGLT2i e/o GLP1-RA e/o Pioglitazone</li> </ul>
<b>Presenza di placche con stenosi &gt; 50%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inviare paziente per esecuzione di Ecocolordoppler Arterioso TSA</li> <li>- valutare eventuale doppia terapia antitrombotica con ASA 100 mg + Rivaroxaban 2.5 mg x 2</li> </ul>

LDL = low density lipoproteins; ASA = acido acetilsalicilico; SGLT2i = antagonisti del cotrasportatore sodio-glucosio 2; GLP1-RA = agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1; TSA = Tronchi Sovra-Aortici.

- presenza/assenza di placche
- presenza/assenza di placche determinanti stenosi > 50%.

**Scansioni con sonda lineare da 7-12 MHz a livello della caviglia**

Nella diagnostica dell'arteriopatia obliterante cronica periferica (AOCP) tutte le linee guida consigliano la misurazione dell'Indice pressorio caviglia-braccio (Ankle-Brachial Index – ABI) come l'esame di primo livello, da ripetere periodicamente. Tale indicazione, ribadita anche dagli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito, viene tuttavia frequentemente disattesa, per problematiche pratiche, organizzative (l'esame richiede almeno 5' per essere effettuato secondo le indicazioni delle linee guida) e di utilità (l'attuale attribuzione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico non viene sostanzialmente modificata dal riscontro di ABI ridotto, la forme con ABI > 1.4 dovute a sclerosi calcifica della media sono associate comunque ad un elevato rischio cardiovascolare). Gli stessi Standard di Cura riconoscono che «il rilevamento di una forma d'onda arteriosa trifasica sembra essere più specifica per assenza di AOCP»<sup>(9)</sup>.

Le linee guida congiunte ESC/ESVS 2017 sul trattamento dell'Arteriopatia periferica degli arti inferiori<sup>(10)</sup>, inoltre, suggeriscono che i pazienti senza ischemia critica debbano essere trattati con terapia medica ottimizzata (ovvero come tutti gli altri pazienti diabetici!) e che la rivascolarizzazione debba essere riservata a pazienti in cui la sintomatologia interferisca con la vita quotidiana e/o affetti da lesioni trofiche alle estremità di verosimile origine vascolare.

Un esame doppler mirato alle arterie più distali e facilmente reperibili può fornire un utile criterio per evitare di richiedere ulteriori approfondimenti a pazienti per i quali il riscontro ecocolordoppler di aterosclerosi arteriosa agli arti inferiori non modificherebbe l'atteggiamento terapeutico.

La valutazione viene effettuata posizionando la sonda lineare da 7-12 MHz posteriormente al malleolo mediale di ciascuna caviglia e al dorso del piede per la valutazione del flusso arterioso sull'arteria tibiale posteriore e l'arteria dorsale del piede (ramo terminale dell'arteria tibiale anteriore).

Il rilievo di un flusso trifasico esclude la presenza di stenosi emodinamicamente significative a monte e, quindi, la necessità di ulteriori approfondimenti.

Il riscontro di un flusso monofasico o addirittura l'assenza di flusso, invece, indicano la possibilità di

stenosi più prossimali alla caviglia e meritano un ulteriore step diagnostico (ecocolordoppler, angioTC a seconda delle disponibilità locali e del quadro clinico del paziente), nonché un trattamento aggressivo dei fattori di rischio cardiovascolare e l'uso di ASA (Tabella 2).

**Scansioni con sonda cardiologica da 3-5MHz**

Benché l'esame ecocardiografico sia complesso e richieda conoscenze e competenze specifiche, alcune scansioni di base possono fornire informazioni rilevanti ai fini della classificazione del rischio e dell'approccio terapeutico ottimale.

Tra quelle che possono facilmente essere valutate attraverso alcune proiezione di base:

- la massa ventricolare, che rappresenta un fattore di rischio indipendente per mortalità e morbilità cardiovascolare<sup>(11)</sup>;
- la funzione contrattile del VS che, con tutti i suoi limiti, possiede anch'essa un valore prognostico indipendente e permette di identificare quei pazienti con funzione sistolica ridotta che si beneficiano maggiormente della terapia ipoglicemizzante con gli antagonisti del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i)<sup>(12,13)</sup>.

La modalità di esecuzione è molto semplice e prevede in sequenza (Tabella 3):

- l'acquisizione di una proiezione parasternale asse lungo e la misurazione, preferibilmente in M-mode, dello spessore telediastolico del Setto interventricolare, del diametro telediastolico del VS e dello spessore della parete posteriore. Il software della macchina sarà in grado di calcolare la massa miocardica mediante la formula di Devereux e di indicizzarla in base alla superficie corporea. Valori

**Tabella 2 |** Inquadramento diagnostico e terapeutico: scansione a livello della caviglia.

<b>Flusso trifasico</b>	AOCP assente
<b>Flusso anomalo/assente paziente senza ischemia critica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inserire paziente in gruppo a rischio CV molto elevato</li> <li>- target LDL &lt; 55 mg/dL</li> <li>- terapia ipoglicemizzante con SGLT2i e/o GLP1-RA e/o Pioglitazone</li> <li>- terapia antiaggregante con aspirina</li> </ul>
<b>Flusso anomalo/assente paziente con ischemia critica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inviare paziente per valutazione Ecocolodoppler Arterioso AA.II e/o AngioTC</li> </ul>

AOCP = Arteriopatia obliterante cronica periferica; CV = cardiovascolare; LDL = low density lipoproteins; SGLT2i = antagonisti del cotrasportatore sodio-glucosio 2; GLP1-RA = agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1.

**Tabella 3 |** Inquadramento diagnostico e terapeutico: scansioni cardiologiche.

<b>IVS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inserire paziente in gruppo a rischio CV molto elevato</li> <li>- opportuna valutazione cardiologica (+ ecocardiogramma)</li> <li>- target LDL &lt; 55 mg/dL</li> <li>- terapia ipoglicemizzante con SGLT2i e GLP1-RA</li> <li>- terapia antiaggregante con aspirina</li> <li>- ottimizzare il controllo pressorio</li> </ul>
<b>FE &lt; 50%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- opportuna valutazione cardiologica (+ ecocardiogramma)</li> <li>- consigliato trattamento ipoglicemizzante con SGLT2i</li> <li>- controindicazione all'uso di Pioglitazone</li> </ul>

IVS = ipertrofia del ventricolo sinistro; FE = frazione di eiezione; CV = cardiovascolare; LDL = low density lipoproteins; SGLT2i = antagonisti del cotrasportatore sodio-glucosio 2; GLP1-RA = agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1.

- maggiori di 110 g/mq nelle donne e di 125 g/mq negli uomini identificano una condizione di ipertrofia del VS e conferiscono al paziente un rischio cardiovascolare molto elevato;
- l'acquisizione di una proiezione apicale 4 camere che permetta di valutare la funzione contrattile del VS mediante una quantificazione "visiva" (il cosiddetto metodo "eyeballing"), che dopo adeguato training<sup>(14)</sup> correla bene con valutazioni più complesse<sup>(15)</sup>, come quelle effettuate con la ventricolografia con radionuclidi<sup>(16)</sup>. Ai fini pratici, occorre stimare se la frazione d'eiezione (FE) è superiore o inferiore al 50%. Nel secondo caso, sarà opportuno indirizzare il paziente ad un controllo ecocardiografico completo e consigliare un trattamento con SGLT2i che hanno dimostrato un beneficio maggiore in questo subset di pazienti.

## Elementi di criticità

La proposta può suscitare due ordini di critiche, per alcuni aspetti opposte:

- quelle che individuano il percorso come troppo complicato, soprattutto per i diabetologi, abituati ad occuparsi di aspetti più squisitamente metabolici;
- quelle che considerano il percorso troppo semplicistico, soprattutto per cardiologi e/o ecografisti, abituati ad uno studio rigoroso degli organi bersaglio attraverso gli ultrasuoni.

Sono critiche condivisibili che, in effetti, forniscono la cornice adeguata per questa proposta di valuta-

zione del paziente diabetico che non intende sostituire i classici strumenti di indagine del diabetologo, né le competenze specifiche degli altri specialisti. Vuole semplicemente aggiungere uno strumento che consenta misure ulteriori per quel processo di personalizzazione della terapia oggi reso ancora più indispensabile alla luce delle più recenti evidenze e di selezione di quei pazienti che meritano una valutazione più approfondita e/o un trattamento specifico.

In effetti, sia l'ecocolordoppler vascolare che l'ecocardiogramma possono fornire, durante un esame completo, informazioni molto più approfondite (solo per fare qualche esempio: la sede di un'ostruzione vascolare, la morfologia della placca, la presenza e il grado di disfunzione diastolica, la presenza di valvulopatie...).

I parametri proposti sono stati scelti, tra gli altri, per la loro semplicità di acquisizione e per le conseguenze pratico-operative sulla gestione di ogni singolo paziente.

In altri contesti di patologia, come l'ipertensione arteriosa, l'utilizzo dell'ecocolordoppler e dell'ecocardiogramma ha comportato una ristrutturazione dei pazienti in una classe di rischio più elevata in oltre il 50% dei soggetti sottoposti ad indagine<sup>(17)</sup>.

Come ogni acquisizione di competenza, richiede tempo, esercizio e – possibilmente – una certificazione. Riteniamo che il percorso di certificazione delle competenze per diabetologo esperto nella gestione delle complicanze cardiovascolari possa essere il contesto ideale per tale acquisizione e possa prevedere uno step apposito per garantire l'apprendimento delle tecniche necessarie per effettuare le valutazioni descritte.

## Conclusioni

Il necessario processo di progressiva specializzazione delle competenze e delle conoscenze, indispensabile per assicurare diagnosi e cure sempre più accurate, deve essere accompagnato dalla presenza di figure professionali in grado di fare sintesi, di avere una visione completa del paziente.

Il rischio è quella di una frammentazione eccessiva delle diagnosi e della cure, la parcellizzazione dei saperi, con l'eventualità, non infrequente, di approcci antitetici.

La definizione delle competenze del diabetologo esperto nella gestione delle complicanze cardiovascolari promossa da AMD si muove a nostro avviso in questa direzione. A tal scopo l'implementazione

di alcune competenze ecografiche di base potrebbe arricchire il bagaglio del diabetologo moderno e offrire ulteriori strumenti, di grande interesse diagnostico e predittivo, per la gestione ottimale del paziente e della malattia diabetica.

## Bibliografia

1. Ferrannini G, Norhammar A, Gyberg V, Mellbin LG and Rydén L. Is coronary artery disease inevitable in type 2 Diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management. *Diabetes Care* 43:2001-09, 2020.
2. Peter PR, Lupsa BC. Personalized management of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* 19:115, 2019.
3. Del Prato S, LaSalle J, Matthaehi S, Bailey CJ, on behalf of the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract* 64: 295–304, 2010.
4. Progetto Competenze AMD – Associazione Medici Diabetologi – 2020, [www.aemmedi.it](https://aemmedi.it) (<https://aemmedi.it/le-competenze-per-ridare-valore-al-diabetologo-il-percorso-di-certificazione/>), accesso del 26 maggio 2021.
5. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 00:1-69, 2019.
6. Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS et al. Impact of sub-clinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 34:2285-90, 2011.
7. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR et al. for the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 377:1319-30, 2017.
8. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Xarelto», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537 – *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.13 – 18 gennaio* 2021, [www.gazzettaufficiale.it](http://www.gazzettaufficiale.it) ([https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-01-18&atto.codiceRedazionale=21A00136&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-01-18&atto.codiceRedazionale=21A00136&elenco30giorni=false)), accesso del 28 maggio 2021
9. Standard Italiani per la cura del Diabete mellito SID-AMD 2018 – Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia /SID) - aprile, 2018, <https://aemmedi.it/amd-sid-standard-di-cura-del-diabete-mellito-2018/>, accesso del 26 maggio 2021.
10. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* 39, 763–821, 2018.
11. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 55:613–18, 1977.
12. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghiade M, Butler J. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol* 40:7–43, 2015.
13. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-28, 2015.
14. Akinboboye O, Sumner J, Gopal A, King D et al. Visual estimation of ejection fraction by two-dimensional echocardiography: the learning curve. *Clin Cardiol* 18:726-29, 1995.
15. Shahgaldi K, Gudmundsson P, Manouras A et al. Visually estimated ejection fraction by two dimensional and triplane echocardiography is closely correlated with quantitative ejection fraction by real-time three dimensional echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 7:41-47, 2009.
16. Gudmundsson P, Rydberg E, Winter R, Willenheimer R. Visually estimated left ventricular ejection fraction by echocardiography is closely correlated with formal quantitative methods. *Int J Cardiol* 101:209-12, 2005.
17. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 20:1307-14, 2002.

## Continuità Ospedale Territorio ai fini dell'appropriatezza prescrittiva: il Progetto Diabete della Azienda Sanitaria Locale Toscana Centro

### Integration between general practice and hospital specialty for drug prescription appropriateness: the Diabetes Project of the Local Health Service Tuscany Centre



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**E. Peluso<sup>1</sup>, P. Batacchi<sup>1</sup>, M.C. Burla<sup>1</sup>, A.L. Marigliano<sup>1</sup>, S. Mazzoni<sup>1</sup>, C. Pagliai<sup>1</sup>, R. Anichini<sup>2</sup>, M. Calabrese<sup>2</sup>, A. Leopardi<sup>2</sup>, F. Manetti<sup>2</sup>, M. Seghieri<sup>2</sup>, C. Baggio<sup>2</sup>, E. Pavone<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> SOC Governance farmaceutica e appropriatezza prescrittiva, Azienda USL Toscana Centro. <sup>2</sup> SOC Diabetologia, Azienda USL Toscana Centro.

Corresponding author: [martaseghieri@gmail.com](mailto:martaseghieri@gmail.com)

### Abstract

According to standards of medical care in diabetes, sulphonylureas and glinides are suggested to be abolished in the treatment of type 2 diabetes, due to their long-term adverse effects. In 2019, the Local Health Service – ASL Toscana Centro (TC) – promoted a collaboration among diabetologists, general practitioners (GPs) and pharmacists. In detail, the prescription of hypoglycemic drugs was retrieved through codes (ATC A10). After the presentation of the relative data and the recommendation/training of the diabetologist, the GPs were urged to abolish sulphonylureas and glinides, replacing them with newly generation drugs. Comparison with data in 2020 showed a significant drop in prescription of such drugs. Moreover, this project has allowed an estimate of the diabetic population within ASL TC additionally tracking other drugs, such as statins, which generally should be co-prescribed with hypoglycemic agents in the care of the diabetic patients.

In conclusion, this experience has increased the knowledge relating to the most recent standards of diabetic care in general practice, promoted the appropriateness in the use of newly drugs, generated epidemiological data, and helped in better planning the long-term pharmaceutical expenditure.

**KEY WORDS** general practice; educational training; standards of care; sulphonylureas and glinides; statins.

### Riassunto

In base agli standard di cura del diabete, sulfaniluree e glinidi sono farmaci che non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del

**Citation** E. Peluso, P. Batacchi, M.C. Burla, A.L. Marigliano, S. Mazzoni, C. Pagliai, R. Anichini, M. Calabrese, A. Leopardi, F. Manetti, M. Seghieri, C. Baggio, E. Pavone (2021). Integration between general practice and hospital specialty for drug prescription appropriateness: the Diabetes Project of the Local Health Service Tuscany Centre. *JAMD* Vol. 24/3

**DOI** 10.36171/jamd21.24.3.3

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

**Received** August, 2021

**Accepted** September, 2021

**Published** October, 2021

**Copyright** © 2021 Peluso 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.

paziente con diabete di tipo 2, in quanto gravati da minore efficacia a lungo termine, rischio di ipoglicemia e mortalità maggiori delle altre classi.

Nel 2019 l'ASL Toscana Centro (TC) ha promosso un progetto formativo e di adeguamento a tali indicazioni, attraverso una collaborazione tra medici diabetologi, medici di medicina generale (MMG) e farmacisti. In particolare, mediante la lettura ottica delle ricette (classe ACT A10) sono state tracciate le erogazioni relative a tutte le classi di farmaci antidiabetici. Successivamente sono stati presentati i relativi dati e su indicazione/formazione da parte del diabetologo, i MMG sono stati esortati ad un'abolizione o sostituzione delle sulfaniluree e glinidi a vantaggio, laddove possibile, di farmaci di nuova generazione. Il confronto con i dati relativi al 2020 ha mostrato un significativo calo nella prescrizione di tali farmaci. Non ultimo, questo progetto ha permesso una stima delle persone con diabete all'interno dell'ASL TC ed il tracciamento di ulteriori farmaci, quali le statine, che dovrebbero affiancare gli antidiabetici nella cura del paziente diabetico.

In conclusione, questa esperienza ha permesso di ampliare le conoscenze relative ai più recenti standard di cura favorendo una sempre maggiore collaborazione con gli specialisti ospedalieri, di promuovere l'appropriatezza d'uso dei farmaci, realizzare attività di rilevazione epidemiologica e migliorare il rapporto costo/beneficio nella spesa farmaceutica a lungo termine.

**PAROLE CHIAVE** medicina generale; formazione; standard di cura; sulfaniluree e glinidi; statine.

## Introduzione

Il diabete è una delle malattie cronic-degenerative più diffuse nella popolazione, la cui crescita risulta inarrestabile non solo nei paesi più industrializzati, ma anche in quelli emergenti e in via di sviluppo. Tale patologia è gravata da molteplici complicanze croniche che hanno un impatto significativo sulla quantità e qualità della vita dei pazienti, rappresentando così un vero problema mondiale in ambito socio-sanitario.

Secondo il Rapporto dell'Osservatorio ARNO 2019, la cui analisi è relativa ad un campione complessivo di circa 10 milioni di soggetti afferenti a 32 ASL distribuite sul territorio nazionale, la prevalenza del diabete in Italia è pari al 6,2%, un dato quasi doppio rispetto a 20 anni fa, ma che risulterebbe stabile negli ultimi due anni<sup>(1)</sup>. I dati ISTAT risalenti al 2016 riportano una prevalenza del 5,3%<sup>(2)</sup>. Altrettanto in au-

mento negli ultimi 10 anni sono state le immissioni in commercio di nuovi farmaci antidiabetici attualmente sottoposti a Piano Terapeutico (PT) (DPP4 o Gliptine, agonisti GLP1 o Incretine, Inibitori SGLT2 o Glifozine), che hanno permesso di disporre di un armamentario farmacologico variegato dal punto di vista del meccanismo d'azione, della sicurezza e della tollerabilità e, dato di particolare rilevanza clinica, con significativo impatto sulle complicanze microvascolari ed, in particolare, macrovascolari<sup>(3-6)</sup>.

La ASL Toscana Centro (TC) nel 2019 ha promosso un progetto formativo e informativo dal nome "Progetto Diabete" con l'obiettivo di adeguare il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 secondo le indicazioni degli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana Diabetologia (SID)<sup>(7)</sup> (2018), recentemente confermate nelle Linee guida del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (2021)<sup>(8)</sup> e, nel contempo, perseguire l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci antidiabetici.

Con questo lavoro vogliamo riportare l'esperienza della ASL TC relativa a tale progetto.

## Materiali e metodi

Il progetto, proposto e condotto dalla SOC Governance farmaceutica e appropriatezza prescrittiva in collaborazione con la SOC Diabetologia e il Dipartimento Medici di Medicina Generale (MMG) della ASL TC, ha le sue fondamenta nell'analisi retrospettiva dei dati farmaceutici dell'anno 2019.

La Classe ATC A10 identifica tutte le terapie farmacologiche attualmente disponibili per il trattamento del diabete, ragione per cui è stata usata sia per descrivere la prevalenza d'uso delle singole categorie terapeutiche incluse, che per tracciare la patologia descrivendone la prevalenza epidemiologica. Secondariamente, per l'analisi di altre categorie terapeutiche (es. statine) la ricerca è stata effettuata individuando l'ATC specifica e indagando la loro erogazione a soggetti precedentemente individuati come diabetici nel modo precedentemente descritto. La fonte di estrazione dati è Farmastat della ditta Marno, titolare della lettura ottica delle ricette per la ASL TC. I dati sono relativi alle erogazioni conseguenti a prescrizioni di ricette spedite nel canale della convenzionata, della Distribuzione Per Conto (DPC) e della distribuzione diretta.

L'analisi è stata infine affinata scorpendo i dati per le varie zone sanitarie della ASL TC in modo da po-

ter mettere in evidenza eventuali differenze di prevalenza d'uso di tutte le categorie farmacologiche oggetto di interesse. I dati generali e quelli zonali sono stati condivisi con gli Specialisti presenti nelle cinque Strutture Organizzative Semplici (SOS) di Diabetologia del territorio ASL che copre le province di Firenze, Pistoia e Prato con 8 zone sanitarie per un totale di 1 milione e 600 mila abitanti.

Partendo dalle analisi sopra riportate sono stati organizzati incontri specifici per le 45 Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT) in cui si organizzano i MMG della ASL. Gli incontri sono stati inseriti nel Piano Annuale Attività Formative (PAAF) anno 2019 e accreditati con 3 crediti ECM. Gli interventi volti a mostrare e descrivere i dati raccolti sono stati esposti da un farmacista, mentre quelli clinici e farmacologici da un medico diabetologo.

Nel primo incontro sono stati presentati a ciascuna AFT i dati della ASL e delle zone sanitarie al baseline, tra cui quelli relativi a:

- prevalenza del diabete e numero assoluto delle persone con diabete
- % pazienti in trattamento con le principali classi di antidiabetici
- consumo sulfaniluree e glinidi espressi come dosi giornaliere prescritte del farmaco (DDD\*1000 abitanti/die)
- % soggetti con diabete trattati con statine.

A seguire sono stati riportati i principi fondamentali degli standard italiani della cura del diabete tipo 2 con focus su:

- obiettivi di emoglobina glicata in base alla tipologia di paziente;
- caratteristiche dei farmaci di I, II e III scelta, facilitando l'invio ai centri diabetologici in caso di richiesta di modifiche della terapia (in particolare conversione di sulfaniluree e glinidi a farmaci prescrivibili con PT).

I risultati dell'intervento del 2019 (1 gennaio-31 dicembre) sono stati confrontati con quelli rispettivi dell'anno 2020.

Le analisi proposte sono state tradotte in obiettivi specifici di appropriatezza prescrittiva inseriti nell'Accordo Integrativo aziendale con la Medicina Generale e nelle schede di budget per le Strutture di Diabetologia.

## Risultati

Nella ASL TC dall'analisi del 2019 il diabete trattato farmacologicamente risulta avere una prevalenza pari al 5,6%, i dati dimostrano che esiste una differenza di genere pari al 5,9% nei maschi contro il 5,2% nelle femmine (Figura 1). Il numero assoluto di pazienti con diabete trattati nel 2019 è pari a 90.768 su una popolazione totale di circa 1 milione e 600 mila abitanti, salendo fino a circa 91.000 nell'anno 2020.

Di seguito vengono riportati e discussi parte dei dati relativi alle terapie farmacologiche ipoglicemizzanti. L'analisi di tali dati è stata oggetto di un corso di formazione di 32 edizioni omogeneamente distri-

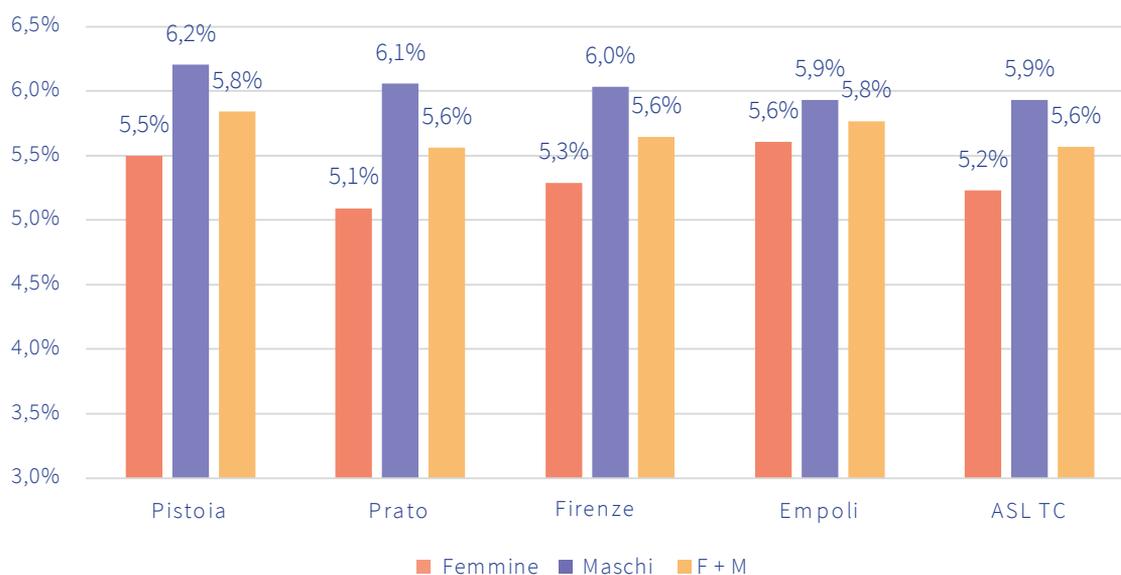


Figura 1 | Prevalenza diabete anno 2019 - ASL TC.

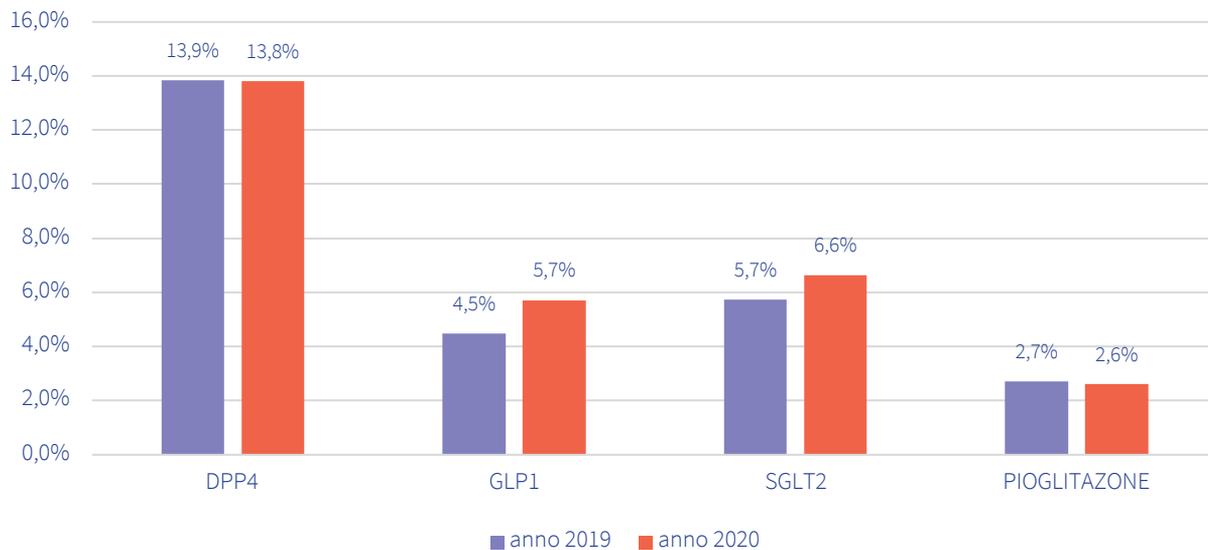
buite nei territori delle zone sanitarie di interesse. Il progetto ha ottenuto un'ampia adesione, in totale i MMG che hanno partecipato agli incontri sono stati 927, pari all'87% dei MMG convenzionati con la ASL TC. Gli specialisti diabetologi partecipanti sono stati i 5 Responsabili delle Strutture di Diabetologia. L'85% dei soggetti con diabete risulta essere in trattamento con metformina da sola o in associazione preconstituita, percentuale che non subisce variazioni sostanziali nell'anno 2020. Il consumo delle sulfaniluree e delle glinidi calcolato come DDD\*1000 ab/die nell'anno 2019 si attesta su

un valore pari a 6,5 (incidenza percentuale 12.6%) per la ASL TC, scendendo a 4,4 (8.5%) nel 2020. Tale riduzione risulta evidente in tutte le zone sanitarie (Figura 2).

Nel 2019 i pazienti trattati con antidiabetici nel ASL TC sono per circa il 14% eletti a terapia con farmaco appartenente alla categoria dei DPP4 in monoterapia o in associazione preconstituita, per il 5,7% ad un Inibitore SGLT2 in monoterapia o in associazione preconstituita, per il 4,5% ad un agonista GLP1 e per il 2,7% al Pioglitazone in monoterapia o in associazione preconstituita (Figura 3). In totale il 26,8% dei



**Figura 2** | Consumo sulfaniluree e glinidi DDD\*1000 ab/die.

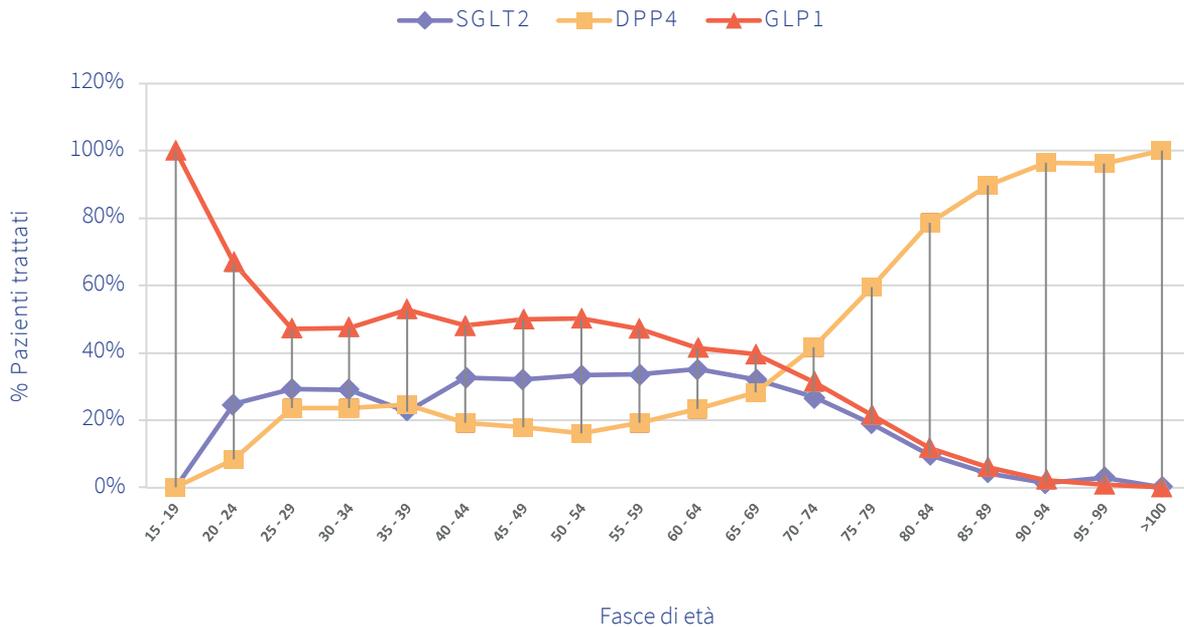


**Figura 3** | Percentuali dei pazienti in trattamento con le principali classi di ipoglicemizzanti.

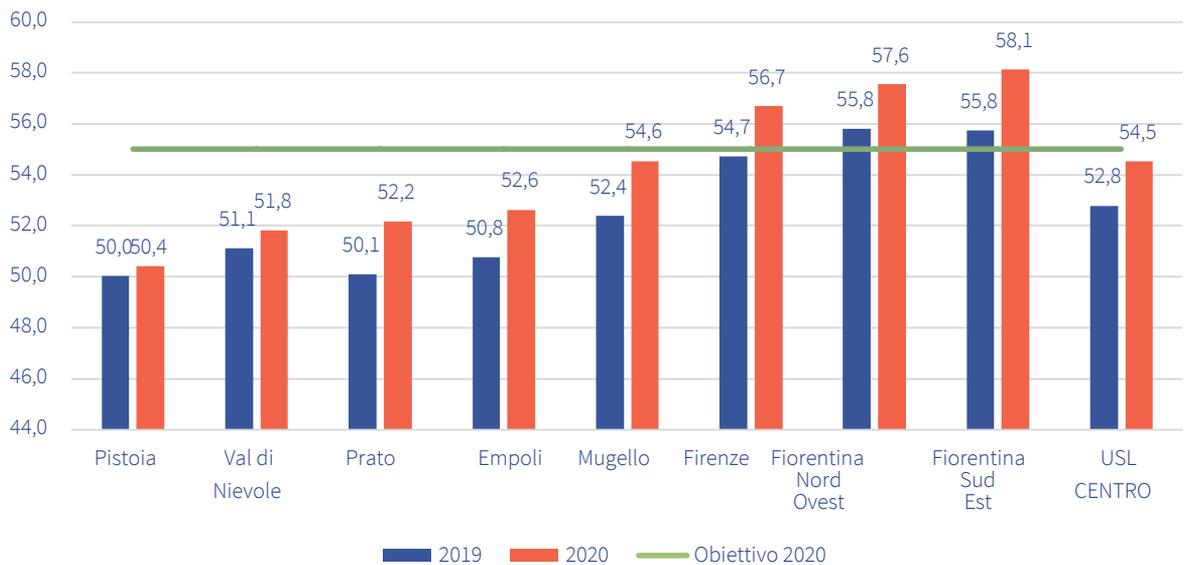
soggetti con diabete è trattato con queste quattro categorie di farmaci. L'uso di acarbiosio è risultato trascurabile e pertanto non riportato nella presente analisi. Nell'anno 2020 le percentuali di pazienti a cui sono state prescritte incretine e gliflozine è in aumento; il valore totale dell'uso delle 4 categorie aumenta di due punti percentuali nell'anno 2020. Relativamente all'anno 2020 è stata effettuata anche un'analisi che correla l'uso delle tre classi farmacologiche non insuliniche a PT alla fascia di età

dei pazienti (Figura 4). Mentre per la classe dei DPP4 all'aumentare dell'età aumenta la percentuale di uso, per le altre due classi il maggior uso si evidenzia nella popolazione più giovane.

Riguardo la percentuale delle persone con diabete trattate con statine i dati del 2019 evidenziano che il 52,8% della popolazione diabetica della ASL assume statine. Nell'anno 2020, come visibile nella figura 5, i valori sono in aumento in tutte le zone, raggiungendo in alcuni casi il 58% dei pazienti, valore superiore all'atteso.



**Figura 4** | Percentuali dei pazienti trattati con antidiabetici orali a PT per fascia d'età. Anno 2020.



**Figura 5** | Incidenza percentuale dei soggetti con diabete trattati con statine in tutte le zone sanitarie della ASL TC. Confronto 2019-2020.

## Discussione

La prevalenza del diabete rilevata nella ASL TC sembrerebbe leggermente più bassa del dato nazionale ed anche nell'elaborazione dei nostri dati è visibile una differenza di genere che vede gli uomini maggiormente affetti da patologia diabetica. Le differenze percentuali nelle diverse zone sono di minima entità.

Per quanto riguarda la terapia con farmaci antidiabetici la metformina risulta il farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete di tipo 2. Tale farmaco, come atteso, è utilizzato dalla maggior parte dei soggetti con diabete nella ASL TC. La scelta della terapia farmacologica eventualmente da aggiungere alla metformina va effettuata tenendo conto di numerosi aspetti tra cui caratteristiche del paziente, comorbidità, rischi e benefici delle diverse categorie terapeutiche disponibili in commercio.

L'uso di sulfaniluree e glinidi nella ASL TC nell'anno 2019 ha un andamento piuttosto disomogeneo nelle varie zone sanitarie; se a Pistoia il consumo di queste categorie terapeutiche risultava residuale (2,9 DDD\*1000 ab/die) ad Empoli se ne faceva un uso molto maggiore (11 DDD\*1000 ab/die). A seguito degli incontri formativi e informativi svolti si è portato all'attenzione dei clinici le evidenze e il razionale scientifico che prevede la classificazione di questi farmaci come da sconsigliare/abolire. L'uso di sulfaniluree, infatti, si associa ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare e/o per tutte le cause rispetto a metformina<sup>(9-11)</sup>.

Nonostante il basso costo, considerando la scarsa efficacia a lungo termine, le sulfaniluree e le glinidi sono meno convenienti nel lungo termine rispetto alle altre classi di farmaci disponibili, ragione per cui si è proposto ai MMG l'obiettivo di una riduzione dell'uso di queste molecole in favore di altre più sicure.

I risultati di questa azione sono visibili nei dati del 2020: da un valore ASL di 6,5 DDD\*1000 ab/die nel 2019 l'uso di sulfaniluree e glinidi scende a 4,4 DDD\*1000 ab/die. Analizzando i dati per singola zona sanitaria si nota l'efficacia del lavoro svolto dai clinici in tutti gli ambiti territoriali.

Una volta compreso il razionale scientifico dell'opportunità e necessità di eleggere i pazienti a terapie diverse dalle sulfaniluree e glinidi è risultato naturale per i clinici il passaggio a classi di farmaci non insulinici attualmente a PT o al pioglitazone.

Relativamente alle categorie terapeutiche dei DPP4 o Gliptine, GLP1 o Incretine, Inibitori SGLT2 o Gliflozine e al pioglitazone durante gli incontri il diabetologo ha potuto discutere con i MMG delle caratteristi-

che farmacologiche di ciascuna classe e dei singoli principi attivi compresi, dell'efficacia e della sicurezza ponendo attenzione alle eventuali modifiche del dosaggio in caso di insufficienza renale e alle controindicazioni eventualmente presenti per ciascuna categoria.

Le evidenze scientifiche dimostrano che per la loro efficacia, elevata tollerabilità, profilo di sicurezza cardiovascolare gli inibitori della DPP4 rappresentano, tra i farmaci che non determinano un rischio di ipoglicemia, una valida opzione terapeutica possibile ad esempio nella popolazione anziana<sup>(12)</sup> ed i dati per fasce d'età hanno confermato tale indirizzo terapeutico. Inoltre, possono essere usati, quasi tutti a dosaggio ridotto, fino a gradi estremi di insufficienza renale<sup>(13)</sup>.

Relativamente alla classe degli agonisti GLP1, è stato illustrato il loro effetto favorevole su fattori di rischio cardiovascolare quali peso corporeo e pressione arteriosa<sup>(14)</sup>. Risultano ad oggi farmaci molto adatti a pazienti ad alto rischio cardiovascolare per i numerosi studi svolti su questo tipo di popolazione in cui si evidenzia oltre la sicurezza anche una riduzione significativa di eventi cardiovascolari maggiori anche in prevenzione primaria e della mortalità<sup>(15)</sup>.

Anche per le Gliflozine è stata evidenziata una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori sia in prevenzione primaria che secondaria, in particolare dello scompenso cardiaco, e una riduzione della mortalità totale<sup>(16)</sup>. Infine, i dati di efficacia nella riduzione della velocità di progressione del danno renale hanno esteso il loro uso ad una popolazione clinicamente più compromessa<sup>(17)</sup>.

Anche il pioglitazone, come le ultime due classi di farmaci discussi, è da considerare di prima scelta in base agli standard di cura italiani 2018, in aggiunta o in alternativa alla metformina qualora non tollerata, in soggetti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari. A differenza delle classi precedenti è controindicato in pazienti con insufficienza cardiaca<sup>(18)</sup> e determina un incremento ponderale<sup>(19)</sup>, mentre non ha controindicazioni maggiori nell'insufficienza renale.

Dopo lo svolgimento del Progetto Diabete, così come visibile dalle figure 3 e 4, l'andamento prescrittivo di queste molecole segue un razionale scientifico mostrato, discusso e condiviso con i MMG.

In merito alla terapia ipolipemizzante, il calcolo secondo le carte del rischio cardiovascolare secondo la Nota 13 AIFA<sup>(20)</sup> può non essere applicato nel caso di pazienti affetti da patologia diabetica. Il paziente diabetico, infatti, si classifica ad "alto rischio" o a "rischio molto alto" solo in base all'assenza o presenza di fattori di rischio cardiovascolare e danno

d'organo associati. La classificazione permette di individuare il target di colesterolo LDL desiderabile e di conseguenza il farmaco di I o II scelta da poter utilizzare a carico del SSN.

La terapia con statine, qualora tollerata, è sempre raccomandata per soggetti con diabete. Le evidenze scientifiche sull'efficacia del trattamento ipolipemizzante nei soggetti con diabete dimostrano una riduzione della mortalità totale, cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari<sup>(21,22)</sup>.

Nel 2019 circa il 53% della popolazione diabetica della ASL viene trattata con statine, la variabilità di questo valore nelle diverse zone sanitarie ha indotto a porre un obiettivo che prevedesse il trattamento almeno del 55% dei soggetti con diabete. Nel 2020 i risultati zionali sono migliorati, ma non si arriva a livello generale aziendale al minimo obiettivo sperato.

Il limite delle analisi effettuate e mostrate consiste nella mancata inclusione dei dati delle prescrizioni farmaceutiche non a carico del SSN. Tali dati, infatti, non rientrano nei flussi farmaceutici, essendo la spesa a carico dell'assistito. Inoltre, relativamente all'analisi della prevalenza questa non comprende i pazienti che non assumono alcuna terapia farmacologica.

La complessità clinica della patologia diabetica, oltre alla necessità di gestire e trattare le complicanze, induce da diversi anni ad un approccio multidisciplinare del paziente. La qualità della cura del diabete risente non solo di una terapia adattata alle caratteristiche cliniche e non del paziente, ma anche della possibilità di avvalersi dell'apporto di professionisti diversi uniti nell'obiettivo di una corretta gestione del paziente.

La possibilità di organizzare il Progetto Diabete ha permesso nella ASL TC il raggiungimento di numerosi obiettivi tra i quali:

- aumentare le conoscenze relative ai trattamenti farmacologici antidiabetici disponibili;
- realizzare attività di analisi di dati di real life e di rilevazione epidemiologica;
- diffondere competenza tra i clinici favorendo il confronto e la condivisione di obiettivi tra specialisti e MMG;
- promuovere l'appropriatezza d'uso dei farmaci prevenendo un utilizzo residuale di farmaci quali glicinidi e sulfaniluree a favore di farmaci di più recente introduzione in commercio perché più efficaci e sicuri;
- rendere più omogenea possibile l'assistenza farmaceutica riducendo le discordanze prescrittive esistenti nello stesso territorio ASL.

Tali obiettivi dovranno essere ancora più perseguiti alla luce della pubblicazione delle nuove linee-guida, in cui l'utilizzo delle nuove molecole è sempre più raccomandato, tanto da diventare di prima scelta (Gliflozine) nel trattamento dei pazienti con diabete tipo 2 e scompenso cardiaco.

## Conclusioni

Nell'ottica di una appropriatezza terapeutica, elaborare le informazioni relative all'utilizzo dei farmaci ha rappresentato una buona strategia per lo sviluppo del progetto volto a migliorare la qualità e la sostenibilità delle cure. I dati relativi alle prescrizioni farmaceutiche, pur essendo ampiamente disponibili a livello sanitario, sono utilizzati raramente come indicatore di qualità dell'assistenza sanitaria. Affiancare i dati alle evidenze scientifiche e alle competenze cliniche specialistiche è stato poi necessario per strutturare un Progetto da presentare e condividere su tutto il territorio della ASL TC. Infine, aspetti importanti che hanno garantito il raggiungimento di obiettivi di salute importante sono stati l'entusiasmo e l'ampia partecipazione dei MMG che gestiscono sul territorio l'ampia popolazione costituita dalle persone con cronicità e quindi anche i pazienti con diabete.

## Bibliografia

1. Osservatorio ARNO Diabete – Rapporto 2019. Volume XXXI, disponibile all'indirizzo <https://www.siditalia.it/news/2547-21-11-2019-rapporto-arno-diabete-2019> consultato il 23/04/2021.
2. EpiCentro – ISS: L'epidemiologia per la sanità pubblica, disponibile all'indirizzo <https://www.epicentro.iss.it/diabete/aggiornamenti> consultato il 23/04/2021.
3. Turner R, Holman R, Cull C, Stratton M et al., Group UPDS (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-53, 1998.
4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E et al., PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366:1279-89, 2005.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-28, 2015.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:311-22, 2016.

7. Standard italiani della cura del Diabete Mellito 2018 – Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID).
8. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) 2021- La terapia del diabete mellito di tipo 2.
9. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 15:938-53, 2013.
10. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 30:1160-71, 2013.
11. Liu R, Wang H, Xu B, Chen W et al. Cerebrovascular Safety of Sulfonylureas: The Role of KAPT Channels in Neuroprotection and the risk of Stroke in Patient With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 65:2795-809, 2016.
12. Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg SV, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can minimize the hypoglycaemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 17:107-15, 2015.
13. Hanssen NM, Jandeleit-Dahm KA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular and renal disease in type 2 diabetes: What have we learned from the CARMELINA trial? *Diab Vasc Dis Res* 16:303-09, 2019.
14. Gross JL, Kamer CK, Leitao CB, Hawkins N et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 154:672-79, 2011.
15. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 14:390-403, 2018.
16. Zelniker TA, Braunwald E. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 75:435-47, 2020.
17. Giorgino F, Vora J, Fenici P, Solini A. Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk. *Cardiovasc Diabetol* 19:196, 2020.
18. Riassunto delle caratteristiche del Prodotto (RCP) a base di pioglitazone, disponibili all'indirizzo <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home> consultato il 23/04/2021.
19. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2 drug combination. *Ann Intern Med* 154:602-13, 2011.
20. Modifica alla Nota 13 di cui alla determina AIFA n. 1432/2019 del 27 settembre 2019, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana disponibili all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/nota-13>
21. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 332:115-24, 2006.
22. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A et al.; for Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 371:117-25, 2008.

ESPERIENZE DI DIABETOLOGIA CLINICA

## Attività clinica congiunta interdisciplinare tra Diabetologia e Ortopedia per il trattamento del piede diabetico: Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA) dell'Azienda USL Toscana Nord Ovest

Interdisciplinary joint clinical activity between Diabetologist and Orthopedic for the treatment of diabetic foot in the North West Tuscany



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**I. Casadidio<sup>1</sup>, G. Di Cianni<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>UOC Diabetologia e Malattie metaboliche, Rete clinica Diabetologica, ASL Toscana Nord Ovest.

Corresponding author: [ilaria.casadidio@uslnordovest.toscana.it](mailto:ilaria.casadidio@uslnordovest.toscana.it)

### Abstract

The diabetic foot can be treated only if you know how to work as a team and the diabetologist, the natural referent of the clinical case, has to create a multiprofessional/multidisciplinary team that can manage the patient to prevent injuries and treat them if they show up. The creation of structured diagnostic-therapeutic paths guarantees a better coordination of the professional figures involved, optimizes the management of the direct and indirect resources required to manage such a clinically challenging complication. After many years of activity we have built a solid integration between diabetologist and orthopedic, between hospital and territory and we have simplified a complex path. The fulcrum of this activity is the joint orthopaedic clinic that guarantees the correct care of the patient and allows the professional growth of the whole team.

