

## 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

Marco Gallo  
Giuseppina Russo  
Basilio Pintaudi  
Andrea Da Porto

### Coordinamento editoriale

Cristina Ferrero  
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

Domenico Mannino

### Vice-Presidente

Paolo Di Bartolo

### Consiglieri

Alberto Agliarolo  
Amodio Botta  
Riccardo Candido  
Riccardo Fornengo  
Alfonso Gigante  
Antonino Lo Presti  
Ernesto Rossi  
Giovanni Sartore  
Franco Tuccinardi

### Segretario

Giovanni Perrone

### Tesoriere

Gaudenzio Stagno

## Presidenti regionali

**Abruzzo** V. Paciotti

**Calabria** G. Armentano

**Campania** G. Romano

**Emilia Romagna** D. Zavaroni

**Friuli-Venezia Giulia** R. Assaloni

**Lazio** L. Morviducci

**Liguria** L. Lione

**Lombardia** A. Giancaterini

**Marche** E. Tortato

**Molise** S. Di Vincenzo

**Piemonte-Valle d'Aosta** A.R. Bogazzi

**Puglia-Basilicata** P. Montedoro

**Sardegna** F. Spanu

**Sicilia** A. Chiavetta

**Toscana** A.M. Di Carlo

**Umbria** M.L. Picchio

**Veneto-Trentino Alto Adige** A. Senesi

## Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

**Finito di stampare  
nel mese di Ottobre 2019**

# Indice

## Editoriale

- 88** **Una buona annata - A good year**  
L. Monge

## Review

- 90** **Nutraceutici, integratori e probiotici nel paziente con diabete tipo 2. Quali evidenze? - Nutraceuticals, supplements and probiotics in type 2 diabetic people: what the real evidence?**  
A. Da Porto, D. Albin, V. Fagotto, G. Colussi, A. Cavarape, L. Sechi

## Survey

- 99** **I diabetologi italiani e le vaccinazioni anti-influenzale e anti-difterite-tetano-pertosse nei soggetti con diabete mellito: la survey di AMD - The perception of Italian diabetologists on anti-influenza and anti-diphtheria-tetanus-pertussis vaccinations in subjects with diabetes mellitus: the AMD survey**  
R. Candido, A. Aglialoro, A. Botta, P. Di Bartolo, R. Fornengo, A. Gigante, A. Lo Presti, D. Mannino, E. Rossi, G. Sartore, F. Tuccinardi, A. Chiavetta, G. Perrone, G. Stagno

## Position Statement

- 108** **Lo specialista diabetologo è il team leader naturale per la gestione dei pazienti diabetici con complicanze al piede. Position-statement del Gruppo di Studio Interassociativo SID-AMD Piede Diabetico - Physician expert in diabetes is the natural team leader for managing diabetic patients with foot complications. A position statement of the Italian Diabetic Foot Study Group**  
R. Anichini, E. Brocco, C.M. Caravaggi, R. Da Ros, L. Giurato, V. Izzo, M. Meloni, L. Uccioli

## Simposio diabete e gravidanza

- 124** **Il diabete in gravidanza: un problema ancora aperto - Introduzione - Diabetes and pregnancy: a still open problem - Introduction**  
G. Di Cianni
- 126** **Lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale - Screening and diagnosis of gestational diabetes**  
B. Pintaudi
- 133** **Diagnosticare il diabete gestazionale per prevenire il diabete tipo 2 e le malattie cardio-vascolari - Gestational diabetes and its implication for the future development of type 2 diabetes and cardiovascular disease**  
C. Lencioni

- 140** **Diabete pregestazionale: programmazione della gravidanza. Quali strategie - Pregestational diabetes: pregnancy planning. Which strategies**  
E. Manicardi
- 146** **Applicazioni delle nuove tecnologie in gravidanza - Use of new technologies in pregnancy**  
I. Ragusa, A. Scatena
- Attività delle sezioni regionali**
- 153** **25° Congresso Regionale AMD-SID – 25<sup>th</sup> AMD-SID Lombardia Regional Congress**  
Coccaglio (BS), 18-19 ottobre 2018
- Le news di AMD**
- 167** **Newsletter Annali AMD n. 26 - AMD Annals Newsletter n. 26**
- 169** **Gruppo Medicina di Genere - Gender Medicine Workgroup**

## Temi

**Clinica e terapia del diabete e delle malattie metaboliche**  
 - **Clinical Competence - Educazione terapeutica - Epidemiologia - Governo clinico - HTA - Metodologia e formazione**  
 - **Miglioramento e qualità dell'esistenza diabetologica - Normative e politica sanitaria - Organizzazione e modelli assistenziali - PDTA - Ricerca clinica, sanitaria e translazionale**  
 - **Vita associativa AMD - Associazionismo**

EDITORIAL / EDITORIALE

## Una buona annata

**A good year**

**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)

Nonostante gli effetti dei cambiamenti climatici - inverno secco, inizio primavera con temperature al di sopra della media, poi maggio freddo e piovoso, e un po' di grandine a settembre - la vendemmia si preannuncia buona, anche perché le viti hanno dimostrato grandi capacità di resilienza, di adattamento a tali cambiamenti.

Questo dicono gli enologi della prossima vendemmia e, nell'attesa del vino, cogliamo quanto di positivo suggerisce la metafora. Anche JAMD risponde alle mutevoli domande della diabetologia e del mondo sanitario italiano attraversandole in questo numero con contributi tra di loro diversi per contenuti e tipologia, contributi che analizzano bisogni, osservano comportamenti, ricercano e propongono soluzioni. La copertina, dedicata a "prossime mamme" molto tecnologiche, ci conduce al Simposio che JAMD ha voluto dedicare al tema del diabete in gravidanza e che Graziano Di Cianni in qualità di coordinatore ha affidato a quattro giovani diabetologi. Programmazione, tecnologia, screening, follow-up sono le parole chiave scelte e sviluppate negli interventi del Simposio. Ne esce un quadro a luci e ombre che sottolinea come gli esiti della gravidanza nella donna con diabete siano ancora significativamente diversi, in negativo, da quelli della popolazione generale, che evidenzia il persistere di incertezze nello screening, ma che esprime consapevolezza crescente e obiettivi chiari: counselling preconcezionale, terapia insulinica CSII e monitoraggio continuo della glicemia. Una rassegna ricca di spunti, da tradurre in azioni.

Un documento di grande rilevanza è lo Statement intersocietario promosso dal Gruppo del Piede Diabetico, non tanto perché sia un'autorevole posizione delle nostre Società, quanto per la forza con cui gli autori sostengono quella che potremmo definire "la via italiana al piede diabetico".

Che il Piede Diabetico debba essere gestito da un team multidisciplinare e multiprofessionale, che i PDTA siano il modello organizzativo più efficace per la gestione della patologia, che il diabetologo è il leader naturale del Team del "piede" sono concetti ormai chiari a noi diabetologi italiani. Certamente il "modello di cura orientato al paziente", a cui AMD ha dato un contributo determinante, e la crescita di specialisti con competenze e sensibilità mediche abbinata ad abilità chirurgiche, ma aggiungo la propensione al trattamento endoluminale tempestivo dell'arteriopatia periferica e la possibilità di prescrivere con il SSN le ortesi, hanno contribuito a conseguire il più basso indice



**Citation** L. Monge (2019) Una buona annata. JAMD Vol. 22/3

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

**Published** October, 2019

**Copyright** © 2019 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.

di amputazione nei pazienti diabetici dei paesi dell'OCSE.

Concordo con la necessità espressa dagli autori che, per non disperdere il patrimonio di esperienza e di competenza accumulato, in futuro la gestione della sindrome del piede diabetico debba essere garantita da specialisti che abbiano avuto una formazione specifica e acquisito competenze teoriche e pratiche adeguate per sostenerne la grande complessità gestionale in tutte le fasi della patologia. Finalità di cui dovrebbero farsi carico innanzitutto Università e Scuole di Specialità.

“Negli ultimi dodici mesi mobili, il mercato degli integratori alimentari ha registrato una crescita di valore del 4.3%, sostenuta da un incremento dei consumi del 2.5%”. Questi i dati diffusi da FederSalus in un report del 5 giugno 2019. Un trend stabile da tempo, che viene letto come una maggiore attenzione da parte dei consumatori verso la salute, in termini di “mantenimento di salute”. Ma nella persona con diabete il significato va oltre, anche perché in qualche caso ai nutraceutici viene affidata un'azione terapeutica “integrativa”, se non sostitutiva, rispetto a quella svolta dai farmaci tradizionali. La revisione della letteratura di Da Porto et al. ha analizzato la letteratura alla ricerca di evidenze scientifiche. Prove mancanti, inconsistenti, a volte suggestive, ma non solide e conclusive, queste sono le conclusioni degli Autori. In questo momento di particolare ricchezza e novità di nuovi farmaci per il diabete, supportati da studi clinici randomizzati controllati e real world evidence, il

settore dei nutraceutici nel diabete risulta a mio parere decisamente ridimensionato.

13,8 persone su cento e 53,1 persone su cento, rispettivamente su tutta la popolazione italiana e sulla fetta di età  $\geq 65$ anni, sono state vaccinate per l'influenza nel 2018-19; si tratta di dati forniti dal Ministero della Salute – Istituto Superiore di Sanità in lieve ripresa dopo il minimo degli ultimi diciotto anni rilevato nel 2014-15, un dato indicativo di una minore adesione ai programmi vaccinali e una minore fiducia della popolazione (e con una certa sorpresa e preoccupazione anche dei medici) nei confronti di questa importante arma di prevenzione. L'attuale livello di copertura vaccinale anti-influenzale nel soggetto diabetico di età tra 18 e 64 anni si attesta al 28%, dato molto lontano da quanto auspicato dai nostri Standard di cura e dal documento di consenso pubblicato su JAMD nel 2018 (JAMD 21:232-41, 2018). Per conoscere quale sia la percezione dei diabetologi italiani sul ruolo e sull'importanza attribuita alle vaccinazioni anti-influenzale e anti-difterite-tetano-pertosse, AMD ha promosso una survey online i cui risultati vengono qui pubblicati. I partecipanti hanno sostenuto di essere consapevoli dell'importanza dell'effettuare e raccomandare la vaccinazione anti-influenzale, mentre è risultata più bassa la consapevolezza sull'utilità di eseguire e suggerire il richiamo decennale per difterite-tetano-pertosse. Come affermano nelle conclusioni gli Autori si tratta di un buon punto di partenza per pensare a strategie di comunicazione e a percorsi che facilitino la prescrizione.

Buona lettura.

REVIEW

## Nutraceutici, integratori e probiotici nel paziente con diabete tipo 2. Quali evidenze?

### Nutraceuticals, supplements and probiotics in type 2 diabetic people: what the real evidence?

A. Da Porto<sup>1</sup>, D. Albini<sup>1</sup>, V. Fagotto<sup>1</sup>, G. Colussi<sup>1</sup>, A. Cavarape<sup>1</sup>, L. Sechi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ambulatorio Diabetologia e Malattie Metaboliche, SOC Clinica Medica, Dipartimento di Area Medica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine.

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

### Abstract

Nutraceuticals (“nutrition” and “pharmaceutical” crases) is a term coined by Dr. Stephen De Felice in 1989 and refers to the study of foods with beneficial effects on human health. A nutraceutical is therefore a food that combines nutritional components selected for their characteristics, such as high digestibility and hypoallergenicity, to the healing properties of natural active ingredients. The European Commission Concerted Action on Functional Food Science (FUFOSE) defines a “functional food” as one whose positive effect on one or more functions of the organism is such that it is relevant for improving health and/or reducing risk of disease, regardless of its nutritional effect; it must also be able to exert its effects on the amounts normally consumed with the diet. Otherwise, the “nutraceutical” is a real pharmaceutical preparation with active ingredients naturally present in food but extracted, purified, concentrated and taken in a pharmacological dose. In this discussion we will focus only on the evidence available in the literature on the use of nutraceuticals, supplements and probiotics in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus.

**KEY WORDS** nutraceuticals; supplements; probiotics; diabetes.

### Riassunto

La nutraceutica (crasi di “nutrizione” e “farmaceutica”) è un termine coniato dal Dr. Stephen De Felice nel 1989 e si riferisce allo studio di alimenti con funzione benefica sulla salute dell'uomo. Un nutraceutico è, quindi, un alimento che associa componenti nutrizionali selezionati per caratteristiche, come l'alta digeribilità e l'ipoallergenicità, alle proprietà curative di principi attivi naturali. Non è raro che i termini “alimento funzionale” e “nutraceutico” siano erroneamente utilizzati come sinonimi in primis quindi facciamo chiarezza sulle differenze tra i due. La European Commission Concerted Action on Functional Food Science (FUFOSE) definisce un “alimento funzionale” quello il cui effetto



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** A. Da Porto, D. Albini, V. Fagotto, G. Colussi, A. Cavarape, L. Sechi (2019). Nutraceutici, Integratori e probiotici nel paziente con diabete tipo 2. Quali evidenze? JAMD Vol. 22/3

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

**Received** July, 2019

**Accepted** September, 2019

**Published** October, 2019

**Copyright** © 2019 Da Porto 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.

positivo su una o più funzioni dell'organismo è tale da essere rilevante per il miglioramento dello stato di salute e/o nella riduzione del rischio di malattia, indipendentemente dal suo effetto nutrizionale; esso, inoltre, deve poter esercitare i suoi effetti per le quantità normalmente consumate con la dieta. Diversamente, il "nutraceutico" è una vera e propria preparazione farmaceutica con principi attivi presenti naturalmente negli alimenti ma estratti, purificati, concentrati e assunti in dosi farmacologica. In questa trattazione ci concentreremo solo sulle evidenze disponibili in letteratura sull'utilizzo dei nutraceutici nella prevenzione e nella cura del diabete mellito di tipo 2.

**PAROLE CHIAVE** nutraceutici; integratori alimentari; probiotici; diabete.

## Diabete tipo 2 : il contesto epidemiologico Italiano

Il Diabete Mellito di tipo 2 è una patologia in costante crescita a livello mondiale e sul territorio nazionale. In parallelo all'invecchiamento della popolazione, i numeri del diabete stanno raggiungendo valori preoccupanti, si stima infatti che in Italia si contino circa 3,5 milioni di pazienti cui vanno sommati un altro milione circa di soggetti affetti dalla malattia ma non consapevolmente. La diffusione epidemica dei comportamenti a rischio (sedentarietà, iperalimentazione, junk food ecc.) e il conseguente incremento di prevalenza dell'obesità negli adolescenti e nei bambini fa sì che le cifre in futuro siano destinate ad aumentare ancora.

La buona notizia è che negli ultimi anni la ricerca e l'industria farmaceutica hanno messo a disposizione del medico numerosi farmaci (SGLT2 inibitori, GLP1-RA) di provata efficacia, non solo sul controllo glicemico, ma anche sulla riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità correlata al diabete. Nelle fasi di diabete conclamato, specie in presenza di complicanza cardiovascolare, le evidenze ci dicono che l'utilizzo di queste molecole è, sostanzialmente, una scelta obbligata. In questo contesto la nutraceutica non trova molto spazio stante la scarsità di dati in letteratura che forniscano un'evidenza robusta di efficacia e sicurezza della maggior parte dei prodotti disponibili.

Le linee guida ADA, così come quelle Italiane SID-AMD, non raccomandano l'uso di integratori, nutraceutici o fitoterapici nella cura del diabete. Questo detto, l'interesse della letteratura su questo argomento è crescente, negli ultimi anni infatti sono mol-

teplici le esperienze in modelli sperimentali e clinici che hanno cercato di dimostrare l'efficacia e la sicurezza di alcune sostanze nutraceutiche nel diabete. Di seguito analizzeremo schematicamente quali siano le evidenze attualmente disponibili sull'utilizzo nel diabete di tre categorie di sostanze: Integratori Alimentari, Probiotici e Fitoterapici.

## Integratori alimentari (vitaminici, proteici o di oligoelementi)

Negli ultimi anni, la disponibilità ed i consumi di multivitaminici o integratori di singoli complessi sono molto aumentati nei paesi occidentali, si stima che circa il 20-30% della popolazione occidentale assuma supplementi vitaminici, tuttavia senza averne bene chiari i possibili benefici. L'impiego di questi composti nella terapia del diabete è ancora tuttavia piuttosto controverso in letteratura, cercheremo in seguito di analizzare quelli le cui evidenze sono di una qualche rilevanza per il clinico.

### VITAMINA C E VITAMINA E

La vitamina C e la vitamina E sono due vitamine conosciute per la loro potente attività antiossidante, in grado di determinare una protezione nei confronti degli effetti dannosi dei radicali liberi circolanti sui tessuti. E' noto come l'iperglicemia cronica sia correlata all'aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno e come la conseguente disfunzione endoteliale indotta dallo stress ossidativo possa essere direttamente implicata nella patogenesi delle complicanze del diabete. Se comparati ai soggetti sani, i pazienti con diabete tipo 2 sembrano inoltre avere ridotti livelli circolanti di vitamine dall'effetto antiossidante rendendo, in linea teorica, il paziente più esposto ai danni indotti dallo stress ossidativo. L'impiego di supplementi di queste molecole sembrerebbe quindi trovare un suo razionale scientifico. I dati provenienti dagli studi di intervento non sono tuttavia ancora univoci. Sebbene alcune esperienze condotte da singoli centri e su piccole numerosità suggeriscano un potenziale effetto positivo della supplementazione di vitamina C (1 g/die) sul controllo metabolico, una revisione sistematica condotta su 10 trial randomizzati controllati (RCT) da Montero ed al ha dimostrato che l'utilizzo di supplementazioni di vitamina C ed E non hanno effetti significativi nel ridurre la disfunzione endoteliale nel paziente con diabete di tipo 2. Un'altra revisione sistematica di 9 RCT ha esaminato gli

effetti della supplementazione di alte dosi di vitamina E (1800 UI/die) sul controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2 senza tuttavia dimostrare effetti positivi degni di nota. Nonostante sia noto il ruolo fondamentale dello stress ossidativo nell'aterosclerosi, la maggior parte degli RCT condotti ha fallito nel dimostrare chiari benefici nella supplementazione di vitamina E sulla progressione dell'aterosclerosi o sulla limitazione di eventi clinici. Di particolare rilievo in tal senso sono i risultati dello studio HOPE e MICRO-HOPE, che hanno dimostrato un effetto neutro della somministrazione di vitamina E (400 IU) per 4.5 anni su outcome cardiovascolari o progressione di nefropatia in pazienti anziani diabetici con patologie cardiovascolari e/o fattori di rischio coronarico.

Nel complesso le evidenze relative all'impiego delle vitamine "antiossidanti" nel paziente con diabete sono molto limitate e pertanto il loro utilizzo routinario non è raccomandato. Esistono invece dati che mettono in dubbio la sicurezza dell'utilizzo in cronico di supplementazioni di vitamina E che, a dosaggi maggiori di 400 UI/die, potrebbe essere associato ad un incremento della mortalità nella popolazione generale. La vitamina E, inoltre, non è scevra da interazioni con altri farmaci; in particolare esistono evidenze di potenziale effetto additivo antitrombotico se associata ad aspirina e di aumentato rischio di sanguinamento se associata a warfarin

#### VITAMINA B3 (NICOTINAMIDE)

La nicotinamide è l'ammide dell'acido nicotinico, ed è una vitamina idrosolubile del gruppo B. Sebbene sia stata utilizzata largamente per il trattamento dell'iperlipidemia alcuni studi suggeriscono che un suo utilizzo prolungato possa determinare effetti benefici anche nella prevenzione e nel trattamento del diabete. Uno studio italiano della fine degli anni novanta ha dimostrato un potenziale ruolo della vitamina B3 nella stimolazione della secrezione insulinica nei pazienti con diabete tipo 2 in fallimento secondario dopo l'utilizzo di sulfaniluree. Altre evidenze suggeriscono effetti benefici sulla prevenzione dell'insorgenza di diabete tipo 1 in soggetti predisposti. Uno studio condotto in Nuova Zelanda su 20195 bambini ad elevato rischio ha dimostrato che il trattamento prolungato con nicotinamide era associato ad una minore incidenza di diabete di tipo 1 nei 7 anni di follow-up (7,1 vs 16,1/100000 pazienti/anno). Il trattamento con nicotinamide (25 mg/kg/die) è stato anche associato ad un effetto protettivo sul declino della funzione beta-cellulare residua in una popolazione italiana di pazienti con recente diagnosi di diabete tipo 1. L'utilizzo in larga scala di dosi terapeutiche di nicotinamide è tuttavia molto limitato dai suoi effetti collaterali non trascurabili (flushing, nausea, vo-

mito, aumentato rischio di ulcera peptica, epatite) che rendono il bilancio rischio-beneficio del trattamento non favorevole e quindi non raccomandato routinariamente.

#### VITAMINA D

La vitamina D è una vitamina liposolubile primariamente coinvolta nel metabolismo calcio-fosforo. L'associazione tra ipovitamini D e diabete negli studi osservazionali è nota da tempo. La scoperta di recettori della vitamina D a livello delle beta-cellule pancreatiche ha suggerito un potenziale ruolo della vitamina D nella patogenesi del diabete, tant'è che negli ultimi anni numerosi studi sono stati condotti per verificare questa associazione. I meccanismi con i quali la vitamina D possa regolare il metabolismo glucidico non sono ancora ben definiti e le ipotesi sono varie. L'effetto immunomodulatorio della vitamina D è stato ipotizzato possa essere implicato nella patogenesi del diabete di tipo 1, mentre effetti diretti della vitamina D sull'insulino-resistenza e sulla secrezione insulinica potrebbero essere collegati allo sviluppo del diabete di tipo 2. Sebbene le associazioni siano molte, anche in questo caso, gli studi di intervento non hanno dato i risultati sperati. In una revisione sistematica che ha incluso 23 RCT (1797 pazienti) Krueel-Poel et al hanno dimostrato come supplementi di vitamina D non avessero alcun effetto significativo sul controllo metabolico nei pazienti con diabete di tipo 2. Questi dati sono confermati da un'ulteriore revisione sistematica di qualità, condotta su 15 RCT nella quale la supplementazione di vitamina D non ha dimostrato alcun vantaggio sul controllo glicemico o sull'insulino-resistenza se paragonata al placebo. In sintesi le evidenze di letteratura sin'ora disponibili non raccomandano l'utilizzo routinario di supplementazioni di vitamina D nella gestione del paziente con diabete.

#### CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B12)

La vitamina B12, è un coenzima fondamentale per la sintesi della metionina e delle basi azotate (purine e pirimidine) coinvolte nei processi di sintesi del DNA. Sebbene non vi siano evidenze di associazione tra carenza di cobalamina e sviluppo di diabete di tipo 2 alcuni autori attribuiscono al deficit di B12 un ruolo nella patogenesi delle complicanze del diabete in gran parte mediato da un aumentato stress ossidativo e/o da un incrementato livello circolante di omocisteina. Ad oggi un cospicuo quantitativo di studi ha messo in evidenza una correlazione significativa tra deficit di vitamina B12 e sviluppo di neuropatia periferica nel paziente con diabete di tipo 2, altri dati suggeriscono anche una correlazione tra ipovitamini B12 e retinopatia diabetica. L'iperomocisteinemia indotta dalla carenza di vitamina B12 è stata

associata ad un incrementato rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2. Mancano tuttavia dati provenienti da studi di intervento che dimostrino con chiarezza che una supplementazione di cianocobalamina possa determinare un qualsivoglia beneficio sul controllo metabolico o sulla comparsa delle complicanze. Decisamente più rilevante, sia dal punto di vista epidemiologico che clinico, è l'ormai l'assodata associazione tra terapia prolungata con biguanidi e carenza di vitamina B12, in particolar modo nei pazienti anziani. La prevalenza della carenza di B12 tra i pazienti che assumono metformina varia tra il 5,8% e il 52% a seconda delle casistiche. Sappiamo che la metformina ostacola l'assorbimento della vitamina B12, tuttavia i meccanismi attraverso i quali si esplica tale azione non sono ancora completamente chiariti. Alcuni Autori ipotizzano un'alterazione del microbiota intestinale, altri un'alterazione della motilità enterica: secondo la teoria più accettata il farmaco potrebbe antagonizzare gli ioni Ca<sup>++</sup> ed interferire con il legame del complesso vitamina B12 e fattore estrinseco con il recettore delle cellule ileali, tappa iniziale del processo di assorbimento della vitamina. Se non riconosciuto e prontamente trattato il deficit di cianocobalamina è stato associato ad incrementato rischio di deterioramento cognitivo e neuropatia periferica. Attualmente le linee guida non raccomandano la supplementazione routinaria di vitamina B12 nei pazienti in trattamento con Metformina, tuttavia appare utile e motivato un periodico monitoraggio ematico dei livelli sierici di vitamina B12 specie in presenza di sintomatologia compatibile o alterazione tipiche dell'emocromo (anemia e/o macrocitosi).

#### CROMO

Il cromo è un oligoelemento contenuto in tracce in alcuni alimenti quali pesce, carne, cereali non raffinati e noci. A fronte di un fabbisogno giornaliero raccomandato compreso tra 50-200 mcg/die, si stima che mediamente l'intake della popolazione generale sia ben al di sotto di questa soglia. Studi osservazionali hanno messo in evidenza come i livelli di cromo siano francamente ridotti nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto alla popolazione generale. Studi condotti su modelli animali hanno dimostrato come il cromo sia in grado di prolungare l'azione del recettore insulinico nelle cellule insulino-dipendenti. In sintesi, il cromo appare in grado di contrastare l'insulinorestenza sia mediante una maggiore espressione del recettore insulinico sulla membrana cellulare a livello periferico che attraverso un miglioramento dell'affinità recettoriale a livello delle beta cellule<sup>25</sup>.

Supplementi di Cromo (500ug/die) somministrati per 10 mesi, si sono dimostrati efficaci nel ridurre sia la glicemia

a digiuno sia l'emoglobina glicata su 833 soggetti con diabete di tipo 2 tuttavia la qualità dello studio (open label) lo rende suscettibile di numerosi bias. Una revisione sistematica di 21 studi non ha nel complesso dimostrato alcun beneficio sul controllo metabolico della supplementazione di cromo rispetto al placebo<sup>25</sup>. Attualmente non vi è quindi alcuna raccomandazione nella supplementazione di Cromo nel paziente con diabete.

#### ZINCO

Lo zinco è un oligoelemento coinvolto nei processi fisiologici dell'uomo tra cui il metabolismo glucidico. Largamente presente nelle betacellule pancreatiche è coinvolto nei processi di sintesi, stoccaggio e secrezione insulinica. I pazienti con diabete mellito possono avere inoltre ridotte riserve di zinco determinate da un incremento della perdita urinaria in combinazione al malassorbimento intestinale del minerale. Ridotte concentrazioni di zinco sono state correlate ad un'incrementata morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti con diabete di tipo 2 pertanto l'utilizzo di supplementi parrebbe giustificata in questa tipologia di pazienti. In effetti una revisione sistematica della letteratura conclude che un adeguato introito di zinco è necessario per mantenere l'omeostasi glicemica e che supplementi di zinco (30-50 mg/die) possano determinare un miglioramento del controllo metabolico espresso in termini di riduzione dell'emoglobina glicata e della glicemia a digiuno. Un'altra recente revisione sistematica ha suggerito un potenziale ruolo protettivo della supplementazione di zinco nello sviluppo di malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete. Sono necessari ulteriori studi, ma nel complesso i dati relativi ai supplementi di zinco sono interessanti e promettenti per il futuro, ma sino alla produzione di evidenze scientifiche più robuste, non raccomandati.

#### INOSITOLO

È noto da molto tempo che l'inositolo svolge un ruolo importante nel metabolismo del glucosio e viene considerato un secondo messaggero dell'azione insulinica. Infatti, il legame fra insulina e il suo recettore dà inizio a una cascata di eventi metabolici che, attraverso l'attivazione del substrato del recettore dell'insulina-1 (IRS-1) e l'azione dell'enzima fosfatidilinositolo-3-kinasi (PI-3K), converte il fosfatidilinositolo-2-fosfato (PIP2) in fosfatidilinositolo-3-fosfato (PIP3), attivando la proteina-chinasi B (PKB), che è la via metabolica che porta alla sintesi del glicogeno. Un altro importante meccanismo d'azione dell'inositolo riguarda l'attivazione della piruvato deidrogenasi chinasi, isoenzima 1 (PDK1), che agisce sul GLUT4 (glucotrasportatore 4), favorendo il trasporto del glucosio,

attraverso la membrana plasmatica, all'interno delle cellule dei tessuti che lo utilizzano maggiormente come substrato energetico. In definitiva, l'inositolo agisce a più livelli, svolgendo un ruolo importante nel favorire l'azione dell'insulina. Dati sperimentali dimostrano che una sua deplezione intracellulare sia correlata ad insulinoresistenza tissutale. Negli ultimi anni gli effetti dei supplementi di chiositolo sono stati ampiamente testati nelle donne con condizioni di insulinoresistenza (sindrome dell'ovaio policistico) e nel diabete gestazionale. Due studi clinici controllati italiani hanno testato il possibile ruolo dell'inositolo nella prevenzione del diabete gestazionale. D'Anna et al. (34) hanno testato l'effetto della supplementazione di mioinositolo (4g/die) nei confronti dell'acido folico (400 mcg/die) per 24 settimane su 220 gravide a rischio per il diabete gestazionale (GDM). L'incidenza di diabete gestazionale è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato con mioinositolo (6% vs 15%). Tali evidenze sono state confermate da un altro RCT di Matarrelli et al. in cui l'incidenza del GDM, si è ridotta significativamente nel gruppo trattato con mioinositolo (rischio relativo=0,127). Nel complesso gli studi osservazionali e i trial clinici finora condotti hanno dimostrato per questa molecola una buona tollerabilità e sicurezza; inoltre, se somministrato precocemente, ha la capacità di ridurre l'incidenza del GDM e la comparsa di complicanze materne-fetali. Se questi interessanti dati saranno confermati da studi più ampi, la supplementazione con inositolo potrebbe contribuire anche a ridurre i costi sanitari legati all'aumentata prevalenza del GDM.

#### L-CARNITINA

La L-Carnitina è un derivato aminoacidico sintetizzato nell'organismo umano, prevalentemente a livello epatico e renale. Detta più semplicemente Carnitina, viene sintetizzata a partire da due aminoacidi - la Lisina e la Metionina - in presenza di Niacina, Vitamina B6, Vitamina C e Ferro. L'attività più nota della carnitina è il suo ruolo come trasportatore di acidi grassi a lunga catena nella matrice mitocondriale, sede nella quale gli acidi grassi vengono convertiti in energia tramite il processo di Beta-Ossidazione. La L carnitina è coinvolta inoltre in vari modi nel metabolismo glucidico. Studi condotti su modelli murini e su cellule endoteliali hanno dimostrato che L-Carnitina possiede un'attività insulino-sensibilizzante sul muscolo scheletrico e sul fegato ed un effetto antiossidante particolarmente efficace nel contrastare la perossidazione lipidica, noto meccanismo coinvolto nei processi di aterogenesi. Uno studio condotto su 258 pazienti obesi con diabete di tipo 2 ha dimostrato l'efficacia del trattamento con L-Carnitina (in aggiunta alla terapia standard) nel migliorare il controllo glicemico,

il profilo lipidico, gli indici di insulinoresistenza (Homa Index) e di infiammazione (TNF-alfa e HsPCR). Dati interessanti vengono anche dall'impiego della carnitina nei pazienti con steatoepatite non alcolica e diabete di tipo 2: 24 settimane di terapia con 1 grammo di L-Carnitina si sono dimostrate efficaci nel ridurre la glicemia, il grasso epatico e di migliorare le alterazioni istologiche epatiche. Complessivamente le evidenze sull'efficacia dei supplementi di L-Carnitina sono interessanti, ma ancora controversi; ulteriori e più ampi studi sono necessari per raccomandarne un uso routinario.

## Probiotici

Recenti studi hanno suggerito un'importante associazione tra alterazioni del microbiota intestinale ed insorgenza di patologie croniche tra cui l'obesità e il diabete di tipo 2. Un interessante lavoro pubblicato sui *Nature* ha dimostrato che rispetto ai controlli sani, soggetti con diabete di tipo 2 presentano una tipica disbiosi intestinale caratterizzata dalla riduzione della popolazione di batteri produttori di butirrato (*Roseburia Intestinalis* e *F. Prausnitzii*) o catalizzatori di solfati (*Desulfovibrio*) a vantaggio di altre specie quali *Bacterioides* spp, *E. Coli* e *Clostridiacee*. I meccanismi fisiopatologici che collegano batteri intestinali e diabete non sono ancora ben noti, ma alterazioni della barriera intestinale, del trasporto transmembrana di carboidrati ed aminoacidi ramificati assieme a ridotta sintesi di solfati e di butirrato sembrano determinare delle alterazioni del metabolismo insulinico ed infiammazione a livello del tessuto adiposo e nel fegato<sup>43</sup>. Alla luce di queste evidenze l'utilizzo di probiotici sembrerebbe indicato nel trattamento di queste categorie di pazienti. Sebbene studi condotti su modelli animali hanno in effetti dimostrato come supplementazioni di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* potrebbero essere in grado di ridurre l'insulinoresistenza e di preservare la massa beta-cellulare i dati sull'uomo sono ad oggi ancora limitati e molto contrastanti. Una recente metanalisi di 5 RCT ha di fatto potuto confermare solo un modesto effetto della supplementazione di probiotici sulla glicemia a digiuno, in assenza di benefici significativi sull'emoglobina glicata e sui parametri infiammatori. Attualmente quindi le evidenze sull'utilizzo di probiotici nella terapia del diabete sono inconsistenti.

## Fitoterapici

Negli ultimi anni è stato altissimo l'interesse della ricerca sull'attività ipoglicemizzante di numerosi

principi attivi di origine vegetale. Si stima che oltre 1000 principi attivi di origine vegetale siano dotati di una qualche attività ipoglicemizzante. Le principali piante ed i relativi meccanismi molecolari con i quali si concretizza la loro attività ipoglicemizzante sono riassunti in tabella 1. Ci soffermeremo con maggiore dettaglio solo su alcune di quelle con maggiori evidenze sull'uomo.

### CANNELLA

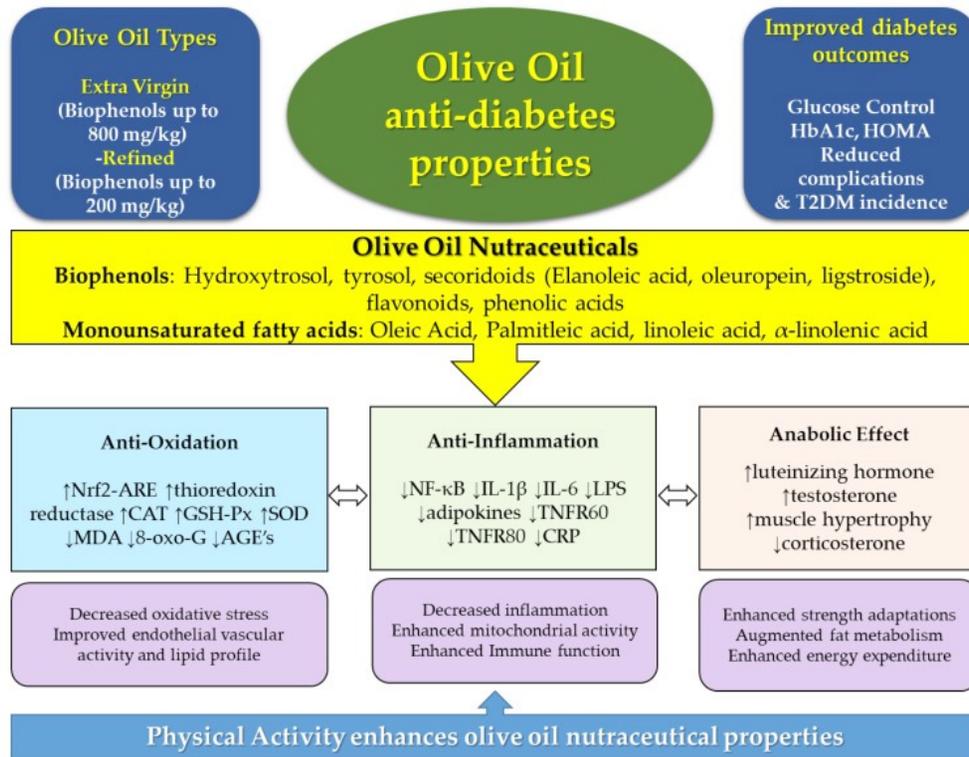
La cannella è una spezia diffusamente impiegata in fitoterapia e i suoi effetti sul metabolismo glucidico sono noti da qualche tempo. Studi sperimentali hanno dimostrato effetti insulinosensibilizzanti della cannella mediati da una sua attività diretta sul recettore insulinico oltre che dalla stimolazione alla sintesi di fattori di trascrizione modulanti l'attività delle proteine GLUT4 coinvolte nei meccanismi di trasporto trans-cellulare del glucosio. Gli effetti ipoglicemizzanti della cannella (*Cinnamomum Cassia*) sono stati valutati anche sull'uomo in alcuni RCT. Una metanalisi di 19 RCT condotti per un totale di 543 pazienti con diabete di tipo 2 ha dimostrato come rispetto al placebo l'utilizzo di cannella fosse in grado di determinare una significativa riduzione della glicemia a digiuno (media pesata - 24 mg/dl), del colesterolo LDL e dei trigliceridi ma non dell'emoglobina glicata. L'eterogeneità degli studi analizzati, in particolare per i dosaggi di cannella utilizzati molto variabili (tra 120 mg e 3 g die) non permettono tuttavia di trarre delle conclusioni definitive. Un recente RCT ben strutturato su 140 pazienti con diabete tipo 2 ha confermato l'efficacia della supplementazione di 500 mg/die di estratto di cannella nel ridurre la glicemia a digiuno, l'emoglobina glicata, i

marcatori di insulinoresistenza ed il peso rispetto al placebo. In conclusione, sebbene interessanti, i dati relativi all'efficacia della cannella nel coadiuvare la terapia del diabete non sono ancora chiari.

Oleuropeina e derivati (flavonoidi dell'olea europea) Da anni è nota l'associazione tra il consumo di olio d'oliva, caposaldo della dieta mediterranea, e la riduzione della mortalità cardiovascolare. Soggetti aderenti alla dieta mediterranea, ricca in polifenoli di origine vegetale (noci o olio d'oliva) hanno dimostrato di avere un profilo di rischio cardiovascolare notevolmente più favorevole (miglior controllo pressorio, miglior profilo lipidico, minor stress ossidativo, ridotta insulinoresistenza ecc). I polifenoli estratti dal comune Olivo (*olea europea*) hanno in effetti dimostrato di possedere interessanti proprietà officinali. In vari studi condotti su modelli animali, il trattamento con polifenoli derivati dall'olivo, si è dimostrato efficace nel ridurre l'insulinoresistenza, lo stress-ossidativo, l'assorbimento intestinale di glucosio e di inibire l'accumulo di sostanza amiloide nelle beta-cellule preservandone la funzione nel tempo. I meccanismi attraverso i quali si esplicano gli effetti sul metabolismo glucidico dei polifenoli dell'olivo sono riassunti in figura 1. Questi effetti benefici sul metabolismo glucidico hanno trovato conferma anche su studi condotti sull'uomo, pubblicati su riviste di rilievo. In particolare un RCT pubblicato su Plos One nel 2013 ha dimostrato come il trattamento con estratti di foglie d'olivo fosse in grado di determinare un significativo miglioramento della sensibilità all'insulina e della secrezione dell'ormone in un gruppo di pazienti adulti con sindrome metabolica. Nel complesso le evidenze sono molto più chiare sull'olio d'oliva. Una recente metanalisi di 29

**Tabella 1** | Da: Naveen J, Baskaran V. Antidiabetic plant-derived nutraceuticals: a critical review. *Eur J Nutrition* 57:1275-1299, 2018.

Enzima bersaglio	Principio attivo	Fonte di estrazione
Alfa Amilasi e Alfa glucosidasi	Limonoidi, Myricetina, Betulina, Diosgenina, Labdano, Geraldone, Rutosina, Quercitina, Luteolina, Faseolamina.	Albero del Neem, Guaiava, Alghe fucus ed <i>Ascophyllum</i> spp, <i>Ruellia tuberosa</i> , <i>Discorea Bulbifera</i> , <i>Alpinia Nigra</i> , Eucalipto, Tarassaco, fagioli
Dipeptidil-Peptidasi 4	Oligofruzzani, Geraniolo, Mycerene, Citrale, acido fenilacetico, alfa-elemolo, beta-eudesmolo, beta-sitosterolo.	<i>Aureobasidium pullulans</i> , Citronella, Chaga, Mangrovia, <i>Urena Lobata</i> , Melissa, Mirto, Foglie di Geranio
Aldoso Reduttasi	Amarogentina, Glicoside-secoiridoide, Acacetina, Buteina, Esculetina	Genziana, <i>Grewia Hirsuta</i> , <i>Scrofularia nodosa</i> , <i>Butea superba</i> , Bergamotto
PPAR-gamma	Acido Sargaquinoico, Catechina, Quercetina, resveratrolo, Kaempferolo, Amorfutrine, Nicosflorosside.	Gelso Indiano, Liquirizia, Alga dei sargassi, Foglie di The verde, Buccia d'uva, Cappero, Cipolla rossa, Propoli
AMP Kinasi	Berberina, Caffaina, Epigallocatechina gallato, Resveratrolo.	Caffè, Frutti rossi, <i>Berberis Vulgaris</i> , <i>Hydrastis canadensis</i> , Biancospino
GLUT 4	Cinnamanleide, Acido Cinnamico, Glucomannano, Curcumina, Arecolina, Epigallocatechina gallato, Resveratrolo	Cannella, Aloe Vera, Foglie di the verde, Buccie d'Uva, Noci di Betel, Curcuma



AGE's: Advanced glycated end-products; CAT: catalase; CRP: c-reactive protein; Hb1Ac: glycated haemoglobin; GSH-Px: glutathione peroxidase; IL: interleukin; LPS: lipopolysaccharide; MDA: malonaldehyde; SOD: superoxide dismutase; TNFR: tumor necrosis factor receptor. Arrows within caption indicate decrease (↓) or increase (↑).

**Figura 1** | Riprodotta integralmente da Alkhatib A, Tsang C, Tuomilehto J. Olive Oil Nutraceuticals in the Prevention and Management of Diabetes: From Molecules to Lifestyle. Int J Mol Sci 19, 2024; dei: 10-3390, 2018..

RCT per un totale di 15 784 pazienti con diabete tipo 2 ha dimostrato come la supplementazione di olio d'oliva fosse associata ad un controllo metabolico significativamente migliore rispetto ad altri trattamenti (olio di pesce, PUFA-rich oils, placebo ecc). In conclusione i dati disponibili, sebbene non definitivi, suggeriscono che l'utilizzo di olio d'oliva o suoi estratti trova un suo razionale come coadiuvante della terapia nel paziente con diabete di tipo 2.

### BERBERINA

La berberina, un alcaloide isochinolinico quaternario, presente nella *Berberis aristata*, pianta officinale comunemente utilizzata nella medicina tradizionale cinese, è stata valutata per la sua azione ipolipemizzante ed ipoglicemizzante. Il principale meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante induce un aumento dell'espressione del recettore per le LDL a livello epatico, mediante un meccanismo post-trascrizionale che stabilizza l'mRNA codificante il recettore stesso; mentre, l'attività ipoglicemizzante e insulinosensibilizzante è dovuta ad un'azione diretta sull'AMP-ativa-

ted-protein-kinase (AMPK) nel tessuto adiposo e muscolare. Anche per la berberina sono presenti in letteratura studi clinici randomizzati che hanno valutato l'effetto ipoglicemizzante di questa sostanza nell'uomo. Uno studio ha dimostrato come la somministrazione di 500 mg di berberina tre volte al giorno (prima di ogni pasto principale), fosse in grado di determinare una significativa riduzione della glicemia a digiuno e la glicemia postprandiale in una coorte selezionata di pazienti con diabete tipo 2 neodiagnosticato, raggiungendo livelli di riduzione dell'emoglobina glicata di circa 2 punti percentuali (dati simili a quelli della metformina). Una Metaanalisi di 14 RCT per un totale di 1068 pazienti con diabete di tipo 2 ha confermato l'efficacia ipoglicemizzante della berberina, talora paragonabile a quella di altri comuni ipoglicemizzanti orali. La bassa qualità degli studi tuttavia non permette di ottenere una raccomandazione forte per l'impiego routinario della berberina nella terapia dell'iperglicemia. I problemi principali riguardano le interazioni farmacologiche della berberina. La berberina spiazza il war-

farin, il tiopentale e la tolbutamide dai loro siti di legame, aumentando i loro livelli plasmatici. Allo stesso tempo, può aumentare marcatamente i livelli di ciclosporina A a causa dell'inibizione del citocromo P450 3A4 nel fegato, dell'inibizione della glicoproteina P nella parete intestinale e dell'aumento del tempo di svuotamento gastrico, che ne aumenta la biodisponibilità e ne diminuisce il metabolismo. Di conseguenza la berberina non deve essere utilizzata in pazienti che assumono farmaci con uno stretto range terapeutico. Certamente l'attenzione rimane alta su questa molecola.

### CONCLUSIONI

Da questa revisione della letteratura è stato possibile mettere in luce l'interesse crescente della ricerca di base e clinica per l'utilizzo di nutraceutici e fitoterapici nella terapia del diabete di tipo 2. Tuttavia è stato possibile dimostrare come, ad oggi, non esistano a supporto evidenze scientifiche solide e conclusive: pertanto le principali linee guida non raccomandano l'utilizzo routinario di questi composti nella prevenzione o nella cura del diabete di tipo 2. L'attenzione per quel che ci riserveranno studi futuri rimane alta.

## Bibliografia

- Standard di cura del Diabete Mellito SID-AMD, 2018.
- Sekhri K, Kaur K. Public Knowledge, use and attitude toward multivitamin supplementation: a cross sectional study among general public. *Int J Appl Basic Med Res* 4:77-80, 2014.
- Son SM. Role of vascular reactive oxygen species in development of vascular abnormalities in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 77:S65-70, 2007.
- Ahmad M, Khan MA, Khan AS. Naturally occurring antioxidant vitamin levels in patients with type 2 diabetes. *JAMC* 12: 54-57, 2003.
- Darkhale G et al. Supplementation of vitamin c reduces blood glucose and improves glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes a randomized double blind study. *Adv Pharmac sci*, 2011.
- Montero D et al. Effect of antioxidant vitamin supplementation on endothelial function in type 2 diabetes mellitus, a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 15:107-16, 2014.
- Suksomboon N et al. Effects of vitamin E supplementation on glycemic control in type 2 diabetes: systematic review of RCT. *J Clin Pharm Ther*; 36:53-63, 2011.
- Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B et al. *Diabetes Care* 25:1919-1927, 2002.
- Abner EL et al. Vitamin E and all cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci* 4:158-70, 2011.
- Yetle EA. Multivitamin and multimineral dietary supplements: definitions, characterization, bioavailability, and drug interactions. *Am J Clin Nutr* 85:269S-276S, 2007.
- Polo V. et al. Nicotinamide improves insulin secretion and metabolic control in lean type 2 diabetic patients with secondary failure to sulphonilureas. *Acta Diabetologica* 35:61-64, 1998.
- Elliot RB et al. A population based strategy to prevent insulin dependent diabetes using nicotinamide. *J Pediatr Endocrinol Metab* 9:501-509, 1996.
- Pozzilli P et al. Vitamin E and Nicotinamide has similar effects in maintaining residual beta cell function in recent onset insulin dependent diabetes. *Eur J Endocrinology* 137:234-239, 1997.
- Palomer X et al. Role of Vitamin D on the pathogenesis of type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab J* 10:185-97, 2008.
- Mitri J et al. Vitamin D and type 2 diabetes, a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 65:1005-1015, 2011.
- Krull-Poel YH et al. The effects of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinology* 176:R1-14, 2017.
- George PS et al. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 29:142-150, 2012.
- Song, Y, Cook NR, Albert CM, Van Denburgh M, Manson JE (2009) Effect of homocysteine-lowering treatment with folic Acid and B vitamins on risk of type 2 diabetes in women: a randomized, controlled trial. *Diabetes* 58:1921-1928.
- Al-Maskari MY, Waly MI, Ali A, Al-Shuaibi YS, Ouhtit A. Folate and vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia promote oxidative stress in adult type 2 diabetes. *Nutrition* 28:e23-e26, 2012.
- Jianbo L, Yuche C, Ming S, Jingrong T, Qing D, Yu Z, Jiawei C, Hongxing, W. Association of homocysteine with peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 93:38-42, 2011.
- Satyanarayana A, Balakrishna N, Pitla S, Reddy PY, Mudili S, Lopamudra P, Suryanarayana P, Viswanath K, Ayyagari R, Reddy GB. Status of B-vitamins and homocysteine in diabetic retinopathy: association with vitamin-B12 deficiency and hyperhomocysteinemia. *PLoS One* 6: e26747, 2011.
- Shargorodsky M, Boaz M, Pasternak S, Hanah R, Matas Z, Fux A, Beigel Y, Mashavi M. Serum homocysteine, folate, vitamin B12 levels and arterial stiffness in diabetic patients: which of them is really important in atherogenesis? *Diabetes Metab Res Rev* 25:70-75, 2009.
- Holmes D. Diabetes: Metformin linked to vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Endocrinol* 12:312, 2016.
- Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 15:264, 2004.
- Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, Woodward M, Boundy K, Ellis KA, Bush AI, Faux NG, Martins R, Szoek C, Rowe C, Watters DA. AIBL Investigators. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care* 36:2981-2987, 2012.
- Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 33:156-61, 2010.
- Cerfalù WT et al. Role of chromium in human health an in diabetes. *Diabetes Care* 27:2741-2751, 2004.
- Cheng N. et al. Follow-up survey of people in china with type 2 diabetes consuming supplemental chromium. *J trace Elem Exp Med* 12:55-60, 1999.
- Chimienti F. Zinc, pancreatic islet cell function and diabetes: new insights into an old story. *Nutr Res Rev* 26:1-11, 2013.

