

il Diabete

Vol. 32, N. 2, luglio 2020



– RASSEGNE

The sound of silence: l'infarto miocardico silente nel paziente diabetico

La telemedicina in ospedale e sul territorio

Diabete e COVID-19: spunti di riflessione durante la pandemia da SARS-CoV2

– EDITORIALI

La salute nelle città al tempo del coronavirus

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Salute urbana: stare bene tutti insieme, ma alla giusta distanza

– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE

L'umor vitreo nella Retinopatia Diabetica Proliferante: implicazioni traslazionali

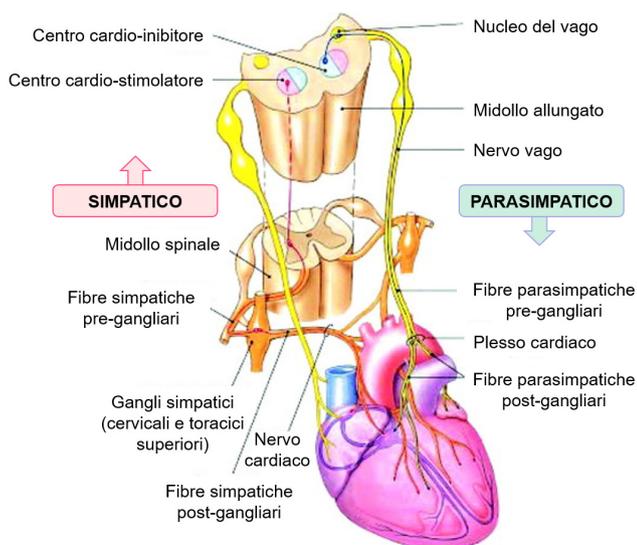
– AGGIORNAMENTO CLINICO E TECNOLOGIE

Arteriopatia periferica: arterializzazione venosa del piede ischemico non diversamente rivascularizzabile

– VITA DELLA SID

Raccomandazioni per la diagnosi del diabete gestazionale durante la pandemia COVID-19

Raccomandazioni per la cura della donna in gravidanza con diabete tipo 1, diabete tipo 2 e diabete gestazionale durante la pandemia COVID-19



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Paolo Cavallo Perin (Torino)

Co-direttori

Francesco Dotta (Siena)
Simona Frontoni (Roma)
Marta Letizia Hribal (Catanzaro)
Lorella Marselli (Pisa)
Anna Solini (Pisa)
Roberto Trevisan (Bergamo)

Comitato di Redazione

Danila Capoccia (Roma)
Franco Cavalot (Torino)
Giuseppe Daniele (Pisa)
Gian Paolo Fadini (Padova)
Teresa Vanessa Fiorentino (Catanzaro)
Francesca Fiory (Napoli)
Gabriella Gruden (Torino)
Annunziata Lapolla (Padova)
Luigi Laviola (Bari)
Roberto Miccoli (Pisa)
Matteo Monami (Firenze)
Andrea Natali (Pisa)
Annalisa Natalicchio (Bari)
Antonio Nicolucci (Pescara)
Emanuela Orsi (Milano)
Gabriele Perriello (Perugia)
Piermarco Piatti (Milano)
Lorenzo Piemonti (Milano)
Salvatore Piro (Catania)
Paolo Pozzilli (Roma)
Sabrina Prudente (Roma)
Giuseppe Pugliese (Roma)
Gregory Alexander Raciti (Napoli)
Laura Sciacca (Catania)

Responsabili di Redazione

Maria Felice Brizzi (Torino)
Fabio Broglio (Torino)
Paolo Fornengo (Torino)
Ivana Rabbone (Torino)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Francesco Purrello (Catania)

Presidente Eletto

Agostino Consoli (Chieti)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Salvatore Piro (Catania)

Consiglieri

Fabio Broglio (Torino)
Angelo De Pascale (Genova)
Massimo Federici (Roma)
Frida Leonetti (Roma)
Edoardo Mannucci (Firenze)
Annalisa Natalicchio (Bari)
Gianluca Perseghin (Milano)
Massimiliano Petrelli (Ancona)
Ferdinando Carlo Sasso (Napoli)
Anna Solini (Pisa)
Giovanni Targher (Verona)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2018-2020

Agostino Consoli (Chieti)
Francesco Purrello (Catania)
Giorgio Sesti (Catanzaro)

Sommario

– RASSEGNE

- 97 **The sound of silence: l'infarto miocardico silente nel paziente diabetico**

Mauro Rigato, Gian Paolo Fadini

- 110 **La telemedicina in ospedale e sul territorio**

Basilio Pintaudi, Federico Bertuzzi

- 118 **Diabete e COVID-19: spunti di riflessione durante la pandemia da SARS-CoV2**

Mario Luca Morieri, Gian Paolo Fadini, Angelo Avogaro

– EDITORIALI

- 128 **La salute nelle città al tempo del coronavirus**

Andrea Lenzi, Antonio Gaudio

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA A CURA DI M.L. HRIBAL

- 134 **Salute urbana: stare bene tutti insieme, ma alla giusta distanza**

- 136 **– JOURNAL CLUB**

– MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE A CURA DI L. MARSELLI

- 138 **L'umor vitreo nella Retinopatia Diabetica Proliferante: implicazioni traslazionali**

Sara Rezzola, Alessandra Loda

– AGGIORNAMENTO CLINICO E TECNOLOGIE A CURA DI F. DOTTA, A. SOLINI

- 154 **Arteriopatia periferica: arterializzazione venosa del piede ischemico non diversamente rivascolarizzabile**

Roberto Ferraresi, Andrea Casini, Alessandro Ucci, Fabrizio Losurdo, Maurizio Caminiti, Daniela Minnella, Giacomo Clerici

– VITA DELLA SID

- 166 **Raccomandazioni per la diagnosi del diabete gestazionale durante la pandemia COVID-19**

Elisabetta Torlone, Camilla Festa, Gloria Formoso, Marina Scavini, Maria Angela Sculli, Elena Succurro, Laura Sciacca, Annunziata Lapolla

- 171 **Raccomandazioni per la cura della donna in gravidanza con diabete tipo 1, diabete tipo 2 e diabete gestazionale durante la pandemia COVID-19**

A cura del Gruppo di Studio AMD SID Diabete e Gravidanza

PLATINUM CIRCLE



GOLDEN CIRCLE



SILVER CIRCLE



il Diabete

Vol. 32, N. 2, luglio 2020

Direzione Scientifica

Paolo Cavallo Perin, Torino

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2020 SID

Società Italiana di Diabetologia

ISBN 978-88-6923-594-8

ISSN Online 1720-8335

ISSN Online 1720-8335

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.



Bononia University Press

Bononia University Press

Via Ugo Foscolo 7, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Progetto grafico: Alessio Bonizzato

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

The sound of silence: l'infarto miocardico silente nel paziente diabetico

Mauro Rigato¹, Gian Paolo Fadini²

¹UOC Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione, Azienda AULSS 2 della Marca Trevigiana;

²Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2002a>

PREMESSA

Il diabete è un fattore di rischio cardiovascolare (CV) maggiore, che conferisce un rischio di infarto miocardico da 2 a 4 volte superiore rispetto ai soggetti non diabetici (1). Inoltre, le malattie CV rappresentano la principale causa di morte nel paziente diabetico, sia di tipo 1 sia di tipo 2 (2-3). Il legame tra diabete e patologia CV è così stretto che spesso l'esordio clinico delle due patologie coincide. Uno studio di registro americano ha evidenziato che in una coorte di 2853 pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto, il 18% presentava un diabete di nuovo riscontro, in precedenza misconosciuto, e il 38% una storia di diabete noto (4). Tali evidenze sottolineano l'importanza di una diagnosi precoce della malattia diabetica e delle complicanze croniche correlate, che purtroppo ad oggi risulta ancora troppo tardiva (5). La diagnosi di cardiopatia ischemica è complicata dal fatto che una percentuale non trascurabile di eventi coronarici acuti decorre in modo asintomatico, giungendo tardivamente alla diagnosi. Di conseguenza, è comune il riscontro di forme avanzate di coronaropatia, che presentano una prognosi più sfavorevole rispetto ai pazienti non diabetici (6). Nei soggetti diabetici, la prevalenza dell'infarto silente all'ECG è pari al 4-10%, ma aumenta al 28-37% con l'utilizzo di metodiche diagnostiche di secondo livello quali RMN cardiaca o scintigrafia miocardica con stress farmacologico. In confronto, la prevalenza nella popolazione non diabetica

è di gran lunga inferiore e pari all'1-6% (7). Nello studio FIELD, circa 1/3 degli infarti di primo riscontro e i 2/3 di quelli in soggetti con pregresso evento, risultava di tipo silente (8). Nello studio RECORD, un'analisi retrospettiva degli ECG ha evidenziato che circa un terzo degli infarti miocardici era misconosciuto (9). Nella popolazione dello studio ARIC (n=9243, 8% diabetici), circa la metà degli infarti miocardici era silente, e la prevalenza di diabete era doppia tra i soggetti con infarto silente rispetto a quelli sintomatici (10). È importante precisare che l'infarto silente è definito dall'assenza di evidenza clinica di

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

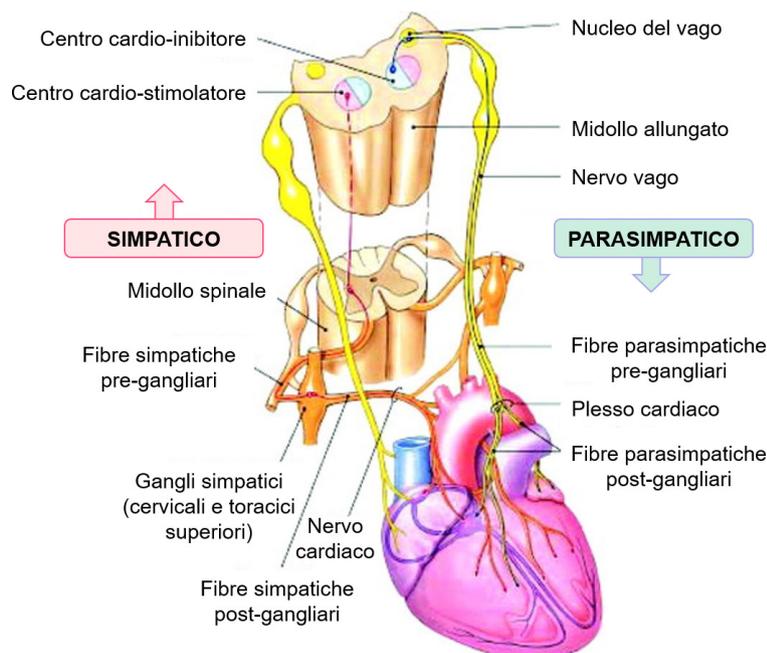
infarto miocardico più almeno uno dei seguenti criteri: onde Q di nuovo riscontro all'EKG; evidenza all'imaging di miocardio non vitale che risulta incapace di prendere il tracciante e non è in grado di contrarsi, in assenza di cause non ischemiche; evidenza autoptica di pregressa necrosi. Nel corso della presente trattazione, la definizione di cardiopatia ischemica silente sarà pertanto da riferire all'assenza di sintomi clinici in presenza di onde Q patologiche o di evidenza di miocardio non vitale ai test di ischemia inducibile. La presente rassegna si pone l'obiettivo di presentare le più recenti evidenze in merito alla fisiopatologia e alle modalità di screening e trattamento della cardiopatia ischemica silente nel paziente diabetico.

DEFINIZIONE E PATOGENESI

L'ischemia miocardica silente è definita dalla presenza di segni strumentali di ischemia miocardica in assenza di dolore toracico o sintomatologia ischemica tipica. In passato, sono state individuate tre tipologie di ischemia silente (11). Il tipo 1 si caratterizza per la completa assenza di sintomi in soggetti senza storia nota di cardiopatia ischemica; il tipo 2 per l'assenza di sintomi in soggetti con pregresso infarto del miocardio; il tipo 3 per l'alternarsi di episodi anginosi e di ischemia asintomatica. Il dolore anginoso tipico è mediato da fibre afferenti che veicolano lo stimolo ai nuclei del midollo spinale, al talamo e alla corteccia cerebrale. La neurotrasmissione spinale coinvolge il rilascio di numeri mediatori quali l'adenosina, la bradichinina, la capsaicina, l'istamina, le prostaglandine, la sostanza P, il potassio e gli idrogenioni. Le fibre afferenti vagali mediano prevalentemente le forme atipiche di angina attraverso vie che passano per il nucleo del tratto solitario e i nuclei spinali cervicali (C1-C2). Inoltre, lo stato psicologico di un paziente può modificare la percezione del dolore anginoso attraverso vie che coinvolgono l'amigdala (Fig. 1) (12). La fisiopatologia dell'ischemia silente è pertanto complessa e può comprendere alterazioni a carico dei nocicettori cardiaci, delle fibre afferenti spinali e vagali e del sistema nervoso centrale. Nei pazienti diabetici, un ruolo primario è svolto dalla neuropatia autonoma cardiaca (CAN) (13). Questa complicanza rappresenta un'importante causa di comorbidità e mortalità, incrementando significativamente il rischio di eventi CV e morte improvvisa. La

prevalenza di CAN varia in funzione dei criteri diagnostici utilizzati e del tipo di popolazione studiata. Lo studio DCCT ha riportato una prevalenza del 2.5% in pazienti con diabete di tipo 1 non complicati. Tuttavia, tale valore aumenta al 90% in pazienti con diabete di tipo 1 di lunga durata e potenzialmente candidati al trapianto di pancreas (14). Più recentemente, nello studio di Ziegler et al. la prevalenza di CAN era del 25.3% e del 35.4% nei pazienti diabetici di tipo 1 e tipo 2, rispettivamente (15). L'iperglicemia contribuisce allo sviluppo e alla progressione della neuropatia attraverso molteplici meccanismi, che da un lato compromettono la perfusione delle fibre nervose e dall'altro incrementano l'espressione di geni coinvolti nella morte neuronale. La compromissione delle fibre autonome avviene con caratteristiche simili a quelle osservate per le fibre somatiche nella neuropatia periferica. Il danno neuronale inizia infatti a livello distale e progredisce in senso caudo-craniale, interessando primariamente le fibre nervose più lunghe. Il nervo vago, il più lungo dell'intero sistema vegetativo, media circa il 75% dell'intera attività parasimpatica del nostro organismo e rappresenta il primo bersaglio della neuropatia autonoma. Si ricorda che il sistema parasimpatico innerva prevalentemente il miocardio atriale e i nodi seno-atriale e atrio-ventricolare, mentre il sistema ortosimpatico innerva l'intero tessuto di conduzione e il miocardio contrattile sia a livello atriale che ventricolare (Fig. 1). Pertanto, il segno più precoce della disfunzione parasimpatica e del conseguente incremento del tono ortosimpatico, è rappresentato da un aumento della frequenza cardiaca a riposo con perdita della fisiologica variabilità del ritmo cardiaco (13). È stato dimostrato che il relativo eccesso di attività ortosimpatica si accompagna ad un incremento dello stress ossidativo mitocondriale, ad un'alterazione del metabolismo energetico del miocardio, ad anomalie regionali della perfusione coronarica e alla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (16-20). La progressione del danno neuropatico interessa in seguito le fibre afferenti vagali e quelle ortosimpatiche afferenti ed efferenti. La compromissione delle fibre afferenti spinali e vagali è responsabile della perdita della sensibilità dolorifica viscerale e quindi dell'assenza di sintomatologia anginosa. Parallelamente, la riduzione della risposta adrenergica ortosimpatica abolisce i sintomi di allarme classicamente associati all'infarto acuto, quali tachicardia, pallore e sudorazione fredda. In questa fase è comu-

Figura 1 ♦ **Innervazione cardiaca e fisiopatologia della neuropatia autonoma cardiaca (CAN).** Mod. da Brian Olshansky et al. (87)



ne il riscontro di altre manifestazioni disautonomiche, quali l'ipotensione ortostatica, la disfunzione erettile, la gastroparesi e l'ipoglicemia asintomatica. La stretta relazione tra CAN e cardiopatia ischemica silente è stata confermata da numerosi studi. La meta-analisi di Vinik et al. ha evidenziato che i pazienti diabetici con CAN presentavano una prevalenza doppia di cardiopatia ischemica (1.96; 95% CI [1.53-2.51]) e un rischio di mortalità raddoppiato (2.14; 95% CI [1.83-2.51]) rispetto ai soggetti senza CAN (21). Analogamente, nello studio DIAD la diagnosi di CAN incrementava di circa 6 volte il rischio di ischemia silente nel gruppo di pazienti diabetici di tipo 2 sottoposti a scintigrafia miocardica con stress all'adenosina (22). Lo studio EURODIAB ha dimostrato come la CAN rappresentasse il più potente predittore indipendente di mortalità in una coorte di 2787 pazienti diabetici di tipo 1, superando l'effetto dei tradizionali fattori di rischio CV (23). Tali evidenze sono state confermate dall'Hoorn Study in una coorte di pazienti diabetici anziani durante il follow-up di 9 anni (24). Una meta-analisi di 15 studi che ha incluso 2900 pazienti diabetici, ha riportato un significativo incremento della mortalità nei pazienti affetti da CAN (RR 3.45; 95% CI 2.66-4.47) che aumentava in modo proporzionale al numero dei test di neuropatia alterati (25). L'assenza della tipica sintomatologia anginosa nei

pazienti affetti da CAN, contribuisce a ritardare significativamente la diagnosi e il tempestivo trattamento del quadro ischemico coronarico. Di conseguenza, è importante istruire il paziente ad ascoltare i segnali indiretti dell'infarto silente che comprendono la dispnea, l'intolleranza allo sforzo e la comparsa di segni di congestione periferica.

MICROANGIOPATIA E CORONAROPATIA SILENTE

Le complicanze micro e macrovascolari del diabete condividono alcuni meccanismi fisiopatologici comuni, principalmente correlati all'incremento dello stress ossidativo a livello endoteliale in corso di iperglicemia cronica (26). Numerosi studi hanno evidenziato come la retinopatia diabetica sia in grado di predire la mortalità CV e per tutte le cause indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio (27-29). Inoltre, la gravità del danno retinico correla con la severità dell'interessamento coronarico. Uno studio coreano ha dimostrato come il riscontro di retinopatia proliferante, rispetto a quello di forme non proliferanti, triplica il rischio di patologia coronarica mono o bivasale e aumenta di 17 volte il rischio di patologia trivasale diagnosticata all'angio TC coronarica (30). Inoltre, la retinopatia è risultata essere un predittore di ischemia

silente in una coorte di pazienti diabetici di tipo 2 asintomatici sottoposti a scintigrafia miocardica con stimolo farmacologico (31).

La nefropatia diabetica, sia incipiente sia conclamata, rappresenta un ulteriore fattore di rischio per patologia CV. Lo studio multicentrico italiano Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) ha evidenziato come l'albuminuria e il declino del filtrato glomerulare rappresentino due fattori di rischio indipendenti di eventi cardiovascolari (32). In questo studio, la più comune forma di nefropatia (56.6%) era quella caratterizzata dalla decurtazione del filtrato glomerulare <60 ml/min in assenza di albuminuria. In questi pazienti il rischio di eventi CV acuti (OR 1.66; CI 95% [1.45-1.89]) era superiore a quello dei soggetti albuminurici con normale funzione glomerulare (OR 1.22; CI 95% [1.09-1.34]) ma inferiore a quello dei pazienti con compromissione del filtrato e albuminuria (OR 2.27, CI 95% [1.98-2.61]). Simili risultati sono stati evidenziati dallo studio ADVANCE relativamente agli eventi e alla mortalità CV e dallo studio di Afkarian et al. relativamente alla mortalità per tutte le cause (33-34). In quest'ultimo studio, a fronte di un tasso di mortalità a 10 anni pari al 4% nei soggetti senza nefropatia, questo sale al 17% nei soggetti con sola albuminuria, al 24% in quelli con solo declino della funzione glomerulare e raggiunge il 47% nei pazienti con insufficienza renale e albuminuria. La microalbuminuria, definita come un rapporto albumina/creatinina urinarie (ACR) tra 30-300 mg/g, rappresenta un noto predittore di rischio CV sia nei pazienti diabetici che non diabetici (35-37). Lo studio di Reinhard et al. ha dimostrato come il 50% dei pazienti diabetici senza storia di eventi CV, in trattamento intensivo multifattoriale ma con positività per microalbuminuria, presentassero un quadro di aterosclerosi significativa in almeno un distretto vascolare con più frequente interessamento coronarico (38). Inoltre, in pazienti con cardiopatia ischemica conclamata, la presenza di microalbuminuria correla con la severità del quadro angiografico (39). Più recentemente, uno studio su pazienti diabetici di tipo 2, senza storia di pregresso evento CV, ha evidenziato come la presenza di microalbuminuria incrementasse di circa 10 volte il rischio di ischemia cardiaca silente alla scintigrafia miocardica con stress farmacologico (40).

Abbiamo già discusso in precedenza il ruolo della CAN quale predittore di ischemia miocardica silente (41). Tuttavia, nonostante l'importanza clinica e prognostica,

questa complicanza rimane frequentemente negletta. Lo screening della CAN prevede generalmente una batteria di quattro test. Tre di questi esplorano le variazioni della frequenza cardiaca durante le seguenti manovre: Valsalva, passaggio dal clino all'ortostatismo (lying to standing) e inspirio profondo (deep breathing). Il quarto test valuta le variazioni della pressione arteriosa nel passaggio dal clino all'ortostatismo (42). La perdita della fisiologica variabilità della frequenza cardiaca in risposta alle manovre e/o l'ipotensione ortostatica suggeriscono una diagnosi di CAN. Se da un lato le manifestazioni cardiovascolari della neuropatia autonoma comprendono l'ischemia silente, la tachicardia fissa, l'affaticamento, l'ipotensione ortostatica, dall'altro spesso concomita un interessamento a carico del tubo digerente e del sistema genito-urinario.

La disfunzione erettile (DE) riveste un ruolo di marcatore di ischemia silente (43). Lo studio di Gazzaruso et al. ha dimostrato come la DE fosse il più potente predittore di ischemia silente in una coorte di 127 pazienti diabetici non complicati sottoposti a test da sforzo al cicloergometro o a ecostress con stimolo farmacologico (44).

Sulla scorta di tali evidenze, il riscontro di una complicanza microangiopatica quale la retinopatia, la nefropatia, la neuropatia o la disfunzione erettile, rappresenta un importante segnale di disfunzione vascolare sistemica e deve orientare alla ricerca di un quadro di aterosclerosi coronarica asintomatica.

CARDIOPATIA ISCHEMICA SILENTE E SCOMPENSO CARDIACO

Lo studio Framingham ha dimostrato che il rischio di scompenso cardiaco è raddoppiato nei maschi e quintuplicato nelle femmine con diabete rispetto ai soggetti non diabetici (45). Evidenze simili sono state osservate in un'analisi post-hoc dello studio CHARM (Candesartan Heart Failure Assessment of Reduction), e nello studio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) (46-47). Nel paziente diabetico, la cardiopatia ischemica è la principale causa di scompenso cardiaco che a sua volta può rappresentare la prima manifestazione clinica di un'ischemia coronarica misconosciuta. Solo pochi studi, in prevalenza su soggetti non diabetici, hanno valutato il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in soggetti con ischemia cardiaca silente. In particolare,

Tabella 1 ♦ Criteri per l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di ischemia silente

STANDARD ITALIANI DI CURA AMD-SID 2018	
<p>Macroangiopatia non coronarica avanzata/ molto avanzata:</p> <p>Sintomatica Precedenti eventi aterotrombotici Precedenti interventi di rivascularizzazione</p> <p>Asintomatica Arteriopatia periferica (ABI <0.90) Vasculopatia carotidea >50% Aneurisma aortico</p>	<p>Score di rischio coronarico UKPDS >20% a 10 anni + almeno uno dei seguenti:</p> <p>Placche ateromasiche con stenosi $\geq 20\%$ eGFR <30 ml/min per 1.73 m² Neuropatia autonoma cardiaca (CAN) Disfunzione erettile Familiarità di primo grado per cardiopatia ischemica in giovane età (<55 anni nei maschi e <65 anni nelle femmine)</p>
<p>Score di rischio coronarico UKPDS >30% a 10 anni</p>	<p>Score di rischio coronarico UKPDS >20% a 10 anni + almeno due dei seguenti:</p> <p>eGFR <30 ml/min per 1.73 m² Micro o macroalbuminuria Retinopatia laser trattata/proliferante</p>
LINEE GUIDA ESC/EASD 2019	
<p>Rischio molto alto Pazienti con DM e patologia CV conclamata o altro segno di danno d'organo (proteinuria, eGFR <30 ml/min per 1.73 m², IVS, retinopatia) o tre o più fattori di rischio CV maggiore (età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità) o DM di tipo 1 di lunga durata (>20 anni)</p>	
<p>Rischio alto Pazienti con DM di durata ≥ 10 anni senza segni di danno d'organo più un altro fattore di rischio CV</p>	

gli studi Rotterdam, Heart Framingham e ARIC hanno evidenziato come l'ischemia silente sia associata ad un aumento del rischio di scompenso cardiaco, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio CV (10, 45, 48). In precedenza, abbiamo ricordato come la CAN sia associata ad alterazioni del metabolismo energetico cardiaco e alla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. In una coorte di 293 pazienti con diabete di tipo 2, Valensi et al. hanno recentemente dimostrato come i soggetti affetti sia da CAN sia da ischemia silente presentassero un più basso valore di frazione di eiezione ventricolare e come la CAN fosse associata ad una diminuzione del tempo di perfusione in diastole correlata verosimilmente all'incremento della frequenza cardiaca (49). L'insieme di tali alterazioni potrebbe contribuire al progressivo sviluppo di insufficienza cardiaca, ma sono necessari ulteriori studi a lungo termine.

SCREENING DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA SILENTE

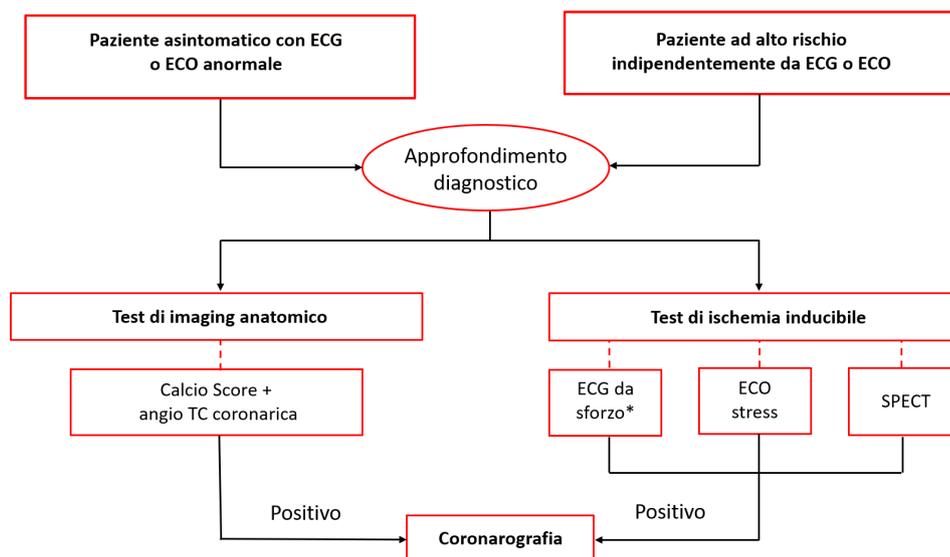
Lo screening della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico asintomatico è stato a lungo oggetto di dibattito. Lo studio DIAD è uno dei pochi trial randomizzati che ha valutato l'efficacia dello screening CV in pazienti diabetici di tipo 2 asintomatici e con normale ECG basale. I risultati dello studio non hanno evidenziato differenze significative nell'incidenza degli eventi cardiovascolari nei pazienti randomizzati a scintigrafia miocardica con stress all'adenosina rispetto ai controlli in solo follow-up (50). Analogamente, lo screening con angio TC coronarica non si è dimostrato efficace nel ridurre il numero di eventi e la mortalità per tutte le cause in una coorte di pazienti diabetici ad alto rischio, trattati a target per tutti i fattori di rischio CV (51). Infine, in un'ampia coorte di pazienti diabetici di tipo 2 asintomatici, lo studio di Scognamiglio et al. non ha evidenziato una correlazione

tra il profilo di rischio CV basale e la prevalenza di cardiopatia ischemica diagnosticata mediante ecocardiografia con stress farmacologico (52). Sulla base di tali evidenze, le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA) non raccomandano l'adozione di programmi di screening CV universale, e ritengono controversa quella basata sulla stratificazione del rischio (53). Gli autori americani giustificano tale approccio considerando che tutti i pazienti diabetici sono ad alto rischio CV e pertanto meritevoli di un trattamento multifattoriale intensivo. Gli Standard Italiani di Cura del Diabete Mellito AMD-SID e le Linee Guida dell'European Society of Cardiology (ESC) sviluppate in collaborazione con l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) suggeriscono l'adozione di programmi di screening mirati ai soli pazienti asintomatici con rischio CV elevato (54-55). Secondo gli Standard di Cura Italiani, l'identificazione dei pazienti ad alto rischio CV si basa sul riscontro di alterazioni ECG a riposo (blocco di branca sinistro, alterazioni della ripolarizzazione ventricolare, onda Q o alterazioni del tratto ST) o sulla presenza dei fattori di rischio o delle condizioni cliniche elencate nella tabella 1A. Le linee guida ESC/EASD operano una diversa classificazione del rischio, individuando come pazienti ad alto rischio quelli con durata di diabete di tipo 2 superiore a 10 anni senza segni di danno d'organo ma con almeno un altro fattore di rischio CV. Sono identificati come ad altissimo rischio i soggetti con diabete e nota patologia CV o quelli con segni di altro danno d'organo, o più di tre fattori di rischio CV, o diabetici di tipo 1 con durata di malattia superiore a 20 anni (Tab. 1B).

Gli Standard di Cura Italiani suggeriscono di indirizzare i soggetti ad alto rischio CV all'esecuzione di un ECG da sforzo. Tuttavia, nel paziente diabetico, tale metodica presenta una bassa sensibilità diagnostica (47%) a fronte di una buona specificità (81%). Il valore predittivo positivo (VPP) è pari a 85% e quello predittivo negativo (VPN) a 41% (56). In altre parole, la probabilità che un paziente con test positivo presenti una coronaropatia è elevata, ma un test negativo esclude una malattia coronarica in meno del 50% dei casi. Il ricorso ad un test di imaging consente di incrementare il valore diagnostico e prognostico del solo ECG da sforzo (57-58). Da un punto di vista metodologico, i test di imaging si distinguono in anatomici e funzionali. Tra i primi si annoverano l'ecocardiografia, la valutazione del calcium score coronarico (CAC) e l'angio

TC coronarica. L'ecocardiografia consente una valutazione delle alterazioni strutturali del miocardio. In particolare, l'ipertrofia ventricolare sinistra, la decurtazione della frazione di eiezione e la disfunzione diastolica sono associati ad una peggiore prognosi nei pazienti asintomatici con diabete di tipo 2 (59-61). La tomografia computerizzata stima il contenuto di calcio nelle coronarie, espresso dal valore del calcium score. Mentre un valore di CAC pari a 0 si associa a una prognosi favorevole, ogni incremento (da 0-99 a 100-399 e ≥ 400 Agatston) determina un aumento del 25-30% del rischio relativo di morte. Pertanto nei soggetti con CAC ≥ 400 lo studio deve essere completato con l'angio TC coronarica che prevede l'infusione di mezzo di contrasto e consente una stima del grado di stenosi coronarica. A differenza dei test di imaging anatomico, quelli funzionali permettono lo studio dell'ischemia miocardica in condizioni di stress fisico o farmacologico. I test di più comune utilizzo comprendono l'ecocardiografia con stress e la scintigrafia miocardica di perfusione. L'ecocardiografia con stress farmacologico (adenosina o dipiridamolo) è dotata di una buona sensibilità (82%) e bassa specificità (54%) con VPP e VPN pari a 84% e 50%, rispettivamente (62). Infine, la scintigrafia miocardica presenta sia un'elevata sensibilità (88%) che un'alta specificità (74%), ed è attualmente considerato il test più accurato per la diagnosi di ischemia silente nel diabetico (63). Pochi studi hanno effettuato un confronto diretto tra le varie metodiche. Lo studio di Jacqueminet et al. ha randomizzato 204 pazienti diabetici ad alto rischio CV allo screening con scintigrafia miocardica con tallio 201 o con eco-stress alla dobutamina. Le due metodiche hanno evidenziato una simile efficacia diagnostica per quanto riguarda l'ischemia inducibile. Inoltre, l'incidenza di infarto miocardico e mortalità cardiovascolare durante i 2.5 anni di follow-up è risultata sovrapponibile tra i due gruppi (64). Penfornis et al. hanno sottoposto una coorte di 56 pazienti diabetici asintomatici a ecocardiografia con stimolo alla dobutamina e, in seguito, a scintigrafia miocardica appaiata all'ECG da sforzo. La scintigrafia ha presentato il più alto VPP (75%), l'ecocardiografia con stress un valore intermedio (69%) e l'ECG da sforzo il valore più basso (60%). L'ecocardiografia da stress presentava inoltre il più basso numero di falsi negativi (65). Più recentemente, un'analisi post hoc dello studio PROMISE, ristretta ai soli 1908 pazienti diabetici con angina stabile, ha dimostrato come i soggetti indirizza-

Figura 2 ♦ **Algoritmo diagnostico della cardiopatia ischemia silente.** *Basso valore predittivo negativo. Mod. da Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito AMD-SID 2018. (54)



ti allo studio con angio TC coronarica presentassero un endpoint composto di mortalità CV e infarto significativamente ridotto rispetto ai pazienti studiati con eco-stress (66). La positività di un test di ischemia inducibile o il riscontro di stenosi critiche all'angio TC coronarica impongono l'esecuzione della coronarografia (Fig. 2).

TRATTAMENTO

Dal momento che un'elevata percentuale di pazienti diabetici potrebbe essere affetta da una forma silente di cardiopatia ischemica, la strategia terapeutica vincente è data dal trattamento intensivo di tutti i fattori di rischio CV. Numerosi sono i trials clinici a favore di tale approccio. Lo studio BARI 2D ha randomizzato 2368 pazienti con diabete di tipo 2 e coronaropatia stabile a rivascolarizzazione coronarica precoce associata a terapia medica intensiva o a sola terapia medica intensiva (67). La randomizzazione è stata inoltre stratificata in base al tipo di rivascolarizzazione considerata più idonea, percutanea (PCI) o chirurgica (CABG). Gli endpoint primari erano rappresentati dall'incidenza di morte per tutte le cause e da un 3P-MACE (composito di morte, infarto miocardico e ictus). Nel corso dei 5 anni di follow-up, l'incidenza di mortalità è risultata sovrapponibile tra il gruppo randomizzato a sola terapia medica o a rivascolarizzazione, indipendentemente dalla procedura utilizzata (PCI o CABG). L'incidenza del 3P-MACE non differiva tra i sog-

getti in terapia medica e quelli randomizzati a PCI, mentre risultava significativamente inferiore in quelli randomizzati a CABG. Lo studio COURAGE ha randomizzato 2287 pazienti con diabete di tipo 2 e cardiopatia ischemica stabile a PCI in aggiunta a terapia medica ottimale o a sola terapia medica intensiva (68). Analogamente al BARI 2D, non si sono evidenziate differenze significative nell'incidenza di mortalità, 3P-MACE, infarto miocardico e ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta tra i soggetti allocati al trattamento con PCI e quelli randomizzati a sola terapia medica intensiva, nel corso del 4.6 anni di follow-up. La bontà del trattamento multifattoriale nel paziente diabetico è stata originariamente dimostrata dallo studio STENO 2 (69). Questo studio ha randomizzato 192 pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria, quindi ad elevato rischio di ischemia silente, a un trattamento multifattoriale intensivo o a terapia convenzionale. Gli obiettivi del trattamento intensivo erano i seguenti: HbA_{1c} <6.5% (48 mmol/mol), colesterolo totale <175 mg/dl, pressione sistolica <130 mmHg e diastolica <80 mmHg. Inoltre tutti i soggetti del braccio intensivo erano trattati con ace-inibitore e con basse dosi di aspirina in prevenzione primaria. Il trattamento multifattoriale era in grado di dimezzare in modo significativo il rischio di morte per tutte le cause e di eventi cardiovascolari, nel corso dei 13.3 anni di follow-up. Più recentemente, il follow-up a 21 anni dello stesso studio ha evidenziato come i soggetti originariamente allocati al gruppo

di trattamento intensivo sopravvivevano in media 7.9 anni in più rispetto a quelli in terapia convenzionale, ritardando di circa 8.1 anni l'insorgenza del primo evento CV (70). In un'ampia coorte svedese di 271.174 pazienti con diabete di tipo 2, Rawshani et al. hanno dimostrato come il controllo contemporaneo di cinque fattori di rischio CV (HbA1c, colesterolo LDL, albuminuria, pressione arteriosa e fumo) sia in grado di annullare l'eccesso di rischio per mortalità da tutte le cause, infarto miocardico, ictus ma non per scompenso cardiaco rispetto ai controlli non diabetici appaiati per classi di età (71). Una sottoanalisi dello studio TECOS ha confermato l'efficacia del trattamento multifattoriale anche in un'ampia coorte di pazienti in prevenzione secondaria (72). Pertanto, nel paziente diabetico, è fondamentale il raggiungimento di un adeguato controllo glicemico, lipidico e pressorio e la completa astensione dal fumo.

Le indicazioni del consensus ADA/EASD del 2018 sottolineavano l'importanza di individualizzare il target glicemico, raccomandando l'utilizzo di terapie ipoglicemizzanti con comprovato beneficio CV nei pazienti in prevenzione secondaria non adeguatamente controllati dalla sola metformina (73). Le evidenze a sostegno di tali raccomandazioni sono emerse dagli studi di sicurezza CV (CVOT), in soggetti per lo più in prevenzione secondaria, nei quali l'utilizzo di molecole della classe dei GLP-1 RA ed SGLT-2 inibitori si associava ad una riduzione significativa del rischio di eventi CV e scompenso cardiaco, rispettivamente. In particolare, l'utilizzo di liraglutide (LEADER), albiglutide (HARMONY), semaglutide (SUSTAIN 6) si associava ad una riduzione significativa dell'endpoint primario 3P-MACE (74-76). La sola liraglutide ha dimostrato di ridurre in modo significativo sia la mortalità CV sia per tutte le cause. Exenatide LAR (EXCEL) era associata ad una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause, e del 3P-MACE ai limiti della significatività statistica (77). Dall'altra parte gli studi EMPA-REG OUTCOME e CANVAS hanno dimostrato come l'utilizzo di empagliflozin e canagliflozin fosse associato ad una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e 3P-MACE. Empagliflozin era inoltre associato ad una riduzione significativa della mortalità CV e per tutte le cause (78-79).

Le raccomandazioni del consensus ADA/EASD sono state in seguito aggiornate nel 2019 alla luce dei risultati degli studi REWIND (dulaglutide) e DECLARE (dapagliflo-

zin) in popolazioni di soggetti in prevalente prevenzione primaria (80). Dulaglutide si è dimostrata in grado di ridurre il rischio di eventi ma non quello di mortalità (81). Dapagliflozin ha confermato l'effetto di classe sulla riduzione del rischio di scompenso cardiaco ma non è stato in grado di ridurre l'endpoint primario 3P-MACE (82). Sulla scorta di tali evidenze, gli autori hanno esteso la raccomandazione all'utilizzo di tali molecole non solo nei soggetti in prevenzione secondaria ma anche in quelli senza pregresso evento ma con alto rischio di eventi CV o scompenso cardiaco, indipendentemente dal valore di HbA1c. Infine, le recenti linee guida dell'ESC hanno cominciato a scardinare il dogma della metformina come terapia di prima linea nel trattamento del diabete di tipo 2, suggerendo di considerare i GLP-1 RA e gli SGLT-2 inibitori quali opzioni di prima scelta nei soggetti a rischio CV alto o molto alto (83).

Il target pressorio raccomandato è quello di una PAS <130 mmHg e di una PAD <80 mmHg. In soggetti di età più avanzata possono essere considerati obiettivi di PAS meno stringenti, tra 130-139 mmHg (84). L'utilizzo di un ace-inibitore o di un sartano è da ritenersi la prima opzione terapeutica, sebbene nella maggior parte dei casi sia necessaria una terapia di associazione (con calcio antagonista o diuretico) per il raggiungimento del target. È importante ricordare come anche l'utilizzo di alcune classi di farmaci ipoglicemizzanti si associ a una riduzione dei valori pressori. I GLP1-RA determinano una lieve riduzione di PAS (1.2 mmHg) e PAD (0.6 mmHg). Più sostenuto è l'effetto ipotensivo degli SGLT-2 inibitori (PAS/PAD -2.46/-1.46 mmHg) che deve essere tenuto in considerazione nella gestione della terapia anti-ipertensiva.

Sebbene il diabete sia classicamente associato ad una forma aterogena di dislipidemia con elevati valori di trigliceridi, riduzione del colesterolo HDL e LDL piccole e dense, il principale target terapeutico è rappresentato dai livelli di LDL colesterolo. Le più recenti linee guida ESC raccomandano un target <100 mg/dl nei soggetti a rischio moderato, <70 mg/dl in quelli ad alto rischio e <55 mg/dl nei soggetti ad altissimo rischio (Tab. 1B) (83). Le statine rappresentano il trattamento di prima scelta. Una meta-analisi che ha incluso 18686 pazienti diabetici ha dimostrato che la riduzione di 40 mg/dl di LDL colesterolo si associa a una riduzione del 9% della mortalità per tutte le cause e del 21% nell'incidenza di eventi CV maggiori (85).

Infine, è importante enfatizzare l'abolizione del fumo. Una meta-analisi americana pubblicata da Pan et al. hanno dimostrato che nei pazienti diabetici il fumo attivo si associa all'aumento del 50% della mortalità CV e per tutte le cause (86). Sia gli Standard di Cura Italiani per il Diabete sia gli Standard di Cura Americani affermano chiaramente che un paziente diabetico deve interrompere il fumo.