**KEY WORDS** diabetic foot; integrated management; PDTA; team.

### Riassunto

Si può curare il piede diabetico solo se si sa lavorare in equipe ed è compito del diabetologo, referente naturale del caso clinico, creare un team multiprofessionale/multidisciplinare che possa gestire il paziente in modo efficace per prevenire le lesioni e trattarle qualora si presentino. La creazione di percorsi diagnostico-terapeutici strutturati garantisce un miglior coordinamento delle figure professionali implicate e ottimizza l'utilizzo delle risorse dirette e indirette necessarie a gestire una complicanza così impegnativa dal punto di vista assistenziale. Dopo molti anni di attività siamo riusciti a costruire una solida integrazione tra diabetologia e ortopedia, tra ospeda-

**Citation** I. Casadidio, G. Di Cianni (2021). Attività clinica congiunta interdisciplinare tra Diabetologia e Ortopedia per il trattamento del piede diabetico: Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA) dell'Azienda USL Toscana Nord Ovest. JAMD Vol. 24/3

**DOI** 10.36171/jamd21.24.3.4

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

**Received** September, 2021

**Accepted** September, 2021

**Published** October, 2021

**Copyright** © 2021 Casadidio 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.

le e territorio e a far diventare “semplice” un percorso a elevata complessità diagnostica, terapeutica e gestionale. Fulcro di questa attività è l’ambulatorio congiunto diabetologo-ortopedico che oltre a garantire la corretta presa in carico del paziente, consente la crescita professionale di tutto il team.

**PAROLE CHIAVE** piede diabetico; gestione integrata; PDTA; team.

## Introduzione

Il piede diabetico rappresenta la complicanza più complessa, forse la più difficile da gestire non solo per la complessità clinica ma anche perché necessita di un enorme sforzo organizzativo per garantire un intervento tempestivo e coordinato di diverse specialistiche, assicurare un equo accesso alle cure a tutti i cittadini e, non per ultimo, una ottimale gestione delle risorse. Essenziale diviene pertanto l’istituzione di una rete assistenziale con dei percorsi diagnostici-terapeutici strutturati in grado di garantire l’integrazione Ospedale/Ospedale e Ospedale/Territorio.

Per tale motivo la Regione Toscana, avendo già individuato nel “Piano per la malattia diabetica”<sup>(1)</sup> il Piede Diabetico come area di miglioramento dell’assistenza diabetologica, su indicazione della Commissione Regionale per le attività diabetologiche, con Delibera 698 del 2016<sup>(2)</sup> ha posto le basi per l’istituzione di una rete regionale assistenziale e organizzativa basata su tre livelli di cura (Tabella 1) individuati in ognuna delle tre aree vaste regionali.



Figura 1 | Aziende Sanitarie della Toscana.

di soddisfare i requisiti per un III livello di cura, ossia in grado di garantire un approccio multi specialistico/multi professionale tramite percorsi strutturati per la diagnostica, per l’accesso al ricovero, per il trattamento vascolare e chirurgico. Per cercare una maggiore uniformità all’interno dell’area vasta, sono stati revisionati i PDTA dei singoli presidi ospedalieri per creare delle procedure aziendali a cui tutti i centri di II e III livello potessero far riferimento per implementare e ottimizzare i loro percorsi di cura.

## Finalità del progetto

Nell’area vasta nord-ovest (Figura 1) sono stati individuati tre centri (Livorno, Lucca e Massa) in grado

## Materiali e metodi

In particolare, per quanto riguarda l’attività chirurgica del piede diabetico, nella exUSL2-Lucca era già in

Tabella 1 | Organizzazione dei livelli di assistenza per il piede diabetico<sup>(2)</sup>.

Livello di assistenza	Attività garantite	Equipe operante
<b>I livello:</b> Ambulatorio territoriale	Attività di prevenzione e diagnosi del piede diabetico. Educazione terapeutica	Medico di Medicina Generale, Infermiere territoriale, Podologo, Diabetologo
<b>II livello:</b> Ambulatorio, Day-Service, UO Semplice di Diabetologia	Attività di prevenzione, diagnosi e cura della patologia acuta e cronica del piede diabetico: <ul style="list-style-type: none"> <li>• medicazioni</li> <li>• piccola chirurgia</li> <li>• scarico delle lesioni neuropatiche</li> </ul> Collaborazioni specialistiche strutturate	Diabetologo, infermiere dedicato, podologo, radiologo, chirurgo, tecnico ortopedico
<b>III livello:</b> Centro Diabetologico specializzato nella cura del Piede Diabetico (FOOT CLINIC)	Percorsi multispecialistici strutturati, attività di ricovero ordinario/day-hospital, procedure di rivascolarizzazione, attività chirurgica con accesso alle sale operatorie sia in urgenza che in elezione. Disponibilità di accesso a tecnologia specifica	Diabetologo, radiologo interventista, chirurgo vascolare, chirurgo ortopedico, chirurgo plastico, nefrologo, infettivologo

atto da molti anni una solida collaborazione, strutturata e ben definita tra Diabetologia e Ortopedia per la gestione dei pazienti sia ambulatoriali che ricoverati<sup>(3)</sup> e pertanto, sulla base di tale esperienza, è stata stilata una procedura aziendale per la gestione dei pazienti affetti che necessitano di un intervento chirurgico.

## Discussione

Con la procedura aziendale si è voluto definire il ruolo di ogni componente del team e in particolare è stato riconosciuto al Diabetologo esperto nella gestione del piede diabetico il ruolo di team leader referente del caso clinico con la possibilità di gestire in autonomia gli interventi minori a carico dell'avampiede; all'ortopedico esperto nella gestione del piede diabetico è stato riconosciuto il ruolo di coordinatore dell'equipe chirurgica.

Viene sottolineata l'importanza dell'ambulatorio congiunto diabetologo-ortopedico, fulcro di tutta l'attività chirurgica, che deve essere svolto con cadenza regolare secondo un calendario predefinito per poter essere gestito con agenda informatizzata esclusiva. Tale attività deve prevedere la partecipazione anche dell'infermiere esperto e del podologo per garantire una valutazione più completa del caso grazie alle specifiche competenze delle diverse figure professionali. Vi afferiscono i pazienti individuati dal diabetologo, dal podologo o dal chirurgo stesso nell'ambito della quotidiana attività ambulatoriale.

Una volta effettuata la valutazione del caso, definita l'indicazione chirurgica e il grado di urgenza, il personale della diabetologia si deve occupare della programmazione e prenotazione dell'intervento secondo le procedure del presidio ospedaliero.

La procedura pone anche indicazione all'istituzione di sedute di sala operatoria, sia per la chirurgia ambulatoriale che per la chirurgia svolta in regime di day-surgery o ricovero ordinario in modo da garantire spazi dedicati al piede diabetico. Per i casi urgenti è previsto un contatto diretto tra diabetologo e ortopedico per la valutazione congiunta e l'organizzazione di una seduta operatoria straordinaria.

Nel percorso di cura si definisce anche la modalità di presa in carico dei pazienti affetti da piede diabetico ricoverati per altre cause per i quali è prevista la tempestiva segnalazione al referente del percorso Piede Diabetico.

Viene inoltre definita la modalità di presa in carico da parte della diabetologia dei pazienti in dimissione per il follow-up post-chirurgico (Figura 2)

## Conclusioni

È consultabile on line sul sito <https://www.jamd.it/wp-content/uploads/2021/10/allegato.pdf> il documento pubblicato dall'Azienda USL Toscana Nord Ovest con cui si è voluto dar forza a un PDTA di alta specializzazione che può contribuire a rendere sempre più precoce ed efficace il trattamento delle lesioni del piede diabetico, a ridurre i ricoveri ordi-

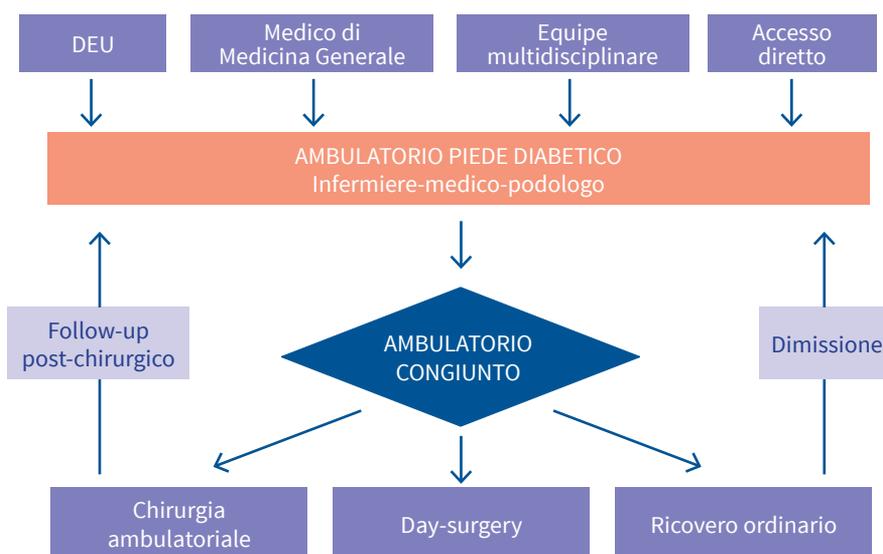


Figura 2 | PDTA chirurgico piede diabetico.

nari, a ottimizzare le risorse, a favorire la continuità assistenziale tra ospedale e territorio, a promuovere l'integrazione e la crescita professionale di tutti gli operatori che lavorano in equipe.

Da sottolineare come l'attività congiunta inter-disciplinare si sia dimostrata essenziale per la crescita professionale: il diabetologo, venendo a conoscenza delle varie tecniche chirurgiche, ha acquisito le competenze per selezionare non solo i pazienti che necessitano di una chirurgia demolitiva ma anche coloro che possono trarre vantaggio da un intervento di chirurgia preventiva/correttiva per il trattamento delle deformità, dei conflitti e delle lesioni pre-ulcerative; dall'altra parte l'ortopedico, supportato dal diabetologo nella preparazione pre-chirurgica del paziente in termini di ottimizzazione del controllo metabolico, del quadro vascolare, settico, etc, ha

acquisito sicurezza nel trattare casi molto complessi che fino a pochi anni fa sarebbero stati destinati all'amputazione maggiore.

## Bibliografia

1. Regione Toscana, Delibera N. 799 del 29-09-2014. Recepimento Accordo Stato Regioni sul documento "Piano sulla malattia diabetica". Destinazione risorse finanziarie a favore delle Aziende Sanitarie toscane, al fine di realizzare le progettualità di cura per la malattia diabetica.
2. Regione Toscana, Delibera N. 698 del 19-07-2016. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della persona affetta da Piede Diabetico: Linee di indirizzo regionali.
3. Azienda USL Toscana Nord Ovest, SS Diabetologia e Malattie Metaboliche Lucca, Istruzione Operativa DI IO 10 Rev1 del 10-08-2017. Pazienti affetti da piede diabetico che necessitano di un intervento di chirurgia ortopedica.

# ALLEGATO

AZIENDA USL TOSCANA NORD OVEST

 <p>SST Azienda USL Toscana nord ovest Servizio Sanitario della Toscana</p>	<b>TRATTAMENTO DEL PIEDE DIABETICO ATTIVITA' CLINICA CONGIUNTA INTERDISCIPLINARE TRA DIABETOLOGIA E ORTOPEDIA</b>	PRO AZ 167 Rev. 0 Pubblicato _____ Pag. 1 di 9
--	---	---

## TRATTAMENTO DEL PIEDE DIABETICO: ATTIVITA' CLINICA CONGIUNTA INTERDISCIPLINARE TRA DIABETOLOGIA E ORTOPEDIA

Questo documento descrive il percorso terapeutico-assistenziale per i pazienti affetti da piede diabetico che necessitano di un trattamento di chirurgia ortopedica.

<b>Redatto</b>	<b>Verificato</b>	<b>Approvato</b>
Direttore UO Diabetologia Aziendale Dott. Graziano Di Cianni	<b>VERIFICA TECNICA</b> Direttore Dipartimento Area Medica Roberto Bigazzi	Direttore Sanitario ASL Toscana Nordovest Dott. Lorenzo Roti
UO Diabetologia e Malattie Metaboliche PO Lucca Dirigente Medico Dott.ssa Ilaria Casadidio	Direttore Dipartimento Area Chirurgica Dott. Aurelio Costa	Direttore Staff Direzione Sanitaria Dott. Francesco Bellomo
UOC Ortopedia PO Lucca Dirigente Medico Dott. Valerio M. Monaco	Direttore Dipartimenti Infermieristico Dott. Mirco Gregorini	
	<b>VERIFICA FORMALE</b> Dir. UOS Gestione documentale e Sviluppo Accreditamento Dott.ssa Lidia Di Stefano	

	<b>TRATTAMENTO DEL PIEDE DIABETICO</b> <b>ATTIVITA' CLINICA CONGIUNTA INTERDISCIPLINARE TRA</b> <b>DIABETOLOGIA E ORTOPEDIA</b>	PRO AZ 167 Rev. 0 Pubblicato _____ Pag. 2 di 9
---	---	---

### ELENCO ALLEGATI

All. 1 Flow chart Trattamento del piede diabetico che necessita di intervento ortopedico

.....

### SOMMARIO

1. SCOPO/OBIETTIVI .....	2
2. CAMPO DI APPLICAZIONE.....	2
3. ABBREVIAZIONI/DEFINIZIONI (ORDINE LOGICO O ALFABETICO).....	3
4. CONTENUTI/DESCRIZIONI DELLE ATTIVITA'/MODALITA' OPERATIVE.....	3
4.1 INTRODUZIONE.....	3
4.2 DESCRIZIONE DEL TARGET DI POPOLAZIONE E CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE DAL PERCORSO .....	3
4.3 DESCRIZIONE PDTAS .....	3
5.1 Percorso paziente ambulatoriale .....	8
5.2 Paziente ricoverato in regime di Day Surgery o di Ricovero Ordinario .....	8
4.5 INDICATORI DI MONITORAGGIO DEL PERCORSO .....	8
5. MATRICE DELLE RESPONSABILITA'.....	9
6. PAROLE CHIAVE .....	9
7. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO INTERNI.....	9
8. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO ESTERNI .....	9
9. DISTRIBUZIONE ED IMPLEMENTAZIONE.....	9
10. GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE .....	9

.....

#### 1. Scopo/obiettivi

Il presente documento delinea un percorso specifico tra unità operative di diabetologia e unità operative di ortopedia per quei pazienti che necessitano di un intervento di chirurgia ortopedica (sia demolitivo che correttivo/preventivo) sia in urgenza che in elezione.

La realizzazione di tale percorso deve essere attuato in tutti i Presidi Ospedalieri dove opera un servizio di diabetologia configurato come secondo o terzo livello di cura per il piede diabetico al fine di:

- Garantire un trattamento terapeutico precoce al fine di ridurre le complicanze infettive del piede ulcerato o con lesioni pre-ulcerative e ridurre il rischio di amputazione maggiore e minore;
- Ridurre i ricoveri ordinari;
- Garantire, in caso di complicanza, un'assistenza ottimale di alta specializzazione;
- Assicurare la continuità assistenziale tra ospedale e territorio;
- Favorire l'integrazione e la crescita professionale di tutti gli operatori che lavorano in equipe.

#### 2. Campo di applicazione

Il presente documento è rivolto agli operatori delle Strutture di Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'Azienda USL Toscana Nord Ovest dove è attivo un ambulatorio per la cura del piede diabetico configurato come secondo e terzo livello di cura, agli operatori delle Unità Operative di Ortopedia, della programmazione chirurgica e pre-

	<b>TRATTAMENTO DEL PIEDE DIABETICO ATTIVITA' CLINICA CONGIUNTA INTERDISCIPLINARE TRA DIABETOLOGIA E ORTOPEDIA</b>	PRO AZ 167 Rev. 0 Pubblicato _____ Pag. 3 di 9
---	---	---

ospedalizzazione, della chirurgia ambulatoriale, a tutti gli operatori dell'equipe multidisciplinare e a coloro che sono coinvolti nella fase di ricovero, ognuno per la parte di competenza.

### 3. Abbreviazioni/definizioni (ordine logico o alfabetico)

- GPI: Gestione Prenotazioni Interne
- SD: Struttura di Diabetologia e Malattie Metaboliche
- UPC: Ufficio Programmazione Chirurgica

### 4. Contenuti/Descrizioni delle attività/Modalità operative

#### 4.1 Introduzione

Il Piede Diabetico rappresenta un quadro clinico complesso, ad elevato rischio di amputazione minore o maggiore, che necessita di un approccio tempestivo, multidisciplinare e aggressivo sin dal suo esordio.

Per un trattamento efficace è richiesta un'organizzazione complessa che coinvolge numerose figure professionali quali medici di medicina generale, cardiologi o radiologi interventisti, chirurghi vascolari, ortopedici, infettivologi, internisti, nefrologi, infermieri e podologi che devono lavorare in equipe.

Il diabetologo (team leader), responsabile del caso clinico ha il compito di integrare e coordinare l'equipe multiprofessionale che deve affrontare il problema in maniera unitaria.

#### 4.2 Descrizione del target di popolazione e criteri di inclusione e di esclusione dal percorso

Nell'ambito dell'attività assistenziale del piede diabetico, in considerazione della elevata complessità diagnostica, terapeutica e gestionale, cui devono sottostare quei pazienti che necessitano di un intervento di chirurgia ortopedica sia in urgenza che in elezione, è stato progettato il presente percorso di presa in carico del paziente.

#### 4.3 Descrizione PDTAS

N.	Descrizione
1	Istituzione di un ambulatorio congiunto diabetologo-ortopedico e predisposizione apposite agende cup
2	Istituzione di una seduta periodica di Chirurgia Ambulatoriale e di Sala Operatoria ordinaria dedicata al piede diabetico
3	Presa in carico del paziente e programmazione dell'iter diagnostico terapeutico
4	Step attivabili a seconda della risultanza della visita multidisciplinare
5	Follow up dei pazienti

Il PDTAS oggetto del presente documento viene schematicamente riassunto nel diagramma di flusso (All.1)

 <p>SSI Azienda USL Toscana nord ovest Servizio Sanitario della Toscana</p>	<b>TRATTAMENTO DEL PIEDE DIABETICO</b> <b>ATTIVITA' CLINICA CONGIUNTA INTERDISCIPLINARE TRA</b> <b>DIABETOLOGIA E ORTOPEDIA</b>	PRO AZ 167 Rev. 0 Pubblicato _____ Pag. 4 di 9
--	---	---

#### 4.4.1 Fasi del Percorso

<b>Fase 1.</b> Istituzione di un ambulatorio congiunto diabetologo-ortopedico e predisposizione apposite agende cup nelle sedi ospedaliere individuate	<b>Funzione</b> <b>Responsabile</b> Dir. UOC Diabetologia e Dir. UOC Ortopedia <b>Funzione coinvolta</b> Dir. Presidio Ospedaliero e Dir. UOC Professioni infermieristiche	<b>Modalità di accesso</b> Agende cup <b>Tempi di realizzazione</b> Dipendenti dalla risultanze della ricognizione degli spazi ambulatoriali e del loro stato di occupazione
<b>Interfacce</b> Diabetologi, ortopedici, podologi, infermieri esperti, gestore liste di attesa		
<b>Strumenti</b> Planimetria ambienti ambulatoriali e destinazioni d'uso		
<b>Obiettivo</b> Individuazione ambulatori in ogni sede ove prevista l'attività e programmazione agende cup		
<b>Attività 1. Descrizione</b> L'ambulatorio rappresenta il luogo fisico dove il team diabetologico compresi podologo ed infermiere esperto, potrà effettuare una valutazione condivisa del caso. Tale attività ambulatoriale congiunta deve essere svolta a cadenza regolare, secondo un calendario predefinito per poter essere gestita con agenda CUP esclusiva.		
<b>Risultato atteso</b> Ambulatori attivati in tutte le sedi ospedaliere previste dal pdtas		
<b>Fase 2.</b> Istituzione di una seduta periodica di Chirurgia Ambulatoriale e di una seduta operatoria dedicata al piede diabetico fruibile anche per interventi urgenti	<b>Funzione</b> <b>Responsabile</b> Direttore UOC Ortopedia <b>Funzione coinvolta</b> Direttore Dip. Chirurgico,	<b>Modalità di accesso</b> Inserimento in lista con programmazione data intervento da parte del team multidisciplinare <b>Tempo di realizzazione</b> Immediata se presenti spazi e slot operatori liberi, diversamente occorre rivedere organizzazione sedute operatorie
<b>Interfacce</b> Coordinatore Blocchi operatori, medici medicina generale		
<b>Strumenti</b> Utilizzo sale operatorie		
<b>Obiettivo</b> Avere spazi operatori dedicati al piede diabetico ed avere la possibilità di effettuare interventi in urgenza		

	<b>TRATTAMENTO DEL PIEDE DIABETICO</b> <b>ATTIVITA' CLINICA CONGIUNTA INTERDISCIPLINARE TRA</b> <b>DIABETOLOGIA E ORTOPEDIA</b>	PRO AZ 167 Rev. 0 Pubblicato _____ Pag. 5 di 9
---	---	---

<b>Attività 2</b> Individuazione sale ed equipe		
<b>Risultato atteso</b> Sale disponibili sia per l'effettuazione di interventi programmati che di eventuali interventi urgenti		
<b>Fase 3.</b> Presa in carico paziente e programmazione iter diagnostico terapeutico anche in day service, laddove attivato	<b>Funzione Responsabile</b> Medici UOC Diabetologia	<b>Modalità di accesso</b> L'accesso all'ambulatorio può avvenire: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previa prenotazione diretta da parte del diabetologo o di altro specialista;</li> <li>• inviato dal PS;</li> <li>• tramite cup con richiesta del medico di medicina generale;</li> <li>• su richiesta del pz laddove lo stesso è stato educato al riconoscimento delle lesioni e istruito sulle modalità di accesso all'ambulatorio</li> </ul>
	<b>Funzione coinvolta</b> CUP	<b>Tempi di realizzazione</b> Presa in carico correlata alla urgenza del caso
<b>Interfacce</b> Diabetologi, ortopedici		
<b>Strumenti</b> Prenotazione visita tramite cup		
<b>Obiettivo</b> Valutazione congiunta dei pazienti che necessitano di intervento ortopedico		
<b>Attività 3. Impostazione iter diagnostico terapeutico</b> Il diabetologo, esperto nella gestione del piede diabetico, prende in carico il paziente e provvede, preferibilmente mediante l'attività di day-service, a programmare tutte le azioni diagnostico - terapeutiche necessarie per l'inquadramento e la risoluzione del caso. Per la valutazione ortopedica, il diabetologo verifica l'urgenza e programma la visita congiunta con lo specialista ortopedico di riferimento. <b>Attività 3.1 Valutazione ortopedica</b> L'esito della valutazione congiunta, refertato su programma CUP, verrà riportato anche sulla cartella clinica informatizzata (Smart Digital Clinic) in uso presso tutte le SD. Oltre alla descrizione della lesione e dei provvedimenti adottati, dovrà essere riportata l'eventuale indicazione chirurgica specificando il grado di urgenza. Alla fine della visita una copia del referto firmata da entrambi gli specialisti, verrà consegnata al paziente.		
<b>Risultato atteso</b> Effettuazione visita ortopedica con indicazione, laddove confermata la necessità dell'intervento chirurgico, del grado di urgenza e consegna di una copia del referto al paziente		

 <p>Azienda USL Toscana nord ovest Servizio Sanitario della Toscana</p>	<b>TRATTAMENTO DEL PIEDE DIABETICO</b> <b>ATTIVITA' CLINICA CONGIUNTA INTERDISCIPLINARE TRA</b> <b>DIABETOLOGIA E ORTOPEDIA</b>	PRO AZ 167 Rev. 0 Pubblicato _____ Pag. 6 di 9
--	---	---

<b>Fase 4.</b> Step attivabili a seconda della risultanza della visita congiunta	<b>Funzione Responsabile</b> Ortopedico e Diabetologo	<b>Modalità di accesso</b> Inserimento pz sull'agenda cup degli interventi ambulatoriali o inserimento nella lista generale previo invio del paziente nell'apposito ufficio programmazione chirurgica
	<b>Funzione coinvolta</b> Personale SD, e personale sale operatorie	<b>Tempi di realizzazione</b> Rapportati alla gravità dei casi e alle liste di attesa presenti nel presidio
<b>Interfacce</b> Coordinatore blocco operatorio		
<b>Strumenti</b> Programmazione intervento		
<b>Obiettivo</b> Effettuazione intervento nei tempi e nel setting più appropriato al caso		
<b>Attività 4. Interventi più idonei al caso specifico</b> <p><b>4.1 Interventi chirurgici minori:</b> come quelli interessanti le dita (ad es. onicectomia, onicectomia allargata, amputazione di falange o di dito, tenotomia, correzione di dito a martello) e interventi ai tessuti molli (ad es toilette delle lesioni ulcerative, fistolotomie, drenaggio di flemmoni e fasciti, innesti di cute di piccola estensione). Si tratta di interventi eseguibili in anestesia locale, (potranno essere svolti in regime ambulatoriale e/o di day service presso le salette chirurgiche ambulatoriali appositamente individuate dalle direzioni di Presidio Ospedaliero).</p> <p><b>4.1.1</b> Il personale della SD provvederà alla programmazione e prenotazione dell'intervento su specifica agenda CUP esclusiva.</p> <p><b>4.1.2</b> L'intervento sarà eseguito dallo specialista ortopedico coadiuvato dallo specialista diabetologo. Il diabetologo esperto nella gestione del piede diabetico potrà eseguire gli interventi minori anche in autonomia.</p> <p><b>4.2 Interventi in regime di Day-Surgery o di ricovero ordinario:</b> previsti per pazienti che necessitano di un intervento chirurgico di entità maggiore rispetto a quella definita in precedenza o a pazienti, che per le loro condizioni cliniche generali, indipendentemente dal tipo di lesione, non possono essere indirizzati ad un intervento di regime ambulatoriale. Essi prevedono l'accesso alla sala operatoria ordinaria.</p> <p>In tal caso il paziente verrà inviato, provvisto della proposta d'intervento chirurgico (effettuata su apposito programma informatizzato Ormaweb a cura del medico ortopedico) all'ufficio UPC del Presidio Ospedaliero, per essere inserito in lista di attesa e avviato alla pre-ospedalizzazione per completare gli accertamenti necessari ai fini dell'intervento.</p> <p>I pazienti non autosufficienti, non in grado di recarsi presso l'ufficio UPC, potranno inviare la proposta di intervento chirurgico tramite FAX o e-mail (come da procedura di Presidio Ospedaliero) e sarà successivamente cura degli</p>		

 <p>SS1 Azienda USL Toscana nord ovest Servizio Sanitario della Toscana</p>	<b>TRATTAMENTO DEL PIEDE DIABETICO</b> <b>ATTIVITA' CLINICA CONGIUNTA INTERDISCIPLINARE TRA</b> <b>DIABETOLOGIA E ORTOPEDIA</b>	PRO AZ 167 Rev. 0 Pubblicato _____ Pag. 7 di 9
--	---	---

infermieri della programmazione chirurgica farli ricoverare il/i giorno/i precedente/i per gli esami necessari all'esecuzione dell'intervento.

L'UPC, in contatto con l'ortopedico e il diabetologo referenti del percorso piede diabetico, mensilmente concorderà la disponibilità di spazi nelle sedute operatorie per i pazienti da trattare.

Il paziente potrà essere ricoverato nelle UU.OO di Ortopedia, Medicina, Nefrologia, Malattie infettive in relazione al quadro clinico prevalente e in attinenza con l'organizzazione per intensità di cure degli attuali nosocomi.

L'intervento verrà eseguito dallo specialista ortopedico, in qualità di 1° operatore, affiancato dallo specialista diabetologo che potrà partecipare attivamente all'atto chirurgico come 2° operatore in caso d'interventi chirurgici minori (ad es chirurgia di avampiede, trattamenti chirurgici di ulcere cutanee, drenaggio di ascessi o fasciti). Per tutti gli interventi dovrà essere sempre garantita la presenza del Diabetologo.

**4.3 Trattamento chirurgico urgente:** il medico diabetologo contatterà telefonicamente l'ortopedico referente del percorso Piede Diabetico per una valutazione urgente e programmerà il ricovero secondo la procedura di Presidio Ospedaliero. Spetterà quindi all'ortopedico organizzare la seduta operatoria urgente.

**4.4 Paziente affetto da piede diabetico già ricoverato:** spetta al medico tutor del setting, segnalare tempestivamente il caso al diabetologo referente del percorso Piede Diabetico (team leader) per la presa in carico, tramite GPI. Qualora si ravveda la necessità di intervenire chirurgicamente sarà il diabetologo a contattare l'ortopedico referente per una valutazione congiunta ed eventuale programmazione dell'intervento.

#### Risultato atteso

Tutti i pazienti necessitanti di intervento ortopedico ricevano la prestazione nei tempi e nel setting più appropriati al loro caso

<b>Fase 5.</b> Follow up pazienti in base all'iter cui sono stati sottoposti	<b>Funzione Responsabile</b> Diabetologo	<b>Modalità di accesso</b> Accesso visite post operatorie programmate tramite cup
	<b>Funzione coinvolta</b> Personale SD	<b>Tempi di realizzazione</b> Periodicità controlli rapportati al caso specifico
<b>Interfacce</b> Diabetologo, ortopedico e il medico tutor per i pazienti ricoverati		
<b>Strumenti</b> Programmazione visite in accordo con le indicazioni fornite dall'ortopedico		
<b>Obiettivo</b> Corretta presa in carico di tutti i pazienti nel post operatorio		
<b>Attività 5.</b>		

 <p>SST Azienda USL Toscana nord ovest Servizio Sanitario della Toscana</p>	<b>TRATTAMENTO DEL PIEDE DIABETICO</b> <b>ATTIVITA' CLINICA CONGIUNTA INTERDISCIPLINARE TRA</b> <b>DIABETOLOGIA E ORTOPEDIA</b>	PRO AZ 167 Rev. 0 Pubblicato _____ Pag. 8 di 9
--	---	---

#### 5.1 Percorso paziente ambulatoriale

I pazienti che hanno effettuato un intervento di chirurgia ambulatoriale verranno presi in carico dalla SD che li seguirà nel follow-up post operatorio. Gli operatori della chirurgia ambulatoriale dovranno ricordare ai pazienti il percorso post-chirurgico precedentemente programmato dalla SD e che verrà indicato dall'ortopedico nel referto.

#### 5.2 Paziente ricoverato in regime di Day Surgery o di Ricovero Ordinario

Alla dimissione il paziente verrà preso in carico dalla SD per proseguire il follow-up post-operatorio. Il medico tutor del reparto dovrà contattare la SD per programmare la visita di controllo presso l'ambulatorio del piede diabetico e dovrà scrivere sulla lettera di dimissione la data e l'ora dell'appuntamento.

#### Risultato atteso

Tutti i pazienti vengono seguiti dopo l'intervento e possono contare in ogni momento di figure di riferimento cui poter chiedere spiegazioni in caso di necessità

#### 4.5 Indicatori di monitoraggio del percorso

Indicatore n.1	Descrizione: Attivazione dell'ambulatorio congiunto diabetologo/ortopedico nei Presidi Ospedalieri dove opera un servizio di diabetologia configurato come secondo o terzo livello di cura per il piede diabetico		
Numeratore N° ambulatori attivati		Denominatore Servizi di diabetologia configurati come secondo o terzo livello di cura per il piede diabetico	
Standard 50%	Frequenza rilevazione Annuale	Fonti informative Direzione Sanitaria Direzione di Presidio UOC interessate	Responsabile Dir. UOC Diabetologia
Indicatore n.2	Descrizione: Riduzione degli interventi in regime di ricovero ordinario		
Numeratore Interventi in regime di ricovero ordinario		Denominatore Totale interventi per piede diabetico	
Standard >20%	Frequenza rilevazione Annuale	Fonti informative SDO Flussi SPA	Responsabile Dir. UOC Ortopediche Dir. UOC Diabetologia
Indicatore n.3	Descrizione: Riduzione delle amputazioni maggiori		
Numeratore Amputazioni maggiori		Denominatore Popolazione diabetici	
Standard -5% Anno precedente	Frequenza rilevazione annuale	Fonti informative Controllo di gestione Bersaglio MeS	Responsabile

	<b>TRATTAMENTO DEL PIEDE DIABETICO</b> <b>ATTIVITA' CLINICA CONGIUNTA INTERDISCIPLINARE TRA</b> <b>DIABETOLOGIA E ORTOPEDIA</b>	PRO AZ 167 Rev. 0 Pubblicato _____ Pag. 9 di 9
---	---	---

### 5. Matrice delle Responsabilità

Professionisti	Diabetologo	Ortopedico	Infermiere chirurgia ambulat.	Infermiere diabetologia/podologo	Medico Tutor	UPC	Infermiere di reparto/sala operatoria
Fase							
Presa in carico paziente	R			C			
Visita congiunta/proposta intervento	R	R		C			
Programmazione intervento/ricovero	R	R		C		R	
Intervento chirurgico	R	R	C		I		C
Follow-up post- intervento	R	R	C	C	C		C

R: Responsabile; C: Collabora; I: Informato

### 6. Parole chiave

Diabete, piede diabetico, intervento, amputazione

### 7. Documenti di riferimento interni

PAS Piede Diabetico ASL Toscana Nordovest 2017 e successivi aggiornamenti

### 8. Documenti di riferimento Esterni

Delibera Regionale N 698 del 19-07-2016: "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della persona affetta da Piede Diabetico: Linee di indirizzo regionali"

### 9. Distribuzione ed implementazione

Il presente documento viene pubblicato nel Repository Aziendale presente su IGEA - sezione della qualità e accreditamento e diffuso periodicamente tramite info aziendale a tutti i dipendenti titolari di email.

A livello locale esso verrà presentato e distribuito a tutti gli operatori coinvolti mediante lista di distribuzione e/o email list; riunioni verbalizzate con firma dei partecipanti; *(scegliere le voci di interesse, depennando o aggiungendone altre)*. La diffusione ai pazienti verrà effettuata: mediante le Associazioni, attraverso il sito aziendale, presentazione pubblica, brochure, altro definito dai direttori coinvolti nell'attività.

### 10. Gruppo di lavoro multidisciplinare

Fabio Baccetti, Stefania Bertoli, Laura Bini, Alberto di Carlo, Paola Orsini

REVIEW

## Faster Aspart: l'analogo ad azione ultrarapida che ottimizza il controllo glicemico

### Faster Aspart: a fast-acting insulin analog for an optimal glycemetic control

C. Irace<sup>1</sup>, I. Dicembrini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro.

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze.

Corresponding author: [irace@unicz.it](mailto:irace@unicz.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** C. Irace, I Dicembrini (2021). Faster Aspart: l'analogo ad azione ultrarapida che ottimizza il controllo glicemico. JAMD Vol. 24/3

**DOI** 10.36171/jamd21.24.3.5

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

**Received** July, 2021

**Accepted** September, 2021

**Published** October, 2021

**Copyright** © 2021 Irace 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

The basal-bolus insulin regimen in the management of diabetes is essential to achieve the recommended glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) to reduce the incidence or the progression of chronic complications. HbA<sub>1c</sub> is influenced by either fasting plasma glucose and post-prandial hyperglycemia. Faster Aspart is an insulin Aspart with two additional excipients, L-arginine and niacinamide, which provide a faster subcutaneous absorption, the earlier onset of appearance, and consequently the optimization of post-prandial glucose control. Faster Aspart has been widely investigated in the "onset" clinical trials, which show better post-prandial glycemetic excursions and noninferiority compared to insulin Aspart with HbA<sub>1c</sub> reduction. Clinical evidence demonstrates that faster Aspart is a therapeutic option able to provide clinical benefits over the current rapid-acting insulin analogs in terms of improved meal-related glycaemic control in subjects with diabetes.

**KEY WORDS** post-prandial hyperglycemia; cardiovascular disease; insulin treatment; faster-acting insulin; faster aspart.

## Riassunto

La terapia insulinica basal-bolus nel diabete mira a sostituire la fisiologica secrezione di insulina e a raggiungere il target di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) a sua volta associato a riduzione dell'incidenza o rallentamento della progressione delle complicanze croniche. Il valore della HbA<sub>1c</sub> è influenzato sia dal valore di glicemia a digiuno che dal valore di glicemia post-prandiale. Faster Aspart è una nuova formulazione di insulina Aspart che mediante due eccipienti aggiuntivi, L-arginina e niacinamide, presenta un assorbimento più rapido e una più rapida comparsa in circolo. Il vantaggio di Faster Aspart è quello di ottenere una più efficace riduzione dell'escursione glicemica post-prandiale senza

aumentare il rischio di episodi ipoglicemici. Faster Aspart è stata studiata in un ampio programma di studi clinici denominati “onset” in cui ha dimostrato il miglior controllo della glicemia post-prandiale e la non inferiorità rispetto ad Aspart in termini di riduzione di HbA<sub>1c</sub>.

**PAROLE CHIAVE** iperglicemia post-prandiale; malattia cardiovascolare; terapia insulinica; insulina ultrarapida; Faster Aspart.

Le evidenze scientifiche sanciscono una stretta correlazione tra scarso controllo glicemico e sviluppo di complicanze diabete-correlate di tipo sia macro- sia micro-vascolare. Benché il profilo glicemico giornaliero rappresenti l'esposizione glicemica complessiva del soggetto, sia pre- sia post-prandiale, fino a qualche anno fa, la maggior parte delle raccomandazioni terapeutiche nella gestione del diabete focalizzava la propria attenzione sul raggiungimento di determinati target terapeutici in termini di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) e glicemia a digiuno. È per la prima volta nel 2001 che l'American Diabetes Association (ADA) avanza, in una propria Consensus Meeting<sup>(1)</sup>, l'ipotesi di un contributo da parte della glicemia post-prandiale, sia per quanto riguarda il raggiungimento dei valori auspicabili di HbA<sub>1c</sub> sia in termini di possibile impatto sullo sviluppo delle complicanze diabete-correlate. A definire l'inquadramento diagnostico-terapeutico delle escursioni post-prandiali della glicemia<sup>(2)</sup> seguono nel 2014 le linee guida ad hoc della International Diabetes Federation.

Contemporaneamente, il sempre più diffuso utilizzo di sistemi di monitoraggio del glucosio interstiziale ha contribuito ad aumentare le nostre conoscenze sulle risposte glicemiche post-prandiali, così come lo sviluppo di analoghi ultra-rapidi dell'insulina e nuove classi di farmaci con attività glucosio-dipendente (per esempio agonisti recettoriali del GLP-1, inibitori della Dipeptidilpeptidasi-4 e SGLT-2 inibitori) hanno fornito opzioni terapeutiche efficaci e sicure nella gestione del controllo post-prandiale e quindi complessiva della glicemia.

Nel dicembre del 2018, un working panel di esperti diabetologi dell'Endocrine Society, ha raccolto le evidenze scientifiche disponibili in tema di iperglicemia post-prandiale ed ha fornito delle raccomandazioni terapeutiche<sup>(3)</sup>.

### La glicemia post-prandiale

Per glicemia post-prandiale si intende l'area sotto la curva di escursione della glicemia al di sopra del

valore pre-prandiale per un intervallo temporale di 4 ore, tempo necessario all'idrolisi ed assorbimento dei carboidrati ingeriti con il pasto sia nei soggetti sani sia nei diabetici<sup>(2)</sup>.

Gli studi eseguiti con sistemi di monitoraggio del glucosio interstiziale in soggetti non diabetici mostrano che il picco post-prandiale della glicemia viene raggiunto tra 30 e 60 minuti dopo l'inizio del pasto senza superare un valore massimo di 140 g/dL. Malgrado ciò, nella pratica clinica corrente, la glicemia post-prandiale che viene ad essere più frequentemente misurata e utilizzata per gli aggiustamenti terapeutici è generalmente quella a 2 ore dall'inizio del pasto. Tale pratica deriva verosimilmente dai risultati degli studi eseguiti sulla curva da carico con glucosio (OGTT) come strumento per la diagnosi del diabete.

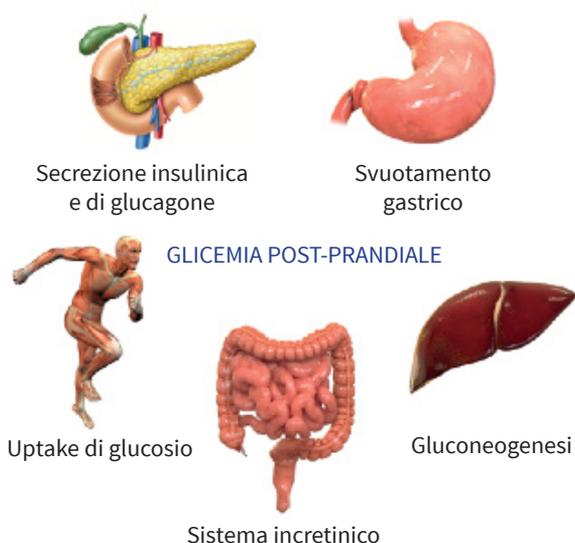
Le Linee guida nazionali<sup>(4)</sup> e le principali linee guida internazionali (American Diabetes Association<sup>(5)</sup> e International Diabetes Federation<sup>(2)</sup>) concordano nel suggerire la misura della glicemia capillare post-prandiale 1-2 ore dall'inizio del pasto, non trovando tuttavia accordo sull'obiettivo terapeutico da perseguire (160 vs 180 vs 140 mg/dl).

Verosimilmente, il sempre più diffuso utilizzo di sistemi di monitoraggio del glucosio interstiziale nei pazienti diabetici in regime insulinico intensivo, contribuirà nel prossimo immediato futuro ad abbandonare la necessità di definire un valore soglia “statico” per la glicemia post-prandiale, per passare ad un obiettivo “dinamico” espresso come escursione glicemica postprandiale o area sotto la curva della glicemia al di sopra del valore pre-prandiale.

### I fattori che controllano la glicemia post-prandiale

Nel soggetto senza diabete i fattori che regolano la glicemia post-prandiale sono rappresentati dalla secrezione insulinica, dalla stimolazione mediata dall'insulina dell'uptake di glucosio con contemporanea soppressione della produzione di glucosio, dall'inibizione della secrezione di glucagone, dall'efficacia del glucosio stesso nello stimolare il proprio uptake e infine dallo svuotamento gastrico unitamente al sistema incretinico. Un'alterazione a carico di uno tra questi fattori è in grado di determinare la comparsa di iperglicemia post-prandiale, alterata tolleranza glicidica e diabete (Figura 1). Farmaci come i corticosteroidi possono causare il peggioramento della glicemia post-prandiale.

Nel paziente affetto da diabete, sul controllo dell'escursione glicemica post-prandiale intervengono



**Figura 1** | Fattori che regolano la glicemia post-prandiale.

altri fattori, quali la composizione del pasto, i valori glicemici pre-prandiali, la presenza di comorbidità, la durata e il tipo di diabete<sup>(6)</sup>.

La diversità ed il numero dei fattori coinvolti nella regolazione della glicemia post-prandiale, rende ragione del riconoscimento, da parte dell'intera comunità scientifica diabetologica, della complessità del fenomeno e della sua gestione terapeutica.

Nelle fasi iniziali della malattia diabetica è soprattutto la perdita della risposta secretiva acuta della prima fase dell'insulina a correlare con l'entità dell'iperglicemia post-prandiale<sup>(7)</sup>.

Il contributo del controllo glicemico post-prandiale al compenso glicometabolico è stato stimato per la prima volta da Monnier et al.<sup>(8)</sup> che, analizzando circa 300 pazienti con età pari a 60 anni, ha dimostrato come l'iperglicemia post-prandiale assumesse un ruolo progressivamente più rilevante per valori di HbA<sub>1c</sub> progressivamente inferiori a 9% e superiori a 7%. In una successiva analisi multicentrica condotta su circa 1.700 pazienti diabetici con non adeguato compenso glicemico ed in attesa di intensificazione della terapia, il contributo relativo della glicemia pre-prandiale è stato stimato pari all'80% all'inizio dello studio per ridursi al 40%, a netto vantaggio del contributo della glicemia post-prandiale, in seguito ad introduzione di insulina basale<sup>(9)</sup>.

I dati recentemente pubblicati negli annali dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) mostrano come, relativamente alla popolazione dei soggetti con diabete 1 seguiti presso centro specialistici, la

percentuale dei pazienti con valori di HbA<sub>1c</sub> compresi tra 7 e 8 % e quindi con una verosimile prevalente necessità di ottimizzare il controllo post-prandiale, si attesti intorno a un terzo dell'intero campione nazionale<sup>(10)</sup>.

Dall'altra parte, dobbiamo precisare che considerando il diverso contributo della glicemia pre- e post-prandiale al compenso glicemico di pazienti con diabete tipo 2, non in terapia insulinica e con valori di HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5%, indipendentemente dal valore stesso della HbA<sub>1c</sub>, l'impatto delle escursioni post-prandiali potesse essere quantificato in 1 punto percentuale di glicata<sup>(11)</sup>.

### **Ruolo della glicemia post-prandiale nello sviluppo delle complicanze**

L'ossido nitrico è il principale vasodilatatore endogeno e svolge pertanto un ruolo fondamentale nel controllo dell'omeostasi vascolare del nostro organismo. Svolge azioni anti-aterogene e stabilizzanti la placca aterosclerotica agendo principalmente sul processo coagulativo e fibrinolitico, ma con attività di controllo anche sul tono vascolare e sulla crescita cellulare, oltre che sull'adesione leucocitaria e piastrinica. La sua azione è in stretto equilibrio, in condizioni di salute, con quella di altri vasodilatatori e anche vasocostrittori (endotelina, prostanoide e angiotensina II). La presenza di obesità, abitudine tabagica o diabete si associano ad un marcato incremento dei livelli di stress ossidativo<sup>(12-14)</sup>.

Lo stress ossidativo risulta associato ad una serie di meccanismi fisiopatologici che possono contribuire a determinare un quadro di disfunzione endoteliale a livello vascolare. Le attuali evidenze mostrano che lo stress ossidativo appare stimolato sia da condizioni di cronica iperglicemia sia da escursioni iperglicemiche transitorie come quelle post-prandiali<sup>(15)</sup>. L'iperglicemia post-prandiale, inducendo un aumento dei livelli di stress ossidativo e conseguentemente riducendo i livelli di ossido nitrico, determina un quadro di disfunzione endoteliale a livello vascolare.

A livello vascolare i sistemi enzimatici responsabili dell'aumento dei livelli di stress ossidativo sono diversi e vedono il coinvolgimento dei mitocondri, degli enzimi pro-infiammatori e dell'ossido nitrico sintetasi costitutiva (eNOS). L'aumento dello stress ossidativo riduce l'attività della eNOS determinando l'ossidazione del suo cofattore da BH4 a BH2 e riducendo anche la disponibilità di arginina necessaria come substrato insieme all'ossigeno. Al tempo stesso la stimolazione della degradazione di arginina

verso vie alternative determina l'inibizione competitiva di eNOS e un freno alla sua stessa degradazione enzimatica<sup>(15)</sup>.