30. Maruthur NM, Clark JM, Fu M, Linda KWH, Shuldiner AR. Effect of zinc supplementation on insulin secretion: interaction between zinc and SLC30A8 genotype in old order amish. *Diabetologia* 58:295–303, 2015.
31. Jasen J, Rosenkranz E, Overbeck S et al. Disturbed zinc homeostasis in diabetic patients by in vitro and in vivo analysis of insulinomimetic activity of zinc. *J Nutr Biochem* 23:1458–1466, 2012.
32. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Pyörälä K, Lehto S, Rönnemaa T. Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:523–528, 2007.
33. Gabrielli Barbosa de Carvalho et al. Zinc's role in the glycemic control of patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Bio-metals* 30:151–162, 2017.
34. Chu A, Foster M, Samman S. Zinc Status and Risk of Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus. A Systematic Review of Prospective Cohort Studies. *Nutrients* 8:707. doi:10.3390/nu8110707, 2016.
35. Larner J, Brautigan DL, Thorner MO. D-chiroinositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med* 16:543–52, 2010.
36. Yoshizaki T, Maegawa H et al. Protein phosphatase-2C alpha as a positive regulator of insulin sensitivity through direct activation of phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 279:22715–26, 2004.
37. Asplin I, Galasko G, Larner J. Chiro-inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemo-dialysate, and muscle of control and type II subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:5924–8, 1993.
38. D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, Caruso C, Cannata, Interdonato ML et al. Myo-inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 36:854–7, 2013.
39. Matarrelli B, Vitacolonna E, D'Angelo M, Pavone G, Mattei PA, Liberati M et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: A randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26:967–72, 2013.
40. Rajasekar P, Anuradha CV. Effect of L-carnitine on skeletal muscle lipids and oxidative stress in rats fed high fructose diet. *Exp Diabetes Res* 2007: 72741, 2007.
41. Calò LA, Pagnin E, Davis PA, et al. Antioxidant effect of L-carnitine and its short chain esters: relevance for the protection from oxidative stress related cardiovascular damage. *Int J Cardiol* 107: 54–60, 2006.
42. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, et al. Orlistat and L-carnitine compared to orlistat alone on insulin resistance in obese diabetic patients. *Endocr J* 57:777–86, 2010.
43. Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of non alcoholic steatohepatitis. A randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 105:1338–45, 2010.
44. Dambrova M, Liepinsh E. Risks and Benefits of Carnitine supplementation in diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 123: 95–100, 2015.
45. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and Diabetes an evolving relationship. *Gut* 63:1513–21, 2014.
46. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490:55–60, 2012.
47. Matsumaki T, Nagata Y, Kado S, Uchida K, Kato I et al. Prevention of onset in insulin-dependent diabetes mellitus model, NOD mice, by oral feedings of lactobacillus casei. *APMIS* 105:643–9, 1997.
48. Samah S, Ramasamy K, Lim SM, Neoh CF. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 118:172–182, 2016.
49. Naveen J, Baskaran V. Antidiabetic plant-derived nutraceuticals: a critical review. *Eur J Nutr* 57:1275–99, 2017.
50. Natural Medicines Comprehensive Database. Therapeutic Research Faculty, Stockton, CA, 1995.
51. Allen RW, Schwartzman E, Baker WL, et al. Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 11:452–459, 2013.
52. Zare R, Najarzadeh A, Zarshenas MM, Shams M, Heydari M. Efficacy of Cinnamon in Patients with Type II Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial, *Clinical Nutrition* 38:549–56, 2019.
53. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. PREDIMED INVESTIGATORS. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights from the PREDIMED Study. *Prog. Cardiovasc. Dis* 58:50–60, 2015.
54. De Bock M, Derraik et al. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS ONE* 8, e57622, 2013.
55. Schwingshackl L, Lampousi. Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials. *Nutrition & Diabetes* 7:e262–e262, 2017.
56. Lee YS, Kim WS, Kim KH et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes* 55: 2256–2264, 2006.
57. Martinez-Abundis E et al. Novel nutraceutical therapies for the treatment of metabolic syndrome. *World J Diabetes* 7:142–152, 2016.
58. Dong H, Wang N, Zhao L, Lu F. Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 591654, 2012.

SURVEY

## I diabetologi italiani e le vaccinazioni anti-influenzale e anti-difterite-tetano-pertosse nei soggetti con diabete mellito: la survey di AMD

**The perception of Italian diabetologists on anti-influenza and anti-diphtheria-tetanus-pertussis vaccinations in subjects with diabetes mellitus: the AMD survey**

**R. Candido<sup>1</sup>, A. Aglialoro<sup>1</sup>, A. Botta<sup>1</sup>, P. Di Bartolo<sup>1</sup>, R. Fornengo<sup>1</sup>, A. Gigante<sup>1</sup>, A. Lo Presti<sup>1</sup>, D. Mannino<sup>1</sup>, E. Rossi<sup>1</sup>, G. Sartore<sup>1</sup>, F. Tuccinardi<sup>1</sup>, A. Chiavetta<sup>1</sup>, G. Perrone<sup>1</sup>, G. Stagno<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Consiglio Direttivo AMD.

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



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** R. Candido, A. Aglialoro, A. Botta, P. Di Bartolo, R. Fornengo, A. Gigante, A. Lo Presti, D. Mannino, E. Rossi, G. Sartore, F. Tuccinardi, A. Chiavetta, G. Perrone, G. Stagno (2019). I diabetologi italiani e le vaccinazioni anti-influenzale e anti-difterite-tetano-pertosse nei soggetti con diabete mellito: la survey di AMD. JAMD Vol. 22/3

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

**Received** September, 2019

**Published** October, 2019

**Copyright** © 2019 Candido et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

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

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

### Abstract

Diabetes mellitus is associated with an increased incidence of some infections and a greater severity and/or frequency of complications related to these diseases. Influenza is characterized by an increased severity of clinical course and risk of complications, especially in diabetic patients who are more susceptible to influenza infection. For these reasons, the Italian Vaccine Prevention Plan 2017-19 provides an active and free offer of influenza vaccine for the diabetic subjects. In addition, among the vaccinations recommended by the Italian Prevention Plan in adults, including the diabetes ones, there is the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and the decennial booster. To investigate what is the perception of Italian diabetologists on the role and importance of the influenza and the diphtheria-tetanus-pertussis vaccines, AMD has promoted an online survey. Participants claimed to be aware of the importance of carrying out and recommending influenza vaccination, while awareness of the usefulness of performing and suggesting the decennial booster for diphtheria-tetanus-pertussis was lower. Diabetologists attribute to patients' resistance and lack of interest in such vaccinations the main motivation for which they are not used to recommend them, even if they acknowledge that they have little knowledge about the decennial booster of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine.

The survey shows that the percentage of patients with diabetes who seek advice on these vaccinations is inadequate and the diabetologists' knowledge of the National Vaccination Prevention recommendations and the need to actively promote vaccinations is inappropriate. This survey has allowed to highlight the opinion, of a significant percentage of Italian diabetologists, on some key aspects of the vaccination therapy indicated in diabetic patient, allowing to gather important information to open a debate, to know strengths and weaknesses on this topic and implement training activities.

**KEY WORDS** diabetes mellitus; influenza vaccine; diphtheria-tetanus-pertussis vaccine; survey.

## Riassunto

Il diabete mellito si associa ad un'umentata incidenza di alcune infezioni e ad una maggiore severità e/o frequenza di complicanze correlate a tali patologie. L'influenza rientra, a pieno titolo, nel ventaglio di patologie infettive verso cui il paziente diabetico risulta maggiormente suscettibile in termini sia di incidenza che di severità di decorso clinico. Per tali motivi il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 prevede un'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-influenzale per il paziente diabetico. In aggiunta, tra le vaccinazioni raccomandate dal Piano nel soggetto adulto, compresa la persona con diabete, è inclusa anche quella verso difterite-tetano-pertosse, con richiamo decennale, anche questa da offrire in maniera attiva. Per conoscere quale sia la percezione dei diabetologi italiani sul ruolo e sull'importanza attribuita alle vaccinazioni anti-influenzale e anti-difterite-tetano-pertosse, AMD ha promosso una survey online. I partecipanti hanno sostenuto di essere consci dell'importanza dell'effettuare e raccomandare la vaccinazione anti-influenzale, mentre più bassa è risultata la consapevolezza sull'utilità di eseguire e suggerire il richiamo decennale contro difterite-tetano-pertosse.

I diabetologi attribuiscono alla resistenza dei pazienti ed al mancato interesse degli stessi verso tali vaccinazioni, la motivazione principale per la quale non sono soliti raccomandarle, anche se riconoscono di avere poca conoscenza sul richiamo della vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse.

Molto bassa risulta, dalla survey, la percentuale degli assistiti con diabete che chiedono consigli su tali vaccinazioni e inadeguata si è dimostrata la conoscenza, da parte dei diabetologi, delle raccomandazioni del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale e della necessità di promuovere attivamente le vaccinazioni inserite nel calendario vaccinale approvato dal Ministero della Salute. Questa indagine ha permesso di evidenziare l'opinione, di una parte significativa della realtà diabetologica italiana, su alcuni aspetti chiave della terapia vaccinale del paziente diabetico, consentendo di raccogliere informazioni importanti per aprire un dibattito, conoscere punti di forza e di debolezza in relazione a quanto riportato in letteratura e mettere in atto attività formative e percorsi di cura sul tema.

**PAROLE CHIAVE** diabete mellito; vaccinazione anti-influenzale; vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse; survey.

## Introduzione

Il Diabete rappresenta uno dei maggiori problemi sanitari a livello globale<sup>(1)</sup>. Secondo stime recenti dell'International Diabetes Federation (IDF), nel 2015 nel mondo erano presenti 415 milioni di persone affette da diabete, con una previsione per il 2040 di 642 milioni<sup>(1)</sup>. Annualmente su scala planetaria la patologia diabetica determina 5 milioni di decessi, con un impatto economico per i sistemi sanitari quantificabile intorno ai 700 miliardi di dollari e una previsione di incremento della spesa pari al 19% nei prossimi 25 anni<sup>(1)</sup>.

In un contesto di elevato impatto epidemiologico e clinico-sanitario associato alla patologia diabetica, si inserisce l'evidenza di un'umentata suscettibilità dei pazienti diabetici nei confronti delle infezioni<sup>(2-4)</sup>. È infatti, generalmente accettato che il diabete mellito si associ ad un'umentata incidenza di alcune infezioni, o ad una maggiore severità e/o frequenza di complicanze correlate a tali patologie<sup>(3)</sup>.

L'influenza rientra, a pieno titolo, nel ventaglio di patologie infettive verso cui il paziente diabetico risulta maggiormente suscettibile in termini sia di incidenza che di severità di decorso clinico<sup>(2,3)</sup>.

Vi è evidenza che nelle persone con patologia influenzale, il diabete si associa ad un rischio aumentato di quattro volte di ospedalizzazioni per tutte le cause e a un rischio raddoppiato di mortalità per tutte le cause<sup>(5)</sup>. L'aumentata morbilità e mortalità correlate all'influenza nel soggetto diabetico possono, almeno in parte, essere ascritte anche agli effetti negativi della sindrome influenzale a carico del sistema cardiovascolare. Infatti, uno studio recente – che ha coinvolto una popolazione di soggetti ad aumentato rischio cardiovascolare – ha documentato come in tali individui, metà dei quali affetti da diabete, l'influenza fosse associata ad un rischio sei volte maggiore di ospedalizzazione per infarto miocardico acuto nei primi sette giorni dalla diagnosi dell'infezione<sup>(6)</sup>.

Evidenze a favore di importanti benefici della vaccinazione anti-influenzale in pazienti affetti da diabete sono disponibili in letteratura, e derivano da diversi studi<sup>(1)</sup>. È stato dimostrato che la vaccinazione anti-influenzale si associa ad una riduzione del 79% del rischio di ospedalizzazione per polmonite, bronchite, influenza, chetoacidosi diabetica e diabete senza complicanze durante due stagioni influenzali<sup>(7)</sup>. A risultati simili è giunto uno studio retrospettivo, che ha documentato come la vaccinazione anti-influenzale determina una riduzione del rischio di ospedalizzazione per ictus, scompenso cardiaco, polmonite o influenza, e mortalità per tutte le cause (24%) nei soggetti con diabete<sup>(8)</sup>.

Il miglioramento degli outcome cardiovascolari nel soggetto diabetico che ha ricevuto la vaccinazione anti-influenzale è da ascrivere alla prevenzione dello sviluppo di influenza, e pertanto alla mancata attivazione di quei meccanismi deleteri – diretti e indiretti – associati alla sindrome influenzale.

A tal riguardo, è interessante segnalare che la vaccinazione anti-influenzale ha una efficacia di entità simile a quella di comprovate e consolidate misure di prevenzione cardiovascolare (statine, antipertensivi, cessazione del fumo di sigaretta) nella prevenzione di eventi cardiovascolari nel paziente diabetico<sup>(9)</sup>.

Evidenze sui benefici della vaccinazione anti-influenzale sono disponibili in letteratura anche nei soggetti diabetici anziani<sup>(10)</sup>.

A supporto dell'efficacia della vaccinazione anti-influenzale nei pazienti affetti da diabete vi è l'evidenza in letteratura della conservata capacità di tali individui di ottenere un'efficace risposta anticorpale, simile a quella dei soggetti euglicemici, in seguito alla somministrazione del vaccino anti-influenzale<sup>(1,11)</sup>.

In considerazione dell'aumentato rischio di complicanze correlate all'influenza, la vaccinazione anti-influenzale viene raccomandata in tutti i soggetti diabetici (di tipo 1 o tipo 2) a partire dai 6 mesi di età, sia dal Ministero della Salute che dagli Standard AMD-SID per la cura del diabete mellito 2018.<sup>16-19</sup>

In Italia, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 prevede un'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-influenzale per il paziente diabetico, in quanto appartenente alla categoria di soggetti a rischio, fissando obiettivi – minimo e ottimale – di copertura vaccinale al 75% e al 95%, rispettivamente<sup>(12-14)</sup>.

Nonostante l'aumentato rischio di forme complicate/severe di influenza, e i documentati benefici clinici della vaccinazione anti-influenzale, nel nostro Paese gli attuali livelli di copertura vaccinale nei soggetti diabetici risultano distanti dai target fissati a livello ministeriale in tali individui<sup>(12,13,15)</sup>. Infatti, secondo gli ultimi dati del sistema di sorveglianza PASSI, relativi al periodo 2014-2017, l'attuale livello di copertura vaccinale anti-influenzale si attesta al 28% nel soggetto diabetico di età tra 18 e 64 anni. Di contro, negli individui ultra-65enni (nei quali la raccomandazione alla vaccinazione contro l'influenza è legata all'età avanzata), i livelli di copertura vaccinale anti-influenzale si attestano al 52%, non essendo tuttavia disponibile, ad oggi, una stratificazione per patologie croniche come il diabete<sup>(13,14)</sup>.

Secondo le recenti Raccomandazioni intersocietarie per la vaccinazione nel paziente diabetico adulto il ridotto uptake della vaccinazione anti-influenzale è da correlare a diversi fattori, tra cui il non considerarsi a maggior rischio di complicanze associate all'influenza,

il timore di effetti collaterali legati al vaccino e la scarsa conoscenza/consapevolezza dei benefici della vaccinazione anti-influenzale<sup>(16)</sup>. D'altra parte, l'età avanzata, un regolare contatto con lo specialista diabetologo, un maggior numero di visite dal Medico di Medicina Generale (MMG), un più alto numero di precedenti vaccinazioni anti-influenzali, una pregressa vaccinazione anti-pneumococcica, la presenza di comorbidità (es. patologie respiratorie croniche), un diabete di più lunga durata, rappresentano i principali fattori associati a una maggiore probabilità di accesso alla vaccinazione anti-influenzale nel soggetto diabetico<sup>(16-18)</sup>. La presenza tra i fattori sopra elencati del contatto con il diabetologo, evidenzia la centralità del ruolo svolto sia dallo specialista, insieme all'MMG, nel collaborare a fornire un adeguato counseling vaccinale e a raccomandare in maniera efficace la vaccinazione anti-influenzale al paziente diabetico<sup>(16-18)</sup>.

Tra le vaccinazioni raccomandate dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 nel soggetto adulto, oltre a quella anti-influenzale, è inclusa anche quella verso difterite-tetano-pertosse (dTp), con richiamo decennale, che deve essere offerta in maniera attiva<sup>(12)</sup>.

Sebbene il Piano non menzioni i soggetti diabetici tra gli individui adulti (di età 19-64 anni) per i quali è opportuna la somministrazione periodica (ogni 10 anni) della vaccinazione anti-dTp, diversamente dal CDC (Centers for Disease Control and Prevention) statunitense che fa, invece, specificamente riferimento a tali pazienti come destinatari di questa vaccinazione<sup>(19)</sup>, risulta tuttavia implicito come gli individui con diabete rientrino, a pieno titolo, tra i soggetti per i quali è raccomandata (dal PNPV 2017-19) la vaccinazione anti-dTp, in considerazione dell'aumentata suscettibilità dei pazienti diabetici a sviluppare patologie infettive severe/complicate<sup>(3,4,12,19)</sup>. A testimonianza di ciò vi sono anche le raccomandazioni degli Standard Italiani per la cura del diabete mellito che suggeriscono nei soggetti con diabete il richiamo periodico decennale della vaccinazione anti-dTp<sup>(14)</sup>.

## Scopo della survey AMD

AMD, interessata a valutare quale sia la percezione dei diabetologi italiani sul ruolo e sull'importanza attribuita, nella routine clinica quotidiana, alle vaccinazioni anti-influenzale e anti-difterite-tetano-pertosse, ha promosso una survey online con l'obiettivo di comprendere se, e in che modo, questa tematica viene presa in considerazione e suggerita attualmente nella nostra pratica clinica. Di seguito vengono presentati i principali risultati di quest'indagine, derivanti dall'analisi dei dati raccolti tra i diabetologi.

## Materiali e metodi

La survey, promossa e finanziata autonomamente da AMD, è stata effettuata con modalità web-based. Consisteva in un questionario strutturato di 10 domande ed è stata disponibile sul sito [https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdlyDbxEhhUl-gdby\\_oSCw7vi-Qfm-NuajvulmOTdfFY-YuhQA/viewform](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdlyDbxEhhUl-gdby_oSCw7vi-Qfm-NuajvulmOTdfFY-YuhQA/viewform) per un periodo di 4 mesi da novembre 2018 a febbraio 2019. I dati analizzati per ciascuno dei quesiti posti vengono forniti in valori percentuali.

## Risultati

La survey ha coinvolto un campione di 157 diabetologi, rappresentativi della realtà diabetologica italiana. In tabella 1 sono riportate le 10 domande poste dall'indagine.

Alla domanda relativa a quanto viene ritenuto importante che un soggetto con diabete effettui, ogni anno, la vaccinazione anti-influenzale, la maggior parte dei diabetologi (88,54%) ha risposto "molto" (Figura 1). Tale risposta non riflette i dati del sistema di sorveglianza PASSI, relativi al periodo 2014-2017, che ha evidenziato percentuali significativamente basse di soggetti con diabete che si sottopongono a tale vaccinazioni<sup>(15)</sup>. Va sottolineato come vi sia co-

munque un 12% circa di professionisti che la ritengono "abbastanza" o "poco" importante ad indicare una quota non del tutto trascurabile di diabetologi che non ne riconoscono l'importanza.

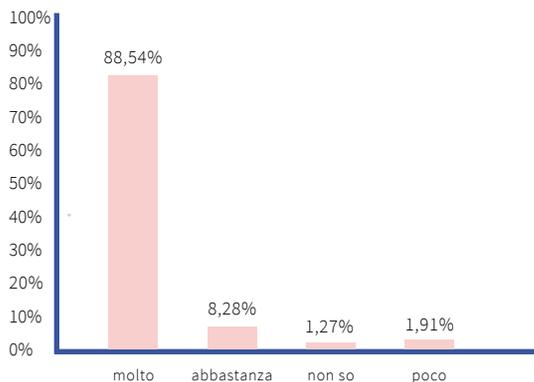
La distribuzione delle risposte è risultata più ampia alla domanda successiva, che chiedeva "Quanto ritieni importante che un soggetto diabetico effettui il richiamo decennale per difterite-tetano-pertosse?" (Figura 2). Meno del 50% degli intervistati (47,13%) ritiene molto importante il richiamo decennale di tale vaccinazione, mentre la maggior parte la ritiene "abbastanza" (26,11%) o "poco" (22,29%) rilevante. Vi è poi un 5% circa di diabetologi che non sa quanto ritenerla importante.

La maggior parte degli intervistati, il 63,69%, riferisce di raccomandare la vaccinazione anti-influenzale nella gran parte (oltre il 70%) dei pazienti con diabete seguiti (Figura 3). Solo il 5,7% dei diabetologi non la raccomanda o la raccomanda in meno del 10% delle persone con diabete (Figura 3).

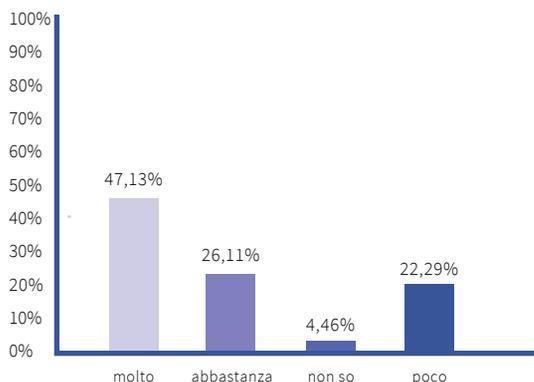
Al contrario di quanto rilevato per la vaccinazione anti-influenzale le risposte alla domanda numero 4 che richiedeva: "Qual è approssimativamente la percentuale dei tuoi pazienti diabetici a cui raccomandi il richiamo decennale contro difterite-tetano-pertosse?" hanno evidenziato una minor sensibilità da parte dei diabetologi per il richiamo decennale della vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse. Infatti il 59,59% degli intervistati hanno affermato di raccomandarlo in meno

**Tabella 1** | Domande presenti nel questionario.

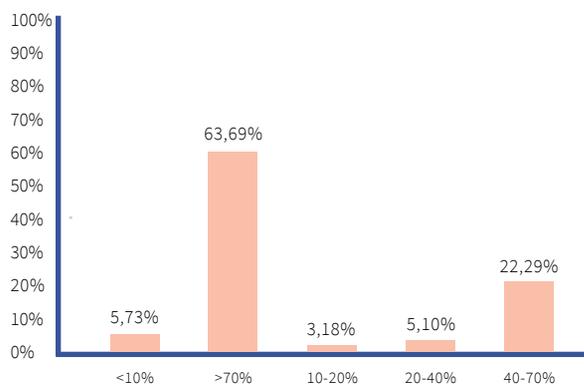
n.	Testo delle domande
1	Quanto ritieni importante che un soggetto con diabete, indipendentemente dall'età, effettui ogni anno la vaccinazione anti-influenzale?
2	Quanto ritieni importante che un soggetto diabetico effettui il richiamo decennale per difterite-tetano-pertosse?
3	Qual è approssimativamente la percentuale dei tuoi pazienti diabetici a cui raccomandi la vaccinazione anti-influenzale stagionale?
4	Qual è approssimativamente la percentuale dei tuoi pazienti diabetici a cui raccomandi il richiamo decennale contro difterite-tetano-pertosse?
5	Nel caso non fossi solito/a raccomandare la vaccinazione anti-influenzale ai tuoi pazienti diabetici, quale delle seguenti rappresenta la motivazione principale alla base della tua scelta?
6	Nel caso non fossi solito/a raccomandare il richiamo decennale anti-difterite-tetano-pertosse ai tuoi pazienti diabetici, quale delle seguenti rappresenta la motivazione principale alla base della tua scelta?
7	Qual è approssimativamente la percentuale di tuoi assistiti con diabete che ti chiedono consigli/informazioni sulla vaccinazione anti-influenzale?
8	Qual è approssimativamente la percentuale di tuoi assistiti con diabete che ti chiedono consigli/informazioni sulla vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse?
9	Quanto ti sono note le raccomandazioni del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 in merito alle vaccinazioni anti-influenzale e anti-difterite-tetano-pertosse nei soggetti diabetici?
10	Quale delle seguenti iniziative ritieni maggiormente utile per aumentare la conoscenza dei diabetologi sulle vaccinazioni anti-influenzale e anti-difterite-tetano-pertosse, per permettere loro di fornire consigli e/o gestire domande da parte dei propri assistiti diabetici?



**Figura 1** | Quanto ritieni importante che un soggetto con diabete, indipendentemente dall'età, effettui ogni anno la vaccinazione anti-influenzale?



**Figura 2** | Quanto ritieni importante che un soggetto diabetico effettui il richiamo decennale per difterite-tetano-pertosse?



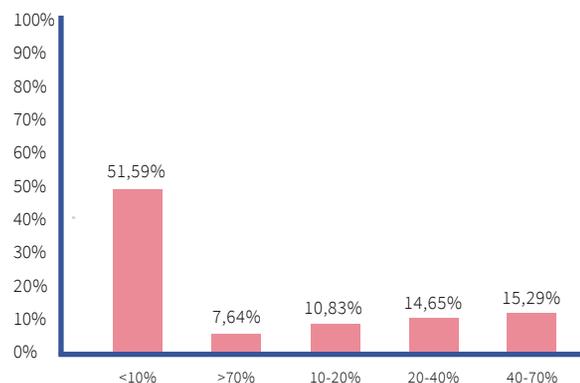
**Figura 3** | Qual è approssimativamente la percentuale dei tuoi pazienti diabetici a cui raccomandi la vaccinazione anti-influenzale stagionale?

del 10% dei soggetti con diabete che ha in cura e solo il 7,64% la raccomanda in più del 70% dei suoi pazienti diabetici (Figura 4).

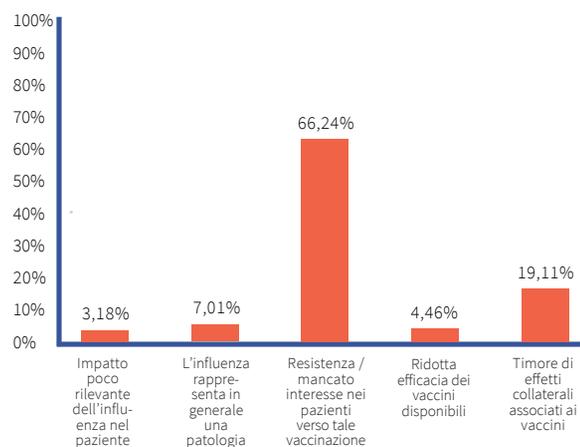
Nei diabetologi che non sono soliti raccomandare la vaccinazione anti-influenzale la causa principale, il 66,24% degli intervistati, viene attribuita alla "Resistenza/mancato interesse dei pazienti verso tale vaccinazione" (Figura 5).

Seguono in ordine di frequenza le seguenti motivazioni (Figura 5):

- 1) Timore di effetti collaterali associati ai vaccini (19,11%)
- 2) L'influenza rappresenta in generale una patologia benigna (7,01%)
- 3) Ridotta efficacia dei vaccini disponibili (4,46%)
- 4) Impatto poco rilevante dell'influenza nel paziente diabetico (3,18%).



**Figura 4** | Qual è approssimativamente la percentuale dei tuoi pazienti diabetici a cui raccomandi il richiamo decennale contro difterite-tetano-pertosse?



**Figura 5** | Nel caso non fossi solito/a raccomandare la vaccinazione anti-influenzale ai tuoi pazienti diabetici, quale delle seguenti rappresenta la motivazione principale alla base della tua scelta?

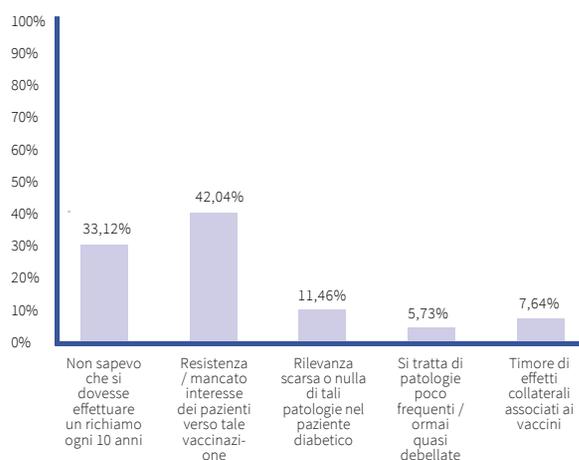
Relativamente al richiamo decennale della vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse, il 42,04% dei diabetologi non la raccomanda sempre per la “Resistenza/mancato interesse dei pazienti verso tale vaccinazione”, ma immediatamente dopo (il 33,12%) la causa viene attribuita al fatto che gli intervistati “Non sapevano che si dovesse effettuare un richiamo ogni 10 anni” (Figura 6).

Tra le restanti motivazioni vi sono (Figura 6):

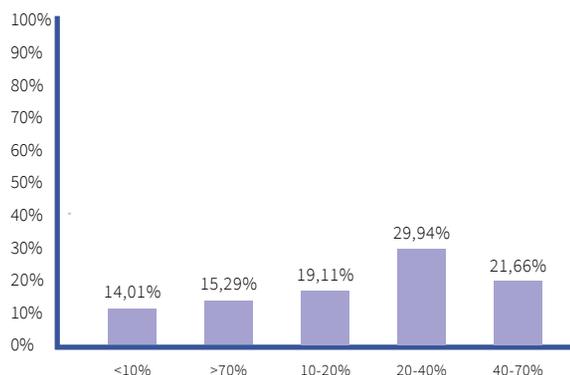
- 1) Rilevanza scarsa o nulla di tali patologie nel paziente diabetico (33,12%)
- 2) Timore di effetti collaterali associati ai vaccini (7,64%)
- 3) Si tratta di patologie poco frequenti/ormai quasi debellate (5,83%).

Altro capitolo importante oggetto della nostra survey è stato quello relativo alla sensibilità e percezione che i soggetti con diabete hanno sul tema vaccinazioni. Una percentuale bassa di pazienti chiede consigli/informazioni ai diabetologi sulla vaccinazione anti-influenzale (Figura 7). Infatti, solo il 21,66% dei diabetologi riferisce che almeno il 40-70% degli assistiti chiedono loro consigli o informazioni su tale vaccinazione, mentre il 29,94% dei professionisti riferisce che la percentuale di pazienti che richiedono informazioni risulta essere del 20-40% (Figura 7).

Percentuali sensibilmente e marcatamente più basse dei soggetti con diabete chiedono consigli/informazioni ai diabetologi sulla vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse (Figura 8).



**Figura 6 |** Nel caso non fossi solito/a raccomandare il richiamo decennale anti-difterite-tetano-pertosse ai tuoi pazienti diabetici, quale delle seguenti rappresenta la motivazione principale alla base della tua scelta?

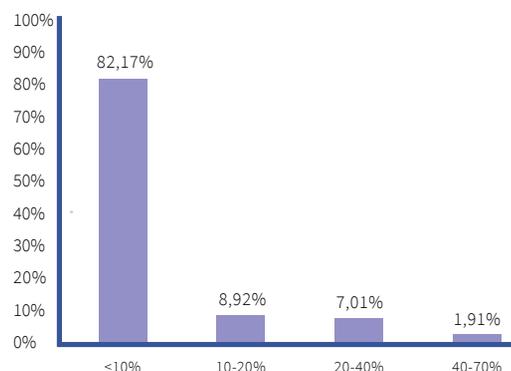


**Figura 7 |** Qual è approssimativamente la percentuale di tuoi assistiti con diabete che ti chiedono consigli/informazioni sulla vaccinazione anti-influenzale?

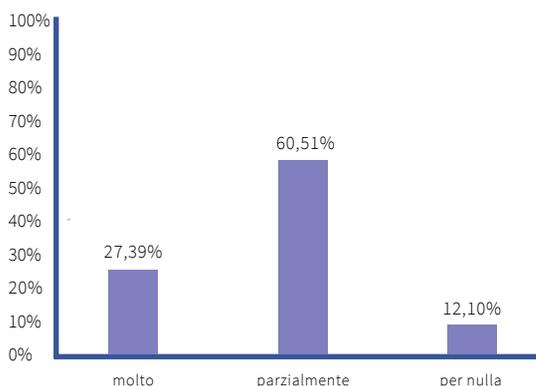
L’82,17% dei diabetologi che hanno risposto alla survey riferisce che meno del 10% dei propri assistiti chiede loro consigli/informazioni su tale vaccinazione (Figura 8).

La domanda successiva evidenzia come mediamente bassa sia la cultura e poche siano le conoscenze dei diabetologi su questa tematica (Figura 9). Infatti solo il 27% dei professionisti conosce “molto” le raccomandazioni del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 in merito alle vaccinazioni anti-influenzale e anti-difterite-tetano-pertosse nei soggetti diabetici (Figura 9). Mentre ben il 73% dei diabetologi le conosce solo parzialmente (61%) e per nulla (12%) (Figura 9).

L’ultima domanda chiedeva “Quale delle seguenti iniziative ritieni maggiormente utile per aumentare la conoscenza dei diabetologi sulle vaccinazioni



**Figura 8 |** Qual è approssimativamente la percentuale di tuoi assistiti con diabete che ti chiedono consigli/informazioni sulla vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse?

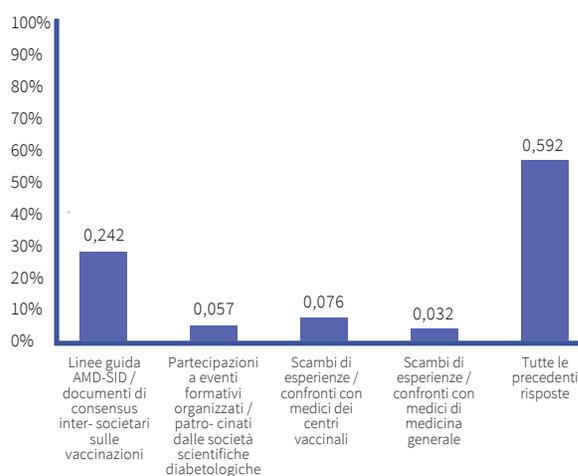


**Figura 9** | Quanto ti sono note le raccomandazioni del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 in merito alle vaccinazioni anti-influenzale e anti-difterite-tetano-pertosse nei soggetti diabetici?

anti-influenzale e anti-difterite-tetano-pertosse, per permettere loro di fornire consigli e/o gestire domande da parte dei propri assistiti diabetici? (Figura 10)”

In generale 4 sono le iniziative proposte:

- 1) Linee guida AMD-SID/documenti di Consensus intersocietari sulle vaccinazioni
- 2) Partecipazioni a eventi formativi organizzati/patrocinati dalle società scientifiche diabetologiche
- 3) Scambi di esperienze/confronti con Medici dei centri vaccinali
- 4) Scambi di esperienze/confronti con Medici di Medicina Generale.



**Figura 10** | Quale delle seguenti iniziative ritieni maggiormente utile per aumentare la conoscenza dei diabetologi sulle vaccinazioni anti-influenzale e anti-difterite-tetano-pertosse, per permettere loro di fornire consigli e/o gestire domande da parte dei propri assistiti diabetici?

La maggior parte dei diabetologi, il 59,24%, ritiene che tutte le iniziative sopra riportate siano utili. Nella restante percentuale degli intervistati un ruolo rilevante per aumentare la conoscenza dei diabetologi sul tema è rappresentato dalle Linee guida AMD-SID/documenti di Consensus intersocietari sulle vaccinazioni.

## Discussione

I dati di letteratura evidenziano come le vaccinazioni risultano essere efficaci nelle persone con diabete nel prevenire le infezioni e le comorbidità ad esse associate. A tal proposito il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19 prevede un’offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-influenzale per il paziente diabetico, in quanto appartenente alla categoria di soggetti a rischio<sup>(12,13)</sup> e raccomanda la vaccinazione anti-dTp, in considerazione dell’aumentata suscettibilità dei pazienti diabetici a sviluppare patologie infettive severe/complicate<sup>(12,19)</sup>.

Anche gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito AMD-SID hanno dedicato un capitolo specifico alle vaccinazioni nelle persone con diabete a confermare l’importanza di questa tematica<sup>(14)</sup>. In aggiunta, recentemente sono state pubblicate le Raccomandazioni inter-societarie per la vaccinazione nel paziente diabetico adulto – AMD, SID, SITI, FIMMG, SIMG che oltre a sottolineare l’importanza, in particolare per le persone con diabete, di sottoporsi alle vaccinazioni raccomandate dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale, sottolineano la necessità di promuovere attivamente le vaccinazioni nelle persone con diabete<sup>(16)</sup>.

La survey, condotta da AMD, compilabile in pochi minuti, ha consentito di effettuare un rapido ed interessante sondaggio volto a valutare l’opinione dei diabetologi su questo tema ed in particolare sulle vaccinazioni anti-influenzale e sul richiamo decennale anti-difterite-tetano-pertosse.

In accordo con quanto affermato dalle linee guida, i partecipanti hanno sostenuto di essere consci dell’importanza dell’effettuare e raccomandare la vaccinazione anti-influenzale. Significativamente più bassa è risultata invece la consapevolezza sull’utilità di eseguire e suggerire il richiamo decennale contro difterite-tetano-pertosse.

Se per la vaccinazione anti-influenzale i diabetologi attribuiscono alla resistenza dei pazienti ed al mancato interesse degli stessi verso tale vaccinazione, la motivazione principale per la quale non sono soliti raccomandarla, per il richiamo della vaccinazione

anti-difterite-tetano-pertosse un ruolo importante viene attribuito dai diabetologi al fatto che non sono a conoscenza che si debba effettuare il richiamo.

Molto bassa risulta dalla survey la percentuale degli assistiti con diabete che chiedono consigli su tali vaccinazioni ad indicare una scarsa conoscenza e/o consapevolezza sul tema che può giustificare, almeno in parte, le basse percentuali di pazienti con diabete che si sottopongono alla vaccinazioni anti-influenzale soprattutto nelle età più giovani o al richiamo della vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse.

Infine i dati della survey suggeriscono una scarsa conoscenza dai parte dei diabetologi delle raccomandazioni del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale e la necessità, come previsto anche dalle le Raccomandazioni inter-societarie per la vaccinazione nel paziente diabetico adulto<sup>(16)</sup>, di promuovere attivamente le vaccinazioni inserite nel calendario vaccinale nazionale approvato dal Ministero della Salute da parte degli specialisti che hanno in carico gli assistiti e da parte dei Medici di Medicina Generale. In particolare, la Consensus prevede:

- La sistematica offerta della vaccinazione anti-influenzale al paziente diabetico da parte del Medico di Medicina Generale, congiuntamente, anche in occasione dell'annuale campagna di vaccinazione anti-influenzale, laddove possibile e disponibile, se ultrasessantacinquenne, all'offerta della vaccinazione anti-pneumococcica.
- Il sistematico counseling ad opera del Medico di Medicina Generale nei confronti del paziente diabetico relativamente alla vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica, unitamente, in ogni occasione, al controllo della copertura antitetanica, con informazioni e consigli sulla vaccinazione anti-Herpes Zoster. Inoltre, verifica nel soggetto (adulto) con diabete mellito tipo 1 della copertura vaccinale anti-meningococcica.
- La sistematica valutazione, da parte del Diabetologo, in sede di anamnesi, e segnalazione in cartella, dello stato vaccinale del paziente diabetico in merito alle seguenti vaccinazioni:
  - anti-influenzale;
  - anti-pneumococcica;
  - anti-difterite-tetano-pertosse (dTp);
  - anti-Herpes Zoster;
  - anti-meningococcica (diabete mellito tipo 1).
- Il sistematico counseling vaccinale ed inserimento, da parte del Diabetologo, nella documentazione fornita al paziente, al termine della visita diabetologica o alla dimissione ospedaliera (e segnalazione in cartella clinica), se il paziente

risulta idoneo, della raccomandazione ad eseguire le seguenti vaccinazioni presso il Medico di Medicina Generale o il Servizio vaccinale di riferimento:

- anti-influenzale;
- anti-pneumococcica;
- anti-dTp;
- anti-Herpes Zoster;
- anti-meningococcica (diabete mellito di tipo 1).

- La partecipazione periodica del Diabetologo a momenti/incontri formativi, organizzati dalle Società Scientifiche, inerenti la tematica delle vaccinazioni nel paziente diabetico adulto, al fine di incrementare consapevolezza e conoscenza del Diabetologo in tale ambito.

L'opinione dei diabetologi è in linea con tali raccomandazioni considerato che ritengono indispensabile per aumentare le loro conoscenze sulle vaccinazioni anti-influenzale ed anti-difterite-tetano-pertosse la redazione di linee guida AMD-SID e di documenti di Consensus inter-societari sulle vaccinazioni, la partecipazioni a eventi formativi organizzati/patrocinati dalle società scientifiche diabetologiche, scambi di esperienze/confronti con Medici dei centri vaccinali e scambi di esperienze/confronti con Medici di Medicina Generale.

## Conclusioni

Questa indagine ha permesso di evidenziare l'opinione, di una parte significativa della realtà diabetologica italiana su alcuni aspetti chiave della terapia vaccinale del paziente diabetico, consentendo di raccogliere informazioni importanti, anche per aprire un dibattito e conoscere punti di forza e di debolezza in relazione a quanto riportato in letteratura, nelle linee guida e nelle raccomandazioni inter-societarie per la vaccinazione nel paziente diabetico adulto – AMD, SID, SITI, FIMMG, SIMG. Rappresenta certamente un punto di partenza per ulteriori iniziative di approfondimento da intraprendere su queste tematiche e per la creazioni di percorsi al fine di migliorare la ancor troppo bassa copertura vaccinale nelle persone con diabete.

## Bibliografia

1. Dos Santos G et al. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 14:1853-1866, 2018.

2. Casqueiro J et al. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 16 1:S27-36, 2012.
3. Goeijenbier M et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine* 35:5095-5101, 2017.
4. Papagianni M et al. Herpes Zoster and Diabetes Mellitus: A Review. *Diabetes Ther* 9:545-550, 2018.
5. Mertz D et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 347:f5061, 2013.
6. Kwong JC et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 378:345-353, 2018.
7. Colquhoun AJ et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 119:335-41, 1997.
8. Vamos EP et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ* 188:E342-E351, 2016.
9. MacIntyre CR et al. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 102:1953-1956, 2016.
10. Kuan Wang I et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: A retrospective cohort study. *Vaccine* 31:718-24, 2013.
11. Sheridan PA et al. The antibody response to influenza vaccination is not impaired in type 2 diabetics. *Vaccine* 33: 3306-3313, 2015.
12. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19. 18-2-2017.
13. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019. 30 maggio 2018.
14. AMD e SID: Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018.
15. Sistema Sorveglianza PASSI. Coperture vaccinali antinfluenzale malati cronici adulti (18-64 anni). [www.epicentro.iss.it/passi/dati/VaccinazioneAntinfluenzale.asp](http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/VaccinazioneAntinfluenzale.asp)
16. SID, AMD, SItI, FIMMG, SIMG. Vaccinazioni raccomandate nel paziente diabetico adulto. *JAMD* 21-3:232-241, 2018.
17. Jiménez-García R et al. Influenza vaccination in people with type 2 diabetes, coverage, predictors of uptake, and perceptions. Result of the MADIABETES cohort a 7 years follow up study. *Vaccine* 35:101-108, 2017.
18. Verger P et al. Characteristics of patients and physicians correlated with regular influenza vaccination in patients treated for type 2 diabetes: a follow-up study from 2008 to 2011 in southeastern France. *Clin Microbiol Infect* 21:930.e1-930.e9, 2015.
19. Centers for Disease Control and prevention (CDC). <https://www.cdc.gov/flu/diabetes/index.htm>.

POSITION STATEMENT

## Lo specialista diabetologo è il team leader naturale per la gestione dei pazienti diabetici con complicanze al piede. Position-statement del Gruppo di Studio Interassociativo SID-AMD Piede Diabetico

**Physician expert in diabetes is the natural team leader for managing diabetic patients with foot complications. A position statement of the Italian Diabetic Foot Study Group**

**R. Anichini<sup>1</sup>, E. Brocco<sup>2</sup>, C.M. Caravaggi<sup>3</sup>, R. Da Ros<sup>4</sup>, L. Giurato<sup>5</sup>, V. Izzo<sup>5</sup>, M. Meloni<sup>5</sup>, L. Uccioli<sup>5</sup> a nome del Gruppo di Studio Interassociativo SID-AMD Piede Diabetico\***

<sup>1</sup> U.O. Diabetologia e Piede Diabetico, Area Pistoiese, AUSL Centro Toscana.

<sup>2</sup> U.O per il Piede Diabetico, Foot and Ankle Clinic, Policlinico Abano Terme, Abano Terme.

<sup>3</sup> Dipartimento per il Piede Diabetico, IRCCS Multimedica Milano.

<sup>4</sup> Centro di Diabetologia AAS2 Monfalcone-Gorizia.

<sup>5</sup> Unit Piede Diabetico, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Tor Vergata, Roma.

\*Gruppo di Studio Interassociativo SID-AMD Piede Diabetico: Paolo Galenda, Giovanni Federici, Ornella Ludovico, Daniele Simonetti, Vincenzo Stoico.

Corresponding author: [luigi.uccioli@ptvonline.it](mailto:luigi.uccioli@ptvonline.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** R. Anichini, E. Brocco, C.M. Caravaggi, R. Da Ros, L. Giurato, V. Izzo, M. Meloni, L. Uccioli (2019). Lo specialista diabetologo è il team leader naturale per la gestione dei pazienti diabetici con complicanze al piede. Position-statement del Gruppo di Studio Interassociativo SID-AMD Piede Diabetico. JAMD Vol. 22/3

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

**Received** July, 2019

**Published** October, 2019

**Copyright** © 2019 Anichini 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

Diabetic Foot Syndrome (DFS) is a complex disease to be managed by a Multi Disciplinary Team (MDT). Nevertheless, a Team Leader (TL) should be designated to collaborate with members of the MDT in a patient-oriented approach.

A TL should know and manage diabetes, related complications and comorbidities. The TL should have deep knowledge of peripheral neuropathy and arterial disease and be able to diagnose and manage foot infections, including prompt surgical treatment when needed.

In Italy, after the pioneering phase in which diabetologists began managing medical and surgical aspects of DFS to fill unmet needs, nowadays there is a network of Diabetic Foot (DF) clinics managed by diabetologists.

Italy is one of the countries belonging to Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) with the lowest amputation rate in diabetic patients. In addition to the special attention to the care of diabetes, the unique expertise of diabetologists involved in DF management may have been a contributing factor. They all share a “patient centered model” of care mainly related to their internal medicine background and have skills in podiatric surgery to manage the specific needs of DF patients

with acute or chronic conditions in a timely manner. In Italy, specific training courses and university master programs have been developed in recent years, to prepare internists (diabetologists/endocrinologists) to become TL's. This has allowed DF care to move from the initial pioneering phase to a more structured phase, with the creation of specific pathways and roles.

**KEY WORDS** diabetes; diabetic foot; multidisciplinary Team; Team Leader.

## Riassunto

La Sindrome del Piede Diabetico (DFS) è una patologia complessa che deve essere gestita da un Team Multidisciplinare (MDT). Per garantire un funzionamento ottimale del team è necessario identificare un Team Leader (TL) che cooperi con i componenti del MDT per la realizzazione di uno specifico Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) disegnato per la cura ottimale del paziente.

Il TL deve conoscere il diabete e la sua gestione, le complicanze e le co-morbilità ad esso correlate. Deve possedere una profonda conoscenza della neuropatia periferica e dell'arteriopatia, essere abile nel diagnosticare e trattare le infezioni al piede anche con un tempestivo approccio chirurgico, quando necessario.

In Italia dopo una prima fase pionieristica in cui i diabetologi hanno cominciato a prendersi carico non solo della gestione medica della DFS ma anche di quella chirurgica, per rispondere a necessità emergenti non adeguatamente soddisfatte, si è passati alla fase attuale in cui si è realizzata una rete di Unità Operative per il Piede Diabetico (DF) gestite da diabetologi.

L'Italia è una delle nazioni appartenenti alla Organizzazione per la Cooperazione Economica e lo Sviluppo (OECD) che presenta il più basso indice di amputazione nei pazienti diabetici. A ciò può aver contribuito, oltre la speciale attenzione alla cura della malattia diabetica garantita dal nostro sistema sanitario nazionale, anche la competenza specifica raggiunta dai diabetologi coinvolti nella gestione del DF. La definizione di un "modello di cura orientato al paziente" e l'identificazione di uno specialista in cui le conoscenze mediche sono associate ad abilità chirurgiche adeguate a garantire un trattamento specifico e tempestivo, soprattutto in situazioni acute, hanno permesso di ottenere risultati significativi. In Italia negli ultimi anni sono stati sviluppati specifici corsi di addestramento e master universitari per preparare i diabetologi/endocrinologi e gli internisti che si occupano di diabete al ruolo di TL. Ciò ha permesso che la gestione del DF facesse riferimento a specifici percorsi, ruoli e procedure

definite ed ottimizzate per il conseguimento dei migliori obiettivi di cura.

**PAROLE CHIAVE** diabete; piede diabetico; team multidisciplinare, team Leader.

## Aspetti generali della cura del piede diabetico

### IL PIEDE DIABETICO È UNA SINDROME

Il piede è una parte del corpo che assolve a due specifiche funzioni: mantenere la stazione eretta e deambulare. Esso ha diverse componenti anatomiche e tutte possono essere coinvolte singolarmente o in diverse combinazioni in quadri clinici più o meno complessi. L'approccio clinico tradizionale prevede l'intervento di uno specialista per ogni organo o sistema e quindi ad esempio l'ortopedico per le problematiche specifiche delle ossa o il dermatologo per le problematiche della cute e così via. Nel diabete, invece, le complicanze a lungo termine possono colpire l'intero piede in tutte le sue componenti e funzioni e quindi il DF include patologie molteplici che non possono essere trattate da un singolo specialista ma richiedono l'azione di figure professionali con expertise differente<sup>(1)</sup>. Al giorno d'oggi il miglioramento più impressionante nella terapia del DF si deve all'evidenza che ciascun specialista non può lavorare da solo ma deve mettere il suo expertise a disposizione di un team in cui le specifiche competenze dei singoli membri sono tutte integrate tra loro<sup>(2)</sup>. La letteratura ha infatti ampiamente dimostrato come la DFS non può essere assolutamente considerata una patologia locale, dati gli elevati indici di morbilità e mortalità che la caratterizzano<sup>(3,4)</sup>, ed il fatto stesso di essere fattore predittivo indipendente di mortalità<sup>(5)</sup>.

Storicamente, fino agli anni ottanta, la DFS era identificata come "mal perforante plantare" e i centri per il DF trattavano solo le ulcere neuropatiche, perché i pazienti ischemici o neuro-ischemici avevano un'aspettativa di vita molto breve, sia che venissero amputati o meno<sup>(6)</sup>. Questi pazienti sono stati presi in maggiore considerazione nei centri per il DF dopo i seguenti passaggi chiave: 1) possibilità, dimostrata da LoGerfo nel 1984, di rivascularizzare con by-pass distali i pazienti diabetici ischemici<sup>(7)</sup>; 2) numero crescente di soggetti sottoposti a protocolli di salvataggio d'arto grazie allo sviluppo di tecniche di rivascularizzazione endovascolare<sup>(8)</sup>; 3) miglioramento degli esiti del-

la prevenzione cardiovascolare con conseguente riduzione della mortalità dei pazienti diabetici<sup>(9)</sup>. Attualmente il DF non è più una patologia riferibile esclusivamente alla neuropatia. Sono sempre più frequenti quadri di lesioni ischemiche o neuro-ischemiche, con associate co-morbilità. Ciò ha comportato un cambiamento delle necessità cliniche dei soggetti affetti da DFS. Questi pazienti oltre a specifici protocolli per la guarigione delle ulcere, richiedono un approccio mirato alla gestione globale della malattia. Deve essere garantito il trattamento di tutte le complicanze e co-morbilità.