CONCLUSIONI

L'infarto miocardico silente è comune nel paziente diabetico, rappresentando fino al 60% dei casi. La neuropatia autonoma rappresenta il principale movente fisiopatologico. È importante educare i pazienti a riconoscere le modalità atipiche con cui un infarto del miocardico può manifestarsi, che comprendono la dispnea, il facile affaticamento e la comparsa di congestione periferica. I pazienti ad alto rischio CV dovrebbero inoltre essere indirizzati ad uno screening cardiologico di secondo livello con stress di ischemia inducibile o a valutazione del calcio score con eventuale angio TC coronarica. I soggetti con test di ischemia inducibile positivo o stenosi critiche all'angio TC sono candidati alla coronarografia. Tuttavia, è fondamentale ricordare che nei pazienti diabetici con ischemia silente, il trattamento multifattoriale intensivo ha dimostrato di ridurre il rischio di morte e di eventi CV in misura sovrapponibile all'angioplastica coronarica.

BIBLIOGRAFIA

- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(2): 105-13, 2015.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339(4): 229-34, 1998.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258): 405-12, 2000.
- Arnold SV, Stolker JM, Lipska KJ, Jones PG, Spertus JA, McGuire DK, et al. Recognition of incident diabetes mellitus during an acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 8(3): 260-7, 2015.
- Porta M, Curletto G, Cipullo D, Longrais RR de la, Trento M, Passera P, et al. Estimating the Delay Between Onset and Diagnosis of Type 2 Diabetes From the Time Course of Retinopathy Prevalence. *Diabetes Care* 37(6): 1668-74, 2014.
- Davis TME, Fortun P, Mulder J, Davis WA, Bruce DG. Silent myocardial infarction and its prognosis in a community-based cohort of Type 2 diabetic patients: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 47(3): 395-9, 2004.
- Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis* 104(3): 178-88, 2011.
- Burgess DC, Hunt D, Li L, Zannino D, Williamson E, Davis TME, et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 31(1): 92-9, 2010.
- MacDonald MR, Petrie MC, Home PD, Komajda M, Jones NP, Beck-Nielsen H, et al. Incidence and Prevalence of Unrecognized Myocardial Infarction in People With Diabetes: A substudy of the Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD) study. *Diabetes Care* 34(6): 1394-6, 2011.
- Qureshi WT, Zhang Z-M, Chang PP, Rosamond WD, Kitzman DW, Wagenknecht LE, et al. Silent Myocardial Infarction and Long-Term Risk of Heart Failure: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol* 71(1): 1-8, 2018.
- Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent Myocardial Ischemia. *Circulation* 108(10): 1263-77, 2003.
- Foreman RD, Garrett KM, Blair RW. Mechanisms of cardiac pain. *Compr Physiol* 5(2): 929-60, 2015.
- Pop-Busui R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A clinical perspective. *Diabetes Care* 33(2): 434-41, 2010.
- The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 41(4): 416-23, 1998.
- Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, Spüler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction

- assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 9(9): 806-14, 1992.
16. Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D, et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 44(12): 2368-74, 2004.
 17. Taskiran M, Rasmussen V, Rasmussen B, Fritz-Hansen T, Larsson HBW, Jensen GB, et al. Left ventricular dysfunction in normotensive Type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 21(6): 524-30, 2004.
 18. Givertz MM, Sawyer DB, Colucci WS. Antioxidants and myocardial contractility: illuminating the "Dark Side" of beta-adrenergic receptor activation? *Circulation* 103(6): 782-3, 2001.
 19. Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Araki M, Kakita T, Morimoto T, Sasayama S. alpha- and beta-adrenergic pathways differentially regulate cell type-specific apoptosis in rat cardiac myocytes. *Circulation* 100(3): 305-11, 1999.
 20. Paulson DJ, Light KE. Elevation of serum and ventricular norepinephrine content in the diabetic rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 33(3): 559-62, 1981.
 21. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 26(5): 1553-79, 2003.
 22. Baxter CG, Boon NA, Walker JD, DIAD study. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 28(3): 756-7, 2005.
 23. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH, et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care* 31(7): 1360-6, 2008.
 24. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 24(10): 1793-8, 2001.
 25. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 26(6): 1895-901, 2003.
 26. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 54(6): 1615-25, 2005.
 27. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 30(2): 292-9, 2007.
 28. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Retinopathy predicts coronary heart disease events in NIDDM patients. *Diabetes Care* 19(12): 1445-8, 1996.
 29. Rong J, Yu C-Q, Yang P, Chen J. Association of retinopathy with coronary atherosclerosis determined by coronary 64-slice multidetector computed tomography angiography in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 10(2): 161-8, 2013.
 30. Um T, Lee DH, Kang J-W, Kim EY, Yoon YH. The Degree of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Correlates with the Presence and Severity of Coronary Heart Disease. *J Korean Med Sci* 31(8): 1292, 2016.
 31. Hernández C, Candell-Riera J, Ciudin A, Francisco G, Aguadé-Bruix S, Simó R. Prevalence and risk factors accounting for true silent myocardial ischemia: a pilot case-control study comparing type 2 diabetic with non-diabetic control subjects. *Cardiovasc Diabetol* 10: 9, 2011.
 32. for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group, Penno G, Solini A, Orsi E, Bonora E, Fondelli C, et al. Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicentre study. *Diabetologia* [Internet]. 2018 Jul 21 [cited 2018 Sep 13]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-018-4691-2>
 33. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN* 20(8): 1813-21, 2009.
 34. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN* 24(2): 302-8, 2013.

35. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes* 5(4): 444-70, 2014.
36. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, Ripley DP, Dobson LE, Garg P, et al. Diabetes Mellitus, Microalbuminuria, and Subclinical Cardiac Disease: Identification and Monitoring of Individuals at Risk of Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 6(7): e005539, 2017.
37. Mok Y, Ballew Shoshana H, Sang Y, Grams ME, Coresh J, Evans M, et al. Albuminuria as a Predictor of Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 8(8): e010546, 2019.
38. Reinhard H, Wiinberg N, Hansen PR, Kjær A, Petersen CL, Winther K, et al. NT-proBNP levels, atherosclerosis and vascular function in asymptomatic type 2 diabetic patients with microalbuminuria: peripheral reactive hyperaemia index but not NT-proBNP is an independent predictor of coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol* 10: 71, 2011.
39. Khan KN, Khan MH, Haque MZ. Correlation between microalbuminuria with complexity of coronary artery disease in diabetic patients. *Mymensingh Med J MMJ* 22(2): 353-7, 2013.
40. Emami T, Naeimeh Z, Salehifard A, Azizmohammadi Z, Iranpour D, Kalantarhormozi M, et al. Significance of Microalbuminuria in Predicting Silent Myocardial Ischemia in Patients with Type 2 Diabetes Using Myocardial Perfusion Imaging. *Mol Imaging Radionucl Ther* 28(2): 62-8, 2019.
41. O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ. Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 66(4): 313-5, 1991.
42. Ewing DJ, Campbell IW, Murray A, Neilson JM, Clarke BF. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J* 1(6106): 145-7, 1978.
43. Meena BL, Kochar DK, Agarwal TD, Choudhary R, Kochar A. Association between erectile dysfunction and cardiovascular risk in individuals with type-2 diabetes without overt cardiovascular disease. *Int J Diabetes Dev Ctries* 29(4): 150-4, 2009.
44. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 110(1): 22-6, 2004.
45. Kannel WB. Silent myocardial ischemia and infarction: insights from the Framingham Study. *Cardiol Clin* 4(4): 583-91, 1986.
46. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, Køber L, Solomon SD, Granger CB, et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 31(5): 545-9, 2017.
47. Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *N Engl J Med* 327(10): 685-91, 1992.
48. Leening MJG, Elias-Smale SE, Felix JF, Kors JA, Deckers JW, Hofman A, et al. Unrecognised myocardial infarction and long-term risk of heart failure in the elderly: the Rotterdam Study. *Heart* 96(18): 1458-62, 2010.
49. Valensi P, Meune C. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: Diagnostic challenge in type 2 diabetes. *Herz* 44(3): 210-7, 2019.
50. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 301(15): 1547-55, 2009.
51. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JAC, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 312(21): 2234-43, 2014.
52. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 47(1): 65-71, 2006.
53. American Diabetes Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes 2019: Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care* 42(Suppl 1): S103-23, 2019.
54. Associazione Medici Diabetologi (AMD)-Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. 2018.
55. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes,

- pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 41(2): 255-323, 2019.
56. Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest* 119(5): 1576-81, 2001.
57. Cosson E, Paycha F, Paries J, Cattan S, Ramadan A, Meddah D, et al. Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 21(4): 342-8, 2004.
58. Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 103(21): 2566-71, 2001.
59. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, et al. Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 70(14): 1704-16, 2017.
60. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 26; 55(4): 300-5, 2010.
61. Ng ACT, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 104(10): 1398-401, 2009.
62. Hennessy TG, Codd MB, Kane G, McCarthy C, McCann HA, Sugrue DD. Evaluation of patients with diabetes mellitus for coronary artery disease using dobutamine stress echocardiography. *Coron Artery Dis* 8(3-4): 171-4, 1997.
63. Kang X, Berman DS, Lewin H, Miranda R, Erel J, Friedman JD, et al. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J* 137(5): 949-57, 1999.
64. Jacqueminet S, Barthélémy O, Feuvre CL. Screening of Silent Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetic Patients: A randomized trial comparing isotopic and echocardiographic stress tests. *Diabetes Care* 33(6): e79-e79, 2010.
65. Penfornis A, Zimmermann C, Boumal D, Sabbah A, Meneveau N, Gaultier-Bourgeois S, et al. Use of dobutamine stress echocardiography in detecting silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic patients: a comparison with thallium scintigraphy and exercise testing. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 18(11): 900-5, 2001.
66. Sharma M, Nazareth I, Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 6(1): e010210, 2016.
67. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360(24): 2503-15, 2009.
68. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 356(15): 1503-16, 2007.
69. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(6): 580-91, 2008.
70. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving H-H, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* (11): 2298-307, 2016.
71. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 379(7): 633-44, 2018.
72. Pagidipati NJ, Navar AM, Pieper KS, Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 136(13): 1193-203, 2017.
73. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41(12): 2669-701, 2018.
74. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(4): 311-22, 2016.

75. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 392(10157): 1519-29, 2018.
76. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(19): 1834-44, 2016.
77. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377(13): 1228-39, 2017.
78. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373(22): 2117-28, 2015.
79. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377(7): 644-57, 2017.
80. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43(2): 487-93, 2020.
81. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 394(10193): 121-30, 2019.
82. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenson O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 380(4): 347-57, 2019.
83. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 41(2): 255-323, 2020.
84. American Diabetes Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes 2019: Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care* 42(Suppl 1): S103-23, 2019.
85. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet Lond Engl* 380(9841): 581-90, 2012.
86. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(12): 958-67, 2015.
87. Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, Colucci W S. Parasympathetic Nervous System and Heart Failure. *Circulation* 118(8): 863-71, 2008.

La telemedicina in ospedale e sul territorio

Basilio Pintaudi, Federico Bertuzzi

SSD Diabetologia, Ospedale Niguarda, Milano

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2002b>

L'assistenza alle persone con diabete rappresenta uno dei principali problemi di organizzazione dei sistemi sanitari. L'impatto sociale del diabete si avvia a essere sempre più difficile da sostenere per la comunità, in assenza di un'efficace attività di prevenzione e cura. Questo ha imposto la ricerca di nuovi percorsi organizzativi in grado di minimizzare il più possibile l'incidenza degli eventi acuti o delle complicanze invalidanti che comportano costi diretti e indiretti elevatissimi, e in grado di rendere più omogenea la qualità dei servizi e della assistenza (1). In tale contesto il diabete costituisce un banco di prova per la progettazione di efficienti modelli di cura e di soluzioni tecnologiche innovative in grado di garantire la sostenibilità dei sistemi, quali la telemedicina.

Secondo le Linee di indirizzo nazionale la telemedicina viene definita "una modalità di erogazione di servizi di assistenza sanitaria, tramite il ricorso a tecnologie innovative, in particolare alle Information and Communication Technologies (ICT), in situazioni in cui il professionista della salute e il paziente (o due professionisti) non si trovano nella stessa località" (2). Gli obiettivi principali includono l'incremento dell'efficienza e produttività del servizio sanitario ma anche il miglioramento della qualità di vita del paziente e della qualità del lavoro di medici e infermieri.

A seconda degli strumenti utilizzati, è possibile individuare diverse tipologie di telemedicina.

1. Telemedicina specialistica: prevede la fornitura di una serie di servizi medici all'interno di una disciplina medica. Questa include:
 - televisita, che avviene tra medico e paziente, con la visione e la possibilità di interagire e con la possibilità di prescrivere farmaci e cure;
 - teleconsulto, che avviene tra medici come attività di consulenza su specifici casi clinici;
 - telecooperazione sanitaria, che prevede assistenza fornita da un medico o da un operatore sanitario ad un altro medico o altro operatore sanitario impegnato

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

to in un atto sanitario (ad esempio in situazioni di urgenza).

2. Telesalute: riguarda i sistemi di collegamento tra medici e pazienti per la diagnosi, il monitoraggio e la gestione. Sono inclusi:
 - il telemonitoraggio, che prevede l'invio di informazioni o parametri da parte dei pazienti verso i centri clinici, analisi di dati da parte di questi, attivazione di interventi di assistenza;
 - la tele-educazione, cioè programmi di educazione terapeutica a distanza;
 - la telediagnosi, che avviene effettuando a domicilio esami, fotografie e raccolta di parametri biologici a pazienti per i quali è difficoltoso recarsi in ospedale ed invio presso i centri ospedalieri.

Tra i sistemi di gestione a distanza del diabete mellito possono oggi essere considerati anche i portali dei pazienti diabetici, i video games educativi, le applicazioni per gli smartphone (3). Il continuo sviluppo tecnologico sta poi allargando progressivamente l'offerta di soluzioni di telemedicina, quali l'introduzione di sistemi di intelligenza artificiale e di supporto decisionale (4), favoriti dallo sviluppo di nuovi sensori.

I REQUISITI

Nella seduta del 20 febbraio 2014 la Conferenza Stato-Regioni ha sancito l'Intesa sulle Linee di indirizzo Nazionali sulla Telemedicina (2).

All'interno delle linee guida si fa riferimento al quadro normativo di riferimento.

In Italia il decreto legislativo n° 502 del 30 dicembre 1992 "Riordino della disciplina in materia sanitaria" e sue successive modifiche regola le 4 distinte fasi attraverso cui le strutture che erogano prestazioni di ricovero e cura, di specialistica ambulatoriale, sanitarie e socio-sanitarie vengono riconosciute dal SSN: 1) l'autorizzazione alla realizzazione delle strutture sanitarie e socio-sanitarie; 2) l'autorizzazione all'esercizio delle attività sanitarie e socio-sanitarie; 3) l'accreditamento istituzionale; 4) gli accordi contrattuali. Questo stesso iter potrebbe essere quello adottato per il riconoscimento delle prestazioni in telemedicina da parte del SSN.

Nella definizione degli standard di servizi richiesti per un servizio di telemedicina devono essere garantite:

- Garanzie di accesso al servizio (equità e trasparenza): i servizi devono essere accessibili a tutti e integrati con centri di prenotazione regionali.
- Garanzie professionali: devono essere garantite la formazione del personale, le responsabilità, le competenze.
- Garanzie organizzative, con procedure e sistema di monitoraggio delle stesse.
- Garanzie cliniche, sulla base delle evidenze scientifiche.
- Garanzie tecnologiche (integrità delle informazioni trasmesse e gestite e coerenza tra l'informazione trasmessa e l'informazione disponibile). L'infrastruttura di telecomunicazione deve garantire l'operatività e la continuità del servizio, la sicurezza per il cittadino, la sicurezza informatica e la riservatezza. Qualora vengano utilizzati dispositivi medici, questi devono rispondere alla legislazione corrente in materia di sicurezza ed efficacia, come definita nelle direttive comunitarie per la certificazione di dispositivi medici e relative linee guida. La direttiva comunitaria sui dispositivi medici definisce Dispositivo Medico gli stessi software che eventualmente possono essere utilizzati in clinica, la cui classificazione è trattata da linee guida (Med Dev 2.1/6) e la cui conformità a standard specifici è rimandata a norme specifiche (ad es ISO EN UNI). Sui dispositivi medici è stato poi pubblicato il regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio il 5 aprile 2017. A questo regolamento devono fare riferimento i software e i dispositivi utilizzati nelle diverse tipologie di telemedicina.

LA TELEMEDICINA: IL CONTESTO DI RIFERIMENTO

La telemedicina è stata da tempo promossa a livello europeo. La Commissione europea il 4 novembre 2008 ha emanato una comunicazione "Telemedicina a beneficio dei pazienti, dei sistemi sanitari e della società" COM(2008)689, finalizzata a sostenere gli Stati membri nella realizzazione, su larga scala, di servizi di telemedicina attraverso iniziative quali: creare fiducia nei servizi di telemedicina, favorirne l'accettazione, apportare chiarezza giuridica, risolvere i problemi tecnici ed agevolare lo sviluppo del mercato. Su questa comunicazione si è poi espresso il Comitato economico e sociale europeo in data 23.12.2009, che promuove la telemedicina, il cui sviluppo

deve essere visto nel quadro di un'evoluzione generale delle politiche e dei sistemi sanitari.

Anche nell'ambito dell'Agenda Digitale, predisposta dalla Commissione europea in attuazione del piano Europa 2020 ed ufficializzata il 19 agosto 2010, viene identificato l'obiettivo della diffusione dei servizi di telemedicina entro il 2020.

Nel 2007 il Ministero della Salute con alcune regioni ha istituito l'Osservatorio Nazionale e-Care, con la finalità di valutare e monitorare le applicazioni di telemedicina, favorire lo scambio delle tecnologie ed esperienze, migliorare l'accessibilità e l'efficacia dei servizi erogati on line ai cittadini.

Ma è con il DECRETO 2 marzo 2016 ("Approvazione del regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Istituto superiore di sanità, ai sensi dell'articolo 3 del decreto legislativo 28 giugno 2012, n. 106. (16A02937)") che viene istituito il Centro nazionale per la telemedicina e le nuove tecnologie assistenziali con l'obiettivo di "condurre, promuovere e coordinare la ricerca e la governance di sistema per le applicazioni sociali e sanitarie nell'ambito delle nuove tecnologie informatiche e della telemedicina".

Le sue attività riguardano:

- programmi di sviluppo di reti cliniche integrate e strutturate sul territorio nazionale;
- progettazione e realizzazione di sistemi di telemedicina;
- diffusione di strumenti open source utili per la progettazione e gestione di servizi sanitari di telemedicina e per la loro valutazione;
- conduzione di attività di consulenza tecnico-scientifica per la progettazione, gestione, valutazione dei servizi di telemedicina e per l'applicazione di nuove tecnologie assistenziali;
- supporto alle istituzioni nella diffusione di sistemi digitali, di servizi in telemedicina e delle nuove tecnologie assistenziali;
- supporto alle istituzioni per la definizione di linee guida, l'armonizzazione di norme, procedure e tariffe, la definizione di criteri di autorizzazione e accreditamento, per la tutela dei dati sanitari e la cyber-security.

TELEMEDICINA E DIABETE: QUALE RAZIONALE

La riforma del Servizio Sanitario Nazionale ha portato un processo di trasformazione che impone alle Aziende Sanitarie Locali (ASL) una nuova gestione manageriale basata sul conseguimento di obiettivi di produttività, sul controllo della gestione delle attività e delle risorse, su standard di qualità. Inoltre negli ultimi anni si sta osservando la progressiva trasformazione del modello organizzativo di erogazione dell'assistenza sanitaria verso il riconoscimento della sempre più robusta partecipazione attiva del paziente nel contesto di un processo diagnostico terapeutico assistenziale.

La crescente esigenza di integrare e decentralizzare i servizi di cura insieme alla ottimizzazione dei costi sta orientando le scelte delle Aziende Sanitarie verso la possibilità di seguire, presso il proprio domicilio, pazienti con malattie cronico-degenerative come il diabete, lo scompenso cardiaco, l'insufficienza respiratoria o le ulcere degli arti inferiori, con la stessa accuratezza con la quale un paziente viene seguito in ospedale; ciò comporta una maggior soddisfazione dell'assistito e indubbi risparmi di spesa, perché riduce le giornate di degenza e il pendolarismo tra il domicilio del paziente ed il luogo di cura, tipicamente rappresentato dall'ospedale o dai centri territoriali.

Già nel "Piano sulla malattia diabetica", pubblicato nel 2013 dal Ministero della Salute, Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Sistema Sanitario Nazionale (5), tra i capisaldi per consolidare la strategia del piano vengono menzionati efficaci sistemi di comunicazione che diventano l'asse fondante della gestione integrata e delle reti assistenziali. Una corretta comunicazione è, infatti, l'elemento indispensabile tra i diversi operatori, tra i vari servizi, tra i differenti livelli (territorio-ospedale) e il fattore centrale del rapporto di fiducia del paziente e del suo coinvolgimento attivo. Nel piano stesso si fa menzione di una serie di nuove tecnologie (sistemi di comunicazione audiovisiva sincroni e asincroni, la telemedicina ecc.) che aprono nuove interessanti frontiere e che sembrano poter contribuire a facilitare la comunicazione e a migliorare l'assistenza negli aspetti relativi all'efficacia e all'efficienza.

Nel Piano Nazionale della Cronicità presentato come accordo tra lo Stato, le Regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano presentato il 16 settembre 2016 si sottolinea l'importanza della Sanità Digitale. L'obiettivo auspicato è

quello di promuovere l'impiego di modelli, tecniche e strumenti della sanità digitale nella gestione della cronicità al fine di garantire continuità e migliore qualità dell'assistenza, migliore efficacia, efficienza e appropriatezza.

Tra le linee di intervento proposte viene auspicato di:

- “sperimentare modelli di assistenza che riescano a coniugare soluzioni tecnologiche con i bisogni di salute del paziente (teleassistenza domiciliare, teleconsulto specialistico, telemonitoraggio domiciliare, telesorveglianza, telecontrollo, telesoccorso e teleallarme);
- analizzare modelli, processi e modalità di integrazione dei servizi di telemedicina nella pratica clinica;
- diffondere nei cittadini, nei pazienti, negli operatori e nelle istituzioni la cultura della telemedicina;
- potenziare percorsi di formazione e aggiornamento continuo per gli operatori dei servizi di telemedicina;
- produrre studi di fattibilità e di analisi costo beneficio e condividere le esperienze di telemedicina”.

Le soluzioni proposte dalla telemedicina permettono di raggiungere una serie di risultati che vanno proprio nella direzione indicata dalle linee programmatiche sulla gestione della cronicità. Queste prevedono l'equità di accesso alla assistenza sanitaria, una migliore qualità dell'assistenza garantendo la continuità delle cure, una migliore efficacia, efficienza, appropriatezza, il contenimento della spesa.

TELEMEDICINA E DIABETE: QUALI ESPERIENZE

La gestione del diabete mellito è da tempo supportata da sistemi telematici. Molti studi hanno dimostrato la fattibilità e la accettabilità dell'uso della telemedicina nella gestione del diabete.

I primi progetti hanno previsto un sistema di gestione a distanza dei pazienti usando il supporto strutturato telefonico o di trasmissione a distanza dei valori glicemici via telefono o con semplici programmi via internet (7-8). Tra i primi studi, “The DiaTel study” ha dimostrato che, nel caso di diabete mellito di tipo 2, un telemonitoraggio associato a una consulenza infermieristica e a periodici contatti telefonici ha determinato un miglioramento del controllo glicemico rispetto al gruppo seguito con soli contatti telefonici periodici (9). Diverse sono state le soluzioni proposte, quali il Glucosebeep, per il trasferimento e l'analisi delle glicemie capillari (10) e il Diario Interattivo per il Diabete, che ha permesso alle persone con diabete

di utilizzare il metodo della conta dei carboidrati in maniera molto semplice (11). Grazie a quest'ultimo il paziente poteva digitare su un cellulare, in tempo reale, la glicemia e selezionare da un atlante fotografico, inserito nel programma, gli alimenti da assumere per ricevere indicazioni sulla dose di insulina necessaria. Pur non essendo stato dimostrato un significativo miglioramento dei valori di HbA_{1c} rispetto al gruppo di controllo, questo sistema è risultato efficace quanto il metodo tradizionale di educazione alla conta dei carboidrati ma, con un periodo di training molto ridotto (11), ha contribuito a un miglioramento della qualità della vita.

Successivamente la disponibilità di nuovi dispositivi di comunicazione (tablet, smartphone...) ha permesso nuove modalità di gestione a distanza dei pazienti con diabete mellito. Uno degli studi più convincenti e metodologicamente adeguato, il Telescot study, randomizzato controllato, in pazienti con diabete mellito di tipo 2 ha dimostrato come un telemonitoraggio glicemico e pressorio valutato dai medici di famiglia ha permesso un significativo miglioramento del compenso glicemico e pressorio rispetto ai pazienti seguiti solo ambulatorialmente (12). Evidenze significative sull'importanza dell'intervento dello specialista a distanza sono state ottenute anche in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 (13). In uno studio francese una teleconsulenza, insieme all'utilizzo di app rispetto all'uso delle sole app, ha comportato una riduzione della HbA_{1c} fino a 0.9% in 180 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1.

Indipendentemente dall'effetto sul compenso glicemico la telemedicina offre sicuramente vantaggi logistici ai pazienti che ne beneficiano rispetto ai sistemi di visita tradizionale (14). Recentemente è stato studiato un gruppo di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 che avevano la possibilità di accedere ad un sito web con contenuti educativi e di prenotare le teleconsulenze via Skype con uno specialista o con una dietista o con uno psicologo (Fig. 1). Sebbene la telemedicina non abbia migliorato il loro controllo glicemico rispetto al gruppo seguito ambulatorialmente, l'esperienza ha ottenuto un elevato grado di apprezzamento da parte dei pazienti che hanno riferito un risparmio economico e di tempo e che hanno tutti manifestato la volontà di continuare a poter accedere al servizio anche al termine dello studio (14). È stato mostrato che l'impatto positivo della telemedicina non si limita quindi al miglior controllo glicemico (13, 15-16), ma anche

Tabella 1 ◆ Risultati dei principali studi recenti sul telemonitoraggio nei pazienti con diabete mellito

	DIATEL STUDY (9)	TELESCOT (12)	TELESAGE (13, 23)	DIABETE (16-17)
Controllo glicemico	+	+	+	
Altre comorbidità (ipertensione, BMI, dyslipidemia)		+		+
Qualità di vita		-		+
Empowerment del paziente		-		
Classificazione GRADE	Moderato	Alto	Alto	Alto

Mod. da (34). Per ogni studio è stata riportata una valutazione secondo la classificazione GRADE.

+ indica un impatto positivo, -indica assenza di impatto

a un miglioramento della qualità di vita (16), delle comorbidità (12, 16), della accettazione della malattia, della compliance, della autogestione ed empowerment del paziente (17) (Tab. 1).

Il ruolo dell'educazione e della formazione dei pazienti all'utilizzo della telemedicina è strategico per il successo delle iniziative. L'accesso a piattaforme on line o a programmi di tele-educazione affiancato alle nuove tecnologie facilita la compliance dei pazienti, ma ha anche un ruolo diretto per promuovere l'apprendimento dell'autogestione dei controlli glicemici, dell'alimentazione e della terapia. Il web detiene la possibilità di fornire informazioni sanitarie e il supporto per un gran numero di partecipanti relativamente a basso costo e con tempi, luoghi per l'apprendimento decisi in grande libertà dai pazienti con evidenze di un miglioramento del compenso glicemico. L'efficacia di tali applicazioni online è limitata da alti tassi di abbandono (18), mentre è aumentata nel caso in cui i pazienti dedichino alla iniziativa tempo sufficiente (18), abbiano contatti ripetuti (20) e nel caso in cui l'intervento sia personalizzato e interattivo (21).

Negli ultimi anni una ulteriore evoluzione tecnologica ha portato allo sviluppo di nuovi sensori e di sistemi per la trasmissione automatica dei dati, e a sistemi di intelligenza artificiale che hanno permesso di predire lo scompenso non solo glicemico ma anche cardiovascolare (DIABETe Project, 16), di modificare le glicemie in relazione alla attività fisica del paziente (Diabeo system, 13), ma anche di gestire il paziente con diabete e con le sue comorbidità in una gestione integrata in grado di ridurre gli accessi ospedalieri e la mortalità complessiva (22).

Le revisioni sistematiche e le meta-analisi sul ruolo della telemedicina nella gestione del diabete indicano un

miglioramento del controllo glicemico nel gruppo di pazienti seguiti quindi in telemedicina, rispetto al gruppo di controllo in termini di riduzione dei valori di HbA1c (23-28). La riduzione dei valori di HbA1c osservata è circa di 0,2-0,5%. Il vantaggio sembra essere più significativo nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 più che con diabete di tipo 1. La riduzione sembra variare a seconda della durata del follow-up ed essere più ampia in caso di uso di un portale web, di comunicazione con messaggi di testo al paziente e in caso in cui la telemedicina faciliti la gestione della terapia. Una recente meta-analisi eseguita su 19 studi clinici randomizzati controllati ha mostrato una riduzione media di HbA1c 0,22% con risultati più significativi nei pazienti con severo scompenso glicemico (HbA1c >9,0%). Similmente nel gruppo seguito con telemedicina è stata riportata una riduzione dei valori pressori ma non del BMI (24). In un'altra revisione la telemedicina ha ridotto anche il rischio di ipoglicemia (26).

COSTI E SOSTENIBILITÀ

L'utilizzo della telemedicina è stato spesso associato come una soluzione per la riduzione dei costi di gestione delle patologie croniche. Tuttavia ad oggi mancano delle precise analisi sistematiche che dimostrino un vantaggio economico della telemedicina nella gestione del diabete mellito e questo potrebbe essere una delle motivazioni del ritardo dei programmi in tal senso.

L'avvio di un programma di telemedicina richiede significativi investimenti iniziali non solo economici ma anche organizzativi che devono essere ammortizzati nel tempo. La gestione stessa dell'attività necessita di un intenso programma di manutenzione ed aggiornamento (29).

Figura 1 ♦ Sito web dello studio TELEDIABE dove i pazienti potevano accedere per prenotare le televisite e scaricare il materiale educativo (14)



Le esperienze cliniche riportate e le conseguenti analisi economiche non sono ad oggi conclusive: gli studi disponibili sono spesso pragmatiche considerazioni ottenute da esperienze su piccola scala diverse tra loro più che studi controllati randomizzati. Raramente inoltre vengono considerati i costi indiretti come la perdita di produttività e l'assenteismo; nel 70% dei casi il follow-up è limitato ad 1 anno (30-31).

In una recente revisione sistematica sul rapporto di costo efficacia della telemedicina per la gestione del diabete, la teleoftalmologia per lo screening della retinopatia diabetica è risultata essere una procedura con il miglior rapporto di costo efficacia rispetto alla visita ambulatoriale tradizionale (32). I vantaggi potrebbero essere molto più significativi se si considerano gli interventi in aree rurali.

CONCLUSIONI

L'elevata prevalenza, prevista in continuo aumento, richiede la ricerca di nuovi sistemi di gestione del diabete mellito volti a ridurre costi, a facilitare la compliance del paziente e la sua autonomizzazione all'autogestione. La telemedicina rappresenta senza dubbio un valido mezzo per facilitare la gestione del diabete razionalizzando, standardizzando, documentando le attività. La telemedicina può contribuire però anche ad ottimizzare la gestione delle risorse estendendo ad un maggior numero di pazienti un regolare follow-up, contenendo i costi, superando i limiti legati a barriere geografiche, alla attività lavorativa dei pazienti, ai tempi di prenotazione e di attesa per le visite ambulatoriali, alla difficoltà di

spostamento. Può inoltre permettere di gestire a distanza situazioni acute riducendo la frequenza del ricorso ad accessi ospedalieri. Una gestione a distanza può facilitare infine lo specialista che valuta il paziente in condizioni di tranquillità, senza l'assillo dei tempi limitati delle classiche visite ambulatoriali. Oggi esistono molte evidenze scientifiche che sostengono questo approccio. È chiaro però che il vero valore aggiunto di questa procedura non è tanto un miglioramento clinico dei pazienti seguiti rispetto alla procedura standard di visita ambulatoriale, quanto un decisivo ovvio miglioramento logistico soprattutto per il paziente. Per cui, se da una parte ci si aspetta ancora l'attivazione di trial scientifici adeguati ad aumentare il livello di prova della efficacia di questa procedura in termini metabolici, dall'altra le evidenze in possesso già autorizzano l'inizio di attività formalizzate di telemedicina nella gestione del diabete mellito sia di tipo 1 sia di tipo 2. Deve comunque essere chiaro che un sistema telematico non può sostituirsi al tradizionale rapporto diretto tra paziente e medico ma deve essere considerato invece un supporto che può migliorare la qualità dell'assistenza.

Per l'implementazione della telemedicina sono state evidenziate alcune sfide che comunque vanno affrontate: le nuove responsabilità create dalla telemedicina, la licenza e le autorizzazioni, il rimborso e l'organizzazione del flusso di lavoro (33). Il riconoscimento di questa attività sanitaria come prestazione strutturata, codificata e riconosciuta al rimborso all'interno del SSN, al pari degli altri interventi normalmente effettuati nelle strutture sanitarie, risulta ancora un aspetto critico. Un grosso

ostacolo all'implementazione di progetti di telemedicina rimane una naturale resistenza al cambiamento di fronte a significative innovazioni da parte degli operatori sanitari per mancanza di incentivi al cambiamento e per paura che una riorganizzazione dell'organizzazione possa condurre ad una revisione dell'organico. Pertanto, la riorganizzazione dei servizi sanitari dovrebbe, per lo meno a breve termine, prevedere anche strumenti ed incentivi in modo che l'aggiornamento e la innovazione professionale vengano visti come occasione di crescita professionale più che spunto per un aggravio del carico del lavoro o uno strumento per una riduzione dell'organico. È quindi necessario promuovere una politica di Clinical Governance, più che procedere con interventi isolati, sempre finalizzata al benessere fisico e psicologico delle persone affette da diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Annali AMD 2012, Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2011). Gruppo Annali AMD. Stampa Stamperia Artistica Nazionale - Trofarello (TO), 2013.
2. Linee di indirizzo Nazionali di Telemedicina. Ministero della Salute. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17pubblicazioni_2129_allegato.pdf.
3. Duke DC, Barry S, Wagner DV, Speight J, Choudhary P, Harris MA. Distal technologies and type 1 diabetes management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 143-156, 2018.
4. Kindle RD, Badawi O, Celi LA, Sturland S. Intensive Care Unit Telemedicine in the Era of Big Data, Artificial Intelligence, and Computer Clinical Decision Support Systems. *Crit Care Clin* 35: 483-495, 2019.
5. Piano sulla malattia diabetica - Ministero della Salute [www.salute.gov.it › imgs › C_17_pubblicazioni_1885_allegato](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato).
6. Piano nazionale della cronicità. Ministero della Salute www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf.
7. Farmer A, Gibson OJ, Tarassenko L, Neil A. A systematic review of telemedicine interventions to support blood glucose self-monitoring in diabetes. *Diabet Med*. 22: 1372-8, 2005.
8. Montori VM, Helgemoe PK, Guyatt GH, Dean DS, Leung TW, Smith SA, Kudva YC. Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized controlled trial and meta-analysis. *Diabetes Care* 27: 1088-94, 2004.
9. Stone RA, Rao RH, Sevick MA, Cheng C, Hough LJ, Macpherson DS, Franko CM, Anglin RA, Obrosky DS, Derubertis FR. Active care management supported by home telemonitoring in veterans with type 2 diabetes: the DiaTel randomized controlled trial. *Diabetes Care* 33: 478-84, 2010.
10. Jansà M, Vidal M, Viaplana J, Levy I, Conget I, Gomis R, Esmatjes E. Telecare in a structured therapeutic education programme addressed to patients with type 1 diabetes and poor metabolic control. *Diabetes Res Clin Pract* 74: 26-32, 2006.
11. Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Bruttomesso D, Girelli A, Ampudia FJ, Kerr D, Ceriello A, Mayor Cde L, Pellegrini F, Horwitz D, Vespasiani G. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multicenter, randomized study. *Diabetes Care* 33: 109-15, 2010.
12. Wild SH, Hanley J, Lewis SC, McKnight JA, McCloughan LB, Padfield PL, et al. Supported telemonitoring and glycemic control in people with type 2 diabetes: the Telescot Diabetes Pragmatic Multicenter Randomized Controlled Trial. *PLoS Med* 13: e1002098, 2016.
13. Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, et al; TeleDiab Study Group. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). *Diabetes Care* 34: 533-9, 2011.
14. Bertuzzi F, Stefani I, Rivolta B, Pintaudi B, Meneghini E, Luzi L, Mazzone A. Teleconsultation in type 1 diabetes mellitus (TELEDIABE). *Acta Diabetol* 55: 185-192, 2018.
15. Andrès E, Talha S, Jeandidier N, Meyer L, Hajjam M, Hajjam A. Telemedicine in chronic diseases: the time of maturity with telemedicine 2.0 in the setting of chronic heart failure and diabetes mellitus! *Curr Res Diabetes Obes J* 6: 1-4, 2018.
16. Andrès E, Talha S, Hajjam M, Hajjam J, Ervé S, Hajjam A. Experimentation of 2.0 telemedicine in elderly patients with chronic heart failure: a study prospective in 175 patients. *Eur J Intern Med* 51: e11-e12, 2018.
17. Levin K, Madsen JR, Petersen I, Wanscher CE, Hangaard J. Telemedicine diabetes consultations are cost-effective,

- and effects on essential diabetes treatment parameters are similar to conventional treatment: 7-year results from the Svendborg Telemedicine Diabetes Project. *J Diabetes Sci Technol* 7: 587-95, 2013.
18. Leslie E, Marshall AL, Owen N, Bauman A. Engagement and retention of participants in a physical activity website. *Prev Med* 40: 54-59, 2005.
 19. Fan L, Sidani S. Effectiveness of Diabetes Self-management Education Intervention Elements: A Meta-analysis. *Can J Diabetes* 33: 18-26, 2009.
 20. Walker EA, Shmukler C, Ullman R, Blanco E, Scollan-Koliopoulus M, Cohen HW. Results of a successful telephonic intervention to improve diabetes control in urban adults: a randomized trial. *Diabetes Care* 34: 2-7, 2011.
 21. Norman GJ, Zabinski MF, Adams MA, Rosenberg DE, Yaroch AL, Atienza AA. A review of eHealth interventions for physical activity and dietary behavior change. *Am J Prev Med* 33: 336-345, 2007.
 22. Jeandidier N, Chaillous L, Franc S, Benhamou PY, Schaepleynck P, Hanaire H, Catargi B, Farret A, Fontaine P, Guerci B, Reznik Y, Penfornis A, Borot S, Serusclat P, Kherbachi Y, D'Orsay G, Detournay B, Simon P, Charpentier G. DIABEO App Software and Telemedicine Versus Usual Follow-Up in the Treatment of Diabetic Patients: Protocol for the TELESAGE Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc* 7: e66, 2018.
 23. Steventon A, Bardsley M, Billings J, Dixon J, Doll H, Hirani S, Cartwright M, Rixon L, Knapp M, Henderson C, Rogers A, Fitzpatrick R, Hendy J, Newman S. Effect of telehealth on use of secondary care and mortality: findings from the Whole System Demonstrator cluster randomized trial. *Br Med J* 344: e3874, 2012.
 24. Wu C, Wu Z, Yang L, Zhu W, Zhang M, Zhu Q, Chen X, Pan Y. Evaluation of the clinical outcomes of telehealth for managing diabetes: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 97: e12962, 2018.
 25. Lee PA, Greenfield G, Pappas Y. The impact of telehealth remote patient monitoring on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of systematic reviews of randomised controlled trials. *BMC Health Serv Res* 18(1): 495, 2018.
 26. Hu Y, Wen X, Wang F, Yang D, Liu S, Li P, Xu J. Effect of telemedicine intervention on hypoglycaemia in diabetes patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Telemed Telecare* 25: 402-413, 2019.
 27. D, Zhou J, Kelley MS, Michaud TL, Siahpush M, Kim J, Wilson F, Stimpson JP, Pagán JA. Does telemedicine improve treatment outcomes for diabetes? A meta-analysis of results from 55 randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 116: 136-48, 2016.
 28. Labib Imran Faruque, Natasha Wiebe, Arash Ehteshami-Afshar, Yuanchen Liu, Neda Dianati-Maleki, Brenda R Hemmelgarn, Braden J Manns, Marcello Tonelli, Alberta Kidney Disease Network. Effect of Telemedicine on Glycated Hemoglobin in Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *CMAJ* 189: E341-E364, 2017.
 29. de la Torre-Díez I, López-Coronado M, Vaca C, Aguado JS, de Castro C. Cost-utility and cost-effectiveness studies of telemedicine, electronic, and mobile health systems in the literature: a systematic review. *Telemed J E Health* 21: 81-5, 2015.
 30. Dávalos ME, French MT, Burdick AE, Simmons SC. Economic evaluation of telemedicine: review of the literature and research guidelines for benefit-cost analysis. *Telemed J E Health* 15: 933-48, 2009.
 31. Whitten PS, Mair FS, Haycox A, May CR, Williams TL, Hellmich S. Systematic review of cost effectiveness studies of telemedicine interventions. *BMJ* 324: 1434-7, 2002.
 32. Fatehi F, Menon A, Bird D. Diabetes Care in the Digital Era: a Synoptic Overview. *Curr Diab Rep* 18(7): 38, 2018.
 33. McDonnell ME. Telemedicine in Complex Diabetes Management. *Curr Diab Rep* 18(7): 42, 2018.
 34. Andrès E, Meyer L, Zulfqar AA, Hajjam M, Talha S, Bahougne T, Ervé S, Hajjam J, Doucet J, Jeandidier N, Hajjam El Hassani A. Telemonitoring in diabetes: evolution of concepts and technologies, with a focus on results of the more recent studies. *J Med Life* 12: 203-214, 2019.

Diabete e COVID-19: spunti di riflessione durante la pandemia da SARS-CoV2

Mario Luca Morieri, Gian Paolo Fadini, Angelo Avogaro

Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildiazoozc>

INIZIO, EVOLUZIONE E GRAVITÀ DELLA PANDEMIA DA COVID-19

Nel dicembre del 2019 è stato identificato in Cina un nuovo coronavirus (SARS-CoV2) responsabile di una patologia (definita Coronavirus Disease 2019, COVID-19) caratterizzata nelle sue forme più gravi da una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (1-2). Nell'arco di poche settimane l'agente patogeno è stato classificato all'interno dei beta-coronavirus, lo stesso di cui fanno parte il virus della SARS (epidemia del 2003 da SARS-CoV e del 2012 da Middle East Respiratory Syndrome (MERS-Cov)) (2). Rispetto alle precedenti epidemie, tuttavia, l'infezione da SARS-CoV2 si è caratterizzata da una elevata e rapida diffusione a livello globale, probabilmente legata alla contagiosità dei soggetti asintomatici (prima dell'insorgenza dei sintomi o in quei soggetti con forme completamente asintomatiche) (3-6).