### Iperglicemia post-prandiale e rischio cardiovascolare: evidenze epidemiologiche

Numerosi studi epidemiologici hanno analizzato il legame tra rischio cardiovascolare e iperglicemia post-prandiale anche per valori non diagnostici per diabete. Una metaregressione su 20 studi epidemiologici con una popolazione complessiva superiore a 90.000 soggetti prevalentemente non diabetici, per un periodo di follow-up medio di circa 12 anni e mediante l'osservazione di circa 3700 eventi cardiovascolari, ha stabilito un contributo sostanzialmente equivalente tra glicemia a digiuno e valore glicemico post-prandiale sul profilo di rischio cardiovascolare<sup>(16)</sup>. Tali risultati sono stati in parte confermati anche da una metanalisi successiva condotta su 38 studi prospettici che ha individuato una relazione lineare tra glicemia a digiuno ed eventi cardiovascolari con un effetto soglia a 99 mg/dL. La relazione lineare e l'effetto soglia non sono stati individuati per la glicemia post-prandiale<sup>(17)</sup>.

I risultati degli studi osservazionali svolti successivamente hanno dato risultati non concordi, con la maggior parte degli studi che hanno individuato nella glicemia post-prandiale un importante predittore di eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause<sup>(18,19)</sup>, in particolare nelle donne<sup>(20)</sup> e altri che non hanno confermato questi risultati<sup>(21)</sup>.

Per quanto concerne gli studi di intervento finalizzati a verificare se il trattamento della glicemia post-prandiale sia in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari, va ricordata la metanalisi di Hanefeld et al.<sup>(22)</sup> finalizzata a valutare i benefici cardiovascolari del trattamento con acarbiosio nei pazienti con diabete tipo 2. Questo farmaco, che riduce specificamente le escursioni post-prandiali della glicemia, è risultato associato a una riduzione statisticamente significativa del rischio di infarto del miocardio e altri eventi cardiovascolari. Tali risultati sono stati confermati anche dallo studio STOP-NIDDM<sup>(23)</sup> che ha dimostrato una significativa diminuzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati trattati con acarbiosio, rispetto al placebo.

Il Kumamoto Study<sup>(24)</sup> ha mostrato come nei pazienti nel gruppo in trattamento intensivo, che modificavano la terapia in relazione non solo ai livelli di HbA<sub>1c</sub> e glicemia a digiuno ma anche di quella post-prandiale, si otteneva un trend verso la significatività

nella riduzione (pari a circa il 50%) degli eventi cardiovascolari, suggerendo un potenziale beneficio vascolare anche per il controllo della glicemia post-prandiale. Sempre in questo studio è emerso un rapporto lineare fra retinopatia, microalbuminuria, e controllo della glicemia sia a digiuno che a 2 ore dopo i pasti con una mancata progressione dello stadio di retinopatia e nefropatia per valori di glicemia a digiuno inferiori a 110 mg/dl e di glicemia post-prandiale inferiori a 180 mg/dl.

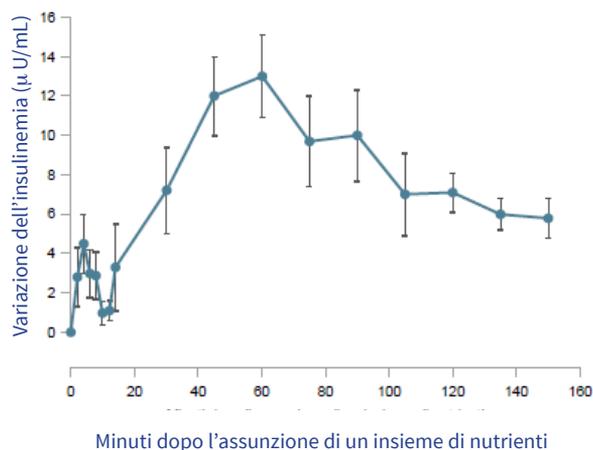
L'iperglicemia post-prandiale è risultata associata anche al rischio di sviluppare il tumore del pancreas. Un ampio studio prospettico di coorte ha mostrato che il rischio relativo di sviluppare il cancro del pancreas è di due volte superiore nelle persone che hanno livelli plasmatici post-carico orale di glucosio superiore a 200 mg/dl rispetto ai soggetti con valori inferiori a 121 mg/dL<sup>(25)</sup>. Tale associazione è risultata più forte per gli uomini che per le donne, ed è risultata confermata da altri studi<sup>(26,27)</sup>. L'iperglicemia post-prandiale sembra anche influire negativamente sulle funzioni cognitive degli anziani affetti da diabete di tipo 2<sup>(28)</sup>.

### Ostacoli e necessità nell'ottimizzazione del controllo dell'iperglicemia post-prandiale

Il controllo della glicemia post-prandiale nel paziente con diabete in trattamento insulinico presenta ancora delle criticità legate in parte alla mancata insulinizzazione precoce in risposta ad un pasto. I meccanismi che regolano la digestione e l'assorbimento degli alimenti, come già detto, sono complessi e finemente regolati da numerosi ormoni. In condizioni fisiologiche, il pancreas secerne un primo picco di insulina già durante la masticazione e, più in generale, nei primi 10 minuti dall'assunzione di un pasto affinché sia soppressa la produzione epatica di glucosio glucagone-mediata<sup>(29-31)</sup> (Figura 2). La mancata riproduzione di questo picco precoce con l'insulina esogena può causare un incremento inaspettato della glicemia post-prandiale rilevabile soprattutto alla prima ora dal pasto.

L'analogo rapido dell'insulina, nonostante abbia migliorato considerevolmente il controllo della glicemia post-prandiale rispetto all'insulina umana, ha una cinetica ancora lenta rispetto all'insulina endogena<sup>(32-34)</sup>. Da qui sono messe in atto nella pratica clinica varie strategie per cercare di contrastare la mancata rapidità d'azione dell'analogo rapido tra cui:

- i. anticipazione del bolo di 20 minuti o più;
- ii. suddivisione del bolo in due somministrazioni (*split bolus*);



**Figura 2** | Prima fase della secrezione insulinica.

iii. Inizio del pasto con le fibre piuttosto che con i carboidrati.

Queste strategie purtroppo non esitano sempre nei benefici sperati e soprattutto possono compromettere la sicurezza del paziente e peggiorare la qualità di vita. Infatti, anticipare la somministrazione del bolo prandiale può aumentare il rischio di ipoglicemia se il valore di glicemia pre-prandiale è in target o se vi è un'inaspettata attività fisica. Inoltre, anticipare il bolo può non essere agevole in caso di pasto a mensa o al ristorante e in caso di orari di lavoro poco flessibili o pause di lavoro brevi. La conseguenza è l'insoddisfatto controllo dell'iperglicemia post-prandiale che è responsabile a sua volta della scarsa aderenza al trattamento insulinico<sup>(35)</sup>.

Altre situazioni in cui si manifesta la scarsa flessibilità dell'analogo rapido sono: nausea, difficoltà a stimare in anticipo la quantità di carboidrati assunti come accade per esempio durante l'ospedalizzazione e nei bambini. In tutte queste situazioni i pazienti o somministrano il bolo prandiale dopo il pasto o riducono la dose prevista con conseguente iperglicemia post-prandiale.

È infine opportuno un commento sull'utilizzo dell'insulina ad azione rapida come bolo correttivo. Il bolo correttivo dovrebbe essere somministrato in occasione di una iperglicemia lontano da un pasto. Tale evenienza si manifesta per esempio in concomitanza di infezioni intercorrenti, febbre per qualsiasi motivo, periodo premestruale, stress emotivo. Spesso il bolo correttivo non viene praticato per il timore dell'ipoglicemia quale conseguenza del "fenomeno dello stacking" o accumulo dell'insulina. In altre parole, i pazienti temono le iniezioni di in-

sulina ad azione rapida nel corso della giornata in aggiunta a quelle stabilite per i pasti. Il fenomeno dello stacking è un fenomeno descritto in letteratura<sup>(36)</sup>, sicuramente meno evidente dall'introduzione dell'analogo lento di seconda generazione, ma ancora presente per la durata d'azione dell'analogo rapido dell'insulina.

### **Insulina Faster Aspart: il nuovo analogo ad azione ultrarapida per il controllo della glicemia post-prandiale**

La Faster Aspart è una nuova formulazione di insulina Aspart che contiene due nuovi eccipienti, la niacinamide o Vitamina B3 e la L-arginina. La niacinamide accelera la formazione dei monomeri una volta che l'insulina sia stata iniettata nel sottocute e ne favorisce un più rapido transito attraverso l'endotelio. La L-arginina stabilizza i monomeri dell'insulina agevolando anch'essa l'assorbimento<sup>(37,38)</sup>. La Faster Aspart rappresenta l'evoluzione delle caratteristiche farmacologiche dell'insulina ad azione rapida. Infatti, i tre analoghi tradizionali furono sintetizzati con l'obiettivo di anticipare l'azione rispetto all'insulina umana. In particolare gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica della glulisina evidenziarono un'insorgenza di effetto leggermente più rapida nei primi 30-60 minuti rispetto agli altri due analoghi lispro e aspart<sup>(39)</sup>. Tale effetto, riferibile alla assenza di zinco nella formulazione, non fu tuttavia provato e confermato da successivi studi clinici.

La farmacocinetica e la farmacodinamica dell'insulina Faster Aspart sono state ampiamente studiate attraverso la tecnica del clamp euglicemico iperinsulinemico nel diabete di tipo 1 e tipo 2 sia dopo iniezione sottocute che attraverso il microinfusore. I risultati dell'analisi aggregata degli studi preclinici ha dimostrato sostanzialmente che la Faster Aspart compare in circolo in media 5 minuti prima rispetto alla Aspart e la metà della concentrazione massima si raggiunge circa 10 minuti prima. L'esposizione alla dose somministrata, misurata come area sotto la curva in un intervallo di 15, 30 minuti, 1 e 2 ore dalla somministrazione, è sempre maggiore con la Faster Aspart rispetto alla Aspart<sup>(40)</sup>.

La maggiore rapidità di comparsa (*early onset*) in circolo della Faster Aspart e la maggiore disponibilità di insulina, nello stesso intervallo di tempo, si traduce in un maggiore potere ipoglicemizante. In particolare, nel tipo 1 il consumo di glucosio nei primi 30 minuti dalla somministrazione di un bolo di insulina Faster Aspart è del 74% maggiore rispetto alla Aspart mentre nel tipo 2 è addirittura ≈ 3 volte

maggiore. Nelle ore successive alla somministrazione, il poter ipoglicemizzante con Faster Aspart è ancora maggiore verso Aspart, rispettivamente del 34% e 48% nel tipo 1 e tipo 2 dopo la prima ora e del 19% e 25% dopo la seconda ora.

Il beneficio clinico legato alla precoce insulinizzazione deriva dalla maggiore inibizione della produzione epatica del glucosio e dal miglior controllo del picco glicemico post-prandiale, che come già detto si manifesta tra la prima e la seconda ora dall'assunzione di un pasto<sup>(41,42)</sup>.

Le caratteristiche farmacologiche della nuova molecola sono state studiate anche nei pazienti in trattamento insulinico con microinfusore sempre con la tecnica del clamp. In linea con quanto già descritto con l'iniezione sottocute, la Faster Aspart, in occasione del bolo, compare più precocemente in circolo rispetto all'insulina Aspart con un'esposizione doppia nei primi 30 minuti e con un potere ipoglicemizzante ≈100% in più nei primi 30 minuti<sup>(43)</sup>.

La più rapida comparsa in circolo della Faster Aspart si riflette, in maniera speculare, in una più rapida scomparsa (*early offset*) intorno alla seconda ora dalla somministrazione, sebbene l'esposizione totale in un intervallo di 6 ore delle due formulazioni di Aspart sia sovrapponibile. La metà della concentrazione massima di insulina disponibile prima della scomparsa dal circolo si ha in media 12 minuti prima nel tipo 1 e 36 minuti prima nel tipo 2 rispetto alla Aspart<sup>(37)</sup>.

L'insulina Faster Aspart può essere usata in gravidanza, durante l'allattamento, in pompa, per infusione endovenosa, negli anziani e nei bambini con più di 1 anno. Può essere somministrata in sicurezza subito prima o subito dopo un pasto. L'insulina ultrarapida può offrire dunque delle opportunità per tutte le situazioni precedentemente elencate che limitano il buon controllo della iperglicemia post-prandiale.

### Insulina Faster Aspart: studi registrativi

L'efficacia e la sicurezza della Faster Aspart è stata valutata in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2, in adulti e bambini negli studi clinici *onset* (Tabella 1). Una recente meta-analisi, che ha raccolto i risultati di alcuni degli studi registrativi, ha mostrato che nei pazienti con diabete di tipo 1 la Faster Aspart si associa ad una riduzione statisticamente significativa, anche se clinicamente di modesta entità (da -0,14% a -0,02%) della HbA<sub>1c</sub> rispetto ad Aspart in un intervallo di 26-52 settimane, mentre nei pazienti con diabete di tipo 2 l'efficacia è sovrapponibile<sup>(44)</sup>. Negli studi *onset 1*<sup>(45)</sup> e *onset 8*<sup>(46)</sup> un braccio di tratta-

mento prevedeva la somministrazione del bolo con Faster Aspart entro 20 minuti dall'assunzione del pasto. I pazienti randomizzati in questo braccio ottenevano una riduzione della HbA<sub>1c</sub> sovrapponibile alla Aspart e nessun incremento delle ipoglicemie.

Per quanto riguarda l'iperglicemia post-prandiale, la Faster Aspart mediamente si associa ad una significativa riduzione della glicemia a 1 ora (riduzione media: - 11 mg/dL, intervallo: - 14 mg/dL a -7 mg/dL) e a 2 ore (riduzione media: - 6 mg/dL) dall'assunzione del pasto rispetto ad Aspart<sup>(44)</sup>.

Nessuna differenza nella prevalenza di eventi ipoglicemici, notturni, gravi e documentati è emersa dal confronto delle due formulazioni di Aspart. Tuttavia, l'analisi che ha incluso solo pazienti con diabete di tipo 1 non asiatici ha dimostrato una significativa riduzione degli eventi ipoglicemici notturni (-16%) con l'insulina Faster Aspart rispetto alla Aspart<sup>(47)</sup>.

L'insulina Faster Aspart è efficace e sicura anche quando utilizzata in pompa. Essa si associa infatti ad una significativa riduzione della glicemia post-prandiale (riduzione media -16 mg/dL; da -21 mg/dL a -7 mg/dL) ad 1 ora dal pasto senza alcun aumento delle ipoglicemie totali<sup>(43)</sup>.

L'incidenza degli eventi ipoglicemici tra la prima e la seconda ora dall'assunzione del pasto sebbene maggiore con Faster Aspart rispetto ad Aspart non è clinicamente rilevante. Infatti, nel diabete di tipo 1 si sono avuti 1,5 episodi ipoglicemici per paziente per anno con Faster Aspart e 1,0 episodi con Aspart con la somministrazione sottocute e 1,3 e 0,7 episodi con la somministrazione mediante pompa. Nel diabete di tipo 2 si sono avuti in media 2,3 e 1,5 episodi per anno per paziente con Faster Aspart e Aspart. L'insulina Aspart, al contrario, causava un numero significativamente maggiore di eventi ipoglicemici rispetto alla Faster Aspart alla terza e quarta ora dall'assunzione del pasto (8,2 episodi per persona per anno verso 4,0<sup>(44)</sup>).

### Possibili limiti della Faster Aspart

La Faster Aspart potrebbe risultare troppo rapida in caso di pasti ricchi di grassi e nel rallentato svuotamento gastrico<sup>(34)</sup>. In questi casi possono essere messe in atto le stesse strategie che si usano con la Aspart quali ritardare la somministrazione del bolo o dividere in due il bolo (*split bolus*) con il vantaggio tuttavia della sicurezza, efficacia e flessibilità della Faster Aspart.

La ipoinsulinizzazione tardiva non sembra essere un problema nel controllo della glicemia post-prandiale come dimostrato dagli studi clinici in cui il

**Tabella 1** | Studi Onset.

ONSET 1 <sup>[45]</sup>		
Popolazione in Studio	Disegno dello Studio	Risultati Principali
Pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento basal bolus e HbA <sub>1c</sub> 7-9%.	Studio doppio cieco, 3 braccia di trattamento di cui 1 open label (post-meal): 1. Faster Aspart (meal-time)+Detemir 2. Faster Aspart (post-meal)+Detemir 3. Aspart (meal-time)+Detemir  Durata dello studio 52 settimane, 26 settimane con i 3 bracci + 26 settimane senza il braccio di trattamento Faster Aspart (post-meal)+Detemir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faster Aspart meal-time o post-meal non è inferiore rispetto ad Aspart nel ridurre la HbA<sub>1c</sub>;</li> <li>- Faster Aspart meal-time si associa ad una maggiore riduzione della HbA<sub>1c</sub> rispetto a Aspart;</li> <li>- Faster Aspart si associa ad una maggiore riduzione della glicemia postprandiale dopo 1 e 2 ore rispetto alla Aspart al meal test;</li> <li>- La significativa riduzione della HbA<sub>1c</sub> ottenuta con Faster Aspart rispetto ad Aspart, è mantenuta durante tutta la durata dello studio</li> <li>- Profilo di sicurezza sovrapponibile (numero totale di ipoglicemie).</li> </ul>
ONSET 2 <sup>[48]</sup>		
Pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con insulina basale, metformina±altri ipoglicemizzanti orali e HbA <sub>1c</sub> 7-9,5%.	Studio doppio cieco, 2 braccia di trattamento: 1. Faster Aspart (meal-time)+Glargine+Metformina 2. Aspart (meal-time)+Glargine+Metformina  Durata dello studio 26 settimane.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faster Aspart meal-time non è inferiore rispetto ad Aspart nel ridurre la HbA<sub>1c</sub>;</li> <li>- Faster Aspart si associa ad una maggiore riduzione della glicemia postprandiale dopo 1 ora rispetto alla Aspart al meal test;</li> <li>- Profilo di sicurezza sovrapponibile (numero totale di ipoglicemie).</li> </ul>
ONSET 3 <sup>[51]</sup>		
Pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con insulina basale, metformina±altri ipoglicemizzanti orali e HbA <sub>1c</sub> 7,5-9,5%.	Studio doppio cieco, 2 braccia di trattamento: 1. Faster Aspart (meal-time)+Glargine+Metformina 2. Glargine+Metformina  Durata dello studio 18 settimane.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faster Aspart meal-time si associa ad una maggiore riduzione della HbA<sub>1c</sub> rispetto a Glargine;</li> <li>- Faster Aspart meal-time si associa ad una maggiore riduzione delle glicemie domiciliari;</li> <li>- Faster Aspart+Glargine si associa ad un atteso maggior numero di eventi ipoglicemici rispetto alla sola Glargine.</li> </ul>
ONSET 4 <sup>[52]</sup>		
Pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento con CSII e HbA <sub>1c</sub> ≤ 9%.	Studio doppio cieco, 2 braccia di trattamento: 1. Faster Aspart 2. Aspart  Durata dello studio 6 settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non sono stati osservati episodi microscopicamente confermati di occlusione del set di infusione</li> <li>- Faster Aspart come Aspart ha fornito un efficace controllo glicemico.</li> </ul>

profilo glicemico giornaliero a 7 e 9 punti (glicemia pre-prandiale, 1 ora e 2 ore dopo il pasto) ed il monitoraggio in continuo della glicemia hanno mostrato un maggior controllo della glicemia post-prandiale rispetto alla Aspart nel diabete di tipo 1 e tipo 2, negli adulti e negli adolescenti, con la somministrazione sottocute e con la pompa<sup>(43,48,49)</sup>.

### Analisi di costo-efficacia

Basandosi sui risultati dello studio onset 1, un'analisi di impatto condotta su esiti clinici a lungo termine quali complicanze croniche correlate al diabete ha evidenziato una riduzione del rischio in particolare di ulcere e complicanze neuropatiche, retinopatia e nefropatia diabetica già a partire dal primo anno di trattamento con miglioramento dell'aspettativa di vita e della qualità di vita e conseguente riduzione dei costi diretti con

Faster Aspart versus Aspart in pazienti con diabete tipo 1<sup>(50)</sup>.

## Conclusioni

L'iperglicemia post-prandiale si associa allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete ed è un predittore di eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause. Essa va pertanto monitorata attentamente, tra la prima e la seconda ora dopo l'assunzione di un pasto. I fattori che determinano il valore della glicemia post-prandiale sono la disponibilità di insulina, l'uptake periferico del glucosio, la soppressione della produzione epatico di glucosio, l'inibizione del glucagone, e lo svuotamento gastrico. Il valore ottimale è compreso tra 140-180 mg/dL. La cinetica dell'insulina esogena non riproduce la fisiologica secrezione dell'insulina dopo un pasto.

Tabella 1 | Segue.

ONSET 5 <sup>[43]</sup>		
Pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento con CSII e HbA <sub>1c</sub> 7-9%.	Studio doppio cieco, 2 braccia di trattamento: 1. Faster Aspart 2. Aspart  Durata dello studio 16 settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faster Aspart non è inferiore rispetto ad Aspart nel ridurre la HbA<sub>1c</sub></li> <li>- Faster Aspart si associa ad una maggiore riduzione della glicemia postprandiale dopo 30 minuti, 1 ora e 2 ore rispetto alla Aspart al meal test</li> <li>- Profilo di sicurezza sovrapponibile (numero totale di ipoglicemie)</li> </ul>
ONSET 7 <sup>[49]</sup>		
Pazienti con diabete di tipo 1 ( bambini e adolescenti) in trattamento basal bolus e HbA <sub>1c</sub> ≤9,5%.	Studio doppio cieco, 3 braccia di trattamento di cui 1 open label (post – meal): 1. Faster Aspart (meal-time)+ Degludec 2. Aspart (meal-time)+Degludec 3. Faster Aspart (post-meal)+Degludec  Durata dello studio 26 settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faster Aspart meal-time è superiore ad Aspart nel ridurre la HbA<sub>1c</sub></li> <li>- Faster Aspart post-meal non è inferiore rispetto ad Aspart nel ridurre la HbA<sub>1c</sub></li> <li>- Faster Aspart meal-time si associa ad una maggiore riduzione della glicemia postprandiale dopo 1 ora, dopo tutti i pasti, rispetto ad Aspart (glicemie domiciliari)</li> <li>- Profilo di sicurezza sovrapponibile (numero totale di ipoglicemie)</li> </ul>
ONSET 8 <sup>[46]</sup>		
Pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento basal bolus e HbA <sub>1c</sub> 7-9,5%.	Studio doppio cieco, 3 braccia di trattamento di cui 1 open label (post – meal): 1. Faster Aspart (meal-time)+Degludec 2. Faster Aspart (post-meal)+Degludec 3. Aspart (meal-time)+Degludec  Durata dello studio 26 settimane.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faster Aspart meal-time o post-meal non è inferiore rispetto ad Aspart nel ridurre la HbA<sub>1c</sub>;</li> <li>- Faster Aspart meal-time si associa ad una maggiore riduzione della glicemia postprandiale dopo 30 min e 1 ora rispetto alla Aspart al meal test;</li> <li>- Profilo di sicurezza sovrapponibile (numero totale di ipoglicemie).</li> </ul>
ONSET 9 <sup>[53]</sup>		
Pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento basal bolus±altri ipoglicemizzanti orali e HbA <sub>1c</sub> 7-10%.	Studio doppio cieco, 2 braccia di trattamento: 1. Faster Aspart (meal-time)+Degludec ± metformina 2. Aspart (meal-time)+Degludec ± met  Durata dello studio 16 settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faster Aspart non è inferiore rispetto ad Aspart nel ridurre la HbA<sub>1c</sub>;</li> <li>- Faster Aspart si associa ad una maggiore riduzione della glicemia postprandiale dopo 1 ora rispetto alla Aspart al meal test</li> <li>- Faster Aspart si associa a una diminuzione significativa di eventi ipoglicemici (numero totale di ipoglicemie) rispetto ad Aspart</li> </ul>

L'insulina Faster Aspart offre il vantaggio rispetto alla Aspart della rapidità d'azione e maggiore potere ipoglicemizzante soprattutto nella prima ora dall'assunzione del pasto. È la prima insulina ad azione rapida che sia stata utilizzata in studi clinici entro 20 minuti dall'assunzione di un pasto e che abbia dimostrato come la flessibilità si può associare ad efficacia e sicurezza. Più in dettaglio possiamo affermare in base alle evidenze scientifiche che:

- nel diabete di tipo 1 l'insulina Faster Aspart non è inferiore alla insulina Aspart nel ridurre la HbA<sub>1c</sub> ed è superiore nel controllare la glicemia post-prandiale. Nell'*onset 1* è stata dimostrata una differenza di HbA<sub>1c</sub>, statisticamente significativa, di 0,15% a favore della Faster Aspart sovrapponibile alla differenza precedentemente dimostrata tra la Aspart e l'insulina umana;
- nel diabete di tipo 2 l'insulina Faster Aspart non è inferiore alla insulina Aspart nel ridurre la HbA<sub>1c</sub> ed è superiore nel controllare la glicemia post-prandiale;
- la Faster Aspart si associa ad un miglior controllo della glicemia post-prandiale ad 1 ora in tutti gli studi clinici;
- il numero totale di eventi ipoglicemici non è risultato differente tra Faster Aspart e Aspart. Una lieve differenza statisticamente significativa è stata riscontrata nell'incidenza degli eventi ipoglicemici postprandiali: maggiore a 1-2 ore con la Faster Aspart e maggiore a 3-4 ore con la Aspart. Nel diabete di tipo 1 vi è una minore prevalenza di eventi ipoglicemici notturni con Faster Aspart rispetto ad Aspart;
- gli studi clinici hanno dimostrato come sia possibile somministrare, in sicurezza e con lo stesso beneficio, l'insulina Faster Aspart dopo l'assun-

- zione di un pasto quando necessario (soggetti anziani, difficoltà a stimare la quantità di carboidrati che si assumeranno, abitudini di vita o esigenza lavorativa);
- la Faster Aspart sembra essere una valida alternativa per la gestione dell'iperglicemia post-prandiale.

## Bibliografia

1. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 24:775–778, 2001.
2. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 103:256–268, 2014.
3. Akturk HK, Rewers A, Joseph H, Schneider N et al. Possible ways to improve postprandial glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 20:S224–S232, 2018.
4. SID-AMD - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>, accesso del 16 maggio 2021.
5. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 44: S73–S84, 2021.
6. Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. *Int J Clin Pract* 64:1705–1711, 2010.
7. Coates PA, Ollerton RL, Luzio SD, Ismail I et al. A glimpse of the 'natural history' of established type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus from the spectrum of metabolic and hormonal responses to a mixed meal at the time of diagnosis. *Diabetes Res Clin Pract* 26:177–187, 1994.
8. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 26:881–5, 2003.
9. Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R et al. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34:2508–14, 2011.
10. Annali AMD 2020 – Diabete 1. [https://www.diabete.com/wp-content/uploads/2020/10/Annali-nuova-versione-2020\\_2-ok\\_DT1-min.pdf](https://www.diabete.com/wp-content/uploads/2020/10/Annali-nuova-versione-2020_2-ok_DT1-min.pdf), accesso il 16 maggio 2021.
11. Monnier L, Colette C, Owens D. Postprandial and basal glucose in type 2 diabetes: assessment and respective impacts. *Diabetes Technol Ther* 13:S25–S32, 2011.
12. Kato T, Inoue T, Morooka T, Yoshimoto N et al. Short-term passive smoking causes endothelial dysfunction via oxidative stress in nonsmokers. *Can J Physiol Pharmacol* 84:523–29, 2006.
13. Keane JF Jr, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:434–39, 2003.
14. Stephens JW, Khanolkar MP, Bain SC. The biological relevance and measurement of plasma markers of oxidative stress in diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 202:321–29, 2009.
15. Mah E, Bruno RS. Postprandial hyperglycemia on vascular endothelial function: mechanisms and consequences. *Nutr Res* 32:727–40, 2012.
16. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22:233–40, 1999.
17. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 164:2147–55, 2004.
18. Sorokin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 28:2626–32, 2005.
19. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161:397–405, 2001.
20. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 34:2237–43, 2011.
21. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Khan H et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* 311:1225–33, 2014.
22. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 25:10–16, 2004.
23. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290:486–94, 2003.
24. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103–17, 1995.
25. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 283:2552–58, 2000.
26. Larsson SC, Bergkvist L, Wolke A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 84:1171–76, 2006.
27. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC et al. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 94:1293–300, 2002.
28. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 67:235–40, 2006.
29. Teff K. Nutritional implications of the cephalic-phase reflexes: endocrine responses. *Appetite* 34:206–13, 2000.
30. Power ML, Schulkin J. Anticipatory physiological regulation in feeding biology: cephalic phase responses. *Appetite* 50:194–206, 2008.
31. Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, Levine JA, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes* 61:2691–700, 2012.

32. Heinemann L, Weyer C, Rave K, Stiefelhagen O, et al. Comparison of the time-action profiles of U40- and U100-regular human insulin and the rapid-acting insulin analogue B28 Asp. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105:140-44, 1997.
33. Home PD, Lindholm A, Riis A; European Insulin Aspart Study Group. Insulin Aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 17:762-70, 2000.
34. Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet Med* 35:306-16, 2018.
35. Schaper NC, Nikolajsen A, Sandberg A, Buchs S, et al. Timing of Insulin Injections, Adherence, and Glycemic Control in a Multi-national Sample of People with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis. *Diabetes Ther* 8:1319-29, 2017.
36. Heise T, Meneghini LF. Insulin stacking versus therapeutic accumulation: understanding the differences. *Endocr Pract* 20:75-83, 2014.
37. Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, Adrian CL et al. Faster-acting insulin Aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin Aspart. *Diabetes Obes Metab* 1:682-88, 2015.
38. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care* 40:943-50, 2017.
39. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 14:780-88, 2012.
40. Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin Pharmacokinet* 59:155-72, 2020.
41. Daenen S, Sola-Gazagnes A, M'Bemba J, Dorange-Breillard C, et al. Peak-time determination of post-meal glucose excursions in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Metab* 36:165-69, 2010.
42. Basu A, Pieber TR, Hansen AK, Sach-Friedl S et al. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin Aspart compared with insulin Aspart. *Diabetes Obes Metab* 20:1615-22, 2018.
43. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe HP et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin Aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes Metab* 21:961-67, 2019.
44. Pal R, Banerjee M, Bhadada SK. Glycaemic efficacy and safety of mealtime faster acting insulin Aspart administered by injection as compared to insulin Aspart in people with diabetes mellitus: A meta analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 38:e14515, 2021.
45. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin Aspart in comparison with insulin Aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab* 20:1148-55, 2018.
46. Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, Mosenzon O et al. Fast-acting insulin Aspart versus insulin Aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab* 20:2885-93, 2018.
47. De Block C, Carlson A, Rose L, Gandolf T, et al. Hypoglycemia with Mealtime Fast-Acting Insulin Aspart vs. Insulin Aspart Across Two Large Type 1 Diabetes Trials. *Diabetes* 67, 2018.
48. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes Care* 40:951-57, 2017.
49. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, Laffel LM et al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared with Insulin Aspart, Both in Combination with Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. *Diabetes Care* 42:1255-62, 2019.
50. Russell-Jones D, Heller SR, Buchs S, Sandberg A, et al. Projected long-term outcomes in patients with type 1 diabetes treated with fast-acting insulin aspart vs conventional insulin aspart in the UK setting. *Diabetes Obes Metab* 19:1773-80, 2017.
51. Rodbard H, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, et al. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab* 19:1389-96, 2017.
52. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, et al. Investigation of Pump Compatibility of Fast-Acting Insulin Aspart in Subjects with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 12:145-51, 2018.
53. Lane WS, Favaro E, Rathor N, Jang HC, et al. A Randomized Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec With or Without Metformin, in Adults With Type 2 Diabetes (Onset 9). *Diabetes Care* 43:1710-16, 2020.

## La neuropatia diabetica: la complicità “anestetizzata”

### Diabetic neuropathy: the “anesthetized” complication

G. Bax<sup>1</sup>

<sup>1</sup> DIMED - Dipartimento di Medicina, Università di Padova.

Corresponding author: [pino.bax@unipd.it](mailto:pino.bax@unipd.it)

### Abstract

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the most common complications of type 1 and type 2 diabetes. This microangiopathic complication is present in 50% of patients with more than 20 years of disease and approximately 18-30% of those who develop it produce painful neuropathy; it is present in 4%-18% of cases. The difficulty in the diagnosis of DPN is currently linked to the absence of a clinical-laboratory marker, such as microalbuminuria for nephropathy, and the need therefore for clinical evaluation by means of: history and objective examination analysed with a score; instrumental confirmation of the presence of fibre damage by studying the small and large nerve fibres. The clinical problem remains to diagnose as soon as possible: the absence of the complication; the presence of DPN in the dichotomous presentation of pain and anaesthesia, in most diabetic patients starting with those who have a longer duration of the disease. This would allow highlighting: patients at high ulcerative risk; those with the presence of important sensory-pain disorders to whom pain therapy should be best addressed.

The review will attempt to describe the most recent advances on DPN and therefore also of its diagnosis and its treatment, which starts with lifestyle modification, optimal metabolic control, achieved not too aggressively, intervention on other risk factors, and antioxidant therapy. A more precise and distinct sensory profile of patients with DPN and painful DPN may help to identify those who will respond to one treatment rather than another. Detailed sensory profiles will then lead to tailored treatment for subgroups of patients with painful DPN.

**KEY WORDS:** neuropathy; diabetes; MNSI; MNDS; pain medications.

### Riassunto

La neuropatia periferica diabetica (ND) è una delle più comuni complicanze del diabete di tipo 1 e 2. Questa complicità microangiopatica è presente nel 50% nei pazienti con più di 20 anni di malattia e circa il 18-30% di quelli che la sviluppano presentano quadri di neuropatia dolorosa; l’anestetica è presente nel 4%-18% dei casi. La difficoltà nella diagnosi delle ND è legata al momento all’assenza di un marker clinico-laboratoristico, come la microalbuminuria per la nefropatia, e alla



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** G. Bax (2021). La neuropatia diabetica: la complicità “anestetizzata”. JAMD Vol. 24/3

**DOI** 10.36171/jamd21.24.1.7

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

**Received** April, 2021

**Accepted** June, 2021

**Published** October, 2021

**Copyright** © 2021 Bax. 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.

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

necessità quindi della valutazione clinica tramite: anamnesi ed esame obiettivo analizzati con punteggio; conferma strumentale della presenza del danno delle fibre con lo studio delle piccole e delle grandi fibre nervose. Il problema clinico principale sta nel fare il prima possibile diagnosi alla maggior parte dei pazienti diabetici (iniziando da quelli che hanno una più lunga durata di malattia) di: assenza della complicanza; presenza della ND nella dicotomica presentazione di dolorifica e anestetica. Questo permetterebbe di evidenziare: i pazienti ad alto rischio ulcerativo; quelli con la presenza di disturbi sensitivi-dolorosi importanti ai quali impostare al meglio la terapia antidolorifica.

La revisione cercherà di descrivere le conoscenze più recenti sulla ND e quindi anche della sua diagnosi e alla sua terapia, che parte dalla modifica dello stile di vita, al controllo metabolico ottimale, raggiunto in modo non troppo aggressivo, all'intervento su gli altri fattori di rischio, e ai farmaci antiossidanti. Un profilo sensoriale più preciso e distinto dei pazienti con ND e ND dolorosa può aiutare a identificare quelli che risponderanno a un trattamento piuttosto che a un altro. I profili sensoriali dettagliati porteranno quindi a un trattamento sartoriale per i sottogruppi di pazienti con ND dolorosa.

**PAROLE CHIAVE:** neuropatia; diabete; MNSI; MNDS; farmaci per dolore.

## Introduzione

Il medico diabetologo in questo periodo storico della pandemia del COVID-19 ha dovuto affrontare una serie di problemi organizzativi, burocratici e psicologici. Per la mia esperienza personale la risposta di tutti noi è stata rigorosamente professionale e attenta alle esigenze del paziente diabetico. Tuttavia, proprio per l'epidemia in corso devono essere pensati interventi organizzativi che includano accordi di lavoro flessibili, un migliore lavoro di squadra, riduzioni degli oneri amministrativi e burocratici e un uso ottimale della tecnologia<sup>(1)</sup>. Pensare il futuro dell'assistenza dei nostri pazienti in questo periodo tormentato significa per esempio formare una consapevolezza in tutte le strutture diabetologiche italiane che fare sistematicamente diagnosi di neuropatia periferica<sup>(2)</sup> e autonoma<sup>(3)</sup> non deve essere considerato più impossibile o un'expertise di pochi centri, ma una necessità clinica del paziente diabetico a cui spesso non diamo risposta. Dal 2014 nella cartella diabetologica che usa circa il 90 % dei centri italiani vi sono tutti i criteri per fare la diagnosi di neuropatia<sup>2</sup> confermati anche recentemente dalle

linee guida internazionali<sup>(3)</sup>: basterebbe utilizzarle sistematicamente con la collaborazione preziosa degli infermieri, per i quali vanno implementati i corsi di aggiornamento strutturati. La prevalenza della neuropatia diabetica (ND) è simile a quella della retinopatia, ma l'attenzione alla diagnosi è molto differente. Lo scopo di questa review è rianalizzare alla luce della letteratura più recente e della mia personale esperienza le novità della ricerca di base e quelle cliniche per la diagnosi corretta di ND sensitivo motoria<sup>(2-6)</sup>, autonoma<sup>(6,7)</sup> e dolorosa (NDD)<sup>(8)</sup>.

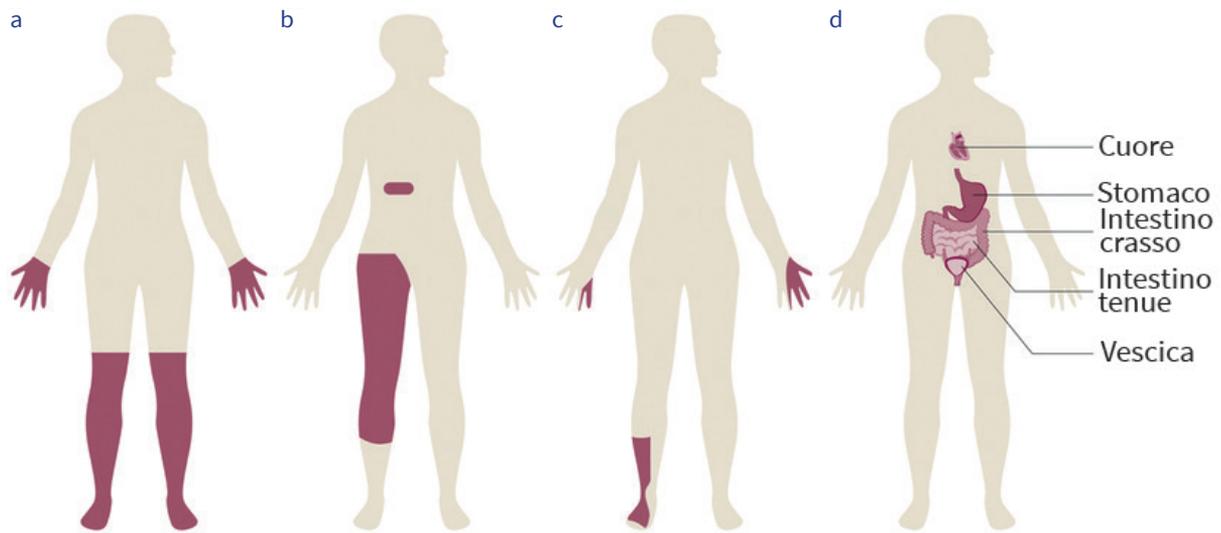
## Definizione: una complicanza microangiopatica

La ND viene inserita dalla recente revisione dell'American Diabetes Association nelle microangiopatie, insieme alla retinopatia e alla nefropatia<sup>(3)</sup>. La ND è una polineuropatia sensitivo-motoria, simmetrica, lunghezza-dipendente con modalità di evoluzione centripeta con la sua caratteristica presentazione a guanto e a calza con la perdita della funzione sensoriale o motoria distale. La ND e la NDD insorgono nel paziente diabetico per la presenza di iperglicemia cronica e di vari fattori di rischio cardiovascolare che sono causa di un danno metabolico e microvascolare<sup>(3,5)</sup>; può essere definita come neuropatia delle grandi fibre, delle piccole fibre, o mista (delle piccole e grandi fibre nervose)<sup>(6,7)</sup>. I pazienti con DMT1 dovrebbero eseguire una valutazione della presenza di ND entro i primi 5 anni di malattia<sup>(3,4)</sup>. Nel DMT2 e nel LADA (Latent autoimmune Diabetes in Adult), che sono spesso diagnosticati con ritardo, lo screening deve essere effettuato subito. I controlli andrebbero poi fatti annualmente<sup>(7)</sup>. La neuropatia autonoma diabetica (NAD) è una patologia caratterizzata dalla disfunzione del sistema parasimpatico e simpatico che porta a una compromissione dell'apparato cardiovascolare, gastrointestinale, urogenitale e della funzione sudomotoria<sup>(7)</sup>. Tra i quadri clinici legati ai deficit d'innervazione del paziente diabetico vi è anche la NDD che è caratterizzata da una polineuropatia simmetrica, sensitivo-motoria, lunghezza-dipendente a cui si aggiunge il dolore neuropatico, anch'esso simmetrico e centripeto, spesso di difficile trattamento<sup>(8)</sup>.

## Classificazione clinica della ND

La ND (Figura 1) si differenzia in tre macrocategorie:

- neuropatia diffusa o polineuropatia (PND) simmetrica distale;



**Figura 1** | Rappresentazione di NPD (a), di radicolopatia (b), di mononeuropatia (c) e di neuropatia autonoma (d). Adattata da:<sup>(4)</sup>

- mononeuropatia;
- radicolopatia o poliradiculopatia.

La polineuropatia è definita “tipica” poiché si riscontra più comunemente e comprende la neuropatia autonoma e la polineuropatia distale simmetrica (chiamata anche Neuropatia Diabetica Periferica), mentre la mononeuropatia e la radicolopatia sono definite “atipiche” in quanto sono più rare<sup>(3,5)</sup>.

## Epidemiologia della ND e della NDD

La ND è una patologia che ha una prevalenza molto variabile, si stima, infatti, che sia possibile riscontrarla dal 13 al 55% dei pazienti diabetici. La sua prevalenza, nel range di durata malattia di 10-20 anni è 50% dei pazienti sia DMT1 che DMT2<sup>(6,7)</sup>. Questa eterogeneità dipende da alcuni fattori tra cui: durata del diabete, tipo di diabete e differenti criteri utilizzati per la diagnosi, in quanto i pazienti possono avere la ND definita come possibile, probabile e confermata<sup>(3,5,7)</sup>.

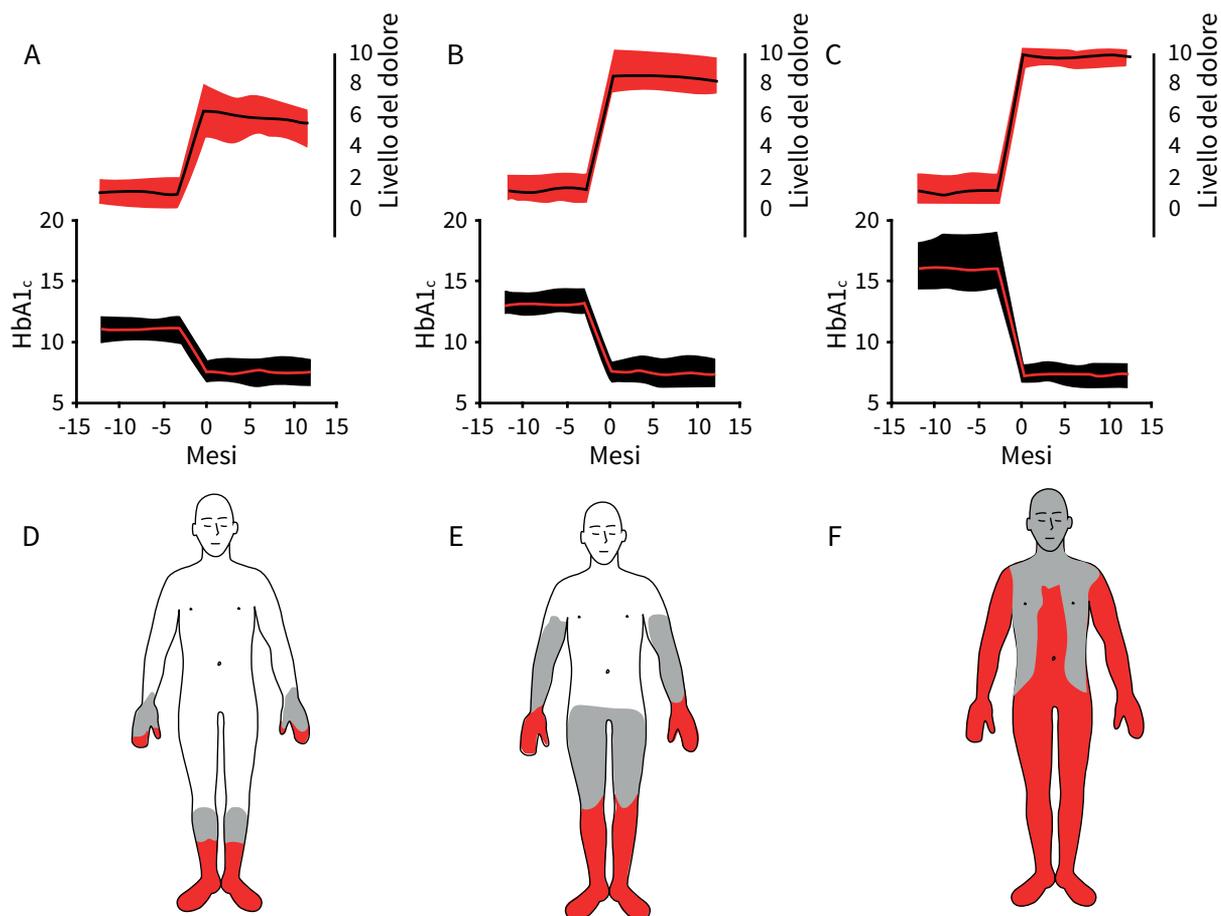
Lo studio SEARCH che ha analizzato una popolazione di età uguale o inferiore ai 20 anni ha trovato la ND nel 7% dei pazienti affetti da DMT1 e nel 22% nel DMT2<sup>(9)</sup>.

La NDD, invece è presente nel 25-50% dei pazienti affetti da ND. Un recente studio danese in una coorte di 389 pazienti diabetici con vari gradi di neuropatia ha identificato una prevalenza più bassa circa il 13,7%<sup>(10)</sup>.