### **DIVERSI SPECIALISTI DEVONO ESSERE INTEGRATI IN UN TEAM SPECIFICO**

Per citare Leigh Thompson<sup>(10)</sup>, “un team è un gruppo di persone indipendenti per informazioni, risorse e abilità, che cercano di combinare i loro sforzi per raggiungere un obiettivo comune”. Pertanto, il concetto di “team” è stato applicato a differenti situazioni quando soggetti con diverse competenze condividono il loro sapere per risolvere compiti difficili.

Nel caso della DFS, un singolo specialista non può affrontare una patologia così complessa. Ciò è vero anche quando il quadro clinico è apparentemente semplice, perché dietro ad una semplice lesione (che comunque va sempre considerata solo un sintomo) possono esserci neuropatia e/o malattia arteriosa periferica (PAD) clinicamente significative, con associato coinvolgimento delle arterie coronariche e delle arterie cerebrali. La DFS quindi può rappresentare la spia di condizioni cliniche complesse che richiedono specifiche valutazioni e specifici trattamenti. Il paziente con DFS è il paziente diabetico più difficile da trattare e l'approccio in team è la più importante evoluzione del suo trattamento avvenuta negli ultimi trent'anni.

Dopo la pubblicazione pionieristica di Edmonds nel 1986 sul ruolo del team nella gestione del DF<sup>(11)</sup>, diversi articoli hanno sostenuto questo tipo di approccio evidenziando una riduzione (fino al 75%) delle amputazioni maggiori<sup>(2, 12-15)</sup>.

Gli autori di una review sistematica pubblicata nel 2017<sup>(16)</sup> hanno concluso che l'approccio in team alla DFS ha un impatto positivo sui risultati dei trattamenti. Tuttavia a causa della qualità degli studi, i risultati non sono ancora conclusivi. Recentemente l'approccio in team è stato proposto anche per la gestione delle lesioni più avanzate<sup>(17)</sup>.

## **I diversi specialisti coinvolti in un team multidisciplinare per il piede diabetico**

La DFS si associa ad elevato rischio di amputazione e di morte e per il suo trattamento è necessario un Team MultiDisciplinare per il Piede Diabetico (DF-MDT). Un DF-MDT deve essere organizzato in quattro diversi gruppi di lavoro: Team Medico, Team Chirurgico, Team Vascolare e Team per la la Prevenzione e Riabilitazione.

### **TEAM MEDICO**

Il team medico per il DF deve essere composto in modo particolare da un diabetologo/endocrinologo, o da un internista esperto nella malattia diabetica e da altri specialisti quali: l'infettivologo, per stabilire la miglior strategia terapeutica antibiotica in particolare in caso di infezione grave; il cardiologo in presenza di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca; il nefrologo per stabilire la miglior strategia di prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto (CIN) in pazienti con insufficienza renale cronica (CKD) di grado avanzato o la miglior strategia di gestione dei soggetti dializzati; l'anestesista in caso di trattamento chirurgico urgente/emergente del DF che richieda la disponibilità di accesso in terapia intensiva o qualora sia necessaria un adeguato trattamento del dolore.

Il team medico dovrebbe essere coinvolto attivamente nella gestione di concomitanti situazioni di iperglicemia, malnutrizione ed anemia.

In ogni soggetto affetto da DF l'iperglicemia dovrebbe essere gestita in modo attento. Una iperglicemia persistente e non controllata interferisce con il processo di guarigione della lesione. Inoltre l'iperglicemia costituisce un fattore di rischio indipendente di mortalità nei pazienti ricoverati con DF<sup>(18)</sup>.

In un quadro di infezione moderata-severa, i pazienti spesso sviluppano uno stato di insulino-resistenza che richiede la somministrazione di elevate dosi di insulina e l'iperglicemia dovrebbe essere monitorata durante il ricovero per verificare la risposta al trattamento. L'obiettivo della terapia insulinica è una glicemia compresa tra 7.8 e 10.0 mmol/L (140-180 mg/dL), in modo da evitare rischi di ipoglicemia<sup>(19,20)</sup>.

Una sottoanalisi dello studio “Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes” (ACCORD) ha evidenziato che in condizioni di cronicità il controllo glicemico intensivo (obiettivo HbA1c <42 mmol/mol) se paragonato al controllo glicemico standard (obiettivo HbA1c 53-63 mmol/mol) riduce significativamente il rischio di amputazione degli arti inferiori dopo un periodo di osservazione di 3.7 anni. Il controllo glicemico intensivo

si è rivelato essere un fattore predittivo indipendente di esito, senza aumentare il rischio di morte<sup>(21)</sup>.

Comunque riteniamo che uno stretto controllo glicemico dovrebbe essere adattato all'età del paziente, alle sue comorbidità e alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare.

Nel paziente affetto da DFS, una condizione di carenza nutrizionale è usualmente correlata a esiti clinici negativi<sup>(22)</sup> e la malnutrizione andrebbe sempre ricercata ed indagata. In tal senso, parametri utili sono l'albumina sierica, i linfociti, la prealbumina e la transferrina<sup>(23)</sup>. La correzione di uno stato di malnutrizione nei pazienti ricoverati per DFS acuta ne migliora la prognosi<sup>(24)</sup>.

L'anemia è frequente nei soggetti con DFS e rappresenta un fattore di rischio per amputazione maggiore e morte. Essa può essere correlata all'età, al diabete in sé, alla malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease CKD) e allo stato di infiammazione cronica dovuto alle lesioni o alle infezioni, tutte condizioni che possono ridurre la mielogenesi<sup>(25)</sup>. La correzione dell'anemia deve essere parte integrante della gestione del paziente con DF complicato.

La CKD è molto frequente nei pazienti con DFS. L'aumentato rischio di patologie cardiovascolari secondario alla coesistenza di diabete e CKD impone specifiche stadiazioni e specifici trattamenti, compreso il controllo glicemico, lipidico e dei valori pressori. I livelli auspicabili di pressione arteriosa (PA) in presenza di CKD con proteinuria sono bassi, e l'obiettivo terapeutico del trattamento è una PA di 130/80 mmHg (20). Il controllo dei valori lipidici plasmatici, con LDL <1,81 mmol/KL (70 mg/dL), riduce la progressione della malattia (20).

I risultati terapeutici nei soggetti con DF e CKD dializzati con ischemia critica degli arti inferiori sono peggiori rispetto ai soggetti non dializzati<sup>(26)</sup>. Ciò potrebbe essere dovuto alla complessità/severità della patologia vascolare, all'alto rischio infettivo e all'alterato processo di guarigione delle lesioni.

I soggetti diabetici con CKD già in atto mostrano un più elevato rischio di sviluppare alterazioni renali acute secondarie a CIN<sup>(27)</sup>. Questa complicanza acuta è responsabile di un elevato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, di prolungamento dell'ospedalizzazione e di ricorso a trattamento dialitico. Per ridurre il rischio di CIN devono essere applicate misure di profilassi: l'utilizzo della minor quantità possibile di mezzo di contrasto (a bassa osmolarità o iso-osmolare), la sospensione peri-procedurale di farmaci potenzialmente nefrotossici e la somministrazione endovenosa di soluzioni idratanti pre e post-procedura<sup>(27, 28)</sup>.

Anche la cardiopatia ischemica è frequente nei pazienti con DF. La coronaropatia (CAD) è presente in circa il 50% dei soggetti con PAD<sup>(18, 29)</sup>. Faglia e colleghi hanno

eseguito un follow-up di 554 pazienti con Ulcere da Piede Diabetico e ischemia critica degli arti inferiori (CLI) trattati mediante rivascolarizzazione: il 49,8% è deceduto, con una incidenza annuale del 1,9%, e la CAD è risultata essere la principale causa di morte<sup>(18)</sup>. Uccioli e colleghi hanno riportato una prevalenza del 42% di CAD in soggetti diabetici con ulcere ischemiche, e la CAD è risultata essere un fattore predittivo indipendente di mancata guarigione delle lesioni<sup>(29)</sup>.

La presenza di insufficienza cardiaca nei soggetti diabetici con lesioni ischemiche ai piedi è stata associata ad un elevato rischio di amputazione e morte. Un recente studio ha evidenziato che i soggetti diabetici con DF ischemico e insufficienza cardiaca presentano il 7,7% di amputazione maggiori e il 30,8% di mortalità ad un anno di follow-up, mentre se alle stesse condizioni si aggiunge anche l'insufficienza renale cronica in trattamento dialitico le amputazioni maggiori raggiungono il 10% e la mortalità sale al 55%. L'insufficienza cardiaca è risultata essere fattore predittivo indipendente di morte<sup>(30)</sup>. L'elevata incidenza di ischemia miocardica silente e di mortalità nei pazienti con DF, principalmente in caso di DF ischemico, suggerisce la necessità di eseguire uno screening cardiovascolare per identificare una possibile CAD. È inoltre necessaria una valutazione della aterosclerosi carotidea, soprattutto nei soggetti che richiedono rivascolarizzazione degli arti inferiori<sup>(31)</sup>.

Oltre al controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, è necessario prescrivere la cessazione dell'abitudine al fumo di tabacco al fine di ridurre il rischio di ulteriori eventi cardiovascolari, di PAD e di amputazione maggiore. Oltretutto, l'abitudine al fumo aumenta il rischio di fallimento delle procedure di rivascolarizzazione e riduce la sopravvivenza in assenza di amputazioni<sup>(32)</sup>.

La gestione del paziente con DFS è complessa, soprattutto in presenza di ischemia e di infezione. Le infezioni nel piede diabetico (DFIs) sono responsabili della maggior parte delle amputazioni.

L'infezione precede l'amputazione dell'arto inferiore in più dei due terzi dei casi<sup>(33)</sup> e fino al 58% di tutte le lesioni ai piedi sono complicate da infezione già al momento della prima valutazione clinica<sup>(34)</sup>. Nel caso di infezione dei tessuti molli o dell'osso è obbligatorio stabilire la gravità dell'infezione considerando la sua localizzazione, la profondità (fascia, muscoli, tendini, articolazioni e osso), la presenza di necrosi e di gangrena. La diagnosi e la terapia delle DFIs dovranno essere basate sui riscontri clinici e microbiologici, secondo quanto proposto dall'Infectious Disease Society of America (IDSA)<sup>(35)</sup>. Superata l'infezione, cruciale sarà la scelta degli idonei presidi terapeutici atti a favorire la guarigione della lesione, tenendo conto delle evidenze scientifiche disponibili<sup>(36)</sup>.

### TEAM CHIRURGICO

Il team chirurgico è costituito da diversi chirurghi dedicati: chirurgo generale, ortopedico, vascolare e plastico, l'azione dei quali deve essere coordinata dal TL.

Dal punto di vista temporale le loro azioni dovranno essere definite dalla situazione clinica. Ad esempio, in presenza di un piede infetto ed ischemico il chirurgo generale agirà prima del chirurgo vascolare, mentre i loro ruoli si invertiranno in assenza di infezione.

Armstrong e Frykberg hanno classificato la chirurgia del DF in 4 gruppi, evidenziando come il rischio di fallimento delle procedure chirurgiche e il rischio di amputazione maggiore aumentino quando gli interventi debbano essere eseguiti in urgenza/emergenza<sup>(37)</sup> per condizioni cliniche acute.

Considerando differenti condizioni di gravità delle lesioni e differenti tempistiche d'intervento, si possono identificare diversi tempi di approccio chirurgico<sup>(38)</sup>.

### CHIRURGIA D'URGENZA

Seguendo il concetto che "il tempo è tessuto"<sup>(39)</sup>, il diabetologo formato alla cura delle lesioni al piede, qualora il chirurgo del team non sia immediatamente disponibile, dovrà poter trattare chirurgicamente in urgenza, in un ambiente idoneo, tutte le lesioni fin dalla prima osservazione. Dovranno essere assicurate adeguate procedure di anestesia locale ed una corretta esecuzione dell'emostasi se necessaria.

La prima valutazione di una lesione ha lo scopo di determinare la presenza o meno di infezione, la sua estensione e definizione in superficiale, profonda. L'estensione e la profondità dell'infezione, infatti, correlano con aumentato rischio di amputazione e di sepsi<sup>(37)</sup>. Dovranno essere verificati sia la profondità della lesione che il coinvolgimento di tessuti molli e ossa. Mediante debridement andranno rimossi tutti i tessuti necrotici e non vitali, le fistole andranno ispezionate ed eventualmente drenate; il risultato finale dovrà mirare all'esposizione di tessuti sani e sanguinanti

Questo approccio ha il vantaggio di essere veloce ed attraverso una buona conoscenza dell'anatomia e dei compartimenti del piede mira a risparmiare il più possibile i tessuti che saranno poi necessari alla ricostruzione.

Un controllo rapido del processo infettivo è il principio fondamentale del trattamento del DF infetto. Il primo approccio chirurgico dovrà essere quindi all'insegna dell'urgenza, effettuato immediatamente da personale medico adeguatamente addestrato, in un ambiente ambulatoriale dotato di attrezzatura chirurgica. Nel caso di infezioni profonde del piede

(flemmone, ascesso, sindrome compartimentale, fascite necrotizzante, gangrena umida) un chirurgo generale esperto di DF dovrà completare la procedura chirurgica in sala operatoria nel giro di poche ore<sup>(17)</sup>.

Qualora l'infezione coinvolga i tessuti più profondi, l'intervento chirurgico ha anche lo scopo di controllare gli effetti sia locali che sistemici dell'infezione stessa. La diffusione dell'infezione nei compartimenti profondi del piede può portare ad una sindrome compartimentale che pone il paziente a rischio di sepsi e di amputazione maggiore.

Nel trattamento chirurgico del DF infetto il tempo è un fattore di fondamentale importanza. Il trattamento precoce sia dell'infezione, mediante chirurgia d'urgenza, che della CLI, mediante rivascolarizzazione endoluminale o chirurgica, risulta essenziale per il salvataggio d'arto o per la distalizzazione del livello di amputazione<sup>(39,40)</sup>.

L'obiettivo del trattamento chirurgico del DF comunque non è solo quello di demolire per salvare l'arto, ma anche quello di ottenere, alla risoluzione del quadro infettivo, un piede stabile e ben allineato, utile per la deambulazione.

#### *Chirurgia avanzata programmata*

La chirurgia d'elezione ha principalmente i seguenti obiettivi: la rimozione della componente ossea infetta, l'esecuzione di amputazioni minori/maggiori, la ricostruzione del piede, la correzione di deformità o dell'instabilità articolare del piede.

#### *Chirurgia dell'osteomielite*

L'osteomielite usualmente è associata ad un'ulcera che non guarisce e ad un elevato rischio di amputazione maggiore<sup>(33,41)</sup>. Per quanto riguarda il trattamento dell'osteomielite tutt'oggi permane una grossa discussione se sia preferibile il trattamento chirurgico o quello conservativo.

Le linee guida propongono specifiche condizioni in cui sono indicati la terapia chirurgica aggressiva o un approccio medico combinato con terapia chirurgica conservativa, approccio chirurgico in cui vengono rimossi solo l'osso infetto e i tessuti molli non vitali, evitando l'amputazione.

Il trattamento conservativo può essere considerato l'approccio di prima scelta nell'osteomielite dei piccoli segmenti ossei<sup>(42)</sup>. Segmenti ossei estesi, del mesopiede e retropiede possono richiedere un approccio chirurgico più aggressivo con l'obiettivo di rimuovere tutto l'osso infetto impedendo la diffusione dell'infezione e riducendo il rischio di amputazione maggiore.

Nell'osteomielite di avampiede un approccio combinato tra terapia antibiotica e chirurgia conservativa si è dimostrato essere un'opzione terapeutica efficace<sup>(43)</sup>.

#### *Amputazioni minori e amputazioni maggiori*

In presenza di gangrena o quando la terapia conservativa fallisce o non è applicata nei giusti termini temporali, l'amputazione non può essere evitata. L'amputazione minore andrebbe effettuata nei segmenti più distali possibili al fine di preservare la capacità deambulatoria del paziente. Dal punto di vista biomeccanico il piede residuo o il moncone devono possedere alcune caratteristiche di base: 1) una leva sufficientemente lunga per mantenere la stabilità nello svolgimento del ciclo del passo; 2) un adeguato allineamento del piede alla gamba; 3) il corretto movimento di pronazione e supinazione dell'avampiede e di dorsi-flessione della caviglia; 4) idoneo tessuto sottocutaneo della regione plantare in grado di resistere ai traumi da pressione durante la deambulazione<sup>(44)</sup>.

#### *Ricostruzione del piede*

Negli ultimi anni la disponibilità di sostituti dermici ha offerto la possibilità di ricostruire perdite massive di tessuto molle secondarie a chirurgia demolitiva per gravi DFIs. La chiusura finale delle lesioni chirurgiche può in ultima analisi avvenire o per seconda intenzione o mediante innesto libero di cute<sup>(45)</sup>.

#### *Correzione delle deformità di piede o dell'instabilità di caviglia (es: piede di Charcot)*

La Neuroartropatia di Charcot (CN) è la più seria delle complicanze associate alla neuropatia diabetica; essa induce gravi deformità secondarie alla frammentazione ossea e all'instabilità articolare, spesso non compatibile con l'utilizzo di protesi e ortesi. In Italia la sua prevalenza varia tra l'11 e il 14/100000 pazienti diabetici ricoverati<sup>(46)</sup>. Il gold standard del trattamento della CN in fase acuta al fine di evitare deformità secondarie è l'applicazione di un gesso a contatto totale con indicazione ad un prolungato periodo di scarico totale<sup>(47)</sup>.

La fase cronica della CN è molto spesso caratterizzata da deformità del piede complicate da aree localizzate di ipercarico in sede plantare. Da ciò possono derivare lesioni profonde con conseguente evoluzione infettiva in osteomielite.

Vi è consenso generale sul fatto che le gravi deformità e l'instabilità di caviglia vadano trattate nella fase

di quiescenza della malattia, in particolare in caso di recidiva di lesione. La correzione profilattica delle deformità è ancora discussa.

Entrambe le soluzioni tecniche utilizzate per indurre artrodesi in piedi instabili non infetti/non ulcerati (fissatori esterni o interni) sono risultate simili in termini di sicurezza, efficacia e risultati clinici<sup>(48)</sup>. Qualora sia necessaria una rimozione chirurgica aggressiva di estesi segmenti ossei del mesopiede, della caviglia o del retropiede, i mezzi di fissazione esterna permettono di ottenere una buona stabilità articolare<sup>(49)</sup>.

#### **TEAM VASCOLARE**

Il Team vascolare è generalmente composto da un Chirurgo vascolare e da un Radiologo interventista o da un Cardiologo esperto in procedure endovascolari. L'obiettivo di qualsiasi rivascolarizzazione è il raggiungimento di un'adeguata perfusione del piede, in particolare nella sede di ulcera, al fine di ottenerne la guarigione. Le caratteristiche cliniche dell'ulcera, la localizzazione delle stenosi, delle occlusioni e del run-off distale, le comorbidity dovrebbero guidare la scelta della migliore procedura di rivascolarizzazione da applicare (endovasale o chirurgica)<sup>(31)</sup>.

L'efficacia dell'angioplastica transluminale percutanea (PTA) è stata ampiamente documentata in termini di salvataggio d'arto, fattibilità e complicazioni locali, in particolare per la malattia infrapoplitea.<sup>(29,50,51)</sup> La PTA periferica può essere eseguita anche in pazienti che non sono idonei ad un trattamento chirurgico a causa di severe comorbidity, aspettativa di vita ridotta o in presenza di pattern vascolare ostruttivo non adeguato per la procedura chirurgica (assenza di vene, assenza di un'arteria distale in grado di accogliere il by pass) e di ulcere infette che coinvolgano zone sede di anastomosi<sup>(19,31,51,55)</sup>. La PTA non richiede generalmente anestesia generale e si associa ad un basso tasso di complicazioni locali e sistemiche anche in pazienti con comorbidity principalmente cardiologiche e renali. Infine la PTA può essere ripetuta in caso di restenosi o ostruzione del vaso trattato ed anche dopo il fallimento di un by pass<sup>(29,50,56,58)</sup>. Il trattamento chirurgico dovrebbe essere considerato quale "prima opzione" in presenza di coinvolgimento dell'arteria femorale comune, lunghe occlusioni dell'arteria femorale superficiale e in caso di inefficacia del trattamento endoluminale in particolare nei pazienti giovani<sup>(31)</sup>.

Vi è consenso sui criteri specifici da applicare per ottenere il più elevato tasso di successo possibile nel trattamento endovasale dell'arteriopatia diabetica periferica:

- 1) la rivascolarizzazione di tutte le arterie della gamba e del piede è più efficace di una rivascolarizzazione parziale. Il tasso di salvataggio d'arto è direttamente proporzionale al numero delle arterie trattate con successo<sup>(56)</sup> ed il trattamento delle arterie tibiali è più efficace del trattamento esclusivo dell'arteria peroneale<sup>(59,60)</sup>;
- 2) in caso di rivascolarizzazione parziale dovrebbe essere rispettato il concetto di "wound related artery" cioè la rivascolarizzazione dovrebbe essere indirizzata all'angiosoma di pertinenza dell'ulcera. La rivascolarizzazione secondo "wound related artery" sembra aumentare la percentuale di salvataggio d'arto rispetto ad una rivascolarizzazione non indirizzata al territorio sede dell'ulcera<sup>(61,64)</sup>;
- 3) il tipo di rivascolarizzazione dovrebbe essere definito in base alle caratteristiche dell'ulcera, alla procedura chirurgica programmata per il trattamento dell'ulcera stessa ed in base alle condizioni generali del paziente<sup>(65)</sup>.

Il Team Vascolare è anche coinvolto nel follow-up dei pazienti che sono stati sottoposti a procedure di rivascolarizzazione degli arti inferiori per valutare la pervietà a breve e lungo termine e la necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione in caso di recidiva di CLI.

#### TEAM DEDICATO ALLA PREVENZIONE ED ALLA RIABILITAZIONE

La prevenzione rappresenta un aspetto centrale nel trattamento cronico dei pazienti diabetici affetti da complicanze al piede e coinvolge con ruoli diversi molti specialisti quali podologi, diabetologi, fisiatri, infermieri, tecnici ortopedici e fisioterapisti.

Gli interventi preventivi si distinguono in primari e secondari a seconda del momento in cui vengono effettuati: la prevenzione primaria fa riferimento a tutte le iniziative prese per evitare che soggetti ad alto rischio di ulcerazione sviluppino una lesione; con la prevenzione secondaria si cerca di evitare recidive di lesione in pazienti già guariti da una precedente lesione.

- 1) Prevenzione Primaria: è cruciale identificare tutti i pazienti diabetici che sono ad alto rischio di ulcerazione per la presenza di neuropatia periferica, rigidità articolare ed elevati picchi pressori plantari. Anche i pazienti diabetici in insufficienza renale terminale sono da considerare ad elevato rischio di lesione per la significativa arteriopatia periferica che li caratterizza. Il team avrà il compito di individuare e definire il rischio ulcerativo

di ogni paziente e attribuire un programma individuale di intervento<sup>(66,67)</sup>;

- 2) Prevenzione Secondaria: in un'alta percentuale dei casi un corretto trattamento è in grado di determinare la guarigione delle ulcere, il rischio di re-ulcerazione rimane però molto elevato quindi si preferisce definire il paziente, dopo la guarigione dell'ulcera, in fase di remissione piuttosto che definitivamente guarito<sup>(68)</sup>. In questi pazienti un periodico follow-up applicato dal Team con protocolli ben definiti per ogni classe di rischio è uno strumento preventivo molto efficace. Questo protocollo prevede la rimozione periodica delle callosità plantari<sup>(69)</sup>, un controllo periodico dell'idoneità delle calzature e dei plantari ed un rinforzo educativo indirizzato all'igiene ed alla cura dei piedi<sup>(67)</sup>.

#### TRATTAMENTO ORTESICO

L'iper carico plantare, con relativa ipercheratosi indolente è la causa principale delle ulcere neuropatiche e soprattutto della loro recidiva. La disponibilità di calzature e plantari con specifiche caratteristiche deve essere assicurata ai pazienti inseriti in un programma di prevenzione. I plantari hanno l'obiettivo di ridistribuire le pressioni su tutta la superficie plantare, mentre le calzature devono avere una tomaia di materiale morbido per evitare danni da frizione e costruite con una calzata ampia, tale da alloggiare le deformità del piede (dita in griffe, dita a martello, alluce valgo, etc) e contemporaneamente il plantare. Dal punto di vista biomeccanico le calzature devono avere una suola biomeccanica con punto di rotolamento di 8 mm posteriore rispetto alle teste metatarsali al fine di ridurre il carico all'avampiede durante il ciclo del passo (smooth transition). La scelta della calzatura e del plantare sarà guidata dal livello di rischio ulcerativo del paziente al fine di garantire la massima protezione in accordo con la presenza di neuropatia periferica, deformità del piede, presenza di arteriopatia obliterante degli arti inferiori e storia pregressa di ulcerazione o di amputazione minore. Le calzature di serie verranno consigliate in assenza di deformità o con deformità lieve mentre le calzature su misura troveranno indicazione in presenza di severe deformità come quelle secondarie a pregresse amputazioni minori o di instabilità del piede come nella CN<sup>(70)</sup>. La realizzazione di questi presidi ortesici dovrà essere eseguita da Tecnici Ortopedici specializzati nel DF per potere ridurre il rischio di ulcerazione e di recidiva.

#### EDUCAZIONE ED AUTOMONITORAGGIO

Il coinvolgimento attivo del paziente rappresenta un punto centrale nell'attuazione di qualsiasi program-

ma di prevenzione per le DFUs in quanto il paziente è chiamato ad applicare quotidianamente le raccomandazioni suggerite: igiene dei piedi, automonitoraggio delle condizioni del piede, utilizzo delle calzature e sandali prescritti. Il paziente dovrà poi imparare ad evitare situazioni pericolose come ad esempio il camminare scalzi sulla sabbia bollente in estate etc. Questi suggerimenti devono essere reiterati da ogni membro del Team a tutti i pazienti quale parte di un programma preventivo strutturato<sup>(71)</sup> allo scopo di ottenere un loro coinvolgimento all'autocontrollo quotidiano.

Per molti anni l'obiettivo di un programma preventivo era mirato alla guarigione delle ulcere al fine di evitare le amputazioni maggiori<sup>(72)</sup>. Benché questo obiettivo rimanga fondamentale non risponde tuttavia a tutte le richieste dei pazienti, come ad esempio la ripresa di un cammino autonomo, sicuro indice di migliore qualità di vita. Per raggiungere questo obiettivo riabilitativo sarà necessario l'intervento di uno specialista in riabilitazione, sia in prevenzione primaria quando a causa della polineuropatia si sono instaurate alterazioni della postura e del cammino, sia in prevenzione secondaria quando il paziente richiede una riabilitazione al passo dopo un lungo periodo di inabilità<sup>(73)</sup>. Un ruolo fondamentale nel percorso riabilitativo è poi rappresentato dalla partecipazione attiva nel Team di uno Psicologo dedicato alla cura dei pazienti affetti da malattia cronica. Molti autori suggeriscono che la scarsa compliance dei pazienti sia responsabile di un ritardo nella guarigione delle ulcere e che un difetto cognitivo ed un quadro di depressione minore o maggiore sia correlato ad un elevato tasso di mortalità<sup>(74, 75)</sup>.

#### REQUISITI CLINICO-ASSISTENZIALI RICHIESTI AL LEADER DEL TEAM PER LA CURA DEL PIEDE DIABETICO

In considerazione della complessità della DFS è necessario che il TL abbia conoscenze sia di tipo internistico che chirurgico che gli permettano di affrontare problemi diagnostico-terapeutici con un approccio orientato alla patologia. Questo professionista, identificato come TL, dovrà operare sia come primo attore nelle condizioni d'urgenza che come coordinatore degli altri specialisti del Team nella presa in carico globale del paziente. Il TL dovrà possedere idonee conoscenze medico-chirurgiche per assolvere le seguenti criticità nella cura del piede diabetico soprattutto nella fase acuta:

- gestire il controllo metabolico;
- gestire le eventuali complicazioni acute legate ad uno stato settico locale o sistemico;

- assicurare il trattamento delle comorbidità associate (CKD, malnutrizione, anemia, insufficienza cardiovascolare, dolore);
- garantire un trattamento locale adeguato sia alle ulcere acute che a quelle croniche;
- selezionare la terapia antibiotica sistemica empirica e guidata dall'antibiogramma;
- gestire condizioni di urgenza chirurgica di base (courettage di ulcere infette, drenaggio flemmoni, etc);
- assicurare il percorso diagnostico-terapeutico della PAD più idoneo compresa l'indicazione alla rivascolarizzazione e la migliore tecnica da utilizzare;
- definire lo scarico dell'ulcera plantare nella fase acuta (es. confezionamento di un gesso a contatto totale) e la prescrizione di ortesi nella fase preventiva primaria e secondaria (calzature e plantari);
- gestire un programma riabilitativo;
- garantire rapporti e collaborazione con gli altri componenti del Team.

#### DALLA CURA DEL PIEDE DIABETICO COME PROBLEMA LOCALE ALL'ATTUAZIONE DI UN MODELLO DI CURE ORIENTATO ALLA GESTIONE COMPLETA DEL PAZIENTE: L'ESPERIENZA ITALIANA

Nonostante vi sia un consenso generale sul ruolo del team per la cura del DF nel programma di prevenzione delle amputazioni maggiori, meno definita è la figura del TL e delle conoscenze clinico-assistenziali che devono caratterizzarlo.

Gran parte della lettura proviene dagli USA ove la figura professionale del Podiatra ha una ruolo ben definito nel trattamento del DF. L'obiettivo principale in questo modello di assistenza è rappresentato dalla guarigione delle ulcere allo scopo di evitare le amputazioni. Altri specialisti sono a disposizione per una rapida consultazione ed intervento per il raggiungimento degli obiettivi. Possiamo definire questo modello come un modello di cura "centrato sul piede"<sup>(76,77)</sup>.

In realtà questo modello non è generalmente applicabile anche in altre nazioni in quanto spesso la figura del Podiatra non esiste oppure può avere competenze assistenziali diverse. I podologi italiani non sono autorizzati ad eseguire alcuna manovra chirurgica e non possono prescrivere farmaci. In Italia, dopo una fase pionieristica, sviluppatasi intorno agli anni novanta, durante la quale i diabetologi hanno iniziato ad affrontare le pro-

blematiche chirurgiche connesse alla cura locale del DF per far fronte a bisogni assistenziali non altrimenti risolvibili, si è passati alla fase odierna in cui è presente, in tutto il territorio italiano, una fitta rete di centri per la cura del piede diabetico. Queste strutture garantiscono l'assistenza tempestiva ai pazienti affetti da DFS in quanto i diabetologi che le coordinano hanno acquisito una specifica esperienza chirurgica tale da permettere, se necessario, un pronto intervento già al primo contatto con il malato<sup>(78)</sup>.

Come precedentemente descritto attualmente i pazienti affetti da DFUs ad eziologia ischemica o neuro-ischemica rappresentano la maggioranza<sup>(79,81)</sup>. Questa tipologia di paziente presenta un'elevata difficoltà di gestione a causa delle comorbidità che influenzano pesantemente gli esiti stessi della cura<sup>(30)</sup>. Quindi le DFUs devono essere considerate solo un sintomo della severità della malattia<sup>(82)</sup> ed il trattamento della DFS non può più essere esclusivamente centrato sul trattamento locale delle ulcere<sup>(8)</sup>. Questo modello assistenziale "centrato sul paziente" ha ispirato tutta l'attività dei diabetologi italiani coinvolti nel trattamento della DFS.

### L'ESPERIENZA ITALIANA

Jeffcoate ha recentemente sottolineato l'estrema variabilità degli esiti del trattamento della DFS, in termini di guarigione delle lesioni, amputazioni maggiori o morti correlate, osservati anche in territori diversi della stessa nazione. Questa variabilità può essere dovuta a problemi di organizzazione sanitaria, teoricamente risolvibili se si potesse garantire una miglior qualità dell'assistenza sanitaria nelle zone che presentano i risultati peggiori, semplicemente applicando i modelli di altre zone che hanno invece degli esiti migliori<sup>(84)</sup>. L'esperienza italiana potrebbe essere utile esempio da seguire per migliorare gli esiti clinici di quei Paesi che hanno peggiori performances. Recentemente, in un articolo pubblicato da Carinci et al. è stata messa in evidenza l'estrema variabilità nel tasso di amputazione degli arti inferiori osservato nei diversi Paesi appartenenti all'OECD<sup>(85)</sup>. Anche in questo caso la comparazione dei risultati in termini di esiti clinici può essere estremamente utile per evidenziare i risultati migliori ed essere guida per comprendere la causa della osservata variabilità<sup>(85)</sup>. L'analisi poi del contributo dei singoli aspetti assistenziali all'intero processo permette di estrapolare un modello di cura da analizzare, per migliorare gli esiti nelle nazioni con le peggiori performances<sup>(87)</sup>. L'analisi eseguita sulle nazioni af-

ferenti all'OECD mostra come l'Italia sia una delle nazioni con i migliori risultati come evidenziato dal basso numero di amputazioni effettuate nei pazienti diabetici. Tali dati sono stati confermati anche dagli ultimi recentemente pubblicati<sup>(88)</sup>.

Riteniamo che questi risultati estremamente positivi siano dovuti all'attenzione peculiare dedicata dal nostro Sistema Sanitario Nazionale alla malattia diabetica in generale ed alla DFS nello specifico.

A nostro avviso i seguenti aspetti particolari, meglio di altri, potrebbero aver contribuito in modo decisivo al raggiungimento dei seguenti risultati.

### 1) DIABETE: UNA "MALATTIA PROTETTA" IN ITALIA

L'Italia ha un Servizio Sanitario Pubblico che garantisce una copertura totale e gratuita ai pazienti con malattia diabetica (sec. il Modello Beveridge)<sup>(89)</sup>. L'assistenza sanitaria è organizzata dagli Assessorati Regionali (20 regioni) che sono responsabili della distribuzione delle risorse per l'implementazione dell'assistenza. L'obiettivo è di garantire un alto livello assistenziale piuttosto che ottenere un profitto economico<sup>(90)</sup>. Dal 1985 in Italia una nuova legge n: 115-1987<sup>(91)</sup> ha definito il diabete come malattia di "alto interesse sociale" e ha stabilito alcuni obiettivi assistenziali da raggiungere: prevenzione, diagnosi precoce e miglioramento del livello di cura attraverso un rete specializzata costituita da Unità per la Cura del Diabete. Nel 2013 una legge successiva denominata "Piano per la cura del Diabete" ha ulteriormente rinforzato gli obiettivi precedentemente identificati (prevenzione, diagnosi precoce e trattamento della malattia e delle sue complicanze) con l'obiettivo di migliorare gli esiti clinici<sup>(92)</sup> attraverso la creazione di una rete pluricentrica basata sull'integrazione dell'azione del Medico di Medicina Generale (MMG), ampiamente presente su tutto il territorio nazionale (assistenza primaria) con quella dei Centri di Diabetologia (assistenza specialistica) attraverso la condivisione di protocolli diagnostico terapeutici centrati sui bisogni delle persone con diabete. Attualmente in Italia sono operanti circa 700 Unità per il Diabete alle quali fanno riferimento circa il 65% dei pazienti diabetici. Inoltre essendo il diabete una "malattia protetta" i pazienti dispongono di canali preferenziali con accesso diretto a tutte le procedure diagnostiche e terapeutiche. Questa capillare diffusione della cure del diabete ha permesso di ottenere ottimi risultati come dimostrato dalla basso tasso di mortalità<sup>(5)</sup> e da un trend in riduzione delle complicanze a lungo termine<sup>(6)</sup>. Nel 2009 un nuovo

modello di organizzazione assistenziale (Modello di cura per le malattie croniche)<sup>(93)</sup> è stato implementato in Italia ed il diabete mellito è stato inserito in un gruppo di 5 patologie che il MMG è stato chiamato ad individuare e controllare attivamente. In questo modo la collaborazione tra i diabetologi ed il MMG è stata ulteriormente rafforzata.

## 2) ORGANIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA DEL PIEDE DIABETICO IN ITALIA

La Saint Vincent Declaration presentata nel 1989, poneva l'obiettivo della riduzione delle amputazioni maggiori del 50%<sup>(95)</sup> nei cinque anni successivi ed incoraggiava anche la ricerca di nuovi approcci terapeutici per il trattamento delle lesioni del piede diabetico e lo sviluppo di team multidisciplinari<sup>(13)</sup>. L'Italia è stato il primo paese (2000) ad implementare il Documento Internazionale di Consenso sul Piede<sup>(96)</sup>. In accordo con le indicazioni del Documento Internazionale di Consenso è stato definito un Programma Italiano per il trattamento del Piede Diabetico sulla base di un approccio multidisciplinare e multiprofessionale caratterizzato da tre livelli assistenziali.

- **1° LIVELLO** costituito da un ambulatorio dedicato alla screening del piede diabetico (arteriopatia e polineuropatia diabetica), prevenzione ed educazione, livello base di trattamento delle lesioni semplici.
- **2° LIVELLO** costituito da un centro dedicato alla cura del piede diabetico: prevenzione, diagnosi e trattamento delle ulcere non ischemiche.
- **3° LIVELLO** rappresentato da un unità operativa specificatamente dedicata alla cura del piede diabetico dedicata al trattamento di casi più severi con ischemia e processi infettivi che necessitano di ospedalizzazione urgente con pronta disponibilità sia della rivascolarizzazione (endoluminali e chirurgiche) che della chirurgia d'urgenza. In questo modello di assistenza è garantito un percorso "fast-track" per un ricovero immediato in caso di urgenza. A questo livello il percorso diagnostico-terapeutico deve garantire il proseguimento delle cure sino alla fase della riabilitazione<sup>(97)</sup>.

In questo ambito è spesso previsto un percorso dedicato alla chirurgia ricostruttiva della CN e dei pazienti affetti da gravi deformità ed instabilità articolare del piede.

Nel 2016 un'indagine territoriale in Italia promossa dal Gruppo di Studio Italiano per la Cura del Piede Diabetico ha individuato 176 Unità per la Cura del Piede Diabetico così suddivise:

- **1° LIVELLO**: n. 46
- **2° LIVELLO**: n. 95
- **3° LIVELLO**: n. 36

con una distribuzione uniforme sul territorio<sup>(98)</sup>. Questo modello organizzativo assistenziale per il piede diabetico è regolamentato dai piani assistenziali regionali<sup>(99-102)</sup>.

## 3) IL PIEDE DIABETICO ACUTO È UN'EMERGENZA SIA MEDICA CHE CHIRURGICA

A causa della presenza di molteplici comorbidità, i pazienti affetti da DFS sono spesso molto fragili e la lesione ulcerativa rappresenta solo parte di una condizione clinica molto complessa<sup>(63)</sup>. Le lesioni acute del DF mostrano un alto rischio di amputazione maggiore e di morte per un coinvolgimento sistemico della patologia. Nell'esperienza assistenziale italiana la capacità chirurgica acquisita dai diabetologi "formati" consente il trattamento immediato delle infezioni acute del piede contemporaneamente al trattamento medico delle comorbidità<sup>(40)</sup>. I pazienti che presentano quadri molto severi di infezione, con condizioni che necessitano di trattamento di emergenza per attuare un salvataggio d'arto o addirittura salvavita, devono giungere direttamente ai centri di 3° livello inviati da altri ospedali, da Centri per la cura del Diabete, da Podologi, MMG e altri operatori sanitari. Il diabetologo, nella sua posizione di Team Leader, valuterà le condizioni della lesione, il coinvolgimento tissutale, la severità del processo infettivo, la situazione vascolare ed impiegando il protocollo di Triage delle DFUs<sup>(38)</sup> definirà il rischio di amputazione. Nel contempo verranno valutate le condizioni generali del paziente ed il coinvolgimento sistemico per definire le necessità terapeutiche di tipo internistico al fine di garantire una stabilizzazione delle condizioni cliniche, condizione fondamentale per ridurre al minimo il rischio di amputazione e nei casi più gravi, di morte. Il diabetologo con competenze chirurgiche sarà in grado di trattare le infezioni profonde o la gangrena umida valutando se il paziente necessita di un ulteriore trattamento chirurgico immediato più aggressivo, da eseguire in sala operatoria, considerando il rischio di amputazione maggiore o di morte per sepsi secondaria ad un ritardo nel trattamento chirurgico definitivo. Il diabetologo, in accordo con gli altri specialisti del Team, indicherà un percorso diagnostico e terapeutico per il trattamento di tutte le complicanze acute e delle comorbidità.

## 4) LE PROCEDURE DI RIVASCOLARIZZAZIONE DEVONO ESSERE RAPIDAMENTE DISPONIBILI

Dopo le prime osservazioni che hanno dimostrato l'efficacia della PTA in termini di salvataggio d'arto nei pazienti diabetici questa procedura è diventata

ampiamente disponibile in Italia<sup>(29,51,103)</sup> ed utilizzata anche in pazienti molto fragili. L'esperienza specifica in questo settore è cresciuta moltissimo per cui i chirurghi vascolari, i radiologi interventisti ed i cardiologi esperti in rivascolarizzazione endoluminale degli arti inferiori, quali rappresentanti delle più importanti Società Scientifiche del settore, hanno prodotto un Documento di Consenso per rinforzare il messaggio che la PTA (quale opzione terapeutica di prima scelta) dovrebbe essere rapidamente eseguita in tutti i pazienti con lesioni del piede diabetico di tipo ischemico, riservando la scelta chirurgica solamente a specifiche condizioni dell'albero vascolare<sup>(31)</sup>. Peraltro, in considerazione del basso rischio di complicanze procedurali negli ultimi anni, la PTA è stata eseguita, con esiti accettabili, anche nei pazienti dializzati. I dati della letteratura internazionale mostrano che solo selezionati pazienti dializzati, in discrete condizioni generali, possono avere buoni risultati in termini di salvataggio d'arto, mentre quelli che hanno condizioni generali compromesse andrebbero avviati direttamente all'amputazione maggiore per la bassa aspettativa di vita<sup>(104,105)</sup>. L'esperienza italiana ha invece dimostrato esiti accettabili in termini di salvataggio d'arto ed un basso tasso di mortalità (circa il 20%) in una popolazione di diabetici dializzati assolutamente non selezionata laddove altre casistiche riportano una mortalità ad 1 anno del 40%<sup>(26,30,105)</sup>. La speciale attenzione rivolta ai pazienti diabetici dializzati è dovuta alla crescita di problemi agli arti inferiori in questa categoria di pazienti in considerazione anche all'incremento della loro aspettativa di vita media e della presenza di quadri severi di PAD secondaria sia alla malattia diabetica che alla dialisi<sup>(106)</sup>. Infine negli ultimi anni l'Italia ha rappresentato un laboratorio di ricerca molto avanzato nell'individuazione di nuove strategie di rivascolarizzazione per quadri complessi di CLI non trattabili con le procedure convenzionali. Diverse tecniche alternative sono state proposte con risultati promettenti per la patologia ostruttiva arteriosa dei vasi sotto il ginocchio e sotto la cavaglia<sup>(107,112,113,114)</sup>.

##### **5) CALZATURE E PLANTARI SPECIFICI SONO DISPONIBILE PER LA PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA**

Negli ultimi 20 anni diversi studi hanno dimostrato che le calzature protettive (di serie o su misura) insieme a plantari multistrato su misura prodotti su calco sono in grado di ridurre i picchi pressori plantari con una netta riduzione delle recidive ulcerative<sup>(69)</sup>. In Italia tutti i pazienti che presentano polineu-

ropatia periferica associata a deformità del piede o arteriopatia periferica oppure storia di pregressa ulcera possono ottenere gratuitamente dal Servizio Sanitario un paio di calzature, di serie o su misura, ed un paio di plantari su misura ogni anno. Per questo motivo i programmi di prevenzione includono sempre l'uso di calzature terapeutiche e plantari specificatamente costruiti con risultati significativi in termini di riduzione del rischio di ulcerazione e di recidiva<sup>(70,115)</sup>.

##### **PER QUALE MOTIVO LE SOCIETÀ ITALIANE DI DIABETOLOGIA (SID/AMD) SUGGERISCONO LA CREAZIONE DI UN TEAM PER IL TRATTAMENTO DEL PIEDE DIABETICO ED IL DIABETOLOGO COME TEAM LEADER?**

Il Piede Diabetico ha mostrato negli ultimi anni un'importante metamorfosi da "malattia negletta" a "superspecialità" della Diabetologia<sup>(85)</sup>. In considerazione della complessità della DFS e delle necessità di avere a disposizione un professionista formato alla cura del piede diabetico in tutti i suoi aspetti, noi consideriamo il diabetologo o l'internista con competenze diabetologiche il naturale TL che potrà collaborare con tutti i membri del MDT. Nel concetto di "modello di cura centrato sul paziente" il diabetologo rappresenta il "guardiano" del paziente diabetico dall'inizio della malattia sino alla comparsa delle complicanze. Inoltre dalla recente esperienza italiana emerge che il diabetologo può concentrare in sé tutte le caratteristiche per essere un reale TL di un Centro per la cura del piede diabetico vista la sua capacità di gestire la glicemia e le problematiche metaboliche correlate, di affrontare le complicanze e le comorbidità (funzione renale, stato nutrizionale, anemia, rischio cardiovascolare e dolore), gestire le lesioni ulcerative acute e croniche, prescrivere terapia antibiotica, etc. Il diabetologo, preparato alla cura del DF, ha inoltre acquisito una formazione chirurgica che gli permette di eseguire con appropriatezza il courettage ed il trattamento delle ulcere infette, una conoscenza della biomeccanica per definire il trattamento di scarico delle lesioni ulcerative e dare anche indicazioni per il trattamento ortesico e riabilitativo del passo dopo la guarigione. Dal punto di vista diagnostico il diabetologo possiede le conoscenze per la diagnosi ed il trattamento della PAD, potendo confrontarsi con altri membri del Team circa le indicazioni alle diverse procedure di rivascolarizzazione.

In assenza di precisi percorsi formativi i primi diabetologi italiani che si sono occupati di piede diabetico (definiti “pioneers” dalla letteratura internazionale) hanno raggiunto specifiche competenze in modo autonomo, a volte con approcci empirici e sicuramente non omogenei. Oggi la gestione della DFS, data la sua complessità, non può più essere oggetto di improvvisazione ed autoreferenzialità, ma impone una specifica formazione che può essere garantita solo da un percorso formativo che garantisca l’acquisizione di tutti gli aspetti di questa difficile patologia a cavallo tra tante specialità. Lo specialista di riferimento avrà competenze teorico-pratiche adeguate a gestire in maniera competente tutte le fasi del DF. Gli autori ritengono che il “Modello Italiano di assistenza al Piede Diabetico” avendo dimostrato efficacia ed efficienza possa essere facilmente condiviso ed adottato anche in altre nazioni dove, in mancanza di un Team del Piede Diabetico e relativo TL, il trattamento del DF risulta ancora essere frammentato ed inefficiente e gravato da un elevato tasso di amputazioni maggiori. In Italia specifici percorsi formativi e master accademici sono ora disponibili per formare diabetologi, endocrinologi ed internisti all’organizzazione e gestione come TL di un Team multidisciplinare per la cura del DF.

Nel prossimo futuro il diabetologo che vorrà interessarsi alla cura del DF potrà acquisire il titolo di TL di cura del piede diabetico solo se avrà acquisito preventivamente tutte le competenze necessarie per una gestione efficace, moderna e multidisciplinare di questa complicanza. Si passerà così dalla fase pionieristica ad una fase organizzata dove percorsi formativi, ruoli e competenze dei membri del team sono stati individuati e definiti.

#### PUNTI SALIENTI

- Il Piede Diabetico (DF) è una sindrome
- Per una adeguata gestione del DF diversi specialisti devono partecipare alla formazione di un team
- Per ridurre l’incidenza del DF il diabete dovrebbe essere sempre trattato nel modo più corretto sin dal suo esordio
- Specifici Percorsi Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali (PDTA) diretti alla gestione delle problematiche cliniche del DF garantiscono una bassa incidenza di amputazioni maggiori
- Il Diabetologo è il Leader naturale del Team “piede diabetico”

#### ACRONIMI UTILIZZATI NEL TESTO

ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes;  
 CAD = Coronaropatia;  
 CIN = Nefropatia da Mezzo di Contrasto;  
 CKD = Insufficienza Renale Cronica;  
 CLI = Ischemia Critica degli Arti Inferiori;  
 CN = Neuroartropatia di Charcot;  
 DF = Piede Diabetico;  
 DFIs = Infezioni nel Piede Diabetico;  
 DF-MDT = Team MultiDisciplinare per il Piede Diabetico;  
 DFS = Sindrome del Piede Diabetico;  
 DFUs = Ulcere nel Piede Diabetico;  
 IDSA = Infectious Diseases Society of America;  
 IWGDF = International Working Group on Diabetic Foot;  
 MDT = Team Multidisciplinare;  
 MMG = Medico di Medicina Generale;  
 OECD = Organizzazione per la Cooperazione Economica e lo Sviluppo;  
 PA = Pressione Arteriosa;  
 PAD = Malattia Arteriosa Periferica;  
 PTA = Angioplastica Periferica Transluminale;  
 TL = Team Leader.

#### Bibliografia

1. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine* 41: 384-97, 2012.
2. Rubio JA, Aragón-Sánchez J, Jiménez S, Guadalix G, Albaracín A, Salido C, et al. Reducing major lower extremity amputations after the introduction of a multidisciplinary team for the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 13:22-6. doi:10.1177/1534734614521234, 2014.
3. Young MJ, McCordle JE, Randall LE, Barclay JI. Improved survival of diabetic foot ulcer patients 1995-2008: possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care* 31:2143-7, 2008.
4. Brennan MB, Hess TM, Bartle B, Cooper JM, Kang J, Huang ES, et al. Diabetic foot ulcer severity predicts mortality among veterans with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 31:556-61, 2017.
5. Iversen MM, Tell GS, Riise T, Hanestad BR, Østbye T, Graue M, et al. History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes: ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *Diabetes Care* 32:2193-9, 2009.
6. Haimovici H. Peripheral arterial disease in diabetes. *NY State J Med* 61:2988-99, 1961.
7. LoGerfo FW, Coffman JD. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. *N Engl J Med* 311:1615-9. doi:10.1056/NEJM198412203112506, 1984.
8. Faglia E, Favales F, Quarantiello A, Calia P, Brambilla G, Rampoldi A, et al. Feasibility and Effectiveness of Peripheral Percutaneous

Transluminal Balloon Angioplasty in Diabetic Subjects With Foot Ulcers. *Diabetes Care* 19:1261-4. doi:10.2337/diacare.19.11.1261, 1996.

9. Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, Lin J, Geiss LS, Albright AL, et al. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *The Lancet* 391(10138):2430-40. doi:10.1016/S0140-673630314-3, 2018.

10. Thompson L. *Making the team: a guide for managers*. 3rd ed. Upper Saddle River, NJ. Pearson Prentice Hall, 2004.

11. Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME, Thomas EM, Cotton LT, Watkins PJ. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. *Q J Med* 60:763-71, 1986.

12. Holstein P, Ellitsgaard N, Olsen BB, Ellitsgaard V. Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes. *Diabetologia* 43:844-7, 2000.

13. Anichini R, Zecchini F, Cerretini I, Meucci G, Fusilli D, Alviggi L et al. Improvement of diabetic foot care after the Implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot (ICDF): results of a 5-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 75:153-8, 2007.

14. Cahn A, Elishuv O, Olshtain-Pops K. Establishing a multidisciplinary diabetic foot team in a large tertiary hospital: a workshop. *Diabetes Metab Res Rev* 30:350-3, 2014.

15. Nteleki B, Njokweni M. Want to avoid DFUs? A multidisciplinary team approach works best. *J Wound Care* 24:8-14, 2015.

16. Buggy A, Moore Z. The impact of the multidisciplinary team in the management of individuals with diabetic foot ulcers: a systematic review. *J Wound Care* 26:324-39, 2017.

17. Brocco E, Ninkovic S, Marin M, Whisstock C, Bruseghin M, Boschetti G et al. Diabetic foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion rescue. *J Cardiovasc Surg* 59:670-84, 2018.

18. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Losa S, Mantero M, Camminiti M et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 32:822-37, 2009.

19. American Diabetes Association *Diabetes Care* 41:S144-S151, 2018.

20. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito*, 2018.

21. Goldman MP, Clark CJ, Craven TE, Davis RP, Williams TK, Velazquez-Ramirez G et al. Effect of Intensive Glycemic Control on Risk of Lower Extremity Amputation. *J Am Coll Surg*. 227:596-604. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2018.09.021, 2018.

22. Salomon du Mont L, Leclerc B, Morgant MC, Besch G, Laubriet A, Steinmetz E et al. Impact of Nutritional State on Critical Limb Ischemia Early Outcomes (DENUCRITICC Study). *Ann Vasc Surg* 45:10-5, 2017.

23. Linee Guida SINPE per la nutrizione artificiale ospedaliera 2002. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale*. Wichtig Editore S5:9-11, 2002.

24. Langer G, Fink A. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 6:CD003216. doi: 10.1002/14651858.CD003216.pub2, 2014.

25. Chuan F, Zhang M, Yao Y, Tian W, He X, Zhou B. Anemia in patients with diabetic foot ulcer: prevalence, clinical char-

acteristic and outcome. *Int J Low Extrem Wounds* 15:220-6, 2016.

26. Meloni M, Giurato L, Izzo V, Stefanini M, Pampana E, Gandini R et al. Long term outcomes of diabetic haemodialysis patients with critical limb ischemia and foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract* 116:117-22, 2016.

27. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. *Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. *Kidney Int Suppl* 2:1-138, 2012.

28. Meloni M, Giurato L, Izzo V, Stefanini M, Gandini R, Uccioli L. Risk of contrast induced nephropathy in diabetic patients affected by critical limb ischemia and diabetic foot ulcers treated by percutaneous transluminal angioplasty of lower limbs. *Diabetes Metab Res Rev* 33. doi: 10.1002/dmrr.2866, 2017.

29. Uccioli L, Gandini R, Giurato L, Fabiano S, Pampana E, Spallone V, et al. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes Care* 33:977-82, 2010.

30. Meloni M, Izzo V, Giurato L, Cervelli V, Gandini R, Uccioli L. Impact of heart failure and dialysis in the prognosis of diabetic patients with ischemic foot ulcers. *J Clin Transl Endocrinol* 11:31-5, 2018.

31. Aiello A, Anichini R, Brocco E, Caravaggi C, Chiavetta A, Cioni R, et al. Italian Society of Diabetes; Italian Society of Radiology; Italian Society of Vascular Endovascular Surgery. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 24:355-69. doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.007. Epub 2013 Dec 25. PubMed PMID: 24486336, 2014.

32. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevec WC, Amsterdam EA et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 60:1565-71, 2014.

33. Giurato L, Meloni M, Izzo V, Uccioli L. Osteomyelitis in diabetic foot: A comprehensive overview. *World J Diabetes* 8:135-42, 2017.

34. Prompers L, Hunjberts M, Alpelqvist J, Jude E, Piagggi A, Bakker K et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 50:18-25, 2007.

35. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG et al. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 54:132-73, 2012.

36. Edmonds M, José Luis Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM, Martini J, Petit J-M, Gerry Rayman, Lobmann R, Uccioli L, Sauvadet A, Bohbot S, Kerihuel J-C, Piagggi A. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind randomized, controlled trial. *The Lancet Diabetes-Endocrinology* 6:186-196. doi:10.1016/S2213-858730438-2, 2018.

37. Armstrong DG, Frykberg RG. Classifying diabetic foot surgery: toward rational definition. *Diabet Med* 20:329-31, 2003.

38. Caravaggi C, Sganzaroli A, Galenda P, Bassetti M, Ferraresi R, Gabrielli L. The management of the infected diabetic foot. *Curr Diabetes Rev* 9:7-24, 2013.

39. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Gino M, Morabito A. The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot space abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg* 45:220-6, 2006.
40. Uccioli L, Meloni M, Giurato L, Ruotolo V, Izzo V. Emergency in diabetic foot. *Emergency Med*. 3:2.
41. Hill SL, Holtzman GI, Buse R. The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. *Am J Surg* 177:282-6, 1999.
42. Senneville E, Lombart A, Bertrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 31:637-42, 2008.
43. Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care* 37:789-95. doi: 10.2337/dc13-1526, 2014.
44. Adler A, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care* 22:1029-35, 1999.
45. Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Sommara M, Dalla Noce S, Faglia E, et al. HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of non infected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 26:2853-59, 2003.
46. Anichini R, Policardo L, Lombardo FL, Salutini E, Tedeschi A, Viti S, et al. A Hospitalization for Charcot neuroarthropathy in diabetes: A population study in Italy. *Diabetes Res Clin Pract* 129:25-31. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.029, 2017.
47. Stapleton JJ, Zgonis T. Surgical Reconstruction of the Diabetic Charcot Foot: Internal, External or Combined Fixation? *Clin Podiatr Med Surg* 29:425-33, 2012.
48. Dalla Paola L, Brocco E, Ceccacci T, Ninkovic S, Sorgentone S, Marinescu MG et al. Limb Salvage in Charcot Foot and Ankle Osteomyelitis: Combined Use Single Stage/Double Stage of Arthrodesis and External Fixation. *Foot Ankle Int* 30:12-5, 2009.
49. Van Baal JG. Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Clin Infect Dis* 39:S123-8, 2004.
50. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37:336-42, 2009.
51. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 252:225-32, 2002.
52. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, Durazzo AE, Pereira CA, De Luccia N. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 47:975-81, 2008.
53. Graziani L, Piaggese A. Indications and clinical outcomes for below knee endovascular therapy: review article. *Catheter Cardiovasc Interv* 75:433-43, 2010.
54. Weis-Müller BT, Römmler V, Lippelt I, Porath M, Godehardt E, Balzer K et al. Critical chronic peripheral arterial disease: does outcome justify crural or pedal bypass surgery in patients with advanced age or with comorbidities? *Ann Vasc Surg* 25:783-95, 2011.
55. Werneck CC, Lindsay Tibial TF. Angioplasty for limb salvage in high risk patients and cost analysis. *Ann Vasc Surg* 23:554-9, 2009.
56. Pomposelli FB Jr, Marcaccio EJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, Burgess AM et al. Dorsalispedis arterial bypass: durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 21:375-84, 1995.
57. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V, et al. Angioplasty for diabetic patients with failing bypass graft or residual critical ischemia after bypass graft. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 36:331-8, 2008.
58. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 29:620-7, 2005.
59. Peregrin JH, Koznar B, Kovác J, Lastovicková J, Novotný J, Vedlich D et al. PTA of infrapopliteal arteries: long-term clinical follow-up and analysis of factors influencing clinical outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:720-5, 2010.
60. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Mantero M, Caminiti M, Quarantiello A et al. When is a technically successful peripheral angioplasty effective in preventing above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischaemia? *Diabetic Med* 24:823-9, 2007.
61. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 40:113-4, 1987.
62. Attinger CE, Evans KK, Bulan E, Blume P, Cooper P. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. *Plast Reconstr Surg* 117:261-93, 2006.
63. Iida O, Nanto S, Uematsu M, Ikeoka K, Okamoto S, Dohi T et al. Importance of the angiosome concept for endovascular therapy in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv* 75:830-6, 2010.
64. Alexandrescu V, Vincent G, Azdad K, Hubermont G, Ledent G, Ngongang C, et al. A reliable approach to diabetic neuroischemic foot wounds: below the-knee angiosome-oriented angioplasty. *J Endovasc Ther* 18:376-87, 2011.
65. Graziani L, Silvestro A, Monge L, Boffano GM, Kokaly F, Casadidio I, et al. Transluminal Angioplasty of Peroneal Artery Branches in Diabetics: Initial Technical Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:49-55, 2008.
66. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ; International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev* 32:2-6. doi: 10.1002/dmrr.2694, 2016.
67. Francia P, Seghieri G, Gulisano M, De Bellis A, Toni S, Tedeschi A et al. The role of joint mobility in evaluating and monitoring the risk of diabetic foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract* 108:398-404. doi: 10.1016/j.diabres.2015.04.001, 2015.
68. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med* 376:2367-75. doi:10.1056/NEJMra1615439, 2017.

69. Uccioli L, Faglia E, Monticone G, Favales F, Durola L, Aldeghi A et al. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 18:1376-8, 1995.
70. Uccioli L, Giacomozzi C. The Role of Footwear in the Prevention of Diabetic Foot Complications: The State of the Art. In: Veves A, Giurini J, Guzman R, editors. *The Diabetic Foot*. Contemporary Diabetes. Humana Press, Cham; p.485-502. doi:10.1007/978-3-319-89869-8\_27, 2018.
71. Lavery LA, Hunt NA, Lafontaine J, Baxter CL, Ndip A, Boulton AJM. Diabetic foot prevention: a neglected opportunity in high-risk patients. *Diabetes Care* 33:1460-2. doi:10.2337/dc10-0310, 2010.
72. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 13:513-21, 1990.
73. Francia P, Gulisano M, Anichini R, Seghieri G. Diabetic foot and exercise therapy: step by step the role of rigid posture and biomechanics treatment. *Curr Diabetes Rev* 10:86-99, 2014.
74. Vileikyte L, Crews RT, Reeves ND. Psychological and Biomechanical Aspects of Patient Adaptation to Diabetic Neuropathy and Foot Ulceration. *Curr Diab Rep*. 17:109. doi: 10.1007/s11892-017-0945-5, 2017.
75. Marseglia A, Xu W, Rizzuto D, Ferrari C, Whisstock C, Brocco E et al. Cognitive functioning among patients with diabetic foot. *J Diabetes Complications* 28:863-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.07.005, 2014.
76. Giurini JM. Organization of the Diabetic Foot Care Team. In Veves A, Giurini J, Guzman R, editors. *The Diabetic Foot*. Contemporary Diabetes. Humana Press, Cham; p.439-45. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-89869-8\\_24](https://doi.org/10.1007/978-3-319-89869-8_24), 2018.
77. Hatch DC, Armstrong DG. The multidisciplinary team approach to diabetic foot. *Diabetes watch* 29:16-21, 2016.
78. Sanders LJ, Robbins JM, Edmonds ME. History of the team approach to amputation prevention: Pioneers and milestones. *J Vasc Surg* 52:3-16, 2010. <http://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.06.002>.
79. Rasmussen A, Almdal T, Anker Nielsen A, Nielsen KE, Jørgensen ME, Hangaard S, et al. Decreasing incidence of foot ulcer among patients with type 1 and type 2 diabetes in the period 2001-2014. *Diabetes Res Clin Pract* 130:221-8. doi: 10.1016/j.diabres.2017.05.025, 2017.
80. Bajaj S, Mahajan A, Grover S, Mahajan V, Goyal P, Gupta VK. Peripheral Vascular Disease in Patients with Diabetic Foot Ulcers-An Emerging Trend: A Prospective Study from North India. *J Assoc Physicians India* 65:14-7, 2017.
81. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet* 387:1513-30. doi:10.1016/S0140-6736(16)00618-8, 2016.
82. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 51:747-55. doi:10.1007/s00125-008-0940-0, 2008.
83. Meloni M, Izzo V, Giurato L, Uccioli L. A Complication of the Complications: The Complexity of Pathogenesis and the Role of Co-Morbidities in the Diabetic Foot. Piaggese A, Apelqvist J, editors. *The Diabetic Foot Syndrome*. Front Diabetes. Basel, Karger; p.19-32. doi: 10.1159/000480041, 2018.
84. Jeffcoate WJ, Vileikyte L, Boyko EJ, Armstrong DG, Boulton AJM. Current Challenges and Opportunities in the Prevention and Management of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care* 41:645-52. doi:10.2337/dc17-1836, 2018.
85. Carinci F, Massi Benedetti M, Klazinga NS, Uccioli L. Lower extremity amputation rates in people with diabetes as an indicator of health systems performance. A critical appraisal of the data collection 2000-2011 by the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). *Acta Diabetol* 53:825-32. doi:10.1007/s00592-016-0879-4, 2016.
86. Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R. Lower extremity amputations in persons with and without diabetes in Italy: 2001-2010. *PLoS One*. 9:e86405. doi: 10.1371/journal.pone.0086405, 2014.
87. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D et al. Are there best practices in the treatment of diabetic foot disease? Centre differences in outcome, healthcare organization and management strategies. The EURODIALE Study. In: Prompers L. *Diabetic foot disease in European perspective*. Results from the Eurodiale study: 103-114, Maastricht, 2008.
88. Carinci F, Uccioli M, Massi Benedetti M, Klazinga NS. An in depth assessment of diabetes related lower extremity amputation rates 2000-2013 delivered by twenty one countries for the data collection 2015 of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). *Acta Diabetologica*, in press, 2019.
89. Bonora E, Monami M, Bruno G, Zoppini G, Mannucci E. Attending Diabetes Clinics is associated with a lower all-cause mortality. A meta-analysis of observational studies performed in Italy. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 28:431-5. doi.org/10.1016/j.numecd.2018.02.00, 2018.
90. Nuti S, Bini B, GrilloRuggieri T, Piaggese A, Ricci L. Bridging the Gap between Theory and Practice in Integrated Care: The Case of the Diabetic Foot Pathway in Tuscany. *Int J Integr Care* 16:9. doi: 10.5334/ijic.1991, 2016.
91. Ministero della Salute - Piano sulla malattia diabetica - Legge n. 115/1987. [www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1885\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf)
92. Ministero della Salute - Piano sulla malattia diabetica 2013. <http://www.ibdo.it/pdf/policy-brief/09-IL-PIANO-NAZIONALE-SULLA-MALATTIA-DIABETICA.pdf>
93. Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the Chronic Care Model in the new millennium. *Health Aff* 28:75-85, 2009.
94. PSR 2008-2010, punto 4.3.1. Progetto per l'attuazione della sanità d'iniziativa a livello territoriale. Bollettino ufficiale della Regione Toscana - N. 32, 3 agosto 2009, n. 716. [https://www.epicentro.iss.it/igea/raccolta/Allegati/toscana/delibera\\_gr\\_716\\_2009\\_progetto\\_sanita\\_iniziativa.pdf](https://www.epicentro.iss.it/igea/raccolta/Allegati/toscana/delibera_gr_716_2009_progetto_sanita_iniziativa.pdf)
95. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med* 7:360, 1990.
96. Gruppo di Studio Interassociativo "Piede Diabetico" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi. Documento di consenso internazionale sul piede diabetico. Mediserve, 2000.
97. Manu C, Iacopi E, Bouillet B, Vouillarmet J, Ahluwalia R, Lüdemann C, et al. Delayed referral of patients with diabetic foot ulcers across Eu-

- rope: patterns between primary care and specialised units. *J Wound Care* 27:186-92. doi: 10.12968/jowc.2018.27.3.186, 2018.
98. Bruno A, Anichini R. Podopatia e assistenza al paziente con lesione al piede. Bonora E, Sesti G, editors. *Il diabete in Italia*: 265-80, Bononia University Press, 2016.
99. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della persona affetta da Piede Diabetico: Linee di indirizzo regionali. Bollettino ufficiale della Regione Toscana – delib 698,19/07/2016. [http://www.siditalia.it/pdf/Delibera\\_n.698\\_del\\_19-07-2016-1.pdf](http://www.siditalia.it/pdf/Delibera_n.698_del_19-07-2016-1.pdf)
100. [http://old.regione.calabria.it/sanita/allegati/dca\\_2017/dca\\_n\\_\\_172\\_del\\_19\\_12\\_2017\\_-\\_approvazione\\_pdta\\_piede\\_diabetico.pdf](http://old.regione.calabria.it/sanita/allegati/dca_2017/dca_n__172_del_19_12_2017_-_approvazione_pdta_piede_diabetico.pdf)
101. Resolution 933/2014 Umbria region.
102. [http://www.aiuc.it/files/Decretopiedediabetico07.07.2014\\_Campania.pdf](http://www.aiuc.it/files/Decretopiedediabetico07.07.2014_Campania.pdf)
103. Uccioli L. Advances in the Treatment of Peripheral Vascular Disease in Diabetes and Reduction of Major Amputations. *Int J Low Extrem Wounds* 10:72-4 doi: 10.1177/1534734611409373, 2011.
104. Lepántalo M, Fiengo L, Biancari F. Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 28:40-5.
105. Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Friederichs S, Lammer J et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev* 28:179-217, 2012.
106. Ndip A, Lavery LA, Boulton AJ. Diabetic foot disease in people with advance nephropathy and those on renal dialysis. *Curr Diab Rep* 10:283-90, 2010.
107. Soder Hk, Manninen HI, Jaakola P, Matsi PJ, Räsänen HT, Kaukanen E et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol* 11:1021-31, 2000.
108. Gandini R, Pipitone V, Stefanini M, Maresca L, Spinelli A, Colangelo V. et al. The “Safari” technique to perform difficult subintimalinfragenicular vessels. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30:469-73, 2007.
109. Manzi M, Fusaro M, Ceccacci T, Erente G, Dalla Paola L, Brocco E. Clinical results of below-the knee intervention using pedal-plantar loop technique for the revascularization of foot arteries. *J Cardiovasc Surg* 50:331-7, 2009.
110. Fusaro M, Agostoni P, Biondi Zoccai G. “Trans-collateral” angioplasty for a challenging chronic total occlusion of the tibial vessels: a novel approach to percutaneous revascularization in critical lower limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv* 71:268-72, 2008.
111. Palena LM, Manzi M. Extreme below-the-knee interventions: retrograde transmetatarsal or transplanter arch access for foot salvage in challenging cases of critical limb ischemia. *J Endovasc Ther* 19:805-11, 2012.
112. Gandini R, Uccioli L, Spinelli A, Del Giudice C, Da Ros V, Volpi T et al. Alternative techniques for treatment of complex below-the knee arterial occlusions in diabetic patients with critical limb ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:75-83. doi: 10.1007/s00270-012-0344-x, 2013.
113. Gandini R, Merolla S, Scaggiante J, Meloni M, Giurato L, Uccioli L et al. Endovascular Distal Plantar Vein Arterialization in Dialysis Patients With No-Option Critical Limb Ischemia and Posterior Tibial Artery Occlusion: A Technique for Limb Salvage in a Challenging Patient Subset. *J Endovasc Ther* 25:127-32. doi: 10.1177/1526602817750211, 2018.
114. Silvestro M, Palena LM, Manzi M, Gómez-Jabalera E, Vishwanath D, Casini A et al. Hybrid Foot Vein Arterialization in No-Option Patients With Critical Limb Ischemia: A Preliminary Report. *J EndovascTher* 26:7-17. doi: 10.1177/1526602818820792, 2019.
115. Rizzo L, Tedeschi A, Fallani E, Coppelli A, Vallini V, Iacopi E et al. Custom-made orthosis and shoes in a structured follow-up program reduces the incidence of neuropathic ulcers in high-risk diabetic foot patients. *Int J Low Extrem Wounds* 11:59-64. doi: 10.1177/1534734612438729, 2012.

SIMPOSIO

## Il diabete in gravidanza: un problema ancora aperto - Introduzione

### Diabetes and pregnancy: a still open problem - Introduction

G. Di Cianni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Diabetologia ASL Toscana Nordovest – Rete Clinica Diabetologica.

Corresponding author: [graziano.dicianni@uslnordovest.toscana.it](mailto:graziano.dicianni@uslnordovest.toscana.it)

Circa 30 anni fa, la dichiarazione di Saint Vincent includeva nei suoi obiettivi principali quello di rendere sicura la gravidanza della donna diabetica, che avrebbe dovuto realizzare il suo desiderio di maternità senza temere per la sua salute, né tantomeno per quella del nascituro. Purtroppo, a distanza di 30 anni, l'obiettivo non è stato raggiunto. Anche nei paesi più evoluti, la gravidanza della donna diabetica è ancora gravata da un tasso elevato di abortività spontanea, parti pretermine, tagli cesarei, malformazioni congenite, macrosomia fetale, ipoglicemia neonatale. Questo nonostante siano stati compiuti progressi considerevoli sia nell'ambito della comprensione dei meccanismi fisiopatologici che del monitoraggio glicemico. L'associazione tra iperglicemia e outcome materno-fetale avverso è ormai ben definita, così come è ben definito il concetto che valori prossimi alla normoglicemia devono essere raggiunti fin da prima del concepimento e per tutta la durata della gestazione. Lo sviluppo di nuove insuline, delle tecnologie legate al diabete (sensori del glucosio, microinfusori) consentono ormai di raggiungere e mantenere obiettivi glicemici particolarmente ambiziosi, così come sono quelli indicati per la gravidanza. Nonostante questi progressi, la donna diabetica continua ad avere un esito della gravidanza significativamente diverso da quello della popolazione generale, perché continua ad affrontare la gravidanza senza un'adeguata programmazione. Programmare la gravidanza nel diabete pregravidico tipo 1 e 2 è condizione imprescindibile per ridurre il rischio di un outcome materno-fetale avverso. In Italia, così come nel resto del mondo occidentale, la gravidanza viene programmata in meno del 50% dei casi. Manca ancora la cultura alla programmazione e poco fanno i servizi specialistici su questo tema.

Già in fase di programmazione bisogna far ricorso alle nuove tecnologie legate al diabete.

È difficile pensare oggi di fare a meno di sensori del glucosio e sistemi di infusione insulinica per la gestione della glicemia in gravidanza. I dati recenti della letteratura lo dimostrano in maniera sempre più puntuale. Riguardo all'altro grande capitolo del diabete in gravidanza, il diabete gestazionale, bisogna registrare che siamo ancora lontani dall'aver superato la diatriba sulle modalità di *screening*. Si discute ancora, dopo decenni, su quale modalità adottare per identificare le donne affette da diabete gestazionale. La posizione che trova sempre più consensi è quella di



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** G. Di Cianni (2019). Il diabete in gravidanza: un problema ancora aperto. JAMD Vol. 22/3

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

**Received** September, 2019

**Published** October, 2019

**Copyright** © 2019 Di Cianni. 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.

passare allo screening universale, per tutte le donne tra la 24<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana di gestazione. Continuare con lo screening basato sui fattori di rischio, vorrebbe dire escludere la possibilità di diagnosticare il diabete ad una fetta consistente di donne, con tutte le conseguenze che ne possono derivare.

Conseguenze che non riguardano solo l'esito della gravidanza, ma vanno oltre. Le donne con diabete gestazionale sono ad elevato rischio di sviluppare il diabete tipo 2 e la malattia cardiovascolare negli anni successivi al parto. Pertanto, la mancata identificazione del diabete gestazionale non permette di praticare un'azione di prevenzione in una parte della popolazione sicuramente a rischio di diabete e di altre anomalie metaboliche. Implementare i programmi di follow-up metabolico e cardiovascolare in questa popolazione rappresenta un'azione di salute pubblica.

Programmazione, tecnologia, screening, follow-up. Sono questi i temi e le parole chiave del Simposio che JAMD ha voluto dedicare al tema del diabete in gravidanza, sviluppato da quattro giovani diabetologi entusiasti di collaborare.

Il Simposio di JAMD si inserisce in un filone ripreso da AMD con il programma di educazione Giunone 3.0, che tanto successo ha suscitato nella comunità diabetologica e dopo l'attiva partecipazione della nostra società al 10<sup>th</sup> International Symposium on Diabetes an Pregnancy (DIP) svoltosi a Firenze a fine maggio.

Mantenere viva l'attenzione su questo tema è un compito che AMD e la sua rivista sicuramente continueranno a perseguire per rendere un servizio alla comunità diabetologica, aggiornandola e rendendola sempre più capace di dare risposte certe alle donne con diabete in gravidanza.

SIMPOSIO

## Lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale

### Screening and diagnosis of gestational diabetes

**B. Pintaudi**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SSD Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano.

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

### Abstract

It has been known for several years that hyperglycemia that develops during pregnancy and identifies the condition defined as gestational diabetes is able to increase the risk of adverse maternal and especially neonatal outcomes. Gestational diabetes is also associated with a high metabolic and cardiovascular risk for both affected mothers and their children even after pregnancy. However, the most controversial aspect still remains its mode of screening and diagnosis. Here the most significant historical milestones that over time have defined the criteria of screening and diagnosis of gestational diabetes are reviewed. A modern and probably more stimulating vision of these problems, considering the possible future scenarios, is discussed. Starting from the first attempt to define the criteria by O' Sullivan, then perfected by Carpenter and Coustan, going through the recommendations of the World Health Organization and the positions expressed by the Conferences on Gestational Diabetes Workshops, in the early 2000s the HAPO study (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) was published and internationally recognized criteria have been defined. In Italy, a ministerial Guideline recommends performing screening based on risk factors and only women at risk of developing gestational diabetes undergoing to a diagnostic test. Here are described some Italian studies that have explored at a national level or on a single regional level the problems of the transposition and application of this national Guideline. Finally, the most modern strands of research in this field are discussed, exploring the topic of predictive models for the risk of gestational diabetes, and exploring that area of study that suggests shifting the focus from the identification of the best diagnostic strategy of gestational diabetes directly to the identification of risk factors for the onset of adverse pregnancy outcomes.

**KEY WORDS** gestational diabetes; screening; diagnosis.

### Riassunto

È noto da diversi anni che l'iperglicemia che si sviluppa in gravidanza e che identifica quella condizione definita come diabete gestazionale è in grado di aumentare il rischio di esiti avversi materni e soprattutto



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** B. Pintaudi (2019). Lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale: ancora un dibattito aperto. JAMD Vol. 22/3

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

**Received** September, 2019

**Accepted** September, 2019

**Published** October, 2019

**Copyright** © 2019 Pintaudi. 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.

neonatali. Il diabete gestazionale si associa inoltre ad un alto rischio metabolico e cardiovascolare sia per le madri affette che per i loro figli anche dopo la gravidanza. Tuttavia, il più controverso aspetto rimane ancora oggi la sua modalità di screening e di diagnosi. Vengono qui ripercorsi i più significativi passaggi storici relativi alle teorie che hanno definito nel tempo i criteri di screening e di diagnosi del diabete gestazionale, per poi passare ad una più attuale e probabilmente più stimolante visione di tali problematiche, considerandone i possibili scenari futuribili. Partendo dal primo tentativo di definizione dei criteri ad opera di O'Sullivan, poi perfezionato da Carpenter e Coustan, passando per le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale per la Sanità e dalle posizioni espresse dalle Workshop Conferences on Gestational Diabetes si è giunti nei primi anni 2000 allo studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) dalla cui interpretazione sono stati definiti gli attuali criteri internazionalmente riconosciuti. In Italia esiste una Linea Guida ministeriale che raccomanda di eseguire uno screening basato su fattori di rischio e di sottoporre a test diagnostico solo le donne a rischio di sviluppare il diabete gestazionale. Vengono qui descritti alcuni studi italiani che hanno esplorato a livello nazionale o su singola realtà regionale le criticità del recepimento e dell'applicazione delle di tale Linea Guida nazionale. Vengono infine discussi i filoni più moderni di ricerca in tale ambito, approfondendo il tema dei modelli predittivi per il rischio di diabete gestazionale, ed esplorando quell'area di studio che suggerisce di spostare il focus dall'identificazione della migliore strategia diagnostica del diabete gestazionale direttamente all'identificazione dei fattori di rischio per l'insorgenza di esiti avversi della gravidanza.

**PAROLE CHIAVE** diabete gestazionale; screening; diagnosi.

Si stima che a livello mondiale circa il 14.2% delle gravidanze sia complicato da una forma di transitoria alterazione della glicemia che viene comunemente denominata diabete mellito gestazionale (*Gestational Diabetes Mellitus*, GDM)<sup>(1)</sup>. In Europa le più recenti ricerche epidemiologiche riportano una prevalenza del GDM pari al 5.4%, con una significativa variabilità regionale dipendente dalle modalità diagnostiche utilizzate<sup>(2)</sup>. I dati a livello Italiano sono abbastanza eterogenei, con differenze geografiche e probabilmente culturali potenzialmente in grado di giustificare tale eterogeneità. Sebbene il GDM sia una condizione transitoria della gravidanza sono ormai molte le evidenze di un suo potenziale effetto sull'esito della stessa gra-

vidanza<sup>(3-4)</sup>. L'iperglicemia (talvolta modesta) caratterizzante il GDM è infatti in grado di sostenere un'alterazione della parafisiologica evoluzione della gravidanza con il risultato di un aumentato rischio di esiti avversi materni e soprattutto neonatali. Dopo la gravidanza numerose osservazioni sono state condotte sia sulle madri affette da GDM che sui rispettivi figli. L'esito di tali ricerche ha permesso di evidenziare un'associazione tra il GDM ed un alto rischio metabolico e cardiovascolare sia per le madri affette che per i loro figli<sup>(5-6)</sup>.

Nonostante tali importanti premesse, che evidentemente configurano il GDM come una condizione ad elevato impatto sullo stato di salute, sui sistemi sanitari e conseguentemente sui costi che su questi ultimi gravano, il più controverso aspetto rimane tuttavia la sua modalità di screening e di diagnosi.

I tentativi di unificare le modalità di screening e di diagnosi del GDM sono stati nel corso degli ultimi decenni sempre infruttuosi. Le ragioni di tale disaccordo sono da ricercare negli sforzi, a volte non sempre metodologicamente esemplari, di coniugare i benefici clinici del riconoscimento di tale condizione ad aspetti economici di sostentamento delle procedure di screening e di diagnosi.

Con il termine "screening" si intende un esame sistematico, condotto con mezzi clinici, strumentali o laboratoristici, nella popolazione nel suo insieme o in un sottogruppo di essa, volto all'identificazione di patologie in fase pre-clinica, indicatori di malattia o indicatori di condizioni di rischio. Lo screening è quindi, per definizione, un processo di valutazione di soggetti asintomatici eseguito allo scopo di individuare quelli più probabilmente affetti dalla malattia di interesse. Nel caso del GDM le procedure di screening consistono nella valutazione della presenza o meno di alcuni fattori di rischio per lo sviluppo del GDM (procedura attualmente adottata in Italia) oppure nell'esecuzione di alcuni test laboratoristici in grado di svelare la predisposizione al GDM, consistenti in una curva da carico orale di un piccolo quantitativo di glucosio (procedura in passato adottata in Italia). In linea generale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito i criteri che rendono un test di screening raccomandabile. Tale condizione si realizza se il test è semplice da eseguire, facile da interpretare, accettabile dalla persona a cui è proposto, di elevata accuratezza diagnostica, ripetibile nel tempo e dotato di un favorevole rapporto costo/beneficio<sup>(7)</sup>. Risulta errato considerare un test di screening alla pari di un test diagnostico, essendo quest'ultimo riservato solo ai soggetti positivi alle procedure di screening.

Nelle prossime sezioni si riprenderanno alcuni necessari passaggi storici relativi alle teorie che hanno definito nel tempo i criteri di screening e di diagnosi del GDM, per poi passare ad una più attuale (e probabilmente più stimolante) visione di tali problematiche alla luce delle più recenti applicazioni in medicina delle moderne scienze statistiche.

## La Storia

Il primo tentativo di definizione dei criteri diagnostici, contemporaneamente rivelatasi la prima clamorosa intuizione, fu quello di O' Sullivan che dal 1964 sottopose 752 donne a curva da carico di glucosio (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) somministrando 100 g di glucosio e dosando la glicemia su sangue intero ogni ora per tre ore<sup>(8)</sup>. I limiti diagnostici vennero stabiliti da O'Sullivan con un criterio statistico che prevedeva due deviazioni standard oltre la media, sulla base del loro valore predittivo nei confronti di una successiva comparsa di diabete mellito nella madre. Non si trattava quindi di un test basato sulla predizione di esiti sfavorevoli ostetrici o perinatali della gravidanza, bensì di un test con un valore predittivo sulla successiva comparsa nella madre del diabete mellito tipo 2. La diagnosi veniva posta nel caso in cui almeno due valori fossero uguali o superiori ai livelli soglia, così da ridurre al minimo il rischio di un risultato falsamente positivo per errori di laboratorio o per anomalie di assorbimento del carico di glucosio. Nel 1979 dal dosaggio della glicemia su sangue intero si passò a quello su plasma e i singoli cut-off dei tempi dell'OGTT furono aumentati di circa il 15%. Successivamente Carpenter e Coustan utilizzando un metodo enzimatico più specifico per il dosaggio del glucosio eliminarono una sovrastima di circa 5 mg/dl che non teneva conto della presenza nel siero esaminato di sostanze riducenti diverse dal glucosio.

Nel 1985 l'Organizzazione Mondiale per la Sanità ha raccomandato per la diagnosi del GDM un OGTT con 75 g di glucosio e gli stessi cut-off glicemici im-

piegati per la diagnosi del diabete al di fuori della gravidanza. Anche questa proposta ha avuto una notevole diffusione, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo. Un tentativo di sintesi per cercare di unificare i criteri diagnostici è stato effettuato dal "Fourth Workshop-Conference on Gestational Diabetes" di Chicago del 1997. La posizione emersa in quella sede, successivamente fatta propria dalla American Diabetes Association e utilizzata fino al 2010, prevedeva la possibilità di utilizzo di entrambi i carichi di glucosio (100 gr e 75 g)<sup>(9)</sup>.

Quanto detto finora si riferisce ad una prima parte della storia dei criteri di screening e di diagnosi del GDM (Tabella 1). La seconda parte dell'ancora irrisolta vicenda è invece dominata prima dall'attesa e poi dalla parziale delusione dei risultati di uno studio clinico che avrebbe dovuto praticamente dare risposte ad anni di altalenanti ipotesi. Si tratta dello studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), uno studio con un disegno di tipo osservazionale avente l'obiettivo di individuare i livelli di glicemia associati ad outcomes fetali e materni avversi<sup>(10)</sup>. Dal 2000 al 2006, in 15 Centri distribuiti in 9 Nazioni, circa 25.000 donne senza una nota diagnosi di diabete sono state sottoposte tra la 24<sup>a</sup> e la 32<sup>a</sup> settimana di gravidanza ad OGTT con 75 g di glucosio con prelievi a digiuno, un'ora e due ore dopo carico. Lo studio è stato condotto in cieco. I risultati venivano svelati ai ricercatori solo in presenza di una glicemia a digiuno superiore a 105 mg/dl e/o 2 ore dopo OGTT superiore a 200 mg/dl. In tal caso le donne uscivano dallo studio per motivi etici e venivano trattate. Gli outcomes primari dello studio sono stati: il peso fetale alla nascita superiore al 90° centile, il taglio cesareo primario, i valori di C-peptide del cordone ombelicale superiori al 90° centile, l'ipoglicemia neonatale clinicamente valutata. I risultati dello studio HAPO, pubblicati nel 2008, hanno messo in evidenza un rischio continuo tra l'aumento dei livelli di glicemia e la frequenza degli outcomes considerati, evidenziando un'associazione lineare con i valori glicemici dei tre punti dell'OGTT. Tuttavia, lo studio non è stato in grado di stabilire dei chiari va-

**Tabella 1** | Criteri diagnostici del GDM: la storia.

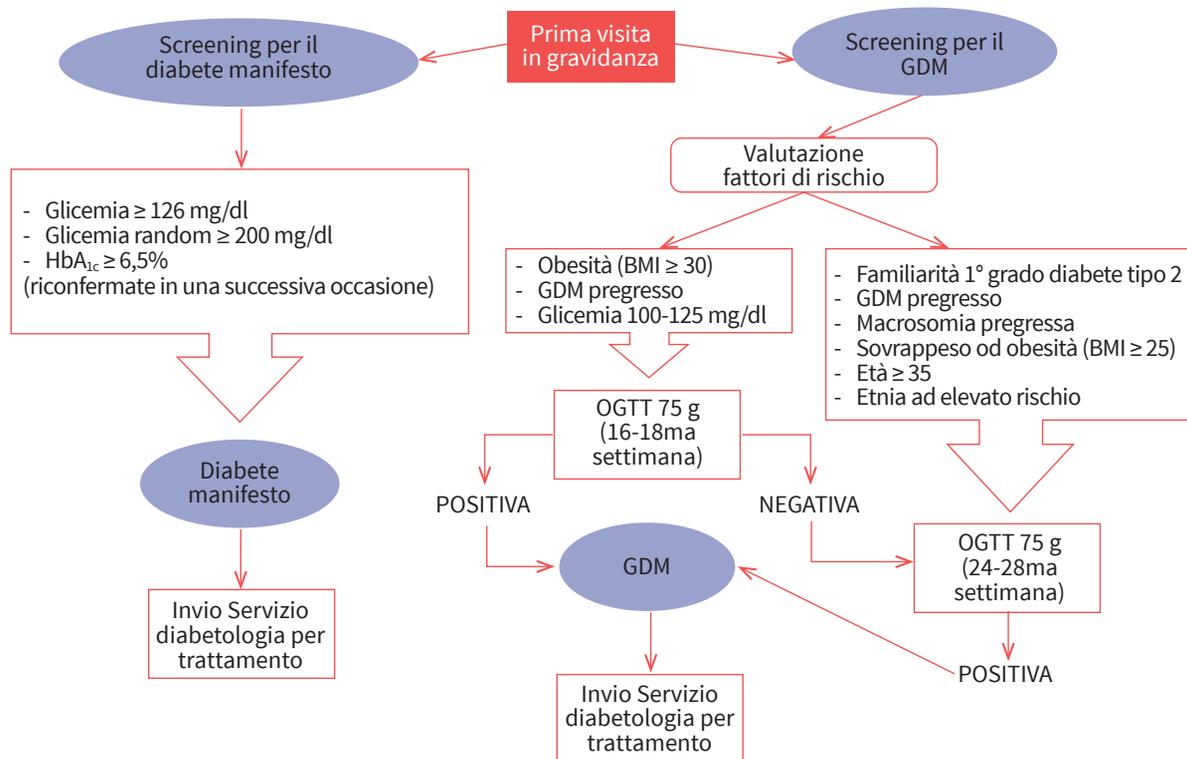
GLICEMIA	O'SULLIVAN 1973	NDDG 1979	CARPENTER E COUSTAN 1982	ADA 2000
Basale	90 mg/dl	105 mg/dl	95 mg/dl	95 mg/dl
1 ora dopo carico	165 mg/dl	190 mg/dl	180 mg/dl	180 mg/dl
2 ore dopo carico	145 mg/dl	165 mg/dl	155 mg/dl	155 mg/dl
3 ore dopo carico	125 mg/dl	145 mg/dl	140 mg/dl	140 mg/dl

lori soglia di glicemia utili per effettuare la diagnosi. Si è pertanto costituito un Panel internazionale di esperti (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) in modo da tradurre questi risultati in raccomandazioni pratiche, utilizzabili clinicamente<sup>(11)</sup>. Le raccomandazioni del Panel consistevano nel porre diagnosi di GDM senza necessità di ricorrere a ulteriori indagini diagnostiche se il valore della glicemia alla prima visita in gravidanza risultava compreso tra 92 e 125 mg/dl. Invece per tutte le gestanti con glicemia a digiuno alla prima visita inferiore a 92 mg/dl, indipendentemente dalla presenza di eventuali fattori di rischio per GDM, vi era indicazione ad eseguire un OGTT con 75 grammi di glucosio tra la 24<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana di gestazione (valori soglia: basale < 92 mg/dl; un'ora dopo carico < 180 mg/dl; due ore dopo carico < 153 mg/dl).

## Il Presente

In tale panorama internazionale l'Italia nel corso degli anni ha mantenuto una posizione molto affine a quella espressa dall'American Diabetes Association, avendo in un primo momento recepito anche le rac-

comandazioni del Panel di esperti. Tuttavia, la contemporanea presenza di documenti di riferimento non concordanti ha generato comportamenti difformi in diverse regioni e fra i diversi professionisti coinvolti nel processo di cura. Per affrontare e risolvere questa disomogeneità assistenziale, l'Istituto Superiore di Sanità ha convocato un Panel di professionisti che, valutate le prove disponibili, ha elaborato le Linee Guida sulla gravidanza fisiologica<sup>(12)</sup>. In tale documento si inseriscono una serie di raccomandazioni relative alla procedura di screening e diagnosi del GDM (Figura 1). Anzitutto, al primo appuntamento in gravidanza, a tutte le donne che non riportano determinazioni precedenti, va offerta la determinazione della glicemia plasmatica per identificare le donne con diabete preesistente alla gravidanza. Per le donne con gravidanza fisiologica è raccomandato uno screening per il GDM basato su fattori di rischio definiti. A 16-18 settimane di gestazione, alle donne con storia di GDM in una gravidanza precedente o con un indice di massa corporea pre-gravidico  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> o con riscontro precedentemente o all'inizio della gravidanza di valori di glicemia plasmatica compresi fra 100 e 125 mg/dl deve essere offerto un OGTT con 75 grammi di glucosio eventualmente ripetuto a 24-28 settimane di gestazione se la prima



**Figura 1 |** L'iter diagnostico per lo screening e la diagnosi del GDM secondo le Linee Guida Italiane.

determinazione è risultata normale. Sono definite affette da GDM le donne con uno o più valori di glicemia plasmatica superiori alle soglie riportate nella tabella 2. Nel caso di donne senza alcuno dei fattori di rischio suddetti, a 24-28 settimane di gestazione deve essere previsto un OGTT alle donne con almeno una delle seguenti condizioni: età  $\geq 35$  anni, indice di massa corporea pre-gravidica  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, macrosomia fetale in una gravidanza precedente ( $\geq 4,5$  kg), anamnesi familiare di diabete (parente di primo grado con diabete tipo 2), famiglia originaria di aree ad alta prevalenza di diabete: Asia meridionale (in particolare India, Pakistan, Bangladesh), Caraibi (per la popolazione di origine africana), Medio Oriente (in particolare Arabia Saudita, Emirati Arabi Uniti, Iraq, Giordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano, Egitto). Anche in questo caso sono definite affette da GDM le donne con uno o più valori di glicemia plasmatica superiori alle soglie riportate nella Tabella 2.

Nel 2013 il Gruppo di studio Italiano delle due Società scientifiche diabetologiche SID e AMD su diabete e gravidanza ha strutturato un sondaggio nazionale, incentrato sullo screening del GDM e sulle procedure diagnostiche, che è stato somministrato ai diabetologi<sup>(13)</sup>. Lo scopo era quello di descrivere il grado di diffusione e accettazione delle linee guida nazionali sullo screening e la diagnosi del GDM tra i centri diabetologici italiani e individuare possibili aree di benchmarking. Complessivamente, 122 diabetologi di 122 diversi Centri per il diabete hanno completato il questionario. Tutti gli intervistati hanno dichiarato di eseguire un OGTT da 75 g come test diagnostico. Quasi uno su cinque Centri ha preferito una procedura di screening universale, gli altri hanno eseguito uno screening selettivo basato su fattori di rischio (come indicato dalle Linee Guida nazionali). Nei pazienti ad alto rischio di GDM l'OGTT è stato eseguito alla 16-18 settimana di gestazione nell'84% dei casi; solo il 6,5% degli intervistati ha preferito eseguirlo il prima possibile; e il 9,5% attendeva fino alla 24-28 settimana di gestazione. Nel caso di glucosio plasmatico a digiuno  $\geq 92$  mg/dl, due terzi degli intervistati erano soliti procedere

con l'esecuzione dell'OGTT diagnostico completo, gli altri consideravano il solo valore basale dell'OGTT come sufficiente per la diagnosi di GDM. In conclusione è stato documentato un buon livello di ricezione (ma non completo) delle raccomandazioni nazionali. La procedura diagnostica è stata generalmente accettata e applicata. Alcune critiche erano specificamente legate alla scelta di una procedura di screening universale o basata sui fattori di rischio e al momento giusto per eseguire l'OGTT nelle donne ad alto rischio.

Altri studi italiani hanno esplorato su singola realtà regionale le criticità del recepimento e dell'applicazione delle Linee Guida nazionali.

Uno studio condotto su database amministrativi della regione Toscana ha analizzato le gravidanze di 23.270 donne nel 2015 evidenziando come lo screening selettivo per GDM non sia stato correttamente applicato<sup>(14)</sup>. Nonostante la percentuale di donne ammissibili secondo le linee guida nazionali fosse del 55%, il tasso di coloro che hanno eseguito lo screening è stato di circa l'80%. Il 40% delle donne a basso rischio continuavano infatti ad essere sottoposte a screening. Nelle donne non candidate a test diagnostico perché senza fattori di rischio si è tuttavia evidenziato un tasso di GDM pari al 7%, ciò suggerendo la possibilità di uno screening universale per intercettare adeguatamente tutti i casi di GDM.

Un'altra indagine su dati sanitari di tipo amministrativo è stata condotta nella regione Lombardia<sup>(15)</sup>. Lo scopo era quello di stimare la percentuale di gravidanze sottoposte a screening per GDM tra il 2007 e il 2010 e di identificare eventuali predittori di screening.

Delle 362.818 gravidanze incluse nel campione, il 30% è stato sottoposto a screening per GDM. La percentuale di gravidanze sottoposte a screening è aumentata leggermente dal 2007 (27%) al 2010 (33%) ma varia ampiamente tra le diverse ASL considerate. Indicatori socioeconomici (istruzione, stato degli immigrati), storia ostetrica e ipertensione pre-gravidanza erano predittori indipendenti dello screening GDM. In conclusione lo studio ha evidenziato un basso tasso di donne in gravidanza sottoposte a screening per GDM tra i residenti in Lombardia, sostenendo la necessità di programmi per migliorare la formazione degli operatori sanitari, aumentare la consapevolezza delle donne sul GDM ed eliminare gli ostacoli allo screening del GDM.

A livello internazionale l'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ha intrapreso dal 2014 una nuova iniziativa per aumentare la consapevolezza relativa al legame tra iperglicemia

**Tabella 2** | Valori soglia per la diagnosi di GDM con OGTT di 75 grammi di glucosio.

Glicemia	
Basale	$\geq 92$ mg/dl
1 ora dopo carico	$\geq 180$ mg/dl
2 ore dopo carico	$\geq 153$ mg/dl

in gravidanza, outcome materno e fetale avverso, e rischio per la salute futura sia della madre sia del neonato<sup>(16)</sup>. La FIGO propone uno screening universale, consigliando a tutte le donne in gravidanza di essere sottoposte a screening per l'iperglicemia durante la gravidanza utilizzando una procedura one step. I criteri per la diagnosi proposti sono gli stessi dell'IADPSG, comunque lasciando spazio a strategie alternative in molti Paesi in via di sviluppo con carenza delle risorse. La diagnosi di GDM dovrebbe essere basata sui risultati di laboratorio ottenuti da campioni di plasma venoso che siano stati correttamente raccolti, trasportati e testati. Tenendo conto dei limiti dovuti alla carenza delle risorse in molti Paesi in via di sviluppo, è accettabile usare un glucometro portatile plasma-calibrato per scopi diagnostici.

## Il Futuro

Una recente revisione sistematica della letteratura ha approfondito il tema dei modelli predittivi per il rischio di GDM<sup>(17)</sup>. Alla base di tutti i modelli proposti vi è il tentativo di intercettare il più precocemente possibile i casi di donne a maggiore rischio per lo sviluppo di GDM, basandosi primariamente sulle caratteristiche antenatali che le donne presentano nel primo trimestre di gestazione. La revisione ha identificato 17 modelli predittivi, evidenziando tuttavia una grande eterogeneità nelle modalità di classificazione del GDM. In particolare, 6 studi hanno adottato un approccio one-step sottoponendo tutte le donne ad OGTT; altri 5 studi hanno adottato un approccio due-step sottoponendo prima le donne a OGTT con 50 grammi di glucosio e successivamente, solo le donne risultate positive al primo test, a OGTT; altri studi hanno adottato un approccio due-step sottoponendo prima le donne a screening per fattori di rischio e successivamente, solo le donne con presenza di fattori di rischio, a OGTT. Le attuali strategie diagnostiche per il GDM mostrano una sensibilità molto alta (> 90%) ma una specificità molto bassa (3-35%), con la conseguente necessità di sottoporre ad OGTT la maggior parte delle donne. Essere in grado di definire un modello predittivo basato su parametri misurati nella pratica clinica corrente può sicuramente rappresentare una strategia costo-efficace.

Una delle strategie proposte ha utilizzato il metodo RECPAM (REcursive Partitioning and AMalgamation), una tecnica statistica in grado di identificare sottogruppi di pazienti distinti ed omogenei a più

alto rischio di sviluppare il GDM<sup>(18)</sup>. Dallo studio è emerso che la variabile più importante per differenziare il rischio di GDM era la glicemia a digiuno del primo trimestre. Le pazienti con valori al di sotto degli 80 mg/dl avevano la minore prevalenza di GDM ed il valore di 80 mg/dl rappresentava un cut-off importante per conferire il rischio alle donne, ciò tra l'altro confermando i risultati di una sottoanalisi dello studio HAPO<sup>(11)</sup>. La combinazione di fattori di rischio derivati dal modello RECPAM (glicemia a digiuno > 80 mg/dl, BMI pre-gravidico  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, pregresso GDM, storia familiare di diabete) otteneva un'alta sensibilità (89%) con una discreta ma non ottimale specificità (40%), tuttavia con performance diagnostiche superiori a quelle dell'attuale procedura di screening e diagnosi.