Infatti, nell'arco di pochi mesi l'epidemia si è diffusa globalmente fino a raggiungere la definizione di pandemia così come dichiarato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Già ad inizio maggio si sono raggiunti oltre 4 milioni di casi accertati in tutto il mondo e con oltre 250.000 morti accertate (7).

L'Italia è tutt'ora uno dei paesi più colpiti dal COVID-19 nonché il terzo paese ad oggi per numero accertato di morti COVID-19 relate (7). Secondo i dati diffusi dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), aggiornati a metà aprile, tra tut-

ti i casi accertati di COVID-19 il tasso di letalità osservato (ossia il rapporto tra numero di decessi e numero di casi COVID-19 accertati) era del 13.9% (8). Con un aumento della letalità all'aumentare dell'età dei pazienti positivi (che supera il 25% nei soggetti con età maggiore di 70 anni (Fig. 1, pannello A).

Nelle prime fasi di una epidemia è però molto difficile stabilirne con esattezza il tasso di mortalità (1). In particolare in queste fasi c'è incertezza sia riguardo la corretta identificazione del numero totale degli infetti (che differisce dal numero degli infetti diagnosticati), così come ri-

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

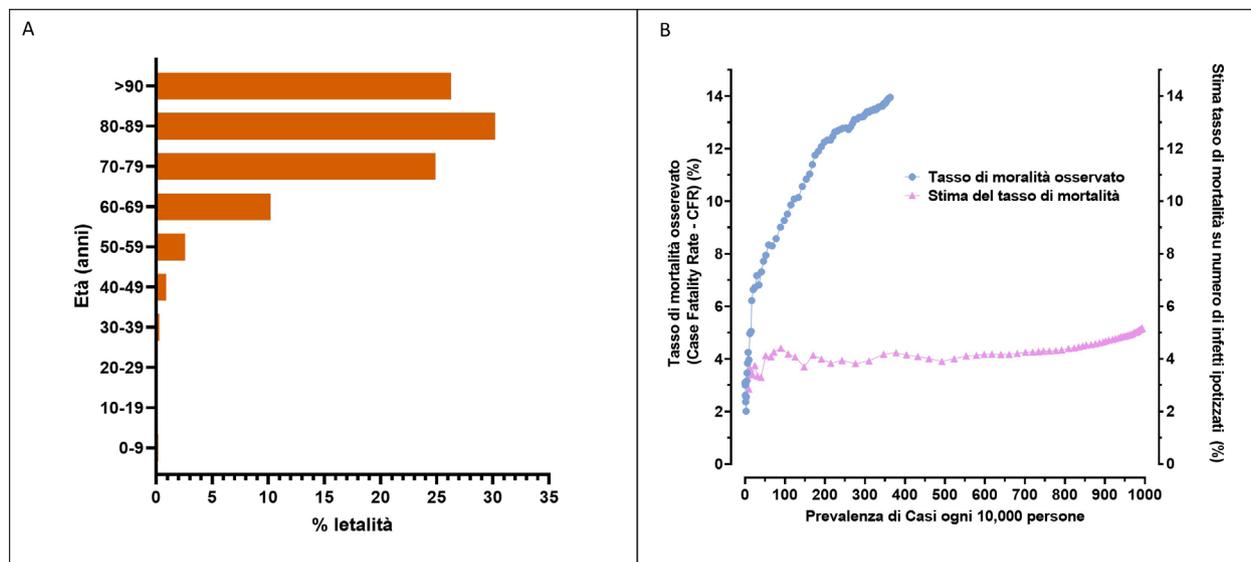
Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

Figura 1 ♦ **Pannello A: letalità in Italia tra le diverse classi di età dei pazienti con diagnosi accertata di COVID-19 (dati ISS). Pannello B. Rappresentazione grafica della differenza nell'andamento del tasso di mortalità "crudo" rispetto a quello aggiustato per il possibile numero di pazienti affetti da COVID-19 anche se non diagnosticati (rielaborazione degli autori dei dati resi disponibili dalla protezione civile)**



guardo l'esito (guarito/morto) delle persone attualmente infette. Considerando questi fattori, è molto probabile che la mortalità cruda del 13.9 % sia sovrastimata, in quanto selezionata tra i soggetti più gravi. Per rendere l'idea, la figura 1, pannello B, mostra come il trend di mortalità tende ad abbassarsi dall'analisi di mortalità cruda (linea azzurra) verso quella "aggiustata" per le stima anche dei soggetti con infezione SARS-Cov2 ma non diagnosticati perché meno gravi (linea rosa). Ad esempio un recente lavoro di modeling, dopo una attenta elaborazione ha stimato come il tasso di mortalità dovrebbe essere più simile al 9.8% piuttosto che il 13.9% percepito dal semplice rapporto morti noti/infetti noti (1). Se da un lato, in assenza di estesi studi epidemiologici di popolazione non è ad oggi possibile stimare con esattezza il tasso di mortalità da COVID-19, dall'altro appare chiara l'elevata prevalenza di diabete tra i soggetti deceduti (Fig. 2).

Appare evidente dai dati dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che tra i 2,621 soggetti deceduti (tra i 27.955 noti al 7 maggio 2020) con informazioni cliniche e cartelle cliniche disponibili, il diabete risultava tra le principali comorbidità presenti tra i soggetti deceduti per COVID-19 (presente nel 31.3% dei casi) (9-10). Fin dalle prime fasi dell'epidemia questo dato, ha destato grande attenzione a livello mediatico e scientifico, sottolineando la necessità

di trovare risposte ad alcune domande chiave nella relazione tra diabete e COVID-19: 1) il diabete favorisce la possibilità di contrarre l'infezione da COVID-19? 2) le persone con COVID-19, sono a più alto rischio di prognosi infausta se affette da diabete? 3) quali sono le strategie migliori per gestire il paziente con diabete e COVID-19?

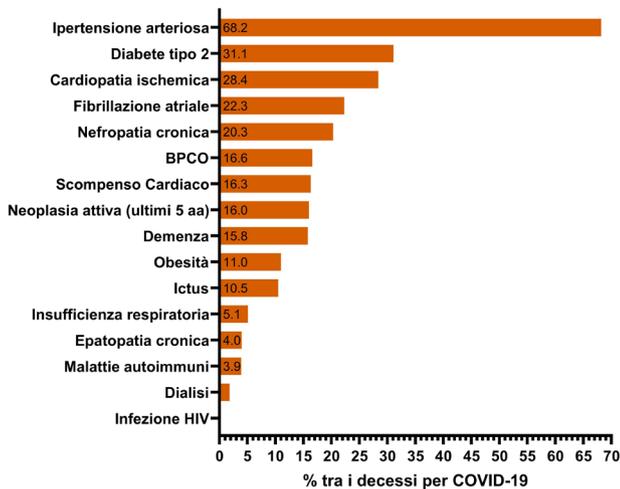
Questa rassegna, nei limiti di essere redatta durante la pandemia e con informazioni giornalmente in divenire, ha l'obiettivo di descrivere gli aspetti noti e quelli ancora da chiarire per rispondere a questi tre quesiti.

DIABETE E SUSCETTIBILITÀ A INFEZIONE DA SARS-COV2

Diabete e rischio infettivo

La relazione tra diabete e la maggior suscettibilità verso numerose malattie infettive è un aspetto che è stato osservato in diverse condizioni (11). Nel contesto specifico delle polmoniti, un elegante lavoro epidemiologico danese ha stimato come il rischio di ospedalizzazione per polmoniti fosse aumentato del 26% nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione non diabetica di età e sesso simili, anche dopo aggiustamento per le classiche comorbidità del diabete (12). Il rischio di ospedalizzazione per polmonite aumentava sensibilmente nei pazienti in peggior control-

Figura 2 ♦ Prevalenza delle diverse comorbidità tra i soggetti deceduti in Italia al 7 maggio 2020 con diagnosi accertata di COVID-19 (numero totale 2.621 soggetti).
Dati da Istituto Superiore di Sanità



lo metabolico, passando dal 22% dei soggetti con HbA1c <7% al 60% nei soggetti con HbA1c >9%. I fattori responsabili alla maggior suscettibilità dei soggetti diabetici verso le infezioni o polmoniti non sono ancora del tutto chiari, al di là della presenza delle comorbidità del diabete e oltre al ruolo dell'iperglicemia gioca sicuramente un ruolo anche l'alterata regolazione del sistema immunitario (13-14).

Diabete e rischio infettivo nelle polmoniti virali

Nel contesto delle precedenti pandemie virali, uno studio canadese condotto durante la pandemia di H1N1 del 2009, ha documentato come la prevalenza di diabete tra i soggetti ospedalizzati per diabete, fosse circa 3 volte superiore rispetto a quella attesa sulla base della prevalenza di diabete della popolazione (rapporto di prevalenza 3.1, I.C. 95% 2.0-4.7) (15). I dati sulla suscettibilità e rischio infettivo durante le due recenti epidemie da coronavirus (SARS-Cov1 e MERS-Cov) sono scarsi. Uno studio retrospettivo caso-controllo in Arabia Saudita ha identificato il diabete tra i fattori principali associati ad un maggior rischio di infezione da MERS-Cov, a parità di sesso ed età (16), dato poi riconfermato anche in ulteriori studi (17). Bisogna però considerare che nonostante la gravità e letalità di queste infezioni, la diffusione di queste pandemie è stata più limitata dell'attuale da SARS-CoV2, e gli studi epidemiologici a riguardo sono conseguentemente meno numerosi e basati su popolazioni più ridotte.

Diabete e rischio di infezione da SARS-Cov2

Ad oggi, la suscettibilità dei pazienti diabetici nei confronti dell'infezione da SARS Cov2 rimane ancora un quesito non completamente risolto, e pochi studi hanno al momento affrontato questo argomento. Il nostro gruppo per cercare una risposta a questa domanda ha quindi confrontato la prevalenza di diabete tra le persone ospedalizzate positive a Sars-Cov2 con la prevalenza di diabete nella popolazione generale, di pari età (18). Attraverso la meta-analisi di 12 studi che hanno raccolto dati sulla popolazione cinese, abbiamo riscontrato come tra i soggetti affetti da COVID-19 (età media 50 anni) la prevalenza di diabete fosse del 10.3%, e quindi sovrapponibile alla prevalenza di diabete nella popolazione generale in Cina, pari a 12.3% nella fascia di età tra i 40 e 59 anni (19). Inoltre anche l'analisi dei pazienti ospedalizzati presso l'Ospedale Universitario di Padova ha fornito risultati analoghi. Infatti tra i primi 146 soggetti ospedalizzati con diagnosi di infezione da SARS-Cov-2 (età media 65 anni), 13 avevano un diabete noto all'anamnesi, corrispondente ad una prevalenza dell'8.9% (I.C. 95% da 5.3 a 14.6), e che risultava anche in questo caso sovrapponibile alla prevalenza dell'11% riportata nella popolazione generale di riferimento residente nella regione Veneto (di età compresa tra 55-75 anni) (20). Nel complesso quindi questi dati non sembrano evidenziare una maggior suscettibilità all'infezione da SARS-Cov2 per i soggetti diabetici. Tuttavia essi non possono essere considerati conclusivi e senza dubbio saranno necessari ulteriori studi per confermare questi risultati. Inoltre non è ancora chiaro ad oggi quali fattori, specifici per il diabete, potrebbero entrare in gioco nel regolare una eventuale suscettibilità all'infezione da Sars-Cov2 all'interno della popolazione con diabete.

Al riguardo sono state ad oggi proposte alcune teorie, ma ancora lontane dall'essere verificate, sul possibile ruolo di DPP4 e ACE2 nel regolare la relazione diabete e COVID-19 (21-23).

L'interesse verso il peptide DPP4 e quindi verso i suoi inibitori origina dagli studi condotti sugli altri beta-coronavirus che hanno causato le precedenti epidemie, ossia SARS-CoV1 e MERS-CoV, che hanno come recettore nell'ospite, rispettivamente ACE2 (Angiotensin-Convertying-Enzime 2) e DPP-4 (24-25). Infatti, sebbene il nuovo SARS-CoV-2 sembri utilizzare primariamente ACE2 come porta di ingresso cellulare (25), diverse analisi *in silico* di predizio-

ne suggeriscono che la proteina spike di SARS-CoV-2 possa legare anche il DPP4 di membrana (anche noto come CD26) (26). Il DPP4 è un enzima noto principalmente per la sua attività di degradazione degli ormoni incretinici (es. Glucagon-Like Peptide-1- GLP-1 e Glucose-Dependent Insulinotropic peptide - GIP), e svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi glucidica. Tuttavia il DPP4, espresso in maniera ubiquitaria nell'organismo, svolge anche importanti funzioni nel controllo della risposta immunitaria (27) e la modulazione dell'attività della forma trans-membrana del DPP4 (CD26) è stata implicata anche nella patogenesi di diverse pneumopatie (28). Ad esempio alcuni modelli sperimentali hanno mostrato come l'inibizione farmacologica di DPP4 sia in grado di ridurre la risposta infiammatoria dopo induzione di ARDS (29). Queste premesse, combinate con l'ampio utilizzo degli inibitori del DPP4 tra i soggetti diabetici rende quindi ragione della necessità di studiare il possibile ruolo di questi farmaci nel regolare il rischio infettivo da Sars-CoV2 (nonché la progressione verso forme più gravi di malattia). Al tempo stesso le evidenze oggi in nostro possesso ci ricordano che non c'è nessuna indicazione a modificare il trattamento attualmente in corso dei soggetti diabetici sulla base di queste ipotesi scientifiche. Tra gli altri fattori considerati in grado di regolare la suscettibilità all'infezione nei soggetti diabetici, vi sarebbe anche il livello di espressione di ACE2. Infatti, se da un lato il diabete sembra associarsi a ridotta espressione di ACE2 (ad esempio a livello renale) (30), dall'altro l'espressione di ACE2 viene regolata durante l'utilizzo di molti farmaci con azione sul sistema renina-angiotensina (ACE inibitori e ARBs) (31-32), ampiamente utilizzati nei soggetti diabetici. Tuttavia ad oggi non vi sono studi che abbiano analizzato il ruolo di questi farmaci o dell'espressione di ACE2 sulla suscettibilità all'infezione da SARS-Cov2, pertanto le considerazioni in tal senso devono essere intese solo come ipotesi non supportate da dati scientifici (23). Per questo motivo, come ricordato da diversi commenti delle principali società scientifiche (33), non vi è ad oggi nessuna indicazione a modificare le normali indicazioni sull'utilizzo degli ACE inibitori o dei sartani, che hanno invece una nota e ampiamente dimostrata efficacia di prevenzione cardio-renale del paziente diabetico (34).

EFFETTO DEL DIABETE SULLA PROGNOSI DI COVID-19

Diabete e prognosi nelle malattie infettive

Il diabete non solo aumenta il rischio di ospedalizzazione per polmonite acquisita in comunità come descritto nel capitolo precedente, ma ne peggiora anche la prognosi. Infatti, tra le varie patologie caratterizzate da tassi di mortalità più elevati nei soggetti diabetici vi sono anche le polmoniti (35). Un recente studio italiano, con dati raccolti in Veneto, ha documentato come tra i soggetti con età compresa tra 65 e 75 anni, il tasso di mortalità per polmonite fosse quasi 2 volte maggiore negli uomini e oltre 3 volte maggiore nelle donne con diabete rispetto i soggetti senza diabete (rispettivamente 1.9, I.C. 95% 1.5-2.5 e 3.2, IC 95% 2.2-4.5) (35). Da sottolineare inoltre come l'aumento della mortalità fosse indipendente dalla presenza delle altre patologie croniche che frequentemente accompagnano il diabete, suggerendo pertanto l'importanza di fattori diabete-specifici nel determinare una peggior prognosi in queste condizioni.

Diabete e prognosi delle precedenti epidemie di H1N1, SARS e MERS

Durante le precedenti pandemie di H1N1, SARS e MERS, in diversi studi si è osservato come i soggetti diabetici fossero ad un aumentato rischio di progredire verso una prognosi peggiore o infausta. Ad esempio durante l'epidemia da H1N1, il tasso di ammissione in terapia intensiva, tra 239 soggetti ospedalizzati per H1N1, è stato oltre 4 volte superiore nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici (OR 4.3, 95% IC 1.3-14.3) (15). Dato che si confermava anche dopo aggiustamento per età, sesso e altre comorbidità (15). Anche nell'ambito delle precedenti epidemie da coronarivurs, sono stati riportati dati analoghi. Ad esempio, durante l'epidemia da SARS-Cov1 del 2003, uno studio condotto su 144 soggetti ricoverati per SARS in Canada ha riportato come il rischio di progressione verso forme più gravi, richiedenti l'ospedalizzazione in ICU, intubazione endotracheale o esitate in decessi, fosse più elevato nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici (Rischio Relativo 3.1, I.C. 95% 1.4-7.2), anche dopo aver considerato i diversi fattori confondenti (età, sesso, altre comorbidità) (36). Infine, nella più recente pandemia da MERS-Cov2 iniziata nel 2012, il diabete è stato riportato

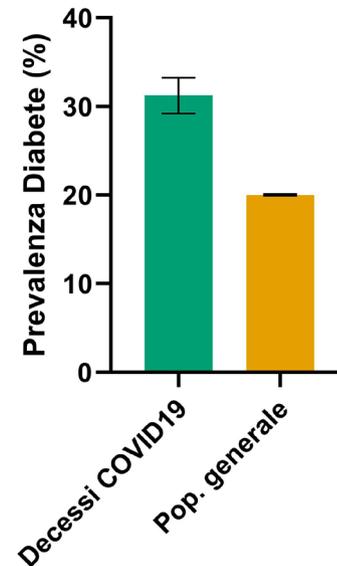
come tra i principali fattori associati ad aumentata mortalità, tuttavia queste analisi non sono state aggiustate per fattori confondenti come la presenza di comorbidità (37). Complessivamente è importante sottolineare come la maggior parte di questi studi sulla SARS e MERS siano stati condotti su casistiche con popolazioni limitate, per cui l'interpretazione dei risultati deve considerare i limiti di analisi che spesso non possono distinguere il ruolo del diabete indipendentemente da altri cofattori, quali le altre comorbidità relate al diabete.

Effetto del diabete sulla prognosi dell'infezione da SARS-Cov2

Ad oggi numerosi studi stanno analizzando i fattori prognostici durante l'infezione da SARS-Cov2. In tutti questi studi appare evidente come il tasso di mortalità crudo (non aggiustato) nei soggetti diabetici sia più elevato di quello nei soggetti non diabetici. Nella meta-analisi condotta dal nostro gruppo (18), abbiamo riscontrato come sulla base dei dati provenienti dalla Cina, disponibili ad inizio marzo 2020, il rischio di sviluppare forme più severe di COVID-19 fosse 2,3 volte maggiore in presenza di diabete (Rischio Relativo 2,26, I.C. 95% 1,47-3,49). Spostandoci in Italia, gli ultimi dati resi disponibili dall'Istituto Superiore di Sanità ad inizio maggio riportano un numero di decessi accertati per COVID-19 pari a circa 28.000, e con una età mediana di 81 anni (IQR 74-87). Tra i decessi per i quali erano disponibili informazioni cliniche (n=2621), la prevalenza di diabete era pari al 31,1%, che risulta 1,6 volte superiore alla prevalenza di diabete nella popolazione generale di pari età (20, 38) (Fig. 3).

Un recente studio ha analizzato in maniera specifica il ruolo del diabete del controllo glicemico sull'evoluzione dei pazienti affetti da COVID-19. In un'analisi retrospettiva, basata su oltre 7000 soggetti ospedalizzati nella provincia dello Hubei (dove l'epidemia ha avuto inizio), gli autori riportano come la mortalità cruda (non aggiustata) fosse più elevata nei soggetti diabetici vs non diabetici (7,8% vs 2,7%, HR 2,9; IC 95% 2,21-3,81). L'incremento di mortalità si dimezzava però dopo aggiustamento per età e sesso (HR 1,7, IC 95%, 1,3-2,2). Gli autori non hanno però eseguito ulteriori aggiustamenti per altre comorbidità (frequenti nei soggetti con diabete, quali ipertensione, malattie cardiovascolari o renali, e che potrebbero essere a loro volta associati a mortalità) (39). Nel complesso i dati disponibili ad oggi mostrano chiaramente una mag-

Figura 3 ♦ Prevalenza di diabete tra i decessi COVID-19 in Italia e confronto con la prevalenza di diabete in soggetti di età simile.



giore mortalità nei soggetti diabetici affetti da COVID-19, tuttavia se questa sia dovuta alla compresenza di altre patologie o a fattori diabete specifici, resta un aspetto ancora non del tutto chiaro.

Tra i vari fattori diabete-specifici che potrebbero entrare in gioco, potrebbe esserci la nota compromissione nei soggetti diabetici della risposta immunitaria innata (13-14, 40). Questa rappresenta la prima linea di difesa contro la disseminazione dei microorganismi (41), e la sua compromissione potrebbe quindi rappresentare un elemento in grado di favorire la disseminazione del virus SARS-Cov2 nell'organismo. A sua volta anche l'aumentato stato infiammatorio cronico dei soggetti diabetici (14, 42), potrebbe avere un ruolo nel peggiorare la prognosi nei soggetti affetti da COVID-19. È infatti stato riconosciuto come l'evoluzione naturale dell'infezione da SARS-Cov2 possa seguire, nelle sue forme più gravi, diverse fasi di risposta immunitaria e infiammatoria, spesso con evoluzione verso un quadro di uno stato iper-infiammatorio da produzione non controllata di citochine (43-44).

Effetto del virus SARS-Cov2 sul diabete

Infine è giusto considerare che non solo il diabete in sé potrebbe determinare una diversa suscettibilità all'infezione da SARS-Cov2 e/o una aumentata progressione

verso forme cliniche più gravi, ma anche il virus stesso potrebbe avere degli effetti sul metabolismo glucidico e sul rischio di sviluppare diabete.

Se da un lato l'iperglicemia che si osserva in molti malati di COVID-19 è senza dubbio da inquadrare nello stato di risposta infiammatoria sistemica acuta causata dalla polmonite infettiva (45), dall'altro non si può escludere un coinvolgimento diretto del virus a livello pancreatico. Durante la pandemia precedente di SARS-Cov1 del 2003 (che utilizza il recettore ACE2 per entrare nelle cellule come il SARS-Cov2), si è osservato come il virus fosse in grado di entrare nelle isole pancreatiche e determinare un danno cellulare tale da indurre iperglicemia (46). Inoltre, sempre durante l'infezione da SARS, si era osservato come l'iperglicemia (anche escludendo i soggetti trattati con glucocorticoidi) si associava in maniera indipendente da sesso ed età ad una elevata mortalità (47). Un dato analogo è stato riportato anche per i soggetti affetti da COVID-19, dove i soggetti diabetici con il controllo glicemico scadente durante l'ospedalizzazione erano caratterizzati da peggior prognosi, indipendentemente dalle condizioni cliniche preesistenti all'infezione da COVID-19 (39). Nel complesso si intuisce pertanto come sia necessario studiare la relazione "diabete - COVID-19" in maniera bidirezionale.

APPROCCIO CLINICO NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE DIABETICO DURANTE LA PANDEMIA DA COVID-19

Infine, dal punto di vista clinico è importante capire quelle che sono le strategie migliori per la cura dei pazienti diabetici durante la pandemia da COVID-19. Fornire indicazioni cliniche a soli pochi mesi dall'inizio della pandemia, e in una fase in cui la maggior parte dei dati disponibili deriva da studi osservazionali retrospettivi, è estremamente complicato. Per cercare di fornire informazioni aggiornate, le principali società scientifiche nazionali e internazionali hanno messo a disposizione dei siti a disposizione dei pazienti e delle figure professionali sanitarie così da favorire la cura delle persone con diabete. I link ai vari siti delle società sono elencati in tabella 1.

Riassumendo qui le indicazioni fornite, si evidenzia come queste confermino i capisaldi essenziali della moderna terapia del paziente diabetico. Infatti si ricorda

come sia essenziale ottimizzare il controllo glicemico, seguendo le stesse indicazioni terapeutiche già descritte nelle linee guida SID/AMD e EASD (48). Non vi sono infatti classi di farmaci che debbano essere favorite o evitate rispetto alla regolare pratica clinica nel paziente diabetico, soprattutto in assenza di sospetta o accertata infezione da COVID-19. L'importanza di mantenere uno stile di vita sano, con dieta equilibrata e attività fisica regolare va rinforzata anche in considerazione di quelle misure di limitazione del contatto fisico (spesso definito distanziamento sociale) che possono modificare le normali abitudini di vita. A tal proposito l'attività fisica va sempre raccomandata seguendo le indicazioni di mobilità fornite dalle autorità locali. Il rinforzo delle sane abitudini di igiene personale, a partire dal frequente lavaggio delle mani, valide per tutta la popolazione lo sono a maggior ragione per le persone con diabete. Le indicazioni riguardo la terapia dei pazienti con infezioni da SARS-Cov2, seguono anche in questo caso le classiche indicazioni valide per i pazienti diabetici. Nelle forme più lievi e trattati al domicilio, grande attenzione va posta verso un'adeguata idratazione, bisogna valutare con cautela l'utilizzo di quei ipoglicemizzanti orali come metformina e inibitori SGLT2 in caso di disidratazione. Le indicazioni nel caso dei casi ospedalizzati e più gravi di COVID-19 al momento suggeriscono di seguire le indicazioni per i pazienti critici con diabete, in cui la terapia di elezione è la terapia insulinica.

Non sono quindi presenti ad oggi indicazioni terapeutiche specifiche per i malati di COVID-19 e diabete che si discostino dalla gestione del paziente diabetico ospedalizzato, tuttavia è importante ricordare l'effetto sul metabolismo glucidico di alcune terapie utilizzate durante l'infezione da SARS-Cov2. Oltre al noto effetto iperglicemizzante dei glucocorticoidi, è importante considerare anche il possibile effetto ipoglicemizzante dell'idrossiclorochina (spesso assunta anche dei soggetti in isolamento domiciliare e non solo in ospedale) (49). Bisogna poi considerare che in Italia ad oggi sono in corso oltre 25 studi sperimentali farmacologici sul trattamento del COVID-19 (50), gli effetti del diabete su questi trattamenti o di questi trattamenti sul controllo metabolico (ad esempio delle terapie immunomodulatrici) rappresenterà un aspetto importante da essere valutato.

Infine, in questo momento storico, risulta opportuno ricordare l'importanza della medicina preventiva nei

Tabella 1 ♦ **Link utili a raccomandazioni e position statement delle principali società scientifiche per la gestione clinica dei pazienti con diabete durante la pandemia di COVID-19**

SOCIETÀ SCIENTIFICA / ISTITUZIONE	LINK
Società Italiana Diabetologia	http://www.siditalia.it/coronavirus-e-diabete-aggiornamenti
European Association for the Study of Diabetes (EASD)	https://easd-elearning.org/covid-19/
American Diabetes Association (ADA)	https://www.diabetes.org/coronavirus-covid-19
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) position statements	https://www.aace.com/recent-news-and-updates/aace-position-statement-coronavirus-covid-19-and-people-diabetes-updated
International Diabetes Federation (IDF)	https://www.idf.org/our-network/regions-members/europe/europe-news/196-information-on-corona-virus-disease-2019-covid-19-outbreak-and-guidance-for-people-with-diabetes.html
National Institute of Health (USA)	https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/

pazienti diabetici. Le vaccinazioni, normalmente già raccomandate, andrebbero rinforzate in questo periodo. In attesa di un auspicato vaccino per Sars-Cov2, è giusto ricordarsi di quelle già raccomandate, come quella influenzale (nel periodo stagionale adeguato), quella anti pneumococcica o per Herpes Zoster. In Italia ogni anno vi sono oltre 8 milioni di casi di influenza stagionale, tuttavia solo il 50% della popolazione si vaccina annualmente. È importante per i clinici e i diabetologi, mentre si cercano risposte verso la malattia COVID-19, ottimizzare insieme ai pazienti quei trattamenti per cui le evidenze scientifiche sono forti (48).

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

In conclusione, ad oggi non ci sono elementi che supportino il maggior rischio infettivo dei soggetti diabetici nei confronti dell'infezione da SARS-Cov2, tuttavia il paziente con diabete va considerato come un paziente ad elevato rischio di progressione verso forme più severe e infauste di COVID-19. Non sono ancora noti gli eventuali fattori diabete-specifici in grado di regolare questa relazione, e sono pertanto necessari nuovi studi clinici, condotti con severo rigore scientifico, per affrontare questo importante quesito. Ad oggi le indicazioni terapeutiche non si discostano dalla regolare pratica clinica suggerita dalle linee guida pre-COVID-19 per il paziente diabetico seguito al domicilio o ospedalizzato. Nuovi studi dovranno idealmente anche identificare quali tra le terapie attualmente in studio per il COVID-19 potrebbero essere più efficaci nel paziente diabetico. Inoltre, l'identificazione

dei fattori o trattamenti in grado di ridurre o aumentare la suscettibilità all'infezione da COVID-19 sarà un aspetto fondamentale nella gestione delle prossime fasi della pandemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Giordano G, Blanchini F, Bruno R, Colaneri P, Di Filippo A, Di Matteo A, et al. Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. *Nature medicine*. 2020 Apr 22. PubMed PMID: 32322102. Pubmed Central PMCID: 7175834.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579(7798): 270-3, 2020. PubMed PMID: 32015507. Pubmed Central PMCID: 7095418.
3. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* 16, 2020. PubMed PMID: 32179701. Pubmed Central PMCID: 7164387.
4. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England journal of medicine* 382(10): 970-1, 2020. PubMed PMID: 32003551. Pubmed Central PMCID: 7120970.
5. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-

- CoV-1. The New England journal of medicine 382(16): 1564-7, 2020. PubMed PMID: 32182409. Pubmed Central PMCID: 7121658.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 24, 2020. PubMed PMID: 32091533.
 7. John Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resource Center [23/04/2020]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
 8. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Epidemia COVID-19 _ aggiornamento 16 Aprile 2019. Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_16-aprile-2020.pdf.
 9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 23, 2020. PubMed PMID: 32203977.
 10. Istituto Superiori di Sanità. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia.
 11. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 41(3): 281-8, 2005. PubMed PMID: 16007521.
 12. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schonheyder HC, Sorensen HT. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 31(8): 1541-5, 2008. PubMed PMID: 18487479. Pubmed Central PMCID: 2494631.
 13. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS immunology and medical microbiology* 26(3-4): 259-65, 1999. PubMed PMID: 10575137.
 14. Zhou T, Hu Z, Yang S, Sun L, Yu Z, Wang G. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research* 7457269, 2018. PubMed PMID: 30533447. Pubmed Central PMCID: 6250017.
 15. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care* 33(7): 1491-3, 2010. PubMed PMID: 20587722. Pubmed Central PMCID: 2890346.
 16. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, et al. Risk Factors for Primary Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Illness in Humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerging infectious diseases* 22(1): 49-55, 2016. PubMed PMID: 26692185. Pubmed Central PMCID: 4696714.
 17. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Ghandour J, Khairalla H, Musleh S, Ujayli A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case-control study of hospitalized patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 59(2): 160-5, 2014. PubMed PMID: 24723278. Pubmed Central PMCID: 7108071.
 18. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of endocrinological investigation* 28, 2020. PubMed PMID: 32222956. Pubmed Central PMCID: 7103097.
 19. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA* 317(24): 2515-23, 2017. PubMed PMID: 28655017. Pubmed Central PMCID: 5815077.
 20. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 30(1): 84-91, 2020. PubMed PMID: 31757572.
 21. Barchetta I, Cavallo MG, Baroni MG. COVID-19 and diabetes: Is this association driven by the DPP4 receptor? Potential clinical and therapeutic implications. *Diabetes research and clinical practice* 163: 108165, 2020. PubMed PMID: 32333966. Pubmed Central PMCID: 7177127.
 22. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes research and clinical practice* 26; 162: 108125, 2020. PubMed PMID: 32224164.
 23. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA* 24, 2020. PubMed PMID: 32208485.
 24. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Na-*

- ture 14; 495(7440): 251-4, 2013. PubMed PMID: 23486063. Pubmed Central PMCID: 7095326.
25. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature microbiology* 5(4): 562-9, 2020. PubMed PMID: 32094589. Pubmed Central PMCID: 7095430.
 26. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerging microbes & infections* 9(1): 601-4, 2020. PubMed PMID: 32178593. Pubmed Central PMCID: 7103712.
 27. Shao S, Xu Q, Yu X, Pan R, Chen Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacology & therapeutics* 209: 107503, 2020. PubMed PMID: 32061923. Pubmed Central PMCID: 7102585.
 28. Jungraithmayr W, De Meester I, Matheussen V, Baerts L, Arni S, Weder W. CD26/DPP-4 inhibition recruits regenerative stem cells via stromal cell-derived factor-1 and beneficially influences ischaemia-reperfusion injury in mouse lung transplantation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 41(5): 1166-73, 2012. PubMed PMID: 22219460.
 29. Kawasaki T, Chen W, Htwe YM, Tatsumi K, Dudek SM. DPP4 inhibition by sitagliptin attenuates LPS-induced lung injury in mice. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology* 315(5): L834-L45, 2018. PubMed PMID: 30188745.
 30. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, Burns WC, Burrell LM, Risvanis J, et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension* 41(3): 392-7, 2003. PubMed PMID: 12623933.
 31. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 111(20): 2605-10, 2005. PubMed PMID: 15897343.
 32. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *American journal of hypertension* 28(1): 15-21, 2015. PubMed PMID: 24842388.
 33. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [01 May 2020]. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
 34. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *European heart journal* 40(39): 3215-7, 2019. PubMed PMID: 31608951.
 35. Zoppini G, Fedeli U, Schievano E, Dauriz M, Targher G, Bonora E, et al. Mortality from infectious diseases in diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 28(5): 444-50, 2018. PubMed PMID: 29519560.
 36. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 4; 289(21): 2801-9, 2003. PubMed PMID: 12734147.
 37. Banik GR, Alqahtani AS, Booy R, Rashid H. Risk factors for severity and mortality in patients with MERS-CoV: Analysis of publicly available data from Saudi Arabia. *Virologica Sinica* 31(1): 81-4, 2016. PubMed PMID: 26826080. Pubmed Central PMCID: 7090713.
 38. Arno Diabetes Observatory HpotIdp. [20 April 2020]. Available from: <http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/5025-rapporto-arno-diabete-2019>.
 39. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell metabolism* 1, 2020. PubMed PMID: 32369736.
 40. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI insight* 4(20), 2019. PubMed PMID: 31550243. Pubmed Central PMCID: 6824443.
 41. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clinical micro-*

- biology reviews 22(2): 240-73, 2009, Table of Contents. PubMed PMID: 19366914. Pubmed Central PMCID: 2668232.
42. Fadini GP. A reappraisal of the role of circulating (progenitor) cells in the pathobiology of diabetic complications. *Diabetologia* 57(1): 4-15, 2014. PubMed PMID: 24173366.
 43. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circulation research* 126(10): 1443-55, 2020. PubMed PMID: 32252591. Pubmed Central PMCID: 7188058.
 44. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395(10229): 1033-4, 2020. PubMed PMID: 32192578.
 45. Sestan M, Marinovic S, Kavazovic I, Cekinovic D, Wueest S, Turk Wensveen T, et al. Virus-Induced Interferon-gamma Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity* 49(1): 164-77 e6, 2018. PubMed PMID: 29958802.
 46. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta diabetologica* 47(3): 193-9, 2010. PubMed PMID: 19333547. Pubmed Central PMCID: 7088164.
 47. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 23(6): 623-8, 2006. PubMed PMID: 16759303.
 48. Società Italiana Diabetologia, Associazione Medici Diabetologi. Standard di cura AMD-SID per la cura del diabete mellito 2018 [26 April 2020]. Available from: <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>.
 49. Halaby MJ, Kastein BK, Yang DQ. Chloroquine stimulates glucose uptake and glycogen synthase in muscle cells through activation of Akt. *Biochemical and biophysical research communications* 435(4): 708-13, 2013. PubMed PMID: 23702482.
 50. AIFA. Available from: <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>.

La salute nelle città al tempo del coronavirus

Andrea Lenzi¹, Antonio Gaudioso²

¹Presidente del Comitato Nazionale sulla Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita della Presidenza del Consiglio dei Ministri e dell'Health City Institute; ²Segretario Generale Cittadinanzattiva

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2002d>

In questi mesi il mondo intero, e non solo medici e ricercatori, hanno imparato a convivere e conoscere la nuova minaccia di un virus, il SARS-Cov2, che ci immerge in uno scenario imprevedibile inedito e drammatico e che pone le premesse su come ognuno di noi e le nostre comunità, vivranno nei prossimi mesi e prefigura anche quale sarà il concetto di salute nel prossimo futuro.

COVID-19 non è solo un freddo acronimo di Corona Virus Disease 19 (l'anno della scoperta del virus SARS-Cov2), ma il simbolo di una sfida che tutta l'umanità sta affrontando e che è ben superiore a quanto lo sono state le precedenti pandemie.

Una diffusione globale avvenuta con una rapidità in passato impensabile, dovuta alla globalizzazione e alla crescente urbanizzazione. Globalizzazione e urbanizzazione (con la nascita delle megalopoli), che hanno cambiato le strutture sociodemografiche, stravolgendo anche l'ecosistema, generando un forte disequilibrio nel rapporto uomo-uomo, uomo-natura e uomo-animale, favorendo così, in questo caso, la rapida diffusione del virus.

Oggi stiamo assistendo a un qualche cosa di epocale, con un virus pandemico che esce dal suo contesto animale e che attraverso l'uomo ha una diffusione globale, avvisaglie che già si erano avute in passato con l'AIDS e più di recente con la SARS e il virus Ebola, fino alla pandemia influenzale del 2009 H1N1 suina, quest'ultima forse la più vicina a quello che stiamo osservando oggi.

Fenomeni di fatto poco noti e confinati agli esperti all'epoca e che hanno poi, di fatto, contribuito all'iniziale sottovalutazione da parte dei governanti del pericolo pandemico insito nel COVID-19, in grado di rendere ogni essere umano, ma soprattutto le comunità urbane, fragili e senza difese.

Edward Norton Lorenz, matematico e meteorologo americano, padre della teoria del caos deterministico, diceva "Può il batter d'ali di una farfalla in Brasile provocare un tornado in Texas?", era il titolo di una sua conferenza del 1979. Questa affermazione appare oggi quanto mai attuale se solo si pensa che un virus che qualche mese fa era nella foresta cinese, oggi è nelle città di tutto il mondo.

Se il contagio fosse stato limitato ad uno sperduto e isolato villaggio, oggi forse non ci saremo nemmeno accorti della sua comparsa, ma la diffusione in una megalopoli come Wuhan (11 milioni di abitanti) ha amplificato esponenzialmente il contagio e il trasporto aereo ha creato un effetto domino globale.

Le fosse comuni di New York a Hart Island, riempite dai detenuti del carcere di Rikers Island, di bare anonime dei poveri disperati morti a causa del COVID-19, i quarantaquattro camion frigoriferi posteggiati pronti a raccogliere i corpi delle vittime della pandemia, sempre nella Grande Mela, le persone che muoiono sole nei corridoi degli ospedali

di Detroit, le persone stese per terra tra asciugamani e coperte a Madrid, i cadaveri abbandonati e bruciati per strada a Guayaquil in Ecuador e la fila interminabile di camion militari piene di feretri, in attesa della cremazione, che per giorni sono partiti da Bergamo, sono gli effetti di questo effetto “farfalla” e solo alcune delle tante immagini terribili che porteremo sempre con noi, a memoria di un evento tragico che verrà ricordato come uno dei momenti che ha influito sui cambiamenti che l’uomo ha vissuto nella sua storia recente.

Una emergenza sanitaria, sociale, economica, politica, globale che pone tutti davanti alla sfida di medicina darwiniana, ovvero eventi in grado di cambiare le prospettive evoluzionistiche in ambito biomedico, epidemiologico, sociale e clinico e che dovranno spingere governanti, esperti, ricercatori e clinici a riflettere sulla necessità e il dovere di riconsiderare le malattie infettive come una emergenza ed una minaccia sempre costante, in grado di cambiare la vita di tutte le persone che abitano questo “grande condominio” chiamato Terra.

In un mondo dove le conoscenze biomediche negli ultimi anni sono progredite costantemente con ritmi elevati, appare evidente il contrasto con una medicina sempre più frazionata in silos e, talora, poco interconnessa con la società e l’ambiente. Un quadro biomedico che dovrà, quindi, sempre più tenere conto dell’epidemiologia, delle malattie infettive e della genetica medica, per dare in anticipo risposte alle grandi sfide che fenomeni come globalizzazione, incremento sociodemografico e urbanizzazione avranno in futuro sulla salute degli individui e delle comunità.

Se all’indomani della seconda guerra mondiale, nel 1948, le Nazioni costituenti nel fondare l’Organizzazione Mondiale della Sanità, definirono “la salute come stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non la semplice assenza di malattia”, oggi bisogna rivedere questo concetto in una definizione più moderna e attinente all’evoluzione del concetto di salute e sanità, bisogna affermare come “la salute non è soltanto l’assenza di disagio o infermità, ma uno stato di completo di benessere fisico, mentale, sociale, economico e culturale individuale e collettivo”.

Dobbiamo pensare a un nuovo concetto di medicina consci che la nostra salute dipende per il 20% dalla predisposizione genetica e per l’80% dai fattori ambientali (che a loro volta influenzano geni) e la cura deve necessariamente andare oltre la persona e il concetto di malattia, ma studiare nel contempo il contesto di vita.

Dobbiamo passare da un concetto di medicina incentrata sul paziente, sul singolo a un concetto più ampio di comunità, da una “*patient medicine to a community medicine*”, incentrata sul valore più ampio della salute come bene comune. La sfida di questi tempi che il nostro Sistema Sanitario Nazionale sta vivendo è epocale e dovrà necessariamente portare a delle ampie riflessioni in termini di politica e programmazione sanitaria dove la contrapposizione e la mancata integrazione ospedale-territorio ha fatto emergere fragilità che debbono essere viste con una rimodulazione del concetto di assistenza e cura quindi meno “*patient-centered care*” e maggiormente incentrato su quello di “*community-centered care*”.