Nello studio di Hicks in USA i tassi d’incidenza (per 1000 anni-persona) di mortalità per tutte le cause sono risultati 57,6 negli adulti con diabete e ND, 34,3 negli adulti con ND ma senza diabete, 27,1 negli adulti con diabete ma senza ND. Nei modelli corretti la NP era significativamente associata nei partecipanti con diabete alla mortalità per tutte le cause (hazard ratio 1,49 [CI, 1,15-1,94]) e alla mortalità cardiovascolare (HR, 1,66 [CI, 1,07-2,57]).<sup>(11)</sup>

## Fattori di rischio modificabili

- 1) Glicemia. Si è potuto constatare che il rischio di insorgenza di polineuropatia diabetica aumenta di circa il 10-15% per ogni aumento dell’1% di HbA1c nei pazienti con DM di tipo 2. Una meta-analisi ha evidenziato che la riduzione della glicemia serve a prevenire la ND nei pazienti con DMT1, ma non nel DMT2 in quanto l’iperglicemia, anche a valori non diagnostici per il diabete, insieme all’insulino-resistenza e all’iperinsulinemia crea dei danni alle fibre nervose (Figura 2). Vi è una associazione tra la variabilità glicemica e l’aumento della mortalità generale nei pazienti con DMT2 e neuropatia.<sup>(7)</sup>
- 2) Dislipidemia. L’aumento del colesterolo (in particolare delle LDL) e dei trigliceridi correlano con un rischio più elevato nello sviluppo della ND nei pazienti con DMT1. Nei pazienti con DMT2,



**Figura 2 |** Correlazione tra la riduzione di HbA<sub>1c</sub> e l'insorgenza della sintomatologia. Dalla figura si può notare che tanto più vi è una riduzione di emoglobina glicata in maniera repentina (curva nera), tanto maggiori sono i sintomi dolorosi percepiti (curva rossa) ed il danno corrispondente delle fibre nervose (nelle figure rispettivamente D, E, F). Adattata da:<sup>(25)</sup>.

- invece, si è potuta constatare una riduzione del rischio dopo l'uso di statine e fibrati.<sup>(12)</sup>
- 3) **Obesità.** Vi è un'importante correlazione tra l'obesità patologica e la disfunzione delle piccole fibre nervose. In uno studio danese si è potuto constatare che elevati livelli di BMI (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) e di circonferenza vita (>88/102 cm rispettivamente in donne e uomini) sono riscontrabili nei pazienti in cui vi è una maggiore prevalenza di ND e NAD<sup>(10)</sup>.
  - 4) **Alcol.** Produce un danno diretto sul nervo ad alti dosaggi, ma non vi è consenso sul danno causato da un uso moderato.<sup>(2,3)</sup>
  - 5) **Ipertensione arteriosa.** I valori pressori elevati del sangue sono un rischio noto per lo sviluppo di ND nei pazienti affetti da DMT1, mentre nei pazienti con DMT2 non vi sono ancora evidenze certe poiché alcuni studi sono contraddittori<sup>(13,14)</sup>. Uno studio danese evidenzia un legame tra l'insorgenza della ND e l'uso di farmaci antiipertensivi.<sup>(10)</sup>
  - 6) **Deficit della vitamina D.** Nei pazienti che hanno sviluppato ND si è evidenziata una concentrazione più bassa di vitamina D rispetto a chi ha valori di norma.<sup>(13,14)</sup>
  - 7) **Scarsa attività fisica.** Ci sono evidenze a favore della relazione tra bassa attività fisica e insorgenza di ND.<sup>(4,13)</sup>
  - 8) **Fumo.** Vi sono alcune prove a sostegno della relazione con la ND e NAD per il danno endoteliale causato.<sup>(14)</sup>
  - 9) **Fattori iatrogeni.** La terapia ipoglicemizzante del paziente diabetico può causare dei danni al nervo per cui è importante e clinicamente rilevante ricordare che: a) la metformina assunta da circa il 60 % dei pazienti diabetici riduce l'assorbimento della Vitamina B12 essenziale per la produzione e il mantenimento della guaina mielinica: una meta-analisi eseguita su 4 studi ha dimostrato un effetto complessivo di riduzione della Vitamina B12 media statisticamente significativo di 57 pmol/L dopo utilizzo di questo farmaco per un periodo

da 6 settimane a 3 mesi<sup>(15)</sup>. Per questo l'ADA ne prescrive un controllo annuale. L'anziano diabetico ha un rischio maggiore di avere questo deficit; b) il trattamento troppo aggressivo del diabete è noto che può portare alla neuropatia indotta da trattamento (Treatment Induced Neuropathy of Diabetes o TIND)<sup>(16,17)</sup> (Figura 2)<sup>(17)</sup>. Questa complicanza iatrogena si manifesta nei pazienti che hanno avuto un calo di almeno 3 punti percentuali di HbA1c in 3 mesi, a causa di ipoglicemizzanti orali, terapia insulinica, ma anche di diete ipocaloriche estreme. La TIND (chiamata anche “neurite da insulina”)<sup>(18)</sup> è una neuropatia acuta che dà contemporaneamente dolore e sintomi autonomici la cui patogenesi non è ancora molto chiara. È possibile che l'ischemia endoneurale e il danno microvascolare da rapido abbassamento glicemico siano implicati nel meccanismo patogenetico di base. Normalmente i nervi sopravvivono in presenza di iperglicemia e i meccanismi che permettono al glucosio di entrare a livello dei nervi periferici tramite i trasportatori GLUT-1 e GLUT-3 del nervo sono insulino-indipendenti. Una grave e duratura iperglicemia può causare edema endoneurale e aumento della distanza intercapillare, con conseguente ipossia: l'ischemia del nervo nell'uomo è irreversibile. Un tale microambiente endoneurale, con flusso sanguigno ridotto e ipossia, crea nel nervo una dipendenza sproporzionata dal metabolismo anaerobico per il proprio approvvigionamento energetico. Un microambiente caratterizzato da ipossia, ischemia e edema endoneurale può, se soggetto a una brusca riduzione del glucosio endoneurale, provocare una crisi energetica. Le fibre non mielinizzate, che hanno un rapporto superficie/dimensione molto più grande delle fibre mielinizzate, sono, infatti, suscettibili a un'improvvisa riduzione del glucosio o dell'ATP<sup>(19)</sup>. Più veloce è la normalizzazione della glicemia e dell'emoglobina glicata tanto maggiori saranno i danni corrispondenti delle fibre nervose e i sintomi dolorosi percepiti<sup>(17)</sup>. Recentemente è stato evidenziato il legame tra il dolore e la ricrescita delle fibre nervose nella TIND.<sup>(20-22)</sup>

## Fattori di rischio non modificabili

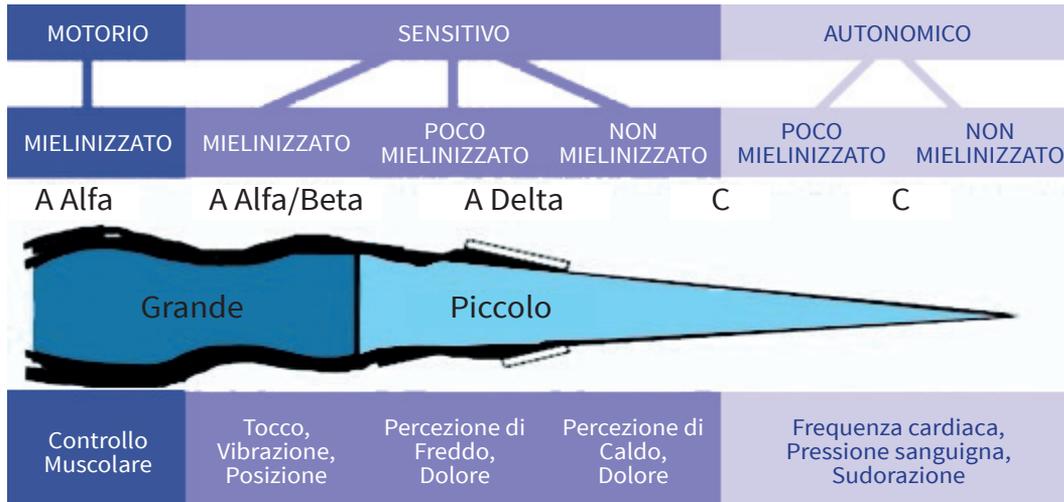
- 1) Età. Diversi studi affermano la correlazione tra età e ND; è noto infatti che ogni 10 anni di vita il rischio di sviluppare la polineuropatia aumenta.
- 2) Fenotipi di diabete. Possono favorire o proteggere dallo sviluppo della neuropatia.<sup>(23)</sup>
- 3) Prediabete. Una ridotta tolleranza al glucosio (IGT) e/o un'alterata glicemia a digiuno (IFG) come segnalano i dati del KORA S4 aumentano il rischio di sviluppo della ND, soprattutto autonómica e delle piccole fibre.<sup>(13-14)</sup>
- 4) Altezza. Si stima che vi sia un aumento del 36% del rischio di sviluppare ND per ogni aumento di 5 cm in più rispetto alla media per età e sesso.
- 5) Metilglicosale. È stato anche dimostrato che un'elevata concentrazione di metilglicosale, metabolita della glicolisi causato dalla disfunzione dell'enzima gliossalasi<sup>(6)</sup>, nei pazienti è un importante fattore di rischio predittivo della neuropatia (OR=1,45) come evidenziato nello studio ADDITION<sup>(24)</sup>. Il suo aumento nel sangue periferico provoca un aumento di eccitabilità elettrica depolarizzando i neuroni sensoriali e inducendo modifiche post-traslazionali del canale sodio dipendente NAV 1.8, il quale implementa l'attività dei neuroni nocicettivi<sup>(25,26)</sup>.
- 6) Inquinamento atmosferico. Lo stress ossidativo a base di ossidi di azoto è tra i fattori non modificabili, al momento, sia per l'insorgenza del DMT2 che della ND.

## Fisiopatologia della ND e della NDD

Il Sistema Nervoso Periferico è costituito da fibre di vario tipo e differenti funzioni (Figura 3). Le fibre di classe A sono caratterizzate da rivestimento mielinico, hanno una larghezza variabile da 1 a 20µm e comprendono le sottoclassi A $\alpha$ , A $\beta$ , A $\gamma$  e A $\delta$  che hanno larghezza rispettivamente decrescente; le fibre di classe B sono anch'esse mielinizzate ed hanno una larghezza di 1-3µm; le fibre di classe C sono prive del rivestimento mielinico e la larghezza è <1,5 µm.

Le informazioni sensitive vengono raccolte dalla periferia grazie ai terminali nervosi e vengono veicolate ai corpi cellulari dei neuroni sensitivi che si trovano nel ganglio della radice dorsale del midollo spinale; mentre i motoneuroni trasmettono gli impulsi in direzione contraria, ovvero dal corno ventrale del midollo spinale alla periferia.

La polineuropatia diabetica coinvolge soprattutto le fibre nervose amieliniche C, le A $\delta$  scarsamente mielinizzate e le fibre A $\beta$  mielinizzate. Le fibre A $\delta$  e C raccolgono informazioni termiche e dolorifiche (in particolar modo le A $\delta$  veicolano le sensazioni legate al freddo e le C quelle legate al caldo), mentre le A $\beta$



**Figura 3** | Rappresentazione schematica delle fibre nervose del SNP e della loro funzione. Adattata da:<sup>(33)</sup>.

sono grandi fibre e veicolano la sensibilità tattile e vibratoria.

Le fibre simpatiche e parasimpatiche sono alterate sia nell'alterata glicemia a digiuno che 2 ore dopo il carico di glucosio<sup>(27-29)</sup> con una prevalenza del 13-18 %.

## Come prediabete e diabete causano la ND

I principali meccanismi che producono lesione dei nervi periferici sono i seguenti.

- Iperglicemia;
- Dislipidemia;
- Alterazione del segnale dell'insulina.<sup>(4)</sup>

**L'iperglicemia** genera la formazione di alcuni prodotti di glicazione avanzata chiamati AGE (Advanced Glycation end-Product) che si localizzano prevalentemente a livello intracellulare. L'accumulo di questi prodotti sulle proteine, interagendo con i rispettivi recettori RAGE (Receptor for Advanced Glycation end-Product), portano a una alterazione del funzionamento enzimatico, ad un aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e alla produzione di citochine pro-infiammatorie<sup>(6,7)</sup> (Figura 4).

**La dislipidemia** contribuisce alla genesi della neuropatia in quanto, attraverso la  $\beta$ -ossidazione, gli acidi grassi vengono convertiti in 3-idrossi-acil-CoA da cui poi hanno origine le idrossi-acilcarnitine che, creano lesioni alle diverse strutture nervose coinvolte<sup>(4,6)</sup> (Figura 4).

**Alterazione del segnale dell'insulina.** La relazione tra insulina e neuropatia diabetica deriva dalla dimostrazione che l'insulina, attraverso il legame con

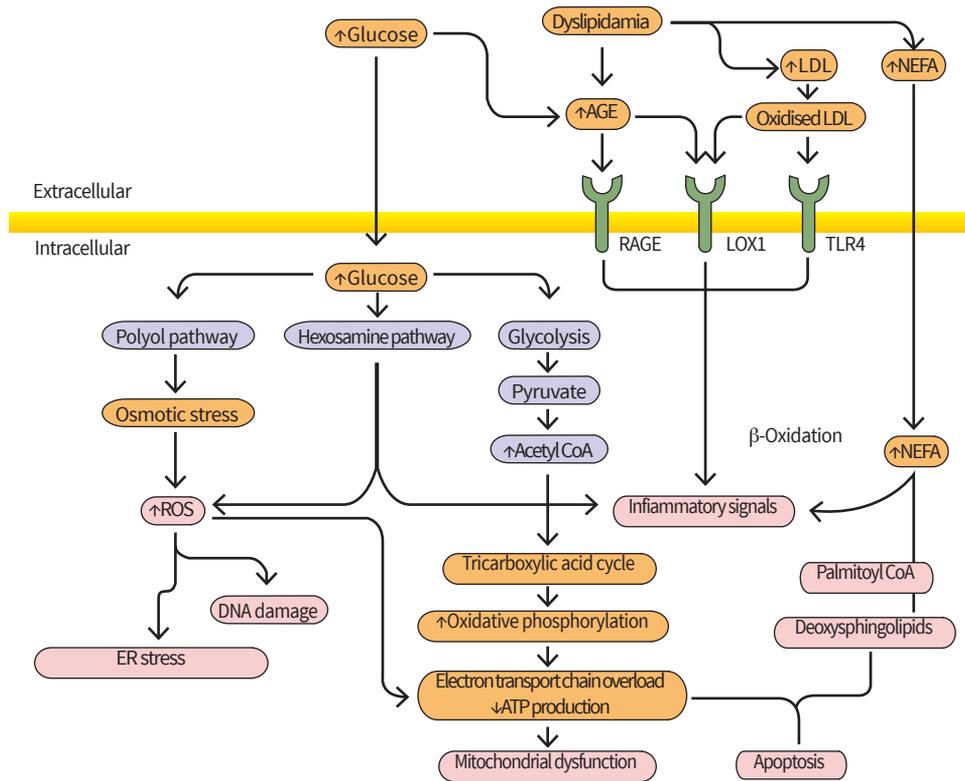
i suoi recettori IRS-1 e IRS-2 (Insulin Receptor Substrate), riesce a favorire la crescita e la sopravvivenza di neuroni (Figura 4). La rigenerazione dei nervi periferici si sviluppa in modo direttamente proporzionale alla perdita delle fibre nervose intraepidermiche e coinvolge soprattutto i pazienti affetti da NDD<sup>(21,22)</sup>. Il processo di rigenerazione però non riesce comunque a fermare la neurodegenerazione tipica della malattia<sup>(24)</sup>

## Fisiopatologia della NDD

La genesi del dolore potrebbe dipendere dalle modifiche post-traslazionali che avvengono nei canali ionici dei terminali nervosi, in particolar modo nei canali del Na<sup>+</sup> voltaggio-dipendenti e nei canali del Ca<sup>2+</sup> di tipo T<sup>(24,25)</sup>. I canali Nav1.9 e Nav1.7 servono a determinare la soglia del potenziale d'azione e ad amplificare il segnale, mentre il canale Nav1.8 è fondamentale per veicolare l'informazione dai nocicettori ai centri superiori<sup>(26)</sup>.

Il metilglicosale è in grado di alterare il canale Nav1.8, generando ipereccitabilità neuronale e quindi un'aumentata sensibilità allo stimolo doloroso, ma agisce anche nel canale Nav1.7 che viene progressivamente inattivato. Inoltre il metilglicosale facilita il canale cationico TRPV1 e TRPA1 aumentando l'afflusso di calcio e riducendo così la velocità di conduzione nelle fibre nervose mieliniche periferiche, e favorendo il rilascio di neuropeptidi pro-infiammatori.<sup>(30-32,34-35)</sup>

Anche i canali del Ca<sup>2+</sup> di tipo T, in particolar modo i canali Ca<sup>2+</sup>v3.2, subiscono delle modifiche a causa dell'iperglicemia; questi canali vengono infatti gli-



**Figura 4** | Meccanismi fisiopatologici di danno alle fibre nervose causati da iperglicemia e dislipidemia. Da:<sup>(6)</sup>

cosilati nei residui extracellulari di asparagina e ciò contribuisce all'ipereccitabilità dei nocicettori nei gangli della radice dorsale del midollo spinale<sup>(36)</sup> È stato dimostrato che anche per il dolore neuropatico esiste un fenomeno chiamato “sensibilizzazione centrale” secondo cui anche gli stimoli innocui attivano “la via del dolore”, ovvero le informazioni vengono trasmesse dai nocicettori al midollo spinale, al tronco encefalico, al talamo e alla corteccia in maniera amplificata. Dunque, nella NDD l'ipereccitabilità neuronale fa sì che gli stimoli non dolorosi vengano percepiti come delle sensazioni dolorose esagerate.<sup>(32-34,36-40)</sup> Alcuni studi di neuroimaging hanno inoltre dimostrato che nei pazienti affetti da NDD vi è una riduzione della sostanza grigia talamica ed un'alterazione nella connessione tra talamo e corteccia. Queste modifiche sembrano quindi essere un'ulteriore spiegazione della percezione alterata del dolore che ha il paziente di fronte a uno stimolo non doloroso.<sup>(41)</sup>

## Segni e sintomi della ND periferica

I segni e i sintomi della ND possono presentarsi in maniera molto differente tra i pazienti, infatti è

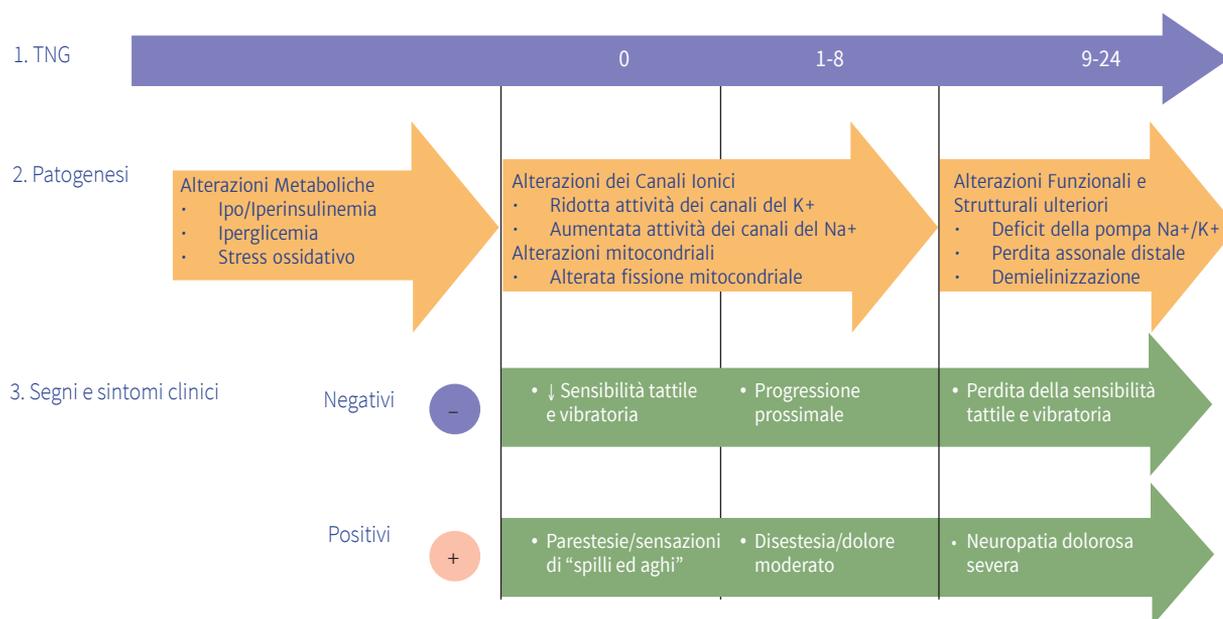
possibile che alcuni di essi abbiano già disturbi al momento della diagnosi, ma vi sono anche pazienti inizialmente asintomatici.

C'è inoltre una grande variabilità nella percezione dei sintomi in quanto per alcuni pazienti sono lievi, sopportabili e di breve durata, mentre per altri il dolore è talmente intenso da cronicizzare e limitare le attività di vita quotidiana.

I disturbi sono prevalentemente legati alla perdita della sensibilità, detti anche sintomi negativi, e alla sensazione di dolore, inteso come sintomo positivo.<sup>(35,36)</sup>

I deficit somatosensoriali tipici della neuropatia diabetica periferica sono rappresentati dalla perdita della sensibilità tattile epicritica, dolorosa, vibratoria e termica. All'esame obiettivo è possibile capire se il paziente presenta un danno alle piccole fibre, alle grandi fibre o a entrambe. Se sono lesionate le grandi fibre Aβ il paziente presenta prevalentemente il piede “addormentato” con parestesie e formicolii, mentre quando il danno riguarda le fibre Aδ e /o C, ovvero le piccole fibre, i sintomi sono bruciori e dolori lancinanti (Figura 5)<sup>(34,35,42,43)</sup>.

La NDD si caratterizza per la presenza di dolore neuropatico che viene percepito nel territorio di innervazione delle fibre nervose lesionate; il dolore può



**Figura 5 |** Rappresentazione schematica della progressione della Neuropatia diabetica dal punto di vista fisiopatologico e clinico. 1 = La freccia indica i diversi stadi della neuropatia diabetica distinguendoli in tre gruppi di gravità crescente da sinistra verso destra secondo il valore del Total Neuropathy Grade score (TNG). 2 = Le frecce di questa sezione indicano i cambiamenti fisiopatologici a livello funzionale e successivamente strutturale che si realizzano nelle varie fasi di progressione. 3 = Vengono individuati i sintomi negativi e positivi che corrispondono ad ognuna delle fasi fisiopatologiche ed ai punteggi di TNG rilevati durante la progressione della neuropatia. Modificata da:<sup>(34)</sup>.

essere sia spontaneo sia conseguente a uno stimolo. Nella NDD vi sono i nocicettori ipereccitabili che fanno percepire dolore al paziente anche se lo stimolo sottostante non è di tale intensità; i disturbi principali sono bruciore, allodinia (sensazione di dolore percepito di fronte ad uno stimolo non doloroso) o iperalgesia (percezione esagerata di dolore a causa di uno stimolo doloroso), dolore profondo compressivo, dolore “a puntura di spillo”, parestesie e formicolii<sup>(36,40,43)</sup>.

La copresenza di sintomi positivi e negativi aumenta il rischio di traumi ai piedi, soprattutto in presenza di vasculopatia, ciò può produrre ulcere e gangrena. Uno studio epidemiologico eseguito dal Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG)<sup>(43)</sup> della Società Italiana di Neurologia condotto su 8 centri ha studiato la frequenza e le caratteristiche della PND nei pazienti diabetici. Su 816 pazienti (123 con DMT1 e 693 con DMT2) di PND mista o a piccole fibre è stata ritrovata rispettivamente nel 36% e nel 2,5% dei pazienti. La prevalenza di PND era più alta nei pazienti con DMT2 rispetto al DMT1 (38% contro 23%). I pazienti con PND a fibre miste erano più anziani, avevano un diabete di più lunga durata, e avevano un valore più elevato di HbA1c e di BMI rispetto ai pazienti senza polineuropatia. Il coinvolgimento

delle fibre di diverso calibro è stato associato con complicanze come nefropatia, retinopatia e ipertensione arteriosa. La neuropatia a piccole fibre non era invece associata alle comuni variabili cliniche.

## Comorbidità del paziente affetto da ND

I pazienti affetti da ND periferica hanno altre complicanze tipiche del diabete e altre comorbidità tra cui:

- 1) depressione,<sup>(44)</sup>
- 2) nefropatia,<sup>(3)</sup>
- 3) retinopatia,<sup>(3)</sup>
- 4) sindrome delle apnee ostruttive notturne.

Queste possono peggiorare la qualità di vita e aumentare la mortalità legata soprattutto a cause cardiovascolari.<sup>(20,66,67)</sup>

## Diagnosi possibile, probabile e confermata

Nel 2009 la Consensus di Toronto<sup>(2)</sup> ha proposto di classificare la PND periferica in diversi livelli di probabilità sulla base di segni e sintomi riscontrati.

- PND possibile: se il paziente avverte dei sintomi o dei segni associabili alla malattia.
- PND probabile: quando vi è una compresenza di segni e sintomi.
- PND confermata: quando vi sono segni e/o sintomi associati al riscontro di un’anormale conduzione nervosa o presenza di una biopsia cutanea che evidenzia un danno delle fibre nervose.<sup>(2,3,5)</sup>
- PND subclinica: nel caso non vi siano né sintomi né segni, ma ci sia il riscontro di un’anomalia nella conduzione nervosa.<sup>(2,3,5)</sup>

L’ADA<sup>3</sup> suggerisce una semplice definizione per la pratica clinica di ND: «la presenza di sintomi e/o segni di disfunzione nervosa periferica in persone con diabete dopo l’esclusione di altre cause»; la diagnosi è clinica! Così, l’anamnesi è semplice, con la ricerca di sintomi negativi o positivi. I questionari dei sintomi analizzati con punteggio: Michigan neuropathic symptoms score questionnaire: MNSI (Tabella 1); Toronto, o Neuropathic symptoms score identificano la presenza o meno del disturbo sensitivo e/o motorio con riscontro di sintomi specifici. Un punteggio positivo (nel MNSI  $q \geq 6$ ) è in molti casi sufficiente a determinare la presenza della patologia. Per una diagnosi clinica precoce altri autori<sup>16</sup> hanno proposto valori meno specifici, ma più sensibili (rispettivamente MNSI  $q = 1$  o  $3$ ).<sup>(2,3,5)</sup>

### Esame obiettivo

1) I riflessi osteotendinei: achilleo, rotuleo, tripitale e bicipitale, e la valutazione della forza muscolare (allargamento delle dita delle mani, dorso-flessione della caviglia ed estensione dell’alluce) studiano le vie nervose della motricità<sup>(4,6,39)</sup>.

2) La valutazione delle sensibilità vibratoria, tattile e dolorifica le afferenze di fibre di calibro diverso.

La sensibilità vibratoria viene esaminata grazie a un diapason da 128 Hz, che il diabetologo dovrebbe tenere con il martelletto e la Neuropen munita di monofilamento e ago smusso<sup>(51)</sup> nel suo camice. In Tabella 2 è rappresentato il questionario MDNS che serve a valutare la sensibilità, la forza muscolare e i riflessi. Lo score massimo è 46, punteggio minimo 0. Nessuna neuropatia  $\leq 6$ ; neuropatia iniziale 7-12; neuropatia moderata 13-29; neuropatia severa  $>30$ . Il diapason non è il biotesiometro in quanto la modalità di attivare i recettori della sensibilità vibratoria è differente. Mentre il diapason crea uno stimolo massimale che poi decresce, il biotesiometro crea uno stimolo crescente da 0 a 50 volt. L’applicazione dello stimolo è fatta sulla sede dorsale dell’alluce. La risposta del paziente dopo che è stato addestrato con una prova precedente fatta sul suo polso potrà essere:

**Tabella 1** | Questionario Michigan (MNSI).

Questionario Michigan (MNSI)	SÌ	NO
1. Sente le gambe e/o i piedi addormentati?		
2. Ha mai bruciori alle gambe e/o ai piedi?		
3. I suoi piedi sono ipersensibili al tatto?		
4. Ha crampi alle gambe e/o ai piedi?		
5. Ha mai punture di spillo alle gambe e/o ai piedi?		
6. Le dà fastidio il contatto con le lenzuola sulla pelle?		
7. Quando entra nella vasca o nella doccia è incapace di distinguere tra acqua calda e fredda?		
8. Ha mai avuto ulcere ai piedi?		
9. Il suo medico le ha mai detto che lei ha la neuropatia diabetica?		
10. Si sente debole per la maggior parte del tempo?		
11. I suoi sintomi peggiorano di notte?		
12. Le fanno male le gambe quando cammina?		
13. Non è in grado di sentire i piedi quando cammina?		
14. La pelle dei suoi piedi è così fragile da rompersi?		
15. Ha mai avuto un’amputazione?		

- Domande 4 e 10, anche se risposta positiva punteggio = 0.
- Test positivo neuropatia = 1 (alta sensibilità).
- Test positivo neuropatia = 3 (media sensibilità e specificità).
- Test positivo neuropatia > 6 (alta specificità).

- normale, se sente fino a fondo scala, punteggio 0;
- ridotta, se il paziente non sente più la sensazione sull'alluce che invece viene avvertita dall'operatore sul suo polso per almeno 10 sec (in pratica contando lentamente fino a 10), punteggio 1;
- assenza della sensazione, punteggio 2.

La sensibilità tattile epicritica viene valutata con il monofilamento: si chiede al paziente di mantenere gli occhi chiusi e si appoggia il monofilamento da 10 grammi alla base dell'alluce sino a piegarlo; questa procedura viene ripetuta quattro volte in entrambi i piedi e successivamente incrociata random con due prove sotto falso stimolo. Il punteggio viene prodotto secondo lo schema della Tabella 2.

La sensibilità dolorosa si esamina con un ago dalla punta smussa (o uno stuzzicadenti) chiedendo al paziente se avverte il caratteristico sintomo “a puntura di spillo”, la risposta sarà dicotomica (presente o assente)

Tesfaye e coll.<sup>(34)</sup> ritengono che l'educazione del paziente a rischio di ulcerazione del piede in una fase di neuropatia preanestetica o anestetica passi dalla percezione da parte del paziente stesso di questa differente capacità di sentire di meno o non sentire in zone diverse dell'organismo e aumenti moltissimo la consapevolezza del problema<sup>(48)</sup>. Ricordiamo che la sensibilità vibratoria alterata è riscontrabile anche in modo non simmetrico in pazienti che hanno avuto interventi di chirurgia alla colonna verte-

brale, sciatalgie, interventi ortopedici per protesi di anca, fratture o interventi di chirurgia vascolare venosa o arteriosa.

## Manifestazioni motorie della ND

Le disfunzioni motorie possono essere dovute a cause diverse, tra cui la neuropatia e la miopatia. La neuropatia motoria appare clinicamente solo in una piccola percentuale di pazienti, principalmente in stadi più avanzati di ND. La neuropatia delle fibre motorie nella ND può portare a disfunzione del muscolo striato, con conseguente instabilità posturale, andatura compromessa, cadute frequenti e, in definitiva, una maggiore morbilità e mortalità.<sup>(5,7,14)</sup>

La degenerazione assonale nella neuropatia motoria può portare anche alla denervazione delle fibre muscolari. Nel diabete spesso è ridotto il meccanismo di reinnervazione compensativo e quindi si sviluppa l'atrofia muscolare neurogena<sup>(7)</sup>. Studi più recenti indicano che il diabete può anche dare origine a una lieve miopatia che comporta una minore forza muscolare dovuta a una minore qualità dei muscoli. Le alterazioni morfologiche risiedono principalmente nell'infarcimento di grasso a livello muscolare, che induce una compromissione della funzione muscolare, della sensibilità all'insulina, dell'utilizzo del

**Tabella 2 |** È rappresentato il questionario MDNS che serve a valutare la sensibilità, la forza muscolare ed i riflessi. L'esame deve essere effettuato sia a destra che a sinistra in quanto possono esservi differenze<sup>(56)</sup>. Punteggio massimo = 46, minimo = 0. Nessuna neuropatia < 6; neuropatia iniziale 7-12; neuropatia moderata 13-29; neuropatia severa > 30.

<b>Compromissione sensitiva</b>	<b>Normale</b>	<b>Diminuto</b>	<b>Assente</b>	
Vibrazione sull'alluce	0	1	2	
Monofilamento da 10g sull'alluce	0	1	2	
Puntura di spillo sul dorso dell'alluce	0	1	2	
<b>Forza muscolare</b>	<b>Normale</b>	<b>Moderato</b>	<b>Severo</b>	<b>Assente</b>
Allargamento delle dita	0	1	2	3
Estensione dell'alluce	0	1	2	3
Dorsiflessione della caviglia	0	1	2	3
<b>Riflessi</b>	<b>Presente</b>	<b>Presente con sforzo</b>	<b>Assente</b>	
Bicipite brachiale	0	1	2	
Tricipite brachiale	0	1	2	
Quadricipite femorale	0	1	2	
Achilleo	0	1	2	

glucosio e diminuzione delle riserve energetiche. La disfunzione motoria della ND è più tardiva rispetto alla sensitiva ed è multifattoriale.<sup>(2,4, 6,7,14)</sup>

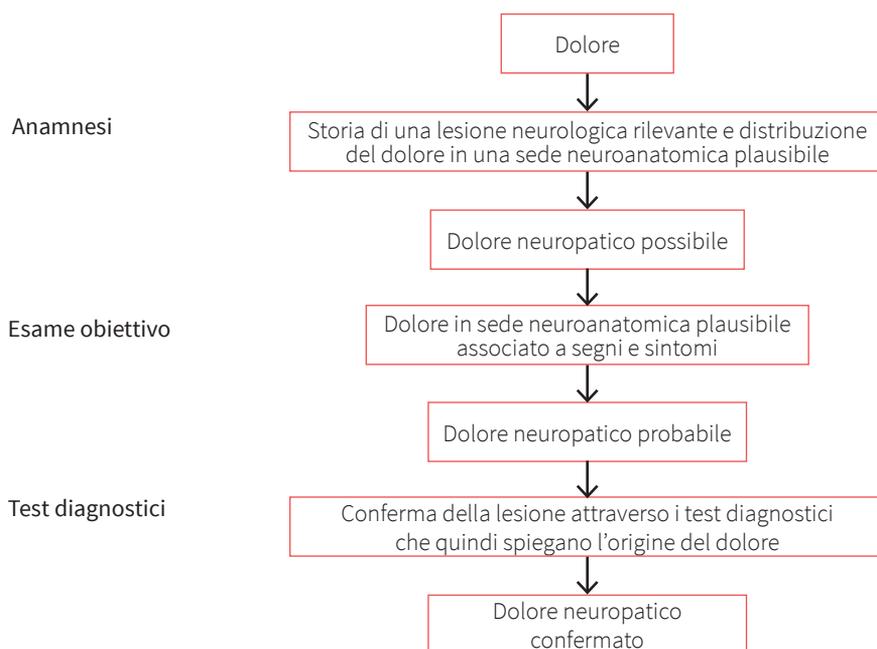
## La diagnosi clinica della NDD

La diagnosi della NDD viene eseguita ponendo delle semplici domande al paziente attraverso il questionario DN4, Dolore Neuropatico in 4 domande, che ha una sensibilità dell’83% e una specificità del 90% (Tabella 3). Esso è composto da 10 domande di cui 7 rivolte al paziente e riguardanti le caratteristiche del

dolore, mentre 3 domande sono indirizzate al medico e riguardano la presenza o l’assenza all’esame clinico di ipoestesia, “punture di spillo” e allodinia. Il cut-off per discriminare la presenza di dolore neuropatico è di almeno 4 risposte affermative su 10.<sup>(45)</sup> L’esame obiettivo è invece molto utile per definire se la diagnosi di dolore neuropatico è probabile in quanto deve essere associata la presenza di segni e sintomi al dolore percepito in una sede neuroanatomica plausibile. Infine, per affermare con certezza che il paziente sia affetto da dolore neuropatico, è necessario eseguire dei test diagnostici di maggiore rilevanza (Figura 6). Vengono effettuati gli esami neurofisiologici (come il Medoc II e il Sudoscan)<sup>(41,44)</sup>,

**Tabella 3** | Questionario DN4 è composto da 7 domande con valutazione clinica dell’ipoestesia al tatto, alla puntura di ago smusso, e del dolore da sfioramento della pelle dei piedi e delle gambe. Ad ogni “sì” viene assegnato 1 punto; al contrario se la risposta è “no” il punteggio è 0. Valore diagnostico ≥ 4.

Caratteristiche del dolore		Sì	No
1.1	Il dolore è bruciante e/o urente?		
1.2	Il dolore dà sensazione di freddo doloroso?		
1.3	Il dolore dà sensazione di scariche elettriche?		
2.1	Il dolore è associato, nella stessa area, a formicolio?		
2.2	Il dolore è associato, nella stessa area, a punture di spillo?		
2.3	Il dolore è associato, nella stessa area, a intorpidimento?		
2.4	Il dolore è associato, nella stessa area, a prurito?		
3.1	Il dolore è localizzato in un territorio in cui all’esame obiettivo vi è ipoestesia al tatto?		
3.2	Il dolore è localizzato in un territorio in cui all’esame obiettivo vi è ipoestesia alla puntura?		
4.1	Il dolore è provocato o accentuato dallo sfioramento della pelle?		



**Figura 6** | Valutazione clinica di dolore neuropatico possibile, probabile e confermato. Adattata da:<sup>37</sup>.

le biopsie cutanee o l'imaging spinale e cerebrale per evidenziare le cause demielinizzanti o ischemiche che possono implementare e/o causare la sintomatologia dolorosa.<sup>(60)</sup>

## Diagnosi di approfondimento

I pazienti che hanno una presentazione clinica atipica devono essere sottoposti a ulteriori accertamenti per poter avere una conferma della diagnosi, gli strumenti maggiormente utilizzati sono i seguenti.

- Lo studio elettrofisiologico viene eseguito dal neurologo o per confermare la diagnosi di neuropatia periferica possibile o probabile eseguita precedentemente dall'ambulatorio diabetologico, o per casi più complessi come le neuropatie asimmetriche o forme più rare come la meralgia parestesica (neuropatia del nervo femoro-cutaneo laterale). Lo studio EMG dei nervi motori (solitamente lo sciatico popliteo esterno) e sensitivi (il surale) è eseguito sia alla gamba bilateralmente. Quantifica la velocità di conduzione (rispetto ai valori medi di riferimento per le decadi di età  $\geq 48-55$  m/sec) e l'ampiezza del segnale registrato (numero delle fibre). Si possono identificare anche alterazioni anche di tipo compressivo e di patologia differente da quella diabetica (esiti traumatici, post infiammatori e compressivi).
- Il neurometro che è uno strumento meccanico, termico, non invasivo che valuta la funzionalità delle fibre nervose A $\beta$ , A $\delta$ , C ed è in grado di rilevare rispettivamente la soglia di sensibilità vibratoria, termica al freddo e al caldo, e tattile. Un esempio è il Medoc II TSA, ovvero uno stimolatore termo-sensoriale avanzato. Nei pazienti con vari tipi di dolore neuropatico, indipendentemente dall'eziologia sottostante, è possibile delineare gruppi distinti di pazienti in base al loro profilo sensoriale. Baron e coll.<sup>(48,49)</sup> hanno scoperto che potevano essere delineati tre diversi gruppi di pazienti da 13 diversi tipi di paradigmi di stimolazione sensoriale. Un cluster era dominato dalla perdita sensoriale, uno dall'iperalgia termica e uno dall'iperalgia meccanica. Questi diversi cluster possono rappresentare distinti meccanismi fisiopatologici che guidano il dolore. Per esempio, i pazienti con diabete e altre neuropatie hanno più segni di perdita sensoriale che ipersensibilità, suggerendo che la deafferentazione piuttosto che la sensibilizzazione periferica è il meccanismo più probabile in questo profilo.
- I potenziali evocati da stimolo laser (LEP) che, attraverso la stimolazione dei nocicettori, permettono di rilevare la conduzione nervosa a seguito di uno stimolo doloroso e quindi valutare se la conduzione è alterata (esame eseguito solo in centri di ricerca).
- La biopsia cutanea è l'esame che permette maggiormente di valutare il danno a carico delle piccole fibre nervose C e A $\delta$  perché valuta la densità delle fibre nervose intraepidermiche nei pazienti con forte sospetto di neuropatia diabetica. La procedura è semplice e consiste nell'iniettare un anestetico locale e prelevare un piccolo frammento di cute attraverso l'ago da biopsia (anche questa tecnica è utilizzata nei centri di ricerca). Con questa metodica Nolano e coll. hanno scoperto per la prima volta che, sebbene non ci fossero differenze nella densità delle fibre nervose intraepidermiche utilizzando il prodotto proteico del gene 9.5 tra i pazienti con e senza dolore, i pazienti con dolore avevano una maggiore densità di fibre peptidergiche dermiche contenenti sostanza P e peptide legato al gene della calcitonina rispetto ai pazienti con ND indolore e ai controlli sani.<sup>(21)</sup>
- La microscopia confocale corneale (CCM) permette di valutare se la malattia si è estesa anche alle piccole fibre nervose corneali. Grazie alle sempre più sofisticate tecnologie di software modulate da programmi di intelligenza artificiale è possibile valutare il numero e il tipo di fibre alterate con maggiore precisione e minore variabilità rispetto al tradizionale esame eseguito da un operatore. È un esame non invasivo che ha una sensibilità del 68-92% e una specificità del 60%.
- Il Sudoscan è un esame non invasivo che permette di valutare la disfunzione sudomotoria che è tipica della neuropatia distale delle piccole fibre autonome. I pazienti posizionano i palmi delle mani e le piante dei piedi sopra a degli elettrodi di acciaio inossidabile a cui viene applicata una tensione inferiore a 4 Volt e si valuta la reazione elettrochimica che avviene tra gli elettrodi e gli ioni cloruro del sudore. Secondo lo studio condotto da Selvarajah questo test ha una specificità del 76,2% e una sensibilità del 87,5% ed è quindi possibile utilizzarlo per riscontrare la presenza di neuropatia<sup>(44)</sup>.
- Il gruppo di Sheffield ha recentemente confermato la MRI come biomarcatore per la DPN dolorosa utilizzando un approccio di apprendimento automatico d'intelligenza artificiale per

classificare gli individui in fenotipi sensoriali differenti: irritativi e non irritativi. La valutazione ha osservato una doppia dissociazione: il punteggio di dolore neuropatico autoriferito era associato con una maggiore connettività funzionale della corteccia talamo-insulare, mentre i deficit di funzione nervosa più gravi erano legati a una minore connettività talamo-funzionale della corteccia somato-sensoriale<sup>(41)</sup>.

- Dispositivi al punto di cura o Point-Of-Care-Device (POCD). La maggior parte dei test di approfondimento richiede tempo, alcuni sono invasivi e tutti richiedono competenze specifiche; pertanto, non sono adatti allo screening di routine. Più recentemente, è stata introdotta una serie di POCD non invasivi, facili e rapidi per facilitare l'esame della funzione nervosa nei pazienti con sospetto di neuropatia. Questi POCD includono l'esame della velocità di conduzione del nervo surale e dello sciatico popliteo esterno analizzata con successivo referto on line. In pratica l'infermiere posiziona gli elettrodi sulla cute, viene eseguito l'esame, che se effettuato correttamente viene inviato a un server. La risposta viene spedita per posta elettronica in tempo reale. Il costo è di circa 40 euro per la valutazione.

## Diagnosi differenziale

È importante ricordare che la diagnosi di ND si fa dopo l'esclusione di altre cause, quindi la diagnosi rimane una diagnosi di esclusione rispetto a forme cliniche diverse, anche se meno frequenti della ND. La presenza di segni e sintomi atipici impone l'esecuzione di ulteriori accertamenti soprattutto laboratoristici come: vitamina B1, funzionalità tiroidea ed elettroforesi delle proteine sieriche.

Un consumo eccessivo di alcol nel tempo porta a un calo della vitamina B1 causa della degenerazione del nervo periferici e della conseguente neuropatia alcol-correlata; nel dubbio dosare insieme alla funzionalità epatica anche la CDT (carbohydrate-deficient transferrine).

L'ipotiroidismo è una causa poco frequente, ma possibile soprattutto nell'anziano diabetico, di disturbi neuromuscolari e di neuropatia periferica lunghezza-dipendente.

Le paraproteinemie sono presenti nel mieloma multiplo, nelle gammopatie monoclonali di incerto significato e nella neuropatia vasculitica in corso di panarterite nodosa, nella sindrome di Churg Strauss

(granulomatosi eosinofila con poliangiolite) e nella rara patologia immunomediata paraneoplastica anti HU che si sviluppa in corso di neoplasie polmonare a piccole cellule. I sintomi neurologici precedono di circa 6 mesi la scoperta della neoplasia polmonare. La presenza della neoplasia produce una risposta crociata verso le cellule nervose sensitive dei gangli creando una severa neuropatia sensitiva, in alcuni paziente vi è anche una encefalomyelite sempre verso gli antigeni leganti l'RNA (huD, HU C, Hel-N1).<sup>(52)</sup> Le neuropatie neoplastiche possono essere inoltre di natura iatrogena, come la neuropatia da radio o da chemioterapia.

Molto più rare le forme secondarie ad amiloidosi, malattia di Lyme<sup>(53)</sup>, malattia di Fabry e le forme ereditarie, come la Charcot –Marie –Tooth, e quella in infezione da HIV<sup>54</sup>, causata spesso dalle terapie antivirali.

Quadri clinici come l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica nelle prime fasi, e la fibromialgia vanno considerate nella diagnostica differenziale rispetto alla ND e NDD. Altre diagnosi differenziali da considerare sono: la mielopatia cervicale che si presenta con iperreflessia, alterazione vescicale ed interessamento sensitivo-motorio di arti e tronco; le fasi iniziali della sclerosi multipla anche con interessamento midollare, la stenosi lombare con asimmetria all'esame delle sensibilità e dei riflessi, lombalgia, e sintomi che peggiorano con l'esercizio; la sindrome del tunnel tarsale tipicamente monolaterale con segno di Tinel evocato al di sopra del nervo tibiale alla caviglia e perdita della sensibilità alla pianta del piede.

## La terapia di prevenzione

Il controllo della glicemia riduce l'insorgenza e l'evoluzione della NDP e della NAD<sup>(7)</sup>. Ci sono evidenze a favore della relazione tra bassa attività fisica e insorgenza di NDP, ma è importante sottolineare che svolgere frequentemente sport non correla con una riduzione della prevalenza di malattia, nonostante aiuti a migliorare i sintomi<sup>(4,15-17)</sup>. L'attività fisica strutturata può avere effetti sui sintomi e anche sulle velocità di conduzione<sup>(28)</sup>. Le incretine per un possibile effetto neurotrofico sono state utilizzate con qualche vantaggio, ma si tratta di studi di piccola numerosità e non lunga durata. L'iniziale neuropatia con sintomi irritativi può essere affrontata con antiossidanti come l'acido tioctico (studi Nathan e Sydney<sup>(50)</sup>) o l'acetil-carnitina<sup>(50)</sup>. L'uso della frequency-modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS) non modifica le velocità di conduzione sensitiva e mo-

toria, ma sembra avere un ruolo sui sintomi dolorosi e sulla VAS (Visual Analogic Scale). Questo tipo di terapia è indicata soprattutto ai pazienti anziani intolleranti ai farmaci per la neuropatia dolorosa e che spesso sono in trattamento polifarmacologico.<sup>(57-6)</sup>

## La terapia antidolorifica

Secondo le linee guida internazionali possono essere delineati tre diversi livelli di terapia.