Uno dei filoni di ricerca più recenti ha spostato il focus della ricerca dall'identificazione della migliore strategia diagnostica del GDM alla considerazione più ampia, ma oltremodo più concreta e clinicamente apprezzabile, dell'identificazione dei fattori di rischio per l'insorgenza di esiti avversi della gravidanza. In sostanza un passaggio dall'iperglicemia in gravidanza, il GDM ed i suoi potenziali rischi per madre, feto e neonato, direttamente all'esito della gravidanza, nel tentativo di prevenire outcomes neonatali avversi. Tutto ciò esattamente in linea con quanto proposto dalla Dichiarazione di Helsinki e dal Piano nazionale sul Diabete. In tale contesto si inserisce a pieno titolo lo studio STRONG (The risk stratification of adverse neonatal outcomes in women with gestational diabetes), promosso dal Gruppo di studio Italiano su diabete e gravidanza SID-AMD e recentemente pubblicato<sup>(19)</sup>. Si tratta di uno studio osservazionale, retrospettivo e multicentrico che ha coinvolto 2736 gravidanze consecutive complicate da GDM definito con i criteri Italiani. Lo studio ha sostanzialmente confermato un ruolo significativo dello stato di obesità e di sovrappeso, identificando gruppi di donne ad alto rischio principalmente caratterizzati da un elevato indice di massa corporea pre-gravidanza. Anche una storia di pregressa macrosomia fetale rappresentava un significativo fattore di rischio per outcomes avversi.

## Conclusioni

La scelta di quale procedura di screening e diagnosi sia più idonea per il GDM rimane ancora un problema irrisolto. Per risolvere l'annoso enigma l'approccio più metodologicamente corret-

to dovrebbe consistere nel condurre uno studio randomizzato controllato che paragoni diverse modalità diagnostiche. In tal senso vi sono alcune esperienze in corso<sup>(20)</sup> che potrebbero aprire spiragli interessanti. La linea che a livello internazionale si sta sempre più diffondendo è quella dettata dalla FIGO che sostiene la necessità di una procedura diagnostica universale, con alcune eccezioni riservate solo ai Paesi con meno risorse economiche. A livello Italiano allo stato attuale vige quanto espresso dalle Linee Guida Ministeriali, adesso in fase di aggiornamento, che confermano l'utilità di screening secondo fattori di rischio definiti e successivamente test diagnostico con OGTT. Sono certamente interessanti gli approcci derivanti da modelli e score di predizione del GDM, i quali necessitano tuttavia di validazione su campioni più ampi. La ricerca in ambito internazionale è molto attiva e l'Italia ha contribuito e continua ad arricchirla con contributi di spessore. L'auspicio è che si possa finalmente giungere ad una conclusione del dibattito per definire una volta per tutte la strada più efficace a garantire il bene delle madri e dei loro bambini.

## Bibliografia

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
2. Eades CE, Cameron DM, Evans JMM. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 129:173-181, 2017.
3. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 24:2477-2486, 2005.
4. Landon MB, Spong CY, Thom E et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 361:1339-1348, 2009.
5. McKenzie-Sampson S, Paradis G, Healy-Profittós J, St-Pierre F, Auger N. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol* 55:315-322, 2018.
6. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373:1773-1779, 2009.
7. Holland WW, Stewart S, Masseria C. WHO European Centre for Health Policy: Screening in Europe, 2006.
8. O' Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13:278-85, 1964.
9. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21:B161-7, 1998.
10. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358:1991-2002, 2008.
11. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. *Diabetes Care* 33:676-82, 2010.
12. Linea guida Gravidanza fisiologica, Sistema nazionale per le linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità. Disponibile su: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1436\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf) [consultato il 30/07/2019].
13. Pintaudi B, Fresa R, Dalfrà M, Marcone T, Dodesini AR, Napoli A, Bonomo M. Level of implementation of guidelines on screening and diagnosis of gestational diabetes: A national survey. *Diabetes Res Clin Pract* 113:48-52, 2016.
14. Di Cianni G, Gualdani E, Berni C, Meucci A, Roti L, Lencioni C, Lacaria E, Seghieri G, Francesconi P. Screening for gestational diabetes in Tuscany, Italy. A population study. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;132:149-156.
15. Nicotra F, Molinari C, Dozio N, Castiglioni MT, Ibrahim B, Zambon A, Corrao G, Scavini M. Screening for gestational diabetes in the Lombardy region: A population-based study. *Diabetes Metab* 41:319-25, 2015.
16. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 131:S173-211, 2015.
17. Lamain-de Ruitter M, Kwee A, Naaktgeboren CA, Franx A, Moons KGM, Koster MPH. Prediction models for the risk of gestational diabetes: a systematic review. *Diagn Progn Res* 1:3, 2017.
18. Pintaudi B, Di Vieste G, Corrado F et al. Improvement of selective screening strategy for gestational diabetes through a more accurate definition of high-risk groups. *Eur J Endocrinol* 170:87-93, 2013.
19. Pintaudi B, Fresa R, Dalfrà M, Dodesini AR, Vitacolonna E, Tumminia A, Sciacca L, Lencioni C, Marcone T, Lucisano G, Nicolucci A, Bonomo M, Napoli A; STRONG Study Collaborators. The risk stratification of adverse neonatal outcomes in women with gestational diabetes (STRONG) study. *Acta Diabetol* 55:1261-1273, 2018.
20. Basri NI, Mahdy ZA, Ahmad S, Abdul Karim AK, Shan LP, Abdul Manaf MR, Ismail NAM. The World Health Organization (WHO) versus The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) diagnostic criteria of gestational diabetes mellitus (GDM) and their associated maternal and neonatal outcomes. *Horm Mol Biol Clin Invest* 34:1, 2018.

SIMPOSIO

## Diagnosticare il diabete gestazionale per prevenire il diabete tipo 2 e le malattie cardio-vascolari

**Gestational diabetes and its implication for the future development of type 2 diabetes and cardiovascular disease**

**C. Lencioni<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> UOS Diabetologia e Malattia Metaboliche Lucca, USL Toscana NordOvest.

Corresponding author: [cristina.lencioni@uslnordovest.toscana.it](mailto:cristina.lencioni@uslnordovest.toscana.it)

### Abstract

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a very common complication of pregnancy.

Although glucose tolerance returns to normal levels after delivery in the majority of women with GDM, this condition represents an early stage in the natural history of type 2 Diabetes Mellitus. Moreover, women with previous GDM exhibit an increased cardiovascular risk profile and a raised incidence of cardiovascular diseases.

Lifestyle changes and pharmacological interventions might be able to reduce the incidence of type 2 diabetes in women with previous Gestational Diabetes, results are still not conclusive although encouraging. Pharmacological interventions are not yet recommended for prevention. Long term continuous program specifically addressed to women with previous GDM should be implemented, especially addressed to encourage them to regularly check glucose tolerance, lipid profile and other parameters related to cardiovascular diseases, aimed at improving women's health.

In this paper, we will review the relationship between type 2 diabetes, cardiovascular diseases and a history of GDM.

**KEY WORDS** gestational diabetes; type 2 diabetes; cardiovascular disease.

### Riassunto

Il Diabete Gestazionale (DG) definito come “un’intolleranza glucidica di ogni grado ad esordio o primo riconoscimento durante la gravidanza”<sup>(1)</sup> è una complicanza comune della gravidanza ed è strettamente correlato allo sviluppo di Diabete Mellito tipo 2 (DM2) nel corso della vita.

La prevalenza del DG varia ampiamente nelle popolazioni studiate (1-28%) a causa dei differenti criteri diagnostici utilizzati, con un trend in aumento negli ultimi anni, che riflette l’aumento l’incremento dell’obesità e del DM2 nella popolazione generale<sup>(1)</sup>.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** C. Lencioni (2019). Diagnosticare il diabete gestazionale per prevenire il diabete tipo 2 e le malattie cardio-vascolari. JAMD Vol. 22/3

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

**Received** August, 2019

**Accepted** September, 2019

**Published** October, 2019

**Copyright** © 2019 Lencioni. 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.

Il DG si associa ad un aumentato rischio di complicanze ostetriche legate per lo più all'eccessiva crescita fetale quali: la macrosomia (peso > 4500g), la distocia di spalla, i parti pretermine, e l'aumentato tasso di tagli cesarei<sup>(1)</sup>.

Nonostante il ritorno alla normale tolleranza glucidica nell'immediato postparto, le donne sono ad incrementato rischio di sviluppare anomalie metaboliche; infatti l'American Heart Association identifica il DG come un fattore di rischio per la malattia cardiovascolare (CVD)<sup>(2)</sup>, sulla base dell'associazione tra DG e sviluppo di ipertensione arteriosa, dislipidemia, DM 2, disfunzione endoteliale e altri markers di rischio cardio-vascolare (CV).

Le donne con DG dovrebbero essere inserite in programmi di follow-up designati ad assicurare una sorveglianza continua e mirati a prevenire lo sviluppo di DM 2 e CVD.

Questa review ha l'obiettivo di analizzare i rapporti tra DG, DM2 e malattia CVD e le possibili strategie di prevenzione.

**PAROLE CHIAVE** diabete gestazionale; diabete mellito tipo 2; malattia cardiovascolare.

## DG E DIABETE TIPO 2

È ormai noto che la gravidanza complicata da DG si caratterizza per una importante alterazione della secrezione e azione insulinica<sup>(3)</sup>. L'esatto meccanismo che porta allo sviluppo del DG non è stato del tutto chiarito, ma è probabilmente determinato da una esacerbazione del difetto beta-cellulare in soggetti geneticamente predisposti; infatti il DG si sviluppa quando la secrezione beta-cellulare non è più in grado di compensare l'incrementata insulino-resistenza tipica della gravidanza<sup>(3)</sup>. Il parto determina la normalizzazione delle glicemie nella maggior parte delle donne, con il recupero della normotolleranza che può persistere anche per anni. Indipendentemente dal grado di tolleranza glucidica postpartum, il DG rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di DM2.

Già oltre 40 anni fa, lo studio di O'Sullivan, aveva dimostrato che, dopo 22-28 anni da una gravidanza complicata da DG, sino al 36% delle donne sviluppava DM2,<sup>(4)</sup> rispetto al 10% dei controlli.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati vari studi sull'incidenza di DM 2 in donne con pregresso diabete gestazionale (pDG). Nel 2002 Kim et al<sup>(5)</sup> con una revisione sistematica della letteratura, analizzando un totale di 28 studi di follow-up, eseguiti tra 6 settimane fino a 28 anni dopo il parto, aveva mostrato una incidenza cumulativa di DM 2 compresa tra 2,6

% e il 70%. Dopo aggiustamento per fattori confondenti quali la durata del follow-up, tasso di donne esaminate, etnia, aveva messo in luce che l'incidenza di DM 2 aumenta nei primi 5 anni per poi tendere ad un plateau dopo 10 anni.

Bellamy in una famosa meta-analisi di 20 studi su un totale di più di 600.000 donne<sup>(6)</sup> aveva dimostrato che nei primi 5 anni dal parto, le donne con DG hanno un rischio relativo di sviluppare DM2 di circa 4,69 che arriva a 9,34 dopo 5 anni. Nonostante il fatto che più del 64% delle donne con pregresso DG non sviluppasse il DM2 nei 20 anni che seguono la gravidanza complicata, queste donne avevano un rischio 7 volte superiore di sviluppare DM 2 nel corso della loro vita.

Il DG e il DM2<sup>(7)</sup> condividono gli stessi fattori di rischio: familiarità per DM2, sovrappeso, obesità, età avanzata, etnia ad elevato rischio di DM, suggeriscono un background genetico in comune sul quale fattori precipitanti ambientali, agiscono come trigger per lo sviluppo dell'iperglicemia, prima manifestazione clinica del DM2. Oltre ai classici fattori di rischio per DM2, dobbiamo considerare quali altri fattori di rischio (sia preesistenti che successivi alla gravidanza) di progressione a DM2 (Tabella 1): gruppo etnico di appartenenza, età avanzata, multiparità, una diagnosi precoce (prima della 24 settimana, rischio a 5 anni, 80%), presenza di alterata glicemia a digiuno e/o ridotta tolleranza prima della gravidanza, ipertensione in gravidanza, preeclampsia<sup>(8)</sup>.

Uno stile di vita errato con iperalimentazione e sedentarietà, tipico dei paesi industrializzati, sta determinando un aumento esponenziale sia del DG che del DM2; l'obesità, l'eccesso di peso corporeo dopo

**Tabella 1** | Rischio di DM2 dopo il parto.

Fattori predittivi anteparto	Fattori acceleranti
Familiarità positiva per DM2	Aumento di peso dopo il parto
Etnia ad alto rischio	Sedentarietà
Sovrappeso/obesità pregravidica	Successiva gravidanza Dieta inappropriata
Età materna avanzata	
Diagnosi in epoca precoce	
IGT/IFG prima della gravidanza	
Multiparità	
Disordini ipertensivi in gravidanza	
Valori glicemici elevati all'OGTT	
Terapia insulinica in gravidanza	
Endpoint primario	

la gravidanza sono associati ad un elevato rischio di DM2, ogni 5 kg di incremento del peso corporeo dopo la gravidanza si ha un aumento del rischio del 72% di sviluppare DM2<sup>(8,9)</sup>. Un eccessivo incremento del peso corporeo durante la gravidanza aumenta il rischio di macrosomia ma non di futuro DM2, mentre l'allattamento sembra avere un ruolo decisamente protettivo nei confronti del DM2<sup>(9)</sup>.

#### DG E RISCHIO DI MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Le donne con pregresso DG tendono più frequentemente a presentare le caratteristiche della sindrome metabolica quali: ipertensione, dislipidemia e microalbuminuria che determinano un elevato profilo di rischio cardiovascolare<sup>(10)</sup>. In tutti gli studi le pDG presentavano una più elevata prevalenza della sindrome metabolica sia in accordo ai criteri WHO che ATPIII<sup>(11)</sup> rispetto ai controlli. Già O' Sullivan nel Boston Gestational Study<sup>(4)</sup> aveva evidenziato nelle pDG una maggiore frequenza di ipertensione, dislipidemia, anomalie elettrocardiografiche e una più elevata morbilità/mortalità rispetto ai controlli.

Carr<sup>(12)</sup> in uno studio retrospettivo di donne in premenopausa con familiarità per DM2, aveva dimostrato che le donne con pregresso DG tendono a sviluppare più frequentemente ipertensione e complicanze ad essa correlate, rispetto alle donne senza DG (46,8% vs 37%) e che il rischio di sviluppare ipertensione nelle donne con pregresso DG era dell'88% più elevato anche dopo la correzione per fattori confondenti quali età, razza/etnia. Queste donne presentavano più spesso dislipidemia (33,9% versus 26,3%) ad un'età più giovane rispetto alle donne normotolleranti<sup>(12)</sup>.

Recentemente è stata confermata l'associazione tra pregresso DG e lo sviluppo di dislipidemia da parte di O'Higgins et al<sup>(13)</sup> che ha evidenziato che le donne con pregresso DG, avevano valori significativamente più elevati di colesterolo totale ( $p=0,04$ ), colesterolo LDL ( $p=0,04$ ), trigliceridi ( $p<0,001$ ) e più bassi di HDL ( $p=0,003$ ) rispetto ai controlli della stessa età.

Queste donne potrebbero pertanto essere esposte ad un processo aterosclerotico più precoce e più grave. Molti studi sperimentali condotti su piccole casistiche hanno documentato vari difetti della funzione endoteliale quali, aumentato spessore intima media (IMT) a livello delle carotidi comuni, alterata vasodilatazione endotelio-dipendente e ridotta riserva di flusso coronarico. Lo spessore intima-media a livello carotideo rappresenta un surrogato clinico di aterosclerosi precoce che predice la malattia cardiaca e lo stroke soprattutto tra le donne<sup>(14)</sup>.

In uno dei primi studi condotti da Bo et al<sup>(15)</sup> sono state studiate un gruppo di donne con pregresso DG circa 6 anni dopo la gravidanza ed è stato trovato che l'IMT a livello della carotide era significativamente più elevato nelle donne con pregresso DG, indipendentemente dall'indice di massa corporea e dalla presenza di altri componenti della sindrome metabolica.

In uno nostro studio<sup>(16)</sup> sebbene in un ristretto gruppo di donne, abbiamo dimostrato come già a breve distanza dal parto, cioè dopo soli 2 anni, queste donne giovani presentavano un IMT maggiore dei controlli indicativo di una precoce aterosclerosi.

Data la frequente associazione tra la presenza di fattori rischio CV nelle pDG, molti autori concordano nell'affermare che il DG è associato alla malattia CV<sup>(10)</sup> e ad una maggiore prevalenza di eventi CV che avvengono ad una età più giovane<sup>(12)</sup> rispetto ai controlli.

Rimane ancora da chiarire se la malattia CV nelle donne con pregresso DG è successiva allo sviluppo del DM2 o ne è indipendente.

In uno studio su 1.515.079 donne canadesi<sup>(17)</sup> seguite per circa 10 anni, le donne erano state suddivise in quattro gruppi (donne con DG e successivo DM2, donne con DG che non sviluppavano il DM2, donne normotolleranti in gravidanza che sviluppavano il DM2, donne normotolleranti che rimanevano tali).

La coorte veniva studiata per circa 10 anni per valutare lo sviluppo di complicanze micro e macrovascolari. Le donne con DG sebbene giovani e in apparente buona salute, presentavano un rischio elevato di ospedalizzazione per malattia CV di 1.3 volte maggiore rispetto ai controlli indipendentemente dal DM2, le complicanze microangiopatiche erano più frequenti in quelle con DM2, infine le pDG con DM2 presentavano il più elevato rischio CV.

Sempre in questo studio, gli autori trovavano che il DG era associato ad un rischio di ospedalizzazione per CVD di 1,3 volte maggiore rispetto ai controlli.

Rimane ancora da chiarire il ruolo di altri fattori quali: l'incremento di peso corporeo postparto, la mancanza di uno stile di vita salutare etc<sup>(18)</sup>. Nella maggior parte degli studi il follow-up si concludeva entro i 10 anni dal parto<sup>(18)</sup>, con il risultato che il numero di eventi era comunque basso in termini assoluti, dati che si trattava di donne ancora in epoca riproduttiva e che la malattia CV impiega oltre 10 anni per manifestarsi clinicamente.

In solo studio<sup>(19)</sup> retrospettivo erano state valutate 1.070.667 donne dopo circa 25 anni dalla gravidanza. Le pDG avevano una maggiore incidenza cumulativa di ospedalizzazione per malattia CV 25 anni dopo

il parto con un picco a partire dai 15 anni dopo il parto. Le p DG avevano un HR per cardiopatia ischemica di 1,23; di IMA di 2,23, di bypass aortocoronarico di 3,16 rispetto alle donne normotolleranti.

Una recentissima meta-analisi di Retnakaran et al<sup>(20)</sup> ha analizzato 9 studi con dati provenienti da più di 5.000.000 donne con il risultato che le pDG mostravano un rischio doppio di eventi CV rispetto ai controlli (RR:1,98) ed il rischio era indipendente dal tasso di DM2. Una sottoanalisi delle pDG che non svilupparono il DM2, aveva evidenziato che il rischio di eventi CV in questa popolazione rimaneva comunque più alto del 56% rispetto ai controlli (RR1,56) (Figura 1).

Il DG conferiva un aumento del rischio di malattia CV che era 2-3 volte più elevato rispetto ai controlli a partire dalla prima decade postparto (RR: 2.31). Tale rischio tende ad attenuarsi negli anni quando i controlli raggiungono l'età media/avanzata nella quale l'incidenza di malattia CV tende ad aumentare nella popolazione generale.

Queste donne presentano un fenotipo di elevato rischio cardiometabolico che è presente prima, durante e dopo la gravidanza. Si tratta di donne giovani in apparente buona salute, "insospettabili" che rimangono esposte all'insulto aterogenico per molti anni. Rimane da chiarire il peso ed il ruolo dei fattori di rischio associati nel determinare la manifestazione clinica del DM 2 e di malattia CV<sup>(20)</sup>. Certamente dovrà aumentare la consapevolezza da parte delle donne e dovranno essere elaborati programmi di sorveglianza e intervento in queste donne.

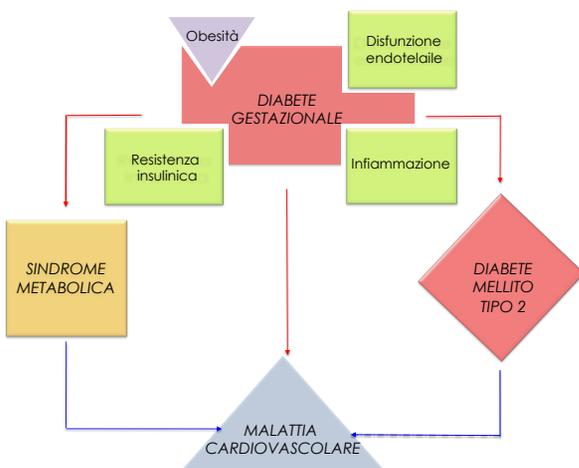


Figura 1 | Correlazione tra DG e malattia cardiovascolare.

## Prevenzione del diabete e della malattia CV

L'American Diabetes Association raccomanda che tutte le donne con DG vengano rivalutate mediante un'esecuzione di un OGTT 75g 2 ore, dopo 6-12 settimane dal parto<sup>(21)</sup>.

Quelle che presentano alterata glicemia a digiuno/ridotta tolleranza ai carboidrati dovrebbero essere rivalutate mediante OGTT ogni anno: le normotolleranti ogni 1-3 anni. In concomitanza con l'OGTT anche i markers della sindrome metabolica quali circonferenza addominale, profilo lipidico e pressione arteriosa dovrebbero essere rivalutati (Figura 2). Il follow-up postpartum nonostante sia un punto di partenza cruciale per la prevenzione rimane spesso disatteso, meno della metà delle donne lo esegue. Tra le principali cause vi è il fatto che molte donne non percepiscono di essere ad aumentato rischio di DM2, per altre il problema è la mancanza di tempo/organizzazione in relazione alla nascita del bambino, infine alcune non desiderano ripetere l'OGTT. La malattia CV rimane la principale causa di morte anche nel sesso femminile nei paesi industrializzati e le donne non ricevono adeguati programmi di prevenzione. Di seguito verrà illustrato nell'ambito delle strategie di prevenzione non farmacologiche, il ruolo fondamentale dello stile di vita e allattamento.

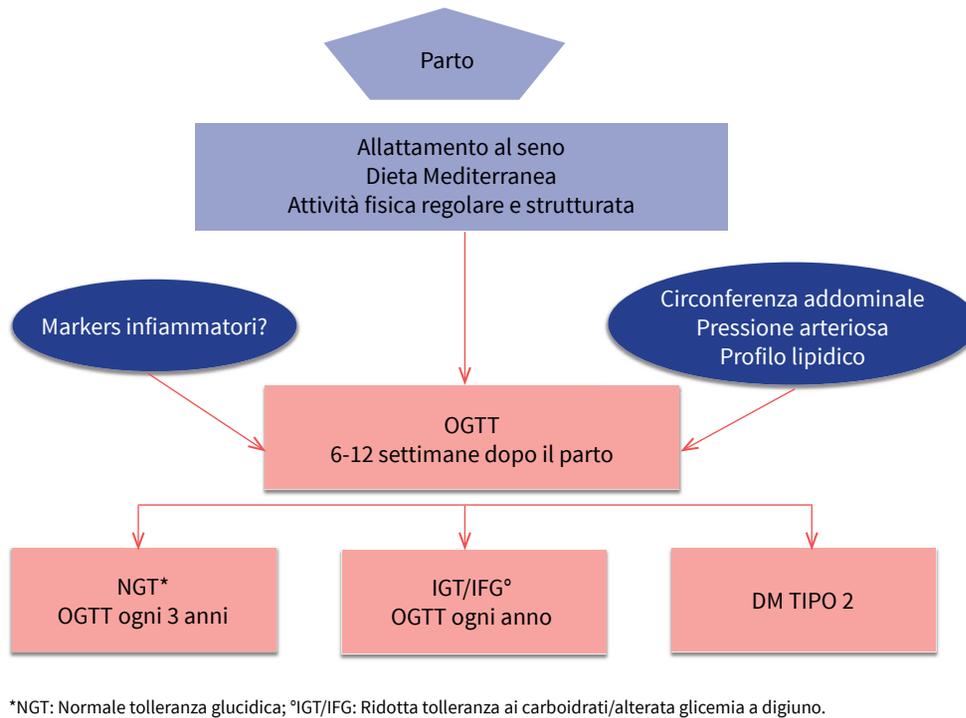
## Intervento sullo stile di vita e allattamento

L'allattamento è il primo intervento con provati benefici sia per la madre che per il neonato che ha dimostrato ridurre l'incidenza di DM2.

Nello studio CARDIA<sup>(22)</sup> sono state arruolate circa 2000 donne a partire da 6-9 settimane postpartum per un follow-up durato 20 anni. Al baseline era già evidente una forte associazione inversa tra allattamento e DM2 con l'allattamento esclusivo al seno più protettivo. La protezione nei confronti del DM2 era ancora presente dopo 2 anni dal parto ed era indipendente da altri fattori quali: età, peso corporeo etc con una durata di allattamento suggerita di 3-9 mesi.

L'effetto protettivo dell'allattamento protratto oltre i 3 mesi, può durare fino a 30 anni dopo il parto e si associa ad una riduzione del 40% del rischio a lungo termine di DM2<sup>(23)</sup>.

Ziegler et al<sup>(24)</sup> hanno dimostrato che le donne con DG che allattano presentano DM2 dopo una media-



**Figura 2** | Follow-up postparto del DG.

na di 12,3 anni rispetto ai 2,3 anni della donne che non allattano.

Molte donne con pDG rimangono sovrappeso/obese nel postpartum e a causa dei nuovi impegni legati al nascituro non iniziano/riprendono un programma di attività fisica.

I trials clinici tra cui il più importante è senz'altro il Diabetes Prevention Program, hanno dimostrato che un cambiamento dello stile di vita è in grado di circa il 58% l'incidenza di DM 2 nelle persone ad alto rischio: modelli economico/matematici suggeriscono che tali interventi non solo efficaci ma consentono anche di risparmiare sui costi<sup>(25)</sup>.

Il follow-up delle donne partecipanti al Nurses Health study II aveva dimostrato che incrementare l'attività fisica di 7.5 MET-h/settimana o di più (equivalente a 150 minuti/settimana di attività fisica moderata-intensa) portava ad una riduzione del 47% del rischio di sviluppare DM2, l'associazione era indipendente dal BMI<sup>(26)</sup>. Nel Diabete Prevention Program le donne con pDG ottenevano una riduzione del 7% del peso corporeo che determinava una riduzione del 35% del rischio di DM2. Le stesse donne con pDG presentavano una riduzione media di peso di circa 1,6 kg dopo 3 anni (con un recupero di peso di circa 3,5 kg) rispetto ad una riduzione di circa 4

kg nelle donne normotolleranti in gravidanza<sup>(27)</sup>. Perez-Ferre<sup>(28)</sup> in uno studio RCT che confrontava la dieta mediterranea (più attività fisica monitorata) verso un follow-up convenzionale nelle donne con pDG, aveva dimostrato una riduzione di circa il 25% nella probabilità di sviluppare il DM2 nel gruppo di intervento. Le linee guida AHA/ACC<sup>(29)</sup> raccomandano, per ridurre il rischio CV, che la dieta comprenda un counseling nutrizionale e enfaticamente comportamenti alimentari salutari. Indispensabile è anche la riduzione del fumo. Per quanto riguarda l'attività fisica, Le linee guida raccomandano "150 minuti/settimana di esercizio fisico moderato, o 75 minuti/settimana di esercizio fisico intenso, o un equivalente di combinazione di esercizio fisico moderato ed esercizio fisico intenso".

L'altro cardine della prevenzione cardiovascolare è rappresentato dal trattamento farmacologico, i trials clinici sono però ancora pochi e coinvolgono un ristretto numero di donne. Nell'attesa di trials su larga scala che forniscano delle linee di indirizzo, dobbiamo ricordare che l'uso di farmaci per lungo termine in donne giovani ancora in età fertile è ancora oggetto di dibattito, per tale motivo questo argomento non è stato trattato in modo esaustivo.

## Prospettive future

In conclusione, le donne con DG presentano un elevato rischio di sviluppare DM 2 e complicanze CV nel corso degli anni.

Tale rischio è ancora sottovalutato e le donne sono raramente a conoscenza della necessità di iniziare un programma di prevenzione nell'immediato post-partum. La gravidanza è stata definita da alcuni autori uno stress test metabolico in quanto offre una opportunità unica di identificare questa popolazione ad alto rischio. Dato che la malattia CV rappresenta la principale causa di morte anche per il sesso femminile nei paesi industrializzati, è mandatorio sviluppare delle campagne per sensibilizzare e aumentare la consapevolezza di queste giovani donne.

La prevenzione può già iniziare con l'allattamento che deve essere incoraggiato e implementato possibilmente in tutte le donne per il più lungo tempo possibile.

Lo stile di vita è fondamentale: aiutare la donna a riacquistare il peso corporeo pregravidico, svolgere un'attività fisica regolare, seguire i cardini della 'dieta Mediterranea', sono azioni fondamentali per ridurre il rischio CV. Gli studi in corso sulla genetica ed epigenetica in futuro ci forniranno ulteriori dettagli sulla relazione tra DG, DM2 e malattia CV; i trials sui farmaci potranno indirizzarci verso l'uso di molecole con target specifici ( medicina di precisione).

La consapevolezza rimane comunque il primo passo sia per i medici per che per queste giovani donne affinché la "Signora non s'ignori" e diventi capace di intervenire sul proprio "destino metabolico".

## Bibliografia

- Hod M, Kapur A, Sacks A, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo G, Cabero Roura L, McIntyre H, Divakar H. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Initiative on Gestational Diabetes Mellitus: A Pragmatic Guide for Diagnosis, Management, and Care. *J Gynecology & Obstetrics*, 131, 2015.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. American Heart Association. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women: 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 57:1404-23, 2011.
- Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L et al. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diab Metab Res Rev* 19: 259-70, 2003.
- O' Sullivan JB. Gestational diabetes: the rate of subsequent diabetes. In *Carbohydrate metabolism in pregnancy and in the newborn*. Sutherland HW, Stowers JM (eds). Springer-Verlag, N.Y. 425-35, 1979.
- Kim C, Newton K, Knopp R. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:1862-68, 2002.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorami A. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373:1773-79, 2009.
- Pastore I, Chiefari E, Vero R, Brunetti A. Postpartum glucose intolerance: an updated overview. *Endocrine* Aug. 14, 2017.
- Leuridan L, Wens J, Devlieger R, Verhaeghe J, Mathieu C, Benhalima K. Glucose intolerance in early postpartum in women with gestational diabetes: Who is at increased risk? *Prim Care Diabetes* 9:244-52, 2015.
- Bao W1, Yeung E, Tobias DK, Hu FB, Vaag AA, Chavarro JE, Mills JL, Grunnet LG, Bowers K, Ley SH, Kiely M, Olsen SF, Zhang C. Long-term risk of type 2 diabetes mellitus in relation to BMI and weight change among women with a history of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Diabetologia*. 58:1212-9
- Kim C, Cheng YJ, Beckles GL. Cardiovascular disease risk profiles in women with histories of gestational diabetes but without current diabetes. *Obstet Gynecol* 112:875-883, 2008.
- Burlina S, Dalfrà MG, Chilelli NC, Lapolla A. Gestational Diabetes Mellitus and Future Cardiovascular Risk: An Update. *Int J Endocrinol* 2070926, 2016.
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:2078-2083, 2006.
- O'Higgins AC, O'Dwyer V, O'Connor C, Daly SF, Kinsley BT, Turner MJ. Postpartum dyslipidaemia in women diagnosed with gestational diabetes mellitus. *Ir J Med Sci* 186:403-407, 2017.
- Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, Njølstad I, Arnesen E. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke* 38:2873-80, 2007.
- Bo S, Valpreda S, Menato G, Bardelli C, Botto C, Gambino R, Rabbia C, Durazzo M, Cassader M, Massobrio M, Pagano G. Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis* 194:e72-9, 2007.
- Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C, Napoli V, Ghio A, Fotino C, Bertolotto A, Penno G, Benzi L, Del Prato S, Di Cianni G. Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 31:e32, 2008.
- Retnakaran R, Shah BR. Role of type 2 diabetes in determining retinal, renal and cardiovascular outcomes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 40:101-108, 2017.
- Goueslard K, Cottenet J, Mariet AS, Giroud M, Cottin Y, Petit JM, Quantin C. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 15:15, 2016.
- McKenzie-Sampson. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetologica*. doi 10.1007/s00592-017-1099-2, 2018.
- Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 62:905-914, 2019.
- American Diabetes Association, standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care* 40 S:114-119, 2017.

22. Gunderson EP, Hurston SR, Ning X, Lo JC, Crites Y, Walton D, Dewey KG, Azevedo RA, Young S, Fox G, Elmasian CC, Salvador N, Lum M, Sternfeld B, Quesenberry CP Jr; Lactation and Progression to Type 2 Diabetes Mellitus After Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 163:889-98, 2015.
23. Gunderson EP, Lewis CE, Lin Y, Sorel M, Gross M, Sidney S, Jacobs DR Jr, Shikany JM, Quesenberry CP Jr. Lactation Duration and Progression to Diabetes in Women Across the Childbearing Years: The 30-Year CARDIA Study. *JAMA Intern Med* 178:328-337. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.7978, 2018.
24. Ziegler AG, Wallner M, Kaiser I, Rossbauer M, Harsunen MH, Lachmann L., Maier J, Winkler C, Hummel S. Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 61:3167-3171, 2012.
25. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin *N Engl J Med* 346:393-403, 2002.
26. Bao W Physical activity and sedentary behaviors associated with risk of progression from gestational diabetes mellitus to type 2 diabetes mellitus: A prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 174:1047-1055, 2014.
27. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, Fowler S, Kahn SE. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: Effects of metformin and lifestyle interventions. *J. Clin. Endocrinol Metab* 93:4774-4779, 2008.
28. Pérez-Ferre N, Del Valle L, Torrejón MJ, Barca I, Calvo MI, Matía P et al Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: A three-year, prospective, randomized, clinical-based, Mediterranean lifestyle interventional study with parallel groups. *Clinical Nutrition* 34:579-585, 2015.
29. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129:S76-99, 2014.

SIMPOSIO

## Diabete pregestazionale: programmazione della gravidanza. Quali strategie

### Pregestational diabetes: pregnancy planning. Which strategies

**E. Manicardi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> SOS Diabetologia AUSL Reggio Emilia.

Corresponding author: [elisa.manicardi@ausl.re.it](mailto:elisa.manicardi@ausl.re.it)

### Abstract

In the last years the number of pregestational pregnancies (especially type 2) has been increasing. Several studies have demonstrated that pregestational pregnancies are associated with an increased incidence of adverse maternal outcomes, an increased risk of neonatal mortality and congenital malformations; these risks are related to the glycemic control and to the therapies at the time of conception and during embryogenesis. These pregnancies, therefore, should never be random, as it often happens in our clinics, but they must be planned with pre-conceptual counselling paths dedicated to childbearing women, from puberty, continuing into adolescence and reaching adulthood. When the pregnancy desire becomes concrete, the woman with diabetes must be included in a multidisciplinary and structured program. The pregestational counselling must bring the woman, before conception, to the stabilization of complications, to the therapy improvement, to the achievement of the skills for the management of therapy and to the glycemic control. To reach these results it is necessary that the Diabetologic team works taking into account all the clinical and psycho-social aspects of childbearing women.

**KEY WORDS** pregestational diabetes; pregnancy; preconceptional counselling; maternal and fetal outcomes.

### Riassunto

Negli ultimi anni il numero di gravidanze in donne con diabete pre-gestazionale (soprattutto tipo 2) è in aumento. Numerosi studi hanno dimostrato che la gravidanza nelle donne con diabete pre-gestazionale è associata ad un'aumentata incidenza di complicanze materne e ad un aumentato rischio di mortalità neonatale e malformazioni congenite; tali rischi sono correlati al compenso glicemico ed alle terapie in atto al concepimento e durante l'embriogenesi. Queste gravidanze, pertanto, non dovrebbero mai essere casuali come invece spesso succede nei nostri ambulatori, ma devono essere programmate mediante percorsi di counselling pre-concezionale dedicato alle donne in età fertile, che inizino dalla pubertà, proseguano nell'adolescenza arrivando all'età



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** E. Manicardi (2019). Diabete pregestazionale: programmazione della gravidanza. Quali strategie. JAMD Vol. 22/3

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

**Received** August, 2019

**Accepted** September, 2019

**Published** October, 2019

**Copyright** © 2019 Manicardi. 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.

adulta. Nel momento in cui si concretizzi il desiderio di gravidanza, la donna con diabete deve essere inserita in un percorso di programmazione multidisciplinare e strutturato. La programmazione della gravidanza deve portare la donna, prima del concepimento, ad una stabilizzazione delle complicanze, ottimizzazione della terapia in atto, delle competenze per la gestione della terapia e del controllo glicemico. Per ottenere questi risultati è necessario organizzare il lavoro del team diabetologico tenendo conto di tutti gli aspetti clinici e psico-sociali delle donne in età fertile seguite nei nostri servizi.

**PAROLE CHIAVE** diabete pre-gestazionale; gravidanza; counselling pre-concezionale; esiti materno-fetali.

È noto da diversi anni che le gravidanze di donne con diabete mellito (DM) tipo 1 o 2 sono caratterizzate da un'augmentata morbilità materno-fetale rispetto alle gravidanze senza diabete<sup>(1)</sup>: diversi studi hanno dimostrato come l'iperglicemia materna nel corso della gravidanza correli con un aumentato rischio di mortalità e morbilità materno-fetale<sup>(2)</sup> in tutti i trimestri della gestazione ed esiste una relazione analoga fra lo scompenso glicometabolico peri-concezionale e un'augmentata incidenza di abortività precoce<sup>(3)</sup>. Nelle prime 10 settimane di gravidanza è stato osservato che le glicemie non a target sono direttamente proporzionali all'aumentato rischio di embriopatia diabetica come anencefalia, microcefalia, cardiopatie congenite, regressione caudale<sup>(4)</sup>, mentre negli ultimi due trimestri livelli glicemici non a target sono associati ad aumento delle complicanze perinatali (aborto, MEF, parto pretermine, pre-eclampsia). Anche nei Paesi ad elevata assistenza sanitaria come l'Italia, l'ottimizzazione degli esiti materno-fetali nelle gravidanze di donne con DM pre-gestazionale non è ancora stato raggiunto: fra le cause principali di tale problema sono stati identificati la mancata programmazione di gravidanza e la carenza di centri di riferimento dedicati e multiprofessionali<sup>(5)</sup>.

## IL PRESENTE

Negli ultimi anni si è osservato un significativo incremento del numero delle gravidanze in donne con DM pre-gestazionale sia tipo 1 ma soprattutto tipo 2, a causa dell'abbassamento dell'età di esordio del DM2 e dell'aumento delle gravidanze nella terza decade di vita<sup>(6)</sup>.

La popolazione delle donne italiane in età fertile con diabete presenta caratteristiche metaboliche

lontane dall'essere nelle condizioni ideali per un potenziale concepimento: un recente studio effettuato dal Gruppo Annali AMD ha osservato un cluster di donne in età fertile seguite nei centri diabetologici che partecipano alla raccolta dati degli Annali AMD<sup>(7)</sup> e ne è emersa la fotografia di una popolazione con:

- emoglobina glicata che non sarebbe a target in caso di gravidanza non programmata per il 48% delle donne con DM1, e il 33.5% di DM2
- terapia diabetologica e cardiovascolare non adeguata in caso di concepimento nel 48.1% di casi e
- un'alta incidenza di obesità associata a DM2, il 49.1% (rispetto al 7% con DM1), che aumenta il rischio di esiti avversi materno-fetali.

Se si considera che in Italia nelle donne con DM pre-gestazionale la quota di gravidanze programmate è circa del 40%<sup>(8)</sup>, l'importanza di un setting assistenziale che preveda un percorso strutturato di counselling e educazione alla programmazione della gravidanza risulta essere condiviso dalle principali linee guida nazionali ed internazionali<sup>(9, 10)</sup>, con il fine di ottimizzare gli esiti materno-fetali rendendoli simili a quelli delle gravidanze fisiologiche secondo la dichiarazione di St. Vincent del 1989.

Con il termine "counselling" si intende un intervento strutturato diretto da esperti in supporto di persone con problematiche di varia natura che ha il fine di individuare strategie e reazioni che portino a scelte o modifiche di vita, al superamento delle difficoltà di adattamento a specifiche situazioni critiche, cercando di stimolare le loro capacità di reazione.

Il Counselling Pre-Concezionale (CP) viene, quindi, considerato un intervento multidisciplinare che, come vedremo, va programmato nel corso della vita della donna in età fertile dall'adolescenza all'età adulta.

## LE STRATEGIE: LA PROGRAMMAZIONE DEL COUNSELLING PRE-CONCEZIONALE

È emerso da diversi studi che il CP migliora gli esiti materno-fetali<sup>(11)</sup> e, secondo diversi documenti di consenso, è bene che inizi precocemente nelle pazienti adolescenti e giovani adulte, sia rivolto alle donne in età fertile e, per questo motivo, accompagni con regolarità il follow up nella pratica clinica di queste pazienti.

Il CP deve prevedere l'educazione ad una sana e consapevole sessualità, l'ottimizzazione del controllo glicemico, l'aspetto di pianificazione familiare, il tema della contraccezione e la preparazione ad una maternità consapevole, la corretta e precoce sup-

plementazione di acido folico, il controllo del peso e delle complicanze del diabete.

Il team diabetologico, che ha in carico l'educazione di queste ragazze e donne, deve essere complementare al suo interno e proattivo, rispettando i tempi delle pazienti e scegliendo i mezzi comunicativi più funzionali per portarle alla conoscenza e consapevolezza, senza aumentare lo stato ansioso: anche per questi aspetti è importante che tutte le figure del team diabetologico (medico, infermiere, dietista, psicologo, in collaborazione con il ginecologo) lavorino sinergicamente, rispettando i bisogni che differenziano le diverse fasi di crescita di una donna. Tenendo conto di tali differenze alcuni autori<sup>(12)</sup> hanno identificato tre fasi della programmazione della gravidanza delle donne con DM che, di seguito, riproponiamo approfondendo le attività da programmare.

1) Prima fase di *Consapevolezza* (indirizzata alle adolescenti).

I nostri standard italiani per la cura del diabete, così come le linee guida ADA 2019, raccomandano che il CP inizi durante la pubertà, prosegua nell'adolescenza, venga rinforzato nel momento della transizione fino all'età adulta e sia incluso nella cura del DM durante l'età fertile di una donna.

I temi da approfondire in questa fase sono:

- la correlazione fra ciclo ormonale e metabolismo glicemico per comprendere le *variazioni di fabbisogno insulinico* in risposta ai fisiologici cambiamenti ormonali;
- l'importanza della programmazione per i *rischi secondari al concepimento* in iperglicemia;
- come evitare una gravidanza non programmata, approfondendo il tema della *contraccezione* secondo un intervento personalizzato che tenga conto del diabete, delle complicanze e di altri fattori di rischio<sup>(13)</sup> supportato da consulenza ginecologica.

Da un'indagine italiana del 2005 su 667 donne con DM1 e 2 emergeva che la donna con DM percepisce l'importanza di fare contraccezione: l'89.3% ricorreva a metodi contraccettivi con percentuali di utilizzo più elevate rispetto a quelle riscontrate nelle donne non diabetiche<sup>(14)</sup>. Nonostante ciò le adolescenti e giovani adulte rappresentano un gruppo ad alta vulnerabilità di gravidanza non programmata e per tale motivo risulta fondamentale attivare un piano educativo continuo, che aumenti la consapevolezza dell'importanza di una programmazione di famiglia e di gravidanza. A tal proposito, un intervento interessante è stato descritto da un gruppo americano in cui è stato sviluppato un percorso di CP dedica-

to a ragazze di età dai 13 ai 19 anni e organizzato in tre incontri annuali individuali, rafforzati dall'uso di materiale in DVD e cartaceo: i risultati degli studi effettuati nel corso degli anni dal 2008 al 2013<sup>(15)</sup> hanno mostrato benefici del counselling a lungo termine lasciando ipotizzare che il rinforzo educativo ad ogni visita diabetologica possa giocare un ruolo importante nell'ottenere effetti positivi a lungo termine e sugli esiti nella gravidanza.

2) Seconda fase di *Contemplazione* (dedicato alle giovani donne).

In questa fase si deve programmare un'attività che porti all'*ottimizzazione del compenso glicemico* e alla capacità di autogestione della terapia valutando le opzioni terapeutiche più funzionali e utili, fra cui anche quelle tecnologiche (flash glucose monitoring, continuous glucose monitoring, microinfusore). In tale percorso sarà utile la valutazione di un monitoraggio in continuo che supporti il percorso educativo della paziente alla gestione dei profili metabolici; dal momento che il target metabolico desiderato è molto stretto e l'uso del monitoraggio in continuo durante la gravidanza ha dimostrato di migliorare l'outcome materno-fetale nelle donne con DM1<sup>(16)</sup>, si ritiene che l'uso di tali strumenti siano da valutare già in questa fase<sup>(17)</sup>. Il percorso del *Carbo-Counting*, o del counting dei nutrienti con la figura del dietista, è uno strumento che, se appreso bene prima del concepimento, diventerà durante la gravidanza un valido alleato per la gestione dei profili glicemici in un momento in cui il fabbisogno insulinico, le abitudini alimentari e lo stile di vita cambiano frequentemente<sup>(18)</sup>.

Il ruolo del counselling nella seconda fase deve prevedere anche il rinforzo della *pianificazione familiare*, valutando l'aspetto della contraccezione fino all'ottenimento di uno stato di salute ottimale per il concepimento, ragionando sui cambiamenti che comporta la maternità e sul significato di genitorialità. Risulta pertanto importante anche la *valutazione psicosociale* e del contesto in cui vive la donna per supportarla al meglio sui diversi aspetti (clinico e sociale).

3) Terza fase di *Programmazione* (dedicato a donne adulte).

Dedicato alle pazienti che hanno effettuato un percorso di consapevolezza alla maternità e stanno effettivamente programmando la gravidanza.

Presupponendo che il controllo glicemico sia già stato raggiunto, le visite diabetologiche dovranno essere mirate al consolidamento e alla preparazione del profilo ottimale per il concepimento.

In particolare, in questa fase si dovranno prendere in considerazione diverse attività di seguito esposte.

## OTTIMIZZAZIONE DEI TARGET

*Obiettivo glicometabolico:*

- Tutte le linee guida nazionali e internazionali consigliano di raggiungere valori di Emoglobina glicata < 48 mmol/mol (< 6.5%). Tale risultato però dovrà essere ottenuto, consolidato e supportato da consapevolezza e capacità di autocura, gestione della terapia insulinica e degli strumenti in uso, riducendo il rischio di ipoglicemie (Tabella 1); nel caso di alto rischio di ipoglicemie può essere accettabile un target di emoglobina glicata fra 48 e 53 mmol/mol (6.5% - 7%).
- I target glicemici della tabella 1 dovranno essere rispettati dal momento del concepimento per ridurre il rischio di embriopatia; sicuramente un percorso dietistico dedicato alla conoscenza e gestione degli alimenti e dei loro principi nutritivi è funzionale e fondamentale per il raggiungimento di tali target.

*Peso:* importante è il controllo del peso con revisione della terapia medica nutrizionale finalizzata alla normalizzazione dell'indice di massa corporea (BMI). Riconosciuta l'indicazione ad intervenire soprattutto sulle donne con BMI >27 (NICE 2015).

*Funzione tiroidea:* controllo del TSH e, se non noto, dell'assetto auto-anticorpale per eventuale inizio di terapia specifica sostitutiva tenendo conto del target di TSH < 2.5 µUI/mL

## INTERVENTI COMPORTAMENTALI E SUPPLEMENTAZIONI DA EFFETTUARE PRIMA DEL CONCEPIMENTO (Tabella 2)

*Acido folico:* è indicata la supplementazione di acido folico, alla dose di 400 mcg/die, almeno 6 mesi prima del

concepimento, per ridurre il rischio di difetti del tubo neurale<sup>(19)</sup>

*Fumo:* sospensione dell'abitudine tabagica

*Esercizio fisico:* importante per migliorare la sensibilità insulinica, controllare il peso e migliorare lo stato di benessere. Importante è imparare ad organizzare e gestire le sedute di attività fisica per chi è in terapia insulinica (sia multi-iniettiva sia con infusione in pompa).

*Alcolici:* riduzione del consumo di alcolici da sospendere a partire dal concepimento

## VALUTAZIONE DELLO STATO DI SALUTE E GESTIONE DELLE COMPLICANZE (Tabella 3)

Va strutturato un percorso di screening delle complicanze del diabete, tenendo conto che le gravidanze vengono sconsigliate in caso di malattia cardiaca ischemica, insufficienza renale cronica severa (filtrato glomerulare < 30 ml/min), retinopatia in fase attiva non trattata, ipertensione grave e gastroparesi diabetica<sup>(9)</sup>. Le donne con diabete vanno informate sul rischio di comparsa e/o peggioramento delle complicanze diabetologiche in corso di gravidanza.

- **Retinopatia:** si consiglia di effettuare controlli programmati del fondo oculare prima del concepimento; in caso di retinopatia verranno effettuati controlli e trattamenti ove necessari attendendo la stabilizzazione del quadro prima del concepimento.
- **Nefropatia:** va valutata la funzione renale e in caso di GFR < 45 ml/min, o albuminuria >30 mg/24 ore andrà considerata la necessità di consulenza nefrologica. In caso di insufficienza renale severa la gravidanza va sconsigliata.

**Tabella 1** | Target metabolici da ottenere prima del concepimento.

Parametri	Target
Emoglobina Glicata	< 6.5% o 48 mmol/mol 6.5-7% o 48-54 mmol/mol in caso di alto rischio di ipoglicemie
Glicemia	< 90 mg/dl a digiuno, < 130 mg/dl dopo un'ora e < 120 dopo due ore
TSH	< 2.5 µUI/mL; controllo Autoanticorpi in caso di autoimmunopatie
BMI	< 25 kg <sup>2</sup> /m

**Tabella 2** | Interventi comportamentali da effettuare prima del concepimento.

1. DIETA: ottimizzazione dello stile alimentare, della gestione dei carboidrati e degli alimenti, riduzione del consumo di alcolici
2. ACIDO FOLICO: supplementazione con 400 mg/die da almeno 3 mesi prima del concepimento prima della sospensione della contraccezione
3. FUMO: sospensione dell'abitudine tabagica
4. PESO: controllo del peso per iniziare la gravidanza in condizione di normopeso
5. ESERCIZIO FISICO da proseguire anche dopo il concepimento secondo indicazioni personalizzate

**Tabella 3** | Valutazione dello stato di salute e screening da programmare in fase di pre-concepimento.

RETINOPATIA	Follow up programmati prima del concepimento In caso di RD nota valutarne la stabilizzazione prima del concepimento
NEFROPATIA	Sconsigliata la gravidanza in caso di insufficienza renale severa Supporto nefrologico per GFR < 45 ml/min o proteinuria
CARDIOVASCOLARE	Screening pre-concepimento Supporto cardiologico in caso di cardiopatia ischemica nota
TIROIDE e CELIACHIA	Dosaggio di TSH e anticorpi antitransglutaminasi IgA

- Elevato rischio cardiovascolare: è indicato lo screening per la cardiopatia ischemica. In presenza di malattia cardiaca deve esserne valutata la severità, instaurato un trattamento specifico ed indirizzata la paziente a counseling specialistico che seguirà la paziente nel corso della gestazione.
- Celiachia: in caso di diabete tipo 1 potrà essere utile ripetere controllo degli anticorpi antitransglutaminasi IgA, se non effettuato negli ultimi anni, per escludere il rischio di un malassorbimento.