Le città nella loro struttura urbanistica, sociale e sanitaria dovranno necessariamente subire una modifica che porta a dover riconsiderare il ruolo del *government* e della *governance* della salute. Nella lingua italiana abbiamo solo una parola che è “governo della salute” che non ci aiuta e che finisce, a volte anche in maniera capziosa, a fornire alibi e generare confusione. È invece chiara la differenza tra *government*, ovvero il primato politico di chi prende le decisioni, e la *governance* che invece si riferisce a quell’insieme di entità, individui e modi che debbono realizzare le azioni di governo e rendere le stesse realizzabili e utili alla comunità. Due pilastri interconnessi che fanno sì che il “Sistema” sia in grado di prevenire, prendere rapidamente decisioni e agire anche e soprattutto durante le emergenze.

Sono molte le domande che esperti e analisti oggi si pongono in una visione per cui “nulla sarà come prima”. Quale sistema di *government* sanitario dobbiamo immaginarci per il futuro? Reggerà ancora il sistema federalistico o lo stesso sarà ancora più frammentato? Quale sarà il ruolo dei sindaci nelle decisioni che riguarderanno la sanità? I cittadini potranno ritrovarsi ancora con un sistema sanitario parcellizzato dal regionalismo? Quale sarà il rapporto tra Stato, Regioni ed Enti Locali? Continuerà ad esistere una Conferenza Stato-Regioni o sarà più realistico potenziare la Conferenza Unificata, coinvolgendo la stessa ANCI su temi sanitari? Che ruolo avrà il Parlamento, la Commissione per gli affari regionali e le XII Commissioni di Camera e Senato? Come bisognerà rivedere il rapporto con l’Europa in termini non solo economici ma anche sanitari, sarà possibile pensare a un quadro di riferimento europeo per fare rinascere i sistemi sanitari nazionali?

Sono tutti quesiti che meriteranno ampie riflessioni e risposte concrete.

Ma dovrà cambiare necessariamente anche il concetto di *urban health* in una visione dinamica che sia in grado di integrare lo sviluppo urbanistico con la scelta di soluzioni capaci di incidere sulle condizioni di salute e di vulnerabilità di cittadini. Una salute che sempre più sarà la conseguenza di fattori multidimensionali come la sanità, vista come sistema complessivo di prevenzione, diagnosi e accesso alle cure, gli stili di vita non solo più individuali ma sempre più collettivi, di Stato sociale, economico, lavorativo e culturale non solo del singolo, ma del contesto nel quale si vive, di famiglia, intesa come il nucleo di riferimento dove si sviluppano strategie quotidiane sulla salute, e di comunità, intesa l'insieme di individui, enti e professionisti che incidono su un determinato territorio. Una salute sempre più "bene comune e indivisibile per singolo individuo".

In questi giorni stiamo imparando, in tutto il mondo, a convivere con il timore che ove la pandemia di COVID-19 si espandesse incontrollata nelle metropoli, questa potrebbe essere una tragedia di dimensioni immani e forse irreversibili per tutta l'umanità.

Quando vediamo le dichiarazioni del Sindaco di New York Bill De Blasio, consapevole che più della metà dei newyorchesi potrà essere contagiato dal virus con centinaia di migliaia di morti, quando vediamo una megalopoli come Wuhan, di 11 milioni di abitanti, posta in una situazione di lockdown totalmente restrittiva, quando vediamo Milano in pochi giorni passare da capitale mondiale della moda a capitale della sofferenza e della paura, quando vediamo città come Madrid ridotte allo stremo delle forze, capiamo come il pericolo che la pandemia si diffonda in questi contesti, di ampia densità abitativa, ci rende tutti più vulnerabili.

Le città dovranno avere, quindi, una nuova dimensione e visione sia in termini di urbanizzazione, che in quelli di impatto della salute sul contesto socioeconomico, che nello sviluppo tecnologico, in grado di mappare la diffusione oggi e in futuro di fenomeni pandemici e nell'impatto dell'ambiente sulla salute.

Le città sono state negli ultimi decenni i poli di attrazione per le migrazioni degli individui dai contesti rurali ai contesti urbani, in cerca di lavoro, benessere, sviluppo per le generazioni future e salute. I dati ci indicano come oggi il 55% delle persone vive nelle città, con una proiezione che comporta una previsione nel 2050 di arrivare al 70%. Un fenomeno che ha radici sociali ed economiche e che nel 2007 ha visto la popolazione urbana superare quella rurale, con una crescita continua pari a circa trecento mila persone al giorno che abbandonano il loro habitat nativo e si spostano nelle metropoli, spesso in condizioni precarie e con un impatto sui determinanti della salute assolutamente negativo. Potremmo pensare un fenomeno che riguarda i paesi in via di sviluppo e non l'Italia, ma i dati dell'ISTAT ci dicono che oggi il 36% degli italiani abita nelle 14 città metropolitane, arrivando ad un affollamento socio-demografico tra i maggiori in Europa. Un affollamento socio-demografico che sicuramente ha un impatto reale sulla possibile diffusione delle malattie infettive e che apre nuovi scenari a valle di quanto ci lascerà in eredità.

Concetti come *smart working*, teleassistenza e telemedicina, mobilità intelligente, distanziamento sociale e non ultimo la paura di vivere soli e isolati in grandi *compound* abitativi potranno arrestare la crescita demografica dovuta a fenomeni migratori interni ed esterni verso le grandi città, ma in ogni caso serviranno a riprogettare da parte degli amministratori città non più come silos culturali ed estetici, dove *smart cities*, *green cities*, *sport cities*, sono concetti di sviluppo del tessuto urbano separato e non sono connessi al concetto superiore di *healthy cities*.

I sindaci dovranno riscoprire sempre di più la parola salute come principio politico di governo del territorio e in questo avranno bisogno di avere al loro fianco nuove figure professionali di *governance*, che siano di raccordo tra le politiche dell'amministrazione comunale e quelle dell'amministrazione sanitaria. In questo, lo sviluppo della figura dell'*Health City Manager*, appare inderogabile. Un professionista, con competenze curriculari, che possa rientrare all'interno dello staff del sindaco per coordinare e implementare le azioni per la salute pubblica nel contesto urbano, in funzione degli obiettivi di mandato espressi dal documento di programmazione dell'Amministrazione comunale in termini di salute e capace di raccordarsi con le politiche sanitarie nazionali, regionali e locali.

Ma le città dovranno fare i conti anche con le fragilità sociali ed economiche che stanno emergendo ed emergeranno sempre di più in futuro e i sindaci, soprattutto dei grandi nuclei urbani, dovranno gestire ed arginare il disagio, le vulnerabilità e, a volte, la rabbia che nascerà da nuove povertà generate da post pandemia, dove le disegualianze tra

chi ha soluzioni lavorative, abitative, di mobilità e di accesso alle cure si troveranno contrapposti a chi, invece, vivrà in condizioni di negazione sociale del diritto di accesso al lavoro, alle risorse economiche e di grande precarietà per l'accesso alla salute.

Lo sviluppo sostenibile, che molte città hanno messo nelle loro agende, sicuramente dovrà essere rivisto nell'ottica non solo di uno sviluppo socialmente, ma anche di una salute sostenibile. La salute potrà essere o il collante che lega una comunità o la condizione che evidenzia le disegualianze e allora il sindaco non sarà solo colui che dovrà dare una risposta in tema di occupazione e sicurezza, ma sarà colui che dovrà garantire il piano accesso alle cure e ai trattamenti in ottica di tutela e fruizione della propria comunità. Si dovrà interessare alla prevenzione, all'accesso alle cure, all'assistenza domiciliare, alle campagne vaccinali entrando nel merito dell'effettuazione delle stesse per tutte le fasce di età, di genere e di stato sociale e forse, finalmente, dimenticheremo quelle inappropriate posizioni che in passato alcuni sindaci ebbero sulle campagne vaccinali dei bambini e il loro ingresso a scuola, mantenendo un equilibrio sconsiderato tra posizioni scientifiche e posizioni qualunquistiche No-Vax.

Il Manifesto della salute nelle città potrà essere per i sindaci una roadmap sulla quale lavorare e non solo una buona intenzione amministrativa. Dove il concetto di *smart city*, ovvero di una città tecnologicamente connessa, si evolve anche nel tema di controllo della salute dei cittadini.

Le testimonianze e l'esperienza di Wuhan sulla gestione COVID-19, una città tecnologicamente sviluppata, ci insegnano che lo sviluppo di una vera *Health smart city* potrà essere necessario nel futuro immediato, in attesa di un vaccino, e in futuro per raccogliere dati vitali sulla popolazione cittadina. Wuhan dopo il lockdown ha varato una sorta di "codice di buona salute", che serve ad attestare che l'individuo può uscire di casa perché non contagioso, con un codice personale collegato a piattaforme come WeChat e Alipay di Alibaba. La persona se prende la metropolitana, il treno o l'aereo deve usare questo codice con tecnologia QR, registrandosi ai varchi di accesso. Questi dati vengono comunicati a una centrale che permette di monitorare il percorso di ogni singolo individuo e verificare se entra in contatto con una persona positiva al COVID-19, cosa che di conseguenza lo porrà all'isolamento domiciliare. Oggi l'intelligenza artificiale potrà supportare la fase dell'emergenza, ma domani potrà essere importante per collettare i milioni di dati sanitari che già sono sui nostri smartphone, un fenomeno che ha già dato via a quella che è definita come la *big data revolution*, che quest'anno con i dati qualitativi e quelli quantitativi hanno raggiunto la cifra di 1,7 mega byte al giorno per persona, provenienti da 200 miliardi di device connessi. La raccolta di questi dati non potrà appartenere ad una singola entità commerciale sia essa Google o Amazon o altri colossi simili, ma dovrà essere un bene comune messo a disposizione della comunità scientifica e sociale, per identificare la strada di una medicina preventiva, sia essa per le malattie croniche non trasmissibili che per quelle infettive diffuse.

A livello delle città bisogna creare una cultura nuova dove si studi attentamente, attraverso un osservatorio che veda coinvolto le amministrazioni comunali, le università, le istituzioni sanitarie e scientifiche e gli esperti, la connessione tra dati di inquinamento ambientale e determinati della salute.

In questo periodo di emergenza legata al COVID-19 molti studi hanno indicato come sia forte l'evidenza che l'esposizione a lungo termine alle polveri sottili PM 2.5, aumenti il tasso di mortalità da COVID-19. Questo nesso di causalità, per ora in via di approfondimento e che non chiarisce al momento l'origine clinica del fattore di rischio impone una volta in più, nei contesti urbani, di studiare e analizzare lo stretto legame tra l'ambiente nel quale si vive e lo stato di salute della comunità e degli individui.

In questo, ancora una volta, i sindaci dovranno sapere dialogare con la comunità scientifica e con una medicina che a sua volta non dovrà racchiudersi solo nella clinica, ma che dovrà essere in grado di aprirsi a contesti collaborativi e sinergici con urbanisti, sociologi e a quanti altri in grado di studiare nuove soluzioni migliorative di vita nelle città.

La nascita di network nazionali ed internazionali come da anni e in maniera preminente hanno fatto l'Healthy Cities Network del WHO, il C40 della Bloomberg Foundation, il C14+ di ANCI e l'Health City Institute think tank italiano e il Cities Changing Diabetes programme dell'University College of London e dello Steno Centre di Copenaghen, dimostra che i sindaci debbono aprirsi e confrontarsi con le altre città per trovare strumenti di azione e studio condivisi, coinvolgendo e animando il dibattito partners universitari, scientifici, sociali, economici e privati, in una logica di cross-sector partnership e non di individualismo sterile.

COVID-19 ha evidenziato come nelle città vi siano tutte le fragilità sociali e cliniche della nostra società, correlate ad una vulnerabilità che nasce da una popolazione che invecchia e che ha fragilità sociali evidenti, per gli effetti economici, per la mancanza di adeguata informazione sanitaria e per l'aumento dei nuclei unifamiliari.

I dati dell'Istituto Superiore di Sanità e dei ricercatori italiani e stranieri che indicano una maggiore mortalità nei soggetti anziani con rischio cardiovascolare, diabete e obesità – che con più di due comorbidità aumenta notevolmente – confermano che si ha l'obbligo di considerare le malattie croniche non trasmissibili, in particolare il diabete e l'obesità, come malattie che hanno necessità di ricevere una assistenza specialistica e territoriale integrata, soprattutto nelle metropoli, tanto da far nascere il concetto (purtroppo sostenuto da evidenze scientifiche) che a distanza di tre fermate di metropolitana, tra centro e periferie, si vive meno e si ha una prevalenza maggiore delle stesse malattie che rendono più fragile e isolata la persona malata.

E se è vero che “nulla sarà più come prima” è diventato un po' il leitmotif di queste settimane questo vuol dire anche imparare dai propri errori. La tragica ed epocale esperienza di una pandemia che ha coinvolto tutto il mondo, ha messo drammaticamente in luce alcuni aspetti e carenze fra cui spicca in particolare il sottofinanziamento del servizio sanitario nazionale: dal 2000 in poi le risorse sono state sempre meno.

A questo si sommano numerose altre criticità sociali: il problema delle disuguaglianze regionali, esiste infatti un evidentissimo problema di “governo del sistema”, per cui la riforma del titolo V della Costituzione non ha previsto in condizione “non ordinarie o straordinarie di livello nazionale”, come quella che stiamo vivendo, la possibilità di intervenire in modo uniforme ed in tempo reale su tutti i territori, problema che diventa ancora più acuto se sommato al *gap* che esiste in termini di servizi e tecnologie, che riguarda non solo la storica differenza nord-sud, ma anche mare vs montagna, città vs aree interne.

Ancora, la mancanza di interventi se non in poche realtà, per potenziare l'assistenza domiciliare e la teleassistenza. In questo momento temiamo che alla fine dell'emergenza conteremo, oltre i morti per COVID-19, anche quelli che non sono riusciti a curarsi, perché non vanno in ospedale per paura del virus o perché l'assistenza è stata sospesa o non ha funzionato come prima.

Un altro ambito, che è sempre stato trascurato, ma ancor di più oggi risente della situazione straordinaria, è quello della prevenzione: in primis tutto ciò che è legato a vaccini e screening, senza dimenticare tutto il tema dell'educazione terapeutica strutturata, realizzata insieme al paziente ed al *caregiver*. Oggi questo avrebbe rappresentato un formidabile strumento per l'autogestione e l'*empowerment*. Per non parlare della raccolta dei dati, la classificazione della popolazione in categorie di rischio, sarebbero certamente serviti per applicare interventi mirati soprattutto verso le categorie più fragili, ma non avendo contezza neanche di quanti sono e dove vivono, come si possono individuare azioni idonee?

In questo tempo, come mai nella storia recente, è stato evidente che “nessuno si salva da solo”. È necessario lo sforzo di tutti, dove la componente civica, chiamata ad assolvere il compito di “produrre informazione sociale” deve essere un tramite e collante con tutte le figure professionali e istituzionali coinvolte.

La lezione ci è costata e ci sta costando molto cara e per questo non deve essere sprecata. Bisogna valorizzare quanto si è mosso in questi tempi, in termini di soluzioni innovative e partecipate, per sopperire alle mancanze sinora elencate, bisogna capire il valore della salute del singolo e della comunità, e pensare ad una nuova *governance* che punti sull'integrazione piuttosto che sulla frammentazione e che sappia partire dai bisogni e non solo dall'organizzazione, riportando, ad esempio, sul territorio e a domicilio, dove possibile, una serie di servizi di tipo sanitario e sociale, con una maggiore attenzione verso chi ha una patologia cronica o rara, chi ha una particolare fragilità non solo di tipo sanitario, ma anche culturale e sociale, in modo che davvero “nessuno resti solo” o sia costretto a “salvarsi da solo”.

Per vincere la sfida all'isolamento e alle vulnerabilità sociali, bisognerà dare un significato compiuto alle parole sussidiarietà, volontariato e cittadinanza attiva e nelle città tutto questo potrebbe avere un laboratorio sociale, sanitario, scientifico, organizzativo e gestionale.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. WHO. Hidden Cities: Unmasking and overcoming health inequalities in urban settings. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2010.
2. SID, Bonora E, Sesti G, et al. Il diabete in Italia, 2016.
3. Health City Institute. Manifesto la salute nelle città bene comune, 2016.
4. Piano per la malattia diabetica della Regione Lazio. Rep. Atti n. 233/CSR del 6 dicembre 2016.
5. European Committee of Region, 123rd plenary session. Opinion, Health in cities: the common good, 11-12 May 2017.
6. SIMG Rivista Media, Medea G, et al. Nuovi scenari epidemiologici e assistenziali: dall'Urban Health all'Urban Diabetes, 2017.
7. SIE Rivista L'Endocrinologo, Lenzi A, et al. Il progetto Cities Changing Diabetes, 2017.
8. AMD, The Journal of AMD, Mannino D, et al. Dall'Urban Health all'Urban Diabetes, 2017.
9. Public Health & Health Policy, Lenzi A, et al. Dall'Urban Health all'Urban Diabetes, 2017.
10. Diabetes Monitor, Health City Institute, Anci, Iss, Amd, Sid, Simg, Cittadinanzattiva. Italian Urban Diabetes Charter, 2017.
11. Cities Changing Diabetes. Briefing book: Bending the curve on urban diabetes - research approaches and innovative interventions, 2017.
12. Health City Institute, Lenzi A, et al. Roma Cities Changing Diabetes: Diabete Tipo 2 e Obesità nell'area di Roma Città Metropolitana Factsheets Atlas, 2017.
13. Osservatorio Nazionale sulla salute nelle Regioni, Ricciardi W, et al. EUPHA Congress, "The map of diabetes and its determinants within the metropolitan area of Rome", 2017.
14. University College of London and Steno Centre, D. Napier et al. Study protocol for the Cities Changing Diabetes programme: a global mixed-methods approach, 2017.
15. Health City Institute, Serra F, et al, EUPHA congress. Rome as a walkable city for reduce the impact of the Obesity, T2DM and CDV risks, 2018.
16. I-COM, S. Da Empoli et al. EUPHA Congress, Urban health in Italy: health outcomes and sustainable living, 2018.
17. Health City Institute, Nicolucci A, et al. EUPHA Congress, "Urban diabetes: the case of the metropolitan area of Rome", 2018.
18. SID, Congresso Nazionale simposio istituzionale, Sesti G, et al. Ambiente urbano e diabete, 2018.
19. WHO, Copenhagen Consensus of Mayors. Healthier and happier cities for all, 2018.
20. Ministero della Salute e ANCI, G7 Side Event, Roma "Urban Health Declaration", 11 December 2018.
21. Fondazione CENSIS, Vaccaro K, et al. Analisi Qualitativa della vulnerabilità sociale nella città di Roma, Rapporto Finale, Dicembre 2018.
22. Health City Institute, Lenzi A, et al. Creating the World of tomorrow, 4th Health City Forum, "Health City Manager: Core Competences In Urban Health Management", 2019.
23. Health City Institute, Lenzi A, et al. Roma Cities Changing Diabetes Report, Maggio 2019.
24. Health City Institute Roma, Lenzi A, et al. Cities Changing Diabetes Action plan 2019-2022, Luglio 2019.
25. Regione Lazio. OPEN LAZIO dati sullo stato di salute della popolazione residente nella Regione Lazio 2020
26. Istat. Rilevazione sulle forze di lavoro Roma Capital City, Il Benessere Equo e Sostenibile a Roma, secondo report, Maggio 2019.
27. Acta Biomedica, Nicolucci A, et al. Urban diabetes: the case of the metropolitan area of Rome, 2019.
28. Acta Biomedica, Lenzi A. Why urbanisation and health?, 2019.
29. Cities Changing Diabetes, Sala G, Raggi V. Urban Diabetes Declaration, 2020.
30. Jama Journal, Onder G, et al. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy, 2020.
31. Acta Biomedica, Lenzi A, et al. New competences to manage urban health: Health City Manager core curriculum, 2020.

a cura di Marta Letizia Hribal

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

Il Diabete n. 2/2020DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2002e>**Urban health: an example of a “health in all policies” approach in the context of SDGs implementation ● *Salute urbana: stare bene tutti insieme, ma alla giusta distanza***Ramirez-Rubio O, Daher C, Fanjul G, Gascon M, Mueller N, Pajín L, Plasencia A, Rojas-Rueda D, Thondoo M, Nieuwenhuijsen MJ
Globalization and Health 15: 87, 2019

La recente emergenza sanitaria ha messo in luce, come ben evidenziato nell’editoriale, le criticità del nostro stile di vita ed il loro impatto sulla salute globale; per l’aggiornamento dalla letteratura abbiamo selezionato una pubblicazione di qualche mese fa, precedente quindi all’esplosione della pandemia, per mettere in evidenza come la problematica fosse già nota alla comunità scientifica e come si stessero già mettendo a punto strategie volte a fronteggiarla. Tra queste in Italia ricordiamo i progetti dell’Health Cities Institute, di cui gli autori dell’Editoriale sono, rispettivamente, Presidente e Vice Presidente con delega al sociale.

Nello studio qui riassunto viene presentato un sistema articolato di obiettivi per la salute che possano essere implementabili in un contesto urbano e viene presentata una rassegna di politiche sanitarie messe in atto nelle diverse città di provenienza degli autori dello studio. Gli obiettivi identificati sono 48, suddivisi in diverse aree di sviluppo sostenibile (Fig.1).

Le aree di maggiore rilevanza e più direttamente correlate alla “salute urbana” sono risultate l’area S3 e l’area S11. La prima comprende 14 aspetti di salute e benessere, tra i quali è già presente il rischio di patologie infettive; da notare però come tale rischio sanitario venga considerato dagli autori particolarmente rilevante per i paesi in via di sviluppo, mentre, a distanza di pochi mesi dalla pubblicazione dello studio, risulta evidente come sia di estrema importanza a livello globale. Destano attenzione, per la loro attualità, anche i punti 3.12 e 3.13 relativi alla necessità di garantire la sicurezza sui luoghi di lavoro e all’importanza di essere preparati ad eventuali emergenze sanitarie. L’area S11 comprende invece 10 aspetti relativi alla sostenibilità urbana, tra cui il traffico, la qualità dell’aria, la disponibilità di aree verdi, la possibilità di svolgere attività fisica e l’inquinamento acustico. La mappa concettuale generata dagli autori dello studio mette anche in evidenza come le diverse aree siano strettamente interconnesse, ad esempio l’area S2 che riguarda le abitudini alimentari ha sicuramente un impatto importante sull’area S3; gli aspetti sociali e l’attenzione ai gruppi minoritari e alle categorie più fragili della popolazione, un altro aspetto che ha assunto rilevanza durante l’emergenza sanitaria, emergono in una serie di aree quali l’area S1, S5, S8, S10. È interessante anche sottolineare come

Figura 1 ♦ Rappresentazione grafica delle diverse aree in cui ricadono gli obiettivi da perseguire per promuovere la salute urbana



il primo obiettivo dell'area S9 riguardi la promozione della ricerca scientifica, ulteriore punto al quale ci si è resi conto di non aver dedicato sufficienti risorse economiche e attenzione sociale.

Gli autori dello studio presentano inoltre esempi di azioni efficacemente implementate nelle loro città. Tra queste abbiamo il programma Blue Active tool che si proponeva la promozione dell'attività fisica a Barcellona, Spagna, legando tale politica ad una ristrutturazione dell'area sulle sponde dei fiumi o il programma Utophia relativo alla riorganizzazione dei trasporti urbani nella medesima città o il programma TAPAS tool implementato a Città del Messico, Bogotá, Istanbul, Parigi e Brisbane che analizzava, in queste città diverse e distanti tra loro, la correlazione tra inquinamento atmosferico, traffico urbano, grado di attività fisica e incidenti automobilistici.

In conclusione, lo studio mette in evidenza come sia necessario individuare degli obiettivi chiari e facilmente verificabili, che tengano conto però di come i diversi aspetti della salute urbana siano strettamente connessi tra loro e sottolinea fortemente l'importanza di non dimenticare i soggetti più fragili, anagraficamente e/o socialmente.

Nel novembre del 2018 il servizio denominato “Journal Club”, attivo già da qualche anno, si è rinnovato con l’ingresso di nuovi esperti delle 24 aree di interesse diabetologico che selezionano ogni giorno un articolo dalla letteratura scientifica da segnalare ai soci SID. In questa rubrica della Rivista vengono richiamati i commenti che maggiormente hanno suscitato l’attenzione dei lettori, per le diverse tematiche; in questo numero dell’anno troverete quindi i commenti con il maggior numero di visualizzazioni per sei delle tematiche.

Coagulazione, infiammazione e CVD

NAFLD, NASH e Diabete di tipo 2: facciamo il punto della situazione - A cura di Simona Marchisello e Antonino Di Pino

Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Minhui Paik J, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 71(4): 793-801, 2019

Link al commento del Journal Club: <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/coagulazione-inflammation-e-cvd/2526-the-global-epidemiology-of-nafl-and-nash-in-patients-with-type-2-diabetes-a-systematic-review-and-meta-analysis>

Complicanze acute e ipoglicemia

La paura dell’ipoglicemia nella persona con diabete: l’“illustre sconosciuto” del percorso di cura - A cura di Francesca Porcellati

Ng SM, Moore HS, Clemente MF, Pintus D, Soni A. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes improves well-being, alleviates worry and fear of hypoglycemia. *Diabetes Technology & Therapeutics* 21(3): 133-137, 2019

Link al commento del Journal Club: <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/complicanze-acute-e-ipoglicemia/2365-continuous-glucose-monitoring-in-children-with-type-1-diabetes-improves-well-being-alleviates-worry-and-fear-of-hypoglycemia>

CVD nel diabete

Sicurezza cardiovascolare di semaglutide: il “pioniere” del GLP-1RA orale - A cura di Benedetta Maria Bonora

Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC, PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 381: 841-851, 2019

Link al commento del Journal Club: <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/cvd-nel-diabete/2377-oral-semaglutide-and-cardiovascular-outcomes-in-patients-with-type-2-diabetes>

Educazione terapeutica

Adolescenti e Ramadan: sì o no? - A cura di Valeria Grancini e Marina Trento

Mohamed K, Al-Abdulrazzaq D, Fayed A, El Busairi E, Al Shawaf F, Abdul-Rasoul M, Shaltout AA. Fasting during the holy month of Ramadan among older children and adolescents with type 1 diabetes in Kuwait. *J Pediatr Endocrinol Metab* 32: 843-849, 2019

Link al commento del Journal Club: <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/educazione-terapeutica/2436-fasting-during-the-holy-month-of-ramadan-among-older-children-and-adolescents-with-type-1-diabetes-in-kuwait>

Epidemiologia del diabete e suoi fattori di rischio; costi e modelli assistenziali

Mortalità nel diabete: ora è possibile predirlo nella pratica clinica - A cura di Claudia Menzaghi e Marco Dauriz

Copetti M, Shah H, Fontana A, Scarale MG, Menzaghi C, De Cosmo S, Garofolo M, Sorrentino MR, Lamacchia O, Penno G, Doria A, Trischitta V. Estimation of mortality risk in type 2 diabetic patients (ENFORCE): an inexpensive and parsimonious prediction model. *J Clin Endocrinol Metab* 104: 4900-4908, 2019

Link al commento del Journal Club: <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/epidemiologia-del-diabete/2432-estimation-of-mortality-risk-in-type2-diabetic-patients-enforce-an-inexpensive-and-parsimonious-prediction-model>

Genetica del diabete e delle complicanze

Rischio T2DM, notizie dall'Africa - A cura di Gaia Chiara Mannino

Chen J, Sun M, Adeyemo A, Pirie F, Carstensen T, Pomilla C, Doumatey AP, Chen G, Young EH, Sandhu M, Morris AP, Barroso I, McCarthy MI, Mahajan A, Wheeler E, Rotimi CN, Motala AA. Genome-wide association study of type 2 diabetes in Africa. *Diabetologia* 62(7): 1204-1211, 2019

Link al commento del Journal Club: <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/genetica-del-diabete-e-delle-complicanze/2381-genome-wide-association-study-of-type-2-diabetes-in-africa>

a cura di Lorella Marselli

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

L'umor vitreo nella Retinopatia Diabetica Proliferante: implicazioni traslazionali

Sara Rezzola, Alessandra Loda

Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università degli Studi di Brescia

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildiaz2002f>

L'UMOR VITREO

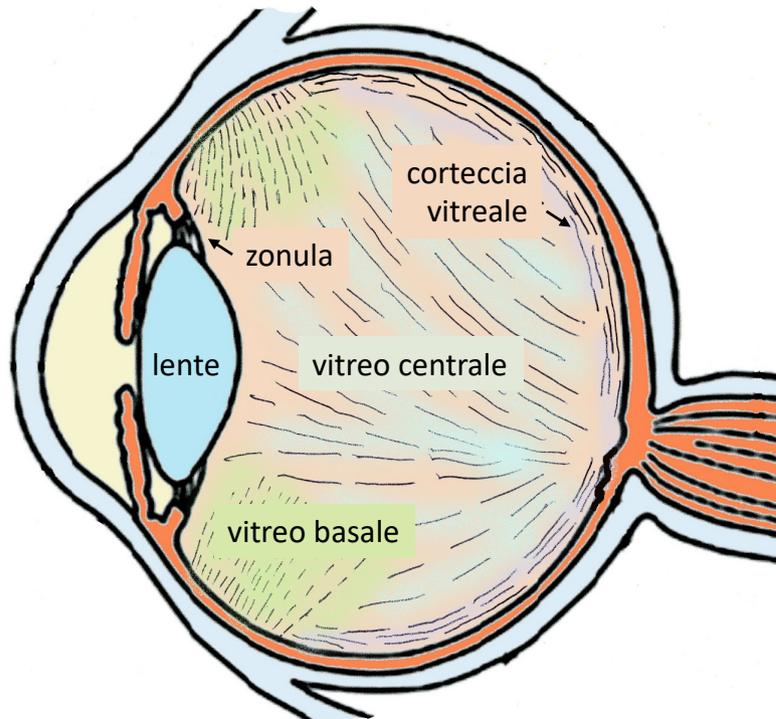
La struttura interna dell'occhio è costituita da due cavità piene di liquido che svolgono un ruolo vitale nel mantenimento delle funzioni oculari: la camera anteriore e la camera posteriore. La camera anteriore, al cui interno si trova l'umor acqueo, è costituita dallo spazio tra la cornea e la lente. La camera posteriore è costituita dallo spazio tra la lente e la retina ed è occupata dall'umor vitreo, il quale, a differenza dell'umor acqueo, non subisce un regolare processo di ricircolo e drenaggio (Fig. 1). L'umor vitreo è un delicato gel trasparente composto da acqua (99%), sali (0,9%) e in minima percentuale da proteine e polisaccaridi, principalmente collagene e glicosaminoglicani. Sebbene sia considerato per lo più un fluido acellulare, rari ialociti sono stati identificati al suo interno (1).

Dal punto di vista anatomico, il vitreo costituisce una struttura sferica circondata dalla retina, dalla lente e dalla *pars plana* dell'occhio che può essere suddivisa in quattro regioni: il vitreo centrale, il vitreo basale, la corteccia vitreale e la zonula (Fig. 1) (1). A causa delle differenze nella concentrazione e nell'orientamento delle fibre di collagene, ogni regione mostra una diversa viscoelasticità. La corteccia vitreale posteriore, detta anche interfaccia vitreo-retinica, è generalmente considerata il "centro metabolico" del vitreo ed è attaccata alla retina tramite macromolecole quali laminina, fibronectina, glicosaminoglicani ed altre componenti della matrice extracellulare.

LA RETINOPATIA DIABETICA

Il diabete mellito è la malattia metabolica più diffusa al mondo e rappresenta un'emergenza globale in continua crescita (2). Le complicanze vascolari del diabete sono classicamente suddivise in macrovascolari e microvascolari. Le complicanze microvascolari comprendono la neuropatia, la nefropatia e la retinopatia diabetica. Quest'ultima costituisce la principale causa di cecità nella popolazione in età lavorativa nel mondo occidentale (2).

Per poter prevenire o arrestare lo sviluppo della RD è in primo luogo raccomandata una corretta gestione dei classici fattori di rischio (quali iperglicemia ed ipertensione). Per quanto riguarda invece le fasi tardive della RD, gli interventi terapeutici disponibili sono costituiti da trattamenti laser, iniezioni intravitreali di corticosteroidi o di farmaci volti a bloccare il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e la chirurgia vitreo-retinica. Tali trattamenti non sono tuttavia scevri da effetti collaterali e non sempre sono dotati di un'efficacia apprezzabile (3). Lo studio della patogenesi

Figura 1 ◆ Rappresentazione schematica dell'occhio umano.

L'umor vitreo è localizzato nella camera posteriore dell'occhio, nello spazio compreso tra la lente e la retina

della RD e la sua progressione da RD non proliferante (RDNP) a proliferante (RDP) rimane pertanto di importanza fondamentale per lo sviluppo di strategie terapeutiche precoci e di maggiore successo.

Le prime alterazioni tipiche della RD sono costituite dall'insorgenza di microaneurismi. Progressivamente la malattia può evolvere verso una RD moderata e grave, caratterizzata dalla presenza di essudati, emorragie, aumento del calibro venoso ed infine neovascolarizzazione (4).

La RDNP include uno spettro di modificazioni intraretiniche strutturali e funzionali. In questa fase possono verificarsi eventi patologici quali l'ispessimento della membrana basale dei vasi sanguigni e la perdita dei periciti, seguiti poi dalla perdita delle cellule endoteliali stesse. Questo processo di vasoregressione costituisce la risposta patologica primaria della retina all'iperglicemia cronica e darà successivamente avvio all'instaurarsi di una condizione di ischemia retinica in grado di stimolare una risposta neovascolare secondaria, che porta alla RDP (5). Altre importanti manifestazioni della RDNP sono costituite dalla presenza di emorragie retiniche e di anomalie a carico della struttura microvascolare intraretinica (AMIR), le quali consistono nella presenza di microvasi intraretinici tortuosi e dilatati, la cui gravità rappresenta un fattore di rischio per la progressione verso la fase proliferante (6). I cambiamenti strutturali a carico del microcircolo retinico sono spesso associati alla rottura della barriera emato-retinica. La maggiore permeabilità dei vasi che ne consegue comporta l'accumulo di fluido a livello della macula, provocando così l'edema maculare diabetico (EMD), un'ulteriore causa di perdita visiva che può verificarsi in qualsiasi stadio della retinopatia (7). Il mantenimento di un basso grado di infiammazione, sostenuto dall'intervento di molecole pro-infiammatorie, contribuisce a danneggiare i vasi retinici ed a sostenere l'EMD (8). Lo studio epidemiologico "Wisconsin" sulla RD stima che il 20% dei pazienti affetti da diabete di tipo 1 e il 25% di quelli affetti da diabete di tipo 2 sviluppino EMD dopo 10 anni dalla diagnosi di diabete (9). Nonostante l'EMD possa verificarsi anche in assenza di altri segni di microangiopatia, questa lesione è spesso associata alla presenza di essudati che si formano come conseguenza di perdite localizzate da parte dei vasi retinici. Nella RD se ne distinguono due tipologie. L'essudato molle (o cotonoso) si manifesta a livello delle regioni retiniche soggette ad ischemia localizzata, appare come un'area tonda, di colore grigio e dai bordi non ben definiti.

L'essudato duro è invece composto principalmente da lipidi e proteine, quali la fibrina, e si manifesta in zone interessate da microaneurismi, esso appare come una macchia di colore giallo dai margini solitamente distinti (10).

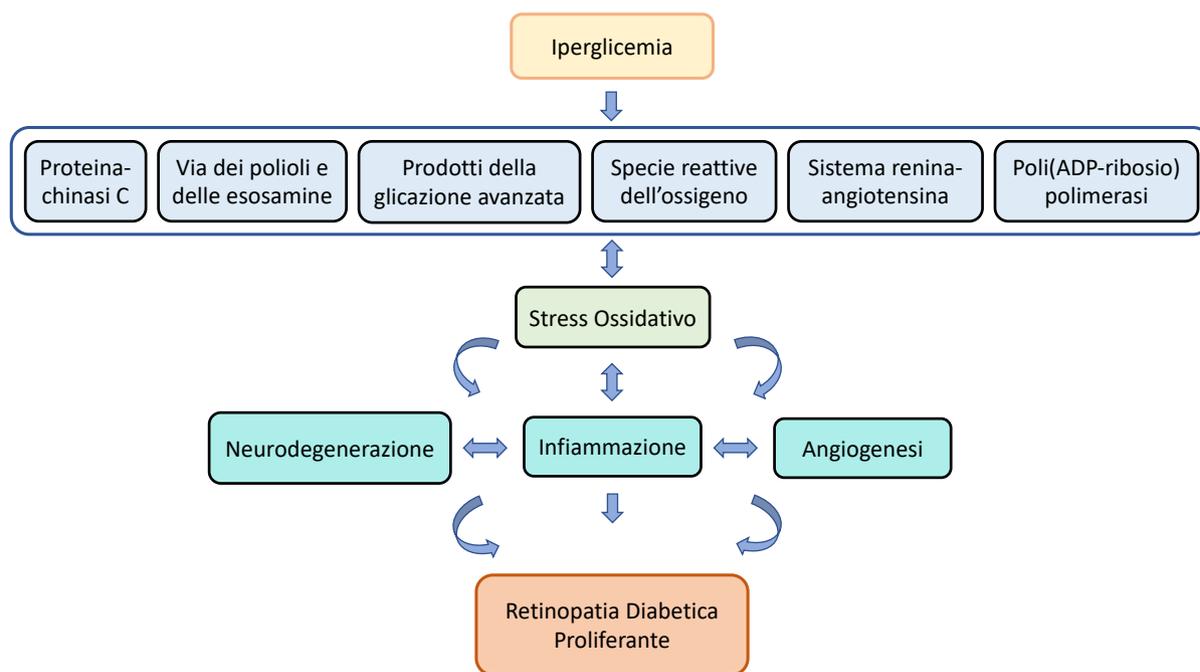
La RDNP può evolvere in RDP in una percentuale significativa di pazienti (11). Sebbene le attuali classificazioni della RDNP non consentano di predire il rischio di una progressione più o meno rapida verso la RDP o l'EMD (12), la gravità e le caratteristiche della retinopatia al momento della diagnosi [ad esempio la presenza di AMIR (13)] possono assumere significato prognostico. La RDP è solitamente considerata un disturbo vascolare. Tuttavia, anche il vitreo subisce alterazioni strutturali e molecolari nel paziente diabetico e tali alterazioni esercitano un impatto significativo nello sviluppo e nella progressione della malattia; si può parlare pertanto di "vitreo-retinopatia diabetica" (14). Inoltre, il processo di neovascolarizzazione tipico delle fasi avanzate della RDP si verifica generalmente a livello dell'interfaccia vitreo-retinica. I vasi di neoformazione crescono infatti sia all'interno sia sulla superficie della retina, infiltrando così la corteccia vitreale e contribuendo alla trazione esercitata dal vitreo sulla retina stessa (15).

Come descritto successivamente, le alterazioni retiniche e sistemiche che si verificano nei pazienti diabetici possono provocare cambiamenti molecolari del vitreo che, a loro volta, possono esercitare effetti patologici sul tessuto retinico. In effetti, durante la RD l'umor vitreo rappresenta una sorta di "serbatoio" contenente molecole in grado di mediare segnali paracrini patologici per le cellule della retina. Il ciclo di produzione/degradazione di queste molecole all'interno del vitreo è sconosciuto, ma sembra che la potenza e la durata dell'effetto di tali mediatori sia maggiore soprattutto nella zona della macula, probabilmente a causa delle caratteristiche strutturali dell'umor vitreo stesso (16).

ANGIOGENESI E INFIAMMAZIONE NELLA RETINOPATIA DIABETICA

Con il termine angiogenesi si definisce il processo di formazione di nuovi vasi a partire da vasi preesistenti. Si tratta di un fenomeno complesso che si svolge in più fasi, dove le cellule endoteliali rivestono un ruolo centrale. L'angiogenesi richiede l'interazione tra diversi tipi di cellule, fattori solubili, recettori sulla superficie cellulare e componenti della matrice extracellulare (17). In breve, durante l'ipossia, il rilascio di fattori di crescita angiogenici (tra cui il VEGF) provoca il distacco dei periciti dalla parete del vaso e l'allentamento dei contatti giunzionali intercellulari tra le cellule endoteliali, con conseguente aumento della permeabilità vascolare (17). Oltre al VEGF, diverse altre molecole pro-angiogeniche contribuiscono attivamente alla permeabilità vascolare grazie alla loro capacità di indurre la fosforilazione del recettore per la caderina di tipo endoteliale (VE-caderina) e di alterare le giunzioni aderenti, consentendo l'extravasazione delle proteine seriche. La stimolazione indotta dai fattori angiogenici fa sì che le cellule endoteliali quiescenti acquisiscano il caratteristico "fenotipo pro-angiogenico", modifichino la loro morfologia e siano indotte a proliferare e migrare nello stroma seguendo il gradiente di concentrazione dello stimolo angiogenico (18). Attorno ai capillari neoformati viene successivamente depositata una nuova membrana basale e vengono reclutati periciti e cellule muscolari lisce al fine di consentire la completa maturazione dei nuovi vasi sanguigni. Una volta concluso questo processo, la produzione di fattori angiogenici diminuisce ed il flusso sanguigno stesso induce un ulteriore rimodellamento vascolare, riportando le cellule endoteliali allo stato di quiescenza (19).

Diverse patologie oculari che comportano cecità, quali ad esempio la retinopatia del prematuro, l'occlusione venosa retinica e la RD, sono caratterizzate da una angiogenesi retinica deregolata e patologica. Nel paziente diabetico l'elevato livello ematico di glucosio induce l'attivazione di numerosi segnali intracellulari nell'endotelio, determinando non solo un aumento dello stress ossidativo coinvolto nell'avvio di processi di neurodegenerazione precoce, ma anche l'attivazione di risposte infiammatorie e lo sviluppo anomalo di nuovi vasi sanguigni (Fig. 2) (8). Inoltre, il mantenimento di condizioni iperglicemiche contribuisce a rendere disfunzionali i mitocondri retinici, con conseguente incremento dei livelli di ione superossido, il quale è responsabile dell'induzione di danno al DNA e della morte delle cellule endoteliali per apoptosi (20). La perdita dei periciti retinici rappresenta un'ulteriore caratteristica della RD ed a tale fenomeno sono attribuibili la degenerazione delle cellule endoteliali, la modificazione della struttura microvascolare e l'alterazione della capacità di perfusione.