- La prima linea di terapia è costituita dagli anti-convulsivanti (tra cui gabapentin e pregabalin) e gli antidepressivi, come i triciclici e gli SNRI (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors). Il gabapentin viene somministrato più volte al giorno a causa della breve emivita, dà pochi effetti collaterali e scarse interazioni farmacologiche. Il pregabalin, più pratico del precedente perché ha più lunga emivita, riesce anche ad agire sui disturbi del sonno e sull'ansia. Il farmaco più studiato e con maggiore efficacia tra gli SNRI è la duloxetina che, avendo minore azione sui recettori colinergici e istaminergici non ha gli effetti collaterali degli antidepressivi triciclici.<sup>(61,63)</sup>
- La seconda linea di terapia è rappresentata dal tramadolo che è un farmaco con caratteristiche tipiche sia degli oppioidi “deboli” che degli SNRI. Il tramadolo è un farmaco che agisce

come agonista sui recettori  $\mu$  degli oppioidi, ma inibisce anche il reuptake della serotonina e della noradrenalina. Anche il tapentadolo è sia un agonista dei recettori  $\mu$  degli oppioidi, sia un inibitore del reuptake della noradrenalina. La sua efficacia analgesica è comunque minore del tramadolo perché non agisce sul reuptake della serotonina.<sup>(54-62)</sup>

- La terza linea di terapia è costituita da oppioidi<sup>(57-63)</sup> e cannabinoidi<sup>(56,57)</sup>(Figura 7). Gli oppioidi devono essere prescritti dopo aver considerato il tipo di dolore, gli effetti collaterali e le caratteristiche farmacocinetiche: si inizia infatti con un oppioide più leggero (come ossicodone o codeina) e poi eventualmente si passa a farmaci più forti come morfina o idromorfone<sup>(62-64)</sup>. Il principale cannabinoide utilizzato per il controllo del dolore è la cannabis che agisce modulando il controllo del dolore: può causare ipotensione, tachicardia.

## Terapie emergenti per il controllo del dolore

Recentemente uno studio condotto da Alam<sup>(62)</sup> ha descritto delle terapie emergenti che possono essere assunte dai pazienti per controllare meglio i sintomi della neuropatia diabetica dolorosa. In particolar

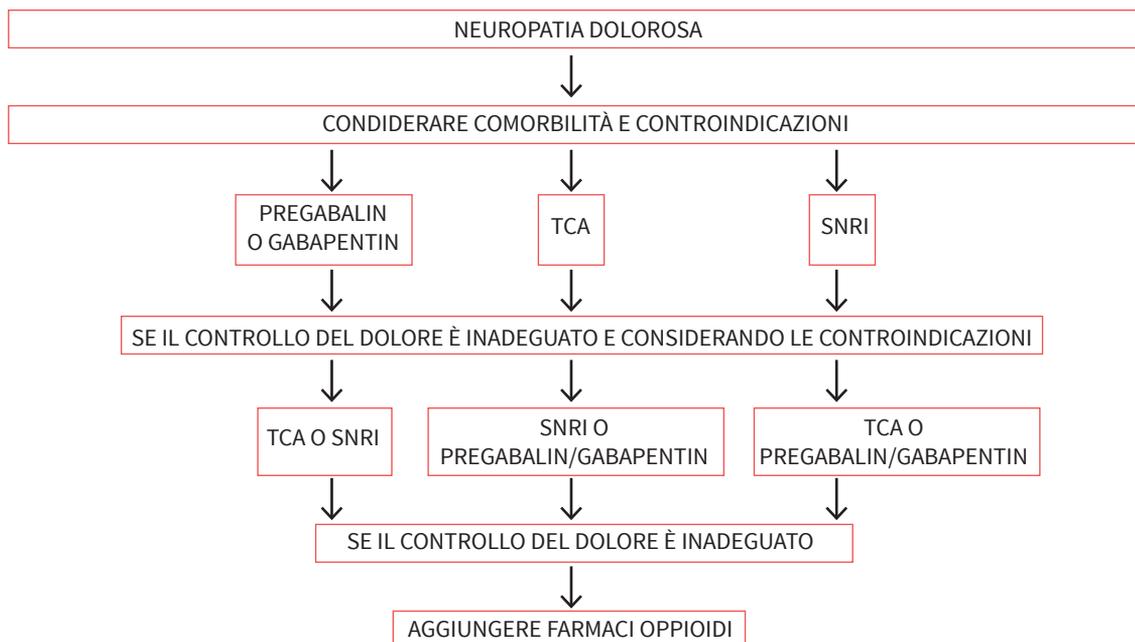


Figura 7 | Flow chart terapia neuropatia dolorosa. Adattata da:<sup>(21)</sup>

modo i nuovi farmaci che possono essere considerati sono i seguenti.

- Il mirogabalin che si lega ai recettori  $\alpha 2$ - $\delta$  dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  a voltaggio dipendenti.
- Il destrometorfano che è un agonista del recettore  $\sigma 1$  e antagonista del recettore NMDA del glutammato.
- Il cibinetide che promuove il riparo tissutale e si lega al recettore TRPV1 delle terminazioni nervose nei pazienti con NPDD.
- Il PL37 che è un inibitore dell'encefalina e aumenta la concentrazione di encefaline sui recettori  $\mu$  e  $\delta$  degli oppioidi.
- L'olodanrigan che è un antagonista del recettore II dell'angiotensina ed inibisce la fosforilazione di TRPV1.
- Vitamina D3 in grado di ridurre significativamente il dolore se somministrata per via intramuscolare.
- Anticorpi monoclonali anti-NGF (tanezumab) di cui sono presenti pochi studi clinici controllati.

## Altri approcci terapeutici

Molti studi sono concordi con l'affermare che la migliore strategia per il controllo del dolore sia legata a un approccio multidisciplinare in cui vengono prescritti farmaci per via orale o per via topica, ma anche trattamenti fisici, riabilitativi e psicoterapeutici.<sup>(61)</sup>

La prescrizione di farmaci per via topica viene tendenzialmente consigliata ai pazienti che hanno avuto effetti collaterali importanti con la somministrazione orale; i farmaci maggiormente somministrati sono il cerotto con capsaicina all'8%, il cerotto di lidocaina al 5% e la tossina botulinica A. La capsaicina si lega ai recettori TRPV1 delle terminazioni nervose dei nocicettori e il cerotto viene applicato quattro volte al dì, mentre la lidocaina ha azione anestetica e secondo vari studi ha un'efficacia simile ai farmaci di prima linea. L'iniezione di tossina botulinica A può essere considerata un trattamento topico di seconda linea e ha dimostrato efficacia soprattutto nei pazienti con allodinia e dolore parossistico.<sup>(61)</sup>

I trattamenti non farmacologici possono essere utilizzati, ma ancora non vi sono dati a sufficienza per definirne la reale efficacia nella NDD; è emerso però che per il controllo del dolore refrattario è meglio combinare i farmaci con le terapie fisiche e riabilitative.<sup>(39,61,64)</sup>

L'approccio non farmacologico comprende diverse tecniche tra cui: agopuntura, stimolazione del mi-

dollo spinale, stimolazione elettrica transcranica, stimolazione magnetica transcranica, stimolazione fotonica, stimolazione vibratoria e neuro-feedback.<sup>(61)</sup>

Spesso i pazienti affetti da neuropatia diabetica dolorosa hanno comorbidità come ansia, disturbi del sonno e depressione ed è per questo che il dolore può avere anche una componente psicologica. In questi casi la psicoterapia e l'esercizio fisico possono apportare al paziente dei significativi benefici, qualora non vi siano delle controindicazioni. La mortalità e la morbilità dei pazienti diabetici risulta essere aumentata sia per le comorbidità che la solitudine con cui molti pazienti devono affrontare il peso e la terapia della NDD.<sup>(66,67)</sup>

## Conclusioni

La necessità di fare una diagnosi di presenza/assenza di ND, NDD e NAD ai pazienti diabetici dei nostri servizi di diabetologia deve essere recepita creando spazi strutturati per la diagnosi e cura di questa complicanza, creando registri nei centri dei pazienti con ND, NDD e NAD, come avviene nei paesi anglosassoni, e pensando a un call center per i pazienti in trattamento con farmaci antidolorifici per aiutare la titolazione e controllare gli eventuali effetti collaterali. Molti pazienti affetti da NDD vivono da soli, sono anziani, con molte complicanze e un rischio di mortalità molto aumentato<sup>(58,66,67,68)</sup>. La scotomizzazione del problema neuropatico nei servizi di diabetologia significa “anestetizzare la complicanza” che poi parlerà clinicamente con costi umani e sociali troppo alti per essere accettati, soprattutto durante l'epidemia del COVID-19. Scriveva Francis Weld Peabody nel 1927 «Il segreto di curare bene un paziente è prendersi veramente cura di Lui»<sup>(69)</sup>, frase adoperata come incipit delle Linee Guida di etica medica americane del 2018. Non affrontare la complessa complicanza neurologica dei nostri pazienti diabetici oggi significa disattendere questo insegnamento.

## Bibliografia

1. Goddard AF, Patel M. The changing face of medical professionalism and the impact of COVID-19. *Lancet* 397:950-52, 2021.
2. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 33:2285-93, 2010.

3. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 43(Suppl 1):S135-S151, 2020.
4. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Prim* 13:42-62, 2019.
5. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40:136-154, 2017.
6. Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia* 63:891-97, 2020.
7. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat Rev Endocrinol* 17:400-20, 2021.
8. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, Andersen ST, Bennett DL, Tankisi H, Finnerup NB, Terkelsen AJ, Khan K, Themistocleous AC, Kristensen AG, Itani M, Sindrup SH, Andersen H, Charles M, Feldman EL, Callaghan BC. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain* 12:awab079, 2021.
9. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, Isom S, Bell RA, Martin CL, Pettitt DJ, Saydah S, Pihoker C, Standiford DA, Dolan LM, Marcovina S, Linder B, Liese AD, Pop-Busui R, Feldman EL. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 19:680-89, 2018.
10. Christensen DH, Knudsen ST, Gylfadottir SS, Christensen LB, Nielsen JS, Beck-Nielsen H, Sørensen HT, Andersen H, Callaghan BC, Feldman EL, Finnerup NB, Jensen TS, Thomsen RW. Metabolic factors, lifestyle habits, and possible polyneuropathy in early type 2 diabetes: A nationwide study of 5,249 patients in the danish centre for strategic research in type 2 diabetes (dd2) cohort. *Diabetes Care* 43:1266-75, 2020.
11. Caitlin W. Hicks, MD, MS; Dan Wang, MS; Kunihiro Matsushita, MD, PhD; B. Gwen Windham, MD, MHS; and Elizabeth Selvin, PhD M. Peripheral Neuropathy and All-Cause and Cardiovascular Mortality in U.S. Adults. *Ann Intern Med* 174: 167-74, 2021.
12. Keech AC, Rajamani JK, Best JD, Hankey G, Donoghoe MW, Li L, Jenkins AJ, Ting R, Davis TME, Phillips P, Barter P. Predictors of peripheral neuropathy and effects of fenofibrate among 9,795 subjects with type 2 diabetes: the fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 54:S81-S82, 2011.
13. Herder C, Roden M, Ziegler D. Novel Insights into Sensorimotor and Cardiovascular Autonomic Neuropathy from Recent-Onset Diabetes and Population-Based Cohorts. *Trends Endocrinol Metab* 30:286-98, 2019.
14. Bönhof GJ, Herder C, Ziegler D. Diagnostic tools, biomarkers, and treatments in diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Curr Diabetes Rev*, 2021.
15. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 42:316-27, 2016.
16. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 138:43-52, 2015.
17. Low PA, Singer W. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an energy crisis? *Brain* 138(Pt 1):2-3, 2015.
18. Tesfaye S, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG, Ward JD. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 39:329-35, 1996.
19. Gibbons CH. Treatment induced neuropathy of diabetes-Long term implications in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 31:715-20, 2017.
20. Ponirakis G, Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, Zirie MA, Qazi M, Almuhammad H, Petropoulos IN, Khan A, Gad H, Migahid O, Megahed A, Al-Mohannadi S, AlMarri F, Al-Khayat F, Mahfoud Z, Al Hamad H, Ramadan M, DeFronzo R, Malik RA. Painful diabetic neuropathy is associated with increased nerve regeneration in patients with type 2 diabetes undergoing intensive glycemic control. *J Diabetes Investig*, 2021.
21. Karlsson P, Provitara V, Caporaso G, Stancanelli A, Saltalamacchia AM, Borreca I, Manganelli F, Santoro L, Jensen TS, Nolano M. Increased peptidergic fibers as a potential cutaneous marker of pain in diabetic small fiber neuropathy. *Pain* 162:778-86, 2021.
22. Bönhof GJ, Strom A, Püttgen S, Ringel B, Brüggemann J, Bódiss K, Müssig K, Szendroedi J, Roden M, Ziegler D. Patterns of cutaneous nerve fibre loss and regeneration in type 2 diabetes with painful and painless polyneuropathy. *Diabetologia* 60:2495-503, 2017.
23. Tang Y, Lenzini PA, Pop-Busui R, Ray PR, Campbell H, Perkins BA, Callaghan B, Wagner MJ, Motsinger-Reif AA, Buse JB, Price TJ, Mychaleckyj JC, Cresci S, Shah H, Doria A. A Genetic Locus on Chromosome 2q24 Predicting Peripheral Neuropathy Risk in Type 2 Diabetes: Results From the ACCORD and BARI 2D Studies. *Diabetes* 68:1649-62, 2019.
24. Andersen ST, Witte DR, Dalgaard EM, Andersen H, Nawroth P, Fleming T, Jensen TM, Finnerup NB, Jensen TS, Lauritzen T, Feldman EL, Callaghan BC, Charles M. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 41:1068-75, 2018.
25. Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, Leffler A, Babes A, Neacsu C, Sauer SK, Eberhardt M, Schnölzer M, Lasitschka F, Neuhuber WL, Kichko TI, Konrade I, Elvert R, Mier W, Pirags V, Lukic IK, Morcos M, Dehmer T, Rabbani N, Thornalley PJ, Edelstein D, Nau C, Forbes J, Humpert PM, Schwaninger M, Ziegler D, Stern DM, Cooper ME, Haberkorn U, Brownlee M, Reeh PW, Nawroth PP. Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med* 18:926-33, 2012.
26. Gylfadottir SS, Itani M, Krøigård T, Kristensen AG, Christensen DH, Nicolaisen SK, Karlsson P, Callaghan BC, Bennett DL, Andersen H, Tankisi H, Nielsen JS, Andersen NT, Jensen TS, Thomsen RW, Sindrup SH, Finnerup NB. Diagnosis and prevalence of diabetic polyneuropathy: a cross-sectional study of Danish patients with type 2 diabetes. *Eur J Neurol*. 27:2575-85, 2020.
27. Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, Brown E, Roylance R, Wilding JPH, Cuthbertson DJ, Alam U. The prevalence of cardiac

- autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia* 64:288–303, 2021.
28. Bonora E, Trombetta M, Dauriz M, Travia D, Cacciatori V, Branganani C, Negri C, Perrone F, Pichiri I, Stoico V, Zoppini G, Rinaldi E, Da Prato G, Boselli ML, Santi L, Moschetta F, Zardini M, Bonadonna RC. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8:e001549, 2020.
29. Cheshire WP, Freeman R, Gibbons CH, Cortelli P, Wenning GK, Hilz MJ, Spies JM, Lipp A, Sandroni P, Wada N, Mano T, Kim HA, Kimpinski K, Iodice V, Idiáquez J, Thaisetthawatkul P, Coon EA, Low PA, Singer W. Corrigendum to “Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: A consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology, and the International Federation of Clinical Neurophysiology” [*Clin. Neurophysiol.* 132(2) (2021) 666-682]. *Clin Neurophysiol* 132:1194, 2021.
30. Bax G. La neuropatia diabetica periferica e autonoma. *G Ital di Diabetol e Metab* 38:115–26, 2018.
31. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am.* 88:947-99, 2004.
32. Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con) fusion of pathogenic mechanisms? *Pain* 161(Suppl 1):S65-S86, 2020.
33. Hébert HL, Veluchamy A, Torrance N, Smith BH. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. *Pain* 158:560-568, 2017.
34. Yang H, Sloan G, Ye Y, Wang S, Duan B, Tesfaye S, Gao L. New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection, and Precision Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10:929, 2020.
35. Sung JY, Tani J, Chang TS, Lin CS. Uncovering sensory axonal dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic neuropathy. *PLoS One* 12:e0171223, 2017.
36. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 160:19-27, 2019.
37. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70:1630-35, 2008.
38. Di Stefano G, Di Lionardo A, Di Pietro G, Truini A. Neuropathic Pain Related to Peripheral Neuropathies According to the IASP Grading System Criteria. *Brain Sci* 11:1, 2020.
39. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 13:924-35, 2014.
40. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: From mechanisms to treatment. *Physiol Rev* 101:259–301, 2021.
41. Selvarajah D, Wilkinson ID, Maxwell M, Davies J, Sankar A, Bolland E, Gandhi R, Tracey I, Tesfaye S. Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 37:1681-88, 2014.
42. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Prim* 3:1–19, 2017.
43. Truini A, Spallone V, Morganti R, Tamburin S, Zanette G, Schenone A, De Michelis C, Tugnoli V, Simioni V, Manganelli F, Dubbioso R, Lauria G, Lombardi R, Jann S, De Toni Franceschini L, Tesfaye S, Fiorelli M, Spagnoli A, Cruccu G; Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Society of Neurology. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain* 159:2658-66, 2018.
44. Selvarajah D, Cash T, Davies J, Sankar A, Rao G, Grieg M, Pallai S, Gandhi R, Wilkinson ID, Tesfaye S. SUDOSCAN: A Simple, Rapid, and Objective Method with Potential for Screening for Diabetic Peripheral Neuropathy. *PLoS One* 10:e0138224, 2015.
45. Wright ME, Rizzolo D. An update on the pharmacologic management and treatment of neuropathic pain. *JAAPA* 30:13-17, 2017.
46. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, Peyrot M, Rubin RR, Ulbrecht JS, Garrow A, Waterman C, Cavanagh PR, Boulton AJ. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes Care* 28:2378-83, 2005.
47. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 114:29-36, 2005.
48. Baron R, Förster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol* 11:999-1005, 2012.
49. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, Finnerup NB, Haanpää M, Hansson P, Hüllemann P, Jensen TS, Freynhagen R, Kennedy JD, Magerl W, Mainka T, Reimer M, Rice ASC, Segerdahl M, Serra J, Sindrup S, Sommer C, Tölle T, Vollert J, Treede RD; German Neuropathic Pain Research Network (DFNS), and the EUROPAIN, and EUROPAIN consortia. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain* 158:261-72, 2017.
50. Burgess J, Frank B, Marshall A, Khalil RS, Ponirakis G, Petropoulos IN, Cuthbertson DJ, Malik RA, Alam U. Early Detection of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Focus on Small Nerve Fibres. *Diagnostics (Basel)* 11:165, 2021.
51. Aspinall SL, Leboeuf-Yde C, Etherington SJ, Walker BF. Feasibility of using the Neuropen for temporal summation testing. *Pain Manag* 9:361-68, 2019.
52. Querol L, Illa I. Paranodal and other autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies. *Curr Opin Neurol* 28:474-9, 2015.
53. Novak P, Felsenstein D, Mao C, Octavien NR, Zubcevic N. Association of small fiber neuropathy and post treatment Lyme disease syndrome. *PLoS One* 14:e0212222, 2019.
54. Benevides MLACSE, Filho SB, Debona R, Bergamaschi ENC, Nunes JC. Prevalence of Peripheral Neuropathy and associated factors in HIV-infected patients. *J Neurol Sci* 375:316-20, 2017.
55. Shillo P, Sloan G, Greig M, Hunt L, Selvarajah D, Elliott J, Gandhi R, Wilkinson ID, Tesfaye S. Painful and Painless Diabetic Neuropathies: What Is the Difference? *Curr Diab Rep* 19:32, 2019.

56. Lapin BR, Pantalone KM, Milinovich A, Morrison S, Schuster A, Boulos F, Johnson K, Thakore NJ. Pain in Patients With Type 2 Diabetes-Related Polyneuropathy Is Associated With Vascular Events and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 105:dga394, 2020.
57. Bosi E, Bax G, Scionti L, Spallone V, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D; FREMS European Trial Study Group. Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS) as a treatment for symptomatic diabetic neuropathy: results from a double-blind, randomised, multicentre, long-term, placebo-controlled clinical trial. *Diabetologia* 56:467-75, 2013.
58. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, Paladini A, Varrassi G, Zis P. Non-Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review. *Adv Ther* 37:4096-106, 2020.
59. Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, Häuser W. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Eur J Pain* 24:3-18, 2020.
60. Balhara YPS, Singh S, Kalra S. Pragmatic Opioid Use in Painful Diabetic Neuropathy. *Eur Endocrinol* 16:21-24, 2020.
61. Spallone V. Trattamento del dolore neuropatico della polineuropatia diabetica. *G Ital di Diabetol e Metab* 38:127-41, 2018.
62. Finnerup NB. Nonnarcotic Methods of Pain Management. *N Engl J Med* 380:2440-48, 2019.
63. Alam U, Sloan G, Tesfaye S. Treating Pain in Diabetic Neuropathy: Current and Developmental Drugs. *Drugs* 80:363-84, 2020.
64. Ballantyne JC. The brain on opioids. *Pain* 159 Suppl 1:S24-S30, 2018.
65. Fan J, Jeffery MM, Hooten WM, Shah ND, McCoy RG. Trends in Pain Medication Initiation Among Patients With Newly Diagnosed Diabetic Peripheral Neuropathy, 2014-2018. *JAMA Netw Open* 4:e2035632, 2021.
66. Torrance N, Elliott AM, Lee AJ, Smith BH. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain* 14:380-86, 2010.
67. Bax F, Chillelli N, Bassan S, Capovilla F, Bellavere F. Risk of death in patients with type 2 diabetes affected by moderate and severe diabetic neuropathy: a 10 years follow up. In: Book abstract *Neurodiab* 83, 2018.
68. Teh K, Wilkinson ID, Heiberg-Gibbons F, Awadh M, Kelsall A, Pallai S, Sloan G, Tesfaye S, Selvarajah D. Somatosensory network functional connectivity differentiates clinical pain phenotypes in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 64:1412-21, 2021.
69. Peabody FW. A medical classic: the care of the patient by Francis W. Peabody. *Jama*, 1927, 88: 877. *Med Times* 101:62-4 passim, 1973.

CASE REPORT

## Efficacia della stimolazione spinale ad alta frequenza a 10-kHz nella polineuropatia diabetica refrattaria alla terapia farmacologica: due casi clinici

### Effectiveness of 10-kHz High-frequency spinal cord stimulation in diabetic polyneuropathy refractory to medical management: two case reports

G. De Carolis<sup>1</sup>, G. Duse<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UO Anestesia e terapia del dolore, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana. <sup>2</sup> Responsabile Terapia Antalgica, Azienda Ospedaliera Padova.

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



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** G. De Carolis, G. Duse (2021). Efficacia della stimolazione spinale ad alta frequenza a 10-kHz nella polineuropatia diabetica refrattaria alla terapia farmacologica: due casi clinici. JAMD Vol. 24/1

**DOI** 10.36171/jamd21.24.1.6

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

**Received** March, 2021

**Accepted** March, 2021

**Published** October, 2021

**Copyright** © 2021 G. De Carolis. 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 Author declares no competing interests.

## Abstract

The sensorimotor diabetic polyneuropathy represents a serious health problem, as it is responsible for an increased risk of mortality and substantial morbidity, resulting from foot ulceration, amputations, and impaired quality of life. Appropriate drug treatments are often unsuccessful at providing adequate pain relief and the use of minimally invasive procedures such as spinal cord stimulation (SCS) represents a valid therapeutic choice. Patient's medical history and characteristics as well as clinical indication for the procedure influence the clinician in choosing the right type of therapy. Here we describe two cases suffering from type 2 diabetes mellitus and sensorimotor polyneuropathy, refractory to conventional medical management: in both cases, the 10-kHz high-frequency SCS therapy led to a long-term clinically meaningful relief of symptomatology which was evaluated in terms of: complete discharge of analgesic drugs, significant reduction in the intensity of perceived pain, recovery of motor function, improvement of mood tone and sleep quality.

**KEY WORDS** diabetic sensorimotor polyneuropathy; neuropathic pain; 10-kHz high-frequency spinal cord stimulation.

## Riassunto

La polineuropatia diabetica sensitivo-motoria rappresenta un grave problema di salute in quanto è responsabile di un aumento del rischio di mortalità e di una sostanziale morbilità, derivante da ulcerazione del piede, amputazioni e qualità della vita compromessa. Anche con trattamenti farmacologici appropriati l'efficacia in termini di riduzione della sintomatologia algica è spesso non raggiunta, e il ricorso a procedure mininvasive come la neurostimolazione spinale (SCS) rappresentano

una valida opzione terapeutica. La storia clinica, l'indicazione alla procedura, così come le caratteristiche del paziente sono i fattori chiave che guidano nella scelta del sistema da impiantare. Descriviamo il caso di due pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e polineuropatia sensitivo-motoria, refrattari alla terapia farmacologica: in entrambi i casi il trattamento con SCS ad alta frequenza a 10-kHz ha portato a un miglioramento significativo e duraturo (follow-up a 5 anni e 18 mesi rispettivamente) della sintomatologia che è stato valutato in termini di: sospensione della terapia farmacologica, riduzione importante dell'intensità del dolore percepito, recupero della funzione motoria, miglioramento del tono dell'umore e della qualità del sonno.

**PAROLE CHIAVE** polineuropatia diabetica sensitivo-motoria; dolore neuropatico; neurostimolazione spinale ad alta frequenza a 10-kHz.

## Introduzione

Il dolore neuropatico nel diabete, adattando la definizione proposta dall'Associazione internazionale per lo studio del dolore (International Association for the Study of Pain, IASP) è "il dolore che si presenta come conseguenza diretta di anomalie nel sistema somatosensoriale periferico nelle persone con diabete" ed è presente in molte delle forme cliniche che costituiscono la galassia della neuropatia diabetica. La polineuropatia diabetica sensitivo-motoria nella stragrande maggioranza dei casi comporta una compromissione sia delle piccole (A $\delta$  mieliniche e C amieliniche) che delle grandi fibre e rappresenta un grave problema di salute in quanto è responsabile di un aumento del rischio di mortalità e di una sostanziale morbilità, derivante da ulcerazione del piede, amputazioni e qualità della vita compromessa. Anche con trattamenti farmacologici appropriati l'efficacia in termini di riduzione della sintomatologia algica è spesso non raggiunta, e il ricorso a procedure mininvasive come la neurostimolazione spinale (SCS) rappresentano una valida opzione terapeutica. Descriviamo il caso di due pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e polineuropatia sensitivo-motoria, refrattari alla terapia farmacologica.

## Case #1

### Storia clinica

A.F., un paziente di 66 anni affetto da diabete mellito di tipo 2 in trattamento con metformina (2.5 g/

die), in corso di trattamento con neurostimolazione tonica tradizionale, impiantato per severa polineuropatia sensitivo-motoria a impronta assonale degli arti inferiori (AAll), giungeva alla nostra osservazione nel 2016 con ridotto sollievo algico (riduzione del dolore <5% a 2 anni post impianto), lamentando un prepotente *discomfort* legato alle parestesie evocate dalla stimolazione tonica.

In anamnesi remota, diverticolite, teratoma del cocige, lombosciatalgia L4-L5 destra (dx), portatore di due ernie discali lombari senza indicazione chirurgica, familiarità per cardiopatia ischemica precoce, ipertensione arteriosa in trattamento con zofenopril (30 mg/die), con quadro di intolleranza glicemica diagnosticato nel 2010. Nel 2011 il paziente lamenta forti dolori alle piante dei piedi "come camminare sui ciottoli" e sensazione di "calzino forcolante bilaterale", dolori che seppure in forma più lieve riferisce esperire da tempo dal 2009 e che considerava essere gli esiti del post-intervento chirurgico effettuato nel 2007, per correzione dita a martello 2° raggio di entrambi i piedi e osteotomia collo 2° metatarso piede dx. Viene indirizzato al Centro Antidiabete (CAD) di riferimento per l'inquadramento diagnostico terapeutico, a visita neurologica ed esame elettroencefalografico (ENG) come da protocollo per sospetta polineuropatia. Nel 2011 viene posta diagnosi di diabete mellito di tipo 2 ed a seguito di controlli neurologici e dai reperti degli esami ENG agli arti inferiori (AAll) è confermato un quadro di polineuropatia sensitivo-motoria distale AAll. Inizia trattamento sintomatico con pregabalin fino a 75 mgx2/die senza alcun beneficio sui dolori urenti agli AAll, con successiva aggiunta di ossicodone/naloxone fino a 30/15 mg/die: i dolori urenti agli AAll si sarebbero accentuati, mentre risultano nettamente migliorate le algie lombari. Sospende pregabalin aggiunge amitriptilina fino a 30 mg/die e clonazepam fino a 1.6 mg/die, riducendo ossicodone/naloxone fino a 10/5 mgx2/die. La terapia viene interrotta per eccessiva sonnolenza e nessun beneficio, ed è seguita da 10 sedute di stimolazione elettrica transcutanea (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, TENS) e un ciclo di 6 sedute di agopuntura; insensibile a duloxetina 120 mg/die e gabapentin, fino a 600 mgx3/die. Vista la completa refrattarietà alla terapia farmacologica, viene indirizzato a impianto di SCS in tonica tradizionale (a. 2014) con stimolatore non ricaricabile e con posizionamento di elettrocattetero peridurale 8-polare in corrispondenza dei livelli vertebrali Top T8 – Top T10, eseguito in base alla ricerca della maggior copertura parestesica dell'arto dx, arto che risultava essere maggiormente affetto dalle algie.

### Esame obiettivo

Alla presa in carico del paziente, all'esame obiettivo generale non vi era alcun reperto degno di nota da segnalare. All'esame obiettivo neurologico: ipopallestesia distale agli AAIL, algoparestesie ai piedi e algodisestesie urenti alle piante pedidie con ipo-disestesia a calzino bilateralmente con prevalenza dx>sx, ROT presenti deboli simmetrici agli AASS, assenti i rotulei, deboli e simmetrici gli achillei, non deficit di forza, in trattamento con SCS in stimolazione tonica tradizionale.

### Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami di laboratorio di routine risultavano nella norma; precedentemente erano stati eseguiti esami ematici per lo screening delle neuropatie con esito negativo ad eccezione dell'assetto glicemico; buon controllo dei valori pressori (PA 140/80mmHg), assume regolarmente la terapia antipertensiva; buon controllo glicemico (HbA1c 6.3%, 45 mmol/mol), assume regolarmente la terapia. Esami strumentali di rilievo: ENG conferma reperti compatibili con severa polineuropatia sensitivo-motoria a impronta assonale degli AAIL (Tabella 1).

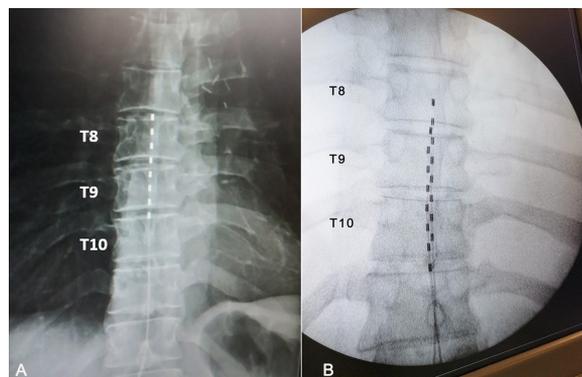
### Diagnosi e diagnosi differenziale

Sono stati eseguiti, prima della nostra presa in carico del signore A.F., numerosi esami neurologici e elettrodiagnostici che hanno confermato la diagnosi di polineuropatia sensitivo-motoria a origine diabetica.

### Trattamento

In regime di day-surgery, è stato rimosso il generatore impiantabile di impulsi (IPG) non ricaricabile della stimolazione tonica tradizionale (IPG che già otto mesi dall'impianto definitivo era stato sostituito a causa del rapido consumo della batteria), sostituito con IPG ricaricabile ad alta frequenza a 10-kHz collegandolo tramite adattatore all'elettrocattetero precedentemente impiantato (Figura 1A). Dopo un primo periodo di *trial*, superato con successo in termini di responsività alla nuova frequenza d'onda, si è proceduto ad impianto definitivo dell'IPG. Il paziente ha riportato fin dai primi follow-up una riduzione del dolore all'arto dx (arto maggiormente affetto dalle algie), valutata tramite somministrazione della scala numerica unidimensionale (Numeric Rating Scale, NRS, dove 0 significa nessun dolore e 10 il peggiore dolore possibile), con una percentuale di riduzione del dolore stabile nel tempo e all'ultimo follow-up a 5 anni pari al 50% (Figura 2A), ha riacquisito la capacità di camminare "anche tutto il giorno e anche scalzo", stare seduto o sdraiato senza limitazioni e un sostanziale miglioramento della qualità del sonno (da cinque risvegli/notte al baseline a nessun risveglio a partire dal terzo mese di follow-up), pur tuttavia mostrando esacerbazione delle algie all'arto sinistro (sx), precedentemente meno affetto. È in programma l'inserimento di un secondo elettrocattetero peridurale 8-polare, con

tuito con IPG ricaricabile ad alta frequenza a 10-kHz collegandolo tramite adattatore all'elettrocattetero precedentemente impiantato (Figura 1A). Dopo un primo periodo di *trial*, superato con successo in termini di responsività alla nuova frequenza d'onda, si è proceduto ad impianto definitivo dell'IPG. Il paziente ha riportato fin dai primi follow-up una riduzione del dolore all'arto dx (arto maggiormente affetto dalle algie), valutata tramite somministrazione della scala numerica unidimensionale (Numeric Rating Scale, NRS, dove 0 significa nessun dolore e 10 il peggiore dolore possibile), con una percentuale di riduzione del dolore stabile nel tempo e all'ultimo follow-up a 5 anni pari al 50% (Figura 2A), ha riacquisito la capacità di camminare "anche tutto il giorno e anche scalzo", stare seduto o sdraiato senza limitazioni e un sostanziale miglioramento della qualità del sonno (da cinque risvegli/notte al baseline a nessun risveglio a partire dal terzo mese di follow-up), pur tuttavia mostrando esacerbazione delle algie all'arto sinistro (sx), precedentemente meno affetto. È in programma l'inserimento di un secondo elettrocattetero peridurale 8-polare, con



**Figura 1** Immagini fluoroscopiche: posizionamento del singolo (A) e del doppio elettrocattetero peridurale (B).

**Tabella 1** | Case #1. Flow-chart diagnostico-terapeutica.

<b>ANAMNESI</b>	Diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa, severa polineuropatia sensitivo-motoria a impronta assonale AAIL in trattamento da due anni con SCS in tonica tradizionale, refrattario al trattamento di stimolazione, giunge con algoparestesie ai piedi e algodisestesie urenti alle piante pedidie con ipo-disestesia a calzino bilateralmente con prevalenza dx>sx.
<b>ESAME OBIETTIVO</b>	EO generale: nessun reperto patologico; EO neurologico: ipopallestesia distale agli AAIL, algoparestesie ai piedi e algodisestesie urenti alle piante pedidie con ipo-disestesia a calzino bilateralmente con prevalenza dx>sx, ROT presenti deboli simmetrici agli AASS, assenti i rotulei, deboli e simmetrici gli achillei, non deficit di forza.
<b>ESAMI STRUMENTALI</b>	ENG conferma reperti compatibili con severa polineuropatia sensitivo-motoria a impronta assonale degli AAIL.
<b>TERAPIA</b>	sostituzione dell'IPG non ricaricabile della stimolazione tonica tradizionale con IPG ricaricabile ad alta frequenza a 10-kHz, collegato tramite adattatore all'elettrocattetero precedentemente impiantato. Follow-up del paziente a cinque anni.

posizionamento anatomico (midline a livello di mid T9-T11 - come da protocollo di stimolazione ad alta frequenza a 10-kHz), procedura che andrà a coprire in maniera ottimale entrambi gli AAIL e che verrà eseguita non appena sarà possibile sospendere la terapia antiaggregante in corso, prescritta a seguito di angioplastica coronarica eseguita nel 2020.

## Case #2

### Storia clinica

G.T., un paziente di 57 anni affetto da diabete mellito di tipo 2 in trattamento con metformina (500 mg/die) complicato da neuropatia sensitivo-motoria a genesi dismetabolica, con parestesia e iperestesia all'arto inferiore sx, spiccati sintomi ipoestesici all'arto inferiore destro (dx), accompagnati a crampi notturni ad entrambe le estremità. Il paziente giungeva alla nostra osservazione per comparsa, da tre anni, di dolore subcontinuo al rachide dopo intervento di laminectomia lombare (Failed Back Surgery Syndrome, FBSS).

Il dolore, presente dal 2019, veniva riferito refrattario alla terapia farmacologica e fortemente invalidante. Il paziente, infatti, deambulava con fatica e con l'aiuto di un ausilio (per massimo cinque minuti), riferiva frequenti risvegli notturni, momenti di depressione, inabilità al lavoro (lavora come aiuto magazziniere), disinteresse alla vita sociale. Il trattamento sintomatico, con pregabalin (200 mg/die) e idromorfone (28 mg/die), non aveva ridotto il dolore lombare né quello irradiato agli arti inferiori, l'intensità del dolore era pari a 10 sulla scala NRS. In anamnesi: diagnosi di diabete mellito di tipo 2 nel 2011, diagnosi di neuropatia sensitivo-motoria avvenuta a seguito di comparsa di ulcera neuropatica plantare sx nel 2012, laminectomia lombare nel 2016, ipertensione arteriosa in trattamento con ramipril (5 mg/die) e amlodipina (10 mg/die), ipercolesterolemia in trat-

tamento con simvastatina (20 mg/die), broncopneumopatia cronica ostruttiva.

### Esame obiettivo

Alla presa in carico del paziente l'esame obiettivo confermava la presenza di disturbi sensitivi agli arti e lieve ipostenia dell'arto inferiore destro.

### Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami di laboratorio di routine risultavano nella norma; buon controllo glicemico (HbA1c 6.1%, 43 mmol/ml), con regolare assunzione della terapia ipoglicemizzante; valori pressori nei limiti di norma (PA 130/80mmHg) in terapia antipertensiva. Esami strumentali di rilievo: ENG evidenziava lievi anomalie neurogene in territorio L5 dx non recenti e segni di lieve-moderata neuropatia sensitivo-motoria a genesi dismetabolica (Tabella 2).

### Diagnosi e diagnosi differenziale

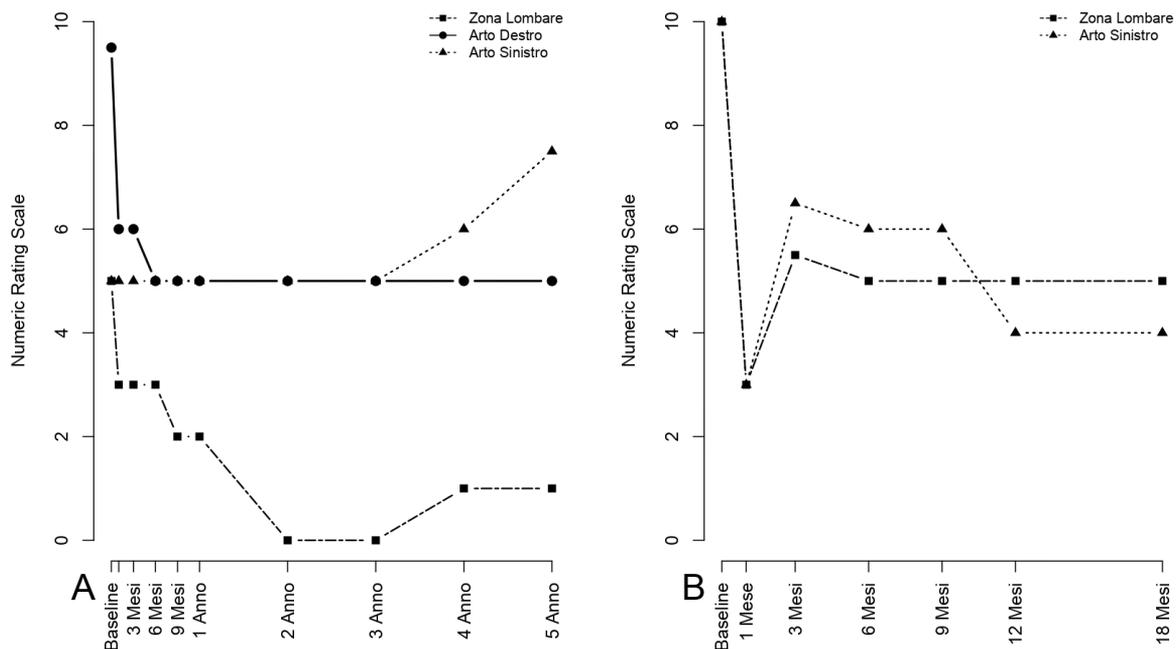
Sono stati eseguiti, prima della nostra presa in carico, esami neurologici ed elettrodiagnostici che hanno confermato la diagnosi di dolore neuropatico da FBSS e neuropatia sensitivo-motoria a genesi dismetabolica.

### Trattamento

Dopo un primo inquadramento per accertare che non vi fossero criteri clinici di esclusione alla procedura di impianto di SCS, in regime di day-hospital è stato posizionato un doppio elettrocattetero peridurale 8-polare in corrispondenza dei livelli vertebrali midline posteriore T8-T11 (secondo protocollo di posizionamento anatomico per indicazione FBSS, Figura 1B) collegato a IPG. Il paziente ha riportato, fin dai primi controlli di follow-up, una riduzione del dolore sia lombare che all'arto inferiore sx (arto maggiormente affetto), con una percentuale di riduzione all'ultimo follow-up, a 18 mesi dall'impianto, pari al

**Tabella 2** | Case #2. Flow-chart diagnostico-terapeutica.

<b>ANAMNESI</b>	Diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, neuropatia sensitivo-motoria a genesi dismetabolica, FBSS post-laminectomia lombare, refrattario alla terapia farmacologica antalgica, giunge con dolore subcontinuo al rachide, parestesie e iperestesia all'arto inferiore sx, spiccati sintomi ipoestesici all'arto inferiore dx, accompagnati a crampi notturni ad entrambe le estremità.
<b>ESAME OBIETTIVO</b>	EO generale: Alcun reperto degno di nota da segnalare.
<b>ESAMI STRUMENTALI</b>	ENG evidenzia lievi anomalie neurogene in territorio L5 dx non recenti che coesistono con segni di lieve-moderata neuropatia sensitivo-motoria a genesi dismetabolica.
<b>TERAPIA</b>	Procedura mininvasiva di impianto di SCS con doppio elettrocattetero peridurale 8-polare in corrispondenza dei livelli vertebrali midline posteriore T8-T11 (secondo protocollo di posizionamento anatomico per SCS ad alta frequenza a 10-kHz). Follow-up del paziente a 18 mesi.



**Figura 2** Scala NRS: riduzione del dolore al follow-up a cinque anni (A) e a diciotto mesi (B).

50% e 60% rispettivamente (Figura 2B). Durante il colloquio ha riferito di aver sospeso la terapia farmacologica, di aver riacquisito sicurezza nella deambulazione, senza più necessità di ausilio, e di aver recuperato in parte la sensibilità all'arto inferiore dx; il sonno è tornato ristoratore, in assenza di risvegli notturni causati da dolore e crampi, e anche la vita di relazione è lentamente ripresa, pur con le difficoltà legate all'isolamento forzato, con il desiderio di svolgere una qualche attività anche lavorativa. La misura della catastrofizzazione del dolore (valutata tramite la scala validata Pain Catastrophizing Scale, PCS) si è ridotta dal valore di 33, al baseline, (qualunque punteggio superiore a 30 rappresenta un livello clinicamente rilevante di catastrofizzazione), a 14 all'ultimo controllo di follow-up. Il signore G.T. è giunto alla nostra osservazione per dolore neuropatico post laminectomia al rachide e arti inferiori (FBSS) che ha rappresentato l'indicazione principale all'impianto di SCS ad alta frequenza a 10-kHz; questa scelta clinica ha tuttavia determinato un miglioramento adeguato e duraturo dell'intero quadro clinico, inclusivo dei sintomi correlati alla neuropatia diabetica, e alla sospensione della terapia farmacologica con oppioidi. Quanto riportato suggerisce che SCS ad alta frequenza a 10-kHz è efficace su dolore cronico complesso correlato a neuropatia diabetica oltre che, come atteso, a FBSS.

## Discussione

Le attuali opzioni terapeutiche per la gestione del dolore neuropatico della polineuropatia diabetica, anche laddove aderenti alle linee guida disponibili, spesso non permettono di raggiungere l'efficacia desiderata e pertanto risultano necessarie alternative terapeutiche per i pazienti refrattari al trattamento farmacologico<sup>(1)</sup>. Tra le terapie fisiche, le più sperimentate nella polineuropatia diabetica sono state le procedure di neurostimolazione sia di tipo non invasivo<sup>(2-4)</sup> che mininvasivo, tra cui l'SCS. Sebbene storicamente l'SCS tonica tradizionale è stata utilizzata per una varietà di indicazioni, oggi sono disponibili nuove frequenze e forme d'onda e la terapia SCS ad alta frequenza a 10-kHz ha dimostrato maggiore sicurezza ed efficacia rispetto alle frequenze tradizionali per indicazioni come il trattamento del dolore cronico neuropatico alla schiena e agli arti inferiori<sup>(5,6)</sup>. Questa terapia è infatti ormai consolidata da anni per numerose condizioni dolorose croniche quali FBSS, sindrome lomboradicolare, nevralgia post-erpetica, sindrome dolorosa regionale complessa, dolore neuropatico agli arti e, più recentemente, neuropatia diabetica<sup>(7,8)</sup>, potendo quindi rappresentare una nuova opzione terapeutica per questa patologia dolorosa, spesso associata ad altre comorbidità, poco responsiva alla terapia

farmacologica, talora gravata da effetti collaterali indesiderati. L'analisi post-hoc di uno studio più recente che ha arruolato pazienti con polineuropatia periferica a diversa eziologia, ha valutato l'efficacia di SCS ad alta frequenza a 10-kHz nel sottogruppo di pazienti con polineuropatia diabetica dolorosa; all'ultimo follow-up a 12 mesi l'85% dei pazienti è risultato responder alla terapia, con una riduzione del dolore  $\geq 70\%$  e di questi oltre il 70% ha mostrato, all'esame neurologico, miglioramenti sensitivi e dei riflessi<sup>(6)</sup>. A differenza dell'SCS tonica tradizionale che evoca parestesie nei territori algici e necessita pertanto della ricerca della mappatura parestesica durante la procedura di impianto, la terapia SCS ad alta frequenza a 10-kHz, utilizzando una forma d'onda unica e una larghezza dell'impulso uniforme, è indipendente dalla parestesia e permette pertanto una maggiore efficienza procedurale evitando al contempo il disagio associato alle parestesie. Il meccanismo d'azione si basa sulla inibizione neurale diretta delle corna dorsali mediante la selettiva attivazione degli interneuroni inibitori che bloccano in ultima analisi l'output dei neuroni ad ampio spettro dinamico (Wide Dynamic Range, WDR) verso i centri superiori<sup>(9)</sup>. Oltre alla riduzione dell'intensità del dolore neuropatico, spesso refrattario alla terapia farmacologica convenzionale, la stimolazione ad alta frequenza a 10-kHz permette una riduzione o completa sospensione della terapia con oppioidi<sup>10</sup> che ha portato a ipotizzare una sua azione anche sul dolore nocicettivo. Entrambi i pazienti, pur nelle loro differenze, giungevano con un quadro di neuropatia diabetica refrattario alla terapia sintomatica farmacologica, il primo già portatore di impianto di SCS non responder alla terapia tonica tradizionale, il secondo un paziente clinicamente complesso con un quadro di dolore lombare che si aggiungeva alla precedente sintomatologia dolorosa a genesi dismetabolica: la terapia qui descritta ha portato alla sospensione della terapia farmacologica e sollievo

della sintomatologia correlata alla neuropatia diabetica con recupero della funzione motoria, suggerendo l'efficacia dell'SCS ad alta frequenza a 10-kHz in questa indicazione.