**RIVALUTAZIONE DELLE TERAPIE IN ATTO** (Tabella 4)

Le terapie farmacologiche nelle fasi pre-concepimento vanno rivalutate per ottenere ottimali condizioni materne già nelle prime fasi di formazione embrionale.

Terapia con ipoglicemizzanti orali, normoglicemizzanti o terapie iniettive non insuliniche vanno sospese prima del concepimento per la mancanza di evidenze in merito alla loro sicurezza nelle fasi di organogenesi.

Le donne con DT1 proseguiranno il basal bolus tenendo conto delle indicazioni sull'uso degli analoghi dell'insulina.

Nelle donne con DT2, per ottenere un corretto compenso glicemico in sicurezza se necessario, si inizierà una terapia insulinica mirata ad ottenere profili glicemici ottimali. Alcuni autori, nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico, consigliano l'uso della metformina fino all'ovulazione che andrà sospesa al concepimento.

Gli analoghi dell'insulina con indicazione in gravidanza sono le insuline rapide Aspart e Lispro-protamina, le insuline basali Detemir e Glargine.

Terapia ipolipemizzante: le statine vanno sospese ottimizzando il controllo alimentare.

Terapia antipertensiva: farmaci sartani e Ace-inibitori andranno sospesi e, ove necessario, intrapresa terapia con farmaci consigliati in gravidanza (es: alfa-metil-dopa).

Terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico andrà discussa con i ginecologi alla luce del quadro generale *ad personam* anche in base ai fattori di rischio per eclampsia.

**Conclusioni**

La donna con diabete in età fertile deve acquisire conoscenze e competenze necessarie alla gestione metabolica in gravidanza sapendo fronteggiare i cambiamenti delle fasi gestazionali ed il team diabetologico deve garantire e programmare un percorso di educazione alla programmazione della gravidanza che tenga conto delle differenti fasi schematizzate nella tabella 5.

Il counselling pre-concezionale va strutturato fin dalla pubertà, proseguito nel corso dell'età fertile della donna e deve essere sostenuto da un lavoro sinergico del team diabetologico al fine di ottimizzare gli outcomes materno-fetali delle gravidanze delle donne con DM pregestazionale.

L'educazione dovrà prevedere momenti individuali ma anche di gruppo e sarebbe utile avere strumenti condivisi che guidino i team diabetologici in questo percorso.

**Tabella 4** | Rivalutazione ed eventuale modifica delle terapie in atto.

Terapia diabetologica orale o terapie iniettive non insuliniche	Sospensione a favore di terapia insulinica
Insulina	Rapida: Aspart, Lispro Basale: Detemir, Glargine
Farmaci ipolipemizzanti	Sospensione
Farmaci anti-ipertensiva	Sospensione Sartani e ACE-Inibitori Valutazione farmaci consentiti (es metil-dopa)
Farmaci antiaggregante	ASA da valutare in base al rischio ostetrico

**Tabella 5** | Fasi del percorso di *Educazione alla programmazione della gravidanza* nella donna con diabete in età fertile.

Fase	Età	Temi dedicati alla programmazione
1. CONSAPEVOLEZZA	Pubertà Adolescenza	Correlazione fra ciclo ormonale, fabbisogno insulinico e metabolismo glicemico
		Importanza della programmazione per i rischi secondari al concepimento in iperglicemia
		Valutazione psicosociale La pianificazione familiare, la contraccezione
2. CONTEMPLAZIONE	Giovani donne	Ottimizzazione del compenso glicemico Capacità di autogestione della terapia Consolidamento della gestione dei CHO e dei propri rapporti Valutazione del supporto della tecnologia
		Controllo del peso e delle complicanze del DM
		Valutazione psicosociale Rinforzo alla pianificazione familiare Rivalutazione della contraccezione
3. PROGRAMMAZIONE ATTIVA	Donne adulte	Obiettivo Glicometabolico (HbA1c < 6.5%) Valutazione supporto tecnologico
		Supplementazione con Acido folico almeno 3 mesi prima del concepimento
		Valutazione dello stato di salute e psicosociale (controllo del peso e delle complicanze del DM)
		Rivalutazione delle terapie in atto

## Bibliografia

- Casson IF, Clarke CA, Howard CV et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 315: 275-278, 1997.
- DCCT: pregnancy outcome in the diabetes control and complication trials. *Am J Obstet Gynecol* 174: 1343-1353, 1996.
- American Diabetes Association - Preconception Care of woman with Diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 27:S76-78, 2004.
- Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 30: 1920-1925, 2007.
- Bonomo M, Lapolla A, Mannino D et al. Care of Diabetes in pregnancy in Italy: structural and organizational aspects. *Diabet Med* 25:379-380, 2008.
- OECD Family Database, SF2.3: Age of mother at childbirth and age-specific fertility. [https://www.oecd.org/els/soc/SF\\_2\\_3\\_Age\\_mothers\\_childbirth.pdf](https://www.oecd.org/els/soc/SF_2_3_Age_mothers_childbirth.pdf).
- Scavini M, Rossi MC, Scardapane M, Nicolucci A, Manicardi V, Russo G, Di Bartolo P, Giorda CB, Musacchio N, Ceriello A, Genovese S, Molinari C, Dozio N. AMD-Annal Study Group. Portrait of women with Type 1 or Type 2 diabetes of childbearing age attending diabetes clinics in Italy: The AMD-Annals Initiative. *Acta Diabetologica* 55:193-199, 2018.
- Lapolla A, Dalfrà MG, Di Cianni G et al. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18:291-297, 2008.
- Standard italiani per la cura del diabete mellito. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID), 2018.
- American Diabetes Association - Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 42:S165-S172, 2019.
- Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 19:514-541, 1996.
- Peterson-Burch F, Abujaradeh H, Charache N, Fischl A, Charron-Prochownik D. Preconception counselling for adolescents and young adults with Diabetes: a literature review of the past 10 years. *Current Diabetes Reports* 18:11-19, 2018.
- Napoli A, Bianchi P, Cristofaro MR et al. Raccomandazioni per la contraccezione nelle donne con diabete. Documento redatto a cura del Gruppo Donna AMD, condiviso con Società Italiana della Contraccezione e con il Gruppo intersocietario AMD-SID Diabete e gravidanza. *Il Giornale di AMD* 16:459-463, 2013.
- Napoli A, Colatrella A, Botta R et al. Italian Diabetic Pregnancy Study Group (SID). Contraception in diabetic women: an Italian study. *Diabetes Res Clin Pract* 67: 267-272, 2005.
- Charron-Prochownik D, Sereika SM, Becker D et al. Long-term effects of the booster-enhanced READY-Girls preconception counseling program on intentions and behaviors for family planning in teens with diabetes. *Diabetes Care* 36: 3870-3874, 2013.
- Feig DS, Asztalos E, Corcoy R, De Leiva A, Donovan L, Hod M, Jovanovic L, Keely E, Kollman C, McManus R, Murphy K, Ruedy K, Sanchez JJ, Tomlinson G, Murphy HR. CONCEPT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 390: 2347-2359, 2017.
- AACE/ACE Consensus Statement. *Endocr Pract* 22, 2016.
- Di Cianni G, Fatati G, Lapolla A, Leotta S, Mannino D, Parillo M, Picipelli G. Terapia dietetica nella gravidanza diabetica - raccomandazioni Associazione Medici Diabetologi (AMD), Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI), Società Italiana di Diabetologia (SID). *G It Diabetol Metab* 28: 40-52, 2008.
- National Institute for Clinical Excellence: Diabetes in pregnancy. London: NICE (CG63), 2008. Accessibile al: [www.nice.org.uk/CG63](http://www.nice.org.uk/CG63)

SIMPOSIO

## Applicazioni delle nuove tecnologie in gravidanza

### Use of new technologies in pregnancy

I. Ragusa<sup>1</sup>, A. Scatena<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.C. Diabetologia Ospedale San Donato, Arezzo.

Corresponding author: [ivana.ragusa@uslsudest.toscana.it](mailto:ivana.ragusa@uslsudest.toscana.it)

### Abstract

Diabetes in pregnancy is associated with an increased risk of maternal and neonatal complications. Several trials have showed that adequate pregnancy planning and optimal glucose control are essential to reduce the risk of fetal malformations and to improve maternal-fetal outcomes. In clinical practice it's hard to reach an optimal glucose control in pregnancy. Thus, the new technologies designed to assist patient with diabetes (Continuous subcutaneous insulin infusion and/or Continuous Glucose Monitoring) are widely used during pregnancy planning and management. This article discusses the use of new technologies in the management of diabetes during pregnancy and their effects on glycemetic control and maternal-fetal outcomes

**KEY WORDS** diabetes in pregnancy; continuous subcutaneous insulin infusion; continuous glucose monitoring; efficacy; safety.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** I. Ragusa, A. Scatena (2019). Applicazioni delle nuove tecnologie in gravidanza. JAMD Vol. 22/3

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

**Received** August, 2019

**Accepted** September, 2019

**Published** October, 2019

**Copyright** © 2019 Ragusa. 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.

### Riassunto

Le gravidanze complicate da diabete pre-gestazionale sono gravate da un maggiore tasso di malformazioni e di morbilità materno fetale. Numerosi trial clinici hanno dimostrato che una adeguata programmazione della gravidanza e un controllo glicemico ottimale sono fondamentali per ridurre il rischio di malformazioni fetali e per migliorare gli outcome materno-fetali. Nella pratica clinica, è spesso difficile raggiungere un compenso glicemico ottimale in gravidanza. Per questo, le nuove tecnologie per la cura del diabete (microinfusore per la somministrazione continua di insulina e/o monitoraggio in continuo della glicemia) trovano sempre più diffusione durante la pianificazione e gestione della gravidanza. In questo articolo valuteremo l'uso delle nuove tecnologie in gravidanza e i loro effetti sul compenso glicemico e sugli outcome materno-fetali.

**PAROLE CHIAVE** diabete in gravidanza; microinfusore per la somministrazione continua di insulina; monitoraggio in continuo della glicemia; efficacia; sicurezza.

I dati in letteratura indicano che il diabete complica circa l'8-25 % delle gravidanze (nel 97% dei casi si tratta di diabete gestazionale; nel 3% dei casi, di diabete pre-gestazionale)<sup>(1)</sup>. Nonostante i notevoli progressi nella cura del diabete, le gravidanze complicate da diabete pre-gestazionale sono gravate da un maggiore tasso di malformazioni e di morbilità materno fetale rispetto alla popolazione generale. Numerosi studi hanno dimostrato che un cattivo controllo glicemico nel periodo dell'organogenesi (cioè nelle prime otto settimane di gestazione) incrementa il rischio di malformazioni fetali e di abortività precoce<sup>(2)</sup>. Un'altra conseguenza del cattivo controllo glicemico in gravidanza è la macrosomia fetale (Large for Gestational Age, LGA) che a sua volta aumenta il tasso di complicanze ostetriche (parto pre-termine, parto cesareo) e complicanze perinatali (distocia di spalla, distress respiratorio, ipoglicemia neonatale)<sup>(3)</sup>. Le conseguenze dell'iperglicemia materna non sono limitate al parto. Infatti i neonati LGA hanno un aumentato rischio di sviluppare obesità, diabete e malattie cardiovascolari in età adulta<sup>(3)</sup>. Gli studi in letteratura hanno dimostrato che una attenta programmazione della gravidanza e un controllo glicemico ottimale (fin dal concepimento e per tutta la durata della gravidanza) sono fondamentali per ridurre il rischio di malformazioni fetali e per migliorare gli outcome materno-fetali nelle donne con diabete pre-gestazionale<sup>(4)</sup>. Per questo motivo le linee guida nazionali (SID-AMD 2018) ed internazionali (NICE ed ADA, 2017) raccomandano valori di emoglobina glicata pre-concepimento inferiori a 48 mmol/mol (<6,5%) e una ottimizzazione del controllo metabolico durante la gravidanza, con l'obiettivo di raggiungere valori di emoglobina glicata prossimi alla normalità (purchè vengano raggiunti senza incorrere nell'ipoglicemia) (Tabella 1). Nella pratica clinica, è spesso complesso raggiungere gli obiettivi indicati dalle linee guida. Un recente studio condotto in UK<sup>(5)</sup> ha dimostrato che solo il 16% delle donne con DM1 iniziava la gravidanza con una HbA1c <6,5% e che solo il 40% raggiungeva tale obiettivo a fine gravidanza. Inoltre è stato osservato che nelle gravidanze complicate da diabete pre-gestazionale, un neonato su due presenta LGA alla nascita (con conseguente incremento del rischio di morbilità materno-fetale)<sup>(5)</sup>.

**Tabella 1** | Target glicemici in gravidanza.

Digiuno < 90 mg/dl
1 ora dopo pasto < 130 mg/dl
2 ore dopo pasto < 120 mg/dl

Negli ultimi anni sempre più pazienti (prevalentemente con diabete mellito tipo 1) utilizzano uno strumento tecnologico per la cura del diabete: microinfusore per la somministrazione continua di insulina (CSII) e/o monitoraggio in continuo della glicemia (CGM). In questo articolo vaglieremo l'uso delle nuove tecnologie in gravidanza nonchè gli effetti sul compenso glicemico e sugli outcome materno-fetali.

## Infusione sottocutanea continua di insulina (CSII)

L'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) si basa sulla erogazione di insulina sottocute mediante un dispositivo computerizzato, chiamato microinfusore. Il microinfusore rilascia insulina in modo continuo nelle 24 ore secondo una quantità che viene programmata dal medico in base al fabbisogno del paziente. Questo tipo di erogazione, chiamata "velocità basale", può essere differente nelle 24 ore ed ha la funzione di normalizzare le glicemie interprandiali e notturne. Per controllare le glicemie post prandiali, il paziente, può programmare una erogazione di insulina, chiamata "bolo". Con il microinfusore, grazie alla funzione di "calcolatore di bolo", la quantità di insulina somministrata prima del pasto può essere calcolata sulla base delle glicemie, dell'apporto di carboidrati e dell'insulina residua attiva. Inoltre il bolo può essere erogato immediatamente (bolo normale) oppure può essere rilasciato in un tempo più prolungato. Questo tipo di bolo si rende particolarmente utile se vengono consumati pasti a maggior contenuto di grassi.

Per le sue caratteristiche, la terapia insulinica con microinfusore ha numerosi vantaggi nella gestione del diabete in gravidanza (Tabella 2). La CSII per-

**Tabella 2** | Vantaggi e svantaggi della infusione sottocutanea continua di insulina (CSII).

Vantaggi CSII	Svantaggi CSII
mima la secrezione pancreatica fisiologica con un più facile controllo della glicemia	complessità training costo
riduce il rischio di ipoglicemia (specie notturna) e di iperglicemia al risveglio	
minore variabilità di assorbimento dell'insulina	
boli "prolungati" permettono di gestire le iperglicemie tardive da rallentato svuotamento gastrico	

mette con maggiore facilità di adeguare la somministrazione di insulina al fabbisogno della paziente. Infatti, durante la gravidanza il fabbisogno insulinico cambia: diminuisce nel primo trimestre per poi aumentare progressivamente dopo la 14 settimana di gestazione.

Nel primo trimestre di gestazione il compenso glicemico risulta spesso instabile, con tendenza alle ipoglicemie notturne. La terapia con microinfusore facilita la prevenzione degli episodi ipoglicemici e la gestione della nausea e della iperemesi gravidica<sup>(6)</sup>. Dopo la 14 settimana di gestazione il fabbisogno di insulina aumenta ed è necessario incrementare progressivamente la quantità di insulina somministrata sotto forma di velocità basale (a fine gravidanza la velocità basale può raddoppiare rispetto al pre-concepimento). La possibilità di programmare l'infusione di insulina, diversificandola nelle 24 ore, facilita il trattamento delle iperglicemie, specie del risveglio (il "fenomeno alba" è ulteriormente accentuato in gravidanza) e determina una minore variabilità glicemica.

Anche il rapporto insulina/carboidrati diminuisce progressivamente in gravidanza con conseguente necessità di aumentare progressivamente i boli ai pasti (a fine gravidanza la paziente può arrivare a somministrare una quantità di insulina ai pasti doppia o tripla rispetto al pre-concepimento)<sup>(6)</sup>. Con il microinfusore, la possibilità di usare la funzione "calcolatore di bolo" (che suggerisce la quantità di insulina da somministrare in base all'apporto di carboidrati, glicemia e insulina residua ancora attiva) facilita il controllo delle glicemie post prandiali. Allo stesso modo, la possibilità di somministrare boli "speciali" (in cui il rilascio di insulina avviene in un tempo stabilito dal paziente) possono facilitare il controllo delle glicemie post prandiali legate a rallentato svuotamento gastrico (talora presente in gravidanza) o alla composizione del pasto.

La CSII riduce la variabilità di assorbimento dell'insulina grazie al fatto che la somministrazione di insulina avviene attraverso un piccolo tubicino in teflon inserito nel sottocute che viene cambiato ogni 2-3 giorni. Ciò è ancora più importante in gravidanza, dove si può osservare un progressivo rallentamento nell'assorbimento dell'insulina.

La possibilità di scaricare via computer i dati memorizzati dal microinfusore, permette di controllare le capacità di gestione della paziente e il suo grado di compliance.

Nonostante i potenziali vantaggi derivanti dalla terapia con microinfusore, gli studi di confronto tra CSII e MDI in gravidanza, non hanno dimostrato una

chiara superiorità della terapia con microinfusore (Tabella 3).

Gli studi di confronto tra CSII vs MDI in gravidanza, condotti negli anni 80-90, non hanno evidenziato significative differenze tra le due terapie né in termini di controllo glicemico né di outcome materno-fetali<sup>(7)</sup>.

Anche gli studi più recenti, in cui sono stati utilizzati analoghi rapidi dell'insulina e dispositivi sempre più sofisticati, non hanno portato a conclusioni univoche<sup>(8-9)</sup>.

Nel 2011 lo studio multicentrico di Bruttomesso D. et al<sup>(10)</sup> ha confrontato retrospettivamente l'uso di CSII vs. MDI in 144 donne con Diabete tipo 1 in gravidanza. Gli autori non hanno rilevato nessuna differenza statisticamente significativa nel compenso glicemico e negli outcome materno/fetali tra le due terapie. Tuttavia questo studio ha dimostrato che le donne in CSII hanno ottenuto un miglioramento del compenso glicemico in tempi più brevi e con minore fabbisogno insulinico.

Nel 2014, lo studio multicentrico di Kallas Koeman et al<sup>(11)</sup>, ha confrontato retrospettivamente l'uso di CSII ed MDI in 387 donne con DM1 in gravidanza. La terapia con microinfusore è risultata significativamente più efficace della MDI nel migliorare il compenso glicemico durante tutta la gravidanza (HbA1c 7,6% vs 6,9% p <0,001 nel primo trimestre; 6,83% vs 6,34% p <0,001 nel secondo trimestre; 6,8% vs 6,49% p 0,002 nel terzo trimestre) ed è risultata sicura. Infatti le donne in CSII non hanno presentato un incremento degli episodi ipoglicemici o di chetoacidosi. Tuttavia, nonostante il migliore compenso glicemico, le donne in CSII hanno presentato un maggior tasso di macrosomia fetale ed LGA.

Nello studio retrospettivo di Neff,<sup>(12)</sup> sono state studiate 464 donne con DM1 in gravidanza in terapia con CSII vs. MDI. Anche in questo caso, a fronte di un miglioramento del compenso glicemico, le donne trattate con CSII presentavano un maggior tasso di LGA e di taglio cesareo.

In base alle evidenze disponibili e alla mancanza di dati che confermino la netta superiorità della terapia con microinfusore, al momento non vi è un'indicazione generalizzata all'uso della CSII in gravidanza<sup>(13)</sup>; Tuttavia la CSII può rappresentare una valida opzione in pazienti particolarmente complicate e con compenso glicemico instabile o comunque ogni qual volta non venga raggiunta la normoglicemia con la terapia multi-iniettiva<sup>(13)</sup>. La terapia con microinfusore andrebbe iniziata prima del concepimento sia per ridurre il rischio di malformazioni sia per dare il tempo alla paziente di imparare a gestire

**Tabella 3** | Criteri diagnostici del GDM: la storia.

Autore bibliografia	Anno	Caratteristiche dello studio	Risultati
Bruttomesso D. (10)	2011 Studio retrospettivo multicentrico	Scopo dello studio: confronto tra CSII ed MDI in 144 donne con dm1 in gravidanza	Nessuna differenza nel compenso glicemico e negli outcome materno/fetali. Tuttavia le donne in CSII hanno ottenuto un miglioramento del compenso glicemico in tempi più brevi e con minore fabbisogno insulinico.
Kallas Koeman MM (11)	2014 Studio retrospettivo multicentrico	Scopo dello studio: confronto tra CSII ed MDI in 387 donne con dm1 in gravidanza	Le donne in CSII hanno presentato una riduzione della HbA1c senza incremento ipoglicemici Maggiore macrosomia nelle donne in CSII.
Neff KJ (12)	2014 Studio retrospettivo	Scopo dello studio: confronto tra CSII ed MDI in 464 donne con dm1	Le donne che usano CSII hanno presentato una riduzione della HbA1c rispetto alle donne in MDI. Maggiore incidenza LGA e parti cesarei nelle donne in CSII
Fresa R (14)	2013 Studio retrospettivo	Scopo dello studio: valutare sicurezza ed efficacia della terapia con CSII durante il parto in 65 donne con DM1 trattate con CSII o CSII + RTCGM	CSII è efficace e sicura durante il parto, soprattutto se abbinata a RT- CGM
Drever E (15)	2016 Studio retrospettivo	Scopo dello studio: valutare sicurezza ed efficacia della terapia con CSII durante il parto in 161 donne DM1	CSII è efficace e sicura durante il parto,

la terapia con microinfusore. La terapia con microinfusore non dovrebbe essere avviata per la prima volta nelle prime settimane di gestazione, perché l'inizio di una nuova terapia e l'inesperienza della paziente potrebbero peggiorare il controllo glicemico proprio durante il periodo dell'organogenesi.

Un controllo metabolico ottimale è fondamentale anche durante il parto per prevenire ipo/iperglicemie materne e conseguenti complicanze neonatali. A tal fine, in special modo per prevenire l'ipoglicemia neonatale, i valori glicemici devono essere mantenuti entro valori molto ristretti (tra 70 e 126 mg/dl per AACE e tra 70 e 90 mg/dl secondo ADA). La revisione della letteratura più recente ha evidenziato la sicurezza e l'efficacia della terapia con microinfusore durante il travaglio e il parto<sup>(13-14)</sup>. Nello studio multicentrico osservazionale di Fresa et al<sup>(14)</sup> sono state studiate 65 donne con diabete tipo 1 trattate durante la gravidanza con CSII o CSII + RT CGM (monitoraggio continuo della glicemia real time). Le donne hanno continuato ad usare la terapia con microinfusore (eventualmente associato ad RT CGM) anche durante il parto (la velocità basale veniva modulata in base ai valori glicemici, secondo un protocollo pre-stabilito). Gli autori hanno concluso che durante il parto la CSII permette di ottenere uno stretto compenso glicemico (soprattutto se abbinata

alla terapia con microinfusore) ed è sicura (nessuna donna ha avuto problemi con il set sottocutaneo di infusione, né ha mostrato ipoglicemia o chetosi). Nello studio retrospettivo di Dever et al<sup>(15)</sup> sono state studiate 161 donne con DM1 in gravidanza trattate con CSII o MDI. Le donne che durante il parto continuavano ad usare CSII presentavano glicemie medie significativamente più basse ed un maggiore tempo in "time range" rispetto alle donne che avevano sospeso CSII ed erano passate a terapia insulinica e.v. Questi studi suggeriscono che la CSII può essere usata in maniera efficace e sicura in donne che hanno utilizzato il microinfusore in gravidanza<sup>(13-15)</sup>. Secondo gli standard di cura SID/AMD 2018, l'utilizzo del microinfusore durante il travaglio e il parto può essere utile a mantenere un buon compenso metabolico se l'équipe che segue la paziente durante il parto è stata formata alla gestione del microinfusore.

## Continuous Glucose Monitoring (CGM)

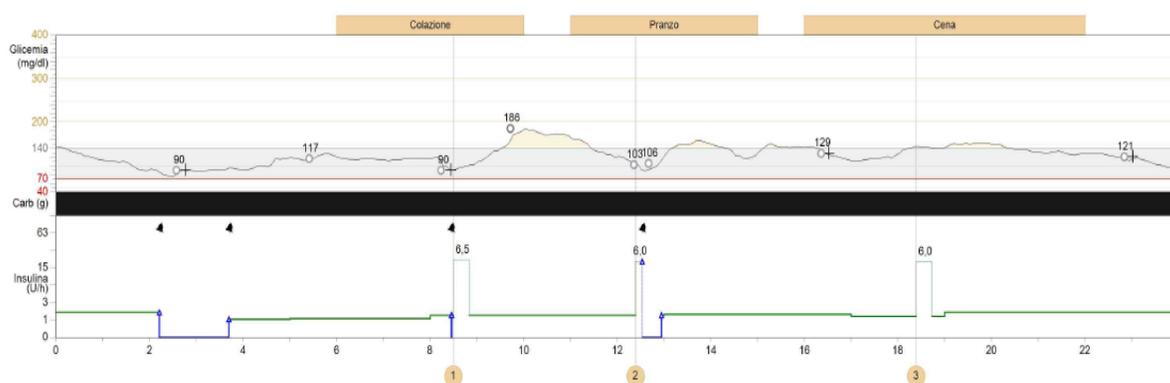
Il monitoraggio in continuo della glicemia si basa sull'utilizzo di un sensore che misura il glucosio nel liquido interstiziale. I dati possono essere memorizzati e scaricati retrospettivamente (monitoraggio "holter type")

oppure possono essere visualizzati direttamente dalla paziente mediante un ricevitore. In questo caso di parla di monitoraggio “real time” (RT-CMG).

Rispetto al controllo glicemico domiciliare, il monitoraggio in continuo della glicemia real time, permette di acquisire numerose informazioni.

Le glicemie capillari, per quanto frequenti, sono comunque poche nell’arco della giornata e sono dei valori “statici”, rilevati in relazione ai pasti e/o bedtime. Il RT-CGM, invece, permette alla paziente di visualizzare la glicemia e di capire, attraverso i grafici e le “frecce di tendenza”, come cambia la glicemia e con quale velocità. Inoltre, il RT-CGM è dotato di allarmi che avisano se si è raggiunta la soglia dell’ipo/iperglicemia o se si sta per raggiungerla (allarme predittivo).

Le informazioni fornite dal RT-CGM sono fondamentali per ottenere uno stretto controllo glicemico in gravidanza ma necessitano di una adeguata educazione della paziente che deve essere in grado di comprendere ed agire correttamente in relazione alle informazioni fornite dal sensore (per es. aumentare il bolo al pasto se le frecce di tendenza indicano un incremento della glicemia, ridurre temporaneamente la velocità basale in caso di allarme predittivo di ipoglicemia). I dati ottenuti con il RT-CGM possono essere visualizzati anche su computer mediante applicazioni dedicate e consentono al medico di valutare l’andamento glicemico della paziente, il tempo trascorso in target, la variabilità glicemica e l’adesione/compressione della paziente alle indicazioni date (Figure 1 e 2).



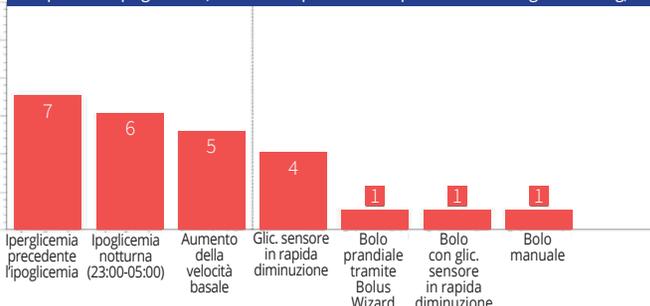
**Figura 1** | Monitoraggio in continuo della glicemia integrato con l'uso del microinfusore in donna con DM1 alla 30 settimana di gestazione.

Statistiche	13/11	11/11 - 24/11
Glicemia media (mg/dl)	118	129 ± 50
Valori glicemia	8	145 10.4/giorn
Valori superiori al target	1 12%	52 36%
Valori inferiori al target	- 0%	15 10%
Glic. sens. media (mg/dl)	125 ± 23	128 ± 42
AUC media > 140 (mg/dl)	3.5 1d 0h	12.5 13d 21h
AUC media < 70 (mg/dl)	0.0 1d 0h	0.2 13d 21h

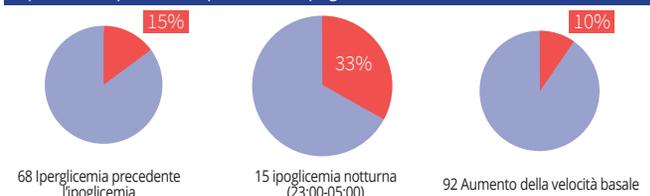
Carboidrati giornalieri (g)	-	28 ± 23
Carb/Bolo insulina (g/U)	-	0.4

Insulina giornaliera totale (U)	50.40	50.38 ± 4.8
Basale giornaliera (U)	31.90 63%	29.23 58%
Bolo giornaliero (U)	18.50 37%	21.15 42%
Riempimenti	-	2 6.042U

**12 episodi di ipoglicemia, in base al tipo di evento precedente - Soglia: ≤ 70 mg/dl**



**Tipi di eventi più comuni precedenti l'ipoglicemia**



**Figura 2** | Interpretazione dei trend glicemici in donna con DM1 in SAP alla 35 settimana di gestazione.

Mentre gli studi basati sull'uso del CMG holter type (usato spesso in modo discontinuo in gravidanza), avevano fornito conclusioni non univoche, studi più recenti hanno dimostrato la superiorità del RT-CGM rispetto al monitoraggio glicemico tradizionale<sup>(16-17)</sup>. In particolare, nel trial randomizzato "CONCEPTT"<sup>(18)</sup>, sono stati valutati gli effetti dell'uso continuativo del CGM real time in 325 donne con diabete di tipo 1, (sia in fase di programmazione di gravidanza che durante la gestazione) in terapia con microinfusore o MDI. Le donne che hanno utilizzato il RT-CGM hanno presentato una riduzione dei livelli di emoglobina glicata ed hanno trascorso più tempo "in time in range" con minore "tempo sopra-target". Il miglioramento del compenso glicemico con RT-CGM si è associato ad un significativo miglioramento degli outcome neonatali: minore incidenza di LGA e di ipoglicemia neonatale; riduzione dei ricoveri in terapia intensiva neonatale e minore durata della degenza<sup>(18)</sup>. Questi dati suggeriscono l'uso del RT-GCM nelle donne con diabete pre-gestazionale in terapia insulinica intensiva. Il CGM-RT andrebbe iniziato precocemente, già dal primo trimestre di gravidanza<sup>(18)</sup>.

## Sensor-Integrated Insulin Delivery

Il monitoraggio in continuo della glicemia può essere integrato con l'uso del microinfusore (Sensor Augmented Pump therapy, SAP). In questo caso il microinfusore, sulla base dei dati forniti dal sensore e grazie a specifici algoritmi, può sospendere la somministrazione di insulina (velocità basale) in caso di ipoglicemia (low-glucose suspension, LGS) o per prevenire l'ipoglicemia (pre low-glucose suspension PLGS). La diffusione di questi nuovi "device" in gravidanza è già notevole. Gli studi condotti in gravidanza, seppure poco numerosi, mostrano risultati promettenti. Petrovski et al<sup>(19)</sup> hanno studiato 25 donne con DM1 in gravidanza trattate con CSII+ RT-CGM. Le donne sono state suddivise in 2 gruppi. In un gruppo il RT-CGM veniva usato in modo continuo; nell'altro solo 14 giorni al mese. L'uso continuativo della RT-CGM in gravidanza si è associato ad una riduzione significativa dei valori di emoglobina glicata ed una riduzione degli episodi ipoglicemici. Nessuna differenza in termini di esiti fetali. Nello studio osservazionale di Gomez AM<sup>(20)</sup> sono state studiate 34 donne in gravidanza con DM1 in terapia con SAP o SAP + funzione LGS (low-glucose suspension). Gli autori hanno osservato che l'uso di SAP e della funzione LGS sono ef-

ficaci e sicuri nel migliorare il compenso glicemico in gravidanza. Recentemente sono stati condotti degli studi su nuovi dispositivi chiamati "closed loop insulin delivery" in cui il microinfusore è capace di modulare autonomamente il rilascio di insulina sulla base dei dati forniti dal sensore. I risultati sembrano essere molto promettenti. Nello studio randomizzato di Stewart et al<sup>(21)</sup>, sono state studiate 16 donne affette da diabete mellito tipo 1 in gravidanza. Le donne sono state trattate per 4 settimane con microinfusore + RT-CGM (SAP) e successivamente con sistema integrato "closed loop insulin delivery". Quattordici donne hanno proseguito l'uso del sistema closed loop per tutta la gravidanza. Durante il periodo di utilizzo del sistema closed loop, le donne hanno presentato glicemie medie significativamente minori con maggior tempo in "time range" rispetto al periodo di utilizzo di SAP. Nessuna differenza in termini eventi avversi e fabbisogno insulinico. Nessun episodio di ipoglicemie severe. Nello studio osservazionale di Zoe A Stewart et al<sup>(22)</sup> 32 donne con DM1 in gravidanza, sono state sottoposte a 4 settimane di closed loop e, dopo un periodo di wash-out, a 4 settimane di SAP. Dopo avere effettuato entrambi i trattamenti, le donne potevano scegliere con quale terapia proseguire (closed loop/SAP o combinazione di CSII/RTCGM/MDI). 27 donne hanno scelto di proseguire la terapia con closed loop per tutta la gravidanza e hanno continuato tale terapia anche durante il parto. Il sistema "closed loop" ha consentito il raggiungimento e mantenimento dei targets glicemici per un tempo maggiore con glicemie inferiori e senza incremento delle ipoglicemie, in tutte le fasi della gravidanza compreso il travaglio ed il parto. In conclusione, la terapia con microinfusore permette più facilmente di far fronte ai cambiamenti del fabbisogno insulinico in gravidanza ma i dati in letteratura non hanno evidenziato una netta superiorità dell'uso del microinfusore rispetto alla MDI. Pertanto l'uso della CSII non può essere raccomandato in modo generalizzato in gravidanza ma rappresenta una valida opzione quando non viene raggiunto un compenso glicemico adeguato con la terapia multi-iniettiva. Le pazienti dovrebbero iniziare la CSII in fase di programmazione della gravidanza per permettere di ottenere uno stringente compenso glicemico e per potere educare adeguatamente la donna all'uso del microinfusore. Riguardo al monitoraggio in continuo della glicemia real-time, gli studi più recenti hanno dimostrato che il RT-CGM si associa a risultati estremamente positivi in termini di compenso glicemico e di

outcome materno/fetali. Pertanto ne viene raccomandato l'uso in donne in terapia insulinica intensiva. Il monitoraggio RT-CGM andrebbe iniziato precocemente, già nel primo trimestre di gravidanza. I dati a disposizione sull'uso dei sistemi integrati (SAP e closed loop) in gravidanza sono ancora pochi ma sembrano essere molto promettenti, aprendo nuove prospettive sul trattamento insulinico in gravidanza.

## Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period, 2015.
2. Temple R. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 325:1275-1276, 2002.
3. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N. Engl J Med* 358:1991-2002, 2008.
4. Alexopoulos AS. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA* 321:1811-1819, 2019.
5. Murphy HR. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia* 60:1668-77, 2017.
6. Mathiesen J. Changes in basal rates and bolus calculator setting settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27:724-8, 2014.
7. Farrar D. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007.
8. Chen R. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 197: 404 e1-5, 2007.
9. Murphy HR. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 337:a1680, 2008.
10. Bruttomesso D. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab* 37:426-31, 2011.
11. Kallas-Koeman MM. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 57:681-9, 2014.
12. Neff KJ. Prepregnancy care and pregnancy outcomes in type 1 diabetes mellitus: a comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy. *Ir J Med Sci* 183:397-403, 2014.
13. Yamamoto JM. Emerging Technologies for the Management of Type 1 Diabetes in Pregnancy. *Current Diabetes Reports* 18:4, 2018.
14. Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, Cavallaro V, Ansaldi E et al. Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. *Diabetes Technol Ther* 15:328-34, 2013.
15. Drever E, Tomlinson G, Bai AD, Feig DS. Insulin pump use compared with intravenous insulin during labour and delivery: the INSPIRED observational cohort study. *Diabet Med* 33:1253-9, 2016.
16. Murphy HL. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 337, 2008.
17. Secher AL. The Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Diabetes. *Diabetes Care* 36:1877-1883, 2013.
18. Feig DS. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 390:2347-2359, 2017.
19. Petrovski G. Is there a difference in pregnancy and glycemic outcome in patients with type 1 diabetes and insulin pump with constant and intermittent glucose monitoring? A pilot study. *Diabetes Technol Ther* 13:1109-13, 2011.
20. Gomez AM. Maternal-Fetal Outcomes in 34 Pregnant Women with Type 1 Diabetes in Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy. *Diabet Technol Ther* 19:417-422, 2017.
21. Stewart ZA. Closed-loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 375:644-54, 2016.
22. Zoe A. Stewart. Adaptability of Closed Loop During Labor, Delivery, and Postpartum: A Secondary Analysis of Data from Two Randomized Crossover Trials in Type 1 Diabetes Pregnancy. *Diabetes Technol Ther* 20: 501-505, 2018.

## 25° Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia Coccaglio (BS) 18-19 ottobre 2019

### LA SFIDA AL DIABETE Le nuove frontiere, le nuove prospettive

#### Comunicazioni orali

##### I biomarcatori non invasivi di NAFLD si associano a complicanze renali e cardiovascolari del diabete di tipo 2

S. Ciardullo<sup>1,2</sup>, E. Muraca<sup>1</sup>, S. Perra<sup>1</sup>, E. Bianconi<sup>1</sup>, G. Castoldi<sup>2</sup>, A. Oltolini<sup>1</sup>, R. Cannistraci<sup>1,2</sup>, P. Parmeggiani<sup>1</sup>, G. Manzoni<sup>1</sup>, A. Gastaldelli<sup>3</sup>, G. Lattuada<sup>1</sup>, G. Perseghin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Policlinico di Monza, Dip. Medicina e Riabilitazione; <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano-Bicocca, Dip. di Medicina e Chirurgia; <sup>3</sup>Istituto di fisiologia clinica, CNR.

**INTRODUZIONE** La NAFLD è frequente tra i pazienti con diabete di tipo 2 (DM2), ma la sua valutazione nella pratica clinica deve ancora essere validata.

**SCOPO** Stimare la prevalenza di steatosi epatica e fibrosi avanzata in pazienti con DM2 utilizzando biomarcatori non invasivi ed esplorare la associazione di questi ultimi con complicanze renali e cardiovascolari.

**MATERIALI E METODI** Studio cross-sectional relativo a pazienti adulti con DM2 seguiti presso la diabetologia del Policlinico di Monza nel periodo 2013-2018. La steatosi è stata rilevata utilizzando Fatty Liver Index (FLI), Hepatic Steatosis Index (HSI) e NAFLD Ridge Score (NRS) mentre la fibrosi è stata definita utilizzando NAFLD Fibrosis Score (NFS), Fibrosis-4 (FIB-4), AST to Platelet Ratio Index (APRI) e rapporto AST/ALT. Gli outcome di interesse sono stati la prevalenza di microalbuminuria (UACR > 30 mg/g), malattia renale cronica (CKD) e malattia cardiovascolare (CVD).

Risultati: 2770 pazienti con DM2 sono stati inclusi nell'analisi. La NAFLD era presente nel 65%, nell'86% e nell'88% dei pazienti in base a FLI, HSI e NRS, rispettivamente. La fibrosi epatica avanzata era presente nel 33%, 11%, 7% e <1% sulla base di NFS, AST / ALT, FIB-4 e APRI, rispettivamente. Mentre una maggiore prevalenza di microalbuminuria è stata rilevata tra i pazienti con valori intermedi e alti (OR = 3,49; IC 95% 2,05 - 5,94, p < 0,01) di biomarcatori di steatosi (utilizzando FLI), una maggiore prevalenza di CKD (OR: 6,39; IC 95% 4,05 - 10,08 p < 0,01) e CVD (OR: 2,62; IC 95%: 1,69 - 4,04 p < 0,01) è stata riscontrata tra i pazienti con punteggi intermedi e alti di biomarcatori di fibrosi (usando FIB-4 e risultati simili usando AST/ALT e NFS).

**CONCLUSIONI** In questa ampia coorte di pazienti con DM2, la prevalenza di steatosi epatica e fibrosi avanzata variava notevolmente in base allo specifico marcatore non invasivo utilizzato. Nonostante

queste differenze, i biomarker di steatosi e fibrosi si associavano in maniera consistente ad un diverso pattern di complicanze del DM2.

##### La glicemia a 1 ora durante OGTT e la SIF (skin intrinsic fluorescence) predicano il rischio di prediabete nella popolazione generale: lo studio DIAPASON

L. La Sala<sup>1</sup>, E. Tagliabue<sup>1</sup>, F. Prattichizzo<sup>1</sup>, A. Ceriello<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRCCS MultiMedica, Laboratorio malattie cardiovascolari e dismetaboliche, Via Fantoli, Milano.

**INTRODUZIONE** La principale sfida per la prevenzione del diabete nella popolazione generale è l'identificazione precoce degli individui a rischio, al fine di attuare misure preventive per ritardarne l'insorgenza.

**SCOPO** Selezionare un set di predittori precoci di rischio testando l'utilità di una strategia di selezione che combina FPG, 2hPG e HbA1c.

**MATERIALI E METODI** 1506 soggetti sono stati *screenati* sulla base del Findrisc; 531 soggetti con Findrisc score  $\geq 9$  hanno eseguito FPG, 2hPG, 1hPG e HbA1c, assetto lipidico, insulinemia, HOMA-IR, microalbuminuria, e SIF (skin intrinsic fluorescence). Abbiamo creato due gruppi di classificazione: 1) diagnosi basata su 2hPG; e 2) basata su tre metodi combinati (3-c). I modelli logistici e le analisi statistiche sono stati eseguiti mediante SAS.

**RISULTATI** I nostri risultati mostrano una diversa prevalenza di pre- e diabete a seconda del criterio diagnostico usato e una scarsa concordanza (K-Cohen). La matrice di correlazione mostra una forte significatività fra la SIF e tutti i parametri metabolici. L'insorgenza di differenze significative nel fenotipo prediabete era più evidente nel metodo 3-c rispetto a quello singolo. Il modello 3-c ha permesso di identificare uno *status* intermedio fra normoglicemici e prediabete con un profilo cardiometabolico migliore rispetto ai prediabete, ma peggiore rispetto ai normoglicemici. Le regressioni *stepwise* e i modelli logistici, aggiustati per età, sesso e BMI, hanno identificato come migliori predittori di rischio prediabete: 1) 1hPG, per il modello basato su 2hPG [AUC=0.85; OR1.04(1.03-1.05), p<0.0001], e 2) 1hPG+SIF per il modello a 3-c [AUC=0.97; OR1.07(1.04-1.10), p<0.0001; OR11.57(2-66.85), p=0.006 rispettivamente].

**CONCLUSIONI** Usando un solo criterio diagnostico non si identifica una percentuale di individui che verrebbero considerati come diabetici o prediabete utilizzando un altro test. Utilizzando il nuovo approccio 3-c si identificano 1hPG+SIF come predittori del rischio di prediabete.

**RINGRAZIAMENTI** EFSD/Sanofi (a L.L.S.), Fondazione Invernizzi (Milano).

© JAMD 2019. These are open access conference proceedings by AMD-SID Lombardia, edited by AMD, published by Idelson Gnocchi and 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.

## I pazienti diabetici di tipo 2 sono caratterizzati da ipercortisolismo in una popolazione candidata a chirurgia bariatrica

E. Muraca<sup>1</sup>, A. Oltolini<sup>1</sup>, R. Cannistraci<sup>1</sup>, C. Ronchetti<sup>1</sup>, S. Perra<sup>1</sup>, G. Manzoni<sup>1</sup>, F. Zerbinì<sup>1</sup>, P. Parmeggiani<sup>1</sup>, S. Ciardullo<sup>1</sup>, M. Villa<sup>2</sup>, G. Lattuada<sup>1</sup>, G. Perseghin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina e Riabilitazione Policlinico di Monza, <sup>2</sup> Unità di Psicologia Clinica, Policlinico di Monza; <sup>3</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca.

**INTRODUZIONE** Obesità, diabete mellito e ipercortisolismo costituiscono patologie con un fondamentale aspetto fisiopatologico comune, l'insulino resistenza, e aspetti clinici condivisi (ipertensione arteriosa, dislipidemia, dis-glicemia e obesità centrale). Obesità e diabete mellito compaiono spesso nel Cushing, mentre nell'obeso è spesso rilevabile uno stato di ipercortisolismo di origine funzionale (Pseudo Cushing). Per gli individui con diabete è stata suggerita da alcuni autori la necessità dello screening.

**SCOPO** Stabilire la prevalenza di ipercortisolismo in una popolazione di individui obesi candidati a chirurgia bariatrica e stabilire se ci fosse differenza nei pazienti con dis-glicemia o diabete di tipo 2 rispetto a normale omeostasi glucidica.

**MATERIALI E METODI** Analisi retrospettiva del nostro database di pazienti afferenti al centro di chirurgia bariatrica da 06/15 a 05/19. La popolazione, costituita da 504 individui con dosaggio del cortisolo libero urinario nelle 24 ore (CLU), glicemia a digiuno e/o Hb glicata, è stata analizzata in funzione di normalità/positività del CLU (secondo l'intervallo di ciascun laboratorio) e di presenza di diabete mellito o una condizione di dis-glicemia (definiti secondo Standard di Cura AMD/SID 2018).

**RISULTATI** Sono risultati affetti da diabete 95 pazienti (18.9%), con dis-glicemia 136 pazienti (27%) e con glicemia a digiuno e Hb glicata normali i restanti 273 pazienti (54.2%). Il CLU elevato è stato rilevato in 81 pazienti (16.1%) ed è risultato essere più frequente nei pazienti diabetici e con dis-glicemia (20.8% 48/231) rispetto ai pazienti con normale omeostasi glucidica (12.1% 33/273  $p=0.008$ ). L'associazione descritta tra CLU e alterata omeostasi glucidica è risultata indipendente dall'età, sesso e BMI.

**CONCLUSIONI** L'analisi retrospettiva della nostra popolazione di pazienti con obesità candidati a chirurgia bariatrica sostiene l'ipotesi secondo la quale una condizione di ipercortisolismo è più frequente nei pazienti con dis-glicemie e con diabete di tipo 2 manifesto.

## Studio retrospettivo, multicentrico, real world per definire efficacia e sicurezza del sistema impiantabile di monitoraggio in continuo della glicemia Eversense

B. Pintaudi<sup>1</sup>, A. Laurenzi<sup>2</sup>, G. Mariani<sup>3</sup>, M. Mirani<sup>4</sup>, P.S. Morpurgo<sup>5</sup>, A. Rossi<sup>6</sup>, M. Bonomo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; <sup>2</sup>IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>3</sup>ASST Nord Milano; <sup>4</sup>Istituto Clinico Humanitas, Milano; <sup>5</sup>Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano; <sup>6</sup>Ospedale San Giuseppe, Milano.

**INTRODUZIONE** Studi precedenti hanno riportato un eccellente livello di accuratezza del sistema impiantabile di monitoraggio in continuo della glicemia (CGM) Eversense, una riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia ed una lieve riduzione dei livelli di HbA1c.

**SCOPO** Valutare efficacia e sicurezza del sistema CGM Eversense in un contesto real world.

**MATERIALI E METODI** Sono stati studiati 50 soggetti con DM1 (età media 42±13, 62.0% con microinfusore, 23.2% con precedenti esperienze di CGM ad ago) seguiti da 6 Centri di diabetologia a Milano. Outcome primario era la variazione dei livelli di HbA1c tra l'applicazione del CGM e la fine del sensore (3 mesi dopo). Outcomes secondari erano le percentuali di tempo trascorso in target glicemico (70-180 mg/dL), in ipoglicemia (<70 mg/dL), in iperglicemia (≥180 mg/dL) e alcuni indici di variabilità glicemica: SD, CV, MAGE, CONGA, MODD. Sono stati valutati eventi avversi legati al sistema e soddisfazione dei pazienti.

**RISULTATI** I livelli di HbA1c erano migliorati (7.8±1.0% vs 7.3±0.9%,  $p<0.0001$ ) con riduzione media -0.4±0.5%. Tempo in target, in ipo- ed in iperglicemia erano 59.3%, 5.5%, 35.2%, rispettivamente. Gli indici di variabilità glicemica erano: SD 60.0±8.5, CV 37.6±5.5, MAGE 82.4±12.8, CONGA 43.9±6.2, MODD 61.6±9.6. In due casi si è verificata un'infezione locale nel sito di inserzione. In due casi la procedura di rimozione è durata più a lungo perché il sensore era inserito in sede profonda. La soddisfazione del paziente per il dispositivo era alta. Occasionalmente è stata riportata la disconnessione del trasmettitore dall'applicazione mobile.

**CONCLUSIONI** Valutato in un contesto real world, il sistema CGM impiantabile Eversense si è dimostrato efficace, sicuro e ben accettato da soggetti con DM1 sia con precedente esperienza di CGM che CGM-naive.

## Il passaggio da una pompa insulinica con funzione plgs ad un sistema ibrido ad ansa chiusa migliora il compenso glicemico medio ed incrementa il time in range euglicemico

C. Scaranna<sup>1</sup>, G. Lepore<sup>1</sup>, A. Corsi<sup>1</sup>, A.R. Dodesini<sup>1</sup>, R. Bellante<sup>1</sup>, R. Trevisan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Mal. Endocrine – Diabetologia, ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo.