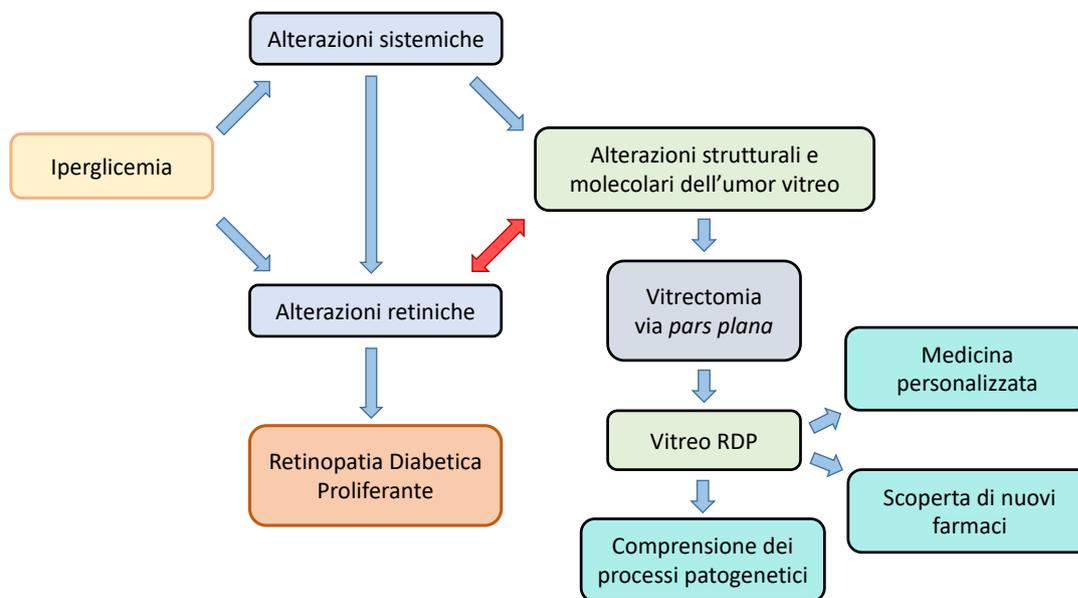
Figura 2 ◆ **Principali fattori indotti dall'iperglicemia e coinvolti nella patogenesi della RDP**

L'iperglicemia causa l'attivazione della proteina-chinasi C (PKC), delle vie dei polioli e delle esosamine, l'incremento della produzione di prodotti della glicazione avanzata (AGEs) e di specie reattive dell'ossigeno, l'attivazione della Poli(ADP-ribosio) Polimerasi (PARP) e l'attivazione del sistema renina-angiotensina. Ciò determina un aumento dello stress ossidativo, il quale a sua volta induce neurodegenerazione, attivazione della risposta infiammatoria ed angiogenesi. Questi fattori contribuiscono all'insorgenza delle alterazioni strutturali e funzionali che si verificano durante la progressione della RDP.

A queste disfunzioni indotte dall'iperglicemia, e comunemente considerate come la causa principale dell'insorgenza della RD, seguono ulteriori eventi, quali l'ispessimento della membrana basale endoteliale, l'incremento della permeabilità vascolare, la stimolazione di una potente risposta infiammatoria e l'instaurarsi di una condizione di ischemia. È possibile inoltre che in questo stadio si verifichino alterazioni a carico del flusso sanguigno retinico, sebbene lo studio di tali alterazioni abbia condotto a risultati contrastanti. Sembra infatti esistere una correlazione tra la presenza di elevati livelli ematici di glucosio e l'incremento del flusso sanguigno nei vasi della retina, come dimostrato in pazienti affetti da diabete di tipo 1 con RD moderata valutati prima dell'assunzione della dose mattutina di insulina; in condizioni di euglicemia il flusso sanguigno retinico dei medesimi pazienti tende invece a normalizzarsi (21). È stato osservato inoltre un incremento del flusso sanguigno retinico anche in pazienti affetti da diabete di tipo 1 con retinopatia in stadio avanzato, indipendentemente dai livelli ematici di glucosio, dall'età, dal sesso, o dalla durata della malattia (22). Tuttavia, nei pazienti con RDP trattati mediante fotocoagulazione panretinica si registra una significativa diminuzione del flusso ematico retinico (23). Altri studi hanno invece rilevato una riduzione nella velocità del flusso ematico retinico in pazienti diabetici in fase precoce di RDP, mentre non sono state riportate variazioni in pazienti con diabete di tipo 1 con controllo glicemico ottimale (24). Questi risultati contraddittori potrebbero essere la conseguenza di tecniche di misurazione non sufficientemente sensibili e riproducibili. In futuro sarà possibile ottenere risultati più informativi grazie all'utilizzo dell'angiografia a tomografia a coerenza ottica (OCT), una metodica che consente la misurazione del flusso sanguigno nei vasi retinici.

Sebbene la microcircolazione retinica sia iper-permeabile, nella retina diabetica possono verificarsi micro-occlusioni dovute all'adesione dei leucociti alle cellule endoteliali; questo fenomeno risulta facilitato dall'incremento dell'espressione delle molecole di adesione intercellulare di tipo 1 (ICAM-1) sulla superficie delle cellule endoteliali (25). La compromissione della perfusione retinica si associa ad un incremento nei livelli del fattore indotto dall'ipossia di tipo 1

Figura 3 ◆ Principali fattori indotti dall'iperglicemia e coinvolti nella patogenesi della RDP



Durante la malattia diabetica possono insorgere modificazioni sistemiche e retiniche che determinano lo sviluppo di alterazioni a carico dell'umor vitreo. Tali alterazioni possono esercitare un effetto patologico sulla retina diabetica, attivando un circolo vizioso che contribuisce alla progressione della RD. L'analisi del vitreo RDP contribuirà al raggiungimento di una maggiore comprensione della patogenesi della RD, consentendo l'identificazione di marcatori biologici utili al monitoraggio della risposta del paziente alla terapia. La valutazione degli effetti del vitreo RDP sulle cellule bersaglio consentirà inoltre di ottenere dati preclinici rilevanti al fine di identificare nuovi composti farmacologici per il trattamento della RDP

(HIF-1 α), il quale risulta elevato nel vitreo dei pazienti affetti da RDP (26). Nella retina HIF-1 α induce l'incremento dell'espressione di diverse citochine, chemochine e fattori di crescita, determinando l'attivazione del processo di angiogenesi. Tra queste molecole figurano VEGF, eritropoietina, il fattore di crescita insulino-simile di tipo 1 (IGF-1), il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), il fattore di crescita dei fibroblasti di tipo 2 (FGF2), il fattore di crescita derivato dalle cellule stromali di tipo 1 (SDF-1 α /CXCL12), il fattore di crescita tumorale (TNF α) e diverse interleuchine (IL) (27). Oltre alla produzione di molecole pro-angiogeniche, è possibile osservare anche una significativa diminuzione dell'espressione degli inibitori dell'angiogenesi. A tal proposito, nei fluidi oculari dei pazienti diabetici si riscontrano livelli minori di angiostatina e del fattore derivato dall'epitelio pigmentato (PEDF) (28). Questo squilibrio conduce allo sviluppo di una rete di vasi sanguigni di nuova formazione e privi di supporto da parte di uno stroma fibroso o gliale che prende il nome di "membrana neovascolare".

Angiogenesi e infiammazione sono processi strettamente correlati tra loro (29). Le cellule dell'infiammazione possono infatti produrre citochine pro-angiogeniche, fattori di crescita e proteasi che contribuiscono alla formazione di nuove strutture vascolari nel sito infiammato (30). A sua volta, l'attivazione delle cellule endoteliali microvascolari determina la produzione di molecole pro-infiammatorie coinvolte nel reclutamento dei leucociti e nella loro attivazione (31). Inoltre, infiammazione e neovascolarizzazione condividono alcune vie di trasduzione di segnale, in particolare la via delle ciclossigenasi/prostaglandine (32). Diverse chemochine svolgono addirittura una doppia funzione, agendo sia come stimoli attrattivi per i leucociti sia come fattori pro-angiogenici per le cellule endoteliali (33). Infine, diverse citochine pro-infiammatorie (ad esempio IL1 α , IL1 β , IL6, TNF α ed osteopontina) possono indurre la formazione di vasi sanguigni agendo direttamente sulle cellule endoteliali, oppure stimolando la produzione di mediatori pro-angiogenici da parte dei leucociti e/o da parte delle stesse cellule endoteliali (34). Alcuni fattori angiogenici, come VEGF e l'angio-

poietina di tipo 1 (Ang-1), possono invece causare risposte pro-infiammatorie a carico delle cellule endoteliali andando a stimolare l'espressione di molecole di adesione cellulare e mediatori dell'infiammazione (35).

L'infiammazione riveste un ruolo importante nella patogenesi della RD, in particolare negli stadi precoci, attraverso l'attivazione di fattori di trascrizione e la produzione di molecole pro-infiammatorie e pro-angiogeniche (36). Infatti, citochine pro-infiammatorie, chemochine e altri mediatori causano infiammazione persistente, contribuendo al danno dei vasi retinici, alla proliferazione di nuovi microvasi retinici patologici ed all'insorgenza di edema maculare (37). L'infiammazione può inoltre contribuire alla neurodegenerazione retinica associata al diabete (37) ed all'attivazione delle cellule della microglia, con conseguente produzione di fattori angiogenici e citochine (38). Lo studio del ruolo dell'infiammazione nella patogenesi della RD potrebbe pertanto portare alla individuazione di nuovi bersagli terapeutici. Inoltre, l'associazione tra composti anti-infiammatori e molecole anti-angiogeniche potrebbe rappresentare una strategia vincente nel trattamento farmacologico della patologia (39).

ALTERAZIONI MOLECOLARI DEL VITREO NELLA RDP

Le alterazioni metaboliche e funzionali del tessuto retinico, e le risposte sistemiche, che si verificano durante la progressione della RD possono causare alterazioni strutturali e molecolari a carico del vitreo in grado di riflettere gli eventi patologici che si verificano a livello dell'interfaccia vitreo-retinica e che caratterizzano la condizione diabetica. A loro volta, alterazioni del vitreo possono esercitare un'azione patologica sulla retina diabetica, con conseguente attivazione di un circolo vizioso che contribuisce all'evoluzione della malattia (Fig. 3).

Nel vitreo di pazienti affetti da RDP si identificano sia proteine pro-angiogeniche, espresse a livelli maggiori, che anti-angiogeniche, espresse a livelli minori; l'equilibrio tra queste due classi di mediatori è volto a favorire il mantenimento di un ambiente pro-angiogenico (27, 40). Tra i fattori pro-angiogenici oltre a VEGF sono stati riscontrati Ang-1 e Ang-2 (41), osteopontina (42), PDGF (43), eritropoietina (44), SDF-1 α (45), il fattore di crescita placentare (PlGF) (46), FGF2 (47), il fattore di crescita epatocitario (HGF) (48), il fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF) (49), IGF-1 (50) e l'induttore dell'angiogenesi ricco in cisteine di tipo 61 (CYR61) (51). Contestualmente, i livelli d'espressione di diversi mediatori anti-angiogenici, tra cui l'endostatina (52), la trombospondina-1 (53) ed il PEDF (54) risultano ridotti.

Nella retina dei soggetti diabetici VEGF è prodotto da diverse classi di cellule, tra cui periciti, cellule di Müller, cellule gangliari, cellule dell'epitelio pigmentato retinico (RPE) e macrofagi (55). Il VEGF è considerato una delle molecole maggiormente coinvolte nella RDP e rappresenta il principale bersaglio della terapia farmacologica somministrata a livello intravitreale (56). Alla famiglia del VEGF appartengono 6 membri: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E e PlGF (57). Tra questi, il VEGF-A è il mediatore pro-angiogenico e pro-infiammatorio maggiormente studiato, la sua concentrazione intravitreale correla con la severità della malattia (58). A differenza del VEGF-A, le informazioni inerenti l'impatto degli altri membri della famiglia del VEGF sono ad oggi scarse. Ad esempio, sebbene sia stato recentemente osservato come l'incremento dei livelli di VEGF-B nel vitreo di pazienti diabetici sia correlabile con lo stadio della malattia (59), il ruolo giocato da tale fattore nella RDP rimane tuttora da chiarire (60).

I fattori che nella retina di soggetti diabetici possono contribuire ad aumentare l'espressione di VEGF sono diversi. Tra questi appaiono rivestire notevole importanza la condizione di ipossia tissutale e l'intervento di citochine infiammatorie, fattori di crescita e specie reattive dell'ossigeno (61). A sua volta il VEGF promuove l'angiogenesi e l'incremento della permeabilità vascolare a livello della retina ischemica, contribuendo alla rottura della barriera emato-retinica. Inoltre, elevati livelli di VEGF nella retina diabetica favoriscono l'adesione dei leucociti alle pareti dei vasi in seguito alla espressione dei recettori di adesione cellulare ICAM-1 e VCAM-1 (62). La rottura della barriera emato-retinica mediata dal VEGF e l'aumento del reclutamento leucocitario sono entrambi fattori che contribuiscono all'instaurarsi di una risposta infiammatoria che, a sua volta, stimola l'ulteriore rilascio di VEGF, instaurando un circolo vizioso (63).

L'espressione di proteine infiammatorie è regolata a livello di trascrizione genica dall'attivazione di fattori trascrizionali quali NF- κ B e HIF-1 α , entrambi attivati dall'iperglicemia. Ciò induce la sintesi di citochine, chemochine, proteine di fase acuta e altre molecole pro-infiammatorie (64). Infatti, la concentrazione intravitreale delle principali citochine

pro-infiammatorie e chemochine, tra cui $IL1\beta$, $TNF\alpha$, la proteina chemiotattica dei monociti (MCP-1), la proteina di tipo 10 indotta dall'interferone γ (IP-10), IL6, IL8 e SDF-1 α , risulta incrementata nel vitreo RDP (36-37).

Nonostante i livelli d'espressione dei mediatori angiostatici siano tendenzialmente ridotti durante la RDP, alcuni studi hanno riportato un incremento del fattore di crescita tissutale (TGF β) (65), angiostatina (66), endostatina (67), fattore piastrinico-4 (68), trombospondina-2 (69), e vasoinibina-1 (70) nel vitreo e/o nelle membrane epiretinali di pazienti con RDP rispetto a quanto osservato nei controlli. La produzione di tali fattori durante le fasi avanzate della malattia può rappresentare il tentativo di instaurazione di un meccanismo compensatorio volto a controbilanciare l'attività dei mediatori pro-infiammatori e pro-angiogenici. A tale proposito, è interessante notare come i livelli intravitreali di mediatori angiostatici risultino incrementati a seguito di terapia laser fotocoagulativa (66).

Durante la progressione della RD il tessuto retinico è caratterizzato da alterazioni nell'espressione di fattori neurotrofici e dei loro recettori. Ad esempio, l'espressione di alcuni fattori neurotrofici importanti, come somatostatina (SST), cortistatina (CST), il peptide simile al glucagone di tipo 1 (GLP-1) e PEDF, risulta ridotta nel vitreo di soggetti diabetici nelle fasi iniziali della retinopatia, contribuendo quindi alla neurodegenerazione retinica (3, 40). Al contrario, altri fattori neurotrofici tra cui il precursore del fattore di crescita neuronale (proNGF), il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), il fattore neurotrofico derivato dalle cellule gliali (GDNF), neurotrofina di tipo 3 (NT-3), neurotrofina di tipo 4 (NT-4) ed i recettori solubili TrkA e TrkB si accumulano nel vitreo RDP (71). Tale accumulo nella retina del paziente diabetico può determinare due effetti opposti: da un lato può esercitare una funzione neuroprotettiva sul tessuto retinico; dall'altro può contribuire alla risposta neovascolare patologica che caratterizza la progressione della RD verso la sua forma proliferante.

IL VITREO RDP NELLA RICERCA TRASLAZIONALE

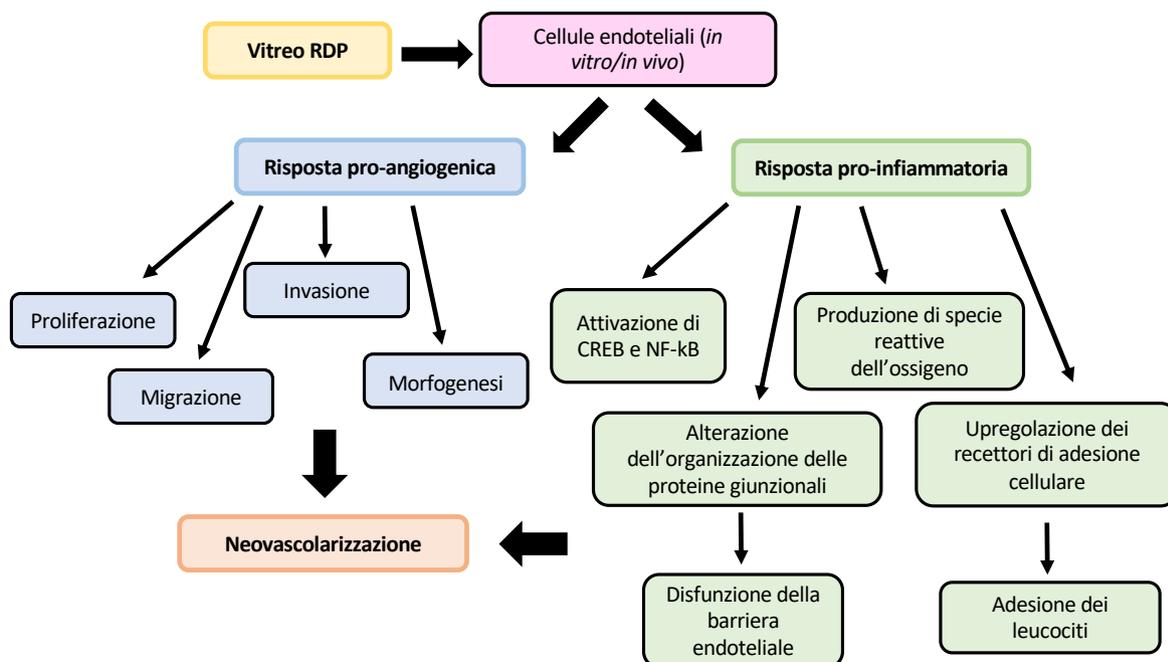
L'umor vitreo ottenuto dai pazienti diabetici sottoposti a chirurgia vitreoretinica può essere utilizzato per indagare gli eventi molecolari coinvolti nella RD, nonché per identificare nuovi potenziali bersagli terapeutici (Fig. 3). Inoltre, l'analisi dell'umor vitreo e/o dell'umor acqueo potrebbe in futuro consentire di identificare i soggetti a rischio di sviluppare patologia oculare o di progredire verso forme più severe di malattia. Infine, attraverso la "biopsia liquida" dei fluidi oculari si potrebbe monitorare la risposta al trattamento farmacologico, modulando la strategia terapeutica in modo personalizzato (72).

In questo contesto, la valutazione dell'attività biologica esercitata *in vitro* ed *in vivo* dall'umor vitreo su cellule bersaglio (per esempio le cellule endoteliali) acquisisce una importanza fondamentale. Tale attività è il risultato dell'azione svolta da tutti i mediatori biologici, sia agonisti sia antagonisti, che si accumulano nel vitreo durante la malattia e presenti al momento del prelievo chirurgico. Inoltre, l'attività biologica esercitata dal vitreo prelevato da soggetti con RDP potrebbe essere sfruttata per lo screening e la caratterizzazione di nuovi potenziali farmaci in modelli sperimentali preclinici.

L'ATTIVITÀ BIOLOGICA DEL VITREO RDP

Come precedentemente indicato, il vitreo RDP può essere considerato come una sorta di "serbatoio" nel quale si accumulano citochine e fattori di crescita che la retina produce in risposta all'iperglicemia. Di conseguenza, il vitreo rappresenta uno strumento importante per lo studio delle molecole coinvolte nella patogenesi della RDP. Tuttavia, nonostante le numerose pubblicazioni scientifiche volte a valutare i livelli intravitreali dei vari mediatori biologici nei pazienti RDP, le informazioni ad oggi disponibili riguardo l'effetto diretto dell'umor vitreo sulle cellule endoteliali e/o altre possibili cellule bersaglio sono piuttosto limitate.

Le prime evidenze riguardanti l'attività biologica del vitreo risalgono al 1980, quando Glaser e colleghi dimostrarono che i campioni di vitreo ottenuti dai pazienti diabetici erano in grado di stimolare la crescita delle cellule endoteliali *in vitro*, mentre i campioni ottenuti da pazienti affetti da altre patologie non vascolari non mostravano la medesima

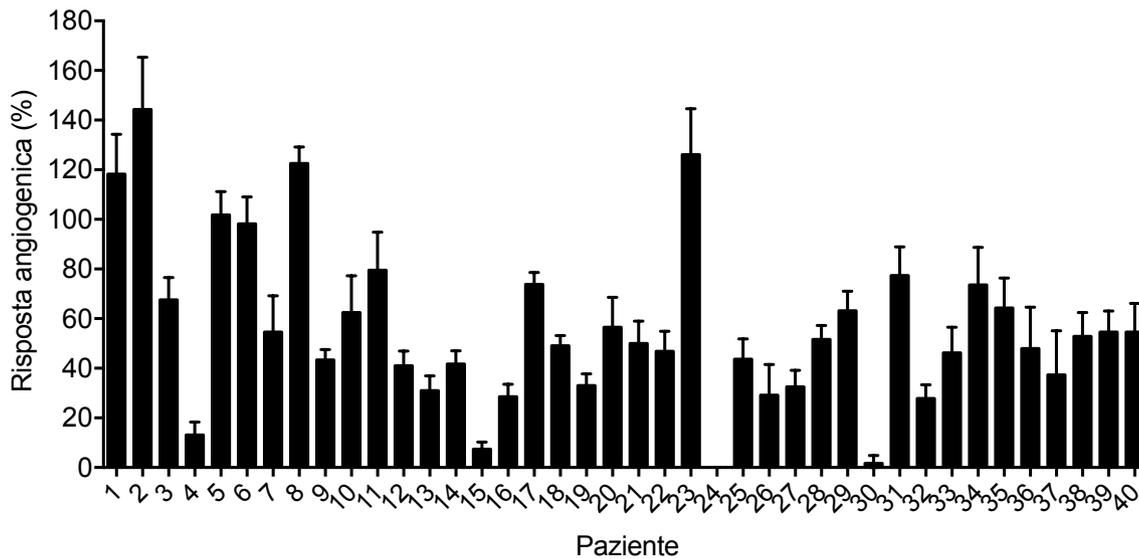
Figura 4 ♦ Il vitreo RDP induce una risposta pro-angiogenica e pro-infiammatoria nelle cellule endoteliali

Il vitreo RDP, testato in saggi *in vitro* ed *in vivo*, determina una risposta pro-angiogenica e pro-infiammatoria nelle cellule endoteliali, inducendo la formazione di nuovi vasi sanguigni

capacità stimolatoria (73). Successivamente, Aiello e colleghi dimostrarono che campioni di vitreo con elevati livelli di VEGF erano in grado di indurre un aumento significativo del tasso di proliferazione delle cellule endoteliali, inibita da anticorpi neutralizzanti anti-VEGF (58). Queste osservazioni hanno permesso di identificare il VEGF come la principale citochina coinvolta nella progressione della RDP e hanno spianato la strada all'utilizzo degli agenti anti-VEGF nella pratica clinica. Uno studio simile condotto nel 2005 ha dimostrato che anche l'eritropoietina è presente ad elevati livelli nel vitreo dei pazienti con RDP. In questi esperimenti, il blocco simultaneo di eritropoietina e VEGF mediante l'utilizzo di anticorpi neutralizzanti ha permesso di ottenere un'inibizione dell'attività del vitreo maggiore di quella ottenuta bloccando i due fattori singolarmente. Tale effetto inibitorio non è risultato però completo, indicando come anche altri mediatori biologici possano essere implicati nella RDP (74). Ad esempio, è stato dimostrato che IL6 gioca un ruolo nella progressione della malattia, poiché la sua inibizione riduce l'attività angiogenica del vitreo RDP in modelli *in vitro* (75).

Recentemente il nostro laboratorio ha descritto l'attività angiogenica esercitata dal vitreo RDP in vari test *in vitro*, *ex vivo* ed *in vivo* (76-79). I nostri risultati dimostrano che il vitreo diabetico è in grado di regolare positivamente le varie fasi del processo angiogenico nelle cellule endoteliali, inclusa la proliferazione cellulare, la migrazione e il rimodellamento vascolare. Infatti, i campioni di vitreo RDP, testati su cellule endoteliali ottenute da vena di cordone ombelicale umano (HUVEC) inducono un aumento del tasso di proliferazione oltre che una potente risposta migratoria chemiotattica, un incremento nella formazione di gettoni endoteliali e la loro riorganizzazione in strutture simili a capillari. A differenza dei campioni RDP, il vitreo ottenuto da pazienti affetti da foro maculare si è dimostrato invece del tutto inefficace quando testato nelle medesime condizioni sperimentali (76, 78-79). In linea con questi risultati, il vitreo RDP è in grado di stimolare *ex vivo* la gemmazione vascolare da frammenti di retina murina inclusa in gel tridimensionale di fibrina (78, 80), nonché la formazione di vasi capillari quando testato *in vivo* in modelli sperimentali condotti sull'embrione di pollo e nel topo adulto (Fig. 4) (78).

Figura 5 ♦ **Attività pro-angiogenica di campioni di vitreo ottenuti da pazienti RDP**



40 campioni di vitreo RDP sono stati testati individualmente per valutarne il potenziale pro-angiogenico. A tale scopo, aggregati di cellule endoteliali sono stati inclusi in un gel di fibrina ed incubati con i campioni di vitreo per 24 ore, la risposta pro-angiogenica è stata valutata mediante quantificazione dei gettoni endoteliali ed espressa come percentuale della stimolazione indotta da una dose ottimale di VEGF

È interessante notare come 39 dei 40 campioni di vitreo RDP testati si sono rivelati in grado di stimolare significativamente la formazione di gettoni endoteliali *in vitro*, seppur in modo estremamente eterogeneo (Fig. 5). Tale variabilità è correlata, almeno in parte, ad alcune caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati, tra cui il tipo di terapia per il controllo del diabete, la comorbidità cardiopatica ed i livelli ematici di trigliceridi. Al contrario, sesso, età, tipo e durata del diabete, comorbidità neuropatica o nefropatica, presenza di edema maculare o emovitreo, ipertensione, livelli ematici di glucosio, creatinina, colesterolo, emoglobina totale o emoglobina glicata, terapia laser pre-vitrectomia o trattamento intravitreale con farmaci anti-VEGF non erano significativamente correlati all'attività angiogenica dei campioni (79). Questi dati supportano l'ipotesi che l'umor vitreo possa rappresentare una sorta di "serbatoio" contenente mediatori biologici angiogenici che possono ricapitolare, almeno in parte, i diversi eventi che si sono susseguiti durante la progressione della malattia. Per validare questa ipotesi saranno necessari ulteriori studi su una casistica più numerosa di pazienti.

Come descritto precedentemente, i processi di angiogenesi e infiammazione che avvengono nella RDP sono strettamente correlati tra loro. Sulla base di questa premessa, abbiamo deciso di studiare la capacità dell'umor vitreo di indurre una risposta infiammatoria nelle cellule endoteliali (78). I risultati di questo studio hanno dimostrato come il vitreo RDP sia in grado di indurre la rapida attivazione dei fattori trascrizionali pro-infiammatori come la proteina legante gli elementi di risposta al c-AMP (CREB) e NF-κB, inducendo la produzione di specie reattive dell'ossigeno, l'aumento della permeabilità vascolare e l'incremento dell'adesione di monociti all'endotelio attivato (Fig. 4). Questi risultati sono stati confermati *in vivo*, dove la risposta angiogenica provocata dal vitreo RDP si accompagna alla presenza di un importante infiltrato di cellule infiammatorie. Questa stretta correlazione tra angiogenesi e infiammazione è confermata dalla capacità dell'idrocortisone, ma non dell'anti-VEGF bevacizumab, di abrogare completamente entrambe le risposte, indicando un ruolo non ridondante dell'infiammazione nel processo angiogenico indotto dal vitreo RDP (78). A supporto di questo risultato il trattamento con adiponectina, una molecola anti-infiammatoria presente nell'umor vitreo e nell'umor acqueo dei pazienti con RDP (81), inibisce la capacità del vitreo di indurre la formazione di strutture capillare-simili da parte delle cellule endoteliali (82). Inoltre, in linea con il suo po-

tenziale pro-angiogenico e pro-infiammatorio sull'endotelio, il vitreo RDP induce una risposta infiammatoria anche nelle cellule epiteliali pigmentate retiniche umane (83). Infine, la stimolazione di diverse linee cellulari di origine mesodermica e neuroectodermica con vitreo RDP aumenta la concentrazione di calcio citoplasmatico, nonché la produzione di inositolo fosfato (84).

Lo studio dell'impatto del vitreo RDP su diverse cellule bersaglio tra cui cellule endoteliali, periciti, cellule epiteliali pigmentate, cellule di Müller, cellule neuronali e monociti/macrofagi sarà pertanto fondamentale per la comprensione dei meccanismi stimolatori implicati nelle patologie oculari proliferanti.

IL VITREO RDP NELLO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI

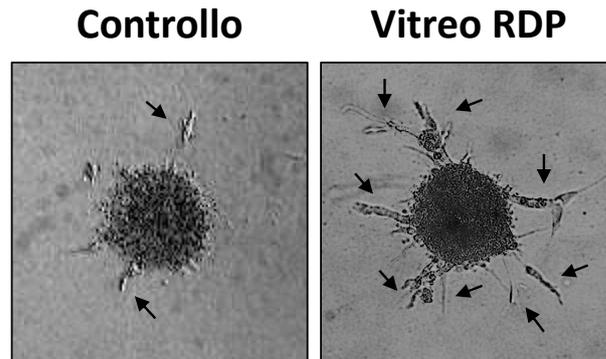
Sebbene il paziente diabetico venga sottoposto ad un rigoroso controllo della glicemia, lipidemia e pressione arteriosa allo scopo di prevenire l'insorgenza di complicanze, la RDP rappresenta la principale causa di cecità negli adulti diabetici di età inferiore ai 65 anni (85). Per diversi anni, la fotocoagulazione panretinica ha rappresentato il pilastro del trattamento della RDP (86). Successivamente, l'analisi dell'umor vitreo RDP ha permesso lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici mirati in grado di sequestrare e neutralizzare il VEGF una volta iniettati in sede vitreale (9). Tuttavia, i trattamenti anti-VEGF non sono privi di effetti collaterali e la presenza di altri fattori intravitreali pro-angiogenici e/o pro-infiammatori può causare resistenza a tali terapie (87). Esiste pertanto la necessità di identificare approcci innovativi più efficaci per la terapia della RDP. In questo contesto, lo studio dell'effetto di potenziali farmaci sull'attività biologica esercitata dal vitreo RDP sulle cellule bersaglio in vari test *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* (80, 88-89) può fornire le evidenze sperimentali precliniche necessarie per lo sviluppo di nuovi approcci farmacologici.

Recentemente il nostro laboratorio ha sviluppato un nuovo saggio tridimensionale basato sull'utilizzo di aggregati di cellule endoteliali umane incluse in una matrice tridimensionale di fibrina e trattate con umor vitreo al fine di poter effettuare una caratterizzazione preclinica di inibitori anti-angiogenici extracellulari e intracellulari (79) (Fig. 6). I risultati ottenuti indicano come il vitreo RDP possa indurre la formazione di gettoni endoteliali in modo dose- e tempo-dipendente come conseguenza dell'attivazione di recettori tirosino-chinasici in grado di promuovere la motilità e la proliferazione delle cellule endoteliali. Di conseguenza, gli inibitori di tali recettori, oltre a vari antagonisti specifici per diversi fattori di crescita extracellulari, inibiscono la risposta angiogenica indotta dal vitreo RDP. Un simile effetto inibitorio è stato osservato in presenza di inibitori selettivi per diverse vie di segnalazione intracellulari, come conseguenza dell'ampia gamma di risposte attivate dal vitreo RDP nell'endotelio (78).

In questo test, l'anti-VEGF ranibizumab, somministrato a concentrazioni saturanti e clinicamente rilevanti, inibisce in varia misura l'attività angiogenica esercitata dal vitreo di 20 pazienti con RDP (78). L'attività inibitoria del ranibizumab varia tra lo 0% e il 100% dell'attività esercitata dallo stesso campione in assenza del farmaco e non è correlata alla potenza angiogenica dell'umor vitreo RDP testato. In particolare, non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra l'efficacia inibitoria del ranibizumab e le caratteristiche cliniche pre-operatorie dei pazienti RDP esaminati, inclusa la terapia laser pre-vitrectomia o il trattamento intravitreale con farmaci anti-VEGF (78). Risultati simili sono stati ottenuti analizzando l'effetto dell'anti-VEGF bevacizumab su 10 campioni di vitreo RDP (76). Questi dati sono in linea con evidenze cliniche che hanno mostrato una scarsa efficacia delle terapie anti-VEGF in una significativa percentuale di pazienti (90), suggerendo che la mancata azione dei farmaci anti-VEGF possa essere correlata alla presenza di altri mediatori angiogenici nel vitreo di tali pazienti.

In accordo con questa ipotesi, osservazioni precliniche indicano come un derivato altamente solfato del polisaccaride K5 di *Escherichia coli*, denominato K5-N,OS(H), sia in grado di inibire l'attività del vitreo RDP con una potenza significativamente superiore a quella del bevacizumab. Ciò sembra essere la conseguenza della capacità propria di tale polisaccaride di agire da pan-antagonista per una varietà di fattori di crescita angiogenici e citochine/chemochine in grado di legare l'eparina, inclusi VEGF, FGF2, IGF-1, IL8, PDGF, SDF-1 α , CTGF, HGF, HMGB1 e PlGF (76).

Utilizzando un approccio simile, abbiamo recentemente dimostrato che gli inibitori del recettore dei peptidi N-formilati (FPR) Boc-Phe-Leu-Phe-Leu-Phe (Boc-FLFLF) e il tetrapeptide Ac-L-Arg-Aib-L-Arg-L-C α (Me)-Phe-NH₂ (UPARANT)

Figura 6 ◆ Saggio 3D di angiogenesi *in vitro*

Aggregati di cellule endoteliali inclusi in un gel tridimensionale di fibrina sono stati incubati in assenza (controllo) o in presenza di vitreo RDP. Le frecce indicano la presenza di numerosi gettoni endoteliali indotti dal vitreo RDP

inibiscono la risposta vascolare e infiammatoria indotta *in vivo* dal vitreo RDP nel test dell'embrione di pollo, sollevando l'ipotesi che l'attivazione di recettori FPR possa svolgere un ruolo importante nella risposta vascolare del paziente diabetico (78). A questo proposito, è interessante notare come Boc-FLFLF, oltre ad agire come antagonista di FPR, può anche esercitare un'attività pan-inibitoria contro numerosi fattori di crescita che legano l'eparina, con possibili implicazioni per la terapia della RDP (91).

CONCLUSIONI

Per ragioni etiche non si possono effettuare biopsie di vitreo umano. Pertanto, l'analisi di tale liquido biologico è possibile solo su campioni ottenuti *post mortem* o in seguito ad intervento di vitrectomia terapeutica (92). Questa procedura viene solitamente eseguita nei pazienti affetti da RD quando la presenza di emovitreo ostacola la vista o quando lo sviluppo di membrane fibrovascolari rischia di indurre il distacco della retina (38). Pertanto, la vitrectomia è principalmente limitata a soggetti diabetici affetti da forme severe di edema o di RDP, rendendo difficile la realizzazione di studi su un ampio numero di pazienti ed escludendo la possibilità di indagare le prime fasi della progressione della RD. Inoltre, data l'impossibilità di ottenere campioni da individui sani, il vitreo utilizzato come controllo di solito proviene da occhi sottoposti a vitrectomia per altre condizioni patologiche, come il foro maculare o la presenza di membrane epiretينية (93).

Un ulteriore aspetto rilevante nell'analisi delle alterazioni molecolari a carico del vitreo di pazienti con RD è la possibilità che il campione vitreale sia alterato dalla presenza di molecole derivanti dal sangue, come conseguenza di emorragie intraoculari (94). Un criterio utile per escludere la possibilità che la concentrazione vitreale di un dato fattore dipenda in realtà da una contaminazione ematica è dato dalla misurazione del suo rapporto di concentrazione vitreo-plasmatica, dove valori >1 indicando un aumento significativo dell'espressione intraoculare di tale fattore (95). Questo criterio si applica ad esempio al VEGF, il cui livello vitreale nei pazienti RDP è significativamente superiore a quello riscontrato nel plasma (96). Al contrario, l'elevata concentrazione intraoculare di IGF-1 sembra essere di origine sierica (97). Studi di proteomica applicati a campioni di sangue e vitreo ottenuti dallo stesso paziente dovrebbero garantire una caratterizzazione dettagliata del profilo proteico del vitreo RDP (98).

Nonostante queste limitazioni, l'umor vitreo RDP raccolto dopo vitrectomia può essere considerato una sorta di deposito contenente citochine, fattori di crescita, fattori neurotrofici e modulatori angiogenici in grado di fornire importanti informazioni riguardo gli eventi che si sono verificati durante la progressione della malattia. Infatti, quando testati in saggi di angiogenesi *in vitro*, i campioni di vitreo RDP modulano una risposta biologica correlata, almeno in parte, ad

alcune caratteristiche cliniche preoperatorie dei pazienti arruolati (79). Per chiarire la relazione esistente tra l'attività biologica dei campioni vitreali e la concentrazione dei diversi mediatori biologici, nonché la loro capacità di riflettere la storia clinica dei pazienti, saranno necessari ulteriori studi effettuati su più ampie coorti di soggetti.

Vari modelli sperimentali *in vivo* di RD sono stati stabiliti nel corso degli anni (99). Tuttavia, stante la natura multifattoriale, ambientale e genetica della patologia, nessun modello esistente riesce a replicare tutte le caratteristiche della RD/RDP. Ad esempio, nonostante i modelli diabetici murini riproducano alcuni eventi importanti della RD, come la rottura della barriera emato-retinica, l'ispessimento della membrana basale dei capillari, la perdita dei periciti e l'occlusione capillare, tali modelli non sviluppano microaneurismi né neovascolarizzazione retinica. Per replicare le fasi tardive di retinopatia sono infatti necessari modelli animali più complessi e simili all'uomo (100). Ciononostante, questi modelli hanno contribuito ad ampliare le conoscenze sulla patogenesi della RDP e sono stati utilizzati con successo per testare l'efficacia di nuovi potenziali farmaci. Sviluppare nuovi modelli animali che riproducano più da vicino il microambiente vitreale resta tuttavia un obiettivo di cruciale importanza per poter studiare nuove terapie da traslare nella pratica clinica. In questo contesto, l'utilizzo del vitreo RDP come stimolo pro-angiogenico/pro-infiammatorio in diversi modelli sperimentali garantirà un ulteriore accrescimento delle conoscenze sulla patogenesi della malattia e potrà rappresentare un approccio alternativo e/o complementare a quelli ad oggi utilizzati per l'identificazione e caratterizzazione di nuovi farmaci per la terapia della RD.

Ringraziamenti

Le autrici desiderano ringraziare il Prof. Marco Presta, il Prof. Francesco Semeraro, la Dott.ssa Anna Cancarini e il Dott. Mohd I. Nawaz per il loro contributo scientifico.

Parte di questo lavoro è stato supportato da fondi elargiti dalla Fondazione Diabete Ricerca (Progetti sostenuti dal Gran Galà di Beneficienza per la ricerca sul diabete – Milano, 24/01/2019), dall'Associazione Garda Vita (Borsa di studio intitolata al Prof. Tosoni) e dalla Fondazione Umberto Veronesi alla Dott.ssa Rezzola.

Abbreviazioni

AMIR, anomalie della struttura microvascolare intraretinica; Ang, angiopoietina; CST, cortistatina; CTGF, fattore di crescita del tessuto connettivo; EMD, edema maculare diabetico; FGF2, fattore di crescita dei fibroblasti di tipo 2; HGF, fattore di crescita epatocitario; HIF-1 α , fattore indotto dall'ipossia di tipo 1; HUVEC, cellule endoteliali ottenute da vena di cordone ombelicale umano; ICAM-1, molecola di adesione intracellulare di tipo 1; IGF-1, fattore di crescita insulino-simile di tipo 1; IL, interleuchina; PDGF, fattore di crescita derivato dalle piastrine; PEDF, fattore derivato dall'epitelio pigmentato; PIGF, fattore di crescita placentare; RD, retinopatia diabetica; RDNP; retinopatia diabetica non proliferante; RDP, retinopatia diabetica proliferante; SDF-1 α /CXCL12, fattore di crescita derivato dalle cellule stromali di tipo 1; TNF α , fattore di necrosi tumorale; VEGF, fattore di crescita dell'endotelio vascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res* 19: 323-344, 2000.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. (2019). <http://www.diabetesatlas.org/>.
3. Simo R, Hernandez C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res* 48: 160-180, 2015.
4. Wong TY, Cheung CM, Larsen M et al. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2: 16012, 2016.
5. Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia* 61: 29-38, 2018.
6. Lee CS, Lee AY, Sim DA et al. Reevaluating the definition of intraretinal microvascular abnormalities and neovascularization elsewhere in diabetic retinopathy using optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol* 159: 101-110 e101, 2015.