## Bibliografia

1. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40:136-54, 2017.
2. Bosi E, Conti M, Vermigli C, Cazzetta G et al. Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 48:817-23, 2005.
3. Conti M, Peretti E, Cazzetta G, Galimberti G et al. Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation enhances cutaneous microvascular flow in patients with diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 23:46-48, 2009.
4. Pieber K, Herceg M, Paternostro-Sluga T. Electrotherapy for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Rehabil Med.* 42:289-95, 2010.
5. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE et al. Comparison of 10-kHz high-frequency and traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: 24-month results from a multicenter, randomized, controlled pivotal trial. *Neurosurgery* 79:667-77, 2016.
6. Stauss T, El Majdoub F, Sayed D, Surges G et al. A multicenter real-world review of 10 kHz SCS outcomes for treatment of chronic trunk and/or limb pain. *Ann Clin Transl Neurol* 6:496-507, 2019.
7. Shawn S. Treatment of painful polyneuropathies of diabetic and other origins with 10 kHz SCS: a case series, *Postgraduate Medicine* 132:352-57, 2020.
8. Galan V, Scowcroft J, Chang P, Li S et al. 10-kHz spinal cord stimulation treatment for painful diabetic neuropathy: results from post-hoc analysis of SENZA-PPN study. *Pain Manag* 10:291-300, 2020.
9. Lee KY, Bae C, Lee D, Kagan Z et al. Low-intensity, Kilohertz Frequency Spinal Cord Stimulation Differently Affects Excitatory and Inhibitory Neurons in the Rodent Superficial Dorsal Horn. *Neuroscience* 428:132-39, 2020.
10. Al-Kaisy A, Van Buyten JP, Amirdelfan K, Gliner B et al. Opioid-sparing effects of 10 kHz spinal cord stimulation: a review of clinical evidence. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 1462:53-64, 2020.

## Le nuove linee guida sulla terapia del diabete di tipo 2. Una rivoluzione copernicana

### New guidelines on type 2 diabetes therapy. A Copernican revolution

**E. Mannucci<sup>1</sup>, B. Pintaudi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> SODc Diabetologia e Malattie del Metabolismo; Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Università degli Studi di Firenze, Firenze. <sup>2</sup> Unità di Diabetologia, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano.

Corresponding author: [edoardo.mannucci@unifi.it](mailto:edoardo.mannucci@unifi.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** E. Mannucci, B. Pintaudi (2021). Le nuove linee guida sulla terapia del diabete di tipo 2. Una rivoluzione copernicana. JAMD Vol. 24/3

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

**Published** October, 2021

**Copyright** © 2021 Mannucci 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.

Nella medicina moderna, le scelte cliniche dovrebbero essere basate, entro i limiti del possibile, sulle evidenze derivanti dagli studi metodologicamente corretti – e quindi, per la terapia, principalmente sui risultati dei trial randomizzati. La proliferazione delle evidenze sugli effetti delle diverse strategie terapeutiche rende sempre più difficile, per il medico pratico, sintetizzare in maniera efficace le conoscenze disponibili e tradurle in decisioni pratiche. A questo servono, appunto, le linee guida. Il termine “linee guida”, purtroppo, ha accezioni diverse. Nella maggior parte dei casi, i testi che si fregiano del nome di linee guida sono in realtà documenti di consenso stilati da esperti illustri, magari nominati da qualche Società Scientifica molto grande e rappresentativa, che condividono e discutono le proprie opinioni, giungendo alla fine ad una formulazione di compromesso accettabile per tutti. Il valore di questo tipo di documenti si fonda principalmente sull'autorevolezza e la credibilità degli esperti che lo stilano. Ovviamente, le raccomandazioni dei documenti di consenso sono sostenute e rafforzate anche da evidenze derivanti da studi clinici rigorosi, che si uniscono però a considerazioni fisiopatologiche, ragionamenti, opinioni e talora usanze, abitudini e pregiudizi. Il limite principale dei documenti di consenso, poi, è che non prevedono una ricerca sistematica di tutte le informazioni disponibili: anche quando una raccomandazione risulta sostenuta da molte e solide evidenze, non si può mai escludere che siano state selettivamente trascurate, magari in maniera del tutto involontaria, evidenze di segno contrario.

Le nuove linee guida SID AMD sul trattamento del diabete di tipo 2 sono state sviluppate con una filosofia totalmente diversa. La volontà di ottenere l'inserimento del Sistema Nazionale delle Linee Guida<sup>1</sup>, istituito pochi anni fa dalla nuova legge sulla responsabilità professionale, ci ha infatti costretto a seguire un metodo prestabilito, il sistema GRADE, che cerca di limitare al massimo l'impatto delle opinioni e dei condi-

<sup>1</sup> Panel S-AG. [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG\\_379\\_diabete\\_2.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf). 2021. Accesso del 13/09/2021.

zionamenti personali, legando più strettamente le raccomandazioni alla totalità delle evidenze disponibili. Gli aspetti salienti di questo metodo, che è descritto in dettaglio nella versione completa delle linee guida, disponibile sul sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida, sono tre. Innanzitutto, l'intero processo decisionale che conduce alla formulazione della raccomandazione è totalmente esplicito e trasparente. In secondo luogo, gli estensori delle linee guida sono chiamati innanzitutto a formulare in maniera chiara i quesiti clinici ed a definire gli elementi clinici rilevanti per la scelta tra le diverse opzioni cliniche disponibili. In terzo luogo, per ciascun esito clinico viene condotta una revisione sistematica di tutte le evidenze disponibili, valutate secondo la loro solidità metodologica, in maniera da evitare esclusioni selettive.

In questo processo, molto più faticoso rispetto alle modalità più tradizionali di elaborazio-

ne delle linee guida, le opinioni dei membri del comitato di redazione hanno un impatto molto relativo, mentre il centro viene occupato dalle evidenze. Ciò significa che la rilevanza delle linee guida non si fonda più sull'autorevolezza di coloro che le formulano, ma sul rigore del metodo utilizzato. È una sorta di rivoluzione copernicana, in cui le linee guida non ruotano più attorno alle opinioni di esperti illustri, ma sono centrate sulle esigenze dei clinici sul campo, cui si cerca di dare una risposta, nei limiti del possibile, attraverso le evidenze disponibili.

È per noi motivo di particolare orgoglio che questa rivoluzione copernicana nelle linee guida sia avvenuta proprio in Italia. In un panorama internazionale molto variegato, le nuove linee guida italiane sulla terapia del diabete si distinguono per rigore metodologico, confermando la solidità e la ricchezza culturale della Diabetologia italiana.

## La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD). Metodologia e sintesi\*

**Type 2 diabetes mellitus therapy. Guideline by the Società Italiana di Diabetologia (SID) and the Associazione Medici Diabetologi (AMD). Methodology and synthesis**

**E. Mannucci<sup>1</sup>, R.Candido<sup>2</sup>, L. delle Monache<sup>3</sup>, M. Gallo<sup>4</sup>, A. Giaccari<sup>5</sup>, M.L. Masini<sup>6</sup>, A. Mazzone<sup>7</sup>, G. Medea<sup>8</sup>, B. Pintaudi<sup>9</sup>, G. Targher<sup>10</sup>, M. Trento<sup>11</sup>, G. Turchetti<sup>12</sup>, V. Lorenzoni<sup>12</sup>, M. Monami<sup>1</sup> a nome della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell' Associazione Medici Diabetologi (AMD)**

<sup>1</sup> SODc Diabetologia e Malattie del Metabolismo; Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia; <sup>2</sup> Diabetologo; Centro diabetologico - Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Trieste; <sup>3</sup> FAND, Milano, and FederDiabete Lazio, Roma; <sup>4</sup> SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; <sup>5</sup> Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche e Team Diabete, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS ed Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; <sup>6</sup> Università degli Studi di Firenze, Firenze; <sup>7</sup> Attualmente in pensione, precedentemente UOC Diabetologia, Ospedale di San Martino, Genova; <sup>8</sup> Società Italiana di Medicina Generale (SIMG); <sup>9</sup> Unità di Diabetologia, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano; <sup>10</sup> U.O.C. di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; <sup>11</sup> Laboratorio di Pedagogia Clinica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino; <sup>12</sup> Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa.

Corresponding author: [edoardo.mannucci@unifi.it](mailto:edoardo.mannucci@unifi.it)

### Contenuti

Elenco delle abbreviazioni e degli acronimi • Gruppo di sviluppo della linea guida • Sintesi delle raccomandazioni: 1. Obiettivi terapeutici • 2. Terapia nutrizionale • 3. Esercizio fisico • 4. Terapia educativa • 5. Terapia farmacologica • 6. Monitoraggio glicemico • Policy per la gestione del conflitto di interesse • Dichiarazione circa potenziali conflitti di interesse • Finanziamento della linea guida

### Elenco delle abbreviazioni e degli acronimi

LG = Linea Guida

PICO = P: problema/ paziente/popolazione; I: intervento; C: confronto/ controllo; O: outcome

ISS = Istituto Superiore di Sanità

AMSTAR = A Measurement Tool to Assess systematic Reviews

CDI = Conflitto Di Interesse

MACE = Eventi Avversi Cardiovascolari Maggiori

\* Il documento si completa alla pagina [https://www.jamd.it/wp-content/uploads/2021/10/linee-guida\\_parte2.pdf](https://www.jamd.it/wp-content/uploads/2021/10/linee-guida_parte2.pdf) con la parte "Evidenze e supporto"



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** E. Mannucci, R. Candido, L. delle Monache, M. Gallo, A. Giaccari, M.L. Masini, A. Mazzone, G. Medea, B. Pintaudi, G. Targher, M. Trento, G. Turchetti, V. Lorenzoni, M. Monami (2021). Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2. JAMD Vol. 24/3  
**DOI** 10.36171/jamd21.24.3.6

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

**Received** September, 2021

**Accepted** September, 2021

**Published** October, 2021

**Copyright** © 2021 Mannucci et al. This is an open access article edited by [JAMD](#), 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.

OR = Odds Ratio  
 RR = Rischio Relativo  
 IMC = Indice di Massa Corporea  
 DM = Differenza Media (pesata)  
 QALY = Quality Adjusted Life Years (anni di vita aggiustati per qualità)  
 min = minuti  
 ICUR = incremental cost-utility ratio  
 ICER = incremental cost-effectiveness ratio  
 SoC = Standard of Care  
 GLP-1 RA = Agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1  
 SGLT-2i = Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2  
 DPP-4i = Inibitori della DiPeptidyl Peptidase-4  
 SU = Sulfaniluree  
 BMI = Body Mass Index  
 CCS = Charlson Comorbidity Score  
 WTP = willingness to pay

## Gruppo di sviluppo della linea guida

### COORDINATORE

Edoardo Mannucci  
 SODc Diabetologia e Malattie del Metabolismo; Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Università degli Studi di Firenze, Firenze.

### MEMBRI DEL PANEL

Riccardo Candido, Diabetologo; Centro diabetologico - Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Trieste.

Lina delle Monache, Consigliere Nazionale FAND, Milano; Presidente FederDiabete Lazio, Referente Associazioni di Pazienti del *Patient Advocacy Lab* di ALTEMS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Coordinatore del Gruppo di Partecipazione della Regione Lazio "Diabete, Malattie Metaboliche ed Endocrinologiche" e membro della Cabina di Regia della Cronicità della Regione Lazio, Roma.

Marco Gallo, Diabetologo; SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.

Andrea Giaccari, Diabetologo; Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche e Team Diabete, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS ed Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Maria Luisa Masini, Dietista; Università degli Studi di Firenze, Firenze.

Angela Mazzone, Infermiera collocata a riposo; in precedenza, UOC Diabetologia, Genova.

Gerardo Medea, Medico di medicina generale; Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).

Basilio Pintaudi, Diabetologo; Unità di Diabetologia, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano.

Giovanni Targher, Diabetologo; U.O.C. di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Marina Trento, Pedagogista; Laboratorio di Pedagogia Clinica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino.

Giuseppe Turchetti, Farmacoeconomista; Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa.

### EVIDENCE REVIEW TEAM

Matteo Monami, Diabetologo; SODc Diabetologia e Malattie del Metabolismo; Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Università degli Studi di Firenze, Firenze.

Valentina Lorenzoni, Farmacoeconomista; Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa.

### REVISORI ESTERNI

Gian Paolo Fadini, Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Padova.

Gianluca Perseghin, Diabetologo; UO di Medicina Metabolica Policlinico di Monza, Università degli Studi di Milano Bicocca.

Antonio Nicolucci, Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology - CORESEARCH, Pescara.

## Sintesi delle raccomandazioni\*

### 1. Obiettivi terapeutici

**1.1** Si raccomanda un target di HbA<sub>1c</sub> tra 49 mmol/mol (6.6%) e 58 mmol/mol (7.5%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemia.

*Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: bassa.*

### Giustificazione

Numerose evidenze provenienti da trial clinici randomizzati mostrano come un più accurato controllo glicemico sia efficace nel ridurre le complicanze cro-

\* Per la metodologia di sviluppo della presente LG si rimanda alla nota 1 a pag. 230.

niche del diabete di tipo 2, suggerendo il raggiungimento ed il mantenimento di valori di l'HbA1c inferiori a 58 mmol/mol (7.5%). In particolare, vi è una riduzione significativa del rischio di ictus non fatale con un profilo favorevole per quanto riguarda considerazioni farmacoeconomiche.

Target di HbA1c più stringenti (inferiori a 48 mmol/mol o 6.5%), pur riducendo il rischio di complicanze microvascolari (non di quelle macrovascolari o della mortalità) hanno, invece, un rapporto rischio-beneficio sfavorevole a causa del maggiore rischio di ipoglicemie severe; pertanto il raggiungimento di target più ambiziosi non sembra raccomandabile nei pazienti trattati con farmaci in grado di indurre ipoglicemia.

**1.2.1** Si raccomanda un target di HbA1c inferiore 53 mmol/mol (7%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

*Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: bassa.*

### Giustificazione

Numerose evidenze provenienti da trial clinici randomizzati mostrano come un più accurato controllo glicemico sia efficace nel ridurre le complicanze croniche del diabete di tipo 2, suggerendo il raggiungimento ed il mantenimento di valori di l'HbA1c inferiori a 53 mmol/mol (7%). In particolare, vi è una riduzione significativa del rischio di complicanze macrovascolari con un rapporto costo/beneficio variabile per quanto riguarda gli aspetti farmacoeconomici.

**1.2.2** Si suggerisce un target di HbA1c inferiore o uguale a 48 mmol/mol (6.5%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

*Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.*

### Giustificazione

La mancanza di dati sugli effetti del raggiungimento e mantenimento di livelli di HbA1c più stringenti non permettono di supportare una raccomandazione a favore di target di HbA1c inferiori o uguali a 48 mmol/mol (6.5%). Tuttavia, visto le evidenze indirette derivanti da trial con target di HbA1c al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) effettuati con farmaci associati ad ipoglicemia, è possibile che raggiungere un controllo glicemico più ambizioso possa essere più efficace sulla riduzione del rischio di

complicanze microvascolari. Studi di farmacoeconomia sembrano suggerire un minore utilizzo di risorse da parte dei sistemi sanitari nei pazienti con livelli di HbA1c più bassi, con meno ospedalizzazioni per complicanze croniche del diabete, quando ottenuti con farmaci non associati ad ipoglicemia.

## 2. Terapia nutrizionale

**2.1** Si suggerisce una terapia nutrizionale strutturata per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

*Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: bassa.*

### Giustificazione

Ci sono pochi trial, di scarsa qualità e con numero esiguo di pazienti che mostrano piccoli, ma significativi, miglioramenti del controllo glicemico e del peso corporeo con la terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio nutrizionali), rispetto ai soli consigli nutrizionali.

La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione.

Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili, se non si considera il tempo necessario per organizzare e portare avanti una terapia nutrizionale ben strutturata ed efficace.

**2.2** Si suggerisce una terapia nutrizionale bilanciata (dieta Mediterranea), piuttosto che a basso contenuto di carboidrati, per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

*Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: bassa.*

### Giustificazione

Esistono pochi studi di bassa qualità e con pochi pazienti inclusi, che hanno mostrato piccoli, ma significativi, effetti benefici delle terapie nutrizionali bilanciate sul controllo glicemico, rispetto alle diete a basso contenuto di carboidrati.

La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione.

Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili. Non sono stati identificati studi specifici di natura economica che soddisfino i criteri di ricerca.

### 3. Esercizio fisico

**3.1** Si suggerisce l'esercizio fisico regolare nella terapia del diabete di tipo 2

*Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: moderata.*

#### Giustificazione

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, l'esercizio fisico determina una piccola ma significativa riduzione di HbA1c e massa grassa, senza alcun effetto sfavorevole e costi aggiuntivi. La qualità delle evidenze disponibili è sufficiente per formulare una raccomandazione, ma l'esiguità dei campioni studiati e alcuni limiti metodologici degli studi ne riducono la forza.

**3.2** Non si esprime nessuna preferenza tra la prescrizione di esercizio fisico aerobio minore o maggiore di 150 minuti settimanali, nella terapia del diabete di tipo 2.

*Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: bassa.*

#### Giustificazione

Non ci sono trial che confrontino programmi di esercizio fisico con differenti obiettivi minimi settimanali di durata. Le evidenze disponibili, derivanti da dati indiretti di trial clinici, che confrontavano diverse soglie settimanali di esercizio fisico aerobico con gruppi ai quali non era stato prescritto alcun tipo di attività, non sono sufficienti per stilare una raccomandazione. La qualità delle evidenze disponibili è inoltre scadente a causa di numerosi limiti metodologici degli studi e di possibili *bias* di pubblicazione.

**3.3** Si suggerisce la prescrizione di esercizio fisico combinato (aerobio e di resistenza), rispetto al solo esercizio fisico aerobio, nella terapia del diabete di tipo 2.

*Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: bassa.*

#### Giustificazione

La preferenza per programmi di esercizio fisico combinato (aerobio/resistenza) è basata sull'evidenza di una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c osservata nei trial disponibili in letteratura. Tuttavia, la minima differenza tra i due gruppi in termini di HbA1c a fine studio, l'esigua casistica arruolata e alcuni limiti metodologici degli studi inclusi limitano la forza di questa raccomandazione. Le risorse economiche necessarie sono trascurabili.

### 4. Terapia educativa

**4.1** Si suggerisce una terapia educativa strutturata per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

*Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.*

#### Giustificazione

Ci sono pochi trial, di scarsa qualità e con un numero esiguo di pazienti che mostrano piccoli, ma significativi, miglioramenti del controllo glicemico, peso corporeo e qualità della vita con la terapia educativa strutturata, rispetto ai soli consigli educazionali. La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione. Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili.

**4.2** Si suggerisce una terapia educativa di gruppo, piuttosto che individuale, per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

*Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.*

#### Giustificazione

Esistono pochi studi di bassa qualità e con pochi pazienti inclusi, che hanno mostrato piccoli, ma significativi, effetti benefici sulla qualità della vita. Inoltre, la terapia di gruppo potrebbe generare minori costi di quella individuale. La mancanza di effetti significativi sulla HbA1c, la bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione.

### 5. Terapia farmacologica

**5.1** Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari: SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbiosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

*Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.*

Metformina			
Agonisti recettore GLP1		Inibitori SGLT2	
Inibitori DPP4	Acarbose	Pioglitazione	Insulina

Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

### Giustificazione

Molti studi clinici randomizzati sostengono l'uso di metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci preferenziali nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2, per la loro efficacia nella riduzione della HbA1c, il basso rischio di ipoglicemia e la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi (sulfaniluree e repaglinide) hanno minore efficacia a lungo termine, con rischio di ipoglicemia e mortalità maggiori delle altre classi e pertanto non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2. La qualità delle evidenze è moderata. Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci che hanno effetti clinicamente simili.

**5.2.1** Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari: SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazione, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.

Metformina	Agonisti recettore GLP1		Inibitori SGLT2
Inibitori DPP4	Acarbose	Pioglitazione	Insulina

Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

### Giustificazione

Numerosi studi clinici randomizzati supportano l'uso della metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 a causa della loro efficacia in termini di riduzione della HbA1c senza causare ipoglicemia e con effetti benefici

sugli eventi cardiovascolari maggiori e mortalità da tutte le cause. In particolare, gli SGLT-2i hanno anche, rispetto a metformina e GLP-1 RA, effetti favorevoli sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi hanno invece una minore efficacia a lungo termine con rischi ipoglicemici elevati e maggiori tassi di mortalità e pertanto non dovrebbero più essere considerati nel trattamento del paziente di tipo 2. La qualità delle evidenze è moderata. Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura i GLP-1 RA, hanno un buon rapporto costo-efficacia.

**5.2.2** Si raccomanda l'uso di SGLT-2i come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco. I GLP-1 RA e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre DPP-4i, acarbose ed insulina come farmaci di terza scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.

Inibitori SGLT2		
Agonisti recettore GLP1	Metformina	
Inibitori DPP4**	Acarbose	Insulina

Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche. \*La metformina è controindicata in classe III e IV NYHA; \*\*Saxagliptin è associato ad un aumento di ricoveri per scompenso cardiaco

### Giustificazione

Numerosi studi clinici randomizzati supportano l'uso della metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 a causa della loro efficacia in termini di riduzione della HbA1c senza causare ipoglicemia e con effetti benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori e mortalità da tutte le cause. In particolare, gli SGLT-2i hanno anche, rispetto a metformina e GLP-1 RA, effetti favorevoli sui pazienti con scompenso cardiaco. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi hanno invece una minore efficacia a lungo termine con rischi ipoglicemici elevati e

maggiori tassi di mortalità e pertanto non dovrebbero più essere considerati nel trattamento del paziente di tipo 2. La qualità delle evidenze è moderata. Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura i GLP-1 RA, hanno un buon rapporto costo-efficacia.

**5.3** Si raccomanda l'uso degli analoghi lenti dell'insulina, rispetto all'insulina NPH, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina basale.

*Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: molto bassa.*

### Giustificazione

Vi sono numerose evidenze provenienti da trial clinici che mostrano come l'uso degli analoghi lenti dell'insulina, rispetto a NPH, si associ ad un rischio minore di ipoglicemie totali e notturne e ad una tendenziale riduzione degli eventi ipoglicemici severi. Inoltre, nonostante il disegno dei trial clinici inclusi nella valutazione sia nella maggior parte dei casi "treat-to-target", si è osservato un modesto, ma significativo, effetto positivo anche su HbA1c e glicemie a digiuno a favore degli analoghi lenti dell'insulina (detemir e glargine U100). Non vi sono trial di confronto tra le nuove formulazioni di analoghi lenti dell'insulina con NPH; tuttavia, confronti diretti tra degludec e glargine U300 con glargine U100 mostrano simili effetti su ipoglicemia e HbA1c ed effetti migliori su glicemia a digiuno per degludec. Per tali motivi, la raccomandazione ad usare gli analoghi lenti dell'insulina, rispetto a NPH, può essere estesa a tutte le formulazioni esistenti in commercio. La qualità delle evidenze è molto bassa, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi e per la presenza di elevata eterogeneità per la maggior parte degli outcome critici. Gli studi di farmacoeconomia mostrano che le nuove formulazioni hanno costi diretti maggiori; tuttavia, il rapporto costo-efficacia è generalmente favorevole per QALY guadagnati e per gli effetti positivi su rischio ipoglicemico e controllo glicemico. La disponibilità di biosimilari con costi diretti ridotti può ulteriormente migliorare il rapporto costo-efficacia.

**5.4** Si suggerisce l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina, rispetto all'insulina regolare umana, per tutti i pazienti con diabete di tipo 2 che necessitano di insulina prandiale.

*Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.*

### Giustificazione

Alcune evidenze suggeriscono un possibile miglioramento della qualità della vita con l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina. La qualità delle evidenze è molto bassa per la maggior parte degli outcome critici, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi, la presenza di elevata eterogeneità e la scarsa numerosità di pazienti arruolati. Il rapporto costo-efficacia potrebbe essere favorevole agli analoghi rapidi, visti i piccoli effetti sul rischio ipoglicemico ed il miglioramento possibile della qualità della vita.

**5.5** L'utilizzo routinario del microinfusore di insulina nei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati non è raccomandato.

*Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.*

### Giustificazione

Non ci sono evidenze di reali vantaggi derivanti dall'uso del microinfusore nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto alla terapia multi-iniettiva. Inoltre i costi per tale terapia sono molto elevati. La qualità delle evidenze è molto bassa per la maggior parte degli outcome critici, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi, la presenza di elevata eterogeneità e la scarsa numerosità di pazienti arruolati. Non ci sono studi specifici di natura economica.

## 6. Monitoraggio glicemico

**6.1** Si suggerisce un monitoraggio glicemico strutturato (con uno schema predefinito di glicemie capillari da eseguire) per i soggetti con diabete mellito di tipo 2.

*Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.*

### Giustificazione

Ci sono pochi trial, di scarsa qualità e con numero esiguo di pazienti che mostrano piccoli, ma significativi, miglioramenti del controllo glicemico con il monitoraggio glicemico strutturato, rispetto ad uno non strutturato. La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclu-

si limitano la forza della presente raccomandazione. Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili.

**6.2** Non si suggerisce un monitoraggio glicemico in continuo (monitoraggio continuo o a scansione), al posto del controllo glicemico capillare, per la misurazione della glicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento insulinico basal-bolus.

*Forza della raccomandazione: debole. Qualità delle prove: molto bassa.*

### Giustificazione

Ci sono pochi studi e di bassa qualità che suggeriscono un piccolo miglioramento dei valori di HbA1c con il monitoraggio continuo della glicemia, senza aumento del rischio ipoglicemico; tuttavia è possibile che il monitoraggio in continuo della glicemia possa in alcuni pazienti peggiorare la qualità della vita. La costo-efficacia del monitoraggio continuo della glicemia dipende dal sistema utilizzato e dal contesto economico e deve essere ulteriormente verificata.

## Policy per la gestione del conflitto di interesse

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della LG "La terapia del diabete mellito di tipo 2" è finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per ciascun PICO e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della LG. Questa valutazione si basa sulla policy per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle Linee Guida dell'ISS descritta nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica.

Ogni singolo interesse viene valutato in base alla sua natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG e di valore finanziario, periodo e durata. La valutazione tiene conto delle seguenti informazioni utili a determinare la misura in cui ci si potrebbe ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto:

- tipologia dell'interesse
- rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG
- periodo e durata
- posizione dell'esperto nell'organizzazione e/o nell'attività in questione nel caso di interesse istituzionale.

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

1. interessi economici: le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l'argomento trattato. Ci si riferisce a qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, *stock options* o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, copyright royalties).

All'interno di questa tipologia, si distingue fra:

- a) interesse economico personale, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per sé
- b) interesse economico familiare, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari
- c) interesse economico istituzionale, cioè riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.

2. interessi economici indiretti (o interessi intellettuali): si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

- i. specifici: direttamente associati all'argomento oggetto della LG
- ii. non-specifici: non direttamente associati all'argomento oggetto della LG.

Sulla base della valutazione, a ogni interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto:

- Livello 1: minimo o insignificante
- Livello 2: potenzialmente rilevante
- Livello 3: rilevante.

Ad ognuno dei tre livelli di conflitto, corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione.

Per il livello 1 le possibilità sono: a) Nessuna misura (piena partecipazione ai lavori).

Per il livello 2 le possibilità sono: b) piena partecipazione ai lavori con *disclosure* pubblica dell'interesse nel documento finale della LG o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce; c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale).

Per il livello 3 le possibilità sono: c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); d) esclusione totale.

L'interesse è considerato minimo o insignificante (livello 1) se è improbabile che influenzi il giudizio

del soggetto. In questo caso, non è necessario intraprendere alcuna azione.

Nel caso del livello 2 (interesse potenzialmente rilevante), si indica l'applicazione di una delle seguenti misure per la gestione del conflitto:

- piena partecipazione ai lavori con disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della LG o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce. Si applica per gli interessi considerati relativamente minori.
- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale. È utilizzata per permettere ai membri del Panel di accedere alle conoscenze o opinioni degli esperti più qualificati, avendo però presente i loro bias potenziali.

Nel caso del livello 3 (interesse rilevante), si indica l'applicazione di una delle seguenti misure per la gestione del conflitto:

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale.
- esclusione totale, cioè la limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo. Si applica quando la natura dell'interesse è troppo significativa rispetto agli obiettivi generali o laddove limitare il coinvolgimento dell'esperto ad una parte dei lavori non avrebbe senso. Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante (livello 2 e 3), per decidere la misura da intraprendere è stato considerato il contributo, i compiti e le funzioni dell'esperto nel Panel rispetto alla disponibilità di esperti alternativi con le competenze richieste, ed è stata commisurata la natura, il tipo e la portata dell'interesse (cioè la misura in cui ci si può ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto), all'adeguatezza delle azioni e opzioni disponibili per garantire l'indipendenza e l'integrità del processo decisionale. Nei casi in cui l'interesse valutato sia di livello 3 è necessario indicare la motivazione per l'inclusione del membro con CDI rilevante nel Panel.

## Dichiarazioni circa potenziali conflitti di interesse

Tutti i membri del panel e i membri dell'evidence review team hanno compilato il modulo per la di-

chiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove). Tutti i conflitti di interesse rilevati sono stati discussi collegialmente al fine di valutare il livello di conflitto che è stato, all'unanimità, giudicato di livello 1 per tutti i componenti del panel e dell'evidence review team; pertanto, tutti i membri hanno partecipato a tutte le fasi del processo di costruzione delle presenti linee guida.

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri.

### MEMBRI DEL PANEL

Edoardo Mannucci ha ricevuto compensi per formazione interna da Mundipharma; per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly e Novo Nordisk.

Riccardo Candido ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Menarini e Roche; per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly, Mundipharma, Novo Nordisk, Sanofi.

Lina delle Monache non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Marco Gallo non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Andrea Giaccari ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board/formazione interna da Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Mundipharma, Novo Nordisk e Sanofi; la struttura di appartenenza ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Amgen e AstraZeneca

Maria Luisa Masini non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Angela Mazzone non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Gerardo Medea ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board/formazione interna da AstraZeneca e Grunenthal

Basilio Pintaudi ha ricevuto compensi per consulenze, attività formative o congressuali da Eli Lilly e Novo Nordisk

Giovanni Targher ha ricevuto compensi per partecipazione ad advisory board da Novartis.

Marina Trento non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Giuseppe Turchetti ha ricevuto compensi per attività formative o congressuali da Eli Lilly; la struttura di appartenenza ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Merck.

### **EVIDENCE REVIEW TEAM**

Matteo Monami ha ricevuto un pagamento da Sanofi per una relazione invitata a congresso.

Valentina Lorenzoni, non ha nessun conflitto di interesse rilevante.

### **REVISORI ESTERNI**

Gian Paolo Fadini ha ricevuto compensi per per ricerca da Mundipharma; per consulenze/partecipazione ad advisory board da Abbott, Boehringer, Novo Nordisk, Lilly; per partecipazione a congressi da Abbott, Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer e Astra-Zeneca.

Gianluca Perseghin ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da Astra-

Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Novo Nordisk, PicDare.

Antonio Nicolucci ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Sanofi e Novo Nordisk.

## **Finanziamento della linea guida**

Non è stato erogato alcun finanziamento per lo sviluppo di questa linea guida. Le spese di viaggio per gli incontri in presenza del Panel sono state sostenute dalla Società Italiana di Diabetologia e dall'Associazione Medici Diabetologi. I membri del Panel e dell'Evidence Review Team non hanno ricevuto alcun compenso per il lavoro svolto nell'elaborazione della Linea Guida.

## La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD). Evidenze a supporto della linea guida\*

### Type 2 diabetes mellitus therapy. Guideline by the Società Italiana di Diabetologia (SID) and the Associazione Medici Diabetologi (AMD). Evidence supporting the guideline

**E. Mannucci<sup>1</sup>, R.Candido<sup>2</sup>, L. delle Monache<sup>3</sup>, M. Gallo<sup>4</sup>, A. Giaccari<sup>5</sup>, M.L. Masini<sup>6</sup>, A. Mazzone<sup>7</sup>, G. Medea<sup>8</sup>, B. Pintaudi<sup>9</sup>, G. Targher<sup>10</sup>, M. Trento<sup>11</sup>, G. Turchetti<sup>12</sup>, V. Lorenzoni<sup>12</sup>, M. Monami<sup>1</sup> a nome della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell' Associazione Medici Diabetologi (AMD)**

<sup>1</sup> SODc Diabetologia e Malattie del Metabolismo; Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Università degli Studi di Firenze, Firenze; Italia; <sup>2</sup> Diabetologo; Centro diabetologico - Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Trieste; <sup>3</sup> FAND, Milano, and FederDiabete Lazio, Roma; <sup>4</sup> SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; <sup>5</sup> Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche e Team Diabete, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS ed Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; <sup>6</sup> Università degli Studi di Firenze, Firenze.; <sup>7</sup> Attualmente in pensione, precedentemente UOC Diabetologia, Ospedale di San Martino, Genova; <sup>8</sup> Società Italiana di Medicina Generale (SIMG); <sup>9</sup> Unità di Diabetologia, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano; <sup>10</sup> U.O.C. di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; <sup>11</sup> Laboratorio di Pedagogia Clinica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino; <sup>12</sup> Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa.

Corresponding author: [edoardo.mannucci@unifi.it](mailto:edoardo.mannucci@unifi.it)

## Contenuti

1. Obiettivi terapeutici • 1.1. Terapie associate ad ipoglicemia • 1.2. Terapie non associate ad ipoglicemia • 1.2.1. Valutazione per obiettivi di HbA1c < 53 mmol/mol (7%) • 1.2.2. Valutazione per obiettivi di HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%) • 2. Terapia nutrizionale • 2.1. Terapia nutrizionale strutturata • 2.2. Tipologia di terapia nutrizionale per il diabete • 3. Esercizio fisico • 3.1. Esercizio fisico e diabete di tipo 2 • 3.2. Durata dell'esercizio fisico aerobio • 3.3. Tipologia di esercizio fisico • 4. Terapia educativa • 4.1. Terapia educativa strutturata • 4.2. Terapia educativa di gruppo e individuale • 5. Terapia farmacologica • 5.1. Terapie per il diabete in assenza di malattie cardiovascolari • 5.2. Terapie per il diabete in presenza di malattie cardiovascolari con o senza scompenso cardiaco • 5.3. Evidenze a supporto • 5.4. Terapia con insulina basale • 5.5. Terapia con insulina prandiale • 5.6. Terapia insulinica con microinfusori • 6. Monitoraggio glicemico • 6.1. Monitoraggio glicemico strutturato • 6.2. Monitoraggio glicemico in continuo • Bibliografia essenziale

\* Alcune parti del corredo redazionale: Elenco delle abbreviazioni e degli acronimi, Policy per la gestione del conflitto di interesse, sono consultabili in JAMD – The journal of AMD 24:232-40, 2021.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** E. Mannucci, R. Candido, L. delle Monache, M. Gallo, A. Giaccari, M.L. Masini, A. Mazzone, G. Medea, B. Pintaudi, G. Targher, M. Trento, G. Turchetti, V. Lorenzoni, M. Monami (2021). Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2. JAMD Vol. 24/3  
**DOI** 10.36171/jamd21.24.3.6

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

**Received** September, 2021

**Accepted** October, 2021

**Published** October, 2021

**Copyright** © 2021 Mannucci 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.

# 1. Obiettivi terapeutici

## 1.1 TERAPIE ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra differenti soglie di HbA1c nella prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemia.

### Quesito:

Quale è l'obiettivo di emoglobina glicata nei pazienti con diabete di tipo 2 che fanno terapie associate ad ipoglicemia (insulina, sulfaniluree, glinidi)?

*Critici:* Complicanze microvascolari<sup>(9)</sup>  
Mortalità<sup>(8)</sup>  
Ipoglicemie severe<sup>(8)</sup>  
Complicanze macrovascolari<sup>(7)</sup>

*Non critici:* Controllo dei sintomi<sup>(2)</sup>

*Popolazione* Persone con diabete di tipo 2

*Intervento* Controllo intensivo della glicemia

*Confronto* Controllo standard della glicemia

*Outcome critici* Complicanze microvascolari; Mortalità; Ipoglicemie severe; Complicanze macrovascolari (MACE).

*Setting* Ambulatoriale

## Valutazione

### Rilevanza del problema

*Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti con diabete di tipo 2 è associata ad un rischio più basso di complicanze macro e microvascolari e mortalità <sup>(2,3)</sup> . Tuttavia, i risultati ottenuti possono variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico <sup>(2-6)</sup> .	

**Effetti favorevoli***Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

<b>Giudizio</b>	<b>Evidenza</b>	<b>Considerazioni aggiuntive</b>
Grandi	<p><b>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤58 mmol/mol (7.5%):</b> Riduzione di: MACE (-8%), complicanze renali (-27%) e oculari (-23%).</p> <p><b>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%):</b> Nessun effetto su: MACE, infarto ed ictus non fatale, mortalità da tutte le cause e cardiovascolare. Riduzione significativa delle complicanze renali (-24%) ed oculari (-22%).</p>	<p><b>Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata</b> (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia): Nessun effetto su complicanze oculari, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari. Riduzione di: MACE (-11%), infarto non fatale (-10%), ictus non fatale (-11%) e complicanze renali (-24%).</p> <p><b>Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia</b> (indipendentemente dai target di HbA1c): Nessun effetto su morte da cause cardiovascolari. Riduzione di: MACE (-8%), complicanze renali (-27%) e oculari (-23%). Nessun evidenza di eterogeneità tra sottogruppi. Nessun trial ha arruolato pazienti con età &gt; 75 anni I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.</p>

**Effetti sfavorevoli***Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

<b>Giudizio</b>	<b>Evidenza</b>	<b>Considerazioni aggiuntive</b>
Grandi	<p><b>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤58 mmol/mol (7.5%):</b> (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: OR: 2.72 [1.79, 4.13].</p> <p><b>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%):</b> Aumentato rischio di ipoglicemie severe: OR: 2.62 [1.39, 4.97].</p>	<p><b>Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata</b> (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia): Ipoglicemia severa: OR: 1.84 [1.20, 2.82].</p> <p><b>Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia</b> (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: OR: 2.72 [1.79, 4.13].</p> <p><b>Ipoglicemia severa</b> definita usando i criteri definiti dalla American Diabetes Association: grave confusione mentale richiedente aiuto esterno per la risoluzione dell'evento ipoglicemico.</p>

**Grado di evidenza***Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

<b>Giudizio</b>	<b>Evidenza</b>	<b>Considerazioni aggiuntive</b>
Basso	Moderato/Basso per tutti gli outcome critici considerati.	

**Valore***Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

<b>Giudizio</b>	<b>Evidenza</b>	<b>Considerazioni aggiuntive</b>
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Complicanze, micro e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida <sup>(7-9)</sup> .	

**Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA1c al di sotto di 58 mmol/mol (7.5%) è favorevole all'intervento per quanto riguarda la riduzione del rischio di complicanze macro e microvascolari. Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA1c al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) è invece sfavorevole in quanto il rischio di ipoglicemia severa supera i benefici ottenuti.	

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi bassi/moderati legati alla intensificazione della terapia ipoglicemizzante fatta con alcuni farmaci (es. metformina); costi maggiori per insulina e nuovi farmaci antidiabetici <sup>(10)</sup> .	I risultati variano a seconda dei farmaci utilizzati e del contesto considerato (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	L'intensificazione della terapia è uno strumento efficace nella prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, che determina una riduzione dei costi legati alla gestione delle complicanze stesse. L'intensificazione del trattamento è pertanto da considerarsi costo-efficace.	

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente aumentata	Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive <sup>(7-9)</sup> , in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sull'evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.	

**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili	

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	La maggior parte dei pazienti in Italia ha già livelli di HbA1c considerabili a target secondo le presenti raccomandazioni <sup>(7-9)</sup> .	

**1.2 TERAPIE NON ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA**

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra differenti soglie di HbA1c nella prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

**Quesito:**

Quale è l'obiettivo di emoglobina glicata nei pazienti con diabete di tipo 2 non in trattamento con farmaci associati ad ipoglicemia (cioè con esclusione di insulina, sulfaniluree, glinidi)

*Critici:* Complicanze microvascolari<sup>(8)</sup>  
Mortalità<sup>(8)</sup>  
Complicanze macrovascolari<sup>(7)</sup>

*Non critici:* Controllo dei sintomi<sup>(2)</sup>  
Ipoglicemie severe<sup>(2)</sup>

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Controllo standard della glicemia
<i>Confronto</i>	Controllo non intensivo della glicemia
<i>Outcome critici</i>	Complicanze microvascolari; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE)
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

**1.2.1. VALUTAZIONE PER OBIETTIVI DI HbA1c <53 mmol/mol (7%)****Rilevanza del problema***Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti con diabete di tipo 2 è associata ad un rischio più basso di complicanze macro e microvascolari e mortalità <sup>(2,3)</sup> . Tuttavia, i risultati ottenuti possono variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico <sup>(2-6)</sup> .	

**Effetti favorevoli***Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?***Giudizio**

Grandi

**Evidenza****Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 59-64 mmol/mol (7.6-8.0%):**

Nessun effetto su: MACE, infarto miocardico e ictus non fatale. Non ci sono dati disponibili su complicanze oculari.

Riduzione della mortalità da cause cardiovascolari (-11%), mortalità da tutte le cause (-12%) e complicanze renali (-31%).

**Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 54-58 mmol/mol (7.1-7.5%):**

Nessun effetto su: infarto miocardico, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari.

Incremento delle complicanze oculari (+75%) derivanti da un unico trial.

Riduzione di: MACE (-28%), ictus non fatale (-39%) e complicanze renali (-31%).

**Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 49-53 mmol/mol (6.6-7.0%):**

Nessun effetto su infarto miocardico non fatale, mortalità da tutte le cause e cause cardiovascolari, complicanze oculari e renali.

Riduzione di MACE (-22%), ictus non fatale (-23%).

**Considerazioni aggiuntive****Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica****adottata** (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia):

Nessun effetto su complicanze oculari, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari.

Riduzione di: MACE (-11%), infarto non fatale (-10%), ictus non fatale (-11%) e complicanze renali (-24%).

**Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che non inducono ipoglicemia**

(indipendentemente dai target di HbA1c):

Nessun effetto su complicanze oculari ed infarto miocardico non fatale.

Riduzione di: MACE (-15%), ictus non fatale (-17%), morte da cause cardiovascolari (-11%), morte da tutte le cause (-11%) e complicanze renali (-30%). Presenza di eterogeneità per MACE e ictus non fatale.

I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.

**Effetti sfavorevoli***Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?***Giudizio**

Trascurabili

**Evidenza**

Nessun aumento del rischio ipoglicemico.

**Considerazioni aggiuntive****Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che****inducono ipoglicemia** (indipendentemente dai target di HbA1c):  
Ipoglicemia severa: 1.03 [0.88, 1.20].**Ipoglicemia severa** definita usando i criteri definiti dalla American Diabetes Association: grave confusione mentale richiedente aiuto esterno per la risoluzione dell'evento ipoglicemico.

**Grado di evidenza***Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Alta per MACE. Moderata per morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari, complicanze oculari. Bassa per complicanze renali.	

**Valore***Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Complicanze, micro e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida <sup>(7-9)</sup> .	

**Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA1c al di sotto di 53 mmol/mol (7.0%) è favorevole all'intervento per quanto riguarda la riduzione del rischio di complicanze macrovascolari, senza nessun aumento di eventi ipoglicemici severi.	

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi bassi/moderati legati alla intensificazione della terapia ipoglicemizzante fatta con alcuni farmaci (es. metformina, pioglitazone); costi maggiori per i nuovi farmaci antidiabetici <sup>(10)</sup> .	I risultati variano a seconda dei farmaci utilizzati e del contesto considerato; alcuni farmaci sono generici o lo diventeranno nei prossimi mesi riducendo probabilmente le risorse aggiuntive necessarie (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	L'intensificazione della terapia è uno strumento efficace nella prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, che determina una riduzione dei costi legati alla gestione delle complicanze stesse. L'intensificazione del trattamento è pertanto da considerarsi costo-efficace. Tuttavia, dipende anche da quali farmaci vengono scelti. Per i nuovi farmaci va comunque considerata la loro capacità di ridurre i rischi di complicanze a lungo termine.	I farmaci innovativi sono al momento sotto brevetto e i loro costi sono elevati. La loro genericazione in futuro può sensibilmente modificare il giudizio sulla costo-efficacia.

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. aumentata	Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive <sup>(11,12)</sup> , in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sulle evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.	

**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili.	

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	La maggior parte dei pazienti in Italia ha già livelli di HbA1c considerabili a target secondo la presente raccomandazione <sup>(11,12)</sup> .	

**1.2.2 VALUTAZIONE per obiettivi di HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%)****Rilevanza del problema***Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti con diabete di tipo 2 è associata ad un rischio più basso di complicanze macro e microvascolari e mortalità <sup>(2,3)</sup> . Tuttavia, i risultati ottenuti possono variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico <sup>(2-6)</sup> .	

**Effetti favorevoli***Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	<p><b>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c<math>\leq</math>48 mmol/mol (6.5%):</b> Nessun trial disponibile.</p> <p>Evidenze indirette sul ruolo protettivo del trattamento intensivo della glicemia derivano da trial con farmaci associati ad ipoglicemia e target di HbA1c<math>\leq</math>48 mmol/mol (6.5%) su: complicanze renali ed oculari.</p>	<p><b>Considerazioni aggiuntive</b></p> <p><b>Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata</b> (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia): Nessun effetto su complicanze oculari, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari. Riduzione di: MACE (-11%), infarto non fatale (-10%), ictus non fatale (-11%) e complicanze renali (-24%).</p> <p><b>Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che non inducono ipoglicemia</b> (indipendentemente dai target di HbA1c): Nessun effetto su complicanze oculari ed infarto miocardico non fatale. Riduzione di: MACE (-15%), ictus non fatale (-17%), morte da cause cardiovascolari (-11%), morte da tutte le cause (-11%) e complicanze renali (-30%). Presenza di eterogeneità per MACE e ictus non fatale. I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.</p>

**Effetti sfavorevoli***Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento del rischio ipoglicemico.	<p><b>Considerazioni aggiuntive</b></p> <p><b>Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia</b> (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: 1.03 [0.88, 1.20] <b>Ipoglicemia severa</b> definita usando i criteri definiti dalla American Diabetes Association: grave confusione mentale richiedente aiuto esterno per la risoluzione dell'evento ipoglicemico.</p>

**Grado di evidenza***Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Bassa per MACE e complicanze microvascolari. Molto bassa per tutti gli altri outcome critici.	