**INTRODUZIONE** negli ultimi anni i sistemi integrati microinfusore insulinico-monitoraggio in continuo del glucosio sono stati dotati di funzioni automatiche per la sospensione dell'infusione insulinica in caso del raggiungimento di una soglia prefissata per ipoglicemia (LGS) o di previsione del raggiungimento di tale soglia (PLGS). Più recentemente, sono stati introdotti nella pratica clinica i sistemi ibridi ad ansa chiusa (HCL system), in grado di somministrare automaticamente microbolli insulinici calcolati dall'algoritmo di controllo ogni 5 minuti.

**SCOPO DELLO STUDIO** confrontare l'efficacia e la sicurezza di un sistema con funzioni LGS-PLGS (Medtronic Minimed 640G) vs un sistema ibrido ad ansa chiusa (Medtronic Minimed 670G).

**MATERIALE E METODI** 30 persone con diabete tipo 1, già in trattamento da almeno 6 mesi con il sistema 640G, sono state randomizzate in due gruppi; il gruppo PLGS (n=15, età media 50,2±15,2 anni, HbA<sub>1c</sub> 58,2±10,4 mmol/mol) ha proseguito per altri sei mesi il trattamento con il sistema 640G, il gruppo HCL è stato trasferito al trattamento con il sistema 670G per sei mesi. Sono stati valutati: Hb glicata misurata all'inizio ed al termine dei sei mesi dello studio e glicemia media del sensore, tempo trascorso nei range <50 mg/dl, 50-69 mg/dl, 70-180 mg/dl, 181-250 mg/dl e >250 mg/dl registrati nel mese precedente l'inizio dello studio e nell'ultimo mese dello studio.

**RISULTATI** nel gruppo HCL al termine dello studio si è verificata una significativa riduzione dell' Hb glicata (53,8±6,2 vs 58,6±11 mmol/mol,  $p<0,05$ ), del tempo trascorso nel ran-

ge 181-250 mg/dl (22,4±6,1 vs 26,4±9,1%, p<0,05), del tempo trascorso nel range >250 mg/dl (6,1±5 vs 11,2±9,7%, p<0,05) ed un incremento del tempo trascorso nel range 70-180 mg/dl (69,2±9,8 vs 59,8±16, p<0,01). Il tempo trascorso nei range ipoglicemici non si è modificato. Nel gruppo PLGS non si è verificata nessuna variazione significativa al termine dello studio rispetto al basale.

**CONCLUSIONI** Il passaggio da un sistema con funzioni LGS-PLGS ad un sistema HCL ha permesso di migliorare significativamente il compenso glicemico, sia in termini di riduzione dell'Hb glicata e del tempo trascorso in iperglicemia sia in termini di incremento del tempo trascorso nel range euglicemico, senza incrementare il rischio di ipoglicemie.

### La prescrizione off-label di SGLT-2 inibitori a pazienti con diabete di tipo1: un sondaggio on-line di specialisti italiani

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

<sup>1</sup>Diabetes Research Institute, San Raffaele Scientific Institute, Milan (Italy); <sup>2</sup>Diabetology Unit, Niguarda Hospital, Milan (Italy); <sup>3</sup>UO Medicina indirizzo Metabolico e Diabetologico, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia (Italy); <sup>4</sup>Diabetologia e Endocrinologia Distretto del Perugino, USL Umbria 1, Perugia (Italy); <sup>5</sup>UO di Medicina Generale a indirizzo Diabetologico e Endocrino-Metabolico, San Raffaele Scientific Institute, Milan <sup>6</sup>UOC Medicina Interna, ASP 5 Messina e PO Lipari, Messina (Italy); <sup>7</sup>UOSD di Diabetologia, AU-LSS 4 Veneto Orientale; <sup>8</sup>AUSL Romagna, Ravenna Diabetes Clinic, Ravenna (Italy); <sup>9</sup>UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo ASL di Pescara, Ospedale Santo Spirito, Pescara (Italy).

AMD ha elaborato un sondaggio anonimo on-line sulla prescrizione off-label degli SGLT-2 inibitori (SGLT-2i) a pazienti T1D che ha proposto ai propri soci dal 21/08/2018 al 03/04/2019. Il sondaggio consisteva di 16 domande di cui 3 a risposta multipla.

N=161 specialisti che seguono pazienti T1D hanno completato il sondaggio e 61 di loro (44,7%) avevano prescritto SGLT-2i a pazienti T1D. Prescrittori e non erano simili per anni di pratica specialistica e setting ambulatoriale. Gli specialisti del Nord Italia o con ≥50 pazienti T1D avevano più probabilità di prescrivere SGLT-2i a pazienti T1D. La maggior parte degli specialisti ha prescritto SGLT-2i a pazienti T1D in MDI. Le ragioni più frequenti per la prescrizione erano migliorare un controllo glicemico subottimale, facilitare la perdita di peso e ridurre il fabbisogno insulinico. Solo il 50% degli specialisti ha chiesto ai pazienti di firmare un consenso informato per l'uso off-label di SGLT-2i.

Il 25% degli specialisti non ha prescritto strisce per la misurazione di chetonuria/chetonemia e solo il 20,8% ne ha raccomandato l'uso per glicemie >200 mg/dl. Tutti gli specialisti hanno raccomandato di evitare disidratazione e digiuno prolungato se si usano SGLT-2i, ma solo il 27,8% ha rivisto con i pazienti i sintomi di chetosi e solo il 9,7% ha fornito le 6 raccomandazioni suggerite da esperti. Il 19,4% degli specialisti che ha prescritto SGLT-2i a donne T1D in età fertile non ha avvisato dei rischi per il concepimento, e solo il 12,5% ha fornito le 4 le raccomandazioni opportune alla prescrizione di farmaci non autorizzati in gravidanza.

Questi risultati documentano la necessità di migliorare la consapevolezza sui rischi e loro prevenzione di professionisti e pazienti in caso di prescrizione di SGLT-2i a pazienti T1D. Gli specialisti dovrebbero essere incoraggiati a chiedere ai pazienti di firmare un consenso informato per la prescrizione off-label di questi farmaci come previsto dalla legge.

## Poster

### Caratteristiche demografiche e profilo di rischio di una popolazione di pazienti affetti da DMT2 in Lombardia

C.C. Berra<sup>1</sup>, G. Lepore<sup>2</sup>, R. Manfrini<sup>3</sup>, A.L. Belviso<sup>4</sup>, G. Casati<sup>5</sup>, P. Denzani<sup>6</sup>, S. Etori<sup>7</sup>, L.E. Mantovani<sup>8</sup>, R. Pollastri<sup>9</sup>, F. Querci<sup>10</sup>, S.C. Severgnini<sup>11</sup>, L. Bucciarelli<sup>12</sup>, A. Camera<sup>13</sup>, R. Dagani<sup>14</sup>, A. Gandolfi<sup>15</sup>, E. Libera<sup>16</sup>, C. Mauri<sup>17</sup>, J.M. Rinaldi<sup>18</sup>, A. Bossi<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Direttore dipartimento endocrino-metabolico IRCCS MultiMedica; <sup>2</sup>Responsabile UOS Endocrinologia ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; <sup>3</sup>UO diabetologia e malattie del metabolismo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano; <sup>4</sup>Poliambulatorio Brembate di Sopra,ASST Bg Ovest; <sup>5</sup>Policlinico San Pietro GSD Ponte S Pietro (BG); <sup>6</sup>UOS Diabetologia PO Montichiari ASST Spedali Civili; <sup>7</sup>ASST Franciacorta Chiari (BS); <sup>8</sup>AO Carlo Poma Mantova; <sup>9</sup>Casa di cura San Camillo Cremona. Centro Cura e Prevenzione Diabete; <sup>10</sup>UOS Diabetologia ASST Bg Est Seriate; <sup>11</sup>Servizio di diabetologia -ASST Ospedale Maggiore Crema; <sup>12</sup>Dipartimento endocrino-metabolico IRCCS MultiMedica; <sup>13</sup>Ambulatorio diabetologia, casa di cura Igea Milano; <sup>14</sup>ASST Rhodense- PO Rho; <sup>15</sup>ASST Fatebenefratelli-Sacco Milano; <sup>16</sup>UOSD endocrinologia e malattie metaboliche - Ospedale Civile di Sondrio; <sup>17</sup>ASST Lariana; <sup>18</sup>ASST Melegnano e della Martesana; <sup>19</sup>Direttore-UOC Malattie endocrine e Centro regionale per il diabete mellito ASST Bergamo Ovest-Treviglio (BG).

**INTRODUZIONE** L'epidemia mondiale di diabete mellito tipo 2 (DMT2) e delle sue complicanze cardiovascolari (CV) coinvolge anche l'Italia, con variazioni di prevalenza nel territorio nazionale.

**SCOPO** Per gestire più efficacemente questo problema di sanità pubblica è opportuno svolgere studi a livello regionale.

**MATERIALI E METODI** 18 specialisti delle provincie di Milano, Bergamo, Brescia, Como, Cremona, Mantova, Pavia, Sondrio hanno condotto la profilazione di 538 pazienti affetti da DMT2 raccogliendo in modo aggregato e retrospettivo (nel rispetto delle normative in materia di protezione dei dati personale) i seguenti parametri: genere, età, durata di malattia, HbA1c, pregresso evento CV, numero di fattori di rischio (FR) per pazienti senza pregresso evento CV, presenza di nefropatia, BMI (kg/m<sup>2</sup> ≤30 e ≤25), circonferenza vita, pressione arteriosa, colesterolo-LDL. È stata inoltre registrata la terapia antidiabetica e la terapia CV al baseline e dopo intensificazione terapeutica.

**RISULTATI** I dati di ciascuna area sono stati analizzati e confrontati con i risultati complessivi evidenziando: a) le popolazioni di ogni area sono omogenee alla popolazione totale; b) 374/538 (60,51%) pazienti non riportavano pregressi episodi CV, ma 211/538 (39,22%) avevano ≥2 FR; c) la popolazione presentava un BMI non eccessivo: 423/538 (78,62%) aveva un BMI ≤30 e 114/538 (21,19%) BMI ≤25; c) la terapia antidiabetica veniva significativamente modificata dopo un'attenta valutazione del profilo del paziente, mentre la terapia CV rimaneva sostanzialmente invariata.

**CONCLUSIONI** La significativa percentuale di pazienti con FR ma senza precedente evento CV riflette quanto presente a livello nazionale, mentre il BMI è più basso rispetto alla popolazione diabetica italiana. La valutazione complessiva dello stato clinico ha svolto un importante ruolo nella scelta della terapia antidiabetica, sottolineando l'importanza di un'attenta valutazione dei pazienti nella realtà operativa quotidiana.

## Differenze di genere nei comportamenti di self-care negli adulti con diabete mellito di tipo 2

R. Caruso<sup>1</sup>, P. Reborà<sup>2</sup>, M. Luciani<sup>3</sup>, S. Di Mauro<sup>3</sup>, D. Ausili<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Health Professions Research and Development Unit, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese; <sup>2</sup>Bioinformatics, Biostatistics and Bioimaging Centre, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza.

**INTRODUZIONE** Differenze di genere nelle persone affette da diabete mellito di tipo 2 (DMT2) sono state trovate negli outcome clinici, nella risposta metabolica ai trattamenti, nei patient reported outcome come la qualità di vita e nelle variabili psicosociali. Le differenze di genere nel self-care e la loro relazione con i determinanti del self-care sono state poco studiate nelle malattie croniche ed in particolare nelle persone con DMT2.

**OBIETTIVI** Descrivere le differenze di genere nel self-care, identificare i determinanti del self-care in relazione al genere e investigare come il genere interagisce con gli effetti delle variabili cliniche e socio-demografiche del self-care negli adulti con DMT2.

**METODI** Lo studio ha un disegno trasversale multicentrico. Sono state reclutate con campionamento consecutivo 540 adulti con DMT2 in 6 centri diabetologici. Le variabili cliniche e socio-demografiche sono state raccolte dalle cartelle cliniche. Self-care maintenance, monitoring, management e confidence sono state misurate con la scala Self-care of Diabetes Inventory.

**RISULTATI** Le femmine hanno riportato maggiori disease prevention behaviours ( $P < 0.001$ ), health promoting behaviours ( $P < 0.001$ ), body listening ( $P < 0.001$ ) e symptom recognition ( $P = 0.010$ ), ma minori health promoting exercise behaviours ( $P < 0.001$ ). I determinanti del self-care erano diversi tra maschi e femmine, il ruolo della task-specific self-care confidence ha predetto il self-care monitoring ( $RR = 0.98$ ;  $P < 0.001$ ) e il management ( $RR = 0.99$ ;  $P < 0.001$ ) tra i maschi, mentre la persistence self-care confidence ha predetto la self-care maintenance ( $RR = 0.97$ ;  $P = 0.016$ ) e il management ( $RR = 0.99$ ;  $P = 0.009$ ) tra le femmine.

**CONCLUSIONI** I maschi e le femmine compiono il self-care in maniera differente. La self-care confidence gioca un ruolo diverso nel predire il self-care nei maschi e nelle femmine. Ricerche future dovranno descrivere il self-care e i determinanti nei maschi e nelle femmine con DMT2 in maniera longitudinale. Interventi per migliorare la self-care confidence legati alle differenze di genere dovranno essere sviluppati per migliorare il self-care nei pazienti maschi e femmine con DMT2.

## “Precision diabetology” con la nuova classificazione del diabete mellito tipo 2: esperienza personale

P. Desenzani<sup>1</sup>, C. Mascadri<sup>1</sup>, M.C. Tusi<sup>1</sup>, I. Barozzino<sup>1</sup>, M. Danesi<sup>1</sup>, A. Filippini<sup>1</sup>, S. Manenti<sup>1</sup>, A. Pastori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOS Diabetologia PO Montichiari ASST, Spedali Civili, Brescia.

Nell'epoca della medicina di precisione i TEAM di Diabetologia si trovano ogni giorno a dover porre una diagnosi il più possibile specifica e precisa delle molte varianti di diabete mellito tipo 2 con cui si presentano i pazienti. Gli strumenti a disposizione per tale diagnosi, nella maggior parte dei “setting” clinici di lavoro, restano comunque l'anamnesi (indispensabile per sospettare le forme di MODY, maturity onset diabetes of the adult, e FDA, diabete familiare dell'adulto, definito dalla presenza di 3 generazioni consecutive affette da diabete mellito ed assenza di genetica per il MODY), l'esame obiettivo, gli esami ematochimici di routine (in

particolare l'emocromo con formula, funzione renale ed epatica, esame urine, eab venoso), il dosaggio del C peptide (sia basale che dopo stimolo), gli autoanticorpi anti  $\beta$  cellula (in particolare quelli anti GAD65), l'autocontrollo glicemico domiciliare piuttosto che i profili glicemici desunti dall'AGP (ambulatory glucose profile) e gli esami strumentali per la diagnosi e/o FU delle complicanze micro e macroangiopatiche, con particolare rilevanza dell'imaging per lo studio del pancreas e degli altri organi parenchimatosi addominali. Solo in alcuni centri è disponibile un laboratorio di analisi per eseguire la ricerca di forme monogeniche di diabete tipo MODY. Utilizzando tali strumenti diagnostici (in particolare l'analisi genetica in alcuni casi con elevata familiarità), definendo come A+/- la presenza o assenza di autoimmunità (positività degli Anti GAD65), e  $\beta$ +/- la conservata o persa secrezione insulinica (C peptide superiore a 1 ng/ml), sulla base della nuova proposta di classificazione dei sottogruppi del diabete mellito presentata in letteratura, presso nostra UOS, abbiamo provato a riclassificare circa 300 pazienti diabetici prima etichettati semplicemente come diabetici tipo 2 giunti alla nostra osservazione come prima visita negli ultimi 18 mesi. Il 10% presentava una forma di LADA A+| $\beta$ - (SAID, severe autoimmune diabetes) con alto titolo di anticorpi anti GAD65 (superiore a 32), 1% LADA A+| $\beta$ + con basso titolo di ab antiGAD65 in pazienti sovrappeso (DOUBLE DIABETES), 1% diabete definito KPDM A-/ $\beta$ +, ketosis prone diabetes diabetes mellitus, e 1% con KPDM A-/ $\beta$ -. Tutti questi casi di KPDM sono esorditi con DKA, chetoacidosi diabetica iperglicemica, in pazienti di origine africana sub sahariana. Dei restanti pazienti riclassificati l'8% presentava in realtà un DIABETE TIPO 3C, A-/ $\beta$ - (secondario a pancreatiti, tumori pancreatici, esiti di pancreasectomia), 2% diabete tipo MODY A-/ $\beta$ +, 7% diabete tipo FDA A-/ $\beta$ +, 1% Diabete tipo NODAT A-/ $\beta$ + (new onset diabetes after transplantation), 20% di pazienti con DIABETE TIPO 2 A-/ $\beta$ - (SIDD, severe insulin deficient diabetes) con necessità di eseguire terapia insulinica basal bolus, 3% DIABETE SECONDARIO AD ENDOCRINOPATIE A-/ $\beta$ +. Il restante 56% dei pazienti, in accordo con quanto presente in letteratura, presentava nel 20% un quadro di MARD (mild-age related diabetes), nel 20% MOD (mild obesity related diabetes) e nel 16% SIRD (severe insulin resistant diabetes) con HOMA INDEX > 3. Nella nostra casistica i pazienti con positività per anticorpi anti GAD 65 presentavano nel 50% dei casi associazione con altre endocrinopatie e/o patologie autoimmuni all'interno di verosimile sindrome polighiandolare autoimmune tipo 3 a (in particolare associazione con tireopatia autoimmune, anemia perniciosa, vitiligo). I pazienti riclassificati con deficit della secrezione insulinica (sia su base autoimmune che non) tranne quelli con diabete tipo 3 c presentavano, in accordo con i dati in letteratura, come principale complicanza microangiopatica la retinopatia diabetica: la nefropatia incipiente veniva riscontrata invece nella maggior parte dei pazienti con SIRD. In conclusione la nostra esperienza evidenzia sia la necessità di una revisione dell'attuale classificazione del diabete mellito tipo 2 che la possibilità di poter realizzare, anche in un setting clinico diagnostico di 2 livello, una diabetologia il più possibile di precisione volta a poter implementare la migliore terapia a disposizione cercando di prevenire e/o rallentare le complicanze associate con le varie forme di diabete.

## Ruolo della terapia medica nutrizionale (TMN) nella sarcopenia correlata al diabete mellito tipo 2 (DMT2) dell'anziano

A. Gaglio<sup>1</sup>, V. Resi<sup>1</sup>, E. Palmieri<sup>1</sup>, V. Grancini<sup>1</sup>, L. Giarratana<sup>1</sup>, E. Orsi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Endocrinologia. Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

**INTRODUZIONE** La sarcopenia è la perdita di massa muscolare progressiva e generalizzata (1). Essa viene accelerata quando sono presenti il diabete e l'invecchiamento (2).

**SCOPO** Valutare il ruolo della TMN e dell'esercizio fisico nel migliorare lo stile di vita del paziente con DMT2 anziano e sarcopenico.

**METODI** Sono stati valutati 22 soggetti (11M/11F) con DMT2 con età >65 aa in terapia con DPP4V inibitori. Al basale, sono stati valutati gli indici antropometrici e glicometabolici, rivalutati a 6 mesi (T1). La diagnosi di sarcopenia (S) è stata fatta utilizzando i criteri EWGSOP ed è stato somministrato il questionario IPAQ per l'attività fisica. Al T0, i pazienti sono stati avviati ad un percorso educativo.

**RISULTATI** 11 soggetti (6M/5F) sono risultati sarcopenici e presentavano una minor percentuale di massa magra ( $58.27 \pm 7.19$  vs  $69.91 \pm 5.87\%$ ,  $p < 0.05$ ). Tutti i soggetti mostravano un sovrappeso corporeo e, dai diari alimentari, si evidenziava uno scarso intake proteico (S:  $0.86 \pm 0.30$  e NS:  $0.92 \pm 0.19$  g/kg p.c.) e di fibra alimentare (S:  $16.16 \pm 5.32$  e NS:  $18.39 \pm 5.17$  g/die).

L'intake calorico del gr. S al T1 aumentava da  $1322.82 \pm 403.27$  a  $1571.78 \pm 339.01$  Kcal ( $p = 0.28$ ), con aumento del consumo proteico medio ( $0.86 \pm 0.30$  vs  $1.02 \pm 0.21$  g/kg) e dell'intake di fibra, da  $12.62 \pm 3.06$  a  $17.13 \pm 3.25$  g/1000 Kcal ( $p < 0.05$ ), oltre ad un aumento di assunzione di acqua.

3 soggetti del gr. S al T1 hanno mostrato un miglioramento nella composizione corporea, non incontrando più i criteri diagnostici di sarcopenia.

Dai dati del questionario IPAQ, durante il percorso, i soggetti con sarcopenia aumentano l'attività fisica giornaliera.

**CONCLUSIONI** Ad oggi, l'adeguatezza della dieta in termini qualitativi e quantitativi, associata all'esercizio fisico regolare, sembra essere l'unico strumento utile per il trattamento della sarcopenia. Un percorso strutturato condotto da un nutrizionista dedicato può essere la chiave per soddisfare i fabbisogni calorico-proteici di questi pazienti fragili.

### Due casi di osteomielite della prima testa metatarsale trattata con biovetro e fili di K

R. De Giglio<sup>1</sup>, B. Maserini<sup>1</sup>, G. Di Vieste<sup>1</sup>, S. Lodigiani<sup>1</sup>, I. Formenti<sup>1</sup>, G. Balduzzi<sup>1</sup>, F. Signorelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicina interna- Unità Piede diabetico - ASST Ovest milanese - Ospedale C. Cantù, Abbiategrasso (MI); <sup>2</sup>Chirurgia generale - ASST Ovest Milanese - Ospedale C. Cantù, Abbiategrasso (MI).

**INTRODUZIONE** Nell'ambito delle lesioni del piede l'osteomielite coinvolgente la prima articolazione metatarso-falangea spesso richiede l'amputazione del I raggio metatarsale (I MTT). Il Biovetro (BAG-S53P4- BonAlive®) è un materiale approvato per il trattamento dell'osteomielite, con proprietà antibatteriche ascrivibili alle variazioni di pH e pressione osmotica che si instaurano in sede di impianto, utilizzabile come riempitivo osseo contestualmente alla bonifica chirurgica del focolaio osteomielitico. Ad oggi vi sono pochi dati in merito al suo impiego nel Paziente diabetico.

**SCOPO** Dimostrare l'efficacia del biovetro (BAG-S53P4) associato a posizionamento di filo di K nel trattamento dell'infezione dell'articolazione metatarso-falangea del I MTT.

**MATERIALI E METODI** Tra novembre 2017 e marzo 2018 due Pazienti (di 69 e 75 aa, diabetiche da >15 aa), sono state valutate per osteomielite I MTT (istologicamente confermata) nel contesto di un'ulcera cronica (Caso 1) e di un flemmone (Caso 2). In entrambi i casi si è proceduto a bonifica del focolaio osteomielitico I MTT con cucchiaino tagliente, riempimento della cavità ossea con Biovetro e stabilizzazione

dell'articolazione con filo di K in un unico tempo. Nel Caso 2 la procedura ha fatto seguito al drenaggio urgente di flemmone e a rivascolarizzazione periferica. Entrambe le Pazienti sono state trattate con terapia antibiotica mirata su culturale di frammento osseo.

**RISULTATI** In entrambi i casi si è ottenuta la riparazione completa della lesione (rispettivamente dopo 6 e dopo 17 settimane dall'intervento) senza recidive né segni radiologici di infezione entro un anno dalla procedura.

**CONCLUSIONI** La procedura di bonifica del focolaio osteomielitico, posizionamento di Biovetro e stabilizzazione articolare con filo di K nel trattamento di osteomielite del I MTT si è dimostrata efficace in due Pazienti affette da diabete mellito; in entrambi i casi il raggio metatarsale è stato preservato.

### PERS&O 2.0 (PERsistent Sitagliptin treatment & long-term Outcomes): evoluzione del rischio cardiovascolare in pazienti con diabete tipo 2 in terapia con sitagliptin

V. De Mori<sup>1</sup>, M. Gaiti<sup>1</sup>, A. Balini<sup>1</sup>, D. Berzi<sup>1</sup>, F. Forloni<sup>1</sup>, G. Meregalli<sup>1</sup>, C. Galeone<sup>2</sup>, F. Turati<sup>2</sup>, A.C. Bossi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Malattie Endocrine - Centro Regionale per il Diabete Mellito, ASST Bg Ovest, Treviglio (Bg.) <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi, Milano.

**INTRODUZIONE** L'UKPDS Risk Engine (RE) è considerato un algoritmo preciso e affidabile nel calcolare il rischio cardiovascolare (CV) nel diabete mellito tipo 2 (DMT2). In questo studio retrospettivo osservazionale monocentrico "real-world" RE è stato calcolato in pazienti posti in trattamento con sitagliptin (S).

**SCOPO** Aggiornare, con osservazione di lunga durata, quanto riscontrato nello studio PERS&O a medio termine, mediante una flow-chart costruita secondo i dettami STROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology).

**MATERIALI E METODI** Dal 2008, S è stato prescritto a 462 pazienti con DMT2 e HbA1c >7.5%. Sono state preparate curve di Kaplan-Meier per valutare la persistenza della terapia. È stato registrato l'effetto di S sull'evoluzione dello score UKPDS RE con modelli di regressione lineare aggiustati per età.

**RISULTATI** Sono disponibili i dati preliminari di 99 pazienti (68 M; 31 F; età [media ± deviazione standard]  $61.7 \pm 9.5$  anni; durata del DMT2  $11.8 \pm 6.6$  anni). Il follow-up mediano è 5.6 anni (Interquartile range- IQR: 4.3-7.0). Più del 75% dei pazienti hanno sospeso S, la maggior parte (56.1%) per mancanza di efficacia. Solo 6 soggetti hanno presentato eventi avversi. Nove pazienti sono persi al follow-up; 2 sono defunti. La terapia con S proseguì in 13 pazienti, con durata mediana di 73.1 (IQR: 60.6-82.4) mesi. Una riduzione significativa dell'HbA1c (8.6%; 70mmol/mol al baseline) è evidente solo nei pazienti in trattamento persistente con S dopo 48 ( $p = 0.071$ ) e 60 mesi ( $p = 0.001$ ). Similmente, a distanza di 24, 36, 48, e 60 mesi, S è stato in grado di ridurre l'UKPDS RE score rispetto ai controlli (rispettivamente  $p < 0.001$ ,  $p = 0.019$ ,  $p = 0.008$ ,  $p = 0.003$ ).

**CONCLUSIONI** Questi risultati preliminari "real-world" raccolti da pazienti con DMT2 trattati con S per medio-lungo termine, applicando lo score UKPDS RE, confermano che l'inibitore DPP4 riesce ad ottenere un miglioramento del controllo metabolico e una riduzione del rischio CV.

## Valutazione della tollerabilità e dell'efficacia di un inibitore non competitivo e reversibile degli enzimi $\alpha$ -amilasi e $\alpha$ -glucosidasi a composizione polifenolica specifica e standardizzata sulla modulazione dei picchi glicemici post-prandiali in pazienti sovrappeso affetti da alterata glicemia a digiuno

C. Maioli<sup>1</sup>, F. Cioni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Health Sciences- University of Milan Unit of Nuclear Medicine-ASST Santi Paolo e Carlo MILAN; <sup>2</sup>Ambulatorio di nutrizione clinica, Val Parma Hospital Langhirano (PR).

**INTRODUZIONE** La prevalenza di ridotta tolleranza agli zuccheri (IFG) nella popolazione generale rappresenta una sfida clinicamente importante visto l'elevato rateo di evoluzione verso il diabete conclamato

**SCOPO** Su di un campione di 25 pazienti sovrappeso affetti da IFG, inseriti in un percorso standardizzato di intervento sullo stile di vita, abbiamo analizzato l'efficacia sulla modulazione dei picchi glicemici postprandiali e la tollerabilità gastrointestinale, di un integratore a composizione polifenolica specifica e standardizzata (estratta da *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*: GDUE Aesculapius Farmaceutici)

**MATERIALI E METODI** A 25 pazienti sono state misurate le glicemie prima e dopo l'assunzione di un pasto standard e di un pasto ordinario con e senza integratore

**RISULTATI** L'andamento dei valori di glicemia capillare misurati nei pazienti arruolati nello studio conferma la capacità del prodotto utilizzato di controllare meglio le fluttuazioni glicemiche sia dopo pasti ordinari consumati in condizioni di real life che dopo un pasto standard ad apporto controllato di carboidrati, rispetto a quanto si osserva dopo l'assunzione degli stessi pasti in assenza di integrazione. Abbiamo osservato anche l'assenza di effetti ipoglicemizzanti tardivi

**CONCLUSIONI** I polifenoli estratti da *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus* dimostrano quindi un interessante rapporto rischio/beneficio e possono essere proposti come strumento efficace e ben tollerato di modulazione dei picchi glicemici postprandiali in pazienti sovrappeso affetti da IFG, già sottoposti ad un intervento integrato sullo stile di vita.

## Osare? Ora si deve!

M.E. Malighetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Casa di Cura Ambrosiana, Cesano Boscone, Milano.

**INTRODUZIONE** IDegLira è un'associazione preconstituita di insulina degludec e liraglutide. Esistono studi che dimostrano che questa combinazione sia non inferiore alla terapia multi-iniettiva in termini di riduzione della emoglobina glicata (HbA1c), con minor rischio di ipoglicemia e di aumento di peso. Pertanto, IDegLira rappresenta un'alternativa allo schema basal bolus.

**SCOPO** Valutazione dell'efficacia di IDegLira nella pratica clinica come alternativa alla terapia basal bolus.

**MATERIALI E METODI** Nel giugno 2015, si presentava in ambulatorio la sig.a SA, di 78 anni (BMI 38,67 kg/mq), affetta da DMT2 da 15 anni, ipertensione arteria, dislipidemia e decadimento cognitivo. Il compenso glicemico non risultava accettabile (HbA1c 71 mmol/mol) con eGFR 50 ml/min. Assumeva 2550 mg di metformina, 30U di lispro e 40U di glargine. Veniva ridotta la dose di metformina, fino alla sospensione a febbraio 2017, e aumentate le unità di insulina. La paziente ha mantenuto valori di HbA1c tra 50 e 54 mmol/mol fino a febbraio 2019 quando, a causa del peggioramento dello stato cognitivo e del progressivo incremen-

to da parte del care giver delle dosi di insulina giornaliera (lispro 48U e glargine 50U) condizionanti ripetuti episodi ipoglicemici, si decideva di sospendere lispro, introdurre, titolando, liraglutide e metformina (eGFR 48 ml/min). Dopo tre settimane si sostituiva glargine e liraglutide con IdegLira 38 dosi/step.

**RISULTATI** Dopo tre mesi circa dall'avvio di terapia con IdegLira, l'HbA1c risultava 49 mmol/mol, l'eGFR 55 ml/min, la paziente aveva perso 6,5 kg, la dose giornaliera di insulina ridotta di 60 U con miglioramento globale nello svolgimento delle attività quotidiane.

**CONCLUSIONI** La terapia con IdegLira ha permesso di ottenere in tempi brevi un miglioramento del compenso glicemico, un significativo calo ponderale, con una riduzione importante di unità totali di insulina giornaliera e conseguente annullamento degli episodi ipoglicemici.

## Effetto protettivo della restrizione calorica nella sindrome metabolica: miglioramento del profilo lipidomico e dell'attività anti-infiammatoria citochinica ed enzimatica (CETP)

L. Montefusco<sup>1</sup>, F. D'Addio<sup>2,3</sup>, A.J. Seelam<sup>2,3</sup>, E. Assi<sup>2,3</sup>, A. Maestroni<sup>2,3</sup>, C. Lorelli<sup>2,3</sup>, M. Ben Nasr<sup>2,3</sup>, V. Usuell<sup>2,3</sup>, M. Garziano<sup>3</sup>, L. Loreggian<sup>2,3</sup>, A. Abdelsalam<sup>2,3</sup>, R. Cazzola<sup>3</sup>, P. Fiorina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>U.O. Endocrinologia, ASST Fatebenefratelli- Sacco, Milano; <sup>2</sup>International Center for T1D - Pediatric Clinical Research Center Romeo ed Enrica Invernizzi, Milan; <sup>3</sup>.Dept. Biomedical and Clinical Sciences "L. Sacco", University of Milan, Milan, Italy.

**INTRODUZIONE E RAZIONALE** È noto che il calo ponderale in corso di sindrome metabolica diminuisce il rischio cardiovascolare (CVD) e di diabete di tipo 2 (T2D) ma gli effetti sull'infiammazione e sul lipidoma sierico sono ancora poco chiari. Scopo di questo studio è determinare gli effetti di un calo ponderale fisiologico ottenuto con una dieta ipocalorica bilanciata sui parametri cardio-metabolici, sulla composizione chimica delle lipoproteine e sul secretoma infiammatorio in pazienti affetti da sovrappeso/obesità lieve e sindrome metabolica.

**METODI E RISULTATI.** Sono stati inclusi nello studio 18 maschi adulti con sindrome metabolica (definita secondo IDF 2009) e BMI compreso tra 25 e 35 Kg/m<sup>2</sup> sottoposti a dieta mediterranea ipocalorica bilanciata per 6 mesi, che avessero raggiunto un calo ponderale di almeno 5% del loro peso iniziale al termine dello studio. Dopo calo ponderale si osserva un significativo miglioramento dei parametri cardio e glicometabolici (BMI, insulina e glicemia a digiuno, HOMA-I) e una riduzione importante della trigliceridemia e delle LDL con incremento delle HDL. L'analisi delle lipoproteine estratte da siero per gradiente ha evidenziato una modifica della loro composizione con un massiccio trasferimento di triacilgliceroli dalle HDL verso le LDL (p <0.01). A questo si associa una riduzione significativa nel secretoma sierico di citochine pro-infiammatorie quali TNF- $\alpha$ , IL-8 e MIP-1 $\beta$  (Luminex). La riduzione delle citochine periferiche e la modifica di composizione delle lipoproteine ottenute con il calo ponderale si associano inoltre in maniera significativa alla riduzione dei livelli periferici di CETP, l'enzima di trasferimento degli esteri del colesterolo, la cui funzione pro-aterogena in corso di dislipidemia è già nota in letteratura.

**CONCLUSIONE** La perdita di peso in corso di sindrome metabolica e moderato sovrappeso tramite restrizione calorica si associa ad un profilo lipidico protettivo anti-aterogeno e ad una riduzione dello stato infiammatorio periferico che svolgono un ruolo di primo piano nel miglioramento del rischio cardiovascolare.

## La vaccinazione antinfluenzale in pazienti diabetici afferenti a un ambulatorio di diabetologia lombardo

A. Allora<sup>1</sup>, A. Distefano<sup>2</sup>, P. Putignano<sup>3</sup>, G. Cocciolo<sup>3</sup>, S. Salvati<sup>3</sup>, C. Molinari<sup>4</sup>, N. Dozio<sup>2</sup>, A. Burini<sup>5</sup>, A. Odone<sup>6</sup>, M. Scavini<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia; <sup>2</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia; <sup>3</sup>Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia; <sup>4</sup>UO di Medicina Generale a indirizzo Diabetologico e Endocrino-Metabolico, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia; <sup>5</sup>Diabetes Research Institute, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia; <sup>6</sup>Direttore Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia.

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 prevede raccomandazioni vaccinali per i pazienti con diabete, recepite dagli Standard di Cura AMD-SID 2018. Il nostro studio ha valutato con la somministrazione di un questionario la percentuale di pazienti adulti con diabete di tipo 1 (DMT1) o di tipo 2 (DMT2) vaccinati contro l'influenza, conoscenza e fonti di informazioni su questa vaccinazione, e esitazione alla vaccinazione.

Tra il 16/05 e il 21/06/2019 n=136 pazienti con diabete seguiti dall'Ambulatorio di Diabetologia dell'IRCCS San Raffaele di Milano hanno partecipato allo studio (Tabella 1).

**Tabella 1** | Caratteristiche dei partecipanti allo studio.

	DMT1 (n=110)	DMT2 (n=26)
Età (anni)	31.5 (21-49)	68 (56-76)
Sesso (%donne)	57 (51.8%)	16 (61.5%)
Durata diabete (anni)	15 (10-25)	8.5 (5-12.5)
Scolarità (≥media superiore)	92 (83.6%)	10 (38.5%)
HbA1c (%)	7.2 (6.6-7.9)	6.7 (6.2-7.8)
Vaccinato nell'ultimo anno	41 (37.3%)	7 (26.9%)
Atteggiamento dei non vaccinati nell'ultimo anno:		
Rifiuto (%)	18 (16.4%)	4 (15.4%)
Esitazione (%)	23 (20.9%)	5 (19.2%)
Intenzione (%)	13 (11.8%)	1 (3.8%)
Mancata conoscenza (%)	13 (11.8%)	9 (34.6%)
Vaccinato almeno una volta negli ultimi 3 anni	49 (44.5%)	9 (34.6%)
Vaccinato annualmente negli ultimi 3 anni	26 (23.6%)	5 (19.2%)
Ha consigliato di vaccinarsi:		
MMG (%)	23 (46.9%)	6 (66.7%)
Diabetologo/Endocrinologo (%)	13 (26.5%)	1 (11.1%)
Media/Parenti/Amici (%)	9 (18.4%)	1 (11.1%)
Dove si sono vaccinati:		
MMG (ambulatorio/domicilio) (%)	23 (46.9%)	8 (88.9%)
Centro vaccinale (%)	17 (34.7%)	1 (11.1%)
Altro ambulatorio (%)	8 (16.3%)	0
Principali ragioni per non vaccinarsi:		
Il vaccino non mi serve (%)	28 (46.7%)	9 (52.9%)
Nessuno mi ha consigliato (%)	14 (23.3%)	5 (29.4%)
Ragioni varie (%)	8 (13.3%)	0
Il vaccino non è sicuro (%)	4 (6.7%)	2 (11.8%)

Variabili continue: mediana (IQR); variabili categoriche: frequenza (%).

Copertura vaccinale e conoscenze sulla vaccinazione antinfluenzale nei nostri pazienti diabetici sono limitate. Sono necessari interventi capillari di formazione del personale sanitario e educazione dei pazienti con diabete sulle vaccinazioni loro raccomandate.

## Neuropatia e vasculopatia diabetica: studio prospettico osservazionale

E. Bianconi<sup>1</sup>, E. Muraca<sup>1</sup>, S. Ciardullo<sup>1</sup>, R. Cannistraci<sup>1</sup>, G. Lattuada<sup>2</sup>, S. Perra<sup>1</sup>, F. Zerbini<sup>1</sup>, G. Manzoni<sup>1</sup>, A. Giancaterini<sup>3</sup>, E. Spreafico<sup>3</sup>, G. Perseghin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Riabilitazione Policlinico di Monza; <sup>2</sup>Unità Dipartimentale di Dipartimento di Medicina e Riabilitazione Policlinico di Monza; <sup>3</sup>ASST di Monza, Poliambulatorio di Mugello, SSD Endocrinologia e Diabetologia; <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina e Riabilitazione - Policlinico di Monza, Dipartimento di Medicina e Chirurgia - Università degli Studi di Milano Bicocca.

Il piede diabetico è una complicanza cronica e invalidante, che comporta grande sofferenza per i pazienti ed importanti costi sociali. I fattori di rischio per lo sviluppo di ulcere sono: la neuropatia sensitiva periferica, le deformità e l'arteriopatia obliterante periferica.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la possibile associazione tra neuropatia, vasculopatia ed alcuni parametri anamnestici, biochimici e clinici. La presenza di neuropatia è stata definita mediante l'utilizzo del Diabetic Neuropathy Index (DNI). La valutazione della vasculopatia è stata effettuata considerando l'aspetto strumentale (positività all'ecocolordoppler arterioso) e clinico (classificazione di Rutherford). Sono state poi confrontate le differenti classi di rischio di ulcerazione. Sono stati arruolati consecutivamente 198 pazienti (F 32%; età media 62±25) afferenti all'ambulatorio dedicato alla vasculopatia e neuropatia diabetica con storia nota o fattori di rischio per vasculopatia, neuropatia diabetica o deformità agli arti inferiori. La valutazione dei dati ha evidenziato una correlazione diretta tra neuropatia e retinopatia diabetica (p=0.024); non è stata rilevata invece alcuna correlazione con l'emoglobina glicata, gli anni di malattia, l'insufficienza renale ed eventi cardiovascolari. La vasculopatia strumentale è risultata correlare con la riduzione del filtrato renale (p=0.006), mentre l'indice di Rutherford con gli anni di malattia (p=0.011). Entrambi i parametri vascolari sono risultati correlare con l'età, il fumo attivo o pregresso, la presenza di coronaropatia ed aterosclerosi tronchi sovraortici. Non è stata rilevata alcuna associazione con le classi di rischio di ulcerazione. La valutazione della neuropatia e della vasculopatia risulta quindi fondamentale nella pratica clinica per un inquadramento completo della patologia diabetica, soprattutto in quei pazienti che presentano età avanzata, lunga durata di malattia, anamnesi positiva per complicanze micro o macrovascolari.

## Variazioni di alcuni fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con diabete tipo 2 trattati con dulaglutide. Dati dello studio ANDREW (Active Notes on Dulaglutide in the REAL World)

V. De Mori<sup>1</sup>, M. Gaiti<sup>1</sup>, B. Agosti<sup>2</sup>, R. Bellante<sup>3</sup>, A. Belviso<sup>1</sup>, I. Franzetti<sup>4</sup>, G. Ghilardi<sup>5</sup>, F. Querci<sup>5</sup>, C. Scaranna<sup>3</sup>, S.C. Severgnini<sup>6</sup>, L. Zenoni<sup>5</sup>, G. Veronesi<sup>7</sup>, A.C. Bossi<sup>1</sup>, G. Lepore<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ASST Bergamo Ovest, Treviglio; <sup>2</sup>ASST Brescia; <sup>3</sup>ASST PG23, Bergamo; <sup>4</sup>ASST Valle Olona, Gallarate (Va); <sup>5</sup>ASST Bergamo Est, Seriate (Bg); <sup>6</sup>ASST Crema (Cr); <sup>7</sup>Università degli Studi dell'Insubria, Dip. Medicina e Chirurgia, Centro di ricerca in Epidemiologia e Medicina Preventiva (EPIMED), Varese.

**INTRODUZIONE** Dulaglutide (D) è un agonista recettoriale del GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) utilizzato nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 (DMT2), con potenziale effetto favorevole su alcuni fattori di rischio cardiovascolare (CV).

**SCOPO** Lo studio, multicentrico, prospettico e osservazionale, vuole valutare l'effetto di D sul controllo glicemico, e su alcuni fattori di rischio CV.

**PAZIENTI E METODI** Sono stati arruolati 1381 soggetti con DMT2 (618 F, 763 M) in trattamento con D. Età media 61,6±14,0 (± DS) anni, durata DMT2 10,0±6,9 anni. Sono stati raccolti i parametri antropometrici, clinici e ematochimici semestralmente.

**RISULTATI** 606 pazienti hanno già effettuato la visita a 12 mesi, 116 hanno sospeso il trattamento. Non sono state osservate differenze sui fattori di rischio CV tra i drop out e i pazienti in studio ( $p > 0,05$ ). A 12 mesi, in coloro trattati con D, peso corporeo (-3,4 kg, IC 95% da -3,7 a -3,1), colesterolo totale (-10,8 mg/dl, IC 95%: da -13,1 a -8,4), HDL (-1,4 mg/dl; IC 95% da -2,1 a -0,8) e trigliceridi (-6,5 mg/dl; IC 95% -12,5 -0,5) sono significativamente diminuiti rispetto al basale. La pressione sistolica non è cambiata (-0,4 mmHg, valore  $p = 0,6$ ).

**CONCLUSIONI** Il trattamento persistente con D può aiutare ad ottenere una riduzione di alcuni fattori di rischio CV. Questi effetti dovrebbero essere considerati parte della cosiddetta attività "extra glicemica" dei GLP1-RA, ma potrebbero anche essere il risultato della complessa interattività tra il trattamento farmacologico suggerito e il miglioramento dello stile di vita stimolata dal programma educativo continuo eseguito dal "team diabetologico".

### Utilizzo di microtrapianti autologhi nel piede diabetico: una serie di casi

S. Lodigiani<sup>1</sup>, I. Formenti<sup>2</sup>, B. Masserini<sup>1</sup>, G. Di Vieste<sup>1</sup>, G. Balduzzi<sup>1</sup>, F. Signorelli<sup>2</sup>, R. De Giglio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina interna - Unità Piede diabetico - ASST Ovest milanese - Ospedale C. Cantù, Abbiategrosso; <sup>2</sup>Chirurgia generale - ASST Ovest Milanese - Ospedale C. Cantù, Abbiategrosso (MI), Italia.

**INTRODUZIONE** L'ulcera del piede (DFU, diabetic foot ulcer) è una temibile complicanza del diabete mellito ed espone il paziente a rischio di amputazione d'arto, specie in caso di coinvolgimento del retro piede. L'impiego di microtrapianti autologhi (MA) è stato dimostrato stimolare il processo riparativo nelle ulcere cutanee croniche.

**SCOPO** Descrivere l'effetto dell'utilizzo di MA nel trattamento delle DFU dopo debridement chirurgico ed eventuale rivascolarizzazione periferica (PTA percutaneous transluminal angioplasty) in una serie di Pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (DM2).

**MATERIALI E METODI** Tra il settembre 2017 e maggio 2018 sette Pazienti con DM2 (età media 72 aa, 57 % maschi, durata media di malattia 20.3 aa) giunti alla nostra attenzione per ulcera del piede (in 5 casi del retro piede) sono stati trattati con MA. I microtrapianti sono stati ottenuti per disaggregazione meccanica di tessuto dermico autologo, mediante uno strumento certificato CE (Rigeneracons®) in grado di ottenere una soluzione ad alto potenziale rigenerativo. Dopo debridement chirurgico ed eventuale PTA i MA sono stati inoculati lungo i bordi delle lesioni ulcerative e nel letto delle stesse; è infine stato posizionato un supporto inerte a copertura della sede trattata. Il postoperatorio è stato gestito con ortesi di fase acuta e adeguato scarico in sede di lesione.

**RISULTATI** Cinque dei sette Pazienti (71%) trattati hanno raggiunto la restitutio ad integrum (in un periodo compreso tra 3 e 6 mesi in 4 casi). La riduzione dell'area di lesione è stata del 97% in 6 mesi nel Pz 5, affetto da IRC severa, e del 55% in 9 mesi nel Pz 1, affetto da cardiomiopatia dilatativa.

**CONCLUSIONI** L'applicazione di MA ha dimostrato un ottimo stimolo riparativo anche nelle lesioni del Piede Diabetico, salvaguardando l'arto.

### L'umor vitreo di pazienti affetti da Retinopatia Diabetica Proliferante (RDP): implicazioni traslazionali

S. Rezzola<sup>1</sup>, M.I. Nawaz<sup>1</sup>, A. Cancarini<sup>2</sup>, F. Semeraro<sup>2</sup>, M. Presta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università degli Studi di Brescia; <sup>2</sup>Clinica Oculista, Università degli Studi di Brescia.

**INTRODUZIONE** La Retinopatia Diabetica Proliferante (RDP) è una complicanza microvascolare del diabete mellito e rappresenta la principale causa di cecità nel mondo occidentale. Essa deriva dallo squilibrio di fattori pro- e anti-angiogenici, tra i quali il ruolo più rilevante è svolto dal fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). Tuttavia i farmaci antagonisti del VEGF comunemente utilizzati in clinica mostrano scarsa efficacia. Ciò, unitamente all'evidenza che la produzione locale di altri fattori di crescita sia in grado di influenzare la risposta al trattamento farmacologico, comporta la necessità di identificare nuove terapie.

**SCOPO** Utilizzare i campioni di vitreo ottenuti da pazienti RDP per una migliore comprensione della patogenesi della malattia e per la valutazione preclinica di nuovi candidati farmacologici.

**MATERIALI E METODI** L'attività biologica dei campioni di umor vitreo raccolti da pazienti RDP sottoposti a vitrectomia è stata caratterizzata mediante saggi *in vitro* e *in vivo* volti a testarne l'effetto pro-angiogenico/pro-infiammatorio. I medesimi saggi sono stati utilizzati per valutare l'efficacia di potenziali nuovi farmaci sfruttando il vitreo RDP come stimolo.

**RISULTATI** I nostri dati dimostrano che il vitreo RDP è in grado di indurre risposte pro-angiogeniche/pro-infiammatorie nelle cellule endoteliali. Il vitreo diabetico stimola inoltre la neoformazione di vasi *in vivo*. In questi modelli sperimentali la risposta angiogenica indotta dal vitreo è accompagnata da un infiltrato infiammatorio caratterizzato dalla presenza di cellule CD45<sup>+</sup>. È interessante notare come i campioni di vitreo RDP ottenuti dai singoli pazienti e analizzati mediante un test di angiogenesi *in vitro* mediano una risposta biologica caratterizzata da un'elevata eterogeneità. Tale risposta è correlata, almeno in parte, ad alcune caratteristiche cliniche preoperatorie dei pazienti arruolati. Infine, molecole con meccanismi di azione distinti contrastano in misura diversa l'attività esercitata dai singoli campioni di vitreo RDP.

**CONCLUSIONI** I nostri dati supportano l'ipotesi che il vitreo RDP possa rappresentare un "serbatoio" il cui contenuto riflette, quantomeno in parte, gli eventi verificatisi durante lo sviluppo e progressione della patologia. Inoltre, l'attività biologica esercitata dal vitreo RDP su cellule bersaglio può essere utilizzata al fine di ottenere dati preclinici utili per l'identificazione di nuovi agenti farmacologici da usare in terapia.

### La raccolta dati per gli Annali AMD: uno strumento di autovalutazione per la crescita della qualità. L'esperienza di 15 anni di raccolta informatizzata nella diabetologia di Cinisello Balsamo

A. Rocca<sup>1</sup>, D. Ghelfi<sup>1</sup>, E. Meneghini<sup>1</sup>, P. Galli<sup>2</sup>, A. De Blasi<sup>3</sup>, M. Castellani<sup>1</sup>, M. Iagulli<sup>1</sup>, T. Casano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ospedale Bassini - S.S. Diabetologia Cinisello Balsamo - ASST Nord Milano; <sup>2</sup>Ospedale A. Manzoni UOC Medicina - ASST Lecco; <sup>3</sup>Ospedale Bassini - Servizio Dietetico Aziendale - Cinisello Balsamo - ASST Nord Milano.

**INTRODUZIONE** La scelta effettuata 15 anni fa di adottare come strumento di lavoro routinario la cartella clinica diabetologica informatizzata ha cambiato radicalmente il nostro approccio assistenziale.

**SCOPO** Verificare se la misurazione sistematica di indicatori di processo e di esito, valutati periodicamente con audit interno all'équipe, migliora nel tempo i risultati clinici.