7. Jawa A, Kcomt J, Fonseca VA. Diabetic nephropathy and retinopathy. *Med Clin North Am* 88: 1001-1036, xi, 2004.
8. Semeraro F, Cancarini A, dell'Omo R et al. Diabetic Retinopathy: Vascular and Inflammatory Disease. *J Diabetes Res* 2015: 582060, 2015.
9. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 237: 185-222, 2017.
10. Joshi S, Karule PT. A review on exudates detection methods for diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother* 97: 1454-1460, 2018.
11. Solomon SD, Chew E, Duh EJ et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40: 412-418, 2017.
12. Sivaprasad S, Pearce E. The unmet need for better risk stratification of non-proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med* 25, 2018.
13. Lee CS, Lee AY, Baughman D et al. The United Kingdom Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record Users Group: Report 3: Baseline Retinopathy and Clinical Features Predict Progression of Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol* 180: 64-71, 2017.
14. Kroll P, Rodrigues EB, Hoerle S. Pathogenesis and classification of proliferative diabetic vitreoretinopathy. *Ophthalmologica* 221: 78-94, 2007.
15. Muqit MM, Stanga PE. Swept-source optical coherence tomography imaging of the cortical vitreous and the vitreoretinal interface in proliferative diabetic retinopathy: assessment of vitreoschisis, neovascularisation and the internal limiting membrane. *Br J Ophthalmol* 98: 994-997, 2014.
16. Agarwal D, Gelman R, Prospero Ponce C et al. The Vitreomacular Interface in Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol* 2015: 392983, 2015.
17. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 6: 389-395, 2000.
18. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell* 146: 873-887, 2011.
19. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med* 9: 685-693, 2003.
20. Sone H, Kawakami Y, Okuda Y et al. Vascular endothelial growth factor is induced by long-term high glucose concentration and up-regulated by acute glucose deprivation in cultured bovine retinal pigmented epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 221: 193-198, 1996.
21. Pemp B, Polska E, Garhofer G et al. Retinal blood flow in type 1 diabetic patients with no or mild diabetic retinopathy during euglycemic clamp. *Diabetes Care* 33: 2038-2042, 2010.
22. Nguyen HT, van Duinkerken E, Verbraak FD et al. Retinal blood flow is increased in type 1 diabetes mellitus patients with advanced stages of retinopathy. *BMC Endocr Disord* 16: 25, 2016.
23. Yamada Y, Suzuma K, Onizuka N et al. Evaluation of retinal blood flow before and after panretinal photocoagulation using pattern scan laser for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 42: 1707-1712, 2017.
24. Lorenzi M, Feke GT, Cagliero E et al. Retinal haemodynamics in individuals with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetologia* 51: 361-364, 2008.
25. Vermes I, Steinmetz ET, Zeyen LJ et al. Rheological properties of white blood cells are changed in diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia* 30: 434-436, 1987.
26. Loukovaara S, Koivunen P, Ingles M et al. Elevated protein carbonyl and HIF-1alpha levels in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 92: 323-327, 2014.
27. Gariano RF, Gardner TW. Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature* 438: 960-966, 2005.
28. Spranger J, Osterhoff M, Reimann M et al. Loss of the antiangiogenic pigment epithelium-derived factor in patients with angiogenic eye disease. *Diabetes* 50: 2641-2645, 2001.
29. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 407: 249-257, 2000.
30. Zijlstra A, Seandel M, Kupriyanova TA et al. Proangiogenic role of neutrophil-like inflammatory heterophils during neovascularization induced by growth factors and human tumor cells. *Blood* 107: 317-327, 2006.
31. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol* 7: 803-815, 2007.

32. Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 18: 7908-7916, 1999.
33. Romagnani P, Lasagni L, Annunziato F et al. CXC chemokines: the regulatory link between inflammation and angiogenesis. *Trends Immunol* 25: 201-209, 2004.
34. Naldini A, Leali D, Pucci A et al. Cutting edge: IL-1beta mediates the proangiogenic activity of osteopontin-activated human monocytes. *J Immunol* 177: 4267-4270, 2006.
35. Angelo LS, Kurzrock R. Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators. *Clin Cancer Res* 13: 2825-2830, 2007.
36. dell’Omo R, Semeraro F, Bamonte G et al. Vitreous mediators in retinal hypoxic diseases. *Mediators Inflamm* 2013: 935301, 2013.
37. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 30: 343-358, 2011.
38. Abcouwer SF. Angiogenic Factors and Cytokines in Diabetic Retinopathy. *J Clin Cell Immunol Suppl* 1: 2013.
39. Danis RP, Ciulla TA, Criswell M et al. Anti-angiogenic therapy of proliferative diabetic retinopathy. *Expert Opin Pharmacother* 2: 395-407, 2001.
40. Stitt AW, Curtis TM, Chen M et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 51:156-186, 2016.
41. Patel JI, Hykin PG, Gregor ZJ et al. Angiopoietin concentrations in diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology* 89: 480-483, 2005.
42. Abu El-Asrar AM, Imtiaz Nawaz M, Kangave D et al. Osteopontin and other regulators of angiogenesis and fibrogenesis in the vitreous from patients with proliferative vitreoretinal disorders. *Mediators Inflamm* 2012: 493043, 2012.
43. Praidou A, Papakonstantinou E, Androudi S et al. Vitreous and serum levels of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor and their correlation in patients with non-proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macula oedema. *Acta Ophthalmologica* 89: 248-254, 2011.
44. Semeraro F, Cancarini A, Morescalchi F et al. Serum and intraocular concentrations of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in patients with type 2 diabetes and proliferative retinopathy. *Diabetes Metab* 40: 445-451, 2014.
45. Butler JM, Guthrie SM, Koc M et al. SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J Clin Invest* 115: 86-93, 2005.
46. Mitamura Y, Tashimo A, Nakamura Y et al. Vitreous levels of placenta growth factor and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 25: 2352, 2002.
47. Sivalingam A, Kenney J, Brown GC et al. Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 108: 869-872, 1990.
48. Canton A, Burgos R, Hernandez C et al. Hepatocyte growth factor in vitreous and serum from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 84: 732-735, 2000.
49. Hinton DR, Spee C, He S et al. Accumulation of NH₂-terminal fragment of connective tissue growth factor in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27: 758-764, 2004.
50. Grant M, Russell B, Fitzgerald C et al. Insulin-Like Growth-Factors in Vitreous - Studies in Control and Diabetic Subjects with Neovascularization. *Diabetes* 35: 416-420, 1986.
51. You JJ, Yang CM, Chen MS et al. Elevation of angiogenic factor Cysteine-rich 61 levels in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 32: 103-111, 2012.
52. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 110: 1690-1696, 2003.
53. Wang S, Gottlieb JL, Sorenson CM et al. Modulation of thrombospondin 1 and pigment epithelium-derived factor levels in vitreous fluid of patients with diabetes. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)* 127: 507-513, 2009.
54. Boehm BO, Lang G, Volpert O et al. Low content of the natural ocular anti-angiogenic agent pigment epithelium-derived factor (PEDF) in aqueous humor predicts progression of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 46: 394-400, 2003.

55. Simo R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 37: 893-899, 2014.
56. Wirostko B, Wong TY, Simo R. Vascular endothelial growth factor and diabetic complications. *Progress in Retinal and Eye Research* 27: 608-621, 2008.
57. Koch S, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2: a006502, 2012.
58. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 331: 1480-1487, 1994.
59. Mesquita J, Castro de Sousa JP, Vaz-Pereira S et al. VEGF-B Levels in the Vitreous of Diabetic and Non-Diabetic Patients with Ocular Diseases and Its Correlation with Structural Parameters. *Med Sci (Basel)* 5: 2017.
60. Kinoshita S, Noda K, Saito W et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor-B in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 94: e521-523, 2016.
61. Penn JS, Madan A, Caldwell RB et al. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 27: 331-371, 2008.
62. Joussen AM, Poulaki V, Qin W et al. Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo. *The American journal of pathology* 160: 501-509, 2002.
63. Zhou J, Wang S, Xia X. Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 37: 416-420, 2012.
64. Capitaio M, Soares R. Angiogenesis and Inflammation Crosstalk in Diabetic Retinopathy. *J Cell Biochem* 117: 2443-2453, 2016.
65. Hirase K, Ikeda T, Sotozono C et al. Transforming growth factor beta2 in the vitreous in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 116: 738-741, 1998.
66. Spranger J, Hammes HP, Preissner KT et al. Release of the angiogenesis inhibitor angiostatin in patients with proliferative diabetic retinopathy: association with retinal photocoagulation. *Diabetologia* 43: 1404-1407, 2000.
67. Funatsu H, Yamashita H, Noma H et al. Outcome of vitreous surgery and the balance between vascular endothelial growth factor and endostatin. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 44: 1042-1047, 2003.
68. Nawaz MI, Van Raemdonck K, Mohammad G et al. Autocrine CCL2, CXCL4, CXCL9 and CXCL10 signal in retinal endothelial cells and are enhanced in diabetic retinopathy. *Experimental Eye Research* 109: 67-76, 2013.
69. Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, Ola MS et al. Expression of thrombospondin-2 as a marker in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 91 :e169-177, 2013.
70. Sato H, Abe T, Wakusawa R et al. Vitreous levels of vasohibin-1 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* 52: 359-361, 2009.
71. Nishikiori N, Mitamura Y, Tashimo A et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 28: 2588, 2005.
72. Vujosevic S, Simo R. Local and Systemic Inflammatory Biomarkers of Diabetic Retinopathy: An Integrative Approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58: BIO68-BIO75, 2017.
73. Glaser BM, D'Amore PA, Michels RG et al. The demonstration of angiogenic activity from ocular tissues. Preliminary report. *Ophthalmology* 87: 440-446, 1980.
74. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 353: 782-792, 2005.
75. Murugeswari P, Shukla D, Kim R et al. Angiogenic potential of vitreous from Proliferative Diabetic Retinopathy and Eales' Disease patients. *PLoS One* 9: e107551, 2014.
76. Rezzola S, Dal Monte M, Belleri M et al. Therapeutic Potential of Anti-Angiogenic Multitarget N,O-Sulfated E. Coli K5 Polysaccharide in Diabetic Retinopathy. *Diabetes* 64: 2581-2592, 2015.

77. Dal Monte M, Rezzola S, Cammalleri M et al. Antiangiogenic Effectiveness of the Urokinase Receptor-Derived Peptide UPARANT in a Model of Oxygen-Induced Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56: 2392-2407, 2015.
78. Rezzola S, Corsini M, Chiodelli P et al. Inflammation and N-formyl peptide receptors mediate the angiogenic activity of human vitreous humor in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2017.
79. Rezzola S, Nawaz IM, Cancarini A et al. 3D endothelial cell spheroid/human vitreous humor assay for the characterization of anti-angiogenic inhibitors for the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Angiogenesis* 20: 629-640, 2017.
80. Rezzola S, Belleri M, Ribatti D et al. A novel ex vivo murine retina angiogenesis (EMRA) assay. *Exp Eye Res* 112: 51-56, 2013.
81. Costagliola C, Daniele A, dell'Omo R et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and adiponectin in patients with type 2 diabetes before and after intravitreal bevacizumab injection. *Exp Eye Res* 110: 50-54, 2013.
82. Palanisamy K, Nareshkumar RN, Sivagurunathan S et al. Anti-angiogenic effect of adiponectin in human primary microvascular and macrovascular endothelial cells. *Microvasc Res* 2018.
83. Parapuram SK, Ganti R, Hunt RC et al. Vitreous induces components of the prostaglandin E2 pathway in human retinal pigment epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 44: 1767-1774, 2003.
84. Pombo C, Bokser L, Casabiell X et al. Partial characterization of a putative new growth factor present in pathological human vitreous. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234: 155-163, 1996.
85. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 366: 1227-1239, 2012.
86. Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* CD011234, 2014.
87. Kieran MW, Kalluri R, Cho YJ. The VEGF pathway in cancer and disease: responses, resistance, and the path forward. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2: a006593, 2012.
88. Rezzola S, Belleri M, Gariano G et al. In vitro and ex vivo retina angiogenesis assays. *Angiogenesis* 17: 429-442, 2014.
89. Rezzola S, Paganini G, Semeraro F et al. Zebrafish (*Danio rerio*) embryo as a platform for the identification of novel angiogenesis inhibitors of retinal vascular diseases. *Biochim Biophys Acta* 1862: 1291-1296, 2016.
90. Cheung N, Wong IY, Wong TY. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications. *Diabetes Care* 37: 900-905, 2014.
91. Nawaz IM, Chiodelli P, Rezzola S et al. N-tert-butyloxycarbonyl-Phe-Leu-Phe-Leu-Phe (BOC₂) inhibits the angiogenic activity of heparin-binding growth factors. *Angiogenesis* 21: 47-59, 2018.
92. Kokavec J, Min SH, Tan MH et al. Biochemical analysis of the living human vitreous. *Clin Exp Ophthalmol* 44: 597-609, 2016.
93. Simo-Servat O, Hernandez C, Simo R. Usefulness of the vitreous fluid analysis in the translational research of diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm* 2012: 872978, 2012.
94. Angi M, Kalirai H, Coupland SE et al. Proteomic analyses of the vitreous humor. *Mediators Inflamm* 2012: 148039, 2012.
95. Gustavsson C, Agardh CD, Agardh E. Profile of intraocular tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in diabetic subjects with different degrees of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 91: 445-452, 2013.
96. Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y et al. Correlation of vascular endothelial growth factor with chemokines in the vitreous in diabetic retinopathy. *Retina* 30: 339-344, 2010.
97. Burgos R, Mateo C, Canton A et al. Vitreous levels of IGF-I, IGF binding protein 1, and IGF binding protein 3 in proliferative diabetic retinopathy: a case-control study. *Diabetes Care* 23: 80-83, 2000.
98. Balaiya S, Zhou Z, Chalam KV. Characterization of Vitreous and Aqueous Proteome in Humans With Proliferative Diabetic Retinopathy and Its Clinical Correlation. *Proteomics insights* 8: 1178641816686078, 2017.
99. Malek G, Busik J, Grant MB et al. Models of retinal diseases and their applicability in drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 13: 359-377, 2018.
100. Olivares AM, Althoff K, Chen GF et al. Animal Models of Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep* 17: 93, 2017.

a cura di Francesco Dotta¹, Anna Solini²¹U.O.C. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Università degli Studi di Siena; ²Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa

Arteriopatia periferica: arterializzazione venosa del piede ischemico non diversamente rivascolarizzabile

Roberto Ferraresi¹, Andrea Casini¹, Alessandro Ucci², Fabrizio Losurdo¹, Maurizio Caminiti¹, Daniela Minnella¹, Giacomo Clerici¹

¹Centro del Piede Diabetico, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano, Milano;²Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di ParmaDOI: <https://doi.org/10.30682/ildiazoo2g>

INTRODUZIONE

Le nuove linee guida dell'*International Working Group on the Diabetic Foot* sottolineano come fino al 50% dei pazienti con diabete e ulcerazione del piede presentino una concomitante arteriopatia periferica o Peripheral Artery Disease (PAD) (1). La presenza di PAD conferisce un rischio significativamente elevato di eventi avversi degli arti e di malattie cardiovascolari.

Anche le nuove *Global Vascular Guidelines* affermano che la Chronic Limb Threatening Ischemia (CLTI), definita come presenza di PAD e dolore a riposo, ulcera o gangrena, si associa a mortalità, amputazione e qualità della vita compromessa, e che negli ultimi decenni l'aumento della CLTI ha seguito l'epidemia globale di diabete (2).

Entrambi i documenti ribadiscono come una diagnosi ed una rivascolarizzazione tempestive siano gli elementi chiave del trattamento dei pazienti con CLTI e che l'obiettivo della rivascolarizzazione deve essere la ricostituzione di un flusso diretto in almeno una delle arterie del piede, possibilmente quella che rifornisce la zona sede della lesione. Riguardo alla scelta tra rivascolarizzazione percutanea (angioplastica) o chirurgica (bypass), viene sostanzialmente ribadito quanto già pubblicato nel documento di consenso italiano: la decisione deve essere presa in un contesto multidisciplinare considerando le condizioni generali del paziente, il tipo di lesione del

piede, la disponibilità di vene autologhe e la presenza o meno di un adeguato efflusso distale (3).

Non tutti i pazienti con CLTI possono essere rivascolarizzati con le tecniche tradizionali, esiste una quota di pazienti non-rivascolarizzabili, i cosiddetti pazienti *no-option*, che vengono trattati in modo conservativo. In questi pazienti, ad un anno, i tassi di amputazione e morte sono entrambi circa del 20%, la sopravvivenza libera da amputazione del 55% e la guarigione spontanea della ferita del 10-20%, mentre il 35% ha ferite persistenti (4-5).

In questi pazienti *no-option* sono stati usati la simpatiectomia lombare, le cellule staminali, la stimolazione midollare, i prostanoïdi, tuttavia le evidenze a favore di questi trattamenti sono scarse a causa della povertà degli studi (6-9).

L'arterializzazione delle vene dell'arto ischemico è stata proposta come tecnica alternativa per ottenere la guarigione delle lesioni ed il salvataggio d'arto in questi pazienti con *no-option* CLTI. Scopo di questo articolo è descrivere la storia, la tecnica e le indicazioni di questa terapia.

CENNI STORICI SULL'ARTERIALIZZAZIONE VENOSA

La fistola artero-venosa prossimale

All'inizio del secolo scorso la medicina non aveva ancora a disposizione strumenti e tecniche che sarebbero stati inventati solo molti decenni dopo, come l'angiografia, l'ecografia, il bypass e l'angioplastica. La diagnosi di CLTI

si basava sul quadro clinico e sull'esame fisico, ed ogni paziente che presentava una presunta CLTI era, per definizione, un paziente *no-option*. A quei tempi, il concetto di deviare il flusso ematico dall'albero arterioso ostruito al sistema venoso sano sembrava affascinante, soprattutto considerando che l'anastomosi vascolare era stata appena inventata e collegare l'arteria femorale alla vena femorale, creando una fistola artero-venosa (FAV) prossimale, era alla portata di molti chirurghi. Dal 1881 al 1916 l'applicabilità pratica di un FAV femorale prossimale fu ampiamente studiata sia a livello sperimentale sia clinico (10).

Il primo tentativo di eseguire una FAV prossimale per gangrena nell'uomo fu fatto da San Martin y Satrustegui, che riportò due casi nel 1902 (11-12). Nel 1906 Carrel e Guthrie tentarono un'inversione completa della circolazione negli arti del cane (13). Fecero una doppia anastomosi termino-terminale tra arteria e vena femorali ed osservarono la pulsazione delle vene ed il colore del sangue. Gli autori osservarono che: "a) le valvole impediscono, all'inizio, l'inversione della circolazione nelle vene; b) dopo un breve periodo, le valvole cedono gradualmente e il sangue rosso scorre nelle vene fino ai capillari; c) infine passa attraverso i capillari e le arterie si riempiono di sangue scuro; d) l'inversione praticamente completa della circolazione viene stabilita circa tre ore dopo l'operazione".

Molti chirurghi, sia in Europa sia negli Stati Uniti, tentarono la procedura nei pazienti con CLTI. Nel 1912 Halstead e Vaughan e successivamente Bernheim pubblicarono due recensioni di casi clinici, raccogliendo rispettivamente 41 e 52 pazienti sottoposti a FAV prossimale (14-15). Essi identificarono chiaramente i segni di efficacia della procedura: aumento di temperatura dell'arto, sollievo dal dolore, riempimento e pulsazione nelle vene al di sotto del sito di anastomosi e ritorno della parte minacciata dalla gangrena alla normalità. Tuttavia la sopravvivenza senza amputazione fu rispettivamente del 27% e 30%, il resto dei pazienti morì o venne amputato a causa di trombosi dei vasi femorali, peggioramento della gangrena, grave edema dell'arto, infezione, scompenso cardiaco o shock chirurgico. Nonostante il promettente risultato riscontrato su alcuni di questi pazienti, Halstead e Vaughan conclusero che "esiste solo un'indicazione per l'applicazione della FAV in chirurgia; nella distruzione traumatica di un'arteria principale, dove l'unione termi-

no-terminale del vaso lacerato è impossibile", escludendo così la CLTI da questo trattamento.

Dopo il 1916 la FAV femorale perse gradualmente la sua popolarità e tra quell'anno e l'anno 1948 fu raramente citata in letteratura (10). Nel 1951 Szilagyì, et al. raccolsero un numero considerevole di report clinici contemporanei di sorprendenti successi terapeutici attribuiti all'operazione, tuttavia sollevarono la questione "se questi successi fossero fortuiti o realmente causati dalla FAV prossimale", perché nessun metodo obiettivo di studio era stato usato (10). Per chiarire il problema realizzarono una FAV prossimale tra l'arteria femorale superficiale e la vena adiacente in 9 pazienti con ulcera ischemica o gangrena e verificarono l'estensione del circuito arterializzato con l'angiografia post-operatoria, da poco disponibile. I risultati delle angiografie furono tutti coerenti: in nessun caso si osservava mezzo di contrasto oltre lo spazio popliteo. Szilagyì sottolineò il ruolo delle valvole venose nel ridurre la velocità di flusso nella vena arterializzata e nel deviare il flusso in collaterali venosi, "non vi è alcuna possibilità per la pressione sanguigna di abbattere tutti i livelli successivi delle strutture valvolari". Anche i risultati clinici furono coerenti: tutti i pazienti mostrarono un peggioramento dell'ischemia e vennero sottoposti ad amputazione maggiore.

Dopo questo studio il concetto di salvare gli arti ischemici con un semplice FAV prossimale venne definitivamente abbandonato. Tuttavia, l'enorme lavoro svolto in oltre 60 anni di tentativi ebbe il valore di identificare i problemi fondamentali dell'arterializzazione venosa: il ruolo delle valvole venose, l'edema dovuto all'ipertensione venosa ed il furto di flusso della FAV, responsabile del peggioramento dell'ischemia dell'arto e del sovraccarico cardiaco.

L'arterializzazione chirurgica delle vene del piede

Nel 1975 Lengua descrisse una nuova tecnica chirurgica per l'arterializzazione del sistema venoso eseguita in 3 pazienti diabetici con gangrena (16). Egli usò la vena grande safena (VGS) invertita e anastomizzata prossimalmente su un'arteria donatrice (femorale o poplitea), distalmente sul capo sopramalleolare della VGS stessa. Lengua sapeva che le "valvole venose rappresentano l'ostacolo maggiore" e lo superò usando la VGS invertita e rompendo le valvole della vena marginale mediale (VMM) e dell'arco venoso dorsale del piede con l'introduzione di

sonde da dilatazione. Questa tecnica evitò l'amputazione in 2 dei 3 pazienti.

Nel 1977 Sheil semplificò la tecnica, facendo un bypass con VGS in situ in 3 pazienti (17). L'anastomosi prossimale venne ancora fatta all'inguine, anastomizzando la VGS con l'arteria femorale comune o superficiale. Tutti i tributari della VGS sino a livello del malleolo mediale vennero legati e tutte le valvole, comprese quelle della VMM e dell'arco dorsale vennero rotte con metodi artigianali. L'angiografia, eseguita durante l'operazione, mostrò che il flusso ematico scorreva su tutta la VGS entrando nella VMM e nell'arco venoso dorsale e passava rapidamente attraverso grandi vasi comunicanti tra le basi metacarpali per poi risalire nel sistema venoso plantare profondo. La necessità di amputazione venne evitata in 3 su 6 pazienti e nei 3 pazienti amputati le ragioni furono rispettivamente infezione, trombosi acuta del bypass e arterializzazione incompleta dell'arco venoso dorsale a causa della mancata interruzione di una valvola.

Entrambi gli autori, Lengua e Sheil, applicarono il nuovo concetto di bypass alla tecnica dell'arterializzazione: essi sostituirono la vecchia FAV prossimale, confezionata all'inguine ed abbandonata ad una espansione spontanea ed imprevedibile del circuito di arterializzazione nell'intero sistema venoso dell'arto, con un'arterializzazione delle vene distali del piede, o *foot vein arterialization* (FVA), focalizzata e guidata. Non inaspettatamente, nei casi di successo, osservarono solo un lieve edema post-procedurale, che presto scompariva spontaneamente.

Negli anni successivi molti autori seguirono l'esempio, e la letteratura è ricca di pubblicazioni sulla FVA chirurgica, con risultati favorevoli (18-23).

Due autori meritano di essere menzionati per il loro particolare approccio. Il primo è Mutirangura il quale, a differenza degli approcci mirati al sistema venoso dorsale superficiale del piede, ha proposto una FVA chirurgica del sistema venoso profondo plantare usando un bypass composito, parte protesico parte venoso, con un salvataggio d'arto del 76% a 24 mesi (24). Il secondo è Alexandrescu, autore del primo approccio ibrido: un bypass sulle vene profonde prossimali di gamba seguito da una "focalizzazione" percutanea effettuata mediante embolizzazioni dei collateral venosi guidata da un concetto di "angiosoma venoso" (25).

Negli ultimi anni sono state pubblicate alcune revisioni e metanalisi degli studi sulla FVA (26-30), e due studi

di comparazione tra FVA e terapia conservativa o bypass distale (31-32). Dal complesso di queste pubblicazioni possiamo concludere che la FVA riesce ad ottenere un salvataggio d'arto tra il 55% ed il 75% ad un anno, con complicanze molto contenute, può pertanto essere considerata una alternativa proponibile, prima di intraprendere una amputazione maggiore, nei pazienti con *no-option* CLTI. Va comunque considerato che questi studi vengono valutati complessivamente come studi di bassa qualità e che non tutti gli autori concordano su una valutazione così favorevole della tecnica, riservandole un ruolo molto limitato (33-34) o considerandola inefficace (35).

Le tecniche attuali

Similmente a quanto avviene in altri campi chirurgici, anche la FVA si è evoluta verso approcci meno invasivi, con lo scopo di evitare ferite chirurgiche ampie, di difficile guarigione in caso di edema secondario, e di ridurre i tempi di ricovero. Esistono essenzialmente due linee di sviluppo, la cosiddetta tecnica ibrida e quella totalmente percutanea. La tecnica ibrida prevede il confezionamento di un bypass con anastomosi chirurgica artero-venosa prossimale e concomitante trattamento endovascolare delle valvole venose e dei collateral a valle dell'anastomosi sino ad ottenere un flusso ematico diretto e focalizzato ai plessi venosi dell'avampiede (Fig. 1) (36). Nella nostra esperienza preliminare abbiamo ottenuto in 36 pazienti, dei quali 29 diabetici, un salvataggio d'arto del 69% a 11 mesi ed una guarigione delle lesioni del 44%. Attualmente stiamo cercando di ridurre ulteriormente l'invasività della procedura con un singolo taglio chirurgico prossimale ed una estensione della parte percutanea endovascolare.

La tecnica totalmente percutanea è stata sviluppata dalla ditta Limflow attraverso una serie di strumenti dedicati che permettono di effettuare una FAV nel terzo prossimale della gamba e di coprire tutta la vena profonda a valle con una serie di stent ricoperti sino alla cavaglia (Fig. 2) (37). Un valvulotomo dedicato lisa gli apparati valvolari delle vene plantari profonde aprendo il flusso ai plessi venosi dell'avampiede. I risultati dei primi studi, effettuati su pazienti *no-option* CLTI dei quali oltre l'80% diabetici, sono stati molto promettenti, avendo ottenuto un successo tecnico del 100% ed un salvataggio d'arto con guarigione completa superiore al 70% a 6 mesi (38-41). La procedura Limflow è la prima forma di FVA testata in

studi multicentrici internazionali in Europa, Stati Uniti e Giappone, i cui risultati saranno disponibili nel prossimo anno (40, 42).

Lo svantaggio principale della procedura Limflow è rappresentato dal costo elevato dei materiali, certamente non sostenibile in paesi economicamente svantaggiati. Esistono pertanto tentativi di effettuare una FVA completamente percutanea usando sistemi “artigianali”, cioè materiali non specificatamente dedicati (43-46). Nonostante il buon successo descritto in queste *case series* va sottolineato come si tratti di numeri molto modesti raccolti da operatori dotati di abilità tecnica non comune, pertanto difficilmente riproducibili nella pratica quotidiana.

FISIOPATOLOGIA E TECNICA DELLA ARTERIALIZZAZIONE VENOSA

Il sistema venoso del piede è costituito da 4 livelli anatomici interconnessi da numerosi vasi collaterali in una rete complessa con elevata variabilità individuale (Fig. 1).

Sistema superficiale dorsale. È costituito dalle due vene marginali, mediale e laterale, che rappresentano le due radici delle safene. La VMM è la più importante, e costituisce la via fondamentale di flusso invertito nelle arterializzazioni dorsali alla “Lengua” o ibride. Il circuito di arterializzazione che ne deriva si espande superficialmente verso la vena del primo dito, l’arco venoso dorsale e, a livello della cosiddetta *crux*, tra mesopiede ed avampiede, si connette attraverso uno o più rami perforanti con il sistema plantare profondo, che rappresenta la via principale di ritorno del circuito.

Sistema profondo dorsale. È costituito dalle due vene satelliti dell’arteria pedidia. È un circuito che raramente viene utilizzato come afflusso nelle procedure di FVA, perché queste vene sono generalmente di piccolo calibro e ricche di valvole.

Sistema profondo plantare. È costituito dalle vene plantari mediali e laterali, in genere duplici. Rappresenta l’afflusso sia nelle tecniche ibride o alla “Mutirangura”, sia nella tecnica Limflow. La vena plantare laterale ha generalmente ampio calibro, rappresentando un serbatoio di sangue che partecipa alla pompa venosa del piede. Una volta arterializzata, direziona il flusso verso l’arco plantare, spesso duplice, e da qui, attraverso la *crux*, verso l’efflusso dorsale.

Sistema superficiale plantare. È costituito dalla “suola venosa” del Lejars, sita nello strato profondo del derma plantare, così fitta ed intrecciata da essere paragonabile ad un tessuto erettile (47). Questa rete non può essere oggetto di una FVA “diretta”, in quanto non ha singoli vasi venosi di grande calibro che possano assumere il ruolo di tronco di afflusso del sistema; lo scarico naturale avviene attraverso una moltitudine di vene di piccolo calibro che afferiscono ai sistemi superficiali dorsali delle safene ed al sistema profondo. Sebbene non rappresenti un target primario della FVA, nella nostra esperienza ottenere l’espansione del circuito arterializzato verso di essa si associa a buon esito funzionale della procedura. In genere la perfusione retrograda della rete plantare avviene tramite vene di calibro modesto, ed una volta entrato nella rete il flusso arterializzato vi si diffonde liberamente, data l’assenza di valvole (Figg. 3 e 4).

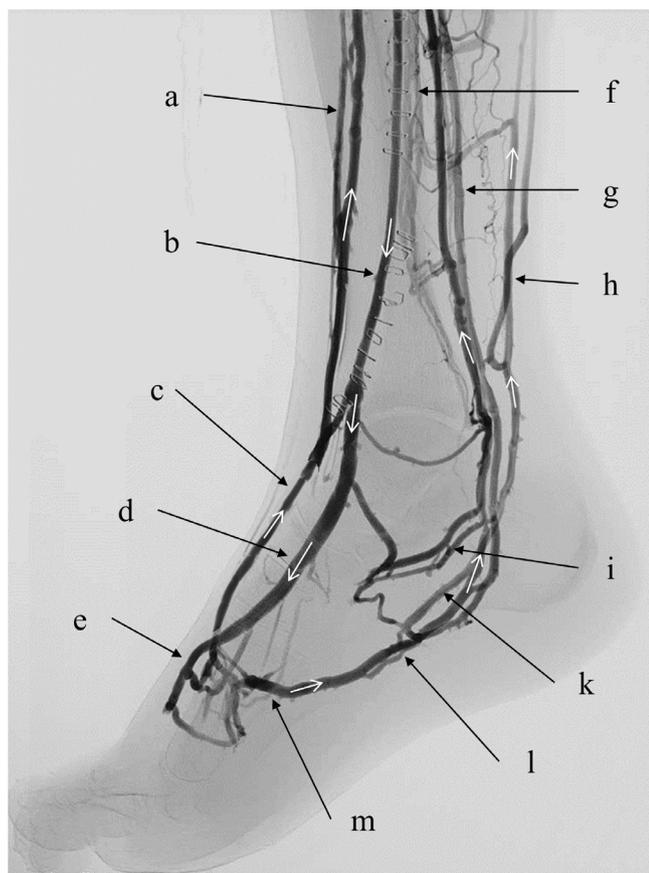
La procedura di FVA, qualunque ne sia la tipologia, prevede una serie di passaggi comuni, il cui scopo è costruire un circuito venoso arterializzato in grado di nutrire i tessuti e di sostenere il processo di guarigione delle lesioni.

Scelta della via di afflusso

Le scelte possibili sono essenzialmente due: l’afflusso dorsale tramite l’asse VGS-VMM (Lengua, ibrida ecc.), o l’afflusso plantare tramite l’asse vena tibiale posteriore-vene plantari (Mutirangura, ibrida, Limflow). Come già detto le vene pedidie non rappresentano un obiettivo usualmente praticabile e la rete venosa del Lejars non ha singoli affluenti di calibro adeguato. Una volta creata la FAV, connettendo per via chirurgica o percutanea la vena di afflusso con l’arteria donatrice (femorale, poplitea o tibiale), il flusso ematico viene deviato dall’albero arterioso all’asse venoso arterializzato, ma non raggiunge il sistema venoso del piede, protetto da valvole continenti che lo bloccano a livello della caviglia (Fig. 3B).

La conquista della forza venosa del piede

Per spiegare la fisiopatologia del circuito di FVA abbiamo coniato il termine di forza venosa (48). La forza venosa del piede è costituita dai tre sistemi venosi principali (il superficiale dorsale ed i due profondi dorsale e plantare) interconnessi nel primo spazio metatarsale dalla *crux* venosa. Il primo problema che deve affrontare una procedura di FVA è quella di penetrare nella forza, aprendo i cancelli valvolari che ne proteggono l’ingresso.

Figura 1 ◆ Arterializzazione ibrida in fase acuta


L'afflusso avviene sulla vena grande safena e riempie tutta la fortezza venosa del piede. Dalla vena marginale mediale, attraverso la crux e gli altri vasi perforanti entra nei sistemi profondi dorsale e plantare che fungono da efflusso. Non si osserva alcun flusso uscire dalla fortezza venosa, l'avampiede e la suola venosa del Lejars sono esclusi dal circuito di arterializzazione.

- a: vene tibiali anteriori
- b: vena grande safena
- c: vena dorsale del piede
- d: vena marginale mediale
- e: crux venosa con perforanti che vanno al sistema venoso profondo plantare
- f: vene peroniere
- g: vene tibiali posteriori
- h: vena piccola safena (duplice)
- i: vene plantari mediali
- k: vena marginale laterale
- l: vene plantari laterali
- m: arco plantare

Le frecce bianche indicano la direzione del flusso

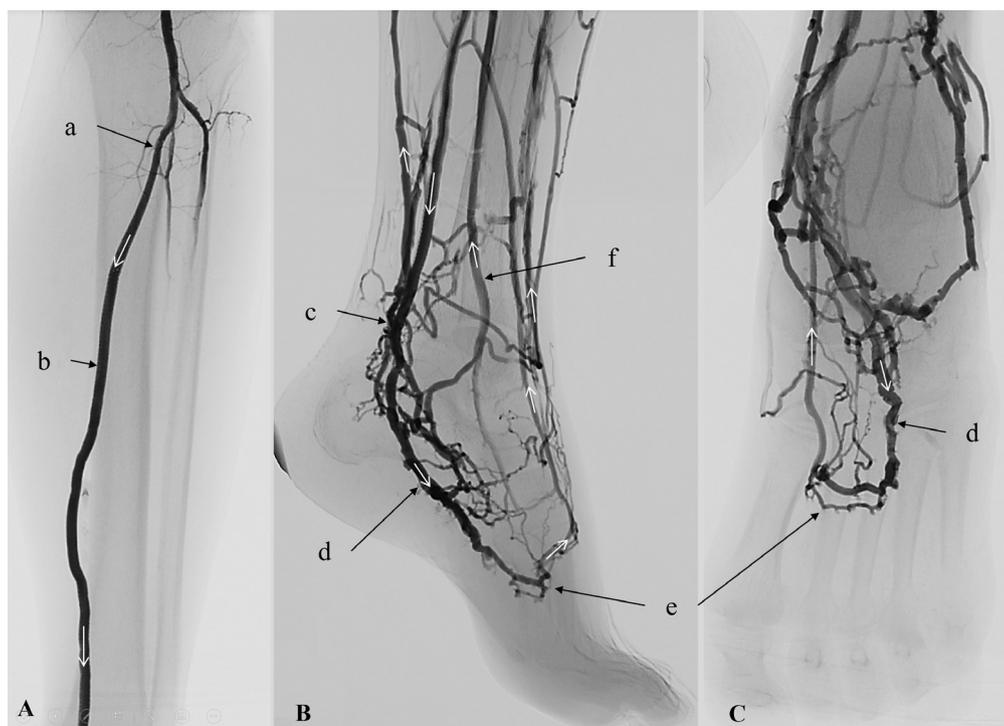
Ci sono diverse tecniche, sia chirurgiche che endovascolari, che permettono di rompere e rendere incompetenti le valvole venose dell'afflusso, sia esso la VMM o le vene plantari. Una volta ottenuto questo, in tutte le forme di FVA si osserva una vera e propria "giostra" di sangue nella fortezza venosa del piede, con la vena afferente che funge da sorgente del flusso e tutte le altre che restano vie di fuga. Sheil stesso, nel 1977, osservò questo circuito chiedendosi come, sebbene l'angiografia postoperatoria mostrasse solo un rapido passaggio del sangue dall'arco venoso dorsale al sistema venoso profondo, si potesse verificare una efficace nutrizione dei tessuti (17).

Uscita dalla fortezza e nutrimento dei tessuti

Per quanto arterializzare la fortezza venosa sia l'obiettivo tecnico primario delle procedure di FVA, pensare che un flusso ematico veloce confinato alle grandi vene del piede, come osservabile nelle figure 1 e 2, sia di per sé in grado di nutrire i tessuti non è ragionevole. Mentre una procedura di rivascolarizzazione tradizionale costruisce

un ponte, bypass o angioplastica, che riconnette l'albero arterioso pervio a monte con il sistema di distribuzione distale, più o meno integro, una FVA viene praticata in presenza del fallimento del sistema di distribuzione distale, che deve sostituire o ricostruire. Come funziona la FVA? Questo è il problema chiave attorno al quale, da oltre 100 anni, si gioca il senso di questa procedura: è possibile ottenere un vero flusso retrogrado che attraversa la rete capillare? Sono le venule post-capillari le responsabili del trasferimento di ossigeno e nutrienti ai tessuti? Quale è il ruolo degli shunt artero-venosi, reputati così importanti in passato nella cosiddetta microangiopatia diabetica?

Una risposta certa non è attualmente possibile. Mi limito a segnalare il lavoro, peraltro puramente teorico, di Sasajima, che calcolando il consumo e la diffusione dell'ossigeno attraverso il plesso venulare ha ipotizzato che, per ottenere una sufficiente nutrizione tissutale, sia necessario espandere il circolo di arterializzazione sino alle venule di almeno 30 micron di diametro (49). Al di là

Figura 2 ◆ Arterializzazione con procedura Limflow in fase acuta

A: angiografia della gamba; B: proiezione latero-laterale del piede; C: proiezione antero-posteriore del piede.

L'afflusso avviene sulla vena tibiale posteriore e riempie tutta la fortezza venosa del piede. Dalla vena plantare laterale, attraverso la crux e gli altri vasi perforanti entra nei sistemi dorsali superficiale e profondo che fungono da efflusso. Non si osserva alcun flusso uscire dalla fortezza venosa, l'avampiede e la suola venosa del Lejars sono esclusi dal circuito di arterializzazione. Si osservi l'arco plantare, duplice, protetto da una serie di valvole che impediscono il flusso nelle vene metatarsali.

a: fistola artero-venosa ottenuta con uno stent ricoperto che passa dalla arteria tibiale posteriore prossimale alla vena tibiale posteriore.

b: lungo stent ricoperto che copre tutta la vena tibiale posteriore sino alla caviglia, impedendo il flusso attraverso i collaterali

c: fine dello stent, il flusso continua sulle vene plantari

d: vena plantare laterale

e: arco plantare, duplice

f: vena grande safena

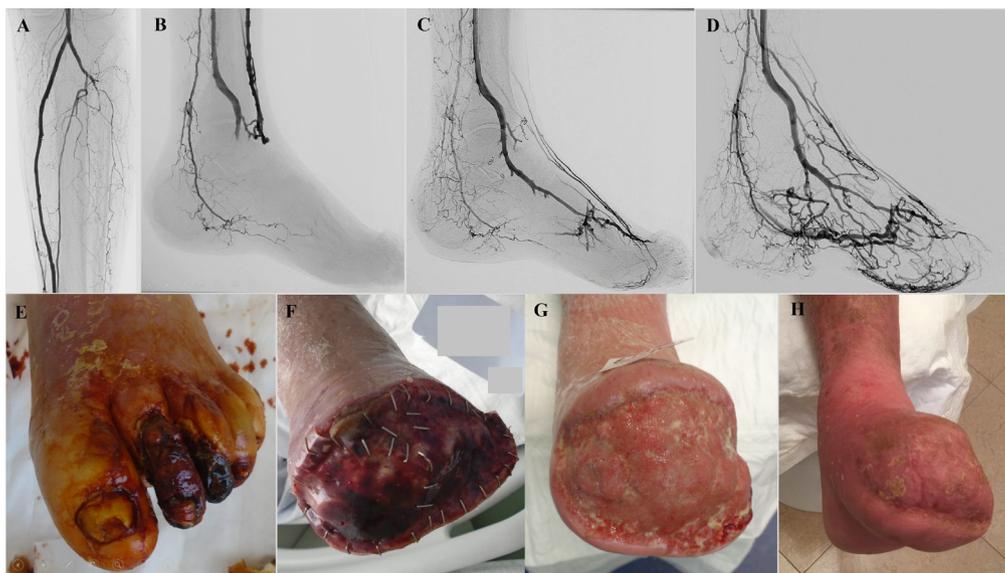
Le frecce bianche indicano la direzione del flusso

delle ipotesi teoriche sul funzionamento dell'arterializzazione, ciò che noi possiamo verificare empiricamente nei nostri pazienti è l'espansione angiografica del circuito, cercando i segni di invasione dei plessi venulari distali. Perciò la fase acuta della FVA ha come obiettivo tecnico la conquista della fortezza venosa, cioè la costruzione del circuito basale che, in un successivo processo di maturazione deve espandersi nell'avampiede e nella suola venosa del Lejars. A differenza delle rivascularizzazioni tradizionali la FVA non funziona subito, richiede settimane per maturare, come dimostrato dagli incrementi tardivi dell'ossimetria transcutanea (TcPO₂) (38).