**Valore***Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Complicanze, micro e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida <sup>(7-9)</sup> .	

**Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA1c al di sotto o uguali a 48 mmol/mol (6.5%) non è noto per mancanza di trial. Evidenze indirette derivanti da trial con target di HbA1c al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) effettuati con farmaci associati ad ipoglicemia, suggeriscono una riduzione delle complicanze microvascolari anche utilizzando farmaci non associati ad ipoglicemia.	

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi bassi/moderati legati alla intensificazione della terapia ipoglicemizzante fatta con alcuni farmaci (es. metformina, pioglitazone); costi maggiori per i nuovi farmaci antidiabetici <sup>(6)</sup> .	I risultati variano a seconda dei farmaci utilizzati e del contesto considerato; alcuni farmaci sono generici o lo diventeranno nei prossimi mesi riducendo probabilmente le risorse aggiuntive necessarie (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	L'intensificazione della terapia è uno strumento efficace nella prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, che determina una riduzione dei costi legati alla gestione delle complicanze stesse. L'intensificazione del trattamento è pertanto da considerarsi costo-efficace. Tuttavia, dipende anche da quali farmaci vengono scelti. Per i nuovi farmaci va comunque considerata la loro capacità di ridurre i rischi di complicanze a lungo termine.	I farmaci innovativi sono al momento sotto brevetto e i loro costi sono molto elevati. La loro genericazione in futuro può sensibilmente modificare il giudizio sulla costo-efficacia.

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?***Giudizio**

Probab. aumentata

**Evidenza**

Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive<sup>(7,8)</sup>, in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sull'evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.

**Considerazioni aggiuntive****Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?***Giudizio**

Probabilmente sì

**Evidenza**

Non esistono evidenze disponibili.

**Considerazioni aggiuntive****Fattibilità***L'intervento è fattibile?***Giudizio**

Sì

**Evidenza**

Molti pazienti in Italia hanno già livelli di HbA1c considerabili a target secondo la presente raccomandazione<sup>(11,12)</sup>.

**Considerazioni aggiuntive**

## 2. Terapia nutrizionale

### 2.1. TERAPIA NUTRIZIONALE STRUTTURATA

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia nutrizionale strutturata con consigli nutrizionali non strutturati in pazienti con diabete di tipo 2.

**Quesito:**

La terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio nutrizionale) è preferibile rispetto ad indicazioni nutrizionali generiche per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

*Critici:* HbA1c<sup>(7)</sup>Indice di massa corporea<sup>(7)</sup>*Non critici:* Aderenza a breve e medio termine<sup>(6)</sup>Preferenza dei pazienti<sup>(6)</sup>Assetto lipidico<sup>(5)</sup>Ipoglicemia<sup>(3)</sup>Funzione renale<sup>(2)</sup>*Popolazione* Persone con diabete di tipo 2*Intervento* Terapia nutrizionale strutturata*Confronto* Consigli nutrizionali non strutturati*Outcome critici* HbA1c, IMC*Setting* Ambulatoriale

## Valutazione

### Rilevanza del problema

*Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Le raccomandazioni nutrizionali sono solitamente una parte molto importante della pratica clinica e della gestione del paziente con diabete di tipo 2. L'impiego di programmi strutturati di intervento nutrizionale potrebbe, nel lungo termine, migliorare sensibilmente l'andamento ed il controllo della malattia. Numerosi studi hanno mostrato l'effetto della terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio) sugli <i>outcome</i> di salute, inclusi l'HbA1c ed il peso corporeo <sup>(13,14)</sup> .	

### Effetti favorevoli

*Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	Miglioramento di: HbA1c (-0.45%) IMC (-2 Kg/m <sup>2</sup> ).	

### Effetti sfavorevoli

*Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Questo problema non è stato esplorato.	

### Grado di evidenza

*Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Basso per entrambi gli <i>outcome</i> critici considerati.	

### Valore

*Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e il peso corporeo sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida <sup>(7-9)</sup> .	

### Bilancio degli effetti

*Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA1c e IMC. Nessun effetto collaterale riportato.	

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?***Giudizio**

Variabile

**Evidenza**

Il miglioramento di HbA1c e IMC grazie ad interventi nutrizionali strutturati potrebbe determinare una riduzione dei costi associati alla gestione della malattia, anche se tali interventi necessitano di implementazioni strutturali e di personale con costi che potrebbero non essere coperti dai risparmi ottenuti.

**Considerazioni aggiuntive**

Va comunque considerato che anche i semplici consigli nutrizionali (non strutturati) necessitano di tempo da parte dei professionisti sanitari, con inevitabili allungamenti dei tempi di visita, specie se il paziente ha domande sulle abitudini alimentari da modificare.

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?***Giudizio**

Molto bassa

**Evidenza**

Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").

**Considerazioni aggiuntive****Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?***Giudizio**

Probabilmente a favore dell'intervento

**Evidenza**

L'intervento nutrizionale strutturato potrebbe essere costo-efficace rispetto ai semplici consigli nutrizionali in quanto necessita di limitati costi aggiuntivi per essere attuato.

**Considerazioni aggiuntive****Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?***Giudizio**

Variabile

**Evidenza**

Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti, eccettuate alcune situazioni particolari dove l'area abitativa del paziente è molto distante dal centro diabetologico di riferimento. Questo potrebbe generare delle disuguaglianze tra pazienti e creare un problema di equità.

**Considerazioni aggiuntive****Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?***Giudizio**

Probabilmente sì

**Evidenza**

Non esistono evidenze disponibili.

**Considerazioni aggiuntive****Fattibilità***L'intervento è fattibile?***Giudizio**

Sì

**Evidenza**

Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia ricevono già programmi educazionali nutrizionali strutturati<sup>(7-9)</sup>.

**Considerazioni aggiuntive**

Le strutture diabetologiche solitamente hanno accesso a tutte le risorse necessarie ad attuare una terapia nutrizionale strutturata (ovvero: dietisti, medici, ecc.).

## 2.2. TIPOLOGIA DI TERAPIA NUTRIZIONALE PER IL DIABETE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia nutrizionale a basso contenuto di carboidrati e una bilanciata di tipo mediterraneo.

### Quesito:

La dieta con un contenuto ridotto di carboidrati è più efficace di una dieta equilibrata in macronutrienti (dieta mediterranea) per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

*Critici:* HbA1c<sup>(7)</sup>  
Indice di massa corporea<sup>(7)</sup>  
*Non critici:* Aderenza a breve e medio termine<sup>(6)</sup>  
Preferenza dei pazienti<sup>(6)</sup>  
Assetto lipidico<sup>(5)</sup>  
Ipoglicemia<sup>(5)</sup>  
Funzione renale<sup>(5)</sup>

*Popolazione* Persone con diabete di tipo 2  
*Intervento* Dieta a ridotto contenuto di carboidrati  
*Confronto* Dieta bilanciata (Mediterranea)  
*Outcome critici* HbA1c, IMC  
*Setting* Ambulatoriale

## Valutazione

### Rilevanza del problema

*Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Precedenti linee guida per il paziente con diabete mellito di tipo 2 raccomandavano terapie nutrizionali bilanciate. Negli ultimi tempi, tuttavia, vi è un rinnovato interesse per le diete a basso contenuto di carboidrati (chetogeniche, iperproteiche, paleolitiche, ecc.) per indurre una perdita di peso in soggetti affetti da obesità o sovrappeso. Alcuni sanitari hanno iniziato a raccomandare tali diete anche ai soggetti con diabete di tipo 2, basandosi sui benefici a breve termine (sul controllo glicemico e ponderale) riportati da alcuni studi <sup>(15,16)</sup> . Tuttavia, altri studi hanno mostrato effetti migliori a lungo termine in soggetti con diabete di tipo 2 trattati con diete di tipo mediterraneo <sup>(17)</sup> .	

### Effetti favorevoli

*Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessuna differenza tra gruppi sul peso corporeo. Nessun vantaggio sulla HbA1c a 12 mesi.	

**Effetti sfavorevoli***Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	HbA1c -0.2% a favore del controllo (dieta mediterranea) a 24 mesi.	Solo pochi studi hanno riportato dati sulla funzionalità renale, impedendo una valutazione di questo parametro per le diete a basso contenuto di carboidrati (diete iperproteiche).

**Grado di evidenza***Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Basso per entrambi gli <i>outcome</i> critici considerati.	

**Valore***Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e il peso corporeo sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida <sup>(7-9,18)</sup> .	

**Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a sfavore dell'intervento	Piccolo, ma significativo, incremento di HbA1c a sfavore delle diete a basso contenuto di carboidrati.	

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun costo diretto (le integrazioni alimentari non sono rimborsabili nel Servizio sanitario nazionale italiano).	I costi per acquistare cibi o integratori alimentari ricchi di proteine potrebbe essere diverso da quelli per i cibi a più alto contenuto glucidico.

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuno studio	Non ci sono studi sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoconomia").	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Non ci sono studi sull'argomento.	

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	

**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?***Giudizio**

Variabile

**Evidenza**

Il consumo medio di carboidrati in Italia è considerevolmente più elevato rispetto a quello raccomandato dalle diete a basso contenuto glucidico<sup>(19)</sup>.

**Considerazioni aggiuntive**

Il discostamento richiesto dalle diete a basso contenuto di carboidrati rispetto al tipo di alimentazione che spontaneamente viene seguito dai soggetti con diabete di tipo 2, potrebbe creare dei problemi per quanto riguarda l'accettabilità dell'intervento.

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?***Giudizio**

Probabilmente sì

**Evidenza**

Nessuna risorsa aggiuntiva richiesta.

**Considerazioni aggiuntive**

### 3. Esercizio fisico

#### 3.1. ESERCIZIO FISICO E DIABETE DI TIPO 2

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra esercizio fisico e nessuna specifica raccomandazione.

**Quesito**

L'esercizio fisico deve essere raccomandato per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

**Critici:**

Emoglobina glicata<sup>(8)</sup>  
Indice di massa corporea<sup>(7)</sup>  
Massa grassa<sup>(7)</sup>

**Non critici:**

Aderenza al trattamento a medio/lungo termine<sup>(6)</sup>  
Preferenza del paziente<sup>(6)</sup>  
Ipoglicemia<sup>(6)</sup>  
Assetto lipidico<sup>(6)</sup>

**Popolazione**

Persone con diabete di tipo 2

**Intervento**

Esercizio fisico regolare

**Confronto**

Nessuna raccomandazione all'esercizio fisico

**Outcome critici**

Emoglobina glicata (HbA1c), IMC, massa grassa

**Setting**

Ambulatoriale

### Valutazione

**Rilevanza del problema***Il problema è una priorità?***Giudizio**

Sì

**Evidenza**

Le principali linee guida nazionali e internazionali raccomandano l'esercizio fisico come parte della terapia del diabete di tipo 2<sup>(7,9,18,20)</sup>. Diversi studi epidemiologici hanno infatti mostrato effetti favorevoli dell'esercizio fisico su vari parametri nelle persone con diabete di tipo 2, compresa la riduzione della HbA1c<sup>(21)</sup>.

**Considerazioni aggiuntive**

**Effetti favorevoli***Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	Riduzione significativa di HbA1c (-0.3%), IMC -0.6 Kg/m <sup>2</sup> e massa grassa (-1.7%).	Nessuna riduzione significativa dell'IMC.

**Effetti sfavorevoli***Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Di poco conto	Nessun rischio rilevante riscontrato nei trial clinici.	Nei pazienti trattati con insulina o insulino-secretagoghi il rischio ipoglicemico va tenuto in considerazione.

**Grado di evidenza***Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Moderato per HbA1c. Basso per IMC. Molto basso per massa grassa.	

**Valore***Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuna incertezza rilevante	HbA1c, peso corporeo e massa grassa sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida <sup>(7,9,18,20)</sup> .	

**Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo ma significativo miglioramento di HbA1c, IMC e massa grassa senza effetti sfavorevoli.	

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabile	La raccomandazione all'esercizio fisico non comporta costi aggiuntivi <sup>(22)</sup> .	Eventuali costi per l'effettuazione dell'esercizio fisico, non essendo rimborsati, restano a carico del paziente. Peraltro, molti tipi di esercizio fisico non comportano spese neppure per il paziente.

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Pochi studi su questo argomento <sup>(22,23)</sup>	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	L'intervento appare costo-efficace <sup>(22,23)</sup> .	

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Non esistono evidenze disponibili.	In generale, non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso. La mancanza di strutture pubbliche dedicate potrebbe generare disegualianze nell'accesso in alcune aree geografiche.

**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili.	

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	La raccomandazione è già contenuta nelle principali linee guida nazionali e internazionali <sup>(7,9,18,20)</sup> .	Nessun costo aggiuntivo. La raccomandazione ad effettuare esercizio fisico può essere inserita nelle visite mediche di routine.

**3.2. Durata dell'esercizio fisico aerobio**

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra esercizio fisico aerobio della durata maggiore o minore di 150 minuti settimanali.

**Quesito**

Quale quantità minima di attività fisica deve essere raccomandata per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

**Outcome:**

<i>Critici:</i>	Emoglobina glicata <sup>(8)</sup> Indice di massa corporea <sup>(7)</sup> Massa grassa <sup>(7)</sup>
<i>Non critici:</i>	Aderenza al trattamento a medio/lungo termine <sup>(6)</sup> Preferenza del paziente <sup>(6)</sup> Ipoglicemia <sup>(6)</sup> Assetto lipidico <sup>(6)</sup>

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Esercizio fisico aerobico > 150 minuti/settimana
<i>Confronto</i>	Esercizio fisico aerobico ≤ 150 minuti/settimana
<i>Outcome critici</i>	Emoglobina glicata (HbA1c), IMC, massa grassa
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

## Valutazione

### Rilevanza del problema

*Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Diversi studi epidemiologici hanno mostrato effetti favorevoli dell'esercizio fisico aerobico con una durata di almeno 150 minuti settimanali su vari parametri nelle persone con diabete di tipo 2, compresa la riduzione della HbA1c <sup>(20,24,25)</sup> . L'identificazione di una soglia minima di durata della attività fisica per ottenere un effetto terapeutico nei soggetti con diabete di tipo 2 è clinicamente rilevante.	

### Effetti favorevoli

*Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Di poco conto	Nessuna differenza di HbA1c, IMC e massa grassa tra i gruppi di intervento (vedi "Evidenza a supporto").	

### Effetti sfavorevoli

*Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Di poco conto	Nessun rischio rilevante riscontrato nei trial clinici.	

### Grado di evidenza

*Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Molto basso per tutti gli endpoint esplorati.	

### Valore

*Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuna incertezza rilevante	HbA1c, peso corporeo e massa grassa sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida <sup>(7,9,18,20)</sup> .	

### Bilancio degli effetti

*Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente né a favore, né a sfavore dell'intervento	Nessuna differenza tra i gruppi di intervento.	

### Risorse necessarie

*Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabile	Non ci sono evidenze su questo aspetto.	

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Non ci sono evidenze su questo aspetto.	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente né a favore, né a sfavore dell'intervento	Non ci sono evidenze su questo aspetto.	

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso.	

**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili.	

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Nessuna risorsa addizionale richiesta.	

**3.3. TIPOLOGIA DI ESERCIZIO FISICO**

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra esercizio fisico combinato aerobio/resistenza ed esercizio fisico aerobio da solo.

**Quesito**

È preferibile attività esclusivamente aerobia o mista anaerobia/aerobia per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

**Outcome:**

*Critici:* Emoglobina glicata<sup>(7)</sup>

*Non critici:* Indice di massa corporea<sup>(6)</sup>

Massa grassa<sup>(6)</sup>

Preferenza del paziente<sup>(6)</sup>

Aderenza al trattamento a medio/lungo termine<sup>(6)</sup>

Ipoglicemia<sup>(3)</sup>

Assetto lipidico<sup>(2)</sup>

*Popolazione*

Persone con diabete di tipo 2

*Intervento*

Esercizio fisico combinato aerobio e resistenza

*Confronto*

Esercizio fisico aerobio

*Outcome critici*

Emoglobina glicata (HbA1c)

*Setting*

Ambulatoriale

## Valutazione

### Rilevanza del problema

*Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	La maggior parte delle linee guida raccomandano il solo esercizio fisico aerobio, mentre un numero minore indica l'esercizio fisico di resistenza o quello combinato (aerobio e di resistenza) come quello da preferire <sup>(26,27)</sup> . L'identificazione della migliore tipologia di attività fisica da raccomandare al paziente con diabete di tipo 2 per ottenere il migliore effetto terapeutico è un quesito rilevante dal punto di vista clinico. Infatti, diverse modalità di esercizio fisico potrebbero avere effetti glico-metabolici differenti tra loro <sup>(1)</sup> .	

### Effetti favorevoli

*Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccolo	Riduzione di HbA1c: -0.2% a favore dell'esercizio fisico combinato (aerobio/resistenza).	

### Effetti sfavorevoli

*Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Di poco conto	Nessun rischio rilevante riscontrato nei trial clinici.	Un'analisi post-hoc dei trial inclusi nella metanalisi effettuata per la presente raccomandazione <sup>28</sup> non ha mostrato alcun aumento pressorio a fine studio nei pazienti allocati al gruppo aerobio/resistenza (pressione sistolica e diastolica vs. esercizio aerobio: -6.1[-10.0,-2.3] mmHg and -2.8[-6.3,0.63] mmHg, rispettivamente).

### Grado di evidenza

*Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Molto basso per HbA1c.	

### Valore

*Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuna incertezza rilevante	L'emoglobina glicata è già indicata tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida <sup>(7,9,20)</sup> .	

### Bilancio degli effetti

*Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo ma significativo miglioramento della HbA1c a favore dell'intervento.	

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabile	Simili costi tra i due tipi di intervento, con un miglioramento dei costi per QALY a favore dell'esercizio fisico combinato <sup>(22)</sup> .	

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto basso	Ci sono poche evidenze su questo aspetto.	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo ma significativo miglioramento della HbA1c a favore dell'intervento. Simili costi tra i due tipi di intervento, con un miglioramento dei costi per QALY a favore dell'esercizio fisico combinato <sup>(22)</sup> .	

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso.	L'esercizio fisico di resistenza solitamente richiede macchinari e personal trainer per essere svolto più efficacemente; questo può ridurre l'accessibilità in alcune aree e specifiche situazioni.

**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholder?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili.	

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Nessuna risorsa addizionale richiesta.	L'esercizio fisico di resistenza solitamente richiede macchinari e personal trainer per essere svolto più efficacemente; questo può ridurre l'accessibilità in alcune aree e specifiche situazioni.

## 4. Terapia educativa

### 4.1. TERAPIA EDUCAZIONALE STRUTTURATA

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia educativa strutturata con consigli educativi non strutturati in pazienti con diabete di tipo 2

#### Quesito:

È preferibile utilizzare programmi di educazione strutturata o fornire informazioni al paziente in modo non strutturato per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

*Critici:* HbA1c<sup>(8)</sup>  
Ipoglicemia<sup>(7)</sup>  
Aderenza a breve e medio termine<sup>(7)</sup>  
Qualità della vita<sup>(7)</sup>

*Non critici:* Indice di massa corporea<sup>(6)</sup>

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Terapia educativa strutturata
<i>Confronto</i>	Consigli educativi non strutturati
<i>Outcome critici</i>	HbA1c, Ipoglicemia, Aderenza a breve/medio termine, Qualità della vita
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

## Valutazione

### Rilevanza del problema

*Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Le raccomandazioni educative sono una parte molto importante della pratica clinica e della gestione del paziente con diabete di tipo 2. L'impiego di programmi strutturati di intervento educativo potrebbe, nel lungo termine, migliorare sensibilmente l'andamento ed il controllo della malattia. Numerosi studi hanno mostrato l'effetto della terapia educativa strutturata sugli <i>outcome</i> di salute, inclusa l'HbA1c ed il peso corporeo <sup>(29-31)</sup> .	

### Effetti favorevoli

*Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	Miglioramento di: HbA1c (-0.35%). Qualità della vita: miglioramento dei punteggi per questionari specifici per la malattia diabetica (nessun effetto su questionari generici). Nessun effetto sulla aderenza. Non ci sono dati sulle ipoglicemie.	Miglioramento dell'IMC: -0.51 Kg/m <sup>2</sup> a favore dell'intervento.

**Effetti sfavorevoli***Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Questo problema non è stato esplorato.	

**Grado di evidenza***Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per la qualità della vita. Bassa per tutti gli altri <i>outcome</i> critici considerati.	

**Valore***Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c, il rischio ipoglicemico e la qualità della vita sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida <sup>(7-9,18)</sup> . Tuttavia, è plausibile che l'importanza della terapia educativa e della modalità con la quale viene fornita possa variare a seconda di terapia farmacologica (farmaci iniettivi vs. farmaci orali), durata di malattia, stato cognitivo o età.	

**Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA1c e qualità della vita. Nessun effetto collaterale riportato.	

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabile	Il miglioramento di HbA1c e qualità della vita grazie ad interventi educazionali strutturati potrebbero determinare una riduzione dei costi associati alla gestione della malattia, anche se tali interventi necessitano di implementazioni strutturali e di personale con costi che potrebbero essere compensati dai risparmi ottenuti.	Va considerato che anche i semplici consigli educazionali (non strutturati) necessitano di tempo da parte dei professionisti sanitari, con inevitabili allungamenti dei tempi di visita, specie se il paziente ha domande sulle abitudini alimentari da modificare.

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Ci sono pochi studi non sempre di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Gli interventi presi in considerazione dai singoli studi sono eterogenei e di difficile comparazione.

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Nonostante l'eterogeneità degli studi e degli interventi considerati, l'intervento educativo strutturato potrebbe essere costo-efficace rispetto ai semplici consigli nutrizionali in quanto necessita di limitati costi aggiuntivi per essere attuato.	

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti; eccettuate alcune situazioni particolari dove l'area abitativa del paziente è molto distante dal centro diabetologico di riferimento. Questo potrebbe generare delle disuguaglianze tra pazienti e creare un problema di equità.	

**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili.	

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia ricevono già programmi educazionali strutturati <sup>(7-9)</sup> .	Le strutture diabetologiche solitamente hanno accesso alle risorse necessarie ad attuare una terapia educativa strutturata (ovvero: dietisti, medici, infermieri, ecc.).

**4.2. TERAPIA EDUCAZIONALE DI GRUPPO E INDIVIDUALE***Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia educativa di gruppo e individuale.***Quesito:**

Sono preferibili programmi di educazione terapeutica di gruppo o programmi di educazione terapeutica individuali per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

<i>Critici:</i>	HbA1c <sup>(8)</sup> Aderenza a breve e medio termine <sup>(7)</sup> Qualità della vita <sup>(7)</sup>
<i>Non critici:</i>	Indice di massa corporea <sup>(6)</sup> Ipoglicemia <sup>(6)</sup>

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Terapia educativa a gruppi
Confronto	Terapia educativa individuale
Outcome critici	HbA1c, Aderenza a breve/medio termine, Qualità della vita
Setting	Ambulatoriale

## Valutazione

### Rilevanza del problema

*Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	La terapia educativa di gruppo potrebbe essere costo-efficace rispetto a quella individuale, grazie ai minori tempi e costi necessari per effettuarla. I potenziali vantaggi potrebbero essere: a) la possibilità di fornire ai pazienti informazioni più dettagliate sulla gestione della malattia; b) discussioni di gruppo che possono facilitare la comprensione di un problema o un aspetto della malattia da parte di persone che hanno la stessa malattia <sup>(32,33)</sup> .	

### Effetti favorevoli

*Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessuna differenza tra gruppi per HbA1c e aderenza al trattamento. Miglioramento della qualità della vita a favore del trattamento ( <i>Diabetes quality of life (DQOL)</i> : -24.4[-42.9;-5.8].)	L'approccio di gruppo mostra risultati più favorevoli sulla HbA1c quando vengono arruolati pazienti più anziani, con maggior durata di malattia, con HbA1c più bassa e non insulino-trattati, soprattutto quando aumenta la durata dello studio.

### Effetti sfavorevoli

*Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Questo problema non è stato esplorato. Nessun effetto sfavorevole atteso.	

### Grado di evidenza

*Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Basso per la HbA1c a fine studio. Molto bassa per tutti gli altri outcome critici considerati.	

**Valore***Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?***Giudizio**

Non rilevante

**Evidenza**Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e la qualità della vita sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida<sup>(7-9)</sup>.**Considerazioni aggiuntive****Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?***Giudizio**

Probabilmente a favore dell'intervento

**Evidenza**

Possibile, miglioramento della qualità della vita.

**Considerazioni aggiuntive**Pochi trial riportano dati sulla qualità della vita<sup>(32,34-36)</sup>.**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?***Giudizio**

Moderato risparmio

**Evidenza**

Possibili minori costi.

**Considerazioni aggiuntive**

Risultati variabili a seconda del tipo di intervento studiato.

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?***Giudizio**

Molto bassa

**Evidenza**

Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").

**Considerazioni aggiuntive**

Risultati variabili a seconda del tipo di intervento studiato.

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?***Giudizio**

Probab. a favore dell'intervento

**Evidenza**

L'intervento potrebbe essere costo-efficace.

**Considerazioni aggiuntive****Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?***Giudizio**

Probabilmente nessun impatto

**Evidenza**

Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.

**Considerazioni aggiuntive****Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?***Giudizio**

Probabilmente no

**Evidenza**

Nessuno studio sull'argomento.

**Considerazioni aggiuntive****Fattibilità***L'intervento è fattibile?***Giudizio**

Probabilmente sì

**Evidenza**

Nessuna risorsa aggiuntiva richiesta.

**Considerazioni aggiuntive**

## 5. Terapia farmacologica

### 5.1. TERAPIE PER IL DIABETE IN ASSENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 senza malattie cardiovascolari, confronto tra differenti farmaci per il diabete nella scelta delle terapie di prima, seconda e terza istanza.

#### Quesito:

Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari?

<i>Critici:</i>	Ipoglicemie severe <sup>(9)</sup> HbA1c a lungo-medio/termine <sup>(6)</sup> Mortalità <sup>(8)</sup> Qualità della vita <sup>(8)</sup> Complicanze macrovascolari <sup>(7)</sup> Indice massa corporea <sup>(7)</sup>
<i>Non critici:</i>	Funzione renale <sup>(6)</sup> Albuminuria <sup>(6)</sup> Ospedalizzazione per scompenso cardiaco <sup>(4)</sup> Effetti gastrointestinali <sup>(4)</sup> HbA1c a breve termine <sup>(3)</sup> Infezioni genito-urinarie <sup>(3)</sup> Effetti sulla chetosi <sup>(2)</sup>
<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Farmaci antidiabetici
<i>Confronto</i>	Farmaci antidiabetici
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemie severe; HbA1c a lungo/medio termine; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE).
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

## Valutazione

### Rilevanza del problema

*Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Le varie linee guida propongono algoritmi differenti per il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2; la maggior parte di queste linee guida raccomandano la metformina come farmaco di prima scelta <sup>(7-9,18)</sup> , anche se altre preferiscono altri farmaci nella maggior parte dei pazienti <sup>(37)</sup> . Analogamente, anche le raccomandazioni sui farmaci di seconda scelta sono estremamente eterogenee <sup>(7-9,18)</sup> . La scelta di un farmaco rispetto ad un altro dipende dal suo profilo di sicurezza e tollerabilità, così come dalla sua efficacia. Alcuni effetti collaterali (quali aumento di peso, ipoglicemia, effetti gastrointestinali, ecc.), che sono molto comuni con alcune classi di farmaci, potrebbero alterare la qualità di vita dei pazienti. Inoltre, alcuni farmaci hanno mostrato effetti cardio- e nefro-protettivi o effetti benefici sul peso corporeo. Tutti questi fattori dovrebbero essere considerati nella scelta, nell'ottica della personalizzazione della terapia farmacologica del diabete di tipo 2.	

**Effetti favorevoli***Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<p><b>Effetti sulla HbA1c delle diverse classi di farmaci in confronti diretti<sup>(38)</sup></b> (sono menzionati solo i risultati statisticamente significativi):</p> <p><i>HbA1c a 52 settimane rispetto a metformina:</i> GLP-1 RA: -0.2% Acarbosio: +0.4%</p> <p><i>HbA1c a 104 settimane rispetto a metformina:</i> SGLT-2i: -0.2% Sulfaniluree: +0.1% Insulina: +0.4%</p> <p><b>Effetti delle diverse classi di farmaci su:</b></p> <p><b>MACE:</b> Metformina: -48%<sup>(39)</sup>; GLP-1 RA: -11%<sup>(40)</sup>; SGLT-2i: -11%.</p> <p><b>Mortalità da tutte le cause:</b> GLP-1 RA: -11%<sup>(40)</sup>; SGLT-2i: -14%; Sulfaniluree: +11%<sup>(41)</sup>. Sebbene l'aumento di mortalità non sia significativo in nessun trial preso singolarmente, esso risulta significativo combinando i trial in una metanalisi.</p> <p><b>Qualità della vita:</b> GLP-1 RA determina un miglioramento della vita significativo rispetto ai DPP-4i e insulina.</p>	<p>MACE: nessun trial con endpoint cardiovascolare per acarbosio.</p> <p>Per metformina è stata effettuata un'analisi post-hoc includendo tutti.</p> <p>i trial indipendentemente dalla presenza di MACE tra gli endpoint prespecificati, che ha confermato la riduzione di eventi cardiovascolari con metformina rispetto a placebo o altri (-43%)<sup>(39)</sup>.</p> <p>Non ci sono evidenze sulla capacità di ridurre i MACE in pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari per GLP-1 RA e SGLT-2i; i dati su MACE e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco derivano prevalentemente da trial in prevenzione secondaria.</p>

**Effetti sfavorevoli***Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<p><i>Ipoglicemia severa rispetto a metformina:</i> Sulfaniluree: OR: 3.7<sup>(41)</sup>.</p>	<p>Metformina: effetti gastro-intestinali; rari casi di acidosi lattica.</p> <p>Acarbosio: effetti gastro-intestinali.</p> <p>Sulfaniluree: aumento di peso; ipoglicemie.</p> <p>Pioglitazone: ritenzione di liquidi; aumento di peso; scompenso cardiaco; fratture ossee.</p> <p>DPP-4i: pancreatite (sospetto); pemfigoide (rari).</p> <p>GLP-1 RA: effetti gastro-intestinali; colelitiasi; pancreatiti.</p> <p>SGLT-2i: infezioni genito-urinarie; cheto-acidosi (rara).</p> <p>Insulina: ipoglicemia; aumento di peso (significativa rispetto a metformina<sup>(41)</sup>).</p>

**Grado di evidenza***Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Alta per gli effetti sui MACE di pioglitazone e sulfaniluree. Moderata per tutti gli altri <i>outcome</i> critici considerati.	

**Valore***Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. HbA1c, peso corporeo, ipoglicemia severa, complicanze, macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida <sup>(7-9,18)</sup> .	

**Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Il bilancio degli effetti è favorevole per la metformina, GLP1 RA e inibitori della SGLT2 rispetto alle altre classi di farmaci, mentre è sfavorevole per le sulfaniluree.	

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Trascurabili per metformina, pioglitazone, sulfaniluree ed acarbosio. Elevati per GLP-1 RA e insulina. Moderati per le altre classi <sup>(10)</sup> .	Alcune molecole bioequivalenti potrebbero ridurre i costi per i farmaci più costosi, quali ad esempio insulina e GLP-1 RA.

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Le considerazioni di costo-efficacia variano a seconda dei farmaci impiegati.	

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. nessun impatto	I farmaci raccomandati come trattamento di prima e seconda linea sono già considerati tali dalle precedenti linee guida nei pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari <sup>(7-9,18)</sup> .	

**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili.	

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente Sì	La maggior parte dei pazienti in Italia è già in trattamento con metformina, mentre GLP-1 RA e SGLT-2i sono ancora poco utilizzati; le sulfaniluree seppur ancora prescritte sono negli ultimi anni significativamente in calo <sup>(11,12)</sup> .	

**5.2. TERAPIE PER IL DIABETE IN PRESENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI CON O SENZA SCOMPENSO CARDIACO**

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 e pregresse malattie cardiovascolari, confronto tra differenti antidiabetici nella scelta delle terapie di prima, seconda e terza istanza.

**Quesito n. 1**

Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari senza scompenso cardiaco?

<i>Critici:</i>	Complicanze macrovascolari <sup>(9)</sup> Mortalità <sup>(9)</sup> Ospedalizzazione per scompenso cardiaco <sup>(8)</sup> Ipoglicemie severe <sup>(8)</sup> Qualità della vita <sup>(7)</sup> HbA1c a lungo-medio/termine <sup>(7)</sup>
<i>Non critici:</i>	Funzione renale <sup>(6)</sup> Indice massa corporea <sup>(5)</sup> Albuminuria <sup>(4)</sup> Effetti gastrointestinali <sup>(3)</sup> HbA1c a breve termine <sup>(3)</sup> Infezioni genito-urinarie <sup>(3)</sup> Effetti sulla chetosi <sup>(3)</sup>
<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Farmaci antidiabetici
<i>Confronto</i>	Farmaci antidiabetici
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemie severe; HbA1c a lungo/medio termine; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE); Qualità della vita; Ospedalizzazione per scompenso cardiaco.
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

**Quesito n. 2**

Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco?

<i>Critici:</i>	Mortalità <sup>(9)</sup> Ospedalizzazione per scompenso cardiaco <sup>(9)</sup> Qualità della vita <sup>(8)</sup> Complicanze macrovascolari <sup>(7)</sup> Ipoglicemie severe <sup>(7)</sup> HbA1c a lungo-medio/termine <sup>(7)</sup>
<i>Non critici:</i>	Funzione renale <sup>(5)</sup> Indice massa corporea <sup>(4)</sup> Albuminuria <sup>(3)</sup> Effetti gastrointestinali <sup>(3)</sup>

HbA1c a breve termine<sup>(3)</sup>Effetti sulla chetosi<sup>(3)</sup>Infezioni genito-urinarie<sup>(2)</sup>

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Farmaci antidiabetici
Confronto	Farmaci antidiabetici
Outcome critici	Ipoglicemie severe; HbA1c a lungo/medio termine; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE); qualità della vita; ospedalizzazione per scompenso cardiaco.
Setting	Ambulatoriale

## Valutazione (relativa ad entrambi i quesiti)

### Rilevanza del problema

*Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>Le varie linee guida propongono algoritmi differenti per il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 in presenza di un pregresso evento cardiovascolare<sup>(7-9,18)</sup>. Essendo il rischio assoluto di ulteriori eventi cardiovascolari e di morte per tutte le cause in questi pazienti particolarmente elevati, la riduzione del rischio cardiovascolare con alcune classi di farmaci risulta particolarmente importante<sup>(39,42,43)</sup>.</p> <p>Inoltre, vista la presenza di evidenze scientifiche per alcune classi di farmaci specifiche per lo scompenso cardiaco, si ritiene opportuno considerare separatamente le due tipologie di patologie cardiovascolari (MACE e scompenso cardiaco).</p>	

### Effetti favorevoli

*Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<p><b>Effetti sulla HbA1c delle diverse classi di farmaci in confronti diretti<sup>(38)</sup></b> (sono menzionati solo i risultati statisticamente significativi):</p> <p><i>HbA1c a 52 settimane rispetto a metformina:</i></p> <p>GLP-1 RA: -0.2%</p> <p>Acarbosio: +0.4%</p> <p><i>HbA1c a 104 settimane rispetto a metformina:</i></p> <p>SGLT-2i: -0.2%</p> <p>Sulfaniluree: +0.1%</p> <p>Insulina: +0.4%</p> <p><b>Effetti delle diverse classi di farmaci su:</b></p> <p><b>MACE:</b></p> <p>Metformina: -48%<sup>(39)</sup>;</p> <p>GLP-1 RA: -11%<sup>(40)</sup>;</p> <p>SGLT-2i: -11%.</p> <p><b>Ospedalizzazione per scompenso cardiaco</b></p> <p>SGLT-2i: -30%</p> <p><b>Mortalità da tutte le cause:</b></p> <p>GLP-1 RA: -11%<sup>(40)</sup>;</p> <p>SGLT-2i: -14%;</p> <p>Sulfaniluree: +11%<sup>(41)</sup>.</p> <p><b>Qualità della vita:</b></p> <p>GLP-1 RA determina un miglioramento della vita significativo rispetto ai DPP-4i e insulina</p>	<p>MACE: nessun trial con endpoint cardiovascolare per acarbosio.</p> <p>Per metformina è stata effettuata un'analisi post-hoc includendo tutti i trial indipendentemente dalla presenza di MACE tra gli endpoint pre-specificati che ha confermato la riduzione di eventi cardiovascolari con metformina rispetto a placebo o altri (-43%)<sup>(39)</sup>.</p>

**Effetti sfavorevoli***Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<i>I</i> poglicemia severa rispetto a metformina; Sulfaniluree: OR: 3.7 <sup>(41)</sup> .	Metformina: effetti gastro-intestinali; rari casi di acidosi lattica Acarbosio: effetti gastro-intestinali. Sulfaniluree: aumento di peso; ipoglicemie. Pioglitazone: ritenzione di liquidi; aumento di peso; scompenso cardiaco; fratture ossee. DPP-4i: pancreatite (sospetto); pemfigoide (rari). GLP-1 RA: effetti gastro-intestinali; colelitiasi; pancreatiti. SGLT-2i: infezioni genito-urinarie; cheto-acidosi (rara). Insulina: ipoglicemia; aumento di peso.

**Grado di evidenza***Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Alta per gli effetti sui MACE di pioglitazone e sulfaniluree. Moderata per tutti gli altri <i>outcome</i> critici considerati.	

**Valore***Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. HbA1c, peso corporeo, ipoglicemia severa, complicanze, macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida <sup>(7-9)</sup> .	

**Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Il bilancio degli effetti è favorevole per la metformina, GLP1 RA e inibitori della SGLT2 rispetto alle altre classi di farmaci, mentre è sfavorevole per le sulfaniluree.	

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Trascurabili per metformina, pioglitazone, sulfaniluree ed acarbosio. Elevati per GLP-1 RA e insulina. Moderati per le altre classi <sup>10</sup> .	Alcune molecole bioequivalenti potrebbero ridurre i costi per i farmaci più costosi, quali ad esempio insulina e GLP-1 RA.

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Le considerazioni di costo-efficacia variano a seconda dei farmaci impiegati e, nonostante l'ampia disponibilità di studi che hanno valutato coppie o un numero limitato di approcci, mancano tuttavia network meta-analisi sulle implicazioni economiche che permetterebbero di avere informazioni comparative sull'ampia disponibilità di alternative ad oggi presenti sul mercato.	

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. nessun impatto	I farmaci raccomandati come trattamento di prima e seconda linea sono già considerati tali dalle precedenti linee guida nei pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari <sup>(7-9,18)</sup> .	

**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili.	

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	La maggior parte dei pazienti in Italia è già in trattamento con metformina, mentre GLP-1 RA e SGLT-2i sono ancora poco utilizzati; le sulfaniluree seppur ancora prescritte sono negli ultimi anni significativamente in calo <sup>(11,12)</sup> .	

**5.3. EVIDENZE A SUPPORTO**

I contenuti del paragrafo sono consultabili all'indirizzo:

[https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG\\_379\\_diabete\\_2.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf)**5.4. TERAPIA CON INSULINA BASALE**

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento con insulina basale, confronto tra analoghi lenti e insulina umana NPH.

**Quesito**

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che utilizzano insulina basale, sono preferibili gli analoghi lenti o l'insulina umana NPH?

<i>Critici:</i>	Ipoglicemie <sup>(8)</sup>
<i>Non critici:</i>	Qualità della vita <sup>(6)</sup> Preferenze del paziente <sup>(6)</sup> HbA1c <sup>(2)</sup> Peso corporeo <sup>(2)</sup> Chetosi <sup>(2)</sup>

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Analoghi lenti dell'insulina
<i>Confronto</i>	Insulina NPH
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

**Valutazione****Rilevanza del problema**

*Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	L'ipoglicemia ha un impatto notevole sulla qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina <sup>(44-46)</sup> e rappresenta un ostacolo al raggiungimento dei target glicemici desiderati. Le evidenze disponibili suggeriscono che gli analoghi lenti dell'insulina siano associati ad un minore rischio di ipoglicemia e ad un miglior controllo glico-metabolico, rispetto all'insulina umana, nei soggetti con diabete di tipo 2 <sup>(47-50)</sup> .	

**Effetti favorevoli**

*Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	<b>Effetti degli analoghi lenti dell'insulina sul rischio di ipoglicemie severe rispetto a insulina NPH</b>  Ipoglicemia totale: -30% Ipoglicemia notturna: -52% Nessun effetto significativo sul rischio di ipoglicemia severa	Non ci sono studi di confronto diretto tra insulina NPH e nuovi analoghi lenti dell'insulina (glargine U300 e degludec) e aspart e lispro protaminata.

**Effetti sfavorevoli**

*Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento rilevante di eventi avversi con analoghi lenti rispetto a insulina NPH nei trial disponibili in letteratura.	

**Grado di evidenza***Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto Bassa	Bassa per tutti e tre gli <i>outcome</i> (ipoglicemia totale, notturna e severa).	

**Valore***Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il rischio ipoglicemico nei pazienti trattati con insulina è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento dalle principali linee guida <sup>(7-9,18)</sup> .	

**Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti dell'uso degli analoghi lenti dell'insulina rispetto a insulina NPH è favorevole per la riduzione del rischio di ipoglicemia totale e notturna.	Nonostante il disegno "treat-to-target" di quasi tutti i trial inclusi nella valutazione, si è osservata una riduzione di HbA1c e glicemia a digiuno (HbA1c: -0.1% e glicemia a digiuno: -4 mg/dl) senza aumento di peso.

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi diretti elevati <sup>(51)</sup> .	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina.

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Studi di farmacoeconomia hanno mostrato elevati costi diretti per le nuove formulazioni di insulina, nonostante che il rapporto costo-efficacia sia generalmente favorevole per i dati su QALY e eventi ipoglicemici.	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina e può modificare il giudizio sulla costo-efficacia.

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. nessun impatto	Nessun impatto atteso (gli analoghi lenti dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> <sup>(7,8)</sup> ).	

**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Gli analoghi lenti dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> <sup>(7,8)</sup> .	

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Gli analoghi lenti dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> <sup>(7,8)</sup> .	

**5.5. TERAPIA CON INSULINA PRANDIALE**

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento con insulina prandiale, confronto tra analoghi rapidi e insulina umana regolare.

**Quesito**

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che utilizzano insulina prandiale, sono preferibili gli analoghi rapidi o l'insulina umana regolare?

<i>Critici:</i>	Ipoglicemie <sup>(8)</sup> HbA1c <sup>(7)</sup> Qualità della vita <sup>(7)</sup>
<i>Non critici:</i>	Preferenze del paziente <sup>(6)</sup> Peso corporeo <sup>(2)</sup> Chetosi <sup>(2)</sup>

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Analoghi rapidi dell'insulina
<i>Confronto</i>	Insulina umana regolare
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia; HbA1c; Qualità della vita
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

**Valutazione****Rilevanza del problema***Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	L'ipoglicemia ha un impatto notevole sulla qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina <sup>(44-46)</sup> e rappresenta un ostacolo al raggiungimento dei target glicemici desiderati. Le evidenze disponibili suggeriscono che gli analoghi rapidi dell'insulina siano associati ad un minore rischio di ipoglicemia e ad un miglior controllo glico-metabolico, rispetto all'insulina umana, nei soggetti con diabete di tipo 1 <sup>(52)</sup> . Alcuni studi suggeriscono possibili vantaggi anche nei pazienti con diabete di tipo 2, ma i risultati non sono univoci e conclusivi <sup>(53)</sup> .	

**Effetti favorevoli***Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	Effetti degli analoghi rapidi dell'insulina rispetto a insulina regolare umana su: Nessun effetto su HbA1c e ipoglicemia. Miglioramento della qualità della vita rilevato in uno studio <sup>(2)</sup> .	Effetti degli analoghi rapidi dell'insulina sulla glicemia post-prandiale I trial clinici di breve durata (non inclusi nella valutazione delle evidenze per questa raccomandazione) mostrano un miglioramento delle glicemie postprandiali rispetto alla terapia con insulina regolare umana <sup>(54)</sup> .

**Effetti sfavorevoli***Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento rilevante di eventi avversi con analoghi rapidi rispetto a insulina regolare umana nei trial disponibili in letteratura.	

**Grado di evidenza***Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per HbA1c; bassa per tutti gli altri <i>outcome</i> critici.	

**Valore***Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il rischio ipoglicemico, la HbA1c e la qualità della vita nei pazienti trattati con insulina sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento dalle principali linee guida <sup>(7-9,18)</sup> .	

**Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti dell'uso degli analoghi rapidi dell'insulina rispetto a insulina regolare umana è favorevole per il miglioramento della qualità della vita senza effetti negativi.	Gli analoghi rapidi dell'insulina migliorano il controllo glicemico postprandiale <sup>(53)</sup> .

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderate	Costi diretti elevati <sup>(51)</sup> .	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina.

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Ci sono pochi studi sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoconomia").	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Studi di farmacoeconomia hanno mostrato costi diretti più elevati per gli analoghi rapidi dell'insulina; il rapporto costo-efficacia potrebbe essere favorevole per gli analoghi visti i piccoli effetti sul rischio ipoglicemico ed il miglioramento possibile della qualità della vita.	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina e può modificare il giudizio sulla costo-efficacia.

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Nessun impatto atteso (gli analoghi rapidi dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> <sup>(7,8)</sup> ).	

**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Gli analoghi rapidi dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> <sup>(7,8)</sup> .	

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Gli analoghi rapidi dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> <sup>(7,8)</sup> .	

**5.6. TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORI**

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato in trattamento con iniezioni multiple di insulina, confronto tra somministrazione di insulina mediante microinfusori e iniezioni multiple.

**Quesito**

Nei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati dalla terapia con insulina basal-bolus, è utile l'uso del microinfusore?