**MATERIALI E METODI** Abbiamo estratto annualmente il report indicatori AMD, con autovalutazione condivisa dei risultati raggiunti (punti di forza e di debolezza), per avviare iniziative di miglioramento e superare le criticità.

**RISULTATI** Dal 2005, abbiamo seguito attivamente 5604 diabetici tipo 2 (DM2) e 263 tipo 1 (DM1), con prevalenza per sesso M (57.7% e 55.5%). Numerosi i primi accessi, pari a 342/anno (4933 DM2 e 197 DM1). L'età media è avanzata per DM2 (74.6, di cui 51.9% >75 anni); nei DM1, il 56.6% è >45 anni. Nei DM1, per i quali è attivo dal 2000 un ambulatorio Microinfusori/Tecnologie, il 53.6% risiede fuori dal nostro ambito Territoriale ("attrattività" della Struttura: il 45% dei DM1 sono in CSII). Per DM2 è forte la radicazione sul Territorio (74.8% residenti in ASST Nord Milano, ambito di circa 250.000 abitanti); di questi pazienti, circa 1/3 (32.9%) sono in terapia con insulina. I pz monitorati per il piede (dal 2000 c'è ambulatorio dedicato) sono circa l'85% (parametro critico nella raccolta Annali). HbA1c media per DM1 sul periodo è 8.0+/-1.3 (migliorata negli anni: 2018=7.6% e 58.9% al di sotto di 8%) e per DM2=7.3+/-1.5, stabile dal 2012, con 51.8% dei valori entro 7.0. Nei DM2 vi è attenzione ai FRCV: LDL<100 nel 57.8%; PAS<140 nel 76%, PAD<90 nel 96.3%; >52% in t. antiaggregante. Permane come dato costante, anche nella raccolta Annali, il problema dell'obesità (BMI>30=41.7%) sul quale è più difficile incidere efficacemente. Mediamente seguiamo una popolazione complessa: retinopatia DM1=38.2%, DM2=27.4%; nefropatia DM1=22.1%, DM2=32.4% (dialisi=1.2%); ulcera acuta del piede DM1=2.3%, DM2=5.7% (amputati=1.37%); pregresso IMA DM2=11.3%, ictus=4%. Lo score Q, indice sintetico di qualità di cura complessivo, correlato alla possibilità di sviluppare eventi cardiovascolari e mortalità, è elevato (attuale = 30/40): un valore > 25 riduce il rischio CV rispettivamente dell'84 e del 17% rispetto a punteggi < 15 o tra 20-25.

**CONCLUSIONI** La valutazione critica annuale d'équipe dei risultati ottenuti, confrontati con quelli periodici degli Annali AMD, ci ha stimolato a migliorare nel tempo il ciclo interno di qualità e gli esiti di cura.

## Neurodegenerazione retinica nel diabete e nel glaucoma

I. Viganò<sup>1</sup>, S. Maestroni<sup>1</sup>, D. Gabellini<sup>1</sup>, L. Pierro<sup>2</sup>, G. Zerbini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Ospedale San Raffaele Diabetes Research Institute; <sup>2</sup>IRCCS Ospedale San Raffaele Clinica Oculistica.

**INTRODUZIONE** La fase preclinica della retinopatia diabetica (RD), il periodo che va dalla diagnosi di diabete fino alla comparsa dei microaneurismi, resta sconosciuta. Studi recenti suggeriscono che vi siano anomalie neuronali quali la degenerazione e morte delle cellule ganglionari retiniche (CGR). Un'altra patologia oculare che colpisce selettivamente le CGR è il glaucoma (patologia solitamente dovuta ad ipertensione intraoculare).

**SCOPO** Chiarire se il processo che porta a morte le CGR in caso di RD o di glaucoma sia lo stesso.

**MATERIALI E METODI** Per chiarire questo punto abbiamo studiato un modello animale di glaucoma (DBA/2J, modello genetico, n=12) e uno di diabete+glaucoma (alossano+DBA/2J, n=11). Glicemia e pressione intraoculare sono state misurate regolarmente durante lo studio iniziato all'età di 34 settimane (momento in cui i topi DBA/2J sviluppano glaucoma e durato 18 settimane). Al termine gli animali sono stati sacrificati e la retina è stata estratta (whole mount). L'area ricoperta dalle fibre nervose è stata calcolata dopo immunofluorescenza per Neurofilament

Medium (NFM), il numero di CGR è stato contato dopo immunofluorescenza per BRN3A (antigene nucleare).

**RISULTATI** La quantificazione dell'area ricoperta da fibre nervose e la conta del numero delle CGR non ha evidenziato differenze significative tra glaucoma isolato e diabete + glaucoma in nessuno dei quadranti considerati. L'unica eccezione è stata rappresentata dal quadrante superiore in cui il numero delle CGR era aumentato (P=0.008) negli animali affetti da glaucoma + diabete.

**CONCLUSIONI** In conclusione il nostro studio dimostra che, rispetto al glaucoma isolato, la sovrapposizione del diabete non riduce né il numero di fibre nervose retiniche né quello delle CGR. Il processo che porta alla perdita delle CGR potrebbe quindi essere simile nelle due patologie e potrebbe trarre vantaggio da approcci terapeutici simili.

## Efficacia e sicurezza dell'utilizzo di Hybrid Closed Loop in corso di Dialisi Peritoneale: Case Report.

A. Rossi<sup>1</sup>, L. Montefusco<sup>1</sup>, E. Chebat<sup>1</sup>, M. Muratori<sup>1</sup>, M. Laneri<sup>1</sup>, P. Fiorina<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>U.O. Endocrinologia, ASST Fatebenefratelli- Sacco, Milano; <sup>2</sup>International Center for T1D - Pediatric Clinical Research Center Romeo ed Enrica Invernizzi, Milan; <sup>3</sup>Dept. Biomedical and Clinical Sciences "L. Sacco", University of Milan, Milan, Italy.

**INTRODUZIONE** Medtronic MiniMed 670G (M670G) è il primo sistema tipo hybrid closed-loop pump approvato da FDA per il trattamento del diabete tipo 1.

I primi dati da trial RCT e studi osservazionali hanno dimostrato che l'Auto Mode system (AM) è in grado di migliorare persistentemente il compenso metabolico. Resta da chiarire quali pazienti possano trarne maggior beneficio.

**CASO CLINICO** Paziente maschio di anni 77 affetto da diabete tipo 1 da 65 anni, complicato da cardiopatia ischemica, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante, polineuropatia ed insufficienze renale terminale.

Da 4 anni è in trattamento con Medtronic MiniMed 640G in modalità PLGS. Tale terapia ha permesso di ottenere un adeguato controllo glicemico in rapporto agli obiettivi: Glucose Management Indicator (GMI) 7.5%, Time in range (TIR) 68%, Time Below Range (TBR) 0%, Coefficiente variabilità (CV) 30%.

In previsione dell'avvio di Dialisi Peritoneale (PD), che prevede la somministrazione intraperitoneale di glucosio con alta variabilità di assorbimento, paziente e care giver sono stati educati all'utilizzo di M670G.

**RISULTATI** TIR, TBR, GMI e CV nelle prime 4 settimane di utilizzo di M670G in modalità manuale (MM) sono stati rispettivamente 63%, 0%, 7.4%, 27%.

Nelle successive 4 settimane TIR, TBR, GMI e CV in AM erano rispettivamente 64%, 0%, 7.7%, 23%; tali risultati sono stati ottenuti mantenendo un target modificato a 150 mg/dl nelle ore notturne per minimizzare il rischio ipoglicemico. L'utilizzo di AM era del 98%.

In seguito il paziente ha iniziato la PD; lo schema prevede somministrazione intraperitoneale di non meno di 70 gr di glucosio in 4 cicli notturni della durata complessiva di 8 ore. È stata quindi mantenuta AM con target predefinito a 120 mg/dl nelle 24 ore.

TIR, TBR, GMI e CV delle ultime 4 settimane di utilizzo di M670G, in corso di PD erano rispettivamente 82%, 0%, 6.9%, 22% con utilizzo di AM nel 97% del tempo.

Il numero medio di boli correttivi richiesti dal sistema durante le infusioni di soluzioni glucosate è stato 3.5 a settimana.

**CONCLUSIONE** L'utilizzo AM di Medtronic MiniMed 670G in un paziente sottoposto a PD si è dimostrato sicuro ed ha determinato un miglioramento degli outcome glicemici (rispetto a MM aumento TIR del 30% e riduzione CV del 15%).

### I pazienti con diabete di tipo 1 di età ≥65 anni: una popolazione emergente nei nostri ambulatori

A. Laurenzi<sup>1</sup>, A. Burini<sup>1</sup>, A. Caretto<sup>1</sup>, C. Molinari<sup>1</sup>, A.M. Bolla<sup>1</sup>, N. Dozio<sup>2</sup>, M. Scavini<sup>1</sup>, E. Bosi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Ospedale San Raffaele, UO Medicina Generale a indirizzo Endocrino Metabolico e Diabetes Research Institute; <sup>2</sup>Università Vita Salute, San Raffaele, Milano.

**INTRODUZIONE** I pazienti con DMT1 di età ≥65 anni hanno bisogni assistenziali specifici rispetto a quelli di pazienti più giovani, relativamente a target glicemici, rischio di complicanze acute/croniche e impatto delle funzioni cognitive sulla gestione del diabete.

**SCOPO** Scopo del nostro studio è quello di descrivere le caratteristiche dei pazienti con DMT1 di età ≥65 anni che afferiscono all'Ambulatorio di Diabetologia dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano.

**MATERIALI E METODI** Nell'anno 2017 sono stati seguiti presso l'Ambulatorio di Diabetologia dell'IRCCS Ospedale San Raffaele n=1.136 pazienti con una diagnosi di DMT1, di cui n=91 (8%) avevano un'età ≥65 anni.

**RISULTATI** Le loro caratteristiche principali sono riportate in tabella 1.

I nostri pazienti con DMT1 di età ≥65 anni hanno un esordio di malattia ≥30 anni di età (almeno 2 casi su 3), un fenotipo prevalentemente magro (52.7% normopeso/sottopeso), sono poco trattati con microinfusore (12%, inferiore al 35% nei pazienti più giovani in Lombardia), hanno un compenso glicemico discreto (64.5% con HbA1c<8.0%), alta prevalenza di retinopatia e malattia cardiovascolare.

**CONCLUSIONI** Il miglioramento nella gestione del diabete di tipo 1

**Tabella 1** | Caratteristiche principali.

Variabile	DMT1 ≥65 anni	N
Età mediana (anni)	71 (IQR 68-75)	91
Sesso (% donne)	47 (51.6%)	91
Età all'esordio del DMT1:		
anni	37 (IQR 27-51)	85
≥30 anni di età	64 (68.2%)	
Durata del DMT1:		
anni	35 (IQR 22-45)	83
≥50 anni di T1D	15 (18.1%)	
BMI:		
<18.5	4 (5.3%)	76
18.5-24.9	36 (47.4%)	
25-29.9	27 (35.5%)	
≥30	9 (11.8%)	
Modalità di terapia insulinica:		
MDI	73 (89.0%)	82
CSII	9 (11.0%)	
Ultima HbA1c:		
<7.0%	22 (22.6%)	86
7.0-7.9%	36 (41.9%)	
≥8.0%	28 (32.5%)	
Retinopatia	28 (48.3%)	58
eGFR <70 ml/min (formula EPI-CKD)	26 (34.2%)	76
Malattia cardiovascolare	38 (69.1%)	55

e l'aumentata aspettativa di vita dei pazienti con DMT1 a esordio pediatrico e la significativa popolazione di pazienti con DMT1 ad esordio in età adulta, aumenterà il numero di pazienti con DMT1 di età ≥65 anni che accedono ai nostri ambulatori. Caratterizzare questi pazienti è importante per definire al meglio i loro specifici bisogni assistenziali.

### La tecnologia correttamente utilizzata permette il miglioramento del compenso glicemico

C. Malagola<sup>1</sup>, E. Duratorre<sup>1</sup>, A. Abenante<sup>2</sup>, C. Dedionigi<sup>2</sup>, F. Zuretti<sup>2</sup>, F. Dentali<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ASST Settelaghi Varese, SC Medicina Generale Ospedale di Luino – Ambulatorio Diabetologia; <sup>2</sup>Università dell'Insubria, Scuola di Specializzazione in Medicina Interna; <sup>3</sup>ASST Settelaghi Varese, SC Medicina Generale Ospedale di Luino – Università dell'Insubria, Varese.

**SCOPO** Valutare la variazione del compenso glicemico in un paziente DM1 che inizialmente ha utilizzato un sistema CGM, poi ha applicato il microinfusore, quindi è passato al sistema automatico "pancreas artificiale".

**MATERIALI E METODI** Paziente R.C. di anni 57, DM1, in terapia basal/bolus, controlla più volte nell'arco della giornata la glicemia capillare e più volte pratica boli di insulina per correggere le iperglicemie. Ha un corretto stile di vita, mangia ai tre pasti in maniera controllata, pratica, sia pure limitatamente, attività sportiva, conduce una vita attiva. Ha un compenso glicemico medio, con valori di Hb glicata compresi tra 7 e 7,7%. Applica un monitoraggio CGM con miglioramento della qualità di vita (riduce il numero di glicemie al dito a sole 2-3 al giorno). Il monitoraggio continuo gli permette di intervenire con maggior tempestività su eventuali iperglicemie e la glicemia media si abbassa a 158 mg/dl (Hb glicata 7,3%), ma contestualmente si verificano episodi di ipoglicemia. A febbraio 2019 applica un Microinfusore. La maggior regolarità nella basalizzazione, unita con la funzione del calcolo del bolo, permette una gestione migliore della glicemia: si riducono notevolmente gli eventi ipoglicemici (1%), aumenta il tempo in range (69%), il 30% del tempo è con valori glicemici over range. Media delle glicemie 176 mg/dl, stima Hb glicata 7,2%.

A giugno 2019 utilizza il microinfusore con sistema di "pancreas artificiale": il sensore dialoga con il microinfusore, variando in automatico l'erogazione di insulina basale in modo da mantenere la glicemia all'interno del range prefissato. Il periodo di glicemia in range sale ad 84%, resta invariato 1% il tempo in ipoglicemia, si dimezza il tempo over range 15%, la media delle glicemie si riduce a 147 mg/dl, stima Hb glicata 6,6%.

Questo risultato viene confermato anche ad Agosto 2019, quando si registra un ulteriore miglioramento: tempo in range 88%; stima Hb glicata 6,5%.

**RISULTATI** Il passaggio da monitoraggio glicemia capillare a CGM, al quale è stato abbinato un microinfusore, regolato infine su funzionalità automatica, ha comportato un miglioramento dei valori di Hb glicata, ma soprattutto ha comportato la quasi totale scomparsa degli eventi ipoglicemici e l'aumento considerevole del tempo in range. Sappiamo, infatti, che la valutazione della sola Hb glicata non è un dato affidabile per la valutazione del compenso glicemico, in quanto rappresenta una media e come tale non ci dice nulla sull'ampiezza della variabilità glicemica. L'utilizzo di tecnologie adeguate, in un paziente formato e scrupoloso, unito con un controllo stretto da parte del diabetologo, garantisce l'ottenimento di risultati migliori, intesi come miglioramento del compenso glicemico (Hb glicata), ma soprattutto inteso come riduzione di ampiezza della variabilità glicemica.

**CONCLUSIONI** La gestione della terapia insulinica non è agevole e richiede impegno e costanza da parte del paziente, che deve essere adeguatamente formato e deve essere compliant e scrupoloso. L'impiego di moderne tecnologie è in grado di garantire risultati migliori,

migliorando anche la qualità di vita. La tecnologia, tuttavia, presuppone il rapporto costante tra paziente e diabetologo, o meglio ancora team diabetologico, perchè da questo rapporto scaturisce il rinforzo della motivazione e la possibilità di ottenere risultati migliori, in quanto si può intervenire in tempo reale a correggere eventuali distorsioni. Il rapporto costante con il paziente, inoltre, garantisce la continua formazione del medico che può armonizzare il sapere scientifico derivante dall'aggiornamento continuo con l'esperienza maturata dai pazienti, esperienza che costituisce un formidabile feedback culturale.

## Il conteggio dei carboidrati nell'era del monitoraggio in continuo della glicemia: proposta operativa

E. Piccini<sup>1</sup>, A. Cimino<sup>1</sup>, L. Rocca<sup>1</sup>, S. Vacchi<sup>1</sup>, U. Valentini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Medicina ad indirizzo metabolico e diabetologico - ASST Spedali Civili di Brescia.

**INTRODUZIONE** Il Conteggio dei Carboidrati è uno strumento utilizzato da diversi anni che permette di adeguare la dose di insulina rapida da somministrare al pasto rapportandola al contenuto di carboidrati. La gestione del pasto e la decisione del paziente sui pasti complessi rappresenta ad oggi una grande sfida, anche alla luce delle innovazioni tecnologiche.

**SCOPO** I pazienti in Terapia Insulinica Intensiva affetti da Diabete Mellito tipo 1 che utilizzano monitoraggi della glicemia o sistemi integrati devono conoscere la migliore gestione del pasto attraverso un percorso individuale con la dietista e con esercitazioni pratiche di gruppo sui cibi più complessi, saper interpretare i trend.

**MATERIALI E METODI** I pazienti seguiranno corsi individuali con la dietista utilizzando il diario alimentare e corsi pratici collettivi per sperimentare e apprendere come sfruttare misure alternative alla bilancia, stimare la quota di CHO di alimenti veri/finti senza l'uso della bilancia, gestione di pranzi complessi e interpretazione dei dati del sensore.

**RISULTATI** Il percorso per pazienti in terapia insulinica intensiva permetterà con l'aiuto delle tecnologie e delle App dedicate di aiutare i pazienti ad elaborare e gestire al meglio il contenuto di CHO dei pasti e i pasti complessi. In previsione dell'utilizzo di sistemi ibridi, tutti i pazienti diabetici devono essere avviati al conteggio dei CHO. Il risultato atteso sarà quello di un maggiore engagement dei pazienti e una maggiore consapevolezza delle loro abitudini alimentari. Questo permetterà una maggiore efficacia su HbA1c, variabilità glicemica e TIR.

**CONCLUSIONI** Il ruolo del conteggio dei Carboidrati diventa sempre più centrale nei pazienti che utilizzano sistemi tecnologici. La riduzione della variabilità glicemica passa attraverso una migliore gestione del timing del bolo e del corretto rapporto insulina/CHO.

## In donne con diabete pre-gestazionale, l'aver avuto una gravidanza migliora la preparazione di una gravidanza successiva?

A. Caretto<sup>1,2</sup>, M.T. Castiglioni<sup>3</sup>, S. Rosa<sup>3</sup>, A.M. Bolla<sup>1,2</sup>, M. Barrasso<sup>1</sup>, A. Zanardini<sup>1</sup>, C. Cellai<sup>1</sup>, C. Molinari<sup>1,2</sup>, A. Laurenzi<sup>1,2</sup>, M. Scavini<sup>2</sup>, N. Dozio<sup>4</sup>

<sup>1</sup>UO di Medicina Interna a indirizzo Endocrino-Metabolico, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>Diabetes Research Institute, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>3</sup>Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>4</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano.

**INTRODUZIONE** Le donne con diabete pregestazionale (DPG) in gravidanza raggiungono un controllo glicemico che spesso è il migliore della loro vita. L'impatto di questo periodo di rigorosa supervisione

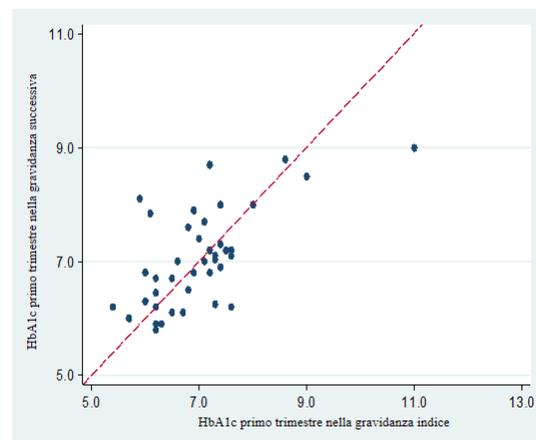
specialistica e intensa interazione medico-paziente è poco studiato. Pianificare la gravidanza per concepire con livelli di HbA1c <6,5% è fondamentale per minimizzarne gli esiti sfavorevoli, ma la maggior parte delle donne con DPG non pianifica la gravidanza.

**SCOPO** Scopo di questo studio è di valutare in donne con DPG il controllo glicemico nel I trimestre di gravidanza e paragonarlo a quello della gravidanza successiva.

**MATERIALI E METODI** Nel periodo 2005-2018, 41 donne con DPG sono state seguite dall'ambulatorio Diabete e Gravidanza dell'Ospedale San Raffaele per almeno due successive gravidanze, raccolta retrospettiva dei dati clinici.

**RISULTATI** Nella gravidanza indice l'età mediana delle pazienti era 31 anni (IQR 29-34), il 10% aveva DT2, l'88% era primipara, il 24% aveva programmato la gravidanza. L'HbA1c mediana nel I trimestre era 6,9% (6,2-7,4), il 31,7% e 51,2% delle pazienti aveva HbA1c rispettivamente <6,5% o <7,0%. Alla successiva gravidanza 3 (2-4) anni dopo, il 26% delle donne aveva programmato la gravidanza. L'HbA1c mediana al I trimestre era 7,0% (6,3-7,6) (p = 0,693 vs gravidanza indice), con il 31,7% e il 48,7% delle pazienti con HbA1c rispettivamente <6,5 o <7,0% (NS vs gravidanza indice). Nella figura 1 sono presentati i livelli di HbA1c nel I trimestre

Figura 1 | Livelli di HbA1c.



della gravidanza indice (ascisse) e della successiva (ordinate).

**CONCLUSIONI** Meno di 1 paziente su 10 con HbA1c non a target nel I trimestre della gravidanza indice iniziava la successiva gravidanza con HbA1c <6,5 o <7,0%. Questa osservazione supporta la necessità di sensibilizzare maggiormente, e forse con diverso approccio, le donne con DPG, al termine di gravidanza o nei mesi successivi al parto, sull'importanza di un buon compenso glicemico in fase peri-concezionale e di pianificare sempre la gravidanza per minimizzarne gli esiti sfavorevoli.

## Esperienza di Terapia Medico Nutrizionale (TMN) in donne con Diabete Gestazionale (GDM)

V. De Mori<sup>1</sup>, I. Risi<sup>1</sup>, E. Menegola<sup>2</sup>, G. Meregalli<sup>1</sup>, A.C. Bossi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ASST Bergamo Ovest, UOC Malattie Endocrine, Centro Regionale per il Diabete Mellito, Treviglio (Bg); <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze e Politiche Ambientali.

Il GDM è definito come un'intolleranza ai carboidrati che compare dopo il primo trimestre di gravidanza e rappresenta, per le donne, un fattore di rischio di successivo sviluppo di DMT2. La TMN rappresenta lo strumento principe per migliorare il compenso

glicemico e il peso corporeo in gravidanza.

**SCOPO** Valutare l'efficacia della TMN durante la gravidanza in donne con GDM rispetto a dieta libera in donne con gravidanza fisiologica (GF).

**METODI** È uno studio osservazionale, monocentrico in cui sono state arruolate donne italiane, seguite negli ambulatori dell'ASST Bergamo Ovest. Ogni paziente con GDM, previa firma del consenso informato, ha partecipato a un incontro individuale di educazione alimentare in cui è stato rilasciato un piano alimentare personalizzato. Il fabbisogno energetico consigliato è stato calcolato secondo Linee Guida. Sono stati raccolti i dati antropometrici durante la gravidanza e confrontati con quelli di donne con GF in dieta libera.

**RISULTATI** 78 donne con GDM e 61 con GF hanno aderito allo studio: età media delle donne con GDM 34,3 ±4 vs 32,5±5 anni (media ±DS), BMI pre gravidico 25±5 vs 22,5±4 Kg/m<sup>2</sup>. Le donne con GF hanno avuto un incremento ponderale maggiore rispetto alle pazienti con GDM 12,27±4,4 vs 9.02±4,4 Kg (p 0,002). La differenza è stata più evidente nel sottogruppo di donne in sovrappeso pre-gravidico (8,3±2,4 vs 16,7±3,8 kg). Nel gruppo di donne sottopeso, normopeso ed obese gli incrementi sono stati rispettivamente Kg 9,3±2,9 vs 11±1,8 ; 9,6±4,1 vs 12,2±4,8; 9±0,5 vs 6±2,8. Durante la gestazione è stato osservato un andamento della crescita fetale nei limiti fisiologici per entrambi i gruppi.

**CONCLUSIONI** La TMN risulta un ottimo strumento terapeutico per controllare l'andamento glicometabolico e antropometrico in donne con GDM. Anche le donne con GF, ma con sovrappeso/obesità pregravidica dovrebbero essere inviate ad un percorso nutrizionale.

### Accesso a internet delle pazienti con diabete gestazionale: un'opportunità non ancora sfruttata per una gestione capace di contenere i costi

S. Pinto<sup>1</sup>, A. Caretto<sup>1,2</sup>, M.T. Castiglioni<sup>3</sup>, S. Rosa<sup>3</sup>, A.M. Bolla<sup>1,2</sup>, M. Barrasso<sup>1</sup>, T.S. Garito<sup>4</sup>, A. Pagnano<sup>4</sup>, N. Dozio<sup>4</sup>, M. Scavini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UO di Medicina Interna a indirizzo Endocrino-Metabolico, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>Diabetes Research Institute, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>3</sup>Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>4</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano.

**INTRODUZIONE** Il diabete gestazionale (DG) interessa in Italia il 7-14% delle gravidanze, con significativi costi sanitari che potrebbero essere contenuti da modelli assistenziali che sfruttano tecnologia e trasmissione dati al team diabetologico. Premessa all'utilizzo di questi modelli è la possibilità delle pazienti ad accedere a internet.

**SCOPO** Questo studio aveva come obiettivo quello di indagare l'accesso a internet e l'utilizzo di mail e smartphone delle pazienti con DG seguite nell'Ambulatorio Diabete e Gravidanza dell'IRCCS Ospedale San Raffaele.

**MATERIALI E METODI** Dal 1/8/2013 al 31/7/2014 (Periodo 1) e dal 1/3 al 31/12/2018 (Periodo 2) le partecipanti sono state invitate a compilare un questionario autosomministrato con 16 domande a risposta chiusa.

**RISULTATI** I risultati del questionario sono sintetizzati nella tabella 1.

**CONCLUSIONI** Il nostro studio documenta che attualmente il 98% delle pazienti con DG seguite nel nostro ambulatorio ha accesso a internet almeno attraverso uno smartphone e potrebbe utilizzare un modello assistenziale per il DG che utilizza nuove tecnologie e trasmissione dati da remoto al team

**Tabella 1 | Risultati del questionario.**

	Periodo 1	Periodo 2
N	100	99
Età (anni)	34 (31 – 38)	36 (32 – 39)
Immigrate di prima generazione	27 (27.0%)	36 (36.4%)
Lavora fuori casa	80 (80.0%)	81 (81.8%)
Dispone di computer domestico*:		
desktop	96 (96.0%)	86 (86.9%)
laptop	26 (26.0%)	17 (19.8%)
tablet	76 (76.0%)	77 (89.5%)
Dispone di computer domestico connesso a internet	92/96 (95.8%)	84/86 (97.7%)
Può accedere a internet dal lavoro	54/80 (73.0%)	62/86 (76.5%)
Ha un indirizzo email	95 (95.0%)	92 (92.9%)
Legge la mail almeno una volta al giorno*	90/95 (94.7%)	78/92 (84.8%)
Possiede uno smartphone**	83 (83.0%)	97 (98.0%)
Legge la mail dallo smartphone**	73 (73.0%)	91/91 (100%)

\*P<0.03, \*\*P<0.001, Periodo 1 vs Periodo 2.

diabetologico. La attuale mancanza di regolamentazione e riconoscimento delle prestazioni professionali da remoto, e non l'accesso a internet delle pazienti, limita ad oggi l'implementazione di questi nuovi modelli per l'assistenza alle pazienti con DG.

### L'uso di insulina Degludec in gravidanza: due casi clinici

E. Sprio<sup>1</sup>, P. Lucotti<sup>1</sup>, C. Bellingeri<sup>2</sup>, F. Beneventi<sup>2</sup>, E. Lovati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC Medicina Generale -Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia; <sup>2</sup>U.O. Ostetricia, Ginecologia e Riproduzione Umana -Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia.

Insulina Degludec, ad oggi, non ha l'indicazione all'uso in gravidanza.

Presso il centro diabetologico dell'IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo di Pavia, due donne affette da DM1 e in trattamento con Degludec hanno intrapreso una gravidanza non programmata. Giunte alla nostra osservazione nel corso del 1° trimestre, è stato considerato più rischioso modificare la terapia insulinica in corso, rischiando un temporaneo peggioramento del compenso glicemico, piuttosto che mantenere la terapia in atto con Degludec. Dopo colloquio informativo, si è quindi ottenuto il consenso informato delle pazienti al proseguimento della terapia. Durante la gravidanza il fabbisogno insulinico è gradualmente incrementato per entrambe le donne ed è stato ottenuto un miglioramento dei valori di emoglobina glicata (HbA1c) da 7,2% (9w) a 6,5% (36w) nella paziente n°1 (P1) e valori di HbA1c da 6,2% (8w) a 5,2% (36w) nella paziente n°2 (P2).

P1 ha partorito a 37w con un taglio cesareo per fallita induzione. La bambina, macrosoma di 3398g ha sviluppato ipoglicemia ne-

onatale e distress respiratorio (Apgar 6-6). Alla 6° giornata di vita è stata sottoposta a colectomia per enterocolite necrotizzante e, in seguito, ha ricevuto diagnosi di fibrosi cistica atipica.

Tali complicanze sono state correlate allo scompenso glicemico durante la gravidanza e alla prematurità del neonato, non all'uso di Degludec.

P2 ha partorito una bambina in ottima salute a 37w, con taglio cesareo per distocia cefalica (peso 2745g, Apgar 7-9, circonferenza cefalica 32cm). Non vi sono state complicanze neonatali e gli esami ematochimici, tossicologici ed ecografici erano nella norma.

La nostra esperienza sull'uso di Degludec in gravidanza è in linea con gli altri casi clinici riportati in letteratura, in cui non sono state osservate complicanze gravidiche né malformazioni congenite. Attualmente è in corso il primo studio clinico randomizzato multicentrico (EXPECT study) che nel 2021 fornirà i risultati su efficacia e sicurezza di Degludec nelle gestanti con DM1 in comparazione con l'insulina Determir.

### L'utilizzo della Faster Aspart in un campione di pazienti diabetici

E. Cimino, A. Girelli, E. Zarra, V. Tanghetti, U. Valentini

UO Medicina ad indirizzo metabolico e diabetologico - ASST Spedali Civili di Brescia.

**INTRODUZIONE** L'insulina Faster Aspart è l'ultima innovazione tra le insuline rapide e garantisce una risposta insulinica più veloce ai pasti con maggiore flessibilità nella somministrazione – da 2 minuti prima fino a 20 minuti dopo l'inizio del pasto – migliorando la qualità della vita del paziente diabetico.

**SCOPO** Valutare andamento HbA1c dopo un anno di terapia con Faster Aspart in 143 pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 e tipo 2.

**MATERIALI E METODI** Sono stati analizzati i parametri di 143 pazienti: 26 affetti da diabete mellito tipo 2 e 117 affetti da diabete mellito tipo 1. I pazienti sono stati suddivisi in 6 sottopopolazioni a seconda dell'utilizzo e del tipo di tecnologia in uso (DM2 basal bolus e basal bolus + sensore; DM1 basal bolus, basal bolus + sensore, microinfusore + sensore, sistema integrato).

**RISULTATI** Da una analisi preliminare, la riduzione di HbA1c dopo un anno è statisticamente significativo tra pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 e diabete mellito tipo 2 ( $p < 0,01$ ). Nel confronto delle diverse popolazioni non ci sono differenze statisticamente significative. Nel confronto tra i diversi sottogruppi di pazienti affetti da DM1 l'utilizzo del sistema integrato con l'utilizzo di una insulina ultra rapida non ha portato a miglioramento rispetto agli altri gruppi.

**CONCLUSIONI** La casistica a nostra disposizione non permette di valutare dati come la variabilità glicemica. Ulteriori studi su popolazioni selezionate verranno effettuati per approfondire i vantaggi sul picco glicemico post prandiale.

### Una crescente consapevolezza medica del ruolo dello psicologo nel team di cura diabetologico

V. Turra, S. Bonfadini, B. Agosti, I.F. Pastore, U. Valentini

UO Medicina ad indirizzo metabolico e diabetologico - ASST Spedali Civili di Brescia.

**INTRODUZIONE** L'intervento psicologico dovrebbe essere parte integrante del modello multidisciplinare di risposta ai bisogni di salute delle persone con diabete. La presenza nel team di un psicologo garantisce alla persona con diabete una

corretta valutazione psicologica, la facilitazione del percorso di empowerment e, se necessario, un intervento clinico-psicologico mirato. Inoltre essa costituisce una risorsa per l'intero team di cura.

**SCOPO** Descrivere l'attività psicologica svolta presso una struttura diabetologica nella quale lo psicologo è parte integrante del team di cura e come questa si è modificata nel tempo

**MATERIALI E METODI** È stata valutata l'attività psicologica effettuata dal 2014 al 2018 analizzando il numero e la tipologia di interventi (per il paziente: colloquio/percorso individuale, corso collettivo; per il team: supervisione dell'intervento educativo) eseguiti dallo psicologo, il numero di pazienti in carico, i drop-out e le modalità di invio del paziente alla valutazione/intervento psicologico (richiesta del medico/paziente o psicologa stessa).

**RISULTATI** Negli anni si è assistito ad un progressivo aumento del numero di interventi individuali per il paziente (da 179 a 319) invariati sono risultati quelli psico-educativi di gruppo (3±1). Nell'ultimi due anni 70 sono state le supervisione al team diabetologico. Il numero di pazienti in carico/anno si è duplicato senza variazione significativa nel numero dei drop-out (20%). Per le modalità di invio all'intervento psicologico si è passati dalla richiesta del paziente/contatto diretto della psicologa alla richiesta d'invio da parte del medico diabetologo ( $p < 0,01$ ).

**CONCLUSIONI** L'intervento psicologico rappresenta una componente importante nella gestione della cura della persona con diabete e una risorsa per l'intero team. Negli anni si è assistito ad una crescente attività psico-educativa individuale e di gruppo, un maggior numero di pazienti in carico ed a una maggior consapevolezza e sensibilità medica verso la componente psico-emotiva della persona con diabete. L'attività di supervisione del team ha permesso di evidenziare aree di miglioramento e punti di forza dell'attività educativa a favore della persona con diabete.

### Evoluzioni dei parametri metabolici in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 in trattamento persistente con Dulaglutide: risultati preliminari dello studio ANDREW (Active Notes on Dulaglutide in the REal World)

V. De Mori<sup>1</sup>, M. Gaiti<sup>1</sup>, B. Agosti<sup>2</sup>, R. Bellante<sup>3</sup>, D. Berzi<sup>1</sup>, A. Belviso<sup>1</sup>, I. Franzetti<sup>4</sup>, G. Ghilardi<sup>5</sup>, F. Querci<sup>5</sup>, C. Scaranna<sup>3</sup>, S.C. Severgnini<sup>6</sup>, L. Zenoni<sup>5</sup>, G. Veronesi<sup>7</sup>, A.C. Bossi<sup>1</sup>, G. Lepore<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ASST Bergamo Ovest, Treviglio; <sup>2</sup>ASST Brescia; <sup>3</sup>ASST PG23, Bergamo; <sup>4</sup>ASST Valle Olona, Gallarate (Va); <sup>5</sup>ASST Bergamo Est, Seriate (Bg); <sup>6</sup>ASST Crema (Cr); <sup>7</sup>Università degli Studi dell'Insubria, Dip. Medicina e Chirurgia, Centro di ricerca in Epidemiologia e Medicina Preventiva (EPIMED), Varese.

**INTRODUZIONE:** Dulaglutide (D) è un agonista recettoriale del GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) utilizzato nel trattamento del diabete mellito tipo 2 (DMT2) con somministrazione s.c. monosettimanale in pazienti in scarso controllo glicemico con le terapie tradizionali.

**SCOPO** ANDREW è uno studio osservazionale, multicentrico lombardo volto a valutare l'efficacia di D sui parametri glicemici e clinici.

**PAZIENTI E METODI** Sono stati arruolati 1381 pazienti (618 F; 763 M), età 61.6±14.0 anni (media DS), con durata media di malattia di 10.0±6.9 anni. È stato effettuato un follow-up semestrale

**RISULTATI** 606 pazienti hanno attualmente effettuato la visita di FU a 12 mesi, 116 pazienti hanno interrotto il trattamento. Non sono state osservate differenze nei parametri metabolici al basale tra i due gruppi ( $p > 0,05$ ). A 12 mesi, è stata osservata una riduzione significativa di HbA1c di 9,7 mmol / mol (95% IC: -10,4

a -9,0) rispetto al basale. Allo stesso modo, la glicemia basale ha subito una riduzione significativa di 25,5 mg / dl (IC 95%: da -28,2 a -22,8) partendo da un valore medio di 135,9 mg / dl.

**CONCLUSIONI** D è un farmaco efficace, erogabile mediante un semplice autoiniettore che richiede una singola somministrazione settimanale, in grado di favorire la compliance dei pazienti. Il trattamento persistente con D aiuta ad ottenere un miglioramento di alcuni parametri glicometabolici nei pazienti con DMT2. Tuttavia, questo effetto farmacologico dovrebbe essere ulteriormente incrementato dall'attività educativa svolta dai professionisti dell'equipe diabetologica.

## Tesi

### Ruolo centrale della $\beta$ cellula nella regressione del DM dopo trapianto di fegato in pazienti con cirrosi

V. Grancini

Università degli Studi di Milano.

**INTRODUZIONE** Il DM secondario a epatopatia è caratterizzato da livelli di glicemia a digiuno (FPG) e HbA1c nella norma e spesso regredisce dopo trapianto di fegato (OLT).

**SCOPO** valutazione del ruolo dei 3 determinanti diretti della regolazione del glucosio (funzione  $\beta$  cellulare, clearance e sensibilità insulinica) nel promuovere la regressione di DM dopo OLT.

**METODI** 80 pz cirrotici con FPG e HbA1c nella norma, sottoposti ad OGTT prima e 3, 6, 12 e 24 mesi dopo OLT con applicazione di un modello matematico per stimare il controllo derivativo (DC) e il controllo proporzionale (PC) della funzione  $\beta$ -cellulare e la clearance insulinica. La sensibilità insulinica è stata stimata tramite OGIS-2h.

**RISULTATI** Alla valutazione pre-OLT, 36 pz erano diabetici (45%) e 44 no (55%). Nel follow-up a 2 anni, 23 pz con DM (REG, 63,9%) sono andati incontro a guarigione, 13 sono rimasti diabetici (NON-REG, 36,1%); 4 soggetti non diabetici hanno sviluppato DM (PROG, 9,1%), 40 son rimasti non diabetici (NON-PROG, 90,9%). Sia DC che PC sono aumentati nei REG (dal mese 3 a 24), sono diminuiti nei PROG e sono rimasti stabili nei NON-PROG. Il PC è diminuito nei NON-REG. La clearance insulinica è aumentata in tutti i gruppi, eccetto i PROG. OGIS-2h è migliorato al mese 3 in tutti i gruppi, continuando a migliorare nel tempo solo nei REG.

**CONCLUSIONI** La maggior biodisponibilità insulinica, promossa dalla migliorata funzione  $\beta$ -cellulare, gioca un ruolo centrale nel favorire la regressione di DM dopo OLT. Questo è il primo studio che valuta il contributo dei 3 determinanti della regolazione del glucosio utilizzando un sofisticato modello matematico. I risultati mostrano che la funzione delle cellule  $\beta$  è il processo chiave che regola i cambiamenti favorevoli o dannosi nella regolazione del glucosio, indicando la necessità di sviluppare terapie per sostenere la loro funzione in tali pazienti.

**NEWSLETTER****N. 26****ANNALI AMD****Coordinatore**

Valeria Manicardi

**Componenti**Alberto Rocca  
Salvatore De Cosmo  
Gennaro Clemente  
Roberta Mantì  
Paola Pisanu**Referenti del CDN**Alberto Agliandolo  
Paolo Di Bartolo**Altri referenti**Danila Fava:  
referente per la cartella clinica  
Giacomo Vespasiani:  
referente per il Full Data Circle  
Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi:  
referenti per le elaborazioni dati  
Carlo Giorda:  
referente per le Monografie Annali  
Cristina Ferrero:  
segreteria Gruppo Annali**Newsletter ANNALI AMD**

Cari Soci,

la nuova Campagna Annali si è conclusa con uno strepitoso successo.

**Al 15 settembre 2019 sono risultati ben 233 i centri che hanno inviato i dati.**

Il risultato è strabiliante considerando tutte le novità procedurali (nuova cartella, nuovo software di estrazione, nuovi indicatori) che hanno caratterizzato questa edizione e il periodo di vacanze estive.

Un immenso grazie a tutti coloro che hanno contribuito a questo risultato, in primis al personale dei centri che si è adoperato per supportarci nella parte regolatoria e/o in quella informatica, ai Tutor AMD ed ai presidenti Regionali che si sono adoperati per sostenere i soci che trovavano difficoltà e per motivarli all'invio e a tutti gli operatori di AMD (Valeria Manicardi, Titti Suraci, Rosita Frongia, Simona Martuscelli, Mimmo Mannino), lo staff di Coresearch (Riccarda Memmo, Alessandra Di Lelio, Michele Sacco, Maria Chiara Rossi e Antonio Nicolucci), il personale di Meteda (Marco Vespasiani, Fulvio Baiocchi, David Migliorell, Nazzareno Pierantozzi, Massimiliano Bianchi, Gilberto D'Alesio, Mario Spinozzi, Vincenzo Bruni, Francesco Mignini, Giulia Donadelli, Eric Notts, Dennis Manfredi).

Un lavoro corale che ha permesso di ottenere un grande risultato. In questa edizione ci sono state 65 nuove richieste di adesione agli annali: la metà circa ha terminato il lungo iter con i Comitati Etici ed ha potuto inviare i dati, ma ancora una parte di questi centri è in fase di completamento del percorso autorizzativo, che una volta completato ci permetterà un salto ulteriore di quantità di servizi che desiderano partecipare al progetto Annali AMD, che si traduce anche in un salto di qualità. Questo aumento di adesioni conferma l'apprezzamento dei diabetologi italiani per questa straordinaria iniziativa che ci permette di avere un database vasto e completo della qualità assistenziale offerta nei servizi di diabetologia Italiani, che costituisce un vero e proprio Audit Clinico Nazionale, con cui confrontarsi.

Una prima elaborazione dei nuovi indicatori verrà presentata nel corso del prossimo congresso AMD di Padova.

È importante sottolineare che il portale per l'invio dei dati resterà aperto fino al congresso per consentire al numero massimo possibile di centri di completare l'iter di approvazione dei comitati etici o di aderire all'iniziativa ed essere inclusi nel nuovo numero degli Annali AMD, di cui è prevista la pubblicazione nel corso dei primi mesi del 2020.

Al momento, risulta infatti che:

- 22 centri sono già in grado di inviare i dati;
- 31 centri rappresentano nuove adesioni con iter del comitato etico in corso;
- 5 centri sono in attesa di completamento della procedura di comunicazione del cambio di principal investigator (PI), che si rende necessaria quando il responsabile del progetto va in pensione, cambia

sede o non vuole più essere il referente del progetto all'interno del centro.

**IMPORTANTE**

**La campagna di reclutamento dei centri Annali AMD continua anche dopo il termine di questa campagna di raccolta dei dati.**

Aderire al più presto è fondamentale per concludere l'iter del Comitato Etico (l'approvazione una volta

ottenuta dura 10 anni) ed essere pronti per la prossima estrazione.

Per partecipare agli Annali AMD scaricare il "Modulo di adesione" disponibile sul sito <https://aemmedi.it/annali-amd/>.

In caso di necessità di cambio PI, inviare una richiesta per email a [annaliamd@aemmedi.it](mailto:annaliamd@aemmedi.it).

Grazie e a presto con i nuovi risultati.

Il Gruppo Annali AMD

REVIEW ARTICLE

## Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016

G. Speroni

Corresponding author: [guglielmina-speroni@libero.it](mailto:guglielmina-speroni@libero.it)

### INTRODUZIONE E METODI

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte in tutto il mondo e risultano essere causa di circa un decesso su tre negli Stati Uniti. Una quota significativa di malattie cardiovascolari può, tuttavia, essere evitata controllando la pressione arteriosa, mantenendo glicemia e colesterolo a livelli ottimali, non fumando e mantenendo un peso sano per tutta la vita.

Le malattie cardiovascolari sono state a lungo viste come condizioni che colpiscono principalmente uomini, ma il rischio cardiovascolare è simile per donne e uomini.

Negli ultimi anni, la campagna Go Red for Women di Heart Association e linee guida specifiche per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle donne negli Stati Uniti, hanno cercato di aumentare la consapevolezza dell'importanza e peculiarità delle malattie cardiovascolari nelle donne. Non è noto se queste iniziative abbiano avuto un impatto positivo su prevalenza, trattamento e controllo dei vari fattori di rischio nei due sessi. Negli Stati Uniti si è evidenziato negli anni un miglioramento nel trattamento e nel controllo di alcuni dei principali fattori di rischio cardiovascolare, ma non di tutti. Non è chiaro inoltre se donne e uomini abbiano beneficiato in ugual misura di questo miglioramento. Scopo dello studio<sup>1</sup> è stato quello di valutare le differenze in base al sesso nelle tendenze temporali relative a prevalenza, trattamento e controllo dei principali fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemie, obesità e abitudine al fumo).

I ricercatori hanno esaminato i dati di circa 35.416 americani (51% donne), di età compresa tra 20 e 79 anni della National Health and Nutrition Examination Survey confrontando i risultati del periodo 2001-2004 con il periodo 2013-2016.

### PUNTI CHIAVE

*Pressione arteriosa* - I cambiamenti nei livelli di pressione arteriosa sistolica sono stati simili in uomini e donne. La prevalenza di ipertensione si è ridotta in modo simile nei due sessi.

Tra 2001-2003 e 2013-16 la prevalenza dell'ipertensione è scesa dal 43 al 42% nelle donne e dal 51 al 49% nei maschi. La percentuale di pazienti trattati è aumentata nelle donne dal 52 al 64% e negli uomini dal



**Copyright** © 2019 Speroni. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

40 al 54%, ma solo il 30% delle donne e il 22% degli uomini hanno avuto un adeguato controllo della loro ipertensione (PA <130/80 mmHg) nel periodo 2013-2016.

*Obesità* - Il BMI è aumentato maggiormente nelle donne rispetto agli uomini. Si è passati da un BMI medio di 28,1 a 29,6 per le donne e da 27,9 a 29 per gli uomini (P=0.006).

Nel 2016 gli uomini erano più spesso sovrappeso, mentre l'obesità risultava più comune nelle donne.

*Colesterolo* - I livelli medi di colesterolo totale sono simili per le donne e uomini di età <35 anni, più bassi tra le donne rispetto agli uomini di età compresa tra i 35 e i 49 anni, più elevati nelle donne rispetto agli uomini in età avanzata. Rispetto alle donne, gli uomini hanno maggiori probabilità di essere trattati e di avere buon controllo lipidico, soprattutto in età avanzata.

Le donne, rispetto agli uomini, hanno un peggior controllo del colesterolo. La riduzione dei livelli medi di colesterolo totale (dal 2001 al 2016) è di 13 mg /dL negli uomini rispetto ai solo 9 mg /dL nelle donne (P=0.002).

*Diabete* - La prevalenza di diabete nel periodo 2001-2016 risulta aumentata del 3% in entrambi i sessi; nel 2013-16 la prevalenza di diabete è 11% nelle donne e 13% negli uomini. La percentuale di soggetti trattati passa da 76% a 81% dal 2001-2003 al 2013-16 nelle donne e dal 72% all'80% nei maschi. Solo il 30% delle donne e il 20% degli uomini ha un controllo glicemico ottimale (HbA1c <6,5%) nel periodo 2013-2016.

*Fumo* - Le percentuali di fumatori sono scese dal 22% al 18% nelle donne e dal 29% al 22% negli uomini.

In entrambi i sessi il fumo è più comune tra i giovani.

## CONCLUSIONI

In questo studio i trends in livelli, prevalenza, trattamento e controllo dei principali fattori di rischio cardiovascolare risultano simili nei due sessi, ma differenze statisticamente significative persistono nei trends relativi a colesterolo totale e BMI.

Tra il 2001 e il 2016, la riduzione della pressione sistolica, la riduzione della prevalenza del fumo e

l'aumento della prevalenza di diabete risultano simili tra adulti donne e uomini negli Stati Uniti. La riduzione del colesterolo totale risulta maggiore negli uomini rispetto alle donne, mentre si osserva un incremento dell'indice di massa corporea maggiore nelle donne rispetto agli uomini.

Nonostante il numero di soggetti trattati sia aumentato, in molti casi non vengono seguite le linee guida e non si raggiungono gli obiettivi del trattamento. Il controllo dell'ipertensione, diabete mellito e dislipidemia è rimasto subottimale in entrambi i sessi, con una minore prevalenza di ipertensione controllata e diabete mellito negli uomini, una prevalenza inferiore di dislipidemia controllata nelle donne e un considerevole numero di donne e uomini che continua a fumare.

## IMPLICAZIONI CLINICHE

Maggiore consapevolezza circa differenze di sesso nella prevalenza, nei trends, nel trattamento e controllo dei vari fattori di rischio cardiovascolare, permetterà di migliorare la prevenzione di malattie cardiovascolari sia nelle donne che negli uomini.

Sono necessari ulteriori sforzi, specifici per sesso, per ridurre le persistenti differenze nel controllo dell'ipertensione, diabete mellito e dislipidemia, per ridurre ulteriormente i tassi di fumo e per frenare il forte aumento della prevalenza di sovrappeso, obesità e diabete mellito.

Valutando le differenze di sesso nei principali fattori di rischio cardiovascolare, questa ricerca offre rilevanti informazioni per gestire meglio questi fattori e promuovere la salute in uomini e donne. Ulteriori ricerche specifiche per sesso saranno necessarie per identificare l'impatto relativo del controllo o dell'eliminazione di ciascun fattore di rischio al fine di offrire il trattamento più efficace per la prevenzione dalle malattie cardiache.

<sup>1</sup>Sanne A.E. Peters, Paul Muntner, Mark Woodward. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation* 139: 1025, 2019; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035550.

## 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 of the 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 HI, 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

### 1ª Pagina

	Si	No
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"/>

### 2ª Pagina

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"/>

### Testo del lavoro

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"/>

### Bibliografia

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"/>