I meccanismi di espansione del circuito di arterializzazione possono essere ricondotti a due ipotesi fondamen-

tali, una meccanica e una biologica. L'ipotesi meccanica prevede una progressiva incompetenza delle valvole venose a causa della "fatigue" meccanica imposta dall'arterializzazione. Ricordiamo Carrel ed il suo esperimento sui cani del 1906: "le valvole impediscono, all'inizio, l'inversione della circolazione, dopo un breve periodo, le valvole cedono gradualmente e il sangue rosso scorre nelle vene fino ai capillari". Angiograficamente il circuito arterializzato tende sempre ad essere confinato nella fortezza venosa, ma se posizioniamo un tourniquet alla caviglia creando una condizione di alta pressione, osserviamo incontinenza delle valvole venose metatarsali. In modo indiretto questa manovra suggerisce come la pressione idrostatica della posizione eretta possa avere

Figura 3 ♦ Arterializzazione ibrida sulla vena grande safena in situ



A: anastomosi prossimale della vena grande safena con l'arteria poplitea infragenuale
 B: appena eseguito il bypass il flusso è bloccato alla caviglia perché la forza venosa del piede è protetta da valvole continenti
 C: le valvole della vena marginale mediale sono state rese incompetenti e tre vasi perforanti prossimali di caviglia sono stati embolizzati. Il flusso è incanalato verso la crux. Lo spasmo diffuso dei vasi venosi impedisce ulteriori trattamenti.
 D: quattro settimane dopo si osserva maturazione del circuito di arterializzazione, con espansione verso l'avampiede e la suola venosa del Lejars
 E: condizioni basali del piede: gangrena del 2° e 3° dito
 F: amputazione transmetatarsale con impianto di sostituto dermico effettuata quattro settimane dopo l'arterializzazione, in corrispondenza dell'angiografia D
 G: due mesi dopo, prima dello skin graft. Il dato corrisponde all'angiografia mostrata in Fig. 4
 H: tre mesi dopo lo skin graft

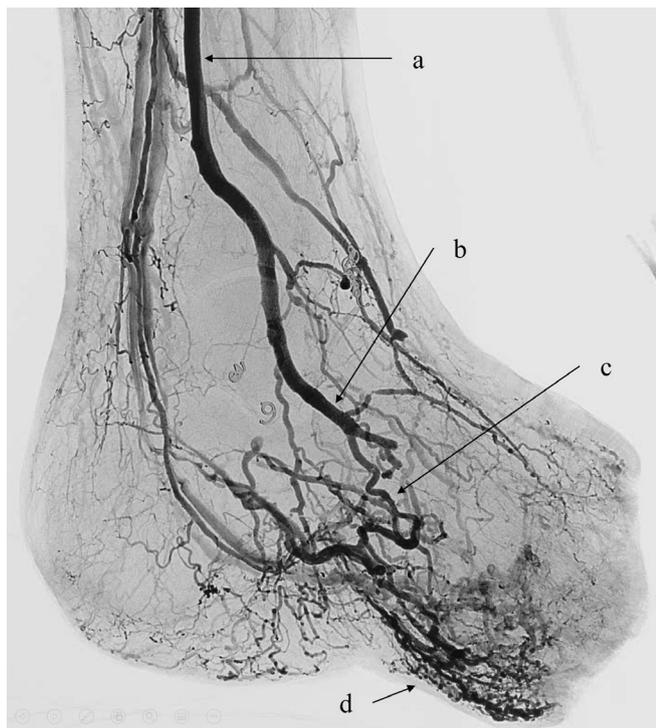
un ruolo nell'espansione della FVA. La Figura 3D mostra come, dopo alcune settimane dalla procedura iniziale di FVA, sia presente ampia espansione del circuito nell'avampiede e nella suola venosa del Lejars.

L'ipotesi biologica è più complessa, analogamente a quanto si verifica nelle FAV per emodialisi dell'arto superiore, lo *shear stress* provocato dall'iperafflusso innesca processi di rimodellamento delle pareti vascolari che interessano tutto il circuito. Nella FAV per emodialisi il flusso ematico ricercato è generalmente quello retrogrado, un semplice furto ematico che interessa una grande vena superficiale con scarsa espansione distale. Nel caso della FVA è l'opposto, per comprendere il concetto possiamo fare un paragone con la potatura di una pianta: a differenza della FAV per emodialisi ciò che furta precocemente il sangue deve essere potato, in quanto inutile e riduttivo dello sviluppo anterogrado, in modo da focalizzare, pressurizzare ed espandere il flusso verso la distalità. Le figure 3 e 4 mostrano il percorso di una FVA verso la completa matura-

zione: l'embolizzazione dei rami precoci di caviglia ha focalizzato il circuito verso la VMM, le valvole dei collateralari venosi hanno ceduto progressivamente e 2-3 di essi si sono sviluppati formando un nuovo sistema di distribuzione vascolare. Confrontando immagini angiografiche iniziali (Figg. 1-3) con quella finale (Fig. 4) si può comprendere come la FVA nei pazienti CLTI sia un processo complesso, diverso da ogni altro tipo di rivascolarizzazione tradizionale o di semplice FAV per emodialisi.

La durata media della pervietà di una FVA, confrontata con quella dei bypass tradizionali, si è sempre dimostrata inferiore (20, 36, 38). Nonostante questo, una volta che il circuito di arterializzazione si occlude, solo raramente ricompare CLTI. Il primo a segnalare il fenomeno fu Lengua, che ipotizzò come una pervietà solo temporanea della FVA fosse sufficiente: quando la vena afferente si chiude, le arterie ammalate riescono comunque a sostenere i tessuti tramite collateralari perché il rimodellamento

Figura 4 ♦ Stesso paziente della Fig. 3. L'angiografia è stata effettuata tre mesi dopo l'amputazione trans-metatarsale, prima del confezionamento di skin graft



a: vena grade safena

b: la vena marginale mediale, dopo l'amputazione d'avampiede, si è trombizzata nella sua parte distale

c: questo ramo perforante, originariamente chiuso, si è aperto per cedimento delle valvole di protezione e si è sviluppato in un ampio circuito di arterializzazione che rifornisce la suola venosa del Lejars.

d: suola venosa del Lejars ipertrofizzata. si osservi l'intenso effetto contrastografico tissutale in sede di ferita chirurgica. il circuito di arterializzazione è riuscito a ricostituire un nuovo sistema di distribuzione del flusso ematico

vascolare ha ricostituito un sistema di distribuzione del piede efficace e duraturo (38, 50).

La fisiopatologia della FVA è complessa ed è possibile che i diversi fattori meccanici e biologici siano intrecciati in modo variabile da paziente a paziente. Come guidare la maturazione del circuito di arterializzazione nel singolo paziente è una questione aperta, siamo ancora lontani da una standardizzazione condivisa delle procedure.

La gestione del circuito arterializzato e la chirurgia delle lesioni

Raramente è possibile dare forma in modo definitivo al circuito in una sola procedura iniziale, sia per lo spasmo venoso che rappresenta la regola dopo aver lavorato a lungo con cateteri all'interno dei vasi, sia per la continenza delle piccole valvole, che richiede tempo per essere vinta. Il circuito di arterializzazione va pertanto sorvegliato nel suo processo di maturazione con eco-Doppler a scadenza ravvicinata e valutando la risposta delle lesioni tissutali e dei valori di TcPO₂. L'indagine eco-Doppler deve essere completa in quanto restenosi precoci dell'afflusso o dell'efflusso sono frequenti in vasi sottoposti ad uno stress fluidodinamico estremo.

La strategia di effettuare successive procedure angiografiche, mirate alla potatura/focalizzazione del circuito si è rivelata clinicamente importante (36, 48). Prima di ogni trattamento chirurgico programmato delle lesioni tissutali viene effettuata una angiografia che valuta l'espansione del circuito, vengono trattate eventuali restenosi e, mediante embolizzazione con spirali metalliche, vengono potati i collaterali venosi che furtono flusso ematico. La TcPO₂ è elemento chiave nel valutare la maturazione del circuito. Inizialmente bassa, anche a causa del modesto edema post-FVA comunemente osservato, tende a risalire nelle successive 4-8 settimane raggiungendo valori talora superiori a 60 mmHg (38).

L'approccio chirurgico delle lesioni tissutali deve considerare tre elementi peculiari che lo differenziano, almeno in parte, da quello tradizionale. In primo luogo, i tempi chirurgici sono determinati dalla maturazione del circuito, sono variabili da paziente a paziente e vanno scelti in base alla risoluzione dell'edema ed alla risalita dei valori di TcPO₂. In secondo luogo, il chirurgo deve risparmiare il più possibile il circuito di arterializzazione, osservando l'angiografia del piede e non interrompendo la crux, fondamentale per connettere afflusso ed efflusso. Infine,

per quanto efficace nel fornire un certo grado di nutrizione tissutale, non possiamo pensare che la FVA possa avere un rendimento metabolico paragonabile al flusso arterioso normale: i tessuti vanno ancora considerati potenzialmente ischemici, e la chirurgia deve evitare tensioni che possano compromettere localmente l'irrorazione tissutale, *tension-free surgery* (51).

INDICAZIONI ALLA FVA

Ogni rivascolarizzazione "evidence-based" nei pazienti con CLTI deve essere gestita considerando il rischio del paziente, la gravità delle lesioni e l'estensione anatomica della malattia (2). La FVA non fa eccezione e la figura 5 mostra un algoritmo in 4 fasi per decidere se un paziente può essere candidato o meno a questa procedura. La prima e la seconda fase sono comuni alle altre procedure standard di rivascolarizzazione, la terza invece rappresenta il punto chiave nel decidere tra un tradizionale approccio "arterioso" o la FVA.

Valutazione clinica globale. La FVA può essere proposta a pazienti con una aspettativa di vita e di qualità di vita accettabili, con l'obiettivo di guarire le lesioni e tornare a camminare. Pur comprendendo come questa definizione sia grossolana, è evidente nella pratica clinica quotidiana che la CLTI spesso colpisce pazienti anziani con estese comorbidità, ridotte capacità motorie ed autonomia. La procedura non è limitata ad un singolo intervento, spesso sono richieste multiple rivalutazioni angiografiche e chirurgiche ed i tempi di guarigione sono valutati in mesi, non settimane. È pertanto necessario effettuare una accurata selezione dei pazienti, proponendo la FVA solo a coloro che hanno la capacità di aderire a questo percorso in modo fortemente motivato e con ragionevoli probabilità di successo. A causa dell'incremento di portata cardiaca che la FVA comporta abbiamo escluso pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione polmonare. Nel contesto di un team multidisciplinare, l'internista o il diabetologo sono i maggiori responsabili di questa selezione perché hanno la visione clinica più ampia del paziente e delle sue possibilità di ripresa globale.

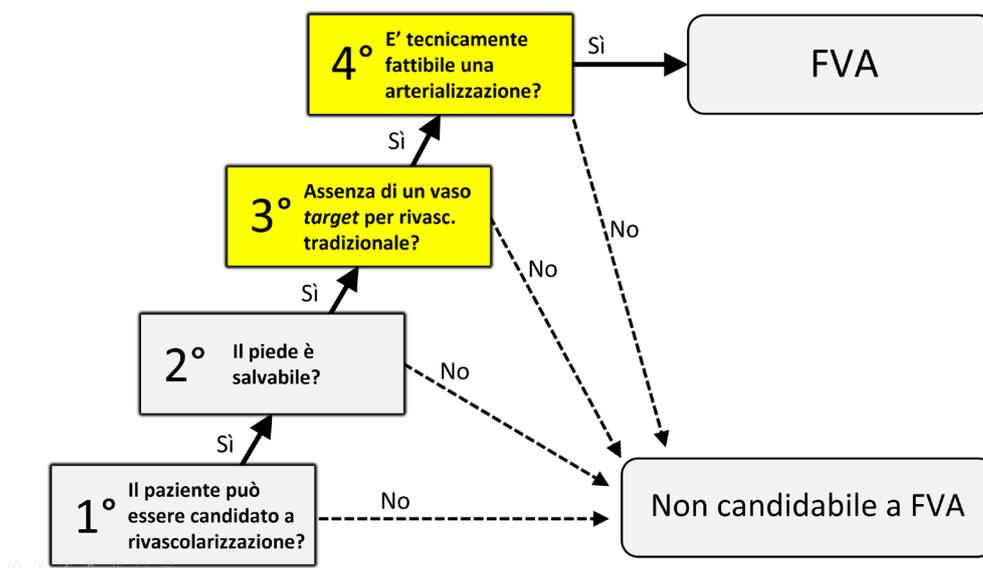
Valutazione delle lesioni del piede. Il piede deve essere salvabile con una chirurgia limitata all'avampiede: debridement di ulcere, amputazioni di dita o raggi sino all'amputazione transmetatarsale. Pazienti candidati, ab initio, ad amputazioni più prossimali sono da escludere perché il

sacrificio della crux venosa impedisce lo sviluppo del circuito di arterializzazione. Una eventuale infezione deve essere stata efficacemente trattata prima della procedura di FVA.

Chi è oggi un paziente *no-option* CLTI? Un vero paziente con *no-option* CLTI può essere definito come un paziente che non ha alcun vaso del piede residuo che possa rappresentare l'obiettivo di un bypass distale o di una angioplastica. La FVA non sostituisce gli approcci tradizionali, endovascolari e chirurgici, la cui fattibilità deve essere sempre valutata, o comunque tentata, da operatori esperti, prima di dichiarare il paziente *no-option*. Alcuni pazienti sviluppano questa condizione dopo fatti embolici o fallimento di ripetute rivascolarizzazioni, tuttavia la maggior parte dei pazienti con *no-option* CLTI, oggi, sono affetti da malattia delle piccole arterie, *small artery disease* (SAD), che tipicamente si associa all'età, al diabete ed alla malattia renale (52). La SAD è responsabile del progressivo fallimento del sistema di distribuzione del piede, portando nella fase finale ad un "piede deserto". In una nostra precedente esperienza i pazienti con SAD severa rappresentavano circa il 25% della nostra popolazione, e la presenza di SAD era fortemente associata alla presenza di diabete e dialisi (53). Nella nostra casistica attuale di pazienti con CLTI circa l'86% sono diabetici, e la presenza di SAD severa è salita al 45% (54). Questo dato inquietante non significa che quasi la metà dei pazienti con CLTI sia necessariamente *no-option* e debba essere sottoposta a FVA: la prevalenza di pazienti *no-option* CLTI varia a seconda dell'afferenza del centro ed è certamente più alta in un centro di riferimento come il nostro dove si concentrano i casi complessi. Inoltre, non tutti i pazienti SAD sono *no-option*, e diagnosticare correttamente il grado di SAD è tecnicamente difficile e richiede un approccio angiografico dedicato (55). Kawarada, in un recente articolo sulla necessità o meno di effettuare angioplastiche nei vasi propri del piede, diffida di un approccio basato solo sul dato angiografico, e suggerisce di seguire un approccio guidato dalla clinica (56). Allo stesso modo la diagnosi di *no-option* CLTI, e la conseguente indicazione alla FVA, deve essere fondamentalmente clinica: al dato angiografico di desertificazione vascolare va associato il dato clinico della non risposta delle lesioni ai trattamenti corretti messi in atto.

La FVA è tecnicamente fattibile? Come altre procedure chirurgiche o endovascolari anche la FVA presenta requisiti di fattibilità tecnica fondati sull'anatomia del paziente e sull'estensione della PAD. L'afflusso e il deflusso devo-

Figura 5 ◆ Flow-chart decisionale per candidare un paziente alla procedura di arterializzazione delle vene del piedet



Rivasc.: rivascolarizzazione

no essere attentamente valutati prima della procedura, sia che si scelga la forma ibrida o la percutanea. Per la creazione della FAV percutanea almeno una arteria infra-poplitea deve essere aperta per funzionare come afflusso del circuito. I pazienti con anamnesi di malattia venosa precedente (varici, tromboflebiti, edemi venosi) devono essere esclusi. Distalmente ci deve essere un buon efflusso venoso, in grado di trasformarsi nel nuovo sistema di distribuzione del piede.

CONCLUSIONI

I pazienti anziani, diabetici e con malattia renale aumentano in tutto il mondo, così anche la malattia arteriosa correlata a queste condizioni, la cui espressione peggiore è la CLTI. Non tutti i pazienti con CLTI possono essere trattati con una rivascolarizzazione tradizionale, molti di essi presentano un fallimento del sistema vascolare di distribuzione del piede, che li rende *no-option*. Da oltre 100 anni la FVA viene proposta, con metodiche diverse, a questi pazienti non altrimenti rivascolarizzabili, con risultati incoraggianti. Attualmente molti gruppi nel mondo stanno esplorando le possibilità cliniche di questa terapia, sia con approcci ibridi che totalmente percutanei. Anche se il cammino verso una definitiva standardizzazione e padronanza della tecnica è ancora lungo, possiamo con certezza concludere che, in pazienti

altamente selezionati, la FVA può essere proposta come ultima opportunità di salvataggio d'arto prima di procedere ad un'amputazione maggiore.

BIBLIOGRAFIA

1. Hincliffe RJ, Forsythe RO, et al. Guidelines of the international writing group on the diabetic foot on diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev*: e3276, 2020.
2. Conte MS, Bradbury AW, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 69: 3S-125S.e40, 2019.
3. Aiello A, Anichini R, et al. 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: 355-369, 2014.
4. Benoit E, O'Donnell TF, et al. Improved amputation-free survival in unreconstructable critical limb ischemia and its implications for clinical trial design and quality measurement. *J Vasc Surg* 55: 781-789, 2012.
5. Abu Dabrh AM, Steffen MW, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 62: 1642-1651, 2015.
6. Karanth VK, Karanth TK, et al. Lumbar sympathectomy techniques for critical lower limb ischaemia due

- to non-reconstructable peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD011519, 2016.
7. Abu Dabrh AM, Steffen MW, et al. Nonrevascularization-based treatments in patients with severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 62: 1330-1339, 2015.
 8. Peeters Weem SMO, Teraa M, et al. Bone Marrow derived Cell Therapy in Critical Limb Ischemia: A Meta-analysis of Randomized Placebo Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 50: 775-783, 2015.
 9. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004001, 2013.
 10. Szilagyi DE, Jay GD, et al. Femoral arteriovenous anastomosis in the treatment of occlusive arterial disease. *AMA Arch Surg* 63: 435-451, 1951.
 11. San Martin y Satrustegui. Anastomosis arterio-venosa: Cirugia del aparato circulatorio. *Jurado med farm* 12: 164-165, 1902.
 12. Davies HM. The value of arteriovenous anastomosis in gangrene of the lower limb. *Ann Surg* 55: 864-876, 1912.
 13. Carrel A, Guthrie C. The Reversal of the Circulation in a Limb. *Ann Surg* 43: 203-215, 1906.
 14. Halstead AE, Vaughan RT. Arteriovenous anastomosis in the treatment of gangrene of the extremities. *Surg Gynecol Obstet* 14: 1-19, 1912.
 15. Bernheim BM. Arteriovenous anastomosis reversal of the circulation as a preventive of gangrene of the extremities. *Ann Surg* 55: 195-207, 1912.
 16. Lengua F. Arterialization technic of the venous network in the foot. *Nouv Presse Med* 4: 1309-1342, 1975.
 17. Sheil GR. Treatment of critical ischaemia of the lower limb by venous arterialization: an interim report. *Br J Surg* 64: 197-199, 1977.
 18. Taylor RS, Belli AM, et al. Distal venous arterialisation for salvage of critically ischaemic inoperable limbs. *Lancet* 354: 1962-1965, 1999.
 19. Engelke C, Morgan RA, et al. Distal venous arterialization for lower limb salvage: angiographic appearances and interventional procedures. *Radiogr Rev Publ Radiol* 21: 1239-1248; discussion 1248-1250, 2001.
 20. Lengua F, La Madrid A, et al. Arterialization of the distal veins of the foot for limb salvage in arteritis. *Techniques and results. Ann Chir* 126: 629-636; discussion 637-638, 2001.
 21. Rowe VL, Hood DB, et al. Initial experience with dorsal venous arch arterialization for limb salvage. *Ann Vasc Surg* 16: 187-192, 2002.
 22. Sasajima T, Azuma N, et al. Combined distal venous arterialization and free flap for patients with extensive tissue loss. *Ann Vasc Surg* 24: 373-381, 2010.
 23. Arsenault KA, Tse LW, et al. Venous Arterialization for Nonreconstructible Lower Extremity Arterial Disease: A Multicenter Case Series. *J Vasc Surg* 66: e68-e69, 2017.
 24. Mutirangura P, Ruangsetakit C, et al. Pedal bypass with deep venous arterialization: the therapeutic option in critical limb ischemia and unreconstructable distal arteries. *Vascular* 19: 313-319, 2011.
 25. Alexandrescu V, Ngongang C, et al. Deep calf veins arterialization for inferior limb preservation in diabetic patients with extended ischaemic wounds, unfit for direct arterial reconstruction: preliminary results according to an angiosome model of perfusion. *Cardiovasc. Revascularization Med Mol Interv* 12: 10-19, 2011.
 26. Lu XW, Idu MM, et al. Meta-analysis of the clinical effectiveness of venous arterialization for salvage of critically ischaemic limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 31: 493-499, 2006.
 27. Schreve MA, Vos CG, et al. Venous Arterialisation for Salvage of Critically Ischaemic Limbs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 53: 387-402, 2017.
 28. Houllind K, Christensen JK, et al. Vein arterialization for lower limb revascularization. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 57: 266-272, 2016.
 29. Lichtenberg M, Schreve MA, et al. Surgical and endovascular venous arterialization for treatment of critical limb ischaemia. *VASA* 47: 17-22, 2018.
 30. Schreve MA, Ünlü Ç, et al. Surgical and endovascular venous arterialization: ready to take the 'desert' by storm? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 58: 402-408, 2017.
 31. Djoric P. Early individual experience with distal venous arterialization as a lower limb salvage procedure. *Am Surg* 77: 726-730, 2011.
 32. Schreve MA, Minnee RC, et al. Comparative study of venous arterialization and pedal bypass in a patient cohort with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 28: 1123-1127, 2014.
 33. Ascer E, Veith FJ. Arterialization of the Distal Venous System Alone or Combined With Bypasses to Limited

- Outflow Tracts: A Last Resort for the ‘Unsalvageable Leg’? *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 6: 67-83, 1993.
34. Houlind K, Christensen J, et al. Early results from an angiosome-directed open surgical technique for venous arterialization in patients with critical lower limb ischemia. *Diabet Foot Ankle* 4, 2013.
 35. Mätzke S, Pitkänen J, et al. Does saphenous vein arterialisation prevent major amputation in critical leg ischaemia? A comparative study. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 40: 845-847, 1999.
 36. Ferraresi R, Casini A, et al. Hybrid Foot Vein Arterialization in No-Option Patients With Critical Limb Ischemia: A Preliminary Report. *J Endovasc Ther* 26: 7-17, 2019.
 37. Kum S, Huizing E, et al. Percutaneous deep venous arterialization in patients with critical limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 59: 665-669, 2018.
 38. Kum S, Tan YK, et al. Midterm Outcomes From a Pilot Study of Percutaneous Deep Vein Arterialization for the Treatment of No-Option Critical Limb Ischemia. *J Endovasc Ther* 24: 619-626, 2017.
 39. Del Giudice C, Van Den Heuvel D, et al. Percutaneous Deep Venous Arterialization for Severe Critical Limb Ischemia in Patients With No Option of Revascularization: Early Experience From Two European Centers. *Cardiovasc. Intervent Radiol* 41: 1474-1480, 2018.
 40. Mustapha JA, Saab FA, et al. Interim Results of the PROMISE I Trial to Investigate the LimFlow System of Percutaneous Deep Vein Arterialization for the Treatment of Critical Limb Ischemia. *J Invasive Cardiol* 31: 57-63, 2019.
 41. Mills JL. Commentary: Is Deep Vein Arterialization for Limb-Threatening Ischemia Effective? A Novel Percutaneous Technique May Lead to an Answer. *J Endovasc Ther* 24: 627-628, 2017.
 42. Schreve MA, Lichtenberg M, et al. PROMISE international; a clinical post marketing trial investigating the percutaneous deep vein arterialization (LimFlow) in the treatment of no-option chronic limb ischemia patient. *CVIR Endovasc* 2, 26, 2019.
 43. Gandini R, Merolla S, 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: 127-132, 2018.
 44. Béland M, Méthot M, et al. Venous Arterialization with Common Endovascular Devices. *J Vasc Interv Radiol* 30: 570-571, 2019.
 45. Ichihashi S, Shimohara Y, et al. Simplified Endovascular Deep Venous Arterialization for Non-option CLI Patients by Percutaneous Direct Needle Puncture of Tibial Artery and Vein Under Ultrasound Guidance (AV Spear Technique). *Cardiovasc Intervent Radiol* 43: 339-343, 2020.
 46. Ysa A, Lobato M, et al. Homemade Device to Facilitate Percutaneous Venous Arterialization in Patients With No-Option Critical Limb Ischemia. *J Endovasc Ther* 26: 213-218, 2019.
 47. Testut L, Latarjet A. *Trattato di Anatomia Umana*. vol. II, Unione Tipografico-Editrice Torinese, pp. 994-995, 1972.
 48. Ferraresi R. DVA pathophysiology and mechanism of action. LINC congress, January 30, 2020. https://linc2020.cncptdlx.com/media/1400_Roberto_Ferraresi_30_01_2020_Room_1_-_Main_Arena_1_v1.pdf, 2020.
 49. Sasajima T, Koyama T. Biological maintenance of distal vein arterialization. *Adv Exp Med Biol* 765: 245-250, 2013.
 50. Lengua F, Madrid AL, et al. Arterialización venosa temporal del pie diabético. *J Vasc Bras* 9: 14-20, 2010.
 51. Clerici G. Post DVA care in a multidisciplinary setting. LINC congress, January 30, 2020. https://linc2020.cncptdlx.com/media/1406_Giacomo_Clerici_30_01_2020_Room_1_-_Main_Arena_1.pdf, 2020.
 52. Edmonds M. Vascular disease in the lower limb in type 1 diabetes. *Cardiovasc Endocrinol Metab* 8: 39-46, 2019.
 53. Ferraresi R, Mauri G, et al. BAD transmission and SAD distribution: a new scenario for critical limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 59: 655-664, 2018.
 54. Ferraresi R, Small artery disease (SAD) and medial artery calcification (MAC) are changing the fate of CLI patients. LINC congress, January 29, 2020. https://linc2020.cncptdlx.com/media/0825_Roberto_Ferraresi_29_01_2020_Room_1_-_Main_Arena_1.pdf, 2020.
 55. Manzi M, Cester G, et al. Vascular imaging of the foot: the first step toward endovascular recanalization. *Radiogr* 31: 1623-1636, 2011.
 56. Kawarada O. What Matters on the New Horizon of Below-the-Ankle Intervention: Don't Judge a Foot by Its Image. *J Endovasc Ther*, doi:10.1177/1526602820906523.

POSITION STATEMENT AMD SID

Raccomandazioni per la diagnosi del diabete gestazionale durante la pandemia COVID-19

Elisabetta Torlone¹, Camilla Festa¹, Gloria Formoso¹, Marina Scavini¹, Maria Angela Sculli¹, Elena Succurro¹, Laura Sciacca¹, Annunziata Lapolla²
¹Gruppo di Studio intersocietario AMD-SID Diabete e Gravidanza; ²Comitato Scientifico AMD

Il presente documento è stato condiviso con:

SIE (Società Italiana di Endocrinologia)
SIBioC (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica)
SIPMEL (Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio)
SIGO (Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia)
AOGOI (Associazione degli Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani)
AGUI (Associazione Ginecologi Universitari Italiani)
AGEO (Associazione Ginecologi Extraospedalieri)
SIMP (Società Italiana di Medicina Perinatale)

INTRODUZIONE

La pandemia COVID-19 ha richiesto una sostanziale modifica nelle procedure di accesso ai servizi sanitari.

La condizione di gravidanza richiede comunque una serie di controlli e di valutazioni cliniche che devono permettere un regolare sviluppo del nascituro e, condizione fondamentale perché questo avvenga, una buona salute della madre.

Il DPCM del 11/03/2020, in cui sono state varate misure per il contenimento del contagio da Coronavirus, concernenti limitazioni alla possibilità di spostamento delle persone fisiche all'interno di tutto il territorio nazionale, ha mantenuto tra le prestazioni da erogare le "visite in gra-

vidanza". È stata confermata, infatti, l'organizzazione della rete materno-neonatale ed i percorsi raccomandati prevedono l'assistenza nel servizio consultoriale/territoriale e nel contesto ospedaliero; sono inoltre garantite le prestazioni diagnostiche e strumentali non procrastinabili in quanto correlate ad età gestazionale specifica, purché siano adottate tutte le disposizioni di sicurezza.

Il Diabete Gestazionale (GDM) è una condizione temporanea ma, se non adeguatamente riconosciuto e trattato si traduce in un maggior rischio di complicanze materne e fetali sia nel breve che nel lungo termine. Non ci sono ad oggi evidenze su COVID-19 e GDM, ma è noto che l'effetto dell'iperglicemia, di qualsiasi natura, peggiora le condizioni di risposta immunitaria alle infezioni e che lo stato infiammatorio a sua volta peggiora il quadro di insulino-resistenza.

Pertanto anche in questa situazione di pandemia è necessario non ridurre l'attenzione nei confronti della diagnosi e trattamento del GDM.

Nel nostro Paese la diagnosi viene effettuata secondo le Linee Guida pubblicate nel 2011 dall'ISS che prevedono uno screening per fattori di rischio e la possibilità di effettuare l'OGTT fra 16 e 18 settimane nei casi ad alto rischio, da ripetere nel caso di negatività fra 24-28 settimane, così come viene effettuato nei casi di medio rischio.

Lo scopo di questo documento è quello di:

– stilare una guida **TEMPORANEA per lo screening**, da limitare a tutte quelle situazioni in cui la procedura classica non possa essere attuata a causa di un rapporto rischio/beneficio sfavorevole per la salute della gestante o in quelle condizioni in cui i servizi ambulatoriali si trovano nella impossibilità di erogare la prestazione.

Tutto ciò premesso:

1. Le raccomandazioni concernenti le modifiche alla procedura di screening del diabete gestazionale (GDM) di seguito riportate sono state prodotte **specificamente** in relazione all'emergenza sanitaria dovuta alla pandemia COVID-19.
2. Tali raccomandazioni dovranno essere sostituite dalle precedenti (LG Gravidanza Fisiologica ISS e Standard di Cura SID/AMD 2018 (1-2) o eventuali successivi aggiornamenti nel momento in cui si dichiara cessata l'emergenza nazionale.
3. Fermo restando che:
 - a. le evidenze scientifiche al momento disponibili non forniscono alcuna alternativa di pari valore diagnostico alla curva con carico orale effettuata con 75 grammi di glucosio e con prelievi per glicemia ai tempi 0', 60', 120' e che tale metodica resta il gold-standard per la diagnosi di GDM;
 - b. viene considerata l'eccezionale emergenza sanitaria in cui versa il nostro Paese e le peculiarità del COVID-19;
 - c. viene considerato il rapporto rischio/beneficio contingente a tale situazione;

si suggerisce di attuare le seguenti deviazioni dall'algoritmo di screening per il GDM e dalla consueta modalità di svolgimento delle visite nel caso in cui il team decisionale della struttura/Ente di afferenza ravveda un rapporto rischio/beneficio sfavorevole relativamente all'esposizione della donna gravida al pericolo di contagio e/o qualora il Sistema Sanitario debba erogare prestazioni in modo limitato.

1. Al primo riscontro di gravidanza in tutte le donne va esclusa la presenza di un "Diabete preesistente alla gravidanza". Si pone diagnosi di diabete manifesto in presenza di una glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dL,

di una glicemia plasmatica random ≥ 200 mg/dL, o di una emoglobina glicata ≥ 48 mmol/mol (6.5%) (Fig. 1).

Razionale: una serie di studi ha evidenziato che il diabete preesistente alla gravidanza se non riconosciuto e trattato tempestivamente determina outcomes materni e fetali avversi. In particolare, un recente studio Canadese (3) ha analizzato gli outcomes materni e fetali di 995,990 donne in gravidanza ed evidenziato che il 2.6% delle stesse presentava un diabete preesistente alla gravidanza, in esse il parto pretermine, la mortalità perinatale, le malformazioni congenite e l'ipoglicemia neonatale erano significativamente più elevate rispetto alle donne con GDM.

2. a. Si ritiene accettabile la diagnosi di GDM, quando la procedura di screening non può essere eseguita in sicurezza, quando il valore della glicemia plasmatica a digiuno è ≥ 92 mg/dL. Perché il dato sia accettabile come diagnosi, la valutazione deve essere eseguita esclusivamente nelle finestre temporali raccomandate in relazione ai fattori di rischio definiti dalle predette LG (Fig. 1).

b. Nel caso in cui sia possibile effettuare lo screening per GDM tale procedura dovrà essere effettuata nel rispetto delle disposizioni di distanziamento sociale in atto in tutti i servizi. Sia la gestante che il personale sanitario dovranno utilizzare i dispositivi di protezione individuale (mascherina chirurgica e guanti).

Razionale: per fare diagnosi di GDM è sufficiente un solo punto alterato dell'OGTT. Dati in letteratura suggeriscono che è possibile utilizzare la sola glicemia plasmatica a digiuno per far diagnosi di Diabete gestazionale poiché la sensibilità e la specificità della glicemia plasmatica a digiuno in un campione di 500 donne in gravidanza sono risultate del 88,8% e del 95,2% (4). **Tuttavia, è importante sottolineare che questa procedura, limitata alla glicemia basale, sottostima la diagnosi di GDM;** infatti una certa percentuale di pazienti ha glicemia basale < 92 mg/dl, mentre i valori post-carico risultano patologici. Inoltre dobbiamo sottolineare che l'esecuzione dell'intero test, anche quando si rilevi un valore diagnostico a digiuno, permette di identificare disturbi metabolici che hanno un diverso impatto clinico e, conseguentemente, di definire la strategia terapeutica più appropriata stratificando le pazienti in base al rischio metabolico e cardiovascolare a breve e a lungo termine. Tale modalità di screening determina quindi un beneficio sensibile per la

donna e per il feto. Durante la pandemia da COVID-19 è possibile che il rischio connesso all'esecuzione dell'intera curva glicemica superi il beneficio che potremmo apportare alla mamma ed al feto nei casi in cui si documenti già un valore di glicemia a digiuno che raggiunge o supera la soglia di 92 mg/dL. Si ribadisce che tale valore può essere considerato diagnostico **esclusivamente nei casi in cui sia ottenuto nell'epoca gestazionale in cui si sarebbe dovuto effettuare l'OGTT ovvero fra 16-18 settimane nelle gestanti ad alto rischio o fra 24 e 28 settimane nel medio rischio.**

3. Successivamente alla diagnosi di GDM dopo la prima visita presso il centro di diabetologia, verrà mantenuto un contatto periodico attivando un percorso di controlli da remoto (telemedicina) con modalità che verranno indicate con PDTA specifici.

Razionale: nell'ottica di ridurre gli accessi ai presidi sanitari è opportuno che vengano definiti e standardizzati alcuni processi di gestione condivisa mediante strumenti di comunicazione registrazione e monitoraggio; le strutture diabetologiche del nostro Paese condividono per lo più la stessa cartella informatizzata e si stanno attivando dei processi di registrazione da remoto nella stessa cartella dei dati dell'automonitoraggio glicemico attraverso APP o altri strumenti di condivisione. La stesura di PDTA fornisce un supporto gestionale ed è volto ad armonizzare i comportamenti clinici con strumenti innovativi quali la telemedicina.

4. Ottimizzare la prescrizione e l'esecuzione di esami di laboratorio e strumentali cercando di far convergere le prescrizioni dei vari specialisti coinvolti nella gestione della gravidanza, limitando le uscite della paziente e i suoi contatti con presidi sanitari.

Razionale: la gravidanza complicata da GDM comporta un aumento del rischio di complicanze a medio e lungo termine per la madre e per il feto. In tal senso, la gestione di tale condizione è particolarmente rigorosa e si può avvalere di una maggiore frequenza di controlli di laboratorio e di diagnostica strumentale come adiuvanti del percorso terapeutico (es. monitoraggio dei parametri di crescita fetale) e/o come strumenti diagnostici precoci di eventuali complicanze. Ponendo al numeratore il fatto che generalmente questi esami richiedono accessi a presidi sanitari e dunque determinano un maggior rischio

di esposizione al contagio, e al denominatore il vantaggio in termini di riduzione del rischio di complicanze materne fetali grazie all'esecuzione dei suddetti esami, è compito di ciascun clinico quantificare il rapporto rischio/beneficio per ciascuna paziente e agire condividendo il percorso anche con gli altri specialisti coinvolti.

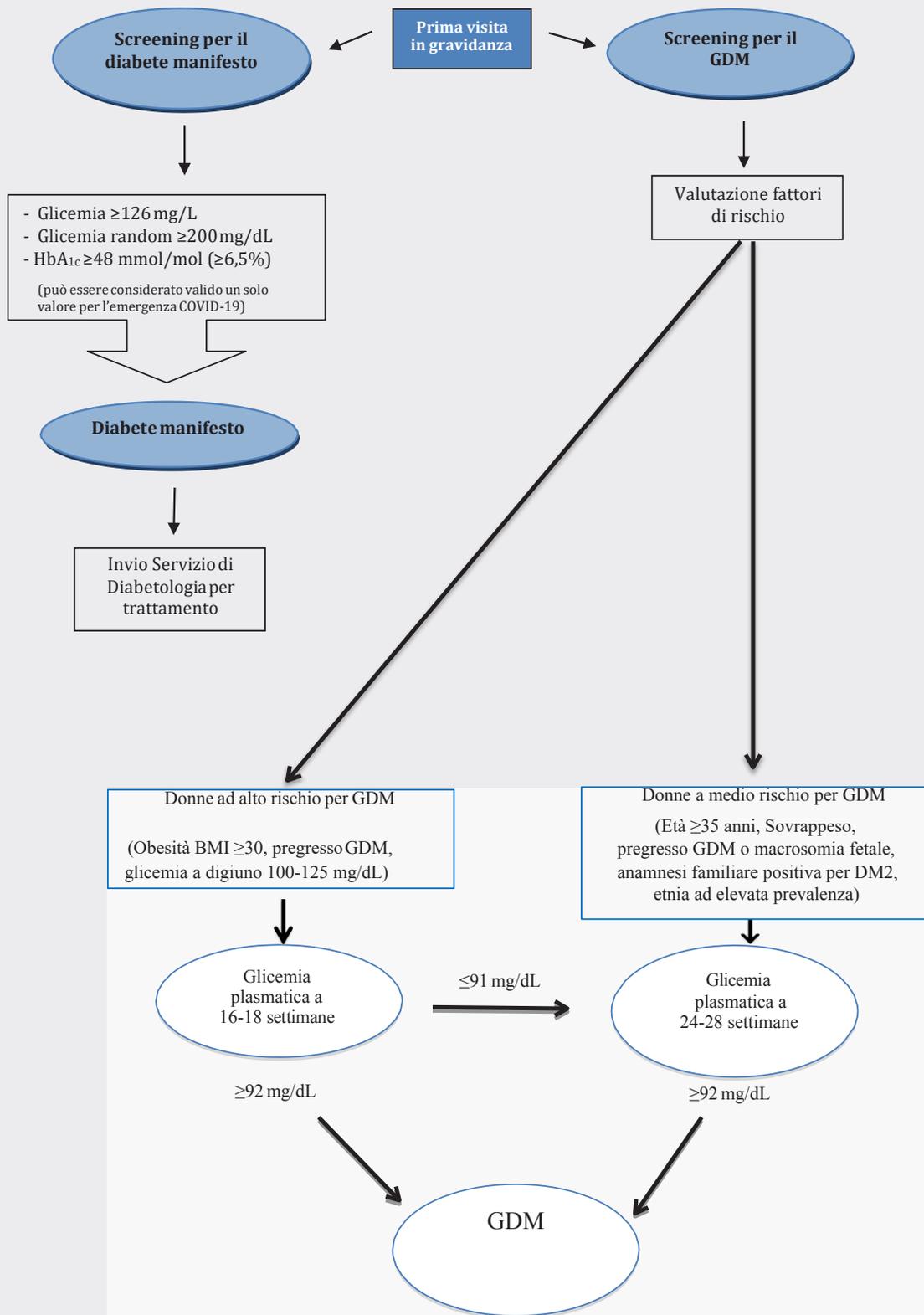
5. Differire l'OGTT post-partum alla fine dell'emergenza sanitaria nel Paese, fatti salvi i casi in cui si ravvedano situazioni di rischio per la donna (es. persistenza di valori di glicemia capillare elevati nell'immediato post-partum o elevato fabbisogno insulinico durante la gravidanza). In tutti i casi la donna dovrà essere informata sull'importanza dello screening post-partum e della partecipazione alle visite di follow-up, che nel frattempo potranno essere effettuate in telemedicina soprattutto nell'ottica di monitorare la gestione nutrizionale durante l'allattamento per ridurre le complicanze anche a lungo termine.

Razionale: una gravidanza complicata da GDM espone la donna ad un aumento del rischio di patologie metaboliche e cardiovascolari a breve e a lungo termine. Le società scientifiche SID/AMD raccomandano l'esecuzione di un OGTT dopo almeno 6 settimane dal parto ed entro 6 mesi al fine di identificare precocemente eventuali alterazioni glicemiche e viene suggerito di rivalutare anche gli altri parametri metabolici ove necessario in relazione ai dati anamnestici. **L'attuale pandemia impone in primis di limitare tutte le condizioni non strettamente necessarie che possono esporre la popolazione a rischio infettivo.** Pertanto, sebbene sia necessario e fondamentale eseguire il follow-up del GDM, tale valutazione può essere procrastinata alla fine dell'attuale condizione di emergenza, fatta eccezione per i casi in cui si sospetti un persistere della condizione di diabete per cui anche attraverso il percorso in telemedicina potrà essere definita dallo specialista l'opportunità di ulteriori valutazioni.

6. In caso di positività al COVID-19 intensificare il controllo glicemico.

Razionale: Attualmente non sono descritti in letteratura casi di gravidanze complicate da GDM e COVID-19. In generale, sembra che il diabete, pur non aumentando il rischio di contrarre l'infezione da COVID-19 possa peggiorarne la prognosi (5). Si conferma che l'unica terapia suggerita in caso di iperglicemia non-responder alla terapia medica-nutrizionale è l'insulina.

Screening del GDM modificato per l'emergenza COVID-19



7. Considerata l'importanza che nella presente raccomandazione riveste la misura della glicemia a digiuno, si raccomanda che siano rispettate le condizioni di standardizzazione della fase pre-analitica, soprattutto per quanto riguarda la scelta dell'anticoagulante adeguato, al fine di evitare l'occorrenza di falsi negativi dovuti ad un abbassamento della glicemia in vitro, tra il momento in cui il campione di sangue viene prelevato ed il momento nel quale esso viene analizzato in laboratorio. Per maggiore approfondimento si fa esplicito riferimento alle raccomandazioni inter-societarie recentemente definite (6).