*Critici:* Ipoglicemia severa<sup>(8)</sup>  
HbA1c<sup>(8)</sup>  
Qualità della vita<sup>(7)</sup>  
Preferenze del paziente<sup>(7)</sup>

*Non critici:* Chetosi<sup>(4)</sup>  
Peso corporeo<sup>(2)</sup>

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Microinfusore
<i>Confronto</i>	Iniezioni multiple di insulina
<i>Outcome critici</i>	Ipoglicemia severa; HbA1c; Qualità della vita; Preferenze del diabete.
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

## Valutazione

### Rilevanza del problema

*Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente Sì	Le evidenze disponibili suggeriscono che la terapia con microinfusori sia associata ad un minore rischio di ipoglicemia e ad un miglior controllo glico-metabolico, rispetto alla terapia multiiniezione, nei soggetti con diabete di tipo 1 <sup>(55,56)</sup> ; i possibili effetti benefici nei pazienti con diabete di tipo 2 sono invece meno chiari ed i risultati degli studi meno univoci e conclusivi <sup>(57)</sup>	

### Effetti favorevoli

*Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	<b>Effetti della terapia con microinfusore rispetto a quella multi-iniezione</b> Nessun effetto significativo sul rischio di ipoglicemia severa, HbA1c. Dati non conclusivi sulla qualità della vita. Nessun dato disponibile sulle preferenze del paziente.	I microinfusori potrebbero avere dei vantaggi in alcuni specifici sottogruppi di pazienti con diabete di tipo 2 (ad es.: quelli con necessità di basalizzazione diversa durante le ore notturne) ed avere svantaggi in altri (ad es.: pazienti con minore confidenza con la tecnologia).

### Effetti sfavorevoli

*Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessuno	La complessità dei microinfusori potrebbe teoricamente aumentare i rischi di effetti sfavorevoli in alcuni pazienti.

### Grado di evidenza

*Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per HbA1c e preferenze del paziente e bassa per le ipoglicemie severe.	

### Valore

*Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il rischio ipoglicemico, la HbA1c nei pazienti trattati con insulina sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento dalle principali linee guida <sup>(7-9,18)</sup> .	

**Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Neutrale	Il bilancio degli effetti dell'uso del microinfusore rispetto alle iniezioni multiple di insulina è neutrale.	È ragionevole pensare che il bilancio degli effetti possa essere favorevole per alcuni sottogruppi di pazienti (ad es.: quelli con necessità di basalizzazione diversa durante le ore notturne) e sfavorevole in altri (ad es.: pazienti con minore confidenza con la tecnologia).

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Elevati	Costi diretti molto elevati che potrebbero essere ridotti con nuovi dispositivi.	

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Nessuno studio	Non ci sono studi sull'argomento riferiti a pazienti con diabete di tipo 2 <sup>(58)</sup> (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Non ci sono studi sull'argomento riferiti a pazienti con diabete di tipo 2 <sup>(58)</sup> (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente ridotta	Il corretto utilizzo dei microinfusori richiede specifici corsi educativi, acquisizione di competenze tecniche ed un continuo ed accurato follow-up in centri specialistici, l'accessibilità ai quali potrebbe non essere agevole per tutti i pazienti, soprattutto quelli residenti lontano dai centri abitati.	

**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Non ci sono studi sull'argomento in pazienti con diabete di tipo 2.	

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Non ci sono studi sull'argomento	

## 6. MONITORAGGIO GLICEMICO

### 6.1. MONITORAGGIO GLICEMICO STRUTTURATO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra monitoraggio glicemico strutturato e non strutturato (senza schemi predefiniti) in pazienti con diabete di tipo 2

#### Quesito:

È preferibile un monitoraggio strutturato o non strutturato della glicemia capillare per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

*Critici:* HbA1c<sup>(7)</sup>

*Non critici:* Ipoglicemia<sup>(6)</sup>

Preferenze del paziente<sup>(4)</sup>

Indice di massa corporea<sup>(6)</sup>

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Monitoraggio glicemico strutturato
<i>Confronto</i>	Monitoraggio glicemico non strutturato
<i>Outcome critici</i>	HbA1c
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

## Valutazione

### Rilevanza del problema

*Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	L'utilizzo del monitoraggio glicemico capillare è ormai molto diffuso tra i pazienti con diabete di tipo 2. Tale monitoraggio può essere fatto secondo schemi precostituiti (strutturato) oppure in maniera casuale a momenti imprecisati durante la giornata. Alcuni studi mostrano come la modalità strutturata possa avere migliori effetti sul controllo glicemico <sup>(59)</sup> .	

### Effetti favorevoli

*Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	HbA1c (-0.3%)	

### Effetti sfavorevoli

*Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Questo problema non è stato esplorato.	

### Grado di evidenza

*Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per HbA1c.	

**Valore***Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c, il rischio ipoglicemico e la qualità della vita sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida <sup>(7-9)</sup> .	

**Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA1c. Nessun effetto collaterale riportato.	

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato risparmio	Non necessarie risorse aggiuntive. In alcuni casi è possibile che l'intervento proposto determini un modesto risparmio di risorse.	

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	L'intervento strutturato potrebbe essere costo-efficace visto il piccolo, ma significativo, miglioramento del compenso glicemico, senza costi aggiuntivi.	

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	

**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Non esistono evidenze disponibili.	

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia riceve già istruzioni strutturate per un adeguato controllo glicemico <sup>(7-9)</sup> .	

## 6.2. MONITORAGGIO GLICEMICO IN CONTINUO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra monitoraggio glicemico in continuo (monitoraggio continuo o a scansione) e capillare in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina basal-bolus.

### Quesito:

Nei pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica basal-bolus, è preferibile il monitoraggio in continuo del glucosio sottocute o il monitoraggio tradizionale della glicemia capillare?

*Critici:* HbA1c<sup>(8)</sup>  
Ipoglicemia severa<sup>(8)</sup>  
Preferenza dei pazienti<sup>(7)</sup>

*Non critici:* -

<i>Popolazione</i>	Persone con diabete di tipo 2
<i>Intervento</i>	Monitoraggio glicemico in continuo
<i>Confronto</i>	Glicemie capillari
<i>Outcome critici</i>	HbA1c, Ipoglicemia severa, Preferenza dei pazienti
<i>Setting</i>	Ambulatoriale

## Valutazione

### Rilevanza del problema

*Il problema è una priorità?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Alcuni studi hanno mostrato effetti favorevoli del monitoraggio continuo della glicemia su alcuni parametri quali la HbA1c e il rischio ipoglicemico in pazienti affetti da diabete di tipo 1 <sup>(55)</sup> . Tali benefici osservati nel diabete di tipo 1, non possono essere automaticamente trasferiti al paziente con diabete di tipo 2 insulino-trattato, che differisce per età, meccanismi fisiopatologici, comorbidità, ecc. e necessitano quindi di essere dimostrati.	

### Effetti favorevoli

*Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	HbA1c: -0.3% Ipoglicemia severa: nessun evento registrato negli studi disponibili. Preferenza dei pazienti: nessun dato disponibile.	

### Effetti sfavorevoli

*Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Possibile peggioramento della qualità della vita con il monitoraggio in continuo della glicemia.	

**Grado di evidenza***Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per tutti gli <i>outcome</i> critici considerati.	

**Valore***Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e l'ipoglicemia severa sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida <sup>(7-9)</sup> .	

**Bilancio degli effetti***Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Piccolo miglioramento dei livelli di HbA1c a favore dell'intervento, senza aumentare il rischio ipoglicemico, ma con possibile peggioramento della qualità della vita.	La dimensione campionaria dei pochi studi disponibili non è sufficiente per effettuare delle analisi per sottogruppo. È possibile che alcune sottopopolazioni di pazienti con diabete di tipo 2 possano beneficiare di maggiori effetti positivi ed sperimentare minori effetti negativi con l'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia (es. pazienti più giovani, con maggiore grado di istruzione, o maggiori competenze tecniche ecc.)

**Risorse necessarie***Quale è l'ammontare dei costi previsti?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	In molti casi l'incremento di costi non è significativo; pochi studi mostrano costi diretti elevati con un'eterogeneità che dipende dal contesto considerato.	

**Grado di evidenza sulle risorse necessarie***Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Ci sono studi di buona qualità sull'argomento con metodi utilizzati molto eterogenei che rendono difficile una valutazione complessiva (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	

**Costo-efficacia***La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?*

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Nella maggior parte degli studi non sono state necessarie risorse aggiuntive significative; in qualche caso invece i costi sono stati elevati ed in altri si è osservato un moderato risparmio.	Alcune caratteristiche dei pazienti o il grado di compenso glicemico potrebbero far variare il giudizio sulla costo-efficacia.

**Equità***Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?***Giudizio**

Probabilmente ridotta

**Evidenza**

Nessuna evidenza specifica sull'argomento.

**Considerazioni aggiuntive**I pazienti anziani hanno solitamente più difficoltà nell'acquisire competenze tecniche<sup>(60)</sup>.**Accettabilità***L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?***Giudizio**

Probabilmente sì

**Evidenza**

Nessuno studio sull'argomento.

**Considerazioni aggiuntive**

È possibile che alcune sottopopolazioni di pazienti con diabete di tipo 2 possano accettare meglio o peggio l'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia (es. pazienti più giovani, con maggiore grado di istruzione, o maggiori competenze tecniche ecc. potrebbero accettare meglio l'intervento proposto)

**Fattibilità***L'intervento è fattibile?***Giudizio**

Probabilmente sì

**Evidenza**

Nessuno studio sull'argomento.

**Considerazioni aggiuntive**

Effettuare l'educazione a un numero elevato di pazienti potrebbe rappresentare un problema di fattibilità per alcune realtà diabetologiche con minori risorse.

## Bibliografia essenziale

1. Panel S-AG. [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG\\_379\\_diabete\\_2.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf). 2021. Accessed Last accessed on 13/09/2021.
2. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 19:604-612, 2009.
3. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)* 373:1765-1772, 2009.
4. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013:CD008143.
5. Sardar P, Udell JA, Chatterjee S, Bansilal S, Mukherjee D, Farkouh ME. Effect of Intensive Versus Standard Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Different Regions of the World: Systematic Review and Meta-analysis of Random-

ized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 4, 2015.

6. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 3:356-366, 2015.

7. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1-57. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>, 2018.

8. [https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018\\_protetto2.pdf](https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf). Last accessed on April, 11st 2021.

9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 32:193-203, 2009.

10. Barrera FJ, Toloza FJ, Ponce OJ, et al. The validity of cost-effectiveness analyses of tight glycaemic control. *A systematic survey*

of economic evaluations of pharmacological interventions in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*, 2020.

11. <https://www.siditalia.it/ricerca/centro-studi-e-ricerche/22-ricerca/centro-studi-e-ricerche/68-arno-diabete>. Last accessed on April, 11st 2021.

12. <https://aemmedi.it/annali-amd/>. Last accessed on April, 11st 2021.

13. da Vico L, Monami M, Biffi B, et al. Targeting educational therapy for type 2 diabetes: identification of predictors of therapeutic success. *Acta diabetologica* 50:309-317, 2013.

14. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes care* 37 1:S120-143, 2014.

15. Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, Fowler CE, Herman WH. Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy? *Journal of diabetes and its complications* 28:506-510, 2014.

16. Kloecker DE, Zaccardi F, Baldry E, Davies MJ, Khunti K, Webb DR. Efficacy of low- and very-low-energy diets in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Diabetes, obesity & metabolism* 21:1695-1705, 2019.

17. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients* 12, 2020.

18. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care* 44:S111-s124, 2021.

19. Mulè S, Falla M, Conti A, et al. Macronutrient and Major Food Group Intake in a Cohort of Southern Italian Adults. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 7, 2018.

20. Moghetti P, Balducci S, Guidetti L, Mazzuca P, Rossi E, Schena F. Walking for subjects with type 2 diabetes: A systematic review and joint AMD/SID/SISMES evidence-based practical guideline. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 30:1882-1898, 2020.

21. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 147:357-369, 2007.

22. Coyle D, Coyle K, Kenny GP, et al. Cost-effectiveness of exercise programs in type 2 diabetes. *International journal of technology assessment in health care* 28:228-234, 2012.

23. Lanhers C, Walther G, Chapier R, et al. Long-term cost reduction of routine medications following a residential programme combining physical activity and nutrition in the treatment of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *BMJ open* 7:e013763, 2017.

24. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care*. 2010;33(12):e147-167.

25. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care* 39:2065-2079, 2016.

26. Aguiar EJ, Morgan PJ, Collins CE, Plotnikoff RC, Callister R. Efficacy of interventions that include diet, aerobic and resistance training components for type 2 diabetes prevention: a systematic review with meta-analysis. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity* 11:2, 2014.

27. Hou L, Ge L, Li Y, et al. Physical activity recommendations for patients with type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Acta diabetologica* 57:765-777, 2020.

28. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis of randomized CONTROLLED trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021.

29. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Annals of internal medicine* 143:427-438, 2005.

30. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient education and counseling* 52:97-105, 2004.

31. Glazier RH, Bajcar J, Kennie NR, Willson K. A systematic review of interventions to improve diabetes care in socially disadvantaged populations. *Diabetes care* 29:1675-1688, 2006.

32. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews* Cd003417, 2005.

33. Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC health services research* 12:213, 2012.

34. Singer J, Levy S, Shimon I. Group versus Individual Care in Patients with Long-Standing Type 1 and Type 2 Diabetes: A One-Year Prospective Noninferiority Study in a Tertiary Diabetes Clinic. *J Diabetes Res* 2018:1807246, 2018.

35. Sperl-Hillen J, Beaton S, Fernandes O, et al. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Archives of internal medicine* 171:2001-2010, 2011.

36. van Puffelen AL, Rijken M, Heijmans M, Nijpels G, Schellevis FG. Effectiveness of a self-management support program for type 2 diabetes patients in the first years of illness: Results from a randomized controlled trial. *PLoS One* 14:e0218242, 2019.

37. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *European journal of heart failure* 22:196-213, 2020.

38. Mannucci E, Naletto L, Vaccaro G, et al. Efficacy and safety of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized, active comparator-controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 31:1027-1034, 2021.

39. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2020.

40. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 30:1106-1114, 2020.

41. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and

- all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 30:1601-1608, 2020.
42. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *European journal of endocrinology* 160:909-917, 2009.
43. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 16:457-466, 2014.
44. Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 49:217-230, 2011.
45. Chevalier P, Vandebrouck T, De Keyser D, Mertens A, Lamotte M. Cost and co-morbidities associated with hypoglycemic inpatients in Belgium. *Journal of medical economics* 19:44-52, 2016.
46. Dalal MR, Kazemi M, Ye F, Xie L. Hypoglycemia After Initiation of Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in the United States: Implications for Treatment Discontinuation and Healthcare Costs and Utilization. *Advances in therapy* 34:2083-2092, 2017.
47. Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 21:984-992, 2019.
48. Hong T, Lu J, Zhang P, et al. Efficacy and Safety of Basal Analog Regimens in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders* 10:1051-1066, 2019.
49. Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of internal medicine* 169:165-174, 2018.
50. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice* 81:184-189, 2008.
51. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/f41e53a4-710a-7f75-4257-404647d0fe1e>. Last accessed on April, 21th 2021.
52. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome* 11:2, 2019.
53. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 11:53-59, 2009.
54. Pala L, Mannucci E, Dicembrini I, Rotella CM. A comparison of mealtime insulin aspart and human insulin in combination with metformin in type 2 diabetes patients. *Diabetes research and clinical practice* 78:132-135, 2007.
55. Dicembrini I, Pala L, Caliri M, et al. Combined continuous glucose monitoring and subcutaneous insulin infusion versus self-monitoring of blood glucose with optimized multiple injections in people with type 1 diabetes: A randomized crossover trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 22:1286-1291, 2020.
56. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta diabetologica* 47 1:77-81, 2010.
57. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 117:220-222, 2009.
58. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, de Portu S, Nørgaard K, Pickup JC. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 32:1415-1424, 2015.
59. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)* 14:1-140, 2010.
60. Martínez-Pérez B, de la Torre-Díez I, López-Coronado M. Mobile health applications for the most prevalent conditions by the World Health Organization: review and analysis. *Journal of medical Internet research* 15:e120, 2013.

PUNTO DI VISTA

## Linee guida: EBM, implementazione, responsabilità professionale

**Guidelines: EBM, implementation, professional responsibility**

**A. De Micheli<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ACISMOM, Genova.

Corresponding author: [a.de.micheli@alice.it](mailto:a.de.micheli@alice.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** A. De Micheli (2021). Linee guida: EBM, implementazione, responsabilità professionale. JAMD Vol. 24/3

**DOI** 10.36171/jamd21.24.3.7

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

**Received** August, 2021

**Accepted** September, 2021

**Published** October, 2021

**Copyright** © 2021 De Micheli. 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.

**Competing interest** The Author declares no competing interests.

La recente pubblicazione sul sito Sistema nazionale delle Linee Guida dell'ISS della Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'associazione dei Medici Diabetologi (AMD), La terapia del diabete mellito di tipo 2, è un evento epocale per la diabetologia italiana. È infatti la prima volta che una linea guida diabetologica societaria ottiene tale riconoscimento, avendo superato la valutazione con AGREE II; pertanto l'ISS, verificato l'assoluto rigore metodologico del documento, ne raccomanda l'utilizzo.

Per la prima volta, per elaborare le nuove linee guida è stato utilizzato il metodo GRADE, procedura che ha l'obiettivo di ridurre al minimo l'influenza di opinioni personali, ragionamenti deduttivi e preferenze individuali, portando gli estensori della linea guida a formulare raccomandazioni strettamente legate alle prove derivanti dagli studi clinici raccolti sistematicamente, di cui viene valutata la qualità metodologica. La procedura, le valutazioni e le tabelle riassuntive dei risultati degli studi sono riportate esplicitamente nel testo, unitamente alle considerazioni economiche basate su studi ad hoc, ed alle verifiche di impatto organizzativo e di fattibilità.

La linea guida oltre ad un valore scientifico ha un rilevante valore legale in caso di contenziosi per possibile cattiva condotta professionale.

Infatti la Legge 8 marzo 2017, n. 24, "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie", all'articolo 5 "Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida", stabilisce che gli esercenti le professioni sanitarie, nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della salute. In mancanza delle suddette raccomandazioni, gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali.

Il successivo articolo 6 “Responsabilità penale dell’esercente la professione sanitaria” introduce una modifica dell’articolo 590 del Codice Penale sulla responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario, per la quale: «Qualora l’evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto». Inoltre, in ambito civile, «Il giudice, nella determinazione del risarcimento del danno, tiene conto della condotta dell’esercente la professione sanitaria ai sensi dell’articolo 5 della presente legge e dell’articolo 590-sexies del codice penale».

Per altro l’ISS, pubblicando le linee guida ufficiali, precisa esplicitamente in una dichiarazione di limitazione di responsabilità che «Le Linee Guida e gli altri documenti riportati nel sito SNLG sono strumenti scientifici prodotti secondo criteri predefiniti, non atti amministrativi, e sono destinati esclusivamente a guidare, non a determinare in modo cogente la pratica clinica dei professionisti della salute e delle organizzazioni sanitarie. Non esimono dal considerare attentamente la loro applicabilità al caso concreto in questione nonché i valori e le preferenze dei destinatari. La responsabilità finale del loro utilizzo appropriato ricade pertanto, esclusivamente, sul giudizio clinico dell’utilizzatore».

In questo contesto è evidente che si apre un capitolo del tutto nuovo in tema di responsabilità penale e civile del diabetologo e del medico di Medicina Generale, che curano pazienti per periodi molto lunghi con l’obiettivo principale di prevenire le complicanze della malattia diabetica. È da notare che la Legge 8 marzo 2017, n. 24, fa un esplicito riferimento all’esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive. In termini concreti appare quindi non improbabile che, a fronte dell’insorgenza di una complicanza del diabete, il diabetologo ed il medico curante possano essere chiamati in giudizio per la gestione cronica della terapia del paziente, che non ha prevenuto l’insorgenza della complicanza in quanto non sufficientemente aderente alle indicazioni della linea guida.

Riporto di seguito alcune criticità che possono emergere nell’applicazione della parte di Linea Guida sugli obiettivi terapeutici e sulla terapia farmacologica, tematica negli ultimi 15 anni ampiamente

discussa in Italia, soprattutto a causa dei vincoli di carattere economico che hanno regolamentato l’utilizzo dei farmaci innovativi per la cura del diabete sia per l’autorizzazione alla prescrizione da parte di Specialisti o Medici di Medicina Generale, sia per le indicazioni e le possibilità di associazione spesso difforni fra i RCP dei farmaci e i vincoli prescrittivi stabiliti da AIFA.

## Obiettivi terapeutici

Sugli obiettivi terapeutici la linea guida fornisce tre raccomandazioni diverse distinguendo gli obiettivi sulla base dell’utilizzo di farmaci capaci o non capaci di indurre ipoglicemia. Due indicazioni hanno una forza della raccomandazione forte (la maggior parte dei pazienti deve ricevere l’intervento raccomandato), sostenuta da una qualità delle prove bassa e la terza, che propone un obiettivo glicemico più stretto, ha una forza della raccomandazione debole, sostenuta da una qualità delle prove molto bassa. Per qualità bassa si intende che i risultati sono poco credibili ed è necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell’intervento. Per qualità molto bassa si intende che i dati esaminati sono totalmente inaffidabili e non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili.

A titolo di esempio per HbA1c 49-58 mmol/mol (6.6-7.5%) con l’uso di farmaci capaci di indurre ipoglicemia l’effetto assoluto anticipato sui MACE, a fronte di 289 casi per 1.000 nei controlli, è una riduzione dei casi nei trattati di 19 per 1.000 (da 60 meno a 26 più). Con l’uso di farmaci che non inducono ipoglicemia l’effetto assoluto anticipato sui MACE, a fronte di 135 casi per 1.000 nei controlli, è una riduzione dei casi nei trattati di 27 per 1.000 (da 44 meno a 6 meno): eventi nei trattati: 135-27: 108

Viene inoltre precisato che nessun trial ha arruolato pazienti con età > 75 anni e i benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento. Stante la sostanziale incertezza delle prove a sostegno degli obiettivi stabiliti e la modesta riduzione assoluta degli eventi nei trattati a target parrebbe estremamente problematico definire una responsabilità professionale grave per il medico che non persegua strettamente tali obiettivi nella cura del paziente, anche in presenza di risultati negativi sulle complicanze, tuttavia la presenza di una raccomandazione “forte” in una linea guida che costituisce un

riferimento per la punibilità in un giudizio penale o civile può costituire un problema rilevante per i professionisti.

## Terapia farmacologica

In pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari la linea guida raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine: SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

In pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco la LG raccomanda l'uso di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine. Pioglitazone, DPP-4i, acarbosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta.

Infine in pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco la Linea guida raccomanda l'uso di SGLT-2i come farmaci di prima scelta. I GLP-1 RA e la metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre DPP-4i, acarbosio ed insulina come farmaci di terza scelta.

Il razionale di queste indicazioni riposa sui seguenti dati derivanti da metanalisi (vedi tabelle 1 e 2).

La metformina determina una riduzione significativa dei MACE del 48% OR 0.52 (0.37; 0.73) rispetto a placebo/ nessun trattamento o altri farmaci attivi, con una riduzione assoluta su 220 eventi per 1000 nei controlli di 92 casi per 1.000 (da 126 a 49 meno). Eventi nei trattati:  $220 - 92 = 128$ . Specificamente in prevenzione primaria la riduzione significativa è del 47% (OR 0.53; 95% IC 0.37; 0.76); mentre in prevenzione secondaria la riduzione non significativa è del 55% (OR 0.45; IC 95% 0.18; 1.15)

I GLP-1 RA determinano una riduzione significativa dei MACE del 11% (OR 0.89; IC 95% 0.84; 0.94), con riduzione assoluta, su 118 eventi per 1000 nei controlli, di 12 casi per 1.000 (da 17 a 6 meno) rispetto a placebo/ nessun trattamento o altri farmaci attivi. Eventi nei trattati:  $118 - 12 = 106$ . Inoltre essi determinano una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause del 11% (OR 0.89; IC 95% 0.81; 0.97), con riduzione assoluta, su 66 eventi per 1000 nei controlli, di 7 casi per 1.000 (da 12 a 2 meno) rispetto a placebo/ nessun trattamento o altri farmaci attivi. Eventi nei trattati:  $66 - 7 = 59$ .

Gli SGLT-2i determinano una riduzione significativa dei MACE del 11% (OR 0.89; IC 95% 0.83; 0.96), con riduzione assoluta, su 90 eventi per 1000 nei controlli, di 9 casi per 1.000 (da 14 a 3 meno) rispetto a placebo/ nessun trattamento o altri farmaci attivi. Eventi nei trattati:  $90 - 9 = 81$ . Inoltre essi determinano una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause del 14% (OR 0.86; IC 95% 0.79; 0.94), con riduzione assoluta, su 44 eventi per 1000 nei controlli di 6 casi per 1.000 (da 9 a 3 meno) rispetto a placebo/ nessun trattamento o altri farmaci attivi. Eventi nei trattati:  $44 - 6 = 38$ . Infine essi determinano una riduzione significativa della ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 30% (OR 0.70; IC 95% 0.61; 0.80), con riduzione assoluta, su 30 eventi per 1000 nei controlli di 9 eventi per 1.000 (da 11 a 6 meno) rispetto a placebo/ nessun trattamento o altri farmaci attivi. Eventi nei trattati:  $30 - 9 = 21$ .

Non ci sono evidenze sulla capacità di ridurre i MACE in pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari per GLP-1 RA e SGLT-2i; i dati su MACE e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco derivano prevalentemente da trial in prevenzione secondaria.

In tutti questi casi la forza della raccomandazione è forte (per i clinici: la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato; per i decisori: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse), a fronte di una qualità delle prove moderata (discreto grado di confidenza nei risultati; è probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto).

Secondo la linea guida in ogni tipologia di pazienti gli insulino- secretagoghi (sulfoniluree e repaglinide) hanno minore efficacia a lungo termine, con rischio di ipoglicemia e mortalità maggiori delle altre classi e pertanto non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2. Le sulfoniluree non dovrebbero essere aggiunte a una terapia esistente e progressivamente deprescritte o sostituite con altri farmaci indipendentemente dal controllo glicemico.

Su questa indicazione non vengono date forza della raccomandazione né giudizio sulla qualità delle prove, in quanto essa non è compresa fra i quesiti clinici elaborati, tuttavia essa è sostanziata dai seguenti dati (vedi tabelle 1 e 2).

Il livello di Hb A1c raggiunto con i secretagoghi dell'insulina a 104 settimane è significativamente superiore di 0.11 punti percentuali (95% IC 0.05; 0.17) rispetto alla metformina, il rischio di ipoglicemia è aumentato (OR 3.67; 95% IC 1.04; 12.97; non

**Tabella 1** | Effetti dei diversi ipoglicemizzanti su controllo glicemico, ipoglicemie, endpoint CV.

Farmaco	Effetto su Hb A1c vs metformina a 104 settimane	Ipoipoglicemia severa (OR, 95% IC) vs. metformina	Effetti del trattamento rispetto a placebo/ nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di MACE (OR; 95% IC)	Effetti del trattamento rispetto a placebo/ nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di mortalità per tutte le cause (OR; 95% IC)	Effetti del trattamento con rispetto a placebo/nessun trattamento o altri farmaci attivi sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (OR; 95% IC)
Metformina	Riferimento	Riferimento	Tot 0.52 (0.37; 0.73) Primaria 0.53 (0.37; 0.76) Second. 0.45 (0.18; 1.15)	0.80 (0.6; 1.07)	1.12 (0.65; 1.92)
Pioglitazone	0.05 (-0.19; 0.30)	1.33 (0.17; 10.42)	0.89 (0.78; 1.02)	0.91 (0.76; 1.09)	1.23 (0.91; 1.65)
Secretagoghi dell'insulina	0.11 (0.05; 0.17)	3.67 (1.04; 12.97)	1.03 (0.87; 1.22)	1.11 (1.00; 1.23)	0.92 (0.64; 1.32)
DPP-4i	0.07 (-0.01; 0.16)	0.84 (0.23; 3.05)	1.00 (0.94; 1.06)	0.98 (0.92; 1.05)	1.09 (0.96; 1.23)
GLP-1 RA	-0.18 (-0.63; 0.28)	1.72 (0.36; 8.22)	0.89 (0.84; 0.94)	0.89 (0.81; 0.97)	0.94 (0.86; 1.104)
SGLT-2i	-0.20 (-0.34; -0.06)	0.63 (0.16; 2.51)	0.89 (0.83; 0.96)	0.86 (0.79; 0.94)	0.70 (0.61; 0.80)
Inibitori delle $\alpha$ glucosidasi	0.41 (0.02; 0.80) 52 sett	n/a	n/a	0.72 (0.29; 1.79)	n/a
Insulina	0.40 (0.26; 0.54)	1.13 (0.06; 22.99)	1.09 (0.97; 1.23)	0.99 (0.91; 1.08)	0.90 (0.78; 1.04)

è riportato l'effetto assoluto anticipato), la mortalità per tutte le cause e aumentata del 11% (OR 1.11; IC 95% 1.00; 1.23; marginalmente significativo), con aumento assoluto, su 54 eventi per 1000 nei controlli di 4 casi per 1.000 (da 0 a 8 in più) rispetto a placebo/ nessun trattamento o altri farmaci attivi. Eventi nei trattati: 54+ 4= 58. Sebbene l'aumento di mortalità non sia significativo in nessun trial preso singolarmente, esso risulta significativo combinando i trial in una metanalisi.

La qualità complessiva delle prove di evidenza è stimata moderata per le ipoglicemie gravi ed alta per gli studi sugli insulino- secretagoghi per la mortalità per tutte le cause.

## Problemi aperti

La implementazione a livello nazionale della linea guida apre a una serie di problematiche in una realtà nazionale in cui:

- Tutti i farmaci innovativi possono essere prescritti solo dagli specialisti, con piani terapeutici ad hoc, sottoposti a limitazione per valori di Hb A1c per la prescrivibilità e per le possibilità di asso-

ciazione fra farmaci, più riduttive di quelle previste dai RCP del farmaci.

- Le sulfoniluree e le glinidi sono ancora prescritte al 31% dei pazienti diabetici Italiani. Gli inibitori DPP-4 sono usati da circa il 14% dei soggetti, gli analoghi GLP-1 (inclusendo le loro combinazioni fisse con insulina) e gli inibitori SGLT-2 entrambi da circa il 5%. Quindi circa 1 soggetto su 4 viene trattato coi nuovi farmaci che si sono resi disponibili nell' ultimo decennio
- Fra i pazienti curati dagli Ambulatori Diabetologici trattati con ipoglicemizzanti orali, assumono sulfoniluree il 16.2%, glinidi il 3.2% (in totale circa 1/5), DPP-4i il 21.1%, GLP1-RA il 5.9%, SGLT2i il 9.5%; il 29,2% dei pazienti è in monoterapia, il 22,0% in duplice terapia orale, il 6.6 % assume tre o più ipoglicemizzanti orali 4
- I MMG sono stati privati per anni della possibilità di prescrivere antidiabetici innovativi e quindi hanno potuto avere esperienza clinica solo delle prescrizioni di altri.

Il primo passo indispensabile è l'abolizione di tutti i piani terapeutici, con la libera prescrivibilità degli

**Tabella 2 |** Effetto relativo ed effetto anticipato assoluto dei diversi ipoglicemizzanti sugli endpoint CV.

Farmaco	MACE			Mortalità per tutte le cause			Ricovero per scompenso cardiaco		
	Effetto relativo (95% IC)	Effetto assoluto anticipato		Effetto relativo 95% IC	Effetto assoluto anticipato*		Effetto relativo 95% IC	Effetto assoluto anticipato	
		controllo	trattamento		controllo	trattamento		controllo	trattamento
Metformina	Tot 0.52 (0.37; 0.73) Prima 0.53 (0.3; 0.76) Second. 0.45 (0.18; 1.15)	220 per 1000	92 meno per 1000 (da 126 a 49 meno)	0.80 (0.6; 1.07)	54 per 1000	13 meno per 1000 (da 22 meno a 2 più)	1.12 (0.65; 1.92)	16 per 1.000	2 più per 1000 (da 6 meno a 14 più)
Pioglitazone	0.89 (0.78; 1.02)	79 per 1000	8 meno per 1000 (da 16 meno a 1 più)	0.91 (0.76; 1.09)	29 per 1000	3 meno per 1.000 (da 7 meno a 2 più)	1.23 (0.91; 1.65)	32 per 1000	7 più per 1000 (da 3 meno a 20 più)
Secretagoghi dell'insulina	1.03 (0.87; 1.22)	76 per 1000	3 più per 1000 (da 6 meno a 15 più)	1.11 (1.00; 1.23)	54 per 1.000	4 più per 1.000 (da 0 a 8 più)	0.92 (0.64; 1.32)	9 per 1.000	1 meno per 1000 (da 3 meno a 3 più)
DPP-4i	1.00 (0.94; 1.06)	81 per 1000	0 meno per 1000 (da 5 meno a 4 più)	0.98 (0.92; 1.05)	66 per 1.000	2 meno per 1000 (da 12 meno a 8 più)	1.09 (0.96; 1.23)	29 per 1000	3 più per 1.000 (da 1 meno a 7 più)
GLP-1 RA	0.89 (0.84; 0.94)	118 per 1000	12 meno per 1.000 (da 17 a 6 meno)	0.89 (0.81; 0.97)	66 per 1000	7 meno per 1000 (da 12 meno a 2 meno)	0.94 (0.86; 1.10)	37 per 1000	2 meno per 1000 (da 5 meno a 1 più)
SGLT-2i	0.89 (0.83; 0.96)	90 per 1000	9 meno per 1000 (da 14 a 3 meno)	0.86 (0.79- 0.94)	44 per 1000	6 meno per 1000 (da 9 a 3 meno)	0.70 (0.61; 0.80)	30 per 1000	9 meno Per 1000 (da 11 a 6 meno)
Inibitori delle $\alpha$ glucosidasi	n/a			0.72 (0.29; 1.79)	11 per 1.000	3 meno per 1000 (da 8 meno a 11 più)	n/a		
Insulina	1.09 (0.97; 1.23)	151 per 1000	11 meno per 1000 (da 4 meno a 29 più)	0.99 (0.91; 1.08)	127 per 1.000	1 meno per 1.000 (da 10 meno a 9 più)	0.90 (0.78; 1.04)	127 per 1.000	1 meno per 1000 (da 10 meno a 9 più)

\* L'effetto assoluto anticipato è espresso come differenza di rischio (e il suo IC 95%) fra controlli e trattati e si basa sul rischio di base nel gruppo di confronto e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC 95%).

antidiabetici innovativi da parte di tutti i medici. Non pare infatti sostenibile l'accesso di tutti i pazienti che necessitano di farmaci di seconda scelta o spesso anche di prima ai servizi diabetologici, con

successivi ripetuti passaggi in caso di cambio di farmaci o talora anche solo di dosi.

Conseguentemente alla abolizione dei piani terapeutici, come suggerisce anche la Linea Guida, la prescri-

vibilità delle associazioni sarà solo regolata da quanto previsto dai RCP e non dalle regole ispirate da considerazioni economiche dei piani terapeutici.

L'abolizione dei piani terapeutici è anche rilevante per permettere la prescrizione immediata del farmaco quando necessario, senza i ritardi inevitabili del passaggio attraverso liste di prenotazione spesso lunghe. Tale problematica sarà particolarmente rilevante per la sostituzione dei secretagoghi insulinici, fortemente consigliata dalla Linea Guida.

La libera prescrizione da parte degli MMG rende necessario e doveroso un rapido ed efficace progetto formativo da parte delle società scientifiche diabetologiche e della Medicina Generale, sostenuto dal SSN, rigoroso e soprattutto totalmente indipendente da condizionamenti economici da parte dell'industria farmaceutica, per un ovvio conflitto di interesse. Non va dimenticato che i farmaci innovativi hanno indicazioni specifiche e non sono scevri da effetti indesiderati, hanno controindicazioni e precauzioni per l'impiego per cui la loro prescrizione ed il loro utilizzo sono impegnativi in pazienti comunemente portatori di multi morbidità, pluri-trattati farmacologicamente e spesso anziani e fragili.

Anche gli aspetti medico legali dell'utilizzo della linea guida possono essere rilevanti e dovrebbero essere conosciuti in anticipo da parte di tutti i medici.

Fermo restando che il rispetto della linea guida è una salvaguardia in caso di contenziosi penali o civili, permane il problema di quando, al verificarsi di un evento, il medico possa essere accusato di non aver seguito, specificamente in una terapia cronica, le linee guida.

Occorre capire come possa essere valutato il nesso causale fra non avere seguito la linea guida e l'evento, in patologie che sempre hanno determinanti causali multipli ed a fronte di una riduzione statistica della probabilità degli eventi da parte dei farmaci spesso limitata in termini assoluti, come indicato dai dati prodotti dalla linea guida. In altri termini sarà importante capire quanto il giudizio legale terrà in considerazione il dettato netto della linea guida con l'indicazione forte o sarà modulato da considerazioni cliniche e medico legali più circostanziate e vicine alle evidenze scientifiche. Inoltre, trattandosi di patologie croniche, il paziente è pressoché sempre trattato sia dal Medico di Medicina Generale che da più specialisti. Chi è il responsabile della mancata prescrizione di una terapia? Chi si assume la responsabilità di inserirla o modificarla rispetto alla prescrizione di un altro specialista? In particolare gli SGLT2 sono ormai farmaci di prima scelta per diabetologi e cardiologi, con indicazioni simili ma non identiche.

Altra problematica rilevante è l'implementazione della deprescrizione delle sulfoniluree. Come si deve comportare un medico specialista o generalista sull'uso di farmaci che secondo una linea guida certificata dal SNLG, con le relative implicazioni legali, hanno minore efficacia a lungo termine, rischio di ipoglicemia e mortalità maggiori delle altre classi e pertanto non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2? Richiamare tutti i pazienti per l'immediata sostituzione? Agire in occasione della prima visita o ripetizione di prescrizione, visto anche che la linea guida precisa che le sulfoniluree vanno sostituite con altri farmaci indipendentemente dal controllo glicemico?

La soluzione più semplice, per farmaci che per una linea guida ufficiale del SNLG non hanno nessuna indicazione di uso e vengono ritenuti pericolosi è la revoca dell'autorizzazione al commercio in Italia, sostenibile con la situazione economica del paese. Questa è una garanzia per i cittadini diabetici ed anche per i medici, a cui viene tolta ogni possibilità di errore e di conseguenze legali dello stesso.

Un confronto ed un dibattito fra Associazioni Scientifiche, Ordine Professionale, Medici legali Magistrati, Legali è auspicabile per un approfondimento di queste problematiche.

## Bibliografia

1. <https://snlg.iss.it/?cat=6>
2. Legge 8 marzo 2017, n. 24 Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. (17G00041). (GU n.64 del 17-3-2017).
3. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*: NMCD 30:1601-08, 2020.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, Brozek J, Norris S, Meerpohl J, Djulbegovic B, Alonso-Coello P, Post PN, Busse JW, Glasziou P, Christensen R, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol*. 66:158-72. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.012, 2013.
5. Osservatorio ARNO Diabete Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2019
6. Volume XXXI - Collana Rapporti ARNO <https://www.siditalia.it/news/2547-21-11-2019-rapporto-arno-diabete-2019>
7. Annali AMD 2020. Diabete di tipo 2. <https://aemmedi.it/annali-amd/>.
8. Ceriello A. Is it time to ban sulfonylureas? *J Diabetes*. 12: 848-850. doi: 10.1111/1753-0407.13095. PMID: 32767650, 2020.
9. John M, Kalra S, Nair T. Modern sulphonylureas and cardiovascular adverse effects: Will CAROLINA put an end to the controversy? *Indian Heart J*. 72: 312-315. doi: 10.1016/j.ihj.2020.07.009, 2020.

## Norme per gli autori

J AMD - The Journal of AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica lavori inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, su temi di diabetologia e metabolismo in varie forme. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli Autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute e in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere esplicitamente menzionata l'autorizzazione dei Comitati etici locali per gli studi di intervento. Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di **conflitto di interessi** ed eventuali **fonti di finanziamento**.

Gli articoli devono uniformarsi agli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Editors* del *International Committee of Medical Journal Editors* ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Gli articoli non conformi agli standard internazionali, non saranno presi in considerazione per la pubblicazione. Gli Autori accettano che la proprietà letteraria dei lavori pubblicati, quando non diversamente convenuto, appartiene a J AMD - The Journal of AMD - Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi. Nel paragrafo *Norme generali* sono elencati gli standard cui ogni lavoro deve uniformarsi.

### TIPOLOGIA DEI CONTRIBUTI

**Editoriali.** Sono richiesti dal Board editoriale della rivista.

**Articoli originali.** Non devono superare le 30.000 battute escluse tabelle, figure e bibliografia. L'articolo va suddiviso nelle seguenti parti: Titolo, Autori, Riassunto strutturato, Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Discussione, Bibliografia (fino a un massimo di 50 voci), Punti chiave (massimo 5) e Parole chiave (massimo 5), Conflitto di interessi, Fonti di finanziamento; eventuali Ringraziamenti.

**Rassegne.** Non devono superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. La bibliografia non deve superare le 70 voci; sono ammesse fino a un massimo di 5 parole chiave.

**Casi clinici.** Devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti: Storia clinica, Esame obiettivo, Esami di laboratorio e strumentali, Diagnosi e diagnosi differenziale, Discussione e trattamento per un massimo di 10.000 battute. Devono essere inoltre corredati da bibliografia (max 10 voci) e da una flow-chart diagnostico-terapeutica riassuntiva.

**Esperienze di Diabetologia clinica.** Descrivono aspetti clinico-pratici in tema di diabetologia e metabolismo o aggiornamenti tratti da comunicazioni di enti istituzionali come EMA/AIFA/FDA. Non sono quindi lavori scientifici veri e propri e non nascono di per sé come lavori tesi a dimostrare un'ipotesi scientifica. Di seguito alcune tipologie di contributi: progetti realizzati o in via di realizzazione in diversi ambiti (educazione, miglioramento della qualità assistenziale, organizzazione, acquisizione di tecnologie, etc.); lavori retrospettivi sull'attività clinica, esperienze in campo educativo; attività di gruppi di lavoro; abstract dei Congressi delle Sezioni Regionali AMD. Non devono superare le 25.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia; titolo, riassunto e parole chiave (fino a 5) anche in inglese; la bibliografia non deve superare le 30 voci; in caso di descrizione di progetti, saranno strutturati in: Introduzione, Finalità del progetto, Materiali e metodi, Discussione dei risultati, Conclusioni ed eventuali aree di miglioramento.

**News.** Sono rubriche curate direttamente dalla Redazione del Giornale. Rappresentano aggiornamenti delle attività di Gruppi di lavoro AMD, della Rete di Ricerca AMD, degli Annali o tratti dalla letteratura. In particolare, questi ultimi commentano lavori scientifici recenti sui temi del fascicolo o attinenti ai progetti di AMD.

**Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti.** Devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50.

### NORME GENERALI

Il testo di ogni lavoro, in lingua italiana o inglese, deve essere tassativamente corredato da: titolo del lavoro bilingue, nomi degli Autori con i relativi Enti di appartenenza, Autore di riferimento e indirizzo per la corrispondenza (com-

preso l'indirizzo e-mail e un recapito telefonico), riassunto, punti chiave e parole chiave bilingue (Summary, Key points, Key words), eventuali figure e tabelle con relative didascalie e richiami nel testo, voci bibliografiche e relativi rimandi nel testo in ordine di citazione, foto in formato tessera ad alta risoluzione dell'Autore di riferimento (le foto a bassa risoluzione non saranno prese in considerazione).

Il **Titolo** dell'articolo deve essere specifico, descrittivo, conciso e comprensibile al massimo di 150 caratteri.

L'**Abstract strutturato** deve essere al massimo di 300 parole e deve prevedere quattro sezioni: Obiettivo dello studio, Disegno e metodi, Risultati e Conclusioni.

I **Punti chiave** dell'articolo (da inserire separatamente in un box a fine articolo) non devono superare le 500 battute.

Le **Parole chiave** non possono superare il numero di cinque.

Le **Figure** devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente con numerazione araba; vanno trasmesse con file a parte, nei formati tiff e jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di circa 100 mm.

Le **Tabelle** (esclusivamente in formato testo) devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente.

Le **Voci bibliografiche** vanno richiamate nel testo con numeri arabi in apice ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi quattro Autori, eventualmente seguiti da et al.

### ESEMPI DI CORRETTA CITAZIONE BIBLIOGRAFICA

**Articoli:** Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest* 117:3979-87, 2007.

**Libri:** Jordan HJ, Seadikot LJ. Diabetes Mellitus in elderly. New York: Willinkott, 1985.

**Capitoli di libri o Atti di Congressi:** Connor FR. How to cure the diabetes mellitus of young people. In: Banting F, Best L, eds. *The Care of Diabetes Mellitus*. Stuttgart, Elsevier, pp. 74-85, 1999.

**Documenti tratti dal web:** titolo, eventuale autore, sito web, data dell'ultimo accesso: Piano Nazionale Diabete - Ministero della Salute Dicembre, 2012 <http://www.salute.gov.it/>, accesso del 22 febbraio 2013.

### ACCETTAZIONE DEI LAVORI

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei contributi in versione elettronica (senza utilizzare programmi di impaginazione grafica), per e-mail, all'indirizzo: [journal@jamd.it](mailto:journal@jamd.it). Gli articoli, purché confezionati in accordo a quanto prescritto nel paragrafo Norme generali, verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione.

### BOZZE DI STAMPA

L'Autore deve restituire corrette entro 4 giorni le bozze di stampa inviategli. Di contro, la Redazione provvederà alla loro revisione senza assumere alcuna responsabilità in caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata al semplice controllo tipografico; i costi di modifiche dovute a ripensamenti saranno addebitati all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita. La Redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista.

### COPIE AUTORE

I lavori pubblicati sono scaricabili gratuitamente in formato pdf dal sito: [www.jamd.it](http://www.jamd.it).

### ABBONAMENTI

Indirizzare le richieste di abbonamento a Edizioni Idelson Gnocchi 1908 srl, via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 0815453443 - Fax 0815464991. L'abbonamento è annuale (gennaio/dicembre) e costa € 41,00 comprensivo di spese di spedizione (per l'estero \$ 80,00). Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite accredito sul c/c postale 1030691537 o a mezzo assegno bancario/circolare intestato a Edizioni Idelson Gnocchi 1908 srl.



## Checklist per la revisione di un lavoro destinato a J AMD

	Si	No
<b>1ª Pagina</b>		
Il Titolo è in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati inseriti Riassunto in italiano e Summary in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I nomi degli autori sono riportati nel formato corretto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato l'ente di appartenenza di ciascun autore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati riportati cognome e nome, indirizzo, e-mail, recapito telefonico del Referente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono le Parole chiave e i Punti chiave (max 5) in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2ª Pagina</b>		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato lo scopo dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono indicazioni generali sulla casistica (numero di pazienti, gruppi di analisi, ecc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono indicati chiaramente gli endpoint dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È presente una sintesi dei risultati più significativi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportata una frase conclusiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Testo del lavoro</b>		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il testo è correttamente suddiviso nei seguenti paragrafi: Scopo dello studio, Materiali e metodi, Risultati e Conclusioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nei Materiali e metodi sono indicati i metodi statistici usati?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Tabelle sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono del formato appropriato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Figure e Tabelle hanno una propria didascalia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per i dati presenti in Tabelle e Figure sono indicate Unità di misura, Deviazione standard, Significatività statistica, Metodi statistici utilizzati, ecc.?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportato a fine articolo il Conflitto di interesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Bibliografia</b>		
Il numero di citazioni bibliografiche è conforme a quanto indicato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le voci bibliografiche sono redatte secondo le norme editoriali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>