Bibliografia

1. Linee Guida Gravidanza Fisiologica ISS- CEVEAS -http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=1436
2. Standard di cura AMD-SID 2018 - <https://aemmedi.it/standard-di-cura/>
3. Lee D, Booth GL, Ray JC, Ling V, Feig DS. Undiagnosed type 2 diabetes during pregnancy is associated with increased perinatal mortality: a large population-based cohort study in Ontario, Canada. *Diabet Med.* 2020 Jan 28. doi: 10.1111/dme.14250. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31994233.
4. Poomalar GK, Rangaswamy V. A comparison of fasting plasma glucose and glucose challenge test for screening of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol.* 2013 Jul; 33(5): 447-50. doi: 0.3109/01443615.2013.771156. PubMed PMID: 23815193.
5. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020 Mar 28. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32222956.
6. Bonetti G, Carta M, Lapolla A, Miccoli R, Testa R, Mosca A in qualità di delegati SIBioC, Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL) e Società Italiana di Diabetologia (SID) e per il Gruppo di Studio SIBioC-SIPMeL Diabete Mellito. Raccomandazioni per l'ottimizzazione della fase pre-analitica per una corretta determinazione della glicemia in ambito diabetologico. *Biochimica clinica* 2018; 42: 263-5.

Raccomandazioni per la cura della donna in gravidanza con diabete tipo 1, diabete tipo 2 e diabete gestazionale durante la pandemia COVID-19

a cura del Gruppo di Studio AMD SID Diabete e Gravidanza

Coordinatore: Elisabetta Torlone

Coordinatore eletto: Laura Sciacca

Comitato di coordinamento: Camilla Festa, Gloria Formoso, Marina Scavini, Maria Angela Sculli, Elena Succurro

e con la collaborazione di: Matteo Bonomo, Antonino Di Benedetto, Graziano Di Cianni, Annunziata Lapolla, Domenico Mannino, Angela Napoli, Ester Vitacolonna

Introduzione

Nelle ultime settimane sono stati pubblicati alcuni lavori relativi alla modalità di presentazione dell'infezione COVID-19 in gravidanza, agli esiti materni e fetali, alla possibilità di trasmissione verticale madre-feto dell'infezione anche in gravidanze complicate da diabete pregestazionale (1-6). I dati non sono univoci soprattutto per quanto concerne la trasmissione verticale ma il rischio di sviluppare complicanze ipertensive e respiratorie è elevato ed indubbiamente, basandosi anche sulle evidenze disponibili nella popolazione diabetica non gravida, è legittimo supporre che il rischio di esiti sfavorevoli, inclusa l'elevata mortalità, siano maggiori nelle gestanti affette da diabete (7-8). Infatti le gestanti con iperglicemia in gravidanza hanno già in partenza un rischio più elevato di sviluppare ipertensione gestazionale e parto pretermine e se consideriamo che nella popolazione generale 1 gravidanza su

7 è complicata da iperglicemia e 1 su 10 da ipertensione, risulta evidente la necessità di prevedere un protocollo, da applicare nelle gravidanze complicate sia da diabete gestazionale (GDM) che pregestazionale, per prevenire e ridurre il rischio di esiti materni e neonatali avversi, pur nel rispetto delle misure Ministeriali di salvaguardia della Salute Pubblica, come il distanziamento sociale e l'autoisolamento, per ridurre il rischio di esposizione a SARS-CoV-2 (9-10).

Il DPCM del 11/03/2020 in cui sono state varate misure per il contenimento del contagio da Coronavirus concernenti limitazioni alla possibilità di spostamento delle persone fisiche all'interno di tutto il territorio nazionale, ha mantenuto tra le prestazioni da erogare le "visite in gravidanza". **È stata confermata, infatti, l'organizzazione della rete materno-neonatale ed i percorsi raccomandati prevedono l'assistenza nel servizio consultoriale/territoriale e nel contesto ospedaliero; sono inoltre garantite le prestazioni diagnostiche e strumentali non procrastinabili in quanto specifiche per età gestazionale, purché siano adottate tutte le disposizioni di sicurezza.**

L'uso della telemedicina è stato già valutato in donne con GDM e una metanalisi di 32 lavori (11) dimostra come le gestanti seguite in telemedicina hanno parametri glicometabolici migliori rispetto alla popolazione di controllo ed una incidenza minore di taglio cesareo (TC), ipoglicemia neonatale, macrosomia, preeclampsia, parto pretermine, asfissia neonatale e polidramnios.

Pertanto alla luce dell'emergenza attuale e delle potenzialità della telemedicina nella gestione del diabete in gravidanza, si ravvede la necessità di una rapida implementazione su tutto il territorio nazionale dell'accesso da remoto alle cure prenatali, per garantire cure di alta qualità, riducendo al minimo gli spostamenti per raggiungere i centri specialistici ed il contatto diretto con il personale sanitario.

Il numero di visite ambulatoriali nelle gestanti diabetiche in buon compenso metabolico potrebbe essere limitato, le visite dovrebbero essere condotte in parte per via telematica (con il telefono e/o PC telemedicina, televisita), previo invio da parte della paziente dei dati clinici, di laboratorio e di monitoraggio glicemico domiciliare necessari alla valutazione medica.

Scopo

Lo scopo di questi PDTA è quello di offrire raccomandazioni specifiche ai clinici sulla gestione del diabete in gravidanza durante la pandemia di COVID-19.

Le raccomandazioni fornite in questo documento vanno intese come suggerimenti da adeguare sulla base delle esigenze, risorse e limitazioni dei singoli centri e sulla valutazione da parte del TEAM di cura del rapporto rischio/beneficio contingente ad ogni specifica situazione. Questo documento non mira in alcun modo a sostituire le precedenti linee guida relative alla gestione del diabete in gravidanza (Standard di Cura SID/AMD 2018 (12) o eventuali successivi aggiornamenti), ma deve essere considerato limitato al periodo di emergenza per la pandemia di COVID-19.

Considerato che le evidenze scientifiche indicano chiaramente che l'iperglicemia altera la risposta immunitaria alle infezioni mentre lo stato infiammatorio a sua volta peggiora il compenso glicemico, è **necessario ambire ad ottenere un compenso metabolico ottimale in tutte le gestanti con qualsiasi livello di iperglicemia in gravidanza anche durante la pandemia di COVID-19 (13).**

Razionale

La gravidanza comporta cambiamenti del sistema immunitario che possono aumentare il rischio di contrarre infezioni respiratorie virali, mentre mancano ancora dati certi anche sulla possibile trasmissione dell'infezione al feto (5-7,14), analogamente a quanto già documentato con le precedenti epidemie SARS-CoV e MERS (2). Anche per le

donne in gravidanza è quindi fondamentale intraprendere le normali azioni preventive per ridurre il rischio di infezione ed evitare contatti con persone malate. Per tale motivo è opportuno ridurre gli accessi ai presidi sanitari e si rende necessario definire e standardizzare dei processi di gestione condivisa mediante strumenti di comunicazione, registrazione e monitoraggio dei dati clinici; le strutture diabetologiche del nostro Paese condividono per lo più lo stesso strumento di cartella informatizzata e si stanno attivando dei processi di registrazione da remoto nella stessa cartella dei dati dell'automonitoraggio glicemico attraverso specifiche App.

La stesura dei PDTA proposti fornisce un supporto nella pratica clinica ed è volto a standardizzare le visite che, nei prossimi mesi sarebbe opportuno si realizzassero prevalentemente per via telematica, nell'ottica di proteggere le gestanti dal possibile contagio e al contempo nell'ottica di continuare a garantire alle donne un servizio efficace ed efficiente per la gestione del diabete in gravidanza.

COUNSELLING PRECONCEZIONALE NELLE DONNE CON DIABETE

Si ribadisce l'importanza della programmazione della gravidanza per la donna con diabete pregestazionale. È necessario valutare il grado di compenso metabolico e la funzionalità tiroidea e l'eventuale presenza di complicanze croniche del diabete; in caso di parametri fuori target sarà necessario raggiungere una stabilizzazione-ottimizzazione prima del concepimento. La terapia ipoglicemizzante deve essere adeguata e non deve presentare controindicazioni per la gravidanza, analogamente alla terapia antiipertensiva. In particolare nella gestione del diabete mellito tipo 2 (DM2) dovrà essere sospeso qualsiasi farmaco antidiabetico orale e ogni terapia iniettiva non insulinica e, laddove necessario dovrà essere iniziata terapia insulinica. Si consiglia di iniziare terapia con acido folico prima del concepimento e di sospendere la terapia con statine, ACE inibitori e sartani.

TARGET GLICEMICI

Si confermano i target glicemici per la gravidanza indicati nelle linee guida attualmente in vigore e di seguito riportati:

- <90 mg/dl a digiuno
- <130 mg/dl ad 1 ora dall'inizio del pasto
- <120 mg/dl a 2 ore dall'inizio del pasto

Si ribadisce la necessità di un monitoraggio intensivo della glicemia capillare e l'ottimizzazione dei dosaggi di insulina da bilanciare con il rischio di ipoglicemia. Nelle gestanti che fanno uso del monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) o monitoraggio flash del glucosio (FGM) la frequenza delle rilevazioni capillari andrà adeguata. Tutto ciò premesso proponiamo di seguito la tipologia, la frequenza e la modalità delle visite diabetologiche in gravidanza.

DIABETE TIPO 1

Al riscontro di gravidanza in atto prescrivere le indagini sottoelencate e programmare una visita diabetologica entro il I° trimestre:

Esami ematochimici:

Emocromo, HbA_{1c}, Es. Urine, TSH (ATPO qualora non disponibile in fase di programmazione di gravidanza), colesterolo, trigliceridi, HDL, creatinina, azotemia, microalbuminuria.

Indagini strumentali per lo screening delle complicanze croniche:

- a. **Fondo oculare:** Nelle gestanti con controllo glicemico adeguato, se già eseguito nei 12 mesi precedenti al concepimento e negativo per retinopatia diabetica (RD) consigliare un nuovo controllo prima del parto; se presente RD o nei casi in cui sia necessaria una rapida stabilizzazione dei valori glicemici è opportuno programmare un nuovo controllo e valutare eventuali follow-up successivi a giudizio dell'oculista.
- b. **ECC** se già eseguito nei 12 mesi precedenti al concepimento, in assenza di anomalie significative consigliare un nuovo controllo prima del parto; in caso contrario opportuno ECG nel primo trimestre ed in caso di anomalie significative opportuno esame ecocardiografico a giudizio del cardiologo.

L'esito delle indagini potrà essere inviato per via telematica al medico che, sempre da remoto, valuterà la necessità di una visita ambulatoriale, oppure fornirà alla paziente le indicazioni necessarie.

In occasione della prima visita in gravidanza verranno forniti alla paziente:

- Terapia educativa da parte del personale infermieristico per la gestione dei controlli della glicemia

capillare; verrà inoltre rivalutata l'educazione alla prevenzione e gestione dell'ipoglicemia e il monitoraggio dei chetoni

- Prescrizione del piano terapeutico per la fornitura dei presidi.

Verranno fornite informazioni per la gestione della visita in telemedicina o teleconsulto e le istruzioni per l'uso di eventuali App per la condivisione dei dati di monitoraggio glicemico.

- Ove disponibile la figura della dietista verrà effettuata una consulenza nutrizionale per il primo trimestre; verrà fornito uno schema dietetico per il primo trimestre e anche un ulteriore schema nutrizionale con l'implementazione calorica necessaria da applicare a partire dal II° trimestre.
- Verrà rivalutato il rapporto Insulina-Carboidrati (I:CHO) ed il Fattore di Sensibilità Insulinica (FSI)
- Consigli per la pratica di attività fisica indoor in accordo con ginecologo/ostetrica.
- Verrà stilato un referto finale e consegnati i documenti informativi.

Se la donna è in terapia con microinfusore e/o utilizza il monitoraggio in continuo del glucosio verranno fornite istruzioni specifiche sulla gestione di tali presidi con particolare riguardo alla trasmissione dei dati al team diabetologico, se non già fatto in fase di programmazione della gravidanza.

In occasione dei controlli programmati il medico prenderà visione dei dati relativi al microinfusore e/o dei profili di monitoraggio in continuo del glucosio sulle piattaforme dedicate. In alternativa chiederà preventivamente alla paziente l'invio dei relativi report per via telematica.

I controlli periodici dovranno prevedere:

1. Per le gestanti che utilizzano il monitoraggio glicemico capillare la frequenza dovrà essere di 6-8 volte/die in base al compenso metabolico.
2. HbA_{1c}, es. urine ripetuto in occasione dei controlli ematochimici per la gravidanza, circa 1 volta al mese.
3. Microalbuminuria: se negativa al primo controllo e se la paziente non presenta ipertensione può essere mantenuto 1 controllo ogni 3 mesi; nel caso in cui si positivizzi dovrà essere incrementato il monitoraggio e definito secondo le linee guida (12).

4. Chetonemia al risveglio 2-3 volte a settimana e se glicemia persistentemente >180 mg/dl. Il monitoraggio dei chetoni va eseguito anche in caso di euglicemia durante malattie intercorrenti o nausea e vomito persistenti.
5. Peso e Pressione arteriosa ogni settimana.
6. Registrazione dei Referti delle visite ostetriche.

L'esito dei suddetti esami/monitoraggi dovrà essere inviato dalla paziente per via telematica ogni due settimane. In caso di alterazioni significative dei valori pressori sarà opportuno aumentare la frequenza delle rilevazioni. Il diabetologo valuterà individualmente la necessità di una visita ambulatoriale, oppure fornirà alla paziente le indicazioni necessarie per via telematica.

La frequenza dei contatti potrà essere aumentata in caso di riscontro ripetuto per almeno 3 giorni consecutivi di valori glicemici fuori target, eccessivo incremento ponderale, complicanze intercorrenti. **Si consiglia di organizzare una visita di controllo presso l'ambulatorio di diabetologia in occasione dei controlli ostetrici.**

In occasione dell'ultima visita, alla fine del III° trimestre verrà consegnata alla paziente la relazione finale con istruzioni relative alla gestione della terapia insulinica durante il parto e nel post-parto, come da linee guida, e la programmazione dei controlli ambulatoriali successivi (Fig. 1).

DIABETE TIPO 2

Nel momento in cui viene confermata una gravidanza non programmata, deve essere eseguita subito una visita diabetologica. Soprattutto nelle gestanti con diabete tipo 2, che spesso presentano sovrappeso/obesità e che possono avere sindrome metabolica è ancor più necessario effettuare una consulenza nutrizionale, ove possibile con la dietista, ed impostare un piano nutrizionale specifico vista la maggior propensione a ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia nel corso della gravidanza e alla necessità di sospendere, se in atto, la terapia ipolipemizzante con statine. Nel caso di ipertensione arteriosa, la terapia dovrà essere modificata prescrivendo farmaci utilizzabili in gravidanza, come calcio antagonisti o alfa metildopa. L'unica terapia ipoglicemizzante consigliata in gravidanza è l'insulina; pertanto gli altri farmaci ipoglicemizzanti, orali o iniettabili, andranno sospesi. Nel corso della prima valutazione quindi verrà effettuata terapia educa-

zionale per il monitoraggio glicemico e dei chetoni, per la terapia insulinica e per la prevenzione e correzione dell'ipoglicemia.

Per gli esami di laboratorio e per gli screening generali si rimanda a quanto indicato per il Diabete tipo 1 (Fig. 1).

Nel caso di diabete tipo 2 diagnosticato all'inizio della gravidanza sono da ritenersi valide le indicazioni e la frequenza dei controlli indicati nel diabete pregestazionale; è altresì necessario impostare lo screening delle complicanze, in particolare microalbuminuria e fondo oculare, non conoscendo la durata dell'iperglicemia precedente la diagnosi.

Razionale:

Nelle gestanti con DM1 e DM2, per ridurre al minimo il rischio di contagio, vista l'attuale emergenza sanitaria, abbiamo proposto una limitazione degli accessi ambulatoriali previsti e delle indagini strumentali relative alle complicanze, nelle gestanti che ai controlli precedenti non mostravano la presenza di complicanze del diabete. Nel contempo, se non eseguito prima o qualora fosse emersa una alterazione significativa ai controlli precedenti non possiamo esimerci dall'eseguire le indagini di screening delle complicanze croniche; infatti è frequente il peggioramento o l'insorgenza di microangiopatia retinica e renale, indotta dalla gravidanza e dalla necessità di raggiungere in breve tempo la quasi normalizzazione dei valori glicemici in gestanti con controllo pregestazionale non ottimale.

Nell'ottica di limitare gli spostamenti anche per le gestanti, si raccomanda ove possibile di far coincidere gli appuntamenti per i controlli ostetrici con le visite diabetologiche in modo da mantenere comunque anche un contatto diretto con le pazienti in un momento così delicato come la gravidanza, pur mantenendo le limitazioni imposte dall'emergenza COVID-19

Pertanto è opportuno fornire già dalla prima visita tutte le indicazioni/informazioni necessarie per ridurre gli accessi ambulatoriali della donna, che saranno limitati quindi ai soli casi necessari (peggioramento del compenso glicemico, complicanze ostetriche, eccessivo incremento ponderale).

DIABETE GESTAZIONALE

Per la diagnosi consultare il documento relativo allo screening del GDM durante pandemia COVID-19 reperibile sui siti SID e AMD e a p. 166.

Una volta posta diagnosi di GDM ed eseguita la prima visita di controllo, richiedere i seguenti esami (qualora non disponibili).

Esami ematochimici:

HbA_{1c}, Es. Urine (se donna a rischio e se non effettuato in precedenza dosare il TSH; prevedere ATPO se TSH >2,5 mU/L) (15), profilo lipidico.

L'esito delle indagini potrà essere inviato al medico per via telematica. Il medico valuterà la necessità di una visita ambulatoriale oppure fornirà alla paziente le indicazioni necessarie per via telematica.

In occasione della prima visita in gravidanza:

- Colloquio e valutazione nutrizionale da parte della dietista, ove presente; verrà quindi fornito uno schema nutrizionale per l'epoca gestazionale attuale.-
- Consigli per la pratica di attività fisica indoor in accordo con ginecologo/ostetrica.
- Verrà fornito un glucometro e verrà spiegato praticamente il suo utilizzo, con l'esecuzione di una glicemia capillare.
- Terapia educativa per la gestione dei controlli della glicemia capillare e della chetonemia; se i valori all'OGTT suggeriscono la possibilità di dover iniziare terapia insulinica, può essere utile anticipare una seduta di educazione alla gestione della terapia insulinica e delle ipoglicemie.
- Piano terapeutico per la fornitura dei presidi.
- Consigli per la gestione della visita in telemedicina o televisita, istruzioni sull'uso di App per la condivisione dei dati

I controlli periodici, con invio telematico della relazione finale dopo 1 settimana e successivamente ogni 2-3 settimane, dovranno prevedere:

1. Monitoraggio glicemico con schema a scacchiera (Standard di cura SID-AMD 2018 o eventuali successivi aggiornamenti) (13); successive modifiche allo schema verranno apportate in base al compenso metabolico e comunicate per via telematica.

2. HbA_{1c}, solo al primo controllo; es. urine ripetute in occasione dei controlli ematochimici per la gravidanza circa 1 volta al mese.
3. Chetonemia al risveglio, tutti i giorni per la prima settimana, la frequenza può essere ridotta a 1-3 volte a settimana se precedentemente sempre negativa. Controllare la chetonemia in caso di malattie intercorrenti.
4. Peso e Pressione arteriosa ogni settimana.
5. Registrazione dei referti delle visite ostetriche.

L'esito dei suddetti esami/monitoraggi sarà inviato dalla paziente per via telematica secondo quanto definito in accordo con lo specialista (Fig. 2). Qualora non venissero raggiunti i target glicemici, verrà impostata la terapia insulinica con schemi personalizzati (Fig. 3). In caso di alterazioni significative dei valori pressori è opportuno aumentare la frequenza delle rilevazioni.

Il diabetologo valuterà la necessità di una visita ambulatoriale oppure fornirà alla paziente le indicazioni necessarie per via telematica. Ove possibile sarà utile far coincidere le visite diabetologiche con i controlli ostetrici.

La frequenza delle visite potrà essere aumentata in caso di scarso compenso metabolico, eccessivo incremento ponderale, complicanze intercorrenti.

In occasione dell'ultima visita, alla fine del III° trimestre verrà consegnata/inviata alla paziente la relazione finale con istruzioni relative alla gestione della eventuale terapia insulinica durante il parto e le indicazioni per il follow-up post-parto.

Razionale:

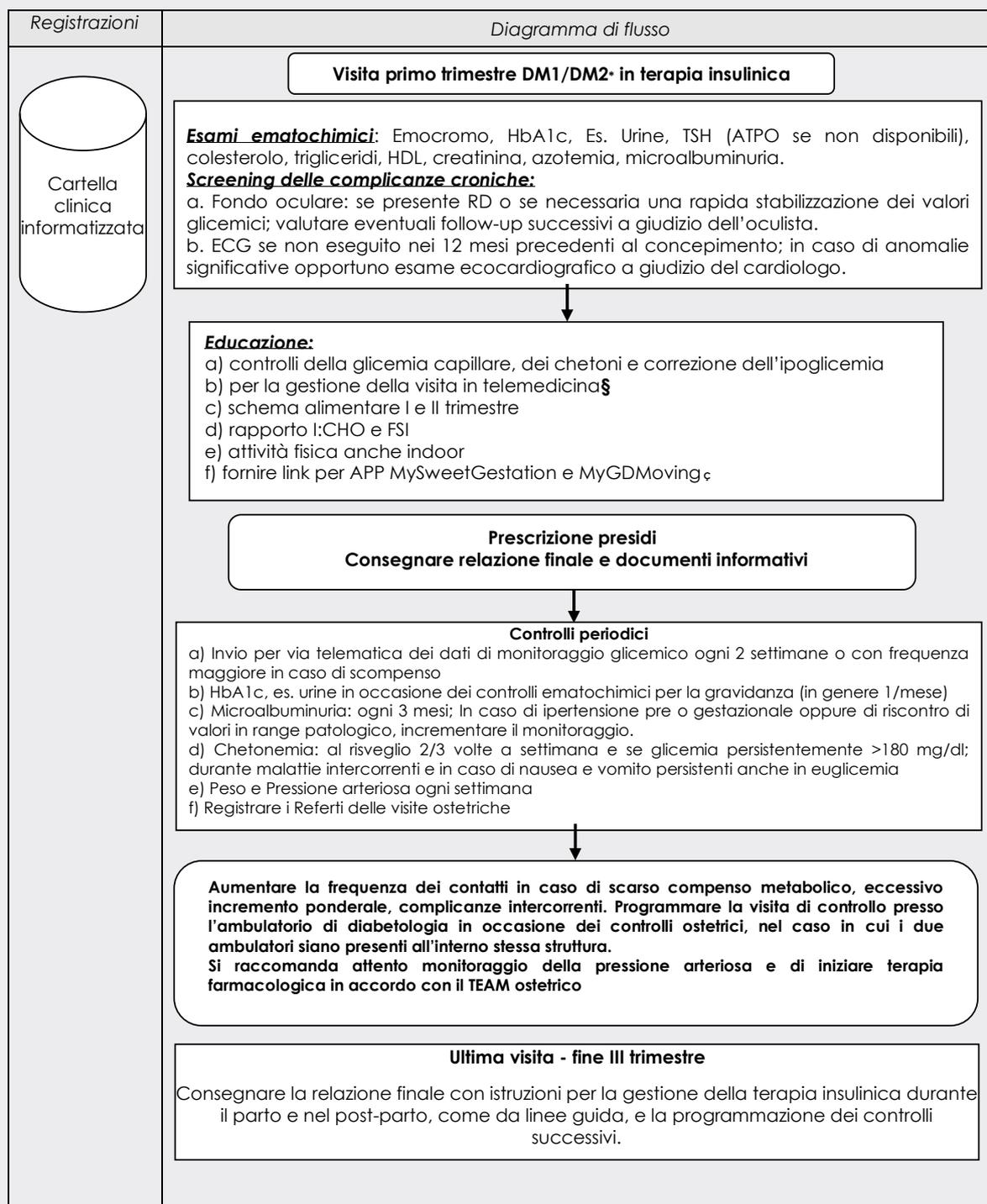
Ponderando adeguatamente il rapporto costo/beneficio (rischio di contagio per accessi ambulatoriali e tutela del benessere materno/fetale) è compito del team di cura valutare il percorso migliore per la paziente anche sulla base delle singole realtà locali. La gravidanza complicata da GDM comporta un aumento del rischio di esiti non favorevoli della gravidanza per la madre e per il feto. In tal senso, la gestione di tale condizione si avvale di una maggiore frequenza di controlli di laboratorio e di diagnostica strumentale rispetto alla gravidanza fisiologica come adiuvanti del percorso terapeutico (es. monitoraggio dei parametri di crescita fetale) e/o come strumenti diagnostici precoci di eventuali complicanze della gravidanza.

NB: IN CASO DI TOSSE, FEBBRE, SINTOMI INFULENZALI, IN CASO DI POSITIVITÀ PER INFEZIONE DA CORONAVIRUS O STATO DI QUARANTENA, LA VISITA DEVE ESSERE ESEGUITA NECESSARIAMENTE IN TELEMEDICINA. SI RIBADISCE IN CASO DI POSITIVITÀ PER INFEZIONE DA CORONAVIRUS E/O PRESENZA DI ALTRE PATOLOGIE LA NECESSITÀ DI UNO STRETTO MONITORAGGIO GLICEMICO ED EVENTUALMENTE DELLA CHETONEMIA ED IL RAGGIUNGIMENTO DI UN ADEGUATO COMPENSO METABOLICO.

Bibliografia

1. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 12 [Epub ahead of print].
2. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;100107. [published online ahead of print, 2020 Mar 25].
3. COVID19 during pregnancy: a systematic review of reported cases. Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Apr 17. S0002-9378(20)30438-5. [Epub ahead of print]
4. SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - a Review of the Current Literature and Possible Impact on Maternal and Neonatal Outcome. Stumpfe FM, Titzmann A, Schneider MO, Stelzl P, Kehl S, Fasching PA, Beckmann MW, Ensser A *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2020 Apr; 80(4): 380-390 PubMed-not-MEDLINE ISSN: 0016-5751, ESN: 0016-5751 PubMedid: 32322107
5. Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? [published online ahead of print, 2020 Mar 17]. Fan C, Lei D, Fang C, et al. *Clin Infect Dis*. 2020.
6. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 2020). Schwartz DA. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Mar 17.
7. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M *American journal of perinatology*, 2020 Apr: Publisher ISSN: 0735-1631, ESN: 1098-8785.
8. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, Ring L, Landau R, Purisch S, Friedman AM, Fuchs K, Sutton D, Andrikopoulou M, Rupley D, Sheen JJ, Aubey J, Zork N, Moroz L, Mourad M, Wapner R, Simpson LL, D'Alton ME, Goffman D. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Apr 9.
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Midwives, Royal College of Paediatrics and Child Health, Public Health England and Health Protection Scotland. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 4: Published Saturday 21 March 2020. (<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-21-covid19-pregnancy-guidance-23.pdf> - ultimo accesso 26 marzo 2020)
10. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. Poon LC, Yang H, Kapur A, Melamed N, Dao B, Divakar H, David McIntyre H, Kihara AB, Ayres-de-Campos D, Ferrazzi EM, Carlo Di Renzo G, Hod M. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Apr 4. [Epub ahead of print]
11. Effectiveness of telemedicine for pregnant women with gestational diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 32 randomized controlled trials with trial sequential analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2020) [Epub ahead of print]
12. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. <http://www.standarditaliani.it/>
13. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Published online 23 April, 2020
14. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. Li Y, et al. *Emerg Infect Dis*. 2020. PMID: 32134381
15. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Erik K Alexander, Elizabeth N Pearce , Gregory A Brent, Rosalind S Brown, Herbert Chen , Chrysoula Dosiou, William A Grobman, Peter Laurberg, John H Lazarus, Susan J Mandel, Robin P Peeters, Scott Sullivan. *Thyroid* 2017 Mar; 27(3): 315-389.

Figura 1



*In caso di gravidanza non programmata sospendere, se in atto, la terapia ipolipemizzante con statine o antiipertensiva.

Nel caso di diabete tipo 2 diagnosticato all'inizio della gravidanza sono da ritenersi valide le indicazioni e la frequenza dei controlli indicati nel diabete pregestazionale; in queste pazienti è altresì necessario eseguire lo screening delle complicanze croniche.

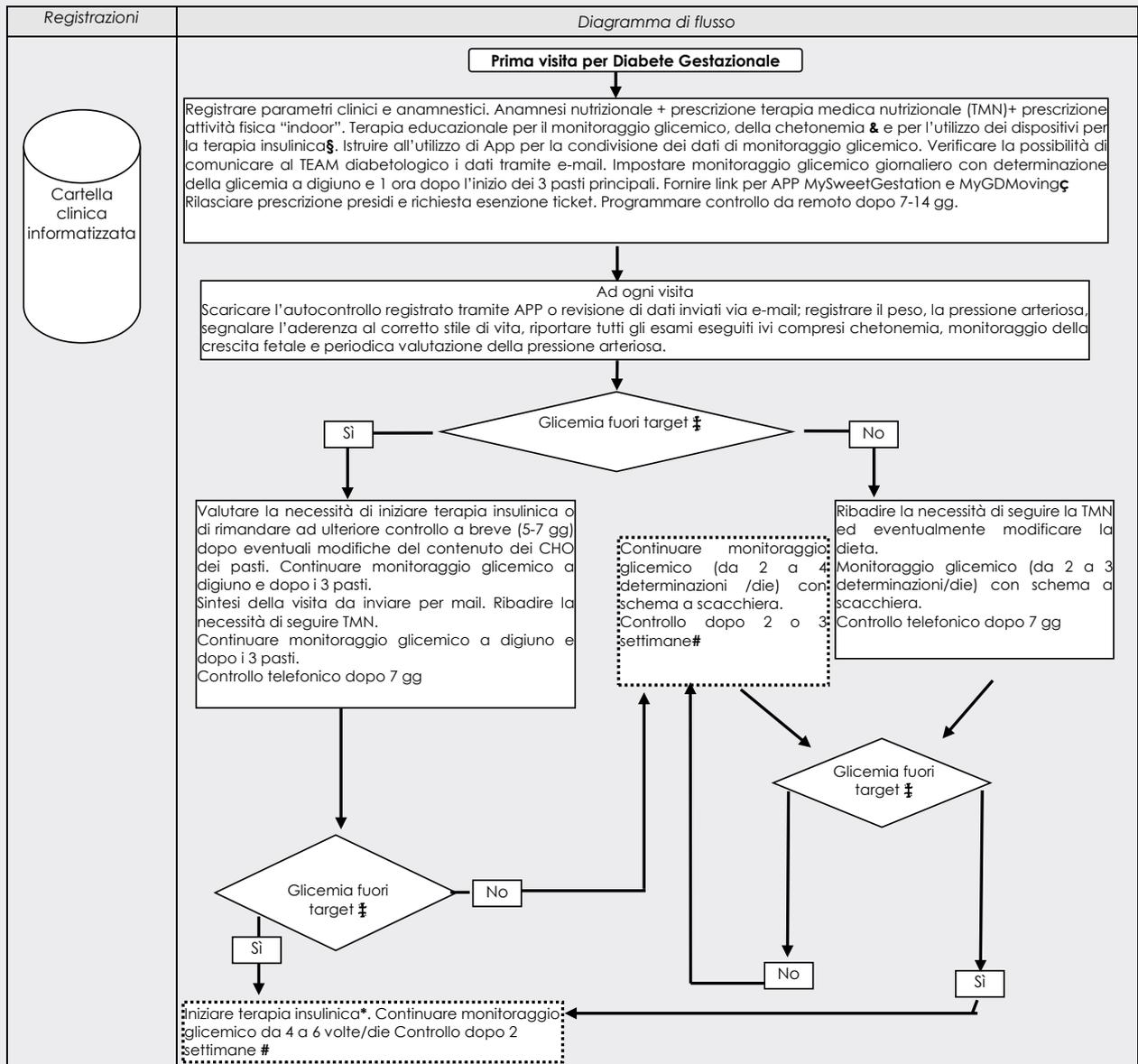
§Istruzioni per l'uso di App per il monitoraggio e la condivisione dei dati di glicemia capillare, del monitoraggio in continuo del glucosio e dei report della terapia con sensore/microinfusore (SAP)

€ MySweetGestation e E MyGDMoving APP Gratuite a cura del GDS Diabete e Gravidanza AMD-SID; forniscono informazioni sulla gravidanza complicata da diabete

Per telemedicina si intende un contatto da remoto con la paziente per la raccolta delle informazioni relative al suo stato di salute, alla capacità di seguire lo schema nutrizionale fornito e di svolgere attività fisica. La paziente dovrà necessariamente inviare le rilevazioni effettuate (peso, PA, valori di glicemia e chetonomia) mediante l'utilizzo di APP specifiche o mediante l'invio di documentazione scritta all'indirizzo e-mail del centro o del diabetologo di riferimento, assieme agli esiti degli esami ematochimici, delle indagini strumentali e delle visite ostetriche eseguite.

NB: IN CASO DI TOSSE, FEBBRE, SINTOMI INFUENZALI, IN CASO DI POSITIVITÀ PER INFEZIONE DA CORONAVIRUS O STATO DI QUARANTENA, LA VISITA DEVE ESSERE ESEGUITA NECESSARIAMENTE IN TELEMEDICINA. IN CASO DI INFEZIONE DA CORONAVIRUS E/O PRESENZA DI ALTRE PATOLOGIE SI RIBADISCE LA NECESSITÀ DI UNO STRETTO MONITORAGGIO GLICEMICO ED EVENTUALMENTE DELLA CHETONEMIA PER RAGGIUNGERE UN ADEGUATO COMPENSO METABOLICO.

Figura 2



& Il monitoraggio dei corpi chetonici plasmatici va effettuato a digiuno prima della colazione quando si inizia la terapia dietetica, in donne con obesità (BMI superiore a 30 prima della gravidanza) e in caso di scarsa aderenza alla terapia nutrizionale con insufficiente apporto di carboidrati complessi al pasto serale o in caso di prolungato digiuno notturno.

§ Vista la necessità di ridurre il numero degli accessi alla struttura si consiglia, nel caso in cui **tutti i valori di glicemia all'OGTT siano patologici o se il valore ad 1 ora dal carico sia superiore a 200 mg/dl** di istruire la gestante all'uso successivo eventuale della terapia insulinica e di indicarlo nella relazione per il MMG e per il ginecologo.

ç MySweetGestation e E MyGDMoving APP Gratuite a cura del GDS Diabete e Gravidanza AMD-SID; forniscono informazioni sul GDM

‡ target glicemia a digiuno < 90 mg/dl e 1 ora dopo l'inizio dei pasti < 130 mg/dl

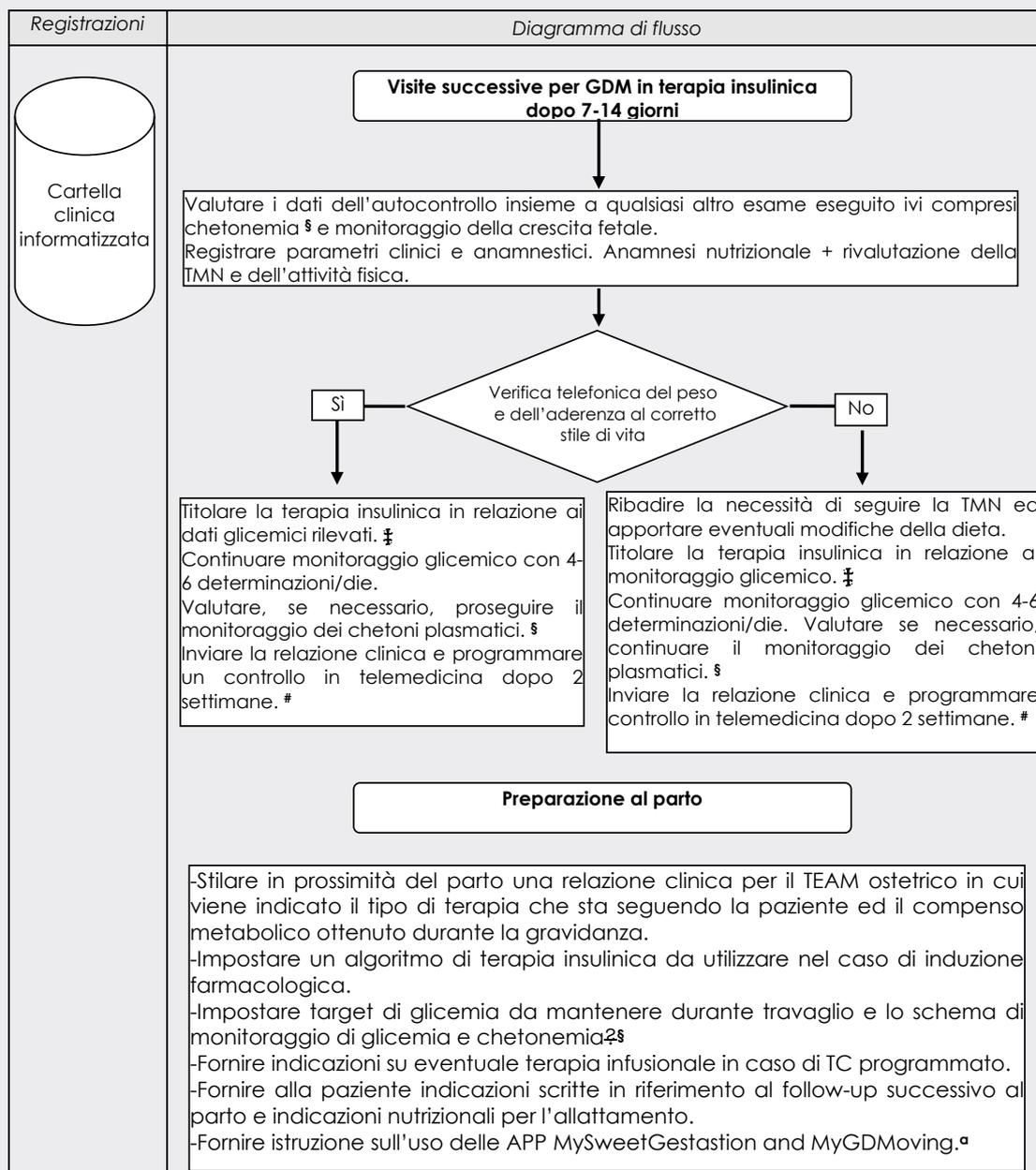
La terapia dietetica va modificata nel corso della gravidanza in relazione all'incremento di peso e all'epoca gestazionale. I controlli da remoto vanno programmati ogni 2-3 settimane in relazione all'andamento dei controlli metabolici e in tale occasione vengono rivalutati tutti i parametri clinici, di laboratorio e le eventuali ecografie fetali disponibili. Quando la paziente si reca nella struttura per effettuare una visita ostetrica è opportuno programmare contestualmente anche una visita diabetologica presso il centro (nel caso in cui i due ambulatori siano presenti all'interno stessa struttura)

• Valutare la necessità di far tornare la paziente presso il centro prima di iniziare terapia insulinica.

Per telemedicina si intende un contatto da remoto con la paziente per la raccolta delle informazioni relative al suo stato di salute, alla capacità di seguire lo schema nutrizionale fornito e di svolgere attività fisica indoor. La paziente dovrà necessariamente inviare le rilevazioni effettuate (peso, PA, valori di glicemia e chetonomia) mediate l'utilizzo di APP specifiche o mediante l'invio di documentazione scritta all'indirizzo e-mail del centro o del diabetologo di riferimento, assieme agli esiti degli esami ematochimici, delle indagini strumentali e delle visite ostetriche eseguite.

Nb: in caso di tosse, febbre, sintomi influenzali, in caso di positività per infezione da coronavirus o stato di quarantena, resta valido il protocollo esposto, tuttavia la paziente dovrà essere valutata e istruita necessariamente in telemedicina mediante videochiamata. Il materiale per l'automonitoraggio, la documentazione e gli opuscoli informativi necessari verranno forniti alla paziente mediante il supporto della protezione civile o altri enti preposti all'assistenza sociosanitaria dei singoli comuni. In caso di infezione da coronavirus e o presenza di altre patologie si ribadisce la necessità di uno stretto monitoraggio glicemico ed eventualmente della chetonomia per raggiungere un adeguato compenso metabolico.

Figura 3



§ Il monitoraggio dei corpi chetonici va effettuato al mattino prima della colazione. Particolare attenzione in donne con obesità (BMI ≥ 30 prima della gravidanza) e in caso di scarsa aderenza alla TMN con insufficiente apporto di carboidrati al pasto serale o in caso di prolungato digiuno notturno.

Nella fase pre-parto è utile il controllo dei corpi chetonici per evitare l'insorgere di uno stato di acidosi metabolica indotto dalla chetosi per lo stress metabolico del parto attivo o secondario ad un digiuno prolungato anche in caso di euglicemia.

‡ Target glicemia a digiuno < 90 mg/dl e 1 ora dopo l'inizio dei pasti < 130 mg/dl

In caso di valori fortemente alterati e di dubbi sulla effettiva capacità della paziente di seguire le indicazioni terapeutiche fornite può essere opportuno programmare una ulteriore visita presso il centro per verificare le competenze e le capacità di gestione della terapia.

ªMySweetGestation e MyGDMoving gratuita a cura del GDS Diabete e Gravidanza AMD-SID; forniscono informazioni sul GDM.

Per telemedicina si intende un contatto da remoto con la paziente per la raccolta delle informazioni relative al suo stato di salute, alla capacità di seguire lo schema nutrizionale fornito e di svolgere attività fisica. La paziente dovrà necessariamente inviare le rilevazioni effettuate (peso, PA, valori di glicemia e chetonemia) mediate l'utilizzo di APP specifiche o mediante l'invio di documentazione scritta all'indirizzo e-mail del centro o del diabetologo di riferimento assieme agli esiti degli esami ematochimici, delle indagini strumentali e delle visite ostetriche eseguite.

NB: IN CASO DI TOSSE, FEBBRE, SINTOMI INFUENZALI, IN CASO DI POSITIVITÀ PER INFEZIONE DA CORONAVIRUS O STATO DI QUARANTENA, LA VISITA DEVE ESSERE ESEGUITA NECESSARIAMENTE IN TELEMEDICINA. IN CASO DI INFEZIONE DA CORONAVIRUS E/O PRESENZA DI ALTRE PATOLOGIE SI RIBADISCE LA NECESSITÀ DI UNO STRETTO MONITORAGGIO GLICEMICO ED EVENTUALMENTE DELLA CHETONEMIA PER RAGGIUNGERE UN ADEGUATO COMPENSO METABOLICO.